

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

**SÍNTESE DE COMPOSTOS N-ARIL e  
N-ALQUILARILIMÍDICOS CÍCLICOS. CORRELAÇÃO  
ESTRUTURA QUÍMICA - ATIVIDADE BIOLÓGICA**

**Adriano Defini Andricopulo**

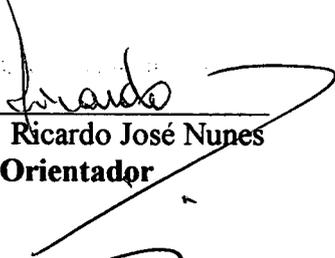
Dissertação submetida à Universidade Federal de Santa Catarina para  
obtenção do grau de “Mestre em Química”

Florianópolis, dezembro de 1996

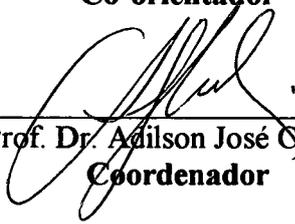
**SÍNTESE DE COMPOSTOS N-ARIL e N-ALQUILARILIMÍDICOS CÍCLICOS**  
**CORRELAÇÃO ESTRUTURA QUÍMICA - ATIVIDADE BIOLÓGICA**

**Adriano Defini Andricopulo**

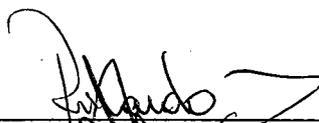
Esta dissertação foi julgada e aprovada em sua forma final pelo  
Orientador e membros da Banca Examinadora

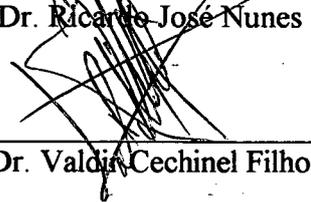
  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ricardo José Nunes  
**Orientador**

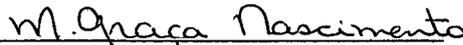
  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes  
**Co-orientador**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Adilson José Curtius  
**Coordenador**

**Banca Examinadora**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ricardo José Nunes

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes

Florianópolis, 12 de dezembro de 1996.

**Aos meus pais,  
André e Maria Lúcia  
pela dedicação e apoio constante  
para o meu desenvolvimento profissional.**

**“O sucesso só vem antes do  
trabalho no dicionário”**

Albert Einstein

## AGRADECIMENTOS

À Renata Krogh, pela dedicação, compreensão e estímulo.

Aos meus irmãos, Alexandre e Luciano, pelo incentivo e amizade.

À amiga Rachel Magnago, pelo incentivo e amizade de muitos anos.

Aos amigos Paulo Beck e Fernando Hallwass, pelo companheirismo, apoio e amizade.

Aos professores Hugo e Mara Braibante, pelos ensinamentos em minha iniciação científica.

Ao Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR), da Faculdade de Farmácia da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), onde foram realizados os ensaios biológicos.

Ao professor Adair S. Santos e sua equipe, pela realização dos testes farmacológicos.

À professora Maria da Graça Nascimento, pelo auxílio na parte formal da tese.

Aos professores do departamento de Química, que colaboraram para o meu crescimento profissional.

Aos demais professores e amigos que contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao CNPq e a CAPES, pelo suporte financeiro.

À Deus.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao professor Ricardo José Nunes, pela orientação, apoio, incentivo e principalmente pela amizade, que seja para sempre.

Ao professor Rosendo Augusto Yunes, pela herança de uma pequena parte de seu grande conhecimento.

Ao professor Valdir Cechinel Filho, pela contribuição de valor inestimável, pelo apoio e amizade demonstrado durante este trabalho.

## RESUMO

Estudos anteriores realizados em nossos laboratórios com várias imidas cíclicas, análogas ao alcalóide natural Filantimida, o qual foi isolado de *Phyllanthus sellowianus* apresentando atividade antiespasmódica e antibacteriana, permitiram a importante avaliação das atividades farmacológicas e biológicas deste tipo de substâncias.

Neste trabalho descreve-se a síntese de compostos N-aril e N-alquilarilimídicos cíclicos, como: 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilarilmaleimidas, 3-cloro-4-substituídas-N-aril e N-alquilarilmaleimidas, N-aril-naftalimidas, bis-N-aril e N-alquilarilnaftalimidas. As sínteses descritas levaram a compostos com bons rendimentos. Estes compostos foram identificados através de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , espectroscopia no infravermelho e espectrometria de massa.

Os compostos obtidos demonstraram pronunciada atividade analgésica, sendo que todos os compostos testados no modelo de contorções abdominais causadas pelo ácido acético 0,6 % foram mais eficazes que a aspirina e o paracetamol. Algumas dicloromaleimidas e seus derivados apresentaram importante atividade antibacteriana.

As várias modificações estruturais das dicloromaleimidas possibilitaram a aplicação do Método de Topliss, assim como, a determinação de fatores estruturais importantes relacionados com a atividade biológica dos mesmos.

## ABSTRACT

During the last few years, medicinal interest in cyclic imides has increased considerably. Since the isolation of phyllanthimide, a new alkaloid present in *Phyllanthus sellowianus* (Euphorbiaceae), which possesses antispasmodic activity, several synthetic analogues have been reported as antibacterial, antifungal, antispasmodic and analgesic.

In the present study, new N-aryl and N-alkylarylcyclic imides, were obtained in good yield and were characterized by  $^1\text{H}$  nmr, mass spectrometry, and infrared spectroscopy.

The biological results indicated that some compounds exert significant antibacterial and analgesic effects, confirming previous studies on biological activities of cyclic imides.

The structural factors related to the activity to achieve more active compounds based on the structure-activity relationships were analysed.

# ÍNDICE

## CAPÍTULO I

### 1. INTRODUÇÃO

1.1. Química Medicinal.....	01
1.2. A Importância dos Fármacos Sintéticos.....	02
1.3. Correlação Estrutura Química-Atividade Biológica....	04
1.4. Propriedades Físico-Químicas.....	05
1.4.1. Hidrofobicidade.....	06
1.4.2. Efeitos Eletrônicos.....	07
1.4.3. Efeitos Estéricos.....	08
1.5. Equação de Hansch.....	08
1.6. Método de Topliss.....	10
1.6.1. Método Manual de Topliss.....	11
1.7. Imidas Cíclicas.....	15
1.8. Objetivos.....	21

## CAPÍTULO II

### 2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Caracterização dos Compostos.....	22
2.2. Reagentes.....	23
2.3. Procedimento Experimental: Síntese dos Compostos..	23
2.3.1. Síntese de 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilaril- maleimidas.....	23
2.3.2. Síntese de 3-Cloro-4-X-N-aril e N-alquilaril- maleimidas.....	26

2.3.3. Reações de Clorossulfonação.....	33
2.3.4. Preparação de derivados N-fenilmaleimido- benzenossulfônicos.....	34
2.3.5. Síntese de N-arilnaftalimidas.....	36
2.3.6. Síntese de Bis-N-aril e N-alquilaril- naftalimidas.....	37
2.4. Ensaio Biológico.....	39
2.4.1. Atividade Analgésica.....	40
2.4.2. Atividade Antibacteriana.....	40

### CAPÍTULO III

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese.....	43
3.1.1. Síntese de 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilaril- maleimidas.....	43
3.1.2. Síntese de 3-Cloro-4-X-N-aril e N-alquilaril- maleimidas.....	49
3.1.3. Reações de Clorossulfonação.....	53
3.1.4. Preparação de derivados N-fenilmaleimido- benzenossulfônicos.....	54
3.1.5. Síntese de N-arilnaftalimidas.....	56
3.1.6. Síntese de Bis-N-aril e N-alquilaril- naftalimidas.....	57
3.2. Análise Biológica.....	61
3.2.1. Atividade Analgésica.....	61
3.2.2. Aplicação do Método Manual de Topliss.....	68
3.2.3. Atividade Antibacteriana.....	70
4. BIBLIOGRAFIA.....	74

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Percentual da origem dos medicamentos utilizados no mundo.....	03
Figura 2 - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos (20) e (21).....	59
Figura 3 - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos (58) e (63).....	60

## LISTA DE TABELAS

Tabela I - Principais grupos químicos dos medicamentos.....	03
Tabela II - Valores dos parâmetros físicos-químicos $\pi$ e $\sigma$ e ambos relacionados.....	12
Tabela III - Ordem de potência para vários parâmetros físico-químicos.....	13
Tabela IV - Seleção de novos substituintes.....	13
Tabela V - Abundância isotópica de várias combinações de átomos.....	49
Tabela VI - Efeito analgésico de 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilarilmaleimidas no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% em camundongos na dose de 10mg/Kg, via intraperitoneal.....	62
Tabela VII - Efeito analgésico de 3-cloro-4-X-N-aril e N-alquilarilmaleimidas no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% em camundongos na dose de 10mg/Kg, via intraperitoneal.....	63
Tabela VIII - Valores de refatividade molar (RM) para 3-cloro-4-X-N-aril e N-alquilarilmaleimidas.....	66
Tabela IX - Efeito analgésico de N-arilnaftalimidas no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% em camundongos na dose de 10 mg/Kg, via intraperitoneal.....	67
Tabela X. Efeito analgésico de N-aril e N-alquilarilnaftalimidas no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% em camundongos na dose de 10mg/Kg, via intraperitoneal.....	68
Tabela XI. Efeito analgésico de 3,4-dicloro-N-arilmaleimidas sobre as contorções abdominais causadas pelo ácido acético 0,6% em camundongos, administradas via intraperitoneal.....	69
Tabela XII. Avaliação da atividade antibacteriana de dicloromaleimidas pelo método de difusão em agar.....	70
Tabela XIII. Avaliação da atividade antibacteriana de 3-cloro-4-X-N-aril e N-alquilarilmaleimidas pelo método de difusão em agar.....	71
Tabela XIV. Concentração inibitória mínima (CIM), em $\mu\text{g/ml}$ , para N-aril e N-alquilarildicloromaleimidas.....	72

## CAPÍTULO I

### 1-INTRODUÇÃO

#### 1.1-Química Medicinal

A química medicinal, química biomedicinal ou biológica, como é referida nos anais da Sociedade Brasileira de Química, compreende a síntese ou isolamento de compostos com atividade biológica, a elucidação ou confirmação da estrutura, a caracterização das propriedades físico-químicas, a determinação da atividade biológica, a exploração desta atividade ao nível molecular e o estudo das relações entre estrutura química e atividade biológica.<sup>1,2</sup>

Com base neste conceito de química medicinal, fica claro a complexidade inerente às diversas tarefas que devem ser alcançadas, podendo ser empreendidas somente por equipes multidisciplinares, notadamente qualificadas, capazes de atuarem conjuntamente. Em geral esses requisitos são atingidos por indústrias do mundo desenvolvido que tem disponível não somente os recursos humanos necessários mas também as substâncias químicas, os métodos de identificação estrutural e de determinação da atividade biológica, acessíveis fácil e constantemente.<sup>3</sup>

No Brasil, estes estudos estão ainda iniciando, principalmente devido ao pouco desenvolvimento da indústria farmacêutica, da dificuldade inerente à aquisição de reagentes específicos, também devido ao alto custo e complexidade dos testes farmacológicos, e a indisponibilidade de recursos humanos qualificados na área.

## 1.2-A Importância dos Fármacos Sintéticos

A síntese de fármacos pode ser considerada como uma disciplina que se fundamenta, basicamente na Química Orgânica, representando uma aplicação nobre desta, por permitir acesso a substâncias medicamentosas.<sup>4</sup>

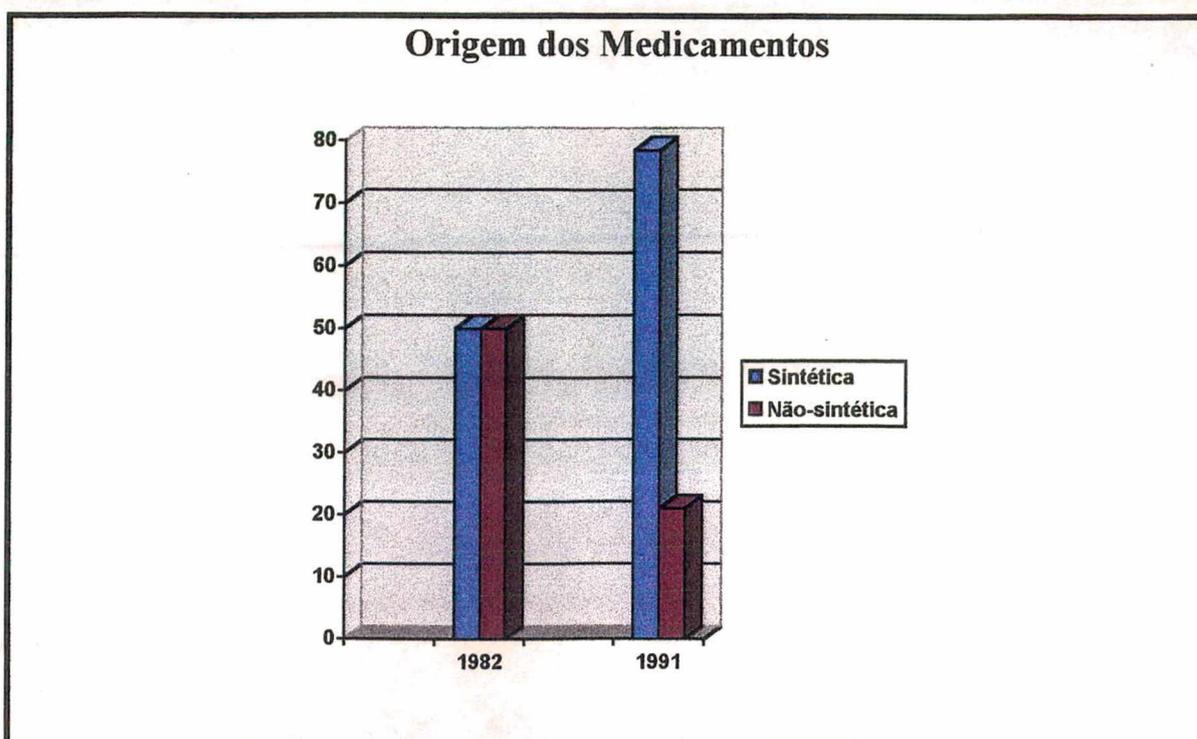
A lei 5991 de 1973, em seu artigo 4, define medicamento em seu segundo parágrafo: "...Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico...".

A metodologia usada na síntese de fármacos precisa ser capaz de viabilizar o acesso, com maior rendimento químico possível, na escala adequada de menor custo, ao composto farmacoterapeuticamente ativo, de elevado grau de pureza, passível de ser empregado com segurança, na posologia prescrita como medicamento.<sup>5</sup>

Considerando que a síntese de fármacos inclui as transformações químicas necessárias para modificar a estrutura química de origem natural, em outra de melhor perfil terapêutico<sup>6</sup>, têm-se um indicador mais completo da importância da síntese de fármacos no estado de saúde de uma dada população.

Inúmeros trabalhos indicam que o percentual de substâncias sintéticas utilizadas como fármacos atinge cerca de 75% do total de fármacos utilizados no mundo. Este percentual supera o das substâncias não-sintéticas utilizadas como medicamentos como mostra a Figura 1.<sup>4,7</sup>

De fato, quando se comparam as estruturas dos medicamentos, observa-se que 62% dos fármacos são derivados heterocíclicos. Destes 62, 91% possuem um átomo de nitrogênio e 25% um de enxofre, o que indica que muitos possuem mais de um heteroátomo em suas estruturas químicas.<sup>8</sup>



**Figura 1.** Percentual da origem dos medicamentos utilizados no mundo, números relativos aos anos de 1982<sup>7</sup> e 1991.<sup>4</sup>

A Tabela I ilustra os principais grupos de substâncias heterocíclicas que estão presentes nas estruturas químicas dos principais medicamentos sintéticos e semi-sintéticos (em 1000 medicamentos selecionados ao acaso).<sup>8</sup>

**Tabela I.** Principais grupos químicos dos medicamentos.

Piperidina	79	Furanas	20
Piridinas	64	Benzodiazepinas	18
Piperazinas	58	Quinolinas	18
Pirimidinas	55	Morfolinas	18
Fenotiazinas	40	Cefalosporinas	15
Tiofenas	30	Benzotiodiazinasióxidos	15
Penicilinas	29	Imidazolas	15
Pirrolidinas	26	Pirazóis	13
Purinas	24	1,3-Tiazolinas	12

### 1.3-Correlação Estrutura Química-Atividade Biológica

Uma vez que a estrutura de um composto com atividade biológica é conhecida, a química medicinal está apta a promover um estudo da relação estrutura-atividade dos compostos.

O alvo de tal estudo é descobrir quais partes de uma molécula são importantes para atividade biológica e quais não são. Os químicos fazem um seletivo número de compostos, os quais modificam ligeiramente a molécula original, e estudam que efeitos ocorrem com a atividade biológica. As ações das drogas estão intimamente relacionadas com sua estrutura química. Tais relações são com frequência absolutamente rígidas, e modificações relativamente pequenas na molécula matriz podem resultar em grandes alterações nas propriedades biológicas.<sup>9</sup>

A modificação estutural na obtenção de compostos ativos, também chamada de modificação molecular, constitui-se no método mais usado e econômico para a obtenção de compostos biologicamente ativos ou para otimizar a atividade de princípios ativos naturais. Muitas mudanças podem ser introduzidas numa molécula, dependendo de seus centros reativos.<sup>10,11</sup>

Pode-se reconhecer estratégias que tem sido envolvidas neste processo nos últimos anos, que são:<sup>12</sup>

- aumento nas dimensões da molécula
- simplificação da estrutura
- abertura ou fechamento no anel
- variação dos substituintes
- rigidez da estrutura

Em geral, o químico medicinal está desenvolvendo drogas com três objetivos em mente:

- aumentar a atividade
- reduzir os efeitos colaterais
- provir administração fácil e eficiente ao paciente

A análise e aplicação da correlação entre estrutura química e atividade biológica tem como principal objetivo realizar um planejamento racional de novas moléculas ativas. Baseados nos parâmetros físico-químicos, usam-se atualmente vários métodos de correlação que auxiliam na predição de quais grupos ou átomos novos podem ser introduzidos em uma molécula para torná-la mais ativa, proporcionando estudar as relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica. Serão vistos a seguir, os métodos de Hansch<sup>12</sup> e de Topliss.<sup>9,10,13,14</sup>

#### **1.4-Propriedades Físico-Químicas**

Existem muitas propriedades físicas, estruturais e químicas as quais tem sido estudadas em QSAR (relações quantitativas entre estrutura-atividade), mas as propriedades mais comuns são as hidrofóbicas, eletrônicas e estéricas. Isto deve-se ao fato da possibilidade de quantificar estes efeitos de maneira relativamente fácil.<sup>15</sup>

Em particular, propriedades hidrofóbicas podem ser facilmente quantificadas para moléculas completas ou para substituintes individuais. Por outro lado, propriedades eletrônicas e estéricas são mais difíceis para quantificar, e a quantificação é somente possível para substituintes individuais.

Consequentemente, estudos em QSAR com uma variedade de estruturas completamente diferentes são relativamente raras e são limitadas a estudos de hidrofobicidade. É mais comum encontrar nos estudos em QSAR compostos de mesma estrutura geral, onde substituintes no anel aromático ou grupos funcionais acessíveis são variados. Estudos em QSAR consideram que propriedades hidrofóbicas, eletrônicas e estéricas dos substituintes afetam a atividade biológica.<sup>12</sup>

#### **1.4.1-Hidrofobicidade<sup>12,15</sup>**

A característica hidrofóbica de uma droga é crucial para esta atravessar a membrana celular e pode também ser importante nas interações com o receptor. A troca de substituintes em uma droga, também pode ter efeito significativo tanto em sua característica hidrofóbica quanto em sua atividade biológica.

#### **O coeficiente de partição (*P*)**

A característica hidrofóbica de uma droga pode ser medida experimentalmente testando a distribuição relativa da droga em uma mistura octanol/água, mas geralmente é obtida por extrapolação ou cálculos. Moléculas hidrofóbicas se dissolverão preferencialmente na fase do octanol no sistema bifásico, ao passo que moléculas hidrofílicas preferencialmente na fase aquosa. A distribuição relativa é conhecida como coeficiente de partição (*P*) e é obtido a partir da equação (1):

$$P = \frac{\text{conc. droga em octanol}}{\text{conc. da droga em água}} \quad \text{Eq. (1)}$$

Compostos hidrofóbicos apresentarão altos valores para  $P$ , enquanto que compostos hidrofílicos apresentarão baixos valores para  $P$ .

Variando-se os substituintes nos compostos pode-se obter séries análogas apresentando diferentes hidrofobicidades e portanto, diferentes valores de  $P$ . Plotando os valores de  $P$  contra a atividade biológica destas drogas, é possível estabelecer se existe alguma relação entre estas duas propriedades. A atividade biológica, é normalmente expressa como  $1/C$ , onde  $C$  é a concentração da droga requerida para conseguir um definido nível de atividade biológica. Um gráfico é desenhado plotando  $\log(1/C)$  versus  $\log P$ .

#### 1.4.2-Efeitos Eletrônicos<sup>12,15,16</sup>

Os efeitos eletrônicos de vários substituintes terão claramente um efeito na ionização ou polaridade em uma droga. Estas mudanças podem ter efeito na facilidade em como uma droga passa através da membrana celular ou como esta pode ligar-se ao receptor. Portanto é comum medir alguns efeitos eletrônicos que os substituintes podem apresentar em uma molécula.

Como os substituintes em um anel aromático são importantes, a medida deste efeito pode ser expressa pela constante de Hammett ( $\sigma$ ).

A constante de Hammett ( $\sigma$ ) é uma medida da habilidade de um substituinte retirar ou doar elétrons, e tem sido determinada medindo-se a dissociação de uma série de ácidos benzóico substituídos comparado com a dissociação do próprio ácido benzóico.

A constante de Hammett ( $\sigma$ ) pode ser obtida a partir da equação (2):

$$\log K_x/K_o = \sigma \rho \quad \text{Eq. (2)}$$

onde  $K_o$  é a constante de equilíbrio do ácido benzóico,  $K_x$  é a constante de equilíbrio do ácido benzóico substituído e  $\rho = 1$  a  $25^{\circ}\text{C}$  e 1 atm de pressão.

### **1.4.3-Efeitos Estéricos<sup>12</sup>**

Para uma droga interagir com uma enzima ou um receptor, ela deve se aproximar e unir-se ao sítio ligante. O volume, tamanho e forma de uma droga pode ter influência neste processo. Um substituinte volumoso pode atuar como um protetor ou escudo e impedir a interação ideal entre a droga e o receptor. Alternativamente, um substituinte volumoso pode ajudar orientando corretamente a droga para uma união máxima com o receptor, e assim aumentar a atividade.

A quantificação de propriedades estéricas é mais difícil que a quantificação de propriedades hidrofóbicas ou eletrônicas. É altamente improvável que a atividade biológica das drogas seja afetada apenas por fatores estéricos, mas estes estão frequentemente relacionados com outros fatores que podem ser encontrados nas equações de Hansch.

### **1.5-Equação de Hansch<sup>9,12</sup>**

Em uma situação onde a atividade biológica é relatada somente como uma determinada propriedade, uma equação simples pode ser escrita. Contudo, a atividade biológica das drogas está relacionada com uma combinação de propriedades físico-químicas. Em tais casos, equações simples envolvendo somente um parâmetro podem ser escritas somente se os outros parâmetros são mantidos constantes. Nestes casos, é mais fácil encontrar equações que relacionem atividade biológica com mais de um parâmetro. Estas equações são conhecidas como equações de Hansch e relacionam atividade

biológica com as propriedades físico-químicas mais usadas, como coeficiente de partição ( $P$ ), constante de hidrofobicidade, efeitos eletrônicos ( $\sigma$ ) e fatores estéricos ( $Es$ ).

Utilizando trabalhos anteriores desenvolvidos por Hammett, Hansch propôs que a atividade biológica depende fundamentalmente de uma combinação de dois fatores: do  $\log P$ , que representa o transporte pela membrana, e a constante de Hammett  $\sigma$ , que representa a interação eletrônica com o receptor. Portanto, pode-se calcular a constante de hidrofobicidade do substituinte ( $\pi$ ), conforme a equação (3):

$$\pi = \log P_X - \log P_H \quad \text{Eq. (3)}$$

onde  $P_X$  e  $P_H$  são coeficientes de partição da molécula com substituinte X e com H, respectivamente. Um valor positivo de  $\pi$  significa que o grupo substituinte aumentará a solubilidade do composto na fase orgânica (apolar), e um valor negativo de  $\pi$  indica que o composto será mais solúvel na fase aquosa (polar).

Considerando seus estudos anteriores, Hansch propôs a equação (4), que permite prever estruturas mais ativas ou com menor produção de efeitos secundários:

$$\log 1/C = a \log P + b \sigma + c \quad \text{Eq. (4)}$$

onde C é a concentração da droga necessária para produzir um efeito específico, geralmente expresso pela  $DI_{50}$ , dose que causa inibição em 50% na resposta biológica,  $\log P$  e  $\sigma$  já foram definidas e a, b e c são constantes obtidas por métodos estatísticos, e podem ser melhor calculadas para uma série de compostos.

Posteriormente foi adicionado o valor estérico  $E_s$  tornando a equação de Hansch mais completa como a equação (5):

$$\log 1/C = a \log P + b \sigma + c E_s + d \quad \text{Eq. (5)}$$

Além destes métodos quantitativos de correlação, existem outros aspectos teóricos, tais como o uso da mecânica quântica e índices topológicos, e uma série de outros métodos computacionais. No entanto, um dos métodos mais simples de correlação estrutura-atividade foi proposto por Topliss.

### 1.6-Método de Topliss

Em certas situações, não é possível obter um grande número de estruturas que são requeridas para aplicar a equação de Hansch. Por exemplo, uma rota sintética que envolve uma série de dificuldades e somente poucas estruturas possam ser obtidas em um determinado tempo.<sup>12</sup>

Utilizando os princípios básicos de Hanschi, Topliss desenvolveu dois métodos mais simples para correlacionar quantitativamente a estrutura química com a atividade biológica. O primeiro, denominado “Método da Árvore de Decisão”<sup>13</sup>, consiste em um modelo realizado em etapas, resultando em mudanças nas propriedades físico-químicas dos compostos, como hidrofobicidade, efeitos eletrônicos e efeitos estéricos. E o segundo, denominado “Método Manual”<sup>14</sup>, o qual será estudado com maior detalhes. O método de árvore não será usado devido ao longo tempo para obtenção dos derivados, por ser um modelo por etapas e requerer grande disponibilidade de reagentes para síntese, além de exigir uma maior interrelação entre química e farmacologia.

### 1.6.1-Método Manual de Topliss

O método manual de Topliss consiste em um modelo não estatístico e não computadorizado, que pode ser usado para prever quais grupos substituintes podem ser introduzidos em uma determinada molécula para aumentar significativamente sua atividade biológica.<sup>9,12</sup> Uma condição para a aplicação deste método é que um anel aromático esteja presente na estrutura, fato que 40% das moléculas orgânicas e 50% dos fármacos possuem.<sup>13</sup>

O método manual é fundamentado na síntese de 5 derivados contendo os seguintes substituintes: H, 4-Cl, 3,4-Cl<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub> e 4-OCH<sub>3</sub>. Os valores de  $\pi$  e  $\sigma$ , várias combinações destes parâmetros, e um número de outros substituintes são mostrados na Tabela II.

Após estes 5 derivados terem sido sintetizados e sua atividade biológica medida, estes são agrupados em ordem decrescente de atividade. Esta ordem é então comparada com a Tabela III para saber qual o parâmetro ou combinação de parâmetros é provavelmente o dominante.<sup>9</sup>

Por exemplo, uma ordem como: 3,4-Cl<sub>2</sub>>4-Cl>H>4-Me>4-OMe, é interpretado obtendo-se o parâmetro  $\sigma$  como o mais importante. Após esta avaliação, a Tabela IV é consultada para determinar quais os próximos substituintes que deveriam ser investigados. No exemplo acima, a escolha poderia ser feita entre 3-CF<sub>3</sub>, 4-Cl, 4-NO<sub>2</sub>; 4-CF<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>; 4-c-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>; 4-c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>.

Tabela II. Valores dos parâmetros físico-químicos  $\pi$  e  $\sigma$  e ambos relacionados<sup>9</sup>:

Substituintes	$\pi$	$\sigma$	$\pi-\sigma$	$2\pi-\sigma$	$\pi-2\sigma$	$\pi-3\sigma$	$-\sigma$	$\pi+\sigma$	$2\pi-\pi^2$
H	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4-Cl	0.71	0.23	0.48	1.19	0.25	0.02	-0.23	0.94	0.92
3,4-Cl <sub>2</sub>	1.25	0.52	0.73	1.98	0.21	-0.31	-0.52	1.77	0.94
4-CH <sub>3</sub>	0.56	-0.17	0.73	1.29	0.90	1.07	0.17	0.39	0.81
4-OCH <sub>3</sub>	-0.02	-0.27	0.25	0.23	0.52	0.79	0.27	-0.29	-0.04
3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl	1.59	0.66	0.93	2.52	2.91	-0.39	-0.66	2.25	0.65
3-CF <sub>3</sub> , 4-NO <sub>2</sub>	0.60	1.21	-0.61	-0.01	-1.81	-2.97	-1.21	1.81	0.84
4-CF <sub>3</sub>	0.88	0.54	0.34	1.22	-0.20	-0.74	-0.54	1.42	0.99
2,4-Cl <sub>2</sub>	1.42	0.46	0.96	2.38	0.50	0.04	-0.46	1.88	0.82
c-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2.14	-0.02	2.16	4.30	2.18	2.20	0.02	2.12	-0.30
c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	2.51	-0.22	2.73	5.24	2.95	3.17	0.22	2.29	-1.28
4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.53	-0.05	1.58	3.11	1.63	1.68	0.05	1.48	0.72
4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.98	-0.20	2.18	4.16	2.38	2.58	0.20	1.78	0.04
3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.99	-0.30	1.29	2.28	1.59	1.89	0.30	0.69	1.00
4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	1.55	-0.32	1.87	3.42	2.19	2.51	0.32	1.23	0.70
4-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1.18	-0.83	2.01	3.19	3.84	4.67	0.83	0.35	0.97
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.18	-0.83	1.01	1.19	1.84	2.67	0.83	-0.65	0.33
4-NH <sub>2</sub>	-1.23	-0.66	-0.57	-1.80	0.09	0.75	0.66	-1.89	-3.97
4-NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1.45	-0.51	1.96	2.39	2.47	2.98	0.51	0.94	0.80
4-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.03	-0.45	1.48	2.51	1.93	2.38	0.45	0.58	1.00
3-CH <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>	0.54	-0.26	0.80	1.34	1.06	1.32	0.26	0.28	0.79
4-Br	0.86	0.23	0.57	1.49	0.40	1.55	-0.23	1.09	0.98
3-CF <sub>3</sub>	0.88	0.43	0.45	1.43	0.02	2.17	-0.43	1.31	0.99
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.02	-0.15	1.17	2.19	1.32	1.47	0.15	0.87	1.00
4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.05	-0.25	1.30	2.35	1.55	1.80	0.25	0.80	1.00
3-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	1.29	0.17	1.12	2.41	0.95	0.78	-0.17	1.46	0.92
3-Cl	0.71	0.37	0.34	1.05	-0.03	-0.30	-0.37	1.08	0.92
3-CH <sub>3</sub>	0.56	-0.07	0.63	1.19	0.70	0.77	0.07	0.49	0.81
3-OCH <sub>3</sub>	-0.02	0.12	-0.14	-0.16	-0.26	-0.38	-0.12	0.10	-0.04
3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.18	-0.15	0.33	0.51	0.48	0.63	0.15	0.03	0.33
3,5-Cl <sub>2</sub>	1.25	0.75	0.50	1.75	-0.25	-1.00	-0.75	2.20	0.94
2-Cl	0.71	0.23	0.48	1.19	0.25	0.02	-0.23	0.94	0.92
2-CH <sub>3</sub>	0.56	-0.17	0.73	1.29	0.90	1.07	0.17	0.39	0.81
2-OCH <sub>3</sub>	-0.02	0.12	-0.14	-0.16	-0.26	-0.38	-0.12	0.10	-0.04
2-F	0.14	0.06	0.08	0.22	0.02	-0.04	-0.06	0.20	0.28
4-F	0.14	0.06	0.08	0.22	0.02	-0.04	-0.06	0.20	0.28
4-NHCOCH <sub>3</sub>	-0.97	0.00	-0.97	-1.94	-0.97	-0.97	0.00	-0.97	-2.88
4-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-1.18	0.03	-1.21	-2.39	-1.24	-1.27	-0.03	-1.15	-3.75
4-NO <sub>2</sub>	-0.28	0.78	-1.06	-1.34	-1.84	-2.62	-0.78	0.50	-0.64
4-COCH <sub>3</sub>	-0.55	0.50	-1.05	-1.60	-1.55	-2.05	-0.50	-0.05	-1.40
4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-1.63	0.72	-2.35	-3.98	-3.07	3.79	-0.72	-0.72	-5.92
4-CONH <sub>2</sub>	-1.49	0.36	-1.85	-3.34	-2.21	-2.57	-0.36	-1.13	-5.20
4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-1.82	0.57	-2.39	-4.21	-3.01	-3.53	-0.57	-1.25	-6.95

**Tabela III.** Ordem de potência para vários parâmetros físico-químicos<sup>9</sup>:

Substituintes	Parâmetros								
	$\pi$	$2\pi-\pi^2$	$\sigma$	$\pi+\sigma$	$2\pi-\sigma$	$\pi-\sigma$	$\pi-2\sigma$	$\pi-3\sigma$	Es
3,4-Cl <sub>2</sub>	1	1-2	1	1	1	1-2	3-4	5	2-5
4-Cl	2	1-2	2	2	2-3	3	3-4	3-4	2-5
4-CH <sub>3</sub>	3	3	4	3	2-3	1-2	1	1	2-5
4-OCH <sub>3</sub>	4-5	4-5	5	5	4	4	2	2	2-5
H	4-5	4-5	3	4	5	5	5	3-4	1

É interessante observar que baseados nos resultados de apenas 4 ou 5 análogos, pode-se prever, a rota sintética provável para a obtenção de compostos farmacologicamente mais potentes.

**Tabela IV.** Seleção de novos substituintes<sup>9</sup>:

Prováveis Parâmetros Ativos	Seleção de Novos Substituintes
$\pi, \pi+\sigma, \sigma$	3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl; 3-CF <sub>3</sub> , 4-NO <sub>2</sub> ; 4-CF <sub>3</sub> ; 2,4Cl <sub>2</sub> ; 4-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> , 4-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>
$\pi, 2\pi-\sigma, \pi-\sigma$	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-OCH <sub>2</sub> Ph; 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ; 4-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
$\pi-2\sigma, \pi-3\sigma, -\sigma$	4-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-NH <sub>2</sub> , 4-NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ; 4-OH; 4-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 3-CH <sub>3</sub> ; 4-OCH <sub>3</sub>
$2\pi-\pi^2$	4-Br, 3-CF <sub>3</sub> ; 3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ; 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; 3-CH <sub>3</sub> ; 4-Cl; 3-Cl; 3-CH <sub>3</sub> ; 3-OCH <sub>3</sub> ; 3-CF <sub>3</sub> ; 3,5-Cl <sub>2</sub> ; 3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

A maior vantagem da aplicação deste método de correlação entre estrutura-atividade consiste na sua simplicidade, possibilitando bons resultados rapidamente. Porém, uma deficiência deste método consiste em não se estender a outros parâmetros que não sejam  $\pi$ ,  $\sigma$  e  $E_s$ .

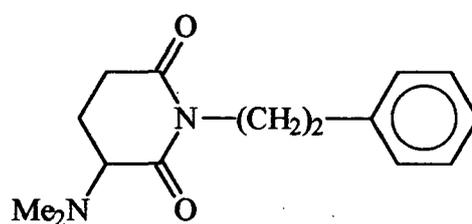
Este método foi aplicado com sucesso a vários estudos descritos na literatura.<sup>17-20</sup>

## 1.7-Imidas Cíclicas

→ As imidas cíclicas contém o grupo  $\text{-CO-N(R)-CO-}$ , sendo R um hidrogênio, grupo alquil ou aril. Possuem propriedades farmacológicas, tais como, sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, hipotensivas, diuréticas, carcinostáticas e antimetabólicas<sup>21</sup>, além de suas importantes atividades biológicas, principalmente como bactericidas, fungicidas e inseticidas.<sup>21-24</sup>

→ O grande interesse no estudo de novas imidas cíclicas vem crescendo muito nos últimos anos, não somente pelas sínteses destas, que são interessantes por si só, mas devido principalmente às variadas e importantes atividades biológicas que estes compostos vem apresentando. Recentemente, na literatura foram descritas uma série de imidas cíclicas com atividade biológica.<sup>42,43,45,48,50</sup>

Em estudos anteriores com o *Phyllanthus sellowianus*, planta medicinal abundante na flora catarinense, foi demonstrada que a fração de alcalóides obtida desta planta apresentou potente efeito antiespasmódico comparável a papaverina.<sup>25</sup> Um destes compostos foi isolado e identificado como sendo um novo alcalóide de estrutura inédita, derivado da glutarimida e denominado filantimida<sup>26</sup> (1).

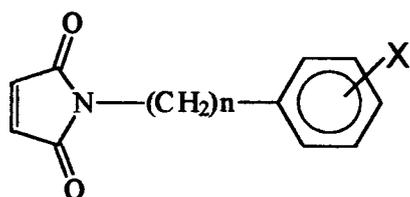


(1)

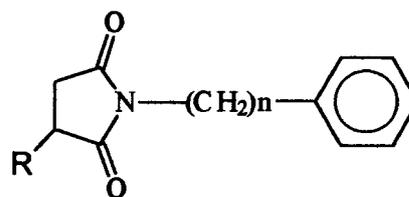
Além disso, a filantimida (1) também apresentou efeito bactericida<sup>27</sup>, constituindo-se assim em um modelo para a obtenção de vários análogos sintéticos com atividades biológicas.<sup>24,27-31</sup>

→ Derivados obtidos da maleimida tem uso bastante diversificado. Industrialmente, entram na fabricação de fibras sintéticas resistentes ao calor, ácidos, solventes<sup>12</sup>, corantes, reveladores para fotografia e gelatinizantes<sup>21</sup>. Na área biológica, são utilizados como fungicidas, bactericidas<sup>33</sup>, inseticidas<sup>34-36</sup> e herbicidas.<sup>37</sup>

→ Imidas cíclicas, análogas da filantimida (1) como N-alquilarilmaleimidias (2) e N-alquilarilsuccinimidias (3) apresentam atividade antibacteriana.<sup>27</sup>



(2)



(3)

→ Os resultados encontrados demonstraram que em geral as maleimidias (2) são cerca de 30 vezes mais ativas que as succinimidias (3), indicando que a dupla ligação imídica é um fator importante relacionado com a atividade biológica.<sup>27-31</sup>

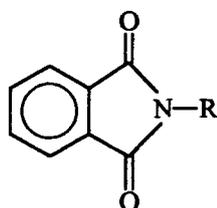
Pesquisas sobre antimicrobianos tem revelado uma série de substâncias que atuam sobre uma grande variedade de microorganismos, destacando-se entre eles, os fungos.<sup>38,39</sup>

→ Considerando o conhecido efeito fungicida de algumas imidas cíclicas, as maleimidias (2) apresentaram efeitos antifúngicos enquanto que as succinimidias (3) apresentaram-se totalmente inativas<sup>30</sup>, estando de acordo com resultados anteriores que sugerem que a dupla ligação imídica pode representar um fator estrutural importante relacionado com atividade biológica destes compostos.<sup>24, 27-31</sup>

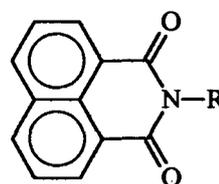
→ Foi demonstrado que as maleimidas (2) exibem atividade antiespasmódica, sendo mais uma vez observado maior atividade quando comparado as succinimidas (3).<sup>28</sup> A distância entre o anel aromático e o grupo imídico é também um fator importante relacionado com a atividade, já que os compostos separados por dois grupos metilenos são os antiespasmódicos mais potentes.

→ A atividade antinociceptiva das maleimidas (2) e succinimidas (3) foi avaliada contra contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos.<sup>5</sup> Os resultados mostraram que as maleimidas foram consideravelmente mais ativas que as succinimidas. Os melhores resultados foram quando a distância entre o anel imídico e o aromático era de quatro grupos metilênicos. A introdução de substituintes doadores de elétrons no anel aromático das maleimidas aumentou a atividade biológica, sendo que muitos derivados foram muitas vezes mais potentes que a aspirina e o paracetamol.<sup>29</sup>

Compostos imídicos cíclicos N-substituídos como ftalimidas (4), 1,8-naftalimidas (5), mostraram potente atividade hipolipêmica, rebaixando os níveis de triglicédeos e do soro colesterol LDL, e aumentando o nível de colesterol HDL.<sup>41</sup>



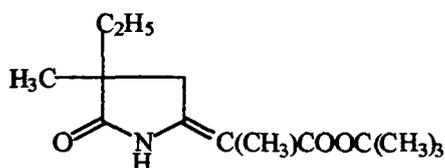
(4)



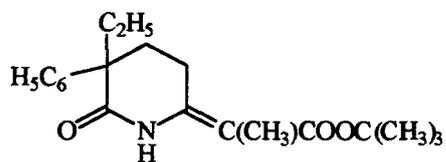
(5)

Diversas alquil e aril dicarboximidas substituídas de cinco e seis membros são conhecidas por serem substâncias SNC (sistema nervoso central) ativas. A modificação química de algumas imidas farmacologicamente ativas

como a preparação de 2-t-butóxicarbonilalquilidenopirrolidionas (6) e piperidionas (7) substituídas podem apresentar as características dos grupos funcionais relacionados com a atividade farmacológica.<sup>42</sup>

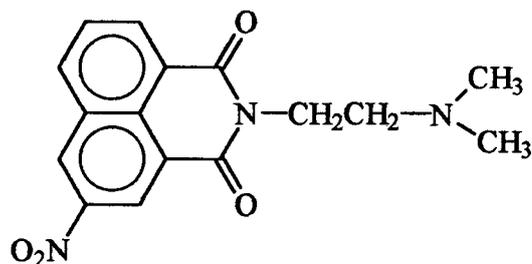


(6)



(7)

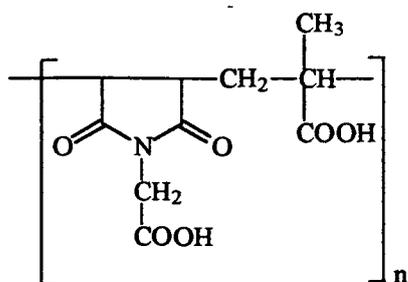
Uma nova molécula sintetizada pelo laboratório Knoll S.A, mitonafide N-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitronaftalimida (8), apresentou atividade citostática contra diferentes tipos de tumores.<sup>43</sup>



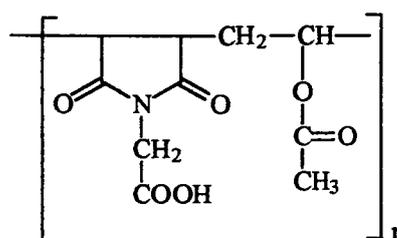
(8)

As drogas poliméricas tem recebido muita atenção nos últimos anos e suas atividades biológicas tais como antitumoral, antiviral, antibacteriana e fungicida tem sido relatadas.<sup>44</sup>

Copolímeros do tipo poli (GMI-co-MA) (GMI, N-glicinilmaleimida, e, MA, ácido metacrílico) (9) e poli (GMI-co-VAc) (VAc, acetato de vinila) (10) apresentam atividade antitumoral in vivo.<sup>45</sup>

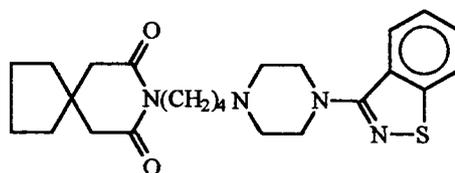


(9)



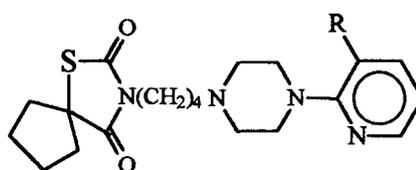
(10)

Uma nova geração de drogas antipsicóticas mais eficazes tem sido citadas na literatura, como a tiospirona (11) um antipsicótico clínico cujo efeito colateral é reduzido, sendo relatado o seu forte efeito antagonista serotoninérgico.<sup>46</sup>



(11)

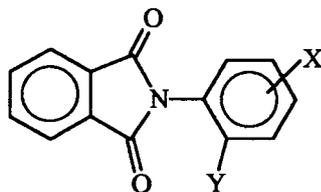
Uma série de 1-piperazina-2-piridinil-3-substituídas e seus derivados tem sido agrupadas a grupos imídicos cíclicos (12), demonstrando estes, potente atividade antipsicótica.<sup>47</sup>



(12)

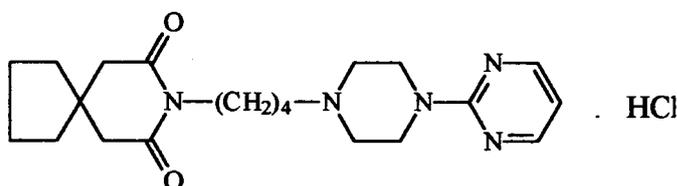
Uma série de N-fenilnaftalimidias substituídas na posição 4 principalmente por um grupo amino (13), demonstraram potente atividade

anticonvulsivante, similar a da fenitoína e carbamazepina, podendo constituir uma droga interessante para futuro uso clínico como antiepilético.<sup>48</sup>



(13)

A buspirona (14) é um agente ansiolítico que demonstrou eficácia clínica comparável ao diazepam.<sup>49</sup>



(14)

Uma série de análogos da buspirona foi sintetizada e suas propriedades ansiolíticas foram investigadas para estudos da correlação estrutura-atividade<sup>50</sup>, demonstrando a importância da síntese na obtenção de compostos que possam apresentar maior potencial farmacológico que seus precursores.

Portanto, as imidas cíclicas constituem-se em importantes alvos, tanto para síntese de novos análogos, bem como, para o estudo e a descoberta de novas atividades biológicas dos mesmos.

## OBJETIVOS

- ◆ Síntese de compostos N-aril e N-alquilarilimídicos cíclicos, como: 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilarilmaleimidas, 3-cloro-4-substituídas-N-aril e N-alquilarilmaleimidas, N-aril-naftalimidas, bis-N-aril e N-alquilarilnaftalimidas.
- ◆ Avaliação das propriedades analgésicas e antibacterianas das séries de compostos sintetizadas.
- ◆ Investigar a correlação entre estrutura-atividade sob o aspecto qualitativo, para poder predizer quais novas modificações estruturais devem ser realizadas para obter compostos mais potentes.
- ◆ Aplicação do método de Topliss para correlacionar quantitativamente a estrutura química e a atividade biológica.

## CAPÍTULO II

### 2-MATERIAIS E MÉTODOS

#### 2.1 - Caracterização dos Compostos

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

Para a cromatografia em camada delgada utilizou-se placas cromatográficas de alta resolução (HRTLC) de sílica gel 60 PF<sub>254</sub> em folhas de alumínio (Merck), utilizando o sistema de solventes hexano/acetato de etila (70:30). Os solventes utilizados foram adquiridos comercialmente da Merck.

Os pontos de fusão dos compostos foram determinados com um aparelho Microquímica APF-301 e não foram corrigidos.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro da FT Perkin Elmer 16PC, com as substâncias incorporadas em pastilhas de KBr, sendo que as absorções foram registradas em escala de centímetro recíproco ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  foram obtidos em espectrômetro da Bruker 200 MHz, usando como solvente  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO}-d_6$  adquiridos comercialmente da Aldrich. Os deslocamentos químicos foram expressos em valores adimensionais  $\delta$  (ppm) em relação a um padrão interno de tetrametilmetilsilano (TMS).

Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro de massa Shimadzu-CGMS-QP-2000A, sob impacto de feixe eletrônico a 70 eV por inserção direta.

## 2.2 - Reagentes

Os reagentes de partida anidrido-dicloromaleico, 1,8-anidrido-naftálico e 1,4,5,8-dianidrido-naftalenotetracarboxílico foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc. Os demais reagentes e solventes foram adquiridos das seguintes empresas: Merck, Reagen, Vetec - Química Fina Limitada, Quimex, Nuclear e Grupo Química.

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

## 2.3 - Procedimento Experimental: Síntese dos Compostos

### 2.3.1 - Síntese de 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilarilmaleimidas

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

Ao anidrido 3,4-dicloromaleico (8,4g, 50mmol) foi adicionado ácido acético glacial (80mL) e a mistura foi aquecida até refluxo. Anilina (4,8g 50mmol) foi adicionada e a mistura refluxada por mais 2 horas. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo (250mL). O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em etanol para obter o produto (9,3g), R = 77%, p.f 204-205<sup>0</sup>C (lit.<sup>24</sup> p.f. 204-206<sup>0</sup>C).

3,4-Dicloro-N-benzilmaleimida (16)

Metodologia similar ao (15). R = 84%, p.f 108-110<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1721, 1674 (C=O), 1622 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36-7.31 (m, 5H, ArH), 4.73 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ppm.

3,4-Dicloro-N-fenetilmaleimida (17)

Metodologia similar ao (15). R = 86%, p.f 126-127<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1726, 1670 (C=O), 1618 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.31-7,20 (m, 5H, ArH), 3.83 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.92 (t, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

3,4-Dicloro-N-fenilpropilmaleimida (18)

Metodologia similar ao (15). R = 81%, p.f 58-59<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1732, 1674 (C=O), 1608 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26-7.12 (m, 5H, ArH), 3.65 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.65 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.01 (quint., 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

3,4-Dicloro-N-fenilbutilmaleimida (19)

Metodologia similar ao (15). R = 86%, p.f 72-73<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1738, 1666 (C=O), 1612 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28-7.14 (m, 5H, ArH), 3.61 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.63 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.66-1.59 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>) ppm.

3,4-Dicloro-N-p-metilfenilmaleimida (20)

Metodologia similar ao (15). R = 90%, p.f 190-191<sup>0</sup>C (lit.<sup>51</sup> p.f 193-194), IV(KBr) = 1732, 1678 (C=O), 1632 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27-7.18 (m, 4H, ArH), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

3,4-Dicloro-N-p-metóxfenilmaleimida (21)

Metodologia similar ao ítem (15). R = 86%, pf 205-207<sup>0</sup>C (lit.<sup>51</sup> p.f 209-210<sup>0</sup>C), IV(KBr) = 1730, 1625 (C=O), 1588 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.23 (d, 2H, ArH), 6.98 (d, 2H, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

3,4-Dicloro-N-p-nitrofenilmaleimida (22)

Metodologia similar ao (15). R = 85%, p.f 194-196<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1730, 1630 (C=O), 1594 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 286, 288, 300 (M<sup>+</sup>), 256, 184, 177, 87.

3,4-Dicloro-N-p-clorofenilmaleimida (23)

Metodologia similar ao (15). R = 78%, p.f 213-214<sup>0</sup>C (lit.<sup>51</sup> p.f 210-216<sup>0</sup>C), IV(KBr) = 1732, 1640 (C=O), 1600 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 275, 277, 279, 281 (M<sup>+</sup>), 196, 153, 87.

3,4-Dicloro-N-3,4-diclorofenilmaleimida (24)

Metodologia similar ao (15). R = 76%, p.f 203,5-205<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1728, 1658 (C=O), 1618(C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 309, 311, 313, 315, (M<sup>+</sup>), 230, 187, 124, 87.

3,4-Dicloro-N-sulfonamidafenilmaleimida (25)

Metodologia similar ao (15). R = 95%, (320<sup>0</sup>C dec.), IV(KBr) = 3372, 3266 (N-H), 1798, 1736 (C=O), 1622 (C=C Ar), 1340, 1160 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; M.S 320, 322, 324, (M<sup>+</sup>), 240 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 177, 87.

**2.3.2 - Síntese de 3-Cloro-4X-N-aril e N-alquilarilmaleimidias**

onde X = fenóxido, piperidino, morfolino, dimetil-amino ou anilino

3-Cloro-4-fenóxi-N-fenilmaleimida (26)

Ao fenol (2,6g, 28mmol) e trietilamimina (2,1g, 21 mmol) foi adicionada uma solução de 3,4-dicloro-N-fenilmaleimida (1,7g, 7,0 mmol) em 200mL de cloreto de metileno, e mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Após, a mistura foi extraída com ácido clorídrico aquoso 1M (4x 25mL), com hidróxido de sódio aquoso 10% (3x 25mL) e com água (3x 25mL), seco com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado sob vácuo. Recristalizou-se o produto com etanol, obtendo-se (1.65g). R = 79%, p.f 133-134<sup>0</sup>C (lit.<sup>52</sup> p.f 132.5-133.5<sup>0</sup>C).

3-Cloro-4-(4etilfenóxi)-N-fenilmaleimida (27)

Metodologia similar ao (26). R = 78%, p.f 91,5-92,5<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1726, 1653 (C=O), 1611(C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 327, 329 (M<sup>+</sup>), 224 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>), 206(M<sup>+</sup>-OAr), 138 (ArNCCl)<sup>+</sup>, 103 (C<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.50-7.35 (m, 5H, ArH), 7.22 (d, 2H, ArH), 7.11 (d, 2H, ArH), 2.66(q, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (t, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

3-Cloro-4-(4-bromofenóxi)-N-fenilmaleimida (28)

Metodologia similar ao (26). R = 70%, p.f 115-116<sup>0</sup>C (lit.<sup>52</sup> p.f 115-116.5<sup>0</sup>), IV(KBr) = 1722, 1649 (C=O), 1608 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 377, 379, 381 (M<sup>+</sup>), 274 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>), 206 (M<sup>+</sup>-OAr), 138 (ArNCCl)<sup>+</sup>, 119(ArNCO)<sup>+</sup>, 103 (C<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>).

3-Cloro-4-(4-nitrofenóxi)-N-fenilmaleimida (29)

Metologia similar ao (26). R = 54%, p.f 166-168<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1728, 1660 (C=O), 1614 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 344, 346 (M<sup>+</sup>), 241 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>), 138 (ArNCCl)<sup>+</sup>, 119 (ArNCO)<sup>+</sup>, 103 (C<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>).

3-Cloro-4-piperidino-N-fenilmaleimida (30)

3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida (2,6g, 10,5mmol) foi dissolvida em cloreto de metileno (40mL), adicionou-se piperidina (1,8g, 21mmol) e esta

solução foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente. Após, evaporou-se o solvente a vácuo e recristalizou-se o produto com etanol obtendo-se (2,4g). R = 79%, p.f 127-128<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1763, 1633 (C=O), 1591 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H- RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39-7.29 (m, 5H, ArH), 3.92 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 1.72(sl, 6H, 3x CH<sub>2</sub>) ppm.

### 3-Cloro-4-morfolino-N-fenilmaleimida (31)

Metodologia similar ao (30). R =71%, p.f 160-161<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.45-7.29 (m, 5H, ArH), 4.03 [t, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.82 [t, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ppm.

### 3-Cloro-4-anilino-N-fenilmaleimida (32)

3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida (1,0g, 4,2mmol) foi dissolvida em etanol (30mL), adicionou-se anilina (0,78g, 8,4mmol) e esta solução foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo, o precipitado foi filtrado, lavado com água e recristalizado com etanol para dar o produto (1,12g). R = 90%, p.f 169,5-170,5<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1716,1660 (C=O), 1594 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 298, 300 (M<sup>+</sup>), 119 (ArNCO)<sup>+</sup>, 235, 178, 89, 77.

### 3-Cloro-4-(4-metóxianilina)-N-fenilmaleimida (33)

Metodologia similar ao (32). R = 93%, p.f 156,5-157,5<sup>0</sup>C, M.S 328, 330 (M<sup>+</sup>), 208, 180, 77; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.45-7.40 (m, 5H, ArH), 7.20 (d, 2H, ArH), 6.95 (d, 2H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

3-Cloro-4-dimetilamino-N-fenilmaleimida (34)

Metodologia similar ao (32). R = 86%, p.f 118-119<sup>0</sup>C, M.S 250,252 (M<sup>+</sup>), 221, 103; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40-7.25 (m, 5H, ArH), 3.44 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ppm.

3-Cloro-4-piperidino-N-benzilmaleimida (35)

Metodologia similar ao (30). R = 78%, p.f 53-54<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.26 (m, 5H, ArH), 4.63 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.86 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 1.68 (sl, 6H, 3x CH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-morfolino -N-benzilmaleimida (36)

Metodologia similar ao (30). R = 71%, p.f 96-97<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.25 (m, 5H, ArH), 4.69 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.96 [t, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.82 [t, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ppm.

3-Cloro-4-piperidino-N-fenetilmaleimida (37)

Metodologia similar ao (30). R = 80%, p.f 92-93<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.29- 7.23 (m, 5H, ArH), 3.83 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.70 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.86 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.68 (sl, 6H, 3x CH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-morfolino-N-fenetilmaleimida (38)

Metodologia similar ao (30). R = 73%, p.f 104-105<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27-7.23 (m, 5H, ArH), 3.98 [t, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.79 [t, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.72 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.91 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-dimetilamino-N-fenetilmaleimida (39)

Metodologia similar ao (30). R = 71%, p.f 42,5-43,5<sup>0</sup>C, M.S 278, 280 (M<sup>+</sup>), 187, 174, 77; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28-7.23 (m, 5H, ArH), 3.71 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.35 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.86 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-piperidina-N-p-metilfenilmaleimida (40)

Metodologia similar ao (30). R = 74%, p.f 131,5-132,5<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28-7.21 (m, 4H, ArH), 3.92 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 2.36 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.72 (sl, 6H, 3xCH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-morfolino-N-p-metilfenilmaleimida (41)

Metodologia similar ao (30). R = 72%, p.f 149-151<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26-7.19 (m, 4H, ArH), 4.02 [t, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.84 [t, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 2.37 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>) ppm.

3-Cloro-4-piperidino-N-p-metóxfenilmaleimida (42)

Metodologia similar ao (30). R = 90%, p.f 124-126<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.23 (d, 2H, ArH), 6.95 (d, 2H, ArH), 3.90 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.72 (sl, 6H, 3x CH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-morfolino-N-p-metóxfenilmaleimida (43)

Metodologia similar ao (30). R = 82%, p.f 131,5-132,5<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.19 (d, 2H, ArH), 6.96 (d, 2H, ArH), 4.01 [t, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.82 [t, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

3-Cloro-4-piperidino-N-p-nitrofenilmaleimida (44)

Metodologia similar ao (30). R = 90%, p.f 148-149<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.28 (d, 2H, ArH), 7.64 (d, 2H, ArH), 3.93 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 1.76 (sl, 6H, 3x CH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-morfolino-N-p-nitrofenilmaleimida (45)

Metodologia similar ao (30). R = 86%, p.f 144.5-146<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.27 (d, 2H, ArH), 7.64 (d, 2H, ArH), 4.05 [t, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.84 [t, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ppm.

3-Cloro-4-piperidino-N-p-clorofenilmaleimida (46)

Metodologia similar ao (30). R = 76%, p.f 122-123<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49 (d, 2H, ArH), 7.30 (d, 2H, ArH), 3.92 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 1.73 (sl, 6H, 3x CH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-morfolino-N-p-clorofenilmaleimida (47)

Metodologia similar ao (30). R = 78%, p.f 170.5-171.5<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.43 (d, 2H, ArH), 7.27 (d, 2H, ArH), 4.02 [t, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.82 [t, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ppm.

3-Cloro-4-piperidino-N-3,4-diclorofenilmaleimida (48)

Metodologia similar ao (30). R = 84%, p.f 156,5-158<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.50-7.27 (m, 3H, ArH), 3.93 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 1.74 (sl, 6H, 3x CH<sub>2</sub>) ppm.

3-Cloro-4-morfolino-N-3,4-diclorofenilmaleimida (49)

Metodologia similar ao (30). R = 78%, p.f 164,5-165,5<sup>0</sup>C, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.51-7.24 (m, 3H, ArH), 4.03 [t, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.83 [t, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] ppm.

3-Cloro-4-(3,4dicloroanilino)-N-3,4-diclorofenilmaleimida (50)

Metodologia similar ao (30). R = 85%, p.f 195-197<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1724, 1658 (C=O), 1612 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 436, 438, 440, 442 (M<sup>+</sup>), 373, 336, 311, 246, 157, 109, 87.

Reação entre 3,4-dicloro-N-fenilmaleimida (15) e benzilamina

Metodologia similar ao (30). Obteve-se 3,4-dicloro-N-benzilmaleimida (16) com 71% de rendimento, p.f 108-109<sup>0</sup>C, IV(KBr) = 1730, 1678 (C=O), 1622 (C=C Ar); <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.32 (m, 5H, ArH), 4.71 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ppm; M.S 255, 257, 259 (M<sup>+</sup>), 162, 150, 87.

**2.3.3 - Reações de clorossulfonação**Clorossulfonação da 3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida (15)

Ácido clorossulfônico (3,6g, 30mmol) foi adicionado lentamente a 3,4-Dicloro-N-fenilmaleimida (01) (1,2g, 5 mmol) a 0<sup>0</sup>C. A mistura reacional foi aquecida em banho maria entre 50-60<sup>0</sup>C por 15 minutos. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo (100mL) para formar o cloreto de sulfonila (51) (1,3g). R = 76%, p.f 139-140<sup>0</sup>C (lit.<sup>24</sup> 138-139<sup>0</sup>C).

### Clorossulfonação da 3-Cloro-4-fenóxi-N-fenilmaleimida (26)

Ácido clorossulfônico (0,94g, 8,4mmol) foi adicionado lentamente a 3-cloro-4-fenóxi-N-fenilmaleimida (0,2g, 0,7mmol) a 0°C. A mistura reacional foi aquecida em banho maria entre 50-60°C por 2 horas. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo, o precipitado foi filtrado para formar o produto (52) (0,21g). R = 76%; p.f 184-185°C, IV(KBr) = 1732, 1644 (C=O), 1612 (C=C Ar), 1343, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>, M.S 495, 497, 499, 501 (M<sup>+</sup>), 460, 462, 464 (M<sup>+</sup>-Cl), 363, 361 (M<sup>+</sup>- SO<sub>2</sub>Cl, -Cl), 299, 297 (M<sup>+</sup>-2SO<sub>2</sub>Cl), 207, 118, 104, 92, 87.

### Clorossulfonação da 3-Cloro-4-piperidino-N-fenilmaleimida (30)

Ácido clorossulfônico (1,2g, 10,4mmol) foi adicionado lentamente a 3-piperidina-4-cloro-N-fenilmaleimida (0,5g, 1,7mmol) a 0°C. A mistura reacional foi aquecida em banho maria entre 60-70°C por 10 minutos. Após a mistura foi colocada sobre água e gelo, o precipitado foi filtrado para dar o produto (53) (0,56g), R = 86%, M.S 388, 390, 392, (M<sup>+</sup>), 353,355, (M<sup>+</sup>-Cl), 289, 291 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>Cl), 218, 108, 87.

## **2.3.4 - Preparação de derivados N-fenilmaleimidobenzenossulfônicos**

### 3-Cloro-4-piperidina-N-p-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetilssulfamoilfenilmaleimida (54)

Dimetilamina (0,23g, 2,0mmol) foi adicionada lentamente a mistura entre o cloreto de sulfonila (53) (0,4g, 1,0mmol) e metanol (15mL) a 0°C. A

mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Após, a mistura foi colocada sob água e gelo (20mL) e o precipitado foi filtrado a vácuo obtendo-se o produto (0,33g). R = 85%, p.f 218-219<sup>0</sup>C, M.S 397,399 (M<sup>+</sup>), 289 [M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 108, 87; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (d, 2H, ArH), 7.69 (d, 2H, ArH), 3.95 [sl, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 2.70 [s, 6H, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.75 (sl, 6H, 3x CH<sub>2</sub>) ppm.

### 3-Cloro-4-dimetilamino-N-p-N',N'-dimetilssulfamoilfenilmaleimida (55)

Metodologia similar ao (55), sendo utilizado o cloreto de sulfonila (51). R = 82%, p.f 204.5-205.5 (lit.<sup>24</sup> 205-206<sup>0</sup>C), M.S 339, 341, 343, 345 (M<sup>+</sup>), 304, 306, 308 (M<sup>+</sup>-Cl), 240, 242, 244 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>Cl), 184, 118, 87; <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.81 (d, 2H, ArH), 7.61 (d, 2H, ArH), 3.47 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.73 [s, 6H, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ppm.

### Reação do cloreto de sulfonila (52) com dimetilamina

Dimetilamina (0,24g, 2,04mmol) foi adicionada lentamente à mistura entre o cloreto de sulfonila (52) (0,2g, 0,51mmol) em metanol (15mL) a 0<sup>0</sup>C. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo (20mL). O precipitado foi filtrado a vacuo para formar o produto (55) (0,14g). R = 78%, p.f 204-205<sup>0</sup>C (lit.<sup>24</sup> 205-206<sup>0</sup>C), <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (d, 2H, ArH), 7.63 (d, 2H, ArH), 3.50 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,70 [s, 6H, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ppm.

### 2.3.5 - Síntese de N-arilnaftalimidás

#### N-Fenilnaftalimida (56)

1,8-anidrido-naftálico (4,0g, 20,2mmol) foi adicionado em ácido acético (60mL). A mistura foi aquecida até refluxo. A seguir, anilina (1,9g, 20,2mmol) foi adicionada a solução e a mistura refluxada por 2 horas. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo (200mL). O precipitado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em etanol para formar o produto (4,74g). R = 86%, p.f 184,5-186°C, IV(KBr) = 1772, 1738 (C=O), 1584 (C=C Ar)  $\text{cm}^{-1}$ ; M.S 272 ( $\text{M}^+$ ), 228, 180, 154, 126.

#### N-p-Metilfenilnaftalimida (57)

Metodologia similar ao (56). R = 92%, (290°C dec.), M.S 287 ( $\text{M}^+$ ), 243, 195, 126;  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.68 (dd, 4H, ArH), 8.64 (dd, 2H, ArH) 7.89 (dd, 2H, ArH), 7.35 (d, 2H, ArH), 7.28(d, 2H, ArH), 2.47 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>) ppm.

#### N-p-Metóxfenilnaftalimida (58)

Metodologia similar ao (56). R = 89%, (290°C dec.), M.S 303 ( $\text{M}^+$ ), 154 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$ ), 126;  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.55 (dd, 2H, ArH), 8.52 (dd, 2H, ArH), 7.90 (dd, 2H, ArH), 7.31 (d, 2H, ArH), 7.06 (d, 2H, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**N-p-Clorofenilnaftalimida (59)**

Metodologia similar ao (56). R = 78%, (290<sup>0</sup>C dec.), IV(KBr) = 1772, 1738 (C=O), 1580 (C=C Ar); M.S 307, 309 (M<sup>+</sup>), 154 (M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>CINO), 126.

**N-3,4-Diclorofenilnaftalimida (60)**

Metodologia similar ao (56). R = 74%, (290<sup>0</sup>C dec.), IV(KBr) = 1770, 1736 (C=O), 1580 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 341, 343 (M<sup>+</sup>), 154, 126.

**2.3.6 - Síntese de Bis-N-aril e N-alquilarilnaftalimidas****1,4,5,8-Bis-N-fenilnaftalimida (61)**

Ao 1,4,5,8-dianidrido-naftalenotetracarboxílico (2,0g, 7,5mmol) foi adicionado ácido acético (40mL). A mistura foi aquecida até refluxo. Anilina (1,4g, 15mmol) foi adicionada e a mistura refluxada por 2 horas. Após, a mistura foi colocada sobre água e gelo (150mL), o precipitado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em etanol para formar o produto (3,03g). R = 97%, (p.f acima de 360<sup>0</sup>C), IV(KBr) = 1716, 1702 (C=O), 1580 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 418 (M<sup>+</sup>), 325, 227, 77.

1,4,5,8-Bis-N-benzilnaftalimida (62)

Metodologia similar ao (61). R = 91%, (p.f acima de 360°C), <sup>1</sup>H-RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.74 (d, 4H, ArH), 7.56-7.24 (m, 10H, ArH), 5.37 (s, 4H, 2xCH<sub>2</sub>) ppm; M.S 446 (M<sup>+</sup>), 340, 312, 91

1,4,5,8-Bis-N-fenetilnaftalimida (63)

Metodologia similar ao (61). R = 86%, (p.f acima de 360°C), <sup>1</sup>H-RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.78 (d, 4H, ArH), 7.33-7.21 (m, 10H, ArH), 4.43 (t, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 3.05 (t, 4H, ArCH<sub>2</sub>) ppm; M.S 474 (M<sup>+</sup>), 249, 104

1,4,5,8-Bis-N-p-metilfenilnaftalimida (64)

Metodologia similar ao (61). R = 85%, (p.f acima de 360°C), <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: <sup>1</sup>H-RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.71 (d, 4H, ArH), 7.33 (d, 2H, ArH), 7.20 (d, 2H, ArH), 2.41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>) ppm; M.S 446 (M<sup>+</sup>), 339, 241.

1,4,5,8-Bis-N-p-metóxfenilnaftalimida (65)

Metodologia similar ao (61). R = 83%, (p.f acima de 360°C), <sup>1</sup>H-RMN(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.71 (d, 4H, ArH), 7.38 (d, 2H, ArH), 7.11 (d, 2H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; M.S 478 (M<sup>+</sup>), 355, 239.

1,4,5,8-Bis-N-p-clorofenilnaftalimida (66)

Metodologia similar ao (61). R = 76%, (p.f acima de 360<sup>0</sup>C), IV(KBr)  
= 1784, 1712 (C=O), 1578 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 486, 488 (M<sup>+</sup>), 377, 250, 124.

1,4,5,8-Bis-N-3,4-diclorofenilnaftalimida (67)

Metodologia similar ao (63). R = 73%, (p.f acima de 360<sup>0</sup>C), IV(KBr)  
= 1784, 1714 (C=O), 1578 (C=C Ar) cm<sup>-1</sup>; M.S 556 (M<sup>+</sup>), 411, 393, 250.

## 2.4 - Ensaio Biológicos

Local:

Os ensaios biológicos foram realizados no Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR), da Faculdade de Farmácia da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí-SC.

### **2.4.1 - Atividade Analgésica:**

#### **Teste de Contorções abdominais induzidas pelo ácido acético:**

Camundongos “Swiss” machos (25-30g) foram mantidos sob temperatura controlada ( $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) e iluminação em ciclo de 12 horas com ração e água “ad libitum”. A resposta nociceptiva foi induzida utilizando-se “Writhing test” com ácido acético (0,6%) administrado intraperitonealmente (i.p). Basicamente as contorções consistem na contração da musculatura abdominal juntamente com a extensão de uma das patas posteriores de acordo com os métodos descritos anteriormente.<sup>54, 55</sup>

Os animais foram pré-tratados com os compostos em estudo por via intraperitoneal antes da injeção de ácido acético. O grupo controle recebeu volume semelhante aos compostos de uma solução de NaCl (0,9 %, 10 mL/Kg). Os animais foram então colocados individualmente em caixas de observação e às contorções indicativas de dor foram quantificadas cumulativamente durante 20 minutos. O efeito analgésico foi avaliado em função da inibição das contorções e comparado ao grupo controle.

### **2.4.2 - Atividade Antibacteriana**

#### **Método de difusão em agar:**

O método utilizado foi o de difusão radial em agar nutriente<sup>56</sup>, inoculado com as bactérias anteriormente ativadas em caldo de infusão de cérebro e coração. Posteriormente a turbidez foi corrigida através de comparação com a escala de MacFarland. Após a inoculação das bactérias,

depositou-se discos de papel esterilizado e adicionou-se aos mesmos os compostos na concentração desejada, dissolvidos em DMSO ou etanol. As placas foram incubadas a 37<sup>0</sup>C por 18 horas quando então foram efetuadas as leituras dos halos de inibição (em mm). Paralelamente, foram feitos controles apenas com o solvente utilizado para dissolver os compostos em estudo.

As bactérias utilizadas foram *Staphylococcus aureus* ITAL SFCO 001 e *Escherichia coli* ITAL ESCH 001, obtidas do ITAL (Instituto de Tecnologia de Alimentos) em Campinas - SP.

### **Método da concentração inibitória mínima (CIM)**

A CIM dos compostos em estudo foi investigada contra *Salmonella typhimurium* ITAL ESLML 001 e *Staphylococcus aureus* ITAL SFCO 001. Ambos microorganismos foram obtidos do ITAL (Instituto de Tecnologia de Alimentos) em Campinas-SP.

Os resultados de CIM foram determinados usando-se a técnica descrita por Mitscher<sup>57</sup>.

## **CAPÍTULO III**

### **3-RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Este capítulo, para uma melhor compreensão, foi dividido em duas partes:

#### **3.1 : Síntese**

#### **3.2 : Análise Biológica**

### 3.1 - SÍNTESE

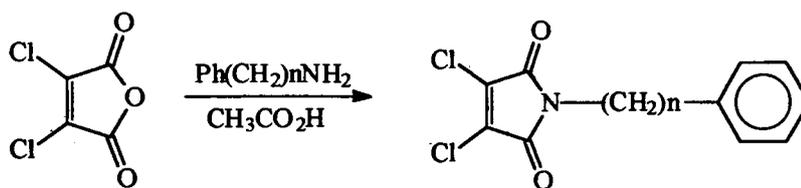
São várias as rotas sintéticas descritas na literatura para a obtenção de imidas cíclicas, que são compostos muito importantes sob o ponto de vista químico, farmacológico e industrial.<sup>21</sup> Há grande interesse no estudo e na síntese de novos compostos imídicos cíclicos devido a grande potencialidade químico-farmacológica que estes podem apresentar.

A filantimida (1), um novo alcalóide derivado da glutarimida, isolada da fração ativa de alcalóides de *Phyllanthus sellowianus*<sup>26</sup>, devido suas ações antiespasmódicas<sup>25</sup> foi utilizada como modelo para a síntese de vários análogos para posterior estudo biológico.<sup>27-31</sup>

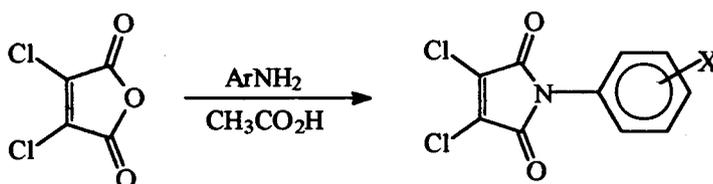
Em particular, as maleimidas são de grande interesse na área química, pois podem ser usadas como dienófilos nas reações de Diels-Alder.<sup>24,36</sup>

#### 3.1.1-Síntese de 3,4-Dicloro-N-aril e N-alquilarilmaleimidas

Para a síntese de 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilmaleimidas, reagiu-se anidrido-dicloromaleico com quantidades equimolares das apropriadas amins em ácido acético como solvente sob refluxo fornecendo os produtos, mostrados no Esquema I:



n = 0 (15)  
 n = 1 (16)  
 n = 2 (17)  
 n = 3 (18)  
 n = 4 (19)



X = 4-CH<sub>3</sub> (20)  
 X = 4-OCH<sub>3</sub> (21)  
 X = 4-NO<sub>2</sub> (22)  
 X = 4-Cl (23)  
 X = 3,4-Cl<sub>2</sub> (24)  
 X = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (25)

### ESQUEMA I

Todos os compostos foram obtidos com bons rendimentos, que variam de 76 a 95 %.

A partir das informações obtidas dos espectros de infravermelho, de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e de massa, foi feita a confirmação estrutural dos compostos obtidos. Os dados espectroscópicos descritos neste trabalho, foram obtidos de amostras purificadas por recristalização. A solubilidade dos compostos é um fator importante na espectroscopia de RMN, onde utilizou-se CDCl<sub>3</sub> como solvente, com exceção dos compostos insolúveis neste, nos quais foi usado DMSO-*d*<sub>6</sub>. Os solventes deuterados são disponíveis comercialmente.

A caracterização das dicloromaleimidias pode ser feita através de espectroscopia no infravermelho, já que as bandas de absorção das carbonilas

imídicas são características: uma banda muito fraca em  $1780\text{ cm}^{-1}$  e uma banda forte em  $1730\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes às absorções assimétricas e simétricas, respectivamente, e uma banda forte em  $1670\text{ cm}^{-1}$  <sup>24</sup>. Além disso, através do espectro de IV é possível avaliar o fechamento do anel imídico pela ausência da absorção característica da hidroxila do ácido na região de  $3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ . O composto (25) apresenta duas bandas fortes: em  $1325$  e  $1140\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes às absorções assimétrica e simétrica, respectivamente, do grupamento  $\text{SO}_2$  da sulfonamida, e duas bandas em:  $3372$  e  $3266\text{ cm}^{-1}$  do grupo N-H da sulfonamida.

Além da caracterização através dos espectros de infravermelho, a identificação dos compostos foi feita através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos que apresentam prótons alifáticos (16-21), e através de espectrometria de massa para os compostos que apresentam somente prótons aromáticos (15, 22-25).

Através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  tem-se condições de verificar as principais características para confirmação estrutural, isto é, os deslocamentos químicos, as intensidades dos picos e os acoplamentos spin-spin.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  são ignorados um pico a  $\delta 0.00$  correspondente à referência interna de tetrametil-silano (TMS) e um pico a  $\delta 7.25$  pertencente a impureza de  $\text{CHCl}_3$  do solvente  $\text{CDCl}_3$ .

Nos compostos (15-19), os cinco prótons aromáticos aparecem como uma única região de absorção em campo mais baixo do que os demais.

No caso do composto (16), o grupo metileno está bastante desblindado pelo nitrogênio e o anel aromático que encontram-se vizinhos a ele e aparece como um único singlete a  $\delta 4.73$ . Para o composto (17), o grupo metileno  $\alpha$  ao nitrogênio encontra-se mais desblindado a  $\delta 3.83$  e assim aparece em campo mais baixo do que o grupo metileno  $\beta$  a  $\delta 2.82$ . Estes dois

conjuntos ocorrem corretamente como dois tripletes com absorções bastante distintas, devido aos prótons  $\alpha$  ao nitrogênio que encontram-se em ambiente químico diferente dos prótons metilênicos  $\beta$ . As áreas dos picos apresentam razão igual a 2 : 2, pois são proporcionais ao número de prótons de cada área. Para o composto (18), onde encontram-se três grupos metilênicos entre o nitrogênio do anel imídico e o anel aromático, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta um triplete para os prótons  $\alpha$  ao nitrogênio a  $\delta$  3.65 em campo mais baixo do que os demais, um quinteto para os prótons  $\beta$  a  $\delta$  2.01 em campo mais alto (pois os efeitos de desblindagem destes prótons são menos acentuados em comparação com os grupos metilênicos ligados diretamente ao nitrogênio e ao anel aromático), e um segundo triplete para os prótons  $\gamma$  a  $\delta$  2.65. A relação das áreas dos picos é 2 : 2 : 2, devido ao igual número de prótons dos três grupos metilênicos. Para o composto (19), o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta um triplete para os prótons  $\alpha$  ao nitrogênio a  $\delta$  3.61, um multiplete na região a  $\delta$  1.63 relativo aos 4 prótons dos grupos metilênicos  $\beta$  e  $\gamma$ , embora estes prótons não sejam realmente equivalentes do ponto de vista do deslocamento químico, mas ocorram como uma única absorção. Os prótons  $\delta$  do grupo metileno ocorrem como um triplete a  $\delta$  2.63. Neste caso, observa-se a relação 2 : 2 : 4 das áreas dos picos devido aos grupos metilênicos  $\beta$  e  $\gamma$  que ocorrem como uma única absorção e sua área é proporcional a 4 prótons, enquanto que as demais absorções são proporcionais a 2 prótons de cada grupo metilênico.

Para o caso dos compostos (20) e (21) que apresentam o anel aromático *para*-substituídos, observa-se a ocorrência de dois dubletes, característico para o caso, onde os prótons que estão na posição *orto* em relação ao nitrogênio são quimicamente equivalentes um em relação ao outro, e acoplam com os prótons colocados em posição *orto* ao substituinte na posição 4, que também são equivalentes entre si, resultando nos dois dubletes

observado. Estes prótons são quimicamente equivalentes devido a permutação através de um plano de simetria. O sistema é melhor descrito como AA'XX'. Na medida que os substituintes colocados na posição *para* tornam-se mais parecidos do ponto de vista de suas propriedades de blindagem, o sistema tende a se comportar como um modelo AA'BB', até se superporem. Podemos observar claramente estes dois sistemas: no caso do composto (20) (Figura 2, pág. 59) onde o anel aromático está *para*-substituído por um grupo metila, não ocorre distinção dos prótons *orto* ao nitrogênio e dos prótons *orto* ao grupo metil, pois estes ocorrem como uma única região de absorção a  $\delta$  7.24, embora estes prótons não sejam realmente equivalentes do ponto de vista do deslocamento químico, caracterizando um sistema AA'BB'. No caso do composto (21) (Figura 2, pág.59) que apresenta o anel aromático *para*-substituído por um grupo metóxi, tem-se um dublete a  $\delta$  7.23 e um dublete a  $\delta$  6.98 relativos aos prótons *orto* ao nitrogênio e *orto* ao grupo metóxi, respectivamente, caracterizando um sistema AA'XX'.

Para os compostos que apresentam somente prótons aromáticos, nos quais o RMN de  $^1\text{H}$  não fornece dados para determinação estrutural, obteve-se espectros de massa.

O pico principal é o pico de massa mais alto (íon molecular) sem contar os picos dos isótopos. Estes picos dos isótopos aparecem porque algumas moléculas contém isótopos mais pesados do que os isótopos na proporção natural. De fato, neste trabalho, a mais importante aplicação da espectrometria de massa está na determinação precisa do massa molecular de cada composto.

A observação do íon molecular com massa 286 para o composto (22) confirma a estrutura proposta através de sua massa molecular. O mesmo ocorre para os compostos (15, 23-25).

É importante observar que os picos relativos ao íon molecular vem sempre acompanhados pelos picos dos isótopos. A abundância relativa depende do número, da espécie dos elementos presentes e de sua distribuição isotópica natural.

No caso do composto (22), que tem fórmula molecular  $C_{10}H_4Cl_2N_2O_4$ , o seu espectro de massa apresenta o íon molecular com massa 286 ( $M^+$ ), os picos de massa 288 ( $M+2$ ) e 290 ( $M+4$ ) devido a presença de íons moleculares contendo dois átomos dos isótopos mais pesados. Uma vez que os isótopos do cloro tem massa 35 e 37 com abundância relativa 100 e 31,98, respectivamente.

Desta forma, o composto (23) que tem fórmula molecular  $C_{10}H_4Cl_3NO_2$ , apresenta o íon molecular com massa 275 ( $M^+$ ), os picos de massa 277 ( $M+2$ ), 279 ( $M+4$ ) e 281 ( $M+6$ ). O composto (24) que tem fórmula molecular  $C_{10}H_3Cl_4NO_2$ , apresenta o íon molecular com massa 309 ( $M^+$ ), e os picos de massa 311 ( $M+2$ ), 313 ( $M+4$ ), 315 ( $M+6$ ). Como a molécula tem 4 átomos de cloro, deveria-se esperar a presença do pico de massa 317 ( $M+8$ ). A ausência deste está associada à baixa intensidade relativa do pico ( $M+8$ ), que é aproximadamente 1.2 % em relação ao pico do íon molecular.<sup>53</sup> Em geral, o número do átomos de cloro em uma molécula pode ser determinado pelo número de picos alternados que surgem além do pico principal.

A abundância relativa dos picos ( $M^+$ ,  $M+2$ ,  $M+4$ ,  $M+6$ , etc...) é apresentada na Tabela V e foi calculada usando-se a massa e abundância relativa dos isótopos do cloro combinados, utilizando o método proposto por Beynon.<sup>53</sup>

**Tabela V.** Abundância isotópica de várias combinações de átomos

<b>Halogenio presente</b>	<b>% M+2</b>	<b>% M+4</b>	<b>% M+6</b>	<b>% M+8</b>
Cl	32.6			
Cl <sub>2</sub>	65.3	10.6		
Cl <sub>3</sub>	97.8	31.9	3.47	
Cl <sub>4</sub>	131.0	63.9	14.0	1.15

É conveniente observar que a Tabela V apresenta as contribuições isotópicas em termos de percentagem do pico principal.

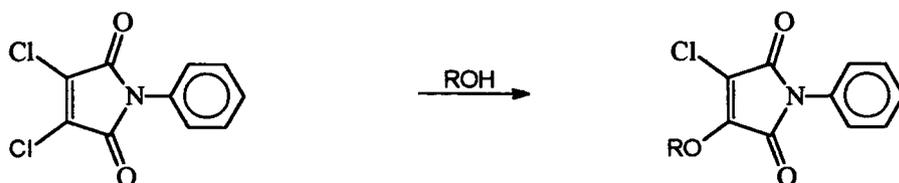
### 3.1.2-Síntese de 3-Cloro-4-X-N-aril e N-alquilarilmaleimidas

onde X = fenóxido, piperidino, morfolino, dimetil amino ou anilino

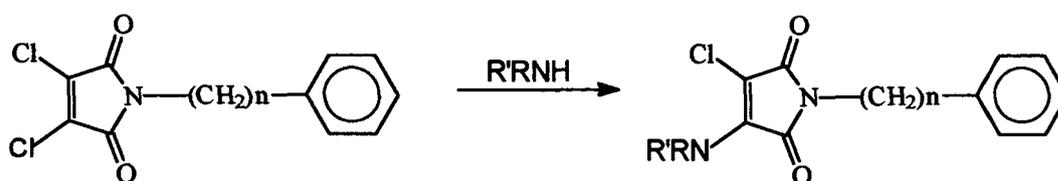
Os compostos (26-50) são apresentados no Esquema II, e foram obtidos com bons rendimentos.

A reação de dicloromaleimidas com nucleófilos merece considerável atenção:

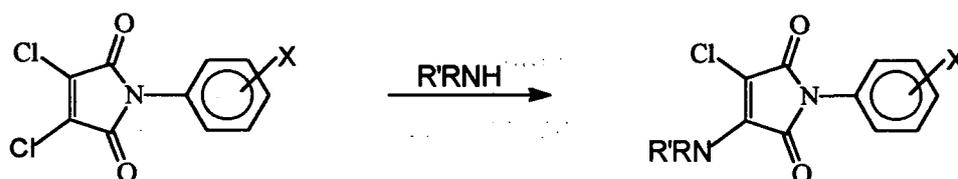
i) A reação entre 3,4-dicloro-N-fenilmaleimida e aminas alifáticas primárias como benzilamina (item 2.3.2 do capítulo II), leva à transimidação obtendo-se a 3,4-dicloro-N-benzilamina (16), sem ser obtida troca de um cloreto como poderia ser esperado, provavelmente via reação do Esquema III. Ocorre ataque nucleofílico do nitrogênio da benzilamina à carbonila com abertura do anel imídico (A). O nitrogênio mais nucleofílico (benzilamida) ataca a carbonila (B) e elimina a anilina obtendo-se o produto (16) caracterizado através de IV, RMN de <sup>1</sup>H e de espectrometria de massa, conforme discutidos anteriormente (pág. 45).



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (26)  
 R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-etil (27)  
 R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-Br (28)  
 R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-NO<sub>2</sub> (29)

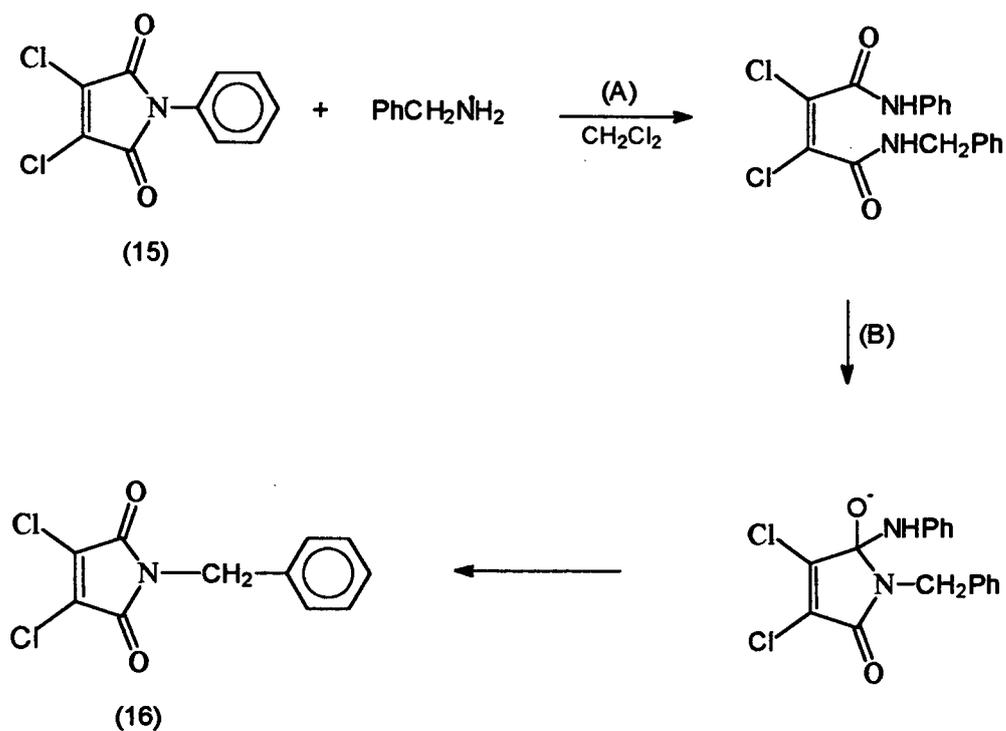


n = 0, R = R' = piperidino (30)  
 n = 0, R = R' = morfolino (31)  
 n = 0, R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (32)  
 n = 0, R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-OCH<sub>3</sub> (33)  
 n = 0, R = R' = dimetilamino (34)  
 n = 1, R = R' = piperidino (35)  
 n = 1, R = R' = morfolino (36)  
 n = 2, R = R' = piperidino (37)  
 n = 2, R = R' = morfolino (38)  
 n = 2, R = R' = dimetilamino (39)



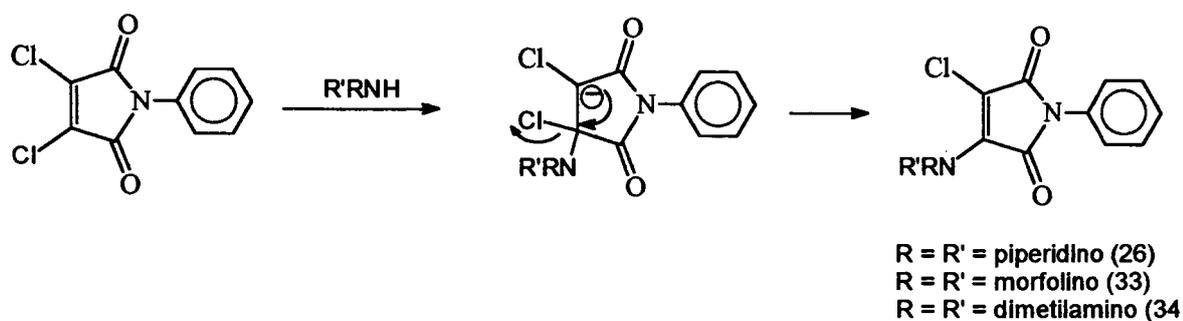
X = 4-CH<sub>3</sub>, R = R' = piperidino (40)  
 X = 4-CH<sub>3</sub>, R = R' = morfolino (41)  
 X = 4-OCH<sub>3</sub>, R = R' = piperidino (42)  
 X = 4-OCH<sub>3</sub>, R = R' = morfolino (43)  
 X = 4-NO<sub>2</sub>, R = R' = piperidino (44)  
 X = 4-NO<sub>2</sub>, R = R' = morfolino (45)  
 X = 4-Cl, R = R' = piperidino (46)  
 X = 4-Cl, R = R' = morfolino (47)  
 X = 3,4-Cl<sub>2</sub>, R = R' = piperidino (48)  
 X = 3,4-Cl<sub>2</sub>, R = R' = morfolino (49)  
 X = 3,4-Cl<sub>2</sub>, R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (50)

## ESQUEMA II



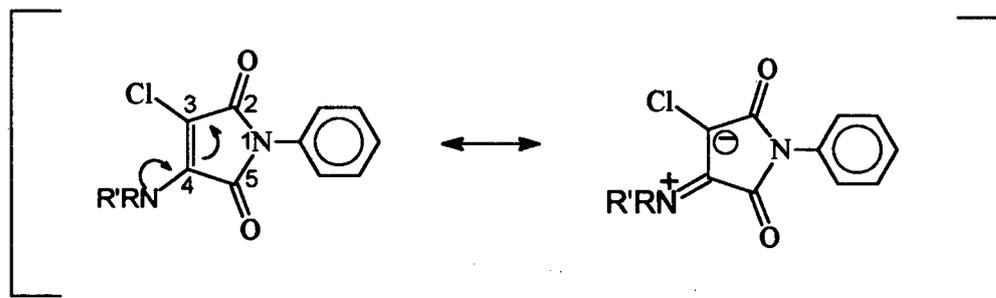
### ESQUEMA III

ii) Já as reações de dicloromaleimidias com aminas secundárias, como piperidina, morfolina e dimetilamina ocorrem com a troca de um átomo de cloro provavelmente via um mecanismo de adição-eliminação, envolvendo um intermediário o qual perde um átomo de cloro para formar os produtos conforme Esquema IV. Nestes casos não ocorrem reação de transimidação sugerindo que fatores estéricos são determinantes na etapa (A) do Esquema III.



### ESQUEMA IV

iii) A substituição de um segundo átomo de cloro por nucleófilos não foi observada nas condições estudadas. Este resultado pode ser atribuído às estruturas canônicas conforme Esquema V, onde as estruturas ressonantes indicam ser pouco provável um ataque nucleofílico no carbono 3.



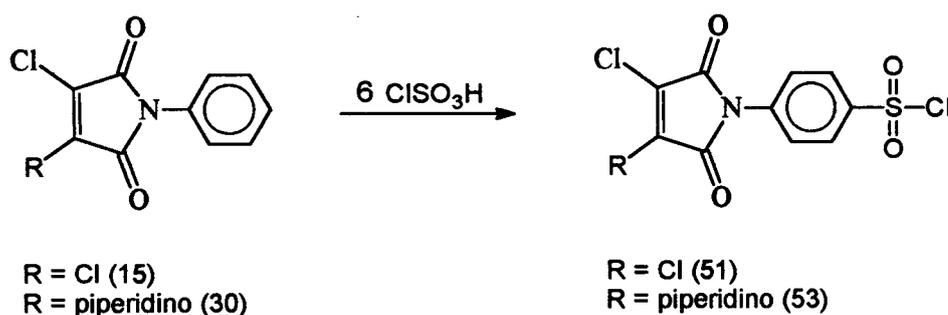
### ESQUEMA V

iv) As reações entre dicloromaleimidas e anilinas ou fenóxidos ocorrem conforme Esquema IV, sendo observada a substituição de um átomo de cloro. É necessária a presença de base quando utiliza-se fenóxido (não é preciso quando com anilinas) devido ao oxigênio ser menos nucleofílico do que o nitrogênio.

### 3.1.3-Reação de Clorossulfonação

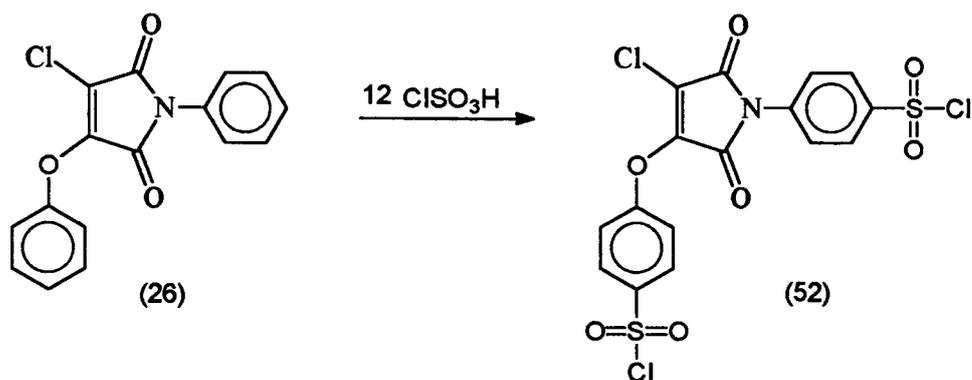
O ácido clorossulfônico é um reagente largamente usado para a síntese de cloretos de sulfonila aromáticos.<sup>24</sup>

Os compostos (15) e (30) foram clorossulfonados usando-se excesso de 6 mols do ácido clorossulfônico<sup>24</sup>, obtendo-se os cloretos de sulfonila (51) e (53) respectivamente, conforme Esquema VI.



#### ESQUEMA VI

O composto (26) foi clorossulfonado usando-se excesso de 12 mols do ácido clorossulfônico, obtendo-se o cloreto de sulfonila (52) conforme Esquema VII. Neste caso foi observada a clorossulfonação dos dois anéis aromáticos, caracterizada através do espectro de massa que apresenta o íon molecular com massa 495( $M^+$ ) que confirma a estrutura proposta através da sua massa molecular, os picos 497 ( $M+2$ ), 499 ( $M+4$ ), 501 ( $M+6$ ) devido a presença de 3 átomos de cloro na molécula, conforme discutido anteriormente (pág. 48).

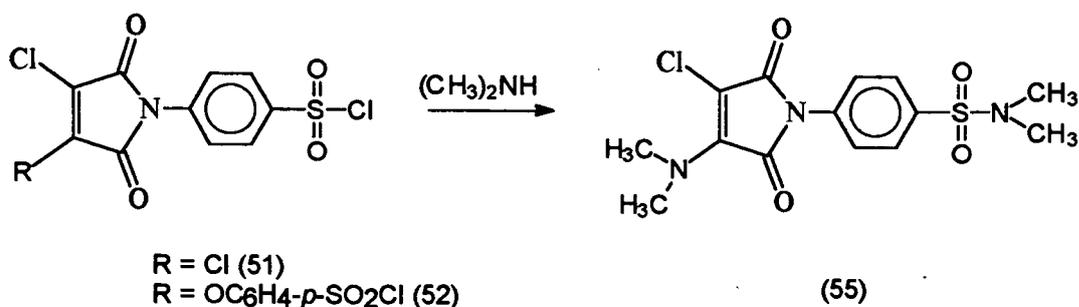


### ESQUEMA VII

#### 3.1.4-Preparação de derivados N-fenilmaleimidobenzenossulfônicos

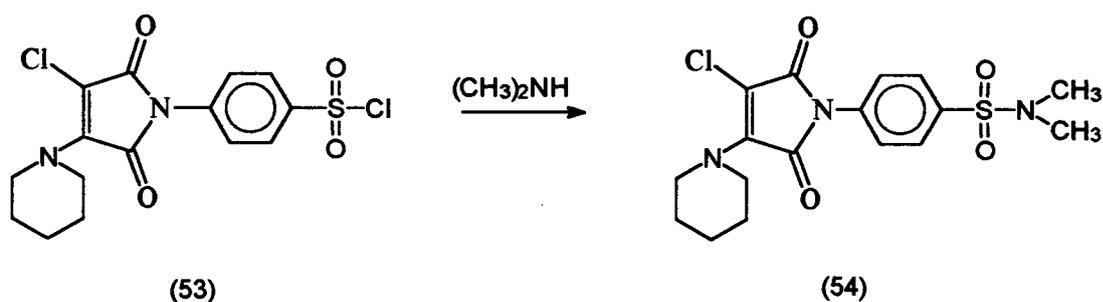
Quando o cloreto de sulfonila (51) foi aquecido com 2 mols de dimetilamina em metanol foi observada a substituição do cloreto do grupo sulfonil e também a substituição do átomo de cloro do anel imídico conforme Esquema VIII, obtendo-se o produto (55). Este foi identificado através do espectro de massa com o íon molecular de massa 339 ( $M^+$ ), e através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  onde ocorre um dublete a  $\delta$  7.81 e um dublete a  $\delta$  7.61 relativo aos 4 prótons aromáticos, um singlete a  $\delta$  3.47 para os 6 prótons do grupo dimetilamino e um singlete a  $\delta$  2.73 para os 6 prótons do grupo dimetilssulfamoil.

A reação do cloreto de sulfonila (52) com dimetilamina leva a substituição do átomo de cloro do grupo sulfonil e também a substituição do grupo sulfonilfenóxi por dimetilamino levando a obtenção do produto (55), conforme Esquema VIII. Estes resultados sugerem que as reações acima descritas seguem o mecanismo via adição-eliminação discutidos anteriormente (Esquema IV).



### ESQUEMA VIII

A reação entre o cloreto de sulfonila (53) e dimetilamina leva a troca do átomo de cloro do anel imídico para a obtenção do produto (54), conforme Esquema IX. O grupo piperidino do anel imídico não é substituído por dimetilamino como nos casos do cloreto de sulfonila (51) que substitui o cloreto, e (52) que substitui o grupo sulfonilfenóxi, pois o grupo piperidino não é um bom grupo de saída.



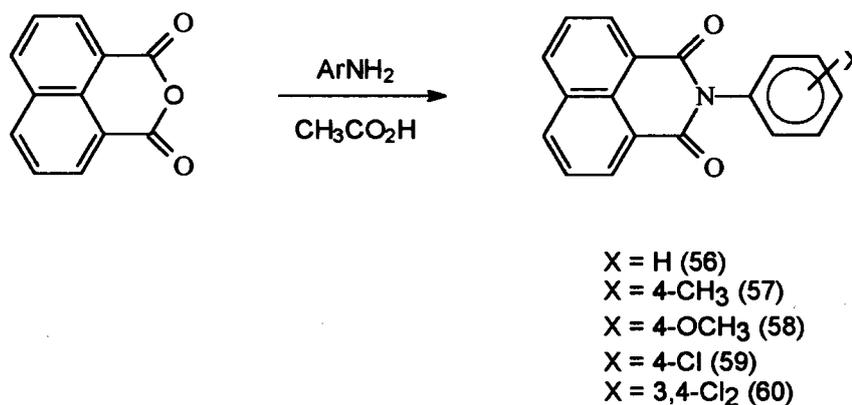
### ESQUEMA IX

O composto (54) foi caracterizado através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que apresenta um dublete a  $\delta$  7.82 e um dublete a  $\delta$  7.69 para os prótons aromáticos caracterizando um sistema AA'XX', um sinal largo na região de  $\delta$  3.95 relativo aos 4 prótons dos grupos metilênicos  $\alpha$  ao nitrogênio do grupo piperidino, um singlete a  $\delta$  2.70 para os 6 prótons do grupo dimetilssulfamoil, e

um sinal largo na região de  $\delta$  1.75 para os 6 prótons dos grupos metilênicos  $\beta$  e  $\gamma$  ao nitrogênio do grupo piperidino.

### 3.1.5-Síntese de N-arilnaftalimidias

N-arilnaftalimidias (56-60), foram obtidas de modo similar as dicloromaleimidias (Esquema I), com bons rendimentos que variam entre 74 e 92 %, conforme Esquema X.

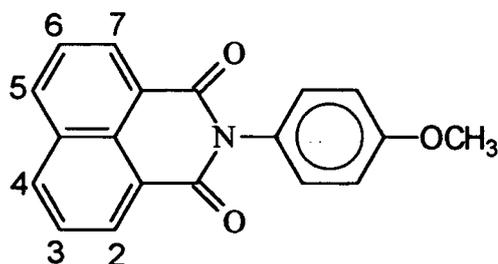


### ESQUEMA X

A identificação dos compostos foi feita através dos espectros no infravermelho, de RMN de  $^1\text{H}$  e de massa, conforme necessária para a confirmação estrutural, como visto anteriormente para o caso das dicloromaleimidias.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das naftalimidias, deve-se observar que ocorrem sinais relativos aos prótons dos grupos aromáticos aril e naftil. No caso do composto (58) (Figura 3, pág. 60), ocorre um sistema ABC formado pelos prótons 2, 3 e 4 conforme Esquema XI. O próton 3 ocorre na região de  $\delta$

8.53 desdobrando-se em dubletes de dubletes devido aos seus dois acoplamentos *orto* com diferentes magnitudes. Os prótons 2 e 4 apresentam um acoplamento *orto* e um *meta*, configurando dublete de dublete que ocorre na região de  $\delta$  7.90.

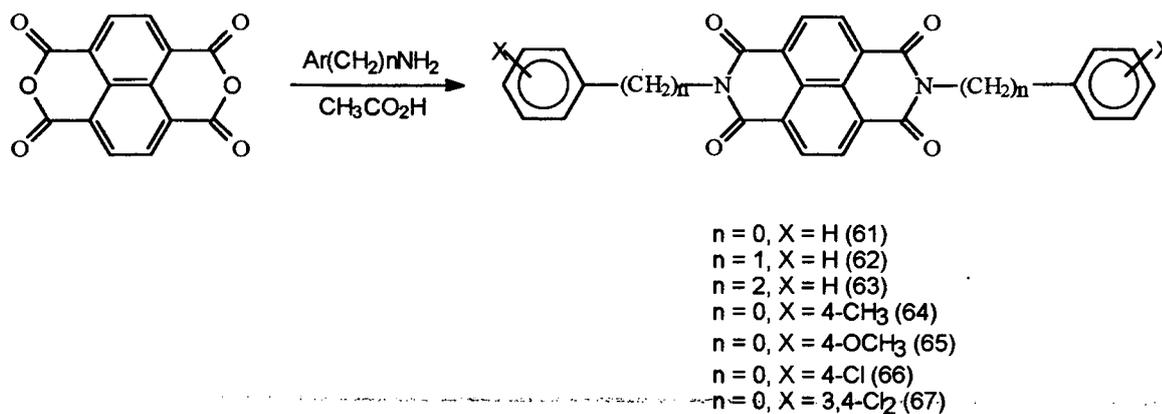


**ESQUEMA XI**

Os prótons 5, 6 e 7 ocorrem como um sistema ABC idêntico aos prótons 2, 3 e 4 vistos anteriormente. Os prótons do anel aromático *para*-substituído pelo grupo metóxi, ocorre como um dublete a  $\delta$  7.23 e um dublete a  $\delta$  6.98 relativos aos prótons *orto* ao nitrogênio e *orto* ao grupo metóxi, respectivamente, caracterizando um sistema AA'XX'. Um singlete ocorre a  $\delta$  3.83 para os prótons do grupo metoxila.

### 3.1.6-Síntese de Bis-N-aril e N-alquilarilnaftalimidias

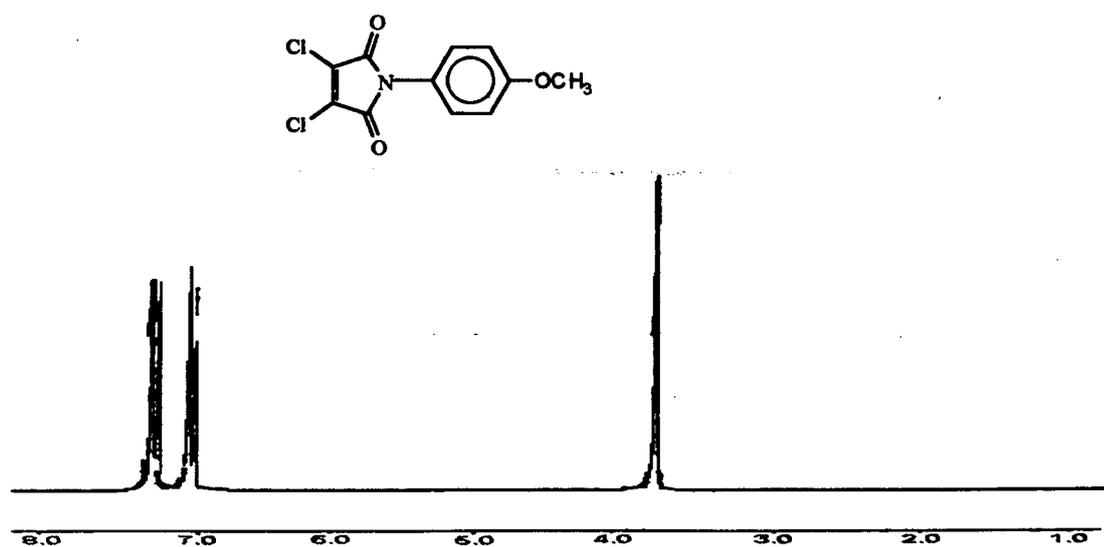
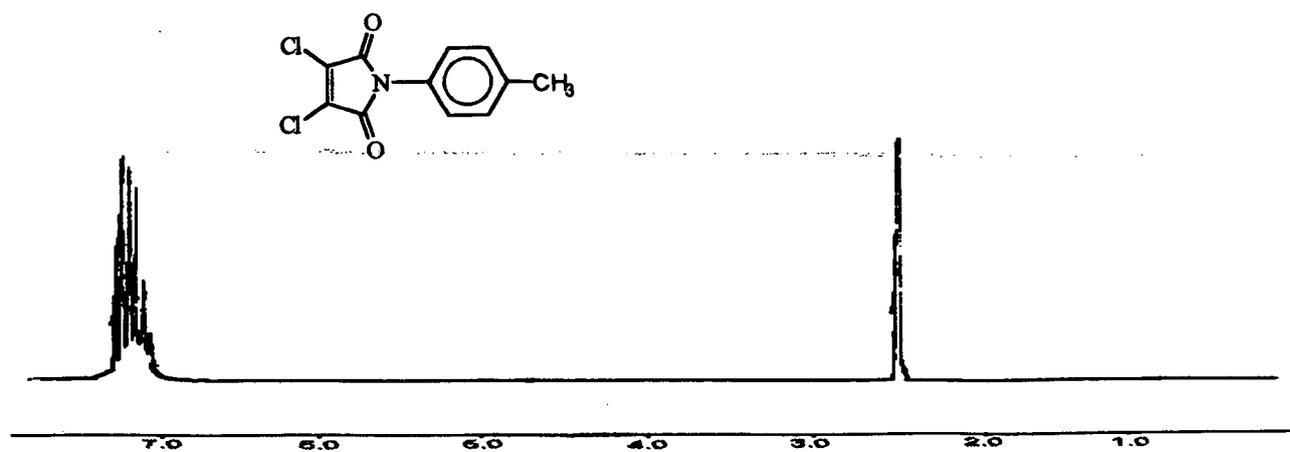
Bis-N-aril e N-alquilarilnaftalimidias (61-67), foram obtidas de modo similar as dicloromaleimidias (Esquema I), exceto pelo uso de 2 mols das respectivas aminas em relação ao 1,4,5,8-dianidrido-naftalenotetracarboxílico. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos, que variam entre 73 e 97 %, conforme Esquema XII.



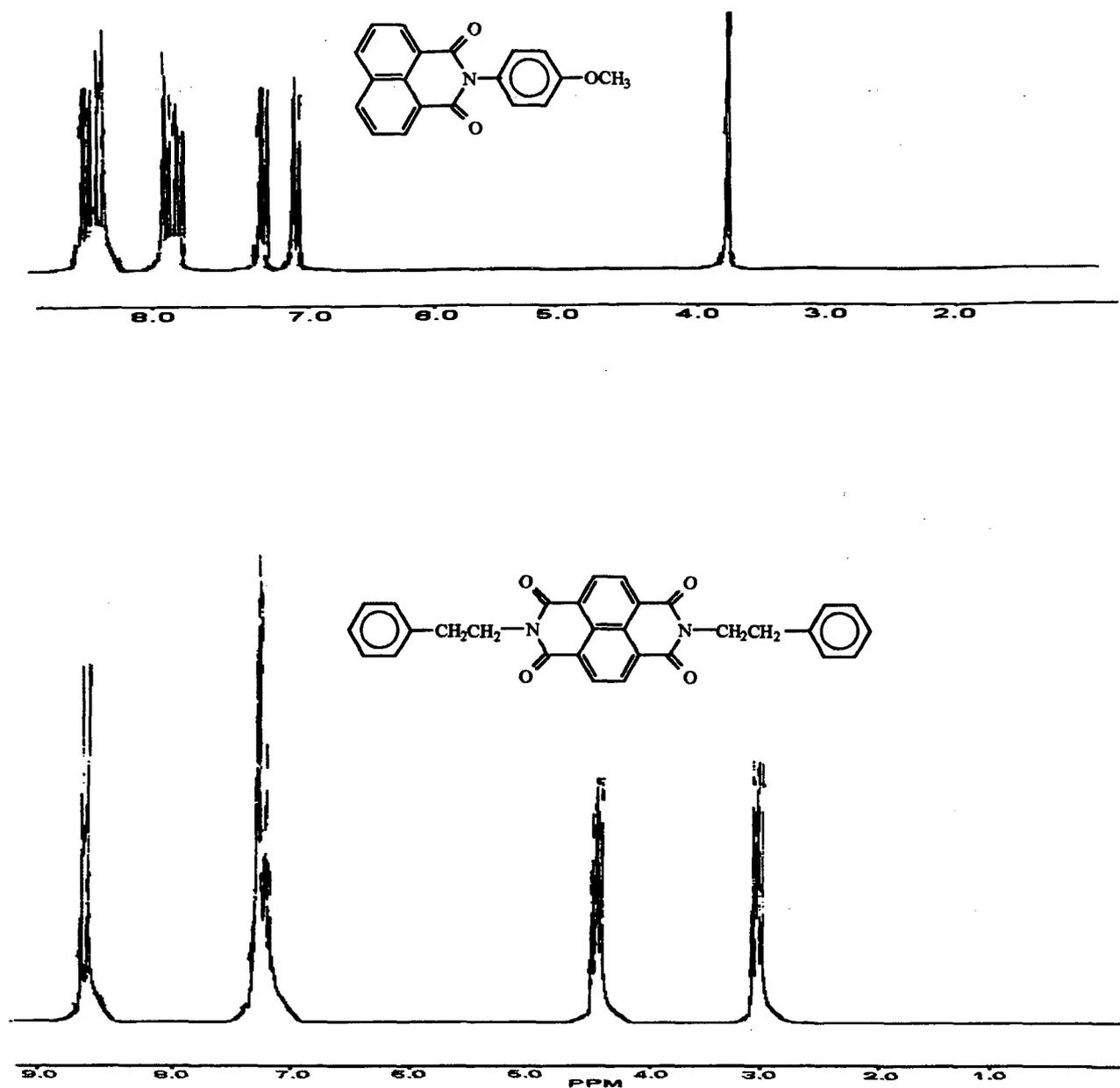
## ESQUEMA XII

Os compostos foram identificados através dos espectros de infravermelho, de RMN de  $^1\text{H}$  e de massa.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das Bis-naftalimidias, deve-se observar que ocorrem sinais relativos aos prótons dos grupos aromáticos aril e naftil, como no caso das naftalimidias, porém a relação é de 4 prótons do grupo naftil que ocorrem na região de  $\delta$  8.74, para 10 prótons do grupo aril para o composto (62) e para o composto (63) (Figura 3, pág. 60), e para 8 prótons para os compostos (64) e (65) que apresentam o anel aromático *para*-substituídos.



**FIGURA 2.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos (20) e (21).



**FIGURA 3.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos (58) e (63).

## **3.2 - ANÁLISE BIOLÓGICA**

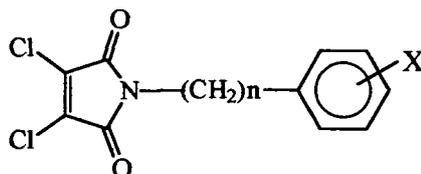
Tendo em vista as propriedades biológicas que foram relatadas como antibacterianas, antiespasmódicas, antifúngicas e analgésicas das maleimidas e seus derivados, no presente trabalho fizemos uma análise preliminar dos efeitos analgésicos e antibacterianos de uma série de dicloromaleimidas e naftalimidas, que até o momento não tem sido exploradas.

As maleimidas (2) diferem-se estruturalmente das succinimidas (3) por apresentarem a dupla ligação imídica. Quando comparada as atividades biológicas dos mesmos, os resultados em geral demonstram que as maleimidas (2) são cerca de 30 vezes mais ativas que as succinimidas (3), sugerindo que a dupla ligação no anel imídico é um fator estrutural importante para atividade biológica.

### **3.2.1 - Atividade analgésica**

A Tabela VI demonstra os resultados da avaliação de 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilarilmaleimidas no modelo de dor causado pelo ácido acético 0,6%, via intraperitoneal.

**Tabela VI.** Efeito analgésico de 3,4-dicloro-N-aril e N-alquilarilmaleimidás no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% em camundongos na dose de 10mg/Kg, via intraperitoneal:



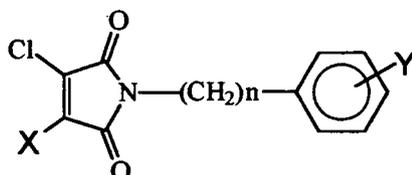
Composto	n	X	% inibição
15	0	H	98
16	1	H	90
17	2	H	99
20	0	4-CH <sub>3</sub>	99
21	0	4-OCH <sub>3</sub>	96
22	0	4-NO <sub>2</sub>	100
23	0	4-Cl	96
24	0	3,4-Cl <sub>2</sub>	98
25	0	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	93
Aspirina	-	-	33
Paracetamol	-	-	35

Os resultados demonstram que as dicloromaleimidás exercem pronunciada atividade analgésica na dose utilizada, sendo que todos os compostos foram mais eficazes que a aspirina e o paracetamol, drogas amplamente usadas na clínica e empregadas em nosso estudo para comparação.

Tendo em vista que as dicloromaleimidás apresentam alta atividade analgésica, é importante observar que sua estrutura apresenta a dupla ligação imídica e um átomo de nitrogênio no anel imídico, visto que 91% dos derivados heterocíclicos utilizados como fármacos possuem um átomo de nitrogênio em suas estruturas.<sup>8</sup>

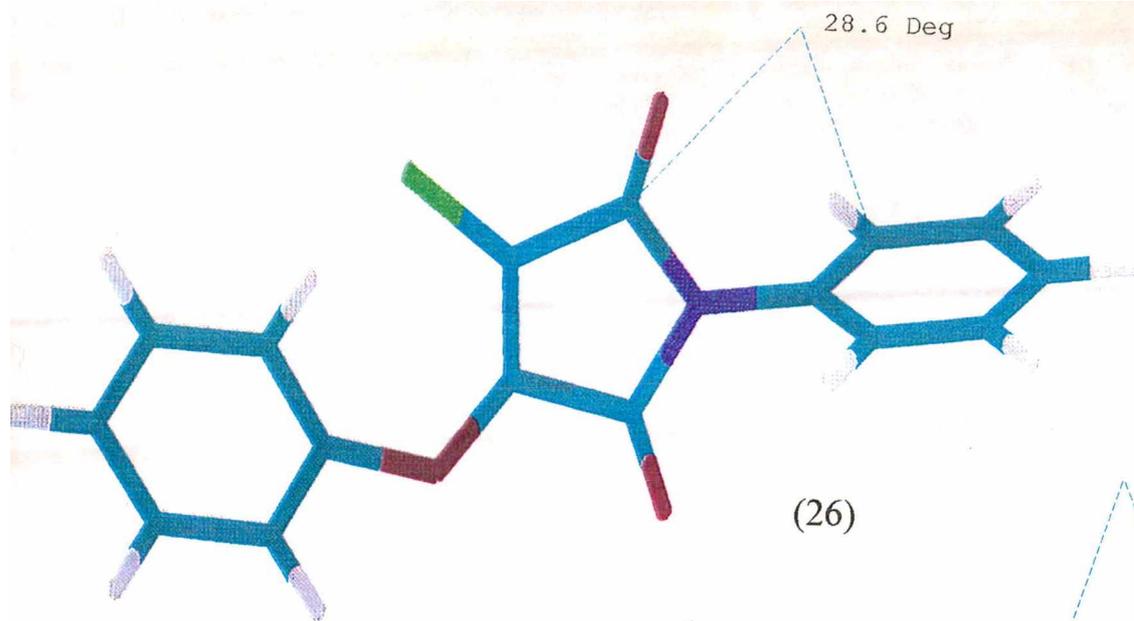
A avaliação das propriedades analgésicas com a modificação estrutural das dicloromaleimidas através da introdução de substituintes na posição 4 do anel imídico são demonstradas na Tabela VII.

**Tabela VII.** Efeito analgésico de 3-cloro-4-X-N-aryl e N-alquilarilmaleimidas no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% em camundongos na dose de 10mg/Kg, via intraperitoneal:

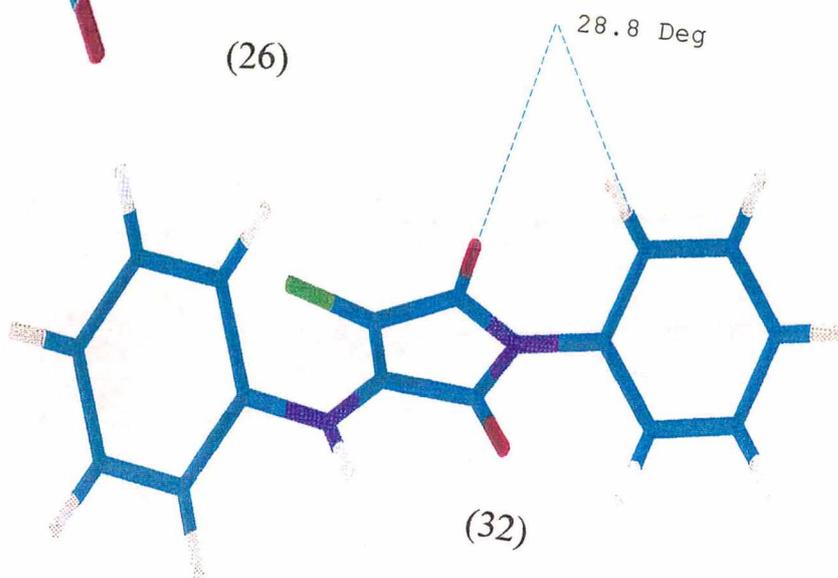


Composto	n	Y	X	% inibição
26	0	H	fenóxi	100
27	0	H	4-etilfenóxi	91
28	0	H	4-bromofenóxi	89
29	0	H	4-nitrofenóxi	84
32	0	H	anilino	91
33	0	H	4-metóxianilino	84
30	0	H	piperidino	70
35	1	H	piperidino	77
37	2	H	piperidino	79
31	0	H	morfolino	26
38	2	H	morfolino	41
34	0	H	dimetilamino	74
39	2	H	dimetilamino	71
54	0	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	piperidino	78
55	0	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	dimetilamino	61
Aspinina	-	-	-	33
Paracetamol	-	-	-	35

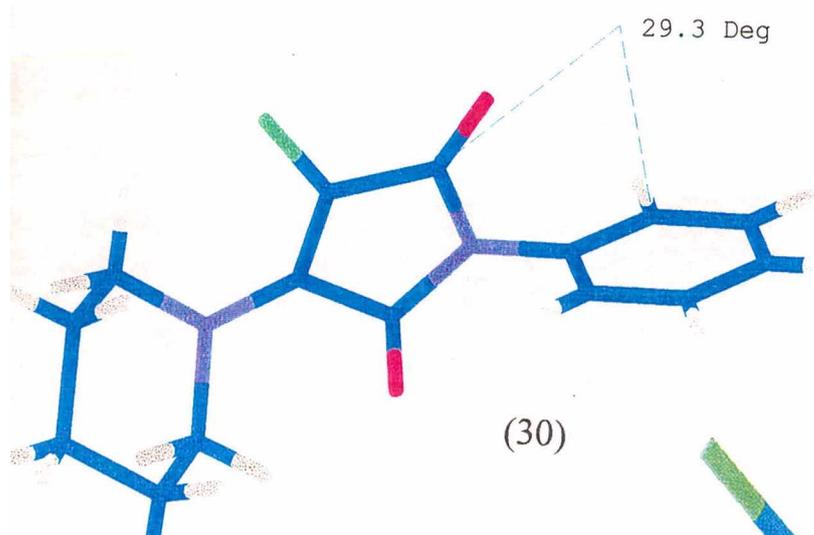
A introdução de grupos planares, como fenóxido (26) e anilino (32) na posição 4 do anel imídico mantém pronunciada atividade analgésica. Por outro lado, a introdução de grupos não planares, como piperidino (30), morfolino (31) e dimetilamino (34) leva a um efetivo decréscimo da inibição das contorções abdominais causadas pelo ácido acético. O Esquema XIII apresenta as estruturas, minimizadas usando o programa Mopac 6<sup>59</sup> (hamiltoniano AM1), proporcionando uma melhor visualização destas moléculas em fase gasosa.



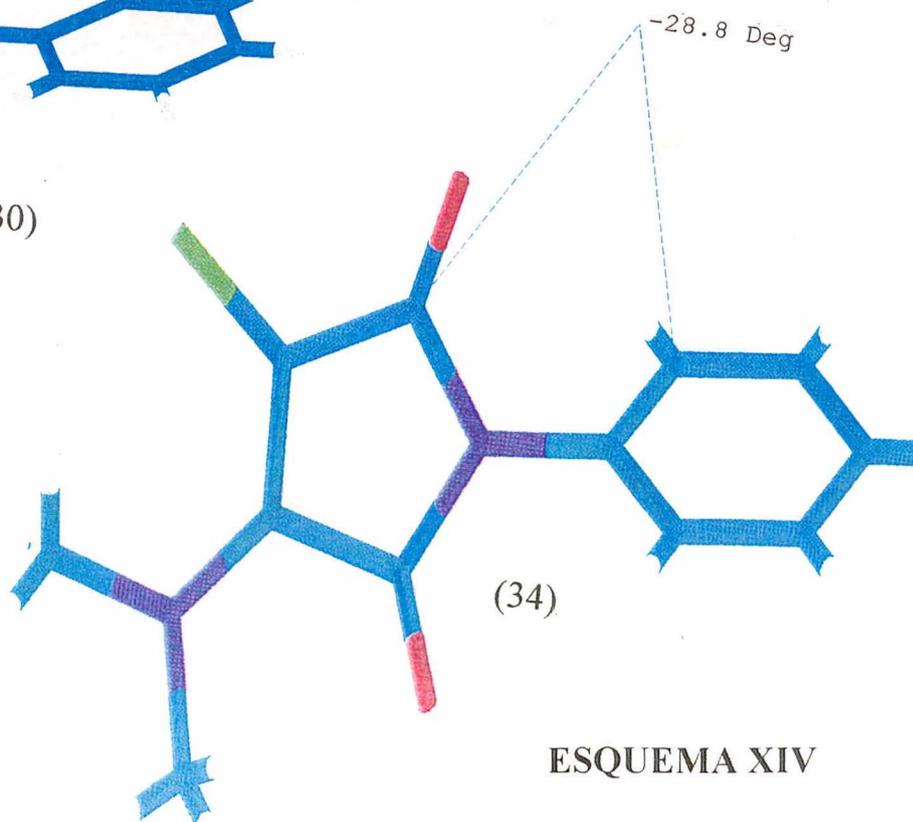
(26)



(32)



(30)



(34)

ESQUEMA XIV



Estes resultados sugerem que fatores estéricos podem estar influenciando na atividade analgésica destes compostos. Os valores de refratividade molar (RM), obtidos usando o programa Hyperchem, são mostrados na Tabela VIII. Estes valores são uma medida do volume ocupado pelo grupo de átomos de cada molécula.

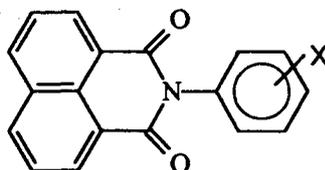
**Tabela VIII.** Valores de refratividade molar (RM) para 3-cloro-4-X-N-aryl e N-alquilarilmaleimidias

Composto	RM (A <sup>3</sup> )
26	80,16
32	82,41
30	78,77
31	76,70
34	67,63

Podemos observar que os compostos (26) e (32) que apresentam maior atividade analgésica, tem valores mais altos de RM quando comparados aos compostos (30), (31) e (34), que tem menor atividade analgésica, sugerindo que o volume ocupado pelo grupo de átomos dessas moléculas possa estar correlacionado com a resposta analgésica dos mesmos.

As naftalimidias (56-60) e as Bis-naftalimidias (61-67) foram avaliadas quanto as suas propriedades analgésicas conforme Tabela IX e Tabela X, respectivamente.

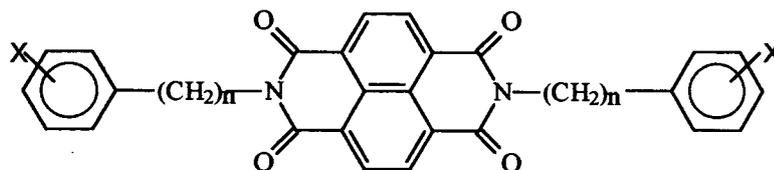
**Tabela IX.** Efeito analgésico de N-arilnaftalimidias no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% em camundongos na dose de 10mg/Kg, via intraperitoneal:



Composto	X	% inibição
56	H	84
57	4-CH <sub>3</sub>	99
58	4-OCH <sub>3</sub>	91
59	4-Cl	87
60	3,4-Cl <sub>2</sub>	87
Aspirina	-	33
Paracetamol	-	35

Os resultados demonstram que tanto as N-arilnaftalimidias como as Bis-N-aril e N-alquilarilnaftalimidias apresentam pronunciada atividade analgésica na dose utilizada, sugerindo a continuidade destes estudos visando a determinação dos fatores estruturais importantes para a atividade, como também, o estudo do mecanismo de ação destes compostos.

**Tabela X.** Efeito analgésico de N-aril e N-alkilarnaftalimidás no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% em camundongos na dose de 10mg/Kg, via intraperitoneal:

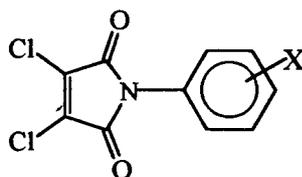


Composto	n	X	% inibição
61	0	H	89
62	1	H	98
63	2	H	91
64	0	4-CH <sub>3</sub>	90
65	0	4-OCH <sub>3</sub>	88
66	0	4-Cl	90
67	0	3,4-Cl <sub>2</sub>	86
Aspirina	-	-	33
Paracetamol	-	-	35

### 3.2.2-Aplicação do Método Manual de Topliss

Para a aplicação do método manual de Topliss foi feita a síntese dos compostos (15, 20, 21, 23, 24) contendo os respectivos substituintes: H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-Cl e 3,4-Cl<sub>2</sub>. A atividade analgésica destes compostos foi medida pela dose que causa inibição em 50% na resposta biológica, expressa pela DI<sub>50</sub>, conforme Tabela XI.

**Tabela XI.** Efeito analgésico de 3,4-dicloro-N-arilmaleimidás sobre as contorções abdominais causadas pelo ácido acético 0,6% em camundongos, administradas via intraperitoneal:



Composto	X	DI <sub>50</sub> mg Kg <sup>-1</sup>	DI <sub>50</sub> μmol Kg <sup>-1</sup>
15	H	0,67 (0,49-0,76)	2,78 (2,03-3,15)
20	4-CH <sub>3</sub>	2,72 (1,70-4,33)	10,67 (6,67-16,98)
21	4-OCH <sub>3</sub>	3,20 (2,88-3,54)	11,81 (10,62-13,06)
23	4-Cl	2,56 (2,20-3,0)	9,31 (8,0-10,90)
24	3,4-Cl <sub>2</sub>	0,97 (0,81-1,15)	3,14 (2,62-3,72)
AAS	-	24 (13-44)	133 (73-247)
Paracetamol	-	19 (16-23)	125 (104-250)

Após estes 5 derivados terem sua atividade analgésica medida, estes foram agrupados em ordem decrescente de potência, obtendo-se: H > 3,4-Cl<sub>2</sub> > 4-Cl > 4-CH<sub>3</sub> > 4-OCH<sub>3</sub>. Esta ordem foi comparada com a Tabela III (pág. 13) de Topliss obtendo-se o parâmetro Es como o mais importante. Baseado nestes resultados podemos concluir que a introdução de grupos no anel aromático ocasiona um decréscimo na atividade analgésica devido a fatores estéricos, que provavelmente estão influenciando na interação entre a molécula e o receptor. No entanto, outros fatores estruturais podem estar envolvidos neste efeito biológico, os quais poderão ser determinados em estudos posteriores.

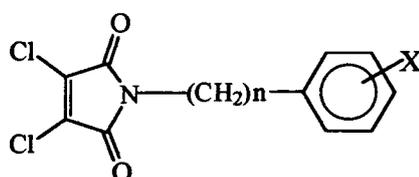
Por outro lado, cabe ressaltar a excelente potência apresentada por estes compostos. Como pode ser observado, foram de 10 a 50 vezes mais potentes do que as drogas padrões. Estes e outros compostos mencionados

anteriormente, poderiam ser selecionados para um estudo mais detalhado visando a obtenção, no futuro, de novas drogas analgésicas.

### 3.2.3 - Atividade Antibacteriana

A Tabela XII mostra os resultados obtidos para dicloromaleimidias contra *S. aureus* e *E. coli*, duas bactérias patogênicas envolvidas em vários processos infecciosos.<sup>60,61</sup>

**Tabela XII.** Avaliação da atividade antibacteriana de dicloromaleimidias pelo método de difusão em agar:



Composto	n	X	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
15	0	H	13	12
16	1	H	21	23
17	2	H	16	17
22	0	NO <sub>2</sub>	12	13
20	0	4-CH <sub>3</sub>	15	15
21	0	4-OCH <sub>3</sub>	11	12
23	0	4-Cl	NT	11
24	0	3,4-Cl <sub>2</sub>	NT	12

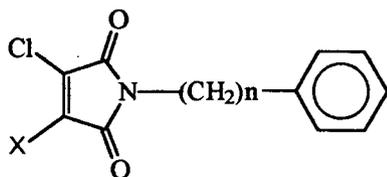
Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medido em mm a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição na concentração de 200 µg/10µl em DMSO.

NT = não foi testada.

Como pode ser observado as dicloromaleimidias apresentam significativa inibição destes microorganismos, com halos de inibição entre 11 e 23 mm.

A avaliação da atividade antibacterina pela substituição do átomo de cloro por nucleófilos nas dicloromaleimidias é mostrada na Tabela XIII.

**Tabela XIII.** Avaliação da atividade antibacteriana de 3-cloro-4-X-N-aryl e N-alkylarilmaleimidias pelo método de difusão em agar:



Composto	n	X	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
30	0	piperidino	-	-
35	1	piperidino	-	-
37	2	piperidino	-	-
31	0	morfolino	-	-
38	2	morfolino	-	-
26	0	fenóxido	16	13
27	0	4-etilfenóxi	15	13
28	0	4-bromofenóxi	NT	12
29	0	4-nitrofenóxi	NT	13

Os valores referem-se ao diâmetro de inibição medido em mm a partir do halo de crescimento ao halo da zona de inibição na concentração de 200 µg/10µl em DMSO. NT = não foi testada; - inativa.

Como podemos observar, a introdução de grupos como piperidino ou morfolino na posição 4 do anel imídico levam a compostos inativos pelo método utilizado. Estes resultados confirmam e estendem estudos anteriores que mostram que a introdução de grupos como piperidino ou morfolino no anel imídico das maleimidias levam a compostos inativos.<sup>27,30,31</sup>

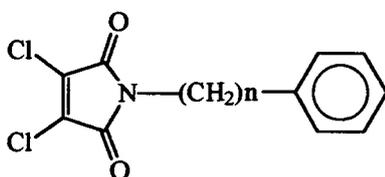
Por outro lado, a introdução de grupos fenólicos fornecem compostos que apresentam boa ação antibacteriana.

Estes efeitos podem estar relacionados com os seguintes fatores:

i) a planaridade da molécula, possibilitando uma melhor interação com o receptor biológico; ii) a quebra da molécula, já que o fenólico é um bom grupo de saída, fornecendo o composto ativo, podendo neste caso ser classificado como pró-fármaco.<sup>62</sup>

Para uma análise quantitativa da relação estrutura-atividade, foi feita a determinação da CIM (concentração inibitória mínima) de algumas dicloromaleimidas, conforme Tabela XIV.

**Tabela XIV.** Concentração inibitória mínima (CIM), em µg/ml, para N-aril e N-alquilarildicloromaleimidas:



Composto	n	<i>S. typhimurium</i>	<i>S. aureus</i>
15	0	> 65	115
16	1	40	> 25
17	2	25	25
18	3	20	25
19	4	20	20

Como pode ser observado, a distância entre o anel imídico e o anel aromático parece ser um fator estrutural importante, fato verificado para ambos microorganismos testados. Enquanto a distância ideal para *S. aureus* parece ser aquela estabelecida por quatro grupos metílenos, para *S. typhimurium* não foi observado diferenças significativas na atividade quando

três ou quatro grupos metilenos separam o anel imídico do anel aromático. Isto sugere que compostos mais hidrofóbicos são mais efetivos contra *S. aureus*.

#### 4-BIBLIOGRAFIA

1. Mannhold, R.; Quant. Struct. Act. Relat., **11**, 232, (1992).
2. Hansch, C.; Acc. Chem. Res., **26**, 147, (1993).
3. Montanari, C.A.; Quím. Nova, **18**, 56, (1995).
4. Barreiro, E.J.; Quím. Nova, **14**, 179, (1991).
5. Corey, E.J.; Cheng, X.M.; The Logic of Chemical Synthesis, Wiley, New York, p.359, (1989).
6. Roth, H.J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; Pharmaceutical Industry, Vol 1: Drug Synthesis, Elhs Horwood, Chichester, p.23, (1988).
7. World Health Organization - The use of essential drugs. WHO Tech. Rep. Ser. , 722 (1985).
8. Roth, H.J.; Kleemann, A.; Pharmaceutical Chemistry, Elhs Horwood, Chichester, (1988).
9. Taylor, J.B.; Kennewell, P.D.; Introductory Medicinal Chemistry, Ellis Horwood, Chichester, (1981).
10. Korokolvas, A.; Ciência e Cultura, **41(6)**, 528, (1989).
11. Bundgaard, H.; Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdã, (1985).
12. Patrick, G.L.; An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University Press Inc., New York, (1995).
13. Topliss, J.G.; J. Med. Chem., **15(10)**, 1006, (1972).
14. Topliss, J.G.; J. Med. Chem., **20(4)**, 463, (1977).
15. Kubinyi, H.; QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches, Weinheim, New York, (1993).
16. Hammett, L.P.; Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York, (1970).

17. Buckler, R.T.; Hayao, S.; Lorenzetti, O.J.; Sancilio, L.F.; Hartzler, H.E.; Strycker, W.G.; J. Med. Chem., **13**(4), 725, (1970).
18. Fuller, R.W.; Mills, J.; Marsh, H.M.; J. Med. Chem., **14**(4), 322, (1971).
19. Hansch, C.; Kim, K.H.; Sarma, R.H.; J. Amer. Chem. Soc.; **95**(19), 6447, (1973).
20. Cammarata, A.; Allen, R.C.; Seydel, J.K.; Wempe, E.; J. Pharm. Sci., **59**(10), 1496, (1970).
21. Hargreaves, M.K.; Pritchard, J.G.; Dave, H.R.; Chem Rev., **70**, 479, (1970).
22. Marria, D.H.; Friedman, E.; Ward, J.L.; Biochem. Journal, **54**, 65, (1953).
23. Cechinel Filho, V.; Cruz, A. B.; Corrêa, R.; Gonzaga, L. V.; Moretto, E.; Calixto, J.B.; Nunes, R.J.; Yunes, R.A.; Rev.Latinoamer. Quím., **23**, 116, (1994).
24. Nunes, R.J.; The Chemistry & Biological Activity of Cyclo Imidobenzenesulphonyl Derivatives. PhD Thesis. The Hatfield Polytechnic, England, (1986).
25. Calixto, J.B.; Yunes, R.A.; Neto, A.S.O.; Valle, R.M.R.; Rae, G.A.; Braz. J. Med. Biol. Res., **17**, 313, (1984).
26. Tempesta, M.S.; Corley, D.G.; Beutler, J.A.; Metral, C.J.; Yunes, R.A.; Giacomozzi, C.A.; Calixto, J.B.; J.Nat. Prod., **3**, 617, (1988).
27. Cechinel Filho, V.; Pinheiro, T.; Nunes, R.J.; Yunes, R.A.; Cruz, A.B.; Moretto, E.; Il Farmaco, **4**(10), 675, (1994).
28. Cechinel Filho, V.; Nunes, R.J.; Cahxto, J.B.; Yunes, R.A.; Pharm. Sci., **1**, 399, (1995).
29. Cechinel Filho, V.; Vaz, Z.; Calixto, J.B.; Nunes, R.J.; Yunes, R.A.; Pharm. Sci., **2**, 199, (1996).

30. Cechinel Filho, V.; Pinheiro, T.; Nunes, R.J.; Yunes, R.A.; Queiroz, E.F.; Lima, E.O.; Quím. Nova, **19**, 590, (1996).
31. Cechinel Filho, V.; Tese de Doutorado, 165 p., UFSC, Florianópolis, (1995).
32. Genth, H.; Steinfatt, F.; Pauli, O.; Chem. Abstr., **62**, 4554, (1964).
33. Igarashi, Y.; Keisuki, Y.; Ryioko, I.; Shoji, W.; Nippon Kagaku Kaishi, **3**, 299, (1990).
34. Turner, L.D.; Turner, J.A.W.; Chem. Abstr., **55**, 20316, (1961).
35. Torgenson, D.C.; Hensley, W.H.; Lamerech, J.A.; Contr. Boyce Thompson Inst. Pl. Res.; **22**, 67, (1963).
36. Cremlym, R.J.; Inst. Pest. Contr., **13**(6), 12, (1989).
37. Moser, M.; Pissiotas, G.; Brunner, M.G.; Baumann, M.; Eur. Pat. Appl., **260**, 228, (1988).
38. Hamburger, H.; Hostettmann, K.; Phytochemistry, **30**, 3864, (1991).
39. Grayer, R.J.; Harborne, J.B.; Phytochemistry, **37**, 19, (1994).
40. Cremlym, R.J.; Inst. Pest. Control, **10**, 25, (1963).
41. Chapman, J.M.; Sowell, J.W.; Abdalla, G.; Hall, I.H.; Wong, O.T.; J. Pharm. Sci., **78**(11), 903, (1989).
42. Pavlov, S.; Bogavac, M.; Arsenijevic, L.; Arsenijevic, V.; Pharmazie, **45**, 286, (1990).
43. Suarez, A.I.T.; Camacho, M.A.; Armazeim. Forsch-Drug Res., **44**(1), 81, (1994).
44. Butler, G.; Zampini, A.; J. Macromol. Sci. Chem., **11**, 491, (1977).
45. Gam, G.T.; Jeong, J.G.; Lee, N.J.; Lee, Y.W.; Ha, C.S.; Cho, W.J.; Journal of Apphed Polymer Science, **57**, 219, (1995).
46. Yevich, J.P.; New, J.S.; Smith, D.W.; Lobeck, W.G.; Catt, J.D.; Minielli, J.L.; Eison, M.S.; Taylor, D.P.; Riblet, L.A.; Temple, D.L.; J. Med. Chem., **29**, 359, (1986).

47. New, J.S.; Yevich, D.L.; Temple, D.L.; New, K.B.; Gross, S.M.; Schlemmer, F.J.; Eison, M.S.; Taylor, D.P.; Riblet, L.A.; J. Med. Chem., **31**, 618, (1988).
48. Poupaert, J.H.; Hamoir, G.; Bardeaux, P.; Lambert, D.; Hémichart, J.P.; J. Pharm. Pharmacol., **47**, 89, (1995).
49. Riblet, L.A.; Taylor, D.P.; Eison, M.S.; Stanton, H.C.; J. Clin. Psychiatry, **42**, 11, (1982).
50. Ishizumi, K.; Kojima, A.; Antoku, F.; Chem. Pharm. Bull., **39**(9), 2288, (1991).
51. Relles, H. M.; Schluenz, R.W.; J. Org. Chem., **11**, 1742, (1972).
52. Relles, H. M.; Schluenz, R.W.; J. Org. Chem., **23**, 3637, (1972).
53. Pretsch, E.; Seibl, J.; Simon, W.; Clerc, T.; Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds, 2<sup>o</sup> edição, Springer-Verlag, New York, (1989).
54. Collier, H. D. J.; Dinnin, L. C.; Johnson, C. A.; Schneider, C.; Br. J. Pharmacol., **32**, 295, (1968).
55. Bentley, G. A.; Newton, S. H.; Starr, J.; Br. J. Pharmacol., **73**, 325, (1981).
56. Bauer, A. W.; Kirby, W. N. M.; Serris, J. C.; Turck, M.; The Amer. J. Clin. Pathol., **45**, 493, (1966).
57. Mitscher, L. A.; Leu, L. P.; Bathola, M. S.; Wu, W. N.; Beal, J. L.; Lloydia, **35**, 157, (1972).
58. Gilbert, E.E.; Sulfonation and Related Reactions, Robert E. Krieger Publishing Co., New York, (1977).
59. Stewart, J. J. P.; J. Comput. Aided Mol. Des., **4**, 1, (1990).
60. Andriole, V. T.; Infecções do Trato Urinário, Ed. Interlivros, Rio de Janeiro, p.20, (1987).
61. Bier, O.; Microbiologia e Imunologia, Ed. Melhoramentos, 24 ed., São Paulo, p. 611, (1985).

62. Korokolvas, A.; Buckhalter, J. H.; Química Farmacêutica, Guanabara Dois, Rio de Janeiro, (1982).