

UNESP- UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUITA FILHO”
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
MATERIAIS – POSMAT

Carina Couto Martins

**SÍNTESE DE *N*-ALQUILSULFONAMIDAS ANÁLOGAS DO PABA COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTAGONISTA DE CANAIS IÔNICOS.**

PRESIDENTE PRUDENTE

2015

Carina Couto Martins

**SÍNTESE DE *N*-ALQUILSULFONAMIDAS ANÁLOGAS DO PABA COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTAGONISTA DE CANAIS IÔNICOS.**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, área de concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo René Pérez González

PRESIDENTE PRUDENTE

2015

Martins, Carina Couto.

Síntese de *N*-alquilsulfonamidas análogas do
PABA com pontencial atividade antagonista de
canais iônicos/Carina Couto Martins, 2015
148 f.il

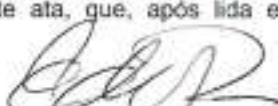
Orientador: Prof. Dr Eduardo René Pérez
González

Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2015.

1. Sulfonamidas. 2. Espectrometria de Massas.
3. Canais iônicos. I. Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE CARINA COUTO MARTINS,
DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE BAURU.**

Aos 25 dias do mês de setembro do ano de 2015, às 14:30 horas, no(a) FCT - UNESP/Presidente Prudente, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. EDUARDO RENÉ PEREZ GONZALEZ do(a) Departamento de Física, Química e Biologia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente, Prof. Dr. HANS VIERTLER do(a) Departamento de Química Fundamental / Instituto de Química / Universidade de São Paulo, Prof. Dr. RICARDO MAURÍCIO XAVIER LEÃO do(a) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de CARINA COUTO MARTINS, intitulada "SÍNTESE DE N-ALQUILSULFONAMIDAS ANÁLOGAS DO PABA COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTAGONISTA DE CANAIS IÔNICOS". Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. EDUARDO RENÉ PEREZ GONZALEZ


Prof. Dr. HANS VIERTLER


Prof. Dr. RICARDO MAURÍCIO XAVIER LEÃO

*Ao meu pai Valmir e a minha mãe Lusia
saudosamente dedico.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que sempre me acompanha e guia meus passos nas escolhas, nas dificuldades e em todos os momentos de minha vida fortalecendo minha fé para que eu possa passar pelas diversas etapas.

Ao meu Professor Eduardo pela orientação, amizade e confiança que depositou em mim ao desenvolver este trabalho, e por todos ensinamentos passados tanto profissionalmente e quanto para a vida.

Em especial, os meus pais Valmir e Lusia , meus irmãos Rafael e Gabriel e a minha família (todos meus tios, primos e avós...), agradeço por todo o amor, apoio e incentivo na realização deste trabalho.

Ao Carlos pelos estudos do efeito ou atividade bloqueadora dos compostos sintetizados sobre canais iônicos de potássio dependentes de voltagem e ao Professor Wamberto Varanda do Laboratório de Eletrofisiologia da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto onde esses estudos estão sendo desenvolvidos.

Ao Professor Marcos Eberlin e seu grupo de Pesquisa, em especial, ao aluno Jandysen do Laboratório ThoMSon de Espectrometria de Massas do Instituto de Química da UNICAMP pelas análises de Espectrometria de Massas.

Ao Professor Alvicler Magalhães e a aluna Karina do Laboratório de Química Inorgânica do Instituto de Química da UNICAMP pelas análises de RMN.

A todos os Professores da POSMAT e aos professores que fizeram parte da banca de qualificação deste trabalho de Mestrado, Professor Marcos Eberlin da UNICAMP e Professor Ricardo Maurício Xavier Leão da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto.

As minhas amigas mais que especiais e BFFs que amo muito (Luaninha "quase filha", Rebeca, Lidi, Fer) que fazem parte da minha família, em especial a Elianizinha, a minha japa preferida que é mais que uma amiga é a irmã que a Vida me deu.

Aos funcionários (em especial a Dona Margarida), professores e amigos do Departamento de Física, Química e Biologia, em especial a todos os meu amigos do DFQB2 (João, Alessandro, Felipe, Edy, Mirian Matheuzinho, Gisele, Dani, Leo...) por todos os cafézinhos e risadas que sempre ajudaram a alegrar meus dias .

Aos meus queridos amigos e companheiros de trabalho do LQOF (Rafael, Rebeca, Fernanda, Murilo, Carlos, Ricardo, Hideki, Laís, Juliana e Danti), obrigado pela grande força, apoio e incentivo.

E todas aquelas pessoas que passaram pela minha vida e que de certo modo contribuíram para minhas conquistas e minha formação como pessoa.

Agradeço também a CAPES pela bolsa concedida.

MARTINS, C. C. **Síntese de *N*-Alquilsulfonamidas análogas do PABA com potencial atividade antagonista de canais iônicos**. 2015. 146f. Dissertação(Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais)- UNESP, Faculdade de Ciências eTecnologia, Presidente Prudente, 2015.

RESUMO

O desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes, menos tóxicos e com menores efeitos colaterais, tem se mostrado um tema de grande importância e interesse científico. Neste contexto o presente trabalho apresenta a síntese de *N*-alquilsulfonamidas análogos do PABA, com potencial propriedades farmacológicas interessantes como efeito ou atividade bloqueadora sobre canais iônicos de potássio dependentes de voltagem. Além disso, algumas dessas sulfonamidas sintetizadas apresentam *N*-(aminoalquil)-lactamas como cadeia lateral. Estes grupos lactâmicos que têm sido descritos como inibidores de tryptase humana, um mediador importante na asma, e atividade como inibidores de protease do HIV-1. As análises físico-químicas foram realizadas por diferentes técnicas espectroscópicas (RMN de ^1H e ^{13}C , FT-IR) e espectrométricas (EI-MS e ESI-MS). As estruturas de todos os compostos foram confirmadas sem ambigüidade. Foi realizado um estudo por espectrometria de massas de alta resolução para todos os produtos. Este estudo permitiu observar a formação do íon sulfoxilato e propor mecanismos para explicar este e outros fragmentos experimentais. As moléculas sintetizadas estão sob investigação para determinar sua atividade inibitória de canais de potássio. Algumas moléculas mostraram bons resultados.

Palavras-Chave: Sulfonamidas, Espectrometria de Massas, Canais iônicos.

MARTINS, C. C. **Synthesis of *N*-Alquilsulfonamides analogues of PABA with potential antagonist activity of ion channels**. 2015. 146f. Dissertação(Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais)- UNESP, Faculdade de Ciências eTecnologia, Presidente Prudente, 2015.

ABSTRACT

The development of new drugs more efficient, less toxic and with fewer side effects has been a subject of great importance and scientific interest. In this context the present work shows the synthesis of new sulfonated compounds analogues of PABA, with potential interesting pharmacological properties, as the effect or blocking activity on ion channels of voltage gated potassium. In addition, some of these sulfonamides have *N*-(aminoalkyl) lactams as side chain. These lactamic groups have been described as inhibitors of human tryptase, an important mediator in asthma, and activity as HIV-1 protease inhibitors. The physical-chemical analyses have been carried out by different spectroscopic (^1H and ^{13}C NMR, FT-IR) and spectrometric techniques (EI-MS and ESI-MS). The structures of all compounds were unambiguously confirmed. A study for High Resolution Mass Spectrometry was performed for all products. This study allowed to observe the formation of sulfoxylates ions and to propouse mechanisms to explain this and other experimental fragments. The synthesized molecules are under current investigation of its inhibiting activity of potassium channels and some molecules showed good results.

Keywords: Sulfonamides, Mass Spectrometry, Ion channels.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Exemplos de anestésicos locais (AL) desenvolvidos a partir da estrutura da Cocaína.....	19
Figura 2.	Estrutura química do ácido <i>p</i> -aminobenzoico (PABA).....	21
Figura 3	Similaridade estrutural entre a Sulfanilamida, PABA e o Ácido fólico.....	21
Figura 4.	Estrutura da <i>p</i> -sulfomidocrisoidina.....	22
Figura 5.	Esquema geral da reação de formação das sulfonamidas.....	24
Figura 6.	Esquema da reação de formação das sulfonamidas.....	24
Figura 7.	Conversão de tióis em sulfonamidas.....	25
Figura 8.	Reação geral de acoplamento oxidativo catalisado por cobre.....	25
Figura 9.	Estrutura da sulfonilamida.....	26
Figura 10.	Estruturas da compostos que são inibidores de várias bactérias.....	27
Figura 11.	Estrutura de uma sulfonamida com potente atividade antiparasitária.....	28
Figura 12.	Estruturas de sulfonamidas com atividade antitumoral.....	28
Figura 13.	Estrutura de uma sulfonamida com atividade inibitória contra isozimas.....	29
Figura 14.	Estrutura de uma sulfonamida com atividade antiviral.....	29
Figura 15.	Sulfonamida com atividade analgésica a) Composto 3,4-dicloro- <i>N</i> -fenilmaleimida; b) Estrutura do composto imidobenzenossulfonila.....	30
Figura 16.	Canais iônicos que permitem o fluxo de íons através da membrana celular...	31
Figura 17.	Arquitetura de um canal de potássio dependente.de voltagem.....	34
Figura 18.	Estrutura moléculas do aminoácido arginina.....	35
Figura 19.	Estrutura da Fluxetina.....	39
Figura 20.	Estrutura de inibidores seletivos de Kv 1.5.....	40
Figura 21.	Estrutura de uma sulfonamida <i>N</i> -(alquil)-lactâmica.....	40

Figura 22. Estrutura da Sulfonamida Aminopiperidina inibidora do canal iônico $Ca_v2.2$	41
Figura 23. Reação de S_NAr para obtenção de nitrobenzoadiazepinas.....	41
Figura 24. Diagrama que representa as estruturas de ressonância do Nitrobenzeno.....	42
Figura 25. Substituição Nucleofílica Aromática via mecanismo de Adição – Eliminação.....	43
Figura 26. Substituição Nucleofílica Aromática via mecanismo de Eliminação-Adição.....	43
Figura 27. Mecanismo proposto para reação de hidrólise da TBD.....	69
Figura 28. Cromatogramas dos produtos das reações de hidrólise da amidina DBU e da TBD, obtidos por GC-MS.....	70
Figura 29. Espectros de Massas obtidos por CG-MS para os compostos 1 (acima) e 2 (abaixo)	71
Figura 30. Espectro de Infravermelho da sulfonamida 3 e do Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonila.....	75
Figura 31. Espectros de Massas dos compostos 3 e 12	76
Figura 32. Indicação para a formação dos íons fragmentos observados no espectro de massas (EI-MS) do composto 3	77
Figura 33. Espectro de ESI(-)- MS para o composto 3	78
Figura 34. Espectro de ESI(-)-MS/MS para o composto 3	78
Figura 35. Espectro de ESI(-)- MS para o composto 12	79
Figura 36. Espectro de ESI(-)- MS/MS para o composto 12	80
Figura 37. Indicação para formação íons fragmentos observados no espectro de massas ESI(-)-MS/MS para o composto 12	80
Figura 38. Mecanismo para perda neutra da molécula de SO_2 do composto <i>N</i> -fenil benzenosulfonamida.....	80
Figura 39. Estrutura geral para os compostos 3 com os átomos numerados.....	83
Figura 40. Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO) do composto 3	84
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto 3	84

Figura 42. Constantes de acoplamento de RMN de ^1H (posições H3, H4 e H5) da região aromática do composto 3	86
Figura 43. Espectros de Infravermelho das sulfonamidas de partida e da <i>p</i> -substituída com a APP (composto 3 e 14 , respectivamente).....	91
Figura 44. Espectro de Massas do composto 14	92
Figura 45. Espectro de Massas do composto 15	92
Figura 46. Espectro de massas para o composto 14 (ESI(+)-MS).....	96
Figura 47. Espectro de massas para o composto 15 (ESI(+)-MS).....	97
Figura 48. Espectro de ESI(+)-MS/MS para os compostos 14 e 15	97
Figura 49. Fragmentos majoritários dos compostos 14-26	98
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 14	101
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 15	102
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO)do composto 14	105
Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO)do composto 15	105
Figura 54. Efeito dos compostos 3 , 4 e 14 na média de corrente do canal Kv3.1.....	107
Figura 55. Curva dose-resposta para o composto 4	108
Figura 56. Curva dose-resposta para o composto 14	109
Figura 57. Teste da molécula (Composto 14 [100 μM]) em canais Kv 3.1.....	111
Figura 58. Efeito da molécula (Composto 14 [100 μM]) em canal Kv1.3.....	111
Figura 59. Efeito da molécula (Composto 14 [100 μM]) em canal Kv 1.4.....	112
Figura 60. Efeito da molécula (Composto 14 [100 μM]) em canal de sódio dependente de voltagem Nav1.5.....	113

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Reação de hidrólise da TBD.....	49
Esquema 2.	Reação de hidrólise da DBU.....	49
Esquema 3.	Reação de adição-eliminação para formação de sulfonamidas.....	50
Esquema 4.	Reação de S _N Ar para formação das sulfonamidas <i>N</i> -(aminoalquil)-lactâmicas.....	51
Esquema 5.	Mecanismo proposto para formação dos compostos (3-13).....	72
Esquema 6.	Mecanismo proposto para formação do íon fragmento de <i>m/z</i> 65 para o composto 12	82
Esquema 7.	Mecanismo de Adição – Eliminação via formação de CM.....	88
Esquema 8.	Mecanismo de formação do íon <i>m/z</i> 86 para o composto 14	93
Esquema 9.	Mecanismo proposto para perda de duas molécula de água dos compostos <i>p</i> -substituídos com APP e APA.....	94
Esquema 10.	Mecanismo proposto para formações dos íons fragmentos de <i>m/z</i> 320 e 304, observados nos compostos 14 e 15	95
Esquema 11.	Perda neutra de uma molécula NO ₂ do composto 14	99
Esquema 12.	Mecanismo proposto para a perda da molécula de dióxido de iminosulfane (SO ₂ NH) para o composto 14	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Estruturas e abreviações dos aminoácidos.....	35
Tabela 2.	Canais iônicos Kv, expressão e importância terapêutica.....	37
Tabela 3.	Inibidores de Canais Iônicos Kv 3.1 e seus valores de IC ₅₀	38
Tabela 4.	Rendimento e Ponto de Fusão das Sulfonamidas (3-13).....	73
Tabela 5.	Valores das principais bandas de absorção na região do Infravermelho (cm ⁻¹) dos compostos (3-13).....	74
Tabela 6.	Principais deslocamentos químicos de ¹ H (ppm) e de ¹³ C (ppm) para o composto 3	83
Tabela 7.	Rendimento e Ponto de Fusão das Sulfonamidas <i>N</i> -(aminoalquil)- lactâmicas (14-26).....	89
Tabela 8.	Valores das principais bandas de absorção na região do Infravermelho (cm ⁻¹) dos compostos (14-26).....	90
Tabela 9.	Principais deslocamentos químicos de ¹ H (ppm) para os compostos 14 e 28 ...	102
Tabela 10.	Principais deslocamentos químicos de ¹³ C (ppm) para os compostos 14 e 28 ..	104
Tabela 11.	Resultados preliminares das sulfonamidas que apresentaram atividade frente ao canal Kv3.1.....	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$[M+H]^+$ = Molécula protonada

AE = Adição - Eliminação

ACN = Acetonitrila

APP = *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona

APA = *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona

APTP = 1-(3-Aminopropil)tetrahydro-2(1H)-pirimidinona

$CDCl_3$ = Clorofórmio deuterado

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DBN = 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

DI = Introdução direta

DMSO- d_6 = Dimetilsulfóxido deuterado

EA = Eliminação - Adição

ESI = Ionização por eletrospray

FT-IR = Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

GC = Cromatografia gasosa

Hz = Hertz

m/z = relação massa/carga

mL = mililitro

mmol = milimol

MS = espectrometria de massas

pf = ponto de fusão

RMN = ressonância magnética nuclear

S_NAr = substituição nucleofílica aromática

S_N2 = substituição nucleofílica bimolecular

SNC = sistema nervoso central

TBD = 1,5,7 - triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno

δ = deslocamento químico (em RMN)

ν = comprimento de onda

SUMÁRIO

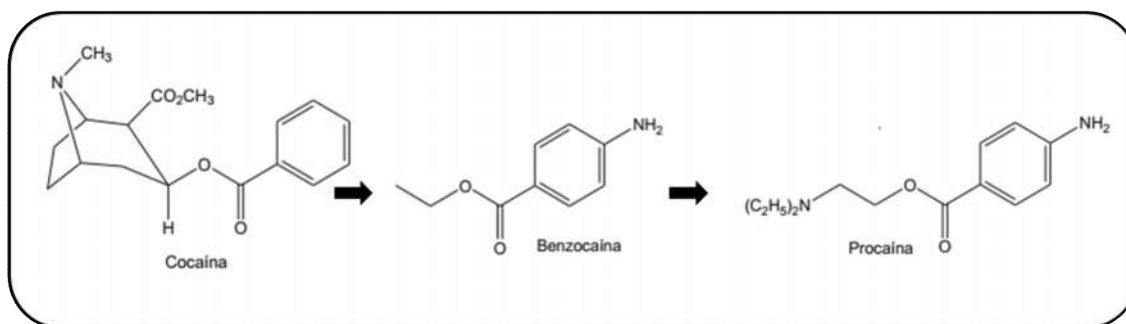
1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1 PABA: Derivados e Análogos.....	20
1.2. Sulfonamidas.....	22
1.3. Aspectos Químicos das Sulfonamidas.....	23
1.4. Sulfonamidas com atividade antimicrobiana.....	26
1.5. Sulfonamidas com atividade antiparasitária.....	27
1.6. Sulfonamidas com atividade antitumoral.....	28
1.7. Sulfonamidas com atividade antiviral.....	29
1.8. Sulfonamidas com atividade analgésica e antiinflamatória.....	30
1.9. Canais iônicos.....	30
1.10. Canais de Potássio.....	32
1.11. Canais de Potássio dependentes de voltagem (Kv).....	33
1.12. Inibição de canais iônicos: possíveis alvos para ação terapêutica.....	36
1.13. Inibidores do canal Kv3.1.....	38
1.12. Sulfonamidas como inibidores de canais iônicos.....	39
1.14. Reação de Substituição Nucleofílica Aromática (S _N Ar).....	41
2. OBJETIVOS.....	44
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	45
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	68
4.1. Síntese e caracterização dos produtos de hidrólise das bases TBD (1) e DBU (2).....	68
4.1.1 Caracterização das Aminolactâmas 1 e 2.....	69
4.2. Síntese e caracterização das sulfonamidas (3-13) análogos do PABA.....	71

4.2.1 Caracterização dos compostos (3-13) por Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).....	73
4.2.2 Estudo dos compostos (3-13) por Espectrometria de Massas (MS).....	75
4.2.2.1 Análises por GC-MS com Ionização por Elétrons (EI-MS).....	75
4.2.2.2 ESI-MS e MS/MS.....	77
4.2.3 Caracterização dos compostos (3-13) por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	82
4.3. Síntese e caracterização das Sulfonamidas <i>N</i> -(aminoalquil)- lactamas (14-26)	86
4.3.1 Caracterização dos compostos (14-26) por Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).....	89
4.3.2 Estudo dos compostos (14-26) por Espectrometria de Massas.....	91
4.3.2.1 Análises por EI-MS.....	91
4.3.2.2 Estudo por ESI-MS e ESI-MS/MS.....	96
4.3.3 Caracterização dos compostos (14-26) por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	101
4.5. Estudo de atividade biológica.....	106
4.5.1. Resultados preliminares.....	106
4.5.1.1. Efeito dos compostos 3, 4 e 14 na corrente de inativação pelo tempo no canal Kv3.1.....	106
4.5.1.2. Curvas dose-resposta.....	108
4.5.1.3. Efeito do composto 14 nos diferentes canais Kv3.1, Kv1.3, Kv1.4.....	110
4.5.1.4. Efeito do composto 14 na corrente de inativação pelo tempo no canal Nav1.5.....	112
5. CONCLUSÃO.....	114
REFERÊNCIAS.....	116
ANEXO: SEÇÃO DE ESPECTROS.....	122
APÊNDICE: PUBLICAÇÃO.....	147

1. INTRODUÇÃO

Um ramo da ciência que tem como objetivo descobrir ou desenvolver novos compostos químicos de interesse terapêutico é a química medicinal. Entre suas atividades estão a síntese de novos compostos e a investigação da relação estrutura-atividade de compostos naturais ou sintéticos.¹ A síntese de novas substâncias inclui modificações na estrutura química de compostos com atividade já conhecida, como por exemplo, em sulfas que possuem atividade antimicrobiana. Estas modificações podem melhorar o perfil terapêutico dos compostos permitindo assim a elaboração de novos fármacos.² Essas modificações é o método mais utilizado e econômico para a obtenção de compostos biologicamente ativos e também para otimizar a atividade de fármacos naturais. Assim, muitas mudanças podem ser introduzidas em uma molécula, dependendo de seus centros reativos.³⁻⁵ A Figura 1 ilustra um exemplo do melhoramento da atividade anestésica da Cocaína através da sua derivatização.

Figura 1. Exemplos de anestésicos locais (AL) desenvolvidos a partir da estrutura da Cocaína.



Fonte: Adaptado de *Korolkovas; Burckhalter, 1982.*⁴

Existe hoje uma crescente preocupação com a obtenção de novos medicamentos, pois muitas doenças que atingem grande parte do mundo ainda não possuem cura ou tratamento

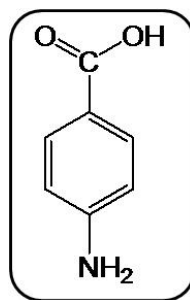
adequado, como é o caso das doenças neurodegenerativas e as causadas por bactérias⁶ ou fungos⁷. Estas doenças têm sido uma das principais causas de morte em pacientes que apresentam deficiência no sistema imunológico como, por exemplo, pacientes da Unidade de Tratamento Intensivo ou portadores do vírus HIV⁸. Além disso, existem outras doenças como as parasitárias: de Chagas⁹, Malária¹⁰ e Leishmanioses¹¹, cujos medicamentos utilizados até o momento possuem alta toxicidade e não tão eficazes. Devido a isso, há um crescente interesse acadêmico e tecnológico no desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes e menos tóxicos ou a melhoria dos que já estão sendo comercializados.¹²

A proposta do presente trabalho é realizar a síntese de diversas *N*-alquilsulfonamidas análogas do PABA com potencial atividade biológica. As estruturas químicas de alguns desses compostos apresentam terminações *N*-(aminoalquil)-lactâmicas oriundas da hidrólise de amidinas bicíclicas, para adicionar mais um potencial centro ativo, o sistema lactâmico.

1.1. PABA: Derivados e Análogos.

Derivados e análogos do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) (Figura 2) constituem a maior parte dos compostos conhecidos como anestésicos locais (AL). Os AL podem bloquear reversivelmente a condução nervosa, determinando perda sensorial sem alteração do nível de consciência. Os anestésicos locais proporcionam um efeito anestésico através do bloqueio de condução nervosa, obtida através da ligação reversível dos AL com os canais de sódio dependentes de voltagem, presentes na membrana das células nervosas.¹³ Os derivados e análogos de PABA têm mostrado interessantes propriedades farmacológicas.^{3,4}

Figura 2. Estrutura química do ácido *p*-aminobenzóico (PABA).



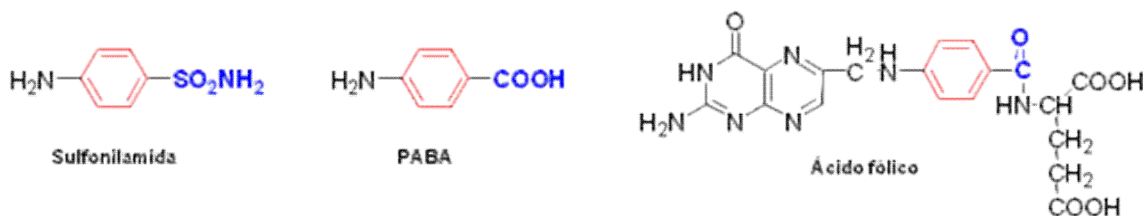
Fonte: Adaptado de *Gonçalves*, 2011.³

O PABA é um composto solúvel em água, não tóxico e facilmente absorvido pelo trato intestinal. Este composto é considerado como parte do metabolismo do complexo vitamínico B, já que constitui uma parte essencial da molécula do ácido fólico (Figura 3), um importante precursor da síntese de ácidos nucleicos.^{14,15}

A estrutura da sulfonamida é muito semelhante a do PABA (Figura 3), a principal diferença consiste na presença de um ácido carboxílico no PABA e um grupo sulfa na sulfonamida, os quais apresentam propriedades estéricas e eletrônicas semelhantes.

Devido a essas semelhanças estruturais, as sulfas inibem o crescimento de bactérias, ao competirem pelo centro ativo da enzima diidropteroato-sintetase com o PABA, que é um precursor essencial para a síntese bacteriana do ácido fólico. As sulfonamidas previnem a síntese deste composto, impedindo a multiplicação bacteriana.¹⁶

Figura 3. Similaridade estrutural entre a Sulfonamida, PABA e o Ácido fólico.

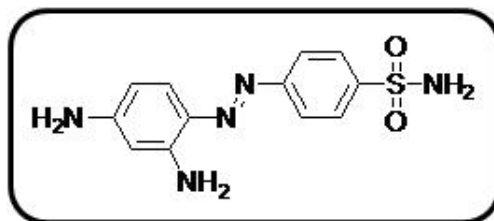


Fonte: Adaptado de *Goodman*, 1996.¹⁷

1.2. Sulfonamidas.

Em meados do ano de 1932, o conhecimento da atividade antimicrobiana das sulfonamidas deu início à evolução clínica de diversas enfermidades. A descoberta das sulfas resultou de pesquisas desenvolvidas para a obtenção de corantes azóicos ligadas ao desenvolvimento industrial Alemão. A *p*-sulfomidocrisoidina (Figura 4) patenteada com o nome de Prontosil Rubrum[®] foi testada para a prevenção e tratamento de infecções estreptocócicas por Gerhardt Domagk, essa descoberta rendeu ao Domagk o prêmio Nobel de Medicina em 1939.¹⁷⁻¹⁸ No ano seguinte *Forneau e colaboradores*¹⁹ demonstraram que no mecanismo de ação, o grupo azo (-N=N-) não era importante para o efeito, pois no organismo animal o grupo azo era metabolizado liberando a substância ativa Sulfanilamida, que já havia sido sintetizada anteriormente.¹⁹

Figura 4. Estrutura da *p*-sulfomidocrisoidina.



Fonte: Adaptado de Domagk, 1935.¹⁸

As sulfonamidas são caracterizadas pela presença de grupos R-SO₂-NR'R'', as variações dos grupos R produzem compostos com diferentes propriedades físico-químicas. Existem mais de 150 sulfonamidas diferentes que são comercializadas como agentes antibacterianos.²⁰ Elas também possuem atividade inibitória da anidrasas carbônica¹⁶ e das Ciclooxygenases (COX-1 e COX-2)²¹, atividade anticâncer²², anti-inflamatória²³, anti-HIV⁸, antifúngica e antituberculósica.¹⁷

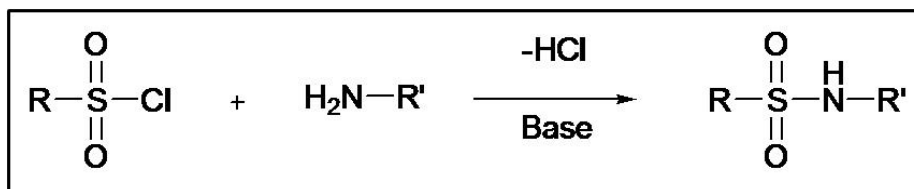
1.3. Aspectos químicos das Sulfonamidas.

As sulfonamidas são amidas do ácido sulfanílico, a maioria das sulfas é relativamente insolúvel em água, porém seus respectivos sais de sódio são solúveis. *Foye e colaboradores*²⁴ descreveram que o caráter retirador de elétrons do grupo SO_2 , faz com que o nitrogênio amídico torne-se parcialmente eletropositivo e o hidrogênio relativamente ácido.²⁵ Essa acidez caracteriza a solubilidade e a potencialidade de efeitos adversos, visto que quanto menor a solubilidade da sulfa (hidrogênio pouco ácido), maior tendência de acúmulo da droga no organismo.

Substituições no átomo de nitrogênio do substituinte *p*-NHR no anel aromático em relação ao grupo sulfa com grupos (-R) que retirem elétrons são terapeuticamente interessantes. Por exemplo, a substituição por heterocíclis aumentam a acidez do hidrogênio amídico (HN-SO_2) devido a esses grupos serem fortemente aceitadores de elétrons, elevando assim o potencial antibacteriano das sulfas e sua solubilidade em água nas condições fisiológicas.²⁵

O método sintético mais utilizado para a preparação das sulfonamidas é através da condensação do cloreto de benzenossulfonila com uma amina. Esse método envolve o ataque nucleofílico por amônia, amina primária ou secundária sobre o átomo de enxofre de cloretos de sulfonila, a utilização de uma base adicional como catalisador (ex: piridina ou trietilamina) é usualmente utilizado para neutralizar o HCl formado e evitar a desativação da amina. (Ver Figura 5).²⁶⁻²⁹

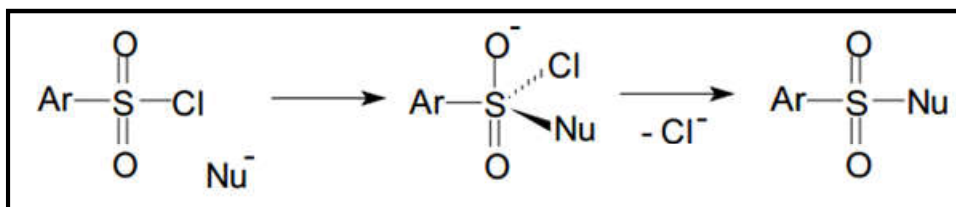
Figura 5. Esquema geral da reação de formação das sulfonamidas.



Fonte: Adaptado de *Bogolubsky*, 2014.²⁸

Estudos cinéticos envolvendo troca isotópica de cloro indicaram que as reações de substituição nucleofílica dos cloretos de arilsulfonila (ArSO_2Cl) ocorrem por um mecanismo de deslocamento sincronizado do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (Substituição Nucleofílica Bimolecular) via estado de transição trigonal bipiramidal, conforme o mecanismo apresentado na Figura 6.^{30,31}

Figura 6. Esquema da reação de formação das sulfonamidas.

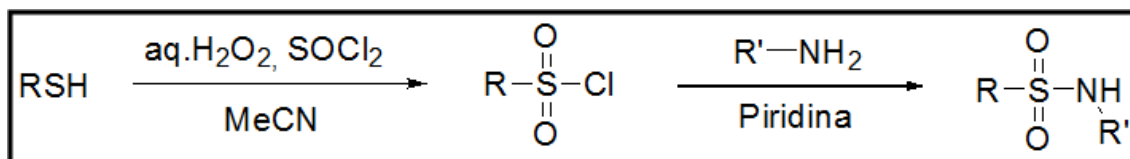


Fonte: Adaptado de *Ciuffarin e Senatore*, 1974.³⁰

Embora este método seja eficiente, exige a disponibilidade de cloreto de sulfonila dos quais alguns são de difícil armazenamento ou manipulação. Os cloretos de sulfonila por sua vez, podem ser preparados utilizando diferentes métodos a partir de seus tióis correspondentes, geralmente são preparados por borbulhamento do gás Cl_2 em ácido aquoso ou numa mistura bifásica contendo o tiol. Outro método de preparo dos cloretos de sulfonila inclui o tratamento dos correspondentes ácidos sulfanílicos com agentes clorantes, tais como: SOCl_2 , POCl_3 ou PCl_5 ³²

Outra metodologia sintética para obtenção das sulfonamidas é relatado por *Bahrami e colaboradores*³³. Este método consiste na conversão oxidativa direta de tióis em sulfonamidas com H_2O_2 - SOCl_2 (Figura 7), com excelentes rendimentos acima de 90 % e tempos de reação relativamente curtos.^{33,34}

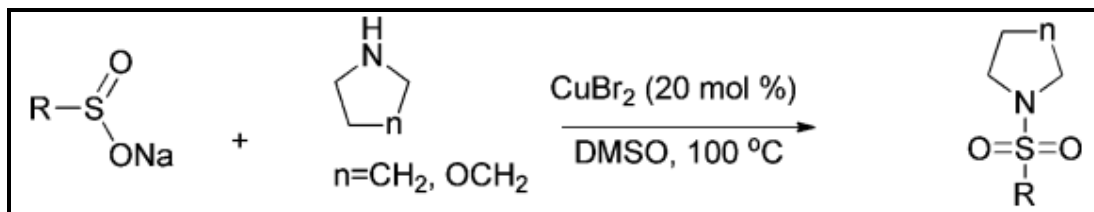
Figura 7. Conversão de tióis em sulfonamidas.



Fonte: Adaptado de *Bahrami; Khodaei e Soheilzad*, 2009.³³

Muitos métodos sintéticos foram relatados até hoje, e além dos métodos mais comuns que utilizam cloreto de sulfonila²⁷⁻³⁰ como já citado anteriormente, existem os que utilizam metais de transição como catalisadores^{35,36} ou reagentes de Grignard.³⁷ Recentemente *Jiang e colaboradores*³⁵ relataram a formação de sulfonamidas via uma reação oxidativa catalisada por cobre, entre sulfinatos de sódio e aminas em atmosfera de O_2 ou utilizando DMSO como oxidante (Figura 8). Este método fornece a síntese eficiente de sulfonamidas com bons rendimentos e uma excelente quimiosseletividade.³⁵

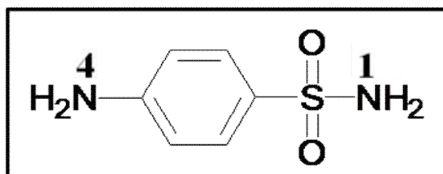
Figura 8. Reação geral de acoplamento oxidativo catalisado por cobre.



Fonte: Adaptado de *Jiang*, 2013.³⁵

1.4. Sulfonamidas com atividade antimicrobiana.

Figura 9. Estrutura da sulfonilamida.



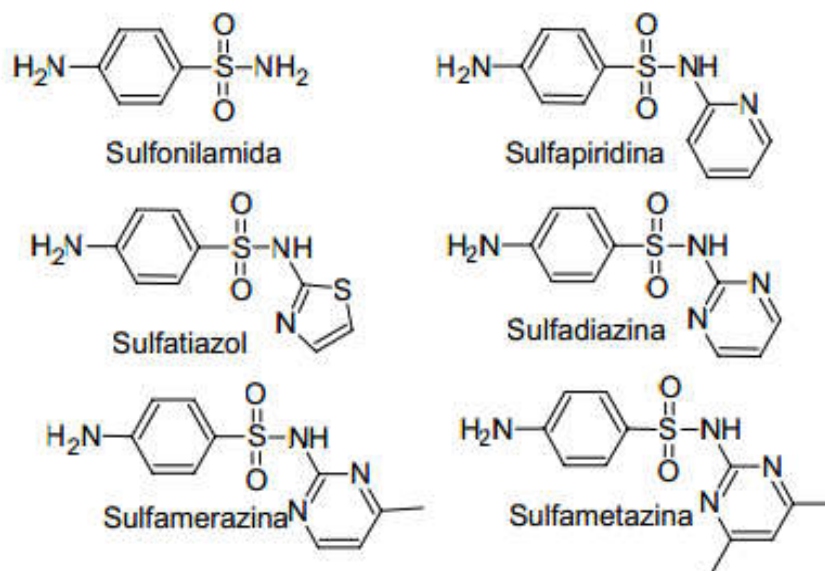
Fonte: Adaptado de *Goodman*, 1996.¹⁷

Todos os requisitos estruturais para a ação antibacteriana estão reunidos no agrupamento sulfonilamida (Figura 9). Em relação ao grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ é importante que o enxofre esteja diretamente ligado ao anel benzênico. O substituinte na posição *para* do anel de benzenossulfonamida (cujo átomo de nitrogênio recebeu a designação de N4) é essencial e só pode ser substituído por grupamentos capazes de serem convertidos *in vivo* em grupos amino livres. As substituições feitas no grupo amino NH_2 (cujo átomo de nitrogênio recebeu a designação de N1) possuem efeitos variáveis sobre a atividade antibacteriana da molécula. Todavia, a substituição por grupos aromáticos heterocíclicos em N1 produz compostos mais potentes.¹⁷

A sulfanilamida e seus derivados (Figura 10) são capazes de inibir uma variedade de bactérias interferindo em uma reação bioquímica particular (síntese do ácido fólico) que é essencial para a sobrevivência das mesmas.³⁸ Elas são utilizadas em diferentes tratamentos como: infecções urinárias, otite, bronquite, sinusite e pneumonia por *Pneumocystis* onde as sulfonamidas são utilizadas em combinação com a Trimetoprima.¹⁷

Derivados sulfonamídicos exercem ampla faixa de atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Entretanto, existem cepas resistentes, pois assim como as células animais algumas bactérias são incapazes de sintetizar o ácido fólico e depende de fontes exógenas, não sendo assim inibidas pelas sulfonamidas.^{17,4,38}

Figura 10. Estruturas dos compostos que são inibidores de várias bactérias.

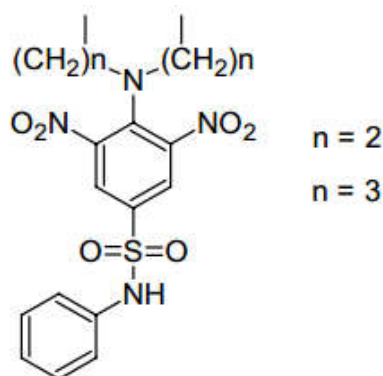


Fonte: Adaptado de Pelczar, 1996.³⁸

1.5. Sulfonamidas com atividade antiparasitária.

O composto Orizalina é um herbicida antimitótico que apresenta atividade seletiva contra tubulina de *Leishmania*. Modificações sintéticas nas posições N1 e N4 (Figura 9) da sulfonamida Orizalina mostraram um aumento da atividade em relação ao composto de partida. A adição de um grupo funcional como, por exemplo, o grupo fenila em N1, geralmente diminui o potencial antiparasitário e antimitótico, mas dois substituintes butila no nitrogênio N4 (Figura 11), aumenta a atividade antitripanosoma e antileishmania, inibindo o crescimento de *Trypanosoma africano* in vitro e afetando a divisão de células do parasita *Leishmania donovani* segundo Bhattacharya e colaboradores.³⁹

Figura 11. Estrutura de uma sulfonamida com potente atividade antiparasitária.

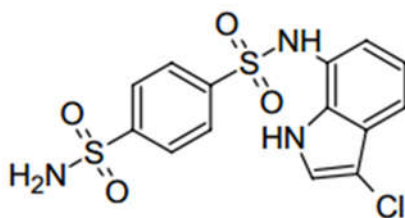


Fonte: Retirado de *Bhattacharya et al.*, 2004.³⁸

1.6. Sulfonamidas com atividade antitumoral.

A sulfonamida *N*-(3-cloro-7-indolil)-1,4-benzenodi-sulfonamida (Figura 12) foi reportada por possuir uma elevada atividade antitumoral em ambos os sistemas *in vitro* e *in vivo*, mostrando-se seletiva na inibição do crescimento celular.⁴⁰

Figura 12. Estruturas de sulfonamidas com atividade antitumoral.

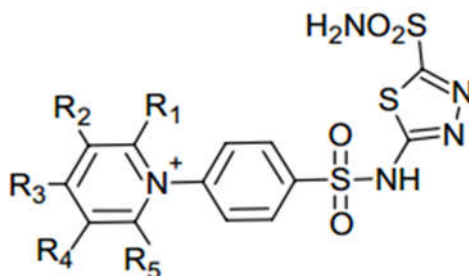


Fonte: Retirado de *Owa*, 2002.⁴¹

Outro exemplo de sulfonamidas com atividade antitumoral é a série de derivados da aminobenzolamidas carregadas positivamente (Figura 13), que são reportadas como inibidores anidrasas carbônicas. Esses compostos apresentam uma potente atividade inibitória

contra isozimas, metaloenzimas e anidrasas carbônicas, que estão associadas com crescimento de tumores.^{41,42}

Figura 13. Estrutura de uma sulfonamida com atividade inibitória contra isozimas.

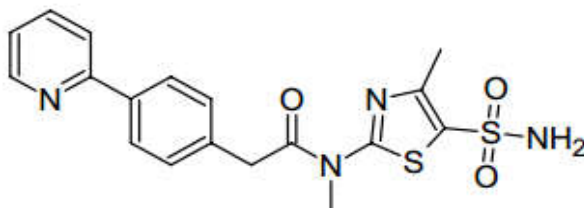


Fonte: Adaptado de Casey, 2004.⁴²

1.7. Sulfonamidas com atividade antiviral.

N-[5-(aminossulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-*N*-metil-2[4-(2-piridinil)fenil]acetamida (Figura 14) é uma sulfonamida que pertence a classe de compostos com atividades antivirais, que inibem a replicação do vírus da herpes simples (HSV) tipo 1 e tipo 2, em vários modelos de infecção do HSV. A atividade antiviral desse composto *in vivo* mostrou-se superior comparado com todos os compostos usados atualmente no tratamento de infecções do HSV.⁴³

Figura 14. Estrutura de uma sulfonamida com atividade antiviral.

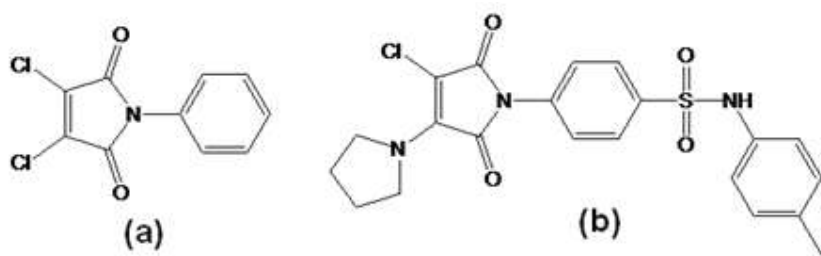


Fonte: Adaptado de Betz, 2002.⁴³

1.8. Sulfonamidas com atividade analgésica e antiinflamatória.

As sulfonamidas derivadas do 3,4-dicloro-*N*-fenilmaleimida (Figura 15(a)) possuem ação analgésica potente, superior a potência observada sob as mesmas condições por aspirina ou paracetamol. O composto imidobenzenossulfonila (Figura 15(b)) que é reportado por *Walter e colaboradores*⁴⁴ dentre todos os derivados do composto 3,4-dicloro-*N*-fenilmaleimida sintetizados e estudos nesse trabalho, destacou -se como sendo o que apresentou melhor valor de IC₅₀, cerca de treze vezes mais ativo que a aspirina, na inibição da enzima prostaglandina-endoperoxídeo sintase (PGHS) que acelera a formação de substâncias que causam inflamação e dor, sugerindo assim interações não-covalentes adicionais entre compostos imidobenzenossulfonila e resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da PGHS. A atividade de ciclooxigenase da PGHS é inibida por vários compostos conhecidos como fármacos antiinflamatórios não-esteroidais.⁴⁴

Figura 15. Sulfonamidas com atividade analgésica. a) Composto 3,4-dicloro-*N*-fenilmaleimida; b) Estrutura do composto imidobenzenossulfonila.



Fonte: Adaptado de *Walter*, 2004.⁴⁴

1.9. Canais iônicos.

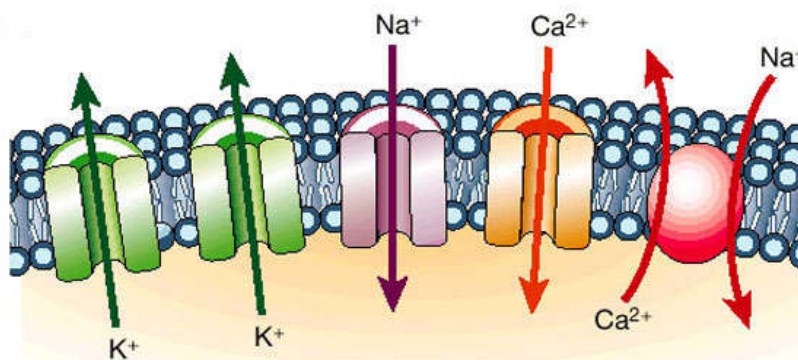
O fluxo de íons através das membranas celulares é essencial para muitos processos biológicos, como as sinalizações entre as células, a manutenção da homeostase, a transmissão

sináptica, a resposta imunológica, a contração muscular e o controle do pH.⁴⁵⁻⁵⁰ A membrana celular representa uma barreira que dificulta o fluxo de íons e de moléculas através dela. Além disso, os íons são energeticamente mais estáveis em água do que no meio oléico do interior das membranas. Em consequência disso, os íons predominantes em meio biológico Na^{+1} , K^{+1} , Ca^{+2} , Cl^{-1} , praticamente não conseguiriam atravessar a membrana.⁴⁵

Contudo, existem mecanismos pelos quais os íons transpõem a barreira energética e adentram a célula. Este mecanismo é realizado por proteínas transmembrânicas denominadas de canais iônicos. Os canais iônicos têm a função de promover e catalisar a passagem de maneira seletiva de íons para o interior da célula, íons tais como: sódio (Na^{+}), potássio (K^{+}), cloreto (Cl^{-}) e cálcio (Ca^{2+}) (Ver Figura 16).⁴⁷

O processo de passagem de íons está relacionado com muitos processos biológicos e também pode estar relacionado a algumas doenças como: esclerose múltipla, diabetes tipo 1, câncer, arritmias, fibrilação atrial, alzheimer, dentre outras.⁴⁵

Figura 16. Canais iônicos que permitem o fluxo de íons através da membrana celular.



Fonte: Retirado de *Marbán*, 2002.⁵⁰

1.10. Canais de Potássio.

Os canais seletivos ao íon potássio são muito importantes, pois podem estar relacionados a doenças como arritmia cardíaca, epilepsia, esclerose múltipla, diabetes, artrite, podendo ser assim possíveis alvos terapêuticos.⁵¹ São divididos pela sua forma estrutural, pelo modo de ativação e pelo número de segmentos transmembrânicos que possuem. Eles são agrupados da seguinte forma:

- Canais de Potássio internamente retificados (Kir- inward rectifier), que possuem dois segmentos transmembrânicos; regulam o potencial de membrana das células musculares vasculares de vários tipos de artérias e operam quando aumentam as concentrações de K^+ , H^+ e adenosina.
- Canais de dois poros (K_2P), que possuem dois poros e quatro segmentos transmembrânicos;
- Canais ativados por Cálcio (K_{Ca}), que possuem seis ou sete segmentos transmembrânicos e são ativados por cálcio, respondem a alterações da concentração de Ca^{2+} intracelular regulando o potencial de membrana e são importantes no controle do tônus miogénico;
- Canais de Potássio dependente de voltagem (K_v), que possuem seis segmentos transmembrânicos e são ativados pela mudança do potencial de membrana, ou voltagem da membrana.^{51,52}

1.11. Canais de Potássio dependente de voltagem (K_v).

Os canais de potássio dependentes da voltagem (K_v), presentes na membrana celular do músculo liso vascular são ativados pela despolarização membranar quando esta atinge o

potencial de membrana situado entre os -35mv e os -55mv, o que permite concluir que estes canais constituem um mecanismo essencial na regulação da despolarização e consequente vasoconstrição. Estes tipos de canais são também essenciais na fase de repolarização do potencial de membrana em muitas células excitáveis na regulação do potencial de membrana, a ativação dos canais Kv pela despolarização membranar em resposta a aumentos da pressão intravascular ou vasoconstritores, pode limitar essa mesma despolarização, regulando desta forma o potencial de membrana, participando no mecanismo de ação como vasodilatadores ou vasoconstritores.⁵²

Canais de potássio dependentes da voltagem na hipertensão, os canais de potássio dependentes da voltagem tem a sua atividade diminuída na hipertensão, visto que nesta patologia o potencial de membrana está mais positivo, devido a dois mecanismos: o aumento do Ca^{2+} intracelular inibe a atividade dos canais Kv; a entrada de íons Ca^{2+} via canais de cálcio dependentes da voltagem aumenta devido ao efeito despolarizante associado à inibição dos canais Kv. O NO ativa os canais Kv em algumas artérias. A diminuição da disponibilidade do NO derivado do endotélio na hipertensão crônica, pode levar à despolarização das células musculares vasculares e consequente contração devido à inibição ou encerramento dos canais Kv.⁵³

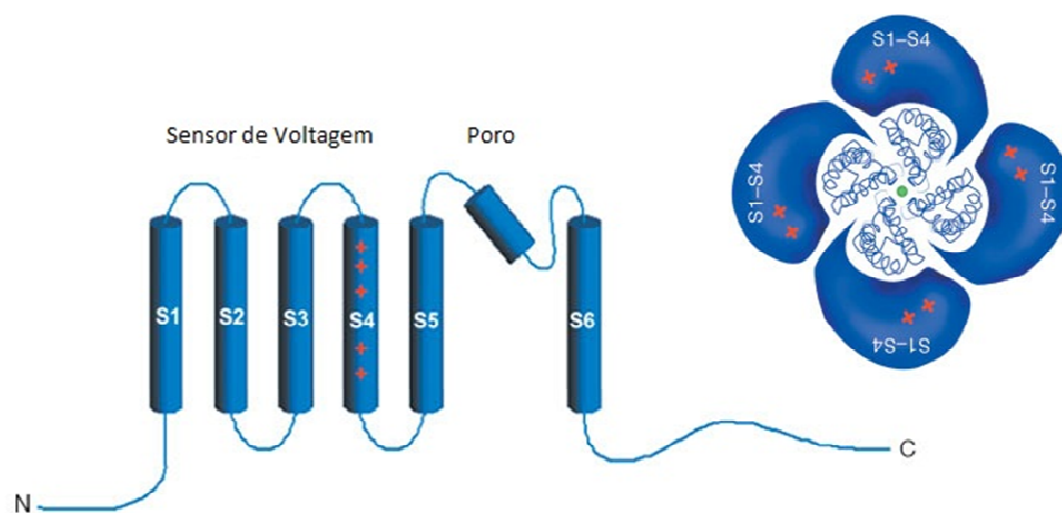
Canais de potássio dependentes da voltagem na diabetes, assim como em outras doenças vasculares, existe um aumento da produção de radicais de oxigênio nas paredes vasculares, esse aumento promove uma diminuição da biodisponibilidade de NO e consequente diminuição da atividade dos canais Kv.⁵⁴

Os canais de potássio, exibem uma simetria quádrupla. Têm uma arquitetura global semelhante, bem como mecanismos sensíveis à voltagem idênticos, ou seja, contém um sensor de voltagem S4. Os canais de potássio abertos deram um potencial de membrana equiparável ao potencial de equilíbrio do K^+ , que é cerca de - 85 mv para o músculo de

mamíferos. Eles ajudam a restaurar o estado de repouso após a despolarização. Além disso, eles diminuem a excitabilidade pela sua ação hiperpolarizante.⁵²

Basicamente, a estrutura de canais de potássio dependentes da voltagem (Kv) mostra que há quatro subunidades alfa, cada uma contendo seis segmentos transmembrânicos de α -hélices, chamados de S1, S2, S3, S4, S5, S6 e uma volta de reentrada na membrana, que é chamado de Poro (Figura 17).

Figura 17. Arquitetura de um canal de potássio dependente de voltagem (Kv).



Fonte: Retirado de *Ruta*, 2003.

O poro condutor é formado por quatro seqüências dos segmentos S5-P-S6 dispostos circunferencialmente que pode ser homotetramérico ou heterotetramérico.^{47,49} Os segmentos S1-S4 são definidos com a região de sensor de voltagem. Os aminoácidos TVGYG (Tabela 1), entre as regiões P e S6 compõem o filtro seletivo e são chamados de seqüência de assinatura.^{48,55,56} Essa seqüência é conservada dentro do poro de todos os canais de potássio conhecidos e um resíduo de glicina em S6 funciona como uma dobradiça que permite a abertura do poro.⁴⁸ Cada uma dessas subunidades contém de três a quatro cargas positivas oriundas de resíduos de arginina (Figura 18).^{55,56}

Tabela 1. Estruturas e abreviações dos aminoácidos.

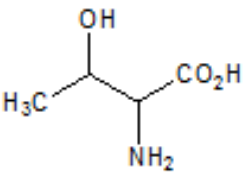
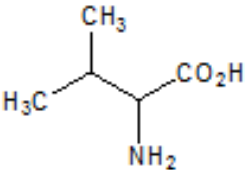
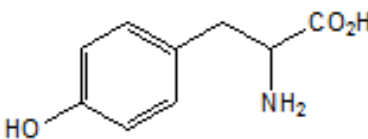
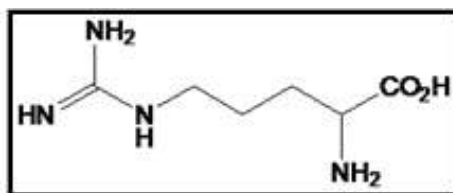
Abreviatura	Nomenclatura	Estrutura
T	Treonina	
V	Valina	
G	Glicina	
Y	Tirosina	

Figura 18. Estrutura molécul do aminoácido arginina .

Fonte: Retirado de *Ruta*, 2003.

O sensor de voltagem funciona sob a ação de domínios protéicos específicos e dispostos na membrana celular, que induz uma mudança conformacional e, a subsequente, passagem dos íons em resposta a mudanças da voltagem na membrana. Tais domínios são quatro resíduos de arginina na terceira posição de S4 e resíduos de cargas adicionais em S2 e S3 constituem a base da abertura voltagem dependente. Além disso, os resíduos de arginina em S4 movem-se através do campo elétrico da membrana para abrir o poro.^{49,56}

1.12. Inibição de canais iônicos: possíveis alvos para ação terapêutica.

Uma extensa variedade de desordens pode ser tratada via canais iônicos, a Tabela 2 sumariza a expressão e possíveis alvos terapêuticos encontrados na literatura para alguns canais iônicos dependentes de voltagem (Kv). Por exemplo, os bloqueadores de Canais de Potássio Kv1.3 que podem inibir a sinalização de Ca^{2+} , a proliferação e a migração in vivo de receptores CCR7 (CC-Chemokine Receptor 7) em células T de memória efetora (Tme). As células Tme são um subconjunto das células T de memória e o efeito negativo do CCR7 tem sido relacionado com a patogênese de doenças autoimunes mediadas pelas células T, tais como: esclerose múltipla, diabetes tipo I, artrite reumatóide e psoríase.⁵¹ Outro exemplo, bloqueadores de Kv1.5 tem o potencial de ser agentes átrio-seletivos para o tratamento da fibrilação atrial (FA).⁵¹

Além de desordens como a esclerose múltipla, com base na Tabela 2, observa-se que canais iônicos podem ser futuros alvos terapêuticos para o tratamento do câncer, fibrilação atrial, arritmias, deficiências neurológicas relacionadas à memória e ao aprendizado e muitas outras disfunções. Com todas essas desordens relacionadas a canais Kv são necessários agentes reguladores para esses canais. Por isso, a importância no desenvolvimento de novos fármacos que podem ter ações terapêuticas atuando sobre os canais iônicos dependentes de voltagem.

Tabela 2. Canais iônicos Kv, expressão e importância terapêutica.

Canal Kv (GENE)	Expressão	Importância terapêutica
Kv1.1 (KCNA1)	Sistema Nervoso Central (SNC), nódulo de Ranvier e Rins	Desativadores de Kv1.1 são sugeridos para epilepsia.
Kv1.3 (KCNA3)	Células T e B, macrófagos, osteoclastos, SNC	Bloqueadores inibem CCR7-das células efectoras T, como tratamento de esclerose múltipla, diabetes tipo 1 e artrite reumatóide.
Kv1.4 (KCNA4)	Coração	Canal atrial, podendo ser alvo para tratamento de arritmias.
Kv1.5 (KCNA5)	Miócitos Cardíacos, SNC, micróglia, macrófagos.	Bloqueadores do canal Kv1.5 como anti- arritmia para fibrilação atrial.
Kv1.7 (KCNA7)	Coração, músculo esquelético, fígado, pulmão e SNC	Pode ser alvo para fibrilação atrial.
Kv2.1 (KCNB1)	SNC, células β pancreáticas.	Bloqueio de Kv2.1 sugerido como agentes hiperglicêmicos para diabetes tipo 2.
Kv3.1 (KCNC3)	SNC e músculo esquelético	Não determinado.
Kv4.2 (KCND2)	SNC, coração de roedores.	Ativadores de Kv4.2 podem ser úteis para dores inflamatórias.
Kv4.3 (KCND3)	SNC, miócitos ventricular e atrial, músculo liso.	Bloqueadores de Kv4.3 podem ser úteis para arritmias.
Kv7.1 (KCNQ1)	Coração, ouvido, músculo esquelético, fígado e trato gastrointestinal.	Inibidores do canal Kv7.1 para tratamento de arritmias.
Kv7.2 (KCNQ2)	SNC, gânglios da raiz dorsal.	Inibição do canal Kv7.2 para tratamento de desordens de aprendizado e memória.
Kv7.4 (KCNQ4)	Neurônios do sistema auditório e músculo liso vascular	Ativadores do Kv7.4 pode ser úteis para tratamento de desordens auditivas.
Kv10.1 (KCNH1 e EAG1)	SNC	Inibição do canal Kv10.1 para tratamento de câncer.
Kv11.1 (KHNH2, ERG1 HERG)	Coração, SNC, células endócrinas e linfócitos.	Bloqueadores de Kv11.1, sugerem tratamentos para arritmia e câncer.

Fonte: Adaptado de (WULFF, 2009;⁵¹ BETT, 2012⁵⁷).

1.13. Inibidores do canal Kv3.1.

O canal Kv3.1 é abundantemente expresso em neurônios que têm a capacidade de disparar em altas frequências. O Kv3.1 tem um número de características que o distinguem de outros canais de potássio: um limiar elevado de ativação e muito rápida cinética de ativação e desativação, possuindo taxas de ativação e desativação extraordinariamente rápidos, permitindo assim uma rápida repolarização dos potenciais de ação. Algumas substâncias são conhecidas como inibidores desse canal, como exemplo as substâncias apresentadas na Tabela 3.

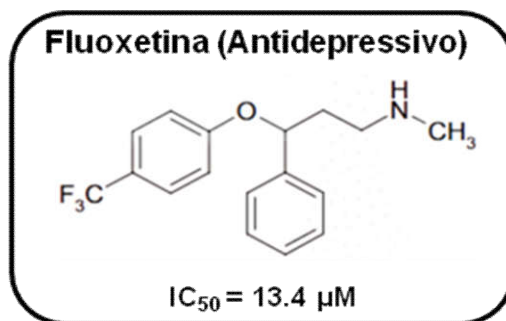
Tabela 3. Inibidores de Canais Iônicos Kv 3.1 e seus valores de IC₅₀.

Molécula	Kv3.1 (μM)
4-Aminopiridina	29*
Flecainida	108
Trietilamina (TEA)	200

*Moléculas que se ligam irreversivelmente

Além das substâncias apresentadas na Tabela 3, como inibidores de Canais Iônicos Kv 3.1, um outro inibidor reportado na literatura é a fluoxetina (Prozac) exerce a sua atividade antidepressiva por inibição da recaptação de 5-hidroxitriptamina (5-HT, Serotonina) no sistema nervoso central, sem efeitos críticos, em outro recaptação do sistema neurotransmissor. O estudo do mecanismo de ação da fluoxetina sobre o canal Kv3.1 (Figura 19) relatado por *Sung e colaboradores*⁵⁸ sugere que a fluoxetina é um potente bloqueador de canal aberto para Kv3.1 com um IC₅₀ = 13,4 μM.⁵⁹

Figura 19. Estrutura da Fluoxetina.



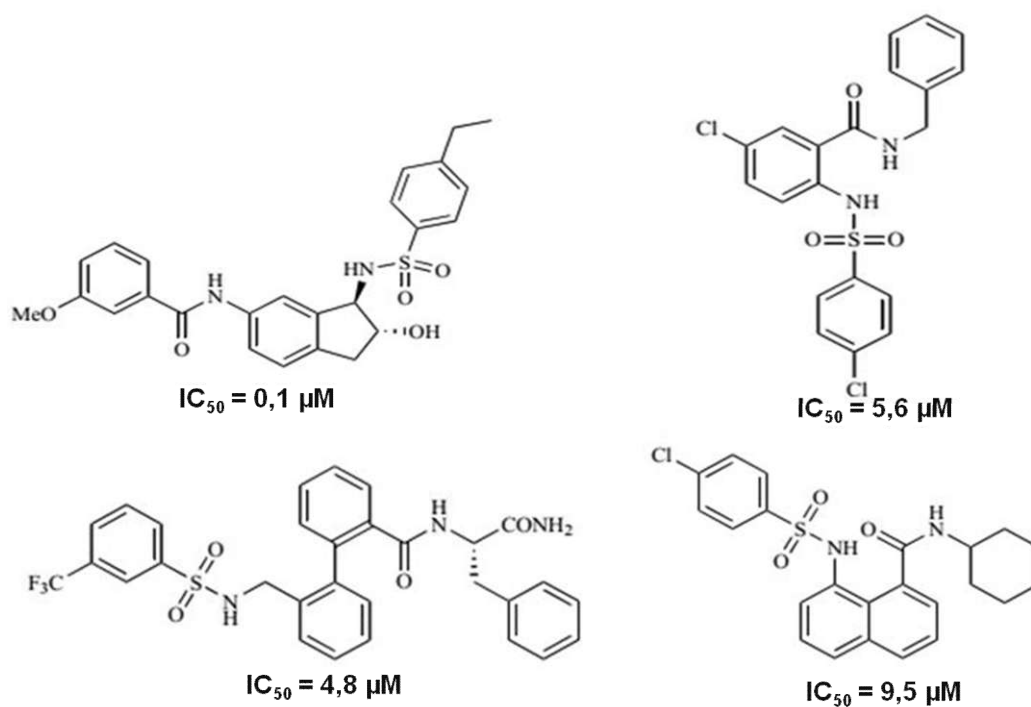
Fonte: Retirado de *Sung*, 2008.⁵⁸

1.14. Sulfonamidas como inibidores de canais iônicos.

Diferentes séries de benzenosulfonamidas vêm sendo reportadas como potentes e seletivos bloqueadores de canais potássio Kv1.5. Bloqueadores do Kv1.5 possuem o potencial de serem agentes átrio-seletivos para o tratamento da fibrilação atrial. A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca mais comum, pacientes que sofrem de FA geralmente têm uma qualidade reduzida da vida com a diminuição do débito cardíaco e comprometimento da capacidade de trabalhar e praticar exercícios físicos.⁵⁹⁻⁶¹

A Figura 20 apresenta as estruturas e seus respectivos IC_{50} de algumas moléculas de benzenosulfonamidas reportadas como potentes e seletivos inibidores do Kv1.5.⁶²

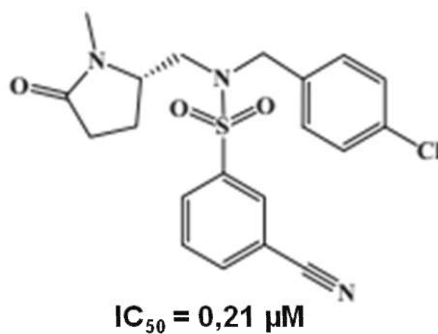
Figura 20. Estrutura de inibidores seletivos de Kv1.5.



Fonte: Retirado de Ye, 2009.⁶²

Recentemente Olsson e colaboradores⁶¹ publicaram a descoberta de uma série de sulfonamidas lactâmicas como potentes inibidores do canal Kv1.5, destacando dentre eles o composto mostrado na Figura 21 com um IC_{50} de $0,21 \mu M$.⁶¹

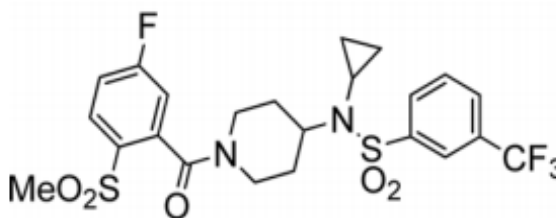
Figura 21. Estrutura de uma sulfonamida *N*-(alquil)-lactâmica.



Fonte: Retirado de Olsson, 2014.⁶¹

Derivadas das sulfonamidas aminopiperidínicas são relatadas por *Shao e colaboradores*⁶³ como potentes inibidores do canal de $\text{Ca}_v2.2$. Dentre essa classe, o composto apresentado na Figura 22, destacou-se como um potente e seletivo inibidor do canal $\text{Ca}_v2.2$, com eficácia significativa em ensaios pré-clínicos de dor neuropática e inflamatória. O canal de cálcio dependente de voltagem $\text{Ca}_v2.2$ é um regulador da transmissão sináptica e revelou-se como um alvo para o tratamento da dor crônica.⁶³

Figura 22. Estrutura da Sulfonamida Aminopiperidínica inibidora do canal iônico $\text{Ca}_v2.2$.

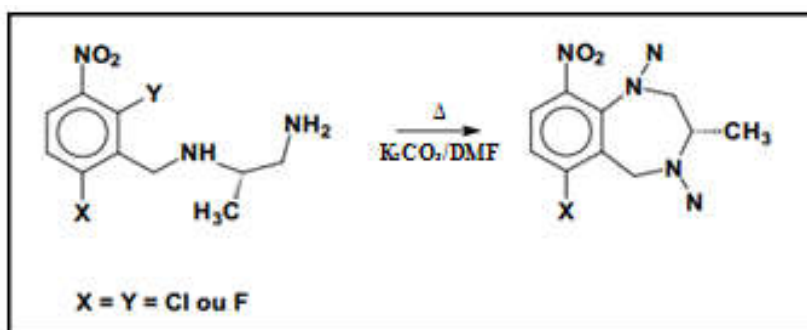


Fonte: Retirado de *Shao*, 2012.⁶³

1.14. Reação de Substituição Nucleofílica Aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$).

As reações de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ são importantes na obtenção de fármacos, como exemplo temos a preparação de duas nitrobenzodiazepinas (Figura 23) as quais são intermediários úteis na síntese de inibidores do HIV-I análogos do TIBO R82150.⁶⁴

Figura 23. Reação de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ para obtenção de nitrobenzodiazepinas.



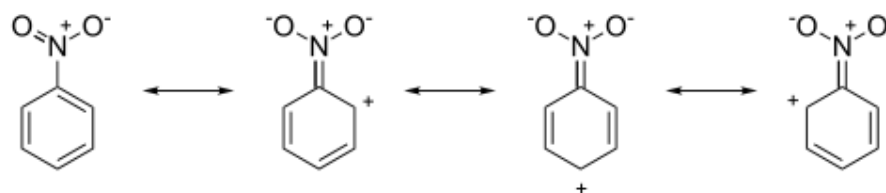
Fonte: Adaptado de *Parker e Coburn*, 1992.⁶⁴

Os fatores que contribuem na cinética das reações de S_NAr são: força do nucleófilo, habilidade do grupo de saída ou abandonador, o efeito do solvente e além desses, um dos principais fatores a ser considerado nas reações de S_NAr , é a presença de grupos elétron retiradores no anel aromático.⁶⁵⁻⁶⁷

As reações de substituição nucleofílica aromática podem ocorrer via quatro mecanismos principais: mecanismo via benzino ou arino, mecanismo unimolecular S_N1 , mecanismo radicalar nucleofílico S_NR1 e mecanismo de adição/eliminação S_NAr . A maioria das reações de substituição nucleofílica ocorre *via* mecanismo do benzino ou *via* S_NAr .⁶⁷

O mecanismo de S_NAr [Adição - Eliminação] ocorre através da formação de um intermediário aniônico, conhecido como *complexo de Meisenheimer*, mecanismo este favorecido pela presença de grupos π -elétron retiradores substituintes no anel aromático (grupos nitro, ciano e carbonila) que ativam os átomos de carbono das posições *orto* e *para* (em relação ao grupo abandonador) para a substituição nucleofílica (Figura 24).⁶⁷

Figura 24. Diagrama que representa as estruturas de ressonância do Nitrobenzeno.

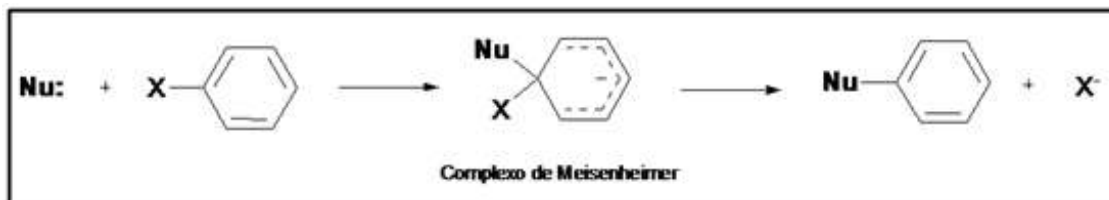


Fonte: Adaptado de Carey e Sundberg, 2007.⁶⁸

A presença de um grupo nitro como substituinte no anel aromático, ativa o anel para um ataque nucleofílico na primeira etapa do mecanismo, que consiste na adição do nucleófilo para formação do intermediário aniônico (*complexo de Meisenheimer*) que é a etapa determinante da velocidade da reação, seguida da segunda etapa que consiste na eliminação (saída do grupo abandonador). Como mostra-se na Figura 25, a substituição nucleofílica

aromática sem a presença de um grupo elétron retirador, ocorre apenas sob condições extremas de reação.⁶⁶⁻⁶⁸

Figura 25. Substituição Nucleofílica Aromática via mecanismo de Adição – Eliminação.

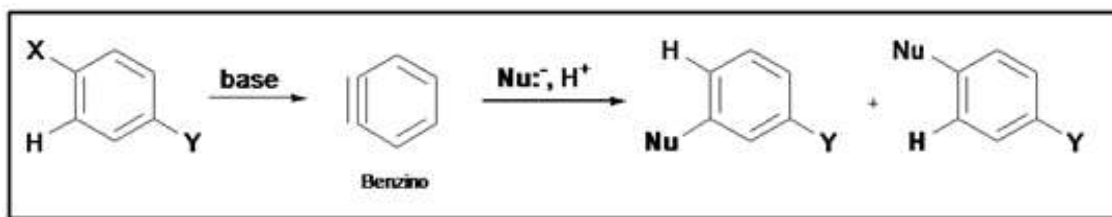


Fonte: Adaptado de *Carey e Sundberg*, 2007.⁶⁸

No mecanismo de S_NAr via Benzino [Eliminação-Adição] ocorre à formação de um intermediário único altamente instável o Benzino, uma característica do presente mecanismo é o padrão de substituição no produto (Figura 26).

O nucleófilo adicionado não necessariamente deve ligar-se ao átomo de carbono, no qual o grupo de saída estava ligado, uma vez que pode se ligar a qualquer um dos dois átomos de carbono triplamente ligados, possibilitando a formação de dois produtos.^{67,68}

Figura 26. Substituição Nucleofílica Aromática via mecanismo de Eliminação- Adição.



Fonte: Adaptado de *Carey e Sundberg*, 2007.⁶⁸

2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é realizar a síntese e estudo físico-químico de novos compostos que apresentam o agrupamento sulfonamida e que podem ser considerados derivados do ácido sulfanílico e análogos do PABA. Estes compostos podem ser potencialmente bioativos e podem apresentar propriedades farmacológicas interessantes como, por exemplo, a inibição de canais iônicos de potássio dependentes de voltagem.

Objetivos específicos:

- Realizar a síntese de diferentes *N*-alquilsulfonamidas análogas do PABA.
- Caracterizar os compostos sintetizados por diferentes técnicas espectroscópicas e espectrométricas (FT-IR, EI-MS, ESI-MS, RMN de ^1H e ^{13}C).
- Estudar os compostos (**3-26**), utilizando uma técnica de ionização branda e de alta resolução como a Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray (ESI-MS) e espectrometria de massas *tandem* ou sequencial (MS/MS), permitindo assim a investigação e estudo do provável mecanismo de reação e dos caminhos de fragmentação relacionados à formação do íon fragmento sulfoxilato, observados nos espectros de ESI(-)-MS/MS dos compostos **3-13** e às perdas inesperadas de duas águas observadas nos espectros dos compostos **14-26**, obtidos por Espectrometria de Massas utilizando como método a ionização por Impacto Eletrônico (EI).
- Estudar o efeito ou atividade bloqueadora dos compostos sintetizados sobre canais iônicos de potássio dependentes de voltagem. Este item será desenvolvido pelo aluno de doutorado Carlos Alberto Zanutto Bassetto (POSMAT) em colaboração com o Laboratório de Eletrofisiologia do Professor Doutor Wamberto Varanda da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e Técnicas Analíticas.

Os reagentes utilizados neste trabalho foram: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,8- diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), e 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD), cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzóico, cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônico, cloreto de 4-clorobenzenossulfônico, *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona, benzilamina, butilamina, furfurilamina, ciclohexilamina, 4-clorobenzilamina, 2,4-diclorobenzilamina, 3-dimetilamino-1-propanol, ácido clorídrico e os solventes foram etanol 99%, acetonitrila e dimetilsulfóxido. Todos reagentes foram adquiridos da firma SIGMA ALDRICH BRASIL e utilizados sem purificação prévia.

3.1.1. Análise por RMN.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos a 400,13 MHz e 100,61 MHz, respectivamente, utilizando um espectrômetro Bruker Avance III – 600 MHz e Bruker Avance III – 400 MHz. Os deslocamentos químicos para os RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ são referenciados utilizando trimetilsilano (TMS).

As análises foram realizadas em solução de CDCl_3 ou DMSO-d_6 a 25 °C. Todos os deslocamentos químicos estão em ppm (δ). Os dados são apresentados como segue: deslocamento químico, multiplicidade (s = singlete, d = dublete, dd = dublete de dubletes, t = triplete, qua = quadrublete, qu = quintete, m = multiplete, sext = sextete), as constantes de integração e de acoplamento (em Hertz).

3.1.2. Análise de GC-MS

As análises de Espectrometria de Massas com injetor de Cromatografia de Fase Gasosa (GC-MS) foram realizadas no equipamento Shimadzu QP-2010 Plus com ionização por elétrons. A coluna cromatográfica utilizada foi a Rtx-5MS (5% difenil - 95% dimetilpolisiloxano) utilizando hélio como gás de arraste. Os parâmetros do equipamento foram: Temperatura do injetor: 200 °C; Programa da temperatura da coluna: temperatura inicial de 50 °C por 6 minutos. Aquecimento até 230 °C sob uma taxa de aquecimento de 15 °C/min, com isoterma a 230 °C por 27 minutos; Modo de controle de fluxo: velocidade linear; Pressão: 80,1 kPa; Fluxo total: 18,1 mL/min; Fluxo da Coluna: 1,37 mL/min; Temperatura da interface: 250 °C; Temperatura da fonte de ionização: 300 °C; Tempo de corte do solvente: 4 min; Tempo inicial: 4,5 min; Tempo final: 45 min. As análises foram realizadas utilizando-se acetonitrila como solvente. A energia utilizada para a Ionização por Elétrons (EI) foi de 70 eV.

Os espectros de massas das sulfonamidas foram adquiridos por meio da introdução direta (DI) no Espectrômetro de Massas. Os parâmetros utilizados para essas análises foram: Temperatura da interface: 240 °C; Temperatura da câmara de ionização: 300 °C; Tempo de corte do solvente: 0,25 min; Tempo inicial: 0,30 min; Tempo final: 25,0 min; Programa de Temperatura do DI: Temperatura inicial: 50 °C, com aquecimento de 20 °C min⁻¹ até 350 °C e tempo de espera de 10 min.

3.1.3. Análise de ESI-MS e ESI-MS/MS.

Os espectros de ESI-MS foram obtidos usando um Espectrômetro de Massas modelo Agilent iFunnel Q-TOF 6550 LC-MS com fonte de Ionização Dual AJS ESI e equipado com

um sistema de LC modelo Agilent 1290 Infinity. A solução das amostras foi injetada diretamente na fonte ESI usando um amostrador automático FIA á taxa de fluxo de 1 $\mu\text{L}/\text{min}$ a 25° C. As soluções foram eluídas em um gradiente de água de 20% (0,1% de ácido fórmico) e 80% de metanol (0,1% de ácido fórmico) para ESI(+) e gradiente 20% de água (0,1% de acetato de amônio) e 80% de metanol (0,1% de acetato de amônio) para ESI(-). Os espectros de massas por ESI-MS e ESI-MS/MS das sulfonamidas foram adquiridos usando as seguintes condições de operação: Voltagem do capilar ± 3 kV, gás de secagem 10 L/min e 250 °C, gás de nebulização 50 psi. O sistema foi operado para aquisições na faixa de massas de 50-1500 m/z . Para os experimentos de MS/MS, energia de colisão variou entre 5-25 eV utilizando N_2 . Aquisição e processamento de dados foram realizados através do software Agilent MassHunter workstation (versão B.06.01).

3.1.4. Análise de Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).

As medidas de FT-IR foram feitas na forma de pastilhas de KBr. O KBr foi previamente secado em estufa à 80 °C por 24h. Para a fabricação das pastilhas, utiliza-se 1 mg de amostra para 100 mg de KBr, os sólidos são homogeneizados em almofariz de agatha e a mistura é prensada na forma de uma pastilha. Os espectros foram obtidos num espectrômetro Bruker, modelo Vector 22, e coletados a temperatura ambiente (25 °C) com 124 scans e resolução espectral de 4 cm^{-1} .

3.1.5. Ponto de fusão.

Os pontos de fusão (pf) foram obtidos usando um aparelho Quimis Q-340 M. As amostras são colocadas em um tubo capilar fechado, e as temperaturas de pré-aquecimento, e final da rampa foram selecionados para 30 °C e 300 °C, respectivamente. A razão de aquecimento utilizada foi 4.0 °C/min.

3.1.6. Estudo da atividade biológica.

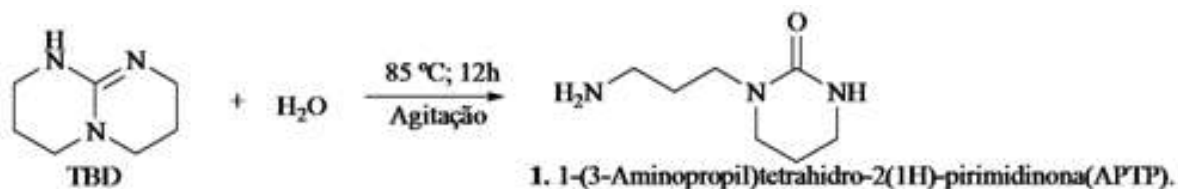
Nos estudos *in vitro*, foram utilizados a linhagem de células L-929 estáveis expressando os canais Kv 1.3 e 3.1; e a linhagem de células CHO, estáveis expressando Kv 1.4. As células foram utilizadas no modo *Voltage Clamp* em um potencial de exploração de -88 mV e pulsado para +32 mV (70 ms) para ativar as correntes de potássio, essencialmente, conforme descrito em *Rodrigues ecolaboradores*.⁶⁹ A solução de banho com a seguinte composição (em mM): 155 NaCl, 1,0 MgCl₂, 2,0 CaCl₂, 5,0 HEPES e 4,5 KCl, pH 7,4 (NaOH) e a pressão osmótica de 300-310 mOsm/Kg H₂O. A solução da pipeta foi composta por (em mM): 155 KF, 5,0 EGTA, 10 HEPES, 2,0 MgCl₂ e 1,0 CaCl₂, pH 7,2 (KOH) e a pressão osmótica de 290-300 mOsm/Kg H₂O. A resistência em série foi eletronicamente compensada até 80% quando as correntes ultrapassaram 2,0 nA. O sinal foi passa-baixo filtrado a 5,0 KHz e adquirido a 20 KHz, através de um amplificador de AxoPacth 200B (Axon Instruments®, Foster City, CA, U.S.A.), conectado a um conversor A/D e D/A Digidata 1440A (Axon Instruments®). Os dados foram analisados com o software de Origin 8.0 (OriginLab®, Northampton, MA, EUA). Produtos químicos utilizados para os estudos eletrofisiológicos foram comprados da Sigma (St Louis, MO, U.S.A.).

3.2. Procedimentos de Síntese.

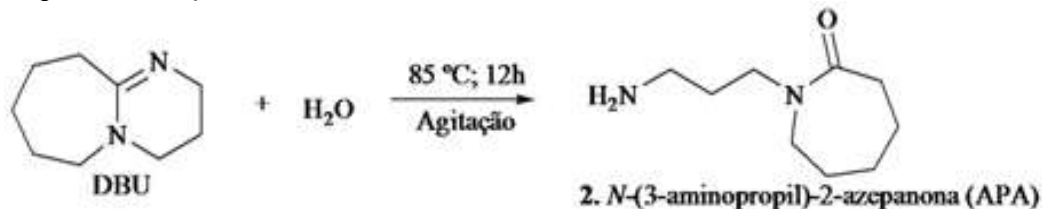
3.2.1. Procedimento geral da reação de hidrólise das bases DBU e TBD.

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo adiciona-se a guanidina TBD (15 mmol) e água (015 mmol). A mistura foi deixada sob agitação por 12 h a temperatura de 85 °C. A reação foi acompanhada por GC-MS e o produto da hidrólise (Esquema 1) foi utilizado em reações posteriores sem precisar de prévia purificação. O mesmo procedimento foi realizado utilizando-se a amidina bicíclica DBU (15 mmol), Esquema 2. Embora o produto hidrolisado da base DBN (*N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona) seja comercial, para efeitos de comparação utilizamos também o produto sintetizado no Laboratório, o procedimento utilizado foi o mesmo, para as bases DBU e TBD.

Esquema 1. Reação de hidrólise da TBD.



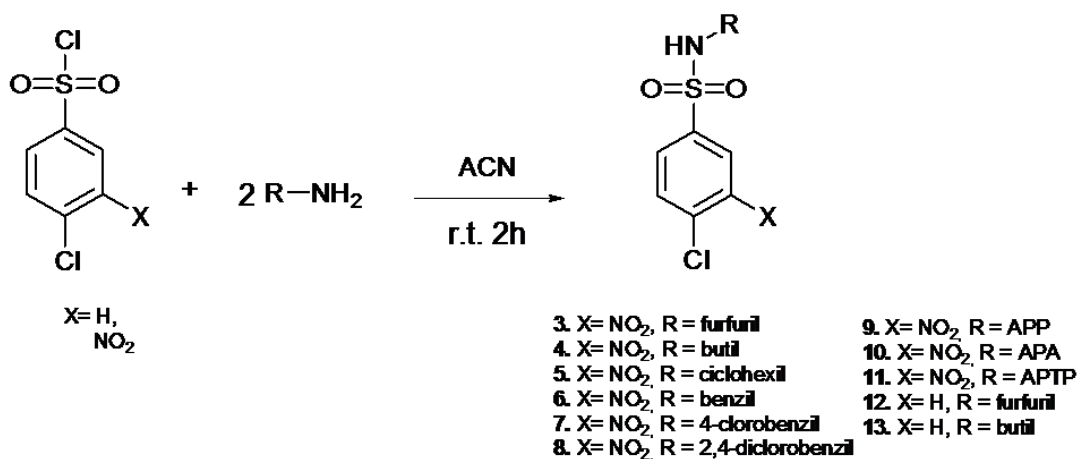
Esquema 2. Reação de hidrólise da DBU.



3.2.2. Síntese de sulfonamidas análogos do PABA. Compostos (3-13).

O composto derivado do PABA, o cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônila (2 mmol) ou o cloreto de 4-clorobenzenossulfônila (2 mmol) foi dissolvido em 25 ml de acetonitrila, em seguida foi adicionada a essa solução uma quantidade em excesso de amina (4 mmol). Para evitar perdas do solvente, a mistura agita-se em um sistema de refluxo por 2 horas (Esquema 3). O precipitado formado foi separado por filtrado à pressão reduzida. O filtrado foi submetido à evaporação a pressão reduzida para remoção do solvente. O resíduo é lavado com uma solução diluída (15-20%) de NaHCO_3 . A reação foi acompanhada por GC-MS. Com exceção dos compostos (3-6), os outros compostos parecem serem inéditos, de acordo com as bases de dados consultadas.

Esquema 3. Reação de formação das sulfonamidas (Compostos 3-13).



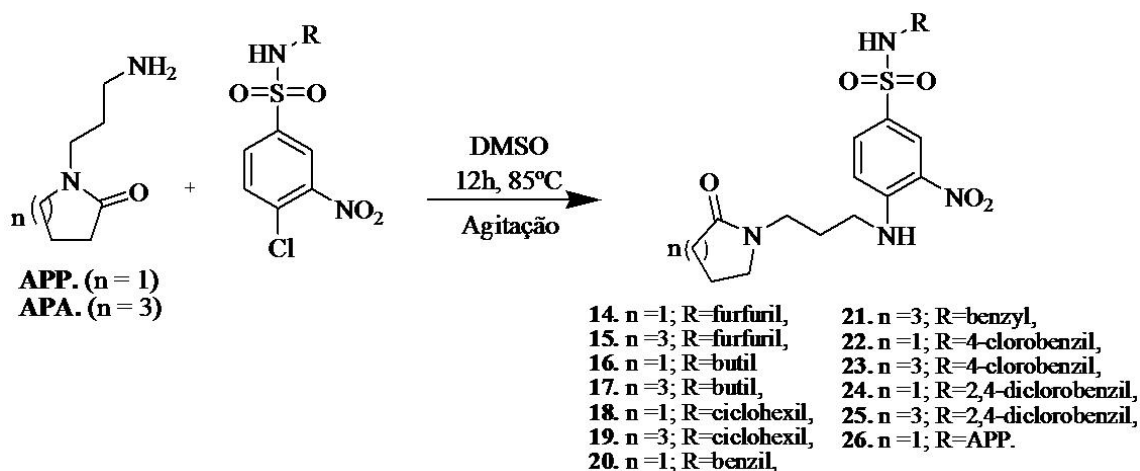
3.2.3. Procedimento geral para obtenção das Sulfonamidas *N*-(aminoalquil)-lactâmicas.

Preparou-se uma solução em DMSO (10 mL) com as sulfonamidas (3-13) (1 mmol) sintetizadas conforme o item 3.2.1., em seguida adicionou-se lentamente sob agitação á

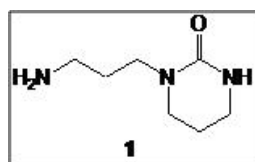
solução de *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) (1,25 mmol) ou *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) (1,25 mmol) e a mistura foi deixada em um sistema de refluxo a 85 °C sob agitação magnética por 12 horas.

Após o término da reação, adicionou-se uma solução de HCl (5%) gota-a-gota até que o meio ficasse levemente ácido, em seguida o produto foi precipitado por adição de gelo à mistura. O sólido foi separado por filtração à pressão reduzida e lavado com uma mistura de éter de petróleo/éter etílico (40:60), obtendo-se os compostos (**14-26**) (Esquema 4). Os produtos foram analisados por EI-MS.

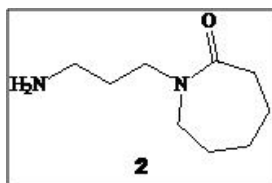
Esquema 4. Reação de S_NAr para formação das sulfonamidas *N*-(aminoalquil)-lactâmicas.



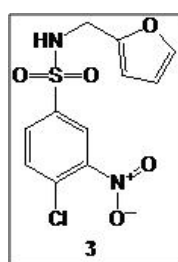
3.3 Dados Experimentais



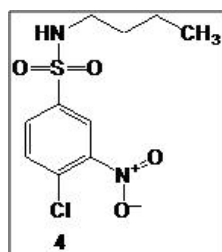
Composto 1-(3-Aminopropil)tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (1). 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD e água reagem para formar um produto líquido viscoso de cor amarelo. Conversão cromatográfica = 97,7%, MM = 157,21 g.mol⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada = 157.



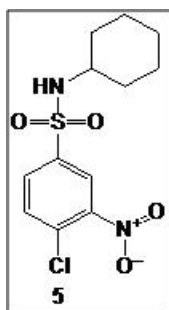
Composto *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (2). 1,8- diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e água reagem para formar um produto líquido viscoso de cor amarelo. Conversão cromatográfica = 83%, MM = 170,25 g.mol⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 170.



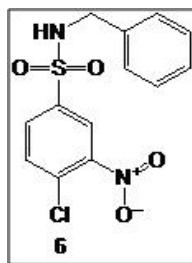
Composto 4-cloro-3-nitro-*N*-furfurilbenzenossulfonamida (Base de dados consultada = CSID:2362584)⁷⁰ (3). Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônila e furfurilamina reagem para formar um produto sólido de cor bege. Rendimento= 68,7 %, pf = 131,8 - 132,4 °C; MM = 316,17 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H) ppm. RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO) δ 149.87, 147.13, 142.59, 141.09, 132.82, 131.25, 129.01, 123.86, 110.27, 108.51, 39.16 ppm. FT-IR (KBr) ν 1170, 1351; 3263; 2840-2923; 1544 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 316. ESI(-)-MS *m/z* encontrado: 314,98674, *m/z* calculado para [C₁₁H₉ClN₂O₅S-H]⁻: 314,98479.



Composto 4-cloro-3-nitro-N-butilbenzenossulfonamida (CAS No. 96-61-7)⁷¹ (4). Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônila e butilamina reagem para formar um produto sólido de cor branco amarelado. Rendimento = 77 %, pf = 68 – 69 °C; MM = 292,73 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.80 (qu, *J* = 12.8, 6.9 Hz, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.24 (sext, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 147.45, 140.88, 133.09, 131.26, 129.12, 123.86, 42.21, 31.05, 19.12, 13.40 ppm. FT-IR (KBr) ν 1166; 1333; 3289, 2866-2963; 1530 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 292. ESI(-)-MS *m/z* encontrado: 291.02251, *m/z* calculado para [C₁₀H₁₃ClN₂O₄S - H]⁻: 291,02118.

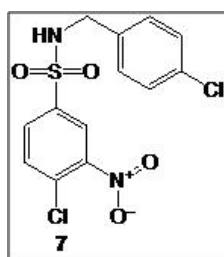


Composto 4-cloro-3-nitro-N-ciclohexilbenzenossulfonamida (Base de dados consultada = CSID:5876919)⁷² (5). Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônila e ciclohexilamina reagem para formar um produto sólido de cor branco amarelado. Rendimento = 74,4 %, pf = 39 – 40 °C; MM = 318,04 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 9.5 Hz, 4H), 1.19 – 1.02 (m, 5H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 147.36, 142.57, 133.10, 131.01, 128.97, 123.66, 52.25, 33.18, 24.74, 24.23.ppm. FT-IR (KBr) ν 1166; 1338; 3294; 2857-2937; 1536 cm⁻¹.EI-MS *m/z* encontrada: 318. ESI(-)-MS *m/z* encontrado: 317.03874 , *m/z* calculado para [C₁₂H₁₅ClN₂O₄S- H]⁻: 317,03683.



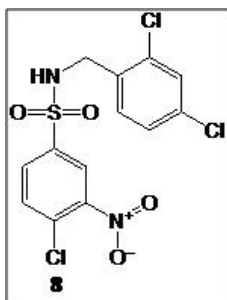
Composto 4-cloro-3-nitro-N-benzilbenzenossulfonamida (CAS No. 82835-65-2)⁷³ (6).

Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônila e benzilamina reagem para formar um produto sólido de cor branco amarelado. Rendimento = 71,2 %, pf = 93 – 95 °C; MM = 326,75 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 5H), 4.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO) δ 147.13, 141.17, 136.85, 132.94, 131.31, 129.09, 128.19, 127.80, 127.23, 123.98, 46.22 ppm. FT-IR (KBr) ν 1169; 1338; 3262; 2833-2887; 1530 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 325. ESI(-)-MS *m/z* encontrado: 325.00784, *m/z* calculado para [C₁₃H₁₁ClN₂O₄S - H]⁻; 325,00553.

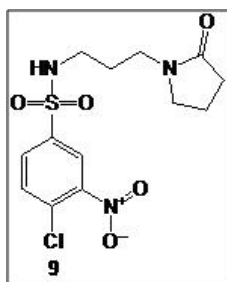


Composto 4-cloro-3-nitro-N-4-clorobenzilbenzenossulfonamida (7). Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônila e 4-clorobenzilamina reagem para formar um produto sólido de cor branco amarelado. Rendimento = 69,2 %, pf = 107 – 109 °C; MM= 361,20 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8.71 – 8.65 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO) δ 147.57, 141.53, 136.43, 133.41, 132.39, 132.03, 131.77, 131.19, 130.08, 129.62, 128.59, 124.43, 123.01, 45.88 ppm. FT-IR (KBr) ν 1166; 1338; 3263;

2856-2937; 1531 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 360. ESI(-)-MS m/z encontrado: 358.96628, m/z calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} - \text{H}]^-$: 358,96656.



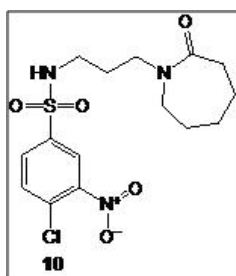
Composto 4-cloro-3-nitro-N-2,4-diclorobenzilbenzenossulfonamida (8). Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônica e 2,4-diclorobenzilamina reagem para formar um produto sólido de cor bege. Rendimento= 61%, pf = 135 - 136,5 °C; MM= 395,65 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H)ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 140.65, 135.44, 134.33, 132.90, 131.75, 131.71, 131.61, 130.88, 129.70, 127.65, 124.45, 45.14 ppm. FT-IR (KBr) ν 1179; 1335; 3258; 2870-2935; 1538 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 395. ESI(-)-MS m/z encontrado: 394.92664, m/z calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S} - \text{H}]^-$: 392,92758.



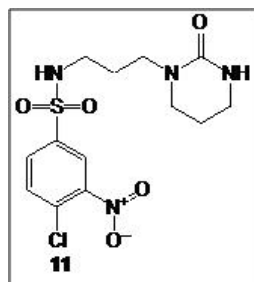
Composto 4-cloro-3-nitro-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]benzenossulfonamida (9).

Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônica e N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona(APP) reagem

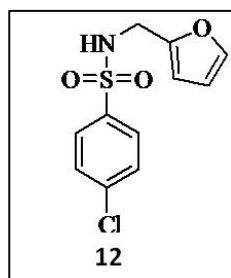
para formar um produto sólido de cor branco amarelado. Rendimento = 41,2 %, pf = 104 – 105,5 °C; MM: 361,05 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 4H), 2.90 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.74 (dt, *J* = 11.8, 5.9 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 176.57, 147.85, 140.91, 132.90, 131.25, 131.04, 124.34, 47.71, 39.87, 39.43, 30.80, 27.04, 17.94 ppm. FT-IR (KBr) ν 1160; 1340; 3093; 2870-2981; 1535 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 362. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 362.05473, *m/z* calculado para [C₁₃H₁₆ClN₃O₅S + H]⁺: 362,0572.



Composto 4-cloro-3-nitro-[3-(2-oxo-1-azepanonil)propil]benzenossulfonamida (10). Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônila e *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) reagem para formar um produto oleoso de cor amarela. Rendimento = 25,64% ; MM= 389,85. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 3.33 – 3.24 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 11.9, 6.2 Hz, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 1.74 – 1.69 (m, 4H), 1.57 (td, *J* = 11.7, 6.5 Hz, 4H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 177.43, 166.52, 140.83, 132.74, 131.35, 124.34, 123.57, 49.85, 44.94, 39.76, 36.89, 29.83, 28.30, 27.50, 23.26 ppm. FT-IR (KBr) ν 1169; 1340; 3100; 2856-2998; 1530 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 390. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 390.08533, *m/z* calculado para [C₁₅H₂₀ClN₃O₅S + H]⁺: 390,0885.

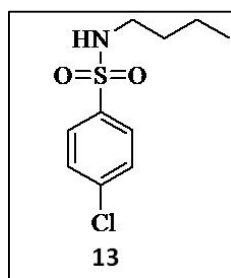


Composto 4-cloro-3-nitro-[3-(2-oxo-1-tetrahydro-(1H)-pirimidinonil)propil] benzenosulfonamida (11). Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônila e 1-(3-Aminopropil) tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (AFTP)), reagem para formar um produto sólido de cor branco. Rendimento= 34,9%, pf = 71,4 – 73,6 °C ; MM = 376,82 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 2H), 1.91 (dd, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 2H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δm 157.34, 148.02, 141.04, 132.76, 131.39, 130.80, 124.36, 45.33, 43.94, 40.25, 39.76, 26.91, 21.88 ppm. FT-IR (KBr) ν 1170; 1348; 3289; 2858-3059; 1538 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 377. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 377.06510, *m/z* calculado para [C₁₃H₁₇ClN₄O₅S + H]⁺: 377,06809.

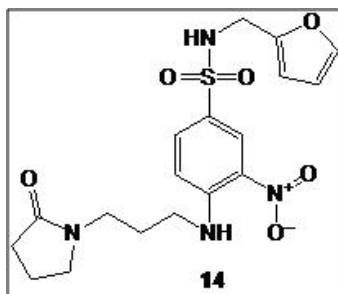


Composto 4-cloro-N-furfurilbenzenossulfonamida (Base de dados consultada = CSID:91535)⁷⁴ (12). Cloreto de 4-clorobenzenossulfônila e Furfurilamina reagem para formar um produto sólido de cor marrom. Rendimento= 58,98% , pf = 118,7 – 119,9 °C ; MM = 271,72 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 1H),

7.45 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 3.2, 0.6$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 149.31, 149.30, 142.73, 139.20, 138.69, 138.67, 129.37, 128.64, 110.53, 108.60, 108.59, 40.20 ppm. FT-IR (KBr) ν 1160; 1321; 3261; 2852-2936 cm^{-1} . $^1\text{EI-MS}$ m/z encontrada: 271. ESI(-)-MS m/z encontrado: 270.00074, m/z calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S} - \text{H}]^-$: 269,99972.



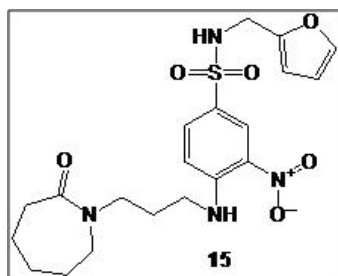
Composto 4-cloro-N-butilbenzenosulfonamida (JACS 1970, 72, 1215)⁷⁵ (13). Cloreto de 4-clorobenzenossulfônica e Butilamina reagem para formar um produto sólido de cor branco. Rendimento = 33,08%; pf = 46 - 46,5 °C ; MM = 247,74 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 4.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 139.16, 138.65, 129.49, 128.64, 43.07, 31.67, 19.78, 13.62 ppm. FT-IR (KBr) ν 1160; 1319; 3260; 2870-2958 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 247. ESI(-)-MS m/z encontrado: 246.03720, m/z calculado para $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S} - \text{H}]^-$: 246,0361.



Composto 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-furfurilbenzenossulfonamida

(14). Composto **3** e *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 54,8 %, pf = 115 – 117,8 °C; MM = 422,45 g.mol⁻¹.

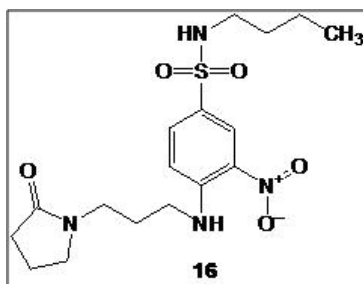
RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 2H), 3.38 – 3.36 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.79 (qu, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO) δ 174.71, 150.74, 147.04, 142.90, 133.65, 130.16, 126.51, 115.77, 110.72, 108.55, 46.83, 40.53, 39.77, 39.67, 30.88, 26.33, 18.00 ppm. FT-IR (KBr) ν 1655; 3320; 2730-2968 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 423. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 423.13222, *m/z* calculado para [C₁₈H₂₂N₄O₆S + H]⁺: 423,13273



Composto 4-[N-(3'-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitro-N-furfurilbenzenossulfonamida

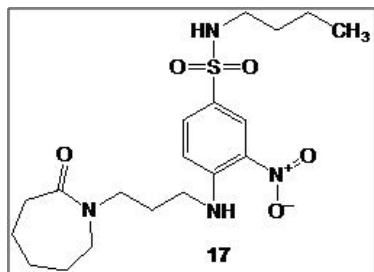
(15). Composto **3** e *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 42,3 %, pf = 145 - 148 °C; MM = 450,50 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* =

6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 3.2, 0.7$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 6H), 2.46 – 2.41 (m, 2H), 1.74 (qu, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.66 (qu, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.55 (dq, $J = 11.9, 7.0, 6.4$ Hz, 4H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 174.96, 145.05, 135.13, 133.97, 131.58, 130.75, 129.29, 125.03, 123.13, 122.52, 114.03, 48.54, 44.75, 40.38, 39.86, 36.46, 29.22, 28.32, 26.84, 23.02 ppm. FT-IR (KBr) ν 1613; 3337; 2718-2938 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 451. ESI(+)-MS m/z encontrado: 451.16137, m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$: 451,16458.



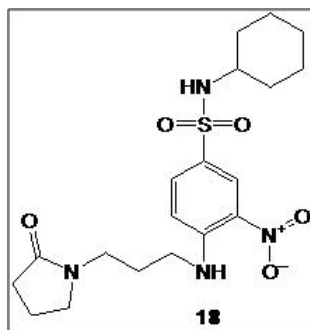
Composto 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-butilbenzenossulfonamida (16).

Composto **4** e *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 52 %, pf = 111 – 113,7 °C ; MM = 398,47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO) δ 8.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.40 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.71 (dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.79 (qu, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO) δ 174.22, 146.63, 133.21, 129.79, 126.01, 125.90, 115.54, 46.34, 42.14, 40.10, 39.30, 30.99, 30.40, 25.86, 19.22, 17.53, 13.43 ppm. FT-IR (KBr) ν 1654; 3330; 2866-2951 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 399. ESI(+)-MS m/z encontrado: 399.16556, m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$: 399,16967.



Composto 4-[N-(3'-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitro-N-butilbenzenosulfonamida (17).

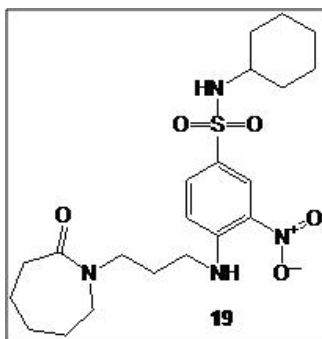
Composto **4** e N-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 31,9 %, pf = 124,4 – 126 °C; MM = 426,53 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.38 (dt, *J* = 9.4, 6.4 Hz, 6H), 2.71 (dd, *J* = 13.0, 6.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 1.75 (qu, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.23 (dd, *J* = 15.0, 7.2 Hz, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 175.03, 146.63, 133.20, 129.79, 125.92, 115.50, 48.53, 44.67, 42.13, 36.48, 30.98, 29.26, 28.34, 26.74, 23.03, 19.26, 13.45 ppm. FT-IR (KBr) ν 1617; 3345; 2869-2956 cm⁻¹.EI-MS *m/z* encontrada: 427. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 427.19950, *m/z* calculado para [C₁₉H₃₀N₄O₅S + H]⁺: 427,20097.



Composto 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-ciclohexilbenzenosulfonamida

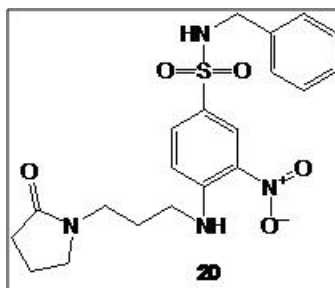
(18). Composto **5** e N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) reagem para formar um produto

sólido de cor amarela. Rendimento = 42 %, pf = 148 – 151,8 °C; MM= 424,51 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 3.37 – 3.34 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.80 (qu, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.60 (dd, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 4H), 1.14 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 4H).ppm. RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO) δ 174.26, 146.58, 136.38, 133.11, 131.67, 129.66, 129.52, 128.04, 126.16, 126.12, 115.37, 46.37, 45.41, 40.05, 39.30, 30.42, 25.93, 17.54 ppm. FT-IR (KBr) ν 1659; 3351; 2730-2923 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 425. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 425.18190, *m/z* calculado para [C₁₉H₂₈N₄O₅S + H]⁺: 425,18532.



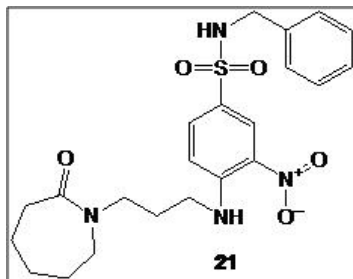
Composto 4-[N-(3'-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitro-N-ciclohexilbenzenossulfonamida (19). Composto **5** e N-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 47,5 %, pf = 156,3 - 159,1 °C; MM = 452,56 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 5.6, 3.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 5H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.59 (dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 175.06, 147.40, 142.67, 133.16, 131.12, 129.03, 123.73, 54.15, 52.35,

48.56, 45.39, 44.67, 36.49, 33.24, 29.26, 28.36, 26.73, 24.80, 24.31, 23.04 ppm. FT-IR (KBr) ν 1626; 3377; 2852-2928 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 453. ESI(+)-MS m/z encontrado: 453.21379, m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$: 453,21662.

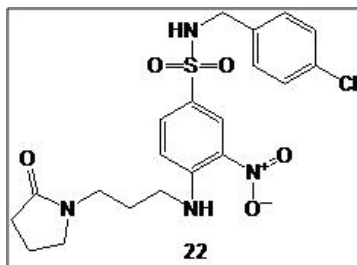


Composto 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-benzilbenzenossulfonamida (20).

Composto 6 e N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 51%, pf = 151 – 153,9 °C; MM = 432,49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO) δ 8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 6H), 3.99 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 3.27 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.78 (qu, J = 6.8 Hz, 2H).ppm. RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO) δ 174.27, 146.57, 137.28, 133.15, 129.69, 128.11, 127.67, 126.96, 126.12, 115.37, 46.37, 40.05, 39.30, 30.42, 25.87, 17.55 ppm. FT-IR (KBr) ν 1616; 3345; 2857-2926 cm^{-1} .EI-MS m/z encontrada: 433. ESI(+)-MS m/z encontrado: 433.15016, m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$: 433,15402.

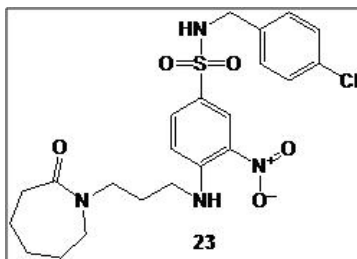


Composto **4-[N-(3'-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitro-N-benzililbenzenossulfonamida (21).** Composto **6** e N-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 42,2%, pf = 157,4 – 160 °C ; MM = 460,54 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 6H), 3.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.38 (dd, *J* = 12.1, 6.3 Hz, 6H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 1.74 (qu, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 4H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 175.07, 146.57, 137.29, 133.14, 129.68, 128.11, 127.67, 126.96, 126.14, 115.34, 48.55, 46.15, 44.65, 36.49, 29.27, 28.36, 26.75, 23.04 ppm. FT-IR (KBr) ν 1655; 3320; 2875-2950 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 461. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 461.18232, *m/z* calculado para [C₂₂H₂₈N₄O₅S + H]⁺: 461,18532.

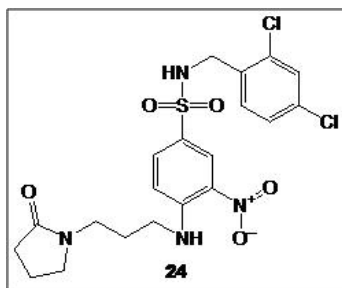


Composto **4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-4clorobenzilbenzenosulfonamida (22).** Composto **7** e N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 38,7 %, pf = 167,7 - 170,5 °C; MM= 466,93. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 3.38 – 3.36 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.79 (qu, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO) δ 174.26, 146.58, 136.38, 133.11, 131.67, 129.66, 129.52, 128.04, 126.16, 126.12, 115.37, 46.37, 45.41, 40.05, 39.30, 30.42, 25.93, 17.54 ppm.

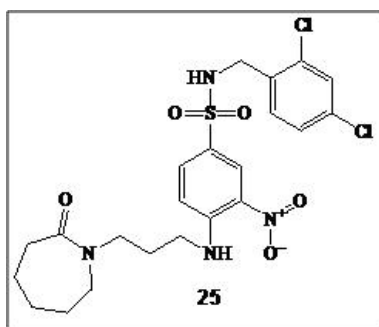
FT-IR (KBr) ν 1616; 3377; 2859-2935 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 467. ESI(+)-MS m/z encontrado: 467.11199, m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{ClO}_5\text{S} + \text{H}]^+$: 467,11504.



Composto *4-[N-(3'-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitro-N-4-clorobenzilbenzenosulfonamida (23)*. Composto **7** e N-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 37,2 %, pf = 165,6-171,7 °C; MM = 494,99 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (qua, J = 6.1 Hz, 6H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 1.76 (qu, J = 6.6 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.58 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 4H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 175.04, 146.57, 136.39, 133.09, 131.64, 129.64, 129.60, 129.51, 128.14, 128.03, 126.13, 126.06, 115.33, 48.55, 45.38, 44.67, 36.48, 29.26, 28.35, 26.73, 23.03 ppm. FT-IR (KBr) ν 1659; 3334; 2857-2956 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 487. ESI(+)-MS m/z encontrado: 495.14268, m/z calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$: 495,14634.

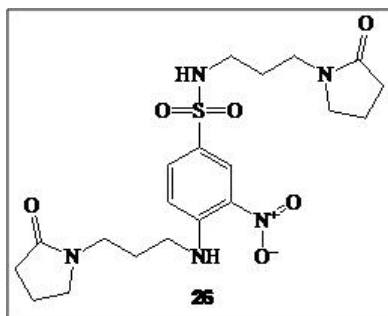


Composto **4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-2,4-diclorobenzilbenzenosulfonamida (24).** O composto 8 e N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) reagem para formar um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 27 %; pf = 142,2 – 145 °C ; MM = 501,38 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 6H), 2.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.05 (dd, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 1.93 (dd, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 176.09, 147.08, 134.55, 134.20, 133.57, 132.65, 131.54, 130.78, 129.40, 127.55, 127.42, 126.43, 114.31, 47.63, 44.78, 40.88, 40.40, 30.97, 26.74, 18.10 ppm. FT-IR (KBr) ν 1662; 3365; 2765-2940 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 501. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 501.07316, *m/z* calculado para [C₂₀H₂₂Cl₂N₄O₅S + H]⁺: 501,07607.



Composto **4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-2,4-diclorobenzilbenzenosulfonamida (25).** O composto 8 e N-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) reagem para formar

um produto sólido de cor amarela. Rendimento = 46,9 %, pf = 154 – 160 °C; MM = 529,44 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 4H), 2.58 – 2.53 (m, 2H), 1.90 (dd, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 6H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 177.00, 147.14, 133.50, 132.68, 131.63, 131.58, 130.95, 129.43, 127.58, 127.42, 126.17, 124.48, 114.27, 50.04, 45.84, 44.81, 40.64, 37.16, 30.05, 28.76, 27.44, 23.49 ppm. FT-IR (KBr) ν 1613; 3351; 2795-2928 cm⁻¹. EI-MS *m/z* encontrada: 529. ESI(+)-MS *m/z* encontrado: 529.10526, *m/z* calculado para [C₂₂H₂₆Cl₂N₄O₅S + H]⁺: 529,10737.



Composto 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-[(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]benzenosulfonamida (26). O composto 9 e N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) reagem para formar um produto sólido de cor amarelo. Rendimento = 58,7%, pf = 149 – 153 °C; MM = 467,18 g.mol⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.51 – 3.29 (m, 10H), 2.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 4H), 1.93 (dd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 2H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 176.08, 175.90, 147.00, 133.80, 130.70, 127.11, 126.62, 114.52, 47.54, 47.50, 40.76, 40.24, 39.94, 39.56, 30.91, 30.85, 27.11, 26.60, 17.99, 17.93 ppm. FT-IR (KBr) ν 1670; 3324; 2788-

2940 cm^{-1} . EI-MS m/z encontrada: 468. ESI(+)-MS m/z encontrado: 468.18720, m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$: 468,19113.

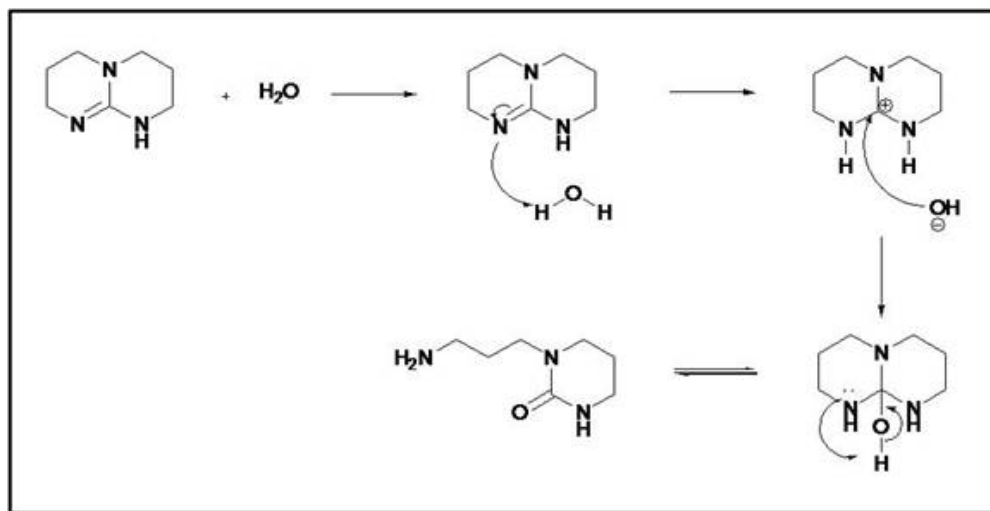
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Síntese e caracterização dos produtos de hidrólise das bases TBD (1) e DBU (2).

A primeira etapa para obtenção das sulfonamidas *N*-(aminoalquil)-lactâmicas é a obtenção composto **1**, uma tioureia cíclica que também pode ser considerada como aminolactama (APTP) e do composto **2** (APA) que foram preparados pela reação de hidrólise da guanidina bicíclica 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) e da amidina bicíclica 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) respectivamente, com base na metodologia proposta por *Hesse e colaboradores*⁷⁶. Outro intermediário, a aminolactama *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) também produto da hidrólise de uma amidina bicíclica 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) foi sintetizada em pequenas quantidades somente para efeitos de comparação com o produto comercial o qual possui elevada pureza. (GC > 98%).

A guanidina TBD e a amidina DBU foram hidrolisadas para render conversões cromatográficas de 97 e 83% dos produtos **1** e **2**, após 12 horas de reação sob aquecimento a 85°C em sistema de refluxo. Essas reações são relativamente demoradas devido à etapa lenta do mecanismo de hidrólise que envolve a desprotanação da molécula de água seguido do ataque nucleofílico da hidroxila (OH^-) ao carbocátion intermediário,⁷⁷ o mecanismo proposto é mostrado na Figura 27. As reações foram acompanhadas por GC-MS e os produtos utilizados na próxima etapa sem prévia purificação devido ao fato verificado experimentalmente de que, não há reações interferentes das bases não hidrolisadas com a sulfonamida.

Figura 27. Reação de hidrólise da TBD.



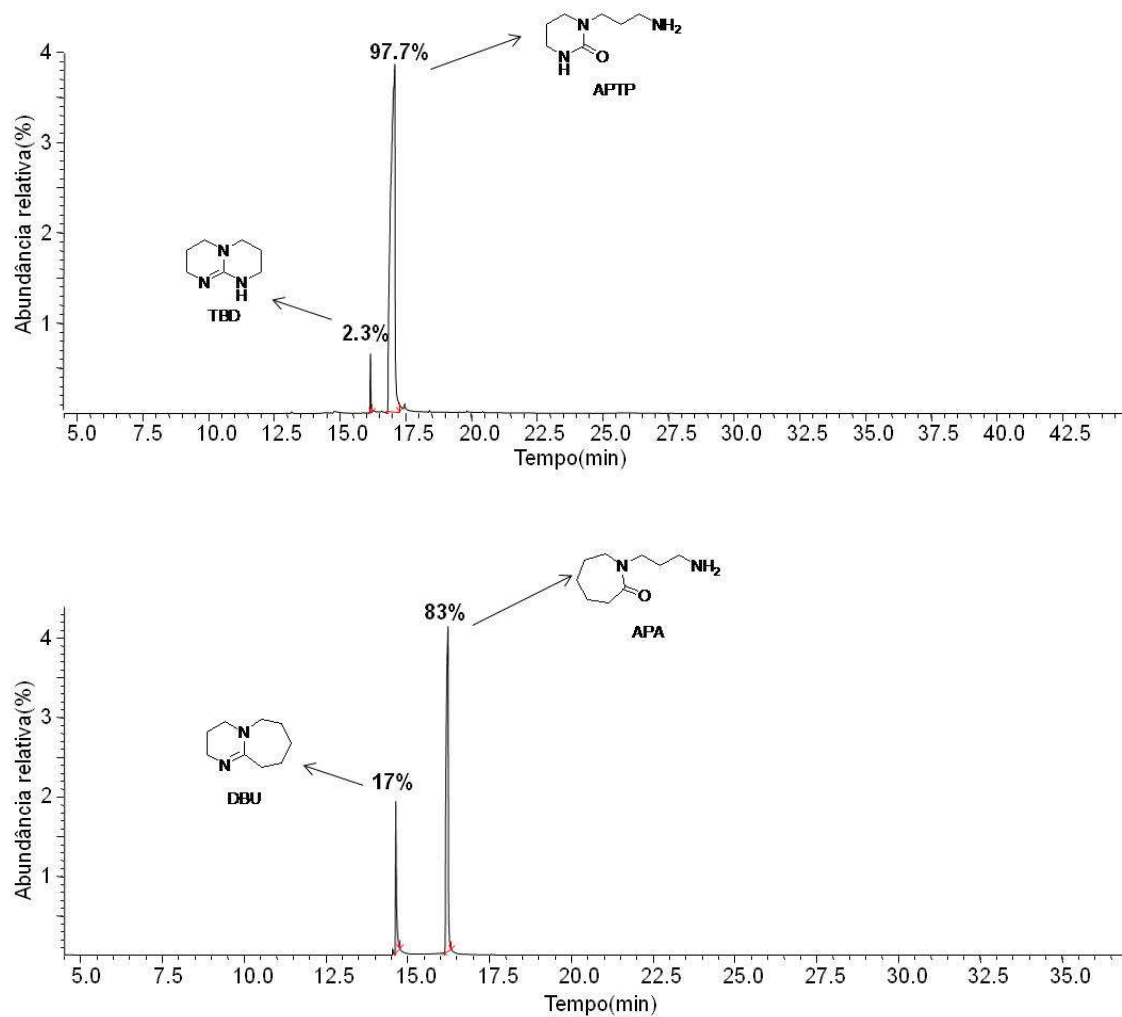
Fonte – Baseado em *Gierczyk*, 2003.

4.1.1 Caracterização das Aminolactâmas 1 e 2.

Nos cromatogramas referentes às reações de hidrólise (Figura 28), os picos com tempos de retenção (TR) de 16,1 e 17 min referem-se, aos compostos 2 e 1, APA e APTP respectivamente.

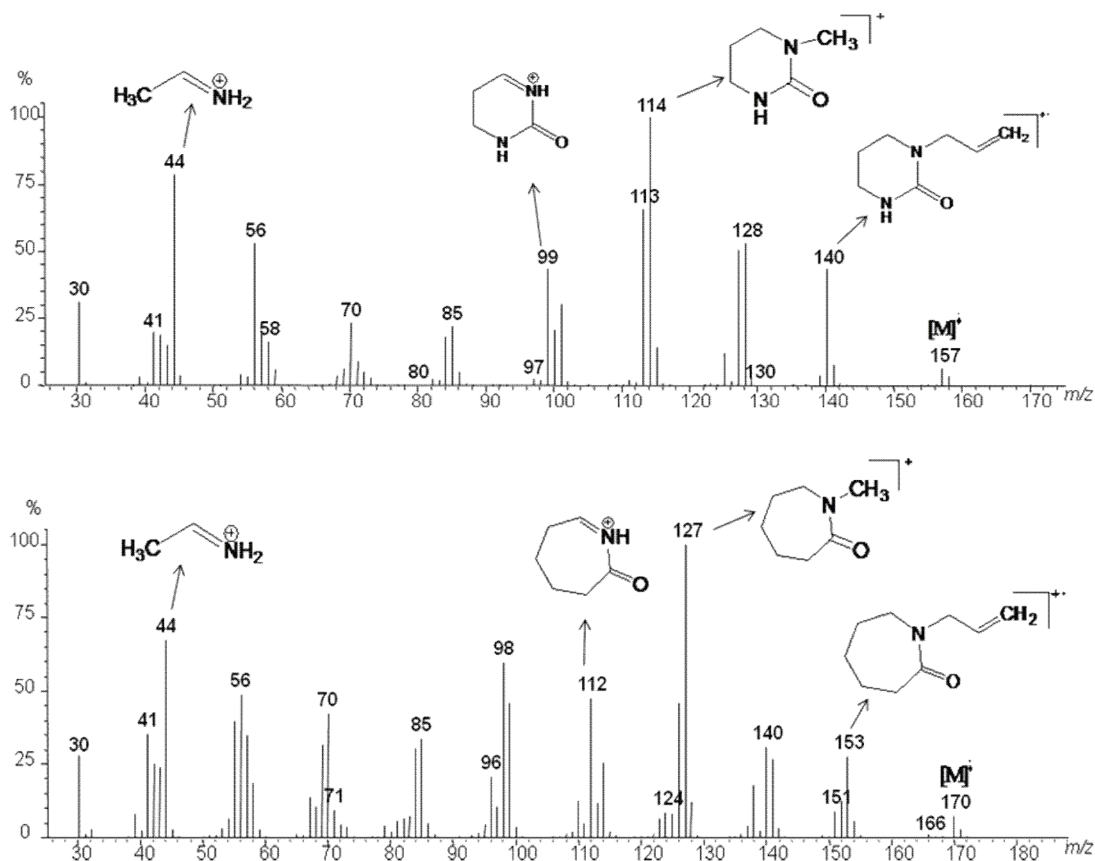
Os espectros de massas dos compostos **1** e **2** mostram seus respectivos íons moleculares $[M^+]$ de m/z 157 para **1** e de m/z 170 para **2** (Figura 28). O caminho de fragmentação mais favorável tanto para o composto **1** como **2** envolve a perda da molécula neutra de *N*-etilamina para formar os respectivos fragmentos iônicos majoritários (picos base) de m/z 114 e 127 repectivamente, conforme apresentado na Figura 29.⁷⁸

Figura 28. Cromatogramas dos produtos das reações de hidrólise das bases TBD e DBU, obtidos por GC-MS.



Temperatura do injetor sem divisão de fluxo (splitless) é mantida a 250°C e a purga do divisor é mantida fechada por 4 min; Temperatura inicial da coluna: 150°C (por 2min) até 230°C (por 5min) a uma razão de aquecimento de 10°C/min; Gás de arraste: Hélio.

Figura 29. Espectros de Massas obtidos por CG-MS para os compostos **1** (acima) e **2** (abaixo).



Temperatura da câmara de ionização: 200°C; Temperatura da interface: 240°C; Energia usada para ionização elétrons (EI) é de 70-eV.

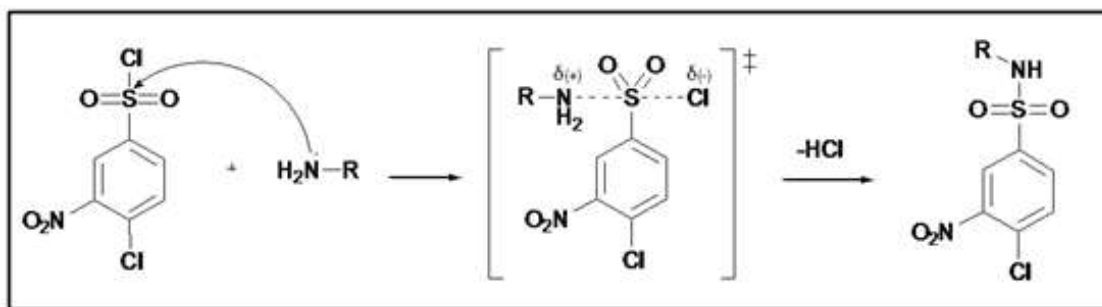
4.2 Síntese e caracterização das sulfonamidas (**3-13**) análogos do PABA.

As sínteses das sulfonamidas (**3-13**) foram realizadas através reação de um cloreto de sulfonila com dois equivalentes de amins primárias (benzilamina, butilamina, furfurilamina, ciclohexilamina, 4-clorobenzilamina, 2,4-diclorobenzilamina) á temperatura ambiente sob agitação por 2 horas, através de uma reação de substituição nucleofílica, onde os nucleófilos utilizados são as respectivas amins, essa reação ocorre através de um mecanismo S_N2 como mostrado no Esquema 5, através do ataque do nucleófilo (amina) à sulfonila, formando um

estado de transição trigonal bipiramidal, seguida da eliminação do íon cloreto, em uma única etapa.

As reações de obtenção das sulfonamidas foram realizadas por uma modificação do método de Schotten-Baumann (que usa a base piridina para capturar o HCl eliminado durante a reação), utilizando um solvente polar aprótico como a acetonitrila. Isto se deve ao fato de que os solventes polares facilitam a formação do estado de transição desta reação (que é polar) e consequentemente a substituição do grupo abandonador pelo nucleófilo formando o produto^{28-31,68}. A amina é empregada com um excesso de um equivalentes para neutralizar o HCl que se forma durante a reação.

Esquema 5. Mecanismo proposto para formação dos compostos **3-13**.



Fonte: Baseado em *Ciuffarin e Senatore*, 1974.³⁰

Os rendimentos obtidos na síntese das sulfonamidas foram bons em geral, calculados após a recristalização e secagem dos produtos, conforme mostrado na Tabela 4 juntamente com seus respectivos pontos de fusão (pf). Os baixos rendimentos observados na Tabela 4 para os compostos **9-13**, foram atribuídos a solubilidade dos produtos no solvente durante a etapa de purificação, devem ser minimizadas por recuperação do produto.

Tabela 4. Rendimentos e pontos de fusão das sulfonamidas **3-13**.

COMPOSTO	REND. (%)	pf (°C)	COMPOSTO	REND. (%)	pf (°C)
3	68,7	131,6–132,4	9	41,2	104-105,5
4	77	68–69	10	25,6	-
5	74,4	39–40	11	34,9	71,4-73,6
6	71,2	93-95	12	59	118,7-119,9
7	69,2	107-109	13	33,1	46,5
8	61	114-136,5			

4.2.1 Caracterização dos compostos (3-13) por Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).

Os compostos **3-13** foram caracterizados por FT-IR. A formação das sulfonamidas foi confirmada pelo aparecimento da banda de absorção na região $3200\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ que está associada com a frequência de vibração do grupo amina $\nu(\text{N-H})$. A presença das bandas características do estiramento assimétrico $\nu(\text{SO}_2)$ na região de $1330\text{-}1370\text{ cm}^{-1}$ e o estiramento simétrico $\nu(\text{SO}_2)$ na região de $1160\text{-}1180\text{ cm}^{-1}$ da sulfonamida também foram observados em todos os espectros. Outra comprovação da formação das sulfonamidas é a observação das bandas características dos grupos alquil adicionados às moléculas na transformação. Essas bandas absorvem na região de $2800\text{ a }2900\text{ cm}^{-1}$ e são características de estiramento C-H dos grupos furfurila, butila, ciclohexila, benzila, 4-clorobenzila, 2,4-diclorobenzila, APP, APA e APTP. As sulfonamidas apresentaram também bandas de absorção na região de $3010\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ e $1590\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ que são associadas aos estiramentos C-H e C-C aromático, respectivamente.^{79,80}

Nos espectros de FT-IR dos compostos 3-13 observam-se, as bandas de absorção em 1539 a 1568 cm^{-1} as quais estão associadas com o estiramento $\nu(\text{Ar-NO}_2)$ e as bandas características dos estiramentos $\nu(\text{C-Cl})$ são observadas na região de 1000-1100 cm^{-1} , todos os compostos (3-13) apresentaram todas as frequências de vibrações que comprovam a formação das sulfonamidas. As bandas mais importantes observadas nos espectros de 3-13 são mostradas na Tabela 5.

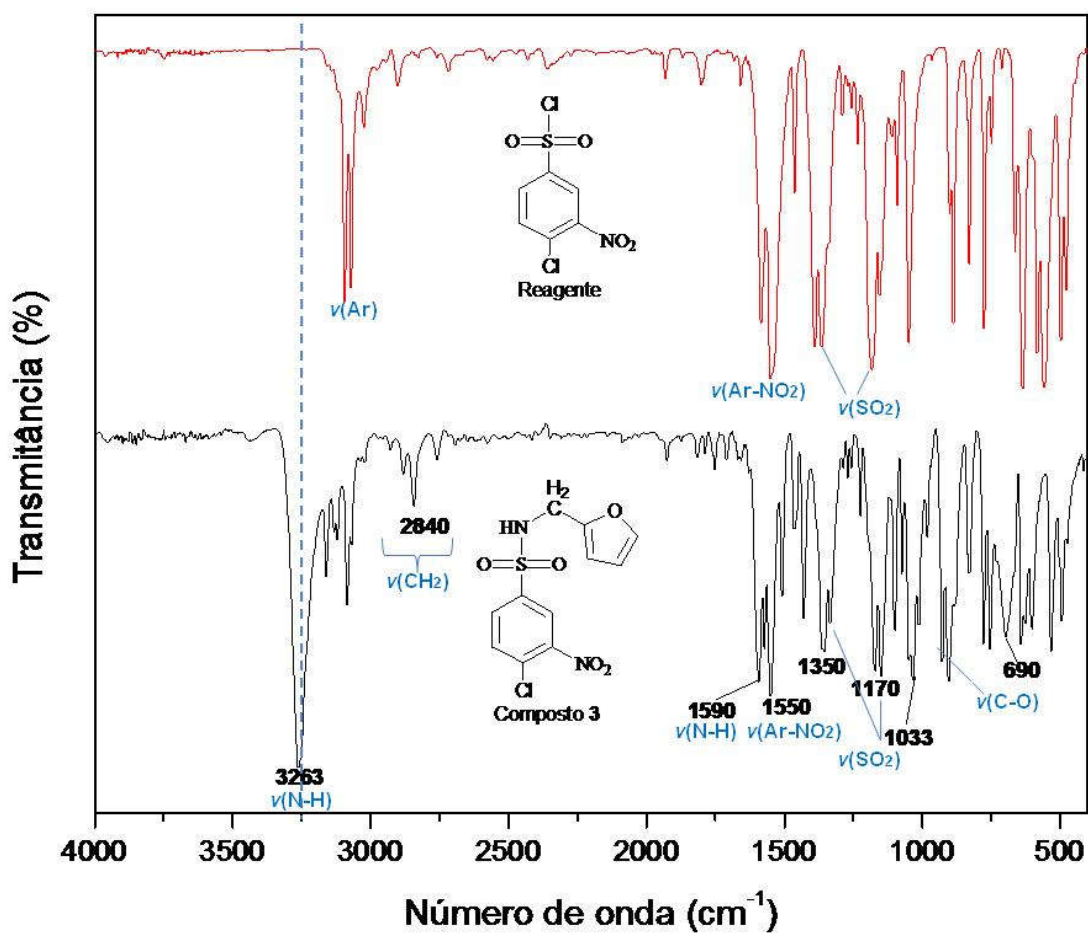
Tabela 5. Valores de frequências das principais bandas de absorção na região do Infravermelho (cm^{-1}) dos compostos **3-13**.

Valores das principais frequências vibracionais bandas (cm^{-1})				
Compostos	$\nu(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$ Alif.	$\nu(\text{Ar-NO}_2)$
3	1170; 1351	3263	2840-2923	1544
4	1166; 1333	3289	2866-2963	1530
5	1166; 1338	3294	2857-2937	1536
6	1169; 1338	3262	2833-2887	1530
7	1166; 1338	3263	2856-2937	1531
8	1179; 1335	3258	2870-2935	1538
9	1160; 1340	3093	2870-2981	1535
10	1169; 1340	3100	2856-2998	1530
11	1170; 1348	3289	2858-3059	1538
12	1160; 1321	3261	2852-2936	-
13	1160; 1319	3260	2870-2958	-

No espectro do composto **3** comparado ao espectro do reagente de partida (Figura 30) destacam-se as bandas de absorção em 3263 e 1590 cm^{-1} , as quais estão associadas à presença

de grupos amina. As bandas de absorção características dos estiramentos $\nu(\text{SO}_2)$ são observadas nos espectros do composto 3 e do reagente de partida em 1330 e 1170 cm^{-1} , o valor de absorção em 1007 cm^{-1} observado no espectro é característico do estiramento $\nu(\text{C-O-C})$ do grupo furano presente em todos os espectros das sulfonamidas derivadas da furfurilamina.

Figura 30. Espectros FT-IR da sulfonamida 3 e do Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonila.

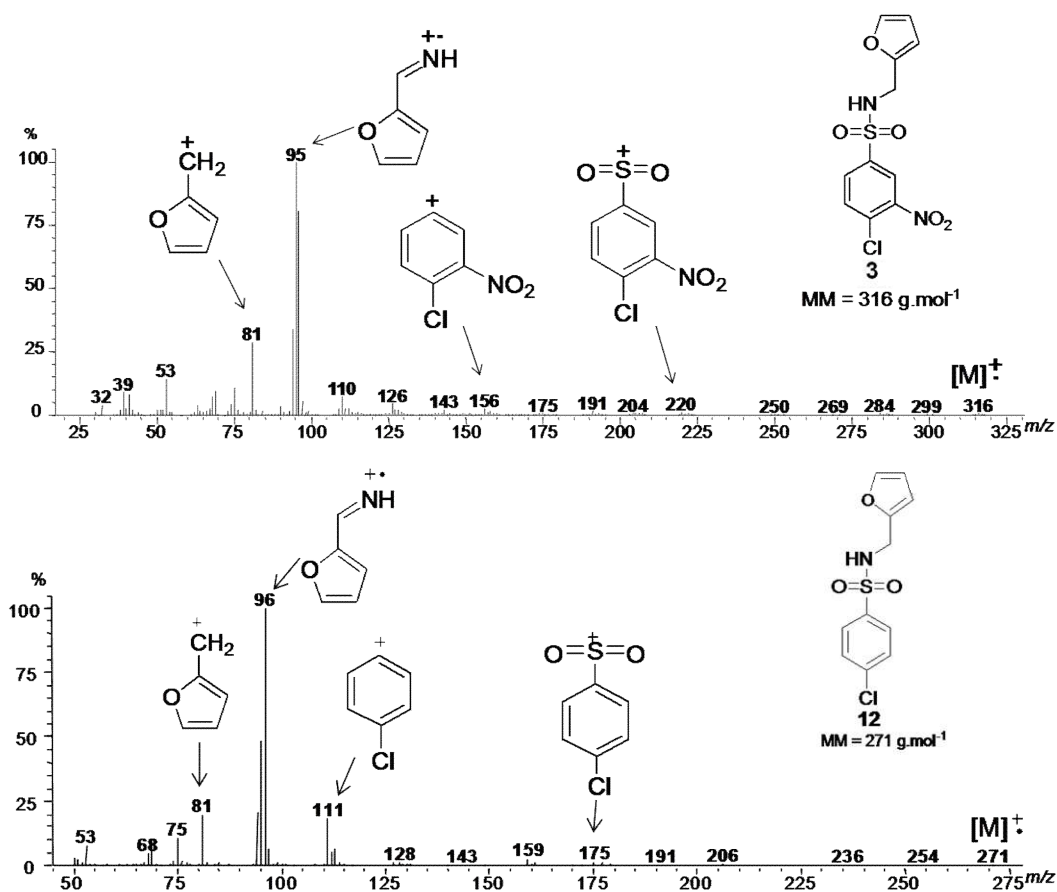


4.2.2. Estudo dos compostos (3-13) por Espectrometria de Massas (MS).

4.2.2.1. Análises por GC-MS com Ionização por Elétrons (EI-MS).

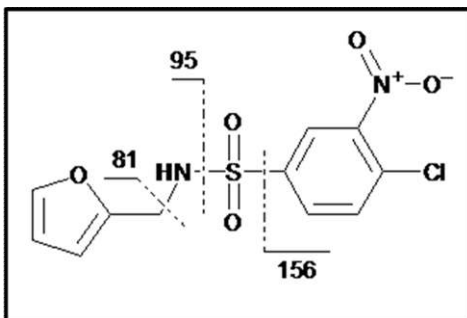
As sulfonamidas **3-13** foram analisadas por EI-MS através da introdução direta das amostras no Espectrômetro de Massas de um GC-MS. A Figura 31 apresenta como exemplo o Espectro de Massas do composto **3**, no qual observa-se o íon molecular de m/z 316, comprovando a formação do produto desejado. O pico base observado foi o íon correspondente à furfurilamina de m/z 95. Observam-se também os íons fragmentos de m/z 81 correspondente à furfurila e m/z 156 correspondente ao íon 3-nitro-4-clorobenzila. A Figura 32 mostra as quebras no composto **3** para dar lugar aos fragmentos observados no espectro (Figura 31).

Figura 31. Espectros de Massas (EI-MS) dos compostos **3** e **12**.



Temperatura da câmara de ionização: 200°C; Temperatura da interface: 240 °C; Energia usada para ionização elétrons (EI) é de 70-eV.

Figura 32. Indicação para a formação dos íons fragmentos observados no espectro de massas (EI-MS) do composto **3**.

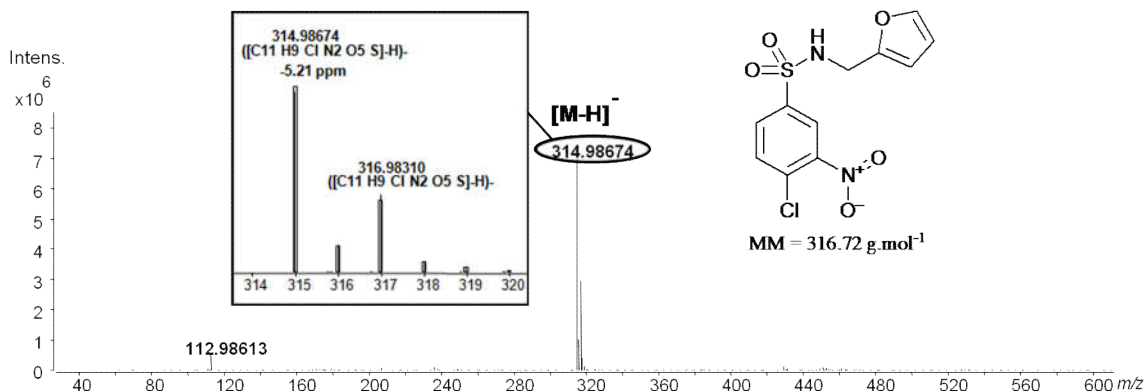


Fonte: Autoria própria.

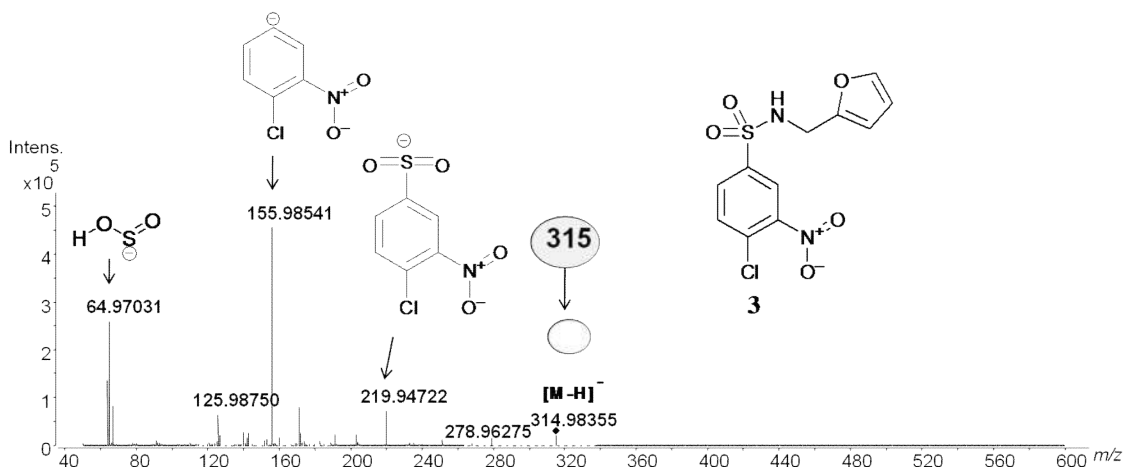
Todas as outras sulfonamidas sintetizadas (compostos **3-13**) apresentaram seus respectivos íons moleculares. O substituinte na posição 3 (meta) do anel aromático (H ou NO₂) não afeta no padrão de fragmentação dos compostos em EI-MS. Todas as sulfonamidas apresentaram o mesmo padrão de fragmentação descrito acima para o composto **3**, ou seja, em todos os casos o pico base foi o íon correspondente à amina utilizada na reação de formação da sua sulfonamida correspondente.

4.2.2.2 ESI-MS e MS/MS.

As sulfonamidas (**3-13**) também foram estudadas por Espectrometria de Massas usando Ionização por Eletrospray no modo de íons negativos (ESI(-)-MS), o que permitiu a detecção dos compostos como moléculas desprotonadas intactas com seus correspondentes padrões isotópicos dos íons. Como exemplo, a Figura 33 apresenta o espectro de massas para o composto **3** onde observa-se os padrões isotópicos do cloro e do enxofre, através dos íons de m/z 315 e m/z 317, correspondente ao sinal da molécula desprotonada.

Figura 33. Espectro de ESI(-)-MS para o composto **3**.

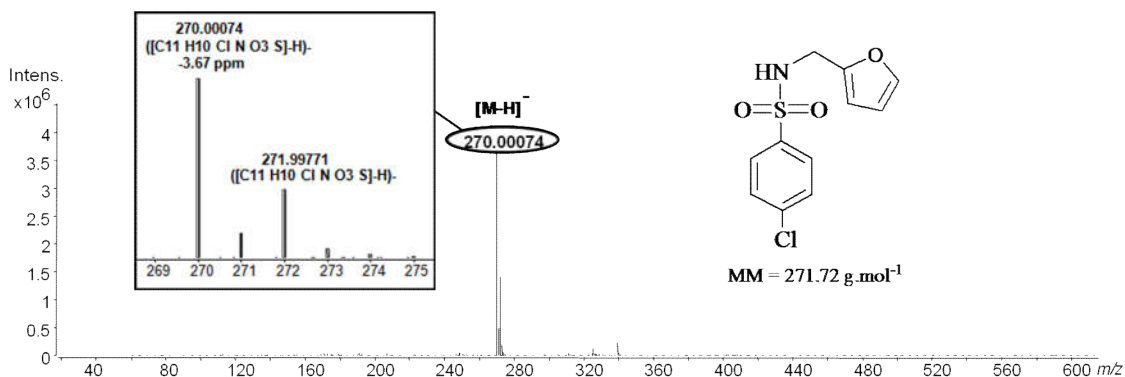
A molécula desprotonada (m/z 315) foi selecionada e fragmentada por experimentos de MS sequencial (ESI(-)-MS/MS) (Figura 34). O pico base observado corresponde ao íon 3-nitro-4-clorobenzila de m/z 156. Observam-se também os íons fragmentos de m/z 220 que corresponde ao íon formado proveniente da perda neutra da molécula furfurilamina e o íon de m/z 65 que corresponde ao íon sulfoxilato.

Figura 34. Espectro de ESI(-)-MS/MS para o composto **3**.

Um exemplo é o espectro de massas para o composto **12**, apresentado na Figura 35, onde também pode-se observar o sinal referente à molécula desprotonada intacta com seus

correspondentes padrões isotópicos do cloro e do enxofre, através dos íons de m/z 270 e m/z 272.

Figura 35. Espectro de ESI(-)-MS para o composto **12**.



A molécula desprotonada (m/z 270) foi selecionada e fragmentada por experimentos de MS sequencial (ESI(-)-MS/MS) (Figura 36). O pico base observado para esse composto foi íon correspondente ao ânion sulfoxilato de m/z 65. Observa-se também a presença dos íons fragmentos de m/z 111 que correspondente ao anion 4-clorofênica e o fragmento de m/z 175 corresponde ao anion 4-clorobenzenossulfonila proveniente da perda neutra da molécula furfurilamina. A Figura 37 mostra as quebras para gerar os fragmentos de m/z 111 e 175 observados no espectro (Figura 36) do composto **12**.

Figura 36. Espectro de ESI(-)-MS/MS para o composto **12**.

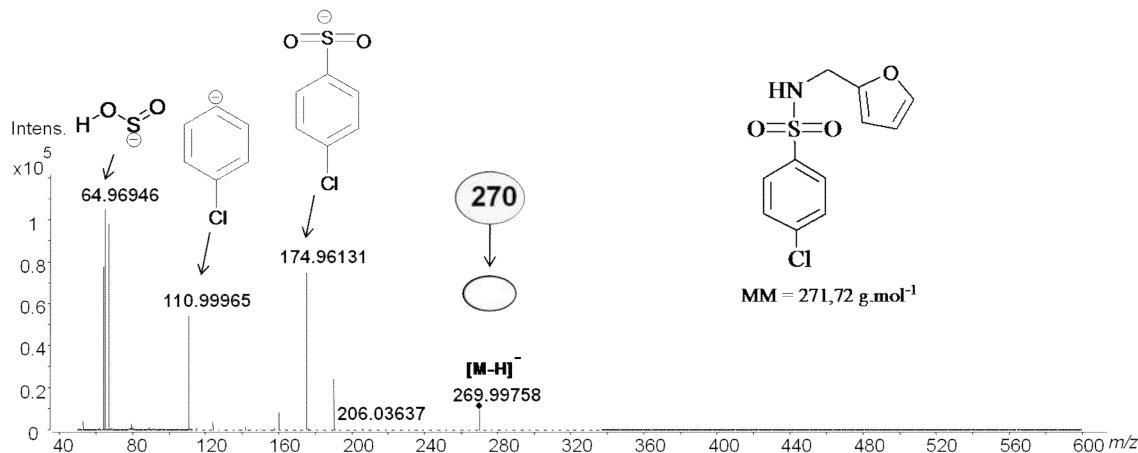
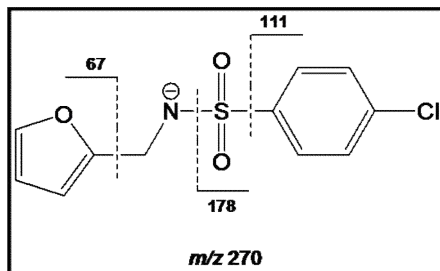


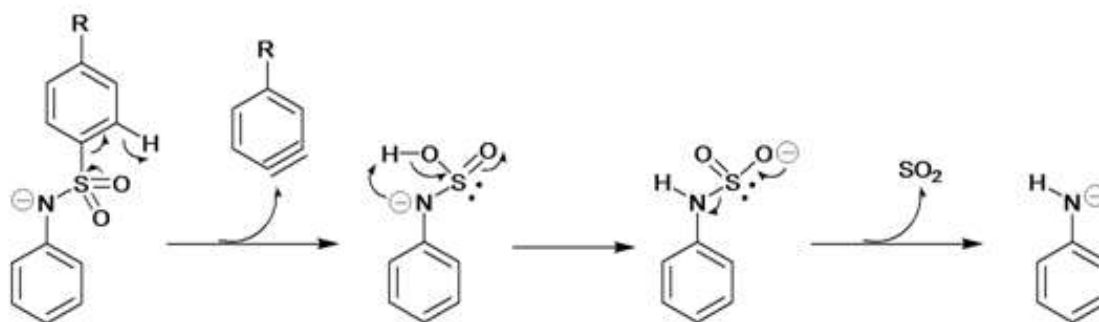
Figura 37. Indicação para formação íons fragmentos observados no espectro de massas ESI(-)-MS/MS para o composto **12**.



Fonte: Autoria própria

O caminho de fragmentação mais favorável apresentado pelas sulfonamidas aniônicas (composto **3** e **12**) envolve a formação do íon sulfoxilato de m/z 65 como pode ser observado nas Figuras 34 e 35, ao contrário do que se era esperado, baseado nos estudos de espectrometria de massas de derivados de sulfonamidas relatados em diversos trabalhos na literatura, onde o mecanismo de fragmentação de íons em fase gasosa envolve a perda de uma molécula neutra de dióxido de enxofre (SO_2) por um processo de rearranjo intramolecular demonstrado através de estudos computacionais como sendo energeticamente favorável.⁸¹⁻⁸⁵ A Figura 38 apresenta um exemplo desse mecanismo reportado por *Hibbs e colaboradores*.⁸⁵

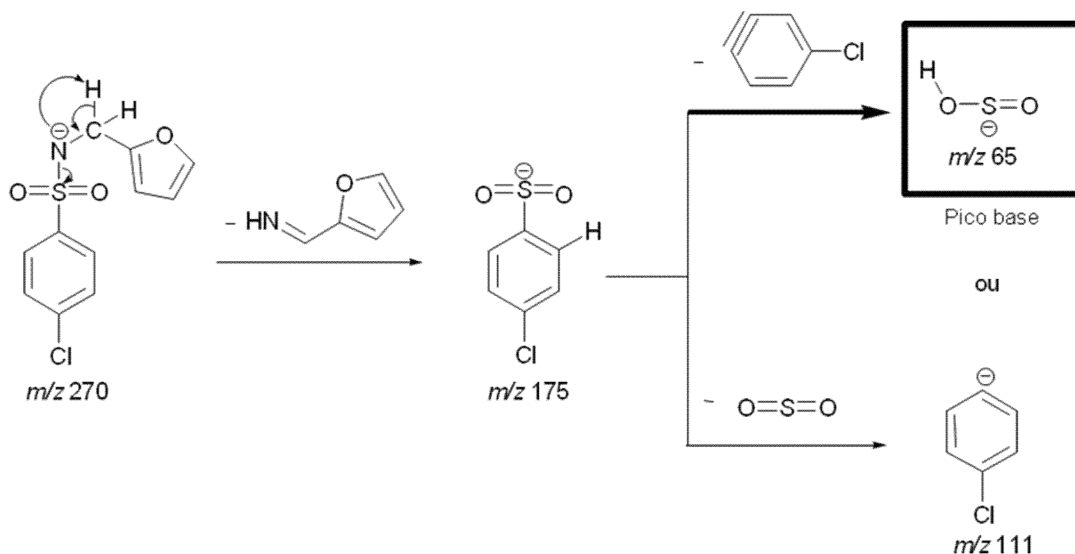
Figura 38. Mecanismo para perda neutra da molécula de SO_2 do composto *N*-fenil benzenossulfonamida.



Fonte- Retirado de *Hibbs*, 2013.⁸⁵

Propõe-se um caminho de fragmentação (baseado em aquele proposto por Hibbs e colaboradores para a perda de SO_2) para a molécula do composto **12** (Esquema 6) para explicar a formação do ânion fragmento HSO_2^- de m/z 65, formado através da abstração de um átomo de hidrogênio do fragmento de m/z 175 o qual forma-se pela perda neutra da molécula de *N*-furfurilamina. Pelo mecanismo de fragmentação proposto para o composto **12** (Esquema 6) observa-se que, a ausência de um substituinte π -retirador de elétrons forte como o grupo $-\text{NO}_2$ na posição 3 do anel aromático (presente somente o átomo de Cloro como substituinte e com um efeito eletrônico π -doador e σ -aceitor), favorece a formação do ânion fragmento m/z 65 (íon de maior abundância relativa no espectro) e a perda neutra da molécula de clorobenzino (Figura 36, p.80). Logo no espectro do composto **3** (Figura 34, p.78) que apresenta também o grupo nitro como substituinte, aparece mais favorecida a quebra que origina o anion 2-cloronitrofenila de m/z 156 (pico majoritário) e a perda de SO_2 . Isto pode explicar-se pela maior estabilização da carga negativa pelo sistema π -aromático do anel quando o grupo nitro este ligado como substituinte no anel benzênico.

Esquema 6. Mecanismo proposto para formação do íon fragmento de m/z 65 para o composto **12**.



Fonte: Autoria própria.

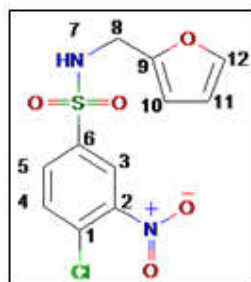
Todas as outras sulfonamidas sintetizadas (compostos **3-13**) apresentaram seus respectivos íons moleculares e o mesmo padrão de fragmentação em ESI(-)-MS/MS descrito acima para os compostos **3** e **12** (Esquema 6). O substituinte na posição 3 do anel aromático (H ou NO_2) não afeta no padrão de fragmentação dos compostos, mas influencia na intensidade relativa dos íons fragmentos, isto é na estabilização dos mesmos e conseqüentemente no mecanismo de fragmentação.

4.2.3. Caracterização dos compostos (**3-13**) por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

As sulfonamidas **3-13** foram também caracterizadas por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C). A estrutura para o composto **3** com os átomos numerados é mostrada na Figura 39 e os

deslocamentos químicos para os experimentos de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C são mostrados na Tabela 6.

Figura 39. Estrutura geral para os compostos **3** com os átomos numerados.



Fonte- Autoria própria.

Tabela 6. Principais deslocamentos químicos de ^1H (ppm) e de ^{13}C (ppm) para o composto **3**.

Posições												
Composto 3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
^1H (ppm)	-	-	8,31	7,95	7,97	-	8,61	4,13	-	6,18	6,30	7,40
^{13}C (ppm)	132,8	147,1	123,8	132,8	131,2	128,9	-	39,1	149,8	108,5	110,2	142,5

As Figuras 40 e 41 apresentam como exemplo os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C respectivamente para o composto **3**.

Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **3**.

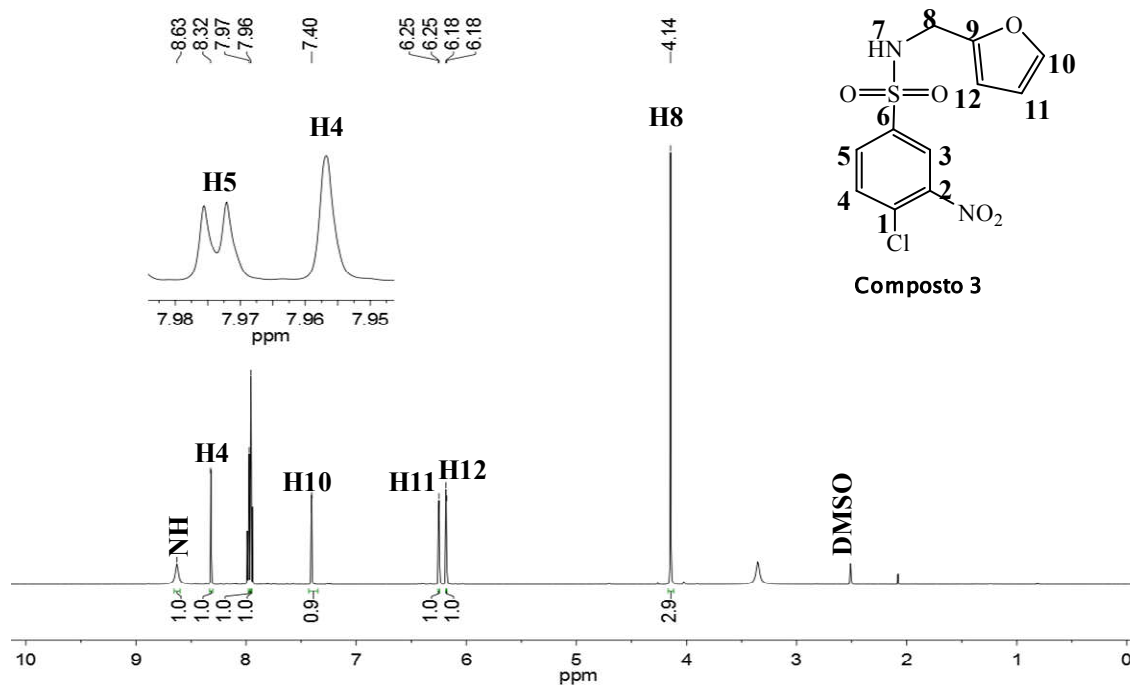
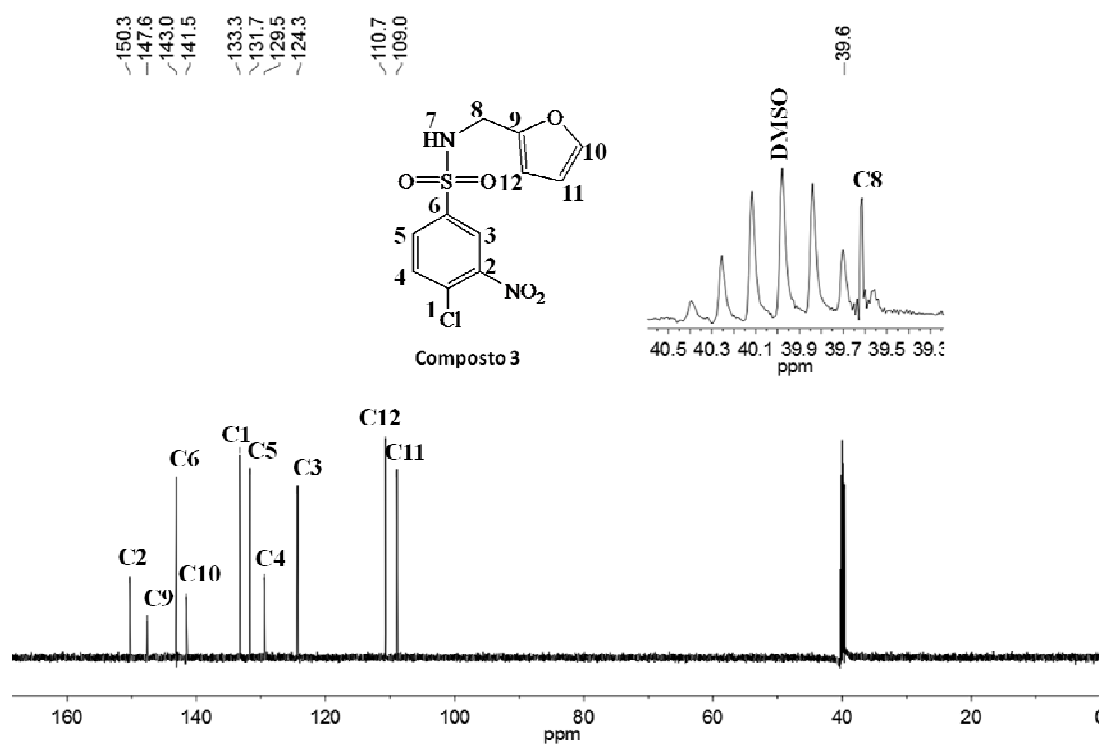


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto **3**.

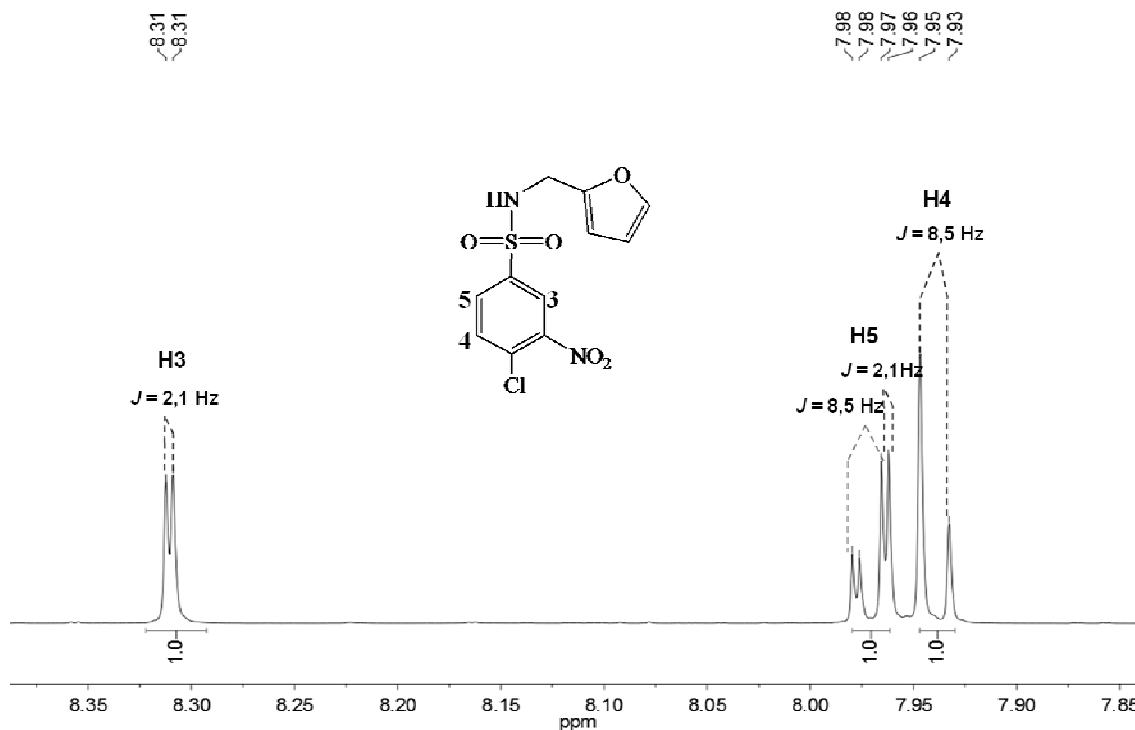


Na região alifática dos espectros de RMN de ^1H do composto **3**, o deslocamento químico dos sinais dos prótons metilênicos ligados ao átomo de nitrogênio na cadeia da amina furfurilamina é observado em 4,13 ppm, sendo sua multiplicidade um duplete (acoplamento vicinal com o próton da amina na posição H7 (8,42 ppm), confirmando a presença de tal grupo na estrutura do composto **3**).

Na região aromática dos espectros de RMN de ^1H do composto **3**, o deslocamento químico dos sinais dos prótons referentes ao anel furano (H10, H11 e H12), são observados na região de 6,1 a 7,4 ppm.

O espectro de RMN de ^1H do composto **3** (Figura 40), mostra sinais de deslocamento químico correspondentes aos prótons aromáticos (H3, H4 e H5) na faixa de 6,9 a 8,5 ppm. A multiplicidade observada (dublete de dubletes) para o próton na posição H5 indica seu acoplamento com os prótons nas posições H4 e H3. Os valores das constantes de acoplamento para os prótons aromáticos observados foram de $J_{\text{orto}} = 8,5$ Hz que são atribuídos ao acoplamento entre os prótons vicinais nas posições H4 e H5 (acoplamento orto), enquanto que os valores observados de $J_{\text{meta}} = 2,1$ Hz que correspondem ao acoplamento meta entre os prótons das posições H3 e H5 (Figura 42).

Figura 42. Constantes de acoplamento de RMN de ^1H (posições H3, H4 e H5) da região aromática do composto **3**.



Nos espectros de RMN de ^{13}C os sinais esperados foram observados para todos os compostos **3-13**. Todos os espectros de RMN de ^1H dos compostos (**3-11**) com o substituinte nitro (NO_2) na posição C2, demonstraram sinais de deslocamento químico correspondentes aos prótons aromáticos (H3, H4 e H5) na faixa de 6,9 a 8,5 ppm. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmam a formação das sulfonamidas **3-13**.

4.3. Síntese e Caracterização das Sulfonamidas *N*-(aminoalquil)-lactâmicas (**14-26**).

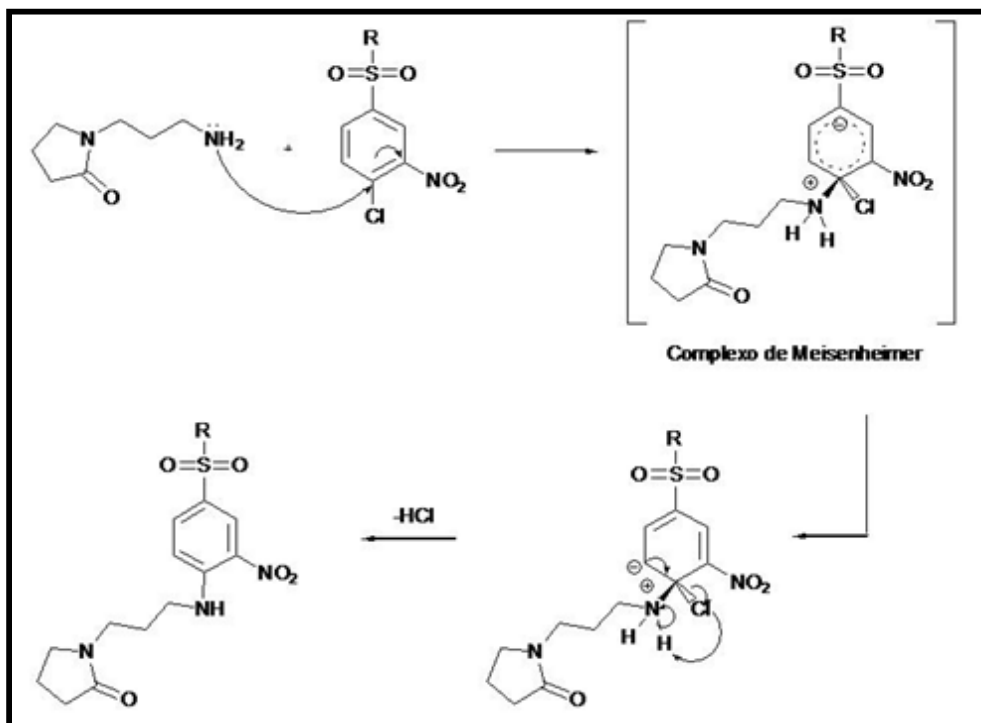
A síntese das sulfonamidas *N*-(aminoalquil)-lactâmicas, foi realizada através de uma reação de Substituição Nucleofílica Aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$), modificando a metodologia para reações $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ antes descrita por *Gonçalves e colaboradores*³ para síntese de derivados *N*-(alquil)-lactâmicos do ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico. Portanto a síntese dos novos derivados

(**14-26**) de sulfonamidas (**3-9**) utilizando a reação de S_NAr é uma contribuição original do presente trabalho.

As sulfonamidas (**3-9**) descritas no item 3.2.2 (p. 45), foram utilizadas como intermediários para a síntese dos derivados *N*-(aminoalquil)-lactâmicos através de uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr). Os agentes nucleofílicos utilizados para as reações de S_NAr foram as aminolactamas *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) e *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA), que são produtos de hidrólise das amidinas DBN e DBU, respectivamente. Em uma solução de sulfonamida em DMSO foi adicionado gota-a-gota o agente nucleofílico (APP ou APA), sob agitação a temperatura de 85 °C por um período de 12 horas³, obtendo-se os compostos (**14-26**).

Os produtos análogos do PABA (**14-26**) são formados por um mecanismo de AE com formação de um complexo aniônico, o *Complexo de Meisenheimer* (CM) (Esquema 7)^{3, 67, 68}. A reação é acelerada pela presença de grupos π -elétrons retiradores como o grupo nitro presentes na estrutura do anel aromático desses compostos. As reações de S_NAr que ocorrem segundo o mecanismo de AE são mais fáceis com o uso de solventes polares apróticos como o DMSO, por possuir um alto poder de solvatação, o que contribui para a estabilização do intermediário CM.⁶⁶

Esquema 7. Mecanismo de Adição – Eliminação via formação de Complexo Intermediário de Meisenheimer.



Fonte: Baseado em *Gonçalves*, 2011.³

Os rendimentos obtidos na síntese das sulfonamidas foram satisfatórios, porém estas reações podem ser otimizadas. Estas sulfonamidas apresentam solubilidade em solventes básicos e pode haver perdas por solubilização durante os processo de remoção do solvente DMSO e durante a purificação. Estes rendimentos foram calculados após a recristalização e secagem, conforme mostrado na Tabela 7 juntamente com seus respectivos pontos de fusão (pf) que apresentaram um aumento significativo, comparados com os pontos de fusão de suas respectivas sulfonamidas precursoras.

Tabela 7. Rendimentos e pontos de fusão das sulfonamidas *N*-(aminoalquil)- lactâmicas **14-26**.

COMPOSTO	REND. (%)	pf (°C)	COMPOSTO	REND. (%)	pf (°C)
14	54,8	115-117,8	21	42,2	157,4-160
15	42,3	145-148	22	38,7	167,7-170
16	52	111-113,4	23	37,2	165,6-171
17	31,9	124,4-126	24	27	142,2-145
18	42	148-151,8	25	46,9	154-160
19	47,5	156,3-159	26	58,7	149-153
20	51	151-153,9			

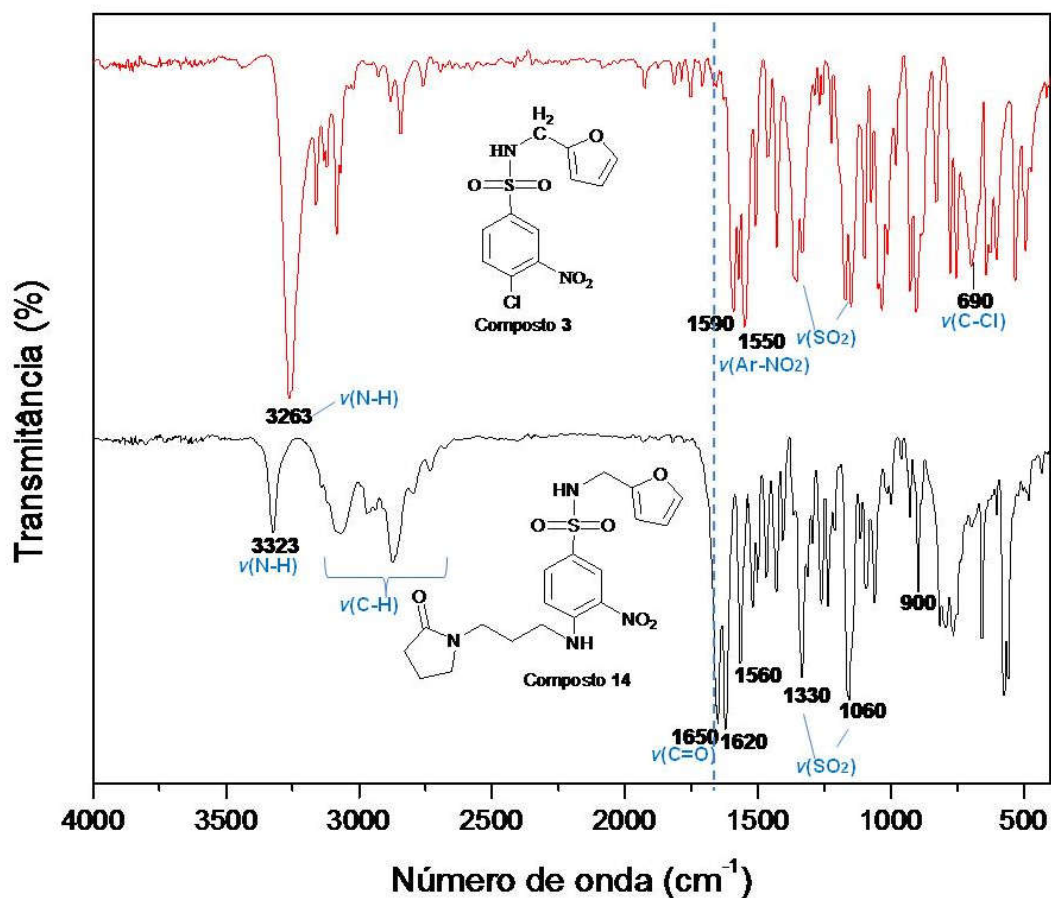
4.3.1. Caracterização dos compostos (14-26) por Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).

Os compostos **14-26** foram caracterizados por FT-IR. A preparação das sulfonamidas *p*-substituídas com as aminolactamas APP e APA, foi confirmada pelo desaparecimento da banda de absorção em 690 cm^{-1} que está associada ao estiramento $\nu(\text{C-Cl})$. Outra comprovação da formação das Sulfonamidas *N*-(aminoalquil)- lactâmicas é a observação das bandas em 1608 a 1703 cm^{-1} são características dos estiramentos $\nu(\text{C=O})$ dos grupos carbonílicos lactâmicos ^{3,77} e das bandas características $\nu(\text{C-H})$ do grupo alquílico das aminolactamas adicionadas às moléculas na região de 2800 a 2900 cm^{-1} . As bandas mais importantes observadas nos espectros dos compostos **14-26** são mostradas na Tabela 8. Não foram listadas as frequências das bandas associadas à presença do grupo $-\text{SO}_2$ porque elas apresentaram valores muito próximos das sulfonamidas precursoras. Todos os compostos apresentaram as respectivas frequências de vibrações dos grupos da aminolactâmas APP ou APA *p*-substituídas no anel aromático das sulfonamidas. A Figura 43 apresenta os espectros de Infravermelho dos compostos **14** comparado ao espectro do composto **3** de partida.

Tabela 8. Valores de frequência das principais bandas de absorção na região do Infravermelho dos compostos **14-26**.

Valores das bandas de absorção (cm ⁻¹)			
Compostos	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(-\text{CH}_2-)$
14	1655	3320	2730-2968
15	1613	3337	2718-2938
16	1654	3330	2866-2951
17	1617	3345	2869-2956
18	1659	3351	2730-2923
19	1626	3377	2852-2928
20	1616	3345	2857-2926
21	1655	3320	2875-2950
22	1616	3377	2859-2935
23	1659	3334	2857-2956
24	1662	3365	2765-2940
25	1613	3351	2795-2928
26	1670	3324	2788-2940

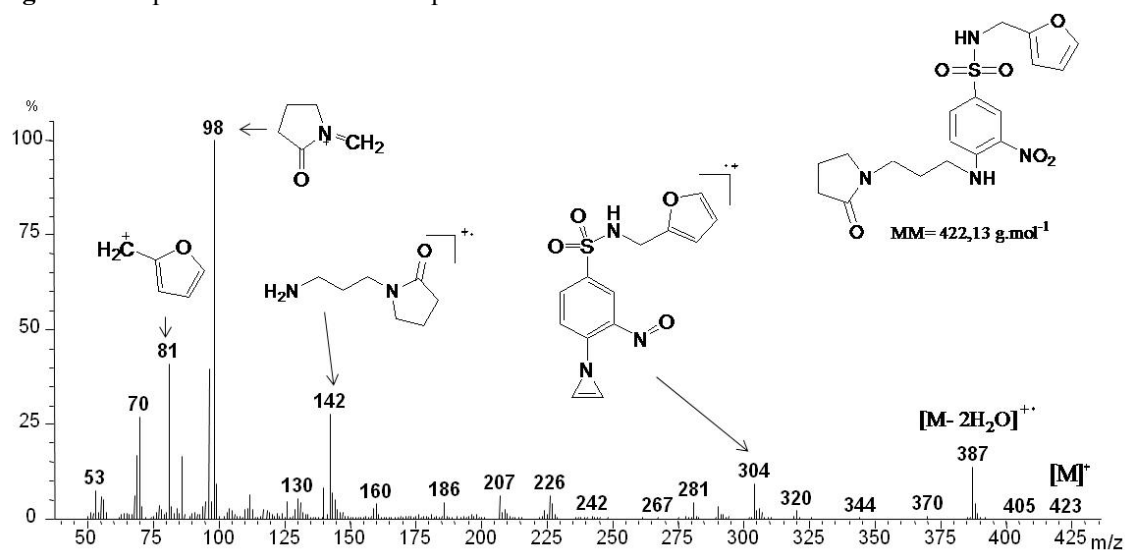
Figura 43. Espectros FT-IR das sulfonamidas de partida e da *p*-substituída com a APP (composto **3** e **14**, respectivamente).



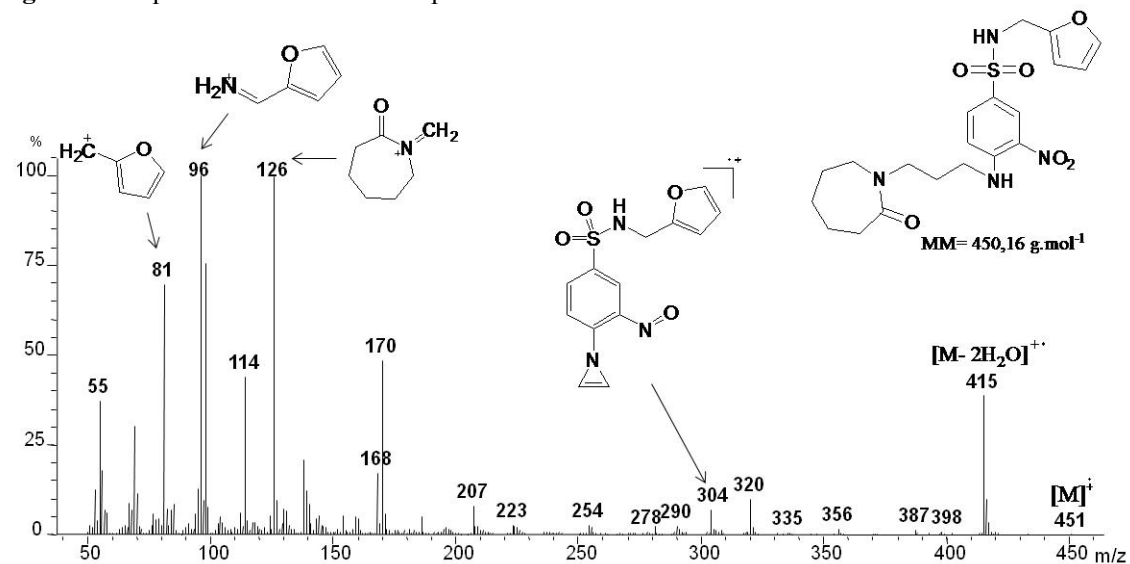
4.3.2 Estudo dos compostos (14-26) por Espectrometria de Massas (MS).

4.3.2.1. Análises por EI-MS.

Os espectros das sulfonamidas *p*-substituídas com as aminolactamas APP e APA (compostos **14-26**) foram obtidos por Espectrometria de Massas utilizando como método a Ionização por Elétrons (EI-MS). As estruturas e os espectros de massas dos compostos **14** e **15** estão apresentados nas Figuras 43 e 44 respectivamente.

Figura 44. Espectro de Massas do composto **14**.

Temperatura da câmara de ionização: 200°C; Temperatura da interface: 240°C; Energia usada para ionização elétrons (EI) é de 70-eV.

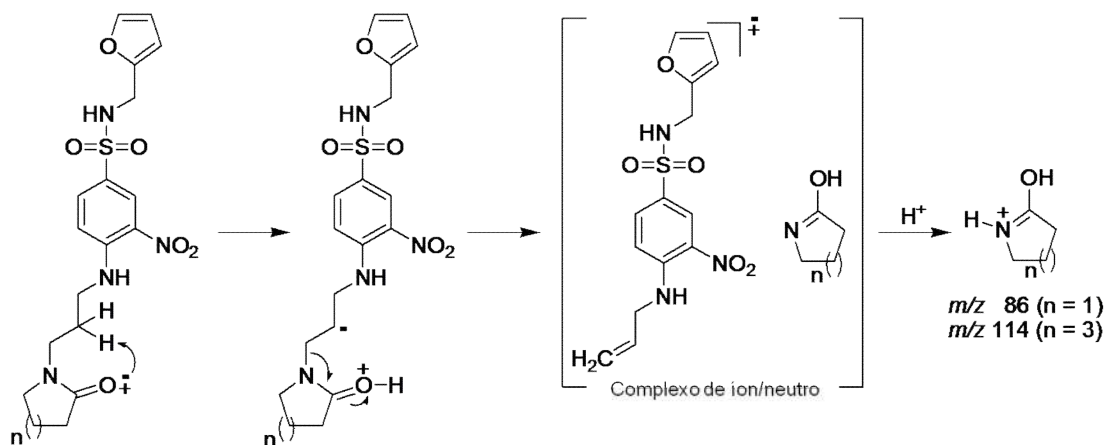
Figura 45. Espectro de Massas do composto **15**.

Temperatura da câmara de ionização: 200°C; Temperatura da interface: 240°C; Energia usada para ionização elétrons (EI) é de 70-eV.

Os espectros de massas dos compostos **14** e **15** apresentam seus respectivos íons moleculares de m/z 423 e 451. A formação do íon base de m/z 98 para o composto **14** e de m/z 126 para o composto **15**, envolve a quebra das ligações na cadeia alquila do *N*-substituinte. Os fragmentos iônicos formados pela transferência de dois átomos de hidrogênio, que ocorrem através de um rearranjo conhecido como Rearranjo de McLafferty, de m/z 86 para o composto

14 e de m/z 114 para o composto **15** também foram observados. Esse tipo de rearranjo duplo de hidrogênio produz uma lactama protonada. Este processo prossegue através da formação do complexo de íon/neutro, seguido por uma abstração de átomo de hidrogênio do grupo amino (Esquema 8).^{63,78,86}

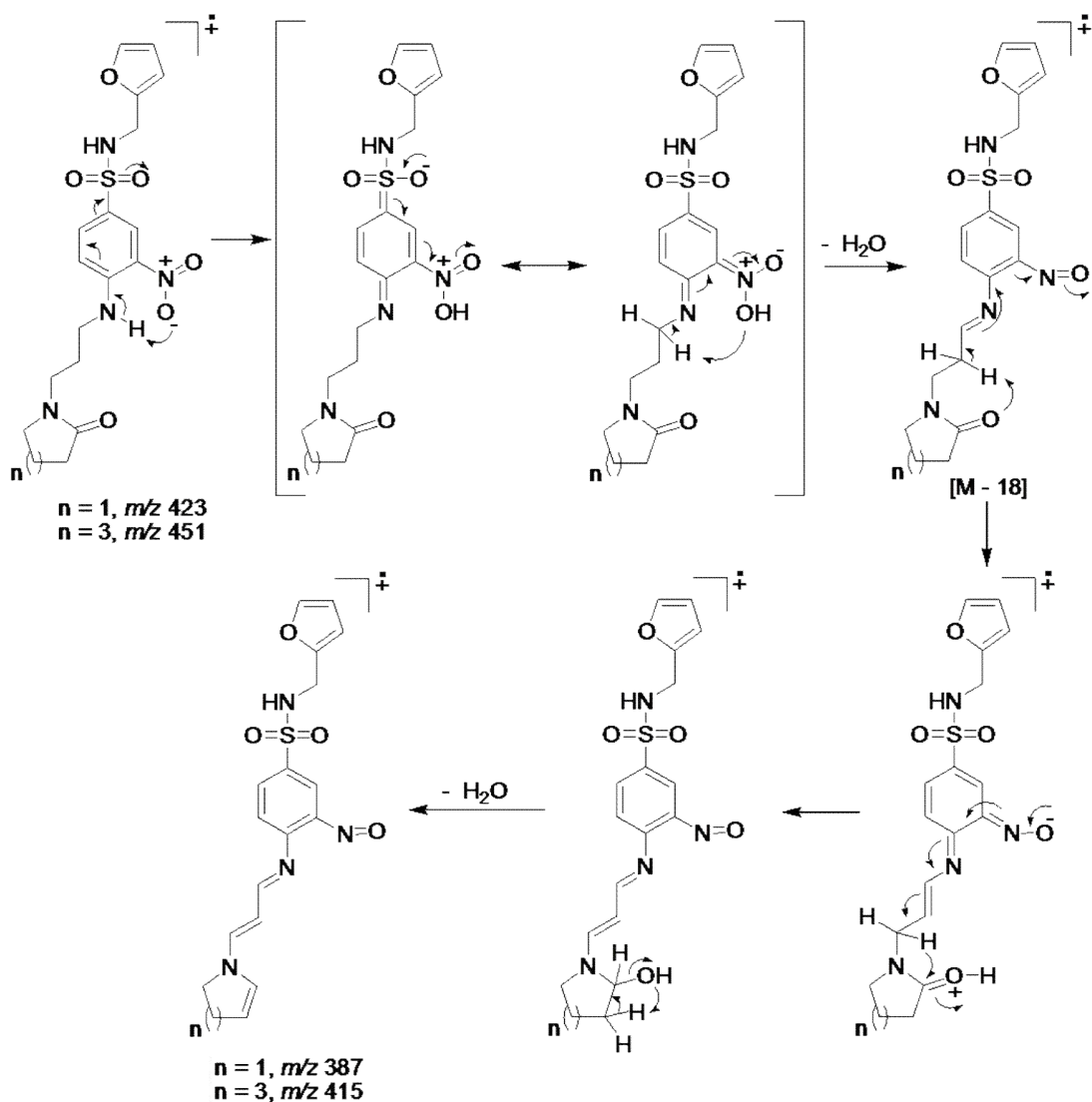
Esquema 8. Mecanismo de formação do íon m/z 86 para o composto **14** e do íon m/z 114 para o composto **15**.



Fonte: Adaptado de Fiedorow, 2005.⁷⁸

Os compostos **14** e **15** apresentaram fragmentos iônicos M-36 que foram atribuídos à perda de duas moléculas de água m/z 387 para o composto **14** e de m/z 415 para o composto **15**). A perda de uma molécula de água é resultado do chamado efeito orto, fragmentação característica de *N*-alquil-orto-nitroanilinas.⁸⁷ Esta fragmentação ocorre a partir do rearranjo de um átomo de hidrogênio do grupo amino pelo átomo de oxigênio do grupo nitro, seguido pela formação de uma ligação sp^2 entre esse nitrogênio e o carbono adjacente com a transferência de outro hidrogênio para o oxigênio do grupo nitro. A perda neutra da segunda molécula de água ocorre pelo rearranjo de um átomo de hidrogênio do carbono β -lactâmico para o átomo de oxigênio da lactama através de um rearranjo de McLafferty (Ver Esquema 9).

Esquema 9. Mecanismo proposto para perda das duas moléculas de água nos compostos *p*-substituídos com APP e APA.

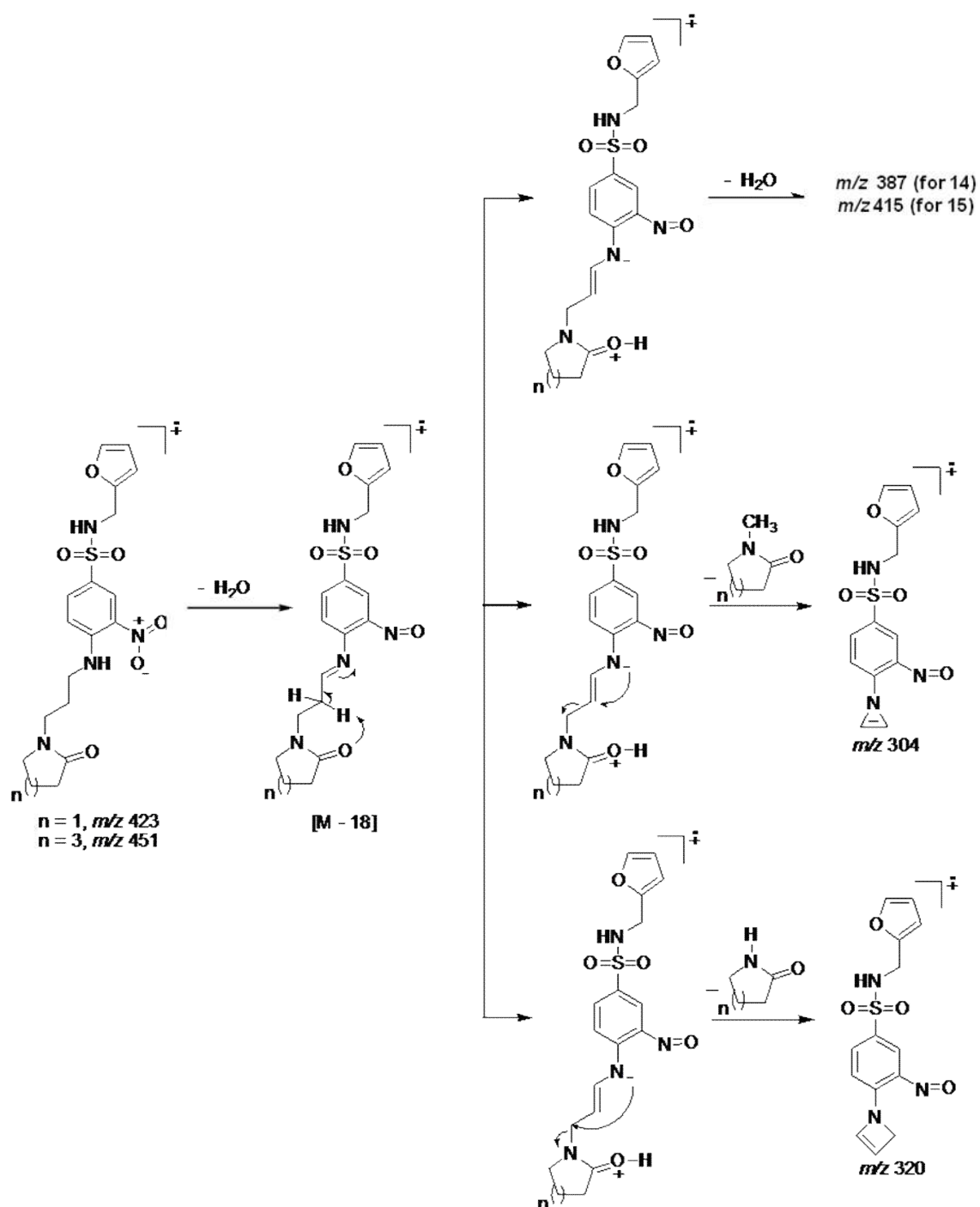


Fonte: Autoria própria.

Os íons fragmentos de m/z 320 e 304, presentes em ambos os compostos, são originários a partir dos íons formados pela perda da molécula de água (Esquema 10).⁷⁸

Estes padrões de fragmentação foram observados em todos os compostos *p*-substituídos com as aminolactamas APP e APA (compostos **14-26**).

Esquema 10. Mecanismo proposto para formação dos íons fragmentos de m/z 320 e 304, observados nos compostos **14** e **15**.



Fonte: Autoria própria.

4.3.2.2. Estudo por ESI-MS e ESI-MS/MS.

Os compostos **14-26** também foram caracterizados por espectrometria de massas usando ionização por Eletrospray em modo de íons positivos (ESI(+)-MS) o que permitiu a observação dos compostos como moléculas protonadas $[M+H]^+$ com seus correspondentes padrões isotópicos dos íons e das moléculas sodiadas $[M+Na]^+$ (Ver Figuras 46 e 47).

Os espectros de massas dos compostos **14** e **15** mostram respectivamente suas moléculas protonadas $[M+H]^+$ de m/z 423 e 451 os quais estão compatíveis com suas respectivas composições elementares ($C_{18}H_{22}N_4O_6S$ e $C_{20}H_{26}N_3O_6S$). Observa-se também a presença dos íons de m/z 377, 344, 295 e 81 para o composto **14** e os de m/z 372 e 154 para o composto **15** que correspondem aos íons fragmentos provenientes das respectivas moléculas protonadas $[M+H]^+$, a presença desses íons indica que houve uma fragmentação das moléculas protonadas na fonte de ionização.

Figura 46. Espectro de massas para o composto **14** (ESI (+)-MS).

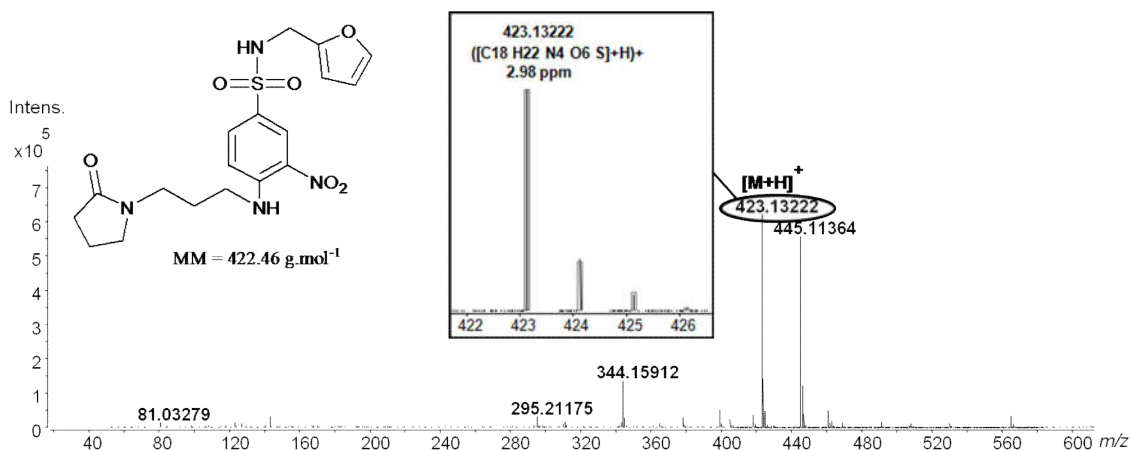
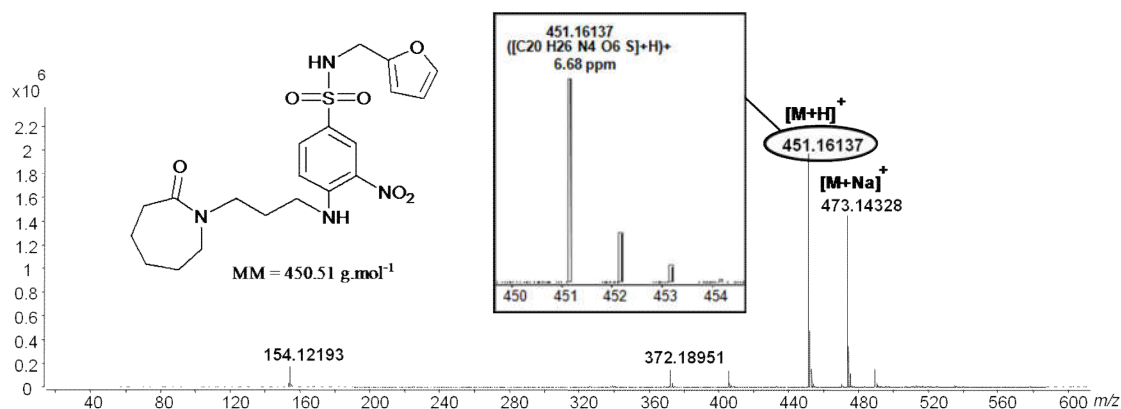
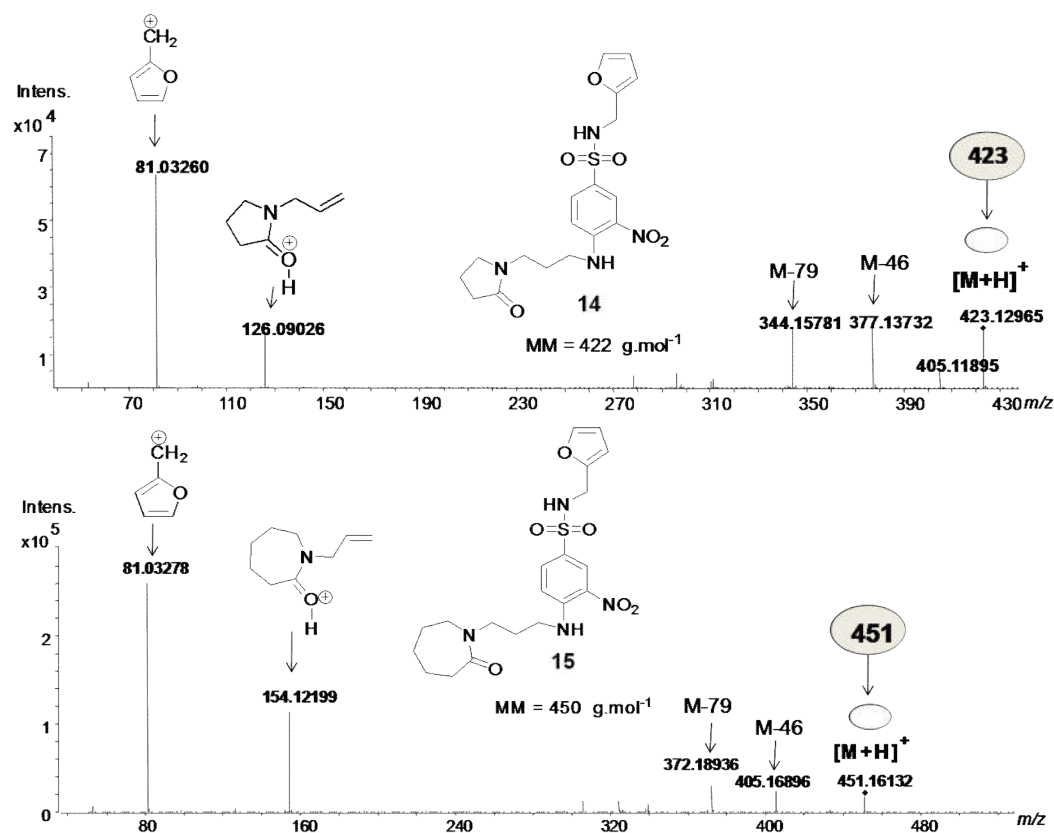


Figura 47. Espectro de massas para o composto **15** (ESI (+)-MS).



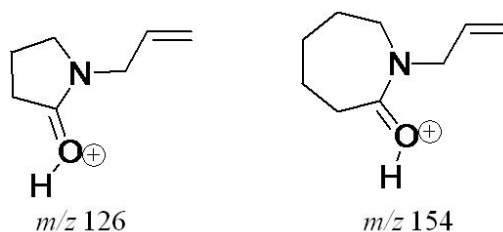
As moléculas protonadas de m/z 423 para o composto **14** e m/z 451 para o composto **15** foram selecionadas e fragmentadas por experimentos de MS sequencial (ESI(+)-MS/MS) (Figuras 48).

Figura 48. Espectros de ESI (+)-MS/MS para os compostos **14** e **15**.



O íon base observado para esses compostos foram os íons correspondente ao cátion furfurila de m/z 81 referente à perda neutra de $C_{13}H_{18}N_4O_3S$. Observa-se também a presença dos íons fragmentos que correspondem ao anel *N*-alíl-lactâmico de cinco membros o íon de m/z 126 para o composto **14** (*p*-substituído com a APP) e ao anel de sete membros o íon de m/z 154 para os compostos **15** (*p*-substituído com a APA), formados através da perda neutra das respectivas anilinas $C_6H_5-NH_2$ (Figura 49).³

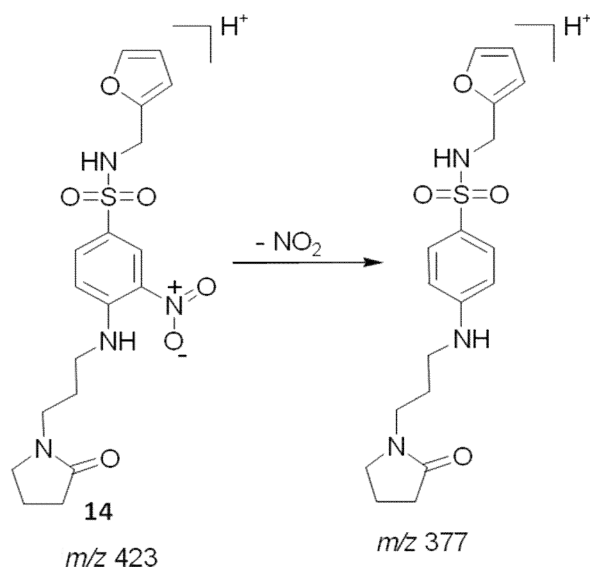
Figura 49. Fragmentos majoritários dos compostos **14-26**.



Fonte: Adaptado de Gonçalves, 2011.³

Diferentemente dos resultados observados no estudo de EI-MS, os estudos feitos por ESI-MS não mostrou os íons de fragmento que correspondem a perda de duas moléculas de água (M-36). Em vez disso, os compostos apresentaram um padrão de fragmentação interessante, com a formação dos íons fragmentos M-46 e M-79. O padrão M-46 foi atribuído a uma perda de uma molécula neutra de dióxido de nitrogênio (NO_2)^{10,32,33} (Esquema 11) gerando os íons fragmentos de m/z 377 para o composto **14** e de m/z 405 para composto o **15**.

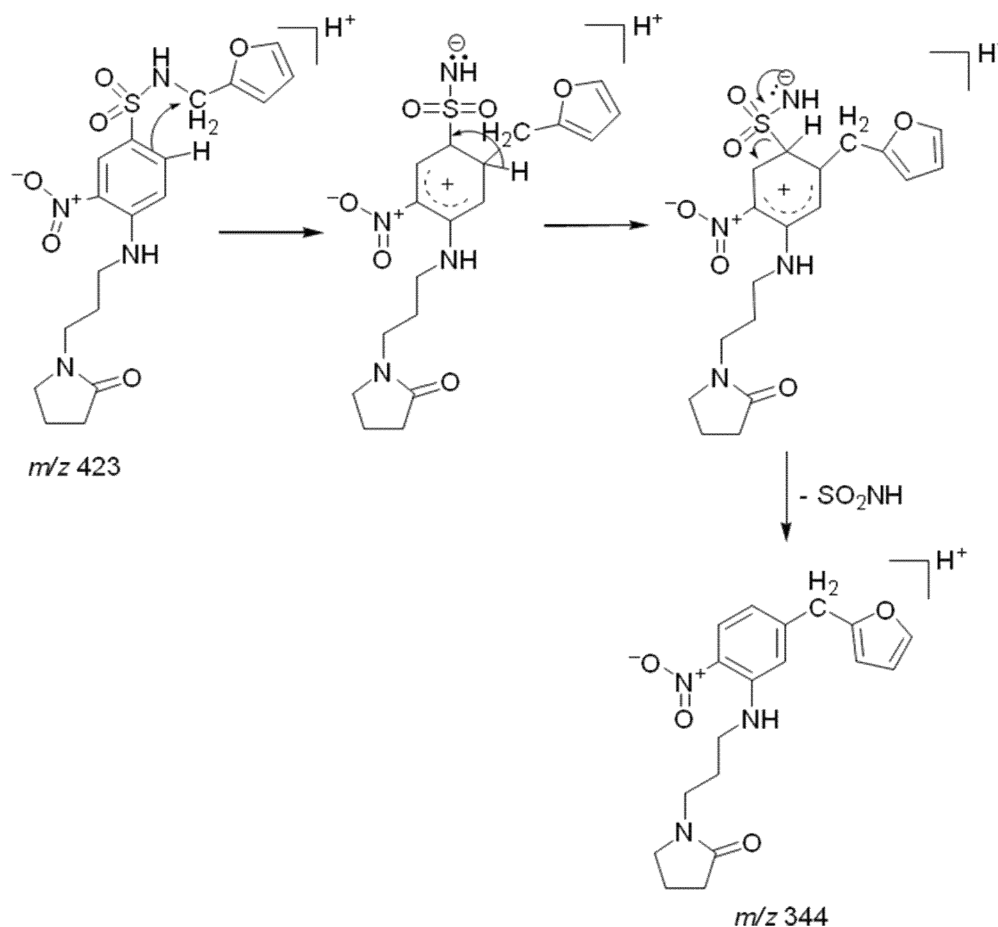
Esquema 11. Perda neutra de uma molécula NO_2 do composto **14**.



Fonte: Autoria própria.

O segundo padrão fragmentação observado para os compostos **14-26** foi a perda da molécula neutra de dióxido de iminosulfano ($M-79$) que gerou os íons fragmento $m/z\ 344$ para **14** e de $m/z\ 372$ para **15**. Este caminho de fragmentação ocorre através de um rearranjo intramolecular, conforme apresentado no Esquema 12.

Esquema 12. Mecanismo proposto para a perda da molécula de dióxido de iminosulfane (SO_2NH) para o composto **14**.



Fonte: Autoria própria.

O padrão de fragmentação demonstrado para os compostos **14** e **15** foram observados nos espectros de ESI(+)-MS/MS de todos os compostos *p*-substituídos com as aminolactamas APP e APA sintetizados (Compostos **14-26**), porém para outros compostos *p*-substituídos com as aminolactamas, o pico base observado foi o íon correspondente à forma protonada do anel *N*-alil-lactâmico de cinco membros de m/z 126 para os compostos *p*-substituídos com as aminolactamas APP e o anel de sete membros de m/z 154 para os compostos *p*-substituídos com as aminolactamas APA³ (Figura 49, p. 98).

4.3.3 Caracterização dos compostos (14-26) por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

As sulfonamidas *N*-(aminoalquil)-lactâmicas (**14-26**) também foram caracterizadas por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C . As Figuras 50 e 51 apresentam como exemplo os espectros de RMN de ^1H dos compostos **14** e **15**.

Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **14**.

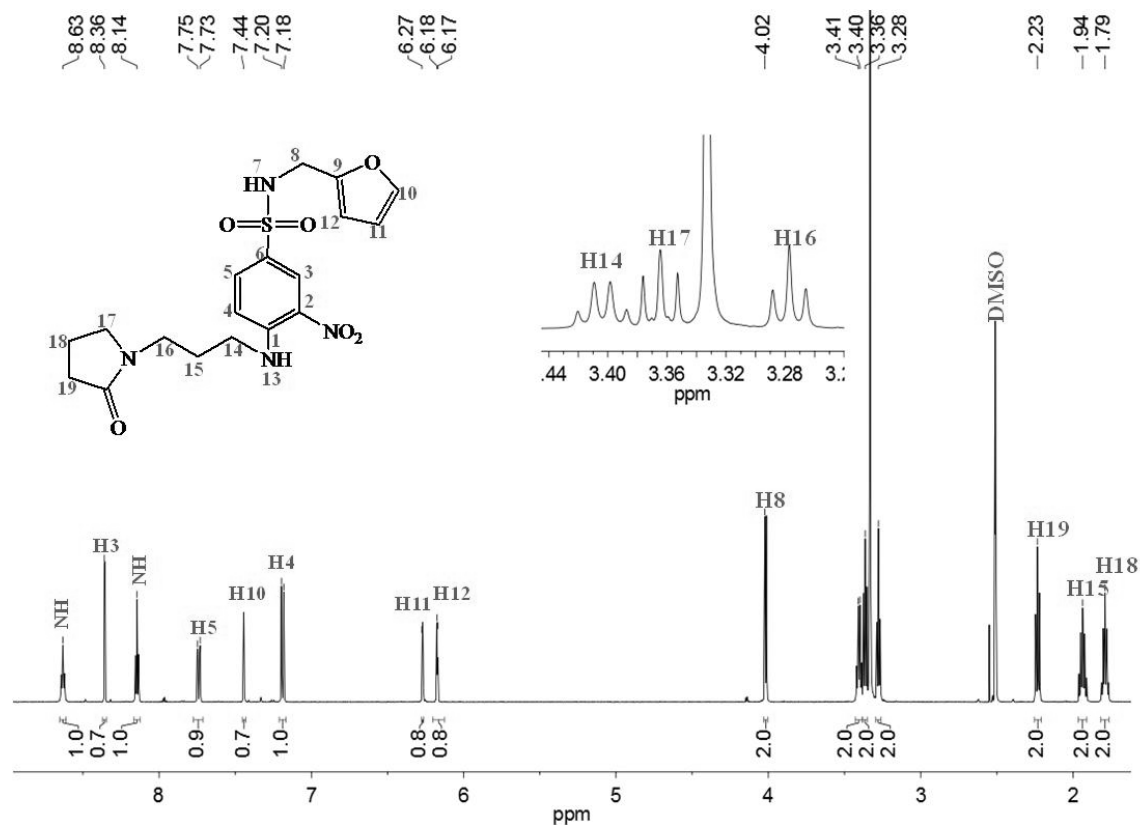
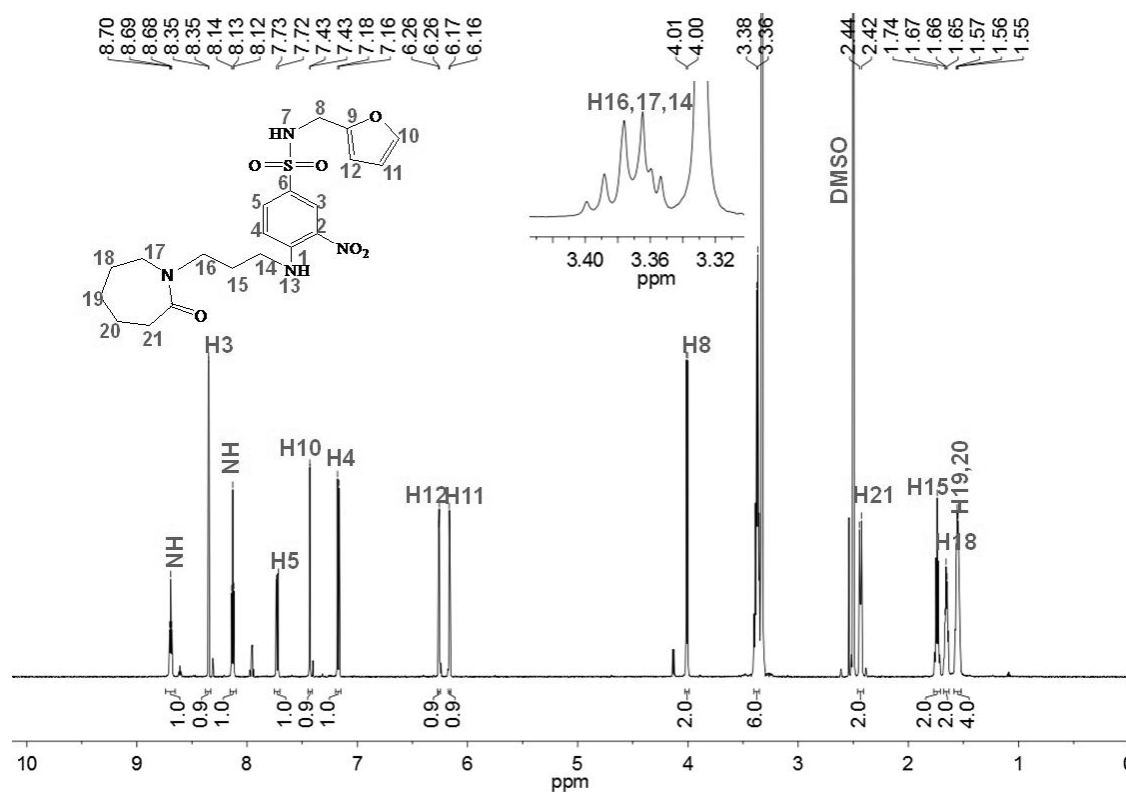


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do composto **15**.

Os principais deslocamentos químicos para o experimento de RMN de ^1H dos compostos **14** (*p*-substituído com a APP) e **15** (*p*-substituído com a APA) são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9. Principais deslocamentos químicos de ^1H (ppm) para os compostos **14** e **15**.

Posições												
Composto	H3	H4	H5	NH _{Ar}	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21
14	8,34	7,17	7,74	8,63	3,40	1,94	3,36	3,27	1,79	2,22	-	-
15	8,35	7,18	7,74	8,68	3,38	1,75	3,36	3,36	1,57	1,55	1,67	2,44

Como pode ser observado na Tabela 9, o sinal correspondente ao próton do grupo amino ligado ao anel aromático (C_6H_5-NH-R), é observado no deslocamento químico de 8,63 e 8,68 ppm nos espectros dos compostos **14** e **15**, a multiplicidade observada para esse sinal é um triplete em ambos os compostos, devido ao acoplamento vicinal com os prótons metilênicos da parte alicíclica das lactamas (H14).

Na região alifática dos espectros de RMN de 1H dos compostos **14** e **15** observam-se sinais de prótons na faixa de deslocamento químico de 3,27 a 3,40 ppm, que correspondem aos grupos metilênicos ligados a átomos de nitrogênio da estrutura das aminolactâmas (H14, H16 e H17) e na faixa de valores de deslocamento químico (1,55 a 2,44 ppm), são observados os sinais atribuídos aos prótons dos grupos alquílicos H15, H18 e H19 para o composto **14**, e H15, H18, H19, H20 e H21 para o composto **15**. A multiplicidade observada para os sinais dos prótons H14, H15 e H16 (quadruplete, quintuplete e triplete) comprovam a presença destes prótons na cadeia alicíclica das aminolactâmas.

Nos espectros de RMN de 1H dos compostos **14** e **15** também são observados na faixa de deslocamento químico de 7,17 a 8,35 ppm os sinais correspondentes aos prótons aromáticos (H3, H4 e H5). Através dos valores de constante de acoplamento medidos através dos espectros de RMN de 1H e da multiplicidade observados para os prótons aromáticos, foi possível comprovar a ocorrência do mecanismo de AE nas reações de S_NAr , os valores obtidos foram $J_{orto} = 9,2$ Hz que são atribuídos ao acoplamento entre os prótons vicinais nas posições H4 e H5 (acoplamento orto), e de $J_{meta} = 2,3$ Hz que correspondem ao acoplamento meta entre os prótons das posições H3 e H5, confirmando assim que as reações de S_NAr não ocorrem através do mecanismo competitivo de Eliminação-Adição com formação do intermediário benzino, onde observaríamos no produto formado através desse mecanismo, apenas acoplamentos meta entre os prótons aromáticos.

Os principais deslocamentos químicos para os experimentos de RMN de ^{13}C dos compostos **14** (*p*-substituído com a APP) e **15** (*p*-substituído com a APA) são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Principais deslocamentos químicos de ^{13}C (ppm) para os compostos **14** e **28**.

	Posições														
Composto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C=O
14	129,9	146,6	126,0	115,3	133,2	126,2	30,4	17,5	46,3	39,5	25,8	40,1	-	-	174,7
15	129,3	145,1	123,2	114,1	134,0	122,6	44,8	26,9	40,4	48,6	28,3	23,0	29,3	36,5	175,0

A formação da sulfonamidas *N*-(aminoalquil)- lactâmicas foram confirmadas nos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **14** e **15**, através da observação do sinal típico de carbono carbonílico lactâmico em 174,2 e 175,0 ppm (Ver Tabela 8) que correspondem respectivamente a presença das β -lactamas (APP para o composto **14** e APA para o composto **15**). Como pode ser observado nos espectros de RMN de ^{13}C para os compostos **14** e **15** (Figuras 52 e 53), todos os sinais esperados foram observados.

Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto **14**.

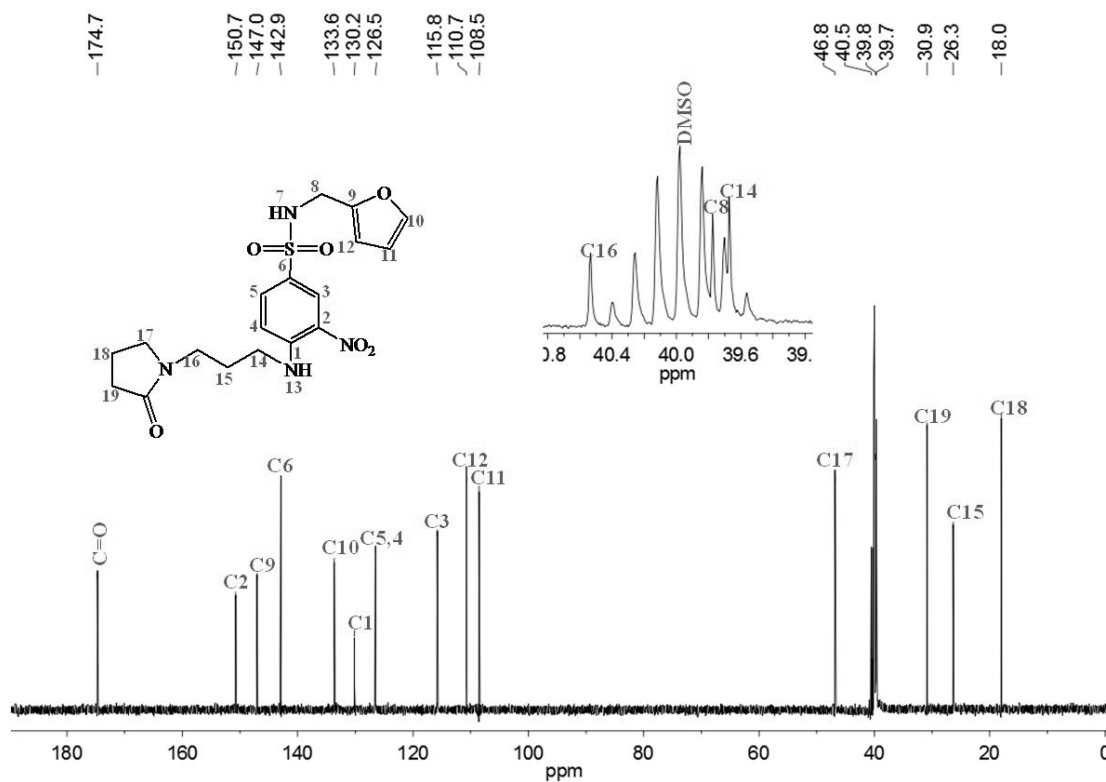
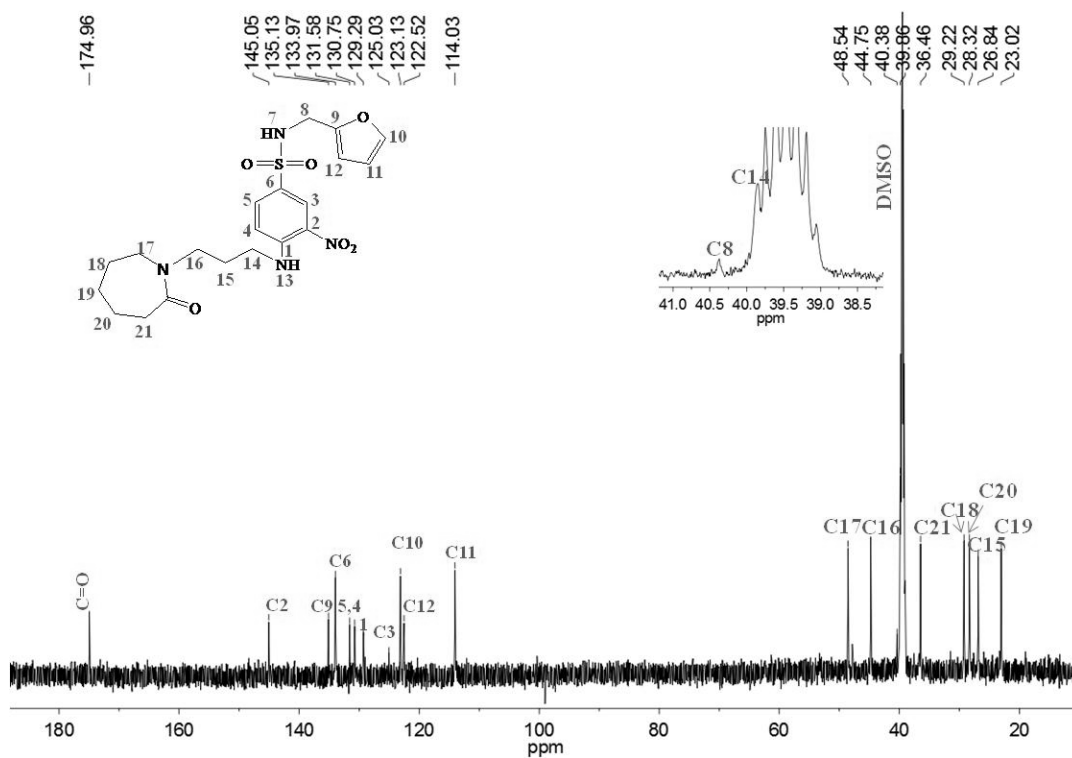


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto **15**.



4.5. Estudo de atividade biológica.

4.5.1. Resultados preliminares.

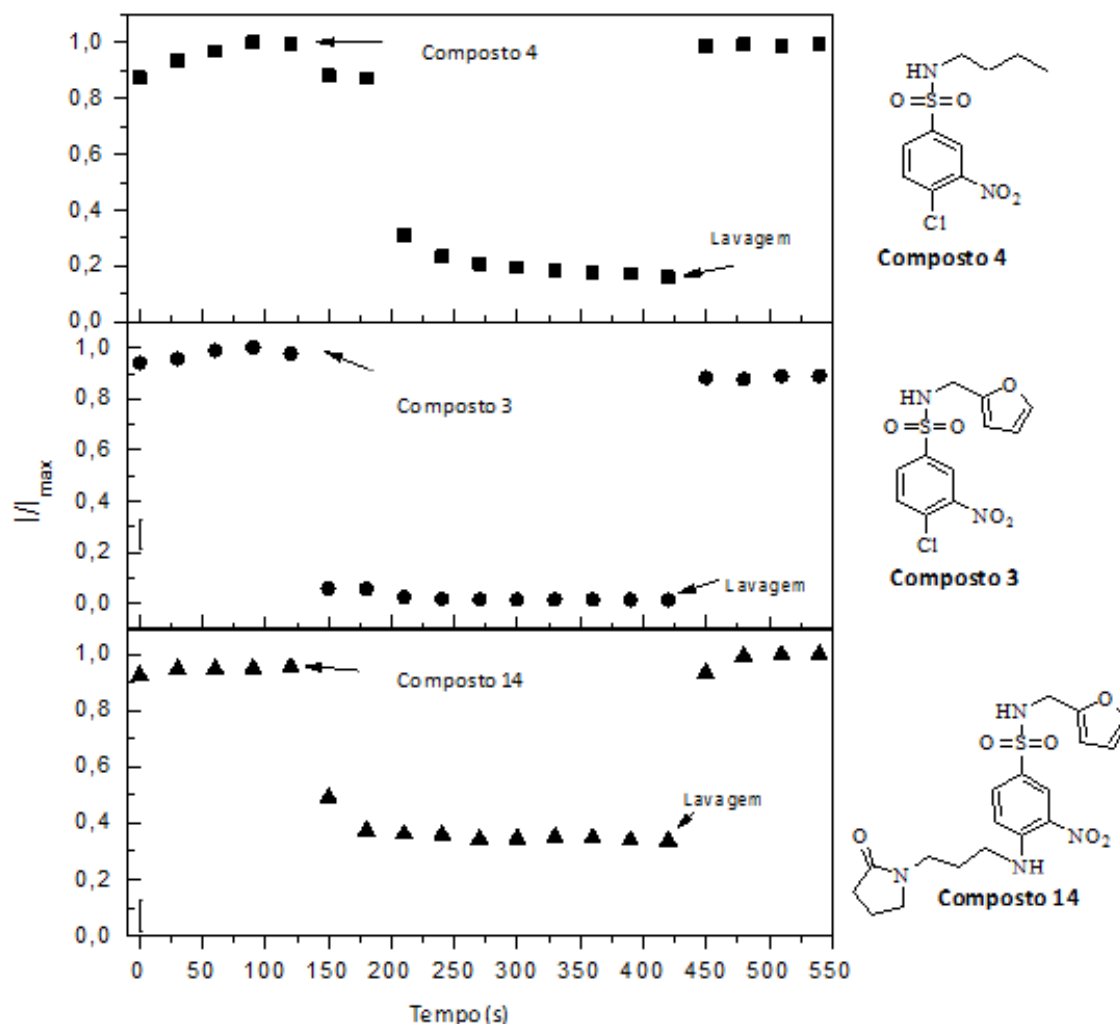
Uma série de *N*-alquil sulfonamidas sintetizadas e estudadas no presente trabalho está sob estudo quanto a sua atividade bloqueadora de canais iônicos de potássio. O efeito destes compostos sobre os canais iônicos está sendo estudado por meio de registros eletrofisiológicos, realizados *in vitro* utilizando células expressando diferentes canais, submetidas ao ensaio de *Whole-Cell Patch-Clamp* no modo de *Voltage Clamp*. Esse estudo está sendo realizado em colaboração com o Prof. Dr. Wamberto Antonio Varanda (Departamento de Fisiologia, FMRP/USP) e desenvolvido pelo aluno de doutorado Carlos A. Zanutto. Bassetto Jr.

Esse estudo ainda está em desenvolvimento e dentre os compostos que estão sendo testados, três destes apresentaram atividade bloqueadora nos canais Kv3.1, sendo os compostos **3**, **4** e **14** sobre o canal Kv3.1, os que já estão com os estudos de atividade mais avançados.

4.5.1.1. Efeito dos compostos 3, 4 e 14 na corrente de inativação pelo tempo no canal Kv3.1.

A Figura 54 mostra o efeito das moléculas (compostos **3**, **4** e **14** respectivamente) numa concentração de 100 μ M, no transcorrer do tempo no canal Kv3.1. As setas indicam o momento que foram perfundidas às soluções.

Figura 54. Efeito dos compostos 3, 4 e 14 na média de corrente do canal Kv 3.1.



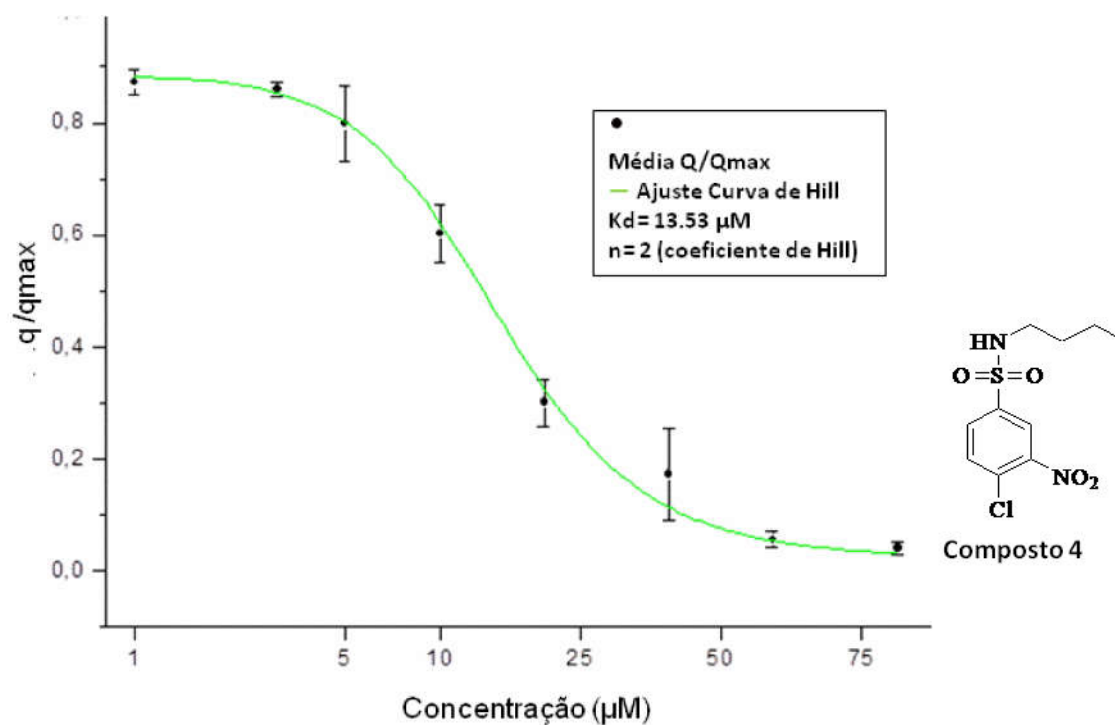
Esses dados foram obtidos através da técnica patch-clamp no método de Whole Cell, as moléculas foram passadas através de uma perfusão de drogas e os pulsos aplicados foram de -80 a +40 mV durante 90ms a cada 30s.

Observa-se na Figura 54, que após a lavagem o canal recupera sua atividade próxima do controle, indicando que esse processo de inibição é reversível.

4.5.1.2. Curva dose-resposta.

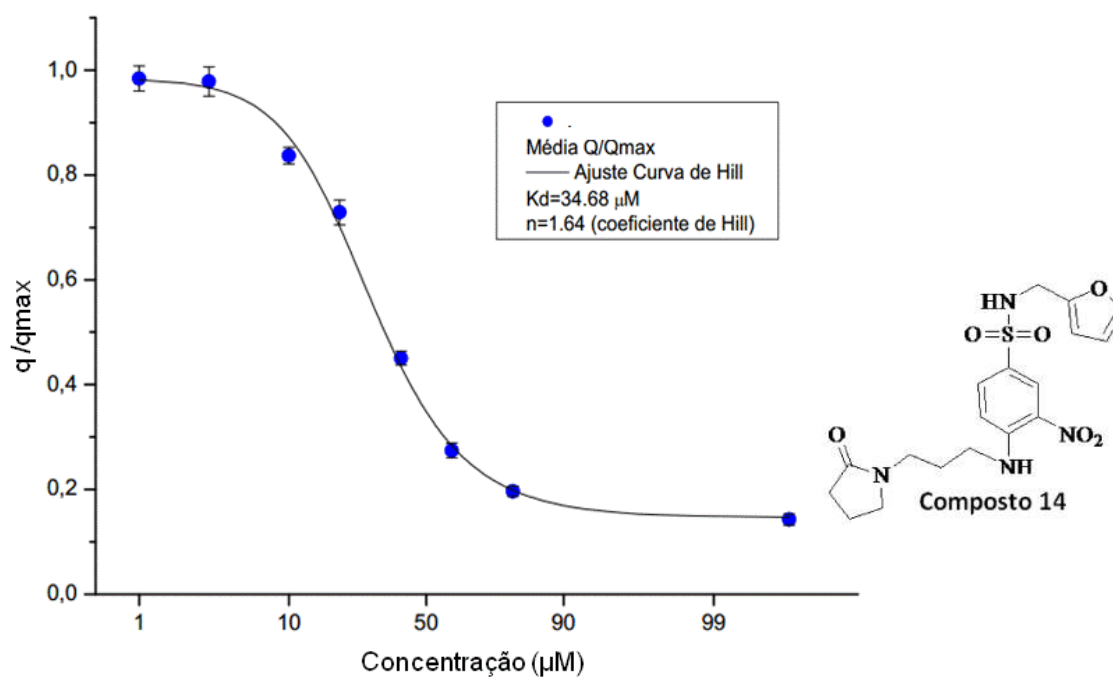
A curvas dose-resposta para o composto **4** e **14** são apresentadas respectivamente nas Figuras 54 e 55, os experimentos necessários para a obtenção da curva dose-resposta do composto **3** ainda não foram concluídos.

Figura 55. Curva dose-resposta para o composto **4**.



Nessa curva (Figura 55) foi utilizado a carga total pela concentração. A normalizada foi feita pela relação ao controle. O k_d foi $13.5 \mu M$ e n , índice de Hill, foi 2. O protocolo utilizado foram pulsos de -80 a +40 mV, com holding de -80 mV.

Figura 56. Curva dose-resposta para o composto 14.



Nessa curva (Figura 55) foi utilizado a carga total pela concentração. A normalizada foi feita pela relação ao controle. O k_d foi $34,68 \mu M$ e n , índice de Hill, foi 1.64. O protocolo utilizado foram pulsos de -80 a +40 mV, com holding de -80 mV.

Os dados do IC_{50} e o efeito das três moléculas com atividade bloqueadora no canal iônico Kv 3.1 estão apresentados na Tabela 11, os valores da curva dose-resposta para o composto 3 ainda está sendo determinado.

Tabela 11. Resultados preliminares das sulfonamidas que apresentaram atividade frente ao canal Kv 3.1.

Identificação	IC ₅₀ (μM)*	Coefficiente de Hill (n)*
Composto 3	~16.9	~1.5
Composto 4	12.5±0.5	1.72±0.05
Composto 14	34.3±0.9	1.61±0.06

*Esses dados foram obtidos utilizando células de linhagem L929 expressando Kv 1.3 e Kv 3.1, utilizando a técnica *Patch-Clamp* no método de Whole Cell, as moléculas foram passadas através de uma perfusão de drogas e os pulsos aplicados foram de -80 a +40 mV durante 90ms a cada 30s.

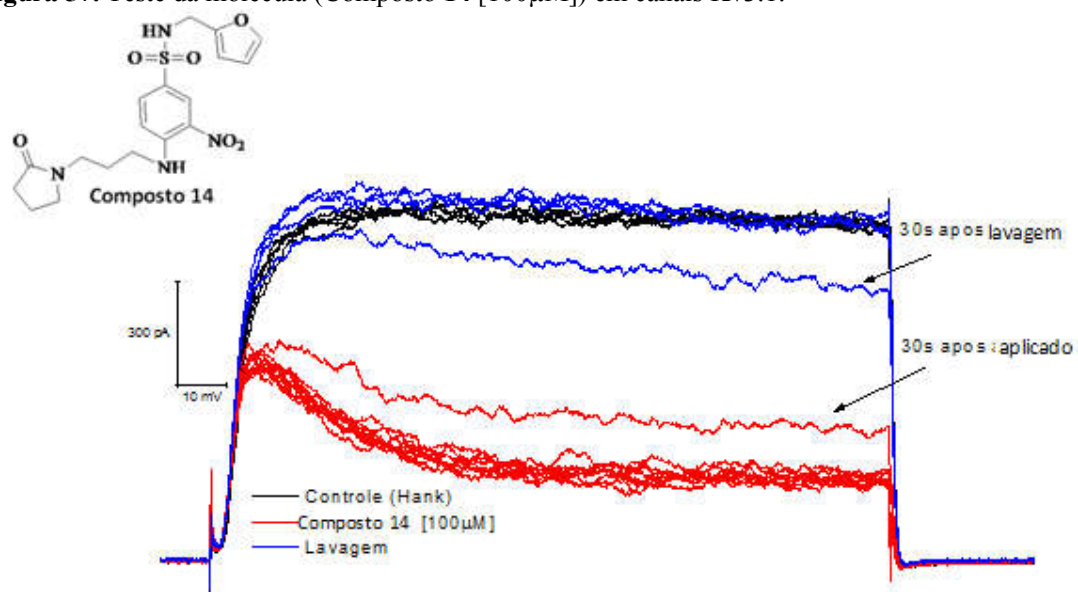
Os compostos **4** e **14** promovem efeito no canal Kv 3.1, esse efeito é também dependente da voltagem, onde coeficiente de Hill (n) obtido foi de aproximadamente 2.

Esses resultados sugerem que a molécula atua em dois sítios no canal. A ligação da molécula com o canal é reversível e o canal tem que estar no seu estado aberto para que ocorra a inibição pela molécula.

4.5.1.3. Efeito do composto 14 nos diferentes canais Kv3.1, Kv1.3, Kv1.4.

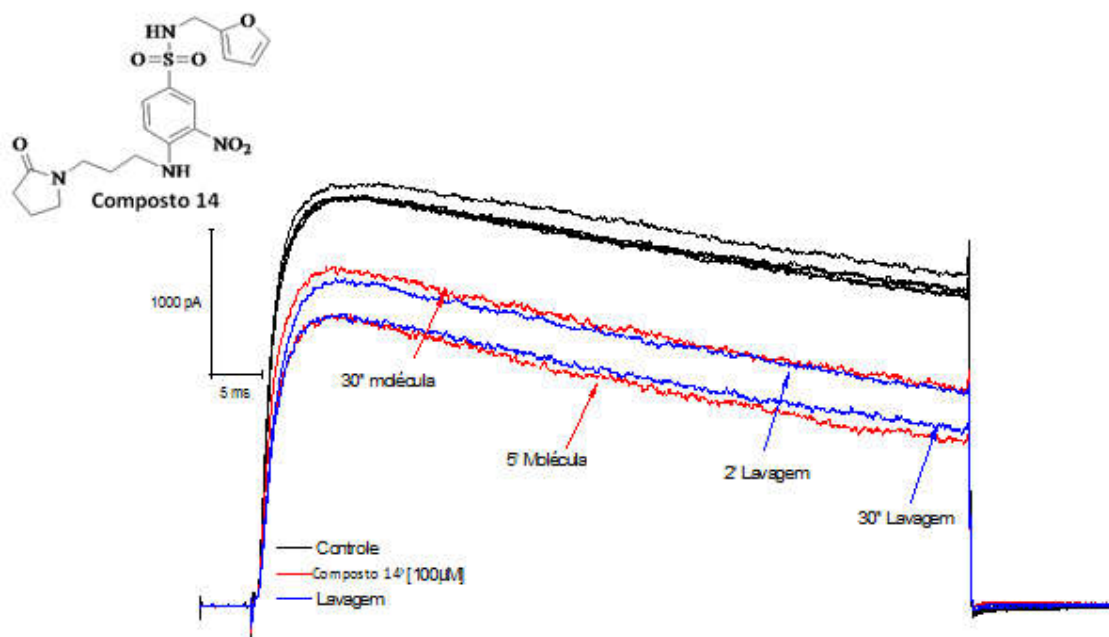
Além dos estudos do efeito dos três compostos (**3**, **4** e **14**) sobre o canal iônico dependente de voltagem Kv3.1, buscando verificar, se os compostos além da reversibilidade poderia apresentar também seletividade em relação a este canal, foram realizados testes preliminares do compostos que apresentaram atividade bloqueadora no canal Kv3.1 em alguns outros canais de potássio Kv1.3 e Kv1.4, esses resultados são apresentados nas Figuras 57-59.

Figura 57. Teste da molécula (Composto 14 [100 μ M]) em canais Kv3.1.



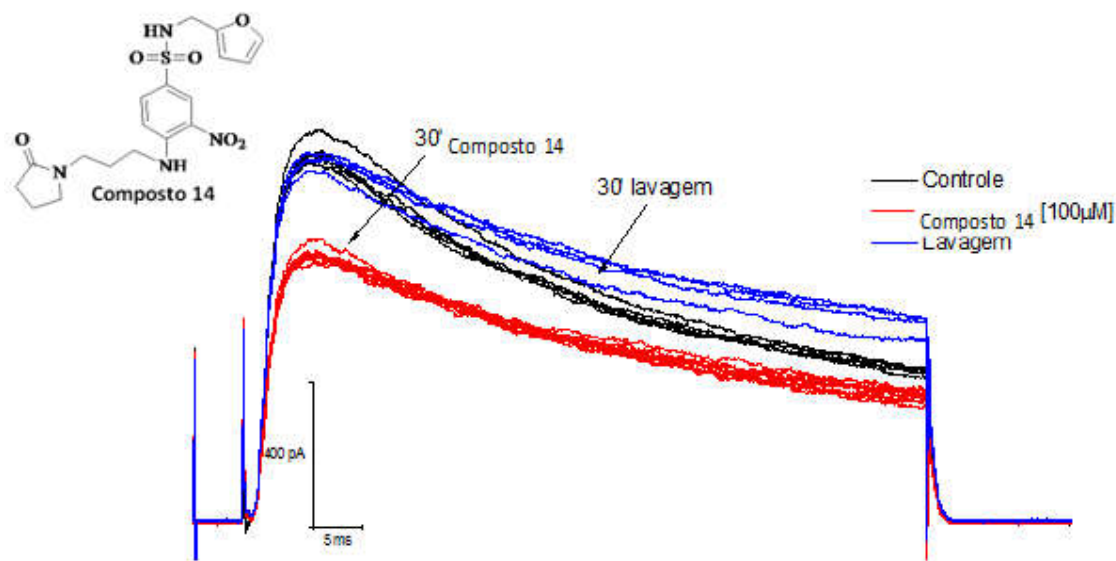
Nessa figura, em preto tem-se a aplicação da solução de Hank controle. Em vermelho a aplicação do composto **14** e em azul a lavagem. As setas indicam as primeiras medidas após a passagem da molécula e da lavagem. O tempo de experimento foi de 2 minutos com a passagem de solução controle, mais 5 minutos com a perfusão ligada para a molécula e mais 2 minutos com a perfusão de lavagem.

Figura 58. Efeito da molécula (Composto 14 [100 μ M]) em canal Kv1.3.



Nessa figura, em preto tem-se a aplicação da solução de Hank controle. Em vermelho a aplicação do composto **14** e em azul a lavagem. As setas indicam os momentos transcorridos com a passagem das moléculas ou da lavagem. O tempo transcorrido foi de 2 minutos para o controle, 5 minutos do composto **14** e 2 minutos para a lavagem.

Figura 59. Efeito da molécula (Composto **14** [100 μ M]) em canal Kv1.4.



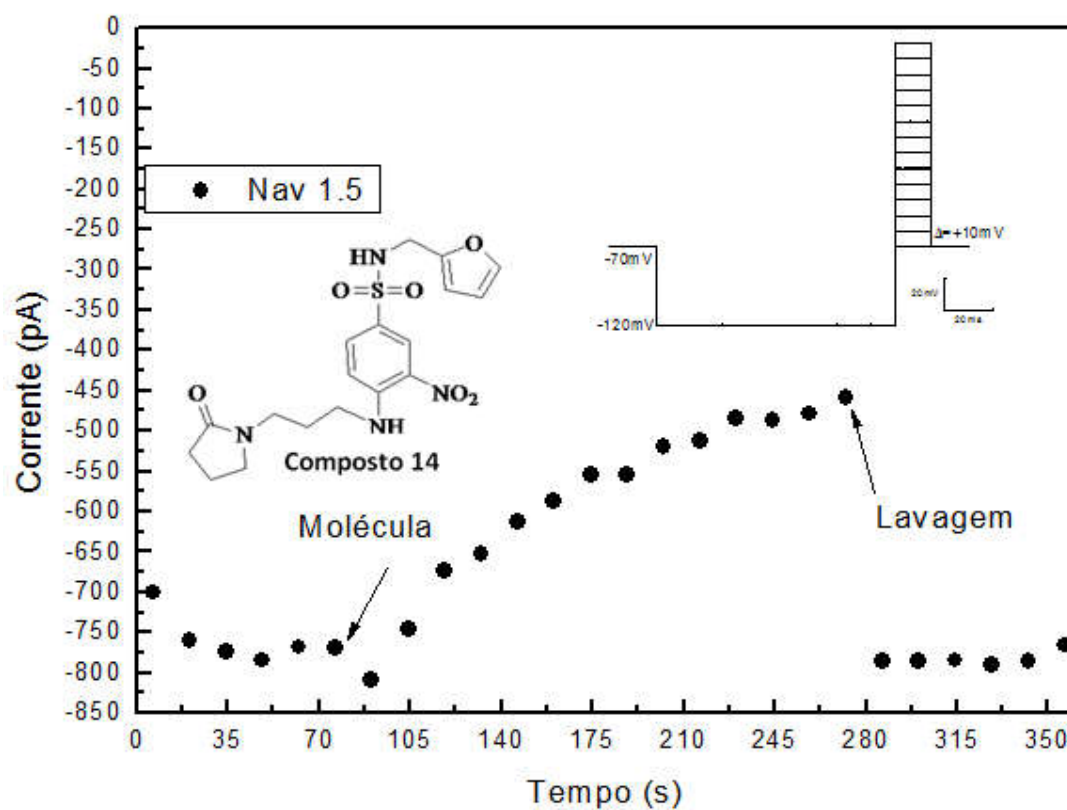
Nessa figura, em preto tem-se a aplicação da solução de Hank controle. Em vermelho a aplicação do composto **14** e em azul a lavagem. As setas indicam os momentos transcorridos com a passagem das moléculas ou da lavagem. O tempo transcorrido foi de 2 minutos para o controle, 5 minutos do composto **14** e 2 minutos para a lavagem.

Esses resultados apresentados nas Figuras 57-59 sugerem que o composto **14** apresentam um determinada atividade bloqueadora frente a outros canais porém não tão significativa quanto no canal Kv3.1. Podendo assim supor que a ligação da molécula com o canal é reversível e seletiva para o canal Kv3.1.

4.5.1.4. Efeito do composto **14** na corrente de inativação pelo tempo no canal Nav1.5.

O composto **14** foi também testado para canal de sódio dependente de voltagem Nav1.5, apresentando também uma determinada atividade bloqueadora frente a esse canal e como pode ser observado na Figura 60 de forma reversível.

Figura 60. Efeito da molécula (Composto 14 [100 μ M]) em canal de sódio dependente de voltagem Nav1.5.



Esses dados foram obtidos através da técnica patch-clamp no método *Whole-Cell*, as moléculas foram aplicadas a câmara de perfusão e o protocolo de voltagem utilizado está indicado no “inset” da figura. O protocolo é de voltagem e os pulsos foram aplicados a cada 1s, com *holding* de -70 mV.

5. CONCLUSÃO

As sulfonamidas *p*-clorosubstituídas (**3-13**) foram sintetizadas com rendimentos satisfatórios, por uma modificação da reação de Schotten-Baumann através da reação do cloreto do ácido com dois equivalentes de diferentes aminas primárias.

Os compostos *p*-(*N*-alquil)-lactâmicos (**14-26**) análogos do PABA contendo anéis lactâmicos terminais potencialmente bioativos, foram sintetizados através de reações de S_NAr. Todos os compostos foram analisados espectroscópica e espectrometricamente.

As moléculas **7-11** e **14-26** parecem inéditas segundo as bases de dados consultadas.

O efeito do substituinte na posição 3 do anel aromático (H ou NO₂) não afeta o caminho de fragmentação dos compostos **3-13** tanto por EI-MS como por ESI(-)-MS/MS, porém quando utiliza-se ESI(-)-MS/MS o efeito do substituinte na posição 3 do anel aromático, afeta o padrão nas intensidades dos íons fragmentos e conseqüentemente no mecanismo de formação do íon sulfoxilato *m/z* 65 presente no espectro de todas as sulfonamidas. A formação do anion sulfoxilato é competitiva com relação à perda neutra de SO₂. A observação do anion sulfoxilato nas análises por ESI(-)-MS/MS é uma contribuição inédita do presente trabalho para as sulfonamidas estudadas.

O padrão de fragmentação descrito para os compostos **14** e **15** foi observado nos espectros de ESI(+)-MS/MS para todos os compostos *p*-substituídos com as aminolactamas APP e APA (**14-26**), permitindo assim a investigação dos caminhos de fragmentação relacionados à perda de uma molécula de água associada ao chamado efeito orto, presente em *N*-alquil-orto-nitroanilinas. O caminho de fragmentação relacionado à perda da segunda molécula de água (observado como padrão nos espectros por EI-MS), não foi favorável nos espectros obtidos por ESI(+)-MS/MS, pois os fragmentos provenientes dessas perdas

apareceram apenas em alguns espectros de ESI(+)-MS/MS, com intensidades relativamente baixas. Este resultado é outra contribuição original da pesquisa.

Uma série das *N*-alquilsulfonamidas sintetizadas e estudadas no presente trabalho estão sob estudo de atividade biológica sobre diferentes canais iônicos de potássio, dentre os compostos que já estão sendo testados, três destes apresentam atividade bloqueadora reversível nos canais Kv3.1 o que constitui um avanço importante no estudo das moléculas sintetizadas e discutidas na dissertação.

REFERÊNCIAS

- (1) SILVERMAN, R. B. **The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action**, 1^a ed., California, Ed. Academic Press, Inc., **1992**.
- (2) BARREIRO, E.J.; *Química Nova*, v. 14, p. 179, **1991**.
- (3) GONÇALVES, R. S. et al. **Synthesis of potentially bioactive PABA-related N-(aminoalkyl)lactamic amino acids and esters via selective S_NAr reactions**. *Amino Acids*, v. 40, n. 1, p. 197-204, **2011**.
- (4) KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H.; **Química Farmacêutica**, Ed. Guanabara dois, Rio de Janeiro, p. 516-522, 513, **1982**.
- (5) BUNDGAARD, H. **Design of Prodrugs**, Amsterdã: Elsevier, **1985**.
- (6) JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: 20^a ed, **1998**.
- (7) LITTLE, G. R. **U.S Patent 6,436,660**, Aug. 20, **2002**.
- (8) STRANIX, B. R. et al. **Lysine sulfonamides as novel HIV-protease inhibitors: Nedisubstituted ureas**. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 14, p. 3971–3974, **2004**.
- (9) CASTRO, J. A.; MECA, M. M.; BARTEL, L. C. **Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis)**. *Human Exp. Toxicol.* v. 25, n. 8, p. 471–479, Aug **2006**.
- (10) WHITE, N. J. **Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo**. *Antimicrob Agents Chemother.* v. 12, p. 1413–1422, **1997**.
- (11) OLIVEIRA, M. C. et al. **Óbito em caso de leishmaniose cutâneo mucosa após o uso de antimonial pentavalente**. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 38, n. 3, p. 258-260, **2005**.
- (12) ROBERT, A. **Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins**. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, v. 2, p. 507-520, **1976**.
- (13) BOREN, E.; TEUBER, S. S.; NAGUWA, S. M.; ERIC G. M. **A Critical Review of Local Anesthetic Sensitivity**. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 32, p. 119, **2007**.
- (14) JOHN, M. A.; ENGENOLF, S.; ALLEN, S. K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* v. 212, p. 1145, **1995**.
- (15) VO-DINH, T.; NARAYANAN, V.; BELLO, M. J.; STOKES, L. D. J. *Raman Spectrosc.*, 22, 327, **2005**.
- (16) SUPURAN, C.T.; SCOZZAFAVA, A.; JURCA, B.C.; ILIES, M.A. **Carbonic anhydrase inhibitors –Part 49: Synthesis of substituted ureido and thioureido**

derivatives of aromatic/heterocyclic sulfonamides with increased affinities for isozyme I. *Eur. J. Med. Chem.* v. 33, p. 83-93, **1998**.

(17) GOODMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica.** McGraw Hill, Cidade do México. p.1436, **1996**.

(18) DOMAGK, G., **Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen infektionen.** *Dtsch. Med. Wochenschr.* v. 61, p. 250-253, **1935**.

(19) FORNEAU, E., TRÉFOUËL, J., NITTI, F., BOVET, D., *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.* v. 122, p. 652, **1936**.

(20) JOSHI, S.; KHOSLA, N. **QSAR study on antibacterial activity of sulphonamides and derived Mannich bases.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 13, p. 3747-3751, **2003**.

(21) DANNHARDT, G.; KIEFER, W. **Cyclooxygenase inhibitors – current status and future prospects.** *Eur. J. Med. Chem.* v. 36, n. 2, p. 109-126, **2001**.

(22) SCOZZAFAVA, A.; MASTROLORENZO, A.; SUPURAN, C. T. **Arylsulfonyl-N,N-diethyldithiocarbamates: a novel class of antitumor agents.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 10, p. 1887-1891, **2002**.

(23) LI, J.J.; ANDERSON, Q.D.; BURTON, E.G.; COGBURN, J.N.; COLLINS, J.T.; GARLAND, D.J.; GREGORY, S.A.; HUANG, H.C.; ISAKSON, P.C.; KOBALDT, C.M.; LONGUSH, E.N.; NORTON, M.B.; PERKINS, W.E.; REINHARD, E.J.; SERBERT, K.; VEENHUIZEN, A.W.; ZANG, Y.; RERTZ, D.B. **1,2-Diarylcyclopentenones as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Orally Active Antiinflammatory Agents.** *J. Med. Chem.* v. 38, n. 22, p. 4570-4578, **1995**.

(24) FOYE, W. O. et al.; **Principles of Medicinal Chemistry.** 4a Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **1995**.

(25) SOLOMONS, T. W. G., Fruhle, C. B., *Química Orgânica*, 8ª edição, LTC – Livros Técnicos e Científicos. Editora S. A., Rio de Janeiro, **2006**.

(26) ALLINGER, N. L., Cava, M. P., De Jongh, D. C., Lebel, N. A., Stevens, C. L., **Organic Chemistry**, 2nd ed., p. 506, **1975**.

(27) CAO, X. et al. **Palladium-catalyzed arylation of aryl sulfonamides with cyclohexanones.** *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 383–384, 94–100, **2014**.

(28) BOGOLUBSKY, A. V. et al. **Sulfonyl Fluorides as Alternative to Sulfonyl Chlorides in Parallel Synthesis of Aliphatic Sulfonamides.** *ACS Comb. Sci.* v. 16, p. 192–197, **2014**.

(29) GIOIELLO, A. et al. **Building a Sulfonamide Library by Eco-Friendly Flow Synthesis.** *ACS Comb. Sci.* v. 15, p. 235–239, **2013**.

- (30) CIUFFARIN, E.; SENATORE, L. **A Hammett study of the alkaline hydrolysis of benzenesulphonyl fluorides.** *Tetrahedron Lett.*, v. 15, n. 17, p. 1635-1636, **1974**.
- (31) MARCH, J.; *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley: New York, **1985**.
- (32) KOŁACZEK, A.; et al. **Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: a brief review.** *Chemik*, v. 68, n. 7, p. 620–628, **2014**.
- (33) BAHRAMI K., KHODAEI M. M., SOHEILIZAD M. **Direct Conversion of Thiols to Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides.** *J. Org. Chem.*, v. 74, p. 9287, **2009**.
- (34) BAHRAMI K., KHODAEI M. M., SOHEILIZAD M. **Direct Conversion of Thiols and Disulfides into Sulfonamides.** *Tetrahedron Lett.* v. 51, p. 4843, **2010**.
- (35) JIANG, H.; et al. **Copper-catalyzed sulfonamides formation from sodium sulfinates and amines.** *Chem. Commun.* v. 49, p. 6102-6104, **2013**.
- (36) YAN J., LI J., CHENG D. **Mild and Efficient Indium Metal Catalyzed Synthesis of Sulfonamides and Sulfonic Esters.** *Synlett.* v. 16, p. 2501, **2007**.
- (37) PANDYA R., MURASHIMA T., TEDESCHI L., BARRETT A. G. M. **Facile One-Pot Synthesis of Aromatic and Heteroaromatic Sulfonamides.** *J. Org. Chem.* v. 68, p. 8274, **2003**.
- (38) PELCZAR Jr, M.J.; CHAN, E.C.S.; KRIEG, N.R.; **Microbiologia: Conceitos e Aplicações**, vol. 2, 2ªed.- São Paulo:Makron Book, **1996**.
- (39) BHATTACHARYA, G.; et al. **Synthesis and Antitubulin Activity of N1- and N4 Substituted 3,5-Dinitro Sulfanilamides against African Trypanosomes and Leishmania.** *J. Med. Chem.*, v. 47, p. 1823-1832, **2004**.
- (40) OZAWA, Y.; et al. **E7070, a novel sulphonamide agent with potent antitumour activity in vitro and in vivo.** *Eur. J. Cancer*, v. 37, p. 2275–2282, **2001**.
- (41) OWA, T.; YOKOI, A.; YAMAZAKI, K.; YOSHIMATSU, K.; YAMORI, T.; NAGASU, T.; **Array-Based Structure and Gene Expression Relationship Study of Antitumor Sulfonamides Including N-[2-[(4-Hydroxyphenyl)amino]-3-pyridinyl]-4-methoxybenzenesulfonamide and N-(3-Chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide.** *J. Med. Chem.*, v. 45, n. 22, p. 4913-4922, **2002**.
- (42) CASEY, J. R.; et al. **Carbonic Anhydrase Inhibitors. Design of Selective, Membrane Impermeant Inhibitors Targeting the Human Tumor-Associated Isozyme IX.** *J. Med. Chem.*, v. 47, p. 2337-2347, **2004**.
- (43) BETZ, U. A. K.; FISCHER, R.; KLEYMANN, G.; HENDRIX, M.; RÜBSAMENWAIGMANN, H. **Potent In Vivo Antiviral Activity of the Herpes Simplex Virus Primase Helicase Inhibitor BAY 57-1293.** *Antimicrobial Agents and Chem.*, v. 46, n. 6, p. 1766–1772, **2002**.

- (44) WALTER, M. E.; MORA, C.; MUNDSTOCK, K.; SOUZA, M. M.; PINHEIRO, A. O.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. **Antinociceptive Properties of Chloromaleinimides and their Sulphonyl Derivatives.** *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, v. 337, p. 201-206, **2004**.
- (45) GOUAUAX, E.; MACKINNON, R. **Principles of selective Ion Transport in Channels and Pumps.** *Science*, Washington, v. 310, n. 5753, p. 1461-1465, **2005**.
- (46) DOYLE, D. A. et al. **The Structure of the Potassium Channel: Molecular Basis of K⁺ Conduction and Seletivity.** *Science*, Washington, v. 280, n. 5360, p. 69-77, **1998**.
- (47) RUTA, V. et al. **Functional analysis of an archaeobacterial voltage-dependent K⁺ channel.** *Nature*, London, v. 422, n. 6928, p.180-185, **2003**.
- (48) BEZANILLA, F. **How membrane proteins sense voltage.** *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*, London, v. 9, n. 4, p. 323-332, **2008**.
- (49) GADSBY, D. C., **Ion Channels versus ion pumps: the principal difference, in principle.** *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*, London, v. 10, n. 5, p. 344-353, **2009**.
- (50) MARBÁN, E. **Cardiac Channelopathies.** *Nature*, v. 415, p. 213-218, **2002**.
- (51) WULFF, H., CASTLE, N. A., PARDO, L. A. **Voltage-gated potassium channels as therapeutic targets.** *Nature Review: Drug Discovery*, London, v. 8, n. 12, p. 982-999, **2009**.
- (52) NELSON, M. T.; QUAYLE, J. M. **Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle.** *Am J Physiol.* v. 268, p. C799–C822, **1995**.
- (53) REN, J.; ZHANG, L.; BENISHIN C. G. **Parathyroid hypertensive factor inhibits voltage-gated K1 channels in vascular smooth muscle cells.** *Can J Physiol Pharmacol*, v.77, p. 860–865, **1999**.
- (54) IKENAGA, H; BAST, J. P.; FALLET, R.W.; CARMINES, P.K. **Exaggerated impact of ATP-sensitive K1 channels on afferent arteriolar diameter in diabetes mellitus.** *J Am Soc Nephrol.* v. 11, p. 1199 –1207, **2000**.
- (55) MORAIS-CABRAL, J. H., ZHOU, Y., MACKINNON, R. **Energetic Optimization of ion conduction rate by the K⁺ selectivity filter.** *Nature*, London, v. 414, n. 5869, p. 37-42, **2001**.
- (56) LONG, S. et al. **Atomic structure of a voltage-dependent K⁺ channel in a lipid membranelike environment.** *Nature*, London, v. 450, n. 7168, p. 376-382, **2007**.
- (57) BETT, G. C. L. et al. **Interaction of the S6 Proline Hinge with N-Type and C-Type Inactivation in Kv1.4 Channels.** *Biophysical Journal*, v. 103, n. 7, p. 1440-1450, **2012**.
- (58) SUNG, M. J.; AHN, H. S.; HAHN, S. J. e CHOI, B. H.. **Open Channel Block of Kv3.1 Currents by Fluoxetine.** *J Pharmacol Sci*, v. 106, p. 38-45, **2008**.
- (59) GROSS, M. F. et al. **Aryl sulphonamido indane inhibitors of the Kv1.5 ion channel.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 17, p. 2849-2853, **2007**.

- (60) LLOYD, J. et al. **Benzopyran sulphonamides as Kv1.5 potassium channel blockers.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 17, p. 3271–3275, 2007.
- (61) OLSSON, R. I et al. **Lactam sulfonamides as potent inhibitors of the Kv1.5 potassium ion channel.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p. 1269–1273, 2014.
- (62) YE, D. et al. **Current Strategies for the Discovery of K⁺ Channel Modulators.** *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 9, p. 348-361, 2009.
- (63) SHAO, P. P. et al. **Aminopiperidine Sulfonamide Cav2.2 Channel Inhibitors for the Treatment of Chronic Pain.** *J. Med. Chem.*, v. 55, p. 9847–9855, 2012.
- (64) PARKER, K. A.; COBURN, C. A. **Regioselectivity in Intramolecular Nucleophilic Aromatic Substitution. Synthesis of the Potent Anti HIV-1 8-Halo TIBO Analogues.** *J. Org. Chem.*, v. 57, p. 97, 1992.
- (65) PERSSON, J.; MATSSON, O. **Use of Fluorine Kinetic Isotope Effects in the Study of Steric Effects in Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions.** *J. Org. Chem.*, v. 63, p. 9348, 1998.
- (66) CRAMPTON, M. R. et al. **Leaving group effects on the mechanism of aromatic nucleophilic substitution (S_NAr) reactions of some phenyl 2, 4, 6-trinitrophenyl ethers with aniline in acetonitrile.** *J. Phys. Org. Chem.* v. 17, p. 65–70, 2004.
- (67) ACEVEDO, O. e JORGENSEN, W. L. **Solvent Effects and Mechanism for a Nucleophilic Aromatic Substitution from QM/MM Simulations.** *Org. Lett.*, v. 6, n. 17, p. 2881-2884, 2004.
- (68) CAREY, F. A., SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry– Part A.** 5. ed. New York: Plenum Press. p. 816, 2007.
- (69) RODRIGUES, A. R. A. et al. **Tityustoxim- K(alpha) blockade of the voltage-gated potassium channel Kv1.3.** *British Journal of Pharmacology*, v. 139, n. 6, p. 1180-1186, 2003.
- (70) **CSID:2362584**, Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2362584.html>. Acessado em: 21 de Abril de 2015.
- (71) **CAS No. 96-61-7**, Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.60146.html>. Acessado em: 21 de Abril de 2015.
- (72) **CSID:5876919**, Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5876919.html> Acessado em: 21 de Abril de 2015.
- (73) **CAS No. 82835-65-2**, Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.6060512.html>. Acessado em: 21 de Abril de 2015.

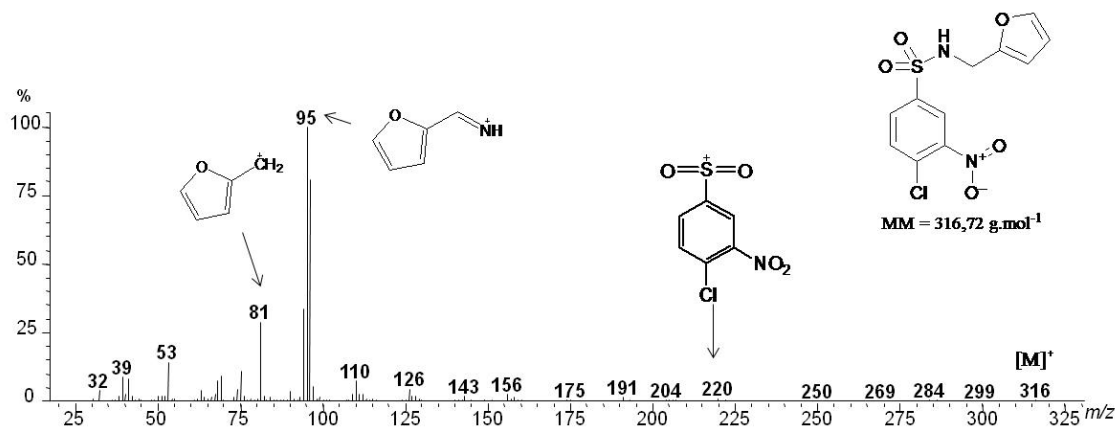
- (74) **CSID:91535**, Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.91535.html> Acessado em: 21 de Abril de **2015**.
- (75) **CAS No. 6419-73-4**, Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.600620.html> Acessado em: 21 de Abril de **2015**.
- (76) (a) HESSE, M.; HEIDELBERGER, C.; GUGGISBERG, A.; STEPHANOU, E. *HELV. CHIM. Acta.*, v. 64, p. 399, **1981**; (b) LAMMERS, H.; COHEN-FERNANDES, P.; HABRAKEN, C. L. *Tetrahedron*, v. 50, p. 865, **1994**; (c) WASSERMAN, H. H.; ROBINSON, R. P.; MATSUYAMA, H. *Tetrahedron Lett.* v. 21, p. 3493, **1980**.
- (77) GIERCZYK, B.; SCHROEDER, G. e BRZEZINSKI, B. **Reaction of Strong N-Bases with Chloropentafluorobenzene in the Presence of Water Molecules.** *J. Org. Chem.*, v. 68, n. 8, p. 3139-3144, **2003**.
- (78) FIEDOROW, P. et al. **Fragmentation and skeletal rearrangements of products of the reaction between fluorobenzenes and bicyclic N-bases studied by electron ionization mass spectrometry.** *Int. J. Mass Spectrom.* v. 240, p. 7-15, **2005**.
- (79) PÉREZ, R. et al. **Synthesis of aminotoluenesulfonamide derivatives using conventional heating or microwave-assisted methods.** *Organic Preparations and Procedures Int.*, v. 29(6), p. 671-677, **1997**.
- (80) YADAV, L. D. S. **Organic Spectroscopy.** Kluwer Academic Publishers, **2005**.
- (81) IRIKURA, K. K.; TODUA, N. G. **Facile Smiles-type rearrangement in radical cations of N-acylarylsulfonamides and analogs.** *Rapid Commun. Mass Spectrom.* v. 28, p. 829-834, **2014**.
- (82) SUN, M.; DAI, W.; LIU, D.Q. **Fragmentation of aromatic sulfonamides in electrospray ionization mass spectrometry: elimination of SO₂ via rearrangement.** *J. Mass Spectrom.*, v. 43, p. 383-393, **2007**.
- (83) HU, N. et al. **Intramolecular Charge Transfer in the Gas Phase: Fragmentation of Protonated Sulfonamides in Mass Spectrometry.** *J. Org. Chem.*, v. 75, p. 4244-4250, **2010**.
- (84) HU, N. et al. **Mechanism study of SO₂ elimination from sulfonamides by negative electrospray ionization mass spectrometry.** *Rapid Commun. Mass Spectrom.* v. 22, p. 2715-2722, **2008**.
- (85) HIBBS, J. A. et al. **Gas-Phase Fragmentations of Anions Derived from N-Phenyl Benzenesulfonamides.** *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, v. 24, p. 1280-1287, **2013**.
- (86) YAMAOKA, H. et al. **On the double benzylic hydrogen migration in the molecular ion of N-(5-phenylvaleryl)-1-azacyclopentane-2-thione.** *Int. J. Mass Spectrom.* v. 234, p. 171-174, **2004**.
- (87) DANIKEWICZ, W. **Electron Ionization-Induced Fragmentation of N-Alkyl-o-Nitroanilines: Observation of New Types of Ortho Effects.** *Eur. J. Mass Spectrom.* v. 4, p. 167-179, **1998**.

ANEXO

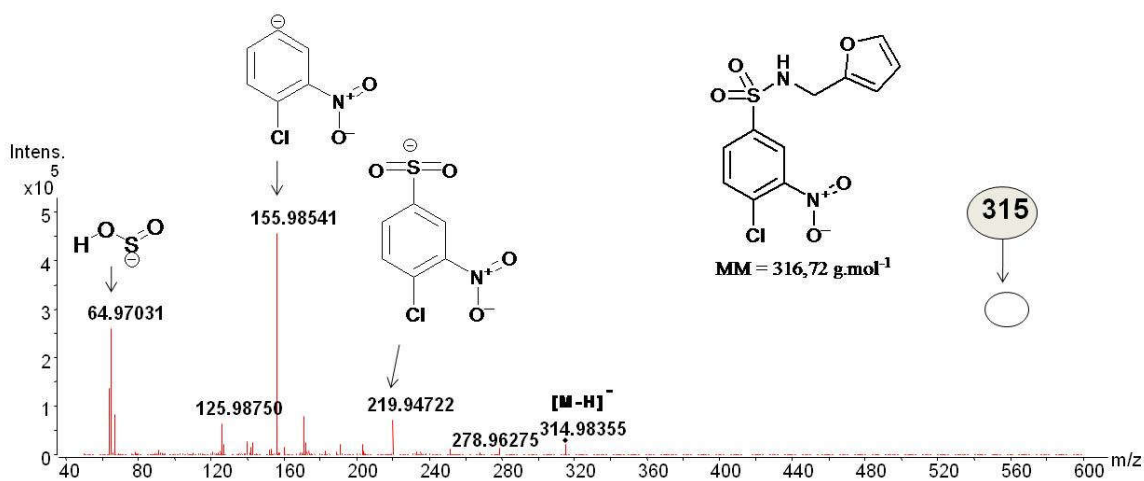
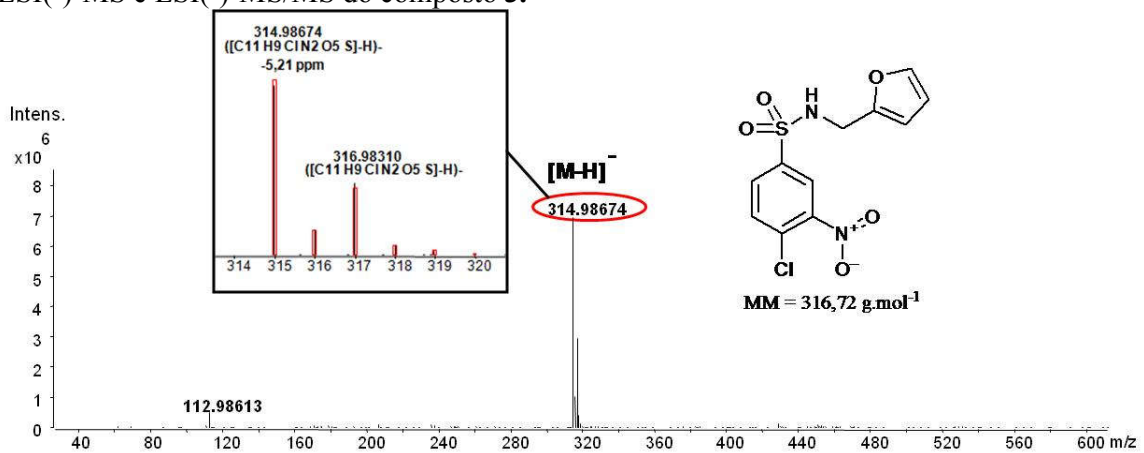
Seção de espectros

Espectros de Massas

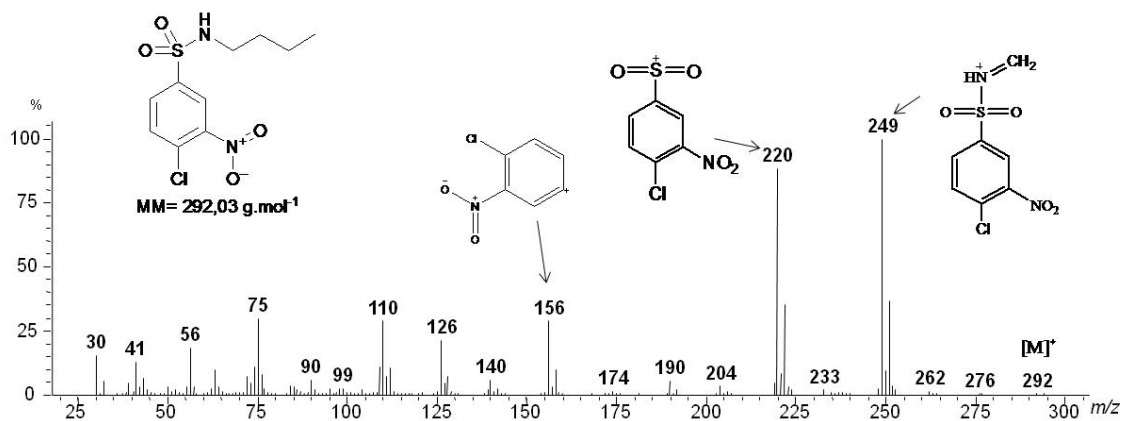
EI-MS do composto 3.



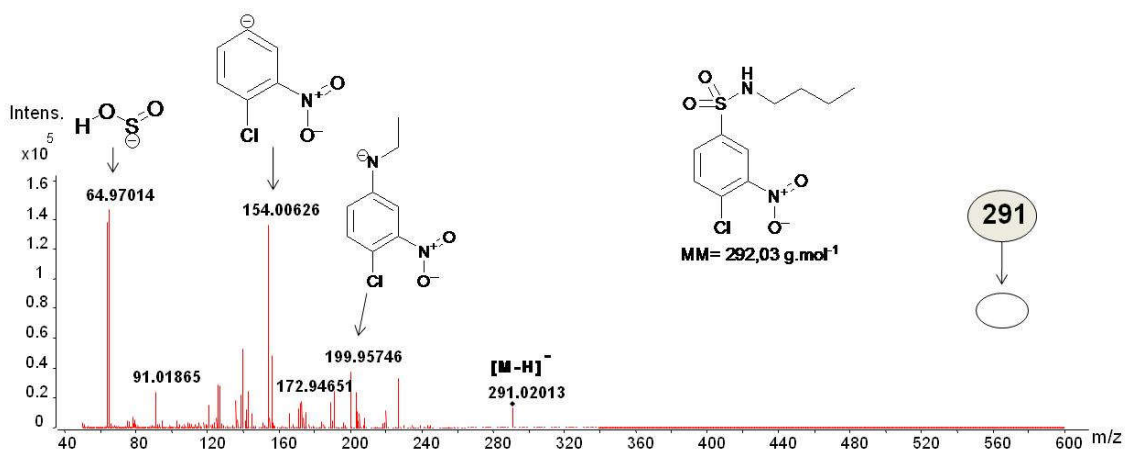
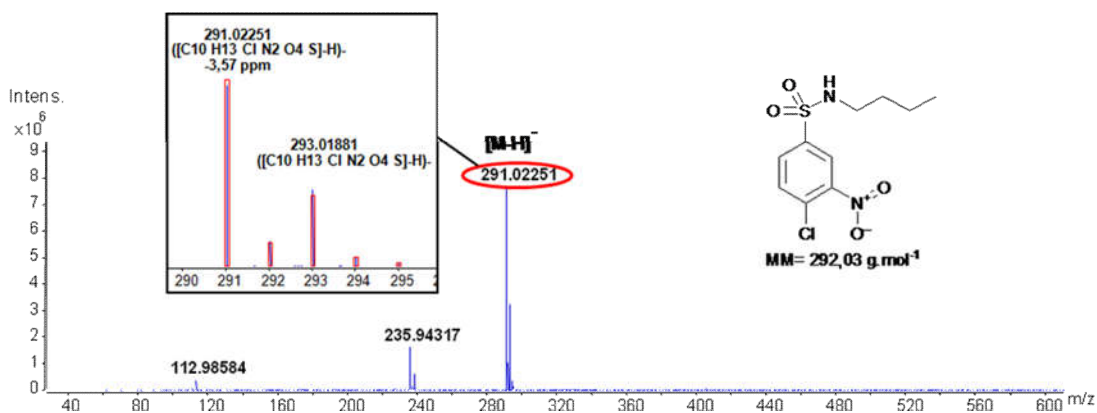
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto 3.



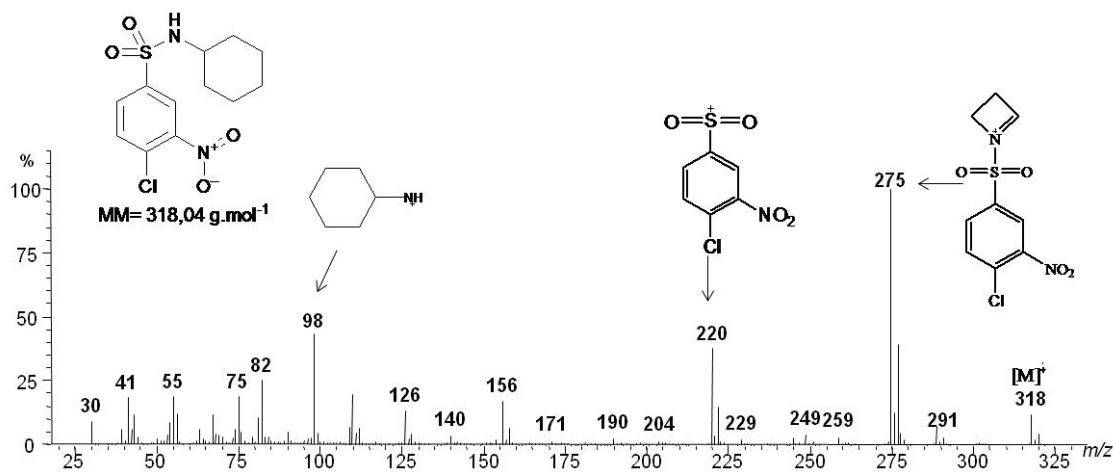
EI-MS do composto 4.



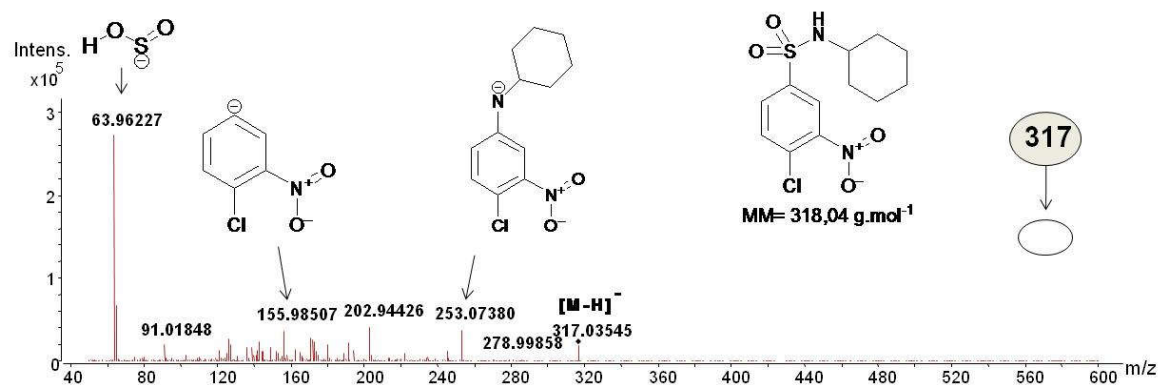
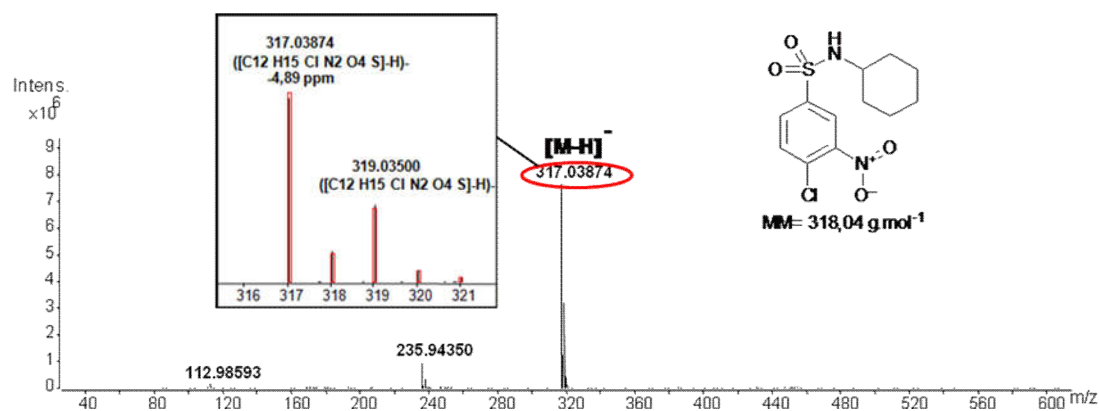
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto 4.



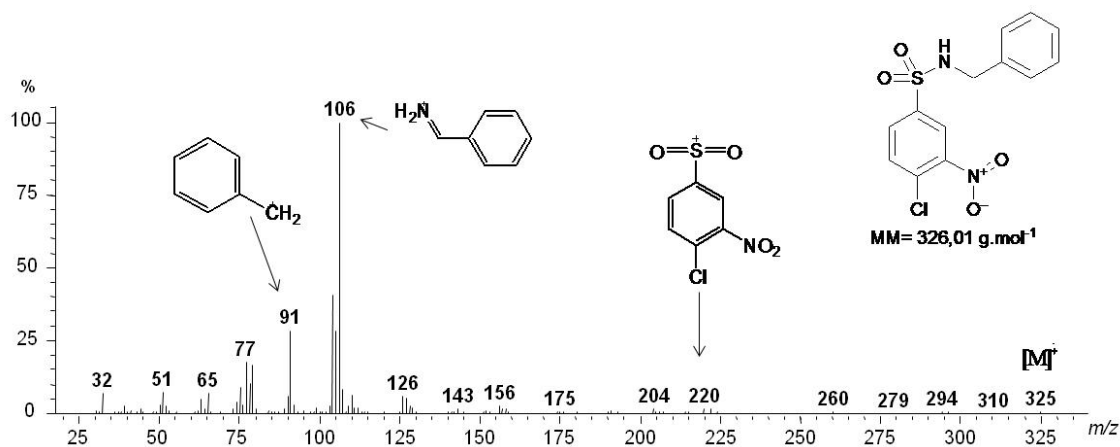
EI-MS do composto **5**.



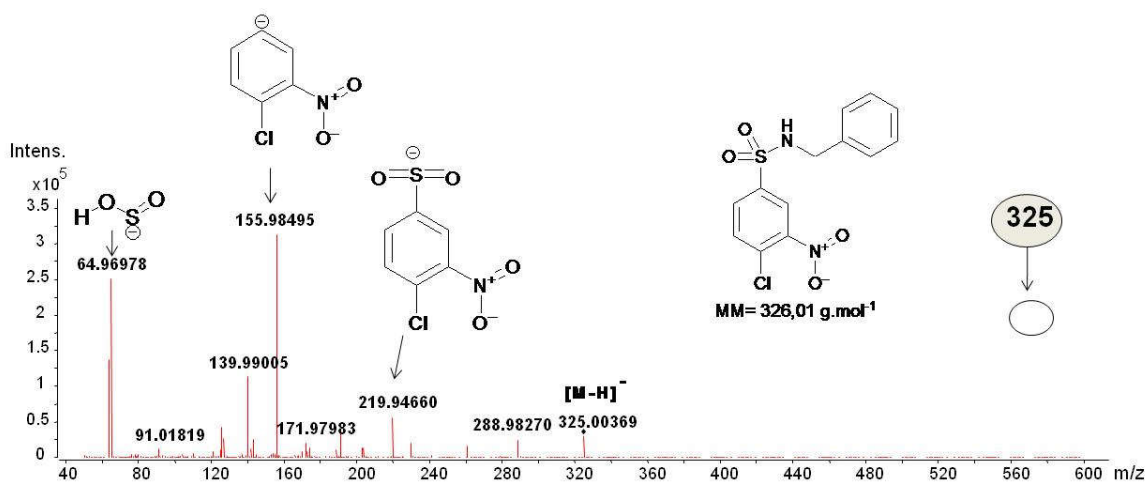
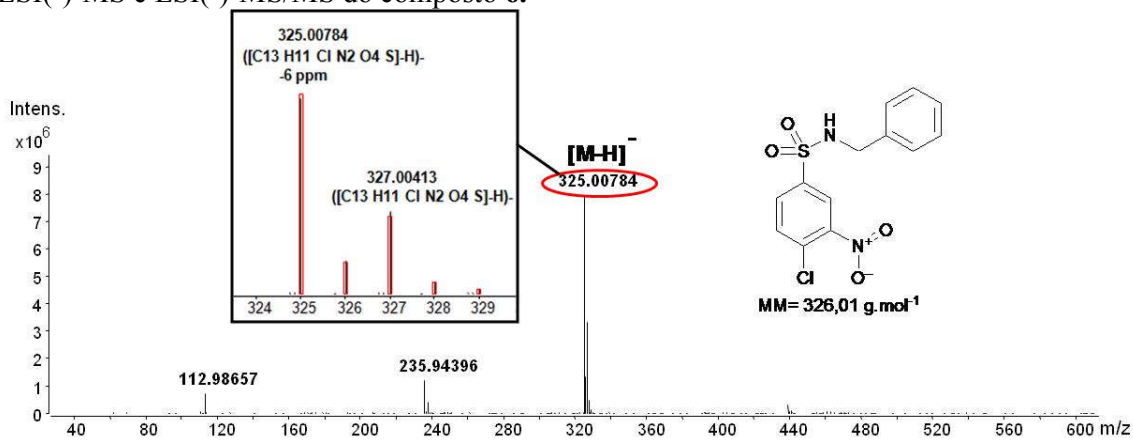
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto **5**.



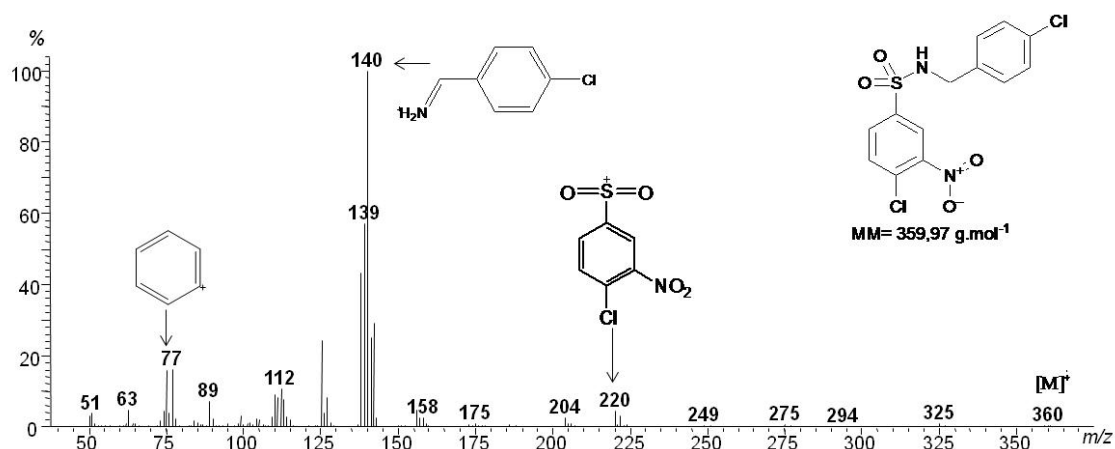
EI-MS do composto **6**.



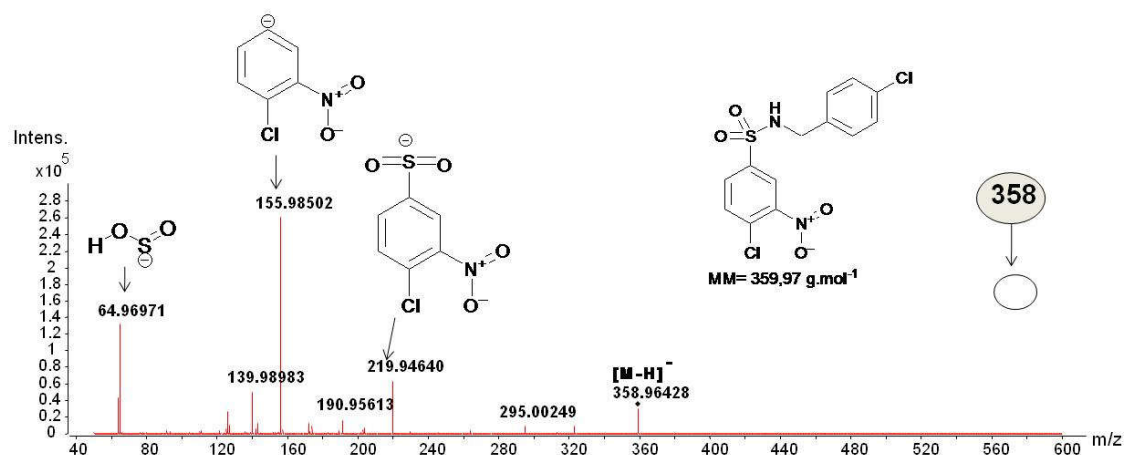
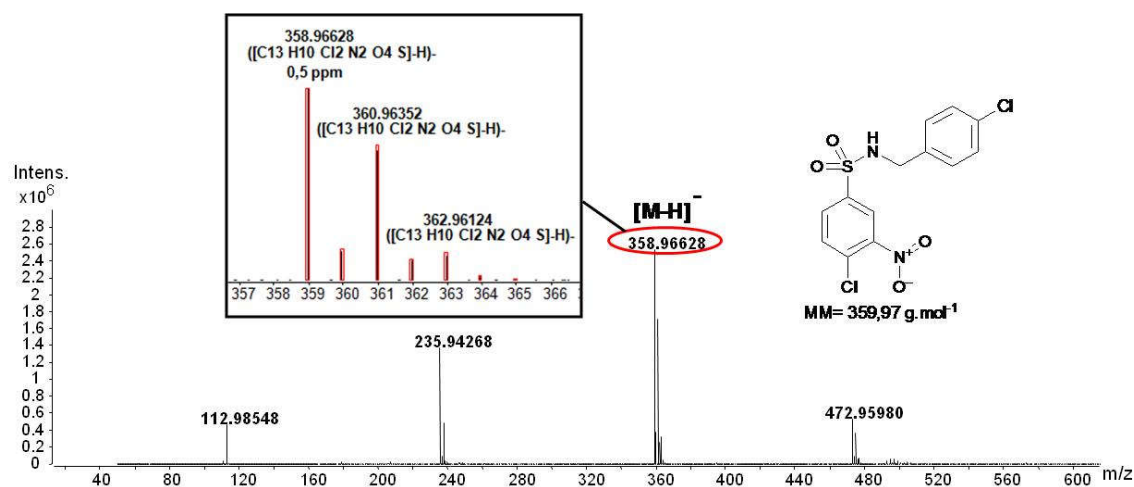
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto **6**.



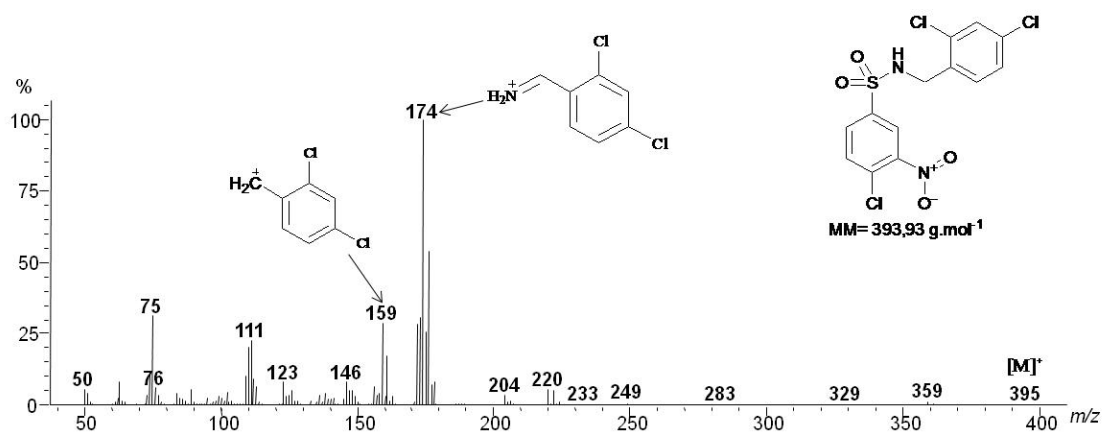
EI-MS do composto 7.



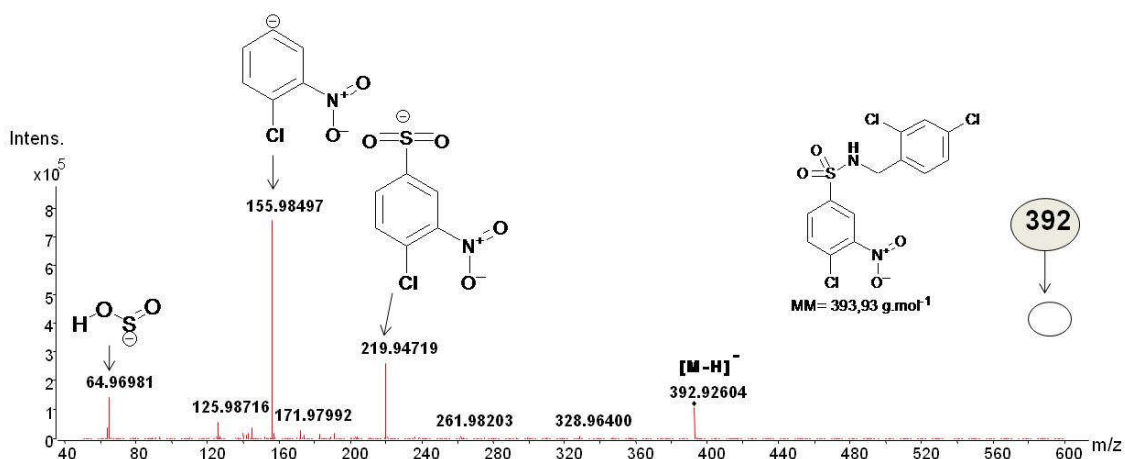
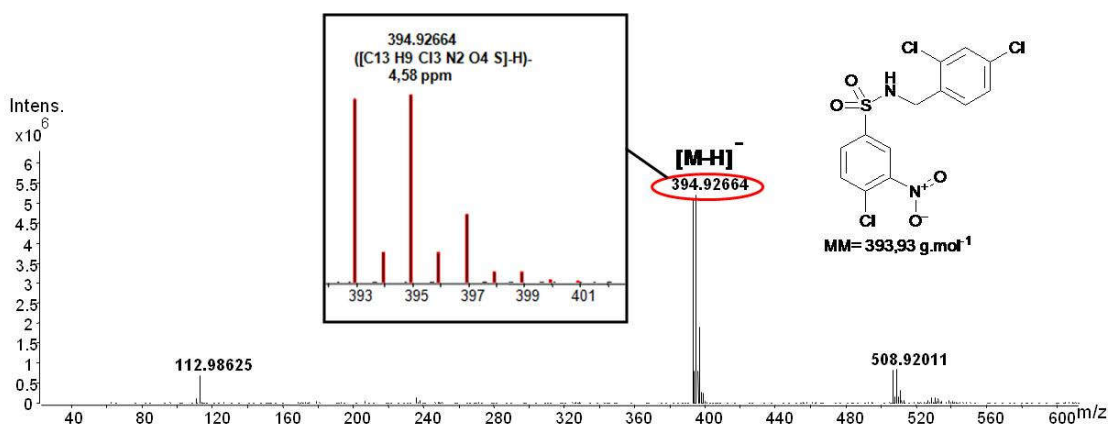
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto 7.



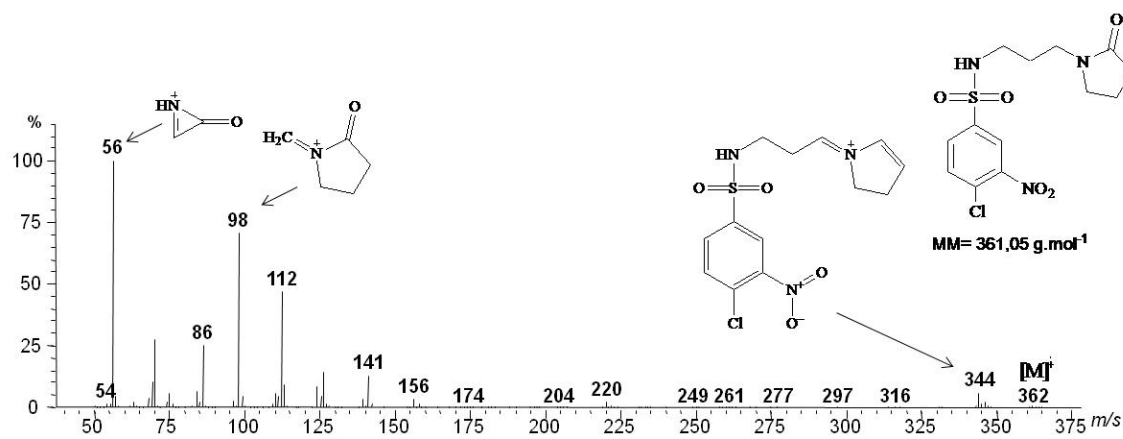
EI-MS do composto **8**.



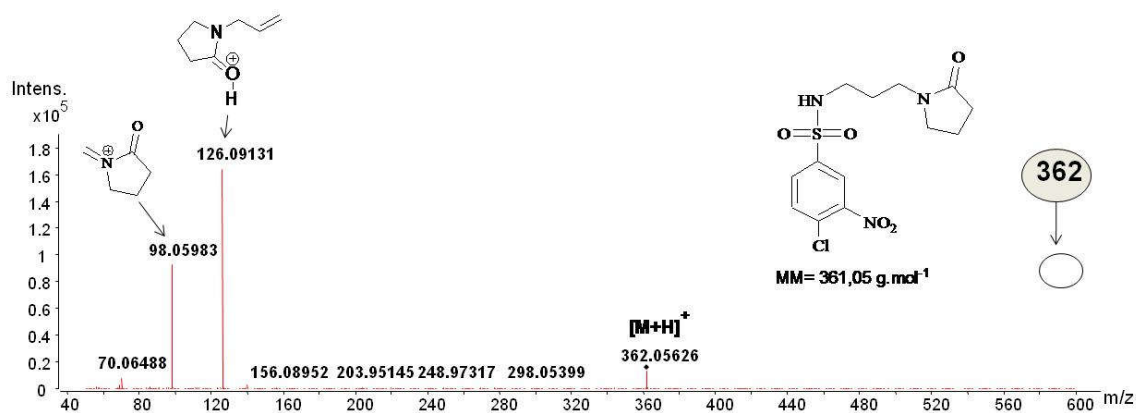
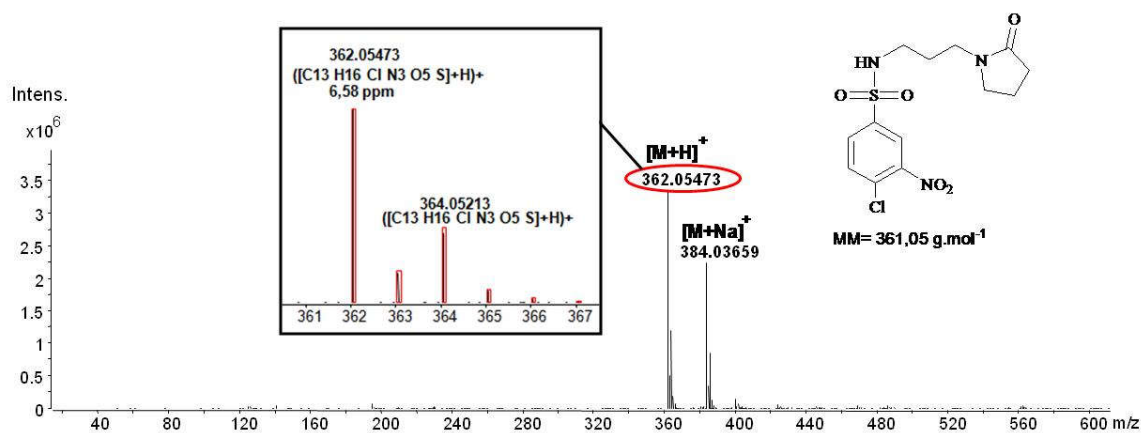
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto **8**.



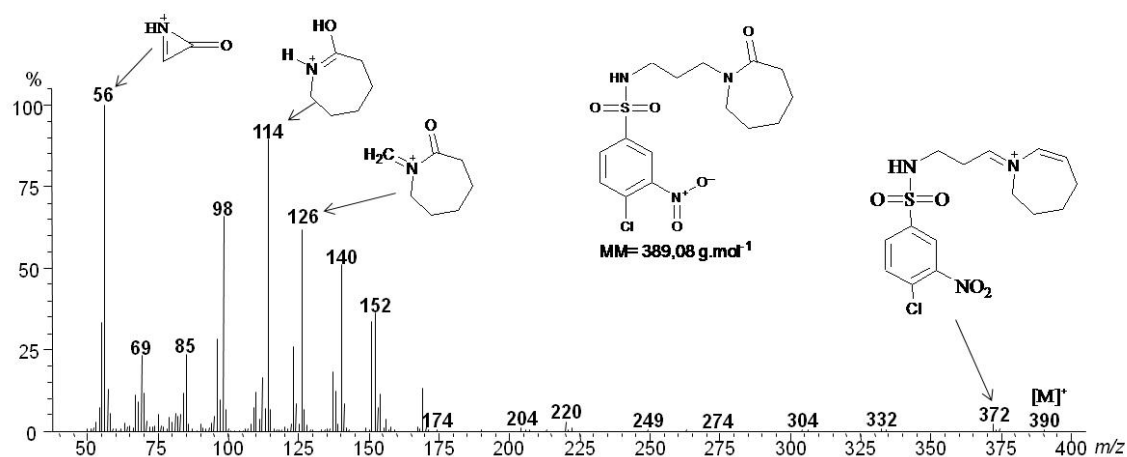
EI-MS do composto 9.



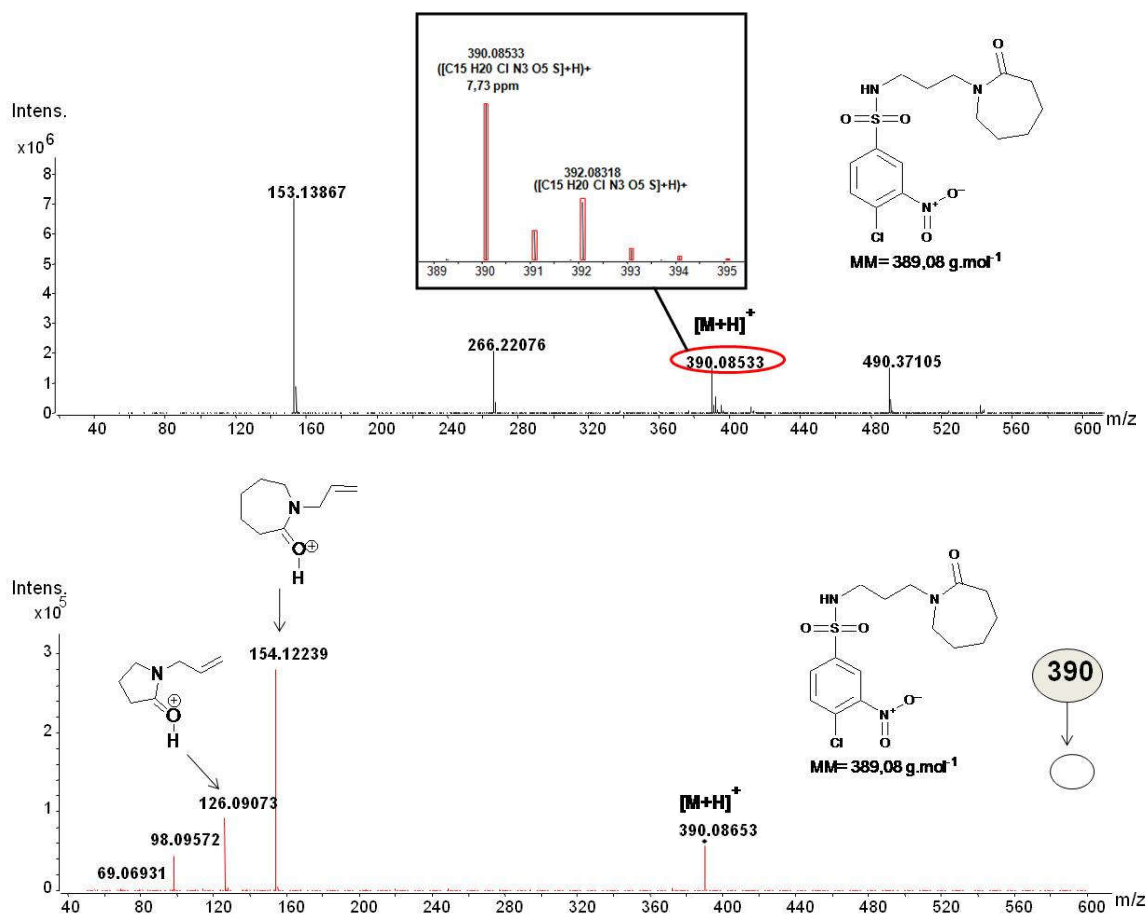
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto 9.



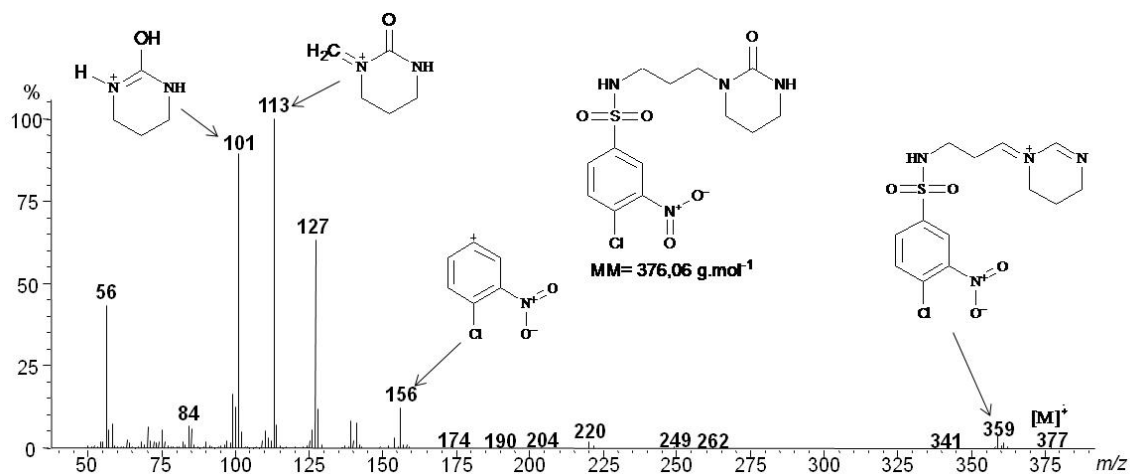
EI-MS do composto 10.



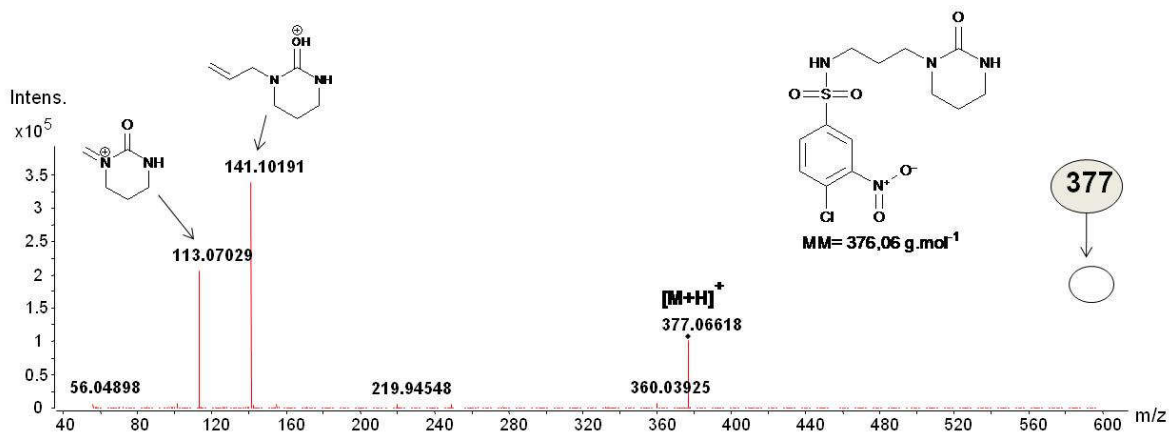
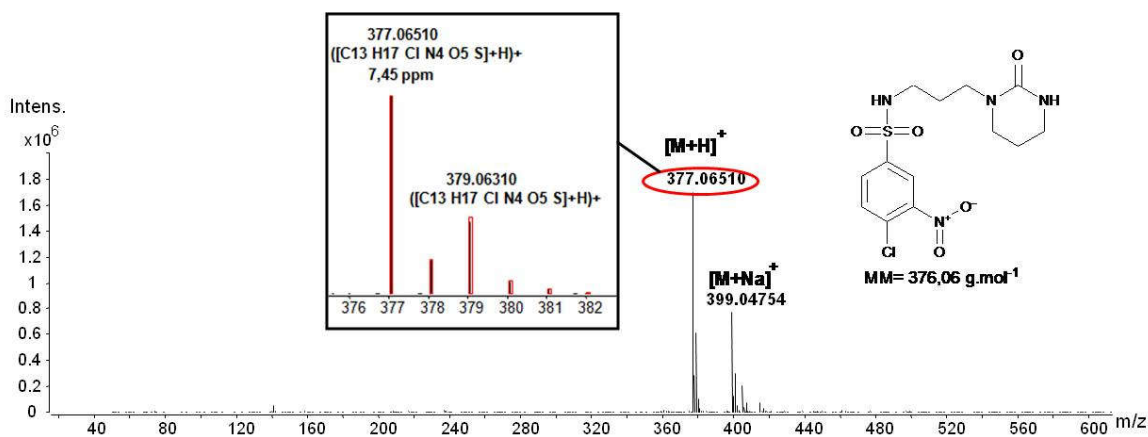
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto 10



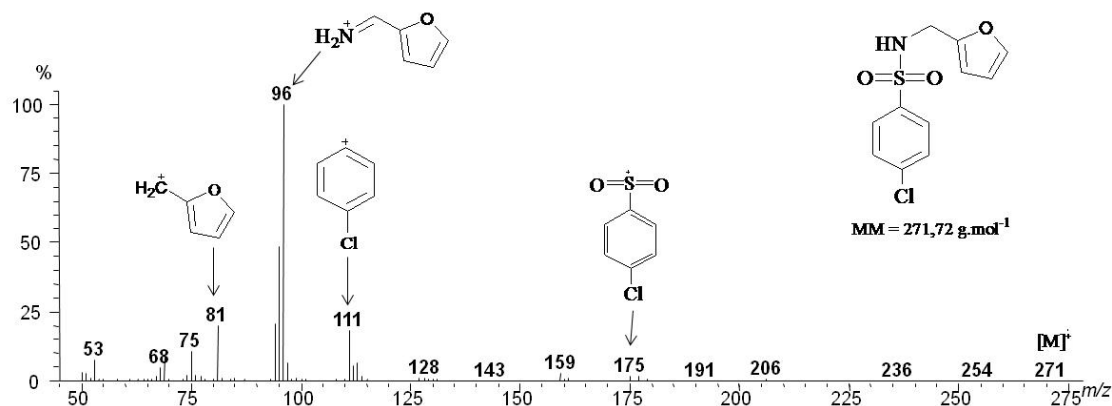
EI-MS do composto 11.



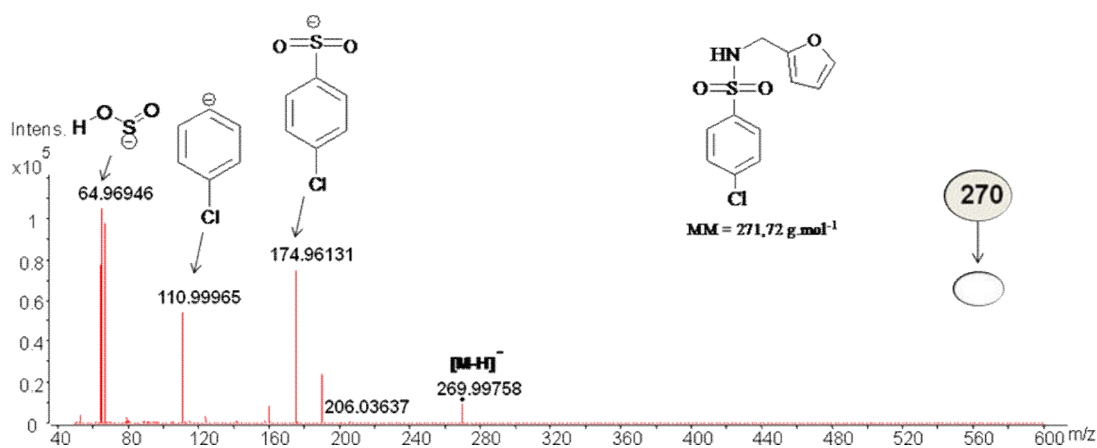
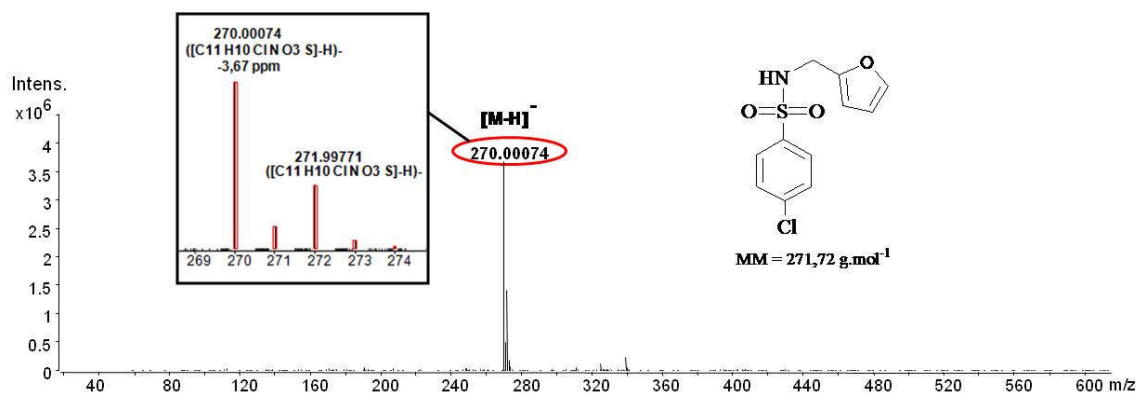
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto 11



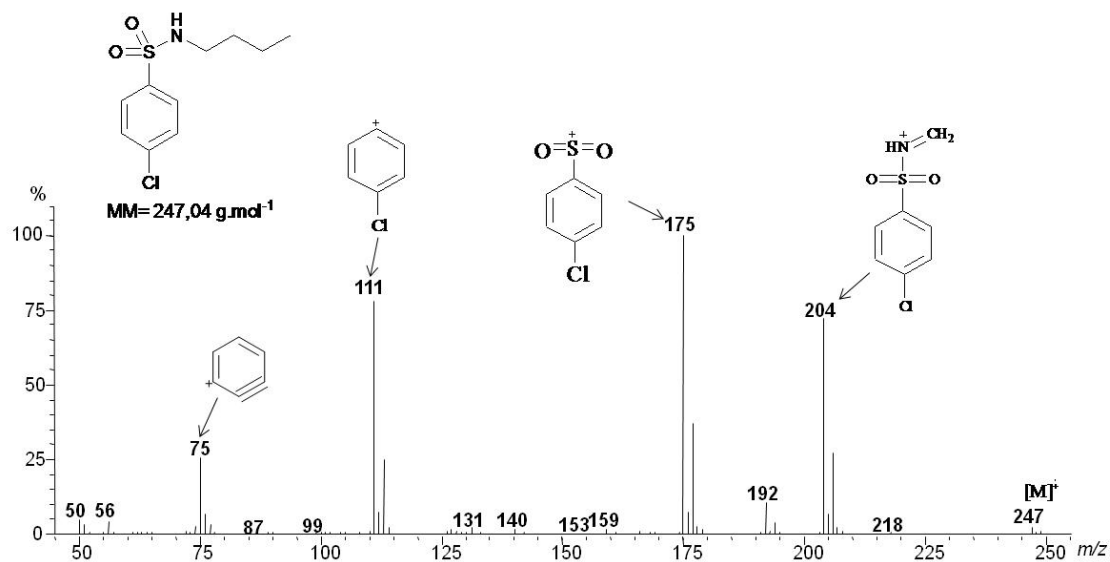
EI-MS do composto 12.



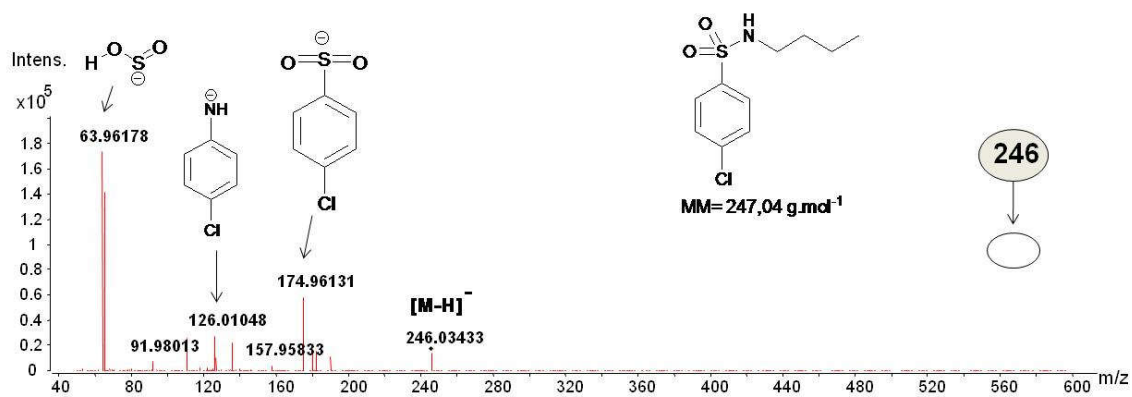
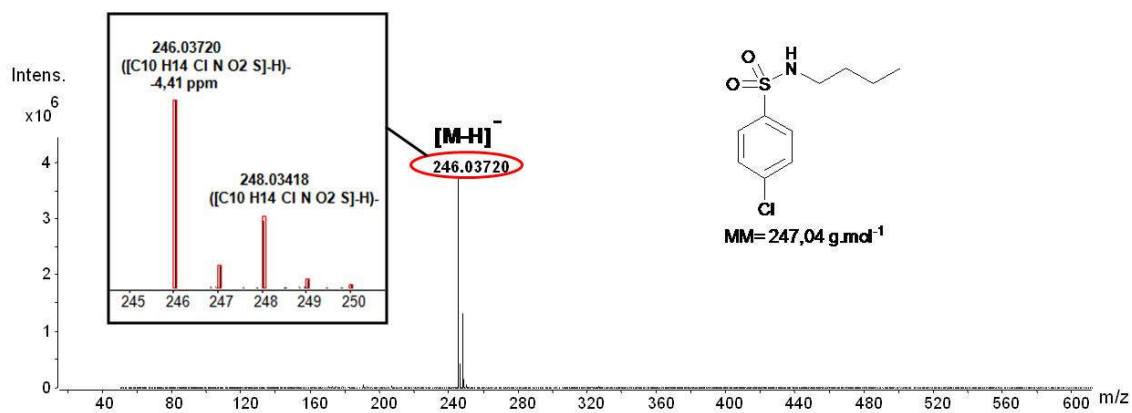
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto 12.



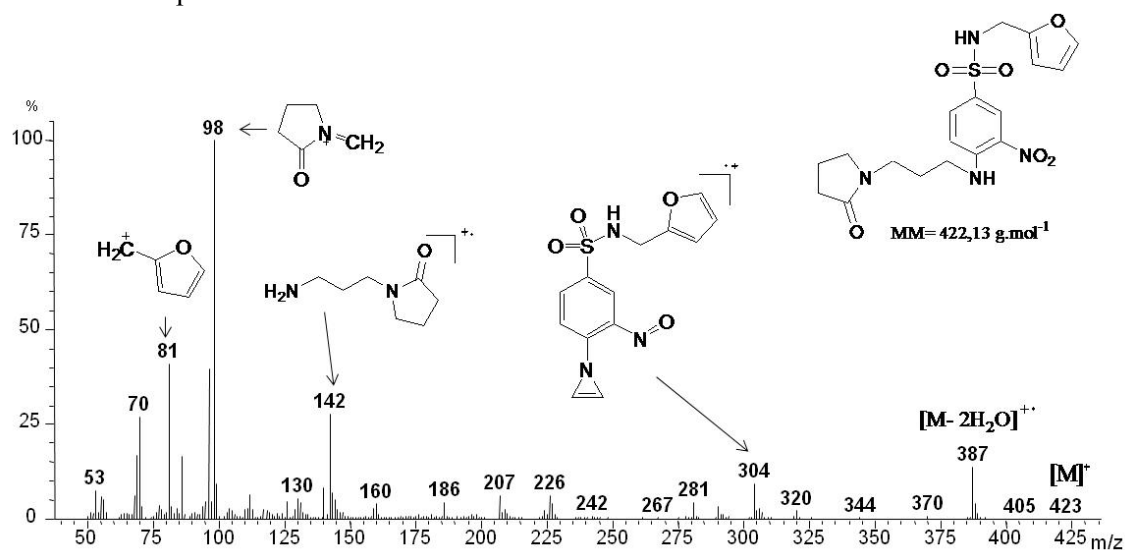
EI-MS do composto **13**.



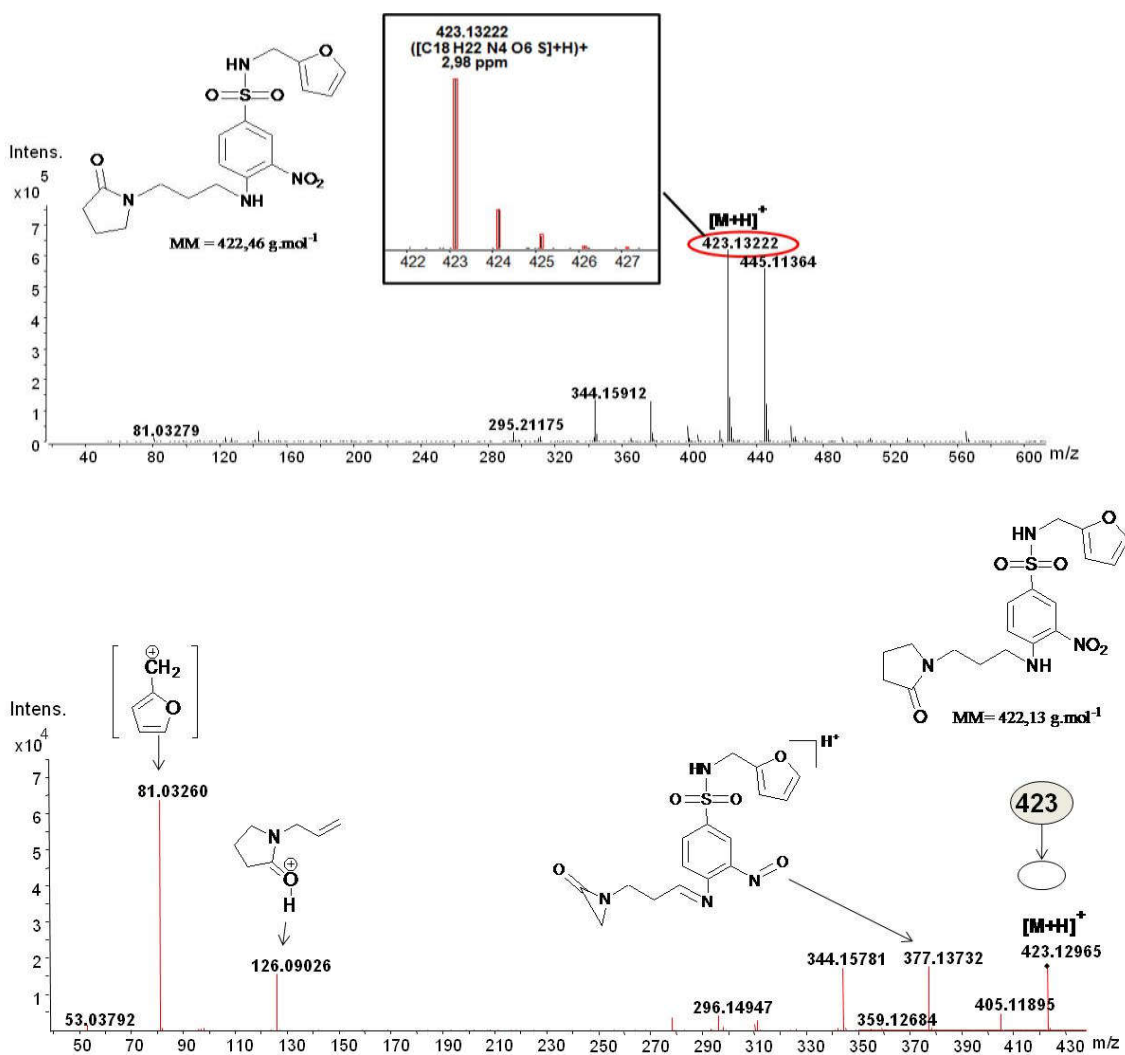
ESI(-)-MS e ESI(-)-MS/MS do composto **13**.



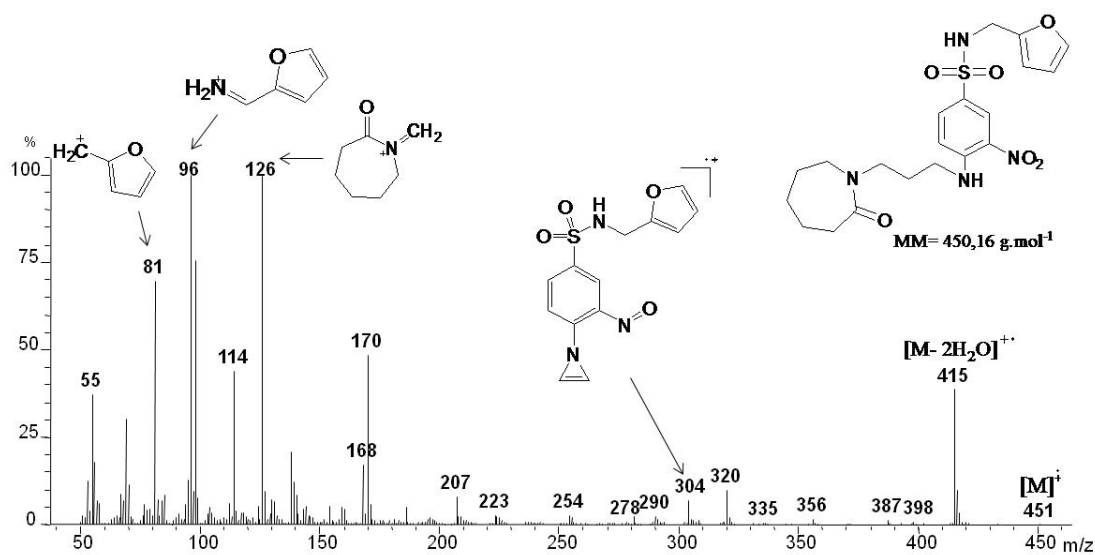
EI-MS do composto 14.



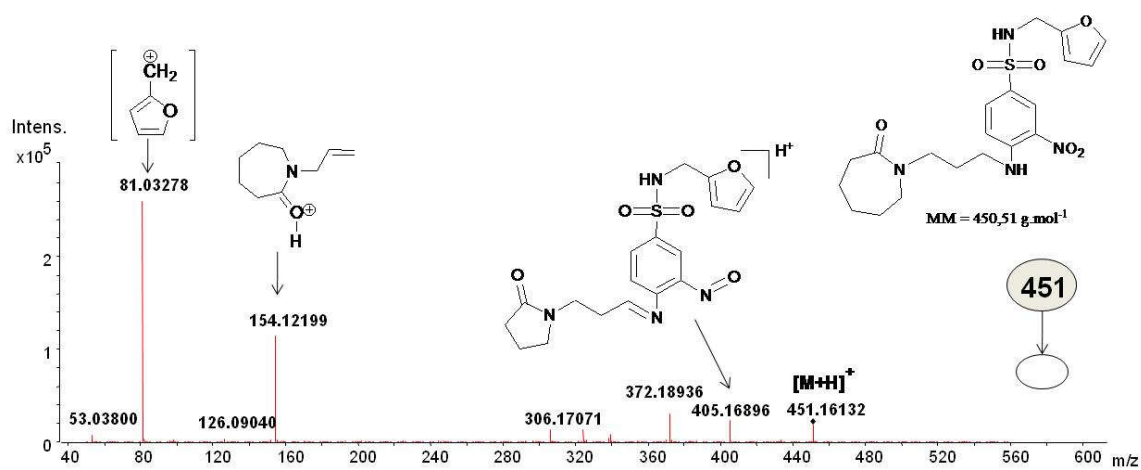
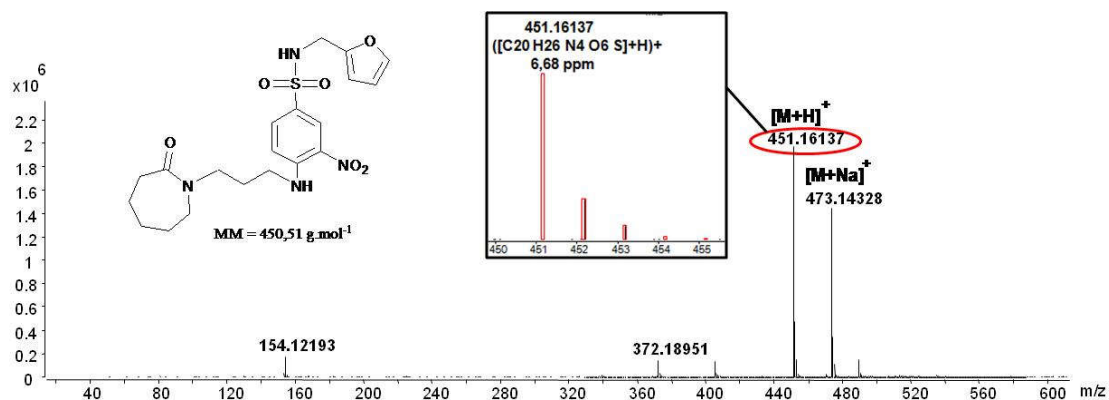
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto 14.



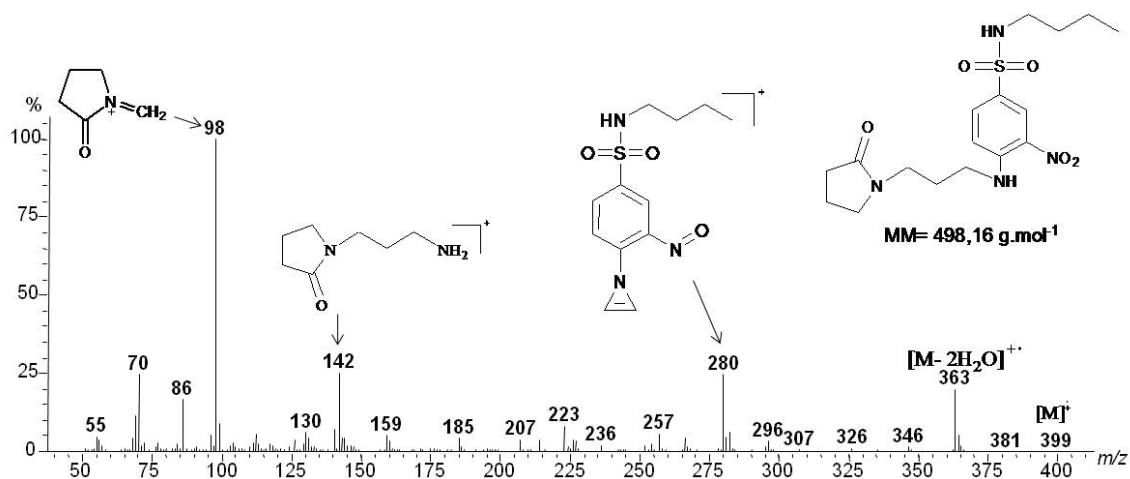
EI-MS do composto **15**.



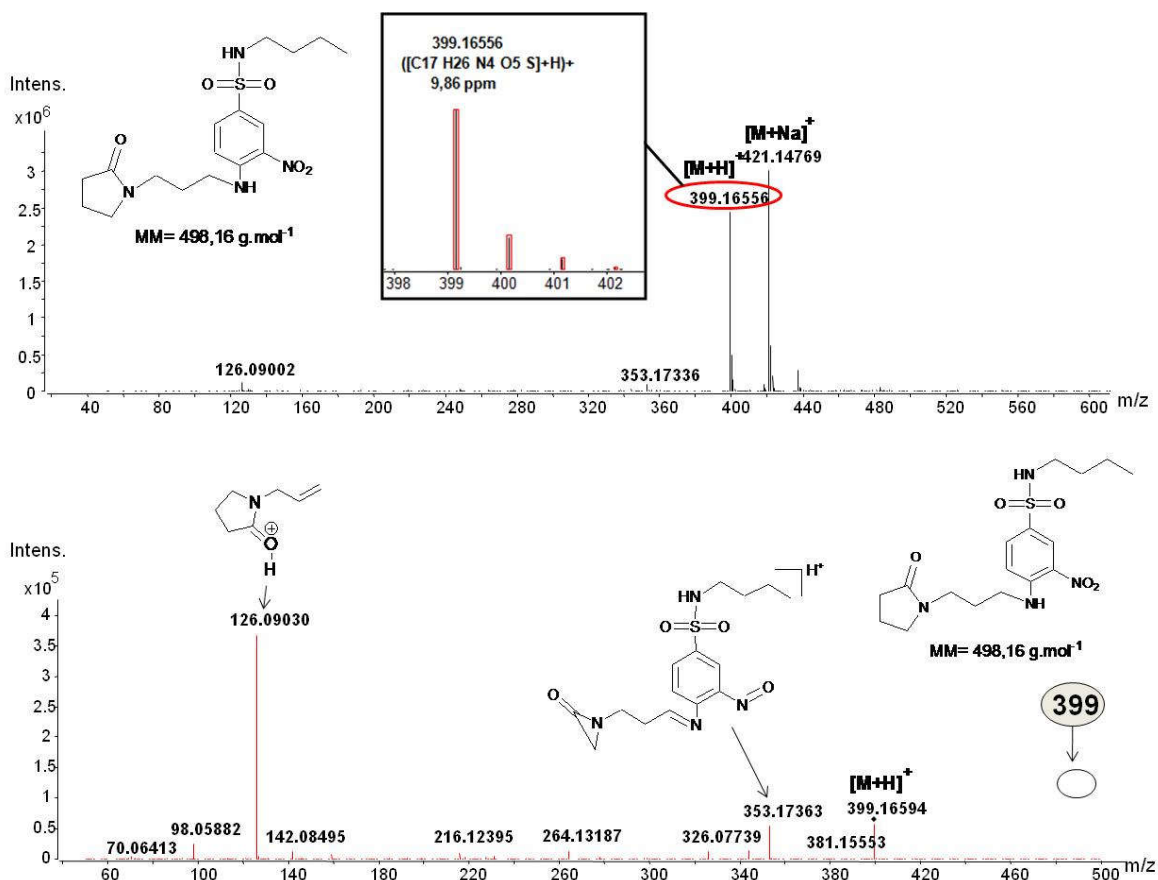
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **15**.



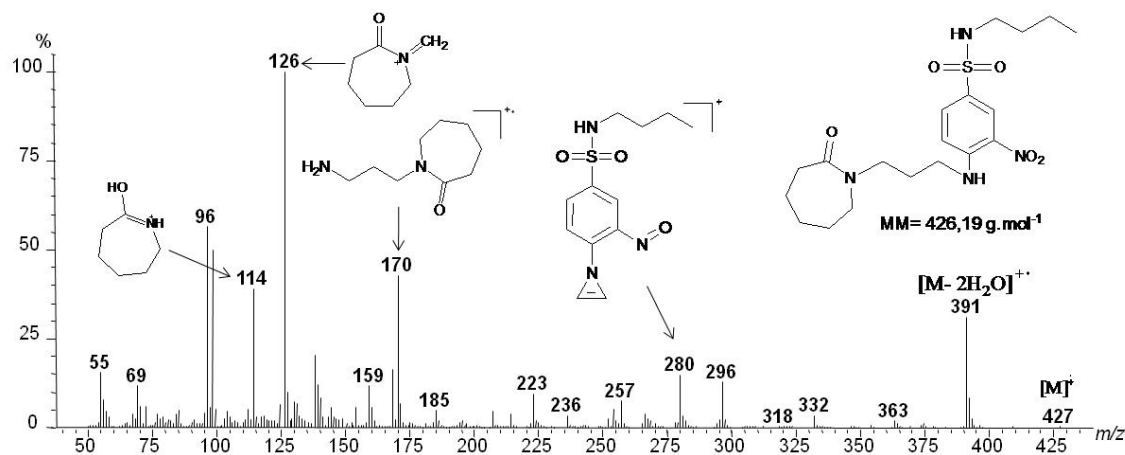
EI-MS do composto **16**.



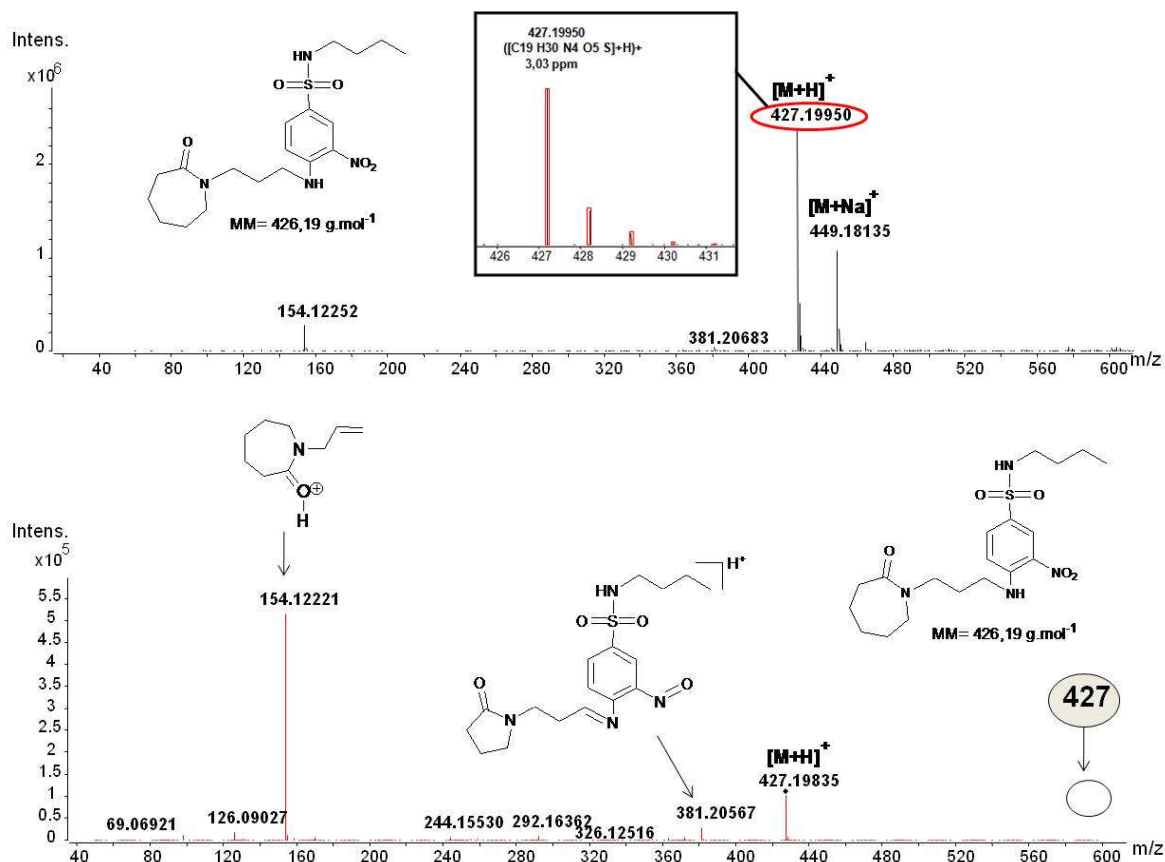
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **16**.



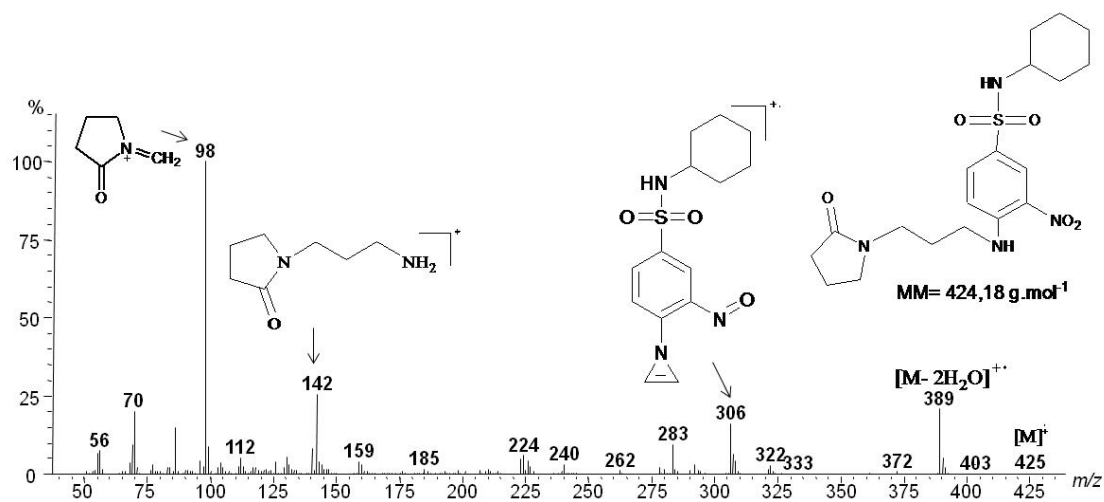
EI-MS do composto 17.



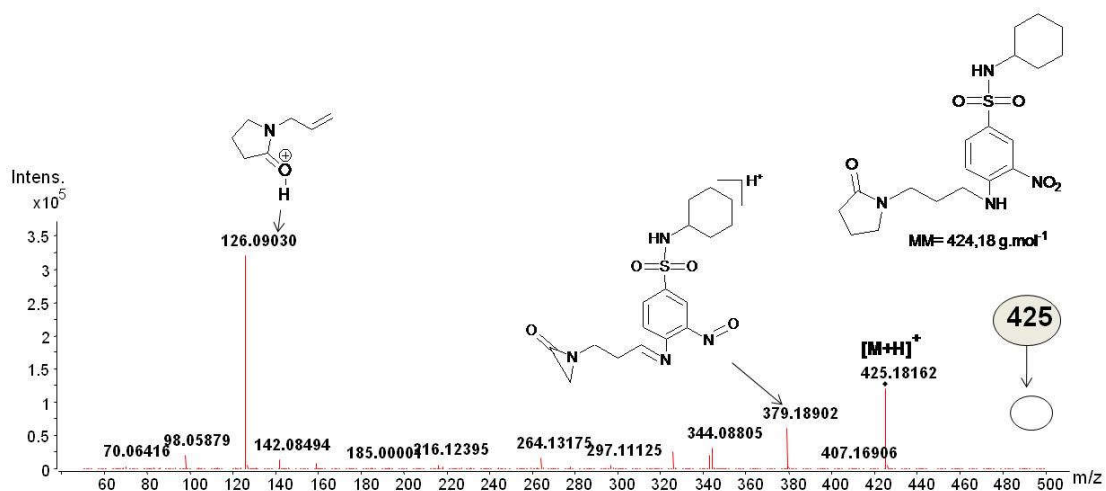
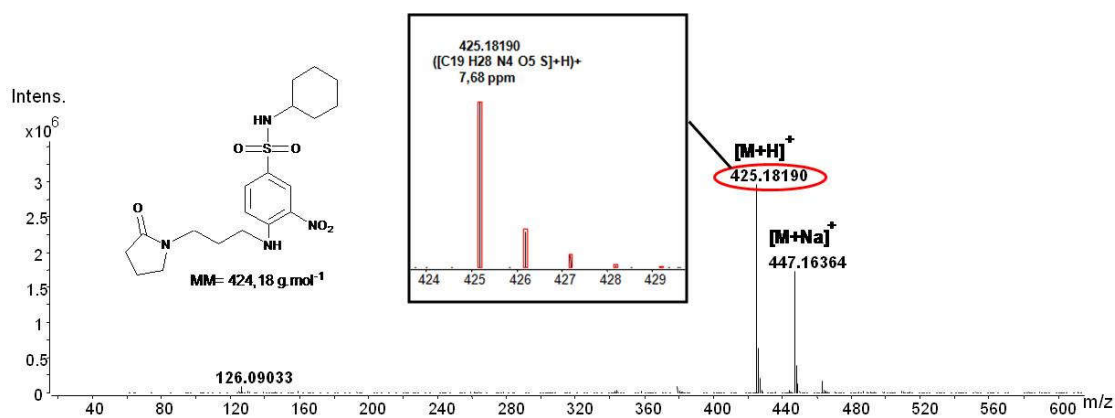
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto 17.



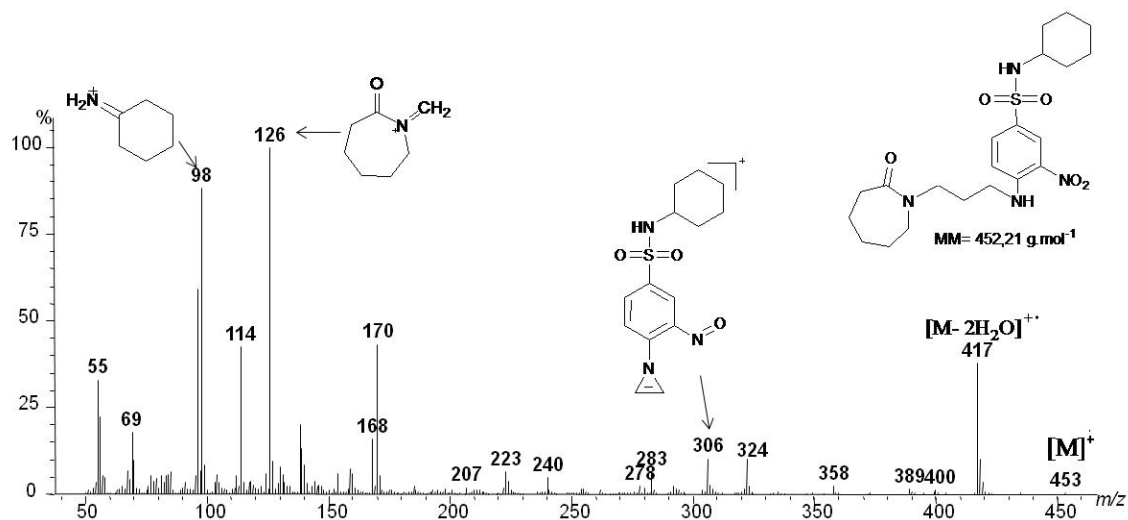
EI-MS do composto **18**.



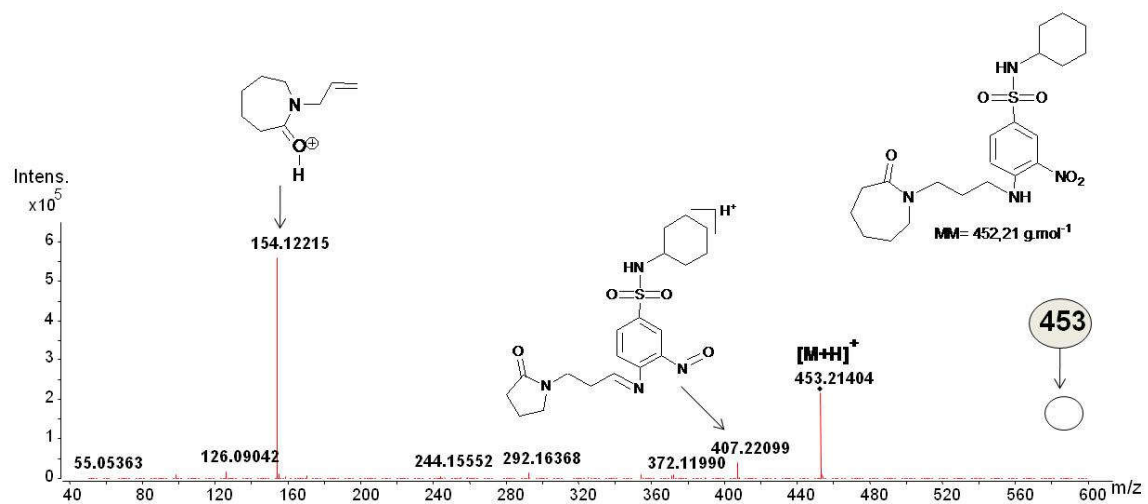
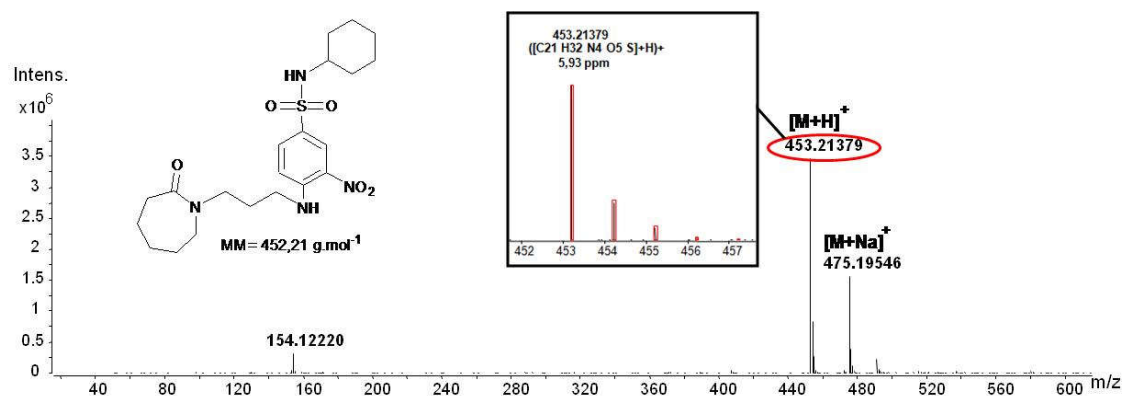
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **18**.



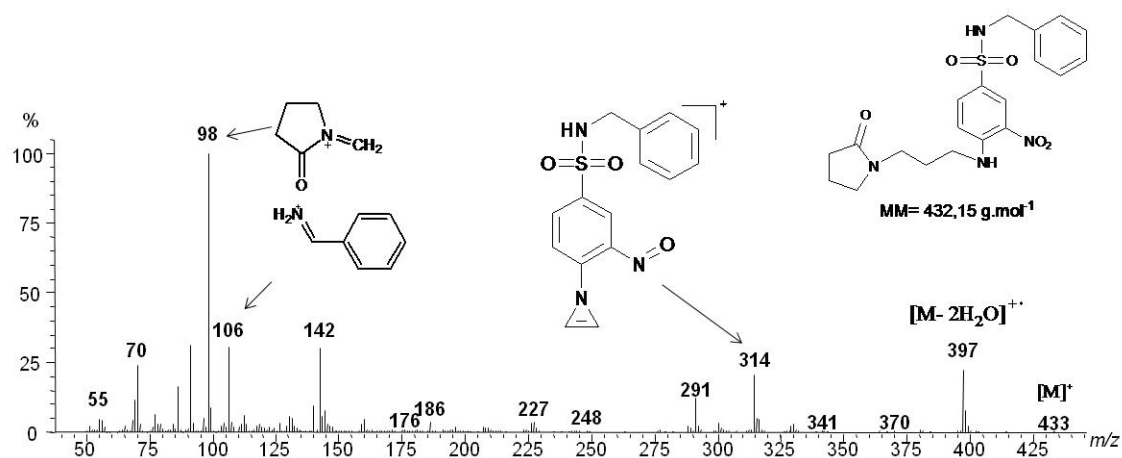
EI-MS do composto **19**.



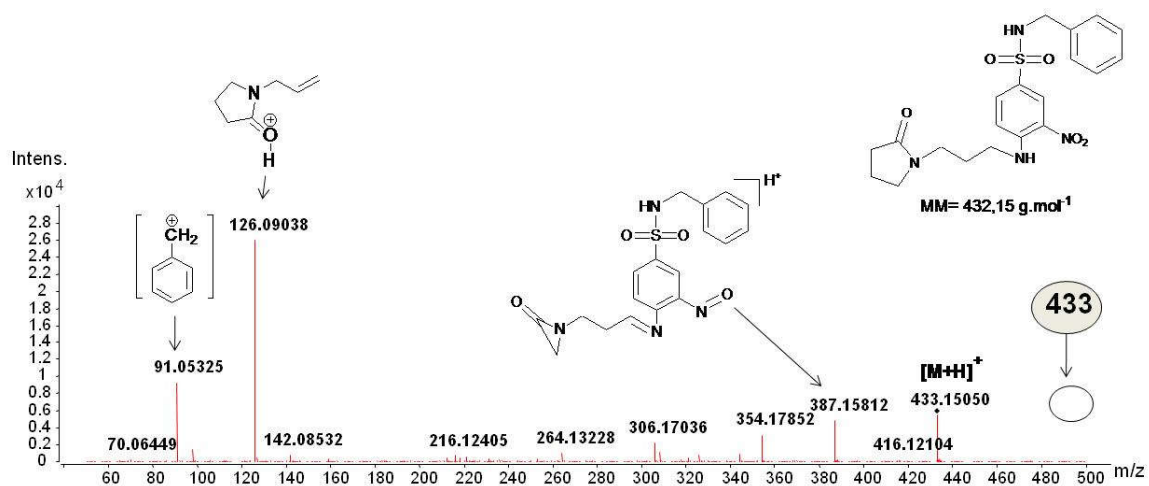
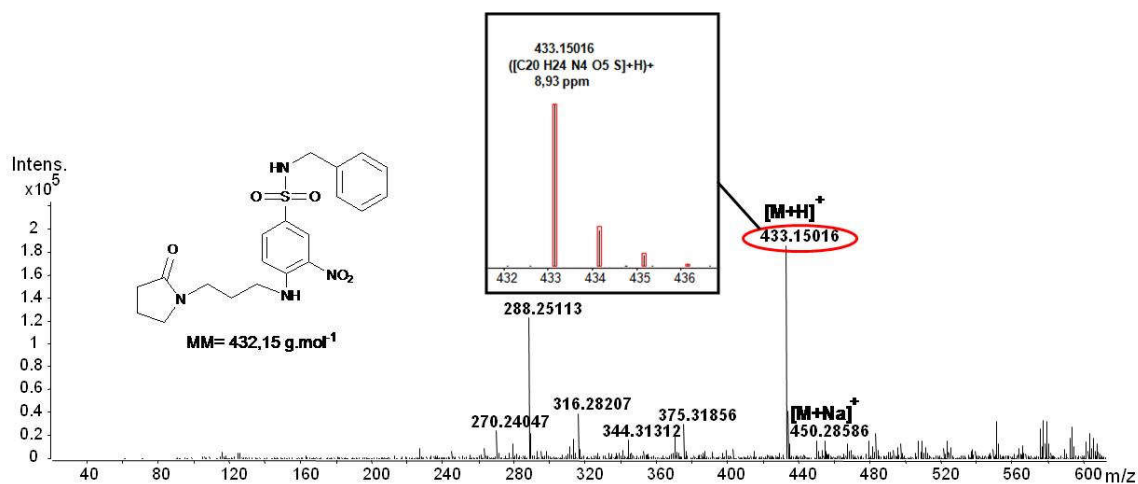
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **19**.



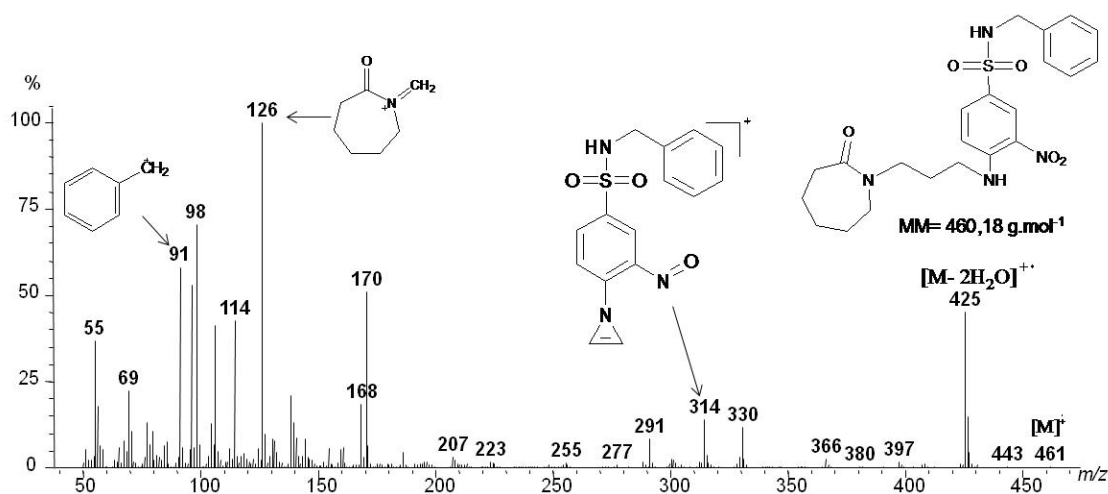
EI-MS do composto **20**.



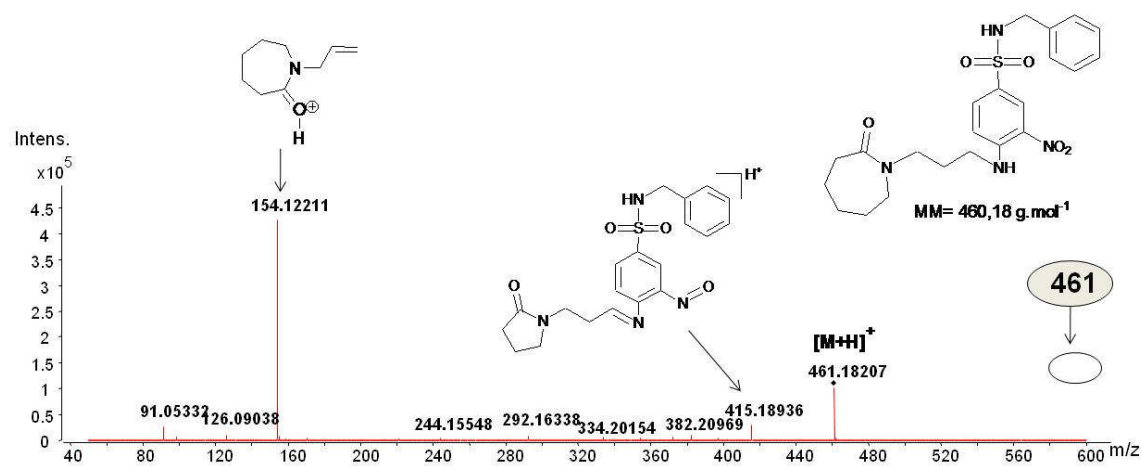
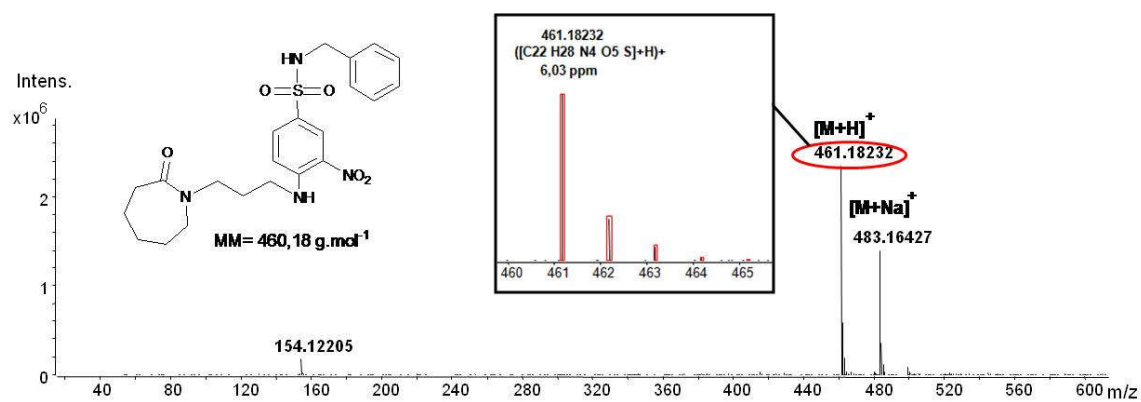
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **20**.



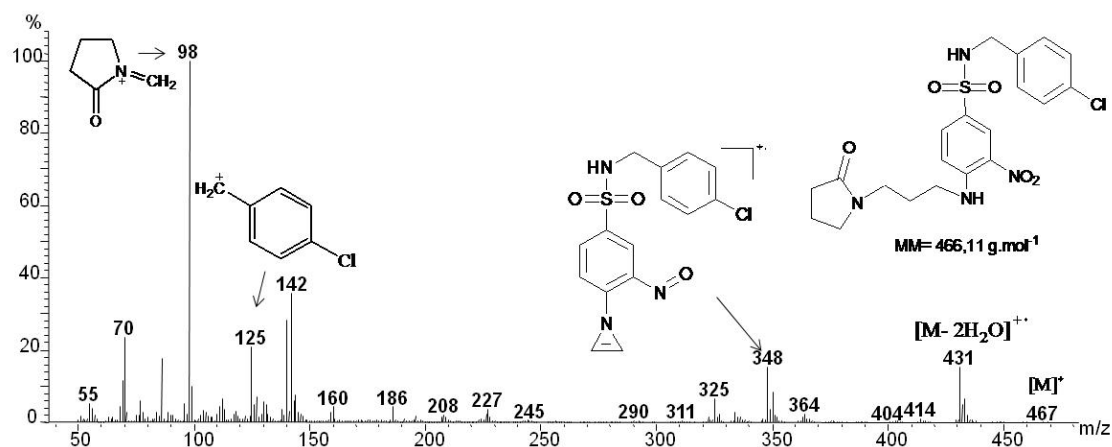
EI-MS do composto **21**.



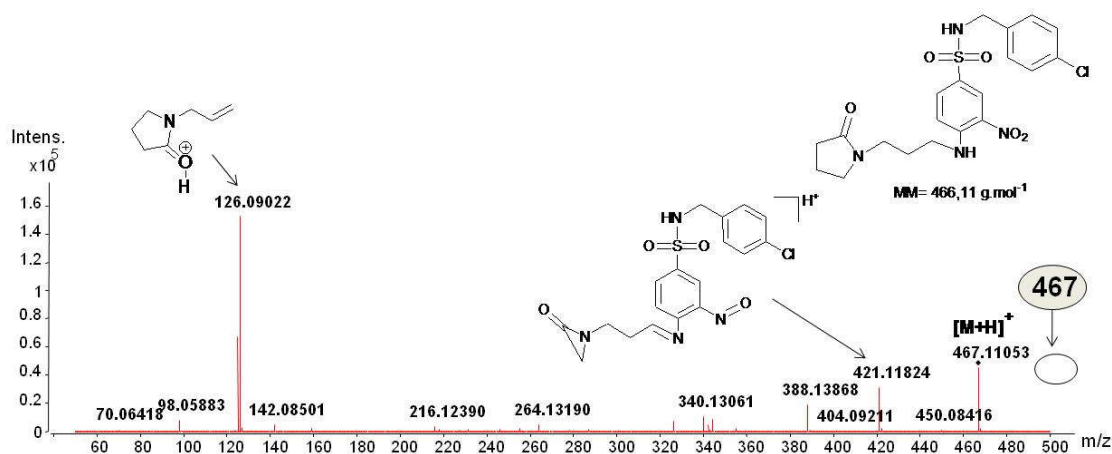
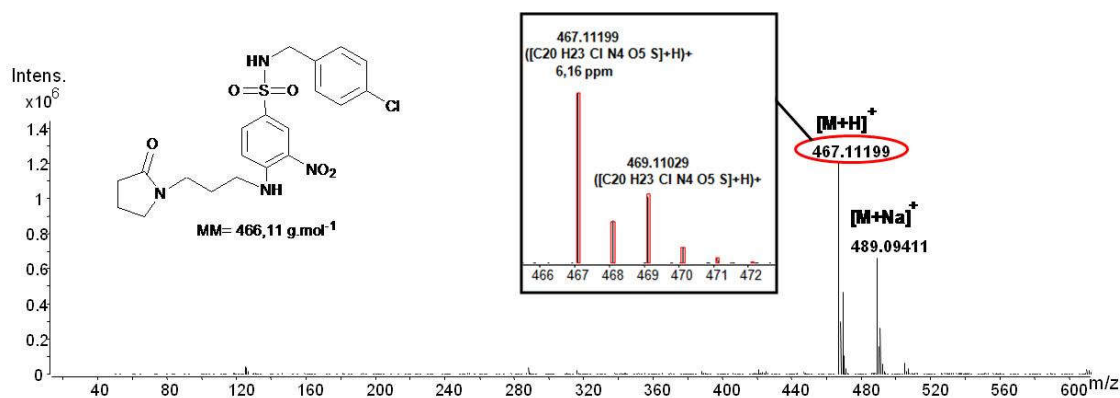
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **21**.



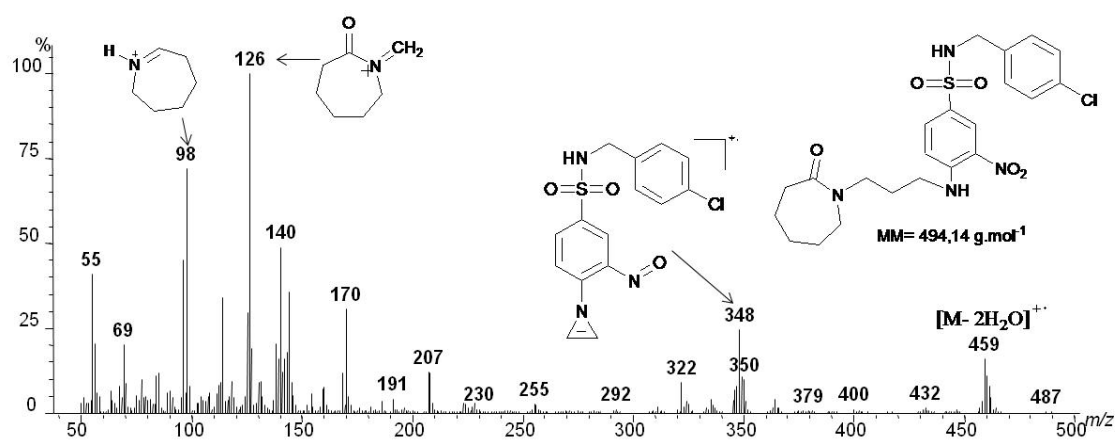
EI-MS do composto **22**.



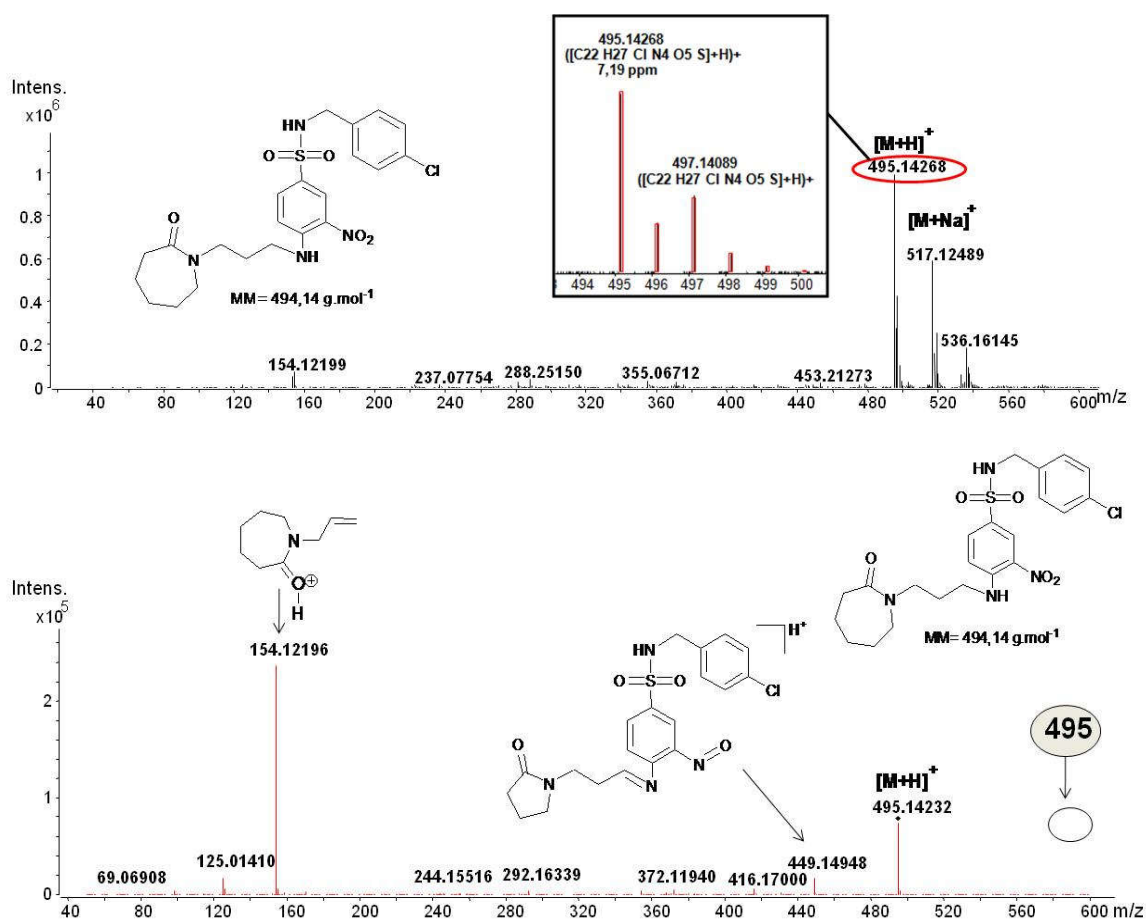
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **22**.



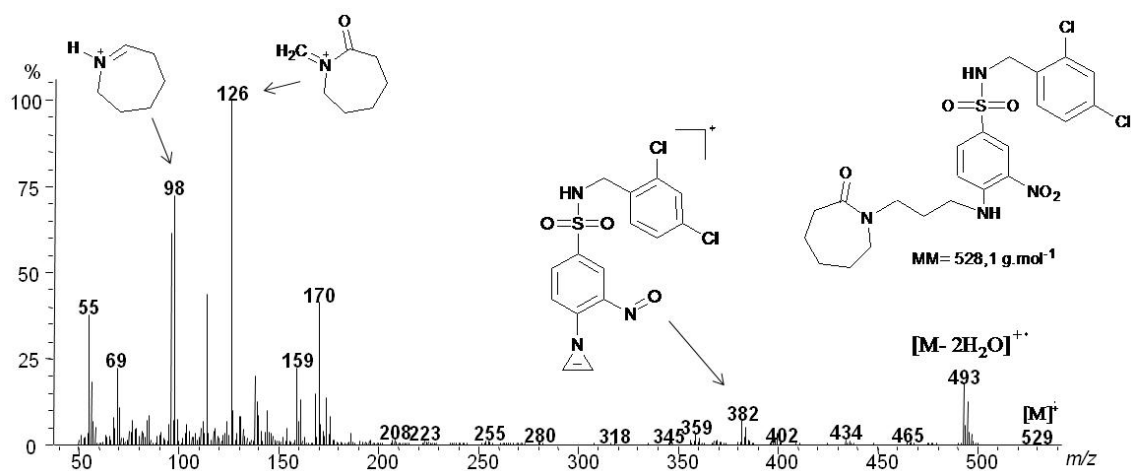
EI-MS do composto **23**.



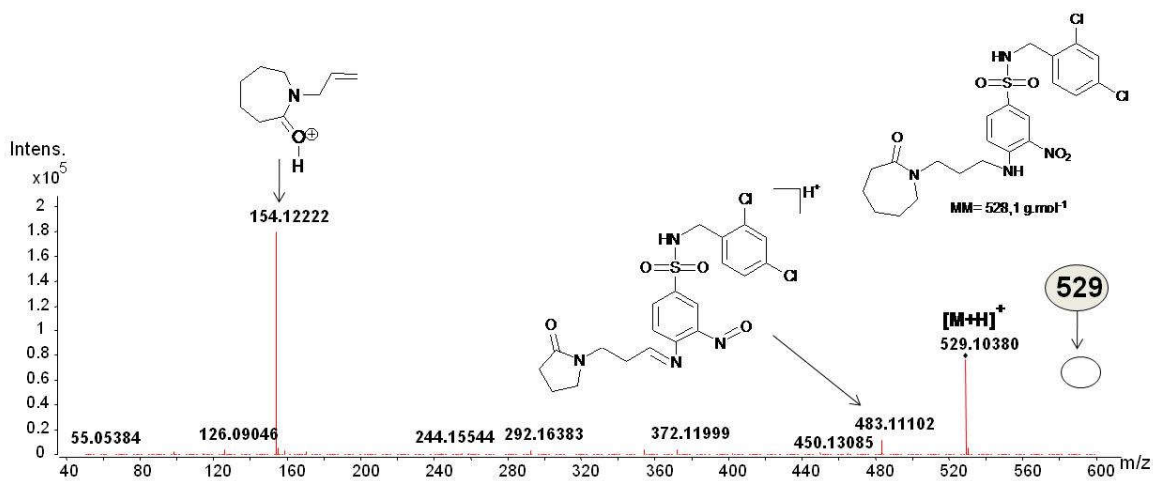
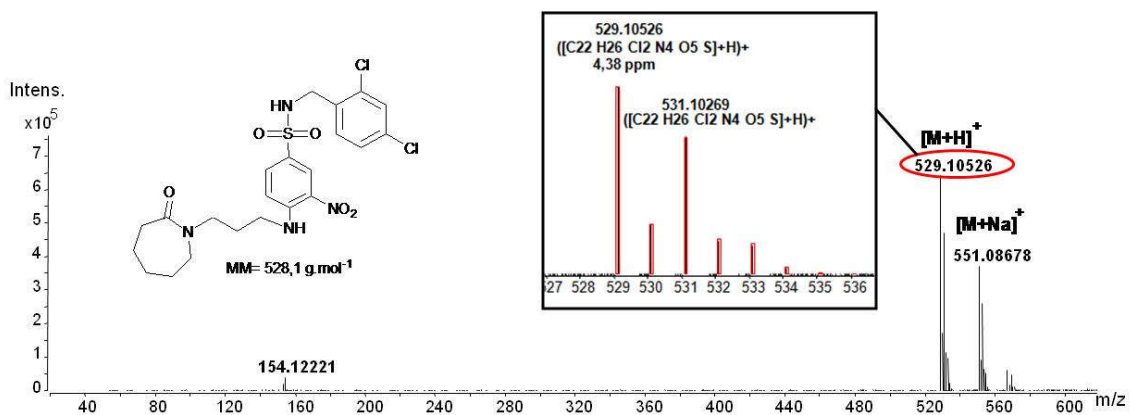
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **23**.



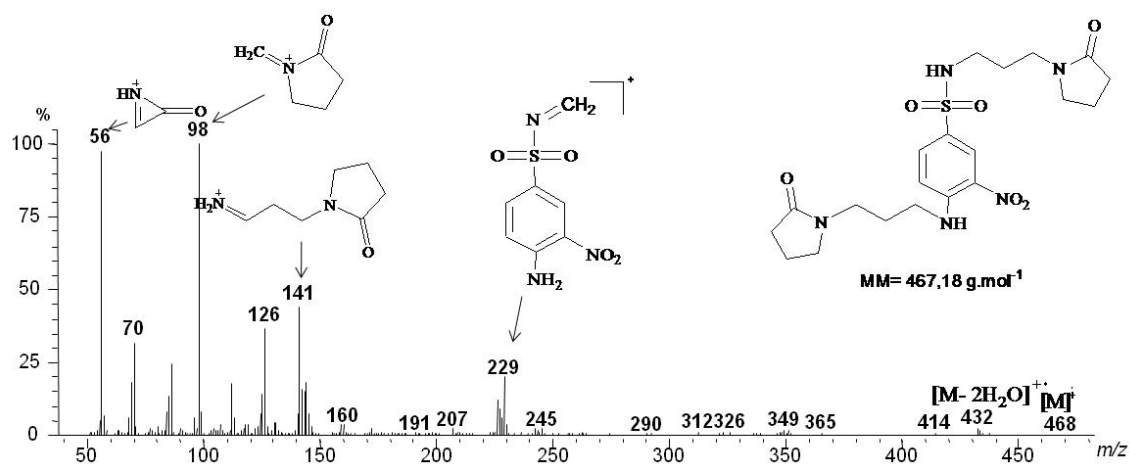
EI-MS do composto **25**.



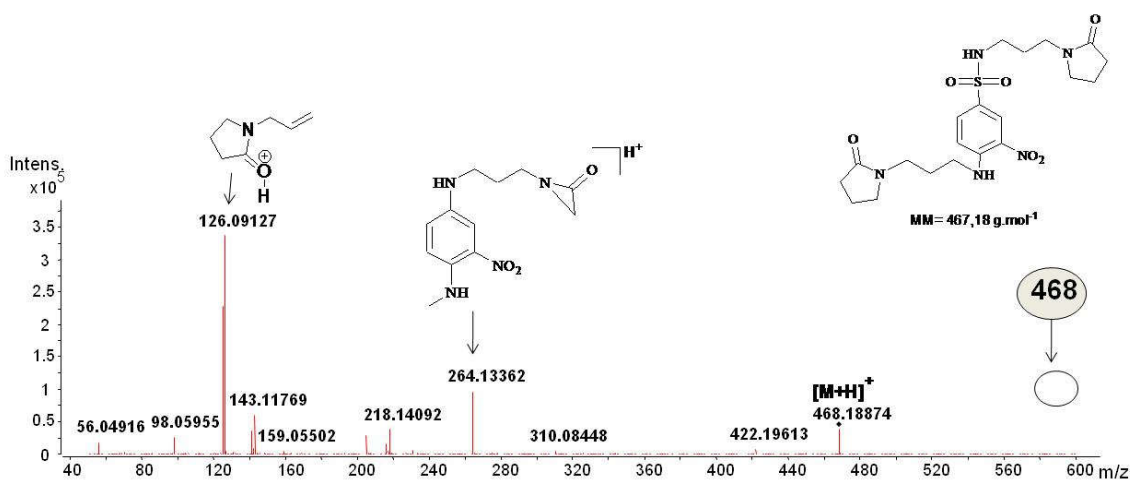
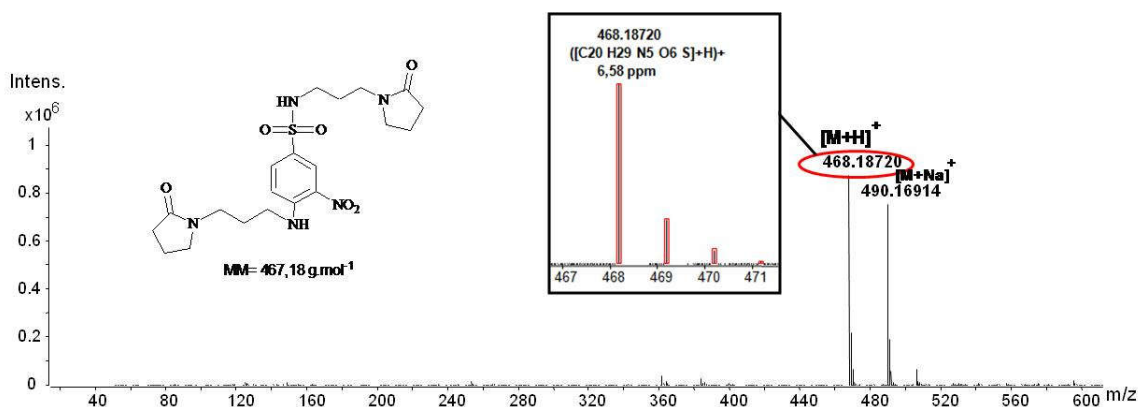
ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **25**.



EI-MS do composto **26**.



ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS do composto **26**.



APÊNDICE

Publicação

Mass spectrometry study of *N*-alkylbenzenesulfonamides with potential antagonist activity to potassium channels

Carina C. Martins¹ · Carlos A. Zanutto Bassetto Jr.¹ · Jandyson M. Santos² · Marcos N. Eberlin² · Alvicler Magalhães³ · Wamberto Varanda⁴ · Eduardo R. Perez Gonzalez¹

Received: 7 September 2015 / Accepted: 9 September 2015
© Springer-Verlag Wien 2015

Abstract Herein, we report the synthesis and mass spectrometry studies of several *N*-alkylbenzenesulfonamides structurally related to sulfanilic acid. The compounds were synthesized using a modified Schotten–Baumann reaction coupled with Meisenheimer arylation. Sequential mass spectrometry by negative mode electrospray ionization (ESI(−)-MS/MS) showed the formation of sulfoxylate anion (m/z 65) observed in the mass spectrum of *p*-chloro-*N*-alkylbenzenesulfonamides. Investigation of the unexpected loss of two water molecules, as observed by electron ionization mass spectrometry (EI-MS) analysis of *p*-(*N*-alkyl)lactam sulfonamides, led to the proposal of corresponding fragmentation pathways. These compounds showed loss of neutral iminosulfane dioxide

molecule (M-79) with formation of ions observed at m/z 344 and 377. These ions were formed by rearrangement on ESI(+)-MS/MS analysis. Some of the molecules showed antagonistic activity against Kv3.1 voltage-gated potassium channels.

Keywords *N*-alkylbenzenesulfonamides · Mass spectrometry · ESI-MS/MS · Kv3.1