



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



TESE DE DOUTORADO

**ESTUDOS QUÍMICOS E BIOLÓGICOS DE COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DOS NÚCLEOS
IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA E 2-TIOXOIMIDAZOLIDINA-4-
ONA**

SEVERINO ARAÚJO DE SOUZA



**João Pessoa – PB - Brasil
2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ESTUDOS QUÍMICOS E BIOLÓGICOS DE COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DOS NÚCLEOS
IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA E 2-TIOXOIMIDAZOLIDINA-4-
ONA**

SEVERINO ARAÚJO DE SOUZA *

Tese apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutor em Química, área de concentração em Química Orgânica.

**Orientadores: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Prof. Dr. Bruno Freitas Lira**

***Bolsista da Capes**

**João Pessoa – PB – Brasil
2015**

S729e Souza, Severino Araújo de.

Estudos químicos e biológicos de compostos heterocíclicos derivados dos núcleos imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxoimidazolidina-4-ona / Severino Araújo de Souza. - João Pessoa, 2015.

198f.

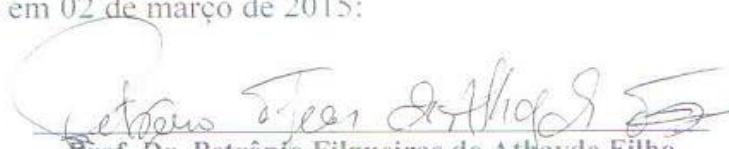
Orientadores: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho,
Bruno Freitas Lira

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN

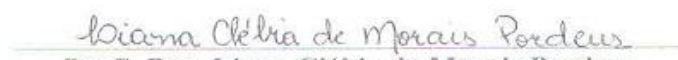
1. Química orgânica. 2. Imidazolidina-2,4-diona. 3. 2-tioxoimidazolidina-4-ona. 4. Atividade farmacológica.

Estudos químicos e biológicos de compostos heterocíclicos derivados dos núcleos imidazolidina-2,4-diona e 2- tioxi-imidazolidina-4-ona.

Tese de Doutorado de Severino Araújo de Souza aprovada pela banca examinadora em 02 de março de 2015:


Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente


Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
2º. Orientador


Profª. Dra. Liana Clébia de Moraes Pordeus
Examinadora


Prof. Dr. Manoel Adrião Gomes Filho
Examinador


Prof. Dr. José Rodrigues de Carvalho Filho
Examinador


Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
Examinador

DEDICATÓRIA

*Primeiramente a Deus por me dar forças para
a realização do trabalho e por me
proporcionar a vida. À minha esposa
Damiana, a meu filho Arthur, aos meus
pais Josefa Martins Araújo e João Ramos de
Souza e aos meus irmãos Reginaldo,
Rita, Rinaldo, Reinaldo, Ronaldo, Ronildo,
Rossivan, Rozinaldo, Rosilvan e Ryslene e
aos meus tios por serem exemplos
de força, perseverança e honestidade, e por
todo amor e dedicação*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me fortalecer durante todos os momentos da minha vida, amparando e consolando nos momentos difíceis, sem nunca me deixar desistir.

Ao Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho por me aceitar como seu orientando, pela orientação e oportunidade dada, para tornar possível a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Bruno Freitas Lira por me aceitar como seu orientando e pela ajuda dada em todo o momentos que eu precisei durante o desenvolvimento do trabalho e na interpretação espectroscópica dos compostos sintetizados.

Aos professores cujos ensinamentos foram importantíssimos para minha formação continuada.

A Prof^a. Dr^a. Liana Clébia de Moraes Pordeus e sua aluna Fabíola Lélis do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) da UFPB. Que realizou os estudos na área da Psicofarmacologia.

A Prof^a. Dr^a. Edeltrudes de Oliveira Lima. Que realizou os estudos de atividade Antibacteriana e Antifúngica.

A todos os professores que passaram ensinamentos valiosos durante toda a minha vida, sem os quais jamais eu chegaria até aqui.

Aos colegas: Fábio, Saulo, Suerwy, Cláudio e Evandro.

Aos amigos do LPBS: Alexsandro, Claudia, Helivaldo, Helton, Juliana Kelli, Gabi, Tamires, Isabelle e Welison.

Aos técnicos: Vicente e Evandro pela realização das análises de RMN de ^1H e ^{13}C .

Ao secretário de Pós-Graduação em Química Marcos Pequeno, por ter sido sempre prestativo e por todo auxílio dado quando necessário.

E a todos aqueles que, contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica – LPBS.

A Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

A CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

Título: Estudos químicos e biológicos de compostos heterocíclicos derivados dos núcleos imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxoimidazolidina-4-ona

Autor: Severino Araújo de Souza

Orientadores: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

O grande avanço ocorrido no mundo científico envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de heterocíclicos são frutos do grande investimento das indústrias farmacêuticas e dos centros de pesquisas nas universidades. Os compostos heterocíclicos sintéticos se destacam devido às possibilidades existentes nesses compostos de apresentar várias propriedades biológicas diferentes. Modificações estruturais nos anéis imidazolidínico e tioimidazolidínico podem alterar suas propriedades químicas, físicas e produzir efeitos biológicos com uma grande variedade de aplicações úteis. O objetivo desse trabalho foi a síntese e caracterização de compostos heterocíclicos da classe imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona com a finalidade de investigar suas potencialidades farmacológicas como antimicrobianos, antinociceptivos, antitumoral e anticonvulsivante e estudar sua estabilidade térmica. Os compostos foram obtidos em duas etapas: na primeira, fez-se reagir cianeto de sódio, cloreto de amônio, cloreto de metilamônio, cloreto de isopropilamônio e aldeídos aromáticos para substituídos, seguido de hidrólise ácida para a formação dos aminoácidos derivados da glicina. Na segunda etapa, fez-se a reação dos aminoácidos preparados com isocianato de potássio e isotiocianato de amônio e/ou fenilisocianato e/ou fenilisotiocianato seguido de hidrólise ácida formando os derivados imidazolidínicos: IM-15; HPA-05; HPA-09; HPA-10; HPA-14; HPA-15A; HPA-15B; HPA-15C; HPA-15D; HPA-15E; HPA-15F; HPA-15G; HPA-15H; HPA-15J e tioimidazolidínicos: HPA-03; HPA-04; HPA-08; HPA-11; HPA-15I; HPA-15M. As estruturas dos compostos sintetizados foram caracterizadas através da espectroscopia de absorção no IV, de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Com os compostos sintetizados investigou a potencialidade frente aos estudos Antimicrobianos, Antinociceptivos, Anticarcinogênico e sobre o SNC. Avaliou também a estabilidade térmica dos compostos sintetizados e os estudos *in silico*.

Palavras-chave: Imidazolidina-2,4-diona, 2-tioxoimidazolidina-4-ona, atividade farmacológica.

ABSTRACT

The breakthrough occurred in the scientific world involving chemical and pharmacological studies of heterocyclic are the result of the large investment from pharmaceutical companies and research centers in universities. Synthetic Heterocyclic compounds stand out because of the possibilities these compounds present several different biological properties. Structural changes in imidazolidínico and tioimidazolidínico rings can change their chemical, physical properties and produce biological effects with a variety of useful applications. The objective of this work was the synthesis and characterization of heterocyclic compounds of imidazolidine-2,4-dione class and 2-thioxo-imidazolidine-4-one in order to investigate their pharmacological potential as antimicrobial, antinociceptive, anti-tumor and anticonvulsant and study their thermal stability. The compounds were obtained in two steps: first, reacted sodium cyanide, ammonium chloride, methylammonium chloride, isopropylammonium chloride and substituted aromatic aldehydes to, followed by acid hydrolysis to form the amino acid derivatives of glycine. In the second stage, there was the reaction of amino acids prepared with potassium isocyanate and ammonium isothiocyanate and / or phenyl isocyanate and / or phenyl isothiocyanate followed by acid hydrolysis to form the imidazolidínicos derivatives: IM-15; HPA-05; HPA-09; HPA-10; HPA-14; HPA-15A; HPA-15B; HPA-15C; HPA-15D; HPA-15E; HPA-15F; HPA-15G; HPA-15H; HPA-15J and tioimidazolidínicos: HPA-03; HPA-04; HPA-08; HPA-11; HPA-15I; HPA-15M. The structures of the synthesized compounds were characterized by IR absorption spectroscopy, ¹H-NMR and ¹³C-NMR. With the synthesized compounds investigated the potential front Antimicrobial studies, antinociceptive, anticarcinogenic and CNS. Also evaluated the thermal stability of the synthesized compounds and in silico studies.

Key-Word: Imidazolidine-2,4-dione, 2-thioxoimidazolidina-4-one, pharmacological activity..

LISTA DE SIGLAS, SIMBOLOS E ABREVIATURAS

BL – Banda Larga

CIM – Concentração Inibitória Mínima

d - Dubleto

DCM – Diclorometano

dd – Duplo dubleto

DMF – Dimetilformamida

DL₅₀ – Dose letal mediana (50%).

DMSO – Dimetilsufóxido

dt – Duplo tripleto

HOMO – Orbital ocupado de mais alta energia.

IUPAC – União International de Química Pura e Aplicada

IV – Espectroscopia de infravermelho

J – Constante de acoplamento (Hertz)

LUMO – Orbital desocupado de mais baixa energia

m – Multiplete

MM – Massa molar

MHz – Megahertz

PF – Ponto de fusão

δ - Deslocamento químico

q – Quarteto

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – Singleto ou Simpleto

sept – Septeto

t – Triplete

TEA - Trietilamina

TMS – Tetrametilsilano

SNC – Sistema Nervoso Central

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

IV – Infravermelho

ppm – Parte por milhão

AA – Aminoácido

IM – Imidazolidína

cm – Centímetro

TG – Termogravimetria

TGA – Análise termogravimétrica

mL - Mililitro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Estruturas representativas das imidazolidíνας e tioimidazolidíνας.....	4
Figura 2:	Estruturas de cátions propostos por Edward em 1980.....	9
Figura 3:	Forma tautomérica de tiohidantoíνας metiladas em S2.....	19
Figura 4:	3-[2-bis(2-cloroetil)-amino]etenil-5,5-pentametileno-imidazolidina-2,4-diona.....	28
Figura 5:	1-[3-(4-(3-fenil)-piperanzi-1-il)-3-etil-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona.....	28
Figura 6:	5-arilazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	29
Figura 7:	3-(4-dialquil-amino-2-butenil)-5,5-dissubstituídos-imidazolidina-2,4-diona.....	29
Figura 8:	Nitrofurantoína.....	29
Figura 9:	5-alkil-5-(2-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona e 5-alkil-5-(p-alkil-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona.....	30
Figura 10:	N,N-bis-(3,4-dimetoxifeniletil)-5-arilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	30
Figura 11:	Espectro representativo de RMN de ^1H do composto HPA-15D.....	42
Figura 12:	Espectro representativo de RMN de ^{13}C do composto HPA-14.....	49
Figura 13:	Resultado da curva TGA do HPA-14 no aquecimento de 15°C/min.	55
Figura 14:	Resultado da curva TGA do HPA-14 no aquecimento de 20°C/min.	55
Figura 15:	Resultado da curva TGA do HPA-14 no aquecimento de 25°C/min.	56
Figura 16:	Resultado da curva TGA do HPA-14 no aquecimento de 30°C/min.	56

Figura 17:	Sobreposição das curvas da TGA x Temperatura do HPA-14 nos aquecimentos 15, 20, 25, 30 °C/min.....	57
Figura 18:	Sobreposição das curvas da TGA do HPA-14 nas temperaturas de 15, 20, 25, 30 °C/min.....	57
Figura 19:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-14 (5°C/min)...	58
Figura 20:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-14 (10°C/min)	58
Figura 21:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-14 (20°C/min).	59
Figura 22:	Sobreposição das curvas da DrTGA x Temperatura do HPA-14 nas temperaturas de 5, 10 e 20°C/min.....	60
Figura 23:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-14 em 5, 10 e 20°C/min.....	60
Figura 24:	Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15A.....	61
Figura 25:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15A.....	61
Figura 26:	Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15D.....	62
Figura 27:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15D.....	62
Figura 28:	Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15F.....	63
Figura 29:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15F.....	63
Figura 30:	Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15G.....	64
Figura 31:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15G.....	64
Figura 32:	Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15L.....	65
Figura 33:	Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15L.....	65
Figura 34:	Sobreposição das curvas da TGA e DTGA do HPA-15A.....	66

Figura 35:	Sobreposição das curvas da DrTGA, TGA e DTA do HPA-15A.....	66
Figura 36:	Sobreposição das curvas da TGA e DTA do HPA-15D.....	67
Figura 37:	Sobreposição das curvas da DrTGA, TGA e DTA do HPA-15D.....	67
Figura 38:	Sobreposição das curvas da TGA e DTA do HPA-15F.....	68
Figura 39:	Sobreposição das curvas da DrTGA, TGA e DTA do HPA-15F.....	68
Figura 40:	Sobreposição das curvas da TGA e DTA do HPA-15G.....	69
Figura 41:	Sobreposição das curvas da DrTGA, TGA e DTA de HPA-15G.....	69
Figura 42:	Sobreposição da curva da TGA e DTA do HPA-15L.....	70
Figura 43:	Sobreposição da curva DrTGA, TGA e DTA do HPA-15L.....	70
Figura 44:	Sobreposição das curvas DTA dos compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15L.....	71
Figura 45:	Sobreposição das curvas TGA e DTA dos compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15L.....	72
Figura 46:	Sobreposição das curvas DTA e DrTGA dos compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15L.....	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1:	Obtenção de imidazolidína e tioimidazolidína não substituída....	11
Esquema 2:	Mecanismo reacional de obtenção do esquema 1.....	11
Esquema 3:	Obtenção das imidazolidínas e tioimidazolidínas utilizando o acetodial.....	11
Esquema 4:	Mecanismo reacional de obtenção da imidazolidína-2,4-diona e a 2-tioxo-imidazolidin-4-ona esquema 3.....	12
Esquema 5:	Imidazolidina-2,4-diona e 4-tioxo-imidazolidina-2-ona N-3 Substituídas.....	13
Esquema 6:	Imidazolidina-2,4-diona e 2-Tioxo-Imidazolidina-4-ona C-5 Substituídas.....	13
Esquema 7:	Mecanismo reacional de obtenção da imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	14
Esquema 8:	Outra rota sintética de obtenção de Imidazolidínas e tioimidazolidínas.....	15
Esquema 9:	Mecanismo reacional de obtenção dos derivados benzilideno-cíclicos.....	15
Esquema 10:	Rota sintética de imidazolidínas e tioimidazolidínas isômeros....	16
Esquema 11:	O material de partida foram α -aminoácidos enantiometricamente puros.....	17
Esquema 12:	Mecanismo reacional de obtenção dos derivados 2-tioxo-imidazolidina-4-onas (WANG et al., 2006).....	17
Esquema 13:	Rota sintética para imidazolidina-2,4-ditioxonas C-5 substituídas.....	18

Esquema 14:	Forma da imidazolidina-2,4-ditioxonas mono-alquiladas.....	19
Esquema 15:	Rota sintética da 2-Tioxo-imidazolidina-4-ona N-3 e C-5 dissubstituídas.....	20
Esquema 16:	Rota sintética para a 2-Tioxo-imidazolidina-4-ona dissubstituídas.....	20
Esquema 17:	Série de compostos obtidos na reação entre a tiouréia e a dicetona.....	21
Esquema 18:	2-Tioxo-Imidazolidina-4-ona N-1 e N-3 dissubstituídas.....	21
Esquema 19:	2-Tioxo-imidazolidina-4-onas N-1 e C-5 dissubstituídas.....	22
Esquema 20:	2-Tioxo-imidazolidina-4-onas N-1, N-3 e C-5 trissubstituídas....	22
Esquema 21:	Rota sintética utilizando aminas aromáticas e fenilisotiocianatos	23
Esquema 22:	Obtenção das moléculas alvos.....	32
Esquema 23:	Obtenção dos Aminoácidos Intermediários.....	33
Esquema 24:	Mecanismo da síntese de Strecker para a obtenção dos aminoácidos.....	34
Esquema 25:	Via de obtenção dos derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.....	36
Esquema 26:	Resumo Geral dos produtos sintetizados.....	37
Esquema 27:	Formação e ciclização para os derivados 2,4-diona e 2-tioxo-4- ona.....	40
Esquema 28:	Esquema geral de obtenção dos aminoácidos intermediários.....	105
Esquema 29:	Esquema geral de obtenção dos derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.....	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Compostos obtidos no Esquema 8.....	14
Tabela 2:	Compostos e rendimentos do Esquema 21.....	23
Tabela 3:	Rendimentos dos aminoácidos sintetizados.....	35
Tabela 4:	Rendimento e ponto de fusão dos compostos imidazolidínicos substituídos purificados.....	38
Tabela 5:	Rendimentos dos compostos imidazolidínicos substituídos purificados.....	38
Tabela 6:	Rendimentos dos compostos imidazolidínicos substituídos purificados.....	39
Tabela 7:	Rendimentos dos compostos tioimidazolidínicos substituídos purificados.....	39
Tabela 8:	Rendimentos dos compostos tioimidazolidínicos substituídos purificados.....	40
Tabela 9:	Resultados dos RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos 1,3-dissubstituídos.....	44
Tabela 10:	Resultados dos RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos 3,5-dissubstituídos.....	45
Tabela 11:	Resultados dos RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos 1,3,5-trissubstituídos.....	46
Tabela 12:	Resultados dos RMN de ^1H dos compostos tioimidazolidínicos 1,3-dissubstituídos.....	47
Tabela 13:	Resultados de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos 1,5-dissubstituídos.....	48
Tabela 14:	Resultados de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos 3,5-dissubstituídos.....	49
Tabela 15:	Resultados de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos 1,3,5-trissubstituídos.....	50
Tabela 16:	Resultados de RMN de ^{13}C dos compostos tioimidazolidínicos 1,5-dissubstituídos.....	51

Tabela 17:	Etapas de decomposição térmica das imidazolidínas e tioimidazolidínas.....	54
Tabela 18:	Efeitos antimicrobianos das oito substâncias sobre bactérias com a técnica de microdiluição.....	76
Tabela 19:	Resultados da avaliação da concentração inibitória mínima–CIM dos ensaios antifúngicos –Técnica de micro diluição.....	78
Tabela 20:	Quantidade de animais verso imidazolidínas usadas.....	82
Tabela 21:	Consumo de água e ração com o tratamento com as imidazolidínas.....	82
Tabela 22:	Pesos dos animais com o tratamento com as imidazolidínas.....	83
Tabela 23:	Parâmetros bioquímicos obtidos do soro de camundongos tratados com a dose de 1000 mg/kg dos compostos HPA-05 e HPA-14 durante o ensaio de toxicidade aguda.....	84
Tabela 24:	Toxicidade aguda do composto HPA-05 em diferentes dses.....	85
Tabela 25:	Triagem farmacológica comportamental do imidazolidínico HPA-05..	86
Tabela 26:	Resultados da avaliação geral da atividade sobre o Sistema Nervoso Central do HPA-05.....	88
Tabela 27:	Toxicidade aguda do composto HPA-10 em diferentes doses.....	92
Tabela 28:	Triagem farmacológica comportamental do composto HPA-10.....	92
Tabela 29:	Resultados da avaliação geral da atividade sobre o SNC e no SNA do composto HPA-10.....	93
Tabela 30:	Toxicidade aguda do composto HPA-14 em diferentes doses.....	94
Tabela 31:	Triagem farmacológica comportamental do HPA-14.....	95
Tabela 32:	Efeitos do IM-15 e controle na viabilidade celular, volume tumoral e peso dos tumores de carcinoma ascístico de ehrlich, camundongos após nove dias de tratamento.....	98
Tabela 33:	Estudos in silico dos parâmetros de druglikeness e riscos de toxicidade dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.....	101

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 01:	RMN de ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	137
Espectro 02:	RMN de ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	138
Espectro 03:	RMN de ^1H da 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	139
Espectro 04:	RMN de ^{13}C da 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	140
Espectro 05:	RMN de ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	141
Espectro 06:	RMN de ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	142
Espectro 07:	RMN de ^1H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	143
Espectro 08:	RMN de ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	144
Espectro 09:	RMN de ^1H da 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (IM-15) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	145
Espectro 10:	RMN de ^{13}C da 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (IM-15) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	146
Espectro 11:	RMN de ^1H da 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	147
Espectro 12:	RMN de ^{13}C da 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	148
Espectro 13:	RMN de ^1H da 1-metil- 5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15B) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	149
Espectro 14:	RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15B) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	150
Espectro 15:	RMN de ^1H da 1-metil- 5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15C) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	151
Espectro 16:	RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15C) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	152

Espectro 17:	RMN de ^1H da 1-metil- 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D) (DMSO- d_6 , 200 MHz)..	153
Espectro 18:	RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D) (DMSO- d_6 , 200 MHz)..	154
Espectro 19:	RMN de ^1H da 1-isopropil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15E) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	155
Espectro 20:	RMN de ^{13}C da 1-isopropil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15E) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	156
Espectro 21:	RMN de ^1H da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15F) (DMSO- d_6 , 200 MHz)..	157
Espectro 22:	RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15F) (DMSO- d_6 , 200 MHz)..	158
Espectro 23:	RMN de ^1H da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	159
Espectro 24:	RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	160
Espectro 25:	RMN de ^1H da 1-metil-3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15H) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	161
Espectro 26:	RMN de ^{13}C da 1-metil-3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15H) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	162
Espectro 27:	RMN de ^1H da 1-metil- 5-(4-isopropilfenil)-2-tioximidazolidina-4-ona (HPA-15I) (DMSO- d_6 , 200 MHz).	163
Espectro 28:	RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioximidazolidina-4-ona (HPA-15I) (DMSO- d_6 , 200 MHz).....	164

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ESPECTROS

1 – INTRODUÇÃO.....	2
2 - OBJETIVOS.....	6
2.1 - Geral.....	6
2.2 - Específicos.....	6
3 - REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 - Estudo sobre Imidazolidíνας e Tioimidazolidíνας.....	8
3.1.1 - Análises sintéticas das Imidazolidíνας e Tioimidazolidíνας.....	10
3.1.2 - Imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona	10
3.1.3 - Imidazolidina-2,4-diona e 4-tioxo-imidazolidina-2-ona N-3 Substituídas.....	12
3.1.4 - Imidazolidina-2,4-diona e 2-Tioxo-Imidazolidina-4-ona C-5 Substituídas.....	13

3.1.5 - Imidazolidina-2,4-ditioxonas C-5 Substituídas.....	18
3.1.6 - 2-Tioxo-Imidazolidina-4-onas N-3 e C-5 Dissubstituídas	19
3.1.7 - 2-Tioxo-Imidazolidina-4-onas N-1 e N-3 Dissubstituídas.....	21
3.1.8 - 2-Tioxo-imidazolidina-4-onas N-1 e C-5 Dissubstituídas.....	22
3.1.9 - 2-Tioxo-imidazolidina-4-onas N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas.....	22
3.2 - Análises Térmicas.....	24
3.3 - Estudos biológicos das imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona.....	27
4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
4.1 - ESTUDOS QUÍMICOS.....	32
4.1.1 - Esquema geral da obtenção dos aminoácidos derivados da glicina.....	33
4.1.2 - Mecanismo para Obtenção dos Aminoácidos Intermediários.....	34
4.1.3 - Obtenção das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona substituídas.....	36
4.1.4 - Proposta Mecanística para Obtenção das 2,4-diona e 2-Tioxo-4-ona.....	40
4.1.5 - Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV) das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona substituídas.....	41
4.1.6 - Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H) das imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona substituídas.....	41
4.1.7 - Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona substituídas.....	47
4.2 – ANÁLISE TÉRMICA.....	52

4.2.1 – Termogravimetria (TG)	53
4.2.1.1 - Curva TG de 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 15°C/min.....	55
4.2.1.2 - Curva TG de 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 20°C/min.....	55
4.2.1.3 - Curva TG de 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 25°C/min.....	56
4.2.1.4 - Curva TG de 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 30°C/min.....	56
4.2.1.5 – Sobreposição de Curvas TG do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 15, 20, 25 e 30°C/min.....	57
4.2.1.6 - Curva TG Dinâmico do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 5°C/min.....	58
4.2.1.7 - Curva TG Dinâmico do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 10°C/min.....	58
4.2.1.8 - Curva TG Dinâmico do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 20°C/min.....	59
4.2.1.9 – Sobreposição das Curvas da DrTGA do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 5, 10, 20°C/min.....	60
4.2.1.10 - Curva da DrTGA do 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A).....	61
4.2.1.11 - Curva da DrTGA do 1-metil-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D).....	62

4.2.1.12 – Curva da DrTGA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15F).....	63
4.2.1.13 – Curva da DrTGA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G).....	64
4.2.1.14 - Curva da DrTGA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxoimidazolidina-4-ona (HPA-15I).....	65
4.2.2 – Análise Térmica Diferencial (DTA).....	66
4.2.2.1 - Curva da DTA do 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A).....	66
4.2.2.2 - Curva da DTA do 1-metil-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D).....	67
4.2.2.3 – Curva da DTA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15F).....	68
4.2.2.4 – Curva da DTA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G).....	69
4.2.2.5 - Curva da DTA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxoimidazolidina-4-ona (HPA-15I).....	70
4.2.2.6 – Sobreposição das Curvas DTA para os compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I.....	71
4.2.2.7 – Sobreposição das Curvas da TGA e DTA para os compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I.....	72
4.2.2.8 – Sobreposição das Curvas DTA e DrTGA para os compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I.....	73
4.3 - ESTUDOS BIOLÓGICOS.....	74
4.3.1 - Determinação das Concentrações Inibitória Mínima (CIM).....	74

4.3.2 - Ensaios biológicos da atividade antimicrobiana.....	75
4.3.3 - Ensaios biológicos da atividade antifúngica.....	76
4.4 - ESTUDOS FARMACOLÓGICOS DOS COMPOSTOS DERIVADOS DA IMIDAZOLIDINAS-2,4-DIONA.....	79
4.4.1 - ESTUDOS FARMACOLÓGICOS.....	80
4.4.1.1- Estudos com os compostos HPA-05 e HPA-14.....	81
4.4.1.2 - Ensaios toxicológicos agudos.....	81
4.4.1.3 - Consumo de água e ração.....	82
4.4.1.4 - Os pesos dos animais.....	83
4.4.1.5 - Análise laboratorial do sangue.....	84
4.4.1.6 - Determinação da Toxicidade, o cálculo da dose letal 50% (DL ₅₀) e os estudos sobre o Sistema Nervoso Central para o HPA-05.....	85
4.4.2 - Estudos farmacológicos do composto HPA-10.....	91
4.4.2.1 - Determinação da toxicidade e o cálculo da dose letal 50% (DL ₅₀) para o HPA-10.....	91
4.4.2.2 - Estudo da ação no sistema nervoso central (SNC) de camundongos com o composto HPA-14.....	94
4.4.2.3- Estudo Antitumoral in vivo – Modelo de Carcinoma Ascítico de Ehrlich.....	98
4.5 - Estudos <i>in silico</i> dos parâmetros ADMET.....	99
5 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS.....	104
5.1 - Equipamentos e Materiais.....	104
5.1.1 - Equipamentos.....	104

5.1.2 - Materiais.....	104
5.2 - Estudos de Síntese Orgânica e de Caracterização.....	105
5.2.1 - Procedimento geral de preparação dos aminoácidos intermediários.....	105
5.2.1.1 - C-4-metilfenilglicina (AA-05).....	106
5.2.1.2 - C-4-metóxifenilglicina (AA-09).....	107
5.2.1.3 - C-4-etilfenilglicina (AA-10).....	107
5.2.1.4 - C-4-isopropilfenilglicina (AA-14).....	108
5.2.1.5 - C-fenilglicina (AA-15).....	108
5.2.1.6 - C- fenil-N-metilglicina (AA-15A).....	109
5.2.1.7 - C-4-metilfenil-N-metilglicina (AA-15B).....	110
5.2.1.8 – C-4-etilfenil-N-metilglicina (AA-15C).....	110
5.2.1.9 – C-4-metoxifenil-N-metilglicina (AA-15D).....	111
5.2.1.10 – C-4-isopropilfenil-N-metilglicina (AA-15G).....	112
5.2.1.11 – C-4-metilfenil-N-isopropilglicina (AA-15H).....	112
5.2.2 - Procedimento geral de preparação dos derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.....	113
5.2.2.1 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05).....	114
5.2.2.2 - 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09).....	114
5.2.2.3 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10).....	115
5.2.2.4 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14).....	116
5.2.2.5 – 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (IM-15).....	116
5.2.2.6 – 3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A).....	117

5.2.2.7 - 5-(4-metilfenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15B).....	118
5.2.2.8 - 5-(4-etilfenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15C).....	118
5.2.2.9 - 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D).	119
5.2.2.10 - 5-(4-metilfenil)-1-isopropil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15E).....	120
5.2.2.11 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15F).....	120
5.2.2.12 - 5-(4-isopropilfenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G).....	121
5.2.2.13 - 3,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15H).....	122
5.2.2.14 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15J)...	122
5.2.2.15 - 5-(4-isopropilfenil)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-15I)...	123
5.2.2.16 - 5-(4-metoxifenil)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-15M)....	123
5.2.2.17 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-03).....	124
5.2.2.18 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-04)	124
5.2.2.19 - 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08).....	125
5.2.2.20 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-11).....	125
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS CONCLUSÕES, PROPOSTAS FUTURAS E TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS.....	127
6.1 - Considerações Finais.....	127
6.2 – Conclusões.....	127
6.3 – Propostas Futuras.....	128
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130
APÊNDICE.....	136
ANEXOS.....	165

CAP: 01
INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um grande avanço científico envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de heterocíclicos, as pesquisas por novos fármacos se tornaram crescentes, já que os avanços tecnológicos não trouxeram somente progressos, mas também mudanças de hábitos, alterações nos ecossistemas e, conseqüentemente, novas doenças. Antes desse avanço tecnológico, a humanidade tinha as fontes naturais como as únicas alternativas para a cura e/ou alívio das enfermidades. Porém, os avanços na Química Orgânica, na síntese de heterocíclico tornou-se uma ferramenta que vem contribuindo, cada vez mais, na descoberta de novos fármacos, já que mais de 70% dos compostos úteis no tratamento de diversas doenças é de origem sintética. Isto foi um dos motivos que levaram os centros de pesquisas nas universidades e as indústrias farmacêuticas a investirem no desenvolvimento de novos fármacos com princípios ativos mais eficazes e menos tóxicos (HOLANDA, 2013).

Essas pesquisas geram informações sobre o fato e a necessidade de aplicação de conhecimentos de outras áreas à síntese orgânica, que dispõe de métodos analíticos mais eficientes e rápidos. Além de que é de grande relevância a realização de estudos com ênfase na síntese e planejamento de novas moléculas com perspectivas farmacológicas. Como motivação para esse trabalho com imidazolidínicas e tioimidazolidínicas, diferentes substâncias podem ser obtidas através da síntese de novos compostos ou por modificações estruturais em moléculas já conhecidas, direcionada pela relação estrutura química, estabilidade térmica e ação biológica (ATHAYDE *et al.*, 2007).

Estudos recentes relatam que os compostos orgânicos representam significativa parcela do mercado farmacêutico, sendo mais 65% deles heterocíclicos, ou seja, que possuem átomos, de elementos distintos do carbono, na cadeia cíclica (heteroátomos), dentre os quais, o elemento nitrogênio. Os anéis imidazolidínicos e os tioimidazolidínicos destacam-se devido à sua potencialidade como protótipo para o desenvolvimento de novas estruturas com princípio ativo (LUIS, 2007).

Estruturas químicas quando sofrem modificações moleculares podem alterar significativamente suas propriedades físicas, químicas e biológicas e também o mecanismo de ação. Daí a importância de se investigar a estabilidade física destas moléculas, uma vez que para uma substância se tornar um fármaco não é suficiente possuir atividade biológica. Ela deve ser também estável para garantir a eficiência da forma farmacêutica mais adequada para a sua administração de acordo com sua

finalidade (SOUZA, 2010). Bem como a segurança terapêutica os compostos farmacêuticos apresentam diferentes formas morfológicas ou estruturais, que afetam diretamente na sua estabilidade, ação e liberação. O desenvolvimento e fabricação de medicamentos requerem intenso cuidado devido à pureza, qualidade e estabilidade dos componentes (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Substância sólida quando é submetida a aquecimento em atmosfera inerte resulta em aumento da energia cinética levando a um aumento na movimentação das moléculas, dos átomos ou dos íons, movimentos que pode acarretar a mudanças na estrutura cristalina, na sintetização, na sublimação ou fusão do material. A modificação estrutural ocorrerá quando as forças intramoleculares são menores que as forças intermoleculares, gerando assim a possibilidade de decomposição da amostra formando novos fragmentos que pode sofrer volatilização nas temperaturas trabalhada (LUIS *et al.*, 2005).

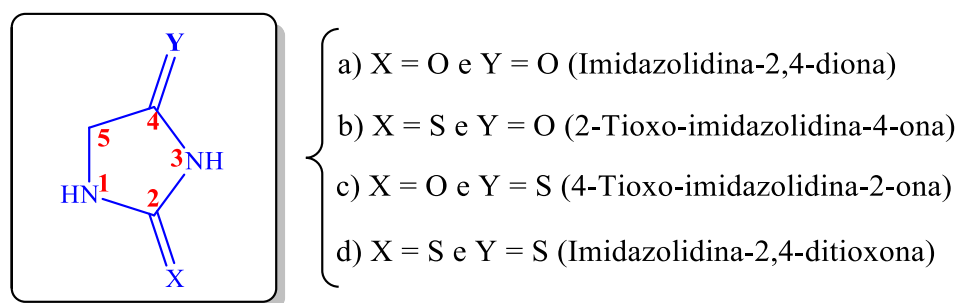
A análise térmica é definida como “Um conjunto de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida, enquanto a amostra é submetida a uma programação de temperatura” (MOTHÈ, AZEVEDO, 2002). Na área farmacêutica, a análise térmica tem sido utilizada como ferramenta útil para analisar a variação da massa com o tempo e/ou temperatura de um fármaco puro, a estabilidade térmica e também avaliar uma possível interação entre os componentes ativos e os excipientes em estudos de compatibilidade na pré-formulação (BRANDÃO *et al.*, 2008).

A Termogravimetria (TG) é uma técnica termoanalítica que estuda a variação da massa com o tempo e/ou temperatura de uma amostra e mostra o resultado de uma transformação física sofrida (sublimação, evaporação, condensação) ou química (degradação, decomposição, oxidação) em função do tempo (a uma temperatura constante) ou em função da temperatura (SANTOS, 2005).

A classe de compostos imidazolidínicos (hidantoínas) e tioimidazolidínicos (tiohidantoínas) tem sido largamente utilizada pela indústria farmacêutica, devido à fácil absorção desses compostos pelo organismo e pelo grande potencial farmacológico de alguns de seus derivados. Entretanto, são requeridas menores doses do fármaco para obtenção da resposta biológica durante o tratamento e conseqüentemente haverá a diminuição dos riscos para os pacientes que são tratados com esse fármaco (SALGADO, 2011).

A primeira imidazolidína (**Figura 1**) foi descoberta por Baeyer, em 1861, quando trabalhava as reações do ácido úrico chegando ao heterocíclico corresponde ao 2,4-diceto-tetra-hidro-imidazol, embora seja também denominada imidazolidina-2,4-diona (**Figura 1**). Já a primeira fórmula estrutural para a hidantoína foi sugerida, em 1870, segundo Edward e colaboradores em 1980, sendo imediatamente substituída pela representação cíclica adotada atualmente, proposta, ainda no mesmo ano, por Strecker (WARE, 1950). Para esta representação, vários são os sistema de numeração do anel encontrados na literatura, é um heterocíclico pentagonal que apresenta dois átomos de nitrogênio e dois grupos carbonílicos nas posições 1/3 e 2/4 do anel, respectivamente. A substituição dos átomos de oxigênio carbonílicos da hidantoína por átomos de enxofre origina vários tioxo derivados (SOUZA, 2010).

Figura 1: Estruturas representativas das imidazolidínas e tioimidazolidínas.



Por sua vez, o núcleo imidazolidínico está presente em várias moléculas bioativas que atualmente são usadas na clínica médica, como anti-inflamatória (UNANGST *et al.*, 1993), antifúngica (CARVALHO *et al.*, 1989; GÓES *et al.*, 1991), esquistossomicida (PITA, 2005), herbicida (CEGAN, VECERA, 1984) e tuberculostática (KIEC-KONONOWICZ, 2002), entre outras. Um exemplo é a fenitoína utilizada na terapêutica, por apresentar propriedades anticonvulsivantes é relatado por Oliveira (2008). Por sua eficácia, a fenitoína faz parte da relação de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 1999) e também da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, do BRASIL, 1999).

Daí, conhecendo o grande potencial dos compostos heterocíclicos da classe imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona resolvemos sintetizar diferentes moléculas com a finalidade de investigar suas potencialidades farmacológicas e estudar sua estabilidade térmica.

CAP: 02
OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar compostos heterocíclicos da classe imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona com a finalidade de investigar suas potencialidades farmacológicas como antimicrobianos, antinociceptivos, antitumoral e anticonvulsivante e estudar sua estabilidade térmica.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Sintetizar de aminoácidos estáveis derivados da glicina como intermediários;
- ✓ Obter Imidazolidinas e Tioimidazolidinas estáveis com potencialidades farmacológicas;
- ✓ Caracterizar os produtos finais por métodos físicos usuais como: espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C);
- ✓ Avaliar o perfil térmico das imidazolidinas e tioimidazolidinas;
- ✓ Avaliar o perfil dos compostos imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona como potenciais candidatos a fármacos, utilizando-se parâmetros ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) *in silico*;
- ✓ Investigar a Toxicidade dos derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos;
- ✓ Realizar estudos pré-clínicos para identificação dos efeitos psicofarmacológicos dos derivados imidazolidínicos sobre o SNC;
- ✓ Investigar a atividade antitumoral *in vivo* – Modelo de Carcinoma Ascético de Ehrlich;
- ✓ Investigar a atividade antibacteriana e antifúngica.

CAP: 03

REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Estudo sobre Imidazolidínas e Tioimidazolidínas

As imidazolidínas e tioimidazolidínas são heterocíclicos potencialmente bioativos, e o efeito produzido pela modificação estrutural deste anel sobre a atividade biológica é de considerável interesse (SILVA, 2004). Esses compostos possuem grupos carbonílicos e tiocarbonílicos (UZCÁTEGUI, 2008), **Figura 1**. Várias aplicações são relatadas sobre esses compostos, como: hipolipemiante (ZAKI, 2012), anticarcinogênica, antimutagênico (SMITH, RADOM, 1993), antitiroidal (WHITTLETON *et al.*, 2004), antiviral (NOHODCHI *et al.*, 2003), antivírus HIV (NGUYEN *et al.*, 1998) e tuberculostática, antimicrobianos (antibacteriano e antifúngico) (LAMSABHI *et al.*, 2006), anti-úlceras e agentes anti-inflamatórios, bem como pesticidas (ASMAA *et al.*, 2007). Além disso, as imidazolidínas e as tioimidazolidínas foram utilizadas como padrões de referência para o desenvolvimento de c-terminal de proteína, como reagentes para o desenvolvimento de corantes, na estampagem de têxteis, na complexação de cátions metálicos em processo de polimerização, e em catálise (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

São encontradas inúmeras metodologias para a obtenção desses compostos, verifica-se que nos métodos de síntese propostos para os compostos tio-carbonilados e seus derivados há uma maior facilidade de obtenção comparada aos compostos carbonilados. Por sua vez, a reatividade dos compostos tio-carbonilados são notadamente maiores que os derivados carbonilados (FUMIKO *et al.*, 2009).

Da mesma forma que outros heterocíclicos, as tioimidazolidínas também tem sido objeto de intenso estudo por também apresentar uma gama de atividades biológicas úteis e larga variedade estrutural (HARDMAN *et al.*, 2003).

Os diferentes métodos de síntese foram desenvolvidos para preparar hidantoínas e seus derivados. Alguns dos métodos mais utilizados é o tratamento de α -aminoácidos com anidrido acético seguido da reação com cianato ou tiocianato e por fim a reação de acoplamento. Outros métodos de preparação de hidantoínas e/ou tiohidantoínas incluem as reações entre uréia e/ou tiouréia ou benzil uréia e/ou tiouréia e α -halogenoácidos, oxazolinona e cianato e/ou tiocianato de amida, amina e carbonato e/ou tiocarbonato (SOUZA, 2010).

Além disso, alguns dos métodos acima referidos foram modificados para adaptar-se a diferentes condições reacionais. Uma particularidade é que a maior parte dos métodos acima sofre muitas vezes uma ou mais limitações sintética para a preparação em grande escala de derivados das hidantoínas e/ou tiohidantoínas (KE LI, DE-QING, 2009). A demais, os métodos desenvolvidos são usados para preparar derivados das imidazolidínas e/ou tioimidazolidínas em pequenas quantidades para fins de teste biológico o que os limitam fortemente para aplicações em largas escalas (MOHAMMAD *et al.*, 2009).

Em relação à reatividade dos anéis imidazolidínicos e tioimidazolidínicos e seus derivados deve-se levar em consideração as possibilidades de modificações através da adição ou substituição de grupos presente já no anel (OLIVEIRA *et al.*, 2008). Vários aspectos importantes já foram relatados sobre os derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos. Esses aspectos têm como foco:

- (i) As reatividades destes compostos;
- (ii) A aplicação de novas metodologias na síntese de novos compostos;
- (iii) A modificação de metodologia e a caracterização estrutural desses compostos.

Os estudos computacionais realizados por Edward e colaboradores em 1980, sobre esses compostos sugerem que na reação de protonação da imidazolidina-2,4-diona (1) e (2) há uma seletividade onde preferencialmente são protonados os átomos de oxigênio da posição C-2 em seguida o da posição C-4 (**Figura 2**), da 2-tioxoimidazolidina-4-ona (3) e da imidazolidina-2,4-ditioxona (4) o ataque do próton nos átomos de oxigênio (3) e de enxofre (4) respectivamente, é observado separadamente (**Figura 2**).

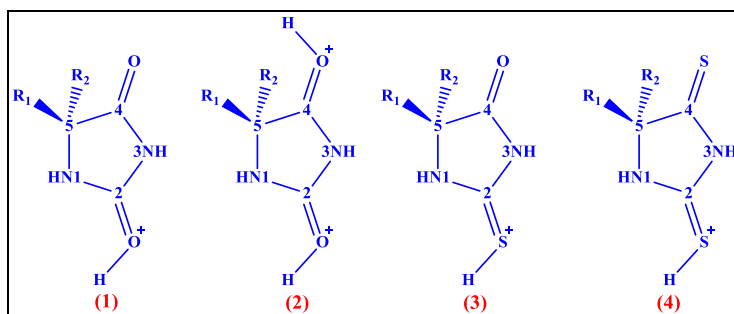


Figura 2: Estruturas de cátions propostos por Edward em 1980.

Estudos mostram que o nitrogênio do anel na posição N3, em uma reação ácido e base, é mais reativo que o nitrogênio da posição N1 (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

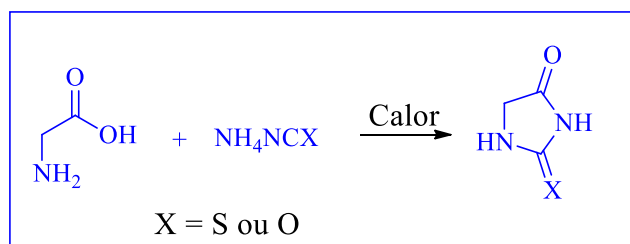
Para fins de estudos, as propriedades espectroscópicas dos compostos em questão são fundamentais e a utilização de técnicas espectroscópicas torna-se essencial para seu entendimento (RACHEL *et al.*, 2013). Algumas propriedades que ajudam a identificar esses compostos são características, no caso do sistema tioimidazolidínico (HAE-SUN *et al.*, 2007). Já se pode observar um grande número de revisões e trabalhos disponíveis para que se possam fazer caracterizações também por métodos comparativos (GIULIO *et al.*, 2006). Um bom resumo das propriedades espectroscópicas como: Ultravioleta (UV), Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear Carbono-13 (RMN de ^{13}C) do sistema imidazolidínico e tioimidazolidínico são encontrado na literatura. Por exemplo, na região do domínio ultravioleta desses compostos atribuem a banda de menor intensidade e maior comprimento de onda às transições $n \rightarrow \pi^*$ do grupo carbonílico e ao grupo tiocarbonílico e inflexão da banda mais intensa, de menores comprimentos de onda, associadas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do grupo carbonílico e ao grupo tiocarbonílico presente nessa classe de compostos (SAFI, FRENKING, 2012).

3.1.1. Análises sintéticas das Imidazolidínas e Tioimidazolidinas

Derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos substituídos podem ser obtidos diretamente da ciclização de intermediários possuindo grupos funcionais ou pela introdução dos grupos funcionais em anéis hidantoínicos e tiohidantoínicos não substituídos, utilizando diferentes tipos de reagentes e métodos para a síntese (SOUZA, 2010).

3.1.2. Imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona

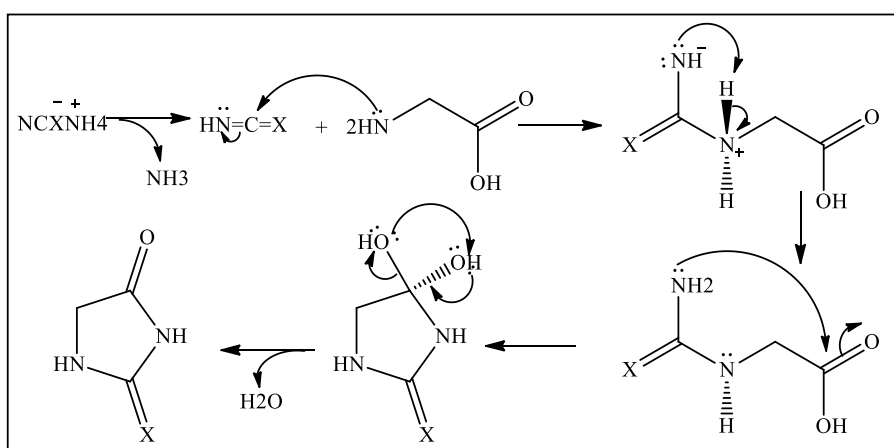
Marton e colaboradores (1993) e Silva e colaboradores (2004) pelo aquecimento do aminoácido glicina (**a**), de tiocianato de amônio (**b**) e o anidrido acético a 140°C sob uma atmosfera inerte, durante 12 horas obtiveram o composto 2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**1**). O produto obtido foi um líquido vermelho que cristalizou facilmente. Este produto, 2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**1**), foi purificado através de lavagens sucessivas com água destilada, etanol e n-hexano (**Esquema 1**).



Esquema 1: Obtenção de imidazolidína e tioimidazolidína não substituída.

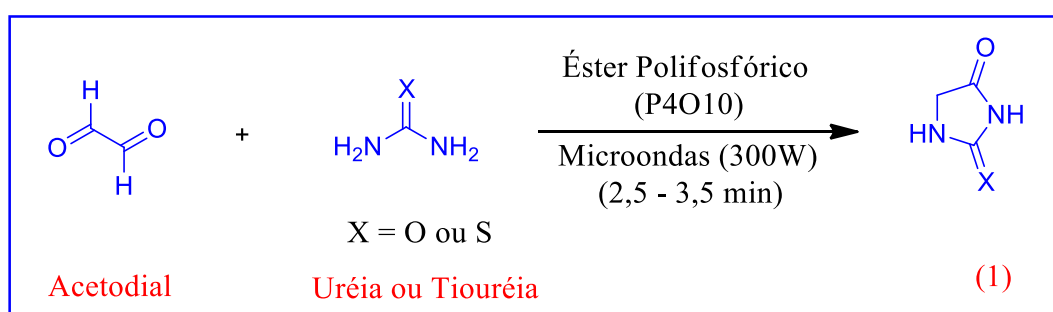
Mecanismo Reacional do Esquema 1

Inicia-se com um ataque do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio da glicina ao átomo de carbono ($-\text{C}=\text{NH}$) do tiocianato de amônio, formando um intermediário. Este intermediário sofre um ataque intramolecular pelo par de elétrons livres do átomo de nitrogênio do grupo amino ($-\text{NH}_2$) ao átomo de carbono carboxílico ($-\text{COOH}$), que favorece a liberação de água (SILVA, 2004).



Esquema 2: Mecanismo reacional de obtenção do esquema 1.

Utilizando caminho diferente Baccolini e colaboradores (2011) obtiveram o mesmo produto **(1)** utilizando como material de partida o acetodial (aldeído) e a ureia ou tioureia, conforme indicado no **Esquema 3**.

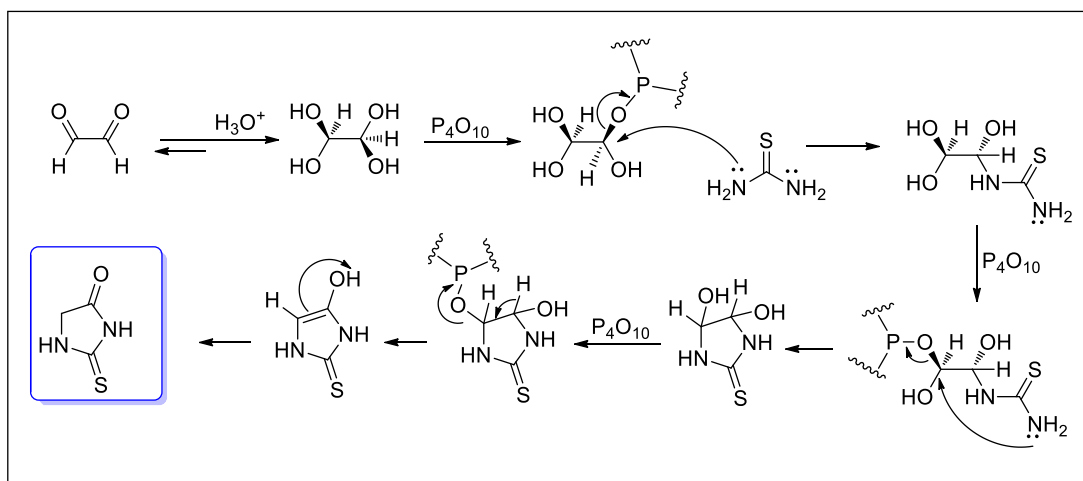


Esquema 3: Obtenção das imidazolidínas e tioimidazolidinas utilizando o acetodial.

Mecanismo Reacional do Esquema 3

Inicialmente ocorre a hidrólise do composto, seguido do efeito do agente desidratante (P_4O_{10}) e por fim o ataque nucleofílico da tiouréia e o rearranjo com liberação de água e a formação da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona.

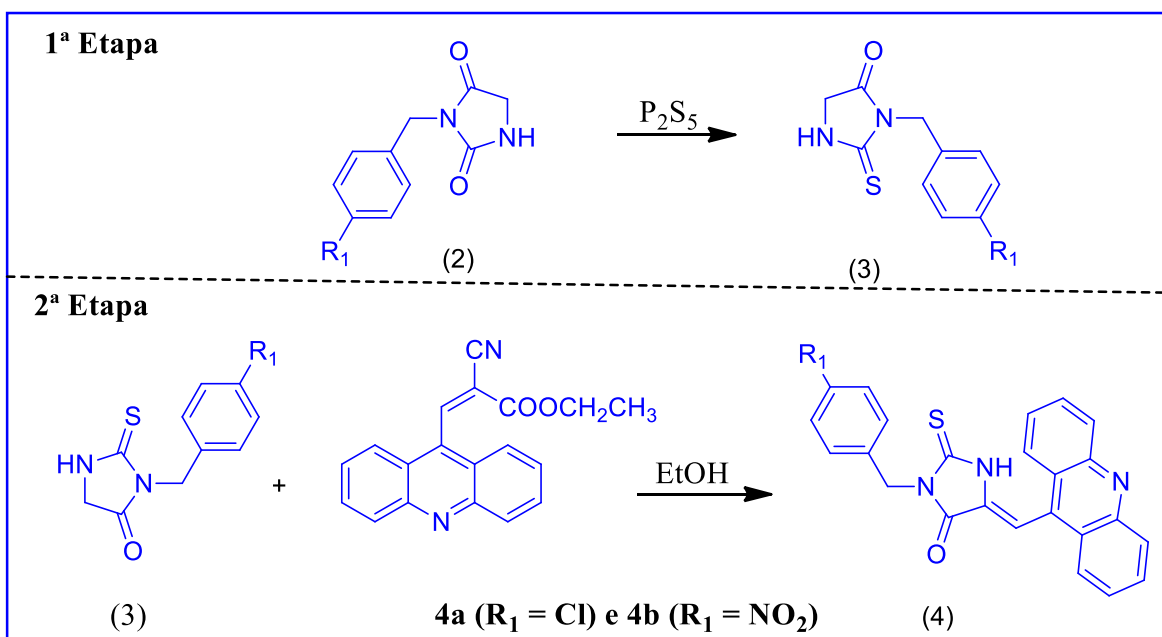
É um método simples e fácil de obtenção do anel pentagonal com a presença de dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 do anel, e na posição 2 o grupo tiocarbonila e o grupo carbonila na posição 4.



Esquema 4: Mecanismo reacional de obtenção da imidazolidina-2,4-diona e a 2-tioxo-imidazolidin-4-ona do esquema 3.

3.1.3 - Imidazolidina-2,4-diona e 4-tioxo-imidazolidina-2-ona N-3 Substituídas

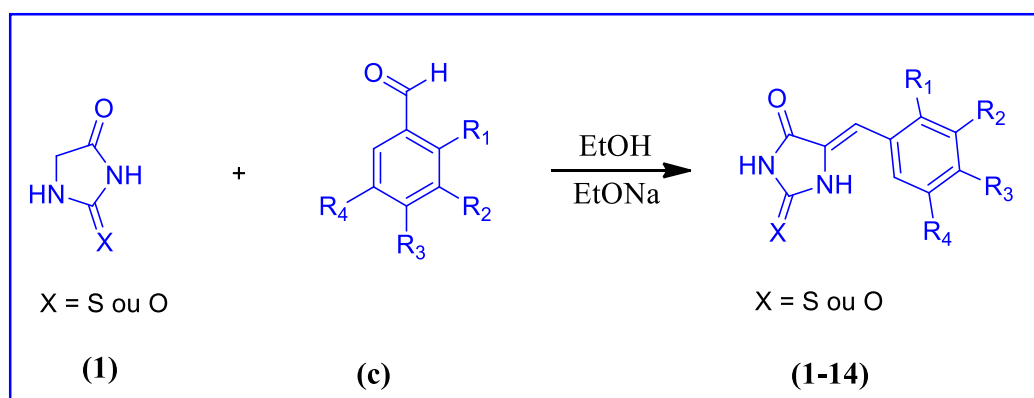
Gonçalves e colaboradores (2003) utilizaram hidantoínas (**2**) substituídas na posição N-3 do anel como material de partida para transformar em tios derivados (**3**). Os derivados da 3-(4- R_1 -benzil)-imidazolidina-2,4-diona (**2**) sofre uma tionação na posição C4 do anel imidazolidínico na presença do pentassulfeto de fósforo obtendo-se a 3-(4- R_1 -benzil)-4-tioxo-imidazolidina-2-ona (**3**) (**1ª Etapa**). Na segunda etapa, a reação prosseguiu pelo aquecimento da 3-(4- R_1 -benzil)-4-tioxo-imidazolidina-2-ona (**3**) substituída, dissolvida em etanol anidro e acrescentando ao meio reacional o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila, mantendo a temperatura do meio a 50°C por 2 horas, conforme está representado no **Esquema 5**. O propósito da síntese foi avaliar a atividade antitumoral *in vivo* dos novos compostos sintetizados em tumor sólido Sarcoma 180.



Esquema 5: Imidazolidina-2,4-diona e 4-tioxo-imidazolidina-2-ona N-3 Substituídas.

3.1.4 - Imidazolidina-2,4-diona e 2-Tioxo-Imidazolidina-4-ona C-5 Substituídas

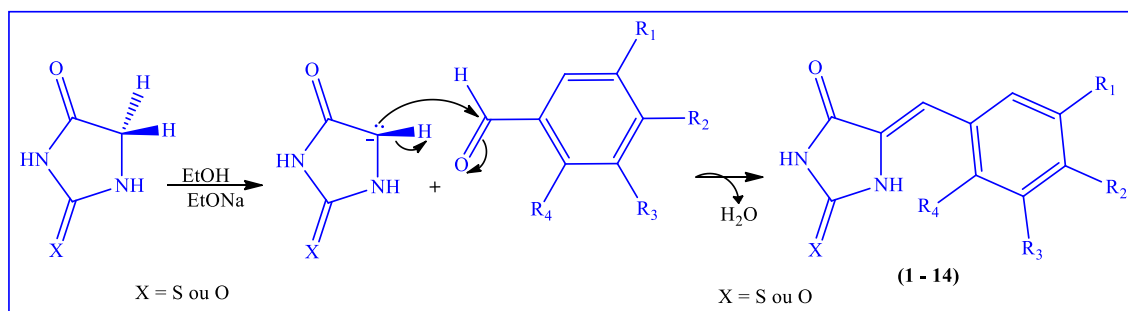
Imidazolidinas e Tioimidazolidinas substituídas na posição C-5 do anel são obtidas pela reação representada no **Esquema 6**. A rota para a síntese seguida por Marton e colaboradores (1993) foi uma mistura equimolar de imidazolidina-2,4-diona (**1**) e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**1**) e aldeídos aromáticos orto, meta e para substituídos (**c**) dissolvido em etanol, acrescentado etóxido de sódio e mantendo sob agitação a uma temperatura de 80°C. Todo acompanhamento reacional foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD). O tempo da reação foi de 30 minutos. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o precipitado (**5-18**) foi filtrado.



Esquema 6: - Imidazolidina-2,4-diona e 2-Tioxo-Imidazolidina-4-ona C-5 Substituídas.

Mecanismo reacional do Esquema 6

Inicialmente houve a formação do carbânion na posição C-5 do anel, ocorre em seguida o ataque do carbânion ao carbono do benzaldeído formando outro intermediário que por eliminação de água leva aos derivados benzilideno-herociclicos *orto*, *meta* e *para* substituídos, **Esquema 7**.



Esquema 7: Mecanismo reacional de obtenção da imidazolidina-2,4-diona e 2-tioxi-imidazolidina-4-ona.

Foi sintetizado uma série de 14 compostos (**Esquema 6**) com a finalidade de avaliar esses novos compostos frente às atividades fungicida e bactericida *in vivo*. Os rendimentos e os pontos de fusão dos compostos sintetizados no **Esquema 6** estão representados na **Tabela 1**.

Tabela 1: Compostos obtidos no **Esquema 6**.

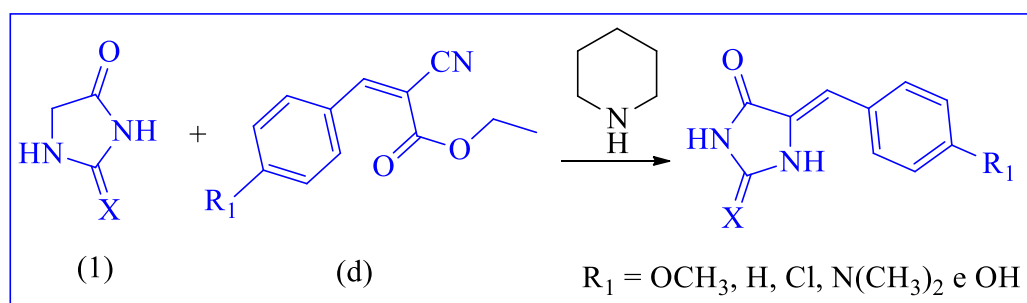
Composto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rend (%)	P.F(°C)
1	H	H	H	H	87	268-269
2	H	H	OCH ₃	H	89	264-265
3	OCH ₃	H	H	H	82	234-236
4	H	OCH ₃	H	H	76	239-241
5	H	OCH ₃	OCH ₃	H	83	238-139
6	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	74	243-245
7	H	H	N(CH ₃) ₂	H	82	254-256
8	OH	H	H	H	78	272-274
9	H	H	OH	H	85	303-304
10	H	OCH ₃	OH	H	96	239-240

Continuação da Tabela 1:

11	H	OH	OCH ₃	H	88	287-289
12	H	H	Cl	H	92	281-182
13	H	Cl	Cl	H	85	260-262
14	Cl	H	Cl	H	80	271-273

Os derivados foram caracterizados por meio de técnica espectrométrica de RMN.

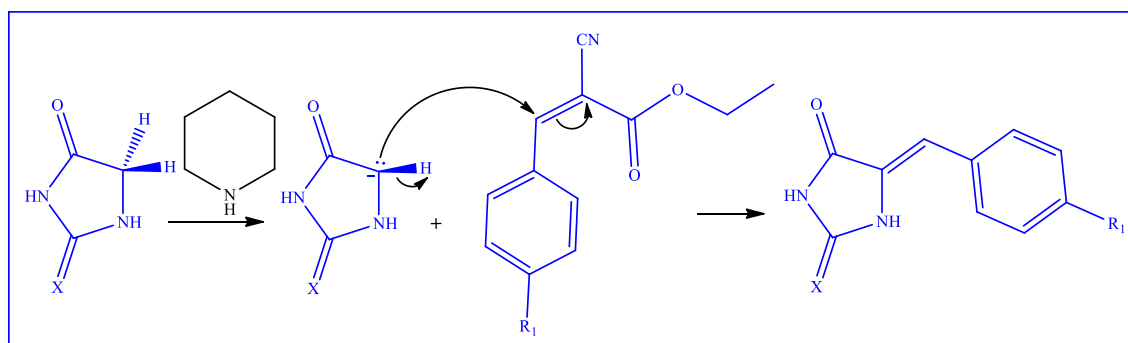
Em 2004, Silva e colaboradores utilizaram outra rota para síntese durante a obtenção de Imidazolidínas e tioimidazolidínas C-5 substituídas (**R₁**). Nesse processo foi usado uma mistura de imidazolidina-2,4-diona (**1**) e a 2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**1**) dissolvida parcialmente em etanol, juntamente com os ésteres 2-ciano-fenil-acrilatos de etila (**d**) substituídos, tendo a piperidina como catalisador, mantendo sob refluxo a uma temperatura de 80°C, por um período de 6 horas (**Esquema 8**). A purificação do produto foi através de recristalizações sucessivas e trituração com solventes adequados.



Esquema 8: Outra rota sintética de obtenção de Imidazolidínas e tioimidazolidínas.

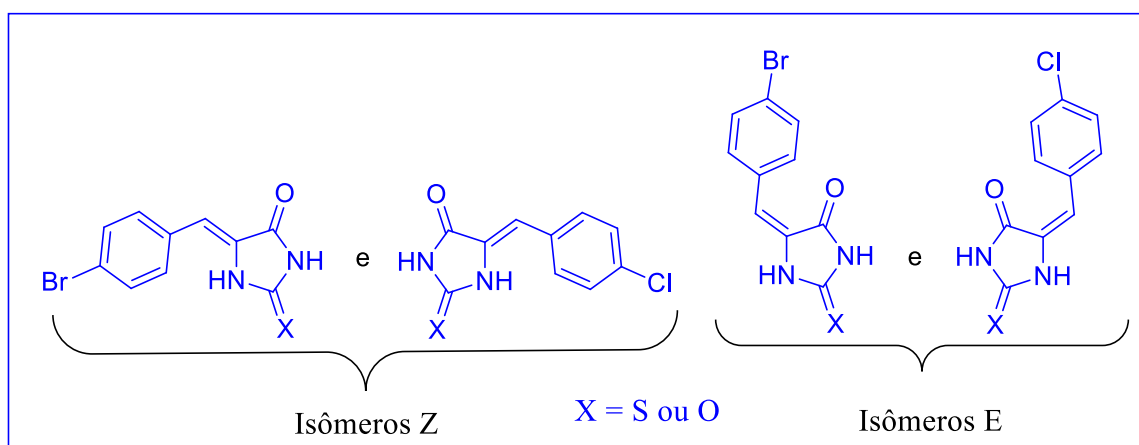
Mecanismo Reacional do Esquema 8

Inicialmente ocorre formação do carbânion na posição C5 do anel, seguido de um ataque do carbânion ao carbono β do 2-ciano-fenil-acrilatos de etila, formando um novo intermediário que, por eliminação de um éster, leva aos derivados benzilideno-heterocíclicos, **Esquema 9**.



Esquema 9: Mecanismo reacional de obtenção dos derivados benzilideno-cíclicos.

No mesmo ano, Oliveira e Colaboradores (2008), utilizaram o mesmo procedimento do **Esquema 8** para realizar a síntese dos compostos (Z)-5-(4-bromobenzilideno)-imidazolidina-2,4-diona ou (Z)-5-(4-bromobenzilideno)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona e (Z)-5-(4-Clorobenzilideno)-imidazolidina-2,4-diona ou (Z)-5-(4-Clorobenzilideno)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**Esquema 10**). O diferencial desse trabalho foi a discussão a respeito dos possíveis isômeros formados nesta reação e verificando que os compostos não metilados na posição N1 do anel, apenas o isômero Z foi formado. Os substituintes (R_1) na posição *para* do anel aromático foram diferentes dos utilizados no **Esquema 8**. Os passos metodológicos e as condições reacionais foram as mesmas para a obtenção desses tios derivados, **Esquema 10**.



Esquema 10: Rota sintética de imidazolidinas e tioimidazolidinas isômeros.

Cabe ressaltar que as Imidazolidinas e as tioimidazolidinas podem existir sob duas formas diastereoisoméricas, porém nesse estudo as moléculas isoladas apresentaram isomericamente puras.

Outros derivados C-5 substituídos foram obtidos por Wang e colaboradores (2006). O material de partida foram α -aminoácidos enantiometricamente puros e tiouréia como indicado no **Esquema 11**.

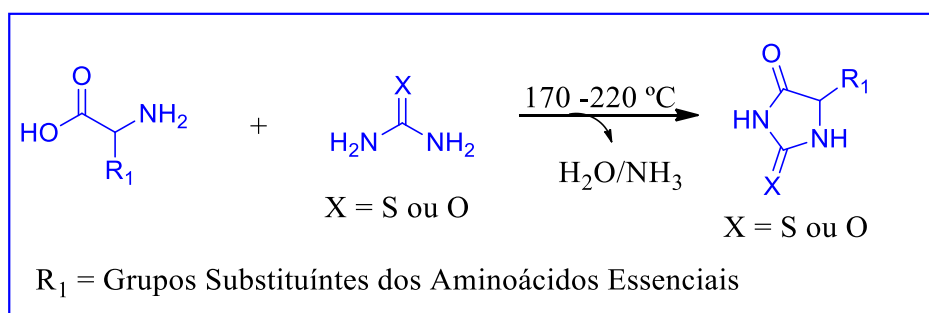
Esta reação envolve a condensação direta entre α -aminoácido e a tioureia na ausência de qualquer solvente, a temperatura variando entre 170-220°C. O diferencial desse trabalho foi a ausência de solvente, ou seja, uma rota diferente das demais já relatada anteriormente. Esta reação já foi realizada em quatro diferentes condições de aquecimentos.

A saber:

- I. Uma manta de aquecimento;

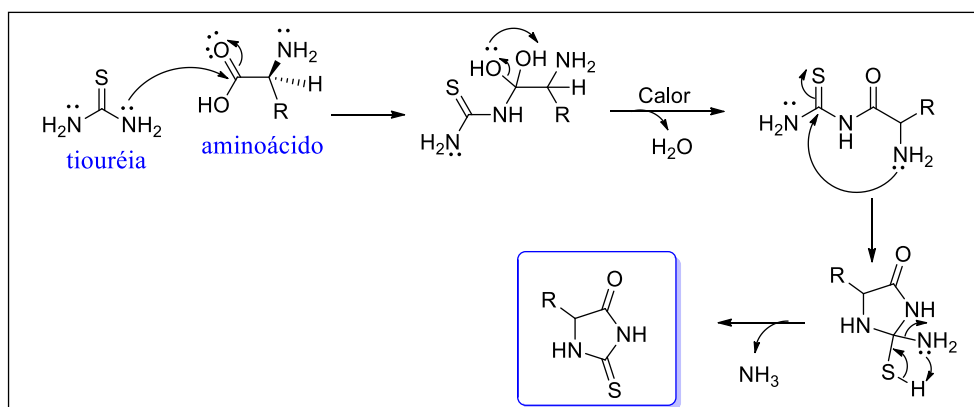
- II. Um banho de óleo como fonte de calor;
- III. Um reator de aço inoxidável equipado com agitação magnética e aquecimento por um banho de óleo;
- IV. E uma bomba de digestão ácido colocado em um forno pré-aquecido mantendo temperatura constante.

O rendimento variou entre 23% à 97% em função da estrutura do aminoácido utilizado. Os quatro conjuntos de condições de reação estudadas, a que envolve o refluxo de misturas liquefeito de aminoácido e tioureia em um banho de óleo deu os melhores rendimentos, variando de 79% a quase 100%. Já os rendimentos mais baixos, decorrente da reação envolvendo o refluxo numa manta de aquecimento pode ser atribuído aos "pontos quentes" resultantes de aquecimento desigual que causa a decomposição dos materiais de partida ou dos produtos resultantes.



Esquema 11: O material de partida foram α -aminoácidos enantiometricamente puros.

Mecanismo reacional do Esquema 11



Esquema 12: Mecanismo reacional de obtenção dos derivados 2-tioxoimidazolidina-4-onas (WANG *et al.*, 2006).

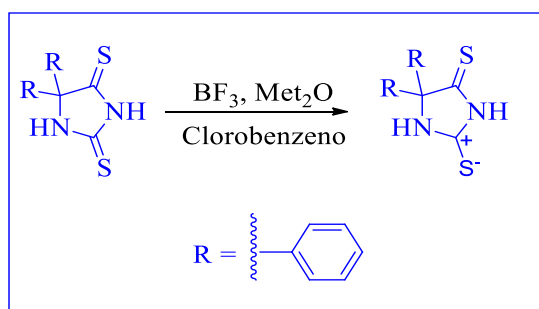
Inicialmente houve o equilíbrio da uréia ou tiouréia (**a**) e em seguida o ataque do par de elétrons da ligação dupla do composto (**b**) ao carbono da carboxila do

aminoácido, formando um intermediário que por aquecimento elimina água e por último o ataque nucleofílico do par de elétrons livre do nitrogênio a tiocarbonila que por rearranjo elimina o gás amônia e leva aos derivados 2-tioxo-imidazolidina-4-ona, **Esquema 12**.

Os métodos utilizados na obtenção das 2-tioxo-imidazolidina-4-onas a partir de α -aminoácidos essenciais vêm sendo utilizados com frequência. Silva e colaboradores (2004) relataram a utilização desse método, tendo em vista que, é um método bastante utilizado como rota para síntese de tios derivados. Sua primeira aplicação foi realizada por Britton, Smith (1958), depois tem relato em 1973 por Johnson, Nicolet e continuou nos anos seguintes por diferentes autores (HAVERA, STRYCKER, 1977; MARTON *et al.*, 1993; REYES e BURESS, 2006).

3.1.5 - Imidazolidina-2,4-ditioxonas C-5 Substituídas

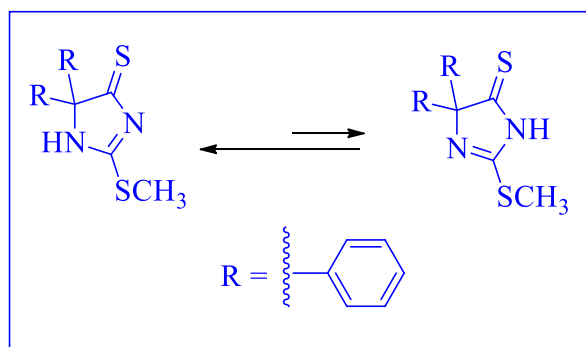
Relatos feitos por Markovits-Komis (1971), e por Orazi (1974), e em 2012 por Elarfi sobre o comportamento das 5,5-difenil-2,4-ditioxo-imidazolidíñas demonstram que esses compostos quando submetidos a refluxo com trifluoreto de boro e dimetil eterato ou misturas deste reagente com BF_3 em tolueno ou clorobenzeno conduz a seletividade do anel em relação ao átomo S2 e/ou sofrem o rearranjo mencionado anteriormente do grupo fenil para fornecer derivados tioimidazólicos, **Esquema 13**.



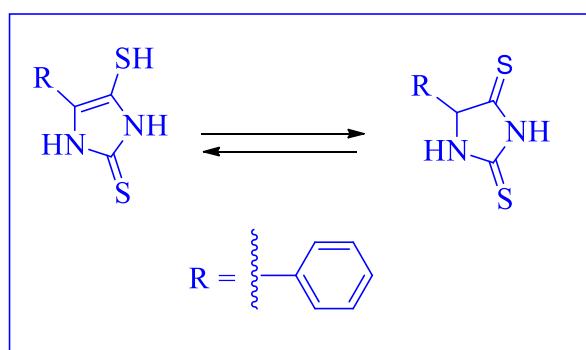
Esquema 13: Rota sintética para imidazolidina-2,4-ditioxonas C-5 substituídas.

Nota-se que, os produtos de metilação da imidazolidina-2,4-ditioxonas existem quase inteiramente em uma das formas tautoméricas, **Figura 3** (PEDREGAL *et al.*, 1984).

Figura 3: Forma tautomérica de tiohidantoínas metiladas em S2.



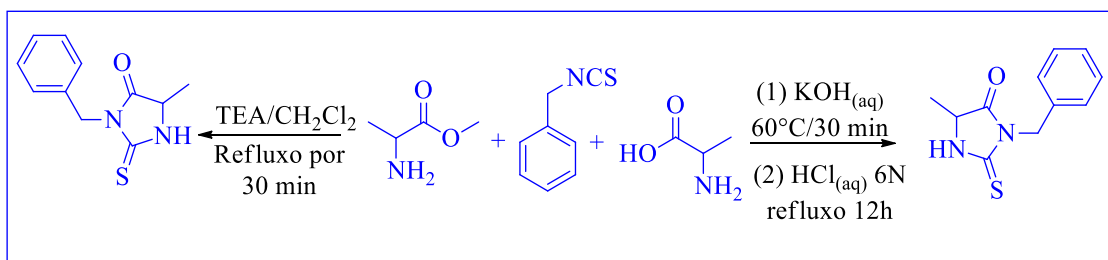
Porém, em compostos com imidazolidina-2,4-ditioxonas que apresentam apenas um grupo aromático ligado na posição C5 ocorrem preferencialmente o tautômero ilustrado no **Esquema 14**, e a sua alquilação ocorre exclusivamente no enxofre da posição C4 do anel tioimidazolidínicos (BALYA *et al.*, 2008).



Esquema 14: Forma da imidazolidina-2,4-ditioxonas mono-alquiladas.

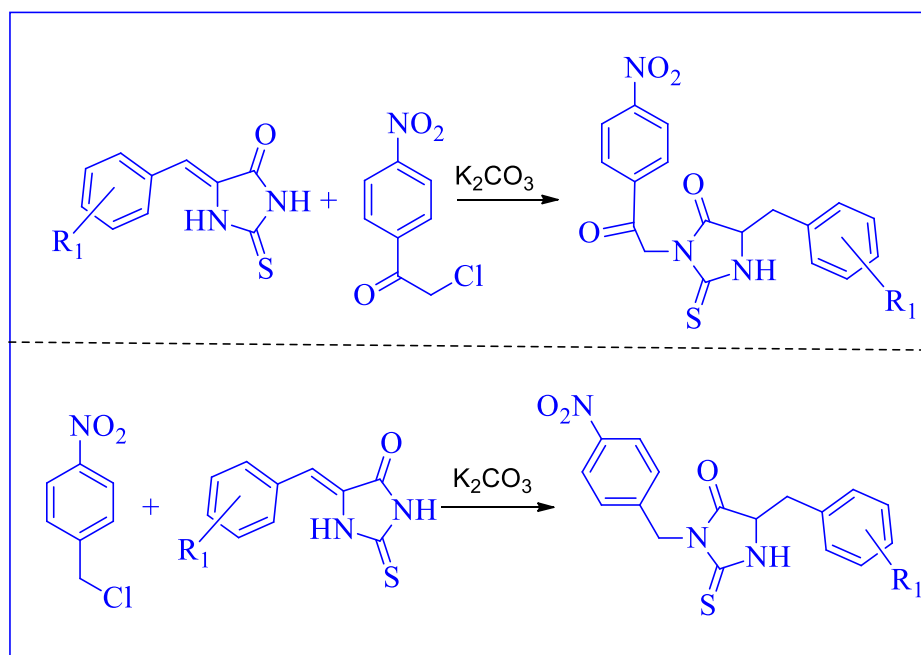
3.1.6 - 2-Tioxo-Imidazolidina-4-onas N-3 e C-5 Dissubstituídas

Compostos 2-tioxo-imidazolidina-4-onas foram obtidos através da reação do alfa-metil aminoácido e ésteres dos aminoácidos, ambos reagindo com isotiocianato de benzila em condições reacionais diferentes, conforme está representado no **Esquema 15**, e chegando ao mesmo produto (HAE-SUN *et al.*, 2007).



Esquema 15: Rota sintética da 2-Tioxo-imidazolidina-4-ona N-3 e C-5 dissustituídas.

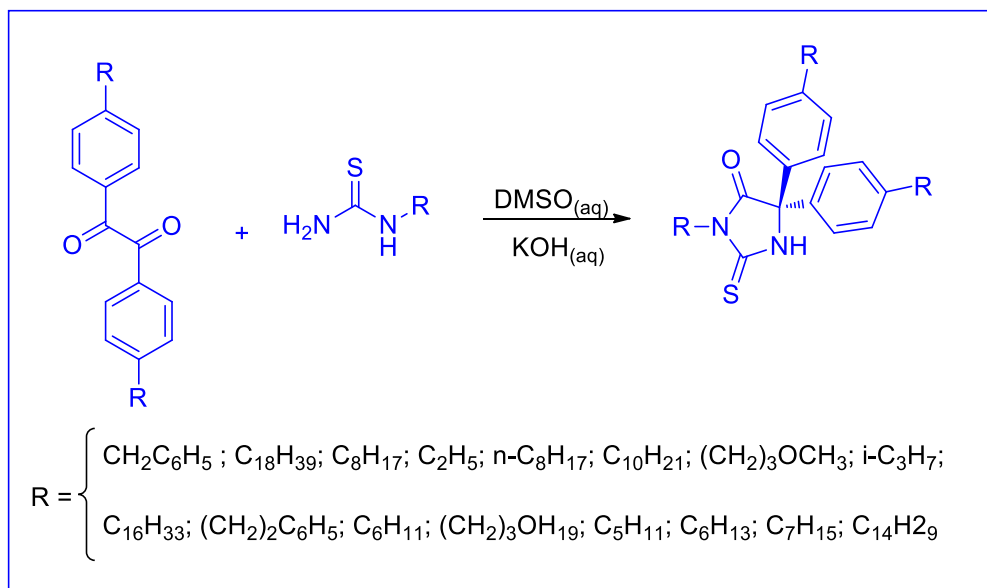
Outra rota na obtenção de tios derivados foi descrita por Silva em 2004. A reação foi processada usando uma mistura de 5-(R₁-benzilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-ona e o carbonato de potássio (K₂CO₃). Sabendo que o hidrogenio da posição N3 do anel imidazolidínico é suficientemente ácido para ser suprimido em presença da base (K₂CO₃). O sal de potássio, agente nucleófilo intermediário da reação ataca em seguida, o cloreto de benzil e o cloreto de fenacil para conduzir aos derivados das séries abaixo representado no **Esquema 16**.



Esquema 16: Rota sintética para a 2-Tioxo-imidazolidina-4-ona dissustituídas.

Em 2006, Muccioli e colaboradores obtiveram outras séries de tios imidazolidínas substituídas. Nesse trabalho foram sintetizadas vários imidazolidínas do sistema tioxo. Na rota representado no **Esquema 17** está a série do compostos obtidos na reação entre a tiouréia substituída e a dicetona aromáticas, em microondas de pulsos (750W).

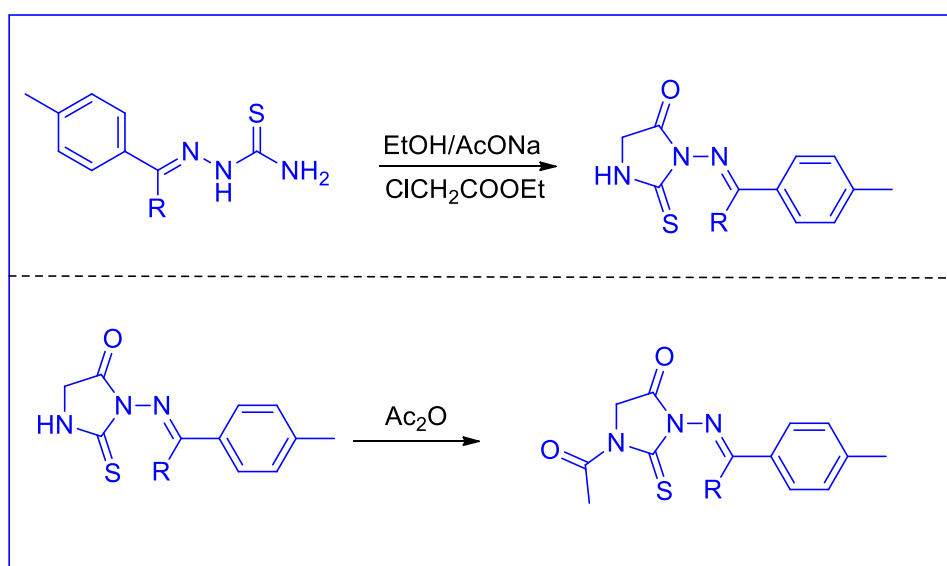
Na série de compostos sintetizados, conforme está representado no **Esquema 17** o rendimento variou entre 15% a 71%.



Esquema 17: Série de compostos obtidos na reação entre a tiouréia e a dicetona.

3.1.7 - 2-Tioxo-Imidazolidina-4-onas N-1 e N-3 Dissubstituídas.

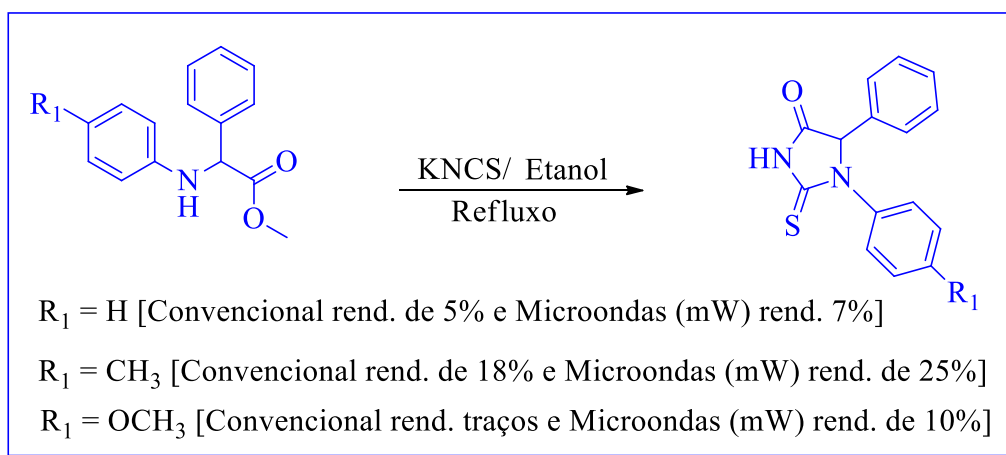
Nasser e colaboradores (2010), Hady e colaboradores (2012), Šmit e colaboradores (2013), obtiveram os tios derivados dissubstituídos na posição N1 e N3 do anel, reagindo o 4-metilacetofenona-tiosemicarbazona na presença do cloroacetato de etila e acetato de sódio dissolvido em etanol, seguido de refluxo por 6 horas, conforme está representado no **Esquema 18**.



Esquema 18: 2-Tioxo-Imidazolidinas-4-ona N-1 e N-3 dissubstituídas.

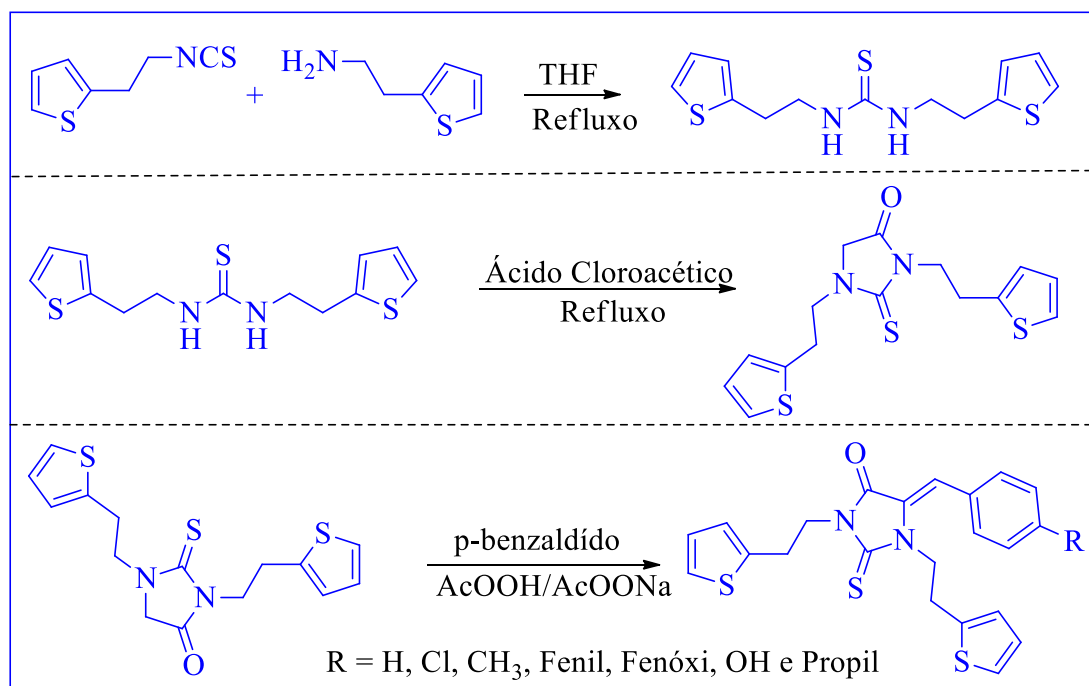
3.1.8 - 2-Tioxo-imidazolidina-4-onas N-1 e C-5 Dissubstituídas

Abadi e colaboradores (2011), e Baile, Mahajan (2012) obtiveram tios derivados dissubstituídos na posição N1 e C5 do anel, reagindo o éster do α -aminoácido e o tiocianato de potássio, seguido do refluxo em álcool etílico (**Esquema 19**). Foram utilizados duas condições para a síntese dos mesmos compostos. A primeira, a condição convencional e a segunda um forno de microondas. O resultado do trabalho foi discutir e comparar o rendimento nas duas condições trabalhadas.



Esquema 19: 2-Tioxo-imidazolidina-4-onas N-1 e C-5 Dissubstituídas.

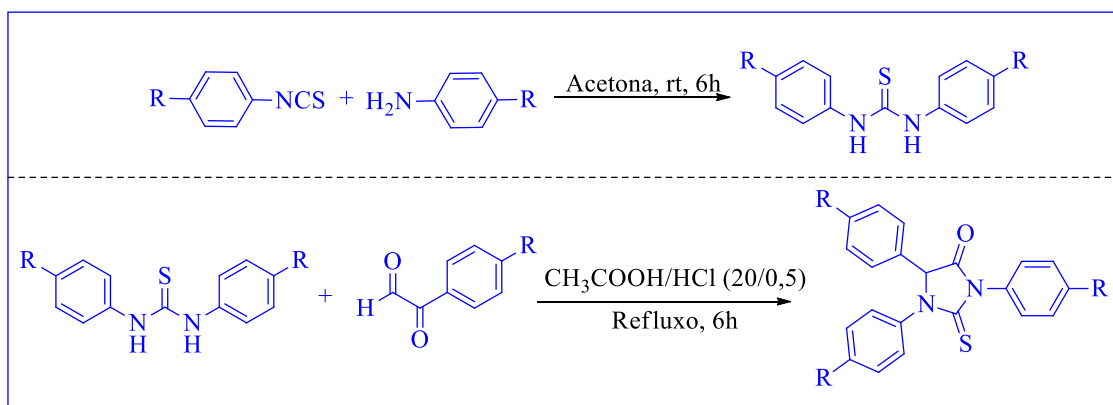
3.1.9 - 2-Tioxo-imidazolidina-4-onas N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas



Esquema 20: 2-Tioxo-imidazolidina-4-onas N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas.

Mahajan e colaboradores (2012) sintetizaram uma série de imidazolidinas do sistema tioxo partindo de amina primária e tiocianato. Utilizando as condições reacionais descrita no **Esquema 20** com rendimentos que variaram no intervalo de 51% a 69%.

Yonga e colaboradores (2013) utilizaram aminas aromáticas, fenilisotiocianatos como material de partida e acetona como solvente. Seguida da adição do *para* substituído fenilglioal e refluxo com uma mistura de ácidos (ácido acético e ácido clorídrico) por um período de 6 horas, conforme é mostrado no **Esquema 21**. Toda a reação foi acompanhada por CCD. Os rendimentos e a nomenclaturas dos compostos estão na **Tabela 2**.



Esquema 21: Rota sintética utilizando aminas aromáticas e fenilisotiocianatos.

Tabela 2: Compostos e Rendimentos do **Esquema 21**.

Composto	Rendimento %
1,3,5-Trifenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona	59
5-(4-Bromofenil)-1,3-difenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona	57
1,3-Bis (4-clorofenil)-5-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona	58
1,3-Bis (4,3-diclorofenil)-5-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona	52
1,3-Bis (4-bromofenil)-5-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona	54
1,3-Bis (3-iodofenil)-5-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona	49
1,3-Bis (4-metilfenil)-5-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona	63
1,3-Bis (4-metoxifenil)-5-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona	58

3.2 - ANÁLISES TÉRMICAS

As técnicas termoanalíticas são definidas como sendo técnicas nas quais se mede a variação de uma determinada propriedade física de uma amostra em função do tempo ou da temperatura (SILVA *et al.*, 2007). Confederação Internacional de Análise Térmica (ICTA) aceitou esta definição que foi proposta por Makenzie. A termogravimetria (TG) é uma técnica termo analítica em que mostra a variação da massa da substância em função da temperatura ou do tempo (SOUZA, 2010). A medida da diferença de temperatura entre uma substância e um material de referência em função da temperatura, quando a substância e a referência são submetidas a um processo térmico controlado tem-se a Análise Térmica Diferencial (DTA), (SANTOS, 2005).

As técnicas termoanalíticas estão classificadas abaixo de acordo com sua propriedade física:

- ✓ Termogravimetria massa (TG)
- ✓ Termogravimetria Derivada massa (DTG)
- ✓ Análise Térmica Diferencial temperatura (DTA)
- ✓ Calorimetria Exploratória Diferencial entalpia (DSC)
- ✓ Análise Termomecânica das Propriedades mecânicas (TMA)
- ✓ Análise Dinâmico-mecânica das Propriedades mecânicas (DMA)
- ✓ Termo-dilatometria Dimensões (TD)
- ✓ Termossonimetria Propriedades acústicas (TS)
- ✓ Termoacustimetria Propriedades acústicas (TS)
- ✓ Termoacustimetria Propriedades acústicas
- ✓ Termoptometria Propriedade opticas
- ✓ Termoeletrometria Propriedades elétricas
- ✓ Termomagnetometria Propriedades magnéticas
- ✓ Análise termoparticulada
- ✓ Desprendimento de partículas (TPA)

A Termogravimetria ou simplesmente TG é uma técnica na qual a variação de massa que ocorre na amostra (perda ou ganho) é acompanhada em função do tempo (a uma temperatura constante) ou em função da temperatura, podendo encontrar a TG Isotérmica ou estática (GURGEL, 2005) que mostra as variações da massa de uma amostra que é medida em função do tempo a uma temperatura constante e a Termogravimetria Dinâmica que mostra a variação da massa de uma amostra que é realizada em função da temperatura, a uma razão de aquecimento pré-determinada (DANTAS, 2006).

A TGA contribui para o analista determinar a pureza e a estabilidade térmica de diferentes materiais. Também contribui para investigar as temperaturas corretas de trabalho e melhorar as várias formas de pesagem para análise gravimétrica entre outras aplicações (TRUJILLO-QUIJANO *et al.*, 2002).

Como todas as técnicas instrumentais a TG não é diferente e precisa de instrumentações básicas para ser executada, são: uma balança de precisão e um forno programado para que a temperatura aumente linearmente com o tempo (MATOS, 2000). Os resultados aparecem na forma de gráficos e são interpretados por curva termogravimétrica (TG) ou curva DTG na qual apresenta a primeira derivada da curva termogravimétrica verso a variação da temperatura ou do tempo. A dependência da maneira/razão de aquecimento de uma amostra é tão alta que o aquecimento rápido pode elevar a temperatura de decomposição da amostra além do necessário, com isso, a temperatura trabalhada é maior do que se o aquecimento fosse mais lento (MAMEDE *et al.*, 2006).

A curva TG é representada graficamente relacionando a variação da massa ou percentagem de perda ou ganho de massa em função da temperatura ou do tempo. A curva TG trás informações acerca da estabilidade térmica do composto, da composição e estabilidade, e também pode propor um possível mecanismo de reação (DENARIO, 2012).

A TG é a análise térmica que apresenta maior número de variáveis, devido à natureza dinâmica da técnica. É uma técnica que basicamente, os parâmetros que influenciam esses resultados são atribuídos a fatores instrumentais e os relacionados com as características da amostra. Alguns fatores instrumentais merecem destaques devidos a razão de aquecimento, a atmosfera do forno, a composição do porta amostra e a geometria do porta amostra e do forno, enquanto os fatores relacionados com as

características da amostra são à quantidade de amostra, solubilidade dos gases libertados na amostra, natureza da amostra e condutividade térmica (DANTAS, 2006).

A aplicação da termogravimetria na química orgânica tem contribuído bastante no estudo de decomposição, na determinação da estabilidade térmica destes compostos, caracterização funcional destes compostos, definição da estequiometria química nas reações orgânicas, na estabilidade térmica de compostos intermediários; composição do resíduo e decomposição térmica em várias condições de atmosfera e temperatura (FIGUEIREDO, 2008).

A Termogravimetria derivada - DTG é outro dado térmico que trás como a real vantagem à utilização da curva DTG permitindo a exata localização do início e do fim de um processo através da obtenção da primeira derivada da curva TG. Um procedimento que permite a visualização e cálculo das variações de massa de reações sobrepostas, através dos picos formados, uma vez que cada pico corresponde a um fenômeno específico (MENDONÇA *et al.*, 2013). Os registros das curvas DTG são feito nas mesmas condições de análises (atmosfera, fluxo de gás, massa da amostra, composição do cadinho e a razão de aquecimento). Lembrando que, reações que ocorrem dentro de uma mesma faixa de temperatura apresentam curvas TG que parecem consistir de uma perda de massa contínua. Nas curvas DTG, contudo, são descontínuas, é por esta razão que perdas de massa sutis são enfatizadas (OLIVEIRA *et al.*, 2013a).

A Análise Térmica Diferencial – DTA analisa as mudanças de massa monitoradas por termogravimetria envolvem absorção ou liberação de energia e podem ser medidas por DSC ou DTA. Ocorre, entretanto, mudança de energia que não são acompanhadas por ganho ou perda de massa. A TG é comumente utilizada juntamente com DTA e DSC. Um exemplo da aplicação da DTA consiste em um método rápido para a identificação de materiais poliméricos (DANTAS, 2006). DTA e DSC são usadas em química farmacêutica na investigação da pureza de produtos, identificação de isômeros ópticos, ocorrência de polimorfismo e formação de misturas eutéticas. Para medidas quantitativas, prefere-se DSC porque ela requer apenas um padrão para calibração da área dos picos (PEREIRA *et al.*, 2009). O mesmo autor relata que um material ao ser submetido a mudanças no seu estado físico ou reage quimicamente, há liberação ou absorção de calor. Isso corresponde a mudanças exotérmicas ou endotérmicas, respectivamente. Duas técnicas são utilizadas para detectar essas variações de energia que ocorrem quando uma amostra é aquecida ou resfriada. A

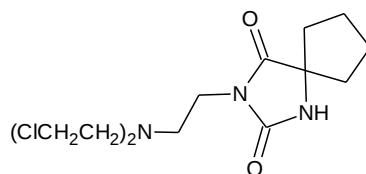
Análise Térmica Diferencial-DTA está entre as técnicas termoanalíticas mais utilizadas, a mesma consiste no acompanhamento da variação de temperatura do composto em relação a um material inerte de referência (PROCÓPIO *et al.*, 2011). As curvas de aquecimento de Le Chatelier acompanhavam a variação na temperatura de uma amostra em função do tempo, enquanto a mesma era aquecida. Caso não ocorra nenhum fenômeno físico ou químico com a amostra observa-se uma reta para a variação de temperatura em relação ao tempo. Havendo liberação de calor, processo exotérmico, verificava-se um aumento na temperatura durante o processo, representada por uma inflexão no perfil temperatura-tempo. Para um processo endotérmico, com absorção de calor, observa-se a diminuição na temperatura da amostra e a inflexão na curva. Um processo exotérmico é representado por um pico para cima. Enquanto um processo endotérmico é representado por um pico para baixo (BERNAL *et al.*, 2002).

3.3 - Estudos biológicos das imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona

As imidazolidinas-2,4-diona, 2-tioxo-imidazolidina-4-onas e seus derivados vêm despertando a atenção dos pesquisadores devido à grande variedade e possibilidades de derivados que podem intensificar efeitos biológicos pela modificação estrutural no anel do heterocíclico, particularmente aquelas modificações produzidas sobre as atividades biológicas, tais como anticonvulsivante, antimicrobiana, anti-hipertensiva, antineoplásica, esquitossomicida, sistema cárdio vascular, sistema nervoso central, entre outras (SOUZA, 2010).

Estudos recentes mostram que é alarmante o número de casos de pessoas em estado terminal com vários tipos de doenças. O câncer é um exemplo claro e a cada dia faz novas vítimas. A caracterização da doença ocorre pela multiplicação e propagação descontroladas das células corporais. Existem dois tipos de tumores: os tumores malignos e os tumores benignos que se diferenciam pelas suas propriedades de diferenciação, do poder de invasão e da capacidade de metastatizar-se. Existem quatro maneiras principais para o tratamento desse tipo de doença: medicamentos, cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A utilização do método depende do grau e do tipo de tumor (SOUZA, 2010).

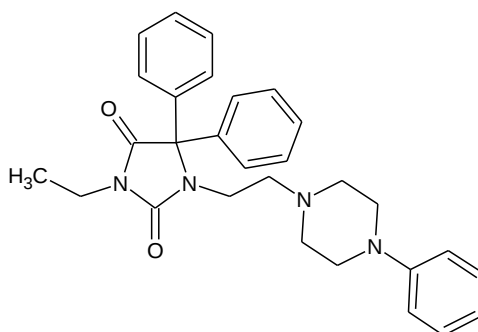
Figura 4: 3-[2-bis (2-cloroetil)-amino]etenil-5,5-pentametileno-imidazolidina-2,4-diona.



A 3-[2-bis (2-cloroetil)-amino]etenil-5,5-pentametileno-imidazolidina-2,4-diona (**Figura 4**), desenvolvida no INC(Instituto Nacional de Câncer) foi a que apresentou melhor atividade frente a vários tipos de cânceres, principalmente com ação sobre a leucemia P388 (PATEL *et al.*, 2006).

A hipertensão, a mais comum das doenças cardiovasculares, é definida, de modo convencional, como uma pressão arterial maior ou igual 140/90. A pressão arterial elevada provoca alterações patológicas na vasculatura e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Em consequência, a hipertensão constitui a principal causa de acidente vascular cerebral, leva a doença das artérias coronárias como infarto do miocárdio e morte cardíaca, na insuficiência cardíaca súbita e representa o principal fator contribuinte na insuficiência cardíaca, na insuficiência renal e no aneurisma dissecante da aorta. Os fármacos reduzem a pressão por suas ações sobre a resistência periférica e/ou débito cardíaco (HARDMAN *et al.*, 2003).

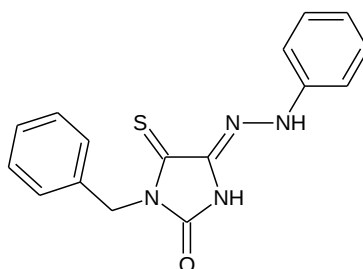
Figura 5: 1-[3-(4-(3-fenil)-piperanzil -1-)-3-etil-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona.



O composto 1-[3-(4-(3-fenil)-piperanzil-1-il)-3-etil-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona foi a que melhor exibiu a atividade de antiarrítmica (**Figura 5**).

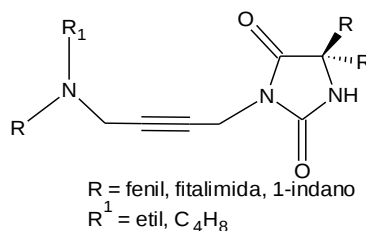
Dos derivados 5-arylazo-3-benzil-4-tioxi-imidazolidinas-4-ona estudados por Kiec-Kononowicz e Szymanska em 2002, apenas o composto 5-arylazo-3-benzil-4-tioxi-imidazolidina-4-ona (**Figura 6**) teve sua melhor ação antimicrobiana frente a vários tipos de microrganismos.

Figura 6: 5-arylazo-3-benzil-4-tioxi-imidazolidina-4-ona.



A convulsão é uma breve alteração de comportamento causada pela ativação desordenada, sincrônica e rítmica de grupos de neurônios cerebrais. O termo epilepsia refere-se a um distúrbio da função cerebral caracterizado pela ocorrência periódica e imprevisível de convulsões. As convulsões epiléticas são classificadas em parciais, que se iniciam em um foco no córtex cerebral, e generalizadas, que envolvem amplamente ambos os hemisférios do cérebro (HARDMAN *et al.*, 2003).

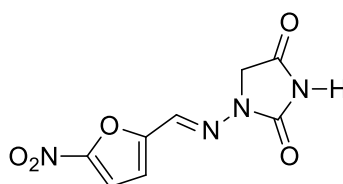
Figura 7: 3-(4-dialquil-amino-2-butenil)-5,5-dissubstituídos-imidazolidina-2,4-diona.



A 3-(4-dialquil)-amino-2-butilnil-5,5-dissubstituídos-imidazolidina-2,4-diona (**Figura 7**) quando comparada com a fenitoína a sua ação anticonvulsivante foi fraca. No trabalho de PITTA em 2005 encontra o esclarecimento desse estudo.

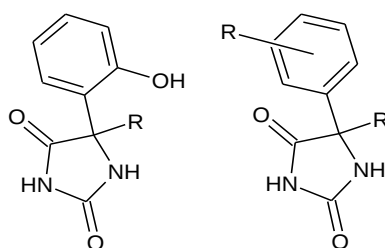
As estruturas contendo o anel imidazolidina-2,4-diona, como os nitrofurantoína, nifurfolina e o nifurtoinol, apresentam propriedade antibacteriana e anti-séptica (HARDMAN, 2003). A nitrofurantoína (**Figura 8**), com sua capacidade de inibir a desidrogenase bacteriana, é a mais utilizada como anti-séptico, tendo sua explicação o resultado da inibição da síntese protéica (RANG, 2012).

Figura 8: Nitrofurantoína.



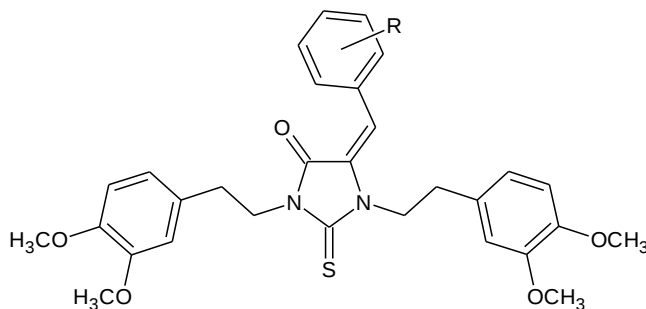
Os diferentes grupos substituintes na posição C-5 do anel imidazolidinas-2,4-diona mostraram que os grupos aromáticos têm mais ação contra as convulsões generalizadas, enquanto que os grupos alquilas favorecem a sedação. Como exemplo temos os compostos 5-(p-alil-hidróxi-fenil)-5-alkil-imidazolidina-2,4-diona (**Figura 9**) que são bastante eficientes em bloqueio convulsivos induzidos pelo pemetrazol e os isômeros tem ação anticonvulsivante induzida por eletrochoque (HARDMAN *et al.*, 2003).

Figura 9: 5-alkil-5-(2-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona e 5-alkil-5-(p-alil-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona.



A N,N -bis-(3,4-dimetoxifeniletil)-5-aryliden-2-tioxi-imidazolidina-4-ona (**Figura 10**) sintetizada por Patel e colaboradores, em 2006, apresentou atividade antibacteriana em diferentes tipos de microorganismos.

Figura 10: N,N -bis-(3,4-dimetoxifeniletil)-5-aryliden-2-tioxi-imidazolidina-4-ona.



Os derivados imidazolidinas-2,4-diona são considerados tradicionalmente como um dos principais tipos de fármacos que interagem com receptores α -adrenérgicos. Como exemplo dessas interações tem-se 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-14**). Após a administração da droga houve a queda da pressão arterial. O efeito sobre a frequência cardíaca (FC) apresentou-se de forma dual, ocorrendo nas menores doses e nas maiores doses uma bradicardia sustentada, provavelmente por uma ativação de receptores muscarínicos (LUIS *et al.*, 2010).

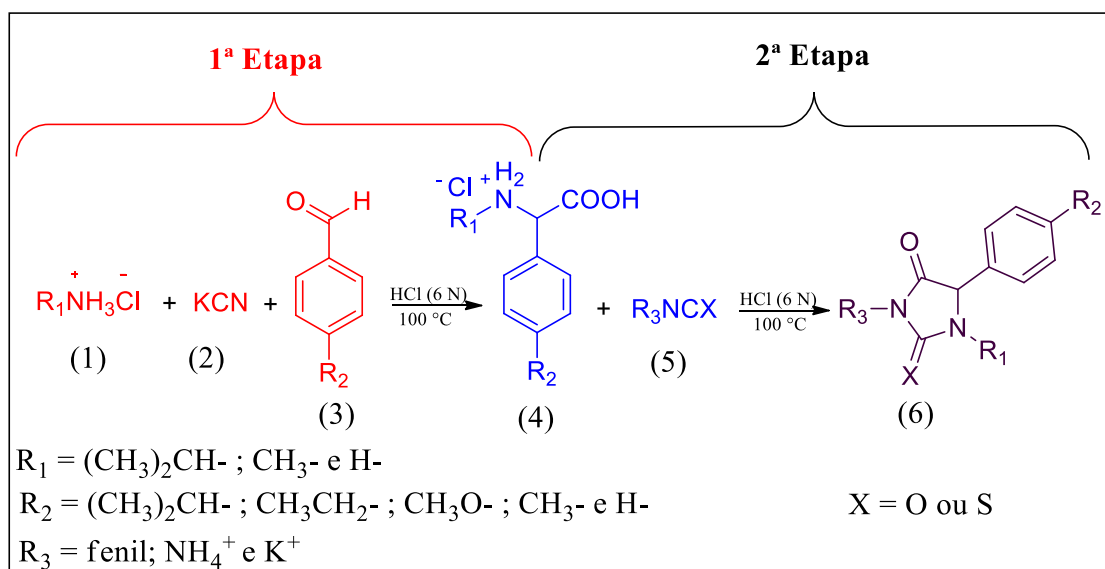
CAP: 04

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 - ESTUDOS QUÍMICOS

Este capítulo apresenta os resultados da síntese dos aminoácidos, das imidazolidinas-2,4-diona e das 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona, discutindo os aspectos de caracterização físico-química, estrutural, análise térmica, espectroscópica, estudos *in silico*, finalizando com os ensaios biológicos e farmacológicos.



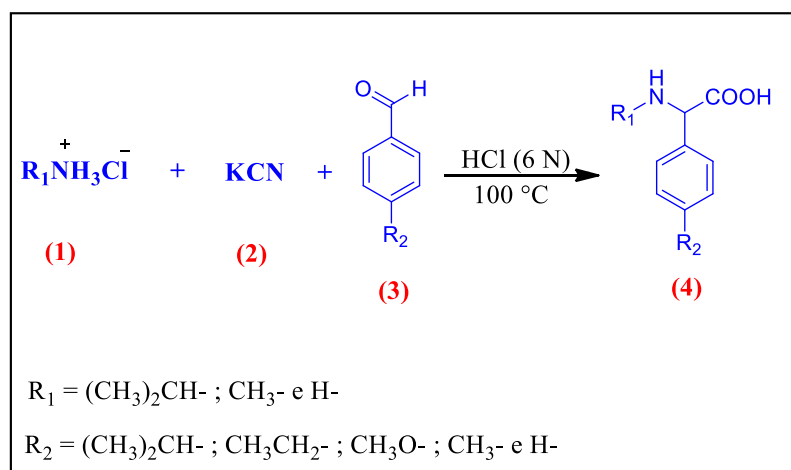
Esquema 22: Obtenção das moléculas alvos.

Como os propósitos da pesquisa é testar a ação dos compostos sintetizados sobre diferentes atividades farmacológicas, vem à escolha de trabalhar com os diferentes substituintes do anel aromáticos (R_2), diferentes substituintes no anel do heterocíclico (R_1 e R_3) sendo: o grupo metila, o grupo metoxila, o grupo etila, o grupo isopropila e o fenila. A utilização dos diferentes substituintes teve o propósito de investigar qual o melhor substituinte, qual estrutura apresentará o melhor desempenho frente as atividades farmacológicas estudadas e ainda é interessante para a obtenção de diferentes estruturas com alta lipossolubilidade. Esta questão considera o efeito de campo produzido pelo substituinte através do espaço ocupado, propriedade que é comprovada por estudo *in silico* discutido mais adiante neste capítulo. Sendo assim, visando às moléculas mais lipossolúveis que se fazem necessários à obtenção de substâncias que sejam capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica (SALGADO, 2011). Outra

justificativa para a utilização desses substituintes é que estruturas químicas sintéticas que apresentam esses grupos apresentam alto potencial farmacológico.

Em relação aos grupos substituintes da posição N-1, o hidrogênio, o grupo metila e grupo isopropila nas imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona substituídas foram empregados de maneira a permitir o estudo de sua influência nas propriedades químicas, físicas e nas atividades biológicas dos compostos sintetizados. Já em relação aos grupos substituintes na posição N-3 do anel heterocíclico, o hidrogênio nessa posição é muito reativo quando comparado ao hidrogênio da posição N-1 e isso facilita modificar estruturalmente a molécula para fins de novos estudos com esses heterocíclicos e o grupo fenil nessa posição aumenta a lipossolubilidade quando comparado a grupos alílicos pequenos. Foram também utilizados diferentes grupos em posições diversificadas do anel heterocíclico a fim de obter compostos com estruturas com polaridades e reatividades diferentes. Esse tipo de estudo com estruturas novas é fundamental para investigar novas potencialidades farmacológicas ou até mesmo potencializar algumas propriedades já existentes.

4.1.1 - Esquema geral da obtenção dos aminoácidos derivados da glicina

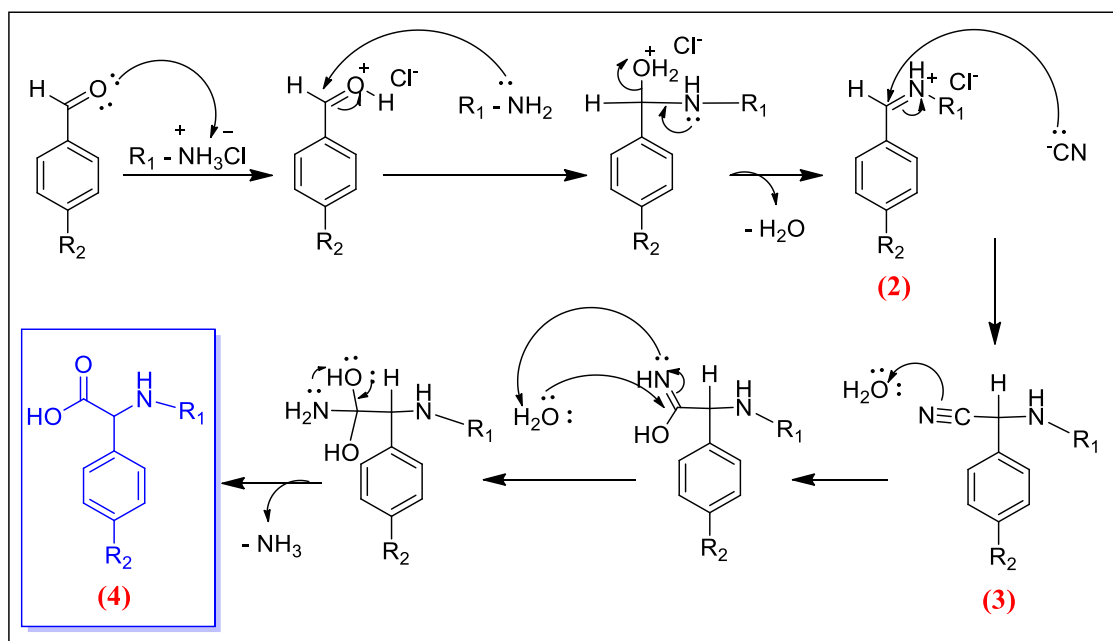


Esquema 23: Obtenção dos aminoácidos intermediários.

Os aminoácidos racêmicos (4) foram obtidos com bons rendimentos (**Tabela 3**) via síntese de Strecker, cuja metodologia envolve aldeídos aromáticos (3), cloreto de amônio (1) ou cloreto de metilamônio (1) ou cloreto de isopropilamônio (1) e cianeto de potássio (2) (**Esquema 23**).

4.1.2 - Mecanismo para Obtenção dos Aminoácidos Intermediários

O mecanismo para a síntese de Strecker está descrito no Esquema 24, ocorre em três etapas, onde inicialmente o cloreto de amônio ou metilamônio ou isopropilamônio atua como fonte de hidrogênio, transformando o aldeído em imina da amônia (**2**), em seguida ocorre o ataque do íon cianeto a imina para formar uma amino-nitrila (**3**) que, na terceira etapa, é hidrolisada com uma solução de ácido clorídrico (6N) e assim formando o aminoácido (**4**) (LUIS *et al.*, 2010).



Esquema 24: Mecanismo da síntese de Strecker para a obtenção dos aminoácidos.

Desta forma, os aminoácidos obtidos foram purificados e caracterizados. Por se tratarem de substâncias conhecidas, as suas estruturas foram confirmadas por comparação do ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho e por RMN de ¹H no Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica.

As principais evidências observadas na caracterização dos aminoácidos intermediários sintetizados nesse trabalho por espectroscopia de infravermelho são as bandas de vibração de C=O e C-O⁻ do grupo ácido carboxílico presente na estrutura a 1740 e 1405 cm⁻¹ e pela banda do grupo N-H observada nessa região 3165 - 3100 cm⁻¹.

No espectro de RMN ¹H (D₂O, 60 MHz) as principais evidências observadas para os aminoácidos (4) são os deslocamentos químicos entre 6.93 - 7.51 ppm referente aos hidrogênios aromáticos, os singletos com deslocamentos entre 4.78 - 4.98 referente aos α-hidrogênios e sinais característicos para cada substituinte do anel aromático (R₂).

Em particular esses substituintes ligados ao anel aromático são fáceis de serem caracterizados por apresentar deslocamentos químicos característicos. O grupo metila é caracterizado pelo singleto a 2.27 ppm, o grupo metoxila esta caracterizado pelo singleto em 3.72 ppm, o grupo etila é caracterizado pelo tripleto em 1.07 ppm acoplado com o quarteto em 2.53 ppm e o grupo isopropila esta caracterizado pelo duplete em 1.16 ppm acoplado com o septeto em 2.18 ppm.

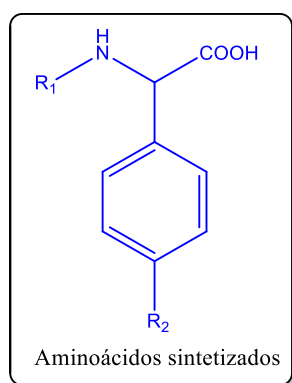


Tabela 3: Rendimentos dos aminoácidos sintetizados.

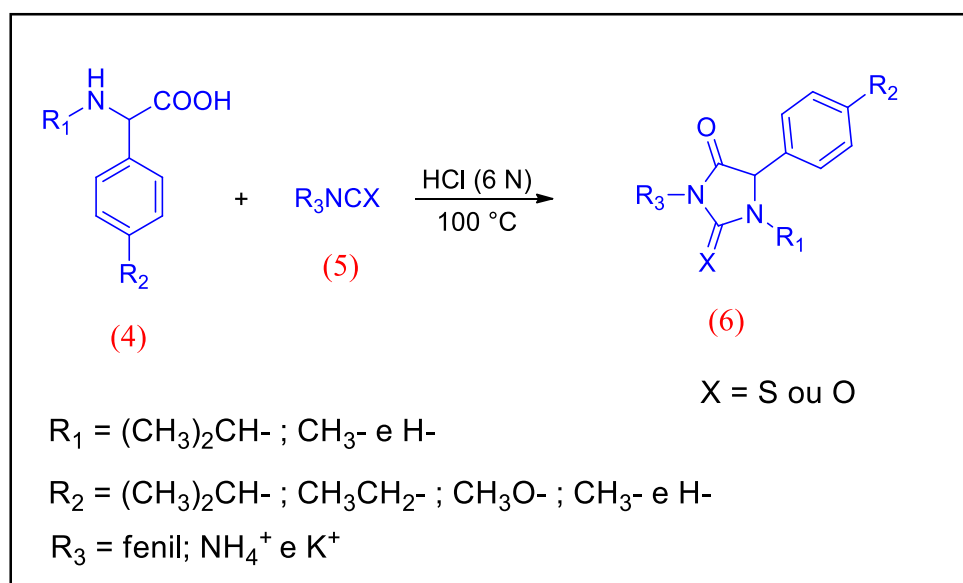
Composto	R ₁	R ₂	MM (g.mol ⁻¹)	Rendimento (%)
AA-05	H	CH ₃	165	73,50
AA-09	H	CH ₃ O	181	75,50
AA-10	H	CH ₃ CH ₂	179	80,00
AA-14	H	(CH ₃) ₂ CH	193	80,50
AA-15	H	H	151	78,00
AA-15A	CH ₃	H	165	73,00
AA-15B	CH ₃	CH ₃	179	72,50
AA-15C	CH ₃	CH ₃ CH ₂	195	71,30
AA-15D	CH ₃	CH ₃ O	193	84,00
AA-15G	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	207	79,00
AA-15H	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	207	77,50

Em relação aos rendimentos dos aminoácidos variaram entre 70% a 85%, significando assim, que falando de química sintética pode ser considerados bons.

4.1.3 - Obtenção das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas

A metodologia de síntese adotada para a obtenção das imidazolidinas-2,4-diona (6) e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona (6) tem os aminoácidos racêmicos (4) derivados da glicina como intermediários-chave que foram tratados com o fenilisocianato (5) ou fenilisotiocianato (5) ou isocianato de potássio ou tiocianato de amônio e por fim se fez uma ciclização com ácido clorídrico (6N) durante 2 horas de refluxo. Desta forma foram obtidos doze imidazolidinas-2,4-diona e cinco 2-tioxoimidazolidinas-4-ona.

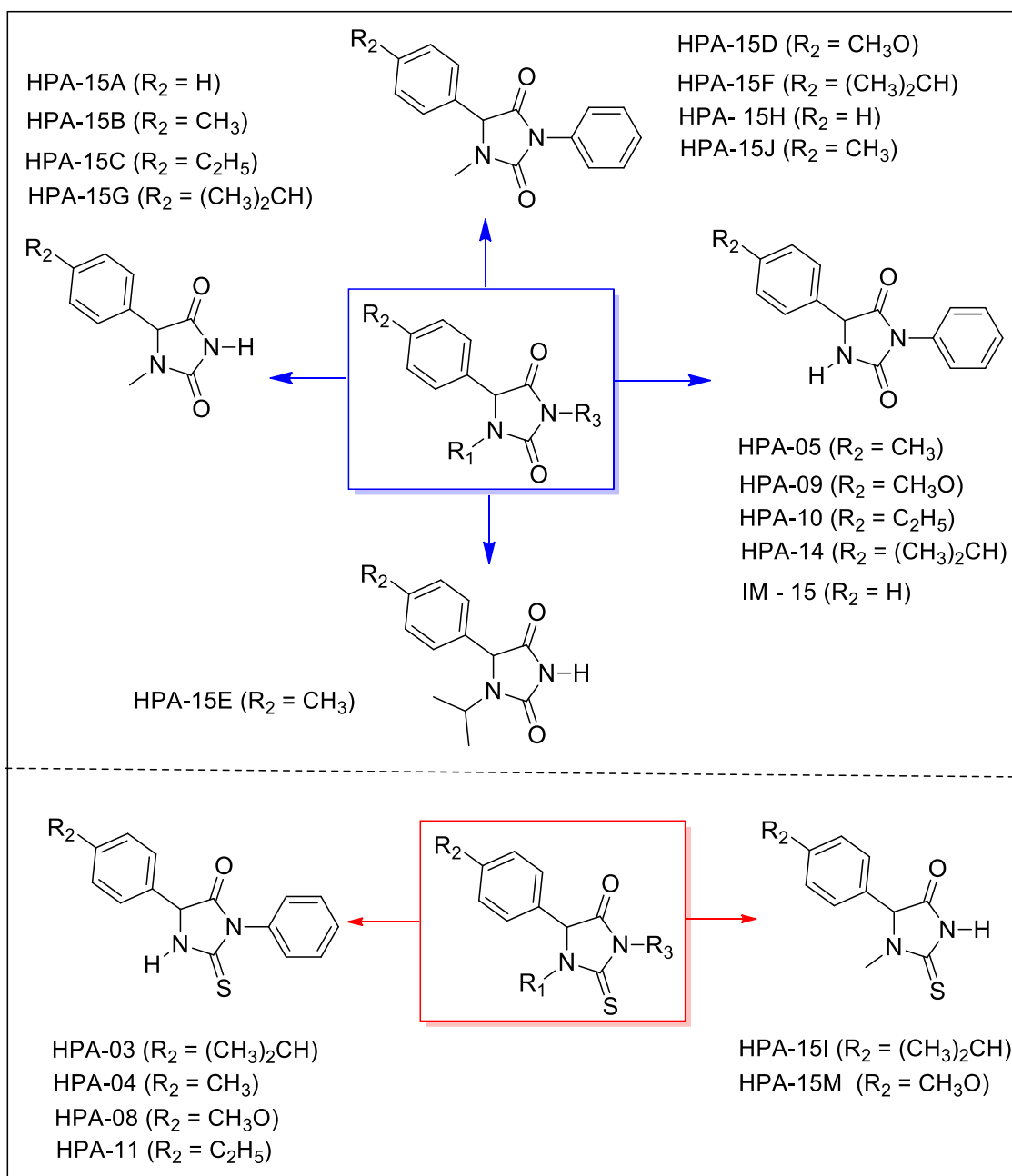
O **Esquema 25** representa a metodologia usada para a obtenção dos derivados imidazolidínicos (6) e tioimidazolidínicos (6) substituídos a partir dos aminoácidos.



Esquema 25: Via de obtenção dos derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.

Os estudos de caracterização de RMN de 1H , e alguns espectros de Infravermelho dos compostos sugerem a existência de um equilíbrio químico do tipo ceto-enólico.

Nos espectros de Infravermelho é observada uma pequena banda de absorção em 3430 cm^{-1} que pode ser atribuída à formação do “OH” no equilíbrio. Além de atribuímos ser da umidade do KBr (H_2O). Porém, nos estudos de RMN de ^{13}C não foi possível confirmar essas evidências (SOUZA, 2010).



Esquema 26: Resumo Geral dos produtos sintetizados.

As propriedades físicas desses compostos foram determinadas e avaliadas por métodos comparativos dos pontos de fusão e espectroscópicos para os compostos já existentes, para os compostos ainda não relatados na literatura, as propriedades foram determinadas. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados pelos métodos físico-químicos usuais tais como espectroscopia de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (1H) e carbono (^{13}C). As Tabelas abaixo mostram de forma representativa os compostos e os rendimentos obtidos.

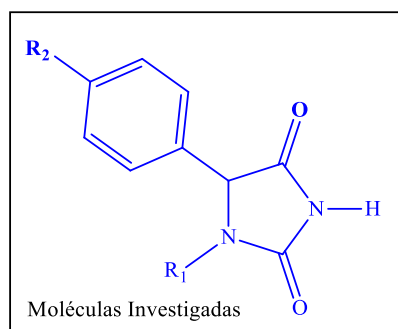


Tabela 4: Rendimento e ponto de fusão dos compostos purificados imidazolidínicos substituídos.

Composto	R ₂	R ₁	M.M (g.mol ⁻¹)	Rend (%)	P.F (°C)
HPA-15A	H	CH ₃	190,0	76,1	176-178
HPA-15B	CH ₃	CH ₃	204,0	92,2	182-184
HPA-15C	C ₂ H ₅	CH ₃	218,0	90,0	183-185
HPA-15G	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	232,12	70,5	184-186
HPA-15E	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	232,12	71,0	182-184

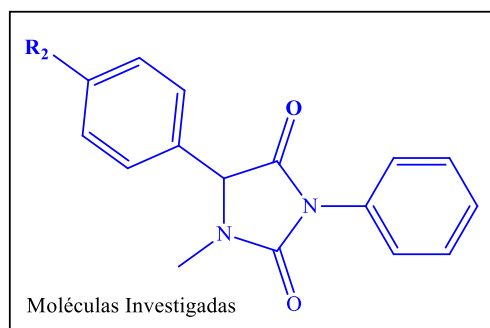


Tabela 5: Rendimentos dos compostos purificados imidazolidínicos substituídos.

Composto	R ₂	M.M (g.mol ⁻¹)	Rend (%)	P.F (°C)
HPA-15D	CH ₃ O	296,12	90,0	157-159
HPA-15F	(CH ₃) ₂ CH	308,15	88,5	173-175
HPA-15H	H	266,11	82,6	170-172
HPA-15J	CH ₃	280,12	79,5	171-173

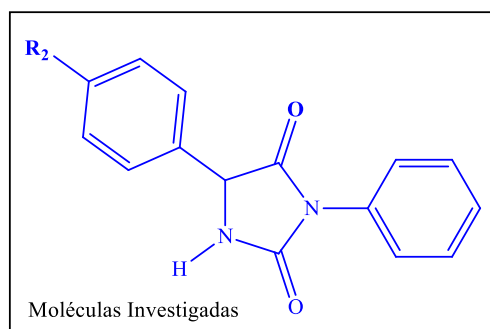


Tabela 6: Rendimentos dos compostos purificados imidazolidínicos substituídos.

Composto	R ₂	M.M (g.mol ⁻¹)	Rend (%)	P.F (°C)
IM-15	H	252,09	80,5	196-198
HPA-05	CH ₃	266,11	85,6	197-199
HPA-09	CH ₃ O	282,10	75,0	171-172
HPA-10	C ₂ H ₅	280,12	89,0	205-207
HPA-14	(CH ₃) ₂ CH	294,14	90,5	207-208

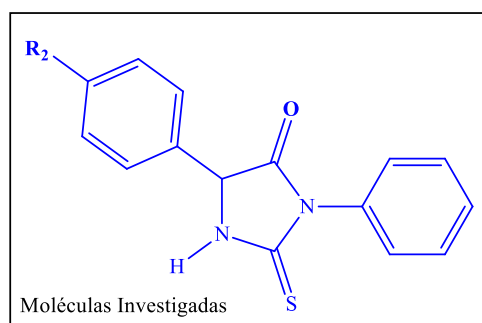


Tabela 7: Rendimentos dos compostos purificados tioimidazolidínicos substituídos.

Composto	R ₂	M.M (g.mol ⁻¹)	Rend (%)	P.F (°C)
HPA-03	(CH ₃) ₂ CH	310,11	80,0	239-241
HPA-04	CH ₃	282,08	70,0	210-212
HPA-08	CH ₃ O	298,08	76,5	202-204
HPA-11	CH ₃ CH ₂	296,10	69,0	225-227

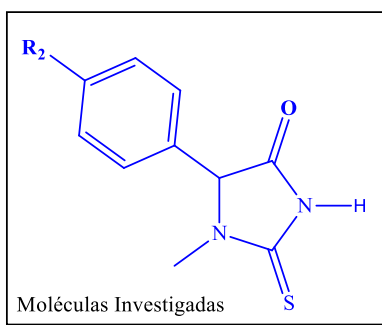
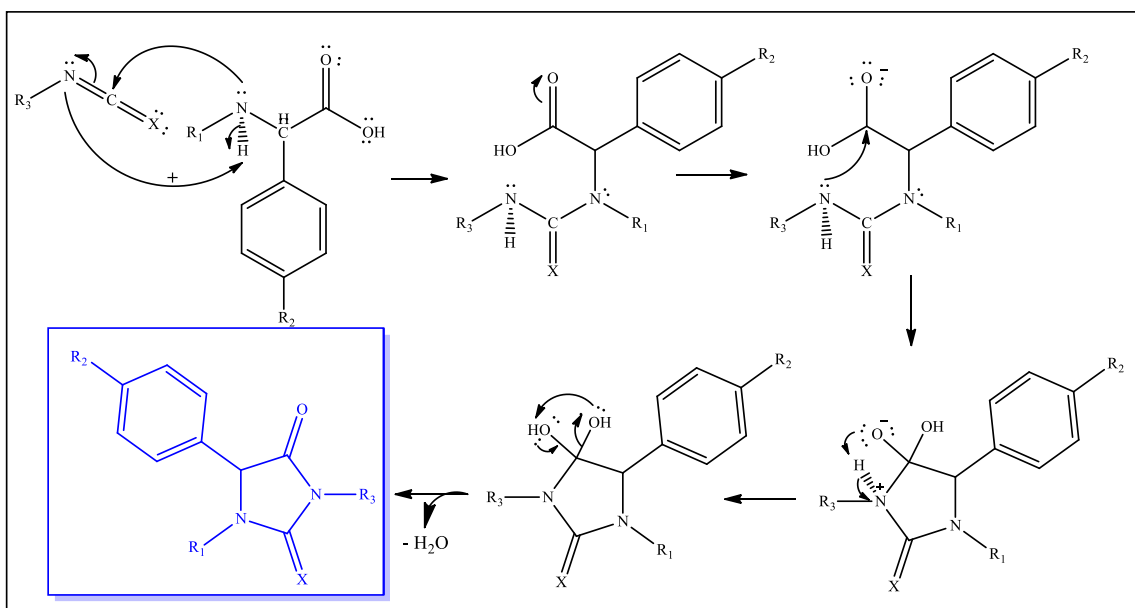


Tabela 8: Rendimentos dos compostos purificados tioimidazolidínicos substituídos.

Composto	R ₂	M.M (g.mol ⁻¹)	Rend (%)	P.F (°C)
HPA-15I	(CH ₃) ₂ CH	248,10	60,0	164-166
HPA-15M	CH ₃ O	236,06	70,0	159-161

4.1.4 – Proposta Mecanística para Obtenção das 2,4-diona e 2-Tioxo-4-ona

O mecanismo proposto para a reação dos derivados imidazolidínicos tem início quando o grupo amina do aminoácido promove um ataque nucleofílico ao átomo de carbono do fenilisocianato ou fenilisotiocianato, gerando o ácido fenilhidantoínico. Este intermediário formado é ciclizado da seguinte maneira: o nitrogênio do grupo amino realiza um ataque nucleofílico intramolecular ao carbono carbonílico, gerando um intermediário que após sofre a desidratação originando o derivado imidazolidínico (LUIS *et al.*, 2010). (**Esquema 27**).



Esquema 27: Formação e ciclização para os derivados 2,4-diona e 2-tioxo-4-ona.

4.1.5 - Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV) das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas

No espectro de absorção na região do infravermelho médio, as hidantoínas apresentam as bandas das carbonilas heterocíclicas em torno de 1750 cm^{-1} , ou ainda pode apresentar uma ou duas bandas na região de aproximadamente, 1720 e 1780 cm^{-1} . Alguns trabalhos associam estas bandas aos estiramentos das carbonilas nas posições C-2 e C-4. Entretanto, a banda de baixa frequência tem sido atribuída ao grupo carbonila na posição C-2. Por outro lado, estudos de espectros de infravermelho têm relacionado essas bandas ao acoplamento simétrico e assimétrico entre as vibrações das carbonilas, da mesma forma que ocorre em imidas.

As análises das bandas de absorções das tiohidantoínas sintetizadas são bastante similares as das respectivas hidantoínas. A principal diferença do espectro é que além da banda da carbonila entre 1763 e 1746 cm^{-1} o espectro apresenta a banda de absorção entre 1520 e 1511 cm^{-1} que caracteriza a tiocarbonila. Nas 2-tiohidantoínas ocorre um forte acoplamento entre as vibrações C-S e C-N, resultando em numerosas bandas na região de 1550 - 1200 cm^{-1} . A identificação desses compostos tem relatos na literatura que é frequentemente baseada na banda tiouréia, que se situa em 1500 cm^{-1} quando os substituintes não estão presentes nas posições N1 e N3. Também é possível observar em todos os espectros as bandas características dos grupos funcionais como C-H aromáticos (3100 a 3000 cm^{-1}) e alifáticos (3000 a 2900 cm^{-1}), C=C aromáticos (1600 a 1400 cm^{-1}) e outras relativas aos substituintes do anel aromático (CH_3 , C_2H_5 , $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ e CH_3O).

4.1.6 - Ressonância Magnética Nuclear ^1H das imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas

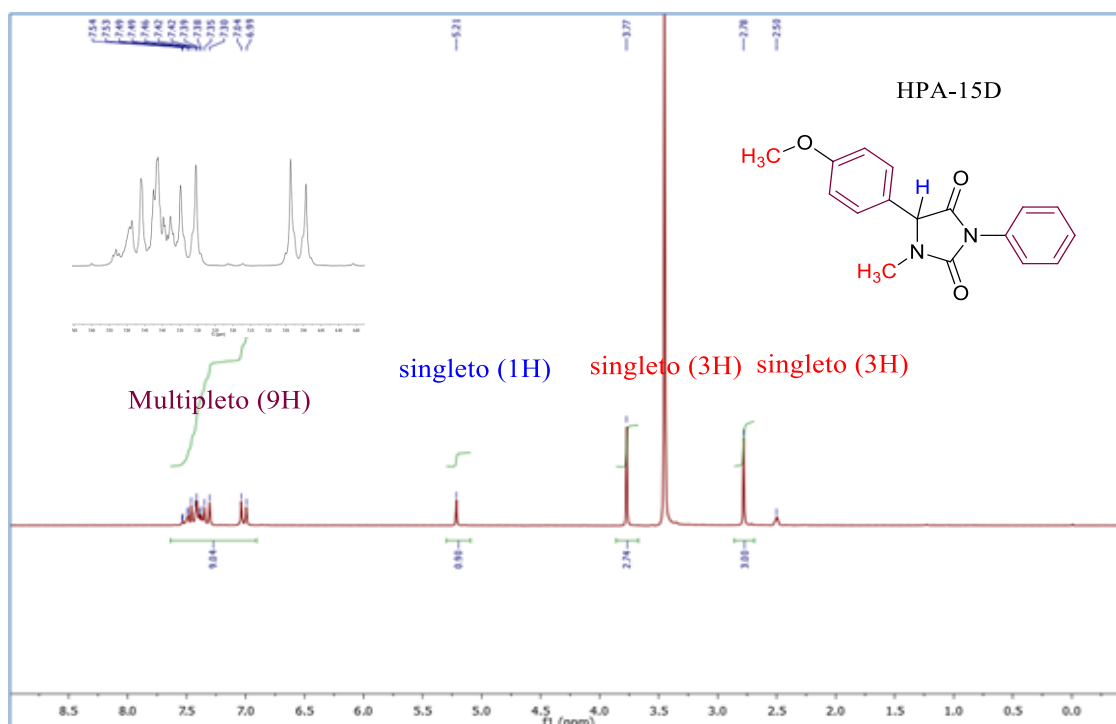
Nos espectros de RMN de ^1H desses heterocíclico tanto para as imidazolidinas-2,4-diona como para as 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona, a principal evidência a ser verificada na identificação do anel é a presença de um simpleto, correspondente ao hidrogênio ligado a C5 do anel imidazolidínico e seus derivados e os hidrogênios ligados ao N1 e N3 do anel quando houver que aparece na forma de simpleto em um campo mais alto do que hidrogênio aromático. Nas tioimidazolidínas é observado um simpleto um pouco mais deslocado em torno de 11 ppm . Os demais deslocamentos químicos característicos inerentes aos derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos

sintetizados são aos hidrogênios aromáticos e dos seus grupos substituintes. As tabelas a seguir mostram os resultados e todos os valores com os principais deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm e a multiplicidade dos sinais é indicada pelas abreviações s (singlete ou simpleto), d (dublete), t (triplete), q (quarteto), sept (septeto) e m (multipeto).

Como mostra na **Tabela 9** os resultados obtidos de RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos 1,5-dissubstituídos destaca a presença do simpleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono C5 entre 4.99 e 5.03 ppm. Também destaca-se para os anéis imidazolidínicos encontrados referente ao hidrogênio ligado ao N3 aparecendo em campo mais alto variando entre 9.68 e 10.99 ppm. Os demais deslocamentos químicos são característicos aos hidrogênios aromáticos entre 7.09 – 7.46 ppm e dos seus grupos substituintes. A **Tabela 9** mostra os deslocamentos químicos (δ) dos hidrogênios ligados aos grupos substituintes do anel aromático, sendo que a multiplicidade dos sinais é indicada pelas abreviações s (simpleto) na região de 2.29 ppm, d (dublete) na região de 1,20 ppm, t (triplete) na região de 1.18 ppm, q (quarteto) na 2.65 ppm e sept (septeto) na região de 2.98 ppm.

Um exemplo de como identificar um composto está sendo mostrado abaixo:

Figura 11: Espectro representativo de RMN de ^1H do composto HPA-15D



A **Figura 11** mostra todos os sinais característicos para a identificação do composto **HPA-15D** usando a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H). A estrutura química analisada apresenta três singletos: o primeiro singlete referente ao grupo metila presente na posição 2.59 ppm; o segundo singlete referente ao grupo metóxila presente na posição 3.79 ppm; o terceiro singlete referente ao hidrogênio ligado na posição C5 do anel imidazolidínico. Também verifica a presença de um multiplete na região de aromático referente aos nove hidrogênios aromáticos presente no composto escolhido (**HPA-15D**) para exemplificar.

As **Tabelas 9, 10, 11 e 12** seguintes mostram todos os resultados obtidos na caracterização dos compostos sintetizados nesse trabalho usando a espectroscopia de RMN de ^1H .

A **Tabela 10** apresenta os resultados obtidos de RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos 3,5-dissubstituídos e destaca-se a presença do simpleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono C5 entre 5.16 e 5.52 ppm. Os valores encontrados referente aos hidrogênios ligados ao N1 apresenta-se como um simpleto na região característica variando entre 8.86 e 9.21 ppm. Os demais deslocamentos químicos são característicos aos hidrogênios aromáticos entre 7.16 – 7.51 ppm e dos seus grupos substituintes. A **Tabela 2** mostra os deslocamentos químicos (δ) dos hidrogênios ligados aos grupos substituintes do anel aromático, sendo que a multiplicidade dos sinais é indicada pelas abreviações s (simpleto) na região de 2.49 ppm, s (simpleto) na região de 3.71 ppm, q (quarteto) na região de 2.60 ppm, t (triplete) na região de 1.16 ppm, d (duplete) na 1.22 ppm e um sept (septeto) na região de 2.90 ppm.

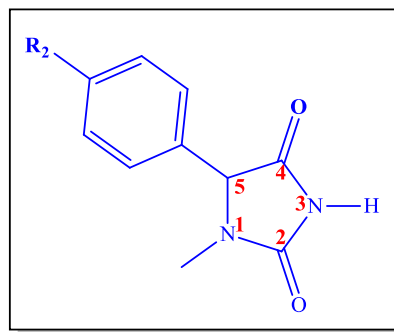


Tabela 9: Resultados dos RMN ^1H dos compostos imidazolidínicos 1,3-dissubstituídos.

Composto	R_2	$\text{N}\underline{3}\text{-}\underline{\text{H}}$	$\text{C}\underline{5}\text{-}\underline{\text{H}}$	$\text{C}_{\text{Ar}}\text{-}\underline{\text{H}}$
HPA-15A	H	10.43 (s, 1H)	5.63 (s, 1H)	7.96-8.07(m, 5H)
HPA-15B	CH_3 : [2.29 (s, 3H)]	10.99 (s, 1H)	5.03 (s, 1H)	7.09-7.43(m, 4H)
HPA-15C	C_2H_5 : [CH_3 : 1.11-1.18 (t, 3H)]:[CH_2 : 2.54-2.65 (q, 2H)]	9.68 (s, 1H)	4.99 (s, 1H)	7.27-7.43(m, 4H)
HPA-15G	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: [CH_3 : 1.17-1.20 (d, 6H)]:[CH: 2.86-3.00 (sept, 1H)]	9.91 (s, 1H)	5.02 (s, 1H)	7.31-7.46(m, 4H)

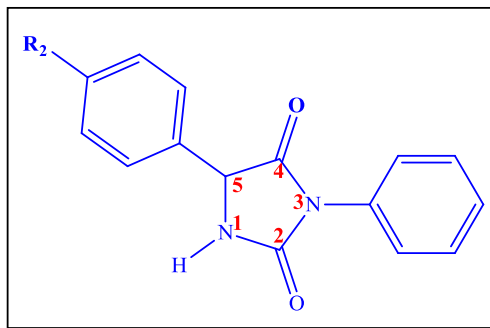


Tabela 10: Resultados dos RMN ^1H dos compostos imidazolidínicos 3,5-dissubstituídos.

Composto	R_2	N1-H	C5-H	$\text{C}_{\text{Ar-H}}$
IM-15	H	9.02 (s, 1H)	5.40 (s, 1H)	CH: 4.41 – 7.45 (m, 10H)
HPA-05	CH_3 : 2.49 (s, 3H)	9.21 (s, 1H)	5.52 (s, H)	CH: 7.41 – 7.71 (m, 9H)
HPA-09	CH_3O : 3.71 (s, 3H)	8.86 (s, 1H)	5.16 (s, H)	CH: 6.95 – 7.32 (m, 9H)
HPA-10	C_2H_5 : 1.16 (t, 3H) e 2.60 (q, 2H)	8.97 (s, 1H)	5.33 (s, H)	CH: 7.24 – 7.51 (m, 9H)
HPA-14	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$: 1.22 (d, 6H) e 2.90 (sept, 1H)	8.97 (s, 1H)	5.38 (s, H)	CH: 7.16 – 7.50 (m, 9H)

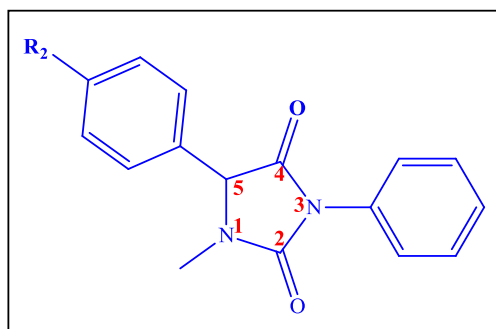


Tabela 11: Resultados dos RMN ^1H dos compostos imidazolidínicos 1,3,5-trissubstituídos.

Composto	R_2	N1	C5-H	$\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$
HPA-15D	CH_3O : 3.77 (s, 3H)	CH_3 : 2.78 (s, 3H)	CH: 5.21 (s, 1H)	CH: 6.99-7.54 (m, 9H)
HPA-15F	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ [CH_3 : 1.17-1.20 (d, 6H)] e [CH: 2.79-3.00 (sept, 1H)]	CH_3 : 2.38 (s, 3H)	CH: 5.02 (s, 1H)	CH: 6.99-7.54 (m, 9H)

A **Tabela 11** apresenta os resultados obtidos de RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos 1,3,5-trissubstituídos. O sinal que merece destaque nesses heterocíclicos é o simpleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono **C5** entre 5.02 e 5.21 ppm. Outra referência para os heterocíclicos em estudo da tabela são os valores encontrados referente ao grupo metil ligado ao **N1** aparecendo na forma de um simpleto na região entre 2.78 e 2.38 ppm. Os demais deslocamentos químicos são característicos aos hidrogênios aromáticos entre 6.99 – 7.54 ppm e dos seus grupos substituintes ligado na posição **C5** do anel imidazolidínico. A tabela 2 mostra os deslocamentos químicos (δ) dos hidrogênios ligados aos grupos *para*-substituintes do anel aromático, sendo que a multiplicidade dos sinais é indicada pelas abreviações s (simpleto) na região de 3.77 ppm (CH_3O), d (duplete) na 1.18 ppm ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) e um sept (septeto) na região de 2.79 ppm ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

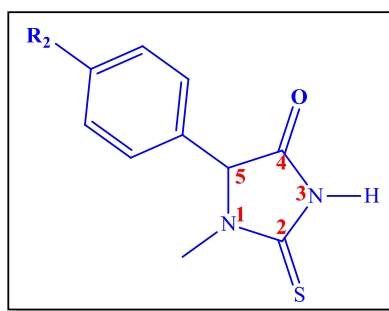


Tabela 12: Resultados dos RMN ^1H dos compostos tioimidazolidínicos 1,3-dissubstituídos.

Composto	R_2	$\text{N}3\text{-H}$	$\text{C}5\text{-H}$	$\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$
HPA-15I	$(\text{CH}_3)_2\text{CH:}$ [CH_3 : 1.14-1.18 (d, 6H)] e [CH: 2.77-2.97 (sept, 1H)]	9.69 (s, 1H)	4.99 (s, 1H)	7.28-7.45 (m, 4H)

A **Tabela 12** apresenta os resultados obtidos de RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos 1,5-dissubstituídos e destaca-se a presença do simpleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono **C5** em 4.99 ppm. Outros valores de referencia está relacionado ao hidrogênio ligado ao **N3** aparecendo em campo mais alto variando entre 9.69 e 10.99 ppm. Os demais deslocamentos químicos são característicos aos hidrogênios aromáticos entre 7.28– 7.45 ppm e dos seus grupos substituintes. A tabela 2 mostra os deslocamentos químicos (δ) dos hidrogênios ligados aos grupos substituintes do anel aromático, sendo que a multiplicidade dos sinais é indicada pelas abreviações s (simpleto) na região de 2.29 ppm, d (dubleto) na região de 1,20 ppm, t (tripleto) na região de 1.18 ppm, q (quarteto) na 2.65 ppm e sept (septeto) na região de 2.98 ppm.

4.1.7 - Ressonância Magnética Nuclear ^{13}C das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas

Os estudos de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos mostram deslocamentos químicos característicos para os compostos heterocíclicos que possuem carbonilas e tio-carbonilas. Outra evidência que justifica a formação do anel heterocíclico é o deslocamento químico referente ao **C5** nas imidazolidínas e nas tioimidazolidínas. Os demais carbonos apresentam deslocamentos

químicos característicos para cada função. No caso dos carbonos aromáticos apresentam deslocamentos em determinada região.

As **Tabelas 13** e **14** abaixo resumem os principais deslocamentos químicos dos carbonos dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos estudados.

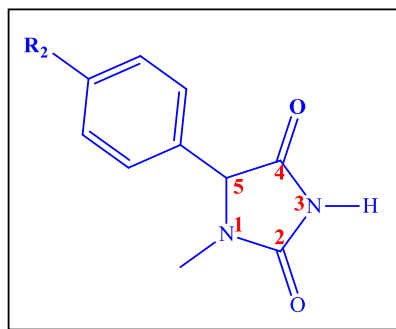


Tabela 13: Resultados de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos 1,5-dissubstituídos.

Composto	R ₂	C2	C4	C5	Aromáticos
HPA-15A	H	157.20	174.20	63.60	127.60-136.80
HPA-15B	CH ₃ : 21.30	157.00	174.20	64.60	129.50-137.30
HPA-15C	C ₂ H ₅ : 14.50 e 28.2	157.10	174.20	63.90	128.20-143.20
HPA-15G	(CH ₃) ₂ CH: 23.30 e 33.20	157.00	174.40	63.97	126.60-147.30

A **Tabela 13** apresenta os resultados dos estudos de caracterização de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos com deslocamentos químicos característicos para os compostos que possuem carbonilas na região de 157 a 174.40 ppm. Outra evidência que justifica a formação do anel heterocíclico é o deslocamento químico referente ao **C5** entre 63.60 e 64.60 ppm, no anel imidazolidínico. Os demais carbonos foram visualizados com deslocamentos químicos característicos de aromáticos na região de 126.60 e 147.30 ppm. Outra importância que merece ênfase é o aparecimento dos sinais característicos dos carbonos substituintes na posição *para* do anel aromático. No caso do metil (CH₃) na região de 21.30 ppm, para o grupo etil (C₂H₅) apareceu dois sinais relacionados com os dois carbonos presentes e com relação ao grupo isopropila ((CH₃)₂CH) foi visualizado também dois sinais na região de 23.30 e 33.20 ppm, que confirma a presença dessa ramificação no heterocíclico imidazolidínico sintetizado.

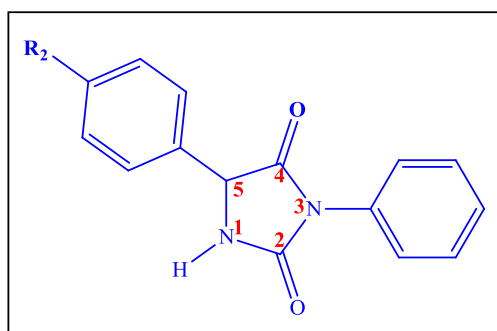
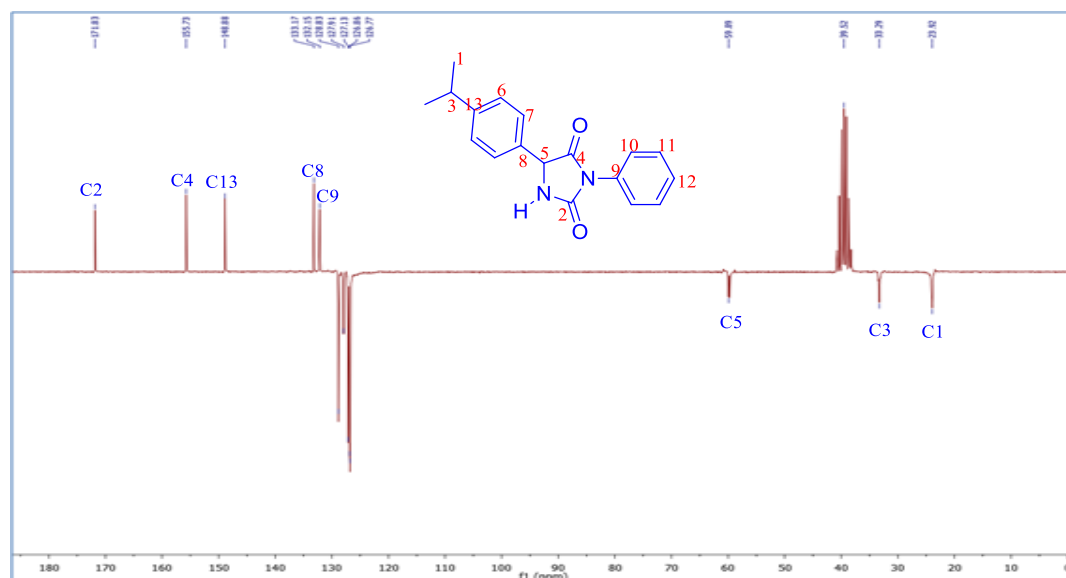


Tabela 14: Resultados de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos 3,5-dissubstituídos.

Composto	R ₁	C2	C4	C5	Aromáticos
IM-15	H	171.69	155.75	59.99	126.85-135.75
HPA-05	CH ₃ : 20.83	171.87	155.77	59.80	126.80 -137.97
HPA-09	CH ₃ O: 21.20	171.65	155.90	60.10	127.40 – 138.90
HPA-10	C ₂ H ₅ : 15.82 e 28.00	171.93	155.82	59.89	126.96 – 144.36
HPA-14	(CH ₃) ₂ C: 23.92 e 33.29	171.83	155.73	59.89	126.77 – 148.88

A **Tabela 14** apresenta os resultados dos estudos de caracterização de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos com deslocamentos químicos característicos para os compostos que possuem carbonilas na região de 155.77 a 171.93 ppm. Um exemplo está representado abaixo na **Figura 12**:

Figura 12: Espectro representativo de RMN de ^{13}C do composto HPA-14.



Outra evidência que justifica a formação do anel heterocíclico é o deslocamento químico referente ao **C5** entre 59.80 e 60.10 ppm, no anel imidazolidínico. Os demais carbonos foi visualizado deslocamentos químicos característicos de aromáticos na região de 126.40 e 148.88 ppm. Outra importância que merece ênfase é o aparecimento dos sinais característicos dos carbonos substituintes na posição *para* do anel aromático. No caso do metil (CH₃) na região de 20.83 ppm, para o grupo metoxi (CH₃O) na região de 21.20 ppm, para o grupo etil (C₂H₅) apareceu dois sinais um na faixa de 15.85 ppm e o outro na faixa de 28.00 ppm, ambos relacionado com os dois carbonos presentes, para o grupo isopropila ((CH₃)₂CH) foi visualizado também dois sinais na região de 23.30 e 33.20 ppm, que confirma a presença dessa ramificação no heterocíclico imidazolidínico sintetizado.

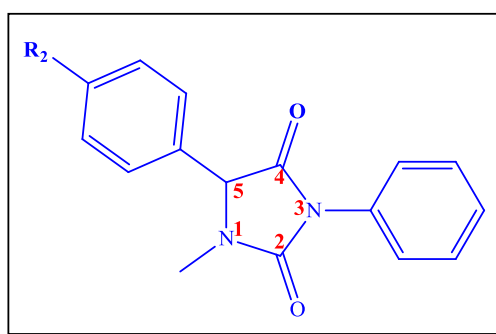


Tabela 15: Resultados de RMN de ¹³C dos compostos imidazolidínicos 1,3,5-trissubstituídos.

Composto	R ₂	C2	C4	C5	Aromáticos
HPA-15D	CH ₃ O: 55.33	170.87	155.19	64.61	114.63-159.83
HPA-15F	(CH ₃) ₂ CH	170.68	155.33	64.94	126.65-149.37

A **Tabela 15** apresenta os resultados dos estudos de caracterização de RMN de ¹³C dos compostos imidazolidínicos 1,3,5-trissubstituídos com deslocamentos químicos característicos para os compostos que possuem carbonilas na região de 155.19 a 170.87 ppm. Outra evidência que justifica a formação do anel heterocíclico é o deslocamento químico referente ao **C5** entre 63.60 e 64.61 ppm, no anel imidazolidínico e o aparecimento de sinais característicos de carbonos aromáticos na posição **N3** dos heterocíclicos em estudos. Os demais carbonos foi visualizado deslocamentos químicos característicos de aromáticos na região de 114.63 e 159.83 ppm. Outra importância que

merece ênfase é o aparecimento dos sinais característicos dos carbonos substituintes na posição *para* do anel aromático. No caso do metoxi (CH₃O) um sinal na região de 55.33 ppm e no caso do grupo isopropil ((CH₃)₂CH) foi visualizado dois sinais nas regiões de 23.30 e 33.20 ppm, que confirmam a presença dessa ramificação no heterocíclico imidazolidínico sintetizado.

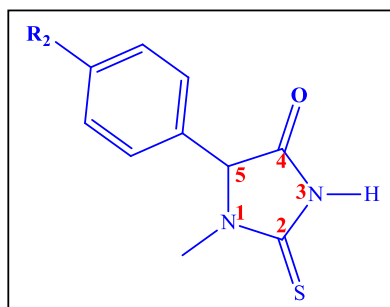


Tabela 16: Resultados de RMN de ¹³C dos compostos tioimidazolidínicos 1,5-dissubstituídos.

Composto	R ₂	C2	C4	C5	Aromáticos
HPA-15I	(CH ₃) ₂ CH: 23.83 e 33.33	180.77	176.20	62.84	126.60-147.30

A **Tabela 16** apresenta os resultados dos estudos de caracterização de RMN de ¹³C dos compostos tioimidazolidínicos com deslocamentos químicos característicos para os compostos que possuem tio-carbonilas na região de 180 ppm e as carbonilas na região 176.20 ppm. Outra evidência que justifica a formação do anel heterocíclico é o deslocamento químico referente ao C5 em 62.84 ppm, no anel tioimidazolidínico. Os demais carbonos foi visualizado deslocamentos químicos característicos de aromáticos na região de 126.60 e 147.30 ppm. Outra importância que merece ênfase é o aparecimento dos sinais característicos dos carbonos substituintes na posição *para* do anel aromático. No caso do metoxi (CH₃O) um sinal na região de 55.33 ppm e no caso do grupo isopropil ((CH₃)₂CH) foi visualizado dois sinais nas regiões de 23.83 e 33.33 ppm, que confirmam a presença dessa ramificação no heterocíclico imidazolidínico sintetizado.

4.2 - ANÁLISE TÉRMICA

Os estudos aplicando as análises térmicas na verificação da estabilidade da estrutura química vêm ganhando espaço na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos. Esses estudos estão sendo discutidos com mais frequência dentro da química orgânica devido a grande contribuição e à necessidade do conhecimento acerca da natureza da molécula. A falta de estudos com relação à estabilidade térmica mais detalhada sobre as novas estruturas com potencialidades farmacológicas é considerada como uma das principais causas da baixa introdução de novas substâncias com propriedades excelentes quando comparados aos fármacos já existentes. Em relatos encontrados na literatura, apenas 0,003% dos compostos sintetizados chegam a se tornar fármacos disponíveis no comércio. Essa baixa introdução de novos fármacos leva as universidades, os centros de pesquisas e as indústrias farmacêuticas a discutirem e a investirem mais em estudos sobre a biodisponibilidade e toxicidade dessas novas estruturas que poderá ser inseridas no mercado. Foi pensando nesse contexto que buscamos investigar a estabilidade térmica das Imidazolidínicas e Tioimidazolidinas sintetizadas nesse trabalho, usando a técnica de Termogravimetria.

Foram investigadas na análise térmica os derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos:

- 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05);
- 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10);
- 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14);
- 1-metil-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D);
- 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A);
- 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15F);
- 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G);
- 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioimidazolidina-4-ona (HPA-15I).

4.2.1 – Termogravimetria (TG)

A Termogravimetria torna-se importante em quase todas as análises e é amplamente utilizada na química. A importância da análise térmica tem sido dada a aplicação da TG para problemas aplicados a ciências, tais como na caracterização da decomposição de vários materiais usados e na determinação de misturas contidas em grande variedade de materiais. A TG é aplicada na química orgânica e farmacológica na determinação de um grande número de problemas desde a data de validade até o tempo mínimo de resistência frente a variadas temperaturas (SANTOS, 2005).

Em relato feito por Santos em 2005, sobre os derivados imidazolidínicos **HPA-05**, **HPA-09** e **HPA-10** frente à análise térmica TG e DSC, a reação de decomposição térmica desses compostos ocorre acima da temperatura de fusão. Diante desse estudo também é relatado sobre a possibilidade da decomposição térmica destes compostos só ocorrerem na fase líquida mostrando assim a estabilidade dos compostos imidazolidínicos, já que esses compostos apresentam alto ponto de fusão.

O estudo de TG para o composto **HPA-05** mostra que ocorreu perda de massa em três etapas. A primeira etapa foi atribuída a processos de volatilização, e as outras duas etapas foram relativas ao processo de decomposição. No estudo de DSC para esse composto mostrou quatro transições endotérmicas, sendo a primeira transição associada ao processo de volatilização, a segunda transição associada à fusão do composto e as outras duas ao processo de decomposição térmica. Já em relação ao composto **HPA-10**, a perda de massa ocorreu em uma única etapa que foi associada ao processo de decomposição do composto e nos estudos de DSC mostrou apenas duas transições endotérmicas, a primeira transição foi associada à fusão do composto e a segunda transição foi associada ao processo de decomposição térmica sofrida pelo composto a temperatura superior aos 300°C (SANTOS, 2005).

As curvas termogravimétricas dos derivados imidazolidínicos foram obtidas na razão de aquecimento de 10°C/minuto. As temperaturas características das reações de decomposição térmica e as respectivas perdas de massa estão listadas na **Tabela 17**.

Os resultados abaixo foram obtidos no Laboratório de Biocombustíveis e Materiais “LACOM” da Universidade Federal da Paraíba.

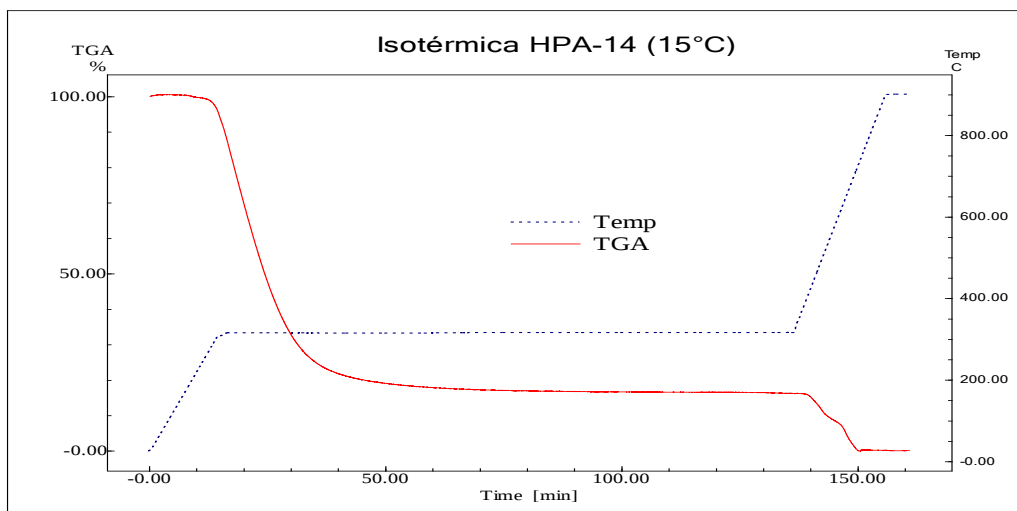
Tabela 17: Etapas de decomposição térmica das imidazolidinas e tioimidazolidinas.

Composto	Etapas de decomposição	Intervalo de Temperatura (°C)	Perdas de massa (%)
HPA-14	1	207,74-423,48	78,19
	2	556,78-641,82	18,60
HPA-15A	1	186,74-395,33	80,40
	2	449,74-550,86	18,16
HPA-15D	1	163,22-393,81	80,05
	2	438,86-543,21	18,94
HPA-15F	1	194,86-371,71	91,51
	2	465,79-549,92	6,57
HPA-15G	1	148,36-201,89	10,46
	2	206,35-221,96	18,10
	3	222,00-318,76	58,91
	4	443,21-541,79	9,56
HPA-15I	1	160,91-203,70	9,01
	2	204,00-230,50	29,06
	3	231,00-290,58	54,88
	4	389,57-511,03	5,63

4.2.1.1 - Curva TG de 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 15°C/min

A análise térmica TG isotérmica onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

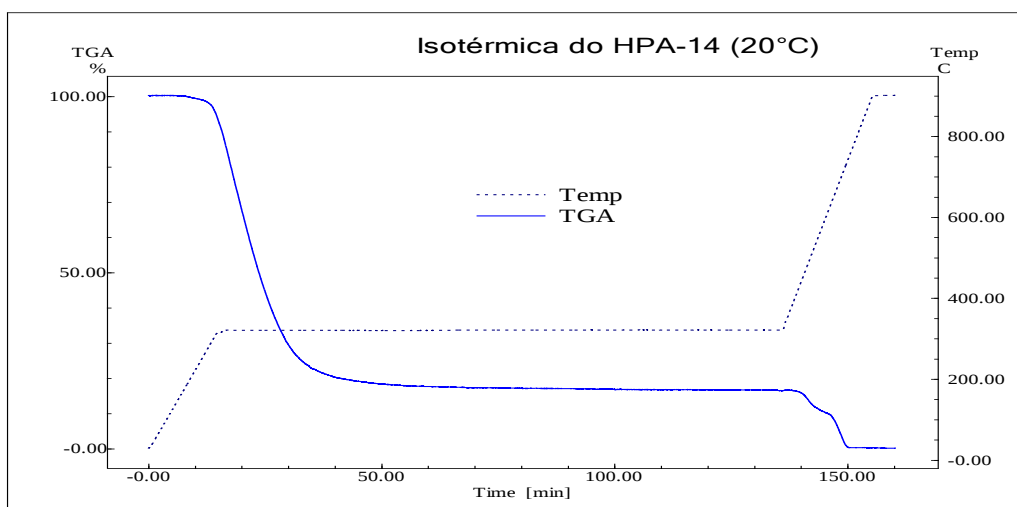
Figura 13: Resultado da curva TGA do HPA-14 no aquecimento de 15°C/min.



4.2.1.2 - Curva TG de 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 20°C/min

A análise térmica TG isotérmica onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

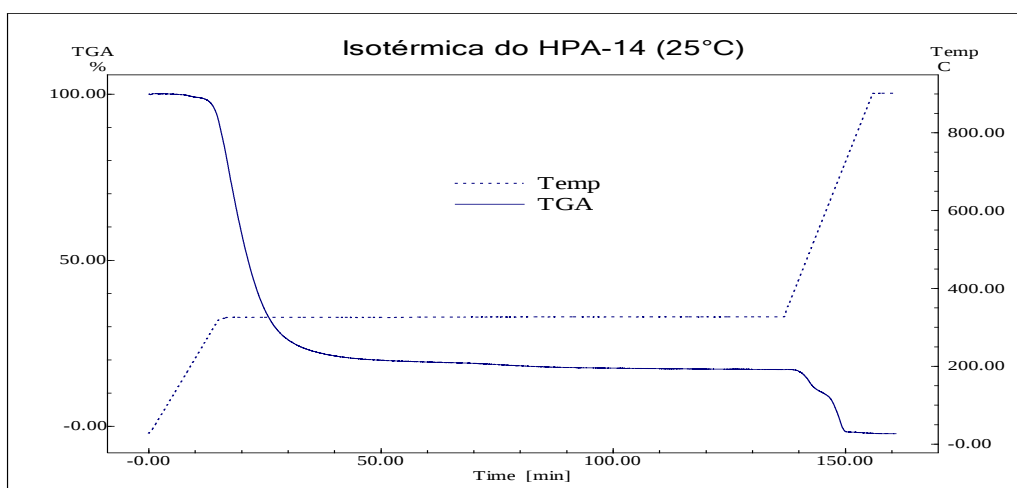
Figura 14: Resultado da curva TGA do HPA-14 no aquecimento de 20°C/min.



4.2.1.3 - Curva TG de 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 25°C/min

A análise térmica TG isotérmica onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

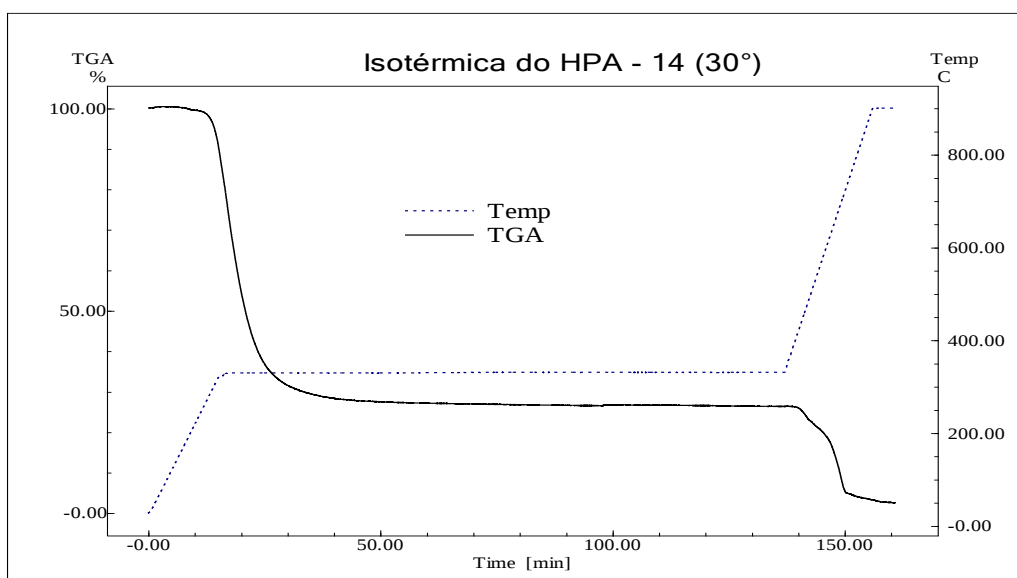
Figura 15: Resultado da curva TGA do HPA-14 no aquecimento de 25°C/min.



4.2.1.4 - Curva TG de 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 30°C/min

A análise térmica TG isotérmica onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

Figura 16: Resultado da curva TGA do HPA-14 no aquecimento de 30°C/min.



4.2.1.5 – Sobreposição de Curvas TG do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 15, 20, 25 e 30°C/min

A análise térmica TG isotérmica onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

Figura 17: Sobreposição das curvas da TGA x Temperatura do HPA-14 nos aquecimentos 15, 20, 25, 30 °C/min.

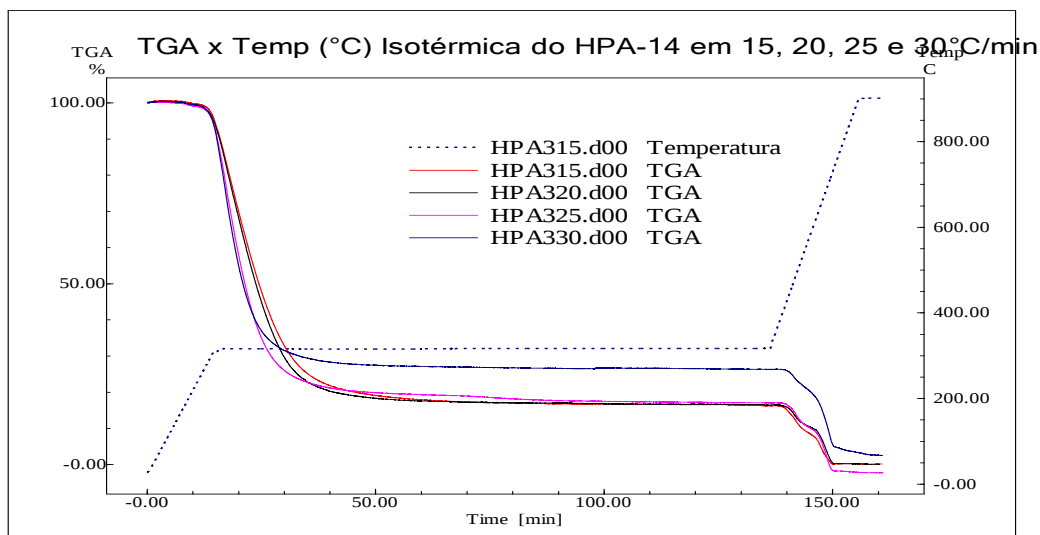
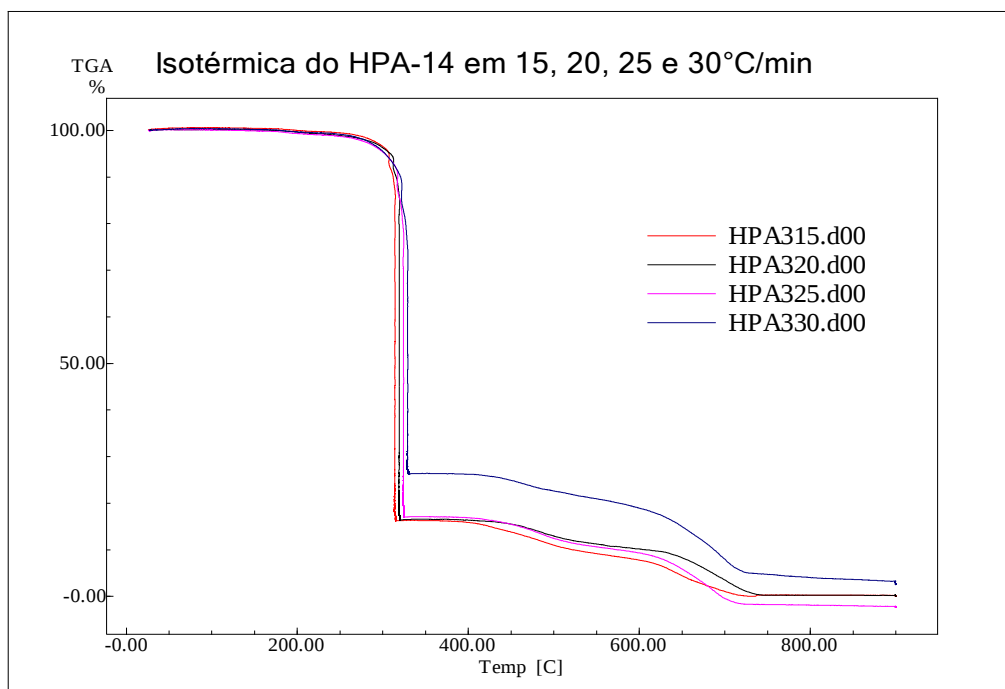


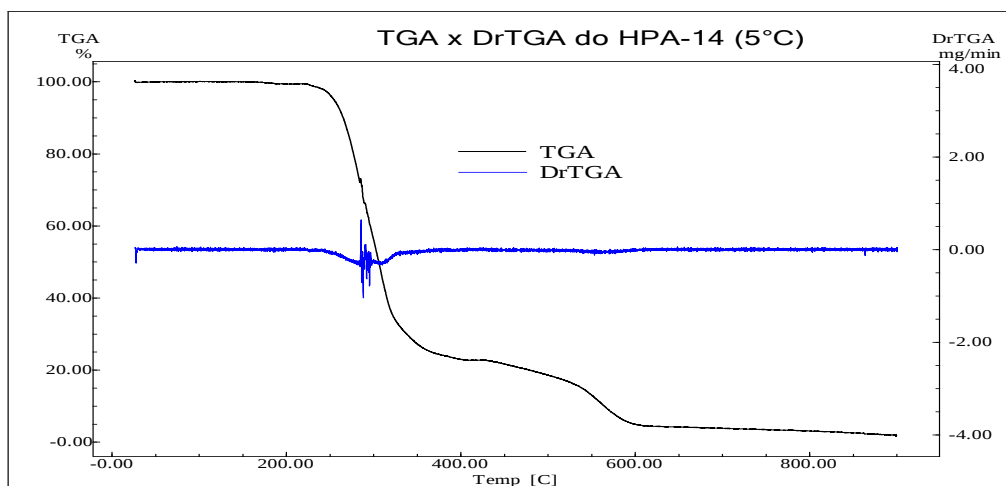
Figura 18: Sobreposição das curvas da TGA do HPA-14 nas temperaturas de 15, 20, 25, 30 °C/min.



4.2.1.6 - Curva TG Dinâmico do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 5°C/min

A análise térmica TG do tipo Dinâmico é a mais geral, onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

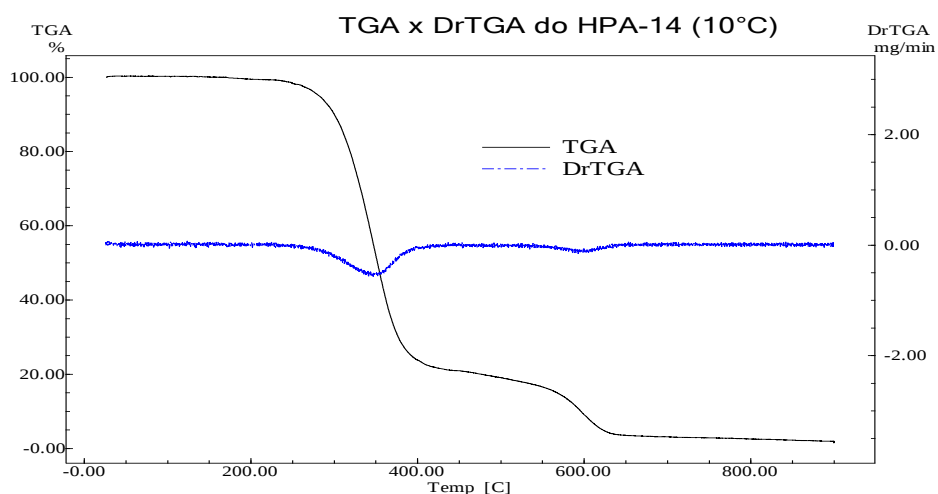
Figura 19: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-14 (5°C/min).



4.2.1.7 - Curva TG Dinâmico do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 10°C/min

A análise térmica TG do tipo Dinâmico é a mais geral, onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

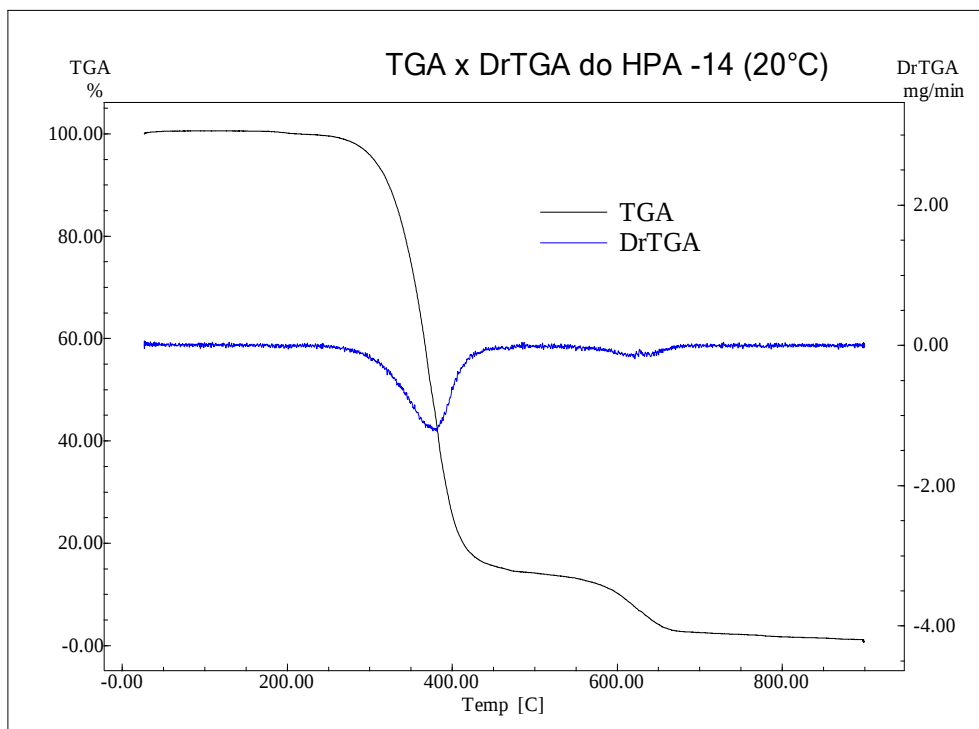
Figura 20: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-14 (10°C/min).



4.2.1.8 - Curva TG Dinâmico do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 20°C/min

A análise térmica TG do tipo Dinâmico é a mais geral, onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

Figura 21: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-14 (20°C/min).



A **Figura 22** acima mostra perda de massa em diferentes eventos, os eventos estão relacionados aos processos de volatilização aos processos de decomposição térmica.

Com o composto **HPA-14** realizamos estudos térmicos para verificar sua estabilidade frente a diferentes temperaturas. Sendo assim, verificamos que o composto **HPA-14** tem a primeira perda de massa próximo da temperatura de fusão garantindo que esse composto tem uma boa estabilidade como um novo fármaco. O estudo mostrou o estudo da análise térmica TG do tipo Isotérmico e Dinâmico para o composto **HPA-14**.

4.2.1.9 – Sobreposição das Curvas da DrTGA do 5-(4-isopropilfenil)-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (HPA-14) na razão de aquecimento de 5, 10, 20°C/min

A análise térmica TG do tipo Dinâmico é a mais geral, onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta.

Figura 22: Sobreposição das curvas da DrTGA x Temperatura do HPA-14 nas temperaturas de 5, 10 e 20°C/min.

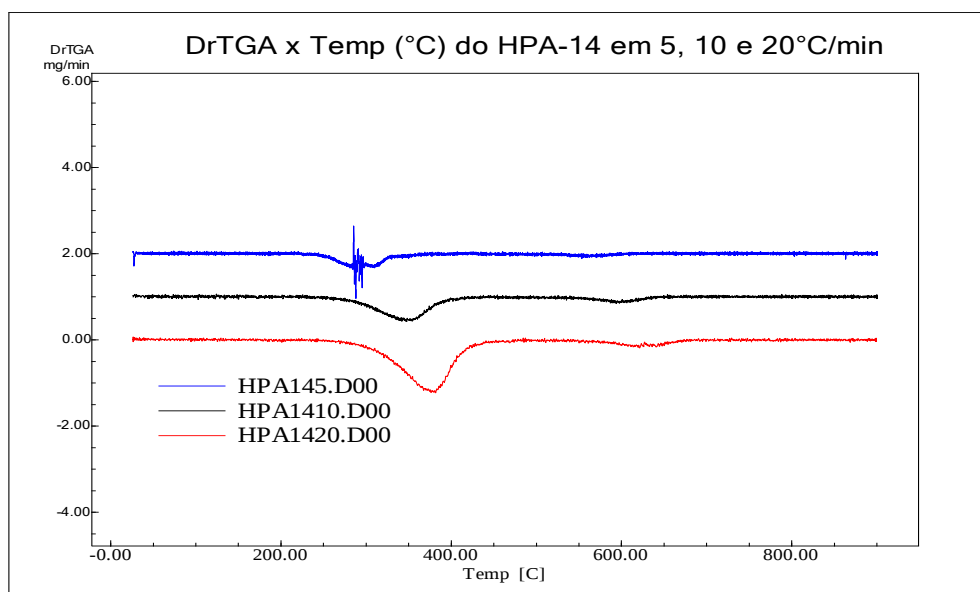
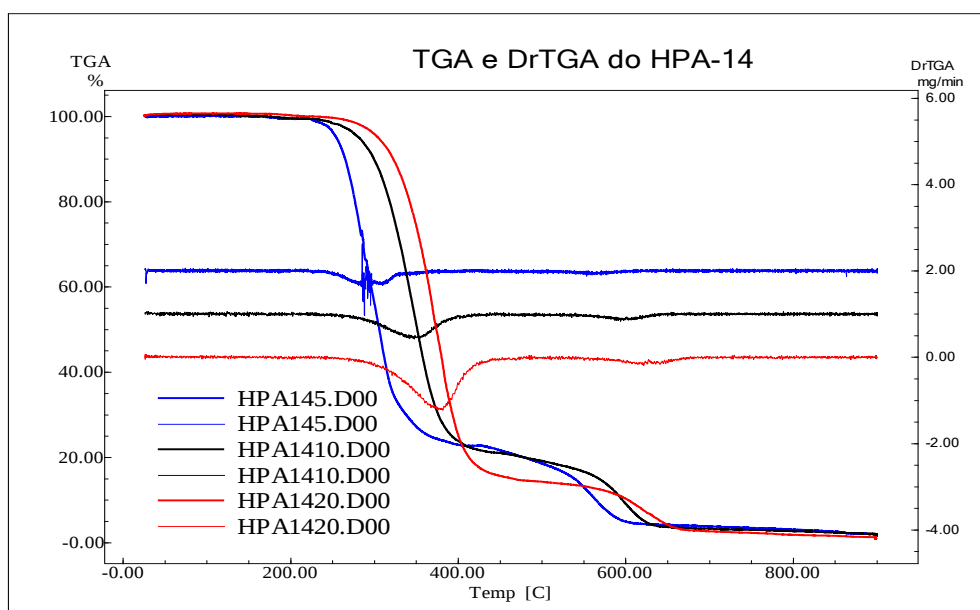


Figura 23: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-14 em 5, 10 e 20°C/min.



4.2.1.10 - Curva da DrTGA do 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A)

Como mostra na **Figura 24** ocorre perda de massa em dois eventos: o primeiro (1) evento ocorreu acima da temperatura de fusão, garantido assim uma boa estabilidade térmica para o composto **HPA-15A**. Esse primeiro (1) evento está associado à decomposição térmica da substância logo após a fusão do material, que apresentou um sinal de maior intensidade e ocorre uma maior perda de massa comparada ao segundo evento. O segundo (2) evento ocorreu em uma temperatura acima de 400°C, e pode ser associado a uma nova decomposição térmica da substância.

Figura 24: Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15A.

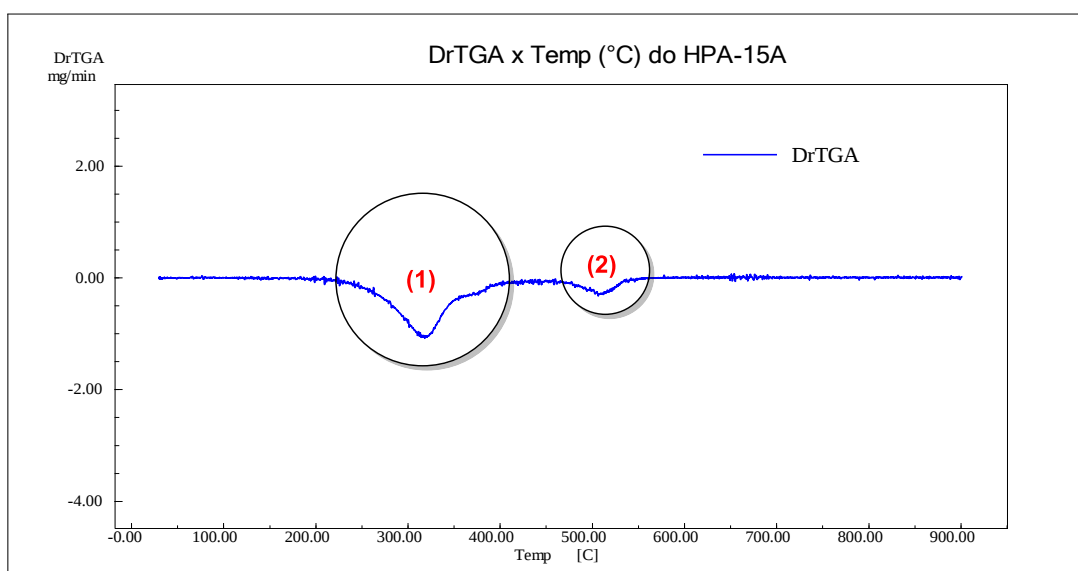
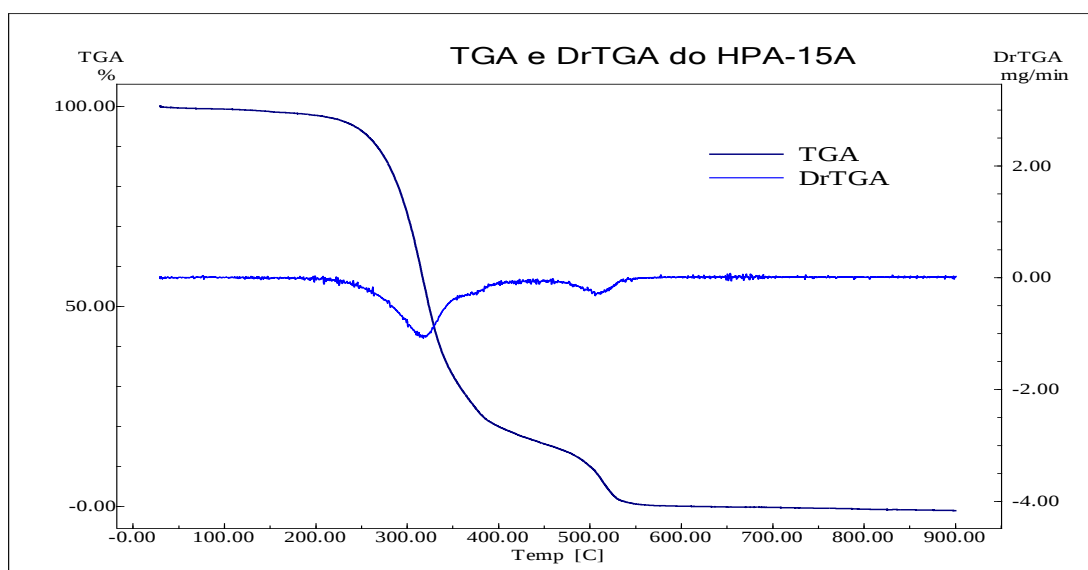


Figura 25: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15A.



4.2.1.11 - Curva da DrTGA do 1-metil-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D)

Como mostra na **Figura 26** ocorre perda de massa em dois eventos: o primeiro (1) evento ocorreu acima da temperatura de fusão, garantido assim uma boa estabilidade térmica para o composto **HPA-15D**. Esse primeiro (1) evento está associado à decomposição térmica da substância logo após a fusão do material, que apresentou um sinal de maior intensidade e ocorre uma maior perda de massa comparada ao segundo evento. O segundo (2) evento ocorreu em uma temperatura acima de 400°C, e pode ser associado a uma nova decomposição térmica da substância.

Figura 26: Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15D

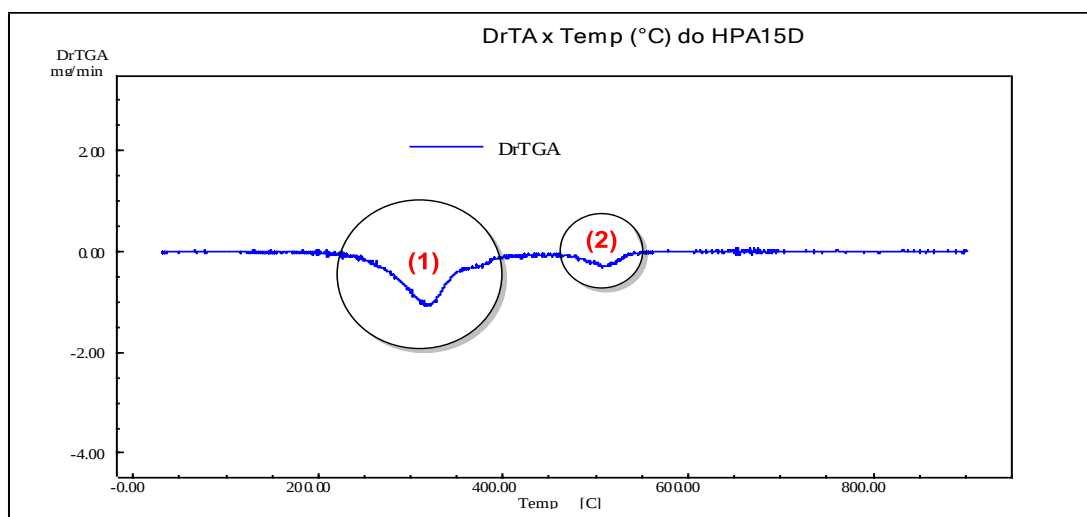
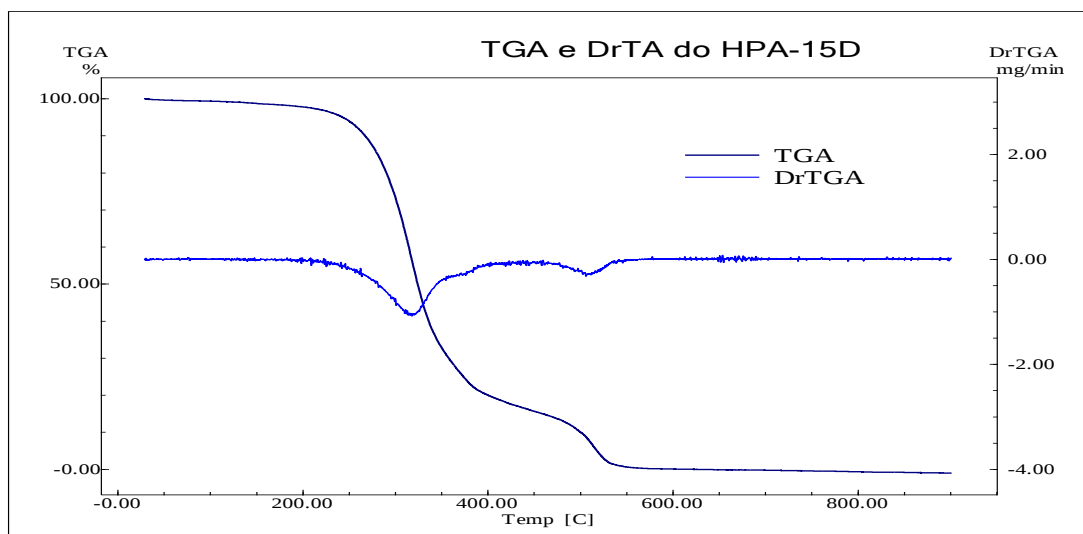


Figura 27: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15D



4.2.1.12 – Curva da DrTGA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15F)

Como mostra na **Figura 28** ocorre perda de massa em um só evento. O evento ocorreu acima da temperatura de fusão, garantido assim uma boa estabilidade térmica para o composto **HPA-15F**. Esse evento está associado à decomposição térmica da substância logo após a fusão do material, que apresentou um sinal de alta intensidade.

Figura 28: Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15F.

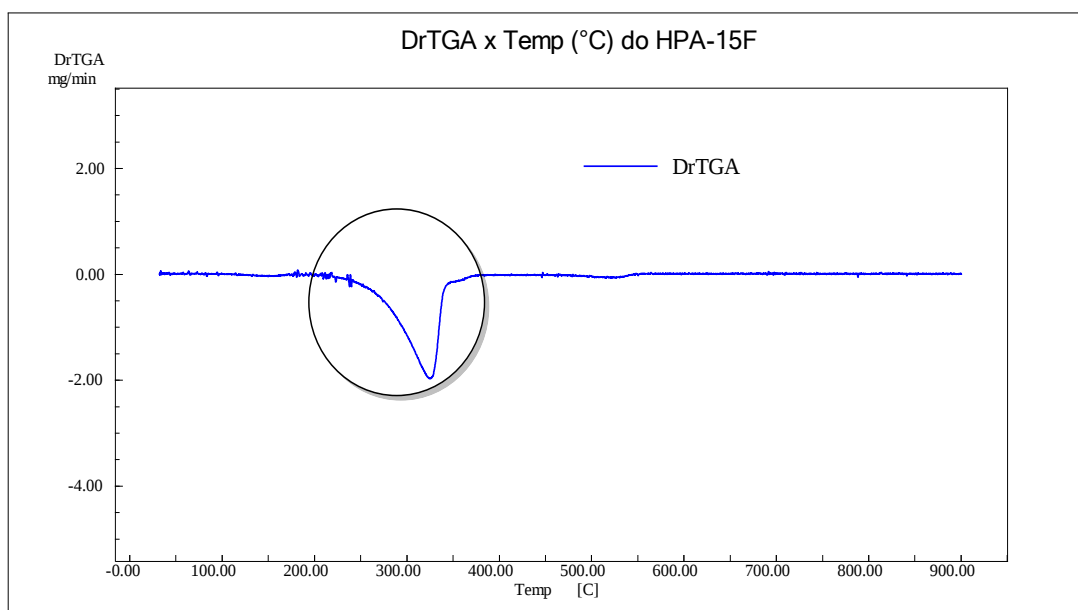
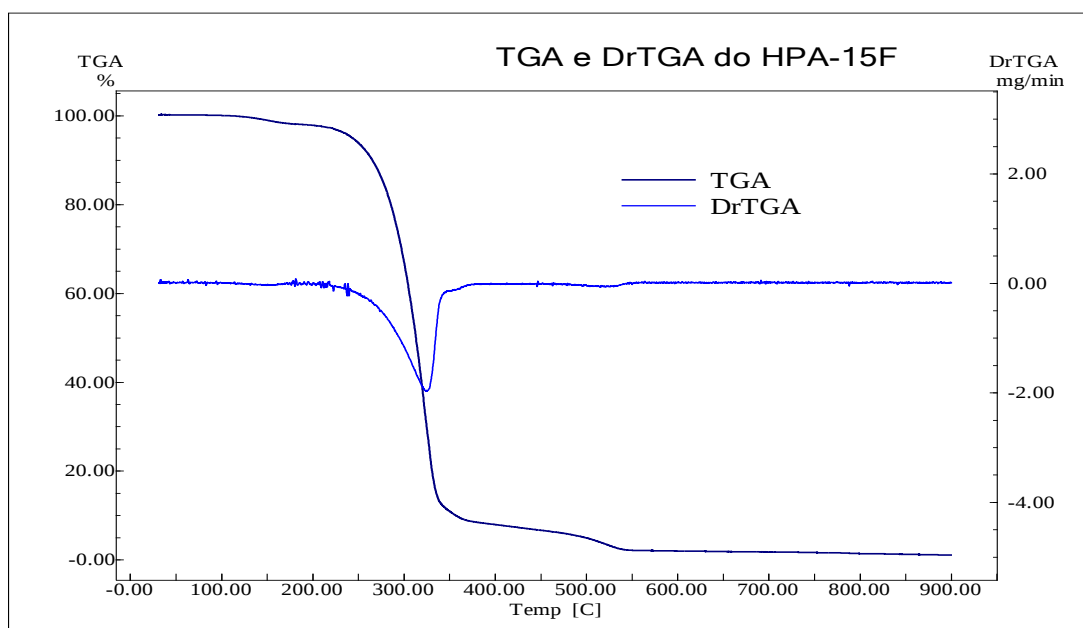


Figura 29: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15F.



4.2.1.13 – Curva da DrTGA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G)

Como mostra na **Figura 30** ocorre perda de massa em quatro eventos: o primeiro (1) evento ocorreu próximo da temperatura de fusão, garantido assim uma boa estabilidade térmica para o composto **HPA-15G**. Esse primeiro (1) evento está associado a uma leve decomposição térmica da substância, seguida de um segundo (2) evento com um sinal intenso oriundo da decomposição do material, seguido do terceiro evento (3) que apresentou também um sinal intenso e por ultimo o quarto (4) evento apresentando um leve sinal na região de 500°C. O segundo (2) e o terceiro (3) evento são os sinais representativos da decomposição térmica do composto **HPA-15G**.

Figura 30: Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15G.

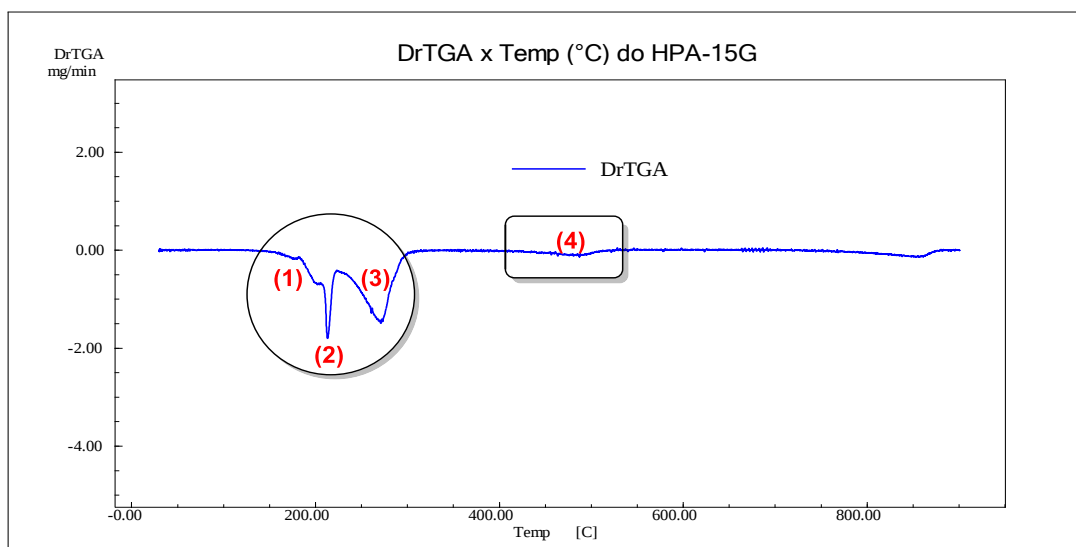
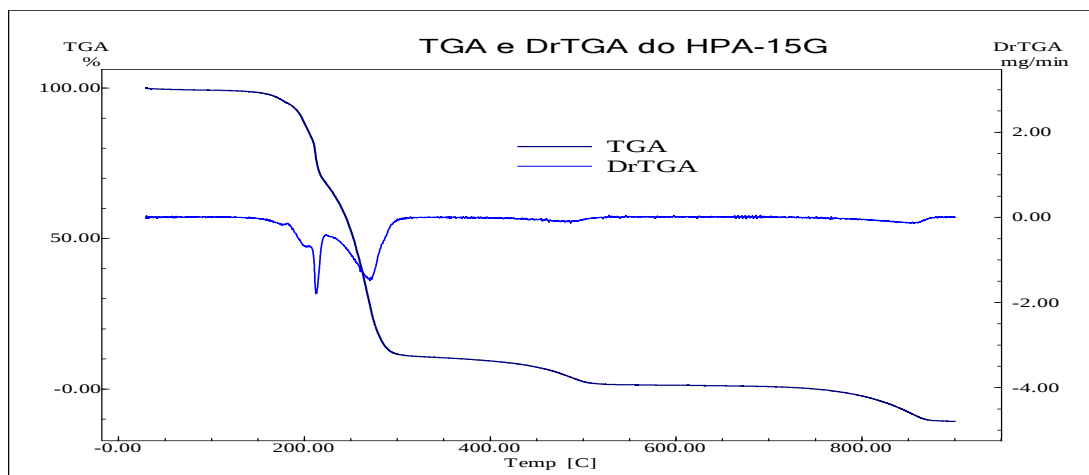


Figura 31: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15G.



4.2.1.14 - Curva da DrTGA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxoimidazolidina-4-ona (HPA-15I)

Como mostra na **Figura 32** ocorre perda de massa em quatro eventos: o primeiro (1) evento ocorreu próximo da temperatura de fusão, garantido assim uma boa estabilidade térmica para o composto **HPA-15I**. Esse primeiro (1) evento está associado a uma leve decomposição térmica da substância, seguida de um segundo (2) evento com um sinal intenso oriundo da decomposição do material, seguido do terceiro evento (3) que apresentou também um sinal intenso e por ultimo o quarto (4) evento apresentando um leve sinal na região de 500°C. O segundo (2) e o terceiro (3) evento são os sinais representativos da decomposição térmica do composto **HPA-15I**.

Figura 32: Curva da DrTGA x Temperatura do HPA-15I.

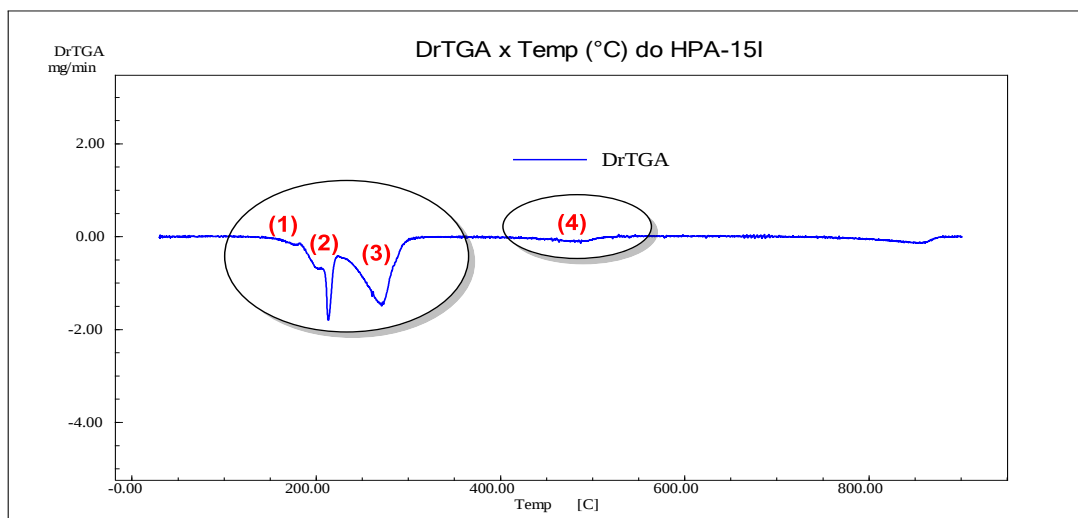
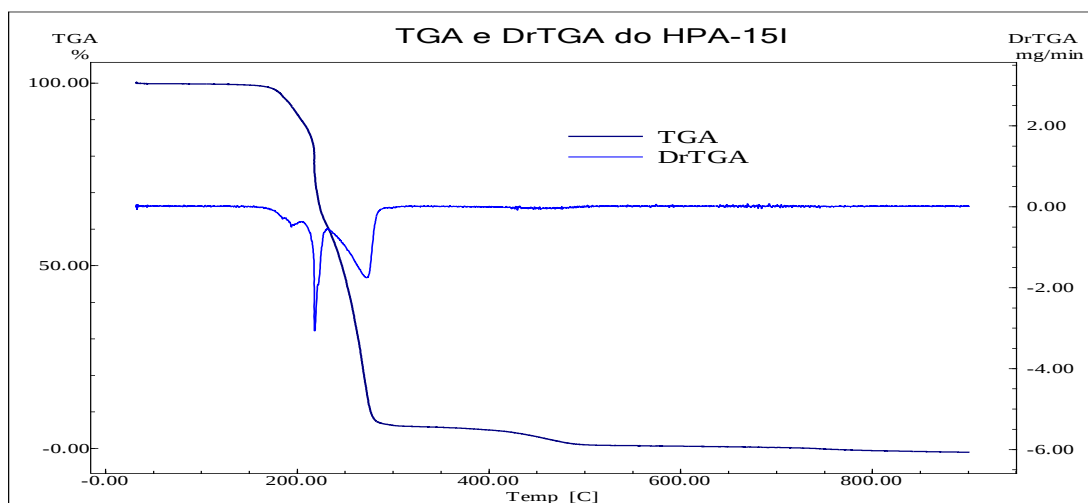


Figura 33: Sobreposição das curvas da TGA e DrTGA do HPA-15I.



4.2.2 – Análise Térmica Diferencial (DTA)

4.2.2.1 - Curva da DTA do 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A)

Na **Figura 34** são visualizados dois eventos: o primeiro evento é endotérmico na faixa de temperatura de 134 a 176°C. Esse primeiro evento é característico do ponto de fusão da amostra. O segundo evento é exotérmico e ocorre na faixa de temperatura de 436 a 573°C representa a perda de massa da amostra. Observa-se que a variação na massa da amostra promove deslocamentos da faixa de temperatura em que ocorre o evento.

Figura 34: Sobreposição das curvas da TGA e DTGA do HPA-15A.

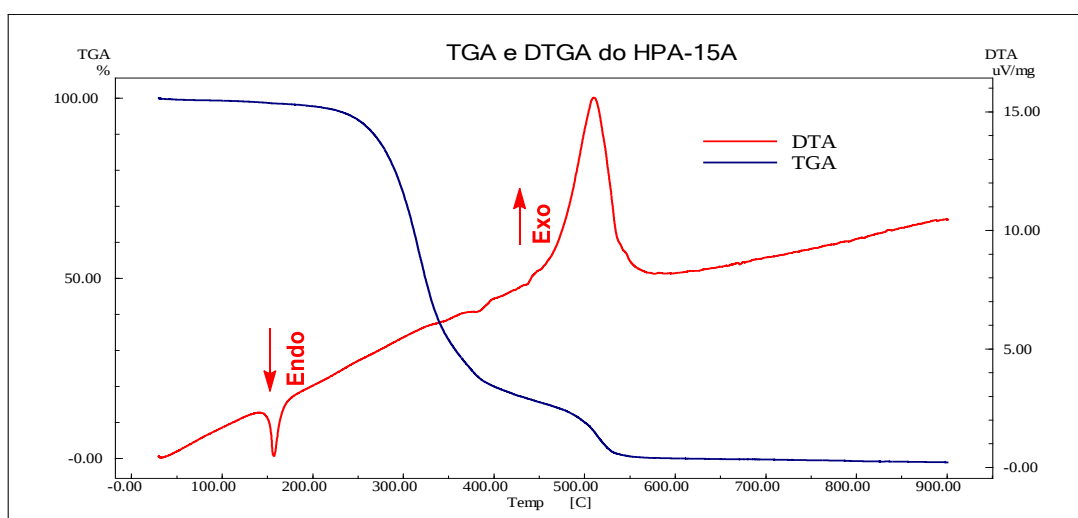
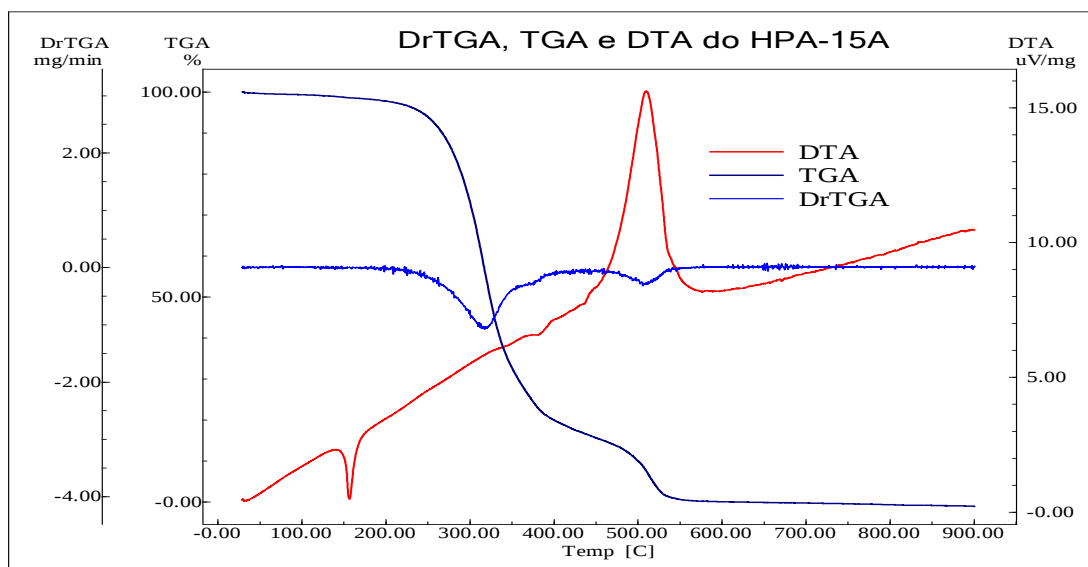


Figura 35: Sobreposição das curvas da DrTGA, TGA e DTA do HPA-15A.



4.2.2.2 - Curva da DTA do 1-metil-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D)

Na **Figura 36** são visualizados dois eventos: o primeiro evento é endotérmico na faixa de temperatura de 150 a 180°C. Esse primeiro evento é característico do ponto de fusão da amostra. O segundo evento é exotérmico e ocorre na faixa de temperatura de 438 a 574°C representa a perda de massa da amostra. Observa-se que a variação na massa da amostra promove deslocamentos da faixa de temperatura em que ocorre o evento.

Figura 36: Sobreposição das curvas da TGA e DTA do HPA-15D.

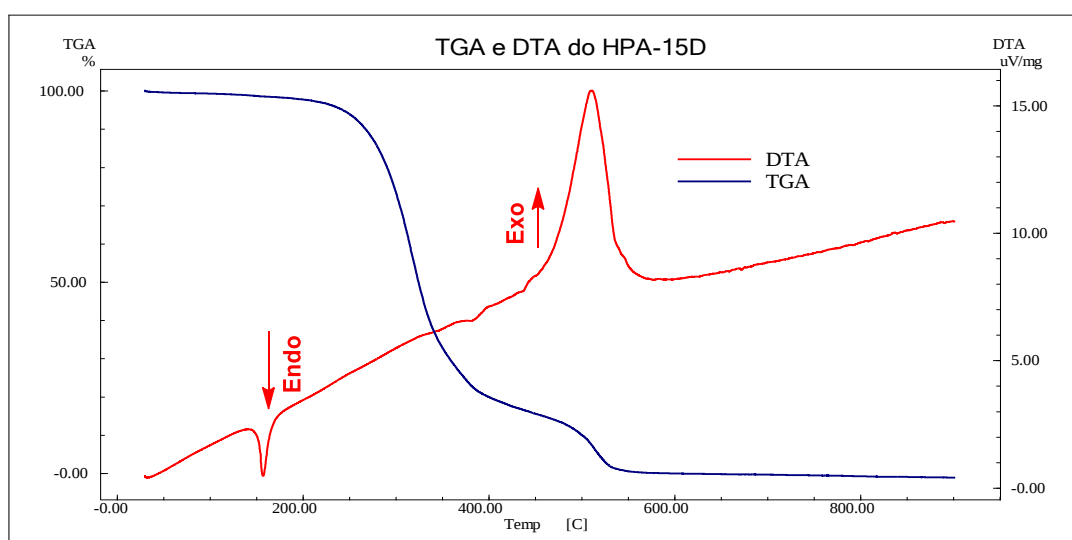
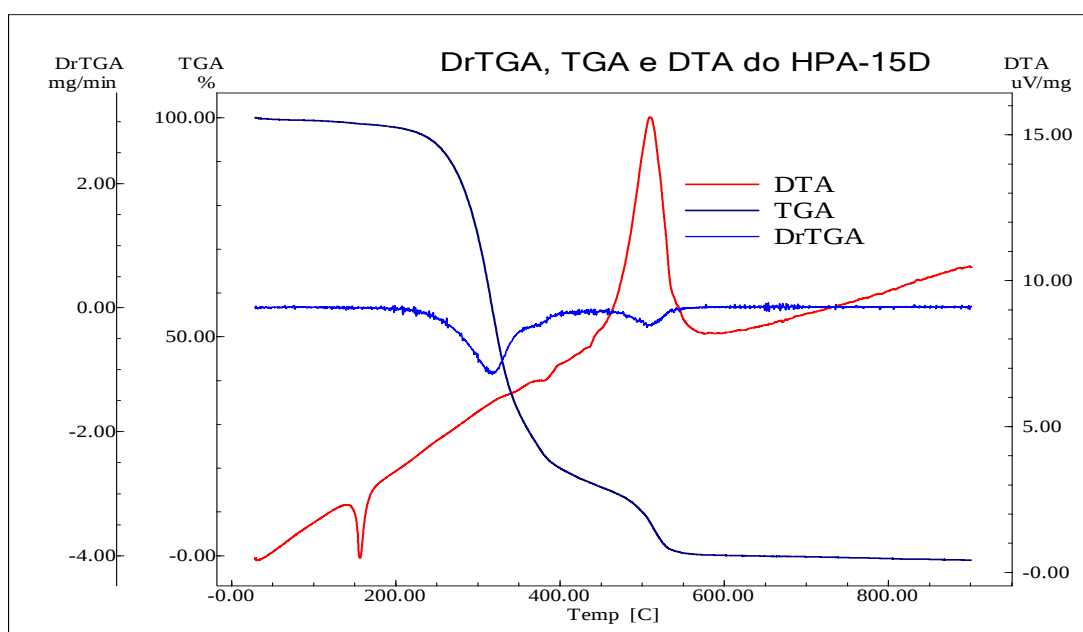


Figura 37: Sobreposição das curvas da DrTGA, TGA e DTA do HPA-15D.



4.2.2.3 – Curva da DTA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15F)

Na **Figura 38** são visualizados três eventos: o primeiro evento é endotérmico na faixa de temperatura de 166 a 201°C. Esse primeiro evento é característico do ponto de fusão da amostra. O segundo evento é exotérmico e ocorre na faixa de temperatura de 314 a 384°C representa a perda de massa da amostra. O terceiro evento é exotérmico e ocorre na faixa de temperatura de 450 a 560°C representa a perda de massa da amostra. Observa-se que a variação na massa da amostra promove deslocamentos da faixa de temperatura em que ocorrem os dois eventos exotérmicos.

Figura 38: Sobreposição das curvas da TGA e DTA do HPA-15F.

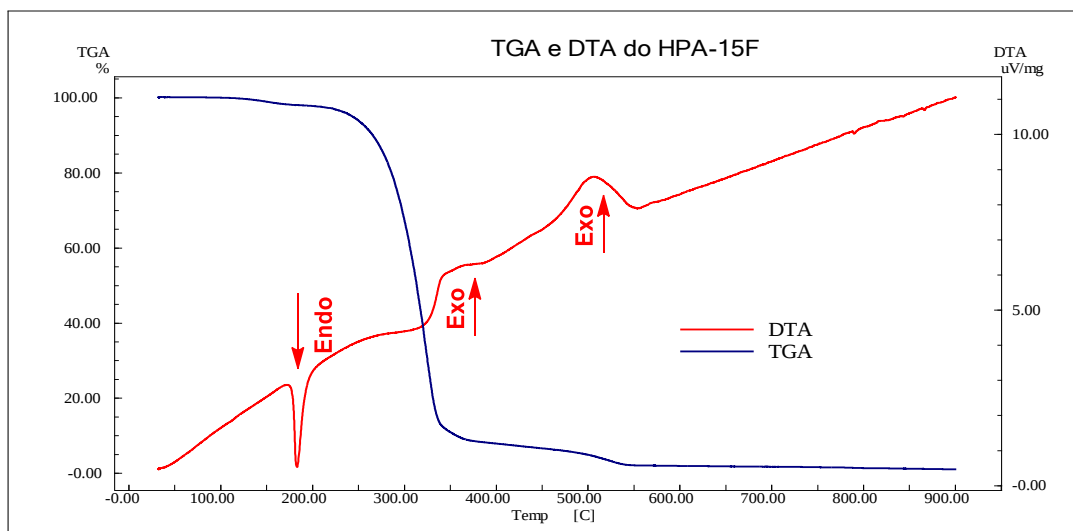
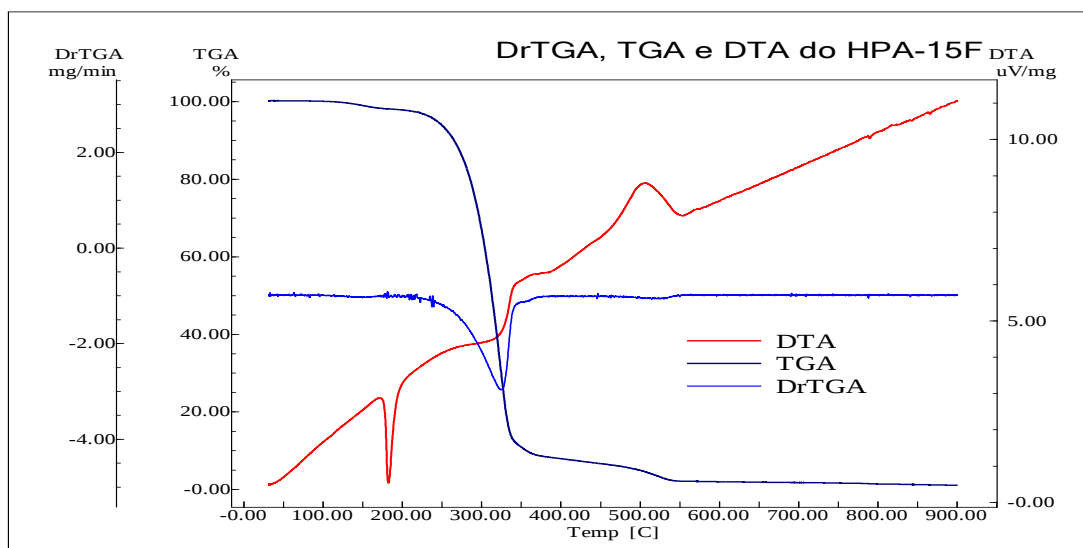


Figura 39: Sobreposição das curvas da DrTGA, TGA e DTA do HPA-15F.



4.2.2.4 – Curva da DTA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G)

Na **Figura 40** são visualizados quatro eventos: dos quais três são endotérmico e correm na faixa de temperatura de 152 a 201°C. O quarto evento é exotérmico e ocorre na faixa de temperatura de 418 a 540°C representa a perda de massa da amostra. O evento exotérmico representa a perda de massa da amostra. Observa-se que a variação na massa da amostra promove deslocamentos da faixa de temperatura em que ocorre o evento exotérmico.

Figura 40: Sobreposição das curvas da TGA e DTA do HPA-15G.

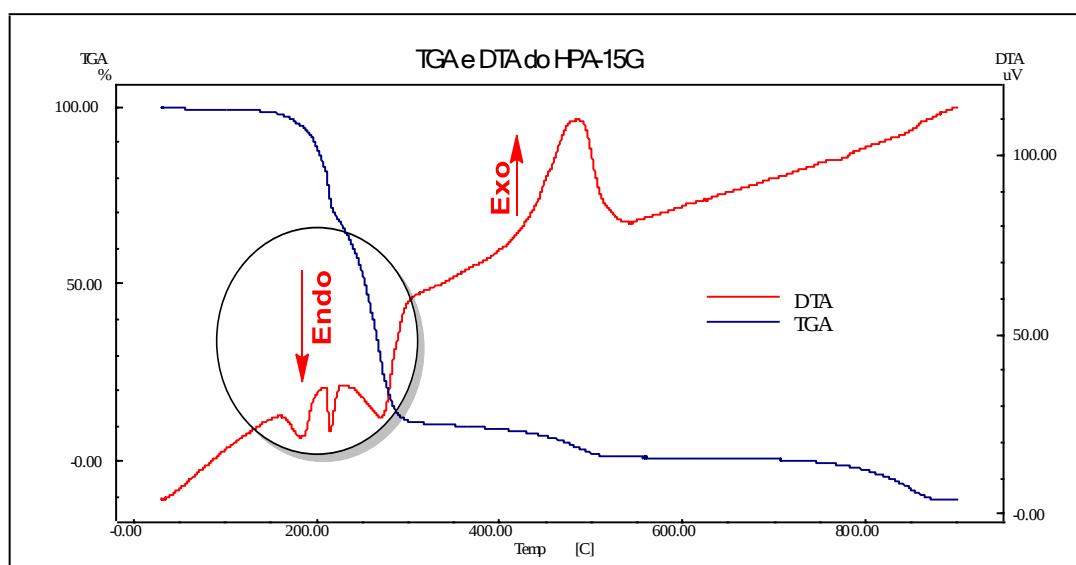
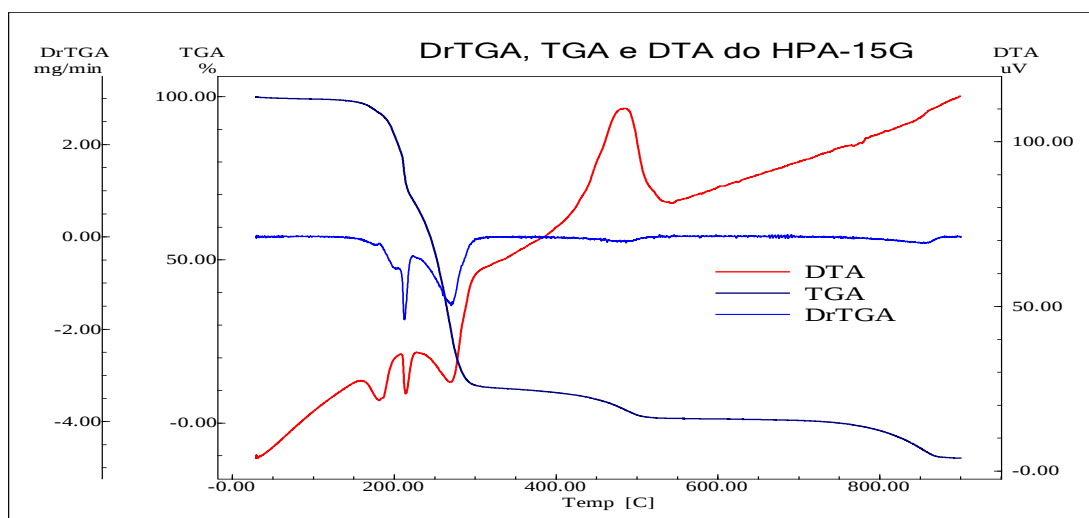


Figura 41: Sobreposição das curvas da DrTGA, TGA e DTA de HPA-15G.



4.2.2.5 - Curva da DTA do 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxoimidazolidina-4-ona (HPA-15I)

Na **Figura 42** são visualizados quatro eventos: dos quais três são endotérmico e correm na faixa de temperatura de 150 a 299°C. O quarto evento é exotérmico e ocorre na faixa de temperatura de 400 a 520°C representa a perda de massa da amostra. O evento exotérmico representa a perda de massa da amostra. Observa-se que a variação na massa da amostra promove deslocamentos da faixa de temperatura em que ocorre o evento exotérmico.

Figura 42: Sobreposição da curva da TGA e DTA do HPA-15I.

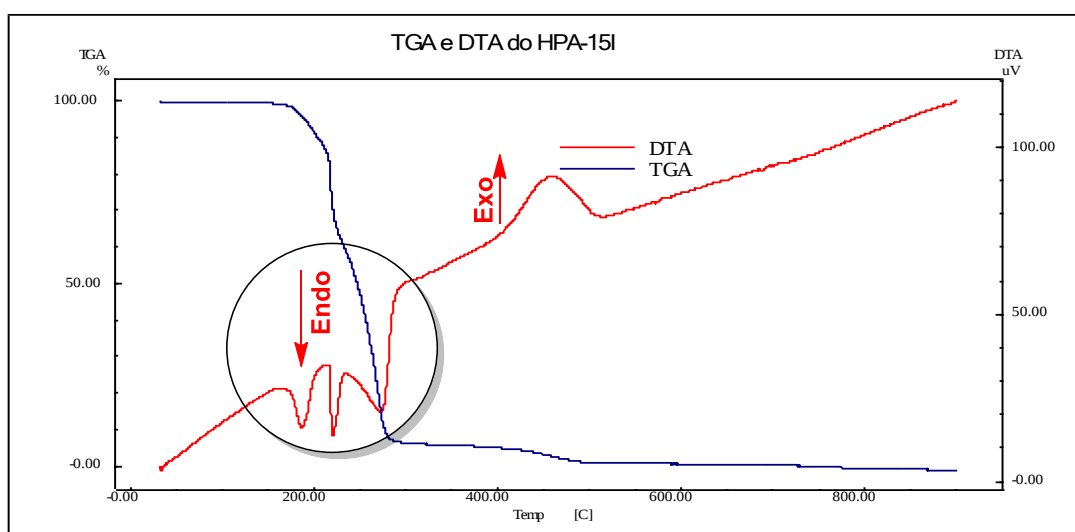
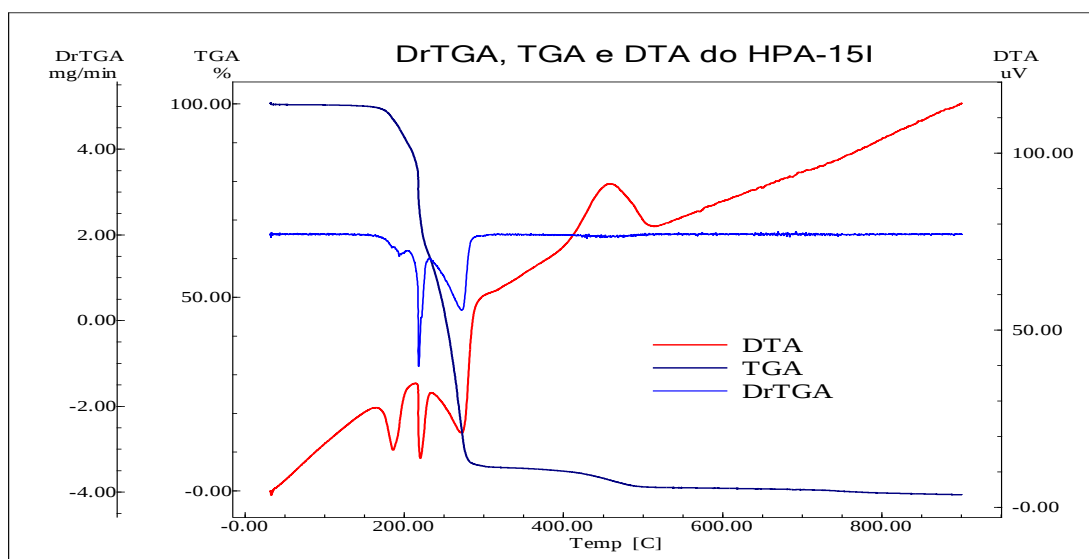
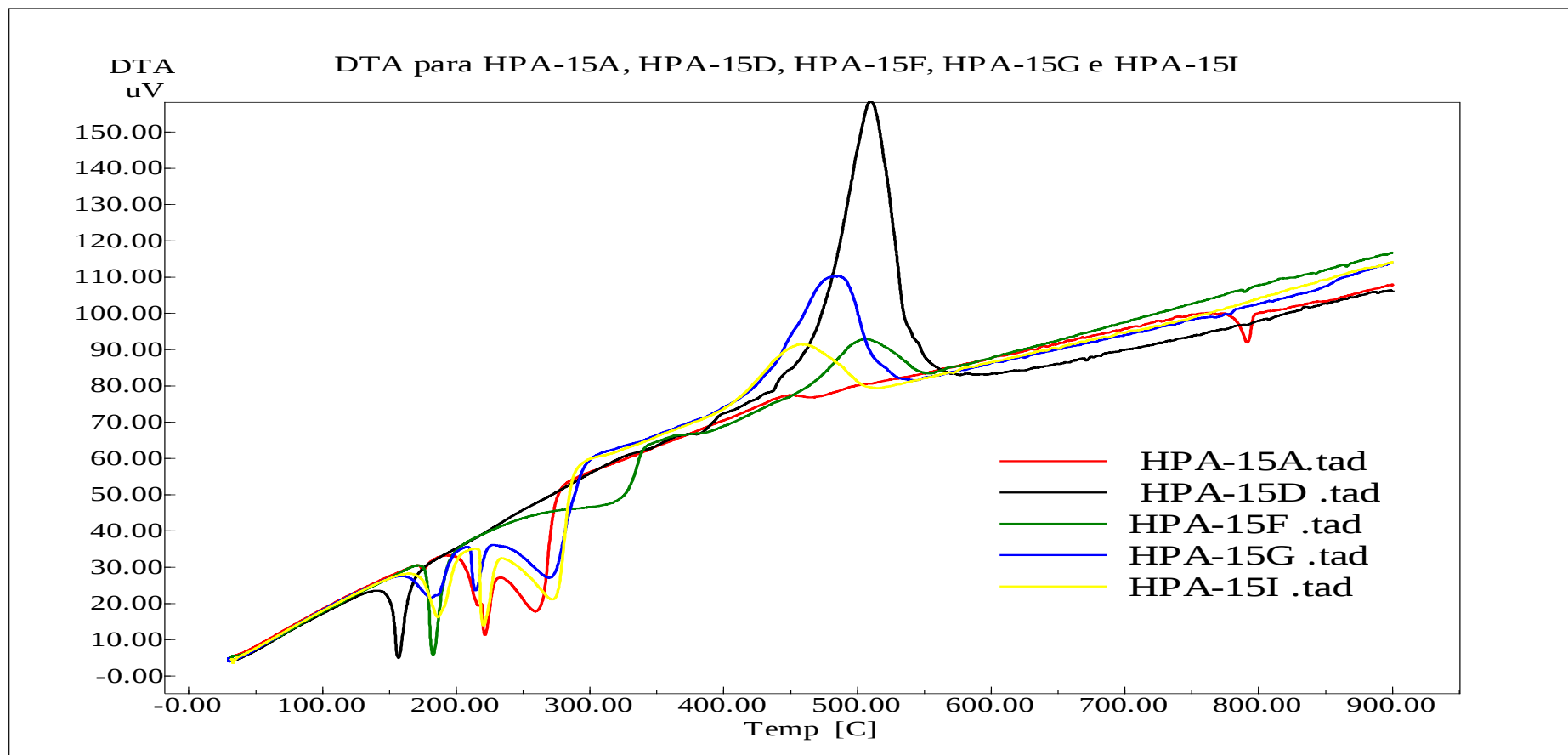


Figura 43: Sobreposição da curva DrTGA, TGA e DTA do HPA-15I.



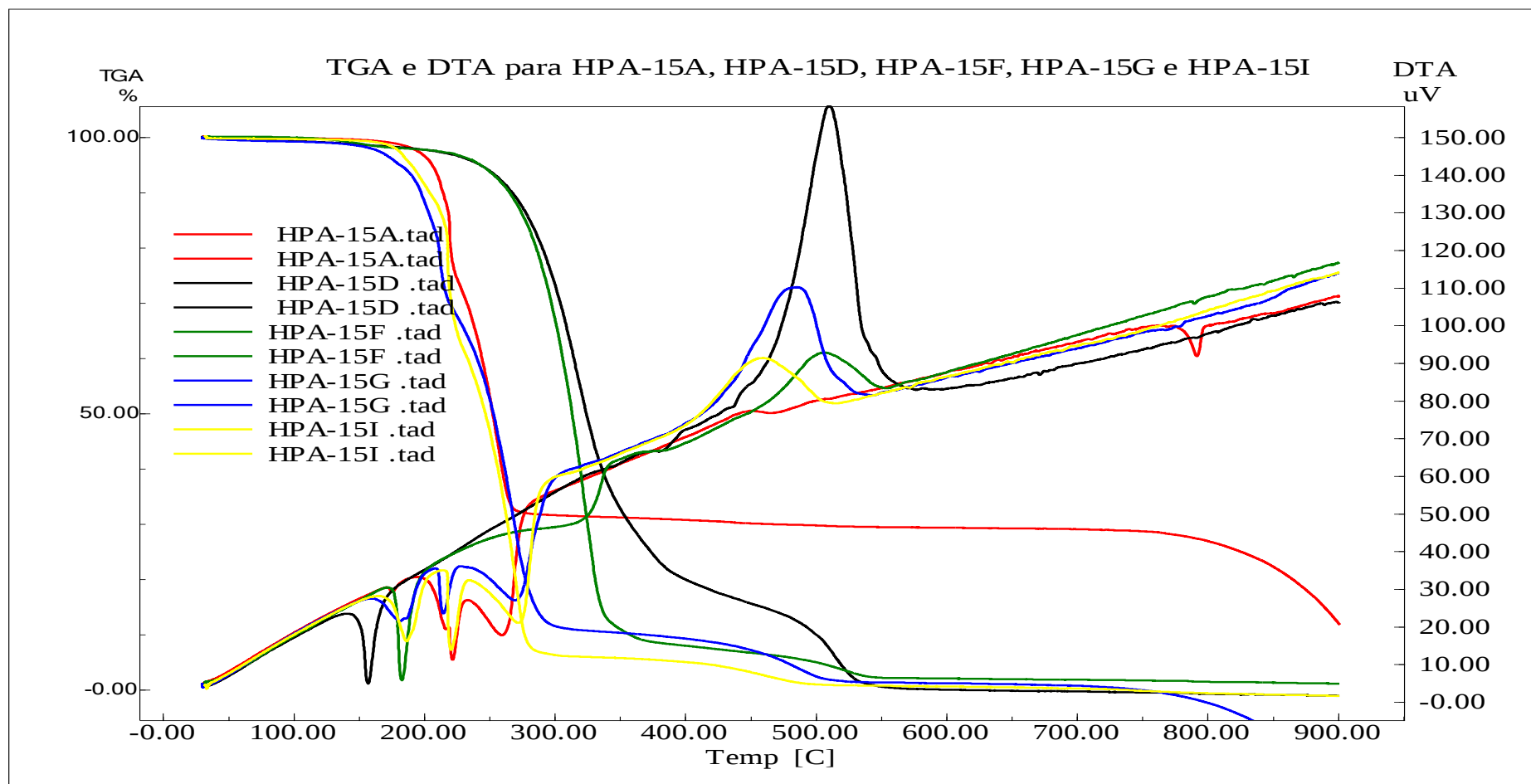
4.2.2.6 – Sobreposição das Curvas DTA para os compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I

Figura 44: Sobreposição das curvas DTA dos compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I.



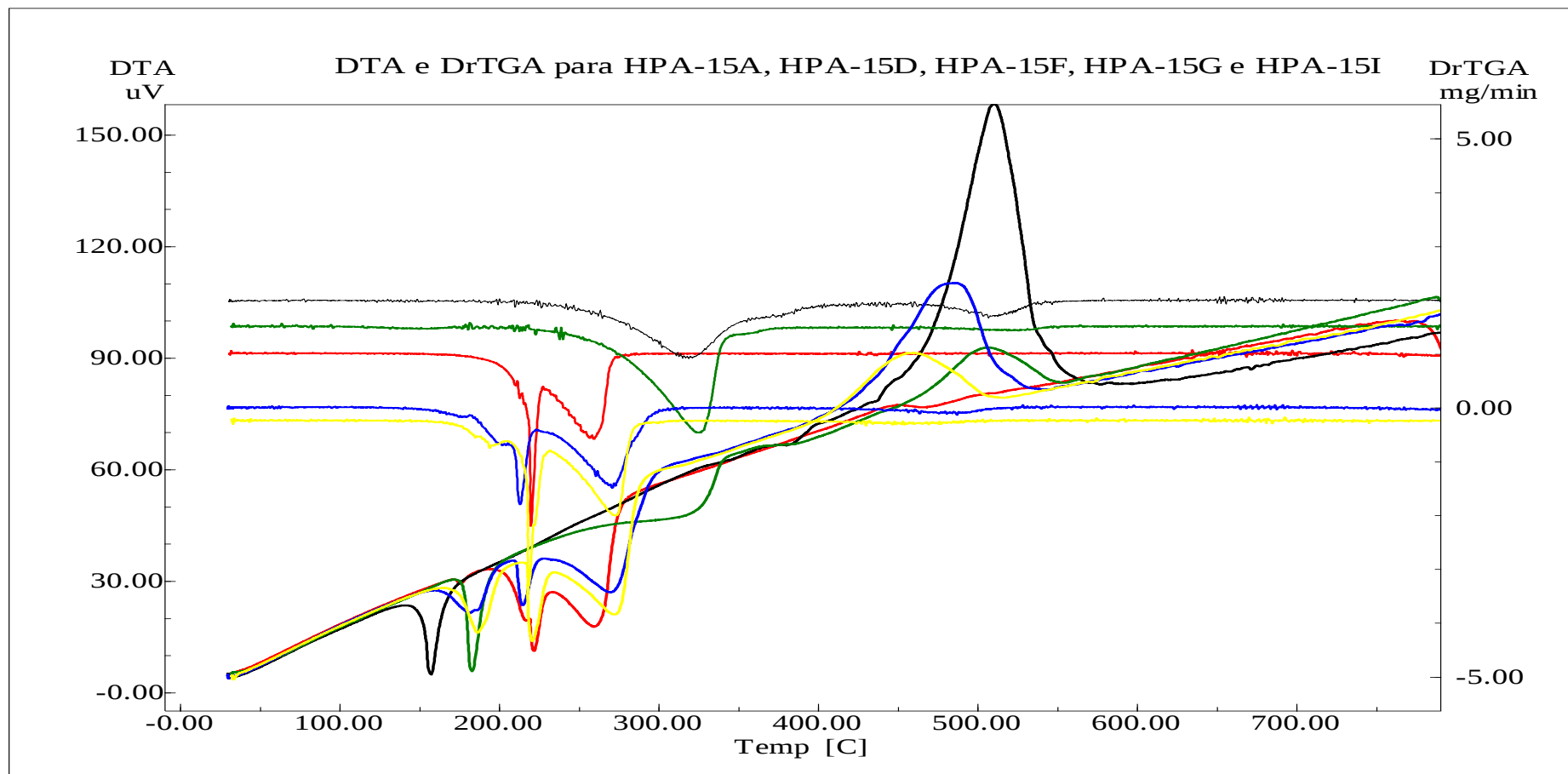
4.2.2.7 – Sobreposição das Curvas da TGA e DTA para os compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I

Figura 45: Sobreposição das curvas TGA e DTA dos compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I.



4.2.2.8 – Sobreposição das Curvas DTA e DrTGA para os compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I

Figura 46: Sobreposição das curvas DTA e DrTGA dos compostos: HPA-15A, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I.



4.3 - ESTUDOS BIOLÓGICOS

Tendo em vista atividades farmacológicas apresentadas pelos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos, nesse trabalho, resolveu-se investigar o potencial de moléculas sintéticas no que diz respeito às atividades antibacteriana e antifúngica.

4.3.1 - Determinação das Concentrações Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da CIM dos produtos testados foi realizada pela técnica de micro diluição, utilizando placas de micro diluição contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U” e em duplicata. Em cada orifício da placa, foi adicionado 100 µL do caldo nutriente (bactérias) e meio líquido RPMI (leveduras) duplamente concentrado. Posteriormente, 100 µL do produto solubilizado, também duplamente concentrado, foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 µg/mL até 8 µg/mL (MARKAN *et al.*,1998), de modo que na primeira linha da placa se encontrará a maior concentração e na última, a menor concentração. Por fim, foram adicionados 10 µL do inóculo dos micro-organismos nas cavidades, onde cada coluna da placa referiu-se, especificamente, a uma cepa.

O controle de crescimento do micro-organismo foi realizado no meio de cultura; com cloranfenicol (100 µg/mL) para bactérias, antifúngico nistatina (100 UI) para leveduras e fluconazol (100 µg/mL) para fungos filamentosos. As placas foram seladas e incubadas a 35°C/24 - 72h para os ensaios com bactérias e leveduras; e a temperatura ambiente (28-30°C) /7-10 dias para fungos filamentosos. No ensaio biológico com as bactérias, após 24 horas de incubação, foi adicionado 20 µL de solução do corante resazurina a 0,01 % (INLAB), reconhecido como um indicador colorimétrico de óxido-redução (MANN, MARKAN, 1998). Após a mudança de coloração do corante (azul para vermelho), considerou-se como indicador de crescimento microbiano; e se a cor permanece azul, significa a ausência de crescimento microbiano. Foi considerada como CIM, a menor concentração do produto capaz de inibir o crescimento das cepas bacterianas usadas nos ensaios, verificado por uma não mudança da coloração do corante indicador. A CIM do produto sobre as cepas fúngicas foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano verificado nas cavidades, quando comparado com o crescimento controle.

4.3.2 - Ensaios biológicos da atividade antimicrobiana

Para bioavaliação *in vitro* dos compostos **HPA-03, HPA-04, HPA-08, HPA-09, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I**, os mesmos foram usados nos ensaios biológicos na concentração 1024 até 32 µg/mL. Contra linhagens de *Staphylococcus aureus* (ATCC- 6538) e *S. aureus* (LM-289).

As cepas foram adquiridas no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Os estudos de atividade antibacteriana foram realizados no Laboratório de Micologia e de Microbiologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba pelo acadêmico de Farmácia Aratã Oliveira C. Costa coordenado pela professora Edeltrudes de Oliveira Lima.

A atividade antimicrobiana dos compostos analisados foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes critérios:

- ✓ 50-500 µg/mL = forte/ótima atividade;
- ✓ 600-1000 µg/mL = moderada atividade;
- ✓ 1000-1500 µg/mL = baixa atividade;
- ✓ Acima de 1500 µg/mL = fraca atividade ou produto inativo (SARTORATTO *et al.*, 2004; HOUGHTON *et al.*, 2007).

No ensaio pela técnica de microdiluição para avaliação da atividade antimicrobiana da substância, na concentração de 1024 a 32 µg/mL, foi observado que a substância **HPA-08** não produziu inibição sobre o crescimento dos microrganismos. As substâncias **HPA-03, HPA-04 e HPA-08** inibiram o crescimento das espécies de bactérias somente na concentração de 1024 µg/mL. A substância **HPA-15D**, apresentou um ótimo resultado, pois na concentração de 128 µg/mL inibiu o crescimento de todas as cepas (100%) de bactérias testadas. A substância **HPA-15I** na concentração de 256 µg/mL, produziu inibição sobre o crescimento microbiano numa proporção de 75% sobre as usadas nos ensaios microbiológicos. As substâncias **HPA-15F e HPA-15G**, causaram atividade inibitória sobre o crescimento microbiano, cujas Concentração Inibitória Mínima apresentaram intervalos de 256 a 1024 µg/mL, **Tabela 18**.

Tabela 18- Efeitos antimicrobianos das oito substâncias sobre bactérias com a técnica de microdiluição.

Concentração Inibitória Mínima- CIM (µg/mL)		
Substâncias (µg/mL)	S. aureus (ATCC-6538)	S. aureus (LM-289)
HPA-03	1024	1024
HPA-04	1024	1024
HPA-08	+	+
HPA-09	1024	1024
HPA-15D	128	128
HPA-15F	512	512
HPA-15G	256	256
HPA-15I	256	256
Cloranfenicol	-	-
Nistatina	-----	-----
Micro-organismo	+	+

(+) Crescimento do micro-organismo. (-) Ausência de crescimento do micro-organismo. (-----) maior ênfase ao não crescimento do micro-organismo.

4.3.3 - Ensaios biológicos da atividade antifúngica

A atividade *in vitro* dos compostos **HPA-03, HPA-04, HPA-08, HPA-09, HPA-15D, HPA-15F, HPA-15G e HPA-15I**. Os mesmos foram usados nos ensaios biológicos na concentração 1024 até 32 µg/mL, solubilizadas em dimetilsulfóxido-DMSO (MERK), numa proporção até 2%, para não ocorrer interferência sobre a biologia do micro-organismo. Adicionou 10 µL de Tween 80% e, em seguida, água destilada e esterilizada na quantidade suficiente para três (03) mL.

Os ensaios de atividade antifúngica *in vitro* foram realizados em meio líquido Caldo Nutriente-CN. Os meios de cultura foram preparados e usados conforme as instruções de cada fabricante.

As linhagens usadas nesse trabalho foram: *Cândida albicans* (ATCC-76645),

Cândida albicans (LM-P20), *Cândida tropicalis* (ATCC-13803), *Cândida tropicalis* (LM-31), *Cândida krusei* (LM-13) e *Cândida krusei* (LM-978) usando como padrão o fármaco nistatina (100 UI /mL).

As cepas foram adquiridas no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Os estudos de atividade antifúngica foram realizados no Laboratório de Micologia e de Microbiologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba pelo acadêmico de Farmácia Aratã Oliveira C. Costa coordenado pela professora Edeltrudes de Oliveira Lima.

A atividade antifúngica dos compostos analisados foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes valores (critérios):

- ✓ 50-500 µg/mL = forte/ótima atividade;
- ✓ 600-1000 µg/mL = moderada atividade;
- ✓ 1000-1500 µg/mL = baixa atividade;
- ✓ Acima de 1500 µg/mL = fraca atividade ou produto inativo (SARTORATTO *et al.*, 2004; HOUGHTON *et al.*, 2007).

De acordo com os resultados mostrados na tabela a substância **HPA-08** não produziu inibição sobre o crescimento dos microrganismos testados. Os compostos **HPA-03**, **HPA-04** e **HPA-08** tiveram a Concentração Inibitória Mínima somente na concentração de 1024 µg/mL. Já o composto **HPA-15D** apresentou um ótimo resultado, pois na concentração de 128 µg/mL inibiu o crescimento de todas as cepas (100%) de leveduras testadas. A substância **HPA-15I** na concentração de 256 µg/mL produziu inibição sobre o crescimento microbiano numa proporção de 75% nos ensaios microbiológicos com as linhagens de *Cândida albicans* (ATCC-76645), *Cândida albicans* (LM-P20), *Cândida krusei* (LM-13) e *Cândida krusei* (LM-978). O mesmo composto na concentração de 512 µg/mL produziu inibição de 50% sobre as linhagens de *Cândida tropicalis* (ATCC-13803), *Cândida tropicalis* (LM-31). As substâncias **HPA-15F** e **HPA-15G**, causaram atividade inibitória sobre o crescimento microbiano, cujas CIM apresentaram intervalos de 256 a 1024 µg/mL, **Tabela 19**.

Tabela 19: Resultados da avaliação da Concentração inibitória mínima- CIM ($\mu\text{g/mL}$) dos ensaios antifúngicos - Técnica de micro diluição.

Concentração Inibitória Mínima- CIM ($\mu\text{g/mL}$)						
Substâncias ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Cândida albicans</i> (ATCC-76645)	<i>Cândida albicans</i> (LM-P20)	<i>Cândida tropicalis</i> (ATCC-13803)	<i>Cândida tropicalis</i> (LM-31)	<i>Cândida krusei</i> (LM-13)	<i>Cândida krusei</i> (LM-978)
HPA-03	1024	1024	1024	1024	1024	1024
HPA-04	1024	1024	1024	1024	1024	1024
HPA-08	+	+	+	+	+	+
HPA-09	1024	1024	1024	1024	1024	1024
HPA-15D	128	128	128	128	128	128
HPA-15F	512	512	512	512	1024	1024
HPA-15G	256	256	512	512	512	512
HPA-15I	256	256	512	512	256	256
Cloranfenicol	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Nistatina	-	-	+	-	-	-
Micro-organismo	+	+	+	+	+	+

(+) Crescimento do micro-organismo. (-) Ausência de crescimento do micro-organismo

4.4 - ESTUDOS FARMACOLÓGICOS DOS COMPOSTOS DERIVADOS DA IMIDAZOLIDINAS-2,4-DIONA

Foram investigados os possíveis efeitos farmacológicos dos derivados imidazolidínicos [5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-05**); 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-10**); 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-14**); 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (**IM-15**) e 1-metil-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15D**)].

Com o composto 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-05**) foi realizado estudos investigativos sobre a atividade antinociceptiva central. Trabalho realizado por Paula Regina Rodrigues Salgado, estudante de mestrado sob a orientação do **Prof. Dr. Reinaldo Nóbrega de Almeida**.

Com o composto 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-05**) foi realizado estudos psicofarmacológicos pré-clínicos em camundongos. Trabalho realizado por Ana Karina Holanda Leite Maia, estudante de Doutorado sob a orientação do **Prof. Dr. Reinaldo Nóbrega de Almeida**.

Com o composto 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-05**) foi realizado estudos comparativos da toxicidade aguda com o 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-14**) em camundongos Swiss. Trabalho realizado por Luciana da Silva Nunes Ramalho em seu Trabalho de Conclusão de Curso, sob a orientação da **Prof^a. Dr^a. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz**.

Com o composto 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-05**) foi realizado ensaios toxicológicos pré-clínicos em roedores. Projeto aprovado no programa institucional de iniciação científica (PIBIC-CNPQ) com vigência de agosto de 2013 a agosto de 2014 sob a orientação da **Prof^a. Dr^a. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz**.

Com o composto 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-10**) foi realizado evidências pré-clínicas da ação antinociceptiva do derivado imidazolidínico em estudos psicofarmacológicos. Trabalho realizado por Ronaldo Bezerra de Queiroz estudante de mestrado sob a orientação da **Prof^a. Dr^a. Liana Clébia de Moraes Pordeus**.

Com o composto 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-14**) foi realizado avaliação da toxicidade aguda do derivado imidazolidínico em ratos.

Projeto aprovado no programa institucional de iniciação científica (PIBIC-CNPQ) com vigência de agosto de 2013 a agosto de 2014 sob a orientação da **Profª. Drª. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz**.

Com o composto 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-14**) foi realizada avaliação psicofarmacológica do derivado imidazolidínico em camundongos. Trabalho realizado por Fabíola Lélis de Carvalho aluna de Mestrado sob a orientação da **Profª. Drª. Liana Clébia Soares Lima de Moraes**.

Com o composto 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (**IM-15**) foi realizado o screening farmacológico na atividade Antitumoral *in vivo*—Modelo de Carcinoma Ascítico de Ehrlich. O trabalho está sendo realizado pelo grupo de pesquisa da **Profª. Drª. Mariana Vieira Sobral**. É um projeto de Doutorado e está sendo elaborado outro de Pós-Doutorado para avaliar com maior detalhe esse efeito do derivado imidazolidínico acima citado.

Com o composto 1-metil-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15D**) foi realizado o screening farmacológico da toxicidade clínica. O trabalho vai ser realizado pelo grupo de pesquisa da **Profª. Drª. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima**. Foi aprovado pelo comitê de ética um projeto de Doutorado e está sendo elaborado outro de Pós-Doutorado para avaliar com maior detalhe esse efeito do derivado imidazolidínico acima citado.

4.4.1 - ESTUDOS FARMACOLÓGICOS

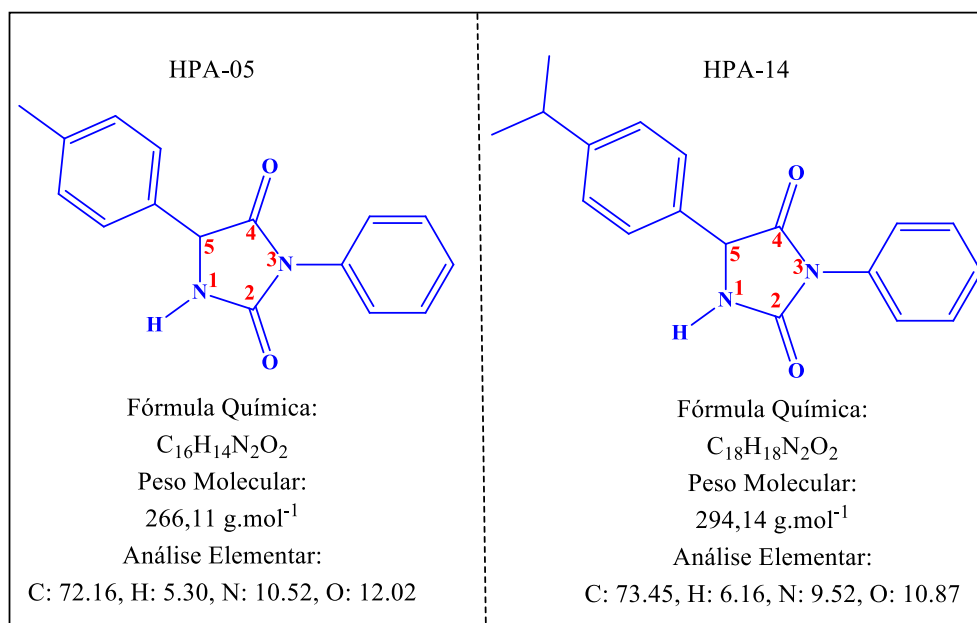
As atividades farmacológicas dos derivados imidazolidínicos **HPA-05**, **HPA-10** e **HPA-14** foram realizadas no Laboratório de Psicofarmacologia Professor Elizaldo A. Carlini do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da UFPB.

As atividades farmacológicas dos derivados imidazolidínicos acima citado foram realizadas de acordo com o protocolo experimental adotado pelo Laboratório de Psicofarmacologia Prof. Dr. Elisaldo A. Carlini que investiga as influências de substâncias sobre o SNC e SNA. Os testes foram realizados no Setor de Experimentação Comportamental do Biotério Prof. Dr. Thomas George do LTF/UFPB no período compreendido entre as 12:00 e 17:00 horas. No estudo, foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) albinos da linhagem Swiss, com 2 a 3 meses de idade, pesando entre 25 a 35 gramas. No biotério, os animais foram alojados em gaiolas de polietileno, contendo 20 camundongos cada, mantidos sob condições monitoradas de temperatura equivalente a $21 \pm 1^\circ \text{C}$. Os animais tiveram uma dieta controlada à base de ração e água. Os mesmos foram mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo a

fase clara de 6:00 às 18:00 horas. Todos os animais foram utilizados uma única vez e em seguida sacrificados por um técnico habilitado ao final de cada experimento.

Antes dos estudos farmacológicos foram feitos os testes preliminares: a toxicidade, o cálculo da DL_{50} e a triagem farmacológica comportamental. Os passos seguintes foram os testes mais específicos.

4.4.1.1 - Estudos com os compostos HPA-05 e HPA-14



Esse estudo foi desenvolvido por Luciana da Silva Nunes Ramalho, aluna de graduação do curso de farmácia. Foi um estudo comparativo utilizando os derivados imidazolidínicos: 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-05**) e o 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-14**).

No estudo, para cada imidazolidina foi utilizado 24 camundongos Swiss (grupo de 12), machos e fêmeas (nulíparas e não grávidas), pesando entre 25 e 35 gramas, fornecidos pelo CBIOTEC da UFPB (RAMALHO, 2014).

4.4.1.2 - Ensaios toxicológicos agudos

Resolução RE nº 90/2004 da ANVISA serviu de orientação para o ensaio toxicológico agudo. Nesse ensaio foram utilizados dois grupos de 12 animais selecionados sendo um grupo controle e o outro grupo tratado, **Tabela 20**.

Tabela 20: Quantidade de animais verso imidazolidíνας usadas.

Grupos	Sexo	Quantidade de animais	Quantidade de droga
Controle	Macho	Seis	Veículo de diluição
	Fêmea		
Tratado	Macho	Seis	Dose de 1000 mg/Kg
	Fêmea		

Os animais foram distribuídos em gaiolas separados por sexo e a droga em estudo foi administrada via intraperitoneal (i.p). Após a administração de uma única dose, os parâmetros observados foram:

- ✓ Consumo de água e ração;
- ✓ Peso dos animais;
- ✓ Parâmetros hematológicos e bioquímicos do sangue
- ✓ Triagem farmacológica para se detectar sinais de atividade no Sistema Nervoso Central (SNC).

4.4.1.3 - Consumo de água e ração

Foram avaliados diariamente, desde o 1º dia até a 2ª semanas após a administração da dose, **Tabela 21**.

Tabela 21: Consumo de água e ração com o tratamento com as imidazolidíνας.

Água			
Grupos	Substância	Fêmea	Macho
Tratado com 1000 mg/Kg	HPA-05	Diminuiu	Aumentou
	HPA-14	Diminuiu	Diminuiu

Ração			
Grupos	Substância	Fêmea	Macho
Tratado com 1000 mg/Kg	HPA-05	Aumentou	Diminuiu
	HPA-14	Diminuiu	Diminuiu

4.4.1.4 - Os pesos dos Animais

Os animais usados nesse estudo foram pesados no 1º dia (basal), no 7º e no 14º dia. Como o estudo foi todo desenvolvido comparando o efeito da droga com o grupo controle (RAMALHO, 2014). Os resultados desse acompanhamento estão disponíveis na **Tabela 22**.

Tabela 22: Pesos dos animais com o tratamento com as imidazolidíνας.

Machos			
Grupos	Substância	7º dia	14º dia
Tratado com 1000 mg/Kg	HPA-05	*NHACC	*NHACC
	HPA-14	*NHACC	*NHACC
Fêmeas			
Grupos	Substância	7º dia	14º dia
Tratado com 1000 mg/Kg	HPA-05	*NHACC	*NHACC
	HPA-14	*NHACC	*NHACC

*NHACC = Não Houve Alteração Comparado ao grupo Controle.

A **Tabela 22** apresenta os resultados obtidos do acompanhamento feito durante 14 dias após a aplicação das substâncias imidazolidíνας (**HPA-05** e **HPA-14**) na dose de 1000 mg/kg nos animais com relação ao ganho de peso. Observou-se que não houve alteração nos pesos dos animais tratados com as imidazolidíνας (**HPA-05** e **HPA-14**) na dose de 1000 mg/kg quando comparado com os pesos dos animais controle (não recebeu a substância imidazolidína em estudo).

4.4.1.5 - Análise laboratorial do sangue

Nos estudos dos parâmetros bioquímicos o mesmo grupo controle foi utilizado na comparação das duas substâncias: HPA-05 e HPA-14 (RAMALHO, 2014). Após duas semanas da administração das drogas, foram encontradas alterações bioquímicas para todos os animais de ambos os sexos **Tabela 23**.

Tabela 23 : Parâmetros bioquímicos obtidos do soro de camundongos tratados com a dose de 1000 mg/kg com os compostos imidazolidínicos HPA-05 e HPA-14 durante o ensaio de toxicidade aguda. Os valores estão expressos em média $\pm$ e.p.m. (n=6). Teste “t” de Student. *p<0,05.

Grupos	Creatinina (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	ÁcidoÚrico (mg/dL)	AST (U/l)	ALT (U/l)	Fosfatase Alcalina (U/l)	Ca ⁺² (g/dL)
Machos								
Controle	0,37 $\pm$ 0,01	73,90 $\pm$ 6,95	149,3 $\pm$ 12,72	3,60 $\pm$ 0,78	248,7 $\pm$ 0,89	62,37 $\pm$ 5,90	494,6 $\pm$ 51,77	3,63 $\pm$ 0,24
HPA-14	0,38 $\pm$ 0,01	80,08 $\pm$ 4,52	136,0 $\pm$ 24,84	2,64 $\pm$ 0,31	175,9 $\pm$ 14,02*	67,10 $\pm$ 5,92	384,5 $\pm$ 15,15	8,36 $\pm$ 0,24
HPA-05	0,28 $\pm$ 0,05	81,08 $\pm$ 5,09	155,7 $\pm$ 31,42	2,92 $\pm$ 0,25	212,7 $\pm$ 24,73	70,28 $\pm$ 6,46	469,1 $\pm$ 31,61	4,68 $\pm$ 0,32
Fêmeas								
Controle	0,36 $\pm$ 0,01	66,60 $\pm$ 3,85	98,50 $\pm$ 9,80	3,22 $\pm$ 0,56	207,7 $\pm$ 14,65	67,48 $\pm$ 4,24	504,8 $\pm$ 48,33	4,22 $\pm$ 0,23
HPA-14	0,41 $\pm$ 0,02	70,10 $\pm$ 6,96	120,2 $\pm$ 8,60	2,56 $\pm$ 0,38	272,0 $\pm$ 23,45	84,82 $\pm$ 6,57	350,9 $\pm$ 31,35	7,2 $\pm$ 0,15*
HPA-05	0,38 $\pm$ 0,02	77,12 $\pm$ 4,72	105,3 $\pm$ 20,51	3,95 $\pm$ 0,54	202,3 $\pm$ 13,44	65,55 $\pm$ 5,01	468,8 $\pm$ 19,25	6,38 $\pm$ 0,48*

4.4.1.6 - Determinação da Toxicidade, o cálculo da dose letal 50% (DL₅₀) e os estudos sobre o Sistema Nervoso Central para o HPA-05

No estudo realizado por Salgado (2011), com o composto **HPA-05**, foi feito a toxicidade aguda, a triagem farmacológica comportamental do composto imidazolidínico e a avaliação geral da atividade sobre o Sistema Nervoso Central utilizando camundongos machos (SALGADO, 2011). Os resultados estão disponíveis nas **Tabelas 24, 25 e 26**.

Tabela 24: Toxicidade aguda do composto HPA-05 em diferentes doses.

Dose (mg/kg)	Tempo de Observação (h)	Mortalidade (%)
25	0,5;1;2;3;4;24 até 14 dias	0
50	0,5;1;2;3;4;24 até 14 dias	0
100	0,5;1;2;3;4;24 até 14 dias	0
200	0,5;1;2;3;4;24 até 14 dias	0
1000	0,5;1;2;3;4;24 até 14 dias	0

Como mostra na **Tabela 24**, das cinco doses utilizadas após esta avaliação, em um período de observação de 14 dias, não foram observadas mortes dos animais. Dessa forma, a DL₅₀ do composto **HPA-05** não pôde ser determinada, sugerindo-se que a mesma apresenta baixa toxicidade.

Na triagem farmacológica comportamental foi acompanhado o possível efeito da droga **HPA-05** no SNC e SNA, na qual foram observados os parâmetros comportamentais do animal que possibilitem caracterizar o efeito central da droga. Esse procedimento assegurou um estudo com uma boa margem de segurança. Após determinar a DL₅₀, avaliou-se os principais efeitos na triagem comportamental, realizada com camundongos tratados com o composto **HPA-05** com os dados experimentais e os resultados obtidos representados na **Tabela 25**.

Tabela 25: Triagem farmacológica comportamental do composto imidazolidínico HPA-05.

Dose (mg/kg)	Tempo de Observação (min)	Efeitos comportamentais
25	30	(-) ambulação, (+) analgesia, (+) contorções abdominais
	60	(-) ambulação
	120	(-) ambulação
	180	(-) ambulação
	240	(-) ambulação
50	30	(-) ambulação, (+) analgesia
	60	(-) ambulação, (+) analgesia
	120	(-) ambulação
	180	(-) ambulação
	240	(-) ambulação
100	30	(-) ambulação, (++) analgesia
	60	(-) ambulação, (++) analgesia
	120	(-) ambulação, (+) analgesia
	180	(-) ambulação
	240	(-) ambulação

Continuação da Tabela 25:

Dose (mg/kg)	Tempo de Observação (min)	Efeitos Comportamentais
200	30	(-) ambulação, (++) analgesia
	60	(-) ambulação, (++) analgesia
	120	(-) ambulação, (+) analgesia
	180	(-) ambulação, (+) analgesia
	240	(-) ambulação
1000	30	(-) ambulação, (++) analgesia, (+) perda do reflexo auricular, (+) resposta ao toque diminuída, (+) ptose palpebral
	60	(-) ambulação, (++) analgesia, (+) perda do reflexo auricular, (+) resposta ao toque diminuída, (+) ptose palpebral
	120	(-) ambulação, (++) analgesia, (+) perda do reflexo auricular, (+) resposta ao toque diminuída, (+) ptose palpebral
	180	(-) ambulação, (+) analgesia
	240	(-) ambulação

Tabela 26: Resultados da avaliação geral da atividade sobre o Sistema Nervoso Central do **HPA-05**.

Avaliação Geral da Atividade sobre o SNC	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Tempo (minutos)
Teste do Campo Aberto	50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg	H₂O/tween (0,1 mL/10g)	
Resultados observados na ambulação (número de cruzamentos dos seguimentos pelo animal com as quatro patas durante 5 minutos)	Apresentou uma diminuição de 61%	Apresentou uma diminuição de 66%	Apresentou uma diminuição de 68%	Controle	
Resultados observados no tempo de comportamento de auto-limpeza e defecação (número de bolos fecais) durante 5 minutos	Apresentou uma diminuição de 78%	Apresentou uma diminuição de 68%	Apresentou uma diminuição de 100%	Controle	30 60 120
Resultados observados no parâmetro levantar com o tempo de exploração do ambiente durante 5 minutos	Apresentou uma diminuição de 90%	Apresentou uma diminuição de 96%	Apresentou uma diminuição de 96%	Controle	
Teste do Rota-Rod					
Resultados apresentados no teste do Rota-Rod	Não apresentou uma diminuição significa	Não apresentou uma diminuição significa	Não apresentou uma diminuição significa	Controle	

Continuação da Tabela 26:

Avaliação da Atividade Antinociceptiva	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Teste das Contorções Abdominais Induzidas por Ácido Acético Resultados Observados durante 10 minutos após o início dos efeitos	50 mg/kg + ácido acético 1% Houve redução de 97% das contorções	100 mg/kg + ácido acético 1% Houve redução de 97% das contorções	200 mg/kg + ácido acético 1% Houve redução de 99% das contorções	H₂O/tween 0,1 mL/10g + ácido acético 1% Controle	morfina (10 mg/kg) + ácido acético 1% Houve redução de 96% das contorções
Atividade Antinociceptiva Central	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Teste da Placa Quente Resultados Observados durante 30, 60 e 120 minutos após a administração.	50 mg/kg Houve um aumento médio de 3 vezes na latência para percepção do estímulo térmico	100 mg/kg Houve um aumento médio de 5 vezes na latência para percepção do estímulo térmico	200 mg/kg Houve um aumento médio de 5 vezes na latência para percepção do estímulo térmico	H₂O/tween 0,1 mL/10g Controle	morfina (10 mg/kg) Houve um aumento médio de 5 vezes na latência para percepção do estímulo térmico

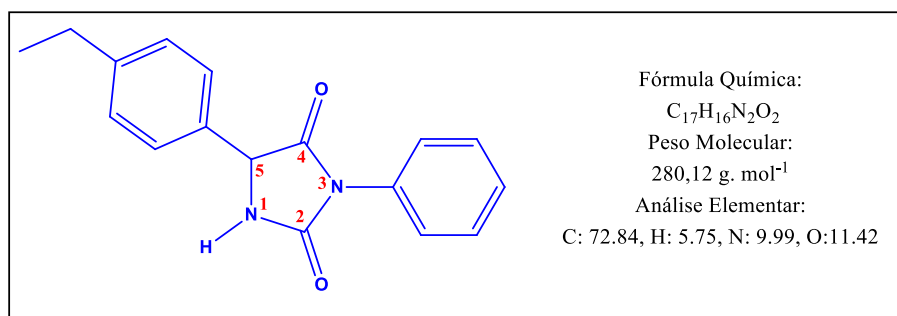
Continuação da Tabela 26:

Atividade Antinociceptiva Central	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Teste da Formalina (Após trinta minutos, 20 µL de solução de formalina 2,5% (0,92% de formaldeído diluído em solução salina) foram injetadas na região subplantar da pata posterior direita dos camundongos) Resultados da 1ª Fase (Após a administração observou o tempo total de lambida da pata que recebeu a formalina durante 5 minutos) Resultados da 2ª Fase (Após um período de 15 minutos, novamente foi realizado o teste por 15 minutos)	50 mg/kg + 20 µL de solução de formalina 2,5% Houve diminuição de 59% do tempo de lambida da pata Houve diminuição de 95% do tempo de lambida da pata	100 mg/kg + 20 µL de solução de formalina 2,5% Houve diminuição de 63% do tempo de lambida da pata Houve diminuição de 99% do tempo de lambida da pata	200 mg/kg + 20 µL de solução de formalina 2,5% Houve diminuição de 74% do tempo de lambida da pata Houve diminuição de 99% do tempo de lambida da pata	Veículo + 20 µL de solução de formalina 2,5% Controle Controle	Morfina (10 mg/kg) + 20 µL de solução de formalina 2,5% Houve diminuição de 72% do tempo de lambida da pata Houve diminuição de 98% do tempo de lambida da pata

De acordo com os resultados alcançados no estudo com o derivado imidazolidínico **HPA-05**, após tratamento agudo utilizando-se camundongos machos, pode-se verificar que nas doses e vias testadas: **HPA-05** apresenta uma elevada DL_{50} , sendo este fato indicativo de que a substância apresenta baixa toxicidade: demonstra possuir perfil semelhante ao de drogas depressoras do SNC, a partir dos resultados observados na triagem farmacológica comportamental, entretanto, não comprometeu a coordenação motora dos animais, diminuindo-se a probabilidade de um efeito miiorrelaxante ou neurotóxico; revela propriedades antinociceptivas através da realização de testes não-específicos, como o teste das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético. Estas propriedades antinociceptivas envolvem não só componentes periféricos como também centrais, diante do que foi observado nos testes específicos da formalina e da placa quente e o seu mecanismo de ação antinociceptivo envolve outra via que não a opióide, uma vez que não houve reversão deste efeito induzido pela **HPA-05** (200 mg/kg), em ambas as fases do teste da formalina com a naloxona.

4.4.2 - Estudos com o composto HPA-10

4.4.2.1 - Determinação da Toxicidade e o cálculo da dose letal 50% (DL_{50}) para o HPA-10



Com o **HPA-10** foi realizado o Screening com as doses 400, 800, 1200, 2000 e 3000 mg/kg, **Tabela 27** (QUEIROZ, 2011). A determinação da toxicidade aguda foi estimada através do cálculo da DL_{50} em camundongos pela via i.p. utilizando grupos de 10 animais, o acompanhamento foi feito durante 72 horas como mostra a **Tabela 27**. O número de animais mortos foi registrado.

Tabela 27: Toxicidade aguda do composto HPA-10 em diferentes doses.

Dose (mg/kg)	Tempo de Observação (h)	Mortalidade (%)
400	0,5;1;2;4;24;72	0
800	0,5;1;2;4;24;72	0
1200	0,5;1;2;4;24;72	10
2000	0,5;1;2;4;24;72	70
3000	0,5;1;2;4;24;72	100

Como mostra na **Tabela 27** apenas a dose de 3000 mg/kg provocou mortalidade de 100% dos animais, enquanto que as doses de 400 e 800 mg/kg não provocou morte. A DL_{50} para o composto **HPA-10**, por via i.p., foi estimada em 1358,9 mg/kg do animal (QUEIROZ, 2011). Já os efeitos do composto (**HPA-10**) no SNC e SNA estão disponíveis nas **Tabelas 28 e 29**.

Tabela 28: Triagem farmacológica comportamental do composto HPA-10.

Dose (mg/kg)	Tempo de Observação (min)	Mudança observada
50	30	Nenhuma
	60	Nenhuma
	120	Nenhuma
	180	Nenhuma
	240	Limpeza
100	30	Nenhuma
	60	Nenhuma
	120	Nenhuma
	180	Limpeza
	240	Nenhuma
200	30	Analgesia
	60	Analgesia
	120	Analgesia/ Limpeza
	180	Analgesia/ Limpeza
	240	Limpeza

Tabela 29: Resultados da avaliação geral da atividade sobre o SNC e no SNA com o composto HPA-10.

Atividade Antinociceptiva	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Teste das Contorções Abdominais Induzidas por Ácido Acético Resultados Observados durante 10 minutos após o início dos efeitos	50 mg/kg + ácido acético 0,85%	100 mg/kg + ácido acético 0,85%	200 mg/kg + ácido acético 0,85%	H ₂ O/tween 0,1 mL/10g + ácido acético 0,85%	morfina (6 mg/kg) + ácido acético 0,85%
	*NHRCCGC	**HRSCCGC	*** HRCMM	Grupo controle	****HRC
Atividade Antinociceptiva Central	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Teste da Placa Quente Resultados Observados durante 30, 60 e 120 minutos após a administração	50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg	H ₂ O/tween 0,1 mL/10g	morfina (6 mg/kg)
	*NHATPCGC	*NHATPCGC	*NHATPCGC	Grupo controle	**HATPCGC
Atividade Antinociceptiva Central	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Teste da Formalina (Após trinta minutos, 20 µL de solução de formalina 2,5% (0,92% de formaldeído diluído em solução salina) foram injetadas na região subplantar da pata posterior direita dos camundongos)	50 mg/kg + 20 µL de solução de formalina 2,5%	100 mg/kg + 20 µL de solução de formalina 2,5%	200 mg/kg + 20 µL de solução de formalina 2,5%	Veículo + 20 µL de solução de formalina 2,5%	Morfina (10 mg/kg) + 20 µL de solução de formalina 2,5%
Resultados da 1ª Fase (Após a administração observou o tempo total de lambida da pata que recebeu a formalina durante 5 minutos)	*NHDTLP	*NHDTLP	*NHDTLP	Grupo controle	**HDTLP
Resultados da 2ª Fase (Após um período de 10 minutos, novamente foi registrado o parâmetro citado por mais 15 minutos)	*NHDTLP	**HDTLP	**HDTLP	Grupo controle	**HDTLP

*NHRCCGC = Não Houve Redução da Contorção Comparada ao Grupo Controle.

***HRCMM = Houve Redução das Contorções Melhor que a Morfina.

*NHATPCGC = Não houve aumento no tempo de permanência na placa quente comparado ao grupo controle.

**HATPCGC = Houve aumento no tempo de permanência na placa quente comparado ao grupo controle.

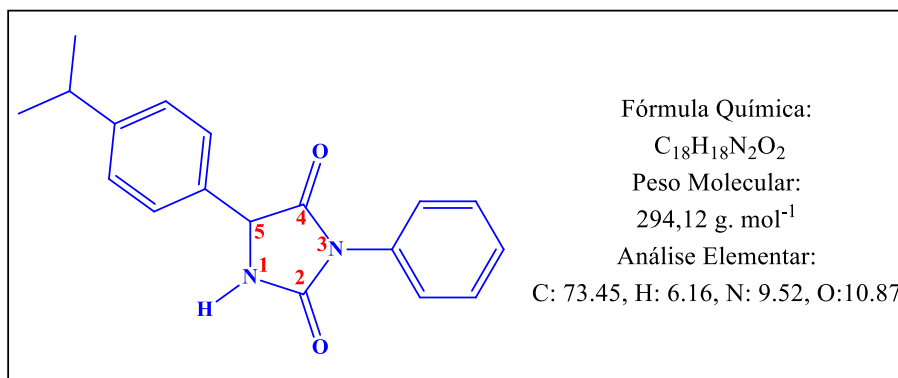
*NHDTLP = Não houve diminuição do tempo de lambida da pata.

**HRSCCGC = Houve uma redução significativa das contorções.

****HRC = Houve redução das contorções.

**HDTLP = Houve uma diminuição do tempo de lambida da pata.

4.4.2.2 - Estudo da ação no sistema nervoso central (SNC) de camundongos com o composto HPA-14



Na investigação do composto HPA-14 foram realizados os seguintes testes preliminares: solubilidade, pH, triagem farmacológica comportamental e a DL₅₀ (CARVALHO, 2011). Seguido da **avaliação geral da atividade sobre o SNC** e por fim foi realizado uma **avaliação da atividade psicodpressora** (CARVALHO, 2011). Os resultados encontrados estão disponíveis nas **Tabelas 30, 31 e 32** seguintes.

Tabla 30: Toxicidade aguda do composto HPA-14 em diferentes doses.

Dose (mg/kg)	Tempo de Observação (h)	Mortalidade
50	0,5;1;2;4;24;72	Não houve
100	0,5;1;2;4;24;72	1 animal
200	0,5;1;2;4;24;72	Não houve
800	0,5;1;2;4;24;72	1 animal
1600	0,5;1;2;4;24;72	Todos os animais

*Mediante os resultados foi estabelecido a DL₅₀ para o composto **HPA-14** de 1024 mg da amostra por quilograma de animal (1024 mg/kg).

Tabela 31: Triagem farmacológica comportamental do composto HPA-14.

Dose (mg/kg)	Tempo de Observação (min)	Efeitos comportamentais observados
50	30	(+) Contorções
	60	Sem alteração no comportamento
	120	Sem alteração no comportamento
	180	Sem alteração no comportamento
	240	Sem alteração no comportamento
100	30	(+) Contorções
	60	Sem alteração no comportamento
	120	(-) ambulação; (+) ataxia; (-) Resposta ao toque
	180	(-) ambulação; (+) ataxia; (-) Resposta ao toque; (-) reflexo de endireitamento
	240	(-) ambulação; (+) ataxia; (-) Resposta ao toque; (-) reflexo de endireitamento
200	30	(+) Contorções
	60	Sem alteração no comportamento
	120	(-) ambulação; (+) ataxia; (-) Resposta ao toque
	180	(-) ambulação; (+) ataxia; (-) Resposta ao toque; (-) reflexo de endireitamento
	240	(-) ambulação; (+) ataxia; (-) Resposta ao toque; (-) reflexo de endireitamento
400	30	Sem alteração no comportamento
	60	(+) analgesia
	120	(+) ataxia; (-) reflexo de endireitamento
	180	(+) ataxia; (-) reflexo de endireitamento
	240	(+) ataxia; (-) reflexo de endireitamento

Significado: (-) efeito diminuído; (--) efeito muito diminuído; (+) efeito presente; (++) efeito presente e intenso.

Continuação da Tabela 31:

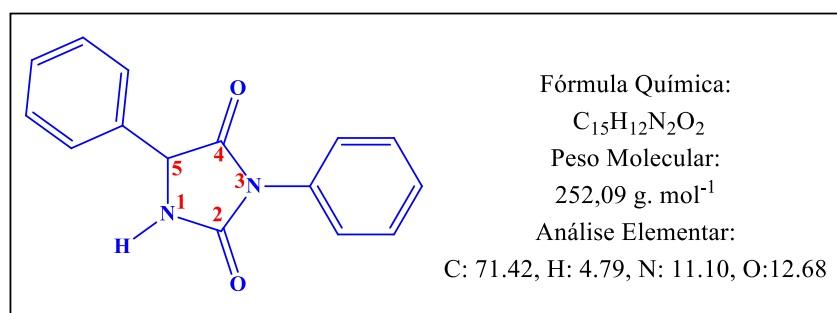
Dose (mg/kg)	Tempo de Observação (min)	Efeitos comportamentais observados
800	30	(+) ataxia
	60	(+) ataxia; (+) analgesia
	120	(++) ataxia; (+) analgesia; (-) Resposta ao toque; (-) reflexo de endireitamento; (-) reflexo auricular; (-) reflexo corneal
	180	(++) ataxia; (+) analgesia; (-) Resposta ao toque; (-) reflexo de endireitamento; (-) reflexo auricular; (-) reflexo corneal
	240	(++) ataxia; (+) analgesia; (-) Resposta ao toque; (-) reflexo de endireitamento; (-) reflexo auricular; (-) reflexo corneal; (+) lacrimejamento
1600	30	(-) ambulação; (+) ataxia; (-) força para agarrar; (-) reflexo auricular; (-) resposta ao toque; (-) reflexo corneal; (+) sedação
	60	(--) ambulação; (++) ataxia; (-) força para agarrar; (-) reflexo auricular; (-) resposta ao toque; (-) reflexo corneal; (+) sedação; (+) saltos; (+) tremores; (+) abdução das patas do trem posterior
	120	(--) ambulação; (++) ataxia; (-) força para agarrar; (-) reflexo auricular; (-) resposta ao toque; (--) reflexo corneal; (+) sedação; (-) reflexo no endireitamento; (+) saltos; (++) tremores; (+) abdução das patas do trem posterior; (+) pedalar
	180	(--) ambulação; (++) ataxia; (-) força para agarrar; (-) reflexo auricular; (-) resposta ao toque; (--) reflexo corneal; (+) sedação; (-) reflexo no endireitamento; (+) saltos; (++) tremores; (+) abdução das patas do trem posterior; (+) pedalar
	240	(--) ambulação; (++) ataxia; (-) força para agarrar; (-) reflexo; auricular; (-) resposta ao toque; (--) reflexo corneal; (+) sedação; (-) reflexo no endireitamento; (+) saltos; (++) tremores; (+) abdução das patas do trem posterior; (+) pedalar

Significado: (-) efeito diminuído; (--) efeito muito diminuído; (+) efeito presente; (++) efeito presente e intenso

O composto **HPA-14**, por sua vez, administrado por via i.p. (50, 100 e 200 mg/kg), foi capaz de aumentar o tempo de imobilidade dos camundongos, reduzir a ambulação e o número de mergulhos no teste da placa perfurada. O teste da placa perfurada analisa drogas ansiolíticas e o mergulho dos animais são inversamente proporcionais ao estado de ansiedade dos mesmos. A droga quando aplicada por via i.p. nas concentrações 50, 100 e 200 mg/kg, foi capaz reduzir o tempo de permanência desses animais na barra giratória do teste do rota Rod. O número máximo de quedas permitidas foi de 3 sendo que, após a terceira, o animal não mais era reconduzido no rota-rod. O tempo máximo de permanência permitido no rota-rod foi de 1 minuto. Com isso, o **HPA-14** sugere um possível efeito sedativo/relaxante muscular.

O derivado imidazolidínico **HPA-14** apresentou alterações comportamentais semelhantes àquelas demonstradas por drogas depressoras do SNC, os efeitos causados por HPA-14 foram ataxia, perda do reflexo de endireitamento, resposta ao toque diminuída, perda dos reflexos corneal e auricular, ambulação diminuída e sedação. Além disso, nos animais que receberam a dose de 1600 mg/kg de **HPA-14** foram observados tremores, saltos e comportamento de pedalar, possivelmente devido à toxicidade dessa dose elevada. Os animais foram observados aos 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após os respectivos tratamentos. Estudos de toxicidade aguda mostram que o valor da DL₅₀ calculado para o HPA-14 quando administrado por via i.p foi de 1024 mg/kg. No teste do campo aberto, os animais foram divididos em quatro grupos de oito animais cada, nos quais foram administrados veículo em diferentes doses (75, 150 e 300 mg/kg), via intraperitoneal. Uma hora após os respectivos tratamentos, os animais foram colocados individualmente no campo aberto e observados durante cinco minutos. No teste do campo aberto, dois parâmetros foram avaliados: o número total de cruzamentos, que avalia a atividade exploratória do animal, que pode ser afetada por fármacos com ação no SNC ou relaxante musculares periféricos; o número total do levantar, que avaliam o grau de sedação ou medo (ansiedade) e podem ser alterados por fármacos com atividade ansiolítica. Todas as doses utilizadas foram capazes de reduzir a atividade exploratória dos camundongos, caracterizada pela redução do número de segmentos cruzados com as quatro patas pelo animal.

4.4.2.4 - Estudo Antitumoral *in vivo* – Modelo de Carcinoma Ascítico de Ehrlich



Na parte experimental inicial foram utilizados três animais com a dose de 50 mg/kg de animal e a substância imidazolidínica utilizada foi o IM-15 e um controle, **Tabela 32.**

Tabela 32: Efeitos do IM-15 e Controle na viabilidade celular, volume tumoral e peso dos tumores de Carcinoma Ascítico de Ehrlich, camundongos após nove dias de tratamento.

Grupos	Dose (mg/kg)	Viabilidade celular (x10 ⁶ cél./mL)	Volume tumoral (mL)	Peso tumoral (g)
Controle	-	232,5±6,57	7,17±0,69	8,53±0,68
IM-15	50	11,0±0,58 ^a	0,05±0,02 ^a	1,10±0,64 ^a

Dados apresentados como média ± erro padrão da média de três animais. ^a $p < 0,05$.
Dados analisados em comparação com grupo controle por ANOVA seguido de Tukey.

Os resultados apresentados na **Tabela 32** demonstram que a substância IM-15 tem potencial antitumoral significativa. Para aprofundar os estudos com o composto IM-15 foi montado um projeto de Doutorado e direcionado a uma aluna para realizar os testes de avaliação de atividade antitumoral (com a colaboração da Prof^a. Mariana Vieira Sobral), antinociceptiva e ansiolítica (com a colaboração da Prof^a. Liana Clébia de Moraes Pordeus), e a avaliação de seus possíveis mecanismos de ação. Além disso, faremos a avaliação da toxicidade *in vitro*, *in vivo* e genotoxicidade.

4.5 - Estudos *in silico* dos parâmetros ADMET

Com testes preliminares e os screening farmacológicos de alguns dos compostos sintetizados reforçaram a ideia de investigar todos os compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos sintetizados nesse trabalho quanto a potencialidade teórica como possíveis candidatos a novos fármacos por meio de estudos *in silico* dos parâmetros da regra dos cinco de Lipinski (LINPINSKI, 2001) como também a área de superfície polar topológica (TPSA), volume molecular, número de ligações rotáveis, “drug-likeness”, drug score, riscos de toxicidade e a percentagem de absorção (% ABS). Nessa investigação foi utilizada o programa “OSIRIS property explorer” com disponibilidade no site (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>).

Os dados obtidos nessa investigação encontram disponíveis na **Tabela 33**. Os resultados mostram que os compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos em estudo nesse trabalho satisfazem a regra de Lipinski. Com isso, não teriam problemas com a biodisponibilidade oral. Os compostos estudados apresentaram lipossolubilidade com valores entre -1,49 a -4,29 e muito próximo dos valores de duas drogas existentes no mercado como a **Morfina** com valor de -2,60 e o **Diazepam** com valor de -4,67. Quando investigamos quais os compostos sintetizados nesse trabalho que apresentaram valores de solubilidade dentro da faixa de -2,60 e -4,67 verificamos o **HPA-15G**, o **HPA-15D**, o **IM-15**, o **HPA-14**, o **HPA-03**, o **HPA-08**, o **HPA-09**, o **HPA-04** e o **HPA-05**. Já em relação ao TPSA, os compostos sintetizados apresentaram valores entre 40 e 75 Å e inferiores a 140 Å significando uma provável permeabilidade na membrana plasmática celular. Quando comparamos os valores obtidos (**Tabela 33**) com os valores das drogas **Morfina** e **Diazepam**, 52,93 e 32,67, respectivamente. Verifica-se que os compostos com valores da área de superfície polar topológica (TPSA) variando entre 32,67 e 52,93 são: **HPA-05**, **HPA-14**, **IM-15**, **HPA-15A**, **HPA-15B**, **HPA-15C**, **HPA-15D**, **HPA-15G** e **HPA15F**.

Em relação à solubilidade, os compostos com alta solubilidade em água como também a baixa solubilidade afeta significativamente a absorção e as características de distribuição (OLIVEIRA *et al.*, 2013a). Os fármacos comerciais geralmente apresentam solubilidade (LogS em mol.L⁻¹) maior que -5. A solubilidade dos compostos em questão está disponível na **Tabela 33** e mostram que todos estão com solubilidade superior a -5. Quando comparamos os valores de Drug-likeness das Imidazolidínicas e Tioimidazolidínicas sintetizadas com os valores obtidos com as drogas **Morfina** (5.52) e

Diazepam (5.98) apenas os compostos **HPA-15A** e o **HPA-09** apresentaram valores superiores a 5 e inferiores a 6. Lembrando que, todos os demais compostos sintetizados apresentaram valores positivos de Drug-likeness indicando que contém fragmentos que estão presentes na maioria dos fármacos usados atualmente, (OLIVEIRA *et al.*, 2013a).

O resultado do drug-score de um composto candidato a fármaco é de fundamental importância já que combina uma série de informações do composto sobre registros de drug-likeness, lipossolubilidade, solubilidade molar, massa molar e riscos de toxicidade em um único valor que varia de 0,0 a 1,0. Os valores encontrados para a **Morfina** e o **Diazepam** foram 0,90 e 0,15, respectivamente **Tabela 33**. Os valores obtidos com os compostos Imidazolidínicos e Tioimidazolidínicos sintetizados variaram entre 0,67 a 0,97, o que sinalizam que as estruturas investigadas com dados *in silico* apresentam predominâncias de grupos farmacofóricos frequentemente encontrados em fármacos (OLIVEIRA *et al.*, 2013a). Sendo o menor valor para o **HPA-03** e o maior valor para o composto **HPA-15A**.

No estudo da toxicidade teórica dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos em questão utilizando o programa computacional “ORISIS” é avaliado apenas os riscos de toxicidade que são avaliados como de alto, médio e baixo risco e os resultado estão disponíveis na **Tabela 33**.

Tabala 33: Estudos *in silico* dos parâmetros de druglikeness e riscos de toxicidade dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.

Parâmetros							Risco de Toxicidade			
Substâncias	ClogP/LogP	Solubilidade	Massa Molar	TPSA	Drug-likeness	Drug-score	M	T	I	ER
HPA-05	2.49/2.016	-3.68	266	49.41	3.95	0.83	NR	NR	NR	NR
HPA-04	2.85/3.043	-3.76	282	64.43	3.05	0.79	NR	NR	NR	NR
HPA-09	2.08/1.722	-3.35	282	58.64	5.44	0.86	NR	NR	NR	NR
HPA-08	2.44/2.749	-3.44	298	73.66	4.56	0.84	NR	NR	NR	NR
HPA-10	2.91/2.525	-3.84	280	49.41	5.02	0.80	NR	NR	NR	NR
HPA-03	3.70/4.282	-4.29	310	64.43	1.97	0.67	NR	NR	NR	NR
HPA-14	3.34/3.255	-4.21	294	49.41	2.87	0.73	NR	NR	NR	NR
IM-15	2.15/1.585	-3.34	252	49.41	7.22	0.87	NR	NR	NR	NR
HPA-15A	0.65/0.459	-1.49	190	49.41	5.78	0.97	NR	NR	NR	NR
HPA-15B	1.00/0.890	-1.83	204	49.41	2.6	0.92	NR	NR	NR	NR

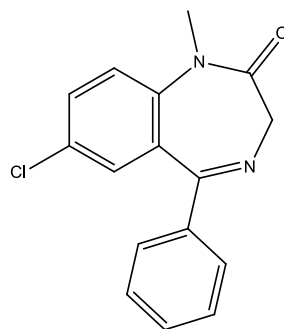
Risco de toxicidade: mutagênico (M), tumorigênico (T), irritante (I), efeito reprodutivo (ER), nenhum risco (NR), área de superfície polar topológica (TPSA).

Continuação da Tabela 33:

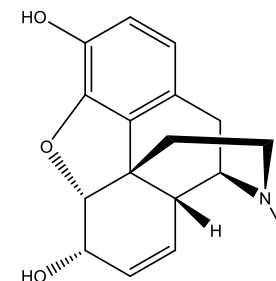
Parâmetros							Risco de Toxicidade			
Substâncias	ClogP/LogP	Solubilidade	Massa Molar	TPSA	Drug-likeness	Drug-score	M	T	I	ER
HPA-15C	1.41/1.399	-1.99	218	49.41	3.67	0.94	NR	NR	NR	NR
HPA-15D	2.33/2.37	-2.99	296	49.85	4.18	0.87	NR	NR	NR	NR
HPA-15G	3.59/1.83	-3.84	308	40.62	1.62	0.70	NR	NR	NR	NR
HPA-15E	2.26/1.74	-	232	49.41	-	0.65	NR	NR	NR	NR
HPA-15F	1.84/3.73	-2.36	232	49.41	1.52	0.85	NR	NR	NR	NR
Diazepam	2.98/2.80	-4.67	284	32.67	5.98	0.15	NR	NR	NR	NR
Morfina	1.54	-2.6	299	52.93	5.52	0.90	NR	NR	NR	NR

Risco de toxicidade: mutagênico (M), tumorigênico (T), irritante (I), efeito reprodutivo (ER), nenhum risco (NR), área de superfície polar topológica (TPSA).

Estrutura do Diazepam



Estrutura da Morfina:



CAP: 05

EXPERIMENTAL

5 – ESTUDOS EXPERIMENTAIS

5.1 - Equipamentos e Materiais

5.1.1 – Equipamentos

Os espectros de infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM® modelo MB100 M Series em pastilhas de KBr. As bandas de absorção são expressas em cm^{-1} , na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} . Os espectros de RMN ^1H e de ^{13}C foram registrados no espectrofotômetro VARIAN® modelo Mercury 200, tendo como referência interna tetrametilsilano (TMS). Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos na frequência de 200 MHz e os de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C) na frequência 50 MHz. Os pontos de fusão foram verificados no aparelho Microquímica®, modelo MQAPF-301, na razão de aquecimento de $5^\circ \text{C}/\text{minuto}$. As análises termogravimétricas (TG) foram obtidas em uma termobalança Shimadzu, modelo TGA – 50, sob atmosfera de nitrogênio, utilizando cadinhos de alumina através do método dinâmico, na razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$. O fluxo de nitrogênio foi de $50 \text{ mL}/\text{minuto}$, e a massa das amostras foi de $3\pm 0,5 \text{ mg}$. A faixa de temperatura utilizada foi de $25\text{-}900^\circ\text{C}$, e o equipamento foi calibrado utilizando oxalato de cálcio. As curvas Calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram obtidas com um calorímetro exploratório diferencial Shimadzu, modelo DSC-50, sob atmosfera de nitrogênio, utilizando cadinhos de alumínio na razão de aquecimento $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$. O fluxo de nitrogênio foi de $50 \text{ mL}/\text{minuto}$, e a faixa de temperatura empregada foi de $25\text{-}500^\circ\text{C}$. A massa das amostras foi de $3\pm 0,5 \text{ mg}$, e o equipamento foi calibrado com índio e zinco.

5.1.2 – Materiais

Todos os solventes e reagentes utilizados foram purificados e secos quando não apresentavam qualidades adequadas para serem usados.

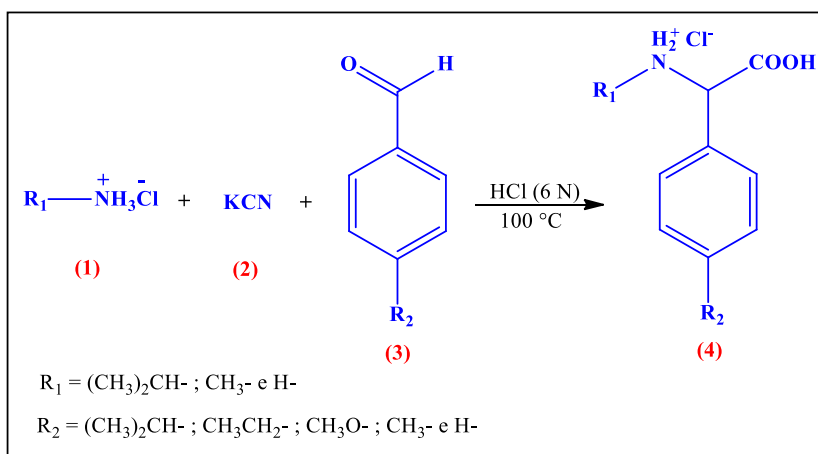
Foram utilizados os seguintes reagentes para a síntese dos aminoácidos e derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos: cianeto de potássio (Nuclear, PA); cloreto de amônio (Aldrich, PA); metil amina (Aldrich, PA); isopropila amina (Aldrich, PA); benzaldeído (Aldrich, PA); 4-isopropil-benzaldeído (Aldrich, PA); 4-metoxi-benzaldeído (Aldrich, PA); 4-metil-benzaldeído (Aldrich, PA); 4-etil-benzaldeído (Aldrich, PA); ácido clorídrico (Vetec, 32%); hidróxido de potássio (Vetec, PA);

hidróxido de sódio (Vetec, PA); fenilisocianato (Aldrich, PA); fenilisotiocianato (Aldrich, PA); cianato de potássio (Aldrich, PA) e isocianato de amônio (Aldrich, PA). Os solventes utilizados foram: água; clorofórmio deuterado (Aldrich, PA); diclorometano (Vetec, PA); dimetilformamida (Aldrich, PA); dimetilsulfóxido deuterado (Aldrich, PA); etanol; metanol (Aldrich, PA) e tolueno (Vetec, PA) para análise.

5.2 – Estudos de Síntese Orgânica e de Caracterização

5.2.1 - Procedimento Geral da Preparação dos Aminoácidos Intermediários

Os aminoácidos (4) foram obtidos através da reação de aldeídos aromáticos (3) com cianeto de potássio (2) e cloreto de amônio ou cloreto de metilamônio ou cloreto de isopropilamônio (1), seguido de hidrólise ácida (síntese de Strecker) (SOUZA, 2010).

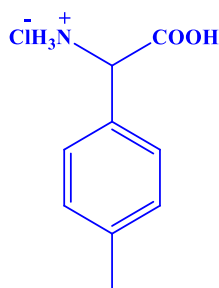


Esquema 28: Esquema geral de obtenção dos aminoácidos intermediários.

Em um balão contendo 100 mL de água destilada e acoplado a um agitador mecânico foi dissolvido o cianeto de potássio e cloreto de amônio ou cloreto de metilamônio ou cloreto de isopropilamônio em quantidades equimolares (1:1). A mistura foi agitada em capela. Foi adicionada de uma só vez uma solução do 4-aryl-aldeído ou benzaldeído em 100 mL metanol. A reação iniciou-se rapidamente com um leve aumento de temperatura e prosseguiu sob agitação até o final da reação por um período de 4 horas. Após esse período, retirou a agitação e adicionaram-se 200 mL de água destilada, formando uma mistura heterogênea que foi extraída com 300 mL de tolueno (3x100 mL) e a fase aquosa foi descartada. A fase toluênica foi agitada com uma solução de HCl 6N (3x100 mL) e depois lavada com água. O tolueno foi recuperado por destilação.

O extrato ácido foi refluxado em um balão durante 8 horas e em seguida foi levado ao rotaevaporador para retirar todo o solvente. O sólido obtido foi dissolvido em água e submetido a uma extração em funil de separação com clorofórmio. A fase aquosa foi separada da fase orgânica e concentrada até a precipitação do aminoácido (na forma de cloridrato), e os cristais foram filtrados em funil de Buchner. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório fornecendo mais cristais. Todos os aminoácidos obtidos foram purificados por recristalização em etanol : água (1:1).

5.2.1.1 – C-4-metilfenilglicina (AA-05)

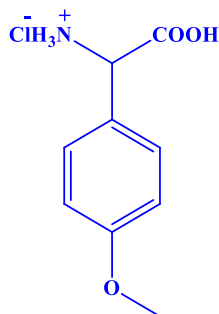


O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-metil-benzaldeído (30,00 g, 275 mmoles), Cloreto de amônio (14,80g, 275 mmoles) e Cianeto de potássio (17,88 g, 275 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 73,50 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.274 (s, 3H, CH_3); 4.959 (s, 1H, CH); 7.191 (d, 2H, aromáticos); 7.371 (d, 2H, aromáticos); 9.016 (s, 2H, NH_2). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 20.887 (CH_3); 55.340 (CH); 128.21 – 138.82 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 169.761 ($\text{C}=\text{O}$).

5.2.1.2 - C-4-metóxfenilglicina (AA-09)

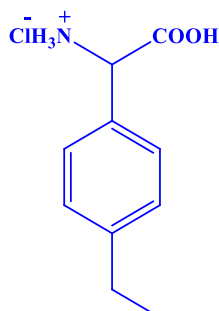


O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-metóxi-benzaldeído (25,00 g, 186 mmoles), Cloreto de amônio (10,00 g, 186 mmoles) e Cianeto de potássio (12,10 g, 186 mmoles). O produto obtido foi um sólido marrom com rendimento de 75,50 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.726 (s, 3H, OCH_3); 4.834 (s, 1H, CH); 6.938 (d, 2H, aromáticos); 7.391 (d, 2H, aromáticos); 8.928 (s, 2H, NH_2). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 60.044 (OCH_3); 60.401 (CH); 119.28 - 164.90 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 174.958 ($\text{C}=\text{O}$).

5.2.1.3 - C-4-etilfenilglicina (AA-10)

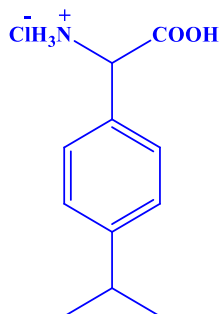


O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-etil-benzaldeído (25,00 g, 190 mmoles), Cloreto de amônio (10,22 g, 190 mmoles) e Cianeto de potássio (12,37 g, 190 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 80,00 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.076 (t, 3H, CH_3); 2.536 (q, 2H, CH_2); 4.987 (s, 1H, CH); 7.170 (d, 2H, aromáticos); 7.333 (d, 2H, aromáticos); 8.922 (s, 2H, NH_2). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 15.864 (CH_3); 28.190 (CH_2); 55.642 (CH); 128.54 - 145.370 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 169.884 ($\text{C}=\text{O}$).

5.2.1.4 - C-4-isopropilfenilglicina (AA-14)

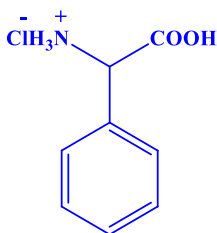


O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-isopropil-benzaldeído (16,00 g, 110 mmoles), Cloreto de amônio (6,00g, 110 mmoles) e Cianeto de potássio (7,16g, 110 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 80,50 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.163 (d, 6H, CH_3); 2.900 (septeto, 1H, CH-*ipr*); 4.954 (s, 1H, CH); 7.280 (d, 2H, aromáticos); 7.431 (d, 2H, aromáticos); 8.968 (s, 2H, NH_2). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24.058 (CH_3); 33.364 (CH-*isopropil*); 60.305 (CH); 126.88-149.66 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 170.000 ($\text{C}=\text{O}$).

5.2.1.5 - C-fenilglicina (AA-15)



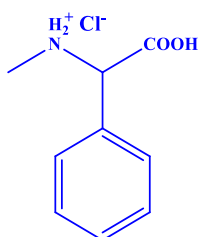
O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de benzaldeído (30,00 g, 275 mmoles), Cloreto de amônio

(14,80g, 275 mmoles) e Cianeto de potássio (17,88 g, 275 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 78,00 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): (s, 1H, CH); 7.191 (d, 2H, aromáticos); 7.371 (d, 2H, aromáticos); 9.016 (s, 2H, NH_2). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 55.340 (CH); 128.21-138.82 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 169.761 ($\text{C}=\text{O}$).

5.2.1.6 – C- fenil-N-metilglicina (AA-15A)

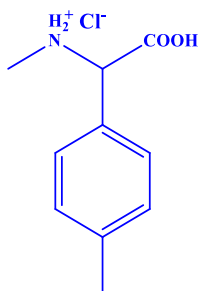


O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de benzaldeído (30,00 g, 275 mmoles), Cloreto de metilamônio (14,80g, 275 mmoles) e Cianeto de potássio (17,88 g, 275 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 73,00 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.95 (s, 3H, CH_3); 5.63 (s, 1H, CH); 7.96-8.02 (d, 2H, aromáticos); 8.03-8.07 (d, 2H, aromáticos); 10.45 (s, 2H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 30.82 (CH_3); 63.03 (CH); 128.95-131.20 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 169.19 ($\text{C}=\text{O}$).

5.2.1.7 - C-4-metilfenil-N-metilglicina (AA-15B)

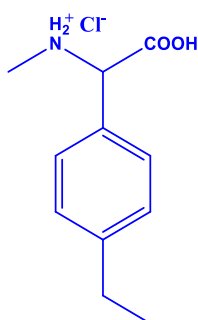


O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-metilbenzaldeído (30,00 g, 275 mmoles), Cloreto de metilamônio (14,80g, 275 mmoles) e Cianeto de potássio (17,88 g, 275 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 72,50 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.44 (s, 3H, CH_3); 2.78 (s, 3H, CH_3); 5.18 (s, 1H, CH); 7.24-7.34 (d, 2H, aromáticos); 7.42-7.52 (d, 2H, aromáticos); 9.016 (s, 2H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.03 (CH_3); 3078 (CH_3); 62.93 (CH); 127.53-139.64 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 169.40 (C=O).

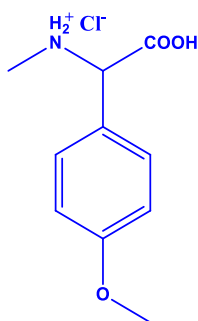
5.2.1.8 – C-4-etilfenil-N-metilglicina (AA-15C)



O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 6.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-etilbenzaldeído (30,00 g, 275 mmoles), Cloreto de metilamônio (14,80g, 275 mmoles) e Cianeto de potássio (17,88 g, 275 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 71,30 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20 (s, 3H, CH_3); 1.93- 2.00 (t, 3H, CH_3); 3.32-3.47 (q, 2H, CH_2); 5.81 (s, 1H, CH); 8.09-8.13 (d, 2H, aromáticos); 8.20-8.24 (d, 2H, aromáticos); 10.49 (s, 2H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 15.69 (CH_3); 28.17 (CH_2); 30.98 (CH_3); 63.10 (CH); 128.49-145.98 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 169.51 ($\text{C}=\text{O}$).

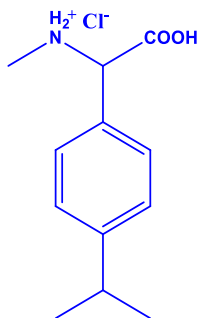
5.2.1.9 – C-4-metoxifenil-N-metilglicina (AA-15D)

O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-metoxibenzaldeído (30,00 g, 275 mmoles), Cloreto de metilamônio (14,80g, 275 mmoles) e Cianeto de potássio (17,88 g, 275 mmoles). O produto obtido foi um sólido marrom com rendimento de 84,00 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.78 (s, 3H, CH_3); 3.77 (s, 3H, CH_3); 5.21 (s, 1H, CH); 7.30-7.38 (d, 2H, aromáticos); 7.42-7.50 (d, 2H, aromáticos); 9.016 (s, 2H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 27.99 (CH_3); 55.30 (CH_3O); 64.61 (CH); 126.42-138.82 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 170.87 ($\text{C}=\text{O}$).

5.2.1.10 – C-4-isopropilfenil-N-metilglicina (AA-15G)

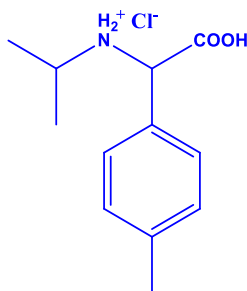


O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 5.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-isopropilbenzaldeído (30,00 g, 275 mmoles), Cloreto de metilamônio (14,80g, 275 mmoles) e Cianeto de potássio (17,88 g, 275 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 79,00 %.

Caracterização:

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17-1.20 (d, 6H, CH₃-isopropil); 2.38 (s, 3H, CH₃); 5.02 (s, 1H, CH); 7.31-7.35 (d, 2H, aromáticos); 7.42-7.46 (d, 2H, aromáticos); 9.91 (s, 2H, NH). RMN de ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 55.340 (CH); 128.212 (C2;2'); 129.434 (C3;3'); 130.394 (C1); 138.822 (C4); 169.761 (C=O).

5.2.1.11 – C-4-metilfenil-N-isopropilglicina (AA-15H)



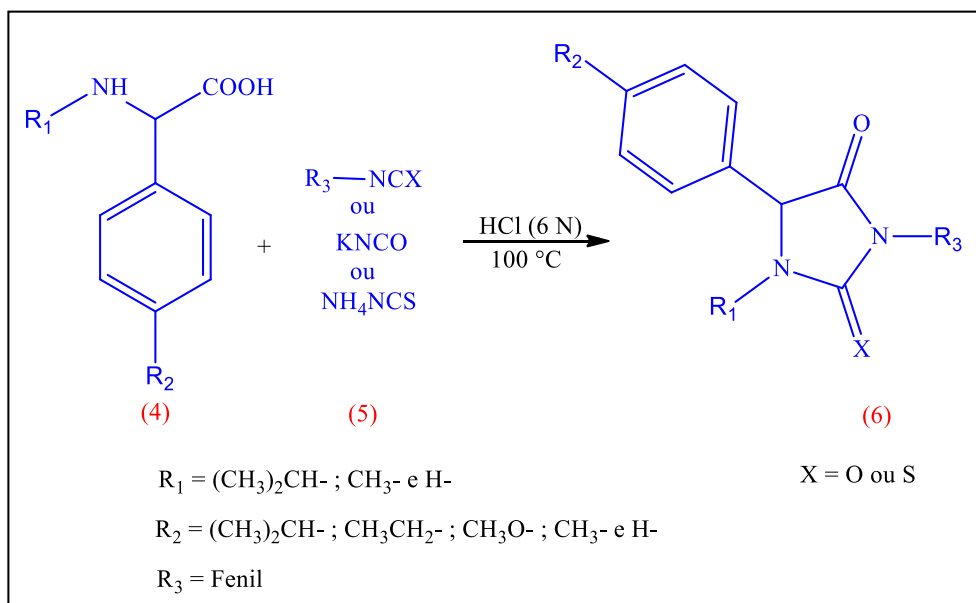
O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 6.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-metilbenzaldeído (30,00 g, 275 mmoles), Cloreto de isopropilamônio (14,80g, 275 mmoles) e Cianeto de potássio (17,88 g, 275 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco com rendimento de 77,50 %.

Caracterização:

RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): (s, 1H, CH); 7.191 (d, 2H, aromáticos); 7.371 (d, 2H, aromáticos); 9.016 (s, 2H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 55.340 (CH); 128.212-139.22 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 169.61 ($\text{C}=\text{O}$).

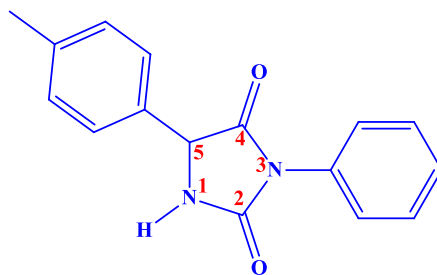
5.2.2 - Procedimento Geral de Preparação dos Derivados Imidazolidínicos e Tioimidazolidínicos

Em um balão acoplado a um agitador mecânico e contendo o aminoácido (4) derivado da glicina dissolvido em uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% e em agitação vigorosa foi adicionado aos poucos o fenilisocianato (5) ou fenilisotiocianato (5) ou isocianato de potássio (5) ou isotiocianato de amônio (5). A solução obtida permaneceu sob agitação até o termino da reação com durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de um precipitado (6).



Esquema 29: Esquema geral de obtenção dos derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.

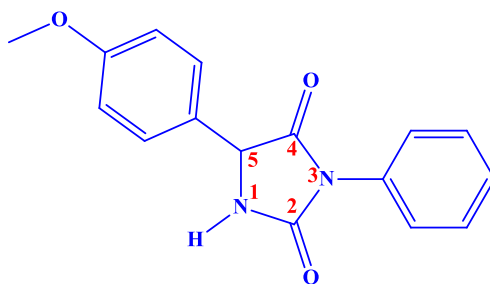
5.2.2.1 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05)



O **AA-05** (2,5g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,19g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 3,15g (LUIS *et al.*, 2010).

Rendimento: 85,5%, p.f. 198 – 199 °C, Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}) : 3236 (NH); 2921 (CH_3); 1715 ($\text{C}=\text{O}$). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.32 (s, 3H, CH_3); 5.34 (s, 1H, CH); 7.23–7.52 (m, 9H, aromáticos); 9.21 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 20.81 (CH_3); 59.80 (C5); 126.88-137.97 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 155.77 (C4); 171.87 (C2).

5.2.2.2 - 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09)

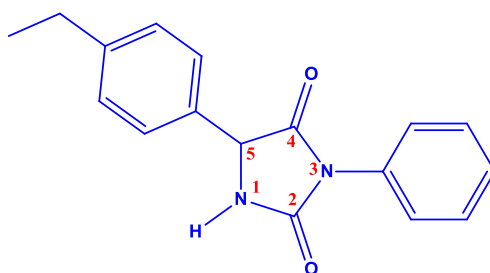


O **AA-09** (3,0g, 14 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,60g, 14 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de

uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 3,70g (LUIS *et al.*, 2010).

Rendimento: 80,60%, p.f. 180 – 182 °C. **Espectro de Infravermelho:** (KBr, $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3317 (NH); 1773 e 1718 (C=O); 1249 (CAr-O); 1025 (CH₃-O). **RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 3.71 (s, 3H, CH₃O); 5.16 (s, 1H, H5); 6.95 (m, 4H, aromáticos); 7.32 (m, 5H, aromáticos); 8.86 (s, 1H, NH) ppm. **RMN de ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 55.5 (CH₃O); 59.9 (C5); 114.4-154.8 (Aromáticos); 159.4 (C2); 173.2 (C4) ppm.

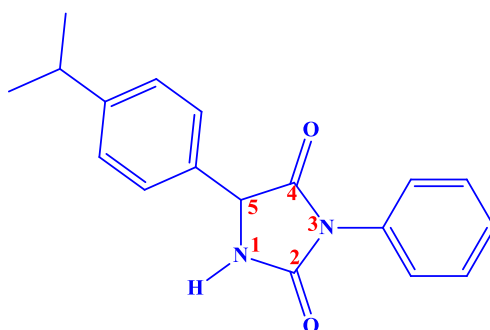
5.2.2.3 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10)



O **AA-10** (2,0g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,19g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 2,87g (LUIS *et al.*, 2010).

Rendimento: 90,00 %, p.f. 216 – 218°C. **Espectro de Infravermelho:** (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3241 (NH); 2966 e 2930 (CH₂, CH₃); 1773 e 1711 (C=O). **RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 1.13-1.21 (t, 3H, CH₃); 2.55-2.67 (q, 2H, CH₂); 5.33 (s, 1H, CH); 7.25-7.48 (m, 9H, 13 aromáticos); 8.98 (s, 1H, NH). **RMN de ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 15.82 (CH₃); 28.00 (CH₂); 59.89 (C5); 126.96-144.36 (C_{Aromáticos}); 155.82 (C4); 171.93 (C2).

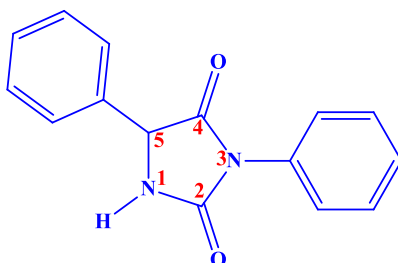
5.2.2.4 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14)



O **AA-14** (2,5g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,19g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 3,26g (LUIS *et al.*, 2010).

Rendimento: 88,50%, p.f. 207 - 208°C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3314 (NH); 1783 e 1711(C=O). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.19-1.23 (d, 6H, CH_3 -isopropil); 2.81-3.01 (sept, 1H, CH-isopropil); 5.35 (s, 1H, CH); 7.29 (m, 4H, aromáticos); 7.48 (m, 5H, aromáticos); 8.98 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 23.92 (CH_3 -isopropil); 33.29 (CH-isopropil); 59.89 (C5); 126.77-148.88 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 155.73 (C4); 171.83 (C2).

5.2.2.5 – 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (IM-15)

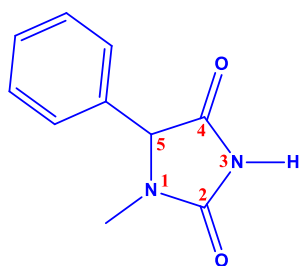


O **AA-15** (5,00g; 33 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (4,00g; 3,80 mL; 33 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N)

até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 8,07g.

Rendimento: 96,50%, p.f. °C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3154 (NH); 1759 (C=O); 1550 (C=O). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.40 (s, 1H, CH); 7.37–7.52 (m, 10H, aromáticos); 9.02 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 59.99 (C5); 126.85-135.75 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 155.75 (C4); 171.69 (C2).

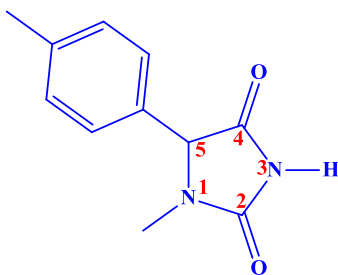
5.2.2.6 – 3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15A)



O AA-15A (2,40g; 11,8 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o cianato de potássio (1,00g; 0,92 mL; 11,8 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. 1,708g.

Rendimento: 80,10%, p.f. 176 – 178°C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): (NH); (C=O). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.54 (s, 3H, CH_3); 5.62 (s, 1H, CH); 7.23–7.52 (m, 5H, aromáticos); 9.95 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 30.82 (CH_3); 59.99 (C5); 128.85-131.75 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 155.70 (C4); 171.90 (C2).

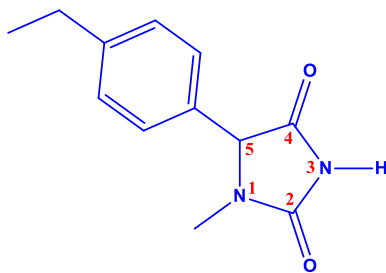
5.2.2.7 - 5-(4-metilfenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15B)



O **AA-15B** (2,60g; 12,06 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o cianeto de potássio (1,00g; 12,06 mmoles) lentamente, sob agitação e um leve aquecimento (60°C). A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se 2,27g.

Rendimento: 92,27%, p.f. 182 - 184°C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): (NH); (C=O). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.44 (s, 3H, CH_3); 3.75 (s, 3H, CH_3); 5.82 (s, 1H, CH); 7.24–7.58 (d, 4H, aromáticos); 9.85 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.03 (CH_3); 30.82 (CH_3); 66.05 (C5); 127.55-138.40 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 156.91 (C4); 173.17 (C2).

5.2.2.8 - 5-(4-etilfenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15C)

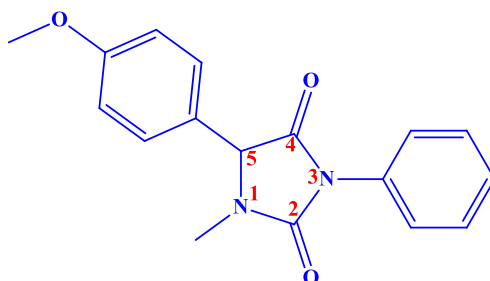


O **AA-15C** (2,53g; 11,0 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o cianato de potássio (0,92g, 11,0 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado

e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se 2,16g.

Rendimento: 90,00 %, p.f. 183 - 185°C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): (NH); (C=O). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.90-1.99 (t, 3H, CH_3); 3.25 (s, 3H, CH_3); 3.32-3.47 (q, 2H, CH_2); 5.81 (s, 1H, CH); 7.42–7.85 (d, 4H, aromáticos); 10.49 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 15.60 (CH_3 -etil); 30.98 (CH_3); 63.05 (C5); 128.55-145.98 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 156.74 (C4); 170.17 (C2).

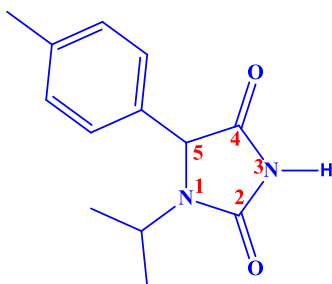
5.2.2.9 - 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15D)



O **AA-15D** (5,30g; 23 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica e um leve aquecimento (60°C) em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (2,74g; 2,55mL; 23 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se 6,13g

Rendimento: 90,70 %, p.f. 157 – 159°C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): (NH); (C=O). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.78 (s, 3H, CH_3); 3.77 (s, 3H, CH_3); 5.21 (s, 1H, CH); 6.99–7.54 (m, 9H, $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 27.99 (CH_3); 55.33 (CH_3); 64.61 (C5); 114.63-159.83 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 155.19 (C4); 170.87 (C2).

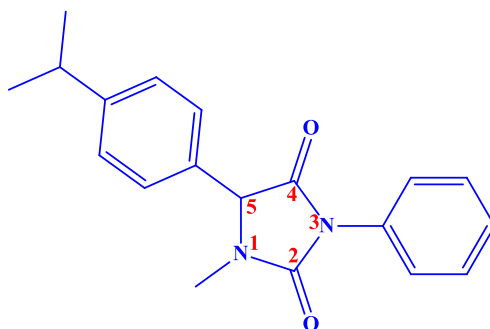
5.2.2.10 - 5-(4-metilfenil)-1-isopropil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15E)



O **AA-15G** (2,70g, 11 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o cianato de potássio (0,909g, 11 mmoles) lentamente, sob agitação e um leve aquecimento (60°C). A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se g.

Rendimento: 76,70 %.

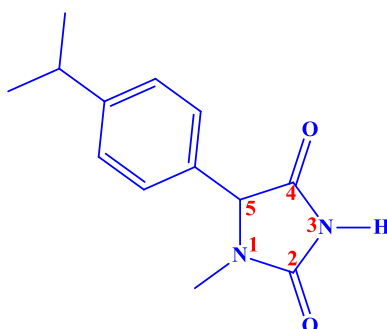
5.2.2.11 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA15F)



O **AA-15F** (2,44g; 11 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,309g; 1,20 mL; 11 mmoles) lentamente, sob agitação e um leve aquecimento (60°C). A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se 3,09g.

Rendimento: 88,50 %, p.f. 173 – 175°C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): (NH); (C=O). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.14 (d, 6H, CH_3 -isopropil); 3.75 (s, 3H, CH_3); 6.19 (s, 1H, CH); 8.24–8.43 (d, 9H, aromáticos). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 23.93 (CH_3); 28.17 (CH); 33.32 (CH_3); 64.94 (C5); 126.65–149.37 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 155.33 (C4); 170.68 (C2).

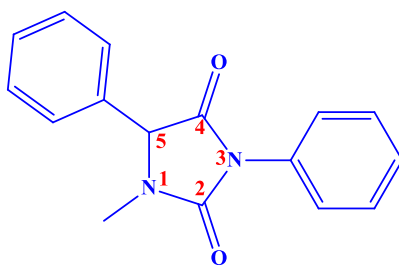
5.2.2.12 - 5-(4-isopropilfenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15G)



O **AA-15G** (2,70g; 11 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o cianato de potássio (0,909g; 11 mmoles) lentamente, sob agitação e um leve aquecimento (60°C). A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se 1,79g.

Rendimento: 70,5 %, p.f. 184–186°C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): (NH); (C=O). RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17–1.20 (d, 6H, CH_3 -isopropil); 2.38 (s, 3H, CH_3); 2.90 (sept, 1H, CH-isopropil); 5.02 (s, 1H, CH); 7.31–7.46 (d, 4H, aromáticos); 9.91 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 23.82 (CH_3); 30.82 (CH_3); 33.33 (CH); 62.76 (C5); 127.19–150.21 ($\text{C}_{\text{Aromáticos}}$); 155.81 (C4); 170.17 (C2).

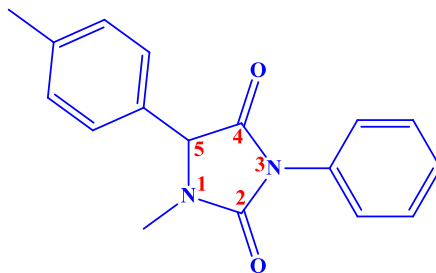
5.2.2.13 – 3,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15H)



O **AA-15H** (5,00g, 25 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (3,04g; 2,77 mL; 25 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1.

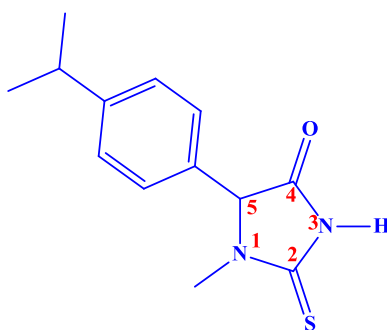
Rendimento: 92,70 %.

5.2.2.14 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-15J)



O **AA-15J** (3,21g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,92g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se 3,93g.

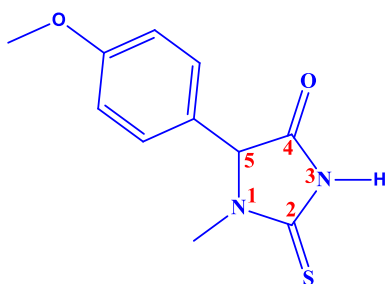
5.2.2.15- 5-(4-isopropilfenil)-1-metil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-15I)



O **AA-15** (2,70g; 11 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o tiocianato de amônio (0,909g; 11 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se 1,70g.

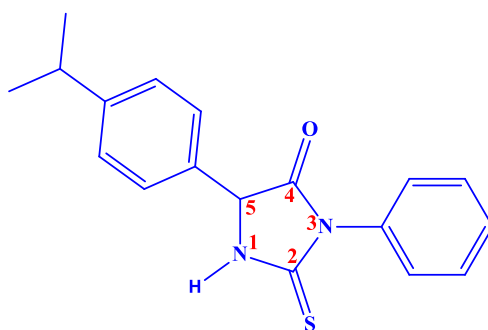
Rendimento: 62,5 %, p.f. 186 - 188°C. Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}):. RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):. RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): .

5.2.2.16 - 5-(4-metoxifenil)-1-metil-2-Tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-15M)



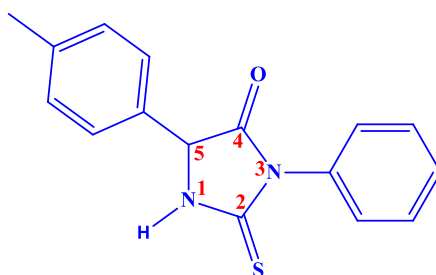
O **AA-15D** (3,21g, 11 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o tiocianato de amônio (0,909g; 11 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. Obteve-se 3,93g.

5.2.2.17 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-03)



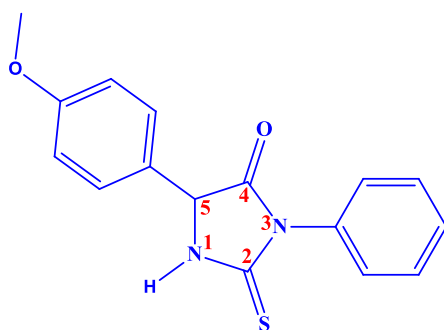
O **AA-14** (3,21g, 14 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisotiocianato (1,92g, 14 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1.P.F 255 - 257°C (LUIS, 2010).

5.2.2.18 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-04)



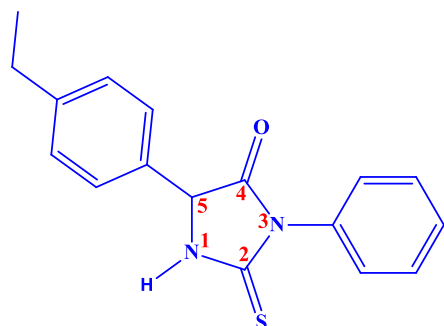
O **AA-05** (2.5g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisotiocianato (1,32g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. P.F 215 - 217 °C (LUIS *et al.*, 2010).

5.2.2.19 - 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08)



O **AA-09** (2,5g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisotiocianato (1,89g, 14 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1. P.F 225 - 227 °C (LUIS *et al.*, 2010).

5.2.2.20 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-11)



O **AA-10** (2.0g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisotiocianato (1,32g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado e refluxado por durante 2 horas em 100 mL de uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido foi filtrado e lavado com etanol e seco ao ar. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol. P.F 247 - 249 °C (LUIS *et al.*, 2010).

CAP: 06
Considerações finais
Conclusões
Propostas futuras

6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PROPOSTAS FUTURAS

6.1 - Considerações Finais

Os Estudos Químicos e Biológicos, realizados neste trabalho, foram direcionados mediante pesquisas realizadas sobre novos heterocíclicos já existentes com estudos não aprofundados a respeito de algumas propriedades biológicas. Todas as buscas por novos estudos de heterocíclicos derivados dos núcleos imidazolidína-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidina-4-ona geraram perspectivas afim de encontrar novas aplicações para os compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos já que esses heterocíclicos apresentam amplo espectro de atividades biológicas.

Os Estudos Farmacológicos apresentados na parte de resultados e discussão mostraram que foram investigados cinco compostos dos vinte sintetizados. Os demais compostos estão sendo direcionados para novos grupos de pesquisas e os resultados ainda são preliminares.

6.2 – Conclusões

- ❖ Foram sintetizados onze aminoácidos derivados da glicina pela síntese de Stecker com bons rendimentos;
- ❖ Os aminoácidos apresentam estruturas químicas estáveis podendo ser usados como intermediários para a obtenção de outras moléculas orgânicas;
- ❖ A metodologia para a obtenção das imidazolidínas e tioimidazolidínas foi satisfatória, reprodutível, de baixo custo e com bons rendimentos;
- ❖ Foi obtida uma série de derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos com alta estabilidade térmica;
- ❖ Os resultados obtidos dos ensaios de atividades biológicas das substâncias HPA-15D, HPA-15G e HPA-15I sobre espécies bacterianas e de leveduras através da Concentração Inibitória Mínima-CIM, podem ser considerados de moderada e boa atividade biológica;

- ❖ Os estudos farmacológicos *in vivo* em camundongos comprovam que compostos imidazolidínicos são moléculas biologicamente ativas frente ao SNC;
- ❖ O composto HPA-05 possui perfil semelhante ao de drogas depressoras do SNC, bem como apresenta propriedades antinociceptivas;
- ❖ O composto HPA-10 promoveu alterações comportamentais semelhantes às de drogas depressoras do SNC, como também apresentou um significativo efeito antinociceptivo e/ou anti-inflamatório;
- ❖ O composto HPA-14 apresentou um perfil de droga antinociceptiva e anticonvulsivante;
- ❖ O composto IM-15 na triagem do estudo antitumoral apresentou como um grande potencial;
- ❖ Os compostos Imidazolidínicos e Tioimidazolidínicos sintetizados sinalizam presença de grupos farmacofóricos frequentemente encontrados em fármacos.

6.3 – Propostas Futuras

- ✓ Ampliar os estudos farmacológicos: SNC, SCV, Microbiológicos, Antitumoral para todas as imidazolidínicas e tioimidazolidínicas;
- ✓ Concluir o estudo de caracterização: Análise Elementar, Espectrometria de Massa.
- ✓ Concluir os estudos com a avaliação de atividade Antitumoral, Antinociceptiva e Ansiolítica, e a avaliação de seus possíveis mecanismos de ação; Fazer a avaliação da toxicidade *in vitro*, *in vivo* e genotoxicidade.
- ✓ Fazer os estudos de QSAR de todas as estruturas finais sintetizadas, para poder confrontar os resultados teóricos com os resultados práticos.

*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- _____. BRASIL. Portaria no 507/GM do Ministro de Estado da Saúde, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, RENAME, Medicamentos por Grupo Farmacológico, 1999.
- ABADI, A. H; JOCHEN, L; GARY, A. P; MOHAMMAD, A. H; MOHAMEDS, M. A. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 9, 1155, 2011.
- ARAÚJO, S. S. **Síntese e caracterização de novas imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona com potencialidade para atividade biológica.** UFPB, 2010.
- ASMAA, A; EL-DIN, M; HANAA, F. R; SALWA, A. E; AISHA, Y. H. **A Novel Synthesis of Some New Imidazothiazole and Glycocyamidine Derivatives and Studies on Their Antimicrobial Activities.** 182, 529 – 536, 2007.
- ATHAYDE-FILHO, P. F; PINHO, A. S; BENEDITO, R. B; LUIS, J. A; MORAIS, L. C. S. L; ALMEIDA, R. N. **Estudo de Atividade Antinociceptiva de 3-fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona.** ENAP 2007.
- BACCOLINI, G; CARLA, B; CAMILLA, D; GABRIELE, M. *Tetrahedron*. 52, 1713–1717, 2011.
- BAILE, M. B; MAHAJAN, S. S. *Indian journal of chemistry*, 51B, 891-894, 2012.
- BALYA, A.G; CHERNEGA, A.N; BUT, S.A; VASILENKO, A.N; BROVARETS, V.S; DRACH, B.S. *Russian Journal of General Chemistry*. 78, 7, 1427–1435, 2008.
- BAYER, A. *Ann*, 117, 178 - 180, 1861. In: WARE, E. *Chemical Reviews*, 46, 403-470, 1950.
- BERNAL, C; COUTO, A. B; BREVIGLIERI, S. T; CAVALHEIRO, E. T. G. *Quim. Nova*. 25, 849, 2002.
- BRANDÃO, F. C.; TAGIARI, M. P.; SILVA, A. S.; F.; STULZER, H. K.; *Pharm. Chem. J.* 42, 368, 2008.
- BRITTON, E. C; SMITH, H. T. *U.S. Pat.* 2, 861, 1958.
- CARVALHO, M. G; PITTA, I. R; GALDINO, S. L; TAKAKI, G. C; BERGÉ, G. *Ann. Pharm. Fr.* 47, 6, 376 - 382, 1989.
- CARVALHO, F. L. **Avaliação psicofarmacológica do derivado imidazolidínico IM-7 em camundongos.** UFPB, 2011.

- CEGAN, A; VECERA, M. *Collection Czechoslovak Chem. Commun.* 49, 1521-1528, 1984.
- CLELAND, R.; SQUIRES, E. *Antibiotics in Laboratory Medicine.* 739-788, 1991.
- DANG, P; MADAN, A. K. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 34, 1162-1166, 1994.
- DANTAS, J. D. **Estudo termoanalítico, cinético e reológico de biodiesel derivado do óleo de algodão (*Gossypium hirsutum*).** UFPB, 2006.
- DENARIO, G. B. **Princípios e aplicações de análise térmica.** IQSC, 2012.
- EDWARD, J. T; CHIN, O. J. *Can. J. Chem.* 41, 1650, 1963. EDWARD, J. T; LIU, J. K. *Can. J. Chem.* 47, 1117, 1969. EDWARD, J. T.; WONG, S. *Can. J. Chem.* 15, 57, 1980.
- ELARFI, M. G; HUSSNIYIA, A. A. D; MOHAMED, E. E. A. *Der Chemica Sinica*, 3(2), 299-301, 2012.
- ELOFF, J. N. *Planta Medica*, 64, 711-713, 1978.
- FIGUEIREDO, J. J. C. D. **Ditiocarbamatos derivados do glicoluril, ácido úrico, ácido parabênico e hidantoína: compostos de coordenação e uso como inibidores de corrosão do bronze.** UFMG, 2008.
- FUMIKO, F; KAORI, S; KUNIHIRO, S. **A Synthetic Application of beta-Aminoalanines to Some New 5-Dialkylaminomethyl-3-Phenylhydantoin Derivatives.** 78, 1, 2009.
- GIULIO G. M; NICOLA F; GERHARD K. E. S; WOLFGANG P; FABIO CANNATA; JACQUES H. P; JOHAN W; DIDIER M. L. *J. Med. Chem.* 49, 872 - 882, 2006.
- GÓES, A. J. S; LIMA, M. C. A; GALDINO, S. L; PITTA, I. R; LUU-DUC, C. *Ann. Pharm. Fr.* 49, 2, 92-98, 1991.
- GONÇALVES, T. S. **Síntese e avaliação da atividade biológica de novos derivados acridino-tiazolidínicos e acridino-imidazolidínicos.** UFPE, 2003.
- GURGEL, M. F. C. **Método periódico para interpretar propriedades dos materiais.** UFSC, 2005.
- HADACEK, F. G. H. *Phytochemical Analyses*, 11, 137-147, 2000.
- HADY, E; HEBA, A. *Der Pharma Chemica*, 4(6), 2202-2207, 2012

- HAE-SUN, P; HEE-JEON, C; HEA-SOON, S. S; KOOK, L; MYUNG-SOOK, P. *Bull. Korean Chem. Soc.* 28, 5, 2007.
- HARDMAN, J. G; LIMBIRD, L. E; GILMAN, A. G. Eds. **Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
- HAVERA, H. J; STRYCKER, W. G. *Chem. Abstr*, 86, 1065, 1977.
- HOLANDA, A. K. L. M. **Estudos psicofarmacológicos pré-clínicos do 3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05) em Camundongos**. UFPB, 2013.
- HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. *Journal of Ethnopharmacology*, 110, 391-400, 2007.
- JOHNSON, T. B; NICOLET, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* 33, 1973. JOHNSON, T. B; CHERNOFF, L. H. J. *J. Am. Chem. Soc.* 35, 1208, 1974.
- KE LI; DE-QING S. *J. Heterocyclic Chem.* 46, 544, 2009.
- KIEC-KONONOWICZ, K.; SZYMANSKA, E. *IL Farmaco*, 57, 909-916, 2002.
- LAMSABHI, M; ALCAMI, M; MO, O; YANEZ, M. *J. Phys. Chem. A.* 110, 1943-1950, 2006.
- LIPINSKI, C. A; LOMBARDO, F; DOMINY, B. W; FEENEY, P. J. **Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings**. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 3-26, 2001.
- LUIS, J. A. S. **Novos Derivados Imidazolidínicos-2,4-diona e -2-tioxo-4-ona: estudos químico, biológico e termoanalítico**. UFPB, 2007.
- LUIS, J. A. S; JOSÉ, M. B. F; BRUNO, F. R. L; ISAC, A. M; LIANA, C. S. L. M; ALEXSANDRO, F. S; CLEDUALDO, S. O; PETRÔNIO, F. A. F. *Molecules*. 15, 128-137, 2010.
- LUIS, J. A. S; PETRÔNIO, F. A. F; MICHAELLE, S. L. **Síntese e Atividade Antimicrobiana de Novas Imidazolidinas 2,4-diona e 2-tioxo-4-ona**. SBQ, 2005.
- MAHAJAN, D. H; CHIKHALIA, K. H; PANNECOUQUE, C; DECLERCQ, E. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 46, 3, 2012.
- MAMEDE, L. C; CAETANO, B. L; ROCHA, L. A. FERREIRA, E. M; CESTARI, A; KFURI C. R; CIUFFI, K. J; CALEFI, P. S; MELLO, C; CUNHA, W. R; NASSAR, E. J. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 27, 2, 151-155, 2006.

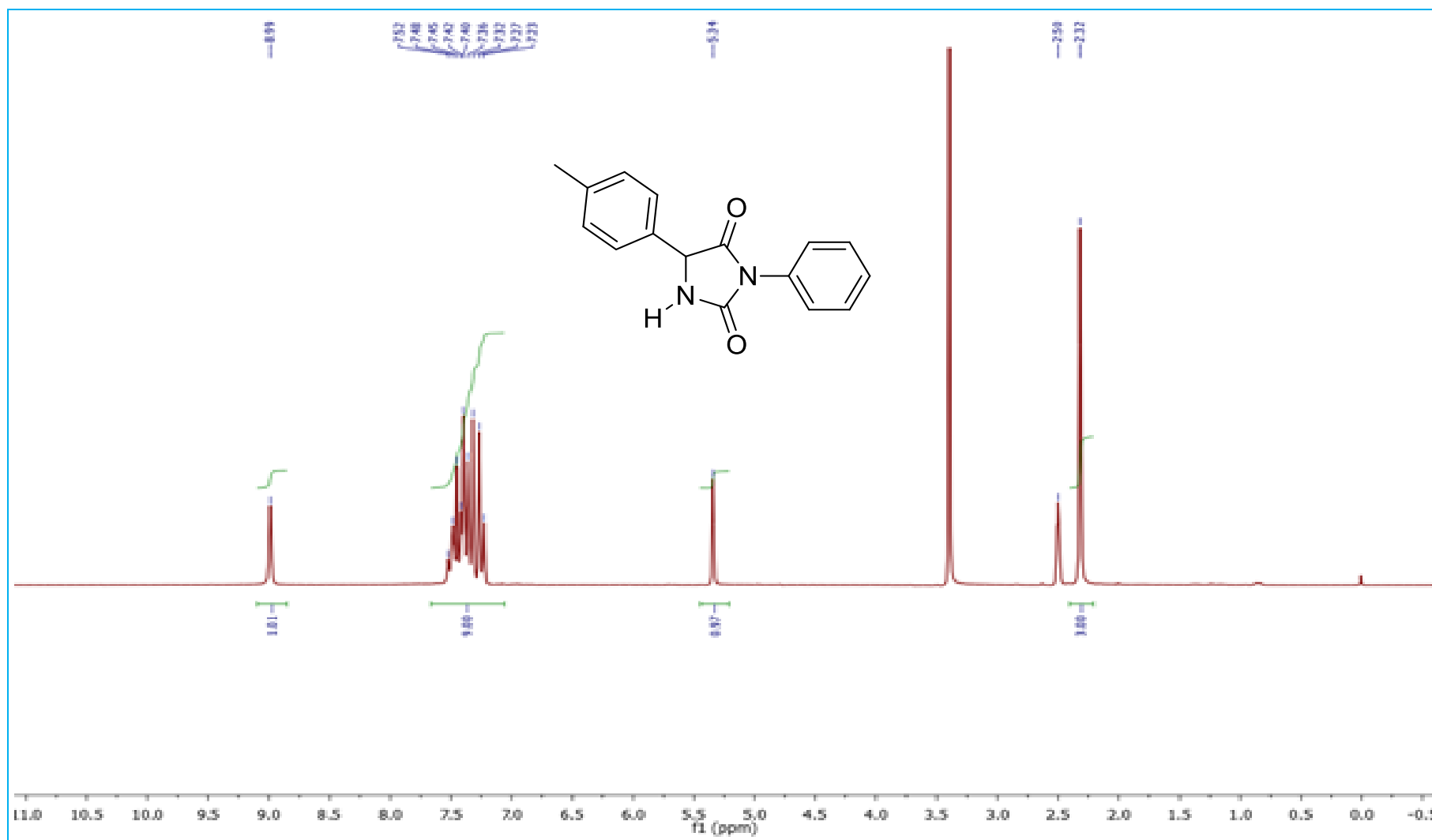
- MANN, C. M.; MARKHAM, J. L. *Journal of Applied Microbiology*, 84, 538-544, 1998.
- MARKOVITS-KOMIS, R; NYITRAI, J; LEMPET, K. *Chem. Ber.* 104, 3080, 1971.
- MARTON, J; ENISZ, J; HOSZTAFI, S; TÍMÀR, T. *J. Agric. Food Chem.* 41, 148, 1993.
- MATOS, J. R. *Quím Nova*. 23, 1, 113-115, 2000.
- MENDONÇA, C. M. S; LIMA, I. P. B; ARAGÃO, C. F. S; GOMES, A. P. B. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 1-9, 2013.
- MOHAMMAD, A. K; BILAL, A. A; MUDIT, M; AMAL, K; KHALID, A. S. *Bio & Med. Chem.* 17, 6032 – 6039, 2009.
- MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. *Análise Térmica de Materiais*. São Paulo: iEditora, 2002.
- MUCCIOLI, G; NICOLAFAZIO; GERHARDK, E. S; WOLF, G. P; FABIO, C; JACQUESH, P; JOHAN, W; DIDIERM, L. *J. Med. Chem.* 49, 417-425, 2006.
- MUDIT, M; MOHAMMAD, K; ANBALAGAN, M; SHIBU, T; GIRISH, V. S; ROB, W. M. V. S; KHALID, A. S. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 17, 1731–1738, 2008.
- NASSER, A. J. A; IDHAYADHULLA, A; SURENDRA, K. R; SELVIN, J. *E-Journal of Chemistry*. 7(4), 1320-1325, 2010.
- NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS-NCCLS. **Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests**. 7ed. Villanova. PA: NCCLS, 2000.
- NGUYEN, M.T; CHANDRA, A. K; ZEEGERS-HUYSKENS, T. *J. Chem. Soc.* 94, 1277-1280, 1998.
- NOHODCHI, A; BOLOURTCHIAN, N; DINARVAND, R. *Int. J. Pharm.* 250, 85-97, 2003.
- OLIVEIRA, C. S. **Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol derivados de N-acilhidrazonas**. UFPB, 2013a.
- OLIVEIRA, M. A; YOSHIDA, M. I; GOMES, E. C. L. *Quím. Nova*. 34, 7, 1224-1230, 2011.
- OLIVEIRA, S. M; HERNANDES, M. Z; SILVA, J. B. P; LIMA, M. C. A. *Quím. Nova*, 31, 3, 614-622, 2008.

- OLIVEIRA, S. M; MÔNICA, C. P. A. A; MAIRA, G. R. P; ELISABETH, M; JOSÉ, V. S; MARIA, C. A. L; IVAN, R. P; SUELY, L. G. *Acta Farm. Bonaerense*. 23, 343-348, 2004.
- ORAZI, O. O; CORRAL, R. A. *Experientia*. 21, 508, 1965. ORAZI, O. O; CORRAL, A; SCHTTENBERG, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 219, 1974.
- PATEL, R.B; DESAL, K.R; CHIKHALIA, K.H. *Indian J Chem. B*. 45, 1716-1721, 2006.
- PEDREGAL, C; TRIGO, G. G; ESPADA, M; ELGUERO, J. *J. Heterocycl. Chem.* 21, 477, 1984.
- PEREIRA, J. G; OKUMURA, F; RAMOS, L. A; CAVALHEIRO, E T. G; NÓBREGA, J. A. *Quím. Nova*. 32, 6, 1661-1666, 2009.
- PITTA, M. G.. R. **Novas 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona candidatas a fármacos esquistossomicidas: síntese, elucidação estrutural e atividade biológica.** UFPE, 2005.
- PROCÓPIO, J. V. V; SOUZA, V. G; COSTA, R. A; CORREA, L. P; SOUZA, F. S; MACÊDO, R.O. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 106, 665-670, 2011.
- QUEIROZ, R. B. **Evidências pré-clínicas da ação antinociceptiva do 3-fenil-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona em estudos psicofarmacológicos.** UFPB, 2011.
- RACHEL, C. A.; DANIEL, J. L.; JULIEN, M.; DANIELE, C.; NICOLE, V. AND JONATHAN, C. *J. Chem. Commun.* 49, 9734-9736, 2013.
- RAMALHO, L. S. N. **Comparação da toxicidade aguda dos derivados imidazolidínicos IM-07 e HPA-05 em camundongos Swiss.** UFPB, 2014.
- RANG, H. P. Rang & Dale. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 778, 2012.
- REYES, S; BURGESS, K. *J. Org. Chem.* 71, 2507, 2006.
- SAFI, Z. S; FRENKING, G. *Int. J. Quantum Chem.* 2012.
- SALGADO, P. R. R.; **Avaliação da atividade antinociceptiva central de HPA-05: Um derivado imidazolidínico.** UFPB, 2011.
- SANTOS, M. L. **Síntese, caracterização e estudo termoanalítico de novas imidazolidinas 2,4-diona e 2-tioxo-4-ona.** UFPB, 2005.
- SARTORATTO, A; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C; FIGUEIRA, G. M; DUARTE, M. C. T; REHDER, V. L. G. *Brazilian Journal of Microbiology*, 35, 275-280, 2004.

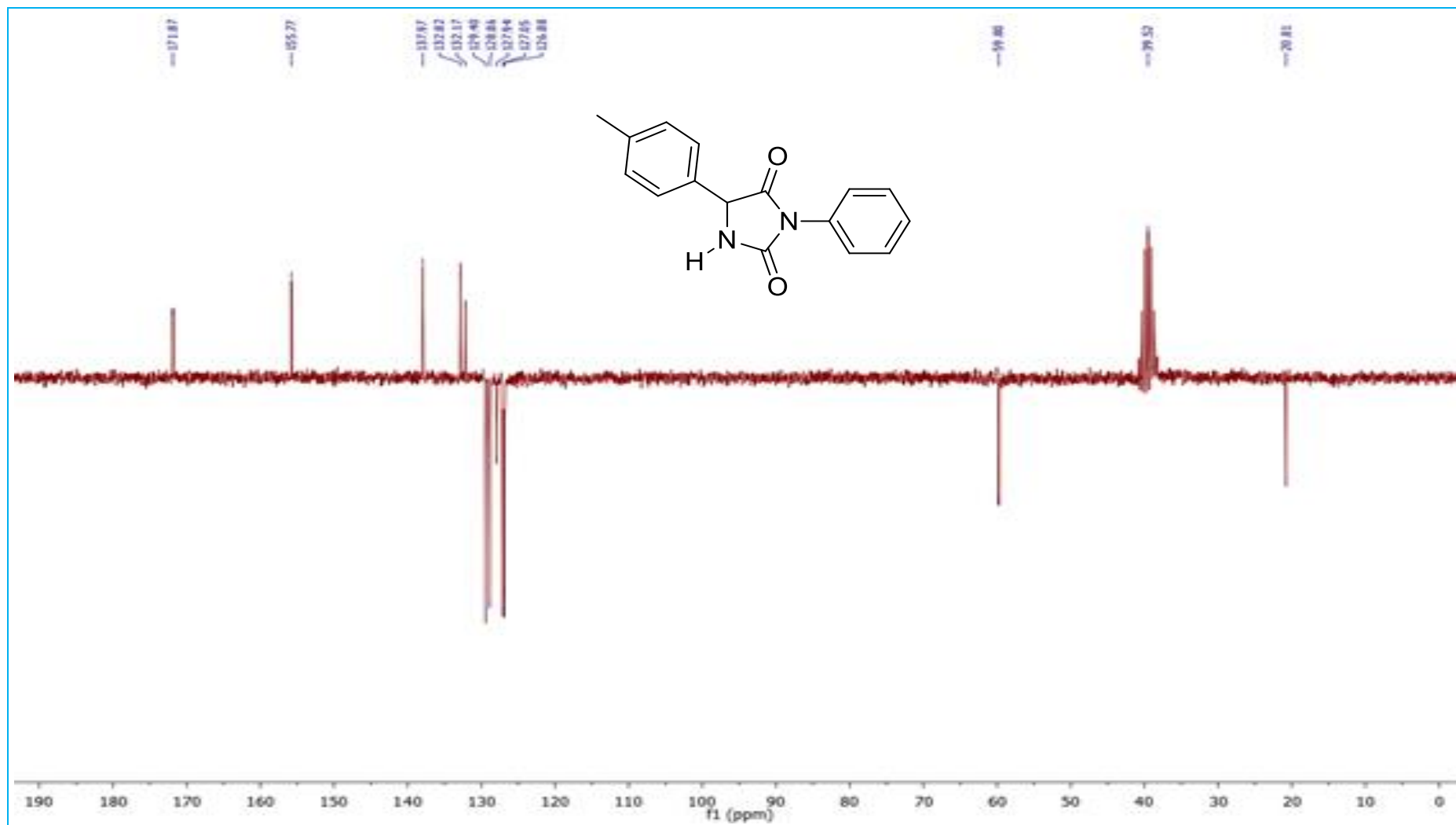
- SILVA, C. A. A. **Novas imidazolidinas potencialmente esquistossomicidas: bioatividade de 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona frente a vermes adultos de schistosoma mansoni (cepa bh).** UFP, 2004.
- SILVA, E. C; ROBLES, M. V. V. P; MATOS, J. R. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 43, 3, 2007.
- ŠMIT, B; RADOSLAV, Z. P; ANA, R. M; ANJA, D; MILENA, G. Ć; DRAGANA, S. Š. *J. Serb. Chem. Soc.* 78 (2), 217–227, 2013.
- SMITH, B. J; RADOM, L. *J. Am. Chem. Soc.* 114, 36-41, 1992.
- SMITH, B. J; RADOM, L. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 4885-4888, 1993.
- SOUZA, E. L.; STAMFORD, T. L. M.; LIMA, E. O.; TRAJANO, V. N. *Food Control*, 18, 5, 409-413, 2007.
- SOUZA, H. Y. S. **Estudo termooanalítico da perlita hidrofobizada com óleo de linhaça.** UFRN, 2010.
- TRUJILLO-QUIJANO, J. A; ESTEVES, W; PLONIS, G. F; RODRIGUEZ-VOGEL. **Química Analítica Quantitativa.** 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2002.
- UNANGST, P. C; CONNOR, D. T; CETENKO, W. A; SORENSON, R. J; SIRCAR, J. C; WRIGHT, C. D; SCHRIER, D. J; DYER, R. C. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, 3, 8, 1729-1734, 1993.
- UZCÁTEGUI, C. M. **Síntesis y caracterización estructural de La N-acetil-2-tiohidantoinas del aminoácido L-fenilalanina.** U. de Los Andes, 2008.
- WANG, Z. D; SAMIA, O. S; YULU, Z. *Molecules.* 11, 739-750, 2006.
- WARE, E. *Chemical Reviews*, 46, 403-470, 1950.
- WHITTLETON, S. R; HUNTER, K. C; WETMORE, S. D. *J. Phys. Chem. A.* 108, 7709-7718, 2004.
- WHO. **Drug Information, Model List of essential Drugs (EDL).** 11ª edição, 13, 4, 249 - 262, 1999.
- YONGA, X; MINGJIAN, S; WEN, W; WENWEI, Y; XINWEI, L; JINQING, Q; RUIYUAN, L. *New J. Chem*, 37, 1591-1594, 2013.
- ZAKI, S. S. *European Journal of Chemistry.* 3, 348-355, 2012.

Apêndice

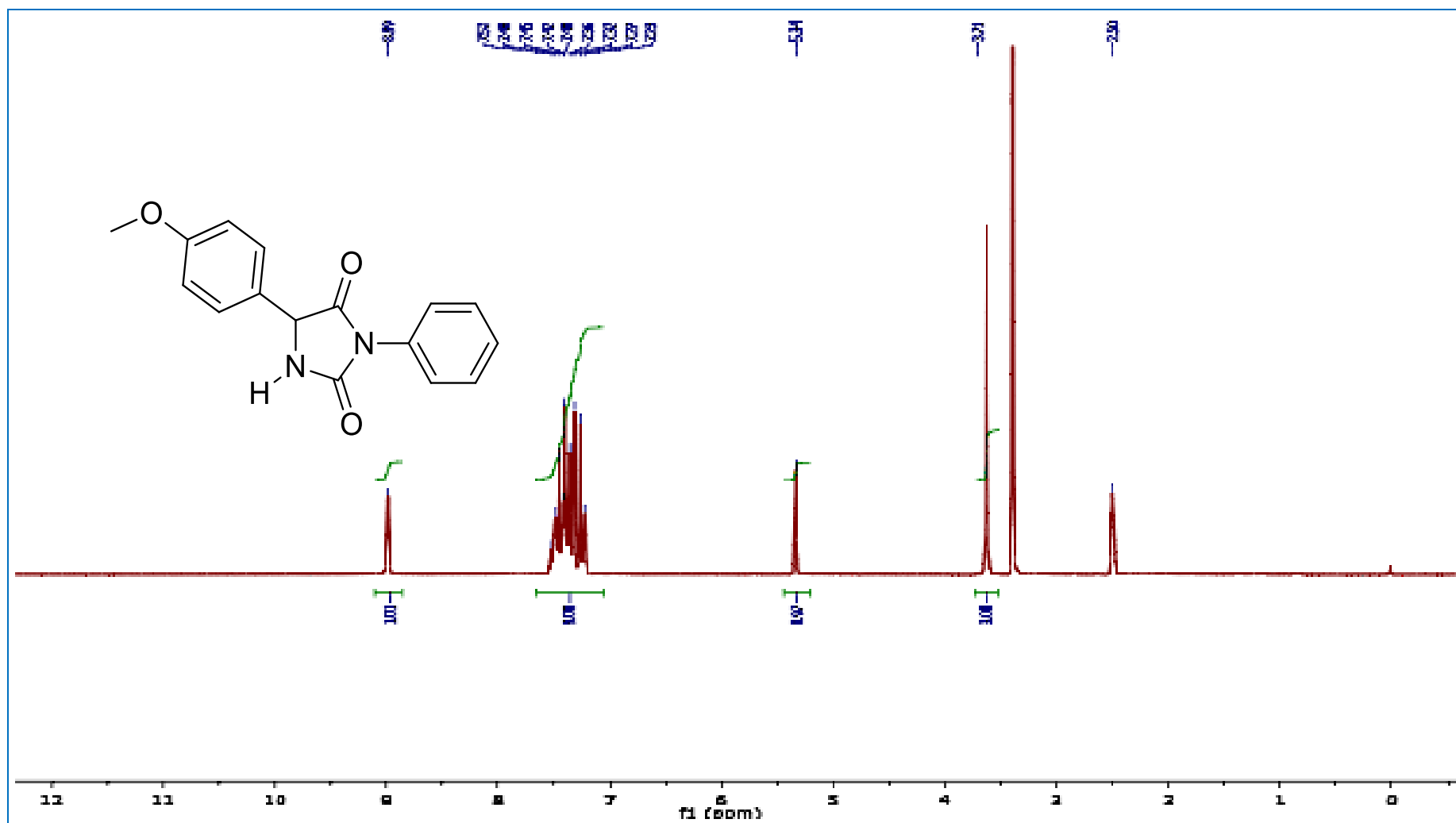
Espectro 01: RMN de ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05) (DMSO-d_6 , 200 MHz).



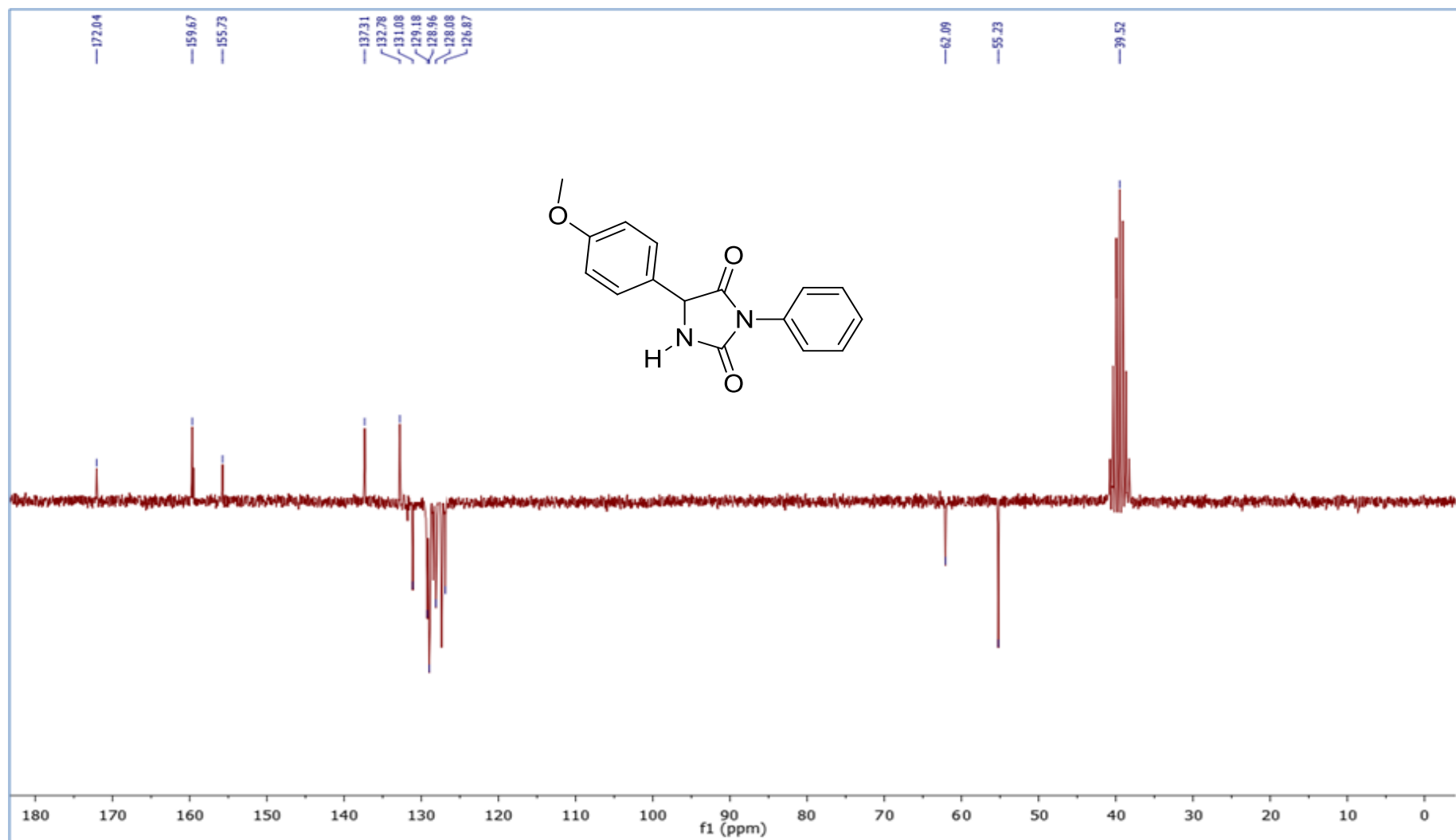
Espectro 02: RMN de ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



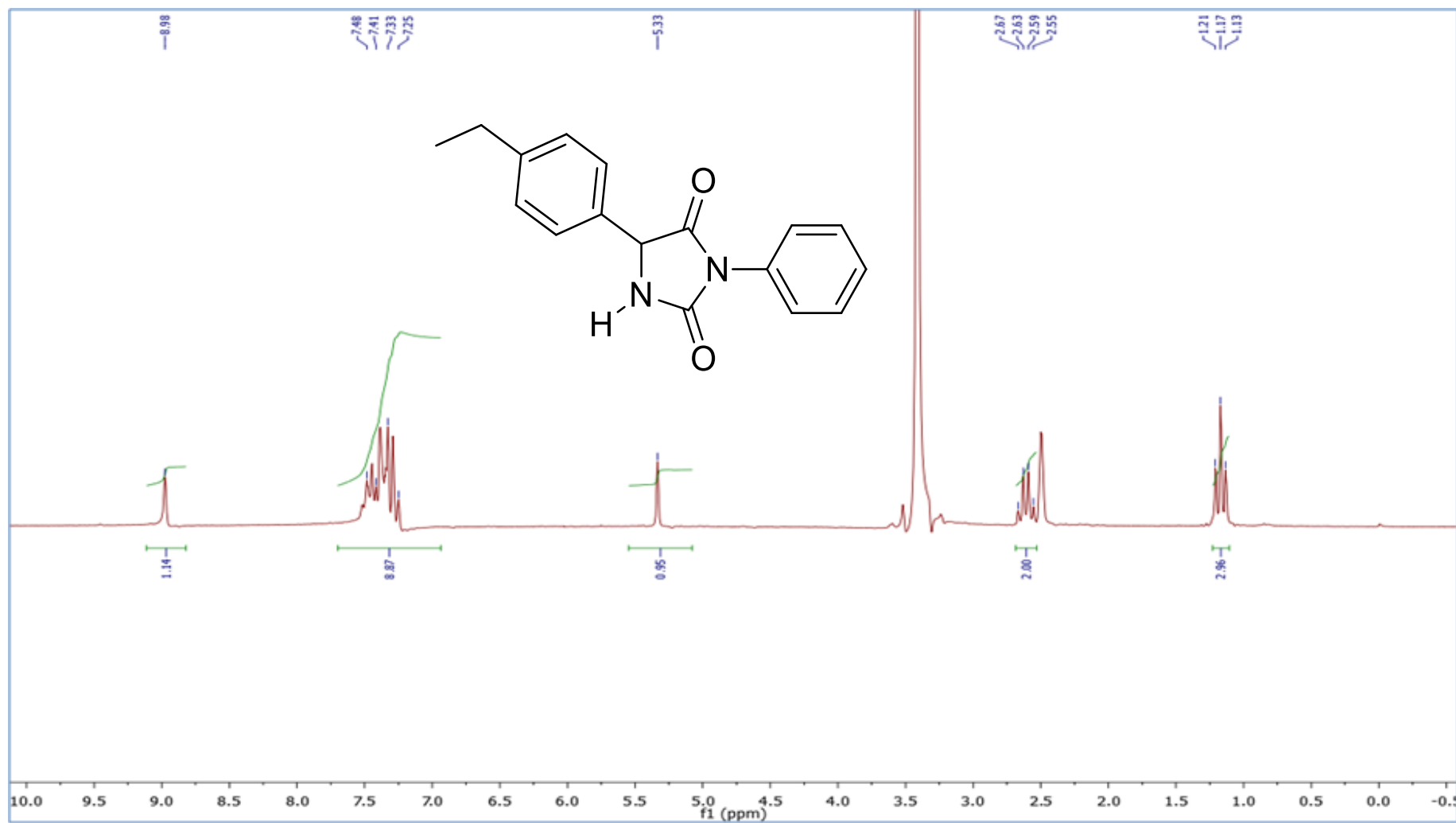
Espectro 03: RMN de ^1H da 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-09**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



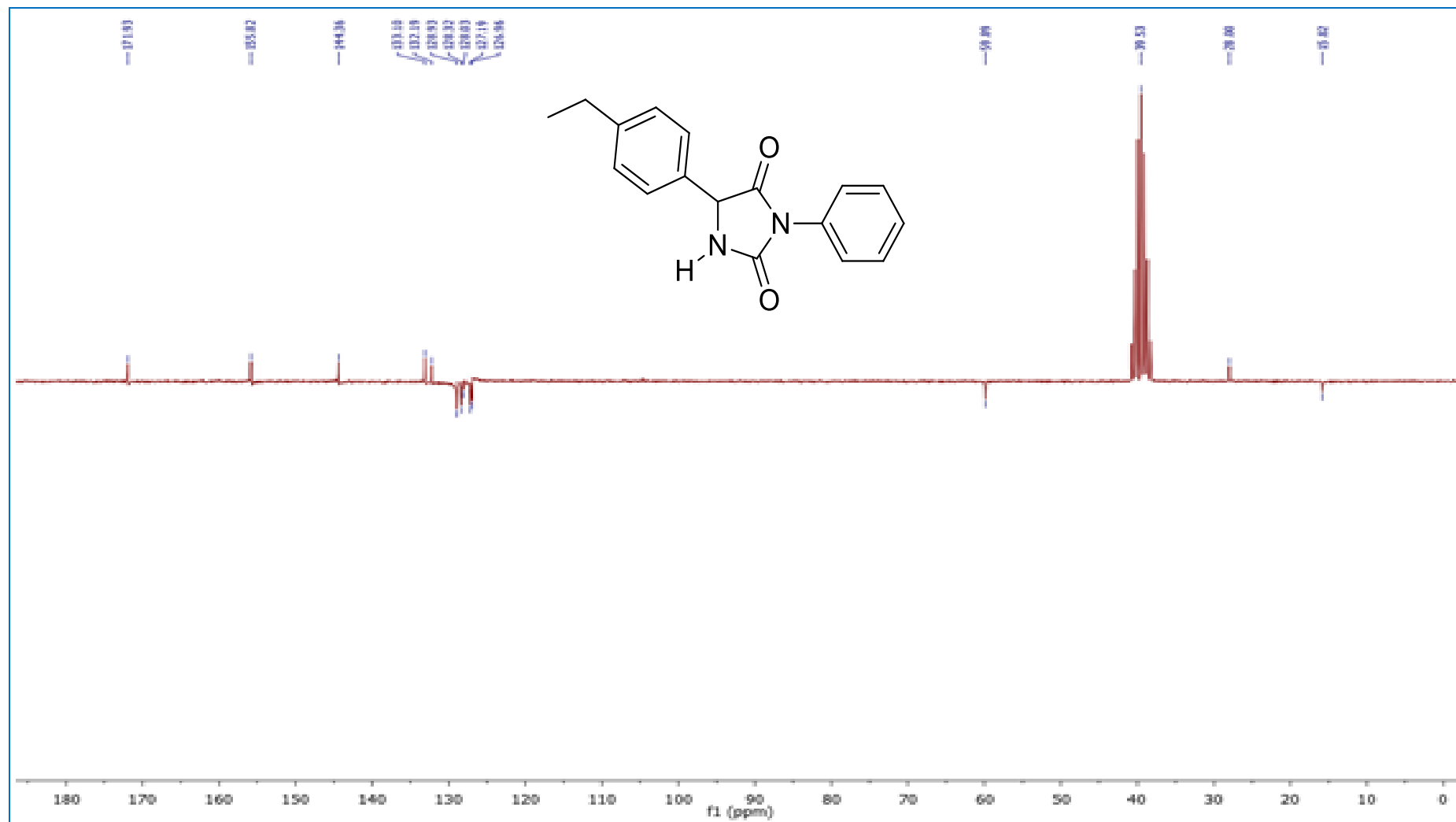
Espectro 04: RMN de ^{13}C da 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-09**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



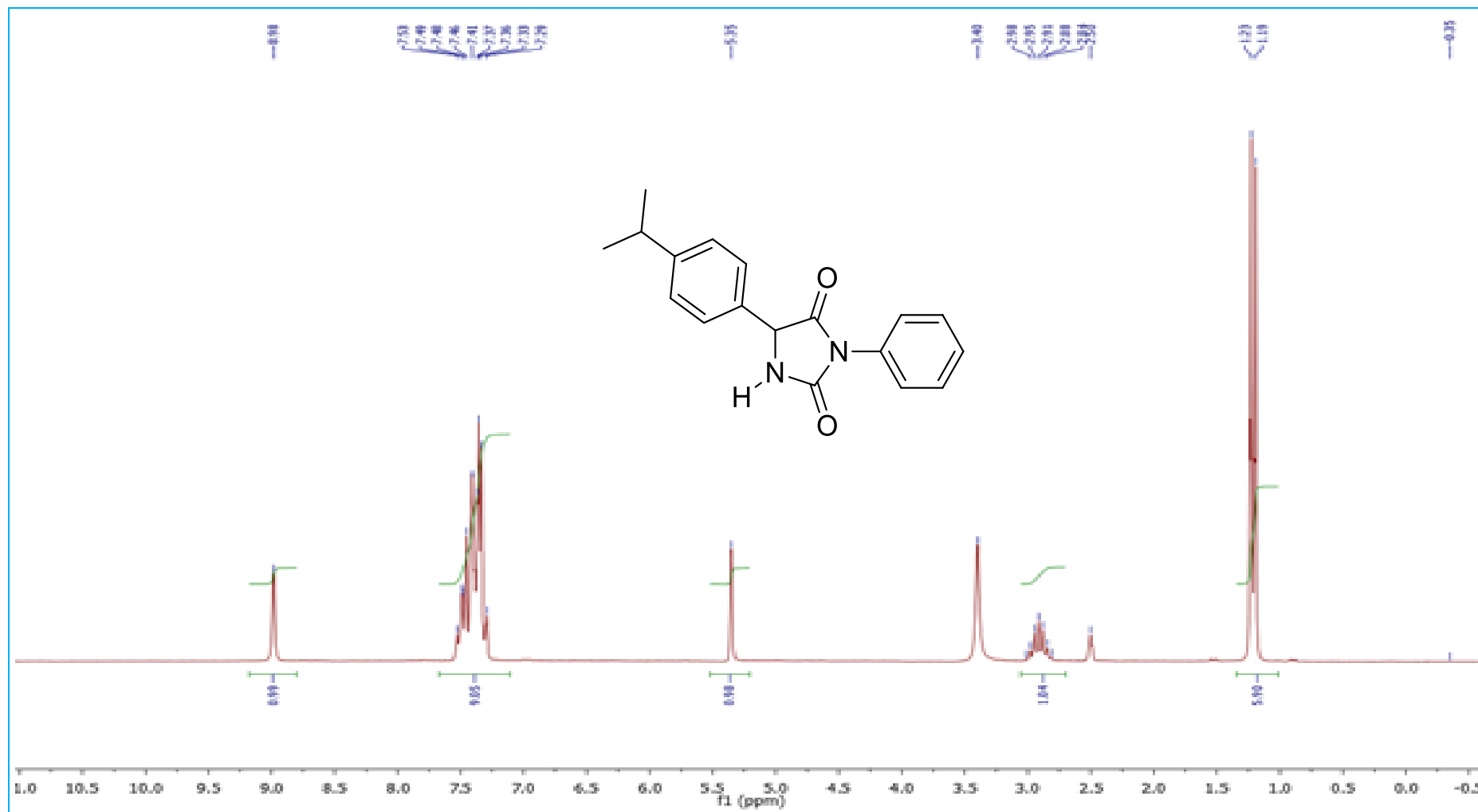
Espectro 05: RMN de ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-10**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



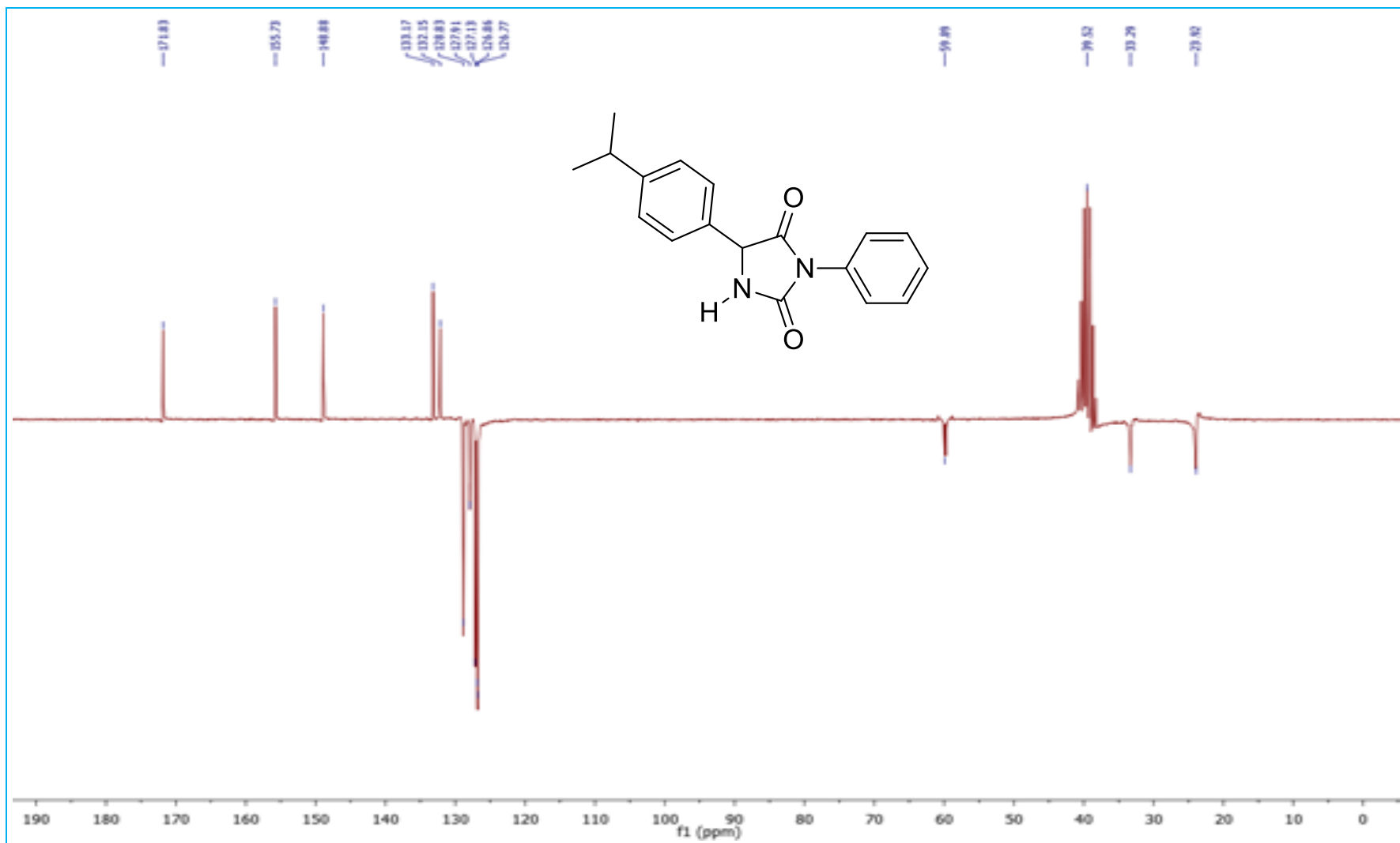
Espectro 06: RMN de ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-10**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



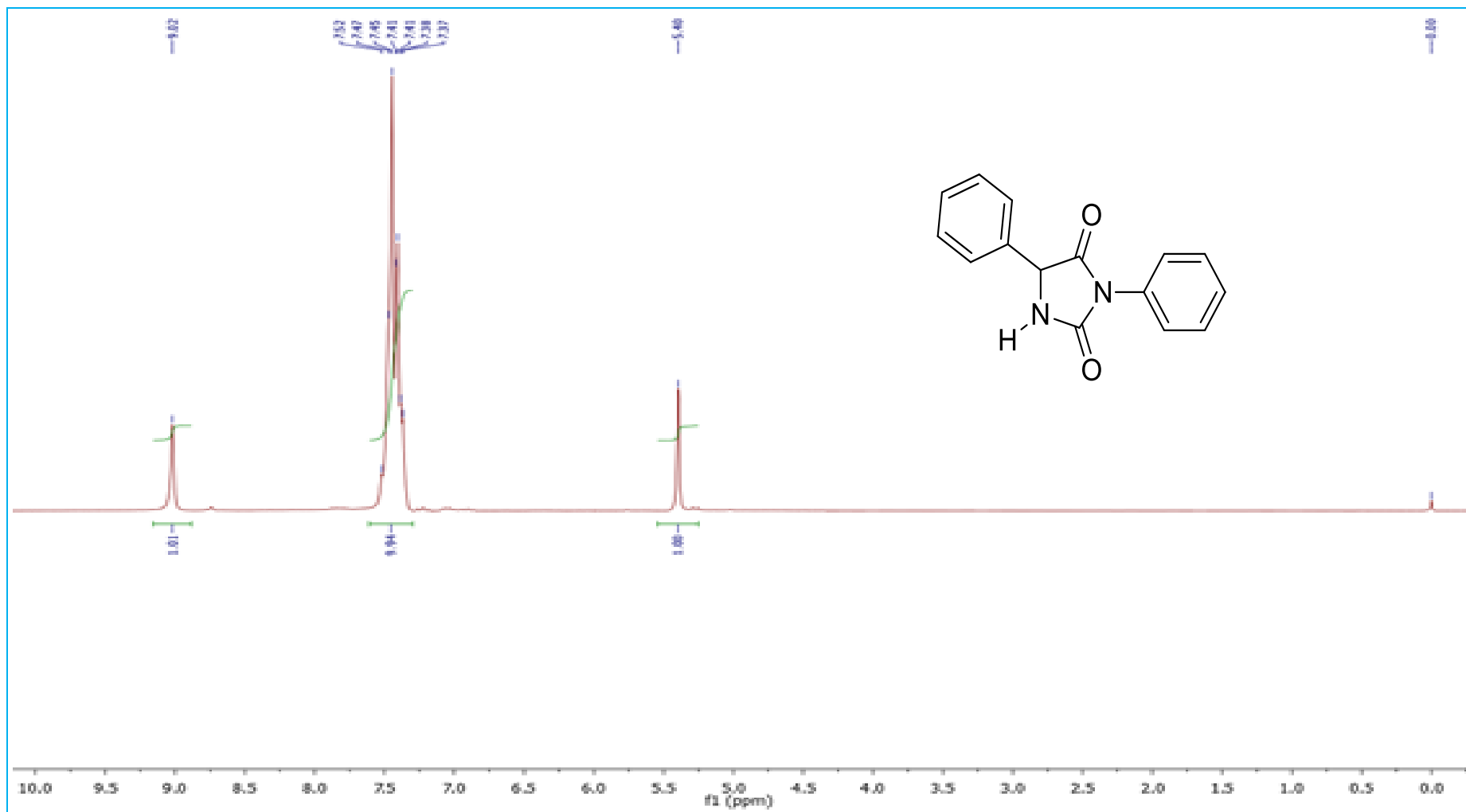
Espectro 07: RMN de ^1H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-14**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



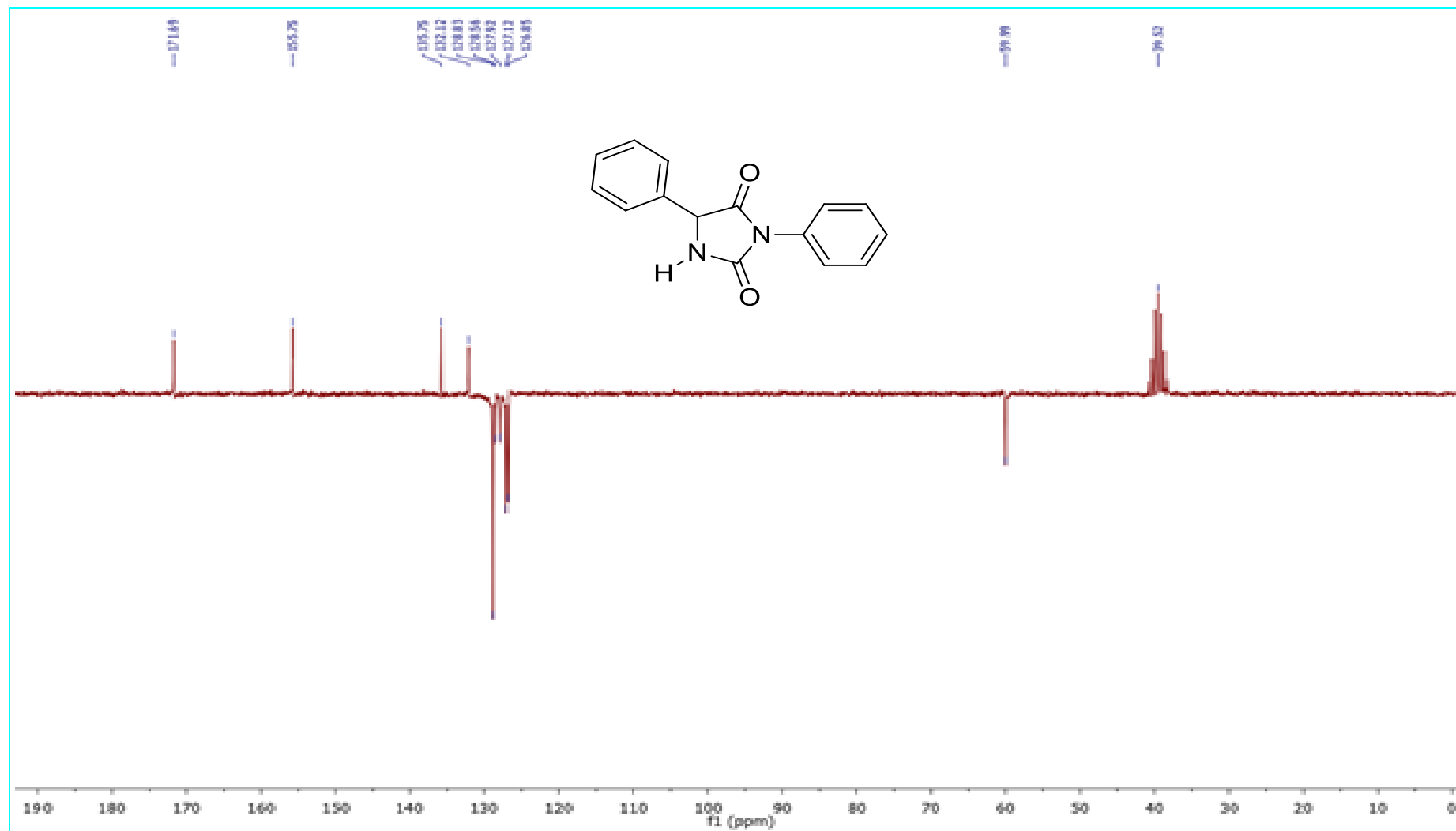
Espectro 08: RMN de ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-14**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



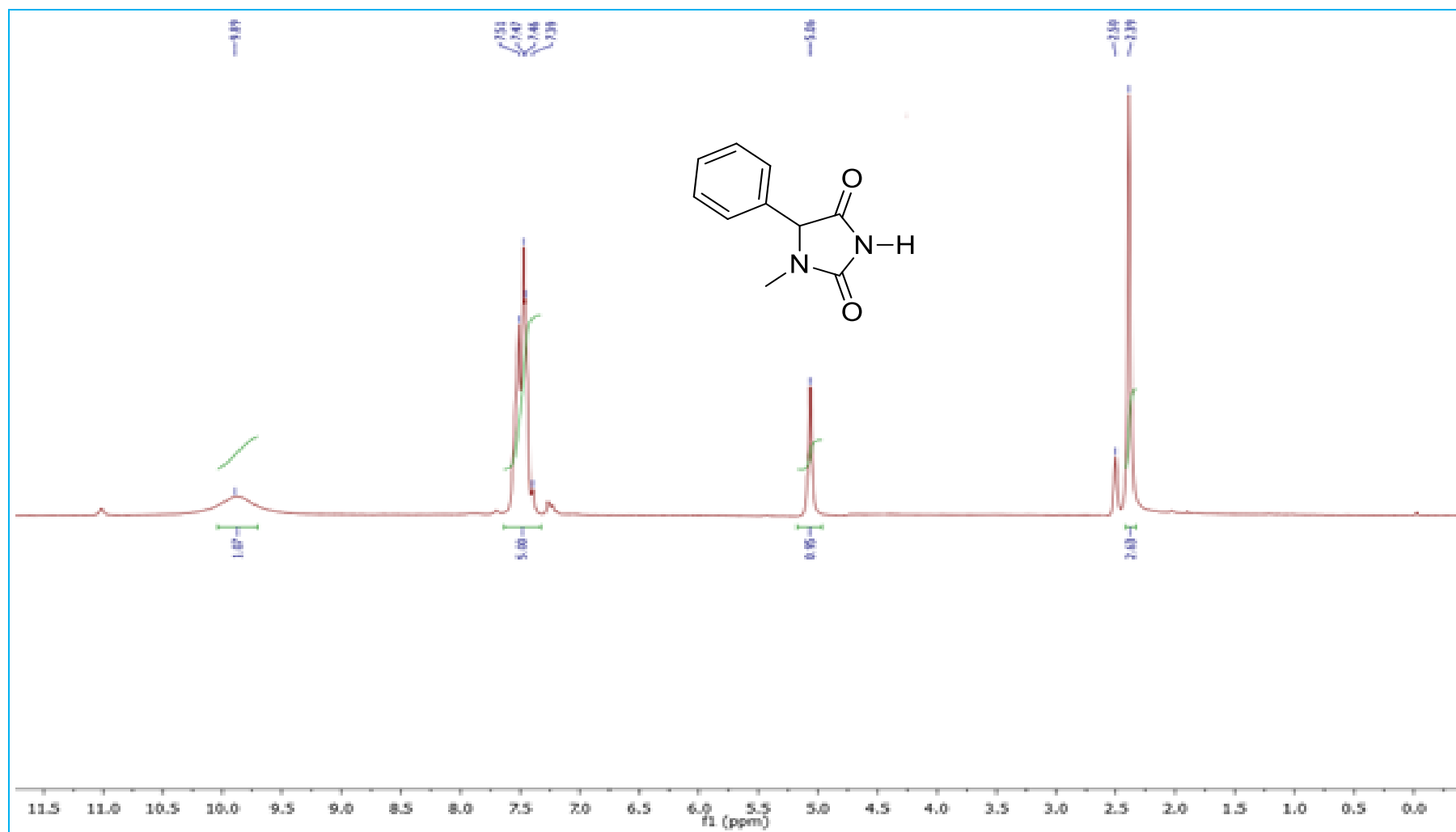
Espectro 09: RMN de ^1H da 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (**IM-15**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



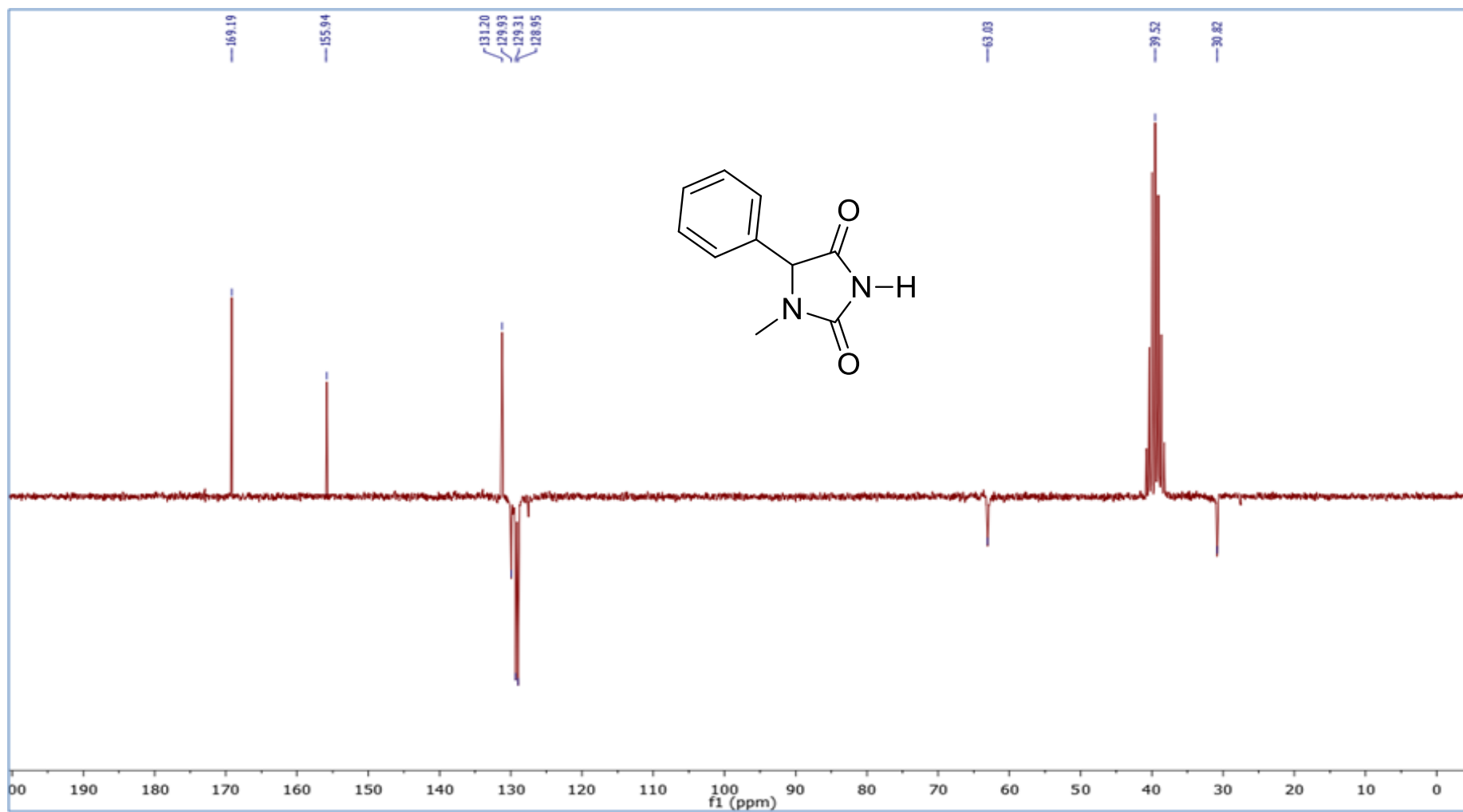
Espectro 10: RMN de ^{13}C da 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (**IM-15**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



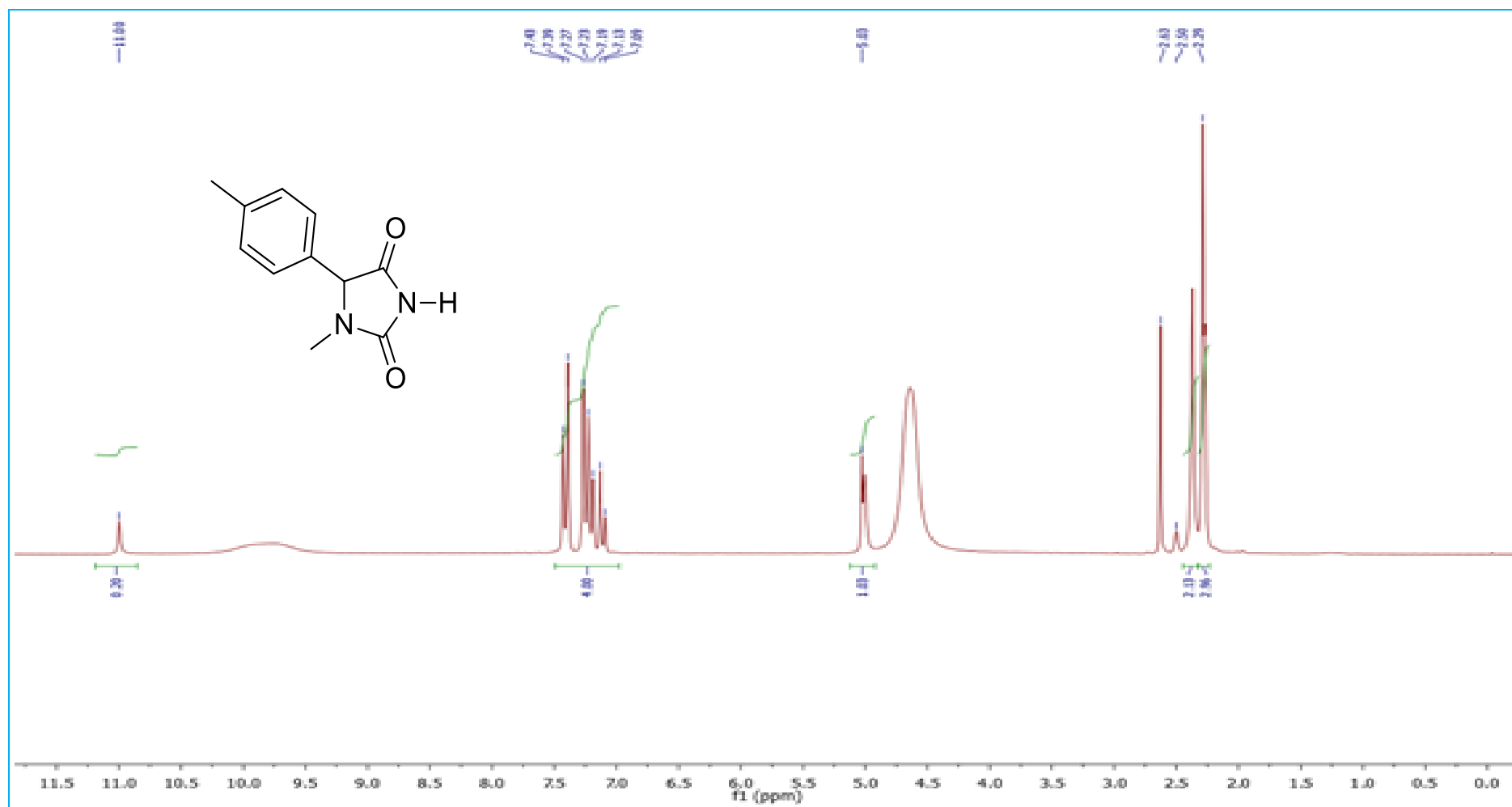
Espectro 11: RMN de ^1H da 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15A**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



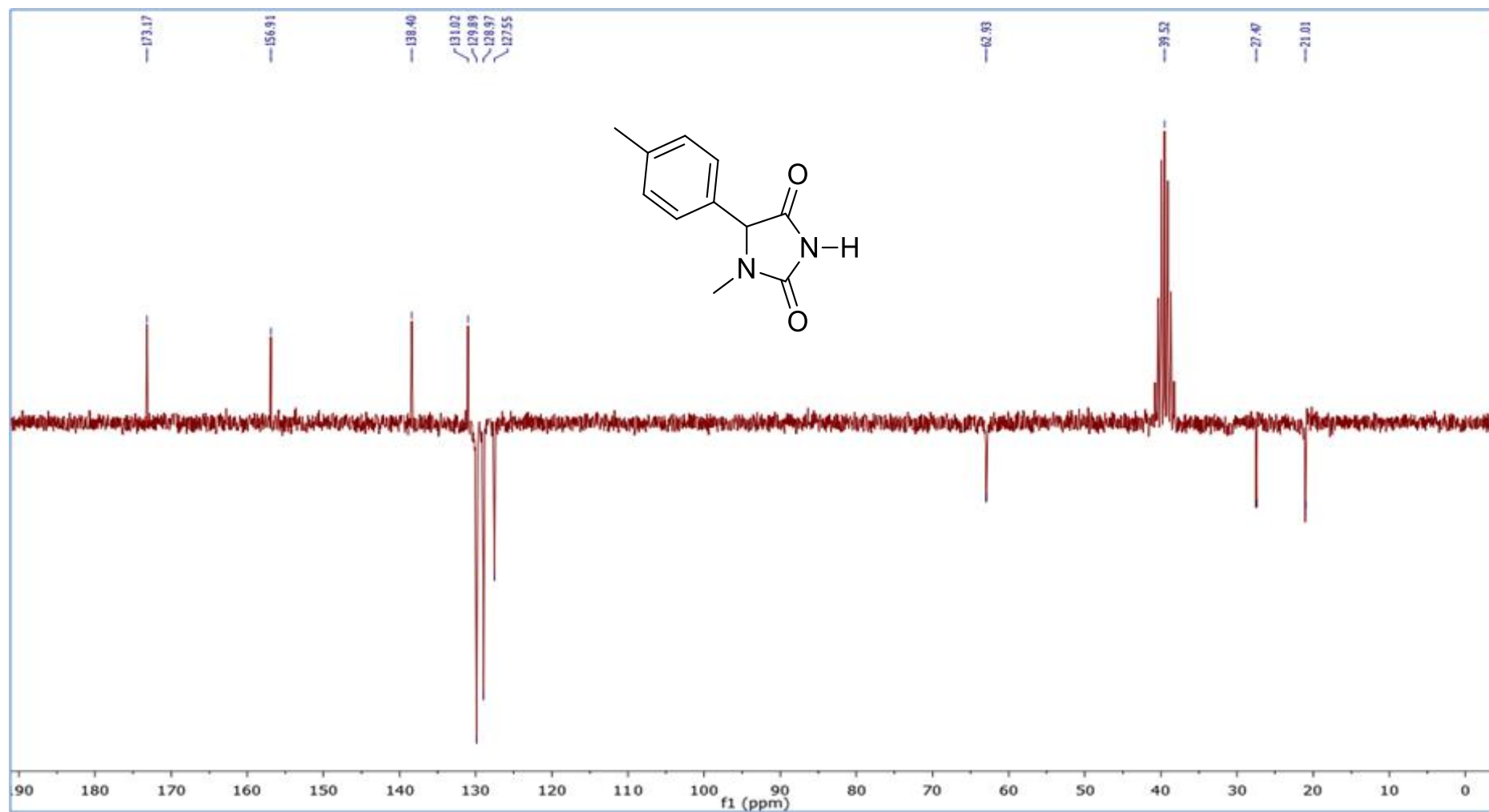
Espectro 12: RMN de ^{13}C da 1-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15A**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



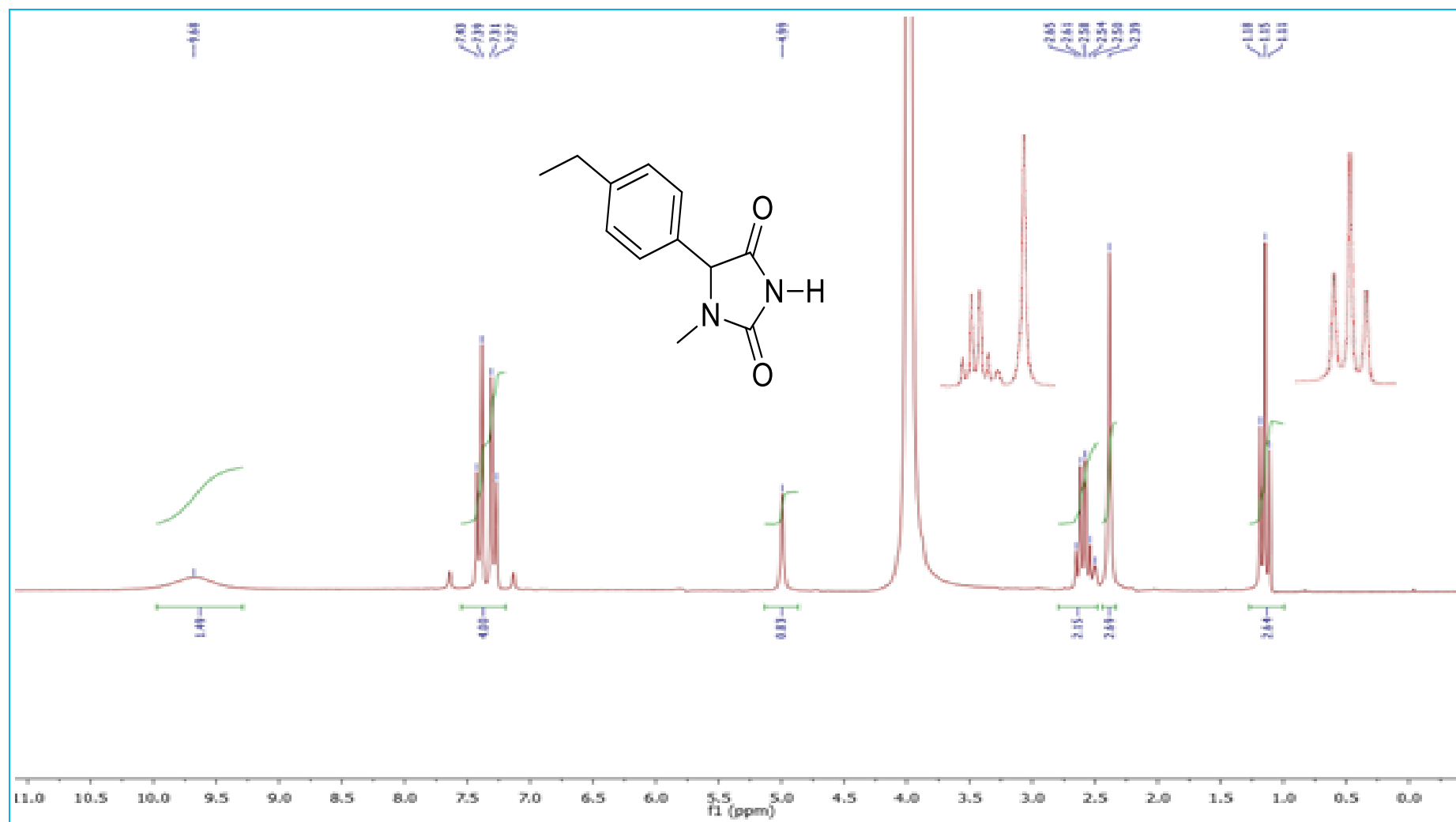
Espectro 13: RMN de ^1H da 1-metil- 5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15B**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



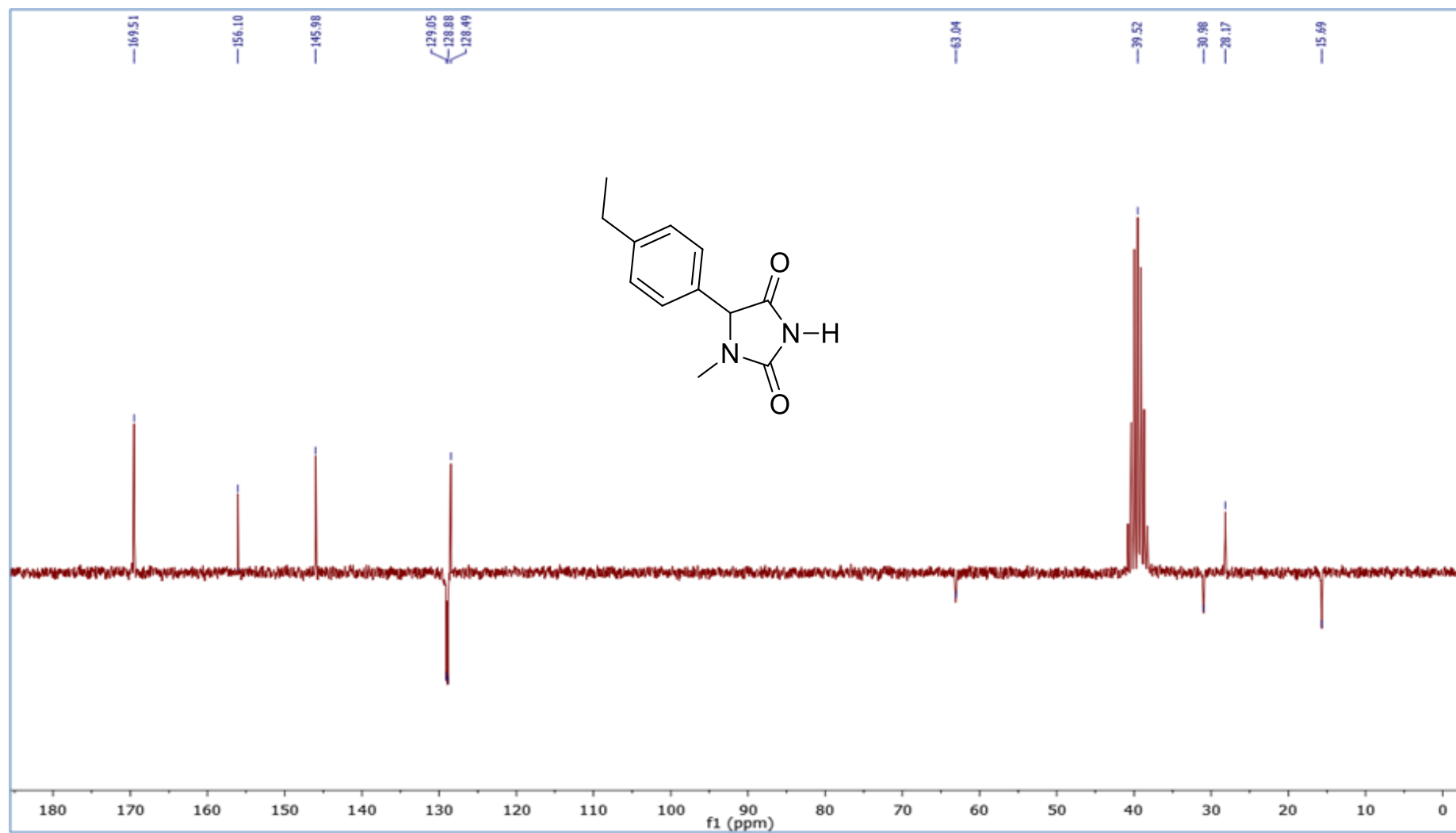
Espectro 14: RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15B**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



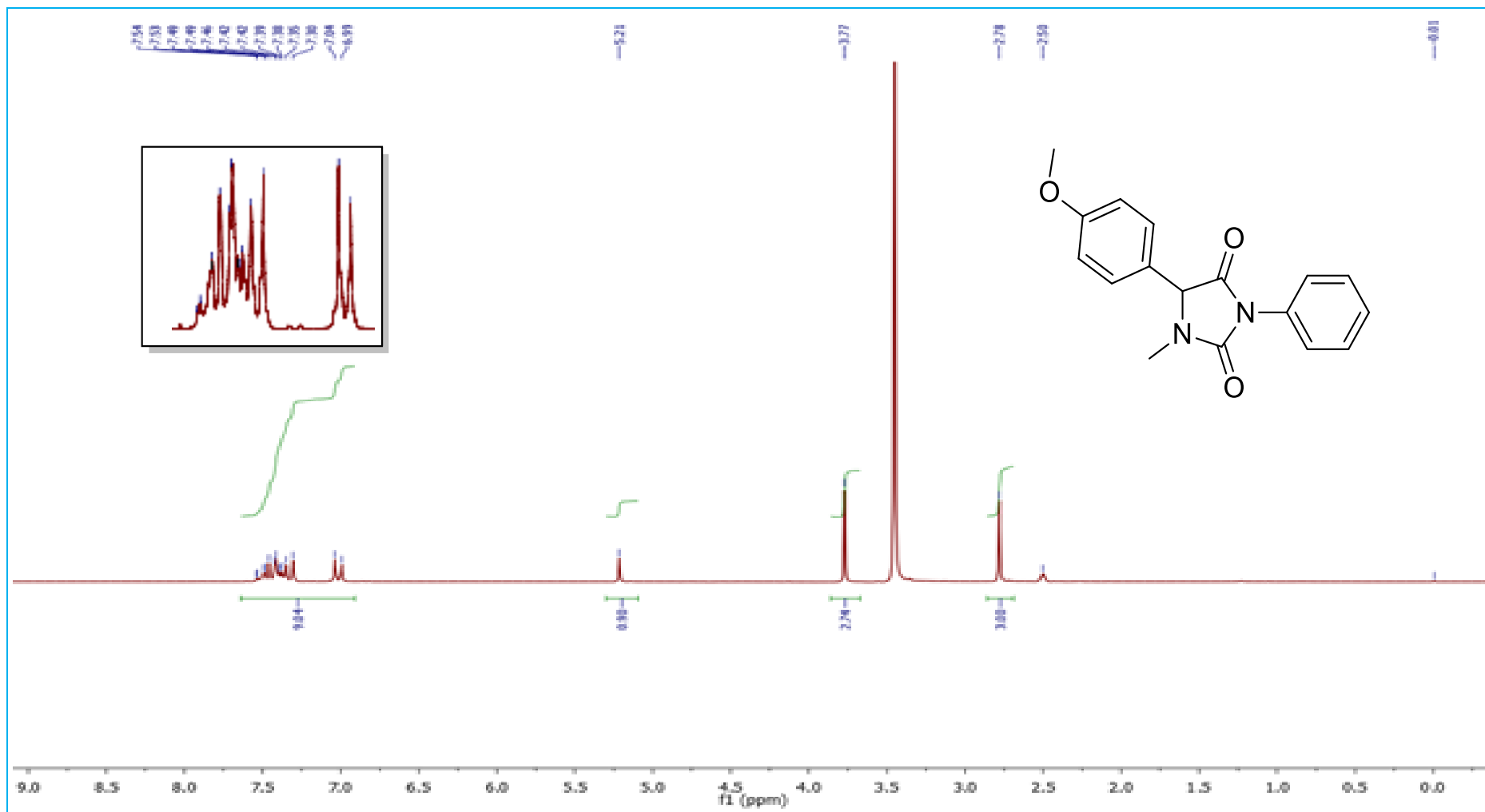
Espectro 15: RMN de ^1H da 1-metil- 5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15C**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



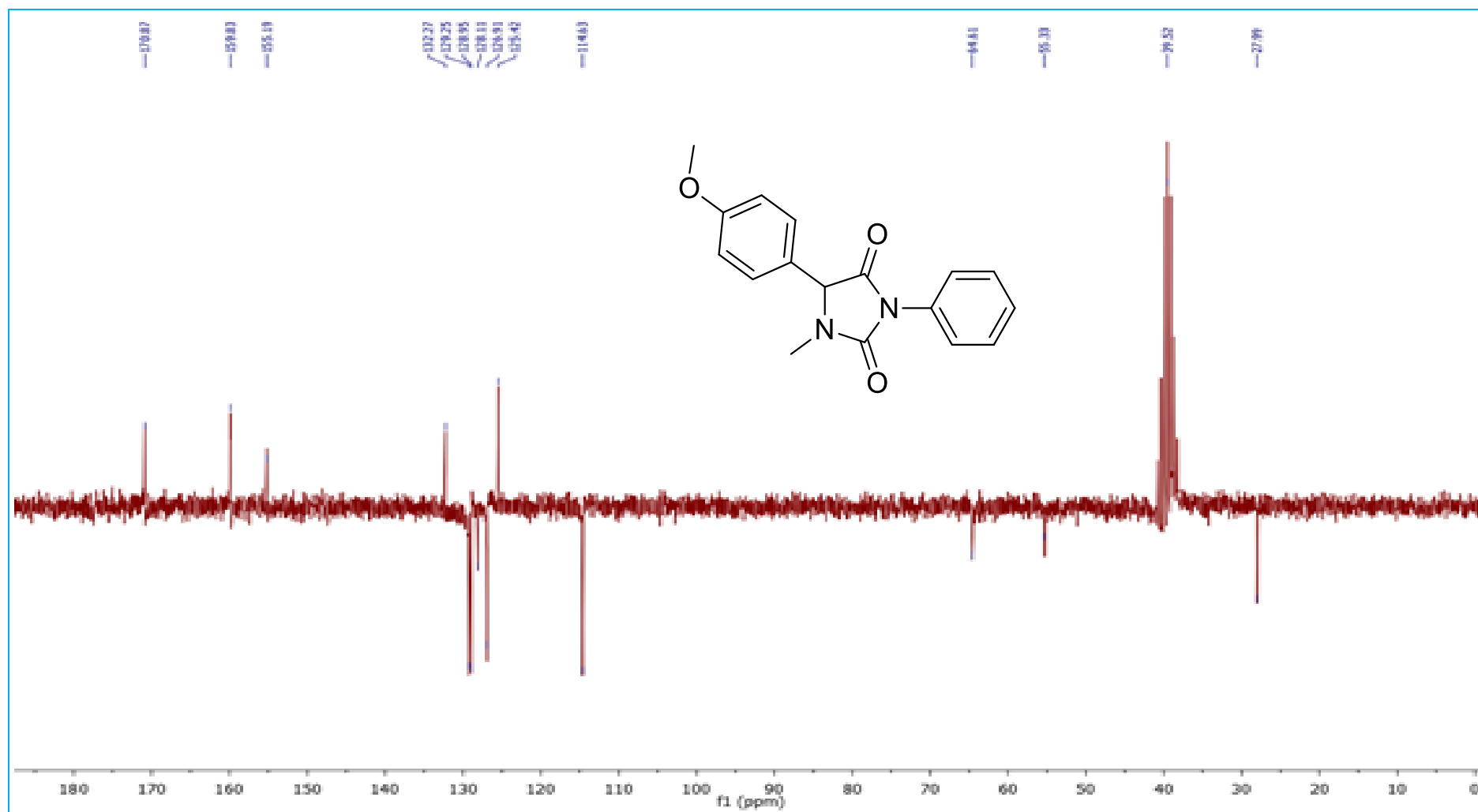
Espectro 16: RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15C**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



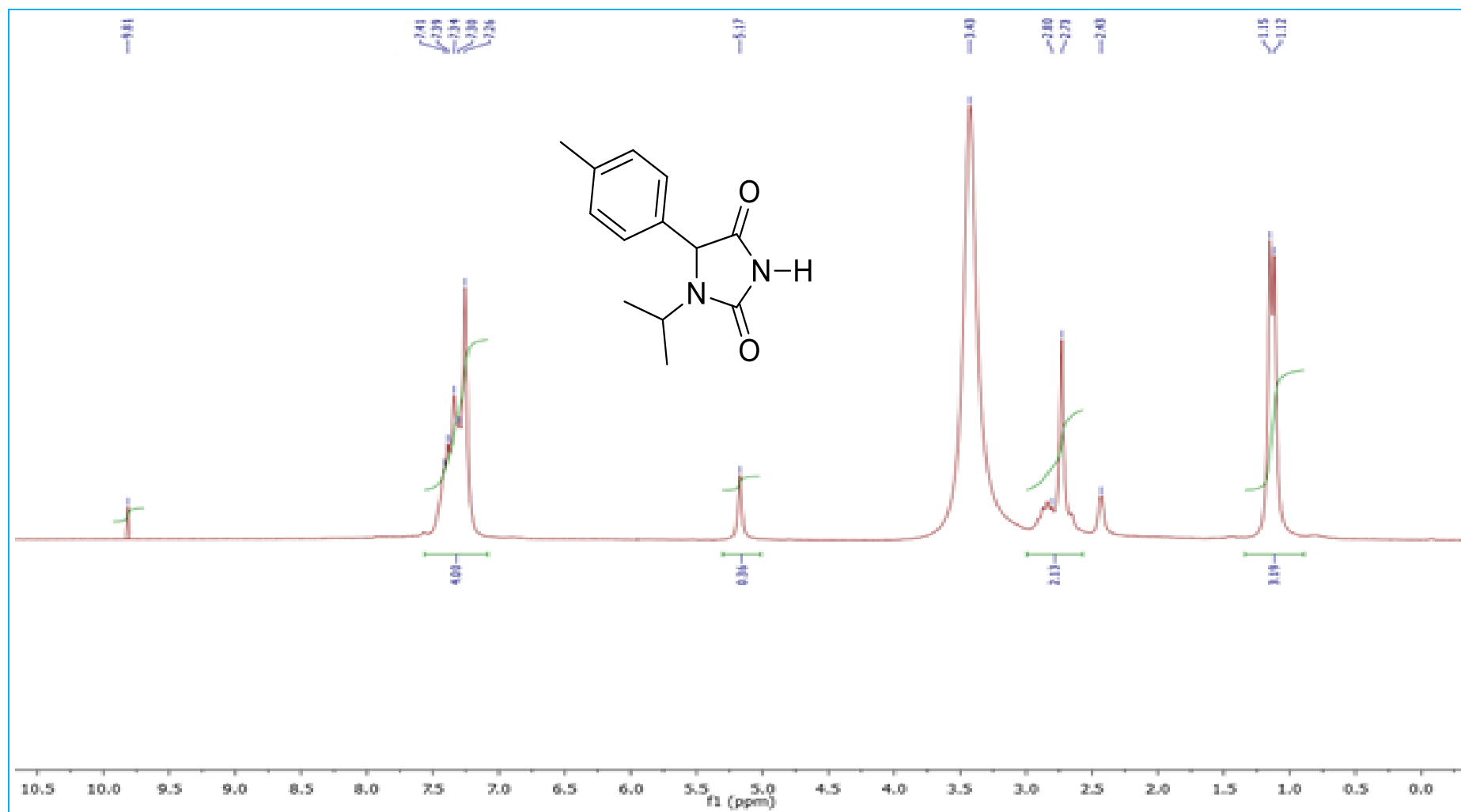
Espectro 17: RMN de ^1H da 1-metil- 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15D**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



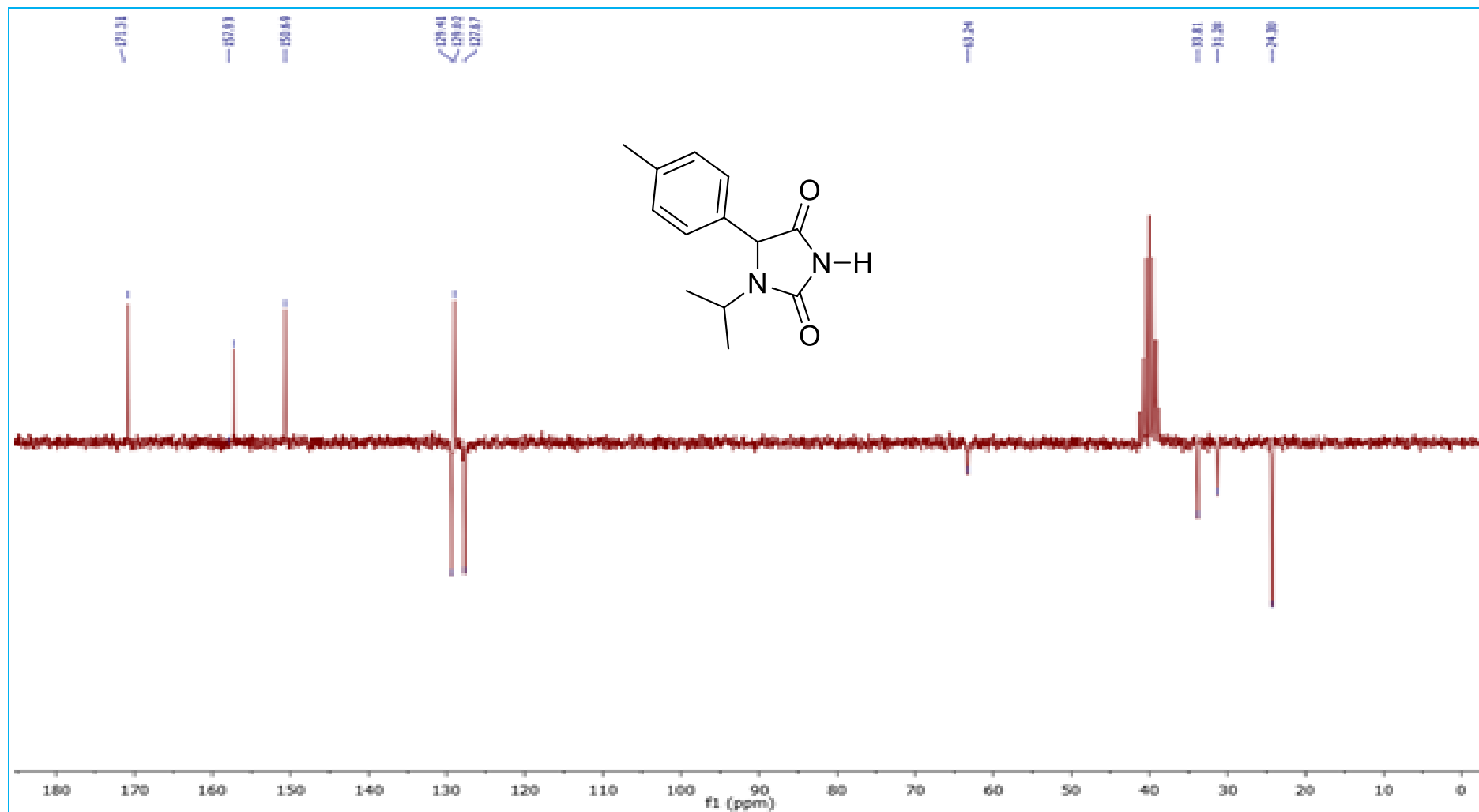
Espectro 18: RMN de ^{13}C da 1-meti-5-(4-metoxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15D**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



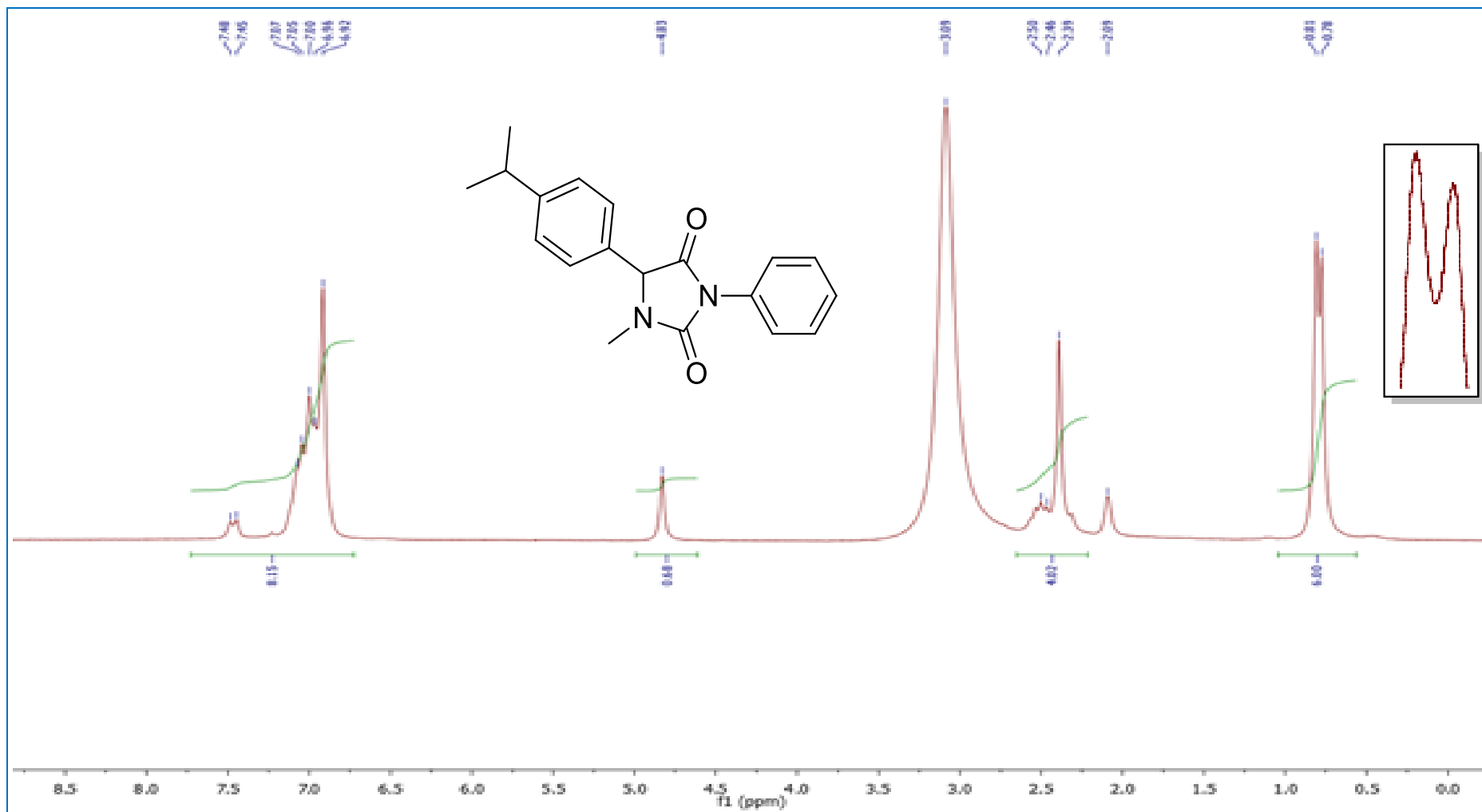
Espectro 19: RMN de ^1H da 1-isopropil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15E**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



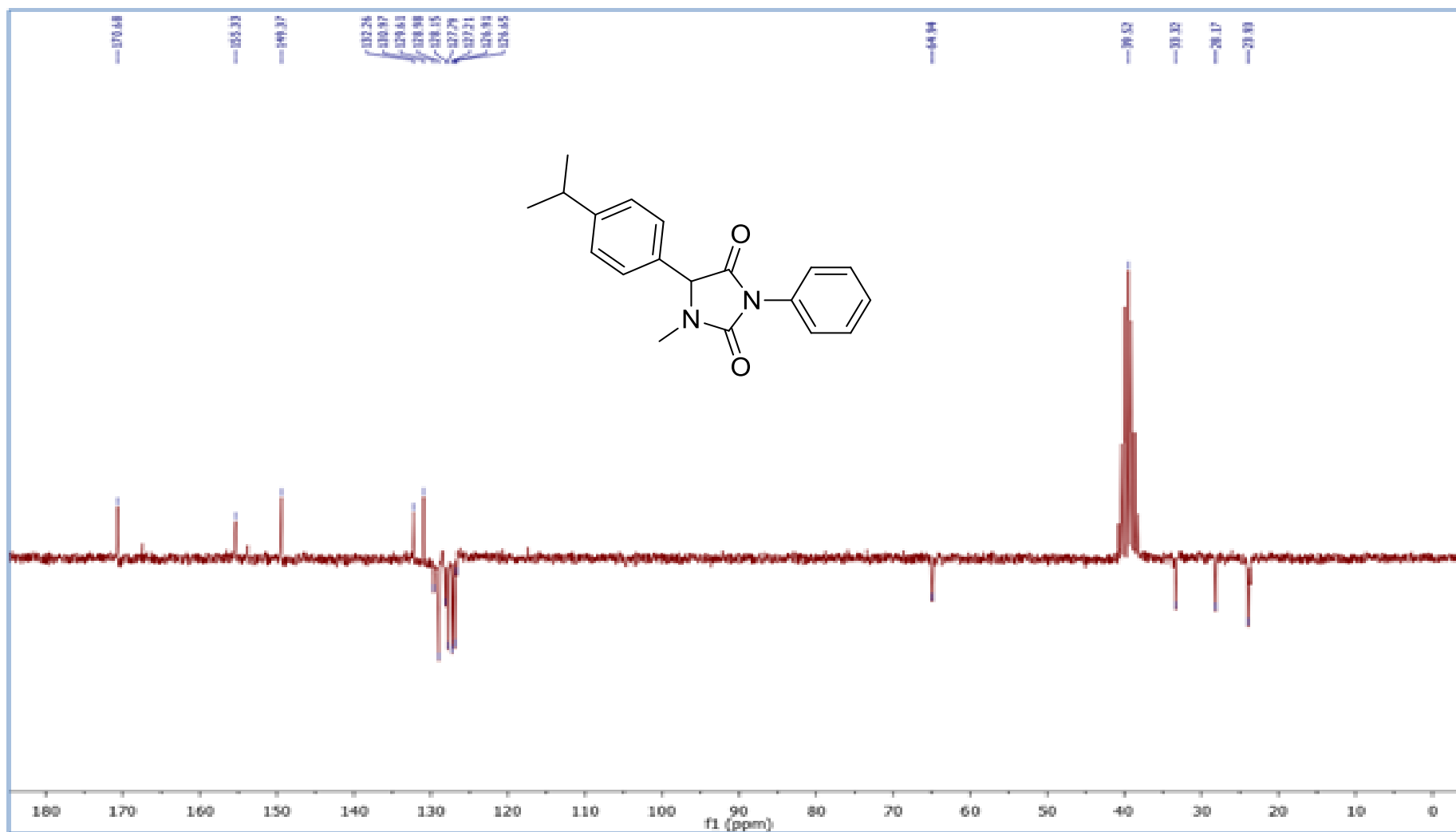
Espectro 20: RMN de ^{13}C da 1-isopropil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15E**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



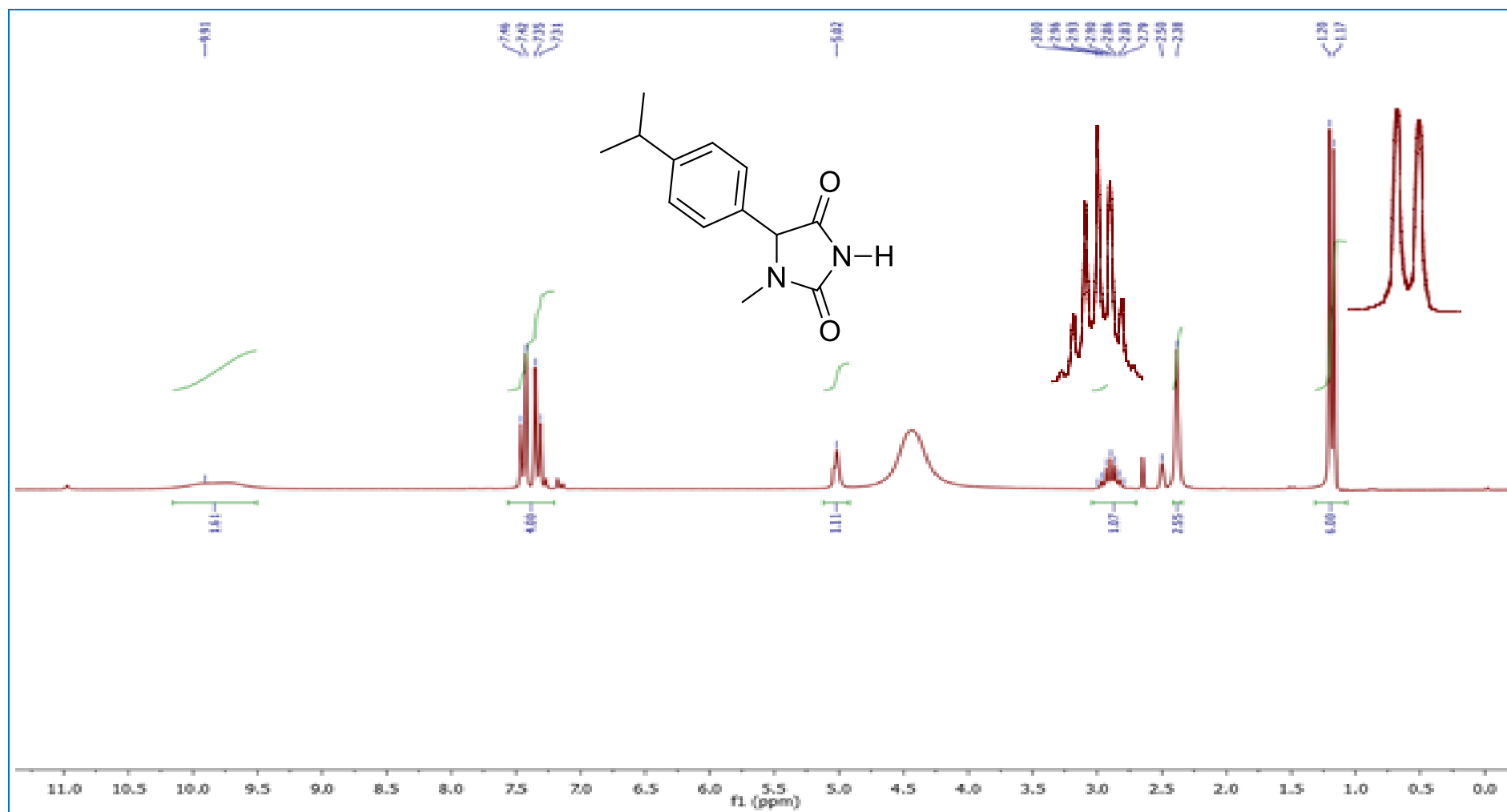
Espectro 21: RMN de ^1H da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15F**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



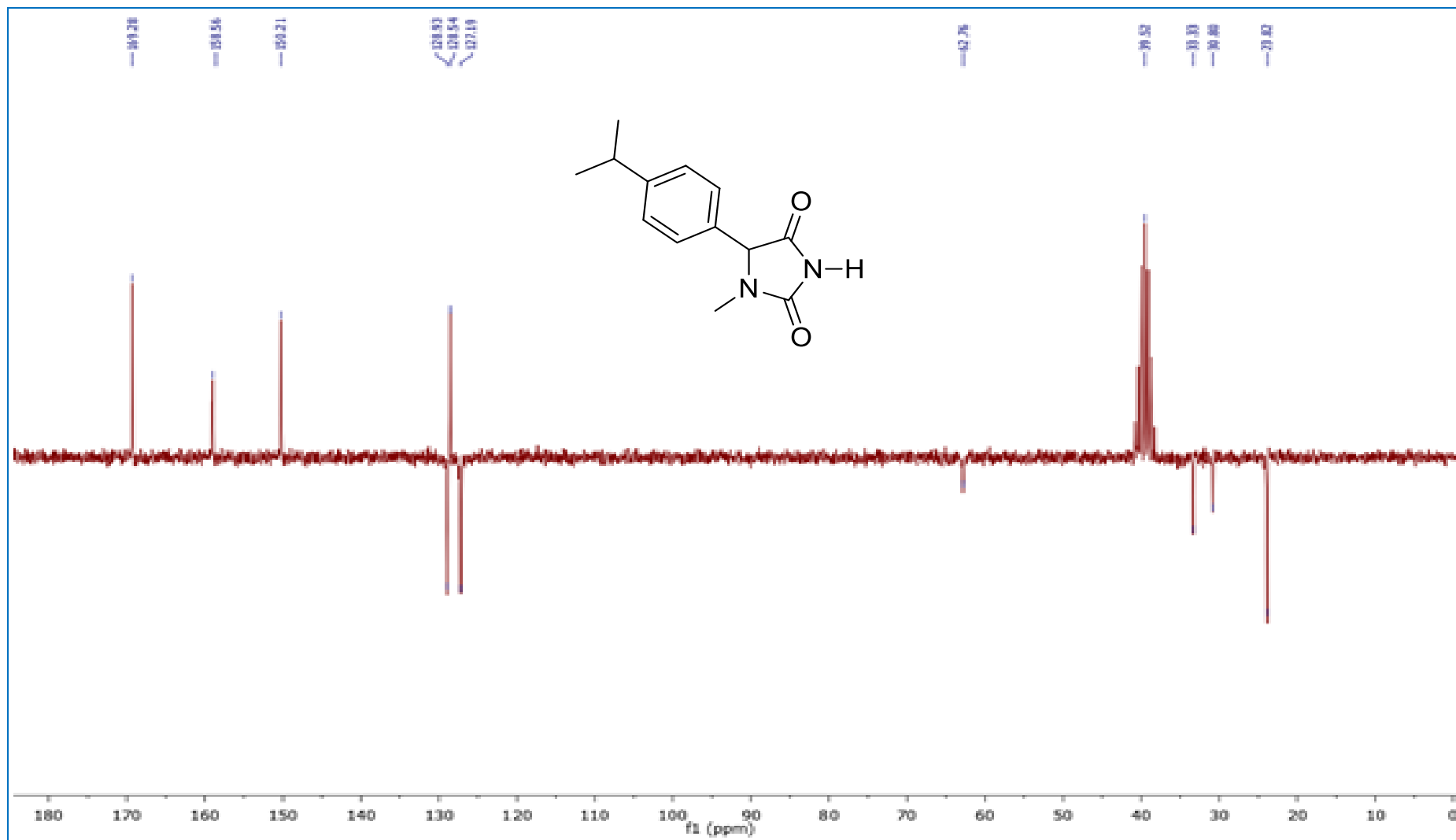
Espectro 22: RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15F**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



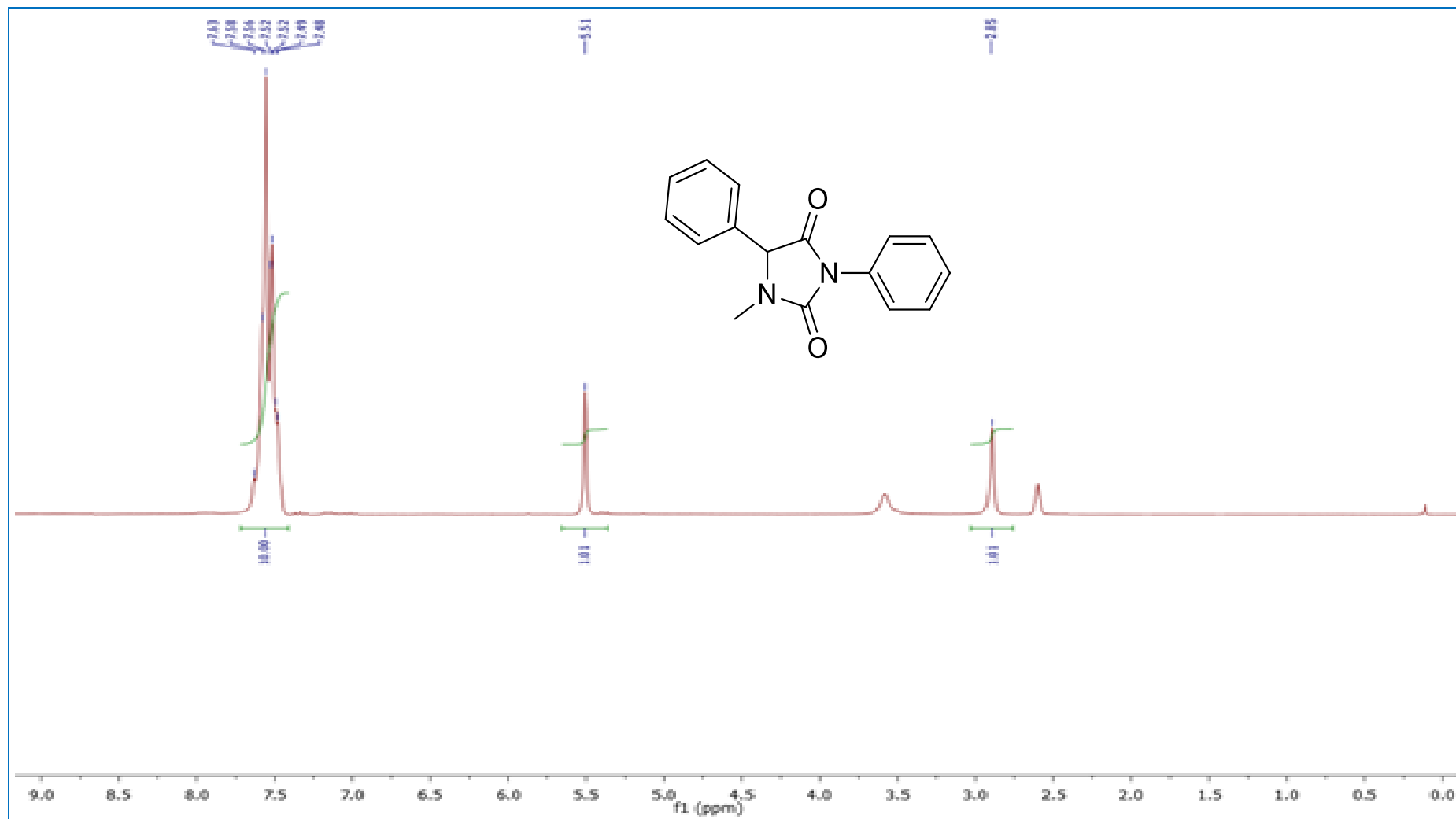
Espectro 23: RMN de ^1H da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15G**) (DMSO-d_6 , 200 MHz).



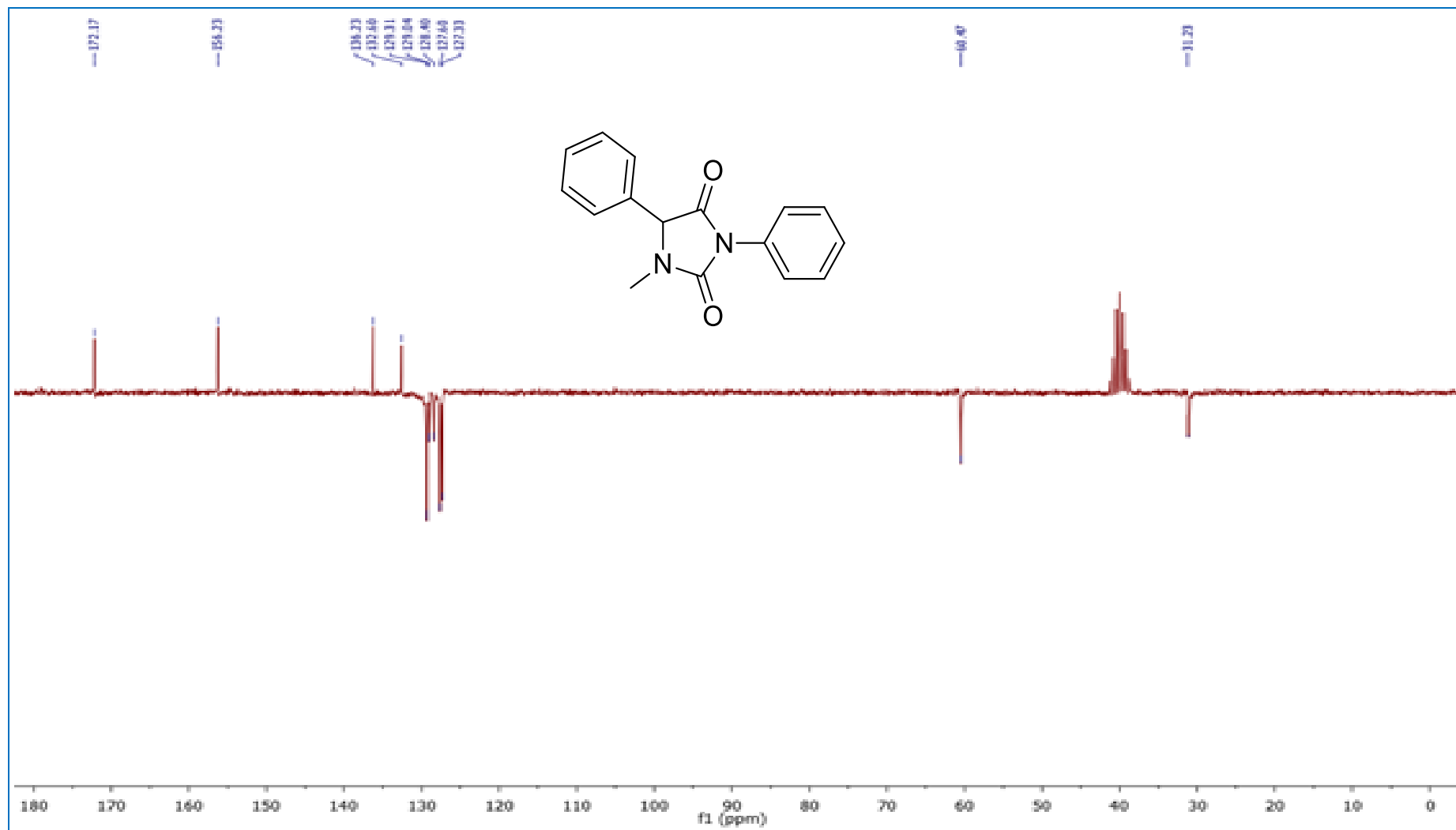
Espectro 24: RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15G**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



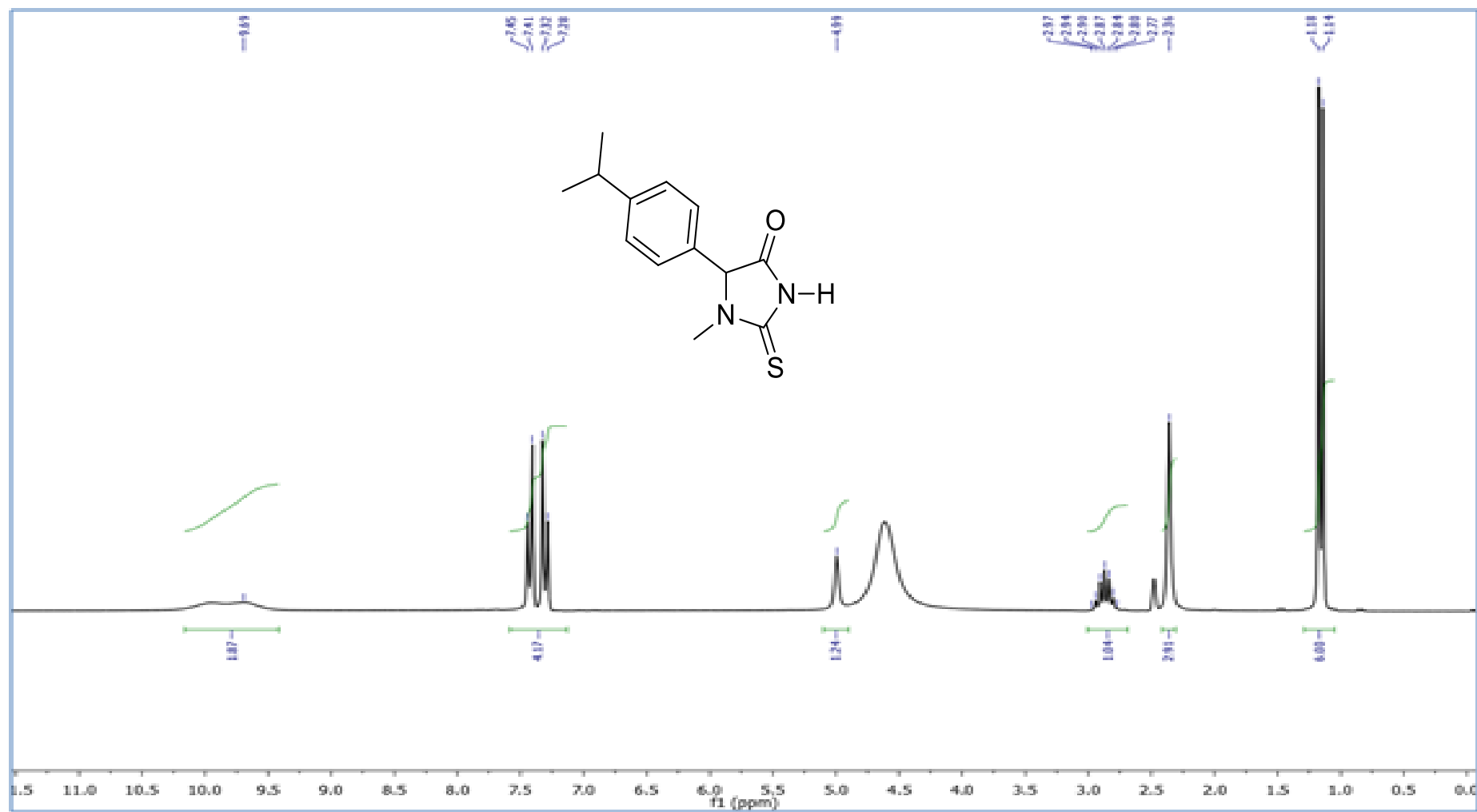
Espectro 25: RMN de ^1H da 1-metil-3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15H**) (DMSO-d_6 , 200 MHz).



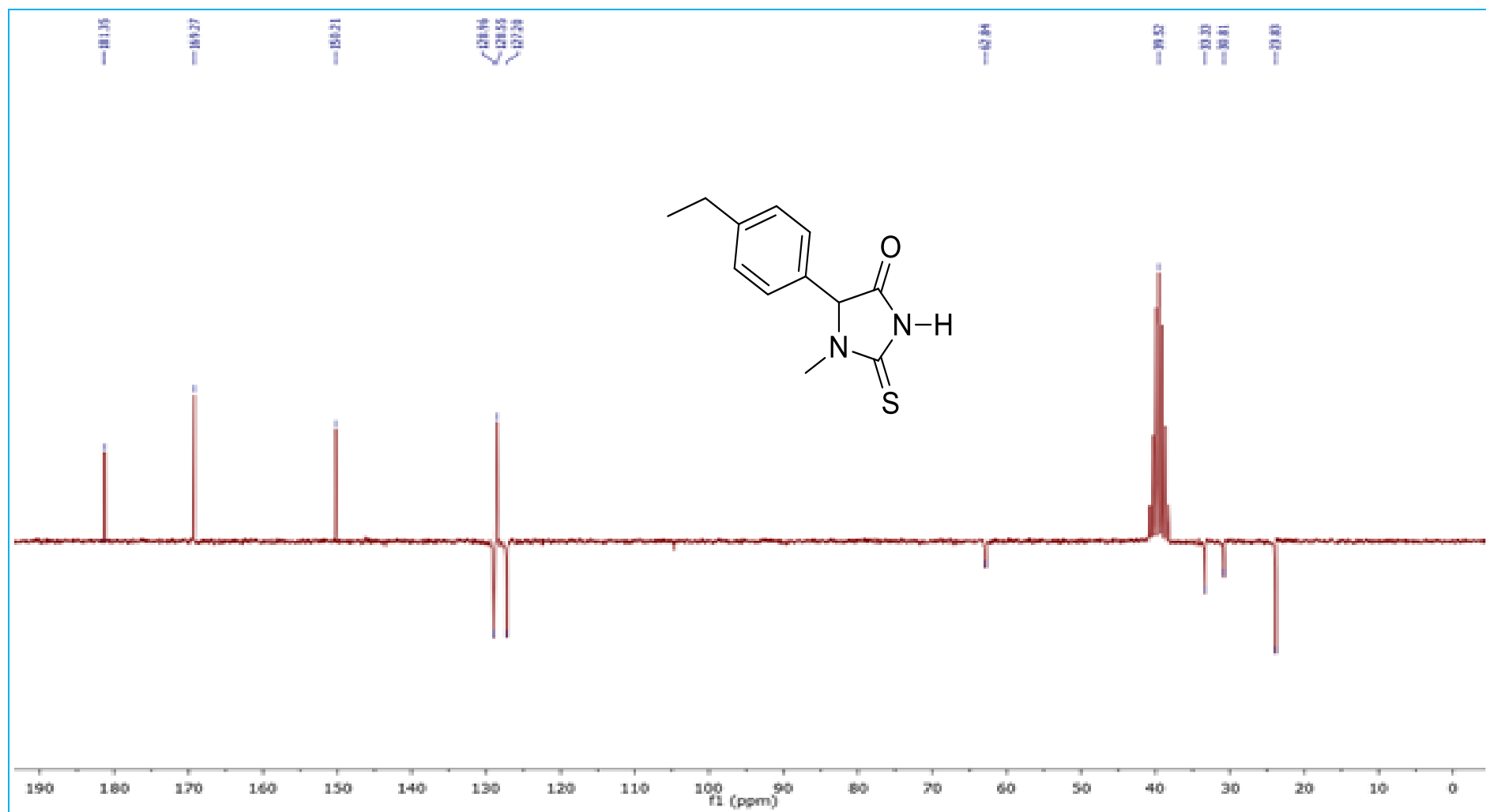
Espectro 26: RMN de ^{13}C da 1-metil-3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (**HPA-15H**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



Espectro 27: RMN de ^1H da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxoimidazolidina-4-ona (**HPA-15I**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



Espectro 28: RMN de ^{13}C da 1-metil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**HPA-15I**) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



Anexos

Article

Antinociceptive Effect of Hydantoin 3-Phenyl-5-(4-ethylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione in Mice

Ronaldo Bezerra de Queiroz ¹, Fabíola Lélis de Carvalho ¹, Diogo Vilar da Fonsêca ¹, José Maria Barbosa-Filho ¹, Paula Regina Rodrigues Salgado ¹, Luciano Leite Paulo ¹, Ana Bárbara Maroja de Queiroz ¹, Liana Clébia de Moraes Pordeus ¹, Severino Araújo de Souza ², Helivaldo Diogenes da Silva Souza ², Bruno Freitas Lira ² and Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho ^{2,*}

¹ Center for Health Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa PB 58059-900, Brazil; E-Mails: qronaldo@ig.com.br (R.B.Q.); fabiolalelis@lft.ufpb.br (F.L.C.); divilar@hotmail.com (D.V.F.); jbarbosa@lft.ufpb.br (J.M.B.-F.); paulasalgado87@gmail.com (P.R.R.S.); luciano-sjp@hotmail.com (L.L.P.); bmqueiroz1@gmail.com (A.B.M.Q.); liana@ccs.ufpb.br (L.C.M.P.)

² Department of Chemistry, Federal University of Paraíba, João Pessoa PB 58059-900, Brazil; E-Mails: sasindustrial@bol.com.br (S.A.S.); helivaldog3@gmail.com (H.D.S.S.); brunofrlira@hotmail.com (B.F.L.)

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: athayde-filho@quimica.ufpb.br; Tel.: +51-83-3216-7417.

Academic Editor: Derek J. McPhee

Received: 31 October 2014 / Accepted: 5 January 2015 / Published: 8 January 2015

Abstract: Imidazolidine derivatives, or hydantoins, are synthetic compounds with different therapeutic applications. Many imidazolidine derivatives have psychopharmacological properties, such as phenytoin, famous for its anticonvulsant efficacy, but also effective in the treatment of neuropathic pain. The hydantoin, 3-phenyl-5-(4-ethylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione (IM-3), synthesized from the amino acid, glycine, was selected for psychopharmacological studies in mice on the basis of its chemical and structural similarity with phenytoin. The first step of this study was to define the LD₅₀, which determined the doses of 50, 100 and 200 mg/kg for subsequent tests. The results obtained from the behavioral screening indicated that IM-3 produces decreased ambulation and analgesia in mice. Motor coordination and anxiety behavior were not affected by treatment with IM-3, as observed in the rotarod and elevated plus-maze tests, respectively. Regarding its antinociceptive properties, IM-3 showed efficacy in the acetic acid-induced writhing test by



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
REITORIA
AGÊNCIA UFPB DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA – REDE NIT-NE

NOTA EXPLICATIVA

Em atendimento a legislação que trata da obrigação de manutenção de sigilo e de confidencialidade das propriedades intelectuais desta universidade, e que tenham potencialidades econômicas, foi recomendada, temporariamente, a não publicação do artigo científico do inventor SEVERINO ARAÚJO DE SOUZA que envolve matéria inclusa no processo de pedido de PATENTE DE INVENÇÃO denominado provisoriamente: **"Composto heterocíclico 2,4-diona para o tratamento da dor e da ansiedade"**.

O referido pedido ainda não foi concluído, nem depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial, por isso, impõe- nos a responsabilidade de confidencialidade e sigilo sob pena de sanções cabíveis na Lei Nº Lei Nº 9.279/1996 (Art. 195, incisos XI e XIV), Lei Nº 10. 603/2002, Lei Nº 12.527/2011 (Art. 25, parágrafo 2º), Decreto Nº 7.724/2012 (Art. 5, parágrafo 2º), Decreto Nº 7.845/2012 e demais legislações pertinentes.

João Pessoa – PB, 20 de Outubro de 2014.

Prof. Dr. Fernando Albuquerque de A. Filho
Diretor-Presidente da Agência UFPB de
Inovação Tecnológica / INOVA-UFPB
SUPE 1227933



NIT - UFPB

Cidade Universitária – Campus I – Prédio da Reitoria, 2º Andar.
CEP: 58.051-900. E-mail: cgit@prpg.ufpb.br – Fone: (83) 3216.7558

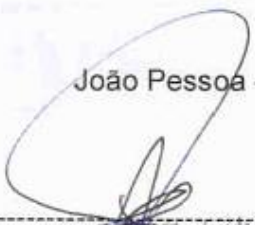


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
REITORIA
AGÊNCIA UFPB DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA – REDE NIT-NE

DECLARAÇÃO

Declaro para fins comprobatórios que SEVERINO ARAÚJO DE SOUZA, do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA, deu início, neste Núcleo de Inovação Tecnológica – NIT, ao processo de pedido de PATENTE DE INVENÇÃO denominado provisoriamente de “**Composto heterocíclico 2,4-diona para o tratamento da dor e da ansiedade**” a qual ainda está sob total sigilo de informações conforme Lei nº 9.279/1996, Lei nº 10.603/2002, Lei nº 12.527/2011 e seus regulamentos. Desta forma, pede-se que a defesa da Tese “Estudos Químicos e Biológicos de Compostos Heterocíclicos Derivados dos Núcleos Imidazolidina-2,4-diona e 2-Tioxoimidazolidina-4-ona”, que contém grande parte do conteúdo do processo de pedido de patente de invenção acima mencionado, seja no regime de **Portas Fechadas** e em caráter excepcional.

João Pessoa – PB, 20 de Outubro de 2014.


Prof. Dr. Severino A. Araújo de Souza
Diretor Presidente da Agência UFPB de Inovação Tecnológica
INSTITUTO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Cidade Universitária – Campus I – Prédio da Reitoria, 2º Andar.
CEP: 58.051-900. E-mail: cgit@prpg.ufpb.br – Fone: (83) 3216.7558





UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA – REDE NIT-NE



DECLARAÇÃO

Declaro para fins comprobatórios que REINALDO NOBREGA DE ALMEIDA, DIOGO VILAR DA FONSÊCA, LIANA CLÉBIA SOARES LIMA DE NORAIS, **PAULA REGINA RODRIGUES SALGADO**, JOSÉ MARIA BARBOSA FILHO, SEVERINO ARAÚJO DE SOUZA, entraram com um pedido de PATENTE DE INVENÇÃO referente ao "COMPOSTO IMIDAZOLIDÍNICO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DA DOR E INFLAMAÇÃO DE DOENÇAS", e que o mesmo já foi depositado no INPI no dia 29 de junho de 2012 (às 10h44min) recebendo o número de protocolo número "1020120170230".

Ressalta-se que o referido pedido de PATENTE DE INVENÇÃO encontra-se **EM SIGILO** (de 18 meses contados do dia do depósito) conforme Lei Nº 9.279/1996.

João Pessoa – PB, 05 de dezembro 2012.

Petrônio F. de Athayde Filho
SIAPE 12279331
Coordenador - CGIT

Cidade Universitária – Campus I – Prédio da Reitoria, 2º Andar.
CEP: 58.051-900. E-mail: cgit@prpg.ufpb.br – Fone: (83) 3216.7558





66ª Reunião Anual da SBPC

22 a 27 de julho de 2014

Universidade Federal do Acre - UFAC - Rio Branco/AC

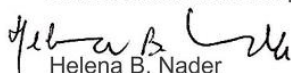
Certificado

Certificamos que o trabalho **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONAS SUBSTITUÍDAS COM POTENCIALIDADES FARMACOLÓGICAS**, de autoria de *Leonardo Soares Almeida, Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, Severino Araujo de Souza, Maria Claudia Rodrigues Brandão e Emmely Oliveira da Trindade*, foi apresentado, na forma de pôster, na 66ª Reunião Anual da SBPC, realizada de 22 a 27 de julho de 2014, na Universidade Federal do Acre - UFAC, Rio Branco/AC, Brasil.

Emissão: Julho de 2014.

Certificado nº AT66RA3057

O número do certificado acima permite a verificação da autenticidade deste documento no site da SBPC <http://sbpcnet.org.br/site/eventos/certificados.php>


Helena B. Nader
Presidente da SBPC



66ª Reunião Anual da SBPC

22 a 27 de julho de 2014

Universidade Federal do Acre - UFAC - Rio Branco/AC

Certificado

Certificamos que o trabalho **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HETEROCÍCLICOS DO SISTEMA 2,4-DIONAS E 2-TIOXO-4-ONA**, de autoria de *Leonardo Soares Almeida, Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, Severino Araujo de Souza, Emmely Oliveira da Trindade e Maria Claudia Rodrigues Brandão*, foi apresentado, na forma de pôster, na 66ª Reunião Anual da SBPC, realizada de 22 a 27 de julho de 2014, na Universidade Federal do Acre - UFAC, Rio Branco/AC, Brasil.

Emissão: Julho de 2014.

Certificado nº AT66RA3057S

O número do certificado acima permite a verificação da autenticidade deste documento no site da SBPC <http://sbpcnet.org.br/site/eventos/certificados.php>


Helena B. Nader
Presidente da SBPC



53º Congresso Brasileiro de Química

:: Química: Ampliando Fronteiras ::

RIO DE JANEIRO / RJ
14 à 18 de Outubro de 2013



53º Congresso Brasileiro de Química

Realizado no Rio de Janeiro/RJ, de 14 a 18 de Outubro de 2013.

ISBN: 978-85-85905-06-4

ÁREA: Química Orgânica

TÍTULO: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTICONVULSIVANTES DO 3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-IMIDAZOLIDIN-2,4-DIONA (HPA-05) EM CAMUNDONGOS

AUTORES: Karina Holanda Leite Maia, A. (UFPB) ; Regina Rodrigues Salgado, P. (UFPB) ; Vilar da Fonseca, D. (UFPB) ; de Alencar Xavier Mota, C. (UFPB) ; Graciela da Silva Stiebbe Salvadori, M. (UFPB) ; Araújo de Souza, S. (UFPB) ; Filgueiras de Athayde Filho, P. (UFPB) ; Nóbrega de Almeida, R. (UFPB) ; Clébia Soares Lima de Moraes, L. (UFPB)



Florianópolis, 23 a 26 de maio de 2011

ATESTADO

Atestamos que o trabalho "Síntese e caracterização de novas 2-tioxo-imidazolidinas-4-onas

", autoria de Souza, H. D. S.; Souza, S. A.; Carvalho, A. S.; Canuto, Y. A. S.; Brandão, M. C. R.; Toscano, A. A. P.; Athayde-filho, P. F.; Lira, B. F. foi apresentado na forma de pôster durante a 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

Florianópolis, 26 de maio de 2011.

César Zucco
Presidente da SBQ
34ª Reunião Anual SBQ

Adriano D. Andricopulo
Presidente da Comissão Organizadora
34ª Reunião Anual SBQ



34^a Reunião ANUAL

Sociedade Brasileira de Química

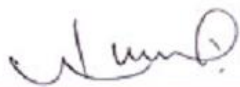
Florianópolis, 23 a 26 de maio de 2011

ATESTADO

Atestamos que o trabalho "Síntese e caracterização de novas imidazolidina-2,4-dionas trissubstituídas

", autoria de Souza, S. A.; Cabral, M. G. B.; Maia, C. G. C.; Silva, Y. C.; Athayde-Filho, P. F.; Lira, B. F.; Carvalho, F. L.; Moraes, L. C. S. foi apresentado na forma de pôster durante a 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

Florianópolis, 26 de maio de 2011.



César Zucco
Presidente da SBQ
34^a Reunião Anual SBQ



Adriano D. Andricopulo
Presidente da Comissão Organizadora
34^a Reunião Anual SBQ



AIQ
ANO INTERNACIONAL
DA QUÍMICA

QUÍMICA PARA UM MUNDO MELHOR



International Year of
CHEMISTRY
2011