

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE
ARIL-SIDNONAS E NOVOS HÍBRIDOS SULFONAMIDAS-SIDNONAS

IGOR RESENDES BARBOSA

2021



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE
ARIL-SIDNONAS E NOVOS HÍBRIDOS SULFONAMIDAS-SIDNONAS**

IGOR RESENDES BARBOSA

Sob a orientação da professora
DRa. AUREA ECHEVARRIA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção de grau de **Mestre em Química**, no programa de pós-graduação em química, área de concentração em Química.

Seropédica, RJ
Janeiro de 2021

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B238s Barbosa, Igor Resendes, 1996-
 Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Aril
 Sidnonas e Novos Híbridos Sulfonamidas-Sidnonas / Igor
 Resendes Barbosa. - Rio de Janeiro , 2021.
 156 f.: il.

 Orientadora: Aurea Echevarria Aznar Neves Lima.
 Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal Rural
 do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Química,
 2021.

 1. Sidnonas. 2. sulfonamidas. 3. mesoiônicos. 4.
 Leishmaniose. I. Echevarria Aznar Neves Lima, Aurea,
 1950-, orient. II Universidade Federal Rural do Rio
 de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Química III.
 Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

IGOR RESENDES BARBOSA

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Química

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 26/01/2021

Conforme deliberação número 001/2020 da PROPPG, de 30/06/2020, tendo em vista a implementação de trabalho remoto e durante a vigência do período de suspensão das atividades acadêmicas presenciais, em virtude das medidas adotadas para reduzir a propagação da pandemia de Covid-19, nas versões finais das teses e dissertações as assinaturas originais dos membros da banca examinadora poderão ser substituídas por documento(s) com assinaturas eletrônicas. Estas devem ser feitas na própria folha de assinaturas, através do SIPAC, ou do Sistema Eletrônico de Informações (SEI) e neste caso a folha com a assinatura deve constar como anexo ao final da tese / dissertação.

Membros da banca:

Aurea Echevarria Aznar Neves Lima. Dr^a. UFRRJ
(Orientador)

Luiz Carlos da Silva Pinheiro. Dr. UERJ

Claudio Eduardo Rodrigues dos Santos. Dr. UFRRJ

Rosane Nora Castro. Dr^a. UFRRJ

Roberta Katlen Fusco Marra. Dr^a. UFRJ



Emitido em 26/01/2021

DELIBERAÇÃO Nº 9/2021 - PPGQ (12.28.01.00.00.60)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 26/01/2021 18:28)
AUREA ECHEVARRIA AZNAR NEVES LIMA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DQO (11.39.00.23)
Matrícula: 387189

(Assinado digitalmente em 27/01/2021 10:04)
CLAUDIO EDUARDO RODRIGUES DOS SANTOS
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DQF (11.39.00.25)
Matrícula: 2624418

(Assinado digitalmente em 26/01/2021 17:57)
LUIZ CARLOS DA SILVA PINHEIRO
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 011.648.547-71

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número: **9**, ano: **2021**, tipo: **DELIBERAÇÃO**, data de emissão: **26/01/2021** e o código de verificação: **b8c3abb8c0**

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Luiz e Ruth, por todo suporte, incentivo e muita paciência durante essa trajetória. Obrigado por acreditarem em minha capacidade e investirem em minha formação. Amo vocês!

À professora Aurea Echevarria pela orientação, incentivo a pesquisa e sabedoria transmitida no decorrer de todo o período em que estive no NUSQUIMED. Obrigado também por estar sempre disposta a escutar e considerar minhas propostas, pela paciência e prontidão para sanar dúvidas e ajudar em todas as etapas deste trabalho. Por se preocupar com a saúde de todos os seus alunos e demais integrantes do laboratório.

Aos meus amigos, Beatriz, Lucas, Mayana, Isabela, Monique e Roberta por todo apoio, carinho, paciência, parceria e pelos tantos momentos de descontração que tivemos.

A minha amiga Patricia, por quem, mesmo com o pouco contato nos últimos meses, tenho um carinho enorme. Obrigado por todas as conversas, conselhos, risadas e pelas diversas vezes que me ajudou, tanto na graduação, como no mestrado.

À Margareth, Mariana, Geicy e Dandara pelo companheirismo e bom humor que sempre tornaram a rotina de trabalho no laboratório mais agradável.

Ao Dr. Eduardo Caio Torres dos Santos, pelos ensaios biológicos.

Ao professor Guilherme Pereira Guedes pelas medidas de DRX realizadas em outros trabalhos.

Aos membros da banca por terem aceitado o convite de ler, avaliar e acrescentar neste trabalho.

Ao CNPq e a FAPERJ pelas bolsas de incentivo a pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

RESUMO

BARBOSA, Igor Resendes. **Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Aril-Sidnonas e Novos Híbridos Sulfonamidas-Sidnonas**, 2021, 156p. Dissertação (Mestrado em Química, área de concentração Química Orgânica). Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

As leishmanioses são um conjunto de doenças causadas por parasitos do gênero *Leishmania*. São endêmicas em cerca de 98 países e territórios e classificadas pela OMS como Doenças Tropicais Negligenciadas. Afetam milhares de pessoas todo ano, causando alta mortalidade e morbidade. Os tratamentos dessas parasitoses são baseados em quimioterapia, contando com um número reduzido de fármacos disponíveis, os quais apresentam diversas limitações, como alto custo, forma de administração inconvenientes e muitas vezes dolorosas e efeitos colaterais adversos graves. Além disso, o desenvolvimento de resistência clínica tem se tornado um problema emergente, tendo sido registrados casos para todas as substâncias anti-leishmania de uso clínico. Tendo em vista o gravíssimo cenário criado pelas leishmanioses e o interesse do nosso grupo de pesquisa nos compostos mesoiônicos e suas atividades biológicas, esse trabalho de dissertação apresenta o planejamento e a obtenção de duas séries de sidnonas com potenciais atividades leishmanicidas: a primeira, composta por 13 *N*-aril-sidnonas e *N*-alquil-sidnonas simples (já relatadas na literatura) e a segunda, formada por 8 híbridos sulfonamidas-sidnonas inéditos. A primeira série de sidnonas foi preparada em três etapas, por meio da rota sintética clássica amplamente descrita na literatura. Os híbridos, por sua vez, foram obtidos por duas etapas adicionais, partindo da *N*-(4-nitro-fenil)-sidnona ou da *N*-(3-nitro-fenil)-sidnona. Para isso, o grupo nitro desses compostos foi inicialmente reduzido a amino, com uso de cloreto estanhoso, rendendo as *N*-(amino-fenil)-sidnonas. Por fim, as sulfonamidas-sidnonas foram obtidas por maceração entre as respectivas *N*-(amino-fenil)-sidnonas e os cloretos de sulfonila adequados, na presença de carbonato de sódio e sílica gel. Os produtos obtidos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C . No caso dos compostos inéditos foram realizados experimentos bidimensionais de RMN (COSY, NOESY, HSQC e HMBC) para a atribuição correta de todos os sinais observados nos espectros 1D de ^1H e ^{13}C . Este trabalho propõe uma rota viável para o preparo de sulfonamidas-sidnonas e apresenta uma discussão detalhada no que se refere a determinação estrutural desses compostos e de seus intermediários sintéticos. Todas as treze sidnonas da primeira série foram avaliadas *in vitro* frente à forma promastigota da *L. amazonensis*. Dessas, somente a fenil-sidnona não substituída e aquelas contendo um grupo nitro no anel benzênico apresentaram IC_{50} abaixo da maior concentração avaliada ($<128 \mu\text{M}$). A *N*-(3-nitro-fenil)-sidnona foi o composto mais potente, com IC_{50} de $18,22 \mu\text{M}$.

Palavras-chave: Sidnonas, sulfonamidas, mesoiônicos.

ABSTRACT

BARBOSA, Igor Resendes. **Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Aryl-Sydnones and New Sulfonamide-Sydnone Hybrids**, 2021, 156p. Dissertation (Mesters in Chemistry with focus in Organic Chemistry). Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

Leishmaniasis are a group of diseases caused by parasites from the genus *Leishmania*. They are endemic in about 98 countries and territories and classified by WHO as Neglected Tropical Diseases. They affect thousands of people every year, causing high mortality and morbidity. Treatments for these parasitic infections are based on chemotherapy, with a small number of available drugs, which have several limitations, such as high costs, inconvenient and often painful route of administration and serious adverse effects. In addition the surge of resistance has become an emerging problem, with reported cases for all anti-leishmania substances of clinical use. In view of the very serious scenario created by leishmaniasis and the interest of our research group in mesoionic compounds and their biological activities, this dissertation presents the design and preparation of two series of sydnones with potential leishmanicidal activities: the first, composed of 13 simple *N*-aryl-sydnones and *N*-alkyl-sydnones (which have already been reported in the literature), and the second, consisting of 8 novel sulfonamide sydnone hybrids. The first series of Sydnones was prepared in three steps, using the classic synthetic route widely described in the literature. The hybrids, in turn, were obtained by two additional steps, starting from the *N*-(4-nitro-phenyl)-sydnone or *N*-(3-nitro-phenyl)-sydnone. For this, the nitro group of these compounds was initially reduced using stannous chloride, yielding the *N*-(amino-phenyl)-sydnones. Finally, the sulfonamide-sydnone hybrids were obtained by maceration between the respective *N*-(amino-phenyl)-sydnones and the appropriate sulfonyl chlorides, in the presence of sodium carbonate and silica gel. The products were characterized by infrared spectroscopy, ^1H and ^{13}C NMR. In the case of the novel compounds, two-dimensional NMR experiments (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) were also performed to correctly assign all signals observed in the 1D ^1H and ^{13}C spectra. This work proposes a viable route for the preparation of sulfonamide-sydnones and presents a detailed discussion regarding the structural determination of these compounds and their synthetic intermediates. All thirteen sydnones from the first series were evaluated *in vitro* against the promastigote form of *L. amazonensis*. Of these, only the unsubstituted phenyl-sydnone and those containing a nitro group in the benzene ring showed IC_{50} values below the highest concentration tested ($< 128 \mu\text{M}$). The *N*-(3-nitro-phenyl)-sydnone was the most potent compound, with an IC_{50} of $18.22 \mu\text{M}$.

Key-words: Sydnones, sulfonamides, mesoionic.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tempo de reação em refluxo de A1-A11.	22
Tabela 2: Tempo de reação de S1-S4, S6-S7 e S10-S11.	27
Tabela 3: Rendimentos, ponto de fusão observados e apresentados na literatura para os intermediários A1-A5.	34
Tabela 4: Principais bandas de absorção, em cm^{-1} , observados nos espectros de Infravermelho dos compostos A1-A5 e A8-A11.....	37
Tabela 5: Rendimentos, ponto de fusão observados e apresentados na literatura para os intermediários N1-N11.	38
Tabela 6: Principais bandas de absorção, em cm^{-1} , observadas nos espectros de Infravermelho dos compostos N1-N11	41
Tabela 7: Rendimentos, ponto de fusão observados e apresentados na literatura para as sidnonas S1 – S11.....	42
Tabela 8: Rendimentos, ponto de fusão observados e apresentados na literatura para as sidnonas S8B – S9B.	49
Tabela 9: Metodologias descritas na literatura para a redução do grupo nitro.....	50
Tabela 10: Dados de RMN de ^1H , COSY, NOESY, ^{13}C (HSQC) e HMBC para S8B.....	52
Tabela 11: Dados de RMN de ^1H , COSY, NOESY, ^{13}C (HSQC) e HMBC para S9B.....	54
Tabela 12: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para S8B e S8C1-S8C4.....	62
Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para S9B e S9C1-4.....	63
Tabela 14: Atividade Antipromastigota das sidnonas S1-S11.....	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de vida dos parasitos do gênero <i>Leishmania</i> no hospedeiro vertebrado e no vetor invertebrado. Traduzido de <i>Centers for disease Control and Prevention</i>	2
Figura 2: Estrutura dos fármacos atualmente aprovados para uso no combate às leishmanioses.....	3
Figura 3: Estrutura da ditizona (1) e estruturas 2 e 3 propostas para o primeiro mesoiônico obtido.....	5
Figura 4: Estruturas propostas para os mesoiônicos sintetizados por Fischer e Besthorn (4 e 5) e representação proposta por Schönberg (6 e 7)	5
Figura 5: Algumas estruturas canônicas contribuintes de ressonância da <i>N</i> -fenil-sidnona e perda da atividade óptica de nitroso-glicinas com a formação das sidnonas.	6
Figura 6: Exemplos de compostos mesoiônicos do Tipo A e Tipo B. Os números sobrescritos indicam a origem dos oito elétrons π	7
Figura 7: Algumas representações usuais das sidnonas e outros mesoiônicos.....	7
Figura 8: Ordem de ligação (14) e densidade de cargas calculadas em 15-18	8
Figura 9: Comprimentos e ângulos de ligação da 4,4'-dicloro-3,3'-etileno-bis(sidnona) determinados por Thiessen e Hope (1967) e efeito anomérico proposto por Oziminski e Ramsden (2015).....	9
Figura 10: Exemplos de moléculas contendo o anel da sidnona com atividade biológica.	14
Figura 11: 3-Piperonil-sidnona e análogos testados para atividade antimalárica	15
Figura 12: Sidnona com atividade antimalárica.....	15
Figura 13: Sidnonas com atividade antileishmania.....	16
Figura 14: Alguns exemplos de sulfonamidas com atividade biológica.....	17
Figura 15: Estrutura dos compostos planejados.....	18
Figura 16: Espectros de infravermelho de A1 e A3	37
Figura 17: Espectros de infravermelho dos compostos A1-A5 , A8-A11 (em vermelho) e N1-N5 , N8-N11 (em preto). As bandas destacadas em azul são referentes ao estiramento da ligação N-N do grupo nitroso.	39
Figura 18: Espectros de infravermelho dos compostos A1-A5 , A8-A11 (em vermelho) e N1-N5 , N8-N11 (em preto). As bandas destacadas em azul são referentes ao estiramento da ligação N=O do grupo nitroso.	40
Figura 19: Espectros de infravermelho de A1 e N1	41
Figura 20: Espectros de infravermelho de N2 e S2	44
Figura 21: Espectros de infravermelho dos compostos N1-N5 , N8-N11 (em vermelho) e S1-S5 , S8-S11 . As faixas em azul destacam as bandas atribuídas ao δ_{CH_2} no espectro das nitroso-glicinas.....	45
Figura 22: Estrutura das sidnonas S1-S11 com numeração utilizada para a atribuição dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN de 1H e ^{13}C	45
Figura 23: Espectros de RMN de 1H de S1-S11 . O simpleto referente à metila da sidnona S11 em 2,49 ppm foi omitido para que os demais sinais pudessem ser visualizados com maior clareza.....	47
Figura 24: RMN de ^{13}C do composto S3	49
Figura 25: Espectros de infravermelho dos compostos S9 (em vermelho) e S9B (em preto)..	51
Figura 26: Espectro de NOESY do composto S8B	52
Figura 27: Espectro de NOESY do composto S9B	53
Figura 28: Espectros de infravermelho dos compostos S8B e S8C1-S8C4	56
Figura 29: Espectros de infravermelho dos compostos S9B e S9C1-S9C4	56

Figura 30: Estrutura e numeração usada para atribuição nos espectros de RMN.....	57
Figura 31: Expansão dos espectros de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) dos compostos S8C1-S8C4 . Para facilitar a visualização dos espectros, os hidrogênios da porção derivada dos cloretos de benzeno sulfonila são atribuídos em cor cinza, enquanto os demais em cor preta.	58
Figura 32: Expansão do espectro de NOESY do composto S8C1	59
Figura 33: Expansão dos espectros de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) dos compostos S9C1-S9C4 . Para facilitar a visualização dos espectros, os hidrogênios da porção derivada dos cloretos de benzeno sulfonila são atribuídos em cor cinza, enquanto os demais em cor preta.	60
Figura 34: Expansão do espectro de NOESY do composto S9C4	61

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese da sidnona e sua estrutura proposta por Earl e Mackney (1935).	6
Esquema 2: Reação de substituição eletrofílica.	8
Esquema 3: Reação de substituição nucleofílica aromática.....	8
Esquema 4: Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre sidnona e Alcino	10
Esquema 5: Rota sintética clássica para obtenção das sidnonas.	10
Esquema 6: Metodologias alternativas para a síntese das sidnonas.....	11
Esquema 7: Síntese da N-p-toluil-sidnona em diferentes condições. (A): avaliação do melhor agente ciclizante. B: reação “one-pot”	12
Esquema 8: Rota alternativa para nitroação proposta por Applegate e Turnbull	12
Esquema 9: Sínteses “one-pot” de 3-aril-sidnonas	13
Esquema 10: Uso do DMC na síntese da 3-fenil-sidnona.....	13
Esquema 11: Mecanosíntese de N-aril-aminoácidos	14
Esquema 12: Síntese dos aminoácidos <i>N</i> -substituídos A1-A11	21
Esquema 13: Síntese das <i>N</i> -nitroso-glicinas N1-N11	23
Esquema 14: Síntese das sidnonas S1-S11	26
Esquema 15: Síntese das sidnonas S8B e S9B.....	29
Esquema 16: Procedimento utilizado para a síntese dos híbridos sulfonamida-sidnonas.	30
Esquema 17: Análise retrossintética das sidnonas S1-S11 e das sulfonamidas-sidnonas.	33
Esquema 18: Mecanismo geral de formação dos aminoácidos <i>N</i> -substituídos por meio de uma reação S _N 2.....	35
Esquema 19: Equilíbrio entre as formas catiônica, aniônica e <i>zwitteriônica</i> dos aminoácidos em meio aquoso.....	36
Esquema 20: Mecanismo proposto para a nitroação dos aminoácidos <i>N</i> -substituídos A1-A11	39
Esquema 21: Mecanismo geral de formação das sidnonas	43
Esquema 22: Mecanismo proposto para a reação de formação das sulfonamidas-sidnonas....	55

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Leishmanioses	1
1.2 Histórico das sidnonas	4
1.3 Síntese das sidnonas	10
1.4 Atividade biológica das sidnonas	14
1.5 Sulfonamidas	16
2 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS	18
3 MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1 Equipamentos e Materiais	20
3.1.1 Equipamentos utilizados nas caracterizações dos compostos	20
3.1.2 Outros equipamentos e materiais utilizados	20
3.1.3 Reagentes, solventes e materiais utilizados nas sínteses e análises	20
3.2 Sínteses	21
3.2.1 Procedimento geral para a síntese dos aminoácidos <i>N</i> -substituídos	21
3.2.2 Procedimento geral para a síntese das <i>N</i> -nitroso-glicinas	23
3.2.2.1 Síntese dos compostos N1-N5 e N8-N11	23
3.2.2.2 Síntese dos compostos N6 e N7	25
3.2.3 Procedimento geral para a síntese das sidnonas	26
3.2.3.1 Síntese dos compostos S1-S4, S6-S7 e S10-S11	26
3.2.3.2 Síntese dos compostos S5, S8-S9	28
3.2.4 Procedimento geral para a síntese das sidnonas S8B e S9B	29
3.2.5 Procedimento geral para a síntese dos compostos híbridos sulfonamidas-sidnonas	30
3.3 Protocolo utilizado para determinar a atividade antipromastigota de <i>L. amazonensis</i>	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1 Obtenção dos aminoácidos <i>N</i> -substituídos (A1-A11)	34
4.2 Obtenção das <i>N</i> -nitroso-glicinas (N1-N11)	38
4.3 Obtenção das sidnonas S1-S11	42
4.4 Obtenção das sidnonas S8B e S9B	49
4.5 Obtenção dos híbridos sulfonamidas-sidnonas	54
4.6 Determinação da atividade biológica de S1-S11 frente a promastigotas de <i>L. amazonensis</i>	63
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	65
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
7 Anexos	75
7.1 ESPECTROS DOS COMPOSTOS	75

1 INTRODUÇÃO

1.1 Leishmanioses

As leishmanioses são um conjunto de doenças parasitárias causadas por mais de 20 espécies distintas de protozoários do gênero *Leishmania*, os quais são transmitidos entre os hospedeiros pela picada de fêmeas de insetos flebotomíneos pertencentes aos gêneros *Phlebotomus*, no Velho Mundo, e *Lutzomyia*, no Novo Mundo (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017). No Brasil, dependendo da localização geográfica, estes vetores invertebrados podem ser conhecidos por diferentes nomes, como ‘mosquito-palha’, ‘tatuquira’, ‘birigui’, ‘asa dura’, entre outros. Com algumas exceções, as leishmanioses são consideradas zoonoses, tendo como reservatórios naturais diversos animais silvestres, como raposas, roedores e marsupiais. Contudo, ações antropogênicas como o desmatamento, operações militares, turismo, ocupação e urbanização em áreas florestais, fazem com que o homem, em conjunto com os animais domésticos, em especial os cães, entrem em contato com o ciclo natural do parasito, tornando-se hospedeiros e potenciais reservatórios do mesmo (SHAW, 1988; DANTAS-TORRES, 2007; ROQUE *et al.*, 2014; DESJEUX, 2001).

Os parasitos *Leishmania* têm um ciclo de vida que envolve dois estágios de desenvolvimento, caracterizados por: uma forma proliferativa flagelada presente no intestino do vetor invertebrado, conhecida como promastigota, e uma forma proliferativa sem flagelos aparentes, chamada de amastigota, encontrada em diversas células dos hospedeiros (TEIXEIRA *et al.*, 2013). A transmissão tem início quando o flebotomíneo infectado pelo protozoário injeta as formas promastigotas metacíclicas no mamífero durante o repasto sanguíneo (**Figura 1**). A picada faz com que células de defesa (neutrófilos, macrófagos etc.) sejam recrutadas para a pele e internalizem os parasitos por meio de fagocitose. Dentro das células, eles se estabelecem em compartimentos conhecidos como vacúolos parasitóforos, se diferenciam em amastigotas e, em seguida, se multiplicam por fissão binária causando, eventualmente, a ruptura da membrana celular (TEIXEIRA *et al.*, 2013). As amastigotas liberadas para o meio extracelular podem invadir novas células do hospedeiro. As amastigotas livres ou as células de defesa parasitadas podem então ser ingeridas pelo vetor não infectado. As amastigotas ingeridas pelo vetor são direcionadas ao intestino médio, onde se transformam em promastigotas procíclicas, que se multiplicam e aderem nas vilosidades do intestino. Em seguida, os parasitos migram para a região anterior do intestino médio e sofrem uma nova diferenciação, transformando-se na forma infectiva, a promastigota metacíclica, pronta para repetir o ciclo com picadas subsequentes dos insetos (TEIXEIRA *et al.*, 2013)

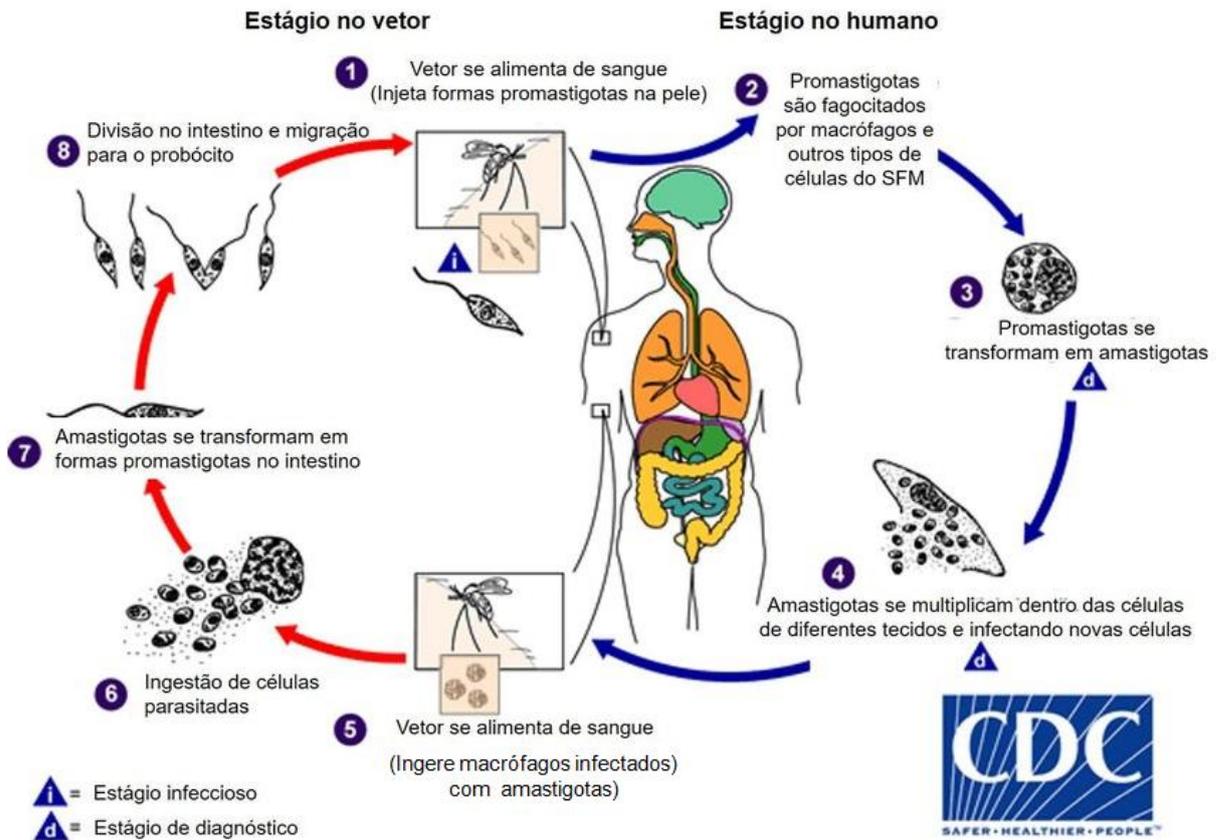


Figura 1: Ciclo de vida dos parasitos do gênero *Leishmania* no hospedeiro vertebrado e no vetor invertebrado. Traduzido de *Centers for disease Control and Prevention* (<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>)

Com base nas características clínicas observadas em humanos infectados, as leishmanioses são tipicamente classificadas em quatro principais categorias: leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose mucocutânea (LM), leishmaniose visceral ou calazar (LV) e leishmaniose dérmica pós calazar (LDPC) (NAGLE *et al.*, 2014). Os sintomas desenvolvidos dependem não apenas da espécie do parasito, mas também da resposta imunológica do indivíduo infectado (BURZA *et al.*, 2018).

A leishmaniose cutânea tem início com a formação de pápula no local da picada, que progride para nódulo, o qual, durante um período de meses, ulcera lentamente. Apesar das lesões geralmente serem curadas espontaneamente, não representando risco a vida, deixam cicatrizes permanentes que se tornam causa de preocupações estéticas e preconceito social (BURZA *et al.*, 2018). Essa forma de leishmaniose é causada por uma longa lista de espécies de protozoários, incluindo, a exemplo, a *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. mexicana* e *L. guyaensis*, comuns na América do Sul e Central, e *L. tropica*, *L. major* e *L. aethiopica*, encontradas no Oriente Médio, Litoral Mediterrâneo, Índia, África e Ásia (BURZA *et al.*, 2018). A LC também pode apresentar outras variações graves, embora sejam menos comuns: leishmaniose cutânea disseminada, leishmaniose cutânea difusa e leishmaniose recidiva cútis (BURZA *et al.*, 2018). Já a leishmaniose mucocutânea é significativamente mais grave, tendo início com episódios de congestão nasal, sangramento nasal e aparecimento de granulomas no septo nasal, podendo causar, em estágios mais avançados, lesões destrutivas dos lábios, septo nasal, palato, faringe e laringe. Essa forma de leishmaniose é antecedida, em cerca de 90% dos casos, por episódios de LC e está normalmente associada às espécies *L. braziliensis*, *L. guyaensis*, *L. amazonensis* e *L. panamensis* (BURZA *et al.*, 2018; LESSA *et al.*, 2007).

A LV, por sua vez, é considerada a forma mais grave de todas as leishmanioses, sendo normalmente fatal quando não tratada, como o resultado de anemia, hemorragia e, principalmente, infecções secundárias causadas por bactérias (BURZA *et al.*, 2018; ANVERSA *et al.*, 2018; ENDRIS *et al.*, 2014). Os sintomas costumam aparecer no período de 2 a 6 meses após a infecção, incluindo febres irregulares, esplenomegalia (aumento do baço), hepatomegalia (aumento anormal do fígado), pancitopenia, perda de peso, entre outros. Em alguns casos, no entanto, é possível que os sintomas surjam somente anos após a infecção, quando o indivíduo se torna imunocomprometido. Alguns pacientes têm suas vidas em risco ainda maior devido à coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A *L. donovani* e a *L. infantum* (ou *L. chagase*) são as principais causadoras dessa forma gravíssima de leishmaniose. Após o tratamento da LV alguns pacientes desenvolvem a LDPC que é caracterizada por lesões cutâneas desenvolvidas devido à presença de parasitos residuais na derme. Essas lesões normalmente representam apenas problemas estéticos para os pacientes, podendo, mesmo assim, afetar a qualidade de vida. Além disso, a pele desses indivíduos se torna um reservatório para o parasito (BURZA *et al.*, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica as leishmanioses como doenças tropicais negligenciadas, uma vez que, por ocorrerem principalmente em países pobres e atingirem os estratos mais vulneráveis das populações em termos econômicos e higiênico-sanitários, não recebem a devida atenção das industriais farmacêuticas e dos órgãos governamentais (WHO, 2021; FEASEY *et al.*, 2010). Ainda, de acordo com a OMS, as leishmanioses são endêmicas em cerca de 98 países e territórios, com estimativa de que 0,9 a 1,6 milhões de novos casos e 20.000 a 30.000 mortes ocorram anualmente (PAHO/WHO, 2021). Essas parasitoses são prevalentes em regiões tropicais e subtropicais e o Brasil está entre os países com maior número de casos de LC, LM e LV (BURZA *et al.*, 2018). Do total de casos de LC e LM reportados à OMS nas Américas em 2019 (46.617), 33,2% foram registrados no Brasil. Ainda, neste mesmo ano, 97% (2.529) dos casos das Américas foram reportados pelo Brasil (PAHO/WHO, 2019).

Os tratamentos atuais são baseados em quimioterapia, contando com um número pequeno de fármacos disponíveis (**Figura 2**). Os compostos do grupo de antimoniais pentavalentes, antimoniato de meglumina e estibogluconato de sódio, são utilizados há décadas e ainda hoje continuam sendo os fármacos de primeira escolha para diversos pacientes. No entanto, além dos vários efeitos adversos associados a esses fármacos, a sua administração é feita de forma exclusivamente parenteral, por um período médio de 20 a 30 dias, fazendo com que muitos pacientes abandonem a terapia antes de ser concluída (NAGLE *et al.*, 2014). Ainda, diversos casos de resistência clínica têm sido reportados para esses fármacos, que se tornam cada vez menos efetivos (CAPELA *et al.*, 2019). A anfotericina B é um fármaco antibiótico e antifúngico que tem apresentado boa eficácia contra as leishmanioses. É usado em duas formulações, sendo elas: uma suspensão de desoxicolato, que causa uma série de efeitos colaterais, e uma lipossomal que, apesar da menor toxidez, possui custo mais elevado (NAGLE *et al.*, 2014). Cepas de parasitos resistentes a anfotericina B já foram obtidas em laboratório (CAPELA *et al.*, 2019) e pelo menos um caso clínico foi registrado até o momento (PURKAIT *et al.*, 2012). A miltefosina foi o primeiro agente leishmanicida de uso oral aprovado, introduzido no mercado por volta de 2002. Apesar da boa taxa de cura, apresenta alto custo, efeitos gastrointestinais adversos, hepato e nefrotoxicidade e teratogenicidade (NAGLE *et al.*, 2014). Também foram registrados isolados clínicos resistentes a esse composto (PONTE-SUCRE *et al.*, 2017). A pentamidina e a paromomicina encerram a lista de fármacos leishmanicidas de uso clínico. Esses dois compostos apresentam eficácia variada e também estão associados a uma série de efeitos adversos e casos de resistência (CAPELA *et al.*, 2019).

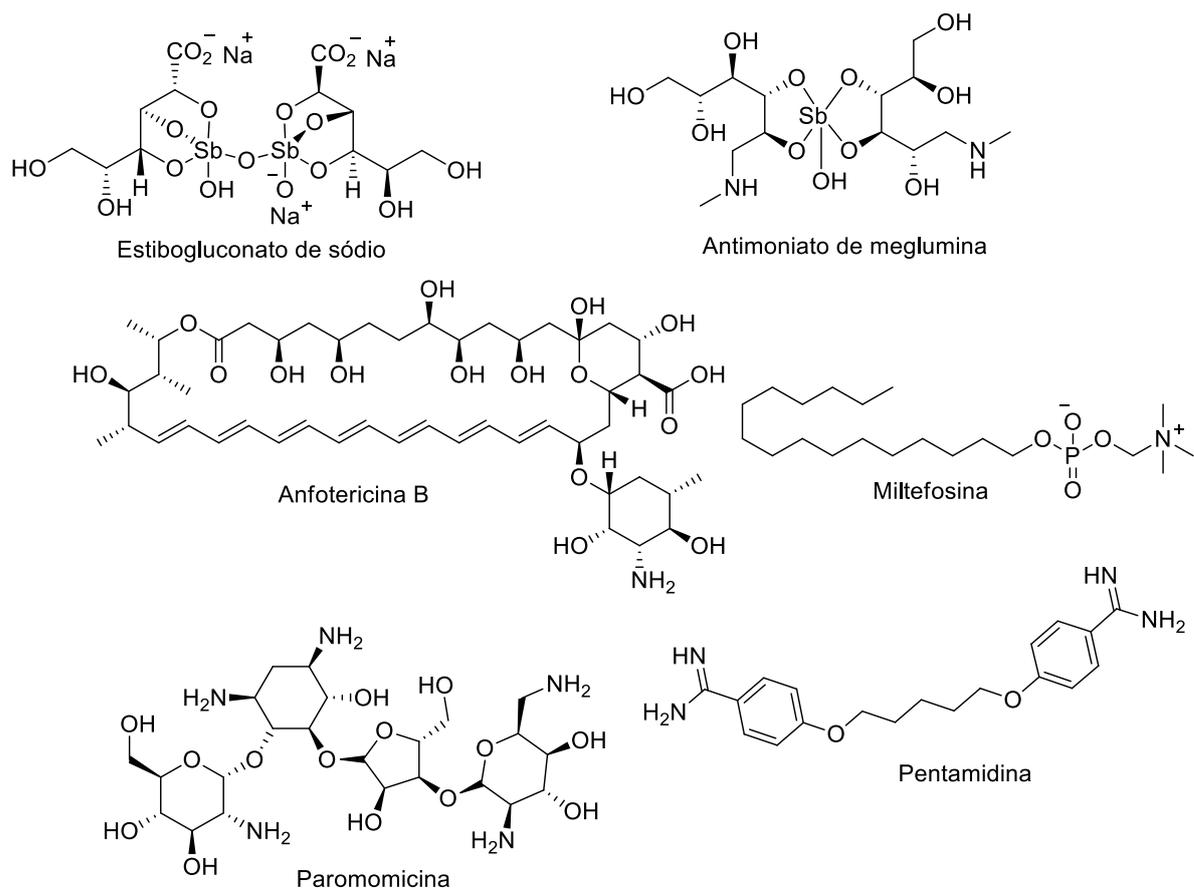


Figura 2: Estrutura dos fármacos atualmente aprovados para uso no combate às leishmanioses.

Considerando o gravíssimo cenário estabelecido pelas leishmanioses - marcado pela alta morbidade e mortalidade, pelas diversas limitações dos tratamentos atuais, como o alto custo, longa duração, efeitos colaterais e formas de administração não práticas e muitas vezes dolorosas, e pelo surgimento de um número crescente de parasitos resistentes ao pequeno acervo de agentes leishmanicidas disponíveis -, se faz necessária a procura por novos compostos eficazes contra essas parasitoses, principalmente pertencentes a novas classes, para as quais nenhuma resistência tenha sido identificada. Assim, diversos compostos sintéticos, semi-sintéticos e naturais têm sido investigados quanto as suas ações antiparasitárias. As sidonas e as sulfonamidas são dois exemplos de classes de compostos constantemente investigadas por suas atividades biológicas, incluindo suas ações antiparasitárias. Esses compostos são o foco dessa dissertação e, por esse motivo, nas próximas seções serão apresentadas informações quanto aos seus históricos, estruturas, sínteses e atividades biológicas, especialmente sobre as sidonas.

1.2 Histórico das sidonas

A química dos mesoiônicos teve seu início em 1882 quando Fischer e Besthorn descreveram a preparação do primeiro composto classificado como mesoiônico (OLLIS, 1985), chamado na época de desidrotizona e obtido através da oxidação da ditizona (**1**, **Figura 3**), agente complexante utilizado em certas determinações analíticas. A estrutura **2** foi inicialmente atribuída pelos autores. Posteriormente, entre 1926-1962, diversos pesquisadores

propuseram a estrutura cíclica **3**, com base, principalmente, em suas propriedades físicas, químicas e de seu espectro eletrônico (OGILVIE & CORWIN, 1961). Além disso, estudos de difração de Raios X de monocristal suportam a estrutura **3** em estado sólido (KUSHI & FERNANDO, 1969; VON ESCHWEGE & MULLER, 2009).

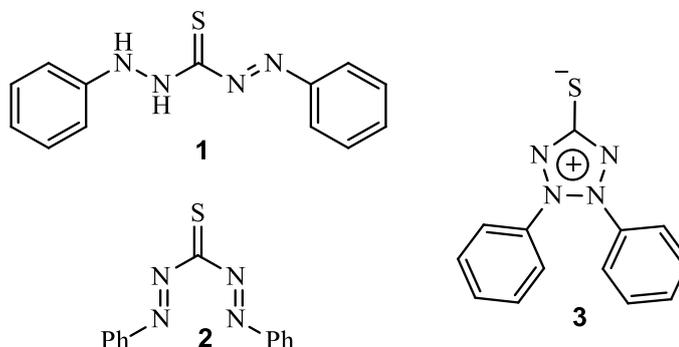


Figura 3: Estrutura da ditizona (**1**) e estruturas **2** e **3** propostas para o primeiro mesoiônico obtido.

O relato da obtenção da desidrotizona por Fischer e Besthorn, foi seguido pelos trabalhos de Max Busch, que, no período de 1895-1905, demonstrou a síntese e as propriedades químicas de novos compostos por ele idealizados como moléculas bicíclicas, a exemplo das estruturas **4** e **5** (**Figura 4**; NEWTON & RAMSDEN, 1982). Contudo, em 1938, Schönberg sugeriu, baseado nos conceitos teóricos da regra de Bredt e da teoria de ressonância, que tais compostos seriam mais bem representados se considerados como híbridos de ressonância de vários contribuintes dipolares (estruturas **6** e **7**; SCHÖNBERG, 1938).

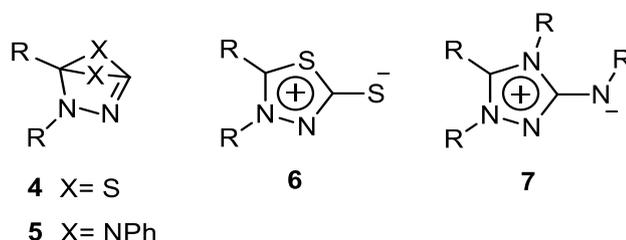
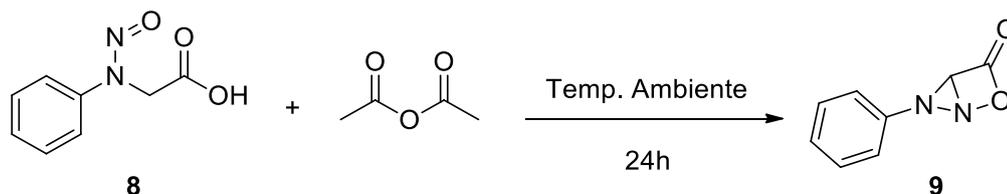


Figura 4: Estruturas propostas para os mesoiônicos sintetizados por Fischer e Besthorn (**4** e **5**) e representação proposta por Schönberg (**6** e **7**).

A síntese do primeiro composto pertencente à classe das sidnonas foi descrita em 1935, por Earl e Mackney. Em seu trabalho, os autores descreveram que ao tratar a *N*-nitroso-*N*-fenil-glicina (**8**) com anidrido acético, a temperatura ambiente, uma reação ocorria com a formação de um composto ao qual foi atribuída a estrutura bicíclica **9** (EARL & MACKNEY, 1935), conforme o **Esquema 1**. Em alusão à Universidade de Sydney, Austrália, local em que esse primeiro estudo foi realizado, foi proposto referir-se a substâncias deste tipo como sidnonas, sendo **9** – ou melhor, **10**, como será visto logo em seguida – a 3-fenil-sidnona, ou *N*-fenil-sidnona (EADE & EARL, 1946).



Esquema 1: Síntese da sidnona e sua estrutura proposta por Earl e Mackney (1935).

Essa estrutura bicíclica inicialmente proposta, contendo os anéis de 3 e 4 membros fusionados, foi questionada em inúmeros trabalhos subsequentes, tendo sido considerada inconsistente com as propriedades desses compostos (BAKER & OLLIS, 1946; KENNER & MACKAY, 1946; EARL, 1946; EARL et al., 1948). Com base em diversas evidências, como a estabilidade aparente das sidnonas, sua inatividade óptica e seus espectros de ultravioleta, Baker *et al.* (1949) sugeriram uma estrutura modificada, de maneira similar à proposta feita por Schönberg para **6** e **7**. A estrutura sugerida consistia em um anel de cinco membros, o qual só poderia ser representado por um híbrido de ressonância de um grande número de contribuintes iônicos dipolares e tetrapolares (**10a-10e**, **Figura 5**). Segundo os autores, as sidnonas teriam caráter aromático, o que explicaria a sua estabilidade e seus espectros de absorção na região do ultravioleta. Ainda, uma vez que o anel seria planar e sem carbono assimétrico, ao contrário da estrutura **9**, esses compostos não poderiam possuir atividade óptica, estando em acordo com estudos que demonstravam a conversão de nitroso-glicinas opticamente ativas nas sidnonas opticamente inativas (**Figura 5**; KENNER & MACKAY, 1946; EADE & EARL, 1948).

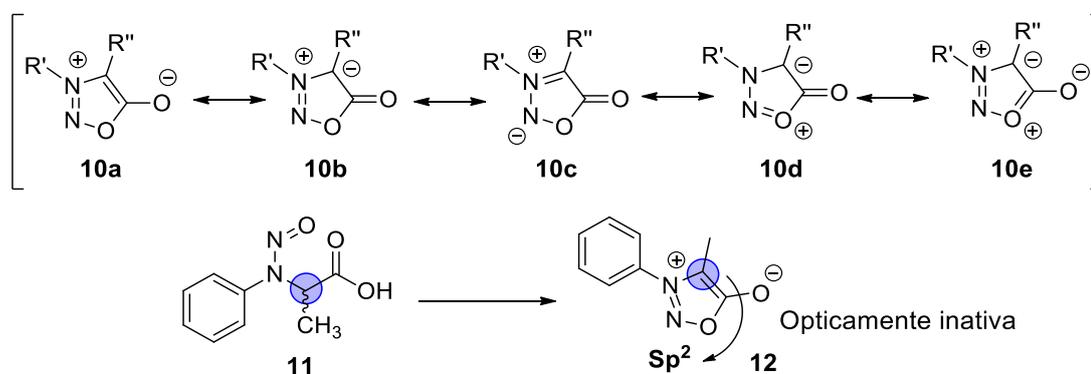


Figura 5: Algumas estruturas canônicas contribuintes de ressonância da *N*-fenil-sidnona e perda da atividade óptica de nitroso-glicinas com a formação das sidnonas.

Embora Baker e colaboradores não tenham sido os primeiros a sugerir estruturas do tipo mesoiônico (OGILVIE & CORWIN, 1961; SCHÖNBERG, 1938), seu trabalho representou um marco importante para o desenvolvimento da química dos heterociclos principalmente devido a introdução do conceito mesoiônico, que agrupa moléculas como as sidnonas, **3**, **6**, **7** em uma numerosa família de compostos. Desde então, novos membros têm sido obtidos e estudados para os mais diversos fins. Ollis e Ramsden (1976) publicaram um artigo de revisão apresentando os heterociclos mesoiônicos conhecidos até aquele momento. Além disso, eles classificaram os compostos mesoiônicos em duas subclasses, conhecidas como “tipo A” e “tipo B”, de acordo com o número de elétrons com que cada átomo (do anel e o átomo exocíclico) contribui para o total de oito elétrons π do sistema. Segundo essa classificação, as sidnonas e as sidnona-iminas (**13**, molsidomina), por exemplo, são compostos mesoiônicos do tipo A e a desidrotizona, do tipo B (**Figura 6**).

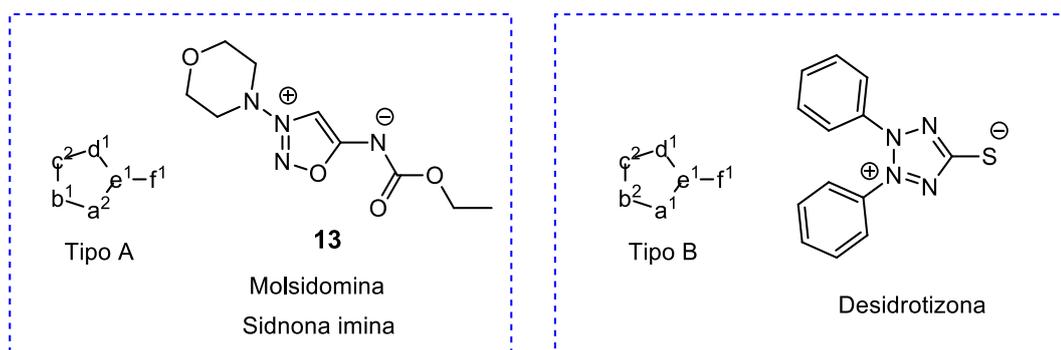


Figura 6: Exemplos de compostos mesoiônicos do Tipo A e Tipo B. Os números sobrescritos indicam a origem dos oito elétrons π .

Quando a estrutura mesoiônica das sidnonas foi proposta, deixou-se claro que a contribuição de cada forma canônica (**10a-10e**) para a molécula híbrida variaria consideravelmente, e que nenhuma delas, sozinha, poderia representar adequadamente sua estrutura. Assim, para indicar a estrutura mesomérica e a distribuição de cargas nas sidnonas e em outros compostos mesoiônicos, foi sugerido o uso do símbolo (\pm) em suas fórmulas estruturais, como em I (**Figura 7**; BAKER *et al.*, 1950). Em seguida, outra simbologia foi recomendada e passou a ser muito utilizada (II). Nesta, a carga negativa é localizada no átomo exocíclico, deixando uma carga positiva no anel, representada pelo sinal (+), e um sexteto de elétrons π conjugados, representado por um círculo. II é similar a **10a**, porém, o uso do círculo claramente sugere certo caráter aromático (BAKER & OLLIS, 1957). No entanto, esta fórmula pode induzir, erroneamente, à ideia de que tanto a carga positiva quanto os elétrons π estão distribuídos igualmente por todos os átomos do anel e que a carga negativa se encontra associada somente ao átomo exocíclico. Para evitar essa interpretação e simplificar a representação desses compostos, a estrutura **10a** (**Figura 5**) foi escolhida para ser usada ao longo deste trabalho.

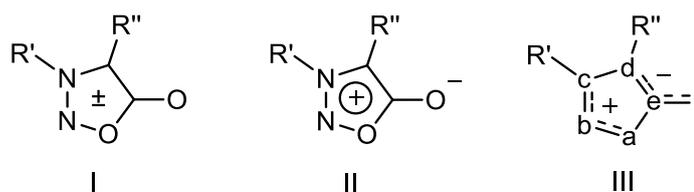


Figura 7: Algumas representações usuais das sidnonas e outros mesoiônicos.

Os primeiros cálculos moleculares realizados para as sidnonas indicavam que a carga negativa estaria localizada, em sua maior parte, no oxigênio exocíclico e que a ligação C₅-O₆ teria pouco caráter de dupla ligação (**14-18**, **Figura 8**; HILL & SUTTON, 1949; ORGEL *et al.*, 1951; TIN-LOK *et al.*, 1964; KIER & ROCHE, 1966; BARBER *et al.*, 1972). Também sugeriam que o N₃ carregaria uma densidade de carga positiva alta. Esses resultados indicavam uma participação substancial da forma canônica **10a** para o híbrido total.

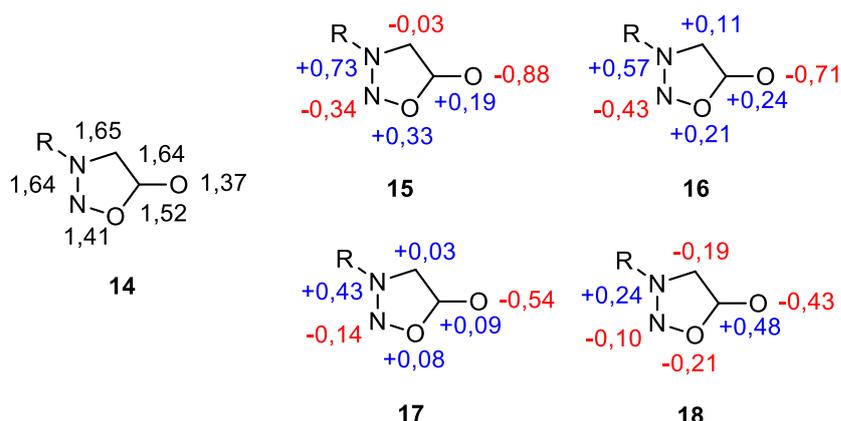
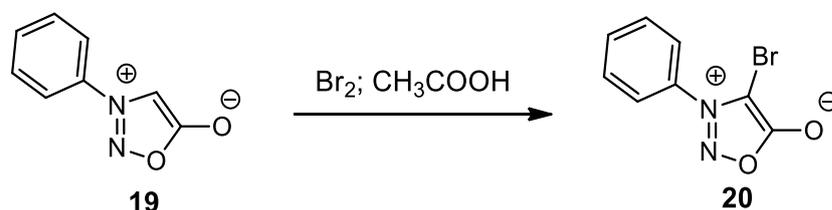


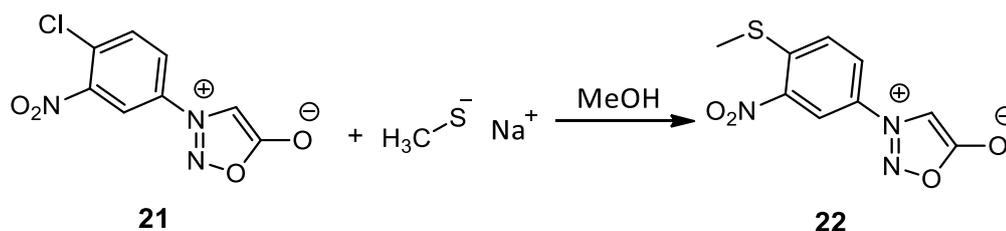
Figura 8: Ordens de ligação (**14**) e densidade de cargas calculadas em **15-18** (HILL & SUTTON, 1949; ORGEL *et al.*, 1951; TIN-LOK *et al.*, 1964; KIER & ROCHE, 1966; BARBER *et al.*, 1972).

Outros cálculos teóricos, por sua vez, além de terem revelado uma grande assimetria na distribuição de carga entre todos os átomos, implicaram em uma densidade de carga negativa em C₄ (**18**; BARBER *et al.*, 1972), o que foi corroborado por estudo de RMN de carbono-13 (HEARN & POTTS, 1974), observando-se a maior blindagem do C₄ e maior desblindagem do C₅-O₆ em comparação com outros heterocíclis não substituídos e cetonas, respectivamente. Esses cálculos, também se mostraram de acordo com a capacidade desse anel mesoiônico para participar de reações de substituição eletrofílica, sendo a posição C₄ considerada nucleofílica (**Esquema 2**).



Esquema 2: Reação de substituição eletrofílica.

Ainda, alguns estudos experimentais e teóricos (TIN-LOK *et al.*, 1964; KIER & ROCHE, 1966; KENNE & MACKAY, 1946) mostraram que o anel heterocíclico da sidnona atua como um grupo retirador de elétrons por indução e, possivelmente, por ressonância, para grupos ligados a N₃, se comportando como ativador em reações de substituição nucleofílica aromática (**Esquema 3**). A constante σ de Hammett para o anel da sidnona foi calculada como sendo 0,71 (TIN-LOK *et al.*, 1964), valor próximo ao do grupo nitro



Esquema 3: Reação de substituição nucleofílica aromática (TIN-LOK *et al.*, 1964).

No entanto, a banda de estiramento nos espectros de infravermelho da ligação C₅-O₆ exocíclica das sidnonas, observada em cerca de 1730 cm⁻¹, é consistente com uma ligação carbonílica, C=O (FUGGER *et al.*, 1955). O comprimento desta ligação (~1,21 Å), obtido por estudos de difração de raios-X, também indica que se trata de uma ligação essencialmente dupla (BÄRNIGHAUSEN *et al.*, 1963; FAN *et al.*, 1993; MORLEY, 1995). A ligação C₅-O₁, por sua vez, é longa (~1,41 Å), maior, inclusive, que a ligação C-O no furano (~1,37 Å; SUN *et al.*, 2019). Thiessen e Hope (1967) forneceram uma explicação dessas características estruturais ao analisarem a estrutura cristalina da 4,4'-dicloro-3,3'-etileno-bis(sidnona) e Oziminski e Ramsden (2015) reinterpretaram essa explicação em termos de interações análogas ao efeito anomérico (**Figura 9**). De acordo com essa interpretação o par de elétrons livre do oxigênio exocíclico, situado no mesmo plano do heterocíclo, é doado ao orbital anti-ligante associado a ligação do oxigênio endocíclico como carbono carbonílico (σ^*_{CO}). Esse efeito, segundo os autores, não só racionaliza o longo comprimento da ligação C₅-O₁ e o caráter carbonílico da ligação C₅=O₆, como também explica a distorção dos ângulos de ligação (O₁-C₅=O₆ e C₄-C₅=O₆) observada nas estruturas cristalinas. Todas essas evidências indicavam que as sidnonas teriam, provavelmente, baixa aromaticidade.

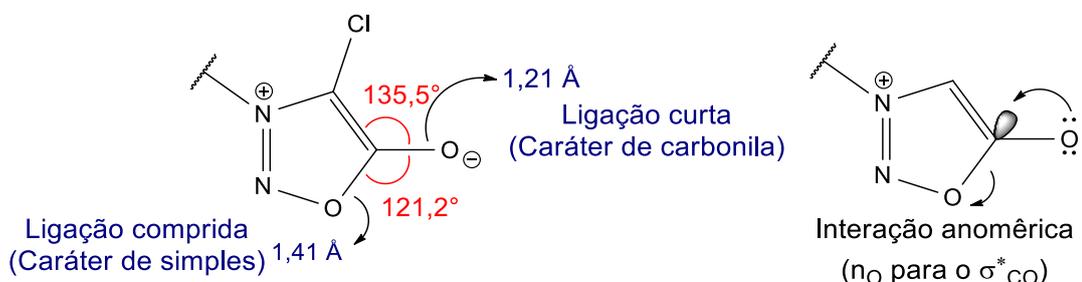


Figura 9: Comprimentos e ângulos de ligação da 4,4'-dicloro-3,3'-etileno-bis(sidnona) determinados por Thiessen e Hope (1967) e efeito anomérico proposto por Oziminski e Ramsden (2015).

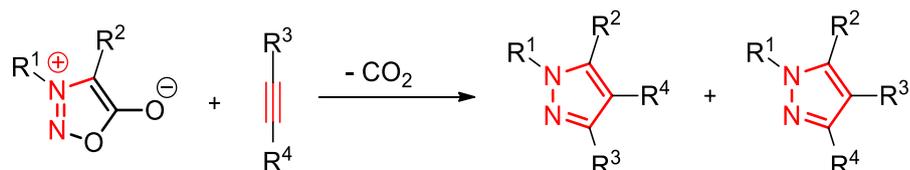
Oziminski e Ramsden também investigaram outras propriedades de mesoiônicos do tipo A e do tipo B e seus resultados sugerem que os mesoiônicos do tipo A, subclasse a qual as sidnonas fazem parte, não possuem aromaticidade clássica apreciável. Outros autores também já haviam questionado a aromaticidade dos compostos mesoiônicos. Simas *et al.* (1998) reuniram em seu artigo inúmeras evidências que apontam para a existência de uma larga separação de cargas nos anéis mesoiônicos. A deslocalização ocorreria em duas regiões do anel, separadas por ligações essencialmente simples. Concluindo que não deveriam ser considerados aromáticos os autores sugeriram que tais compostos fossem representados conforme a estrutura III (**Figura 7**).

O caráter aromático do anel das sidnonas também foi avaliado por meio de dois índices de aromaticidade distintos: índice de Bird (I_5) e NICS (*Nucleus Independent Chemical Shift*). O índice de Bird é baseado em uma avaliação estatística da variação das ordens de ligação entre os átomos de um anel. O valor de I_5 calculado para a sidnona, 42, é considerado relativamente baixo e indica pouca aromaticidade (BIRD *et al.*, 1985). O NICS corresponde ao valor negativo da blindagem magnética absoluta calculada no centro geométrico do anel. Quanto mais negativo for, maior será a aromaticidade (em relação ao seu aspecto magnético). O valor calculado para a 3-fenil-sidnona foi de -6,8 (WIECHMANN *et al.*, 2014). Esse valor indica apenas uma baixa aromaticidade, se comparado com aqueles calculados para o ânion ciclopentadienil (-12,3) e para o ciclopentano (-2).

Com base nas informações apresentadas observa-se que nenhuma das estruturas canônicas apresentadas na **Figura 5** pode, isoladamente, representar as sidnonas. Além disso,

a estabilidade apreciável desses compostos pode não ter como fator principal sua aromaticidade, uma vez que foi avaliada como baixa em diversos trabalhos.

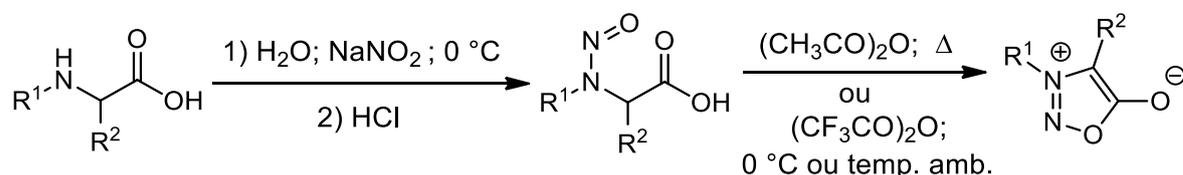
Além das questões estruturais já comentadas, e da importância biológica das sidnonas que será discutida, é importante ao menos mencionar a sua participação em reações de cicloadição 1,3 dipolar. Desde a sua descoberta em 1962 (HUISGEN *et al.*, 1962) essas reações têm sido muito estudadas, uma vez que permitem a obtenção de outros compostos heterocíclicos importantes, como os pirazóis (**Esquema 4**), presentes em inúmeras moléculas biologicamente ativas. Ao longo dos anos, muitos pesquisadores se preocuparam em procurar maneiras de tornar essas reações mais brandas e regioseletivas (DECUYPÈRE *et al.*, 2017).



Esquema 4. Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre sidnona e Alcino (HUISGEN *et al.*, 1962).

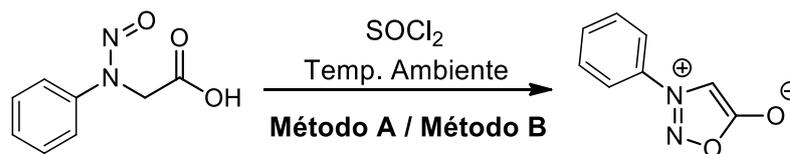
1.3 SÍNTESE DAS SIDNONAS

O principal método para a obtenção das sidnonas ainda consiste na rota sintética clássica, composta por duas etapas: uma reação de *N*-nitrosação dos aminoácidos *N*-substituídos, seguida por uma reação de ciclização (**Esquema 5**). Os agentes ciclizantes mais usados são o anidrido acético e o anidrido trifluoroacético. Este último fornece as sidnonas em menores tempos de reação (poucos segundos ou minutos) e com ótimos rendimentos, mesmo a baixas temperaturas (BAKER *et al.*, 1950). Contudo, a ciclização pode durar vários dias ao ser realizada com o anidrido acético à temperatura ambiente e, por isso, quando este agente ciclizante é utilizado, o meio reacional é normalmente aquecido com o intuito de acelerar a formação da sidnona (STEWART, 1964; EADE & EARL, 1946; BAKER *et al.*, 1950). O anidrido acético é usado em excesso, muitas vezes atuando também como solvente da reação. Quando o anidrido trifluoroacético é usado a reação normalmente é realizada com solventes orgânicos anidros como éter etílico, diclorometano e tetraidrofurano (EADE & EARL, 1946; BAKER *et al.*, 1950; TURNBULL, 1985; FANG *et al.*, 2011; BROWN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2018).



Esquema 5: Rota sintética clássica para obtenção das sidnonas

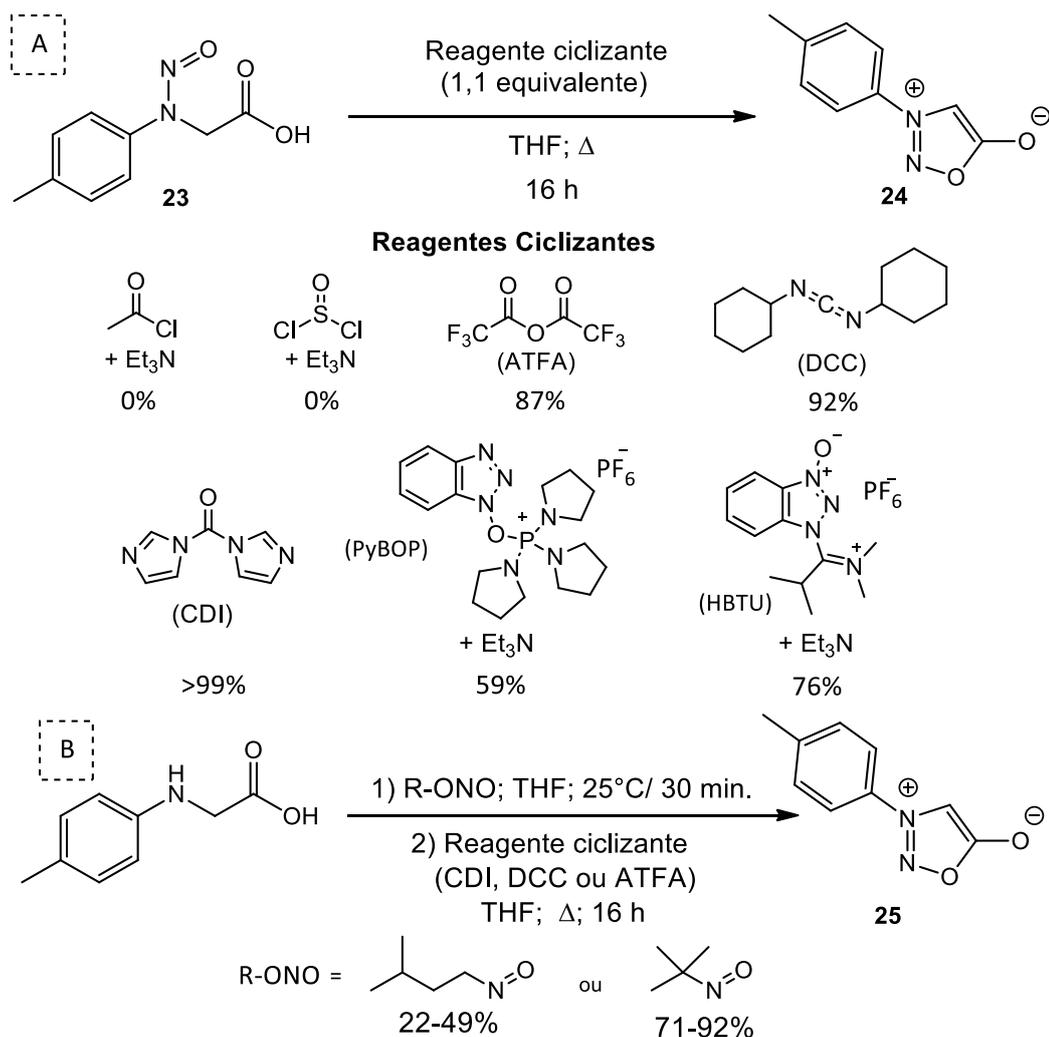
Outros reagentes, alternativos aos anidridos mencionados, também foram empregados para a formação das sidnonas. Baker *et al.* (1950) usaram cloreto de tionila em éter etílico seco, a temperatura ambiente, e observaram a conversão da *N*-nitroso-*N*-fenil-glicina na *N*-fenil-sidnona com rendimento baixo, de 28%. Ao realizarem essa reação em 1,4-dioxano, na presença de piridina para reagir com o ácido clorídrico formado, o produto foi obtido com rendimento consideravelmente maior (75%).



	Solvente	Base	Rendimento
Método A	Éter etílico	—	28%
Método B	1,4-Dioxano	Piridina	75%

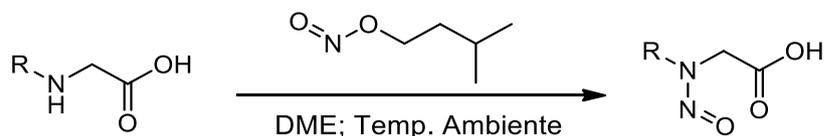
Esquema 6: Metodologias alternativas para a síntese das sidnonas (BAKER *et al.*, 1950).

Recentemente, Specklin *et al.* (2014) avaliaram a formação da *N*-(*p*-toluil)-sidnona a partir de seu precursor *N*-nitrosado (**23**), com o uso de diferentes agentes ciclizantes em THF (**Esquema 7, A**). O 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) foi o melhor reagente, garantindo a formação quantitativa do produto. A *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), o hexafluorofosfato de tetrametilbenzotriazolurônio (HBTU) e o anidrido trifluoroacético (ATFA) também se mostraram eficientes, resultando em rendimentos superiores a 75%. Contudo, os autores não observaram a formação do produto ao usar cloreto de tionila ou cloreto de acetila, na presença de trietilamina (Et_3N). Em seguida, avaliaram os três melhores reagentes (CDI, DCC e ATFA) para a formação “one-pot” de **25** a partir da *N-p*-toluil-glicina (**Esquema 7, B**), com o intuito de reduzir o número de etapas e evitar a necessidade de isolamento dos aminoácidos *N*-nitrosados, potencialmente nocivos a saúde. Nessas reações “one-pot” o intermediário **23** foi inicialmente formado por meio da nitroação do reagente de partida e, em seguida, convertido à sidnona pela ação dos reagentes ciclizantes. A nitroação normalmente é realizada com nitrito de sódio em meio aquoso ácido, porém, os autores decidiram empregar um procedimento alternativo que permitisse evitar o uso de água, uma vez que esta poderia reagir com os agentes ciclizantes, prejudicando e, muito possivelmente, impossibilitando a formação “one-pot” da sidnona. Assim, foi avaliado o uso de reagentes que poderiam ser utilizados em solventes orgânicos e condições neutras: nitrito de isopentila e nitrito de *terc*-butila. Os rendimentos obtidos ao utilizar nitrito de isopentila foram moderados (22-49%), enquanto com o nitrito de *terc*-butila foram muito melhores (71-92%), sendo o CDI o melhor agente ciclizante (92%).



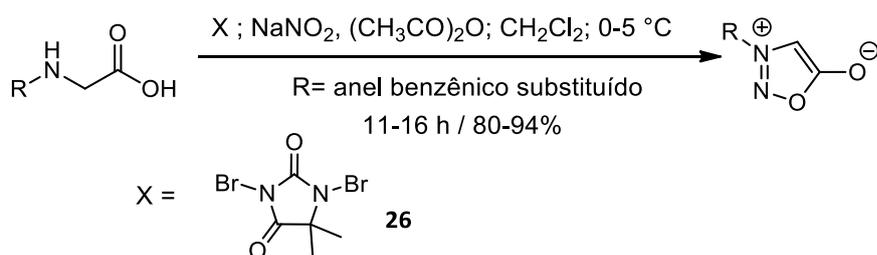
Esquema 7: Síntese da N-p-toluil-sidnona em diferentes condições. (A): avaliação do melhor agente ciclizante. B: reação “one-pot” (SPECKLIN *et al.*, 2014).

Applegate e Turnbull (1988) foram os primeiros a sugerirem o uso de nitrito orgânico para a síntese dos intermediários *N*-nitrosados, como alternativa ao método clássico que faz uso de nitrito de sódio (**Esquema 8**). No entanto, o procedimento empregado por eles, para a síntese das sidnonas, envolvia o isolamento prévio desses intermediários, que somente depois eram convertidos nos produtos finais pela ação de anidrido trifluoracético em diclorometano.



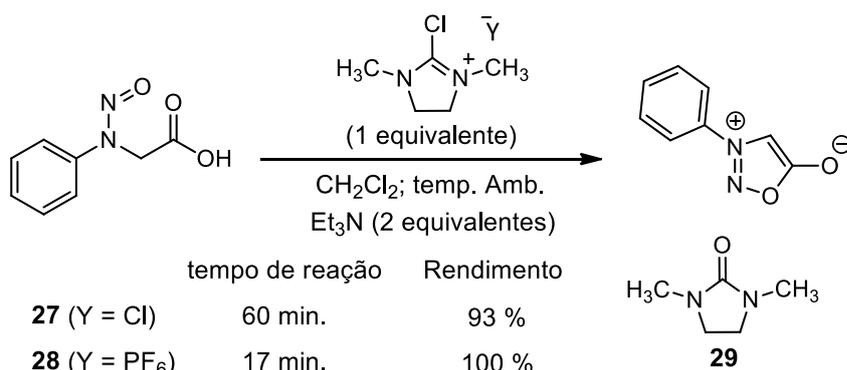
Esquema 8: Rota alternativa para nitroação proposta por Applegate e Turnbull (APPLEGATE & TURNBULL, 1988).

Azarifar e Ghasemenejad-Bosra (2006) também realizaram uma preparação *one-pot* das sidnonas (**Esquema 9**). Nela, o composto **26**, na presença de nitrito de sódio e anidrido acético, em diclorometano, promoveu a conversão de *N*-aril-glicinas nas respectivas *N*-aril-sidnonas em altos rendimentos (80-94%) e sob condições brandas e neutras. Na ausência de **16** não foi observada a formação das sidnonas.



Esquema 9: Sínteses “one-pot” de 3-aryl-sidnonas (AZARIFAR & GHASEMNEJAD-BOSRA, 2006).

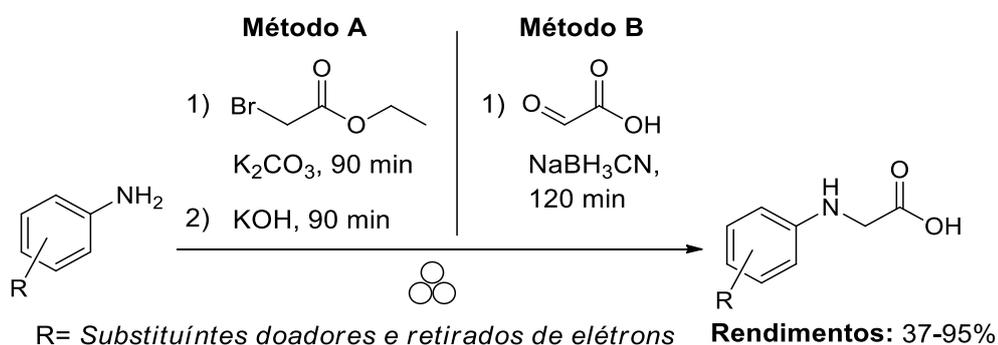
Isobe e Ishikawa (1999a) mostraram através de uma grande variedade de reações que o cloreto de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazólio (DMC, **27**) era um bom agente desidratante, podendo ser superior ao DCC em vários aspectos. Em um trabalho subsequente, foi descrito a capacidade adicional desse sal e de seu análogo **28** para construir anéis heterocíclicos, incluindo as sidnonas (ISOBE & ISHIKAWA, 1999b). O tratamento do derivado *N*-nitrosado com **27** ou **28**, em diclorometano e na presença de trietilamina, levou à ciclização esperada, à temperatura ambiente e com altos rendimentos (**Esquema 10**). Nessas reações o DMC é convertido em um composto (**29**) que, segundo os autores, é facilmente extraído com água, representando uma vantagem em relação ao uso de DCC.



Esquema 10: Uso do DMC na síntese da 3-fenil-sidnona (ISOBE & ISHIKAWA, 1999b).

Com frequência, o aminoácido-*N*-substituído não é disponível comercialmente ou apresenta custo elevado, necessitando então ser sintetizado a partir de reagentes disponíveis. Uma das rotas mais utilizadas consiste em uma reação entre uma amina primária e o ácido cloroacético previamente neutralizado. Essa reação é normalmente realizada em refluxo durante um período longo. Uma alternativa consiste em alquilar as aminas com bromoacetato ou cloroacetato de etila em um solvente aprótico e, em seguida, realizar uma reação de saponificação (EADE & EARL, 1946; FANG *et al.*, 2011; PLOUGASTEL *et al.*, 2014; SPECKLIN *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2018). Recentemente, Pétry *et al.* (2019) demonstraram o preparo de *N*-aril-glicinas via mecanoquímica, na ausência de solvente, por dois procedimentos diferentes (**Esquema 11**). O método A envolveu o uso de bromoacetato de etila, enquanto o método B consistiu em uma aminação redutiva usando ácido glioxílico e cianoboridreto de sódio. Por meio desses dois métodos os aminoácidos foram obtidos com rendimentos na faixa de 37-95%. O método B foi o mais eficiente para a síntese dos *N*-aril-aminoácidos contendo os grupos retiradores de elétrons (NO₂, CN e CF₃) na posição *para* do anel benzênico, com rendimentos entre 53% e 74%. Ademais, também realizaram a

mecanosíntese “one-pot” das *N*-aril-sidnonas a partir das glicinas correspondentes, com uso de nitrito de sódio e anidrido trifluoracético, obtendo rendimentos entre 34% e 95%.



Esquema 11: Mecanosíntese de *N*-aril-aminoácidos (PÉTRY *et al.*, 2019).

1.4 Atividade Biológica das Sidnonas

As sidnonas têm atraído a atenção de pesquisadores, desde a sua descoberta, devido, em parte, a sua estrutura molecular incomum e à sua utilidade como síntons em síntese orgânica. Ainda, tem sido reportada uma variedade de atividades biológicas para essa classe de moléculas, dentre elas: anti-inflamatória (**30**, BIZETTO *et al.*, 2012), antioxidante (**31**, SHIH *et al.*, 2016), antibacteriana (**32**, THANH *et al.*, 2015), anticâncer (**33**, GALUPPO *et al.*, 2016), antifúngica (**34**, DORABABU *et al.*, 2019) e antimicobacteriana (**35**, DORABABU *et al.*, 2019). Em grande parte dos trabalhos relatados na literatura foram utilizadas estratégias de hibridação molecular utilizando grupos com atividade biológica já conhecida para a obtenção dos compostos com atividades promissoras. Uma vez que muitas modificações podem ser realizadas na estrutura básica desses compostos, inúmeras novas moléculas com diferentes estruturas e atividades biológicas distintas podem ser preparadas. A **Figura 10** mostra alguns exemplos de sidnonas e suas atividades biológicas.

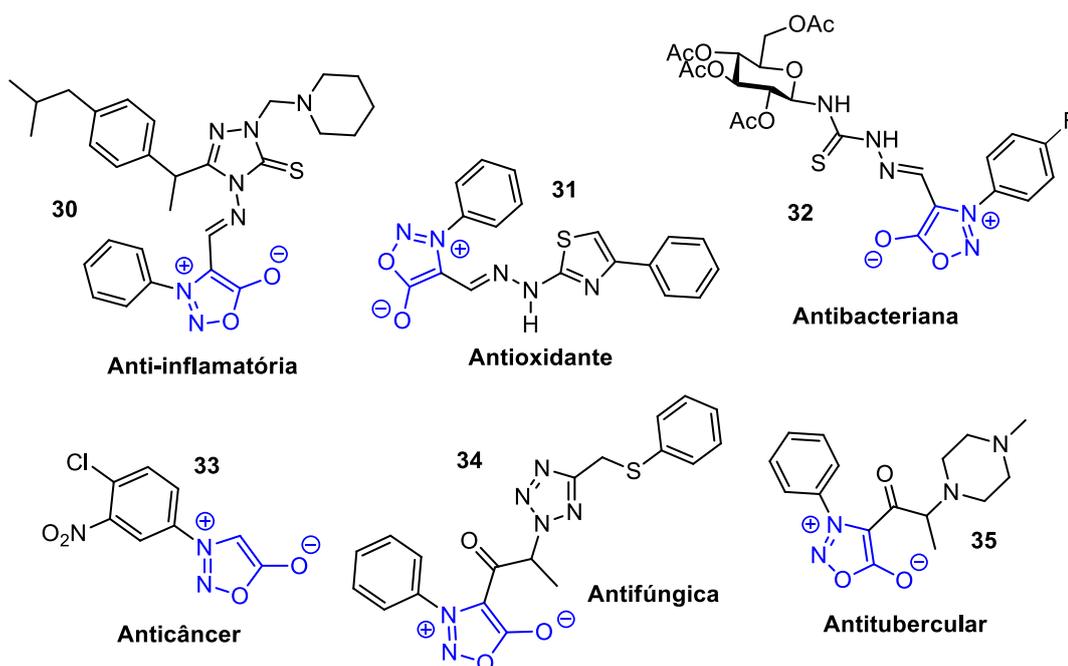


Figura 10: Exemplos de moléculas contendo o anel da sidnona com atividade biológica.

Até o momento, somente algumas sidnonas foram relatadas como agentes antiparasitários, algumas delas serão apresentadas a seguir. Em 1965, Nyberg e Cheng reportaram que a 3-fenil-sidnona e a 3-piperonil-sidnona (**36a**, **Figura 11**) possuíam atividade contra o *Plasmodium berghei* em camundongos. O composto **36a** exibiu atividade na dose de 10 mg/Kg, sem efeitos colaterais tóxicos mesmo quando administrado na dose de 500 mg/Kg. Segundo os autores, o composto, que é comparável a cloroquina, é ativo quando administrado de forma oral e subcutânea. A 3-fenil-sidnona, por sua vez, foi menos ativa e mais tóxica em comparação a **36a**. Quando a posição C₄ do anel mesoiônico de **36a** foi substituída por um grupo cloro ou metil, os compostos resultantes (**36b-c**) não apresentaram atividade contra o parasito. Ainda, o aumento, ou a redução, do número de carbonos espaçadores entre os anéis (**36d-e**) geraram compostos ineficazes (NYBERG & CHENG, 1965). A influência de modificações estruturais no anel fenila também foi investigada (BOOTS & CHENG, 1967; MCCAUSTLAND *et al.*, 1971). Os resultados obtidos indicaram, de modo geral, que o grupo 3,4-metilenodioxi era de grande importância para a ação farmacológica desejada, uma vez que sua substituição por outros grupos, como aqueles presentes nos compostos **37a-e**, reduziam a atividade *in vivo*. Ainda, o composto **37e**, em uma concentração de 0,1%, foi capaz de suprimir completamente o desenvolvimento dos esporozoítos (*P. gallinaceum*) nas glândulas salivares do mosquito *Aedes aegypti*.

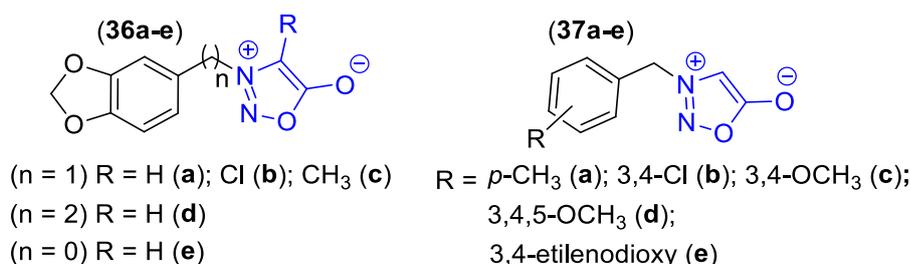


Figura 11: 3-Piperonil-sidnona e análogos testados para atividade antimalárica (NYBERG & CHENG, 1965; BOOTS & CHENG, 1967; MCCAUSTLAND *et al.*, 1971).

A 4,4'-diaminodifenilsulfona, conhecida como dapsona, tem sido utilizada ao longo dos anos no tratamento de várias patologias, como a hanseníase e dermatite herpetiforme e também já foi usado contra a malária (OLIVEIRA *et al.*, 2014). No período de 1968-1971, Popoff, Singhal e Engle, motivados pela atividade da dapsona e da 3-piperonil-sidnona contra parasitas causadores da malária, prepararam uma série de compostos estruturalmente relacionados a ambas as substâncias (POPOFF & SINGHAL, 1968a, 1968b; POPOFF *et al.*, 1971). Alguns deles, como o **38** (**Figura 12**), tiveram eficácia no tratamento de camundongos infectados com o *P. berghei*. A troca do grupo NH₂ em **38** por H ou Cl resultou na perda total da atividade. A 3-(*p*-nitro-fenil) sidnona e a 3-(*p*-amino-fenil) sidnona também foram avaliadas, porém não apresentaram atividade.

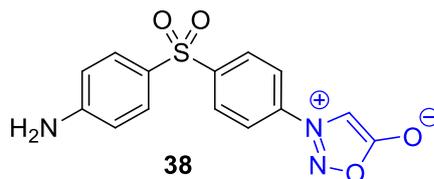


Figura 12. Sidnona com atividade antimalárica (POPOFF & SINGHAL, 1968a, 1968b; POPOFF *et al.*, 1971).

Soares-Bezerra *et al.* (2013) reportaram a avaliação *in vitro* de três sidnonas frente a protozoários da espécie *Leishmania amazonensis* (**39a-c**, **Figura 13**). Os resultados mostraram boa eficácia de todos os compostos contra a forma amastigota axênica (IC₅₀ 28-31 μM), quando comparados ao isetonato de pentamidina (118 μM), droga de referência utilizada. Além disso, apresentaram baixa toxicidade (± 10%) em macrófagos de camundongos quando incubadas na concentração referente aos seus IC₅₀ determinados frente ao parasito. Nenhum dos compostos investigados foi capaz de inibir a atividade da enzima arginase de amastigotas axênicas. Quando testados com promastigotas, apenas a 3-fenil-sidnona (**39a**) inibiu a atividade dessa enzima.

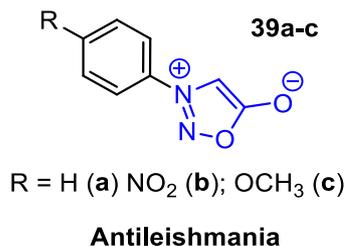


Figura 13: Sidnonas com atividade antileishmania (Soares-Bezerra *et al.*, 2013).

1.5 Sulfonamidas

As sulfonamidas constituem uma classe de compostos de considerável interesse para a química medicinal, tendo sido inclusive os primeiros agentes efetivos utilizados no tratamento de infecções bacterianas, introduzido por volta de 1940 (GUIMARÃES *et al.*, 2010). O interesse inicial dado a esses compostos se deve à descoberta da atividade antimicrobiana *in vivo* do corante Prontosil (**40**), o qual atua como pró-fármaco gerando a Sulfanilamida (**41**) quando metabolizado. Atualmente, muitos compostos contendo sulfonamida são utilizados clinicamente para uma série de tratamentos, atuando por exemplo como antibióticos, antivirais, diuréticos e anti-inflamatórios (**Figura 14**, ELGEMEIE *et al.*, 2019). Novos compostos contendo esse farmacoforo são continuamente reportados na literatura, apresentando, além das atividades já mencionadas, ação antichagásica (SCARIM *et al.*, 2020), antileishmania (PINHEIRO *et al.*, 2019) e antitumoral (RAKESH *et al.*, 2018).

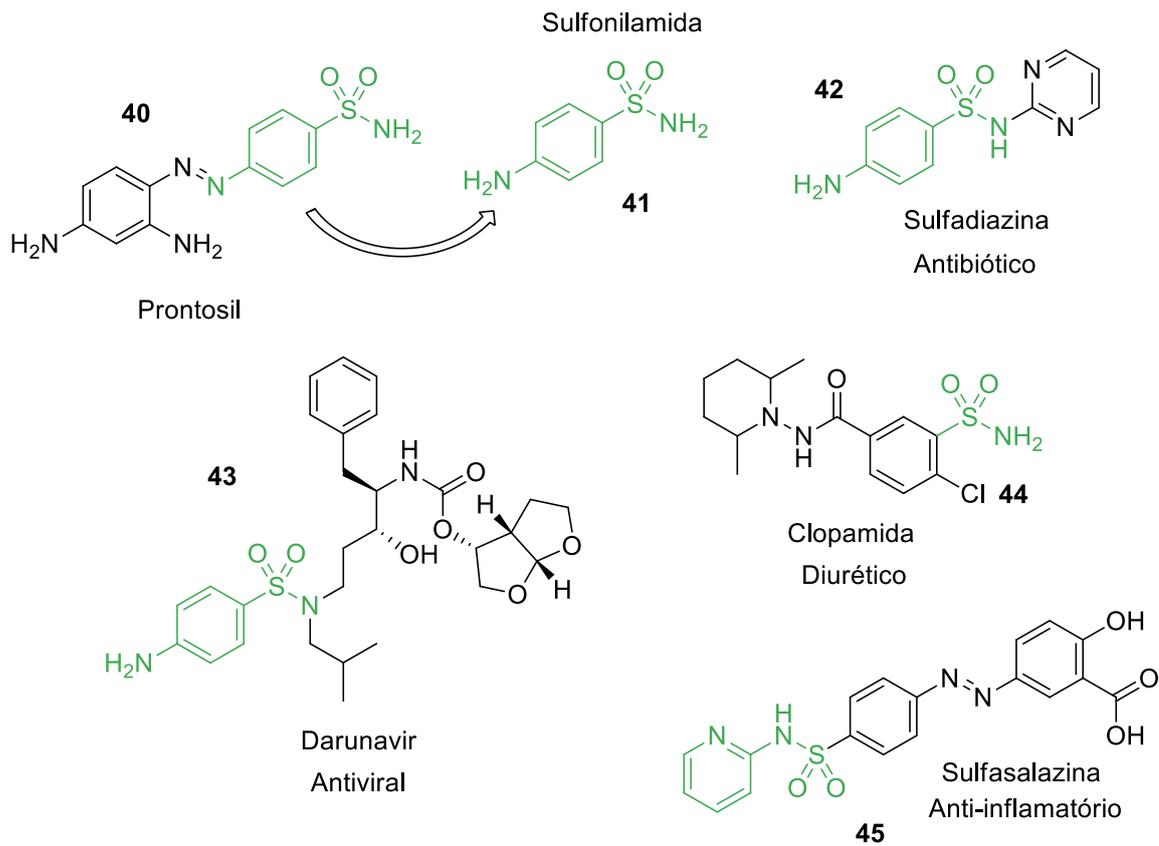


Figura 14: Alguns exemplos de sulfonamidas com atividade biológica.

2 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS

Nosso grupo de pesquisa tem investigado continuamente a atividade biológica dos compostos mesoiônicos e seus cloridratos, em especial as sidnonas e os sais de 1,3,4-tiadiazólio. Foi demonstrado pelo grupo que os mesoiônicos de ambas as classes possuem atividades contra parasitas do gênero *Leishmania* (SOARES-BEZERRA *et al.*, 2013). Apesar disso, somente três derivados das sidnonas foram avaliados, o que dificulta qualquer discussão acerca das relações estrutura-atividade. Assim, um dos objetivos desse trabalho consistiu em expandir os estudos das sidnonas frente à *Leishmania amazonensis*, realizando a avaliação de um maior número de substâncias. No total, foram planejadas 11 *N*-fenil-sidnonas e 2 *N*-alquil-sidnonas simples, sem a presença de outro farmacóforo em suas estruturas (**S1-S11**, **Figura 15**). Além disso, levando em consideração as variadas atividades farmacológicas das sulfonamidas, em especial a atividade antileishmania (DA SILVA, L.E. *et al.*, 2007), foram também planejados 8 híbridos inéditos de sidnonas e sulfonamidas (**S8C1-S8C4** e **S9C1-S9C4**).

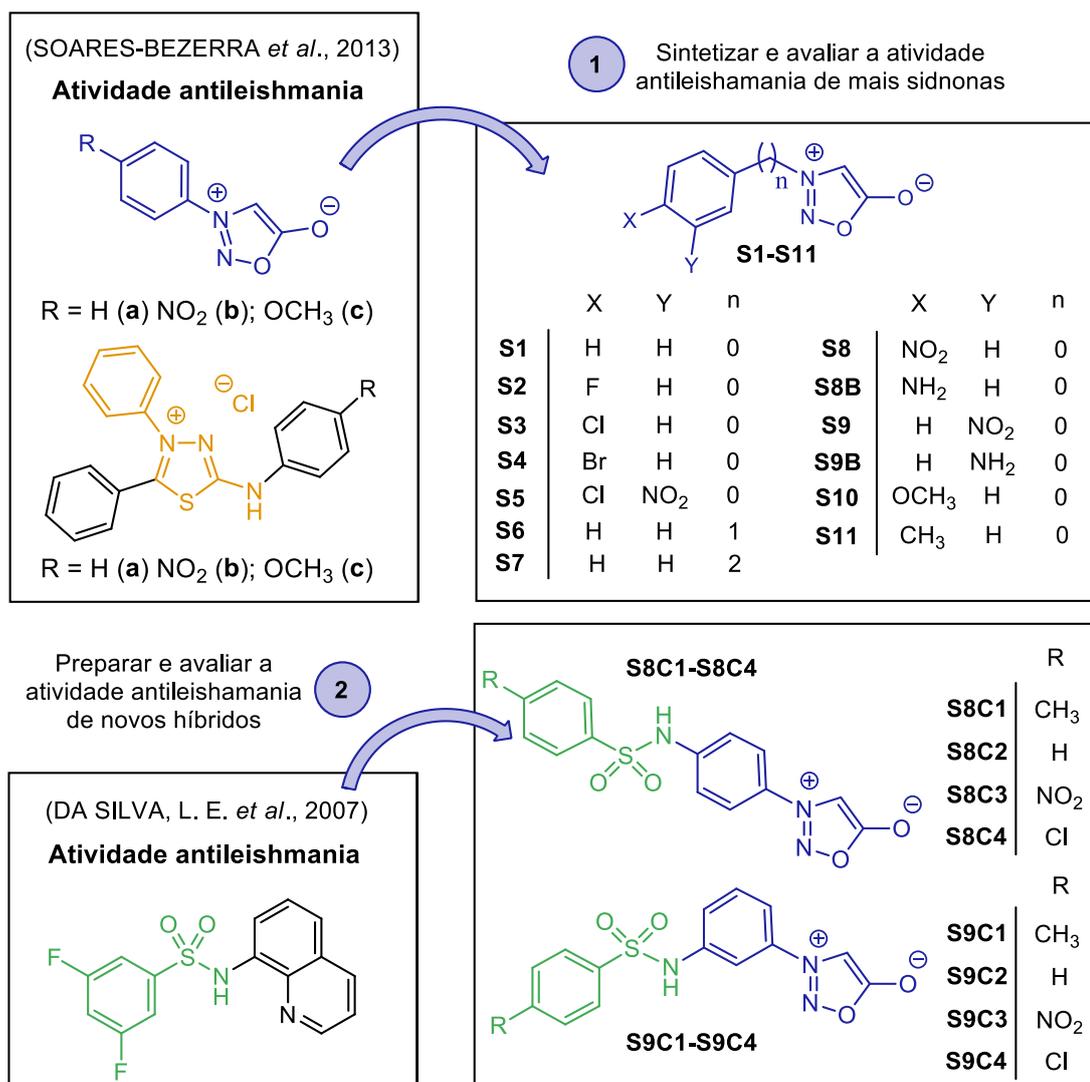


Figura 15: Estrutura dos compostos planejados.

Assim, os objetivos desse trabalho de dissertação foram:

- a) Sintetizar e purificar 21 compostos (**Figura 15**), dos quais 13 tratam-se de aril e alquil-sidnonas (**S1-S11**) e 8 são híbridos de sulfonamidas-sidnonas (**S8C1-4** e **S9C1-4**).
- b) Caracterizar todos os compostos por infravermelho (IV) e por técnicas 1D e 2D de ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio (RMN ^{13}C e RMN ^1H , respectivamente).
- c) Avaliar as atividades leishmanicidas frente as formas promastigotas e amastigotas da *Leishmania amazonensis*.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Equipamentos e Materiais

3.1.1 Equipamentos utilizados nas caracterizações dos compostos

Os pontos de fusão dos compostos foram determinados em um aparelho da marca Gehaka, modelo PF1500 FARMA, e não foram corrigidos. Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Brüker, modelo FT-IR Vertex 70, pela técnica de ATR na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} . Os experimentos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (500 MHz ou 400 MHz) e carbono (125 MHz ou 100 MHz) foram realizados com um espectrômetro Bruker Ultrashield Plus em CDCl_3 (**S1-S4**, **S6-S7** e **S10-S11**) ou DMSO-d_6 (**S5**, **S8-S9**, **S8B-S9B**, **S8C1-S8C4** e **S9C1-S9C4**) contendo tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

3.1.2 Outros equipamentos e materiais utilizados

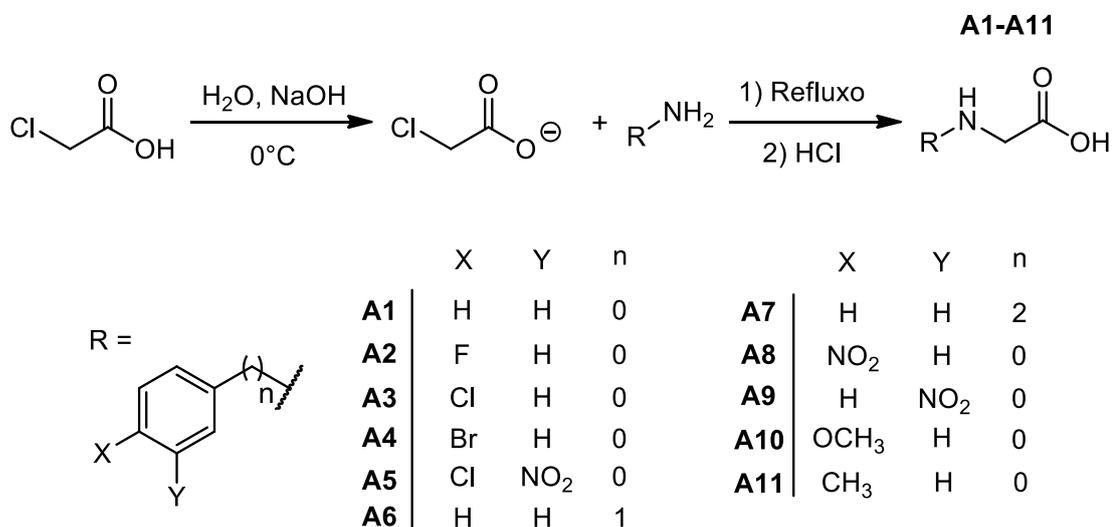
Os reagentes e produtos tiveram suas massas aferidas na balança analítica ATX-224 SHIMADZU ou na balança semi-analítica BEL ENGINEERING MARK S 203. As reações e recristalizações foram realizadas com uma placa de agitação e aquecimento C-MAG HS7 (IKA). Para a aferição do pH das soluções foram utilizadas fitas de pH universal da marca Macherey-Nagel.

3.1.3. Reagentes, solventes e materiais utilizados nas sínteses e análises

As análises de cromatografia de camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatofolhas de sílica gel 60 F254 (Merck) e reveladas com lâmpada UV (254nm), para verificar a pureza dos produtos sintetizados e isolados. Os solventes empregados nas sínteses, etapas de purificação, CCD e análises instrumentais eram de grau P.A. e foram utilizados como recebidos: etanol (NEON), diclorometano (NEON), acetato de etila (NEON), hexano (NEON), tetrahidrofurano (NEON), clorofórmio deuterado (Sigma-Aldrich), dimetilsulfóxido hexadeuterado (Sigma-Aldrich) e água destilada (IQ-UFRRJ). A anilina (Sigma-Aldrich) e o anidrido acético (Vetec) foram previamente purificados por destilação simples. A *p*-anisidina (Sigma-Aldrich) foi purificada por recristalização em água na presença de carvão ativado e sulfito de sódio. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio: *p*-fluorfenilamina (Sigma-Aldrich), *p*-cloro-fenilamina (Sigma-Aldrich), *p*-bromo-fenilamina (Sigma-Aldrich), 4-cloro-3-nitro-fenilamina (Sigma-Aldrich), benzilamina (Sigma-Aldrich), fenetilamina (Sigma-Aldrich), *p*-toluidina (Sigma-Aldrich), *p*-nitro-fenilamina (Sigma-Aldrich), *m*-nitro-fenilamina (Sigma-Aldrich), ácido cloroacético (Sigma-Aldrich), nitrito de sódio (Sigma-Aldrich), anidrido trifluoroacético (Sigma-Aldrich), ácido clorídrico (Noxlab), hidróxido de sódio (NEON), cloreto de *p*-toluenossulfonila (Sigma-Aldrich), cloreto de benzenossulfonila (Sigma-Aldrich), cloreto de *p*-nitro-benzenossulfonila (Sigma-Aldrich), cloreto de *p*-cloro-benzenossulfonila (Sigma-Aldrich). Utilizou-se, também, cloreto de cálcio anidro (Sigma-Aldrich) nos tubos de secagem e sal de cozinha nos banhos de gelo.

3.2 SÍNTESES

3.2.1 Procedimento geral para a síntese dos aminoácidos *N*-substituídos



Esquema 12: Síntese dos aminoácidos *N*-substituídos **A1-A11**.

Os aminoácidos *N*-substituídos foram sintetizados a partir de um procedimento geral descrito na literatura, com algumas modificações (**Esquema 12**; TIN-LOK *et al.*, 1964). Em um balão de fundo redondo com 125 ml de capacidade foi preparada uma solução contendo 40 mmol (3,78 g) de ácido cloroacético e 8 mL de H₂O. Adicionou-se lentamente ao balão, sob constante agitação, a 0 °C, uma solução aquosa de NaOH 10% até completa neutralização, verificada com papel indicador de pH. Em seguida, foram adicionados 44 mmols da amina adequada e adaptou-se um condensador para refluxo. Nas reações envolvendo o uso da *p*-cloro-*m*-nitroanilina, *p*-nitroanilina e *m*-nitroanilina também foram adicionados 5 mL de etanol. A mistura reacional foi então aquecida até ebulição, em banho de glicerina, durante 0,5-100 h, dependendo da amina utilizada (**Tabela 1**). Após esse período, a mistura foi resfriada em banho de gelo e o produto isolado por diferentes procedimentos, como seguem:

Para **A1-A4**, **A6-A7** e **A10-A11**: adicionou-se 2,1 g de NaOH à mistura, e realizou-se uma extração em funil de separação com 4 porções de 10 mL de diclorometano, desprezando a fração orgânica inferior para a remoção da amina que não reagiu. A camada aquosa foi então acidificada com adição de HCl concentrado, até pH ~ 3. A mistura foi filtrada à vácuo e o precipitado lavado com água gelada e seco ao ar (**A1-A4**, **A10-A11**). Os compostos **A6** e **A7** foram utilizados na etapa sintética seguinte sem serem previamente isolados do meio aquoso, uma vez que não foi notada sua precipitação com a acidificação do meio reacional.

Para **A5**, **A8** e **A9**: após a adição de 2,1 g de NaOH, a porção da amina que não reagiu foi removida da mistura por filtração a vácuo. Em seguida, a solução aquosa foi acidificada com a adição de HCl concentrado até pH ~ 3. O precipitado obtido foi então separado por filtração à vácuo, lavado com água gelada e seco ao ar.

Tabela 1: Tempo de reação em refluxo de A1-A11.

Compostos	Tempo (h)	Compostos	Tempo (h)
A1	0,5	A7	2
A2	2	A8	54
A3	2	A9	54
A4	3	A10	2
A5	100	A11	2
A6	2		

Caracterização dos intermediários A1-A5 e A8-A11

N-fenil-glicina (A1): Sólido branco-amarelado; Ponto de fusão (°C): 120-122 (123, BAKER *et al.*, 1949); Rendimento: 40 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3140-2600 ($\nu_{\text{N-H}}$ do íon $\text{R}'\text{R}''\text{NH}_2^+$), 3021 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2946 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 1554 ($\nu_{\text{C-O}}$ assimétrico + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático + $\delta_{\text{N-H}}$), 1491-1418 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1418 (δ_{CH_2}), 1378 ($\nu_{\text{C-O}}$ assimétrico), 764 e 692 (padrão de substituição de anel aromático: monosubstituído).

N-(*p*-fluor-fenil)-glicina (A2): Sólido branco-amarelado; Ponto de fusão (°C): 133-136 (138, BELLAS & SUSCHITZKY, 1966); Rendimento: 34%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3140-2580 ($\nu_{\text{N-H}}$ do íon $\text{R}'\text{R}''\text{NH}_2^+$), 3019 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2897 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1616-1480 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1567 ($\nu_{\text{C-O}}$ assimétrico + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático + $\delta_{\text{N-H}}$), 1386 ($\nu_{\text{C-O}}$ simétrico), 829 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

N-(*p*-cloro-fenil)-glicina (A3): Sólido branco-amarelado; Ponto de fusão (°C): 137-138 (141, BAKER *et al.*, 1949); Rendimento: 32,3%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3415 ($\nu_{\text{N-H}}$), 3200-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3015 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2887 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1706 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1600-1432 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1395 (δ_{CH_2}), 812 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

N-(*p*-bromo-fenil)-glicina (A4): Sólido branco-amarelado; Ponto de fusão (°C): 151-153 (150, EADE & EARL, 1948); Rendimento: 33,7%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3415 ($\nu_{\text{N-H}}$), 3320-2200 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3012 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2944 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2838 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1709 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1592-1433 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1392 (δ_{CH_2}), 810 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

N-(*m*-nitro-*p*-cloro-fenil)-glicina (A5): Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 170-173 (177-178, TIN-LOK *et al.*, 1964); Rendimento: 49%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3386 ($\nu_{\text{N-H}}$), 3300-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3086 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2922 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2851 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1715 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1613-1440 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1532 (ν_{NO_2} assimétrico), 1404 (δ_{CH_2}), 1334 (ν_{NO_2} simétrico), 851 e 819 (padrão de substituição anel de aromático: *para-meta*-substituído).

N-(*p*-nitro-fenil)-glicina (A8): Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 213-218 (224-226, PLOUGASTE *et al.*, 2014); Rendimento: 36%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3360 ($\nu_{\text{N-H}}$), 3500-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3097 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2892 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1732 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1600-1436 ($\nu_{\text{C=C}}$

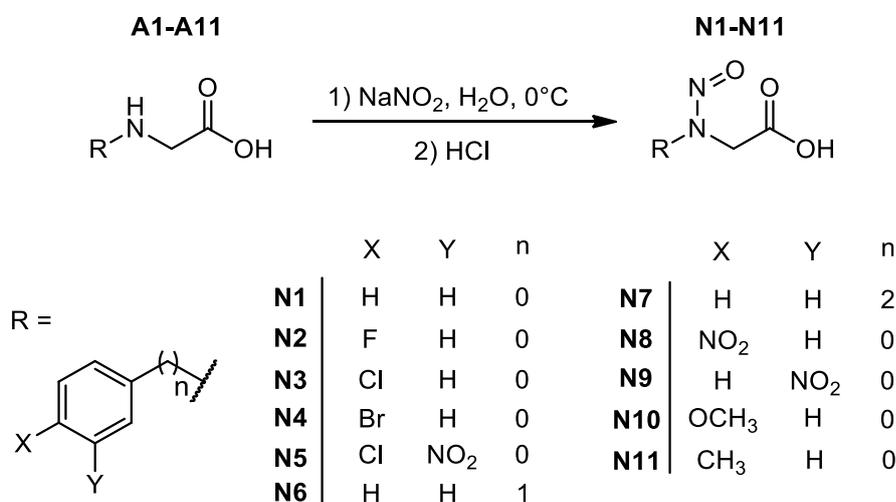
aromático), 1531 (ν_{NO_2} assimétrico), 1406 (δCH_2), 1284 (ν_{NO_2} simétrico + $\nu_{\text{C-O}}$), 839 (padrão de substituição anel de aromático: *para*-substituído).

***N*-(*m*-nitro-fenil)-glicina (A9):** Sólido amarelo; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 154-156 (158-159, PARRASION E BRIEUX, 1963); Rendimento: 56%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3400 ($\nu_{\text{N-H}}$), 3500-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3095 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2981, 2944 e 2889 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 1713 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1622-1423 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1547 (ν_{NO_2} assimétrico), 1410 (δCH_2), 1350 (ν_{NO_2} simétrico), 733, 808 e 858 (padrão de substituição anel de aromático: *meta*-substituído).

***N*-(*p*-metoxi-fenil)-glicina (A10):** Sólido marrom; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 132-138 (142, RAI *et al.*, 2008); Rendimento: 42%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3100-2500 ($\nu_{\text{N-H}}$ do íon $\text{R}^+\text{R}''\text{NH}_2^+$), 3005 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2957 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2835 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1607-1441 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1556 ($\nu_{\text{C-O}}$ assimétrico + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático + $\delta_{\text{N-H}}$), 1385 ($\nu_{\text{C-O}}$ simétrico), 835 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

***N*-(*p*-metil-fenil)-glicina (A11):** Sólido bege; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 80-100 (163-164 $^{\circ}\text{C}$, RAI *et al.*, 2008); Rendimento: 48%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3200-2200 ($\nu_{\text{N-H}}$ do íon $\text{R}^+\text{R}''\text{NH}_2^+$), 2908 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2862 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1614-1512 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1581 ($\nu_{\text{C-O}}$ assimétrico + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático + $\delta_{\text{N-H}}$), 1396-1375 ($\nu_{\text{C-O}}$ simétrico), 820 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3.2.2 Procedimento geral para a síntese das *N*-nitroso-glicinas



Esquema 13: Síntese das *N*-nitroso-glicinas **N1-N11**.

Os compostos **N1-N11** foram sintetizados conforme o procedimento geral apresentado no **Esquema 13** (ASUNDARIA *et al.*, 2010). Uma vez que **A6** e **A7** não foram isolados do meio reacional na primeira etapa sintética, o procedimento para a síntese de suas respectivas *N*-nitroso-glicinas se deu com algumas diferenças com relação às obtenções de **N1-N5** e **N8-N11**.

3.2.2.1. Síntese dos compostos **N1-N5** e **N8-N11**

Em um Erlenmyer de 50 mL adicionou-se 14,6 mmol do respectivo aminoácido substituído (**A1-A5** e **A8-A11**) e 24 mL de H_2O . A suspensão obtida foi resfriada, sob

agitação, em banho de gelo e sal (-5 a 0 °C). Paralelamente, preparou-se em um bécquer uma solução de nitrito de sódio (16,06 mmol, 1,12 g) em 8 mL de água, sendo também mantida sob resfriamento à mesma temperatura. Esta solução foi adicionada, lentamente e sob constante agitação ao Erlenmeyer. Manteve-se a mistura reacional sob agitação e resfriamento por 1,5 h, e, em seguida, por mais 40 min. à temperatura ambiente. Em seguida, filtrou-se à vácuo e descartou-se o precipitado. Ao filtrado vermelho-alaranjado adicionou-se, durante alguns minutos e com agitação vigorosa, 2,2 mL de HCl concentrado. O precipitado formado foi separado por filtração a vácuo, lavado com água gelada e seco ao ar.

Caracterização das *N*-nitroso-glicinas N1-N5 e N8-N11

***N*-fenil-*N*-nitroso-glicina (N1):** Cristais branco-amarelados; Ponto de fusão (°C): 97-99 (102-103, EARL & MACKNEY, 1935); Rendimento: 91 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3200-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3068 e 3000 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2867 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1717 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1593-1433 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1467 ($\nu_{\text{N=O}}$ + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1394 (δ_{CH_2}), 961 ($\nu_{\text{N-N}}$), 760 e 709 (padrão de substituição de anel aromático: mono-substituído).

***N*-(*p*-fluor-fenil)-*N*-nitroso-glicina (N2):** Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 96-98 (96, BELLAS & SUSCHITZKY, 1966); Rendimento: 50 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3200-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3088 e 3001 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2962 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2887 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1716 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1604-1417 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1444 ($\nu_{\text{N=O}}$ + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1394 (δ_{CH_2}), 964 ($\nu_{\text{N-N}}$), 827 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

***N*-(*p*-cloro-fenil)-*N*-nitroso-glicina (N3):** Sólido branco-amarelado; Ponto de fusão (°C): 109-111 (114, BAKER *et al.*, 1949); Rendimento: 84,7%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3200-2500 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3100 e 3005 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2969 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2884 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1717 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1492-1409 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1443 ($\nu_{\text{N=O}}$ + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1396 (δ_{CH_2}), 963 ($\nu_{\text{N-N}}$), 820 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

***N*-(*p*-bromo-fenil)-*N*-nitroso-glicina (N4):** Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 121-123 (126, EADE & EARL, 1948); Rendimento: 93,3%. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3380-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3099 e 3017 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2951 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2858 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1717 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1489-1435 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1455 ($\nu_{\text{N=O}}$ + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1394 (δ_{CH_2}), 962 ($\nu_{\text{N-N}}$), 819 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

***N*-(*m*-nitro-*p*-cloro-fenil)-*N*-nitroso-glicina (N5):** Cristais amarelos; Ponto de fusão (°C): 119-122 (125-126, TIN-LOK *et al.*, 1964); Rendimento: 85 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3300-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3086 e 3010 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2970 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2872 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1729 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1608-1428 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1531 (ν_{NO_2} assimétrico), 1465 ($\nu_{\text{N=O}}$ + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1394 (δ_{CH_2}), 1357 (ν_{NO_2} simétrico), 957 ($\nu_{\text{N-N}}$), 873 e 835 (padrão de substituição de anel aromático: *para-meta*-substituído).

***N*-(*p*-nitro-fenil)-*N*-nitroso-glicina (N8):** Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 140-142 (147,5, EADE *et al.*, 1946); Rendimento: 61 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3300-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3124 e 3092 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2982 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2889 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1728 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1599-1423 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1520 (ν_{NO_2} assimétrico), 1487 ($\nu_{\text{N=O}}$ + $\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1396 (δ_{CH_2}), 1344 (ν_{NO_2} simétrico), 941 ($\nu_{\text{N-N}}$), 847 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

***N*-(*m*-nitro-fenil)-*N*-nitroso-glicina (N9):** Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 154-156 (160-161, EADE *et al.*, 1946); Rendimento: 90 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3300-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3109 e 3001 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2958 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2881 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1720 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1464-1436 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1537 (ν_{NO_2} assimétrico), 1464 ($\nu_{\text{N=O}} + \nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1396 (δ_{CH_2}), 1348 (ν_{NO_2} simétrico), 966 ($\nu_{\text{N-N}}$), 735, 800 e 845 (padrão de substituição de anel aromático: *meta*-substituído).

***N*-(*p*-metoxi-fenil)-*N*-nitroso-glicina (N10):** Sólido marrom; Ponto de fusão (°C): 114-115 (120-121, RAI *et al.*, 2008); Rendimento: 90 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3200-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3001 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2972 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2837 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1715 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1605-1510 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1441 ($\nu_{\text{N=O}} + \nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1398 (δ_{CH_2}), 931 ($\nu_{\text{N-N}}$), 827 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

***N*-(*p*-metil-fenil)-*N*-nitroso-glicina (N11):** Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 99-100 (98-99, RAI *et al.*, 2008); Rendimento: 66 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3200-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3033 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2968 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2883 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1720 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1508 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1439 ($\nu_{\text{N=O}} + \nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1402 (δ_{CH_2}), 959 ($\nu_{\text{N-N}}$), 814 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3.2.2.2. Síntese dos compostos N6 e N7

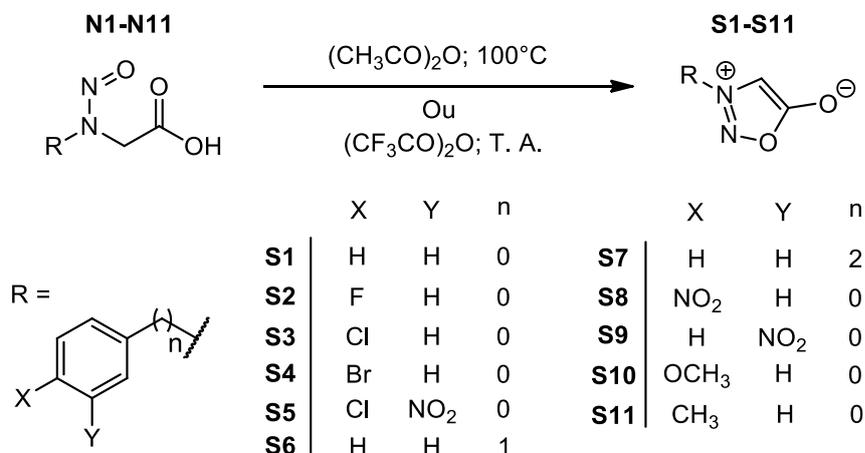
Adicionou-se, sob constante agitação e resfriamento em banho de gelo e sal (-5 a 0 °C), 20 mL de uma solução aquosa de nitrito de sódio (40 mmol, 2,79 g) à solução aquosa (ácida) obtida na síntese dos compostos N6 e N7. Manteve-se a mistura reacional sob agitação e resfriamento por 1,5 h, e, em seguida, por mais 40 min. a temp. ambiente. À solução amarelo-clara adicionou-se HCl concentrado, com agitação vigorosa, até pH ~ 2 (cerca de 2,6 mL). A mistura foi deixada sob refrigeração na geladeira durante 48 h para a precipitação do produto. O precipitado foi separado do meio por filtração a vácuo, lavado com água gelada e recristalizado em solução de água:etanol (4:6 v/v).

Caracterização das *N*-nitroso-glicinas N6 e N7

***N*-Benzil-*N*-nitroso-glicina (N6):** Cristais brancos; Ponto de fusão (°C): 141-142 (140,5-141, EADE & EARL, 1948); Rendimento: 50,5 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3200-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3032 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2982 e 2947 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2883 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1741 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1494-1422 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1443 ($\nu_{\text{N=O}} + \nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1422-1402 (δ_{CH_2}), 1152 ($\nu_{\text{N-N}}$), 777 e 711 (padrão de substituição de anel aromático: mono-substituído).

***N*-Fenil-*N*-nitroso-glicina (N7):** Cristais brancos; Ponto de fusão (°C): 139-142 (134-136, KIER & DHAWAN, 1962); Rendimento: 60,0 %. Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3200-2400 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3082 e 3020 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2987 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2884 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1721 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1494-1453 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1453 ($\nu_{\text{N=O}} + \nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1411 (δ_{CH_2}), 1141 ($\nu_{\text{N-N}}$), 749 e 697 (padrão de substituição de anel aromático: mono-substituído).

3.2.3 Procedimento geral para a síntese das sidnonas



Esquema 14: Síntese das sidnonas **S1-S11**.

Para a obtenção das sidnonas foram empregadas duas metodologias distintas, uma com o uso de anidrido acético (**S1-S4**, **S6-S7** e **S10-S11**, FANG *et al.*, 2011) e outra com o uso de anidrido trifluoroacético (**S5** e **S8-S9**, BRAZ & ECHEVARRIA, 1996). O **Esquema 14** exemplifica ambas as metodologias, que são detalhadas a seguir.

3.2.3.1 Síntese dos compostos **S1-S4**, **S6-S7** e **S10-S11**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL adicionou-se 4,63 mmols da respectiva *N*-nitroso glicina (**N1-N4**, **N6-N7**, **N10-N11**) e 5,3 mL de anidrido acético. Um condensador de refluxo, equipado com tudo de secagem (CaCl₂), foi acoplado ao balão e a mistura reacional foi aquecida até cerca de 100 °C em banho de glicerina durante 0,5-4 h, com agitação leve. Após resfriamento em banho de gelo, a mistura reacional foi vertida lentamente e sob agitação vigorosa a 30 mL de água gelada para hidrolisar o excesso de anidrido. Em seguida, diferentes metodologias foram empregadas para o isolamento e purificação dos produtos.

Os sólidos formados nas sínteses de **S1**, **S2**, **S4**, **S10**, **S11** foram filtrados, lavados com água até completa neutralização e secos ao ar. Esses produtos brutos foram posteriormente recristalizados em água (**S1**), etanol:água (6:4 v/v; **S2** e **S4**) ou etanol (**S10-S11**). No caso da síntese do composto **S3** um óleo vermelho-alaranjado foi formado, sendo notada a formação de cristais do produto após 72 horas sob refrigeração. Esses cristais foram filtrados e lavados com água. O óleo viscoso remanescente, aderido a superfície do béquer, foi extraído com solução quente de água:etanol (6:4 v/v), que ao resfriar rendeu uma segunda porção de cristais do composto **S3**.

No caso da síntese do composto **S6**, também, notou-se a formação de óleo. Esse foi extraído da mistura com duas porções de 20 mL de diclorometano. Após a evaporação do solvente orgânico, que se deu em sistema aberto à temperatura ambiente, o óleo formado foi extraído com solução quente de água:etanol (6:4 v/v) que, após resfriar, rendeu cristais brancos do composto **S6**. O composto **S7** foi purificado pela filtração de uma solução do mesmo em diclorometano, na presença de carvão ativado, resultando, após a evaporação do solvente, em um óleo amarelado. A **Tabela 2** apresenta o tempo de refluxo utilizado em cada uma dessas reações.

Tabela 2: Tempo de reação de S1-S4, S6-S7 e S10-S11.

Compostos	Tempo (h)	Compostos	Tempo (h)
S1	1,5	S6	2
S2	3	S7	2
S3	4	S10	2
S4	3	S11	2

Caracterização das sidnonas S1-S4, S6-S7 e S10-S11

3-Fenil-sidnona (S1): Cristais amarelo-pálidos; Ponto de fusão (°C): 135-136 (134-134,5, EARL & MACKNEY, 1935); Rendimento: 50%. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,78 (s, 1H, H2), 7,75 (d, 2 H, *J*=7,58 Hz, H4 + H8), 7,71-7,63 (m, 3H, H5 + H6 + H7). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 93,7 (C2), 121,3 (C4 + C8), 130,3 (C5 + C7), 132,5 (C6), 134,8 (C3), 169,0 (C1). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3126 (ν_{C-H} sidnona), 3080 e 3063 (ν_{C-H} aromático), 1756 (ν_{C-O} sidnona), 1600-1437 (ν_{C=C} aromático), 754 e 681 (padrão de substituição de anel aromático: mono-substituído).

3-(*p*-Fluor-fenil)-sidnona (S2): Cristais amarelo-pálidos; Ponto de fusão (°C): 154-155 (154, BELLAS & SUSCHITZKY, 1966); Rendimento: 51,3%. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,74 (s, 1H, H2), 7,35 (t, 2H, *J*= 8,3 Hz, H5 + H7), 7,77 (dd, 2H, *J*^{H-F}= 4,3 Hz, ²*J*=8,3 Hz, H4 + H8). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,8 (C1), 165,6 e 163,5 (C6), 130,9 (C3), 123,7, 123,6 (C4 + C8), 117,7, 117,5 (C5 + C7), 93,9 (C2). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3129 (ν_{C-H} sidnona), 3106, 3082, 3023 (ν_{C-H} aromático), 1733 (ν_{C-O} sidnona), 1597-1454 (ν_{C=C} aromático), 813 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3-(*p*-Cloro-fenil)-sidnona (S3): Cristais amarelo-pálido; Ponto de fusão (°C): 110-112 (113, BAKER *et al.*, 1949); Rendimento: 13,3%. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,77 (s, 1H, H2), 7,63 (d, 2H, *J*= 8,65 Hz, H5 + H7), 7,72 (d, 2H, *J*=8,65 Hz, H4 + H8). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 93,7 (C2), 122,6 (C4 + C8), 130,6 (C5 + C7), 133,2 (C3), 138,8 (C6), 168,8 (C1). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3116 (ν_{C-H} sidnona), 3072 (ν_{C-H} aromático), 1729 (ν_{C-O} sidnona), 1595-1422 (ν_{C=C} aromático), 822 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3-(*p*-Bromo-fenil)-sidnona (S4): Cristais amarelo-pálido; Ponto de fusão (°C): 135-137 (137,5-138,5, EADE & EARL, 1948); Rendimento: 66,8%. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,78 (s, 1H, H2), 7,65 (d, 2H, *J*= 8,80 Hz, H4 + H8), 7,79 (d, 2H, *J*=8,80 Hz, H5 + H7). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 93,6 (C2), 122,7 (C4 + C8), 126,9 (C6), 133,6 (C5 + C7), 168,8 (C1). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3117 (ν_{C-H} sidnona), 3072 e 3050 (ν_{C-H} aromático), 1745 (ν_{C-O} sidnona), 1586-1418 (ν_{C=C} aromático), 826 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3-(Benzil)-sidnona (S6): Cristais brancos; Ponto de fusão (°C): 66-67 (68-69, EADE & EARL, 1948); Rendimento: 40%. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,37 (s, 2H, CH₂), 6,20 (s, 1H, H2), 7,48-7,28 (m, 5H, Ar-H). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 57,3 (CH₂), 94,7 (C2), 128,7 e 129,6 (C4 + C5 + C7 + C8), 130,2 (C6), 130,4 (C3), 169,2

(C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3124 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 3076, 3038 e 3008 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2967 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 1724 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1498-1445 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1417 (δ CH_2), 731 e 694 (padrão de substituição de anel aromático: *mono*-substituído).

3-(Fenetil)-sidnona (S7): Óleo (KIER & DHAWAN, 1962) amarelo; Rendimento: 35%. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,26 (t, 2H, $J=7,14$ Hz; $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,51 (t, 2H, $J=7,14$ Hz; $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,17 (s, 1H, H2) 7,18 (d, 2H, $J=7,16$ Hz; H4 + H8), 7,30-7,36 (m, 3H, H5 + H6 + H7). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 35,1 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$), 54,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 95,0 (C2), 127,8 (C6), 128,5 e 129,2 (C4 + C5 + C7 + C8), 135,1 (C3), 169,2 (C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3145 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 3064 e 3030 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2934 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 1730 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1604-1454 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1418 (δ CH_2), 751 e 699 (padrão de substituição de anel aromático: *mono*-substituído).

3-(*p*-Metoxi-fenil)-sidnona (S10): Cristais marrons; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 124-127 (125-126, RAI *et al.*, 2008); Rendimento: 38%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,92 (s, 3H, H9), 6,69 (s, 1H, H2), 7,10 (d, 2H, $J=9,10$ Hz, H5 + H7), 7,67 (d, 2H, $J=9,10$ Hz, H4 + H8). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 93,4 (C2), 115,3 (C5 + C7), 122,7 (C4 + C8), 162,5 (C6), 169,1 (C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3149 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 3074 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2986 e 2941 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2889 e 2835 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1738 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1597-1450 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 831 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3-(*p*-Metil-fenil)-sidnona (S11): Cristais brancos; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 144-145 (143-144, RAI *et al.*, 2008); Rendimento: 60%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,49 (s, 3H, H9), 6,72 (s, 1H, H2), 7,42 (d, 2H, $J=8,15$ Hz, H5 + H7), 7,62 (d, 2H, $J=8,15$ Hz, H4 + H8). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 93,5 (C2), 121,0 (C5 + C7), 130,8 (C4 + C8), 143,3 (C6), 169,1 (C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3138 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 3052 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2932 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2896 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático simétrico), 1745 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1601-1445 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 816 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3.2.3.2 Síntese dos compostos S5, S8-S9

A um balão de fundo redondo de 25 mL contendo 6 mmols da respectiva *N*-nitroso glicina (N5, N8 ou N9) foram adicionados 5,0 mL de anidrido trifluoracético. Um tubo de secagem (CaCl_2) foi diretamente acoplado ao balão e a mistura reacional foi mantida sob agitação leve por 30 min, à temperatura ambiente. Em seguida, foi resfriada em banho de gelo por mais 10 min. e, então, vertida em uma única porção à 45 mL de água gelada. Os cristais formados foram filtrados, lavados com água até completa neutralização e secos ao ar. Os produtos brutos foram purificados por recristalização em etanol (S5 e S9) ou THF (S8).

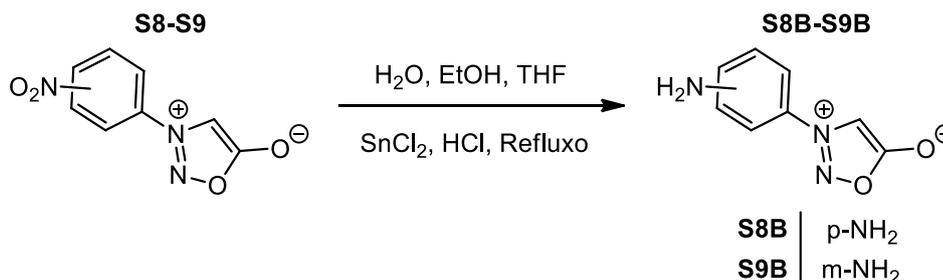
Caracterização das sidnonas S5, S8-S9

3-(*m*-Nitro-*p*-cloro-fenil)-sidnona (S5): Cristais laranja; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 173-174 (175-176, TIN-LOK *et al.*, 1964); Rendimento: 83,5%. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,93 (s, 1H, H2), 8,17 (d, 1H, $J=8,80$ Hz, H5), 8,31 (dd, 1H, $J^{\text{meta}}=2,42$ Hz, $J^{\text{orto}}=8,80$ Hz, H4), 8,77 (d, 1H, $J=2,42$ Hz, H8). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 96,2 (C2), 119,8 (C8), 127,1 (C4), 129,2 (C6), 133,9 (C5), 134,0 (C3), 148,3 (C7), 168,7 (C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3119 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 3082 e 3039 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 1742 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1605-1454 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1538 (ν_{NO_2} assimétrico), 1354 (ν_{NO_2} simétrico), 893 e 845 (padrão de substituição de anel aromático: *para-meta*-substituído).

3-(*p*-Nitro-fenil)-sidnona (S8): Cristais amarelos; Ponto de fusão (°C): 193-195 (191-192, POPOFF & SINGHAL, 1968); Rendimento: 93%. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,98 (s, 1H, H2), 8,23 (d, 2H, $J= 9,02$ Hz, H4 + H8), 8,53 (d, 2H, $J= 9,02$ Hz, H5 + H7). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 95,8 (C2), 123,2 (C4 + C8), 125,5 (C5 + C7), 138,5 (C3), 149,4 (C6), 168,4 (C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3117 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 1763-1728 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1620-1458 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1522 (ν_{NO_2} assimétrico), 1344 (ν_{NO_2} simétrico), 845 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3-(*m*-Nitro-fenil)-sidnona (S9): Cristais amarelos; Ponto de fusão (°C): 141-142 (139-140, EADE *et al.*, 1946); Rendimento: 85%. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,00 (m, 2H, H2 + H5), 8,40 (d, 1H, $J= 8,01$ Hz, H4), 8,56 (d, 2H, $J= 8,01$ Hz, H6), 8,76 (s, 1H, H8). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 96,4 (C2), 117,7 (C8), 127,4 (C4), 128,4 (C6), 132,3 (C5), 135,5 (C3), 148,8 (C7), 168,8 (C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3149 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 3115 e 3061 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 1751-1732 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1614-1443 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 1531 (ν_{NO_2} assimétrico), 1356 (ν_{NO_2} simétrico), 723, 812 e 837 (padrão de substituição de anel aromático: *meta*-substituído).

3.2.4. Procedimento geral para a síntese das sidnonas S8B e S9B



Esquema 15: Síntese das sidnonas **S8B** e **S9B**.

S8B e **S9B** foram obtidas de acordo com um procedimento descrito na literatura (ZHANG *et al.*, 2018), com algumas modificações. O **esquema 15** ilustra o procedimento sintético. À uma solução da sidnona desejada (**S8** ou **S9** – 900 mg, 4,34 mmols) em 75 mL de uma mistura de EtOH:H₂O:THF (2:1:3), foram adicionados 7,34 g de SnCl₂ e 4,0 mL de HCl concentrado. A mistura resultante foi mantida em refluxo por 1 h. Após esse período, a mistura foi resfriada em banho de gelo, diluída com 60 mL de água e, em seguida, alcalinizada até pH 8 com adição de NaHCO₃. O precipitado formado foi removido por filtração à vácuo em funil de vidro sinterizado, contendo uma fina camada de terra de infusórios. A solução amarelada obtida foi concentrada em rotaevaporador e os cristais amarelos formados filtrados, lavados com água e secos ao ar.

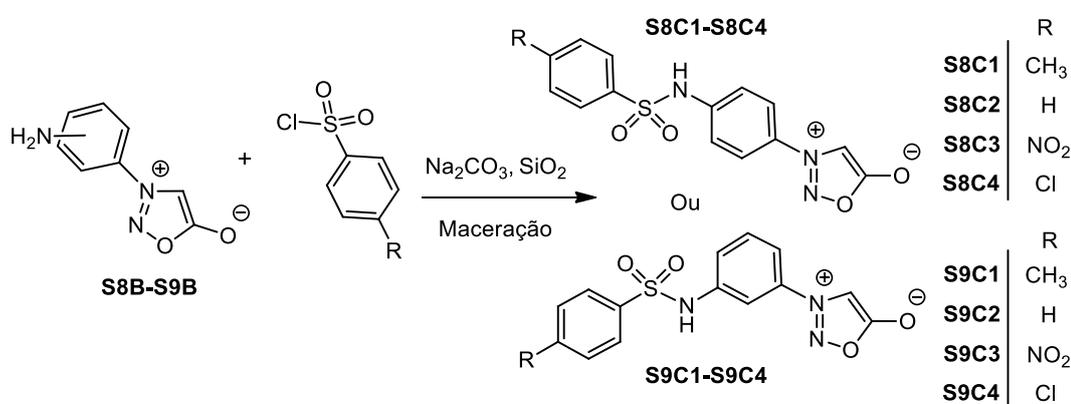
Caracterização das sidnonas S8B e S9B

3-(*p*-Amino-fenil)-sidnona (S8B): Cristais amarelos; Ponto de fusão (°C): 194-196 (195-196, POPOFF E SINGHAL, 1968); Rendimento: 72%. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,03 (s, 2H, NH₂), 6,70 (d, 2H, $J= 8,80$ Hz, H5 + H7), 7,51 (s, 1H, H2), 7,57 (d, 2H, $J= 8,80$ Hz, H4 + H8). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 93,4 (C2), 113,8 (C5 + C7), 122,7 (C4 + C8), 123,0 (C3), 152,9 (C6), 169,0 (C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3454

(ν_{NH_2} assimétrica), 3333 (ν_{NH_2} simétrica), 3161 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 1707 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1639 (δ_{NH_2}), 1593-1468 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 814 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3-(*m*-Amino-fenil)-sidnona (S9B): Cristais amarelos; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 150-152; Rendimento: 68%. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5,78 (s, 1H, NH_2), 6,84 (d, 1H, $J=8,1$ Hz, H6), 6,96 (d, 2H, $J=8,1$ Hz, H4), 7,00 (d, 1H, $J=1,83$, H8), 7,29 (t, 1H, $J=8,1$ Hz, H5). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 95,0 (C2), 105,6 (C8), 108,4 (C4), 117,6 (C6), 130,9 (C5), 135,9 (C3), 150,8 (C7), 169,0 (C1). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3394 ($\nu_{\text{N-H}}$ assimétrica), 3342 ($\nu_{\text{N-H}}$ simétrica), 3136 ($\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 3007, 3059 e 3030 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 1751 e 1713 ($\nu_{\text{C-O}}$ sidnona), 1649 (δ_{NH_2}), 1612-1435 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático), 727, 771 e 852 (padrão de substituição de anel aromático: *meta*-substituído).

3.2.5. Procedimento geral para a síntese dos compostos híbridos sulfonamidas-sidnonas



Esquema 16: Procedimento utilizado para a síntese dos híbridos sulfonamida-sidnonas.

O cloreto de benzenossulfonila substituído desejado (0,75 mmol), **S8B** ou **S9B** (133 mg, 0,75 mmol), carbonato de sódio (87,5 mg, 0,83 mmol) e 600 mg de sílica gel (70-230 mesh) previamente ativada foram macerados por 1-4h. Alíquotas foram retiradas, periodicamente, para monitoramento da reação por CCD. Após o término da reação foram realizadas extrações com EtOAc (5 x 10 mL) e metanol (2 x 10 mL). O solvente foi completamente eliminado em evaporador rotatório e o sólido obtido dissolvido em solução aquosa de NaOH. Os resquícios de reagentes foram extraídos com CH_2Cl_2 ou EtOAc (**S8C3** e **S9C3**). A solução aquosa foi acidificada até pH 2-3 e o precipitado filtrado e lavado com água até neutralização. Após seco o produto bruto foi purificado por recristalização em EtOH ou lavado com etanol ou algumas porções de THF, MeOH e EtOAc. O **Esquema 16** mostra o procedimento sintético.

Caracterização dos compostos S8C1-S8C4 e S9C1-S9C4

S8C1: Sólido bege; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 260-263; Rendimento: 61%. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,94 (s, 1H, NH), 7,81 (d, 2H, $J^{\text{orto}}=8,68$ Hz, H4+8), 7,74 (d, 2H, $J^{\text{orto}}=7,70$ Hz, H10+14), 7,64 (s, 1H, H2), 7,39 (d, 2H, $J^{\text{orto}}=7,70$ Hz, H11+13), 7,35 (d, 2H, $J^{\text{orto}}=8,68$ Hz, H5+7), 2,34 (s, 3H, H15). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 95,0 (C2), 119,8 (C5+7), 123,2 (C4+8), 127,2 (C10+14), 130,4 (C11+13), 168,9 (C1), 21,4 (C15), 130,1 (C3); 141,9 (C6), 136,7 (C9), 144,3 (C12). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3176 e 3130 ($\nu_{\text{N-H}}$ + $\nu_{\text{C-H}}$ sidnona), 3078 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2972 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático assimétrico), 2895 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático

simétrico), 1718 (v_{C-O} sidnona), 1599-1446 (v_{C=C} aromático), 1348 (v_{SO2} assimétrico), 1153 (v_{SO2} assimétrico), 841 e 808 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

S8C2: Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 247-249; Rendimento: 54%. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,01 (s, 1H, NH), 7,86 (d, 2 H, *J*^{orto}=7,52 Hz, H10+14), 7,82 (d, 2H, *J*^{orto}=8,96 Hz, H4+8), 7,66 (m, 2H, H2+12), 7,60 (t, 2H, *J*^{orto}=7,52 Hz, H11+13), 7,36 (d, 2H, *J*^{orto}=8,96 Hz, H5+7). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 95,0 (C2), 120,0 (C5+7), 123,3 (C4+8), 127,1 (C10+14), 130,0 (C11+13), 130,3 (C3), 133,9 (C12), 139,6 (C9), 141,8 (C6), 168,9 (C1). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3187 e 3124 (v_{N-H} + v_{C-H} sidnona), 3068 (v_{C-H} aromático), 1720 (v_{C-O} sidnona), 1603-1441 (v_{C=C} aromático), 1360 (v_{SO2} assimétrico), 1157 (v_{SO2} assimétrico), 839 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído), 687 e 744 (padrão de substituição de anel aromático: *mono*-substituído).

S8C3: Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 269-271; Rendimento: 61%. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,32 (s, 1H, NH), 8,41 (d, 2 H, *J*^{orto}= 8,80 Hz, H11+13), 8,10 (d, 2H, *J*^{orto}= 8,80 Hz, H10+14), 7,85 (d, 2H, *J*^{orto}= 8,96 Hz, H4+8), 7,68 (s, 1H, H2), 7,38 (d, 2H, *J*^{orto}= 8,96 Hz, H5+7). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 95,1 (C2), 120,6 (C5+7), 123,4 (C4+8), 125,4 (C11+13), 128,8 (C10+14), 130,8 (C3), 141,0 (C6), 144,8 (C9), 150,6 (C12), 168,9 (C1). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3128 (v_{N-H} + v_{C-H} sidnona), 3084 (v_{C-H} aromático), 1726 (v_{C-O} sidnona), 1604-1441 (v_{C=C} aromático), 1529 (v_{NO} assimétrico), 1348 (v_{NO2} simétrico + v_{SO2} simétrico), 1167 (v_{SO2} assimétrico), 849 e 831 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

S8C4: Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 255-258; Rendimento: 65%. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,09 (s, 1H, NH), 7,85 (m, 4H, H4+8+10+14), 7,68 (m, 3H, H2+11+13), 7,36 (dd, 2H, H5+7). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 95,0 (C2), 120,3 (C5+7), 123,3 (C4+8), 129,1 (C10+14), 130,2 (C11+13), 130,5 (C3), 138,4 (C9), 138,8 (C12), 141,5 (C6), 168,9 (C1). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3184 e 3128 (v_{N-H} + v_{C-H} sidnona), 3085 e 3072 (v_{C-H} aromático), 1720 (v_{C-O} sidnona), 1605-1443 (v_{C=C} aromático), 1362 (v_{SO2} assimétrico), 1157 (v_{SO2} assimétrico), 841 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

S9C1: Cristais laranjas; Ponto de fusão (°C): 187-189; Rendimento: 84%. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,86 (s, 1H, NH), 7,72 (m, 3 H, H2+10+14), 7,65 (s, 1H, H8), 7,57 (m, 2H, H5+H4), 7,38 (m, 3H, H6+11+13), 2,34 (s, 3H, H15), 2,34 (s, 3H, H15). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168,4 (C1), 95,2 (C2), 135,1 (C3), 116,9 (C4), 131,2 (C5), 122,4 (C6), 139,6 (C7), 111,4 (C8), 136,1 (C9), 126,8 (C10+14), 130,0 (C11+13), 143,9 (C12), 21,0 (C15). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3169 e 3146 (v_{N-H} + v_{C-H} sidnona), 3005 e 3076 (v_{C-H} aromático), 2957 e 2914 (v_{C-H} alifático assimétrico), 1730 (v_{C-O} sidnona), 1610-1460 (v_{C=C} aromático), 1338 (v_{SO2} assimétrico), 1159 (v_{SO2} assimétrico), 665, 781 e 872 (padrão de substituição de anel aromático: *meta*-substituído), 814 (padrão de substituição de anel aromático: *meta*-substituído).

S9C2: Cristais laranjas; Ponto de fusão (°C): 181-184; Rendimento: 70%. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,94 (s, 1H, NH), 7,83 (d, 1 H, *J*^{orto}= 7,34 Hz H10+14), 7,70 (s, 1H, H2), 7,64 (m, 2H, H12+H8), 7,57 (m, 4H, H4+5+11+13), 7,40 (dt, 1H, *J*^{orto}=6,86 Hz, *J*^{meta}= 2,03 Hz, H6). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168,9 (C1), 95,6 (C2), 135,5 (C3), 117,5 (C4), 131,7 (C5), 123,0 (C6), 139,3 (C7), 112,1 (C8), 139,1 (C9), 127,2 (C10+14), 130,0 (C11+13), 133,9 (C12). Infravermelho (ATR) cm⁻¹: 3173 e 3136 (v_{N-H} + v_{C-}

H sidnona), 3094 e 3063 (ν_{C-H} aromático), 1728 (ν_{C-O} sidnona), 1609-1456 ($\nu_{C=C}$ aromático), 1335 (ν_{SO_2} assimétrico), 1157 (ν_{SO_2} assimétrico), 656, 794 e 883 (padrão de substituição de anel aromático: *meta*-substituído), 685 e 760 (padrão de substituição de anel aromático: *mono*-substituído).

S9C3: Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 257-260; Rendimento: 72,1%. RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,24 (s, 1H, NH), 8,39 (d, 2 H, $J^{orto}= 8,79$ Hz, H11+13), 8,08 (d, 2H, $J^{orto}= 8,79$ Hz, H10+14), 7,76 (s, 1H, H2), 7,67 (t, 1H, $J^{meta}= 1,92$ Hz, H8), 7,64 (d, 1H, $J^{orto}= 8,06$, H4), 7,60 (t, 1H, $J= 8,06$, Hz, H5), 7,41 (d, 1H, $J= 8,06$ Hz, H6). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168,9 (C1), 95,7 (C2), 135,6 (C3), 118,1 (C4), 131,8 (C5), 123,6 (C6), 139,1 (C7), 112,7 (C8), 144,7 (C9), 128,8 (C10+14), 125,4 (C11+13), 150,5 (C12). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3132 e 3097 ($\nu_{N-H} + \nu_{C-H}$ sidnona), 3066 e 3003 (ν_{C-H} aromático), 1720 (ν_{C-O} sidnona), 1612-1470 ($\nu_{C=C}$ aromático), 1527 (ν_{NO_2} assimétrico), 1348 (ν_{NO_2} simétrico + ν_{SO_2} simétrico), 1165 (ν_{SO_2} assimétrico), 679, 777 e 897 (padrão de substituição de anel aromático: *meta*-substituído), 854 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

S9C4: Cristais laranjas; Ponto de fusão (°C): 197-199; Rendimento: 76,3%. RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,01 (s, 1H, NH), 7,83 (d, 2 H, $J= 8,64$ Hz, H10+14), 7,76 (s, 1H, H2), 7,66 (d, 3H, H8+11+13), 7,61 (dt, 1H, $J^{orto}= 8,04$ Hz, $J^{meta}= 1,72$ Hz, H4), 7,58 (t, 1H, $J^{orto}= 8,04$, H5) 7,39 (dt, 1H, $J^{orto}= 8,04$, $J^{meta}= 1,72$, H6). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168,9 (C1), 95,7 (C2), 135,6 (C3), 117,8 (C4), 131,7 (C5), 123,3 (C6), 139,5 (C7), 112,4 (C8), 138,2 (C9), 129,1 (C10+14), 130,2 (C11+13), 138,8 (C12). Infravermelho (ATR) cm^{-1} : 3149 ($\nu_{N-H} + \nu_{C-H}$ sidnona), 3105, 3074 e 3007 (ν_{C-H} aromático), 1738 (ν_{C-O} sidnona), 1614-1462 ($\nu_{C=C}$ aromático), 1342 (ν_{SO_2} assimétrico), 1162 (ν_{SO_2} assimétrico), 783 e 881 (padrão de substituição de anel aromático: *meta*-substituído), 829 (padrão de substituição de anel aromático: *para*-substituído).

3.3 Protocolo utilizado para determinar a atividade antipromastigota de *L.amazonensis*

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Bioquímica de Tripanosomatídeos, na FIOCRUZ, pelo grupo do Dr. Eduardo Caio Torres dos Santos. Para avaliar a atividade antipromastigota de **S1-S11**, promastigotas de *L.amazonensis* (1×10^7 parasitos/mL), mantidas em meio Schneider, suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB), penicilina (100 UI/mL) e estreptomicina (100 mg/mL) foram incubados em placas de 96 poços com diferentes concentrações das sidnonas a 26 °C. Após 72 h, 10% de resazurina foi adicionado a cada poço e mantido incubado por mais 4 h. A redução deste reagente foi avaliada por fluorescência (absorção: $\lambda = 570$ nm; emissão: $\lambda = 600$ nm) e utilizada como medida indireta da viabilidade dos parasitos, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\% \text{ de Resazurina reduzida} = \frac{(\epsilon_{ox})\lambda_2 \times A_{\lambda_1} - (\epsilon_{ox})\lambda_1 \times A_{\lambda_2}}{(\epsilon_{red})\lambda_1 \times A''_{\lambda_2} - (\epsilon_{red})\lambda_2 \times A''_{\lambda_1}}$$

Sendo que:

A = absorvância das amostras, sendo A_{λ_1} = absorvância em 570 nm, A_{λ_2} = emissão em 600 nm;

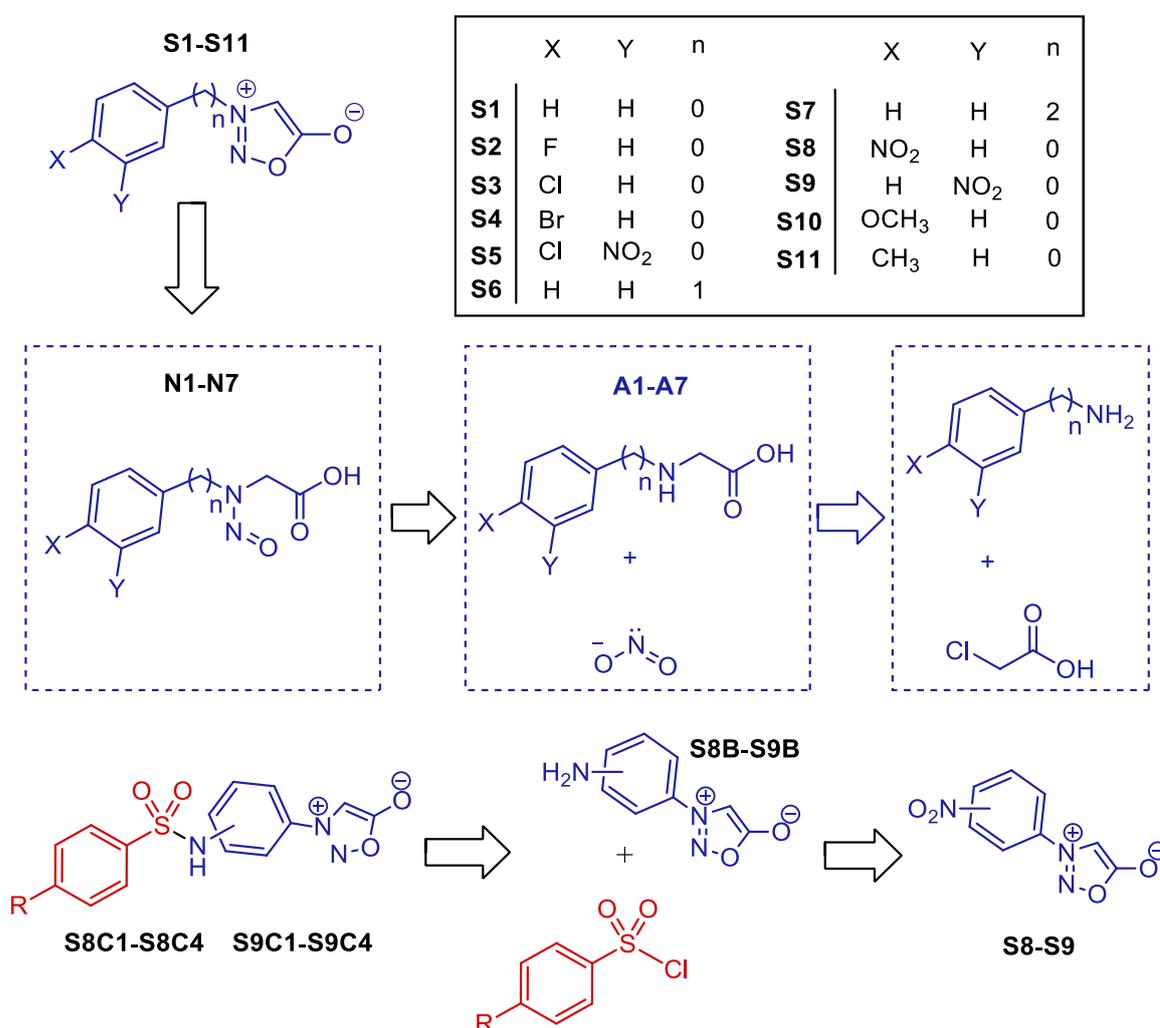
A'' = absorvância do controle negativo, sendo A''_{λ_1} = absorvância em 570 nm, A''_{λ_2} = emissão em 600 nm;

ϵ_{ox} = coeficiente de extinção molar da forma oxidada;

ϵ_{red} = coeficiente de extinção molar da forma reduzida.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O **Esquema 17** apresenta a análise de retrosíntese das sidnonas **S1-S11**, as quais foram obtidas a partir dos intermediários acíclicos **N1-N11** por meio de uma reação de ciclização, com uso de um anidrido, acético ou trifluoroacético, como agente ciclizante. Esses intermediários, por sua vez, foram preparados a partir da nitroação de aminoácidos *N*-substituídos previamente obtidos pela reação de substituição nucleofílica entre as aminas adequadas e o ácido cloroacético. Já os híbridos sulfonamidas-sidnonas foram preparados a partir da reação entre os cloretos de benzenossulfonila substituídos e a 3-(*p/m*-amino-fenil)-sidnona. Estas últimas foram obtidas pela redução do grupo nitro presente nas 3-(*p/m*-nitro-fenil)-sidnonas correspondentes.



Esquema 17: Análise retróssintética das sidnonas **S1-S11** e das sulfonamidas-sidnonas.

Nas seções a seguir são apresentados os resultados detalhados para a síntese, isolamento e purificação dos intermediários e produtos finais. Os rendimentos, pontos de fusão e as atribuições feitas nos espectros de IV, RMN de ¹H e ¹³C também são expostos para cada composto.

4.1 Obtenção dos aminoácidos *N*-substituídos (A1-A11)

A rota sintética adotada para este trabalho teve como etapa inicial a síntese de onze aminoácidos *N*-substituídos (A1-A11), através de uma reação entre o cloroacetato de sódio, previamente obtido pela neutralização de uma solução aquosa de ácido cloroacético com NaOH, e as respectivas aminas aromáticas (fenilamina, *p*-fluor-fenilamina, *p*-cloro-fenilamina, *p*-bromo-fenilamina, 4-cloro-3-nitro-fenilamina, *p*-nitro-fenilaminilina, *m*-nitro-fenilaminilina, *p*-metoxi-fenilaminilina ou *p*-metil-fenilaminilina), ou alifáticas (benzilamina ou fenetilamina). Os compostos foram obtidos como sólidos de coloração branco-amarelada (A1-A4), amarela (A5, A8-A9), marrom (A10) ou bege (A11), com rendimentos entre 32-56%. A pureza dos produtos brutos foi inicialmente verificada por meio da análise de cromatografia em camada fina, com sílica como fase estacionária e diclorometano ou acetato de etila:hexano (4:6 v/v ou 1:1 v/v) como eluentes. As manchas referentes aos produtos possuíam menor valor de R_F (fator de retenção), indicando o maior caráter polar dos produtos formados em relação às aminas precursoras. Isso pode ser explicado pela melhor interação entre os aminoácidos e a fase estacionária devido à presença, nestes compostos, de uma porção estrutural adicional capaz de interagir por ligações de hidrogênio com a sílica, o grupo carboxilato.

A formação dos aminoácidos *N*-substituídos foi confirmada por meio da comparação dos pontos de fusão experimentais obtidos neste trabalho, com os apresentados na literatura, e pela análise de seus espectros de infravermelho. A **Tabela 3** apresenta os rendimentos, pontos de fusão observados e as referências utilizadas para comparação. O ponto de fusão e a CCF do sólido obtido na síntese de A11 indicaram a presença de impurezas. Contudo, devido a observação de bandas características do produto desejado, no espectro de infravermelho, este sólido foi utilizado sem purificação prévia na etapa seguinte.

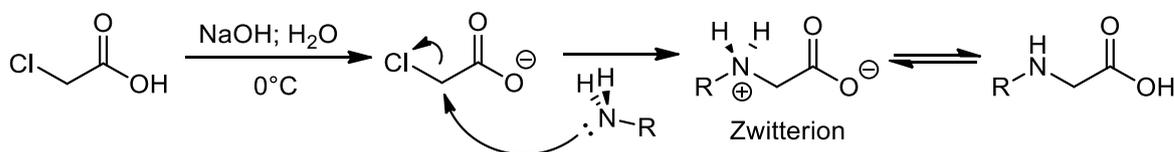
Tabela 3: Rendimentos, ponto de fusão observados e apresentados na literatura para os intermediários A1-A5.

Compostos	Rendimento (%)	P.f. (°C)	P.f.(°C) literatura
A1	40	120-122	123 ^a
A2	34	133-136	138 ^b
A3	33	137-138	141 ^a
A4	37,5	151-153	150 ^c
A5	49	170-173	177-178 ^d
A8	36	213-218	224-226 ^e
A9	56	154-156	158-159 ^f
A10	42	132-138	142 ^g
A11	48	80-100	163-164 ^g

^aBAKER *et al.*, 1949; ^bBELLAS & SUSCHITZKY, 1966; ^cEADE & EARL, 1948, ^dTIN-LOK *et al.*, 1964. ^ePLOUGASTE *et al.*, 2014; ^fPARRASION E BRIEUX, 1963; ^gRAI *et al.*, 2008.

A reação consiste em uma substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), em que o par de elétrons livre da amina atua como nucleófilo, atacando o carbono alfa à carbonila e eliminando um íon cloreto (CLAYDEN *et al.*, 2000), como exemplificado no **Esquema 18**. Ao resfriar o meio de reação foi observada a formação de precipitado, que pôde ser atribuído,

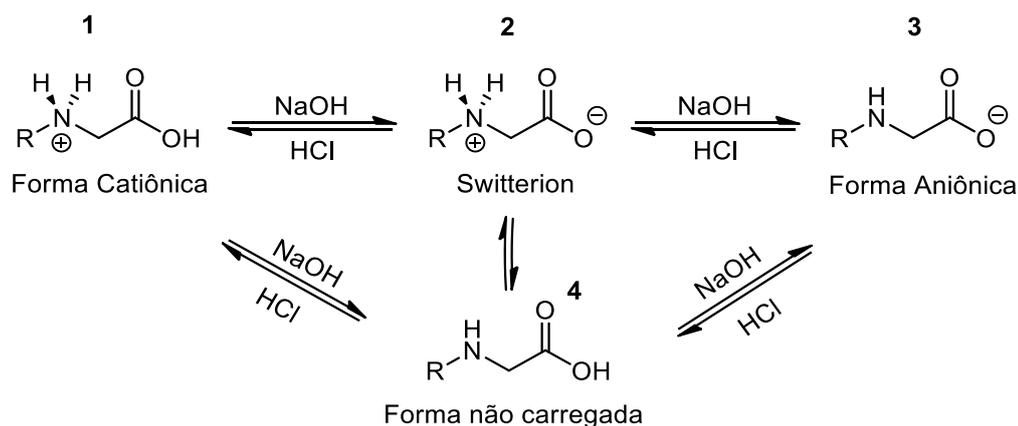
ao menos em parte, aos aminoácidos em suas formas não carregadas ou zwitteriônicas. Essas formas normalmente apresentam baixa solubilidade em meio aquoso devido as suas cargas líquidas neutras. Com exceção dos compostos **A6** e **A7**, todos precipitaram. Ainda, cabe mencionar que a neutralização prévia do ácido carboxílico se fez necessária para impedir a protonação da amina por esse ácido, que inviabilizaria seu ataque ao carbono eletrofílico.



Esquema 18: Mecanismo geral de formação dos aminoácidos *N*-substituídos por meio de uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$.

Em solução aquosa, existe um equilíbrio entre o íon dipolar (*zwitterion*, **2**), a molécula não carregada (**4**) e as formas aniônica e catiônica (**1** e **3**) dos aminoácidos (**Esquema 19**). A forma predominante depende do pH da solução e da natureza do aminoácido, sendo que, de maneira geral: em soluções fortemente ácidas encontram-se principalmente como cátions; e em soluções muito alcalinas estão presentes como ânions (BRYSON *et al.*, 1963; HILAL *et al.*, 1999; SOLOMONS & FRIHLE, 2002b). Entre essas regiões de pH muito ácidas ou básicas, o aminoácido natural glicina existe predominantemente na forma de *Zwitterion*, em uma longa faixa de pH, enquanto que a concentração de seu isômero não carregado é insignificante. Por outro lado, a *N*-fenil-glicina e seus derivados com substituintes no anel fenila, que são os compostos de interesse nesta etapa do trabalho, encontram-se como *Zwitterions* em uma faixa de pH menor, além de estarem em equilíbrio com quantidades significativas de sua forma não carregada. Segundo Bryson e colaboradores (1963), a proporção entre essas espécies (dipolares ou não carregadas) é governada principalmente pelo efeito do substituinte no pK_a do grupo anilínio, de modo que a presença de grupos fortemente retiradores de elétrons, por indução e/ou ressonância, reduzem ainda mais a concentração da forma zwitteriônica desses aminoácidos. A *m*-nitro-fenil-glicina, por exemplo, existe predominantemente na forma não carregada (**4**) ao invés de sua forma dipolar (**2**). Assim, como mencionado no parágrafo anterior, os aminoácidos precipitaram no meio de reação, após resfriamento, nessas formas (**2** e **4**), sendo provável que os compostos **A5**, **A8** e **A9**, tenham precipitado, em sua maior parte, como moléculas neutras, devido a presença do grupo nitro no anel fenila.

As formas catiônicas e aniônicas apresentam maior solubilidade em água que os *zwitterions* e as formas não carregadas. Essa diferença de solubilidade entre as espécies foi explorada para o isolamento dos produtos por extração ácido-base. Ao adicionar NaOH à mistura da reação previamente resfriada, o íon anilínio foi desprotonado, convertendo o *zwitterion* (**2**), ou **4**, em sua forma aniônica (sal de sódio, **3**), solúvel em água. A amina que não reagiu permaneceu em sua forma neutra, sendo possível extraí-la com diclorometano ou retirá-la por filtração, quando se tratava de uma amina insolúvel nesse solvente orgânico. Em seguida, ao acidificar a fase aquosa proveniente da etapa de extração ou filtração, as espécies **2** ou **4** foram novamente formadas, sendo observada a formação de precipitado a medida em que o HCl foi sendo adicionado. Uma vez que um pH muito ácido poderia solubilizar o produto, devido a protonação do carboxilato (**2**), ou da amina (**4**), que levariam a formação do sal de cloreto solúvel (**1**), adicionou-se o HCl concentrado lentamente, gota a gota, até que não fosse mais notada a precipitação, que se deu em torno de pH 2-3 para todos os compostos.



Esquema 19: Equilíbrio entre as formas catiônica, aniônica e *zwitteriônica* dos aminoácidos em meio aquoso.

As reações se procederam em diferentes tempos (0,5-100 horas), dependendo da reatividade da amina utilizada. Aquelas sem substituintes retiradores de elétrons em sua estrutura (fenilamina, *p*-toluidina, *p*-anisidina, benzilamina e fenetilamina) possuem maior nucleofilicidade, devido à maior disponibilidade de seu par de elétrons livre para atacar o carbono eletrofílico, possibilitando realizar a reação em período de refluxo menor. Contudo, apesar da maior nucleofilicidade das aminas alifáticas, decidiu-se realizar suas reações em tempo de reação superior à **A1**, tendo em vista a descrição em um procedimento sintético similar apresentado na literatura (FUGGER *et al.*, 1955).

Os halogênios possuem caráter retirador de elétrons, fato evidenciado por suas constantes de Hammett positivas (σ_p , F: +0,062, Cl: +0,227, Br: +0,232), que tornam as fenilaminas halogenadas menos nucleofílicas (HAMMETT, 1937). Dessa forma, apesar de alguns procedimentos relatados descreverem a síntese dos compostos **A2** e **A3** em tempos de reação em torno de 10 a 20 minutos (BELLAS & SUSCHITZKY, 1966; SAVALIYA, *et al.*, 2013), neste trabalho foram realizados em tempos superiores. Já a síntese dos compostos **A5**, **A8** e **A9**, foi feita em um longo período de refluxo, devido ao alto caráter retirador de elétrons do grupo nitro (σ_m : +0,710. σ_p : +0,780).

Os espectros de infravermelho de todos os compostos apresentaram bandas características dos modos vibracionais esperados, conforme resumido na **Tabela 4**. De forma geral a presença de bandas atribuídas ao $\nu_{\text{N-H}}$, $\nu_{\text{O-H}}$, $\nu_{\text{C-H}}$ alif., $\nu_{\text{C-H}}$ Ar., $\nu_{\text{C=O}}$ e $\nu_{\text{C=C}}$, indicam a ocorrência da condensação entre a amina e o ácido cloroacético. Também foram observadas bandas de absorção intensas referentes ao padrão de substituição do anel aromático de cada composto em 754 e 692 cm^{-1} (**A1**), 839-810 cm^{-1} (**A2-A4**, **A8**, **A10-A11**), 851 e 819 cm^{-1} (**A5**) e em 733, 808 e 858 cm^{-1} (**A9**) (PAVIA *et al.*, 2010). Além disso, foi possível atribuir, nos espectros dos compostos **A5**, **A8** e **A9**, bandas características de estiramento assimétrico e simétrico do grupo nitro em 1547-1531 e 1350-1284 cm^{-1} , respectivamente (PAVIA *et al.*, 2010).

Tabela 4: Principais bandas de absorção, em cm^{-1} , observados nos espectros de Infravermelho dos compostos **A1-A5** e **A8-A11**.

ν	A1-A2 e A10-A11 (cm^{-1})	A3-A5 e A8-A9 (cm^{-1})
$\nu_{\text{N-H}}$	3200-2500	3415-3360
$\nu_{\text{O-H}}$	-	3500-2400
$\nu_{\text{C-H Ar}}$	3019-3005	3095-3012
$\nu_{\text{C-H alif}}$	2957-2835	2982-2887
$\nu_{\text{C=O}}$	-	1741-1706
$\nu_{\text{C-O assim.}} + \nu_{\text{C=C Ar.}} + \delta_{\text{N-H}}$	1581-1554	-
$\nu_{\text{C=C}}$	1616-1418	1622-1423
$\nu_{\text{C-O sim.}}$	1396-1375	-

Os aminoácidos podem se apresentar como zwitterions em estado sólido, exibindo espectros de Infravermelho que são combinações de carboxilatos e sais de amônia. A banda de estiramento N-H desses sais é normalmente muito larga e o estiramento assimétrico da ligação C-O, do íon carboxilato, ocorre em menor frequência que o estiramento da ligação C=O, do ácido carboxílico, devido ao maior caráter de ligação simples na forma desprotonada (PAVIA *et al.*, 2010). Os espectros dos compostos **A1-A2** e **A10-A11** apresentaram essas características (**Tabela 4**), indicando que se encontram na forma de zwitterions em estado sólido. A banda larga e forte, referente ao $\nu_{\text{C-O assim.}}$ do grupo carboxilato, provavelmente se encontra sobreposta às bandas de estiramento C=C do esqueleto aromático e de deformação angular do N-H. Para exemplificar, os espectros de **A1** e **A3** estão dispostos na **Figura 16** com as principais regiões do espectro destacadas e atribuídas.

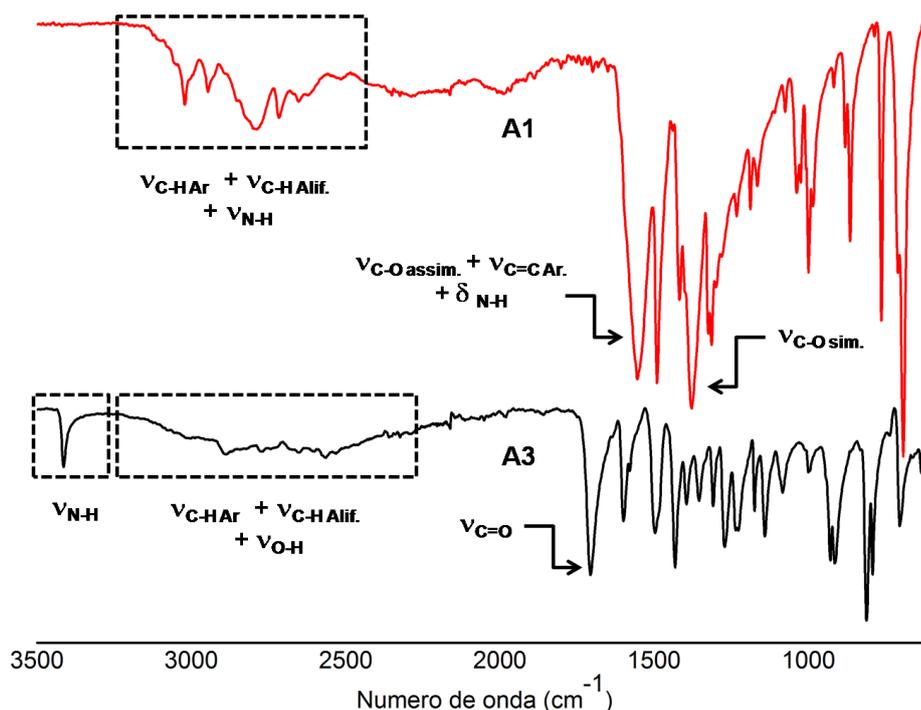


Figura 16: Espectros de infravermelho de **A1** e **A3**.

4.2 Obtenção das *N*-nitroso-glicinas (N1-N11)

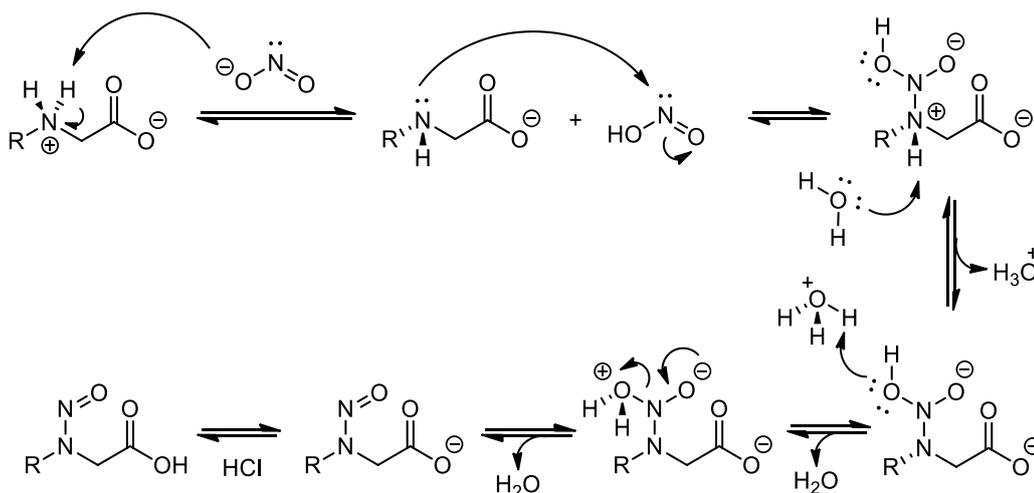
A síntese das *N*-nitroso-glicinas (N1-N11) ocorreu a partir da reação dos respectivos aminoácidos *N*-substituídos, preparados na primeira etapa sintética, com nitrito de sódio em meio aquoso, a baixa temperatura. Os compostos foram obtidos como sólidos de cor variada e com rendimentos entre 50-93,3%. Assim como para os compostos A1-A5 e A8-A11, a formação das *N*-nitroso-glicinas foi confirmada por meio da comparação dos pontos de fusão experimentais obtidos neste trabalho com os apresentados na literatura, e pela análise de seus espectros de infravermelho (ATR). A Tabela 5 mostra os valores dos rendimentos obtidos e pontos de fusão observados e da literatura.

Tabela 5: Rendimentos, ponto de fusão observados e apresentados na literatura para os intermediários N1-N11.

Compostos	Rendimento (%)	P.f. (°C)	P.f. (°C) literatura
N1	91	97-99	102-103 ^a
N2	50	96-98	96 ^b
N3	85,7	109-111	114 ^c
N4	93,3	121-123	126 ^d
N5	85	119-122	125-126 ^e
N6	50,5*	141-142	140-141 ^d
N7	60*	139-142	134-136 ^f
N8	61	140-142	147,5 ^g
N9	90	154-156	160-161 ^g
N10	90	114-116	120-121 ^h
N11	66	99-100	98-99

^aEARL & MACKNEY, 1935; ^bBELLAS & SUSCHITZKY, 1966; ^cBAKER *et al.*, 1949; ^dEADE & EARL, 1948; ^eTIN-LOK *et al.*, 1964; ^fKIER & DHAWAN, 1962; ^gEADE & EARL, 1946; ^hRAI *et al.*, 2008. *Rendimentos totais das duas etapas sintéticas realizadas (síntese de A6-A7 e N6-N7).

Na reação de nitrosação, em um primeiro momento ocorre a formação do eletrófilo volátil e instável, ácido nitroso, através de uma reação ácido-base entre a glicina e o íon nitrito (**Esquema 20**) (SOLOMONS & FRIHLE, 2002a). Em seguida, o eletrófilo formado é atacado pelo par de elétrons livre da amina produzindo um intermediário que, após transferência de próton, sofre eliminação de água. Assim, as *N*-nitroso-glicinas são geradas em suas formas aniônicas, solúveis em meio aquoso. Ao acidificar o meio de reação os carboxilatos são protonados, gerando os produtos em suas formas neutras que precipitam rapidamente devido a sua baixa solubilidade no meio aquoso (**Esquema 20**). Foi de suma importância manter o meio reacional próximo a 0°C para evitar a perda do ácido nitroso formado *in situ*.



Esquema 20: Mecanismo proposto para a nitroação dos aminoácidos *N*-substituídos **A1-A11**.

Williams e colaboradores (1964) sintetizaram diversas *N*-nitroso-aminas e registraram seus espectros de infravermelho em solventes de diferentes polaridades, com o intuito de determinar as bandas características da porção C-N-N=O. Os espectros apresentaram bandas em 1425-1500 cm^{-1} e 925-1150 cm^{-1} devido aos modos vibracionais $\nu_{\text{N=O}}$ e $\nu_{\text{N-N}}$, respectivamente. As *N*-nitroso-aminas aromáticas absorveram em 1450-1500 cm^{-1} ($\nu_{\text{N=O}}$) e 925-1025 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-N}}$) e as alifáticas em 1425-1460 cm^{-1} ($\nu_{\text{N=O}}$) e 1030-1150 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-N}}$). Os espectros dos compostos **N1-N5** e **N8-N11** apresentam diferenças significativas com relação aos de seus precursores **A1-A5** e **A8-A11**. Algumas delas foram: a ausência da banda de $\nu_{\text{N-H}}$, que evidencia a perda do próton da amina, por consequência da nitroação; e o aparecimento de uma banda forte em 931-966 cm^{-1} , para todas as *N*-nitrosaminas aromáticas (**N1-N5** e **N8-N11**), atribuída ao $\nu_{\text{N-N}}$ (**Figura 17**).

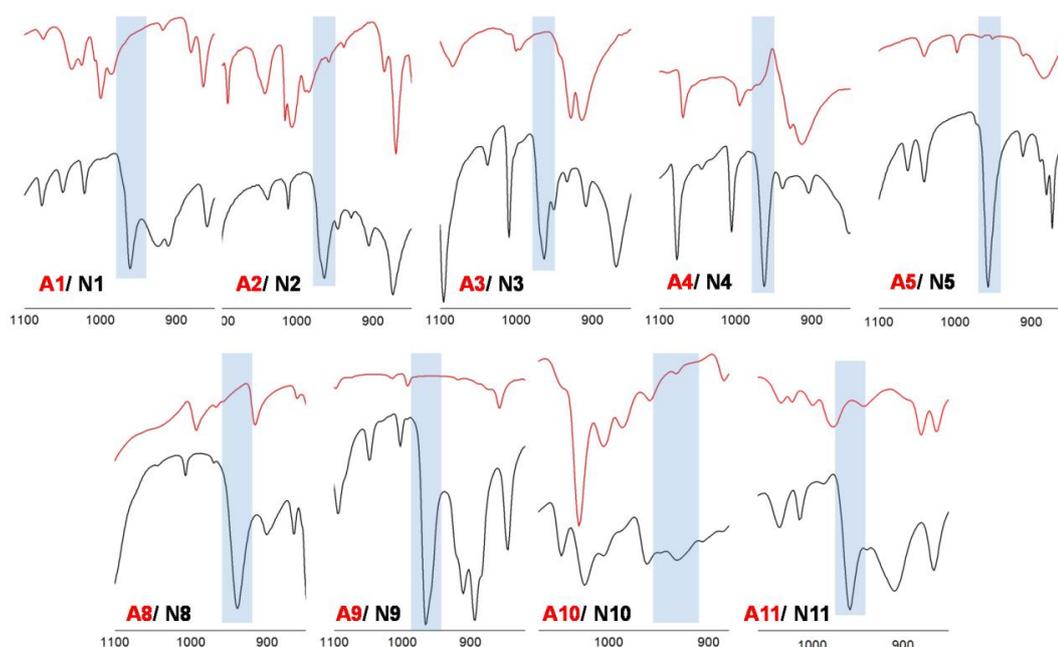


Figura 17: Espectros de infravermelho dos compostos **A1-A5**, **A8-A11** (em vermelho) e **N1-N5**, **N8-N11** (em preto). As bandas destacadas em azul são referentes ao estiramento da ligação N-N do grupo nitroso.

A região das bandas de estiramento C=C do anel aromático também sofreu mudanças. Nessa região, para os compostos **N1-N5**, **N8**, **N9** e **N11** houve o aparecimento de uma nova banda em 1439-1487 cm^{-1} atribuída ao $\nu_{\text{N=O}}$ do grupo nitroso (**Figura 18**). No entanto, para o composto **N10** a atribuição desse modo vibracional foi mais incerta, pois ao comparar com o espectro de seu precursor **A10**, não foi notado o aparecimento de uma banda nova na região avaliada. Uma das bandas nessa região, entretanto, aumentou significativamente em intensidade no espectro de **N10** (1441 cm^{-1}), tendo sido, por isso, atribuída ao $\nu_{\text{N=O}}$. Os espectros de infravermelho de **N6** e **N7** não puderam ser comparados com os de seus precursores, uma vez que **A6** e **A7** não foram isolados e caracterizados por IV. Assim, os estiramentos N=O e N-N foram tentativamente atribuídos, para **N6** e **N7**, na região de 1443-1465 cm^{-1} e 1152-1141 cm^{-1} , respectivamente. Todos os compostos também exibiram as bandas características de $\nu_{\text{O-H}}$, $\nu_{\text{C-H alif.}}$, $\nu_{\text{C-H Ar.}}$, $\nu_{\text{C=O}}$, $\nu_{\text{C=C aromático}}$ e as referentes ao padrão de substituição do anel aromático. A **Tabela 6** apresenta, resumidamente, as principais bandas observadas para as *N*-nitroso-glicinas.

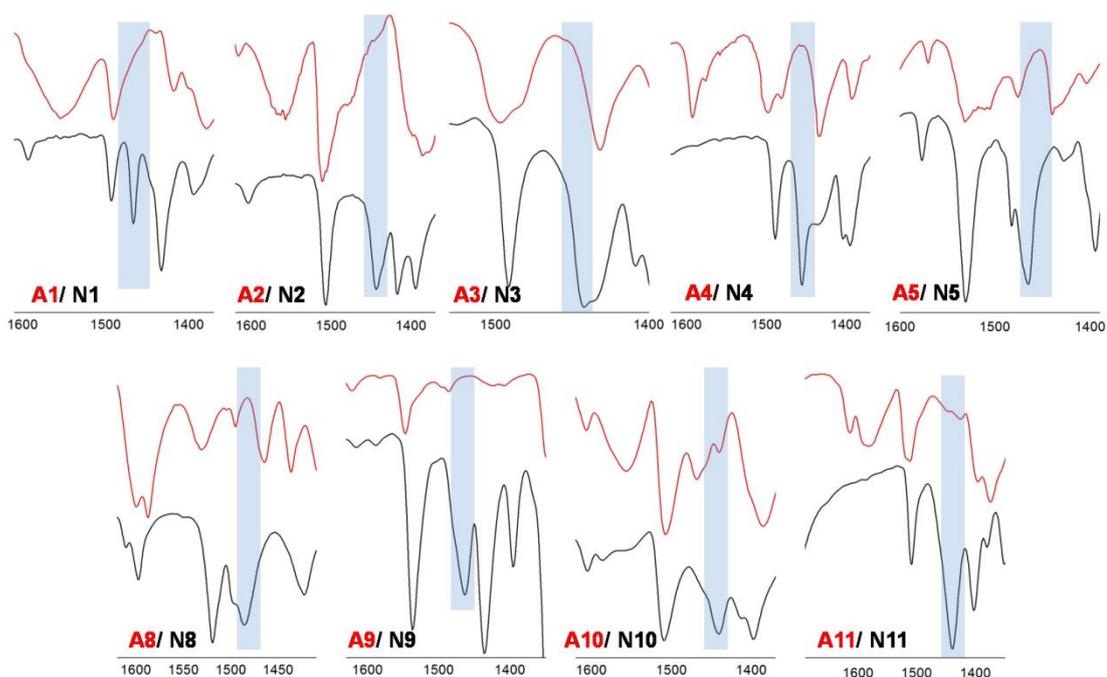


Figura 18: Espectros de infravermelho dos compostos **A1-A5**, **A8-A11** (em vermelho) e **N1-N5**, **N8-N11** (em preto). As bandas destacadas em azul são referentes ao estiramento da ligação N=O do grupo nitroso.

Tabela 6: Principais bandas de absorção, em cm^{-1} , observadas nos espectros de Infravermelho dos compostos N1-N11.

	N1-N5, N8-N11 (cm^{-1})	N6-N7
$\nu_{\text{N-H}}$	-	
$\nu_{\text{O-H}}$	3380-2400	
$\nu_{\text{C-H Ar}}$	3124-3001	
$\nu_{\text{C-H alif}}$	2987-2858	
$\nu_{\text{C=O}}$	1741-1706	
$\nu_{\text{C=C}}$	1608-1409	
$\nu_{\text{N=O}} + \nu_{\text{C=C}}$	1487-1439	1465-1443
$\nu_{\text{N-N}}$	966-931	1152-1141

A **Figura 19** mostra os espectros dos compostos **A1** e **N1**, com expansão da região entre $1780\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$ onde é possível observar o aparecimento da banda de $\nu_{\text{N=O}}$ no espectro de **N1**. Destaca-se também, no espectro da *N*-nitroso-glicina, a banda de $\nu_{\text{C=O}}$ referente ao ácido carboxílico, a banda de $\nu_{\text{N-N}}$ do grupo nitroso e uma banda larga atribuída ao $\nu_{\text{O-H}}$ desse ácido que encobre parcialmente as bandas de $\nu_{\text{C-H alif}}$ e $\nu_{\text{C-H Ar}}$. Os valores de cada banda de absorção foram omitidos para maior clareza da imagem.

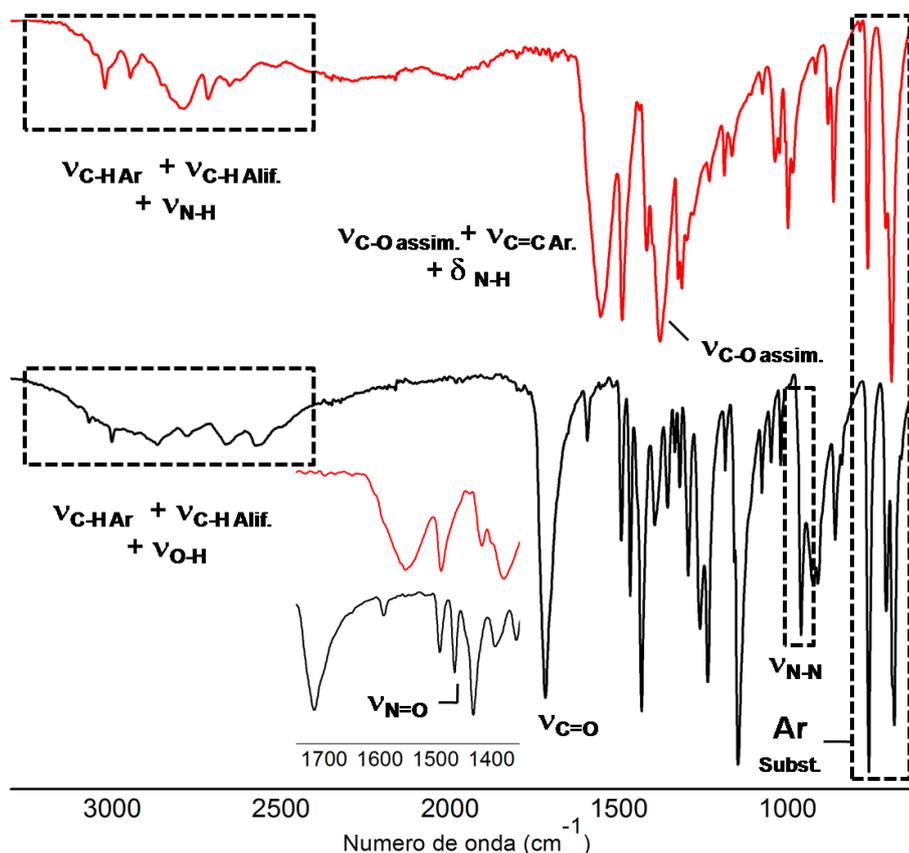


Figura 19: Espectros de infravermelho de **A1** e **N1**.

4.3 Obtenção das sidnonas S1-S11

A síntese das sidnonas ocorreu a partir da reação das respectivas *N*-nitroso-glicinas com anidrido acético (**S1-S4**, **S6**, **S7**, **S10** e **S11**) ou anidrido trifluoracético (**S5**, **S8** e **S9**). As razões que levaram a escolha de um e não de outro anidrido são explicadas posteriormente. Os compostos foram obtidos como cristais amarelo-pálido (**S1-S4**), laranja (**S5**), branco (**S6** e **S11**), amarelo (**S8** e **S9**), castanho (**S10**) ou como óleo amarelo (**S7**), com rendimentos entre 13-93%. A formação desses compostos foi confirmada por meio da comparação dos pontos de fusão experimentais obtidos neste trabalho, com os apresentados na literatura, e pela análise de seus espectros de infravermelho (ATR) e RMN de ¹H e ¹³C. A pureza dos produtos brutos e após a recristalização foi inicialmente verificada por meio da análise de cromatografia em camada fina, com sílica como fase estacionária e acetato:hexano (1:1 v/v) ou diclorometano como eluente. Por meio dessa análise ficou evidente o caráter menos polar dos produtos com relação às respectivas *N*-nitroso-glicinas, que pode ser explicado pela perda da hidroxila ácida após a ciclização. A **Tabela 7** apresenta os rendimentos, pontos de fusão observados e os relatados na literatura.

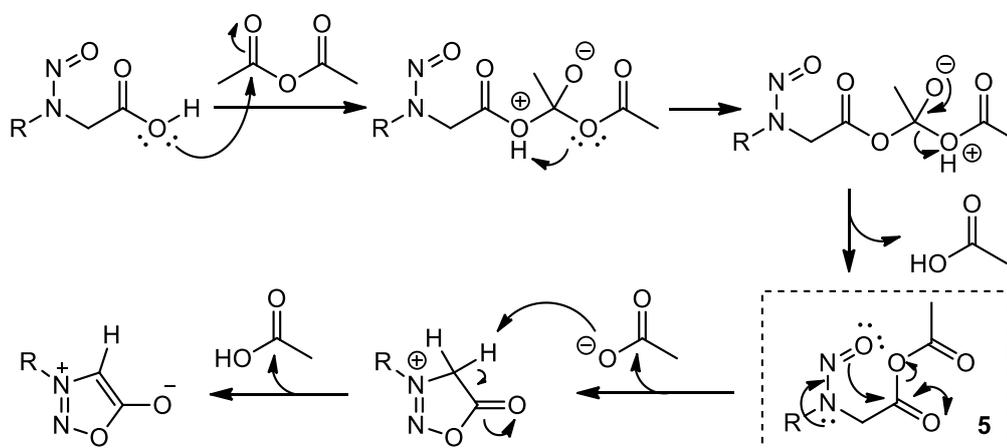
Tabela 7: Rendimentos, ponto de fusão observados e apresentados na literatura para as sidnonas **S1** – **S11**.

Compostos	Rendimento (%)	P.f. (°C)	P.f. (°C)
S1	50	135-136	134-134,5 ^a
S2	51	154-155	154 ^b
S3	13	110-112	113 ^c
S4	67	135-137	137-138 ^d
S5	84	173-174	175-176 ^e
S6	40	66-67	68-69 ^d
S7	35	-	Óleo ^f
S8	93	193-195	191-192 ^g
S9	85	141-142	139-140 ^h
S10	38	124-127	125-126 ⁱ
S11	60	144-145	143-144 ⁱ

^aEARL & MACKNEY, 1935; ^bBELLAS & SUSCHITZKY, 1966; ^cBAKER *et al.*, 1949; ^dEADE & EARL, 1948; ^eTIN-LOK *et al.*, 1964; ^fKIER & DHAWAN, 1962; ^gPOPOFF & SINGHAL, 1968; ^hEADE *et al.*, 1946; ⁱRAI *et al.*, 2008.

Baker e colaboradores (1950) propuseram um mecanismo para a formação das sidnonas em que, inicialmente, se forma um anidrido misto da *N*-nitroso-glicina *N*-substituída e ácido acético (**5**, **Esquema 21**). O oxigênio do grupo nitroso atua como nucleófilo atacando a carbonila desse anidrido, com subsequente eliminação de um íon acetato. Em seguida, o acetato eliminado captura o próton do grupo metileno levando a formação das sidnonas. As sidnonas formadas por essa reação permanecem solúveis devido ao largo excesso de anidrido

utilizado. Ao adicionar a mistura reacional em água o anidrido é rapidamente hidrolisado e os produtos precipitam. O **Esquema 21** apresenta o mecanismo detalhado.



Esquema 21: Mecanismo geral de formação das sidnonas (Baker *et al.*, 1950).

Dentre os precursores utilizados, os compostos **N5**, **N8** e **N9** são os menos reativos frente ao anidrido acético. Essa baixa reatividade pode ser explicada com base no mecanismo proposto. O par de elétrons livre do nitrogênio conectado ao anel aromático encontra-se pouco disponível para conjugar com o grupo nitroso, devido ao alto caráter retirador de elétrons do substituinte nitro presente no anel benzênico desses compostos. Assim, o oxigênio desse grupo possui menor densidade de carga e nucleofilicidade, o que torna o seu ataque ao grupo eletrofílico em **5** menos efetivo. O anidrido trifluoroacético foi utilizado como alternativa devido ao maior caráter eletrofílico de sua carbonila, garantido pela presença dos grupos trifluorometil vizinhos a mesma. Apesar desse anidrido ser mais reativo e garantir rendimentos superiores e em menores tempos de reação, é consideravelmente mais caro que o anidrido acético. Assim, devido a seu alto custo, foi utilizado somente nas reações envolvendo as *N*-nitroso-glicinas menos reativas.

Segundo a literatura as características mais marcantes dos espectros de infravermelho das sidnonas são a presença de uma banda larga, normalmente com múltiplos picos, em torno de $1718-1770\text{ cm}^{-1}$, atribuída ao estiramento da ligação C-O de caráter carbonílico, e uma banda de intensidade média por volta de 3140 cm^{-1} , que corresponde ao estiramento da ligação C-H da sidnona, $\nu_{\text{C-Hsid}}$ (KIER & ROCHE, 1967). Normalmente, somente essas bandas de absorção são atribuídas nos espectros reportados. Para os compostos sintetizados nesse trabalho (**S1-S11**) notou-se a presença da banda de $\nu_{\text{C-Hsid}}$ em $3116-3149\text{ cm}^{-1}$ e de $\nu_{\text{C-O}}$ em $1724-1763\text{ cm}^{-1}$. Além disso, as bandas de $\nu_{\text{O-H}}$ (**S1-S11**) e $\nu_{\text{C-H alif.}}$ (exceto em **S6**, **S7**, **S9**, **S10** e **S11**) foram suprimidas, indicando a perda da carboxila e do metileno que ocorre com a formação do anel mesoiônico. As sidnonas **S6**, **S7**, **S10** e **S11** possuem grupos alifáticos em suas estruturas e, por isso, mesmo com a formação do anel, foram observadas bandas de estiramento desses grupos em seus espectros. O espectro da sidnona **S9**, por sua vez, apresenta uma banda fraca em 2982 cm^{-1} e outra em 2883 cm^{-1} que foram atribuídas à presença de etanol, proveniente da etapa de recristalização do produto. A presença desse solvente foi posteriormente confirmada pela análise do espectro de RMN de ^1H desse composto. A **Figura 20** apresenta os espectros de **N2** e **S2** para fins de comparação, mostrando em destaque as bandas referentes aos principais modos vibracionais.

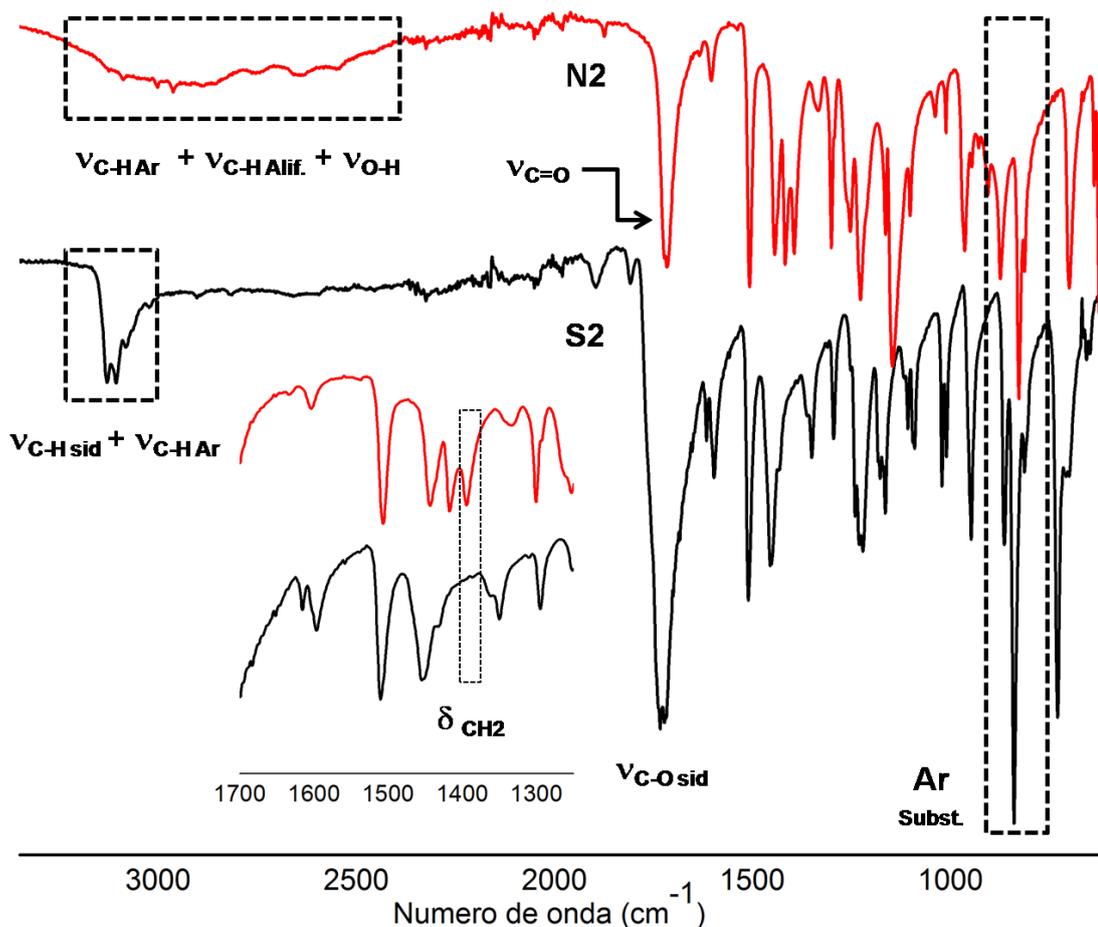


Figura 20: Espectros de infravermelho de N2 e S2.

Também era esperada, para as aril-sidnonas, alguma mudança na região de dobramento angular do grupo metileno. Normalmente, as bandas de dobramento C-H para esse grupo são atribuídas em 1430-1470 cm⁻¹. Contudo, quando o CH₂ se encontra adjacente a uma carbonila, essa banda pode ser deslocada para frequências menores, em torno de 1399-1439 cm⁻¹ (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). Tendo isso em vista, uma banda observada em 1394-1402 cm⁻¹, para N1-N5 e N8-N11, foi atribuída ao δ_{CH2} . Uma forte evidência em apoio a essa atribuição consiste no fato dessa banda estar ausente nos espectros dos produtos S1-S5 e S8-S11, indicando a perda do CH₂ com a formação da sidnona (Figura 21). Até o momento, essa mudança no espectro dos compostos parece ainda não ter sido discutida na literatura.

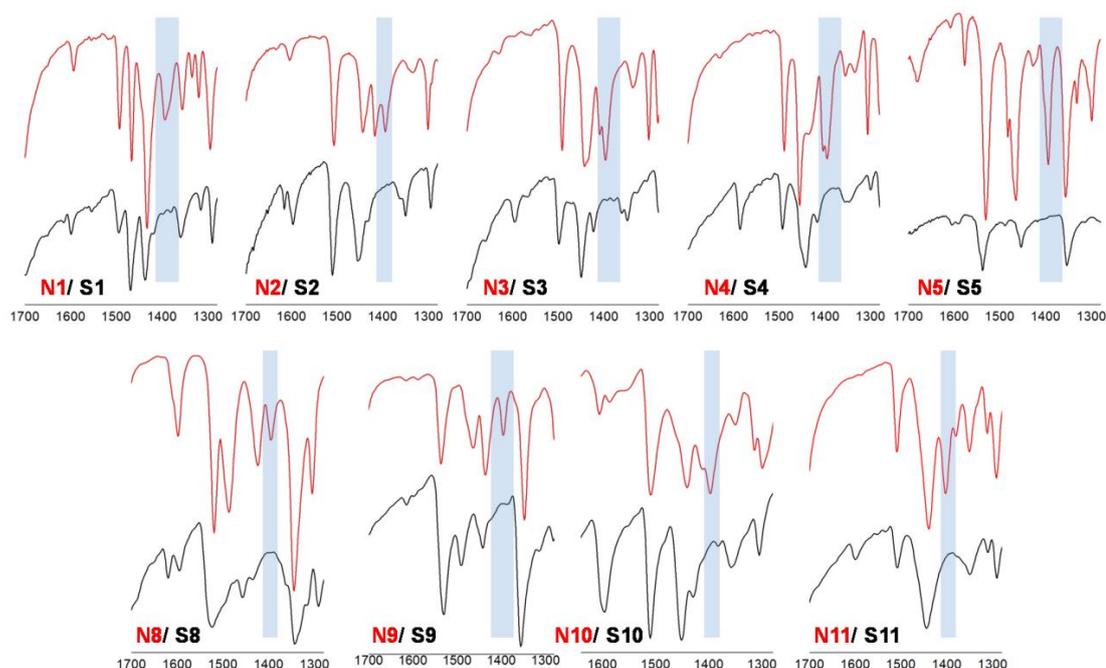


Figura 21: Espectros de infravermelho dos compostos **N1-N5**, **N8-N11** (em vermelho) e **S1-S5**, **S8-S11**. As faixas em azul destacam as bandas atribuídas ao δ_{CH_2} no espectro das nitrosoglicinas.

A **Figura 22** apresenta a estrutura geral das sidnonas com a numeração dos átomos utilizada para as atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ^1H (500 MHz ou 400 MHz) e ^{13}C (125 MHz ou 100 MHz), os quais foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3), ou dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d_6 , **S5**, **S8** e **S9**). Os espectros mostraram-se condizentes com as estruturas propostas.

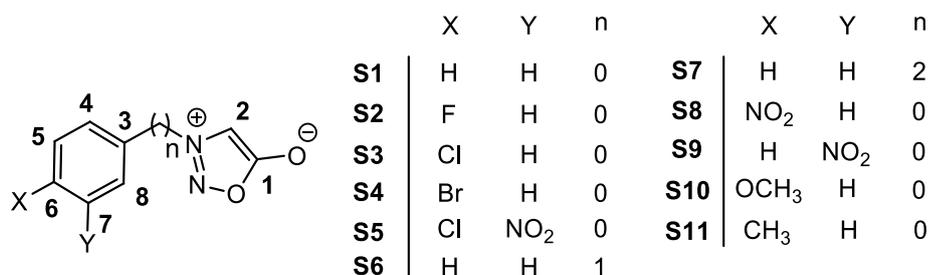


Figura 22: Estrutura das sidnonas **S1-S11** com numeração utilizada para a atribuição dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Nos espectros de RMN de ^1H o sinal característico dessa classe de moléculas, referente ao **H2**, foi observado em 6,17–8,00 ppm (SIMAS *et al.*, 1998), como pode ser notado na **Figura 23**. O padrão observado no deslocamento químico desse hidrogênio, o qual, em sua maioria, aparece em campo mais alto que o esperado para estruturas aromáticas (6,17–6,78 ppm, região em destaque na **Figura 23**), indica a alta densidade eletrônica ao redor deste núcleo, possivelmente em virtude da deslocalização da carga negativa entre o carbono **C2**, conectado ao **H2**, e o oxigênio exocíclico. Os sinais referentes aos H's aromáticos aparecem na região de 8,80–7,00 ppm, apresentando multiplicidades e constantes de acoplamentos características dos padrões de substituição de cada anel. Os sinais desses H's em **S3**, **S4**, **S8**,

S10 e **S11** são vistos como dupletos devido ao acoplamento *orto* entre **H4+8** e **H5+7**. Para **S2**, esses sinais não foram observados como dupletos devido a presença do átomo de flúor, que acopla com os hidrogênios *orto* (**H5+7**) e *meta* (**H4+8**) a ele, gerando um tripleto e um duplo duplete, respectivamente.

O espectro de **S5** apresentou um duplete em 8,17 ppm com $J = 8,80$ Hz, característico de acoplamento *orto*, sendo então atribuído ao **H5**. O **H4** acopla em *orto* com **H5** e em *meta* com **H8** sendo por isso observado como um duplo duplete com $J_{orto} = 8,80$ Hz e $J_{meta} = 2,42$ Hz, característicos de cada acoplamento. Já **H8** acopla com um hidrogênio em *meta*, sendo assim observado como um duplete com constante de acoplamento pequena (2,42 Hz). No espectro de **S9** é possível observar dois dupletos em 8,56 ppm e 8,40 ppm com constante de acoplamento característica de hidrogênios em posições *orto* ($J_{orto} = 8,01$ Hz), tendo sido atribuídos a **H4** e **H6**, respectivamente. O simpleto em 8,76 ppm foi atribuído ao **H8**, presente na posição *meta* com relação a **H4** e **H6**. Já os hidrogênios **H2** e **H5** foram observados como um multiplete em 8 ppm.

Os H's dos anéis benzênicos com somente um substituínte, caso dos compostos **S1**, **S6** e **S7**, apresentaram ao menos um multiplete devido ao deslocamento químico muito próximo de alguns de seus hidrogênios. Os sinais dos hidrogênios dos metilenos e das metilas foram observados entre 5,37 ppm e 2,49 ppm, como esperado para H's alifáticos. Por fim, observaram-se simpletos em 7,28 ppm e 2,51 ppm referentes aos resíduos de CHCl_3 e DMSO presentes nos solventes deuterados.

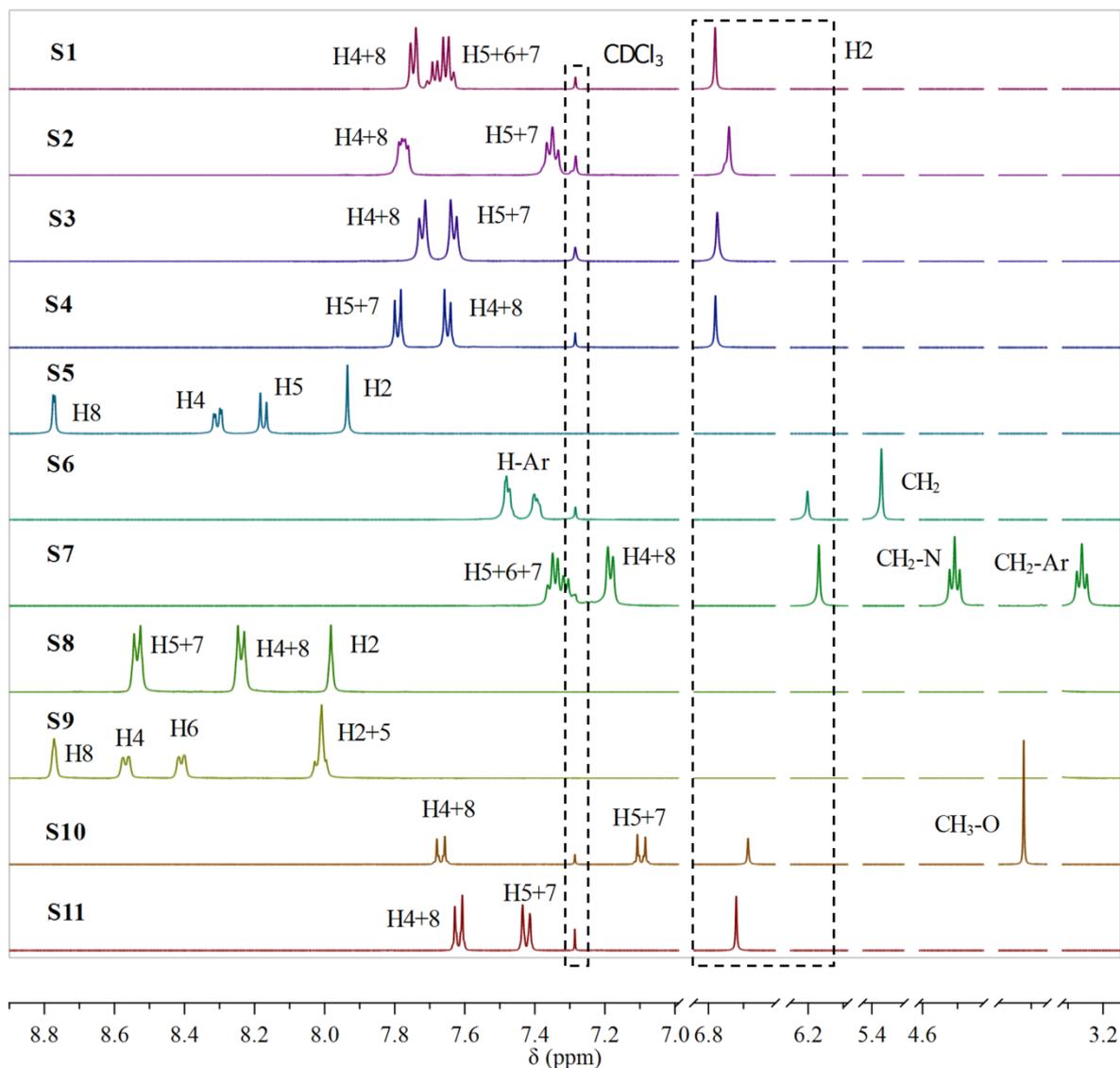


Figura 23: Espectros de RMN de ^1H de **S1-S11**. O simpleto referente à metila da sidnona **S11** em 2,49 ppm foi omitido para que os demais sinais pudessem ser visualizados com maior clareza.

Os deslocamentos químicos dos H's aromáticos variaram de acordo com a natureza eletrônica dos substituintes. Ao comparar os espectros dos compostos **S1**, **S6** e **S7** percebe-se que os sinais dos H's aromáticos absorvem em campo mais baixo para os anéis diretamente conectados a sidnona (aril-sidnonas), o que evidencia a capacidade retiradora de elétrons do heterociclo, possivelmente devido ao caráter positivo do nitrogênio, que se assemelha a um grupo imínio. Em **S10** e **S11** os hidrogênios **H5+7** estão mais protegidos que em **S1** devido a presença dos grupos doadores de elétrons em **C6**: metoxila e metila, respectivamente. Os sinais de todos os hidrogênios, tanto do anel benzênico como da sidnona, aparecem em campos muitos mais baixos nos espectros de **S5**, **S8** e **S9** devido a presença do grupo nitro, forte retirador de elétrons por indução e ressonância.

Nos espectros de RMN de ^{13}C foram observados os sinais característicos do anel da sidnona em 169,2-168,4 ppm e 96,4-93,4 ppm referentes a **C1** e **C2**, respectivamente (HEARN & POTTS, 1974). O deslocamento químico de **C2**, em campo alto, corrobora com as atribuições feitas para o RMN de ^1H e sua relação com a estrutura **III** das sidnonas (Figura 7). Ma e Yeh (1985) investigaram o efeito do solvente sob os deslocamentos químicos no

RMN de ^{13}C de algumas sidnonas. Os autores observaram que o “ δ ” de **C2** sofreu um leve aumento, na faixa de 0,7-1,5 ppm, quando o solvente foi trocado de CDCl_3 para DMSO-d_6 e atribuíram esse efeito, em parte, a maior polaridade do dimetilsulfóxido. Segundo os autores, o átomo de carbono ligeiramente negativo (**C4**) pode ser estabilizado por um solvente polar, por meio de forças eletrostáticas. Como resultado da atração de cargas entre esse carbono e o solvente, a densidade de carga em **C4** pode ser reduzida, sendo seu sinal observado em campo mais baixo. Assim, a maior desproteção observada em **C2**, para os compostos **S5**, **S8** e **S9** (95,5-96,2 ppm) quando comparado com os demais (93,4-93,9 ppm), pode ser explicada não somente pelo efeito retirador de elétrons do grupo NO_2 presente em suas estruturas, mas também pela influência do solvente utilizado em suas análises (DMSO-d_6), que foi diferente para os demais compostos (CDCl_3).

A intensidade dos sinais atribuídos aos carbonos quaternários é naturalmente menor que a intensidade dos sinais referentes a carbonos hidrogenados devido ao seu maior tempo de relaxação. Por essa razão, o sinal de **C3** não foi observado nos espectros dos compostos **S4**, **S10** e **S11**, necessitando, provavelmente, de maior tempo de medida para ser detectado. Para as demais sidnonas esse sinal apareceu em 130,4-138,5 ppm. No espectro de **S2** os sinais dos carbonos **C6**, **C4+8** e **C5+7** apareceram como dupletos, devido ao acoplamento desses carbonos com o átomo de flúor.

Wang *et al.* (1993) realizaram o experimento INADEQUATE para determinar a conectividade carbono-carbono no anel fenila da 3-fenil-sidnona (**S1**) e, dessa forma, realizar a correta atribuição dos sinais observados no RMN de ^{13}C desse composto. Verificaram que entre os sinais referentes a esse anel aromático, aquele em campo mais alto (121,7 ppm) correspondia a **C4+8**. Relativo ao benzeno não substituído (δ de ^{13}C \sim 128,5 ppm), verifica-se que, apesar do anel da sidnona ser considerado retirador de elétrons, é observado um efeito de blindagem nos carbonos vizinhos, em *orto*. Assim, no presente trabalho, o sinal observado em 121,3 ppm no espectro de **S1** foi atribuído aos carbonos *orto* ao anel da sidnona. As atribuições para os demais compostos (**S2-S11**) foram realizadas com auxílio da regra de aditividade, tendo como base os valores de deslocamento químico dos carbonos de **S1**.

É reconhecido que o grupo nitro tem o mesmo efeito que a sidnona: causa blindagem em *orto* e desblindagem em *para*, com relação ao benzeno (VIESSER *et al.*, 2018). Por esse motivo o carbono **C8** é ainda mais blindado em **S5** e **S9** (119,8 ppm e 117,2 ppm, respectivamente) do que em **S1**.

O sinal referente a **C6** para as aril-sidnonas halogenadas **S2** (*p*-F), **S3** (*p*-Cl) e **S4** (*p*-Br) foi observado em 164,6 ppm, 138,8 ppm e 126,9 ppm, respectivamente. Esse comportamento do núcleo **C6** segue a “dependência normal dos halogênios” (DNH), que se refere ao aumento da blindagem do núcleo com o aumento do número atômico do halogênio (VIESSER *et al.*, 2018). Os átomos de flúor e cloro causam um deslocamento para a esquerda com relação a fenil-sidnona não substituída (**S1**, **C6** em 132,5 ppm), estando de acordo com o que seria esperado com base nas tendências de eletronegatividade desses halogênios: conforme a eletronegatividade desses átomos aumenta, presumivelmente haverá menor densidade de elétrons no átomo ligado a eles, resultando em sinais em campo mais baixo. Contudo, esses argumentos baseados na eletronegatividade, normalmente utilizados para explicar o comportamento DNH, são simplistas e falhos. O bromo apesar de ser mais eletronegativo que o carbono e possuir maior polarizabilidade reduz o deslocamento químico de **C6** em **S4**, quando comparado com **S1**. O verdadeiro motivo para o DNH é mais complexo e está relacionado com efeitos relativísticos (acoplamento spin-orbita) que aumentam significativamente com a carga nuclear do halogênio, de modo que tanto o bromo como o iodo podem causar uma blindagem intensa nos átomos diretamente conectados a eles (VIESSER *et al.*, 2018).

Os carbonos alifáticos das alquil-sidnonas foram observados em 35,1-54,6 ppm. Os sinais relativos aos demais núcleos de ^{13}C foram observados com deslocamentos químicos e intensidades esperadas. Por fim, um tripleto em 77,0 ppm e um multipletto em 40,0 ppm, referentes aos sinais dos solventes CHCl_3 e DMSO, respectivamente, foram observados nos espectros. A **Figura 24** apresenta a atribuição detalhada do espectro do composto **S3**, onde podem ser notadas as características gerais discutidas.

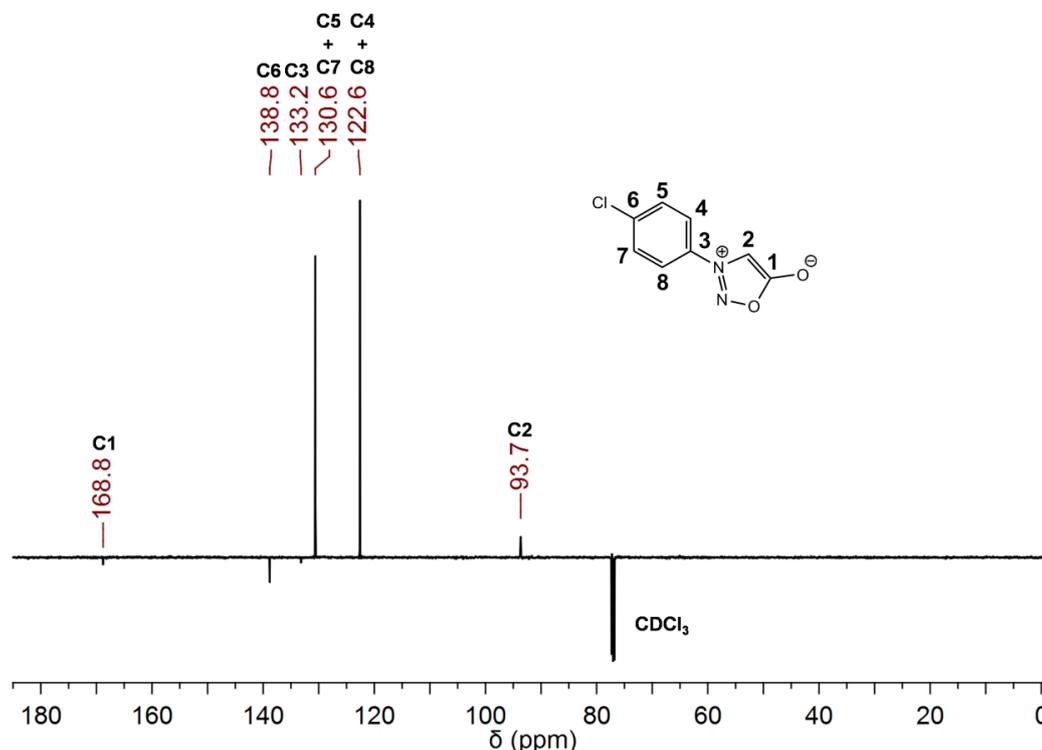


Figura 24: RMN de ^{13}C do composto **S3**.

4.4 Obtenção das sidnonas **S8B** e **S9B**

A síntese das sidnonas **S8B** e **S9B** ocorreu por meio da redução do grupo nitro presente nos precursores **S8** e **S9**, respectivamente, com o uso de cloreto estanhoso em meio ácido. Os compostos foram obtidos como sólidos amarelos com os rendimentos e pontos de fusão descritos na tabela 18. A pureza dos produtos foi em um primeiro momento verificada por meio da análise de cromatografia em camada fina, sendo a sílica a fase estacionária e diclorometano:acetato de etila (8:2 v/v) o eluente. Os produtos mostraram menor R.F. que seus precursores. A formação desses compostos foi confirmada por meio da comparação entre os pontos de fusão experimentais obtidos neste trabalho e os apresentados na literatura, e por infravermelho e experimentos 1D e 2D de RMN de ^1H e ^{13}C .

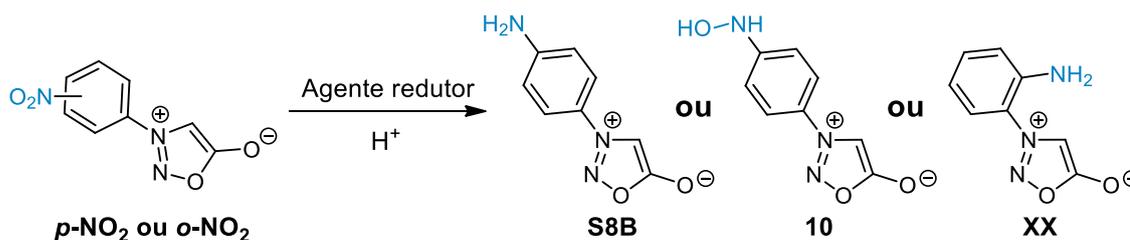
Tabela 8: Rendimentos, ponto de fusão observados e apresentados na literatura para as sidnonas **S8B** – **S9B**.

Compostos	Rendimento (%)	P.f. (°C)	P.f. (°C)
S8B	72	194-196	195-196 ^a
S9B	68	150-152	-

^a POPOFF & SINGHAL, 1968.

POPOFF & SINGHAL (1968) foram os primeiros a descreverem a síntese da 3-(*p*-amino-fenil)-sidnona. Dois procedimentos foram estudados pelos autores, ambos tendo como material de partida a 3-(*p*-nitro-fenil)-sidnona (Reações 1 e 2, **Tabela 9**). O primeiro envolveu o uso de Fe em pó em uma solução aquosa de ácido acético 2%. A reação ocorreu a 90 °C por 12 minutos e o produto desejado foi obtido em 75% de rendimento. No segundo procedimento, o zinco metálico em pó foi usado como agente redutor, também em meio aquoso de ácido acético, porém a 1%. No entanto, essa metodologia não forneceu o produto desejado. O composto obtido nessa síntese foi caracterizado pelos autores como sendo a 3-(*p*-hidroxilamina-fenil)-sidnona. Outra metodologia para a síntese de **S8B** foi descrita mais recentemente por Zhang *et al.* (2018). A redução do grupo nitro foi realizada com o uso de cloreto estanhoso em meio ácido contendo uma mistura de solventes. Por essa metodologia, o produto foi obtido com 81% de rendimento (Reação 3). É importante também mencionar a metodologia utilizada por Hodson & Turnbull (1985) para a obtenção da 3-(2-amino-fenil)-sidnona (XX). Foi utilizado cloreto estanhoso para a redução do grupo nitro da 3-(2-nitro-fenil)-sidnona. No entanto, a síntese foi realizada em acetato de etila e sem a adição de ácido, resultando em um rendimento de apenas 44%. Tendo em vista o rendimento superior descrito para a metodologia 3, que fez uso de SnCl₂ em meio ácido, a mesma foi selecionada para a síntese das sidnonas **S8B** e **S9B** no presente trabalho.

Tabela 9: Metodologias descritas na literatura para a redução do grupo nitro da sidnona **S8**.



Reação	Produto	Agente Redutor	Solvente e ácido	T (°C)	Tempo	Rendimento
1 ^a	S8B	Fe	H ₂ O, AcOH 2%	90	12 min	75%
2 ^a	10	Zn	H ₂ O, AcOH 2%	95	6 min	54%
3 ^b	S8B	SnCl ₂	EtOH/H ₂ O/THF, HCl	80	50 min	81%
4 ^c	XX	SnCl ₂	EtOAc	70	35 min	44%

^aPOPOFF & SINGHAL, 1968; ^bZhang *et al.*, 2018; ^cHodson & Turnbull, 1985

No espectro de infravermelho de **S8B** e **S9B** foram observadas bandas de média intensidade nas faixas de 3454-3394 cm⁻¹ e 3342-3333 cm⁻¹, correspondentes ao estiramento axial assimétrico e simétrico do grupo NH₂, respectivamente. Uma nova banda, que aparece em 1649-1639 cm⁻¹, é provavelmente devido ao dobramento angular do NH₂. As bandas de estiramento do grupo nitro, observadas em 1531-1522 cm⁻¹ e 1356-1344 cm⁻¹ nos espectros dos precursores, foram suprimidas nos espectros dos produtos. Todas essas observações indicam que a conversão do grupo nitro em amino de fato ocorreu. Além disso, foram observadas as absorções características da sidnona em 3161-3136 cm⁻¹ (ν_{C-Hsid}) e 1751-1707 cm⁻¹ (ν_{C-Hsid}). A **Figura 25** mostra os espectros de **S9** e **S9B**.

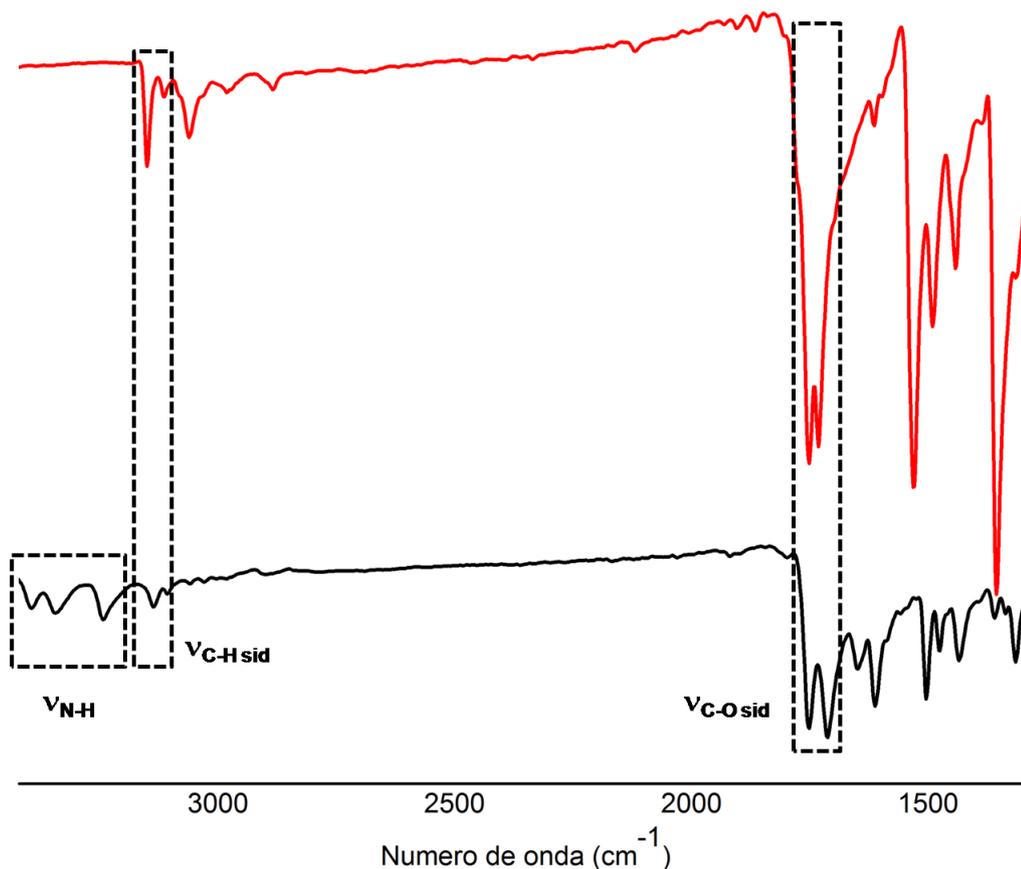


Figura 25: Espectros de infravermelho dos compostos **S9** (em vermelho) e **S9B** (em preto).

O espectro de RMN de ^1H do composto **S8B** apresentou um duplete em 7,57 ppm e outro em 6,70 ppm. Este último sinal, em campo mais alto (a direita), foi atribuído aos hidrogênios **H5+7** que se encontram mais protegidos devido a presença do grupo doador de elétrons NH_2 em **C6**. Essa atribuição foi confirmada pelo espectro de NOESY. Neste experimento, núcleos que não estão diretamente conectados, mas que interagem no espaço devido a uma certa proximidade, aparecem como sinais cruzados no espectro bidimensional. Como pode ser observado na **Figura 26**, o NH_2 interage com o **H5+7**. O outro sinal cruzado observado é referente ao acoplamento entre **H4+8** e **H5+7**.

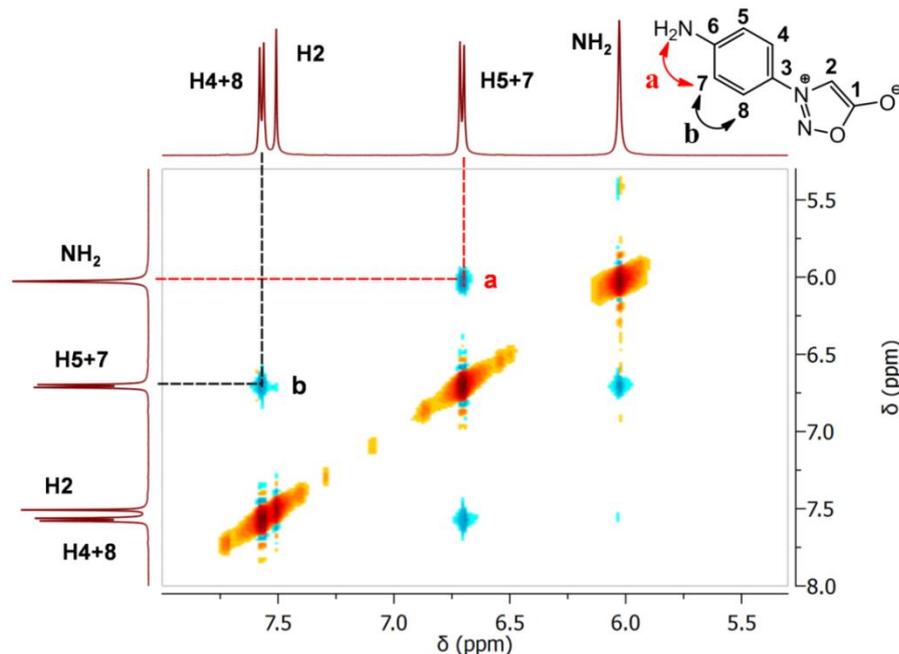


Figura 26: Espectro de NOESY do composto **S8B**.

No espectro de ^{13}C de **S8B**, o sinal de **C4+8** foi observado em 122,7 ppm. Ao comparar esse valor com o da sidnona **S1** (121,3 ppm) percebe-se que não sofreu alteração significativa com a introdução do grupo amino em **C6**. Isso era esperado, já que o esse grupo geralmente não afeta significativamente os deslocamentos de carbonos na posição *meta*. Os carbonos **C5+7**, no entanto, por estarem *orto* ao grupo amino foram significativamente protegidos, aparecendo em 113,8 ppm, ao passo que em **S1** são observados em 130,3 ppm. A **Tabela 10** apresenta de forma resumida as atribuições dos sinais dos experimentos de RMN, mostrando em destaque o acoplamento que foi observado entre **H2** e **C1**, no HMBC. Além disso, **H2** também acoplou com um carbono do anel fenila, **C3** ou **C4+8**. Porém, devido à proximidade dos sinais desses carbonos, não foi possível determinar com qual deles o sinal observado mostra o acoplamento. Os espectros de COSY, HSQC e HMBC podem ser consultados nos anexos.

Tabela 10: Dados de RMN de ^1H , COSY, NOESY, ^{13}C (HSQC) e HMBC para **S8B**.

	δ_{H} (J em Hz)	COSY	NOESY	δ_{C} (ppm)	HMBC
1	-	-	-	169,0	-
2	7,51 (s)	-	-	93,4	C1 (J^2)
3	-	-	-	123,0	-
4 + 8	7,57 (d, $J= 8,80$)	H5+7	H5+7	122,7	C4+8 (J^1); C5+7 (J^2); C6 (J^3)
5 + 7	6,70 (d, $J= 8,80$)	H4+8	H4+8; NH ₂	113,8	C5+7 (J^1); C4+8 (J^2); C3 (J^3); C6 (J^2)
6	-	-	-	152,9	-
NH₂	6,03	-	H5+7	-	C5+7 (J^3)

O espectro de RMN do composto **S9B** apresentou um duplete em 7,00 ppm ($J= 1,83$ Hz) e um singlete em 7,63 ppm, correspondentes aos hidrogênios **H8** e **H2**, respectivamente. O **H5** foi observado como um tripleto devido ao acoplamento com **H4** e **H6**. Esses últimos, por sua vez, apareceram como dupletos ($J= 8,81$ Hz). Pelo experimento de NOESY foi possível atribuir o duplete em 6,84 ao **H6** e o duplete em 6,96 ppm ao **H4** (**Figura 27**).

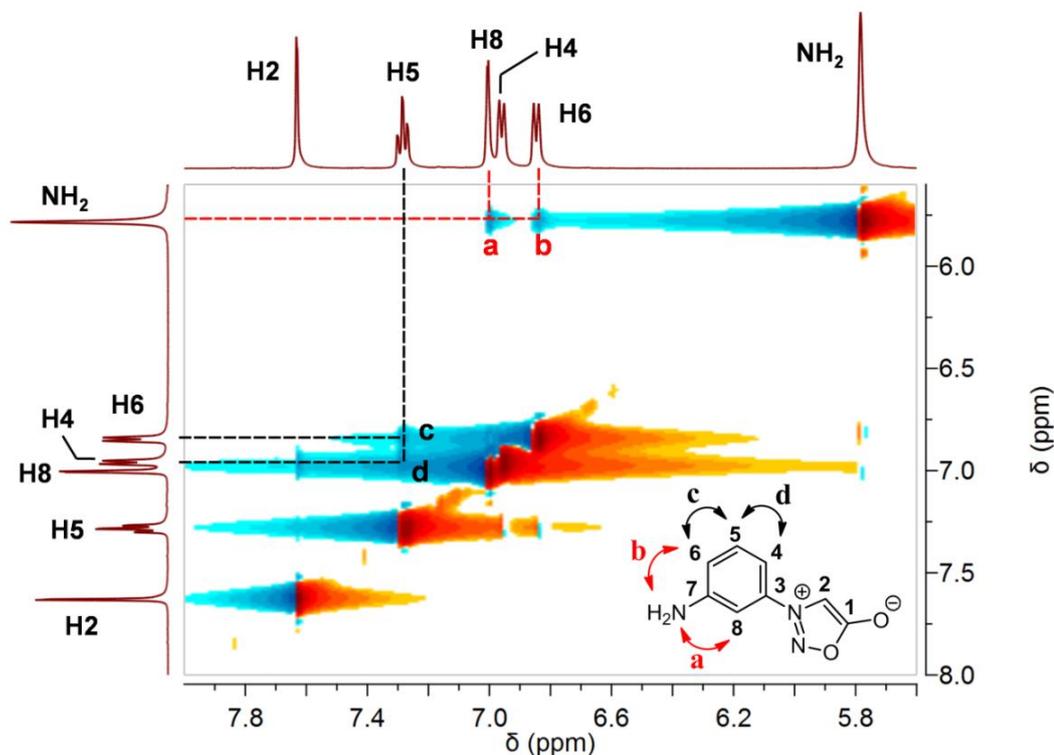


Figura 27: Espectro de NOESY do composto **S9B**.

O espectro de HMBC de **S9B** mostrou o acoplamento entre o hidrogênio da sidnona (**H2**) e o carbono de caráter carbonílico desse heterocíclico (**C1**). Ainda, foi possível notar a correlação entre **H2** e um dos carbonos quaternários do anel fenila (**C3**, **Tabela 11**). Como discutido anteriormente, o anel da sidnona blinda os carbonos na posição *orto* do anel fenila. Além disso, o grupo amino tem um efeito de blindagem mais pronunciado em *orto* que em *para*. Dessa forma, o carbono **C8** é o mais protegido de todos, seguido do carbono **C4**. Já o carbono **C6** é menos protegido que esses, uma vez que se encontra na posição *para* com relação à sidnona, que possui efeito contrário ao observado para as posições *orto*. Por fim, ao comparar com o espectro de **S1**, percebe-se que a introdução do NH₂ em **C7** não alterou significativamente o deslocamento químico dos carbonos **C5** e **C3**, como esperado para essas posições

Tabela 11: Dados de RMN de ^1H , COSY, NOESY, ^{13}C (HSQC) e HMBC para **S9B**.

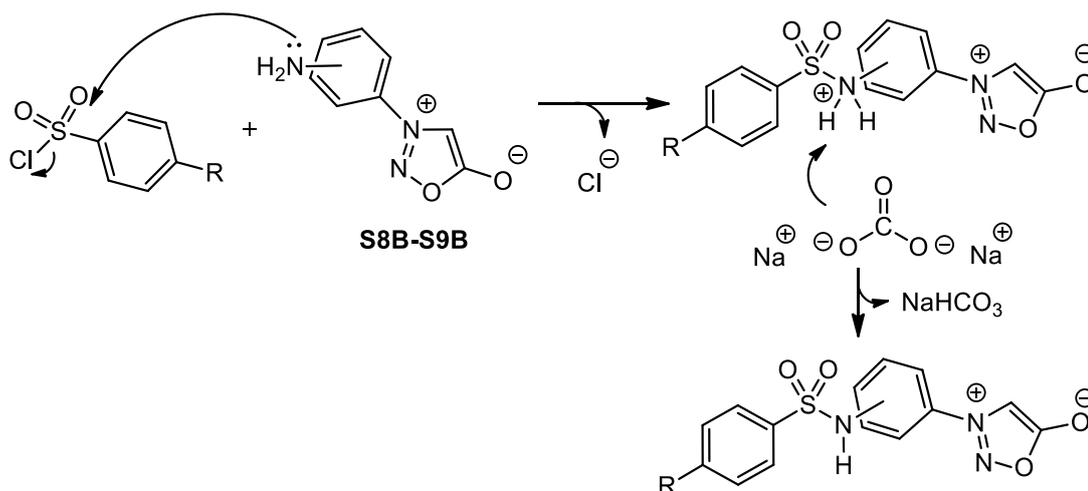
	δ_{H} (J em Hz)	COSY	NOESY	δ_{C} (ppm)	HMBC
1	-	-	-	169,0	-
2	7,63 (s)	-	-	95,0	C1 (J^2); C3 (J^3)
3	-	-	-	135,9	-
4	6,96 (d, $J = 8,1$)	H5	H5	108,4	C8 (J^3); C6 (J^3)
5	7,29 (t, $J = 8,1$)	H4; H6	H4; H6	130,9	C4 (J^2); C3 (J^3); C7 (J^3)
6	6,84 (d, $J = 8,1$)	H5	H5; NH ₂	117,6	C8 (J^3); C4 (J^3)
7	-	-	-	150,8	-
8	7,00 (d, $J = 1,83$)	H4	NH ₂	105,6	C8 (J^3); C6 (J^3); C3 (J^2); C7 (J^2)
NH₂	5,78	-	H6; H8	-	C8 (J^3); C6 (J^3)

4.5 Obtenção dos híbridos sulfonamidas-sidnonas

As sínteses dos híbridos foram realizadas por maceração entre **S8B** ou **S9B** e o respectivo cloreto de benzenossulfonila substituído, na presença de carbonato de sódio e sílica gel. O Na_2CO_3 foi usado como acceptor de hidrogênio e o SiO_2 como suporte sólido. O progresso da reação foi verificado periodicamente por CCD [CH_2Cl_2 : EtOAc (8:2 v/v)] e, quando ao menos um dos reagentes não foi mais observado na cromatofolha, a maceração foi cessada e a extração com EtOAc e MeOH foi realizada. O tempo de reação variou consideravelmente, porém provavelmente grande parte dessa variação tenha sido devido ao fato da maceração ter sido feita de modo manual, com intensidades que variaram entre as sínteses. Portanto, não é possível discutir o efeito dos diferentes substituintes presentes nos cloretos de benzenossulfonila substituídos sobre o tempo de reação.

As sulfonamidas possuem um hidrogênio relativamente ácido, sendo facilmente desprotonadas por bases fortes. Sua desprotonação pelo NaOH leva a formação de um sal normalmente solúvel em água. Assim, após terem sido extraídas com acetato de etila, foram dissolvidas em meio alcalino aquoso. Os resquícios de reagentes, insolúveis nesse meio, foram extraídos com CH_2Cl_2 (**S8C1-2**, **S8C4**, **S9C1-2** e **S9C4**). O cloreto de *p*-nitrobenzenossulfonila, utilizado na síntese de **S8C3** e **S9C3**, possui baixa solubilidade em CH_2Cl_2 e, por isso, outro solvente mais adequado foi utilizado para realizar a extração (EtOAc). A solução aquosa alcalina foi então acidificada para a precipitação dos produtos brutos, os quais, após serem lavados com H_2O e secos, foram purificados por recristalização em etanol (**S9C1-S9C3**), lavado com etanol (**S9C4**) ou lavados, em sequência, com THF, MeOH e EtOAc (**S8C1-S8C4**). Os compostos foram obtidos como sólidos laranja (**S9C1-S9C3**) ou beges (**S8C1-S8C4** e **S9C4**), com rendimentos entre 54-84%.

O **Esquema 22** apresenta o mecanismo proposto para essa reação. A amina atua como nucleófilo em uma substituição nucleofílica bimolecular que resulta na eliminação de um íon cloreto e formação de um intermediário catiônico. É possível que o carbonato presente no meio capture o próton desse intermediário levando a formação da sulfonamida em sua forma neutra.



Esquema 22: Mecanismo proposto para a reação de formação das sulfonamidas-sidnonas.

Sarojini *et al.* (2013) prepararam a 4-metil-*N*-(3-nitrofenil)-benzeno sulfonamida e compararam seu espectro de infravermelho, obtido experimentalmente, com as frequências vibracionais previstas por cálculos de DFT. Assim, os autores atribuíram as bandas em 1338 cm^{-1} e 1155 cm^{-1} , observadas no espectro de I.V. experimental, aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo SO_2 , respectivamente. Geralmente, as bandas referentes a esses modos vibracionais são observadas em $1370\text{-}1315\text{ cm}^{-1}$ e $1170\text{-}1135\text{ cm}^{-1}$ para as sulfonamidas, sendo que em amostras sólidas a banda de maior frequência é larga e normalmente com múltiplos submáximos (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). Para os híbridos sulfonamidas-sidnonas obtidos no presente trabalho essas bandas foram observadas em $1362\text{-}1335\text{ cm}^{-1}$ e $1167\text{-}1153\text{ cm}^{-1}$. É possível que a banda de estiramento simétrico do grupo NO_2 , em **S8C3** e **S9C3**, esteja sobreposta a de ν_{SO_2} assimétrico.

As bandas de estiramento N-H e dobramento angular do grupo NH_2 , observadas nos espectros de infravermelho de **S8B** e **S9B**, foram suprimidas nos espectros das sulfonamidas, indicando a perda do NH_2 . No lugar das bandas de ν_{NH_2} deveria ser observada uma única banda próxima a 3265 cm^{-1} , característica do $\nu_{\text{N-H}}$ da sulfonamida (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). Contudo, nenhuma banda foi observada acima de 3170 cm^{-1} . Acredita-se, dessa forma, que esse modo vibracional ocorra em frequências mais baixas para os híbridos obtidos, sendo pelo menos parcialmente sobreposta a banda de $\nu_{\text{C-H Sid}}$. Dessa forma, as absorções em $3176\text{-}3097\text{ cm}^{-1}$ foram, à princípio, atribuídas ao $\nu_{\text{N-H}}$ e $\nu_{\text{C-H Sid}}$. Os compostos **S8C2-S8C4** e **S9C2-S9C4** não possuem grupos alifáticos, no entanto, seus espectros possuem bandas de média intensidade na região de $\nu_{\text{C-H alifático}}$. Inicialmente foi levantada a possibilidade de essas bandas aparecerem devido a presença de solventes oriundos da etapa de purificação dos compostos. A presença de etanol e/ou acetato de etila em **S9C2-S9C4** foi confirmada pelas análises de RMN de ^1H e ^{13}C , como mostrado nos espectros em anexo. No entanto, o RMN revelou apenas uma quantidade ínfima de THF nas amostras de **S8C2-S8C4**, o que provavelmente não justifica o aparecimento das bandas bem aparentes na região de estiramento C-H de grupos alifáticos. Uma vez que a quantidade de solvente nas amostras é pequena, é possível que o aparecimento dessas bandas inesperadas tenha outra explicação. Nesse sentido, outra hipótese a ser questionada é que, em estado sólido, o N-H da sulfonamida realize ligações de hidrogênio com moléculas vizinhas, ou que o hidrogênio desse grupo, por ser relativamente ácido, seja transferido para outra porção da molécula – como o oxigênio exocíclico da sidnona – gerando tautômeros que possuam algum modo vibracional que possa ser observado nessa região. Tanto a ligação de hidrogênio, como a existência de tautômeros, poderiam explicar a inexistência da banda de N-H na região esperada e, possivelmente, o aparecimento das bandas

em 3000-2800 cm^{-1} . Por fim, as bandas de estiramento C-O da sidnona apareceram entre 1738 e 1718 cm^{-1} . As **Figuras 28 e 29** apresentam os espectros dos compostos **S8B** e **S9B** e das sulfonamidas, mostrando em destaque as principais bandas e seus modos vibracionais.

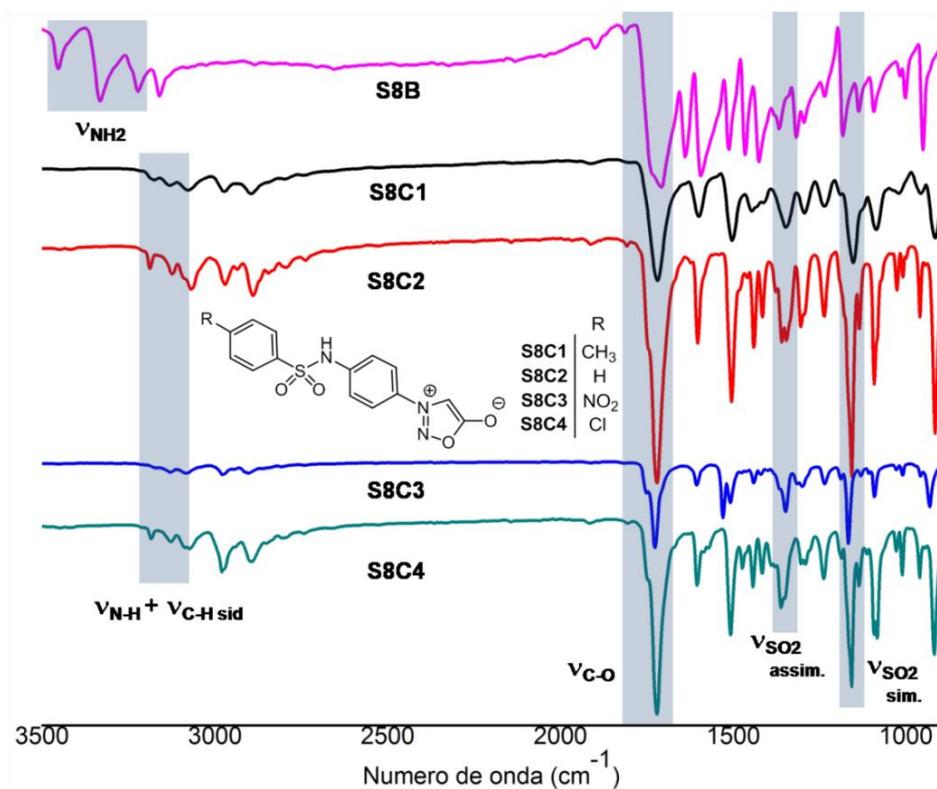


Figura 28: Espectros de infravermelho dos compostos **S8B** e **S8C1-S8C4**.

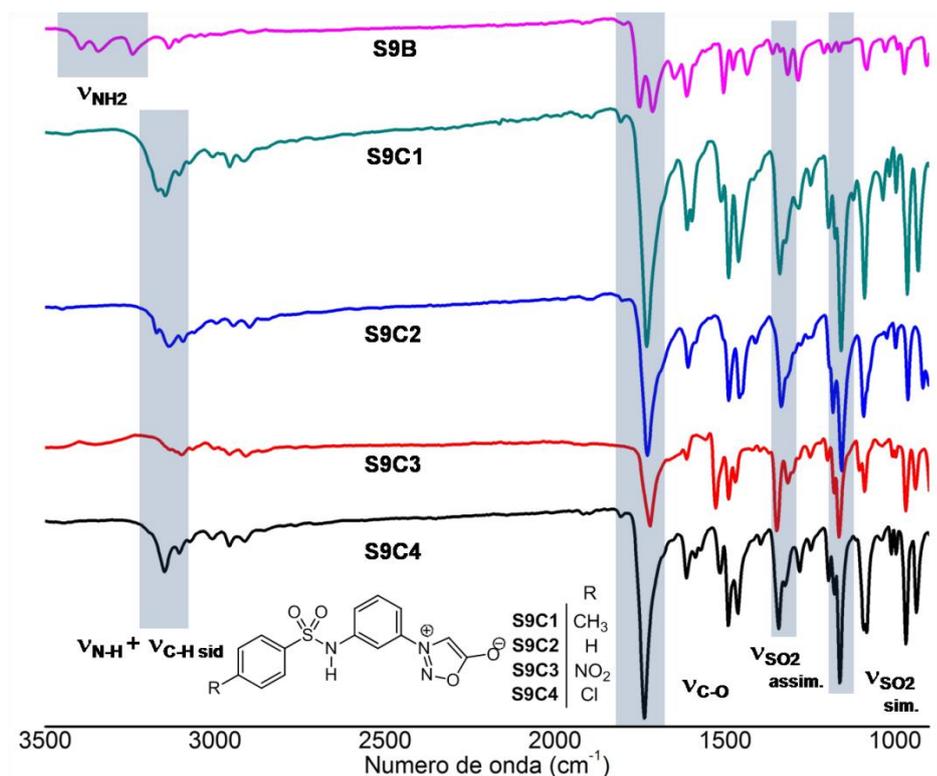


Figura 29: Espectros de infravermelho dos compostos **S9B** e **S9C1-S9C4**.

A **Figura 30** apresenta a estrutura geral das sulfonamidas-sidnonas, com a numeração utilizada para as atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz), obtidos em dimetilsulfóxido hexadeuterado. Foram realizados os experimentos de COSY, NOESY, HSQC e HMBC para confirmar a estrutura dos compostos e realizar a atribuição correta de todos os sinais observados nos espectros 1D de ^1H e ^{13}C .

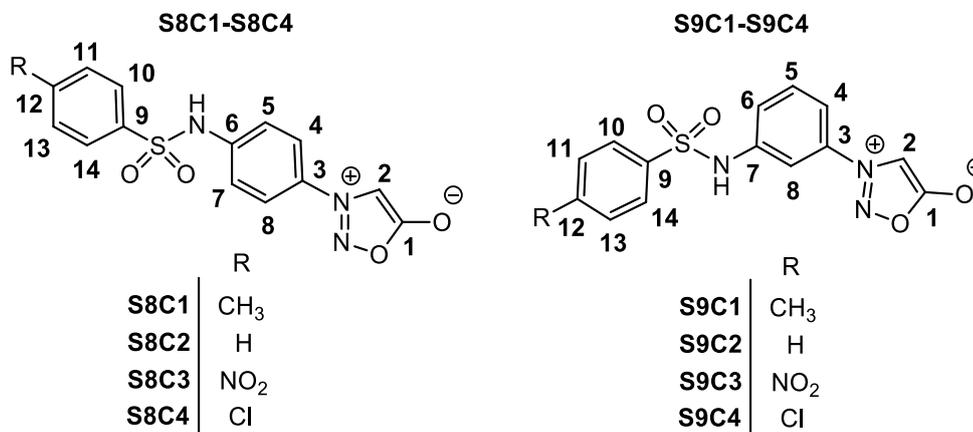


Figura 30: Estrutura e numeração usada para atribuição nos espectros de RMN.

Os espectros de ^1H dos compostos **S8C1-S8C4** possuem um sinal em 10,94-11,32 ppm, atribuído ao hidrogênio ácido e consideravelmente desblindado do grupo SO_2NH . No caso de **S8C1** foi observado um simpleto em 2,34 ppm, atribuído à metila que se encontra conectada a um dos anéis benzênicos. Os demais sinais, referentes aos hidrogênios da sidnona e dos sistemas aromáticos, foram observados na faixa de 7,86-7,36 ppm (**S8C1-S8C4**). A **Figura 31** mostra a expansão dessa região dos espectros. A única modificação estrutural realizada ao longo dessa série de compostos consiste na variação do grupo R no anel derivado dos cloretos de aril sulfonila. Os hidrogênios deste anel são os que mais sofrem influências eletrônicas desses substituintes, uma vez que estão no mesmo sistema conjugado e especialmente próximos. Por essa razão, os sinais de **H10-H14** são os que mais variam em deslocamento químico. Por exemplo, o sinal de **H11+13** no espectro de **S8C1**, em que R é uma metila, é observado em 7,39 ppm, enquanto no espectro de **S8C3**, em que R é o NO_2 , grupo retirador de elétrons, aparece em 8,41 ppm, em campo mais baixo (mais desblindado). Já o deslocamento químico dos hidrogênios **H2-H8** sofreu pouca variação ao longo dessa série, uma vez que se encontram mais distantes da região que é modificada e, principalmente, por estarem em outro sistema conjugado, separado pelo nitrogênio do grupo sulfonamida.

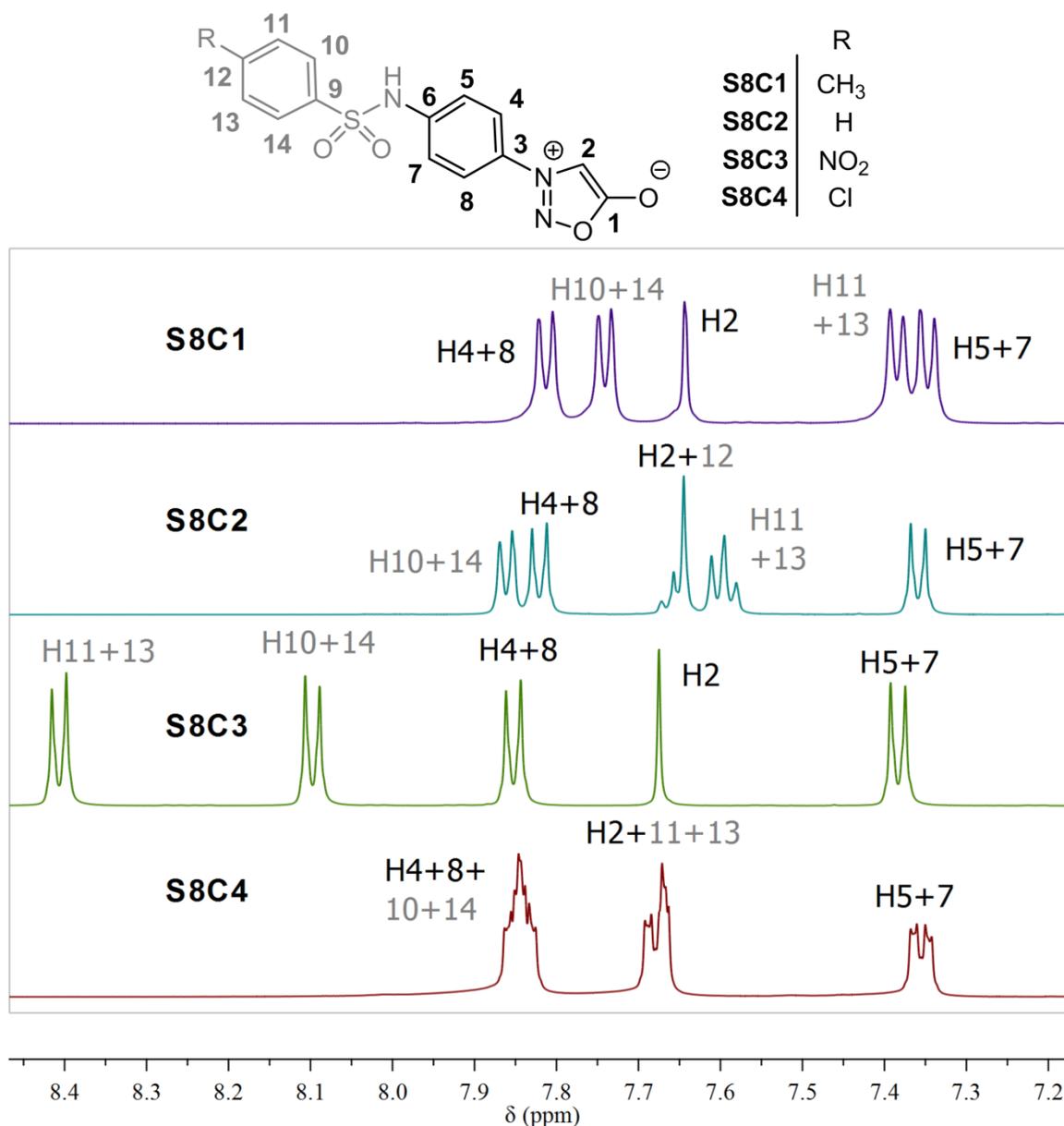


Figura 31: Expansão dos espectros de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) dos compostos S8C1-S8C4. Para facilitar a visualização dos espectros, os hidrogênios da porção derivada dos cloretos de benzeno sulfonila são atribuídos em cor cinza, enquanto os demais em cor preta.

Experimentos de NOESY foram realizados com o intuito de identificar os sinais dos hidrogênios que interagem espacialmente com o NH (H5+7 e H10+14). Nos espectros do híbrido S8C1, que possui dois anéis *para*-substituídos (Figura 32), foram observados quatro dupletos, cada um deles referentes a dois hidrogênios desses anéis, que acoplam com hidrogênios vizinhos em *orto*. Os mais desblindados correspondem àqueles vizinhos à sidnona e ao SO₂, grupos capazes de desproteger hidrogênios em *orto*. O experimento de NOESY confirmou que dentre os dupletos em campo mais baixo, aquele em 7,74 ppm era referente ao H10+14, vizinho ao SO₂. Também foi possível determinar que os hidrogênios mais blindados tratam-se de H5+7, conforme esperado para hidrogênios na posição *orto* ao grupo doador NH. Os espectros de NOESY dos demais híbridos (S8C2-S8C4) podem ser consultados na seção de Anexos.

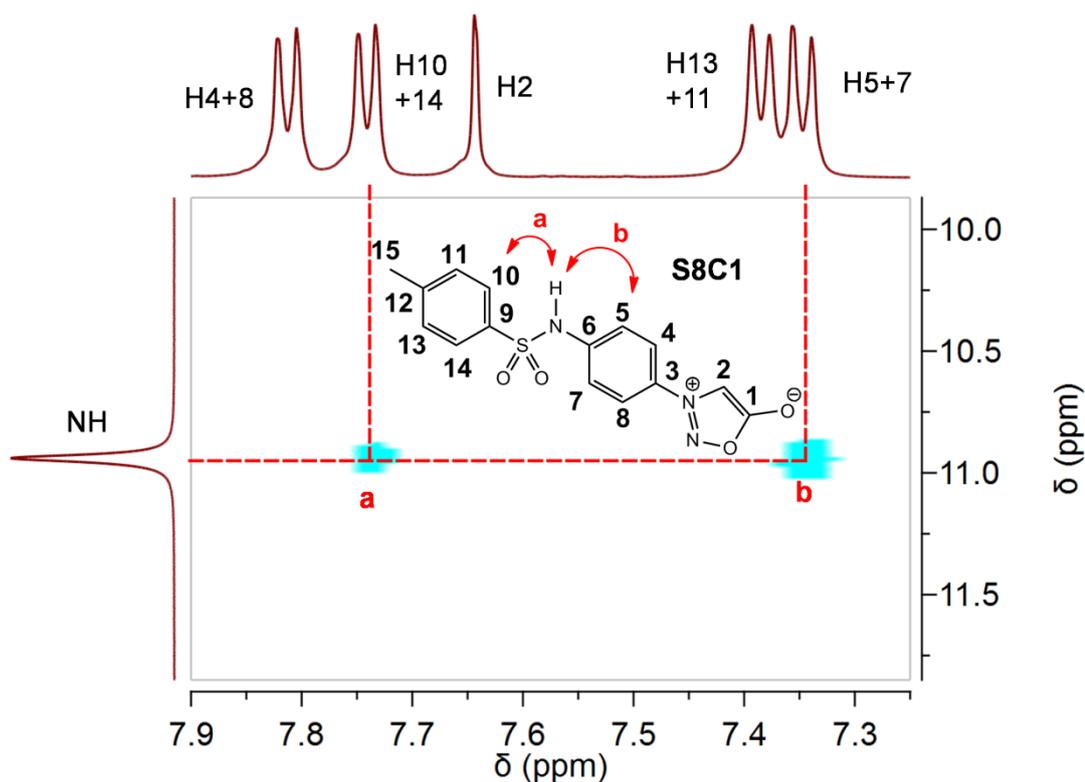


Figura 32: Expansão do espectro de NOESY do composto **S8C1**.

Já os sinais dos hidrogênios dos compostos **S9C1-S9C4** são mais complexos, tendo em vista que um de seus anéis benzênicos é *meta*-substituído. Como esperado, o deslocamento químico dos hidrogênios **H2-H8** sofreu pouca variação ao longo dessa série de compostos. No entanto, os sinais de **H10-H14** variaram consideravelmente em função dos substituintes, em alguns casos se sobrepondo aos sinais de **H2-H8**, como pode ser observado na **Figura 33**. Uma vez que **H10-H14** estão no anel aromático que é modificado ao longo da série, de fato era esperado uma maior variação de seus deslocamentos químicos quando comparado a **H2-H8**.

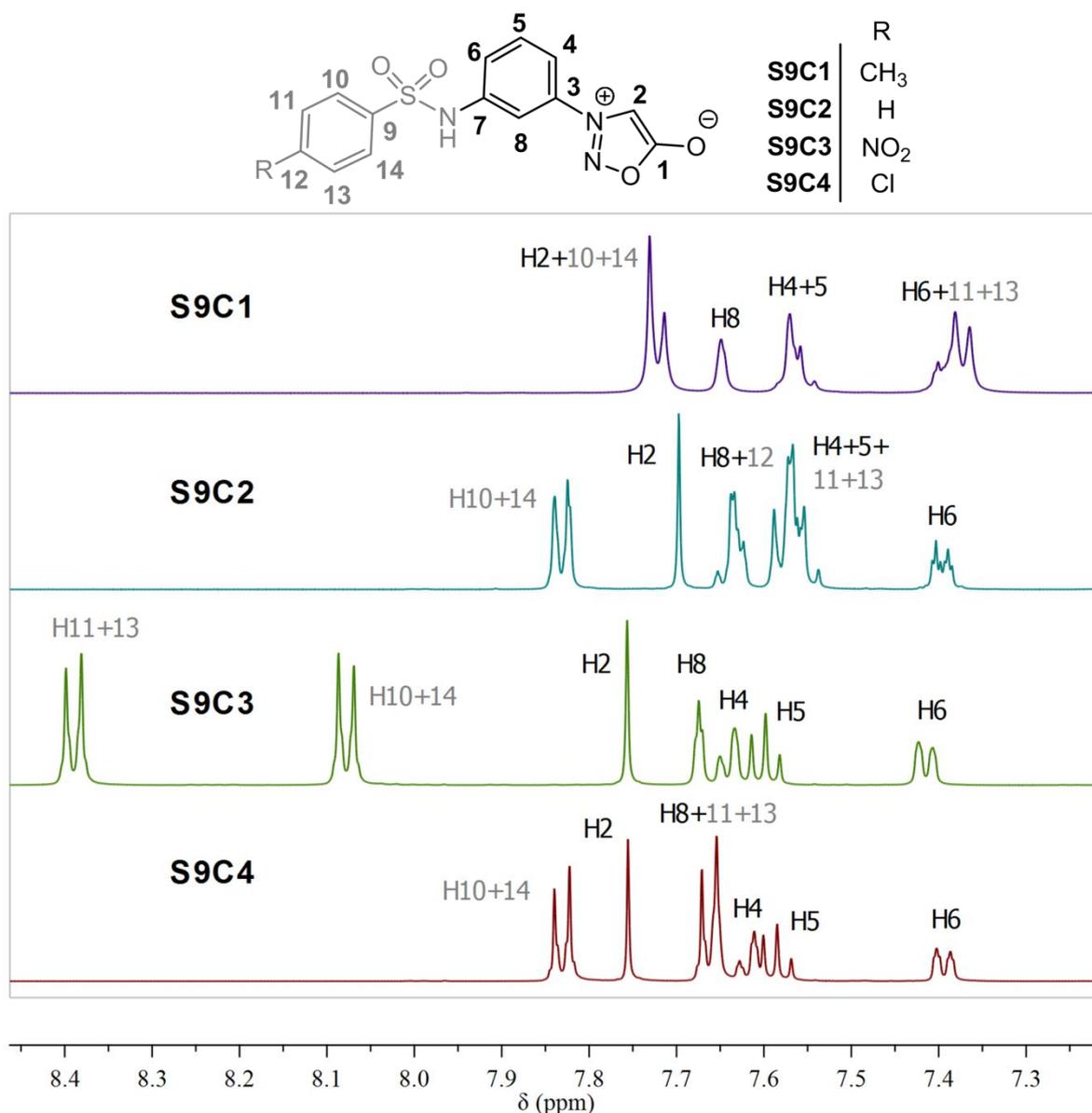


Figura 33: Expansão dos espectros de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) dos compostos **S9C1-S9C4**. Para facilitar a visualização dos espectros, os hidrogênios da porção derivada dos cloretos de benzeno sulfonila são atribuídos em cor cinza, enquanto os demais em cor preta.

O experimento de NOESY também foi realizado para **S9C1-S9C4**, com o intuito de identificar os hidrogênios que interagem espacialmente com o NH. No entanto, o espectro do composto **S9C2** não mostra nenhuma interação desse tipo, provavelmente devido ao sinal muito largo do NH. Nos espectros de NOESY dos demais compostos procurou-se diferenciar, em especial, os hidrogênios **H4** e **H6**. Foi possível verificar que o **H6** é o mais blindado, em todos os casos. A **Figura 34** mostra o espectro de NOESY do **S9C4** para exemplificar o discutido. Uma vez que o deslocamento químico de alguns hidrogênios coincide, ou são muito próximos, foi de extrema importância a interpretação dos demais experimentos bidimensionais para a atribuição de todos os sinais.

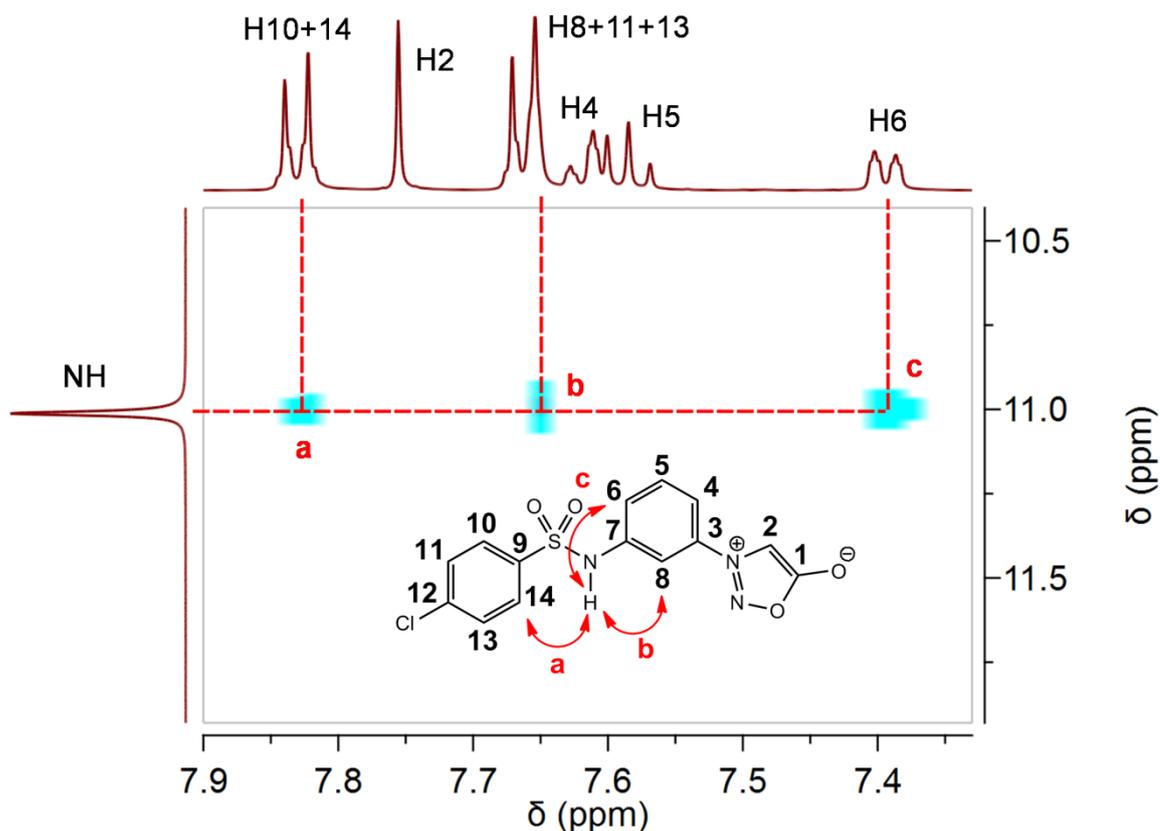


Figura 34: Expansão do espectro de NOESY do composto **S9C4**.

A **Tabela 12** apresenta os dados das análises de RMN de ^{13}C de **S8B** e **S8C1-S8C4**. Ao comparar os dados do precursor **S8B** com os resultados dos híbridos é possível notar que o deslocamento químico de **C4+8** sofreu pouca alteração com a introdução do grupo aril-sulfona (**S8B**: 122,7 ppm; **S8C1-S8C4**: 123,2-123,4 ppm). Isso era esperado, uma vez que esses carbonos estão situados na posição *meta* com relação à porção da molécula que foi alterada. Já os carbonos **C5+7** e **C3** foram consideravelmente desblindados com a formação das sulfonamidas. O grupo sulfona é retirador de elétrons por indução e ressonância e, por isso, ao ser inserido deixa o par de elétrons livre do nitrogênio menos disponível para conjugar com o anel benzênico, de modo que os carbonos localizados em *orto* e *para* sejam desblindados. Os carbonos da porção derivada da aril-sulfona possuem valores de deslocamentos químicos esperados.

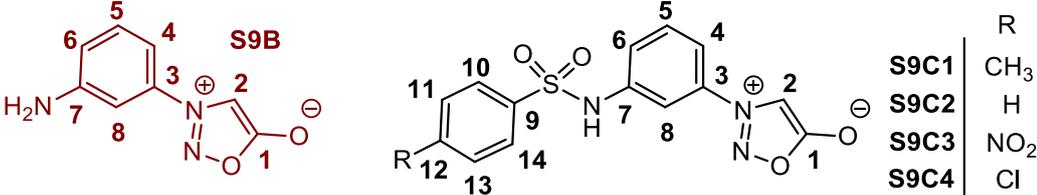
Ao realizar uma comparação entre os híbridos, é possível notar que, assim como foi observado e discutido para os espectros de RMN de ^1H , os deslocamentos químicos dos carbonos **C2-C8** sofreram pouca variação, ao passo que os sinais de **C10-C14** variaram consideravelmente em função dos substituintes.

Tabela 12: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para **S8B** e **S8C1-S8C4**.

Carbono	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)				
	S8B	S8C1	S8C2	S8C3	S8C4
1	169,0	168,9	168,9	168,9	168,9
2	93,4	95,0	95,0	95,1	95,0
3	123,0	130,1	130,3	130,8	130,5
4+8	122,7	123,2	123,3	123,4	123,3
5+7	113,8	119,8	120,0	120,6	120,3
6	152,9	141,9	141,8	141,0	141,5
9	-	136,7	139,6	144,8	138,4
10+14	-	127,2	127,1	128,8	129,1
11+13	-	130,4	130,0	125,4	130,2
12	-	144,3	133,9	150,6	138,8

Os dados de RMN de ^{13}C de **S9C1-S9C4** e do precursor **S9B** são apresentados na **Tabela 13**. O deslocamento químico dos carbonos em **C3** e **C5**, localizados na posição meta com relação ao grupo NH, sofrem pouca alteração com a introdução da porção aril-sulfona, como esperado. O par de elétrons livre do nitrogênio da sulfonamida está menos disponível para conjugar com o anel fenila, de modo que as posições *orto* e *para* não são tão blindadas nesses compostos quanto em **S9B**. Assim, os carbonos em *orto* (**C6** e **C8**) e *para* (**C4**) são observados em deslocamentos químicos significativamente maiores. Além disso, como observado nos espectros de RMN de ^1H , o deslocamento químico dos carbonos **C2-C8** sofreu pouca variação ao longo dessa série de compostos (**S9C1-S9C4**), ao passo que os sinais de **C10-C14** variaram consideravelmente em função dos substituintes.

Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para **S9B** e **S9C1-4**.



Carbono	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)				
	S9B	S9C1	S9C2	S9C3	S9C4
1	169,0	168,4	168,9	168,9	168,9
2	95,0	95,2	95,6	95,7	95,7
3	135,9	135,1	135,5	135,6	135,6
4	108,4	116,9	117,5	118,1	117,8
5	130,9	131,2	131,7	131,8	131,7
6	117,6	122,4	123,0	123,6	123,3
7	150,8	139,6	139,3	139,1	139,5
8	105,6	111,4	112,1	112,7	112,4
9	-	131,1	139,8	144,7	138,2
10+14	-	126,8	127,2	128,8	129,1
11+13	-	130,0	130,0	125,4	130,2
12	-	143,9	133,9	150,5	138,8

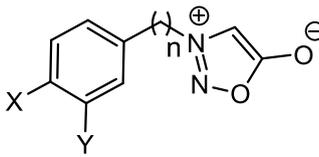
4.6 Determinação da atividade biológica de S1-S11 frente a promastigotas de *L. amazonensis*

A viabilidade das formas promastigotas da *L. amazonensis* foi avaliada com o uso de resazurina. Essa substância é um corante azul que é metabolicamente reduzido por células viáveis a um composto fluorescente rosa, a resorufina. Essa conversão ocorre pela transferência de elétrons, mediada principalmente por enzimas mitocondriais, do NADH e NADPH à resazurina (O'BRIEN et al., 2000). O sinal de fluorescência gerado pela forma reduzida do corante pode ser detectado, mensurado e relacionado com a atividade metabólica e a viabilidade das células. Devido ao baixo custo, curto período de incubação exigido para a leitura da emissão (normalmente até 4h) e o fato dessa substância não ser tóxica às células estudadas, tem feito com que a resazurina seja muito utilizada em ensaios de viabilidade celular (UZARSKI et al., 2017), inclusive com as formas promastigotas dos protozoários do gênero *leishmania* (KULSHREST et al., 2013; TABÉLÉ et al., 2018; FAIÕES et al., 2018; LIMA et al., 2018).

No presente trabalho, a sidnona não substituída (**S1**) apresentou IC_{50} de 33,3 μM (**Tabela 14**). Qualquer substituição na posição *para* do anel benzênico gerou compostos menos ativos contra as promastigotas. Dentre os grupos avaliados nessa posição, o nitro (NO_2) foi o que menos reduziu a atividade (**S5**, $\text{IC}_{50} = 79,88 \mu\text{M}$). Já na posição *meta*, esse grupo retirador de elétrons foi capaz de aumentar a atividade leishmanicida, sendo **S9** o composto

mais ativo da série, com IC₅₀ de 18,12 μM. A importância do NO₂ na posição *meta* para a atividade anti-promastigota é reforçada pelo fato de que o composto **S5**, mesmo possuindo um grupo em *para* aparentemente prejudicial para a atividade, como pode ser verificado pelo IC₅₀ de **S3**, possui atividade moderada (IC₅₀ = 41,6 μM) se comparado as demais substâncias.

Tabela 14: Atividade Antipromastigota das sidnonas **S1-S11**.



	X	Y	n		X	Y	n
S1	H	H	0	S7	H	H	2
S2	F	H	0	S8	NO ₂	H	0
S3	Cl	H	0	S8B	NH ₂	H	0
S4	Br	H	0	S9	H	NO ₂	0
S5	Cl	NO ₂	0	S9B	H	NH ₂	0
S6	H	H	1	S10	OCH ₃	H	0
				S11	CH ₃	H	0

Composto	<i>L. amazonensis</i> IC ₅₀ (μM)	Composto	<i>L. amazonensis</i> IC ₅₀ (μM)
S1	33,3 ± 15,4	S8	79,88
S2	> 128	S8B	> 128
S3	> 128	S9	18,12
S4	> 128	S9B	> 128
S5	41,6 ± 7,6	S10	> 128
S6	> 128	S11	> 128
S7	> 128		

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Vinte e uma sidnonas, das quais 8 são inéditas (sulfonamidas-sidnonas), foram preparadas e caracterizadas com sucesso a partir das aminas aromáticas ou alifáticas adequadas. A rota sintética planejada para a síntese dos híbridos sulfonamidas-sidnonas se mostrou adequada, uma vez que os produtos foram obtidos sem complicações e com rendimentos, no geral, satisfatórios. Com base nos resultados dos ensaios biológicos realizados até o momento percebe-se que a substituição de hidrogênio por outros átomos ou grupos nas posições *para* e *meta* do anel benzênico da 3-fenil-sidnona normalmente reduz a atividade anti-promastigota desses mesoiônicos. A *N*-(*m*-nitro-fenil)-sidnona foi a única substância que apresentou atividade superior a 3-fenil-sidnona, enfatizando a importância do grupo nitro em *meta* para a atividade biológica avaliada.

Pretende-se concluir a avaliação de todos os compostos contra as formas promastigotas e amastigotas da *Leishmania amazonensis*, bem como investigar o principal alvo molecular envolvido no efeito leishmanicida desses compostos.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVERSA, L.; TIBURCIO, M. G. S.; PEREIRA-RICHINI, V. B.; RAMIREZ, L. E. Human leishmaniasis in Brazil: a general review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, n. 3, p. 281-289, 2018.

APPLEGATE, J.; TURNBULL, K. The efficient synthesis of 3-arylsydnes under neutral conditions. **Synthesis**, v. 1988, n. 12, p. 1011-1012, 1988.

ASUNDARIA, S. T.; PATEL, N. S.; PATEL, K. C. Novel 3-[4-(diethylamino) phenyl]-4-substituted-1-ylsulfonyl) sydnones: Synthesis, characterization and antimicrobial studies. **Organic Communications**, v. 3, n. 2, p. 30, 2010.

AZARIFAR, D.; GHASEMNEJAD-BOSRA, H. Catalytic activity of 1, 3-dibromo-5, 5-dimethylhydantoin (DBH) in the one-pot transformation of *N*-arylglycines to *N*-arylsydnes in the presence of NaNO₂/Ac₂O under neutral conditions: subsequent bromination of these sydnones to their 4-bromo derivatives. **Synthesis**, v. 2006, n. 7, p. 1123-1126, 2006.

BAKER, W.; OLLIS, W. D. Meso-ionic compounds. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, v. 11, n. 1, p. 15-29, 1957.

BAKER, W.; OLLIS, W. D. Structure of the 'Sydnones'. **Nature**, v. 158, n. 4020, p. 703-703, 1946.

BAKER, W.; OLLIS, W. D.; POOLE, V. D. Cyclic meso-ionic compounds. Part I. The structure of the sydnones and related compounds. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 307-314, 1949.

BAKER, W.; OLLIS, W.; POOLE, V. D. Cyclic meso-ionic compounds. Part III. Further properties of the sydnones and the mechanism of their formation. **Journal of the Chemical Society**, n. 0, p. 1542-1551, 1950.

BARBER, M.; BROADBENT, S.J.; CONNOR, J. A.; GUEST, M. F.; HILLIER, I. H.; PUXLEY, H. J. Electronic structure of sydnones. An investigation by means of ESCA and molecular orbital calculations. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 11, p. 1517-1521, 1972.

BÄRNIGHAUSEN, H.; JELLINET, F.; MUNNIK, J.; VOS, A. The structure of *N*-(*p*-bromophenyl) sydnone. **Acta Crystallographica**, v. 16, n. 6, p. 471-475, 1963.

BELLAS, M.; SUSCHITZKY, H. Syntheses of heterocyclic compounds. Part XII. Halogen-substituted 3-arylsydnes. **Journal of the Chemical Society C: Organic**, p. 189-192, 1966.

BRAZ, V. R.; ECHEVARRIA, A. Reactivity of 3-*N*-(4-chloro-3-nitrophenyl)-sydnone in SNAr reactions. **Heterocyclic Communications**, v. 2, n. 6, p. 507-512, 1996.

EADE, R.; EARL, J. C. Further studies on the sydnones. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, n. 0, p. 2307-2310, 1948.

- BIRD, C. W. A new aromaticity index and its application to five-membered ring heterocycles. **Tetrahedron**, v. 41, n. 7, p. 1409-1414, 1985.
- BIZETTO, E. L.; NOLETO, G. R.; ECHEVARRIA, A.; CANUTO, A. V.; CADENA, S. M. S. C. Effect of sydnone SYD-1 on certain functions of LPS-stimulated macrophages. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 360, n. 1-2, p. 15-21, 2012.
- BOOTS, S. G.; CHENG, C.-C. Structural modification studies of 3-piperonylsydnone I. synthesis of piperonyl-substituted pyrazoles, isoxazoles, triazoles, oxadiazoles and thiadiazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 272-283, 1967.
- BROWN, A. W; FISHER, M.; TOZER, G. M.; KANTHOU, C.; HARRITY, J. P. A. Sydnone cycloaddition route to pyrazole-based analogs of combretastatin A4. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 20, p. 9473-9488, 2016.
- BRYSON, A.; DAVIES, N. R.; SERJEANT, E. P. The ionization constants of N-(substituted-phenyl)-glycines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 13, p. 1933-1938, 1963.
- BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, n. 10151, p. 951-970, 2018.
- CAPELA, R.; MOREIRA, R.; LOPES, F. An Overview of Drug Resistance in Protozoal Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 22, p. 5748, 2019.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. Oxford: University Press, cap. 17, 2000.
- DA SILVA, L. E.; JOUSSEF, A. C.; PACHECO, L. K.; DA SILVA, D. G.; STEINDEL, M. REBELO, R. A. Synthesis and in vitro evaluation of leishmanicidal and trypanocidal activities of N-quinolin-8-yl-arylsulfonamides. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 15, n. 24, p. 7553-7560, 2007.
- DANTAS-TORRES, F. The role of dogs as reservoirs of Leishmania parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Veterinary parasitology**, v. 149, n. 3-4, p. 139-146, 2007.
- DECUYPÈRE, E.; PLOUGASTEL, L.; AUDISIO, D.; TARAN, F. Sydnone–alkyne cycloaddition: applications in synthesis and bioconjugation. **Chemical Communications**, v. 53, n. 84, p. 11515-11527, 2017.
- DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene**, v. 95, n. 3, p. 239-243, 2001.
- DORABABU, A.; KAMBLE, R. R.; SHAIKH, S. K. J.; SOMAGOND, S. M.; BAYANNAVAR, P. K.; JOSHI, S. D. Synthesis, Docking, and Pharmacological Evaluation of Derivatives of α -Aminoketones Appended to Sydnones as Potent Antitubercular and Antifungal Scaffolds. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 9, p. 2430-2441, 2019.

EADE, R. A.; EARL, J. C. The sydnones. A new class of compound containing two adjacent nitrogen atoms. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 591-593, 1946.

EADE, R. A.; EARL, J. C. Further studies on the sydnones. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 2307-2310, 1948.

EARL, J. C. Structure of the sydnones. **Nature**, v. 158, n. 4025, p. 910-910, 1946.

EARL, J. C.; LEAKE, E. M. W.; LE FEVRE, R. J. W. 460. The dipole moments of N- and C-substituted sydnones. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 2269-2275, 1948.

EARL, J. C.; MACKNEY, A. W. The action of acetic anhydride on *N*-nitrosophenylglycine and some of its derivatives. **Journal of the Chemical Society**, p. 899-900, 1935.

ELGEMEIE, G. H.; AZZAM, R. A.; ELSAYED, R. E. Sulfa drug analogs: new classes of *N*-sulfonyl aminated azines and their biological and preclinical importance in medicinal chemistry (2000–2018). **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, p. 10990-1131, 2019.

ENDRIS, M.; TAKELE, Y.; WOLDEYOHANNES, D.; TIRUNEH, M.; MOHAMMED, R.; MOGES, F.; LYNEN, L.; JACOBS, J.; GRIENSVEN, J. V.; DIRO, E. Bacterial sepsis in patients with visceral leishmaniasis in Northwest Ethiopia. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

FAIÕES, V. S.; FROTA, L. C. R. M.; CUNHA-JUNIOR, E. F.; BARCELLOS, J. C. F.; DA SILVA, T.; NETTO, C. D.; DA-SILVA, S. A. G.; SILVA, A. J. M.; COSTA, P. R. R.; TORRES-SANTOS, E. C. Second-generation pterocarpanquinones: synthesis and antileishmanial activity. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 24, n. 1, p. 35, 2018.

FAN, J. M.; WANG, Y.; UENG, C. H. Electrostatic properties of sydnone derivatives. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 31, p. 8193-8199, 1993.

FANG, Y.; WU, C.; LAROCK, R. C.; SHI, F. Synthesis of 2 *H*-indazoles by the [3+2] dipolar cycloaddition of sydnones with arynes. **The Journal of organic chemistry**, v. 76, n. 21, p. 8840-8851, 2011.

FEASEY, N.; WANSBROUGH-JONES, M.; MABEY, D. C. W.; SOLOMON, A. W. Neglected tropical diseases. **British medical bulletin**, v. 93, n. 1, p. 179-200, 2010.

FUGGER, J.; TIEN, J. M.; HUNSBERGER, I. M. The preparation of substituted hydrazines. I. Alkylhydrazines via alkylsydnones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 7, p. 1843-1848, 1955.

GALUPPO, L. F.; dos REIS LÍVERO, F. A.; MARTINS, G. G.; CARDOSO, C. C.; BELTRAME, O. C.; KLASSEN, L. M. B.; CANUTO, A. V. S.; ECHEVARRIA, A.; TELLES, J. E. Q.; KLASSEN, G.; ACCO, A. Sydnone 1: a mesoionic compound with antitumoral and haematological effects in vivo. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 119, n. 1, p. 41-50, 2016.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. D. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HAMMETT, L. P. The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 96-103, 1937.

HEARN, M. T. W.; POTTS, K. T. Pulsed Fourier-transformed ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra of methylsydnone and related compounds. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 8, p. 875-877, 1974.

HILAL, S. H.; KARICKHOFF, S. W.; CARREIRA, L. A. Estimation of microscopic, zwitterionic ionization constants, isoelectric point and molecular speciation of organic compounds. **Talanta**, v. 50, n. 4, p. 827-840, 1999.

HILL, W.; SUTTON, L. E. Les moments dipolaires de quelques composés semi-ioniques. **Journal de Chimie Physique**, v. 46, p. 244-248, 1949.

HODSON, Stephen J.; TURNBULL, Kenneth. Bromination of sydnones. II Bromination of 3-(2-aminophenyl) sydnone and related compounds. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 22, n. 5, p. 1223-1227, 1985.

HUISGEN, R.; GRASHEY, R.; GOTTHARDT, H.; SCHMIDT, R. 1, 3-Dipolar Additions of Sydnones to Alkynes. A new route into the pyrazole series. **Angewandte Chemie**, v. 1, n. 1, p. 48-49, 1962.

(a) ISOBE, T.; ISHIKAWA, T. 2-Chloro-1, 3-dimethylimidazolinium chloride. 1. A powerful dehydrating equivalent to DCC. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 19, p. 6984-6988, 1999. (b) ISOBE, T.; ISHIKAWA, T. 2-Chloro-1, 3-dimethylimidazolinium chloride. 2. Its application to the construction of heterocycles through dehydration reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 19, p. 6989-6992, 1999.

KENNER, J.; MACKAY, K. Structure of the sydnones. **Nature**, v. 158, n. 4025, p. 909-910, 1946.

KIER, L. B.; DHAWAN, D. Synthesis of sydnones as potential therapeutic agents. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 11, p. 1058-1061, 1962.

KIER, L. B.; ROCHE, E. B. Molecular orbital calculations of the electronic structure of the sydnones. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 8, p. 807-812, 1966.

KIER, L. B.; ROCHE, E. B. Medicinal chemistry of the mesoionic compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 56, n. 2, p. 149-168, 1967.

KULSHRESTHA, A.; BHANDARI, V.; MUKHOPADHYAY, R.; RAMESH, V.; SUNDAR, S.; MAES, L.; DUJARDIN, J. C.; ROY, S.; SALOTRA, P. Validation of a simple resazurin-based promastigote assay for the routine monitoring of miltefosine susceptibility in clinical isolates of *Leishmania donovani*. **Parasitology research**, v. 112, n. 2, p. 825-828, 2013.

KUSHI, Y.; FERNANDO, Q. The crystal and molecular structure of dehydrodithizone. **Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications**, n. 21, p. 1240b-1241, 1969.

LESSA, M. M.; LESSA, H. A.; CASTRO, T. W. N.; OLIVEIRA, A.; SCHERIFER, A.; MACHADO, P.; CARVALHO, E. M. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 73, n. 6, p. 843-847, 2007.

LIMA, S. C. M.; PACHECO, J. S.; MARQUES, A. M.; VELTRI, E. R. P.; ALMEIDA-LAFETÁ, R. C.; FIGUEIREDO, M. R.; KAPLAN, M. A. C.; TORRES-SANTOS, E. C. Leishmanicidal activity of withanolides from *Aureliana fasciculata* var. *fasciculata*. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3160, 2018.

MA, S.; YEH, M. Carbon-13 NMR Studies of some sydnone derivatives. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 32, n. 2, p. 151-156, 1985.

MCCAUSTLAND, D. J.; BURTON, W. H.; CHENG, C. C. Structural modification studies of 3-piperonylsydnone. III. Some analogs of 3-piperonylsydnone and 2,4-diamino-5-piperonylpyrimidine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 89-97, 1971.

MORLEY, J. O. Theoretical studies on the structure and electronic properties of 3-(4-tolyl) sydnone. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 2, p. 253-257, 1995.

NAGLE, A. S.; KHARE, S.; KUMAR, A. B.; SUPEK, F.; BUCHYNSKY, A.; MATHISON, C. J. N.; CHENNAMANENI, N. K.; PENDEM, N.; BUCKNER, F. S.; GELB, M. H.; MOLTENI, V. Recent developments in drug discovery for leishmaniasis and human African trypanosomiasis. **Chemical reviews**, v. 114, n. 22, p. 11305-11347, 2014.

NEWTON, C. G.; RAMSDEN, C. A. Meso-ionic heterocycles (1976–1980). **Tetrahedron**, v. 38, n. 20, p. 2965-3011, 1982.

NYBERG, W. H.; CHENG, C. C. 3-Piperonylsydnone. A New Type of Antimalarial Agent¹. **Journal of medicinal chemistry**, v. 8, n. 4, p. 531-533, 1965.

O'BRIEN, J.; WILSON, I.; ORTON, T.; POGNAN, F. Investigation of the alamar blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **European journal of biochemistry**, v. 267, n. 17, p. 5421-5426, 2000.

OGILVIE, J. W.; CORWIN, A. H. The structure of dehydrodithizone: a novel synthesis of tetrazolium salts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 83, n. 24, p. 5023-5027, 1961.

OLIVEIRA, F. R.; PESSOA, M. C.; ALBUQUERQUE, R. F. V.; SCHALCHER, T. R.; MONTEIRO, M. C.; Clinical applications and methemoglobinemia induced by dapsone. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1770-1779, 2014.

OLLIS, W. D.; STANFORTH, S. P.; RAMSDEN, C. A. Heterocyclic mesomeric betaines. **Tetrahedron**, v. 41, n. 12, p. 2239-2329, 1985.

OLLIS, W. D.; RAMSDEN, C. A. Meso-ionic compounds. In: **Advances in Heterocyclic Chemistry**. Academic Press, 1976. p. 1-122.

ORGEL, L. E.; COTTRELL, T.L.; DICK, W.; SUTTON, L.E. The calculation of the electric dipole moments of some conjugated heterocyclic compounds. **Transactions of the Faraday Society**, v. 47, p. 113-119, 1951.

OZIMINSKI, W. P.; RAMSDEN, C. A. A DFT and ab initio study of conjugated and semi-conjugated mesoionic rings and their covalent isomers. **Tetrahedron**, v. 71, n. 39, p. 7191-7198, 2015.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO/WHO), Leishmanioses. Informe Epidemiológico das américas, 2020.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO/WHO). Disponível em: <<https://www.paho.org/en/topics/leishmaniasis>>. Acesso em: 04/01/2021

PARRASION, S.; BRIEUX, G. A. Ultraviolet absorption spectra of N-arylglycine and derivatives. **Bull. Soc. Chim. France**, v. 35, 1963.

PÉTRY, N.; VANDERBEEKEN, T.; MALHER, A.; BRINGER, Y.; RETAILLEAU, P.; BANTREIL, X.; LAMATY, F. Mechanochemistry of sydnone-containing coordination complexes. **Chemical Communications**, v. 55, n. 64, p. 9495-9498, 2019.

PINHEIRO, L. C. S.; FERREIRA, M. L. G.; SILVEIRA, F. F.; FEITOSA, L. M. BOECHAT, N. Synthetic compounds with sulfonamide moiety against Leishmaniasis: an overview. **Medicinal Chemistry Research**, p. 1-11, 2019.

PLOUGASTEL, L.; KONIEV, O.; SPECKLIN, S.; DECUYPERE, E.; CRÉMINON, C.; BUISSON, D.-A.; WAGNER, A.; KOLODYCH, S.; TARAN, F. 4-Halogeno-sydnonos for fast strain promoted cycloaddition with bicyclo-[6.1. 0]-nonyne. **Chemical Communications**, v. 50, n. 66, p. 9376-9378, 2014.

PONTE-SUCRE, A.; GAMARRO, F.; DUJARDIN, J.-C.; BARRETT, M. P.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, R.; POUNTAIN, A. W.; MWENECHANYA, R.; PAPADOPOULOU, B. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 12, p. e0006052, 2017.

(a) POPOFF, I. C.; SINGHAL, G. H. Antimalarial agents. I. Reduction of sydnone derivatives. **Journal of medicinal chemistry**, v. 11, n. 3, p. 631-633, 1968. (b) POPOFF, I. C.; SINGHAL, G. H.; Antimalarial agents. III. Bis [p-(3-sydnonyl) phenyl] sulfone. **Journal of medicinal chemistry**, v. 11, n. 4, p. 886-887, 1968.

POPOFF, I. C.; SINGHAL, G. H.; ENGLE, A. R.; Antimalarial agents. 7. Compounds related to 4, 4'-bis (aminophenyl) sulfone. **Journal of medicinal chemistry**, v. 14, n. 6, p. 550-551, 1971.

PURKAIT, B.; KUMAR, A.; NANDI, N.; SARDAR, A. H.; DAS, S.; KUMAR, S.; PANDEY, K.; RAVIDAS, V.; KUMAR, M.; DE, T.; SINGH, D.; DAS, P. Mechanism of

amphotericin B resistance in clinical isolates of *Leishmania donovani*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 2, p. 1031-1041, 2012.

RAI, N. S.; KALLURAYA, B.; LINGAPPA, B.; SHENOY, S.; PURANIC, V. G. Convenient access to 1, 3, 4-trisubstituted pyrazoles carrying 5-nitrothiophene moiety via 1, 3-dipolar cycloaddition of sydnone with acetylenic ketones and their antimicrobial evaluation. **European journal of medicinal chemistry**, v. 43, n. 8, p. 1715-1720, 2008.

RAKESH, K. P.; WANG, S.-M.; LENG, J.; RAVINDAR, L.; ASIRI, A. M.; MARWANI, H. M.; QIN, H.-L. Recent development of sulfonyl or sulfonamide hybrids as potential anticancer agents: a key review. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 488-505, 2018.

ROQUE, A. L. R.; JANSEN, A. M. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**, v. 3, n. 3, p. 251-262, 2014.

SAROJINI, K.; KRISHNAN, H.; KANAKAM, C. C.; MUTHU, S. Synthesis, structural, spectroscopic studies, NBO analysis, NLO and HOMO–LUMO of 4-methyl-N-(3-nitrophenyl) benzene sulfonamide with experimental and theoretical approaches. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 108, p. 159-170, 2013.

SAVALIYA, P. P.; AKBARI, V. K.; PATEL, K. C. Studies on synthesis of some new sydnone containing compounds and their biological activities. **Chemical Science Transactions**, v. 2, p. 589-597, 2013.

SCARIM, C. B.; CHELUCCI, R. C.; dos SANTOS, J. L.; CHIN, C. M. The use of sulfonamide derivatives in the treatment of trypanosomatid Parasites including *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, and *Leishmania* ssp. **Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 24-38, 2020.

SCHÖNBERG, A. The constitution and isomerism of certain triazole derivatives of the nitron type in the light of the Bredt rule and the theory of resonance. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 824-825, 1938.

SHAW, J. J. Animal reservoirs of *Leishmania* in different ecological situations and their importance in the epidemiology of the disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 83, p. 486-490, 1988.

SHIH, M.H.; KE, F.Y. Syntheses and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 12, n. 17, p. 4633-4643, 2004.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; BRYCE, D. L. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. John Wiley & Sons, 2005. Cap. 2.

SIMAS, A. M.; MILLER, J.; DE ATHAYADE FILHO, P. F.. Are mesoionic compounds aromatic?. **Canadian journal of chemistry**, v. 76, n. 6, p. 869-872, 1998.

(a) SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, v. 2, 2002. Cap. 20. (b) SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, v. 2, 2002. Cap. 24.

SOARES-BEZERRA, R. J.; LEON, L. L.; ECHEVARRIA, A.; REIS, C. M.; GOMES-SILVA, L.; AGOSTINHO, C. G.; FERNANDES, R. A.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; GENESTRA, M. S. In vitro evaluation of 4-phenyl-5-(4'-X-phenyl)-1, 3, 4-thiadiazolium-2-phenylaminide chlorides and 3 [N-4'-X-phenyl]-1, 2, 3-oxadiazolium-5-olate derivatives on nitric oxide synthase and arginase activities of *Leishmania amazonensis*. **Experimental parasitology**, v. 135, n. 1, p. 50-54, 2013.

SOUSA-PEREIRA, D.; de OLIVEIRA, T. S.; PAIVA, R. O.; CHAVES, O. A.; NETTO-FERREIRA, J. C.; ECHEVARRIA-LIMA, J.; ECHEVARRIA, A. Synthetic (E)-3-Phenyl-5-(phenylamino)-2-styryl-1, 3, 4-thiadiazol-3-ium Chloride Derivatives as Promising Chemotherapy Agents on Cell Lines Infected with HTLV-1. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 2537, 2020.

SPECKLIN, S.; DECUYPERE, E.; PLOUGASTEL, L.; ALIANI, S.; TARAN, F. One-pot synthesis of 1, 4-disubstituted pyrazoles from arylglycines via copper-catalyzed sydnone-alkyne cycloaddition reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 16, p. 7772-7777, 2014.

STEWART, F. H. C. The chemistry of the sydnones. **Chemical Reviews**, v. 64, n. 2, p. 129-147, 1964.

SUN, B.; LIANG, H.; CHE, D.; LIU, H.; GUO, S. Mechanistic investigation of CO generation by pyrolysis of furan and its main derivatives. **RSC advances**, v. 9, n. 16, p. 9099-9105, 2019.

TABÉLÉ, C.; FAIÕES, V. D. S.; GRIMAUD, F.; TORRES-SANTOS, E. C.; KHOUMERI, O.; CURTI, C.; VANELLE, P. Original antileishmanial hits: Variations around amidoximes. **European journal of medicinal chemistry**, v. 148, p. 154-164, 2018.

TEIXEIRA, D. E.; BENCHIMOL, M.; RODRIGUES, J. C. F.; CREPALDI, P. H.; PIMENTA, P. F. P.; SOUZA, W. The cell biology of *Leishmania*: how to teach using animations. **PLoS Pathog**, v. 9, n. 10, p. e1003594, 2013.

THANH, N. D.; DUC, H. T.; HUE, N. H. M.; VAN, H. T. K. Reaction of some substituted 3-styryl-4-formylsydnones with tetra-oacetyl- β -D-galactopyranosyl thiosemicarbazide. **Letters in Organic Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 541-546, 2016.

THIESSEN, W. E.; HOPE, H. Molecular geometry and bonding in the sydnone ring. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 23, p. 5977-5978, 1967.

TIN-LOK, C.; MILLER, J.; STANSFIELD, F. The SN mechanism in aromatic compounds. Part XXX. The sydnone ring. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 1213-1216, 1964.

TORRES-GUERRERO, E.; QUINTANILLA-CEDILLO, M. R.; RUIZ-ESMENJAUND, J.; ARENAS, R. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, 2017

TURNBULL, K. Bromination of sydnones. I. Reaction with 3-arylsydnones containing electron-donors on the aryl ring. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 22, n. 4, p. 965-968, 1985.

UZARSKI, J. S.; DIVITO, M. D.; Wertheim, J. A.; Miller, W. M. Essential design considerations for the resazurin reduction assay to noninvasively quantify cell expansion within perfused extracellular matrix scaffolds. **Biomaterials**, v. 129, p. 163-175, 2017.

VIESSER, R. V.; DUCATI, L. C.; TORMENA, C. F.; AUTSCHBACH, J. The unexpected roles of σ and π orbitals in electron donor and acceptor group effects on the ^{13}C NMR chemical shifts in substituted benzenes. **Chemical science**, v. 8, n. 9, p. 6570-6576, 2017.

VON ESCHWEGE, K. G.; MULLER, A. 2, 3-Bis (2-methoxyphenyl) tetrazolium-5-thiolate–acetone–dichloromethane (1/0.4/0.1). **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 65, n. 1, p. o2-o2, 2009.

WANG, S. P.; KUO, C. N.; MA, S.; YEH, M.-Y. ^{13}C NMR studies on 3-aryl-4-cyanosydnones (II). NMR spectroscopy and the chain-conjugated structure of sydnones. **Spectroscopy letters**, v. 26, n. 3, p. 431-445, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Disponível em: <https://www.who.int/topics/tropical_diseases/factsheets/neglected/en/>. Acesso em: 04 jan. 2021.

WIECHMANN, S.; FREESE, T.; DRAFZ, M. H. H.; HÜBNER, E. G.; NAMYSLO, J. C.; NIEGER, M.; SCHMIDT, A. Sydnone anions and abnormal N-heterocyclic carbenes of O-ethylsydnones. Characterizations, calculations and catalyses. **Chemical Communications**, v. 50, n. 80, p. 11822-11824, 2014.

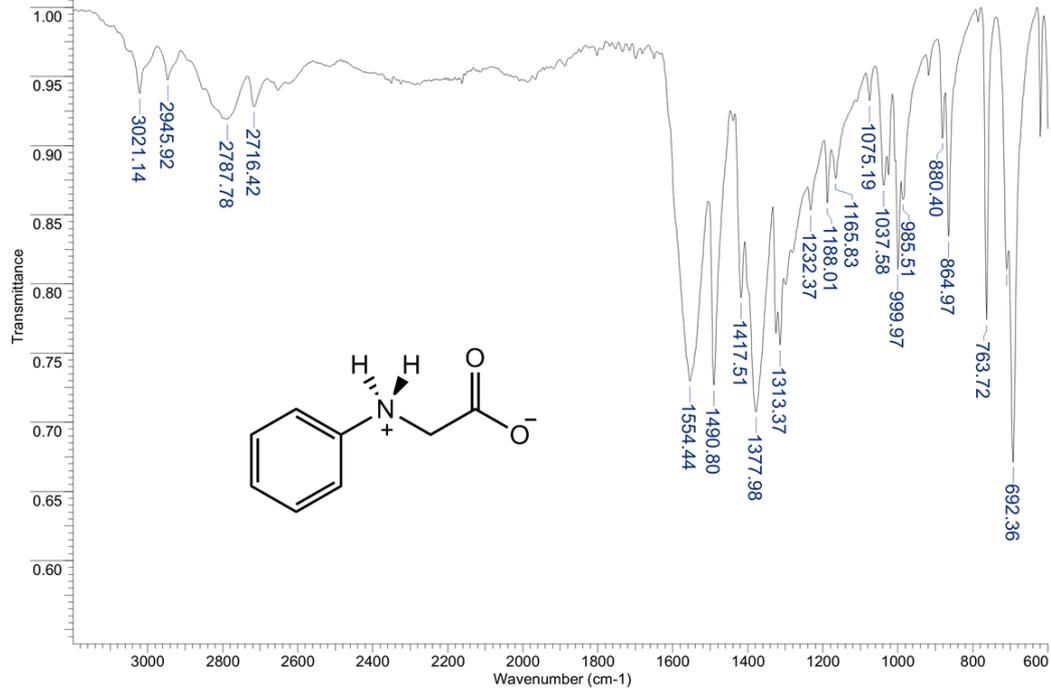
WILLIAMS, R. L.; PACE, R. J.; JEACOCKE, G. J. Applications of solvent effects—I: The spectra of secondary nitrosamines. **Spectrochimica Acta**, v. 20, n. 2, p. 225-236, 1964.

ZHANG, L.; ZHANG, X.; YAO, Z.; JIANG, S.; DENG, J.; LI, B.; YU, Z. Discovery of fluorogenic diarylsydnone-alkene photoligation: conversion of ortho-dual-twisted diarylsydnones into planar pyrazolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 140, n. 24, p. 7390-7394, 2018.

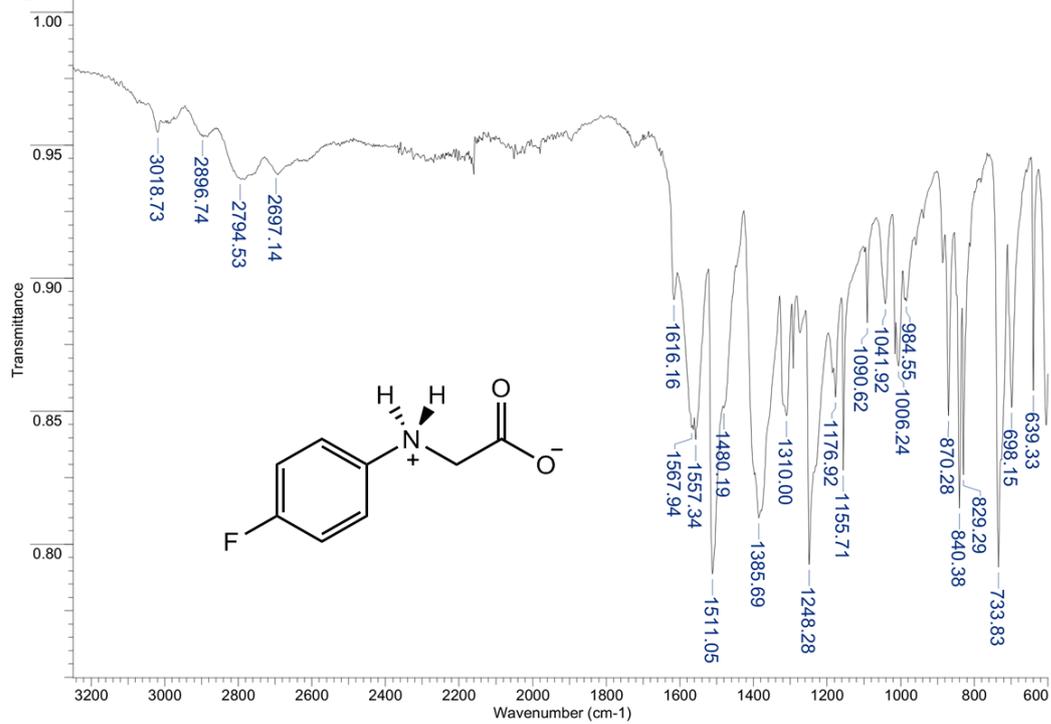
7 ANEXOS

7.1 Espectros dos compostos

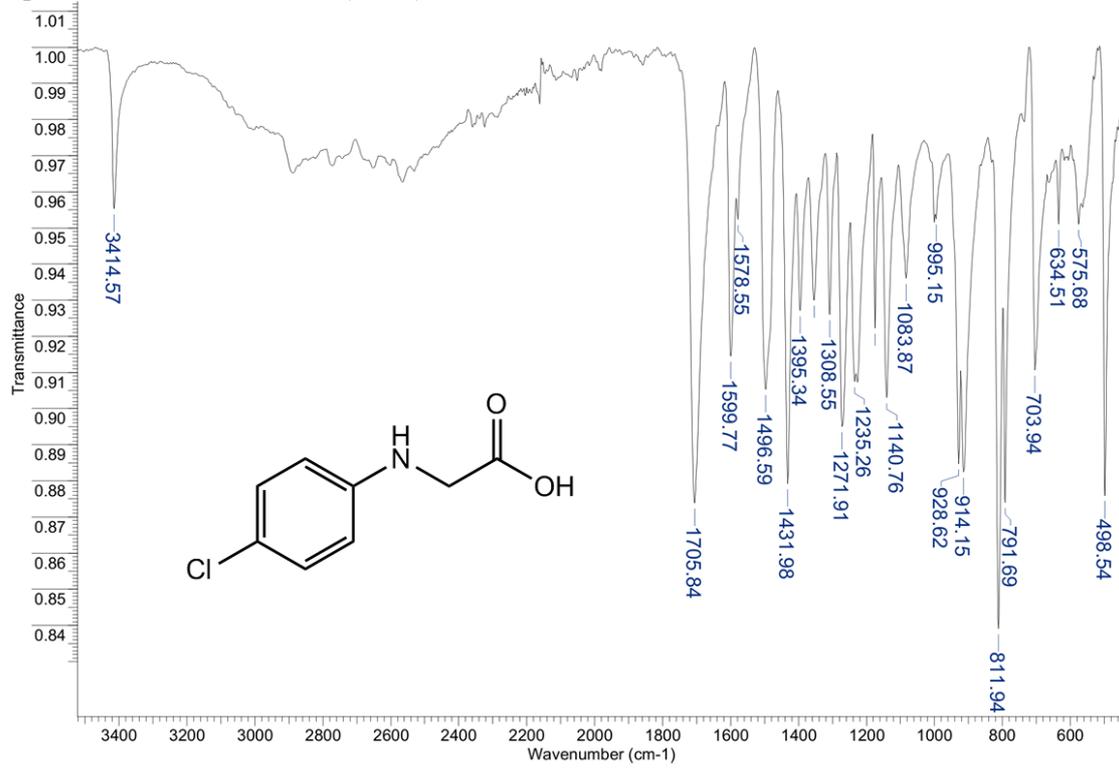
Espectro de infravermelho (ATR) de A1.



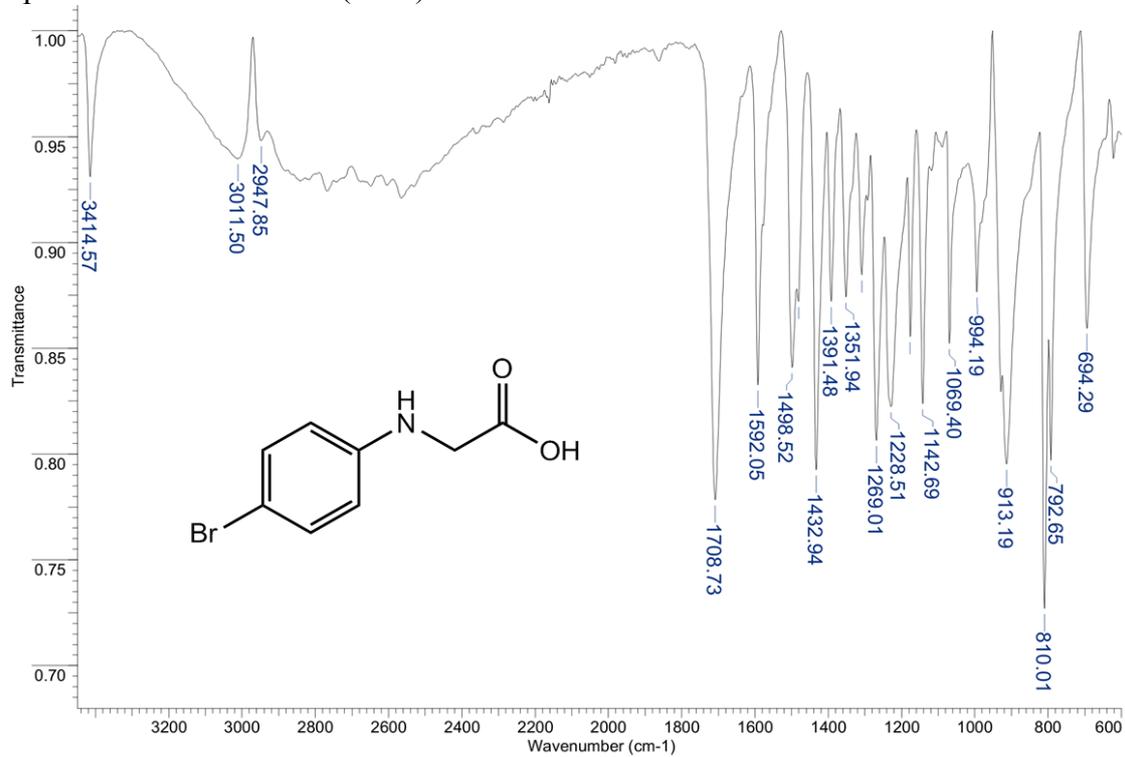
Espectro de infravermelho (ATR) de A2.



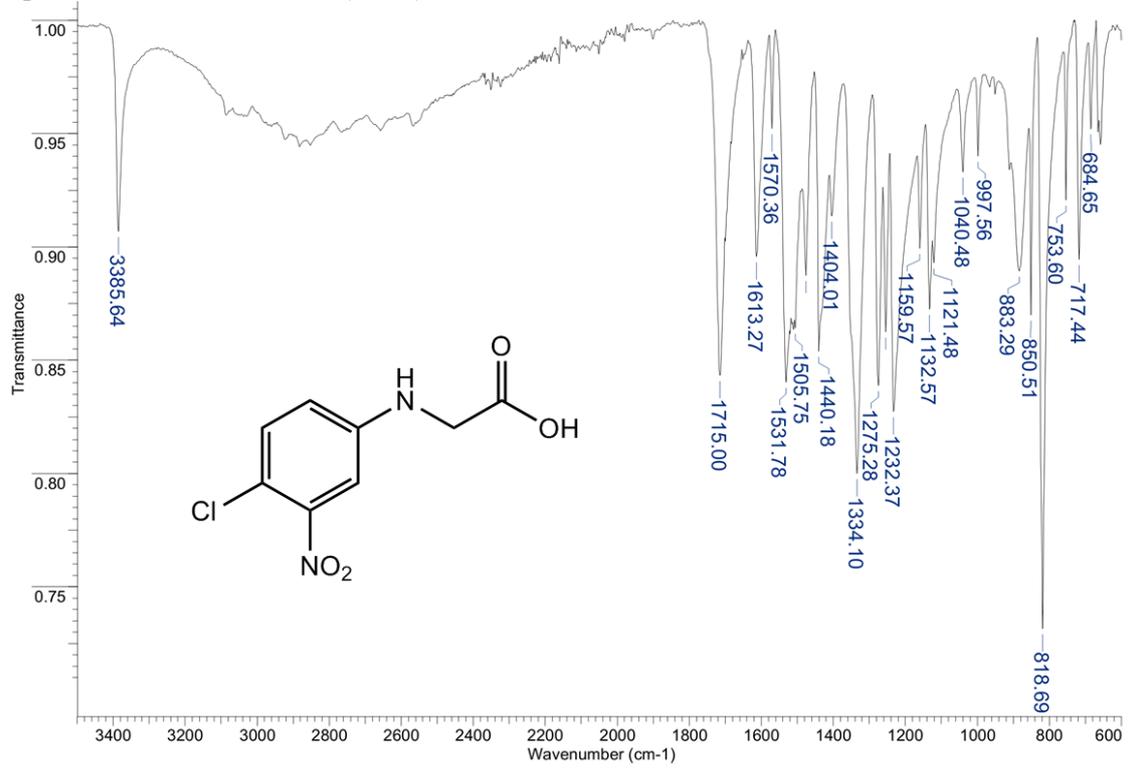
Espectro de infravermelho (ATR) de A3.



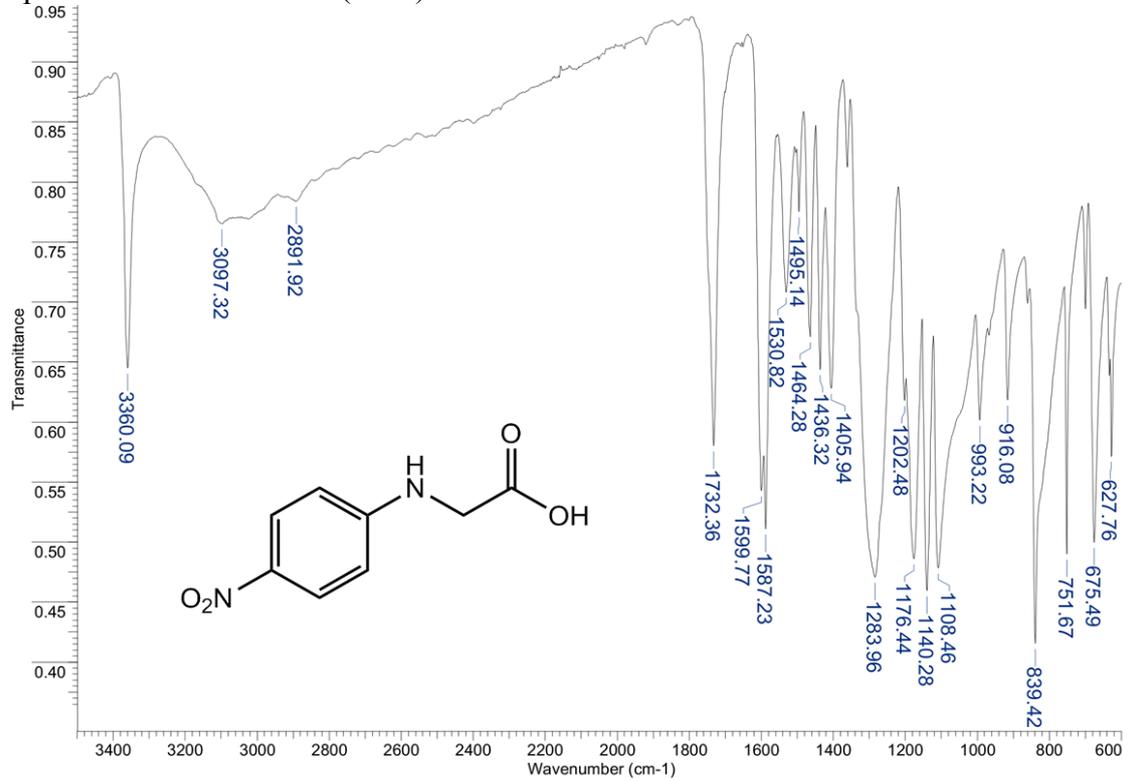
Espectro de infravermelho (ATR) de A4.



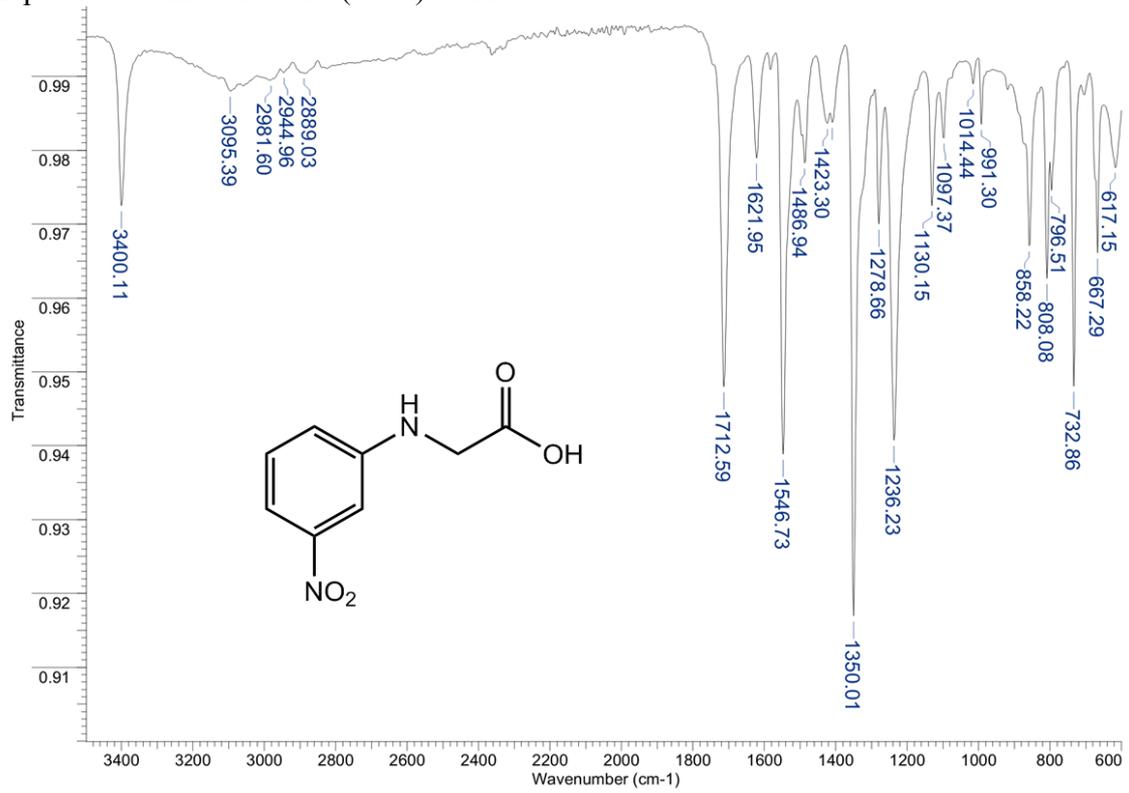
Espectro de infravermelho (ATR) de **A5**.



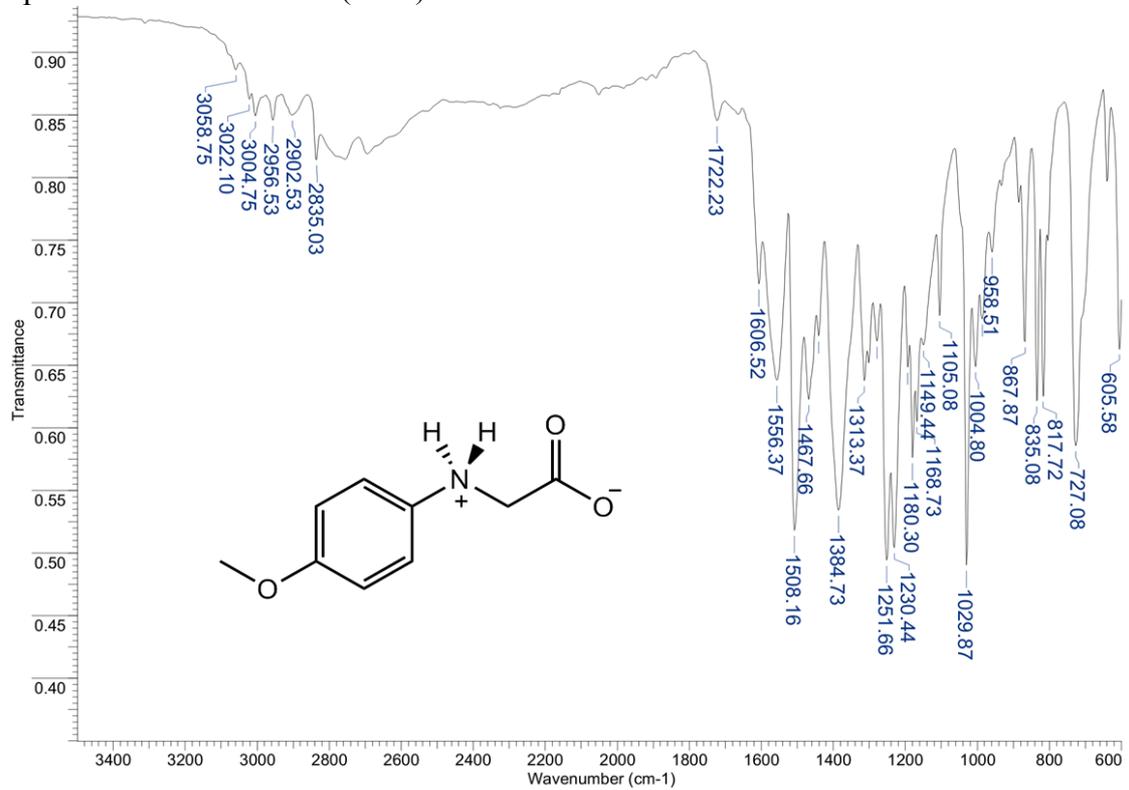
Espectro de infravermelho (ATR) de **A8**.



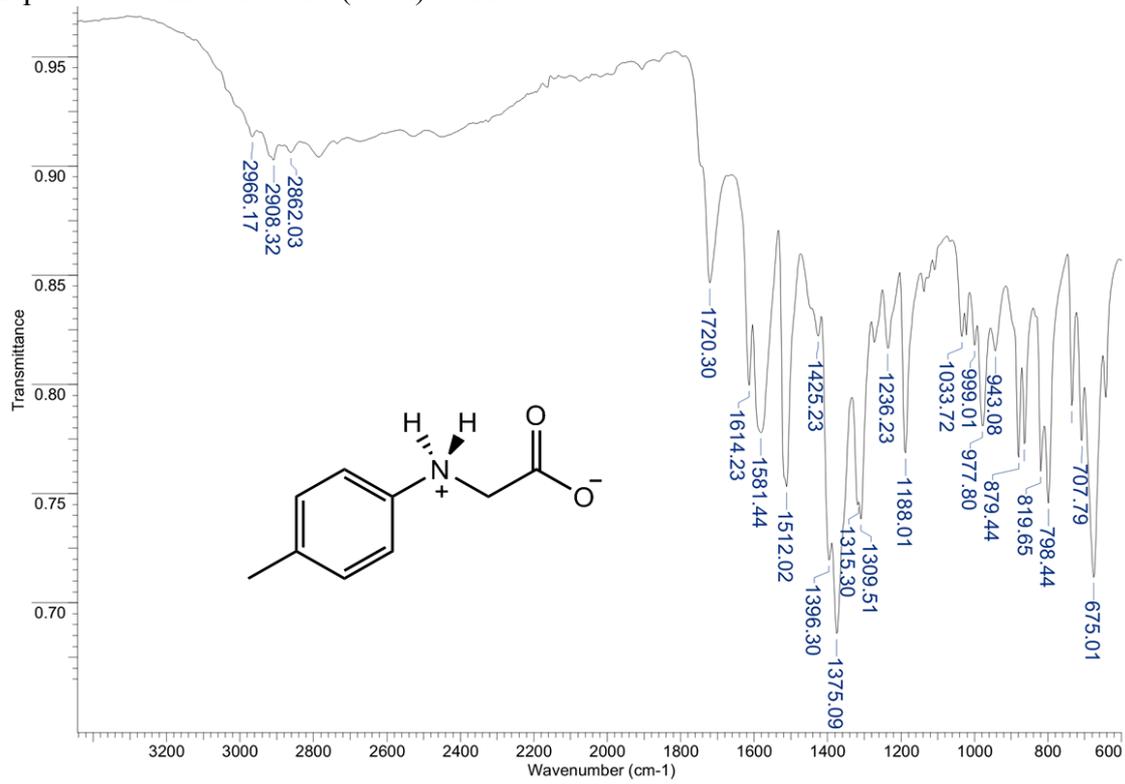
Espectro de infravermelho (ATR) de **A9**.



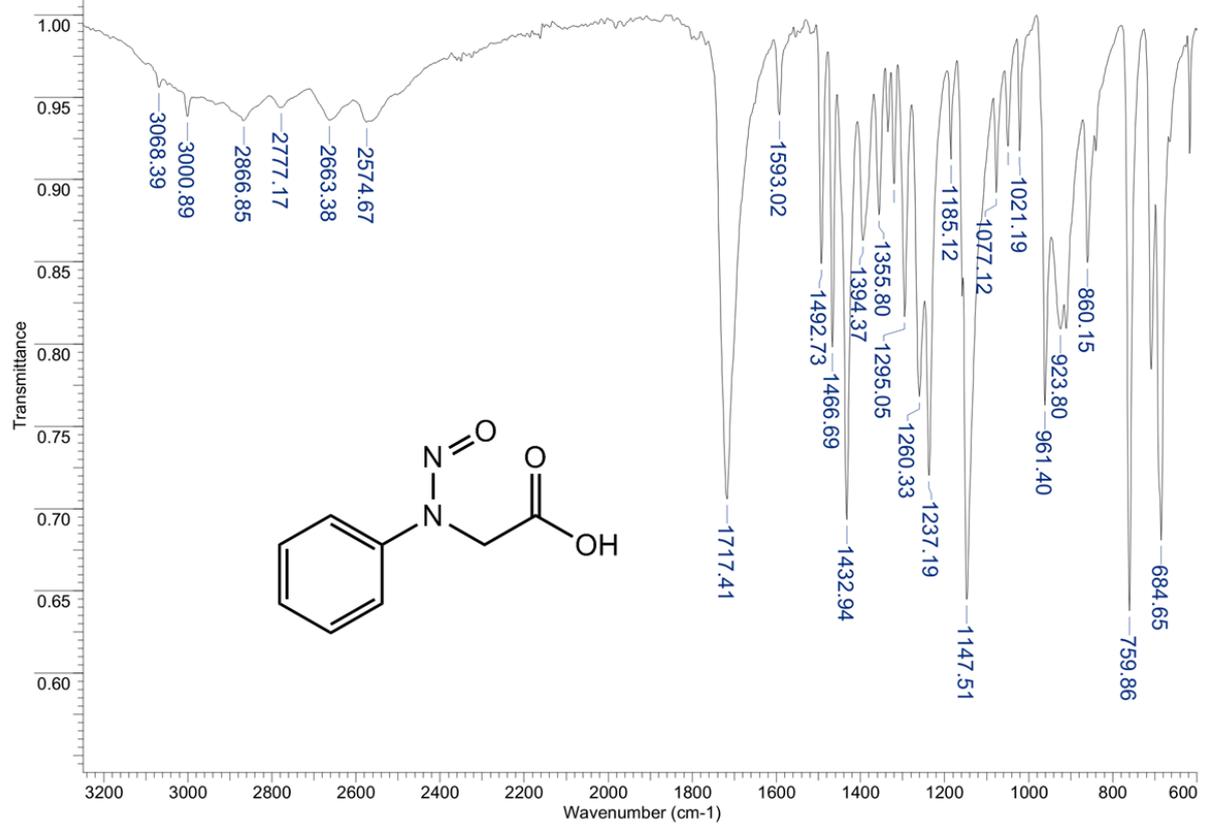
Espectro de infravermelho (ATR) de **A10**.



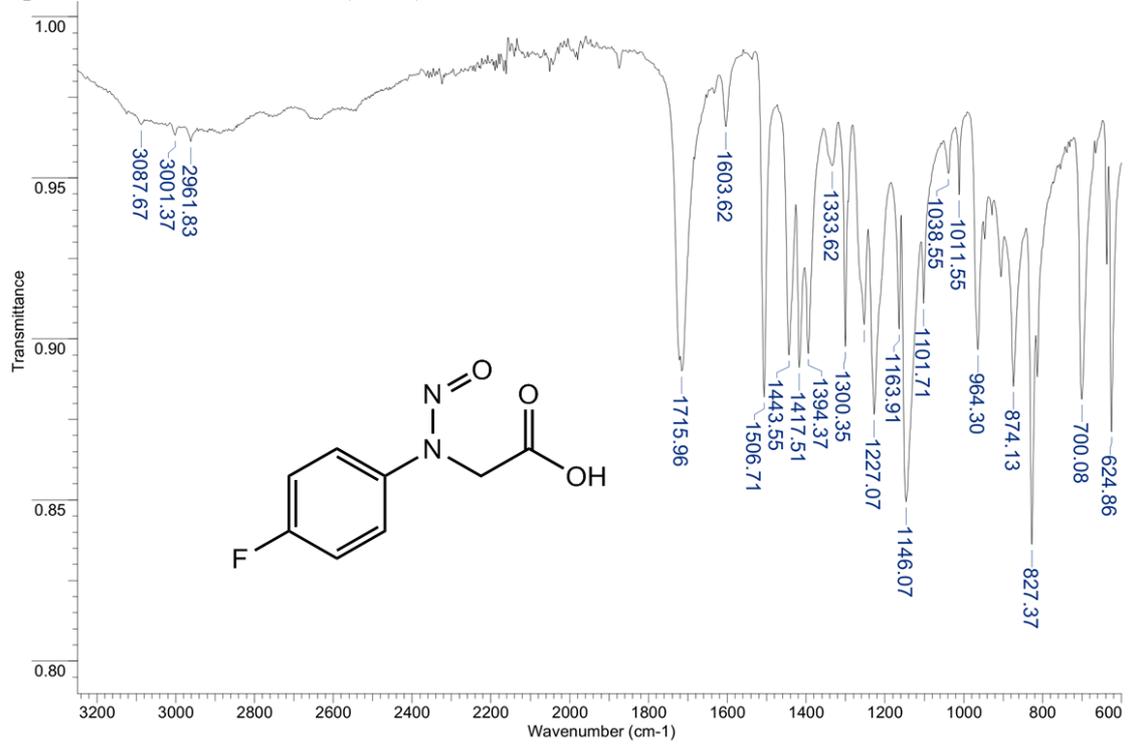
Espectro de infravermelho (ATR) de A11.



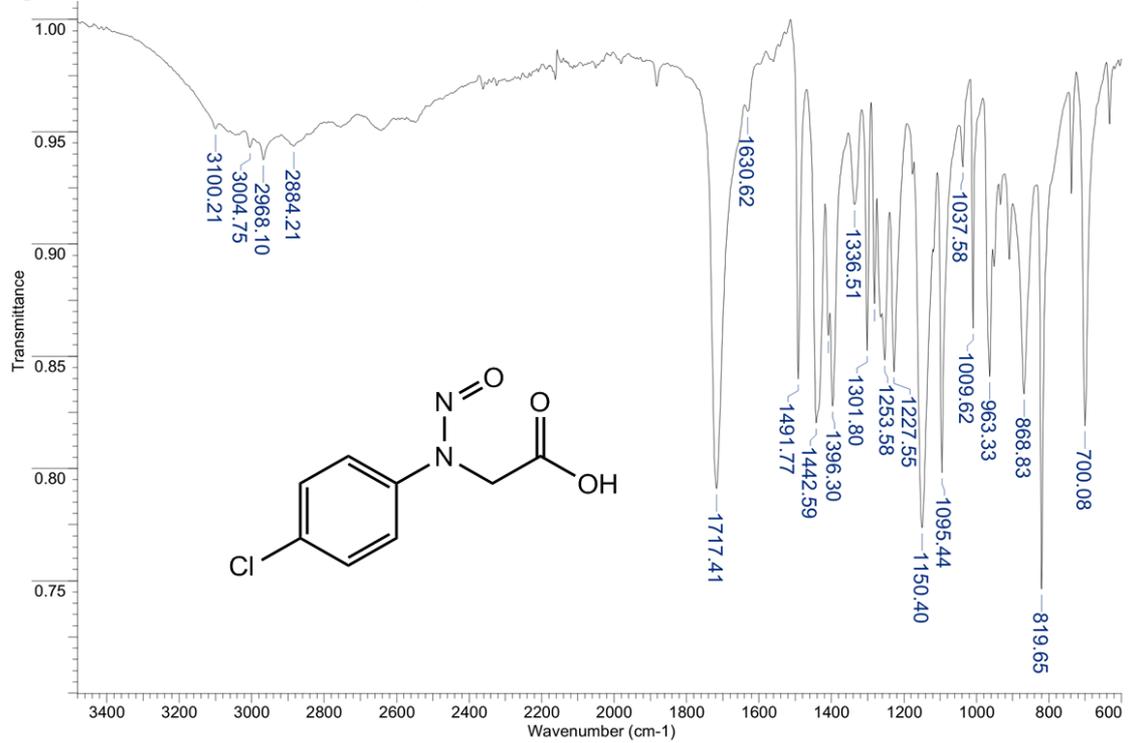
Espectro de infravermelho (ATR) de N1.



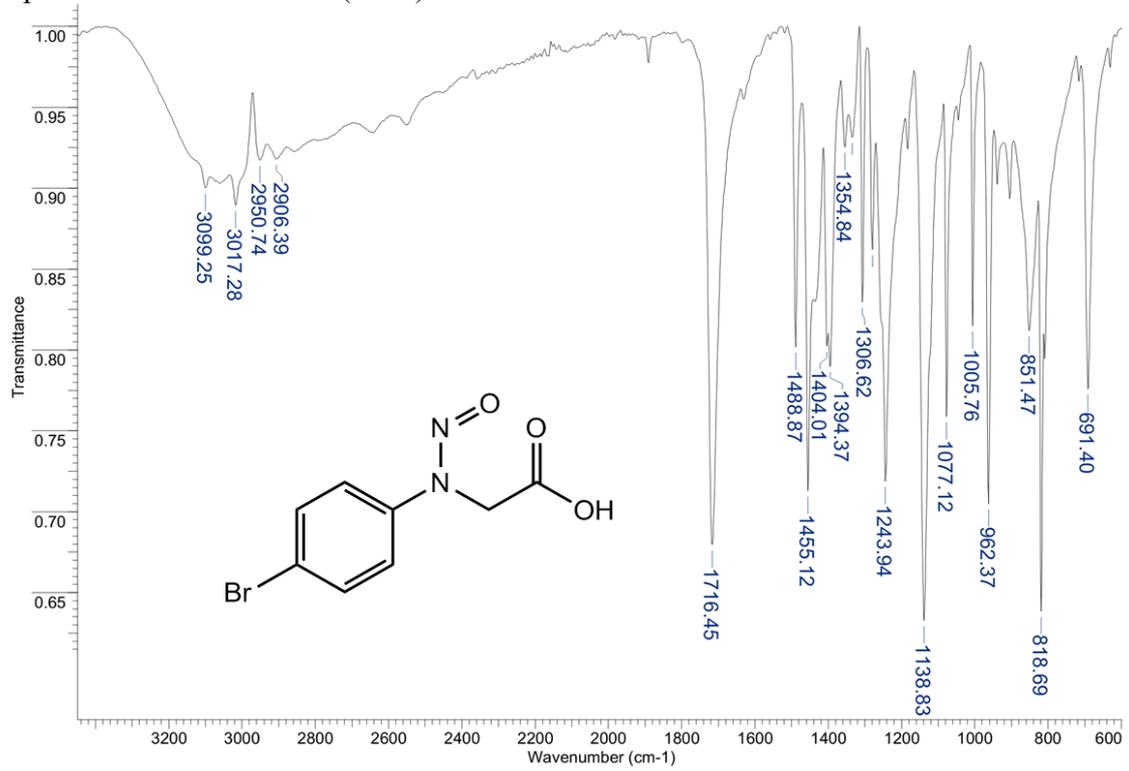
Espectro de infravermelho (ATR) de N2.



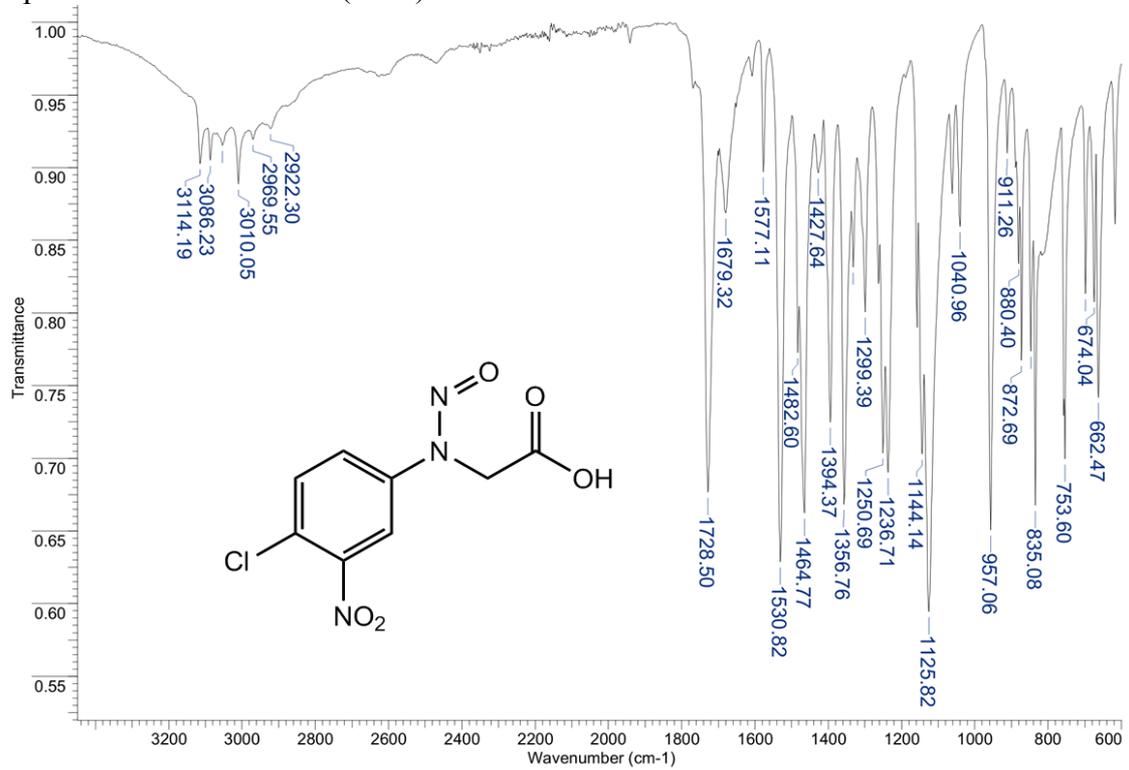
Espectro de infravermelho (ATR) de N3.



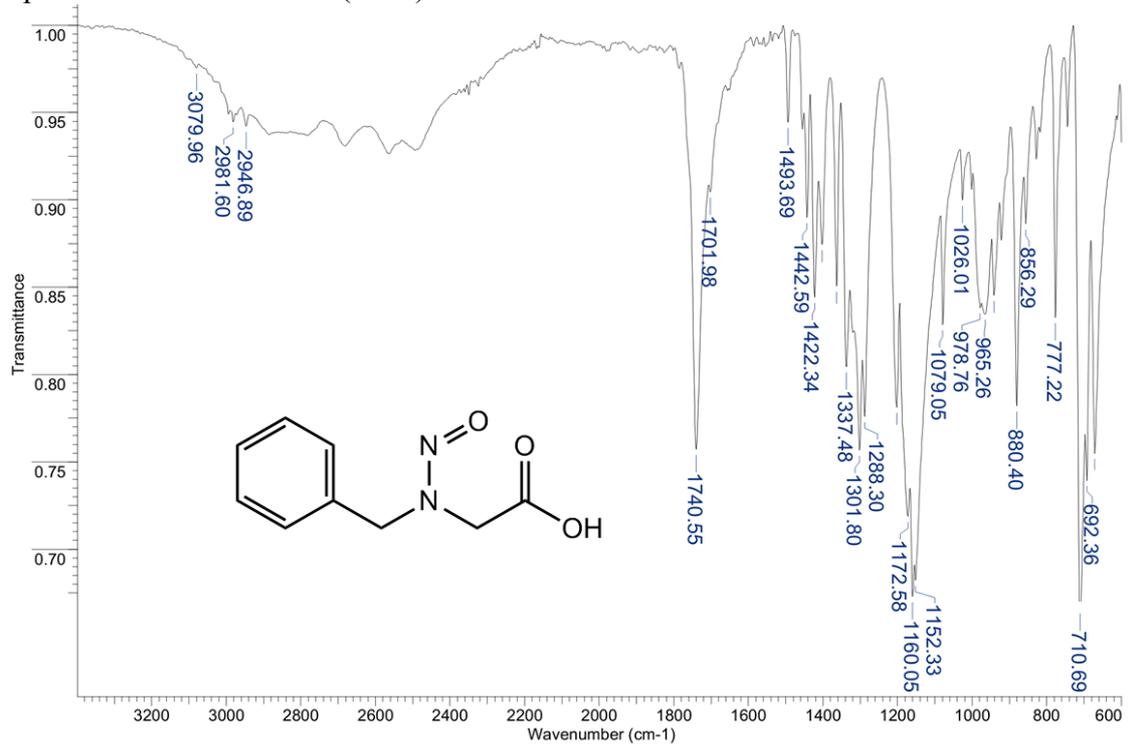
Espectro de infravermelho (ATR) de N4.



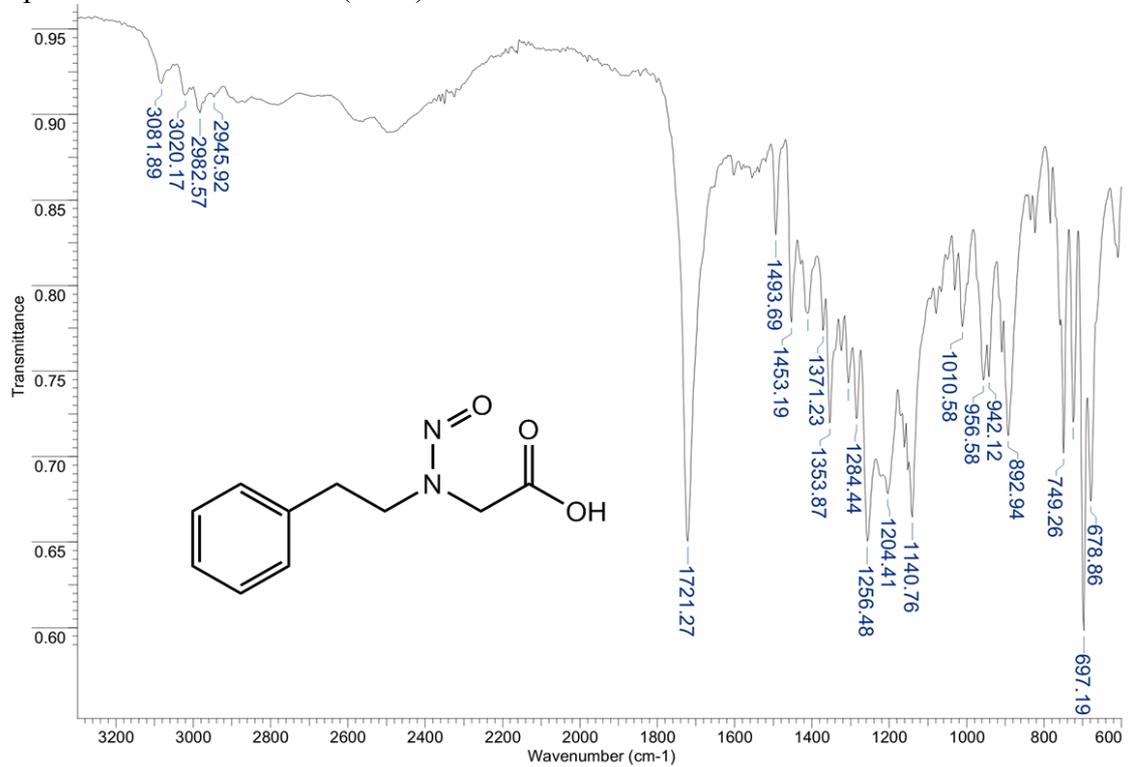
Espectro de infravermelho (ATR) de N5.



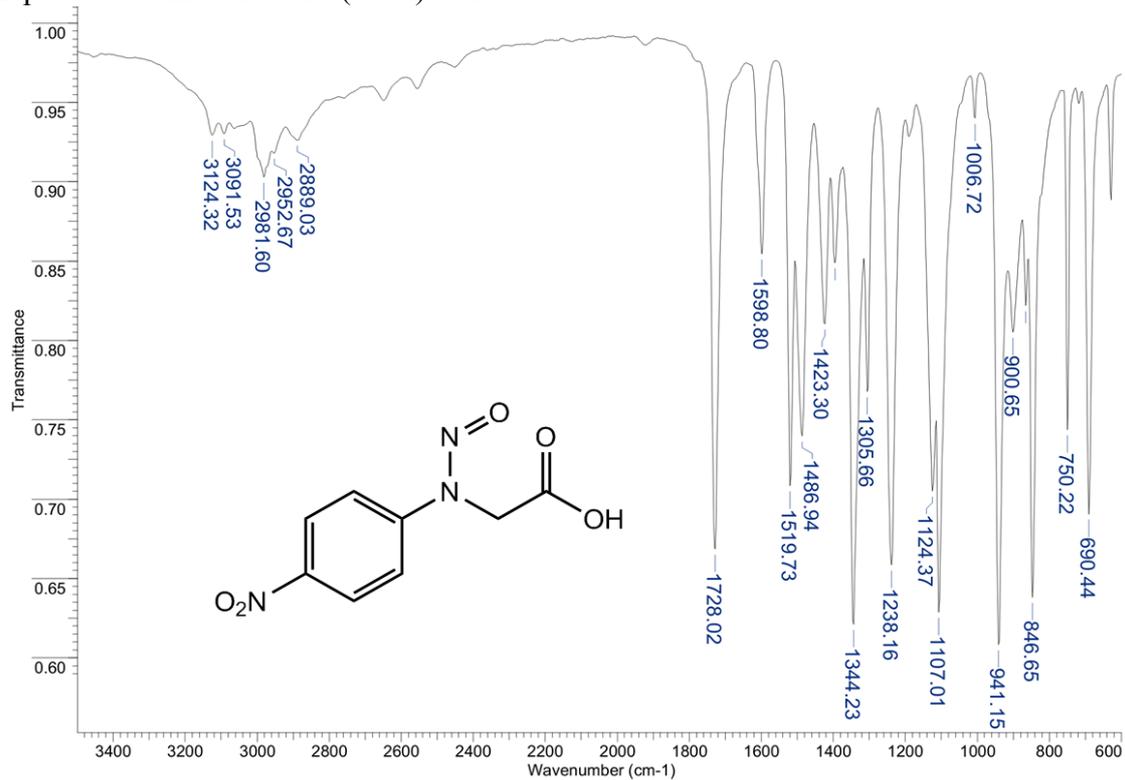
Espectro de infravermelho (ATR) de N6.



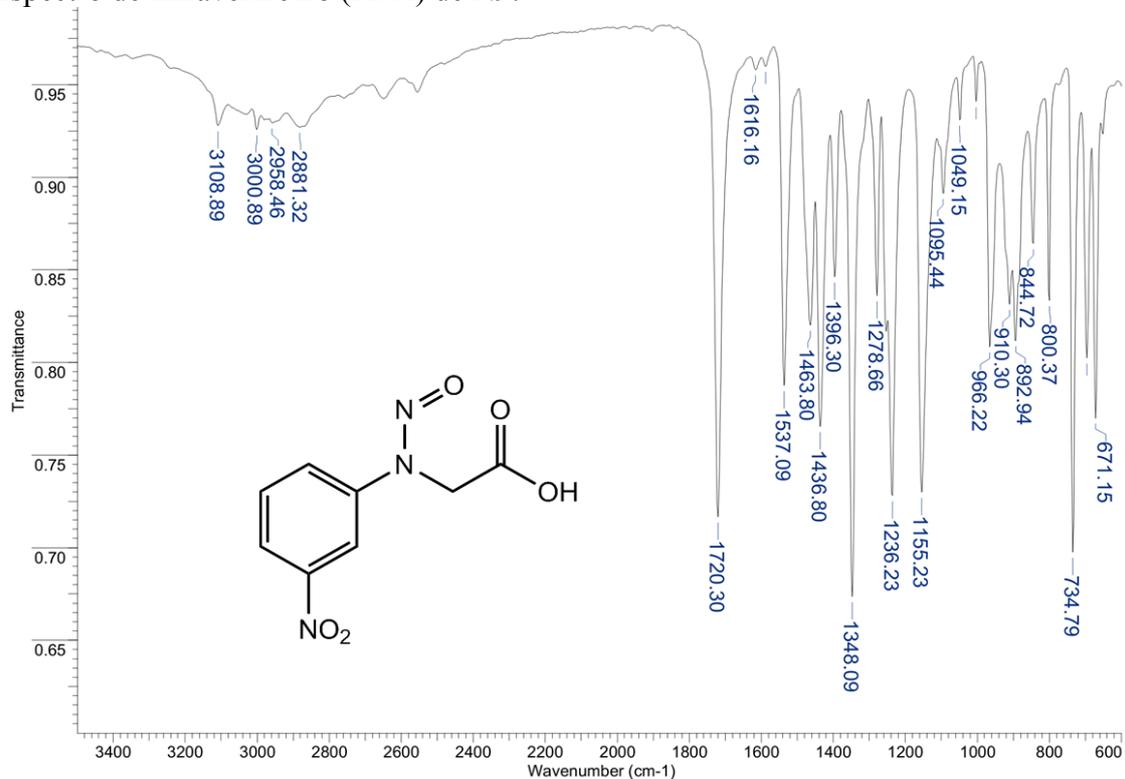
Espectro de infravermelho (ATR) de N7.



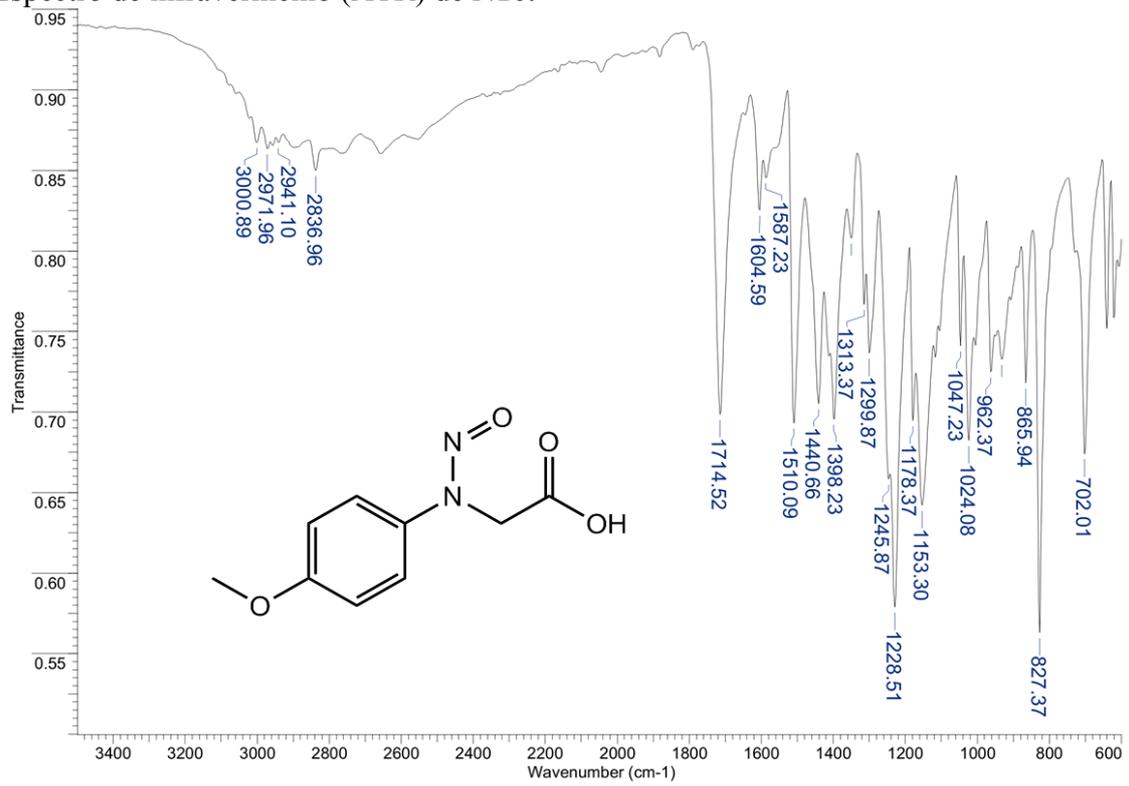
Espectro de infravermelho (ATR) de N8.



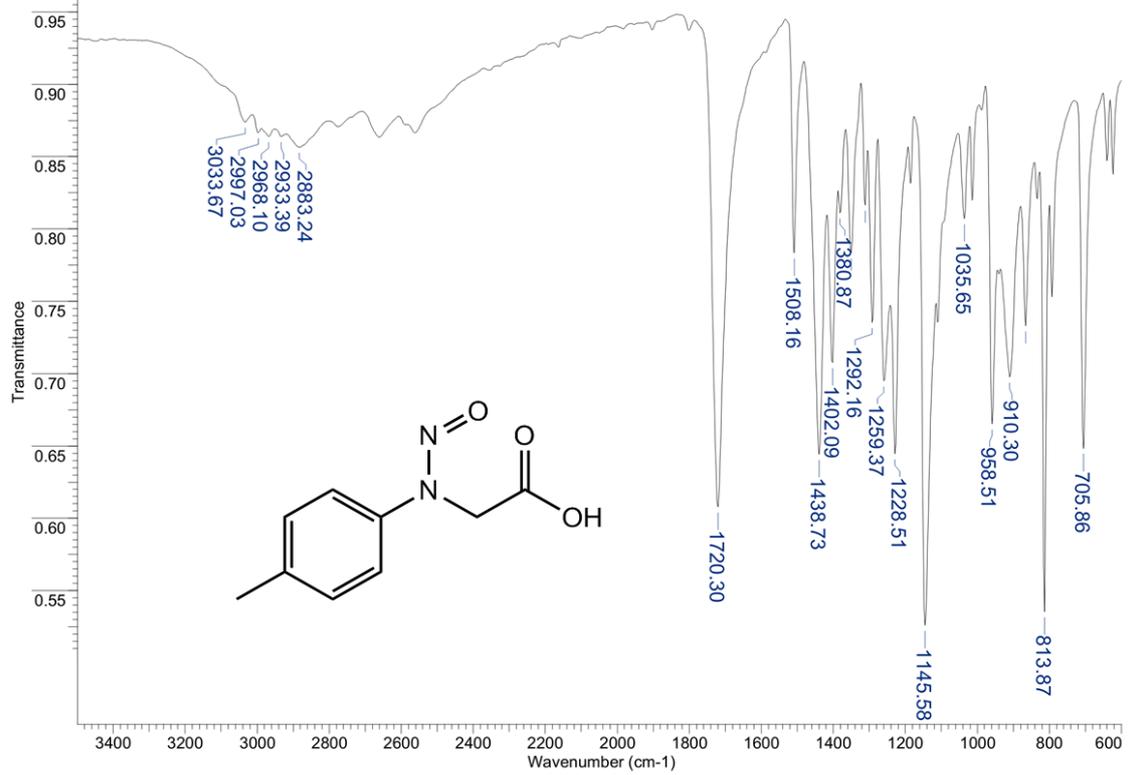
Espectro de infravermelho (ATR) de N9.



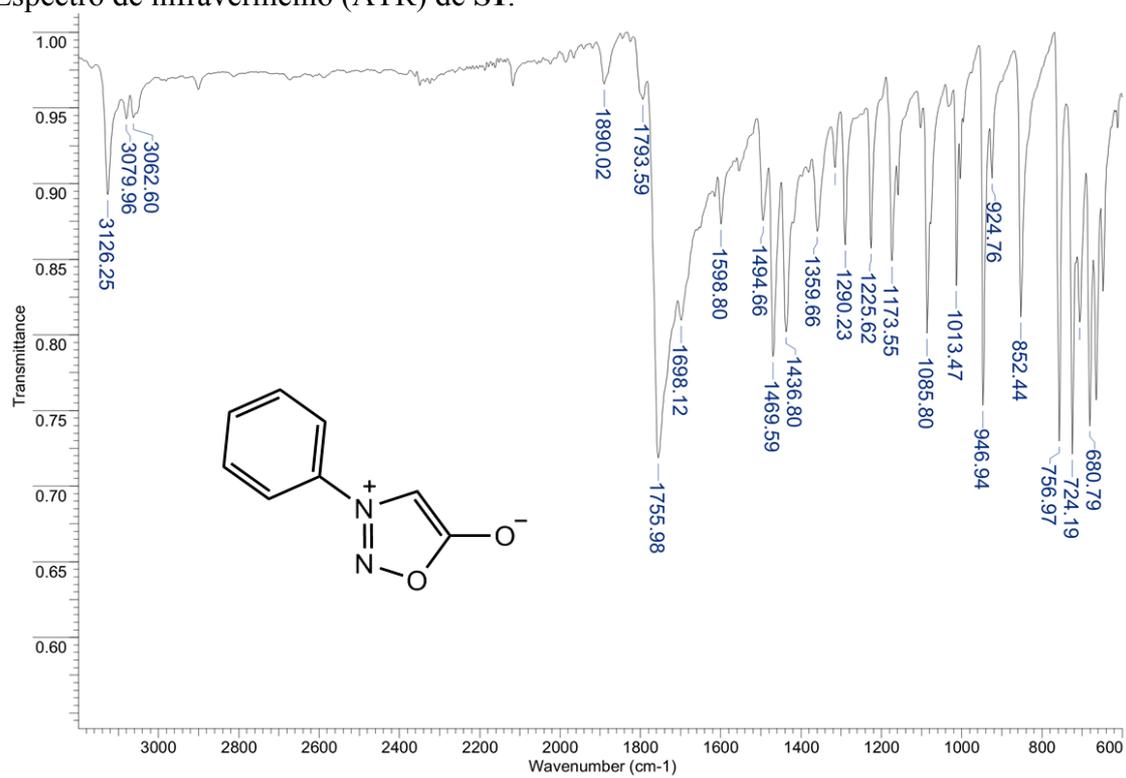
Espectro de infravermelho (ATR) de N10.



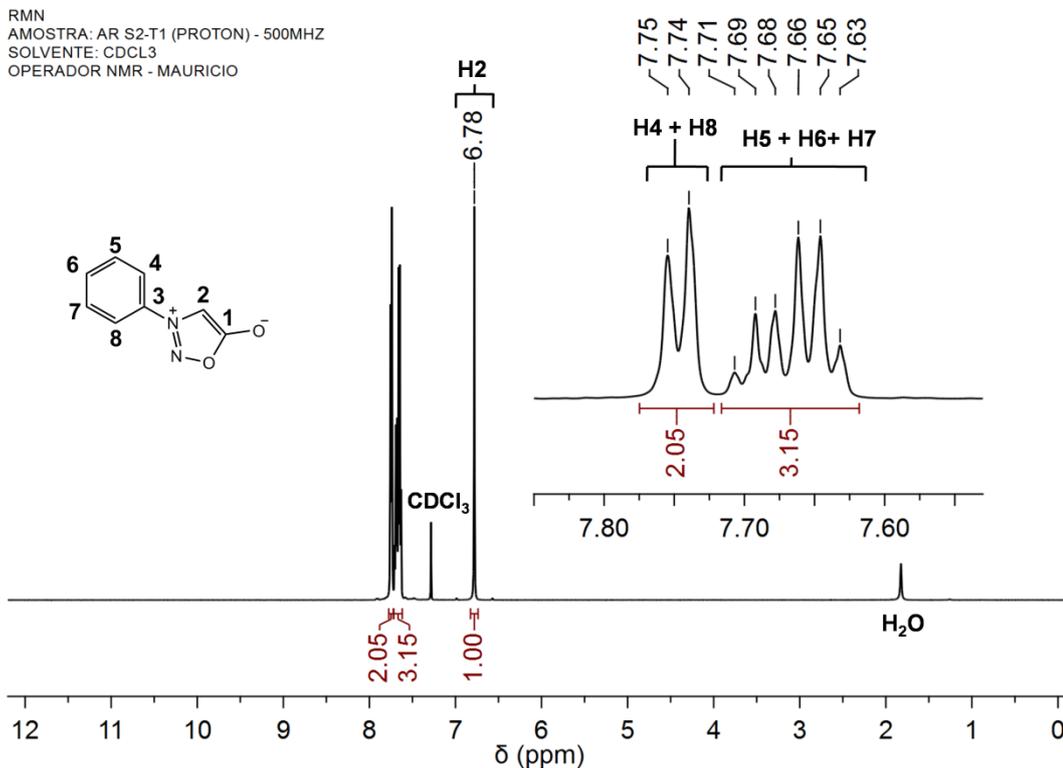
Espectro de infravermelho (ATR) de N11.



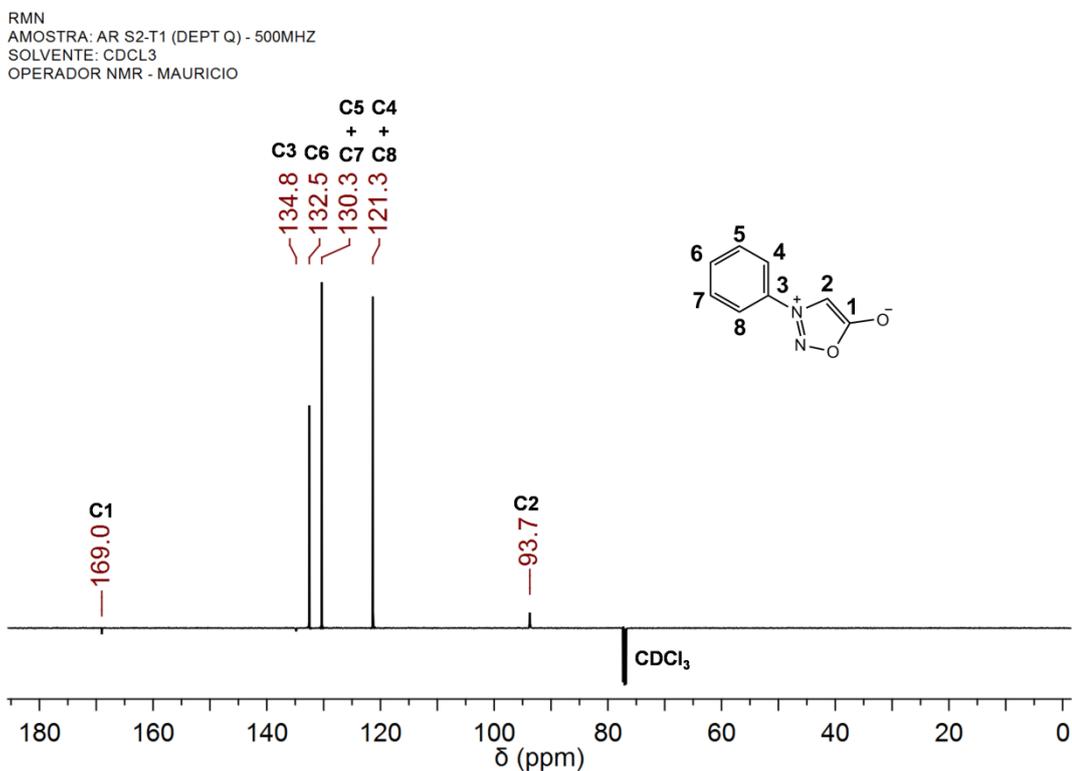
Espectro de infravermelho (ATR) de S1.



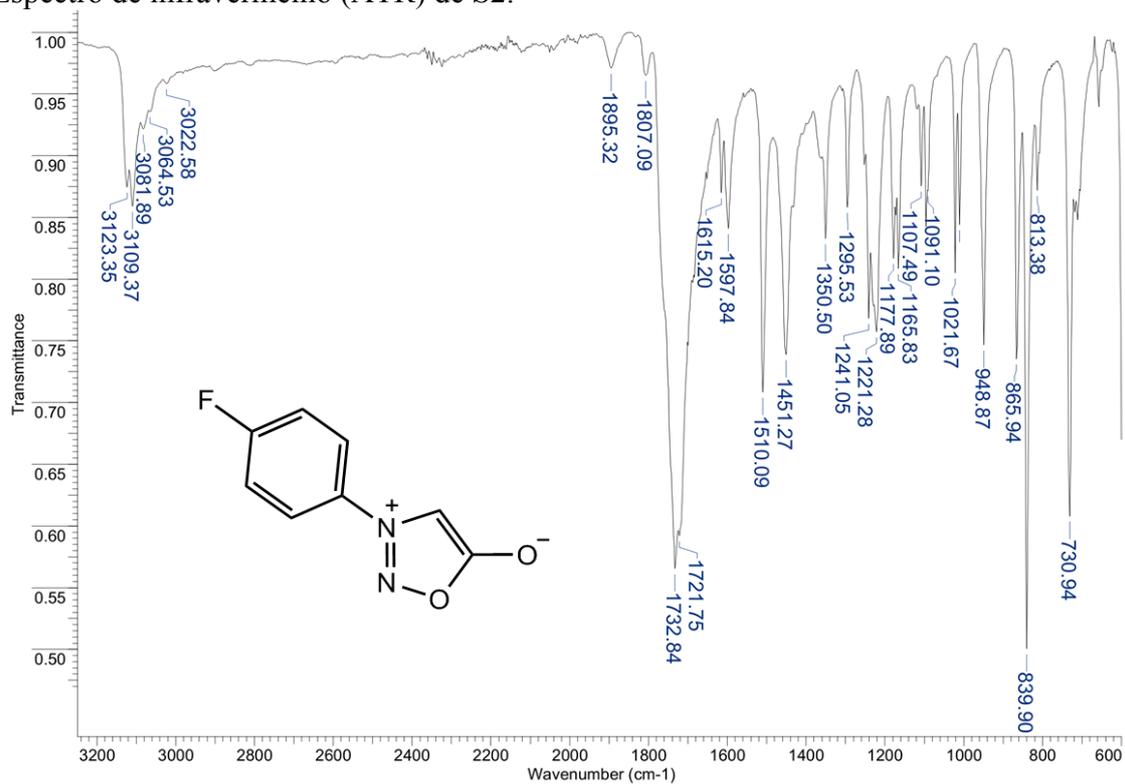
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) para S1



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) para S1

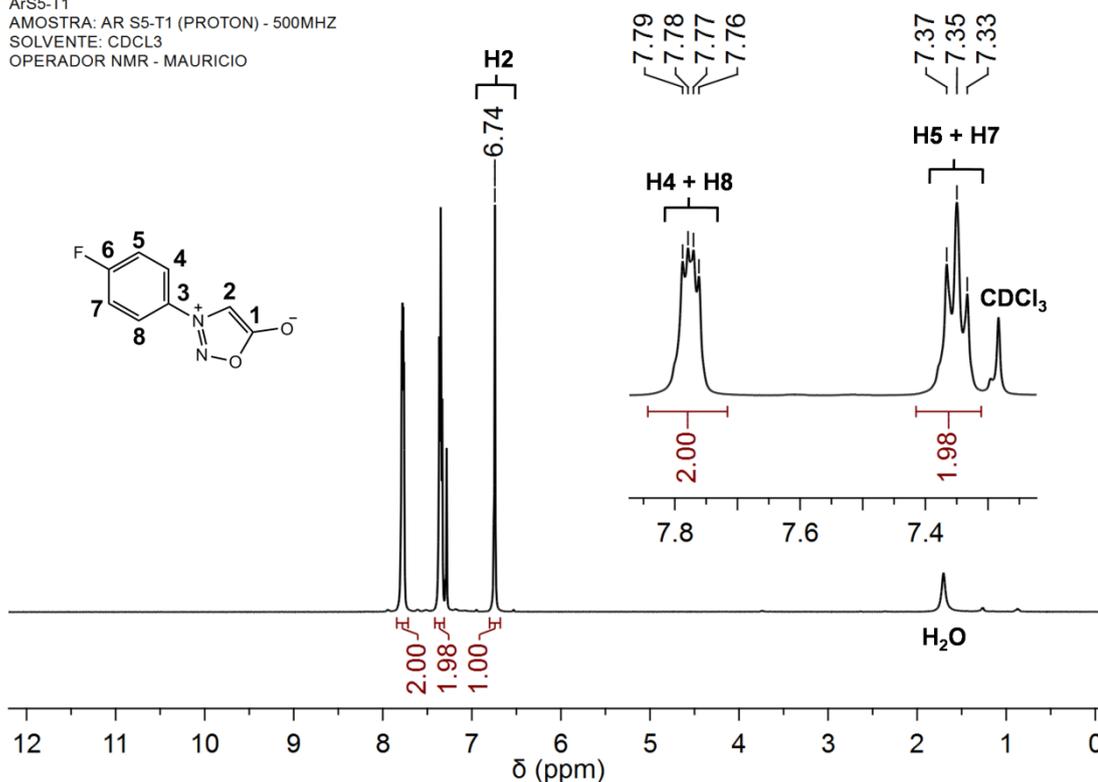


Espectro de infravermelho (ATR) de S2.



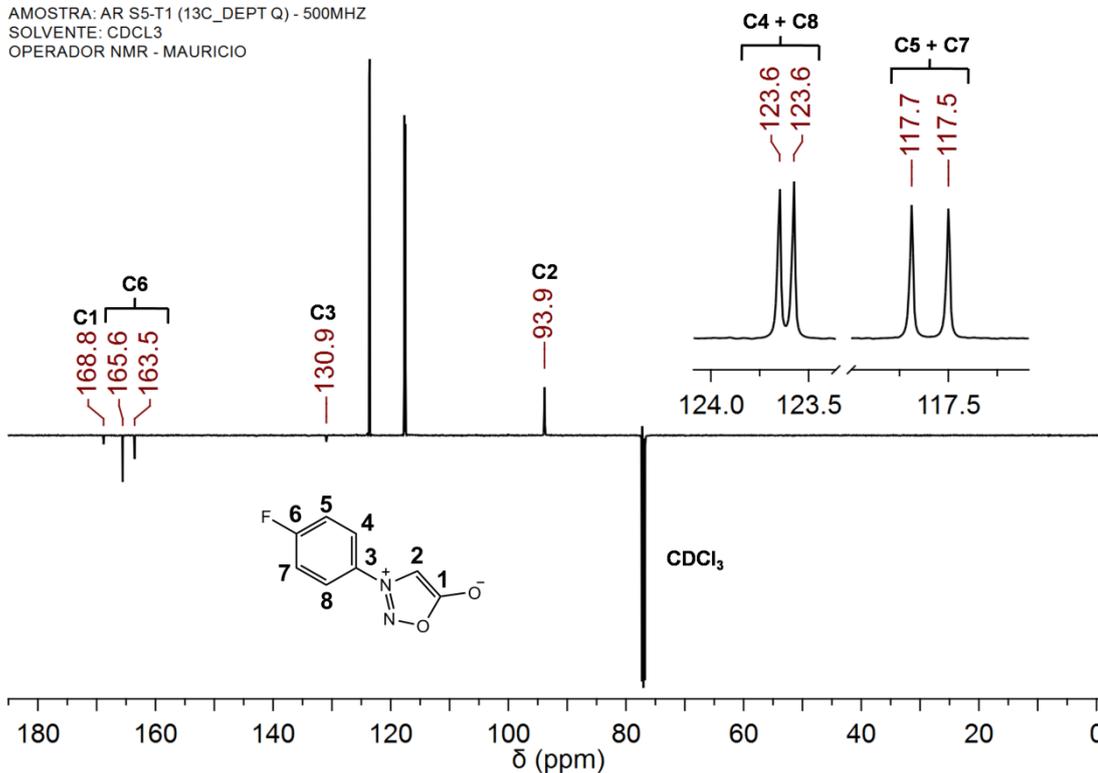
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) para S2

ArS5-T1
 AMOSTRA: AR S5-T1 (PROTON) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - MAURICIO

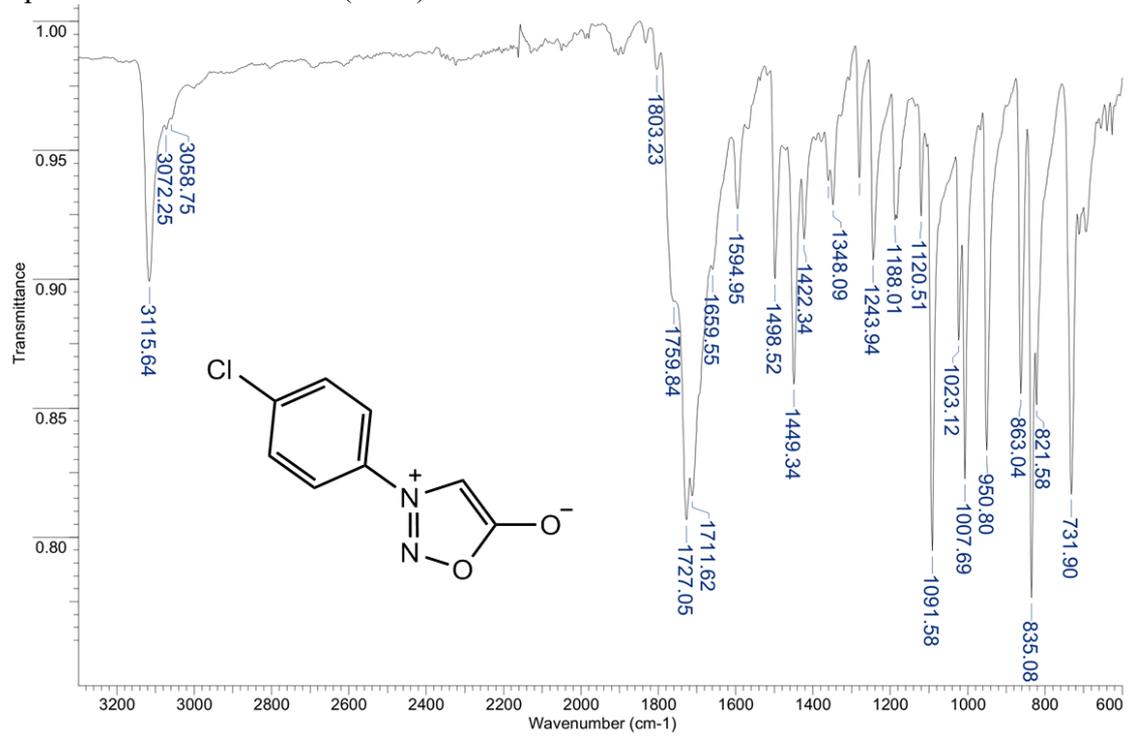


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) para S2

ArS5-T1
 AMOSTRA: AR S5-T1 (^{13}C _DEPT Q) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - MAURICIO

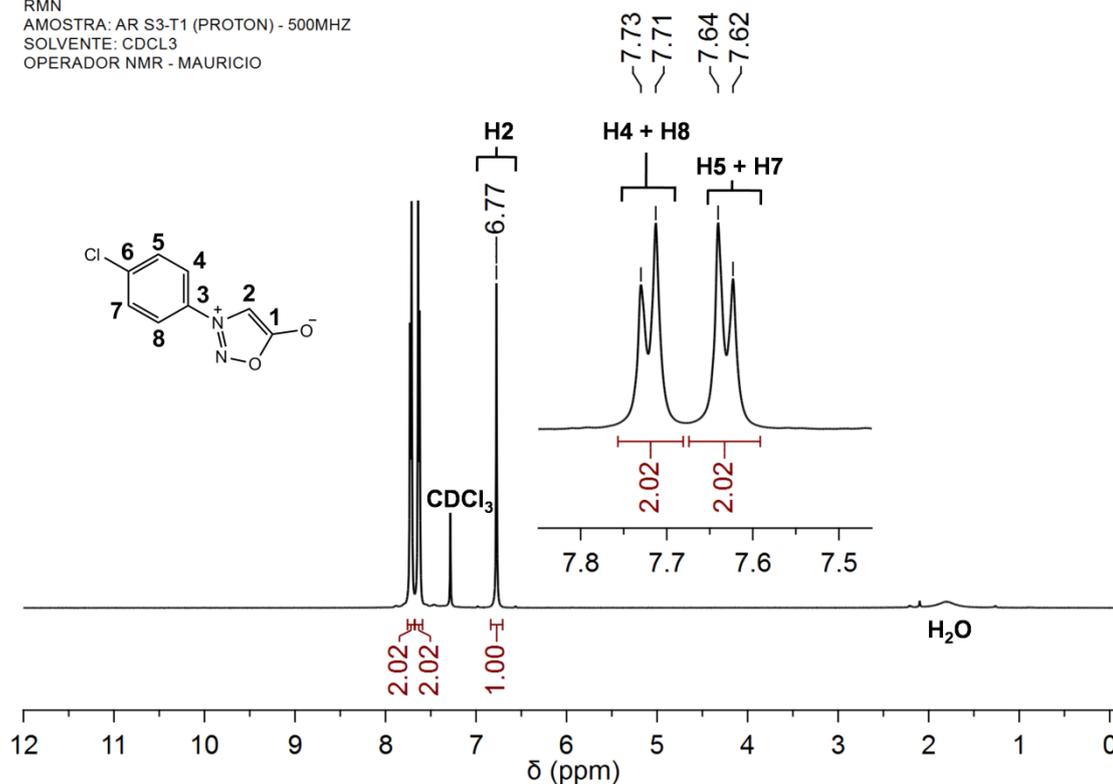


Espectro de infravermelho (ATR) de S3.



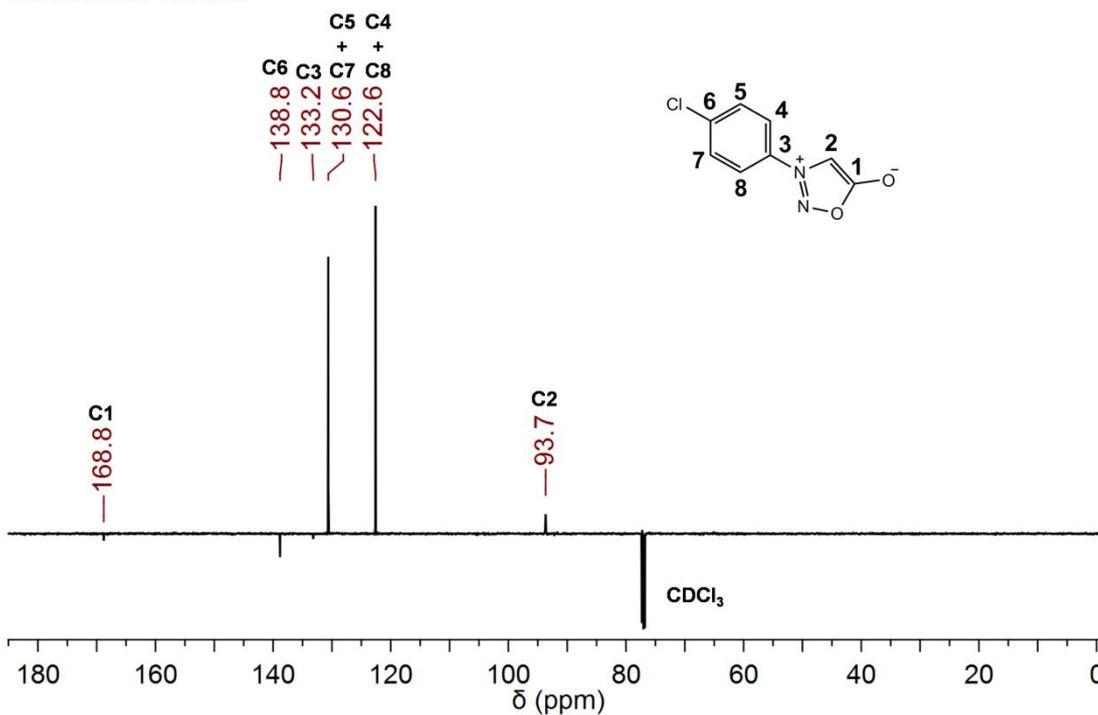
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) para S3

RMN
 AMOSTRA: AR S3-T1 (PROTON) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - MAURICIO

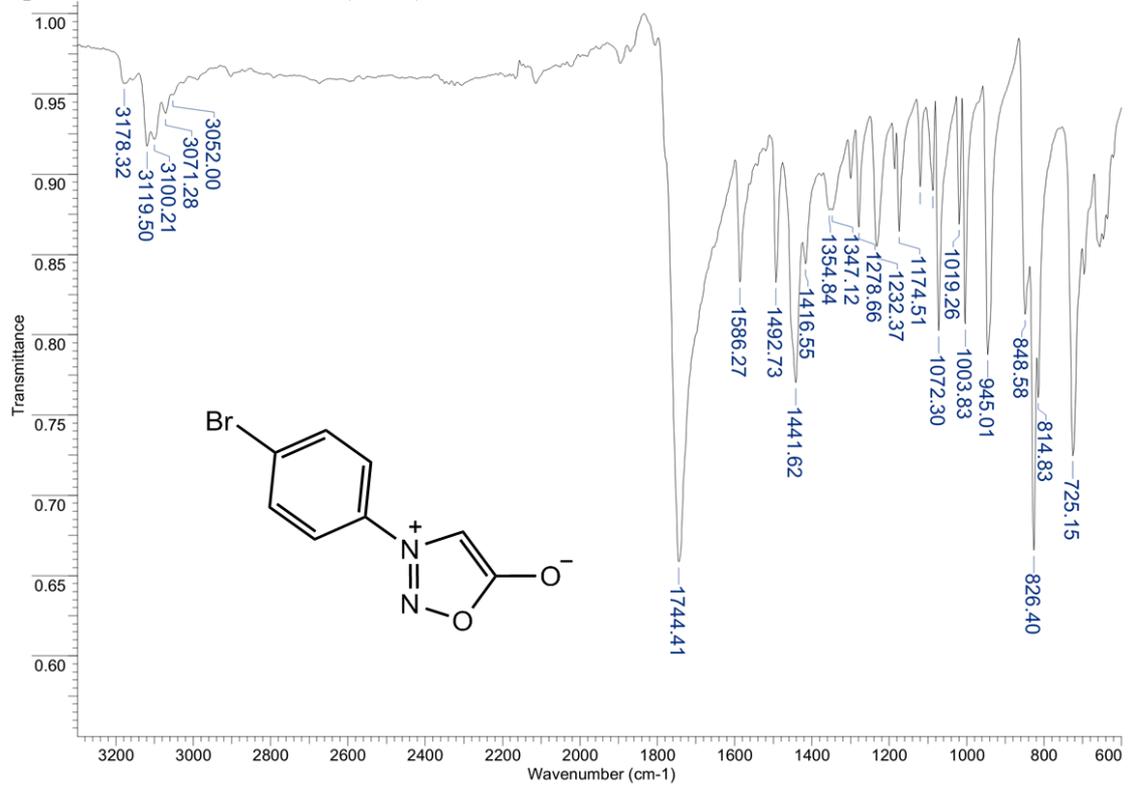


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) para S3

RMN
 AMOSTRA: AR S3-T1 (DEPT Q) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - MAURICIO

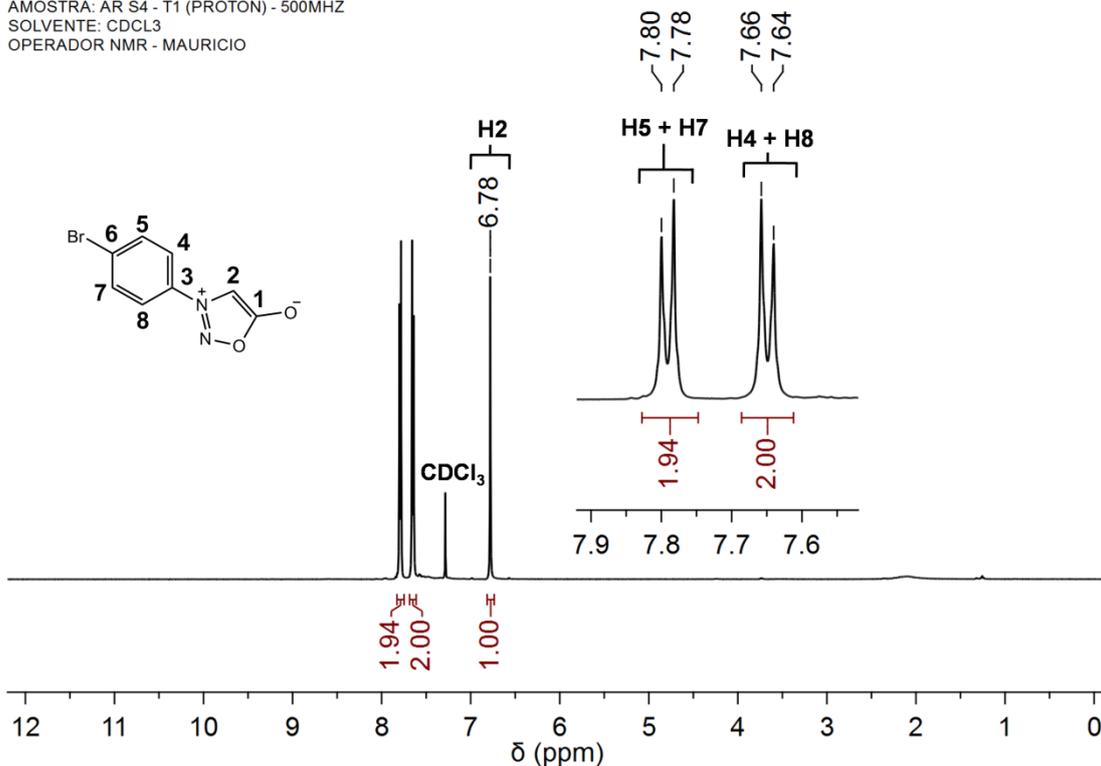


Espectro de infravermelho (ATR) de S4.



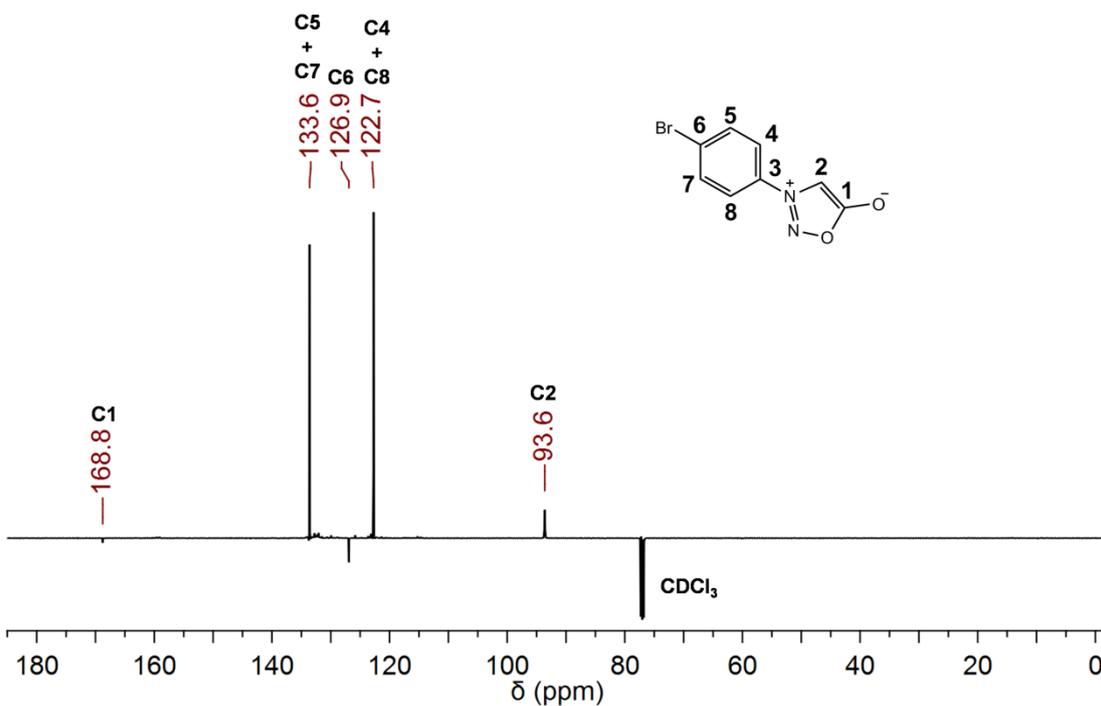
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) para S4

RMN
 AMOSTRA: AR S4 - T1 (PROTON) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - MAURICIO

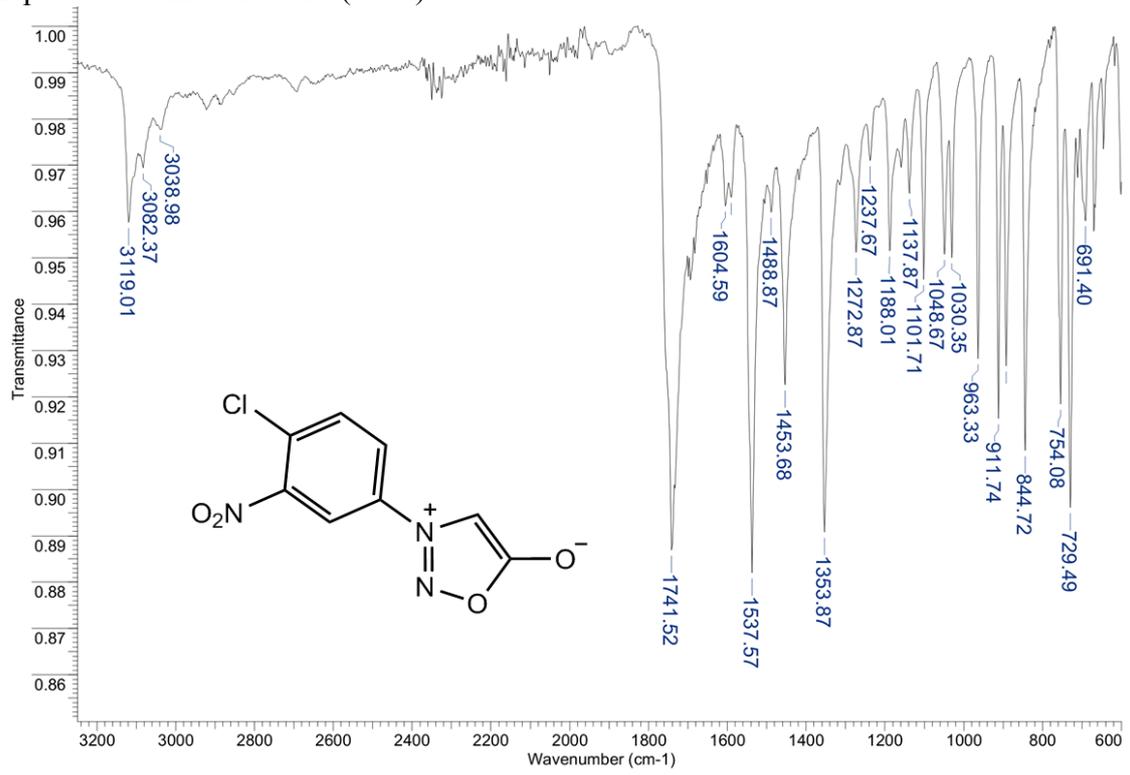


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) para S4

RMN
 AMOSTRA: AR S4 - T1 ($^{13}\text{C_DEPT Q}$) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - MAURICIO

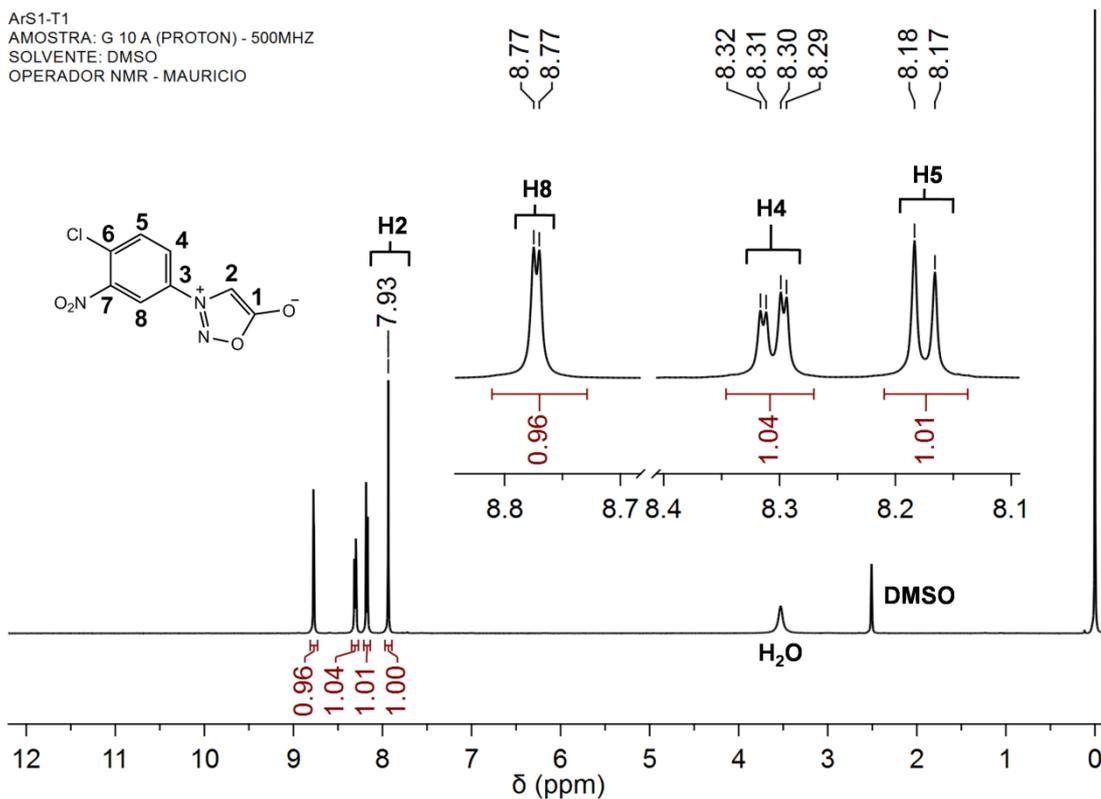


Espectro de infravermelho (ATR) de S5.



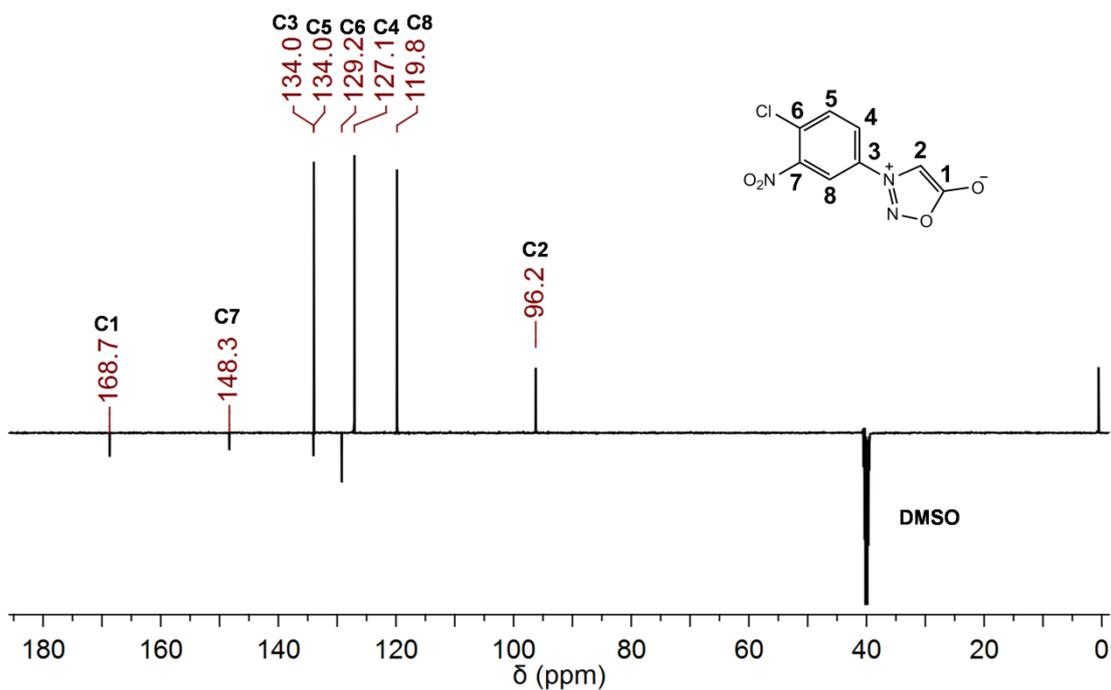
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) para S5

ArS1-T1
 AMOSTRA: G 10 A (PROTON) - 500MHZ
 SOLVENTE: DMSO
 OPERADOR NMR - MAURICIO

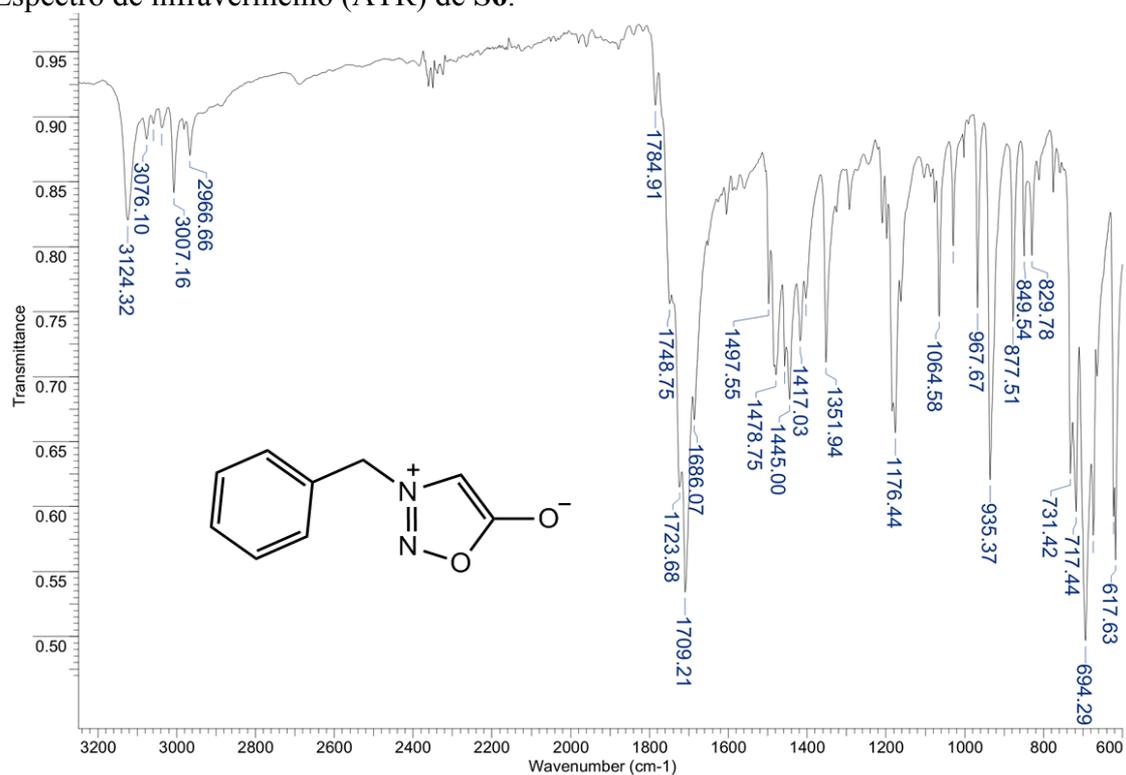


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) para S5

ArS1-T1
 AMOSTRA: G 10 A ($^{13}\text{C_DEPT Q}$) - 500MHZ
 SOLVENTE: DMSO
 OPERADOR NMR - MAURICIO

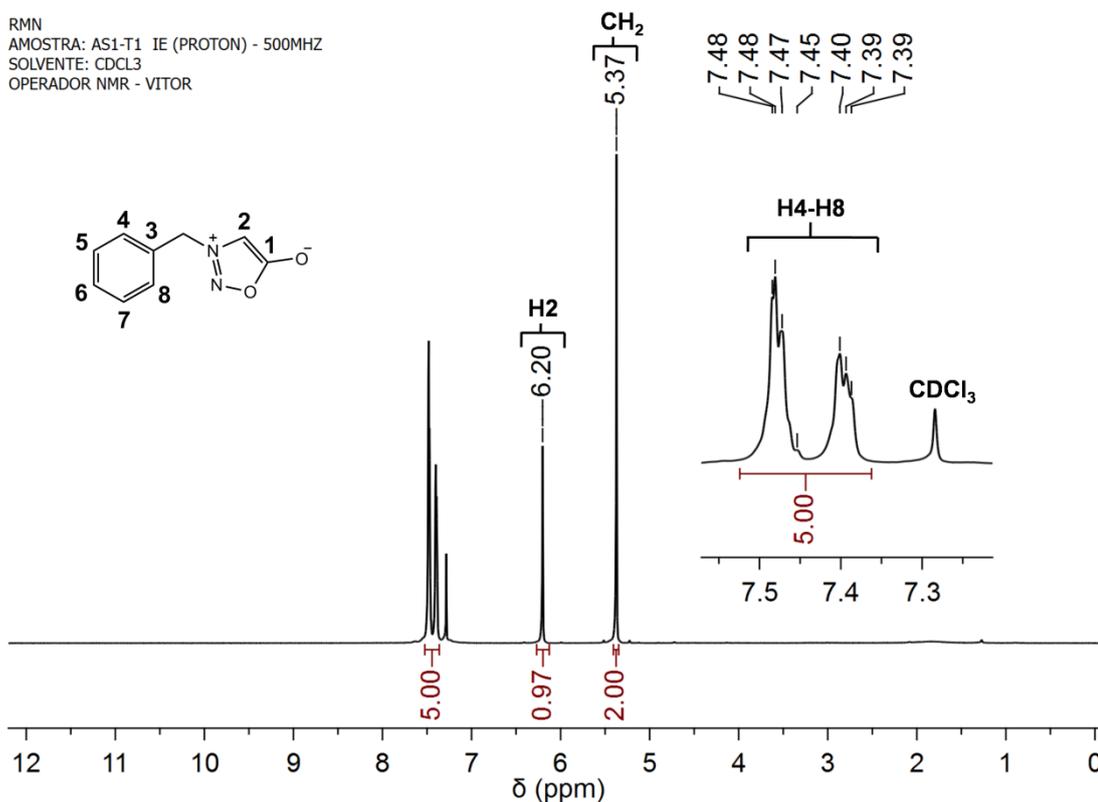


Espectro de infravermelho (ATR) de S6.



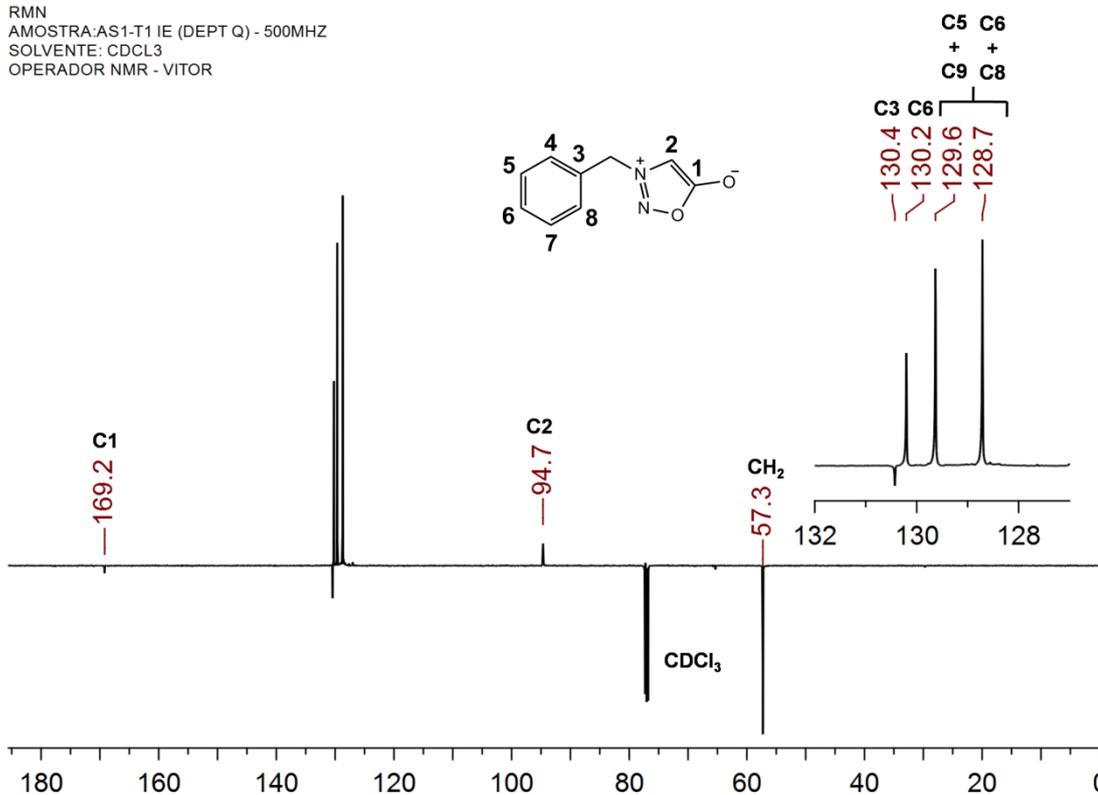
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) para S6

RMN
 AMOSTRA: AS1-T1 IE (PROTON) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - VITOR

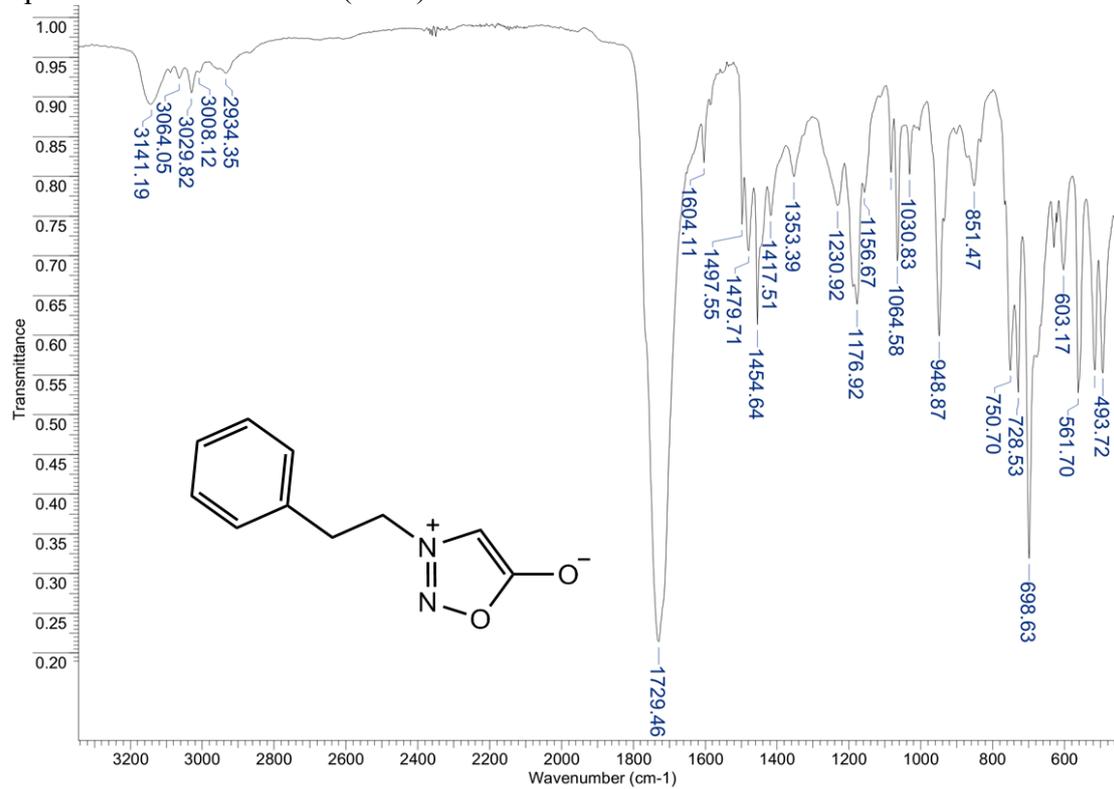


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) para S6

RMN
 AMOSTRA: AS1-T1 IE (DEPT Q) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - VITOR

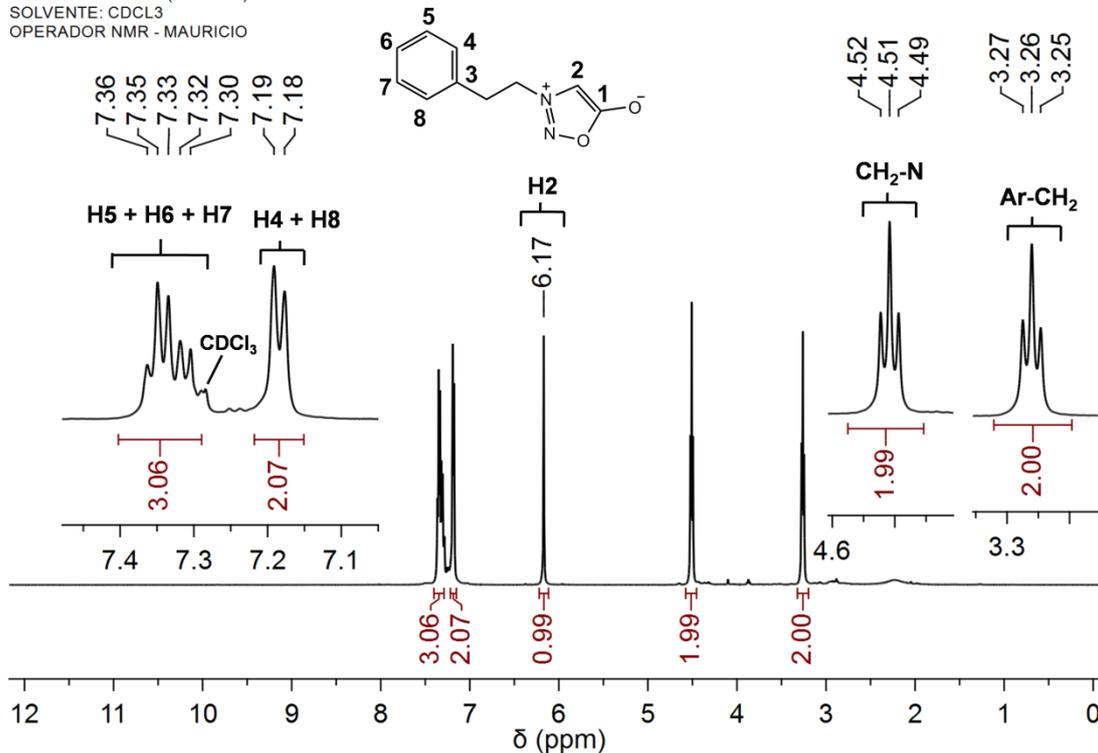


Espectro de infravermelho (ATR) de S7.



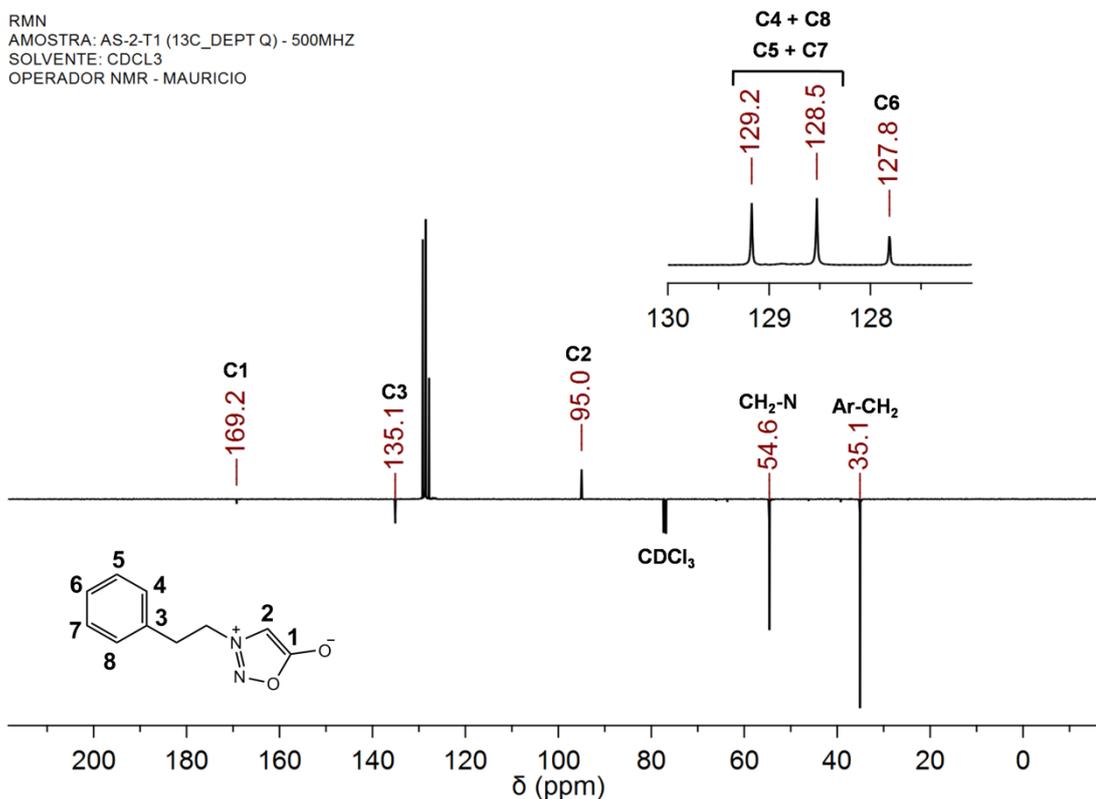
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3) para S7

RMN
 AMOSTRA: AS-2-T1 (PROTON) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - MAURICIO

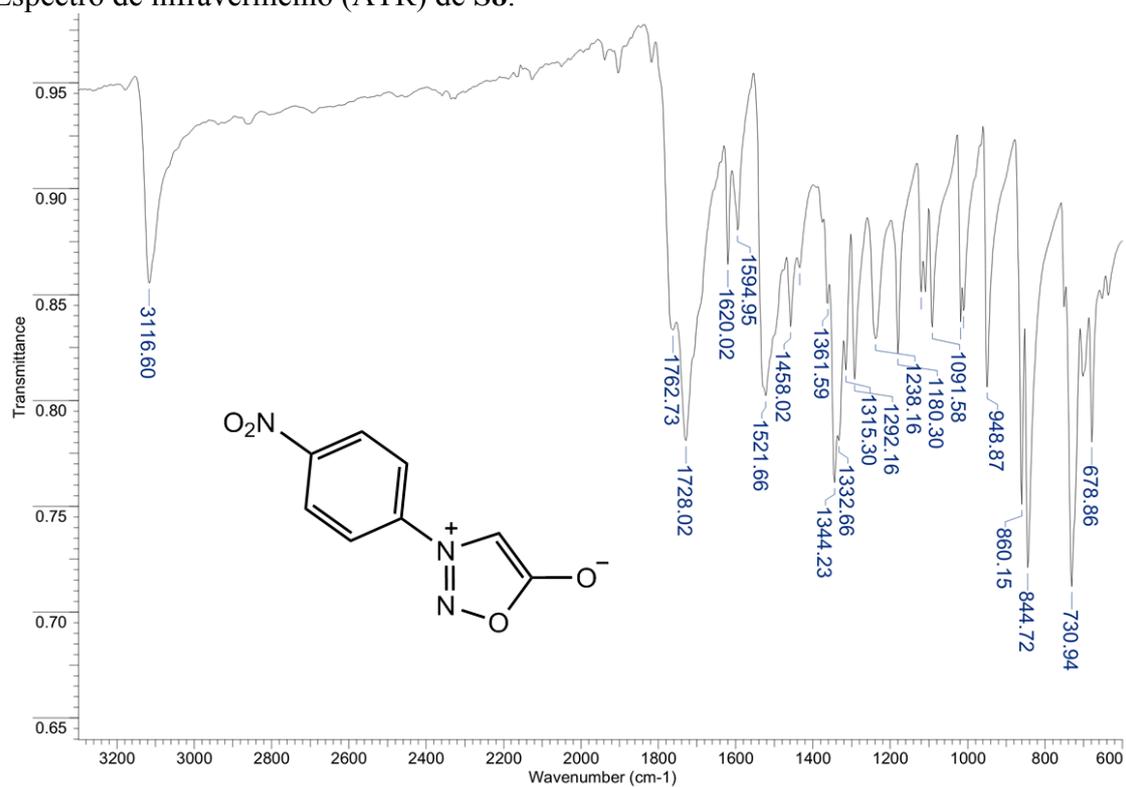


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3) para S7

RMN
 AMOSTRA: AS-2-T1 (13C_DEPT Q) - 500MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR NMR - MAURICIO

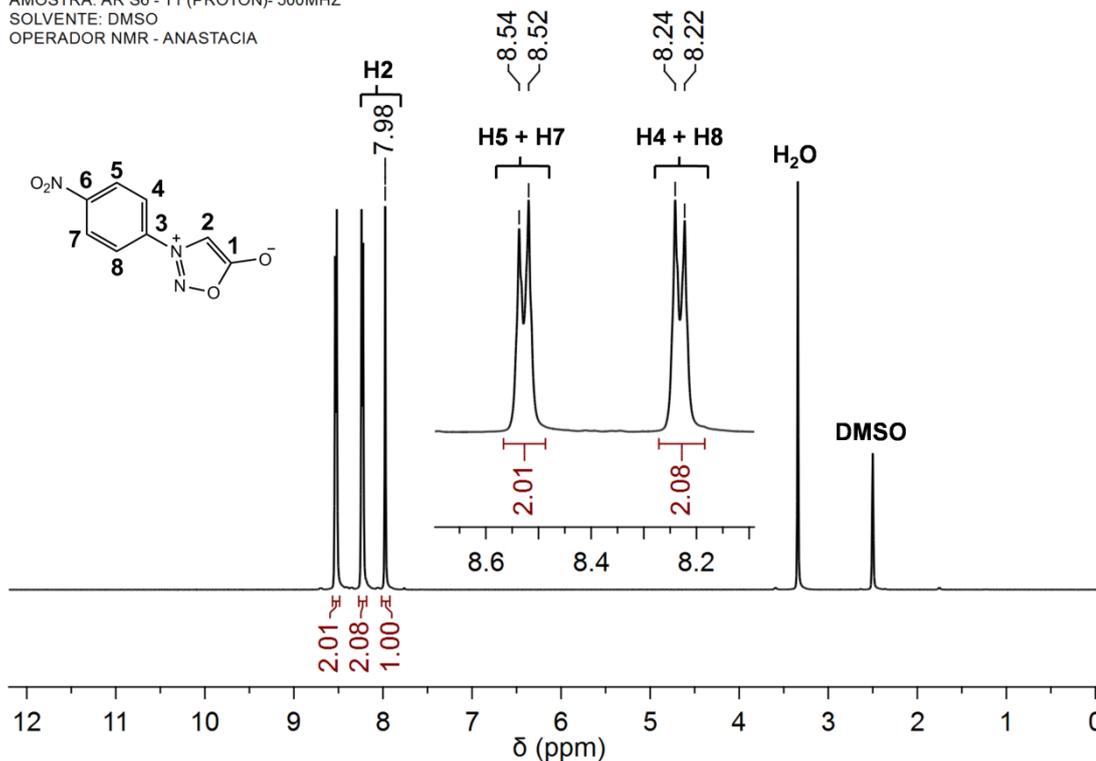


Espectro de infravermelho (ATR) de S8.



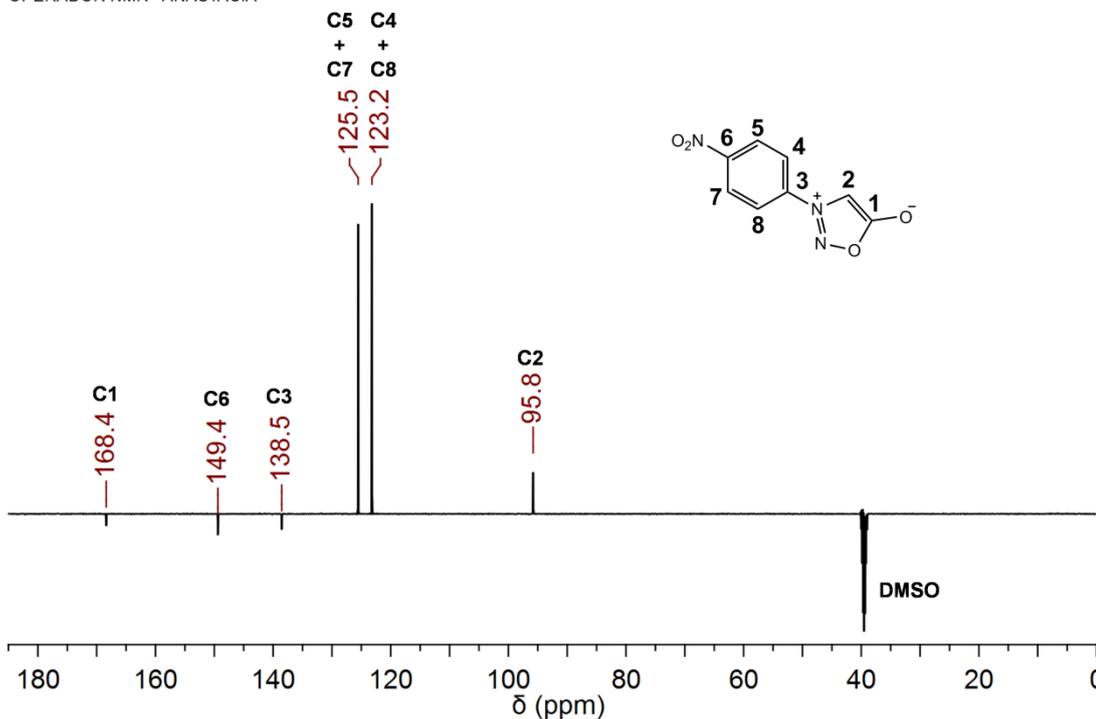
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para S8

RMN de ^1H e ^{13}C recristalizado em THF
 AMOSTRA: AR S6 - T1 (PROTON)- 500MHZ
 SOLVENTE: DMSO
 OPERADOR NMR - ANASTACIA

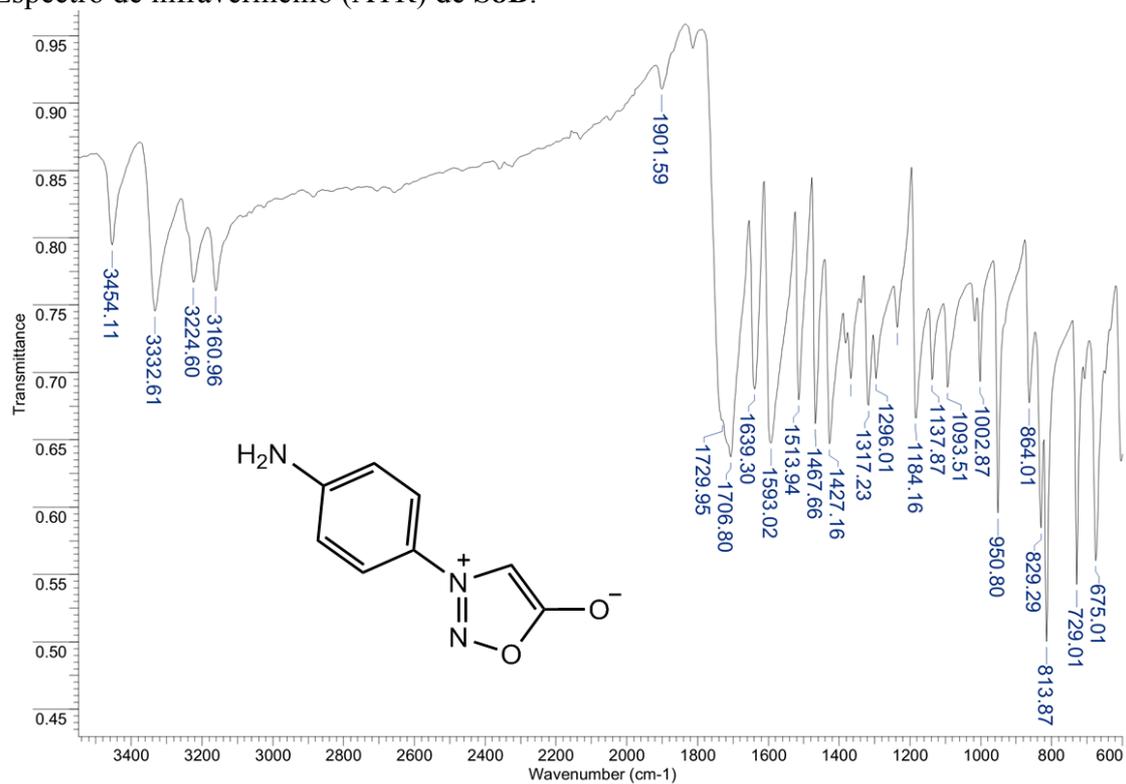


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) para S8

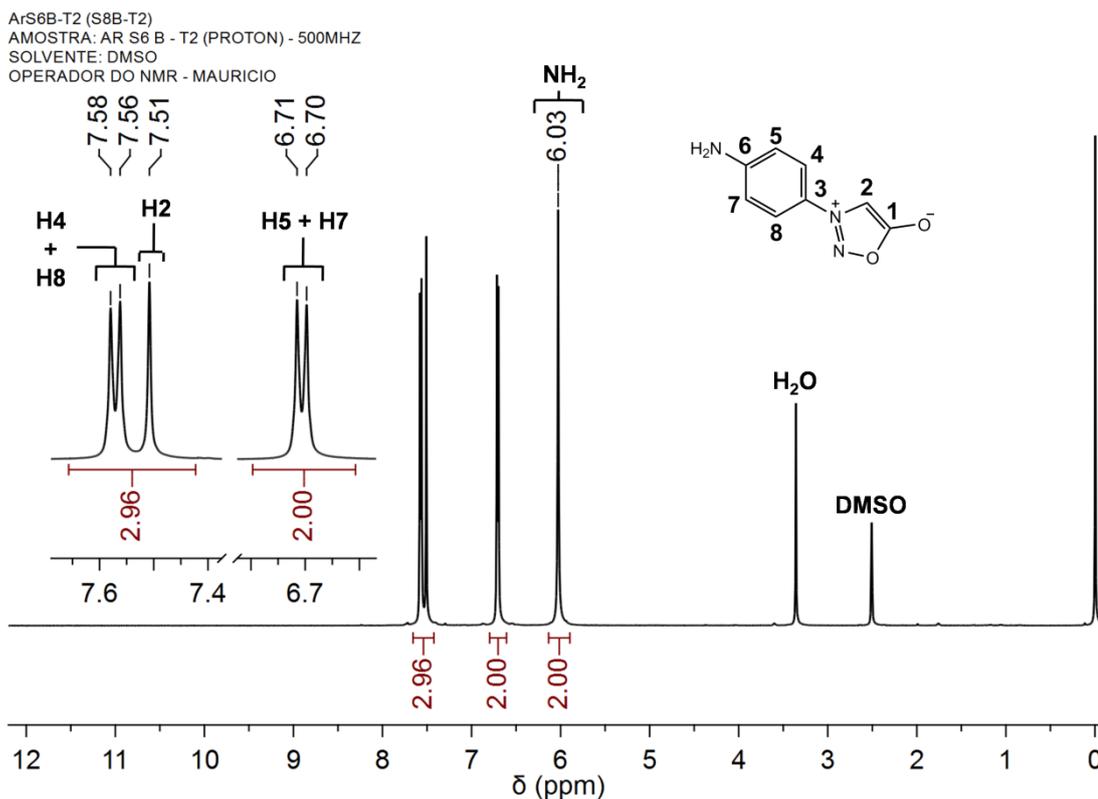
RMN de ^1H e ^{13}C recristalizado em THF
 AMOSTRA: AR S6 - T1 ($^{13}\text{C_DEPTQ}$) - 500MHZ
 SOLVENTE: DMSO
 OPERADOR NMR - ANASTACIA



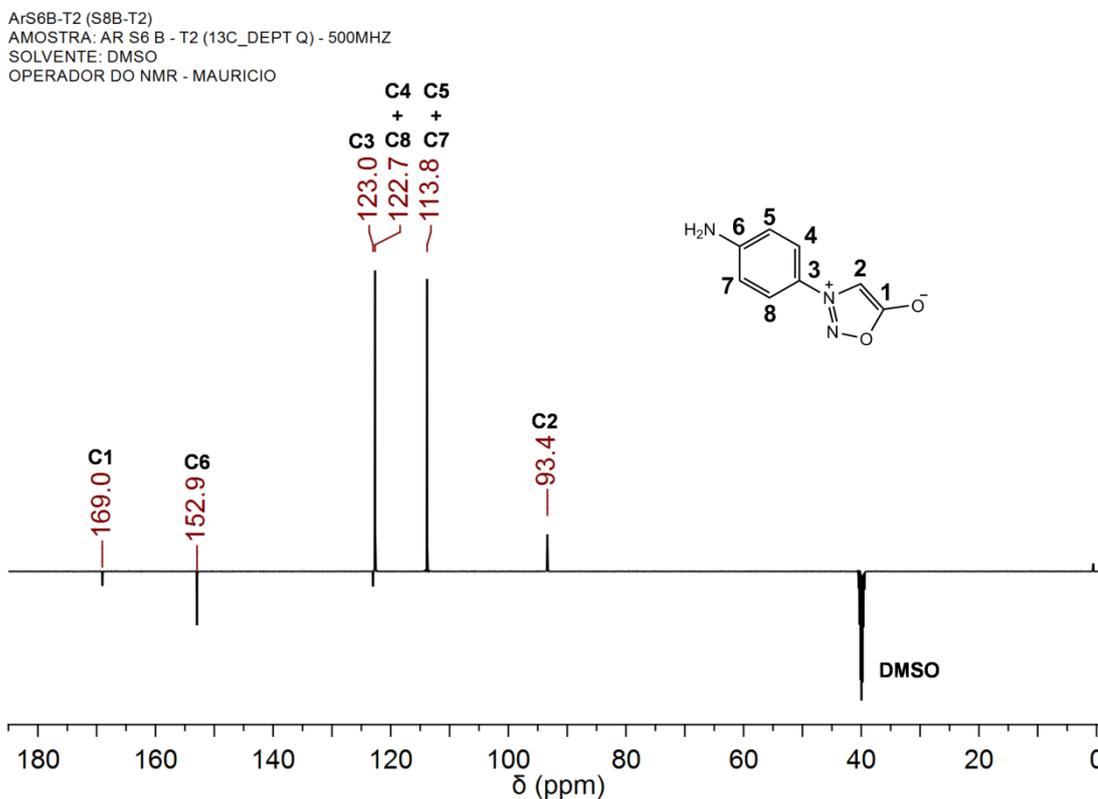
Espectro de infravermelho (ATR) de **S8B**.



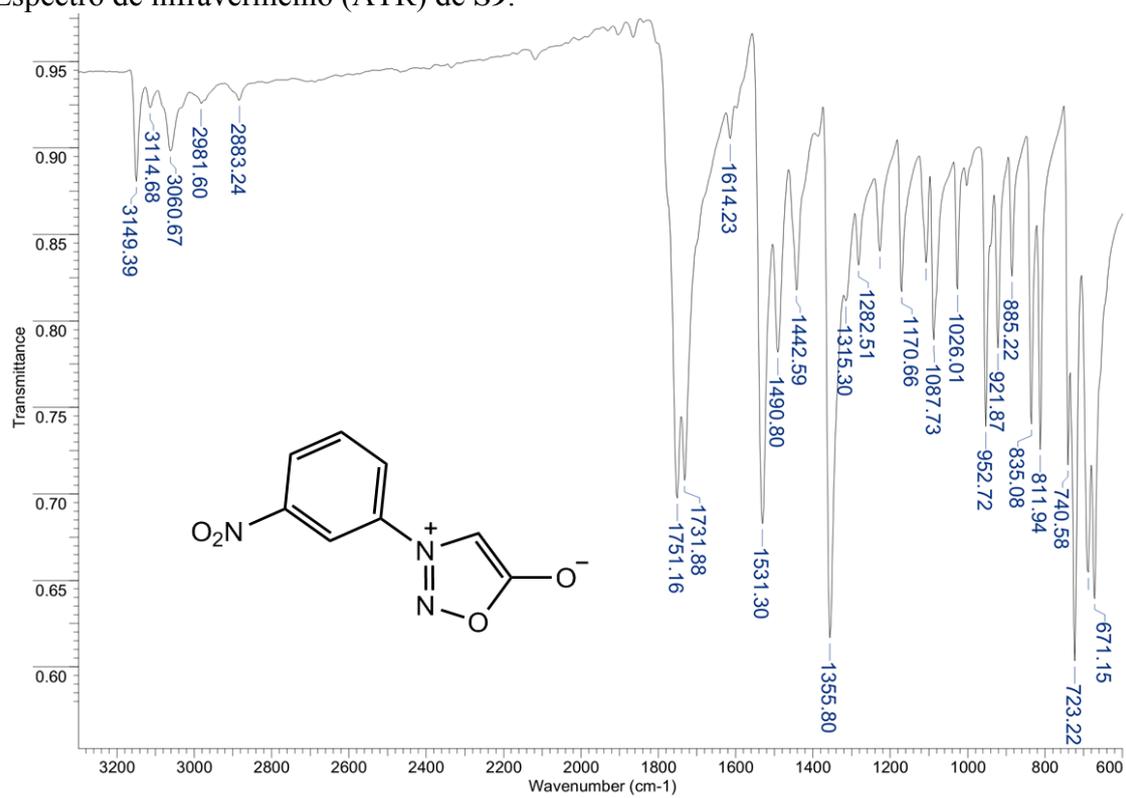
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para S8B



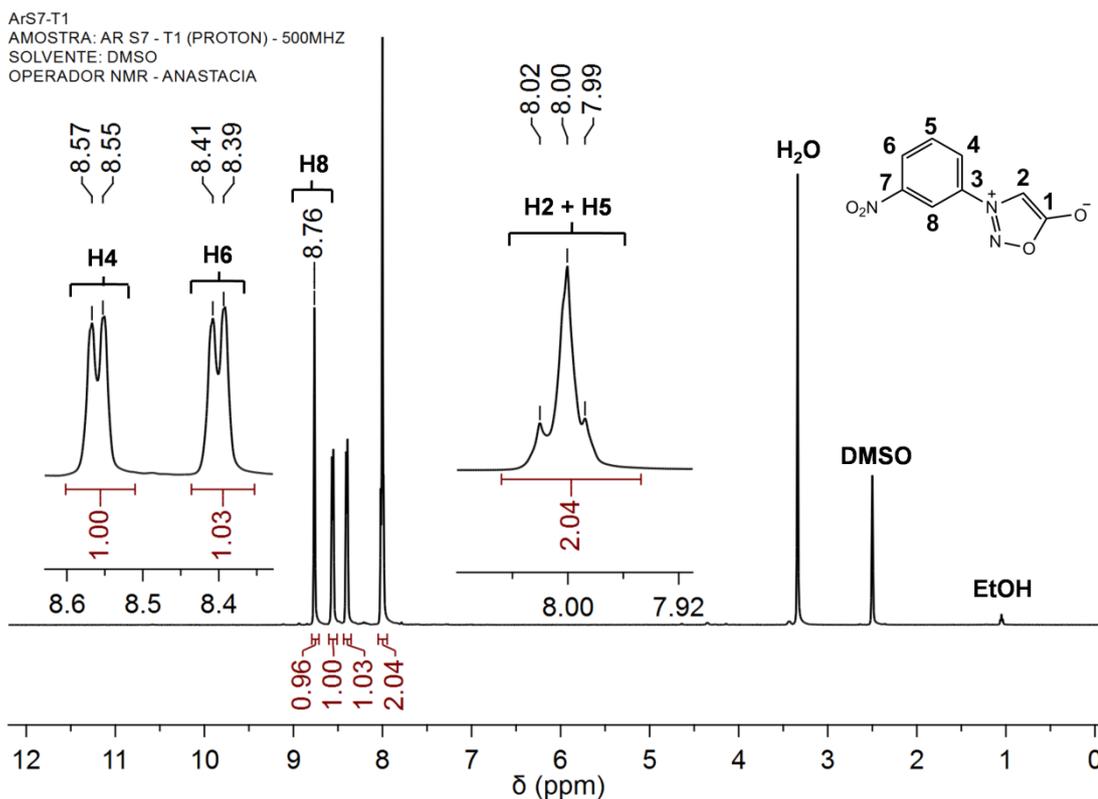
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) para S8B



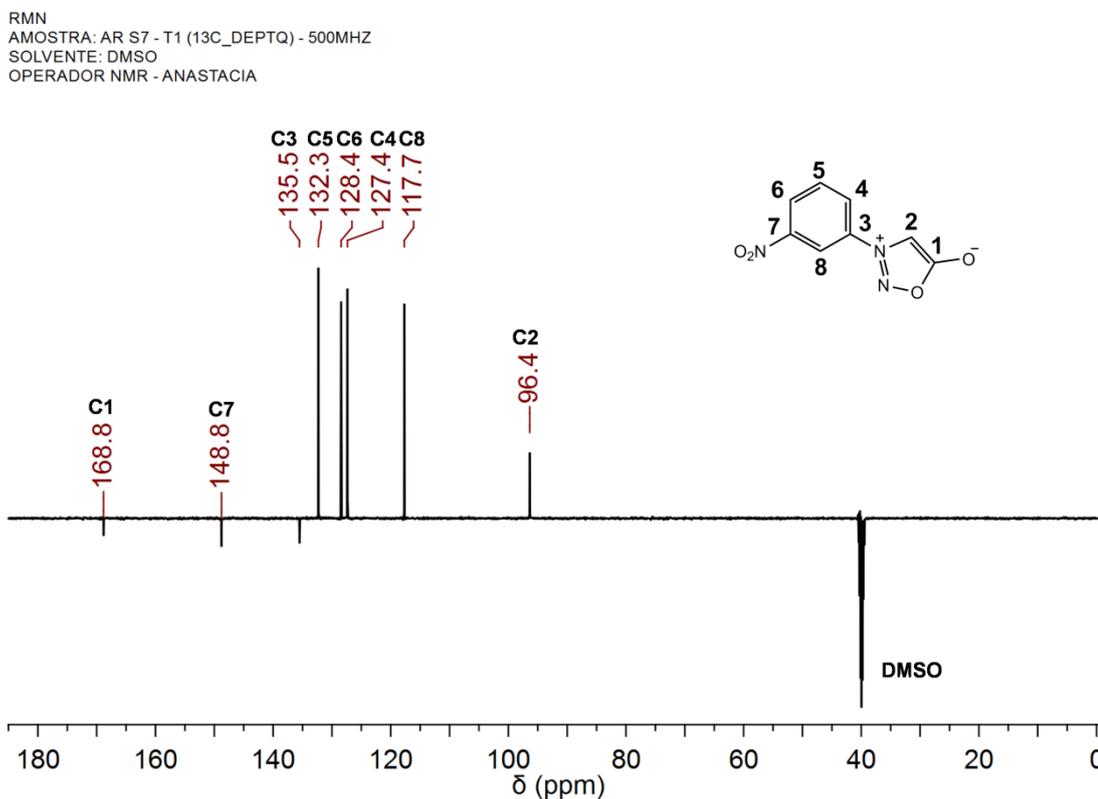
Espectro de infravermelho (ATR) de S9.



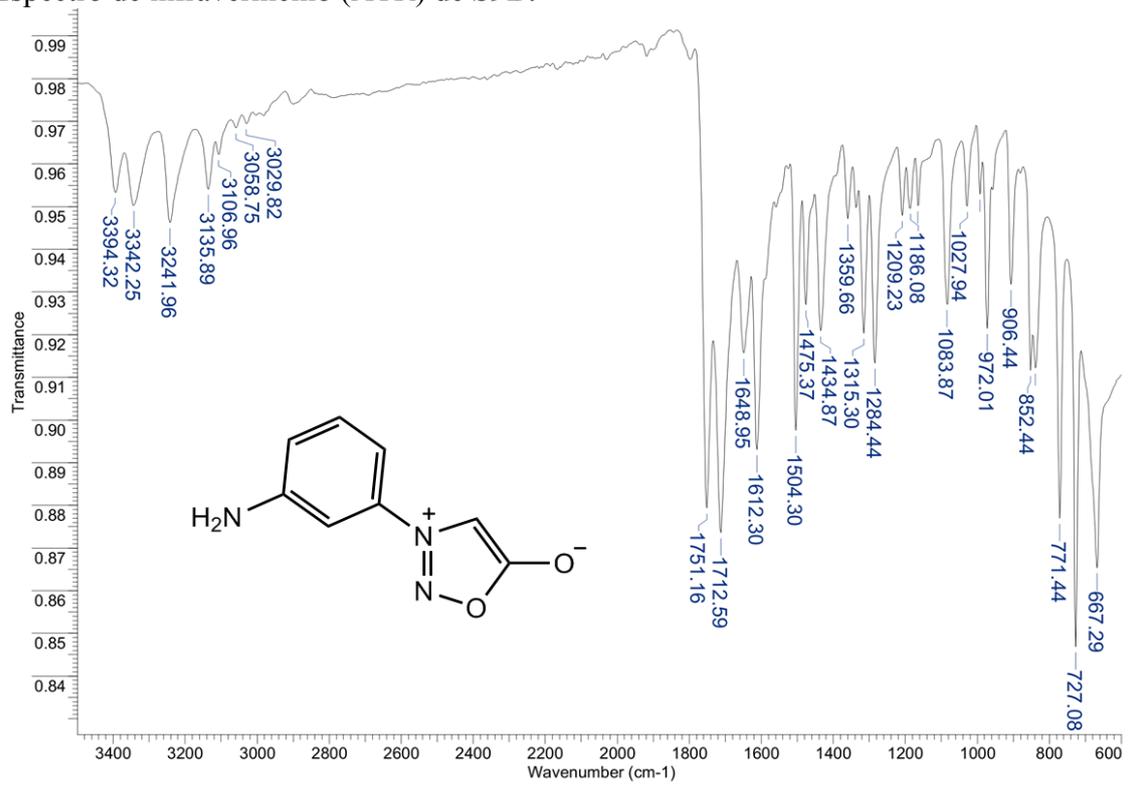
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para S9



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) para S9

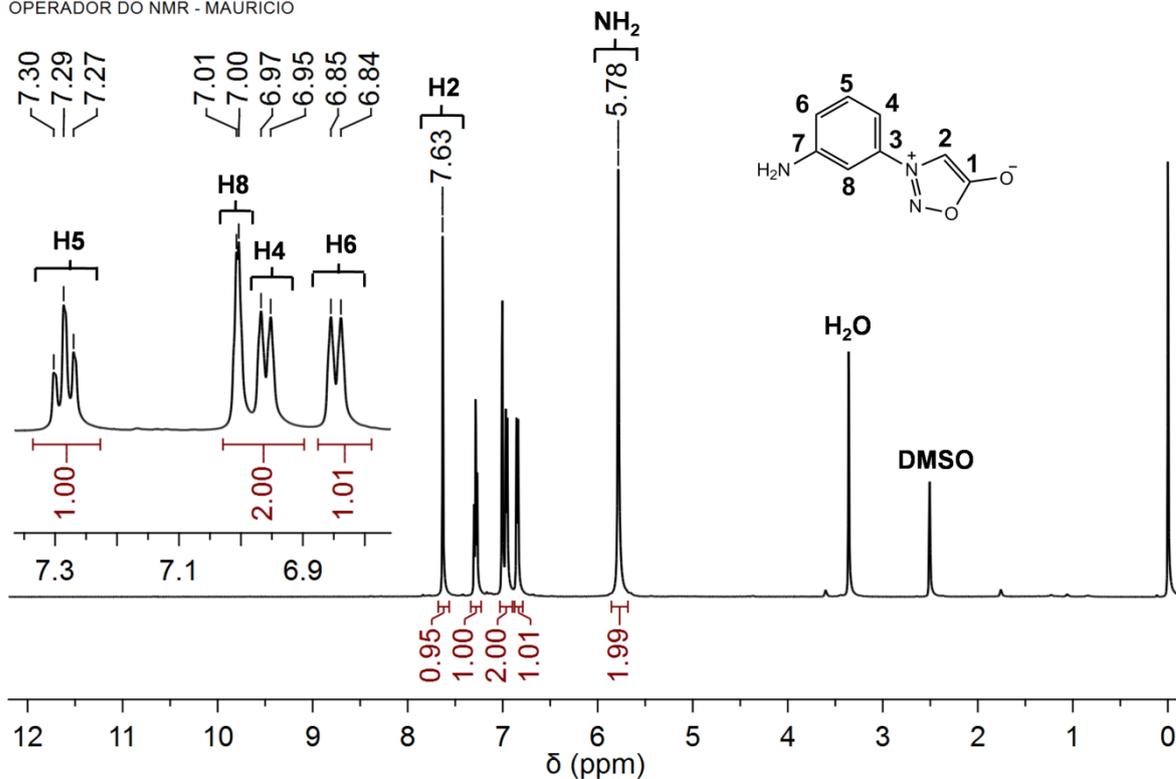


Espectro de infravermelho (ATR) de **S9B**.



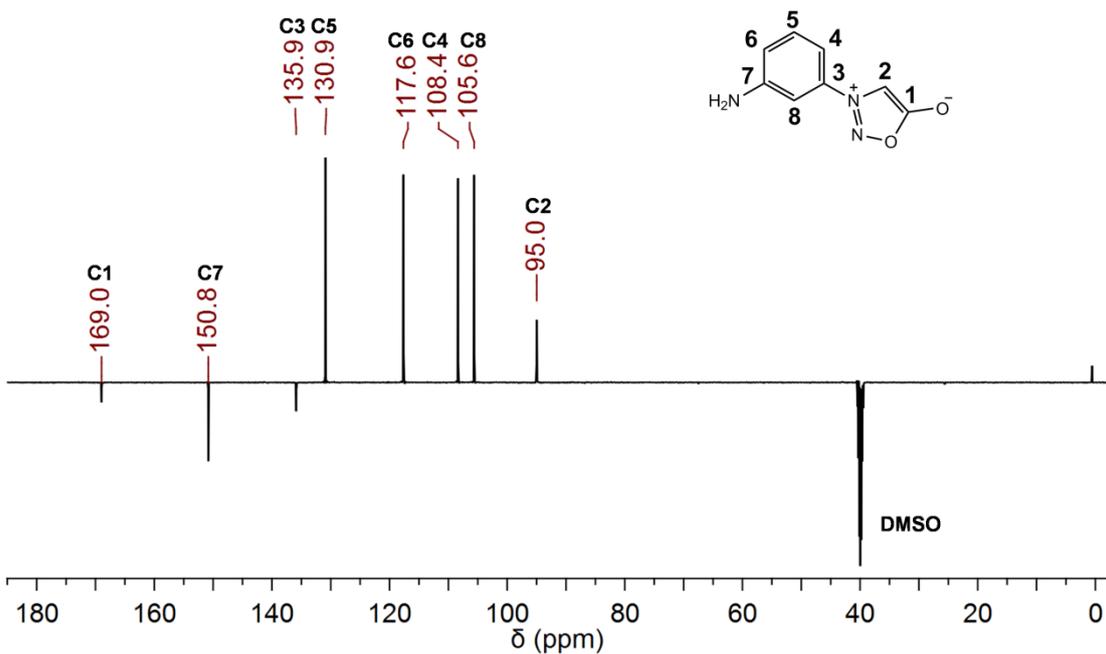
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para **S9B**

RMN
 AMOSTRA: S9B-T1 (PROTON) - 500MHZ
 SOLVENTE: DMSO
 OPERADOR DO NMR - MAURICIO

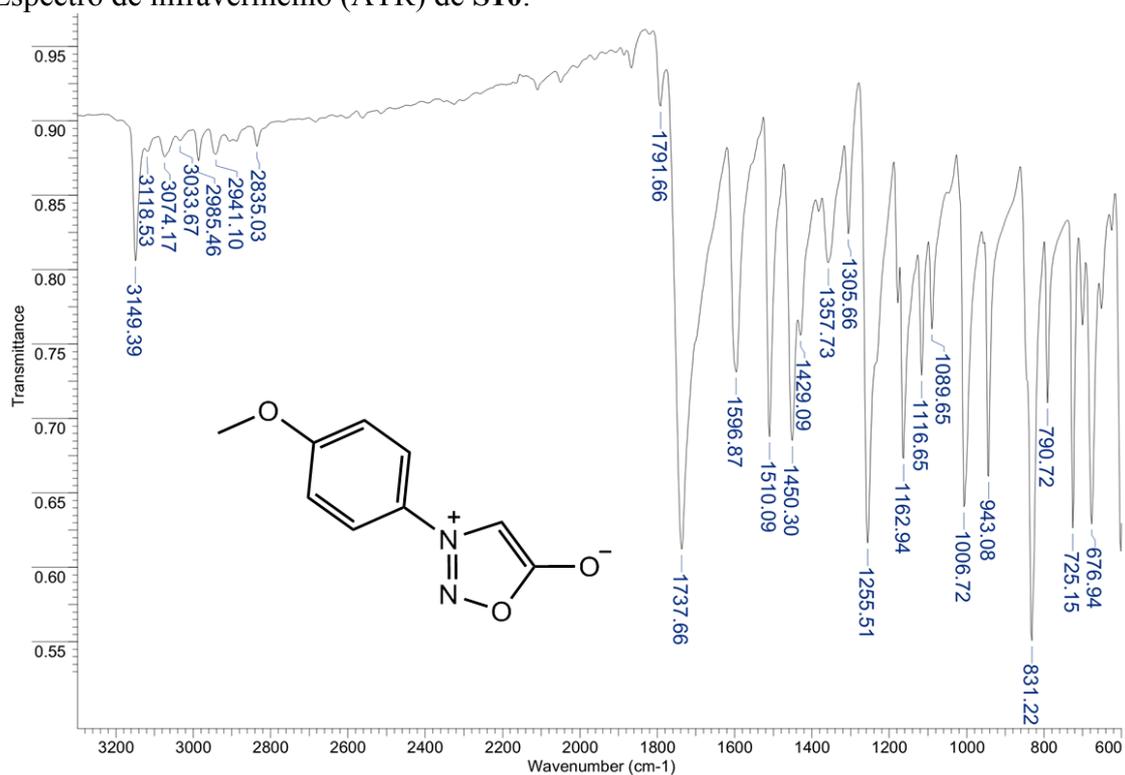


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) para **S9B**

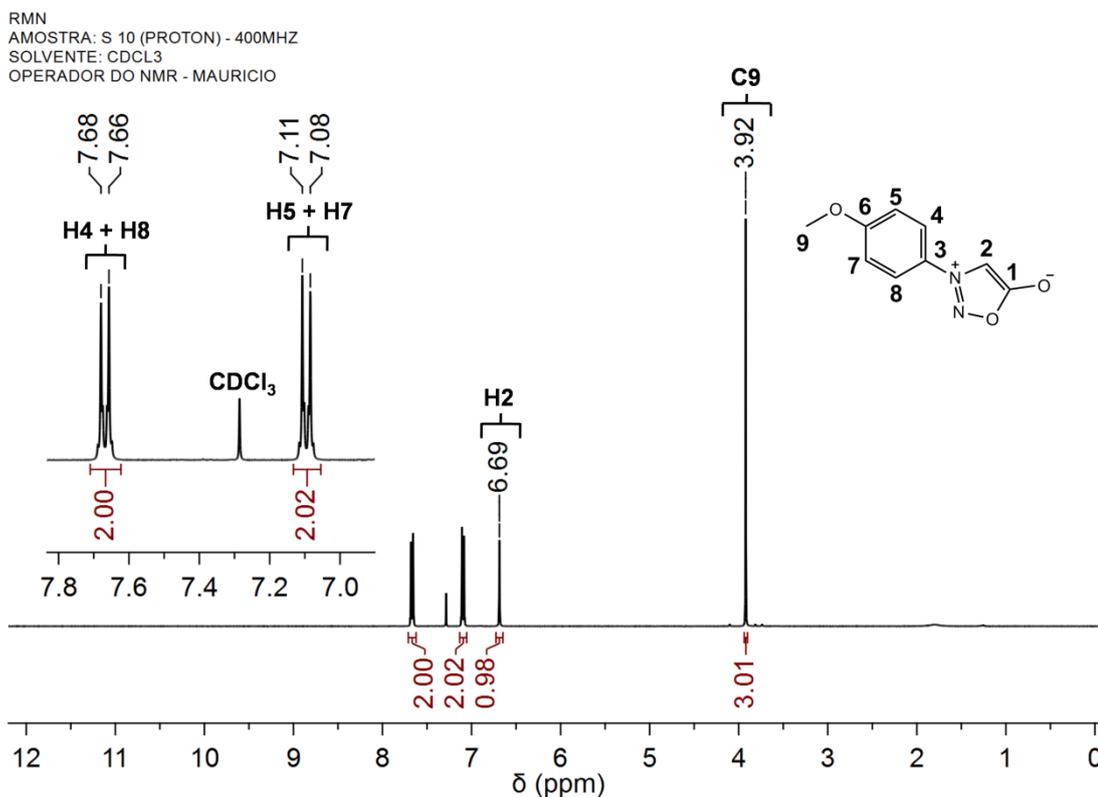
RMN
 AMOSTRA: S9B-T1 (13_DEPT Q) - 500MHZ
 SOLVENTE: DMSO
 OPERADOR DO NMR - MAURICIO



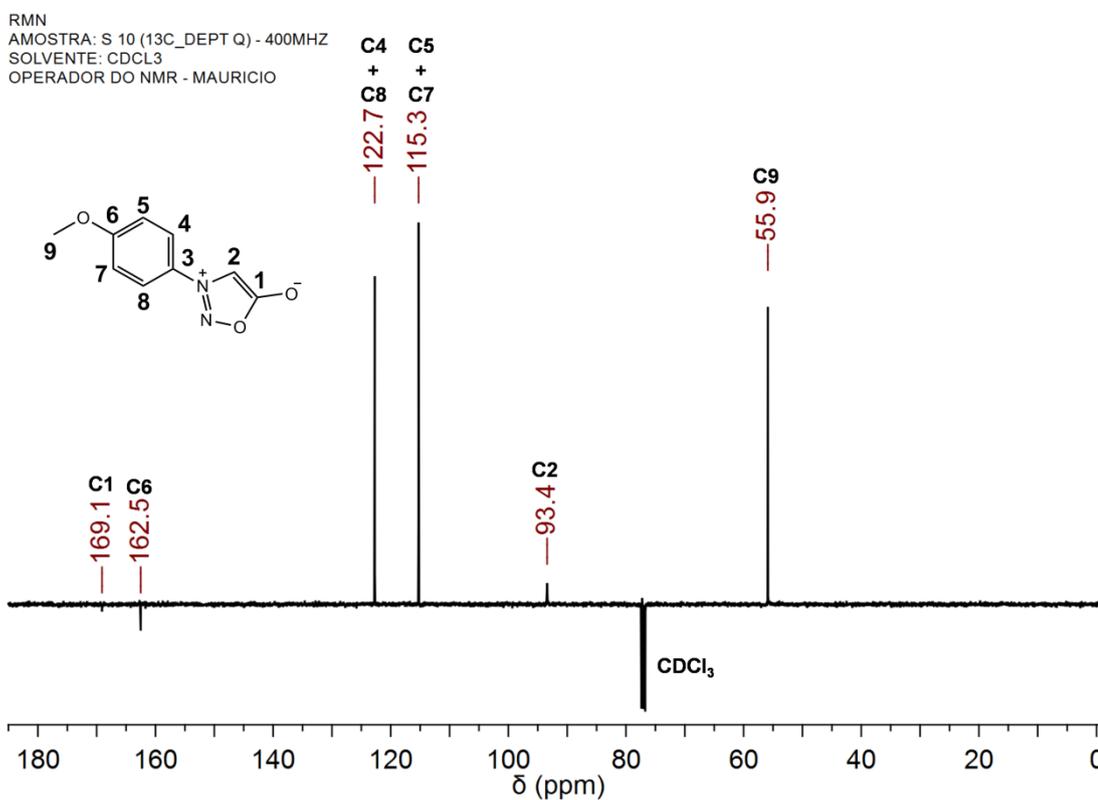
Espectro de infravermelho (ATR) de S10.



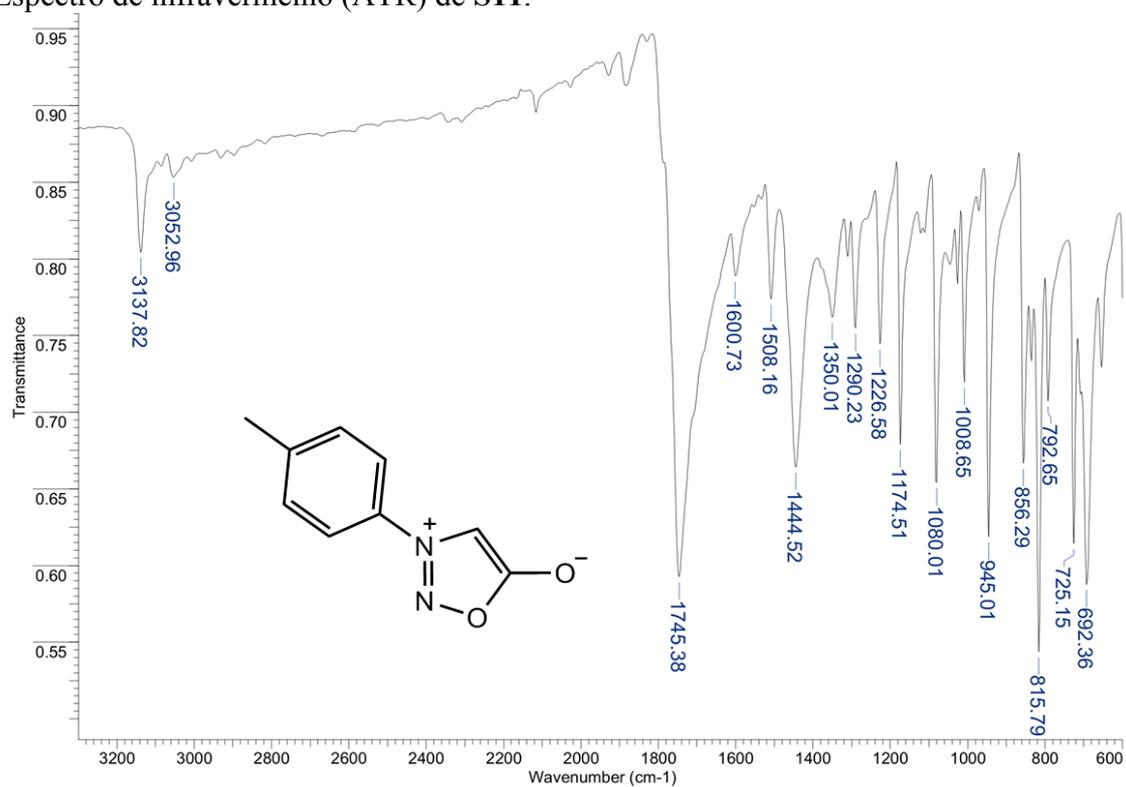
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) para S10



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) para S10

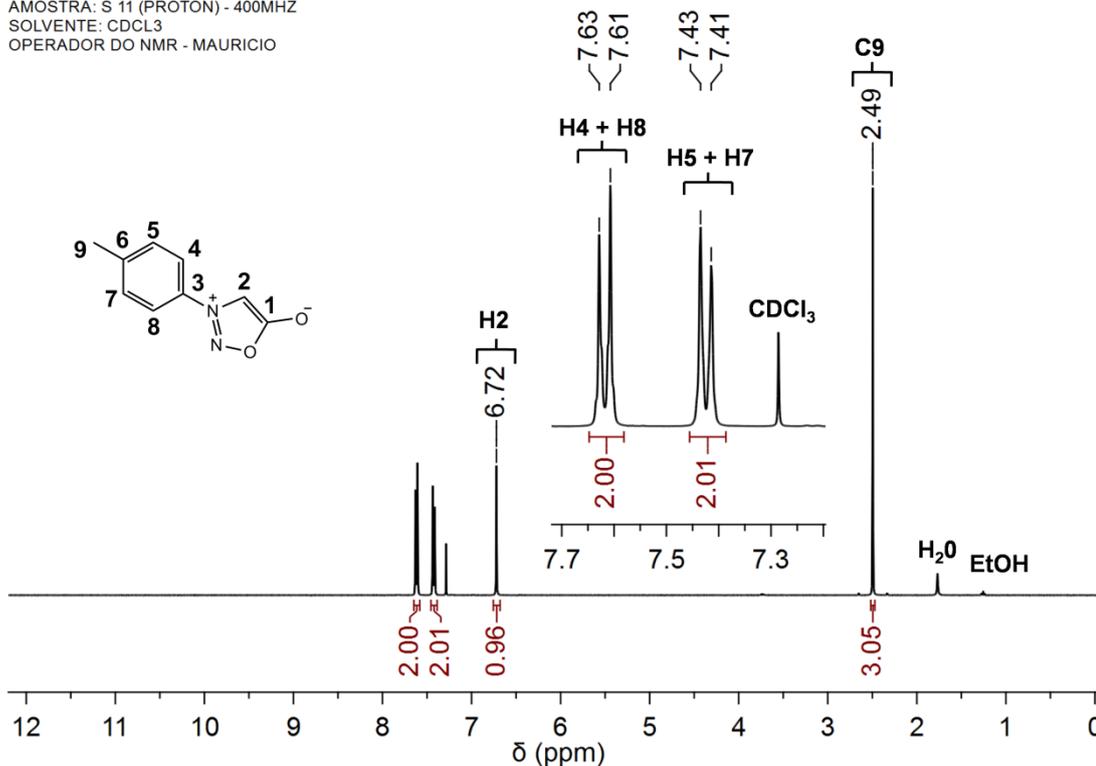


Espectro de infravermelho (ATR) de S11.



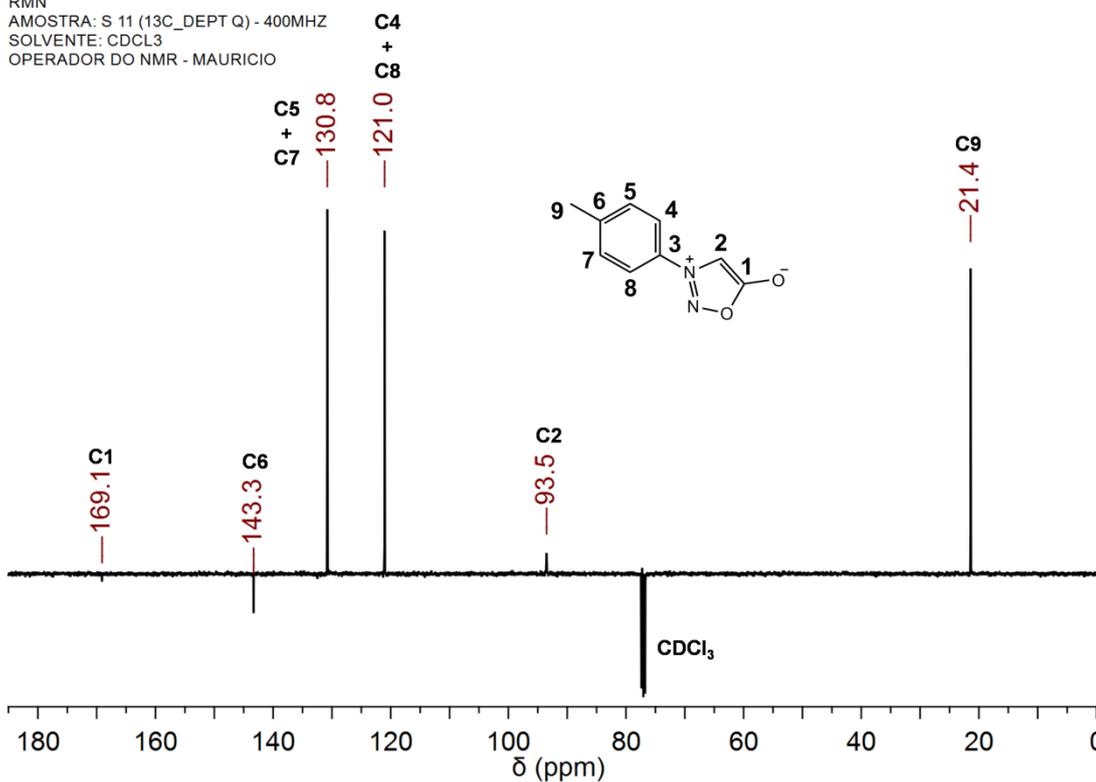
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) para S11

RMN
 AMOSTRA: S 11 (PROTON) - 400MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR DO NMR - MAURICIO

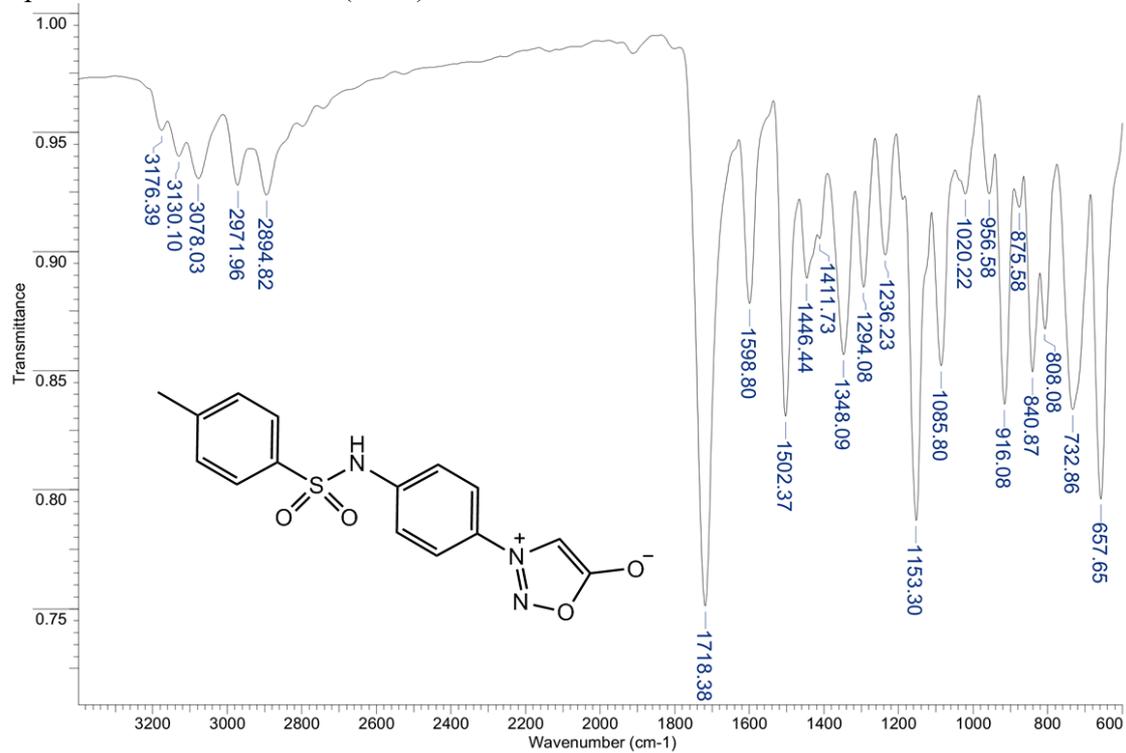


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) para S11

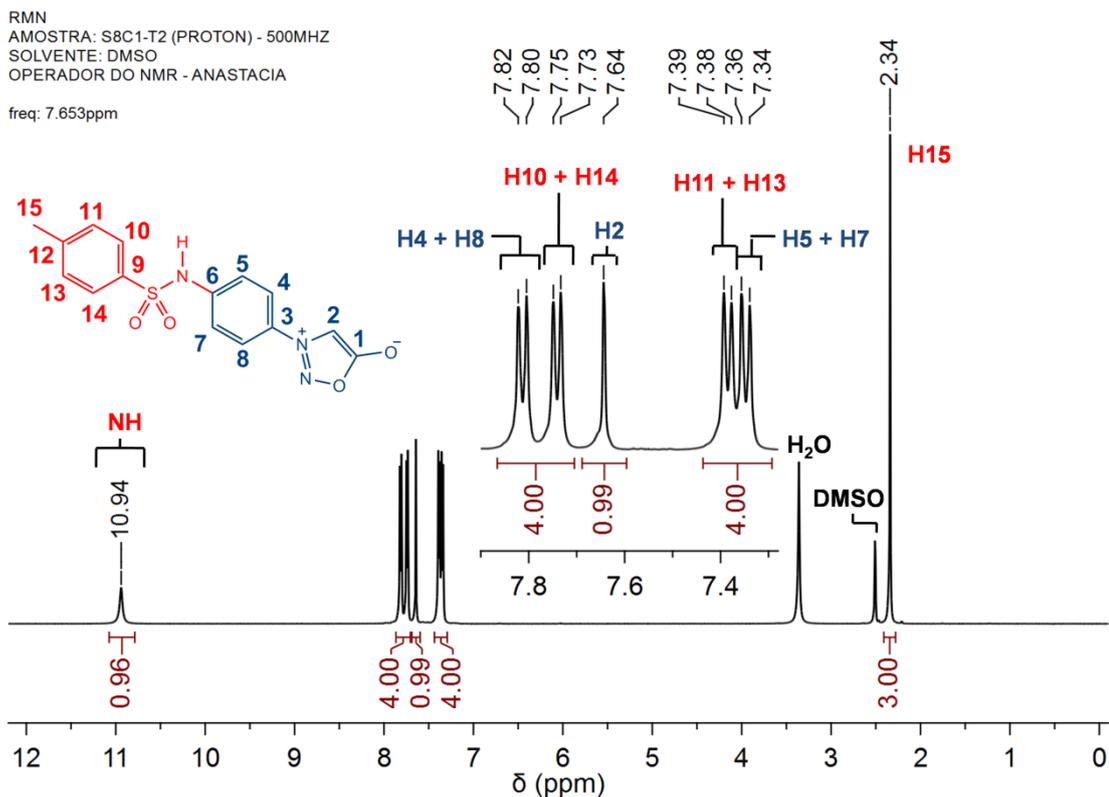
RMN
 AMOSTRA: S 11 ($^{13}\text{C_DEPT Q}$) - 400MHZ
 SOLVENTE: CDCl_3
 OPERADOR DO NMR - MAURICIO



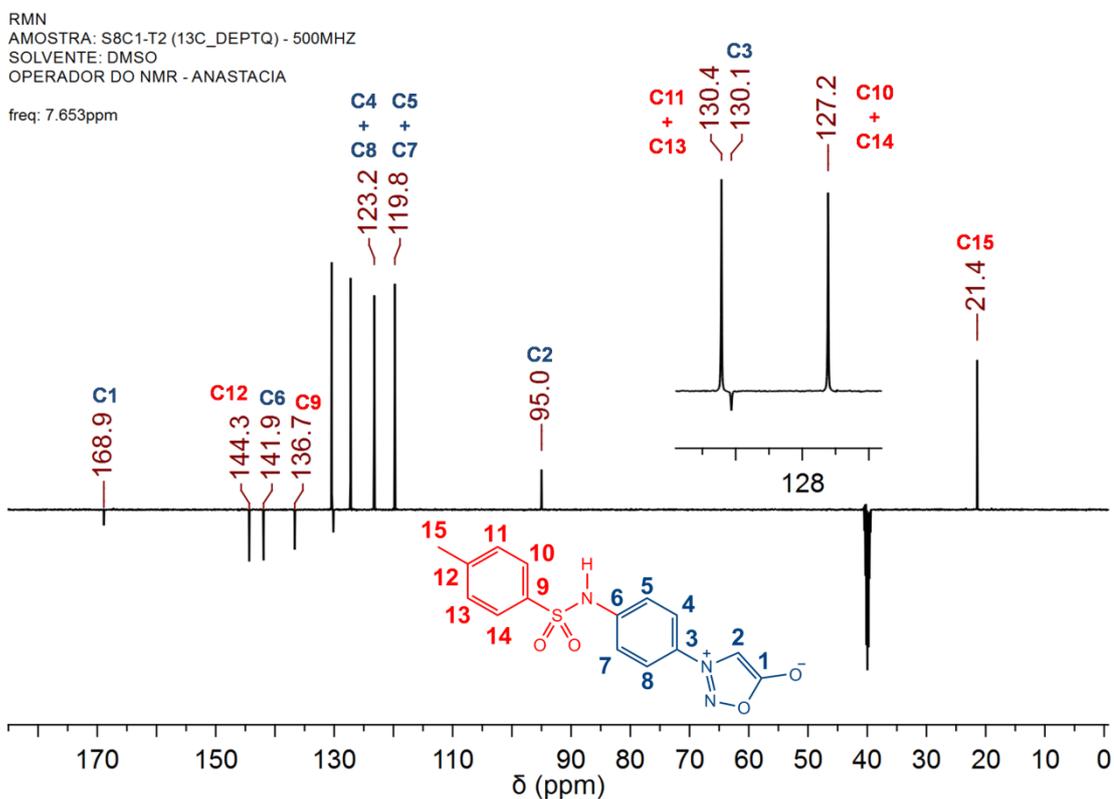
Espectro de infravermelho (ATR) de S8C1.



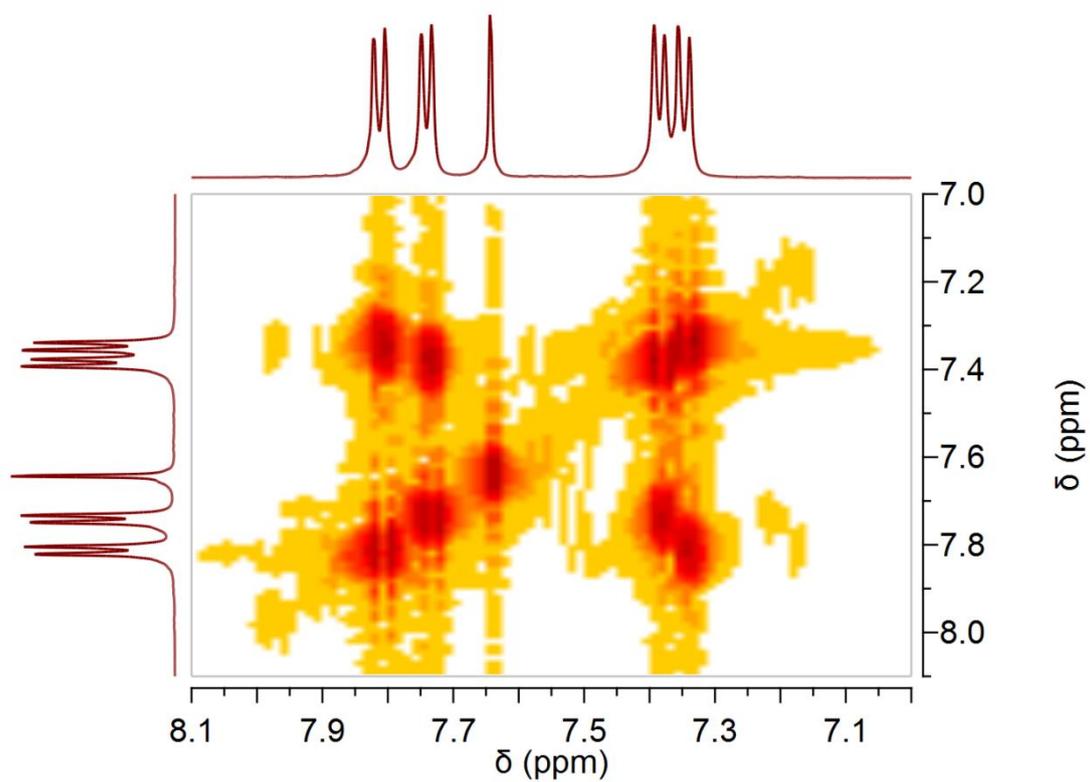
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para **S8C1**.



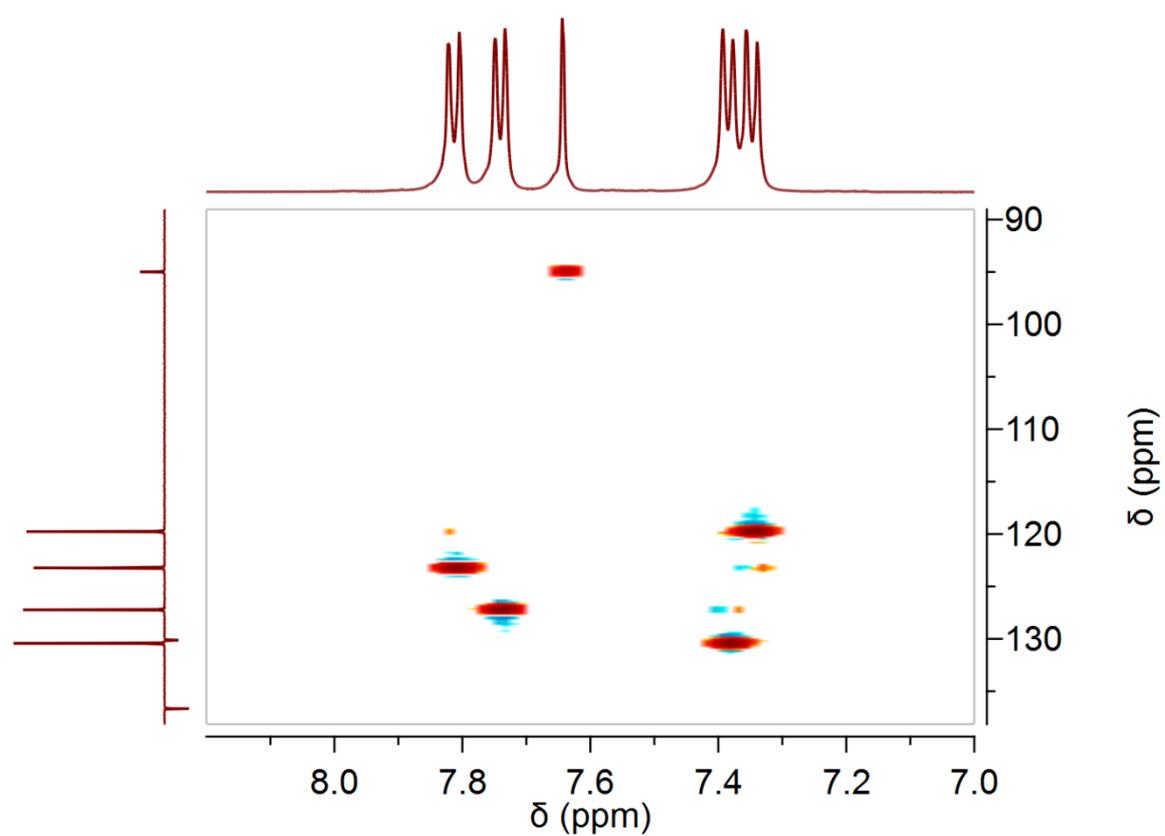
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para **S8C1**.



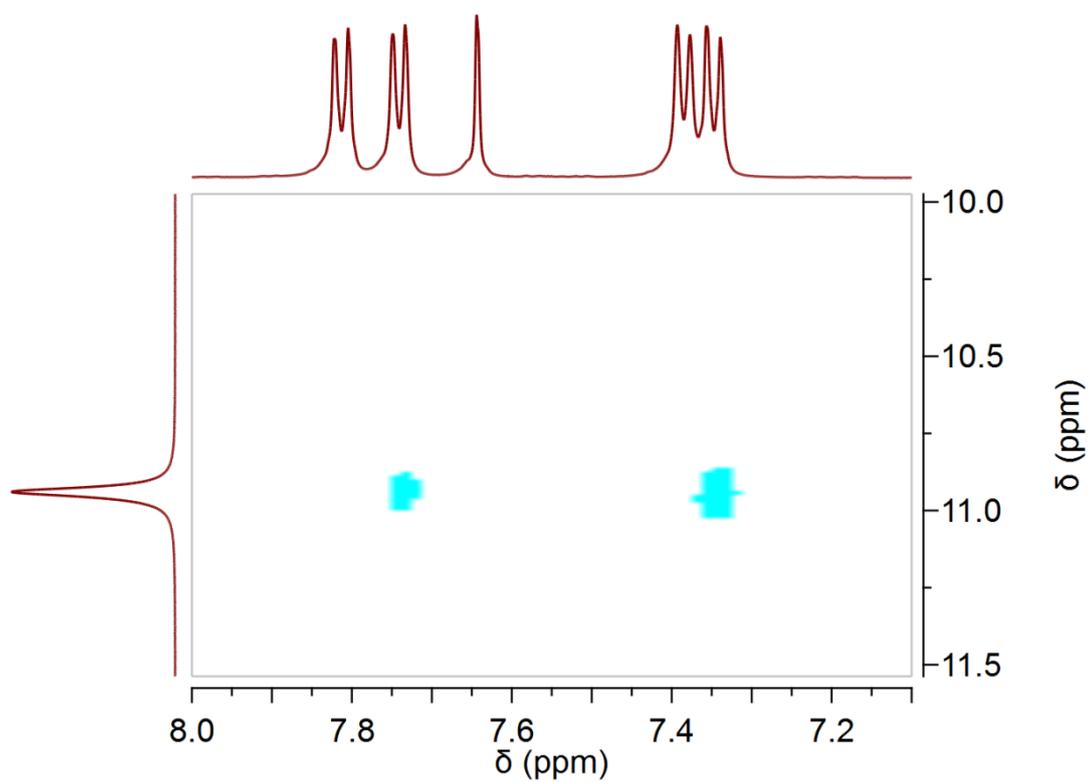
Espectro de COSY para **S8C1**.



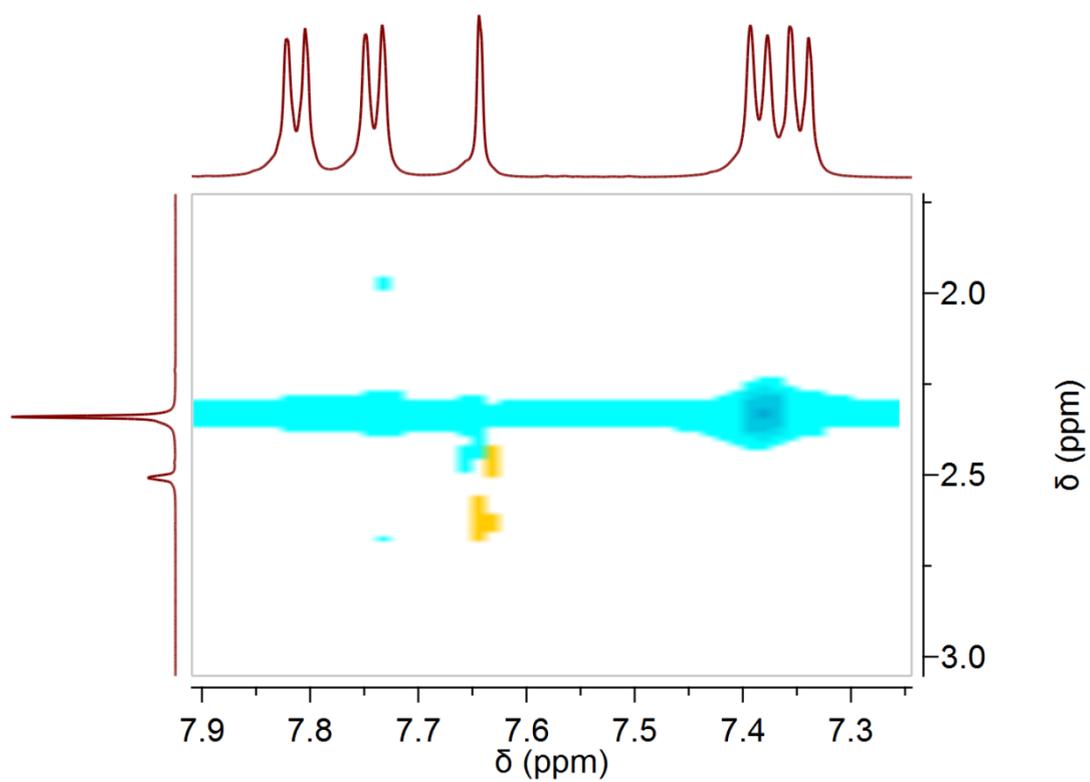
Espectro de HSQC para **S8C1**.



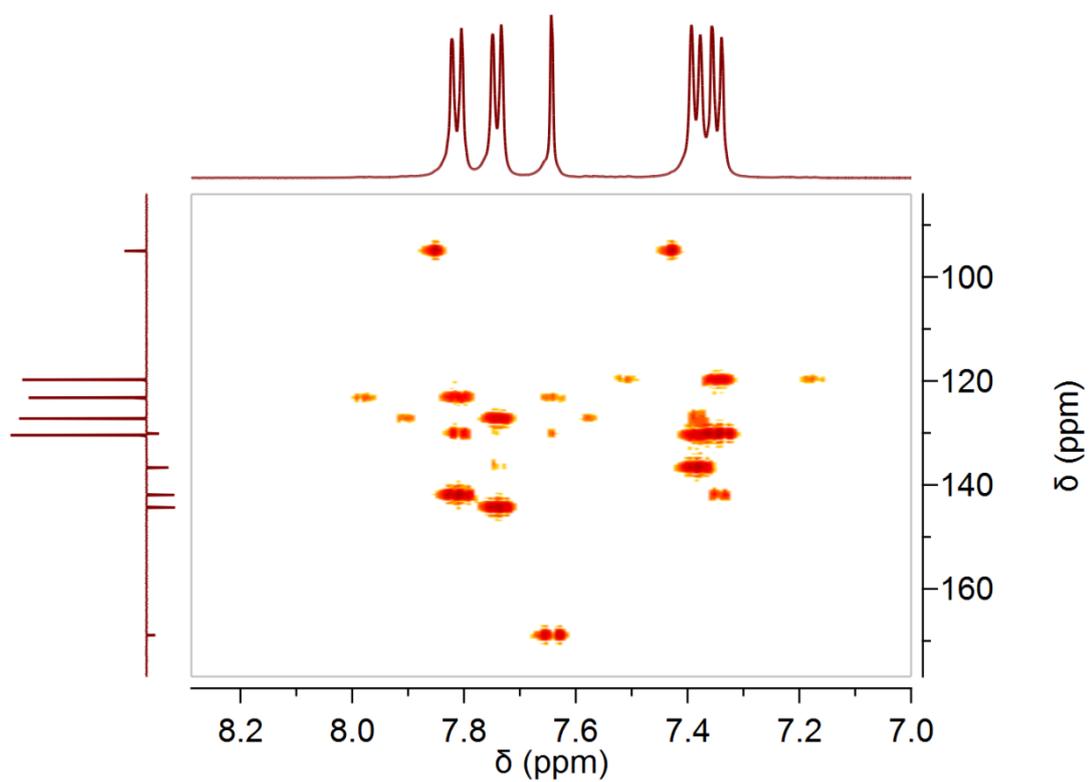
Espectro de NOESY para **S8C1**, mostrando ampliação da região do NH.



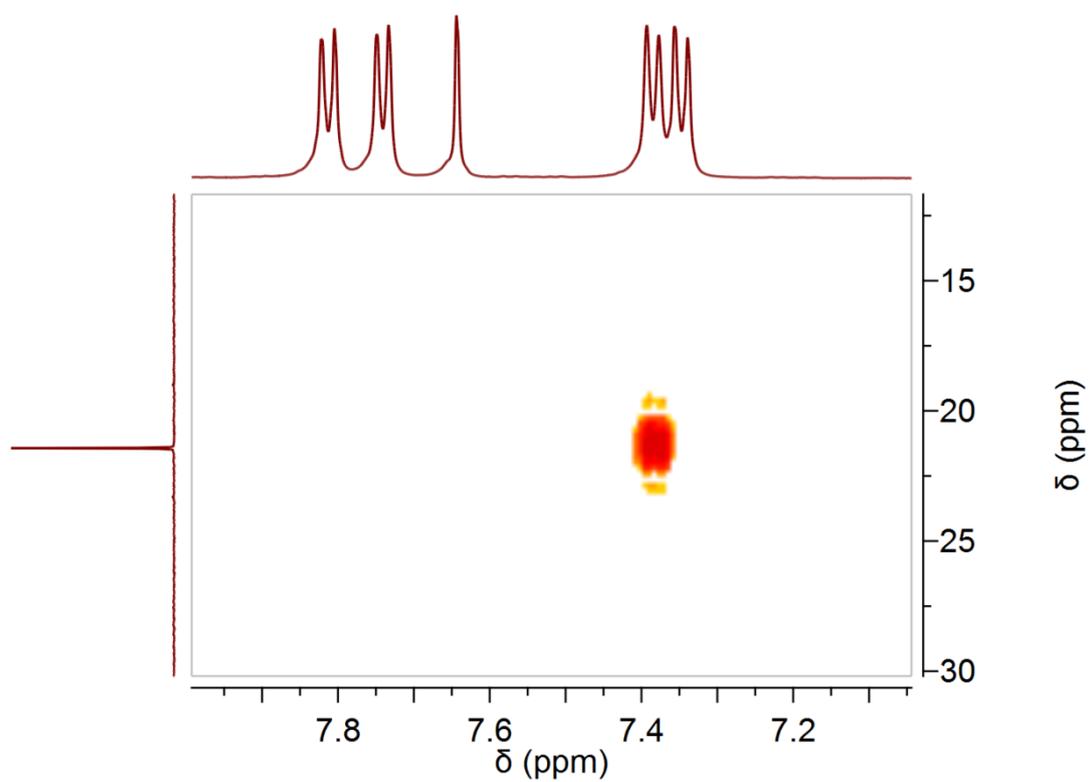
Espectro de NOESY para **S8C1**, mostrando ampliação da região da metila.



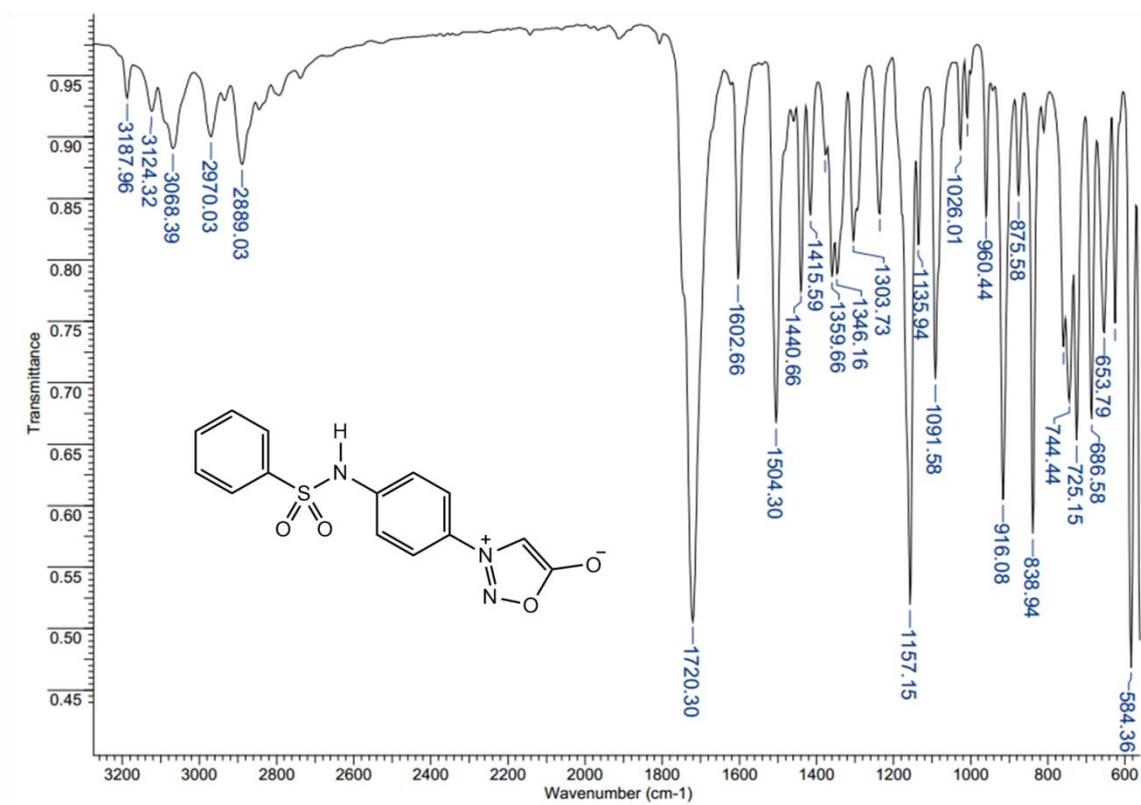
Espectro de HMBC para **S8C1**



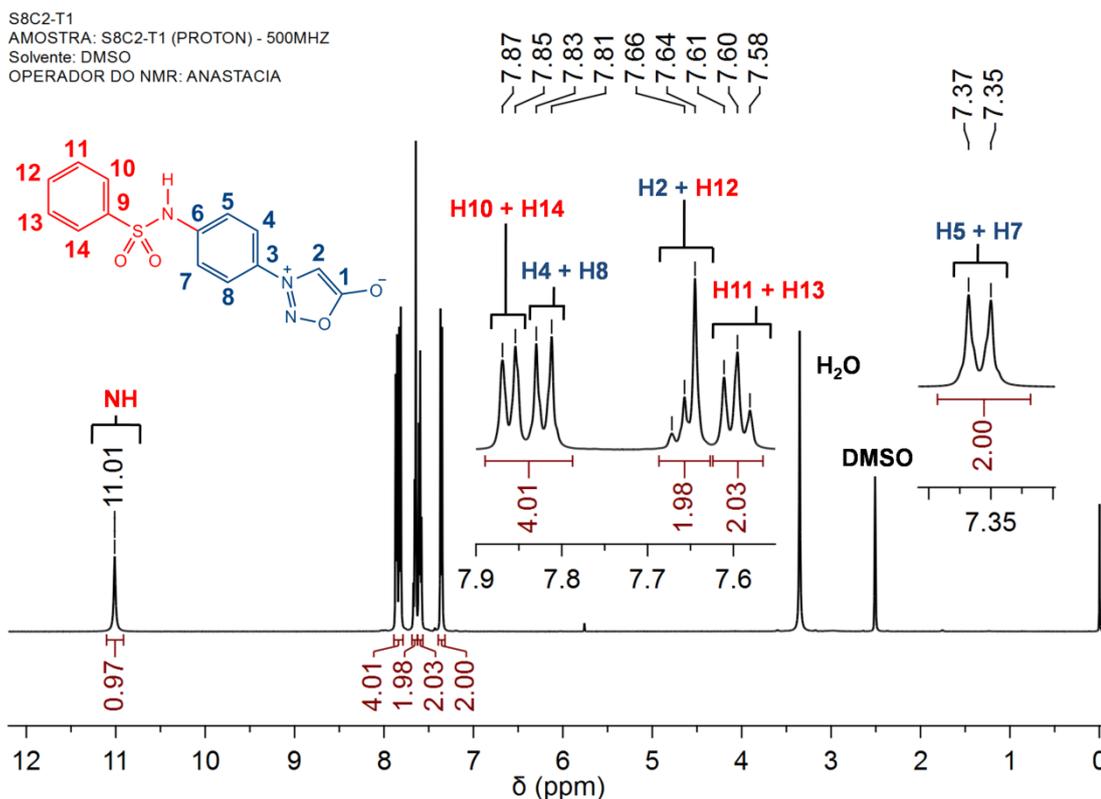
Espectro de HMBC para **S8C1**, mostrando ampliação da região da metila.



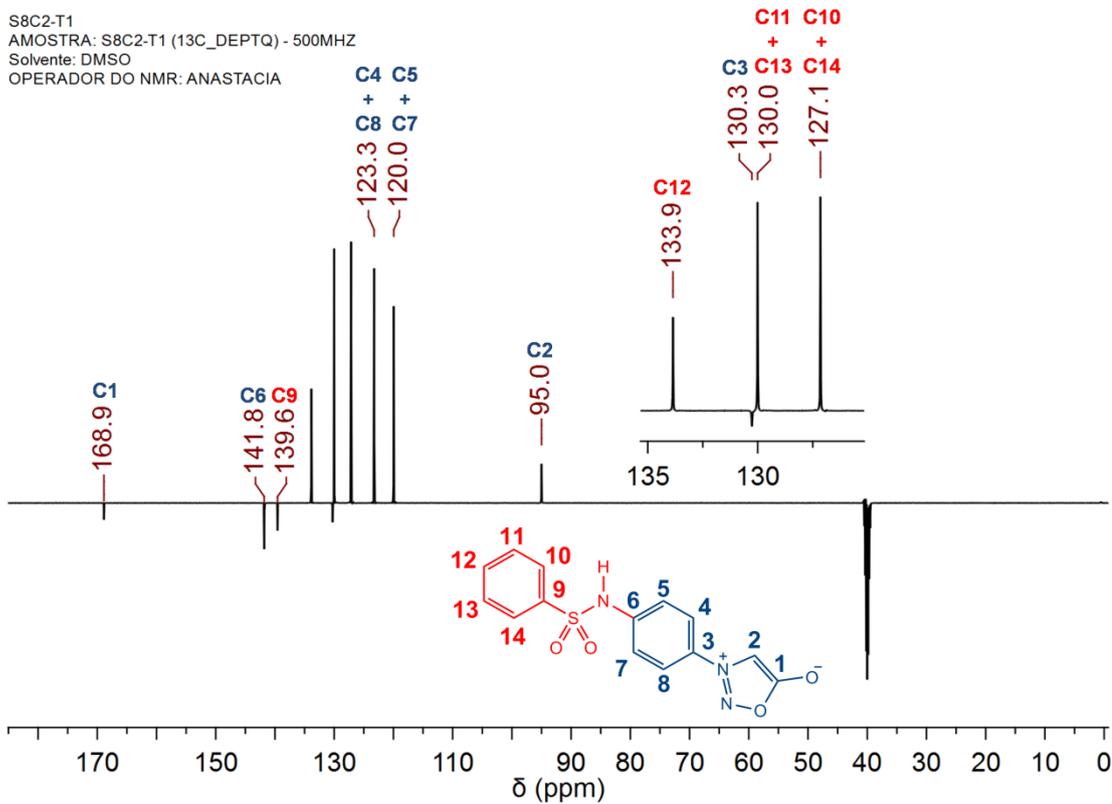
Espectro de infravermelho (ATR) de S8C2.



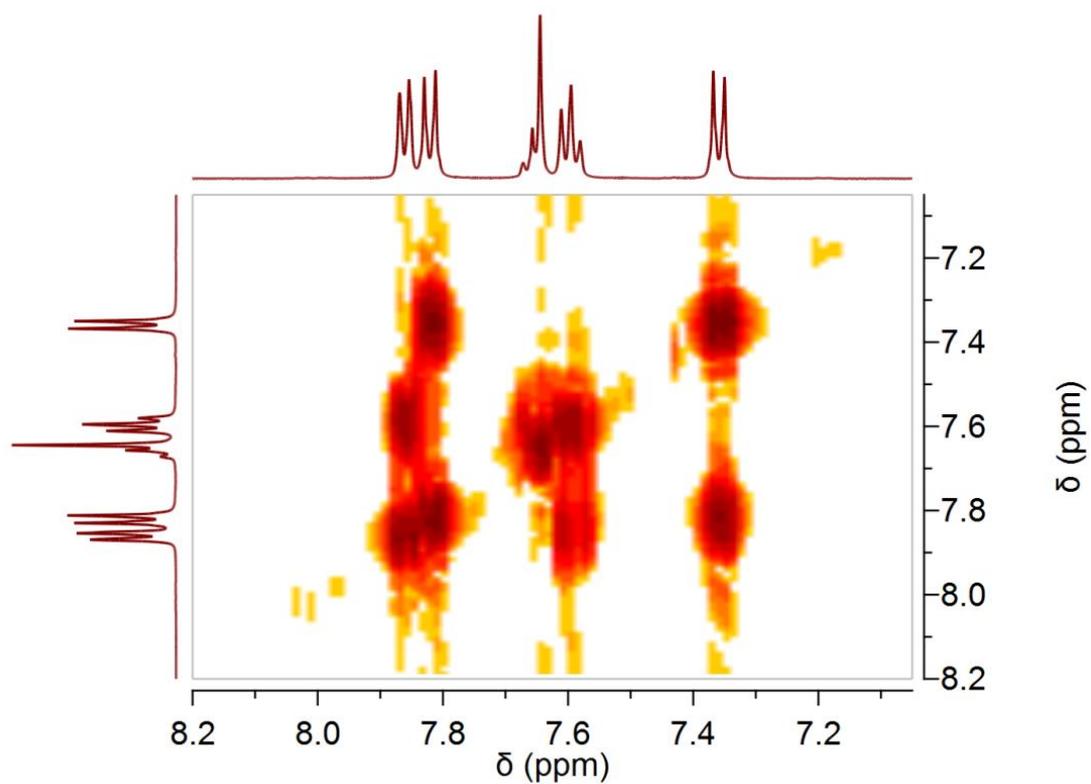
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para S8C2



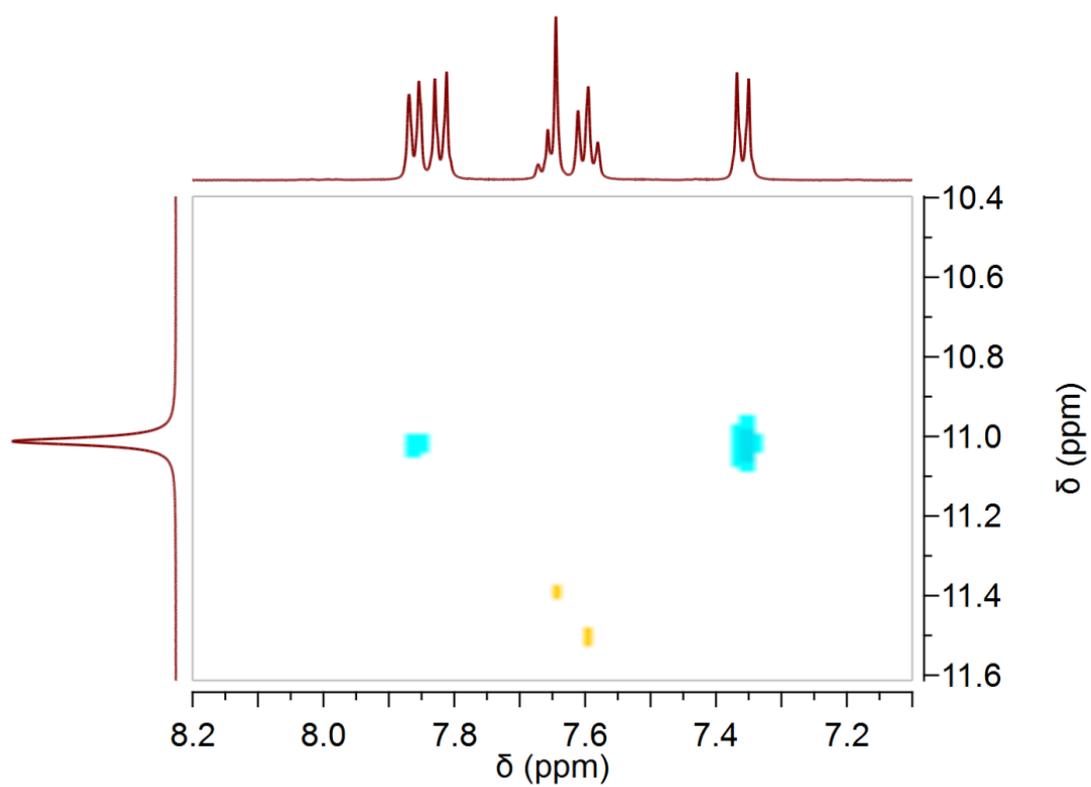
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) para S8C2



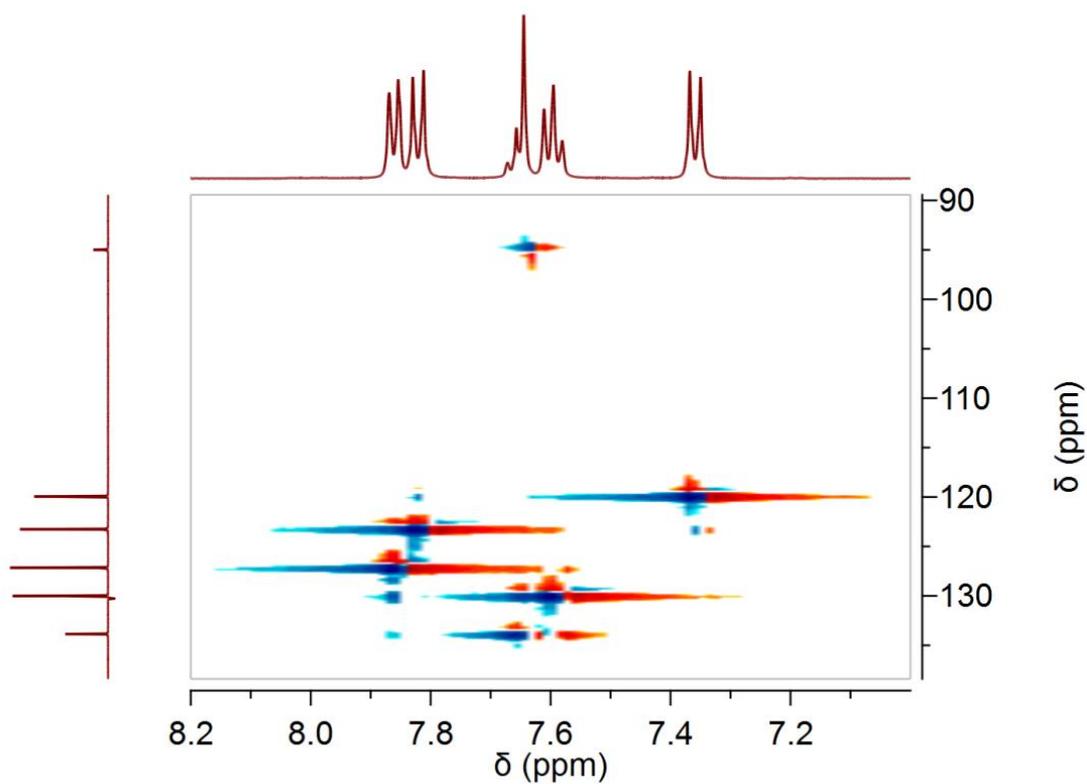
Espectro de COSY para **S8C2**.



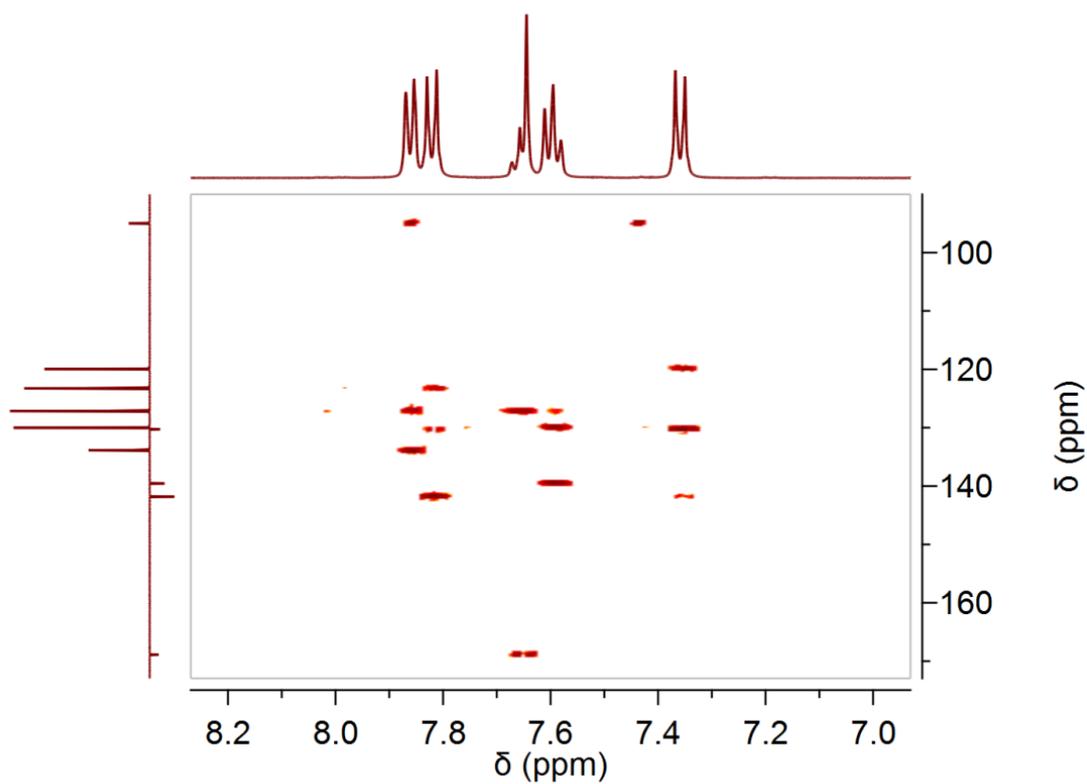
Espectro de NOESY para **S8C2**.



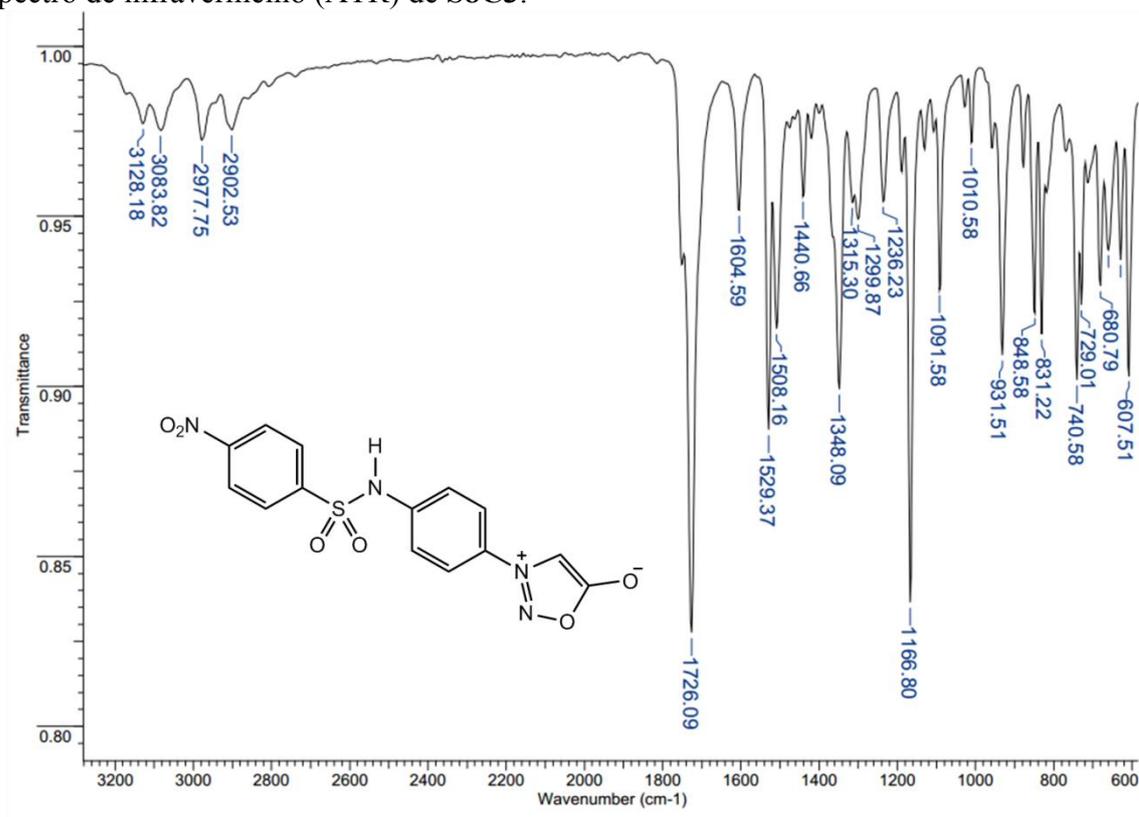
Espectro de HSQC para **S8C2**.



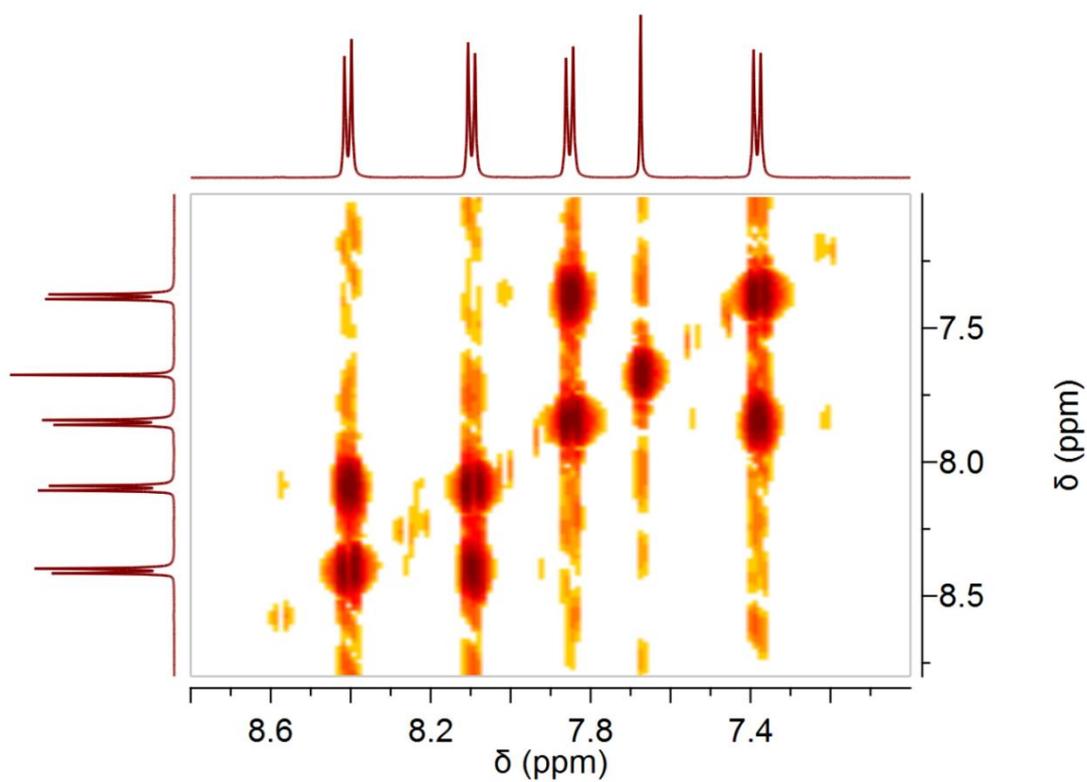
Espectro de HMBC para **S8C2**.



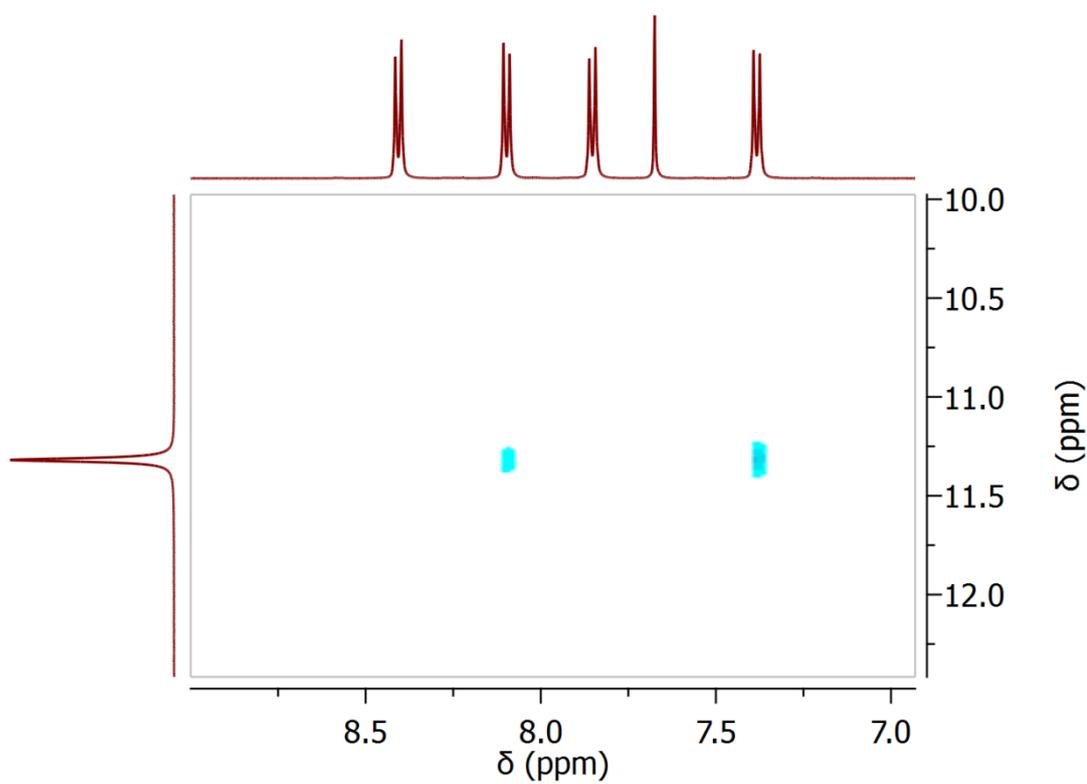
Espectro de infravermelho (ATR) de **S8C3**.



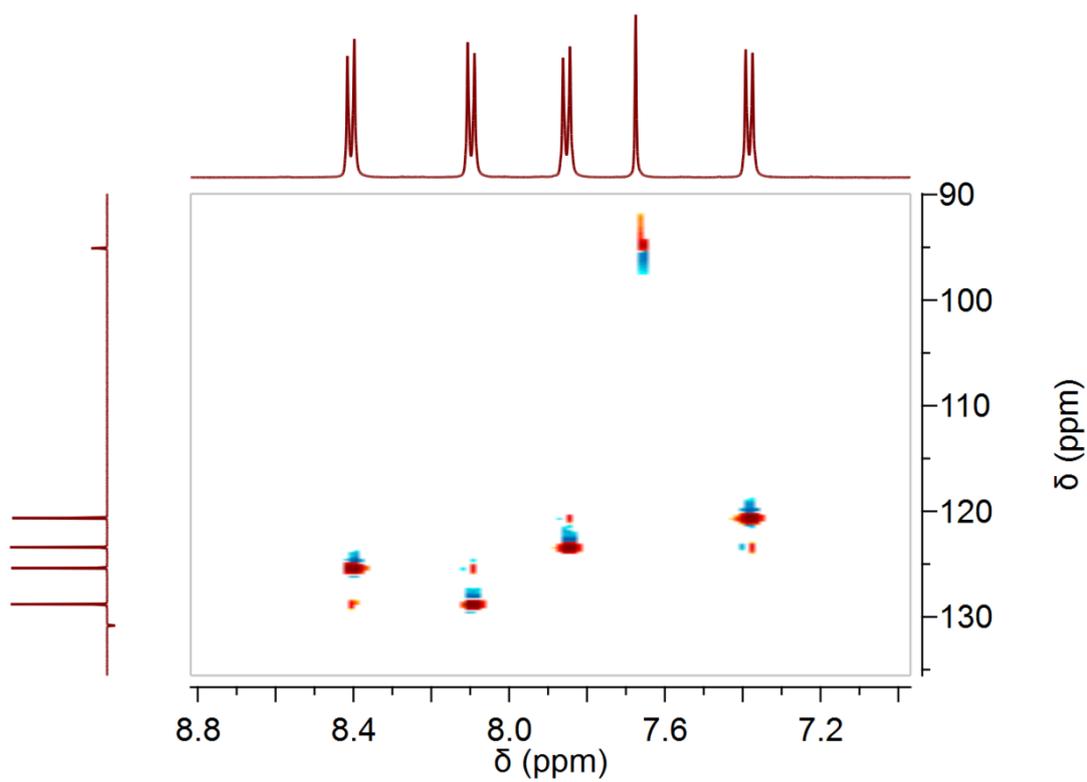
Espectro de COSY para **S8C3**.



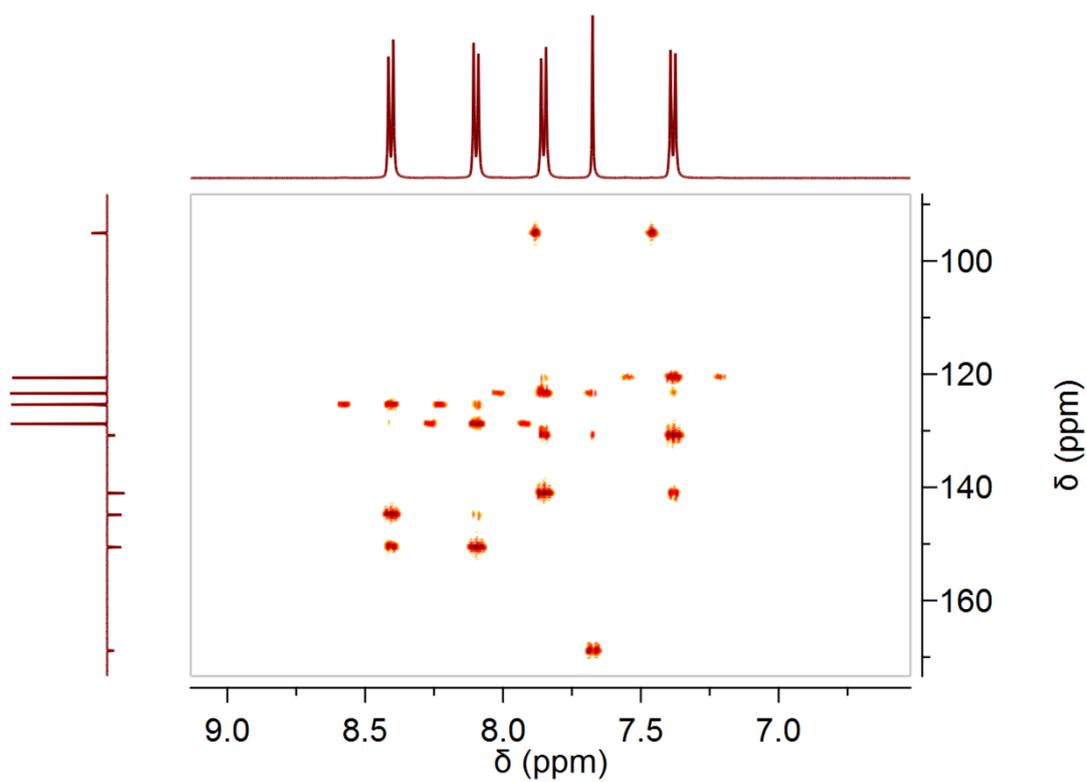
Espectro de NOESY para **S8C3**.



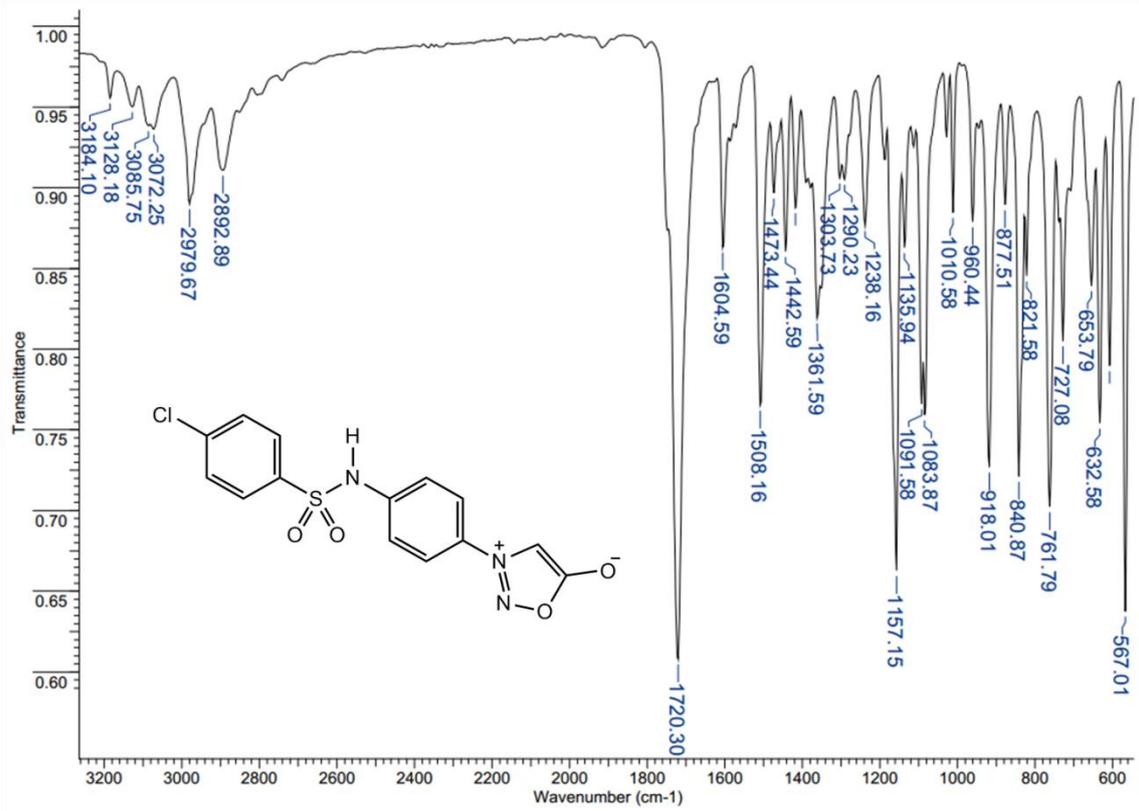
Espectro de HSQC para **S8C3**.



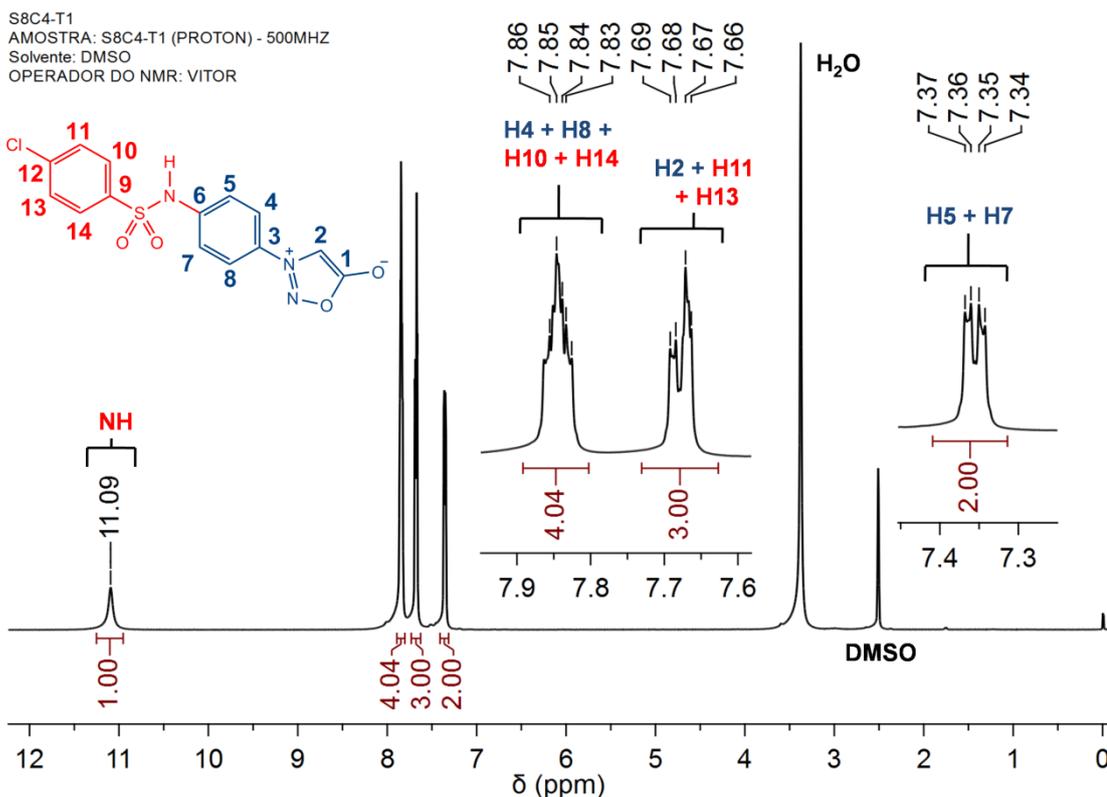
Espectro de HMBC para **S8C3**.



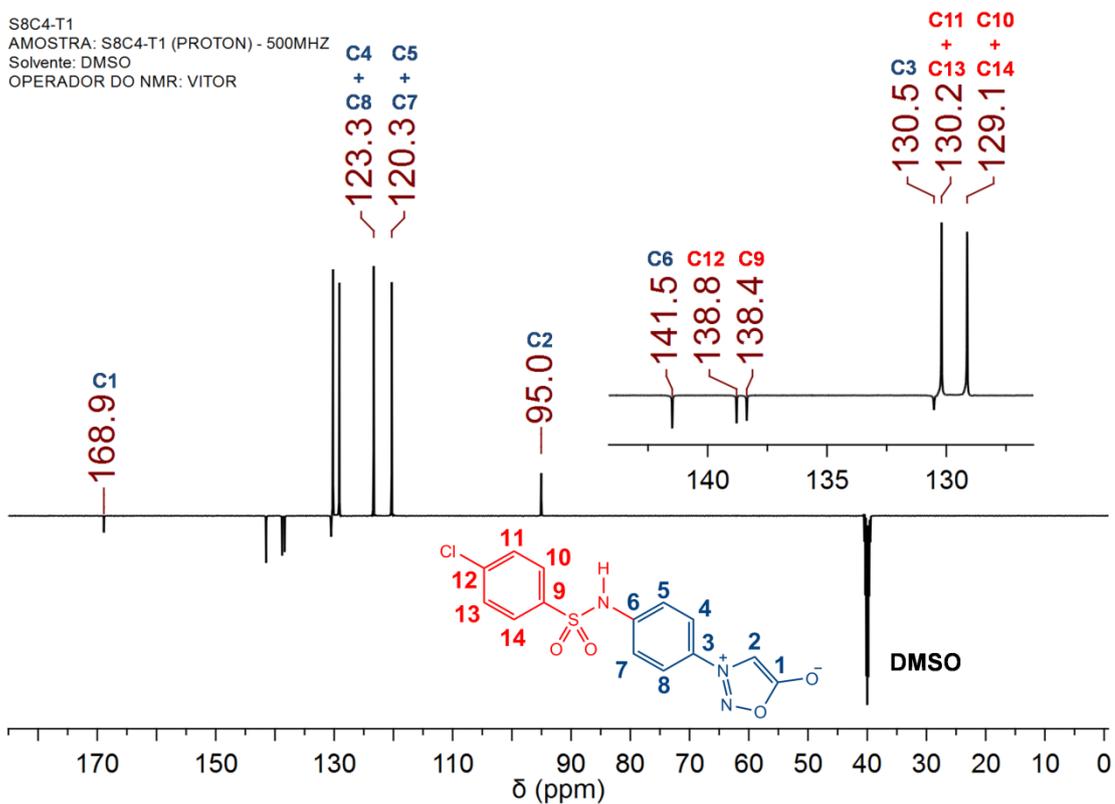
Espectro de infravermelho (ATR) de S8C4.



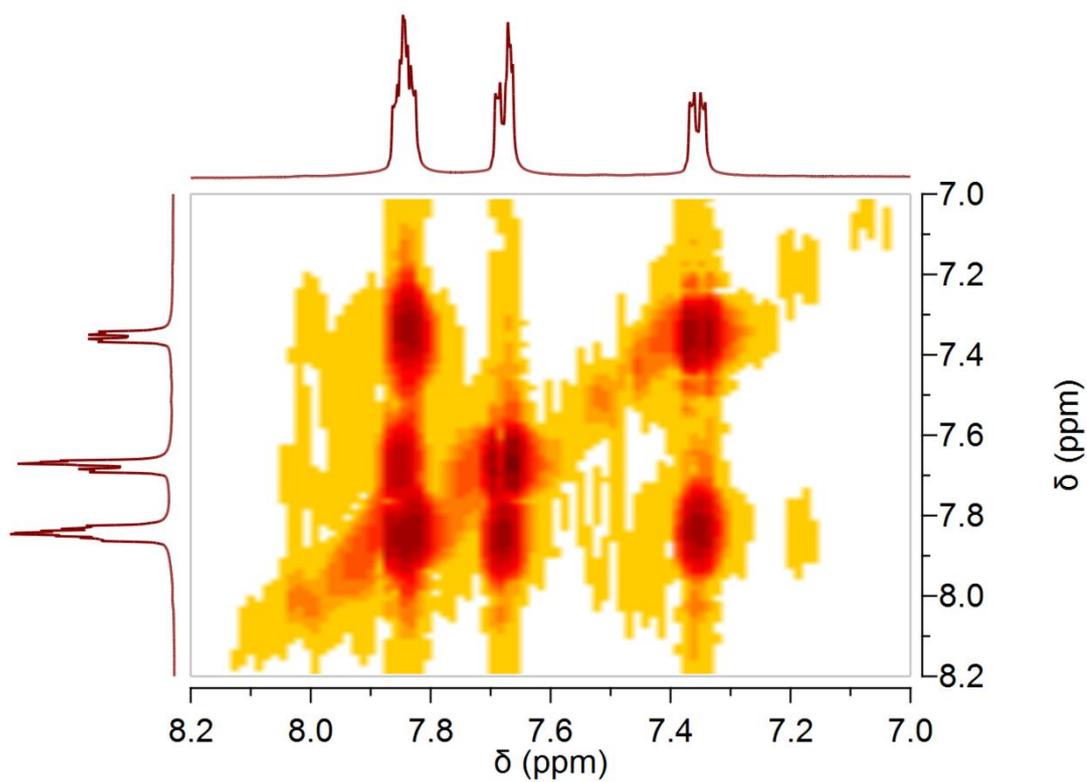
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para S8C4



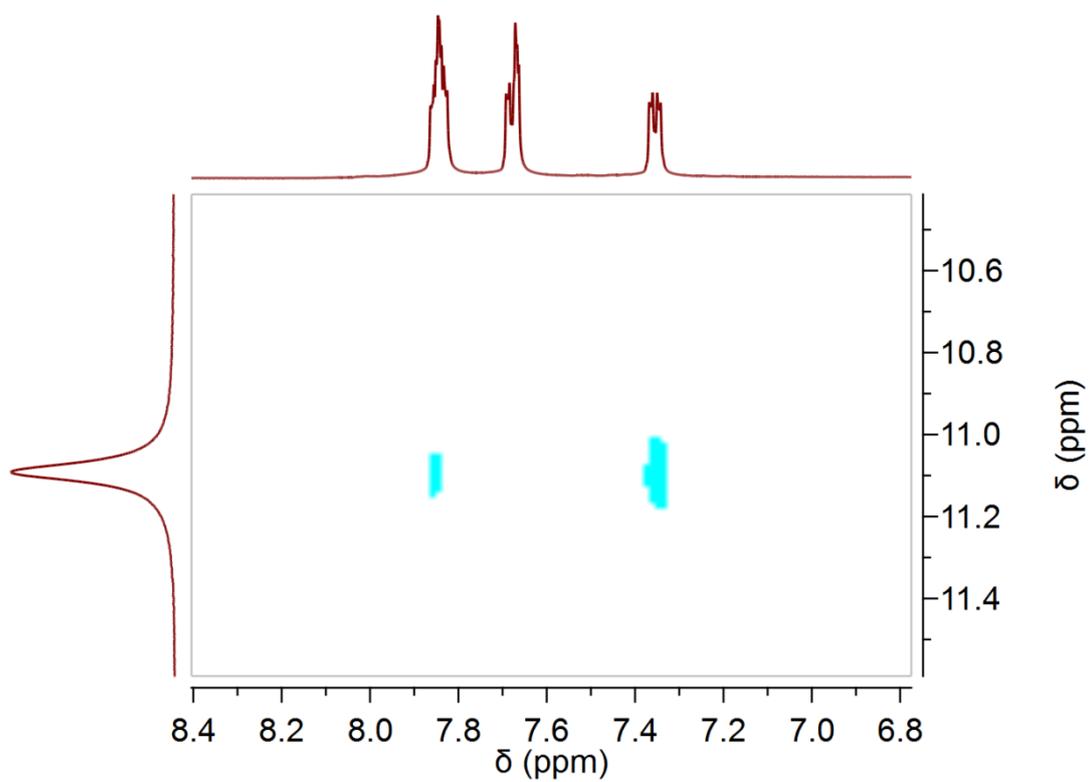
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) para S8C4



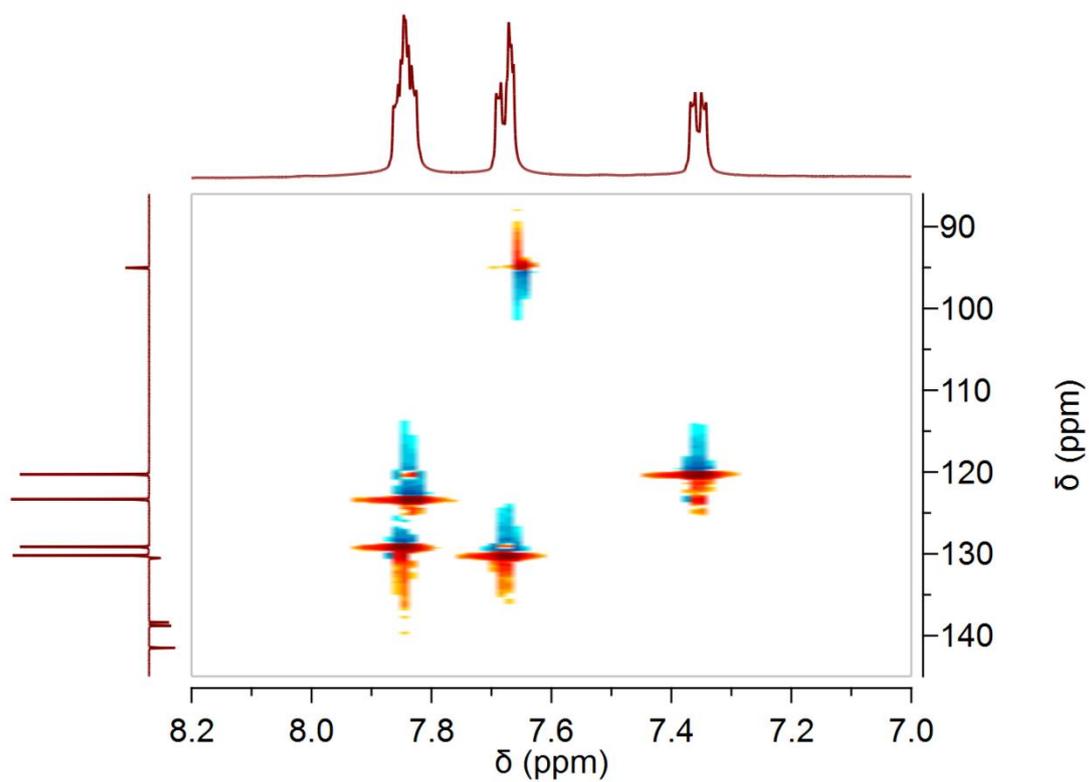
Espectro de COSY para **S8C4**.



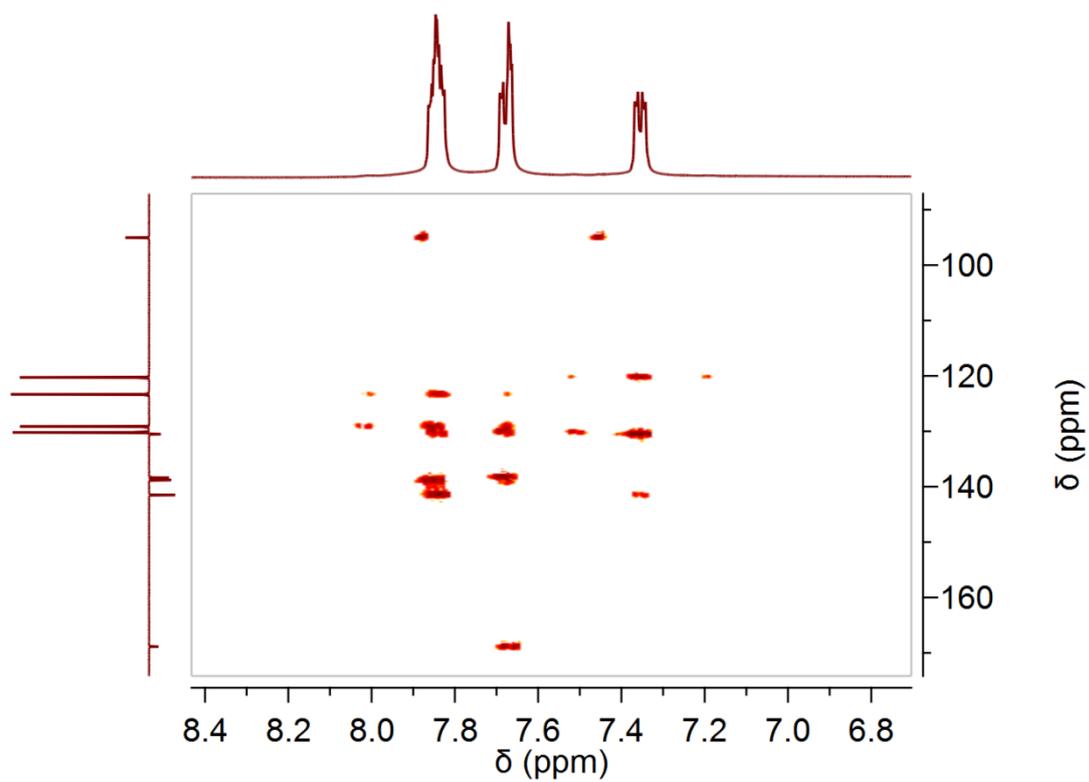
Espectro de NOESY para **S8C4**.



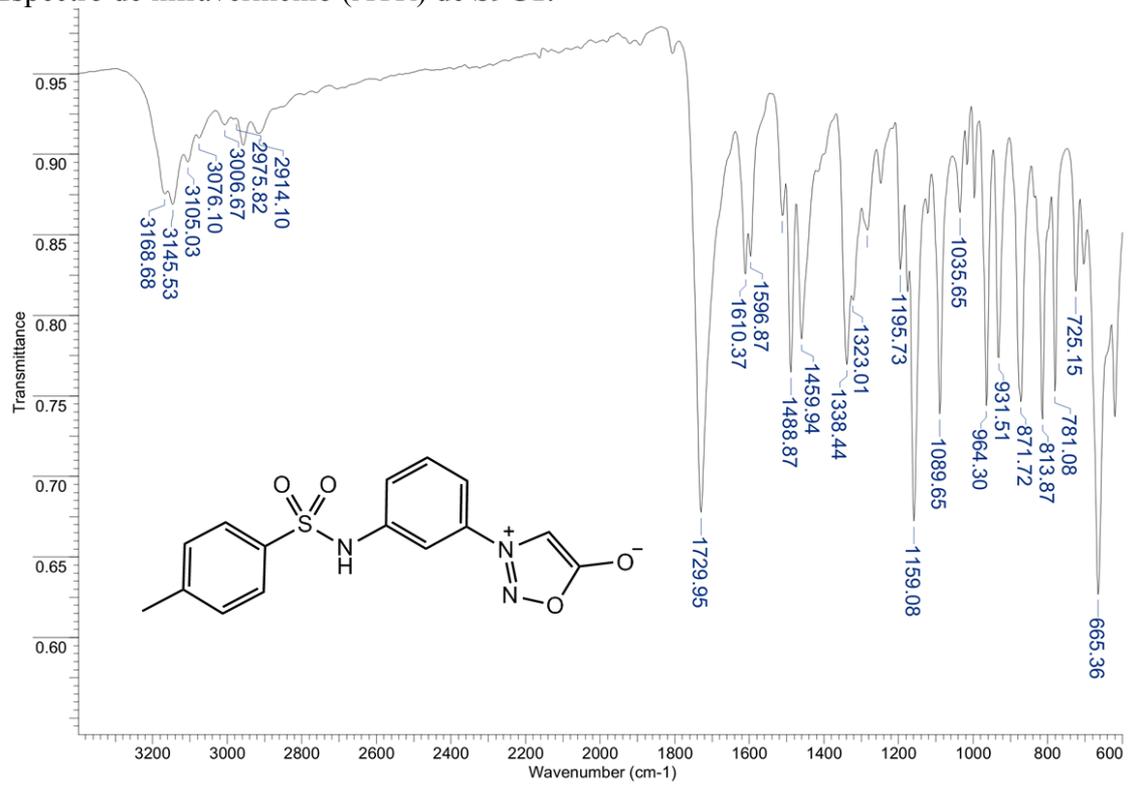
Espectro de HSQC para **S8C4**.



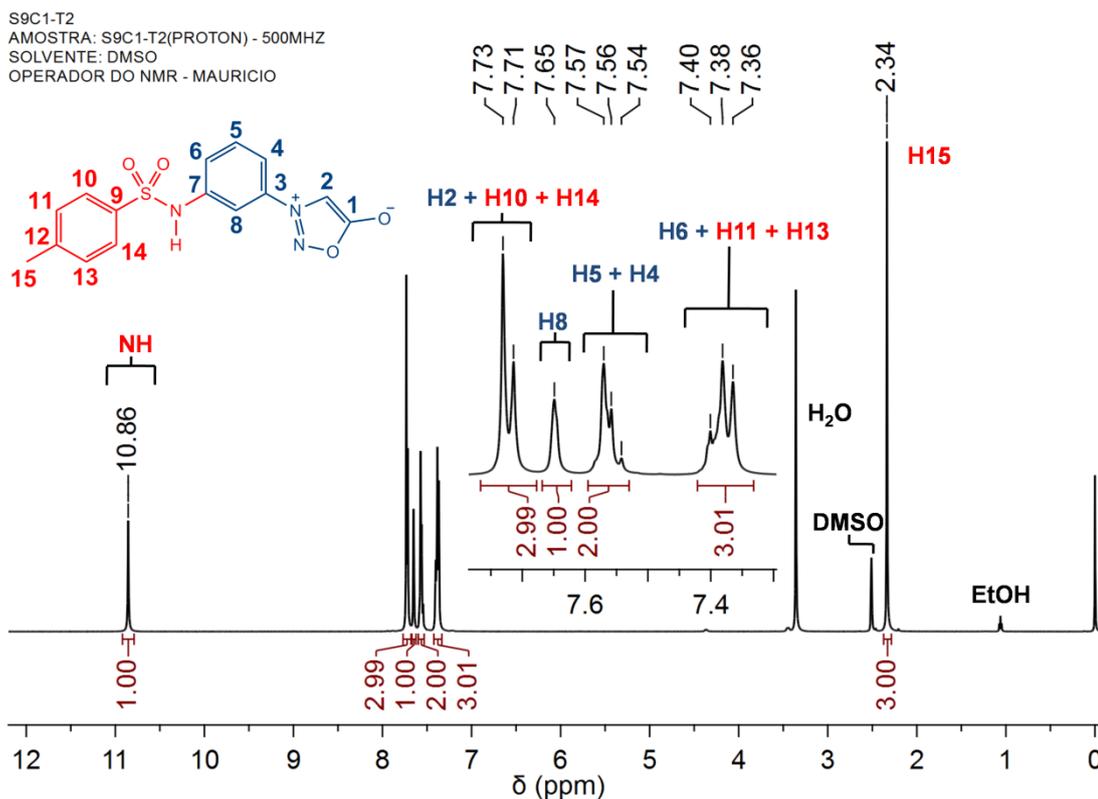
Espectro de HMBC para **S8C4**.



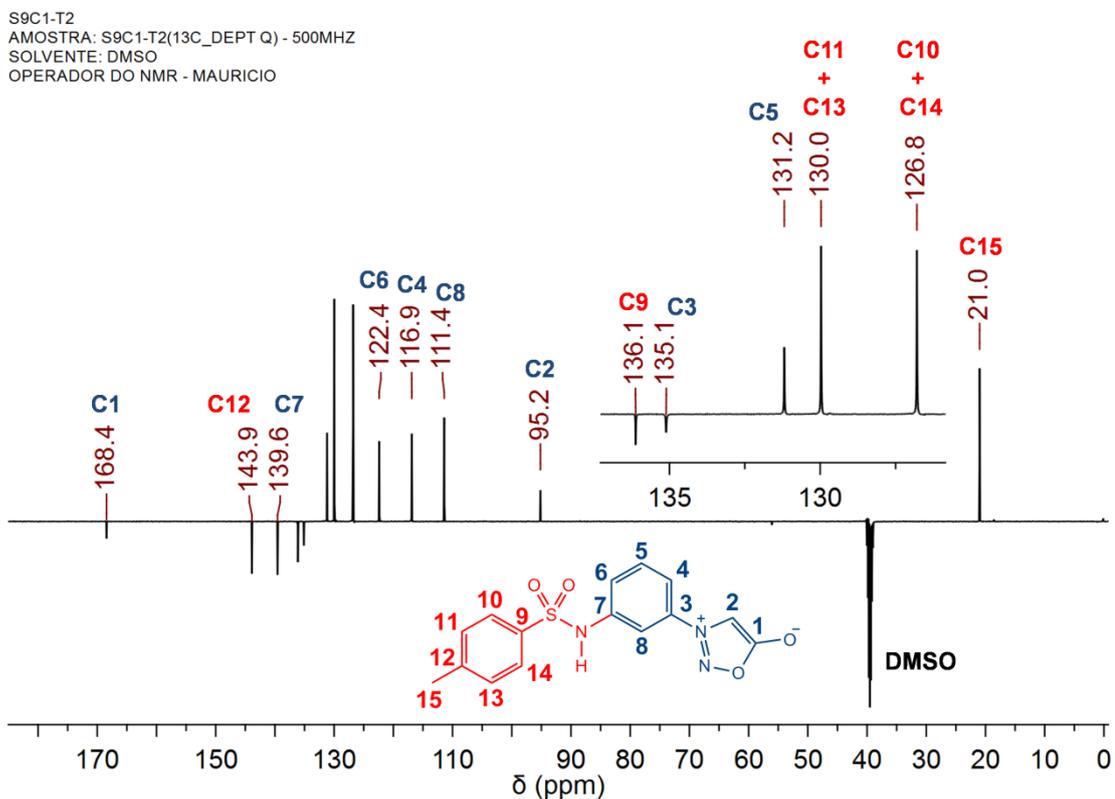
Espectro de infravermelho (ATR) de S9C1.



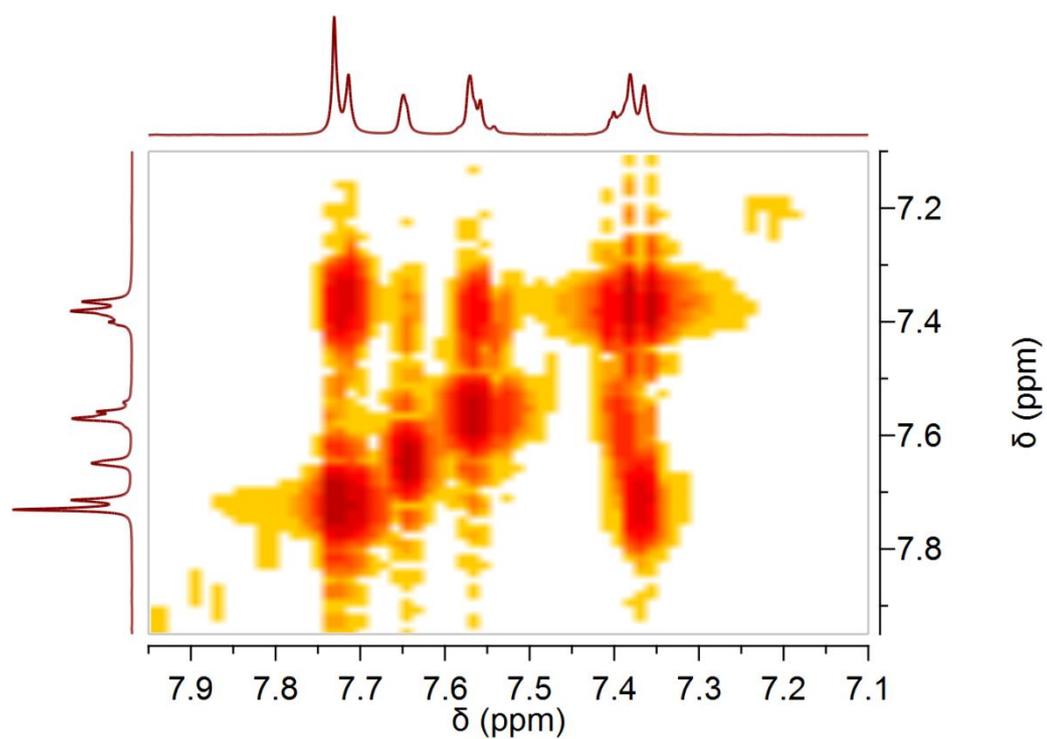
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) para S9C1



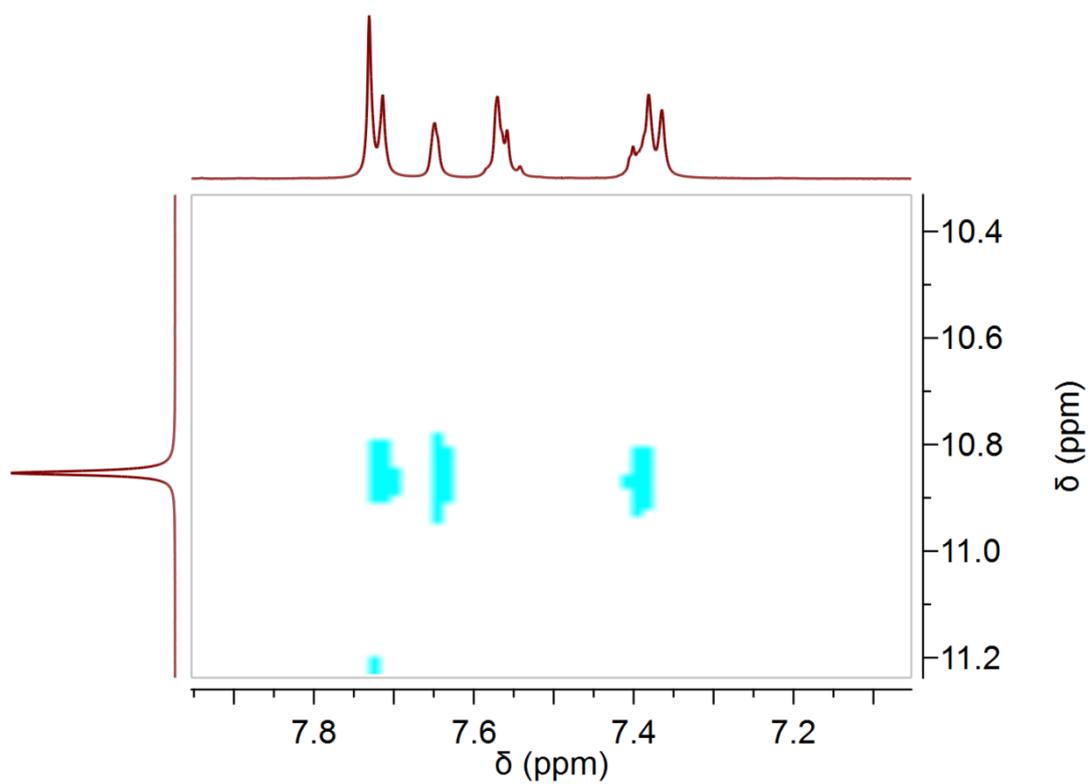
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) para S9C1



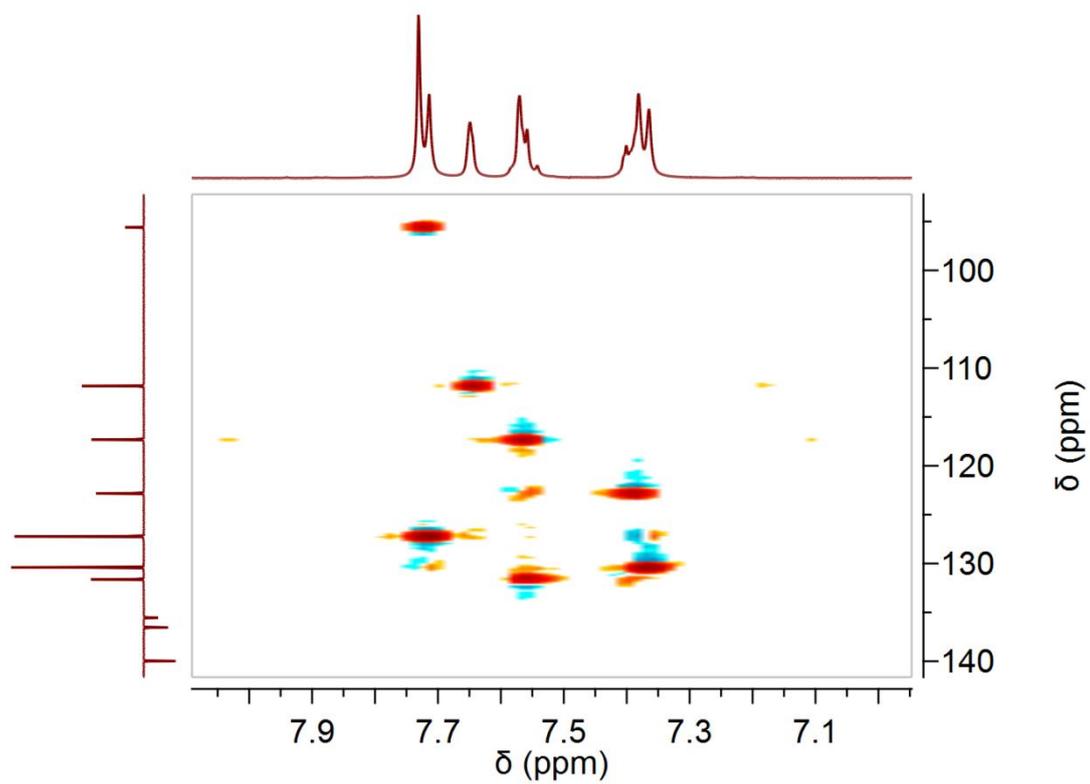
Espectro de COSY para S9C1.



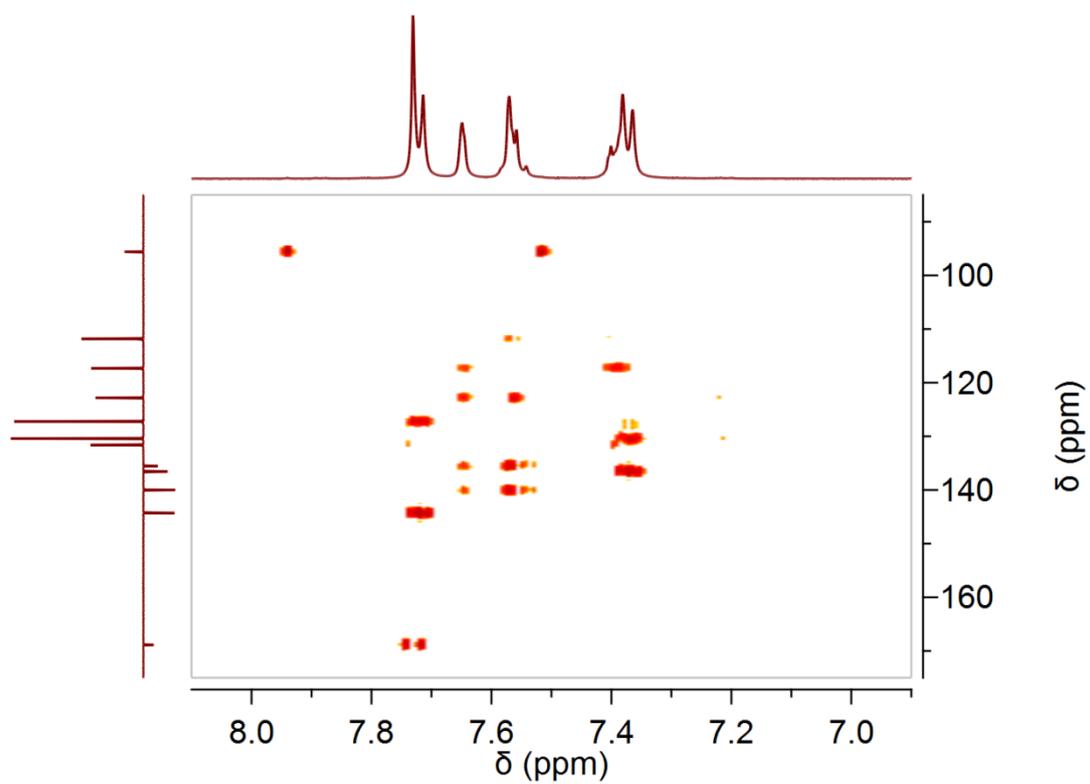
Espectro de COSY para S9C1.



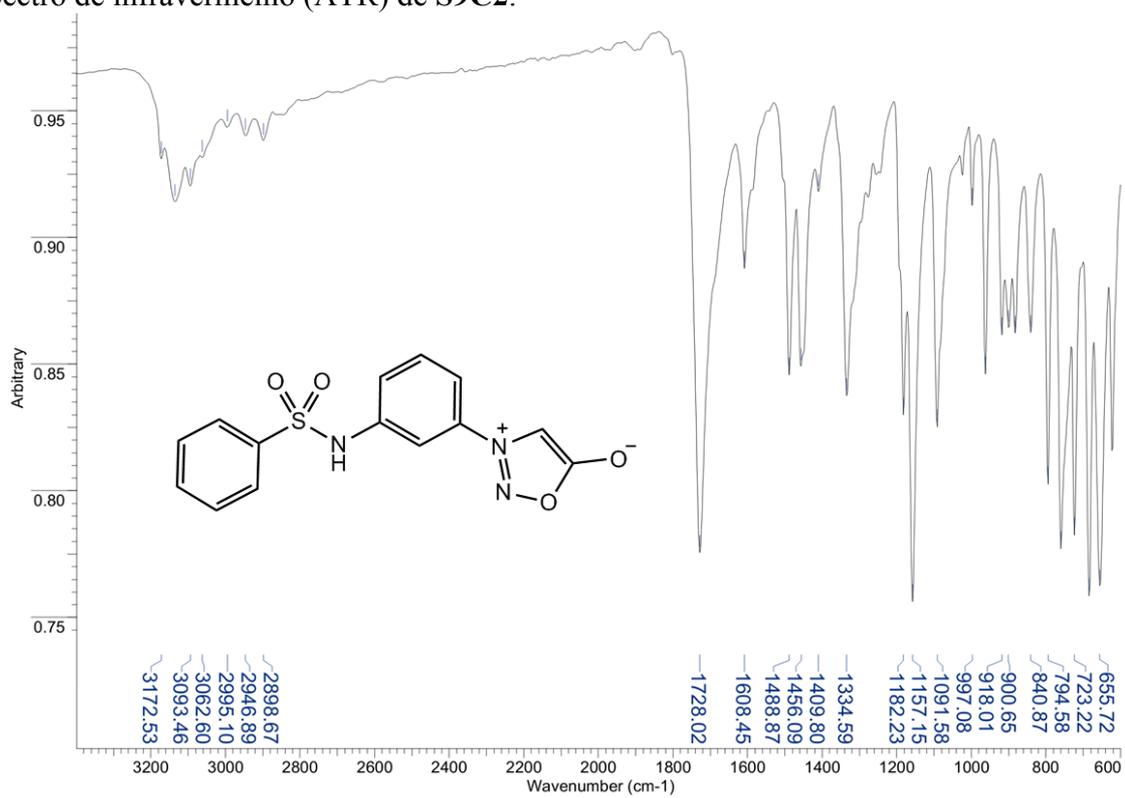
Espectro de HSQC para S9C1.



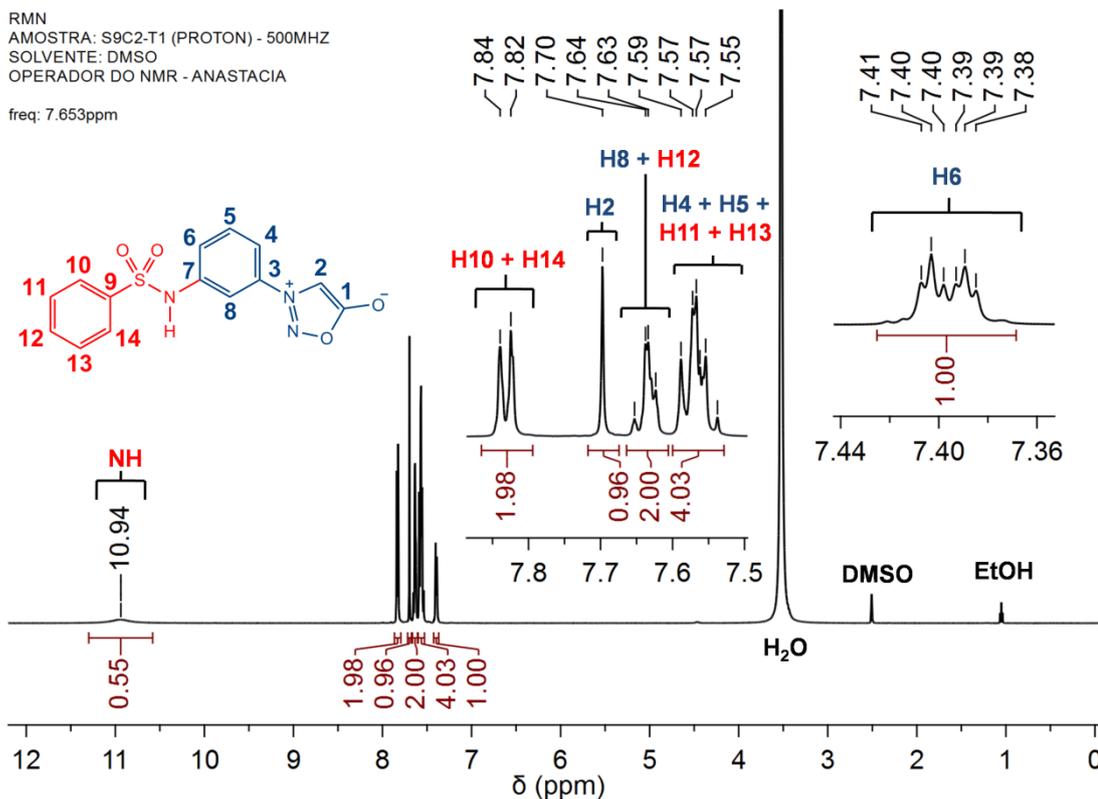
Espectro de HMBC para S9C1.



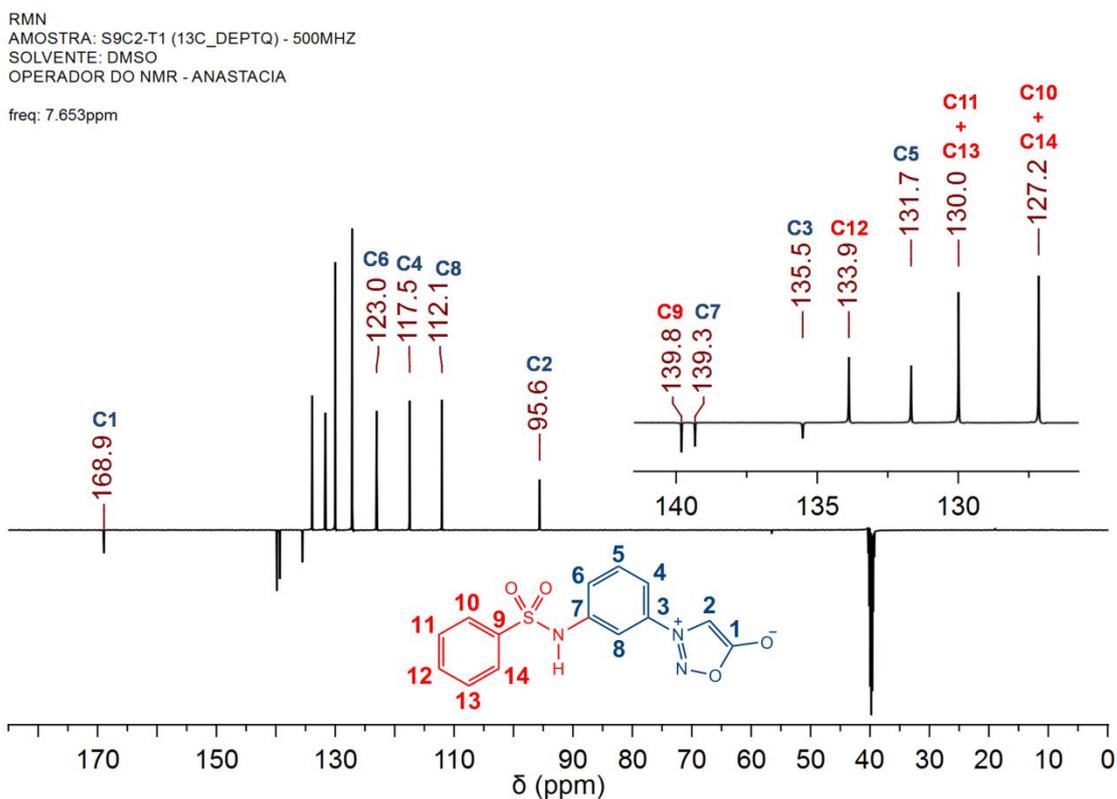
Espectro de infravermelho (ATR) de S9C2.



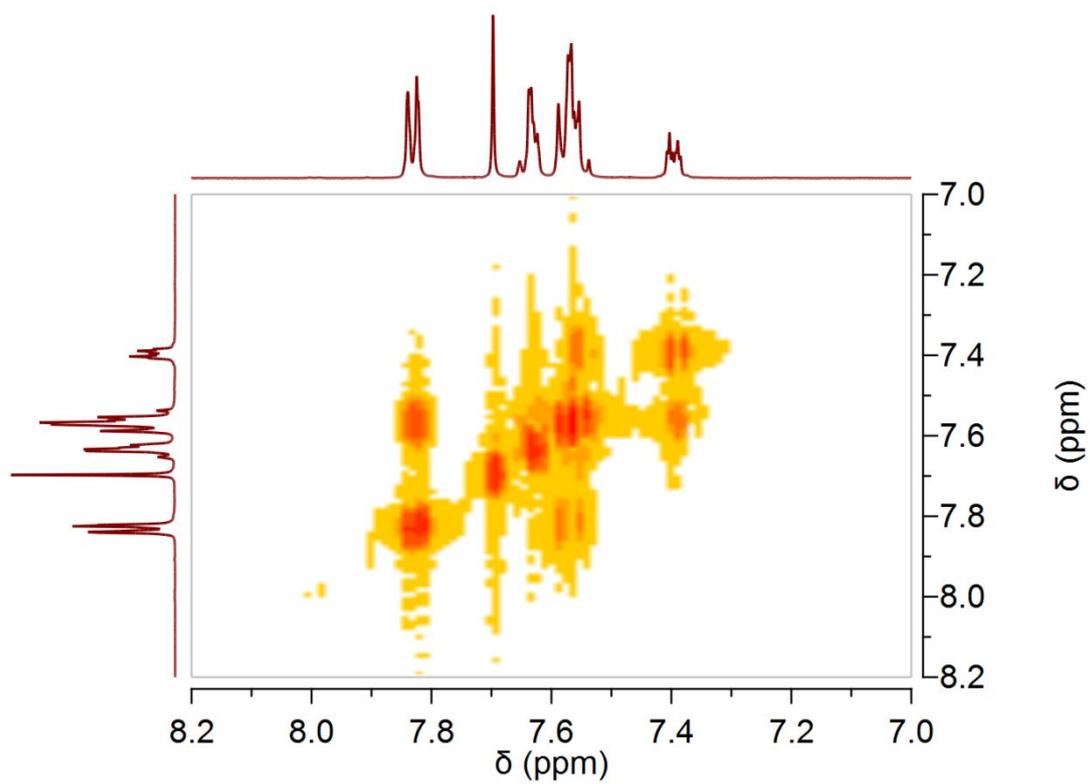
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) de **S9C2**.



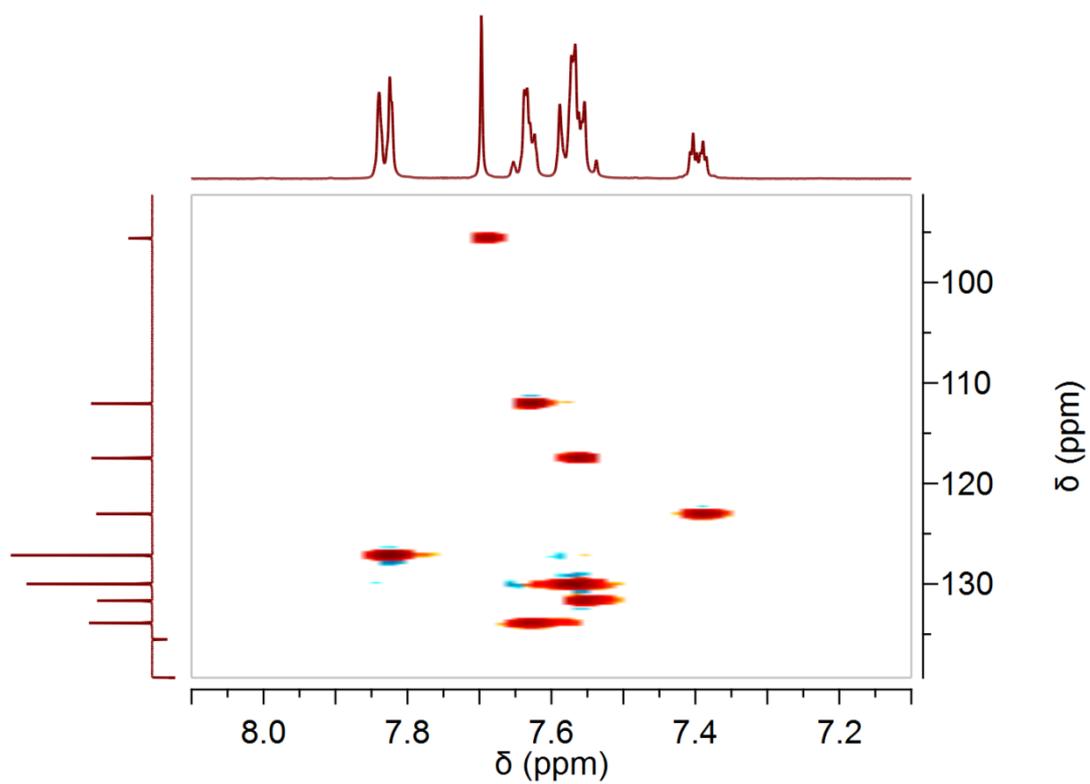
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) de **S9C2**.



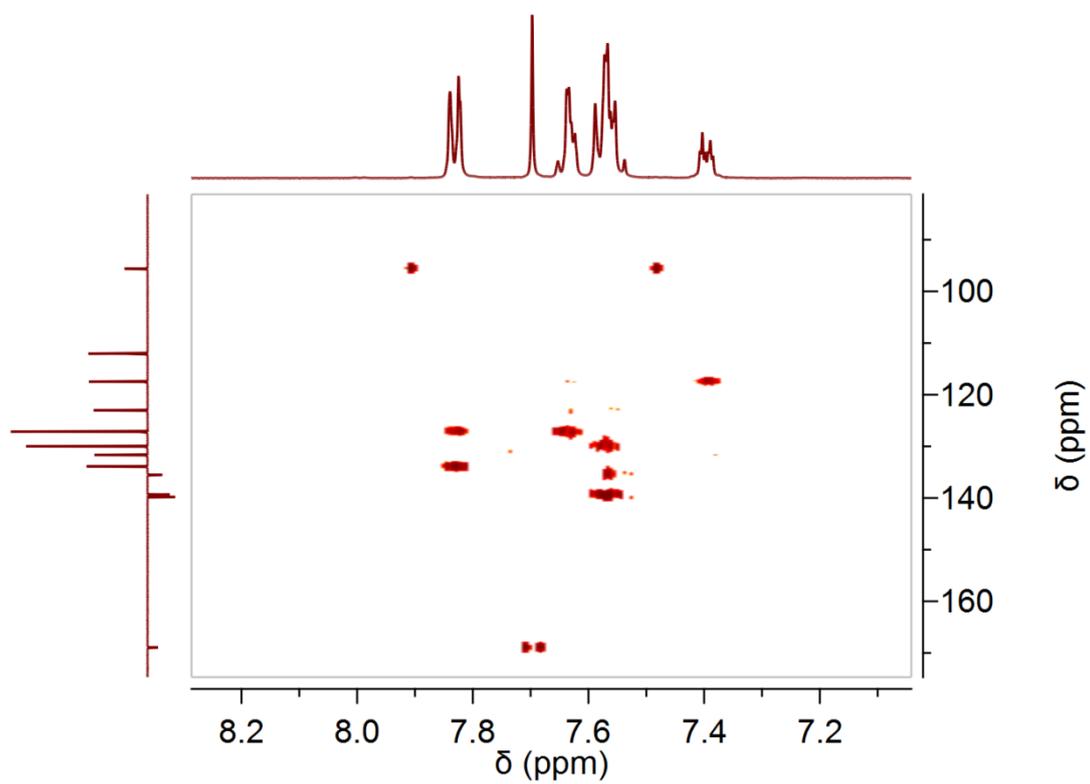
Espectro de COSY de S9C2.



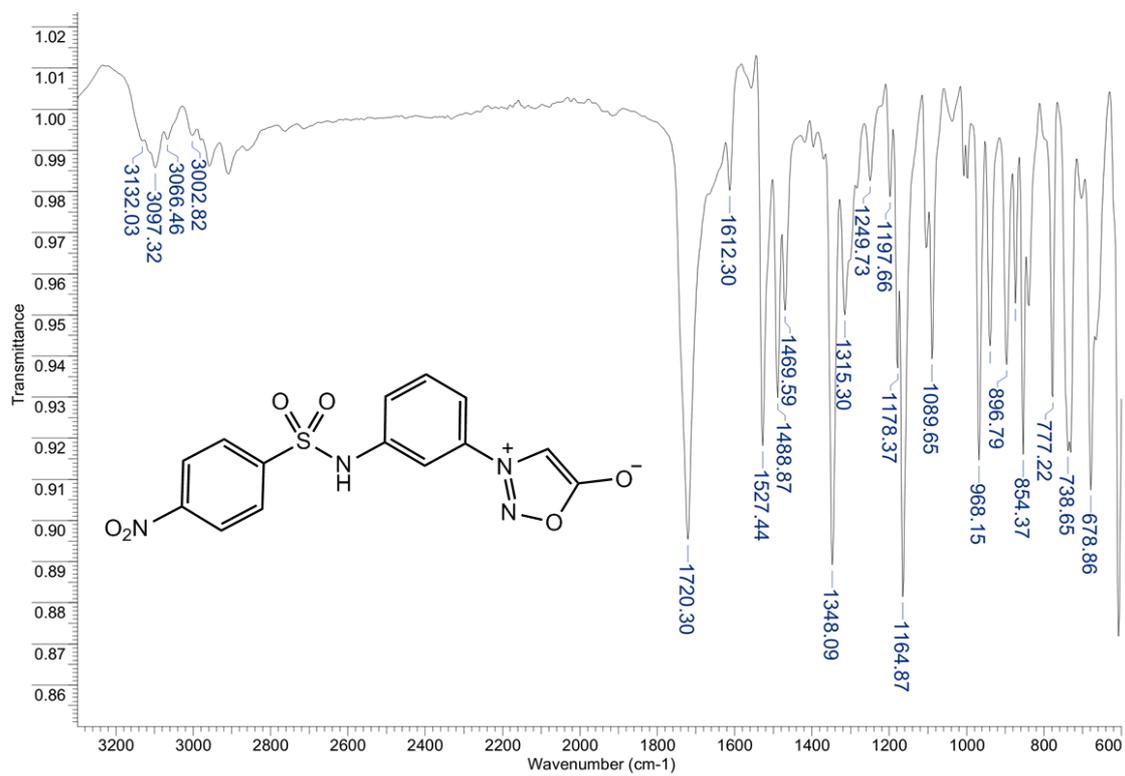
Espectro de HSQC de S9C2.



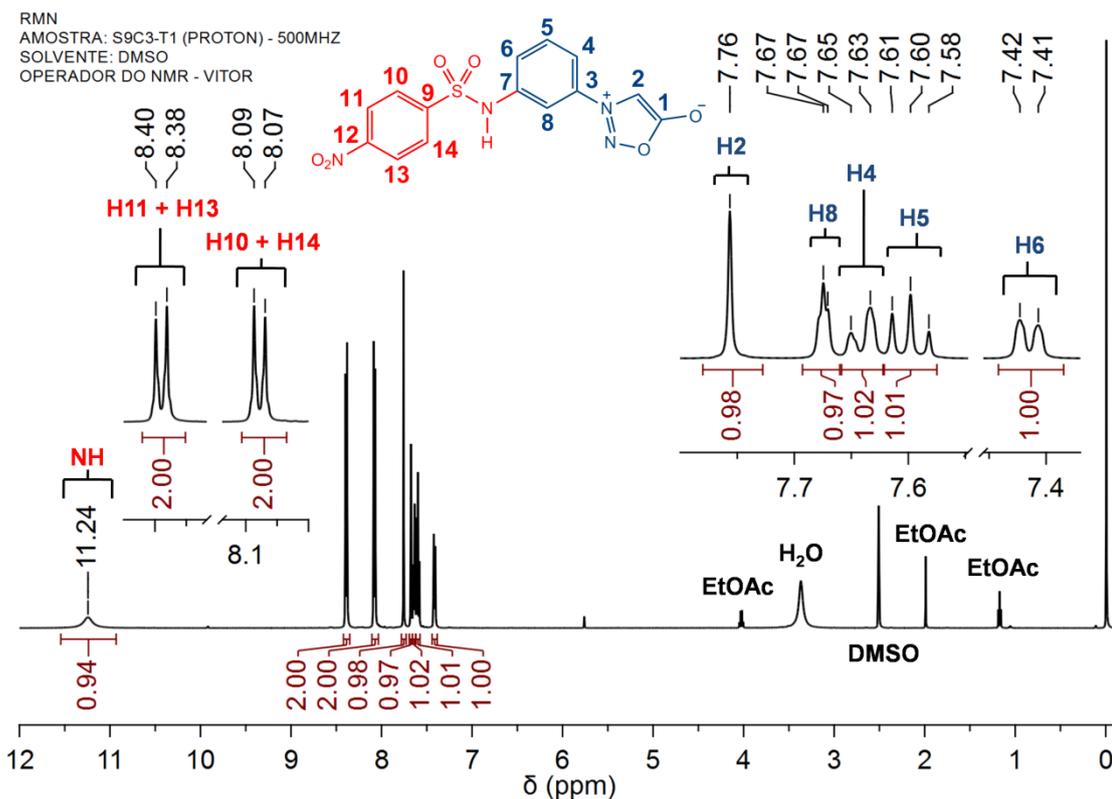
Espectro de HMBC de S9C2.



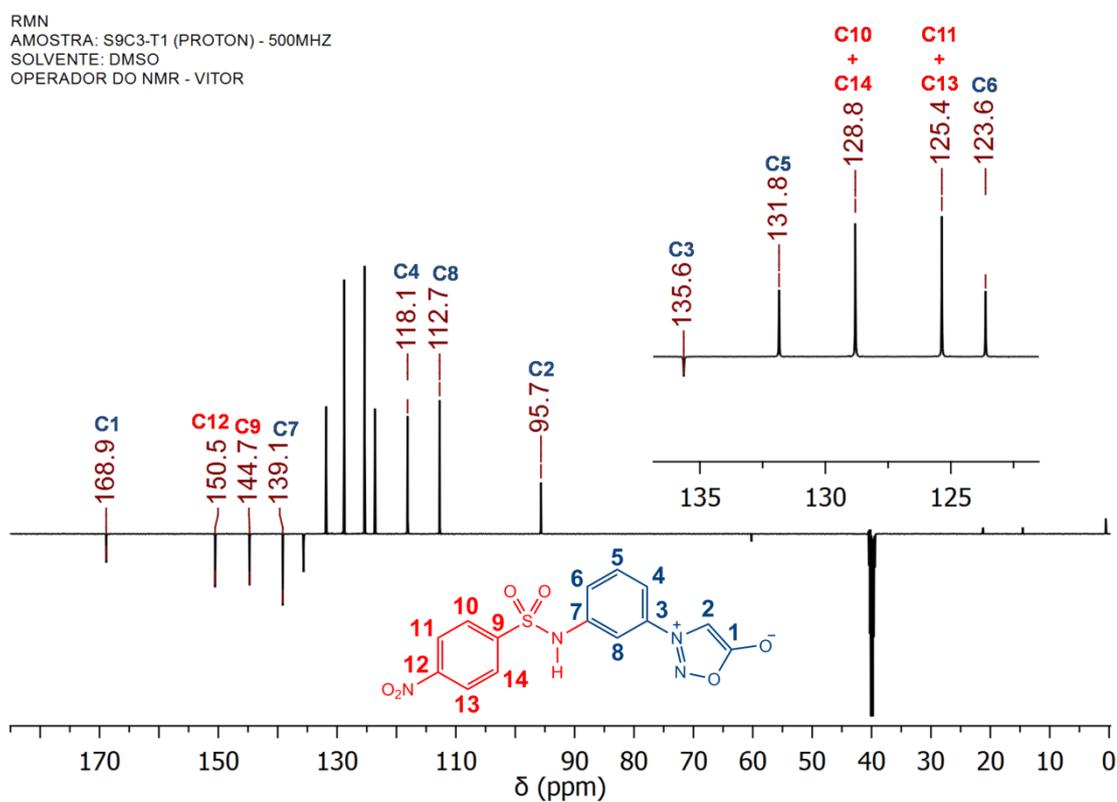
Espectro de infravermelho (ATR) de S9C3.



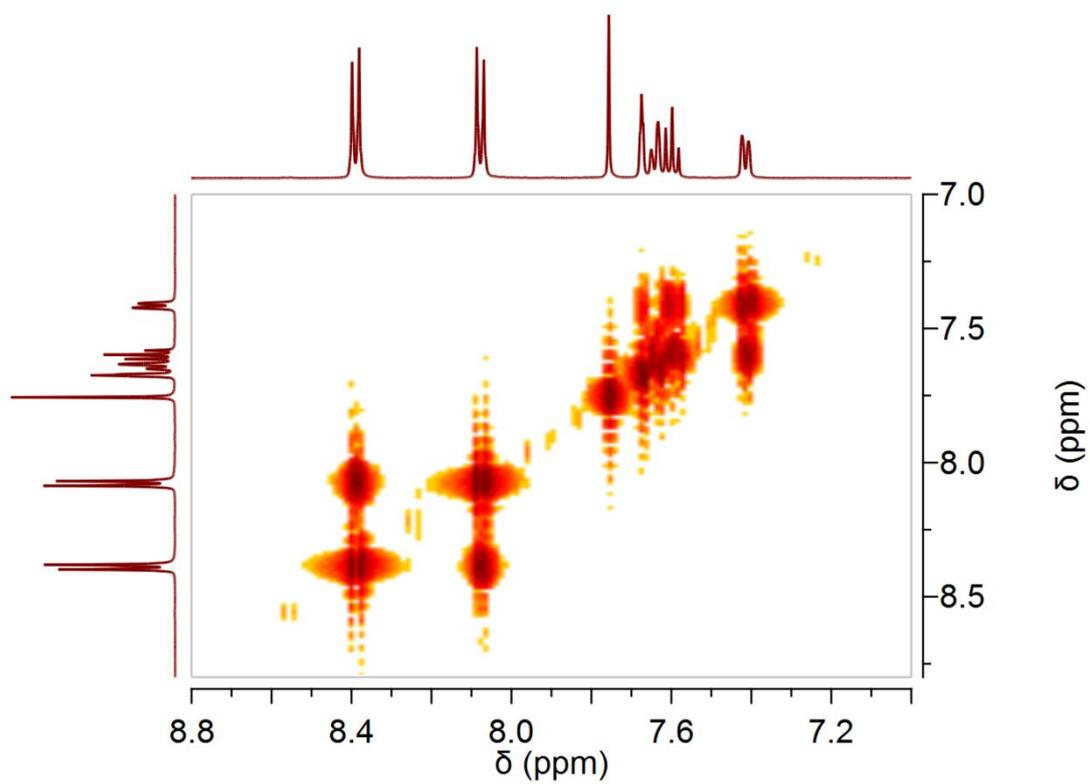
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) de **S9C3**.



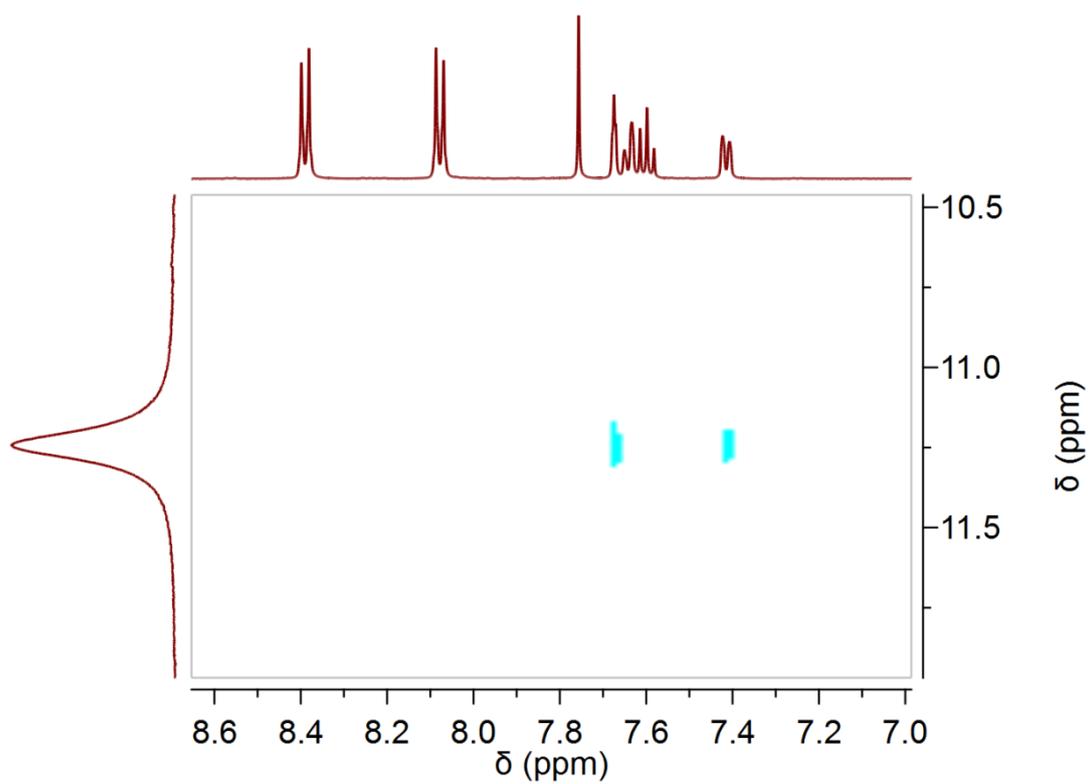
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) de **S9C3**.



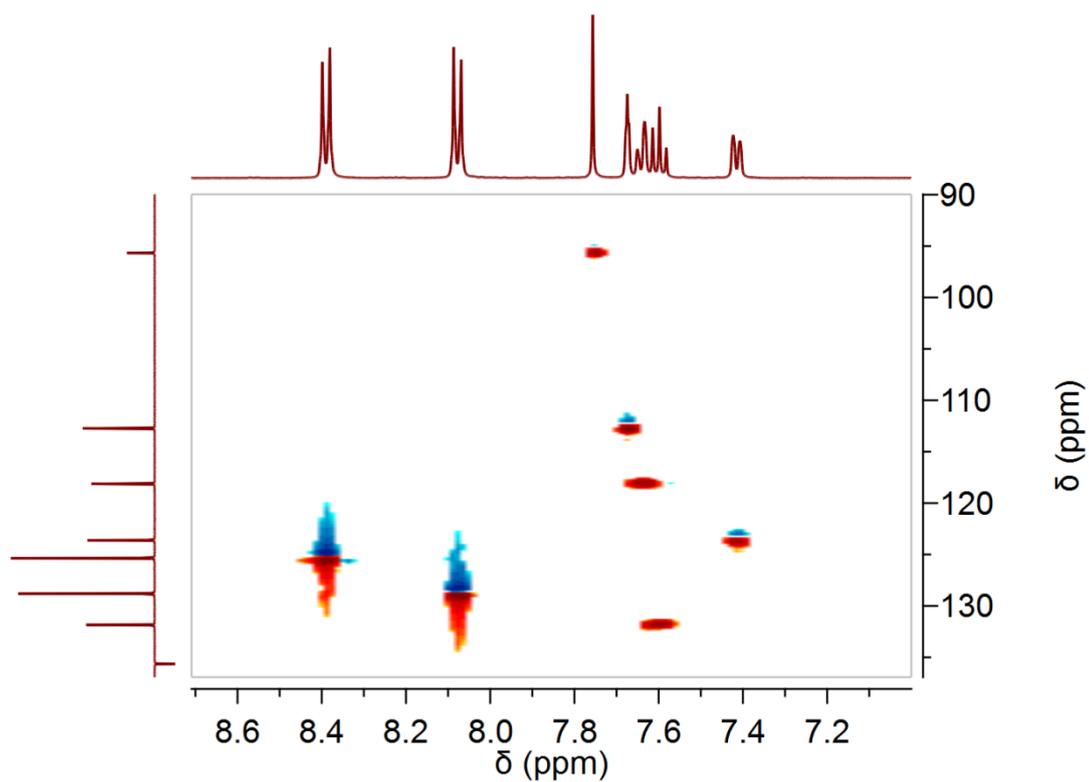
Espectro de COSY de **S9C3**.



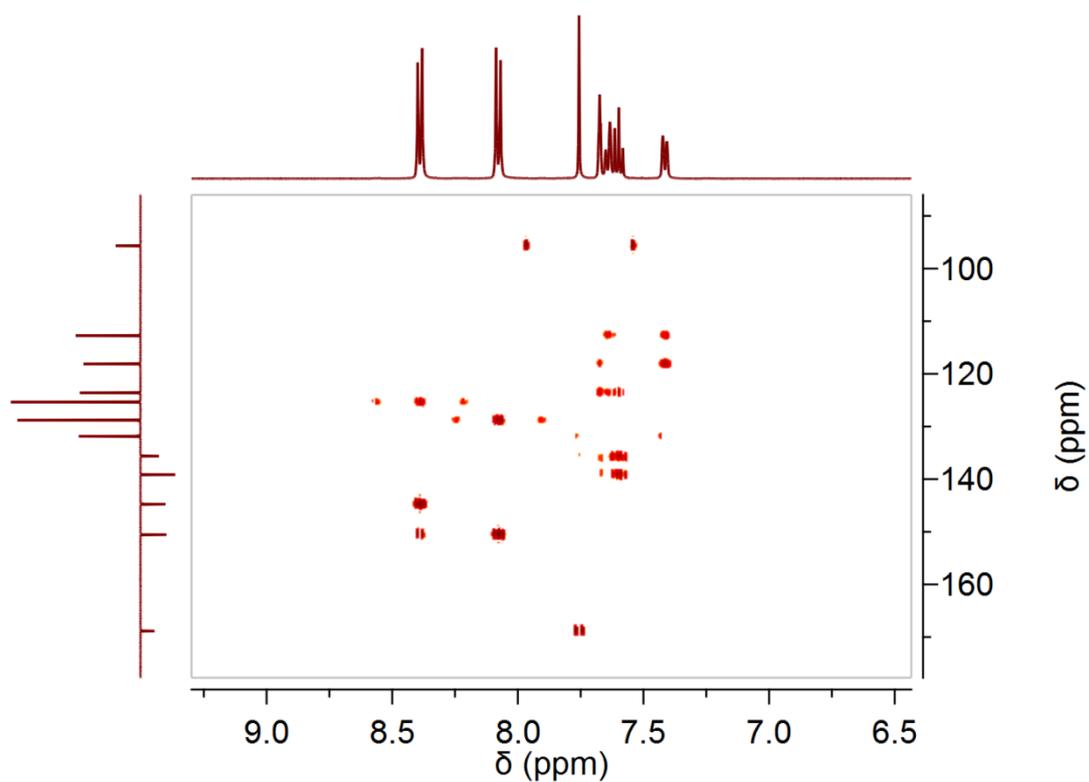
Espectro de NOESY de **S9C3**.



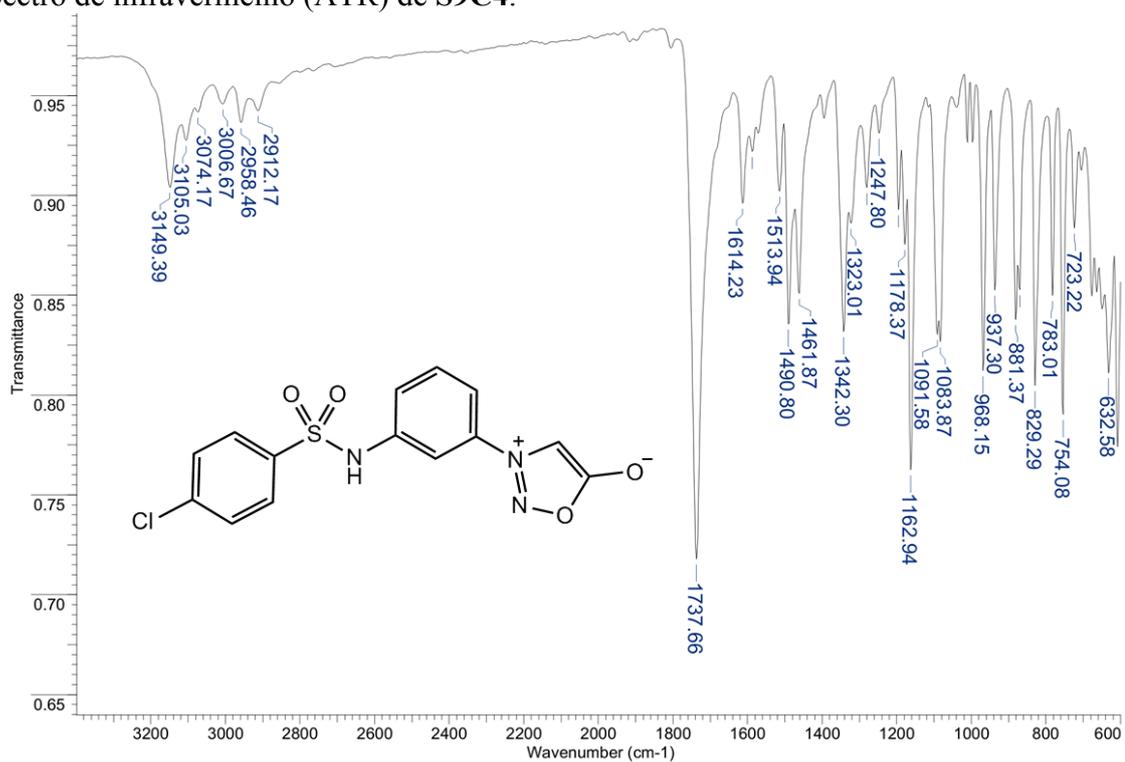
Espectro de HSQC de **S9C3**.



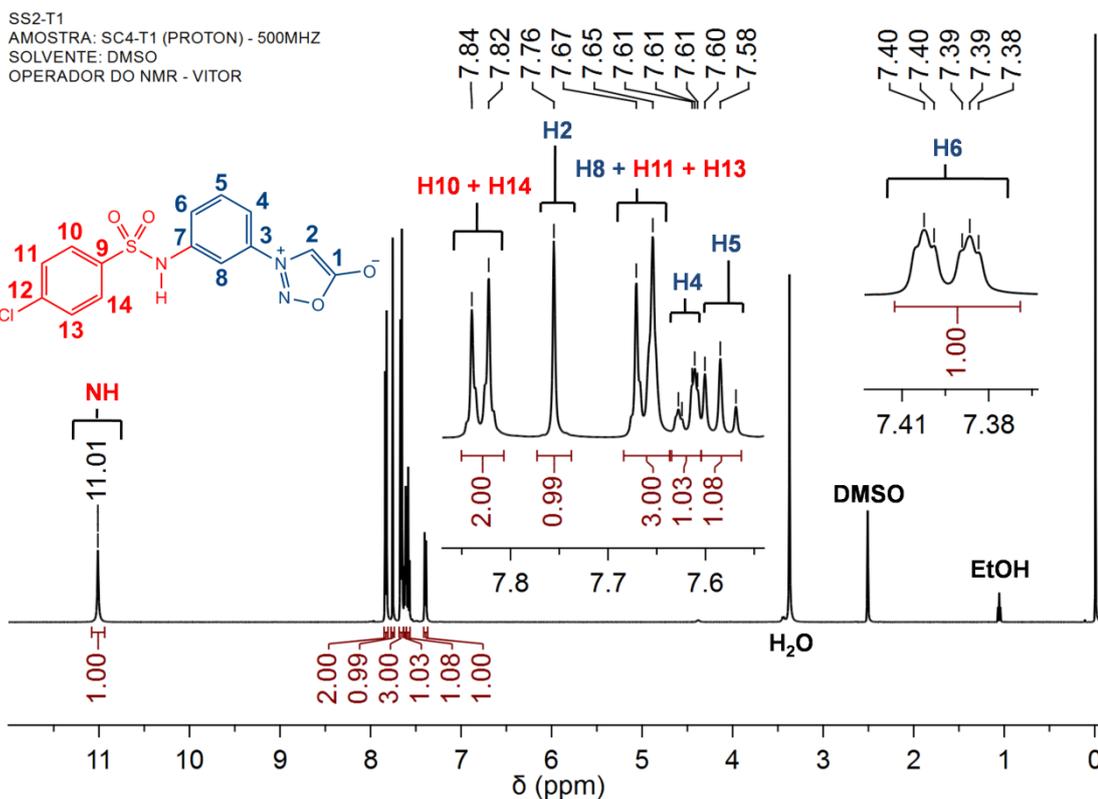
Espectro de HSQC de **S9C3**.



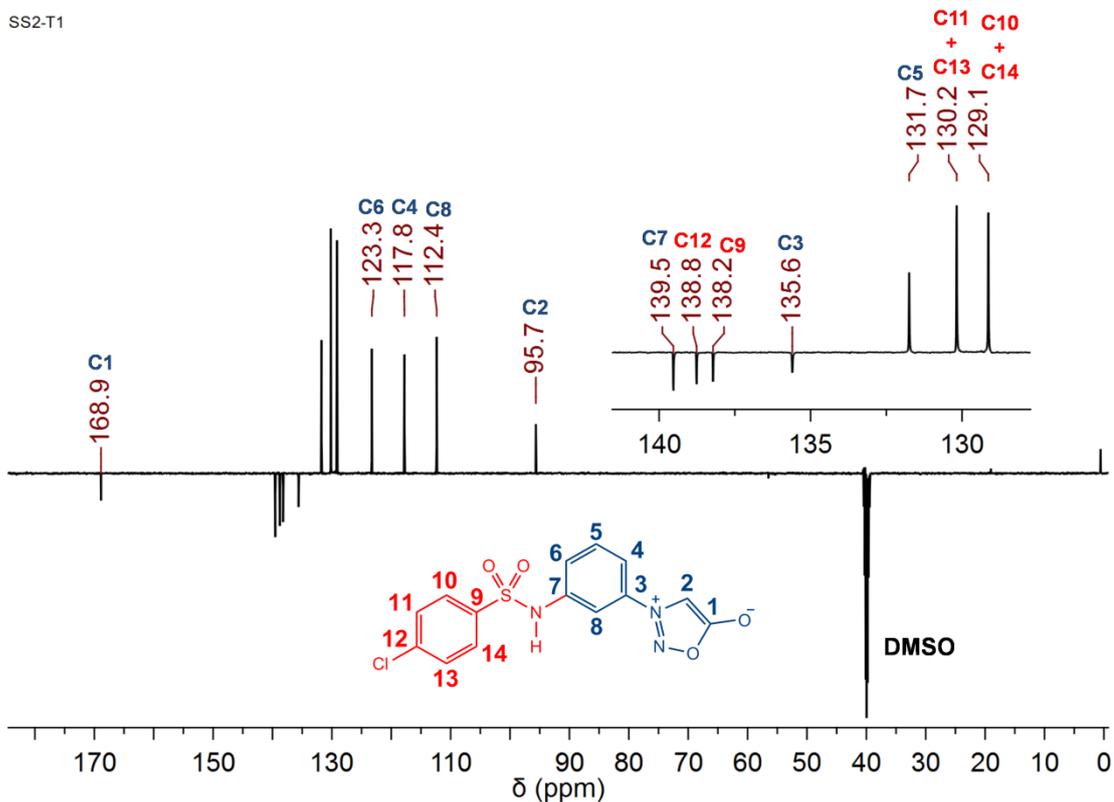
Espectro de infravermelho (ATR) de S9C4.



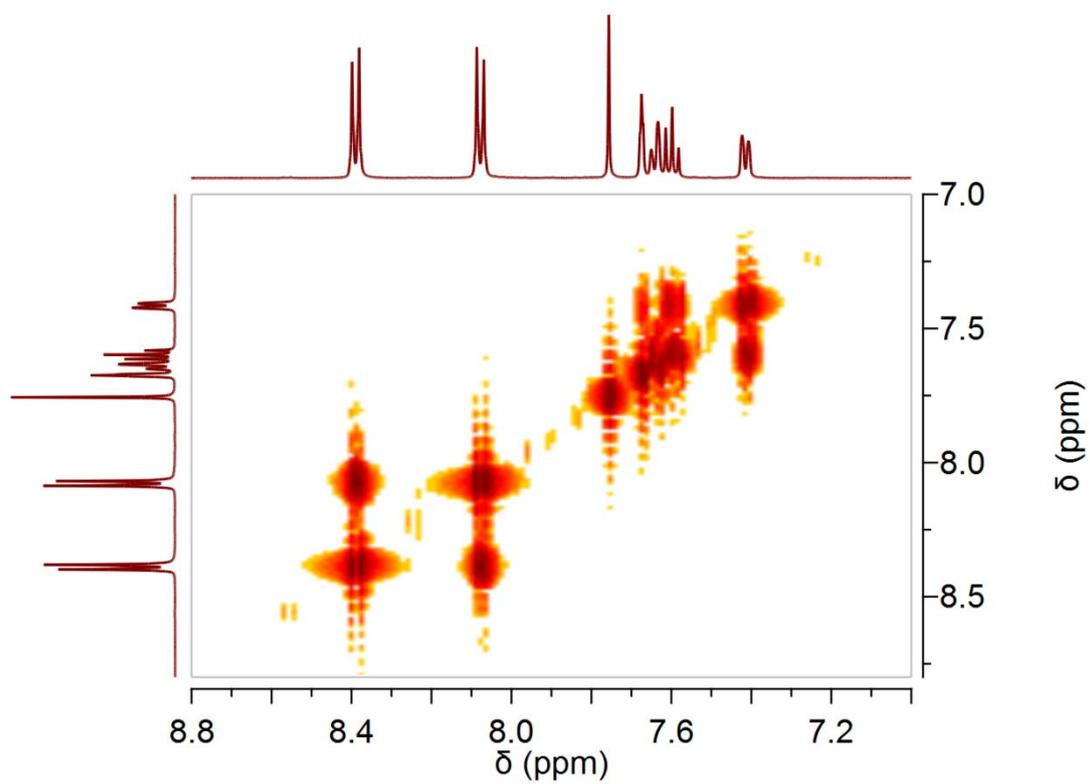
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; DMSO- d_6) de **S9C4**.



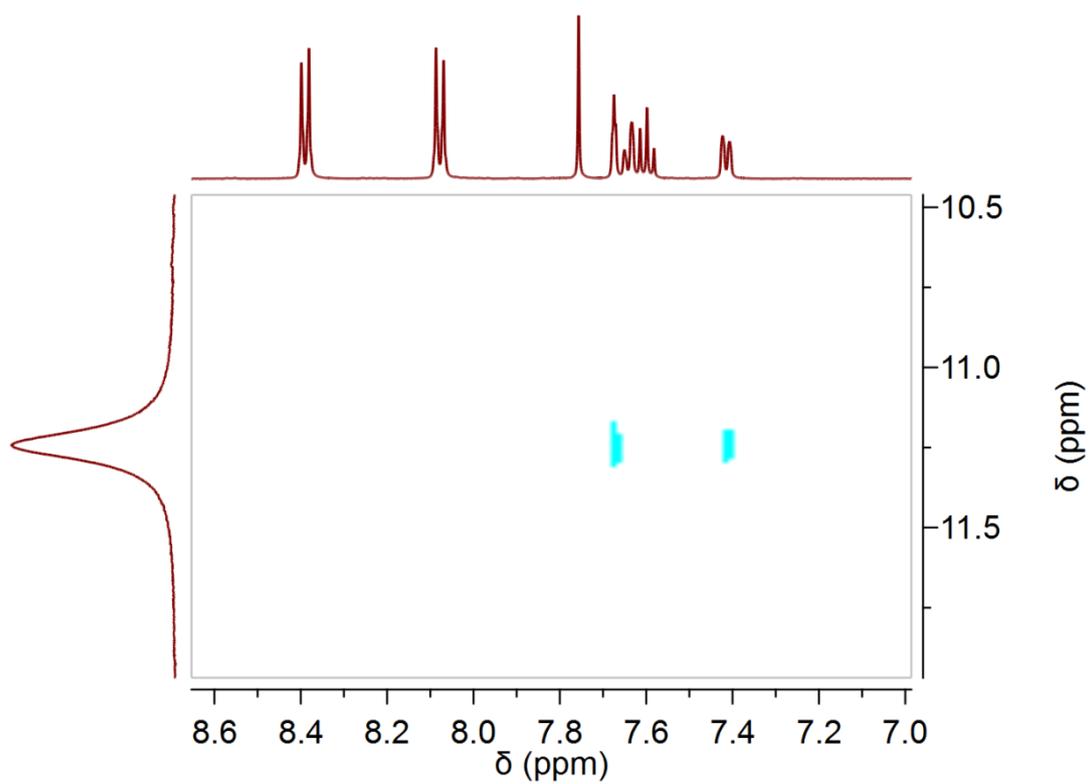
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; DMSO- d_6) de **S9C4**.



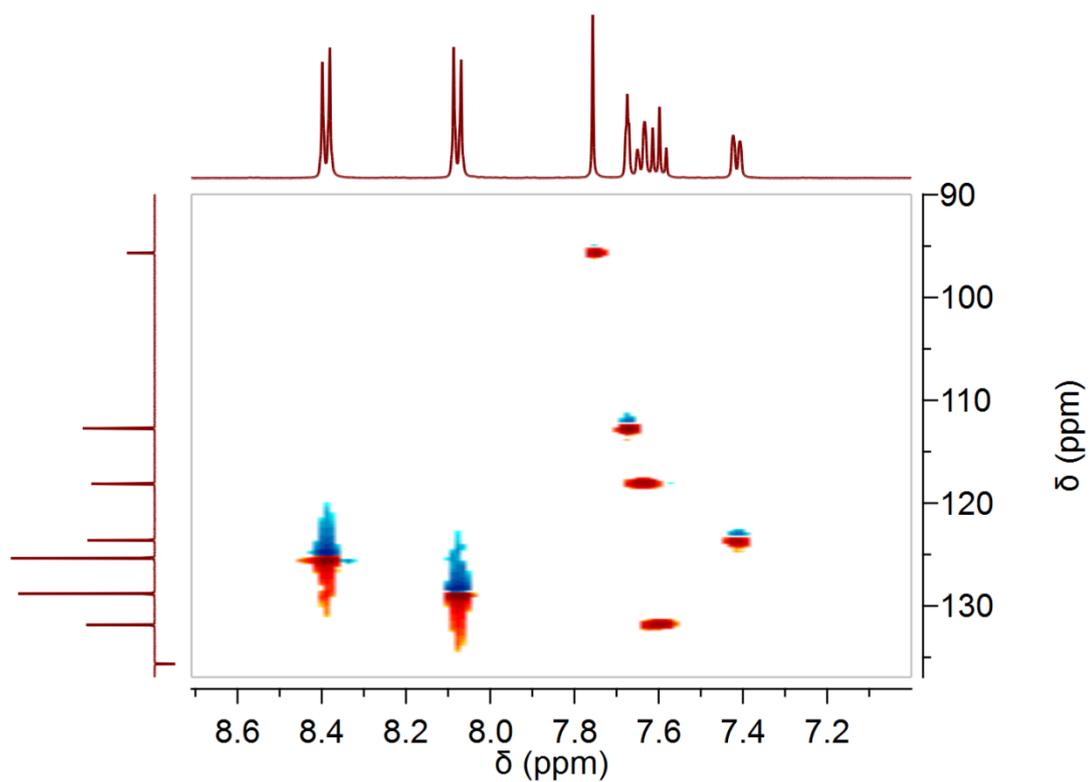
Espectro de COSY de S9C4.



Espectro de COSY de S9C4.



Espectro de HSQC de S9C4.



Espectro de HMBC de S9C4.

