

**T E S E**

**Síntese, Estrutura e Cinética das Reações de  
 $S_NAr$  de Aril-Sidnonas.**

***VIVIANE RODRIGUES BRAZ***

**1992**

Síntese, Estrutura e Cinética das Reações de  
 $S_NAr$  de Aril-Sidnonas.

AUTOR

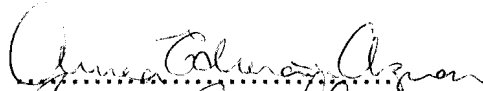
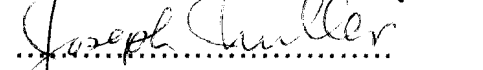

VIVIANE RODRIGUES BRAZ

TESE APROVADA EM: 25.03.92

Áurea Echevarria Aznar

Joseph Miller

Mário Geraldo de Carvalho

  
.....  
  
.....  
  
.....

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

Síntese, Estrutura e Cinética das Reações de  
SNAr de Aril-Sidnonas.

*VIVIANE            RODRIGUES            BRAZ*

SOB A ORIENTAÇÃO DA PROFESSORA: Dr a Áurea Echevarria

Tese submetida como requisito  
parcial para obtenção do grau de  
Mestre em Ciências em Química  
Orgânica, Área de Concentração  
em Química Orgânica.

ITAGUAÍ, RIO DE JANEIRO

1992

*Aos meus pais, por tudo  
que me proporcionaram.*

*À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Áurea Echevarria cuja  
amizade, estímulo e orientação  
tornaram possível a  
realização deste  
trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Aos Professores Drs. Victor Marcos Rumjanek, Edna Cruz Fantini, Mário Geraldo de Carvalho, Anselmo Alpande de Moraes, Leila Alegro, Raimundo Braz Filho e Aurélio Baird Ferreira pela amizade e colaboração nestes anos de trabalho.

Eduardo pela amizade e companheirismo demonstrado na fase final de elaboração desta tese.

Aos colegas de laboratório pela amizade e apoio durante a elaboração deste trabalho, Lúcia Helena, André Luiz, João, Jovino e Caries, e em especial à Ana Cristina, que compartilhou comigo os momentos de alegria e também os de desânimo encontrados durante estes anos de trabalho.

Aos funcionários e colegas do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela confiança e apoio demonstrado.

Aos Professores Sílvio Martins Júnior e Edna Gomes pelo estímulo e amizade.

Aos amigos da Pós-Graduação pela amizade e confiança demonstradas ao longo do curso, especialmente Lalá e Francisco de Assis,

por estarem sempre presentes.

Ao Prof. Miller pelas valiosas colaborações.

À Nilson Brito de Carvalho pelo paciente trabalho de digitação desta tese.

Às moradoras do F1 19 pela acolhedora hospedagem.

A Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro e à CAPES, pela oportunidade concedida.

Ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba, pela gentileza na obtenção dos espectros de massa.

# ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Compostos Mesoioônicos .....	1
1.1.1 Histórico .....	1
1.1.2 Definição .....	3
1.1.3 Representação .....	5
1.1.4 Nomenclatura .....	6
1.1.5 Aromaticidade .....	8
1.1.6 Estrutura .....	11
1.1.7 Propriedades Espectroscópicas .....	12
1.1.7.1 Infravermelho .....	13
1.1.7.2 Ultravioleta .....	14
1.1.7.3 Ressonância Magnética Nuclear Protônica .....	15
1.1.7.4 Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ .....	16
1.1.7.5 Espectrometria de Massa .....	17
1.1.8 Propriedades Químicas .....	19
1.1.9 Fotoquímica das Sidnonas .....	22
1.1.10 Atividades Biológicas .....	25



1.2 Aspectos Gerais das Reações de Substituição Nucleofílica Aromática (S <sub>N</sub> Ar) .....	29
1.2.1 Introdução .....	29
1.2.2 Mecanismos das Reações de S <sub>N</sub> Ar .....	29
1.2.3 Mecanismo A <sub>E</sub> S <sub>N</sub> 2 (S <sub>N</sub> Ar) .....	30
1.2.4 Efeitos dos Substituintes no Mecanismo A <sub>E</sub> S <sub>N</sub> 2 nas Reações de S <sub>N</sub> Ar .....	30
1.2.5 Força Nucleofílica .....	32
1.2.6 Mobilidade do Grupo Abandonador nas Reações de S <sub>N</sub> Ar .....	33
1.2.7 Efeito do Solvente .....	33
2 OBJETIVOS DO TRABALHO .....	35
3 PARTE EXPERIMENTAL .....	36
3.1 Aparelhos e Materiais .....	36
3.1.1 Aparelhos .....	36
3.1.2 Materiais .....	38
3.2 Cálculos dos Coeficientes de Velocidade .....	39
3.3 Cálculo dos Parâmetros de Arrhenius .....	42
3.4 Síntese do Substrato .....	44
3.4.1 Síntese da N-(4-cloro-3-nitrofenil)glicina .....	45
3.4.2 Síntese da N-(4-cloro-3-nitrofenil)-N-nitroso-glicina .....	46
3.4.3 Síntese da N-(4-cloro-3-nitrofenil)sidnona .....	47
3.5 Método e Procedimento Geral para as Determinações Cinéticas .....	48
3.6 Experimentes Cinéticos .....	49

3.6.1	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com metóxido de Sódio em Metanol/Acetona (80:20% v/v) .....	50
3.6.2	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Piperidina em Metanol/Acetona (80:20%, v/v) .....	53
3.6.3	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Piperidina em Dimetilformamida .....	55
3.6.4	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Ciclohexilamina em Dimetilformamida .....	57
3.7	Síntese e Caracterização dos Produtos das Reações de Substituição Nucleofílica Aromática .....	63
3.7.1	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Metóxido de Sódio em Metanol .....	63
3.7.2	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Piperidina em Metanol .....	65
3.7.3	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Pirrolidina em Metanol .....	67
3.7.4	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Morfolina em Metanol .....	69
3.7.5	Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Ciclohexilamina em Metanol ....	70
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	73
4.1	Discussão dos Resultados Cinéticos .....	73

4.1.1	Discussão dos Parâmetros de Ativação das Reações Estudadas .....	74
4.1.2	Comparação da Reatividade entre os Grupos 1,2,3-oxadiazólio-5-olato e 1,3,4-triazólio-5-tiolato .....	76
4.1.3	Reatividade do Sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato frente aos Nucleófilos $^{-}\text{SCH}_3$ e $^{-}\text{OCH}_3$ .....	78
4.1.4	Efeito do Solvente na $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ do Sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato .....	79
4.2	Estrutura dos Mesoionicos da Classe 1,2,3-oxadiazólio-5-olato .....	82
4.2.1	Interpretação dos Espectros do RMN $^{13}\text{C}$ .....	82
4.3	Interpretação dos espectros de massa e pirólise das aril-sidnonas amino-substituídas .....	85
4.4	Resultado dos Ensaios da Atividade Antitumoral .....	90
5	CONCLUSÕES .....	93
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	94
7	ANEXO .....	98

## RESUMO

Os compostos mesoiônicos são heterocíclicos cuja síntese tem mostrado grande interesse principalmente por sua potencial atividade biológica e por participarem em diversas reações originando novos compostos heterocíclicos.

Baseados nestes fatores sintetizamos e caracterizamos cinco novos compostos mesoiônicos da classe das sidnonas: 3-N-[4-X-3-nitrofenil]-1,2,3-oxadiazólio-5-olato, onde X = cloro, pirrolidino, piperidino, morfolino, metoxi e ciclohexilamino.

As estruturas dos compostos sintetizados foram verificadas através da espectroscopia de infravermelho, ultravioleta, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massa.

Estudos quantitativos das reações de substituição nucleofílica aromática frente aos nucleófilos metóxido de sódio, piperidino e ciclohexilamino, foram realizados utilizando-se como substrato a 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]sidnona, onde o anel mesoiônico foi considerado como um grupo substituinte. Foram determinados os coeficientes de velocidade das reações a várias temperaturas e calculados os parâmetros de ativação.

Verificou-se que os parâmetros de ativação estacam de acordo com a força dos nucleófilos utilizados e com o caráter excepcional do anel mesoiônico como substituinte. O efeito do solvente também foi estudado, e a diferença no comportamento do substrato frente à metanol e N,N-dimetilformamida, foi verificada da maneira prevista.

As 3-N[4-X-3-nitrofenil]sidnonas, onde X = cloro, pirrolidino, piperidino e morfolino, foram testadas contra tumores experimentais em camundongos. Os compostos cloro e pirrolidino-substituídos, mostraram inibição significativa dos tumores e aumento da sobrevida dos animais tratados.

## ABSTRACT

The mesoionic compounds are heterocyclic which synthesis has shown interest mainly because of their potential biologic activity and their participation in several reactions in which new heterocyclic compounds are originated.

Considering these factors, we could synthesize and characterize five new mesoionic compounds of sydnone class: 3-N-[4-X-3-nitrophenyl]-1,2,3-oxadiazolium-5-olate, where X = chloro, pyrrolidino, piperidino, morpholino, methoxy and cyclohexylamino.

The structures of new mesoionic compounds were characterized by IR, UV, NMR  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectroscopy, and mass spectrometry.

Quantitative studies of  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  reactions with nucleophilic sodium methoxide, piperidine and cyclohexylamine were performed using a 3-N-[4-chloro-3-nitrophenyl]sydnone, as substrate, where the mesoionic ring was considered as a substitutive group. The rate coefficients of the reactions were determined in various temperatures and the activation parameters were calculated.

It was verified that the activation parameters were in accordance to the used nucleophilic strength and with the exceptional character of the

mesoionic ring as a substitutive. The solvent effect has also been studied, and the difference of the substrates behavior was verified in the supposed way, in the presence of methanol and N,N-dimethylformamide.

The 3-N[4-X-3-nitrophenil]sydnones, where X = chloro, pyrrolidine, piperidine and morpholine were tested against experimental tumors in mice. The chloro compounds and substituted pyrrolidine have showed significative inhibition of the tumors and increasing of the survival of the tested animals.

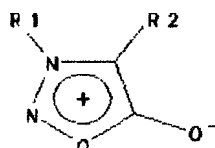
# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Compostos Meso-iônicos

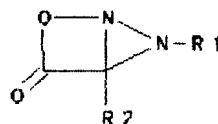
### 1.1.1. Histórico

O primeiro composto meso-iônico foi descrito por Emil Fischer e Emil Besthorn, há mais de um século<sup>1</sup>. Esses pesquisadores observaram que tais compostos não se enquadraram convenientemente entre moléculas orgânicas descritas por estruturas covalentes.

Em 1935, na Universidade de Sydney, foi sintetizada a sidnona (1), cuja primeira proposta de estrutura<sup>2</sup>, foi semelhante a uma  $\beta$ -lactona bicíclica (2), que não foi considerada satisfatória<sup>3,4</sup>.



1



2

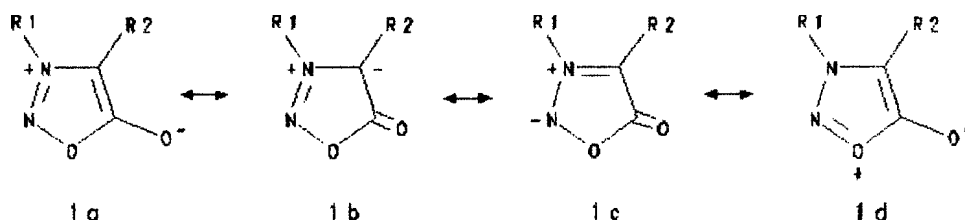
Schönberg<sup>5</sup>, em 1937, foi o primeiro a postular que os compostos meso-iônicos poderiam ser representados por um híbrido de estruturas de ressonância com cargas. Os conceitos atuais sobre



compostos mesoiônicos devem-se ao entendimento da aromaticidade e ao desenvolvimento e aplicação dos estudos de Schonberg.

Em 1946, Simpson<sup>6</sup>, sugeriu o nome de compostos mesoiônicos para essa classe de heterocíclicos, por se tratarem de compostos com características mesoméricas e iônicas.

Em 1949, Baker e Ollis<sup>3,7</sup>, através de estudos de ultravioleta, elucidaram a estrutura da sidnona, quando observaram que esses compostos tinham caráter aromático e reconheceram-na como pertencente a uma família de compostos heterocíclicos, que não pode ser representada satisfatoriamente por estruturas totalmente covalentes ou polares. Propuseram então que a sidnona fosse representada por um híbrido de ressonância de formas dipolares (1).



realizados sobre os compostos mesoiônicos, devendo-se ressaltar que à partir da década de 60, conseguiu-se avanço nas áreas de síntese e determinação estrutural.

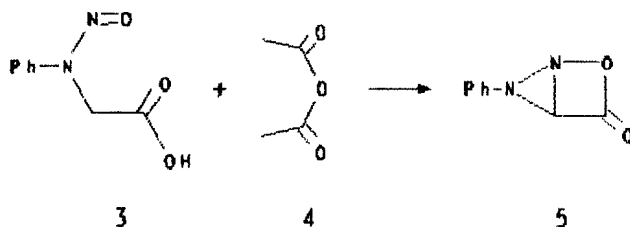
Devido à sua estrutura, os compostos mesoiônicos têm sido ensaiados biologicamente. O grande potencial de atividade biológica é atribuído ao caráter planar do anel mesoiônico, seu pequeno tamanho, às diferentes possibilidades de natureza e posição dos heteroátomos no anel e conseqüentemente à grande variedade da densidade eletrônica em torno do anel<sup>8</sup>.

Os compostos mesoiônicos estudados neste trabalho pertencem à

classe dos 1,2,3-oxadiazólio-5-olatos ou seja, as sidnonas. A seguir passamos a destacar alguns aspectos importantes relativos à estrutura, reatividade química e atividade biológica, especificamente das sidnonas.

### 1.1.2. Definição

Earl e Mackney<sup>2,4</sup>, em 1935, atribuíram estrutura bicíclica ao produto da reação entre a N-nitroso-N-fenil-glicina (3) e o anidrido acético (4).



Posteriormente, Eade e Earle<sup>9</sup> verificaram que essa reação tratava-se de uma ciclodesidratação e atribuíram ao produto o nome de "sidnona", por ter sido sintetizada na Universidade de Sydney.

O interesse despertado pela estrutura exata desse composto levou à inúmeras publicações, destacando-se as do Baker *et al.*<sup>7</sup>, que teceu discussão detalhada sobre a inconsistência das propriedades químicas e físico-químicas da sidnona com a estrutura 2. Segundo esses autores, estes compostos deveriam ser considerados como híbridos de ressonância de várias estruturas iônicas monocíclicas dipolares e tetrapolares.

Em 1957, Baker e Ollis<sup>13</sup>, revisaram o assunto e propuseram a seguinte definição para os compostos mesoiônicos: "Um composto pode ser considerado mesoiônico se for heterocíclico de 5 membros ou, possivelmente, de 6 membros e não puder ser representado

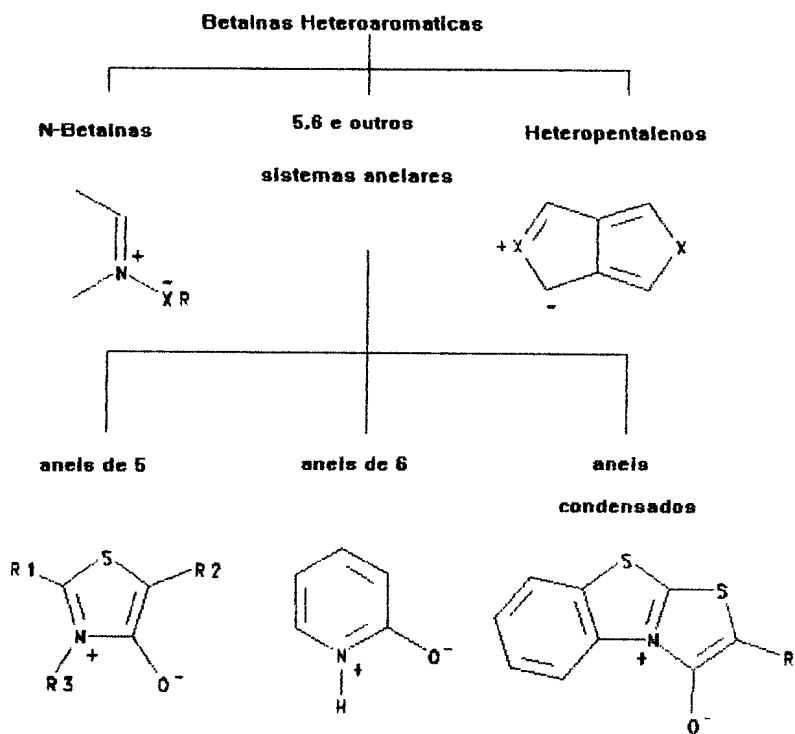
satisfatoriamente por uma única estrutura covalente ou polar e possuir um sexteto de elétrons  $\pi$  em associação com os átomos que compõem o anel. O anel suporta uma carga positiva formal contrabalanceada por uma correspondente carga negativa, localizada em um átomo ligado covalentemente a esse anel".

As definições de compostos mesoiônicos, desde a sua formulação, tem sido objeto de muita controvérsia, devido à ambigüidade associada à palavra "satisfatoriamente". A discussão que se estabeleceu sobre o assunto dou origem a uma série de estudos acerca da estrutura destes compostos, podendo ser encontrados na literatura vários trabalhos sobre a definição de mesoiônicos<sup>10-13</sup>.

Em 1976, Ollis e Ramsden<sup>11</sup>, propuseram modificações na definição original dos mesoiônicos, com o objetivo de restringir o uso do termo apenas aos compostos heterocíclicos de 5 membros. Essa modificação, segundo os autores, poderia preservar o termo, excluindo uma série de compostos com anéis de 6 membros.

Em 1978, nova abordagem desta questão foi sugerida por Potts<sup>13</sup>, que classifica os compostos mesoiônicos como membros de uma família de betaínas heteroaromáticas.

Esta classificação localiza os compostos mesoiônicos entre as betaínas mesomóricas heterocíclicas eliminando a preocupação e a necessidade de modificações posteriores para excluir ou incluir diferentes classes de compostos heterocíclicos na definição do compostos mesoiônicos.

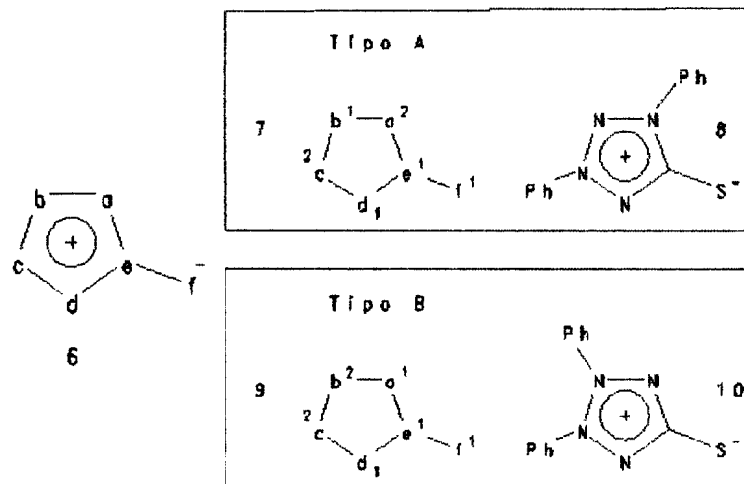


Em recente trabalho de Ollis *et al.*<sup>12</sup>, os compostos mesoiônicos também são classificados entre as betainas mesoméricas heterocíclicas.

### 1.1.5. Representação

Os compostos mesoiônicos apresentam o esqueleto básico 6, sendo que dois sistemas de distribuição de elétrons levam ao tipo A e B (7 e 9 respectivamente), onde as letras minúsculas representam os átomos de carbono ou heteroátomos e os números indicam o número de elétrons com que cada átomo contribui para formar os orbitais  $\pi$ .

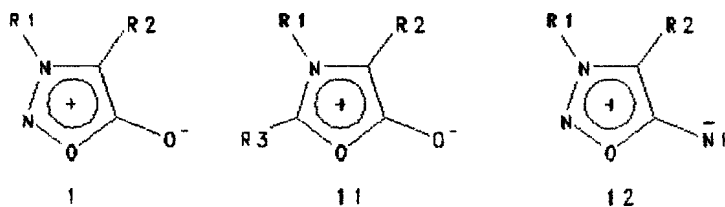
Os compostos 1,2,3-tetrazólio-5-tiolato (8) e a dihidroditizona (10) ilustram como exemplos, os tipos A e B, respectivamente<sup>21</sup>.



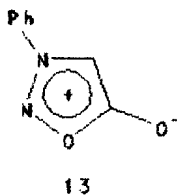
Os compostos mesoiônicos dos tipos A e B apresentam propriedades químicas diferentes. Uma das propriedades que os diferenciam é o tautomerismo. No caso dos mesoiônicos tipo A, o tautômero mais estável é o de forma fechada e, para o tipo B, a forma tautomérica acíclica corresponde á mais estável.

#### 1.1.4. Nomenclatura

O termo mesoiônico foi sugerido para denominar sistemas com estruturas possuindo caráter mesomérico e iônico<sup>7</sup>. Vários tipos de nomenclatura tem sido usados para denominar os compostos mesoiônicos. Algumas dessas nomenclaturas utilizam nomes usuais com: "sidnona" (1), "munchonas" (11) e "sidnona-imidetos" (12).



Um dos sistemas de nomenclatura mais antigo usado para compostos heterocíclicos sem carga, denomina a N-fenilsidnona da seguinte maneira:  $\psi$ -3,5-dihidro-3-fenil-5-ceto-1-oxa-2,3-diazol (13), onde o símbolo  $\psi$  indica a natureza mesoiônica.



Outro método usual para denominar as "sidnonas", atribui ao átomo de oxigênio exocíclico, a terminação "ONA" e ao anel mesoiônico, o nome apropriado do cátion correspondente. Empregando-se, novamente, a N-fenilsidnona (13), como exemplo, teríamos 3-fenil-1,2,3-oxadiazólio-5-ona. As duas nomenclaturas citadas não parecem muito convenientes, já que sugerem a existência de uma ligação dupla formal entre o anel e o átomo exocíclico.

O sistema adotado pela Royal Society of Chemistry (Grã-Bretanha)<sup>14</sup> é utilizado pela maioria dos investigadores<sup>10-13</sup> e consiste em:

- 1) numeração dos átomos que compõem o anel mesoiônico, adotando-se a seqüência em ordem de prioridade: oxigênio, enxôfre e nitrogênio;
- 2) quando há dois ou mais heteroátomos do mesmo elemento no anel, procura-se inicialmente satisfazer a condição anterior, e em seguida seleciona-se a seqüência em que a soma dos números atribuídos aos heteroátomos seja a menor possível (considerando-se somente os heteroátomos anelares);

3) depois de definida a seqüência de numeração, atribui-se ao anel o nome normalmente empregado para o correspondente composto heterocíclico, com o sufixo "ólio", caracterizando a carga positiva formal associada ao anel, precedida pelo termo mesoiônico. Ao átomo, ou grupo de átomos exocíclico que suporta a carga formal negativa, dá-se o nome do ânion correspondente.

Continuando-se com o exemplo da N-fenilsidnona (13), teremos a denominação "mesoiônico-3-fenil- 1,2,3-oxadiazólio-5-olato".

### 1.1.5. Aromaticidade

Os conceitos de aromaticidade referem-se as propriedades, que tornam possíveis determinados sistemas anelares especialmente estáveis, do ponto de vista químico e termodinâmico, em relação aos seus análogos insaturados. Os conceitos de aromaticidade baseiam-se: na estabilidade química, em medidas termodinâmicas de energia de ressonância, nos calores de formação ou de hidrogenação, além da disponibilidade de sofrerem reações de substituição aromática.

Baseado em cálculos de orbitais moleculares, Hückell propôs que sistemas anelares aromáticos deveriam conter um total de elétrons igual a  $(4n+2)$ , onde "n" é um número inteiro e positivo, prevendo-se assim que compostos homocíclicos e heterocíclicos contendo 2,6,10,... elétrons são aromáticos.

Mais recentemente tem-se definido aromaticidade como a habilidade de sistemas anelares manterem corrente eletrônica induzida. Essa definição encontrou grande aceitação, devido às modernas técnicas

de medida de susceptibilidade magnética, como a de ressonância magnética nuclear protônica.

Este conceito baseia-se no fato de que, quando se submete um sistema cíclico aromático a um campo magnético, induz-se a circulação dos elétrons da nuvem eletrônica, provocando o surgimento de um campo magnético oposto. Desta maneira, os prótons ligados diretamente ao anel estão submetidos a um campo mais intenso do que se não houvesse esta circulação diamagnética de elétrons, e o valor do deslocamento químico desses prótons estará deslocado para campo baixo. Por outro lado, prótons localizados acima ou dentro do anel, estarão sujeitos à um campo magnético diminuído, provocando valores de deslocamento químico em campo mais alto. Logo, se os prótons ligados a um anel estiverem deslocados para campo mais baixo, podemos concluir que a molécula é diatrópica e portanto, aromática.

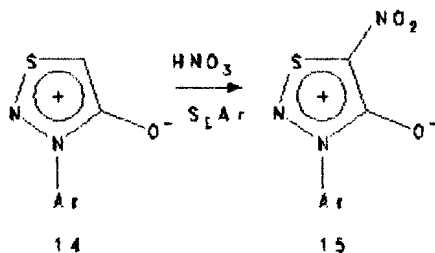
Entre os compostos heterocíclicos, a aromaticidade depende do tipo e disposição dos heteroátomos na molécula. À medida que aumenta o número de heteroátomos no anel, aumenta a dificuldade na previsão de aromaticidade dos compostos heterocíclicos. A constatação da aromaticidade, por meio de técnicas de ressonância magnética nuclear protônica, torna-se geralmente difícil de ser aplicada, já que diminui o número de prótons ligados ao anel. A análise de compostos heterocíclicos, quanto à aromaticidade, é geralmente realizada pela apreciação de vários fatores:

- 1) presença de corrente diamagnética;
- 2) planaridade da molécula;
- 3) capacidade de sofrer reação de substituição aromática;



- 4) estabilidade química
- 5) a distância das ligações entre átomos anelares aproximadamente iguais, levando em consideração ainda as possíveis alterações na simetria devido à presença de heteroátomos e/ou outros motivos.

Para os compostos mesoiônicos, têm sido reportado resultados que podem ser interpretados como evidências para o caráter aromático destes anéis. Duffin e Kendal<sup>15</sup>, estudaram reações de substituição eletrofílica como bromação e nitração em derivados do sistema mesoiônico 1,2,3-tiadiazólio-4-olato(14).



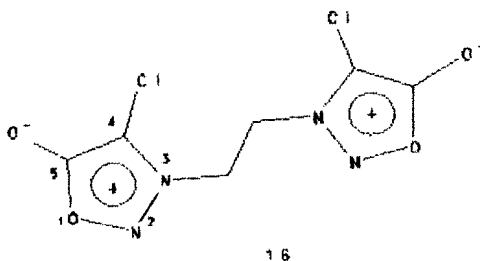
Medidas de susceptibilidade magnética para o mesoiônico 3-fenil-1,2,3-oxadiazólio-5-olato (13), apresentadas por Baker e Ollis<sup>3</sup>, sugerem algum grau de aromaticidade. Estes autores obtiveram o valor de  $11,0 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$  comparável às do pirrol ( $10,2 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ), furano ( $8,9 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ) e o tiofeno ( $13,0 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ). Os resultados dos Raio-X de derivados do sistema mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato, também constituem uma evidência da aromaticidade nestes compostos heterocíclicos.

Além destes, outros resultados podem ser considerados como prova da existência de aromaticidade nos compostos mesoiônicos.

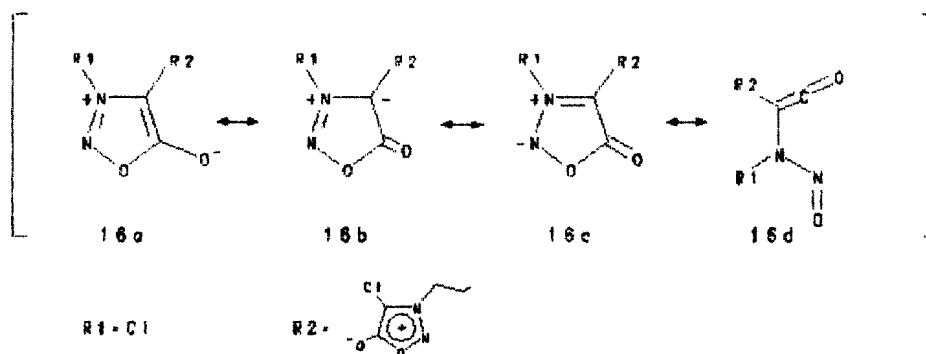
### 1.1.6. Estrutura

O sistema mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (1), foi o mais estudado quanto à estrutura e geometria. O amplo conhecimento desse sistema, deve-se ao fato que esses heterocíclicos foram os primeiros a serem estudados sistematicamente.

Thiessen e Hope<sup>16</sup>, determinaram a estrutura do derivado mesoiônico 4,4'-dicloro-3,3'-etileno-bis-1,2,3-oxadiazólio-5-olato (16).

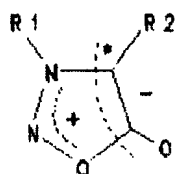


A análise desses resultados permitiu verificar que, com exceção das ligações C5-O1 e C5-O (exocíclico), todas as outras ligações anelares possuem distâncias intermediárias entre uma ligação simples e uma ligação dupla: C4-C5 1,395 Å (1,397 Å no benzeno); C4-N3 1,34 Å (1,342 Å na piridina), N2-N3 1,313 Å (1,32 Å na tetrazina) e N2-O1 1,389 Å (1,380 Å no 1,2,5-oxadiazol). O comprimento de ligação C5-O (exocíclico) 1,215 Å (1,19 Å a 1,20 Å na hidroxycumarina), foi menor do que o esperado, para um átomo de oxigênio suportando uma carga negativa, e C5-O1 1,407 Å (1,362 Å no furano), foi maior do que o esperado. O resultado desta análise levou esses pesquisadores a postular 4 formas canônicas, sendo "16d", a que contribui mais para o híbrido de ressonância (Figura 16).



Ueng e Wang<sup>17</sup>, recentemente obtiveram através da análise de dados de Raios-X, as estruturas para a 4-acetil-3-(p-tolil)-sidnona e 4-acetil-3-fenilsidnona-oxima. A análise da estrutura cristalina de sidnonas 3-substituídas, mostrou que o anel mesoiônico é melhor descrito como uma azometinaimina estabilizada por ressonância.

Verificou-se também, que a estrutura de ressonância (17), contribui mais significativamente para as sidnonas 4-substituídas, do que para as 3-substituídas. Esta análise é consistente com o estudo de RMN



17

<sup>13</sup>C desses derivados da sidnona. A densidade eletrônica do átomo de carbono C\*, é maior do que a maioria dos carbonos do anel aromático ligado ao N3, e seu deslocamento químico vai para campo mais baixo, em torno de 12-14 ppm, quando esse anel é p-substituído por grupos retiradores de elétrons.

### 1.1.7. Propriedades Espectroscópicas

Trabalhos específicos sobre espectroscopia de ressonância magnética nuclear, infravermelho, ultravioleta e espectrometria de massa, sobre derivados da sidnona, têm sido reportados. Baseando-nos nesses trabalhos, destacaremos os principais aspectos do comportamento

espectroscópico de compostos mesoiônicos da classe das sidnonas.

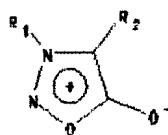
### 1.1.7.1. Infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho tem sido bastante utilizada na caracterização dos compostos mesoiônicos.

Um grupo numeroso de sidnonas tem sido estudado, e as frequências de estiramento do grupo carbonila e da ligação C-H, bem caracterizadas. O estiramento da ligação C=O em 1720-1770  $\text{cm}^{-1}$ , é comparável com a absorção da respectiva ligação nas  $\gamma$ -lactonas em 1740  $\text{cm}^{-1}$ . A absorção em 3190-3140  $\text{cm}^{-1}$ , é característica para a ligação C-H, e tem sido usada para detectar a ausência de sidnonas 4-substituídas<sup>8</sup>.

A Tabela 1 ilustra com alguns exemplos os valores das frequência de estiramento das ligações C=O e C-H em sidnonas substituídas.

Tabela 1: Absorções características de sidnonas na região do infravermelho.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\nu$ CO ( $\text{cm}^{-1}$ )	CH ( $\text{cm}^{-1}$ )	Ref.
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	1768	3185	(18)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1752	-	(18)
C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H	1768	3140	(18)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	H	1725	-	(19)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	CH <sub>3</sub>	1735	-	(19)

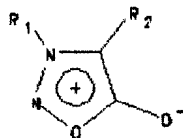
### 1.1.7.2. Ultravioleta



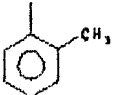


A espectroscopia na região do ultravioleta de numerosas sidnonas, mostra uma intensa absorção entre 290 e 340 nm (6.000-8.000). A 3-fenilsidnona absorve a 310 nm<sup>21</sup>, a 3-metil-4-fenilsidnona<sup>21</sup> em 310 nm e a 3,4-difenilsidnona em 340 nm<sup>22</sup>.

Kier e Roche<sup>20</sup> estudaram os espectros de ultravioleta de 10 sidnonas 3,4-substituídas, observando absorções de alta intensidade sempre entre 290-340 nm, que atribuíram à transição do tipo  $\pi$ - $\pi^*$ .

A Tabela 2 mostra valores para as absorções características na região do ultravioleta de algumas sidnonas 3 ou 3,4-substituídas.

Tabela 2: Absorções características de sidnonas (era etanol) na região do ultravioleta.



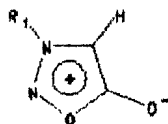
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon$	Ref.
CH <sub>3</sub>	H	290	6600	(21)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	289,5	6450	(21)
	H	310	5650	(21)
	H	310	4700	(22)
	H	300	6500	(22)
		340	-	(22)


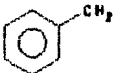
### 1.1.7.3. Ressonância Magnética Nuclear Protônica

Diversos estudos de ressonância magnética nuclear protônica tem sido reportados na literatura. Stewart e Danieli<sup>23</sup>, observaram um inesperado deslocamento químico em campo alto, para o próton ligado ao anel heterocíclico em diversas sidnonas. Esses autores concluíram que este fato era decorrente da localização de carga positiva, sobre o átomo de nitrogênio-3 do anel (estrutura canônica 1<sub>a</sub> da Figure 1), que provoca uma blindagem no próton ligado diretamente, ao anel da sidnona, através do átomo de carbono-4<sup>24</sup>.

A Tabela 3 apresenta os valores para os deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup>H para o próton ligado ao C4, em algumas sidnonas.

Tabela 3: Deslocamentos químicos do RMN <sup>1</sup>H (em ppm) de sidnonas 3-substituídas.



R	$\delta$ H-C	Ref.
CH <sub>3</sub>	6,38	(25)
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	6,36	(25)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	6,34	(25)
	6,76	(25)
	6,19	(25)

Trabalhos mais recentes<sup>26</sup> de cálculo de densidade eletrônica confirmam os valores da Tabela 3, mostrando deslocamento químico para o próton ligado ao átomo C<sub>4</sub> na faixa de 6,2-6,8 ppm.

#### 1.1.7.4. Ressonância Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C

Na literatura existem poucos trabalhos sobre RMN <sup>13</sup>C de sidnonas ou seus derivados, e os 2 últimos estão publicados em revistas de origem chinesa às quais, infelizmente, não tivemos acesso.

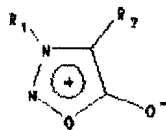
O estudo de RMN <sup>13</sup>C, realizado por Potts<sup>27</sup>, sobre a N-metil-sidnona e seus derivados, mostrou para o átomo de carbono metílico, o valor de 39,8 ppm. Este valor reflete o efeito de desblindagem do átomo de nitrogênio N3. No anel heterocíclico, átomos de carbono C<sub>4</sub> e C<sub>5</sub> apresentam deslocamentos químicos de 96,8 e 169,2 ppm, respectivamente. O valor do deslocamento químico do carbono C<sub>5</sub>, embora menor do que carbonos carbonílicos em cetonas normais, apresenta valor similar aos observados para os carbonos carbonílicos de lactonas, amidas e imidas.


A introdução de um grupo metila no carbono C<sub>4</sub> resulta num deslocamento deste carbono de, aproximadamente 10 ppm para campo mais baixo.

Os resultados obtidos nesse estudo sugerem que os valores dos deslocamentos químicos são consistentes com a estrutura da sidnona.

A Tabela 4 mostra valores de deslocamentos químicos típicos para alguns derivados da sidnona.

Tabela 4: Deslocamentos químicos (em ppm) de RMN  $^{13}\text{C}$  de algumas sidnonas.



	C(4)	C(5)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
(1)	96,77	169,20	CH <sub>3</sub>	H
(2)	94,23	169,72	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
(3)	104,80	168,73	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
(4)	94,93	169,30		H

#### 1.1.7.5. Espectrometria de Massa

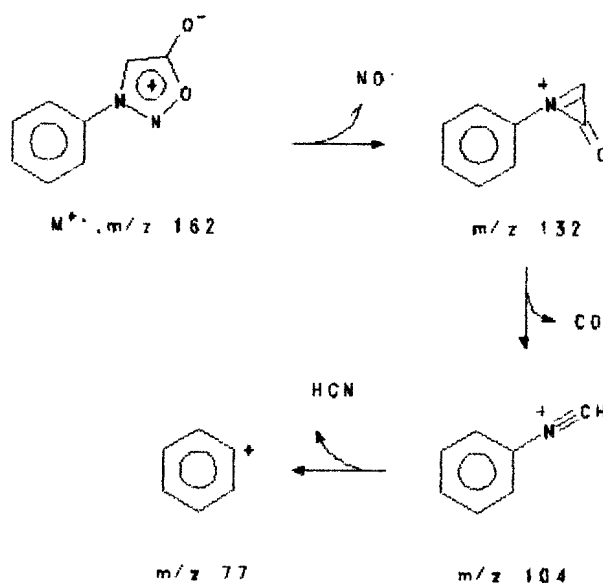
Inúmeros trabalhos são encontrados na literatura sobre o estudo de espectrometria de massa de compostos mesoiônicos. O sistema anelar incomum desses compostos, despertou grande interesse pelo estudo de suas fragmentações. Dos compostos mesoiônicos a classe das sidnonas é a mais estudada, e a espectrometria de massa a mais conhecida<sup>28,29</sup>. Todos os espectros de massa de sidnonas registram o íon molecular. Nos sistemas 1,2,3-oxadiazólio-5-olato, as fragmentações são características e não ocorrem rearranjos nos fragmentos. A espectrometria de massa tem sido muito utilizada na determinação da estrutura de compostos mesoiônicos.

O comportamento das sidnonas sob o impacto de elétrons típico. Na fragmentação da 3-fenilsidnona, ocorre primeiramente, perda



de radical  $\text{NO}\cdot$ , seguido pela perda da molécula de  $\text{CO}$ , formando o cátion N-fenil-formonitrílio (104), que pode decompor-se pela perda de  $\text{HCN}$ , para formar o cátion  $\text{C}_6\text{H}_5^+$  (Esquema 1).

### Fragmentação Característica de Massa



Esquema 1

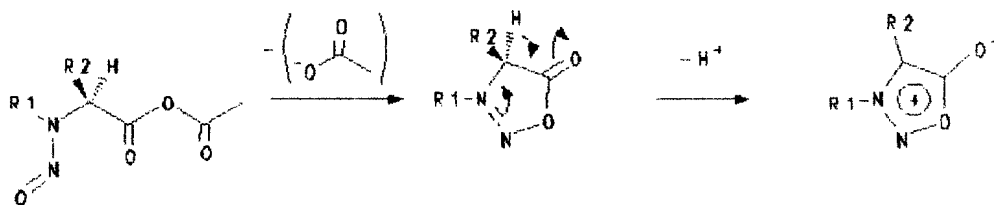
A perda inicial do radical  $\text{NO}\cdot$ , e da molécula de  $\text{CO}$ , é característico do processo de fragmentação de todas as sidnonas estudadas, exceto para a 3-benzilsidnona. A presença de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, aumentam relativamente a abundância do radical correspondente a  $\text{M}\cdot\text{NO}\cdot$ , quando comparados à fenil-sidnona<sup>30</sup>.

Os derivados amínicos primários das fenil-sidnonas têm sido estudados, e a análise desses espectros demonstra fragmentações típicas deste sistema.

### 1.1.8. Propriedades Químicas

O método de síntese da sidnona foi descrito por Earl e Mackney<sup>2</sup>, e envolve o tratamento de N-nitroso-aminoácido com anidrido acético. Cloreto de tionila e fosgenio<sup>31</sup> também têm sido usados com o objetivo de fechar o anel.

Baker, Ollis e Poole<sup>8</sup>, propuseram um mecanismo para a síntese do anel de sidnona, envolvendo um intermediário que incorpora a molécula do anidrido (Esquema 2).

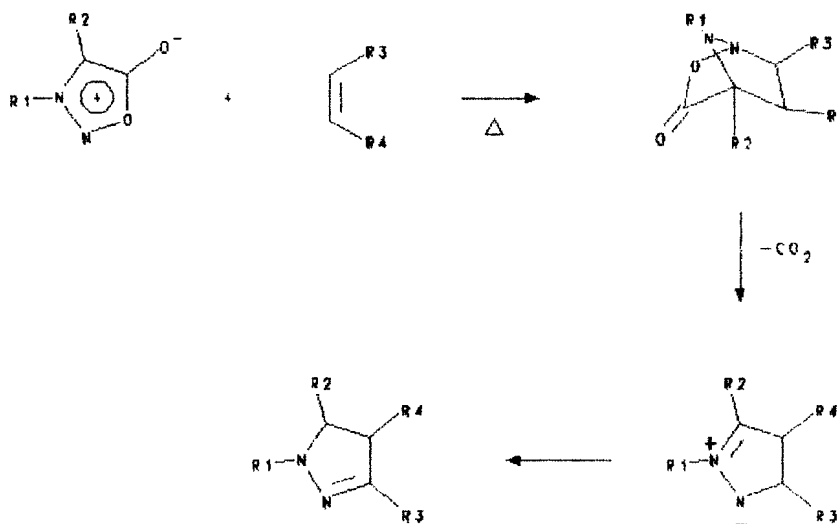


Esquema 2

Os argumentos para caracterizar as sidnonas, como compostos aromáticos, são a estabilidade e a habilidade de sofrer substituição nucleofílica no átomo de carbono-4<sup>3</sup>. Exemplos incluem a halogenação com cloro<sup>7</sup>, bromo<sup>7</sup> e iodo<sup>7</sup>, reação de nitração<sup>32</sup>. As tentativas de colocar grupos doadores de elétrons na posição-4 do anel têm sido insatisfatórias<sup>32</sup>.

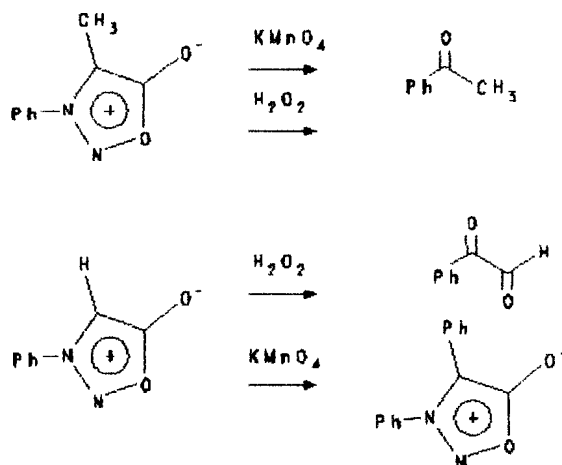
Baker, Ollis e Poole<sup>8</sup>, observaram a não reatividade do grupo fenila ligado ao átomo de nitrogênio-3 da 3-fenilsidnona, frente à substituição eletrofílica. No entanto, quando o grupo fenila está ligado na posição-4 do anel da sidnona, observou-se o ataque eletrofílico, como a nitração.

Outro interessante comportamento das sidnonas é a habilidade de se adicionarem em alquenos, alquinos e nitrilas para formarem derivados pirazolínicos e pirazólicos, com eliminação de  $\text{CO}_2$ . O Esquema 3 mostra o mecanismo proposto por Huisgen<sup>33</sup>, para esta reação.



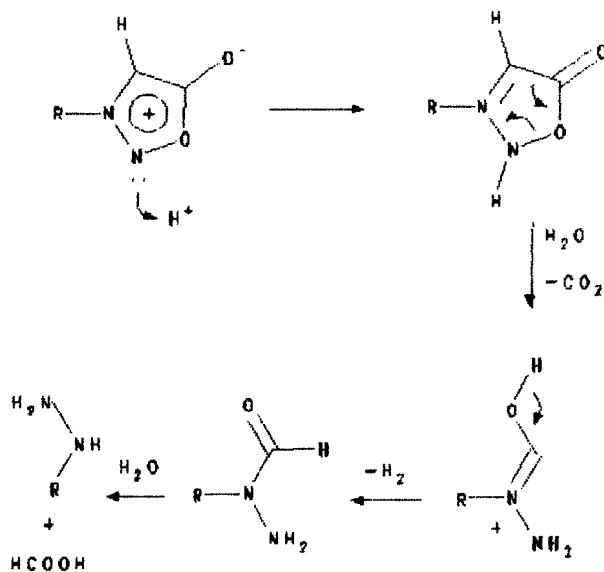
Esquema 3

Uma reação extremamente interessante, que por hora não tem o mecanismo conhecido, é a de oxidação das sidnonas. Hashimoto e Ohta<sup>31</sup>, observaram os produtos mostrados no Esquema 4. Eles sugeriram a formação do radical fenila na decomposição do anel mesoiônico, seguida pelo ataque do radical na posição-4 do anel. Cálculos de orbitais moleculares mostram valores de valência livre nesta posição favorável ao ataque radicalar.



Esquema 4

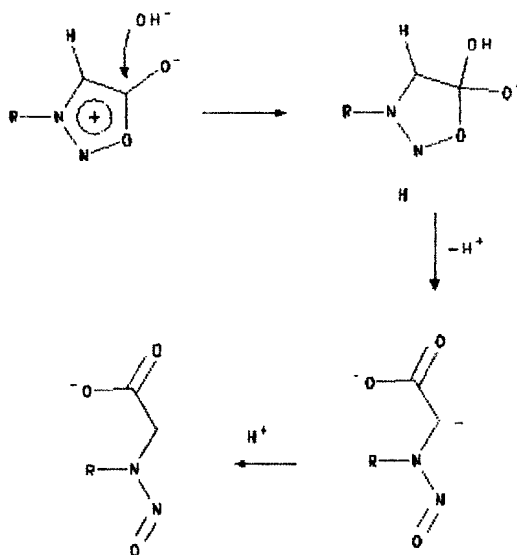
O mecanismo mais comum de hidrólise ácida é mostrado no esquema V. A hidrólise ácida de derivados da sidnona tem sido utilizada como método geral para a síntese de monoalquil hidrazinas<sup>34,35,36</sup>.



Esquema 5

A hidrólise básica também tem sido reportada, e mostra regenerar o N-nitrosoaminoácido de partida<sup>9</sup>. Garret<sup>35</sup>, estudou a cinética dessa reação, e observou a seguinte diminuição na ordem de velocidade:

metil>propil>isopropil>tertbutil. A proposta mecanística para esta hidrólise<sup>35</sup>, envolve ataque inicial do grupo hidroxila ao carbono carbonílico, que é o ponto de ataque favorecido ao ataque por reagente com par de elétrons.

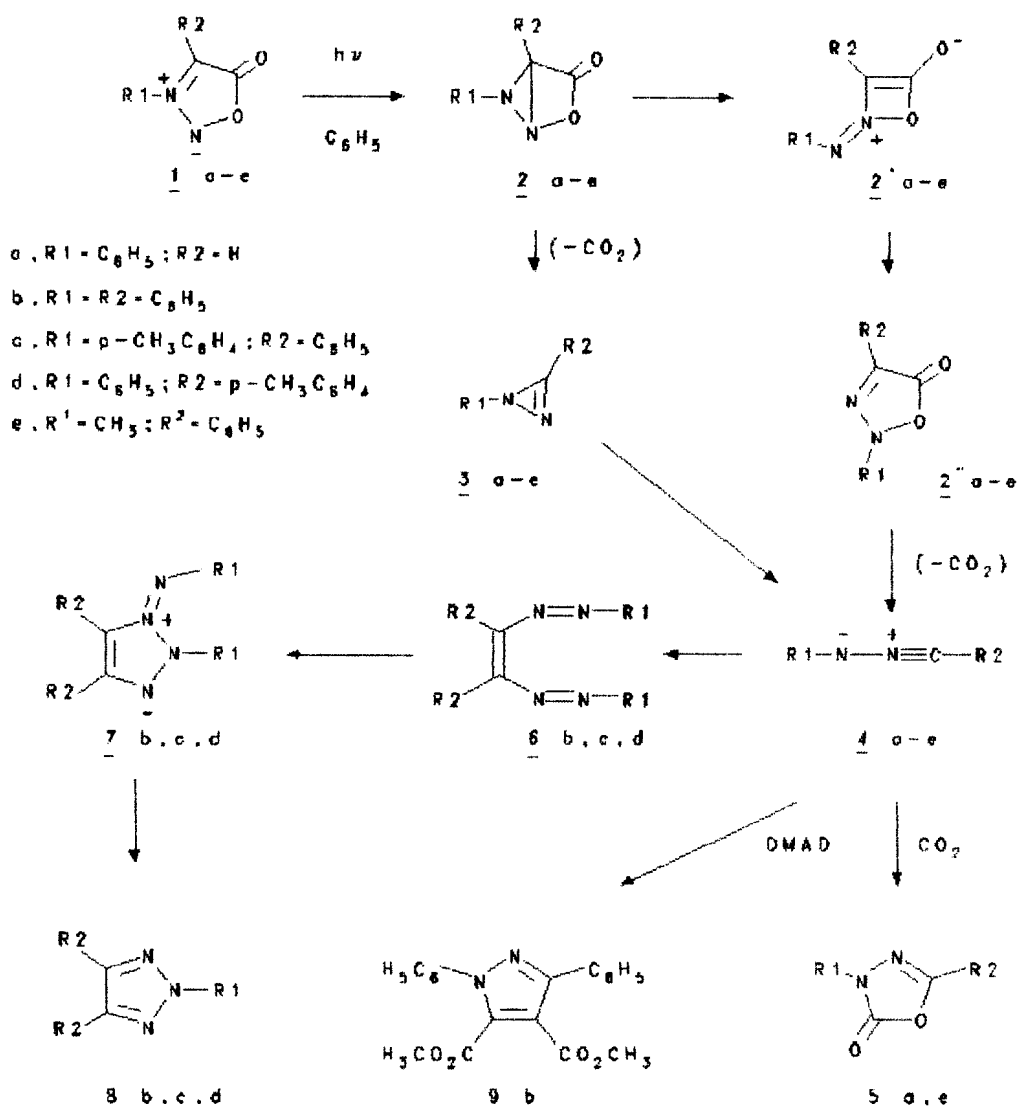


Esquema 6

### 1.1.9. Fotoquímica das Sidnonas

Nos últimos anos, vários grupos de pesquisadores têm investigado as transformações fotoquímicas dos derivados da sidnona.

Em 1966, Krauch *et al.*<sup>37</sup>, demonstraram que a fenil-sidnona (1a), quando fotolisada em benzeno, dava como único produto isolado a A<sup>2</sup>1,3,4-oxadiazólio-5-ona (5a). Estes autores sugeriram que a N-fenilnitrilimina (4a) é formada como intermediário de fotólise de (1a), que subseqüentemente, combina-se com uma molécula de CO<sub>2</sub>, para gerar o derivado oxadiazólio (5a) (Esquema 7).



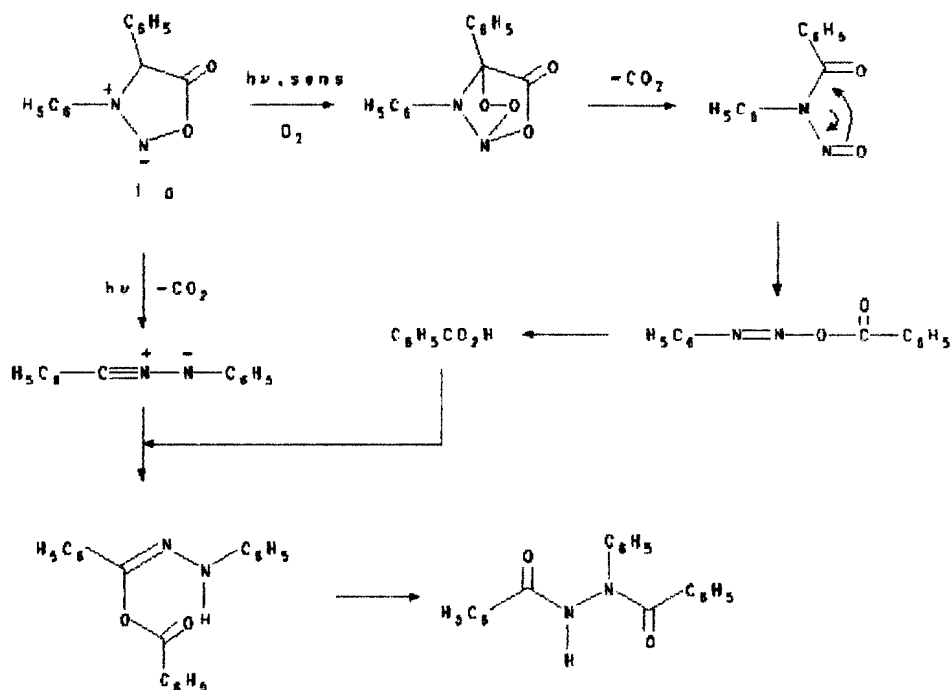
Esquema 7

Estudos subsequentes realizados por outros investigadores, têm confirmado o mecanismo sugerido por Krauch *et al.*<sup>37</sup>, para a fotólise das sidnonas. A fotólise da 3,4-difenilsidnona (1a), em benzeno tem fornecido o 2,4,5-trifenil-1,2,3-triazole (8b) como produto principal<sup>40</sup>. A formação do triazole (8b), tem sido proposta à partir da N,C-difenilnitrilimina (4b), que é transformada em 1,2-bis(fenilazoestilbeno) (6b) e posteriormente no

triazole (8b), como mostra o Esquema 7. Tem sido sugerido, que o intermediário diazirina (3b) poderá ser o precursor para a nitrilimina (4b) nesta reação. Entretanto, foi proposto também, que (4b) seja formado através do intermediário (2b).

As sidnonas também sofrem reações fotoquímicas com diversos dipolarófilos acetilênicos e olefínicos. Alguns dos dipolarófilos tratados com sidnonas sobre condições fotoquímicas incluem dióxido de carbono<sup>37</sup>, e dissulfeto de carbono<sup>39</sup>.

Estudos recentes<sup>38</sup>, têm demonstrado que a fotoxigenação de sidnonas leva a  $\alpha,\beta$ -diaróilhidrazina como produto principal. O Esquema 8, mostra perda de CO<sub>2</sub> do aduto 1,3 da sidnona com O<sub>2</sub><sup>\*</sup>, produzindo um derivado nitroso, que sofre rearranjo e decomposição para o ácido benzóico. A seguir forma um derivado N,C-difenilnitrilimino, que pode ser gerado diretamente da sidnona e posteriormente rearranja para dar o  $\alpha,\beta$ -dibenzoilfenilhidrazina (Esquema 8).



Esquema 8

### 1.1.10. Atividades Biológicas

Brookes e Walker<sup>40</sup>, em 1957, foram os primeiros a fazer considerações sobre a importância da atividade biológica das sidonas. Eles prepararam diversas 3-metil-4-alkilsidonas e testaram esses compostos como antagonistas de aminoácidos. Estes compostos foram testados contra diversos microrganismos, incluindo *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* e *L. mesenteroides*, sendo que nenhuma atividade foi observada.

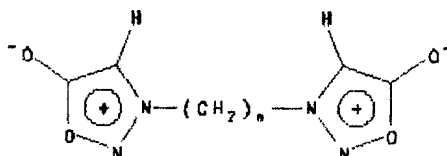
Davis, Becker e Rogers<sup>41</sup>, persistiram com a idéia destes compostos serem antagonistas dos aminoácidos. Eles testaram algumas sidonas-3-substituídas, principalmente as 3-aryl, contra duas infecções



de fungos em plantas e observaram que os compostos eram atícos *in vivo*, mas *in vitro* nenhuma atividade foi observada. A presença de cloro, em algumas posições, tornaram essas sidnonas mais atícas.

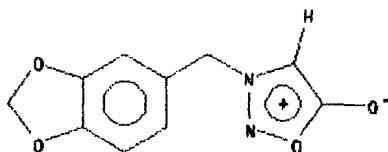
Tien e Hunsberger<sup>42</sup>, sintetizaram a N-(3-piridil)-sidnona e submeteram esse composto a diversos testes de atividade biológica, entre eles tuberculostático, antineoplásico e outros ensaios quimioterápicos. Os resultados reportados foram negativos.

Um grande número de sidnonas têm sido testado como agentes antineoplásicos. Daeniker e Druey<sup>43</sup>, sintetizaram algumas polimetileno-bis-sidnonas (18) e obtiveram alguma atividade para o homólogo etilênico.



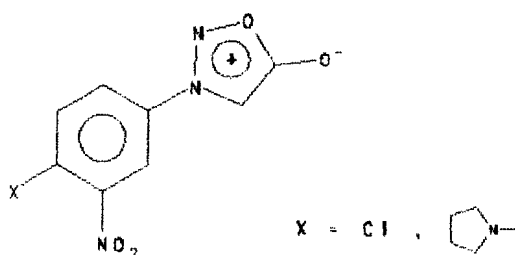
18

Greco, Nyberg e Cheng<sup>44</sup>, reportaram atividade frente ao carcinoma 755, em ratos, da 3-(p-metoxi-benzil)sidnona. Este mesmo composto foi inativo frente ao sarcoma 180, e leucemia. Um análogo deste composto, 3-piperonilsidnona (19), foi reportado por Nyberg e Cheng<sup>45</sup>, como agente antimalárico. Com uma dose de 10 mg/kg, foi encontrada atividade frente a *Plasmodium berghei*, em ratos. As vias de administração foram oral e subcutânea e não foi encontrada atividade tóxica até 500 mg/kg.



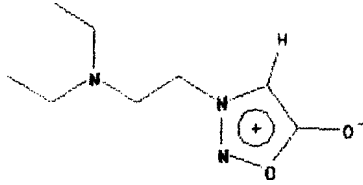
19

Efeito inibidor das arilsidnonas sobre tumores em ratos têm sido reportado por Gomes e Echevarria 46. Duas novas arilsidnonas: 3-N-(4-X-3-nitrofenil)-1-oxa-2,3-diazólio-5-olato<sup>20</sup>, onde X = cloro e pirrolidino foram testadas *in vivo* contra os seguintes tumores: Ehrlich, Sarcoma 180, B10MCII (tumor induzido quimicamente), Melanona B16F10 e leucemia L1210, mostrando inibição significativa no crescimento dos tumores e aumento da sobrevida dos animais ensaiados.

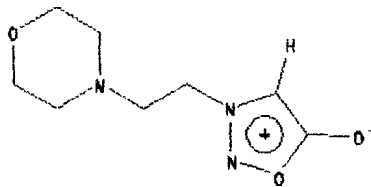


Kier e colaboradores<sup>47</sup>, descreveram potente atividade estimulante do sistema nervoso central para as 3-alkil-sidnonas. A 3-sec-butil-sidnona foi reportada como poderoso estimulante da respiração, esta estimulação parece ser predominantemente do sistema nervoso central.

Bruzzese e colaboradores<sup>48</sup>, sintetizaram derivados de 3-aminoalkil-sidnona e notaram essencialmente o mesmo efeito estimulante do sistema nervoso central observado por Kier. Foi também observada ação analgésica, particularmente com a 3-dietilaminoetil-4-metilsidnona (21) e 3-morfolino-etilsidnona (22).



21

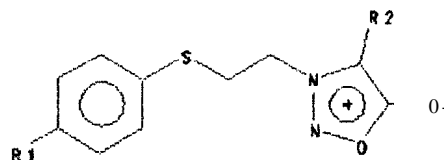


22

Oshme e colaboradores<sup>49</sup>, realizaram um extensivo estudo farmacológico com um grande número de 3-aryl-sidnonas, significativamente menos tóxicas que as 3-alkil-sidnonas. Notaram também, que em doses subtóxicas, ocorre diminuição do número de eritrócitos, bem como a formação de metahemoglobina.

Oshme e colaboradores<sup>49</sup>, observaram considerável atividade anti-convulsiva para as 3-aryl-sidnonas. A 3-(o-toluil)sidnona foi a mais ativa frente à esses testes.

Atividade antiinflamatória foi detectada para a 3-benzil-4-(acetamidometil)-sidnona, mas Otsubo e Saito<sup>50</sup>, observaram que estes compostos induzem a cirrose em ratos. A série das 3-(2-arylthioetil)-sidnonas (23), também tem apresentado atividade antiinflamatória<sup>51,52</sup>.



23

## 1.2. Aspectos Gerais das Reações de Substituição Nucleofílica Aromática (S<sub>N</sub>Ar)

### 1.2.1. Introdução

Os anéis aromáticos possuem sistemas difusos de elétrons  $\pi$ , dispostos em orbitais moleculares cíclicos com forte caráter ligante. Como consequência, a grande maioria das reações de S<sub>N</sub>Ar segue o mecanismo adição-eliminação.

As reações de S<sub>N</sub>Ar envolvendo o mecanismo adição-eliminação são favorecidas quando existe um bom grupo abandonador, facilmente deslocado com seus elétrons de ligação. A presença de grupos retiradores de elétrons, em posições adequadas, pode facilitar a formação da ligação do átomo de carbono do anel, com o reagente nucleofílico, e estabilizar o estado de transição<sup>53</sup>.

### 1.2.2. Mecanismos das Reações de S<sub>N</sub>Ar

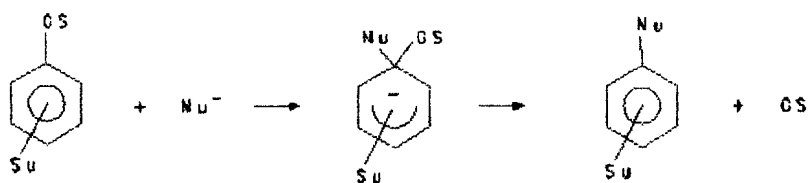
Os tipos de mecanismo das reações de S<sub>N</sub>Ar são os seguintes:

- a) mecanismo bimolecular não sincronizado por adição-eliminação (AES<sub>N</sub>2);
- b) mecanismo unimolecular (S<sub>N</sub>1) análogo ao observado nas reações de substituição ao carbono saturado;
- c) mecanismo através de eliminação seguida por adição (mecanismo através do intermediário benzino)
- d) mecanismo do fotosubstituição.

### 1.2.3. Mecanismo $\text{AES}_{\text{N}2}$ ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ )

Segundo Miller<sup>54</sup> e Bunnett<sup>55</sup>, o mecanismo sincronizado seria dificultado pela alta energia do estado de transição, no qual o nucleófilo e o grupo abandonador ocupariam o mesmo lóbulo do orbital  $\text{sp}^2$ , para estabelecerem ligações com o sítio reativo.

O mecanismo não sincronizado, também chamado via complexo intermediário, é mais facilmente aceito por causa da estabilidade dos complexos intermediários (complexo  $\sigma$ ). Este mecanismo compreende 2 etapas:



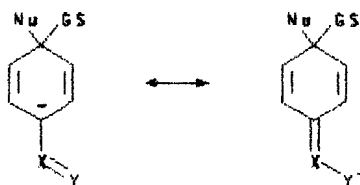
GS = grupo de saída; Nu = nucleófilo e Su = substituinte

### 1.2.4. Efeitos dos Substituintes no Mecanismo $\text{AES}_{\text{N}2}$ nas Reações de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

Nas reações de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , que ocorrem pelo mecanismo  $\text{AES}_{\text{N}2}$ , observa-se aumento na velocidade da reação, provocado por grupos retiradores e retardamento por grupos doadores de elétrons, quando esses grupos se encontram nas posições *orto* e/ou *para*.

Estes substituintes foram divididos em 8 classes por Miller<sup>56</sup>, e discutidas exaustivamente as diferenças dos efeitos encontrados nas posições *orto*, *meta* e *para*, em relação ao centro da reação. Esses efeitos podem ser ilustrados com alguns exemplos:

i) estabilidade do complexo o por grupos retiradores de elétrons



ii) estabilidade do complexo o por grupos retiradores na posição *meta*.

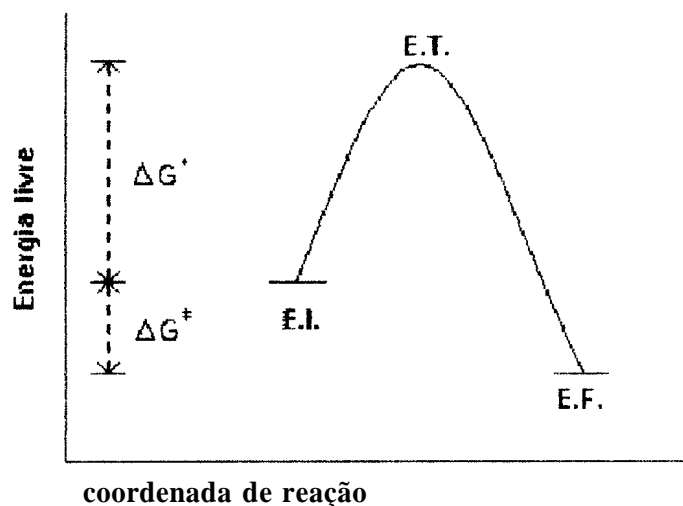


iii) desestabilização do complexo a por substituintes doadores de elétrons na posição *para*.



Os grupos mais comuns utilizados como ativantes nas reações de S<sub>N</sub>Ar são: -NO<sub>2</sub>, -COX, -NMe<sub>3</sub>, S<sup>+</sup>Me<sub>3</sub>, -C-N e SO<sub>2</sub>X. Os halogênios com efeito indutivo retirador e mesomérico doador quase contrabalançam-se, mostrando-se ligeiramente ativantes.

### 1.2.5. Força Nucleofílica



Nas reações de  $S_NAr$ , via mecanismo  $AES_N2$ , observam-se dois perfis energéticos envolvendo dois estados de transição em cada caso. Quando o primeiro estado de transição é determinante para a velocidade de reação, temos como fator limitante, a formação da ligação entre o nucleófilo e o sítio da reação, quando o segundo é determinante, temos como fator limitante, a quebra da ligação entre o grupo de saída e o sítio da reação<sup>56</sup>.

A variação da força nucleofílica depende da natureza do átomo no centro eletrofílico da reação, e da natureza da ligação que será formada. Nos processos heterolíticos, as reações entre nucleófilos e eletrófilos podem ser analisadas em termos da energia de ionização e afinidade eletrônica, também consideram-se fatores como a polaridade, energia de solvatação, desolvatação e valores das entropias das reações. Nos processos homolíticos, as energias das ligações formadas e quebradas, são os fatores mais importantes.

### 1.2.6. Mobilidade do Grupo Abandonador nas Reações de S<sub>N</sub>Ar

Nas reações de substituição do tipo S<sub>N</sub>Ar, a etapa limitante da velocidade de reação pode não envolver a ruptura da ligação com o grupo abandonador.

Os fatores que favorecem a mobilidade do grupo abandonador são: fraca energia de ligação do centro eletrofílico ao grupo abandonador e alta afinidade eletrônica do grupo de saída. Quando tais grupos são neutros, saem com carga negativa e a reação é favorecida por alta energia de solvatação. Quando os grupos abandonadores tem carga positiva, saem sem carga, e a reação é favorecida por baixa energia de solvatação,

### 1.2.7. Efeito do Solvente

A formação do estado de transição, pela adição de um nucleófilo aniônico a um substrato neutro, ocorre sem aumentar a carga negativa, que é dispersada. Consequentemente, este estado de transição tem menor energia de solvatação. Neste caso, a reação ocorre com maior facilidade em solventes onde a energia de solvatação do estado inicial é menor. Isto é favorecido por solventes na ordem apolar>aprotônico(polar)>protônico(polar)<sup>56</sup>.

No caso de reações entre nucleófilos neutros e substratos neutros, desenvolvem-se centros carregados com grande aumento de solvatação. Logo, tais reações são favorecidas por solventes com habilidade de solvatar íons, como os solventes polares aprotônicos e protônicos. A primeira classe, favorece a solvatação de cátions, e a



segunda classe a solvatação de ânions e cátions<sup>59</sup>. A diferença entre essas duas classes de solventes relaciona-se com os seguintes conceitos:

- 1) os valores dos momentos dipolares de solventes aprotônicos polares são maiores do que os dos solventes protônicos, favorecendo as reações entre substratos neutros e nucleófilos aniônicos;
- 2) solventes protônicos são eficientes para solvatar ânions (especialmente os pequenos), devido à aproximação íntima entre o próton e o ânion, levando à formação de ponte de hidrogênio e também são bons solventes para cátions, devido ao oxigênio estar exposto;
- 3) solventes aprotônicos polares são bons solventes para cátions, visto que possuem em geral terminal negativo do dipolo bem exposto e favorecem a aproximação do cátion<sup>63</sup>.

## 2. OBJETIVOS

Os principais objetivos deste trabalho são:

- 1 Contribuir aos estudos de Substituição Nucleofílica Aromática, considerando a presença de grupos ativantes não convencionais de caráter mesoiônico.
- 2 Sintetizar novos compostos mesoiônicos da classe 1,2,3-oxadiazólio-5-olato e determinar suas estruturas utilizando espectroscopia de infravermelho, ultravioleta, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massa.
- 3 Verificar a potencial atividade antitumoral dos compostos mesoiônicos sintetizados.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 Aparelhos e Materiais

##### 3.1.1 Aparelhos

###### a) Espectrômetros

- i) Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro de Bruker, modelo AC 200, 200 MHz,  $^1\text{H}$  e 50,3 MHz  $^{13}\text{C}$ .
- ii) Os espectros na região de infravermelho foram obtidos em espectrômetro Perkin-Elmer modelo 1420, sendo calibrado com filme de poliestireno a  $1600\text{ cm}^{-1}$ .
- iii) Os espectros de massa foram obtidos através de injeção direta em espectrômetro Hewlett-Packard, modelo 5987 A.
- iv) Os espectros na região de ultravioleta foram obtidos em espectrômetro Vanden, modelo VDC 2500.

###### b) Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho tipo Kofler e não foram corrigidos.

c) As titulações potenciométricas foram realizadas utilizando-se potenciômetro da Metrohm Herisau E536, acoplado à bureta automática Dosimatic 665 e agitador magnético E549, ambas Metrohm Herisau.

Especificações das buretas

volume total 10 ml - precisão:  $\pm 0,005$  ml

volume total 20 ml - precisão:  $\pm 0,005$  ml

d) Termostato

Os banhos termostaticantes foram realizados em termostato de marca Cole Parmer modelo 1268-4

Precisão:  $\pm 0,1$  °C

Banho: água para reações entre 15,00 à 95,50 °C

e) Cronômetro

O cronometro utilizado foi o da marca Seiko

f) Termômetros

i) Termômetro de referência, da marca Sink 170 Middling Thacad 0,0 à 50,0 °C, precisão  $\pm 0,05$  °C.

ii) Termômetro de referência, da marca Sink 170 Middling Thacad, graduado de 50,0 à 100,0 °C, precisão  $\pm 0,05$  °C.

g) Eletrodos

i) Para as titulações potenciométricas dos íons cloreto, utilizou-se o eletrodo combinado Ag/AgCl, da marca Metrohm Herisau.

ii) As titulações potenciométricas, do tipo ácido/base, foram realizadas com eletrodo de vidro combinado, da Metrohm Herisau.

h) Vidraria

Foram utilizadas pipetas volumétricas calibradas com os solventes empregados. Utilizaram-se também balões volumétricos.

- i) Calculadora e Microcomputador
- i) Para o cálculo das constantes de velocidade e coeficientes de correlação, foi utilizada a calculadora HP-33E.
- ii) Para o cálculo dos parâmetros de Arrhenius, foi utilizado o microcomputador da linha Apple, ripe Macintosh.

### 3.1.2 Materiais

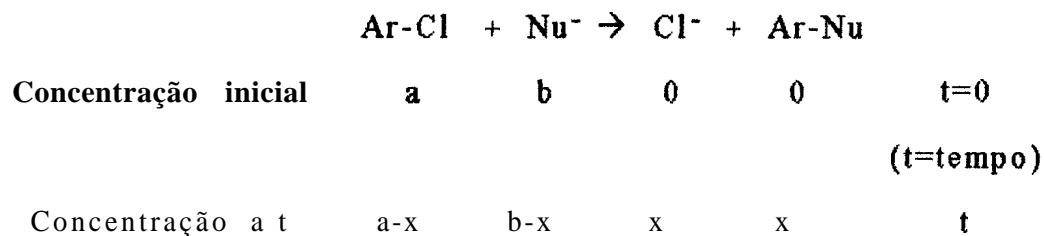
- a) Solventes utilizados nas medidas cinéticas
  - i) metanol da marca Vetec, grau espectrofotométrico;
  - ii) N,N-dimetilformamida de procedência Aldrich, grau espectrofotométrico.
  - iii) acetona da marca Vetec, grau espectrofotométrico;
- b) Nucleófilos
  - i) Metóxido de sódio: foi preparado à partir do metanol P.A. de procedência Vetec, grau espectrofotométrico, e sódio metálico previamente Invade com metanol P.A. Padronizou-se a solução de metóxido de sódio, através de titulação potenciométrica contra ácido clorídrico, padronizado tom padrão primário carbonato de potássio.
  - ii) Morfolina: destilada e recolhida à 126-128 °C (Lit.<sup>57</sup> : 130 °C)
  - iii) Piperidina: destilada e recolhida à 106-107 °C (Lit.<sup>57</sup> : 106 °C)
  - iv) Pirrolidina: destilada e recolhida à 88,50-89,50 °C (Lit.<sup>57</sup>: 88,00 °C)
  - v) Ciclohexilamina destilada e recolhida à 133-134 °C (Lit.<sup>57</sup> : 134 °C).

### 3.2 Cálculos dos Coeficientes de Velocidade

No presente trabalho, o método utilizado para acompanhar a reação em estudo foi o potenciométrico, isto é, titulou-se potenciometricamente o íon cloreto deslocado do substrato e calculou-se assim a variação da concentração em função do tempo.

As reações de substituição nucleofílica aromática, com anéis fortemente ativados por grupos substituintes retiradores de elétrons, se processaram pelo mecanismo adição-eliminação.

Em nosso trabalho utilizamos o nucleófilo e o substrato em proporções equivalentes, com reagentes do tipo aniônico: Nu<sup>-</sup> e, em proporção 2:1 com reagentes do tipo neutro: Nu-H. O tratamento geral para as reações com nucleófilos do tipo aniônico (Nu<sup>-</sup>) foi:



A velocidade de reação será então:

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x)(b-x) \quad (1)$$

$k_2$  = coeficiente de velocidade bimolecular

Quando as concentrações iniciais dos reagentes são iguais, temos:

$$a - x = b - x$$

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x)^2$$

$$\int \frac{1}{(a-x)^2} = k_2 \int dt$$

$$\frac{1}{a-x} = k_2 t + I \quad (2)$$

I = constante de integração, sendo que à t=0 e x=0

$$I = \frac{1}{a}$$

Então substituindo-se em (2):

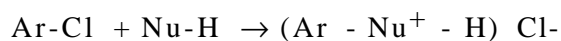
$$\frac{1}{a-x} = k_2 t + \frac{1}{a}$$

$$\frac{1}{a-x} = \frac{1}{a} + k_2 t \quad (3)$$

Conhecendo-se as concentrações iniciais e em tempos variados ao decorrer da reação, podemos construir um gráfico com a equação (3), colocando-se  $(a-x)^{-1}$  em função do tempo, obtendo-se assim o valor do coeficiente de velocidade,  $k_2$ .

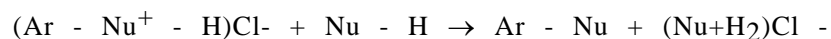
Este tratamento foi realizado para o nucleófilo metóxido de sódio.

Os nucleófilos piperidina e ciclohexilamina, foram utilizados na proporção de 2 : 1, sendo que o primeiro equivalente do nucleófilo reage com o substrato formando o ácido conjugado do produto final:



e o segundo equivalente reage com o ácido conjugado fazendo a

transferência do próton:



O tratamento utilizado para a reação global foi:



Concentração            a            2a            0            0            t=0    (t=tempo)

inicial

Concentração            a-x            2(a-x)            x            x            t

at

Então a velocidade de reação pode ser escrita como:

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x).2.(a-x) \quad (4)$$

$$\frac{dx}{dt} = 2k_2(a-x)^2 \quad (5)$$

fazendo-se:  $K = 2k_2$  e substituindo em (5)

$$\frac{dx}{dt} = K(a-x)^2$$

$$\int \frac{dx}{(a-x)^2} = K \int dt$$

$$\frac{1}{(a-x)} = K.t + I$$

I = constante de integração, para t=0 e x=0



$$I = \frac{1}{a}$$

$$\frac{1}{a-x} = \frac{1}{a} + Kt \text{ como } K = 2k_2$$

$$\frac{1}{a-x} = \frac{1}{a} + 2.k_2.t \quad (6)$$

Da mesma forma que no primeiro caso, conhecendo as concentrações iniciais, e com o decorrer do tempo da reação, podemos construir um gráfico com a equação (6), colocando-se  $(a-x)^{-1/2}$  em função do tempo, obtendo-se então o valor do coeficiente de velocidade  $k_2$ .

### 3.3 - Cálculo dos Parâmetros de Arrhenius

Os parâmetros de Arrhenius foram obtidos para cada conjunto de reações, através das constantes de velocidade de cada reação e as respectivas temperaturas. O intervalo de temperatura foi de aproximadamente 30 °C.

A equação de Arrhenius utilizada para os cálculos foi:

$$k = A.e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (7)$$

onde:

$E_a$  = energia de ativação ( $\text{k.J.mol}^{-1}$ )

$A$  = fator frequência ( $\text{l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ )

$R$  = constante universal dos gases ( $\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ )

T = temperatura absoluta (K)

k = coeficiente de velocidade de segunda ordem ( $\text{l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ )

Aplicando a função logarítmica à equação (8) teremos:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (8)$$

Do grafite obtido à partir da equação (8), colocando-se  $\ln k$  versus  $1/T$ , obtêm-se uma reta com coeficiente angular igual a  $E_a/R$ , onde obtemos o valor da energia de ativação. Ajustes utilizando regressões lineares são empregados para otimizar os resultados obtidos.

Os valores da energia livre de ativação foram obtidos à partir da equação de Eyring, que relaciona a constante de velocidade com a energia livre de Gibbs:

$$k = \frac{k' \cdot T}{h} \cdot e^{-\Delta G^\ddagger / RT}$$

OU

$$\Delta G^\ddagger = \left[ -\ln k + \ln \frac{k' \cdot T}{h} \right] \cdot RT$$

$\Delta G^\ddagger$  = energia livre de ativação ( $\text{J.mol}^{-1}$ )

$k'$  = constante de Boltzmann ( $\text{J.K}^{-1}$ )

$h$  = constante de Planck (J.s)

A entropia de ativação ( $\Delta S^\ddagger$ ) foi obtida à partir da expressão:

$$A = \frac{k' \cdot T}{h} \cdot e^{\Delta S^\ddagger / R}$$

ou

$$\Delta S^\ddagger = \left[ \ln A - \ln \frac{k' \cdot T}{h} \right] \cdot R$$

e, a entalpia de ativação ( $\Delta H^\ddagger$ ) à partir da equação:

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT$$

A energia livre de Gibbs pode ser obtida também como:

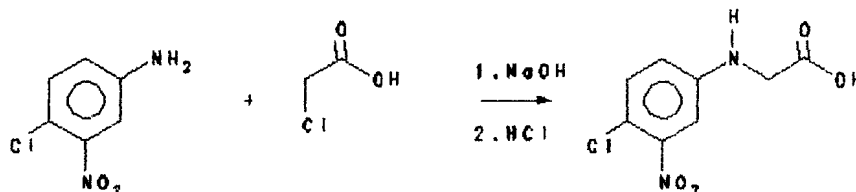
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

### 3.4 - Síntese do Substrato

O substrato utilizado no estudo cinético foi a N-(4-cloro-3-nitrofenil)-sidnona, obtido através de várias etapas como mostraremos à seguir.

### 3.4.1- Síntese da N-(4-cloro-3-nitrofenil)glicina

Reação:



#### (I) Procedimento

Uma solução aquosa de ácido monocloroacético 9 g (93,75 mmoles), foi neutralizada com NaOH (40,5 ml de uma solução 1 N) e adicionada gota a gota durante 4 horas, à suspensão em ebulição, de 7 g de 4-cloro-3-nitroanilina (40,23 mmoles) em 500 ml de água sob refluxo. O refluxo foi prolongado por mais 64 horas e, obteve-se um precipitado marrom. Filtrou-se à quente. Extrauiu-se duas vezes com hidróxido de amônia, em ebulição (50,7 ml em 253,5 ml de água), separando-se a anilina que não reagiu. O filtrado foi neutralizado ainda à quente com HCl concentrado. Resfriou-se a solução, o produto cristalizou em forma de agulhas amarelas (3,5 g). O rendimento da reação foi de 45 % e o ponto de fusão de 172 °C (Lit.<sup>2</sup>:170°C).

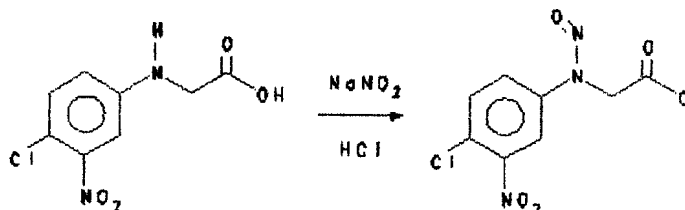
#### (2) Caracterização do Produto

##### i) Infravermelho (espectro 1, em KBr, $\text{vcm}^{-1}$ )

3420 (N-H, amina secundária), 3060 (C-H, fenila), 3100-2500 (O-H, ácido carboxílico), 1720 (C=O, ácido carboxílico), 1620 (C=C, aromático), 1540 e 1340 ( $\text{NO}_2$ ), 1280 (C-O, ácido carboxílico).

### 3.4.2 - Síntese da N-(4-cloro-3-nitrofenil)-N-nitroso-glicina

Reação



#### (1) Procedimento

Pulverizou-se completamente a N-(4-cloro-3-nitrofenil)glicina bruta 7,2 g (31,17 mmol) e preparou-se uma suspensão com 94 ml de água. Agitou-se mecanicamente e resfriou-se em banho do golo, enquanto 62,7 ml de uma solução de nitrito de sódio 0,5 N, foi adicionada por 30 minutos.

O produto foi filtrado, lavado com água e sêco em estufa. Foi obtido um sólido amarelo (7,2 g), com ponto de fusão 120 °C o rendimento de 87 %. O produto foi recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e hexano, apresentando ponto do fusão 125-126 °C (Lit.<sup>2</sup>: 125-126 °C). O composto foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho.

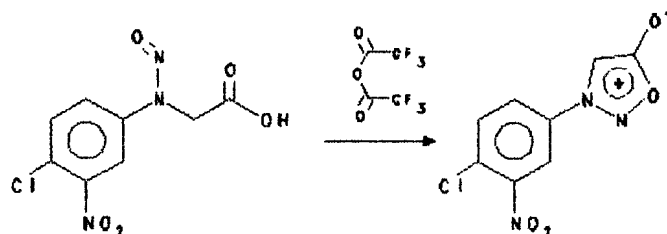
#### (2) Caracterização do Produto

i) Infravermelho (espectro 2, em KBr,  $\text{vcm}^{-1}$ )

3070 (C-H, aromático), 3100-2800 (O-H, ácido carboxílico), 1580 (C=C, aromático), 1540 e 1360 (NO<sub>2</sub>), 1280 (C-O, ácido carboxílico).

### 3.4.3- Síntese da N-(4-cloro-3-nitrofenil) sidnona

Reação:



#### (1) Procedimento

A glicina nitrosada 0,5 g (1,97 mmol) foi adicionada em 3,75 ml de anidrido trifluorocético. Após 2 minutos houve precipitação total do produto. A seguir foi filtrado e lavado com etanol absoluto. Secou-se em estufa e foi recristalizado em etanol, sua pureza foi verificada por cromatografia de camada fina. O ponto de fusão foi de 175 °C (Lit.<sup>60</sup>: 175-176 °C) e o rendimento do produto cru de 75,3 %.

O produto foi caracterizado por ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de massa, infravermelho e ultravioleta.

#### (2) Caracterização do Produto

##### i) Infravermelho (espectro 3, em KBr, $\text{vcm}^{-1}$ )

3150 (C-H, mesoiônico), 3050 (C-H, aromático), 1745 (C=O  $\rightarrow$  C-O), 1610 (C=C, anel heterocíclico), 1590 (C=C, anel aromático), 1540 e 1350 ( $\text{NO}_2$ ), 1450 (C=N).

ii) RMN  $^1\text{H}$  (espectro 4,  $\text{DMSO-d}_6$ , em ppm)

H4 (7,23, s), H7 (7,55, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $3\text{Hz}$ ), H8 (7,45, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ ),  
H11 (8,10, dd,  $J=3\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ )

iii) RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 5,  $\text{DMSO-d}_6$ , em ppm)

C4-95,92 C5-168,80 C6-130,26 C7-134,43 C8-127,16 C9-134,93 C10-  
147,33 C11-120,40

iv) Espectrometria de Massa (espectro 6)

241 (3,43%), 212 (1,04%), 211 (10,97%), 185 (33,63%), 184 (8,54%),  
183 (100%), 179 (1,63%), 156 (1,69%), 139 (12,89%), 138 (3,27%),  
137 (38,84%), 127 (1,95%), 126 (5,46%), 112 (13,85%), 111 (5,78%),  
110 (40,20%), 109 (8,17%), 98 (2,25%), 86 (2,73%), 84 (5,7%), 75  
(24,67%), 74 (16,26%), 63 (4,53%).

v) Ultravioleta (em etanol, espectro 7)

$\lambda_{270}$ ,  $A = 0,616$ ,  $\epsilon = 77000$

### 3.5 - Método e Procedimento Geral para as Determinações Cinéticas

Foram preparadas em balões volumétricos de 25 ml, soluções em metanol/acetona (80:20 % v/v) do substrato N-(4-cloro-3-nitrofenil)sidnona com concentração 0,0125 M.<sup>60</sup>

Essas soluções foram resfriadas em banho de gelo e à seguir adicionou-se o reagente nucleofílico, na proporção equimolar, no caso do nucleófilo aniônico (metóxido de sódio), e na proporção de 2:1, no caso

dos nucleófilos neutros (piperidina e ciclohexilamina).

As soluções foram mantidas em banho de gelo, e pipetadas amostras de 2 ml (com pipeta volumétrica calibrada) e colocadas em tubos de cultura com tampas rosqueadas. Os tubos foram levados à banho termostatizado dando um intervalo de 10 minutos para o equilíbrio térmico e então iniciou-se a contagem de tempo da reação. Retiraram-se os tubos de cultura em tempos determinados, sendo resfriados rapidamente em banho de gelo. O conteúdo foi vertido sobre aproximadamente 10 ml de ácido nítrico 0,005 M, para parar definitivamente a reação de substituição nucleofílica aromática.

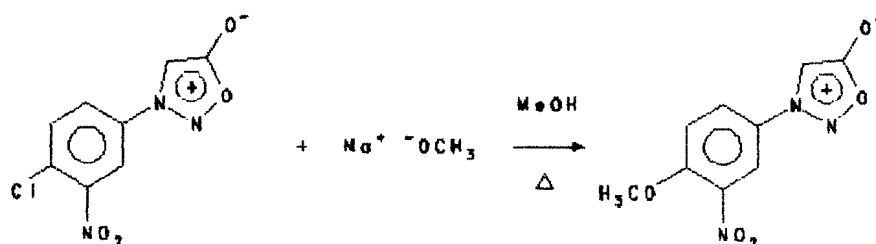
Titulou-se potenciométricamente o íon cloreto deslocado, com uma solução padronizada de nitrato de prata.

### **3.6 - Experimentos Cinéticos**

A seguir mostraremos os experimentos cinéticos realizados, sendo que foi incluída apenas uma determinação da velocidade para cada reação, com o intuito de diminuir o volume da apresentação desse trabalho.



**3.6.1 - Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com metóxido de Sódio em Metanol/Acetona (80:20% v/v)**



**Sumário dos Resultados Obtidos**

Tabela 5: Reação do mesoiônico 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com metóxido de sódio em metanol/acetona (80:20%, v/v).

T (°C)	1/T (10 <sup>-4</sup> .K <sup>-1</sup> )	k <sub>2</sub> (10 <sup>-2</sup> .l.mol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	ln k <sub>2</sub>	coeficiente de correlação
30,10	32,97	0,19	-6,27	0,9849
30,10	32,97	0,21	-6,16	0,9949
44,75	31,45	1,61	-4,31	0,9951
45,00	31,43	1,56	-4,16	0,9948
60,00	30,02	4,21	-3,17	0,9792
61,00	29,92	4,20	-3,17	0,9884

Gráfico 1. Gráfico de Arrhenius

A equação de Arrhenius, obtida à partir da Tabela 5 foi:

$$\ln k = (27,46 \pm 3,18) - \left( -1,02 \times 10^4 \pm 1,01 \times 10^3 \right) \cdot \frac{1}{T}$$

coeficiente de correlação: 0,9808

desvio padrão geral: 0,3038

confiabilidade: 100,10

À partir dessa equação, obtivemos os valores para os parâmetros de ativação.

$$E_a = 84,47 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

$$\ln A = 27,46$$

Com os quais calculamos para 25°C (298,16K), os valores de:

$$\Delta S^\ddagger = -16,61 \text{ J.mol}^{-1}$$

$$\Delta H^\ddagger = 81,99 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger = 79,53 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

Tabela 6: Determinação do coeficiente de velocidade à temperatura de  $(44,75 \pm 0,05)^\circ\text{C}$ .

Volume AgNO <sub>3</sub> (ml)	X (10 <sup>-1</sup> .mol.l <sup>-1</sup> )	(a-x) <sup>-1</sup> (10 <sup>-2</sup> .l.mol <sup>-1</sup> )	tempo (s)	reação (%)
0,45	2,11	0,96	34	16,85
0,55	2,57	1,01	244	20,60
0,60	2,81	1,03	543	28,47
0,83	3,89	1,16	1024	31,09
1,05	4,92	1,31	1745	39,23
1,15	5,38	1,41	2464	43,07
1,34	6,22	1,61	3724	50,19
1,54	7,21	1,88	5163	57,68
1,73	8,10	2,27	6963	64,79
1,87	8,76	2,70	9373	70,04
1,95	9,13	3,30	12364	73,03
2,05	9,60	3,45	16024	76,78

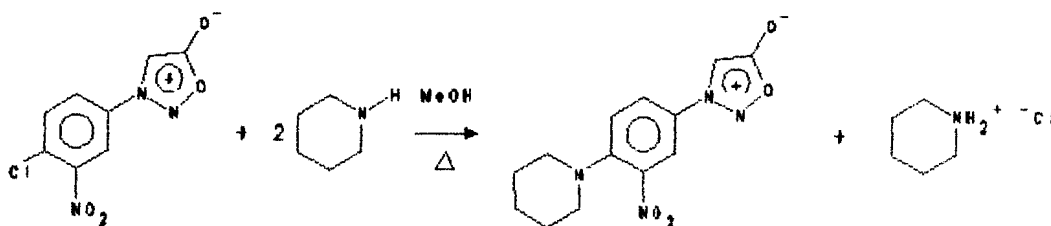
Concentração do substrato: 0,0125 M

Concentração de AgNO<sub>3</sub>: 0,008925 N

Volume de aliquota: 1,906 ml

Gráfico 2. Determinação de  $k_2$

**3.6.2. Reação do Mesoiónico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Piperidina em Metanol/Acetona (80:20%, v/v)**



**Tabela 7:** Reação do mesoiónico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com piperidina em metanol/acetona (80:20% v/v).

T (°C)	1/T (10 <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> )	k <sub>2</sub> (10 <sup>-2</sup> ·mol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )	ln k <sub>2</sub>	coeficiente de correlação
65,15	2,96	0,25	-5,98	0,9936
65,15	2,96	0,23	-6,07	0,9973
80,10	2,83	2,51	-3,68	0,9889
80,10	2,83	2,06	-3,88	0,9982
95,50	2,71	4,92	-3,01	0,9459
95,50	2,71	4,39	-3,13	0,9819

Gráfico 3. Gráfico de Arrhenius

A equação de Arrhenius, obtida à partir da Tabela 7 foi:

$$\ln k = (30,26 \pm 4,95) - (-1,22 \times 10^4 \pm 1,75 \times 10^3) \times \frac{1}{T}$$

coeficiente de correlação: 0,9613

desvio padrão geral: 4,2532 x 10<sup>-1</sup>

confiabilidade: 48,72

A partir dessa equação obtivemos os valores para os parâmetros de ativação.

$$E_a = 101,42 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

$$\ln A = 30,26$$

Com os quais calculamos para 25°C (298,16K), os valores de:

$$\Delta S^\ddagger = 6,67 \text{ J.mol}^{-1}$$

$$\Delta H^\ddagger = 98,94 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger = 96,95 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

Tabela 8: Determinação do coeficiente de velocidade à temperatura de (80,10±0,05)°C.

Volume AgNO <sub>3</sub> (ml)	X (10 <sup>-3</sup> .mol.l <sup>-1</sup> )	(a-x) <sup>-1</sup> (10 <sup>-2</sup> .l.mol <sup>-1</sup> )	tempo (s)	reação (%)
0,53	2,46	0,99	150	19,95
0,95	4,41	1,23	330	35,58
1,05	4,87	1,31	635	39,33
1,15	5,30	1,38	935	43,07
1,35	6,26	1,61	1230	50,56
1,55	7,30	1,92	1710	59,62
1,60	7,43	1,96	1950	59,93
1,65	7,66	2,08	2250	61,69

Concentração do substrato: 0,0125 M

Concentração de AgNO<sub>3</sub>: 0,008925 N

Volume de alíquota: 1,906 ml

Gráfico 4. Gráfico determinação de k<sub>2</sub>

### 3.6.3. Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Piperidina em Dimetilformamida

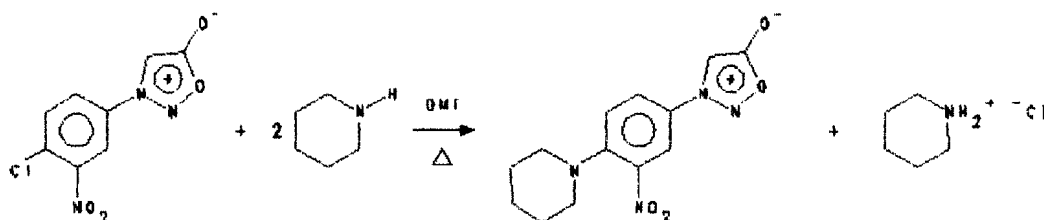


Tabela 9: Reação do mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com piperidina em dimetilformamida

T (°C)	1/T (10 <sup>-3</sup> .K <sup>-1</sup> )	k <sub>2</sub> (10 <sup>-2</sup> .l.mol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	ln k <sub>2</sub>	coeficiente de correlação
15,70	3,46	0,93	-4,67	0,9860
15,70	3,46	0,95	-4,65	0,9930
30,55	3,29	2,21	-3,81	0,9957
30,55	2,29	2,43	-3,71	0,9983
45,00	3,14	5,09	-2,98	0,9943
45,00	3,14	6,00	-2,81	0,9692

Gráfico 5. Gráfico de Arrhenius

A equação de Arrhenius, obtida à partir da Tabela 9 foi:

$$\ln k = (14,51 \pm 0,73) - \left( -5,54 \times 10^3 \pm 2,22 \times 10^2 \right) \cdot \frac{1}{T}$$

coeficiente de correlação: 0,9968

desvio padrão: 0,0709

confiabilidade: 621,46

A partir dessa equação obtivemos os valores para os parâmetros de ativação.

$$E_a = 46,09 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

$$\ln A = 14,51$$

Com os quais calculamos para 25°C (298,16K), os valores de:

$$\Delta S^\ddagger = -124,25 \text{ J.mol}^{-1}$$

$$\Delta H^\ddagger = 43,61 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger = 80,65 \text{ K.J.mol}^{-1}.$$

Tabela 10: Determinação do coeficiente de velocidade à temperatura de (30,10±0,05)°C.

Volume AgNO <sub>3</sub> (ml)	X (10 <sup>-3</sup> .mol.l <sup>-1</sup> )	(a-x) <sup>-1</sup> (10 <sup>-2</sup> .l.mol <sup>-1</sup> )	tempo (s)	reação (%)
0,63	2,92	1,04	10	23,60
0,67	3,11	1,06	35	25,10
0,70	3,25	1,08	70	26,22
0,80	3,71	1,14	130	29,96
0,98	4,55	1,35	410	36,70
1,05	4,88	1,31	910	39,33
1,06	7,43	1,96	2110	59,92
1,75	8,26	2,27	2710	65,34
1,83	8,50	2,50	3310	68,54

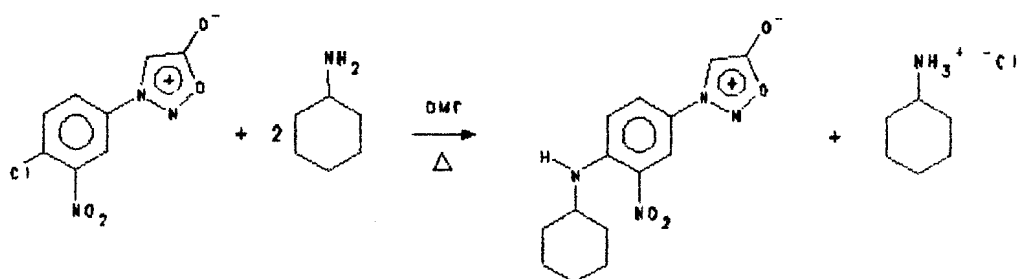
Concentração do substrato: 0,0125 M

Concentração de AgNO<sub>3</sub>: 0,008925 N

Volume de alíquota: 2,096 ml

Gráfico 6. Determinação de K<sub>2</sub>

**3.6.4. Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Ciclohexilamina em Dimetilformamida**



**Tabela 11: Reação do mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com ciclohexilamina em dimetilformamida**

T (°C)	1/T (10 <sup>-3</sup> .K <sup>-1</sup> )	k <sub>2</sub> (10 <sup>-2</sup> .l.mol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	ln k <sub>2</sub>	coeficiente de correlação
85,10	2,79	0,45	-5,39	0,9981
85,10	2,79	0,45	-5,39	0,9981
71,55	2,90	3,10	-5,79	0,9914
71,55	2,90	2,95	-5,83	0,9961
56,10	3,04	7,00	-7,26	0,9829
56,10	3,04	7,25	-7,24	0,9835

Gráfico 7. Gráfico de Arrhenius

A equação de Arrhenius, obtida à partir da Tabela 11 foi:

$$\ln k = (16,15 \pm 2,86) - \left( -7,66 \times 10^3 \pm 1,32 \times 10^3 \right) \cdot \frac{1}{T}$$

coeficiente de correlação: 0,9686

desvio padrão: 0,2424

confiabilidade: 60,64



A partir dessa equação obtivemos os valores para os parâmetros de ativação.

$$E_a = 63,73 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

$$\ln A = 16,15$$

Com os quais calculamos para 25°C (298,16K), os valores de:

$$\Delta S^\ddagger = -100,64 \text{ J.mol}^{-1}$$

$$\Delta H^\ddagger = 61,25 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger = 94,24 \text{ k.J.mol}^{-1}$$

Tabela 12: Determinação do coeficiente de velocidade à temperatura de (85,10±0,05)°C.

Volume AgNO <sub>3</sub> (ml)	X (10 <sup>-3</sup> .mol.l <sup>-1</sup> )	(a-x) <sup>-1</sup> (10 <sup>-2</sup> .l.mol <sup>-1</sup> )	tempo (s)	reação (%)
0,25	1,16	0,88	315	9,36
0,45	2,09	0,96	920	16,85
0,64	2,97	1,05	1815	23,97
0,97	4,50	1,25	3615	36,33
1,28	5,94	1,51	7210	47,94
1,64	7,72	2,04	12625	61,42
1,83	8,50	2,50	16820	68,54
1,88	8,73	2,63	20540	70,41
2,00	9,29	3,12	24140	74,91

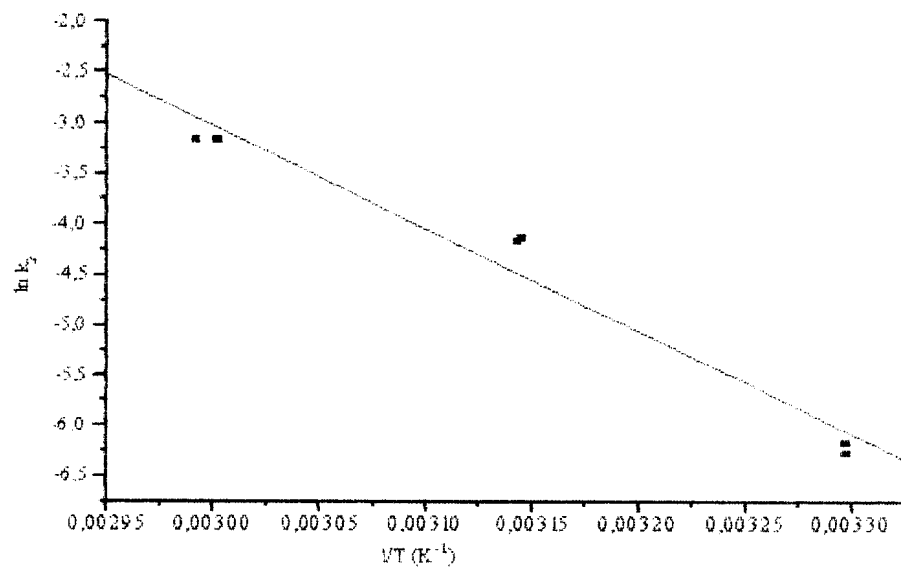
Concentração do substrato: 0,0125 M

Concentração de AgNO<sub>3</sub>: 0,008925 N

Volume de alíquota: 2,096 ml

Gráfico 8. Determinação de k<sub>2</sub>

**GRÁFICO 1 - Gráfico de Arrhenius da Reação  $\text{MeO}^-/\text{MeOH}$**



**GRÁFICO 2 - Determinação de  $k_2$ , Reação  $\text{MeO}^-/\text{MeOH}$**

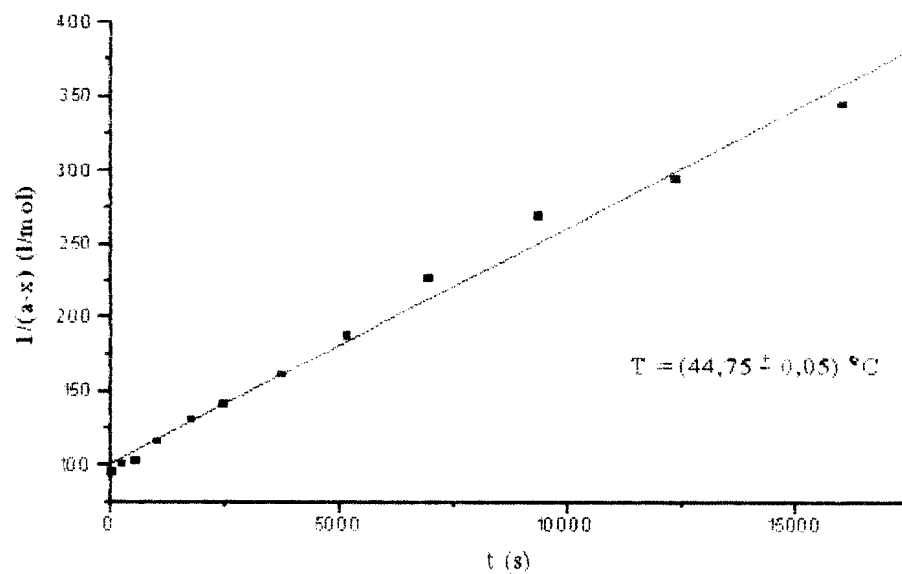
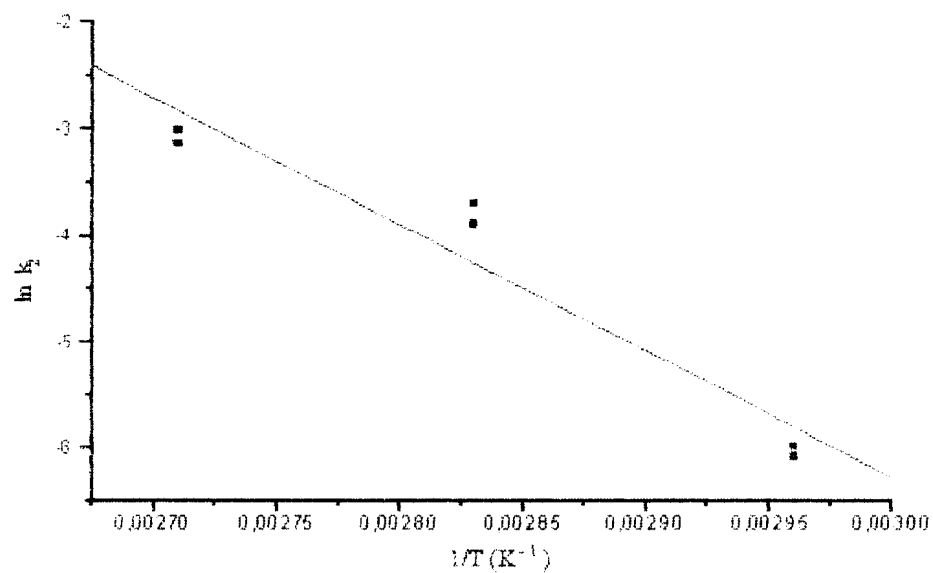
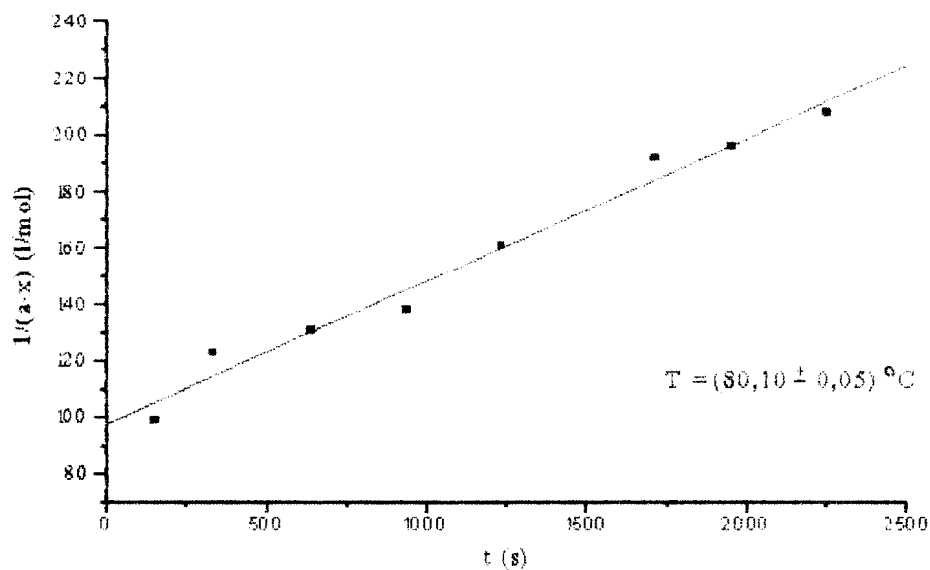
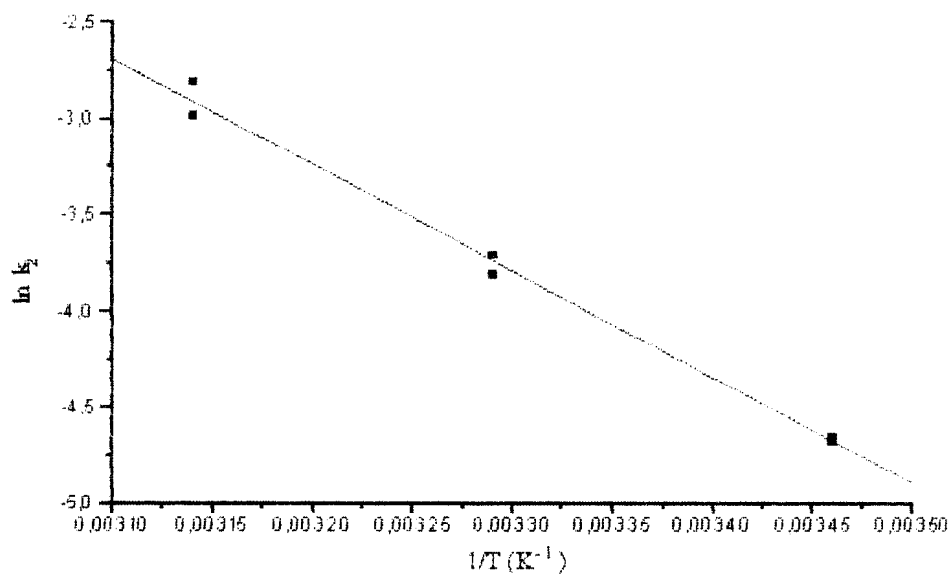
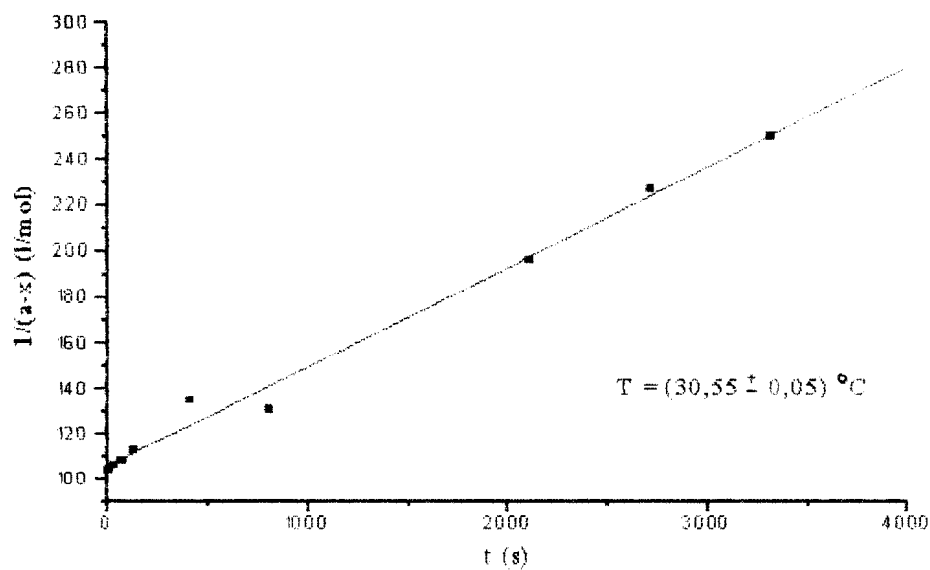
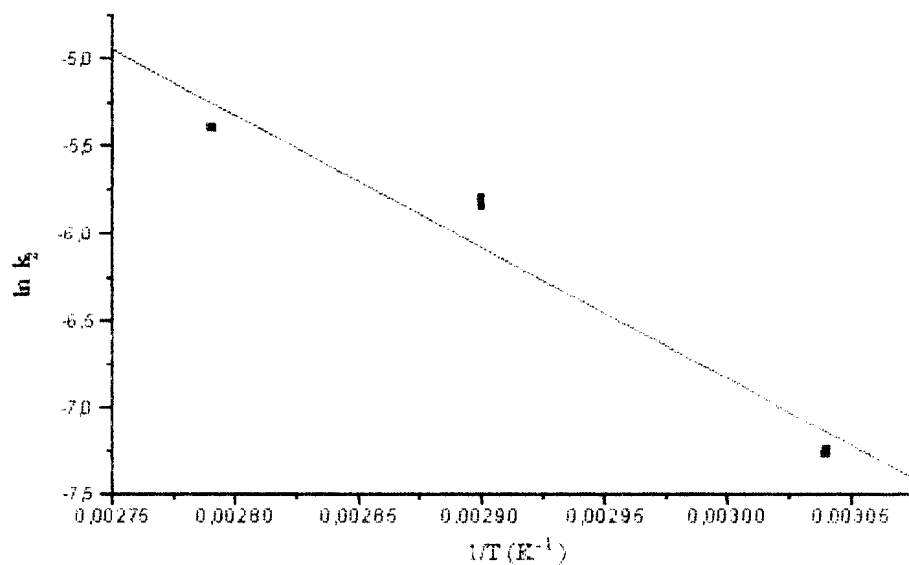


GRÁFICO 3 - Gráfico de Arrhenius da Reação Pip/MeOH

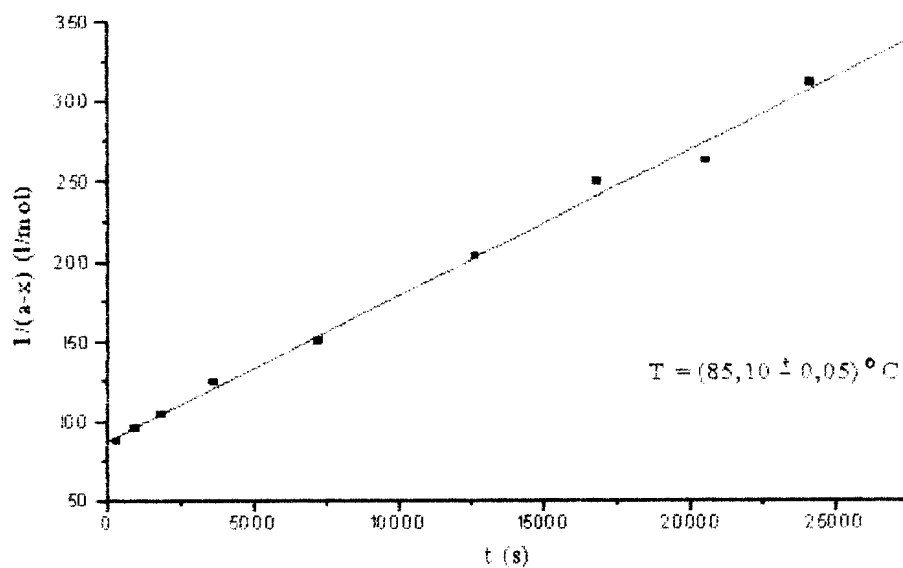
GRÁFICO 4 - Determinação de  $k_2$ , Reação Pip/MeOH

**GRÁFICO 5 - Gráfico de Arrhenius da Reação Pip/DMF****GRÁFICO 6 - Determinação de  $k_2$ , Reação Pip/DMF**

**GRÁFICO 7 - Gráfico de Arrhenius da Reação CHA/DMF**



**GRÁFICO 8 - Determinação de  $k_2$ , Reação CHA/DMF**



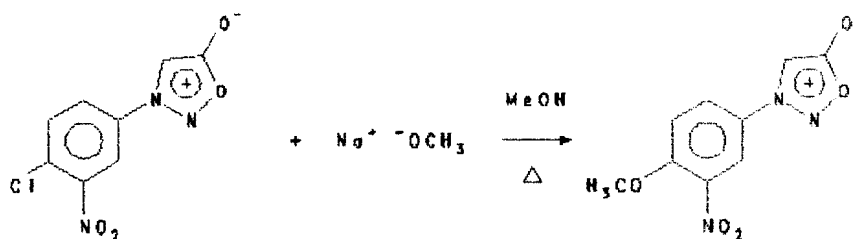
### 3.7 - Síntese de Caracterização dos Produtos das Reações de Substituição Nucleofílica Aromática

As sínteses e os isolamentos foram realizados nas mesmas condições das reações em que se fizeram as determinações cinéticas.

#### 3.7.1 Reação do Mesoiónico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Metóxido de Sódio em Metanol

(1) Procedimento

Reação:



Em balão de 25 ml, colocou-se 10 ml de metanol, e, 2,35 ml de metóxido de sódio. Adicionou-se então, 0,5 g (2,06 remei) de N-(4-cloro-3-nitrofenil)-sidnona. A mistura reacional foi levada a refluxo por 6 horas. Resfriou-se, evaporou-se parte do sobrenadante, filtrou-se e obteve-se um sólido de cor caramelo, com rendimento de 60 %. Esses cristais apresentaram ponto de fusão de 160 - 164 °C. O produto foi recristalizado em metanol.

O produto dessa substituição nucleofílica foi caracterizado por espectrometria de massa, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, infravermelho e ultravioleta.

## (2) Caracterização do produto

### i) infravermelho (espectro 8, em KBr, $\text{vcm}^{-1}$ )

3170 (C-H mesoiônico); 3080 (C-H fenila); 1730 (estiramento C=O da carbonila mesoiônica); 1590-1570 (estiramento C=C de mesoiônico e fenila); 1520 e 1320 ( $\text{NO}_2$ ); 1420 (C=N)

### ii) RMN $^1\text{H}$ (espectro 9, acetona- $\text{d}^6$ , ppm)

H4 (7,42, s), H7 (8,25, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $3\text{Hz}$ ) H8 (7,70, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ )  
H11 (8,47, dd,  $J=3\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ ) H12 (4,13, S)

### iii) RMN $^{13}\text{C}$ (espectro 10, acetona, ppm)

C4 - 92,50, C5 173,95, C6 - não foi observado, C7 - 133,04, C8 117,00, C9- 147,00, C10 - 136,00, C11 - 124,03, C12 - 57A5

### iv) espectrometria de massa (espectro 11)

237 (1,45%); 207 (16,46%); 185 (1,97%); 179 (100%); 132 (21,5%);  
104 (10,55%); 102,95 (10,08%); 90,95 (2,44%); 75,95 (20,51%); 74,95 (8,32%);  
73,95 (5,50%); 62,95 (12,31%); 61,95 (6,16%)

### v) ultravioleta (espectro 12, etanol)

$\lambda 322\text{nm}$  A = 0,231  $\delta = 13.588,2$

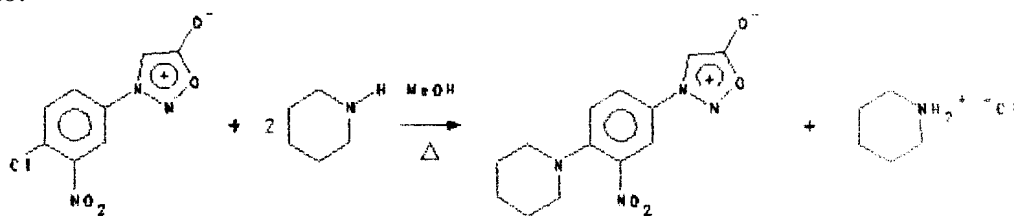
$\lambda 278\text{nm}$  A = 0,371  $\delta = 21.823,5$

$\lambda 230\text{nm}$  A = 0,472  $\delta = 27.765,0$

### 3.7.2 Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Piperidina em Metanol

#### (1) Procedimento

Reação:



Em balão de 25 ml, colocou-se 10 ml de metanol e 40 ml (4,1 mmoles) de piperidina. Adicionou-se a seguir, 0,5 g (2,07 mmoles) de N-(4-cloro-3-nitrofenil)sidnona. Essa reação permaneceu sob refluxo durante 4 horas. A seguir resfriou-se, filtrou-se e obteve-se cristais de coloração alaranjada, com rendimento 63 %.

O produto foi recristalizado em metanol e apresentou ponto de fusão de 101 °C.

O produto foi caracterizado por espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, infravermelho, ultravioleta e espectrometria de massa.

#### (2) Caracterização do produto

i) infravermelho (espectro 13, em KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

3120 (C-H mesoiônico); 3000-2950 (C-H alquila); 1700 e 1730 (estiramento de C=O mesoiônico); 1580-1560 (estiramento C=C de



fenila e mesoiônico); 1500 e 1320 (NO<sub>2</sub>); 1660 (C=N); 1300 (C-N, terciário).

ii) RMN <sup>1</sup>H (espectro 14, DMSO-d<sup>6</sup>, ppm)

H4 (6,68,s), H7 (7,65, dd, J=9Hz e 3Hz), H8 (7,02, dd, J=9Hz e 1Hz), H11 (8,10, dd, J=3Hz e 1Hz), H12(3,26, t), H13(2,07, m), H14(1,76, m)

iii) RMN <sup>13</sup>C (espectro 15, DMSO-d<sup>6</sup>, ppm)

C4 - 93,14, C5 168,7, C6 -124,42, C7 -125,40, C8 121,33, C9 - 148,56, C10 - 138,83, C11 - 120,12, C12,12' - 50,02, C13,13'- 25,42, C14 - 23,53

iv) espectrometria de massa (espectro 16)

290 (1,9%); 274 (12,38%); 272 (3,01%); 233 (100,0%); 185 (31,3%); 179 (10,83%); 167 (3,12%); 160 (2,9%); 118 (4,27%); 103(3,11%); 102 (3,49%); 90,95 (5,96%); 75,0 (1,1%); 76,95 (28,02%).

v) ultravioleta (espectro 17, etanol)

$\lambda$ 419nm A = 0,025  $\delta$  = 1.470,50

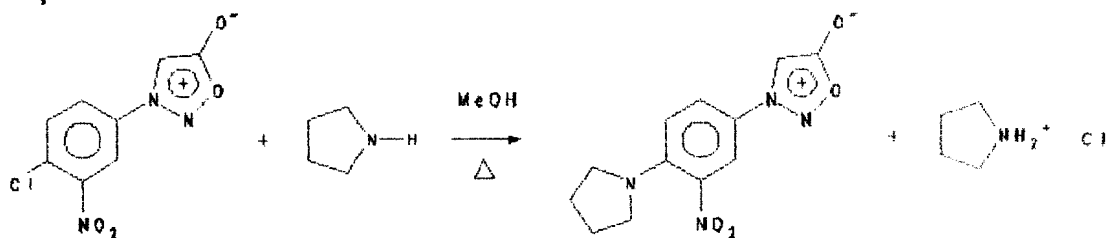
$\lambda$ 22nm A = 0,169  $\delta$  = 9.941,00

$\lambda$ 222nm A = 0,190  $\delta$  = 11.176,47

### 3.7.3 Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Pirrolidina em Metanol

#### (1) Procedimento

#### Reação :



Adicionou-se em balão de 25 ml, 0,5 g (2,07 mmoles) de N-(4-cloro-3-nitrofenil)sidnona, e 45 ml de pirrolidina (5,5 mmoles) recém destilada, usando-se como solvente 10 ml de metanol, Essa mistura ficou sob refluxo durante 5 horas. Resfriou-se, filtrou-se e o produto obtido apresentou coloração marrom. O rendimento da reação foi de 65 % e, recristalizou-se o produto em metanol, apresentando ponto de fusão de 108 °C.

#### (2) Caracterização do produto

i) infravermelho (espectro 18, em KBr,  $\nu\text{cm}^{-1}$ )

3125 (C-H mesoiônico); 3070 (C-H fenila); 2890-3000 (C-H alifático); 1750 (C=O mesoiônico); 1620 e 1570 (C=C mesoiônico e fenila); 1520 e 1330 ( $\text{NO}_2$ ); 1460 (C=N); 1270 (C-N aromático).

ii) RMN  $^1\text{H}$  (espectro 19,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)

H4 (6,73, s), H7 (7,67, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $3\text{Hz}$ ), H8 (7,07, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ ),  
H11 (8,10, dd,  $J=3\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ ), H12,12' (3,27, t), H13,13' (2,07, m)

iii) RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 20,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)

C4 - 92,94, C5 - 168,87, C6 - 121,53, C7 - 124,71, C8 117,18, C9 -  
144,13, C10 - 135,33, C11 - 119,90, C12,12' - 50,95, C13,13' - 25,57

iv) Espectrometria de massa (Espectro 21)

276 (0,4%); 246 (29,00%); 219 (13,27%); 218 (100,00%); 171 (9,9%);  
145 (58,9%); 144 (22,37%); 118 (3,50%); 117 (5,74%); 116 (3,76%);  
115 (3,54%); 91 (4,01%); 90 (5,52%), 88,95 (5,56%); 75 (15,3%)

v) ultravioleta (espectro 22, etanol)

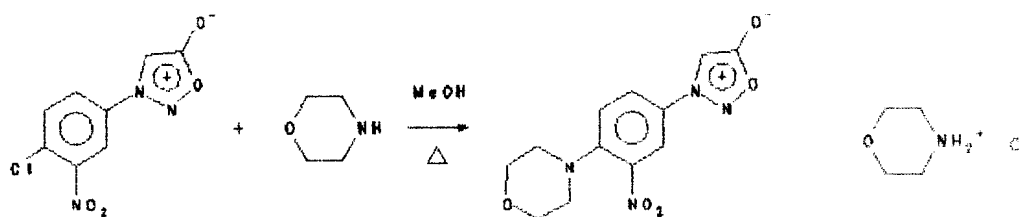
$\lambda 415\text{nm}$  A= 0,117  $\delta= 6.882,30$

$\lambda 332\text{nm}$  A= 0,538  $\delta= 31.647,00$

### 3.7.4 Reação do Mesoiônico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Morfolina em Metanol

#### (1) Procedimento

Reação:



Uma solução de 15 ml de metanol e 0,5 g (2,07 mmoles) de N-(4-cloro-3-nitrofenil)sidnona, foi adicionada em balão de 25 ml. Acrescentou-se 0,40 ml (4,4 mmoles) de morfolina recém destilada. A mistura reacional foi levada à refluxo por 5 horas. Resfriou-se e filtrou-se obtendo-se cristais de coloração amarelo escuro com rendimento de 53 %. O produto foi recristalizado em metanol e o ponto de fusão obtido foi de 159-160 °C.

#### (2) Caracterização do produto

i) infravermelho (espectro 23, em KBr,  $\text{vc}\text{m}^{-1}$ )

3160 (C-H mesoiônico), 3030 (C-H fenila); 2990-2910 (C-H alifático); 1735 (C=O mesoiônico); 1660 e 1570 (C=C mesoiônico e fenila); 1520 a 1330 ( $\text{NO}_2$ ); 1440 (C=N); 1240 (C-N aromático, terciário).

ii) RMN  $^1\text{H}$  (espectro 24,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)

H4 (6,78, s), H7 (7,84, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $3\text{Hz}$ ), H8 (7,25, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ ),  
H11 (8,24, dd,  $J=3\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ ), H12,12' (3,22, t), H13,13' (3,87,t)

iii) RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 25,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)

C4 - 93,44, C5 - 168,63, C6 - 122,24, C7 - 126,14, C8 - 121,33, C9 -  
147,98, C10 - 140,14, C11 - 120,03, C12,12' - 51,07, C13,13' - 66,20

iv) espectrometria de massa (espectro 26)

292 (1,7%); 276 (7,03%); 262 (33,3%); 235 (100,0%); 234 (854%);  
161 (46,5%); 160 (2,9%); 75 (1,2%); 135 (40,5%).

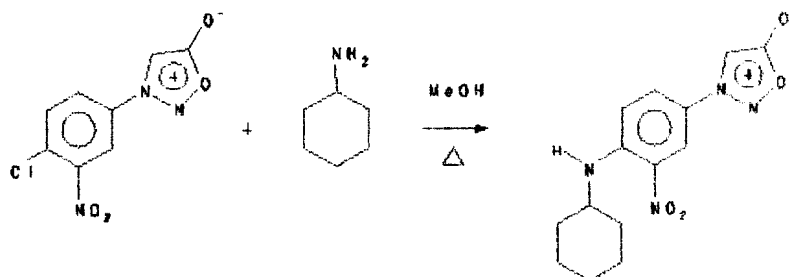
v) ultravioleta (espectro 27, etanol)

$\lambda_{296\text{nm}}$   $A= 0,101$   $\delta= 5941,00$

### 3.7.5 Reação do Mesoiónico N-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato com Ciclohexilamina em Metanol

(1) Procedimento

Reação:



A massa de 0,5 g (2,7 mmoles) de N-(4-cloro-3-nitrofenil)sidnona, foi adicionada em 15 ml de metanol em balão de 25 ml. Adicionou-se 0,38 ml (5,10 mmoles) de ciclohexilamina recém destilada. A mistura reacional foi levada a refluxo por 5 horas. Resfriou-se, filtrou-se e o produto foi lavado com metanol gelado. O rendimento foi de 27,1%. Recristalizou-se em metanol, obtendo-se cristais amarelo claro, com ponto de fusão de 166-167 °C. Esse produto foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massa, infravermelho e ultravioleta.

## (2) Caracterização do produto

### i) infravermelho (espectro 28, em KBr, $\text{vcm}^{-1}$ )

3380 (C-N amina secundária); 3170 (C-H mesoiônico); 3020 (C-H aromático); 2920-2880 (C-H alifático); 1780 (C=O mesoiônico); 1680 (N-H); 1640 e 1595 (C=C mesoiônico e fenila); 1540 e 1370 ( $\text{NO}_2$ ); 1450 (C=N); 1280 (C-N amina secundária aromática).

### ii) RMN $^1\text{H}$ (espectro 29, $\text{CDCl}_3$ , ppm)

H4 (7,35, s), H7 (8,01 dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $3\text{Hz}$ ), H8 (7,42, dd,  $J=9\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ ), H11 (8,65, dd,  $J=3\text{Hz}$  e  $1\text{Hz}$ ), H12 (3,82, m), H13,13' (2,85, m), H14,14' (1,72, m), H15 (1,5, m)

### iii) RMN $^{13}\text{C}$ (espectro 30, $\text{CDCl}_3$ , ppm)

C4 - 92,70, C5 - 168,25, C6 - 120,00, C7 - 127,70, C8 - 116,03, C9 -

146,02, C10 - 130,02, C11 - ,C12 - 50,75, C13,13' - 31,74, C14,14' - 24,94, C15 - 23,97

**iv) espectrometria de massa (espectro 31)**

304 (0,20%); 274 (12,40%); 246 (100,00%); 176 (4,33%); 173,15 (2,67%); 164 (10,55%); 144,05 (2,52%); 131,05 (3,69%); 130,05 (10,96%); 129,05 (3,07%); 119,05 (3,41%); 118,05 (18,21%); 103,05 (5,20%); 90,95 (11,65%); 90,95 (6,30%); 88,95 (5,75%); 83,05 (3,63%); 78,95 (3,70%); 77,95 (4,49%); 75,95 (4,03%); 75,00 (1,3%); 54,95 (12,87%); 41,00 (10,80%).

**v) ultravioleta (espectro 32, etanol)**

$\lambda 422\text{nm}$  A = 0,076  $\delta = 447,05$

$\lambda 318\text{nm}$  A = 0,215  $\delta = 12.647,00$

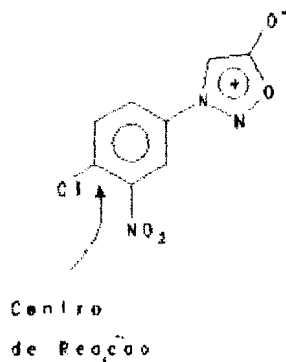
$\lambda 238\text{nm}$  A = 0,260  $\delta = 15.294,00$

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Discussão dos Resultados Cinéticos

Na literatura existem poucos trabalhos sobre estudos mecanísticos envolvendo compostos mesoiônicos, Ogata<sup>58</sup>, estudou o mecanismo de ciclização da N-fenil-nitroso-glicina para obtenção da N-fenil-sidnona. Os demais artigos encontrados na literatura estudam reações de substituição nucleofílica aromática, e consideram o anel mesoiônico como grupo substituinte do anel aromático<sup>54,59</sup>.

Neste trabalho de tese estudamos a reatividade em reações de SNAr do anel aromático com o grupo 1,2,3-oxadiazólio-5-olato como substituinte.





Os compostos utilizados como padrões para as comparações cinéticas nas reações de  $S_NAr$  foram 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno e 1,3-difenil-2-[4-cloro-3-nitrofenil]-1,3,4-triazólio-5-tiolato. diante de nucleófilos neutros e aniônicos.

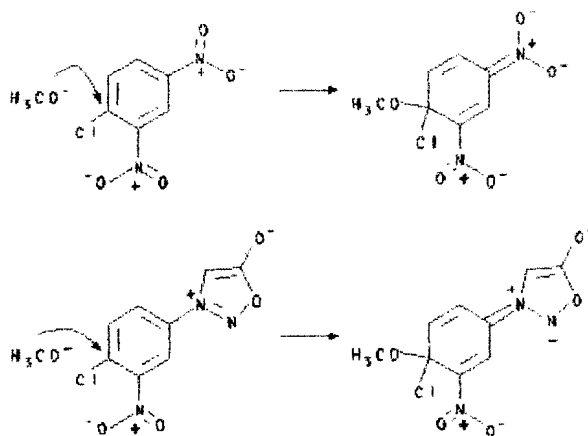
#### 4.1.1. Discussão dos Parâmetros de Ativação das Reações Estudadas

A reação de  $S_NAr$ , do 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno, na presença do nucleófilo metóxido do sódio e metanol como solvente, apresentou constante de velocidade,  $k_2 = 2,88 \times 10^{-1} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  à  $50^\circ\text{C}$ <sup>59</sup>, e para, o substrato 3-N-(4-cloro-3-nitrofenil)sidnona, utilizando o mesmo nucleófilo em metanol/acetona (80/20%, v/v), observamos  $k_2 = 1,87 \times 10^{-2} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ . A maior reatividade do composto 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno já era esperada, devido ao grupo nitro ser um grupo retirador mais forte, portanto mais ativante para as reações de  $S_NAr$  do que o anel heterocíclico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato. O maior poder retirador do grupo nitro é evidenciado pelo valor de  $\delta = 1,27$ , enquanto que para o anel da sidnona,  $\delta = 0,717$  <sup>60</sup>.

Os valores da energia de ativação para reação de  $S_NAr$  frente à -OMe/MeOH, mostram uma variação de  $\Delta\Delta E^\ddagger = 11,50 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  para a N-aril-sidnona em relação ao 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno, acompanhada por uma variação de  $\Delta \ln A = 1,6$ , também para o composto mesoiônico (Tabela 13 e 14).

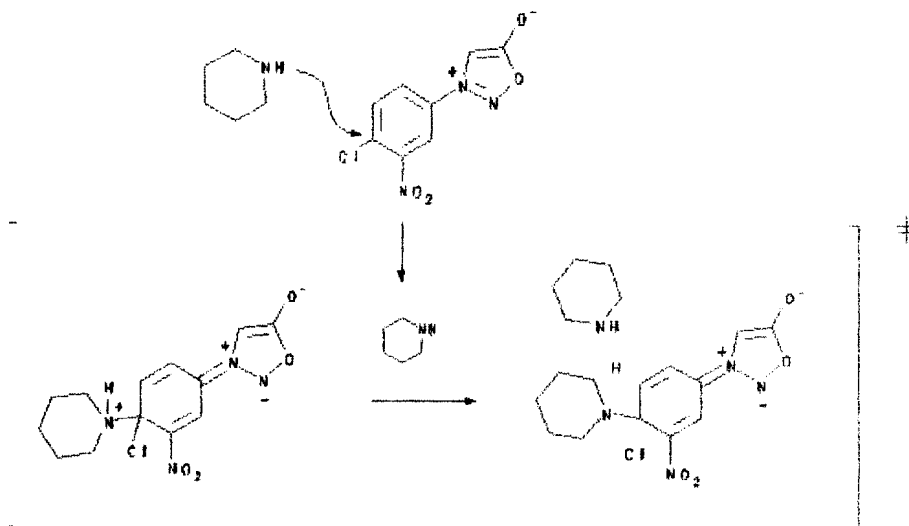
A marcante diferença encontrada para os valores da entropia de ativação  $\Delta\Delta S^\ddagger = 21,90 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ , maior com relação ao composto mesoiônico, pode ser explicada por sua estrutura especial que favorece

uma efetiva deslocalização de carga no estado de transição, provocando desolvatação do estado inicial, refletido numa entropia negativa.



Na reação em que o nucleófilo é neutro, piperidina, o valor de  $k_2$  para 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno é de  $4,85 \times 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  à  $50^\circ\text{C}$  e de  $5,61 \times 10^{-4} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  para a aril-sidnona, de maneira análoga, confirma o maior caráter ativante do grupo nitro comparado ao anel mesoiônico. O parâmetro  $\Delta E^\ddagger$ , obtido para o substrato mesoiônico, apresenta um alto valor ( $101,42 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) acompanhado por alto valor de  $\ln A$  (30,26), comportamento anormal típico dos compostos mesoiônicos (Tabela 13 e 14). O valor de  $\ln A$  é até um pouco mais alto do que os valores comumente encontrados para reações de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  de reagentes aniônicos com substratos neutros.

O valor da entropia de ativação para reação da sidnona com piperidina,  $6,67 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ , reflete um estado de transição mais desorganizado, envolvendo o equilíbrio de deprotonação do nucleófilo quando comparado ao valor de  $\Delta S^\ddagger$  da reação com o íon metóxido.



As reações de  $S_NAr$ , estudadas na presença de piperidina e ciclohexilamina, como nucleófilos em dimetilformamida, mostraram à 50 °C,  $k_2 = 7,12 \times 10^{-2} \text{ l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$  e  $k_2 = 5,17 \times 10^{-4} \text{ l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ , respectivamente. Essa diferença de reatividade era esperada em função da menor nucleofilicidade da ciclohexilamina em comparação com a piperidina.

Os valores de energia de ativação,  $46,04 \text{ kJ.mol}^{-1}$  (piperidina) e  $63,73 \text{ kJ.mol}^{-1}$  (ciclohexilamina), indicaram a menor reatividade da amina primária, sendo que o aumento no  $\Delta E^\ddagger$  é contrabalanceado por uma entropia menos negativa, que favorece o processo. As entalpias de ativação ( $\Delta H^\ddagger$ ): em concordância com os  $\Delta E^\ddagger$ , sugerem um estado de transição antecipado para a reação com a piperidina (Tabela 13).

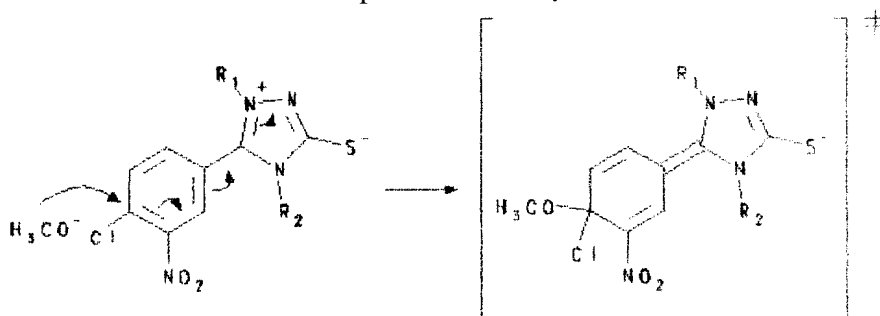
#### 4.1.2. Comparação da Reatividade entre os Grupos 1,2,3-oxadiazólio-5-olato e 1,3,4-triazólio-5-tiolato

Observando-se as constantes de velocidade para as reações de  $S_NAr$ , frente à piperidina/metanol utilizando os substratos 1,3-difenil-2-

[4-cloro-3-nitrofenil]-1,3,4-triazólio-5-tiolato e 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]-1,2,3-oxadiazólio-5-olato, verificou-se níveis semelhantes de reatividade  $k_2 = 5,68 \times 10^{-4} \text{ l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$  e  $k_2 = 5,61 \times 10^{-4} \text{ l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ , respectivamente.

Os parâmetros de ativação indicaram contribuições diferenciadas para os valores entálpicos e entrópicos nessas reações. Os valores de energia de ativação  $101,42 \text{ kJ.mol}^{-1}$ , para o sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato, e  $90,61 \text{ kJ.mol}^{-1}$  para o sistema 1,3,4-triazólio-5-tiolato, foram contrabalanceados pelos valores de entropia de ativação (Tabela 16).

No caso do sistema 1,3,4-triazólio-5-tiolato, ocorre uma diminuição de carga positiva no estado de transição, acarretando uma perda de energia de solvatação durante a reação, acompanhada também por um efeito entálpico desfavorável. Esses dois fatores levam claramente a altos valores de  $\Delta E^\ddagger$  e  $\ln A$  para essas reações.



Para reação envolvendo o sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato, o aumento da energia de ativação é equilibrado por uma entropia de ativação mais positiva. Esse favorecimento entrópico é ocasionado pelo sistema de solvente metanol/acetona (80:20% v/v), menos polar, que leva a uma desolvatação no estado de transição acompanhado conseqüentemente por um aumento de entalpia de ativação ( $\Delta H^\ddagger$ ).

No caso das reações destes sistemas com o nucleófilo metóxido de sódio utilizou-se metanol com o composto da classe 1,3,4-triazólio-5-tiolato, e metanol/acetona (80:20% v/v) com o correspondente da classe 1,2,3-oxadiazólio-5-olato. Esta diferença na polaridade do solvente levou a sidnona a reagir 8,8 vezes mais rápida (Tabela 15), sendo que a reação apresentou uma diminuição na energia e entalpia de ativação, devido ao nucleófilo estar menos solvatado.

#### 4.1.3. Reatividade do Sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato frente aos Nucleófilos $-SCH_3$ e $-OCH_3$

As reações do composto 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil] sidnona, com os nucleófilos  $-SCH_3$  e  $-OCH_3$ , não apresentaram os resultados esperados. As constantes de velocidade obtidas para  $-SCH_3$  60,  $k_2 = 5,07 \times 10^{-3} \text{ l. mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  e para  $-OCH_3$ ,  $k_2 = 1,87 \times 10^{-2} \text{ l. mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  à 50 °C, indicaram maior reatividade frente ao  $-OCH_3$  apesar do  $-SCH_3$  ser um nucleófilo mais forte (Tabela 17).

Os valores de  $\Delta E^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$ , indicaram um desfavorecimento entrópico, devido a natureza, mais polar do solvente (metanol), organizando o estado de transição. No caso do íon metóxido, a utilização da mistura metanol/acetona (80:20% v/v) solvata menos eficientemente o estado de transição, indicado pelo aumento do valor  $\Delta S^\ddagger$  e conseqüentemente pelo aumento do valor de  $\Delta E^\ddagger$ .

#### 4.1.4. Efeito do Solvente na $S_NAr$ do Sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato

A reação de  $S_NAr$ , frente ao nucleófilo piperidina, foi realizada utilizando-se metanol/acetona (80:20% v/v), e posteriormente N,N-dimetilformamida (DMF), com o objetivo de estudar o comportamento dos compostos mesoiônicos, frente à variação da natureza do solvente.

Sabemos que o anel sidnona possui carga negativa essencialmente localizada no átomo de oxigênio exocíclico, e carga positiva localizada principalmente entre os átomos de oxigênio-endocíclico e o nitrogênio-3. Esta separação permite a esses centros de carga positiva e negativa, uma grande energia de solvatação na presença de solventes protônicos.

Quando essas reações são conduzidas em solventes polares aprotônicos, como DMF, nos deparamos com uma situação diferente. É bem conhecido que solventes polares aprotônicos solvatam bem centros catiônicos. O anel mesoiônico estudado neste trabalho apresenta nos estados de transição, e no complexo  $\sigma$  um aumento de carga positiva (Página 85), que permite portanto, uma maior energia de solvatação. quando utilizamos solventes polares apróticos.

Observando os valores dos parâmetros de ativação nas reações estudadas (Tabela 13), verifica-se uma grande diminuição da entropia de ativação da reação conduzida em DMF, comparado com o metanol, indicando um estado de transição melhor solvatado. Como consequência desse comportamento especial, observamos um aumento de mais de 713 vezes da reatividade da sidnona, frente à piperidina, em DMF comparando-se com o metanol.

Tabela 13: Reações da 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]sidnona




Nu	$k_2(25^\circ\text{C})$ ( $\text{l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ )	$k_2(50^\circ\text{C})$ ( $\text{l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ )	$\ln A$	$\Delta E^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J.mol}^{-1}$ )	$\Delta G^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\Delta H^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	Solvente
$^-\text{OCH}_3$	$1,34 \times 10^{-1}$	$1,87 \times 10^{-2}$	27,46	84,47	-16,61	79,53	81,99	$\text{CH}_3\text{OH}$
	$2,37 \times 10^{-5}$	$5,61 \times 10^{-4}$	30,26	101,42	6,67	96,95	98,94	$\text{CH}_3\text{OH}$
	$1,69 \times 10^{-2}$	$7,12 \times 10^{-2}$	14,51	46,09	-124,25	80,65	43,61	DMF
	$7,08 \times 10^{-5}$	$5,17 \times 10^{-4}$	16,15	63,73	-110,64	94,24	61,25	DMF

Tabela 14: Reações do 1-cloro-2,4-dinitro-benzeno


Nu	$k_2(25^\circ\text{C})$ ( $\text{l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ )	$k_2(50^\circ\text{C})$ ( $\text{l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ )	$\ln A$	$\Delta E^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J.mol}^{-1}$ )	$\Delta G^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	Solvente
$\text{CH}_3\text{O}^-$	-	$2,88 \times 10^{-1}$	25,91	73,00	-38,50	82,70	$\text{CH}_3\text{OH}$
	$1,0 \times 10^{-2}$	$4,85 \times 10^{-2}$	15,43	49,58	-	-	$\text{CH}_3\text{OH}$

Tabela 15: Reações do 1-cloro-2-nitro-4-X-benzenos com  $\text{CH}_3\text{O}$ 

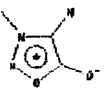
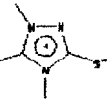
4-X	$k_2(50^\circ\text{C})$ ( $\text{l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ )	$\ln A$	$\Delta E^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J.mol}^{-1}$ )	$\Delta G^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\Delta H^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\delta$	solvente
	$1,87 \times 10^{-2}$	27,46	84,47	-16,61	79,53	81,99	0,717	$\text{CH}_3\text{OH}/$ acetona
	$2,13 \times 10^{-3}$	39,95	123,90	78,94	97,85	121,40	0,724	$\text{CH}_3\text{OH}$

Tabela 16: Reações do 1-cloro-2-nitro-4-X-benzenos com piperidina

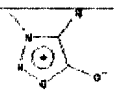
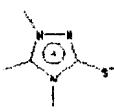
4X	$k_2(50^\circ\text{C})$ ( $\text{l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ )	$\ln A$	$\Delta E^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J.mol}^{-1}$ )	$\Delta G^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\Delta H^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	solvente
	$5,61 \times 10^{-4}$	30,26	101,42	6,67	96,95	98,94	CH <sub>3</sub> OH  acetona
	$5,68 \times 10^{-4}$	26,25	90,61	-31,98	98,56	86,13	CH <sub>3</sub> OH

Tabela 17: Reações da 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]sidnona

Nu	$k_2(50^\circ\text{C})$ ( $\text{l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ )	$\ln A$	$\Delta E^\ddagger$ ( $\text{kJ.mol}^{-1}$ )	$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J.mol}^{-1}$ )
CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	$5,07 \times 10^{-3}$	19,57	67,09	-21,80
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	$1,87 \times 10^{-2}$	27,46	84,47	-16,61

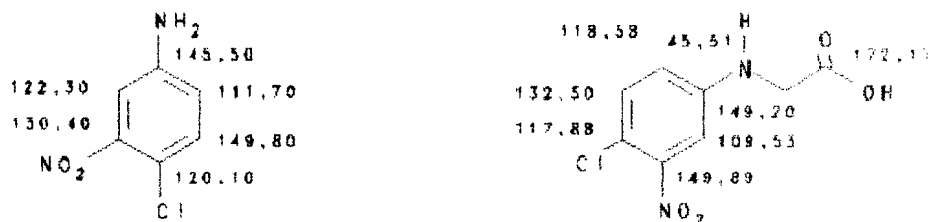


## 4.2. Estrutura dos Mesoiónicos da Classe 1,2,3-oxadiazólio-5-olato

### 4.2.1. Interpretação dos Espectros de RMN $^{13}\text{C}$

As atribuições dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , foram realizadas com alguma dificuldade, devido aos poucos trabalhos existentes na literatura, impossibilitando a atribuição através de comparações com estruturas semelhantes.

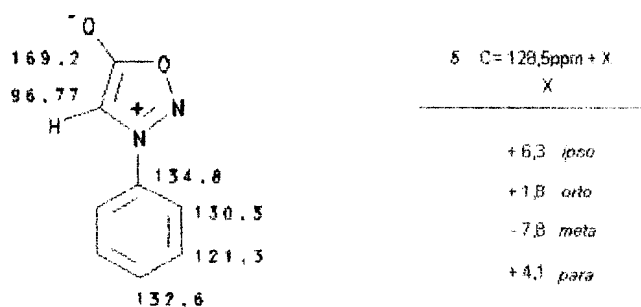
Inicialmente atribuímos os valores dos deslocamentos químicos do intermediário 4-cloro-3-nitrofenil-glicina, utilizando como padrão de comparação os valores calculados, pelo método de aditividade, para molécula da 4-cloro-3-nitro-anilina.



Os valores obtidos para os deslocamentos químicos dos carbonos *orto* ao grupo glicina, C2 e C6, 109,53 e 118,58 ppm, respectivamente, aparecem em campo mais alto devido ao efeito gama exercido pelo grupo  $-\text{CH}_2-$ . O átomo C-1 mostra deslocamento para campo mais baixo, devido ao efeito retirador (-I) do grupo carboxila.

A intenção inicial de utilizarmos a N-fenil-glicina como padrão para as atribuições dos carbonos aromáticos dos compostos mesoiônicos, não foi possível devido a grande diferença na natureza dos efeitos eletrônicos entre o grupo glicina e o 1,2,3-oxadiazólio-5-olato.

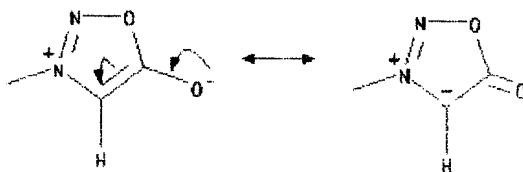
Potts<sup>27</sup>, em seu trabalho, analisou espectros de, RMN <sup>13</sup>C da N-fenil-sidnona e compostos relacionados. Os valores observados pelo autor, para os deslocamentos químicos da N-fenil-sidnona, foram por nós comparados aos dos carbonos do benzeno e assim obtivemos os valores dos incrementos considerando o mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato como substituinte.



A partir desses valores, calculamos os deslocamentos químicos considerando também o grupo nitro, sempre em posição *meta*, e os demais grupos em posição *para* ao anel mesoiônico. Foi também levado em consideração as intensidades dos sinais para atribuímos a natureza de carbono terciário e quaternário.

A Tabela 18 indica os valores dos deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup>C, obtidos para as seis aril-sidnonas sintetizadas.

Os valores dos deslocamentos químicos obtidos para o C5 mostraram-se em torno de aproximadamente 168 ppm. Esses valores refletem uma grande desproteção coerente com as formulações para a estrutura do anel sidnona, mas no entanto, em campo mais alto do que as cetonas normais e semelhantes a carbonos carbonílicos de lactonas, amidas ou imidas. As atribuições para os C4 indicam uma variação de 92,70-95,52 ppm mostrando claramente um grande efeito de proteção com relação a C5.



Os deslocamentos químicos para o C6 do anel aromático, indicaram variação de 120,00 a 124,42 ppm para os anéis amino-substituídos e o valor de 130,26 ppm para o cloro-substituído, sendo que o sinal para o metoxi-substituído não foi observado. Estes valores demonstram claramente a variação do efeito mesomérico, onde o cloro que possui efeito doador de elétrons fraco, desprotege o carbono C6 em relação aos grupos amino.





Os valores para os deslocamentos C7 e C11 são os que menos variam, pois estes carbonos estão em posição *meta* ao grupo substituinte, sendo portanto, menos afetados com a variação da natureza do grupo. Comparando-se os valores dos deslocamentos químicos obtidos, com os calculados, observa-se o efeito  $\gamma$  de proteção exercido pelo anel mesoiônico, levando à deslocamentos em campo mais alto.

Os átomos C8 mostraram valores de deslocamento químico acima dos calculados, mas coerentes com o fato de estarem em posição *orto* aos grupos substituintes, sofrendo efeito de proteção (+R) maior no caso dos metóxi e amino-substituídos. Podemos observar também que, com exceção do composto cloro-substituído, todos os outros substituintes exercem efeito  $\gamma$  de proteção sobre o C8.

Os valores de C9 e C10 mostraram-se coerentes com os valores calculados. É interessante destacar que para o composto ciclohexilamino-substituído, o C10 apresenta deslocamento químico muito alto, 130,02 ppm, em consequência da blindagem exercida pela formação do anel de

seis membros à partir da ligação ponte-de-hidrogênio entre o grupo nitro e o hidrogênio da ciclohexilamina.

Tabela 18: Deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  das N-aril-sidnonas ( $\delta$ , ppm).

X/ $\delta$	4	5	6	7	8	9	10	11	solvente
Cl	95,52	168,80	130,26	134,46	127,16	134,93	147,33	120,40	DMSO $d_6$
	92,94	168,87	121,63	124,71	117,18	144,13	135,33	119,90	$\text{CDCl}_3$
	93,14	168,71	124,42	125,40	121,33	148,56	138,83	120,12	$\text{CDCl}_3$
	93,44	168,63	122,24	126,14	121,33	147,98	140,14	120,03	$\text{CDCl}_3$
	92,70	-	120,00	127,70	116,03	146,02	130,02	120,27	DMSO $d_6$
-OCH <sub>3</sub>	95,50	173,95	-	133,04	114,70	153,70	136,00	124,01	acetona $d_6$

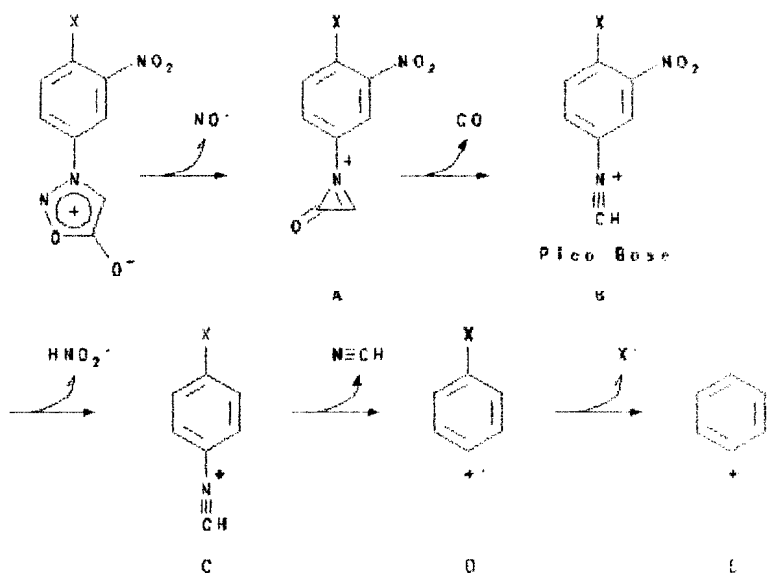
#### 4.3. Interpretação dos espectros de massa e pirólise das aril-sidnonas amino-substituídas

Os espectros de massa dos compostos mesoiônicos da classe 1,2,3-oxadiazólio-5-olato, apresentam padrão de fragmentação já conhecida na literatura.

Obtivemos os espectros de massa das seis aril-sidnonas estudadas neste trabalho, por se tratarem de compostos novos e particularmente porque a literatura não apresenta nenhum estudo sobre aril-sidnonas com substituintes derivados de aminas secundárias. As

sidonas amino-substituídas mostraram espectro de massa com comportamento anormal, indicando sinais de alta intensidade que correspondem a produtos de pirólise obtidos á partir de um radical "azoxima" e o íon molecular.





A Figura à seguir mostra o esquema geral de fragmentação para as 3-N-[4-X-3-nitrofenil]sidona. O íon molecular foi observado em todos os espectros, sendo que com intensidade muito pequena.



Os valores de  $m/z$  e abundâncias relativas correspondentes para os compostos estudados estão na Tabela 19. O fragmento B corresponde ao pico base para todas as sidonas estudadas, conforme esperado, visto que todos os grupos substituintes são caracterizados como doadores de elétrons e estabilizam conseqüentemente o fragmento que corresponde ao íon nitrílio.

O fragmento C observado em todos os espectros apresenta maior abundância relativa para o derivado cloro-substituído, evidenciando o maior efeito indutivo que favorece a quebra da ligação do carbono aromático com o grupo nitro na posição *orto*.

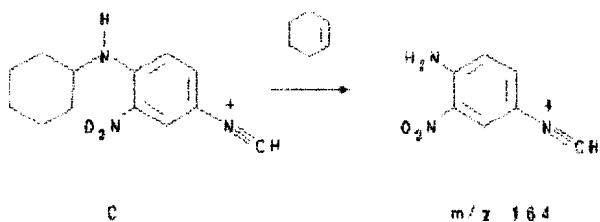
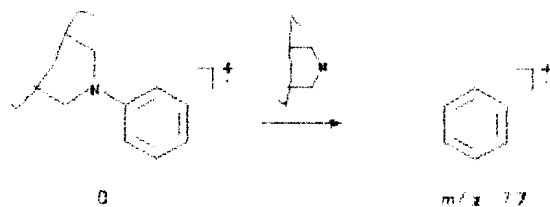
Tabela 19: Valores de  $m/z$  e abundância relativa para os principais fragmentos observados nos espectros de massa das N-aril-sidnonas.

X	$M^+$ <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>	A	%	B	%	C	%	D	%	E	%
Cl	241	3,4	211	11	183	100	137	38,8	110	40,2	75	24,7
	243	0,5	213	4,0	185	33,6	139	12,9	112	13,9	75	-
	276	0,4	246	29,0	218	100	171	9,9	145	58,9	75	5,3
	290	1,9	260	2,1	233	100	185	31,3	158	1,6	75	1,1
	292	1,7	262	33,3	235	100	189	4,3	160	2,9	75	1,2
	304	0,2	274	12,3	246	100	-	-	173	2,0	75	1,3
OCH <sub>3</sub>	237	1,45	207	16,5	179	100	132	21,5	106	9,1	75	8,3

a = íon molecular

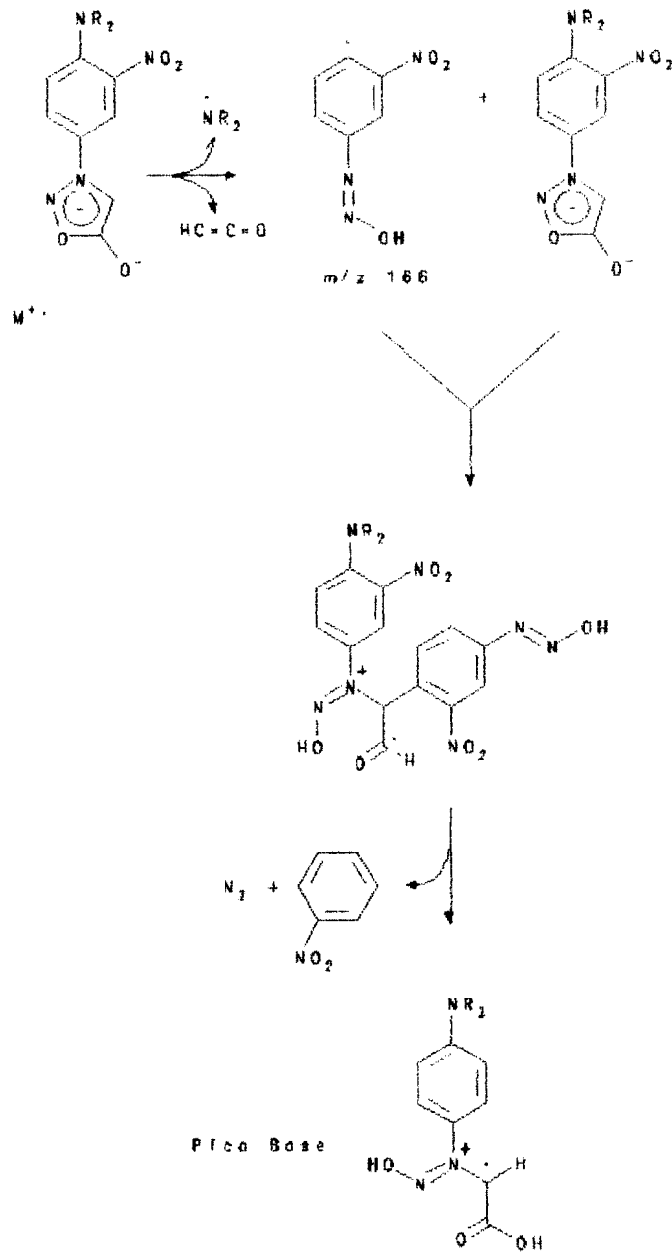
b = abundância relativa

Os derivados *para*-amino-substituídos, apresentaram fragmentos decorrentes da saída de um grupo imina dos fragmentos D, que correspondem ao íon radical  $m/z = 77$ , com abundância relativa de aproximadamente 30%. No caso do substituinte ciclohexilamino, ocorreu a saída de ciclohexeno, à partir do fragmento C, resultando a detecção do íon  $m/z = 164$ , com abundância relativa 10,6%.



Os espectros de massa para as sidonas com substituintes derivados de aminas secundárias, morfolina e piperidina, apresentaram sinais acima dos correspondentes íons moleculares, com abundâncias relativas entre 25-100%.




Analisando detalhadamente esses espectros, sugerimos a ocorrência de pirólise entre o íon molecular e um radical, correspondendo à perda de radical ceteno e do grupo amino do outro íon molecular.



A proposta dos fragmentos provenientes da pirólise é fundamentada no fato destes apresentarem relações  $m/z$  coerentes em função dos grupos substituintes e, à partir destes, ainda são obtidos íons radicais com estrutura correspondente à saída de nitrobenzeno e nitrogênio (Tabela 20).



Tabela 20: Valores de m/z dos fragmentos observados na pirólise das sidnonas amino-substituídas.

X	M <sup>+</sup>	%	A	%	B	%
	276	0,4	443	-	287	-
	290	1,9	457	25,0	308	100
	292	2,6	459	80,0	310	75

#### 4.4. Resultados dos Ensaios da Atividade Antitumoral

Devido à grande possibilidade dos compostos mesoiônicos sintetizados neste trabalho, apresentarem atividade antitumoral, foram realizados vários ensaios *in vitro* e *in vivo*, frente à tumores experimentais onde obtivemos resultados muito interessantes.

Os ensaios sobre atividade antitumoral foram realizados no Instituto Nacional do Câncer (Rio de Janeiro), pelas pesquisadoras Noema Grynberg, Rosa Gomes e Toshiko Shinzato.

As 3-N-[4-X-3-nitrofenil]-1,2,3-oxadiazólio-5-olato, onde X= cloro, piperidino, pirrolidino e morfolino, foram ensaiadas contra os tumores: Sarcoma 180, Carcinoma de Ehrlich, Fibrohistiocitoma B10MCII e Leucemia L1210, implantados intraperitonealmente em animais machos B10A. As drogas foram injetadas, via intraperitoneal, em doses de 0,05ml, dissolvidas em DMSO/soro fisiológico 80%(v/v). Os animais do controle receberam no mesmo esquema de tratamento, o veículo DMSO/soro

fisiológico.

A Tabela 21 indica os resultados obtidos para os ensaios *in vivo*.

Os ensaios *in vitro* foram realizados utilizando-se as culturas de células dos tumores citados anteriormente. Os quatro compostos mesoiônicos ensaiados mostraram inibição do crescimento, sendo que a concentração de SYD-1 necessária para inibição de 50 % do crescimento das células tumorais foi de 19; 17; 15,5 e 10,2 g/ml diante das células Ehrlich, Sarcoma 180, B10MCII e L1210, respectivamente. As outras sidnonas testadas mostraram IC<sub>50</sub> (inibição de 50 % do crescimento) acima de 25 g/ml para as mesmas células tumorais.

SYD-1 - cloro  
SYD-2 - pirrolidina  
SYD-3 - piperidina  
SYD-4 - morfolina

Tabela 21: Atividade antitumoral das aril-sidnonas

Tumor (1. p.)	Inóculo	Droga	Dose Total <sup>a</sup>	T/C	Vivos/Total <sup>b</sup>
S180	5x10 <sup>5</sup>	SYD-1	60	80,5	0/5
			112	152	0/5
			220	140	0/6
Ehrlich	5x10 <sup>5</sup>	SYD-2	56	176	1/5
		SYD-1	112	127	2/5
			200	90	0/5
		SYD-2	56	133	0/6
		SYD-3	16	95	0/6
B10MCH	5 x 10 <sup>5</sup>	SYD-4	56	105	0/6
		SYD-1	112	124	1/6
			200	165	1/6
		SYD-2	56	151	1/5
L1210	1 x 10 <sup>5</sup>	SYD-1	72	95	0/6
			140	100	0/6
		SYD-2	42	108	0/6
			98	125	0/6
		SYD-3	15	118	0/6
		SYD-4	42	105	0/6

<sup>a</sup> Dose da droga administrada

<sup>b</sup> Animais livres de tumor até 60 dias

% T/C = 125 indica atividade antitumoral significativa

$$\%T/C = 100 \times \frac{\text{Tempo de sobrevida dos ratos tratados}}{\text{Tempo de sobrevida dos ratos controle}}$$

## 5. CONCLUSÕES

Considerando os diversos aspectos abordados neste trabalho, podemos concluir que:

- 1 O substrato 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]-sidnona foi obtido com alto grau de pureza, indicando a eficiência do método de síntese utilizado. Os derivados obtidos a partir da reação de  $S_NAr$  com nucleófilos neutro e aniônicos apresentaram rendimentos entre 30 a 65%.
- 2 A caracterização das novas aril-sidnonas através dos métodos espectroscópicos usuais, particularmente dando ênfase à RMN  $^{13}C$  e espectrometria de massa, confirmaram as estruturas previamente propostas.
- 3 O estudo da cinética das reações de  $S_NAr$  confirmou o mecanismo geral para o carbono aromático de adição/eliminação, indicando natureza especial do anel mesoiônico como grupo substituinte ativante nessas reações.
- 4 Os ensaios *in vivo* realizados para verificar a atividade antitumoral mostraram para os compostos 4-Cl e 4-pirrolidino-substituídos significativa atividade anti-câncer e os ensaios *in vitro* indicaram essa atividade para todos os compostos ensaiados.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Fischer, E. and Besthorn, E., Ann, 212, 316 (1882).
- <sup>2</sup> Earl, J.C. and Mackney, A.W., J. Chem. Soc., 899 (1935).
- <sup>3</sup> Baker, W. and Ollis, W.D., Quart. Rev. (London), 11, 15 (1957).
- <sup>4</sup> Earl, J.C., Nature, 158, 910 (1946).
- <sup>5</sup> Schönberg, A., J. Chem. Soc., 824 (1938).
- <sup>6</sup> Simpson, J.C.E., J. Chem. Soc., 95 (1946).
- <sup>7</sup> Baker, W., Ollis, W.O. and Poole, V.O., J. Chem. Soc., 307 (1949).
- <sup>8</sup> Kier, L.B. and Roche, E.B., J. Pharm. Sci., 56, 2 (1967)
- <sup>9</sup> Eade, R.A. and Earl, J.C., J. Chem. Soc., 591 (1946).
- <sup>10</sup> Newton, C.G. and Ramsden, C.A., Tetrahedron, 38(20),2965 (1982).
- <sup>11</sup> Ollis, W.D. and Ramsden, C.A., Adv. Heterocyclic. Chem., 19, 1 (1976).
- <sup>12</sup> Ollis, W.D. *et al.*, Tetrahedron, 41(12), 2239 (1985).
- <sup>13</sup> Potts, H.T., Lect. Heterocyclic. Chem., 4, 35 (1978).
- <sup>14</sup> Ramsden, C.A., Compr. Org. Chem., 4, 1171 (1979).
- <sup>15</sup> Duffin, G.F. and Kendall, J.D., J. Chem. Soc., 3189 (1956).
- <sup>16</sup> Thiessen, W.E. and Hope, H., J. Amer. Chem., 89, 5977 (1967).

- 17 Ueng, Chuen-Her and Wang, Y., Acta Crist., C43, 1122 (1987).
- 18 Fugger, J., Tien, J.M. and Hunsberger, I.M., J. Amer. Chem. Soc., 77, 1843 (1955)
- 19 Kier, L.B., J. Pharm. Sci., 55, 807 (1966).
- 20 Hammick, D.L. and Voaden, D.J., J. Chem. Soc., 3303 (1961).
- 21 Earl, J.C., Le Fevre, R.J.W., Pulford, A.G. and Walsh, A., J. Chem. Soc., 2207 (1951).
- 22 Earl, J.C., Le Fevre and Wilson, I.R., J. Chem. Soc. Soc., 2269 (1948).
- 23 Stewart, F.H.C. and Danieli, F.G., Chem. Ind., (London) 1926 (1963).
- 24 Lawson, K.D., Brey, W.S. and Kier, L.B., J. Am. Chem. Soc., 86, 463 (1964).
- 25 Stewart, F.H. and Danieli, M., Chem. Ind., (London) 1718 (1963).
- 26 Tsoluides, C.A. and Alexandrou, N.E., Magn. Reson. Chem., 23(10), 842 (1985) [Chem. Abstr., 104, 148, 185a] (1986).
- 27 Potts, K.T. and Hearn, W.T., J. Chem. Soc., Perkin Trans II, (8), 875 (1974).
- 28 Bowie, J.H., Eade, R.A. and Earl, J.C., Aust. J. Chem., 21, 1665 (1968).
- 29 Kjell, V. and El. Gendy, M.F., Org. Mass. Spectron, 9(2), 1242 (1974).
- 30 Baker, W., Ollis, W.D. and Poole, V.D., J. Chem. Soc., 1542 (1950).
- 31 Hashimoto, M. and Ohta, M., J. Chem. Soc. Japan, 78, 18 (1957).
- 32 Kato, H. and Ohta, M., Bull. Chem. Soc. Japan, 32, 282 (1959).
- 33 Huisgen, R., Gotthardt, H. and Gashey, R., Angew Chem., 74, 30 (1962).
- 34 Earl, J.C. and Mackney, A.W., J. Chem. Soc., 591 (1946).
- 35 Garrett, E.R., J. Pharm. Sci., 53, 42 (1964).

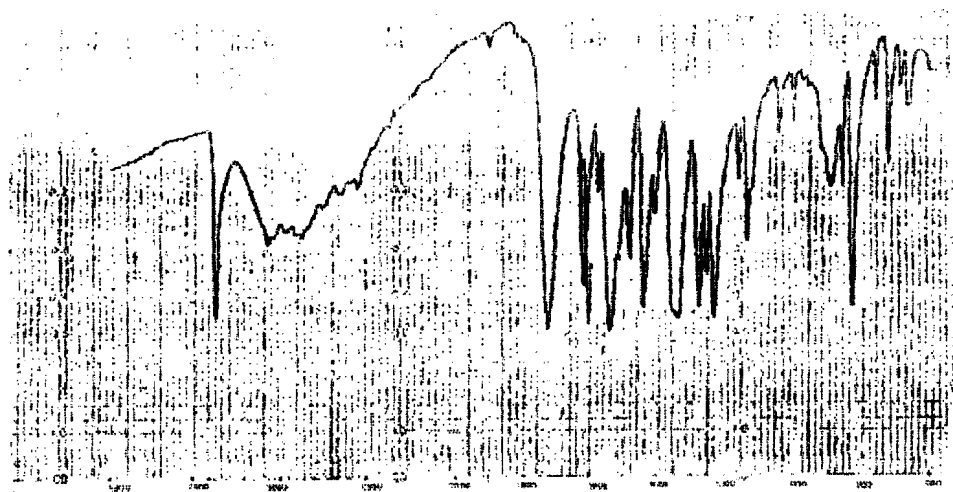
- 36 Bhat, V., Ugarkar, B.G. and George, M.V., J. Org. Chem., 44, 17, 2957 (1979).
- 37 Krauch, C.H., Kuhls, J. and Pick, H.J., Tetrahedron Lett., 4043 (1966).
- 38 Bhattacharyya, P.K. and George, M.V., J. Photochemistry, 34, 13 (1986).
- 39 Gotthard, H. and Reiter, F., Tetrahedron Lett., 4043 (1966).
- 40 Brookes, E.R., J. Pharm. Sci., 53, 42 (1964).
- 41 Davis, D., Becker, H.J. and Rogers, E.F., Phytopathology, 49, 82 (1959).
- 42 Tien, J.M. and Hunsberg, I.M., J. Am. Chem. Soc., 83, 178 (1961).
- 43 Daeniker, H.V. and Druey, J., Helv. Chim. Acta, 40, 918 (1957). 44  
Greco, C.V., Nyberg, W.H. and Cheng, C.C., J. Med. Pharm. Chem., 5, 851 (1962).
- 45 Nyberg, W.H. and Cheng, C.C., J. Med. Chem., 8, 531 (1965). 46  
Gomes, R. and Echevarria, A., J. Cancer Research and Clinical Oncology, 116, 448 (1990).
- 47 Kier, L.B., Fox, L.E., Dhawan, D. and Waters, I.W., Nature, 195, 817 (1962).
- 48 Bruzzese, T., Casadia, S. Marazzi-Uberti, E. and Turbo, C., J. Pharm. Sci., 54, 1042 (1965).
- 49 Oshme, P., Gores, E. and Schwarz, K., Acta Biol. Med. German, 14, 369 (1965).
- 50 Ohtsubo, K., Saito, M., J. Med. Chem., 18, 273 (1974).
- 51 Badachikar, R.K. and Puranik, G.S., Indian Journal of Chemistry, vol 25B, April 1986, 444-456.
- 52 Pirt, J.N., Bell, C.L. and Bauer, L., Arzneim-Forscha/ Drug. Res.,

- 35(1), 578 (1985).
- 53 Carey, A.F. and Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry*", Plenum Publishing Corporation, London and New York, 2<sup>o</sup> edição (1983).
- 54 Miller, J., Austr. J. Chem., 9, 61 (1956).
- 55 Bunnett, J.F., Quart. Rev., 12, 1 (1958).
- 56 Miller, J., "Aromatic Nucleophilic Substitution" Elsevier Publishing Company, London and New York (1968).
- 57 Hodgman, C.D., *Handbook of Chemistry and Physics* Chemical Rubber Publishing CO. (1953).
- 58 Ogata, Y., Kawasaki, A. and Kojoh, H., J. Org. Chem., 39, 25, 3676 (1974).
- 59 Freire, H.R. and Miller, J., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 108 (1978).
- 60 Chan Tin-Lok, Miller, J. and Stansfield, F., J. Chem. Soc., 1213 (1964).
- 61 Echevarria, A., Tese de Doutorado, USP (1986).
- 62 Biffin, M.E.C., Miller, J., Moritz, A.A. and Paul, D.B., Austr. J. Chem., 22, 2561 (1966).

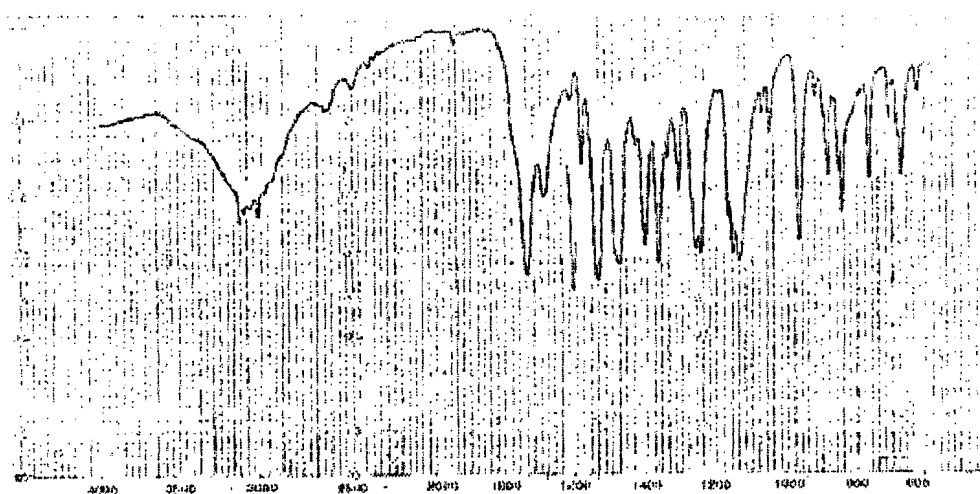


## **7. ANEXO**

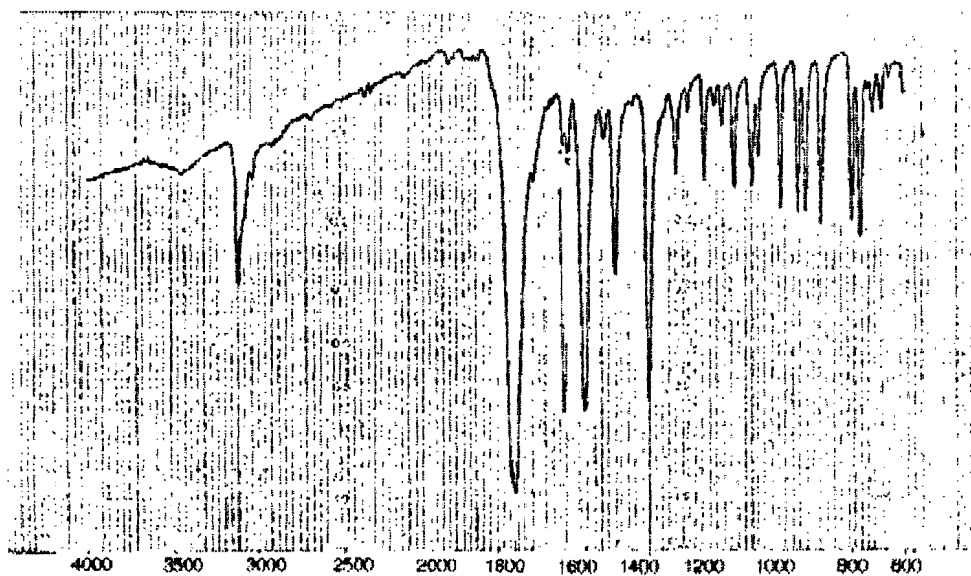
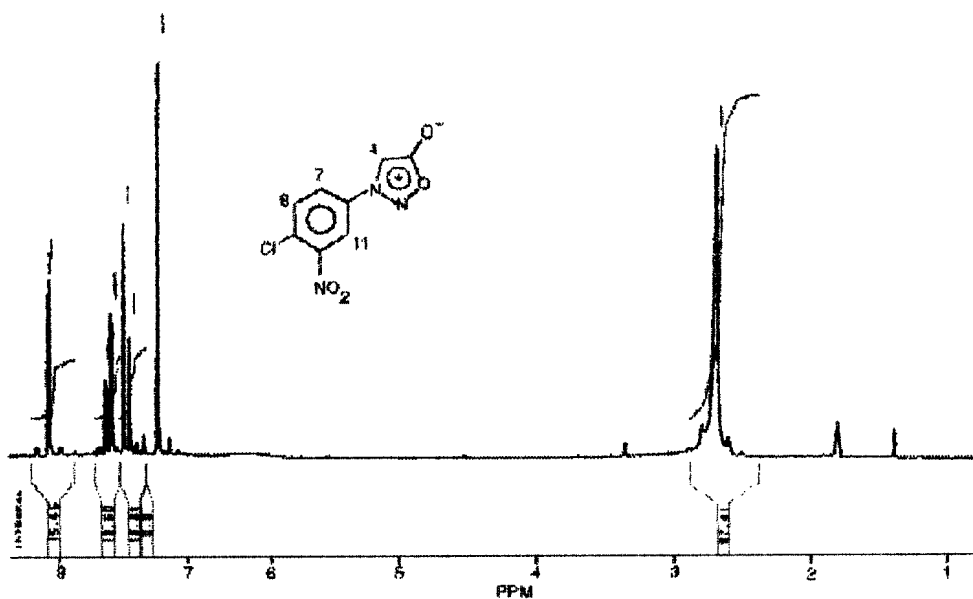
Espectro 1 - Infravermelho do 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]glicina (em KBr)

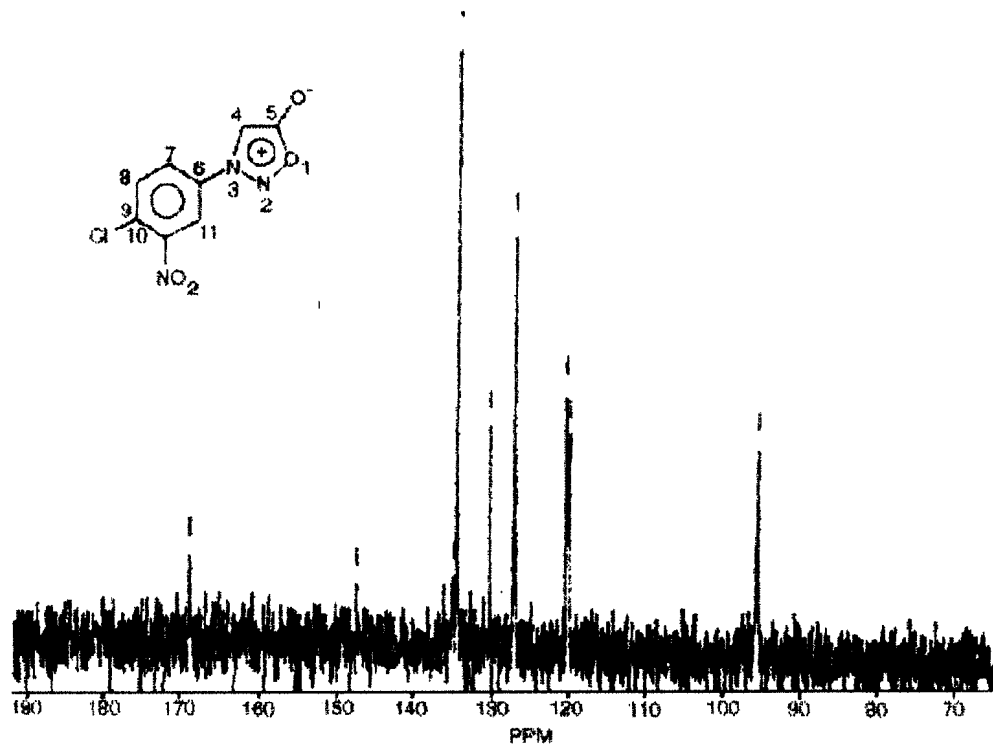
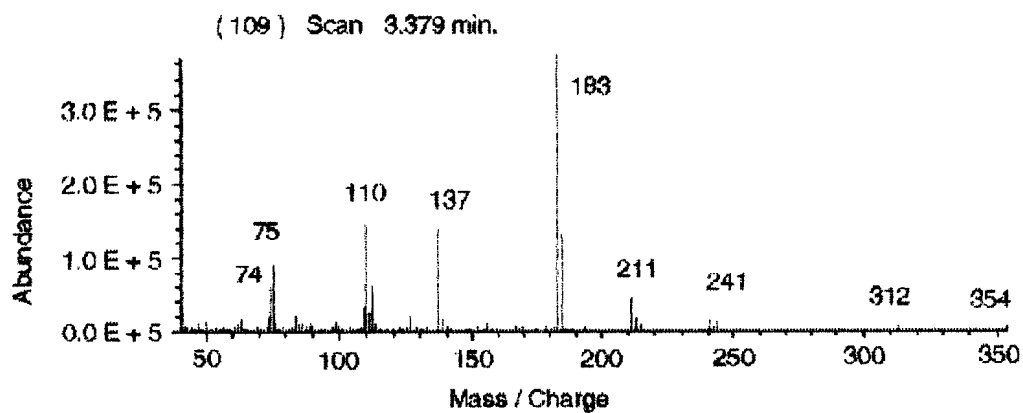


Espectro 2 - Infravermelho do 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]nitrosoglicina (em KBr)

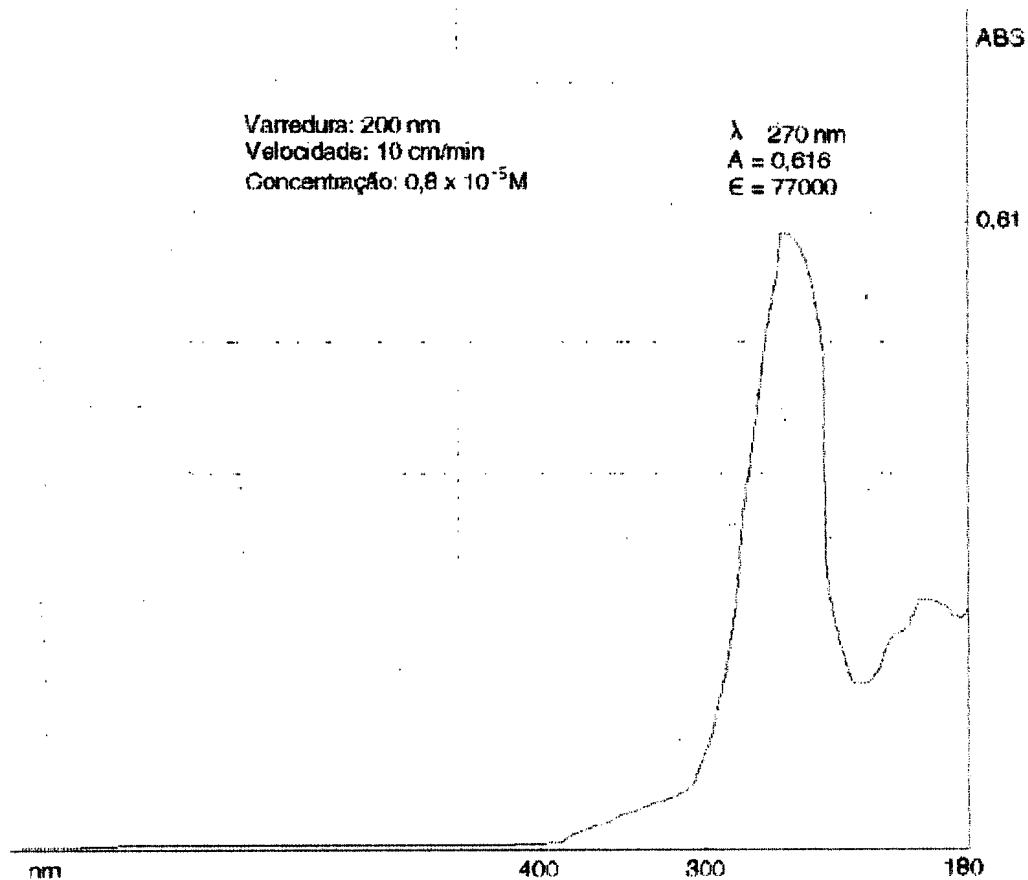


Espectro 3 - Infravermelho do 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]sidnona (em KBr)

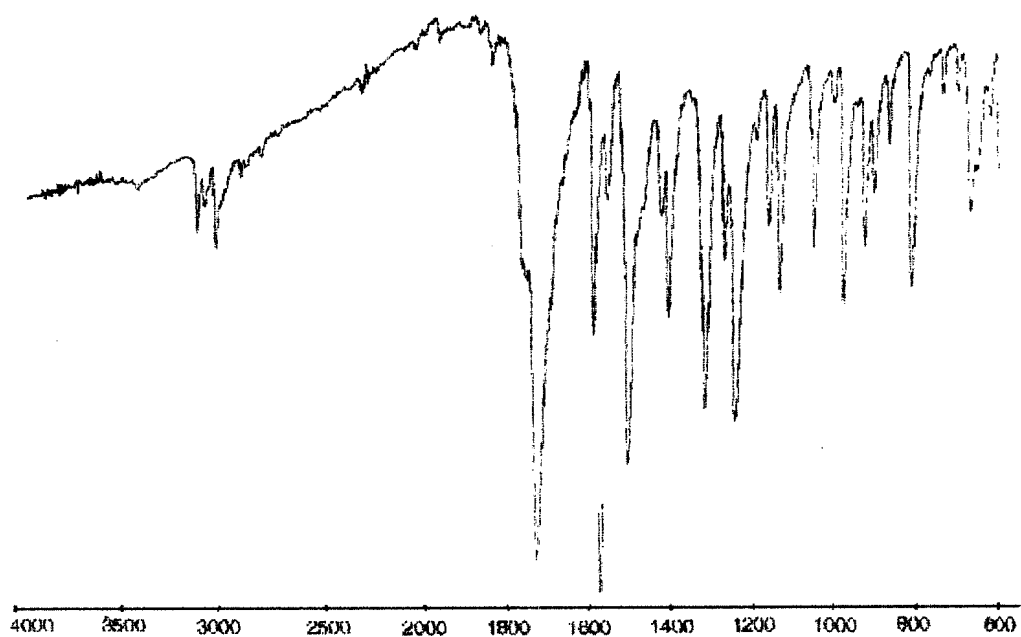
Espectro 4 - RMN  $^1\text{H}$  do 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]sidnona ( $\text{DMSO } d_6$ )

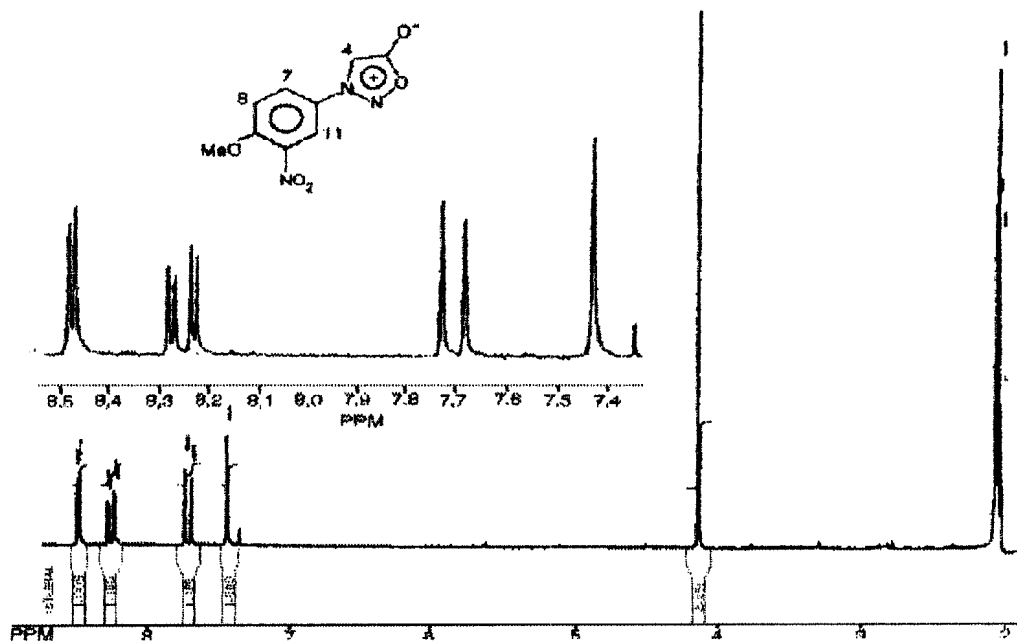
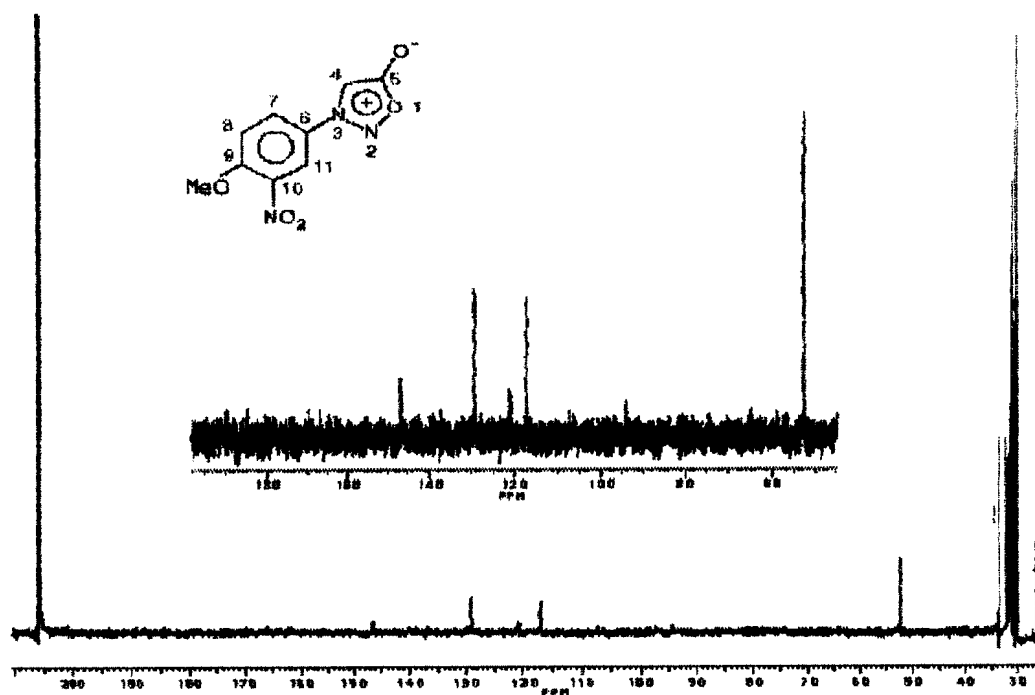
Espectro 5 - RMN  $^{13}\text{C}$  do 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]sidnona (DMSO  $d_6$ )Espectro 6 - Espectro de Massa do 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]sidnona (DMSO  $d_6$ )

Espectro 7 - Ultravioleta do 3-N-[4-cloro-3-nitrofenil]sidnona (em etanol)

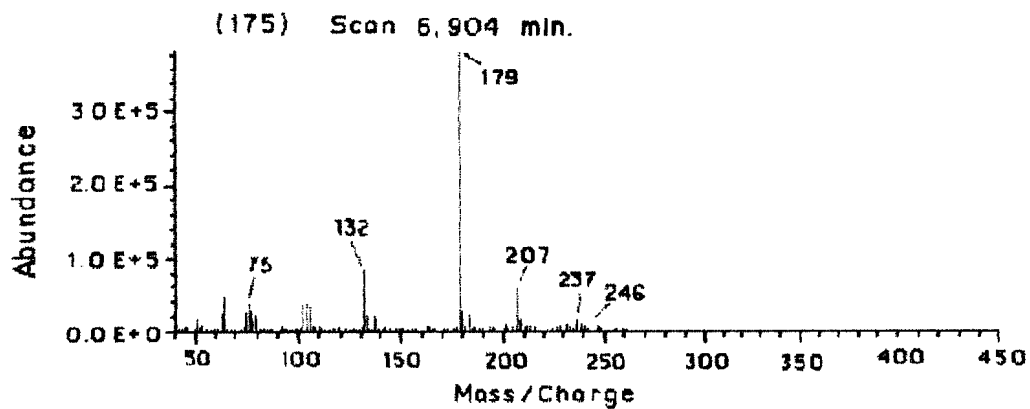


Espectro 8 - Infravermelho do 3-N-[4-metoxi-3-nitrofenil]sidnona (em KBr)

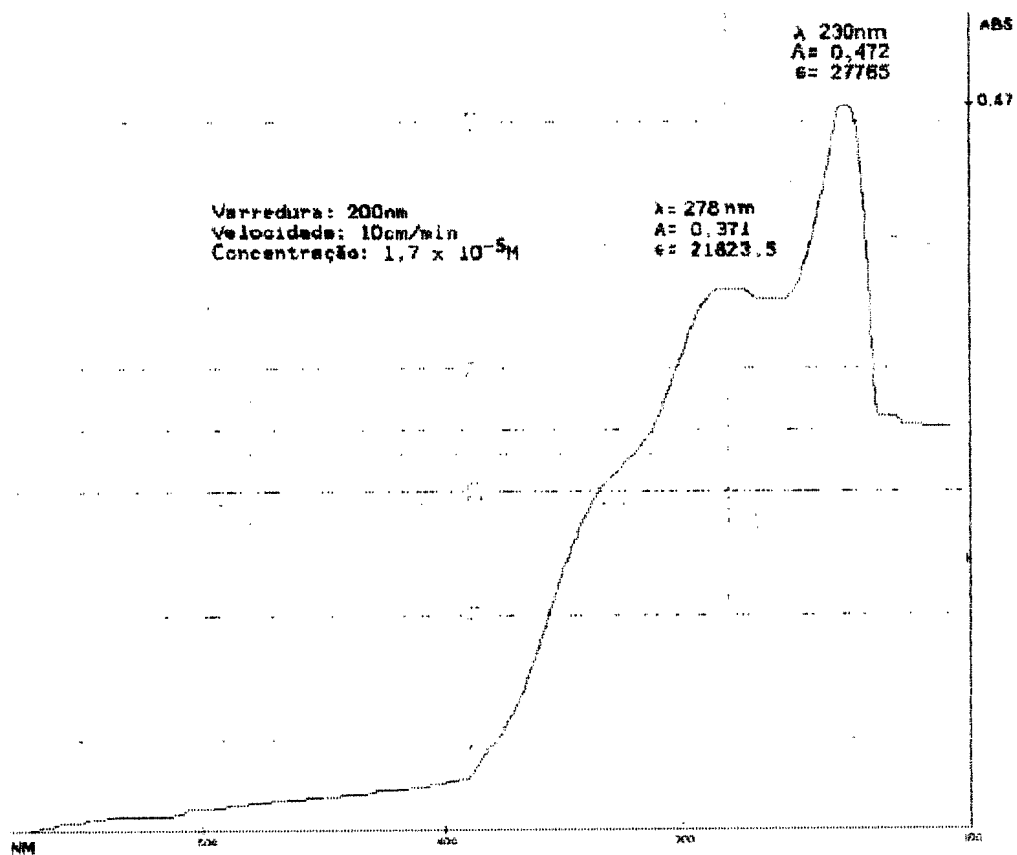


Espectro 9 - RMN  $^1\text{H}$  do 3-N-[4-metoxi-3-nitrofenil]sidnona (em acetona  $\text{d}_6$ )Espectro 10 - RMN  $^{13}\text{C}$  do 3-N-[4-metoxi-3-nitrofenil]sidnona (em acetona  $\text{d}_6$ )

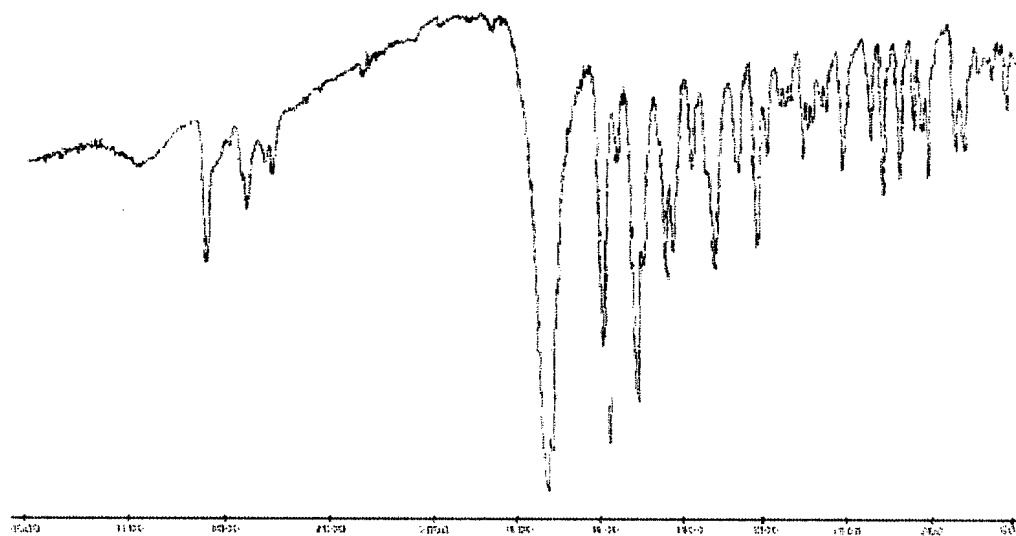
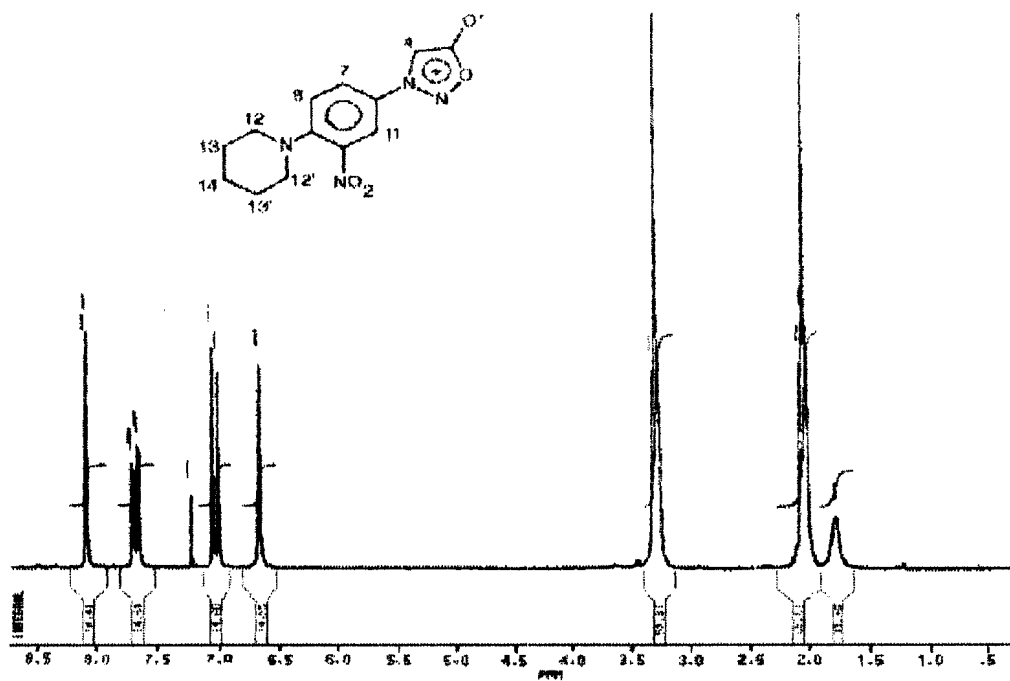
Espectro 11 - Espectro de Massa do 3-N-[4-metoxi-3-nitrofenil]sidnona



Espectro 12 - Ultravioleta do 3-N-[4-metoxi-3-nitrofenil]sidnona (em etanol)

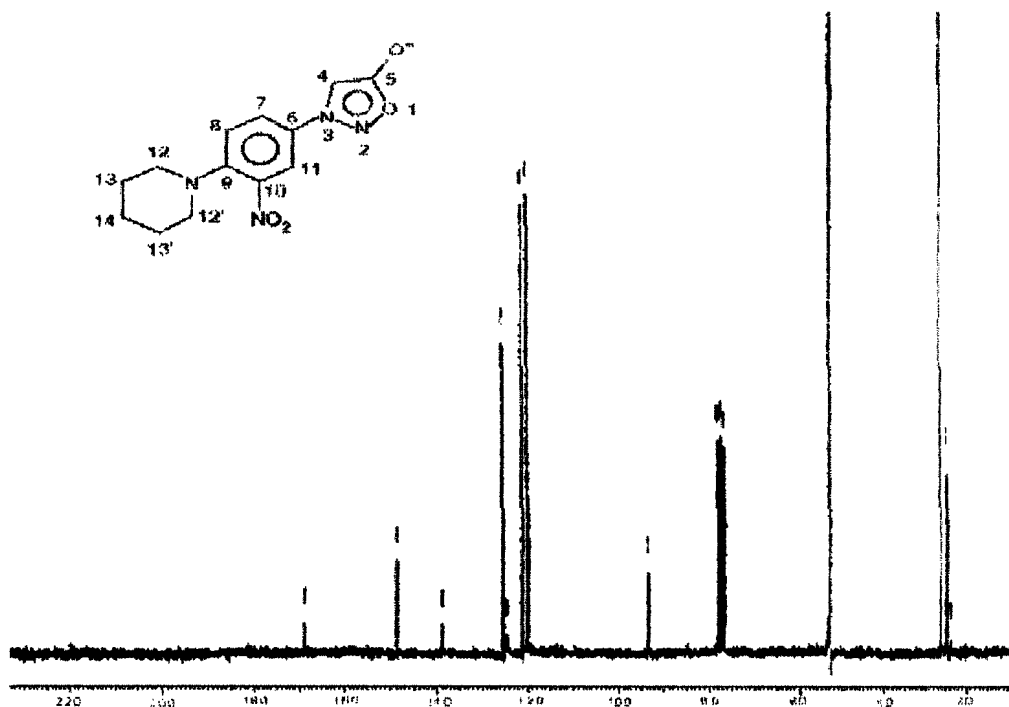


Espectro 13 - Infravermelho do 3-N-[4-piperidino-3-nitrofenil]sidnona (em KBr)

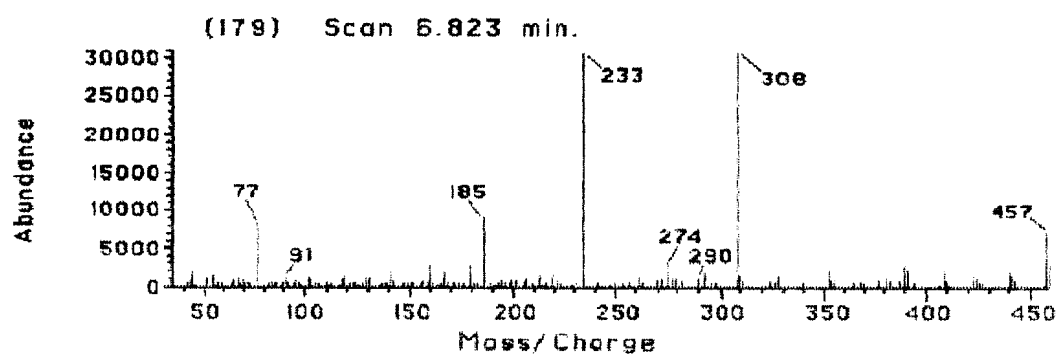
Espectro 14 - RMN <sup>1</sup>H 3-N-[4-piperidino-3-nitrofenil]sidnona em (CDCl<sub>3</sub>)



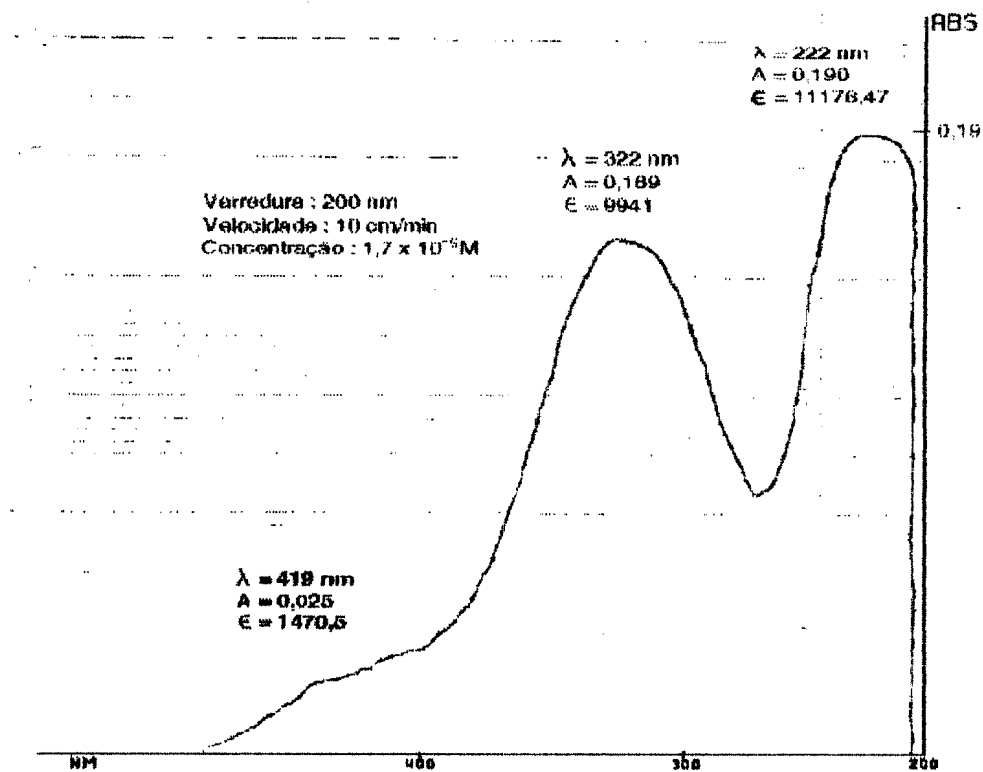
Espectro 15 - RMN  $^{13}\text{C}$  do 3-N-[4-piperidino-3-nitrofenil]sidnona (em  $\text{CDCl}_3$ )



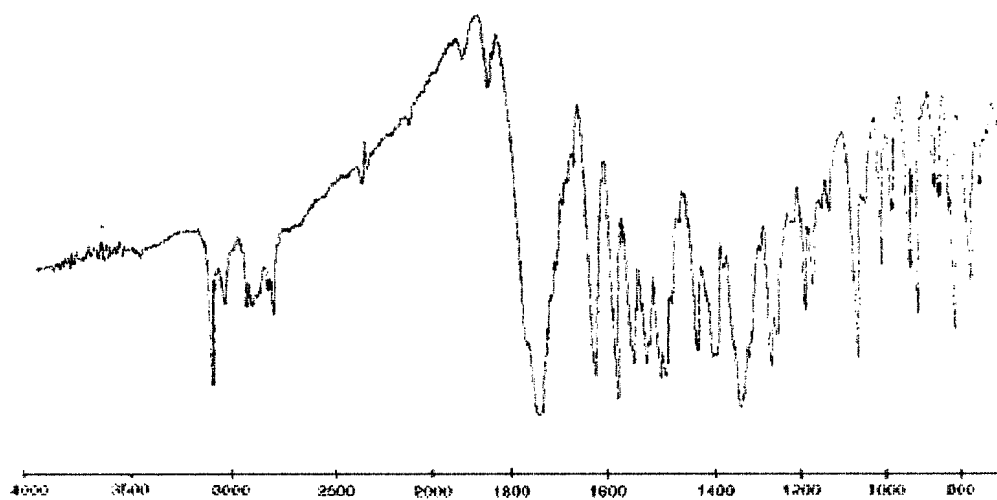
Espectro 16 - Espectro de Massa do 3-N-[4-piperidino-3-nitrofenil]sidnona (em etanol)

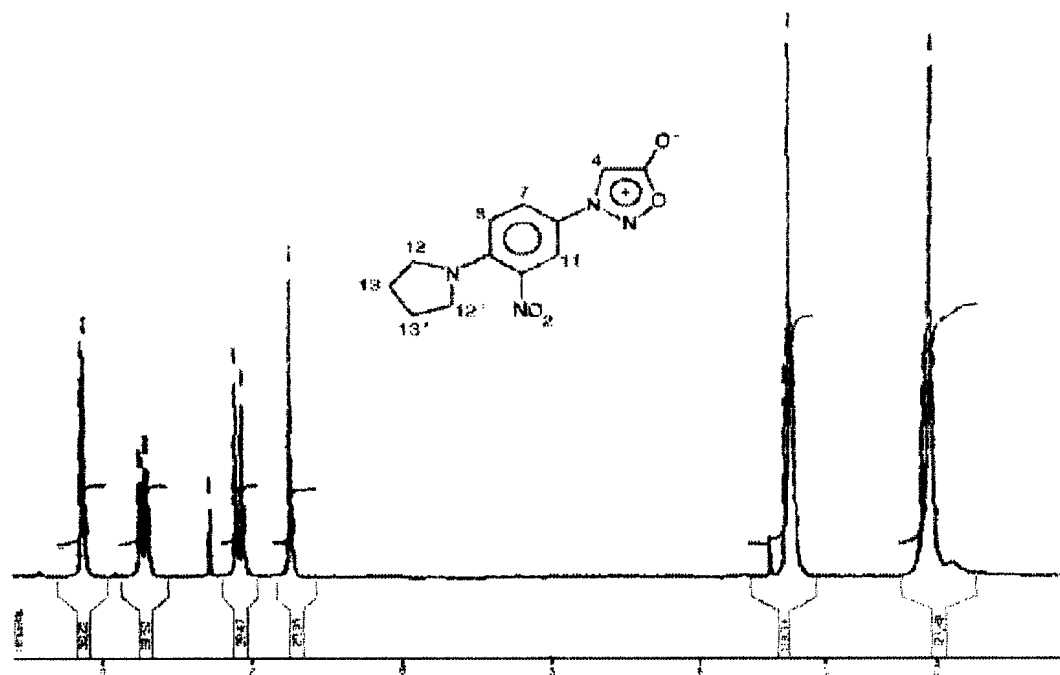
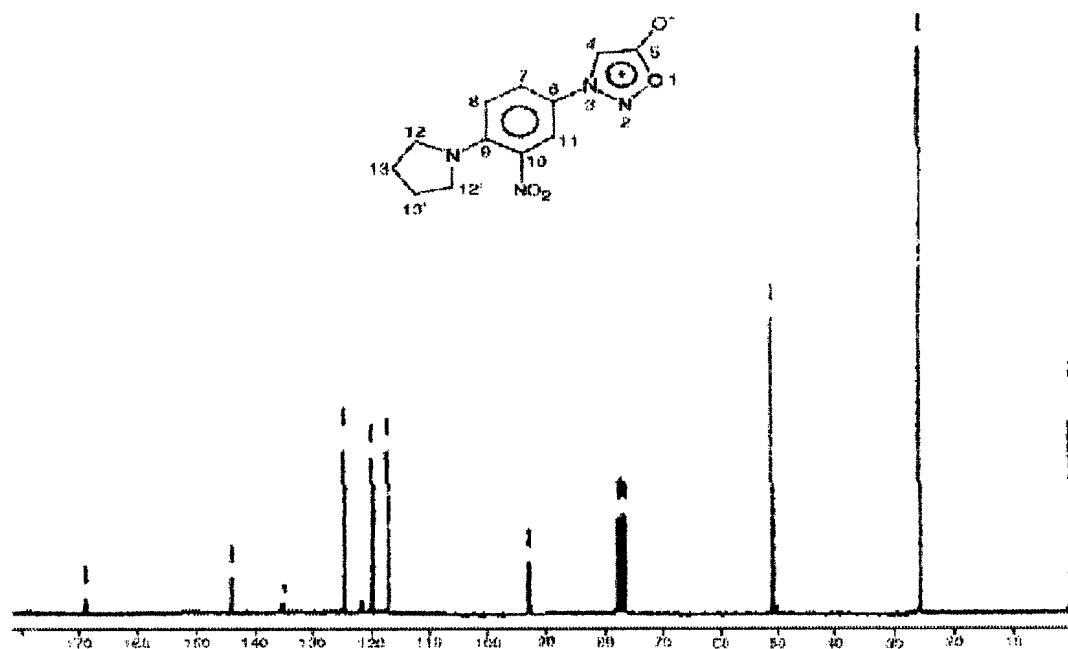


Espectro 17 - Ultravioleta do 3-N-[4-piperidino-3-nitrofenil]sidnona (em etanol)



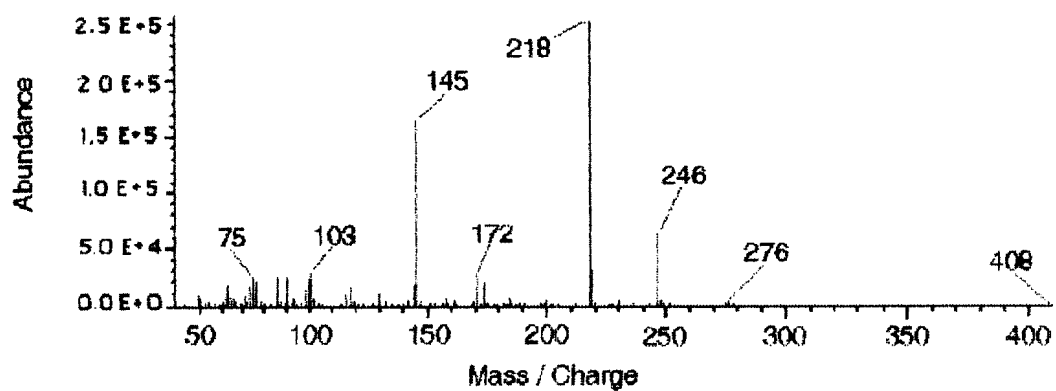
Espectro 18 - Infravermelho do 3-N-[4-pirrolidino-3-nitrofenil]sidnona (em KBr)



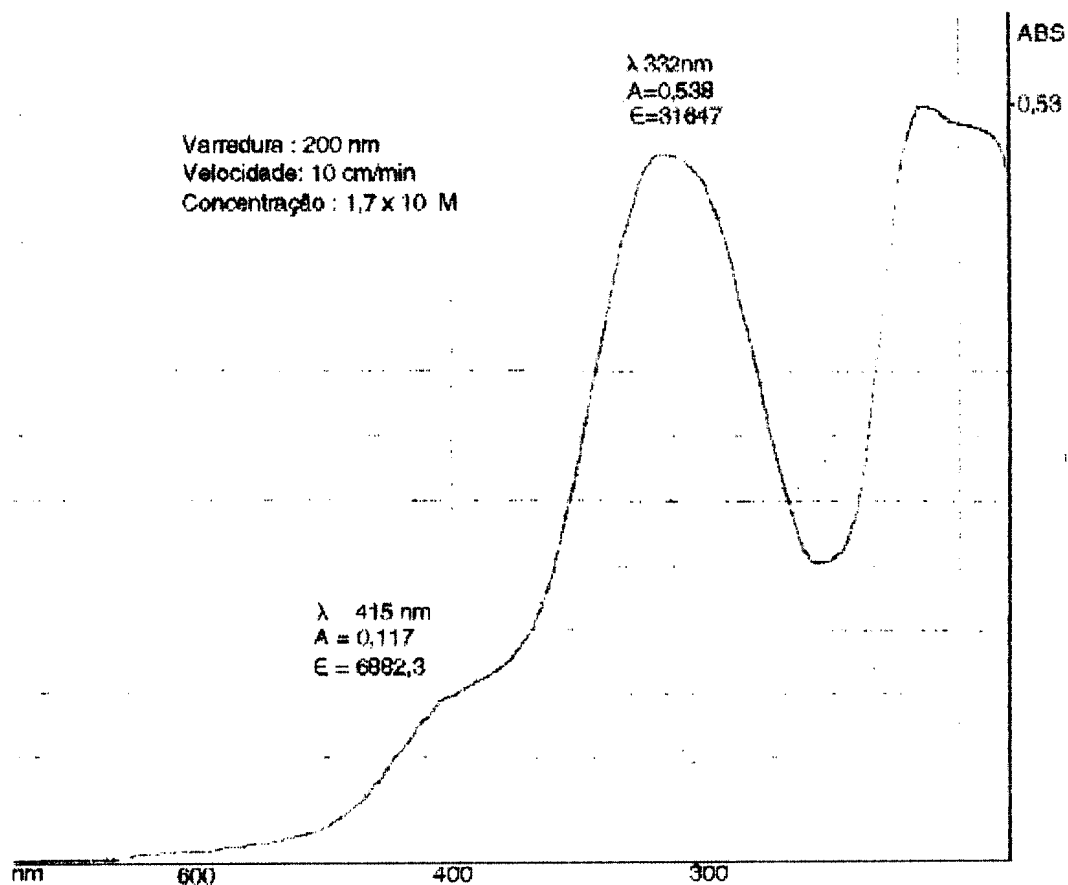
Espectro 19 - RMN  $^1\text{H}$  do 3-N-[4-pirrolidino-3-nitrofenil]sidnona (em  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 20 - RMN  $^{13}\text{C}$  do 3-N-[4-pirrolidino-3-nitrofenil]sidnona (em  $\text{CDCl}_3$ )

Espectro 21 - Espectro de Massa do 3-N-[4-pirrolidino-3-nitrofenil]sidnona

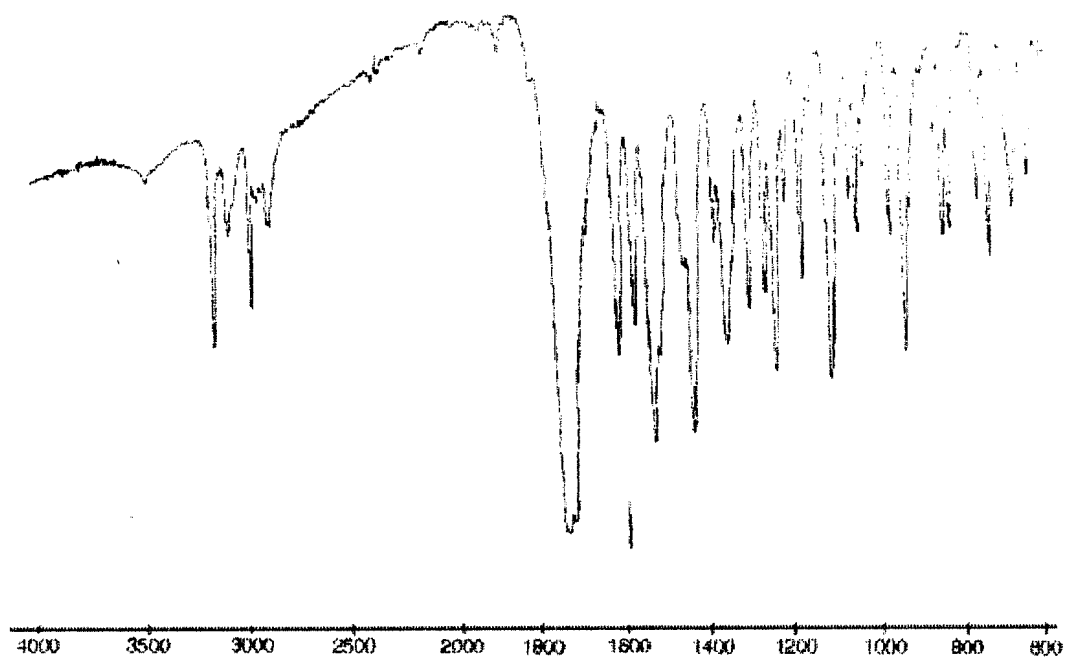
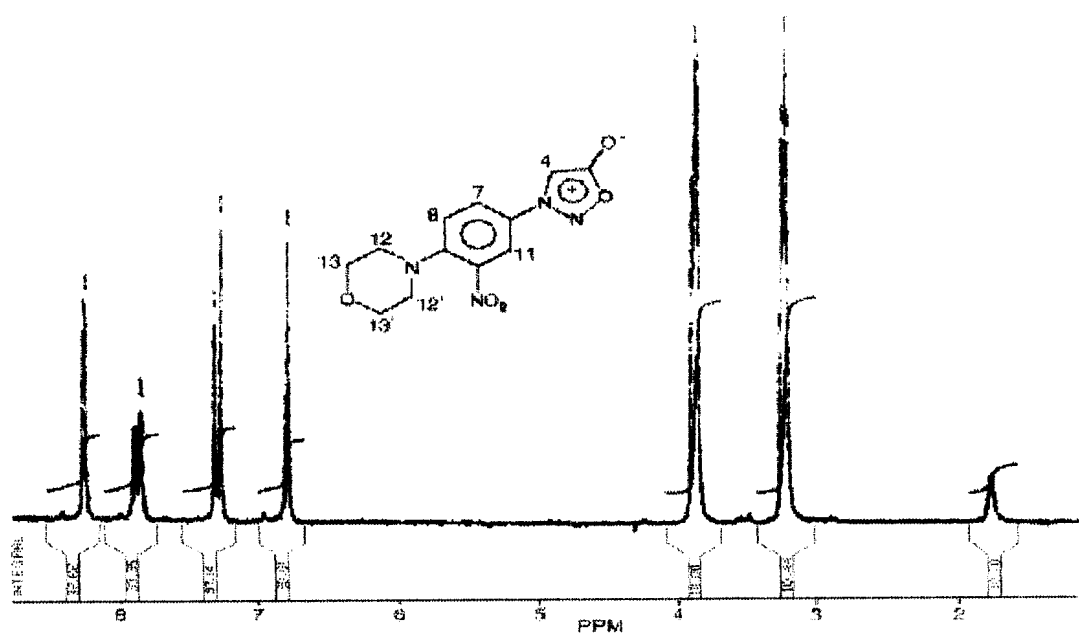
(98) Scan 4.051 min.



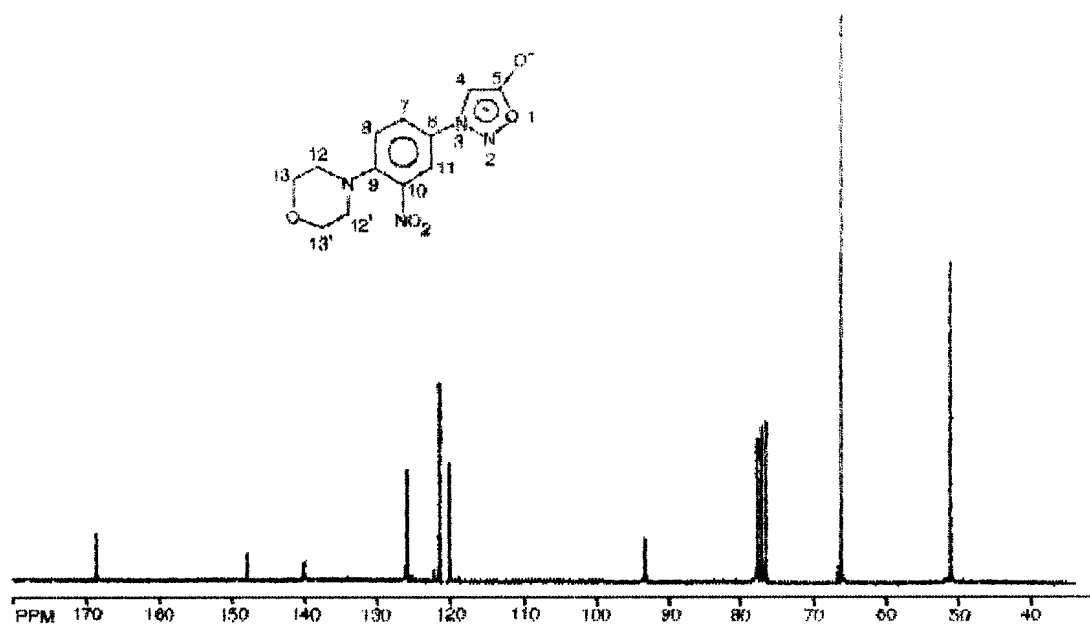
Espectro 22 - Ultravioleta do 3-N-[4-pirrolidino-3-nitrofenil]sidnona (em etanol)



Espectro 23 - Infravermelho do 3-N-[4-morfolino-3-nitrofenil]sidnona (em KBr)

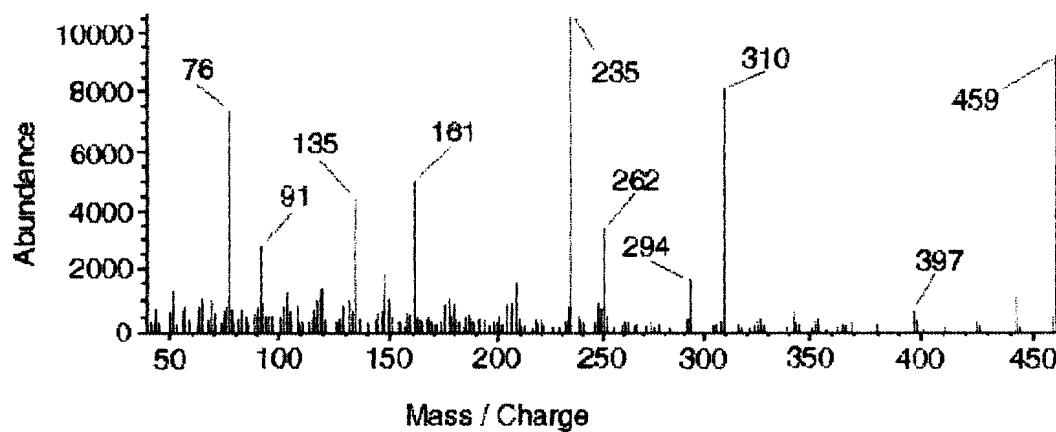
Espectro 24 - RMN  $^1\text{H}$  do 3-N-[4-morfolino-3-nitrofenil]sidnona (em  $\text{CDCl}_3$ )

Espectro 25 - RMN  $^{13}\text{C}$  do 3-N-[4-morfolino-3-nitrofenil]sidnona (em  $\text{CDCl}_3$ )

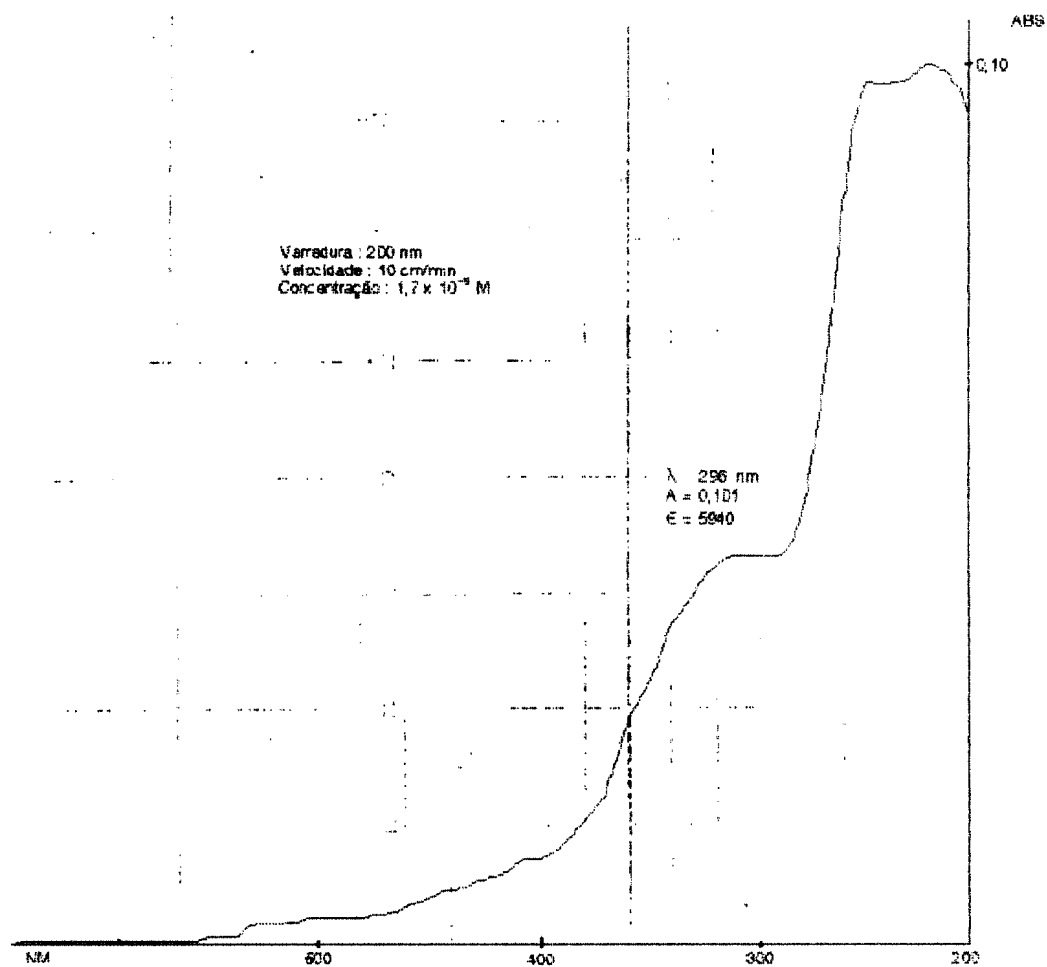


Espectro 26 - Espectro de massa do 3-N-[4-morfolino-3-nitrofenil]sidnona

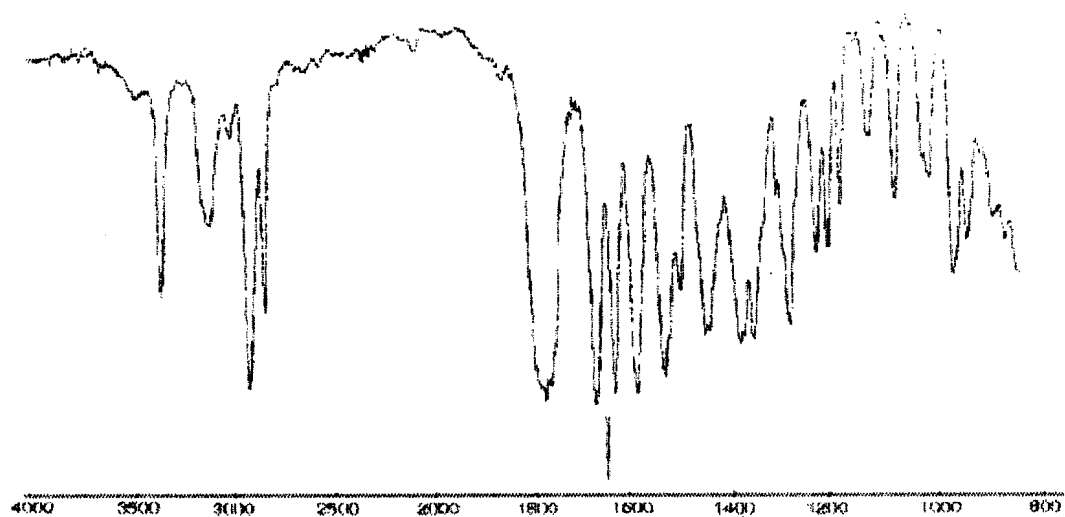
(123) Scan 4.548 min.

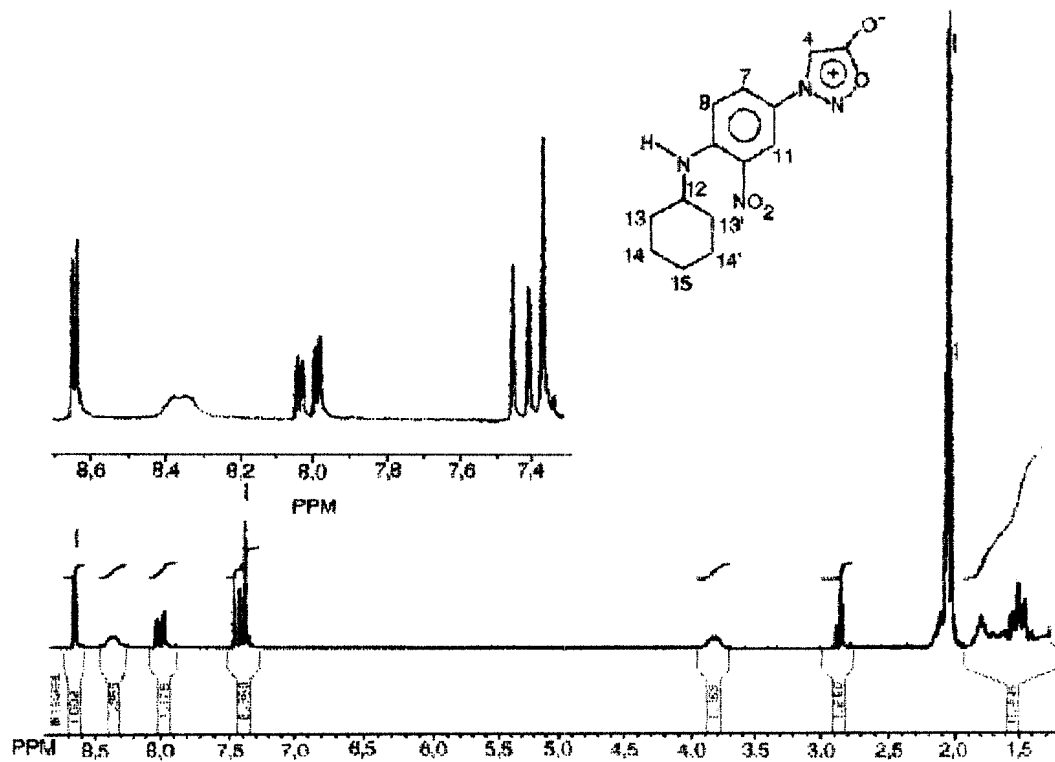
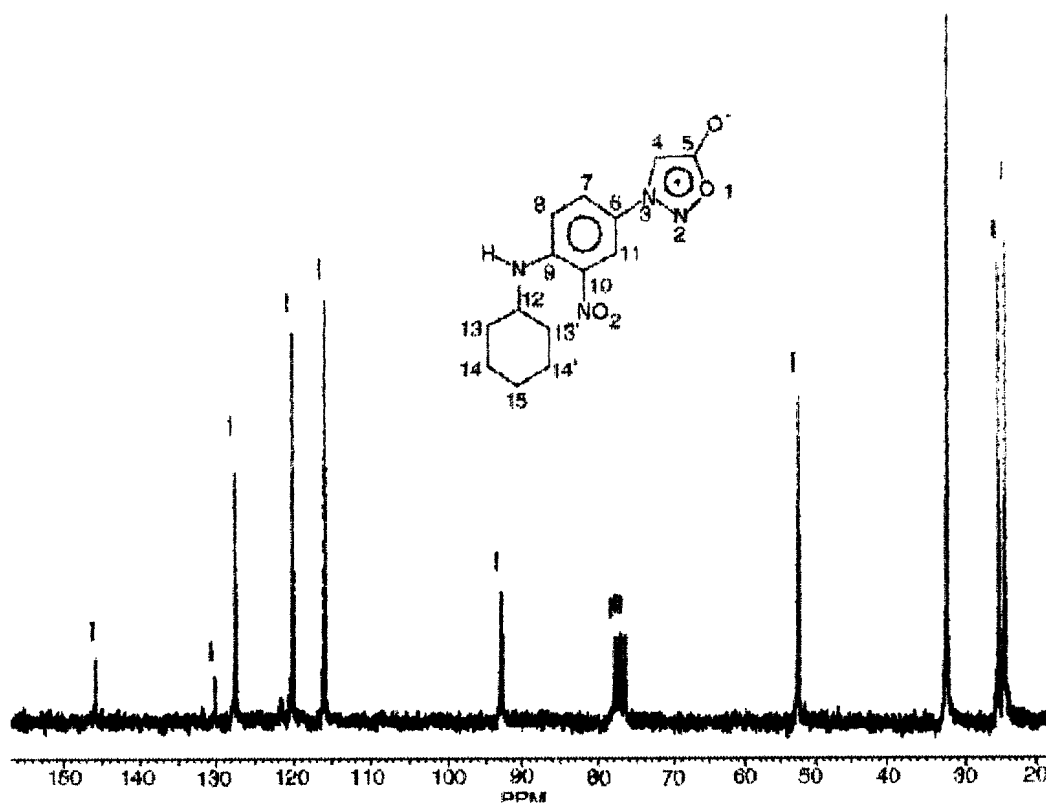


Espectro 27 - Ultravioleta do 3-N-[4-morfolino-3-nitrofenil]sidnona (em etanol)



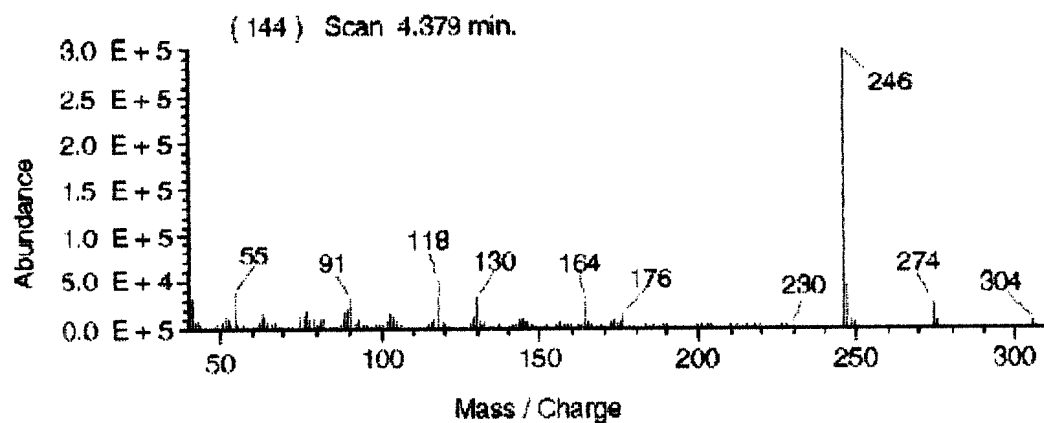
Espectro 28 - Infravermelho do 3-N-[4-ciclohexilamino-3-nitrofenil]sidnona (em KBr)



Espectro 29 - RMN  $^1\text{H}$  do 3-N-[4-ciclohexilamino-3-nitrofenil]sidnona (DMSO)Espectro 30 - RMN  $^{13}\text{C}$  do 3-N-[4-ciclohexilamino-3-nitrofenil]sidnona (DMSO)



spectro 31 - Espectro de Massa do 3-N-[4-ciclohexilamino-3-nitrofenil]sidnona



Espectro 32 - Ultravioleta do 3-N-[4-ciclohexilamino-3-nitrofenil]sidnona

