



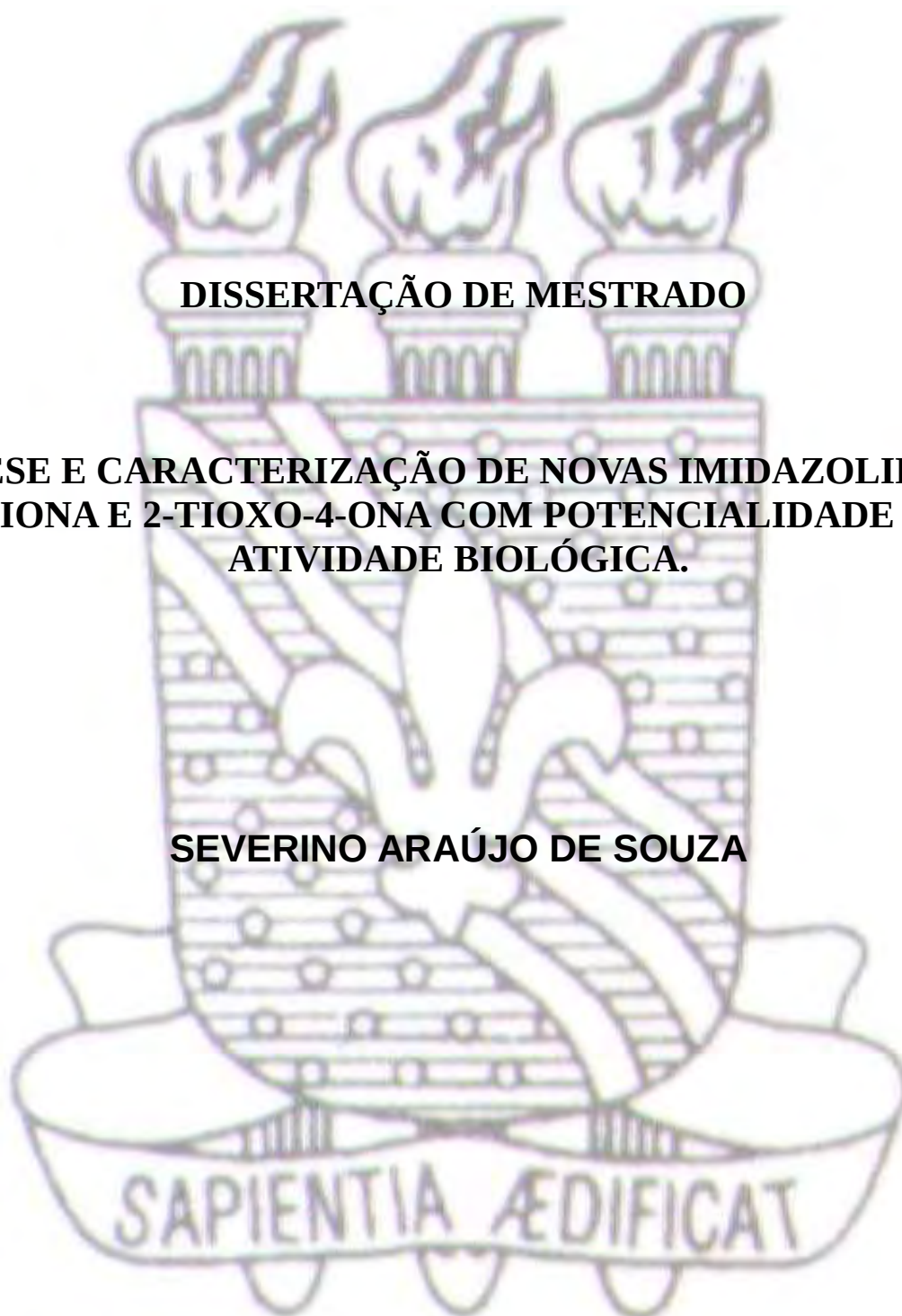
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS IMIDAZOLIDINAS-
2,4-DIONA E 2-TIOXO-4-ONA COM POTENCIALIDADE PARA
ATIVIDADE BIOLÓGICA.**

SEVERINO ARAÚJO DE SOUZA



**João Pessoa – PB - Brasil
2010**



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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS IMIDAZOLIDINAS-2,4-DIONA E 2-TIOXO-4-ONA COM POTENCIALIDADE PARA ATIVIDADE BIOLÓGICA.

SEVERINO ARAÚJO DE SOUZA *

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

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

***Bolsista do CNPq**

**João Pessoa – PB – Brasil
2010**

S729s Souza, Severino Araújo de.
Síntese e caracterização de novas imidazolidinas-2,4-
diona e 2-tioxo-4-ona com potencialidade para atividade
biológica / Severino Araújo de Souza.- João Pessoa, 2010.
107f. : il.
Orientadores: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho,
Bruno Freitas Lira
Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCEN
1. Química Orgânica. 2. Imidazolidinas. 3. Síntese
orgânica.

UFPB/BC

CDU: 547(043)

UFPB/BC

CDU: 346.1(043)

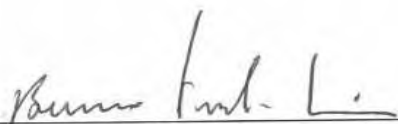
Dissertação de mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Síntese e caracterização de novas imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona com potencialidade para atividade biológica.

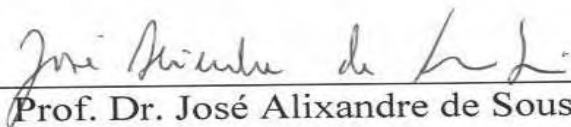
Aprovada pela banca examinadora:



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



Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
2º. Orientador



Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
Examinador



Prof. Dr. Rodrigo Cristiano
Examinador

DEDICATÓRIA

À Deus por me dar forças para a realização do trabalho e por me proporcionar a vida.

À minha namorada Damiana, aos meus pais Josefa Martins Araújo e João Ramos de Souza, aos meus irmãos Reginaldo, Rita, Rinaldo, Reinaldo, Ronaldo, Ronildo, Rossilvan, 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 todos os momentos que eu precisei durante o desenvolvimento do trabalho e na interpretação espectroscópica dos compostos sintetizados.

Aos professores José Regis, Regiane e Mario Vasconcellos, os quais foram meus professores e cujos ensinamentos foram importantíssimos para minha formação continuada.

A professora Dr. Liana Clébia Soares Lima de Moraes e sua aluna Fabíola do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) da UFPB. Que realizou os estudos de Farmacológicos no Sistema Nervoso Central (SNC).

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, Suerven, Cláudio, Josimar, Vicente, Gilmar Pereira e Gilmar meu colega de quarto.

Aos amigos do LPBS: Alexsandro, Claudia, Enéias, Helivaldo, Helton, Yuri, Juliana Kelli, Juliana, Cleinaldo, Silvânio, Matheus, Anna Rebeca, Anna Alyne, Bruna, Alanna Lyvia, Debora, Camila, Gabriela, Rafaela e Júlys.

Ao técnico: Vicente 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 CNPq pela bolsa concedida.

RESUMO

Título: Síntese e Caracterização de novas Imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona com potencialidade para atividade biológica.

Autor: Severino Araújo de Souza

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

A comunidade científica tem bastante interesse nos compostos heterocíclicos sintéticos devido às possibilidades existentes nesses compostos de apresentar várias propriedades biológicas diferentes. Modificações estruturais no anel imidazolidínico podem alterar suas propriedades químicas, físicas e produzir efeitos biológicos com uma grande variedade de aplicações úteis. O objetivo desse trabalho foi à obtenção de uma série de hidantoínas com atividades biológicas úteis, dezesseis derivados foram sintetizados. Os compostos foram obtidos em três etapas: na primeira, fez-se reagir cianeto de sódio, cloreto de amônio e aldeídos aromáticos para substituídos, seguido de hidrólise ácida para a formação dos aminoácidos derivados da glicina (síntese de Strecker). Na segunda etapa, fez-se a reação dos aminoácidos preparados com fenilisocianato e/ou fenilisotiocianato seguido de hidrólise ácida formando os derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos (HPA-03, HPA-04, HPA-05, HPA-08, HPA-09, HPA-10, HPA-11, HPA-14). Na terceira e ultima etapa fez-se a reação dos derivados imidazolidínicos obtidos com os cloretos de benzoíla e/ou 4-cloro benzoíla. Foram obtidos os seguintes compostos: IM-01, IM-02, IM-03, IM-04, IM-05, IM-06, IM-07 e IM-08. Não foram encontrados relatos na literatura sobre esses compostos. As estruturas dos compostos sintetizados foram caracterizadas através da espectroscopia de absorção no IV, de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Dois compostos foram submetidos à análise no sistema nervoso central. O composto 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10) não apresentou ação no sistema nervoso central, e o composto 5-(4-isopropil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) apresentou ação no sistema nervoso central.

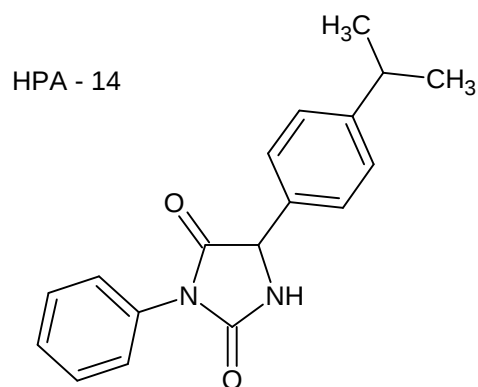
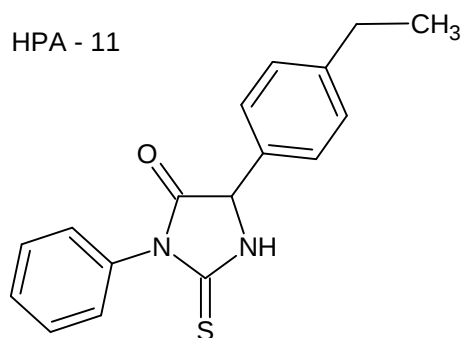
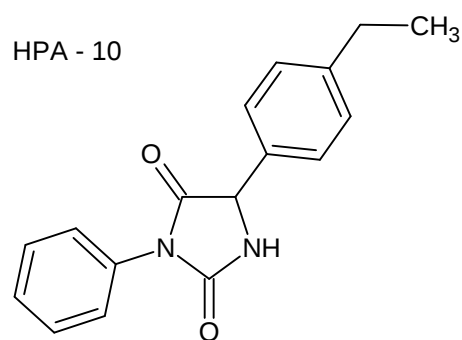
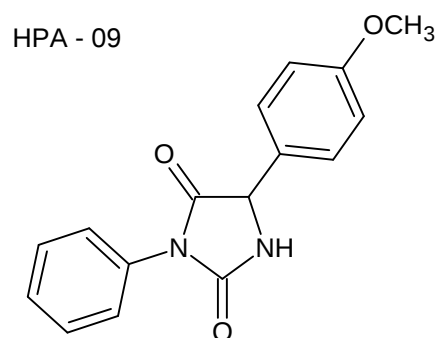
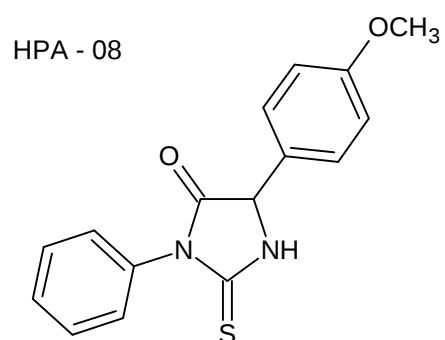
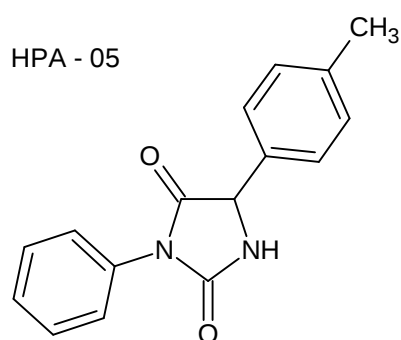
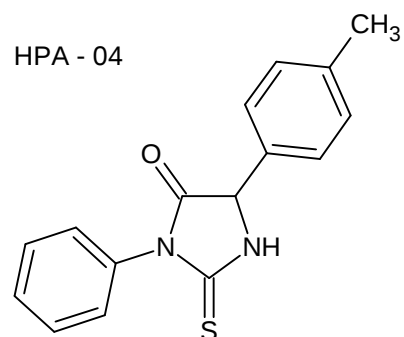
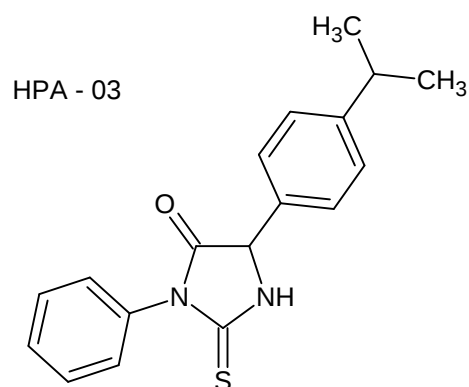
Palavras-chave: Síntese orgânica, Imidazolidinas, Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

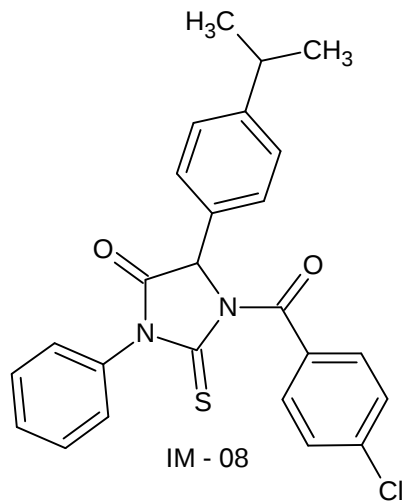
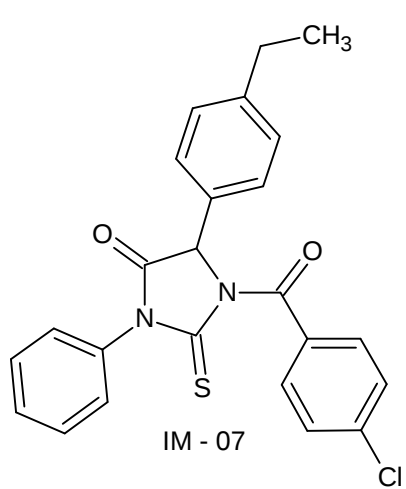
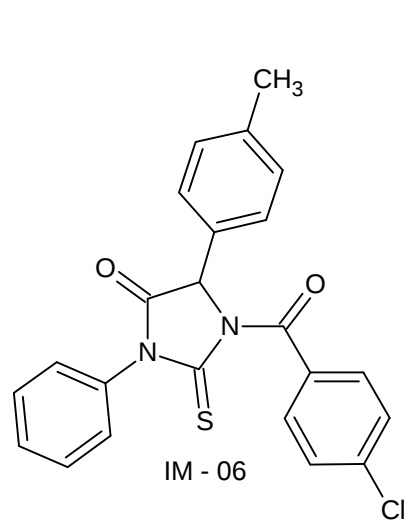
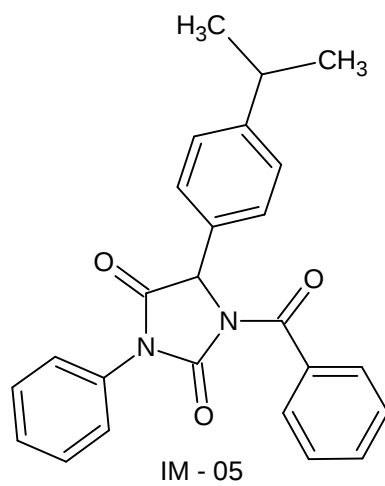
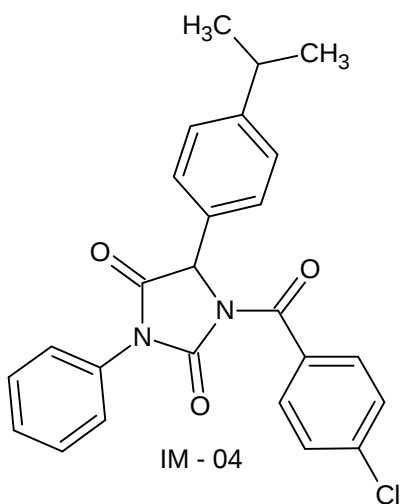
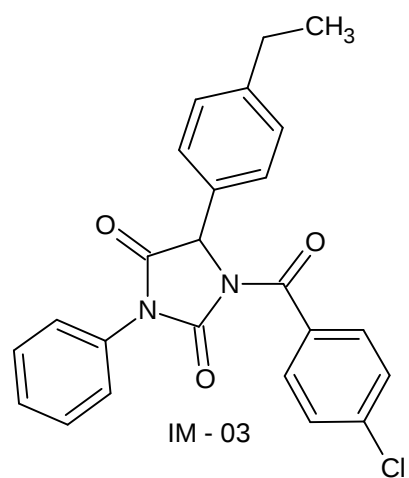
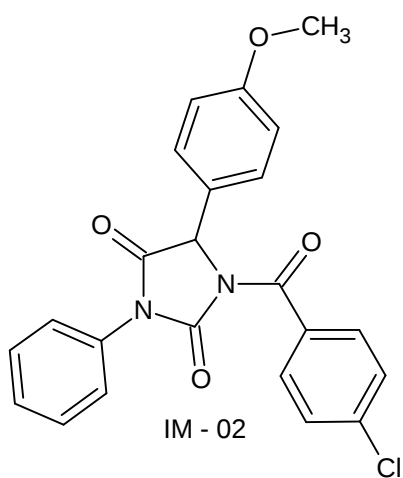
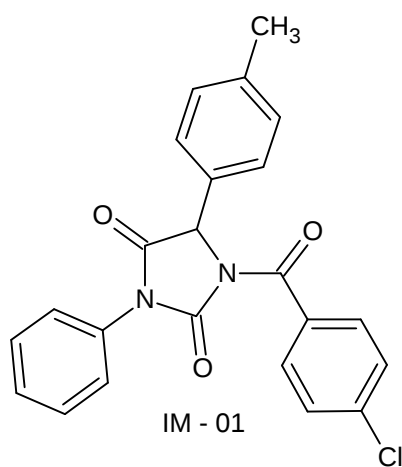
The scientific community has great interest in synthetic heterocyclic compounds because of the possibilities that these compounds contain several different biological properties. The structural changes in the imidazolidine ring may modify its chemical and physical properties, and produce biological effects with a variety of useful applications. The aim of this study was to obtain a series of hydantoins with biological activities, in which 16 derivatives synthesized. The compounds were obtained in three stages: first, we made the reaction of sodium cyanide, ammonium chloride and aromatic aldehydes in order to be replaced, followed by acid hydrolysis in order to create the Amino acids Derived of Glycine (Strecker synthesis). In the second stage, we made the reaction of the amino acids prepared with phenylisocyanate and / or phenylisothiocyanate followed by acid hydrolysis to form the imidazolidine derivated and Thioimidazolidinics (HPA-03, HPA-04, HPA-05, HPA-08, HPA-09, HPA -10, 11-HPA, HPA-14). In the third and final stage, we made the reaction of the imidazolidine derivatives obtained with benzoyl chloride and / or 4-chloro benzoyl. We obtained the following compounds: IM-01, IM-02, IM-03, IM-04, IM-05, IM-06, MI-07 and MI-08. There was no any information in literature about these compounds. The structures of the synthesized compounds were characterized by the Infrared Absorption Spectroscopy and Nuclear Magnetic Resonance of Hydrogen and Carbon. Two compounds were analyzed in the central nervous system. The compound 5 - (4-ethylfenil)-3-phenyl-imidazolidine-2 , 4-dione (HPA-10) did not present any action in the central nervous system, and the compound 5 - (4-isopropyl)-3-phenyl-imidazolidine- 2,4-dione (HPA-14) presented some action in the central nervous system.

Key-Word: Organic synthesis, Imidazolidines, Central Nervous System.

LISTA DE ESTRUTURAS DOS HPAs



LISTA DE ESTRUTURAS DOS IMs



LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BL – Banda Larga
CIM – Concentração Inibitória Mínima
d - Dubleto
DCM – Diclorometano
dd – Duplo dubleto
DMF – Dimetilformamida
DMSO – Dimetilsufóxido
dt – Duplo tripleto
HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital
IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry
IV – Espectroscopia de infravermelho
J – Constante de acoplamento (Hertz)
LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m – Multiplete
MHz – Megahertz
NOESY – Nuclear Overhauser Experiment Spectroscopy
 δ - Deslocamento químico
q – Quarteto
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
s – Singleto ou Simpleto
sept – Septeto
t – Triplete
TEA - Trietilamina
TMS – Tetrametilsilano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Estrutura representativa para as da Hidantoínas e Tiohidantoínas.....	23
Figura 2:	Estruturas de cátions hidantoínicos propostos por Congdon 1972.....	29
Figura 3:	Estruturas de cátions tiohidantoínicos propostos por Edward em 1980.....	29
Figura 4:	Fórmula Estrutural do Núcleo Imidazolidínicos e/ou Tioxoimidazolidínicos.....	30
Figura 5:	3-[2-bis (2-cloroetil)-amino]etenil-5,5-pentametileno-imidazolidina-2,4-diona.....	39
Figura 6:	1-[3-(4-(3-fenil)-piperanzi-1-il)-3-etil-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona.....	39
Figura 7:	5-arilazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	40
Figura 8:	3-(4-dialquil-amino-2-butenil)-5,5-dissubstituídos-imidazolidina-2,4-diona.....	40
Figura 9:	Nitrofurantoína.....	41
Figura 10:	5-alkuil-5-(2-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona e 5-alkuil-5-(p-alil-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona.....	41
Figura 11:	N,N-bis-(3,4-dimetoxifeniletil)-5-arilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	41
Figura 12:	5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona.....	42

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1:	Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir da reação da etil-amino-acetato com tiocianato de potássio.....	23
Esquema 2:	Obtenção da hidantoína a partir do ácido aloxânico e da bromo acetiluréia.....	27
Esquema 3:	Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir do éster etílico da glicina e cianato de potássio.....	28
Esquema 4:	Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir de ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster e glicina.....	28
Esquema 5:	Obtenção da 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona.....	32
Esquema 6:	Outra rota sintética da 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona.....	32
Esquema 7:	Obtenção da 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona a partir da imidazolidina-2,4-diona e cloreto de benzila.....	32
Esquema 8:	Obtenção de derivados 5-benzilideno-imidazolidínicos.....	33
Esquema 9:	Obtenção da 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona.....	33
Esquema 10:	Obtenção de derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	34
Esquema 11:	Obtenção de derivados imidazolidínicos substituídos.....	34
Esquema 12:	Obtenção da 5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona partindo da propanona.....	34
Esquema 13:	Oxidação, rearranjo do ácido benzílico e rearranjo redutivo do ácido retro-benzílico.....	35
Esquema 14:	Obtenção dos derivados das 3-benzil-5-metil-hidantoína e tiohidantoínas.....	35
Esquema 15:	Obtenção da 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona.....	36
Esquema 16:	Obtenção das imidazolidinas-2,4-diona dissustituídas.....	36
Esquema 17:	Obtenção da 1,5 dissustituídas-imidazolidinas-2,4-diona.....	37
Esquema 18:	Obtenção da 1-metil-5-ciclohexano-imidazolidina-2,4-diona.....	37
Esquema 19:	Obtenção da 3-fenil-1-(cloreto de ácido)- imidazolidinas-2,4-diona.....	37

Esquema 20:	Obtenção da 1-fenil-3-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona.....	38
Esquema 21:	Obtenção das IMs (01-08).....	44
Esquema 22:	Obtenção dos Aminoácidos Intermediários.....	45
Esquema 23:	Mecanismo da síntese de Strecker para a obtenção dos aminoácidos.....	46
Esquema 24:	Via de obtenção dos derivados imidazolidínicos.....	47
Esquema 25:	Formação e ciclização do ácido fenil-hidantoínico para obtenção dos derivados imidazolidínicos.....	49
Esquema 26:	Reação do cloreto de ácido com as imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona.....	53
Esquema 27:	Equilíbrio Tautomérico Ceto – Enólico.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Rendimentos dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos substituídos.....	48
Tabela 2:	Resultados de RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.....	51
Tabela 3:	Resultados de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.....	52
Tabela 4:	Resultados de IV dos compostos imidazolidínicos e tio imidazolidínicos substituídos.....	55
Tabela 5:	Resultados de RMN de ^1H dos compostos imidazolidínicos tioimidazolidínicos trissubstituídos.....	57
Tabela 6:	Resultados de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos trissubstituídos.....	58

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1:	Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	96
Espectro 2:	RMN de ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	96
Espectro 3:	RMN de ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	97
Espectro 4:	Infravermelho da 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	97
Espectro 5:	RMN de ^1H da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	98
Espectro 6:	RMN de ^{13}C da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	98
Espectro 7:	Infravermelho da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	99
Espectro 8:	RMN de ^1H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	99
Espectro 9:	RMN de ^{13}C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	100
Espectro 10:	Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	100
Espectro 11:	RMN de ^1H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	101
Espectro 12:	RMN de ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona.....	101
Espectro 13:	Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoil-imidazolidina-2,4-diona.....	102

Espectro 14:	RMN de ^1H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoil-imidazolidina-2,4-diona.....	102
Espectro 15:	RMN de ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoil-imidazolidina-2,4-diona.....	103
Espectro 16:	Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	103
Espectro 17:	RMN de ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	104
Espectro 18:	RMN de ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	104
Espectro 19:	Infravermelho da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-diona.....	105
Espectro 20:	RMN de ^1H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	105
Espectro 21:	RMN de ^{13}C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	106
Espectro 22:	Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-diona.....	106
Espectro 23:	RMN de ^1H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	107
Espectro 24:	RMN de ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	107

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ESTRUTURAS DOS HPAs

LISTA DE ESTRUTURAS DOS IMs

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ESPECTROS

1 – INTRODUÇÃO.....	22
2 - OBJETIVOS.....	25
2.1 - Geral.....	25
2.2 - Específicos.....	25
 3 - REVISÃO DA LITERATURA.....	 27
3.1 - Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona.....	27
3.2 - Reatividade das imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona....	28
3.3 - Acidez das hidantoínas e tiohidantoínas.....	30
3.4 - Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona substituídas.....	31
3.4.1 – Imidazolidinas-2,4-diona N-1 substituídas.....	31
3.4.2 – Imidazolidinas-2,4-diona N-3 substituídas.....	32
3.4.3 – Imidazolidinas-2,4-diona C-5 substituídas.....	33
3.4.4 – Imidazolidinas-2,4-diona N-3 e C-5 dissubstituídas.....	35
3.4.5 – Imidazolidinas-2,4-diona N-1 e C-5 dissubstituídas.....	36
3.4.6 – Imidazolidinas-2,4-diona N-1 e N-3 dissubstituídas.....	37
3.4.7 – Imidazolidinas-2,4-diona N-1, N-3 e C-5 trissubstituídas.....	38
3.5 - Estudos biológicos das imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona.....	38

4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
4.1 - Obtenção dos Aminoácidos Intermediários.....	45
4.1.1 – Mecanismo para Obtenção dos Aminoácidos Intermediários.....	45
4.2 - Obtenção das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas.....	47
4.2.1 – Mecanismo proposto para Obtenção das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona.....	48
4.2.2 – Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV) das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas..	49
4.2.3 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H) das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas.....	50
4.2.4 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas.....	51
4.3 - Obtenção das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas.....	53
4.3.1- Identificação Espectroscópica das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-Imidazolidinas-4-ona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas.....	54
4.3.1.1 – Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV) das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas.....	54
4.3.1.2 – Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas.....	55
4.4 – Estudos Farmacológicos dos Compostos Imidazolidinas-2,4-diona.....	59
4.4.1 - Estudo da ação no sistema nervoso central (SNC) de camundongos.....	59
5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS CONCLUSÕES, PROPOSTAS FUTURAS E TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS.....	62
5.1 - Considerações Finais.....	62
5.2 – Conclusões.....	63
5.3 – Propostas Futuras.....	64
5.4 – Trabalhos Apresentados em Congressos.....	64

6 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS.....	66
6.1 - Equipamentos e Materiais.....	66
6.1.1 - Equipamentos.....	66
6.1.2 - Materiais.....	66
6.2 - Estudos de Síntese Orgânica e de Caracterização.....	67
6.2.1 - Procedimento geral de preparação dos aminoácidos.....	67
6.2.1.1 - C-4-metilfenilglicina.....	68
6.2.1.2 - C-4-metóxifenilglicina.....	68
6.2.1.3 - C-4-isopropilfenilglicina.....	69
6.2.1.4 - C-4-etilfenilglicina.....	70
6.2.2 - Procedimento geral de preparação dos derivados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos	71
6.2.2.1 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05).....	71
6.2.2.2 - 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09).....	72
6.2.2.3 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10).....	73
6.2.2.4 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14).....	74
6.2.2.5 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-04).....	75
6.2.2.6 - 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08).....	76
6.2.2.7 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-11).....	77
6.2.2.8 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-03).....	78
6.2.3 - Procedimento Geral para Obtenção dos Derivados Imidazolidinas-2,4-diona N-1 Substituídos.....	79
6.2.3.1 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-01).....	79
6.2.3.2 - 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-02).....	80
6.2.3.3 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-03).....	82
6.2.3.4 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-04).....	83
6.2.4.5 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoila-imidazolidina-2,4-diona (IM-05).....	84
6.2.4 - Procedimento Geral para Obtenção dos Derivados Tio-imidazolidínicos N-1 Substituídos.....	85

6.2.4.1 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (IM-06).....	85
6.2.4.2 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (IM-07).....	86
6.2.4.3 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoila)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (IM-08).....	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
ANEXOS.....	96

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um grande avanço científico envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de heterocíclicos que visam obter novos compostos úteis no tratamento de diversas doenças. Isto foi um dos motivos que levaram os centros de pesquisas nas universidades e as indústrias farmacêuticas a desenvolver novos fármacos com novos princípios ativos mais eficazes e menos tóxicos.

A introdução de novos fármacos na terapêutica é necessária para o aperfeiçoamento do tratamento das doenças já existentes ou recém-identificadas ou, ainda, para a implementação de tratamentos mais seguros e eficazes. No final do século XIX, a busca por esses medicamentos resultou na introdução de substâncias sintéticas na terapêutica e seu uso foi amplamente disseminado no século XX. Em estatísticas da área de química medicinal, em 2001, cerca de 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica moderna são de origem sintética, isto sem considerar aqueles oriundos de processos de semi-síntese. Neste contexto, diversas substâncias podem ser obtidas através da síntese de novos compostos ou por modificações estruturais em moléculas já conhecidas, direcionada pela relação estrutura química e ação biológica (ATHAYDE-FILHO, 2007).

. Atualmente os compostos orgânicos representam significativa parcela do mercado farmacêutico, sendo 62% deles heterocíclicos, ou seja, que possuem átomos de elementos distintos do carbono (heteroátomos) envolvidos em ciclos, dentre os quais, o nitrogênio. Dentre eles, destaca-se a hidantoína devido à sua potencialidade como protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos (LUIS, 2007).

. A hidantoína (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, por KOLBE, 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.

As tiohidantoínas (Figura 1), também denominadas 2-tio-hidantoínas ou 2-tioxo-imidazolidina-4-onas são heterocíclicos pentagonais que apresentam no anel como as imidazolidinas, dois átomos de nitrogênio 1/3, um grupo tioxo na posição C-2 e um grupo carbonílico na posição C-4, de acordo com o sistema de numeração de adotado pela IUPAC (Figura 1).

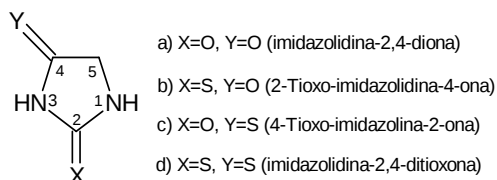
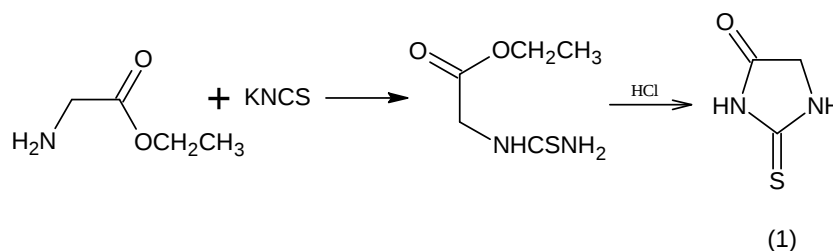


Figura 1: Estruturas representativas para as Hidantoína e Tio-hidantoína.

A primeira tiohidantoína (1) foi obtida por KLASON, em 1890, pela reação do éster etílico de glicina com tiocianato de potássio (Esquema 1).



Esquema 1: Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir da reação da etil-amino-acetato com tiocianato de potássio

Mais tarde, em 1911, três novos trabalhos publicados por KOMATSU, por WHEELER e colaboradores e por JOHNSON e NICOLET, apresentaram novos métodos de preparação desta substância.

Por sua vez, os núcleos imidazolidínico e tioimidazolidínico estão presentes em várias moléculas bioativas que atualmente são usadas na clínica médica, como antiinflamatória (UNANGST, 1993), antifúngica (CARVALHO, 1989; GÓES, 1991), esquitossomicida (PITA, 2005), herbicida (CEGAN, 1984) e tuberculostática (KIEC-KONONOWICZ, 2002), entre outras. O exemplo da fenitoína utilizada na terapêutica, por apresentar propriedades anticonvulsivantes (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 (RNME, do BRASIL, 1999).

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

O presente trabalho teve como objetivo geral a síntese e caracterização química de novos heterocíclicos bioativos, especificamente no campo dos compostos imidazolidínicos, visando à obtenção de moléculas com atividades biológicas úteis.

2.2 - Objetivos específicos

- Preparar compostos imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona inéditos a partir de derivados da glicina;
- Sintetizar aminoácidos derivados da glicina;
- Sintetizar compostos heterocíclicos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos;
- Sintetizar possíveis ligantes derivados de heterocíclicos imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona visando estudos de complexos como propriedades luminescentes e biológicas;
- Caracterizar os compostos obtidos por métodos espectroscópicos (RMN ^1H e ^{13}C e Infravermelho);
- Avaliar a atividade biológica dos derivados imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona sobre o Sistema Nervoso Central (SNC).

CAPÍTULO 3

REVISÃO DA

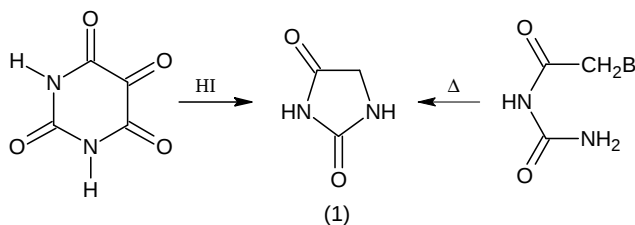
LITERATURA

3 - REVISÃO DA LITERATURA

Na literatura são encontradas inúmeras metodologias para a obtenção das imidazolidina-2,4-dionas e 2-tioxo-imidazolidina-4-onas, verifica-se que nos métodos de síntese propostos para os compostos tiocarbonilados e seus derivados uma maior facilidade de obtenção comparada aos compostos carbonilados. Por sua vez, a reatividade dos compostos tiocarbonilados são notadamente maiores que os derivados com oxigênio (OLIVEIRA, 2008).

3.1 – Imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona

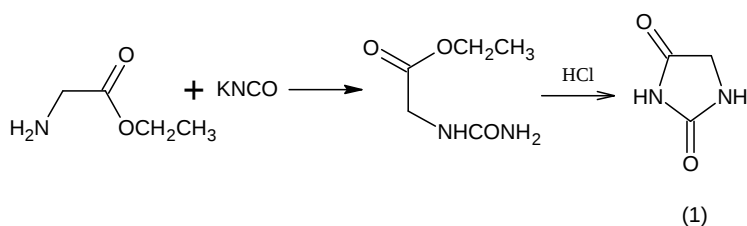
A primeira hidantoína (1) foi obtida por BAYER, em 1861, quando pesquisava as reações do ácido úrico. No mesmo ano Bayer também relatou outra via de obtenção pela redução do ácido aloxânico com ácido iodídrico (THOMAS, 2003) e em 1864 o mesmo produto foi obtido pelo aquecimento do bromo acetil-uréia (Esquema 2) (WARE, 1950). O composto sintetizado por Bayer (1) foi inicialmente denominado de 2,4-diceto-tetra-hidro-imidazol, atualmente a denominação recomendada pela IUPAC é imidazolidina-2,4-diona (WARE, 1950).



Esquema 2: Obtenção da hidantoína a partir do ácido aloxânico e da bromo acetiluréia.

Para a ordenação das posições do anel imidazolidínico, encontramos na literatura vários sistemas de numeração, porém o adotado pelo IUPAC é representado pela Figura 1.

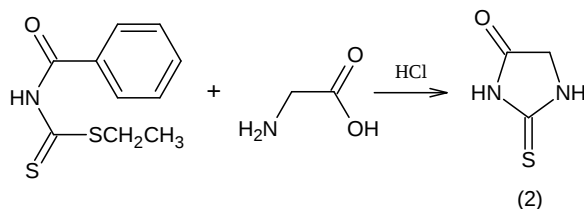
Depois da descoberta de Bayer surgiram novas metodologias de síntese para a obtenção das hidantoínas e seus derivados, com maior grau de pureza e com melhores rendimentos. Como a metodologia descrita por HARRIES e WEIS (*apud* SHIPPER, 1957) que obtiveram a hidantoína a partir da ciclização do produto da reação do éster etílico da glicina com cianato de potássio, na presença de ácido clorídrico (Esquema 3).



Esquema 3: Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir do éster etílico da glicina e cianato de potássio.

Da mesma forma que as hidantoínas, as tihidantoínas também tem sido objeto de intenso estudo por também apresentar uma gama de atividades biológicas úteis.

No ano de 1911, WHEELER e colaboradores (*Apud* WARE, 1950), obtiveram a 2-tioxo-imidazolidina-4-ona (2) por uma nova metodologia através da reação do ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster com glicina em meio ácido (Esquema 4).



Esquema 4: Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir de ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster e glicina.

3.2 - Reatividade das imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona

Em relação à reatividade das imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona e seus derivados o importante é levar em consideração o sistema anelar imidazolidínico e analisar as possibilidades de modificações através da adição de grupos ao anel (LOPEZ, 1985).

Vários aspectos importantes já foram relatados na literatura sobre os derivados imidazolidínicos. Esses aspectos têm como foco: as reatividades destes compostos, a aplicação de novas metodologias na síntese de novos compostos e a caracterização estrutural desses compostos (MEUSEL, 2004).

Estudos mostraram que nas reações que envolvem etapas de protonação das imidazolidinas-2,4-diona há uma seletividade onde preferencialmente são protonados os átomos de oxigênio da posição C-2 em seguida o da posição C-4 (Figura 2) (EDWARD,

1969). O mesmo efeito foi observado por CONGDON e colaboradores, no ano de 1972, quando pesquisaram a formação de cátions hidantoínicos em solução fortemente ácida (Figura 2).

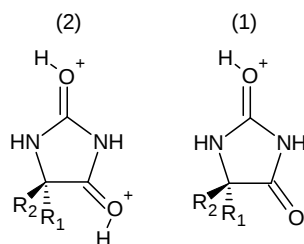


Figura 2: Estruturas de cátions hidantoínicos propostos por Congdon 1972.

Já os estudos realizados com as tiohidantoínas por EDWARD e colaboradores, em 1980, sugerem na reação de protonação da 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona e da imidazolidina-2,4-ditioxona o ataque do próton nos átomos de enxofre e de oxigênio (4) e (3) respectivamente, é observado separadamente (Figura3).

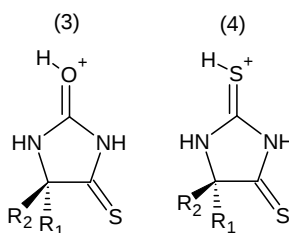


Figura 3: Estruturas de cátions tiohidantoínicos propostos por Edward em 1980.

Estudos que envolvem reações de alquilação ao nitrogênio do heterocíclico das hidantoínas mostram que o N-3 é mais reativo que o N-1. Uma mono-alquilação na posição N-3 ocorre pela reação com os haletos de alquila tanto em solventes próticos como apróticos, o que não acontece com a posição N-1. As alquilações na posição N-1 ocorrem nas hidantoínas já substituídas na posição N-3, contudo, sob condições mais severas de reação (OLIVEIRA, 2008).

López e colaboradores, em 1985, relataram que as hidantoínas e as tiohidantoínas poderiam reagir tanto com reagentes eletrofílicos como também com reagentes nucleofílicos.

Já nas reações de hidrólise de acordo com WARE, em 1950, hidantoínas e tiohidantoínas são hidrolisadas em meios alcalinos a ácidos, mas para que ocorra a hidrólise são necessárias condições vigorosas.

De acordo com os estudos realizados por EDWARD e colaboradores, em 1957, as 2-tioxo-imidazolidina-4-onas e as imidazolidina-2,4-dionas reagem com hidrazina e, com aminas, para formar hidrazidas e amidas. Em 2006, MACCARI e colaboradores afirmaram em seus estudos que, os derivados da 4-tioxo-imidazolidina-2-ona e imidazolidina-2,4-ditiona reagem com amônia ou aminas na posição C-4, fornecendo compostos 4-imino.

Em 2008, OLIVEIRA e colaboradores, relataram que os compostos hidantoínicos dissustituídos nas posições N-1 e N-3, já haviam sido obtidos por TRIGO, em 1978 e PEDREGAL, em 1984, mas para isso utilizaram condições alcalinas ou catálise de transferência de fases.

3.3 - Acidez das Hidantoínas e Tiohidantoínas

Em relação à acidez das imidazolidina-2,4-dionas, elas são consideradas como ácidos fracos. Nesse caso para acontecer à máxima deslocalização da carga do ânion conjugado, ocorre primeiro a desprotonação na posição N-3 por ele ser mais ácido e depois na posição N-1. A 2-tioxo-imidazolidina-4-ona que apresenta um pKa igual a 8,5 é ligeiramente mais ácida que a imidazolidina-2,4-diona (PICKETY, 1939 *apud* OLIVEIRA, 2008) cujo pKa é igual a 9,12. Entretanto, 2-tioxo-imidazolidina-4-onas substituídas na posição N-3 podem se ionizar na posição N-1 e são ácidos mais fracos (pKa = 11), devido à menor deslocalização da carga do ânion. As 4-tioxo-imidazolididina-4-onas são ácidos mais fracos que as 2-tioxo-imidazolidina-4-onas (STUCKEY, 1947 *Apud* OLIVEIRA, 2008).

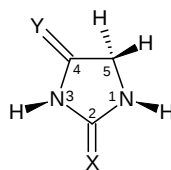


Figura 4: Fórmula Estrutural do Núcleo Imidazolidínicos e/ou Tioxoimidazolidínicos

Em 1963, EDWARD e CHIN, relataram que as imidazolidina-2,4-ditionas são ácidos mais fortes que as demais citadas anteriormente, o mesmo resultado foi confirmado por SANTOS e colaboradores, em 1982.

Estudos realizados por FUJIOKA e colaboradores, no ano de 1982, mostraram que o átomo de hidrogênio do anel imidazolidínico quando substituído nas diferentes

posições do anel imidazolidina-2,4-dionas na maioria dos casos, não afeta as constantes de ionização. Embora alguns substituintes do átomo de hidrogênio na posição N-1 do anel possam influenciar fortemente o pKa. Este é o caso, do composto 1-(fenil-sulfonil)-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona, que possui pKa igual a 4,89, enquanto o composto não substituído na posição N-1, a 5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona, tem pKa igual a 8,31.

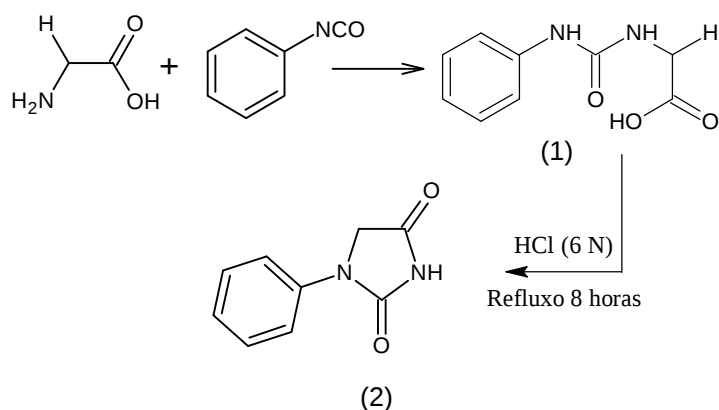
Estudos sobre a acidez dos derivados da 5,5-dissubstituída-imidazolidina-2,4-diona mostraram que os hidrogênios do anel imidazolidina-2,4-diona das posições N-1 e N-3 são bastante ácidos, isso foi observado através troca hidrogênio-deutério com adição de água deuterada (KLEINPETER, 1997). Sugerindo assim que, nas imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona, o hidrogênio ligado ao nitrogênio da posição N-3 é mais ácido que o hidrogênio ligado ao nitrogênio da posição N-1.

3.4 – Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas

Derivados imidazolidinas-2,4-diona substituídos podem ser obtidos diretamente da ciclização de intermediários possuindo grupos funcionais ou pela introdução dos grupos funcionais em anéis hidantoínicos não-substituídos.

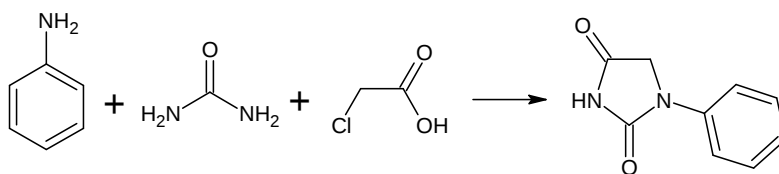
3.4.1 – Imidazolidinas-2,4-diona N-1 Substituídas

Hidantoínas com anéis aromáticos ligado ao N-1 podem ser obtidos pela reação de aminoácidos com o fenilisocianato em meio alcalino, a reação ocorre com a adição de ácido mineral formando como precipitado o ácido hidantoínico (1), em seguida o refluxo de 8 horas obtendo como produto a hidantoína mono-substituída (2) (Esquema 5) (WERE, 1950).



Esquema 5: Obtenção da 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona.

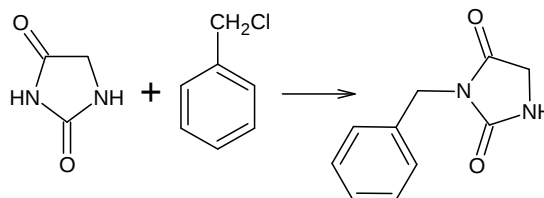
Outra rota sintética de obtenção dos derivados imidazolidina-2,4-dionas, como a 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona, substituído na posição N-1 podem ser realizados utilizando outros reagentes como o ácido cloroacético, a uréia e a amina aromática, em quantidades equimolares (Esquema 6) (KOCHKANIAN, 1978).



Esquema 6: Outra rota sintética da 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona.

3.4.2 – Imidazolidinas-2,4-diona N-3 Substituídas

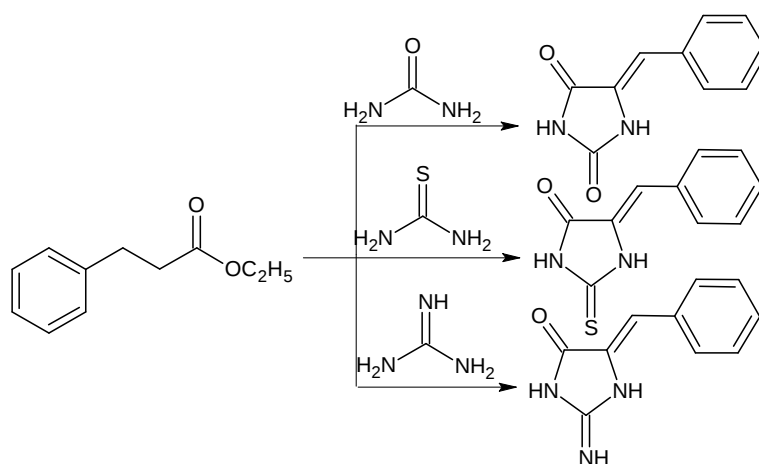
Em 1953, LO e colaboradores, obtiveram a 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona através da reação da imidazolidina-2,4-diona com o cloreto de benzila em meio alcalino, usando o sódio metálico/metanol (Esquema 7).



Esquema 7: Obtenção da 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona a partir da imidazolidina-2,4-diona e cloreto de benzila.

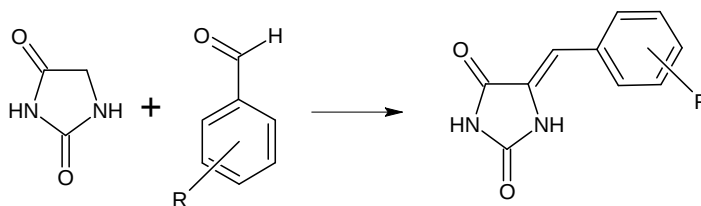
3.4.3 – Imidazolidinas-2,4-diona C-5 Substituídas

Imidazolidina-2,4-donas substituídas na posição C-5 do anel heterocíclico são facilmente obtidas pela reação fenilpropionato de etila com uréia em solução alcoólica e na presença de etóxido de sódio. A substituição da uréia por tiouréia ou guanidina fornece como produtos a 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-ona e a 2-amino-imidazolidina-4-ona, respectivamente (Esquema 8) (RUHERMANN, 1900 *Apud* JOHNSON, 1915).



Esquema 8: Obtenção de derivados 5-benzilideno-imidazolidínicos.

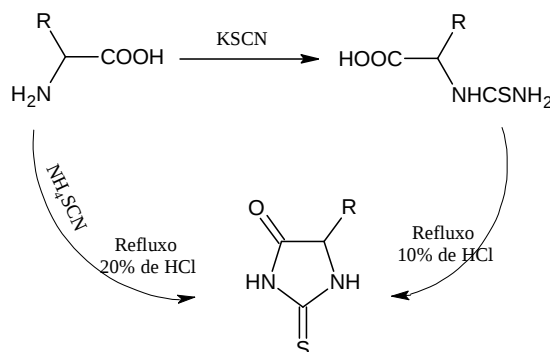
Outra metodologia para obter imidazolidina-2,4-donas C-5 substituídas foi proposta por WHEELER e HOFFMAN, em 1911 (*Apud* JOHNSON e BATES, em 1915), por ter obtido vários produtos de condensação com aldeídos aromáticos. (Esquema 9).



Esquema 9: Obtenção da 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-dona.

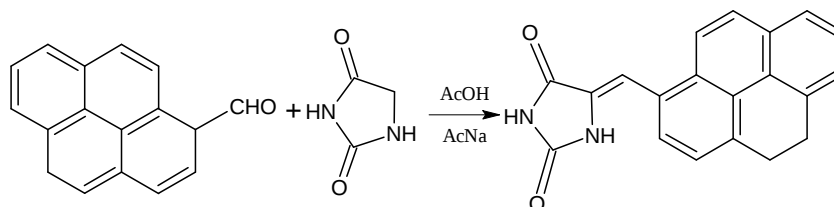
A 2-tioxo-imidazolidina-4-ona substituída na posição C-5 do anel heterocíclico foi sintetizada utilizando duas rotas sintéticas, na primeira rota foi utilizado aminoácido com o tiocianeto de amônio seguido de refluxo com ácido clorídrico a 20%. Na segunda

rota sintética, com o mesmo aminoácido só que a reação foi com o tio-cianeto de potássio seguido de refluxo com o ácido clorídrico a 10% (Esquema 10) (MARTON, 1993).



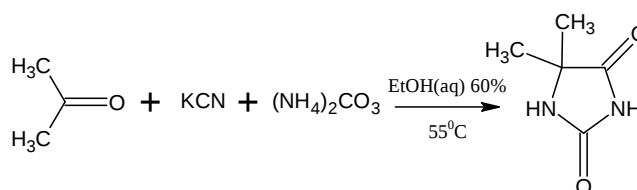
Esquema 10: Obtenção de derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona.

Outra rota sintética usada para a obtenção das imidazolidinas-2,4-diona substituídas na posição C-5 foi utilizada por MICHAEL e colaboradores, no ano de 2005, quando realizaram a síntese de derivados imidazolidina-2,4-dionas através da reação da imidazolidina-2,4-diona com o aldeído, utilizando o ácido acético e o acetato de sódio em refluxo (Esquema 11).



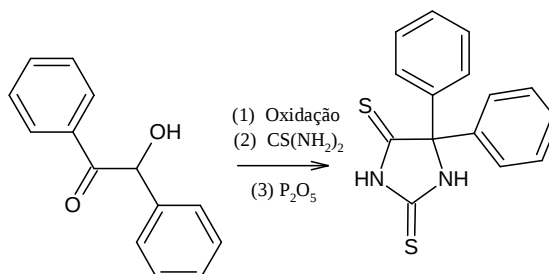
Esquema 11: Obtenção de derivados imidazolidínicos substituídos.

Em 2008, MUHAMMAD e colaboradores, realizaram a síntese de derivados imidazolidina-2,4-dionas substituídos na posição C-5 utilizando na reação a propanona, o cianeto de potássio e o carbonato de amônio como material de partida (Esquema 12)



Esquema 12: Obtenção da 5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona partindo da propanona.

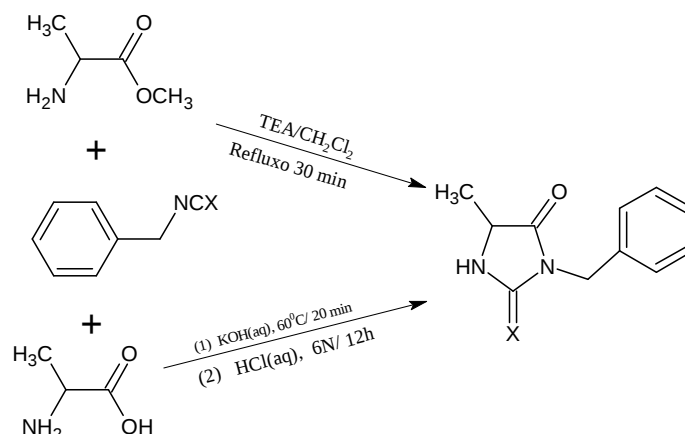
Vários derivados imidazolidinas-2,4-diona substituídos foram obtidos por MARKOVITS, em 1971, sendo que o material de partida foi a benzoína, e a reação aconteceu através da reação de oxidação seguida do rearranjo do ácido benzílico (Esquema 13).



Esquema 13: Oxidação, rearranjo do ácido benzílico e rearranjo redutivo do ácido retro-benzílico.

3.4.4 – Imidazolidinas-2,4-diona N-3 e C-5 Dissubstituídas

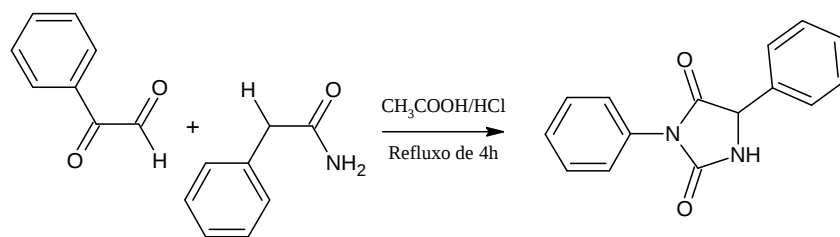
Compostos imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona foram obtidos através da reação do alfa-metil aminoácido reagindo com isocianato de benzila ou isotiocianato de benzila. Os mesmos produtos foram obtidos quando se fez reagir os ésteres dos aminoácidos correspondentes (Esquema 14) (ARNAUD, 2001).



Esquema 14: Obtenção dos derivados das 3-benzil-5-metil-hidantoína e tihidantoínas.

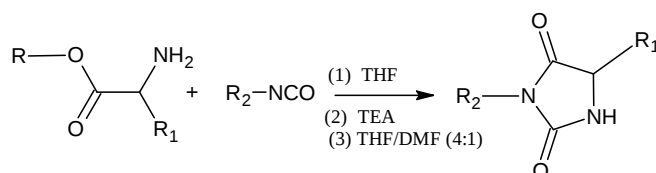
Em 2006, GIULIO e colaboradores, sintetizaram vários compostos imidazolidina-2,4-dionas substituídos através da reação de amidas aromáticas com o 2-

oxo-aldeídos aromáticos, utilizando a mistura de dois ácidos e refluxo de 4 horas (Esquema 15).



Esquema 15: Obtenção da 3,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona.

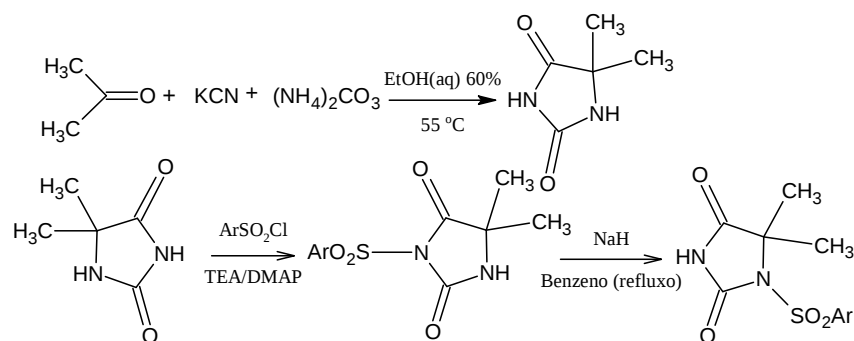
Em estudos realizados por EVELINA e COLACINO, no ano de 2007, obtiveram os derivados imidazolidinas-2,4-diona através da reação de amino-éster e fenilisocianato em meio básico, utilizando o THF, a TEA e a DMF como mostra o (Esquema 16).



Esquema 16: Obtenção das imidazolidinas-2,4-diona dissustituídas.

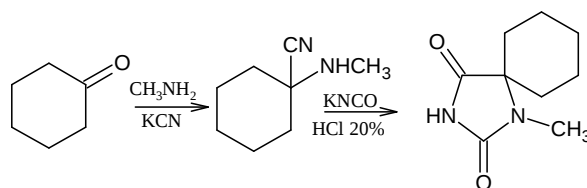
3.4.5 – Imidazolidinas-2,4-diona N-1 e C-5 Dissustituídas

Em 2008, MOHAMMAD e colaboradores, realizaram a síntese de derivados imidazolidinas-2,4-diona substituídos na posição C-5 utilizando na reação a propanona, o cianeto de potássio e o carbonato de amônio como material de partida. Em seguida adicionando a trietilamina e a dimetil-aminopiridina e por último reagindo com hidreto de sódio e o benzeno sob refluxo (Esquema 17).



Esquema 17: Obtenção da 1,5 dissustituídas-imidazolidinas-2,4-diona.

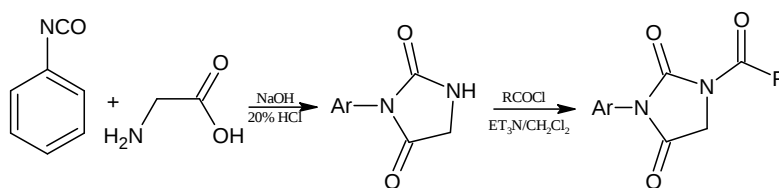
Oldfield e colaboradores, no ano de 1965, obtiveram derivados da imidazolidina-2,4-diona substituídos nas posições C-1 e C-5 do anel heterociclo através da reação da ciclohexanona com a metilamina e o cianeto de potássio, seguido da reação com o cianato de potássio e por ultimo a ciclização com uma solução de ácido clorídrico a 20% (Esquema 18).



Esquema 18: Obtenção da 1-metil-5-ciclohexano-imidazolidina-2,4-diona.

3.4.6 – Imidazolidinas-2,4-diona N-1 e N-3 Dissustituídas

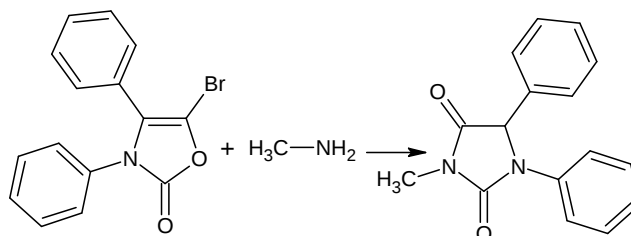
Em estudos realizados por Ke Li e colaboradores, no ano de 2009, obtiveram vários compostos imidazolidínicos substituídos na posição N-1 e N-3 a partir da reação de aminoácidos e fenilisocianato, chegando a imidazolidinas-2,4-diona monossustituídas como intermediários e em seguida reagiram com os cloretos de ácidos (Esquema 19).



Esquema 19: Obtenção da 3-fenil-1-(cloreto de ácido)- imidazolidinas-2,4-diona.

3.4.7 – Imidazolidinas-2,4-diona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas

MARCO e colaboradores, em 1996 desenvolveram um método para a síntese de derivados imidazolidinas-2,4-diona substituídos utilizando outra rota sintética como é mostrado abaixo (Esquema 20).



Esquema 20: Obtenção da 1-fenil-3-metil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona.

3.5 - 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, esquistossomicida, sistema cárdio vascular, sistema nervoso central, entre outras.

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.

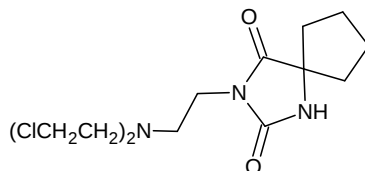


Figura 5: 3-[2-bis (2-cloroetil)-amino]etenil-5,5-pentametileno-imidazolidina-2,4-diona.

A 3-[2-bis (2-cloroetil)-amino]etenil-5,5-pentametileno-imidazolidina-2,4-diona (Figura 5), 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(PENG, 1975).

A hipertensão é 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, 2003).

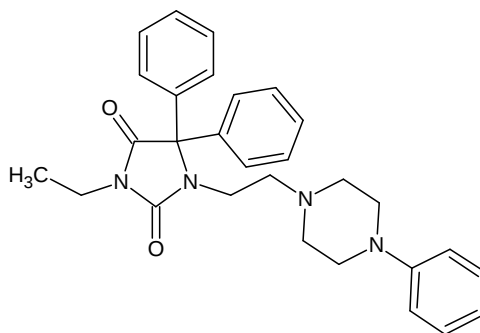


Figura 6: 1-[3-(4-(3-fenil)-piperanzil-1-il)-3-etil-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona

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 6).

Dos derivados 5-arilazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidinas-4-ona estudados por BRANDÃO, em 1997, apenas o composto 5-arilazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-4-ona (Figura 7) teve sua melhor ação antimicrobiana frente a vários tipos de microrganismos.

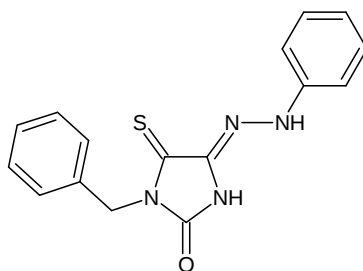


Figura 7: 5-arylazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-4-ona.

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, 2003).

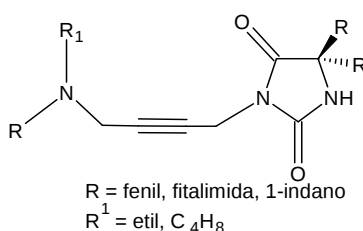


Figura 8: 3-(4-dialquil-amino-2-butenil)-5,5-dissubstituídos-imidazolidina-2,4-diona.

A 3-(4-dialquil-amino-2-butilnil-5,5-dissubstituídos-imidazolidina-2,4-diona (Figura 8) quando comparada com a fenitoína a sua ação anticonvulsivante foi fraca. Todo esse trabalho foi feito por HUDKINS, em 1997 (*apud* PITA, 2005).

As estruturas contendo o anel imidazolidina-2,4-diona, como os nitrofurantoína, nifurfolina e o nifurtoinol, apresentam propriedade antibacteriana e anti-séptica. A nitrofurantoína (Figura 9), mais utilizada como anti-séptico, devido a sua capacidade de inibir a desidrogenase bacteriana, provocando a inibição da síntese protéica (HARDMAN, 2003).

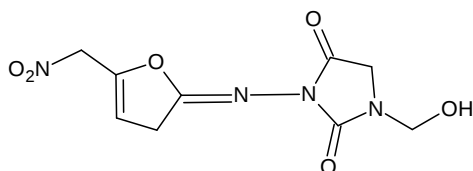


Figura 9: Nitrofurantoína.

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 10) que são bastante eficientes em bloqueio convulsivos induzidos pelo pemetrazol e os isômeros tem ação anticonvulsivante induzida por eletrochoque (HARDMAN, 2003).

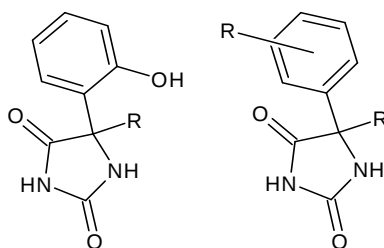


Figura 10: 5-alkil-5-(2-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona e 5-alkil-5-(p-alil-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona.

A N,N-bis-(3,4-dimetoxifeniletil)-5-aryliden-2-tioxi-imidazolidina-4-ona (Figura 11) sintetizada por PATEL, em 2006, apresentou atividade antibacteriana em diferentes tipos de microorganismos.

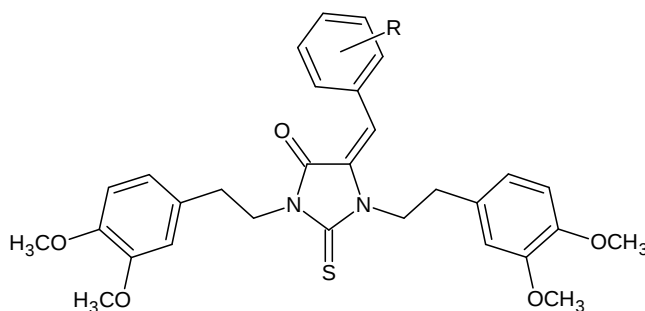


Figura 11: N,N-bis-(3,4-dimetoxifeniletil)-5-aryliden-2-tioxi-imidazolidina-4-ona.

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) (Figura 12). Para realizarem os testes deste composto foram utilizados ratos albinos Wistar (*Rattus norvegicus*) machos, pesando entre 250 a 300g. Os ratos eram mantidos sob condições de controle da temperatura com ciclo claro-escuro de 12 horas e com livre acesso a alimentação e água (LUIS J, 2007).

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.

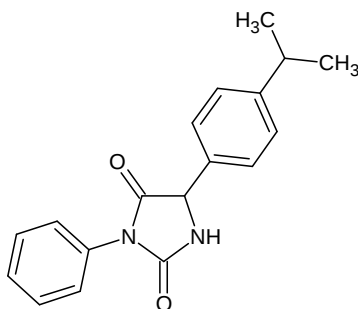


Figura 12: 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona.

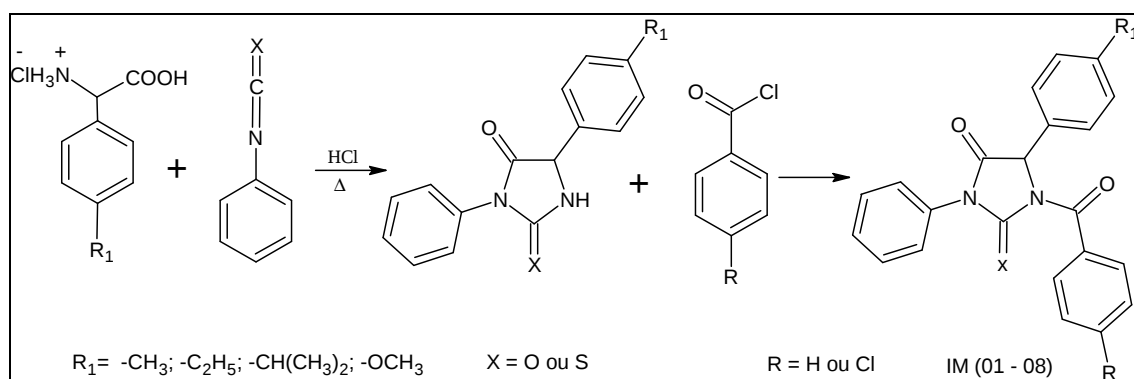
CAPÍTULO 4

RESULTADOS E

DISCUSSÃO

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

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, espectroscópica e finalizando com os ensaios farmacológicos.



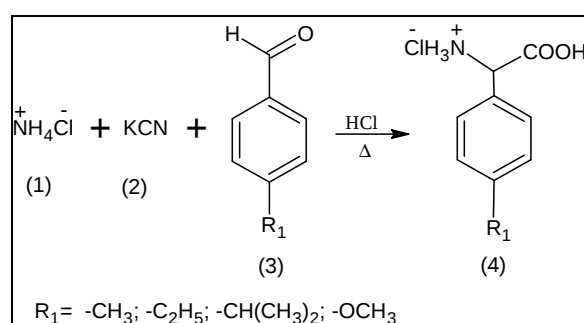
Esquema 21: Obtenção das IMs (01-08)

Como um dos objetivos da pesquisa é testar a ação dos compostos sintetizados sobre o sistema nervoso central, por isso, vem à escolha de trabalhar com os diferentes substituintes do anel aromáticos (R_1) sendo: o grupo metila, o grupo metoxila, o grupo etila e o grupo isopropila. A utilização dos diferentes substituintes é interessante para a obtenção de diferentes estruturas com alta lipossolubilidade para esta questão considera o efeito de campo produzido pelo substituinte através do espaço ocupado, sendo assim, visando às moléculas mais lipossolúveis que se faz necessários à obtenção de substâncias que sejam capazes de atravessar a barreira mato-cefálica. Outra justificativa para a utilização desses substituintes é que eles já são bastante conhecidos por nosso grupo de pesquisa e por já terem sido estudados por nosso grupo utilizando outros heterocíclicos e apresentando bons resultados frente às atividades biológicas uteis.

Em relação aos grupos substituintes da posição N-1 o 4-cloro-benzoila ou/e cloreto de benzoila 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 e nas atividades biológicas dos compostos sintetizados, foram também utilizados a fim de obter compostos com estruturas interessantes capazes de interagir com íons metálicos como ligantes formando complexos que apresentam alguma

propriedade biológica, os quais poderão exibir uma gama de propriedades, ou até mesmo potencializar algumas propriedades conhecidas até então desconhecidas desses compostos sintetizados.

4.1 – Obtenção dos Aminoácidos Intermediários

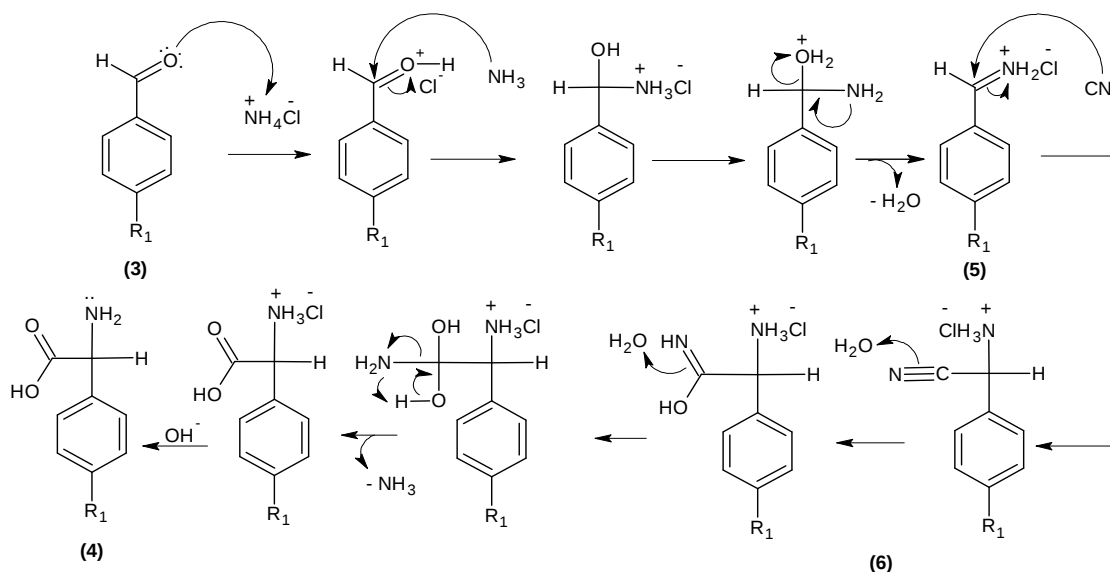


Esquema 22: Obtenção dos Aminoácidos Intermediários

Os aminoácidos racêmicos (4) foram obtidos com bons rendimentos Tabela 1 via síntese de Strecker, cuja metodologia envolve aldeídos aromáticos (3), cloreto de amônio (1) e cianeto de potássio (2) (Esquema 21).

4.1.1 – Mecanismo para Obtenção dos Aminoácidos Intermediários

O mecanismo para a síntese de Strecker está descrito no Esquema 22, ocorre em três etapas, inicialmente o cloreto de amônio atua como fonte de hidrogênio, transformando o aldeído em imina da amônia (5), em seguida ocorre o ataque do íon cianeto a imina para formar uma amino-nitrila (6) que, na terceira etapa, é hidrolisada com uma solução de ácido clorídrico (6N) e assim formando o aminoácido (4) (LUIS, 2007).



Esquema 23: Mecanismo da síntese de Strecker para a obtenção dos aminoácidos.

Desta forma, quatro aminoácidos foram obtidos e caracterizados como *C*-4-metilfenilglicina, *C*-4-metóxilfenilglicina, *C*-4-isopropilfenilglicina e *C*-4-etilfenilglicina e por se tratarem de serem substâncias conhecidas as suas estruturas foram confirmadas por comparação do ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho e por RMN de ^1H .

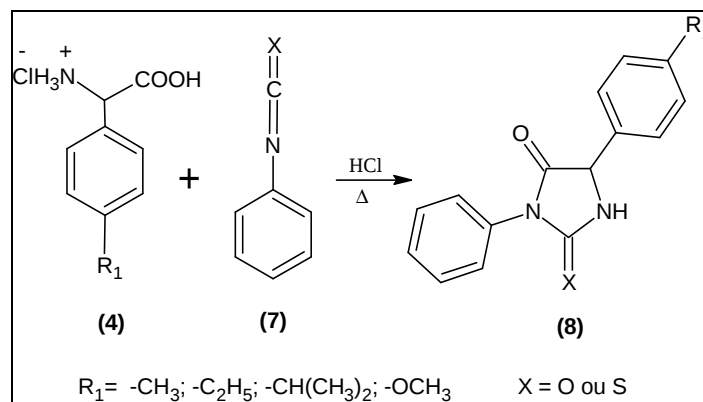
As principais evidências observadas nos aminoácidos intermediários no espectro de infravermelho são as bandas de vibração de $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}-\text{O}^-$ do ácido carboxílico a 1740 e 1405 cm^{-1} e pela banda de $\text{N}-\text{H}$ observada a 3165 - 3100 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 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 (R_1).

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.

4.2 – Obtenção das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona C-5 Substituídas

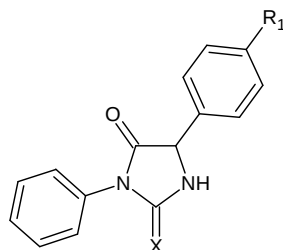
A metodologia de síntese adotada para a obtenção das imidazolidina-2,4-dionas (6) e 2-tioxo-imidazolidina-4-onas (6) tem os aminoácidos racêmicos (4) derivados da glicina como intermediários-chave que foram tratados com o fenilisocianato (5) ou fenilisotiocianato (5) e por fim se fez uma ciclização com ácido clorídrico (6N) durante 2 horas de refluxo. Desta forma foram obtidos oito compostos sendo quatro hidantoínas caracterizadas como: 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-03), 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-04), 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05), 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08), 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09), 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10), 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-11) e 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14). O Esquema 23 representa a metodologia usada para a obtenção dos derivados imidazolidínicos (8) C-5 substituídos a partir dos aminoácidos.



Esquema 24: Via de obtenção dos derivados imidazolidínicos.

As propriedades físicas desses compostos foram determinadas e avaliadas por métodos comparativos dos pontos de fusão e espectroscópicos. 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). A Tabela 1 mostra de forma representativa os compostos e os rendimentos obtidos.

Em relatos da literatura sobre os derivados imidazolidínicos HPA-05, HPA-09, HPA-10 e HPA-14 sobre a técnica de Termogravimetria (TG), a reação de decomposição térmica desses derivados imidazolidínicos ocorre acima da temperatura de fusão. Sendo assim, sugere-se que a decomposição térmica destes compostos ocorre na fase líquida, com isso mostra a estabilidade dos compostos imidazolidínicos já que esses compostos apresentam alto ponto de fusão (MICHAELLE, 2005).



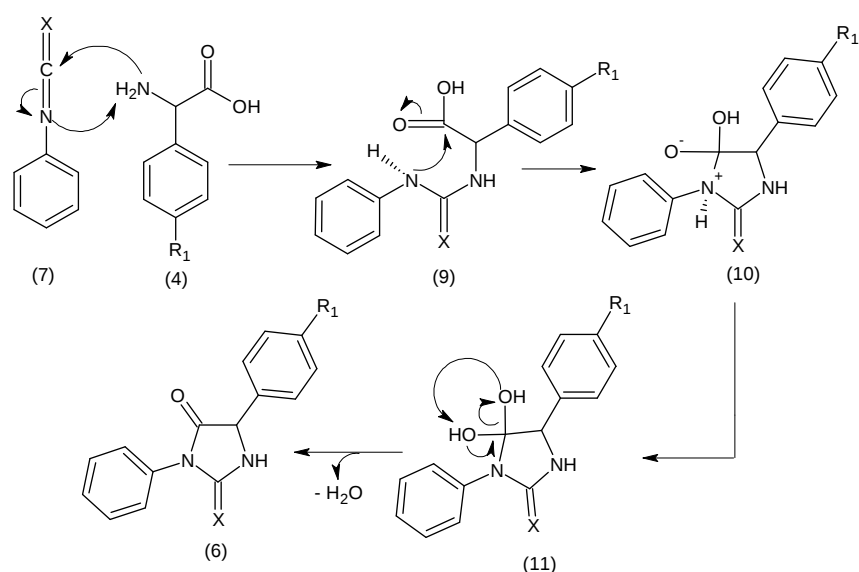
Composto	R ₁	X	Rendimento (%)
HPA-03	CH(CH ₃) ₂	S	76,7
HPA-04	CH ₃	S	80,5
HPA-05	CH ₃	O	85,5
HPA-08	OCH ₃	S	80,1
HPA-09	OCH ₃	O	80,6
HPA-10	C ₂ H ₅	O	90,0
HPA-11	C ₂ H ₅	S	75,6
HPA-14	CH(CH ₃) ₂	O	88,5

Tabela 1: Rendimentos dos compostos purificados imidazolidínicos e tioimidazolidínicos substituídos.

4.2.1 – Mecanismo Proposto para Obtenção das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona

O mecanismo proposto para a reação dos derivados imidazolidínicos tem início quando a amina do aminoácido (4) promove um ataque nucleofílico ao átomo de carbono do fenilisocianato (7) ou fenilisotiocianato (7), gerando o ácido fenilhidantoínico (9). Este intermediário formado é ciclizado da seguinte maneira: o nitrogênio do grupo amino realiza um ataque nucleofílico intramolecular ao carbono carbonílico, gerando um intermediário (11) que após sofre a desidratação originando o

derivado imidazolidínico (6) (LUIS, 2007). (Esquema 24).



Esquema 25: Formação e ciclização do ácido fenil-hidantoínico para obtenção dos derivados imidazolidínicos.

4.2.2 – 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 ao redor 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.

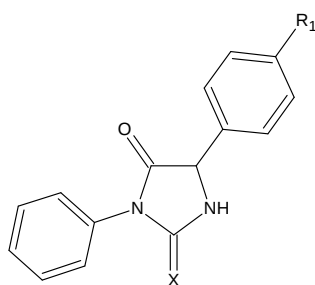
As análises das bandas de absorções das tiohidantoínas sintetizadas são bastante similares as das respectivas hidantoínas. A principal diferença do espectro é que além da banda da carbonila entre 1763 e 1746 cm^{-1} o espectro apresenta a banda de absorção entre 1520 e 1511 cm^{-1} que caracteriza a 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 freqüentemente baseada na banda tiouréia, que se situa em 1500 cm^{-1} quando os substituintes não estão presentes nas posições N-1 e N-3.

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).

4.2.3 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H) das imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas

Nos espectros de RMN ^1H tanto para as hidantoínas e tiohidantoínas a principal evidencia do anel imidazolidínico e a presença do simpleto entre 5.20 e 5.95 ppm, correspondente ao hidrogênio ligado a C-5. O hidrogênio ligado a N-1 nas hidantoínas aparece em campo mais alto ao redor de 9.0 ppm. Enquanto que nas tiohidantoínas é observado um simpleto um pouco mais deslocado ao redor de 11 ppm. Os demais deslocamentos químicos são característicos aos hidrogênios aromáticos entre 6.90 – 7.90 ppm e dos seus grupos substituintes. A tabela 2 mostra os principais deslocamentos químicos dos hidrogênios das imidazolidinas os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm e a multiplicidade dos sinais é indicada pelas abreviações s (simpleto ou simpleto), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), sept (septeto) e m (multiplete).



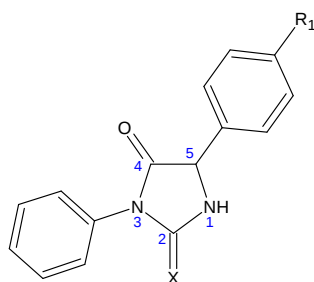
Composto	N-H	R ₁	C-H ₅	C _{Ar} -H
HPA-03	10.98 (s, 1H)	CH(CH ₃) ₂ : 1.21 (d, 6H; 7.0 Hz) e 2.90 (sept, 1H; 7.0 Hz)	5.55 (s, H)	CH: 7.28 – 7.54 (m, 9H)
HPA-04	10.99 (s, 1H)	CH ₃ : 2.27 (s, 3H)	5.49 (s, H)	CH: 7.24 – 7.47 (m, 9H)
HPA-05	9.21 (s, 1H)	CH ₃ : 2.49 (s, 3H)	5.52 (s, H)	CH: 7.41 – 7.71 (m, 9H)
HPA-08	10.96 (s, 1H)	CH ₃ O: 3.73 (s, 3H)	5.49 (s, H)	CH: 7.27 – 7.51 (m, 9H)
HPA-09	8.86 (s, 1H)	CH ₃ O: 3.71 (s, 3H)	5.16 (s, H)	CH: 6.95 – 7.32 (m, 9H)
HPA-10	8.97(s, 1H)	C ₂ H ₅ : 1.16 (t, 3H; J = 7.6Hz) e 2.60 (q, 2H; J = 7.6 Hz)	5.33 (s, H)	CH: 7.24 – 7.51 (m, 9H)
HPA-11	11.04 (s, 1H)	C ₂ H ₅ : 1.18 (t, 3H; J = 7.4 Hz) e 2.64 (q, 2H; 7.4 Hz)	5.58 (s, H)	CH: 7.28 – 7.54 (m, 9H)
HPA-14	8.97(s, 1H)	CH(CH ₃) ₂ : 1.22 (d, 6H; 7.2 Hz) e 2.90 (sept, 1H; 7.2 Hz)	5.38 (s, H)	CH: 7.16 – 7.50 (m, 9H)

Tabela 2: Resultados de RMN de ¹H dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.

4.2.4 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹³C das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona Substituídas

Os estudos de RMN de ¹³C dos compostos imidazolidínicos mostram deslocamentos químicos característicos para os compostos heterocíclicos que possuem

carbonilas e tio-carbonilas ao redor de 173 e 182 ppm, respectivamente. Outra evidencia que justifica a formação do anel heterocíclico é o deslocamento químico referente ao C-5 que ocorre ao redor de 60 ppm nas hidantoínas e nas tiohidantoínas. Os demais carbonos apresentam deslocamentos químicos característicos para cada função. Os carbonos aromáticos apresentam deslocamentos na faixa de 120 a 156 ppm. A tabela 3 resume os principais deslocamentos químicos dos carbonos dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.

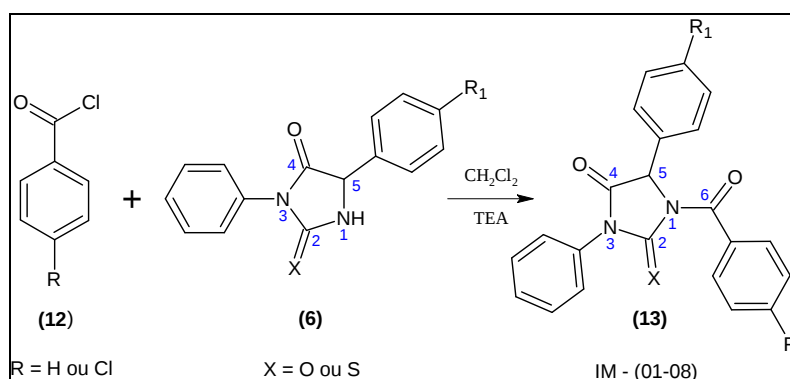


Composto	R ₁	C5	Aromáticos	C4	C2
HPA-03	((CH ₃) ₂ CH): 21.1	60.2	127.2 – 138.4	156.2	172.3
HPA-04	(CH ₃): 55.5	59.9	125.4 – 154.8	159.4	173.2
HPA-05	(CH ₃): 15.7	59.8	126.8 -144.3	155.8	171.9
HPA-08	(CH ₃ O): 23.9	59.8	126.8 -148.9	155.7	171.8
HPA-09	(CH ₃ O): 21.2	63.1	127.4 – 138.9	173.4	183.1
HPA-10	C ₂ H ₅ : 55.6	62.7	124.8 – 159.9	173.5	182.9
HPA-11	C ₂ H ₅ : 15.7	62.6	127.1 - 144.6	172.9	182.7
HPA-14	((CH ₃) ₂ CH): 23.9	62.6	127.0 – 149.2	172.9	182.7

Tabela 3: Resultados de RMN de ¹³C dos compostos imidazolidínicos e tioimidazolidínicos.

4.3 - Obtenção das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas

Os compostos imidazolidínicos apresentando um novo substituinte no nitrogênio da posição (N-1) do anel imidazolidínicos foram obtidos através da reação de acilação das hidantoínas (**6**) e tiohidantoínas (**6**) com os cloretos de benzoila (**12**) ou 4-cloro-benzoila (**12**) (Esquema 25). Desta maneira 8 compostos imidazolidínicos (**13**) e tioimidazolidínicos (**13**) que foram obtidos e caracterizados como sendo 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-imidazolidina-2,4-diona (IM-01), 5-(4-metóxilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-imidazolidina-2,4-diona (IM-02), 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-imidazolidina-2,4-diona (IM-03), 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-imidazolidina-2,4-diona (IM-04), 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoila-imidazolidina-2,4-diona (IM-05), 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-2-tio-imidazolidina-4-ona (IM-06), 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (IM-07) 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (IM-08). Até o presente momento não foi encontrado citações na literatura sobre os compostos sintetizados.

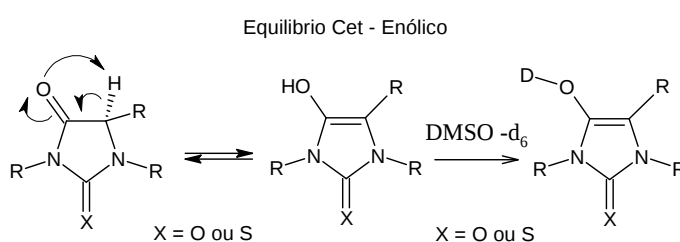


Esquema 26: Reação do cloreto de ácido com as imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona.

4.3.1- Identificação Espectroscópica das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas

Estudos de caracterização (IV, RMN ^1H e ^{13}C) dos compostos mostram características similares as dos compostos imidazolidínicos precursores apenas aparecendo às evidências do novo substituinte oriundo do cloreto de ácido.

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 (Esquema 26).



Esquema 27: Equilíbrio Tautomérico 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).

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio observa-se que a área de integração é menor que 1 fato que, sugere nessa uma troca do próton do C5-H pelo o deutério do solvente o DMSO- d_6 .

Pois não foi observado registro em alguns dos espectros de (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C) das evidencias da insaturação que se forma no equilíbrio ceto-enólico.

4.3.1.1 - Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV) das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas

No espectro de infravermelho é observado a presença de uma nova banda de absorção de C=O entre 1739 e 1720 cm^{-1} característicos de amidas que é confirmada no espectro de RMN de ^{13}C pelo aparecimento do deslocamento químico ao redor de 160 ppm .

A Tabela 4 mostra as principais bandas de absorção de infravermelho e as Tabelas 5 e 6 mostram os principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e de ^{13}C , respectivamente.

Composto	$\nu\text{C}_2=\text{X}$	$\nu\text{C}_4=\text{O}$	$\nu\text{C}_6=\text{O}$	$\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$	$\text{C}-\text{H}$
IM - 01	1701	1774	1720	3100 - 3000	3000 - 2900
IM - 02	1681	1774	1724	3100 - 3000	3000 - 2900
IM - 03	1674	1789	1739	3100 - 3000	3000 - 2900
IM - 04	1674	1789	1732	3100 - 3000	3000 - 2900
IM - 05	1685	1739	1716	3100 - 3000	3000 - 2900
IM - 06	1678	1793	1735	3100 - 3000	3000 - 2900
IM - 07	1674	1789	1732	3100 - 3000	3000 - 2900
IM - 08	1658	1762	1724	3100 - 3000	3000 - 2900

Tabela 4: Resultados de IV dos compostos imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona substituídos.

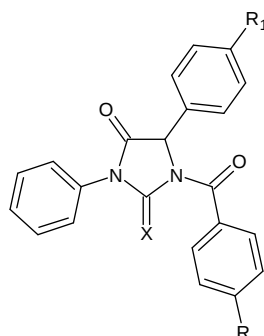
4.3.1.2 – Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C das Imidazolidinas-2,4-diona e 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona N-1, N-3 e C-5 Trissubstituídas

Tanto nos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C aparecem novos sinais de deslocamentos químicos do anel aromático que foi acrescentado. Os estudos de RMN de ^{13}C dos compostos imidazolidínicos mostram deslocamentos químicos característicos para os compostos heterocíclicos que possuem carbonilas ao redor de 156 e 173 ppm e os compostos tiocarbonílicos ao redor de 180 a 183 ppm. Outras evidências que justifica a formação dos novos compostos imidazolidínicos é o aparecimento de sinais característicos dos novos substituintes do anel imidazolidínico na posição N-1, o desaparecimento do sinal característico de N-H na região entre 9 a 11 ppm e o aparecimento do deslocamento químico referente ao C-5 que ocorre ao redor de 60 ppm nas hidantoínas e ao redor de 62 ppm nas tiohidantoínas. Analisando os espectros de RMN desses compostos também não evidencia a existência da formação de

tautomerismo, embora existam pequenas evidências de quantidades desses tautômeros em equilíbrios, mas essa evidencia não foi visível em alguns nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C (anexos).

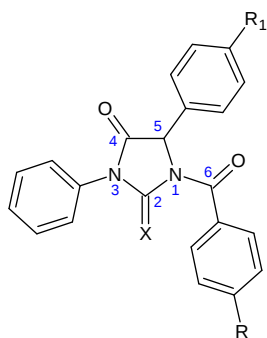
Os demais carbonos apresentam deslocamentos químicos característicos para cada função, a Tabela 5 mostra os principais deslocamentos químicos (δ) dos hidrogênios que estão expressos em ppm. Os carbonos aromáticos apresentam deslocamentos na faixa de 120 a 156 ppm.

Tabelas 5 e 6 mostram os principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e de ^{13}C , respectivamente.



Composto	X	R ₁	C5-H	Aromáticos
IM-01	O	CH ₃ : 2.30 (s, 3H)	CH: 5.91 (s, H)	CH: 7.22 – 7.88 (m, 9H) CH: 7.22 – 7.88 (m, 4H)
IM-02	O	CH ₃ O: 3.754 (s, 3H)	CH: 5,89 (s, H)	CH: 6.969 - 7.88 (m, 9H) CH: 6.969 - 7.88 (m, 4H)
IM-03	O	C ₂ H ₅ : 1.174 (t, 3H) e 2.631 (q, 2H)	CH: 5.93 (s, H)	CH: 7.25 – 7.90 (m, 9H) CH: 7.25 – 7.90 (m, 4H)
IM-04	O	CH(CH ₃) ₂ : 1.171 (d, 6H) e 2.606 (sept, 1H)	CH: 5.91(s, H)	CH: 7.28 – 7.96 (m, 9H) CH: 7.28 – 7.96 (m, 4H)
IM-05	O	CH(CH ₃) ₂ : 1.172 (d, 6H) e 2.892 (sept, 1H)	CH: 5.93 (s, H)	CH: 7.288 - 7.851 (m, 9H) CH: 7.28 – 7.58 (m, 5H)
IM-06	S	CH ₃ : 2,27 (s, 3H)	CH: 5,89 (s, H)	CH: 7.19 – 7.86 (m, 9H) CH: 7.19 – 7.86 (m, 4H)
IM-07	S	C ₂ H ₅ : 1.10 (t, 3H) e 2.561 (q, 2H)	CH: 5,86 (s, H)	CH: 7.18 – 7.83 (m, 9H) CH: 7.18 – 7.83 (m, 4H)
IM-08	S	CH(CH ₃) ₂ : 1.112 (d, 6H) e 2.882 (sept, 1H)	CH: 5.92 (s, H)	CH: 7.23 – 7.98 (m, 9H) CH: 7.23 – 7.98 (m, 4H)

Tabela 5: Resultados de RMN de ^1H dos compostos imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona trissubstituídas.



Composto	X	R ₁	Aromáticos	C5	C6	C2	C4
IM-01	O	CH ₃ : 20.70	126.78 – 138.27	62.25	168.89	152.37	166.34
IM-02	O	CH ₃ O: 55.144	126.78 – 139.23	62.00	171.95	155.54	169.10
IM-03	O	C ₂ H ₅ : 15.63	126.76 – 166.36	62.25	171.75	152.37	168.88
IM-04	O	CH(CH ₃) ₂ : 23.73 e 33.15	126.76 – 152.38	62.22	168.87	152.38	166.45
IM-05	O	CH(CH ₃) ₂ : 23.73 e 33.15	126.76 – 149.00	62.22	168.97	152.35	167.38
IM-06	S	CH ₃ : 20.73	124.76 – 162.41	62.99	166.45	182.01	172.62
IM-07	S	C ₂ H ₅ : 15.55 e 27.75	124.76 – 155.57	62.33	166.27	182.93	171.66
IM-08	S	CH(CH ₃) ₂ : 23.64 e 33.20	123.88 – 148.50	62.45	160.20	181.77	162.52

Tabela 6: Resultados de RMN de ¹³C dos compostos imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxi-imidazolidinas-4-ona trissubstituídas.

4.4 - Estudos Farmacológicos dos Compostos Imidazolidinas-2,4-diona

A atividade farmacológica dos derivados imidazolidínicos HPA-10 e HPA-14 sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) de camundongos foi avaliada pelos estudos comportamentais realizados no Laboratório de Psicofarmacologia Professor Elizaldo A. Carlini do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da UFPB sob orientação da Prof. Dr^a Liana Clébia Soares Lima de Moraes.

4.4.1 - Estudo da ação no sistema nervoso central (SNC) de camundongos.

Neste estudo foram investigados os possíveis efeitos farmacológicos dos derivados imidazolidínicos [5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10) e o 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14)].

Todos os experimentos foram realizados com camundongos Swiss albinos machos, pesando entre 25 - 35g, com aproximadamente 3 meses de idade, provenientes do biotério Prof. Dr. Thomas George do LTF/UFPB.

Os estudos farmacológicos *in vivo* sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) mostraram que camundongos que receberam composto HPA-10 nas doses utilizadas (50, 100 e 200 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p.), apresentaram um perfil antinociceptivo por que a substância testada foi capaz de reduzir o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, entretanto, HPA-10 em qualquer concentração testada não foi capaz de aumentar o tempo de permanência dos animais na placa quente, sugerindo que o mecanismo utilizado por essa substância para reduzir a nocicepção não envolve o SNC.

O derivado imidazolidínico 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, bem como reduzir a ambulação e o número de mergulhos no teste da placa perfurada. Com ansiolíticos os animais diminuem os “mergulhos” nas perfurações. O teste da placa perfurada tem como objetivo o teste de drogas ansiolíticas e se baseia na observação de que atividades de mergulho dos animais são inversamente proporcionais ao estado de ansiedade dos mesmos.

O derivado imidazolidínico HPA-14, por sua vez, administrado por via i.p. (50, 100 e 200 mg/kg), foi capaz reduzir o tempo de permanência desses animais na barra

giratória do teste do rota Rod, já que este teste permite avaliar a especificidade da ação nociceptiva de fármacos, verificando se estas promovem incoordenação motora dos animais, seja por sedação e/ou por relaxamento muscular, sendo avaliados o número de quedas e o tempo de permanência na barra giratória. 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 àsquelas 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 DL_{50} 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 ($33,1 \pm 5,6$; $31,9 \pm 9,9$ e $20,0 \pm 7,1$, respectivamente) em relação ao controle ($97,5 \pm 6,9$), bem como o número de ocorrências do comportamento de levantar ($2,4 \pm 1,3$; $0,2 \pm 0,05$ e $0,3 \pm 0,18$, respectivamente, relação ao controle ($11,7 \pm 1,5$).

Os mesmos grupos de animais utilizados na triagem foram também utilizados no estudo de toxicidade aguda da droga.

CAPÍTULO 5
CONSIDERAÇÕES FINAIS
CONCLUSÕES
PROPOSTAS FUTURAS

5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES, PROPOSTAS FUTURAS E TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

5.1 - Considerações Finais

Os Estudos Químicos e Biológicos, apresentados nesta dissertação, foram direcionados mediante a perspectiva de se encontrar novas aplicações para os compostos imidazolidínicos, ou seja, o uso das hidantoínas, tiohidantoínas e derivados como novas possibilidade de moléculas bioativas úteis. No Capítulo 1 foi mostrado a importância em se pesquisar novos materiais para suprir as necessidades de uma sociedade.

Os Estudos Químicos, apresentados na parte experimental, descrevem as sínteses de 16 compostos imidazolidínicos. Nesses estudos de síntese foram realizadas reações que descreve metodologia para a obtenção de compostos imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona inéditos (Figura 13). São compostos com estruturas interessantes capazes de interagir com íons metálicos como ligantes formando complexos que apresentam alguma propriedade biológica, os quais poderão exibir uma gama de propriedades, ou até mesmo potencializar algumas propriedades conhecidas ou até então desconhecidas.

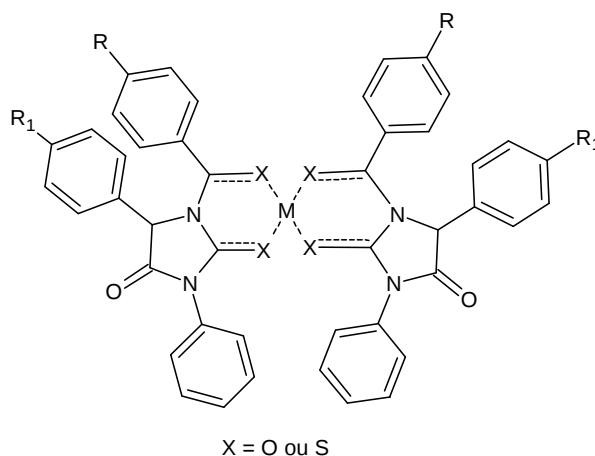


Figura 13: Complexos dos compostos orgânicos capazes de interagir com íons metálicos como ligantes.

Nos últimos anos estudos com esses tipos de compostos orgânicos capazes de interagir com íons metálicos como ligantes formando complexos que apresentam alguma atividade biológica ou fotônica têm sido bastante estudados, tendo em vista que geralmente ocorre um aumento da atividade de muitos compostos orgânicos (THOMPSON, 2003; FARRELL, 2002). As atividades farmacológicas dos complexos

metálicos dependem do íon metálico, do seu ligante e da estrutura desses compostos. Alguns íons metálicos bivalentes como Ni^{II} , Cu^{II} , Fe^{II} , Zn^{II} , Pd^{II} e Pt^{II} são utilizados na preparação de diversos complexos com propriedades biológicas.

Íons metálicos trivalentes como é o caso dos (Eu^{3+} , Tb^{3+} , Gd^{3+}) apresentam capacidade de coordenação com moléculas orgânicas. O interesse pela síntese de complexos desses íons complexada com moléculas orgânicas vem aumentando consideravelmente pelo fato de que estes compostos podem atuar como excelentes dispositivos moleculares conversores de luz (DMCLs), absorvendo radiação no ultravioleta e emitindo no visível (JONES, 2002; LEHN, 1990).

Os Estudos Farmacológicos apresentados na parte de resultados e discussão mostraram que foram investigados apenas dois compostos dos dezesseis sintetizados, isso porque o comitê de ética em defesa dos animais só autoriza para cada aluno pesquisador trabalhar com no Máximo dois compostos diferentes devido o número elevado de animais que serão utilizados nos testes.

5.2 – Conclusões

- ❖ Foram sintetizados quatro aminoácidos derivados da glicina pela síntese de Stecker com bons rendimentos;
- ❖ Os aminoácidos apresentam estruturas químicas estáveis podendo ser usadas como material para a obtenção de outras moléculas orgânicas;
- ❖ A metodologia para a obtenção das imidazolidinas usando os aminoácidos, fenilisocianato e/ou fenilisotiocianatos foi satisfatória, reproduzível, de baixo custo e com bons rendimentos;
- ❖ As técnicas de espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono foram apropriadas para caracterizar os compostos intermediários e produtos finais;
- ❖ Foi obtido uma série de 16 derivados imidazolidínicos dos quais 8 são estruturas inéditas;
- ❖ Os estudos farmacológicos *in vivo* em camundongos comprovam que compostos imidazolidínicos são moléculas biologicamente ativas;

- ❖ A avaliação farmacológica do composto HPA-14 sobre o sistema nervoso central sugere uma atividade depressora;
- ❖ A avaliação farmacologia de HPA-10 indica que o composto não atua à nível de sistema nervoso central mas apresenta ação antinociceptiva.

5.3 – Propostas Futuras

- ✓ Analisar os compostos orgânicos sintetizados e verificar os que são capazes de interagir com íons metálicos formando complexos de ligantes Orgânicos, esses compostos pode atuar como excelentes dispositivos moleculares conversores de luz;
- ✓ Ampliar os estudos farmacológicos: SNC, SCV, Microbiológicos, Antitumoral;
- ✓ Concluir o estudo de caracterização: Análise Elementar, Espectrometria de Massa.

5.4 – Trabalhos Apresentados em Congressos

1. V Reunião Regional – FesBE- 2010 – realizado em Coqueiros, Aracajú –SE, em maio de 2010. Título do trabalho: “Avaliação Psicológica do Derivado Imidazolidínico HPA-14”.
2. I Encontro de Química da UFPB – realizado em João Pessoa, PB, em Junho de 2010. Título do trabalho: “Avaliação Psicofarmacológica do 5-(4-Isopropilfenil)-3-Fenil-Imidazolidina-2,4-diona”.

CAPÍTULO 6

EXPERIMENTAL

6 – ESTUDOS EXPERIMENTAIS

6.1 - Equipamentos e Materiais

6.1.1 – 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 $5^\circ \text{C}/\text{minuto}$.

6.1.2 – Materiais

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

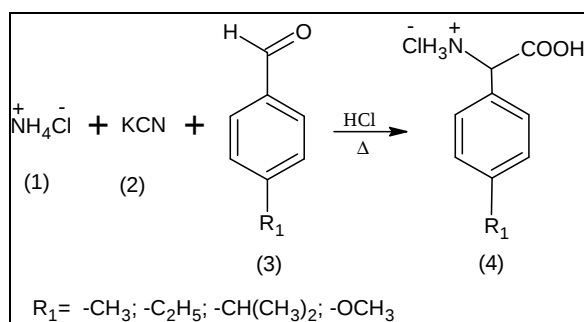
Foram utilizados os seguintes reagentes para a síntese dos aminoácidos e derivados imidazolidínicos: cianeto de potássio (Nuclear, PA); cloreto de amônio (Aldrich, PA); 4-isopropil-benzaldeído (Aldrich, PA); 4-metoxi-benzaldeído (Aldrich, PA); 4-metil-benzaldeído (Aldrich, PA); 4-etil-benzaldeído (Aldrich,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

Os solventes utilizados foram: água; clorofórmio; clorofórmio deuterado (Aldrich, PA); diclorometano (Vetec, PA); dimetilformamida (Aldrich, PA); dimetilsulfóxido deuterado (Aldrich, PA); etanol; metanol; trietilamina (Aldrich, PA) e tolueno (Vetec, PA) para análise.

6.2 – Estudos de Síntese Orgânica e de Caracterização

6.2.1 - Procedimento Geral de Preparação dos Aminoácidos

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

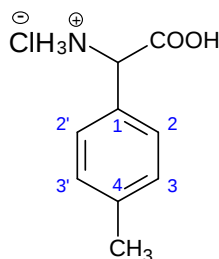


Obtenção dos Aminoácidos Intermediários

Em um balão contendo 100 ml de água e acoplado a um agitador mecânico foram adicionados cianeto de potássio e cloreto de amônio em quantidades equimolares (1:1). A mistura foi agitada em capela. Foi adicionada de uma só vez uma solução do 4-aril-aldeído em 100 mL metanol. A reação iniciou-se rapidamente com aumento de temperatura e prosseguiu sob agitação durante 4 horas. Após esse período retirou a agitação e adicionaram-se 200 mL de água destilada, a mistura heterogênea 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. O sólido obtido foi dissolvido em água e submetido a uma extração em funil de separação com clorofórmio. A fase aquosa foi 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 purificado por recristalização em etanol:água (1:1).

6.2.1.1 - C-4-metilfenilglicina (A-01)



O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 6.2.1, 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 que apresentou ponto de fusão 286 – 288 °C (literatura 287 - 289 °C). O rendimento foi de 73,50 % (46,06g) (literatura, 74,64 %) (LUIS, 2010).

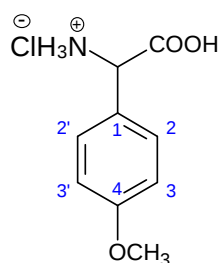
Caracterização:

Ponto de fusão: 286 – 288 °C (literatura 287 - 289 °C).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 2.274 (s, 3H, CH₃); 4.959 (s, 1H, CH); 7.191 (d, 2H, aromáticos); 7.371 (d, 2H, aromáticos); 9.016 (s, 2H, NH₂).

Espectro de RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ): 20.887 (CH₃); 55.340 (CH); 128.212 (C2;2'); 129.434 (C3;3'); 130.394 (C1); 138.822 (C4); 169.761 (C=O) ppm.

6.2.1.2 - C-4-metóxfenilglicina (A-02)



O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 6.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-metóxi-benzaldeído (25,00 g, 186 mmoles), Cloreto de amônio (10,00g, 186 mmoles) e Cianeto de potássio (12,10 g, 186 mmoles).

O produto obtido foi um sólido avermelho que apresentou ponto de fusão ponto de fusão 230 – 232 °C (literatura 230 - 232 °C). O rendimento foi de 75,50% (35,56g) (literatura 70,30 %) (LUIS, 2010).

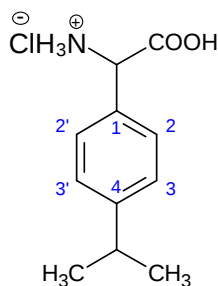
Caracterização:

Ponto de fusão: 230 – 232 °C (literatura 230 - 232 °C).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 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).

Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ): 60.044 (OCH_3); 60.401 (CH); 119.282 (C_2 ;2'); 130.312 (C_4); 134.730 (C_3 ;3'); 164.909 (C_1); 174.958 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

6.2.1.3 - C-4-isopropilfenilglicina (A-03)



O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 6.2.1, 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 que apresentou ponto de fusão 180 – 182 °C (literatura 182 °C). O rendimento foi de 80,5% (23,47g) (literatura 72,30 %) (LUIS, 2010).

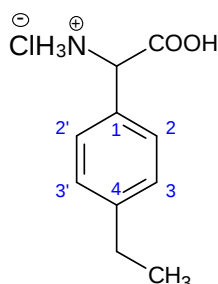
Caracterização:

Ponto de fusão: 180 – 182 °C (literatura 182 °C).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 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).

Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ): 24.058 (CH_3); 33.364 (CH); 60.305 (CH-ipr); 126.881 (C2;2'); 128.363 (C3;3'); 130.875 (C4); 149.666 (C1); 170.000 (C=O) ppm.

6.2.1.4 - C-4-etilfenilglicina (A-04)



O produto foi obtido conforme a metodologia descrita no item 6.2.1, fazendo o uso de quantidades equimolares de 4-etil-benzaldeído (25,00 g, 190 mmoles), Cloreto de amônio (10,22g, 190 mmoles) e Cianeto de potássio (12,37g, 190 mmoles). O produto obtido foi um sólido branco que apresentou ponto de fusão 227 – 229 °C (literatura 228 - 230 °C). O rendimento foi de 80,00% (38,07g) (literatura 73,10 %) (LUIS, 2010).

Caracterização:

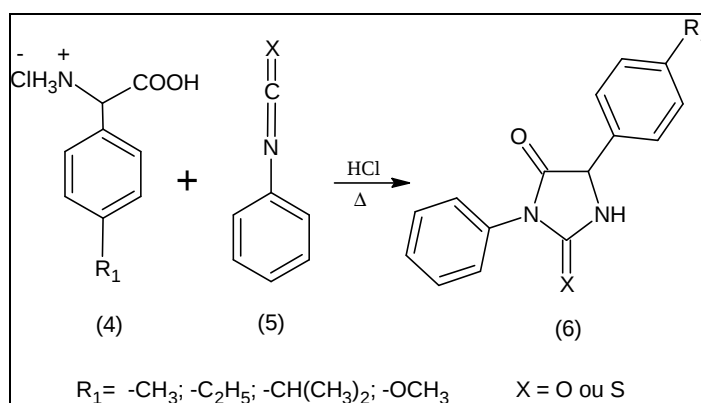
Ponto de fusão: 227 – 229 °C (literatura 228 - 230 °C).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 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).

Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ): 15.864 (CH_3); 28.190 (CH_2); 55.642 (CH); 128.541 (C2;2' e C3;3'); 130.655 (C1); 145.370 (C4); 169.884 (C=O) ppm.

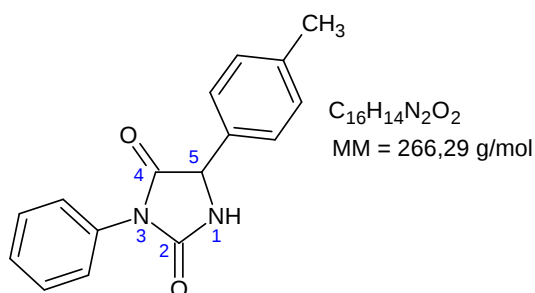
6.2.2 - Procedimento Geral de Preparação dos Derivados Imidazolidínicos e Tioimidazolidínicos

Em um balão contendo o aminoácido (4) derivado da glicina foi dissolvida em uma solução aquosa de hidróxido de potássio a 10%. Após a dissolução foi adicionado aos poucos e sob agitação o fenilisocianato (5) ou fenilisotiocianato (5). A solução obtida permaneceu sob agitação até o término da reação uma durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl (12N) até a formação de um precipitado (6).



Obtenção dos derivados imidazolidínicos.

6.2.2.1 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05)



O **A-01** (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 (rend. 85,5%, literatura 77,50 %) de cristais brancos com ponto de fusão 198 – 199 °C (Literatura 198 – 199 °C) (LUIS, 2010).

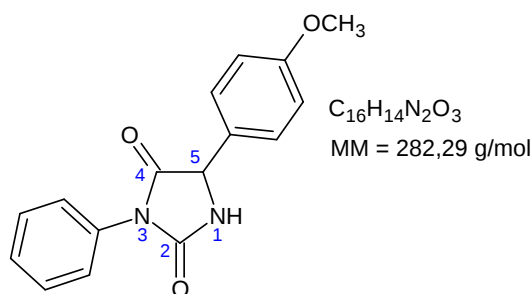
Caracterização:

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}) : 3236 (NH); 2921 (CH_3); 1715 ($\text{C}=\text{O}$).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 2.49 (s, 3H, Ar-CH_3); 5.52 (s, 1H, C5); 7.41–7.71 (m, 9H, aromáticos); 9.21 (s, 1H, NH) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) – (DMSO-d_6 , δ): 21.1 (CH_3); 60.2 (C5); 127.2 (C12:12'); 127.3 (C11:11'); 128.4 (C9); 129.3 (C8:8'); 129.8 (C7:7'); 132.4 (C10); 133.0 (C6); 138.4 (C13); 156.2 (C4); 172.3 (C2) ppm.

6.2.2.2 - 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09)



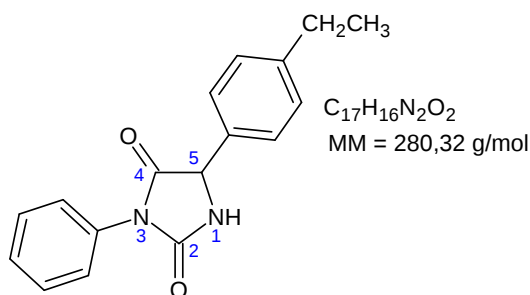
O **A-02** (3,0g, 14 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,60g, 14 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada 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 (rend. 80,60%, literatura 87,60 %) de cristais avermelhado com ponto de fusão 180 – 182 °C (Literatura 182 - 183 °C) (LUIS, 2010).

Caracterização:

Espectro de Infravermelho: (KBr, $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3317 (NH); 1773 e 1718 (C=O); 1249 (C-Ar-O); 1025 (CH₃-O).

Espectro de RMN ¹H (200 MHz) - (DMSO-d₆, δ): 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.

Espectro de RMN ¹³C (50 MHz) - (DMSO-d₆, δ): 55.5 (CH₃O); 59.9 (C5); 114.4 (C12:12'); 128.3 (C9); 128.7 (C8:8'); 129.1 (C7:7'); 129.2 (C11:11'); 130.2 (C10); 140.2 (C6); 154.8 (C2); 159.4 (C13); 173.2 (C4) ppm.

6.2.2.3 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10)

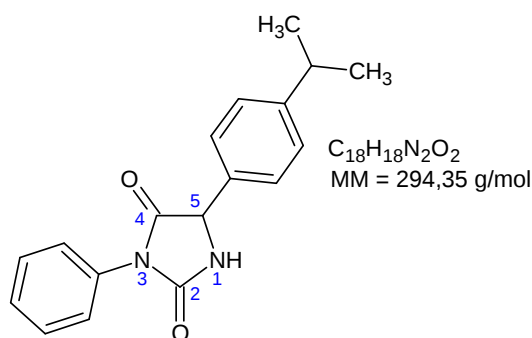
O **A-04** (2,0g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,19g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada 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 (rend. 90,00%, literatura 78,64 %) de cristais branco com ponto de fusão 216 - 218 °C (Literatura 216 - 218 °C) (LUIS, 2010).

Caracterização:

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3241 (NH); 2966 e 2930 (CH_2 , CH_3); 1773 e 1711 ($\text{C}=\text{O}$).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) – (DMSO-d_6 , δ): 1.16 (t, 3H, C_2H_5 $J = 7.6$ Hz); 2.60 (q, 2H, CH_3CH_2 $J = 7.6$ Hz); 5.33 (s, 1H, H5); 7.24-7.51 (m, 9H, 13 aromáticos); 8.97 (s, 1H, NH) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) – (DMSO-d_6 , δ): 15.7 (CH_3CH_2); 27.9 (CH_3CH_2); 59.8 (C5); 126.8 (C12:12'); 127.1 (C11:11'); 127.9 (C9); 128.2 (C8:8'); 128.8 (C7:7'); 132.2 (C10); 133.1 (C6); 144.3 (C13); 155.8 (C2); 171.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

6.2.2.4 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14)

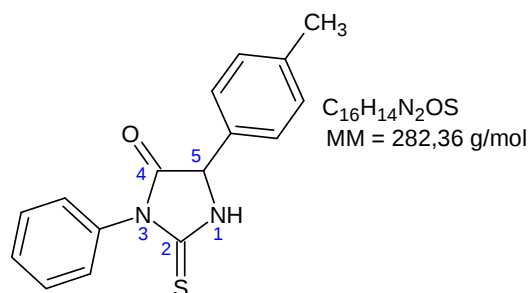
O **A-03** (2,5g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato (1,19g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada 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 (rend. 88,50%, literatura 90,80 %) de cristais branco com ponto de fusão 218 - 220 $^{\circ}\text{C}$ (Literatura 220 $^{\circ}\text{C}$) (LUIS, 2010).

Caracterização:

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3314 (NH); 1783 e 1711 (C=O).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) – (DMSO- d_6 , δ): 1.22 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.90 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.38 (s, 1H, H5); 7.16 (m, 4H, aromáticos); 7.50 (m, 5H, aromáticos); 8.97 (s, 1H, NH) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) – (DMSO- d_6 , δ): 23.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 33.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 59.8 (C5); 126.8 (C12:12'); 127.9 (C9); 127.1 (C8:8'); 126.9 (C7:7'); 128.9 (C11:11'); 132.2 (C10); 133.2 (C6); 155.7 (C2); 148.9 (C13); 171.8 (C4) ppm.

6.2.2.5 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidina-4-ona (HPA-04)

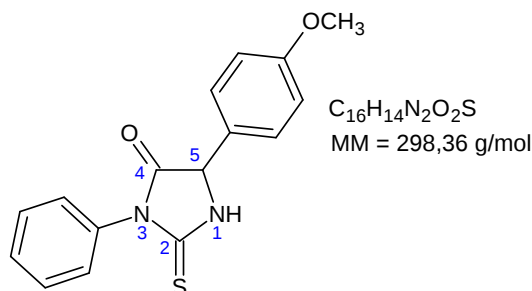
O **A-01** (2.5g, 10 mmoles) foi dissolvido sob agitação mecânica em 35 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Após a dissolução foi adicionado o fenilisotiocianato (1,32g, 10 mmoles) lentamente, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada 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 obteve-se 3,07g (rend. 80,50%, literatura 78,60 %) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 215 - 217 $^{\circ}\text{C}$ (Literatura 215 - 216 $^{\circ}\text{C}$) (LUIS, 2010).

Caracterização:

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3154 (NH); 2986 (CH_3); 1759 (C=O); 1513 (C=S).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) – (DMSO-d_6 , δ): 2.27 (s, 3H, CH_3); 5.49 (s, 1H, H5); 7.24–7.47 13 (m, 9H, aromáticos); 10.99 (s, 1H, NH) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 21.2 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$); 63.1 (C5); 127.4 (C12:12'); 129.2 (C11:11'); 129.3 (C9); 129.4 (C8:8'); 130.1 (C7:7'); 131.7 (C10); 133.7 (C6); 138.9 (C13); 173.4 (C4); 183.1 (C2) ppm.

6.2.2.6 - 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08)

O **A-02** (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 obteve-se 3,07g (rend. 80,10%, literatura 85,20 %) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 225 - 227 $^{\circ}\text{C}$ (Literatura 225 - 228 $^{\circ}\text{C}$) (LUIS, 2010).

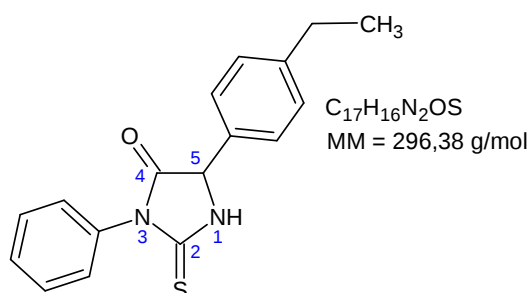
Caracterização:

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3154 (NH); 1717 (C=S); 1515 (C=O); 1244 (C-Ar-O); 1029 ($\text{CH}_3\text{-O}$).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 3.73 (s, 13 3H, OCH_3); 5.49 (s, 1H, C5); 7.27-7.51 (m, 9H, aromáticos); 10.96 (s, 1H, NH) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 55.6 (CH_3O); 62.7 (C5); 114.8 (C12:12'); 122.8 (C11:11'); 128.8 (C9); 129.2 (C8:8'); 129.3 (C7:7'); 126.5 (C10); 133.6 (C6); 159.9 (C13); 173.5 (C4); 182.9 (C2) ppm.

6.2.2.7 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidina-4-ona (HPA-11)



O **A-04** (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 1:1 obteve-se 2,51g (rend. 75,60%, literatura 73,30 %) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 247 - 249 $^{\circ}\text{C}$ (Literatura 246 - 248 $^{\circ}\text{C}$) (LUIS, 2010).

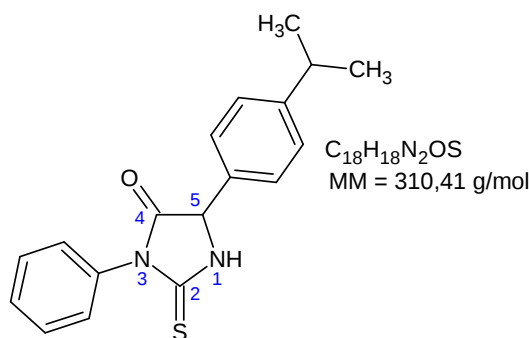
Caracterização:

Espectro de Infravermelho: (KBr ν_{max} cm^{-1}): 3162 (NH); 2965 e 2931 (CH_2 , CH_3); 1761 (C=O); 1518 (C=S).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 1.18 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7.4$ Hz); 2.64 (q, 2H, CH_3CH_2 , $J = 7.4$ Hz); 5.58 (s, 1H, H5); 7.28-7.54 (m, 9H, aromáticos); 11.04 (s, 1H, NH) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 15.7 (CH_3CH_2); 28.0 (CH_3CH_2); 62.6 (C5); 127.1 (C12:12'); 128.4 (C11:11'); 128.7 (C9); 128.8 (C8:8'); 128.9 (C7:7'); 131.7 (C10); 133.4 (C6); 144.6 (C13); 172.9 (C4); 182.7 (C2) ppm.

6.2.2.8 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-03)



O **A-03** (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 obteve-se 3,93g (rend. 76,70%, literatura 74,70 %) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 255 - 257 $^{\circ}\text{C}$ (Literatura 255 $^{\circ}\text{C}$) (LUIS, 2010).

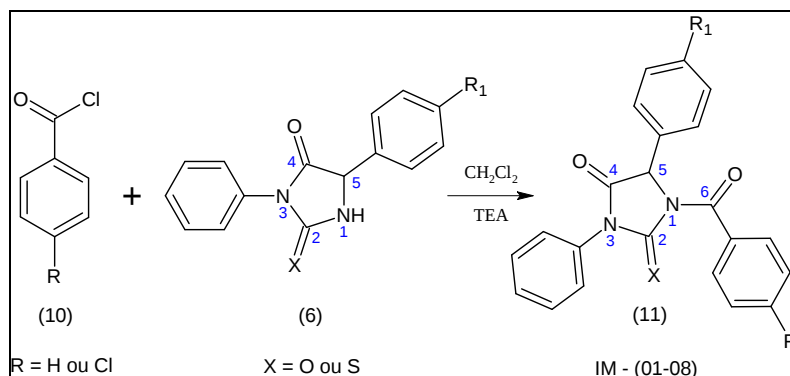
Caracterização:

Espectro de Infravermelho: ($\text{KBr } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$): 3157 (NH); 1783 ($\text{C}=\text{O}$); 1517 ($\text{C}=\text{S}$).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 1.21 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.90 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.55 (s, 1H, H5); 7.28 (m, 4H, aromáticos); 7.54 (m, 5H, aromáticos); 10.98 (s, 1H, NH) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 23.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 33.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 62.6 (C5); 127.0 (C12:12'); 128.7 (C9); 128.8 (C8:8'); 128.9 (C7:7'); 128.7 (C11:11'); 131.8 (C10); 133.4 (C6); 182.7 (C2); 149.2 (C13); 172.9 (C4) ppm.

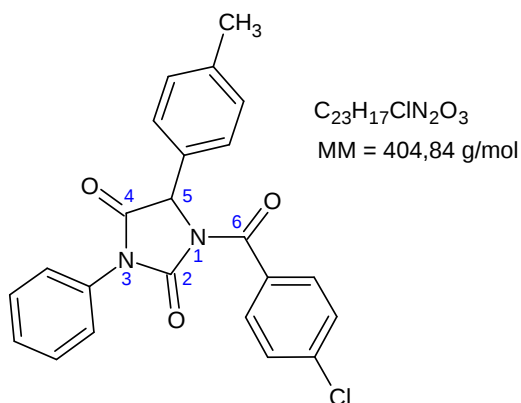
6.2.3 - Procedimento Geral para Obtenção dos Derivados Imidazolidinas-2,4-diona N-1 Substituídos.



Reação do cloreto de ácido com as imidazolidinas-2,4-dina.

Uma mistura de imidazolidina-2,4-dionas e trietilamina em quantidades (1:2) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob e deixado sob agitação por 30 minutos foi adicionado lentamente o cloreto de benzoíla ou 4-cloro benzoíla.

6.2.3.1 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-01)



A 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (0.533g, 2.0 mmoles) e trietilamina (0.405g, 0.560 mL, 4.0 mmoles) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos. Após a dissolução foi adicionado aos poucos, sob agitação o cloreto de benzoíla (0.350g, 0.260 mL, 2.0

mmoles). A agitação foi mantida por um período de 3 - 4 horas a temperatura ambiente. Após o período de 3 horas foi adicionado 10 ml de diclorometano e 20 ml de água destilada, a fase orgânica foi separada da fase aquosa e rotaevaporada. O sólido obtido foi lavado com água destilada. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 1.22g (rend. 94,50%) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 212 - 214 °C.

Caracterização:

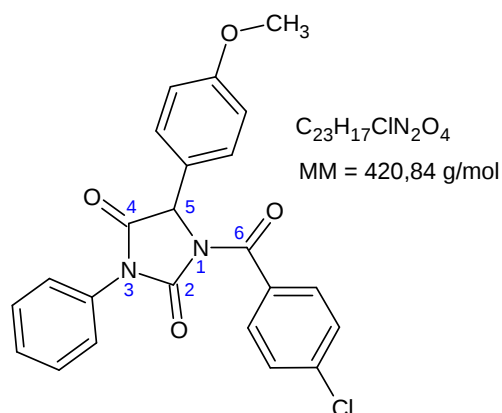
Ponto de Fusão - 212 – 214 °C

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3059 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$); 2920,23 (C-H, alifáticos); 1774, 1720 e 1701 (C=O).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 2.303 (s, 3H, CH_3); 5.915 (s, 1H, C5); 7.222 - 7.887 (m, 13H, CH de aromáticos) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO-d_6 , δ): 20.704 (CH_3); 62.254 (C5); 126.780 (C18); 127.236 (C17-17'); 127.565 (C16); 128.719 (C15-15'); 128.875 (C14-14'); 129.351 (C13-13'); 130.862 (C12-12'); 130.997 (C11-11'); 131.143 (C10); 132.650 (C9); 137.191 (C8); 138.274 (C7); 152.367 (C6); 166.348 (C4) 168.894 (C2) ppm.

6.2.3.2 - 5-(4-metóxilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-02)



A 5-(4-metóxilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (0.565g, 2.0 mmoles) e trietilamina (0.405g, 0.560 mL, 4.0 mmoles) foram dissolvidas sob agitação mecânica

em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos. Após a dissolução foi adicionado aos poucos, sob agitação o cloreto de benzoíla (0.350g, 0.260 mL, 2,0 mmoles). A agitação foi mantida por um período de 3 - 4 horas a temperatura ambiente. Após o período de 3 horas foi adicionado 10 ml de diclorometano e 20 ml de água destilada, a fase orgânica foi separada da fase aquosa e rotaevaporada. O sólido obtido foi lavado com água destilada. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 1.21g (rend. 91,80%) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 220 - 222 °C.

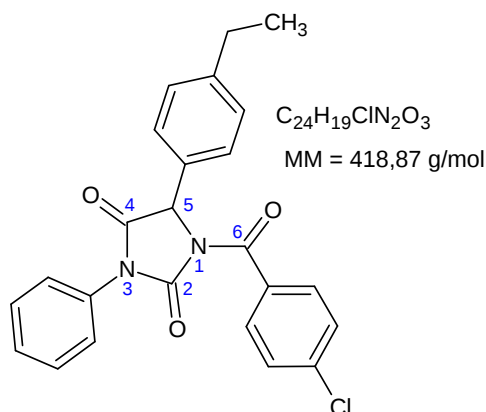
Caracterização:

Ponto de fusão - 220 – 222 °C

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3059,10 (Car-H); 2962,66 (C-H, alifáticos); 1774, 1724 e 1681 (C=O).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 3.754 (s, 3H, CH_3O); 5.89 (s, 1H, CH); 6.969 - 7.88 (m, 13H, CH de aromáticos) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 55.144 (CH_3O); 62.00 (C5); 126.780 (C18); 127.236 (C17-17'); 127.565 (C16); 128.719 (C15-15'); 128.875 (C14-14'); 129.351 (C13-13'); 130.862 (C12-12'); 130.997 (C11-11'); 131.143 (C10); 132.650 (C9); 137.191 (C8); 138.274 (C7); 155.547 (C6); 169.108 (C4) 171.95 (C2) ppm.

6.2.3.3 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-03)

A 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (0.561g, 2.0 mmoles) e trietilamina (0.405, 0.560 mL, 4.0 mmoles) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos. Após a dissolução foi adicionado aos poucos, sob agitação o cloreto de benzoíla (0.350g, 0.260 mL, 2.0 mmoles). A agitação foi mantida por um período de 3 - 4 horas a temperatura ambiente. Após o período de 3 horas foi adicionado 10 mL de diclorometano e 20 mL de água destilada, a fase orgânica foi separada da fase aquosa e rotaevaporada. O sólido obtido foi lavado com água destilada. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 1.19g (rend. 90,70%) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 222 - 224 °C.

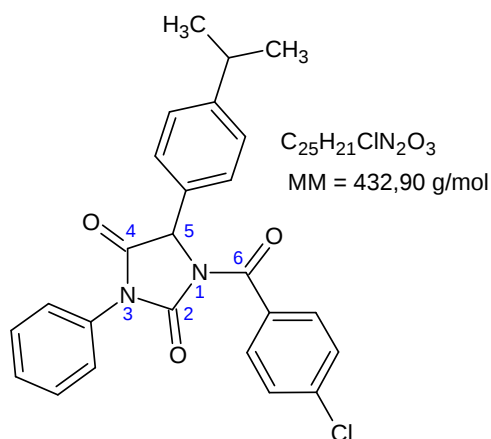
Caracterização:

Ponto de Fusão – 222 – 224 °C

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3050,5 (Car-H); 2962,66 (C-H, alifáticos); 1789, 1739 e 1674 (C=O).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 1.174 (t, 3H, C_2H_5 J = 7.6 Hz); 2.594 e 2.631 (q, 2H, CH_3CH_2 J = 7.6 Hz); 5.934 (s, 1H, H5); 7.257 - 7.900 (m, 13H, CH de aromáticos) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 15.636 (C20); 27.838 (C19); 62.254 (C5); 126.766 (C18-18'); 127.227 (C17); 127.972 (C16-16'); 128.146 (C15-15'); 128.741 (C14-14'); 128.863 (C13); 132.956 (C12-12'); 137.204 (C11-11'); 144.471 (C10); 152.368 (C9); 155.658 (C8); 166.364 (C7); 168.875 (C4); 168.875 (C6); 171.749 (C2) ppm.

6.2.3.4 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-04)

A 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (0.589g, 2.0 mmoles) e trietilamina (0.405g, 0.560 mL, 4.0 mmoles) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos. Após a dissolução foi adicionado aos poucos, sob agitação o 4-cloro benzoíla (0.350g, 0.260 mL, 2.0 mmoles). A agitação foi mantida por um período de 3 - 4 horas a temperatura ambiente. Após o período de 3 horas foi adicionado 10 ml de diclorometano e 20 ml de água destilada, a fase orgânica foi separada da fase aquosa e rotaevaporada. O sólido obtido foi lavado com água destilada. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 1.25g (rend. 92,80%) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 208 - 210 °C.

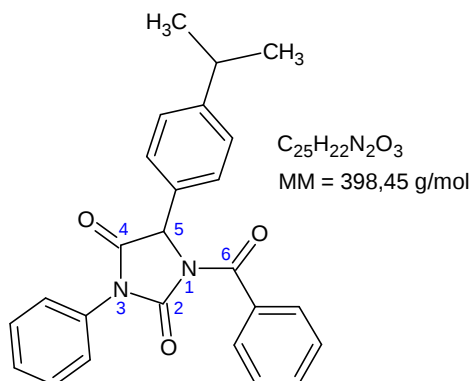
Caracterização:

Ponto de Fusão - 208 – 210 °C

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3074,54 (Car-H); 2962,66 (C-H, alifáticos); 1789, 1732 e 1674 (C=O).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 1.171 e 1.206 (d, 6H, CH(CH $_3$)); 2.606 (sept, 1H, CH(CH $_3$)); 5.919 (s, 1H, C5); 7.284 – 7.966 (m, 13H, aromáticos).

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 23.730 (C20); 33.150 (C19); 62.227 (C5); 126.764 (C18); 127.250 (C17-17'); 127.562 (C16-16'); 127.992 (C15-15'); 128.726 (C14-14'); 131.037 (C13); 131.116 (C12-12'); 131.178 (C11-11'); 132.634 (C10); 137.224 (C9); 149.022(C8); 152.381 (C7); 166.394 (C4); 166.449 (C2); 168.876 (C6) ppm.

6.2.4.5 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoila-imidazolidina-2,4-diona (IM-05)

A 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (0.589g, 2.0 mmol) e trietilamina (0,560 mL, 4,0 mmol) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos. Após a dissolução foi adicionado aos poucos, sob agitação o cloreto de benzoíla (0.260 mL, 2,0 mmol). A agitação foi mantida por um período de 3 - 4 horas a temperatura ambiente. Após o período de de 3 horas foi adicionado 10 ml de diclorometano e 20 ml de água destilada, a fase orgânica foi separada da fase aquosa e rotaevaporada. O sólido obtido foi lavado com água destilada. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 1.25g (rend. 91,70%) de cristais amarelo claro com ponto de fusão 254 - 256 °C.

Caracterização:

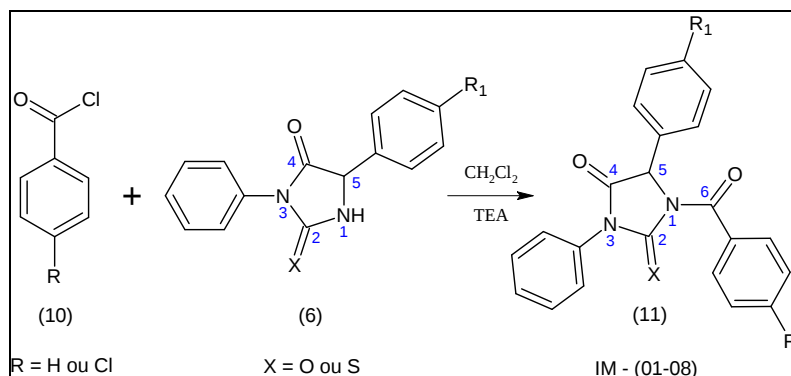
Ponto de Fusão – 254 – 256 °C

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3068.60 (Car-H); 2962 (C-H, alifáticos); 1793, 1735 e 1678 (C=O).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 1.172 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.892 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.933 (s, 1H, C5); 7.288 - 7.851 (m, 14H, CH de aromáticos) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 23.731 (C20); 33.158 (C19); 62.229 (C5); 126.766 (C 17); 127.314 (C13,13'); 127.534 (C15,15'); 127.841 (C18,18'); 128.472 (C12,12'); 128.874 (C11,11'); 129.138 (C16); 130.808 (C14,14'); 131.310 (C8); 132.427 (C7); 133.842 (C10); 149. 002 (C9); 152.354 (C2); 167.389 (C4) e 168.973 (C6) ppm.

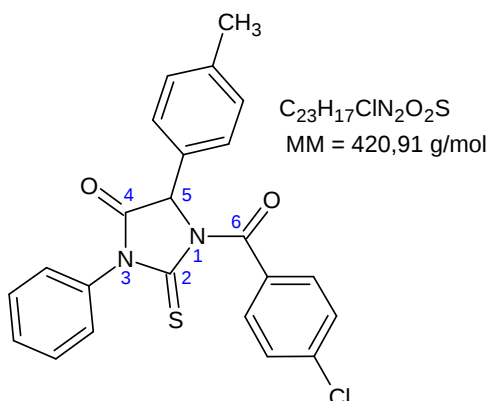
6.2.4 - Procedimento Geral para Obtenção dos Derivados 2-Tioxo-imidazolidinas-4-ona N-1 Substituídas.



Reação do cloreto de ácido com as 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona.

Uma mistura de 2-tio-imidazolidina-4-dionas e trietilamina (1:2) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos foi adicionado lentamente 4-cloro benzoíla.

6.2.4.1 - 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (IM-06)



A 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (0.564g, 2.0 mmoles) e trietilamina (0.405g, 0.560 mL, 4.0 mmoles) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos. Após a dissolução foi adicionado aos poucos, sob agitação o cloreto de benzoíla (0.350g, 0.260 mL, 2.0 mmoles). A agitação foi mantida por um período de 3 - 4 horas a temperatura ambiente. Após o período de 3 horas foi adicionado 10 ml de diclorometano e 20 ml de água

destilada, a fase orgânica foi separada da fase aquosa e rotaevaporada. O sólido obtido foi lavado com água destilada. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 1.25g (rend. 94,50%) de cristais amarelo com ponto de fusão 219 - 221 °C.

Caracterização:

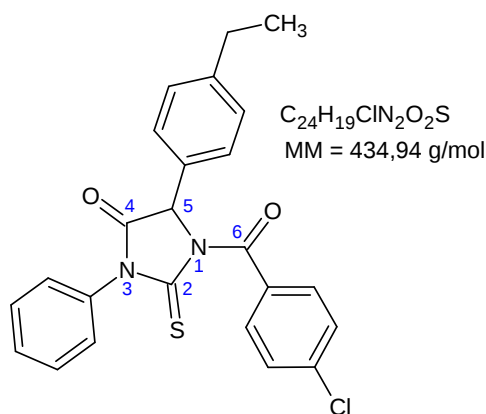
Ponto de Fusão - 219 – 221 °C

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3069,5 (Car-H); 2974,23 (C-H, alifáticos); 1739, 1716 e 1685 (C=O) e (C=S).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 2.279 (s, 3H, CH_3); 5.891 (s, 1H, C5); 7.198 – 7.863 (m, 13H, aromáticos).

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 20.731 (C19); 62.995 (C5); 124.762 (C18,18'); 128.032 (C17); 128.738 (C16); 129.7028 (C15,15'); 129.679 (C14,14'); 131.127 (C13,13'); 131.939 (C12,12'); 133.425 (C11,11'); 137.639 (C10); 140.480 (C9); 160.136 (C8); 162.410 (C7); 166.450 (C6); 172.616 (C4) e 182.011 (C2) ppm.

6.2.4.2 - 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-cloro-benzoila)-2-tioxi-imidazolidina-4-ona (IM-07)



A 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidina-4-ona (0.593g, 2.0 mmoles) e trietilamina (0.405g, 0.560 mL, 4.0 mmoles) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos. Após a dissolução foi adicionado aos poucos, sob agitação o cloreto de benzoila (0.350g, 0.260 mL, 2.0 mmoles). A agitação foi mantida por um período de 3 - 4 horas a temperatura ambiente.

Após o período de 3 horas foi adicionado 10 ml de diclorometano e 20 ml de água destilada, a fase orgânica foi separada da fase aquosa e rotaevaporada. O sólido obtido foi lavado com água destilada. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 1.26g (rend. 93,60%) de cristais amarelo com ponto de fusão 248 - 250 °C.

Caracterização:

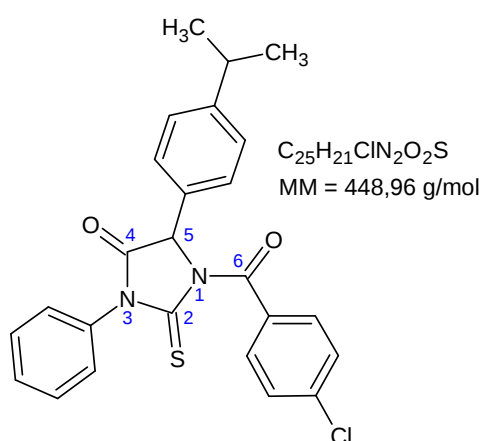
Ponto de Fusão – 248 – 250 °C

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): (Car-H); (C-H, alifáticos); 1789, 1732 e 1674 (C=O) e (C=S).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 1.104 (t, 3H, CH_2CH_3); 2.524 e 2.561 (q, 2H, CH_2CH_3); 5.864 (s, 1H, C5); 7.187 – 7.830 (m, 13H, aromáticos) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz)- (DMSO- d_6 , δ): 15.549 (C20); 27.751 (C19); 62.167 (C5); 126.679 (C18,18'); 126.938 (C17); 127.140 (C16,16'); 127.497 (C15); 128.059 (C14,14'); 128.654 (C13,13'); 128.776 (C12,12'); 132.869 (C11,11'); 137.117 (C10); 144.384 (C9); 152.281 (C8); 155.571 (C7); 166.277 (C6); 171.662 (C4) e 182.935 (C2) ppm.

6.2.4.3 - 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoila)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (IM-08)



A 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-tioxo-imidazolidina-4-ona (0.620g, 2.0 mmoles) e trietilamina (0.405g, 0.560 mL, 4.0 mmoles) foram dissolvidas sob agitação mecânica em 15 mL de diclorometano anidro sob agitação por 30 minutos. Após a dissolução foi

adicionado aos poucos, sob agitação o cloreto de benzoíla (0.350g, 0.260 mL, 2.0 mmoles). A agitação foi mantida por um período de 3 - 4 horas a temperatura ambiente. Após o período de 3 horas foi adicionado 10 ml de diclorometano e 20 ml de água destilada, a fase orgânica foi separada da fase aquosa e rotaevaporada. O sólido obtido foi lavado com água destilada. Após recristalização em uma solução de água destilada/etanol 1:1 obteve-se 1.30g (rend. 95,00%) de cristais amarelo com ponto de fusão 255 - 257 °C.

Caracterização:

Ponto de Fusão – 255 – 257 °C

Espectro de Infravermelho: (KBr $\nu_{\max}$ cm^{-1}): 3059,10 (Car-H); 2958,80 (C-H, alifáticos); 1762, 1724 e 1658 (C=O) e (C=S).

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 1.112 e 1.147 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.822 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.927 (s, 1H, C5); 7.235 – 7.983 (m, 13H, aromáticos) ppm.

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) - (DMSO- d_6 , δ): 23.642 (C20); 33.201 (C19); 62.450 (C5); 123.882 (C15,15'); 124.772 (C18); 124.896 (C13); 126.918 (C16,16'); 127.167 (C17,17'); 128.092 (C12,12'); 129.108 (C14,14'); 129.684 (C11,11'); 132.032 (C9); 133.481 (C8); 140.592 (C10); 148.503 (C7); 160.208 (C6); 162.528 (C4) e 181.772 (C2) ppm.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS

- _____. BRASIL. Portaria nº 507/GM do Ministro de Estado da Saúde, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, RENAME, Medicamentos por Grupo Farmacológico, 1999.
- ALDRICH. **Catalog Handbook of fine chemicals Aldrich**. 2008, 2009 e 2010.
- ARNAUD, L; JAMES, P. S; HAROLD, K. **Functionalized Amino Acid Anticonvulsants: Synthesis and Pharmacological Evaluation of Conformationally Restricted Analogues.**, v. 9, p. 2693–2708, 2001.
- 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.** v. 182, p. 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.
- BAUMANN, E; HOPPE, S. F; Ber. v. 7, p. 34-38, 1874. In: WARE, E. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403 - 470, 1950.
- BAYER, A. Ann, v. 117, p. 178 - 180, 1861. In: WARE, E. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.
- BRANDÃO, S. S. F; ROCHA FILHO, J. A; CHANTEGREL, J; ALBUQUERQUE, J. F.C; XIMENES, E. A; GALDINO, S. L; PITTA, I. R.; PERRISSIN, M; LUU-DUUC, C. **Ann. Pharm. Fr.** v. 55, p.206, 1997.
- CARVALHO, M. G; PITTA, I. R; GALDINO, S. L; TAKAKI, G. C; BERGÉ, G. **Ann. Pharm. Fr.** v. 47, n. 6, p. 376 - 382, 1989.
- CEGAN, A; VECERA, M. **Collection Czechoslovak Chem. Commun.**, v. 49, p. 1521-1528, 1984.
- CONGDON, W. I; EDWARD, J. T. **Can. J. Chem.** v. 50, p. 3767, 1972.

- EDWARD, J. T; CHIN, O. J. *Can. J. Chem.* v. 41, p. 1650, 1963. EDWARD, J. T; LIU, J. K. *Can. J. Chem.* v. 47, p. 1117, **1969**. EDWARD, J. T.; WONG, S. *Can. J. Chem.* v. 15, p. 57, 1980.
- EVELINA, C; FREDERIC, L; JEAN, M; ISABELLE P. **Microwave-assisted solid-phase synthesis of hydantoin derivatives.**, v. 48, p. 5317–5320, 2007.
- FABIO, C; GIULIO G. M; NICOLA F; GERHARD K. E. S; WOLFGANG P; JACQUES H. P. Substituted 2-Thioxoimidazolidin-4-ones and Imidazolidine-2,4-diones as Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors Templates, *J. Med. Chem.*, v. 49, p.417- 425, 2006.
- FUJIOKA, H; TARI, T. *J. Pharm. Dyn.*, v. 5, p. 475, 1982.
- FUMIKO, F; KAORI, S; KUNIHIRO, S. **A Synthetic Application of beta-Aminoalanines to Some New 5-Dialkylaminomethyl-3-Phenylhydantoin Derivatives.**, v. 78, n. 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.*, v. 49, p. 872 - 882, 2006.
- GÓES, A. J. S; LIMA, M. C. A; GALDINO, S. L; PITTA, I. R; LUU-DUC, C. *Ann. Pharm. Fr.*, v. 49, n. 2, p. 92-98, 1991.
- 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.
- JOHNSON, T. B. *J.Am. Chem. Soc.*, v. 35, p. 780-784, 1913. JOHNSON, T. B; BATES, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 37, p. 383-385, 1915. WARE, E. *Chemical Reviews*, v. 46, p. 403-470, 1950.
- KE LI; DE-QING S. *J. Heterocyclic Chem.*,v. 46, p. 544, 2009.
- KIEC-KONONOWICZ, K.; SZYMANSKA, E. *IL Farmaco*, v. 57, p. 909-916, 2002.
- KLEINPETER, E; HEYENREICH, M; KALDER, L; KOCH, A; HENNING, D; KEMPTER, G; BENASSI, R; TADDEI, F. *J. Mol. Struct.* v. 111, p. 403, 1997.

- KOCHKANYAN, R. O; ISRAELYAN, Y. U; ZARITOVSKII, A. N. **Chem. Heter. Comp.**, v. 1, p. 70-72, 1978.
- LO, C. P; SHROPISHIRE, E. Y; CROXALL, W. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 75, p. 4845 - 4846, 1953.
- LÓPEZ, C. A; TRIGO, G; **Adv. Heterocyclic Chemistry.**, v. 38, p. 177, 1985.
- LUIZ J. A. de S. **Novos Derivados Imidazolidínicos-2,4-diona e -2-tioxo-4-ona: estudos químico, biológico e termoanalítico.** 2007. (Tese de Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba.
- MACCARI, R; RAKOWITZ, D; OTTANÀ, R; VIGORITA, M.G. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 14, p. 56, 2006.
- MACKENZIE, R. C; **Thermochimica Acta**, v. 1, p. 28, 1974.
- MARCO, F. S. **A novel route to 1,3,5-trisubstituted hydantoins.** v. 22, p. 1959 – 1963, 1966.
- MARKOVITS-KOMIS, R; NYITRAI, J; LEMPert, K. **Chem. Ber.** v. 104, p. 3080, 1971.
- MARTON, J; ENISZ, J; HOSZTAFI, S; TÍMÀR, T. **J. Agric. Food Chem.** v. 41, p. 148, 1993.
- MEUSEL, M.; GÜTSCHOW, M.; **Org. Prep. Proced. Int.** v. 36, p. 391, 2004.
- MICHAEL, W; ERIK, B. P. **Intercalating Nucleic Acids with Insertion of 5-[(Pyren-1-yl) methyldene]hydantoin Substituted Butane-1,2-dio.** v. 88, p. 3137 – 3144, 2005.
- MOHAMMAD, A. K; BILAL, A. A; MUDIT, M; AMAL, K; KHALID, A. S. **Bio & Med. Chem.**, v. 17, p. 6032 – 6039, 2009.
- MUDIT, M; MOHAMMAD K; ANBALAGAN M; SHIBU T; GIRISH V. S; ROB W. M. V. S; KHALID A. S. **Discovery, design, and synthesis of anti-metastatic lead phenylmethylene hydantoins inspired by marine natural products.**, v. 17, p. 1731–1738, 2008.
- MUHAMMAD K; KASHIF; IFTIKHAR AHMAD; SHAHID HAMEED. **Eur. J. of Med. Chem.** v. 44, p. 4315 – 4334, 2008.

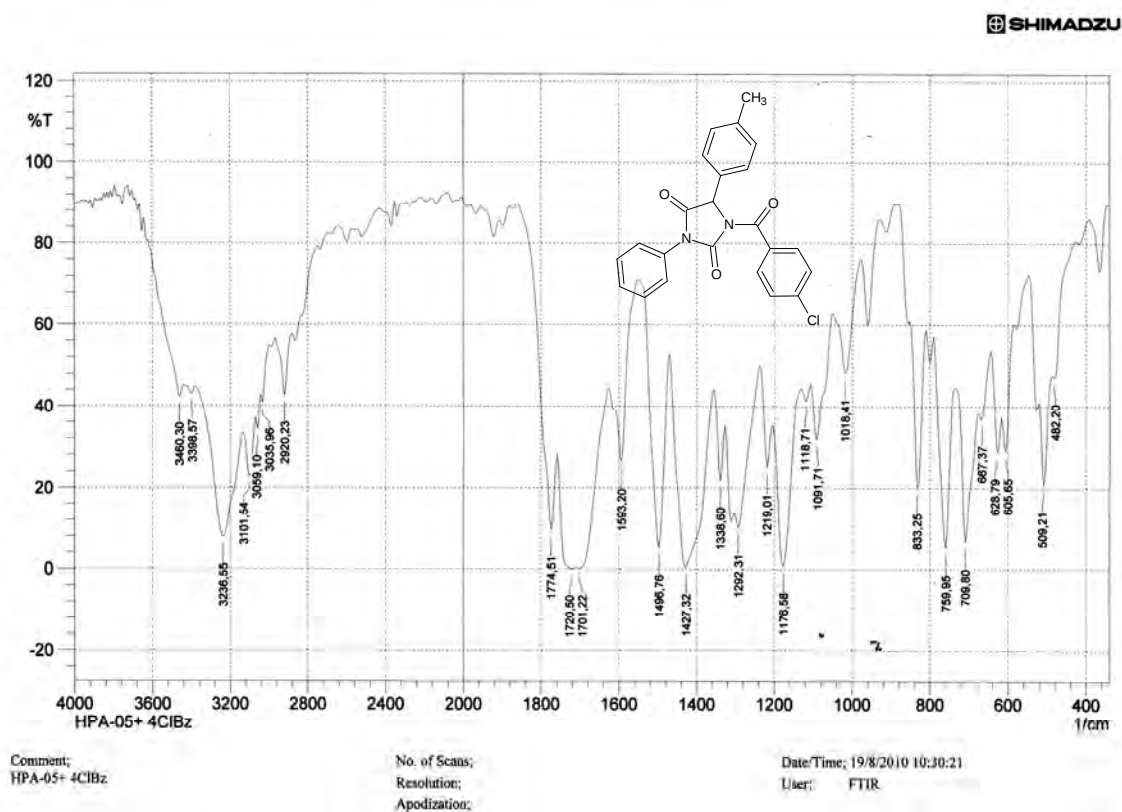
- OLDFIELD, O. O; CORRAL, R. A. *Experientia* v. 21, p. 508, 1965.
- OLIVEIRA, S.M; HERNANDES, M. Z; SILVA, J. B. P; LIMA, M. C. A. **Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas.** v. 31, N^o. 3, p. 614 - 622, 2008.
- PATEL, R.B; DESAL, K.R; CHIKHALIA, K.H. Synthesis and studies of novel homoveratryl based thiohydantoins as antibacterial as well as anti-HIV agents. *Indian J Chem. B*, v. 45, p. 1716-1721, 2006.
- PEDREGAL, C.; TRIGO, G. G.; ESPADA, M.; ELGUERO, J. *J. Het. Chem.* v. 21, p. 477, 1984.
- PENG, G.W; MARQUEZ, V.E; DRISCOLL, J.S. potential central nervous system antitumor agents. Hydantoin derivatives. *J. Med. Chem.*, v. 18, n. 8, p. 846-849, 1975.
- PITTA, M.G.R; **Novas 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona Candidatas a Fármacos Esquistossomicidas: Síntese, Elucidação Estrutural e Atividade Biológica.** 2005. (Dissertação em Biotecnologia de Produtos Bioativos) – Universidade Federal da Pernambuco.
- SALKOWSKI, E. *Ber.*, v. 7, p. 116-119, 1874. In: WARE, E. *Chemical Reviews*, v. 46, p. 403-470, 1950.
- SANTOS, E; ROSILLO, I; DEL CASTILLO, B; AVENDÃNO, C.; *J. Chem. Res.* p. 131, 1982.
- SHIPPER, E. S; DAY, A. R. *Het. Comp*, v. 5, p. 254-262, 1957.
- THOMAS, G; **Química Medicinal – Uma Introdução**, 1^a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2003.
- 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*, v. 3, n. 8, p. 1729-1734, 1993.
- WARE, E. *Chemical Reviews*, v. 46, p. 403-470, 1950.

WERNECKE, E. ***J. Chem. Soc.***, v. 110, p. 8696, 1916. WARE, E. ***Chemical Reviews***, v. 46, p. 403-470, 1950.

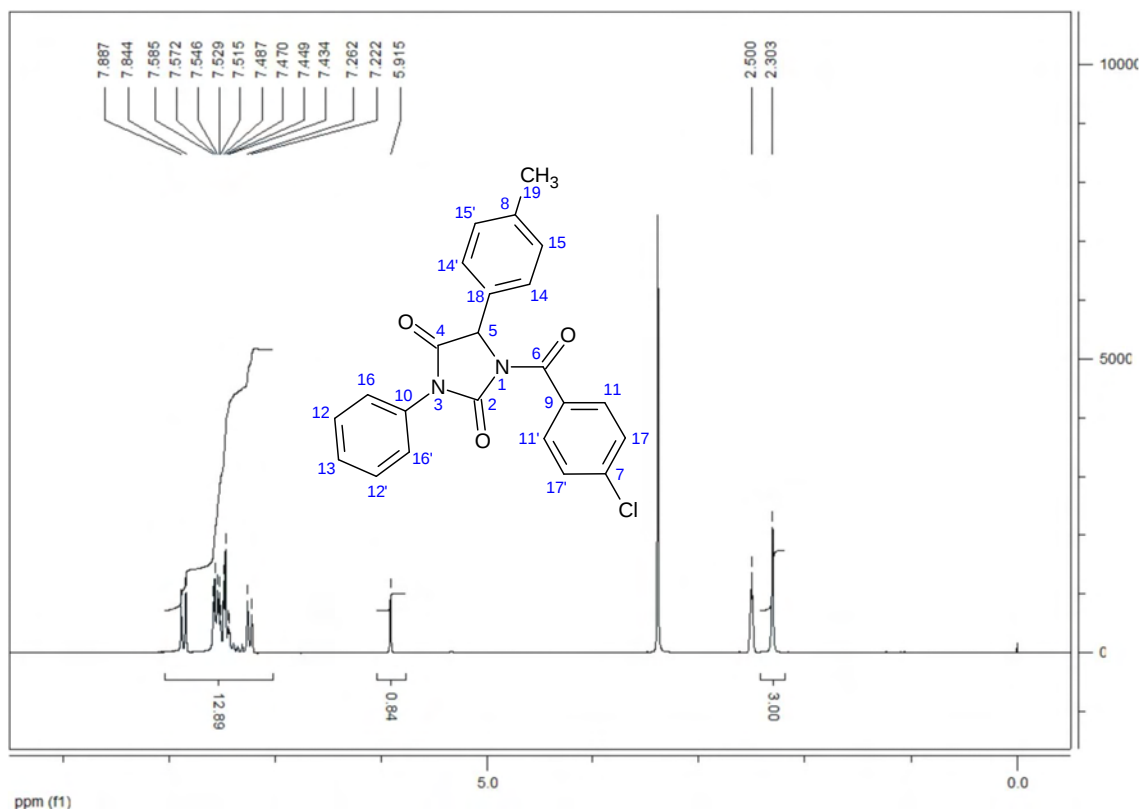
WHO. **Drug Information, Model List of essential Drugs (EDL)**. 11^a edição, v. 13, n. 4, p. 249 - 262, 1999.

ANEXOS

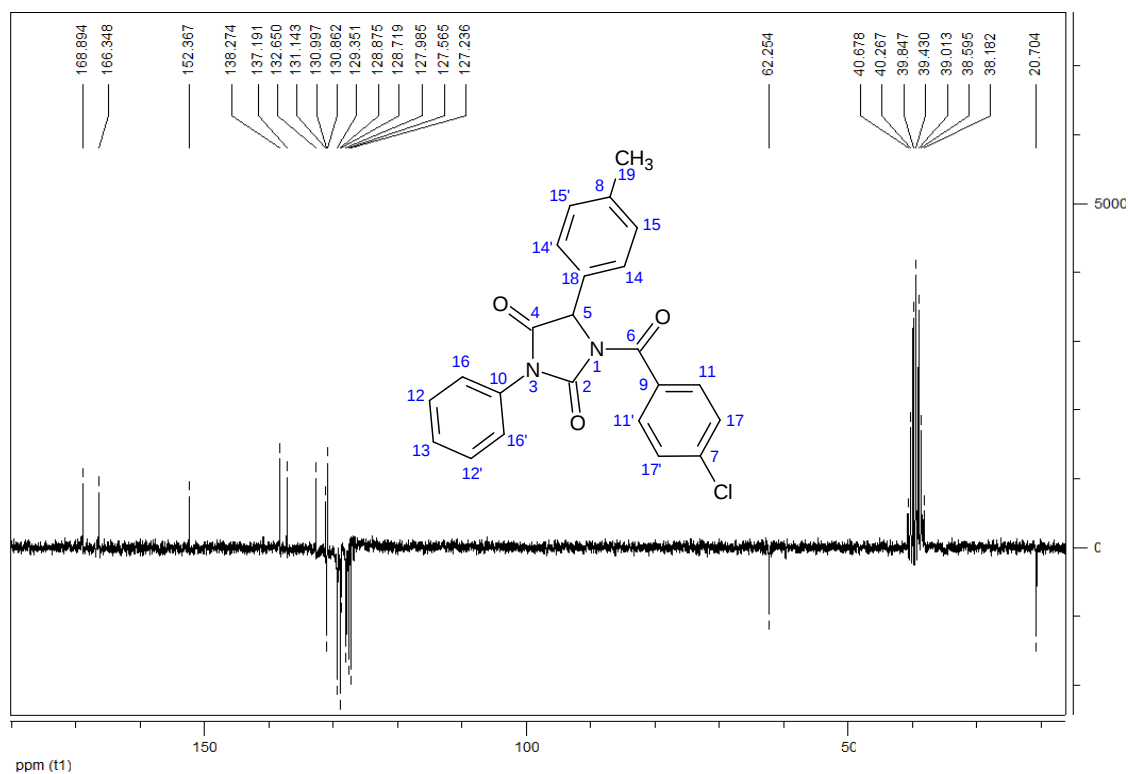
Espectro 1: Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-01). Pastilha de KBr.



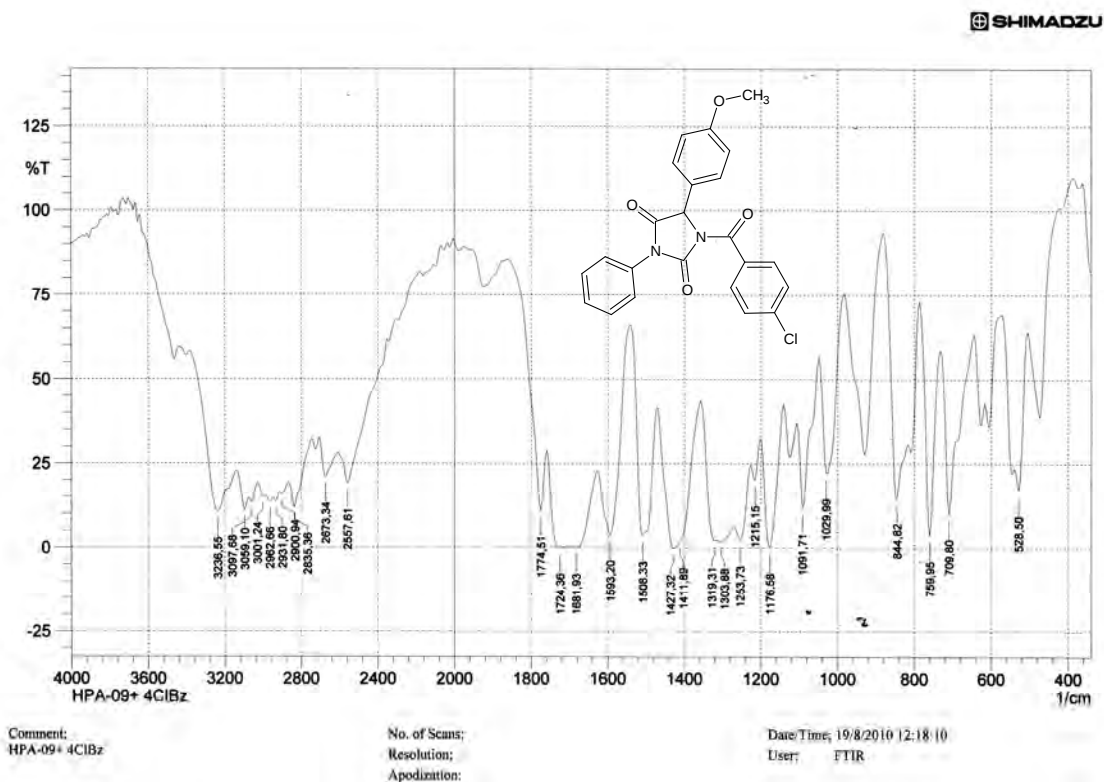
Espectro 2: RMN de ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-01) (DMSO-d_6 , 200MHz).



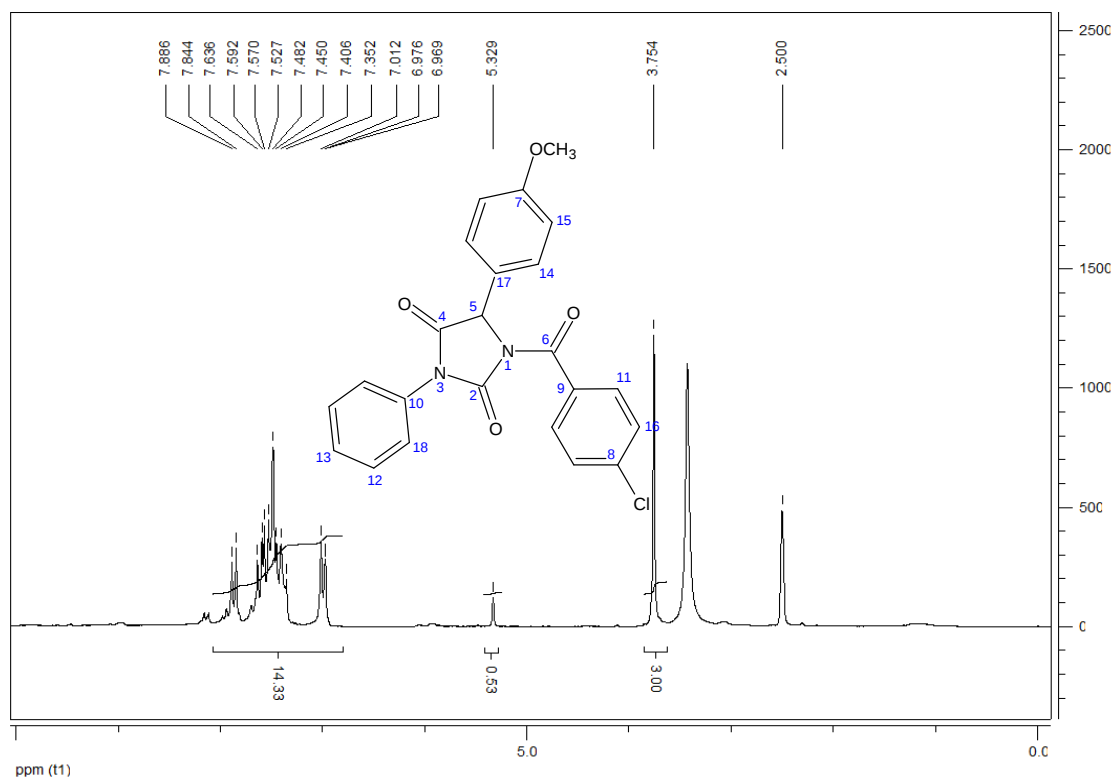
Espectro 3: RMN de ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-01) (Apt, DMSO- d_6 , 50 MHz).



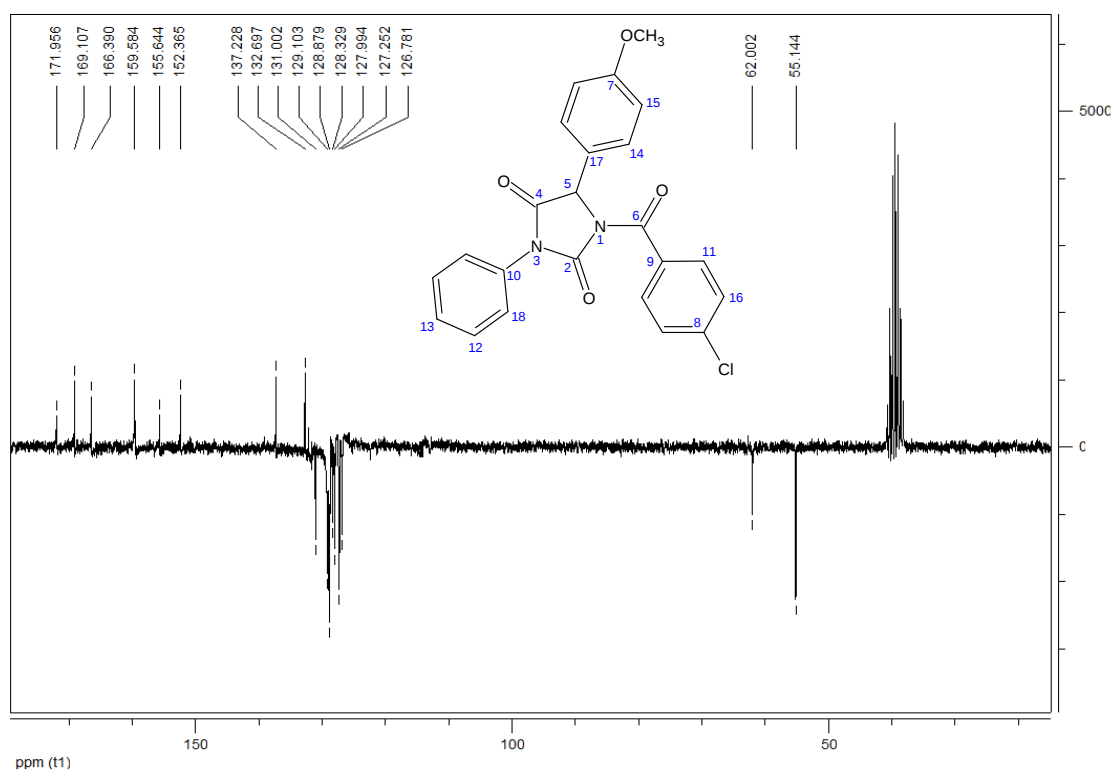
Espectro 4: Infravermelho da 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-02). Pastilha de KBr.



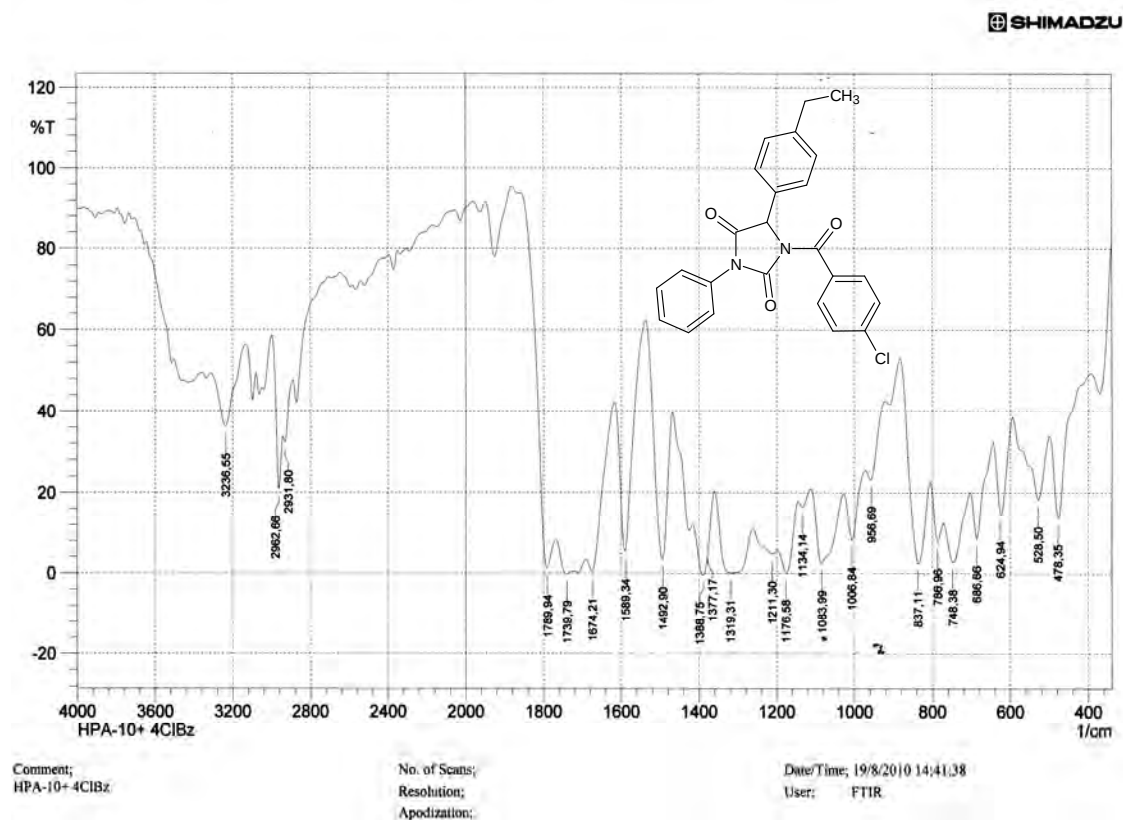
Espectro 5: RMN de ^1H da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-02) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



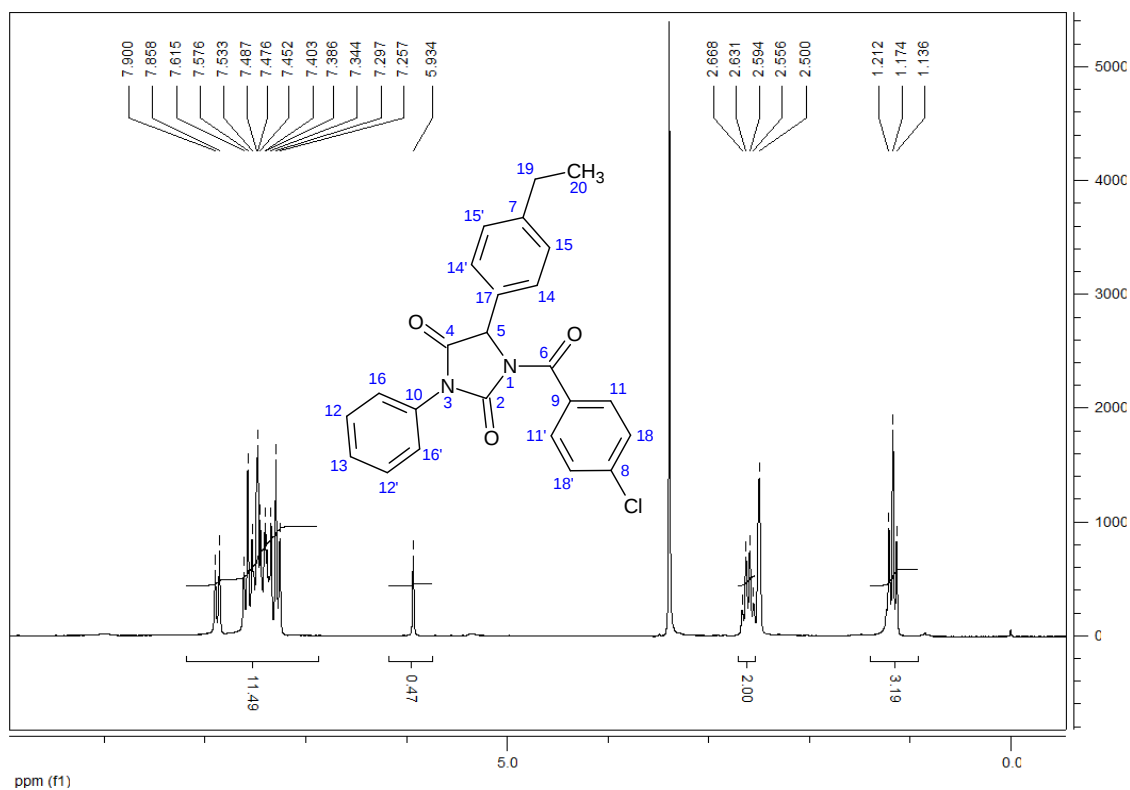
Espectro 6: RMN de ^{13}C da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-02) (Apt, DMSO- d_6 , 50 MHz).



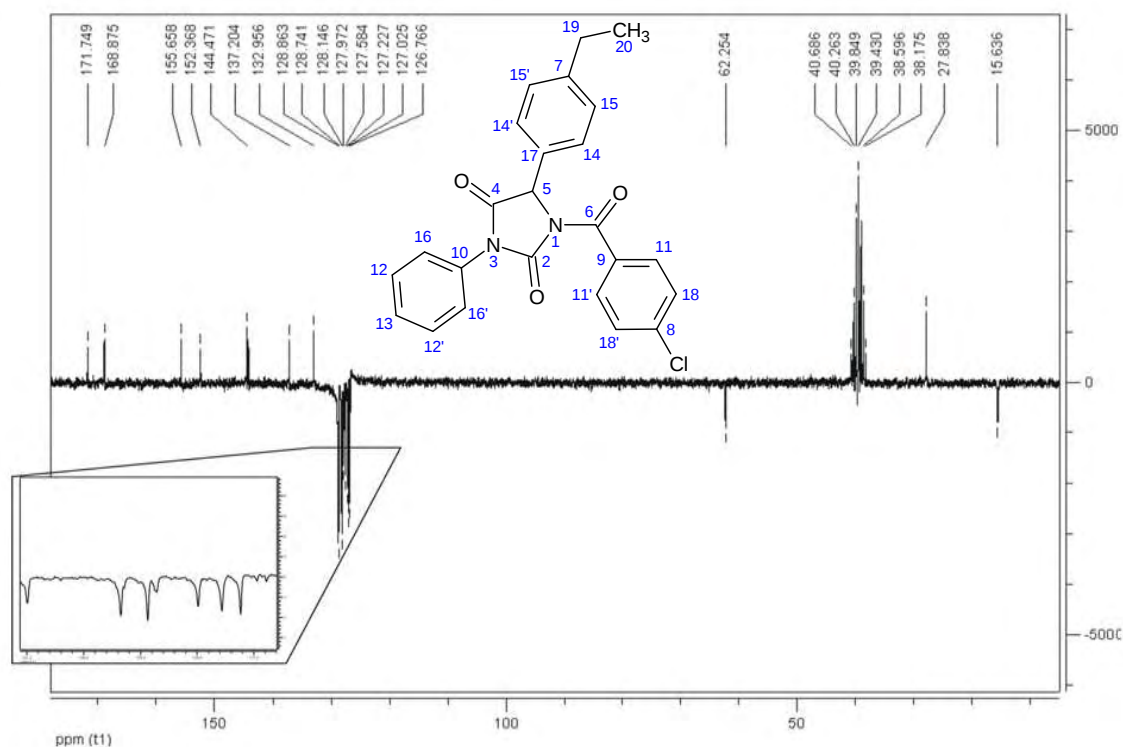
Espectro 7: Infravermelho da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-03). Pastilha de KBr.



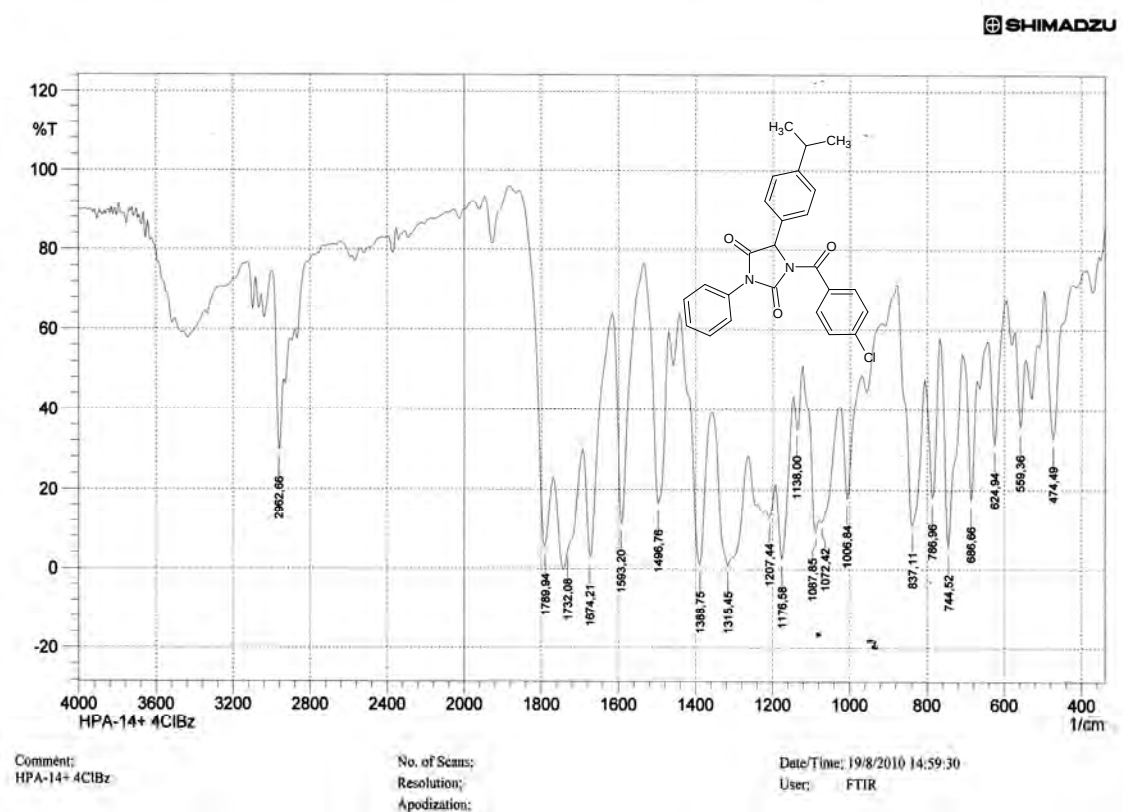
Espectro 8: RMN de ¹H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-03) (DMSO-d₆, 200 MHz).



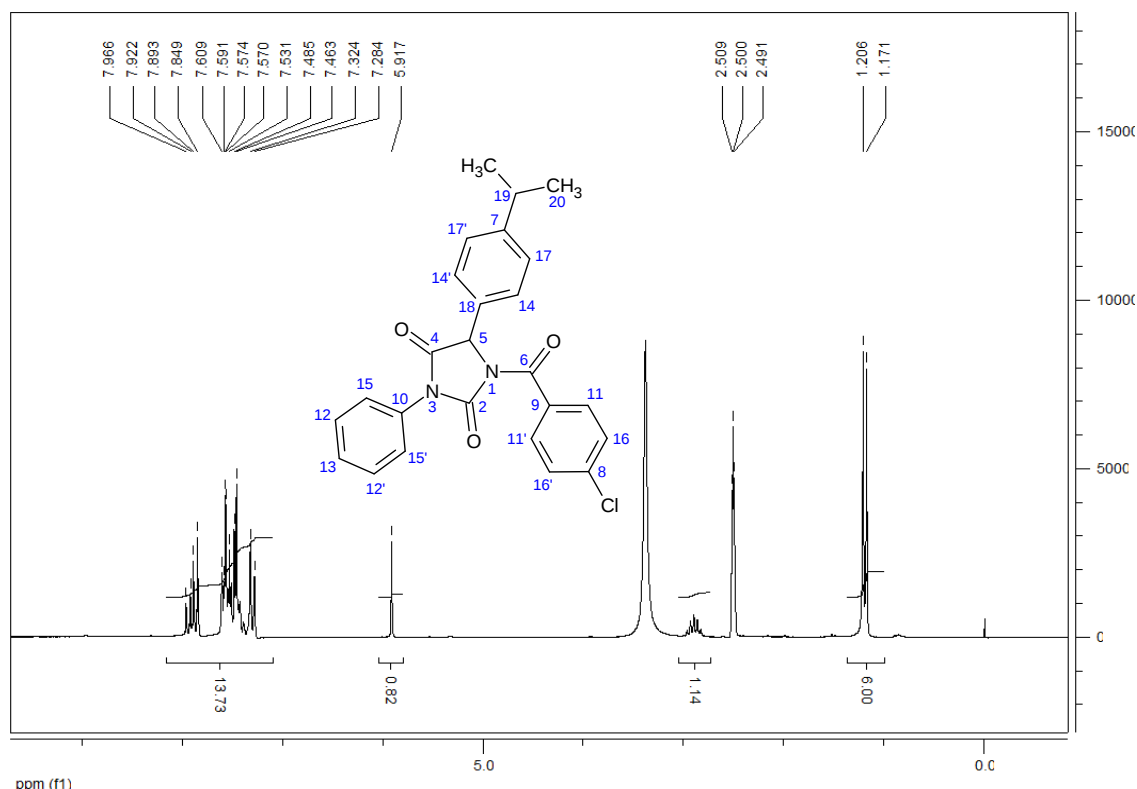
Espectro 9: RMN de ^{13}C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona(IM-03) (Apt, DMSO- d_6 , 50 MHz).



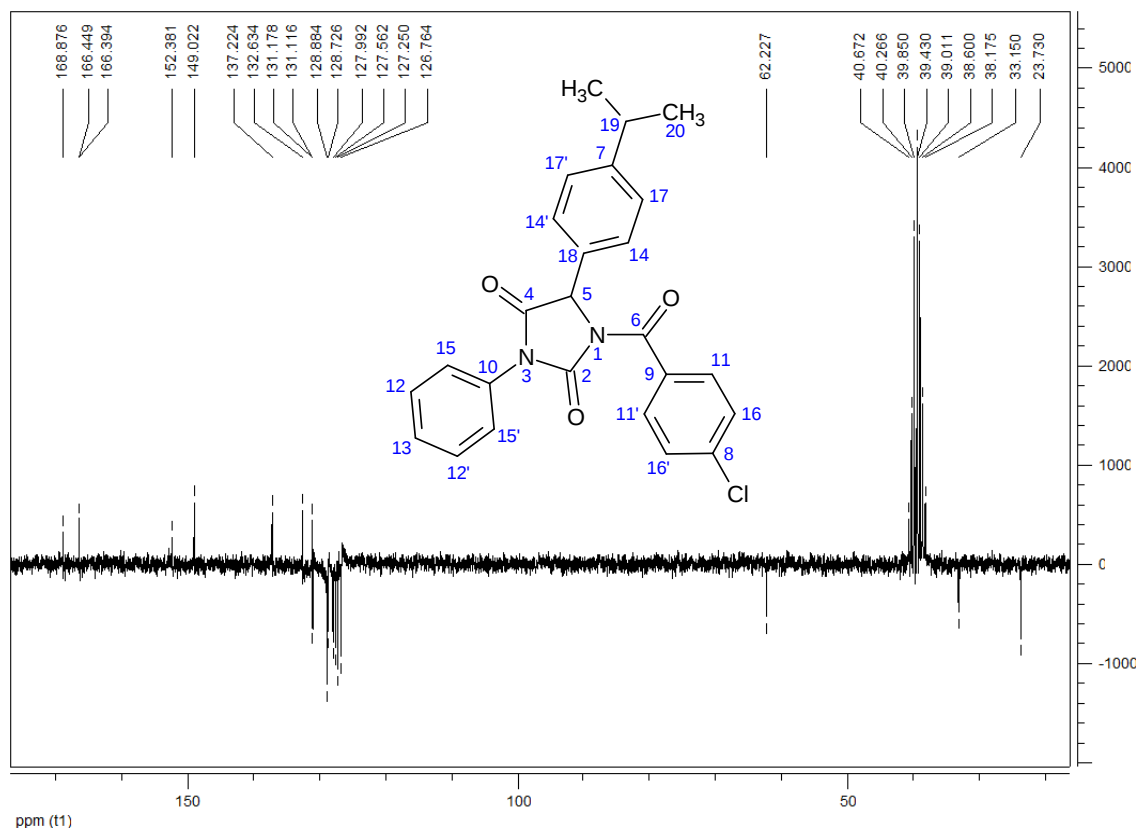
Espectro 10: Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-04). Pastilha de KBr.



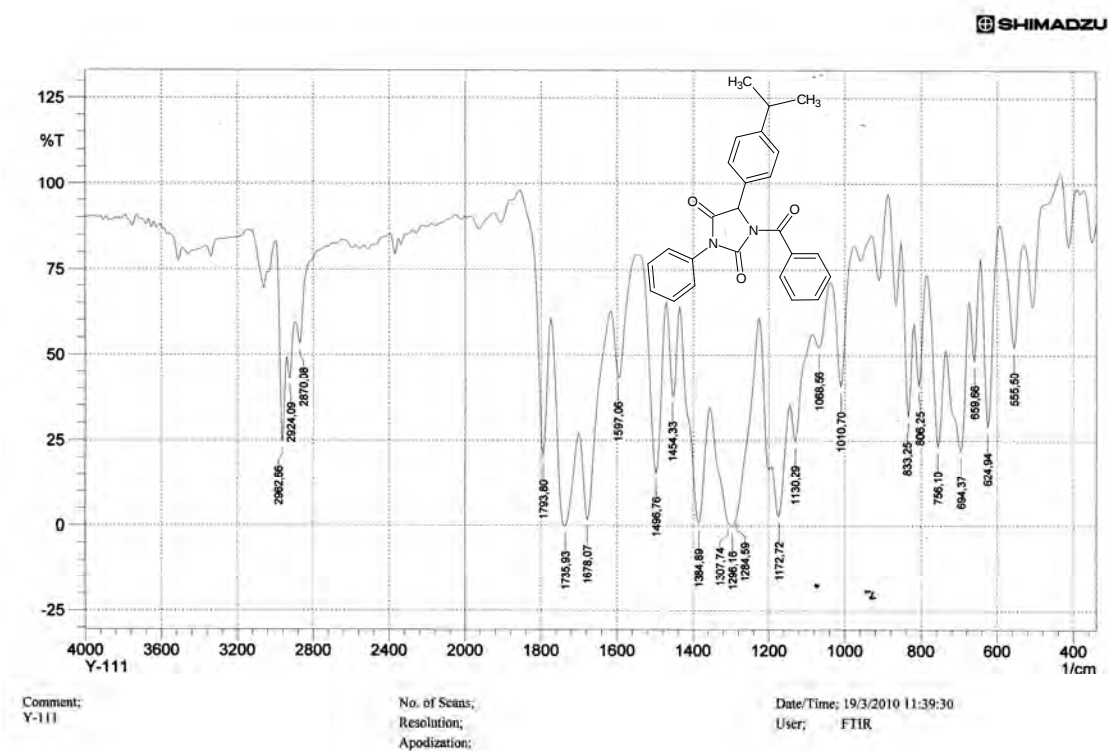
Espectro 11: RMN de ^1H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-04) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



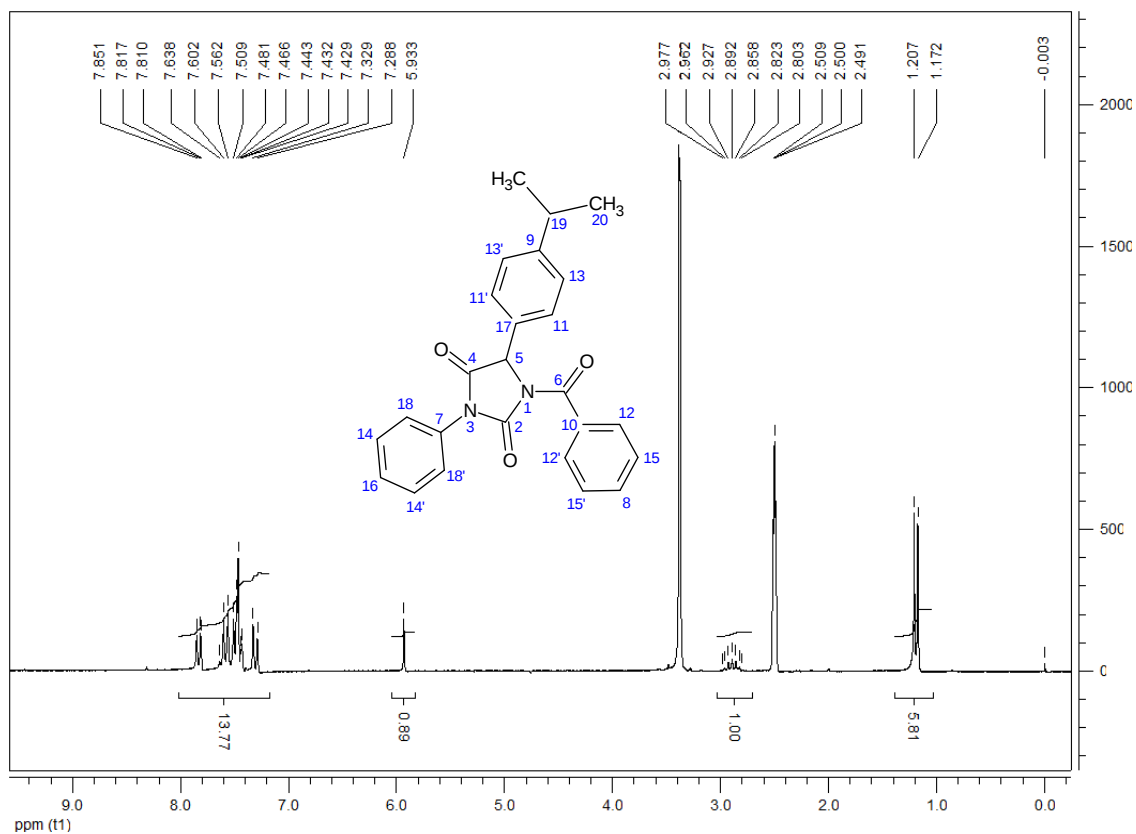
Espectro 12: RMN de ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1(4-clorobenzoil)-imidazolidina-2,4-diona (IM-04) (Apt, DMSO- d_6 , 50 MHz).



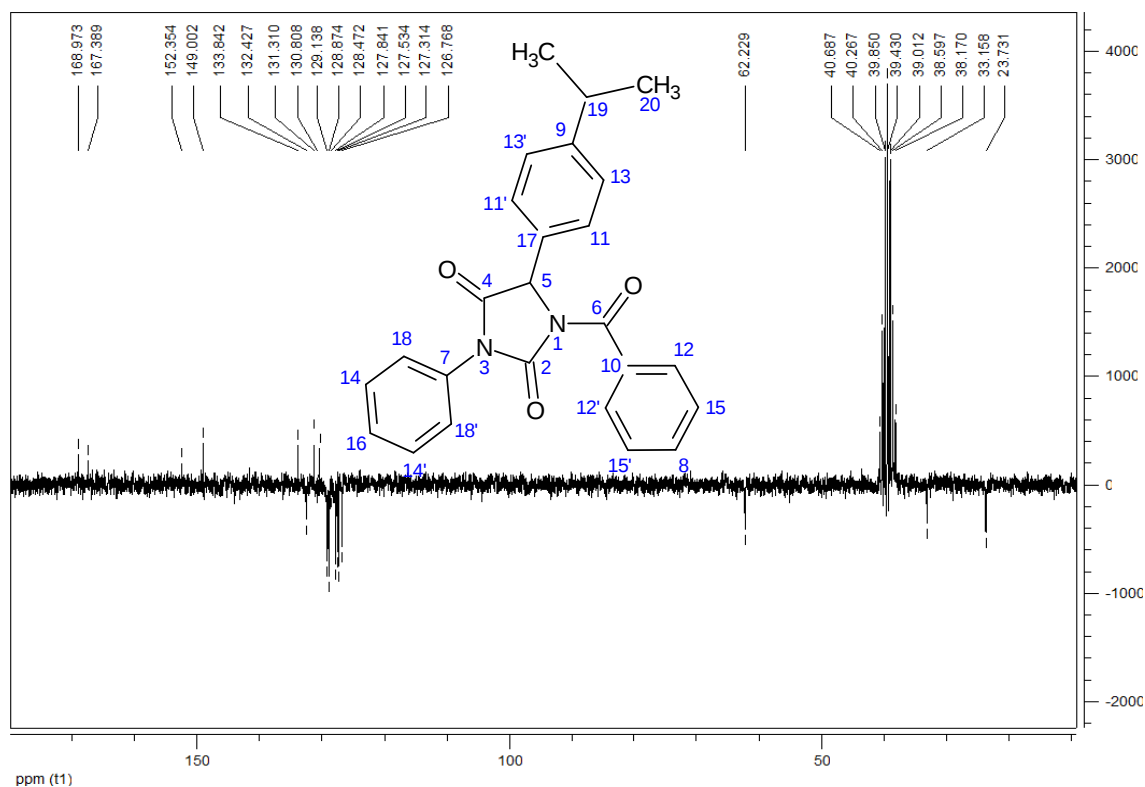
Espectro 13: Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoil-imidazolidina-2,4-diona (IM-05). Pastilha de KBr.



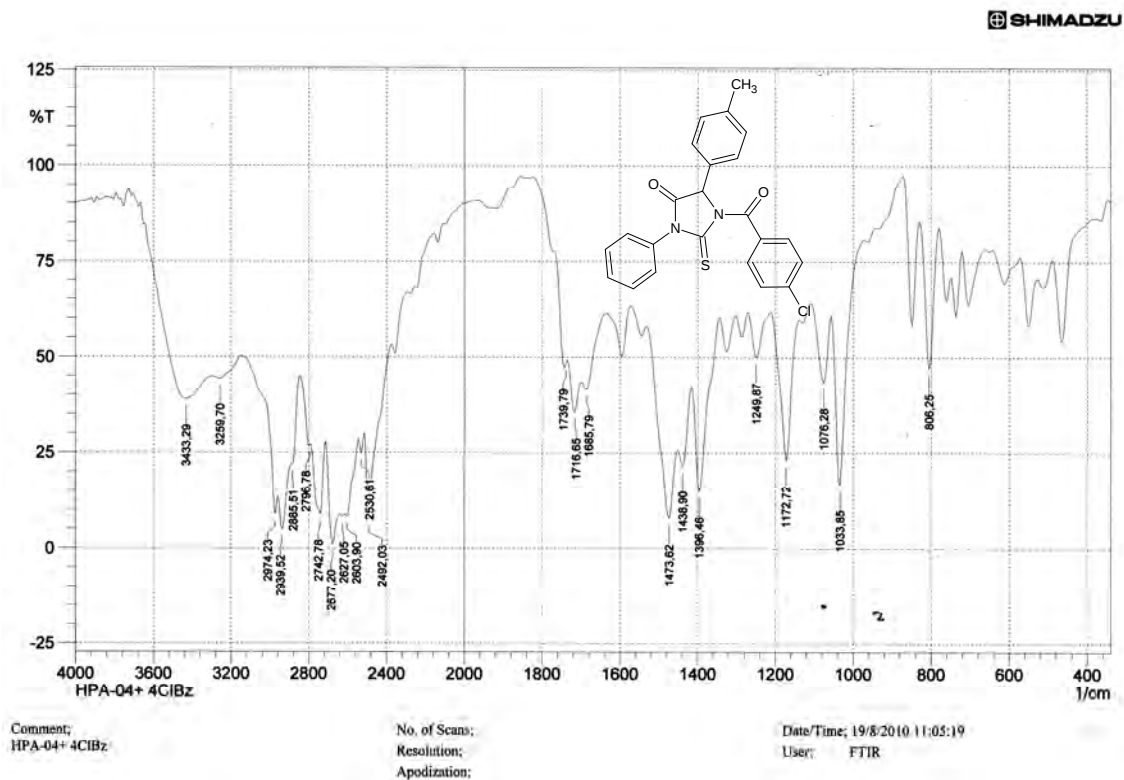
Espectro 14: RMN de ^1H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoil-imidazolidina-2,4-diona (IM-05) (DMSO-d_6 , 200 MHz).



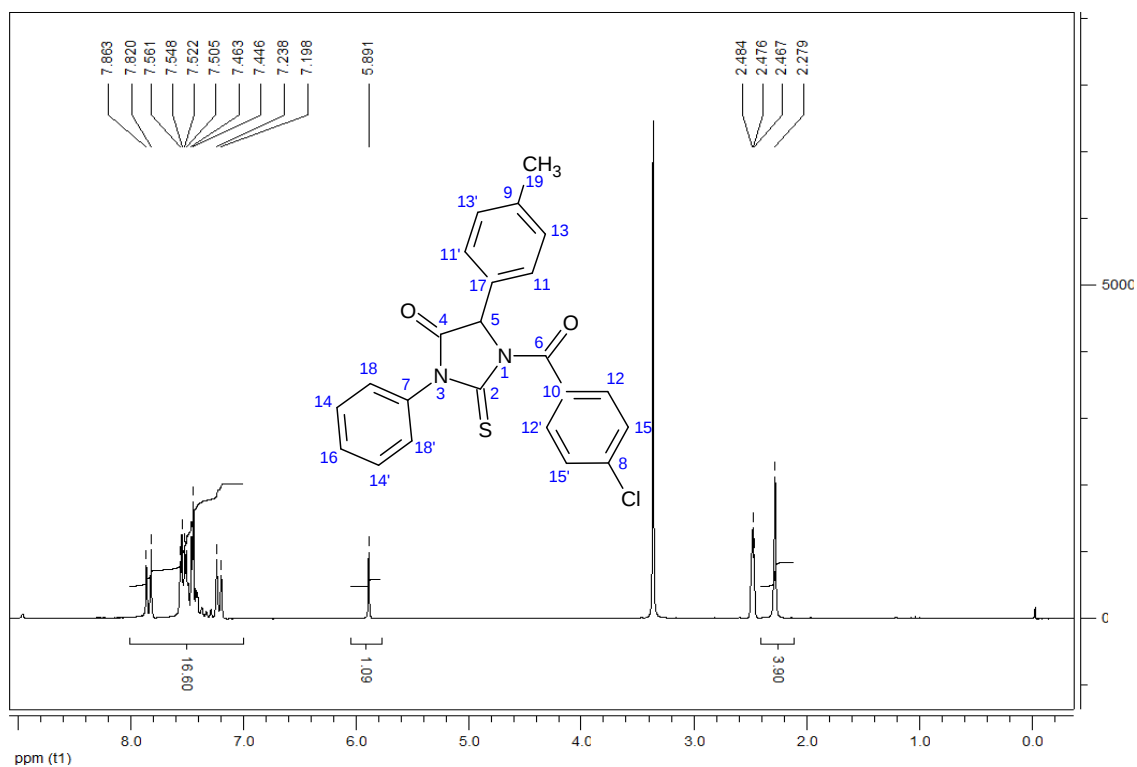
Espectro 15: RMN de ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-benzoil-imidazolidina-2,4-diona (IM-05) (Apt, DMSO- d_6 , 50 MHz).



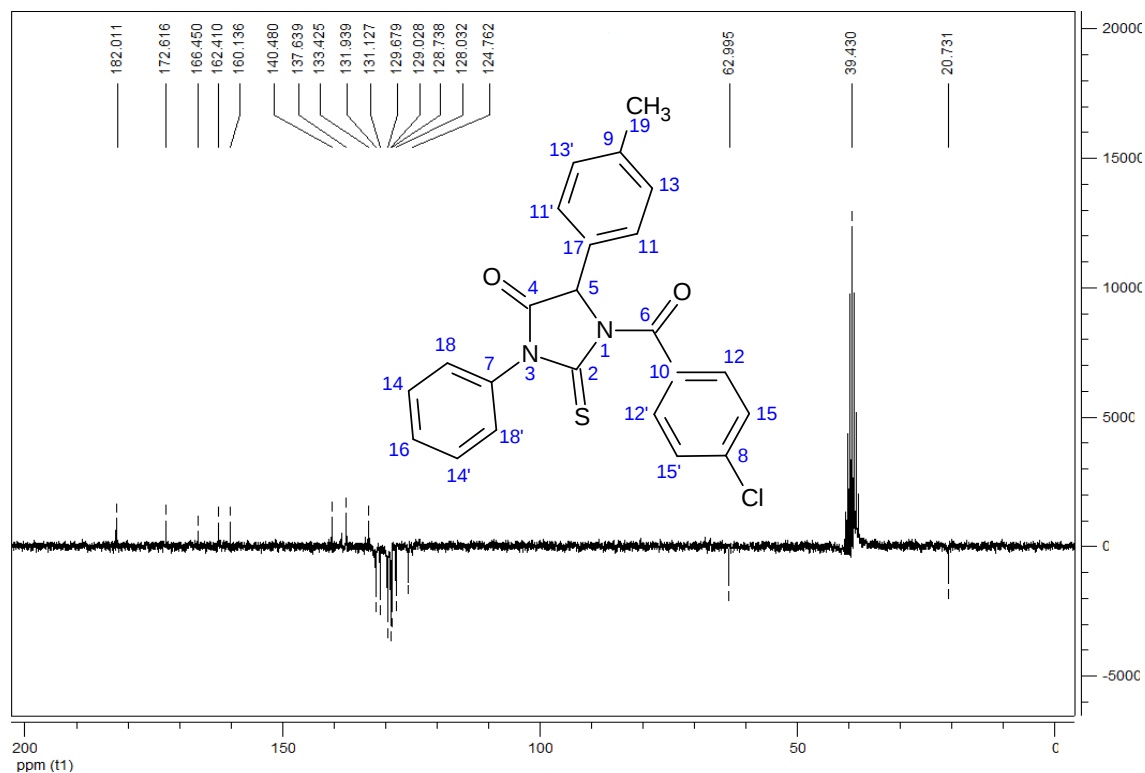
Espectro 16: Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxi-imidazolidina-4-ona (IM-06). Pastilha de KBr.



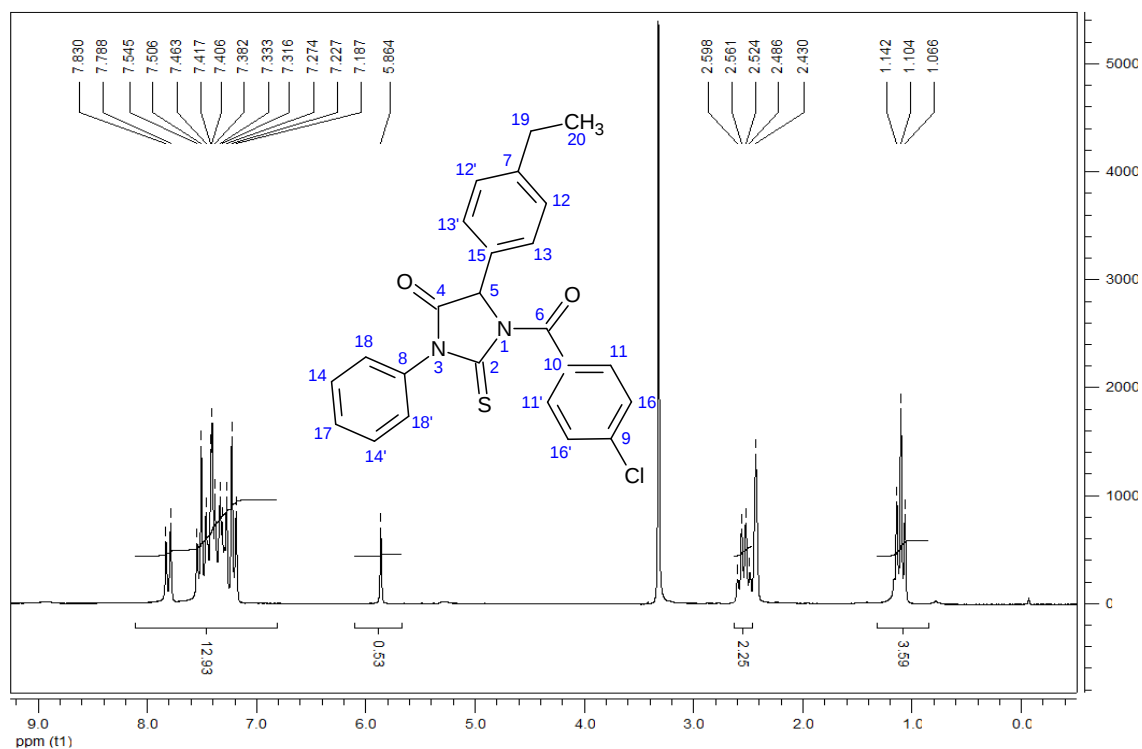
Espectro 17: RMN de ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1(4-clorobenzoil)-2-tioxiimidazolidina-4-ona (IM-06) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



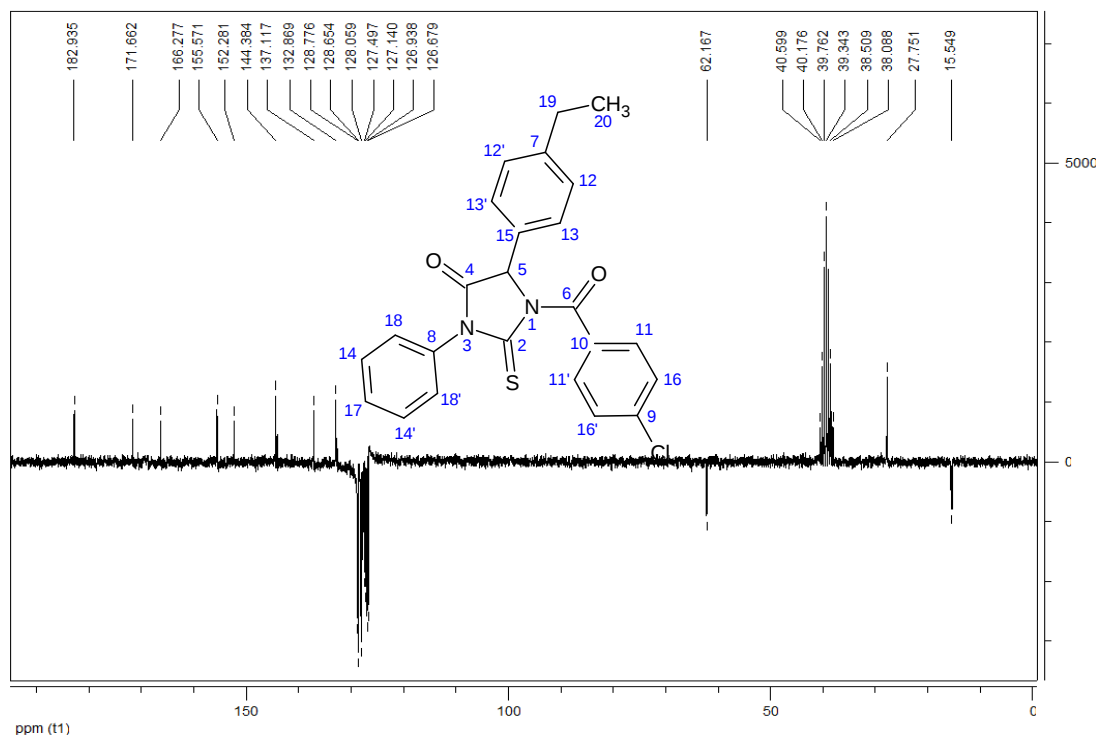
Espectro 18: RMN de ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1(4-clorobenzoil)-2-tioxiimidazolidina-4-ona (IM-06) (Apt, DMSO- d_6 , 50 MHz).



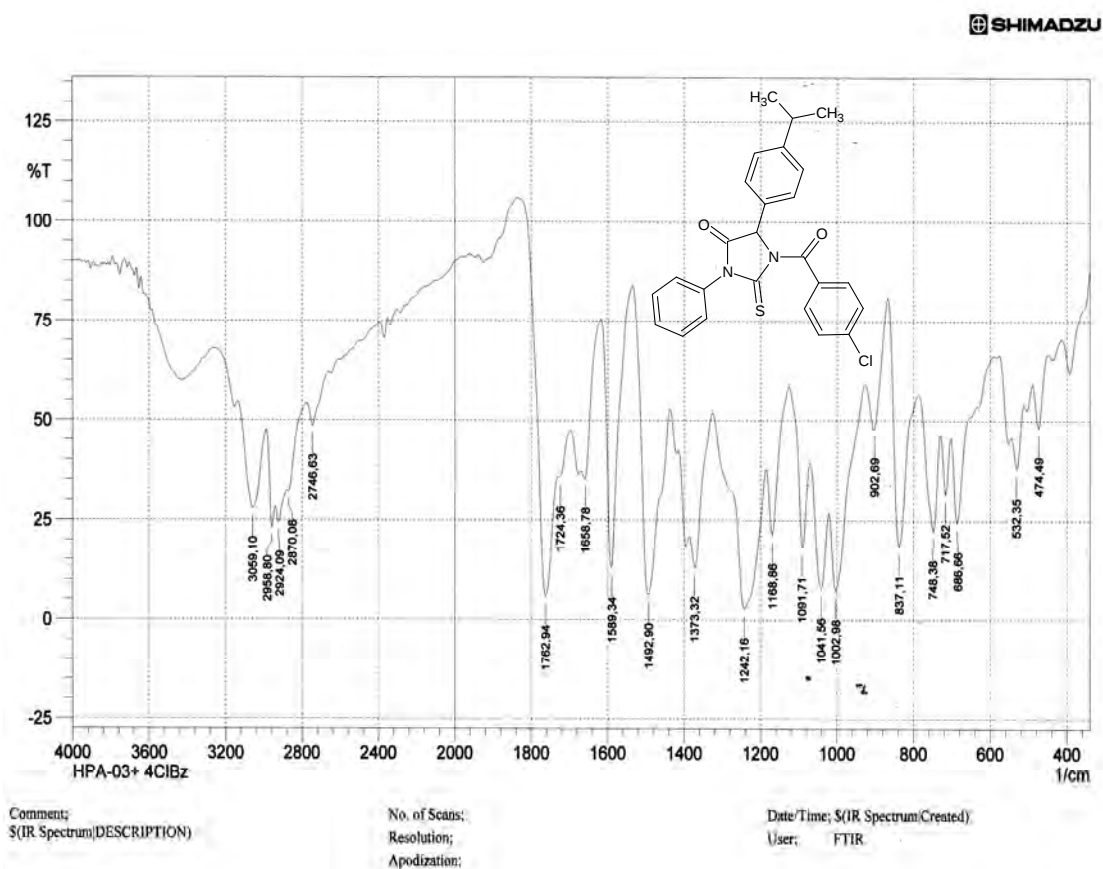
Espectro 20: RMN de ^1H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1(4-clorobenzoil)-2-tioxiimidazolidina-4-ona (IM-07) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



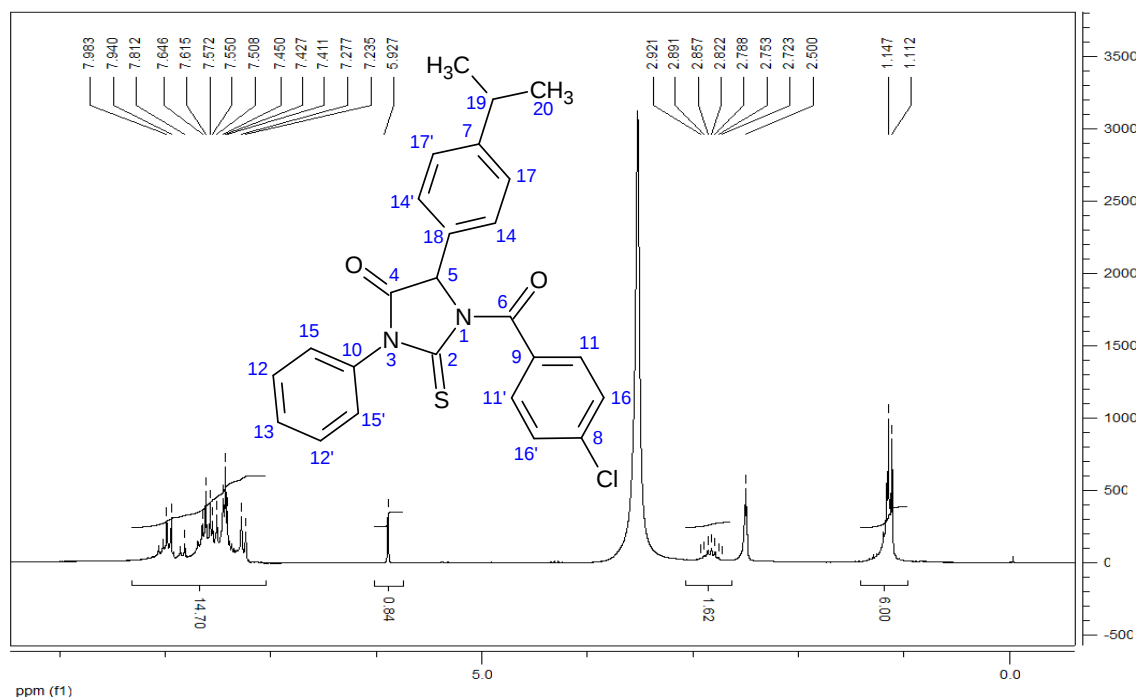
Espectro 21: RMN de ^{13}C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1(4-clorobenzoil)-2-tioxiimidazolidina-4-ona (IM-07) (Apt, DMSO- d_6 , 50 MHz).



Espectro 22: Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxiimidazolidina-4-diona (IM-08). Pastilha de KBr.



Espectro 23: RMN de ^1H da 5(4-isopropilfenil)-3-fenil-1(4-clorobenzoil)-2-tioxiimidazolidina-4-ona (IM-08) (DMSO- d_6 , 200 MHz).



Espectro 24: RMN de ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-(4-clorobenzoil)-2-tioxiimidazolidina-4-ona (IM-08). (Apt, DMSO- d_6 , 50 MHz).

