



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

**SÍNTESE DE SULFONAMIDAS E SULFONILIDRAZONAS E
AVALIAÇÃO DE SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS.**

KELY NAVAKOSKI DE OLIVEIRA

Florianópolis, 2009.

KELY NAVAKOSKI DE OLIVEIRA

**SÍNTESE DE SULFONAMIDAS E SULFONILIDRAZONAS E
AVALIAÇÃO DE SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS.**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Química, no curso Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Nunes

Florianópolis, 2009.

KELY NAVAKOSKI DE OLIVEIRA

**SÍNTESE DE SULFONAMIDAS E SULFONILIDRAZONAS E
AVALIAÇÃO DE SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS.**

Esta tese foi julgada e aprovada em sua forma final pelo orientador e demais membros da banca examinadora.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Nunes
Depto de Química -UFSC

Membros da Banca:

Prof^a Dr.^a Maria Helena Sarragiotto
Depto Química – UEM (Relatora)

Prof^a Dr.^a Ieda Maria Begnini
Depto Química - FURB

Prof. Dr. Hernán Terenzi
Depto Química – UFSC

Prof. Dr. Moacir Geraldo Pizzolatti
Depto. Química - UFSC

Prof^a Dr.^a Maria da Graça Nascimento
Depto. Química - UFSC

Florianópolis, 2009.

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Dr. Ricardo José Nunes, pela orientação na realização desse trabalho, pelo apoio na minha busca por novos caminhos, as horas de conversas e os anos de convivência e amizade.
- Ao Departamento de Química e o Programa de Pós-Graduação–UFSC.
- Ao CNPq-CAPES e à Universidade Técnica de Darmstadt pelo suporte financeiro.
- Ao Professor Boris Schmidt (Depto de Química) e a Universidade Técnica de Darmstadt que possibilitaram uma parte dos experimentos desenvolvidos na Alemanha.
- Ao grupo da professora Márcia M. de Souza (Núcleo de Investigações Químico Farmacêuticas-UNIVALI) pela realização dos testes de analgesia, bem como outros trabalhos que virão.
- Ao grupo do professor Mário Steindel (Depto Microbiologia e Parasitologia de-UFSC), pelos testes realizados com parasitas.
- Ao professor Hernàn Terenzi (Depto de Química–UFSC) e aos amigos Franciele L. Fischer e ao Luciano Fernandes pela realização dos testes de clivagem de DNA.
- Aos professores Artur Smânia Junior e Elza Albino Smânia (Depto de Microbiologia e Parasitologia - UFSC), e ao amigo Marcelo Quint, pela colaboração e realização dos testes antimicrobianos.
- Ao Adailton José Bortoluzzi (Depto de Química-UFSC) e Sabine Foro (Instituto de Química Orgânica–TUD-Alemanha) que realizaram as análises de difração de raios X.
- Ao grupo da professora Helena C. Castro (Depto de Biologia Celular e Molecular-UFF), pela realização de alguns testes como antimicrobiano, como também a análise quantitativa dos resultados.
- À professora Maria Claudia Santos da Silva (Depto de Análises Clínicas-UFSC) e a amiga Karina Machado pela realização dos testes como antitumoral.
- Também aos grupos da professora Tânia B. Creczynski Pasa (Depto de Ciências Fisiológicas-UFSC) e do professor Clodoaldo Machado

(FURB) que participaram na realização de experimento e tratamento de dados.

- Dra. Carla R. A. Fröhner pela amizade e troca de experiência no laboratório e na vida, que foram além da fronteira.
- À professora Dr.^a Cláudia Maria Oliveira Simões (Depto de Ciências Farmacêuticas-Laboratório de Virologia Aplicada) pela realização dos testes antivirais.
- Ao professor Dr. Faruk José Nome (Depto de Química-UFSC) e a professora Dra. Haide F. Nome (Depto Química da UFSC) por permitir o uso do aparelho de UV e o fluorímetro, e ao amigo Marcelo Silva, pela ajuda no uso dos aparelhos.
- Ao professor Dr. Marcus Sá (Depto de Química-UFSC), por permitirem o uso do aparelho de microondas e a Tula, pela ajuda com as reações feitas no aparelho de microondas.
- Aos colegas de laboratório, Marlon, Alessandra, Louise, e tantos outros, pela amizade e troca de experiência.
- Aos membros da banca por aceitar meu convite.
- A Grace e Jadir pelo apoio e disponibilidade.
- A minha Família que sempre me apoiou em todos os caminhos que percorri e todas as decisões que tomei.
- Aos amigos que conheci nesses quatro anos de vivência.
- Aos amigos Peter Edinger e Lucrecia, que foram como meus pais na Alemanha.
- E a Deus....

Resumo

Muitas doenças causam grandes preocupações por não terem um tratamento adequado, com muitos efeitos colaterais ou mesmo não tendo um medicamento capaz de eliminá-las completamente. Nesse contexto, o trabalho teve como objetivo a síntese de sulfonamidas e sulfonilidrazonas biologicamente ativas. Os resultados promissores obtidos com compostos sintetizados no mestrado motivaram a síntese de novas sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas potencialmente ativas. Esses compostos foram sintetizados e avaliados quanto à atividade antimicrobiana e antitumoral, bem como a capacidade de clivagem do DNA. Assim, três novas sulfonamidas e dezenove sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas foram sintetizadas. Tanto as sulfonamidas como as sulfonilidrazonas apresentaram atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas, mostrando bons resultados. O método manual de Topliss foi utilizado para propor moléculas mais ativas, porém, o resultado da atividade foi inferior ao grupo inicial. O teste feito contra cepas resistentes mostrou-se também positivo. As sulfonilidrazonas e as imidas cíclicas precursoras apresentaram atividade antitumoral, sendo que uma imida apresentou melhor resultado. Sulfonilidrazonas estruturalmente semelhantes a combilexinas foram avaliadas pela capacidade de clivagem do DNA, entretanto foram pouco ativas. Foram sintetizados adutos a partir de N-fenilmaleimidias substituídas e a atividade antimicrobiana foi avaliada, mostrando bons resultados. Além disso, foram sintetizadas quinze sulfonilidrazonas isómeros de acilidrazonas e a atividade contra essas agregações foi avaliada, mostrando bons resultados. Mais três sulfonamidas foram sintetizadas a partir da 1,8-naftiridinona e avaliadas como antiviral, não apresentando resultado significativo. O cloreto da 8-sulfonilquinolina foi também utilizado como material de partida na síntese de oito sulfonilidrazonas com potencial atividade antiparasitária. Uma mistura de dois produtos foi obtida, a sulfonilidrazona desejada e a azina, como subproduto. Os compostos foram caracterizados e suas estruturas determinadas por análises espectroscópicas RMN e em alguns casos por difração de raios X. Essas sulfonilidrazonas foram avaliadas contra parasitas, porém não foram ativas.

Abstract

Many diseases cause great concern due to unsuitable treatments with serious adverse side effects or even an affective medication to eliminate the illness completely. In this context, the purpose of this study was the synthesis of biologically active sulfonamides and sulfonyl-hydrazones. The promising results obtained with those synthesized compounds from my master dissertation motivated the synthesis of new sulfonamides and sulfonyl-hydrazones derived from cyclic potentially active imides. These compounds were synthesized and evaluated as antimicrobial and antitumor activity, as the DNA's cleavage capacity. Therefore three new sulfonamides and nineteen sulfonyl-hydrazones, derived from cyclic imides were synthesized. Both sulfonamides and sulfonyl-hydrazones have shown antimicrobial activity against Gram-positive bacteria, exhibiting good results. Topliss's manual method was used to propose more active molecules but, the result of the activity was lower than the initial group. The test made against strains has also shown to be positive. Sulfonyl-hydrazones and precursor cyclic imides showed antitumor activity, and one of them has shown the best result. Sulfonyl-hydrazones structurally similar to combilexines were evaluated by their DNA's cleavage capacity, with less activity. Adducts were synthesized from replaced N-phenylmaleimides, and antimicrobial activity was evaluated, showing good results. Furthermore, fifteen sulfonyl-hydrazones, isosters of acyl-hydrazones, were synthesized and their activity against this aggregation was evaluated, showing good results. Three other sulphonamides were synthesized from 1,8-naphthyridine and evaluated as antiviral, showing no significant result. The 8-sulfonylquinolines' chloride was used as a start material in the synthesis of eight sulfonyl-hydrazones with anti-parasite activity potential. A mixture of two products was obtained: the sulfonyl-hydrazone and azine as a by-product. These compounds were characterized and their structures determined by spectroscopic analysis and some cases by x-ray diffraction. This sulfonyl-hydrazones were evaluated against parasites, but they were not active.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Representação das membranas bacterianas.....	19
Figura 2:	Estruturas dos compostos que são inibidores de várias bactérias.....	21
Figura 3:	Sulfonilidrazonas com atividade antimicrobiana.....	22
Figura 4:	Estruturas das <i>N</i> -alquilmaleimidadas substituídas.....	23
Figura 5:	Sulfonamidas com atividade antimicrobiana e antifúngica ($R_1 = H, Ac$; $R_2 = H, acil$; $R_3 = acil, H$ e $R_4 = H, Me$; $R_5 = piridil, anisil, MeCOCH_2, PhCOCH_2$).....	24
Figura 6:	Derivados da naftiridinona.....	24
Figura 7:	Nimesulina.....	25
Figura 8:	Vioxx (Rofecoxiba).....	26
Figura 9:	Sulfonamida com atividade analgésica.....	26
Figura 10:	Estruturas das sulfonilidrazonas derivadas do safrol.....	28
Figura 11:	Compostos com atividade analgésica.....	30
Figura 12:	Talidomida.....	31
Figura 13:	Derivados da talidomida.....	32
Figura 14:	Derivado da talidomida que apresenta atividade analgésica e antiinflamatória.....	33
Figura 15:	Acilidrazonas com atividade antimalárica.....	36
Figura 16:	Acilidrazonas que mostraram um efeito inibitório sobre a propagação PrP ^{Sc} em células.....	36
Figura 17:	Sulfonamidas e naftalimida que inibem a poliQ.....	37
Figura 18:	Representação do DNA, com destaque para o sulco menor e sulco maior. Figura modificada da Literatura [Wikipedia].....	38
Figura 19:	Estruturas da acridina e da proflavina.....	39
Figura 20:	Estruturas da mitonafida e da amonafida.....	40
Figura 21:	Estruturas da bisnafida e da elinafida.....	40
Figura 22:	Estruturas de amidinas aromáticas e lexitropsinas.....	41
Figura 23:	Composto que cliva o DNA.....	42
Figura 24:	Estrutura molecular de uma combilexinas tipo acrididina-berenil, separadas pelo espaçador.....	42
Figura 25:	Sulfonamida com atividade antiproliferativa. R=Et (60); R=Me (61).....	43
Figura 26:	Sulfonilidrazona com atividade antitumoral.....	44
Figura 27:	Compostos com atividade <i>in vivo</i> contra Leucemia L1210 e P388.....	44
Figura 28:	Derivado da talidomida.....	45
Figura 29:	Ftalmustina e sulfonilidrazona com atividade antitumoral.....	45
Figura 30:	Fármacos usados no tratamento da doença de Chagas.....	46
Figura 31:	Sulfonamidas com atividade antiparasitária.....	47
Figura 32:	Estruturas da quinina e da sitamaquine.....	48
Figura 33:	Naftiridinas com atividade antiparasitária.....	49
Figura 34:	Composto 78 ativo usado como antiviral.....	50
Figura 35:	Espectro de RMN ¹ H do composto 86, solvente DMSO- <i>d</i> ₆ (aparelho 200 MHz).....	59
Figura 36:	Espectro de RMN ¹ H do composto 114, solvente CDCl ₃ (aparelho de frequência: 200 MHz).....	62
Figura 37:	Espectro de fluorescência da sulfonilidrazona 114.....	62

Figura 38:	Espectro de RMN ¹ H da sulfonilidrazona 121 , solvente DMSO- <i>d</i> ₆ (frequência do aparelho: 200 MHz).....	64
Figura 39:	Espectro de RMN ¹ H do composto 126 em CDCl ₃ (frequência do aparelho: 400 Hz).	67
Figura 40:	Isómeros alternativos para o grupo carbonila	68
Figura 41:	Sulfonilidrazonas isómeros de acilidrazonas.	68
Figura 42:	Espectro de infravermelho da sulfonilidrazida (127) feito em KBr.	69
Figura 43:	Espectro de RMN ¹ H do composto 134 (solvente DMSO- <i>d</i> ₆ , frequência do aparelho: 300 MHz).....	70
Figura 44:	Comparação entre o composto 78 e as sulfonamidas (147-149).....	74
Figura 45:	Espectro de RMN ¹ H da mistura do 151 e 152 (solvente CDCl ₃ , aparelho de 400 MHz).....	76
Figura 46:	Espectro de RMN ¹ H da mistura do 152 (DMSO- <i>d</i> ₆ /CDCl ₃ , aparelho de 400 MHz).....	77
Figura 47:	Estrutura da azina 152	77
Figura 48:	Estrutura 3D do 153 e 154.....	78
Figura 49:	Estrutura cristalina da célula cristalina da sulfonilidrazona 161.....	78
Figura 50:	Compostos avaliados quanto a atividade antimicrobiana (^M Compostos sintetizados durante o trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005]). ..	84
Figura 51:	Sulfonilidrazona mais ativa.	87
Figura 52:	Comparação dos valores de CMI entre os adutos do 2-metilfurano e do furano.....	87
Figura 53:	Sulfonamidas e sulfonilidrazonas análogas, onde o R ₁ e R ₂ são H, Cl, CH ₃	89
Figura 54:	Sulfonamida mais ativa como agente antimicrobiano.....	90
Figura 55:	Comparação entre os valores de CMI para as sulfonamidas (83 e 86) e sulfonilidrazonas (92 e 171).	90
Figura 56:	Isómeros: acilidrazonas e sulfonilidrazonas.	93
Figura 57:	Berenil e compostos avaliados quanto à interação com o DNA (^M Compostos sintetizados durante o mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005]).95	
Figura 58:	As três diferentes formas do DNA plasmidial. Representação esquemática das três diferentes formas das moléculas de DNA plasmidial.....	95
Figura 59:	Resultados da avaliação da clivagem de DNA em diferentes pHs (6.5; 7.0; 8.0).....	96
Figura 60:	Estrutura do composto 173 – mais efetivo na clivagem de DNA.	96
Figura 61:	Resultado do teste com a distamina, para os compostos 172, 173 e 176. .	97
Figura 62:	Combilexina e sulfonilidrazonas. Os fragmentos vermelhos são intercalantes de DNA, os grupos azuis são ligantes da fenda menor e em preto são espaçadores (^M Compostos feitos durante o trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K. N. 2005]).	98
Figura 63:	Porcentagem de DNA superenovelado, incubado com os compostos 182 (R=4-NO ₂) e 183 (R=4-OH) nas concentrações de 100 e 200 μM, nos pH 6.5 e 7.0 (Tampão PIPES).	99
Figura 64:	Sulfonilidrazona 176 , aduto do 2-metilfurano, e 182 derivado do fenetilnaftalimida.....	99
Figura 65:	Sulfonamidas e sulfonilidrazonas avaliadas como antitumoral (^M sintetizados no mestrado).....	100
Figura 66:	Porcentagem de células vivas (B-16-F10), após a avaliação com os compostos (concentração de 100 μM).....	101

Figura 67:	Gráfico de concentração/resposta do composto 111 frente às células B16-F10.	101
Figura 68:	Imidas cíclicas e sulfonilidrazonas avaliadas frente as células tumorais B16-F10 (^M Compostos do mestrado).	102
Figura 69:	Porcentagem de células vivas (B-16-F10), após a avaliação com os compostos (concentração de 100 μ M).	102
Figura 70:	Concentração resposta dos compostos.	103
Figura 71:	Comparação entre as naftalimidas (95, 96 e 97).	103
Figura 72:	Comparação entre a naftalimida (95) e ftalimida (117).	104

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Rota sintética e de preparação da Sulfadiazina. A) 5,2 eq. HClSO_3 ; b) 55°C , 4h, piridina seca; c) NaOH , 2h, 100°C	22
Esquema 2: Rota sintética de obtenção das maleimidas ($\text{R}=\text{Ph}$).....	23
Esquema 3: Rota sintética de obtenção de sulfonamidas a partir da maleimida.	26
Esquema 4: Reação do cloreto de sulfonila com o ciclopentadieno.	27
Esquema 5: Estado de transição de acordo com a regra <i>endo</i>	27
Esquema 6: Formação do isômero <i>exo</i> e <i>endo</i>	27
Esquema 7: a) [Lima, P.C. <i>et al.</i> 2000]; b) $\text{Ar}-\text{CHO}$, EtOH , HCl (cat.), 30 min, t. a....	28
Esquema 8: Síntese da sulfonilidrazona com o aldeído indol, $\text{R}=\text{CH}_3$ ou H	29
Esquema 9: Síntese das sulfonilidrazonas com o 2-acetilpiridina, usando irradiação de microondas $\text{R}=\text{CH}_3$ ou H	29
Esquema 10: Reação de Diels-Alder conduzida por MO	30
Esquema 11: Sulfonação do naftaleno.	30
Esquema 12: Rota sintética das naftalimidias ($\text{R}=\textit{p}-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).	31
Esquema 13: Rota sintética de obtenção da Talidomida.	32
Esquema 14: Rota sintética dos derivados da talidomida: a) anilina, refluxo, 1 h; 86%; b) HClSO_3 , PCl_5 , 50°C , 30 min, 70%; c) tiomorfolina, DCM , t.a. 30 min., 60%; d) 4-carboxianilina, AcOH , refluxo, 1 h, 91%; e) i. SO_2Cl_2 , DMF (cat), refluxo, 1h; ii. DCM , tiomorfolina, t.a. 30 min. 81%.	33
Esquema 15: Rota de obtenção do derivado da talidomida. a) MO , 30 min.; b) DCC , DME , t.a.; c) aquecimento.....	34
Esquema 16: Rota sintética dos compostos 67 e 68. (a) i. ClSO_3H , CH_2Cl_2 , -5°C , 2 h; ii. POCl_3 , PCl_5 , 90°C , 2 h; (b) R_2-NH_2 , NEt_3 , DMF , t.a., 3 h. $\text{R}=\text{Et}$ ou $\text{R}=\text{Me}$	43
Esquema 17: Rota de obtenção das sulfonilidrazonas (63-65). A) $\textit{m}-\text{ClC}_6\text{H}_5\text{CO}_3\text{H}$; b) MnO_2 ; c) $\text{NH}_2\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_1$ ou $\text{NH}_2\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_1$	44
Esquema 18: Rota sintética para a obtenção da sulfonamida derivada da 8-aminoquinolina (71).	48
Esquema 19: Síntese do composto 73. a) $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, refluxo, 2 h, 69%; b) $(\text{Ph})_2\text{O}$, 250°C , 66 %; c) POCl_3 , refluxo, 1h, 75 %.	49
Esquema 20: Síntese das sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas da <i>N</i> -fenilmaleimida: a) i. Et_2O , anilina, t.a.; ii. AcONa , Ac_2O , $\sim 50^\circ\text{C}$, iii. 6 eq. HClSO_3 , 0 e 90°C ; b) dieno, Et_2O , t.a.; c) 2 eq. aminas, $\sim 0^\circ\text{C}$, MeOH ; d) 2 eq. N_2H_4 , MeOH ; e) benzaldeídos, EtOH , t.a.....	54
Esquema 21: Síntese das sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas da naftalimida: a) 6 eq. HClSO_3 , 0 e 90°C ; b) 2 eq. N_2H_4 , MeOH ; c) benzaldeídos, EtOH , t.a, 2 gotas HCl	54
Esquema 22: Síntese de sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas da <i>N</i> -benzilftalimida: a) 6 eq. HClSO_3 , 0 e 90°C ; b) 2 eq. N_2H_4 , MeOH ; c) benzaldeídos, EtOH , t.a, 2 gotas HCl	54
Esquema 23: Síntese de adutos derivados de fenilmaleimidias substituídas.....	55
Esquema 24: Rota para obtenção das sulfonilidrazonas isómeros de acilidrazonas: a) 2 eq. N_2H_4 , MeOH/DCM ; b) benzaldeídos, EtOH , t.a, 2 gotas HCl / benzaldeídos, MeOH , 80°C , MO , 15 min.	55
Esquema 25: Síntese de sulfonamidas derivadas de 1,8-naftiridinonas: a) 6 eq. HClSO_3 , 0 e 90°C ; b) 2 eq. amina, MeOH	55

Esquema 26: Síntese de sulfonilidrazonas derivadas de quinolinas. a) 2 eq. N ₂ H ₄ , MeOH; b) benzaldeídos, EtOH, t.a, 2 gotas HCl.	56
Esquema 27: Síntese dos derivados da fenilmaleimida. a) 6 eq. HClSO ₃ , 0°C e 60 °C ; b) furano, Et ₂ O, t.a.; c) 2-metilfurano, Et ₂ O, t.a.; d, e) 2 eq. N ₂ H ₄ , MeOH, 0°C; f) amins, MeOH, 0°C; g, h) benzaldeídos, EtOH, t.a.	58
Esquema 28: Derivadas das naftalimidias. a) 6 eq. HClSO ₃ , 0°C e 60°C; b) 2 eq. N ₂ H ₄ , metanol, 0°C; c) benzaldeídos, EtOH, t.a.	61
Esquema 29: Sulfonilidrazonas (120-122) derivadas de benzilftalimida (117): a) 6 eq. HClSO ₃ , 0-90°C; b) 2 eq. N ₂ H ₄ , MeOH, ~0°C; c) benzaldeídos, EtOH, t.a., 2 gotas HCl.	63
Esquema 30: Síntese da benzilftalimida (117).	63
Esquema 31: Síntese dos adutos de Diels-Alder (123-126), a partir de maleimidias substituídas com o 2-metilfurano.	66
Esquema 32: Rota sintética para obtenção das sulfonilidrazonas isósteros de acilidrazonas. a) N ₂ H ₄ , 0°C, MeOH ou DCM, t.a.; b) aldeídos, EtOH, t.a. ou MeOH, MO, 15 min. 80 °C.	69
Esquema 33: Síntese de sulfonamidias derivadas de 1,8-naftiridinonas (147-149).	
Esquema 34: Síntese de sulfonilidrazonas derivadas de quinolinas.	
Esquema 35: Mecanismo proposto com a participação do solvente (etanol) em meio ácido.	81
Esquema 36: Mecanismo proposto sem a participação do solvente e sem a presença de HCl.	82

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Ordem de potência para os vários dependentes dos parâmetros.....	51
TABELA 2: Nova seleção de substituintes.	52
TABELA 3: Principais sinais de Infravermelho (IV) das sulfonamidas.	60
TABELA 4: Deslocamentos de RMN ¹ H (ppm) para o hidrogênio CH=N e do grupo amino (NH) das sulfonilidrazonas, em DMSO- <i>d</i> ₆	65
TABELA 5: Ponto de fusão, rendimento das imidas cíclicas e sinais de RMN ¹ H dos hidrogênios <i>endo</i> e da metila.	67
TABELA 6: Ponto de fusão, grau de pureza e rendimento das sulfonilidrazonas.	71
TABELA 7: Rendimento, ponto de fusão e sinais de RMN ¹ H do NH e CH ₂	73
TABELA 8: Deslocamentos de RMN ¹ H (ppm) para o hidrogênio imínico (CH=N) na mistura de sulfonilidrazona e azina, e das substâncias puras e os P.F.	79
TABELA 9: Halos de inibição, em mm, observados pelos derivados dos compostos testados contra os microorganismos: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>B. cereus</i> e <i>C. albicans</i> pelo método de difusão em agar.	85
TABELA 10: Concentração mínima inibitória (CMI), em mM, das sulfonamidas e sulfonilidrazonas contra <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> e <i>B. cereus</i>	86
TABELA 11: Comparação entre os valores de CMI de atividade antimicrobiana obtidos pelas sulfonilidrazonas derivadas do 2-metilfurano.	88
TABELA 12: Halos de inibição e Concentração mínima inibitória (CMI) do composto 93 contra os microorganismos <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> e <i>B. cereus</i>	88
TABELA 13: Halos de inibição formados pelas sulfonamidas adutos do 2-metilfurano testados contra os microorganismos: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>B. cereus</i> e <i>C. albicans</i> pelo método de difusão em agar.	89
TABELA 14: Valores de CMI (mM) para as sulfonamidas adutos do 2-metilfurano testadas contra os microorganismos: <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> e <i>B. cereus</i>	90
TABELA 15: Halos de Muller Hilton formados pelas maleimidas substituídas e os adutos do 2-metilfurano testados contra os microorganismos: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>B. cereus</i> e <i>C. albicans</i> pelo método de difusão em agar.	91
TABELA 16: Testes dos compostos, comparados aos controles, vancomicina (Van.) e ciprofloxacina (Cip.) frente a bactérias hospitalares multiresistentes.	92
TABELA 17: Ensaio de SIFT das Sulfonilidrazonas (135-137,140-143).	93
TABELA 18: Avaliação da clivagem do DNA das sulfonilidrazonas na concentração de 230 μM e comparação com a distamicina.	97
TABELA 19: CE ₅₀ dos compostos avaliados contra a células B16-F10.	103

SIGLAS E ABREVIATURAS

AA: ácido ariquidônico
A β : β -amilóide
APP: proteína precursora de amilóide
AT: adenina e timina
BHE: barreira hematoencefálica
BSE: encefalopatias espongiforme bovina
Cat.: catalisador
CCD: cromatografia de camada delgada
CG: citosina e guanina
CLAE: cromatografia líquida de alta-resolução
CMI: concentração mínima inibitória
COX: ciclooxigenase
DCC: dicitlohexilcarbodiimida
DCM: diclorometano
DME: dimetoxietano
DMF: dimetilformamida
DMSO: dimetilsulfóxido
DNA: ácido desoxirribonucléico
Eq.: equivalentes
FCS: Espectroscopia de Correlação Fluorescente
HD: doença de Huntington
HIV: vírus da imunodeficiência humana
INCA: Instituto Nacional do Câncer
INT: 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-feniltetrazolio-cloro
IV: infra vermelho
LV: Leishmaniose visceral
min.: minutos
MO: microondas
MTT: brometo de dimetiazol difeniltetrazólio
NSAIDs: drogas antiinflamatórias não esteroidais
PABA: ácido *para*-aminobenzóico
P.F.: ponto de fusão
PoliQ: poliglutamina
PRE: encefalopatias espongiforme transmissível

Prion^{Scrapie} ou PrP^{Sc}: proteína de prion patogênica

PrP^C: proteína de prion nativa

Py: piridina

Rend.: rendimento

RMN ¹H: Ressonância magnética de hidrogênio

RMN ¹³C: Ressonância magnética de carbono-13

SIFT: *Scanning for intensely fluorescent targets*

TPA: 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato

TNF α : necrose tumoral α

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	Revisão da Literatura.....	19
2.1	Doenças causadas por microorganismos.....	19
2.1.1	Sulfonamidas.....	20
2.1.2	Sulfonilidrazonas.....	22
2.1.3	Imidas cíclicas.....	23
2.1.4	Quinolinas.....	24
2.1.5	Naftiridinonas.....	24
2.2	Dor e inflamação.....	24
2.2.1	Sulfonamidas.....	26
2.2.1.1	Reação de Diels-Alder.....	27
2.2.2	Sulfonilidrazonas.....	28
2.2.2.1	Reações utilizando irradiação de microondas.....	29
2.2.3	Imidas cíclicas.....	30
2.2.4	Derivados da Talidomida.....	31
2.3	Doenças Neurodegenerativas.....	34
2.3.1	Acilidrazonas.....	36
2.3.2	Sulfonamidas.....	36
2.4	Neoplasias.....	37
2.4.1	Imidas cíclicas.....	39
2.4.2	Berenil e ligantes do sulco menor.....	41
2.4.3	Sulfonamidas.....	43
2.4.4	Sulfonilidrazonas.....	43
2.4.5	Talidomida e seus derivados.....	45
2.5	Parasitoses.....	46
2.5.1	Sulfonamidas.....	47
2.5.2	Quinolinas.....	48
2.5.3	Naftiridinas e naftiridinonas.....	48
2.6	Relações de Estrutura-Atividade.....	51
3	OBJETIVOS GERAIS.....	53
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	53
5	METODOLOGIA.....	54
5.1	Sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas.....	54
5.2	Adutos derivados de maleimidas.....	55
5.3	Sulfonilidrazonas isósteros de acilidrazonas.....	55
5.4	Sulfonamidas derivadas da 1,8-naftiridinona.....	55
5.5	Sulfonilidrazonas derivadas do cloreto da 8-sulfonilquinolina.....	56
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	57
6.1	Síntese das sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas.....	57
6.2	Adutos derivados de maleimidas.....	66
6.3	Sulfonilidrazonas isósteros das acilidrazonas.....	68
6.4	Sulfonamidas derivadas da 1,8-naftiridinona.....	72
6.5	Sulfonilidrazonas derivadas do cloreto de 8-sulfonilquinolina.....	74
6.6	Ensaio Biológico.....	83
6.6.1	Avaliação da atividade antimicrobiana.....	83
6.6.2	Teste Antiprion.....	93
6.6.3	Testes de interação com o DNA.....	94
6.6.4	Testes como antitumoral.....	100

7	CONCLUSÕES	105
8	PARTE EXPERIMENTAL	108
8.1	Reagentes e Instrumentação	108
8.2	Sulfonamidas, sufonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas e precursores 108	
8.2.1	Síntese do Composto (15)	108
8.2.2	Síntese do Composto (16)	109
8.2.3	Síntese do Composto (79)	109
8.2.4	Síntese do Composto (80)	109
8.2.5	Síntese do Composto (81)	109
8.2.6	Síntese do Composto (82)	109
8.2.7	Síntese do Composto (83)	109
8.2.8	Síntese do Composto (84)	110
8.2.9	Síntese do Composto (85)	110
8.2.10	Síntese do Composto (86)	111
8.2.11	Síntese do Composto (87)	111
8.2.12	Síntese do Composto (88)	112
8.2.13	Síntese do Composto (89)	112
8.2.14	Síntese do Composto (90)	112
8.2.15	Síntese do Composto (91)	113
8.2.16	Síntese do Composto (92)	113
8.2.17	Síntese do Composto (93)	114
8.2.18	Síntese do Composto (94)	114
8.2.19	Síntese do Composto (95)	114
8.2.20	Síntese do Composto (96)	115
8.2.21	Síntese do Composto (97)	115
8.2.22	Síntese do Composto (98)	115
8.2.23	Síntese do Composto (99)	115
8.2.24	Síntese do Composto (100)	115
8.2.25	Síntese do Composto (101)	115
8.2.26	Síntese do Composto (102)	116
8.2.27	Síntese do Composto (103)	116
8.2.28	Síntese do Composto (104)	116
8.2.29	Síntese do Composto (105)	116
8.2.30	Síntese do Composto (106)	116
8.2.31	Síntese do Composto (107)	116
8.2.32	Síntese do Composto (108)	117
8.2.33	Síntese do Composto (109)	117
8.2.34	Síntese do Composto (110)	117
8.2.35	Síntese do Composto (111)	118
8.2.36	Síntese do Composto (112)	118
8.2.37	Síntese do Composto (113)	118
8.2.38	Síntese do Composto (114)	119
8.2.39	Síntese do Composto (115)	119
8.2.40	Síntese do Composto (116)	120
8.2.41	Síntese do Composto (117)	120
8.2.42	Síntese do Composto (118)	120
8.2.43	Síntese do Composto (119)	120
8.2.44	Síntese do Composto (120)	121
8.2.45	Síntese do Composto (121)	121

8.2.46	Síntese do Composto (122)	121
8.3	Aduetos de Diels-Alder	122
8.3.1	Síntese do Composto (123)	122
8.3.2	Síntese do Composto (124)	122
8.3.3	Síntese do Composto (125)	123
8.3.4	Síntese do Composto (126)	123
8.4	Sulfonilidrazonas isósteros das acilidrazonas	123
8.4.1	Síntese do Composto (127)	123
8.4.2	Síntese do Composto (128)	123
8.4.3	Síntese do Composto (129)	124
8.4.4	Síntese do Composto (130)	124
8.4.5	Síntese do Composto (131)	125
8.4.6	Síntese do Composto (132)	125
8.4.7	Síntese do Composto (133)	125
8.4.8	Síntese do Composto (134)	126
8.4.9	Síntese do Composto (135)	126
8.4.10	Síntese do Composto (136)	126
8.4.11	Síntese do Composto (137)	127
8.4.12	Síntese do Composto (138)	127
8.4.13	Síntese do Composto (139)	127
8.4.14	Síntese do Composto (140)	127
8.4.15	Síntese do Composto (141)	128
8.4.16	Síntese do Composto (142)	128
8.4.17	Síntese do Composto (143)	128
8.4.18	Síntese do Composto (144)	128
8.4.19	Síntese do Composto (145)	129
8.5	Sulfonamidas derivadas da 1,8-naftiridinona	129
8.5.1	Síntese do Composto (146)	129
8.5.2	Síntese do Composto (147)	129
8.5.3	Síntese do Composto (148)	130
8.5.4	Síntese do Composto (149)	130
8.6	Sulfonilidrazonas derivadas do cloreto de 8-sulfonilquinolina	131
8.6.1	Síntese do Composto (150)	131
8.6.2	Síntese da mistura de compostos (151 e 152)	131
8.6.3	Síntese da mistura de compostos (153 e 154)	132
8.6.4	Síntese da mistura de compostos (155 e 156)	133
8.6.5	Síntese da mistura de compostos (157 e 158)	135
8.6.6	Reação entre o 157 e o <i>p</i> -bromobenzaldeído	136
8.6.7	Degradação do composto 157	136
8.6.8	Síntese da mistura de compostos (159 e 160)	136
8.6.9	Síntese da mistura de compostos (161 e 162)	137
8.6.10	Síntese da mistura de compostos (163 e 164)	139
8.6.11	Síntese da mistura de compostos (165 e 166)	140
8.7	Outras sulfonamidas e sulfonilidrazonas	141
8.7.1	Síntese do Composto (167)	141
8.7.2	Síntese do Composto (168)	141
8.7.3	Síntese do Composto (169)	141
8.7.4	Síntese do Composto (170)	141
8.7.5	Síntese do Composto (171)	141
8.7.6	Síntese do Composto (172)	142

8.7.7	Síntese do Composto (173)	142
8.7.8	Síntese do Composto (174)	142
8.7.9	Síntese do Composto (175)	142
8.7.10	Síntese do Composto (176)	142
8.7.11	Síntese do Composto (177)	142
8.7.12	Síntese do Composto (178)	143
8.7.13	Síntese do Composto (182)	143
8.7.14	Síntese do Composto (183)	143
8.7.15	Síntese do Composto (184)	143
8.7.16	Síntese do Composto (185)	143
8.7.17	Síntese do Composto (186)	143
8.7.18	Síntese do Composto (187)	143
8.8	Ensaio Biológicos	144
8.8.1	Avaliação da Atividade Antimicrobiana	144
8.8.2	Avaliação do Antiprion	146
8.8.3	Avaliação da Interação com o DNA	146
8.8.4	Avaliação da Atividade Antitumoral	147
8.8.5	Avaliação da Atividade Antiviral	147
8.8.6	Avaliação da Atividade Antiparasitária	149
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		150
APÊNDICE A – Estrutura em 3D obtida por difração de raio X dos compostos abaixo.		166
APÊNDICE B – Estrutura dos compostos finais sintetizados.		167
ANEXO A – Figura: Estrutura 3D das Proteínas PrP ^C e PrP ^{Sc} .		169
ANEXO B – Dados Cristalográficos.		170
ANEXO C – Artigos Publicados:		202

1 INTRODUÇÃO

Existem muitas doenças sem cura e/ou sem tratamento adequado, sendo assim, a obtenção de novos medicamentos a fim de priorizar a melhoria dos que estão sendo comercializados ainda é necessária.

Uma grande preocupação tem-se hoje com as doenças neurodegenerativas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que haja em 2020, cerca de 30 milhões de pessoas afetadas com a doença de Alzheimer. Milhões de dólares têm sido gastos mundialmente em estudos para determinar por que certas pessoas adquirem a doença de Alzheimer e como tratá-la adequadamente [WHO; AFI]. Porém, ainda não existe terapia efetiva que previne ou cure a doença.

Pode-se também destacar as doenças causadas por bactérias, onde a busca por substâncias que apresentem atividade antimicrobiana é amplamente justificada pelo perfil de resistência observada dentro da microbiologia médica [JAWETZ, E. *et al.* 1998; OVERBYE, K. M. *et al.* 2005; MOHAMED, A.M. *et al.* 2004]. As doenças causadas por fungos também tem sido ainda a principal causa de morte em pacientes que apresentam deficiência no sistema imunológico como, por exemplo, pacientes da Unidade de Tratamento Intensivo, ou portadores do vírus HIV.

As doenças parasitárias, como a de Chagas, a malária e as leishmanioses causam preocupações, devido não só ao grande número de pessoas infectadas, como também, a falta de medicamentos mais eficazes. Os medicamentos utilizados até o momento possuem alta toxicidade. Além disso, existem parasitas que apresentam resistência aos fármacos [CASTRO, J.A. *et al.*, 2006].

O câncer, como outro exemplo, é uma das doenças que causam maior temor na sociedade, sendo a terceira causa de morte no mundo. Os tratamentos existentes são conhecidos pelos vários efeitos colaterais, e uma das causas desses efeitos é a pouca seletividade dos quimioterápicos utilizados [INCA], o que comprova a enorme importância desta classe de fármacos e o grande interesse acadêmico e tecnológico no desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes e menos tóxicos.

Existe também a constante busca por analgésicos com menores efeitos colaterais. A grande parte dos analgésicos utilizados são inibidores de ciclooxigenase, esses na maioria são inibidores clássicos de COX, portanto não seletivos. O principal efeito colateral é a ulceração péptica, ou seja, úlcera na área gastrointestinal que é bem dolorida [ROBERT, A. 1976; PESKAR, B.M. 1977; ALLISON, M.C. *et al.* 1992, FLOWER, R. *et al.* 1972; SMITH, J.B. 1971; STROM, B. L. *et al.* 1996].

Diante desse contexto, a síntese de novos compostos com o intuito de encontrar a cura de patologias ainda sem tratamento adequado, ou na tentativa de reduzir os efeitos colaterais a custos menores, continua sendo de grande importância [CECHINEL FILHO, V.; *et al.* 2003; COREY, E.J. *et al.* 1989].

Sendo assim, as sulfonamidas, sulfonilidrazonas e imidas cíclicas apresentam-se como compostos de interesse, por serem conhecidos como compostos que apresentam atividade contra diferentes enfermidades. Através de reações conhecidas da síntese orgânica foi possível a união desses fragmentos e a construção de novas moléculas com potencial terapêutico.

2 Revisão da Literatura

A química medicinal tem como principal objetivo o desenvolvimento de compostos que apresentem propriedades terapêuticas. Assim o planejamento de um novo composto deve ter como alvo a melhoria de substâncias existentes para a cura de determinadas enfermidades. As doenças-alvo desse trabalho são: doenças neurodegenerativas, doenças causadas por microorganismos, câncer, e as parasitoses.

2.1 Doenças causadas por microorganismos

As bactérias da espécie *Staphylococcus aureus* são Gram-positivas, ou seja, possuem uma camada espessa de peptidoglicanos. Muitos antibióticos, incluindo a penicilina e seus derivados, atacam especificamente a parede celular das bactérias Gram-positivas, inibindo as enzimas transpeptidase e carboxipeptidase, responsáveis pela síntese dos peptidoglicanos (Figura 1) [BIER, O. 1994; DE DAVIS, B. *et al.* 1973; JAWETZ, E. *et al.* 1998; PELCZAR, M. J. *et al.* 1996].

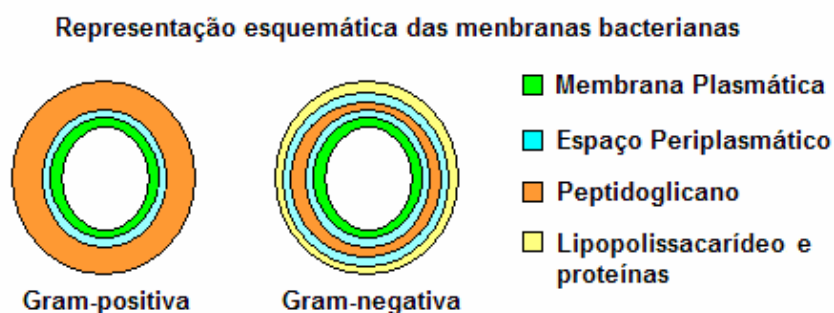


Figura 1: Representação das membranas bacterianas.

Bactérias do gênero *S. aureus* são a principal causa de infecções cuja gravidade vai desde uma intoxicação alimentar ou infecção cutânea, como acne, impetigo (infecção cutânea) e furúnculo; e até infecções graves potencialmente fatais, como por exemplo, pneumonia, meningite, endocardite (infecção no coração), síndrome de choque tóxico (ocorre especialmente em mulheres que usam absorvente de uso interno durante a menstruação que não os removem, e substituem regularmente) e sepse (inflamação geral) [JAWETZ, E. *et al.* 1998, FERNANDES, P. B. *et al.* 1999; DESAI, D. *et al.* 2003]. Essa variedade de doenças ocorre devido à alta capacidade de multiplicação desses microorganismos e ampla disseminação pelos tecidos [JAWETZ, E. *et al.* 1998]. Atualmente existe uma grande preocupação devido ao aumento de infecções causadas por microorganismos resistentes a drogas. Isso ocorre com cepas de *S. aureus* que apresentam resistência à meticilina identificadas pela sigla MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina), também existem os

resistentes aos demais betalactâmicos (cefalosporinas e outros) [POOLE, K. 2001; ABBANAT, D. *et al.* 2003].

A *Escherichia coli* é uma bactéria Gram-negativa, ou seja, possui uma parede celular dupla, em que a interna é uma camada fina de peptidoglicanos, enquanto que a exterior é formada por carboidratos, fosfolipídios e proteínas (Figura 1) [BIER, O. 1994; DE DAVIS, B. *et al.* 1973; JAWETZ, E. *et al.* 1998; PELCZAR, M. J. *et al.* 1996]. Em geral, as bactérias entéricas não provocam doenças, elas fazem parte da flora intestinal normal, e podem até contribuir para a atividade de nutrição. As bactérias tornam-se patogênicas quando atingem tecidos fora do trato intestinal ou outros locais com microbiota normal pouco freqüente. Os locais mais freqüentes da infecção clinicamente importante incluem os tratos biliar e urinário, bem como outros locais da cavidade abdominal, embora qualquer local anatômico possa constituir local de doença [JAWETZ, E. *et al.* 1998].

Existem também fungos capazes de causar doenças, como é o caso da *Candida albicans* que pode causar infecções oral e vaginal. As doenças causadas por fungos são umas das principais causas de mortes em pacientes que apresentam alguma imunodeficiência, como é o caso de pacientes portadores de HIV e também pacientes que estão na unidade de tratamento intensivo [KLEIN, R.S. *et al.* 1984; DODD, C.L. *et al.* 1991].

Como exemplo grupos químicos presentes em compostos ativos contra microorganismos tem-se: as sulfonamidas, as sulfonilidrazonas, imidas cíclicas, quinolinas e naftiridinonas.

2.1.1 Sulfonamidas

As sulfonamidas são caracterizadas pela presença de grupos $R-SO_2-NR'R''$ -, as variações dos grupos R produzem compostos com diferentes propriedades físico-químicas. Aproximadamente cerca de 150 sulfonamidas diferentes já são comercializadas como agentes antibacterianos, sendo que as modificações são efetuadas principalmente para aumentar a potência, a solubilidade ou a ação prolongada [RANG, H. P., *et al.* 1997]. Além da atividade antimicrobiana, as sulfonamidas possuem também atividade inibitória de anidrase carbônico e COX-2, atividade anticâncer, anti-inflamatória, anti-HIV, antifúngica e antituberculósica [JOSHI, S. *et al.* 2003; SUPURAN, C.T. *et al.* 1998; SCOZZAFAVA, A. *et al.* 1887; LI, J.J. *et al.* 1995; ARISTOFF, P.A. 1998; DANNHARDT, G. *et al.* 2002; BROMIDGE, S. M. *et al.* 1999].

A sulfonilamida e outras sulfonamidas (Figura 2) são conhecidas pela capacidade de inibir uma variedade de bactérias interferindo em uma reação bioquímica particular (síntese do ácido fólico) que é essencial para a sobrevivência das mesmas [PELCZAR JR, *et al.* 1996, GOODMAN, A. 1996; KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982; JAWETZ, E. *et al.* 1998].

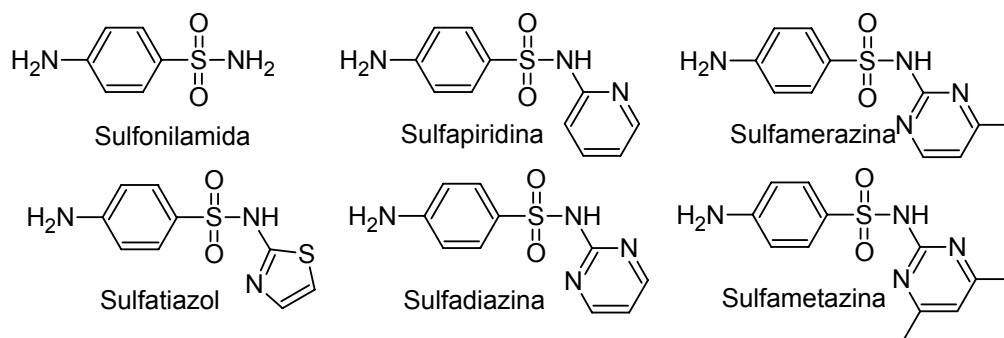
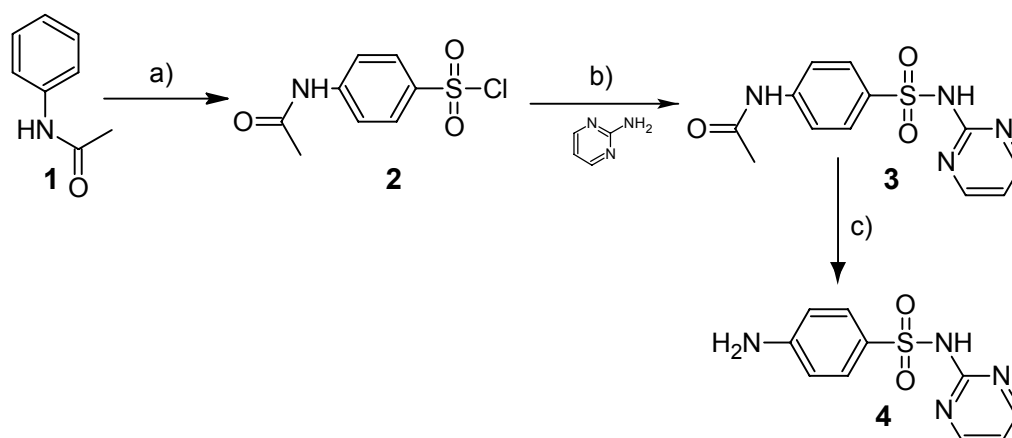


Figura 2: Estruturas dos compostos que são inibidores de várias bactérias.

Sabe-se que as sulfonamidas são análogos estruturais do ácido *para*-aminobenzóico (PABA) os quais apresentam propriedades estéricas e eletrônicas semelhantes, que para muitos microorganismos é um metabólito essencial. O PABA está envolvido na síntese do ácido fólico, um importante precursor da síntese de ácidos nucleicos. Devido a semelhança, as sulfonamidas podem entrar na reação no lugar do PABA e competir pelo centro ativo da enzima diidropteroato-sintetase. Em consequência, formam-se análogos não funcionais do ácido fólico, impedindo o crescimento da célula bacteriana [GOODMAN, A. 1996; KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982; PELCZAR JR, *et al.* 1996; JAWETZ, E. *et al.* 1998].

As sulfonamidas podem ser obtidas pela condensação do cloreto de sulfonila com uma amina. A sulfadiazina (4), por exemplo, pode ser facilmente obtida a partir da acetanilida (1), conforme mostrado no Esquema 1 [BORGES, A.D.L. *et al.* 2005]. A acetanilida (1) foi clorossulfonada com 5,2 equivalentes de ácido clorossulfônico, seguido da condensação com a pirimidina sob aquecimento em piridina, obtendo o intermediário (3). O grupo amino foi desprotegido na última etapa, utilizando hidróxido de sódio e aquecimento.



Esquema 1: Rota sintética e de preparação da Sulfadiazina. A) 5,2 eq. HClSO_3 ; b) 55°C , 4h, piridina seca; c) NaOH, 2h, 100°C .

A importância desses compostos como antimicrobianos está no fato de atuarem tanto contra bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas [GOODMAN, A. 1996; KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982; PELCZAR JR, *et al.* 1996].

2.1.2 Sulfonilidrazonas

Os derivados sulfonilidrazínicos também possuem um grande efeito de letalidade sobre microorganismos, tendo efeito fungicida e antibacteriano. As sulfonilidrazonas **5** e **6** (Figura 3) são exemplos e inibem a proliferação de bactérias *S. aureus* e *E. coli* [BHATT, D. J. *et al.* 1984].

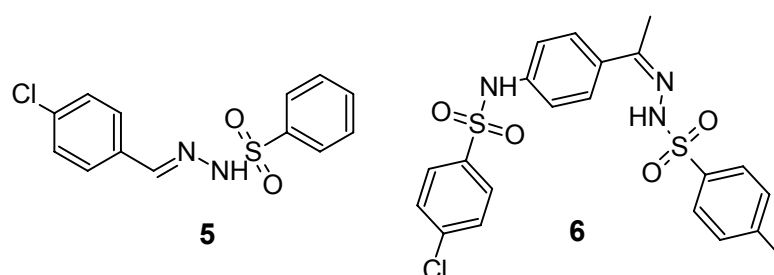


Figura 3: Sulfonilidrazonas com atividade antimicrobiana.

As sulfonilidrazonas são caracterizadas pela presença do grupo $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{C}-$, com características químicas e biológicas semelhante a uma sulfonamida. Assim como as sulfonamidas, as sulfonilidrazonas também apresentam grande interesse terapêutico, tendo atividade antineoplásica, antibacteriana, analgésica e antioxidante [LIMA, L.M., *et al.* 1999a; LIMA, P. C. *et al.* 2000; AGRAWAL, K. C. *et al.* 1978; BHATT, D. J. *et al.* 1984; MORA, C. 2003].

2.1.3 Imidas cíclicas

Algumas *N*-alquilarilmaleimidias (Figura 4) apresentaram atividade contra diferentes bactérias patogênicas aos seres humanos, freqüentemente, encontradas em infecções do trato urinário ou intestinal, como *E. coli*, *S.aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, entre outras [CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1994; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1995; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1996a].

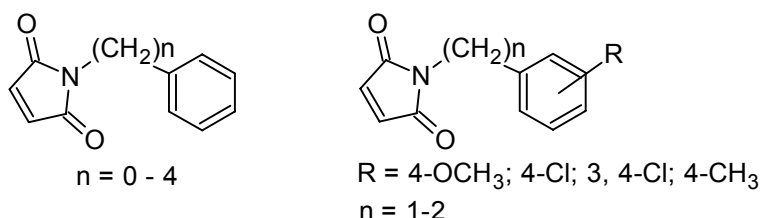
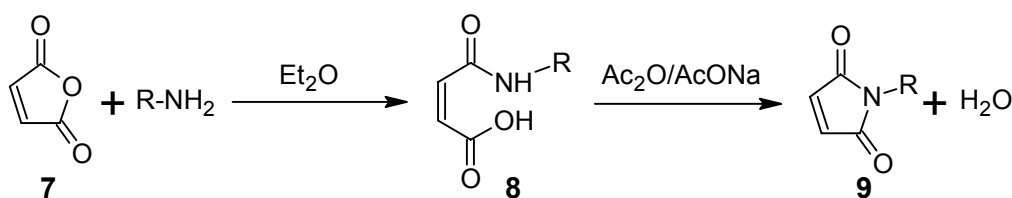


Figura 4: Estruturas das *N*-alquilmaleimidias substituídas.

As imidas cíclicas contêm o grupo -CO-N(R)-CO- , sendo R um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou grupo arila. Tais compostos podem ser divididos em subclasses, incluindo as maleimidias, succinimidias, glutarimidias, ftalimidias, naftalimidias, etc., e seus respectivos derivados. Esses possuem propriedades farmacológicas de reconhecida importância, tais como, sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, hipotensivas, diuréticas, carcinostáticas, e além de sua comprovada atividade biológica, principalmente como bactericida, fungicida e inseticida. [HARGREAVES, M.K. 1970; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 2003, NUNES, R.J. 1986].

A síntese da *N*-fenilmaleimida (9, R=Ph) e as maleimidias substituídas podem ser feitas a partir do anidrido maleico (7) que reage com a anilina para a formação do respectivo ácido maleâmico (8), conforme o Esquema 2. Este ácido pode ser ciclizado através do uso de distintos agentes desidratantes, como o anidrido acético e o acetato de sódio anidro, sob aquecimento. As sínteses das *N*-benzil- e das *N*-fenetilmaleimidias podem ser feitas em uma única etapa usando ácido acético sob refluxo [CAVA, M.P. *et al.* 1973; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1994; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1995; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1996a].



Esquema 2: Rota sintética de obtenção das maleimidias (R=Ph).

2.1.4 Quinolinas

Sulfonamidas derivadas da quinolina **10** e **11** são conhecidas por apresentar atividade antibactericida e antifúngica (Figura 5) [EL-MAGHRABY, A. A. *et al.* 1987].

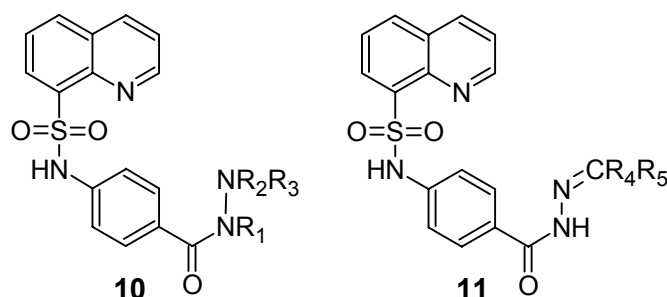


Figura 5: Sulfonamidas com atividade antimicrobiana e antifúngica ($R_1 = \text{H, Ac}$; $R_2 = \text{H, acil}$; $R_3 = \text{acil, H e}$ $R_4 = \text{H, Me}$; $R_5 = \text{piridil, anisil, MeCOCH}_2, \text{PhCOCH}_2$).

2.1.5 Naftiridinonas

Compostos como o ácido nalidíxico (**12**, Figura 6), um derivado da naftiridinona, apresenta potente atividade antibacteriana [SAUNDERS, J. 2000]. Porém seu bioisómero, o composto **13** substituído por uma sulfonamida no lugar da carbonila, não apresentou atividade antimicrobiana significativa [YANAGISAWA, H. *et al.* 1973], apesar desses grupos possuírem aspectos eletrônicos e conformacionais similares, bem como propriedades físico-químicas como log P e pKa [KOROLKOVAS, A. 1988].

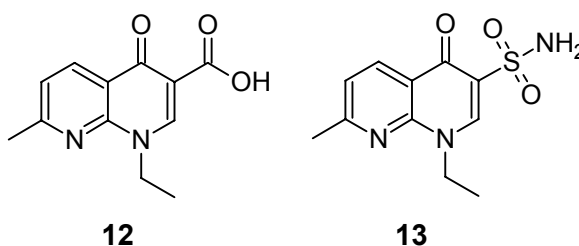


Figura 6: Derivados da naftiridinona.

2.2 Dor e inflamação

A dor é uma manifestação em resposta à uma lesão causada nos tecidos. Um analgésico é uma droga que elimina a dor, agindo em vários caminhos no sistema nervoso central ou periperiférico, entre os analgésicos incluem-se as drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs) como os salicilatos e o paracetamol (acetaminofeno). Outras classes de compostos não consideradas como analgésicos são usadas no tratamento de síndromes de dores neuropáticas, esses incluem antidepressivos e anticonvulsivantes [INSEL, P.A. 1996].

Muitas drogas como a aspirina e o ibuprofeno agem por inibição das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), que são responsáveis pela síntese de prostaglandina, derivados de ácidos graxos (ácido ariquidônico) essenciais com funções importantes no corpo animal, como: causar vasodilatação e constrição, febre, dor, entre outros [CHARLIER, C. *et al.* 2003; UNANGST, P.C. *et al.* 1994; VANE, J.R. 1971], sendo chamadas de inibidores clássicos não seletivos. O COX-1 é responsável por controlar os níveis base de prostaglandina, enquanto o COX-2 produz prostaglandinas através de estimulações, como por exemplo, em processos inflamatórios [MITCHELL, J.A. *et al.* 1994; DANNHARDT, G. *et al.* 2001, VANE, J.R. 1994].

Inibidores clássicos de COX não seletivos têm como principal efeito colateral a úlceração peptídica, ou seja, úlcera na área gastrointestinal que é bem dolorida [ROBERT, A. 1976; PESKAR, B.M. 1977; ALLISON, M.C. *et al.* 1992, FLOWER, R. *et al.* 1972; SMITH, J.B. 1971; STROM, B. L. *et al.* 1996].

Como drogas anti-inflamatórias não esteroidas (NSAIDs) atualmente utilizadas estão: os salicilatos, os ácidos arilalcanóicos, derivados de pirazolidina, sulfonamidas entre outros. A Nimesulina (Figura 7), que é uma sulfonamida, tem atividade por inibição de COX-2 em maior quantidade, não causa danos ao trato gastrointestinal, porém é conhecida por causar danos ao fígado [LAPORTE, J.R. *et al.* 2004].

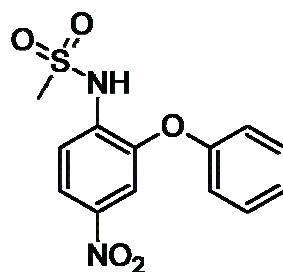


Figura 7: Nimesulina.

Outros compostos que são seletivos com o COX-2, como por exemplo, o Vioxx, foram utilizados no tratamento de dores agudas. Exceto pela diminuição dos efeitos gastro-intestinais, o Vioxx (Figura 8) apresenta efeitos colaterais semelhantes as outras NSAIDs. Entretanto, o uso prolongado desse medicamento apresentou um aumento do risco de ataque cardíaco. Por isso, esses medicamentos inibidores de COX-2 sofreram sérias restrições de uso [SAAG, K. *et al.* 2000; GRAHAM, D.J. 2006].

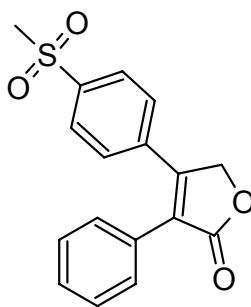


Figura 8: Vioxx (Rofecoxiba).

Além desses compostos, existem outros que possuem atividade analgésica importante, como é o caso de outras sulfonamidas, de sulfonilidrazonas, de imidas cíclicas, como também de derivados da talidomida.

2.2.1 Sulfonamidas

Sulfonamidas são conhecidas por apresentar atividade analgésica. A sulfonamida derivada de 3,4-dicloromaleimida (14, Figura 9), por exemplo, mostrou excelente atividade sendo ela 13 vezes mais ativa que a aspirina [WALTER, M. E. *et al.* 2004].

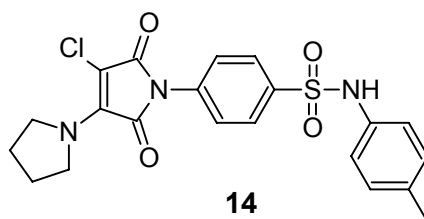
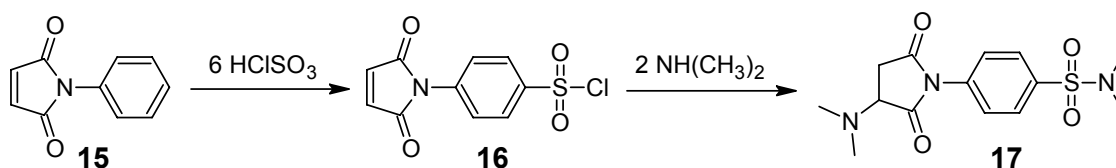


Figura 9: Sulfonamida com atividade analgésica.

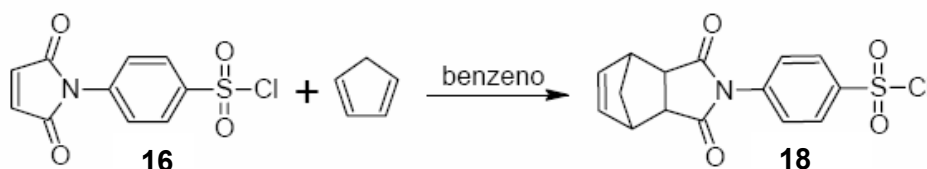
Sulfonamidas derivadas de imidas cíclicas, como no caso do composto (17), podem ser obtidas a partir da *N*-fenilmaleimida (15), por exemplo, usando 6 mols de ácido clorossulfônico sob aquecimento, levando ao produto da clorossulfonação, o cloreto de sulfonila (16, Esquema 3). Tal composto pode ser usado para a obtenção de diferentes sulfonamidas, através de reações com aminas apropriadas [CECHINEL FILHO, V. 1995]. A ocorrência de uma reação competitiva, como a introdução da amina na dupla ligação imídica, é devido a pela susceptibilidade desse composto à adição nucleofílica [CREMLYN, R.J. 1987].



Esquema 3: Rota sintética de obtenção de sulfonamidas a partir da maleimida.

2.2.1.1 Reação de Diels-Alder

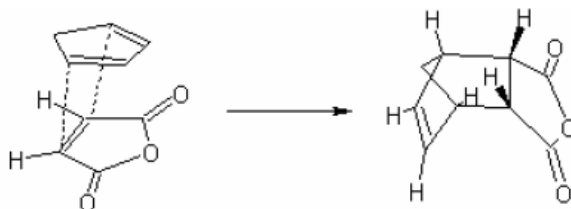
A ligação dupla no anel maleimídico atua também como dienófilo em reações de Diels-Alder. Os grupos carbonílicos retiram elétrons da ligação dupla ativando-a. No exemplo mostrado abaixo (Esquema 4), o cloreto de sulfonila (16) reage com o ciclopentadieno formando o aduto de Diels-Alder (18) [NUNES, R.J. 1986].



Esquema 4: Reação do cloreto de sulfonila com o ciclopentadieno.

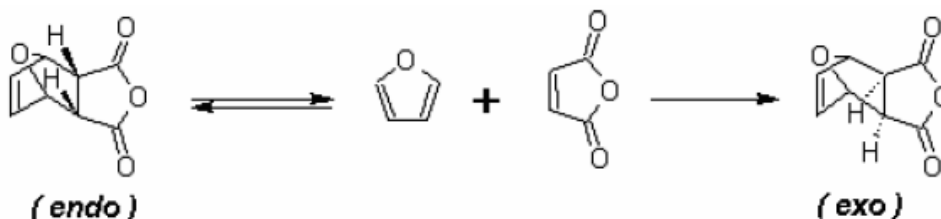
Na reação de Diels-Alder, um dieno 1,3 reage com um dienófilo para formar um anel de seis membros, ou seja são formadas duas novas ligações σ e uma ligação π [CARRUTHERS, W. 1998].

A reação entre o anidrido maléico e o ciclopentadieno se produz no sentido *endo* preferenciamente ao sentido *exo*, passando por um estado de transição onde os reagentes estão paralelamente orientados, como mostrado no Esquema 5 [MARCH, J. 1985; CAREY, F. A., *et al.* 1990; CARRUTHERS, W. 1998].



Esquema 5: Estado de transição de acordo com a regra *endo*.

No caso dos adutos formados a partir do furano e do anidrido maléico ocorre a formação preferencialmente do isômero *exo*, produto termodinâmico. A reação de formação do isômero *endo* é facilmente reversível (Esquema 6) [CARRUTHERS, W. 1998].



Esquema 6: Formação do isômero *exo* e *endo*.

2.2.2 Sulfonilidrazonas

As sulfonilidrazonas derivadas do safrol (19 e 20, Figura 10), o componente majoritário do óleo essencial do sassafrás (*Ocotea sp*), possuem atividades similares a da dipirona. Esta similaridade foi comprovada através de testes de analgesia pelo método de contorção abdominal em camundongos, induzida por ácido acético [LIMA, L.M., *et al* 1999a; LIMA, P. C. *et al.* 2000]. Esses compostos foram sintetizados com o intuito de que um grupo carboxílico pudesse interagir com birreceptor de maneira semelhante à interação da indometacina (21), um inibidor não seletivo de COX.

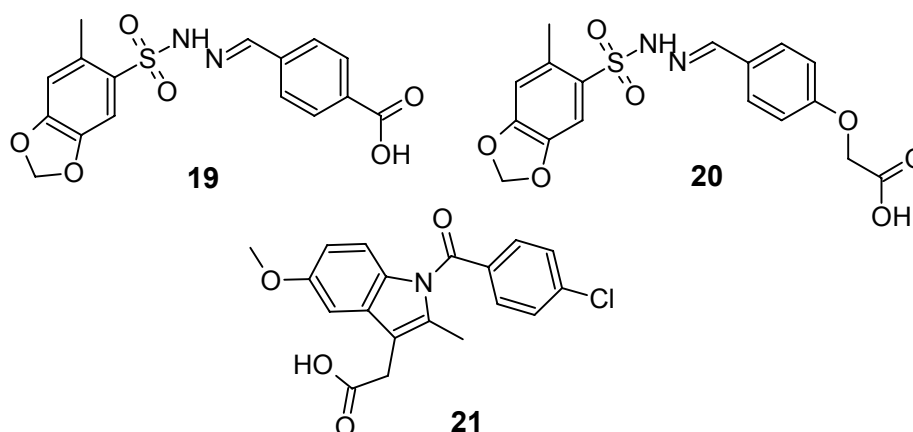
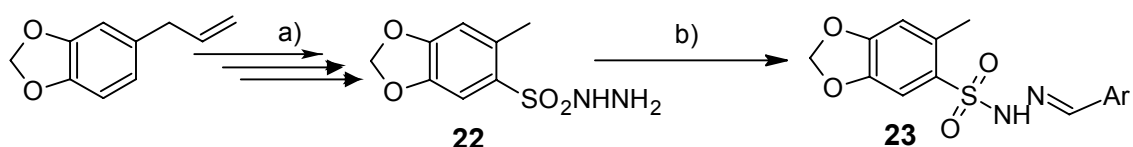


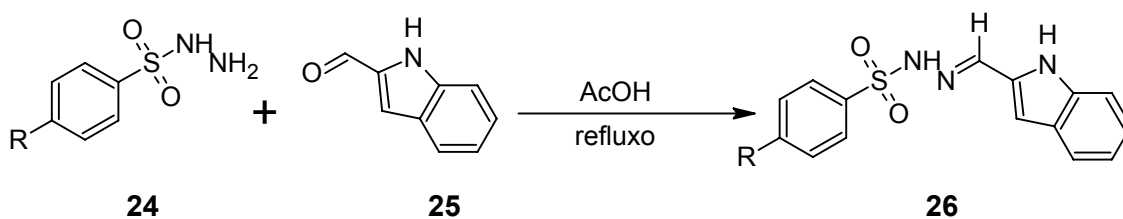
Figura 10: Estruturas das sulfonilidrazonas derivadas do safrol.

Para a síntese de N-sulfonilarilidrazonas (23) (Esquema 7) foi utilizado o derivado N-sulfonilidrazida (22) e condensado com aldeídos em etanol à temperatura ambiente, usando ácido clorídrico como catalisador, como no exemplo abaixo [BRITO F.F. *et al.* 1999; LIMA, P.C. *et al.* 2000].



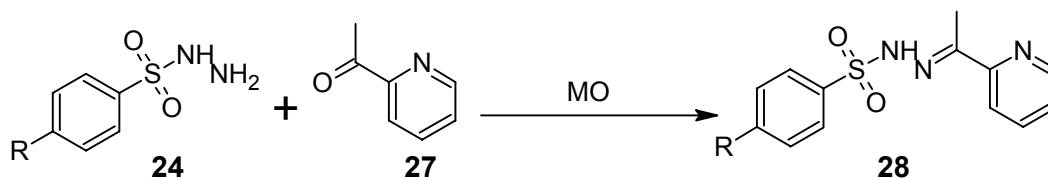
Esquema 7: a) [Lima, P.C. *et al.* 2000]; b) Ar-CHO, EtOH, HCl (cat.), 30 min, t. a.

As sulfonilidrazonas derivadas do indol (26, Esquema 8) também apresentam atividade analgésica com valores próximos aos encontrados para o ibuprofeno, usado como fármaco padrão. A síntese dessas sulfonilidrazonas foi realizada pela condensação da sulfonilidrazida (24) e o 2-acilindol (25) sob refluxo em ácido acético, que é um procedimento diferente do citado anteriormente [SONDHI, S. M. *et al.* 2006].



Esquema 8: Síntese da sulfonylhidrazona com o aldeído indol, R=CH₃ ou H.

A condensação das mesmas sulfonylhidrazidas (24) com 2-acetilpiridina (27, Esquema 9) foi feita usando irradiação de microondas (MO) formando a sulfonylhidrazona (28). A reação foi feita em fase sólida. Ambos reagentes foram dissolvidos em metanol e uma pequena quantidade de sílica gel. O solvente foi removido à pressão reduzida, o restante foi irradiado com 450 W de potência durante 4-6 min [SONDHI, S. M. *et al.* 2006].



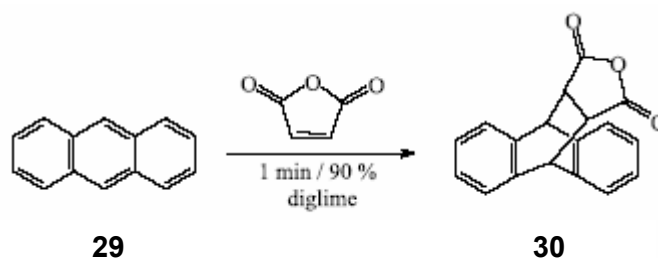
Esquema 9: Síntese das sulfonylhidrazonas com o 2-acetilpiridina, usando irradiação de microondas R=CH₃ ou H.

2.2.2.1 Reações utilizando irradiação de microondas

As reações utilizando irradiação de microondas têm sido cada vez mais usadas por apresentarem vantagens em relação ao aquecimento convencional, como por exemplo [LANGA, F. *et al.* 1997; GABRIEL, C. *et al.* 1998; SANSEVERINO, A. M. 2002]:

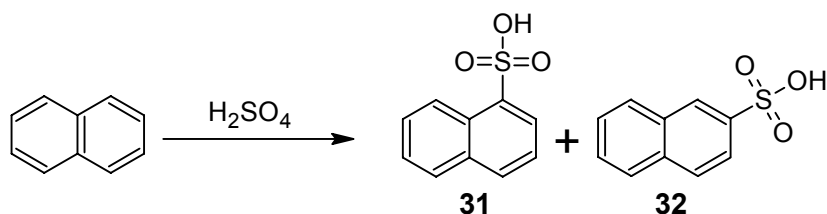
- menor tempo de reação;
- rendimentos maiores;
- menor decomposição térmica;
- e maior seletividade.

A reação de Diels-Alder entre o antraceno (29) e o anidrido malêico, por exemplo, foi conduzida com irradiação por microondas em forno doméstico com diglime (CH₃OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, 162 °C) como solvente, onde o aduto (30, Esquema 10) foi obtido em apenas 1 minuto de reação [BOSE, A.K. *et al.* 1991].



Esquema 10: Reação de Diels-Alder conduzida por MO.

Outro exemplo é a reação de sulfonação do naftaleno, que através do aquecimento convencional, fornece o ácido 1-naftaleno-sulfônico (31) a 80 °C (controle cinético), enquanto que o produto de controle termodinâmico é obtido à temperaturas maiores que 160 °C (ácido 2-naftaleno-sulfônico, 32, Esquema 11). Utilizando a irradiação de microondas é possível obter o ácido 2-naftaleno-sulfônico com um excesso enantiomérico de 93%, um valor superior ao obtido pelo aquecimento convencional (62%) [MORRISON, R. T. *et al.* 1990].



Esquema 11: Sulfonação do naftaleno.

2.2.3 Imidas cíclicas

São discutidas também as imidas cíclicas que apresentam efeitos analgésicos significativos contra as constrições abdominais induzidas com ácido acético, algumas delas se mostraram mais potentes que a aspirina e o paracetamol, usados como padrão, como é o caso das imidas mostradas na Figura 11. [CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1996b; ANDRICOPULO, A.D. 1996; ANDRICOPULO, A.D. *et al.* 2000; CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1998; KALGUTKAR, A. S. *et al.* 1996].

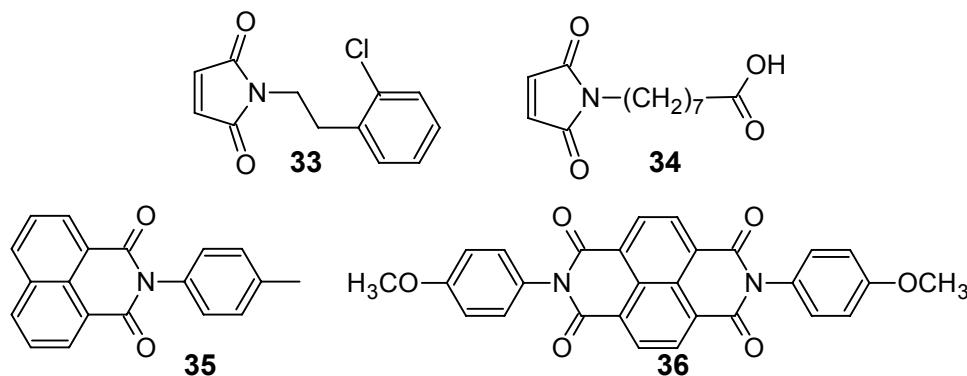
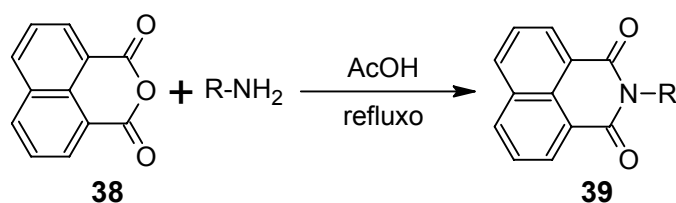


Figura 11: Compostos com atividade analgésica.

Para as imidas aromáticas **35** e **36** foi observado que a introdução de grupos doadores de elétrons no anel aromático, tais como 4- OCH₃, 3,4-(OCH₃)₂ e 4-CH₃, aumentou a atividade analgésica, como observado para o composto **33** (Figura 11) que apresentou uma atividade 130 vezes maior que a aspirina. A ligação dupla no anel malêico, compostos **33** e **34**, também é um fator importante para a atividade, uma vez que as succinimidas análogas ao composto **30** apresentam somente uma atividade analgésica fraca [CECHINEL FILHO, V. *et al.* 1996b; ANDRICOPULO, A.D. *et al.* 2000].

A naftalimida **39** (R=*p*-CH₃C₆H₄; Esquema 12) pode ser obtida pela adição da *p*-metilanilina (1 mol) com um mol de anidrido cíclico (**38**), sob refluxo em ácido acético [MORA, C. 2003; ANDRICOPULO, A.D. *et al.* 1998].



Esquema 12: Rota sintética das naftalimidias (R=*p*-CH₃C₆H₄).

2.2.4 Derivados da Talidomida

Outro exemplo de imida cíclica com atividade anti-inflamatória é a talidomida (Figura 12), que apresenta acentuada redução de dor e do processo inflamatório associado ao leproma [BESSIS, D. *et al.* 1992; KAPLAN, G. *et al.* 1991].

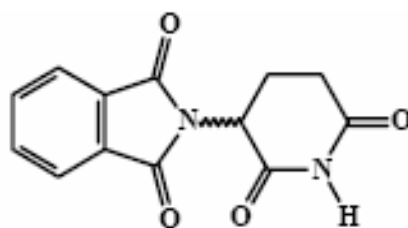
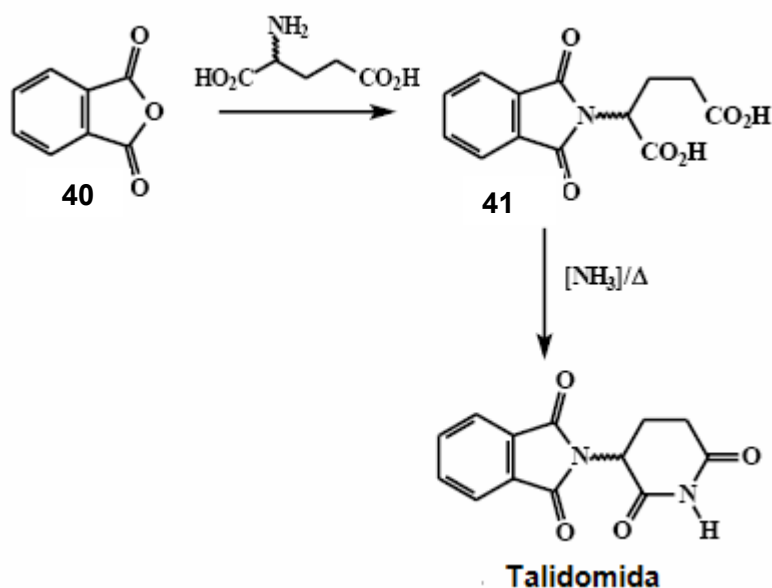


Figura 12: Talidomida.

Foi observado que pacientes leprosos apresentavam níveis sanguíneos aumentados de um modulador do sistema imunológico, identificado como uma citocina denominada fator de necrose tumoral α (TNF α). A talidomida participa na inibição seletiva desta citocina, quando expressa em quantidade superior àquela necessária à manutenção do sistema imunológico normal, denotando, portanto, o potencial imunorregulador da mesma [KAPLAN, G. *et al.* 1991].

A síntese da (*R,S*)-talidomida, consiste na condensação do (*R,S*)-ácido glutâmico com anidrido ftálico (**40**), seguida da condensação do intermediário ftalimídico (**41**) com amônia em temperatura elevada (Esquema 13) [DONNISON, G. H. 1959].



Esquema 13: Rota sintética de obtenção da Talidomida.

Sendo assim, vários análogos da talidomida foram sintetizados com o intuito de avaliar a atividade anti-inflamatória e a inibição de TNF, como por exemplo, os compostos **42** e **43** (Figura 13), que apresentaram porcentagens de inibição iguais e ou superiores a da talidomida, sendo que a sulfonamida mostrou melhor atividade comparada a seu isómero [LIMA, L.M. *et al.* 2002].

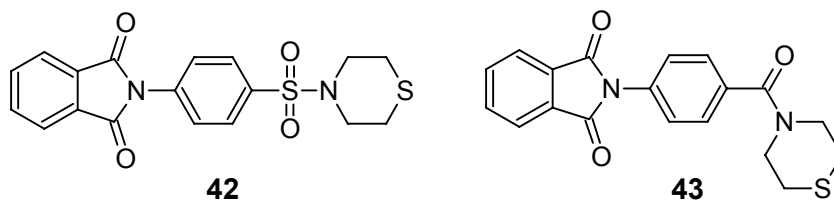
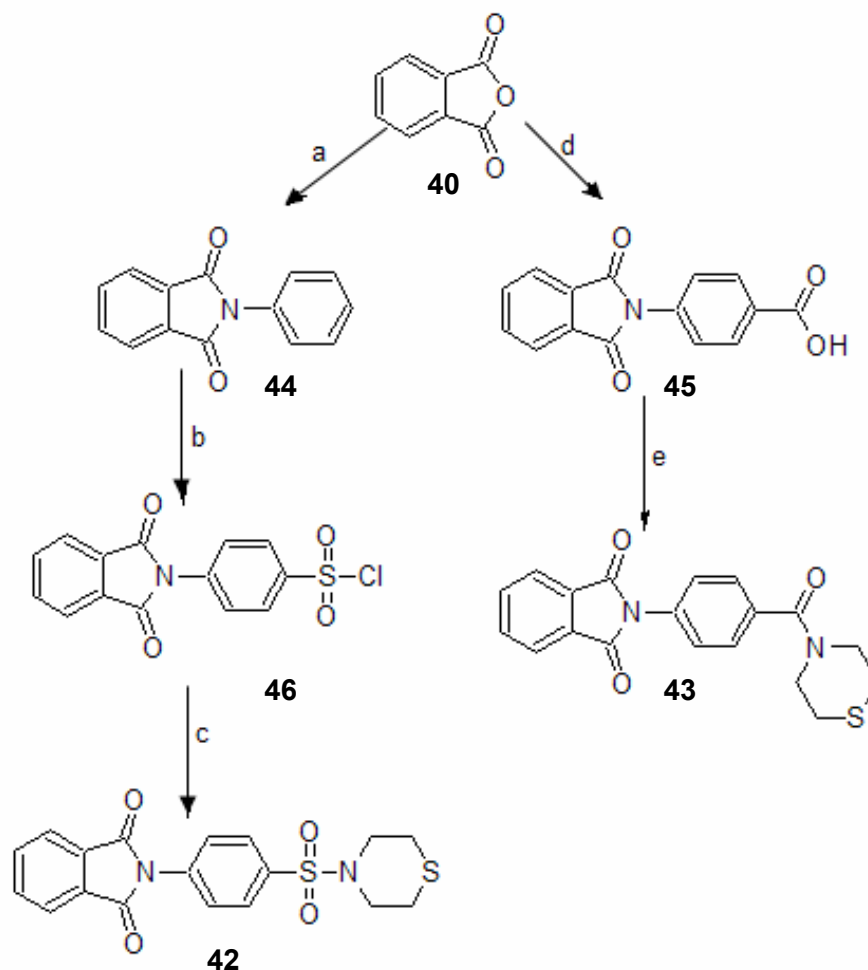


Figura 13: Derivados da talidomida.

Esses compostos foram obtidos a partir do anidrido ftálico (40) sob refluxo com a amina apropriada formando as imidas cíclicas (44 e 45). Para o composto **43** foi obtido o cloreto, pela reação do ácido (45) com o cloreto de tionila, seguido da condensação com a tiomorfolina. No caso da sulfonamida (42), foi feita a reação de clorossulfonação sobre a *N*-fenilftalimida (44) seguido da condensação com a tiomorfolina, como mostrado no Esquema 14 [LIMA, L.M. *et al.* 2002].



Esquema 14: Rota sintética dos derivados da talidomida: a) anilina, refluxo, 1 h; 86%; b) HClSO_3 , PCl_5 , 50°C , 30 min, 70%; c) tiomorfolina, DCM, t.a. 30 min., 60%; d) 4-carboxianilina, AcOH, refluxo, 1 h, 91%; e) i. SO_2Cl_2 , DMF (cat), refluxo, 1h; ii. DCM, tiomorfolina, t.a. 30 min. 81%.

Derivados da talidomida são conhecidos também por apresentarem atividade analgésica, como por exemplo, o composto **47** (Figura 14) que apresenta atividade analgésica e anti-inflamatória [ANTUNES, R. *et al.* 1998].

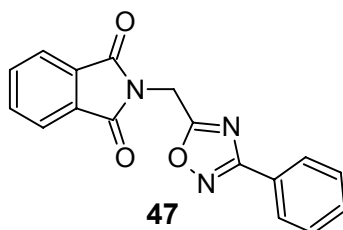
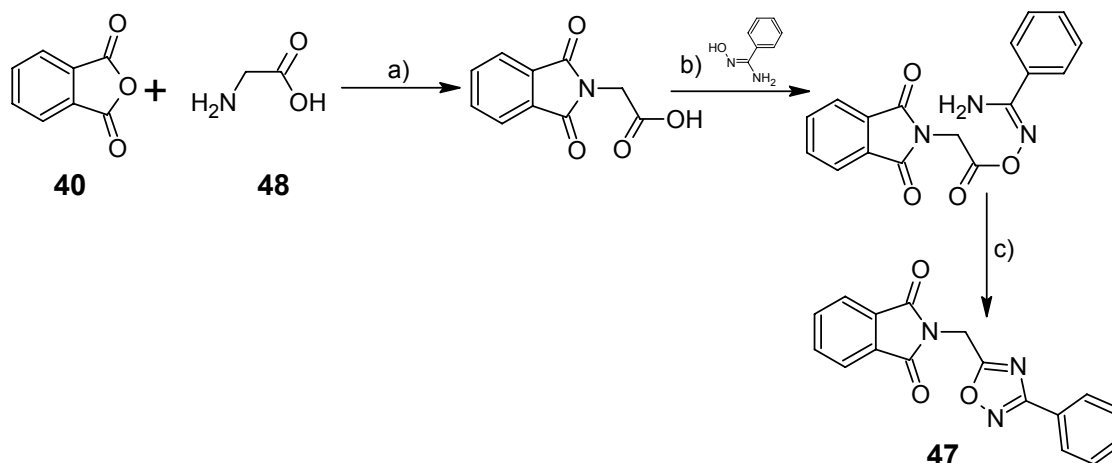


Figura 14: Derivado da talidomida que apresenta atividade analgésica e antiinflamatória.

O composto **47** foi preparado a partir do anidrido ftálico (40) e glicina (48) sob irradiação de microondas durante 30 minutos, seguido da reação com a arilaminodoxima em presença de diciclohexilcarbodiimida (DCC) à temperatura ambiente (Esquema 15). A ciclização foi feita por aquecimento do intermediário por longo período [ANTUNES, R. *et al.* 1998; BILMAN, J.H. *et al.* 1948].



Esquema 15: Rota de obtenção do derivado da talidomida. a) MO, 30 min.; b) DCC, DME, t.a.; c) aquecimento.

2.3 Doenças Neurodegenerativas

As doenças degenerativas do sistema nervoso central são caracterizadas por morte neuronal de evolução gradual, progressiva e irreversível [IVDN]. Entre elas estão, por exemplo: Alzheimer, Parkinson, Huntington e doenças associadas ao prion; que foram descobertos por terem em comum, mudanças conformacionais e agregações de proteínas específicas [TAYLOR, J. *et al.* 2002; BATES, G. 2003; CAUGHEY, B. *et al.* 2003; ROSS, C.A. *et al.* 2004; NUSSBAUM, R.L. *et al.* 2003; WONG, P.C. *et al.* 2002; ROSS, C.A. 1995; SELKOE, D.J. 2003].

O mal de Alzheimer é caracterizado pelo declínio cognitivo, irreversível perda de memória, desorientação, e prejuízo na linguagem [SELKOE, D.J. 2002; HARDY, J. *et al.* 2002; SERPELL, L.C. *et al.* 2000; ESLER, W.P. *et al.* 2001; GOEDERT, M. 2004; INGRAM, E.M. *et al.* 2002]. A doença está envolvida com a acumulação de β -amilóide ($A\beta$) no cérebro. Há agora evidência que $A\beta$ não agrega espontaneamente, mas há uma reação dependente da idade, que acomete principalmente indivíduos acima de 65 anos, em que o excesso de metal no cérebro (cobre, ferro e zinco) induz a proteína a precipitar em forma de placas [RUFANI, M.; *et al.* 1997; TABARRINI, O.; *et al.* 2001].

Vários fármacos conhecidos como antibióticos, anticonvulsivantes, antitumorais e anti-inflamatórios [INGRAM, E. M. *et al.* 2002] exercem seus efeitos farmacológicos pela interação com Cu-, Zn- ou Fe- do sítio ativo de sua proteína alvo [CHERNY, R.A., *et al.* 2001; WEGGEN, S. *et al.* 2001; CUAJUNCO, M.P. *et al.* 2000]. Dissulfiram, por exemplo, bloqueia a atividade enzimática por quelação do Zn com o sítio catalítico do álcool-desidrogenase [LANGELAND, B.T., *et al.* 1996].

Resultados promissores foram obtidos com drogas anti-inflamatórias não esteroidais (NSAID), ambos *in vitro* e em uma perspectiva população-base, num grupo de estudo de 6989 pacientes [IN'T VELD, B.A. *et al.* 2001]. A conhecida influência benéfica de NSAID sobre progresso do mal de Alzheimer foi confirmada por essas drogas. Uma explicação para esses dados foi fornecida com observação no subconjunto de NSAIDs (ibuprofen, sulfida e indometacina) que reduzem os níveis de $A\beta_{42}$, independente dos seus efeitos sobre a sua atividade na ciclooxigenase (COX) [WEGGEN, S. *et al.* 2001; ERIKSEN, J. L. *et al.* 2003]. Segundo Weggen *et al.* são indicados fármacos inibidores de COX1 (ciclooxigenase), como por exemplo, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, porém com exceção do mais proeminente inibidor: aspirina; na inibição de γ -secretase [WEGGEN, S. *et al.* 2001]. As duas enzimas, γ -secretase e β -secretase, são responsáveis pela modulação das proteínas, ou seja, elas fazem a clivagem da APP (proteína precursora de amilóide) dando origem ao fragmento $A\beta_{38}$, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ (o número indica a quantidade de aminoácidos que a cadeia possui). Estudos revelam que o elevado nível de $A\beta_{42}$ está diretamente ligado com o Mal de Alzheimer [TANZI, R. E. *et al.* 2005]. O APP tem como função regular a atividade neural, a plasticidade (sinapse) e a memória [PRILLER, C. *et al.* 2006; TURNER, P.R. *et al.* 2003].

Ainda não há uma cura para o mal de Alzheimer. O tratamento da doença de Alzheimer, disponível atualmente, por exemplo, permite basear a estratégia terapêutica em três pilares: retardar a evolução, tratar os sintomas e as alterações de comportamento [SCHMIDT, B. 2003; MAELICKE, A. *et al.* 2000].

Caso semelhante ocorre com as doenças associadas ao Prion, que podem incluir placas amilóides que parecem semelhantes com as de Alzheimer [SCHEIBEL, T., *et al.* 2004]. Nesse caso, a proteína de prion (PrP), a glicoproteína neural, sofre uma mudança conformacional de predominantemente α -hélice para a isoforma associada à doença, predominantemente β -pregueada scrapie (PrP^{Sc}). A isoforma patogênica da proteína acumula-se no cérebro humano e em animais, causando doenças conhecidas como: encefalopatias espongiforme transmissível (PRE), que incluem doenças de Creutzfeldt-Jakob, Kuru, encefalopatias espongiforme bovina (BSE - conhecida como mal da vaca louca), e *scrapie* (em ovelhas) [JEFFREY, M., *et al.* 2001; PRUSINER, S.B. 1998].

Todas as doenças causadas por príons são, até o momento, incuráveis. O tratamento de suporte envolve medidas gerais com a utilização de remédios para o controle dos sintomas [IVDN].

Como exemplos de grupos químicos de interesse contra as doenças neurodegenerativas destacam-se as acilidrazonas e as sulfonamidas.

2.3.1 Acilidrazonas

Pesquisas vem sendo realizadas com o intuito de encontrar um fármaco capaz de impedir a formação desses agregados amilóides, responsáveis pelo aparecimento de doenças neurodegenerativas. Como por exemplo, foram mencionados as acilidrazonas com atividade antimalárica, compostos **48** a **52** (Figura 15) como inibidores da formação de PrP^{Sc} em ensaios baseados em células ScN2a (células de neuroblastoma) [DOH-URA, K., *et al.* 2000; KORTH, C., *et al.* 2001]. A atividade apresentada tem relação com a possibilidade desses compostos em formar complexos com íons de ferro [TSAFACK, A. *et al.* 1996; MELNYK, P. *et al.* 2005].

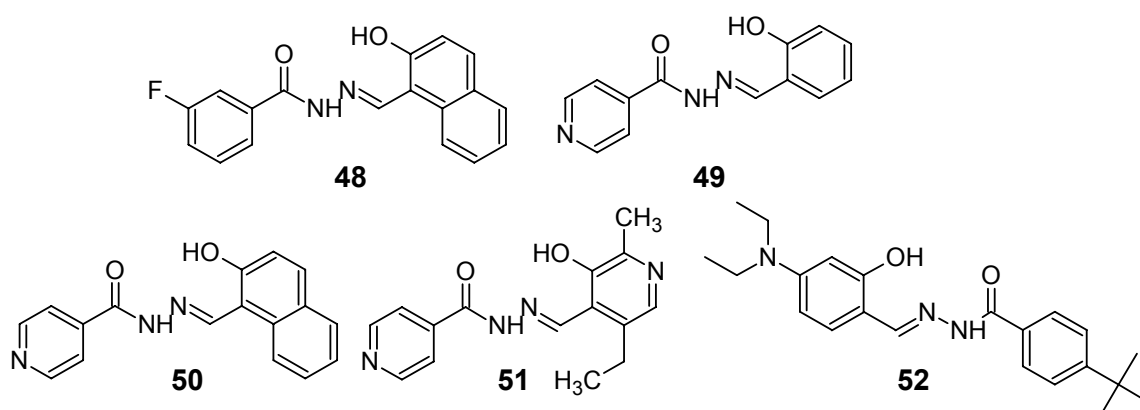


Figura 15: Acilidrazonas com atividade antimalárica.

Outras acilidrazonas, tais como os compostos **53** a **56** (Figura 16) foram avaliados pelo ensaio de SIFT e mostraram um efeito inibitório sobre a propagação PrP^{Sc} em células N2a (neuroblastoma) infectadas. O ensaio “*Scanning for intensely fluorescent targets*” (SIFT) foi desenvolvido para identificação de drogas que interferem a nível molecular na interação, proteína nativa (PrP) e isoforma patogênica (PrP^{Sc}), que é crucial para o progresso da doença. Sendo que o composto **55** foi o mais ativo com um EC₅₀ de 0,3 μM [BERTSCH, U. *et al.* 2005; SCHWILLE, P. *et al.* 1997; BIESCHKE, J. *et al.* 2000].

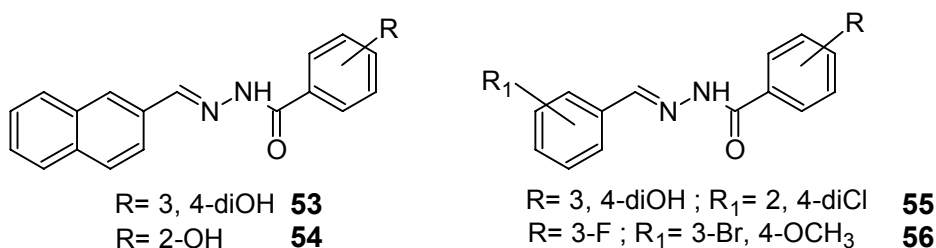


Figura 16: Acilidrazonas que mostraram um efeito inibitório sobre a propagação PrP^{Sc} em células.

2.3.2 Sulfonamidas

Compostos que possuem o grupo SO₂ mostraram bons resultados contra agregações de proteínas. As sulfonamidas **57** e **58** (Figura 17) foram investigadas

por seus efeitos em células mamíferas usando um feocromocitoma (PC12) de rato baseado no modelo de células [APOSTOL, B. L., *et al.* 2003]. Esses compostos inibem a agregação de poliglutamina (poliQ), envolvidos na doença de Huntington (HD), em células PD12. O composto **58** apresentou o melhor resultado com IC_{50} 0,05 μ M no teste de inibição dessas agregações [ZHANG, X., *et al.* 2005].

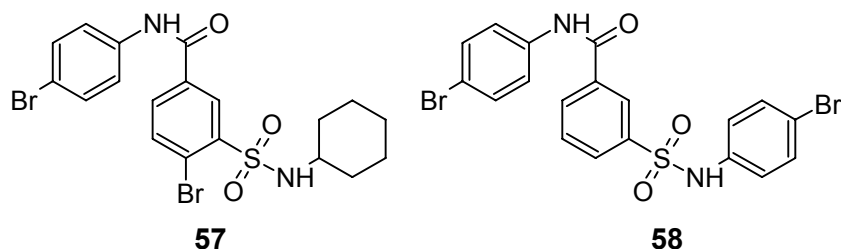


Figura 17: Sulfonamidas e naftalimida que inibem a poliQ.

2.4 Neoplasias

Neoplasia é o termo que designa alterações celulares que acarretam um crescimento exagerado destas células, ou seja, proliferação celular anormal. Quando a neoplasia forma uma massa distinta é chamada de tumor, porém existem neoplasias que não formam uma massa distinta, como é o caso da leucemia. O tumor pode ser benigno ou maligno, sendo que os tumores malignos que se dividem e invadem outros tecidos são chamados de câncer.

O câncer, uma das doenças que causam mais temor na sociedade, é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células anormais que se dividem sem respeitar os limites, invadem e destroem outros tecidos, e podem também se espalhar em lugares distantes do corpo, através de um processo chamado metástase [INCA].

Estatisticamente, em pesquisa realizada pela Organização Mundial da Saúde, o câncer é a terceira causa de óbitos no mundo com 12%, matando cerca de 6,0 milhões de pessoas por ano. Atualmente, é a segunda causa de mortes por doença no Brasil [INCA].

A quimioterapia é utilizada no tratamento com objetivo de destruir as células neoplásicas, preservando as normais [SPENCE, R. A. J. *et al.* 2001]. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior às infecções [MACHADO, A.E.D. 2000; SALMONN, S.E. 1998; OLIVEIRA, R.B. *et al.* 2002].

Os agentes antineoplásicos exercem sua atividade em maioria por interação com o DNA. O DNA é uma macromolécula formada por duas cadeias de polinucleotídeos. As cadeias de DNA mantêm-se unidas através de ligações de hidrogênio e giram no sentido dextrógiro em torno de um eixo comum, formando a estrutura de dupla hélice [WATSON, J.D. *et al.* 1953]. A conformação espacial da dupla-hélice faz com que a molécula de DNA apresente em sua estrutura dois sulcos, o sulco maior e o menor como mostrado na Figura 18.

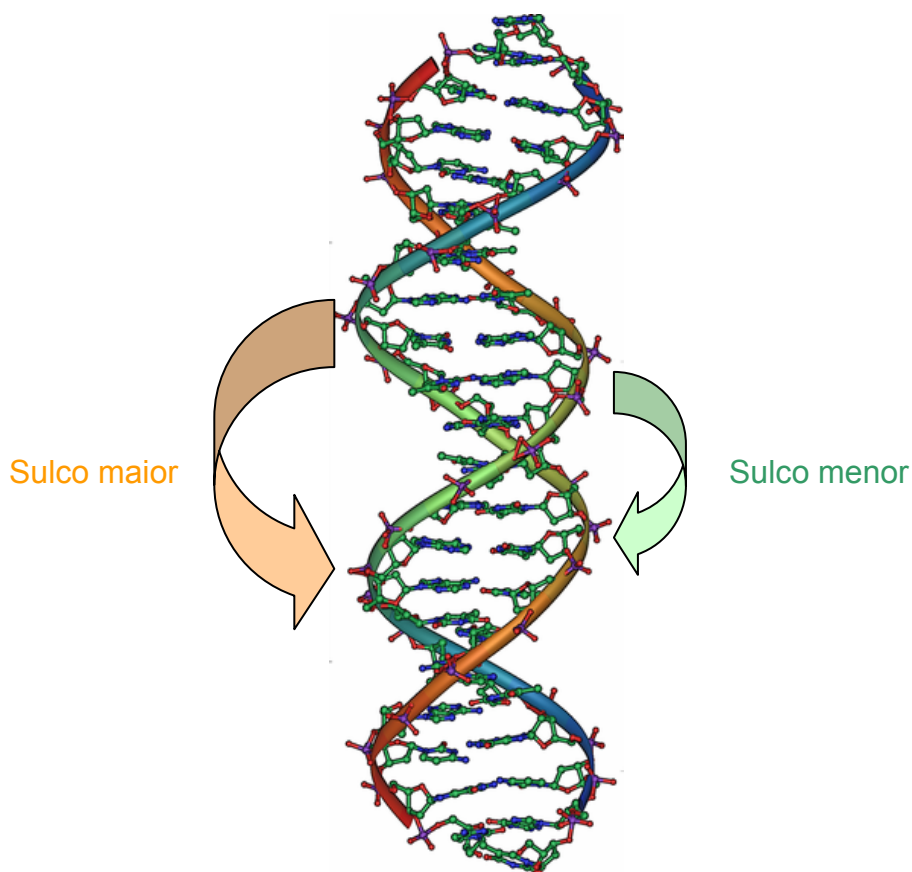


Figura 18: Representação do DNA, com destaque para o sulco menor e sulco maior. Figura modificada da Literatura [Wikipedia].

Dentre os diversos agentes antitumorais existentes é possível classificá-los de acordo com o mecanismo de ação, como os que [LEHNINGER, A. L. *et al.* 2000]:

- inibem a síntese de nucleotídeos: através do uso dos análogos das bases nitrogenadas;
- têm efeito direto no DNA: são os agentes alquilantes [RAJSKI, S. R. *et al.* 1998];
- interagem no sulco menor do DNA [MONTANARI, C. A. *et al.* 1998]: por exemplo, o berenil, a pentamidina e análogos;
- alteram as propriedades de pareamento das bases: intercalantes [ANTONINI, I. *et al.* 2000; ANTONINI, I. *et al.* 2001; AUPARAKKITANON, S. *et al.* 2000], como a proflavina, acridina, amsacrina;

- inibem a DNA-girase: doxorrubicina [SALMONN, S.E. 1998].

Nesse contexto, alguns compostos destacam-se pela atividade apresentada como antitumorais, como é o caso das imidas cíclicas, do berenil e ligantes do sulco menor, das sulfonamidas e sulfonilidrazonas, além da talidomida e seus derivados.

2.4.1 Imidas cíclicas

As acridinas são exemplos de compostos com propriedade intercalante no DNA, como a própria acridina não-substituída e a proflavina (Figura 19) [BODELL, W. J. *et al.* 1993; CAONFALONE, P. N. *et al.* 1988; NORMAN, D. *et al.* 1990; GEIERSTANGER, B. H. *et al.* 1994; POMMIER, Y. *et al.* 1996].

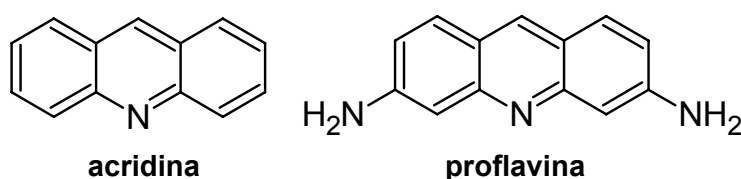


Figura 19: Estruturas da acridina e da proflavina.

Neste tipo de agente antineoplásico as moléculas têm como alvo principal o sulco maior do B-DNA, por um mecanismo de ação que se baseia na intercalação nos pares de bases nitrogenadas CG (citosina e guanina). A intercalação apresenta uma componente eletrostática relacionada à interação do tipo π , existente entre os intercalantes e as bases CG, além de complexos de transferência de elétrons. Devido a esta característica, os intercalantes são constituídos por anéis aromáticos fundidos, apresentando alta densidade eletrônica [BODELL, W. J. *et al.* 1993; CAONFALONE, P. N. *et al.* 1988; NORMAN, D. *et al.* 1990; GEIERSTANGER, B. H. *et al.* 1994; POMMIER, Y. *et al.* 1996].

A intercalação geralmente altera a estrutura do B-DNA, com o aumento no espaçamento dos pares de base CG de 3,4 Å para cerca de 7 Å. É descrito que o mecanismo de ação desta classe baseia-se na formação de um trímero constituído pelo intercalante, DNA e topoisomerase II (faz a separação da dupla-hélice do DNA para ocorrer à duplicação). Este trímero seria estabilizado e interromperia a separação das bases nitrogenadas do DNA, necessária à transcrição (para os ligantes no sulco menor também seria observada esta característica) [POOT, M. *et al.* 1995].

Esses compostos modificam a estrutura do DNA e impedem a sua duplicação, sendo por isso de grande importância, principalmente como agentes quimioterápicos.

A mitonafida e a amonafida (Figura 20) também são conhecidas por apresentarem atividade antitumoral por intercalação do DNA. Foram utilizadas em estudos contra tumores malignos, exercendo atividade em adenocarcinoma de mama e próstata, não sendo, porém, efetiva em células do pulmão e do colo de útero [REYNOLDS, D. *et al.* 1994].

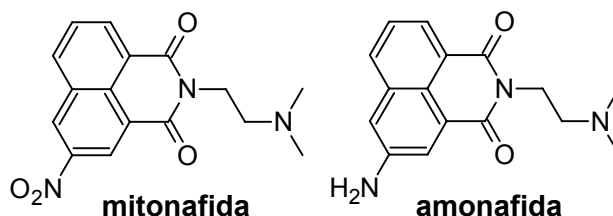


Figura 20: Estruturas da mitonafida e da amonafida.

Estes fármacos estabilizam os complexos que se formam entre o DNA e a topoisomerase II e, assim, retardam a replicação celular. O grupo *N,N*-dimetil é o que melhor desempenha o papel de estabilizante destes complexos [MILLER, K.E. *et al.* 1994].

Bis-intercaladores ligados por dois grupos naftalimídicos com uma poliamina como ponte também, representam um grupo promissor de agentes antitumorais que visam o DNA e as topoisomerasas. Os compostos chamados bisnafida e elinafida (Figura 21) têm sido testadas, na fase clínica, para o tratamento de tumores sólidos. Essas contêm unidades de naftalimida, e têm como ponte $(\text{CH}_2)_2\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_2$ que funcionam como espaçadores, o que possibilita a ligação das duas funções imídicas, o que altera a mobilidade do DNA e a atividade da topoisomerase I e II [BRANA, M. F.; *et al.* 1997; BAILLY, C.; *et al.* 2003; GAMAGE, S. A., *et al.* 2001].

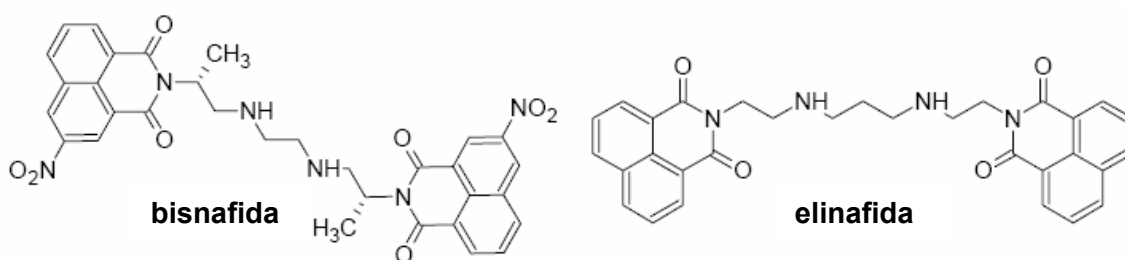


Figura 21: Estruturas da bisnafida e da elinafida.

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

2.4.2 Berenil e ligantes do sulco menor

As amidinas aromáticas e as lexitropsinas (Figura 22) são exemplos de agentes antineoplásicos que interagem com os pares de bases nitrogenadas reversivelmente por meio de ligações fracas de Van der Waals, interações eletrostáticas e, sobretudo, ligação de hidrogênio. Essas ligações ocorrem geralmente através de conformações tipo iso-hélicas e são classificadas como moléculas ligantes no sulco menor do B-DNA. A característica iso-hélica pode ser definida pela alteração conformacional destas moléculas, para que haja a interação com os pares de bases nitrogenadas que compõem a hélice do B-DNA [NEIDLE, S. 2001; NEIDLE, S. *et al.* 1997; CORY, M. *et al.* 1992].

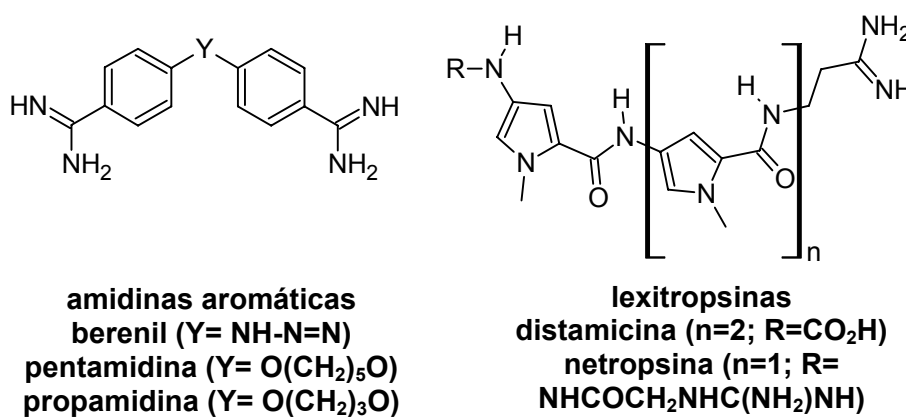


Figura 22: Estruturas de amidinas aromáticas e lexitropsinas.

Os ligantes no sulco menor interagem preferencialmente com os pares de base AT (adenina e timina), pois a guanina possui um substituinte, que é uma amina aromática, voltada para o interior do sulco menor, causando impedimento estereo.

Derivados do berenil também são conhecidos por clivarem o DNA. A clivagem do DNA pode ocorrer freqüentemente pela formação de radicais de carbono e hidroxila [BRESLIN, D. T. *et al.* 1997; ARMITAGE, B. 1998; YAMAKOSHI, Y. *et al.* 1998; SINGH, S. *et al.* 2001]. A estabilidade e o tempo de vida desses radicais intermediários gerados fotoquimicamente são essenciais para suas habilidades de clivagem do DNA [HWU, J.R. *et al.* 2004].

Wagner e colaboradores [WAGNER, B. D. *et al.* 1996] demonstraram que os tempos de vida dos radicais dietilaminil e piperidinil são de 1,6 e 2,5 μ s em 0,05M em solução de ácido malônico/acetonitrila. Os correspondentes substituídos com fenil são mais estáveis, tendo tempos de vida de 50 e 80 μ s para os PhMeN e Ph₂N, respectivamente. Outro resultado observado é de que grupos R₂N- e R₂C=N- podem funcionar como espécies que clivam o DNA [HWU, J.R. *et al.* 2004; MARCH, J. 1992]

No caso do composto **59** (Figura 23), derivado do berenil (Figura 37), que possui grupos metóxi como substituintes no anel aromático, mostrou uma alta

atividade de clivagem de DNA. O valor da taxa forma II/forma I (superenovelada/circular relaxada) foi de 24 na concentração de 250 μM . A atividade foi maior que a apresentada por compostos possuindo grupos retirados de elétrons no anel aromático [HWU, J.R. *et al.* 2004].

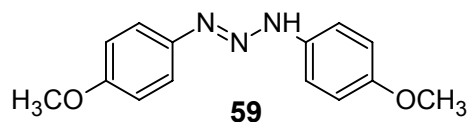


Figura 23: Composto que cliva o DNA.

Foi verificado que os compostos contendo o grupo metoxi na posição 4 do anel aromático são mais lipofílicos, ou seja, têm maior permeabilidade e citotoxicidade [HWU, J.R. *et al.* 2004].

As combilexinas (Figura 24) são moléculas antitumorais que atuam de acordo com dois fragmentos estruturais importantes separados por um espaçador, sendo que um deles atua por intercalação no DNA e o outro atua por ligação do sulco menor [MCCONNAUGHIE, A. W. *et al.* 1995].

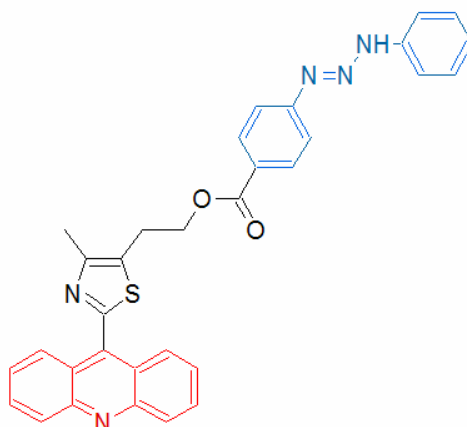


Figura 24: Estrutura molecular de uma combilexinas tipo **acrididina-berenil**, separadas pelo espaçador.

Em sua maioria as combilexinas apresentam um mecanismo de ação predominante, onde ora o intercalante (maior afinidade pelas bases CG), ora o ligante no sulco menor (maior afinidade pelas bases AT) define a afinidade do híbrido pelo B-DNA. Mais recentemente, vários tipos de combilexinas foram estudadas, com modificações em relação ao grupo espaçador e ao fragmento intercalante, com resultados promissores [MCCONNAUGHIE, A. W. *et al.* 1995; ELIADIS, A. *et al.* 1988; BAILLY, C. *et al.* 1989; SUBRA, F. *et al.* 1991; SUBRA, F. *et al.* 1993; GOULAOUIC, H. *et al.* 1994; BAILLY, C. *et al.* 1992; BOURDOUXHE, C. *et al.* 1992; HÉNICHART, J.-P. *et al.* 1997].

2.4.3 Sulfonamidas

Várias sulfonamidas com diferentes mecanismos de ação podem ser úteis no tratamento de tumores malignos resistentes [DUMONTET, C. *et al.* 1999]. Como por exemplo, uma série de aza-heterociclicocarbazolsulfonamida apresentou atividade antiproliferativa contra células tumorais. Os compostos **60** e **61** (Figura 25) mostraram citotoxicidade significativa (IC_{50} = 122 e 101 nM), sendo que o composto **60** mostrou atividade submicromolar contra sete linhas de células humanas tumorais [HU, L. *et al.* 2007].

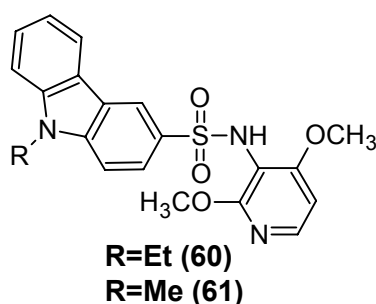
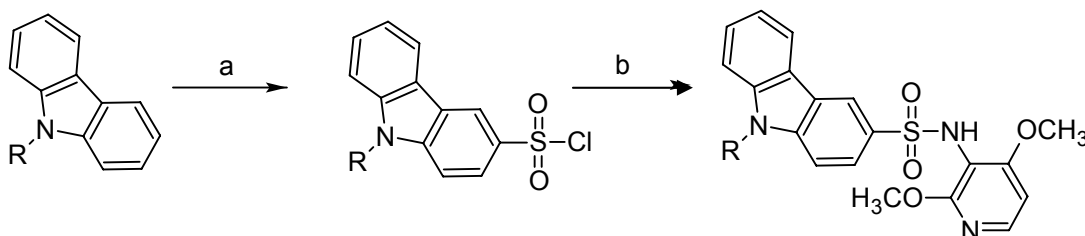


Figura 25: Sulfonamida com atividade antiproliferativa. R=Et (60); R=Me (61).

Esses compostos (60 e 61) podem ser preparados a partir da clorossulfonação do N-etil ou N-metilcarbazol, seguidos da condensação com a amina, conforme mostrados no Esquema 16 [HU, L. *et al.* 2006].



Esquema 16: Rota sintética dos compostos 67 e 68. (a) i. $ClSO_3H$, CH_2Cl_2 , $-5\text{ }^\circ C$, 2 h; ii. $POCl_3$, PCl_5 , $90\text{ }^\circ C$, 2 h; (b) R_2-NH_2 , NEt_3 , DMF, t.a., 3 h. R=Et ou R=Me.

2.4.4 Sulfonilidrazonas

Uma série de arilssulfonilidrazonas do N-óxido 2-formilpiridina mostrou potente atividade biológica contra vários tumores transplantados em camundongos, incluindo Sarcoma 180, Hepatoma 129, carcinoma Ehrlich, Leucemia L1210. O composto mais ativo da série é o *p*-toluenossulfonilidrazona do N-óxido 2-formilpiridina (62; Figura 26) que exibe atividade antineoplásica contra tumores transplantados.

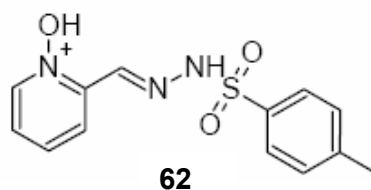


Figura 26: Sulfonilidrazona com atividade antitumoral.

Foi demonstrado que estes compostos causam moderada inibição da incorporação de [³H]timidina e [³H]uridina sobre o DNA e RNA respectivamente, em células de Sarcoma 180 [AGRAWAL, K. C. *et al.* 1978].

Porém os compostos que apresentaram dois ou mais grupos metoxi ou metil como substituintes do anel aromático, apresentaram melhores resultados contra células de leucemia linfoblástica aguda L1210 e P388, transplantados em camundongos. Os compostos **63**, **64** e **65** (Figura 27) proporcionaram o desaparecimento de 20 a 80% do tumor transplantado. O composto foi administrado durante 6 dias, uma vez ao dia, após 24 horas da transplantação do tumor [LOH, W, *et al.* 1980].

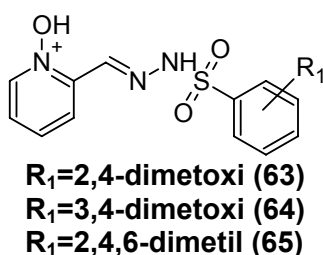
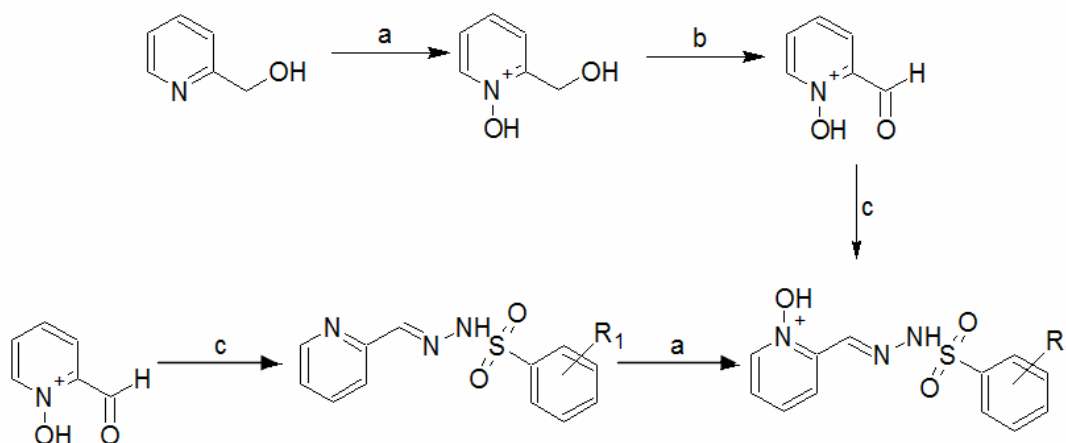


Figura 27: Compostos com atividade *in vivo* contra Leucemia L1210 e P388.

Esses compostos podem ser obtidos partindo do álcool derivado da piridina como mostrado no Esquema 17 [LOH, W, *et al.* 1980].



Esquema 17: Rota de obtenção das sulfonilidrazonas (63-65). A) *m*-ClC₆H₅CO₃H; b) MnO₂; c) NH₂NH-C₆H₄R₁ ou NH₂NH-C₆H₄R₁.

2.4.5 Talidomida e seus derivados

Existem compostos que atuam contra tumores de forma indireta, como é o caso da talidomida e seus derivados. Esses compostos possuem efeitos sobre a produção da TNF- α , uma citocina importante produzida por macrófagos ou monócitos ativados, que causa necrose hemorrágica de tumores sólidos transplantados [CARSWELL, E. A.; *et al.* 1975; SAMPIO, E. P.; *et al.* 1991].

O derivado da talidomida (Figura 28) por exemplo, apresentou um aumento de 158% na produção de TNF- α , avaliado pelo bioensaio de produção de TNF- α por linhas de células leucêmicas humanas HL-60, induzida por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), um promotor tumoral potente [MIYACHI, H.; *et al.* 1997].

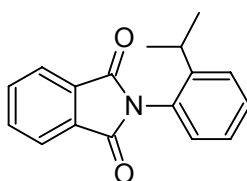


Figura 28: Derivado da talidomida.

Sanyal e colaboradores demonstraram que vários grupos incorporados na ftalimida possuem atividade antitumoral como é o caso da ftalmustina (66) e do derivado sulfonilidrazínico (67; Figura 29)[CHARYA, S. B. *et al.* 1998].

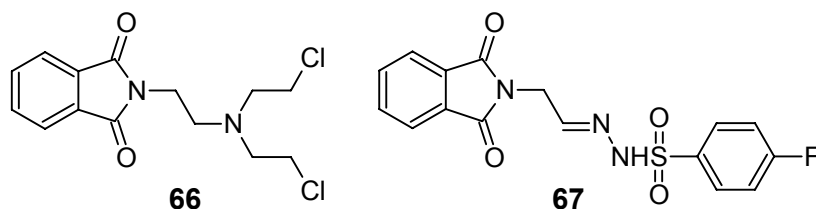


Figura 29: Ftalmustina e sulfonilidrazona com atividade antitumoral.

2.5 Parasitoses

As parasitoses, como as doenças de Chagas, leishmaniose e esquistossomose, são doenças infecciosas que atingem milhões de pessoas, sendo responsáveis por altas taxas de mortalidade principalmente em países tropicais. Os tratamentos disponíveis são pouco satisfatórios, sendo feito pelo uso de medicamentos com alta toxicidade, causando diversos efeitos colaterais. Dessa forma, torna-se necessário o uso de antiparasitários mais eficazes e seguros [FRAYHA, *et al.* 1997].

A doença de Chagas é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, o qual é transmitido para o hospedeiro humano pelas fezes do inseto vetor hematófago, o *Triatoma infestans*, conhecido popularmente como “barbeiro” [NEVES, P.N. *et al.* 1998; KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982].

A doença de Chagas afeta aproximadamente 16-18 milhões de pessoas, principalmente nas Américas do Sul e Central, onde cerca de 25% da população encontra-se em risco de contrair esta enfermidade [GURTLER, R. E. *et al.* 2003]. A maior preocupação deve-se ao fato de não existir um medicamento eficaz na cura definitiva [CROFT, S. L. *et al.* 2003a, OLIVEIRA, R. B. *et al.* 2003, *al.* 1993, VIEIRA, P. C. *et al.* 2001, TOMAZELA, D. M., *et al.* 2000].

Os fármacos disponíveis, atualmente, para o controle da doença são o benzonidazol e o nifurtimox (Figura 30) [KOROLKOVAS, A., *et al.* 1982; NEVES, P.N.; *et al.* 1998]. Eles atuam contra as formas tripomastigotas sanguíneas (presentes na forma extracelular), inibindo a síntese de proteínas e do RNA do parasito e aumentam a degradação destas macromoléculas [STOPPANI, A.O.M. 1999]. Porém, esses compostos apresentam baixa eficiência e fortes efeitos colaterais, tais como anorexia, distúrbios gastrointestinais, neuropatias e erupções cutâneas [BERGER, I. *et al.* 1998; OUELLETTE, M.; *et al.* 2004].

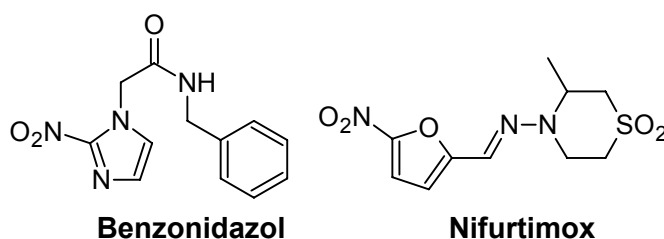


Figura 30: Fármacos usados no tratamento da doença de Chagas.

Outras doenças causadas por parasitas são as leishmanioses, enfermidades provocadas por protozoários do gênero *Leishmania*, que de acordo com a espécie podem produzir manifestações cutâneas, mucocutâneas, cutâneas difusas e

viscerais (ataca os órgãos) [KOROLKOVAS, A. *et al.* 1982]. A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como kala-azar e febre negra, é a forma mais severa, sendo o segundo maior assassino parasitário no mundo depois da malária [WHO; MUNSHI, A.A. *et al.* 2005].

Entre os fármacos utilizados no tratamento das leishmanioses, atualmente estão os antimoniais pentavalentes, que apresentam uma eficácia em 80% dos casos, porém apresentam cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade [OLIVEIRA, M.C.; *et al.* 2005]. A anfotericina B e a pentamidina são compostos usados como alternativa para o uso de antimoniais, porém esses também apresentam alta toxicidade [CROFT; S.L. *et al.* 2003b; GONTIJO, B. *et al.* 2003].

Sendo assim, outros compostos foram avaliados na busca como antiparasitários na tentativa de diminuir os efeitos colaterais.

Destacam-se nesse trabalho as sulfonamidas, as quinolinas, as naftiridinas e as naftiridinonas.

2.5.1 Sulfonamidas

As sulfonamidas (68 e 69, Figura 31) mostraram valores significativos de IC_{50} contra cultura de *T. brucei* e a forma amastigota de *L. donovani* (BHATTACHARYA, G., *et al.* 2004).

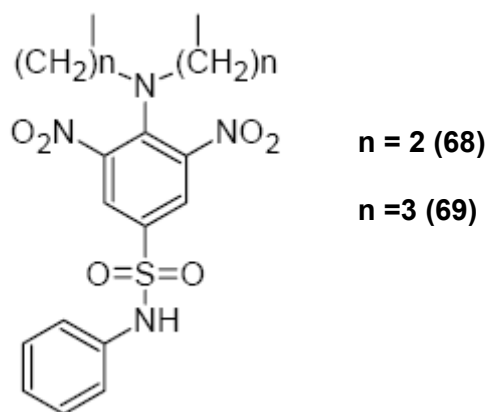


Figura 31: Sulfonamidas com atividade antiparasitária.

2.5.2 Quinolinas

As quinolinas são conhecidas por apresentar atividade como antimicrobiana, antiviral, antifúngico e antiparasitário [ROTH, H.J. *et al.* 2000; FRANCK, X. *et al.* 2004].

A quinina, por exemplo (Figura 32), é um fármaco usado no tratamento da malária, conhecida desde os tempos dos Incas. A sitamaquine, também derivada da 8-aminoquinolina, é ativa no tratamento de leishmaniose visceral causada pela *Leishmania donovani* com um IC_{50} de 29 μ M contra a forma promastigota [CROFT, S. L. *et al.* 2006; DUEÑAS-ROMERO, A.M. *et al.* 2007].

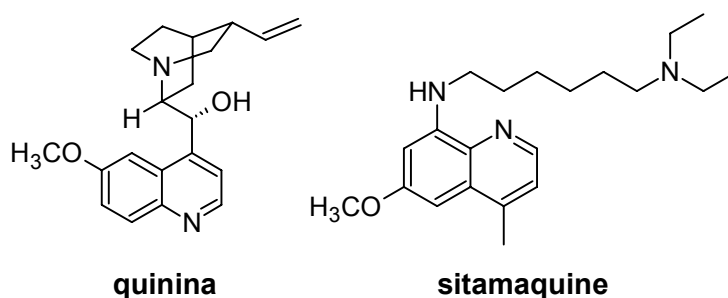
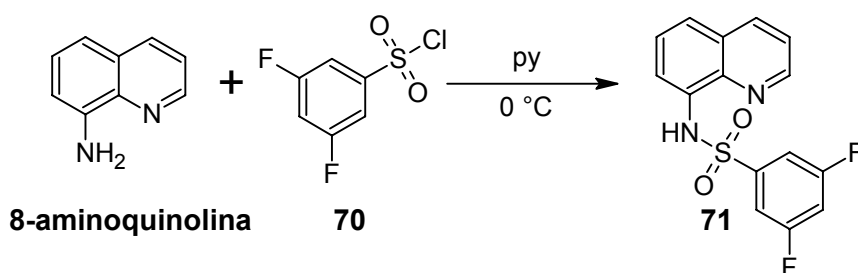


Figura 32: Estruturas da quinina e da sitamaquine.

As sulfonamidas derivadas da 8-aminoquinolina (Esquema 18), como o composto (71), apresentaram atividade antiparasitária. A sulfonamida (71) mostrou uma atividade de IC_{50} 2,12 e 0,45 μ M, respectivamente, contra a *L. amazonensis* e *L. chagasi* [SILVA, L.E. *et al.* 2007a].



Esquema 18: Rota sintética para a obtenção da sulfonamida derivada da 8-aminoquinolina (71).

2.5.3 Naftiridinas e naftiridinonas

As naftiridinas são conhecidas por apresentarem diversas atividades biológicas, como por exemplo, atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, antiviral e antitumoral [FRIGOLA, J. *et al.* 1994; CHAN, L. *et al.* 1999; CHAN, L. *et al.* 2000; FALARDEAU, G. *et al.* 2000; LITVINOV, V.P. *et al.* 2000].

A naftiridina (**72**, Figura 33) apresentou atividade de $IC_{50} = 8,58 \mu M$ e $IC_{50} = 20,38 \mu M$ contra a *L. amazonensis* promastigotas e *T. cruzi* epimastigotas, respectivamente. A naftiridina (**73**) também mostrou atividade contra a *L. amazonensis* promastigotas [SILVA, L.E. *et al.* 2007b].

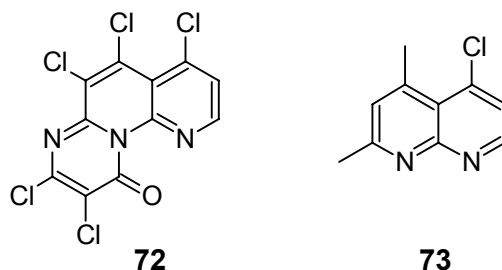
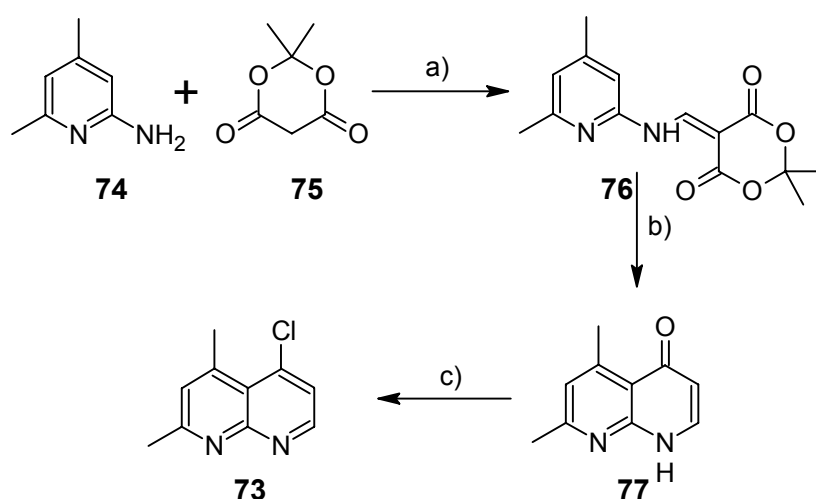


Figura 33: Naftiridinas com atividade antiparasitária.

Os compostos foram obtidos a partir de derivados da 2-aminopiridina com o ácido de Meldrum, seguido da ciclização, como descrito para o composto **73** (Esquema 19) [SILVA, L.E. *et al.* 2007]. O ácido de meldrum (**75**) foi condensado com 4,6-di-metil-2-aminopiridina (**74**), obtendo-se o intermediário (**76**), que por uma reação de termociclização foi convertido na naftiridinona (**77**). A naftiridinona (**77**) foi refluxada com oxiclreto de fósforo formando o composto (**73**).



Esquema 19: Síntese do composto **73**. a) $HC(OCH_3)_3$, refluxo, 2 h, 69%; b) $(Ph)_2O$, 250 °C, 66 %; c) $POCl_3$, refluxo, 1h, 75 %.

Os compostos **73** e **77** são ativos também como antivirais. A naftiridinona (**77**) apresentou melhores resultados contra o vírus RV-SA 11 (rota vírus-cepa SA 11) [ANDRIGHETTI-FRÖHNER, C.R., 2008].

O composto **78** (Figura 34), no qual o anel naftiridinona foi substituído pelo anel da quinolona, inibiu a replicação do herpes vírus humano tipo 8. Análogos do composto **78** mostraram resultados promissores contra os vírus HCMV (herpes vírus

humano tipo 5), HSV-1 (Herpes vírus tipo 1), HSV-2 (Herpes vírus tipo 2), VZV (vírus da varicela zoster), HHV-8 (vírus herpes humano tipo 8) e contra cepas do HSV-1 bem como do VZV resistentes ao aciclovir e contra cepas do HCMV resistentes ao ganciclovir [HARTLINE, C.B. *et al.*, 2005].

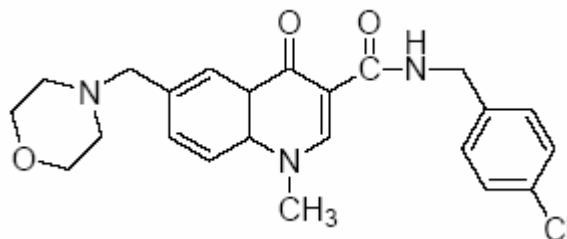


Figura 34: Composto 78 ativo usado como antiviral.

Portanto a síntese de sulfonamidas e sulfonilidrazonas é justificada devido à presença desses grupos em compostos que possuem atividade biológica contra microorganismos, parasitas, além de possuírem propriedades analgésicas e antitumorais, bem como, em compostos usados contra as doenças neurodegenerativas. Sendo essas doenças alvo desse trabalho, outros grupos destacam-se também por esse mesmo motivo, como é o caso das imidas cíclicas, da quinolina, da naftiridinona, entre outras. A utilização desses grupos é fundamental na síntese de novos compostos ativos, como também a possível utilização de métodos que relacionem a estrutura e a atividade biológica.

2.6 Relações de Estrutura-Atividade

Existem diferentes métodos de determinação das relações existentes entre a estrutura química e a atividade biológica. A utilização desses métodos é de grande interesse, pois permite o planejamento racional de novos fármacos mais ativos e menos tóxicos.

O método mais usado, principalmente por indústrias farmacêuticas, foi desenvolvido por Hansch e colaboradores [HANSCH, C. 1971], que leva em consideração a relação entre a atividade biológica e as propriedades físico-químicas das moléculas-alvo, tais como: a hidrofobicidade (π), fatores eletrônicos (σ) e estéricos (E_s).

A aplicação das relações estabelecidas por Hansch no desenvolvimento de novos fármacos foi o ponto de partida para o surgimento do chamado *Método Manual de Topliss* [TOPLISS, J.G. 1977]. Topliss utilizou os parâmetros físico-químicos (π e σ), e várias combinações entre eles, em um grupo de análogos contendo diferentes substituintes no anel benzênico. Com isso, Topliss selecionou um grupo inicial de cinco substituintes no anel e projetou uma ordem de potência dependente dos vários parâmetros, conforme listado na Tabela 1.

TABELA 1: Ordem de potência para os vários dependentes dos parâmetros.

R	Parâmetros									
	π	$2\pi - \pi^2$	σ	$-\sigma$	$\pi + \sigma$	$2\pi - \sigma$	$\pi - \sigma$	$\pi - 2\sigma$	$\pi - 3\sigma$	E_s^a
3,4-di-Cl	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-CH₃	3	3	4	2	3	2-3	1-2	1	1	2-5
4-OCH₃	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

^a Efeito desfavorável na posição 4. R=substituintes.

A comparação da ordem de potência experimental dos cinco compostos pertencentes ao grupo inicial, com uma ordem determinada na Tabela 1, permite a possível dedução com relação aos parâmetros de probabilidade operativa, os quais tornam a fornecer a base para seleção de uma nova série de substuintes mais potentes, de acordo com dados apresentados na Tabela 2.

TABELA 2: Nova seleção de substituintes.

Prováveis parâmetros operativos	Nova seleção substituintes
$\pi, \pi + \sigma, \sigma$	3-CF ₃ ; 4-Cl; 4-NO ₂ ; 4-CF ₃ ; 2,4-di-Cl; 4-c-C ₆ H ₁₁
$\pi, \pi - \sigma, 2\pi - \sigma$	4-CH(CH ₃) ₂ ; 4-C(CH ₃) ₃ ; 3,4-di-CH ₃ ; 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-di-CH ₃ ; 4-C ₂ H ₅ ; 4-O(CH ₂) ₂ CH ₃ ; 3-CH ₃ ; 4-Cl
E_s	3-Cl; 3-CH ₃ ; 3-OCH ₃ ; 3-N(CH ₃) ₂ ; 3-CF ₃ ; 3,5-di-Cl
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

^a Efeito desfavorável na posição 4.

Assim, a utilização desse método permite obter um ou uma série de compostos potencialmente mais ativos, sem a avaliação dos mesmos. Possibilitando prever grupos substituintes do anel que favorecem a atividade biológica em questão.

Existem também outros métodos computacionais como o estudo de correlação estrutura-atividade (SAR) e correlação de estrutura-atividade quantitativa de (QSAR), em que propriedades físico-químicas experimentais e obtidas através de cálculos computacionais são correlacionadas com dados de atividade biológica [PATRICK, G.L. 2001; ANDRICOPULO, A.D. *et al.* 2005; THOMAS, G. 2003; YANG, G.F. 2006; GAUDIO, A.C. 1996].

3 OBJETIVOS GERAIS

Sintetizar e caracterizar uma série de sulfonamidas e sulfonilidrazonas inéditas ou não biologicamente ativas, utilizando fragmentos estruturais ativos.

Avaliar a atividade biológica e fazer a correlação da estrutura e a atividade observada.

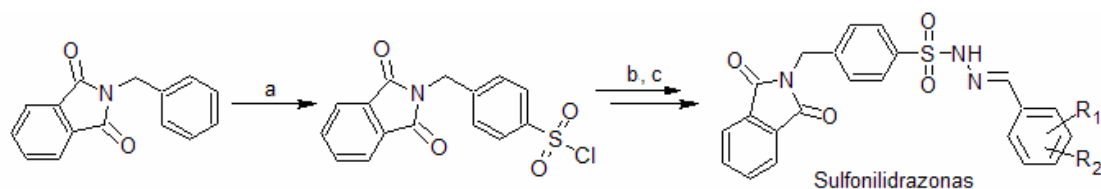
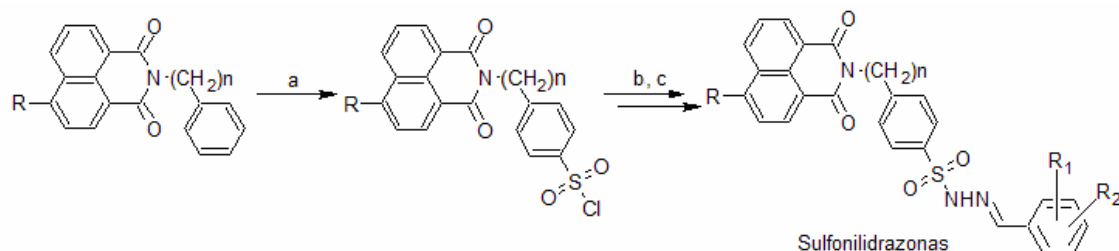
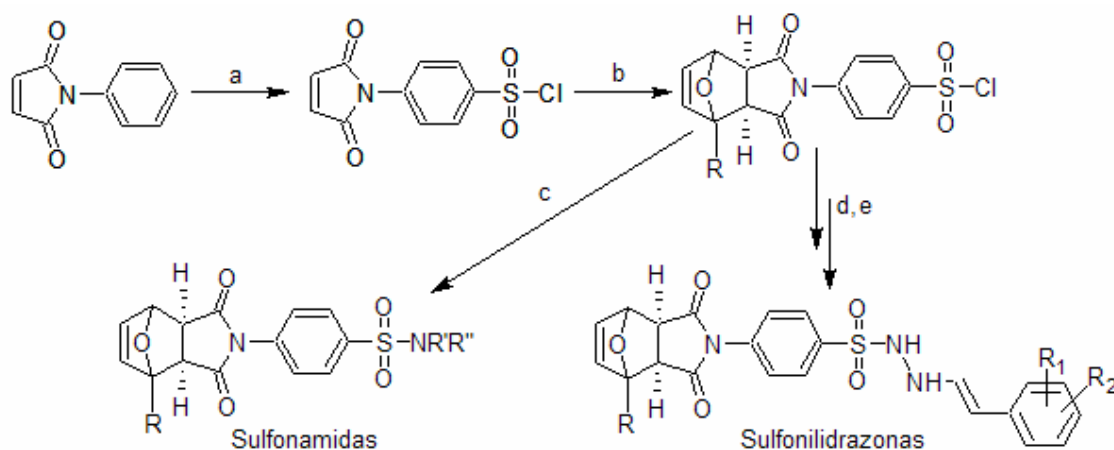
4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar uma série de sulfonamidas e sulfonilidrazonas inéditas, derivadas de imidas cíclicas, possibilitando assim, a continuidade do trabalho de mestrado, no qual os compostos já descritos mostraram-se promissores como agentes antimicrobianos e analgésicos.
- Avaliar a atividade antimicrobiana das sulfonamidas e sulfonilidrazonas e fazer a correlação entre a atividade observada e estrutura.
- Avaliar a atividade antitumoral de imidas cíclicas, sulfonamidas e sulfonilidrazonas, bem como a capacidade de clivagem do DNA.
- Sintetizar adutos do 2-metilfurano, partindo das *N*-fenilmaleimidas substituídas, e avaliar a atividade antimicrobiana das mesmas.
- Sintetizar uma série de sulfonilidrazonas, isómeros estruturais de acilidrazonas que possuem atividade de inibição das agregações de prion (PrP^{Sc}); bem como a avaliação da atividade potencial.
- Sintetizar sulfonamidas derivadas de 1,8-naftiridinona com potencial terapêutico.
- Sintetizar sulfonilidrazonas derivadas de cloreto de 8-sulfonilquinolinas com potencial terapêutico.
- Purificar e caracterizar todos os compostos por técnicas espectroscópicas de RMN, IV, também por análise elementar de CHN.

5 METODOLOGIA

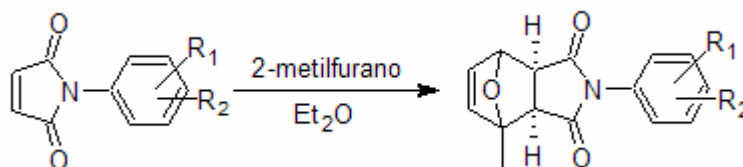
5.1 Sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas

Para a síntese das sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivados das imidas cíclicas (fenilmaleimida, naftalimidas e benzilftalimida) seguiu-se a metodologia utilizada para os compostos preparados no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005, NUNES, R.J. 1986], e conforme ilustrado nos Esquema 20, 21 e 22.



5.2 Adutos derivados de maleimidas

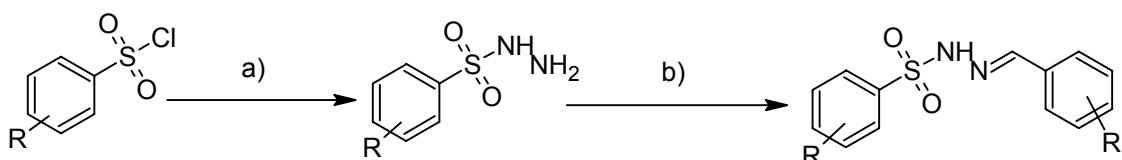
Os adutos foram obtidos a partir de fenilmaleimidas substituídas (Esquema 23).



Esquema 23: Síntese de adutos derivados de fenilmaleimidas substituídas.

5.3 Sulfonilidrazonas isósteros de acilidrazonas

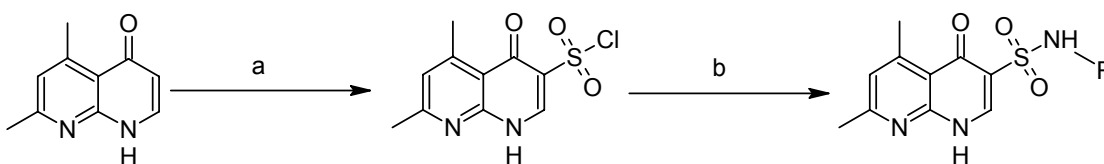
As sulfonilidrazonas, isósteros das acilidrazonas, foram obtidas a partir do cloreto, conforme mostrado no Esquema 24 [BERTSCH, U. *et al.* 2005; SCHWILLE, P. *et al.* 1997; BIESCHKE, J. *et al.* 2000].



Esquema 24: Rota para obtenção das sulfonilidrazonas isósteros de acilidrazonas: a) 2 eq. N_2H_4 , MeOH/DCM; b) benzaldeídos, EtOH, t.a, 2 gotas HCl / benzaldeídos, MeOH, 80°C, MO, 15 min.

5.4 Sulfonamidas derivadas da 1,8-naftiridinona

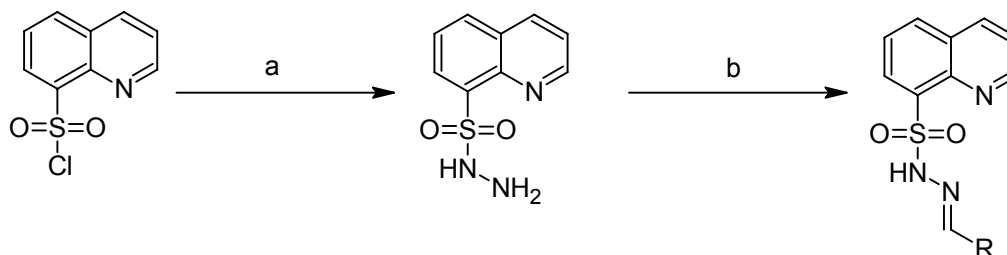
Outras sulfonamidas podem ser obtidas pela clorossulfonação de grupos de interesse, como a 1,8-naftiridinona, seguido da condensação com a amina apropriada, conforme metodologia anteriormente descrita (Esquema 25).



Esquema 25: Síntese de sulfonamidas derivadas de 1,8-naftiridinonas: a) 6 eq. $HClSO_3$, 0 e 90°C; b) 2 eq. amina, MeOH.

5.5 *Sulfonilidrazonas derivadas do cloreto da 8-sulfonilquinolina*

As sulfonilidrazonas derivadas de quinolinas foram obtidas a partir do cloreto de 8-sulfonilquinolina, seguido da reação com dois equivalentes de hidrato de hidrazina e condensação com diferentes aldeídos (Esquema 26), seguiu-se a metodologia proposta para os cloretos derivados de imidas cíclicas [OLIVEIRA, K.N. 2005].



Esquema 26: Síntese de sulfonilidrazonas derivadas de quinolinas. a) 2 eq. N_2H_4 , MeOH; b) benzaldeídos, EtOH, t.a, 2 gotas HCl.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Síntese das sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas

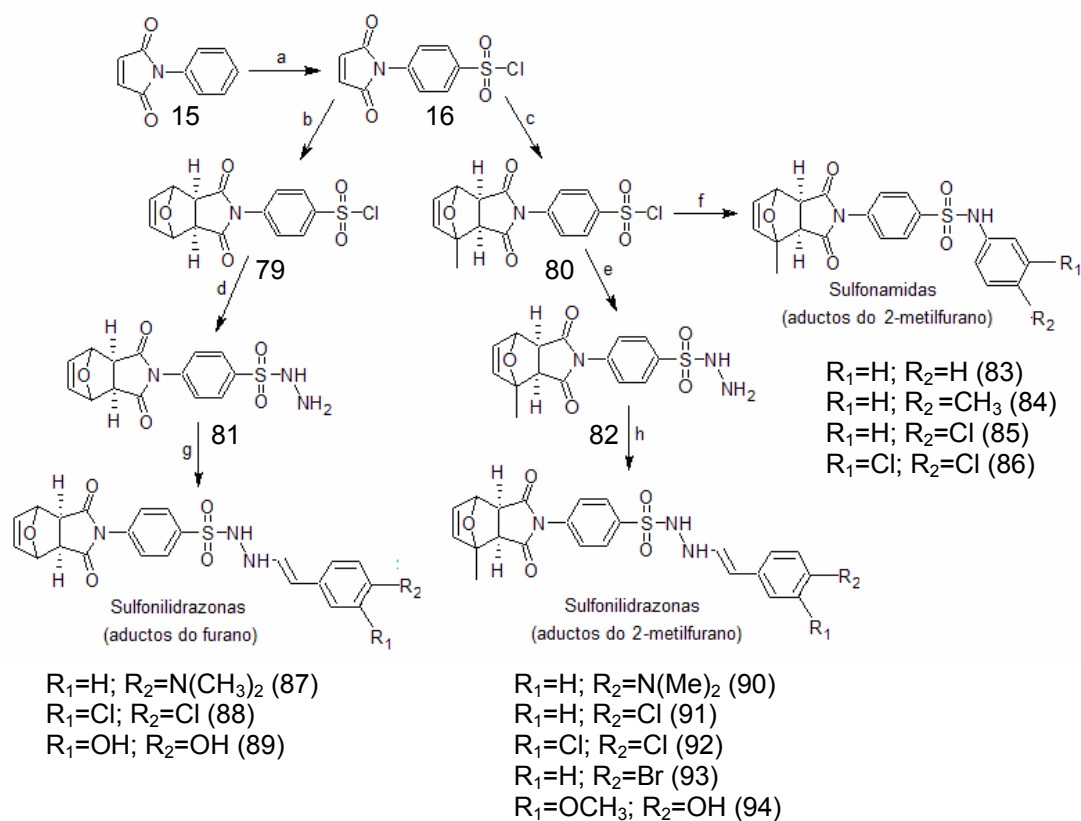
A síntese das sulfonamidas e das sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas, iniciada durante o trabalho de mestrado, foi justificada pelos resultados promissores obtidos com esses compostos em testes preliminares, como antimicrobiano e analgésico [OLIVEIRA, K. N. 2005]. Além disso, outras sulfonamidas, sulfonilidrazonas e imidas cíclicas, foram relatadas na literatura como sendo ativas como agentes antimicrobianos (Itens 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3 e 2.1.4) e analgésicos (Itens 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 e 2.2.4), descritos na Introdução.

Sendo assim, com o objetivo de dar continuidade ao trabalho iniciado no mestrado, bem como, possivelmente obter uma relação da estrutura e atividade biológica, foram sintetizadas novas sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas e novos testes realizados, conforme descrito no Item 6.6.1.

Sabendo que as imidas cíclicas como a mitonafida e amonafida (Item 2.4.1.1.) são conhecidas como antitumorais, além de sulfonamidas e sulfonilidrazonas (Itens 2.4.5, 2.4.6 e 2.4.7), conforme citado na introdução. As sulfonamidas e sulfonilidrazonas obtidas neste trabalho foram avaliadas quanto à atividade antitumoral e a capacidade de clivagem do DNA foi investigada (Item 6.6.3 e 6.6.4).

As sulfonamidas e as sulfonilidrazonas obtidas nesse trabalho estão divididas em três grupos: as derivadas da fenilmaleimida (Esquema 27), as derivadas das naftalimidas (Esquema 28) e as derivadas de benzilftalimida (Esquema 29).

As sulfonamidas (compostos 83 a 86) e as sulfonilidrazonas (compostos 87 a 94) derivadas de fenilmaleimidas obtidas nesse trabalho foram sintetizadas de acordo com esquema ilustrado no Esquema 27.



Esquema 27: Síntese dos derivados da fenilmaleimida. a) 6 eq. $HClSO_3$, $0^\circ C$ e $60^\circ C$; b) furano, Et_2O , t.a.; c) 2-metilfurano, Et_2O , t.a.; d, e) 2 eq. N_2H_4 , $MeOH$, $0^\circ C$; f) aminas, $MeOH$, $0^\circ C$; g, h) benzaldeídos, $EtOH$, t.a.

O esquema 27 mostra o esquema de síntese desses compostos, que tem como ponto de partida a preparação da *N*-fenilmaleimida (15) seguida pela clorossulfonação (Etapa “a”), obtendo-se o cloreto de sulfonila (16), seguido da reação de Diels-Alder com furano ou 2-metilfurano (Etapas “b” e “c”), formando os chamados *aduto do furano* (79) e *aduto do 2-metilfurano* (80), respectivamente. A síntese desses precursores está descrita no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005; OLIVEIRA, K.N. *et al.* 2006].

O *aduto do 2-metilfurano* (80) foi colocado em metanol, a $0^\circ C$, seguido da adição de dois equivalentes da anilina substituída apropriada. As sulfonamidas obtidas foram filtradas e lavadas com metanol, conforme procedimento descrito por Nunes [NUNES, R.J. 1986]. A amina é empregada em excesso de dois equivalentes para neutralizar o HCl que se forma durante a reação. A temperatura baixa é recomendada quando as aminas são reativas evitando o ataque à imida cíclica e conseqüente abertura do anel.

As quatro sulfonamidas (compostos de 83 a 86) foram purificadas e identificadas por análises de RMN, IV e CHN, como descrito na parte experimental. Como um exemplo de espectro de RMN 1H tem-se o mostrado pela Figura 35 referente à sulfonamida (86), onde o sinal referente ao NH do grupo sulfonamídico

aparece em aproximadamente 10,83 ppm (H₉). Em seguida são observados os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos entre 7,92 e 7,10 ppm. Em 6,59 e 6,42 ppm, observam-se os sinais dos hidrogênios da dupla, que pela baixa resolução do espectro, aparecem na forma de dois dubletos. Não foi possível observar o acoplamento entre o H₃ da dupla com o hidrogênio H₄ do biciclo. O acoplamento entre o hidrogênio H₄ e H₅ também não foi observado, devido ao ângulo diedro que está próximo de 90° [NUNES, R.J. 1986]. Os sinais referentes aos hidrogênios *endo* do isômero *exo* (H₅ e H₆) aparecem na forma de dois dubletos, um hidrogênio em 3,22 e 3,20 ppm e outro em 2,95 e 2,93 ppm, devido ao acoplamento entre eles. E em 1,61 ppm, observa-se o sinal da metila.

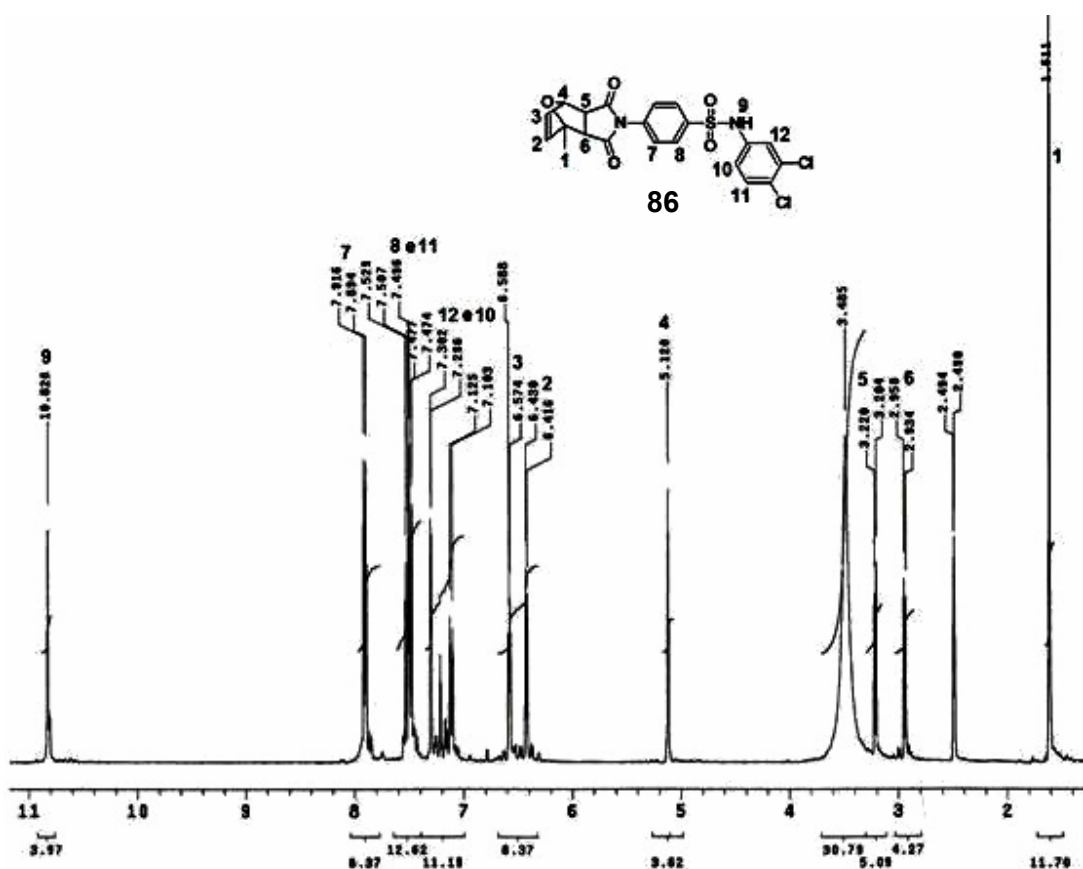


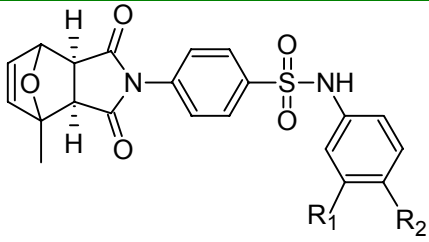
Figura 35: Espectro de RMN ¹H do composto 86, solvente DMSO-*d*₆ (aparelho 200 MHz).

Todos os adutos obtidos estão na forma dos isômeros *exo*, que é o produto termodinâmico da reação (Item 2.2.1.1) [OLIVEIRA, K.N. 2005].

A Tabela 3 mostra os principais sinais observados no espectro obtido na região do infravermelho. Nesse caso destacam-se o grupo amina (NH), a carbonila do anel imídico (C=O) e o grupo sulfonil (SO₂). O grupo amina (NH) da sulfonamida é observado aproximadamente em 3400 cm⁻¹. Para a carbonila são observadas duas absorções referentes às deformações axiais (simétricas e assimétricas), uma fraca em 1780 e 1700 cm⁻¹ e uma forte em 1700 e 1720 cm⁻¹. O grupo sulfonil (SO₂)

apresenta duas bandas intensas em 1380 e 1170 cm^{-1} , aproximadamente, devido à presença de estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente.

TABELA 3: Principais sinais de Infravermelho (IV) das sulfonamidas.



$R_1=H; R_2=H$ (83)
 $R_1=H; R_2=CH_3$ (84)
 $R_1=H; R_2=Cl$ (85)
 $R_1=Cl; R_2=Cl$ (86)

Compostos	IV(KBr)v (cm^{-1})		
	NH	C=O	SO ₂
83	3463	1774 e 1707	1388 e 1166
84	3456	1773 e 1706	1389 e 1171
85	3469	1779 e 1707	1381 e 1169
86	3470	1773 e 1708	1389 e 1166

A partir do aduto do furano (79) e do aduto do 2-metilfurano (80) foram obtidas, também, as sulfonilidrazidas (81 e 82, Etapa “d” e “e”, Figura 62), conforme previamente descrito [OLIVEIRA, K.N. 2005]. A partir das sulfonilidrazidas foi possível obter as novas sulfonilidrazonas derivadas do aduto do furano (compostos de 87 a 89) e derivadas do aduto 2-metilfurano (compostos de 90 a 94). As sulfonilidrazonas foram formadas pela condensação da sulfonilidrazida em etanol com ácido clorídrico como catalisador e um equivalente do benzaldeído apropriado.

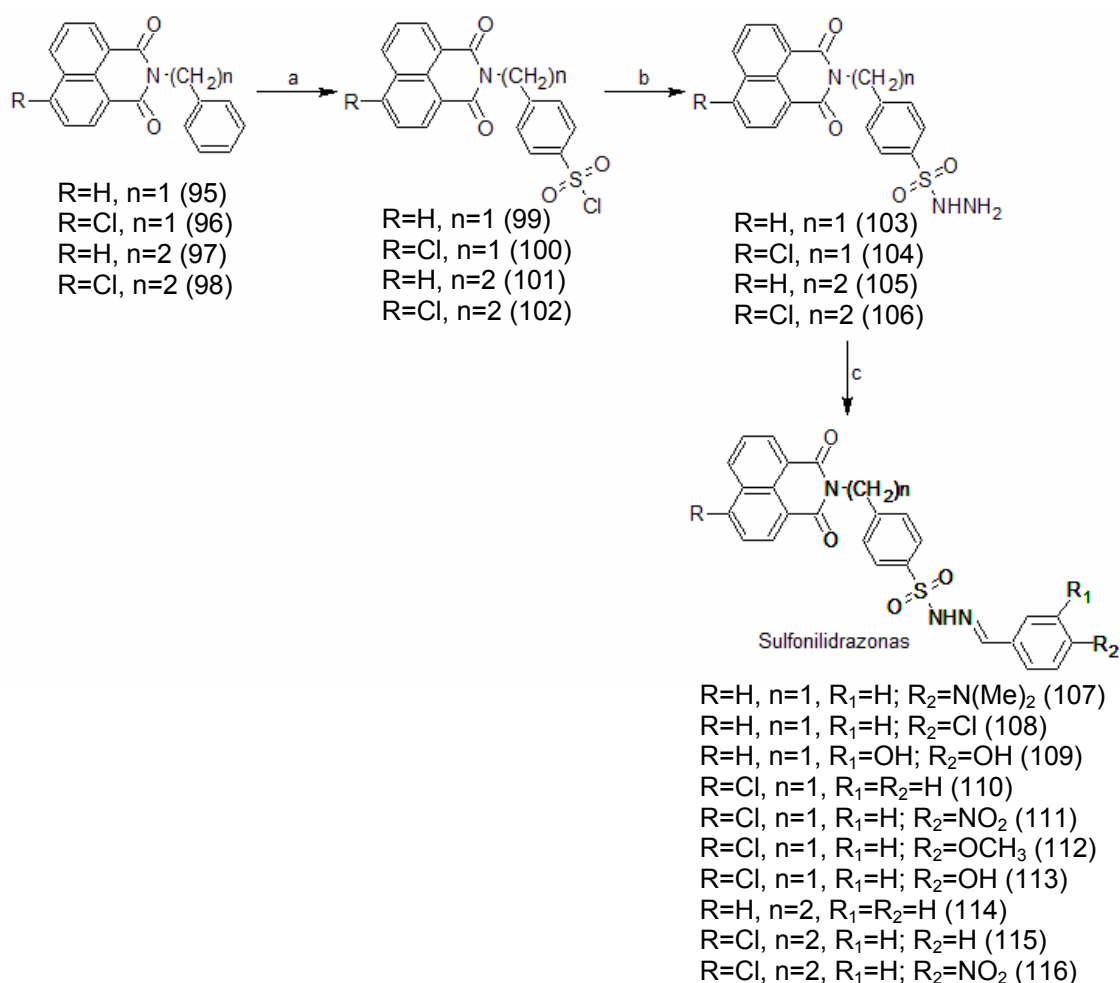
As sulfonilidrazonas tiveram as estruturas confirmadas por análises de RMN, IV e CHN, conforme descrito na parte experimental.

As derivadas de naftalimidas foram as sulfonilidrazonas de **107 a 116** (Esquema 28).

Essas sulfonilidrazonas derivadas das naftalimidas foram obtidas partindo-se das naftalimidas apropriadas (1,8-benzilnaftalimida (95), 4-cloro-1,8-benzilnaftalimida (96), 1,8-fenetilnaftalimida (97), 4-cloro-1,8-fenetilnaftalimida (98)), que foram clorossulfonadas, formando os respectivos cloretos (compostos de 99 a 102, Etapa “a”, Esquema 28), conforme já descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].

As sulfonilidrazonas de **107 a 116** (Esquema 28) foram obtidas a partir das respectivas sulfonilidrazidas (103-106) condensadas com benzaldeídos substituídos, utilizando a mesma metodologia descrita para as sulfonilidrazonas adutos do 2-

metilfurano (Etapa “c”, Esquema 28). As sulfonilidrazidas foram obtidas pela reação dos respectivos cloretos com os hidratos de hidrazina (Etapa “b”, Esquema 28).



Esquema 28: Derivadas das naftalimidias. a) 6 eq. $HClSO_3$, $0^\circ C$ e $60^\circ C$; b) 2 eq. N_2H_4 , metanol, $0^\circ C$; c) benzaldeídos, EtOH, t.a.

A caracterização das sulfonilidrazonas foi feita por análises espectroscópicas de IV, RMN 1H e ^{13}C como descrito na parte experimental. Como exemplo, a Figura 36 ilustra o espectro de RMN 1H da sulfonilidrazona (114), onde se destacam os sinais referentes aos hidrogênios 4 e 5, que aparecem em 4,37-4,41 ppm e 3,08-3,10 ppm, respectivamente. Em 7,93 ppm observa-se o hidrogênio referente ao $CH=N$ na forma de um singleto. Os demais sinais entre 8,58 e 7,36 ppm, referem-se aos hidrogênios do sistema aromático. As atribuições foram feitas com a ajuda do programa ChemDraw Ultra 10.0.

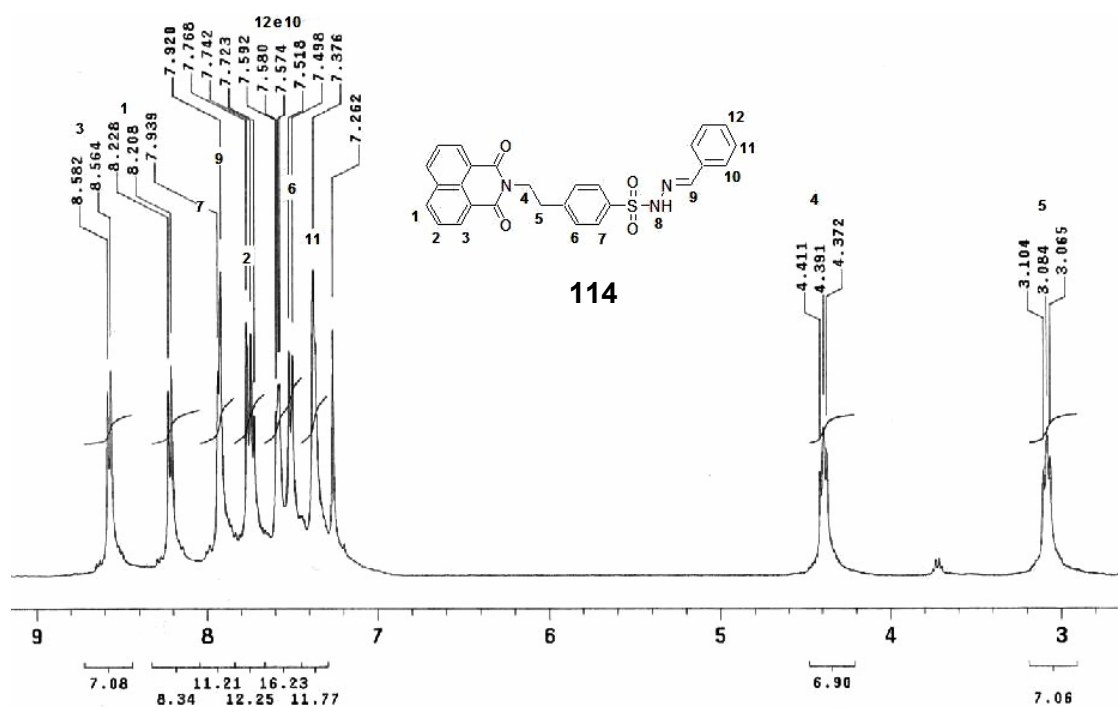


Figura 36: Espectro de RMN ^1H do composto 114, solvente CDCl_3 (aparelho de frequência: 200 MHz).

Uma propriedade interessante encontrada nessas sulfonilidrazonas derivadas de naftalimidazóis é a fluorescência, que poderia facilitar o monitoramento desses compostos em testes biológicos *in vivo*. Uma pequena quantidade da sulfonilidrazona **114** (Figura 37) solubilizada em etanol apresentou fluorescência emitida na região de 387 nm, medida em Fluorímetro (Cary Eclipse, Varian), conforme mostrado pela linha em roxo na Figura 65. A linha vermelha representa a região do comprimento de onda em que a molécula é excitada (337 nm), ou seja, a molécula absorve essa energia e emite na região de 387 nm.

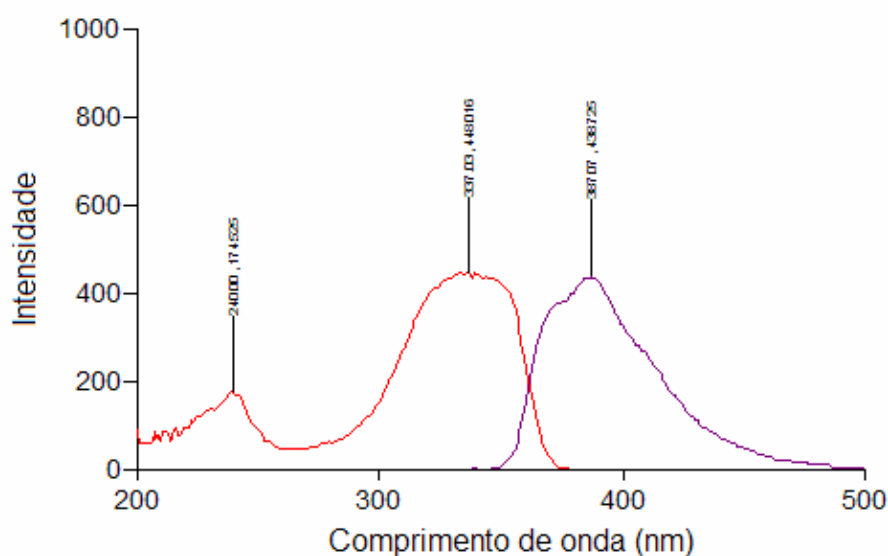
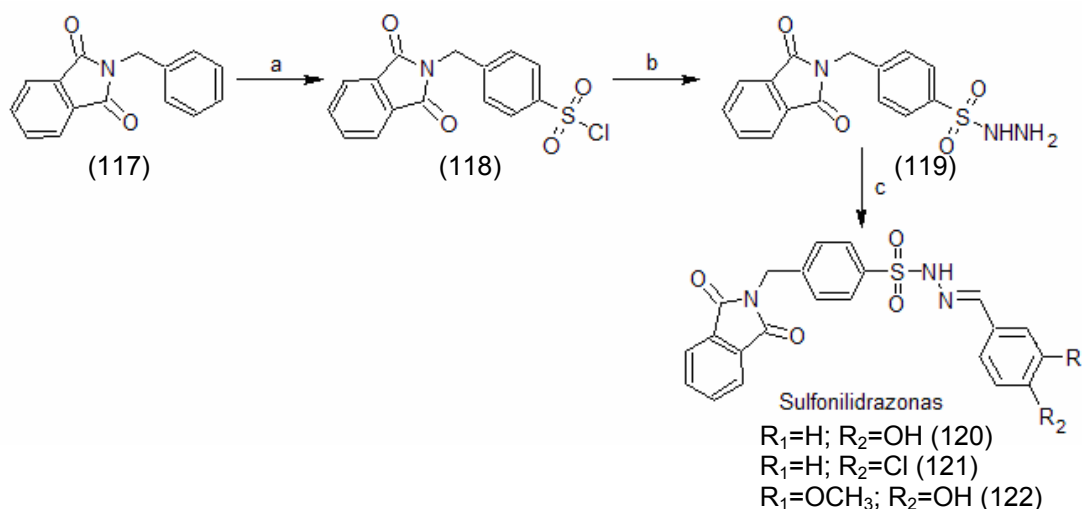


Figura 37: Espectro de fluorescência da sulfonilidrazona 114.

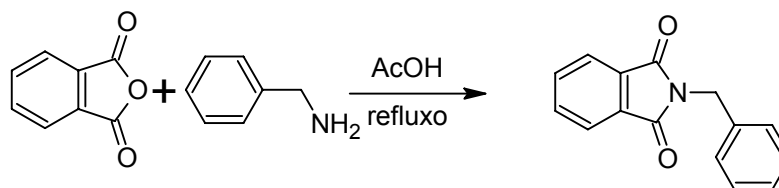
As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada e os produtos formados caracterizados por análises espectroscópicas de Infravermelho, RMN ^1H e RMN ^{13}C , conforme descrito na parte experimental.

As sulfonilidrazonas de **120** a **122** derivadas de ftalimidas também foram obtidas nesse trabalho, estão ilustradas no Esquema 29.



Esquema 29: Sulfonilidrazonas (120-122) derivadas de benzilftalimida (117): a) 6 eq. HClSO_3 , 0-90°C; b) 2 eq. N_2H_4 , MeOH, ~0°C; c) benzaldeídos, EtOH, t.a., 2 gotas HCl.

Inicialmente a benzilftalimida (117) foi obtida a partir do anidrido ftálico em ácido acético e refluxo com a benzilamina, como descrito na parte experimental (Esquema 30). O ponto de fusão obtido foi de 116,1-117,1 °C, sendo bem próximo ao valor citado na Literatura 118°C [VITAL, T. *et al.* 2000].



Esquema 30: Síntese da benzilftalimida (117).

O cloreto de sulfonila (118) foi obtido através da reação da benzilftalimida (117) com 6 equivalentes de ácido clorossulfônico, quantidade considerada ideal, como procedimento descrito por Cremlyn (Esquema 28, Etapa "a") [CREMLYN, R.J. 1987]. A benzilftalimida (117) foi adicionada pouco a pouco sobre o ácido, em banho de gelo, seguido de um aquecimento à temperatura de aproximadamente 90 °C, até cessar a saída de HCl na forma de gás. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. O produto (118) foi isolado precipitando o cloreto em água. O excesso de ácido foi usado na clorossulfonação de aromáticos devido à reversibilidade da reação. Como descrito na literatura, 6 equivalentes é a quantidade

ideal para obtenção dos melhores rendimentos [NUNES, R.J. 1986]. O rendimento obtido foi de 84 % e o ponto de fusão de 120,3-123,6 °C sendo concordante com o da literatura [BERCEIM, F.H. *et al.* 1944], que é 124-125 °C, indicando que o cloreto foi formado.

A sulfonilidrazida (119) foi obtida pela adição de dois equivalentes do hidrato de hidrazina em metanol à solução com o cloreto (118), seguido da condensação com os benzaldeídos substituídos, conforme procedimento descrito anteriormente, formando assim as sulfonilidrazonas de **120 a 122**.

O espectro de RMN ^1H da sulfonilidrazona (121), DMSO, mostra o sinal referente ao NH do grupo sulfonilidrazona em 11,63 ppm. O grupo CH_2 é observado na forma de singlete em 4,82 ppm. Entre 7,88 e 7,39 ppm observam-se os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos e ao $\text{CH}=\text{N}$ da sulfonilidrazona (Figura 38).

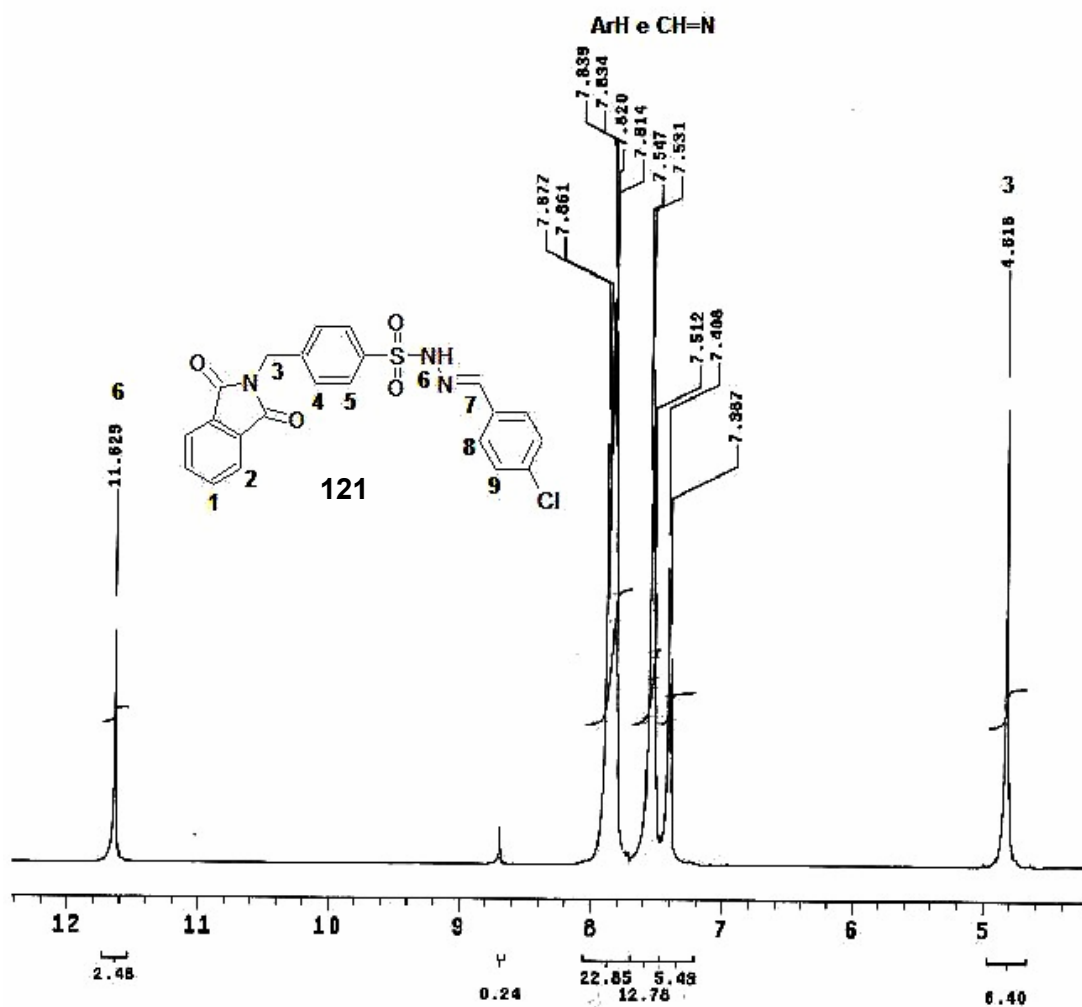


Figura 38: Espectro de RMN ^1H da sulfonilidrazona **121**, solvente $\text{DMSO-}d_6$ (frequência do aparelho: 200 MHz).

A Tabela 4 mostra os principais sinais de hidrogênio das sulfonilidrazonas referentes ao grupo NH e CH=N. Na maioria dos compostos, o hidrogênio do grupo NH aparece em torno de 11 ppm nos espectros feitos em DMSO. Quando o solvente utilizado é o clorofórmio, esse valor muda para aproximadamente 8,80 ppm, devido a interações com o solvente. O hidrogênio que caracteriza a formação da sulfonilidrazona (CH=N) é observado em torno de 7-8 ppm. Por isso, muitas vezes esse sinal coincide dos hidrogênios aromáticos, como ocorreu nos compostos 88, 107-110, 115, 116, 121 e 122.

TABELA 4: Deslocamentos de RMN ^1H (ppm) para o hidrogênio CH=N e do grupo amino (NH) das sulfonilidrazonas, em DMSO- d_6 .

Compostos	RMN ^1H , δ (ppm)		Compostos	RMN ^1H , δ (ppm)	
	NH	CH=N		NH	CH=N
87	11,13	7,80	110	11,51	8,33-8,15 ^b
88	11,92	8,02-7,49 ^b	111	11,09	7,97
89	11,29	7,74	112	11,27	8,63
90	8,78 ^a	7,73	113	11,27	8,61
91	11,75	8,73	114	-	7,72 ^a
92	11,91	7,44	115	11,48	8,61-8,27 ^b
93	11,75	7,91	116	11,95	8,42-7,53 ^b
94	11,32	7,82	120	11,23	8,59
107	8,98 ^a	7,98-7,58 ^b	121	11,63	7,88-7,81 ^b
108	11,62	7,88-7,78 ^b	122	8,19 ^a	7,63-7,27 ^b
109	11,18	8,41-8,32 ^b			

^aCDCl₃, ^bCH=N é observado junto com aromáticos.

Foi considerado que todas as sulfonilidrazonas isoladas estão como isômero *E*, segundo a literatura, essa é a forma predominantemente formada, favorecido termodinamicamente [MORA, C. 2003].

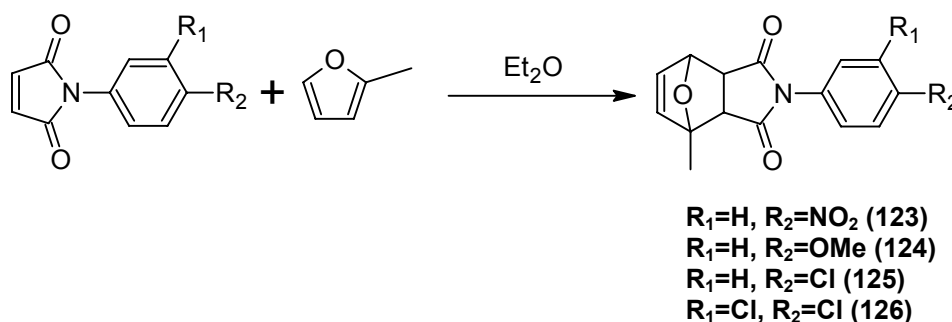
Os testes como antidepressivo utilizando esses compostos ainda estão em andamento.

6.2 Adutos derivados de maleimidas

A síntese dos adutos derivados de maleimidas é justificada pelos resultados prévios obtidos nos testes como antimicrobianos feitos durante trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].

Esses compostos foram testados (Item 6.6.1) e a atividade observada foi comparada com as correspondentes maleimidas precursoras, podendo assim, avaliar a influência do bicyclo formado na reação de Diels-Alder, sobre o anel malêico.

Os adutos de 123 a 126 foram preparados pela reação de 1,1 equivalentes de 2-metilfurano e as fenilmaleimidas substituídas, em uma solução com éter etílico à temperatura ambiente (Esquema 31). As *N*-fenilmaleimidas substituídas foram anteriormente sintetizadas em nosso grupo de pesquisa [ANDRADE, E. S. 2004].



Esquema 31: Síntese dos adutos de Diels-Alder (123-126), a partir de maleimidas substituídas com o 2-metilfurano.

De acordo com o espectro de RMN 1H do composto **126** (Figura 39), somente um isômero foi formado, o isômero *exo* que é o produto termodinâmico da reação, indicado pelos sinais referentes aos H_5 e H_6 , que são observados como dubletos em 3,12 e 2,85 ppm, conforme verificado com o outro aduto do furano (Item 6.1). Em 1,78 ppm observa-se o sinal referente à metila. O H_4 apareceu na forma de singleto em 5,29 ppm e nenhum acoplamento ocorreu com o H_5 e o H_3 . Os hidrogênios aromáticos são observados em 7,54 e 7,52; 7,46 e 7,20 ppm.

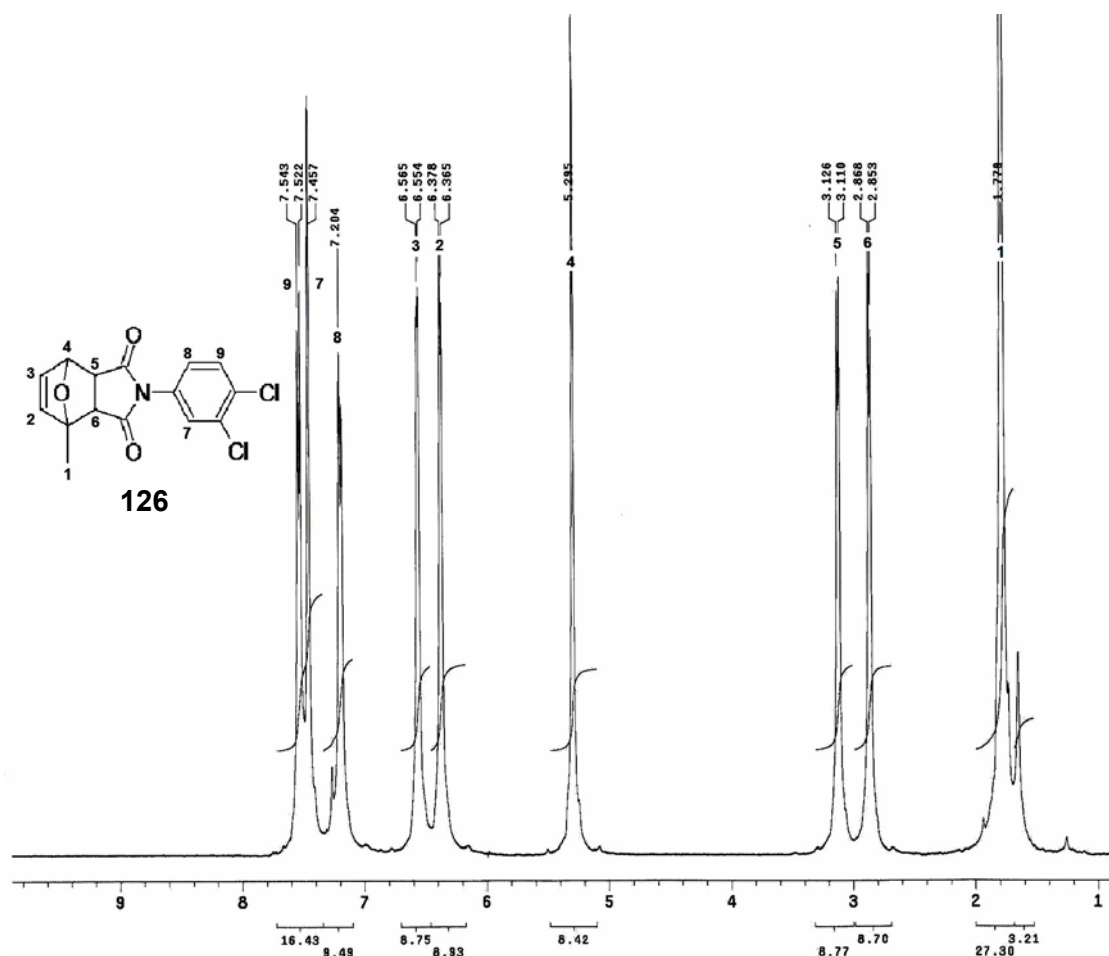


Figura 39: Espectro de RMN ^1H do composto 126 em CDCl_3 (frequência do aparelho: 400 Hz).

Os pontos de fusão, rendimentos dos adutos e sinais referentes aos hidrogênios *endo* do isômero *exo*, estão ilustrados na Tabela 5.

TABELA 5: Ponto de fusão, rendimento das imidas cíclicas e sinais de RMN ^1H dos hidrogênios *endo* e da metila.

Composto (R)	P.F. (°C)	Rend. (%)	H <i>endo</i> (ppm)	CH ₃ (ppm)
123 (<i>p</i> -NO ₂)	144,5-146,3	76	3,25 e 2,97	1,63
124 (<i>p</i> -OMe)	116,5-117,9	71	3,11 e 2,84	1,78
125 (<i>p</i> -Cl)	122,7-123,7	70	3,21 e 2,92	1,62
126 (3,4-diCl)	140,8-141,2	80	3,12 e 2,86	1,78

Todos os compostos foram obtidos bons rendimentos, sendo entre 70-80%, como mostrado na Tabela 5. Pelos sinais do espectro de RMN ^1H , pode-se observar que os sinais referentes aos hidrogênios *endo* do isômero *exo* aparecem na forma de dubleto na região de 3,25 a 2,84 ppm, e o sinal referente à metila que é observado como singlete em 1,62-1,78 ppm. As análises espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C estão descritas na parte experimental.

6.3 Sulfonilidrazonas isósteros das acilidrazonas

Conforme descrito na introdução (Item 2.3.1), as acilidrazonas são conhecidas por serem inibidores das agregações de Prion. Uma alternativa para sintetizar compostos semelhantes potencialmente ativos é a de compostos isósteros, ou seja, compostos que possuem grupos químicos distintos, porém com aspectos eletrônicos e conformacionais semelhantes.

A carbonila possui alguns grupos isósteros sugeridos por Silverman (Figura 40) [SILVERMAN, R.B. 2004].

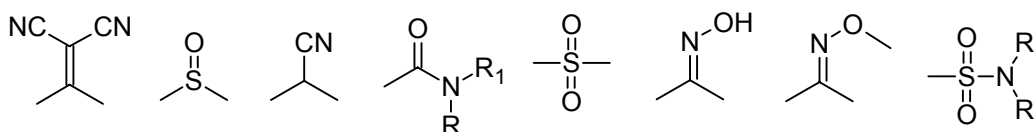


Figura 40: Isósteros alternativos para o grupo carbonila

Sendo assim, as sulfonilidrazonas foram sintetizadas com o objetivo de obter compostos mais ativos pela semelhança existente entre o grupo sulfonil (SO_2) substituindo a carbonila ($\text{C}=\text{O}$) (Figura 41) em compostos ativos contra essas agregações (Item 2.3.1). Esses testes estão mostrados no Item 6.6.2.

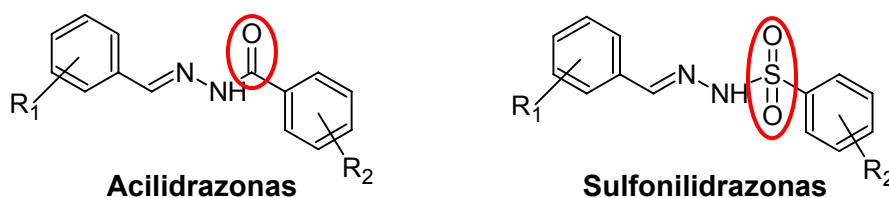
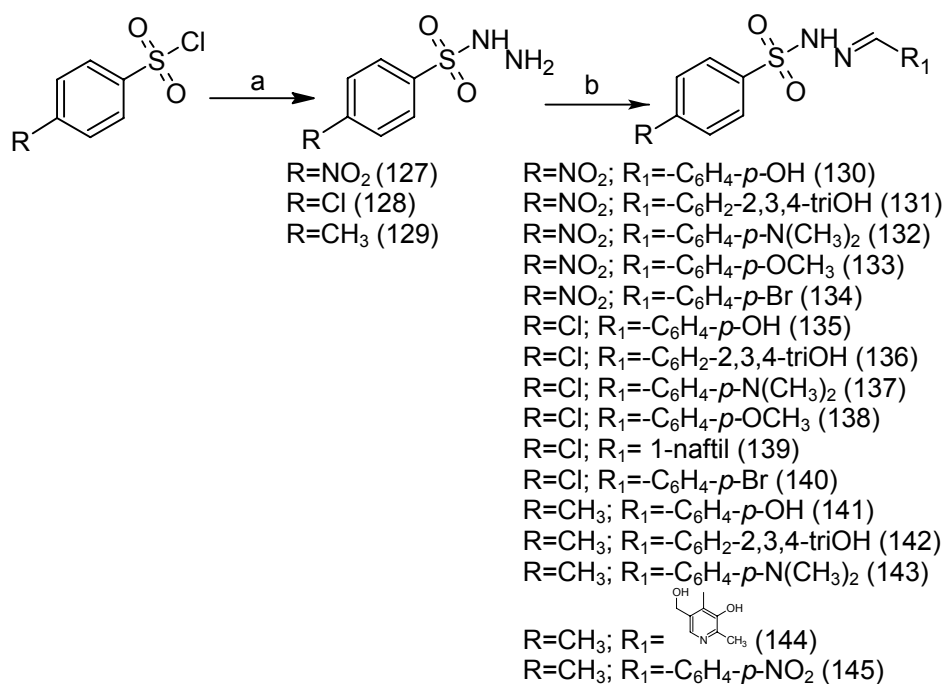


Figura 41: Sulfonilidrazonas isósteros de acilidrazonas.

Dezesseis sulfonilidrazonas foram sintetizadas conforme esquema mostrado na Figura 73.

A síntese dessas sulfonilidrazonas foi obtida em duas etapas, pela formação da sulfonilidrazidas intermediárias, e utilizando diferentes procedimentos dependendo do substituinte presente no cloreto de sulfonila. A sulfonilidrazida **127** (Esquema 32) foi sintetizada pelo procedimento descrito por Cremlyn [CREMLYN, R.J.W., 1966].



Esquema 32: Rota sintética para obtenção das sulfonylhidrazonas isómeros de acilidrazonas. a) N_2H_4 , 0°C , MeOH ou DCM, t.a.; b) aldeídos, EtOH, t.a. ou MeOH, MO, 15 min. 80°C .

Pela análise do espectro na região do infravermelho da sulfonylhidrazida **127** é possível identificar as bandas referentes aos grupos amino ($-\text{NH}-\text{NH}_2$) em 3278 e 3377 cm^{-1} , respectivamente (Figura 42). Além dessas, são observadas as bandas de deformação axial simétrica e assimétrica em 1310 e 1524 cm^{-1} , referentes ao grupo nitro (NO_2) e em 1171 e 1354 cm^{-1} referentes ao grupo sulfonil (SO_2). Em 743 cm^{-1} aparece a banda de deformação de anel aromático substituído em *para*.

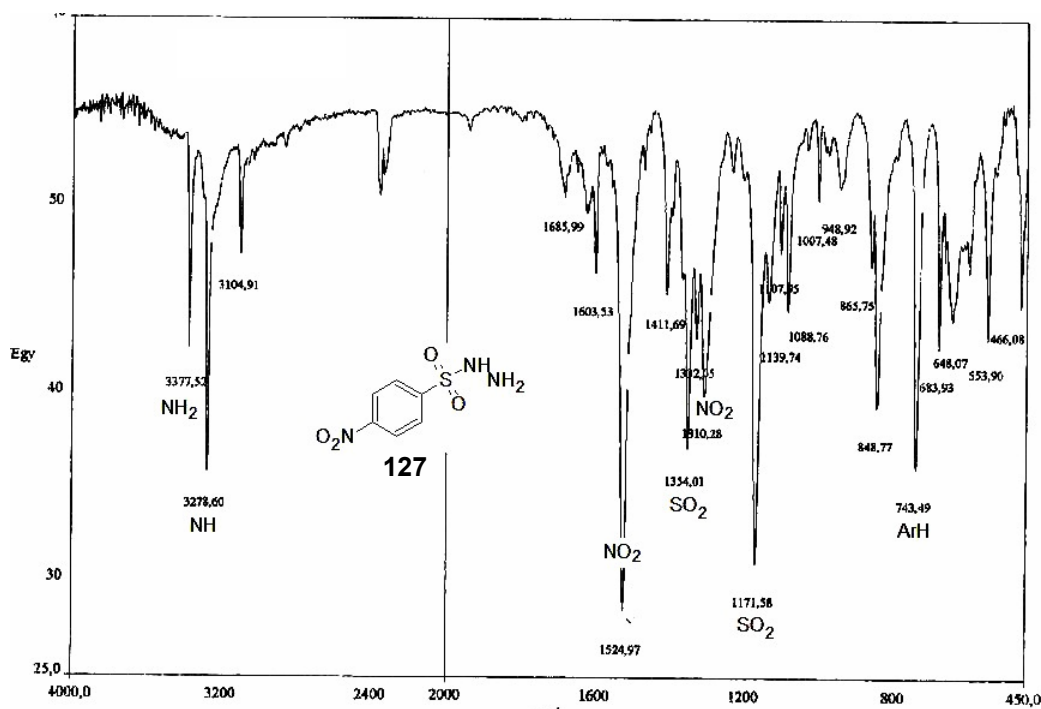


Figura 42: Espectro de infravermelho da sulfonylhidrazida (127) feito em KBr.

As sulfonilidrazonas subsequentes (compostos de 130 a 134) foram obtidas por condensação do composto **127**, com os correspondentes aldeídos em metanol e agitação por 1 h à temperatura ambiente. Esses compostos tiveram as estruturas caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C e infravermelho. O espectro de RMN ^1H do composto **134**, por exemplo, mostrou sinais na região dos aromáticos em δ 8,43-7,51 ppm, os sinais referentes aos dois anéis substituídos em *para*, que é caracterizado como sistema AA'XX'. O singlete em δ 7,93 ppm referente ao N=CH caracteriza a condensação dos dois grupos, aldeído e hidrazida (Figura 43).

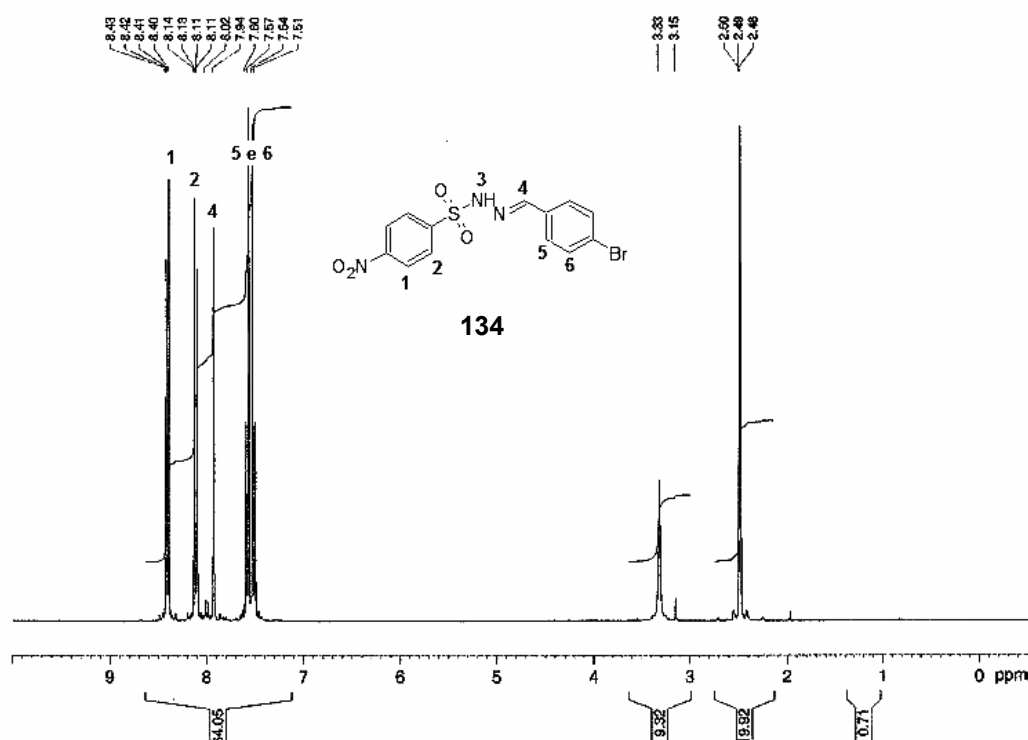


Figura 43: Espectro de RMN ^1H do composto 134 (solvente $\text{DMSO-}d_6$, frequência do aparelho: 300 MHz).

Na síntese da sulfonilidrazida **128** (Esquema 32), foi utilizado o procedimento descrito por LIMA, L.M. e colaboradores (1999b), onde a reação foi feita em clorofórmio. Esse foi escolhido devido ao baixo rendimento obtido na reação com metanol.

As sulfonilidrazonas de **135** a **140** (Esquema 32) foram também obtidas a partir da sulfonilidrazida **128**, usando irradiação de microondas por aproximadamente 20 minutos, em etanol. As sulfonilidrazonas de **141** a **144**, sintetizadas a partir da sulfonilidrazida comercial **129**, foram obtidas por irradiação de microondas como descrito por Sondhi [SONDHI, S. M. *et al.* 2006]. Esse procedimento é alternativo ao descrito por LIMA, P.C. e colaboradores (2000), onde a reação é feita à temperatura ambiente usando ácido clorídrico concentrado como catalisador.

Na obtenção do composto **145**, a sulfonilidrazida **129** foi obtida a partir do cloreto de sulfonila, conforme descrito na parte experimental, seguido da condensação com o *p*-nitrobenzaldeído.

A irradiação de microondas permitiu que a reação fosse feita em um tempo de 20 minutos, sem o uso do catalisador, porém com rendimentos inferiores aos obtidos com o método tradicional (Tabela 6). Conforme descrito na introdução (Item 2.2.2.1), o uso da irradiação de microondas permite um aumento da velocidade de reação, além do aumento do rendimento. Nesses casos, seria necessária a otimização desses procedimentos, para a melhoria do rendimento. Apesar disso a redução do tempo de reação, sem o uso de catalisador, e o grau de pureza dessas sulfonilidrazonas obtidas justificam o uso deste método em relação ao tradicional, feito em etanol com o uso de ácido clorídrico como catalisador.

A Tabela 6, mostra os pontos de fusão desses compostos, rendimentos, as porcentagens de pureza analisadas por CLAE, e os sinais referentes ao CH=N obtidos por análise de RMN ¹H.

TABELA 6: Ponto de fusão, grau de pureza e rendimento das sulfonilidrazonas.

Compostos	P.F. (°C)	Pureza (%) ^d	Rend. (%)	CH=N (ppm)
130^e	131,4	88	92	7,77 ^a
131^e	217,2	89	92	7,94 ^a
132^e	141,0	95	94	7,76 ^b
133^e	180,9	76	20	7,80 ^a
134^e	190,3	82	76	7,94 ^c
135	149,3	91	56	7,76 ^a
136	181,4	96	66	7,92 ^a
137	169,9	97	48	7,73 ^a
138	132,6	87	50	7,78 ^a
139	151,9	98	72	8,46 ^a
140	205,7	98	56	7,72 ^a
141	152,7	94	50	7,74 ^a
142	134,1	100	55	7,89 ^a
143	167,1	100	39	7,70 ^b
144	177,3	98	87	8,39 ^c
145^e	158,5-159,8	-	86	7,89 ^b

^aMeOD, ^bCDCl₃, ^cDMSO-*d*₆, ^dDeterminada por CLAE, ^eobtida pelo método tradicional.

De acordo com os dados da Tabela 6, os graus de pureza desses compostos estão bons, todos acima de 76%. Além disso, a Tabela 6 ilustra também os sinais referentes aos hidrogênios do grupo imina das sulfonilidrazonas mostrados pelo espectro de RMN ^1H , e em torno de 7,70 a 8,46 ppm, que caracteriza a obtenção das sulfonilidrazonas.

Todos os compostos tiveram as estruturas também confirmadas por análises de RMN ^1H e de ^{13}C e de infravermelho, conforme descrito na parte experimental.

6.4 Sulfonamidas derivadas da 1,8-naftiridinona

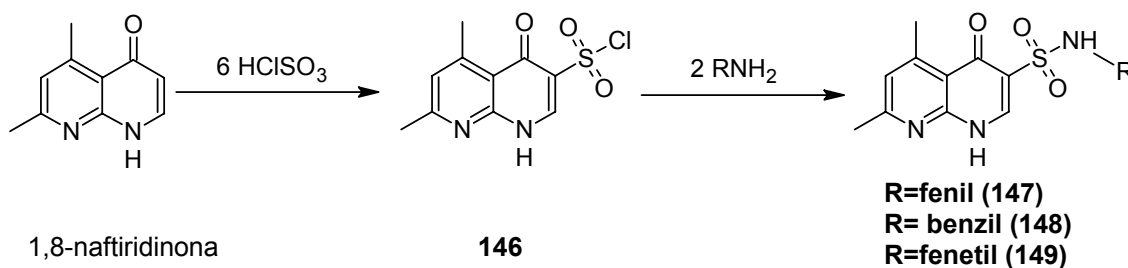
O ácido nalidíxico, um derivado de naftiridinona, é conhecido como agente antimicrobiano, porém seu bioisómero, a sulfonamida, não possui atividade significativa como descrito na introdução (Item 2.1.5).

Outro derivado da naftiridinona, o composto (73) descrito no Item 2.5.3, mostrou potente atividade antiparasitária. Em outro trabalho, o acoplamento do grupo sulfonamida em quinolinas, conhecido como antiparasitário, permitiu a obtenção de compostos ativos, como o composto **71** (Item 2.5.2).

Além disso, a naftiridinona (77) e o aduto precursor (76) são compostos ativos como antiviral (Item 2.5.3). O composto **78**, um derivado da quinolona (Item 2.5.3), apresentou atividade antiviral contra diferentes tipos de vírus de herpes humano.

Com base na estratégia de síntese de sulfonamidas substituídas derivadas das naftiridinonas, novas sulfonamidas foram sintetizadas para avaliação da atividade biológica.

As sulfonamidas **147** a **149**, derivadas da 1,8-naftiridinona foram obtidas em duas etapas: primeiro a 1,8-naftiridinona, previamente sintetizada [SILVA, L.E. 2006], foi clorossulfonada utilizando 6 equivalentes de ácido clorossulfônico; seguido da condensação com 2 equivalentes de amina formando a sulfonamida desejada (Esquema 33) [SILVA, L.E. *et al.* 2008].



Esquema 33: Síntese de sulfonamidas derivadas de 1,8-naftiridinonas (147-149).

Na preparação do cloreto de sulfonila (146), o procedimento foi o mesmo usado para as outras sulfonamidas, a naftiridinona foi adicionada ao ácido clorossulfônico em banho de gelo. Porém, quando adicionado em água, o produto permaneceu solúvel nessa mistura. Uma mistura de 1:1 de acetato de etila e ácido acético foi utilizada para precipitar o produto.

Pelo espectro de RMN ^1H , foi possível observar a substituição do hidrogênio pelo cloreto de sulfonila, como descrito na parte experimental. O hidrogênio olefínico apareceu na forma de um dubleto em 7,93 ppm, por acoplamento com o hidrogênio do grupo NH do anel, conforme descrito na parte experimental.

As sulfonamidas foram obtidas com a adição de dois equivalentes de amina sobre o cloreto de sulfonila em metanol frio, seguido de agitação durante 12 horas da mistura reacional. O sólido foi obtido pela adição de acetato de etila. Os rendimentos, pontos de fusão, e os dados de RMN referentes aos NH e CH_2 , estão mostrados na Tabela 7.

TABELA 7: Rendimento, ponto de fusão e sinais de RMN ^1H do NH e CH_2 .

Compostos	Rend. (%)	P.F. (°C)	RMN ^1H (ppm) NH	RMN ^1H (ppm) CH_2
146	60	>300	-	-
147	70	209-210	11,24	-
148	90	252-254	11,80	4,05 (s)
149	80	233-234	11,13	3,37 (t) e 3,06 (t)

Os rendimentos ficaram entre 60 e 90%, de acordo com a Tabela 7. Pelos espectros de RMN ^1H , descritos na parte experimental, destacam-se os sinais referentes aos grupos NH (Tabela 7) que aparecem em torno de 11 ppm. No caso da benzilamina foi observado também o sinal em 4,05 ppm na forma de singlete e para a fenetilamina, foram observados dois tripletos em 3,37 e 3,06 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$.

O objetivo da síntese desses compostos foi além da obtenção de compostos inéditos obtidos a partir da natiridinona, bem como a avaliação antiparasitária dos mesmos. No decorrer do trabalho, a naftiridinona (77) foi avaliada quanto à atividade antiparasitária, como parte do trabalho feito por Silva, e esse estudo revelou que ela não é ativa [SILVA, L.E. *et al.* 2007b]. Sabendo da atividade antiviral da naftiridinona (77), bem como do composto **78**, que possui semelhanças estruturais com derivados da 1,8-naftiridinona sintetizados (Figura 44), optou-se pela avaliação antiviral desses compostos, mesmo não sendo objetivo desse trabalho.

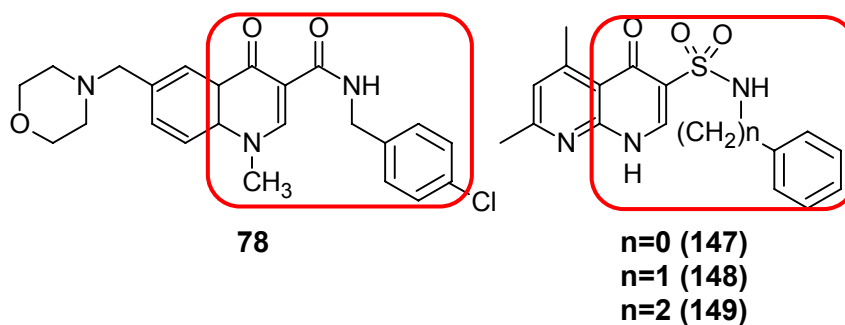


Figura 44: Comparação entre o composto 78 e as sulfonamidas (147-149).

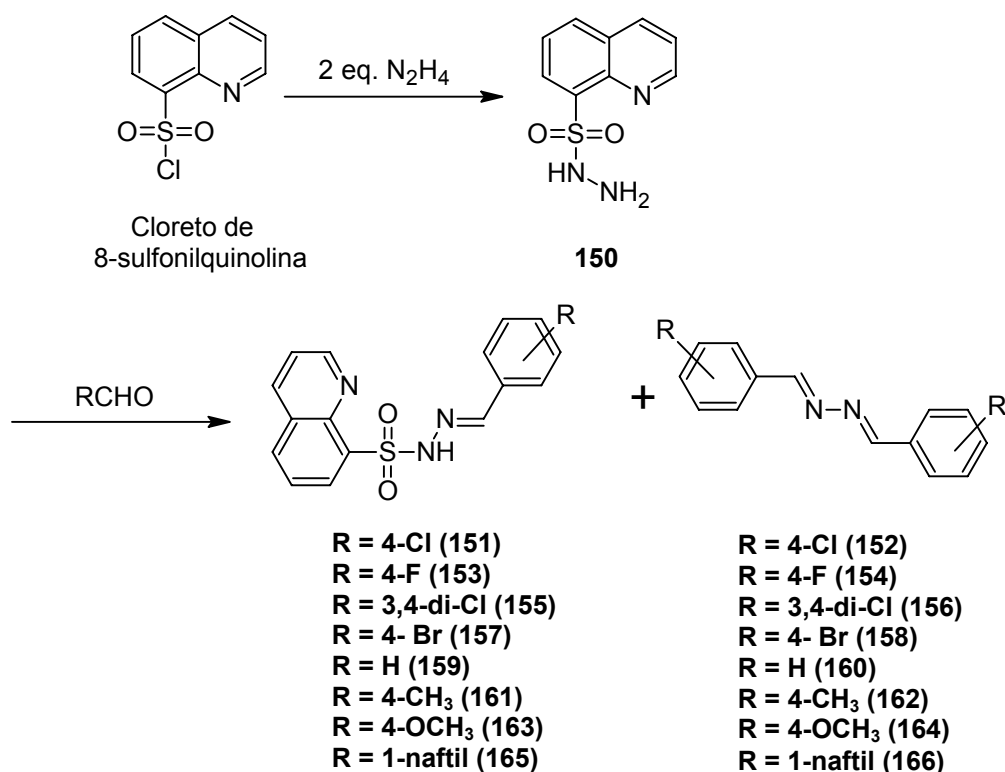
Essas sulfonamidas foram testadas quanto à atividade antiviral, mas não apresentaram atividade significativa. Isso indica que o grupo sulfonamida acoplado a 1,8-naftiridinona diminuiu a atividade antiviral.

6.5 *Sulfonilidrazonas derivadas do cloreto de 8-sulfonilquinolina*

Sulfonamidas derivadas de quinolinas são conhecidas como agentes antimicrobianos (Item 2.1.5) e antiparasitários (Item 2.5.2). Portanto, as sulfonilidrazonas derivadas de quinolinas foram sintetizadas com o objetivo de obter compostos ativos.

A metodologia utilizada consiste na preparação da sulfonilidrazida, seguido pela condensação com o aldeído correspondente, conforme procedimento descrito para a síntese de outras sulfonilidrazonas obtidas nesse trabalho. Entretanto foram obtidas além das sulfonilidrazonas, as azinas correspondentes como subprodutos das reações (Esquema 34). A formação da sulfonilidrazona e da azina, por essa metodologia, não havia sido discutida anteriormente na literatura.

A quinolina-8-sulfonilidrazida (150) foi então obtida pela adição do cloreto de 8-sulfonilquinolina a uma solução de hidrato de hidrazina em metanol, a temperatura de aproximadamente 0°C. A reação foi agitada a essa temperatura durante uma hora. O produto formado foi filtrado e lavado com metanol, obtendo-se o composto com o rendimento de 95% e o ponto de fusão de 133,7-134,9 °C. A estrutura foi também confirmada por análises espectroscópicas, conforme descritas na parte experimental.



Esquema 34: Síntese de sulfonilidrazonas derivadas de quinolinas.

O procedimento geral utilizado para as sínteses de sulfonilidrazonas foi feito pela condensação da sulfonilidrazida com os benzaldeídos apropriados em etanol à temperatura ambiente, utilizando ácido clorídrico como catalisador, conforme descrito na literatura para outras sulfonilidrazonas [OLIVEIRA, K.N. *et al.* 2006, SILVA, L.E. *et al.* 2006].

No caso da sulfonilidrazona substituída com *p*-Cl (151), a reação foi feita em dois tempos diferentes de agitação da mistura reacional. Na reação feita em 6 horas, duas manchas foram observadas pela CCD depois da recristalização em clorofórmio. Pelo espectro de RMN ¹H da mistura, foi possível observar os sinais referentes à sulfonilidrazona esperada (151), bem como os sinais referentes a um produto adicional, identificado posteriormente como sendo a azina **152** (Esquema 34). As atribuições dos deslocamentos químicos foram feitas comparando os dados da sulfonilidrazida e com a ajuda do programa ChemDraw 10.0.

A sulfonilidrazona (151) foi caracterizada pelos sinais em: 9,65 ppm referentes ao grupo amino (NH); em 7,82 ppm referentes ao hidrogênio do grupo imina CH=N; bem como os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromáticos, conforme mostrados na Figura 45.

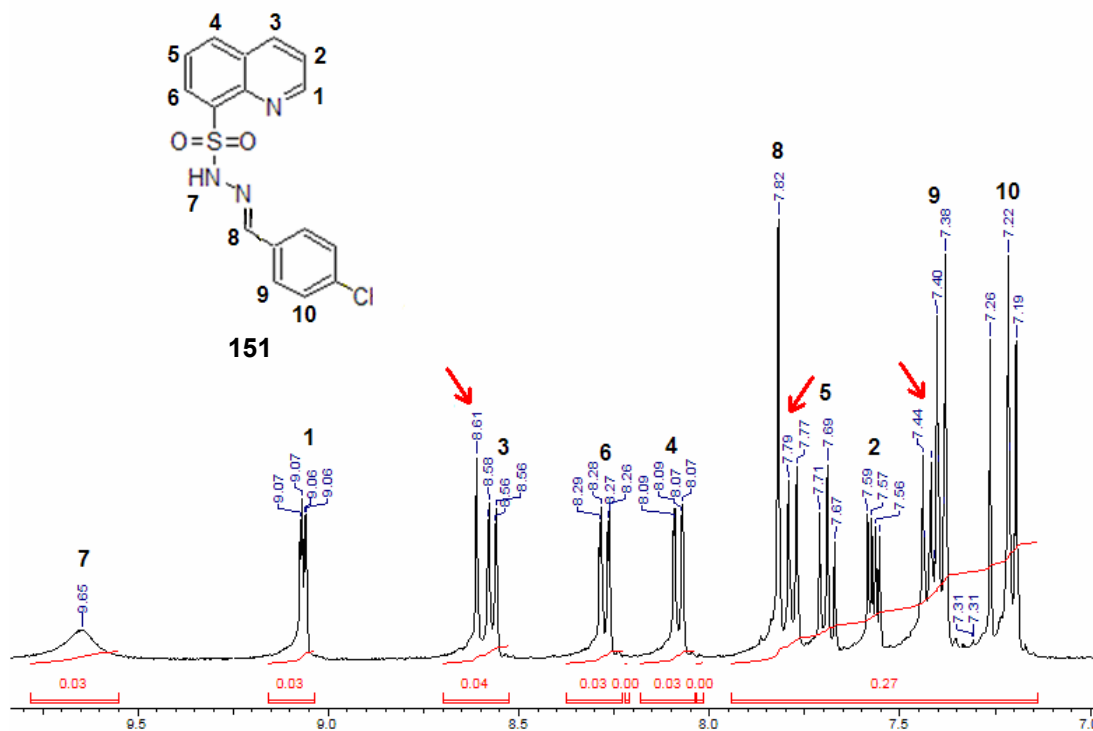


Figura 45: Espectro de RMN ^1H da mistura do 151 e 152 (solvente CDCl_3 , aparelho de 400 MHz).

Até o momento não se sabia que a azina tinha sido obtida, foi apenas observado um conjunto de sinais, marcados por uma seta na Figura 45, que não pertenciam à sulfonilidrazona esperada.

A possibilidade de contaminação pelo *p*-clorobenzaldeído foi logo descartada, pois, pela análise de CCD, nenhuma mancha correspondente a este reagente foi observada na amostra coletada da mistura reacional. Além disso, o sinal referente ao hidrogênio do aldeído, que deveria aparecer em torno de 10 ppm no RMN ^1H , não foi observado. Nesse caso também, não foi observado o sinal referente à carbonila do aldeído em torno de 190 ppm, no espectro de RMN ^{13}C .

Pela análise dos sinais do subproduto observado pelo RMN ^1H e de acordo com relatos da literatura para estruturas semelhantes, acreditou-se que o subproduto formado seria a sulfonilidrazona na forma do isômero *Z*, uma vez que foi atribuído que as sulfonilidrazonas sintetizadas nesse trabalho estão preferencialmente na forma do isômero *E*, por ser o mais estável [FIGUEIREDO, J.M.; *et al.* 2000; FRAGA, A.G.M.; *et al.* 2000].

Foram feitas várias tentativas de separar essa mistura, porém sem sucesso. Então, acreditando que o subproduto fosse a sulfonilidrazona *Z*, uma nova tentativa de obtenção de apenas um dos dois produtos foi feita pela reação em um tempo de agitação de 3 horas. Dessa forma, foi observada apenas uma mancha pela CCD, após a recristalização em clorofórmio /metanol (20:80). O espectro de RMN ^1H do

sólido obtido foi semelhante aos sinais do subproduto observado pelo RMN ^1H da mistura (Figura 46).

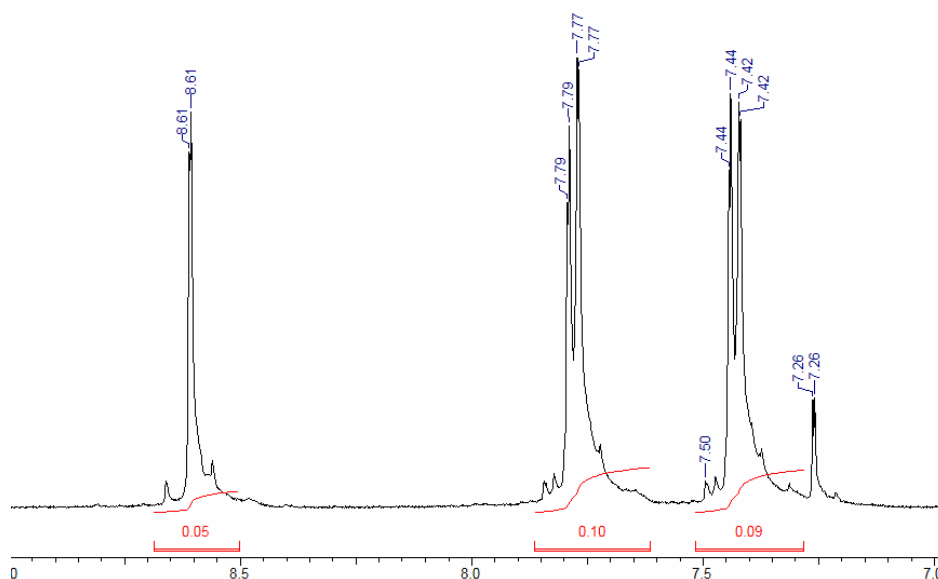


Figura 46: Espectro de RMN ^1H da mistura do **152** (DMSO- d_6 /CDCl $_3$, (aparelho de 400 MHz).

Diante desse resultado, a possibilidade de formação da sulfonilidrazona *Z* foi também descartada. A verdadeira estrutura do subproduto foi revelada após análise de raios X, obtida do monocristal (**152**) (Figura 47), confirmando a azina obtida.

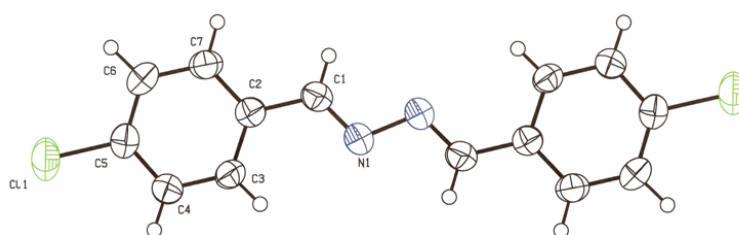


Figura 47: Estrutura da azina **152**.

Na síntese do composto substituído com *p*-F (**153**), mesmo a reação feita em 4 horas de agitação, foram observadas duas manchas pela análise CCD, após a recristalização. Como ocorreu para o composto substituído com *p*-Cl, os sinais referentes à sulfonilidrazona e a azina foram identificados no RMN ^1H da mistura. Nesse caso, após várias recristalizações, utilizando etanol e clorofórmio, foi possível isolar tanto a azina como a sulfonilidrazona pura, e as estruturas foram confirmadas por RMN e difração de raios X (Figura 48).

De acordo com a Figura 48, é possível observar que o composto **153** puro refere-se à sulfonilidrazona esperada na forma do isômero *E*, como se acreditava anteriormente, além da azina (**154**).

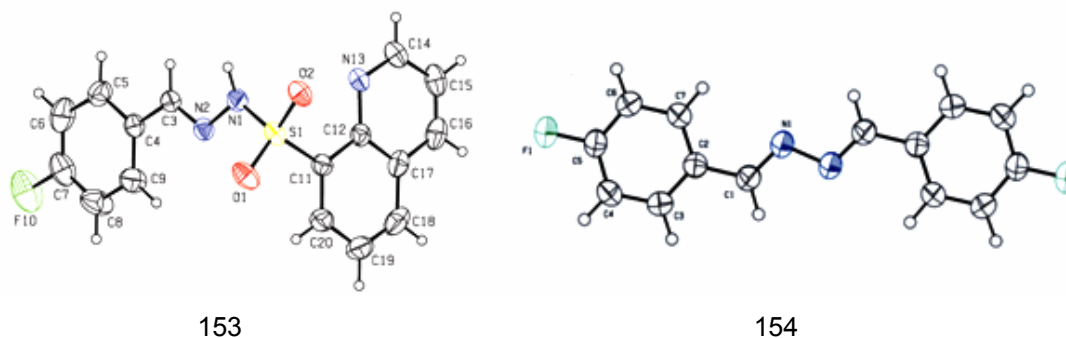


Figura 48: Estrutura 3D do 153 e 154.

O aparecimento dos dois produtos, a sulfonilidrazona e a azina, foi observado também na síntese das sulfonilidrazonas com outros benzaldeídos substituídos, como é o caso do: H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 3,4-di-Cl, 4-Br e 1-naftaldeído. Entretanto, para alguns substituintes, não foi possível isolar um dos dois produtos puros, como é o caso dos: H, 4-CH₃ e 1-naftaldeído e no caso do 4-Cl, a sulfonilidrazona.

Dessa forma outros cristais foram obtidos, que estão indicados na Tabela 8. Foi observado, também, pela difração de raios X desses cristais o aparecimento da ligação de hidrogênio entre o nitrogênio do grupo quinolínico e o do grupo sulfonilidrazônico (-SO₂-NH-N=), como no caso do composto 161 (Figura 49).

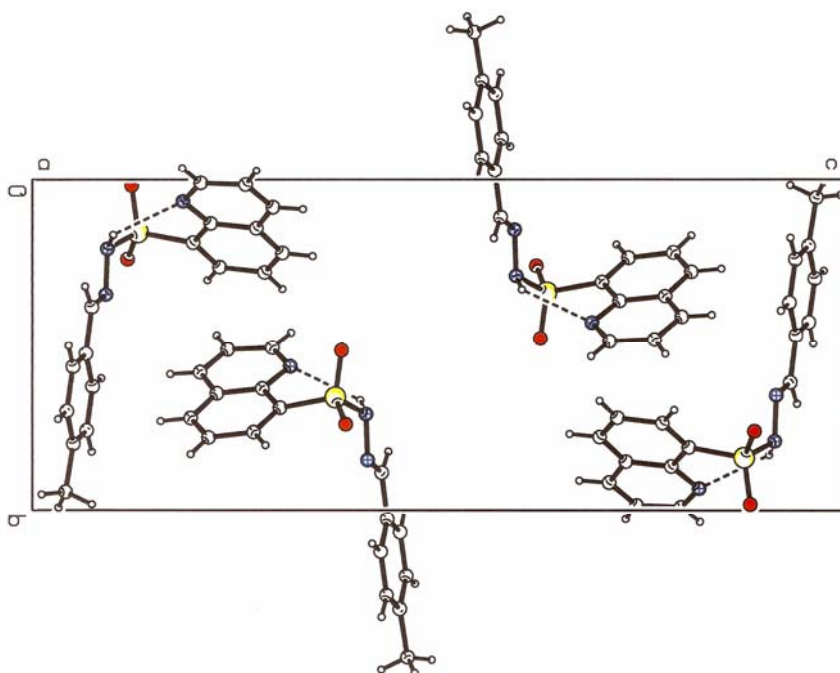


Figura 49: Estrutura cristalina da célula cristalina da sulfonilidrazona 161.

Por comparação entre o perfil de sinais observados no RMN ¹H das sulfonilidrazonas puras (substituídas por *p*-H, *p*-CH₃ e *p*-OCH₃ e 1-naftil) e das azinas puras (*p*-Cl, 3,4-diCl e *p*-Br), bem como nos espectros das misturas, é possível

confirmar a presença dos dois produtos: a sulfonilidrazona e a azina, em todos os casos, conforme dados apresentados na Tabela 8.

A Tabela 8 mostra os deslocamentos dos hidrogênios imínicos (CH=N) da mistura de sulfonilidrazona e azina, o deslocamento encontrado nos espectros dos compostos puros, bem como o ponto de fusão (P.F.) dos mesmos.

TABELA 8: Deslocamentos de RMN ^1H (ppm) para o hidrogênio imínico (CH=N) na mistura de sulfonilidrazona e azina, e das substâncias puras e os P.F.

R	Sulfonilidrazonas				Azinas		
	Mistura	N ^o	CH=N	P.F. (°C)	N ^o	CH=N	P.F. (°C)
<i>p</i> -Cl	7,82 e 8,61	151	N.D.	N.D.	152	8,61*	214,0-214,7
<i>p</i> -F	7,84 e 8,63	153	7,84*	174,5-175,0	154	8,63*	185,5-186,8
3,4-di-Cl	7,77 e 8,55	155	7,77	196,8-197,7	156	8,66 ^a	176,3-177,0
<i>p</i> -Br	7,80 e 8,58	157	7,80*	189,0-189,4	158	8,60	225,6-226,3
<i>p</i> -H	7,86 e 8,68	159	7,86*	141,9-142,4	160	N.D.	N.D.
<i>p</i> -CH ₃	7,82 e 8,64	161	7,83*	190,0-192,5	162	N.D.	N.D.
<i>p</i> -OCH ₃	7,80 e 8,54	163	7,80*	161,0-163,9	164	N.D.	N.D.
1-naftil	9,44 e 8,68	165	8,66 ^{b*}	162,0-164,1	166	N.D.	N.D.

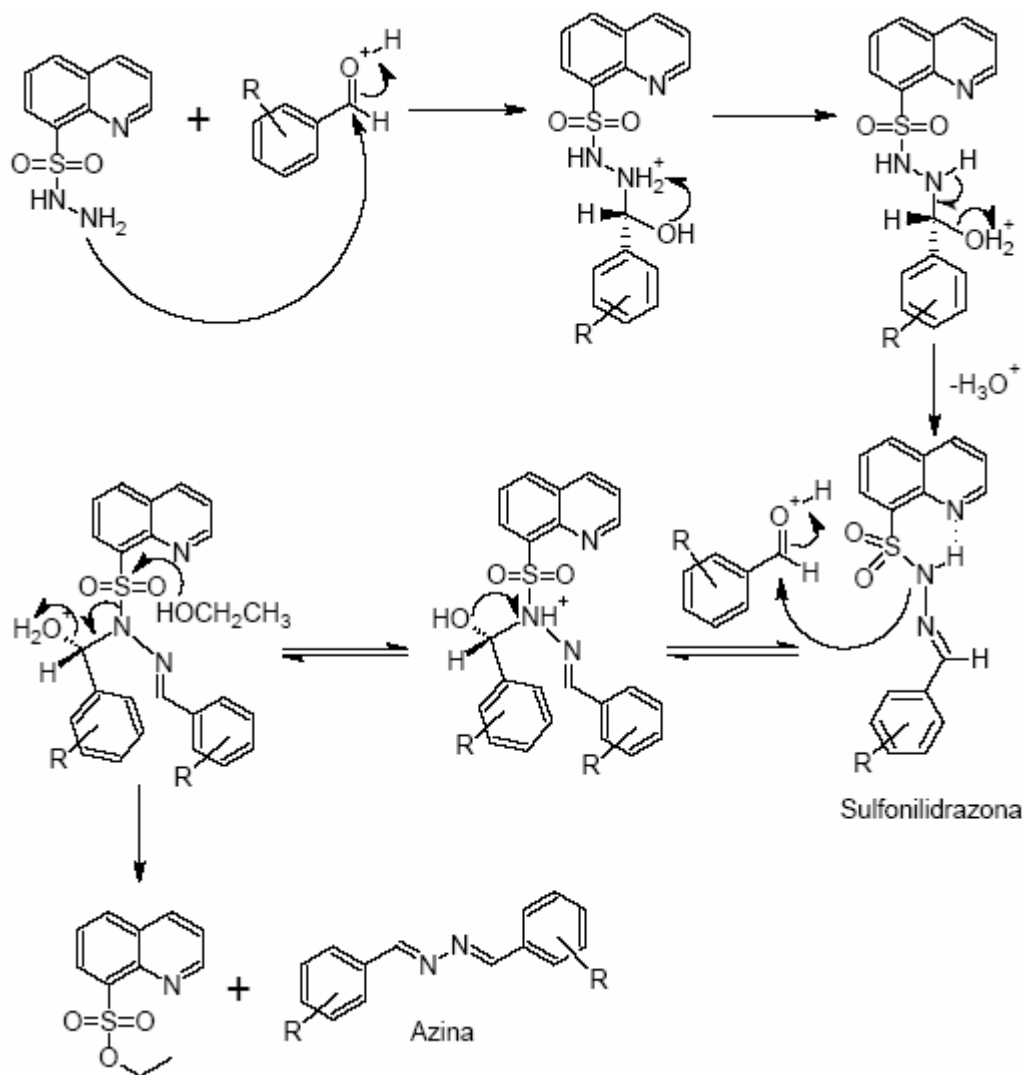
*Composto caracterizado por difração de raios X (Apêndice A). ^aSolvente; CDCl₃/ DMSO-*d*₆ (80:20). ^bSolvente: DMSO-*d*₆. N.D.= valor não determinado (composto não isolado).
^c[OLIVEIRA, K.N. *et al.* 2009].

A Tabela 8 ilustra a presença de dois singletos no RMN ^1H da mistura feita em CDCl₃, um em torno de 7,74-7,96 ppm que é o mesmo encontrado nos espectros das sulfonilidrazonas puras. Em 8,54-8,68 ppm aparece o outro sinal encontrado também nos espectros das azinas puras.

Acreditava-se que existia uma relação entre o aparecimento dos dois produtos e o tempo de agitação. Como observado para o substituinte 4-Cl, onde num tempo de reação menor somente a azina foi observada, enquanto que para o composto com o substituinte com 4-CH₃, a reação feita num tempo de agitação menor somente a sulfonilidrazona foi obtida. Para a sulfonilidrazona substituída com *p*-OCH₃ (163), foram investigadas as duas possibilidades. Porém, nesse caso, mesmo após duas horas foi observado o aparecimento das duas manchas no CCD, referentes à sulfonilidrazona e a azina (sólido obtido depois de vertido em água e filtrado). O mesmo resultado foi obtido em outras duas tentativas feitas em etanol na ausência de ácido clorídrico e feita em acetonitrila sem HCl.

Na tentativa de encontrar uma solução para obtenção de apenas um dos produtos, foi feita a reação da sulfonilidrazida com o 4-metilbenzaldeído utilizando irradiação de microondas (MO) sob diferentes condições, com o intuito de reduzir o tempo da reação e obter assim, somente um produto. As reações foram feitas sem o uso de catalisador, variando o tempo de reação, solvente e temperatura do sistema, conforme descrito na parte experimental. Entretanto, em todas as tentativas mais de um produto foi obtido.

Diante desses resultados, foram sugeridos dois mecanismos para essa reação, que possibilitam a formação das azinas. O primeiro leva em consideração a participação do solvente (Esquema 35), uma vez que a grande maioria das reações foi feita em etanol. De acordo com esse mecanismo proposto, a formação do subproduto ocorre principalmente devido a ligação de hidrogênio formada entre o nitrogênio do grupo quinolínico e o NH da sulfonilidrazona. Essa ligação permite um aumento da nucleofilicidade do N no grupo sulfonilidrazínico. Mecanismo semelhante está descrito na literatura para outras azinas [KOLB, V.M. *et al.* 1988; KOLB, V.M. *et al.* 1983]

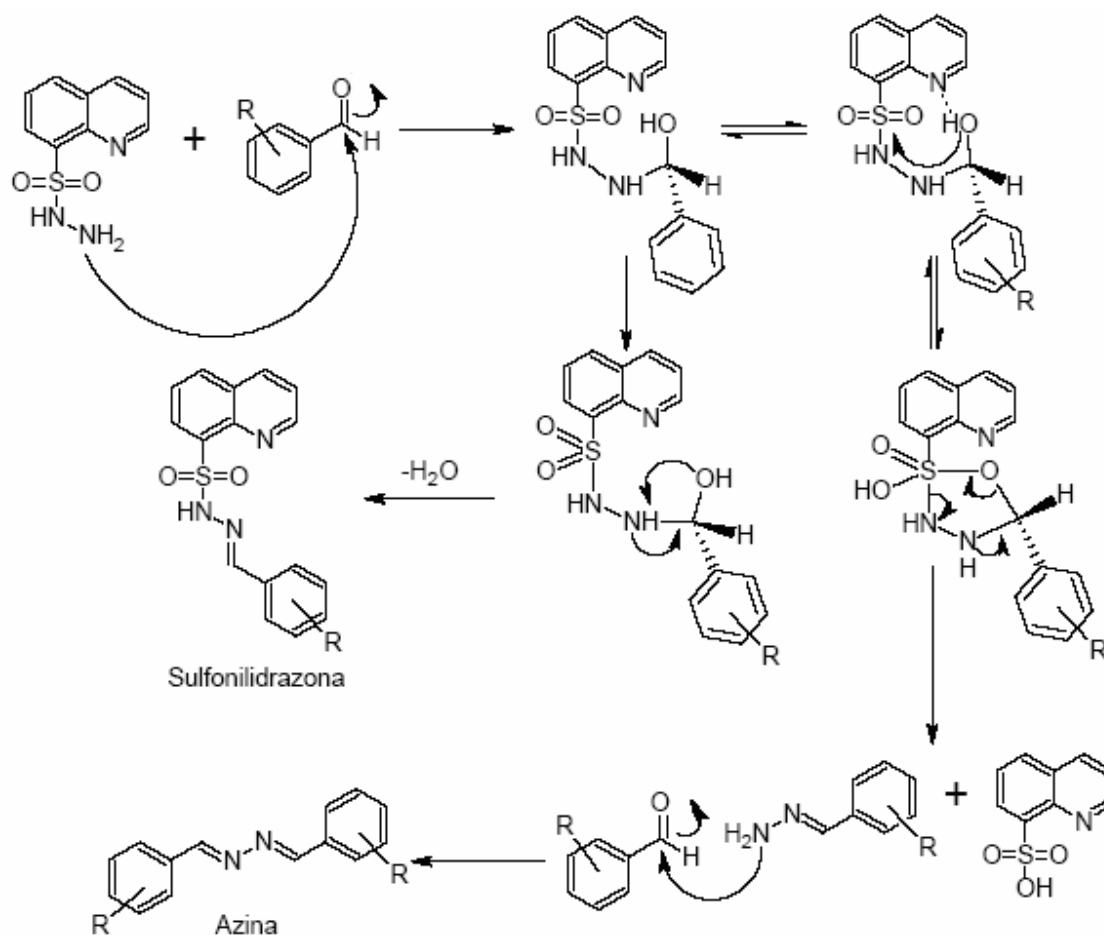


Esquema 35: Mecanismo proposto com a participação do solvente (etanol) em meio ácido.

Um segundo mecanismo foi proposto, para explicar o aparecimento da azina mesmo em reações feitas em outros solventes. Esse mecanismo leva em consideração a possível ligação de hidrogênio formada entre o nitrogênio quinolínico e o hidrogênio ligado ao oxigênio do amino álcool (Esquema 36).

Nesse caso, a formação do anel de cinco membros foi favorecida pela formação da ligação hidrogênio, que direciona e favorece esse ataque do oxigênio no grupo sulfonila.

Esse mecanismo pode explicar o aparecimento das azinas mesmo nas reações feitas em clorofórmio e sem solvente. Entretanto, os dois mecanismos podem estar ocorrendo nas reações feitas em etanol.



Esquema 36: Mecanismo proposto sem a participação do solvente e sem a presença de HCl.

Na síntese de outras sulfonilidrazonas, onde essa possibilidade de ligação de hidrogênio não existe, não foi observada a formação de azinas.

Como forma de comprovar o primeiro mecanismo proposto, a sulfonilidrazona substituída com *p*-Br (157) foi colocada a uma solução alcoólica de um equivalente de *p*-bromobenzaldeído. A solução foi deixada durante doze horas sob agitação. Nenhuma alteração foi observada pela CCD. Foram adicionadas duas gotas de ácido clorídrico à solução, que permaneceu durante doze horas sob agitação à temperatura ambiente. O resultado foi o aparecimento de uma mancha na base, observado pela CCD, sendo que os reagentes ainda estavam presentes. A formação da azina não foi observada, por comparação com a obtida anteriormente. Isso significa que a sulfonilidrazona pode não ter reagido com o aldeído, porém houve uma degradação da mesma em meio ácido. Essa degradação foi confirmada pela CCD feita da solução contendo a sulfonilidrazona pura em meio ácido após agitação durante doze horas.

Esses compostos foram avaliados quanto à atividade antiparasitária, porém não apresentaram resultados significativos.

6.6 Ensaios Biológicos

As sulfonamidas e sulfonilidrazonas possuem grande potencial terapêutico, contra diferentes tipos de enfermidades como foi citado anteriormente. Sendo assim os compostos sintetizados foram avaliados quanto à citotoxicidade e as atividades, antimicrobiana, analgésica, clivagem de DNA, interação com o DNA e antitumoral; que estão apresentados a seguir.

As sulfonamidas derivadas de 1,8-naftiridinonas foram avaliadas quanto à atividade antiviral, porém os resultados foram pouco significativos. Os derivados da quinolina também foram avaliados quanto à atividade antiparasitária tendo resultados pouco significativos. Os métodos utilizados estão descritos no Item 8.8.

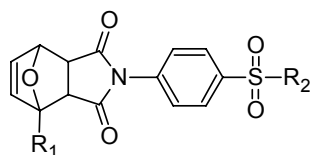
Os derivados de imidas cíclicas estão sendo avaliados quanto à atividade antidepressiva.

6.6.1 Avaliação da atividade antimicrobiana

Durante o trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N., 2005], uma série de 15 compostos, entre eles sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas, foi avaliada quanto à atividade antimicrobiana contra os microorganismos *E. coli* e *S. aureus*, pelo método de difusão em agar. Nesse resultado preliminar foi verificado que os derivados do aduto do 2-metilfurano foram os únicos ativos.

Tendo como objetivo dar continuidade a esse trabalho, novas sulfonamidas e as sulfonilidrazonas derivadas do aduto do 2-metilfurano foram sintetizadas (Item 6.1), e avaliadas quanto à atividade antimicrobiana contra vários microorganismos. Além disso, foram feitos novos testes com os derivados do furano e do 2-metilfurano sintetizados durante o trabalho de mestrado.

As oito sulfonamidas e as doze sulfonilidrazonas avaliadas quanto à atividade antimicrobiana estão mostradas na Figura 50.

Sulfonamidas**Adutos do 2-metilfurano**

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (83)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_4$ -*p*- CH_3 (84)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_4$ -*p*-Cl (85)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_4$ -3,4-diCl (86)

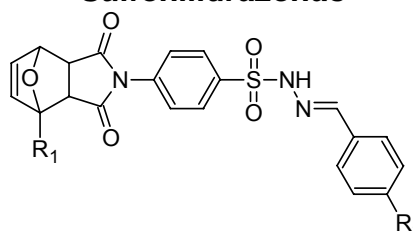
$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{pirrolidino}$ (167)^M

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{morfolino}$ (168)^M

Adutos do furano

$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{pirrolidino}$ (169)^M

$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{morfolino}$ (170)^M

Sulfonilidrazonas**Adutos do 2-metilfurano**

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \textit{p}$ -N,N-di- CH_3 (90)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \textit{p}$ -Cl (91)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = 3,4$ -di-Cl (92)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \textit{p}$ -Br (93)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \textit{p}$ -H (171)^M

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \textit{p}$ - CH_3 (172)^M

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \textit{p}$ - NO_2 (173)^M

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \textit{p}$ - OCH_3 (174)^M

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \textit{p}$ -OH (175)^M

Adutos do furano

$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \textit{p}$ - NO_2 (176)^M

$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \textit{p}$ - OCH_3 (177)^M

$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \textit{p}$ -OH (178)^M

Figura 50: Compostos avaliados quanto a atividade antimicrobiana (^MCompostos sintetizados durante o trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005]).

Primeiramente, foi feita uma triagem dos compostos (de 90 a 92; 167 a 178; primeiro grupo) pelo método de difusão em agar, contra os microorganismos: *E. coli* e *S. aureus*. De acordo com esse método, é feita a medida do diâmetro do halo de inibição do crescimento bacteriano na presença do composto utilizada. Quanto maior o halo de inibição, maior a atividade exercida pelo composto, entretanto halos pequenos não significam baixa atividade pois a difusão do composto no gel de agar não é considerada. Nessa primeira triagem foi observado que a maioria dos compostos foi ativa contra o *S. aureus*, a bactéria Gram-positiva, porém nenhum composto apresentou resultado positivo contra a bactéria *E. coli* Gram-negativa, como apresentado na Tabela 9.

Tendo o conhecimento de que as sulfonamidas, análogos estruturais do PABA, têm ação sobre a enzima diidropteroato-sintetase, que impede o crescimento da célula bacteriana, acreditou-se que os compostos aqui avaliados também apresentassem esse perfil. Entretanto, os resultados apresentados descartam essa possibilidade, pois a ação sobre essa enzima teria efeito nos dois grupos de bactérias, Gram-positiva e Gram-negativa, o que não ocorreu com esses compostos. Dessa forma, pode-se dizer que a ação seletiva sobre as bactérias Gram-positivas deve-se a um outro mecanismo de ação.

As bactérias Gram-positivas possuem uma espessa membrana de peptidoglicano que reveste a célula da bactéria (Item 2.1). Como foi mencionado anteriormente, diversos antibióticos previnem a disseminação bacteriana ao inibir etapas da síntese do peptidoglicano, como é o caso da penicilina, que inibe as enzimas transpeptidase e carboxipeptidase, situadas na parte externa da membrana. Essa união impede a renovação da parede celular e o crescimento das células, podendo levar à lise e morte das células [JAWETZ, E. *et al.* 1998; PELCZAR, M. J. *et al.* 1996]. O que não acontece no caso das bactérias Gram-negativas.

Nesse contexto, pode-se dizer que as sulfonamidas e sulfonilidrazonas testadas podem estar inibindo a síntese do peptidoglicano (a parede celular), assim como a penicilina.

A partir desses resultados da atividade seletiva pelas bactérias Gram-positivas, foi feita uma nova triagem desses compostos utilizando outras duas bactérias Gram-positivas, *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, além do fungo *Candida albicans*. Os resultados estão apresentados na Tabela 9.

TABELA 9: Halos de inibição, em mm, observados pelos derivados dos compostos testados contra os microorganismos: *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteus*, *B. cereus* e *C. albicans* pelo método de difusão em agar.

Sulfonamidas					
Adutos do 2-metilfurano	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B.cereus</i>	<i>C. albicans</i>
R₂=pirrolidino (167)^M	0 ^a	18 ^a	20	16	0
R₂=morfolino (168)^M	0 ^a	18 ^a	21	14	0
Adutos do furano					
R₂=pirrolidino (169)^M	0 ^a	0 ^a	0	9	0
R₂=morfolino (170)^M	0 ^a	0 ^a	0	0	0
Sulfonilidrazonas					
Adutos do 2-metilfurano					
R₂=<i>p</i>-N,N-di-CH₃ (90)	0	12	14	14	0
R₂=<i>p</i>-Cl (91)	0	12	19	12	10
R₂=3,4-di-Cl (92)	0	12	17	10	9
R₂=H (171)^M	0	14	20	12	0
R₂=<i>p</i>-CH₃ (172)^M	0	15	18	14	0
R₂=<i>p</i>-NO₂ (173)^M	0 ^a	0 ^a	14	12	0
R₂=<i>p</i>-OCH₃ (174)^M	0 ^a	16 ^a	20	15	0
R₂=<i>p</i>-OH (175)^M	0	10	20	11	10
Adutos do furano					
R₂= <i>p</i>-NO₂ (176)^M	0 ^a	0 ^a	13	14	0
R₂= <i>p</i>-OCH₃ (177)^M	0 ^a	10 ^a	0	0	0
R₂= <i>p</i>-OH (178)^M	0 ^a	0 ^a	15	10	0
DMSO (branco)	0	0	0	0	0

Obs: concentração 1 % em DMSO. ^MCompostos sintetizados durante o trabalho de mestrado. ^aValores apresentados no trabalho de mestrado.

Como mostrado na Tabela 9, a grande maioria dos compostos foram ativos contra as bactérias Gram-positivas, com destaque para os derivados do aduto do 2-metilfurano, que foram mais ativos que os adutos do furano, também contra os microorganismos *M. luteus*, *B. cereus*, e *C. albicans*, indicando que o grupo metila é importante para a atividade observada, e confirmando o resultado obtido no mestrado.

Na avaliação contra o fungo *C. albicans*, nenhum resultado significativo foi observado.

A quantificação dos resultados foi feita apenas com os adutos do 2-metilfurano. Os valores de CMI (Concentração Mínima Inibitória) foram obtidos pelo método de microdiluição em caldo de Muller Hinton [SMÂNIA, A. *et al.* 1995], e estão ilustrados na Tabela 10. Como controle negativo, foi usado o DMSO, pois todos os compostos foram diluídos com 1% de DMSO e como controle positivo foi usada a tetraciclina, ativa tanto contra bactérias Gram-positivas como negativas.

TABELA 10: Concentração mínima inibitória (CMI), em mM, das sulfonamidas e sulfonilidrazonas contra *S. aureus*, *M. luteus* e *B.cereus*.

Sulfonamidas			
Adutos do 2-metilfurano	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B.cereus</i>
R₂=pirrolidino (167)^M	10,430	0,167	1,340
R₂=morfolino (168)^M	10,700	0,669	2,680
Sulfonilidrazonas			
Adutos do 2-metilfurano			
R₂=<i>p</i>-Cl (91)	0,280	0,071	0,007
R₂=3,4-di-Cl (92)	4,160	0,135	0,067
R₂=<i>p</i>-H (171)^M	7,560	0,653	1,140
R₂=<i>p</i>-CH₃ (172)^M	0,890	0,300	NT
R₂=<i>p</i>-NO₂ (173)^M	8,760	0,554	4,440
R₂=<i>p</i>-OCH₃ (174)^M	6,890	0,311	0,266
R₂=<i>p</i>-OH (175)^M	7,020	0,606	2,430
Adutos do furano			
R₂= <i>p</i>-NO₂ (176)^M	NT	1,130	2,260
R₂= <i>p</i>-OH (178)^M	NT	2,480	4,960
Tetraciclina	0,0035	<0,0004	0,0009
DMSO (Branco)	0	0	0

Obs: concentração 1 % em DMSO. ^MCompostos sintetizados durante o trabalho de mestrado.

Entre compostos do primeiro grupo, a sulfonilidrazona **91** (Figura 51) foi a que apresentou melhor resultado contra os três microorganismos testados, como apresentado na Tabela 10.

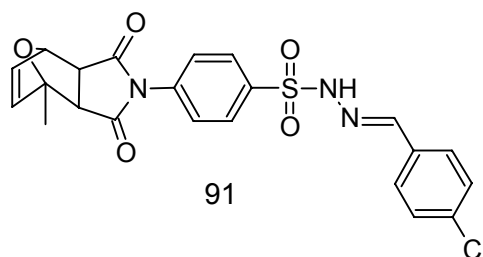


Figura 51: Sulfonilidrazona mais ativa.

Foi comprovada que na maioria das vezes, os adutos do 2-metilfurano apresentaram melhor atividade que os do furano. De acordo com a Figura 52, os adutos do 2-metilfurano (verde e rosa) apresentaram um valor menor de CMI, ou seja, são mais ativos comparados com os do furano, com exceção do composto **176**, na avaliação com o *B.cereus* que foi mais ativo que o aduto do 2-metilfurano.

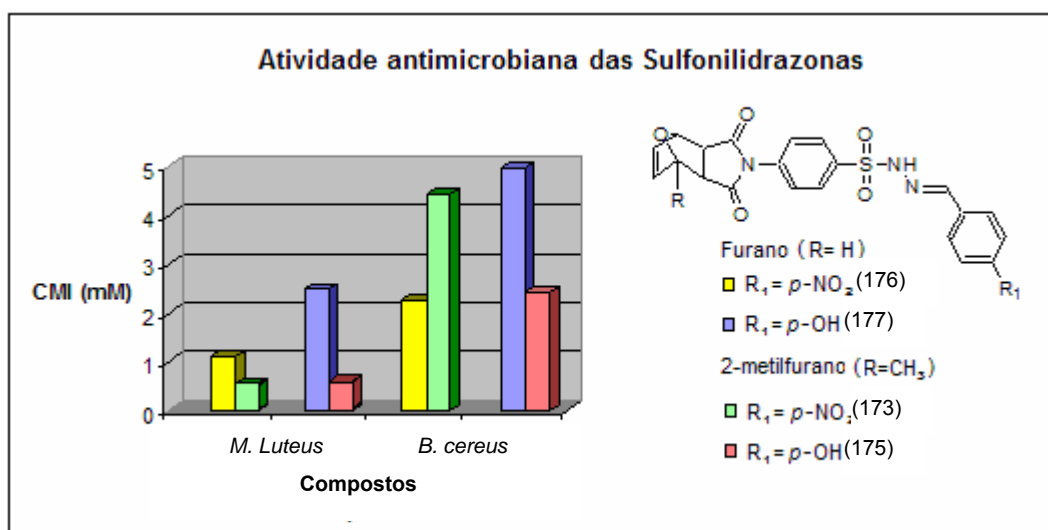


Figura 52: Comparação dos valores de CMI entre os adutos do 2-metilfurano e do furano.

Analisando os substituintes nas sulfonilidrazonas derivadas do 2-metilfurano, foi possível fazer uma relação entre a estrutura e a atividade, segundo o método de Topliss (Item 2.6).

Os valores de CMI do grupo inicial, indicado por Topliss [TOPLISS, J. 1977] foram obtidos contra os microorganismos *S. aureus* e *M. luteus*, no qual foi observada a ordem de reatividade. Essas foram comparadas com os valores da Tabela 1 e relacionadas com a Tabela 2 (Item 2.6). A comparação entre a ordem de reatividade obtida contra o *M. luteus* (Tabela 11) e a Tabela 1 sugere que o parâmetro responsável pela atividade observada foi o $2\pi - \pi^2$, ou seja, um parâmetro

hidrofóbico. Relacionado com a Tabela 2, as novas substituições sugeridas foram: 4-Br; 3-CF₃; 3,4-di-CH₃; 4-C₂H₅; 4-O(CH₂)₂CH₃; 3-CH₃; 4-Cl; que segundo Topliss são mais ativas que o grupo inicial. Enquanto que para os resultados encontrados contra o *S. aureus*, não foi encontrado um parâmetro na Tabela 1, que pudesse indicar a propriedade eletrônica responsável pela atividade, dessa forma, existe a possibilidade de utilizar os substituintes: 4-F; 4-NHCOCH₃; 4-NHSO₂CH₃; 4-NO₂; 4-COCH₃; 4-SO₂CH₃; 4-CONH₂; 4-SO₂NH₂.

TABELA 11: Comparação entre os valores de CMI de atividade antimicrobiana obtidos pelas sulfonilidrazonas derivadas do 2-metilfurano.

Substituintes	<i>S. aureus</i>	Ordem ^b	<i>M. luteus</i>	Ordem ^b
H (171)	7,560 ^a	5	0,653	5
4-CH₃ (172)	0,890	2	0,300	3
4-OCH₃ (174)	6,890	4	0,311	4
4-Cl (91)	0,280	1	0,071	1
3,4-diCl (92)	4,160	3	0,135	2

^a Valores medidos em mM, ^b ordem de potência observada, o número 1 é o mais potente.

Dessa nova série sugerida, a sulfonilidrazona substituída com o *p*-NO₂ (173), deveria mostrar um resultado superior aos valores encontrados pelo primeiro grupo (Tabela 11) que já havia sido testado como antimicrobiano. No entanto esse composto mostrou-se menos ativo que o grupo inicial, com um valor de 8,76 mM, contra o *S. aureus*.

O composto substituído com *p*-Br (93) foi sintetizado e avaliado quanto à atividade antimicrobiana, como mostrado na Tabela 12 ilustrados pelos halos de inibição e a CMI.

TABELA 12: Halos de inibição e Concentração mínima inibitória (CMI) do composto 93 contra os microorganismos *S. aureus*, *M. luteus* e *B.cereus*.

Microorganismos	Halo de inibição (mm)	CMI (mM)
<i>S. aureus</i>	13	>0,970
<i>M. luteus</i>	18	>0,970
<i>B.cereus</i>	14	>0,970
DMSO (Branco)	0	0

Também nesse caso, os valores obtidos foram inferiores aos do grupo inicial, onde o composto **91** foi o mais ativo.

Esses resultados indicam que o método de Topliss não funcionou para esses grupos analisados.

Sabendo da atividade seletiva dos derivados do aduto do 2-metilfurano (primeiro grupo), foi sintetizada uma série de sulfonamidas (83-86; segundo grupo) análogas às sulfonilidrazonas (91 e 92, 171, 172) utilizando anilinas substituídas (Figura 53).

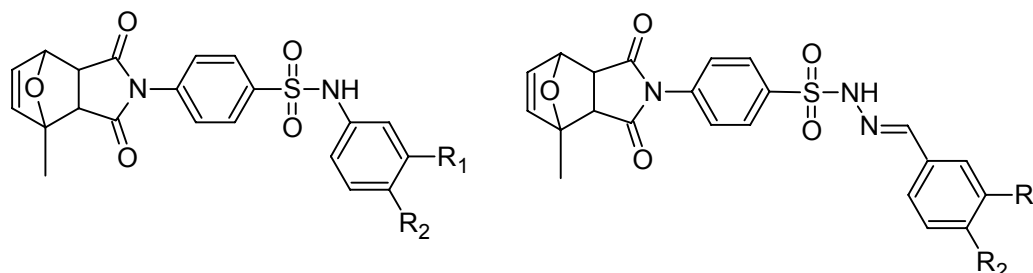


Figura 53: Sulfonamidas e sulfonilidrazonas análogas, onde o R_1 e R_2 são H, Cl, CH_3 .

Essas sulfonamidas foram avaliadas quanto à atividade antimicrobiana. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 13.

TABELA 13: Halos de inibição formados pelas sulfonamidas adutos do 2-metilfurano testados contra os microorganismos: *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteus*, *B. cereus* e *C. albicans* pelo método de difusão em agar.

Substituintes	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>C. albicans</i>
$R_1 = R_2 = H$ (83)	0	0	0	0	0
$R_1 = H$; $R_2 = p-CH_3$ (84)	0	0	12	12	0
$R_1 = H$; $R_2 = p-Cl$ (85)	0	14	18	15	0
$R_1 = H$; $R_2 = 3,4-diCl$ (86)	0	16	18	15	0
DMSO (branco)	0	0	0	0	0

^aHalos em mm.

Como esperado, foi observado também uma atividade seletiva contra as bactérias Gram-positiva. A CMI foi feita para os compostos mais ativos, neste caso, o 84, 85 e 86 (Tabela 14).

TABELA 14: Valores de CMI (mM) para as sulfonamidas adutos do 2-metilfurano testadas contra os microorganismos: *S. aureus*, *M. luteus* e *B. cereus*.

Sulfonamidas			
Adutos do 2-metilfurano	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B. cereus</i>
R₂=C₆H₅ (83)	NT	NT	NT
R₂=C₆H₄-<i>p</i>-CH₃ (84)	NT	0,147	0,294
R₂=C₆H₄-<i>p</i>-Cl (85)	>1,120	>1,120	>1,120
R₂=C₆H₄-3,4-di-Cl (86)	0,0016	<0,0002	<0,0002
Tetraciclina	0,0035	<0,0004	0,0009
DMSO (Branco)	0	0	0

NT: não testada.

A sulfonamida **86** (Figura 54) foi a que apresentou melhor resultado contra os três microorganismos testados. Sendo que contra *M. luteus* e *B. cereus* foi obtido o valor de CMI <0,2 µM.

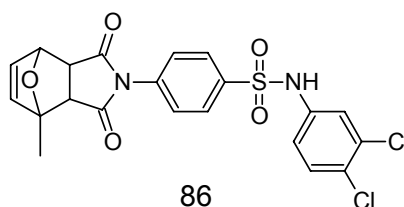


Figura 54: Sulfonamida mais ativa como agente antimicrobiano.

Comparando os substituintes do anel, foi possível observar que os compostos com grupos retiradores de elétrons (86 e 92) foram mais ativos em relação aos outros. Fazendo uma comparação entre as sulfonamidas e as sulfonilidrazonas, pode-se dizer que as sulfonamidas foram mais promissoras, conforme visto na Figura 55.

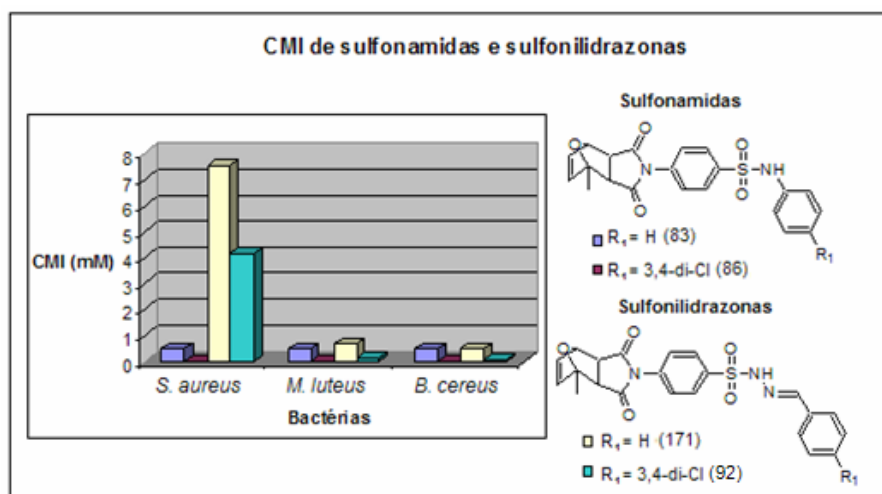


Figura 55: Comparação entre os valores de CMI para as sulfonamidas (83 e 86) e sulfonilidrazonas (92 e 171).

Esse resultado indica um aumento da atividade do segundo grupo em relação ao primeiro.

As maleimidias substituídas adutos do 2-metilfurano (123, 124 e 126) também foram avaliadas quanto à atividade antimicrobiana e comparadas com as maleimidias não substituídas pelo 2-metilfurano (179-181). Os resultados obtidos de halos de inibição estão ilustrados na Tabela 15. As maleimidias substituídas (179-180), foram sintetizadas previamente [ANDRADE, E.S. 2004].

TABELA 15: Halos de Muller Hilton formados pelas maleimidias substituídas e os adutos do 2-metilfurano testados contra os microorganismos: *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteus*, *B. cereus* e *C. albicans* pelo método de difusão em agar.

Maleimidias	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B.cereus</i>	<i>C. albicans</i>
R=<i>p</i>-NO₂ (179)	12 ^a	17	18	16	16
R=<i>p</i>-OCH₃ (180)	14	24	24	22	23
R=3,4-di-Cl (181)	0	16	17	12	16
Adutos do 2-metilfurano					
R=<i>p</i>-NO₂ (123)	0	0	0	12	0
R=<i>p</i>-OCH₃ (124)	10	22	25	22	20
R=3,4-diCl (126)	0	0	0	0	11
DMSO (branco)	0	0	0	0	0

^aHalos em mm.

A comparação entre as maleimidias e os adutos de 2-metilfurano, mostra que há uma diminuição da atividade quando existe o grupo oxobiciclo, nos adutos do 2-metilfurano. A imida substituída com o grupo *p*-metoxifenil (124) mostrou resultado promissor, sendo ativa também contra *E. coli*. A CMI foi calculada para esses microorganismos, porém o valor ficou acima de 500 mM. Isso confirma que a difusão do composto pelo gel de agar influencia o tamanho do halo. As imidas com estruturas bem menores que as sulfonamidas apresentavam halos maiores, porém foram menos ativas, como mostrado pelo valor da CMI.

Outros testes foram feitos com 13 adutos do 2-metilfurano contra cepas hospitalares multiresistentes, entre elas, as bactérias Gram-positivas (*Enterococcus faecalis* 1311, *Staphylococcus aureus* 1218 e 53700, *Staphylococcus haemolyticus* 53076 e *Staphylococcus epidermidis* 1140 e 53837) e bactérias Gram-negativas (*Acinetobacter calcoaceticus* 2330, *Enterobacter cloacae* 2432, *Escherichia coli*

2717, *Klebsiella pneumoniae* 2371, *Proteus mirabilis* 2214, *Pseudomonas aeruginosa* 2112 e *Serratia marcescens* 2628). Sendo que as bactérias *S. aureus* – 53700; *S. epidermidis* – 53837 e *Staphylococcus haemolyticus* – 53076 são resistentes à oxacilina (pertencentes ao grupo da penicilina). Os adutos do 2-metilfurano testados foram as fenilmaleimidias substituídas com *p*-Cl (125) e 3,4-diCl (126); as sulfonamidas substituídas com, pirrolidina (167), morfolina (168), C₆H₅ (83), C₆H₄-*p*-CH₃ (84), C₆H₄-*p*-Cl (85) e C₆H₄-3,4-diCl (86); e as sulfonilidrazonas substituídas no anel ligado à hidrazina com, *p*-H (171), *p*-OCH₃ (174), *p*-OH (175), *p*-Cl (91) e *p*-Br (94).

Entre os compostos avaliados pelo método de difusão em agar, sete compostos (83-86, 168, 171 e 174) mostraram-se ativos, conforme mostrado na Tabela 16.

TABELA 16: Testes dos compostos, comparados aos controles, vancomicina (Van.) e ciprofloxacina (Cip.) frente a bactérias hospitalares multiresistentes.

Bactérias	83	84	85	86	168	171	174	Van.	Cip.
<i>E. faecalis</i>	8	10	11	11	-	11	12	15	-
<i>S. epidermidis</i> 1140	-	-	-	-	-	-	-	16	-
<i>S. epidermidis</i>	9	9	9	8	-	-	9	16	-
<i>S. aureus</i>	9	10	10	10	5	10	10	16	-
<i>S. aureus</i> 53700	8	10	10	8	10	10	10	16	-
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	-	-	-	-	-	16	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	25
<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	26
<i>P. mirabilis</i>	6	8	-	-	-	-	-	-	39
<i>P. aeruginosa</i>	10	12	10	9	7	8	8	-	26
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	27
<i>A. calcoaceticus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	23
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	26

Halos em mm.

Diante desses resultados, pode-se dizer que apesar dos compostos terem se mostrado inativos contra a *E. coli*, não significa que eles atuem somente contra bactérias Gram-positivas, pois foram ativos também contra *P. aeruginosa* (Gram-negativa). Porém a preferência por bactérias Gram-positivas também se confirma aqui. Pode-se dizer também, que as imidas (125 e 126) não foram ativas, e as sulfonamidas derivadas de anilinas mostraram resultados bem semelhantes entre si, mas diferente das sulfonilidrazonas, onde apenas dois compostos foram ativos.

Esse foi um resultado positivo, pois mostrou que esses compostos também são ativos contra essas bactérias resistentes, apesar de serem inferiores ao controle.

6.6.2 Teste Antiprion

As acilidrazonas são conhecidas como inibidores das agregações de prion, como alternativa para aumentar a atividade observada, foram sintetizadas as sulfonilidrazonas como isómeros estruturais (Figura 56).

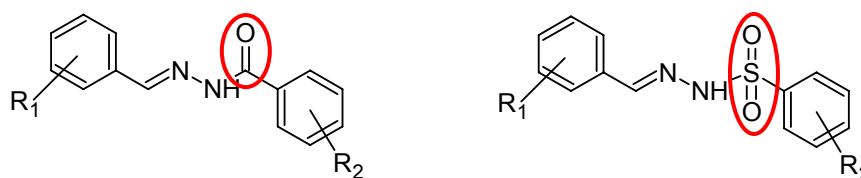


Figura 56: Isómeros: acilidrazonas e sulfonilidrazonas.

As sulfonilidrazonas **135-137**, **140-143** foram avaliadas pelo ensaio de SIFT e os resultados estão mostrados na Tabela 17.

TABELA 17: Ensaio de SIFT das Sulfonilidrazonas (135-137,140-143).

Compostos			SIFT
	R	R ₁	
135	Cl	4-OH	Inativo
136	Cl	2,3,4-triOH	IC₅₀: 7 μM
137	Cl	4-N,N-di-Me	Inativo
140	Cl	4-Br	Inativo
141	CH ₃	4-OH	Inativo
142	CH₃	2,3,4-tri-OH	IC₅₀: 3 μM
143	CH ₃	4-N,N-di-Me	Inativo

De acordo com os resultados, foi possível observar que somente os compostos substituídos com 2,3,4-trihidroxilas (136 e 142) mostraram atividade de inibição das agregações de prion, diferente do monohidroxilado que foi inativo, sendo que o composto **142** foi o mais ativo, mostrando um IC₅₀ de 3 μM. Com isso, pode-se afirmar que a presença dos grupos é importante para a atividade observada. Essa pode estar relacionada com a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio desses compostos com a proteína, impedindo de alguma forma a formação dos agregados.

Mesmo assim, o composto 142 foi avaliado num modelo animal usando 8 camundongos fêmeas. No tratamento foi usado uma solução 10 μM da substância, diariamente, por 14 dias. Foram avaliados os níveis de PrP^{Sc} nas análises sanguíneas, após o tratamento. Porém o nível de PrP^{Sc} foi alto comparado ao

controle DMSO/EtOH. Isso significa que esse composto não reduz os níveis de PrP^{Sc} *in vivo*.

Sendo assim, apesar da atividade observada *in vitro* o composto foi inativo *in vivo*. Isso pode indicar que outros fatores estão envolvidos na ação do fármaco no organismo, como por exemplo, a difusão pela barreira hemato-encefálica (BHE).

A BHE é uma barreira endotelial presente nos capilares que passam através do cérebro, que tem a função de controlar rigorosamente o ambiente próximo ao cérebro [REESE, T.S. *et al.* 1967]. Normalmente as juntas compactas da BHE permitem a difusão apenas de pequenas quantidades de compostos solúveis em água, enquanto que a grande superfície lipídica das membranas oferece uma rota difusiva efetiva para agentes lipídico-solúveis [ROWLAND, L.P. *et al.* 1992]. Entretanto, nesse caso, os compostos que apresentaram os substituintes lipofílicos foram inativos.

Comparando esses resultados com o obtido na literatura para acilidrazonas com estrutura semelhante mostrada no Item 2.3.2, foi possível observar que esses compostos foram menos ativos que as acilidrazonas, indicando que a substituição da carbonila pelo grupo sulfonil foi desfavorável para a atividade observada.

6.6.3 Testes de interação com o DNA

O berenil é conhecido por clivar o DNA (Item 2.4.4) e essa propriedade é importante para uma série de agentes farmacológicos que tem como alvo a eliminação da célula, como no caso de agentes antitumorais, ou a eliminação dos microorganismos patogênicos. Um estudo de modelagem molecular usando métodos computacionais feito com monoguanilhidrazonas mostra que esses compostos têm grande potencial de interagir com o DNA no sulco menor, com alguma especificidade em regiões ricas em AT [SANTOS-FILHO, O.A.; *et al.* 1997], semelhante ao que ocorre com o berenil. Nesse trabalho, seis sulfonilidrazonas foram avaliadas quanto à clivagem do DNA. Os compostos **91**, **92**, **171-173** e **176** foram avaliados quanto à capacidade de interação com o DNA (Figura 57).

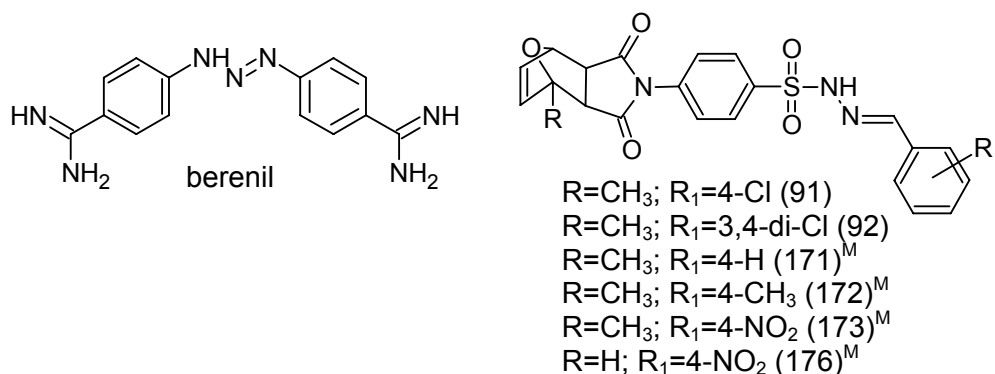


Figura 57: Berenil e compostos avaliados quanto à interação com o DNA (^MCompostos sintetizados durante o mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005]).

Em uma primeira triagem, foram incubadas 500 μM os compostos (91, 92, 171-173 e 176) com o DNA plasmidial durante 16 horas à 50 °C, conforme descrito na parte experimental. Em seguida foi feita a corrida em gel de agarose em diferentes pHs (pH 6.5, 7.0 e 8.0), onde foram tiradas as fotos (Figura 93).

Uma molécula de DNA superenovelada é mais compacta que uma molécula de DNA relaxada e move-se mais rapidamente que o DNA relaxado quando eles são submetidos à eletroforese. Uma molécula de DNA plasmidial superenovelada (FI; Figura 58) submetida a um corte em uma das fitas passará para a forma circular relaxada (FII), um segundo corte, próximo ao primeiro, irá gerar uma molécula de DNA linear (FIII). Desta forma, a distribuição observada do DNA plasmidial, superenovelado e relaxado em géis de agarose fornecem uma medida da extensão de clivagem [STRYER, L. 1996].

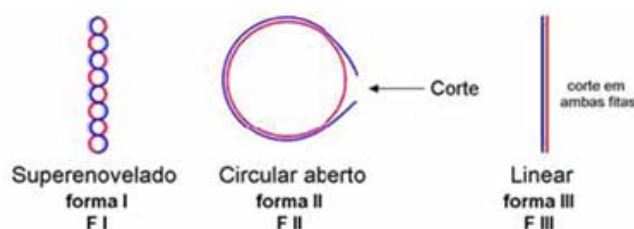


Figura 58: As três diferentes formas do DNA plasmidial. Representação esquemática das três diferentes formas das moléculas de DNA plasmidial.

Pela Figura 59 é possível observar a degradação do DNA pelos compostos nas condições descritas, devido ao aumento da intensidade da mancha em FII (forma circular do DNA), nas colunas 4,5 e 6 comparado com o controle (colunas 1, 2, 3).

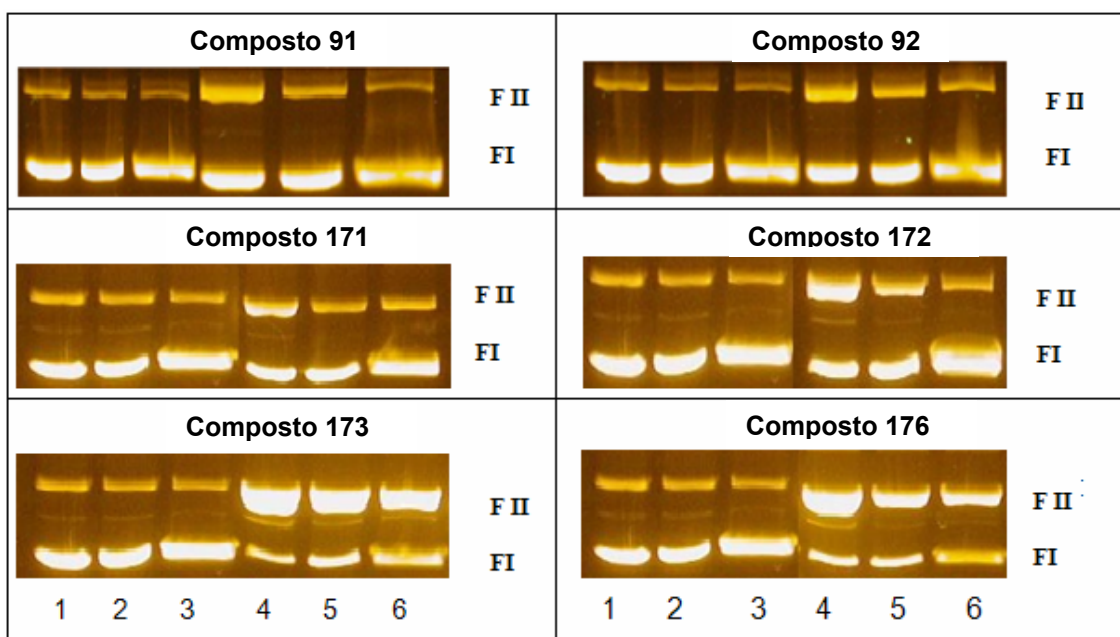


Figura 59: Resultados da avaliação da clivagem de DNA em diferentes pHs (6.5; 7.0; 8.0).

De acordo com esse resultado, o composto 173 (Figura 59) mostrou maior atividade de clivagem do DNA, que foi verificado pela maior intensidade dos sinais em FII (forma circular aberta) com relação ao controle e aos sinais de FI (forma superenovelada), conforme mostrado na Figura 60.

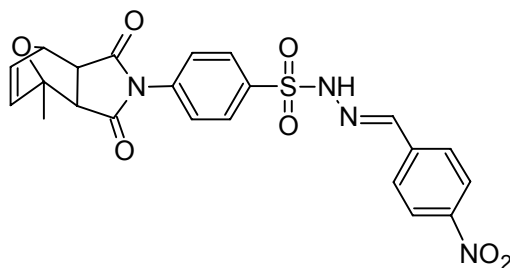


Figura 60: Estrutura do composto **173** – mais efetivo na clivagem de DNA.

De acordo com esses resultados, os compostos apresentaram maior atividade no pH 6.5 comparado com os pHs mais básicos, o que é considerado uma vantagem já que esse pH é o mais próximo ao pH fisiológico.

Outro teste foi feito para avaliar a possibilidade de os compostos ligarem-se ao DNA através da fenda menor. Esse teste foi feito com a Distamicina (Item 2.4.2), que é um ligante específico da fenda menor [UYTTERHOEVEN, K. *et al.*, 2002; BLACKBURN, G.M., *et al.* 1997]. Desta forma, para observar se a degradação de DNA ocorre preferencialmente no sulco menor ou no sulco maior, reagiu-se a distamicina com o plasmídeo pBSKII, seguida da incubação com os compostos.

Os compostos **172**, **173** e **176** foram avaliados no teste com distamicina, sendo que os resultados estão ilustrados na Figura 61.

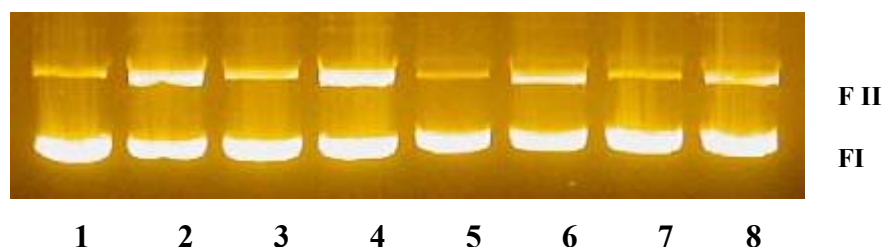


Figura 61: Resultado do teste com a distamina, para os compostos 172, 173 e 176.

Nesse caso, o 1 é um controle de DNA; 2, 3 e 4 são reações do plasmídeo com os compostos 176, 172 e 173, respectivamente na concentração final de 230 μ M; 5 é um controle de DNA + distamicina; 6, 7 e 8 são reações do plasmídeo com distamicina e posterior adição dos compostos **176**, **172** e **173**, também na concentração de 230 μ M.

Os resultados foram quantificados, e estão ilustrados na Tabela 18.

TABELA 18: Avaliação da clivagem do DNA das sulfonilidrazonas na concentração de 230 μ M e comparação com a distamicina.

Compostos	FI (%)	FII (%)
Controle DMSO	100	0
172	94,32	5,68
173	76,69	23,31
176	75,84	24,16
Controle DMSO + distamicina	100	0
172^a	99,44	0,56
173^a	86,17	13,83
176^a	85,59	14,41

^aO DNA foi previamente incubado com distamicina.

Com base nos resultados obtidos, é possível observar que os sinais de FII obtidos pelos compostos incubados após a adição de distamicina (6, 7 e 8) são menos intensos que os sinais sem a interferência da distamicina (2, 3 e 4), conforme mostrados na Figura 96. Isso significa que a distamicina inibiu visivelmente a atividade dos três compostos testados, confirmado pela quantificação dos resultados, mostrados na Tabela 18. O composto **176**, que foi o mais ativo, resultou em 24,16 % de clivagem, quando incubado na concentração de 230 μ M. No caso do teste feito com o DNA previamente incubado com distamicina, a porcentagem de clivagem diminuiu para 14,41%, indicando que esses compostos devem atuar sobre o DNA através do sulco menor. A distamicina é um ligante específico do sulco menor do DNA. Quando a mesma foi encubada previamente com o DNA impediu que os outros compostos também se ligassem ao DNA via sulco menor. Porém o fato de ainda

ocorrer degradação, mesmo com distamicina, indica que a clivagem não ocorre somente por essa via.

Considerando esses resultados e na tentativa de melhorá-los, foram avaliadas as sulfonilidrazonas derivadas da fenetilftalimida devido à semelhança existente entre os grupos presentes na combilexinas (Item 2.4.3), agentes antitumorais da classe das imidas (Figura 62).

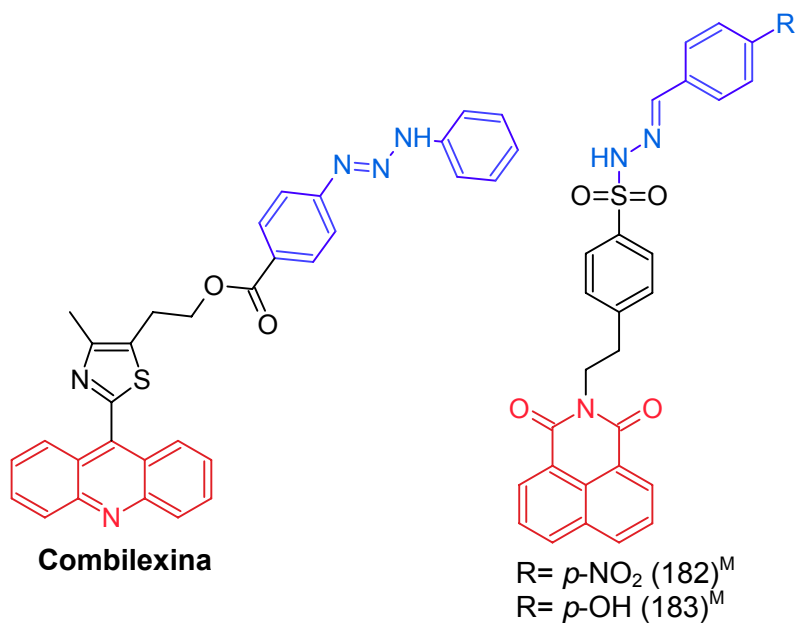


Figura 62: Combilexina e sulfonilidrazonas. Os fragmentos vermelhos são intercalantes de DNA, os grupos azuis são ligantes da fenda menor e em preto são espaçadores (^MCompostos feitos durante o trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K. N. 2005]).

Pela semelhança com as combilexinas, bem como a clivagem já observada pelas sulfonilidrazonas, acredita-se que esses compostos não só clivem o DNA como também pudessem ser mais ativos pela incorporação do fragmento naftalimida, que é um intercalante, como mostrado para estruturas semelhantes (Item 2.4.1.1).

A metodologia usada para avaliação desses compostos foi a mesma utilizada anteriormente. Os compostos mostraram-se mais ativos no pH 6.5 e 7.0, na concentração de 200 µM. Esses resultados estão ilustrados na Figura 63.

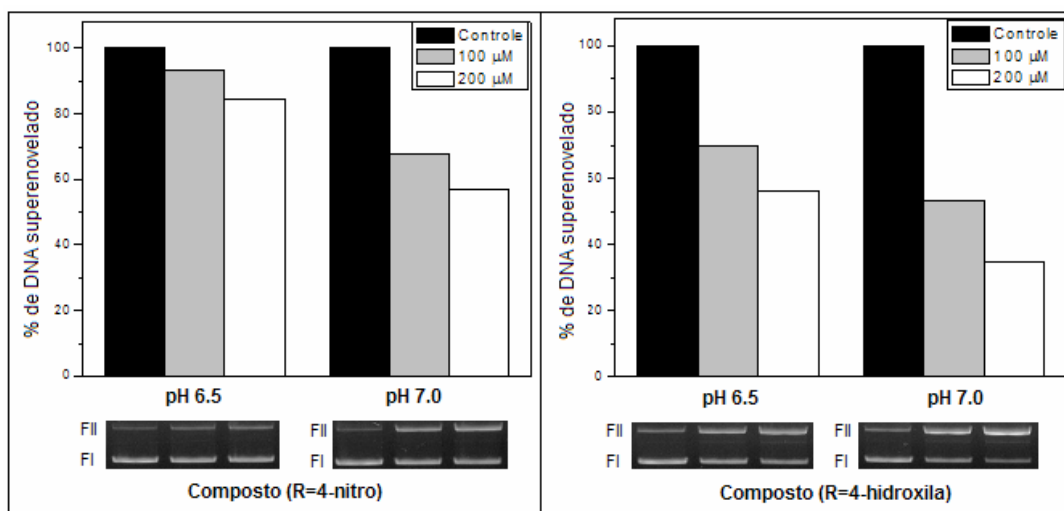


Figura 63: Porcentagem de DNA superenovelado, incubado com os compostos 182 (R=4-NO₂) e 183 (R=4-OH) nas concentrações de 100 e 200 µM, nos pH 6.5 e 7.0 (Tampão PIPES).

Pelos dados da Figura 63, é possível observar que os compostos foram mais ativos no pH 7.0, e na maior concentração (200 µM). A sulfonilidrazona substituída com *p*-OH foi mais ativa que a substituída com *p*-NO₂. Em pH 7.0, a sulfonilidrazona **182** na concentração de 200 µM apresentou uma clivagem de 45% do DNA enovelado, enquanto que a sulfonilidrazona 183 mostrou uma clivagem de 65%, na mesma concentração, indicando que o composto substituído com hidroxila foi mais efetivo.

Esse resultado sugere que a substituição do grupo imídico, levando em consideração que as naftalimidazinas são intercalantes do DNA, mostrou um aumento da reatividade dessas sulfonilidrazonas, pois o composto **176**, o mais ativo da primeira série testada, apresentou uma porcentagem de clivagem de 25% aproximadamente, na concentração de 230 µM, em pH 6.5, como mostrado anteriormente.

Com base nesses resultados, pode-se dizer que a substituição do aduto do 2-metilfurano pela fenetilmaleimida proporcionou um aumento de aproximadamente 20% na atividade de clivagem (Figura 64).

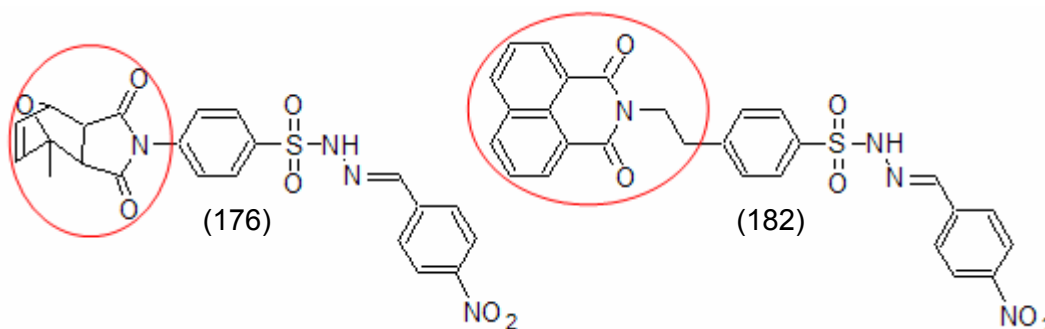


Figura 64: Sulfonilidrazona **176**, aduto do 2-metilfurano, e **182** derivado do fenetilnaftalimida.

Isso pode ser explicado pelo fato de que o grupo naftálico favorece a interação com o DNA, por intercalação no sulco maior, e possibilita assim uma maior clivagem do mesmo.

6.6.4 Testes como antitumoral

Como relatado na introdução, compostos como as sulfonamidas (Item 2.4.5), as sulfonilidrazonas (Item 2.4.6), bem como as imidas cíclicas (Item 2.4.1.1), foram ativas como agentes antitumorais. A partir destas informações, foi selecionada uma série de seis sulfonamidas e cinco sulfonilidrazonas para avaliação como antitumorais contra células de melanoma B16-F10 (responsáveis pelo câncer de pele). Os compostos **111**, **126**, **169**, **174**, **175**, **183-187** foram avaliados e estão ilustrados na Figura 65.

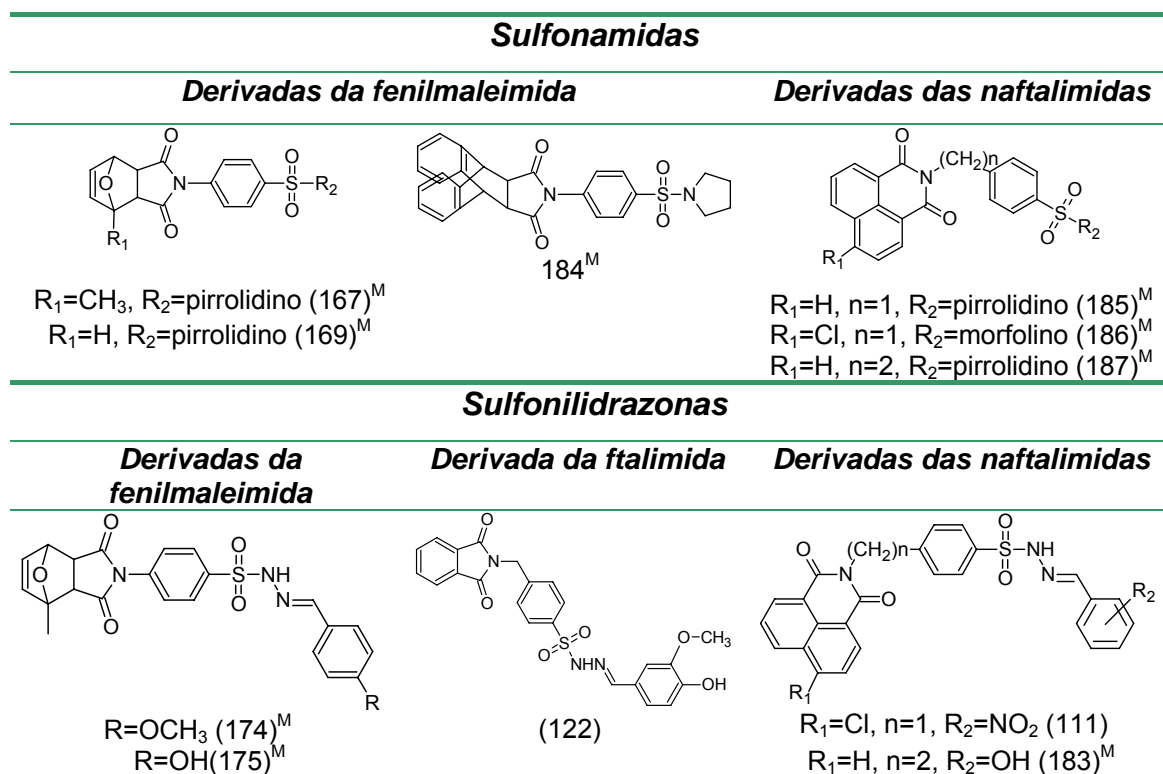


Figura 65: Sulfonamidas e sulfonilidrazonas avaliadas como antitumoral (^Msintetizados no mestrado).

Nessa primeira triagem, os compostos foram utilizados na concentração de 100 μM e a porcentagem de células viáveis conforme a Figura 66.

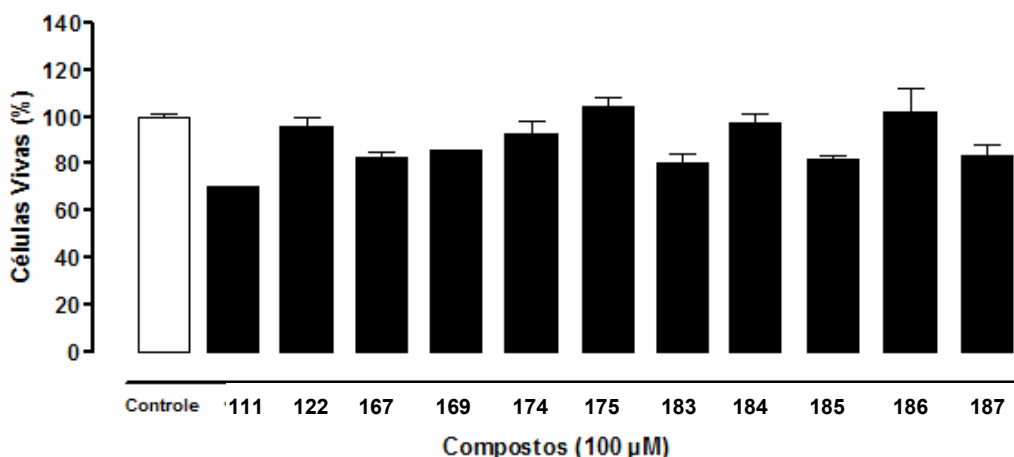


Figura 66: Porcentagem de células vivas (B-16-F10), após a avaliação com os compostos (concentração de 100 μM).

O resultado mostrado na Figura 66 mostra que os compostos foram pouco ativos contra as células de melanoma, apresentando assim uma inibição de no máximo 20% nos crescimentos das células tumorais. As sulfonilidrazonas **111** e **183**, derivadas da naftalimida foram as mais ativas, sendo que o valor de CE_{50} para o compostos 111 foi de 181 μM (Figura 67). Os demais compostos mostraram um CE_{50} acima de 300 μM .

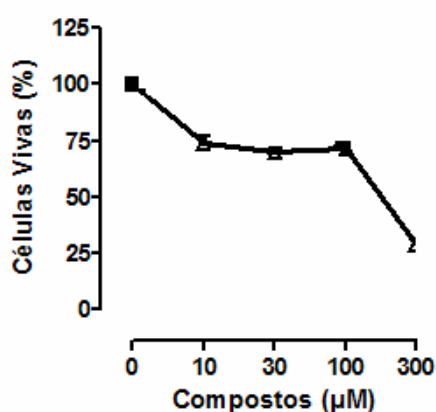


Figura 67: Gráfico de concentração/resposta do composto **111** frente às células B16-F10.

Com base nesse primeiro resultado, uma nova série foi escolhida incluindo as imidas cíclicas derivadas do anidrido naftálico (95-97) e ftálico (117), como mais duas sulfonilidrazonas derivadas da naftalimida (114 e 182), além da 145 (Figura 68).

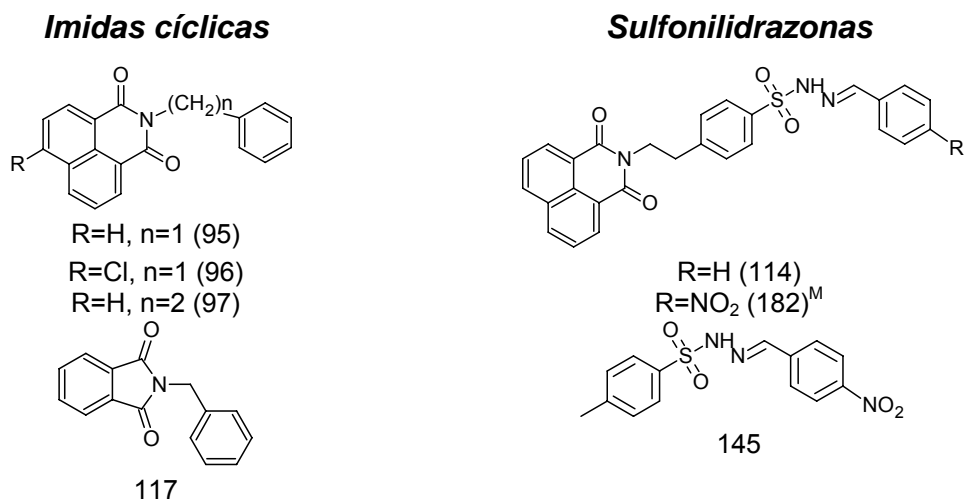


Figura 68: Imidas cíclicas e sulfonilidrazonas avaliadas frente as células tumorais B16-F10 (^MCompostos do mestrado).

As porcentagens de células viáveis obtidas pelo uso desse segundo grupo escolhido estão ilustrados na Figura 69. Houve uma melhora nos resultados obtidos comparados ao primeiro grupo, destacando o composto **95**, que apresentou uma porcentagem de inibição por volta de 70% na concentração de 100 μ M.

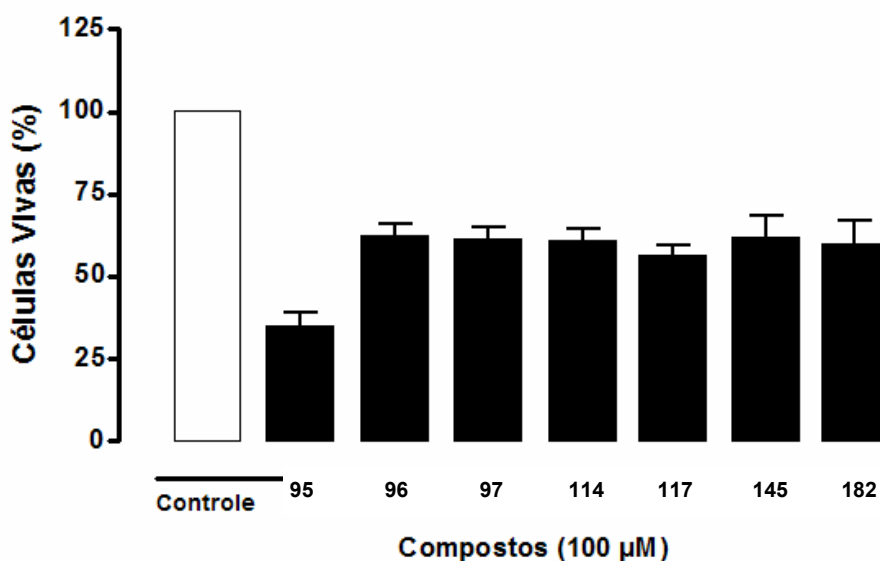


Figura 69: Porcentagem de células vivas (B-16-F10), após a avaliação com os compostos (concentração de 100 μ M).

Apesar da porcentagem de células vivas ainda ser grande, os experimentos de concentração-resposta foram feitos para a obtenção dos valores de CE_{50} , mostrados nos gráficos da Figura 70 e Tabela 19.

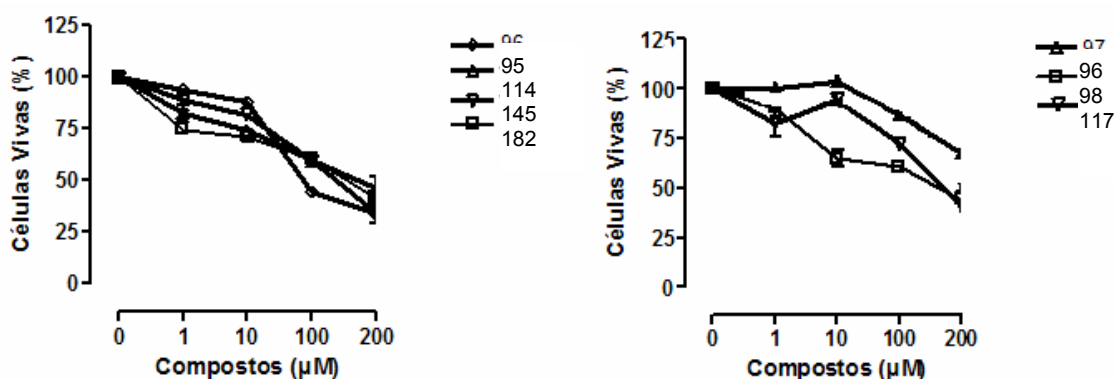


Figura 70: Concentração resposta dos compostos.

TABELA 19: CE_{50} dos compostos avaliados contra a células B16-F10.

Compostos	CE_{50} (μM)
95	77,80
96	>200
97	147,03
114	174,40
117	164,36
145	134,80
182	148,54

Entre os compostos avaliados, a imida **95** foi a mais ativa, mostrando um CE_{50} de 78 μM . Pela comparação entre os valores obtidos pelas imidas, pode se dizer que a introdução do átomo de cloro, na posição 4 do anel naftálico (Figura 71) diminuiu a atividade da imida. Isso pode estar relacionado tanto ao caráter retirador de elétrons do cloro, como também ao próprio impedimento estérico causado pelo mesmo. Da mesma forma a presença de dois CH_2 entre a imida e o anel aromático, reduziu também essa atividade, possivelmente pelo aumento brusco no grau de mobilidade da imida, como também pelo aumento desfavorável na distância entre os dois grupos.

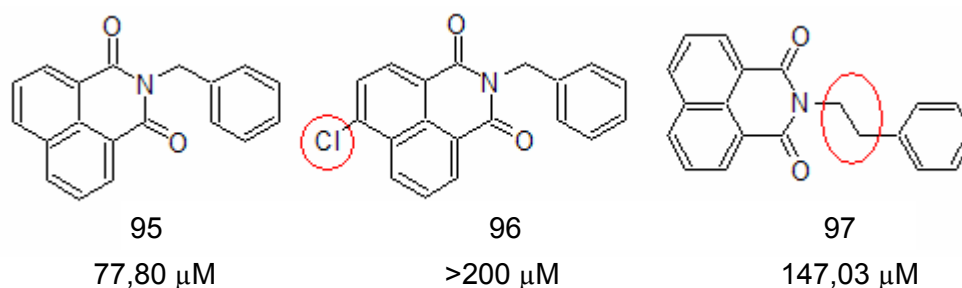


Figura 71: Comparação entre as naftalimidias (95, 96 e 97).

A comparação entre a benzilftalimida e a benzilnaftalimida comprova que o anel naftálico é importante para a atividade observada (Figura 72). Essa atividade pode ser associada à capacidade de compostos semelhantes de intercalar o DNA, além da comprovada atividade antitumoral (Item 2.4.1.1).

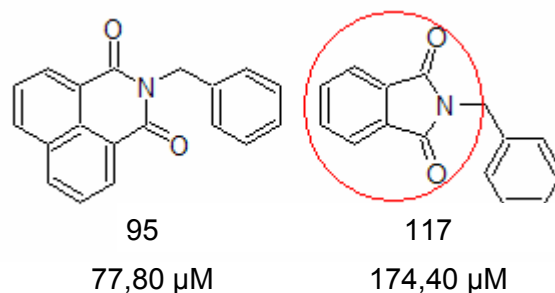


Figura 72: Comparação entre a naftalimida (95) e ftalimida (117).

Entre as sulfonilidrazonas avaliadas (114, 145 e 182), a não derivada de imida cíclica (145) foi mais ativa, mostrando que a união dos grupos, sulfonilidrazonas e imida cíclica, parece ser desfavorável para atividade.

Esses resultados sugerem que a utilização da imida cíclica derivada da naftalimida foi mais ativa contra as cepas B16-F10. Sendo as imidas precursoras ainda mais ativas que as sulfonamidas e sulfonilidrazonas avaliadas.

7 CONCLUSÕES

O trabalho desenvolvido teve como objetivo principal a síntese de compostos com potencial atividade biológica. A síntese de compostos que possuem fragmentos ativos, como as imidas cíclicas, sulfonamidas e sulfonilidrazonas, além de outros grupos como as naftiridinas e quinolinas, foi realizada, e a atividade biológica testada.

Foram sintetizadas e caracterizadas três novas sulfonamidas derivadas de imidas cíclicas ainda não descritas na literatura (83-86) e 19 novas sulfonilidrazonas (87-94, 107-116, 120-122), derivadas de imidas cíclicas, ainda não descritas na literatura. Além disso, das imidas precursoras das sulfonamidas e sulfonilidrazonas, 5 novas imidas, sendo 4 adutos do 2-metilfurano (123-126), foram também sintetizadas. Esses compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas.

Quanto à atividade antimicrobiana, 15 compostos foram avaliados, entre eles sulfonamidas (83-86; 167^M-170^M; ^Mcompostos sintetizados no mestrado) e sulfonilidrazonas (90-92 e 94; 171^M-178^M), todos adutos do furano e 2-metilfurano. Esses compostos foram seletivos contra as bactérias Gram-positivas, o que poderia ser um indicativo de que o mecanismo de ação dessas drogas ocorre via inibição de enzimas como a transpeptidase, responsável pela manutenção da parede celular bacteriana. As sulfonamidas foram mais potentes que as sulfonilidrazonas. A sulfonamida substituída com grupo 3,4-di-clorofenil (86) foi a mais ativa.

Quatro adutos derivados das fenilmaleimidas substituídas (123, 124 e 126) foram sintetizados e avaliados como antimicrobianos, entretanto não apresentaram resultado significativo, que comparados com as fenilmaleimidas, mostraram-se menos ativos. Esse resultado sugere que o biciclo formado pela reação de Diels-Alder sozinho não é responsável pela atividade, porém a união desse com as sulfonilidrazonas, mostrou-se favorável, além de aumentar a seletividade contra as bactérias Gram-positivas, comparado a sulfonilidrazonas sem o biciclo.

Entre as sulfonamidas, sulfonilidrazonas e imidas cíclicas, 13 compostos foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana contra bactérias multiresistentes, sendo que sete deles foram ativos e preferencialmente contra bactérias Gram-positivas.

A avaliação de 18 compostos, entre sulfonamidas, sulfonilidrazonas e imidas cíclicas, foi feita contra células antitumorais (B16-F10), sendo que os derivados naftálicos foram mais ativos, entre eles a benzilnaftalimida **96**. A comparação entre as imidas mostrou que a substituição de um hidrogênio do anel naftálico por um átomo de cloro, bem como o aumento do número de carbonos entre a imida e o anel

aromático são desfavoráveis para a atividade do composto. Ainda comparando as sulfonilidrazonas com as imidas cíclicas precursoras, as imidas se mostraram mais ativas. Enquanto que a sulfonilidrazona 145, não derivada de imidas, mostrou-se mais ativa, comparada às derivadas de naftalimida, indicando que a união da sulfonilidrazonas com as imidas foi desfavorável para a atividade contra as células B16-F10.

Seis sulfonilidrazonas (91, 92, 171^M-173^M e 176^M) foram avaliados quanto à capacidade de clivagem de DNA. Todos os compostos testados mostraram ser capazes de clivar o DNA plasmidial, sendo o composto **171** foi o mais ativo. O teste realizado com distamicina mostrou que a atividade dos compostos foi menor, comparada aos compostos não incubados, indicando a possível ligação destes no sulco menor do DNA, porém como existe ainda a clivagem de DNA, pode-se afirmar que o mecanismo ocorre não somente via sulco menor. Na tentativa de melhorar os resultados, a imida cíclica foi substituída pela naftalimida, imida presente na estrutura de antitumorais como a mitonafida e amonafida, as sulfonilidrazonas (182^M e 183^M) foram também testadas, mostrando um aumento da capacidade de clivagem comparada ao primeiro grupo de compostos.

Foram sintetizadas quinze sulfonilidrazonas (130-145) isómeros das acilidrazonas. Sendo que entre elas sete foram avaliadas quanto à atividade anti-prion. O composto **142**, substituído com três hidroxilas, foi o mais ativo no teste *in vitro*. Entretanto, no teste *in vivo*, o composto não inibiu a formação dos agregados. Ainda a comparação com acilidrazonas mostrou que houve uma redução da atividade comparada a compostos semelhantes.

As sulfonamidas derivadas da 1,8-naftiridinona (147-149) foram preparadas pela obtenção do intermediário, o cloreto de sulfonila, seguido pela condensação com as aminas. Esses compostos foram avaliados como antiviral, porém não foram ativos.

As sulfonilidrazonas derivadas do cloreto de 8-sulfonilquinolina **151**, **153**, **155**, **157**, **159**, **161**, **163** e **165** foram obtidas pela preparação da hidrazida, seguido pela condensação com os benzaldeídos substituídos. A formação de azinas (152, 154, 156, 158, 160, 162, 164 e 166), obtidas como subproduto, foi observada em todos os casos. Somente a sulfonilidrazona derivada de *p*-clorobenzaldeído (151) não foi isolada. Também as azinas (160, 162, 164 e 166) foram isoladas. O mecanismo envolvendo a formação de um intermediário cíclico parece ser o mais provável. Esses compostos foram avaliados como antiparasitário, porém sem efeito significativo.

De forma resumida, nesse trabalho foi obtida uma série de sulfonamidas e sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas que foram ativos como antimicrobianos e antitumorais. Outra série de sulfonilidrazonas foi sintetizada e esses compostos apresentaram potente atividade antiprion. Foi possível obter também três sulfonamidas derivadas de naftiridinona. A partir da 8-sulfonilquinolina foram obtidas sulfonilidrazonas e azinas. Indicando dessa forma que o objetivo principal do trabalho foi alcançado. Como perspectiva, outros testes ainda serão feitos com esses compostos.

8 PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Reagentes e Instrumentação

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

Para a determinação do ponto de fusão (P.F.) utilizou-se um aparelho Microquímica modelo MQRPF-301. Para análise de CHN, utilizou-se um analisador elementar CHN PERKIN ELMER 2400. As análises de RMN ¹H e ¹³C foram realizadas parte em um equipamento Bruker AW-200 (200 MHz e 50,3 MHz) e Bruker AC-300 (300 MHz e 75 MHz) bem como, no equipamento Varian AS-400 (400 MHz e 100 MHz), com tetrametilsilano como padrão interno. Os espectros de infra-vermelho foram feitos em, espectrofotômetro Perkin Elmer-FT 16 PC. Os espectros de massas foram obtidos em equipamento Bruker-Franzen. Os resultados de análise elementar encontram-se dentro da faixa de ± 0,4 % em relação aos valores teóricos, tendo sido determinados em um instrumento Carlo Erba EA 1110. As medidas de CLAE foram feitas em um equipamento Agilent 1100 (Coluna de fase reversa, Zorbax Eclipse XDB-C8, 4,6 x 150 mm; comprimento de onda de detecção 254 nm). Como solvente foi utilizada a mistura água e acetonitrila numa proporção de 80:20, respectivamente. O aparelho de microondas utilizado nas reações foi CEM discover. O nome dos compostos foram obtidos através do programa ACD/ChemSketch Freewave versão 5.0. As análises de difração de Raios X foram feitas em parte pelo Dr. Adailton João Bortoluzzi (Depto de química - UFSC) e pela Sabine Foro (Universidade Técnica de Darmstadt - Alemanha).

8.2 Sulfonamidas, sulfonilidrazonas derivadas de imidas cíclicas e precursores

8.2.1 Síntese do Composto (15)

N-fenilmaleimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 78%. P.F.:86,3-86,9 °C.

8.2.2 Síntese do Composto (16)

N-(p-clorossulfonil)fenilmaleimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 85%. P.F.: 138,5-139,4 °C.

8.2.3 Síntese do Composto (79)

Cloreto de 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenossulfonila

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 87%. P.F.: 150,2-151,4 °C.

8.2.4 Síntese do Composto (80)

Cloreto de 4-(1-metil-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenossulfonila

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 78%. P.F.: 123,9-125,3 °C.

8.2.5 Síntese do Composto (81)

4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenossulfonilidrazida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 65%. P.F.: 210,5-213,8 °C.

8.2.6 Síntese do Composto (82)

4-(1-Metil-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenossulfonilidrazida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 70%. P.F.: 141,1-143,0 °C.

8.2.7 Síntese do Composto (83)

N-fenil-4-(1-metil-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenossulfonamida

A uma solução de cloreto de sulfonila (300 mg, 0,85 mmol), aduto do 2-metilfurano (80), e metanol, em banho de gelo (temperatura próxima a 0°C), adicionou-se dois equivalentes da anilina (155 µL, 1,71 mmol), gota a gota. A reação

foi agitada a essa temperatura por mais 1 hora e acompanhada por CCD. O precipitado formado foi filtrado e lavado com metanol. Rendimento: 46%. P. F.: 148,9-151,3°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3463 (NH), 1774 e 1707 [N(C=O)₂], 1388 e 1166 (SO₂), 1088 (COC), 911(HC=CH), 692 (arom) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(61,45), H(4,42), N(6,83), S(7,81). Encontrado(%):C(60,80); H(3,92); N(6,84); S(7,20). RMN ¹H, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,40 (s, 1H, -NH-), 7,88-7,42 (2d, 4H, ArH, J= 8,6 Hz), 7,25-7,20 (dd, 2H, ArH), 7,12- 7,10 (d, 2H, ArH, J= 7,42); 7,05-7,01 (t, 1H, ArH); 6,58-6,41 (dd, 2H, -CH=CH-; J=5,5 Hz), 5,11 (s, 1H, -CH-O-), 3,21-2,92 (dd, 2H, -(CH-C=O)₂; J=6,5 Hz), 1,60 (s, 3H, -CH₃). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 175,92; 174,58; 141,14; 139,75; 138,11; 137,72; 136,30; 129,95; 128,20; 124,98; 120,75; 88,67; 81,22; 51,47; 50,28; 16,23.

8.2.8 Síntese do Composto (84)

N-(4-metilfenil)-4-(1-metil-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenossulfonamida

Procedeu-se conforme descrito para o composto 83. Rendimento: 51%. P. F.: 102,5-103,9°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3456 (NH), 1773 e 1706 (C=O), 1389 e 1171 (SO₂), 1093 (-COC-), 841 (ArH) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(62,25), H(4,75), N(6,60), S(7,55). Encontrado(%):C(58,79); H(4,96); N(6,40); S(7,41). RMN ¹H, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,25 (s, 1H, NH), 7,86-7,84 (d, 2H, ArH, J= 8,4 Hz), 7,45-7,43 (d, 2H, ArH, J= 8,4 Hz), 7,06-6,99 (2d, 4H, ArH, J= 8,4 Hz), 6,60-6,43 (2d, 2H, CH=CH; J=5,5 Hz), 5,13 (s, 1H, CH-O), 3,23-2,94 (2d, 2H, (CH-C=O)₂; J=6,5 Hz), 2,19 (s, 3H, CH₃), 1,62 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 175,93; 174,60; 141,14; 139,77; 137,72; 136,21; 135,40; 134,34; 130,37; 128,19; 128,04; 121,30; 88,67; 81,22; 51,47; 50,27; 20,99; 16,23.

8.2.9 Síntese do Composto (85)

N-(4-clorofenil)-4-(1-metil-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenossulfonamida

Procedeu-se conforme descrito para o composto 83. Rendimento: 46%. P. F.: 143,2-144,3°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3469 (NH), 1779 e 1707 [N(C=O)₂], 1381 e 1169 (SO₂), 1093 (-COC-), 938 (-HC=CH-), 607 (C-Cl) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(56,69), H(3,85), Cl(7,97), N(6,76), O(17,98), S(7,21). Encontrado(%):C(56,42); H(3,71); N(6,24); S(6,77). RMN ¹H, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,57 (s, 1H, -NH-), 7,88-7,45 (2d, 4H, ArH, J= 8,6 Hz), 7,32-7,11 (2d, 4H, ArH, J= 8,6 Hz), 6,59-6,42 (2d, 2H, -CH=CH-; J=4,3 Hz), 5,12 (s, 1H, -CH-O-), 3,20-2,93 (2d,

2H, $-(\text{CH}-\text{C}=\text{O})_2$; $J=7,6$ Hz), 1,61 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C , δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 175,92; 174,59; 141,15; 139,41; 137,72; 137,19; 137,10; 136,47; 128,99; 128,18; 127,32; 122,33; 88,68; 81,22; 51,47; 50,28; 16,23.

8.2.10 Síntese do Composto (86)

N-(3,4-diclorofenil)-4-(1-metil-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)benzenossulfonamida

Procedeu-se conforme descrito para o composto 83. Rendimento: 48%. P. F.: 119,5-121,0 °C. IV(KBr) $_{\nu_{\text{máx}}}$: 3470 (NH), 1773 e 1708 $[\text{N}(\text{C}=\text{O})_2]$, 1389 e 1166 (SO_2), 1095 ($-\text{COC}-$), 946 ($-\text{HC}=\text{CH}-$), 607 (C-Cl) cm^{-1} . Análise Elementar: Calculado(%): C(52,62), H(3,36), Cl(14,79), N(5,84), O(16,69), S(6,69). Encontrado(%): C(52,44); H(4,06); N(5,17); S(5,69). RMN ^1H , δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 10,82 (s, 1H, NH-N), 7,92-7,89 (d, 2H, ArH, $J=8,0$ Hz), 7,53-7,47 (m, 2H, ArH), 7,30-7,10 (m, 3H, ArH), 6,59-6,42 (2d, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$; $J=4,6$ Hz), 5,12 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{O}-$), 3,21-2,94 (2d, 2H, $-(\text{CH}-\text{C}=\text{O})_2$; $J=6,8$ Hz), 1,61 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C , δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 175,89; 174,56; 141,13; 139,13; 138,49; 138,38; 137,74; 136,69; 135,62; 132,04; 128,32; 128,23; 127,41; 126,88; 88,69; 81,25; 51,50; 50,31; 16,23.

8.2.11 Síntese do Composto (87)

4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-N,N-dimetilfenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

A uma solução da sulfonilidrazida 81 (300 mg, 0,89 mmol), derivada do aduto do furano, e etanol, à temperatura ambiente, adicionou-se (133 mg, 0,89 mmol) do N,N-dimetilbenzaldeído e duas gotas de ácido clorídrico como catalisador. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante aproximadamente 1 hora. A reação foi acompanhada por CCD. O produto formado foi precipitado em água, filtrado e lavado com água. A recristalização foi feita em etanol/acetato de etila (20:80). Rendimento: 60 %. P. F.: 231,8-233,6 °C. IV(KBr) $_{\nu_{\text{Máx}}}$: 3392(ν -NH-), 1650-1601 [ν $\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$], 1366 e 1165 (ν $-\text{SO}_2$ -), 1177(ν $-\text{C}=\text{N}-$), 813 (ν ArH) cm^{-1} . Análise Elementar: Calculado(%): C(59,22), H(4,75), N(12,01), S(6,87). Encontrado(%): C(57,32), H(5,03), N(13,90), S(7,85) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 11,13 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}$), 7,99-7,97 (d, 2H, ArH; $J=6,67$ Hz), 7,80 (s, 1H, $-\text{N}=\text{CH}-$), 7,49-7,47 (d, 2H, ArH; $J=6,67$ Hz), 7,39-7,36 (d, 2H, ArH; $J=8,89$ Hz), 6,68-6,59 (d, 2H, ArH; $J=8,89$ Hz), 6,59 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 5,24 (s, 2H, $(-\text{CH})_2-\text{O}-$), 3,09 (s, 2H, $-(\text{CH}-\text{C}=\text{O})_2$), 2,92 (s,

6H, (CH₃)₂). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 176,04; 152,14; 149,58; 139,38; 137,36; 136,31; 128,91; 128,86; 127,97; 121,74; 112,51; 81,59; 48,33; 40,82.

8.2.12 Síntese do Composto (88)

4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(3,4-diclorofenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 50 %. P. F.: 148,2-150,3 °C. IV(KBr)_{vMáx}: 3464(v-NH-), 1709-1714[v N(C=O)₂], 1375 e 1178 (v -SO₂ -), 856 (v ArH), 585 (v C-Cl) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(51,23), H(3,07), N(8,53), S(6,51). Encontrado(%): C(49,28); H(3,27); N(8,03); S(5,43). RMN ¹H, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 11,92 (s, 1H, -NH-N), 8,02-7,49 (m, 5H, ArH e -N=CH-), 7,82-7,16-7,14 (d, 1H, ArH, J= 8,9 Hz), 6,59 (s, 2H, -CH=CH-), 5,23 (s, 2H, -CH-O-CH-), 3,09 (s, 2H, -(CH-C=O)₂). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 176, 03; 145,72; 139,10; 137,36; 136,58; 135,00; 133,15; 132,37; 131,79; 128,82; 128,17; 81,53; 48,35.

8.2.13 Síntese do Composto (89)

4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(3,4-dihidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 84%. P. F.: 141,8-143,5°C. IV(KBr)_{vMáx}: 3375 (v-NH-), 1768 e 1707 [v N(C=O)₂], 1392 e 1176 (v -SO₂ -), 860 (v ArH) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(55,38), H(3,76), N(9,23), S(7,04). Encontrado(%):C(54,13); H(3,73); N(8,81); S(6,68). RMN ¹H, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 11,29 (s, 1H, -NH-N=), 7,95 (s, 2H, ArH), 7,74 (s, 1H, -N=CH-), 7,47 (s, 3H, ArH), 7,02 (s, 1H, ArH), 6,79-6,58 (m, 6H, -CH=CH- e ArH), 5,23 (s, 2H, -CH-O-CH-), 3,08 (s, 2H, -(CH-C=O)₂). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 176,09; 149,25; 148,73; 146,28; 139,38; 137,35; 136,47; 128,78; 128,05; 125,67; 121,11; 116,20; 113,19; 81,56; 48,33.

8.2.14 Síntese do Composto (90)

1-metil-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-N'-[(1E)-(4-N,N'-dimetilfenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

A uma solução de (300 mg, 0,86 mmol) sulfonilidrazida (82), derivada do aduto do 2-metilfurano, e etanol, à temperatura ambiente, adicionou-se (128 mg, 0,86 mmol) do N,N-di-metilbenzaldeído e duas gotas de ácido clorídrico como catalisador. Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 78%. P. F.: 126,6-

128,2 °C. Análise Elementar: Calculado(%): C(59,99), H(5,03), N(11,66), S(6,67). Encontrado(%):C(59,13); H(4,19); N(11,21); S(6,68). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3464(NH), 1710_{largo}[N(C=O)₂], 1375 e 1174(SO₂-), 690(ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃): 8,78 (s, 1H, -NH-N), 8,07-8,04 (2d, 2H, ArH, J =9,7 Hz), 7,73 (s, 1H, -N=CH-), 7,49-7,45 (m, 4H, ArH), 6,66-6,64 (2d, 4H, ArH; J =8,5 Hz), 6,56 e 6,36 (2d, 2H, -CH=CH-; J=4,4 Hz), 5,29 (s, 1H, -CH-O-), 3,15 e 2,87 (2d, 2H, -(CH-C=O)₂; J=6,8 Hz), 2,99 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 1,77 (s, 3H, -CH₃). RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 174,99; 173,70; 150,14; 141,02; 138,96; 137,36; 135,82; 134,69; 129,19; 128,90; 126,85; 125,60; 112,40; 88,99; 81,45; 50,94; 49,82; 40,75; 15,97.

8.2.15 Síntese do Composto (91)

1-metil-4-[(2r,6s)-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2.6}]dec-8-en-4-il]-N'-[(1E)-(4-clorofenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 90. Rendimento: 63%. P. F.: 131,4-132,2°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3460 (NH), 1709_{largo} [N(C=O)₂], 1387 e 1174(SO₂), 596 (ArH) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(55,99), H(3,84), Cl(7,51), N(8,90), O(16,95), S(6,79). Encontrado(%):C(55,71), H(3,89), N(8,74), S(6,67). RMN ¹H, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 11,75 (s, 1H, -NH-N), 8,73 (s, 1H, -N=CH-), 8,03-7,90 (m, 4H, ArH), 7,61-6,48 (m, 4H, ArH), 6,61-6,49 (2d, 2H, -CH=CH-; J=5,5 Hz), 5,14 (s, 1H, -CH-O-), 3,23-2,96 (2d, 2H, -(CH-C=O)₂; J=7,5 Hz), 1,62 (s, 3H, -CH₃). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 175,94; 174,60; 147,18; 141,32; 139,12; 136,54; 135,35; 130,54; 130,54; 129,64; 129,36; 128,87; 127,60; 81,59; 80,55; 51,89; 16,18.

8.2.16 Síntese do Composto (92)

1-metil-4-[(2r,6s)-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2.6}]dec-8-en-4-il]-N'-[(1E)-(3,4-diclorofenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 90. Rendimento: 63%. P. F.: 127,5-128,0°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3463 (NH), 1707_{largo} [N(C=O)₂], 1387 e 1174 (SO₂), 598 (ArH) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(52,18), H(3,38), Cl(14,00), N(8,30), O(15,80), S(6,33). Encontrado(%): C(51,84), H(3,44), N(8,14), S(6,29). RMN ¹H, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 11,91 (s, 1H, -NH-N), 8,04-7,95 (m, 4H, ArH), 7,44 (s, 1H, -N=CH-), 7,82-7,52 (m, 4H, ArH), 6,61-6,44 (2d, 2H, -CH=CH-; J=5,4 Hz), 5,14 (s, 1H, -CH-O-), 3,24-2,96 (2d, 2H, -(CH-C=O)₂; J=7,4 Hz), 1,63 (s, 3H, -CH₃). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 175,96; 174,62; 145,81; 145,52; 139,07; 138,61; 134,99; 134,65; 133,15; 132,37; 131,33; 128,88; 127,68; 81,70; 80,55; 51,85; 16,25.

8.2.17 Síntese do Composto (93)

1-metil-4-[(2R,6S)-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-N'-[(1E)-(4-bromofenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 90. Rendimento: 71%. P. F.: 127,4-129,1°C. IV(KBr)_{máx}: 3458 (NH), 1709_{largo} [N(C=O)₂], 1382 e 1172 (SO₂), 593 (ArH) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(51,17), H(3,51), N(8,14), S(6,21). Encontrado(%): C(49,75); H(3,39); N(7,86); S(5,17). RMN ¹H, δ(ppm, DMSO-d₆): 11,75 (s, 1H, -NH-N), 7,99-7,98 (d, 2H, ArH, J=7,4 Hz), 7,91 (s, 1H, -N=CH-), 7,61-7,48 (m, 6H, ArH), 6,58-6,41 (2d, 2H, -CH=CH-; J=4,2 Hz), 5,11 (s, 1H, -CH-O-), 3,21-2,93 (2d, 2H, -(CH-C=O)₂; J=6,3 Hz), 1,60 (s, 3H, -CH₃). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-d₆): 147,14; 141,14; 137,73; 135,60; 133,47; 132,52; 130,92; 129,42; 128,77; 128,16; 127,34; 126,91; 124,18; 88,66; 81,22; 51,50; 50,31; 16,25.

8.2.18 Síntese do Composto (94)

1-metil-4-[(2R,6S)-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-N'-[(1E)-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 90. Rendimento: 80%. P. F.: 134,9-136,3 °C. RMN ¹H, δ(ppm, DMSO-d₆): 11,32 (s, 1H, -NH-N), 8,01-7,98 (d, 2H, ArH ; J=8,4 Hz), 7,82 (s, 1H, -N=CH-), 7,51-7,49 (d, 2H, ArH, J=8,4 Hz), 7,21 (s, 1H, OH); 7,11 (s, 1H, ArH); 6,99-6,75 (2d, 2H, ArH, J=8,9 Hz); 6,59-6,42 (2d, 2H, -CH=CH-; J=4,1 Hz), 5,12 (s, 1H, -CH-O-), 3,77 (s, 3H, CH₃O); 3,21-2,94 (2d, 2H, -(CH-C=O)₂; J=6,2 Hz), 1,61 (s, 3H, -CH₃). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-d₆): 175,97; 174,64; 170,10; 149,63; 149,01; 141,15; 139,19; 137,73; 136,42; 135,58; 128,70; 128,06; 127,26; 125,63; 110,12; 88,67; 81,22; 56,18; 51,48; 50,30; 16,23.

8.2.19 Síntese do Composto (95)

N-benzil-1,8-naftalimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005]. Rendimento 90%. P.F.: 197,9-198,6 °C.

8.2.20 Síntese do Composto (96)

4-Cloro-1,8-n-benzilnaftalimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 86%. P.F.: 176,0-176,2 °C.

8.2.21 Síntese do Composto (97)

N-fenetil-1,8-naftalimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 70%. P.F.: 150,7-151,8 °C.

8.2.22 Síntese do Composto (98)

4-Cloro-1,8-n-fenetilnaftalimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 90%. P.F.: 126,7-128,3 °C.

8.2.23 Síntese do Composto (99)

1,8-N-(p-clorossulfonil)benzilnaftalimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 92%. P.F.: 113,1-115,5 °C.

8.2.24 Síntese do Composto (100)

4-Cloro-1,8-n-(p-clorossulfonil)benzilnaftalimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 70%. P.F.: 136,0–138,2 °C.

8.2.25 Síntese do Composto (101)

1,8-N-(p-clorossulfonil)fenetilnaftalimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 72%. P.F.: 267,9-269,0 °C.

8.2.26 Síntese do Composto (102)

4-Cloro-1,8-n-(p-clorossulfonil)fenetilnaftalimida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 90%. P.F.: 200,1-202,7 °C.

8.2.27 Síntese do Composto (103)

4-[(1,3-Dioxo-1h-benzo[de]isoquinolina-2(3h)-il)metil]benzenossulfonilidrazida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 92 %. P.F.: 163,5-165,3 °C.

8.2.28 Síntese do Composto (104)

4-[(6-Cloro-1,3-dioxo-1h-benzo[de]isoquinolina-2(3h)-il)metil]benzenossulfonilhidrazida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 80%. P.F.: 146,0-148,7 °C.

8.2.29 Síntese do Composto (105)

4-[2-(1,3-Dioxo-1h-benzo[de]isoquinolina-2(3h)-il)etil]benzenossulfonilidrazida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 87%. P.F.: 179,0-180,5 °C.

8.2.30 Síntese do Composto (106)

4-[2-(6-Cloro-1,3-dioxo-1h-benzo[de]isoquinolina-2(3h)-il)etil]benzenossulfonilidrazida

Precedimento descrito no trabalho de mestrado [OLIVEIRA, K.N. 2005].
Rendimento 92%. P.F.: 140,1-142,8 °C.

8.2.31 Síntese do Composto (107)

4-[2-(1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)metil]-N'-{(1E)-[4-(dimetilamino)fenil]metileno}benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 85%. P. F.: 205,4-207,6 °C. IV(KBr)_{v_{máx}}: 3011 (NH), 1656 e 1596 [N(C=O)₂], 1341 e 1171 (SO₂), 783 (ArH) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(65,61), H(4,72), N(10,93), S(6,26). Encontrado(%): C(65,51), H(4,98), N(11,15), S(6,71). RMN ¹H, δ(ppm),

CDCl₃): 8,98 (s, 1H, -NH-); 8,62-8,58 (m, 2H, ArH), 8,25-8,22 (m, 2H, ArH), 7,98-7,58 (m, 9H, ArH e -N=C-); 6,76-6,71 (m, 2H, ArH), 5,41 (s, 2H, -CH₂-), 3,11 (s, 6H, -N(CH₃)₂).

8.2.32 Síntese do Composto (108)

4-[2-(1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)metil]-N'-{(1E)-[4-clorofenil]metileno}benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 38%. P. F.: 167,4-169,8 °C. IV(KBr)_{v_{máx}}: 3199(NH), 1695 e 1657 [N(C=O)₂], 1331 e 1168 (SO₂), 818 (C-Cl), 777 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 11,62 (s, 1H, -NH-); 8,47-8,38 (m, 4H, ArH), 7,88-7,78 (m, 5H, ArH e N=CH), 7,58-7,51 (m, 4H, ArH); 7,48-7,34 (m, 2H, ArH), 5,27 (s, 2H, CH₂). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 164,22; 161,31; 146,53; 143,46; 138,32; 136,71; 135,31; 133,27; 132,01; 131,74; 130,71; 129,78; 129,52; 129,08; 128,70; 127,94; 122,55; 43,44.

8.2.33 Síntese do Composto (109)

4-[2-(1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)metil]-N'-[(1E)-(3,4-dihidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 70%. P. F.: 193,1-194,9 °C. IV(KBr)_{v_{máx}}: 3447 (OH), 3154 (NH), 1654_{largo} [N(C=O)₂], 1352 e 1164 (SO₂), 1232 (Ph-OH), 764 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 11,18 (s, 1H, NH); 8,54-8,53 (d, 2H, ArH, J=7,2 Hz), 8,41-8,32 (m, 5H, ArH e N=CH); 7,82-7,71 (m, 4H, ArH), 7,35-7,32 (d, 2H, ArH J=7,2 Hz); 6,87-6,84 (m, 2H, ArH), 6,67-6,65 (d, 2H, ArH J=8,0 Hz); 5,21 (s, 2H, CH₂-Ph). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 164,10; 161,47; 150,67; 148,75; 147,27; 146,48; 138,66; 138,58; 128,72; 127,98; 127,81; 126,32; 123,72; 122,35; 116,45; 114,96; 43,39.

8.2.34 Síntese do Composto (110)

4-[(6-cloro-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)metil]-N'-[(1E)-(fenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 50%. P. F.: 188,2-190,3°C. Análise Elementar: Calculado(%): C(61,97), H(3,60), N(8,34), S(6,36). Encontrado(%):C(58,17); H(3,56); N(8,89); S(6,27). IV(KBr)_{v_{máx}}: 3442 (NH), 1695 e 1649[N(C=O)₂], 1336 e 1161 (SO₂), 752 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 11,51 (s, 1H, -NH-); 8,33-8,15 (m, 4H, ArH e -N=CH-), 7,84-7,19 (m, 11H, ArH),

5,22 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). RMN ^{13}C , δ (ppm, DMSO- d_6): 163,55; 163,27; 147,90; 143, 06; 138,58; 138,32; 134,13; 132,33; 131,59; 130,71; 130,57; 129,23; 129,00; 128,78; 128,09; 127,32; 122,87; 121,56; 43, 44.

8.2.35 Síntese do Composto (111)

4-[(6-cloro-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)metil]-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 60%. P. F.: 204,4-206,8 °C. IV(KBr) $v_{\text{máx}}$: 3435 (NH), 1696 e 1657 $[\text{N}(\text{C}=\text{O})_2]$, 1341 e 1166 (SO_2), 848 (ArH) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (ppm, DMSO- d_6): 11,09 (s, 1H, -NH-); 8,43-8,12 (m, 4H, ArH); 7,97 (s, 1H, -N=CH-); 7,83-7,73 (m, 4H, ArH), 7,60-7,53 (m, 3H, ArH), 4,19 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). RMN ^{13}C , δ (ppm, DMSO- d_6): 163,43; 163,15; 148,39; 146,50; 145,07; 140,37; 140,02; 138,23; 132,23; 131,53; 130,69; 130,31; 129,15; 128,95; 128,70; 128,27; 127,71; 126,43; 124,56; 123,03; 121,74; 33,76.

8.2.36 Síntese do Composto (112)

4-[(6-cloro-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)metil] N'-[(1E)-(4-metoxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 58%. P. F.: 136,5-138,8°C. Análise Elementar: Calculado(%): C(60,73), H(3,78), N(7,87), S(6,01). Encontrado(%): C(62,08), H(4,58), N(8,02), S(6,05). IV(KBr) $v_{\text{máx}}$: 3438 (NH), 1654 e 1601 $[\text{N}(\text{C}=\text{O})_2]$, 1336 e 1167 (SO_2), 1245 e 1031 (Ar-O- CH_3), 834 (ArH) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (ppm, DMSO- d_6): 11,27 (s, 1H, -NH-); 8,63 (s, 1H, N=CH), 8,27-8,10 (m, 2H, ArH), 7,88-7,38 (m, 8H, ArH), 7,05-7,03 (d, 2h ArH, J=7,0 Hz); 5,22 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). RMN ^{13}C , δ (ppm, DMSO- d_6): 163,62; 161,31; 148,01; 138,35; 132,46; 131,76; 130,92, 130,61, 129,35; 129,03; 128,46; 128,18; 127,94; 127,61; 126,46; 126,11; 122,50; 121,90; 115,07; 46,23; 43,54.

8.2.37 Síntese do Composto (113)

4-[(6-cloro-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)metil] N'-[(1E)-(4-hidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 40%. P. F.: 183,4-184,6 °C. IV(KBr) $v_{\text{máx}}$: 3437 (NH e OH), 1655 e 1603 $[\text{N}(\text{C}=\text{O})_2]$, 1343 e 1162 (SO_2), 780 (ArH) cm^{-1} . Análise Elementar: Calculado(%): C(60,06), H(3,49), N(8,08), S(6,17). Encontrado(%): C(59,76), H(3,77), N(7,44), S(5,64). RMN ^1H ,

δ (ppm, DMSO- d_6): 11,27 (s, 1H, NH); 9,82 (s, 1H, OH); 8,61 (s, 1H, CH=N); 8,49-8,32 (m, 3H, ArH); 7,94-7,38 (m, 8H, ArH); 6,91-6,87 (d, 2H, ArH, J=9,1Hz); 5,23 (s, 1H, CH₂). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO- d_6): 163,60; 163,31; 159,95; 138,33; 132,41; 131,69; 130,78; 129,15; 129,09; 129,02; 128,28; 127,77; 126,28; 125,19; 123,04; 121,74; 43,49.

8.2.38 Síntese do Composto (114)

4-[2-(1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)benzil]-N'-[(1E)-fenilmetileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 43%. P. F.: 177,4-179,0 °C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3226 (NH), 1697 e 1656 [N(C=O)₂], 1341 e 1160 (SO₂), 777 (ArH) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(67,07), H(4,38), N(8,69), S(6,63). Encontrado(%): C(65,61), H(3,85), N(8,59), S(6,01). RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃): 8,58-8,56 (dd, 2H, ArH; J= 8,39 Hz); 8,23-8,21 (dd, 2H, ArH; J= 9,38 Hz), 7,94-7,92 (dd, 3H, ArH; J= 8,39 Hz), 7,77-7,74 (dd, 2H, ArH, J= 9,95 Hz); 7,72 (s, 1H, CH=N); 7,60-7,57 (m, 2H, ArH); 7,52-7,50 (d, 2H, ArH; J= 8,39 Hz), 7,38-7,36 (m, 3H, ArH); 4,41-4,37 (t, 2H, CH₂-N); 3,10-3,06 (t, 2H, CH₂-Ph). RMN ¹³C, δ (ppm, CDCl₃): 164,06; 147,89; 144,89; 136,35; 134,19; 133,08; 131,60; 131,36; 130,53; 129,71; 128,71; 128,20; 128,13; 127,40; 127,00; 122,40; 41,09; 34,16.

8.2.39 Síntese do Composto (115)

4-[(6-cloro-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)etil]-N'-[(1E)-(fenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 72%. P. F.: 194,2-196,5°C. Análise Elementar: Calculado(%): C(62,21), H(3,98), N(8,11), S(6,19). Encontrado(%):C(61,47); H(3,63); N(7,62); S(7,03). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3450 (NH), 1698 e 1657 [N(C=O)₂], 1353 e 1164 (SO₂), 836 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (ppm, DMSO- d_6): 11,48 (s, 1H, -NH-); 8,61-8,27 (m, 3H, ArH e -N=CH-); 8,04-7,79 (m, 3H, ArH); 7,56-7,37 (m, 11H, ArH); 4,26-4,24 (m, 2H, -CH₂-N-C=O-); 3,03-3,01 (m, 2H, -CH₂-Ph). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO- d_6): 163,29; 163,01; 147,73; 146,81; 144,95; 139,91; 138,13; 137,83; 134,31, 132,06, 131,33; 130,71; 130,17; 129,41; 129,04; 128,81, 128,67, 128,15; 127,41; 126,49; 122,93; 121,63; 41,71; 33,89.

8.2.40 Síntese do Composto (116)

4-[(6-cloro-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolina-2(3H)-il)etil]-N'-[(1E)-(4-nitrofenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 54%. P. F.: 222,9-224,8°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3432 (NH), 1697 e 1657 [N(C=O)₂], 1520 e 1340 (NO₂), 1345 e 1165 (SO₂), 852 (ArH) cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(57,60), H(3,40), N(9,95), S(5,70). Encontrado(%): C(55,64), H(3,41), N(9,90), S(5,19). RMN ¹H, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 11,95 (s, 1H, -NH-); 8,42-7,53 (m, 14H, ArH e -N=C-); 4,23 (s_{largo}, 2H, -CH₂-N-C=O-), 3,01 (s_{largo}, 2H, -CH₂-Ph). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 163,51; 163,22; 148,49; 145,25; 145,05; 140,47; 138,19; 137,56; 132,22; 131,49; 130,73; 129,24; 129,06; 128,98; 128,36; 128,32; 128,06; 126,66; 123,27; 121,97; 41,20; 33,91.

8.2.41 Síntese do Composto (117)

2-benzil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

Uma solução de anidrido ftálico (5,0 g, 34 mmol) e benzilamina (4,0 mL, 34 mmol) em ácido acético foi deixada sob refluxo durante três horas. A reação foi acompanhada por CCD. O composto formado foi precipitado em água gelada, filtrado e lavado com a mesma. Rendimento: 96%. P. F.: 116,1-117,1 °C (Lit. 118 °C [VITAL, T. *et al.* 2000]).

8.2.42 Síntese do Composto (118)

Cloreto de 4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]benzenossulfonila

Adicionou-se (2,0 g, 8,43 mmol) da flalimida (117) sobre (3,9 mL, 59 mmol) de ácido clorossulfônico, em banho de gelo. A solução foi aquecida em banho-maria até cessar a saída de gás, seguido da adição de água gelada. O produto formado foi filtrado e lavado com água. O rendimento obtido foi de 84 %. P.F.: 120,3-123,6 °C (Literatura [BERCEIM, F.H. *et al.* 1944] 124-125 °C).

8.2.43 Síntese do Composto (119)

4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]benzenossulfonilidrazida

A uma solução de (550 mg, 1,6 mmol) de cloreto de sulfonila (118) e metanol, em banho de gelo (temperatura aproximadamente 0°C), adicionou-se (103

mL, 3,0 mmol) de hidrato de hidrazina gota a gota sob agitação. As reações foram acompanhadas por CCD. O precipitado formado foi filtrado e lavado com metanol. O rendimento foi de 85 %. P.F.: 160,2-161,4 °C.

8.2.44 Síntese do Composto (120)

4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-N'-[(1E)-(4-hidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 87. Rendimento: 72%. P. F.: 157,3-158,7 °C. Análise Elementar: Calculado(%): C(60,89), H(3,93), N(9,65), S(7,36). Encontrado(%):C(60,02); H(3,75); N(8,46); S(5,92). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3499(NH), 1765-1705[N(C=O)₂], 1595 (Ph-OH), 1384 e 1165 (SO₂), 721 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 11,23 (s, 1H, -NH-); 8,59 (s, 1H, -N=CH-), 7,84-7,25 (m, 8H, ArH), 6,87-6,73 (m, 4H, ArH), 4,82 (s, 2H, -CH₂-). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 168,37; 160,10; 148,52; 138,90; 135,26; 132,26; 131,14; 129,28; 128,62; 128,41; 127,49; 125,32; 116,56; 41,31.

8.2.45 Síntese do Composto (121)

4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-N'-[(1E)-(4-clorofenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 88. Rendimento: 73%. P. F.: 199,0-201,2 °C. Análise Elementar: Calculado(%): C(58,21), H(3,55), N(9,26), S(7,06). Encontrado(%):C(58,33); H(3,57); N(9,29); S(6,80). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3145(NH), 1767-1702 [N(C=O)₂], 1386 e 1168 (SO₂), 720 (ArH), 574 (C-Cl) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 11,63 (s, 1H, -NH-); 7,88-7,81 (m, 7H, ArH e -N=CH-), 7,56-7,51 (m, 4H, ArH), 7,41-7,39 (d, 2H, ArH, J=8,5 Hz), 4,82 (m, 2H, -CH₂-). RMN ¹³C, δ (ppm, DMSO-*d*₆): 168,36; 146,62; 142,62; 138,68; 135,26; 133,17; 130,72; 129,55; 129,31; 129,11; 128,72; 128,23; 123,97; 41,13.

8.2.46 Síntese do Composto (122)

4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-N'-[(1E)-(3-metoxi-4-hidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Procedeu-se conforme descrito para o composto 88. Rendimento: 74 %. P. F.: 187,0-189,2 °C. Análise Elementar: Calculado(%): C(59,35), H(4,11), N(9,03), S(6,89). Encontrado(%):C(60,07); H(3,66); N(8,68); S(5,99). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3393 (NH), 1765-1701 [N(C=O)₂], 1600 (Ph-OH), 1334 e 1168 (SO₂), 1278 e 1039 (Ar-O-CH₃), 701 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (ppm, CDCl₃): 8,19 (s, 1H, -NH-); 8,97-8,79 (m, 5H, ArH),

7,63-7,27 (m, 6H, ArH e $-\text{N}=\text{CH}-$), 4,85 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,93 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 1,61 (s, 1H, $-\text{OH}$). RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 167,24; 161,21; 142,01; 141,16; 134,51; 132,11; 129,64; 129,41; 128,61; 128,42; 127,53; 123,80; 114,50; 56,37; 41,18.

8.3 Adutos de Diels-Alder

Procedimento geral para obtenção dos adutos de Diels-Alder.

A uma solução contendo 1 equivalente do derivado da maleimida e éter etílico, à temperatura ambiente, adicionou-se o dieno desejado. A reação foi acompanhada por CCD. A solução permaneceu sob agitação por mais 10 horas. O produto formado foi filtrado e lavado com o éter etílico.

8.3.1 Síntese do Composto (123)

1-metil-4-(4-nitrofenil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-ene-3,5-diona

Rendimento: 76%. P. F.: 144,5-146,3°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 1778 e 1717 [$\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$], 1513 e 1339 (NO_2), 724 (ArH) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8,36-8,33 (d, 2H, ArH, $J = 8,98$ Hz), 7,57-7,55 (d, 2H, ArH, $J = 8,98$ Hz), 6,60 e 6,43 (2d, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $J = 5,47$ Hz), 5,15 (d, 1H, $-\text{CH}-\text{O}-$, $J = 1,36$ Hz), 3,25 e 2,97 (2d, 2H, $(-\text{CH}-\text{C}=\text{O})_2$, $J = 6,45$ Hz), 1,63 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C , δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 175,83; 174,49; 147,27; 141,17; 138,24; 137,78; 128,38; 125,01; 88,72; 81,28; 51,60; 50,41; 16,26.

8.3.2 Síntese do Composto (124)

4-(4-metoxifenil)-1-metil-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona.

Rendimento: 71%. P. F.: 116,5-117,9°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 1776 e 1709 [$\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$], 1205 e 1020 (OCH_3), 718 (ArH) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3): 7,19 e 6,96 (d, 4H, ArH, $J = 8,98$ Hz), 6,55 e 6,35 (2d, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $J = 5,66$ Hz), 5,29 (d, 1H, $-\text{CH}-\text{O}-$; $J = 1,56$ Hz), 3,82 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,11-2,84 (2d, 2H, $(-\text{CH}-\text{C}=\text{O})_2$, $J = 6,45$ Hz), 1,78 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3): 175,87; 174,59; 159,81; 140,97; 137,29; 128,02; 124,63; 114,69; 88,80; 81,32; 55,73; 50,80; 49,65; 15,99.

8.3.3 Síntese do Composto (125)

4-(4-clorofenil)-1-metil-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-ene-3,5-diona

Rendimento: 70 %. P. F.: 122,7-123,7°C. IV(KBr)_{v_{máx}}: 1773 e 1703 [N(C=O)₂], 1090 (COC), 726 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 7,57 - 7,55 (d, 2H, ArH, J= 8,6 Hz), 7,26 – 7,25 (d, 2H, ArH, J= 8,6 Hz), 6,59 e 6,43 (2d, 2H, -CH=CH-, J= 5,5 Hz), 5,13 (d, 1H, -CH-O-), 3,21 e 2,92 (2d, 2H, (-CH-C=O)₂, J = 6,4 Hz), 1,62 (s, 3H, -CH₃). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 176,14; 174,81; 141,14; 137,72; 133,50; 131,62; 129,73; 129,28; 88,60; 81,17; 51,39; 50,22; 16,28.

8.3.4 Síntese do Composto (126)

4-(3,4-diclorofenil)-1-metil-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona.

Rendimento: 80%. P. F.: 140,8-141,2°C. IV(KBr)_{v_{máx}}: 1776 e 1708 [N(C=O)₂], 1188 (COC), 701 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H, δ(ppm, CDCl₃): 7,54-7,52 (d, 1H, ArH, J= 8,5 Hz), 7,46 (s, 1H, ArH), 7,20 (s, 1H, ArH), 6,56-6,36 (2d, 2H, -CH=CH-, J = 3,4 Hz), 5,29 (d, 1H, -CH-O-), 3,12-2,86 (2d, 2H, (-CH-C=O)₂, J = 6,8 Hz), 1,78 (s, 3H, -CH₃). RMN ¹³C, δ(ppm, DMSO-*d*₆): 175,89; 174,52; 141,14; 137,72; 135,57; 132,54; 131,94; 131,70; 129,23; 127,80; 88,65; 81,17; 51,47; 50,30; 16,24.

8.4 Sulfonilidrazonas isósteros das acilidrazonas

8.4.1 Síntese do Composto (127)

4-nitrobenzenossulfonilidrazida

O hidrato de hidrazina (441 µL, 9,05 mmol) foi adicionado gota-a-gota á uma mistura de cloreto de 4-nitrobenzenossulfonila (1,00 g, 4,52 mmol, HPLC 3,424 min.) em metanol (10 mL), em banho de gelo. O sólido formado foi filtrado e lavado com metanol. Rendimento: 76 %. P.F.= 137°C (Lit. 146-147 °C [DZHIDZHELAVA, A. B.; *et al.* 1965]). HPLC 2,792 min. IV(KBr)_{v_{máx}}: 3377 (NH₂), 3278 (NH), 1525 e 1310 (SO₂), 1354 e 1171 (SO₂), 848 (ArH) cm⁻¹.

8.4.2 Síntese do Composto (128)

4-clorobenzenossulfonilidrazida

À uma solução de cloreto de 4-clorobenzenossulfonila (0,50 g, 2,37 mmol, HPLC 3,424 min.) em clorofórmio (20 mL), a temperatura de aproximadamente 0°C,

foi adicionado hidrato de hidrazina gota-a-gota (0,46 mL, 9,47 mmol). A reação foi agitada por duas horas a 0 °C. O produto formado foi vertido em água (9 mL) e extraído com clorofórmio (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, e seca com Na₂SO₄ anidro. Rendimento: 79 %. P.F.= 116°C (Lit. 115-116 °C [HOUSE, H. O.; *et al.* 1983]). HPLC 2,821 min. (90% de pureza). IV(KBr)_{v_{máx}}: 3391 (NH₂), 3104 (NH), 1332 e 1155 (SO₂), 755 (ArH) cm⁻¹.

8.4.3 Síntese do Composto (129)

4-metilbenzenossulfonilidrazida

Cloreto de 4-metilbenzenossulfonila (1,25 g, 6,57 mmol) foi adicionado lentamente sobre uma solução de hidrato de hidrazina (725 mL, 13,14 mmol) em metanol em banho de gelo. Após a adição do cloreto a solução foi agitada por uma hora à temperatura ambiente. A solução foi despejada em água e extraída com de clorofórmio (3X50 mL). O solvente foi removido á vácuo. Rendimento: 90 %. P.F.= 108,5-109,8 °C (Lit. 110°C [JOSHI, K.C. *et al.* 1979]).

Procedimento geral para os compostos 130-134

À uma mistura de 1 equivalente de sulfonilidrazida e etanol foram adicionados 1 equivalente de aldeído e 2 gotas de HCl concentrado como catalisador. A reação foi agitada a temperatura ambiente por uma hora. O produto foi precipitado, filtrado e lavado com metanol.

8.4.4 Síntese do Composto (130)

N'-[(1E)-(4-hidroxifenil)metileno]-4-nitrobenzenossulfonilidrazona

Rendimento: 92 %. P.F.= 131,4 °C. HPLC 3,071 min. (88% de pureza). IV(KBr)_{v_{máx}}: 3593 (OH), 3101 (NH), 1354 e 1170 (SO₂), 743 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ(ppm, MeOD) δ, 8,42 e 8,39 (d, 2H, ArH, J=8,2 Hz), 8,18 e 8,15 (d, 2H, ArH, J=8,2 Hz), 7,77 (s, 1H, CH=N), 7,44 e 7,41 (d, 2H, ArH, J=9,5 Hz), 6,78 e 6,75 (d, 2H, ArH, J=9,5 Hz), 1,29 (s, 1H, NH). RMN ¹³C δ(ppm, MeOD) δ, 161,1; 151,8; 150,4; 146,1; 130,2; 130,0; 126,4; 125,2; 116,6.

8.4.5 Síntese do Composto (131)

4-nitro-N'-[(1E)-(2,3,4-trihidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Rendimento: 92 %. M.p.= 217,2 °C. HPLC 3,024 min. (89% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3506 (OH), 3103 (NH), 1523 e 1320 (NO₂), 1350 e 1179 (SO₂), 739 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 8,41 e 8,44 (d, 2H, ArH, J=8,5 Hz), 8,13 e 8,16 (d, 2H, ArH, J=8,5 Hz), 7,94 (s, 1H, N=CH), 6,62 e 6,65 (d, 1H, ArH, J= 8,2 Hz), 6,35 e 6,38 (d, 1H, ArH, J= 8,2 Hz). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 145,2; 151,9; 150,3; 148,2; 145,5; 133,8; 130,2; 125,5; 123,1; 111,9; 108,8.

8.4.6 Síntese do Composto (132)

N'-[(1E)-[4-(dimetilamino)fenil]metileno]-4-nitrobenzenossulfonilidrazona

Rendimento: 94 %. P.F.= 141,0 °C. HPLC 3,255 min. (95% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3185 (NH), 1532 e 1349 (NO₂), 1369 e 1167 (SO₂), 739 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, CDCl₃) δ , 8,29 e 8,32 (d, 2H, ArH, J=8,3 Hz), 8,15 e 8,18 (d, 2H, ArH, J=8,3 Hz), 7,76 (s, 1H, N=CH), 7,42 e 7,45 (d, 2H, ArH, J= 8,6 Hz), 6,62 e 6,65 (d, 2H, ArH, J= 8,6 Hz), 6,62 e 6,65 (d, 1H, ArH, J= 8,2 Hz), 3,04 (s, 6H, N(CH₃)₂). RMN ¹³C δ (ppm, CDCl₃) δ , 152,0; 151,3; 150,2; 144,2; 129,3; 129,1; 124,1; 120,4; 111,8; 40,1. MS (EI) m/z: 348 (M⁺), 272 (100%) [ZIMMER, H.; *et al.* 1959; ZIMINER, H. W. 1961].

8.4.7 Síntese do Composto (133)

N'-[(1E)-[4-metoxifenil]metileno]-4-nitrobenzenossulfonilidrazona

Rendimento: 20 %. P.F.= 180,9 °C. HPLC 3,358 min. (76% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3194 (NH), 1524 e 1349 (NO₂), 1372 e 1167 (SO₂), 734 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 8,40 e 8,43 (d, 2H, ArH, J=8,5 Hz), 8,16 e 8,19 (d, 2H, ArH, J=8,5 Hz), 7,80 (s, 1H, CH=N), 7,51 e 7,54 (d, 2H, ArH, J= 8,2 Hz), 6,90 e 6,93 (d, 1H, ArH, J= 8,2 Hz), 3,81 (s, 3H, CH₃), 1,29 (s, 1H, NH). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 163,1; 151,8; 149,9; 146,1; 130,2; 129,8; 127,6; 125,2; 115,2; 55,8 [ZIMMER, H.; *et al.* 1959].

8.4.8 Síntese do Composto (134)

N'-{*(1E)*-[4-bromofenil]metileno}-4-nitrobenzenossulfonilidrazona

Rendimento: 76 %. P.F.= 190,3 °C. HPLC 3,596 min. (82% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3258 (NH), 1346 e 1171 (SO₂), 736 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, DMSO-*d*₆) δ , 8,40 e 8,43 (d, 2H, ArH, J=8,3 Hz), 8,11 e 8,14 (d, 2H, ArH, J=8,3 Hz), 7,94 (s, 1H, CH=N), 7,57 e 7,60 (d, 2H, ArH, J= 8,4 Hz), 7,51 e 7,54 (d, 2H, ArH, J= 8,4 Hz), 3,33 (s, 1H, NH). RMN ¹³C δ (ppm, DMSO-*d*₆) δ , 149,9; 147,1; 144,1; 132,6; 131,8; 128,8; 124,6; 123,6.

Procedimento geral para os compostos 135-145

A uma mistura de 1 equivalente de sulfonilidrazida em etanol (2mL) foi adicionado um equivalente de aldeído. A reação foi submetida sob irradiação de microondas por 40 minutos a temperatura de 80 °C. O líquido foi removido e o produto obtido.

8.4.9 Síntese do Composto (135)

4-cloro-N'-[*(1E)*-(4-hidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Rendimento: 56 %. P.F.= 149,3 °C. HPLC 3,181 min. (91% e pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3356 (OH), 3214 (NH), 1368 e 1175 (SO₂), 704 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 7,88 e 7,93 (d, 2H, ArH, J=8,2 Hz), 7,76 (s, 1H, CH=N), 7,55 e 7,59 (d, 2H, ArH, J=8,2 Hz), 7,40 e 7,44 (d, 2H, ArH, J=9,0 Hz), 6,75 e 6,78 (d, 2H, ArH, J= 9,0 Hz). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 161,0; 150,0; 140,4; 139,2; 130,5; 130,3; 129,9; 129,9; 126,6; 116,6 [MUNSHI, A. A.; *et al.* 1963].

8.4.10 Síntese do Composto (136)

4-cloro-N'-[*(1E)*-(2,3,4-trihidroxifenil)metileno] benzenossulfonilidrazona

Rendimento: 66 %. P.F.= 181,4 °C. HPLC 3,016 min. (96% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3478 (OH), 3209 (NH), 1376 e 1172 (SO₂), 763 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 7,92 (s, 1H, CH=N), 7,86 e 7,91 (d, 2H, ArH, J=8,1 Hz), 7,57 e 7,62 (d, 2H, ArH, J=8,1 Hz), 6,62 e 6,64 (d, 1H, ArH, J=6,8 Hz), 6,36 e 6,39 (d, 1H, ArH, J= 6,8 Hz). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 153,9; 150,2; 140,7; 138,6; 133,8; 130,6; 130,4; 123,2; 112,0; 108,7.

8.4.11 Síntese do Composto (137)

4-cloro-N'-{(1E)-[4-(dimetilamino)fenil]metilene} benzenossulfonilidrazona

Rendimento: 48 %. P.F.= 169,9 °C. HPLC 3,226 min. (97% de pureza).
 IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3153 (NH), 1362 e 1165 (SO₂), 758 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 7,89 e 7,92 (d, 2H, ArH, J=8,2 Hz), 7,73 (s, 1H, CH=N), 7,56 e 7,59 (d, 2H, ArH, J=8,2 Hz), 7,40 e 7,43 (d, 2H, ArH, J=9,5 Hz), 6,68 e 6,71 (d, 2H, ArH, J= 9,5 Hz), 2,98 (s, 6H, (CH₃)₂). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 153,5; 151,1; 140,3; 130,5; 130,2; 129,6; 122,9; 112,9; 40,4 [MUNSHI, A. A.; *et al.* 1963].

8.4.12 Síntese do Composto (138)

4-cloro-N'-[(1E)-(4-metoxifenil)metileno] benzenossulfonilidrazona

Rendimento: 50 %. P.F.= 132,6 °C. HPLC 3,512 min. (87% de pureza).
 IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3428 (NH), 1323 e 1166 (SO₂), 780 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 7,89 e 7,93 (d, 2H, ArH, J=8,5 Hz), 7,78 (s, 1H, CH=N), 7,56 e 7,59 (d, 2H, ArH, J=8,3 Hz), 7,49 e 7,55 (d, 2H, ArH, J=8,5 Hz), 6,88 e 6,93 (d, 2H, ArH, J=8,3 Hz), 3,79 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 163,0; 149,4; 140,4; 139,2; 130,5; 130,3; 129,8; 127,8; 115,2; 55,8.

8.4.13 Síntese do Composto (139)

4-cloro-N'-[(1E)-1-naftilmetileno]benzenossulfonilidrazida

Rendimento: 72 %. P.F.= 151,9 °C. HPLC 4,563 min. (98% de pureza).
 IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3183 (NH), 1365 e 1165 (SO₂), 803 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 8,56 e 8,59 (d, 1H, ArH, J=8,7 Hz), 8,46 (s, 1H, CH=N), 7,43 e 7,99 (m, 10H, ArH), 1,29 (s, 1H, NH). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 149,2; 140,5; 139,2; 135,4; 132,0; 131,8; 130,6; 130,5; 129,8; 129,1; 128,2; 127,3; 126,2; 125,3 [MUNSHI, A. A.; *et al.* 1963].

8.4.14 Síntese do Composto (140)

4-cloro-N'-{(1E)-[4-bromofenil]metileno}benzenossulfonilidrazona

Rendimento: 56 %. P.F.= 205,7 °C. HPLC 3,809 min. (98% de pureza).
 IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3183 (NH), 1363 e 1176 (SO₂), 818 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 7,84 e 7,89 (d, 2H, ArH, J=8,3 Hz), 7,72 (s, 1H, CH=N), 7,40 e 7,49 (m, 6H, ArH). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 147,9; 140,9; 138,7; 134,0; 133,2; 130,6; 130,5; 129,9; 125,7 [SHANG, Z.; *et al.* 2006].

8.4.15 Síntese do Composto (141)

N'-[(1E)-(4-hidroxifenil)metileno]-4-metilbenzenossulfonilidrazona

Rendimento: 50 %. P.F.= 152,7 °C. HPLC 3,126 min. (94% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3490 (OH), 3222 (NH), 1365 e 1166 (SO₂), 808 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H (MeOD) δ , 7,79 e 7,82 (d, 2H, ArH, J=8,2 Hz), 7,74 (s, 1H, CH=N), 7,34 – 7,42 (m, 4H, ArH), 6,74 e 6,77 (d, 2H, ArH, J= 8,2 Hz), 2,35 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (MeOD) δ , 160,9; 149,5; 145,3; 137,5; 130,6; 129,9; 128,8; 126,8; 116,5; 21,4. EM (EI) m/z: 290 (M+,100%) [BANDGAR, B. P.; *et al.* 2001].

8.4.16 Síntese do Composto (142)

4-metil-N'-[(1E)-(2,3,4-trihidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazona

Rendimento: 55 %. P.F.= 134,1°C °C. HPLC 3,011 min. (100% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3245 (OH), 3181 (NH), 1350 e 1155 (SO₂), 806 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, MeOD) δ , 7,89 (s, 1H, CH=N), 7,77 e 7,80 (d, 2H, ArH, J=8,2 Hz), 7,37 e 7,40 (d, 2H, ArH, J= 8,2 Hz), 6,59 e 6,61 (d, 1H, ArH, J= 6,8 Hz), 6,35 e 6,38 (d, 1H, ArH, J= 6,8Hz), 2,40 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C δ (ppm, MeOD) δ , 153,4; 150,0; 148,15; 136,9; 133,8; 130,9; 128,75; 123,1; 112,1; 108,6. EM (EI) m/z: 322 (M+,100%).

8.4.17 Síntese do Composto (143)

N'-{(1E)-[4-(dimetilamino)fenil]metileno}-4-metilbenzenossulfonilidrazona

Rendimento: 39 %. P.F. 167,1 °C. HPLC 3,153 min. (100% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3172 (NH), 1604 (N(CH₃)₂), 1364 e 1161 (SO₂), 813 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, CDCl₃) δ , 7,85 e 7,87 (d, 2H, ArH, J=6,9 Hz), 7,70 (s, 1H, NH), 7,44 e 7,47 (d, 2H, ArH, J= 6,9 Hz), 7,28 e 7,30 (d, 2H, ArH, J= 8,2 Hz), 7,27 (s, 1H, CH=N), 6,62 e 6,65 (d, 2H, ArH, J= 8,2 Hz), 2,40 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C δ (ppm, CDCl₃) δ , 151,9; 150,2; 143,9; 135,43; 129,6; 128,9; 127,9; 120,9; 111,6; 40, 2; 21,6. EM (EI) m/z: 317 (M+,100%) [CREARY, X.; *et al.* 1987].

8.4.18 Síntese do Composto (144)

N'-{(1E)-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]metileno}-4-metilbenzenossulfonilidrazona

Rendimento: 87 %. P.F. 177,3 °C. HPLC 2,791 min. (98% de pureza). IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3125 (NH), 2591 (OH), 1373 e 1167 (SO₂), 714 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, DMSO-*d*₆) δ , 8,39 (s, 1H, CH=N), 8,13 (s, 1H, CH=N-NH), 7,74 e 7,77 (d, 2H,

ArH, $J = 8,4$ Hz), 7,43 e 7,46 (d, 2H, ArH, $J = 8,4$ Hz), 5,70 (s, 1H, OH), 4,61 (s, 2H, CH₂), 2,55 (s, 3H, CH₃), 2,36 (s, 3H, CH₃), 1,90 (s, 1H, NH). RMN ¹³C δ(ppm, DMSO-*d*₆) δ, 157,2; 149,7; 148,1; 147,2; 142,1; 140,4; 135,3; 135,1; 133,4; 132,2; 63,8; 26,2; 20,2.

8.4.19 Síntese do Composto (145)

N'-{(1*E*)-[4-(nitro)fenil]metileno}-4-metilbenzenossulfonilidrazona

Rendimento: 86 %. P.F. 158,5-159,8 °C (P.F. Lit: 153-156 °C [AGGARWAL, V. K. *et al.* 2003]). IV(KBr)_{v_{máx}}: 3182 (NH), 1518 e 1319 (NO₂), 1345 e 1160 (SO₂), 863 (ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ(ppm, CDCl₃) δ, 8,69 (s, 1H, NH), 8,21-8,19 (d, 2H, ArH, $J = 8,8$ Hz), 7,90-7,88 (d, 2H, ArH, $J = 8,2$ Hz), 7,84 (s, 1H, CH=N), 7,74 e 7,72 (d, 2H, ArH, $J = 8,8$ Hz), 7,36 e 7,34 (d, 2H, ArH, $J = 8,2$ Hz), 2,42 (s, 3H, CH₃), 1,71 (s, 1H, NH). RMN ¹³C δ(ppm, DMSO-*d*₆) δ, 148,78; 145,06; 144,44; 139,33; 135,11; 130,13; 128,07; 124,20; 109,99; 21,88.

8.5 Sulfonamidas derivadas da 1,8-naftiridinona

8.5.1 Síntese do Composto (146)

Cloreto de 5,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-sulfonila

A 1,8-naftiridinona (1,7g; 9,76mmol) foi adicionada ao ácido clorossulfônico (4 ml; 58mmol) à temperatura aproximada de 0°C, seguido do aquecimento à 70 °C por 10 minutos. A mistura foi diluída em água, e o composto formado foi precipitado com a adição de uma mistura de (1:1) acetato de etila e ácido acético. O precipitado foi filtrado e seco a vácuo. Rendimento 60%. P.F.: > 300 °C. IV(KBr)_{v_{máx}}: 3052, 1734, 1649, 1629, 1518, 1470, 1252, 1193, 1030 cm⁻¹. Análise Elementar: Calculado(%): C(68,94), H(5,78), N(16,08). Encontrado(%): C(68,50), H(5,80), N(16,35). RMN ¹H δ(ppm, DMSO-*d*₆) δ, 11,25 (d, 1H, NH, $J = 7,5$ Hz); 7,93 (d, 1H, CH=, $J = 7,5$ Hz); 6,45 (s, 1H, ArH); 2,59 (s, 3H, CH₃); 2,36 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C δ(ppm, DMSO-*d*₆) δ, 176, 34; 148,79; 143,95; 139,74; 122,47; 120,19; 114,51; 104,96; 24,35; 21,89.

8.5.2 Síntese do Composto (147)

5,7-dimetil-4-oxo-N-(2-fenil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-sulfonamida

A anilina (1,43 mmol) foi adicionada gota-a-gota com agitação sobre uma suspensão resfriada de cloreto de sulfonila (195 mg, 0,715mmol) em metanol seco (5

mL). A mistura reacional foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente. O produto foi precipitado com a adição de acetato de etila. O filtrado foi lavado várias vezes com acetato de etila. Rendimento: 70%. P.F.: 209-210°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3147, 1697, 1658; 1339; 1213; 1175; 776 cm^{-1} . Análise Elementar: Calculado(%): C(58,34), H(4,59), N(12,76), S(9,74). Encontrado(%): C(58,24), H(4,63), N(12,59), S(9,57). RMN ^1H δ (ppm, DMSO- d_6) δ , 11,24 (s, 1H, NH); 8,42 (s, 1H, CH=C); 7,32 (s, 1H, ArH); 7,20 (m, 3H, ArH); 7,17 (s, 1H, NH); 6,88 (d, 2H, ArH, J=8,0 Hz); 2,51 (s, 3H, CH₃); 2,39 (s, 3H, CH₃). RMN ^{13}C δ (ppm, DMSO- d_6) δ , 176,08; 165,31; 150,62; 142,95; 137,04; 130,21; 128,95; 128,59; 128,09; 127,48; 123,88; 123,71; 118,33; 109,46; 24,31; 21,69.

8.5.3 Síntese do Composto (148)

5,7-dimetil-4-oxo-N-(2-benzil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-sulfonamida

A benzilamina (1,43 mmol) foi adicionada gota-a-gota sobre uma suspensão resfriada do cloreto de sulfonila (195 mg, 0,715mmol) em metanol seco (5 mL), como descrito no procedimento do composto 147. Rendimento: 90%. P.F.: 252-254 °C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3155, 3028, 2895, 1692, 1643, 1580, 1472, 1201, 1030, 669, 618 cm^{-1} . Análise Elementar: Calculado(%): C(59,46), H(4,99), N(12,24), S, (9,34). Encontrado(%): C(59,24), H(4,83), N(16,35), S (9,17). RMN ^1H δ (ppm, DMSO- d_6) δ , 11,80 (s, 1H, NH); 8,41 (s, 1H, CH=C); 7,40 (m, 5H, ArH); 7,22 (s, 1H, ArH); 6,83 (s, 1H, NH); 4,05 (s, 2H, CH₂); 2,88 (s, 3H, CH₃); 2,31 (s, 3H, CH₃). RMN ^{13}C δ (ppm, DMSO- d_6) δ , 176,52, 154,05; 151,67; 148,54; 143,28; 134,07; 128,92; 128,61; 128,45; 127,19; 126,23; 123,01; 122,44; 121,96; 42,54; 24,04; 20,38.

8.5.4 Síntese do Composto (149)

5,7-dimetil-4-oxo-N-(2-feniletal)-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-sulfonamida

A 2-feniletanamina (1,43 mmol) foi adicionada gota-a-gota sobre uma suspensão resfriada do cloreto de sulfonila (195 mg, 0,715mmol) em metanol seco (5 mL), como descrito no procedimento do composto 148. Rendimento: 80%. P.F: 233-234°C. IV(KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3192, 1708, 1387, 1193, 1173, 837 cm^{-1} . Análise Elementar: Calculado(%): C(60,49), H(5,36), N(11,76), S, (8,97). Encontrado(%):C(60,34), H(5,22), N(11,55), S (8,89). RMN ^1H δ (ppm, DMSO- d_6) δ , 11,13 (s, 1H, NH); 7,85 (s, 1H, CH=C); 7,31 (m, 5H, ArH); 6,85 (s, 1H, ArH); 3,37 (t, 3H, NH e CH₂); 3,06 (t, 2H, CH₂); 2,91 (s, 3H, CH₃); 2,33 (s, 3H, CH₃). RMN ^{13}C δ (ppm, DMSO- d_6) δ ,176,34;

146,33; 143,15; 143,03; 140,73; 136,08; 135,30; 129,84; 128,63; 127,41; 125,96; 111,80; 41,24; 34,06; 24,11; 21,90.

8.6 Sulfonylhidrazonas derivadas do cloreto de 8-sulfonylquinolina

8.6.1 Síntese do Composto (150)

Quinolina-8-sulfonylhidrazida

A sulfonylhidrazida foi preparada pela adição lenta do cloreto de sulfonila (0,93 g, 4,1 mmol) numa solução de hidrato de hidrazida (0,26 mL; 8,2 mmol) em metanol em banho de gelo. A solução foi agitada por mais uma hora em banho de gelo. O sólido foi filtrado e lavado em metanol. Rendimento: 85%. P.F.= 133,7-134,9 °C. IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$: 3386 (ν -NH₂), 3248 (ν -NH), 1650-1601 [ν N(C=O)₂], 1303 e 1105 (ν SO₂), 814 (ν ArH) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, CDCl₃) δ , 9,32-9,31 (d, 1H, ArH-2; J= 5,8 Hz), 8,92 e 8,90 (d, 1H, ArH-4, J=8,2 Hz), 8,65 e 8,63 (d, 1H, ArH-8, J=7,2 Hz), 8,21 e 8,10 (d, 1H, ArH-10; J=8,2 Hz); 7,96-7,85 (m, 2H, ArH-9 e -3), 2,59 (s, 1H, NH), 2,59 (s, 2H, NH₂).

8.6.2 Síntese da mistura de compostos (151 e 152)

O 4-clorobenzaldeído (126 mg; 0,89 mmol) foi adicionado a uma solução de etanol e 2 gotas de ácido clorídrico concentrado com catalisador, seguido da adição da sulfonylhidrazida (K139; 200 mg; 0,89 mmol). A solução foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Depois desse período, a solução foi vertida em água gelada e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água. Massa obtida: 0,129 g. O sólido formado foi recristalizado em uma mistura de EtOH/CHCl₃ (80:20). Apenas uma mancha foi observada pela CCD, pertencente a azina.

A reação foi repetida nas mesmas condições, porém com um tempo de agitação de 6 horas. Nesse caso o sólido obtido foi recristalizado em clorofórmio. Duas manchas foram observadas pela CCD, a sulfonylhidrazona e a azina.

N,N'-bis(4-clorobenzilideno)hidrazina (152)

P.F. 214,0-214,7°C. P.F. lit. 213 °C [CREMLYN, R.J. 1991]. Análise Elemental: Calculado(%): C(60,58); H(3,64); Cl(25,58); N(10,11). Encontrado(%): C (61,16); H (4,76); N (10,13). IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$: 1320 (ν NC), 1171 (ν NC), 833 (ν ArH), 581 (ν C-Cl) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, CDCl₃) 8,61 (s, 2H, CH=N), 7,79-7,77 (d, 4H, ArH,

J=8,59 Hz); 7,44-7,42 (d, 4H, ArH, J=8,59 Hz). RMN ^{13}C δ (ppm, CDCl_3) δ , 161,33; 137,57; 132,68; 129,98; 129,38.

Difração de raios X:

Sistema cristalino: monoclinico

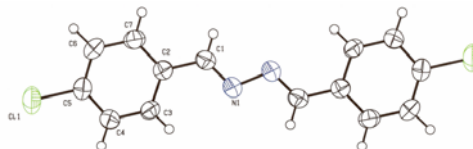
Tamanho do cristal: 0,45 x 0,45 x 0,25 mm³

Dimensões da unidade da célula:

a = 3.9560(3) Å; α = 90°.

b = 6.979(1) Å; β = 90.430(7)°.

c = 23.130(2) Å; γ = 90°.



N'-[*(1E)*-(4-clorofenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (151) e *N,N'*-bis(4-clorobenzilideno)hidrazina (152)

RMN ^1H δ (ppm, CDCl_3) δ , 9,65 (s, 1H, NH), 9,07 – 9,06 (dd, 1H, ArH, J=6,05 Hz), 8,61* (s, 1H, CH=N), 8,58 e 8,56 (d, 1H, ArH, J=7,41 Hz), 8,28 - 8,26 (d, 1H, ArH; J=8,39 Hz); 8,09-8,07 (d, 1H, ArH, J= 8,39); 7,82 (s, 1H, CH=N); 7,79 e 7,77* (d, 4H, ArH, J=8,59 Hz), 7,71-7,67 (t, 1H, ArH); 7,59-7,56 (dd, 1H, ArH); 7,44 e 7,42* (d, 4H, ArH, J=8,59), 7,40-7,38 (d, 2H, ArH, J=8,59 Hz); 7,22-7,19 (d, 2H, ArH, J=8,59 Hz). Os sinais representados por * pertencem a azina. RMN ^{13}C δ (ppm, CDCl_3) δ , 161,27; 151,62; 151,59; 148,78; 142,87; 142,82; 137,54; 137,49; 136,54; 135,14; 134,31; 134,26; 132,62; 131,69; 129,92; 129,31; 128,92; 128,80; 126,09; 122,56.

8.6.3 Síntese da mistura de compostos (153 e 154)

Procedeu-se conforme descrito para a sulfonilidrazona (151), num tempo de agitação de 3 horas. O sólido obtido foi recristalizado em etanol. Duas manchas foram observadas pela CCD. A massa obtida foi de 225 mg.

N'-[*(1E)*-(4-fluorfenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (153)

P.F.: 174,5-175,0 °C. RMN ^1H δ (ppm, CDCl_3) δ , 9,49 (s, 1H₁, NH), 9,07 – 9,05 (dd, 1H₃, ArH, J=4,30 Hz), 8,58 e 8,56 (d, 1H₃, ArH, J=7,42 Hz), 8,29 - 8,27 (d, 1H₆, ArH; J=8,39 Hz); 8,09-8,07 (d, 1H₄, ArH, J= 8,39 Hz); 7,84 (m, 1H, CH=N); 7,71-7,67 (t, 1H₅, ArH); 7,59-7,56 (dd, 1H₂, ArH); 7,47-7,44 (dd, 2H, ArH); 6,95 e 6,91 (t, 2H₁₀, ArH). RMN ^{13}C δ (ppm, CDCl_3) δ , 160,40; 149,04; 146,64; 134,97; 132,68; 131,69; 130,13; 127,11; 127,03; 126,45; 123,58; 120,03; 113,41; 113,19; 107,42.

Difração de raios X:

Sistema cristalino: monoclinico

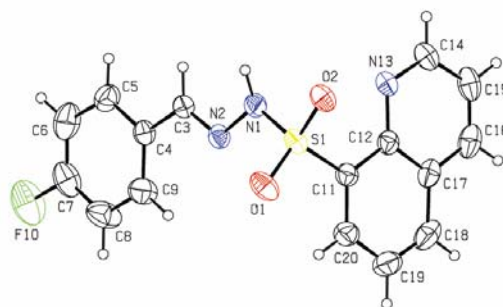
Tamanho do cristal: 0,43 x 0,33 x 0,16 mm³

Dimensões da unidade da célula:

a = 17.691(2) Å; α = 90°.

b = 9.016(1) Å; β = 94.545(9)°.

c = 22.325(2) Å; γ = 90°.

*N,N'*-bis(4-fluorbenzilideno)hidrazina (154)

P.F. 185,5-186,8 °C. RMN ¹H δ(ppm, CDCl₃) 8,63 (s, 2H, CH=N), 7,86-7,83 (dd, 4H, ArH, J=8,59 Hz); 7,17-7,12 (t, 4H, ArH, J=8,59 Hz). RMN ¹³C δ(ppm, CDCl₃) δ, 166,09; 163,58; 161,15; 130,80; 116,16 [OKUMA, K. 2004].

Difração de raios X:

Sistema cristalino: monoclinico

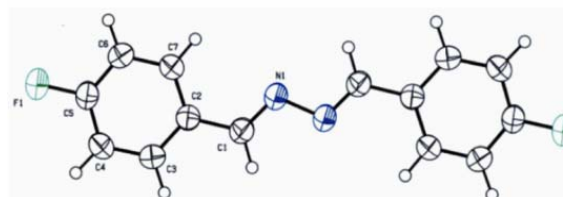
Tamanho do cristal: 0,65 x 0,15 x 0,13 mm³

Dimensões da unidade da célula:

a = 3.8484(4) Å; α = 90°.

b = 13.629(2) Å; β = 93.11(1)°.

c = 11.067(1) Å; γ = 90°.

*N'*-[(1E)-(4-fluorfenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (153) e *N,N'*-bis(4-fluorbenzilideno)hidrazina (154)

RMN ¹H δ(ppm, CDCl₃) δ, 9,60 (s, 1H₁, NH), 9,07 – 9,06 (dd, 1H₃, ArH, J=4,49 Hz), 8,63* (s, 1H, CH=N); 8,58 e 8,56 (d, 1H₃, ArH, J=7,42 Hz), 8,29 - 8,27 (d, 1H₆, ArH; J=8,40 Hz); 8,10-8,07 (d, 1H₄, ArH, J= 8,40 Hz); 7,86 e 7,83 (m, 1H, CH=N e 4H*, ArH); 7,72-7,68 (t, 1H₅, ArH); 7,59-7,56 (dd, 1H₂, ArH); 7,47-7,44 (dd, 2H, ArH); 7,17-7,13* (t, 2H, ArH); 6,95 e 6,91 (t, 2H₁₀, ArH). Obs: os sinais representados por * pertencem a azina. RMN ¹³C δ(ppm, CDCl₃) δ, 166,08; 165,46; 161,14; 151,52; 149,20; 142,93; 137,55; 135,24; 134,27; 132,70; 130,80; 129,69; 129,60; 129,50; 126,16; 122,61; 116,37; 115,99; 115,77.

8.6.4 Síntese da mistura de compostos (155 e 156)

O 3,4-diclorobenzaldeído (0,109 g: 67 mmol) foi adicionado a uma solução da sulfonilidrazida (0,150 g; 67 mmol) em metanol. A solução foi irradiada por microondas numa potência de 25 W, por 15 minutos, a temperatura de 90 °C. O

produto foi filtrado e lavado com metanol. O produto foi recristalizado em etanol. Duas manchas foram observadas pela CCD, a sulfonilidrazona e a azina.

O procedimento foi feito em etanol, com o uso de catalisador HCl concentrado, durante 4 horas a temperatura ambiente. Apenas uma mancha foi observada por CCD pertencente à azina.

N'-[(1E)-(3,4-diclorofenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (155)

P.F.: 198,6-197,7 °C. Análise Elementar: Calculado(%): C(50,54), H(2,92), N(11,05), S(8,43). Encontrado(%):C(50,91); H(2,76); N(10,64); S(8,57). IV(KBr) $\nu_{\text{Máx}}$: 3131 (ν NH), 1120 and 1166 (ν SO₂), 785 (ν ArH), 598 (ν C-Cl) cm⁻¹. RMN ¹H δ (ppm, CDCl₃) δ , 9,68 (s, 1H, NH), 9,07 – 9,05 (dd, 1H, ArH, J=4,29 Hz), 8,59-8,57 (d, 1H, ArH, J=7,41 Hz), 8,30 - 8,28 (d, 1H, ArH; J=8,20 Hz); 8,11-8,09 (d, 1H, ArH, J= 8,20); 7,77 (s, 1H, CH=N); 7,73-7,69 (t, 1H, ArH); 7,59-7,57 (m, 2H, ArH); 7,33-7,29 (dd, 1H, ArH). RMN ¹³C δ (ppm, CDCl₃) δ , 162,90; 151,62; 147,29; 142,72; 135,75; 135,14; 134,53; 134,40; 134,00; 133,54; 133,24; 131,17; 130,62; 127,96; 126,74; 126,25; 109,87.

N,N'-bis(3,4-diclorobenzilideno)hidrazina (156)

P.F. 176,3-177,0°C. RMN ¹H δ (ppm, DMSO-*d*₆/CDCl₃) 8,66 (s, 2H, CH=N), 7,99 (s, 2H, ArH); 7,88-7,86 (d, 2H, ArH, J=8,20 Hz); 7,51-7,49 (d, 2H, ArH, J=8,20 Hz). RMN ¹³C δ (ppm, DMSO-*d*₆/CDCl₃) δ , 160,98; 137,02; 132,96; 131,37; 130,27; 129,40; 122,48.

N'-[(1E)-(3,4-diclorofenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (155) e N,N'-bis(3,4-diclorobenzilideno)hidrazina (156)

RMN ¹H δ (ppm, CDCl₃) δ , (*mistura) 9,74 (s, 1H, NH), 9,07 – 9,06 (dd, 1H, ArH, J=4,30 Hz), 8,59 e 8,55 (2d, 4H, ArH e CH=N*), 8,30 - 8,28 (d, 1H, ArH; J=8,40 Hz); 8,11-8,09 (d, 1H, ArH, J= 8,20); 7,96 (s, 1H, ArH*); 7,77 (s, 1H, CH=N); 7,73-7,69 (m, 2H, ArH); 7,67-7,64 (m, ArH*); 7,59-7,52 (m, 4H, ArH e ArH*); 7,33-7,29 (dd, 1H, ArH). Os sinais representados por * pertencem a azina. RMN ¹³C δ (ppm, CDCl₃) δ , 162,86; 160,56; 151,66; 147,29; 142,84; 137,60; 135,76; 135,14; 134,63; 134,40; 134,02; 133,58; 133,24; 132,72; 131,13; 130,72; 130,20; 129,07; 127,94; 126,70; 126,22; 122,65; 109,99.

8.6.5 Síntese da mistura de compostos (157 e 158)

As reações foram feitas em etanol, com o uso de HCl como catalisador a temperatura ambiente, como descrito para o *p*-Cl (151), sendo que em uma o tempo de agitação foi de 4 horas e em outra de 6 horas. Pelos dois métodos foi observada a formação de dois produtos pela CCD. Sendo que, pelo RMN ^1H obtido do sólido cru coletado na segunda reação (em 6 horas), foi observada a presença dos dois produtos, a sulfonilidrazona (157) e a azina (158) por comparação do perfil de sinais observados com os já relatados. Pelo RMN ^1H obtido do sólido recristalizado em etanol/clorofórmio (90:10) da primeira reação (em 4 horas) foi observada a presença da azina (158) pura. Porém, após a coleta do sólido 158 puro, o solvente de recristalização foi deixado na bancada, e após alguns dias foi observada a formação de dois diferentes cristais, sendo que um deles foi possível analisar por difração de raios X.

N'-[*(1E)*-(4-bromofenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (157)

P.F.= 189,0-189,4 °C. RMN ^1H δ (ppm, CDCl_3) δ , 9,65 (s, 1H, NH), 9,07 – 9,06 (dd, 1H, ArH, $J=4,29$ Hz), 8,58 e 8,56 (d, 1H, ArH, $J=7,22$ Hz), 8,29 - 8,26 (d, 1H, ArH; $J=8,20$ Hz); 8,09-8,07 (d, 1H, ArH, $J= 8,20$); 7,80 (s, 1H, CH=N); 7,71-7,67 (t, 1H, ArH); 7,58-7,55 (dd, 1H, ArH); 7,38-7,36 (d, 2H, ArH, $J=8,59$ Hz); 7,33-7,31 (d, 2H, ArH, $J=8,59$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm, CDCl_3) δ , 151,65; 148,87; 142,87; 137,55; 135,21; 134,33; 132,68; 132,18; 131,93; 129,06; 126,15; 124,99; 122,63.

Difração de raios X:

Sistema cristalino: monoclinico

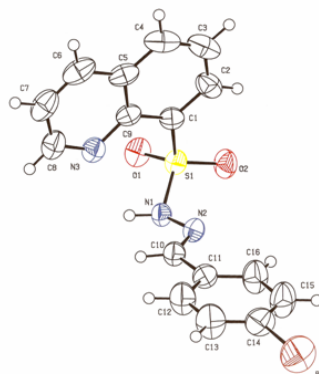
Tamanho do cristal: 0,65 x 0,15 x 0,13 mm³

Dimensões da unidade da célula:

$a = 3.8484(4)$ Å; $\alpha = 90^\circ$.

$b = 13.629(2)$ Å; $\beta = 93.11(1)^\circ$.

$c = 11.067(1)$ Å; $\gamma = 90^\circ$.



N,N'-bis(4-bromobenzilideno)hidrazina (158)

P.F.= 225,6-226,3 °C. Lit: 226-227 °C [DIMMOCK, J.R.; et al. 1995]. Análise Elemental: Calculado(%): C(45,94), H(2,75), N(7,65). Encontrado(%):C(45,89); H(3,51); N(7,60). RMN ^1H δ (ppm, CDCl_3) 8,60 (s, 2H, CH=N), 7,72-7,70 (d, 4H, ArH,

J=8,59 Hz); 7,60-7,58 (d, 4H, ArH, J=8,59 Hz). RMN ^{13}C δ (ppm, CDCl_3) δ , 161,46; 133,10; 132,36; 130,17; 126,08.

N'-(1*E*)-(4-bromofenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (157) e *N,N'*-bis(4-bromobenzilideno)hidrazina (158)

A massa obtida foi de 0,188 g (para 0,200 g). RMN ^1H δ (ppm, CDCl_3) δ , 9,64 (s, 1H, NH), 9,07 – 9,05 (dd, 1H, ArH, J=4,32 Hz), 8,60* (s, 1H), 8,58 e 8,56 (d, 1H, ArH, J=7,42 Hz), 8,29 - 8,26 (d, 1H, ArH; J=8,40 Hz); 8,09-8,07 (d, 1H, ArH, J= 8,40); 7,80 (s, 1H, CH=N); 7,72-7,67 (m, 1H, ArH e 4H*, ArH); 7,60-7,55 (m, 1H, ArH e 4H*, ArH); 7,38-7,36 (d, 2H, ArH, J=8,39 Hz); 7,33-7,30 (d, 2H, ArH, J=8,39 Hz). RMN ^{13}C δ (ppm, CDCl_3) δ , 161,43*; 151,62; 148,87; 142,87; 137,55; 135,21; 134,31; 133,09*; 132,67; 132,33*; 132,18; 131,93; 130,16*; 129,05; 126,15*; 124,99; 122,61. Obs: os sinais representados por * pertencem a azina.

8.6.6 Reação entre o 157 e o *p*-bromobenzaldeído

A sulfonilidrazona foi colocada a uma solução alcoólica contendo um equivalente de *p*-bromobenzaldeído. A reação foi deixada 12 horas sob agitação. Seguido da adição de duas gotas de ácido clorídrico concentrado. A mistura foi novamente agitada por 12 horas. Pela CCD, foi observada a formação de duas novas manchas, uma na base (eluente: acetato de etila:hexano 1:1), e uma na altura do aldeído. Os produtos não foram isolados.

8.6.7 Degradação do composto 157

A sulfonilidrazona foi colocada em solução alcoólica e deixada sob agitação por 12 horas, conforme feito para a reação do composto 157 com aldeído, porém nesse caso sem aldeído. Pela CCD, foi observada a degradação pela formação de duas novas manchas. Os compostos não foram isolados.

8.6.8 Síntese da mistura de compostos (159 e 160)

O benzaldeído (91 μL ; 89 mmol) foi adicionado a uma solução de etanol e 2 gotas de ácido clorídrico concentrado com catalisador, seguido da adição da sulfonilidrazida (150; 200 mg; 89 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Depois desse período, a solução foi vertida em água gelada e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água. A massa obtida foi de 0,205 g. O produto foi recristalizado em etanol. O sólido formado foi caracterizado como sendo a sulfonilidrazona pura. O etanol foi retirado da solução restante, onde duas manchas

foram observadas pela CCD, e caracterizado como a mistura da sulfonilidrazona e da azina.

N'-[*(1E)*-fenilmetileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (159)

P.F.= 141,9-142,4 °C Análise Elementar: Calculado(%): C(61,72); H(4,21); N(13,50); O(10,28); S(10,30). Encontrado(%):C (61,58); H (4,04); N (13,56); S (9,88). RMN ¹H δ(ppm, CDCl₃) δ, 9,64 (s, 1H, NH), 9,07 – 9,06 (dd, 1H, ArH, J=4,40 Hz), 8,58 e 8,56 (d, 1H, ArH, J=7,20 Hz), 8,26 - 8,24 (d, 1H, ArH; J=8,20 Hz); 8,07-8,05 (d, 1H, ArH, J= 8,20); 7,86 (s, 1H, CH=N); 7,68-7,64 (t, 1H, ArH); 7,56-7,54 (dd, 1H, ArH); 7,46-7,44 (d, 2H, ArH, J=7,81 Hz); 7,29-7,20 (m, 3H, ArH). RMN ¹³C δ(ppm, CDCl₃) δ, 151,65; 150,27; 142,90; 137,54; 134,31; 133,25; 132,67; 130,69; 129,02; 128,70; 127,71; 126,10; 122,62.

Difração de raios X:

Sistema cristalino: triclinico

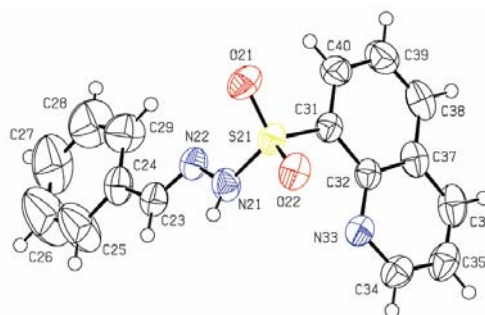
Tamanho do cristal: 0,50 x 0,40 x 0,30 mm³

Dimensões da unidade da célula:

a = 8.785(1) Å; α= 91.769(6)°.

b = 9.720(1) Å; β= 97.738(8)°.

c = 23.184(2) Å; γ= 114.479(9)°.



N'-[*(1E)*-fenilmetileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (159) e *N,N'*-bisbenzilideno)hidrazina (160)

RMN ¹H δ(ppm, CDCl₃) δ, 9,06 – 9,05 (dd, 1H, ArH, J=3,91 Hz), 8,68* (s, 1H, CH=N), 8,59 e 8,57 (d, 1H, ArH, J=7,22 Hz), 8,25 - 8,23 (d, 1H, ArH; J=8,20 Hz); 8,06-8,04 (d, 1H, ArH, J= 8,20); 7,86-7,85 (m, 1H, CH=N e ArH*); 7,68-7,63 (t, 1H, ArH); 7,55-7,45 (m, 2H, ArH e ArH*); 7,29-7,21 (m, 3H, ArH e ArH*). Os sinais representados por * pertencem a azina.

8.6.9 Síntese da mistura de compostos (161 e 162)

O 4-metilbenzaldeído (163 µL; 1,39 mmol) foi adicionado a uma solução de etanol e 2 gotas de ácido clorídrico concentrado com catalisador, seguido da adição da sulfonilidrazida (150; 309 mg; 1,34 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. Depois desse período, a solução foi vertida em água gelada e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água. O sólido obtido apresentou duas manchas na CCD, a sulfonilidrazona e a azina.

A reação foi repetida utilizando as mesmas condições, porém com um tempo de agitação de apenas 3 horas. Dessa forma após a recristalização em etanol, somente uma mancha foi observada pela CCD, a sulfonilidrazona pura.

A reação foi feita também utilizando irradiação de microondas, sem o uso de catalisador, variando o tempo de reação, o solvente e a temperatura do sistema. Em metanol os tempos foram de 3, 5 e 11 minutos, sendo que as temperaturas foram de 40 (usando excesso de aldeído), 75 e 90 °C. Foi feita também em clorofórmio, 5 minutos a 70°C e sem solvente por 10 minutos a 50°C. Nesses casos foi observado o aparecimento de 3 a 4 manchas na CCD no meio reacional.

N'-[*(1E)*-(4-metilfenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (161)

Rendimento: 70%. O produto foi recristalizado em etanol. P.F.= 190,0-192,5 °C. IV (KBr) 3009, 1591, 1367, 1171, 788 cm⁻¹. RMN ¹H δ(ppm, CDCl₃) δ, 9,53 (s, 1H, NH), 9,06 – 9,05 (dd, 1H, ArH, J=6,05 Hz), 8,57 e 8,55 (d, 1H, ArH, J=7,42 Hz), 8,27 - 8,25 (d, 1H, ArH; J=8,20 Hz); 8,07-8,05 (d, 1H, ArH, J= 8,20); 7,82 (s, 1H, CH=N); 7,69-7,65 (t, 1H, ArH); 7,57-7,54 (dd, 1H, ArH); 7,36-7,34 (d, 2H, ArH, J=8,01 Hz); 7,05-7,03 (d, 2H, ArH, J=8,01 Hz); 2,26 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C δ(ppm, CDCl₃) δ, 151,58; 150,61; 142,94; 141,15; 137,50; 135,31; 134,20; 132,72; 130,56; 129,42; 129,01; 127,71; 126,12; 122,56; 21,65.

Difração de raios X:

Sistema cristalino: monoclinico

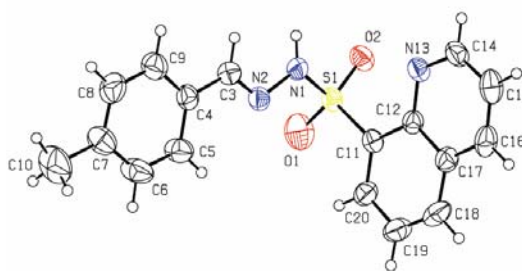
Tamanho do cristal: 0,50 x 0,43 x 0,10 mm³

Dimensões da unidade da célula:

a = 17.8750(1) Å; α = 90°.

b = 8.759(2) Å; β = 90.352(6)°.

c = 23.720(2) Å; γ = 90°.



N'-[*(1E)*-(4-metilfenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (161) e (*E,E*)-*N,N'*-bis(4-metilbenzilideno)hidrazina (162)

No espectro da mistura foi observado além dos sinais citados acima: RMN ¹H δ(ppm, CDCl₃) δ, 8,64 (s, CH=N); 7,74-7,72 (d, ArH, J= 8,00 Hz); 2,40 (s, CH₃). Esses sinais pertencem a azina. A proporção observada da mistura após a recristalização foi de 67:33. RMN ¹³C δ(ppm, CDCl₃) δ, 162,11; 129,78; 21,88.

8.6.10 Síntese da mistura de compostos (163 e 164)

O 4-metoxibenzaldeído (110 μL ; 0,89 mmol) foi adicionado a uma solução de etanol e 2 gotas de ácido clorídrico concentrado com catalisador, seguido da adição da sulfonilidrazida (167; 200 mg; 0,89 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. Depois desse período, a solução foi vertida em água gelada e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água. Massa obtida: 0,161 g. O sólido obtido foi recristalizado em etanol, pela CCD foi possível observar duas manchas referentes a sulfonilidrazona e a azina.

O procedimento foi repetido nas mesmas condições, porém com um tempo de agitação de 2 horas, obtendo-se também a mistura. Após a recristalização, apesar da dificuldade de separação dos produtos foi obtido um monocristal em etanol da sulfonilidrazona pura.

A reação foi feita também sem o uso de catalisador em etanol a temperatura ambiente e outra vez sem o HCl em acetonitrila a temperatura ambiente, pela CCD foi observada as duas manchas, da sulfonilidrazona e da azina.

N'-[*(1E)*-(4-metoxifenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (163)

P.F.: 161,0-163,9 °C. RMN ^1H δ (ppm, CDCl_3) δ , 9,50 (s, 1H, NH), 9,06- 9,05 (dd, 1H, ArH, $J=5,85$ Hz), 8,57 e 8,55 (dd, 1H, ArH, $J=7,22$ Hz), 8,27 - 8,25 (dd, 1H, ArH; $J=8,39$ Hz); 7,07-7,05 (dd, 1H, ArH, $J= 8,39$); 7,82 (s, 1H, CH=N); 7,69-7,65 (t, 1H, ArH); 7,57-7,55 (dd, 1H, ArH); 7,41-7,69 (d, 2H, ArH, $J=8,79$ Hz); 6,76-6,74 (d, 2H, ArH, $J=8,79$ Hz); 3,74 (s, 3H, OCH_3).

Difração de raios X:

Sistema cristalino: monoclinico

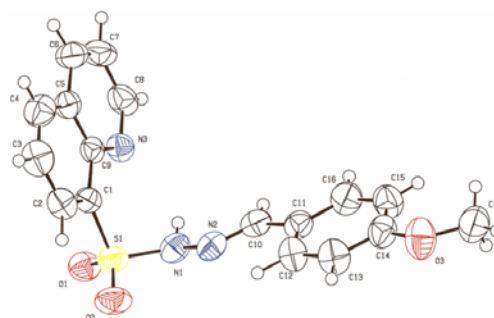
Tamanho do cristal: 0.40 x 0.12 x 0.08 mm³

Dimensões da unidade da célula:

a = 6.6996(6) Å; $\alpha = 90^\circ$.

b = 9.2570(9) Å; $\beta = 94.920(9)^\circ$.

c = 26.310(2) Å; $\gamma = 90^\circ$.



N'-[*(1E)*-(4-metoxifenil)metileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (163) e *N,N'*-bis(4-metoxibenzilideno)hidrazina (164)

RMN ^1H δ (ppm, CDCl_3) δ , 9,44 (s, 1H, NH), 8,98 – 8,97 (dd, 1H, ArH, $J=5,85$ Hz), 8,54* (s, 1H, CH=N); 8,48 e 8,46 (dd, 1H, ArH, $J=8,59$ Hz), 8,18 - 8,15 (dd, 1H, ArH; $J=8,20$ Hz); 7,98-7,96 (dd, 1H, ArH, $J= 9,57$); 7,74 (s, 1H, CH=N); 7,71-7,69* (d, 2H, ArH, $J= 8,79$ Hz); 7,60-7,56 (t, 1H, ArH); 7,48-7,46 (dd, 1H, ArH); 7,32-7,30 (d,

2H, ArH, J=8,79 Hz); 6,89-6,87* (d, 2H, ArH, J=8,79 Hz); 6,67-6,65* (d, 2H, ArH, J=8,79 Hz); 3,77* (s, 3H, OCH₃); 3,65 (s, 3H, OCH₃). Obs: os sinais marcados com * pertencem a azina. RMN ¹³C δ(ppm, CDCl₃) δ, 162,22; 161,68; 161,33; 151,60; 150,68; 142,95; 137,51; 135,27; 134,21; 132,68; 130,36; 129,36; 128,99; 127,18; 126,08; 125,98; 122,58; 114,48; 114,12; 55,65; 55,55.

8.6.11 Síntese da mistura de compostos (165 e 166)

O 1-naftaldeído (0,122 mL: 0,90 mmol) foi adicionado a uma solução de etanol e duas gotas de ácido clorídrico como catalisador, seguido da adição da sulfonilidrazida (0,200 g ; 0,90 mmol). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. Duas manchas foram observadas pela CCD. A mistura reacional é vertida em água, e extraída com acetato de etila (3X 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio. Antes da retirada do solvente foi observada a formação de cristais de sulfonilidrazona.

N'-[(1E)-1-naftilmetileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (165)

Rendimento: 67%. P.F.= 162,0-164,1 °C. RMN ¹H δ(ppm, DMSO-*d*₆) δ, 11,34 (s, 1H, NH), 9,15 – 9,13 (dd, 1H, ArH, J=6,05 Hz), 8,66 (s, 1H, CH=N); 8,53 e 8,46 (dd, 2H, ArH, J=7,42 Hz), 8,31 - 8,29 (d, 1H, ArH; J=8,00 Hz); 8,11-8,09 (d, 1H, ArH, J= 8,40); 7,86-7,79 (m, 3H, ArH); 7,69-7,66 (dd, 1H, ArH); 7,50-7,36 (m, 4H, ArH). RMN ¹³C δ(ppm, DMSO-*d*₆) δ, 152,40; 148,14; 142,99; 137,78; 135,79; 135,20; 133,13; 131,11; 130,33; 129,51; 129,32; 129,01; 128,10; 127,79; 126,85; 126,02; 124,30; 123,33.

Difração de raios X:

Sistema cristalino: monoclinico

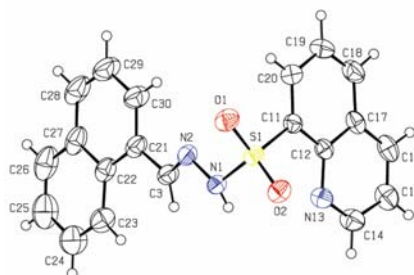
Tamanho do cristal: 0.50 x 0.40 x 0.33 mm³

Dimensões da unidade da célula:

a = 14.171(2) Å; α= 90°.

b = 12.235(3) Å; β= 98.25(1)°.

c = 10.413(1) Å; γ= 90°.



N'-[(1E)-1-naftilmetileno]quinolina-8-sulfonilidrazida (165) e 1-naftaldeído[(1E)-1-naftilmetileno]hidrazona (166)

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ, 11,35 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, N=CH)*, 9,15 – 9,13 (dd, 1H, ArH, J=6,05 Hz), 8,68 (s, 1H, CH=N); 8,54 e 8,44 (m, 3H, ArH)*, 8,33 - 8,31 (d, 1H, ArH; J=8,00 Hz); 8,19-8,17 (d, 1H, ArH)*; 8,13-8,11 (d, 1H, ArH, J= 8,40);

8,07-8,05 (d, 1H, ArH)*; 7,88-7,80 (m, 4H, ArH)*; 7,71-7,64 (m, 2H, ArH)*; 7,51-7,38 (m, 5H, ArH*).

8.7 Outras sulfonamidas e sulfonilidrazonas

Esses compostos foram sintetizados durante o mestrado e sintetizados nesse trabalho para a continuação dos testes previamente iniciados [OLIVEIRA, K.N. 2005].

8.7.1 Síntese do Composto (167)

1-metil-4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]dec-8-eno-3,5-diona

R: 60%. P.F. 139°C.

8.7.2 Síntese do Composto (168)

N,N-dimetil-4-(1-metil-3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]dec-8-en-4-il)benzenossulfonamida

R: 62%. P.F. 124,8-125,7°C.

8.7.3 Síntese do Composto (169)

4-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]dec-8-eno-3,5-diona

R: 75%. P.F. 144,1-144,5°C.

8.7.4 Síntese do Composto (170)

4-[4-(morfolina-4-ilsulfonil)fenil]-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]dec-8-eno-3,5-diona

R: 55%. P.F. 139,5-140,2°C.

8.7.5 Síntese do Composto (171)

4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]dec-8-en-4-il)-n'-[(1e)-fenilmetileno]benzenossulfonilidrazida

R: 60%. P.F. 142,6-143,4°C.

8.7.6 Síntese do Composto (172)

4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]dec-8-en-4-il)-n'-[(1e)-(4-metilfenil)metileno]benzenossulfonilidrazida

R: 60%. P.F. 134,8-135,3°C.

8.7.7 Síntese do Composto (173)

1-metil-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6] dec-8-en-4-il)-n'-[(1e)-(4-nitrofenil)metileno]benzeno sulfonilidrazida

R: 60%. P.F. 130,9-131,6°C.

8.7.8 Síntese do Composto (174)

1-metil-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6] dec-8-en-4-il)-n'-[(1e)-(4-metoxifenil)metileno]benzeno sulfonilidrazida

R: 85%. P.F. 136,4-137,4°C.

8.7.9 Síntese do Composto (175)

1-metil-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6] dec-8-en-4-il)-n'-[(1e)-(4-hidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazida

R: 70%. P.F. dec. 185°C.

8.7.10 Síntese do Composto (176)

4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]dec-8-en-4-il)-n'-[(1e)-(4-nitrofenil)metileno]benzenossulfonilidrazida

R: 70%. P.F. >270 °C.

8.7.11 Síntese do Composto (177)

4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]dec-8-en-4-il)-n'-[(1e)-(4-metoxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazida

R: 74%. P.F. 155,2-155,5°C.

8.7.12 Síntese do Composto (178)

4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il)-n'-[(1e)-(4-hidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazida

R: 80%. P.F. 141,0-143,7°C.

8.7.13 Síntese do Composto (182)

4-[2-(1,3-dioxo-1h-benzo[de]isoquinolina-2(3h)-il)-n'-[(1e)-(4-nitrofenil)metileno]benzenossulfonilidrazida

R: 70%. P.F. 193,7-195,0°C.

8.7.14 Síntese do Composto (183)

4-[2-(1,3-dioxo-1h-benzo[de]isoquinolina-2(3h)-il)-n'-[(1e)-(4-hidroxifenil)metileno]benzenossulfonilidrazida

R: 80%. P.F. 163,6-165,8°C.

8.7.15 Síntese do Composto (184)

n-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenil] dibenzobicciclo[2.2.2]-octano-[2,3-c]succinimida

R: 90%. P.F.: > 275°C.

8.7.16 Síntese do Composto (185)

2-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)benzil]-1h-benzo[de]isoquinolina-1,3(2h)-diona

R: 60%. P.F. 207,2-207,8°C.

8.7.17 Síntese do Composto (186)

6-cloro-2-[4-(morfolina-1-ilsulfonil)benzil]-1hbenzo[de]isoquinolina-1,3(2h)-diona

R: 75%. P.F. 171,1-172,7°C.

8.7.18 Síntese do Composto (187)

2-[4-(pirrolidina-1-ilsulfonil)fenetil]-1h-benzo[de]isoquinolina-1,3(2h)-diona

R: 60%. P.F. 201,5-203,8°C.

8.8 **Ensaio Biológicos**

8.8.1 **Avaliação da Atividade Antimicrobiana**

Os testes de avaliação antimicrobiana foram realizados no laboratório de Microbiologia da UFSC, orientados pelo professor Artur Smânia Junior (Depto de Microbiologia e Parasitologia - UFSC). A atividade antimicrobiana foi investigada segundo o método de difusão em Agar [SMÂNIA, A. Jr. *et al.* 1995]. Os organismos utilizados nos testes foram *Escherichia coli* ATCC (*american type collection culture*) 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Micrococcus luteus* MIP (Depto de Microbiologia e Parasitologia UFSC) 200401, *Bacillus cereus* ATCC 11778, e *Candida albicans* ATCC 10231.

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

As amostras com halo de inibição maior que 9 mm tiveram o efeito quantificado (concentração mínima inibitória-CMI) pelo ensaio de microdiluição em caldo de Müller Hinton (EMD) [SMÂNIA, A. Jr. *et al.* 1995; SOUZA, S.M. *et al.* 2005].

Técnica: As substâncias-teste foram dissolvidas em 200 µL de DMSO previamente esterilizado por autoclavação e as soluções foram adicionadas em 800 µL de caldo Müller-Hinton. Posteriormente, foram preparadas diluições seriadas dos compostos em concentrações variando entre 2 mg/mL e 0,0156 mg/mL, as quais foram distribuídas em volumes de 100 µL em placa de microdiluição de 96 orifícios. Como controles de crescimento e de esterilidade foram usadas apenas as misturas do meio de cultura e DMSO sem a adição de agentes antimicrobianos. Em cada orifício-teste e de controle de crescimento foram adicionados 5 µL de inóculo bacteriano. Os experimentos foram desenvolvidos em duplicata e as placas foram incubadas por 24 horas a 36 °C. A leitura dos experimentos foi realizada com o uso de revelador de crescimento bacteriano, o INT (2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-feniltetrazolio-cloro), na concentração de 0,5 mg/mL do sal, dissolvido em etanol a 70 % . A CMI foi considerada a menor concentração da substância em que foi observada mudança de coloração de amarelo para púrpura. Após revelação com INT, amarelo indica ausência de crescimento microbiano, enquanto que púrpura indica crescimento microbiano. O resultado foi expresso em µg/mL.

A avaliação com as cepas multiresistentes foi feita no “Laboratório de Antibióticos, Bioquímica e Modelagem Molecular” em Niterói, sob a orientação da Professora Helena Carla Castro. Sendo que o procedimento utilizado está ilustrado abaixo:

Bactérias e Condições de Crescimento

As cepas multiresistentes foram fornecidas pelo Hospital Antônio Pedro (HUAP), sendo elas identificadas por métodos microbiológicos e bioquímicos. Os testes microbiológicos foram realizados tanto em bactérias Gram-positivas (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus epidermidis*) quanto em Gram-negativas (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*).

O Método de Crescimento bacteriano se resume nas seguintes etapas: suspensão direta das colônias; inoculação das placas de teste; preparação dos discos; aplicação de discos a placas de agar inoculadas; leitura das placas e interpretação dos resultados que seguem padrões especificados pelo (CLSI)/NCCLS (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Diluição dos Compostos

As soluções-estoque (5mg/mL) dos compostos foram diluídas em dimetil sulfóxido (DMSO), obtido da Merck (Darmstadt, Germany). A concentração das drogas nos discos é de 25µg por disco.

Controles experimentais

Os antibióticos de uso clínico, ciprofloxacina (Gram-negativas) e vancomicina (Gram-positivas) (5 mg/mL) foram usados como referências ou controles positivos. Os discos com vancomicina continham concentrações de 25µg da droga por disco e os de ciprofloxacina 10µg, conforme especificações do NCCLS. Água destilada e DMSO foram utilizados como controle negativo, em condições idênticas as utilizadas com as drogas.

8.8.2 Avaliação do Antiprion

Os testes de avaliação da atividade antiprion foram realizados no Instituto de Pesquisa Max Planck em Munique na Alemanha. O ensaio desenvolvido foi “Scanning for intensely fluorescent targets” (SIFT) para indentificação de drogas que interferem nessa interação a nível molecular, foi baseado na tecnologia de Espectroscopia de Correlação Fluorescente (FCS) [SCHWILLE, P. *et al.* 1997; BIESCHKE, J. *et al.* 2000, BERTSCH, U. *et al.* 2005].

8.8.3 Avaliação da Interação com o DNA

Os testes de avaliação da interação dos compostos com o DNA foram realizados no Laboratório de Bioquímica da UFSC, orientados pelo Professor Dr. Hernàn Terenzi.

Os experimentos de clivagem de DNA foram realizados através da incubação dos compostos utilizados em estudo com 680 ng do plasmídio pBSK-II, previamente extraídos de bactérias, superenovelado, num volume final de reação de 20 μ L, em presença de diferentes concentrações dos compostos: 500 e 230 μ M (seis primeiros), 200 e 100 μ M (outros dois compostos); nos pHs 6.5; 7.0, 7.5, 8.0 e 9.0 preparados pelos tampões Pipes pH 6.5, 7.0 e 7.5; Hepes pH 8.0 e Ches pH 9.0 todos com concentração final 25 mM a 50 °C. Ao término do período de incubação as reações foram interrompidas pela adição de 5 μ l de tampão de corrida 6X concentrado (EDTA 0,25 M, pH 8.0, glicerol 50% e azul de bromofenol 0,01%) e imediatamente resfriadas em banho de gelo. Em seguida, as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose 0,8%.

A preparação dos géis de agarose foi feita a partir da dissolução, sob aquecimento em forno de microondas, da quantidade necessária de agarose para um gel com concentração de 0,8 % (m/v), em tampão TBE 0,5 X (Tris 44,5 mM, ácido bórico 44,5 mM, EDTA 1 mM , pH 8,0). Após o resfriamento total, os géis resultantes são levados para uma cuba de eletroforese horizontal (modelo Horizon® 11-14, Life Technologies™ ou Sub-Cell® GT, BioRad) contendo tampão TBE 0,5 X.

Os géis resultantes foram escaneados com um sistema de fotodocumentação (UVP, Inc.) e analisados com o programa LabWorks™ Software v4.0 (UVP, Inc.).

No teste de distamicina, incubou-se, inicialmente, a distamicina ([f= 50 μ M) com o plasmídio pBSKII por 30 minutos em temperatura ambiente e pH 6.5. Adicionou-se 5 μ dos compostos e do solvente (acetonitrila). Incubou-se por 4 horas a 50°C [UYTTERHOEVEN *et al.*, 2002].

8.8.4 Avaliação da Atividade Antitumoral

Os testes de atividade antitumoral foram realizados pela doutoranda Karina Machado sob orientação da Professora Dr.^a Maria Claudia Santos da Silva (Depto de Análises Clínicas-UFSC).

Ensaio de Viabilidade Celular (Testes do MTT)

A viabilidade celular foi analisada pelo método do MTT (brometo de dimetiazol difeniltetrazólio; [VAN DE LOOSDRECHT, A.A. *et al.*, 1991]). O MTT é um sal de tetrazólio que é reduzido a um derivado formazan de cor azulada pela atividade oxidativa de células, funcionando, portanto, como um indicador da função mitocondrial e, por conseguinte, da viabilidade celular. Após 24h de incubação com os compostos, as placas foram centrifugadas, o sobrenadante foi removido e o meio de cultura fresco contendo 10% (v/v) com uma solução de MTT (5 mg/ml em PBS) foi adicionado. Passado o período de incubação de 3 h a 37°C, as placas foram centrifugadas novamente, e o sobrenadante, removido. Finalmente, ao decantado celular foi adicionado álcool isopropílico/HCl 0,04 N (100 µL/poço). Após 10 minutos, os restos celulares foram removidos por centrifugação, e o sobrenadante límpido foi transferido para outra placa, onde foi lido em leitor de placas a 540 nm. A densidade óptica obtida do grupo controle, ou seja, das células sem tratamento, foi considerada como equivalente a 100% de células viáveis. Portanto, quanto maior a densidade óptica obtida no ensaio, maior foi o número de células viáveis.

8.8.5 Avaliação da Atividade Antiviral

Os testes de atividade antiviral foram realizados pela Carla Regina Andrighetti-Fröhner, sob orientação da Professora Dr.^a Cláudia Maria Oliveira Simões (Depto de Ciências Farmacêuticas-Laboratório de Virologia Aplicada).

Avaliação da citotoxicidade, através do ensaio do MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-difeniltetrazólio]: uma suspensão de células VERO, contendo aproximadamente 2×10^5 células/mL, foi obtida através da tripsinização de um frasco de cultura celular. Essa suspensão foi distribuída em uma placa de 96 cavidades (100 µl por cavidade). Após 24 h de incubação, a 37°C, em estufa de CO₂, o tapete celular estava confluyente, o meio da placa foi descartado por aspiração e foram adicionados 200 µl de cada composto, na concentração de 250 µM, dissolvidos em meio MEM (*Minimum Essential Medium*) sem SFB. Cada composto foi testado em duplicata. Após, as placas foram novamente incubadas por 4 dias. Posteriormente, foi aspirado todo o meio e adicionou-se 50 µL de MTT (Sigma, 1 mg/mL), diluído em meio MEM, em todas as cavidades, e as placas foram incubadas por mais 4 h, nas mesmas condições. Após o período de incubação, foi retirado o meio + MTT de cada

cavidade, cuidadosamente, sem danificar as células e foram adicionados 100 µl de DMSO (Nuclear), em todas as cavidades, para solubilizar a formazana. Após, as placas foram agitadas, levemente, para que toda a formazana fosse solubilizada e lidas a 540 nm em um espectrofotômetro (Bio-Tek, EL_x 800). As porcentagens de viabilidade celular calculadas em relação aos controles celulares.

Avaliação da potencial atividade antiviral, através do ensaio do MTT: células VERO foram cultivadas em placas de 96 cavidades (2x10⁵ células/mL) até confluência (24 h). O meio foi retirado por aspiração e foram adicionados 100 µl de cada composto, na concentração de 250 µM, dissolvidos em meio MEM sem SFB, e 100 µl da suspensão viral dos vírus (HSV-1 cepas KOS e 29 R), com MOI de 0,5. Foram realizados controles virais (100 µl da suspensão viral + 100 µl de meio MEM), controles celulares (200 µl de meio MEM) e controles positivos de inibição do HSV-1 (100 µl de suspensão viral + 100 µl de solução de aciclovir 10 µM). Cada composto foi testado em duplicata, assim como o controle celular, o controle viral e o controle positivo. As placas foram incubadas a 37°C, em estufa de CO₂, durante 4 dias. Após o período de incubação, foi aspirado todo o meio e foram adicionados 50 µl da solução do MTT (Sigma) (1 mg/mL em meio MEM), em todas as cavidades da placa, e essa foi incubada por 4 h. Após o período de incubação, foi retirado o meio + MTT de cada cavidade, cuidadosamente, sem danificar as células e foram adicionados 100 µl de DMSO (Nuclear), em todas as cavidades, para solubilizar a formazana. Após, as placas foram agitadas, levemente, para que toda a formazana fosse solubilizada e lidas a 540 nm num espectrofotômetro (Bio-Tek, EL_x 800).

As porcentagens de inibição foram calculadas através da fórmula:

$$(A)_{EXP} - (A)_{CV} / (A)_{CC} - (A)_{CV} \times 100\%$$

Onde: (A)_{EXP}, (A)_{CV} e (A)_{CC} indicam, respectivamente, as absorbâncias das cavidades com (compostos + vírus), (controle viral) e (controle celular).

8.8.6 Avaliação da Atividade Antiparasitária

Os ensaios foram realizados pelo grupo de pesquisa do Professor Dr. Mário Steindel (Departamento de Microbiologia e Parasitologia – CCB).

A triagem dos compostos foi feita em triplicata, em placas de 96 orifícios, incubando 180 µl da suspensão de parasitas, nas formas epimastigota de cultura da cepa Y de *T. cruzi* e promastigota de cultura de *Leishmania amazonensis*, ajustados na concentração de 5×10^6 parasitas/ml por 72h a 27°C, com 20 µl dos compostos em diferentes concentrações (500µg, 100µg, 50µg e 10µg). Como controles negativos, suspensões de parasitas na ausência de drogas e com DMSO 2% e como controles positivos, benzonidazol (100µg) e anfotericina B (10µg), respectivamente. A avaliação foi determinada pela contagem em Câmara de Neubauer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBANAT, D.; MACIELAG, M.; BUSH, K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious Gram-positive infections. **Expert Opin. Investig. Drugs**. v. 12, p. 379-399, 2003.

AFI – Alzheimer Forschung Initiative e.V. Acesso:31/07/07. <http://www.alzheimer-forschung.de/web/alzheimerkrankheit/index.htm>

AGGARWAL, V. K.; ALONSO, E.; BAE, I.; HYND, G.; LYDON, K. M.; PALMER, M.J.; PATEL, M.; PORCELLONI, M.; RICHARDSON, J.; STENSON, R. A.; STUDLEY, J. R.; VASSE, J.-L.; WINN, C.L. A new protocol for the in situ generation of aromatic, heteroaromatic, and unsaturated diazo compounds and its application in catalytic and asymmetric epoxidation of carbonyl compounds. Extensive studies to map out scope and limitations, and rationalization of diastereo- and enantioselectivities. **J. Am. Chem. Soc.** v. 125, n. 36, p. 10926-10940, 2003.

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

ALLISON, M. C.; HOWATSON, A. G.; TORRANCE, C. J.; LEE, F. D.; RUSSEL, R. I. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **N. Engl. J. Med.** v. 327, p. 749-754, 1992.

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

ANDRICOPULO A.D.; MONTANARI C.A. Structure-activity relationships for the design of small-molecule inhibitors. **Mini. Rev. Med. Chem.** v. 5, n. 6, p. 585-93, 2005.

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

____YUNES, R.A.; CECHINEL FILHO, V.; CORRÊA, R.; FILHO, A.W.; SANTOS, A.R.S.; NUNES, R.J.; Synthesis and analgesic properties of cyclic imides: naphthalimide and bis-naphthalimide derivatives. **Acta Farm. C.** v. 17, p. 219-224, 1998.

____Síntese de Compostos N-aril e N- alquilarginínicos cíclicos. Correlação estrutura química – Atividade Biológica, *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas-CFM- UFSC, 1996.

ANDRIGHETTI-FRÖHNER, C.R. Síntese e avaliação da atividade antiviral de diferentes classes de compostos sintéticos. *Tese de Mestrado*, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas-CFM- UFSC, 2008.

ANTONINI, I.; POLUCCI, P.; MAGNANO, A.; MARTELLI, S.; Synthesis, Antitumor Cytotoxicity, and DNA-Binding of Novel N-5,2-Di(ω -aminoalkyl)-2,6-dihydropyrazolo[3,4,5-*k*]acridine-5-carboxamides. **J. Med. Chem.** v. 44, p. 3329-3333, 2001.

____POLUCCI, P.; KELLAND, L. R.; SPINELLI, S.; PESCALLI, N.; MARTELLI, S.; N4-(ω -Aminoalkyl)-1-[(ω -aminoalkyl)amino]-4-acridinecarboxamides: Novel, Potent, Cytotoxic, and DNA-Binding Agents. **J. Med. Chem.** v. 43, N. 25, p.4801-4805, 2000.

ANTUNES, R.; BATISTA, H.; SRIVASTANA, R.M.; THOMAS, G. ARAÚJO, C.C. New Phthalimide Derivatives with Potent Analgesic Activity: II. **Bioorg. Med. Chem. Letters**. v. 8, p. 3071-3076, 1998.

APOSTOL, B. L.; KAZANTSEV, A.; RAFFIONI, S.; ILLES, K.; PALLOS, J.; BODAI, L.; SLEPKO, N.; BEAR, J. E.; GERTLER, F. B.; HERSCH, S.; HOUSMAN, D. E.; MARSH, J. L.; THOMPSON, L. M. A cell-based assay for aggregation inhibitors as therapeutics of polyglutamine-repeat disease and validation in *Drosophila*. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.** v. 100, n. 10, p. 5950-5955, 2003.

ARISTOFF, P.A. Dihydropyrene sulfonamides as a promising new class of HIV protease inhibitors. **Drugs Future.** v. 23, p. 995-999, 1998.

ARMITAGE, B. Photocleavage of Nucleic Acids. **Chem. Rev.** v. 98, p.1171–1200, 1998.

AUPARAKKITANON, S.; WILAIRAT, P. Cleavage of DNA Induced by 9-Anilinoacridine Inhibitors of Topoisomerase II in the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v. 269, p. 406-409, 2000.

AUSUBEL, F. M.; BRENT, R.; KINGSTON, R.E.; MOORE D.; SEIDMAN, J.G.; SMITH, J.A.; STRUHL, K. **Short Protocols in Molecular Biology.** John Wiley & Sons, Inc. 3rd ed. 1995.

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

____O'HUIGIN, C.; HOUSSIN, R.; COLSON, P.; HOUSSIER, C.; RIVALLE, C.; BISAGNI, E.; HÉNICHART, J.-P.; WARING, M. J. DNA-binding properties of a distamycin-ellipticine hybrid molecule. **Mol. Pharmacol.** v. 41, p. 845-855, 1992.

____POMMERY, N.; HOUSSIN, R.; HÉNICHART J.-P.; Design, synthesis, DNA binding, and biological activity of a series of DNA minor-groove-binding intercalating drugs. **J. Pharm. Sci.** v. 78, p. 910-917, 1989.

BANDGAR, B. P.; SADAVARTE, V. S.; UPPALLA, L. S.; GOVANDE, R. Chemoselective Preparation of Oximes, Semicarbazones, and Tosylhydrazones without Catalyst and Solvent. **Monatshefte fuer Chemie.** v. 132, n. 3, p. 403-406, 2001.

BATES, G. Huntingtin aggregation and toxicity in Huntington's disease. **Lancet.** v. 361, p. 1642-1644, 2003.

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

BERTSCH, U.; WINKLHOFER, K. F.; HIRSCHBERGER, T.; BIESCHKE, J. ; WEBER, P.; HARTL, F.U.; TAVAN, P.; TATZELT, J.; KRETZSCHMAR, H. A.; AND GIESE, A.; Systematic Identification of Antiprion Drugs by High-Throughput Screening Based on Scanning for Intensely Fluorescent Targets. **J. Virology.** v. 79, n. 12, p. 1-7, 2005.

BESSIS, D.; GUILLOT, B.; MONPOINT, S.; DANDURAND, M.; GUILHOU, J. J.; Thalidomide for systemic. Lupus erythematosus. **Lancet.** v. 339, p. 549-550, 1992.

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

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

BIER, O. Morfologia Bacteriana. In: **Microbiologia e Imunologia**. V. 1, 30ª ed, c. 2, p. 17-42. São Paulo, Comp. Melhoramentos de São Paulo, 1994.

BIESCHKE, J.; GIESE, A.; SCHULZ-SCHAEFFER, W.; ZERR, I.; POSER, S.; EIGEN, M., KRETZSCHMAR, H. Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. v. 97, p. 5468–5473, 2000.

BILMAN, J.H.; HARTING, W.F. Amino Acids. V.¹ Phthalyl Derivatives. **J. Amer. Chem. Soc.** v. 70, p. 1473-1474, 1948.

BLACKBURN, G. M.; GAIT, M. J. **Nucleic Acids in Chemistry and Biology**. 2ª ed. New York: Oxford University, p. 528, 1997.

BORGES, A.D.L; PONTE, G.D.; NETO, A.F.,CARVALHO, I. Síntese de Sulfadiazina e Sulfadiazina de Prata em Escala Semi-Micro: Prática Experimental em Síntese de Fármacos **Quim. Nova**. v. 28, n. 4, p.727-731, 2005.

BOSE, A., K.; MAGHAR, S. MANHAS, M. S.; GHOSH, M.; SHAH, M.; RAJU, V. S.; BARI, S. S.; NEWAZ, S. N.; BANIK, B. K.; CHAUDHARY, A. G.; BARAKAT, K. J. Microwave-induced organic reaction enhancement chemistry. 2. Simplified techniques. **J. Org. Chem.** v. 56, p. 6968-6970, 1991.

BODELL, W. J.; CHEN, F. X.; ZHANG, Y.; CHURCH, K. M; GOLD, B. DNA crosslinking, sister chromatid exchange and cytotoxicity of *N*-2-chloroethylnitrosoureas tethered to minor groove binding peptides. **Carcinogenesis**. v. 14, p. 935-940, 1993.

BOURDOUXHE, C.; COLSON, P.; HOUSSIER, C.; SUN, J-S.; MONTENAY-GARESTIER, T.; HÉLÈNE, C.; RIVALLES, C.; BISAGNI, E.; WARING, M. J.; HÉNICHART, J-P.; BAILLY, C. Binding of a distamycin-ellipticine hybrid molecule to DNA and chromatin: spectroscopic, biochemical, and molecular modeling investigations. **Biochemistry**. v. 31, p. 12385-12396, 1992.

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

BRESLIN, D. T.; COURY, J. E.; ANDERSON, J. R.; MCFAIL-ISOM, L.; KAN, Y.; WILLIAMS, L. D.; BOTTOMLEY, L. A.; SCHUSTER, G. B. Anthraquinone Photonuclease Structure Determines Its Mode of Binding to DNA and the Cleavage Chemistry Observed. **J. Am. Chem. Soc.** v. 119, n.21, p.5043–5044, 1997.

BRITO, F.F.; LIMA, L.M.; ORMELLI, C.B.; MIRANDA, A.L.P.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. Synthesis and antiplatelet evaluation of novel aryl-sulfonamide derivatives, from natural safrole. **Pharm. Acta Helvetiae**. v. 73, p. 281–292, 1999.

BROMIDGE, S. M.; CLARKE, S E.; KING, F. D.; LORELL, P. J.; NEWMANN, H.; RILEY, G.; ROUTLEDGE, C.; SEREINOWSKA, H. T.; SMITH, D.R.; THOMAS, D.R. Bicyclic piperazinylbenzenesulphonamides are potent and selective 5-HT₆ receptor antagonists. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 12, p. 1357-1360, 2002.

CAONFALONE, P. N.; HUIE, E. M.; KO, S.S.; COLE, G. M.; Design and synthesis of potential DNA cross-linking reagents based on the anthramycin class of minor groove binding compounds. **J. Org. Chem.** v. 53, n. 3, p. 482-487, 1988.

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

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

CARSWELL, E. A.; OLD, L. J.; KASSEL, R. L.; GREEN, S.; FOIRE, N.; WILLIAMSON, B. An Endotoxin-induced Serum Factor that causes Necrosis of Tumors. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** v. 72, p. 3666-3670, 1975.

CASTRO, J.A.; MECA, M.M.; BARTEL, L.C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). **Human Exp. Toxicol.** v. 25, n. 8, p. 471-479, Aug 2006.

CAUGHEY, B.; LANSBURY, P.T. Protofibrils, Pores, Fibrils, and Neurodegeneration: Separating the Responsible Protein Aggregates from The Innocent Bystanders. **Annu. Rev. Neurosci.** v. 26, p. 267-298, 2003.

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

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

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

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

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

_____ PINHEIRO, T. R.; NUNES, R.J.; YUNES, R.A.; QUEIROZ, E.; LIMA, E.O. Síntese de *N*-alquilfenilmaleimida e *N*-alquilarilmaleimida com atividade antifúngica. **Química Nova**. v. 19, p. 590-593, 1996a.

_____ VAZ, Z.; NUNES, R.J.; CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A. Antinociceptive Activity of Phyllanthimide Analogues in Mice. Structure-Activity Relationships. **Pharm. Sci.** v. 2; p. 199-201, 1996b.

CHAN, L.; STEFANAC, T.; TURCOTTE, N.; HU, Z.; CHEN, Y.; BÉDARD, J.; MAY, S.; JIN, H. Design and Evaluation of Dihydroisoquinolines as Potent and Orally Bioavailable Human Cytomegalovirus Inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 10, p. 1477-1480, 2000.

_____ JIN, H.; STEFANAC, T.; LAVELLÉE, J-F.; FALARDEAU, G.; WANG, W.; BÉDARD, J.; MAY, S.; YUEN, L. Discovery of 1,6-Naphthyriridines as a Novel Class of Potent and Seletive Human Cytomegalovirus Inhibitors. **J. Med. Chem.** v. 42, p. 3023-3025, 1999.

CHARLIER, C.; MICHAUX, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Eur. J. Med. Chem.** v. 38, n. 7-8, p. 645-659, 2003.

CHARYA, S. B.; DUTTA, S.; SANYAL, U. Synthesis and evaluation of sulfonylhydrazones of phthalimidoacetaldehyde as anticancer agents. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 75, n. 1, p. 46-48, 1998.

CHERNY, R.A.; ATWOOD, C.S.; XILINAS, M.E.; GRAY, D.N.; JONES, W.D.; MCLEAN, C.A.; BARNHAM, B.J.; VOLITAKIS, I.; FRASER, F.W.; KIM, S.; HUANG, X.; GOLDSTEIN, L.E.; MOIR, R.D.; LIM, J.T.; BEYREUTHER, K.; ZHENG, H.; TANZI, R.E.; MASTERS, C.L.; BUSH, A.I. Treatment with a Copper-Zinc Chelator Markedly and Rapidly Inhibits β -Amyloid Accumulation in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. **Neuron**. v. 30, p. 665–676, 2001.

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

CORY, M.; TIDWELL, R. R.; FAIRLEY, T. A. Structure and DNA binding activity of analogs of 1,5-bis(4-amidinophenoxy)pentane (pentamidine). **J. Med. Chem.** v. 35, p. 431-438, 1992.

CREARY, X.; MEHRSHEIKH-MOHAMMADI, M. E.; MCDONALD, S. Methylenecyclopropane rearrangement as a probe for free radical substituent effects. *.sigma.bul*. Values for commonly encountered conjugating and organometallic groups. **J. Org. Chem.** v. 52, n. 15, p. 3254-3263, 1987.

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

_____ Chlorosulfonation of Some Polynuclear Heterocyclic Compounds. **Phosphorus and Silicon and the Related Elements**. v. 60, n. 1-2, p. 57-65, 1991.

CREMLYN, R.J.W. Sulphonylhydrazides and related compounds. Part VI. Some halogeno- and nitro-benzenesulphonylhydrazides. **J. Chem. Soc.** p. 1229-1232, 1966.

CROFT, S. L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. Drug resistance. in leishmaniasis. **Clin Microbiol Rev**, v. 19, n. 1, p. 111-26, 2006.

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

_____ COOMBS, G.H. Leishmaniasis--current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. **Trends Parasitol.** v. 19, p.502-8, 2003b.

CUAJUNGCO M.P.; FAGÉT, K.; HUANG, X.; TANZI, R.E.; BUSH, A.I. Metal Chelation as a Potential Therapy for Alzheimer's Disease. **Ann NY Acad Sci.** v. 920, p. 292-304, 2000.

DANNHARDT, G.; KIEFER, W. Cyclooxygenase inhibitors – current status and future prospects. **Eur. J. Med. Chem.** v. 36, n. 2, p. 109-126, 2001.

_____ FIEBICH, B.L.; SCHWEPPEHAUSSER, J. COX-1/COX-2 inhibitors based on the methanone moiety. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 37, n. 2, p. 147-161, 2002.

DE DAVIS, B., et al. Estrutura e classificação das bactérias. In: **Microbiologia: fisiologia bacteriana**. V. 1, 1ª ed., c. 2, p. 21-54. São Paulo, EDART – São Paulo, 1973.

DESAI, D.; DESAI, N.; NIGHTINGALE, P.; ELLIOT, T.; NEUBERGER, J. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. **Liver Transpl.** v. 9, p. 754-759, 2003.

DIMMOCK, J.R.; SIDHU, K.K.; TUMBER, S.D.; BASRAN, S.K.; CHEN, M.; QUAIL, J.W.; YANG, J.; ROZAS, I.; WEAVER, D.F. Some aryl semicarbazones possessing anticonvulsant activities. **Eur. J. Med. Chem.** v. 30, p. 287-301, 1995.

DOH-URA, K.; IWAKI, T.; CAUGHEY, B. Lysosomotropic Agents and Cysteine Protease Inhibitors Inhibit Scrapie-Associated Prion Protein Accumulation. **J. Virol.** v. 74, p. 4894–4897, 2000.

DONNISON, G. H. Manufacture of Therapeutic Substances. **U. S. Patent** (2876225), 53, 16, 168, 1959.

DODD, C.L.; GREENSPAN, D.; KATZ, M.H.; WESTENHOUSE, J.L.; FEIGAL, DW, GREENSPAN, J.S. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. v. 5, n.11, p. 1339-43, 1991.

DUEÑAS-ROMERO, A.M.; LOISEAU, P.M.; SAINT-PIERRE-CHAZALET, M. Interaction of sitamaquine with membrane lipids of *Leishmania donovani* promastigotes. **Biochim. Biophys. Acta**. v. 1768, n. 2, p. 246-52, 2007.

DUMONTET, C.; SIKIC, B. I. Mechanisms of Action of and Resistance to Antitubulin Agents: Microtubule Dynamics, Drug Transport, and Cell Death. **J. Clin. Oncol.** v. 17, p. 1061-1070, 1999.

DZHIDZHELAVA, A. B.; KONOVALOVA, M. YA.; KOSTENKO, V. I.; DYKHANOV, N. N. **Zhurnal Obshchei Khimii**. v. 35, n. 5, p. 831-833, 1965.

ELIADIS, A.; PHILLIPS, D. R.; REISS, J. A.; SKOROBOGATY, A. The synthesis and DNA footprinting of acridine-linked netropsin and distamycin bifunctional mixed ligands. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.** p. 1049-1052, 1988.

EL-MAGHRABY, A. A.; ALY, F. M.; KHAFAGY, M. M. Quinoline sulfonamides and related compounds. Cairo, Egypt. **Proceedings of the Indian National Science Academy, Part A: Physical Sciences**. v. 53, n. 6, p. 729-35, 1987.

ENGUEHARD-GUEIFFIER, C.; HÜBNER, H.; EL HAKMAOUI, A.; ALLOUCHI, H.; GMEINER, P.; ARGOLAS, A. MELIŞ, M. R.; GUEIFFIER, A. 2-[(4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl]imidazo(di)azines as Selective D₄-Ligands. Induction of Penile Erection by 2-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-ylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (PIP3EA), a Potent and Selective D₄ Partial Agonist. **J. Med. Chem.** v. 49, n. 13, p. 3938-3947, 2006.

ERIKSEN, J. L. SAGI, S.A.; SMITH, T.E.; WEGGEN, S.; DAS, P.; MCLENDON, D.C.; OZOLS, V. V.; JESSING, K.W.; ZAVITZ, K.H.; KOO, E.H.; GOLDE, T.E. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target γ -secretase and lower A β 42 *in vivo*. **J. Clin. Invest.** v.112, p. 440-449, 2003.

ESLER, W.P.; WOLFE, M.S. A Portrait of Alzheimer Secretases-New Features and Familiar Faces. **Science**. v. 293, p. 1449-1454, 2001.

FALARDEAU, G.; CHAN, L.; STEFANAC, T.; MAY, S.; JIN, H.; LAVALÉE, J-F. Substituted 1,6-naphthyridines as human cytomegalovirus inhibitors: conformational requirements. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 11, n. 24, p. 2769-2770, 2000.

FERNANDES, P. B.; MENZEL, R.; HARDY, D. J.; TSE-DINH, Y.; WARREN, A.; ELSEMORE, D. A. Microbial resistance: novel screens for a contemporary problem. **Med. Res. Rev.** v. 19, n. 6, p. 559-568, 1999.

FIGUEIREDO, J.M.; CÂMARA, C.A.; AMARANTE, E.G.; MIRANDA, A.L.P.; SANTOS, F.M.; RODRIGUES, C.R.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. Design and Synthesis of Novel Potent Antinociceptive Agents: Methyl-imidazolyl N-Acylhydrazone Derivatives. **Bioorg. Med. Chem.** v. 8, p. 2243-2248, 2000.

FLOWER, R.; GRYGLEWSKI, R.; HERBACZYNSKA-CEDRO, K.; VANE, J.R. Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. **Nat. New Biol.** v. 238, p. 104-106, 1972.

FRAGA, A.G.M.; RODRIGUES, C.R.; MIRANDA, A.L.P.; BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. Synthesis and pharmacological evaluation of novel heterocyclic acylhydrazone derivatives, designed as PAF antagonists. **E. J. Pharmacol. Sci.** v. 11, p. 285-290, 2000.

FRANCK, X.; FOURNET, A.; PRINA, E.; MAHIEUX, R.; HOCQUEMILLER, R.; FIGADÉRE, B. Biological Evaluation of substituted quinolines. **Bioorg. Med. Chem.Lett.** v. 14, p. 3635-3638, 2004.

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

FRIGOLA, J. TORRENS, A.; CASTRILLO, J.A.; MAS, J.; VAÑÓ, D.; BERROCAL, J.M.; CALVET, C.; SALGADO, L.; REDONDO, J.; GARCÍA-GRANDA, S. 7-azetidinyloquinolones as antibacterial agents. 2. Synthesis and biological activity of 7-(2,3-disubstituted-1-azetidinylo)-4-oxoquinoline and 8-naphthiridine-3-carboxylic acids. Propriety and structure-activity relationships of quinolines with an azetidine moiety. **J. Org. Chem.** v.37, n.24, p.4195-210, 1994.

GABRIEL, C.; GABRIEL, S.; GRANT, E. H.; HALSTEAD, B. S. J.; MINGOS, D. M. P. Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating. **Chem. Soc. Rev.** v. 27, p. 213-224, 1998.

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

GAUDIO, A.C. Modelos Clássicos de Estudo Quantitativo das Relações entre Estrutura Química e Atividade Biológica. **Quim. Nova**, 19, 278-289, 1996.

GEIERSTANGER, B. H.; VOLKMAN, B. F.; KREMER, W.; WEMMER, D. E. Short Peptide Fragments Derived from HMG-I/Y Proteins Bind Specifically to the Minor Groove of DNA. **Biochemistry.** v. 33, p. 5347-5355, 1994.

GOEDERT, M. Tau protein and neurodegeneration. **Semin. Cell Dev. Biol.** v. 15, p. 45-49, 2004.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. de L. R. de. Leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 36 p.71-80, 2003.

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

GOULAOUIC, H.; CARTEAU, S.; SUBRA, F.; MOUSCADET, J. F.; AUCLAIR, C. Selective Binding to Polynucleotides of the Hybrid Intercalating Groove Binder Bis(pyrrololecarboxamide)-oxazolopyridocarbazole: A Molecular Modeling Study. **Biochemistry.** v. 33, p. 1412-1418, 1994.

GRAHAM, D. J. COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk: The Seduction of Common Sense. **JAMA**, v. 296, p. 1653-1656, 2006.

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

HANSCH, C. *Drug Design I*, Ariens, E. J. Ed., Academic Press, New York and London 1971, p. 271.

HARDY, J.; SELKOE, D.J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. **Science.** v. 297, p. 353-356, 2002.

HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R.; Cyclic Carboxylic Monoimides. **Chem. Review.** v. 70, p. 439-469, 1970.

HARTLINE, C.B.; HARDEN, E.A.; WILLIAMS-AZIZ, S.L.; KUSHNER, N.L.; BRIDEAU, R.J.; KERN, E.R. Inhibition of herpesvirus replication by a series of 4-oxo-dihydroquinolines with viral polymerase activity. **Antiviral. Res.** v. 65, p.97-105, 2005.

HÉNICHART, J.-P.; WARING, M. J.; RIOU, J.-F.; DENNY, W. A.; BAILLY, C. Copper-dependent oxidative and topoisomerase II-mediated DNA cleavage by a netropsin/4'-(9-acridinylamino)methanesulfon-m-anisidide combilexin. **Mol. Pharmacol.** v. 51, p. 448-461, 1997.

HOUSE, H. O.; GAA, P. C.; VANDERVEER, D. Perhydroazulenes. 3. Conformations of the 4-oxoperhydroazulenes. **J. Org. Chem.** v. 48, n. 10, p. 1661-70, 1983.

HU, L.; LI, Z.; WANG, Y.; WU, Y.; JIANG, J.; BOYKIN, D. W. Novel pyridinyl and pyrimidinylcarbazole sulfonamides as antiproliferative agents. **Bioorg. Med. Chem. Letters.** v.17, p. 1193-1196, 2007.

_____, LI, Z.-R.; LI, Y.; QU, J.; LING, Y.-H.; JIANG, J.-D.; BOYKIN, D. W. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Carbazole Sulfonamides as a Novel Class of Antimitotic Agents Against Solid Tumors. **J. Med. Chem.** v. 49, p. 6273-6282, 2006.

HWU, J. R.; LIN, C. C.; CHUANG, S. H.; KING, K. Y.; SU, T.; TSAY, S.C. Aminyl and iminyl radicals from arylhydrazones in the photo-induced DNA cleavage. **Bioorg. Med. Chem.** v. 12, p. 2509-2515, 2004.

INCA- <http://www.inca.org.br/cancer>, acessada em Junho 2007.

INGRAM, E.M.; SPILLANTINI, M.G. *Tau* gene mutations: dissecting the pathogenesis of FTDP-17. **Trends Mol. Med.** v. 8, p. 555-562. 2002.

INSEL, P.A. In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardmam, J.G.; Limbird, L.E., Eds.; McGraw-Hill: New York, p.621. 1996.

IN'T VELD, B. A.; RUITENBERG, A.; HOFMAN, A.; LAUNER, L. J.; VAN DUIJN, C. M.; STIJNEN, T.; BRETELER, M. M. B.; STRICKER, B. H. C. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Alzheimer's Disease. **N. Engl. J. Med.** v. 345, p. 1515-1521, 2001.

IVDN – Instituto Virtual de Doenças Neurodegenerativas do Estado do Rio de Janeiro. Acesso: 30/07/07. http://www.ivdn.ufrj.br/kb_ivdn_v01_00_index.htm

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

JEFFREY, M.; MARTIN, S.; BARR, J.; CHONG, A.; FRASER, J.R. Onset of Accumulation of PrP^{res} in Murine ME7 Scrapie in Relation to Pathological and PrP Immunohistochemical Changes. **J. Comp. Pathol.** v.124, p. 20-28, 2001.

JOSHI, K. C.; PATHAK, V. N.; GARG, U. Synthesis of some new fluorine-containing 5-amino-1,3-disubstituted pyrazoles and 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines. **J. Heterocyclic Chem.** v. 16, n. 6, p. 1141-5, 1979.

JOSHI, S.; KHOSLA, N. QSAR study on antibacterial activity of sulphonamides and derived Mannich bases. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 13, p. 3747-3751, 2003.

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

KAPLAN, G.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; GALILY, R.; COHN, Z. A. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor = production by stimulated human monocytes. **J. Exp. Med.** v. 173, p. 699-703, 1991.

KLEIN, R.S.; HARRIS, C.A.; SMALL, C.B.; MOLL, B.; LESSER, M.; FRIEDLAND, G.H. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.** v. 311, n. 6, p. 354-8, 1984.

KOLB, V.M.; KUFFEL, A.C.; SPIWEK, H.O.; JANOTA, T.E. On the Mechanism of Formation of Azines from Hydrazones. **J. Org. Chem.** v. 54, n. 11, p. 2771-75, 1989.

_____ Hua, D. H. syn-Anti isomerism in the opiate hydrazones and azines derived from naloxone, naltrexone, and oxymorphone. **J. Org. Chem.**, v. 49, n. 20, p. 3824-3828, 1984.

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

KORTH, C., MAY, B. C.; COHEN, F. E.; Prusiner, S. B. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 98, p. 9836-9841, 2001.

LANGA, F.; DE LA CRUZ, P.; DE LA HOZ, A.; DÍAZ-ORTIZ, A.; DÍEZ-BARRA, E. Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions. **Comtemp. Org. Synth.** v. 4, p. 373-386, 1997.

LANGELAND, B.T.; MCKINLEY-MCKEE, J.S. The effects of disulfiram on equine hepatic alcohol dehydrogenase and its efficiency against alcoholism: vinegar effect. **Alcohol.** v. 31, p. 75-80, 1996.

LAPORTE, J.R.; IBÁÑEZ, L.; VIDAL, X.; VENDRELL, L.; LEONE R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. **Drug Safety.** v. 27, n. 6, p. 411-420, 2004.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M.; *Principles of Biochemistry*, 3rd ed., Worth Publishing: New York, 2000.

LI, J.J.; ANDERSON, Q.D.; BURTON, E.G.; COGBURN, J.N.; COLLINS, J.T.; GARLAND, D.J.; GREGORY, S.A.; HUANG, H.C.; ISAKSON, P.C.; KOBALDT, C.M.; LONGUSH, E.N.; NORTON, M.B.; PERKINS, W.E.; REINHARD, E.J.; SERBERT, K.; VEENHUIZEN, A.W.; ZANG, Y.; RERTZ, D.B. 1,2-Diarylcyclopentenes as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Orally Active Anti-inflammatory Agents. **J. Med. Chem.** v. 38, n. 22, p. 4570-4578, 1995.

LIMA, L.M.; ORMELLI, C. B.; MIRANDA, A. L. P.; BRITO, F. F.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E.J. Synthesis and Antinociceptive Profile of Novel Acidic Sulfonylhydrazone Derivatives From Natural Safrole. **Pharm. Pharmacol. Commun.** v. 5, p. 673-678, 1999a.

_____ ORMELLIA, C. B.; FRAGA, C.A.M.; MIRANDA, A.L.P.; BARREIRO, E.J. New Antithrombotic Aryl-sulfonylthiosemicarbazide Derivatives Synthesized from Natural Safrole **J. Braz. Chem. Soc.** v. 10, n. 5, p. 421-428, 1999b.

_____ CASTRO, P.; MACHADO, A.L.; FRAGA, C.A.M.; LUGNIER, C.; MORAES, V.L.G.; BARREIRO, E.J. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Phthalimide Derivatives, Designed as New Thalidomide Analogues. **Bioorg. Med. Chem.** v. 10, p. 3067-3073, 2002.

LIMA, P.C.; LIMA, L.M.; DA SILVA, K. C. M.; LÉDA, P. H. O.; MIRANDA, A. L. P.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from from natural safrole. **Eur. J. Med. Chem.** v. 35, p. 187-203, 2000.

LITVINOV, V.P.; ROMAN, S.V.; DYACHENKO, V.D. Naphthyridines. Structure, physicochemical properties and general methods of synthesis. **Russian Chemical Reviews**, v. 69, n. 3, p. 201-220, 2000.

LOH, W; COSBY, L. A.; SARTORELLI, A. C. Synthesis and Antineoplastic Activity of Phenyl-Substituted Benzenesulfonylhydrazones of 2-Pyridinecarboxaldehyde 1-Oxide. **J. Med. Chem.** v. 23, n. 6, p. 631-634, 1980.

LÜ, Y-W.; WANG, B-H.; CAI, G-D.; LI, Z-H.; WANG, P. N-Benzylphthalimide. **Acta Cryst. E**, v. 62, p. 2965-2966, 2006.

MACHADO, A. E. H. Terapia Fotodinâmica: Princípios, Potencial de Aplicação e Perspectivas. **Quim. Nova.** v. 23, p. 237-243, 2000.

MAELICKE, A.; SCHRATTENHOLZ, A.; SAMOCHOCKI, M.; RADINA, M.; ALBUQUERQUE, E. X. Allosterically potentiating ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. **Behavioural Brain Res.** v. 113, p. 199-206, 2000.

MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; Wiley: New York, p. 17-19, 1992.

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

MCCONNAUGHIE, A. W.; JENKINS, T. C. Novel Acridine-Triazenes as Prototype Combilexins: Synthesis, DNA Binding, and Biological Activity. **J. Med. Chem.** v. 38, p. 3438-3501, 1995.

MELNYK, P. LEROUX, V.; SERGHERAERT, C.; GRELLIER, P. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. **Bioorg. Med. Chem. Letters.** v. 16, p. 31–35, 2006.

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

MITCHELL, J. A.; AKARASEREENONT, P.; THIEMERMANN, C.; FLOWER, R. J.; VANE, J. R. Selectivity of nonsteroidal acolygatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** v. 90, n. 24, p.11693-11697, 1994.

MIYACHI, H.; AZUMA, A.; OGASAWARA, A; UCHIMURA, E.; WATANABLE, N.; KOBAYASHI, Y.; KATO, F.; KATO, M.; HASHIMOTO, Y.; Novel Biological Response Modifiers: Phthalimides with Tumor Necrosis Factor- α Production-Regulating Activity. **J. Med. Chem.** v. 40, p. 2858-2865. 1997.

MOHAMED, A.M.; MAGDY, M.G.; MAGDA, N.N.; WALEED, A.H.B. **Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.** v. 337, p. 427-433, 2004.

MONTANARI, C. A.; TRENT, J. O.; JENKINS, T. C. Molecular Recognition of B-DNA Minor-Groove Binders: The Rigid Analogue Approach to Synthesise Antileishmaniasis Compounds. A Molecular Modeling Study. **J. Braz. Chem. Soc.** v. 9, p. 175-180, 1998.

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

MORRISON, R. T.; BOYD, R. N.; *Química Orgânica*, 9^a ed., Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, p. 1474-1475, 1990.

MUNSHI, A. A.; SHAH, N. M.; TRIVEDI, J. P. Synthesis of arylsulfonyl hydrazones and 1-arylsulfonyl-4-substituted thiosemicarbazides. *Indian Journal of Chemistry*. **Indian Journal of Chemistry.** v. 1, n. 7, p. 311-313, 1963.

NEIDLE, S. DNA minor-groove recognition by small molecules. **Nat. Prod. Rep.** v. 36, p. 291-309, 2001.

_____. KELLAND, L. R.; TRENT, J. O.; SIMPSON, I. J.; BOYKIN, D. W.; KUMAR, A.; WILSON, W. D. Cytotoxicity of bis(phenylamidinium)furan alkyl derivatives in human tumour cell lines: Relation to DNA minor groove binding. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 7, p. 1403-1408, 1997.

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

NORMAN, D.; LIVE, D.; SASTRY, M.; LIPMAN, R.; HINGERTY, B. E.; TOMASZ, M.; BROYDE, S.; PATEL, D. J. NMR and Computational Characterization of Mitomycin Cross-Linked to Adjacent Deoxyguanosines in the Minor Groove of the d(T-A-C-G-T-A)*d(T-A-C-G-T-A) Duplex **Biochemistry**. v. 29, p. 2861-2875, 1990.

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

NUSSBAUM, R.L.; ELLIS, C.E. Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. **N. Engl. J. Med.** v. 348, p. 1356-1364, 2003.

OKUMA, K.; NAGAKURA, K.; NAKAJIMA, Y.; KUBO, K.; SHIOJI, K. Synthesis of 1,3,4-thiadiazoles from aldehyde hydrazones. **Synthesis**, v. 12, p. 1929-1931, 2004.

OLIVEIRA, M.C.; AMORIM, R.F.B. DE, FREITAS, R. DE A. et al. Óbito em caso de leishmaniose cutâneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.38, p.258-260, 2005.

OLIVEIRA, K.N.; Síntese, caracterização e avaliação biológica de sulfonamidas e sulfonilhidrazonas, Dissertação de Mestrado, Departamento de química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas- CFM- UFSC, 2005.

_____NUNES, R.N. Synthesis and Characterization of Benzenesulfonyl Hydrazones and Benzenesulfonamides. **Synthetic Comm.**, v. 36, n. 22, p. 3401-3409, 2006.

_____NUNES, R.J.; FORO, S. *N*-(4-Bromobenzylidene)quinoline-8-sulfonohydrazide. **Acta Cryst.** v. E65, o779, 2009.

OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J. Agentes Antineoplásicos Biorredutíveis: uma Nova Alternativa para o Tratamento de Tumores Sólidos. **Quim. Nov.** v. 25, p. 976-984, 2002.

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

OUELLETTE, M.; DRUMMELSMITH, J.; PAPADOPOULOU, B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. **Drug Resist. Updates**, v. 7, p. 257, 2004.

OVERBYE, K. M.; BARRETT, J. F. Antibiotics: Where did we go wrong? **Drug Discov. Today**. v. 10, p. 45-52, 2005.

PATRICK, G.L. An introduction to Medicinal Chemistry. 2nd, Oxford: Oxford University, p. 622, 2001.

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

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

PESKAR, B. M. On the synthesis of prostaglandins by human gastric mucosa and its modification by drugs. **Biochem. Biophys. Acta**. v. 487, p. 307-314, 1977.

POMMIER, Y.; KOHL-HAGEN, G.; BAILLY, C.; WARING, M.; MAZUMDER, A.; KOHN, K. W. DNA Sequence- and Structure-Selective Alkylation of Guanine N2 in the DNA Minor Groove by Ecteinascidin 743, a Potent Antitumor Compound from the Caribbean Tunicate *Ecteinascidia*

turbinate. **Biochemistry**. v. 35, p. 13303-13309, 1996.

POOLE, K. Multidrug resistance in gram-negative bacteria. **Curr. Opin. Microbiol.** v. 4, p. 500-508, 2001.

POOT, M.; HILLER, K-H; HEIMPEL, S; HOEHN, H. Distinct Patterns of Cell Cycle Disturbance Elicited by Compounds Interfering with DNA Topoisomerase I and II Activity. **Experimental Cell Research**. v. 218, p. 326-330, 1995.

PRILLER, C.; BAUER, T.; MITTEREGGER, G.; KREBS, B.; KRETZSCHMAR, H.A.; HERMS, J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. **J. Neurosci.** v. 26, n. 27, p. 7212-21, 2006.

PRUSINER, S.B. Prions. **Proc Natl Acad Sci USA**. v. 95, p.13363–13383, 1998.

RAJSKI, S. R.; WILLIAMS, R. M. DNA Cross-Linking Agents as Antitumor Drugs. **Chem. Rev.** v. 98, p. 2723-2796, 1998.

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

REESE, T.S.; KARNOVSKY, M.J. Fine structural localization of a blood brain barrier to exogenesis peroxidase. **Journal of Cell Biology**. v. 34, p. 207–217, 1967.

REYNOLDS, D.J.; WONG, O.T.; SIMLOT, R.; CHANG, .J.J; HALL, I.H.; Acute toxic and teratogenic effects of cyclic imides in rodents. **Arch. Pharm.** (Weinheim). v. 327, p. 237-245, 1994.

ROBERT, A. Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins. **Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.** v. 2, p. 507-520, 1976.

ROSS, C.A.; PICKART, C. The ubiquitin–proteasome pathway in Parkinson’s disease and other neurodegenerative diseases. **Trends Cell Biol.** v.14, p. 703-711, 2004.

_____ When more is less: pathogenesis of glutamine repeat neurodegenerative diseases. **Neuron**. v. 15, p. 493-496, 1995.

ROTH, H.J., FENNER, H. In *Arzneistoffe*.3a. ed.; Detscher Apotheker Verlag, Stuttgart, p.51-114, 2000.

ROWLAND, L.P.; FINK, M.E.; RUBIN, L.L. Cerebrospinal fluid: blood brain barrier brain oedema and hydrocephalus. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessle, T. (Eds.), **Principles of Neural Science**. Elsevier, New York, p. 1050–1060, 1992.

RUFANI, M.; FILOCAMO, L.; LAPPÀ, S.; MAGGI, A. New Acetylcholinesterase Inhibitors. **Drugs in the Future**. v. 22, p. 397-410, 1997.

SAAG, K.; VAN DER HEIJDE, D.; FISHER, C.; SAMARA, A.; DETORA, L.; BOLOGNESE, J.; SPERLING, R.; DANIELS, B. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Studies Group. **Arch Fam Med**. v. 9, n. 10, p. 1124-34, 2000.

SALMONN, S.E. Em: *Farmacología Básica & Clínica*, Katzung, B.G., ed.; Guanabara Koogan S.A.: Rio de Janeiro, p. 629-655, 1998.

SAMPPIO, E. P.; SARNO, E. N.; GALILLY, R.; COHN, Z. A.; KAPLAN, G. Thalidomide selectively inhibits Tumor Necrosis Factor Alpha Production by Stimulated Human Monocytes. **J. Exp. Med.** v. 173, p. 699-703, 1991.

SANSEVERINO, A.M. Microondas em Síntese Orgânica. **Quim. Nova.** v. 25, n. 4, p. 660-667, 2002.

SANTOS-FILHO, O.A.; ARAUJO, M.T.; FIGUEROA-VILLAR, J.D. Molecular Modeling of the Interaction of Trypanocide Guanyl Hydrazones with B-DNA. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 7, p. 1797-1802, 1997.

SAUNDERS, J. Top Drugs: Top Synthetic Routes. Oxford: University Press, p.80-87, 2000.

SCHEIBEL, T.; BLOOM, J.; LINDQUIST, S.L. The elongation of yeast prion fibers involves separable steps of association and conversion. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 101, p. 2287-2292, 2004.

SCHMIDT, B. Aspartic Proteases Involved in Alzheimer's Disease. **ChemBioChem.** v. 4, p. 366-378, 2003.

SCHWILLE, P.; BIESCHKE, J.; OEHLENSCHLÄGER, F. Kinetic investigations by fluorescence correlation spectroscopy: The analytical and diagnostic potential of diffusion studies. **Biophys. Chem.** v. 66, p. 211-228, 1997.

SCOZZAFAVA, A.; MASTROLORENZO, A.; SUPURAN, C. T. Arylsulfonyl-N,N-diethyl-dithiocarbamates: a novel class of antitumor agents. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 10, p. 1887-1891, 2002.

SELKOE, D.J. Folding proteins in fatal ways. **Nature.** v. 426, p. 900-904, 2003.

_____ Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure. **Science.** v. 298, p. 789-791, 2002.

SERPELL, L.C.; SMITH, J.M. Direct visualization of the β -sheet structure of synthetic Alzheimer's amyloid. **J. Mol. Biol.** v. 299, p. 225-231, 2000.

SHANG, Z.; REINER, J.; ZHAO, K. One Facile Preparation of N - Aroyl - N - arylsulfonylhydrazines by Oxidation of Aromatic Aldehyde N - Arylsulfonylhydrazones with bis(Trifluoroacetoxy)iodobenzene. **Synthetic Comm.** v. 36, n. 11, p. 1529-1535, 2006.

SILVA, L. E. Heterociclos Aromáticos Nitrogenados – Síntese e Potencial Quimioterápico. Tese de Doutorado, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas- CFM-UFSC, 2006.

_____ JOUSSEF, A.C.; PACHECO, L.K.; DUARTE, A.M.C.; STEINDEL, M.; REBELO, R.A. Synthesis and in vitro evaluation of leishmanicidal and trypanocidal activities of N-quinolin-8-yl-arylsulfonamides. **Bioorg. Med. Chem.** v. 15, p. 7553-7560, 2007a.

_____ JOUSSEF, A.C.; PACHECO, L.K.; ALBINO, D.B.L.; DUARTE, A.M.C.; STEINDEL, M.; REBELO, R.A. Synthesis and Antiparasitic Activity Against *Trypanosoma Cruzi* and *Leishmania Amazonensis* of Chlorinated 1,7- and 1,8-Naphthyridines. **Lett. Drug Design Discovery**, v. 4, p. 154-159, 2007b.

_____ JOUSSEF, A.C.; NUNES, R. J.; OLIVEIRA, K.N. Synthesis of 1,8-Naphthyridine-4(1H)-one Sulfonamides by Thermolysis of 2-Aminopyridinemethylene (Meldrum's Acid) Derivative. **Synthetic Comm.**, v. 38, p. 15-20, 2008.

SILVERMAN, R. B. The Organic Chemistry Drug Design and Drug Action. Segunda Edição. Ed. Elsevier. P. 30, 2004.

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

SINGH, S.; ASAD, S. F.; AHMAD, A.; KHAN, N. U.; HADI, S. M. Oxidative DNA damage by capsaicin and dihydrocapsaicin in the presence of Cu(II). **Cancer Lett.** v. 169, p. 139–146, 2001.

SMÂNIA, A. Jr.; MONACHE, F.D.; SMÂNIA, E.F.A.; GIL, M.L.; BENCHETRIT, L.C. CRUZ, F.S. Antibacterial activity of a substance produced by the fungus *Pycnoporus sanguineus* (Fr.) Murr. **J. Ethnopharmacology.** v. 45, p. 177-181, 1995.

SMITH, J.B.; WILLIS, A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. **Nat. New. Biol.** v. 231, p. 235–237, 1971.

SONDHI, S. M.; DINODIA, M.; KUMAR, A. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some amidine and hydrazone derivatives. **Bioorg. Med. Chem.** v. 14, p. 4657–4663, 2006.

SOUZA, S.M., MONACHA, F.D., SMÂNIA, A.Jr. Antibacterial activity of coumarins. **Z. Naturforsch.** v. 60, p. 693-700, 2005.

SPENCE, R. A. J.; JONHSTON, P. G. In: *Oncology*; Jonhston, P. G., ed; Oxford University Press: Oxford, 2001, p. 1-14, 121-132; Chabner, B. A.; Longo, D. L. In: *Câncer chemotherapy and biotherapy*; 2^a. ed., Lippincott-Raven: Filadélfia, 1996.

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

STROM, B. L.; BERLIN, J. A.; KINMAN, J. L.; SPITZ, P. W.; HENNESSY, S.; HELDMAN, H.; KIMMEL, S.; CARSON, J. L. Parenteral Ketorolac and Risk of Gastrointestinal and Operative Site Bleeding: A Post-marketing Surveillance Study. **J. Am. Med. Assoc.** v. 275, p. 376-382, 1996.

STRYER, L. *Bioquímica*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.1996.

SUBRA, F.; MOUSCADET, J. F.; LAVIGNON, M.; ROY, C.; AUCLAIR, C. Inhibition of the Moloney murine leukemia virus cycle at a post reverse transcriptional step by the netropsin-intercalating hybrid molecule netropsin-oxazolopyridocarbazole. **Biochem. Pharmacol.** v. 45, p. 93-99, 1993.

____CARTEAU, S.; PAGER, J.; PAOLETTI, J.; PAOLETTI, C.; AUCLAIR, C. Bis(pyrrololecoxamide) linked to intercalating chromophore oxazolopyridocarbazole (OPC): selective binding to DNA and polynucleotides. **Biochemistry.** v. 30, p. 1642-1650, 1991.

SUPURAN, C.T.; SCOZZAFAVA, A.; JURCA, B.C.; ILIES, M.A. Carbonic anhydrase inhibitors – Part 49: Synthesis of substituted ureido and thioureido derivatives of aromatic/heterocyclic sulfonamides with increased affinities for isozyme I. **Eur. J. Med. Chem.** v. 33, p. 83-93, 1998.

TABARRINI, O.; CECCHETTI, V.; TEMPERINI, A.; FILIPPONI, E.; LAMPERTI, M. G.; FRAVOLINI, A.; Velnacrine thiaanalogue as potential agents for treating alzheimer's disease. **Bioorg. Med. Chem.** v. 9, p. 2921-2928, 2001.

TANZI, R. E.; BERTRAM, L. Twenty Years of the Alzheimer's Disease Amyloid Hypothesis: A Genetic Perspective. **Cell**, v. 120, p. 545-555, 2005.

TAYLOR, J.; HARDY, J.; FISCHBECK, K.H. Toxic Proteins in Neurodegenerative Disease. **Science.** v. 296, n. 5575, p. 1991-1995, 2002.

THOMAS, G. *Química medicinal: uma introdução*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 413, 2003.

TOMAZELA, D. M.; PUPO, M. T.; PASSADOR, E. A. P.; SILVA, M. F. G. F.; VIEIRA, P. C.; FERNANDES, J. B.; RODRIGUES FO. E.; OLIVA, G.; PIRANI, J. R.; Pyrano chalcones and a flavone from *Neuraputia magnifica* and their *Trypanosoma cruzi* glycosomal glyceraldehyde-3-

phosphate dehydrogenase-inhibitory activities. **Phytochemistry**, v.55, p. 643-651, 2000.

TOPLISS, J.G. A Manual Method for Applying the Hansch Approach to Drug Design. **J. Med. Chem.**, v. 20, p. 463-469, 1977.

TSAFACK, A.; LOYEVSKY, M.; PONKA, P.; CABANTCHIK, Z.I. Mode of action of iron (III) chelators as antimalarials. IV. Potentiation of desferal action by benzoyl and isonicotinoyl hydrazone derivatives. **J. Lab. Clin. Med.** v. 127, p. 574-582, 1996.

TURNER, P.R.; O'CONNOR, K.; TATE, W.P.; ABRAHAM, W.C. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. **Prog. Neurobiol.** v. 70, n. 1, p. 1-32, 2003.

UNANGST, P. C.; CONNOR, D. T.; CENTENKO, W. A.; SORENSON, R. J.; KOSTLAN, R. K.; SIRCAR, J. C.; WRIGHT, C. D.; SCHRIER, D. J.; DYER, R. D. Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinflammatory activity. **J. Med. Chem.** v. 37, p. 322-328, 1994.

UYTTERHOEVEN, K; SPONER, J.; VAN MEERVELT, L. Two 1: 1 binding modes for distamycin in the minor groove of d (GGCCAATTGG). **E. J. Biochemistry.** v. 269, n. 12, p. 2868-2877, 2002.

VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; NENE, E.; OSSENKOPPELE, G. J.; BEELEN, R. H. J.; LANGENHUIJSE, M. M. A. Cell mediated cytotoxicity against U937 cells by human monocytes and macrophages in a modified colorimetric MTT assay. **J. Immunol. Methods**, v. 141, p. 15-22, 1991.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature. New Biol.** v. 231, p. 232-235, 1971.

____MITCHELL, J.A.; APPLETON, I.; WILLOUGHBY, D.A., TOMLINSON, A.; BISHOP-BAILEY, D.; CROXTALL, J. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation. **Proc Natl Acad Sci USA.** v. 91, p. 2046-2050, 1994.

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

VIDAL, T.; PETIT, A.; LOUPY, A.; GEDYE, R. N. Re-examination of Microwave-Induced Synthesis of Phthalimides. **Tetrahedron.** v. 56, p. 5473-5478, 2000.

WAGNER, B. D.; RUEL, G.; LUSZTYK, J. Absolute Kinetics of Aminium Radical Reactions with Olefins in Acetonitrile Solution. **J. Am. Chem. Soc.** v. 118, n.1, p. 13-19, 1996.

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

WATSON, J.D.; CRICK, F.H.C. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. **Nature.** v.171, p. 737-738, 1953.

WEGGEN, S.; ERIKSEN, J. L.; DAS, P.; SAGI, S. A.; WANG, R.; PIETRIZIK, C. U.; FINDLAY, K. A.; SMITH, T. E.; MURPHY, M. P.; BULTER, T.; KANG, D. E.; MARQUEZ-STERLING, N.; GOLDE, T. E.; KOO, E. H.; A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. **Nature.** v. 414, p. 212-216, 2001.

WIKIPEDIA – http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/f/f0/DNA_Overview.png. Acessado em

2007.

WHO – World Health Organization Statistical Information System Website: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs116/en/index.html>) (Acesso em Fevereiro/2008).

WONG, P.C.; CAI, H.; BORCHELT, D.R.; PRICE, D.L. Genetically engineered models of neurodegenerative diseases. **Nat. Neurosci.** v. 5, p. 633-639, 2002.

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

YAMAKOSHI, Y.; SUEYOSHI, S.; FUKUHARA, K.; MIYATA, N. \bullet OH and $O_2^{\bullet-}$ Generation in Aqueous C_{60} and C_{70} Solutions by Photoirradiation: An EPR Study. **J. Am. Chem. Soc.** v. 120, p. 12363–12364, 1998.

YANAGISAWA, H.; NAKAO, H.; ANDO, A. Chemotherapeutic agents. I. Syntheses of quinoline and naphthyridine sulfonamide or phosphonic acid derivatives. **Chem. Pharm. Bulletin**, 1973, v. 21, n. 5, p. 1080-9, 1973.

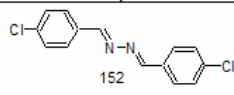
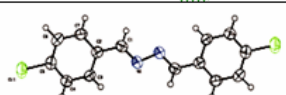
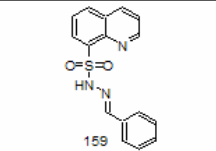
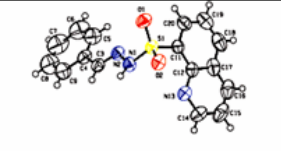
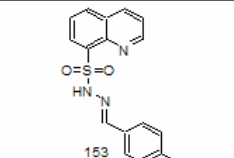
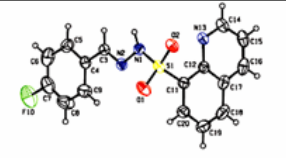
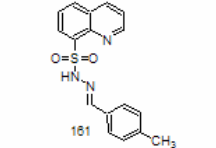
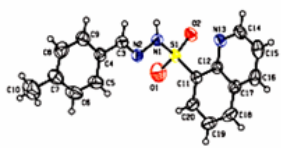
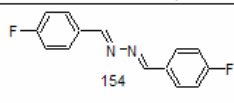
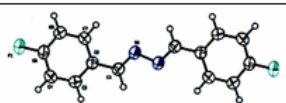
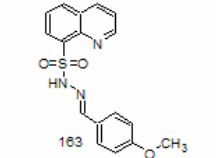
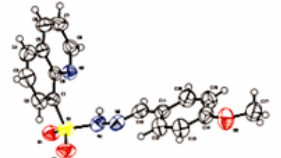
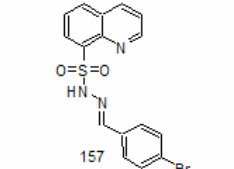
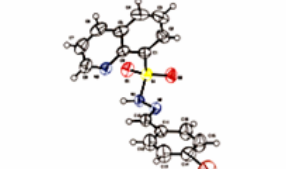
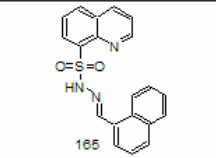
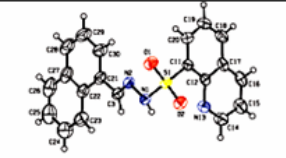
YANG, G.F.; HUANG, X. Development of quantitative structure-activity relationships and its application in rational drug design. **Curr. Pharm. Des.** v. 12, n. 35, p. 4601- 11, 2006.

ZHANG, X.; SMITH, D. L.; MERIIN, A. B.; ENGEMANN, S.; RUSSEL, D. E.; ROARK, M.; WASHINGTON, S. L.; MAXWELL, M. M.; MARSH, J. L.; THOMPSON, L. M.; WANKER, E. E.; YOUNG, A. B.; HOUSMAN, D. E.; BATES, G. P.; SHERMAN, M. Y.; KAZANTSEV, A. G. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 102, n. 3, p. 892-897, 2005.

ZIMMER, H.; GROSS, B. H.; GERLACH, E. H.; FRY, K.; PRONAY, A. C.; SCHMANK, H. Synthesis and Antibacterial Activity of Some 4-Substituted Benzenesulfonylhydrazones. **J. Org. Chem.** v. 24, p. 1667-73, 1959.

ZIMINER, H. W. Substituted benzenesulfonylhydrazones. **US Patents.** n. 2985670, 1961.

APÊNDICE A – Estrutura em 3D obtida por difração de raio X dos compostos abaixo.

Composto	Estrutura 3D	Composto	Estrutura 3D
 152		 159	
 153		 161	
 154		 163	
 157		 165	

APÊNDICE B – Estrutura dos compostos finais sintetizados.

Tabela 1: Estrutura das sulfonamidas derivadas de imidas cíclicas.

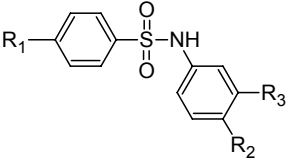
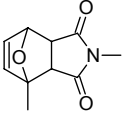
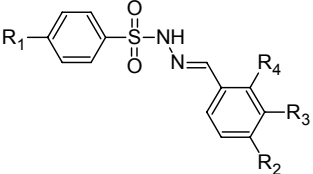
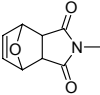
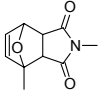
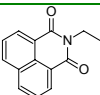
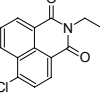
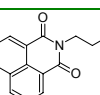
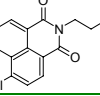
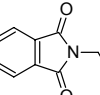

			
R ₁	R ₂	R ₃	Número
	H	H	83
	CH ₃	H	84
	Cl	H	85
	Cl	Cl	86

Tabela 2: Estrutura das sulfonilidrazonas obtidas.

				
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Número
	N(CH ₃) ₂	H	H	87
	Cl	Cl	H	88
	OH	OH	H	89
	N(CH ₃) ₂	H	H	90
	Cl	H	H	91
	Cl	Cl	H	92
	Br	H	H	93
	OH	OCH ₃	H	94
	N(CH ₃) ₂	H	H	107
	Cl	H	H	108
	OH	OH	H	109
	H	H	H	110
	NO ₂	H	H	111
	OCH ₃	H	H	112
	OH	H	H	113
	H	H	H	114
	H	H	H	115
	NO ₂	H	H	116
	H	H	H	115
	OH	H	H	120
	Cl	H	H	121
	OH	OCH ₂	H	122
NO ₂	OH	H	H	130
NO ₂	OH	OH	OH	131
NO ₂	N(CH ₃) ₂	H	H	132
NO ₂	OCH ₃	H	H	133
NO ₂	Br	H	H	134
Cl	OH	H	H	135

R₁	R₂	R₃	R₄	Número
Cl	OH	OH	OH	136
Cl	N(CH ₃) ₂	H	H	137
Cl	OCH ₃	H	H	138
Cl	-	1-naftil	-	139
Cl	Br	H	H	140
CH ₃	OH	H	H	141
CH ₃	OH	OH	OH	142
CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H	143
CH ₃	-		-	144
CH ₃	NO ₂	H	H	145

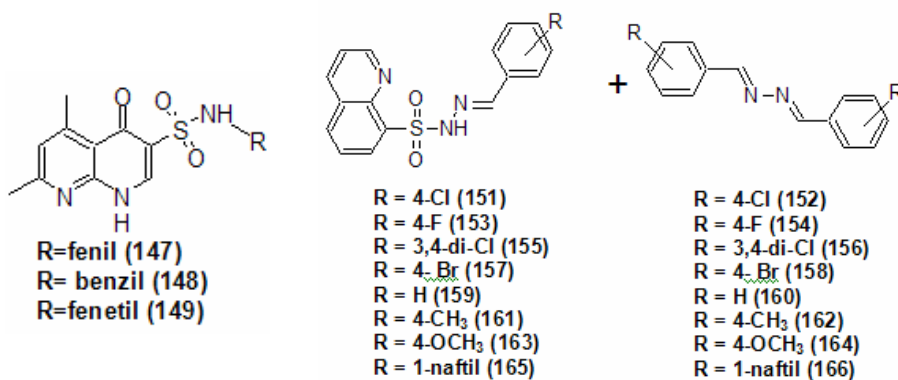


Figura 1: Estruturas das sulfonamidas derivadas da quinolona e das sulfonilidrazonas derivadas da quinolona.

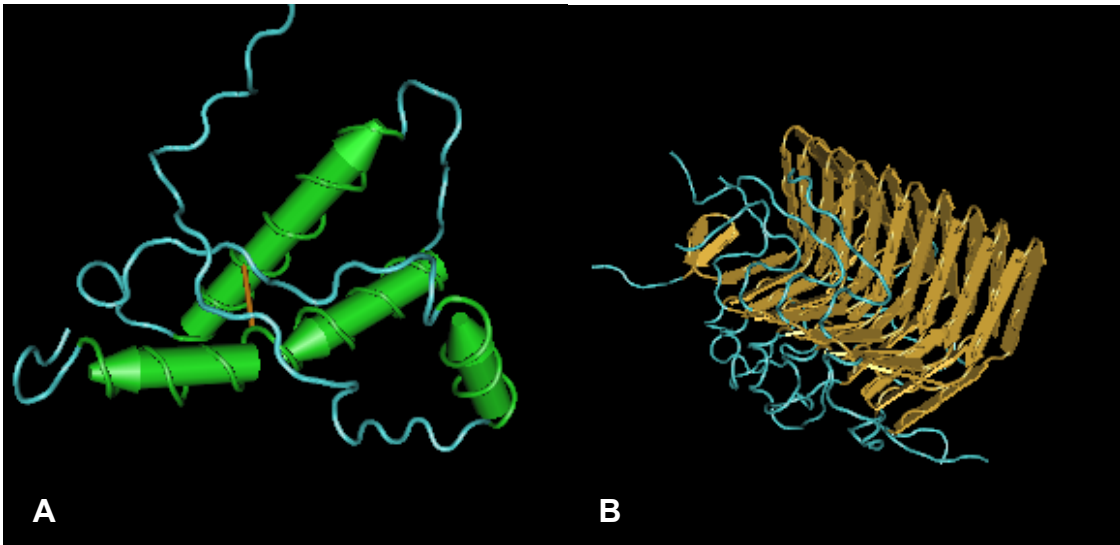
ANEXO A – Figura: Estrutura 3D das Proteínas PrP^C e PrP^{Sc}.

Figura 108: Estrutura 3 D da proteína de prion nativa (A) e do agregado amilóide (B).

Essas estruturas foram retiradas do site [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=structure&cmd=search&term=prion; (A) Descrição: *Bank Vole Prion Protein* (121-231), Depositada: Christen, B.; Hornemann, S.; Wuthrich, K.; 26/06/2008; (B) Descrição: Structure Of The Het-S(218-289) Prion In Its Amyloid Form Obtained By Solid-State Nmr. Deposição: 24/01/2008; Referencia: Wasmer, C.; Lange, A.; Van Melckebeke, H.; Siemer, A.B.; Riek, R.; Méier, B.H. *Amyloid fibrils of the HET-s(218-289) prion form a beta solenoid with a triangular hydrophobic core.* Science, v. 319, p.1523-1526].

ANEXO B – Datos Cristalográficos

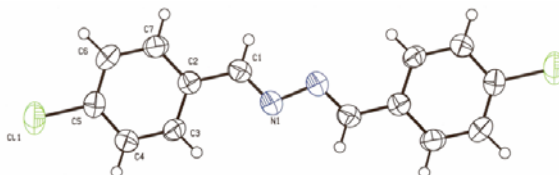
1. X-ray crystallography – compound (151)

Figure 2: 3D structure of the azine (151).

Table 1. Crystal data and structure refinement for azine (151).

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂
Formula weight	277.14
Temperature	299(2) K
Wavelength	1.54180 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 3.9560(3) Å alpha = 90°. b = 6.979(1) Å beta = 90.430(7)°. c = 23.130(2) Å gamma = 90°.
Volume	638.58(12) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.441 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.413 mm ⁻¹
F(000)	284
Crystal size	0.45 x 0.45 x 0.25 mm ³
Theta range for data collection	3.82 to 66.91°.
Limiting indices	-1 <= h <= 4, -8 <= k <= 2, -27 <= l <= 27
Reflections collected / unique	2206 / 1148 [R(int) = 0.0297]
Completeness to theta = 66.91	100.0 %
Absorption correction	Psi-scan
Max. and min. transmission	0.3485 and 0.2174
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1148 / 0 / 82
Goodness-of-fit on F ²	1.073
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0453, wR2 = 0.1112
R indices (all data)	R1 = 0.0478, wR2 = 0.1140
Largest diff. peak and hole	0.225 and -0.566 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for azine (151). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	X	y	z	U(eq)
Cl(1)	9008(1)	1737(1)	1878(1)	71(1)
N(1)	5607(4)	9116(2)	103(1)	52(1)
C(1)	4882(5)	8842(3)	631(1)	49(1)
C(2)	5875(4)	7094(3)	933(1)	44(1)
C(3)	7461(5)	5597(3)	643(1)	48(1)
C(4)	8406(5)	3951(3)	929(1)	51(1)
C(5)	7764(4)	3804(3)	1512(1)	47(1)
C(6)	6172(5)	5243(3)	1810(1)	53(1)
C(7)	5232(5)	6885(3)	1519(1)	52(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for azine (151).

Cl(1)-C(5)	1.7422(19)
N(1)-C(1)	1.271(3)
N(1)-N(1)#1	1.405(3)
C(1)-C(2)	1.458(3)
C(1)-H(1)	0.9300
C(2)-C(7)	1.390(3)
C(2)-C(3)	1.392(3)
C(3)-C(4)	1.376(3)
C(3)-H(3)	0.9300
C(4)-C(5)	1.377(3)
C(4)-H(4)	0.9300
C(5)-C(6)	1.375(3)
C(6)-C(7)	1.379(3)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-H(7)	0.9300
C(1)-N(1)-N(1)#1	112.2(2)
N(1)-C(1)-C(2)	121.59(18)
N(1)-C(1)-H(1)	119.2
C(2)-C(1)-H(1)	119.2
C(7)-C(2)-C(3)	118.49(18)
C(7)-C(2)-C(1)	120.29(17)
C(3)-C(2)-C(1)	121.22(17)
C(4)-C(3)-C(2)	121.15(17)
C(4)-C(3)-H(3)	119.4
C(2)-C(3)-H(3)	119.4
C(5)-C(4)-C(3)	118.76(18)
C(5)-C(4)-H(4)	120.6
C(3)-C(4)-H(4)	120.6
C(4)-C(5)-C(6)	121.73(18)
C(4)-C(5)-Cl(1)	119.00(16)
C(6)-C(5)-Cl(1)	119.28(15)
C(5)-C(6)-C(7)	118.99(18)
C(5)-C(6)-H(6)	120.5
C(7)-C(6)-H(6)	120.5
C(6)-C(7)-C(2)	120.88(18)
C(6)-C(7)-H(7)	119.6
C(2)-C(7)-H(7)	119.6

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
 #1 -x+1,-y+2,-z

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for azine (151). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl(1)	69(1)	71(1)	74(1)	31(1)	5(1)	9(1)
N(1)	58(1)	48(1)	51(1)	4(1)	0(1)	10(1)
C(1)	49(1)	48(1)	51(1)	-2(1)	3(1)	6(1)
C(2)	40(1)	47(1)	44(1)	0(1)	0(1)	0(1)
C(3)	50(1)	56(1)	40(1)	3(1)	6(1)	7(1)
C(4)	51(1)	51(1)	50(1)	2(1)	6(1)	8(1)
C(5)	39(1)	53(1)	50(1)	10(1)	-2(1)	3(1)
C(6)	56(1)	65(1)	38(1)	3(1)	2(1)	-3(1)
C(7)	55(1)	55(1)	45(1)	-6(1)	6(1)	3(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for azine (151).

	X	y	z	U(eq)
H(1)	3690	9779	829	59
H(3)	7890	5713	250	58
H(4)	9459	2957	732	61
H(6)	5736	5111	2203	63
H(7)	4154	7866	1718	62

Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for azine (151) [\AA and $^\circ$].

N(1)#1-N(1)-C(1)-C(2)	179.63(19)
N(1)-C(1)-C(2)-C(7)	175.99(19)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-4.3(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.5(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	179.79(18)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.2(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.9(3)
C(3)-C(4)-C(5)-Cl(1)	-179.11(15)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.8(3)
Cl(1)-C(5)-C(6)-C(7)	179.20(15)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	0.0(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	0.6(3)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-179.69(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
 #1 -x+1,-y+2,-z

2. X-ray crystallography – compound (153)

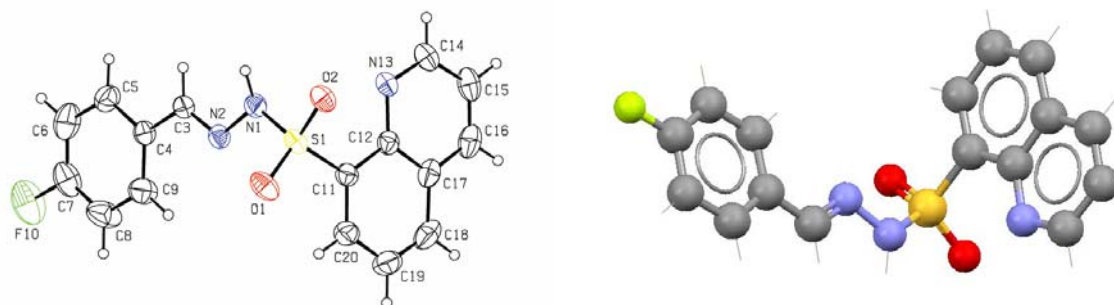


Figure 3: 3D structure of the sulfonyl-hydrazone (153).

Table 7. Crystal data and structure refinement for sulfonyl-hydrazone (153).

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₂ F N ₃ O ₂ S	
Formula weight	329.35	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0,71069 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/c	
Unit cell dimensions	a = 17,691(2) Å b = 9,016(1) Å c = 22,325(2) Å	alpha = 90°. beta = 94.545(9)°. gamma = 90°.
Volume	3549.7(6) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.233 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.203 mm ⁻¹	
F(000)	1360	
Crystal size	0.43 x 0.33 x 0.16 mm ³	
Theta range for data collection	1.83 to 25.07°.	
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 20, 0 ≤ k ≤ 10, 0 ≤ l ≤ 26	
Reflections collected	3150	
Independent reflections	3150 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 25.07°	99.9 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3150 / 0 / 213	
Goodness-of-fit on F ²	1.086	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0473, wR2 = 0.1240	
R indices (all data)	R1 = 0.0943, wR2 = 0.1339	
Largest diff. peak and hole	0.188 and -0.241 e.Å ⁻³	

Table 8. Atomic coordinates (x 104) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone (153). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	3803(1)	4268(1)	5407(1)	51(1)
O(1)	3004(1)	4529(3)	5395(1)	72(1)
O(2)	4298(1)	5128(2)	5812(1)	58(1)
N(1)	4117(1)	4535(3)	4754(1)	55(1)
N(2)	3697(1)	3938(3)	4259(1)	50(1)
C(3)	3918(2)	4302(3)	3747(1)	51(1)
C(4)	3554(2)	3731(3)	3189(1)	50(1)
C(5)	3820(2)	4164(4)	2651(1)	68(1)
C(6)	3472(3)	3690(5)	2100(2)	90(1)
C(7)	2873(2)	2743(5)	2111(2)	85(1)
C(8)	2608(2)	2262(5)	2628(2)	94(1)
C(9)	2950(2)	2764(4)	3173(2)	74(1)
C(11)	3944(2)	2357(3)	5543(1)	49(1)
C(12)	4686(2)	1710(3)	5617(1)	48(1)
N(13)	5312(1)	2566(3)	5549(1)	51(1)
C(14)	5981(2)	1903(4)	5630(1)	64(1)
C(15)	6085(2)	395(4)	5773(2)	77(1)
C(16)	5470(2)	-429(4)	5834(2)	75(1)
C(17)	4741(2)	180(3)	5755(1)	60(1)
C(18)	4063(3)	-658(4)	5805(2)	79(1)
C(19)	3376(2)	-20(5)	5722(2)	83(1)
C(20)	3311(2)	1493(4)	5587(1)	64(1)
F(10)	2526(2)	2279(3)	1579(1)	129(1)

Table 9. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for sulfonyl-hydrazone (153).

S(1)-O(1)	1.431(2)
S(1)-O(2)	1.435(2)
S(1)-N(1)	1.619(3)
S(1)-C(11)	1.763(3)
N(1)-N(2)	1.390(3)
N(2)-C(3)	1.280(3)
C(3)-C(4)	1.451(4)
C(4)-C(9)	1.379(4)
C(4)-C(5)	1.379(4)
C(5)-C(6)	1.397(5)
C(6)-C(7)	1.363(6)
C(7)-C(8)	1.351(6)
C(7)-F(10)	1.360(4)
C(8)-C(9)	1.390(5)
C(11)-C(20)	1.375(4)
C(11)-C(12)	1.433(4)
C(12)-N(13)	1.368(3)
C(12)-C(17)	1.415(4)
N(13)-C(14)	1.325(3)
C(14)-C(15)	1.405(5)
C(15)-C(16)	1.334(5)
C(16)-C(17)	1.401(5)
C(17)-C(18)	1.429(5)
C(18)-C(19)	1.344(5)
C(19)-C(20)	1.400(5)

O(1)-S(1)-O(2)	118.41(12)
O(1)-S(1)-N(1)	111.58(13)
O(2)-S(1)-N(1)	104.50(13)
O(1)-S(1)-C(11)	106.88(14)
O(2)-S(1)-C(11)	110.38(12)
N(1)-S(1)-C(11)	104.24(13)
N(2)-N(1)-S(1)	117.3(2)
C(3)-N(2)-N(1)	115.4(2)
N(2)-C(3)-C(4)	122.0(3)
C(9)-C(4)-C(5)	118.3(3)
C(9)-C(4)-C(3)	122.5(3)
C(5)-C(4)-C(3)	119.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.5(3)
C(7)-C(6)-C(5)	117.7(3)
C(8)-C(7)-F(10)	119.0(4)
C(8)-C(7)-C(6)	122.6(3)
F(10)-C(7)-C(6)	118.4(4)
C(7)-C(8)-C(9)	119.1(4)
C(4)-C(9)-C(8)	120.7(3)
C(20)-C(11)-C(12)	120.3(3)
C(20)-C(11)-S(1)	117.4(2)
C(12)-C(11)-S(1)	122.2(2)
N(13)-C(12)-C(17)	122.1(3)
N(13)-C(12)-C(11)	120.0(2)
C(17)-C(12)-C(11)	118.0(3)
C(14)-N(13)-C(12)	116.9(3)
N(13)-C(14)-C(15)	124.6(3)
C(16)-C(15)-C(14)	118.0(3)
C(15)-C(16)-C(17)	121.3(3)
C(16)-C(17)-C(12)	117.2(3)
C(16)-C(17)-C(18)	123.6(3)
C(12)-C(17)-C(18)	119.2(3)
C(19)-C(18)-C(17)	121.2(3)
C(18)-C(19)-C(20)	120.4(3)
C(11)-C(20)-C(19)	120.9(3)

Table 10. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone (153). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi i [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S(1)	43(1)	59(1)	51(1)	-8(1)	-3(1)	7(1)
O(1)	45(1)	89(2)	82(2)	-16(1)	0(1)	16(1)
O(2)	54(1)	61(1)	57(1)	-16(1)	-5(1)	6(1)
N(1)	59(2)	54(2)	50(1)	2(1)	-10(1)	-9(1)
N(2)	53(1)	47(2)	48(1)	-2(1)	-5(1)	1(1)
C(3)	46(2)	51(2)	55(2)	7(2)	-3(1)	0(1)
C(4)	50(2)	51(2)	49(2)	-1(1)	2(1)	7(1)
C(5)	76(2)	73(2)	56(2)	9(2)	10(2)	-4(2)
C(6)	121(3)	102(3)	49(2)	7(2)	16(2)	20(3)
C(7)	90(3)	104(3)	58(2)	-24(2)	-15(2)	16(2)
C(8)	77(2)	127(4)	76(3)	-27(2)	1(2)	-31(2)
C(9)	69(2)	98(3)	54(2)	-7(2)	7(2)	-16(2)
C(11)	48(2)	59(2)	41(2)	-1(1)	3(1)	-3(1)
C(12)	56(2)	49(2)	39(2)	-2(1)	-1(1)	-1(1)
N(13)	44(1)	55(2)	52(1)	-1(1)	-5(1)	5(1)
C(14)	50(2)	72(2)	68(2)	-4(2)	-5(2)	12(2)

C(15)	74(2)	74(3)	79(2)	2(2)	-10(2)	35(2)
C(16)	111(3)	50(2)	63(2)	6(2)	-2(2)	19(2)
C(17)	84(2)	49(2)	46(2)	3(1)	-1(2)	2(2)
C(18)	121(3)	53(2)	62(2)	9(2)	3(2)	-18(2)
C(19)	85(3)	94(3)	68(2)	13(2)	6(2)	-32(2)
C(20)	58(2)	80(2)	54(2)	5(2)	4(1)	-10(2)
F(10)	152(2)	163(2)	68(2)	-44(2)	-29(1)	17(2)

Table 11. Hydrogen bonds for sulfonyl-hydrazone (153) [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(1)-H(1)...N(13)#1	0.89(3)	2.04(3)	2.902(4)	161(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+1,-z+1

3. X-ray crystallography – compound (154)

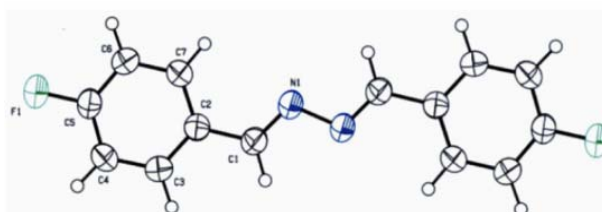


Figure 4: 3D structure of azine (154).

Table 12. Table 31: Crystal data and structure refinement for azine (154).

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₀ F ₂ N ₂
Formula weight	244.24
Temperature	299(2) K
Wavelength	1.54180 \AA
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 3.8484(4) \AA alpha = 90 $^\circ$. b = 13.629(2) \AA beta = 93.11(1) $^\circ$. c = 11.067(1) \AA gamma = 90 $^\circ$.
Volume	579.61(12) \AA^3
Z	2
Density (calculated)	1.399 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.900 mm^{-1}
F(000)	252
Crystal size	0.65 x 0.15 x 0.13 mm^3
Theta range for data collection	5.15 to 66.91 $^\circ$.
Limiting indices	-4 \leq h \leq 0, -16 \leq k \leq 8, -13 \leq l \leq 13
Reflections collected / unique	1947 / 1036 [R(int) = 0.0161]
Completeness to theta = 66.91	100.0 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1036 / 0 / 97
Goodness-of-fit on F ²	1.103
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0467, wR2 = 0.1184
R indices (all data)	R1 = 0.0537, wR2 = 0.1242
Largest diff. peak and hole	0.178 and -0.255 e. \AA^{-3}

Table 13. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for azine (154). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1684(4)	9128(1)	907(2)	48(1)
C(2)	2184(4)	8073(1)	1069(1)	42(1)
C(3)	3819(4)	7720(1)	2130(2)	49(1)
C(4)	4277(5)	6728(1)	2326(2)	54(1)
C(5)	3109(5)	6102(1)	1426(2)	53(1)
C(6)	1505(5)	6413(1)	358(2)	54(1)
C(7)	1035(4)	7405(1)	187(2)	48(1)
N(1)	85(4)	9484(1)	-24(1)	51(1)
F(1)	3556(4)	5122(1)	1598(1)	83(1)

Table 14. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for azine (154).

C(1)-N(1)	1.268(2)
C(1)-C(2)	1.460(2)
C(1)-H(1)	1.00(2)
C(2)-C(3)	1.388(2)
C(2)-C(7)	1.389(2)
C(3)-C(4)	1.379(3)
C(3)-H(3)	0.99(2)
C(4)-C(5)	1.369(3)
C(4)-H(4)	0.97(2)
C(5)-F(1)	1.3583(19)
C(5)-C(6)	1.371(3)
C(6)-C(7)	1.375(2)
C(6)-H(6)	0.98(2)
C(7)-H(7)	0.96(2)
N(1)-N(1)#1	1.408(3)
N(1)-C(1)-C(2)	122.14(16)
N(1)-C(1)-H(1)	118.6(11)
C(2)-C(1)-H(1)	119.3(11)
C(3)-C(2)-C(7)	118.65(16)
C(3)-C(2)-C(1)	119.71(15)
C(7)-C(2)-C(1)	121.63(15)
C(4)-C(3)-C(2)	121.40(16)
C(4)-C(3)-H(3)	120.2(12)
C(2)-C(3)-H(3)	118.4(12)
C(5)-C(4)-C(3)	117.58(17)
C(5)-C(4)-H(4)	119.9(11)
C(3)-C(4)-H(4)	122.5(12)
F(1)-C(5)-C(4)	118.48(16)
F(1)-C(5)-C(6)	118.23(16)
C(4)-C(5)-C(6)	123.29(17)
C(5)-C(6)-C(7)	118.20(16)
C(5)-C(6)-H(6)	119.4(12)
C(7)-C(6)-H(6)	122.4(12)
C(6)-C(7)-C(2)	120.87(16)
C(6)-C(7)-H(7)	118.1(11)
C(2)-C(7)-H(7)	121.0(11)
C(1)-N(1)-N(1)#1	111.92(17)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y+2,-z

Table 15. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for azine (154). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	49(1)	42(1)	52(1)	-2(1)	-1(1)	-1(1)
C(2)	38(1)	42(1)	47(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
C(3)	53(1)	47(1)	48(1)	-4(1)	-6(1)	-3(1)
C(4)	57(1)	53(1)	50(1)	6(1)	-10(1)	2(1)
C(5)	59(1)	39(1)	61(1)	4(1)	-4(1)	3(1)
C(6)	63(1)	44(1)	56(1)	-6(1)	-9(1)	-1(1)
C(7)	51(1)	46(1)	46(1)	2(1)	-6(1)	2(1)
N(1)	57(1)	37(1)	58(1)	0(1)	-4(1)	2(1)
F(1)	118(1)	41(1)	87(1)	5(1)	-28(1)	8(1)

Table 16. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for azine (154) [\AA and $^\circ$].

	x	y	z	U(eq)
H(1)	2590(50)	9585(14)	1551(18)	58
H(3)	4670(50)	8198(15)	2746(18)	59
H(4)	5460(50)	6469(14)	3055(19)	64
H(6)	760(50)	5926(15)	-258(19)	65
H(7)	-160(50)	7620(13)	-549(19)	58

Table 17. Torsion angles [deg] for azine (154) [\AA and $^\circ$].

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.15(17)
N(1)-C(1)-C(2)-C(7)	2.3(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	178.71(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)-F(1)	179.58(16)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.5(3)
F(1)-C(5)-C(6)-C(7)	179.62(17)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	0.6(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	-0.1(3)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-179.53(16)
C(2)-C(1)-N(1)-N(1)#1	179.73(15)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y+2,-z

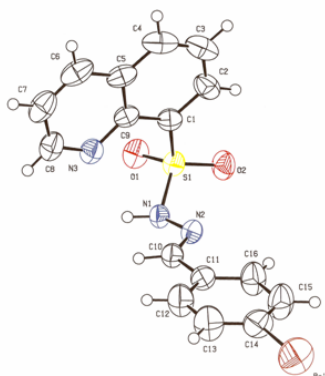
4. X-ray crystallography – compound (157)

Figure 5: 3D structure of the sulfonyl-hydrazone (157).

Table 18. Crystal data and structure refinement for sulfonyl-hydrazone (157).

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₂ Br N ₃ O ₂ S
Formula weight	390.26
Temperature	299(2) K
Wavelength	1.54180 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C 2/c
Unit cell dimensions	a = 32.149(3) Å alpha = 90° b = 7.011(1) Å beta = 117.86(1)° c = 16.589(2) Å gamma = 90°
Volume	3305.7(7) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.568 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.681 mm ⁻¹
F(000)	1568
Crystal size	0.65 x 0.28 x 0.10 mm ³
Theta range for data collection	3.11 to 66.89 °.
Limiting indices	-36<=h<=38, -8<=k<=0, -19<=l<=4
Reflections collected / unique	3889 / 2942 [R(int) = 0.0347]
Completeness to theta = 66.89	99.9 %
Absorption correction	Psi-scan
Max. and min. transmission	0.6258 and 0.1468
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2942 / 0 / 212
Goodness-of-fit on F ²	1.053
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0521, wR2 = 0.1425
R indices (all data)	R1 = 0.0561, wR2 = 0.1465
Extinction coefficient	0.00043(7)
Largest diff. peak and hole	0.752 and -0.996 e. Å ³

Table 19. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone (157). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br(1)	-707(1)	-1125(1)	930(1)	98(1)
S(1)	1948(1)	5475(1)	1630(1)	40(1)
O(1)	2447(1)	5560(3)	2007(2)	51(1)
O(2)	1696(1)	7062(3)	1732(2)	55(1)
N(1)	1849(1)	3613(4)	2109(2)	38(1)
N(2)	1373(1)	3233(4)	1800(2)	40(1)
N(3)	2086(1)	1911(4)	792(2)	45(1)
C(1)	1713(1)	4981(4)	455(2)	41(1)
C(2)	1445(1)	6347(5)	-160(2)	54(1)
C(3)	1305(2)	6088(6)	-1090(3)	67(1)
C(4)	1436(2)	4515(6)	-1386(2)	65(1)
C(5)	1704(1)	3077(5)	-775(2)	50(1)
C(6)	1860(2)	1403(6)	-1035(3)	62(1)
C(7)	2110(1)	87(6)	-407(3)	64(1)
C(8)	2208(1)	368(5)	498(3)	55(1)
C(9)	1839(1)	3272(4)	163(2)	41(1)
C(10)	1266(1)	1475(5)	1748(2)	42(1)
C(11)	786(1)	890(5)	1521(2)	47(1)
C(12)	671(2)	-1023(6)	1405(3)	68(1)
C(13)	223(2)	-1614(7)	1221(4)	79(1)
C(14)	-101(1)	-307(6)	1158(3)	64(1)
C(15)	5(1)	1602(7)	1269(3)	76(1)
C(16)	447(1)	2196(6)	1446(3)	66(1)

Table 20. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for sulfonyl-hydrazone (157).

Br(1)-C(14)	1.890(4)
S(1)-O(1)	1.426(2)
S(1)-O(2)	1.431(2)
S(1)-N(1)	1.635(3)
S(1)-C(1)	1.765(3)
N(1)-N(2)	1.394(3)
N(1)-H(1N)	0.89(4)
N(2)-C(10)	1.271(4)
N(3)-C(8)	1.320(4)
N(3)-C(9)	1.362(4)
C(1)-C(2)	1.369(5)
C(1)-C(9)	1.421(4)
C(2)-C(3)	1.403(5)
C(2)-H(2)	0.9300
C(3)-C(4)	1.353(6)
C(3)-H(3)	0.9300
C(4)-C(5)	1.403(6)
C(4)-H(4)	0.9300
C(5)-C(9)	1.413(4)
C(5)-C(6)	1.420(5)

C(6)-C(7)	1.342(6)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-C(8)	1.395(5)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-H(8)	0.9300
C(10)-C(11)	1.467(4)
C(10)-H(10)	0.9300
C(11)-C(12)	1.380(5)
C(11)-C(16)	1.382(5)
C(12)-C(13)	1.389(6)
C(12)-H(12)	0.9300
C(13)-C(14)	1.354(6)
C(13)-H(13)	0.9300
C(14)-C(15)	1.373(6)
C(15)-C(16)	1.374(5)
C(15)-H(15)	0.9300
C(16)-H(16)	0.9300
O(1)-S(1)-O(2)	119.85(14)
O(1)-S(1)-N(1)	104.74(14)
O(2)-S(1)-N(1)	108.35(14)
O(1)-S(1)-C(1)	107.83(14)
O(2)-S(1)-C(1)	108.02(15)
N(1)-S(1)-C(1)	107.45(13)
N(2)-N(1)-S(1)	113.80(19)
N(2)-N(1)-H(1N)	121(2)
S(1)-N(1)-H(1N)	108(2)
C(10)-N(2)-N(1)	115.2(3)
C(8)-N(3)-C(9)	117.3(3)
C(2)-C(1)-C(9)	121.1(3)
C(2)-C(1)-S(1)	118.7(3)
C(9)-C(1)-S(1)	119.9(2)
C(1)-C(2)-C(3)	119.7(4)
C(1)-C(2)-H(2)	120.1
C(3)-C(2)-H(2)	120.1
C(4)-C(3)-C(2)	120.6(4)
C(4)-C(3)-H(3)	119.7
C(2)-C(3)-H(3)	119.7
C(3)-C(4)-C(5)	121.0(3)
C(3)-C(4)-H(4)	119.5
C(5)-C(4)-H(4)	119.5
C(4)-C(5)-C(9)	119.6(3)
C(4)-C(5)-C(6)	124.0(3)
C(9)-C(5)-C(6)	116.4(3)
C(7)-C(6)-C(5)	120.0(3)
C(7)-C(6)-H(6)	120.0
C(5)-C(6)-H(6)	120.0
C(6)-C(7)-C(8)	119.5(3)
C(6)-C(7)-H(7)	120.3
C(8)-C(7)-H(7)	120.3
N(3)-C(8)-C(7)	123.7(4)
N(3)-C(8)-H(8)	118.1
C(7)-C(8)-H(8)	118.1
N(3)-C(9)-C(5)	123.0(3)
N(3)-C(9)-C(1)	119.2(3)
C(5)-C(9)-C(1)	117.8(3)
N(2)-C(10)-C(11)	120.5(3)
N(2)-C(10)-H(10)	119.8
C(11)-C(10)-H(10)	119.8
C(12)-C(11)-C(16)	118.9(3)

C(12)-C(11)-C(10)	119.2(3)
C(16)-C(11)-C(10)	121.8(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.2(4)
C(11)-C(12)-H(12)	119.9
C(13)-C(12)-H(12)	119.9
C(14)-C(13)-C(12)	119.8(4)
C(14)-C(13)-H(13)	120.1
C(12)-C(13)-H(13)	120.1
C(13)-C(14)-C(15)	121.0(4)
C(13)-C(14)-Br(1)	119.6(3)
C(15)-C(14)-Br(1)	119.5(3)
C(14)-C(15)-C(16)	119.5(4)
C(14)-C(15)-H(15)	120.2
C(16)-C(15)-H(15)	120.2
C(15)-C(16)-C(11)	120.7(4)
C(15)-C(16)-H(16)	119.7
C(11)-C(16)-H(16)	119.7

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 21. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone (157). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	55(1)	103(1)	138(1)	8(1)	45(1)	-22(1)
S(1)	38(1)	35(1)	47(1)	-7(1)	20(1)	-3(1)
O(1)	39(1)	49(1)	59(1)	-16(1)	19(1)	-13(1)
O(2)	63(1)	37(1)	71(1)	-7(1)	36(1)	6(1)
N(1)	33(1)	39(1)	42(1)	1(1)	16(1)	4(1)
N(2)	35(1)	43(1)	44(1)	-3(1)	19(1)	0(1)
N(3)	45(1)	43(1)	52(1)	-4(1)	26(1)	-2(1)
C(1)	40(2)	38(2)	44(2)	-1(1)	21(1)	-8(1)
C(2)	53(2)	42(2)	60(2)	9(1)	22(2)	-2(2)
C(3)	70(3)	63(2)	56(2)	20(2)	20(2)	-7(2)
C(4)	71(2)	77(3)	43(2)	4(2)	24(2)	-24(2)
C(5)	50(2)	61(2)	47(2)	-9(2)	28(1)	-21(2)
C(6)	71(2)	70(2)	61(2)	-25(2)	44(2)	-27(2)
C(7)	65(2)	60(2)	82(3)	-26(2)	47(2)	-13(2)
C(8)	53(2)	48(2)	74(2)	-9(2)	37(2)	-1(2)
C(9)	38(1)	44(2)	45(2)	-3(1)	23(1)	-11(1)
C(10)	39(2)	41(2)	47(2)	0(1)	20(1)	2(1)
C(11)	42(2)	47(2)	52(2)	1(1)	23(1)	-4(1)
C(12)	55(2)	48(2)	104(3)	2(2)	39(2)	-2(2)
C(13)	62(2)	53(2)	121(4)	-2(2)	43(2)	-14(2)
C(14)	45(2)	70(3)	75(2)	5(2)	27(2)	-13(2)
C(15)	48(2)	68(3)	112(3)	-3(2)	38(2)	0(2)
C(16)	48(2)	49(2)	98(3)	-4(2)	33(2)	-3(2)

Table 22. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone (157).

	x	y	z	U(eq)
H(1N)	2045(13)	2690(60)	2140(20)	46
H(2)	1358	7442	39	64
H(3)	1119	7007	-1508	80
H(4)	1348	4384	-2003	77
H(6)	1789	1220	-1641	75
H(7)	2216	-1004	-573	77
H(8)	2370	-587	918	66
H(10)	1494	554	1854	51
H(12)	894	-1918	1449	82
H(13)	145	-2903	1142	94
H(15)	-220	2487	1224	91
H(16)	519	3489	1516	79

Table 23. Torsion angles [deg] for sulfonyl-hydrazone (157).

O(1)-S(1)-N(1)-N(2)	-177.68(19)
O(2)-S(1)-N(1)-N(2)	53.3(2)
C(1)-S(1)-N(1)-N(2)	-63.2(2)
S(1)-N(1)-N(2)-C(10)	144.8(2)
O(1)-S(1)-C(1)-C(2)	-113.8(3)
O(2)-S(1)-C(1)-C(2)	17.1(3)
N(1)-S(1)-C(1)-C(2)	133.8(3)
O(1)-S(1)-C(1)-C(9)	60.2(3)
O(2)-S(1)-C(1)-C(9)	-168.9(2)
N(1)-S(1)-C(1)-C(9)	-52.2(3)
C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.9(5)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	172.0(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.0(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	2.0(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(9)	0.0(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.1(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-179.1(3)
C(9)-C(5)-C(6)-C(7)	1.8(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.8(6)
C(9)-N(3)-C(8)-C(7)	1.8(5)
C(6)-C(7)-C(8)-N(3)	-2.8(6)
C(8)-N(3)-C(9)-C(5)	1.2(4)
C(8)-N(3)-C(9)-C(1)	-178.1(3)
C(4)-C(5)-C(9)-N(3)	177.9(3)
C(6)-C(5)-C(9)-N(3)	-2.9(4)
C(4)-C(5)-C(9)-C(1)	-2.8(4)
C(6)-C(5)-C(9)-C(1)	176.4(3)
C(2)-C(1)-C(9)-N(3)	-176.9(3)
S(1)-C(1)-C(9)-N(3)	9.3(4)
C(2)-C(1)-C(9)-C(5)	3.7(4)
S(1)-C(1)-C(9)-C(5)	-170.1(2)

N(1)-N(2)-C(10)-C(11)	173.8(2)
N(2)-C(10)-C(11)-C(12)	175.4(3)
N(2)-C(10)-C(11)-C(16)	-6.5(5)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.4(7)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	177.7(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.1(7)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.3(7)
C(12)-C(13)-C(14)-Br(1)	-178.9(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.0(7)
Br(1)-C(14)-C(15)-C(16)	179.2(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-0.5(7)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	0.8(6)
C(10)-C(11)-C(16)-C(15)	-177.4(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 24. Hydrogen bonds for 1117 [A and °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...O(1)#1	0.89(4)	2.18(4)	2.959(3)	146(3)
N(1)-H(1N)...N(3)	0.89(4)	2.36(3)	2.887(4)	118(3)
C(10)-H(10)...O(2)#2	0.93	2.57	3.395(4)	148.7
C(12)-H(12)...O(2)#2	0.93	2.50	3.361(5)	153.9

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$ #2 $x, y-1, z$

5. X-ray crystallography – compound (159)

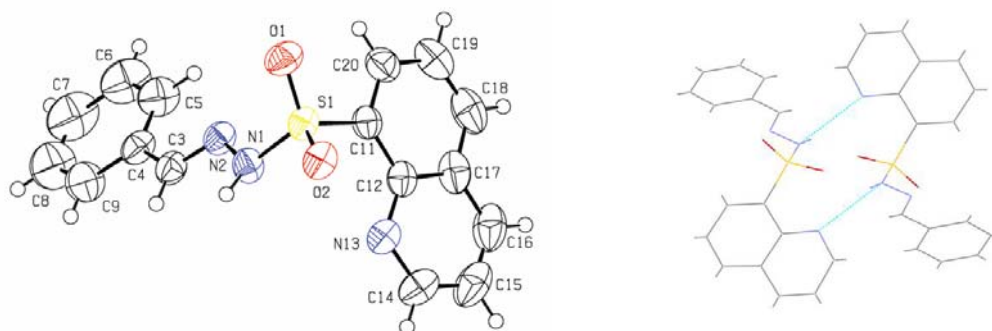


Figure 6: 3D structure of the sulfonyl-hydrazone (159).

Table 25. Crystal data and structure refinement for sulfonyl-hydrazone (159).

Empirical formula	C33 H27 Cl3 N6 O4 S2
Formula weight	742.08
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71069 Å

Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.785(1) Å alpha= 91.769(6)°. b = 9.720(1) Å beta= 97.738(8)°. c = 23.184(2) Å gamma = 114.479(9)°.
Volume	1777.1(3) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.387 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.421 mm ⁻¹
F(000)	764
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.30 mm ³
Theta range for data collection	2.31 to 25.07°.
Index ranges	-10<=h<=10, -11<=k<=11, -27<=l<=0
Reflections collected	6485
Independent reflections	6316 [R(int) = 0.0181]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6316 / 0 / 433
Goodness-of-fit on F ²	1.038
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0631, wR2 = 0.1679
R indices (all data)	R1 = 0.1094, wR2 = 0.1926
Largest diff. peak and hole	0.571 and -0.676 e.Å ⁻³

Table 26. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for sulfonyl-hydrazone (159). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	X	y	z	U(eq)
S(1)	5291(1)	2363(1)	4579(1)	44(1)
O(1)	6349(4)	3941(3)	4572(1)	61(1)
O(2)	5495(3)	1293(3)	4191(1)	52(1)
N(1)	5522(4)	1793(4)	5224(1)	49(1)
N(2)	5498(4)	2703(3)	5698(1)	47(1)
C(3)	5905(5)	2343(4)	6198(2)	49(1)
C(4)	5843(5)	3137(4)	6742(2)	52(1)
C(5)	5289(6)	4265(5)	6741(2)	68(1)
C(6)	5229(8)	4942(6)	7272(3)	89(2)
C(7)	5730(9)	4470(8)	7793(2)	102(2)
C(8)	6260(9)	3376(8)	7793(2)	102(2)
C(9)	6334(7)	2690(6)	7271(2)	77(1)
C(11)	3164(5)	2149(4)	4459(2)	44(1)
C(12)	1758(5)	695(5)	4390(2)	46(1)
N(13)	2016(4)	-585(4)	4455(1)	51(1)
C(14)	661(6)	-1904(5)	4376(2)	66(1)
C(15)	-1021(6)	-2052(7)	4234(2)	80(2)
C(16)	-1272(6)	-791(7)	4179(2)	74(1)
C(17)	106(5)	644(6)	4263(2)	59(1)
C(18)	-78(7)	2030(7)	4230(2)	73(1)
C(19)	1280(7)	3379(6)	4310(2)	74(1)
C(20)	2915(6)	3444(5)	4424(2)	57(1)
S(21)	2010(1)	7613(1)	385(1)	45(1)
O(21)	2445(4)	9202(3)	370(1)	62(1)
O(22)	898(4)	6787(3)	774(1)	54(1)
N(21)	1111(4)	6696(4)	-257(1)	51(1)
N(22)	1843(4)	7309(4)	-734(1)	47(1)
C(23)	994(5)	6632(5)	-1231(2)	51(1)

C(24)	1644(6)	7072(5)	-1777(2)	59(1)
C(25)	722(8)	6235(9)	-2296(2)	113(2)
C(26)	1333(12)	6594(12)	-2818(3)	151(4)
C(27)	2847(11)	7776(11)	-2827(3)	123(3)
C(28)	3772(9)	8586(8)	-2323(3)	104(2)
C(29)	3194(7)	8257(6)	-1795(2)	79(2)
C(31)	3939(5)	7424(4)	529(2)	42(1)
C(32)	3990(5)	5985(4)	602(2)	41(1)
N(33)	2523(4)	4683(3)	526(1)	45(1)
C(34)	2655(6)	3389(5)	599(2)	54(1)
C(35)	4187(7)	3264(6)	741(2)	64(1)
C(36)	5644(6)	4541(6)	814(2)	62(1)
C(37)	5605(5)	5966(5)	747(2)	49(1)
C(38)	7097(5)	7341(6)	807(2)	62(1)
C(39)	7008(6)	8684(5)	722(2)	63(1)
C(40)	5419(5)	8724(5)	582(2)	53(1)
C(41)	9573(10)	9790(11)	7645(3)	131(3)
Cl(42)	8752(3)	9873(4)	8279(1)	188(1)
Cl(43)	7947(4)	9184(3)	7046(1)	166(1)
Cl(44)	11063(5)	11506(5)	7540(2)	279(3)

Table 27. Bond lengths [Å] and angles [°] for sulfonyl-hydrazone (159).

S(1)-O(1)	1.429(3)
S(1)-O(2)	1.435(3)
S(1)-N(1)	1.628(3)
S(1)-C(11)	1.774(4)
N(1)-N(2)	1.397(4)
N(2)-C(3)	1.270(5)
C(3)-C(4)	1.477(5)
C(4)-C(5)	1.371(6)
C(4)-C(9)	1.388(6)
C(5)-C(6)	1.395(6)
C(6)-C(7)	1.386(9)
C(7)-C(8)	1.326(9)
C(8)-C(9)	1.386(7)
C(11)-C(20)	1.367(5)
C(11)-C(12)	1.426(5)
C(12)-N(13)	1.363(5)
C(12)-C(17)	1.421(6)
N(13)-C(14)	1.325(5)
C(14)-C(15)	1.415(7)
C(15)-C(16)	1.339(7)
C(16)-C(17)	1.404(7)
C(17)-C(18)	1.425(7)
C(18)-C(19)	1.344(7)
C(19)-C(20)	1.399(6)
S(21)-O(22)	1.430(3)
S(21)-O(21)	1.432(3)
S(21)-N(21)	1.628(3)
S(21)-C(31)	1.768(4)
N(21)-N(22)	1.381(4)
N(22)-C(23)	1.278(5)
C(23)-C(24)	1.463(6)
C(24)-C(25)	1.376(7)
C(24)-C(29)	1.379(7)
C(25)-C(26)	1.387(9)
C(26)-C(27)	1.353(10)
C(27)-C(28)	1.344(9)

C(28)-C(29)	1.383(7)
C(31)-C(40)	1.374(5)
C(31)-C(32)	1.432(5)
C(32)-N(33)	1.366(5)
C(32)-C(37)	1.421(5)
N(33)-C(34)	1.324(5)
C(34)-C(35)	1.398(6)
C(35)-C(36)	1.349(7)
C(36)-C(37)	1.413(6)
C(37)-C(38)	1.418(6)
C(38)-C(39)	1.359(6)
C(39)-C(40)	1.406(6)
C(41)-Cl(44)	1.689(9)
C(41)-Cl(42)	1.737(8)
C(41)-Cl(43)	1.742(8)
O(1)-S(1)-O(2)	118.29(17)
O(1)-S(1)-N(1)	111.71(18)
O(2)-S(1)-N(1)	104.46(17)
O(1)-S(1)-C(11)	106.93(18)
O(2)-S(1)-C(11)	110.54(17)
N(1)-S(1)-C(11)	104.05(17)
N(2)-N(1)-S(1)	116.7(3)
C(3)-N(2)-N(1)	115.1(3)
N(2)-C(3)-C(4)	121.6(4)
C(5)-C(4)-C(9)	119.3(4)
C(5)-C(4)-C(3)	122.6(4)
C(9)-C(4)-C(3)	118.0(4)
C(4)-C(5)-C(6)	119.4(5)
C(7)-C(6)-C(5)	119.8(6)
C(8)-C(7)-C(6)	120.7(5)
C(7)-C(8)-C(9)	120.5(6)
C(8)-C(9)-C(4)	120.2(6)
C(20)-C(11)-C(12)	120.7(4)
C(20)-C(11)-S(1)	117.2(3)
C(12)-C(11)-S(1)	122.1(3)
N(13)-C(12)-C(17)	122.0(4)
N(13)-C(12)-C(11)	120.3(3)
C(17)-C(12)-C(11)	117.7(4)
C(14)-N(13)-C(12)	117.5(4)
N(13)-C(14)-C(15)	123.8(5)
C(16)-C(15)-C(14)	118.6(5)
C(15)-C(16)-C(17)	120.5(5)
C(16)-C(17)-C(12)	117.5(4)
C(16)-C(17)-C(18)	123.3(4)
C(12)-C(17)-C(18)	119.2(4)
C(19)-C(18)-C(17)	121.2(4)
C(18)-C(19)-C(20)	120.1(5)
C(11)-C(20)-C(19)	121.0(4)
O(22)-S(21)-O(21)	118.79(17)
O(22)-S(21)-N(21)	104.69(18)
O(21)-S(21)-N(21)	111.07(18)
O(22)-S(21)-C(31)	110.05(17)
O(21)-S(21)-C(31)	106.73(18)
N(21)-S(21)-C(31)	104.67(17)
N(22)-N(21)-S(21)	117.7(3)
C(23)-N(22)-N(21)	115.1(3)
N(22)-C(23)-C(24)	122.0(4)
C(25)-C(24)-C(29)	117.9(5)
C(25)-C(24)-C(23)	119.3(5)

C(29)-C(24)-C(23)	122.7(4)
C(24)-C(25)-C(26)	120.6(6)
C(27)-C(26)-C(25)	120.5(7)
C(28)-C(27)-C(26)	119.4(6)
C(27)-C(28)-C(29)	121.3(6)
C(24)-C(29)-C(28)	120.1(6)
C(40)-C(31)-C(32)	120.2(4)
C(40)-C(31)-S(21)	117.6(3)
C(32)-C(31)-S(21)	122.2(3)
N(33)-C(32)-C(37)	121.8(3)
N(33)-C(32)-C(31)	120.3(3)
C(37)-C(32)-C(31)	117.8(4)
C(34)-N(33)-C(32)	117.5(3)
N(33)-C(34)-C(35)	124.5(4)
C(36)-C(35)-C(34)	118.5(4)
C(35)-C(36)-C(37)	120.2(4)
C(36)-C(37)-C(38)	122.6(4)
C(36)-C(37)-C(32)	117.4(4)
C(38)-C(37)-C(32)	120.0(4)
C(39)-C(38)-C(37)	120.8(4)
C(38)-C(39)-C(40)	119.9(4)
C(31)-C(40)-C(39)	121.3(4)
Cl(44)-C(41)-Cl(42)	111.4(6)
Cl(44)-C(41)-Cl(43)	108.7(4)
Cl(42)-C(41)-Cl(43)	109.5(4)

Table 28. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone(159). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [$

$$h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}] .$$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1)	42(1)	49(1)	38(1)	1(1)	9(1)	14(1)
O(1)	56(2)	51(2)	63(2)	6(1)	15(1)	8(1)
O(2)	48(2)	60(2)	45(2)	-3(1)	14(1)	20(1)
N(1)	59(2)	55(2)	38(2)	-5(1)	3(2)	31(2)
N(2)	49(2)	47(2)	40(2)	-3(1)	9(1)	17(2)
C(3)	48(2)	48(2)	42(2)	-1(2)	5(2)	14(2)
C(4)	54(2)	49(2)	38(2)	0(2)	11(2)	6(2)
C(5)	85(3)	68(3)	53(3)	-1(2)	23(2)	31(3)
C(6)	109(5)	82(4)	79(4)	-14(3)	35(3)	39(3)
C(7)	139(6)	98(5)	52(3)	-9(3)	39(3)	27(4)
C(8)	141(6)	105(5)	42(3)	6(3)	18(3)	34(4)
C(9)	101(4)	75(3)	45(3)	7(2)	9(3)	28(3)
C(11)	45(2)	52(2)	36(2)	5(2)	7(2)	21(2)
C(12)	43(2)	59(2)	36(2)	4(2)	8(2)	21(2)
N(13)	47(2)	51(2)	50(2)	-1(2)	10(2)	15(2)
C(14)	58(3)	53(3)	73(3)	-2(2)	17(2)	9(2)
C(15)	52(3)	83(4)	73(3)	-3(3)	10(2)	-3(3)
C(16)	42(3)	104(4)	64(3)	11(3)	7(2)	19(3)
C(17)	44(2)	87(3)	47(2)	12(2)	11(2)	27(2)
C(18)	62(3)	106(4)	69(3)	23(3)	12(2)	52(3)
C(19)	82(4)	85(4)	72(3)	21(3)	10(3)	51(3)
C(20)	65(3)	58(3)	51(2)	11(2)	8(2)	29(2)
S(21)	53(1)	49(1)	42(1)	8(1)	12(1)	29(1)
O(21)	79(2)	50(2)	69(2)	10(1)	17(2)	38(2)
O(22)	61(2)	67(2)	49(2)	14(1)	21(1)	36(2)
N(21)	48(2)	60(2)	43(2)	11(2)	8(2)	21(2)

N(22)	51(2)	55(2)	42(2)	13(2)	13(2)	27(2)
C(23)	52(2)	59(2)	47(2)	15(2)	11(2)	28(2)
C(24)	65(3)	77(3)	45(2)	17(2)	13(2)	39(2)
C(25)	92(4)	157(6)	48(3)	10(3)	3(3)	12(4)
C(26)	139(7)	224(10)	41(3)	7(4)	9(4)	33(7)
C(27)	124(6)	197(8)	60(4)	51(5)	39(4)	68(6)
C(28)	106(5)	124(5)	83(4)	40(4)	49(4)	38(4)
C(29)	89(4)	81(3)	63(3)	14(3)	29(3)	26(3)
C(31)	50(2)	46(2)	34(2)	3(2)	8(2)	25(2)
C(32)	49(2)	49(2)	30(2)	3(2)	7(2)	26(2)
N(33)	55(2)	46(2)	41(2)	7(1)	12(1)	27(2)
C(34)	67(3)	51(2)	51(2)	7(2)	16(2)	31(2)
C(35)	92(4)	67(3)	52(3)	9(2)	14(2)	53(3)
C(36)	73(3)	92(4)	47(2)	2(2)	7(2)	61(3)
C(37)	53(2)	69(3)	36(2)	0(2)	7(2)	36(2)
C(38)	47(2)	90(3)	50(2)	1(2)	-1(2)	34(2)
C(39)	47(2)	66(3)	65(3)	2(2)	1(2)	15(2)
C(40)	57(3)	49(2)	47(2)	2(2)	5(2)	18(2)
C(41)	123(6)	190(8)	112(6)	54(6)	34(5)	90(6)
Cl(42)	115(2)	331(4)	75(1)	-5(2)	10(1)	55(2)
Cl(43)	178(2)	201(2)	79(1)	-26(1)	20(1)	44(2)
Cl(44)	191(3)	309(5)	181(3)	43(3)	21(2)	-46(3)

Table 29. Hydrogen bonds for sulfonyl-hydrazone (159) [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...N(13)#1	0.95	1.98	2.887(5)	158
N(21)-H(21)...N(33)#2	0.83	2.09	2.871(5)	158

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y,-z+1 #2 -x,-y+1,-z

6. X-ray crystallography – compound (161)

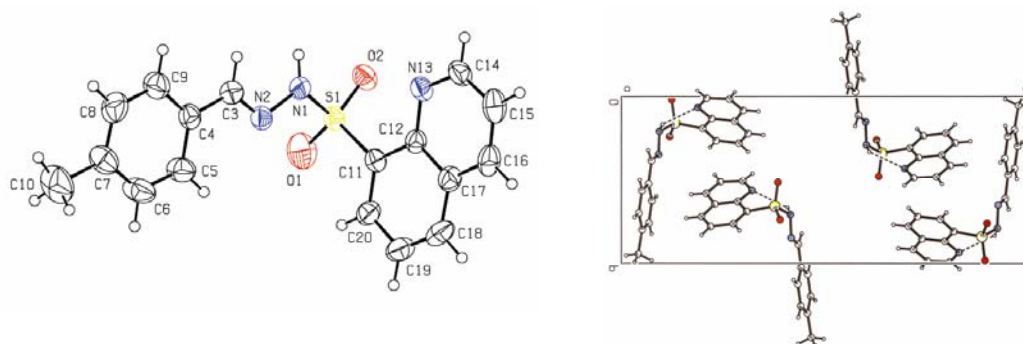


Figure 7: 3D structures of the sulfonyl-hydrazone (161).

Table 30. Crystal data and structure refinement for sulfonyl-hydrazone (161).

Empirical formula	C17 H15 N3 O2 S
Formula weight	325.38

Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/c	
Unit cell dimensions	a = 17.8750(1) Å	alpha = 90°.
	b = 8.759(2) Å	beta = 90.352(6)°.
	c = 23.720(2) Å	gamma = 90°.
Volume	3713.7(9) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.164 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.185 mm ⁻¹	
F(000)	1360	
Crystal size	0.50 x 0.43 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	1.72 to 26.97°.	
Index ranges	-22<=h<=22, -11<=k<=0, -30<=l<=0	
Reflections collected	4131	
Independent reflections	4029 [R(int) = 0.0475]	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4029 / 0 / 213	
Goodness-of-fit on F ²	1.111	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0830, wR2 = 0.2665	
R indices (all data)	R1 = 0.1364, wR2 = 0.2973	
Largest diff. peak and hole	0.477 and -0.473 e.Å ⁻³	

Table 31. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for sq. (161) U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	8770(1)	5676(1)	391(1)	45(1)
O(2)	9248(2)	4825(4)	771(1)	53(1)
O(1)	7981(2)	5358(5)	378(2)	87(1)
N(1)	9144(2)	5406(4)	-233(2)	50(1)
N(2)	8729(2)	5940(4)	-695(2)	47(1)
C(3)	8982(2)	5569(5)	-1170(2)	52(1)
C(4)	8633(2)	6017(5)	-1696(2)	49(1)
C(5)	8019(3)	6969(6)	-1720(2)	63(1)
C(6)	7688(3)	7309(7)	-2233(2)	77(2)
C(7)	7936(3)	6719(7)	-2738(2)	68(1)
C(8)	8577(4)	5857(7)	-2713(2)	77(2)
C(9)	8927(3)	5501(7)	-2209(2)	67(1)
C(10)	7541(4)	7090(10)	-3294(3)	110(3)
C(11)	8872(2)	7656(5)	509(2)	42(1)
C(12)	9581(2)	8361(5)	586(2)	43(1)
N(13)	10229(2)	7538(4)	527(2)	47(1)
C(14)	10875(2)	8246(5)	608(2)	56(1)
C(15)	10958(3)	9794(6)	730(2)	69(2)
C(16)	10293(3)	10662(6)	796(2)	64(1)
C(17)	9602(2)	9970(5)	721(2)	54(1)
C(18)	8913(3)	10787(6)	747(2)	66(1)
C(19)	8255(3)	10086(6)	647(2)	65(1)
C(20)	8233(2)	8508(5)	538(2)	53(1)

Table 32. Bonds lengths [Å] and angles [°] for sulfonyl-hydrazone (161).

S(1)-O(1)	1.438(4)
S(1)-O(2)	1.445(3)
S(1)-N(1)	1.645(4)
S(1)-C(11)	1.766(4)
N(1)-N(2)	1.400(5)
N(2)-C(3)	1.259(6)
C(3)-C(4)	1.446(6)
C(4)-C(5)	1.379(6)
C(4)-C(9)	1.403(7)
C(5)-C(6)	1.384(7)
C(6)-C(7)	1.379(7)
C(7)-C(8)	1.372(8)
C(7)-C(10)	1.528(7)
C(8)-C(9)	1.383(7)
C(11)-C(20)	1.366(6)
C(11)-C(12)	1.421(5)
C(12)-N(13)	1.372(5)
C(12)-C(17)	1.445(6)
N(13)-C(14)	1.324(5)
C(14)-C(15)	1.394(7)
C(15)-C(16)	1.420(7)
C(16)-C(17)	1.387(6)
C(17)-C(18)	1.426(7)
C(18)-C(19)	1.346(7)
C(19)-C(20)	1.407(7)
O(1)-S(1)-O(2)	119.3(2)
O(1)-S(1)-N(1)	110.9(2)
O(2)-S(1)-N(1)	104.21(19)
O(1)-S(1)-C(11)	107.1(2)
O(2)-S(1)-C(11)	110.36(18)
N(1)-S(1)-C(11)	103.99(19)
N(2)-N(1)-S(1)	116.1(3)
C(3)-N(2)-N(1)	114.9(4)
N(2)-C(3)-C(4)	123.1(4)
C(5)-C(4)-C(9)	117.5(4)
C(5)-C(4)-C(3)	122.5(4)
C(9)-C(4)-C(3)	120.0(4)
C(4)-C(5)-C(6)	120.1(5)
C(7)-C(6)-C(5)	123.0(5)
C(8)-C(7)-C(6)	116.3(5)
C(8)-C(7)-C(10)	122.3(5)
C(6)-C(7)-C(10)	121.3(5)
C(7)-C(8)-C(9)	122.3(5)
C(8)-C(9)-C(4)	120.5(5)
C(20)-C(11)-C(12)	120.1(4)
C(20)-C(11)-S(1)	117.3(3)
C(12)-C(11)-S(1)	122.6(3)
N(13)-C(12)-C(11)	120.7(4)
N(13)-C(12)-C(17)	121.0(3)
C(11)-C(12)-C(17)	118.3(4)
C(14)-N(13)-C(12)	118.3(4)
N(13)-C(14)-C(15)	125.3(5)
C(14)-C(15)-C(16)	117.1(4)
C(17)-C(16)-C(15)	119.8(4)
C(16)-C(17)-C(18)	123.0(5)

C(16)-C(17)-C(12)	118.5(4)
C(18)-C(17)-C(12)	118.5(4)
C(19)-C(18)-C(17)	121.2(4)
C(18)-C(19)-C(20)	120.2(5)
C(11)-C(20)-C(19)	121.6(4)

Table 33. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sq. (161) The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	47(1)	42(1)	46(1)	3(1)	-8(1)	-7(1)
O(2)	51(2)	49(2)	59(2)	9(1)	-12(1)	-2(1)
O(1)	83(3)	95(3)	82(3)	5(2)	-2(2)	-24(2)
N(1)	59(2)	44(2)	47(2)	-6(2)	-14(2)	9(2)
N(2)	51(2)	42(2)	49(2)	0(2)	-9(2)	-2(2)
C(3)	51(2)	48(2)	57(3)	-4(2)	-5(2)	3(2)
C(4)	48(2)	47(2)	52(2)	0(2)	-6(2)	-8(2)
C(5)	61(3)	75(3)	53(3)	6(2)	5(2)	17(2)
C(6)	70(3)	101(4)	59(3)	16(3)	2(2)	33(3)
C(7)	66(3)	79(4)	60(3)	18(3)	-6(2)	4(3)
C(8)	101(4)	84(4)	45(3)	-7(3)	-5(3)	9(3)
C(9)	64(3)	87(4)	49(3)	-3(2)	-2(2)	10(3)
C(10)	127(6)	139(7)	62(4)	25(4)	-24(4)	12(5)
C(11)	40(2)	44(2)	42(2)	2(2)	-3(2)	-4(2)
C(12)	50(2)	38(2)	41(2)	1(2)	-5(2)	-4(2)
N(13)	44(2)	46(2)	52(2)	4(2)	-8(2)	-4(2)
C(14)	43(2)	56(3)	70(3)	0(2)	-14(2)	-5(2)
C(15)	71(3)	70(3)	66(3)	2(3)	-10(3)	-33(3)
C(16)	82(4)	47(2)	62(3)	-2(2)	-12(2)	-21(2)
C(17)	60(3)	42(2)	59(3)	-4(2)	-8(2)	-3(2)
C(18)	89(4)	44(2)	66(3)	-10(2)	7(3)	11(3)
C(19)	68(3)	51(3)	76(3)	-9(3)	6(3)	11(3)
C(20)	52(2)	51(3)	54(2)	-11(2)	5(2)	0(2)

7. X-ray crystallography – compound (163)

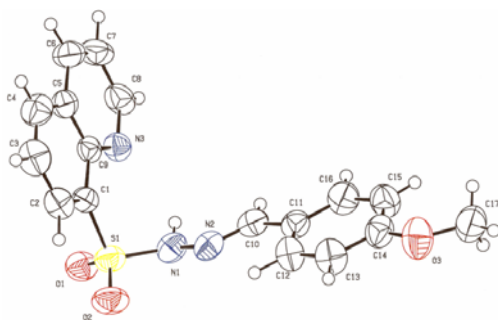


Figure 8: 3D structures of the sulfonyl-hydrazone (163).

Table 34. Crystal data and structure refinement for sulfonyl-hydrazone (163).

Empirical formula	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ S
Formula weight	341.38
Temperature	299(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 6.6996(6) Å alpha = 90° b = 9.2570(9) Å beta = 94.920(9)° c = 26.310(2) Å gamma = 90°
Volume	1625.7(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.395 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.220 mm ⁻¹
F(000)	712
Crystal size	0.40 x 0.12 x 0.08 mm ³
Theta range for data collection	2.69 to 25.35°
Limiting indices	-8<=h<=8, -11<=k<=7, -31<=l<=31
Reflections collected / unique	8950 / 2965 [R(int) = 0.0415]
Completeness to theta = 25.35	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9826 and 0.9172
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2965 / 0 / 253
Goodness-of-fit on F ²	0.985
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0358, wR2 = 0.0839
R indices (all data)	R1 = 0.0911, wR2 = 0.1234
Largest diff. peak and hole	0.209 and -0.312 e.Å ⁻³

Table 35. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for sulfonyl-hydrazone (163). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	X	y	z	U(eq)
C(1)	7814(3)	5052(3)	2017(1)	43(1)
C(2)	6708(4)	4371(3)	2356(1)	57(1)
C(3)	7364(5)	4343(4)	2874(1)	68(1)
C(4)	9092(5)	4983(3)	3044(1)	65(1)
C(5)	10309(4)	5672(3)	2707(1)	49(1)
C(6)	12159(5)	6344(4)	2864(1)	65(1)
C(7)	13223(5)	6981(4)	2515(1)	68(1)
C(8)	12489(4)	6955(3)	2005(1)	61(1)
C(9)	9672(3)	5715(3)	2183(1)	41(1)
C(10)	10591(5)	2865(3)	840(1)	56(1)
C(11)	10990(4)	1349(3)	761(1)	52(1)
C(12)	9529(5)	315(4)	818(1)	62(1)
C(13)	9886(5)	-1113(4)	726(1)	71(1)
C(14)	11696(5)	-1571(4)	566(1)	62(1)
C(15)	13174(5)	-564(4)	518(1)	70(1)
C(16)	12807(5)	885(4)	612(1)	67(1)
C(17)	13462(5)	-3498(4)	201(1)	86(1)
N(1)	8575(3)	4746(3)	1010(1)	58(1)
N(2)	8940(4)	3264(3)	996(1)	57(1)
N(3)	10774(3)	6358(2)	1830(1)	51(1)
O(1)	6548(2)	6746(2)	1277(1)	61(1)
O(2)	5201(3)	4260(2)	1290(1)	72(1)
O(3)	11846(3)	-3016(3)	474(1)	85(1)
S(1)	6836(1)	5239(1)	1376(1)	55(1)

Table 36. Bond lengths [Å] and angles [°] for sulfonyl-hydrazone (163).

C(1)-C(2)	1.362(4)
C(1)-C(9)	1.423(3)
C(1)-S(1)	1.765(3)
C(2)-C(3)	1.398(4)
C(2)-H(2)	0.98(3)
C(3)-C(4)	1.342(4)
C(3)-H(3)	0.87(3)
C(4)-C(5)	1.407(4)
C(4)-H(4)	0.86(3)
C(5)-C(9)	1.408(3)
C(5)-C(6)	1.416(4)
C(6)-C(7)	1.346(4)
C(6)-H(6)	0.95(3)
C(7)-C(8)	1.389(4)
C(7)-H(7)	0.98(3)
C(8)-N(3)	1.322(3)
C(8)-H(8)	0.90(3)
C(9)-N(3)	1.370(3)
C(10)-N(2)	1.267(3)
C(10)-C(11)	1.447(4)
C(10)-H(10)	0.96(3)
C(11)-C(16)	1.380(4)
C(11)-C(12)	1.386(4)
C(12)-C(13)	1.369(4)
C(12)-H(12)	1.01(3)
C(13)-C(14)	1.383(4)
C(13)-H(13)	0.86(3)
C(14)-O(3)	1.364(3)
C(14)-C(15)	1.374(4)
C(15)-C(16)	1.389(4)
C(15)-H(15)	0.91(3)
C(16)-H(16)	0.97(3)
C(17)-O(3)	1.423(3)
C(17)-H(17A)	0.9600
C(17)-H(17B)	0.9600
C(17)-H(17C)	0.9600
N(1)-N(2)	1.394(3)
N(1)-S(1)	1.638(3)
N(1)-H(1N)	0.80(3)
O(1)-S(1)	1.4284(18)
O(2)-S(1)	1.4245(18)
C(2)-C(1)-C(9)	120.6(2)
C(2)-C(1)-S(1)	119.53(19)
C(9)-C(1)-S(1)	119.68(19)
C(1)-C(2)-C(3)	120.3(3)
C(1)-C(2)-H(2)	115.1(16)
C(3)-C(2)-H(2)	124.6(16)
C(4)-C(3)-C(2)	120.4(3)
C(4)-C(3)-H(3)	118(2)
C(2)-C(3)-H(3)	121(2)
C(3)-C(4)-C(5)	121.4(3)
C(3)-C(4)-H(4)	124(2)
C(5)-C(4)-H(4)	114(2)
C(4)-C(5)-C(9)	119.1(2)
C(4)-C(5)-C(6)	123.7(3)
C(9)-C(5)-C(6)	117.2(3)

C(7)-C(6)-C(5)	119.6(3)
C(7)-C(6)-H(6)	122.2(18)
C(5)-C(6)-H(6)	118.1(18)
C(6)-C(7)-C(8)	119.2(3)
C(6)-C(7)-H(7)	115.7(17)
C(8)-C(7)-H(7)	125.1(17)
N(3)-C(8)-C(7)	124.6(3)
N(3)-C(8)-H(8)	115.7(18)
C(7)-C(8)-H(8)	119.7(17)
N(3)-C(9)-C(5)	122.7(2)
N(3)-C(9)-C(1)	119.1(2)
C(5)-C(9)-C(1)	118.2(2)
N(2)-C(10)-C(11)	120.4(3)
N(2)-C(10)-H(10)	122.6(17)
C(11)-C(10)-H(10)	117.0(17)
C(16)-C(11)-C(12)	117.6(3)
C(16)-C(11)-C(10)	121.4(3)
C(12)-C(11)-C(10)	120.9(3)
C(13)-C(12)-C(11)	120.8(3)
C(13)-C(12)-H(12)	123.6(16)
C(11)-C(12)-H(12)	115.6(16)
C(12)-C(13)-C(14)	121.3(3)
C(12)-C(13)-H(13)	119(2)
C(14)-C(13)-H(13)	119(2)
O(3)-C(14)-C(15)	125.7(3)
O(3)-C(14)-C(13)	115.7(3)
C(15)-C(14)-C(13)	118.6(3)
C(14)-C(15)-C(16)	119.9(3)
C(14)-C(15)-H(15)	126(2)
C(16)-C(15)-H(15)	114(2)
C(11)-C(16)-C(15)	121.7(3)
C(11)-C(16)-H(16)	117.4(18)
C(15)-C(16)-H(16)	120.8(18)
O(3)-C(17)-H(17A)	109.5
O(3)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
O(3)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
N(2)-N(1)-S(1)	115.16(19)
N(2)-N(1)-H(1N)	112(2)
S(1)-N(1)-H(1N)	113(2)
C(10)-N(2)-N(1)	117.1(2)
C(8)-N(3)-C(9)	116.7(2)
C(14)-O(3)-C(17)	117.9(3)
O(2)-S(1)-O(1)	120.19(11)
O(2)-S(1)-N(1)	107.80(13)
O(1)-S(1)-N(1)	104.89(12)
O(2)-S(1)-C(1)	107.80(12)
O(1)-S(1)-C(1)	107.61(11)
N(1)-S(1)-C(1)	108.03(12)

Table 37. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone (163). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [$

$$h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}] .$$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	41(1)	38(2)	51(2)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C(2)	52(2)	45(2)	73(2)	3(2)	10(2)	-4(1)
C(3)	74(2)	65(2)	66(2)	16(2)	21(2)	-2(2)
C(4)	80(2)	62(2)	51(2)	6(2)	0(2)	8(2)
C(5)	53(2)	42(2)	52(2)	-2(1)	1(1)	6(1)
C(6)	65(2)	65(2)	62(2)	-8(2)	-16(2)	6(2)
C(7)	49(2)	63(2)	89(3)	-11(2)	-17(2)	-6(2)
C(8)	44(2)	56(2)	84(2)	-5(2)	9(2)	-6(1)
C(9)	41(1)	34(2)	49(2)	-2(1)	4(1)	4(1)
C(10)	58(2)	61(2)	48(2)	-2(2)	-1(1)	-9(2)
C(11)	55(2)	56(2)	44(2)	-1(1)	5(1)	-4(2)
C(12)	64(2)	54(2)	69(2)	2(2)	18(2)	5(2)
C(13)	73(2)	61(3)	81(2)	4(2)	19(2)	-3(2)
C(14)	80(2)	55(2)	53(2)	1(2)	7(2)	13(2)
C(15)	59(2)	85(3)	68(2)	1(2)	14(2)	4(2)
C(16)	66(2)	67(2)	69(2)	-4(2)	11(2)	-7(2)
C(17)	101(3)	88(3)	68(2)	-13(2)	4(2)	25(2)
N(1)	66(2)	50(2)	58(2)	-9(1)	3(1)	-9(1)
N(2)	68(2)	51(2)	51(1)	-7(1)	1(1)	-5(1)
N(3)	46(1)	49(2)	57(1)	-2(1)	6(1)	-4(1)
O(1)	65(1)	52(1)	64(1)	4(1)	-7(1)	6(1)
O(2)	56(1)	73(2)	85(2)	-11(1)	-13(1)	-20(1)
O(3)	103(2)	65(2)	91(2)	-2(1)	24(1)	15(1)
S(1)	52(1)	53(1)	58(1)	-4(1)	-6(1)	-5(1)

Table 38. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone (163).

	x	y	z	U(eq)
H(2)	5460(40)	3930(30)	2206(10)	68
H(3)	6620(40)	3970(30)	3097(12)	81
H(4)	9530(40)	5040(30)	3360(11)	78
H(6)	12560(40)	6380(30)	3217(12)	78
H(7)	14500(40)	7410(30)	2646(10)	82
H(8)	13200(40)	7370(30)	1767(10)	73
H(10)	11620(40)	3540(30)	767(10)	67
H(12)	8210(40)	690(30)	929(10)	74
H(13)	8910(50)	-1720(30)	725(12)	85
H(15)	14410(50)	-750(30)	418(12)	84
H(16)	13850(40)	1600(30)	594(11)	80
H(17A)	14709	-3233	384	103
H(17B)	13369	-3057	-131	103
H(17C)	13399	-4529	164	103
H(1N)	9580(40)	5200(30)	1060(11)	70

Table 39. Torsion angles [$^\circ$] for sulfonyl-hydrazone (163).

C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	1.5(4)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-173.4(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.2(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-1.2(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(9)	1.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.0(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-179.9(3)
C(9)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.3(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.5(5)
C(6)-C(7)-C(8)-N(3)	0.9(5)
C(4)-C(5)-C(9)-N(3)	-179.6(2)
C(6)-C(5)-C(9)-N(3)	0.8(4)
C(4)-C(5)-C(9)-C(1)	-0.2(3)
C(6)-C(5)-C(9)-C(1)	-179.7(2)
C(2)-C(1)-C(9)-N(3)	178.2(2)
S(1)-C(1)-C(9)-N(3)	-6.9(3)
C(2)-C(1)-C(9)-C(5)	-1.2(4)
S(1)-C(1)-C(9)-C(5)	173.60(18)
N(2)-C(10)-C(11)-C(16)	-177.4(3)
N(2)-C(10)-C(11)-C(12)	4.7(4)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.2(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	177.8(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.2(5)
C(12)-C(13)-C(14)-O(3)	-178.3(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	2.4(5)
O(3)-C(14)-C(15)-C(16)	178.5(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-2.2(5)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	0.3(4)
C(10)-C(11)-C(16)-C(15)	-177.6(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0.9(5)
C(11)-C(10)-N(2)-N(1)	-173.2(2)
S(1)-N(1)-N(2)-C(10)	-160.97(19)
C(7)-C(8)-N(3)-C(9)	-0.5(4)
C(5)-C(9)-N(3)-C(8)	-0.4(4)
C(1)-C(9)-N(3)-C(8)	-179.9(2)
C(15)-C(14)-O(3)-C(17)	-14.9(4)
C(13)-C(14)-O(3)-C(17)	165.8(3)

N(2)-N(1)-S(1)-O(2)	-43.4(2)
N(2)-N(1)-S(1)-O(1)	-172.58(16)
N(2)-N(1)-S(1)-C(1)	72.9(2)
C(2)-C(1)-S(1)-O(2)	-16.1(3)
C(9)-C(1)-S(1)-O(2)	169.02(18)
C(2)-C(1)-S(1)-O(1)	114.9(2)
C(9)-C(1)-S(1)-O(1)	-60.0(2)
C(2)-C(1)-S(1)-N(1)	-132.3(2)
C(9)-C(1)-S(1)-N(1)	52.8(2)

Table 40. Hydrogen bonds for sulfonyl-hydrazone (163) [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...N(3)	0.80(3)	2.37(3)	2.917(3)	127(3)
C(17)-H(17A)...O(1)#1	0.96	2.56	3.368(4)	142.1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x+1, y-1, z$

8. X-ray crystallography – compound (165)

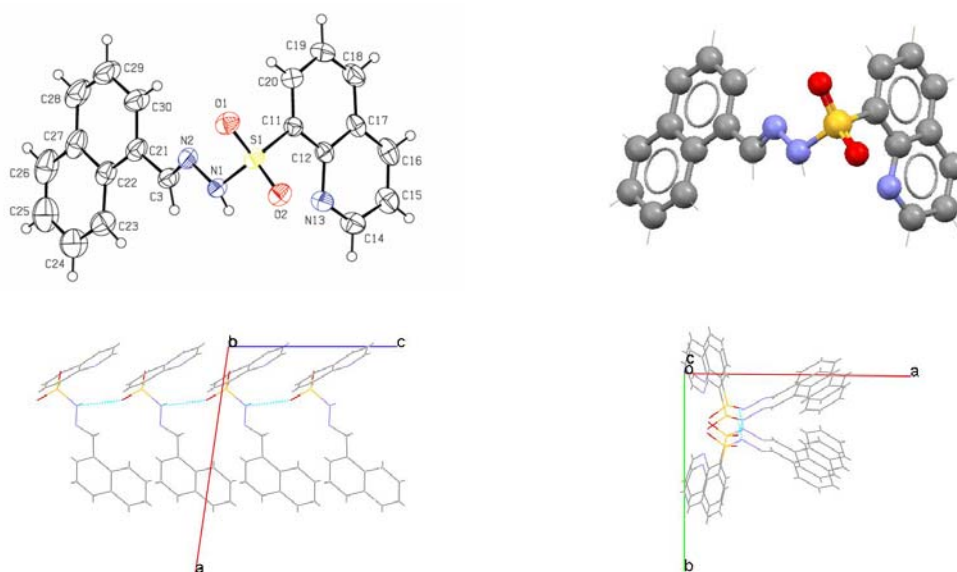


Figure 9: 3D structure of the sulfonyl-hydrazone (165).

Table 41. Crystal data and structure refinement for sulfonyl-hydrazone (165).

Empirical formula	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	
Formula weight	361.41	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 14.171(2) Å	∠ = 90°.
	b = 12.235(3) Å	∠ = 98.25(1)°.
	c = 10.413(1) Å	∠ = 90°.
Volume	1786.7(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.344 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.200 mm ⁻¹	

F(000)	752
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.33 mm ³
Theta range for data collection	1.45 to 25.06°.
Index ranges	-16<=h<=0, 0<=k<=14, -12<=l<=12
Reflections collected	3304
Independent reflections	3170 [R(int) = 0.0144]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3170 / 0 / 239
Goodness-of-fit on F ²	1.061
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0346, wR2 = 0.0878
R indices (all data)	R1 = 0.0486, wR2 = 0.0944
Largest diff. peak and hole	0.141 and -0.322 e.Å ⁻³

Table 42. Atomic coordinates (x 104) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 103) for sulfonyl-hydrazone (165). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	X	y	z	U(eq)
C(3)	3946(1)	3489(1)	2763(2)	46(1)
C(11)	1562(1)	4544(1)	341(2)	39(1)
C(12)	1060(1)	4902(1)	1355(2)	37(1)
C(14)	360(2)	4524(2)	3150(2)	54(1)
C(15)	31(2)	5601(2)	3231(2)	59(1)
C(16)	265(1)	6350(2)	2371(2)	54(1)
C(17)	804(1)	6022(1)	1393(2)	44(1)
C(18)	1101(2)	6745(2)	471(2)	60(1)
C(19)	1606(2)	6385(2)	-452(2)	68(1)
C(20)	1837(1)	5268(2)	-534(2)	54(1)
C(21)	4867(1)	4071(2)	2968(2)	50(1)
C(22)	5516(1)	3929(2)	4144(2)	50(1)
C(23)	5347(1)	3226(2)	5165(2)	61(1)
C(24)	5986(2)	3144(2)	6280(2)	78(1)
C(25)	6833(2)	3751(2)	6434(3)	86(1)
C(26)	7032(2)	4410(2)	5473(3)	80(1)
C(27)	6391(1)	4525(2)	4295(2)	62(1)
C(28)	6591(2)	5217(2)	3279(3)	78(1)
C(29)	5968(2)	5331(2)	2176(3)	80(1)
C(30)	5096(2)	4764(2)	2019(2)	66(1)
N(1)	2611(1)	2860(1)	1531(1)	41(1)
N(2)	3469(1)	3435(1)	1638(1)	45(1)
N(13)	855(1)	4165(1)	2258(1)	44(1)
O(1)	2377(1)	3052(1)	-865(1)	54(1)
O(2)	1057(1)	2467(1)	281(1)	49(1)
S(1)	1868(1)	3147(1)	222(1)	39(1)

Table 43. Bond lengths [Å] and angles [°] for sulfonyl-hydrazone (165).

C(3)-N(2)	1.267(2)
C(3)-C(21)	1.475(2)
C(11)-C(20)	1.367(2)
C(11)-C(12)	1.425(2)
C(11)-S(1)	1.7713(17)
C(12)-N(13)	1.364(2)
C(12)-C(17)	1.419(2)
C(14)-N(13)	1.318(2)
C(14)-C(15)	1.404(3)
C(15)-C(16)	1.355(3)

C(16)-C(17)	1.416(3)
C(17)-C(18)	1.413(3)
C(18)-C(19)	1.351(3)
C(19)-C(20)	1.410(3)
C(21)-C(30)	1.376(3)
C(21)-C(22)	1.433(3)
C(22)-C(23)	1.414(3)
C(22)-C(27)	1.428(3)
C(23)-C(24)	1.370(3)
C(24)-C(25)	1.401(3)
C(25)-C(26)	1.345(4)
C(26)-C(27)	1.424(3)
C(27)-C(28)	1.415(3)
C(28)-C(29)	1.352(4)
C(29)-C(30)	1.405(3)
N(1)-N(2)	1.395(2)
N(1)-S(1)	1.6368(15)
O(1)-S(1)	1.4315(12)
O(2)-S(1)	1.4275(12)
N(2)-C(3)-C(21)	120.18(16)
C(20)-C(11)-C(12)	120.93(16)
C(20)-C(11)-S(1)	118.94(14)
C(12)-C(11)-S(1)	120.11(12)
N(13)-C(12)-C(17)	122.62(15)
N(13)-C(12)-C(11)	119.06(14)
C(17)-C(12)-C(11)	118.31(15)
N(13)-C(14)-C(15)	124.70(18)
C(16)-C(15)-C(14)	118.76(18)
C(15)-C(16)-C(17)	119.45(17)
C(18)-C(17)-C(16)	123.73(17)
C(18)-C(17)-C(12)	118.91(17)
C(16)-C(17)-C(12)	117.36(16)
C(19)-C(18)-C(17)	121.23(18)
C(18)-C(19)-C(20)	120.64(18)
C(11)-C(20)-C(19)	119.88(19)
C(30)-C(21)-C(22)	119.99(17)
C(30)-C(21)-C(3)	119.29(18)
C(22)-C(21)-C(3)	120.72(16)
C(23)-C(22)-C(27)	117.75(19)
C(23)-C(22)-C(21)	124.02(16)
C(27)-C(22)-C(21)	118.23(18)
C(24)-C(23)-C(22)	121.28(19)
C(23)-C(24)-C(25)	120.6(3)
C(26)-C(25)-C(24)	120.0(2)
C(25)-C(26)-C(27)	121.6(2)
C(28)-C(27)-C(26)	122.2(2)
C(28)-C(27)-C(22)	119.1(2)
C(26)-C(27)-C(22)	118.7(2)
C(29)-C(28)-C(27)	121.4(2)
C(28)-C(29)-C(30)	120.2(2)
C(21)-C(30)-C(29)	121.0(2)
N(2)-N(1)-S(1)	114.04(11)
C(3)-N(2)-N(1)	116.33(14)
C(14)-N(13)-C(12)	116.96(15)
O(2)-S(1)-O(1)	119.14(8)
O(2)-S(1)-N(1)	105.35(8)
O(1)-S(1)-N(1)	107.69(8)
O(2)-S(1)-C(11)	110.68(7)
O(1)-S(1)-C(11)	106.83(8)

N(1)-S(1)-C(11) 106.47(7)

Table 44. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sulfonyl-hydrazone (165). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(3)	44(1)	45(1)	52(1)	1(1)	13(1)	-5(1)
C(11)	35(1)	39(1)	41(1)	3(1)	2(1)	-1(1)
C(12)	37(1)	36(1)	37(1)	-2(1)	-3(1)	1(1)
C(14)	75(1)	49(1)	40(1)	-3(1)	15(1)	6(1)
C(15)	74(1)	57(1)	45(1)	-10(1)	11(1)	18(1)
C(16)	61(1)	42(1)	54(1)	-11(1)	-6(1)	15(1)
C(17)	42(1)	38(1)	50(1)	-1(1)	-7(1)	4(1)
C(18)	60(1)	39(1)	80(1)	13(1)	5(1)	7(1)
C(19)	66(1)	54(1)	85(2)	31(1)	17(1)	2(1)
C(20)	50(1)	56(1)	57(1)	14(1)	15(1)	2(1)
C(21)	43(1)	43(1)	66(1)	-5(1)	18(1)	-6(1)
C(22)	42(1)	43(1)	68(1)	-13(1)	16(1)	-6(1)
C(23)	51(1)	63(1)	67(1)	-5(1)	5(1)	-14(1)
C(24)	68(2)	87(2)	74(2)	-3(1)	-4(1)	-9(1)
C(25)	60(1)	97(2)	93(2)	-25(2)	-13(1)	-2(1)
C(26)	45(1)	77(2)	115(2)	-34(2)	6(1)	-14(1)
C(27)	42(1)	52(1)	95(2)	-23(1)	19(1)	-9(1)
C(28)	55(1)	57(1)	129(2)	-15(1)	35(2)	-21(1)
C(29)	70(2)	61(1)	117(2)	11(1)	41(2)	-16(1)
C(30)	61(1)	58(1)	83(2)	9(1)	24(1)	-9(1)
N(1)	39(1)	41(1)	44(1)	3(1)	13(1)	0(1)
N(2)	39(1)	44(1)	54(1)	2(1)	13(1)	-1(1)
N(13)	57(1)	38(1)	38(1)	-2(1)	9(1)	2(1)
O(1)	62(1)	60(1)	45(1)	-7(1)	21(1)	1(1)
O(2)	50(1)	44(1)	56(1)	-10(1)	12(1)	-10(1)
S(1)	43(1)	39(1)	39(1)	-5(1)	12(1)	-2(1)

Table 45. Hydrogen bonds for sulfonyl-hydrazone (165).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...O(1)#1	0.799(19)	2.30(2)	2.9941(19)	145.3(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x,-y+1/2,z+1/2

ANEXO C – Artigos Publicados:

OLIVEIRA, K.N.; NUNES, R.J.; FORO, S. *N*-(4-Bromobenzylidene)quinoline-8-sulfonohydrazide. **Acta Cryst.** v. E65, o779, 2009.

SILVA, L.E.; JOUSSEF, A.C.; NUNES, R. J.; OLIVEIRA, K.N. Synthesis of 1,8-Naphthyridine-4(1H)-one Sulfonamides by Thermolysis of 2-Aminopyridinemethylene (Meldrum's Acid) Derivative. **Synthetic Comm.**, v. 38, p. 15–20, 2008.