

JOSÉ ALIXANDRE DE SOUSA LUIS

**Novos Derivados Imidazolidínicos-2,4-diona
e -2-tioxo-4-ona: estudos químico, biológico
e termoanalítico**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
LABORATÓRIO DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS
NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS**

**João Pessoa-PB
2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

JOSÉ ALIXANDRE DE SOUSA LUIS

Novos Derivados Imidazolidínicos-2,4-diona e -2-tioxo-4-ona: estudos químico, biológico e termoanalítico

Tese de Doutorado apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Produtos Naturais e sintéticos Bioativos, área de concentração: farmacoquímica, da Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras Athayde Filho

**João Pessoa-PB
2007**

JOSÉ ALIXANDRE DE SOUSA LUIS

Novos Derivados Imidazolidínicos-2,4-diona e -2-tioxo-4-ona: estudos químico, biológico e termoanalítico

Tese de Doutorado apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Produtos Naturais e sintéticos Bioativos, área de concentração: farmacoquímica, da Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Petrónio Filgueiras Athayde Filho

Aprovada em: 31/08/2007

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho
Universidade Federal da Paraíba
Orientador

Prof. Dr. José Régis Botelho
Departamento de Química-UFPB

Prof. Dr. José Arimatéia Nóbrega
Dep. de Química-Universidade Estadual da Paraíba

Prof^ª. Dr^ª. Celidarque da Silva Dias
Dep. de Ciências Farmacêuticas-UFPB

Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
Departamento de Química-UFPB

A Deus que me deu o dom da vida e me abençoou com o saber. Ao Mestre dos mestres que me deu forças para chegar ao fim do caminho que escolhi...que presenteou-me com muitos momentos de vitórias e sucessos. Desta vez te busco para agradecer-te por ter permitido que eu chegasse aqui, como resultado de tanto esforço e, com muita vontade de seguir adiante.

À Cristiane e Laís (esposa e filha), este título é nosso. Palavras jamais serão o suficiente para expressar a minha gratidão por todo o incentivo, carinho, paciência, compreensão, tolerância e amor. Esta conquista estará nos anais de nossas vidas.

Aos meus pais, Anchieta e Aparecida, sempre atentos à educação dos filhos, atenção esta que me permitiu chegar até aqui. Também, pelo carinho e amor dispensados ao longo dos anos. Esta conquista também é de vocês.

“Sou muito grato às adversidades que apareceram na minha vida, pois elas me ensinaram a tolerância, a perseverança e outras qualidades, que sem essas adversidades, eu jamais conheceria”

Napolean Hill

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **Joseph Miller**, pelo exemplo de vida e amor à profissão e, também, pelos ensinamentos ao longo dos anos. Apesar de sua saúde não ter permitido que você chegasse à orientação final deste trabalho saiba que o senhor será sempre uma pessoa presente em meu coração.

Ao Prof. Dr. **Petrônio Filgueiras de Athayde Filho**, pela orientação segura e amiga, assim como pelo apoio nos momentos difíceis.

À **Raline Mendonça dos Santos** e ao Prof. Dr. **Isac Almeida de Medeiros**, pela realização dos estudos de ação cardiovascular.

À Prof. Dr^a. **Edeltrudes de Oliveira Lima**, pela realização dos estudos de ação antibacteriana.

À **Marcos e Raul** do Laboratório de Combustíveis e Materiais, pela realização do estudo termoanalítico.

À **Vicente Carlos**, pela obtenção dos espectros de RMN ¹ e ¹³C.

À **Alexsandro Marinho** e **Sócrates Gólzio**, pela obtenção dos espectros de infravermelho.

À **Central Analítica** da Universidade Federal de Pernambuco, pela obtenção dos espectros de massa e RMN.

À **Bruno Freitas Lira**, pelo companheirismo ao longo dos anos e, por ter aceitado o convite para participar das bancas examinadoras.

À **Alexsandro Fernandes dos Santos**, aluno de iniciação científica, com participação importante neste trabalho.

À **Michaelle Santos Lima**, pela contribuição neste trabalho.

À **Tânia** (secretária da pós-graduação), por sempre atender de forma prestativa quando solicitada.

Aos colegas do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica: **Josean, Márcio, Stanley, Stênio, Fernando, Luciano, Fladmir, Cláudio, Júlia, Robson**, entre muitos outros que estou omitindo aqui.

Aos **Funcionários** do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica.

À toda minha **família**, pelo apoio.

Ao Prof. Dr. **José Régis Botelho**, por ter permitido o uso das instalações do Laboratório de Síntese Orgânica e Organometálicos para a realização deste trabalho e, também, por ter aceitado o convite para participar das bancas examinadoras.

Aos prof. Dr. **José Arimatéia Nóbrega e Celidarque da Silva Dias**, por terem aceitado o convite para participarem da banca examinadora.

Aos **Professores** do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, pelos ensinamentos.

À agência financiadora **CAPES**, pela bolsa concedida.

Aos fiéis amigos **Adriano Lira Ramos e Francisco Resende de Albuquerque**, pelo apoio e companheirismo durante os momentos bons e ruins ao longo de muitos anos.

MUITO OBRIGADO!!!!!!!!!!

RESUMO

As imidazolidinas têm uma imensa aplicabilidade terapêutica. Assim, foram sintetizados novos derivados imidazolidínicos-2,4-diona e -2-tioxo-4-ona substituídos nas posições 1, 3 ou 5 do anel imidazolidínico. Foram obtidos vinte e quatro derivados, dos quais vinte e um são inéditos na literatura. Os compostos foram obtidos em duas etapas. Na primeira etapa, reagiu-se aril-aldeídos, cianeto de potássio e cloreto de amônio ou metilamônio ou butilamônio (pela síntese de Strecker) para obtenção das C-aril-glicinas. Na segunda, as C-aril-glicinas foram tratadas com fenilisocianato ou fenilisotiocianato fornecendo o ácido fenil-hidantóico, que foi ciclizado por refluxo com uma solução de ácido clorídrico aquoso, resultando nos derivados imidazolidínicos. As estruturas químicas dos compostos sintetizados foram comprovadas por infravermelho, ressonância magnética nuclear (hidrogênio e carbono) e espectrometria de massa. Foram realizados testes de ação antimicrobiana com alguns dos derivados obtidos: 1-metil-3-fenil-5-(4-metóxfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-01); 1-metil-3,5-difenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02); 3-fenil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-03); 3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-04); 3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05); 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06); 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07); 3-fenil-5-(4-metóxfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08); 3-fenil-5-(4-metóxfenil)-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09); 3-fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10); 3-fenil-5-(4-etilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11); 3-fenil-5-(4-clorofenil)-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12); 3-fenil-5-(4-clorofenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13) frente aos microorganismos: *Staphylococcus aureus*(ATCC-6538), *Staphylococcus epidermidis*(ATCC-12.228), *Escherichia coli*(ATCC-8739), *Bacillus subtilis*(ATCC-6633) e *Pseudomonas aeruginosa*(ATCC-9027); porém nenhum deles mostrou-se ativo frente aos microorganismos testados. Foram realizados testes de ação cardiovascular com o composto 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) e chegou-se a conclusão que ele induz hipotensão e bradicardia em ratos normotensos, possivelmente decorrentes de uma diminuição da resistência vascular periférica; o efeito vasorrelaxante desse composto parece envolver, pelo menos em parte, a ativação de receptores muscarínicos endoteliais e conseqüente liberação de NO. Foi realizado, também, com o composto HPA-14 um estudo sobre sua decomposição térmica na faixa de temperatura de 25-900°C, em razões de aquecimento de 10, 15 e 20°C min⁻¹; com os dados obtidos a partir das curvas de decomposição chegou-se a conclusão que a decomposição de HPA-14 envolve apenas uma etapa; foi, também, realizado um estudo cinético pelo método de Coats-Redfern para análise do mecanismo da decomposição térmica e, por esse método, o mecanismo que melhor se adequou foi o mecanismo F1.

ABSTRACT

The imidazolidines have a large therapeutic application. So, were synthesized new compounds imidazolidin-2,4-dione and -2-thioxo-4-one with substitutes in positions 1,3 and 5 of the imidazolidinic ring. Were obtained twenty-four derivatives, of which twenty-one are unknown in literature. The compounds were obtained in two steps. In the first one, was reacted aryl-aldehydes, potassium cyanate and ammonium chloride or methylammonium or butylammonium (by the Strecker's synthesis) to result in the C-arylglycines. In the second one, the C-arylglycines were treated with phenylisocyanate or phenylisothiocyanate resulting in the phenyl-hydantoinic acid, who has been cyclized by reflux with a solution of chloride acid, resulting in the imidazolidins' derivatives. The chemistry structures of the synthesized compounds were proved by infrared, resonance nuclear magnetic spectroscopy (hydrogen and carbon) and mass spectrometry. Were realized tests of antimicrobial action with some of the derivatives obtained: 1-methyl-3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one (HPA-01); 1-methyl-3,5-diphenyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one (HPA-02); 3-phenyl-5-(4-isopropylphenyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one (HPA-03); 3-phenyl-5-(4-methylphenyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one (HPA-04); 3-phenyl-5-(4-methylphenyl)-imidazolidin-2,4-dione (HPA-05); 1-methyl-3-phenyl-5-(4-methylphenyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one (HPA-06); 1-methyl-3-phenyl-5-(4-methylphenyl)-imidazolidin-2,4-dione (HPA-07); 3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one (HPA-08); 3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-imidazolidin-2,4-dione (HPA-09); 3-phenyl-5-(4-ethylphenyl)-imidazolidin-2,4-dione (HPA-10); 3-phenyl-5-(4-ethylphenyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one (HPA-11); 3-phenyl-5-(4-chlorophenyl)-imidazolidin-2,4-dione (HPA-12); 3-phenyl-5-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one (HPA-13) for the following microorganisms: *Staphylococcus aureus* (ATCC-6538), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC-12.228), *Escherichia coli* (ATCC-8739), *Bacillus subtilis* (ATCC-6633) and *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-9027); but none of them showed effects in the tested microorganisms. Were made tests of cardiovascular action with the compound 5-(4-isopropylphenyl)-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dione (HPA-14) and the conclusion was that it induces hypotension and bradycardic activities in normotension rats, possibly decurrent of a reduction of the peripheral vascular resistance; the vase-relaxing effect of this compound seems to involve, at least in part, the activation of endothelial muscarinic receptors and consequent release of NO. It was made also with compound HPA-14 a study about its thermal decomposition in the band of temperature of 25 – 900 °C, in reasons of heating of 10, 15 and 20 °C min⁻¹; with the results from the decomposition curves the conclusion was that the HPA-14 decomposition involves only one stage; Was also made a kinetic study for the Coats-Redfern's method for analysis of the mechanism of thermal decomposition and, for this method, the mechanism that better was adjusted was the F1 mechanism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura da Fenitoína.....	35
Figura 2- Imidazolidina-2,4-diona.....	37
Figura 3- 2-tioxo-imidazolidina-4-ona.....	38
Figura 4- Formas tautoméricas da imidazolidina-2,4-diona.....	39
Figura 5- Tautomerismo da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona.....	40
Figura 6- 5-etil-5-fenil-3-metil-imidazolidina-2,4-diona.....	49
Figura 7- 5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona.....	50
Figura 8- 5-alquil-5-(<i>o</i> -hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona e 5-(<i>p</i> -alil-hidróxi-fenil)-5-alquil-imidazolidina-2,4-diona.....	50
Figura 9- 1-alil-3-(2-oxo-1,2-diidro-indol-3-il-ideno-amino)-3-substituído-2-tioxo-imidazolidina-4,5-diona.....	51
Figura 10- 5-(cicloespiro)-imidazolidina-2,4-diona. As 5-(cicloespiro)-imidazolidina-2,4-diona.....	51
Figura 11- Derivados N-amino-benzilideno-3-ciclo-hexil-1-substituído-2-tioxo-4,5-diona.....	52
Figura 12- 5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona e 5-(<i>p</i> -cloro-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona.....	52
Figura 13- 1-(5-nitro-2-tiazolil)-imidazolidin-2-ona e 1-tiocarbamoil-imidazolidin-2-ona.....	52
Figura 14- 3-[2-bis-(2'-cloro-etil)-amino]-etil-5,5-alquil-imidazolidina-2,4-dionas.....	53
Figura 15- 4-fenil-imidazolidina-2,4-diona-uréia.....	53
Figura 16- 3-{4-[4-(3-metil-fenil)-1-piperazinil]-butil}-imidazolidina-2,4-diona.....	54
Figura 17- Derivados 5-(3,5-diisobutil-4-hidroxi-benzilideno)-imidazolidínicos.....	54
Figura 18- Clonidina e Idazoxano.....	55
Figura 19- 1-(3-bromo-benzo[b]furano-2-il-sulfonil)-imidazolidina-2,4-diona.....	55

Figura 20- (1-[(5-4-nitro-fenil)-furano-2-il-metileno)-amino]-imidazolidina-2,4-diona (Dantroleno).....	55
Figura 21- 4,6-dicloroindol-2-ácido carboxílico com substituintes hidantoínicos na posição 3 e estrutura do [³ H] MDL-105,519.....	56
Figura 22- Estrutura dos derivados fenilmetileno-hidantoínas.....	57
Figura 23- Estrutura das hidantoínas ligantes aos canais de sódio.....	57
Figura 24- Estruturas dos complexos de Pt(II) PtCBH e PtCHTH.....	58
Figura 25- Estrutura das hidantoínas derivadas de L-aminoácidos.....	58
Figura 26- Estrutura dos compostos derivados da TDZD.....	59
Figura 27- Estrutura das 3-substituída-5,5'-difetilimidazolidina-2,4-diona e 3-substituída-5,5'-difetil-2-tioimidazolidina-4-ona.....	60
Figura 28- Estrutura dos derivados 1,5-difenilimidazolidina-2,4-diona e 1,3,5-trifenilimidazolidina-2,4-diona e de seus “tio” isómeros.....	61
Figura 29- Estrutura das hidantoínas 1,5-dissubstituídas.....	61
Figura 30- Estrutura das N,N'-bis(3,4-dimetóxilfenil)-5-(arilideno) - 2 - tiohidantoínas.....	62
Figura 31- Hidantoínas inibidoras da TACE.....	62
Figura 32- Esquema de um aparelho de Análise Térmica Diferencial.....	63
Figura 33- Curvas típicas dos métodos termodinâmicos: a) TG dinâmico; b) TG isotérmico; c) TG quase-isotérmico.....	66
Figura 34- Rato Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	120
Figura 35- Sistema de aquisição de dados de PA e FC em ratos.....	124
Figura 36- Sistema de cubas e aquisição de dados de tensão isométrica para órgão isolado.....	126
Figura 37- Imidazolidinas utilizadas para testes antibacterianos.....	132
Figura 38- Efeito de (HPA-14; 1, 5, 10, 20 e 30 mg/Kg i.v) sobre PAM (em mmHg, A) e sobre FC (em bpm, B) em ratos normotensos não-anestesiados. Os valores estão expressos como média ± e.p.m de 5 experimentos.....	157

Figura 39- Efeito do tratamento com atropina nas respostas hipotensora (A) e bradicárdica (B) de HPA-14 (1, 5, 10, 20, 30 mg/Kg i.v.) em ratos normotensos não-anestesiados. Os valores estão expressos como média \pm e.p.m de 5 experimentos.....158

Figura 40- Curva concentração-resposta para o efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional (■) ou removido (□), pré-contraídos com FEN (10 μ M). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.....159

Figura 41- Curva concentração resposta do efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional pré-contraídos com FEN (10 μ M) na ausência (controle ■) e na presença de (A) 100 μ M de L-NAME (●), (B) 1 mM L-arg + L-NAME (▼) ou (C) HDX (◆). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.....161

Figura 42- Curva concentração resposta do efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional pré-contraídos com FEN (10 μ M) na ausência (controle ■) e na presença de 10 μ M de indometacina (◆). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.....162

Figura 43- Curva concentração resposta do efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional pré-contraídos com FEN (10 μ M) na ausência (controle ■) e na presença de 1 nM de atropina (▲). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.....163

Figura 44- Curva concentração resposta do efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato. (A) Anéis com endotélio e pré-contraídos com FEN (10 μ M) na ausência (controle ■) e na presença de KCl 20 mM (▲). (B) Anéis sem endotélio funcional pré-contraídos com FEN (10 μ M) na ausência (□) e na presença de KCl 20 mM (▲) Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.....164

Figura 45- Curva concentração-resposta para o efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional (■), pré-contraídos com FEN (10 μ M) (■) ou com KCl 80 mM (▲). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.....165

Figura 46- Curvas concentração-resposta para CaCl_2 em solução despolarizante KCl 60 mM nominalmente sem Ca^{+2} em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato sem endotélio funcional (Controle) e na presença de concentrações isoladas de HPA-14 (100 μ M ▼ ; 1 mM ●). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.....167

Figura 47- Contrações transientes induzidas por (A) FEN (10 μ M) e (B) CAF (20 mM), na ausência (controle) e na presença de HPA-14 (10 μ M, 100 μ M, 1 Mm) em meio livre de Ca^{+2} . Os valores estão expressos como média \pm e.p.m. de 5 experimentos para cada concentração; * $p < 0,05$ 168

Figura 48- Curva DTA da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14).....177

Figura 49- Curvas TG para a 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) em diferentes razões de aquecimento.....178

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1-** Reações de obtenção da hidantoína a partir do ac. Aloxânico e da bromo-acetil uréia.....36
- Esquema 2-** Reação de Obtenção da hidantoína a partir da bromo-acetil uréia com amônia.....36
- Esquema 3-** Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir do éster etílico da glicina e cianato de potássio.....37
- Esquema 4-** Obtenção da Imidazolidina-2,4-diona a partir da glicina e uréia.....37
- Esquema 5-** Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir do éster etílico da glicina e tiocianato de potássio.....38
- Esquema 6-** Obtenção da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona a partir do ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster, glicina e ácido clorídrico.....38
- Esquema 7-** Obtenção de hidantoínas pela reação de α -aminoácidos com fenil isocianato....39
- Esquema 8-** Obtenção da 1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir da sarcosina e cianato de potássio.....40
- Esquema 9-** Obtenção de derivados 5-benzilideno-imidazolidínicos a partir do fenilpropionato de etila, uréia, tiouréia e guanidina.....41
- Esquema 10-** Obtenção da 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona a partir da imidazolidina-2,4-diona com cloreto de benzila e da 3-etil-imidazolidina-2,4-diona a partir da imidazolidina-2,4-diona com brometo de etila.....42
- Esquema 11-** Obtenção da 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona a partir da anilina, uréia e ácido cloroacético.....42
- Esquema 12-** Obtenção da 5-benzilideno-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona a partir da 3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona e 2-benzoil-3-fenil-acrilonitrila.....43
- Esquema 13-** Obtenção dos derivados 5-benzilideno 1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir da 1-metil-imidazolidina-2,4-diona, bromo, trietilfosfito e benzaldeídos substituídos.....43
- Esquema 14-** Obtenção dos derivados 5-arilideno-2-(2-fenil)-etileno-imidazolidin-4-ona a partir de derivados 5-arilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona tratadas com aminas aromáticas substituídas e iodeto de metila44
- Esquema 15-** Obtenção de 5-carbamoil-hidantoínas tri e tetra substituídas.....44
- Esquema 16-** Obtenção de hidantoínas N, N-dissubstituídas a partir de Ácidos carboxílicos α , β -insaturados e carbodiimidas.....45

Esquema 17- Síntese fluorosa de hidantoínas e tio-hidantoínas.....	46
Esquema 18- Obtenção de 5-bromometilen)-hidantoínas-substituídas.....	46
Esquema 19- Obtenção de 5-(imidazolidin-2-ilideno)-2-metilsulfanil-3,5-dihidro-imidazol-4-onas usando intermediários ceteno-ditioacetal e reatividade de tio-hidantoínas frente a N, N-dimetilformamida dietilacetal (DMF-DEA).....	47
Esquema 20- Método geral de Preparação de 2-tio-hidantoínas a partir de α -aminoácidos...47	47
Esquema 21- Obtenção de hidantoínas enantiomericamente puras a partir de α -aminoácidos utilizando trifosgeno e racemização utilizando 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).....	48
Esquema 22- Obtenção de 1-acetil-2-tio-hidantoínas a partir de aminoácidos, anidrido acético e tiocianato de amônia.....	48
Esquema 23- Via de obtenção dos derivados imidazolidínicos.....	136
Esquema 24- Formação da aminonitrila.....	139
Esquema 25- Hidrólise ácida da aminonitrila.....	140
Esquema 26- formação e ciclização do ácido fenilhidantóico para obtenção dos derivados imidazolidínicos.....	141
Esquema 27- Padrão de fragmentação para os derivados imidazolidínicos-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona.....	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Principais Técnicas de Análise Térmica.....	64
Tabela 2- Equações cinéticas para a decomposição térmica de sólidos.....	76
Tabela 3- Composição da solução de Tyrode.....	121
Tabela 4- Composição da Solução de Tyrode despolarizante – KCl 20mM.....	121
Tabela 5- Composição da Solução de Tyrode despolarizante – KCl 60mM.....	122
Tabela 6- Composição da Solução de Tyrode despolarizante – KCl 60mM nominalmente sem Ca^{2+}	122
Tabela 7- Composição da Solução de Tyrode despolarizante – KCl 80mM.....	122
Tabela 8- Composição da Solução de Tyrode livre de Ca^{2+}	123
Tabela 9- Derivados imidazolidínicos-2,4-diona obtidos.....	137
Tabela 10- Derivados -2-tioxo-imidazolidin-4-ona obtidos.....	138
Tabela 11- Dados de IV dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona.....	143
Tabela 12: Dados de IV dos derivados imidazolidínicos -2-tioxo-4-ona.....	144
Tabela 13- Deslocamentos químicos (ppm) dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona – RMN ^1H	146
Tabela 14- Deslocamentos químicos (ppm) dos derivados imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona – RMN ^1H	147
Tabela 15- Deslocamentos químicos (ppm) dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona – RMN ^{13}C	149
Tabela 16- Deslocamentos químicos (ppm) dos derivados imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona – RMN ^{13}C	151
Tabela 17- Principais fragmentações e intensidades relativas dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona.....	154
Tabela 18- Principais fragmentações e intensidades relativas dos derivados imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona.....	155
Tabela 19- Valores de CE_{50} e E_{max} para HPA-14 em artéria mesentérica superior de rato em diferentes condições experimentais.....	166

Tabela 20- Valores de CE_{50} e E_{max} para HPA-14 e $CaCl_2$ em artéria mesentérica superior de rato Wistar em meio despolarizante.....167

Tabela 21- resultado dos ensaios da avaliação da atividade antibacteriana dos derivados imidazolidínicos.....175

Tabela 22- parâmetros cinéticos para as curvas termogravimétricas pelo método de Coats-Redfern.....179

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1- Infravermelho da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-01).....	203
Espectro 2- Infravermelho da 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-02).....	203
Espectro 3- Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-03).....	204
Espectro 4- Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-04).....	204
Espectro 5- Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05)....	205
Espectro 6- Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06).....	205
Espectro 7- Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07).....	206
Espectro 8- Infravermelho da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08).....	206
Espectro 9- Infravermelho da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09).....	207
Espectro 10- Infravermelho da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10)....	207
Espectro 11- Infravermelho da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11).....	208
Espectro 12- Infravermelho da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12)..	208
Espectro 13- Infravermelho da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13).....	209
Espectro 14- Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14).....	209
Espectro 15- Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-15).....	210
Espectro 16- Infravermelho da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-16).....	210

Espectro 17- Infravermelho da 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21).....	211
Espectro 18- Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-22).....	211
Espectro 19- Infravermelho da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23).....	212
Espectro 20- Infravermelho da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24).....	212
Espectro 21- RMN ¹ H da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-01).....	213
Espectro 22- RMN ¹ H 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02).....	213
Espectro 23- RMN ¹ H 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-03).....	214
Espectro 24- RMN ¹ H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-04).....	214
Espectro 25- RMN ¹ H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05).....	215
Espectro 26- RMN ¹ H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06).....	215
Espectro 27- RMN ¹ H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07).....	216
Espectro 28- RMN ¹ H da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-2tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08).....	216
Espectro 29- RMN ¹ H da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09).....	217
Espectro 30- RMN ¹ H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10).....	217
Espectro 31- RMN ¹ H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11).....	218
Espectro 32- RMN ¹ H da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12).....	218
Espectro 33- RMN ¹ H da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13).....	219
Espectro 34- RMN ¹ H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14).....	219
Espectro 35- RMN ¹ H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-16).....	220

Espectro 36- RMN ¹ H da 3,5-difenil-1-butil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-17).....	220
Espectro 37- RMN ¹ H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-18).....	221
Espectro 38- RMN ¹ H da 3,5-difenil-1-butil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-19).....	221
Espectro 39- RMN ¹ H da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20).....	222
Espectro 40- RMN ¹ H da 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21).....	222
Espectro 41- RMN ¹ H da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23).....	223
Espectro 42- RMN ¹ H da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24).....	223
Espectro 43- RMN ¹³ C da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-01).....	224
Espectro 44- RMN ¹³ C da 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02).....	224
Espectro 45- RMN ¹³ C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-03).....	225
Espectro 46- RMN ¹³ C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-04).....	225
Espectro 47- RMN ¹³ C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05).....	226
Espectro 48- RMN ¹³ C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06).....	226
Espectro 49- RMN ¹³ C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07).....	227
Espectro 50- RMN ¹³ C da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08).....	227
Espectro 51- RMN ¹³ C da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09).....	228
Espectro 52- RMN ¹³ C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10).....	228
Espectro 53- RMN ¹³ C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11).....	229
Espectro 54- RMN ¹³ C da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12).....	229

Espectro 55- RMN ¹³ C da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13).....	230
Espectro 56- RMN ¹³ C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14).....	230
Espectro 57- RMN ¹³ C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-16).....	231
Espectro 58- RMN ¹³ C da 3,5-difenil-1-butil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-17).....	231
Espectro 59- RMN ¹³ C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-18).....	232
Espectro 60- RMN ¹³ C da 3,5-difenil-1-butil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-19).....	232
Espectro 61- RMN ¹³ C da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20).....	233
Espectro 62- RMN ¹³ C da 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21).....	233
Espectro 63- RMN ¹³ C da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23).....	234
Espectro 64- RMN ¹³ C da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24).....	234
Espectro 65- MS da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-01).....	235
Espectro 66- MS da 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02).....	235
Espectro 67- MS da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-03).....	236
Espectro 68- MS da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-04).....	236
Espectro 69- MS da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05).....	237
Espectro 70- MS da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06).....	237
Espectro 71- MS da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07).....	238
Espectro 72- MS da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08).....	238
Espectro 73: MS da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09).....	239

Espectro 74- MS da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10).....	239
Espectro 75- MS da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11).....	240
Espectro 76- MS da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12).....	240
Espectro 77- MS da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13).....	241
Espectro 78- MS da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14).....	241
Espectro 79- MS da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-15).....	242
Espectro 80- MS da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-16).....	242
Espectro 81- MS da 3,5-difenil-1-butil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-17).....	243
Espectro 82- MS da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20).....	243
Espectro 83- MS da 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21).....	244
Espectro 84- MS da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-22).....	244
Espectro 85- MS da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23).....	245
Espectro 86- MS da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24).....	245

ABREVIATURAS

ACh- Acetilcolina

AMP_c- Monofosfato de adenosina cíclico

bpm- Batimentos por minuto

Ca²⁺ - íons cálcio

CAF- Cafeína

CA_v- Canais de cálcio operados por voltagem

CDI- 1,1'-carbonildiimidazol

CE₅₀- Concentração molar de um agonista necessária para se produzir 50% do seu efeito máximo

CICR- Liberação de cálcio induzida pelo cálcio (Calcium-induced calcium release)

cm⁻¹- Centímetro inverso

COX- Ciclooxygenase

DC- Débito cardíaco

DE₅₀- Dose que causa 50 % do efeito máximo

δ- Delta

DMF-DEA- N, N-dimetilformamida dietilacetal

DMSO d⁶- Dimetilsulfóxido deuterado

d-Duplo

EGTA- Ácido tetracético (N, N, N', N') bis-beta-amino-etil-éter-etilenoglicol

E_{máx}- Efeito máximo

e. p. m.- Erro padrão da média

ET1- Endotelina 1

FC- Frequência cardíaca

FEN- Fenilefrina

FHDE- Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

GMP_c- Monofosfato de guanosina cíclico

HDX- Hidroxocobalamina

5-HT₂- Receptor serotoninérgico

Hz- Hertz

IICR- Liberação de cálcio induzida por IP₃ (IP₃-induced Ca²⁺ release)

Indo- Indometacina
i. p.- Intraperitoneal
IP₃- 1,4,5-inositol-trifosfato
i. v.- Intravenoso
IV- Infravermelho
K⁺- Íons potássio
K_{Ca}²⁺- Canais de potássio dependentes de cálcio
L-arg- L-arginina
L-NAME- N^G-nitro-L-arginina-metil-éster
M₂- Receptor muscarínico subtipo 2
M₃- Receptor muscarínico subtipo 3
MHz- Megahertz
mM- Milimolar
MLCK- Cinase de cadeia leve de miosina
MS- Espectrometria de massa (Mass spectrometry)
m- Multiplete
mg- Miligrama
mmHg- Milímetros de mercúrio
m/z- Relação massa-carga
nM- Nanomolar
μM- Micromolar
NO- Óxido Nítrico
NOS- Sintase de óxido nítrico
NPS- Nitroprussiato de sódio
PA- Pressão arterial
PAM- Pressão arterial média
PGH₂- Prostaglandina H₂
PGI₂- Prostaciclina
PKG- Cinase dependente de GMP_c
PLC- Fosfolipase C
Ppm- Partes por milhão
RIP₃- Receptores de IP₃

RMN- Ressonância magnética nuclear

RyR- Receptores rianodínicos

s- Simpleto

SNC- Sistema nervoso central

t- Tripleto

TACE- Enzima conversora de TNF- α

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

TXA₂- Tromboxano A₂

UFC- Unidade Formadora de Colônia

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ESPECTROS

RESUMO

ABSTRACT

1-INTRODUÇÃO.....	33
1.1-Revisão da Literatura.....	36
1.1.1-Sínteses de Imidazolidinas.....	36
1.1.2-Imidazolidinas Biologicamente Ativas.....	49
1.2- Definição e História da Análise Térmica.....	63
1.2.1-Técnicas Termoanalíticas.....	64
1.2.2-Termogravimetria (TG).....	65
1.2.3-Termogravimetria Derivada (DTG).....	68
1.2.4-Análise Térmica Diferencial (DTA).....	68
1.2.5-Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	69
1.2.6-Fatores que podem influenciar nas curvas termogravimétricas e calorimétricas.....	70
1.2.7-Reações de Decomposição Térmica.....	71
1.2.7.1-Equações Cinéticas para Decomposição Térmica de Sólidos.....	73
1.2.7.2-Estudo Cinético das Reações de Decomposição Térmica de Sólidos através da Termogravimetria.....	77
1.2.7.3-Tratamento Matemático das Equações Cinéticas não-isotérmicas ou Dinâmicas.....	81
1.2.7.4-Determinação do Modelo Cinético.....	88
2-OBJETIVOS.....	90
2.1-Geral.....	91
2.2-Específicos.....	91
3-PARTE EXPERIMENTAL.....	92
3.1-Estudo Químico.....	93

3.1.1-Materiais.....	93
3.1.1.1-Espectrometria de Massa (MS).....	93
3.1.1.2-Espectrometria de Absorção no Infravermelho (IV).....	93
3.1.1.3-Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	93
3.1.1.4-Pontos de Fusão.....	93
3.1.1.5-Reagentes e Solventes.....	93
3.1.2-Métodos.....	94
3.1.2.1-Obtenção dos derivados da glicina.....	94
a) N-metil-C-fenilglicina.....	94
b) N-metil-C-4-isopropilfenilglicina.....	95
c) N-metil-C-4-clorofenilglicina.....	96
d) N-metil-C-4-metóxfenilglicina.....	96
e) N-metil-C-4-metilfenilglicina.....	97
f) N-metil-C-4-etilfenilglicina.....	98
g) C-4-isopropilfenilglicina.....	99
h) C-4-clorofenilglicina.....	100
i) C-4-metóxfenilglicina.....	100
j) C-4-metilfenilglicina.....	101
l) C-4-Etilfenilglicina.....	102
m) N-butil-C-4-fenilglicina.....	102
3.1.2.2-Obtenção dos derivados imidazolidínicos.....	103
a)5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-01)...	103
b) 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02).....	104
c) 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-03).....	104
d) 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-04).....	105
e) 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05).....	106
f) 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06).....	106
g) 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07).....	107
h) 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08).....	108
i) 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09).....	108
j) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10).....	109
k) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11).....	110
l) 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12).....	110
m) 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13).....	111
n) 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14).....	112
o) 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-15).....	112
p) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-16).....	113
q) 3,5-difenil-1-butil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-17).....	114
r) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-18).....	114
s) 3,5-difenil-1-butil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-19).....	115
t) 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20).....	116
u) 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21).....	116
v)5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-22)117	
w) 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23).....	118
x) 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24)...	118
3.2-Estudo Biológico.....	119

3.2.1-Estudo da Ação Cardiovascular.....	119
3.2.1.1-Materiais.....	119
3.2.1.1.1-Animais.....	119
3.2.1.1.2-Drogas Utilizadas.....	120
3.2.1.1.3-Soluções Nutritivas.....	120
3.2.1.2-Métodos.....	123
3.2.1.2.1- Ensaaios farmacológicos <i>in vivo</i>	123
3.2.1.2.1.1- Medida direta da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) em ratos normotensos não-anestesiados.....	123
3.2.1.2.1.2- Protocolo experimental para estudos <i>in vivo</i>	125
3.2.1.2.1.3- Verificação da participação muscarínica na resposta hipotensora e bradicárdica induzida por HPA-14 em ratos normotensos não-anestesiados.....	125
3.2.1.2.2- Ensaaios farmacológicos <i>in vitro</i>	126
3.2.1.2.2.1- Preparações dos anéis de artéria mesentérica superior de rato.....	126
3.2.1.2.2.2- Protocolos experimentais para estudos com anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	127
3.2.1.2.2.3- Avaliação da atividade de HPA-14 sobre anéis de artéria mesentérica superior isolados de rato, pré-contraídos com FEN 10 μ M ou com solução despolarizante de Tyrode KCl 80 mM.....	127
3.2.1.2.2.4- Verificação da participação dos Fatores Relaxantes Derivados do Endotélio (FRDE) na atividade de HPA-14 sobre anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	127
3.2.1.2.2.5- Avaliação da participação dos receptores muscarínicos no efeito vasorelaxante de HPA-14 sobre anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	128
3.2.1.2.2.6- Avaliação da participação dos canais de K^+ no efeito vasorelaxante de HPA-14 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	129
3.2.1.2.2.7- Avaliação do efeito de HPA-14 sobre as contrações induzidas pela adição cumulativa de $CaCl_2$ em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	129
3.2.1.2.2.8- Avaliação do efeito de HPA-14 sobre as contrações transientes induzidas por FEN (10 μ M) ou CAF (20 mM) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	130
3.2.1.3- Análise Estatística.....	130
3.2.2-Estudo Antibacteriano.....	131
3.2.2.1-Materiais.....	131
3.2.2.1.1-Equipamentos.....	131
3.2.2.1.2-Substâncias e Solventes.....	131
3.2.2.1.3-Amostras Bacterianas.....	133
3.2.2.1.4-Meio de Cultura.....	133
3.2.2.2-Método.....	133
3.2.2.2.1- Técnica de Difusão em Meio Sólido.....	133
3.3-Estudo Termoanalítico.....	133
3.3.1-Materiais.....	134
3.3.2.1-Cálculos Cinéticos.....	134
4-RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	135

4.1-Estudo Químico.....	136
4.1.1-Via de Obtenção.....	139
4.1.2-Identificação Espectroscópica.....	142
4.1.2.1-Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV).....	142
4.1.2.1.1-Derivados da Imidazolidina-2,4-diona.....	142
4.1.2.1.2-Derivados da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona.....	143
4.1.2.2-Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.....	144
4.1.2.2.1-Derivados da Imidazolidina-2,4-diona.....	146
4.1.2.2.2-Derivados da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona.....	147
4.1.2.3- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono.....	148
4.1.2.3.1-Derivados da Imidazolidina-2,4-diona.....	148
4.1.2.3.2-Derivados da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona.....	150
4.1.2.4-Espectrometria de Massa.....	153
4.1.2.4.1-Derivados Imidazolidínicos-2,4-diona.....	154
4.1.2.4.2-Derivados Imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona.....	155
4.2-Estudo Biológico.....	156
4.2.1-Estudo da Ação Cardiovascular.....	156
4.2.1.1-Resultados.....	156
4.2.1.1.1- Efeito de HPA-14 sobre a PAM e FC em ratos normotensos não-anestesiados.....	156
4.2.1.1.2- Envolvimento de receptores muscarínicos nas respostas hipotensora e bradicárdica induzida por HPA-14 em ratos normotensos não-anestesiados.....	156
4.2.1.1.3- Efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 sobre anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com ou sem endotélio funcional, pré-contraídos com FEN (10 µM).....	159
4.2.1.1.4- Avaliação da participação de fatores relaxantes derivados do endotélio no efeito vasorelaxante promovido por HPA-14 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	160
4.2.1.1.5- Envolvimento de receptores muscarínicos na resposta vasorelaxante induzida por HPA-14 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	163
4.2.1.1.6- Efeito do KCl 20 mM sobre a resposta relaxante induzida por HPA-14 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com ou sem endotélio funcional.....	164
4.2.1.1.7- Efeito de HPA-14 sobre contrações em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional, produzidas pelo KCl 80 mM.....	165
4.2.1.1.8- Efeito de HPA-14 sobre as contrações induzidas pela administração cumulativa de CaCl ₂ e em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	167
4.2.1.1.9- Efeito de HPA-14 sobre as contrações transientes promovidas por FEN (10 µM) ou CAF (20 mM) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.....	168
4.2.1.2-Discussão.....	169
4.2.2-Estudo da Ação Antibacteriana.....	175
4.3-Estudo Termoanalítico.....	176
5-CONCLUSÕES.....	180
6-REFERÊNCIAS	183
7-ESPECTROS.....	202

Introdução

1-INTRODUÇÃO

Vivemos em um mundo pós-moderno, globalizado, informatizado, do capital-informação e de várias outras revoluções, entre as quais a técnico-científica. Esse mesmo mundo, entretanto, apresenta crises sociais, existenciais, políticas, econômicas e - há quem diga - da própria razão. Surgem novas doenças, como a síndrome do pânico, a AIDS, etc, ao mesmo tempo em que o avanço da medicina é semelhante ao grande sonho da humanidade, donde surgem promessas como a de que, com o avanço das pesquisas sobre o DNA, poderemos viver em um mundo sem doenças e, quem sabe, vencer a própria morte.

Neste cenário revolucionário a Química se faz presente. Mais especificamente, a combinação da Química com a Biologia, Farmácia e Medicina (multidisciplinaridade) teve um avanço acentuado nas últimas décadas.

Entre os diversos campos da Química está a importantíssima Química de compostos heterociclos, pois muitos processos que sustentam a vida no planeta possuem a participação indispensável destes compostos que estão distribuídos em grande número na natureza. De maneira geral, os heterociclos sintéticos vêm crescendo exponencialmente, apresentando importantes aplicações farmacêuticas, agroquímicas, entre outras. Um dado interessante é que 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética. Destes, 62% são heterociclos sendo que 91% contêm nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio no seu núcleo base (**BARREIRO; FRAGA, 2001**). Um fato que vem reforçar a crescente importância dos heterociclos é a notoriedade da aplicação de alguns representantes desta categoria no combate a doenças que levam a morte, ou que causam uma série de transtornos em milhares de pessoas.

A fenitoína (5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona) (Figura 1) é recomendada no tratamento de convulsões parciais e tônico-clônicas (**McNAMARA apud HARDMAN et al., 1986**) e por sua eficácia faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (**WHO, 1999**) e também da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (**BRASIL, 1999**).

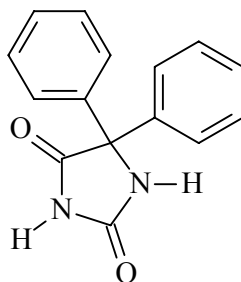


Figura 1: Estrutura da Fenitoína

Em uma abordagem mais comercial, as doenças tropicais, parasitárias, viróticas ou provocadas por protozoários tornaram-se um grande alvo econômico do ponto de vista industrial. Atualmente, as indústrias procuram metodologias de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos, e em poucas etapas reacionais.

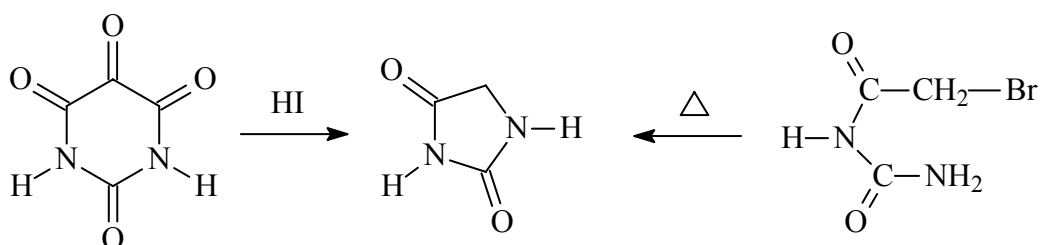
Paralelamente à pesquisa de caráter industrial, os institutos de pesquisa e pesquisas acadêmicas, têm desenvolvido estudos na busca de alternativas biotecnológicas ou químicas para suprir a demanda de drogas que desempenhem com eficácia o combate a sintomas e agentes transmissores das doenças da era moderna. Com base na crescente importância da área de síntese de heterociclos, um grande número de reações vêm sendo desenvolvidas, e a preparação de novos compostos tem sido objeto de estudos intensos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo. Dentre as inúmeras classes de heterociclos que vêm sendo preparados os compostos contendo enxofre, nitrogênio e oxigênio surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos.

Dentre esses compostos, os derivados imidazolidínicos (imidazolidínicos) despertam grande interesse em diversos grupos de pesquisa devido a grande diversidade de aplicações biológicas inerentes a estes compostos: antibacteriana, antiinflamatória, antifúngica, hipoglicêmica, inseticida, tuberculostática, esquistossomicida, entre outras. Neste trabalho, através de reações químicas simples e eficientes, foram sintetizados derivados imidazolidínicos substituídos nas posições 1, 3 e 5 de anéis imidazolidínicos 2,4-diona e 2-tioxo-4-ona. Com os compostos obtidos foram realizados ensaios biológicos (antimicrobiano e anti-hipertensivo), além de análise térmica com o composto HPA-14.

1.1-Revisão da Literatura

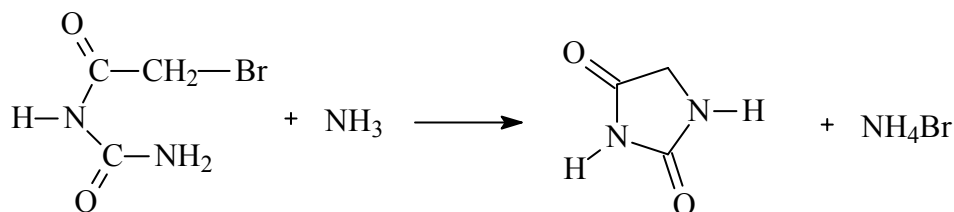
1.1.1-Sínteses de Imidazolidinas

O primeiro relato da obtenção de uma imidazolidina-2,4-diona (hidantoína) data de 1861, quando **Baeyer** (*apud FINKBEINER*, 1965) a obteve ao realizar um estudo sobre o ácido úrico. Ela recebeu esta denominação por ter sido obtida por redução completa da alantoína. Ainda neste ano, Baeyer obteve a hidantoína pela redução do ácido aloxânico com iodeto de hidrogênio e, posteriormente, em 1864, obteve-a a partir do aquecimento da bromo-acetil uréia (Esquema 1) (**BAEYER**, *apud WERE*, 1950).



Esquema 1: Reações de obtenção da hidantoína a partir do ac. Aloxânico e da bromo-acetil uréia

Posteriormente, em 1870 **Strecker** (*apud WERE*, 1950) estudando a reação entre a bromo-acetil uréia com amônia em meio alcoólico propôs a estrutura das imidazolidinas aceita atualmente (Esquema 2).



Esquema 2: Reação de Obtenção da hidantoína a partir da bromo-acetil uréia com amônia

Estruturalmente, a hidantoína pode ser denominada como um 2,4-diceto-tetra-hidroimidazol ou 2,4-dioxo-imidazolidina, ou ainda, imidazolidina-2,4-diona, esta última de acordo com as recomendações da IUPAC (Figura 2). Este grupo de compostos heterociclos

desperta grande interesse por ser de ocorrência natural e apresentar atividade biológica (DUTCHER; JOHNSON; BRUCE, 1945).

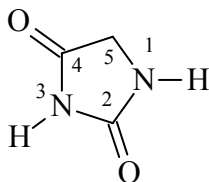
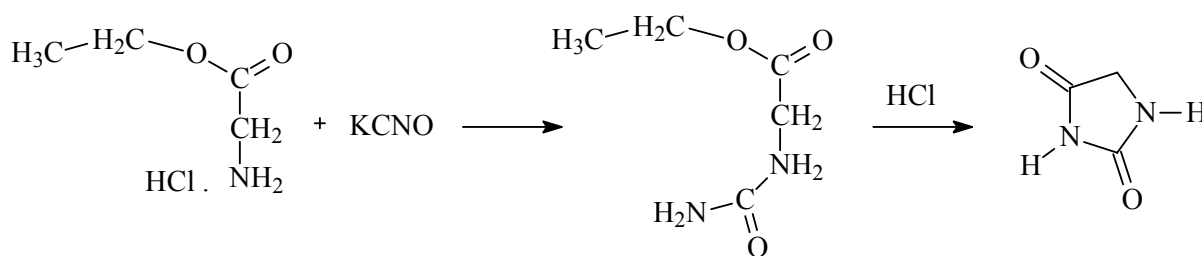


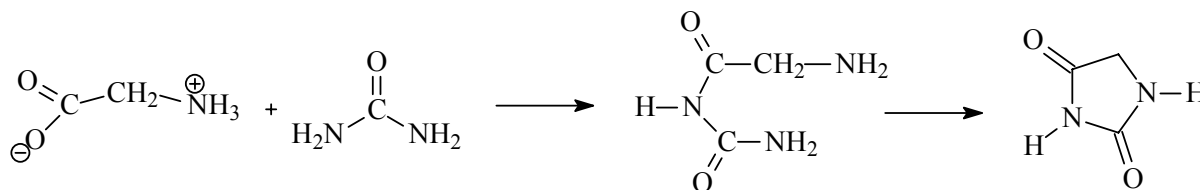
Figura 2: Imidazolidina-2,4-diona

Após as primeiras obtenções da hidantoína, vários grupos de pesquisa empenharam-se no desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para a obtenção em laboratório da hidantoína com uma maior pureza e com melhores rendimentos. Entre eles **Harries e Weiss** (*apud SHIPPER; DAY, 1957*) obtiveram a imidazolidina-2,4-diona a partir da ciclização do produto da reação entre o éster etílico da glicina e cianato de potássio, em 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

Kochkanyan; Israelyan e Zarithovskii, em 1978 também sintetizaram a imidazolidina-2,4-diona, só que por uma metodologia diferente, utilizaram glicina e uréia sob aquecimento em presença de ácido sulfúrico e ácido acético glacial (Esquema 4).



Esquema 4: Obtenção da Imidazolidina-2,4-diona a partir da glicina e uréia

A 2-tioxo-imidazolidina-4-ona (Figura 3) também denominada 2-tioxo-hidantoína, também é objeto de intenso estudo.

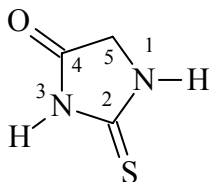
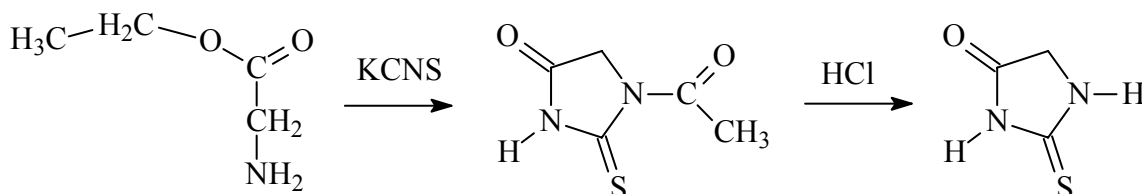


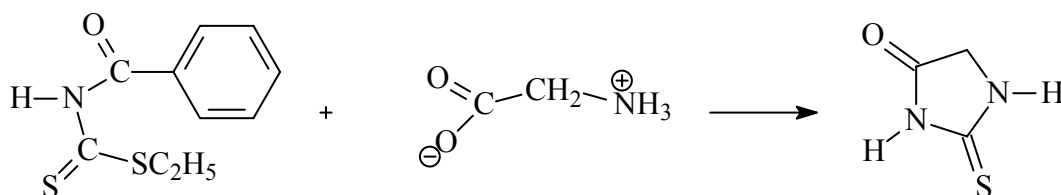
Figura 3: 2-tioxo-imidazolidina-4-ona

A 2-tioxo-imidazolidina-4-ona foi preparada pela primeira vez em 1890 por **Klason** (*apud* **JOHNSON**, 1913) pela reação do éster etílico da glicina e tiocianato de potássio e teve sua estrutura confirmada por **Johnson** em 1913 (Esquema 5).



Esquema 5: Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir do éster etílico da glicina e tiocianato de potássio

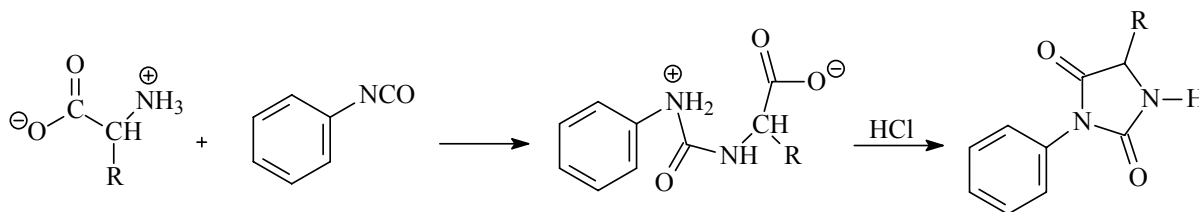
Wheeler, Nicolet e Johnson (1911 *apud* **JOHNSON**, 1913) obtiveram a 2-tioxo-imidazolidina-4-ona pela reação do ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster com a glicina na presença de ácido clorídrico (Esquema 6).



Esquema 6: Obtenção da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona a partir do ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster, glicina e ácido clorídrico

Alquil e aril isocianatos e fenilisocianatos, principalmente fenilisocianato e fenil isotiocianato têm sido largamente utilizados na síntese de hidantoínas e 2-tiohidantoínas a partir de α -aminoácidos. A reação de α -aminoácidos com o isocianato é geralmente realizada

em solução alcalina aquosa, de onde o ácido hidantóico pode usualmente ser precipitado pela adição de ácido mineral. Então a hidantoína pode ser obtida após a acidificação da mistura alcalina (WERE, 1950) (Esquema 7).



Esquema 7: Obtenção de hidantoínas pela reação de α-aminoácidos com fenil isocianato

Com o desenvolvimento destas sínteses foi possível uma melhor compreensão da estrutura das imidazolidinas e foi observado que algumas reações destes compostos podiam ser explicadas pela existência de formas tautoméricas da molécula da imidazolidina-2,4-diona. As diferentes formas envolvem dois tautomerismos: amido-imidol e ceto-enol (Figura 4). As formas II e III explicam as reações das 2-tioxo-imidazolidin-4-ona, como descrito a seguir; IV, V e VI causam enolização entre as posições 4 e 5 do anel, usado para avaliar a racemização das imidazolidinas opticamente ativas com uma assimetria no átomo de carbono 5 (WERE, 1950).

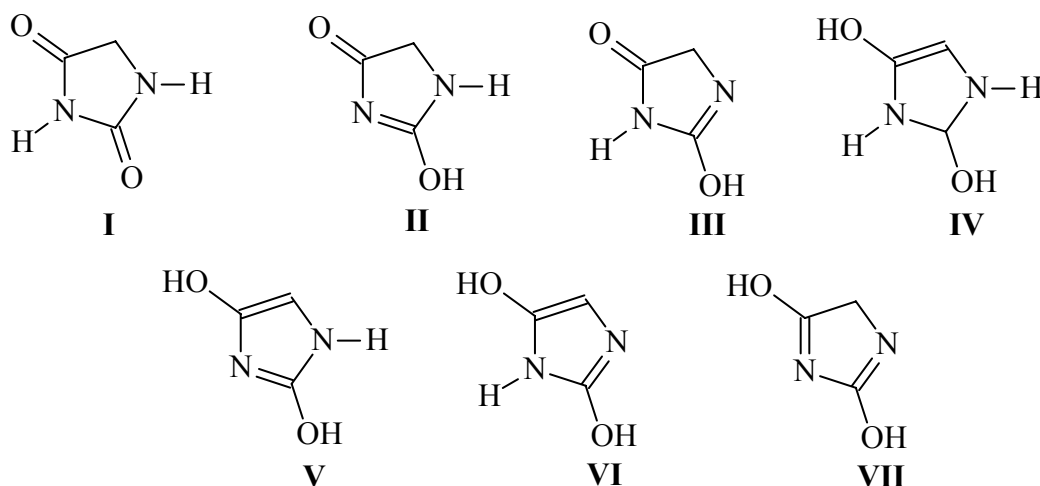


Figura 4: Formas tautoméricas da imidazolidina-2,4-diona

Já as reações da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona com agentes alquilantes resultam na formação de derivados 2-alkil-mercaptop; esta formação indica que a 2-tioxo-imidazolidin-4-ona também existe em formas tautoméricas (Figura 5). As 2-tioxo-imidazolidin-4-onas não

substituídas na posição 3 do anel (N-3) exibem tautomerismo de acordo com a estrutura I, e quando N-3 é um grupo alquil ou aril a 2-tioxo-imidazolidin-4-ona o tautomerismo corresponde a estrutura II (**WERE**, 1950).

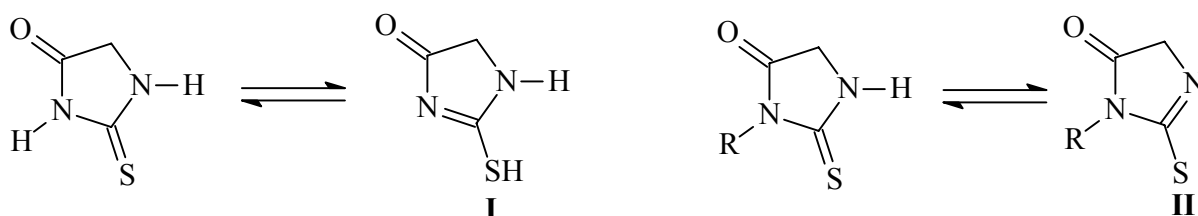
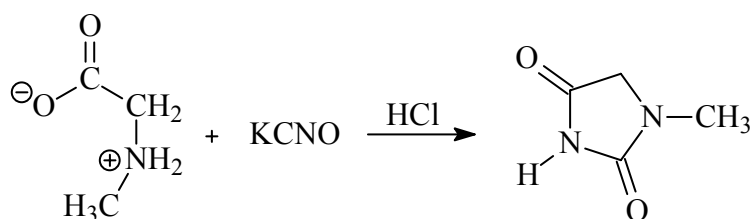


Figura 5: Tautomerismo da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Após a compreensão das formas tautoméricas e do comportamento químico das hidantoínas foram possíveis sínteses de vários derivados hidantoínicos. Um grande número de grupos de pesquisa desenvolveram várias rotas sintéticas para a obtenção de novos compostos, principalmente, para estudos biológicos, já que as imidazolidinas apresentam uma série de efeitos em organismos vivos interessantes. A partir deste ponto, serão mostradas aqui as sínteses mais interessantes e bem sucedidas.

Um dos métodos mais utilizados para a síntese de hidantoínas envolve a reação de α -aminoácidos com cianato de potássio. Esta reação foi realizada pela primeira vez em 1873 por **Urech** (*apud WERE*, 1950) e tem sido aplicada para a preparação de um grande número de hidantoínas substituídas na posição C-5, bem como na posição N-1 do anel imidazolidínico.

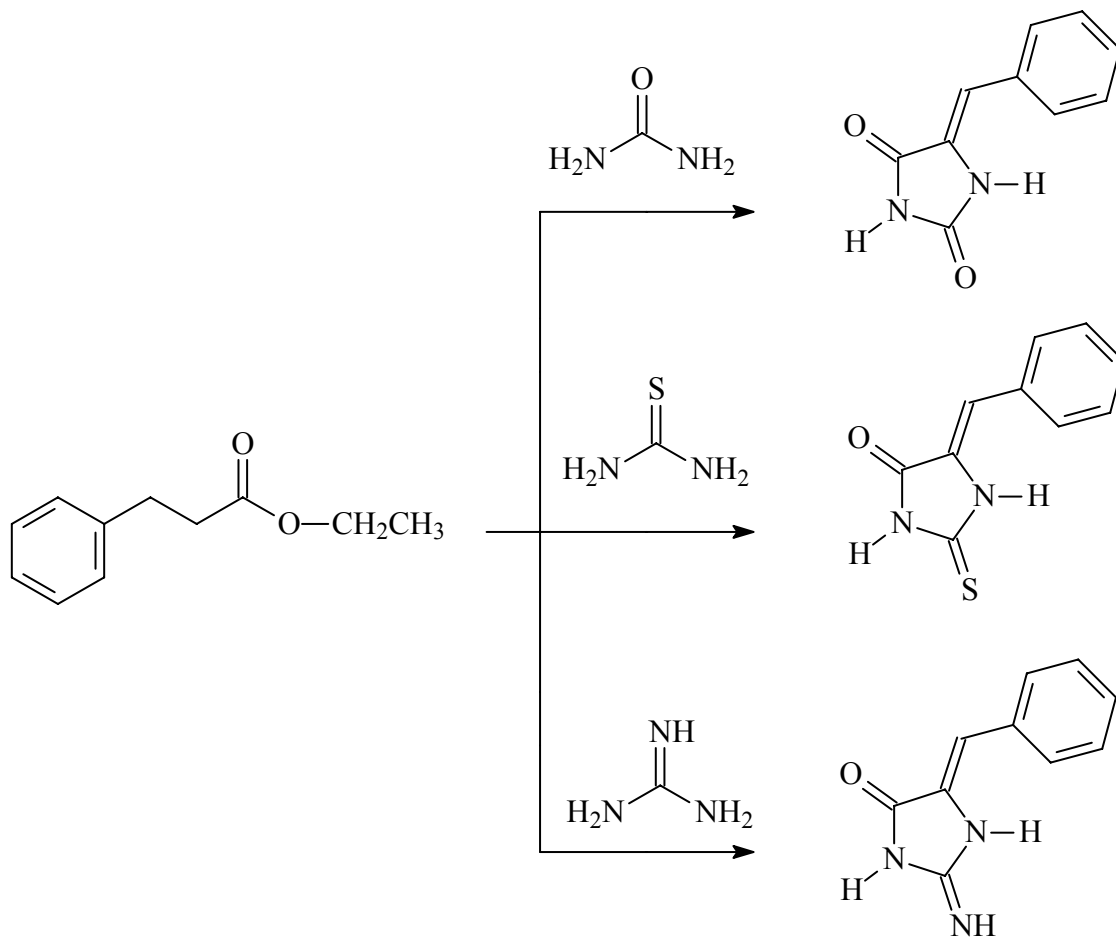
A 1-metil-imidazolidina-2,4-diona foi obtida por **Baumann** e **Hope-Seyler** (*apud WERE*, 1950) pela reação da sarcosina com cianato de potássio. Posteriormente, **Miller** e **Robson** (1938) propuseram esta reação na presença de ácido clorídrico (Esquema 8).



Esquema 8: Obtenção da 1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir da sarcosina e cianato de potássio

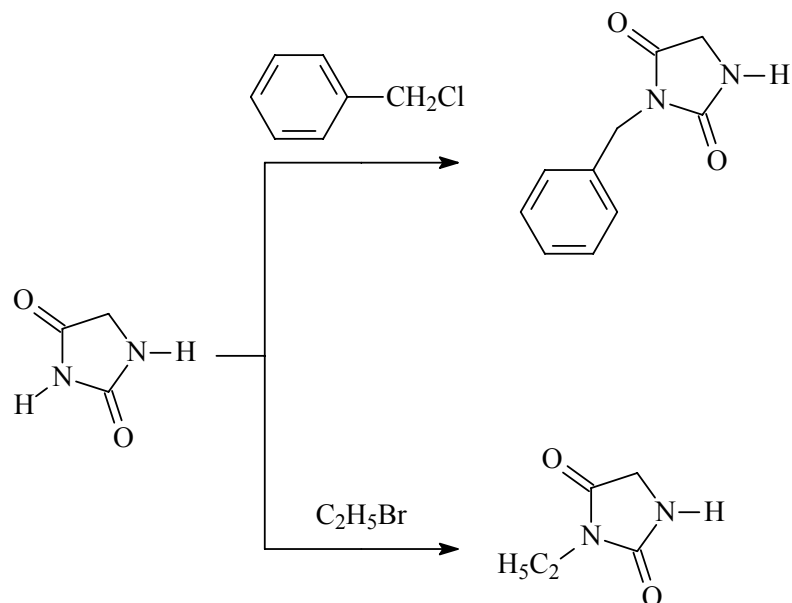
Uma reação bastante disseminada para a obtenção de imidazolidinas C-5 substituídas foi proposta por **Ruhemann** e **Stapleton** (*apud JOHNSON; BATES*, 1915), onde

fenilpropionato de etila foi reagido com uréia em solução alcoólica, sob aquecimento e na presença de etóxido de sódio. O produto desta reação é a 5-benzilideno-imidazolidinona. A substituição da uréia por tiouréia ou guanidina dá como produtos a 2-tioxo-5-benzilideno-imidazolidina-4-ona e a 2-amino-imidazolidina-4-ona, respectivamente (Esquema 9).



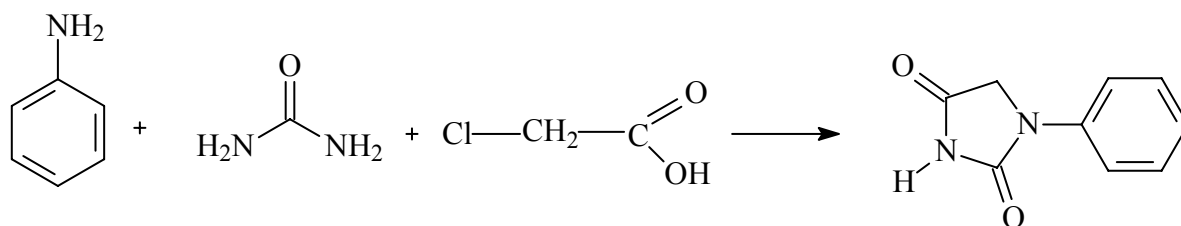
Esquema 9: Obtenção de derivados 5-benzilideno-imidazolidínicos a partir do fenilpropionato de etila, uréia, tiouréia e guanidina

Finkbeiner (1965) obteve derivados da imidazolidina-2,4-diona substituídos nas posições 3 ou 5 do anel heterociclo. A 3-benzil- e a 3-etil-imidazolidina-2,4-diona (Esquema 10) foram obtidas pela reação da imidazolidina-2,4-diona com cloreto de benzila e brometo de benzila, em meio alcalino, respectivamente.



Esquema 10: Obtenção da 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona a partir da imidazolidina-2,4-diona com cloreto de benzila e da 3-etil-imidazolidina-2,4-diona a partir da imidazolidina-2,4-diona com brometo de etila

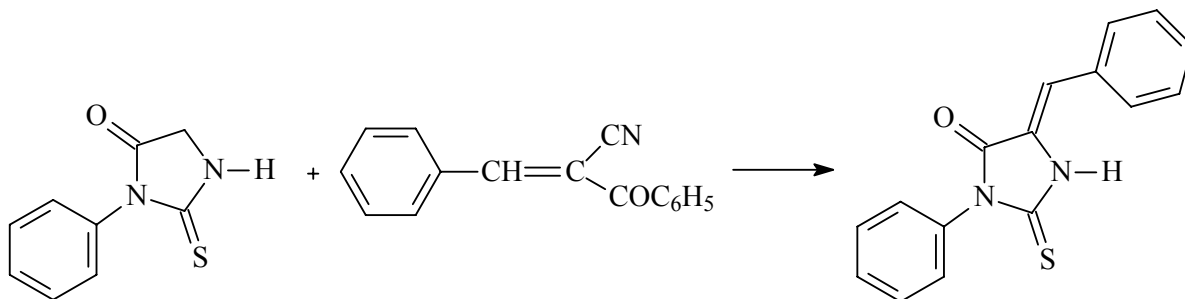
Kochkanyan, Israelyan e Zaritovskii (1978) obtiveram a 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona pela condensação direta da anilina com uréia e ácido cloroacético (Esquema 11). Estes mesmos pesquisadores propuseram a reação, em quantidades equimoleculares, da N-fenil-uréia, anilina e ácido monocloroacético para obtenção da 1,3-difenil-imidazolidina-2,4-diona.



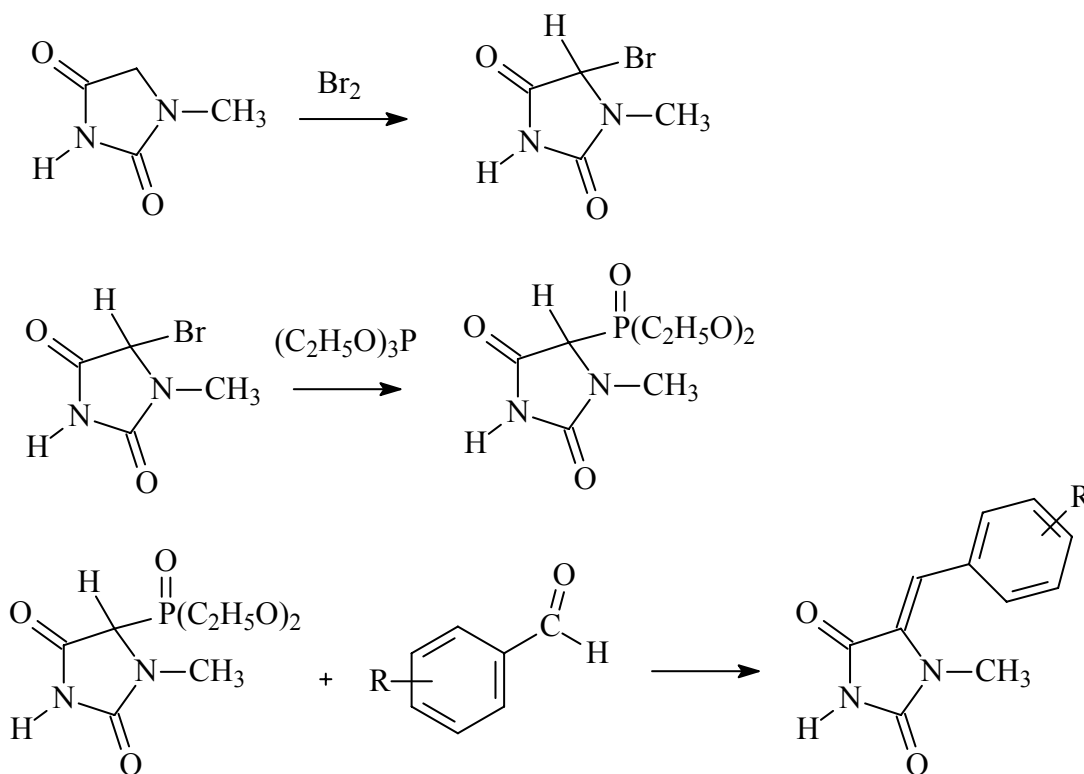
Esquema 11: Obtenção da 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona a partir da anilina, uréia e ácido cloroacético

A 5-benzilideno-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona foi obtida por **Daboun** e colaboradores (1982, p. 502) pela reação da 3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona com 2-benzoil-3-fenil-acrilonitrila (Esquema 12). Já **Meanwell** e colaboradores (1991) desenvolveram um método para obtenção de derivados 5-benzilideno-1-metil-imidazolidin-2,4-diona em três etapas; na primeira, faz-se a bromação do anel imidazolidínico na posição 5; na segunda, o anel imidazolidínico bromado reage com fosfito de trietila formando o ácido

fosfórico (2,5-dioxo-imidazolidin-4-il) dietil éster; e por último, este intermediário formado reage com benzaldeídos substituídos (Esquema 13)



Esquema 12: Obtenção da 5-benzilideno-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona a partir da 3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona e 2-benzoil-3-fenil-acrilonitrila

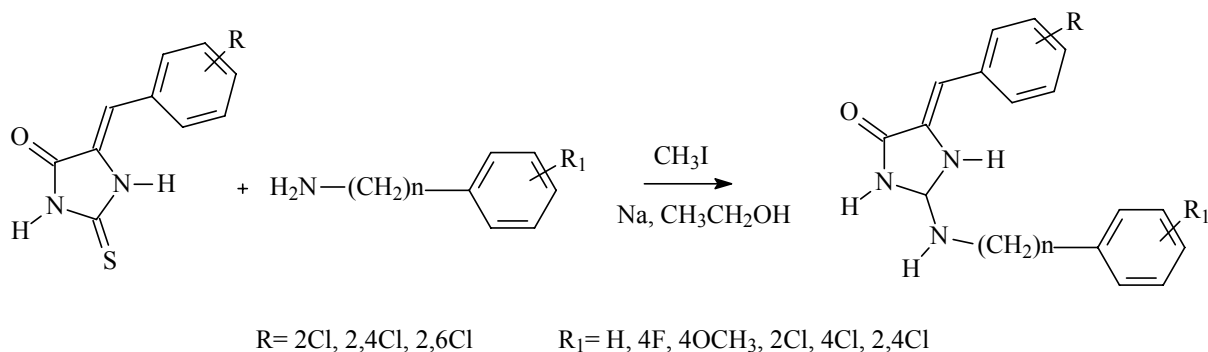


R= 2OH, 3OH, 2CH₃, 3CH₃, 2,3(CH₃)₂, 3CH₃O, 2,3(CH₃O)₂, 2NO₂, 3NO₂, 4NO₂

Esquema 13: Obtenção dos derivados 5-benzilideno 1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir da 1-metil-imidazolidina-2,4-diona, bromo, trietilfosfito e benzaldeídos substituídos

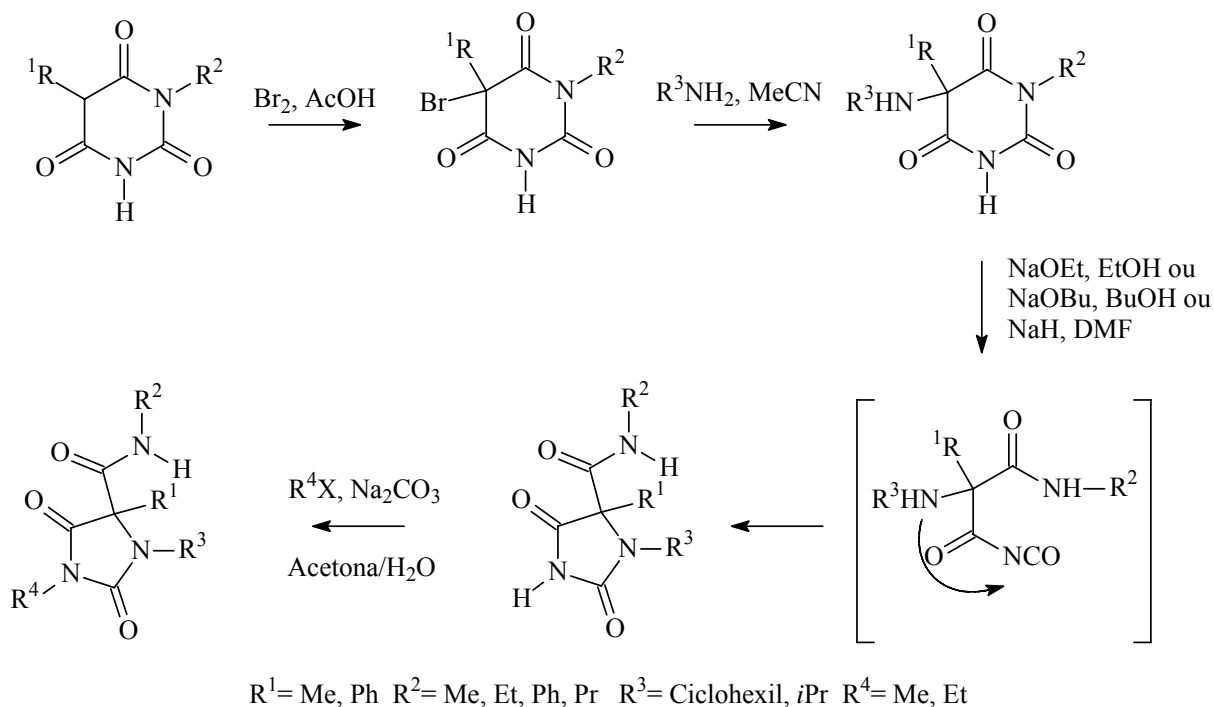
Szymanska e colaboradores (2002) obtiveram vinte e três derivados 5-arilideno-2-(2-fenil)-etileno-imidazolidin-4-onas pela reação de derivados 5-arilideno-2-tioxo-imidazolidin-

4-onas com aminas aromáticas substituídas com iodeto de metila, sódio e etanol (Esquema 14).



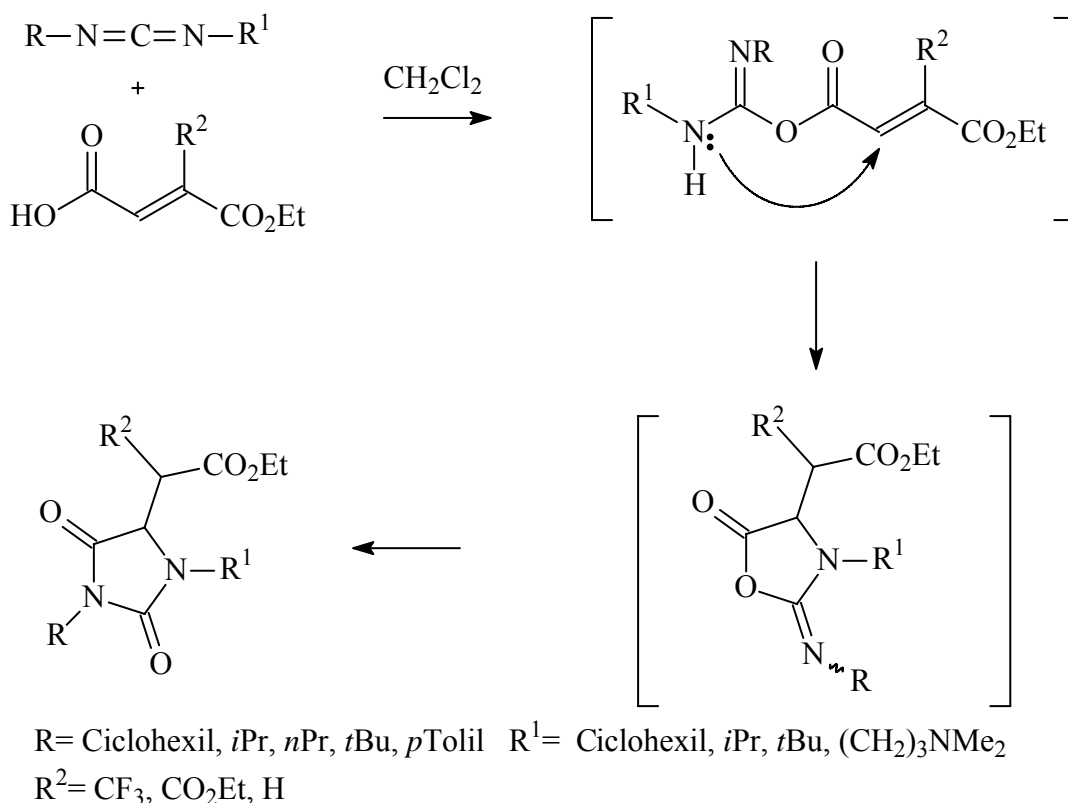
Esquema 14: Obtenção dos derivados 5-arilideno-2-(2-fenil)-etilenimidazolidin-4-ona a partir de derivados 5-arilideno-2-tioxiimidazolidin-4-ona tratadas com aminas aromáticas substituídas e iodeto de metila

5-carbamoil-hidantóinas tri e tetra-substituídas foram preparadas a partir de ácidos barbitúricos por **Gütschow** e colaboradores (2003). Os ácidos barbitúricos sofrem bromação e posterior reação com aminas primárias produzindo os ácidos 5-aminobarbitúricos, que foram submetidos a diferentes condições de rearranjo catalisadas por base para fornecer hidantóinas 1,5,5-trissubstituídas e 1,3,5,5-tetrassubstituídas (Esquema 15).



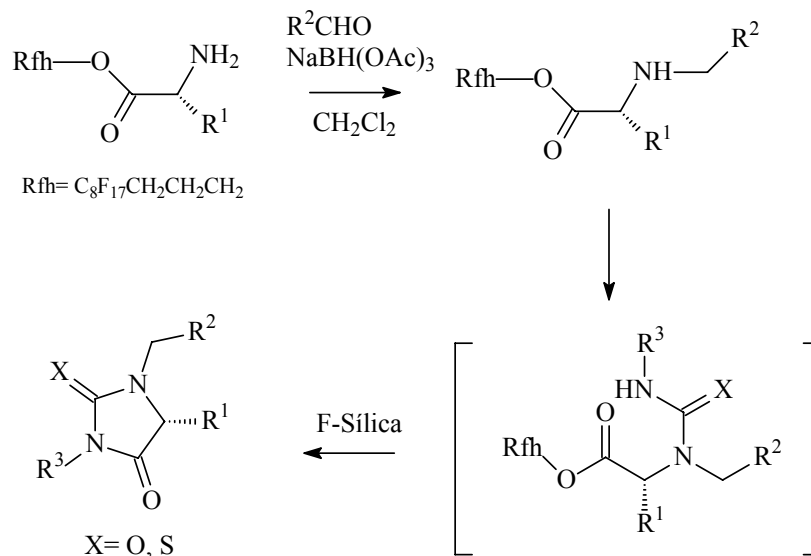
Esquema 15: Obtenção de 5-carbamoil-hidantóinas tri e tetra substituídas

Ácidos carboxílicos α , β -insaturados sofrem condensação dominó aza-Michael/O \rightarrow N de migração acílica com carbodiimidas produzindo hidantoínas N, N-dissubstituídas em bons rendimentos. Várias hidantoínas derivadas do ácido aspártico, incluindo derivados fluorinados, foram sintetizados por esse método (VOLONTERIO; ZANDA, 2003) (Esquema 16).



Esquema 16: Obtenção de hidantoínas N, N-dissubstituídas a partir de Ácidos carboxílicos α , β -insaturados e carbodiimidas

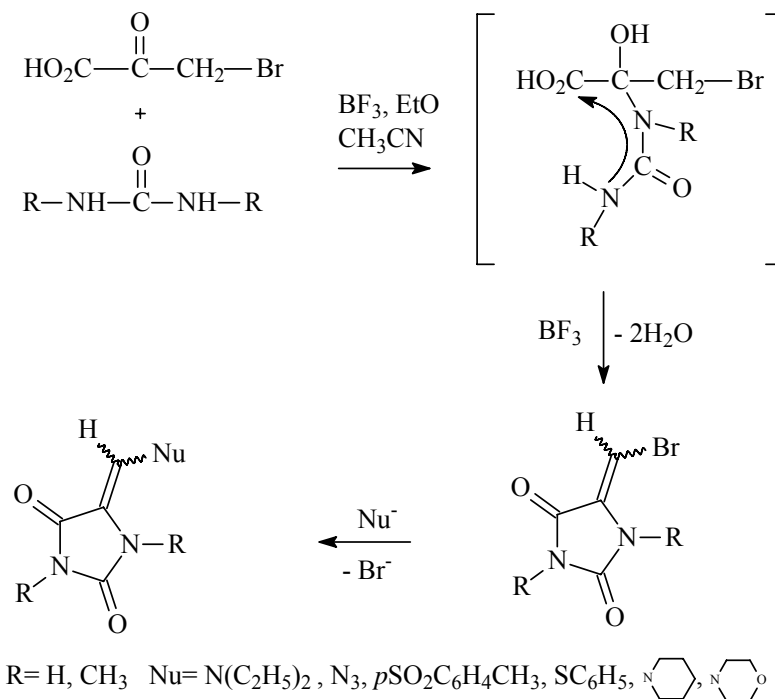
Zhang e Lu (2003) desenvolveram um método para a síntese de hidantoínas e tio-hidantoínas chamada “síntese fluorosa”. Nesta reação amino-ésteres com o grupo perfluoroalquil (R_{fh}) ligado reagem com isocianatos, seguido da ciclização de uréias com a saída simultânea do grupo fluoroso resultando nas hidantoínas e tio-hidantoínas. A purificação dos produtos foi realizada por extração em fase-sólida em colunas flash-flúor (Esquema 17).



$\text{R}^1 = \text{Me, } i\text{-Pr, benzil} \quad \text{R}^2 = \text{fenil, 2-furanil, 2-fluorenil} \quad \text{R}^3 = \text{fenil, 1-naftil, ciclohexil}$

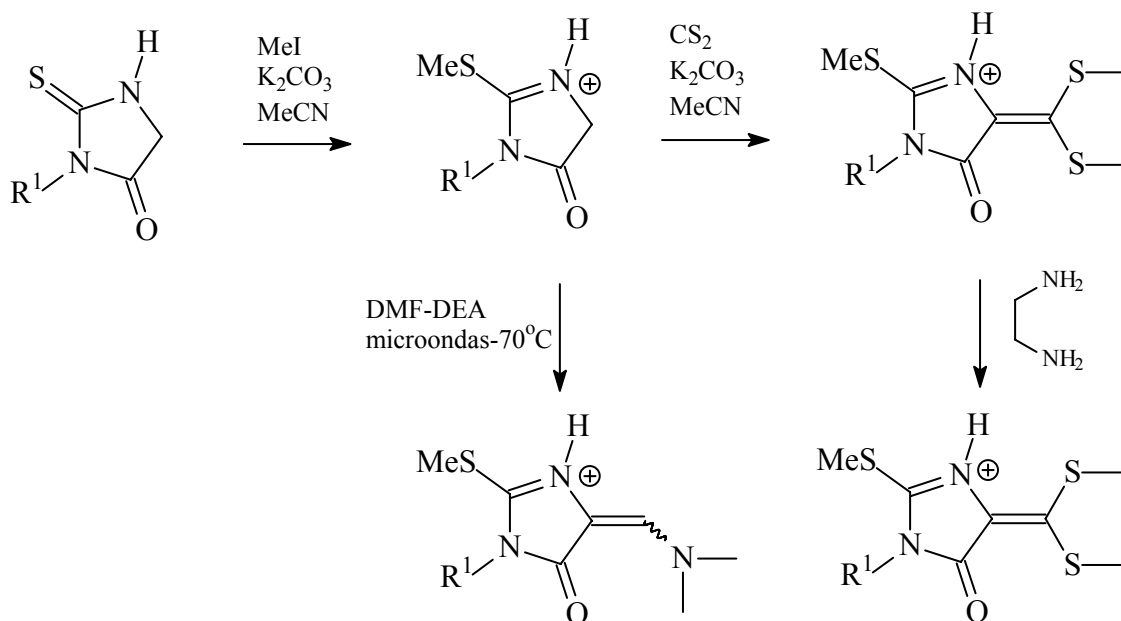
Esquema 17: Síntese fluorosa de hidantoínas e tio-hidantoínas

5-(bromometileno)-hidantoínas preparadas a partir do ácido bromopirúvico na presença de BF_3 , reagem com vários nucleófilos de nitrogênio, fósforo, enxofre e carbono por adição-eliminação para fornecer as correspondentes 5-(metileno)-hidantoínas-substituídas (**MATHUR; WONG; SHECHTER, 2003**) (Esquema 18).



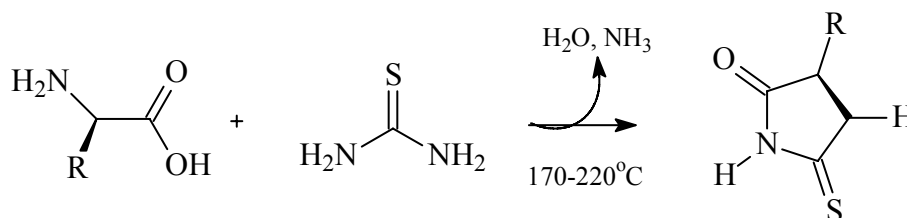
Esquema 18: Obtenção de 5-bromometileno-hidantoínas-substituídas

Bazureau e colaboradores (2004) propuseram uma nova rota sintética para a obtenção de 5-(imidazolidin-2-ilideno)-2-metilsulfanil-3,5-diidro-imidazol-4-onas usando intermediários ceteno-ditioacetil. Neste mesmo trabalho a reatividade de tio-hidantoínas frente a N, N-dimetilformamida dietilacetil (DMF-DEA) também foi explorada usando técnica de síntese sem-solvente e sob irradiação por microondas (Esquema 19).



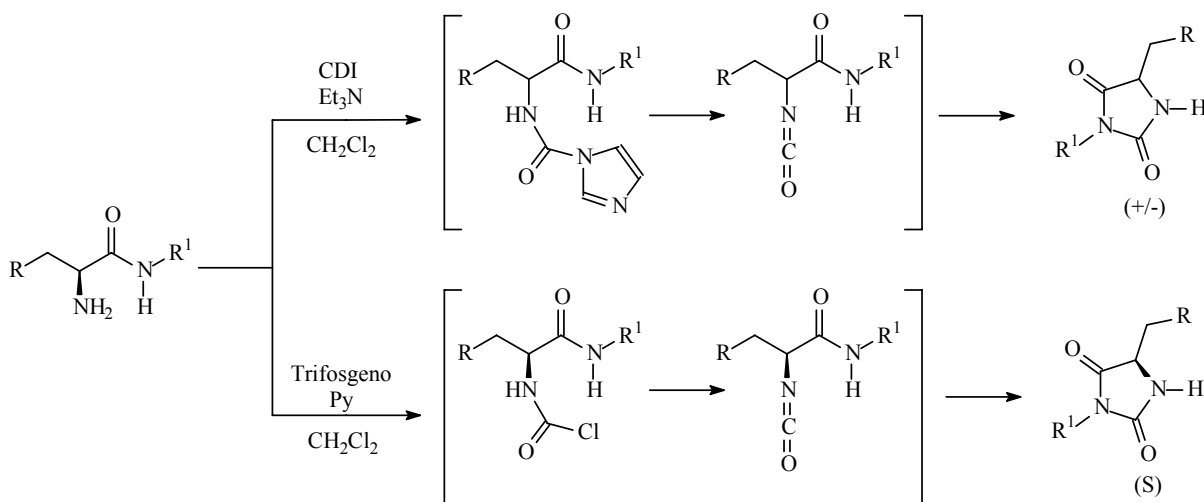
Esquema 19: Obtenção de 5-(imidazolidin-2-ilideno)-2-metilsulfanil-3,5-diidro-imidazol-4-onas usando intermediários ceteno-ditioacetil e reatividade de tio-hidantoínas frente a N, N-dimetilformamida dietilacetil (DMF-DEA)

Derivados de 2-tio-hidantoínas são produzidos pelo aquecimento de tiouréia e α -aminoácidos (alanina, valina, leucina, glicina, fenilalanina, prolina, cisteína, metionina, tirosina, etc). Este método oferece as vantagens de simplicidade, baixo custo, pouco trabalho e possibilidade de produção em grande escala (**WANG; SHEIKH; ZHANG, 2006**) (Esquema 20).



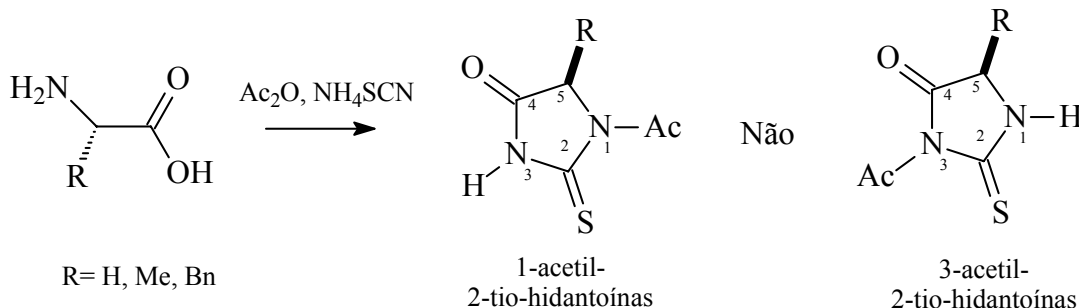
Esquema 20: Método geral de Preparação de 2-tio-hidantoínas a partir de α -aminoácidos

Zhang; Xing e Cuny (2006) propuseram um método para a preparação de hidantoínas enantiomericamente puras a partir de α -amino-amidas utilizando trifosgeno. Neste mesmo trabalho, eles propuseram que a racemização observada quando utilizavam 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) para esse tipo de reação é devido ao intermediário carbamato (Esquema 21).



Esquema 21: Obtenção de hidantoínas enantiomericamente puras a partir de α -aminoácidos utilizando trifosgeno e racemização utilizando 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).

Reyes e Burgess (2006) reagiram glicina, alanina e fenilalanina com anidrido acético e tiocianato de amônia resultando nas 1-acetil-2-tio-hidantoínas. Esses resultados contradizem dados da literatura que relataram esse tipo de reação, pois outros trabalhos mostram o produto principal sendo as 3-acetil-2-tio-hidantoínas. Eles chegaram a esta conclusão por meio de estudos de espectroscópicos de RMN (Esquema 22).



Esquema 22: Obtenção de 1-acetil-2-tio-hidantoínas a partir de aminoácidos, anidrido acético e tiocianato de amônia

1.1.2-Imidazolidinas Biologicamente Ativas

Desde que **Baeyer** (*apud* **FINKBEINER**, 1965) obteve a primeira hidantoína em 1861, um grande número de grupos de pesquisa vêm sintetizando e realizando testes biológicos com uma variedade enorme de derivados imidazolidínicos. As imidazolidinas apresentam uma diversidade de atividades biológicas, entre elas: anticonvulsivante, hipnótica, esquistomicida, antitumorais, cicatrizante, anti-hipertensivo, entre muitos outros. A partir deste ponto, este trabalho irá ressaltar importantes exemplos de compostos com atividade biológica.

Werneck (1916) introduziu na terapêutica o agente hipnótico 5-etil-5-fenil-3-metilimidazolidina-2,4-diona (Figura 6), conhecido na terapêutica como Nirvanol. Este composto é eficaz contra ataques generalizados tônico-clônicos e contra ataques parciais. A DE_{50} contra eletrochoque máximo em camundongos é de 61 mg/Kg e a DE_{50} antipentilenotetrazol é de 30mg/Kg.

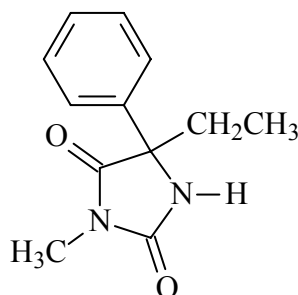


Figura 6: 5-etil-5-fenil-3-metilimidazolidina-2,4-diona

Em 1938 foram constatados os importantes efeitos anticonvulsivos da 5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (fenitoína) (Figura 1). Este efeito foi observado por **Merrit** e **Putnam** (1938) contra ataques convulsivos induzidos em gatos e eles recomendaram o uso da fenitoína, como anticonvulsivante no tratamento das crises epilêpticas. Atualmente, é utilizada no tratamento de convulsões parciais e tônico-clônicas, mas não nas crises de ausência (**McNAMARA** *apud* **HARDMAN** et al, 1986). As propriedades sedativas foram determinadas pelos grupos fenila na posição 5 do anel imidazolidínico.

A atividade anticonvulsivante de vários derivados da 5-alkil-5-fenilimidazolidina-2,4-diona também foi verificada em camundongos. Os compostos 5-alkil-5-(*o*-hidróxi-fenil)-

imidazolidina-2,4-diona (Figura 7) são potentes anticonvulsivantes, já os isômeros não apresentam esta atividade. A metilação do átomo de nitrogênio do anel imidazolidínico produz compostos com alta atividade anticonvulsivante bloqueando os ataques experimentais induzidos pelo metrazol. Os compostos 5-(*p*-alil-hidróxi-fenil)-5-alkuil-imidazolidina-2,4-diona também são eficientes em bloqueio convulsivos induzidos pelo pemetrazol, já os isômeros apresentam ação anticonvulsivante induzida por eletrochoque (NITZ; PERSCH; SCHMIDT, 1955).

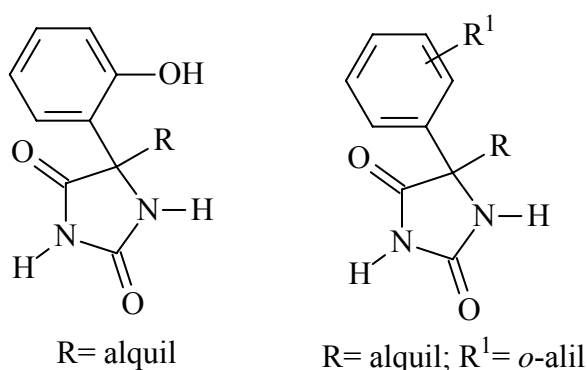


Figura 7: 5-alkuil-5-(*o*-hidróxi-fenil)-imidazolidina-2,4-diona e 5-(*p*-alil-hidróxi-fenil)-5-alkuil-imidazolidina-2,4-diona

A etotoína (3-etil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona) (figura 8) pode ser recomendada para pacientes hipersensíveis à fenitoína, também é eficaz contra ataques generalizados tônico-clônicos e contra ataques parciais. A DE₅₀ contra eletrochoque máximo em camundongos é de 86mg/Kg e a DE₅₀ antipentilenotetrazol é de 48mg/Kg (PORTER; PITLICK *apud* KATZUNG, 1986).

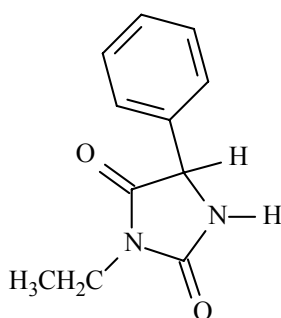


Figura 8: 3-etil-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona

Derivados da 3-[(3-substituído-2-tioxo-imidazolidina-4,5-diona-1-il)-imino]-1H-2-indolinonas foram sintetizados por Karali e colaboradores (1998) sendo verificado a

atividade anticonvulsivante contra crises induzidas por eletrochoque máximo (MES) e por pentilenotetrazol ministrado por via subcutânea em ratos (ScMet). Os compostos 1-alil-3-(2-oxo-1,2-diidro-indol-3-il-ideno-amino)-3-substituído-2-tioxo-imidazolidina-4,5-diona (figura 9) foram os mais potentes.

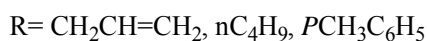
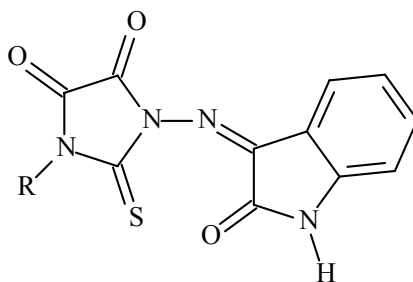


Figura 9: 1-alil-3-(2-oxo-1,2-diidro-indol-3-il-ideno-amino)-3-substituído-2-tioxo-imidazolidina-4,5-diona

Uma bateria de ensaios de drogas anticonvulsivantes foi realizado em porcos-da-índia machos pesando de 250-300g em derivados 5-(cicloespiro)-imidazolidina-2,4-diona. As 5-(cicloespiro)-imidazolidina-2,4-diona (figura 10) foram as mais potentes, apresentando uma CE₅₀ de 0,800 ± 0,070 e 0,010 ± 0,0020(NAYDENOVA et al., 2002).

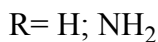
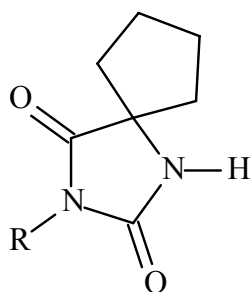


Figura 10: 5-(cicloespiro)-imidazolidina-2,4-diona. As 5-(cicloespiro)-imidazolidina-2,4-diona

Ozkirimli e Hamali (1995) testaram a atividade hipnótico-sedativa induzida pelo pentobarbital nos derivados 2-tioxo-4,5-imidazolidinônicos. Eles sintetizaram e observaram que os compostos N-amino-benzilideno-3-ciclo-hexil-1-substituído-2-tioxo-4,5-diona (Figura 11) apresentaram maior atividade hipnótica.

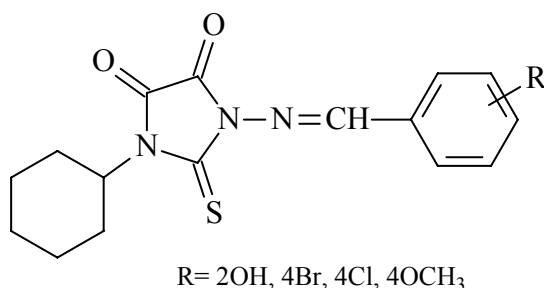


Figura 11: Derivados N-amino-benzilideno-3-ciclo-hexil-1-substituído-2-tioxo-4,5-diona

Outra atividade importante apresentada pela 5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona é a ação contra vermes adultos de *Schistosoma mansoni* de ratos portadores da esquistossomose mansônica. Outro composto que também apresenta esta atividade é a 5-(*p*-cloro-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (Figura 12) (LUTTERMOSER; BOND, 1954 *apud* WERBEL; ELSLAGER, 1977).

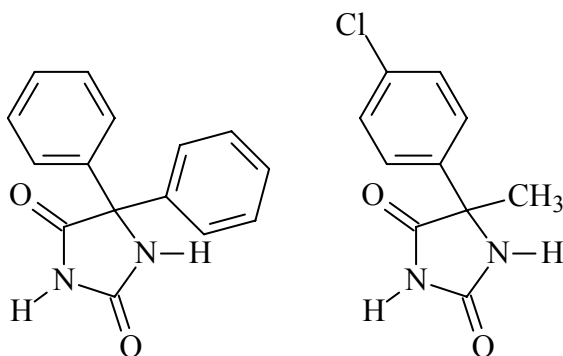


Figura 12: 5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona e 5-(*p*-cloro-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona

Uma droga bastante versátil foi sintetizada em 1964 por **Wilhelm** e colaboradores (*apud* TAVARES, 2001), a 1-(5-nitro-2-tiazolil)-imidazolidin-2-ona (Niridazol). Este composto apresenta atividades esquistossomicida, antibacteriana e mutagênica. A atividade antiparasitária do Niridazol é devido ao seu metabólito 1-tiocarbamoil-imidazolidin-2-ona formado por redução no *Schistosoma mansoni* (Figura 13) (CATTO; TRACY; WEBSTER, 1984).

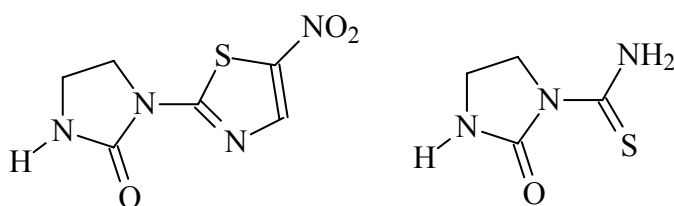


Figura 13: 1-(5-nitro-2-tiazolil)-imidazolidin-2-ona e 1-tiocarbamoil-imidazolidin-2-ona

Peng, Márquez e Driscoll (1975) estudaram uma série de derivados imidazolidínicos com caráter lipofílico variados que foram utilizados como carregadores para mustardas nitrogenadas a fim de serem avaliados como antitumorais no Sistema Nervoso Central (SNC). As 3-[2-bis-(2'-cloro-etil)-amino]-etil-5,5-alkil-imidazolidina-2,4-dionas (Figura 14) apresentaram atividade frente a vários tipos de câncer, sobretudo a leucemia linfocítica (P388), a leucemia linfóide (L1210) e o melanocarcinoma (B16).

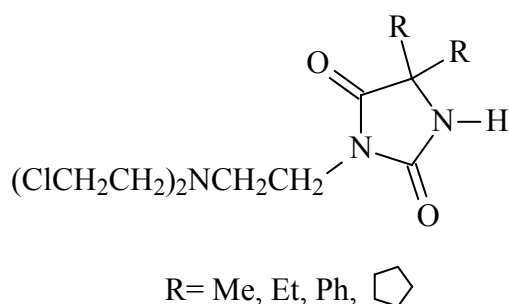


Figura 14: 3-[2-bis-(2'-cloro-etil)-amino]-etil-5,5-alkil-imidazolidina-2,4-dionas

Uma droga muito utilizada na indústria de cosméticos é a alantoína (4-fenil-imidazolidina-2,4-diona-uréia) (Figura 15). **Bateman** (*apud* **GRAYSON; MARTIN; ECKROTH**, 1980) analisaram e verificaram propriedades cicatrizantes desta molécula.

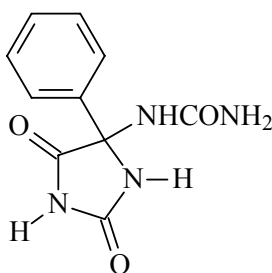


Figura 15: 4-fenil-imidazolidina-2,4-diona-uréia

Ryan e colaboradores (1986) estudou a 3-{4-[4-(3-metil-fenil)-1-piperazinil]-butil}-imidazolidina-2,4-diona (Figura 16) e observou ação antagonista nos α_1 -adrenoceptores *in vivo* e *in vitro*. Esta imidazolidina mostrou-se um potente agente anti-hipertensivo oral em ratos e gatos. Foi observado também que este composto interagiu com α_2 -adrenoceptores e receptores serotoninérgicos (5-HT₂) e dopaminérgicos (DA-2).

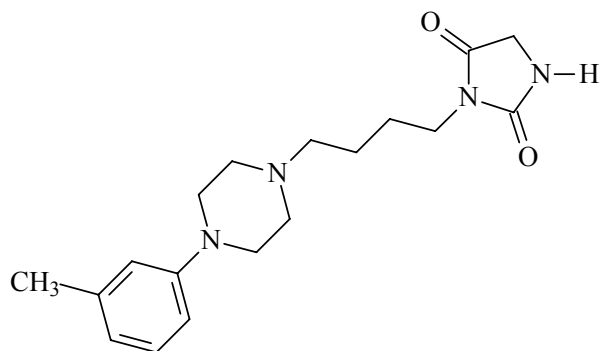


Figura 16: 3-[4-[4-(3-metil-fenil)-1-piperazinil]-butil]-imidazolidina-2,4-diona

Derivados 5-(3,5-diisobutil-4-hidroxi-benzilideno)-imidazolidínicos (Figura 17) apresentaram atividade antiinflamatória devido a inibição da enzima 5-lipoxigenase com $IC_{50} < 1\mu M$ (UNANGST et al, 1993).

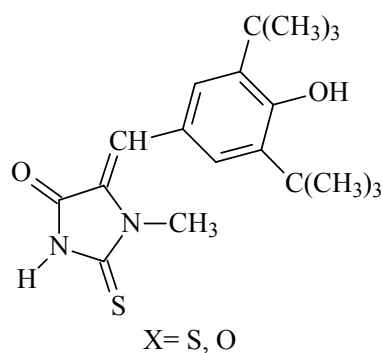


Figura 17: Derivados 5-(3,5-diisobutil-4-hidroxi-benzilideno)-imidazolidínicos

Hudson (2000) estudou os receptores da imidazolidina e verificou que eles estão farmacologicamente relacionados com os α_2 -adrenoceptores via agonista Clonidina (2-[2,6-dicloro-fenil-imino]-imidazolidina) e o α_2 -antagonista Idazoxano (Figura 18). Além de produzir hipotensão como efeito principal, a Clonidina causa sedação e bradicardia, enquanto o Idazoxano mostra-se altamente bloqueador da ação hipotensora (**HARDMAN** et al, 1996).

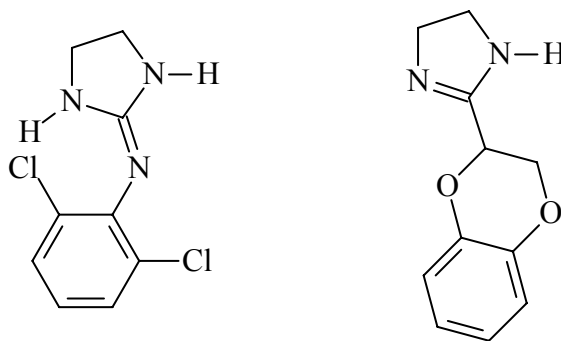


Figura 18: Clonidina e Idazoxano

O efeito anti-hiperglicêmico foi estudado com a 1-(3-bromo-benzo[b]furano-2-il-sulfonil)-imidazolidina-2,4-diona (Figura 19) em ratos normais e diabéticos, por via oral (NAKAYAMA et al, 1995). Eles observaram que os ratos normais apresentaram efeito hipoglicêmico e os ratos diabéticos efeito hiperglicêmico após a administração de 100mg/Kg da imidazolidina.

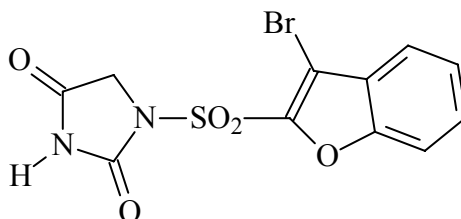


Figura 19: 1-(3-bromo-benzo[b]furano-2-il-sulfonil)-imidazolidina-2,4-diona

Em 1986 foi introduzido na terapêutica o Dantroleno (1-[(5-4-nitro-fenil)-furano-2-il-metileno)-amino]-imidazolidina-2,4-diona (Figura 20) como agente miorelaxante esquelético, atuando, seletivamente, na liberação de Ca^{2+} do Retículo Sarcoplasmático (SR) (WARD; CHAFFMAN; SORKAM, 1986). Este é o único fármaco efetivamente indicado no tratamento da hipertermia maligna ou esclerose múltipla (MACLENNAN; PHILLIPS, 1992). Recentemente, o mecanismo de ação deste fármaco foi elucidado e envolve os canais de Ca^{2+} modulados pelos receptores rianodina (ZHÃO et al., 2001).

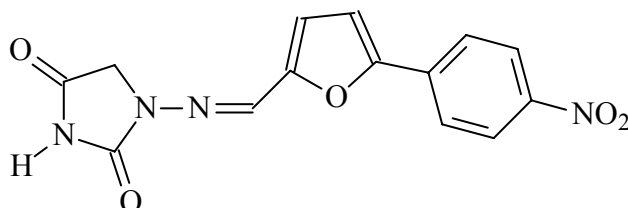


Figura 20: (1-[(5-4-nitro-fenil)-furano-2-il-metileno)-amino]-imidazolidina-2,4-diona (Dantroleno)

Dannhardt e colaboradores (2003) estudaram a influência de diferentes grupos doadores e aceptores de H em posições específicas sobre a afinidade específica ao sítio glicina do receptor NMDA. Eles investigaram uma série de novos derivados 3-indolilmetil, entre eles, alguns com substituintes cíclicos: imidazolidinas-2-onas e tio-hidantoínas (Figura 21). Foi observado que os compostos contendo uma hidantoína na posição 3 são os mais promissores. Os derivados hidantoínicos foram os mais potentes inibidores da ligação, ao sítio glicina específico, do agonista [³H] MDL-105,519 em membrana cortical cerebral de porcos. Eles promoveram, também, uma série de substituições na posição 5 do núcleo imidazolidínico e fizeram um estudo de relação estrutura-atividade com os compostos obtidos. Valores de log P indicaram permeabilidade cerebral e alguns compostos apresentaram atividade anticonvulsivante *in vivo*.

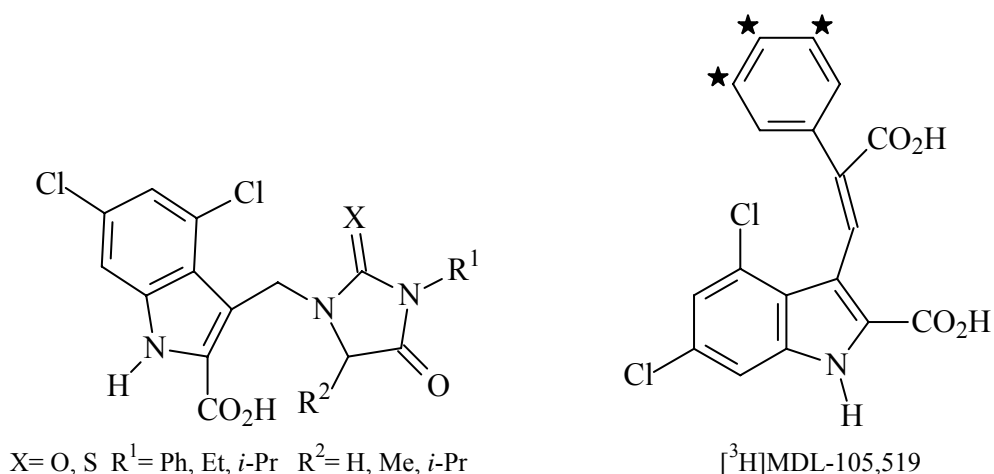
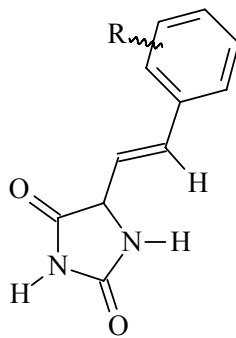


Figura 21: 4,6-dicloroindol-2-ácido carboxílico com substituintes hidantoínicos na posição 3 e estrutura do [³H] MDL-105,519

A atividade anticonvulsivante utilizando o ensaio de eletrochoque máximo foi avaliada para várias fenilmetileno-hidantoínas e para seus análogos com anéis não-fenílicos (Figura 22). Os anéis fenílicos foram substituídos com vários grupos. As fenilmetileno-hidantoínas com anéis fenílicos substituídos com grupos alquil foram as que exibiram melhores atividades anticonvulsivantes. As fenilmetileno-hidantoínas substituídas com grupos polares, tais como -NO₂, -CN e -OH foram as menos ativas. Substituições dos anéis fenílicos por anéis heteroaromáticos reduziram ou causaram a perda da atividade anticonvulsivante (THENMOZHIAL; WONG; CHUI, 2004).



R= alquil (-R), alcoxil (-OR), N-alquil (-NR), -OH, halogênios (-X), -CN, -CF₃, -NO₂

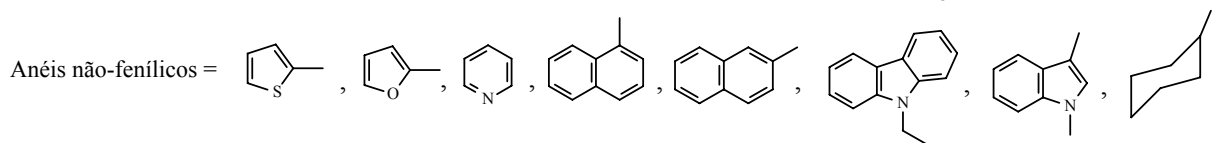
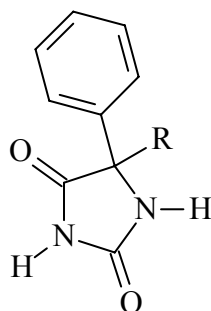


Figura 22: Estrutura dos derivados fenilmetileno-hidantoínas

Brouillette; Brown; Zha (2004) desenvolveram um estudo de QSAR para a ligação de hidantoínas (Figura 23) aos canais de sódio voltagem-dependente neuronais. Foi estudada a afinidade de ligação aos canais de sódio voltagem-dependente neuronais usando o ensaio do ligante [³H]-batracotoxina A 20-benzoato. Verificou-se a importância do anel hidantoinico para uma boa ligação aos canais de sódio. Após os estudos eles chegaram às seguintes conclusões: (1) o anel hidantoinico não é determinante para a ação dos compostos com cadeias alquil longas, mas é importante para compostos com cadeias curtas; (2) o grupo farmacofórico contém duas regiões hidrofóbicas, e uma terceira região que pode aumentar a ligação para promover inibidores nanomolares.



R= CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₅H₁₁, C₉H₁₉

Figura 23: Estrutura das hidantoínas ligantes aos canais de sódio

Momekov e colaboradores (2005) sintetizaram complexos de platina(II) com ciclobutanespiro-5'-hidantoína (PtCBH) e ciclo-heptanespiro-5'-hidantoína (PtCHTH) (Figura 24). Estes novos complexos exerceram efeitos citotóxicos em concentrações micromolares contra várias linhagens de células tumorais. A avaliação dos efeitos de PtCBH, PtCHTH e das drogas antineoplásicas cisplatina e oxaliplatina contra culturas de células epiteliais renais revelaram que os complexos hidantoínicos foram muito menos nefrotóxicos *in vitro*.

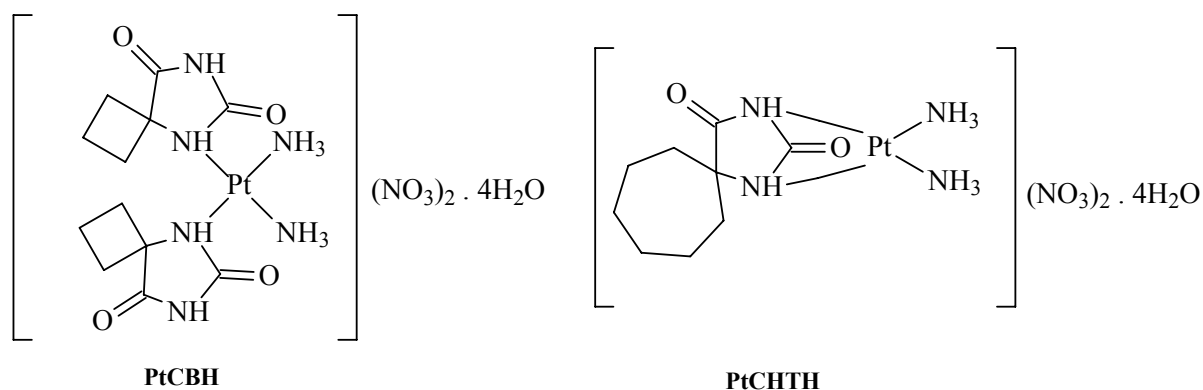


Figura 24: Estruturas dos complexos de Pt(II) PtCBH e PtCHTH

Algumas hidantoínas preparadas a partir de L-aminoácidos (Figura 25) inibiram especificamente leucemia murina e linfócitos T humanos e mostraram seletividade protegendo fibroblastos humanos normais. Esses compostos mostraram também elevada citotoxicidade (**MINTAS** et al., 2005).

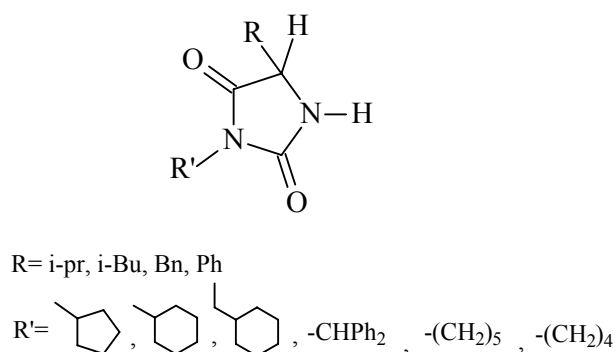
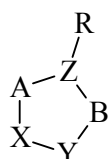


Figura 25: Estrutura das hidantoínas derivadas de L-aminoácidos

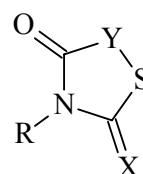
2,4-tiadiazolidinonas-2,4-dissubstituídas (TDZD) são descritas como os primeiros inibidores ATP-não competitivo da Glicogênio Sintase Quinase-3 (GSK-3). **Martinez** e colaboradores (2005) fizeram um estudo SAR sobre TDZD com modificações no anel heterociclo e testaram a influência de cada heteroátomo sobre o efeito biológico. Então eles obtiveram várias classes de compostos, tais como: hidantoínas, ditiazolidindionas, rodaninas e maleimidias (Figura 26) que foram testados como inibidores da GSK-3. Os estudos revelaram que os compostos obtidos apresentam inibição seletiva da GSK-3.

Compostos relacionados à Maleimida



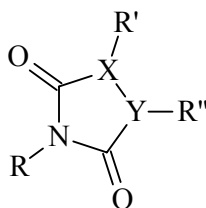
X= CH, CH₂
 Y= CH, CH₂
 Z= N, CH₂, O
 A= CH₂, C=O
 B= CH₂, C=O
 R= H, CH₃, CH₂Ph, CH₂CO₂Et

Compostos relacionados à Rodanina



X= S, O
 Y= CH₂
 R= H, CH₃, CH₂COOH, NH₂, Bn, CH₂COPh

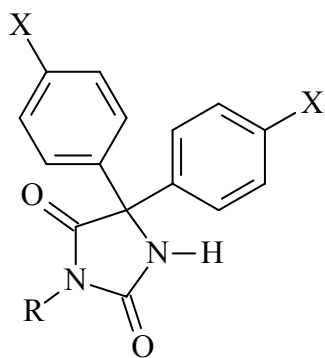
Compostos relacionados à Ditiazolidindiona, triazolindiona e hidantoínas



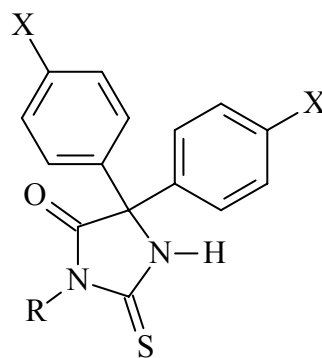
X= S, N
 Y= S, N, CH₂
 R= CH₃, Ph, CH₂Ph,
 R'= H, CH₃, COPh, CH₂COPh

Figura 26: Estrutura dos compostos derivados da TDZD

A enzima FAAH (do inglês fatty acid amid hydrolase) tem papel essencial na hidrólise de ácidos graxos bioativos endógenos. Várias substâncias têm sido estudadas como inibidores desta enzima. **Lambert** e colaboradores (2006) sintetizaram 58 derivados imidazolidina-2,4-diona e 2-tioimidazolidina-4-ona (Figura 27) e avaliaram essas substâncias como possíveis inibidores da FAAH. Dos compostos sintetizados, vários exibiram atividade inibitória da FAAH e não apresentaram afinidade por receptores canabinóides CB₁ e CB₂.



X= H, Cl, Br, F, Me, OMe
 R= H, C₂H₅, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅,
 C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₄H₂₉, C₆H₁₁, C₆H₅
 CH₂C₆H₅, (CH₂)₂C₆H₅



X= H, Cl, Br
 R= H, C₂H₅, *n*C₄H₉, *i*C₄H₉, (CH₂)₃OCH₃,
 (CH₂)₃OH, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇
 C₁₀H₂₁, C₁₄H₂₉, C₁₆H₃₃, C₁₈H₃₇, C₁₈H₃₅,
 C₆H₁₁, C₆H₅, CH₂C₆H₅, (CH₂)₂C₆H₅

Figura 27: Estrutura das 3-substituída-5,5'-difenilimidazolidina-2,4-diona e 3-substituída-5,5'-difenil-2-tioimidazolidina-4-ona

Obesidade e Síndrome metabólica, bem como dependência de drogas (nicotina, álcool, opiáceos), são as principais aplicações terapêuticas para antagonistas e agonistas inversos de receptores canabinóides CB₁. **Lambert** e colaboradores (2006) relataram a síntese e a relação estrutura-afinidade de derivados 1,5-difenilimidazolidina-2,4-diona e 1,3,5-trifenilimidazolidina-2,4-diona e, também, de seus “tio” isósteros (Figura 28). Os compostos exibiram interessante afinidade e seletividade para receptor canabinóide CB₁. Os derivados 1,3-Bis(4-bromofenil)-5-fenilimidazolidina-2,4-diona e 1,3-Bis(4-clorofenil)-5-fenilimidazolidina-2,4-diona foram os compostos que apresentaram a mais alta afinidade para o receptor CB₁.

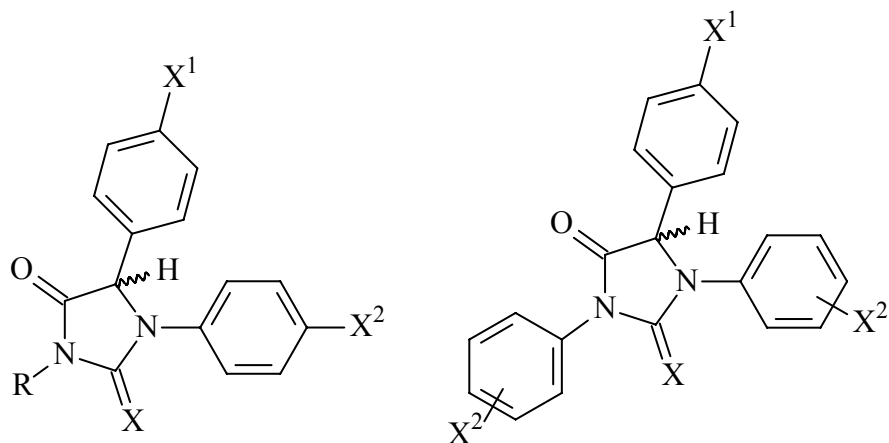


Figura 28: Estrutura dos derivados 1,5-difenilimidazolidina-2,4-diona e 1,3,5-trifenilimidazolidina-2,4-diona e de seus “tio” isómeros

Uma série de hidantoínas 1,5-dissubstituídas (Figura 29), as quais foram desenvolvidas para interagirem com o sítio ligante de ATP do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico(EGFR), foram sintetizadas e avaliadas para inibição da atividade cinase do EGFR e ação antiproliferativa. Alguns desses compostos, caracterizados por substituintes 1-feniletil e 5-(E)-benzilideno, inibiram a autofosforilação e, também, inibiram o crescimento e proliferação de células humanas A431 que expressavam EGFR. Esses compostos podem ser utilizados como exemplos de novos protótipos para inibidores de tirosina cinase (MOR, et al, 2006).

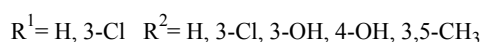
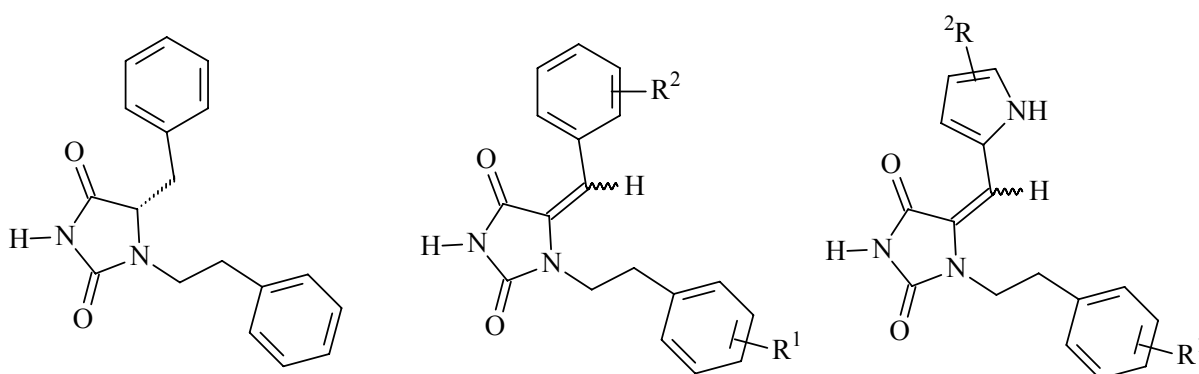


Figura 29: Estrutura das hidantoínas 1,5-dissubstituídas

Chikhalia; Desai; Patel (2006) sintetizaram novas N,N'-bis(3,4-dimetóxiifenil)-5-(arilideno)-2-tiohidantoínas (Figura 30). As substâncias obtidas foram testadas e apresentaram atividades antibacteriana contra diferentes microorganismos e anti-HIV.

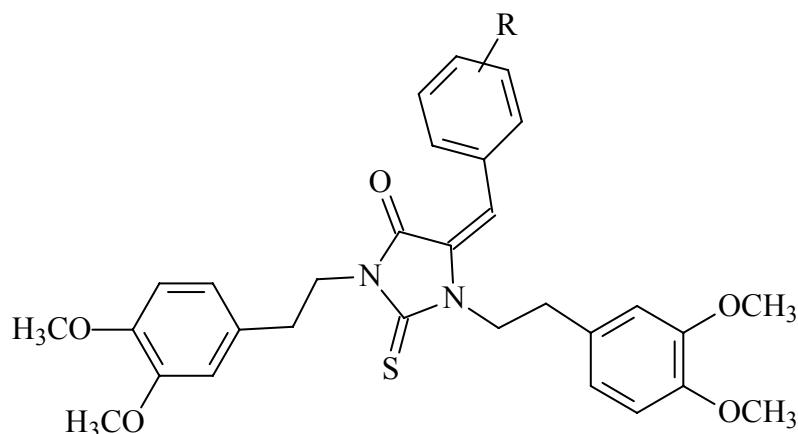
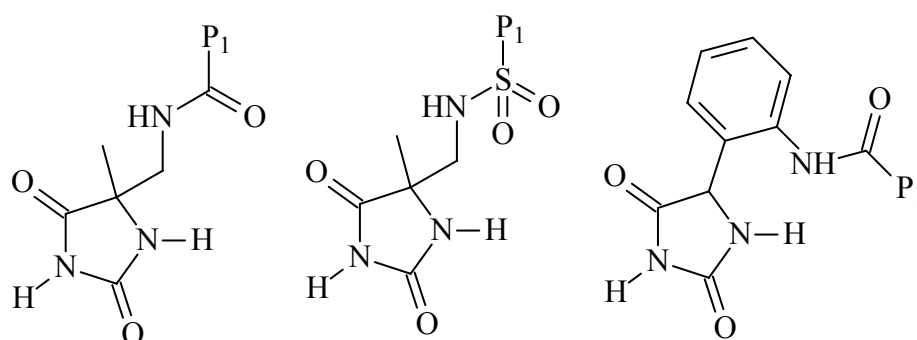


Figura 30: Estrutura das N,N'-bis(3,4-dimetóxiifenil)-5-(arilideno)-2-tiohidantoínas

Shepeck e colaboradores (2007) descobriram inibidores seletivos e potentes da enzima conversora de TNF- α (TACE) que restitui a ligação mútua do grupo ligante zinco hidroxamato com os seguintes heterociclos: hidantoínas, triazolona e imidazolona. Esses novos heterociclos são inibidores de uma zinco metaloprotease e foram planejados usando um modelo farmacóforo descrito para hidantoínas e pirimidinetriona (barbituratos) inibidores da TACE (Figura 31).



$P_1 = 4\text{-}[(2\text{-metil-4-quinolinil)metóxi}]$ fenil

Figura 31: Hidantoínas inibidoras da TACE

1.2- Definição e História da Análise Térmica

Análise Térmica é definida como: “Um conjunto de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida, enquanto a amostra é submetida a uma programação de temperatura” (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

Em 1903, foi descrita a primeira termobalança utilizando-se a microbalança de torção de quartzo equipada com um forno elétrico para o estudo da perda de massa aquecendo zircônia e outros minerais. A designação do termo termobalança surgiu em 1915 e a primeira termobalança comercial surgiu nos Estados Unidos, através dos laboratórios da Niagara eletrônica, avaliada como instrumento em 1949.

A análise térmica diferencial é uma técnica em que a temperatura de uma amostra é comparada com a temperatura de um material termicamente inerte. A mudança de temperatura na amostra com relação à referência deve-se a processos físicos e químicos e é detectada por um método diferencial, conforme ilustrado na figura 32.

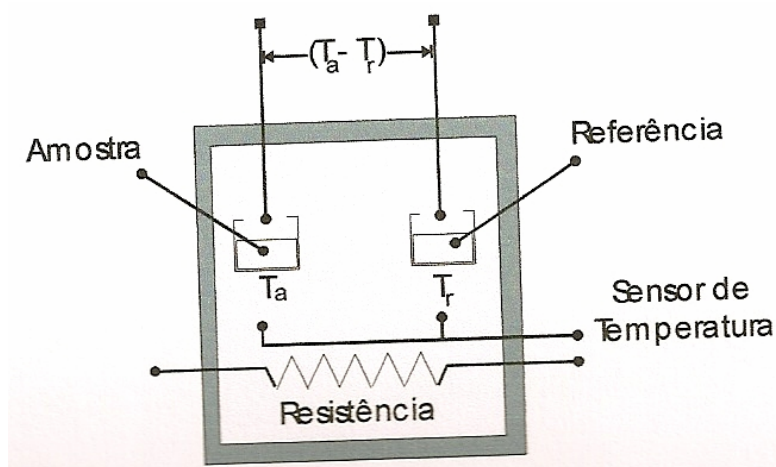


Figura 32: Esquema de um aparelho de Análise Térmica Diferencial

O que diferencia a análise térmica das outras técnicas analíticas instrumentais é o desenvolvimento progressivo em função dos trabalhos exaustivos de pesquisadores isolados não sendo caracteristicamente uma técnica de marketing ou de divulgação intensiva, como ocorreu com outras técnicas instrumentais que foram surgindo ao longo dos anos como panacéia universal analítica.

Com a criação da confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC) e, também, os desenvolvimentos dos equipamentos comerciais, respaldaram a

Análise Térmica como um campo ativo, podendo ser aplicado em inúmeras direções (CONCEIÇÃO, 2004).

1.2.1-Técnicas Termoanalíticas

As técnicas termoanalíticas podem ser consideradas como um instrumento essencial nos estudos da cinética e mecanismo das reações das substâncias, devido ao fato do fornecimento de muitas informações. Em outros métodos convencionais, certas informações podem ficar mascaradas. Os critérios para que uma técnica possa ser considerada termoanalítica devem ser (WENDLANDT, 1986):

- ✓ Medir uma propriedade física;
- ✓ Expressar a medida, direta ou indiretamente, em função da temperatura;
- ✓ Realizar a medida sob um controle de temperatura.

A tabela 1 mostra uma classificação geral das principais técnicas termoanalíticas de acordo com a propriedade física acompanhada.

Tabela 1: Principais Técnicas de Análise Térmica

TÉCNICA	PROPRIEDADE	ABREVIATURA
Termogravimetria	Massa	TG
Termogravimetria Derivada		DTG
Análise Térmica Diferencial	Temperatura	DTA
Calorimetria Exploratória Diferencial	Entalpia	DSC
Análise Termomecânica	Propriedades Mecânicas	TMA
Análise Dinâmica Mecânica		DMA
Termodilatometria	Dimensões	-
Termossonimetria	Propriedades Acústicas	-
Termoacustimetria		TS
Termoptometria	Propriedades Ópticas	-
Termoeletrometria	Propriedades Elásticas	-
Termomagnetometria	Propriedades Magnéticas	-
Análise Termoparticulada	Desprendimento de Partículas	TPA

Podem ser aperfeiçoadas as técnicas de caracterização dos materiais combinando-as com outras técnicas analíticas, principalmente, para caracterização dos produtos gasosos

liberados, podendo ser possíveis freqüentemente, à realização de medidas simultâneas das mais variadas propriedades (**BROWN**, 1998).

Dentre os vários sistemas simultâneos existentes, pode-se citar: Termogravimetria-Cromatografia Gasosa, Termogravimetria-Espectrometria de Massa (TG-MS) e Termogravimetria-Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa (TG-CG-MS) (**DOLLIMORE**, et. al., 1984; **SKELY** et. al., 1992).

O sistema de análise avançada TG/CG/MS possui a capacidade de observar e quantificar as mudanças que ocorrem na amostra de acordo com a variação de sua massa, que está sujeita ao aquecimento a uma velocidade constante (TG) e a qualificação e quantificação da variedade de gases liberados, que são continuamente medidos e analisados (CG/MS). O sistema TG/CG/MS oferece um completo entendimento do estudo de mecanismo da decomposição térmica, através da aquisição da curva TG e de dados moleculares.

As técnicas termoanalíticas mais usadas são TG e DTA, seguidas por DSC e TMA. Algumas dessas técnicas serão apresentadas, a seguir com suas respectivas aplicações (**WENDLANDT**, 1986).

1.2.2-Termogravimetria (TG)

Baseando-se nos estudos da variação da massa de uma amostra, a termogravimetria é o resultado de uma transformação física (sublimação, evaporação, condensação) ou química (degradação, decomposição, oxidação) em função do tempo ou da temperatura. Os métodos termogravimétricos mais utilizados são:

- ✓ **Dinâmico**-é o mais utilizado, pois a perda da massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta;
- ✓ **Isotérmico**-a variação de massa da amostra é registrada em função do tempo, mantendo-se a temperatura constante. É um caso, usado geralmente, em trabalhos cinéticos;
- ✓ **Quase-isotérmico**-a partir do momento que começa a perda de massa da amostra ($\Delta m \neq 0$), a temperatura é mantida constante até que a massa se estabilize novamente ($\Delta m = 0$). Neste momento recomeça o aquecimento e este procedimento pode ser repetido em cada evento da decomposição (Figura 33).

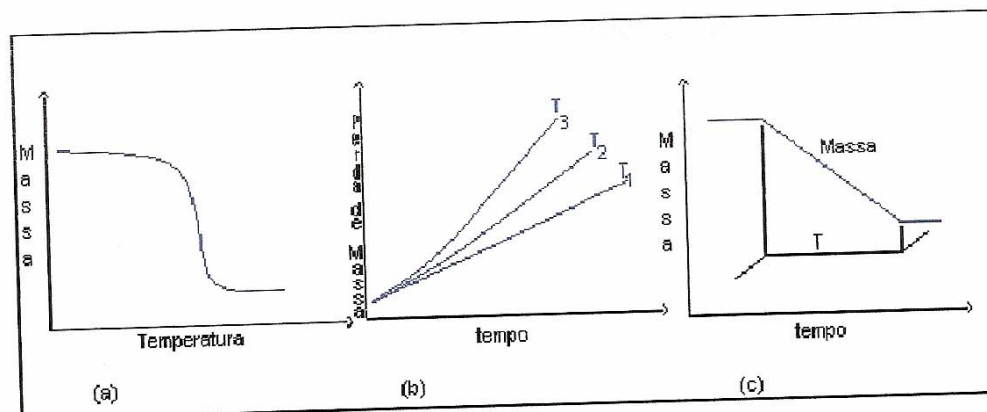


Figura 33: Curvas típicas dos métodos termodinâmicos: a) TG dinâmico; b) TG isotérmico; c) TG quase-isotérmico

Quando se deseja acompanhar as variações de massa envolvidas em um experimento é essencial à aplicação da termogravimetria. Esse tipo de medida é realizada utilizando-se um equipamento denominado termobalança.

A termobalança consiste na combinação de uma microbalança eletrônica adequada com um forno e um programador linear de temperatura, permitindo a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, à medida que a amostra é aquecida ou resfriada (WENDLANDT, 1996). Em geral a maioria das balanças baseia-se no princípio da balança de nulo, operando em equilíbrio contínuo, pois os eventuais deslocamentos do travessão são detectados por um arranjo de feixe luminoso e o restabelecimento ocorre através da força de um motor de torque magnético.

Os fornos, de um modo geral, são capazes de operar até 1000-1200°C, existindo também fornos que podem operar até 1600-2400°C. As temperaturas do forno e da amostra são determinadas através de um par termoeletrico e o sensor deve estar localizado próximo da amostra (+/- 1 a 2mm).

A escolha do porta amostra ocorre de acordo com a substância a ser analisada e com a temperatura máxima de aquecimento aplicada a essa substância. Esses porta-amostras são, geralmente, constituídos de alumínio (temperatura máxima de 600°C), alumina (temperatura máxima de 1200°C), platina, níquel, quartzo, tungstênio, grafite e cobre.

É possível controlar a atmosfera que envolve a amostra, podendo viabilizar o trabalho com atmosfera estática ou dinâmica à pressão ambiente, sob pressão ou a vácuo.

Podem ser utilizados gases inertes (nitrogênio, argônio), oxidantes (oxigênio) ou corrosivos (**WENDLANDT**, 1972).

Como resultados desses experimentos termogravimétricos, tem-se curvas nas quais podem observar-se variações de massa, de modo que possa originar produtos voláteis (**IONASHIRO** et. al., 1980).

As curvas termogravimétricas podem ser utilizadas para análises em que se observa mudança de massa. Caso essa mudança de massa não seja observada, pode-se utilizar técnicas térmicas como: DSC, DTA e TMA. Se essa mudança de massa foi muito pequena (<1%), pode-se empregar a análise de gás desprendido (EGA) (**FERNANDES**, 1995 e **CONCEIÇÃO**, 2000).

As principais aplicações dos estudos termogravimétricos são:

- ✓ Decomposição e estabilidade térmica das substâncias orgânicas e inorgânicas e dos mais variados materiais, tais como: minerais, carvão, madeira, petróleo, polímeros, alimentos, fármacos e outros;
- ✓ Corrosão de metais em atmosferas constituídas por diferentes gases e em faixas muito amplas de temperatura;
- ✓ Velocidade de destilação e evaporação de líquidos e de sublimação de sólidos;
- ✓ Desidratação, higroscopicidade, absorção, adsorção, dessorção, determinação do teor de umidade, fração volátil e teor de cinzas de vários materiais;
- ✓ Cinética das reações, inclusive de reações no estado sólido e também descoberta de novos compostos químicos;
- ✓ Determinação da pureza e da estabilidade térmica de reagentes analíticos, inclusive padrões primários e secundários;
- ✓ Estudo sistemático das propriedades térmicas dos precipitados, de acordo com os processos de precipitação utilizados;
- ✓ Desenvolvimento de processos analíticos gravimétricos;
- ✓ Curva de ignição dos meios de filtração e da conveniência de se secar ou calcinar um precipitado;
- ✓ Determinação de um único componente ou da composição de misturas com dois ou três componentes;

- ✓ Caracterização funcional de compostos orgânicos;
- ✓ Definição da estequiometria;
- ✓ Estabelecimento da composição e estabilidade térmica em várias condições de atmosfera e temperatura;
- ✓ Sensibilidade do mecanismo e do registro.

1.2.3-Termogravimetria Derivada (DTG)

A Termogravimetria Derivada (DTG) é derivada da variação de massa em relação ao tempo ou temperatura da curva TG. Esta técnica é capaz de auxiliar na visualização e esclarecimentos dos eventos que ocorrem na curva TG. A área dos picos da curva DTA é proporcional ao total de massa perdida pela amostra, além de possibilitar a determinação da temperatura de pico, e as temperaturas inicial e final do processo (FERNANDES, 1995; SILVA, 2005).

Podem ser citadas como aplicações da curva DTG:

- a) Separação de reações sobrepostas - onde é possível identificar as reações sobrepostas a partir da curva DTG, através da formação dos picos, uma vez que, cada pico formado corresponde a um fenômeno ocorrido;
- b) Identificação de uma determinada substância - mantendo as mesmas condições de análise, com os picos registrados na curva de DTG, é possível identificar a amostra, levando em consideração a atmosfera envolvida, fluxo de gás, massa da amostra, composição do cadinho e a razão de aquecimento;
- c) Variação da massa calculada, em reações sobrepostas;
- d) Medida da altura do pico analisada quantitativamente;
- e) Diferença entre os eventos térmicos comparados com a curva DTA.

1.2.4-Análise Térmica Diferencial (DTA)

Análise Térmica Diferencial (DTA) é uma técnica térmica em que se mede a diferença de temperatura entre a amostra e uma substância inerte (referência), quando ambas são submetidas ao aquecimento ou ao resfriamento.

As mudanças na temperatura da amostra são ocasionadas pelas transições ou reações entálpicas (endotérmica ou exotérmica) devido à mudança de fase, fusão, inversão da estrutura cristalina, sublimação, vaporização, reações de fase, desidratação, redução e outras reações químicas (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

As variações de temperatura da amostra são causadas por transições entálpicas, endotérmicas ou exotérmicas, registrando-se a diferença de temperatura entre a amostra e a referência em função da temperatura ($\Delta T = T_a - T_r$), daí o termo diferencial.

Quando se aquece uma amostra, seu calor específico tende a variar, com a mudança de estado físico ocorre uma alteração brusca e, ocorrem também, processos como fusão e decomposição, nos quais há variações de entalpia, como por exemplo: calor latente de fusão, calor de reação e outros. Caso uma reação endotérmica aconteça no interior da amostra, a temperatura da amostra, comparada com a temperatura da referência, produz uma diferença de temperatura e, por analogia, uma diferença oposta de temperaturas aparece como efeitos exotérmicos (MOTHÉ; AZEVEDO, 2002).

Dessa forma, a técnica pode ser utilizada na identificação qualitativa e quantitativa de compostos orgânicos e inorgânicos, metais, minerais, graxas, óleos, polímeros, madeiras e outros. Essa técnica também pode ser utilizada na área farmacêutica para determinar a estabilidade térmica, oxidação e transição vítrea dos fármacos, além da determinação da pureza dos materiais biológicos. A DTA e a DSC estão sendo utilizadas na indústria, especialmente na área de polímeros, metalurgia, geologia e cerâmicas, tendo como principal objetivo a identificação de materiais e, também, a estabilidade térmica e oxidativa.

1.2.5-Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Dentre as aplicações da DSC, pode-se citar:

- ✓ Estudo de eventos térmicos – calor específico, pureza, polimorfismo, transição vítrea, gelatinização, cinética de reações, comportamento de fusão e cristalização;
- ✓ Identificação de substâncias – através da forma, posição e número de picos endotérmicos ou exotérmicos em função da temperatura;
- ✓ Determinação quantitativa de substâncias – pois o calor da reação é proporcional à quantidade de substância;

- ✓ Identificação, composição quantitativa de materiais e estabilidade térmica e oxidativa – sendo utilizada na área de polímeros, metalúrgica, geologia, cerâmica, alimentos;
- ✓ Determinação da estabilidade térmica, oxidação e transição vítrea de fármacos.

A DSC apresenta as seguintes vantagens:

- ✓ Tempo de análise rápido (geralmente, 30 minutos);
- ✓ Preparação fácil da amostra;
- ✓ Aplicabilidade em sólidos e líquidos;
- ✓ Faixa de temperatura larga;
- ✓ Medidas quantitativas.

Desvantagens e limitações da DSC:

- ✓ Sensibilidade reduzida quando a linha base está em inclinação ou curvatura;
- ✓ Para aumentar a sensibilidade é necessário elevar as razões de aquecimento, mas com isso a resolução é reduzida;
- ✓ Algumas transições observadas são complexas e apresentam dificuldades para interpretação (por exemplo, temperatura de transição vítrea, fusão e cristalização).

1.2.6-Fatores que podem influenciar nas curvas termogravimétricas e calorimétricas

Como em qualquer técnica experimental, na gravimetria existem fatores que afetam os resultados. A TG provavelmente tem um número grande de variáveis devido à natureza dinâmica da variação da temperatura na amostra. Basicamente, os fatores que podem influenciar na curva de variação da massa da amostra são classificados em duas categorias: os fatores relacionados ao equipamento e às características da amostra (HAINES, 1995).

Fatores relacionados ao equipamento:

- ✓ Atmosfera do forno;
- ✓ Composição do conteúdo da amostra;
- ✓ Razão de aquecimento;
- ✓ Geometria do forno e da amostra;
- ✓ Registro;
- ✓ Sensibilidade do mecanismo.

Fatores relacionados à amostra:

- ✓ Calor de reação;
- ✓ Condutividade térmica;
- ✓ Empacotamento da amostra;
- ✓ Natureza da amostra;
- ✓ Quantidade da amostra;
- ✓ Solubilidade de gás desprendido na amostra;
- ✓ Tamanho da partícula.

1.2.7- Reações de Decomposição Térmica

As substâncias, quando submetidas a tratamentos térmicos, podem sofrer transformações físicas e químicas tais como: fusão, recristalização e decomposição térmica. Em todos estes processos, é evidente a alteração da concentração de defeitos cristalinos na rede cristalina. As reações de decomposição térmica nos sólidos são processos onde os constituintes que pertencem à rede cristalina, ao sofrerem tratamentos térmicos, desfazem-se e dão origem a outras substâncias. Estas transformações podem ocorrer mesmo abaixo do ponto de fusão normal do sólido e, mesmo que as equações estequiométricas que as descrevem sejam simples, freqüentemente ocorrem diversos estágios intermediários o que requer bastante atenção nas análises cinéticas.

O conhecimento da cinética e do provável mecanismo das reações de decomposição térmica de sólidos, devido a sua utilidade prática na indústria, na produção de materiais de

construção e de óxidos catalíticos, na preparação de metais de alto grau de pureza, etc, constitui-se num ponto fundamental da investigação química.

O estudo da decomposição térmica de sólidos compreende três etapas principais:

- ✓ Isolamento e identificação dos intermediários e produtos finais da reação;
- ✓ Determinação das constantes de velocidade;
- ✓ Determinação dos parâmetros cinéticos que caracterizam as reações de decomposição térmica.

O desenvolvimento de uma reação de decomposição térmica de sólidos depende de vários fatores que são classificados em internos e externos.

Os principais fatores internos (**PYSIAK**, 1989) e (**PYSIAK et al.**, 1992) são:

- ✓ Conteúdos energéticos dos reagentes e dos produtos da reação;
- ✓ Energia de ativação do processo;
- ✓ Defeitos na rede cristalina;
- ✓ Estado de dispersão dos reagentes;
- ✓ Semelhanças entre os reagentes e os produtos da reação.

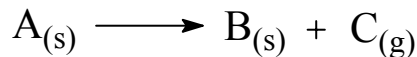
Os principais fatores externos (**GALWEY**, 1967) e (**PYSIAK et al.**, 1984) são:

- ✓ Temperatura;
- ✓ Pressão e composição da fase gasosa;
- ✓ Granulometria da amostra
- ✓ Razão de aquecimento;
- ✓ Tipo de porta-amostra;
- ✓ Compactação da amostra;
- ✓ Presença de aditivos e catalisadores.

Alguns fatores podem ser controlados tais como: granulometria da amostra, temperatura, tempo de reação, pressão, composição do produto gasoso e razão de aquecimento da amostra. A velocidade da reação é função dos parâmetros que descrevem as condições do processo estudado; o objetivo principal do estudo da cinética é encontrar a expressão analítica correspondente.

As reações estudadas na análise térmica são consideradas reações heterogêneas (**BROW**, 1988) e (**BRAGA**, 1989). A classificação dos processos heterogêneos é geralmente complexa e fornece pouca informação com relação à natureza física. Uma classificação mais adequada pode ser dada do ponto de vista do mecanismo do processo.

Entre as reações que envolvem sólidos, as mais exploradas são as do tipo:



Estas reações são mais fáceis de serem estudadas experimentalmente pois, a fração decomposta (α) pode ser determinada em função da perda de massa do reagente e por expressões matemáticas mais simples.

1.2.7.1- Equações Cinéticas para Decomposição Térmica de Sólidos

No caso dos sólidos, equações bastante complexas têm sido propostas na tentativa de desenvolver-se uma expressão matemática geral a qual relaciona a formação do produto com o crescimento nuclear, como função do tempo ou da temperatura. No entanto, têm-se introduzido simplificações no tratamento dos dados experimentais e na interpretação da cinética da reação (**MACHADO** et al., 1999) e (**RANGEL** et al., 1999).

A equação cinética deve obedecer, pelo menos, a duas condições básicas:

- ✓ Descrever de forma menos complexa a equação de velocidade de reação;
- ✓ Descrever o processo total dentro do intervalo de valores da fração decomposta, α , entre 0 e 1.

Geralmente, a velocidade de reação homogênea da forma:



É medida pela diminuição da concentração do reagente A ou o aumento da concentração de um dos produtos a temperatura constante. A equação de velocidade é dada por:

$$V = Kf(C) \quad (1)$$

A velocidade específica, k , é função da temperatura e é dada pela equação de Arrhenius:

$$k = A e^{\frac{-E}{RT}} \quad (2)$$

Em que:

R =constante dos gases;

A =fator pré-exponencial;

E =energia de ativação aparente.

A maioria das reações do estado sólido pode ser representada por equações do tipo:

$$g(\alpha) = k(T)t \quad (3)$$

Onde α é a fração decomposta no tempo t e $k(T)$ é a constante de velocidade e $g(\alpha)$ é a forma matemática integrada que representa o modelo cinético da reação.

A expressão cinética que melhor representa a decomposição térmica de um sólido geralmente é determinada analisando-se os dados experimentais e utilizando a equação que proporcione um melhor ajuste da curva experimental. As expressões cinéticas mais utilizadas (**CRIADO** et al., 1984) e (**NORRIS**, 1980) para a decomposição térmica de sólidos estão listadas na Tabela 2.

De um modo geral, as equações cinéticas que descrevem a decomposição térmica de sólidos, dependendo do evento determinante, podem ser classificadas em diferentes tipos de processos, denominados de processos controlados por nucleação, por mecanismos de difusão e por reações na fase limítrofe, os quais incluem aspectos geométricos e físico-químicos (**YOSHIDA**, 1993):

a) Processos controlados por nucleação

Ocorre quando a nucleação é seguida pelo crescimento nuclear, com ou sem superposição de núcleos, e as velocidades de ambas as etapas são consideradas por serem

significativas na descrição da cinética de decomposição (**BROW**, 1988). Pertencem a este grupo as seguintes equações:

- ✓ Lei de potência;
- ✓ Equação de Avrami-Erofeyev;
- ✓ Equação de prout-Tompkins;
- ✓ Equação de Ordem 1.

b) Processos controlados pelos Mecanismos de Difusão

Ocorrem nos processos onde a nucleação é instantânea e que o prosseguimento da reação baseia-se na interpenetração das partículas reagentes, que por hipótese, é a etapa determinante da velocidade do processo (**SESTAK** et al., 1973) e (**SESTAK** et al., 1971), provavelmente, tem-se um dos seguintes mecanismos:

- ✓ D1 (difusão unidimensional);
- ✓ D2 (difusão bidimensional);
- ✓ D3 (difusão tridimensional, equação de Jander);
- ✓ D4 (difusão tridimensional, equação de Ginstiling-Brounshtein).

c) Processos controlados por Reações na Fase Limítrofe

Quando a difusão é extremamente rápida, impedindo que os reagentes se combinem tão rapidamente na interface da reação a fim de estabelecer o estado de equilíbrio, o processo será controlado pela fase limítrofe (**HUBERT**, 1969) e (**FEVRE** et al., 1975). A velocidade de transformação é governada pelo movimento da interface, e as relações entre α e t podem ser encontradas a partir de considerações geométricas. Estes modelos são conhecidos também por “geometria em contração” (**TANAKA** et al., 1982) e são denominados de:

- ✓ R1 (Crescimento Nuclear Unidimensional);
- ✓ R2 (Crescimento Nuclear Bidimensional);
- ✓ R3 (Crescimento Nuclear Tridimensional).

A Tabela 2 resume a discussão feita sobre modelos cinéticos para a decomposição térmica dos sólidos. Os símbolos usados para representar as equações são usualmente encontrados na literatura (CRIADO et al., 1984) e (NORRIS et al., 1980).

Tabela 2- Equações cinéticas para a decomposição térmica de sólidos

Símbolo da função	Mecanismo	$g(\alpha)$
1. Curvas α versus t aceleratórias		
Pn	Lei da potência \rightarrow crescimento uni, bi ou tridimensional à velocidade constante, sem superposição de núcleos	$\alpha^{1/n}$
E1	Lei exponencial	$\ln \alpha$
2. Curvas α versus t sigmoidais		
Am	Avrami-Erofeyev \rightarrow nucleação caótica seguido do crescimento nuclear à velocidade constante, sem superposição de núcleos ($n = 2,3,4$).	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/n}$
Na	Prout-Tompkins \rightarrow nucleação em cadeias ramificadas independentes do tempo	$\ln[\alpha/(1-\alpha)] + C$
Ax	Prout-Tompkins modificado \rightarrow nucleação em cadeias ramificadas com superposição de núcleos e velocidade de ramificação inversamente proporcional a t	$\ln[\alpha/(1-\alpha)] + C$
3. Curvas α versus t desaceleratórias		
3.1 - Baseados nos modelos geométricos:		
R1	Ordem 0 \rightarrow reação na fase limítrofe, crescimento nuclear unidimensional, simetria plana	$1 - (1-\alpha)$
R2	Ordem 1/2 \rightarrow reação na fase limítrofe, crescimento nuclear bidimensional, simetria cilíndrica	$1 - (1-\alpha)^{1/2}$
R3	Ordem 2/3 \rightarrow reação na fase limítrofe, crescimento nuclear tridimensional, simetria esférica	$1 - (1-\alpha)^{1/3}$
3.2 - Baseados nos mecanismos de difusão		
D1	Difusão unidimensional \rightarrow Simetria plana, lei parabólica	α^2
D2	Difusão bidimensional \rightarrow Simetria cilíndrica	$(1-\alpha)\ln(1-\alpha) + \alpha$
D3	Difusão tridimensional \rightarrow Simetria esférica, equação de Jander	$[1-(1-\alpha)^{1/3}]^2$
D4	Difusão tridimensional \rightarrow Simetria esférica, equação de Gistling-Brounshtein	$(1-2\alpha/3)-(1-\alpha)^{2/3}$
3.3 - Baseados na "ordem de reação":		
F1	1ª Ordem \rightarrow nucleação caótica, único núcleo por partícula - Lei de decaimento unimolecular (Mampel)	$-\ln(1-\alpha)$
F2	2ª Ordem	$1/(1-\alpha)$
F3	3ª Ordem	$[1/(1-\alpha)]^2$

1.2.7.2- Estudo Cinético das Reações de Decomposição Térmica de Sólidos através da Termogravimetria

Com o objetivo de tentar elucidar a cinética e o provável mecanismo da reação no estado sólido, o desenvolvimento de estudos referentes ao assunto, tem crescido rapidamente nos últimos anos, tanto pela instrumentação que cada vez está mais sólida e disponível para os pesquisadores, como pelo fato da necessidade deste conhecimento (TANAKA et al., 1995). Estes estudos têm sido realizados através de métodos isotérmicos e dinâmicos, para determinar parâmetros cinéticos utilizando vários modelos matemáticos, os quais foram desenvolvidos com a finalidade de descrever o comportamento das reações.

O estudo cinético baseado na Termogravimetria é um método efetivo na elucidação dos prováveis mecanismos de reações do estado sólido tais como: a decomposição térmica e as desidratações. Vários autores propuseram diversos métodos de determinação de parâmetros cinéticos através de dados termogravimétricos. A diferença verificada entre os valores dos parâmetros cinéticos calculados nos diferentes métodos, levou ao questionamento da precisão dos métodos propostos. Porém em vários casos, esta diferença é considerada pequena e a concordância entre os parâmetros cinéticos obtidos através dos diferentes métodos é bastante satisfatória, se comparada com os erros experimentais (YOSHIDA, 1993). A precisão das medidas termogravimétricas depende de vários fatores experimentais, estes fatores tornam a decomposição térmica de sólidos um processo bastante complexo, de tal forma que sua descrição não pode ser realizada através de uma única equação que descreva todos os casos.

O procedimento cinético mais utilizado neste estudo consiste na determinação da fração decomposta (α) em função do tempo de reação, quer em processos ocorrendo a temperatura constante, quer em processos onde a temperatura varia linearmente com o tempo. A partir de 1960, os valores de α passaram a ser freqüentemente determinados por técnicas de análise térmica, particularmente a Termogravimetria pois, é a mais utilizada. O uso destas técnicas representa uma substancial simplificação na obtenção dos dados experimentais (NUNES, 1996).

A velocidade da reação geralmente é definida em função da fração decomposta (α) onde nas medidas termogravimétricas a mesma, corresponde a perda de massa num tempo (t), ou temperatura (T), e a perda de massa total para um dado estágio da reação (FREEMAN et al., 1958):

$$\alpha = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_\infty} \quad (4)$$

Em que:

m_0 = massa inicial da amostra;

m_∞ = massa da amostra no final da etapa em estudo;

m_t = massa da amostra em um determinado tempo t , ou temperatura, T .

As definições para α podem ser obtidas em termos de quantidade de calor absorvido ou liberado.

As análises cinéticas de reações de decomposição térmica de sólidos podem ser feitas por dois tratamentos teóricos denominados Isotérmico e Não-isotérmico ou Dinâmico.

➤ **Método Isotérmico**

Quando o método utilizado é o isotérmico, obtém-se como resultado curvas cinéticas que ilustram a relação entre a fração decomposta (α), e o tempo (t). O estudo da cinética de reações de decomposição térmica de sólidos usando o método isotérmico, é fundamentado na seguinte equação de velocidade:

$$V = \frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) \quad (5)$$

Em que:

α = fração decomposta;

t = tempo de reação;

T = temperatura da amostra.

A função $f(\alpha)$ é determinada experimentalmente e indica o provável mecanismo através do qual a reação de decomposição térmica se processa.

Desenvolvendo a Equação 5, temos:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) \therefore \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = k(T)dt \therefore \int_0^{\alpha} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = k(T) \int_0^t dt \quad (6)$$

$$g(\alpha) = \int_0^{\alpha} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} \quad (7)$$

Fazendo

teremos:

$$g(\alpha) = kt \quad (8)$$

A função $g(\alpha)$ é determinada tentando-se ajustar as equações mostradas na tabela 2, com o auxílio de programas. A função $k(T)$, que descreve a constante de velocidade da reação em relação à temperatura, é usualmente descrita pela lei de Arrhenius, equação 2. Esta expressão é totalmente aceita para reações homogêneas e então estendida para reações heterogêneas, apesar do significado dos parâmetros serem questionáveis neste caso. Assim, para distinguir entre reações homogêneas e heterogêneas no estado sólido, os parâmetros cinéticos devem ser designados aparentes. Deste modo, o fator pré-exponencial (A), deve ser chamado de fator pré-exponencial e a energia de ativação (E) deve ser chamada de energia de ativação aparente.

Cada curva cinética é tratada matematicamente e este tratamento consiste na determinação dos coeficientes de regressão linear de todas as equações testadas. O melhor modelo é aquele que apresenta o menor desvio padrão e o maior coeficiente de correlação linear entre os valores experimentais e calculados de $g(\alpha)$, como também um valor aceitável para a energia. Definido o modelo cinético que descreve a reação em estudo (equação 9), a repetição do experimento em diferentes temperaturas permite que se calcule a energia de ativação e o fator pré-exponencial através da Equação de Arrhenius na forma linearizada:

$$\ln k = \ln A - \frac{E}{RT} \quad (9)$$

Plotando-se o gráfico de $\ln k$ versus $1/T$, obtém-se o fator pré-exponencial pelo coeficiente linear da reta ($\ln A$) e a energia de ativação aparente pelo coeficiente angular da reta ($-E/R$) (CONCEIÇÃO, 2005).

➤ Método não-Isotérmico ou Dinâmico

O método dinâmico através da técnica termogravimétrica tem sido difundido com rapidez nas últimas décadas em estudos cinéticos de decomposição térmica de sólidos. No entanto, esta técnica esteja sujeita a várias críticas e tenha sido seriamente questionada por vários autores, um grande número de trabalhos sobre o tema continua a ser publicado, inclusive com a proposição de novos métodos.

A partir de 1928, foram inseridos os primeiros conceitos de cinética dinâmica através de (AKAHIRA, 1958). Porém, só a partir da década de 60 é que esta técnica tornou-se interessante, em virtude dos vários trabalhos pioneiros publicados por (BORCHARDT e DANIELS, 1957), (FREEMAN e CARROLL, 1958), (DOYLE, 1961), (HOROWITZ e METZGER, 1963), (COATS e REDFERN, 1964), (OZAWA, 1965), (OZAWA, 1970), (REICH, 1966), (ZSAKÓ, 1968), (SHARP e WENTWORTH, 1968), entre outros.

Assim como no método isotérmico, os cálculos cinéticos da Termogravimetria dinâmica são baseados na Equação 5:

$$V = \frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) \quad (5)$$

Onde o valor de $k(T)$, que geralmente aplica-se em intervalos limitados de temperatura (SESTAK, 1966) e (ZSAKÓ, 1996), é substituído de acordo com a equação de Arrhenius, Equação 2, incluindo-se a razão de aquecimento:

$$\phi = \frac{dT}{dt} \quad (10)$$

Temos a seguinte equação:

$$\frac{d\alpha}{f(\alpha)} = \frac{A}{\phi} e^{-\frac{E}{RT}} dT \quad (11)$$

Escrevendo a Equação 11 na forma integral temos:

$$\int_{\alpha=0}^{\alpha=1} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = g(\alpha) = \frac{A}{\phi} \int_0^T e^{-\frac{E}{RT}} dT \quad (12)$$

O primeiro termo da Equação 12 é de fácil resolução e depende da função $f(\alpha)$, no entanto, a integral da exponencial não apresenta solução analítica, mesmo assim, têm sido

propostas várias aproximações para a resolução do cálculo desta equação, originando assim, métodos diferentes para a obtenção dos cálculos dos parâmetros cinéticos (WENDLANDT et al., 1973) e COATS et al., 1964).

A Equação 12 freqüentemente é expressa:

$$g(\alpha) = \frac{AE}{R\phi} p(x) \quad (13)$$

Onde p(x) representa a integral conhecida como integral de temperatura:

$$\int_0^T e^{-\frac{E}{RT}} dT = \left(\frac{E}{R}\right) \int_x^\infty \frac{e^{-x}}{x^2} dx = \left(\frac{E}{R}\right) p(x) \quad (14)$$

Onde: $x = E/RT$

Uma aproximação freqüentemente utilizada para a integral p(x) é obtida por DOYLE (1961):

$$\log p(x) = -2,315 - 0,4567 \frac{E}{RT} \quad (15)$$

Tabelas de p(x) publicadas por (DOYLE, 1961) e (ZSAKÓ, 1968), são todas em função da energia de ativação e da temperatura, de grande utilidade na aplicação dos métodos matemáticos propostos.

1.2.7.3- Tratamento Matemático das Equações Cinéticas não-Isotérmicas ou Dinâmicas

Várias soluções para obter os parâmetros E e A como também a forma f(α) têm sido propostas onde, estas soluções são classificadas com base no método matemático utilizado. Portanto, o tratamento matemático das equações cinéticas dinâmicas é realizado através dos métodos:

- ✓ Diferencial;
- ✓ Aproximação;
- ✓ Integral.

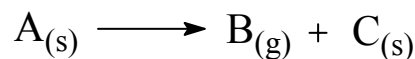
A Equação 12 representa a expressão matemática que descreve a curva termogravimétrica dinâmica:

$$g(\alpha) = \frac{A}{\phi_0} \int_0^T e^{-\frac{E}{RT}} dT$$

Onde $g(\alpha)$ representa o provável mecanismo da reação de decomposição térmica e é obtida baseada nas expressões contidas na Tabela 2. Como o segundo termo não possui solução analítica, a resolução do mesmo só é possível através de métodos numéricos aproximados. Desta forma, várias aproximações para o cálculo deste termo, têm sido propostas (**HOROWITZ e METZGER**, 1963), (**COATS e REDFERN**, 1964), (**OZAWA**, 1965), (**ZSAKÓ**, 1968), (**FLYNN e WALL**, 1966), (**SESTÁK et al.**, 1973), originando assim, diferentes métodos para determinar os parâmetros cinéticos a partir das curvas termogravimétricas.

➤ Métodos Diferenciais

Entre estes métodos, o mais difundido é o de **FREEMAN-CARROL** (1958), o qual utiliza apenas uma curva para determinar os parâmetros cinéticos. De acordo com os autores, a equação que descreve a reação de decomposição térmica é:



A expressão da velocidade de consumo do reagente A é dada por:

$$-\frac{d\alpha}{dt} = A e^{-\frac{E}{RT}} X^n \quad (16)$$

Em que:

n = ordem de reação;

X = relação existente com a perda de massa, W , dado por:

$$-dx = \frac{m_0}{W_\infty} dW \quad (17)$$

Integrando a Equação 17 temos:

$$X = \frac{m_0}{W_\infty} (W_\infty - W) \quad (18)$$

Em que:

m_0 = massa inicial da amostra;

W_∞ = perda de massa no final do estágio;

W = perda de massa numa dada temperatura.

Substituindo-se as Equações 17 e 18 na Equação 16 e diferenciando a forma logarítmica teremos:

$$\frac{\Delta \log \left(\frac{dW}{dt} \right)}{\Delta \log W_r} = n - \frac{E}{2,303} \Delta \frac{1}{T} \quad (19)$$

Em que:

W_r = diferença entre a perda de massa no final do estágio e a perda de massa a uma dada temperatura.

A Equação 19 é a equação de FREEMAN-CARROL (1958). Para comprovar a validade da equação proposta os autores a aplicaram na decomposição térmica do oxalato de cálcio obtendo bons resultados com relação aos dados experimentais encontrados na literatura. Outros métodos diferenciais têm sido propostos, como o método de FLYNN-WALL (1966), o qual baseia-se na perda de massa estimada a diferentes razões de aquecimento.

➤ Métodos de Aproximação

Estes métodos baseiam-se na Equação 12, onde no segundo termo da equação a integral é aproximada com a inclusão da temperatura do pico da DTG. Poucas equações foram propostas utilizando este tratamento matemático por aproximações, entre elas, destacam-se:

- ✓ Van Krevelen e Colaboradores (1951);
- ✓ Horowitz e Metzger (1963).

A equação de Horowitz-Metzger foi a que mais se destacou, onde os autores tomaram por base a Equação 12.

$$\int_{\alpha=0}^{\alpha=1} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = g(\alpha) = \frac{A}{\phi} \int_0^T e^{-\frac{E}{RT}} dT \quad (12)$$

Onde a função $f(\alpha)$ pode assumir qualquer um dos valores abaixo:

- ✓ $f(\alpha) = (1 - \alpha)$ quando a ordem de reação for igual a 1.
- ✓ $F(\alpha) = (1 - \alpha)^n$ quando a ordem de reação for diferente de 1.

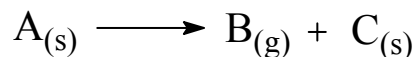
➤ Métodos Integrais

Normalmente, os métodos integrais são os mais preferidos, pois, não apresentam a desvantagem da dispersão de dados que freqüentemente impossibilita ou dificulta a utilização dos métodos diferenciais e de aproximação (SESTAK et al., 1971), (FLYNN et al., 1966), (SESTAK, 1979), (ZSAKÓ, 1973). Contudo, com relação aos sistemas nos quais, os parâmetros cinéticos mudam durante o progresso da reação de decomposição térmica, os métodos derivados apresentam vantagem decisiva (ZSAKÓ, 1996). Várias equações foram propostas, dentre elas destacam-se as de (DOYLE, 1961), (ZSAKÓ, 1968), (COATS e REDFERN, 1964), (MADHUSUDANAN, et al., 1993), (OZAWA, 1965) e (OZAWA, 1970), (REICH e STIVALA, 1978) entre outros.

Os métodos integrais originam-se de diferentes aproximações propostas para resolver a integral representada na expressão 14. Dentro destes métodos destaca-se o de COATS-REDFERN (1964), pois, é o mais simples e o mais largamente utilizado.

Os princípios do método de COATS-REDFERN (1964), estão descritos abaixo.

Na reação:



A velocidade de consumo de A é expressa pela equação 12:

$$\int_{\alpha=0}^{\alpha=1} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = g(\alpha) = \frac{A}{\phi} \int_0^T e^{-\frac{E}{RT}} dT \quad (12)$$

Onde a função $f(\alpha)$ utilizada pelo autor é a que melhor representa o modelo de ordem de reação.

O lado direito da equação 12 não possui solução exata, no entanto, fazendo-se a substituição $U = E/RT$ e usando a aproximação feita pelos autores, temos:

$$\int_{\mu}^{\infty} e^{-\mu} \mu^{-b} d\mu \cong \mu^{1-b} e^{-\mu} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n (b)^n}{\mu^{n+1}} \quad (20)$$

Onde os termos com $n > 2$ são desprezados.

A Equação 12 torna-se:

$$\frac{g(\alpha)}{T^2} = \frac{AR}{\phi E} \left[1 - \frac{2RT}{E} \right] e^{-\frac{E}{RT}} \quad (21)$$

Aplicando logaritmo, teremos:

$$\ln \left[\frac{g(\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{AR}{\phi E} \right) \left(\frac{1 - 2RT}{E} \right) - \frac{E}{RT} \quad (22)$$

Na maioria dos casos, o termo $1 - 2RT/E$ é muito próximo de 1, pois $2RT \ll E$. Logo, a Equação 22 torna-se:

$$\ln \left[\frac{g(\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{AR}{\phi E} \right) - \frac{E}{RT} \quad (23)$$

O plote do primeiro termo da Equação 23 versus $1/T$ resulta numa linha reta com inclinação ($-E/R$) para o correto valor da ordem de reação (n); são determinados os valores de energia de ativação (E), e o fator pré-exponencial (A), através dos coeficientes angular e linear. Se a função $g(\alpha)$ for desconhecida pode-se testar as funções de sólidos (Tabela 2), escolhendo-se a função que apresentar um melhor coeficiente de correlação (BRAGA, 1989), (COATS e REDFERN, 1964); levaram em conta apenas os mecanismos do tipo “ordem de reação” obtendo as seguintes expressões:

Para $n = 1$:

$$\ln \left[\frac{-\ln(1-\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left(\frac{AR}{\phi E} \right) - \frac{E}{RT} \quad (24)$$

Para $n \neq 1$:

$$\ln \left[\frac{1 - (1-\alpha)^{1-n}}{(1-n)T^2} \right] = \ln \left(\frac{AR}{\phi E} \right) - \frac{E}{RT} \quad (25)$$

O método de COATS-REDFERN (1964) é válido e foi comprovado através de sua aplicação na reação de decomposição térmica do oxalato de cálcio monohidratado, apresentando boa relação com os resultados obtidos na literatura.

REICH-STIVALA (1978), propuseram um método que tem como referência a Equação 25 como também, métodos numéricos e gráficos para determinar n, E e A. Assim, para um dado par de valores experimentais (α_1, T_1) e (α_2, T_2), a Expressão 25 torna-se:

$$\ln \left[\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n} T_2^2}{1 - (1 - \alpha_2)^{1-n} T_1^2} \right] = \frac{E}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad (26)$$

O fator pré-exponencial (A), é denominado por:

$$\ln k = \ln \left[\frac{1 - (1 - \alpha)^{1-n}}{T^2} \right] + \frac{E}{RT} \quad (27)$$

Onde:

$$k = \frac{AR(1-n)}{\phi E} \quad (28)$$

ZSAKÓ (1968), escreveu a Expressão 13 na forma logarítmica:

$$\log g(\alpha) - \log p(x) = \log \frac{AE}{\phi R} = B \quad (29)$$

Onde o mesmo, observou que o segundo termo desta equação deve ser independente de α e T. Logo, a partir desta consideração, propôs um método de tentativa e erro para determinar $g(\alpha)$, E e A. Utilizando-se dos dados tabelados de $p(x)$, são testadas várias funções $g(\alpha)$, escolhendo-se a forma de $g(\alpha)$ e o valor de E que torna o parâmetro B o mais aproximado de uma constante. Assim, o valor do fator pré-exponencial é determinado de acordo com a expressão:

$$\log A = B + \log(\phi R) - \log E \quad (30)$$

OZAWA (1965) e (OZAWA, 1970), baseado na Equação 29 e na aproximação de Doyle, propôs um método que determina o valor de E, independentemente do conhecimento do mecanismo de reação, baseando-se nas várias curvas termogravimétricas obtidas a diferentes razões de aquecimento. Portanto, combinando-se estas duas relações, torna-se possível escrever:

$$\log \phi = \log \left[\frac{AE}{Rg(\alpha)} \right] - 2,315 - 0,4567 \frac{E}{RT} \quad (31)$$

Assim, se o valor de α for mantido invariável, um gráfico de $\log \Phi$ versus $1/T$ deverá ser linear, permitindo a determinação de E . O valor de E pode ser encontrado para vários valores de α , escolhendo-se como valor mais provável a média dos resultados verificados. Nos casos onde o mecanismo da reação é alterado com o seu desenvolvimento, observa-se que o valor de E varia significativamente quando o valor de α é modificado. Se a função $g(\alpha)$ for também conhecida, o fator pré-exponencial poderá ser determinado pelo parâmetro linear deste mesmo gráfico. Caso contrário, (OZAWA, 1965) e (OZAWA, 1970), define uma variável θ , denominada de tempo de conversão, pela expressão:

$$\theta = \left(\frac{E}{\phi R} \right) p(x) \quad (32)$$

Donde substituindo-se na Equação 13, temos:

$$g(\alpha) = A\theta \quad (33)$$

Um gráfico de $g(\alpha)$ versus θ será linear, quando a função escolhida for a correta, e sua inclinação, igual ao fator pré-exponencial.

A maioria dos métodos matemáticos pode ser aplicada não apenas aos dados termogravimétricos, mas também aos dados de outras técnicas térmicas tais como DTA e DSC. Todos os métodos matemáticos sejam derivados ou integrais estão sujeitos a alguma inexatidão que influencia a precisão dos resultados (SESTAK, 1966). Portanto, os mesmos devem ser empregados com cautela, pois quase sempre se encontra um conjunto de parâmetros cinéticos (E , A e n) adequados aos dados experimentais, independentemente destes parâmetros possuírem ou não significado físico ou contribuírem para o entendimento do mecanismo de reação estudado (FLYNN et al., 1966). Uma das formas de evitar parâmetros cinéticos falsos é observar o processo a diferentes razões de aquecimento e utilizar pelo menos três métodos matemáticos distintos. Se os parâmetros cinéticos estimados apresentarem resultados próximos entre si, os parâmetros cinéticos serão verdadeiros.

1.2.7.4-Determinação do Modelo Cinético

A análise cinética baseia-se na utilização de relações que fornecem informações precisas do mecanismo do processo de decomposição térmica. No entanto a identificação do mecanismo do processo requer cuidado, pois a aproximação formal não elimina a possibilidade de se dar interpretações incorretas das relações cinéticas observadas.

Na prática, a determinação do modelo cinético de uma reação é realizada ajustando-se algumas equações, com o auxílio de programas de computador. As equações mais utilizadas nas reações de decomposição térmica de sólidos foram resumidas na Tabela 2. O tratamento matemático das curvas cinéticas consiste na determinação dos coeficientes de regressão linear de todas as equações testadas. O critério de seleção do melhor modelo cinético baseia-se no valor do coeficiente de correlação linear mais próximo da unidade e do menor desvio padrão, entre os valores experimentais e calculados de $g(\alpha)$. As curvas obtidas para o modelo que melhor se ajustar aos dados experimentais são utilizadas no cálculo dos parâmetros cinéticos.

Segundo **SIMMONS** e **WENDLANDT** (1972), um bom ajuste não depende da função $g(\alpha)$ e sim das condições experimentais e do método de análise de dados. Contudo, a lei cinética, mesmo sendo insuficiente, é condição essencial que deve ser satisfeita pelo provável mecanismo da reação de decomposição térmica.

Diversos trabalhos foram realizados com o intuito de obter-se a forma da função $g(\alpha)$ relacionada com os efeitos de temperatura, pressão, natureza da amostra, etc. Então, como consequência, têm surgido modelos cinéticos com complexidade variável, e muitos deles necessitando de conceitos novos, como por exemplo, o efeito da compensação interna (**PYSIAK**, 1989). No entanto, todas as dificuldades resultam, principalmente, da ausência de uma teoria correta e praticável de energia de ativação, E , e fator pré-exponencial, A , na equação de Arrhenius, em relação às reações do estado sólido, embora muitos esforços tenham sido realizados visando este objetivo (**MACHADO** et al., 1999) e (**RANGEL** et al., 1999).

Diversas reações envolvendo sólidos podem ser caracterizadas pela constante de velocidade, k , e pela ordem de reação aparente, n . Alguns valores de n são coerentes com modelos físicos simples que representam o mecanismo da reação; entretanto, pelo fato do valor particular de n ser obtido através de dados experimentais não se pode provar que o modelo escolhido descreve corretamente a reação (**MACHADO** et al., 1999).

NORRIS (1980), encontrou valores de n entre 0,2 e 0,6; mostrou ainda que k independe do valor exato da ordem de reação aparente. No entanto, é impossível chegar a conclusões precisas sobre o mecanismo da reação ou forma das partículas a partir de gráficos aparentemente lineares, que são obtidos a partir de valores de n idealizados preliminarmente.

Objetivos

2-OBJETIVOS

2.1-GERAL

Dar uma contribuição significativa à química dos compostos imidazolidínicos, bem como obter compostos que possam ser utilizados como agentes quimioterápicos na farmacologia, através de reações simples partindo-se de reagentes relativamente baratos.

2.2-ESPECÍFICOS

- ✓ Obter novos derivados imidazolidínicos 2,4-diona e 2-tioxo-4-ona;
- ✓ Determinar propriedades físico-químicas dos compostos obtidos;
- ✓ Fazer a elucidação estrutural dos compostos obtidos através de técnicas espectroscópicas e espectrométricas: infravermelho, ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa;
- ✓ Realizar estudos biológicos com alguns dos derivados obtidos;
- ✓ Realizar estudo termoanalítico com alguns dos derivados obtidos.

Parte
Experimental

3.1-ESTUDO QUÍMICO

3.1.1-Materiais

3.1.1.1-Espectrometria de Massa (MS)

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos no espectrômetro de massa modelo Finigan GCQ Mat tipo quadrupolo-íon trap e no aparelho de GC/MS-QP 5050A Shimadzu, em coluna de 30m DB5 utilizando clorofórmio como solvente (DQF-UFPE).

3.1.1.2-Espectrometria de Absorção no Infravermelho (IV)

Os espectros de IV foram registrados em espectrômetro BOMEM modelo MB100 M series em pastilhas de KBr; as bandas foram expressas em cm^{-1} (LTF-UFPB)

3.1.1.3-Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados no aparelho VARIAN modelo Mercury 200 e Varian Unity Plus 300, tendo como referência interna tetrametilsilano (TMS). Os espectros de RMN ^1H foram obtidos na frequência de 200MHz e 300MHz e os de RMN ^{13}C na frequência de 50MHz e 75MHz.

3.1.1.4-Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram observados no aparelho MICROQUÍMICA, modelo MQAPF-301, na razão de aquecimento de 1°C por minuto.

3.1.1.5-Reagentes e Solventes

Foram utilizados os seguintes reagentes para a síntese dos aminoácidos e derivados imidazolidínicos: cianeto de potássio; cloreto de amônio; cloreto de metilamônio; cloreto de butilamônio; 4-isopropil-benzaldeído; 4-metóxi-benzaldeído; 4-metil-benzaldeído; 4-cloro-

benzaldeído; 4-etil-benzaldeído; benzaldeído; ácido clorídrico; hidróxido de potássio; fenilisocianato; fenilisotiocianato, das marcas Aldrich, Merck, Vetec e Nuclear para síntese.

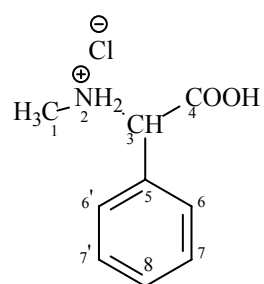
Os solventes utilizados foram: metanol; tolueno; etanol; clorofórmio; dimetilsulfóxido deuterado das marcas Merck e Vetec para análise.

3.1.2-Métodos

3.1.2.1-Obtenção dos derivados da glicina

Cianeto de potássio, cloreto de amônia ou cloreto de metilamônia ou cloreto de butilamônia foram dissolvidos em água destilada. Quantidades equimolares de aril-aldeídos dissolvidos em metanol foram adicionadas em pequenas porções com vigorosa agitação mecânica, a reação continuou por duas horas. Foi adicionada às misturas água destilada e em seguida adicionou-se tolueno. As fases toluênicas foram separadas e extraídas com solução aquosa de HCl 6N. Os extratos ácidos foram refluxados por 8 horas formando os produtos desejados sob a forma de cristais brancos após resfriamento. Os cristais foram purificados por recristalização em etanol-água(1:1) resultando nos aminoácidos sob a forma de hidrocloreto (**ATHAYDE-FILHO** et al, 2003).

a) N-metil-C-fenilglicina



Benzaldeído: 0,15mol(30g)

Cloreto de metilamônia: 0,15mol(9,9g)

Cianeto de potássio: 0,15mol(9,8g)

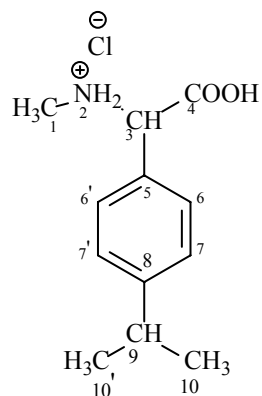
R%: 90,06

PF °C: 232

RMN ^1H (DMSO d^6 , δ): 2,49(s, 3H, CH_3); 4,86(s, 1H, CH); 7,39(m, 5H, aromáticos).

RMN ^{13}C (DMSO d^6 , δ): 33,45(C-1); 61,39(C-3); 126,45(C-7,7'); 127,02(C-6,6'); 130,32(C-8); 137,45(C-5); 171,34(C-4).

b) N-metil-C-4-isopropilfenilglicina



4-isopropilbenzaldeído: 0,062mol(9,30g)

Cloreto de metilamônia: 0,062mol(4,2g)

Cianeto de potássio: 0,062mol(4,03g)

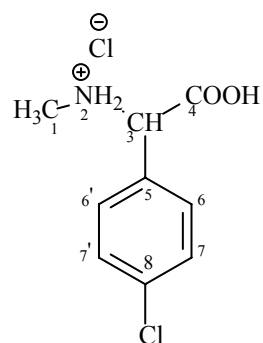
R%: 63,5

PF°C: 165

RMN ^1H (DMSO d^6 , δ): 0,78(d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,03(s, 3H, N- CH_3); 2,13(septeto, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,60(s, 1H, CH); 6,94(d, 2H, aromáticos, $J=7,8\text{Hz}$); 7,03(d, 2H, aromáticos, $J=7,8\text{Hz}$); 9,23(s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (DMSO d^6 , δ): 23,90(C-10, 10'); 31,08(C-1); 33,43(C-9); 63,26(C-3); 127,38(C-6,6'); 128,44(C-5); 129,13(C-7,7'); 150,57(C-8); 169,26(C-1).

c) N-metil-C-4-clorofenilglicina



4-clorobenzaldeído: 0,13mol(30,0g)

Cloreto de metilamônia: 0,13mol(8,7g)

Cianeto de potássio: 0,13mol(8,5g)

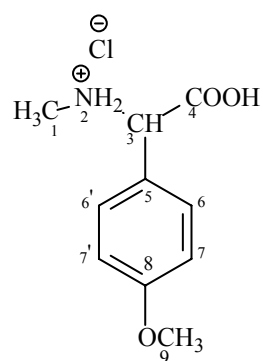
R%: 85,7

PF°C: 235

RMN ¹H(DMSO d⁶, δ): 2,56(s, 3H, CH₃); 4,96(s, 1H, CH₂); 7,38-7,64(m, 4H, aromáticos).

RMN ¹³C (DMSO d⁶, δ): 33,15(C-1); 59,34(C-3); 125,98(C-7,7'); 127,76(C-6,6'); 132,76(C-8); 136,54(C-5); 171,23(C-4)

d) N-metil-C-4-metóxfenilglicina



4-metóxi-benzaldeído: 0,4mol(42,4g)

Cloreto de metilamônia: 0,4mol(29,8g)

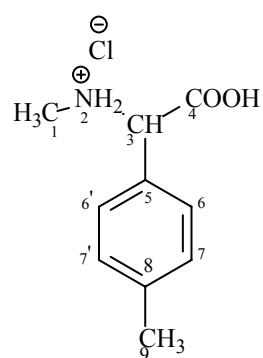
Cianeto de potássio: 0,4mol(20,0g)

R%: 78,5

PF°C: 170

RMN ^1H (DMSO d^6 , δ): 2,40(s, 3H, N- CH_3); 3,67(s, 3H, O- CH_3); 4,39(s, 1H, CH); 6, 91(d, 2H, aromáticos, $J=8,8\text{Hz}$); 7,23(d, 2H, aromáticos, $J=8,8\text{Hz}$); 8,91(s, 2H, NH_2)

e) N-metil-C-4-metilfenilglicina



4-metilbenzaldeído: 0,33mol(40,0g)

Cloreto de metilamônia: 0,33mol(24,5g)

Cianeto de potássio: 0,33mol(21,45g)

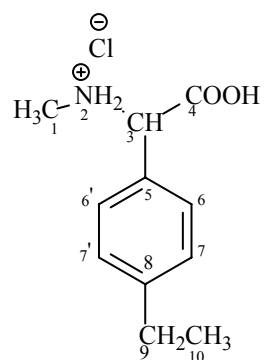
R%: 68,5

PF°C: 179

RMN ^1H (DMSO d^6 , δ): 2,26(s, 3H, Ar- CH_3); 3,50(s, 3H, N- CH_3); 5,01(s, 1H, CH); 7,20(d, 2H, aromáticos, $J=8,0\text{Hz}$); 7,38(d, 2H, aromáticos, $J=8,0\text{Hz}$); 9,70(s, 2H, NH_2)

RMN ^{13}C (DMSO d^6 , δ): 20,97(C-9); 30,65(C-1); 62,70(C-3); 128,16(C-5); 128,96(C-6,6'); 129,76(C-7,7'); 139,47(C-8); 169,25(C-4).

f) N-metil-C-4-etilfenilglicina



4-etilbenzaldeído: 0,3mol(40,7g)

Cloreto de metilamônia: 0,3mol(24,5g)

Cianeto de potássio: 0,3mol(19,76g)

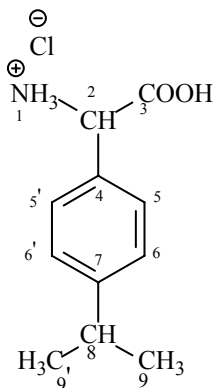
R%: 67,35

PF^oC: 163

RMN ¹H (DMSO d⁶, δ): 1,25(t, 3H, CH₂CH₃); 2,67(q, 2H, CH₂CH₃); 5,17(s, 1H, CH); 7,37(d, 2H, aromáticos, J=8,0Hz); 7,55(d, 2H, aromáticos, J=8,0Hz); 9,82(s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (DMSO d⁶, δ): 15,63(C-10); 28,12(C-9); 30,85(C-1); 62,89(C-3); 128,43(C-5); 128,75(C-6,6'); 129,15(C-7,7'); 145,80(C-8); 169,32(C-4).

g) C-4-isopropilfenilglicina



4-isopropilbenzaldeído: 0,11 mol(16,6g)

Cloreto de amônia: 0,11 mol(6,96g)

Cianeto de potássio: 0,11 mol(7,3g)

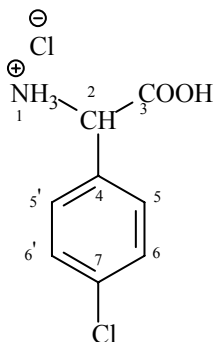
R%: 72,3

PF°C: 182

RMN ¹H (DMSO d⁶, δ): 1,16(d, 6H, CH(CH₃)₂); 2,90(septeto, 1H, CH(CH₃)₂); 4,95(s, 1H, CH); 7,28(d, 2H, aromáticos, J=8,2Hz); 7,43(d, 2H, aromáticos, J=8,2Hz); 8,97(s, 3H, NH₃).

RMN ¹³C (DMSO d⁶, δ): 24,06(C-9,9'); 33,36(C-8); 55,51(C-2); 126,88(C-6,6'); 128,36(C-7,7'); 130,86(C-8); 149,67(C-4); 169,79(C-3).

h) C-4-clorofenilglicina



4-clorobenzaldeído: 0,18mol(25g)

Cloreto de amônia: 0,18mol(9,52g)

Cianeto de potássio: 0,18mol(11,57g)

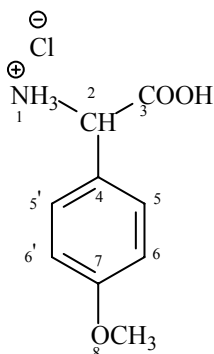
R%: 40,38

PF °C: 246

RMN ¹H (DMSO d⁶, δ): 4,78(s, 1H, CH); 7,0-7,15(m, 4H, aromáticos)

RMN ¹³C (DMSO d⁶, δ): 61,30(C-2); 129,30(C-6,6'); 131,36(C-5,5'); 132,62(C-7); 133,13(C-4); 170,33(C-3).

i) C-4-metóxfenilglicina



4-metóxibenzaldeído: 0,37mol(50g)

Cloreto de amônia: 0,37mol(19,8g)

Cianeto de potássio: 0,37mol(24,05g)

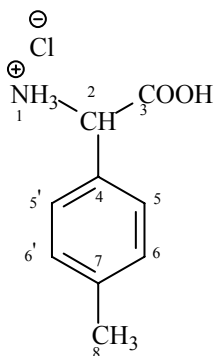
R%: 70,32

PF °C: 230

RMN ^1H (DMSO d^6 , δ): 3,73(s, 3H, OCH_3); 4,83(s, 1H, CH); 6,94(d, 2H, aromáticos, $J=8,2\text{Hz}$); 7,39(d, 2H, aromáticos, $J=8,2\text{Hz}$); 8,93(s, 3H, NH_3).

RMN ^{13}C (DMSO d^6 , δ): 60,04(C-8); 60,40(C-2); 119,28(C-6,6'); 130,31(C-4); 134,73(C-5,5'); 164,91(C-7); 174,96(C-3).

j) C-4-metilfenilglicina



4-metilbenzaldeído: 0,25mol(30g)

Cloreto de amônia: 0,25mol(14,7g)

Cianeto de potássio: 0,25mol(16,25g)

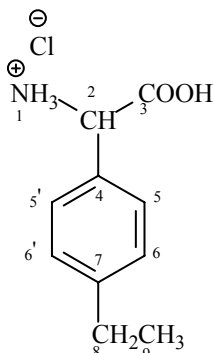
R%: 63,87

PF °C: 229

RMN ^1H (DMSO d^6 , δ): 2,27(s, 3H, CH_3); 4,96(s, 1H, CH); 7,19(d, 2H, aromáticos, $J=8,0\text{Hz}$); 7,37(d, 2H, aromáticos, $J=8,0\text{Hz}$); 9,02(s, 3H, NH_3).

RMN ^{13}C (DMSO d^6 , δ): 20,89(C-8); 55,34(C-2); 128,21(C-6,6'); 129,43(C-5,5'); 130,39(C-7); 138,82(C-4); 169,76(C-3).

l) C-4-Etilfenilglicina



4-etilbenzaldeído: 0,19mol(25g)

Cloreto de amônia: 0,19mol(10,17g)

Cianeto de potássio: 0,19mol(12,4g)

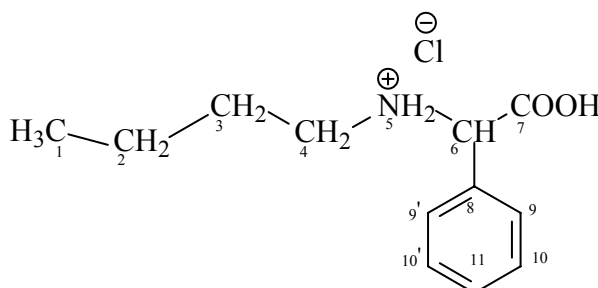
R%: 73,12

PF °C: 231

RMN ¹H (DMSO d⁶, δ): 1,08(t, 3H, CH₂CH₃); 2,54(q, 2H, CH₂CH₃); 4,99(s, 1H, CH); 7,17(d, 2H, aromáticos, J=8,0Hz); 7,33(d, 2H, aromáticos, J=8,0Hz); 8,92(s, 3H, NH₃).

RMN ¹³C (DMSO d⁶, δ): 15,86(C-9); 28,19(C-8); 55,64(C-2); 128,54(C-5,5' e 6,6'); 130,66(C-7); 145,37(C-4); 169,88(C-3).

m) N-butil-C-4-fenilglicina



Benzaldeído: 0,2mol (21,2g)

Cloreto de Butilamônio: 0,2mol (21,9g)

Cianeto de potássio: 0,2mol (13,0g)

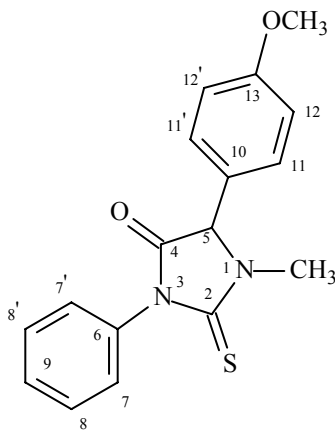
R%: 78,23

PF°C: 204

3.1.2.2-Obtenção dos derivados imidazolidínicos

Os derivados da glicina foram dissolvidos em solução aquosa de hidróxido de potássio à 10%. Após dissolução das glicinas as soluções formadas eram tratadas com fenilisocianato ou fenilisotiocianato e então submetidas a agitação por 4 horas. Em seguida, acidificava-se as soluções com HCl concentrado até formação de precipitados que foram filtrados e colocados em balões com solução aquosa de HCl 6N e refluxados por 2 horas. Após resfriamento formavam-se no fundo do balão cristais que foram recristalizados numa mistura etanol-água(1:1), obtendo-se desta forma os compostos desejados (WERE, 1950).

a) 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-01)



N-metil-C-4-metóxfenilglicina: 0,008mol(1,5g)

Fenilisotiocianato: 0,008mol(1,2g)

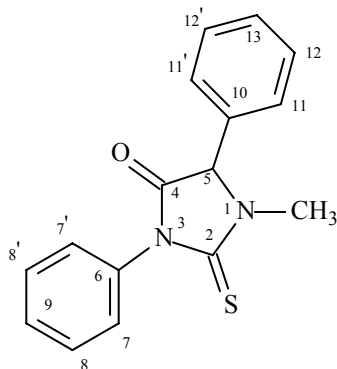
NaOH 10%: 20mL

Cristais: amorfos amarelo-claros

R%: 72,8%

PF°C: 207-208

b) 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02)



N-metil-C-fenilglicina: 0,009mol(1,5g)

Fenilisotiocianato: 0,009mol(1,22g)

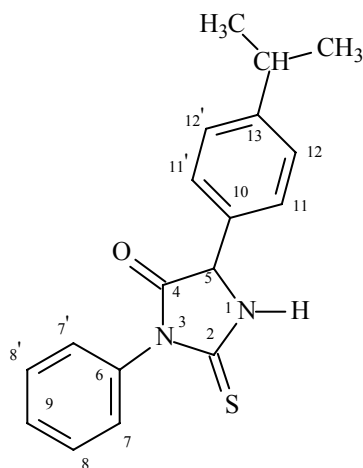
NaOH 10%: 20mL

Cristais: amorfos branco-acinzentados

R%: 77,9

PF°C: 189-190

c) 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-03)



C-4-isopropilfenilglicina: 0,007mol(1,5g)

Fenilisotiocianato: 0,007mol(0,95g)

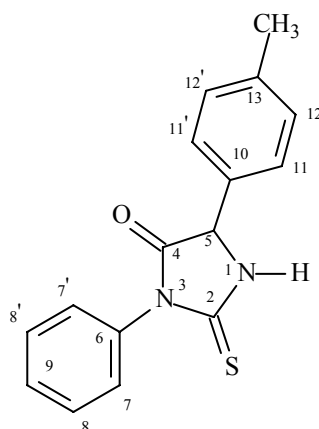
NaOH 10%: 20mL

Cristais: amorfos branco-acinzentados

R%: 74,7

PF°C: 255

d) 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-04)



C-4-metilfenilglicina: 0,01mol(2,5g)

Fenilisotiocianato: 0,01mol(1,32g)

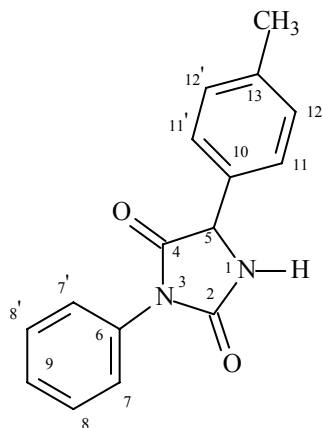
NaOH 10%: 30mL

Cristais: amorfos amarelo-claros

R%: 78,6

PF°C: 215-216

e) 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05)



C-4-metilfenilglicina: 0,009mol(2,0g)

Fenilisocianato: 0,009mol(1,1g)

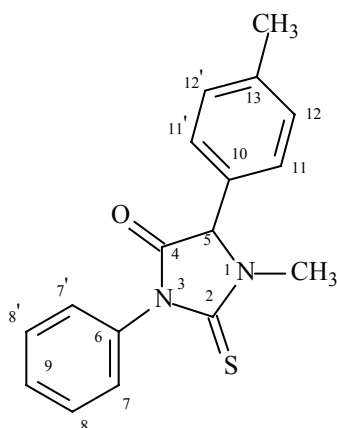
NaOH 10%: 30mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 77,5

PF°C: 198-199

f) 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06)



N-metil-C-4-metilfenilglicina: 0,01mol(2,5g)

Fenilisotiocianato: 0,01mol(1,32g)

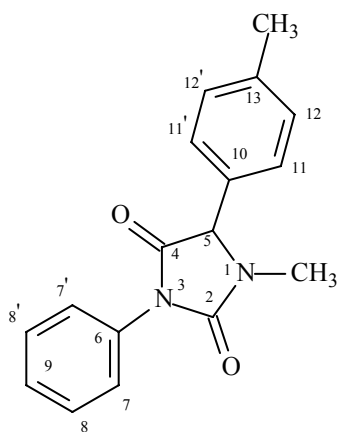
NaOH 10%: 30mL

Cristais: amorfos amarelos

R%: 88,5

PF°C: 190

g) 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07)



N-metil-C-4-metilfenilglicina: 0,009mol(2,0g)

Fenilisocianato: 0,009mol(1,1g)

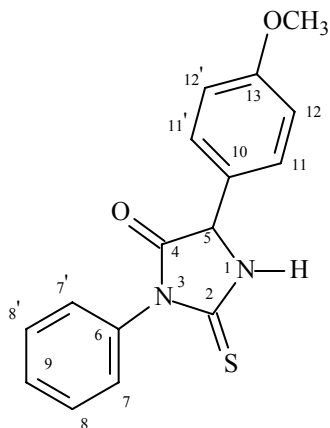
NaOH 10%: 30mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 76,1

PF°C: 112

h) 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08)



C-4-metóxfenilglicina: 0,014mol(3,0g)

Fenilisotiocianato: 0,014mol(1,89g)

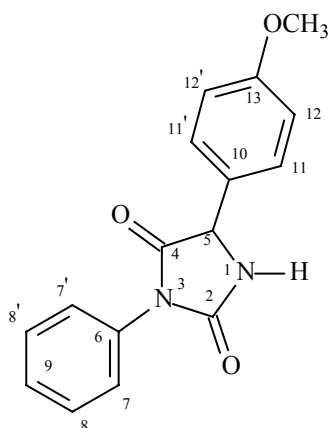
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos amarelos

R%: 85,2

PF°C: 226-228

i) 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09)



C-4-metóxfenilglicina: 0,014mol(3,0g)

Fenilisocianato: 0,014mol(1,67g)

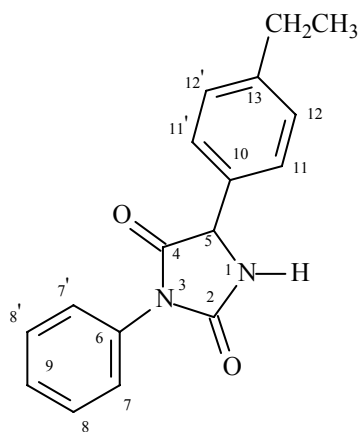
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 87,6

PF°C: 188-190

j) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10)



C-4-etilfenilglicina: 0,009mol(2,0g)

Fenilisocianato: 0,009mol(1,1g)

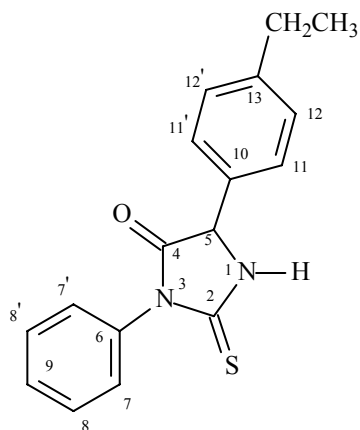
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 78,6

PF°C: 216-218

k) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11)



C-4-etilfenilglicina: 0,009mol(2,0g)

Fenilisotiocianato: 0,009mol(1,25g)

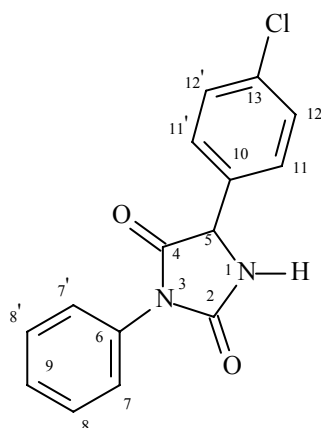
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 73,3

PF°C: 247

l) 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12)



C-4-clorofenilglicina: 0,01mol(2,5g)

Fenilisocianato: 0,01mol(1,19g)

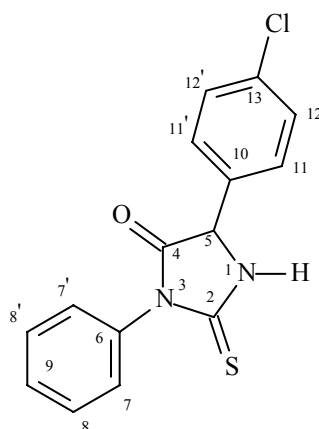
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 86,4

PF°C: 188-189

m) 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-13)



C-4-clorofenilglicina: 0,01mol(2,5g)

Fenilisotiocianato: 0,01mol(1,35g)

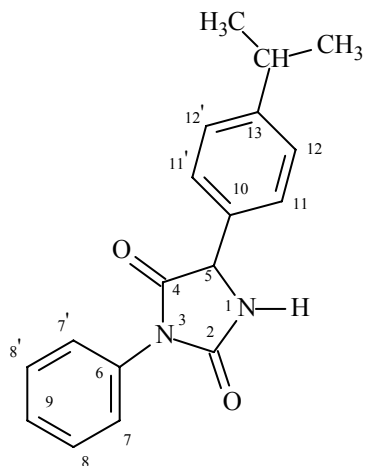
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos amarelos

R%: 87,5

PF°C: 213-215

n) 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14)



C-4-isopropilfenilglicina: 0,01mol(2,5g)

Fenilisocianato: 0,01mol(1,19g)

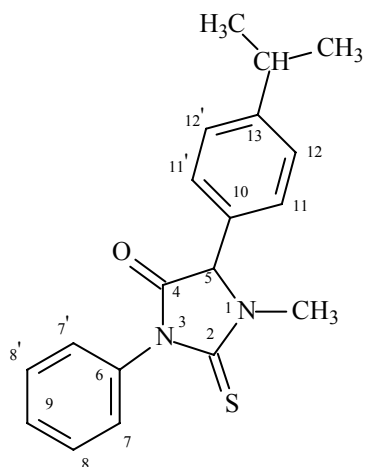
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 90,8

PF°C: 220

o) 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-15)



N-metil-C-4-isopropilfenilglicina: 0,009mol(2,0g)

Fenilisotiocianato: 0,009mol(1,25g)

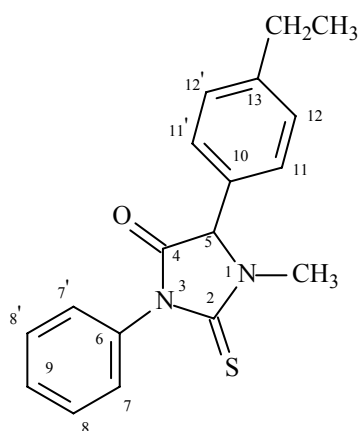
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 85,9

PF°C: 206

p) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-16)



N-metil-C-4-etilfenilglicina: 0,01mol(2,5g)

Fenilisotiocianato: 0,01mol(1,35g)

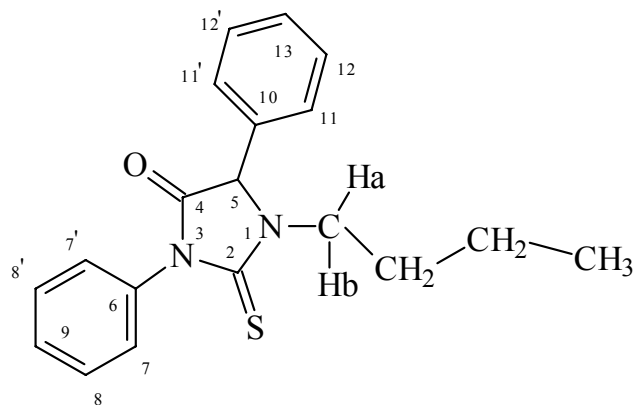
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos amarelos

R%: 84,8

PF°C: 166-168

q) 3,5-difenil-1-butil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-17)



N-butil-C-fenilglicina: 0,01mol(2,5g)

Fenilisotiocianato: 0,01mol(1,35g)

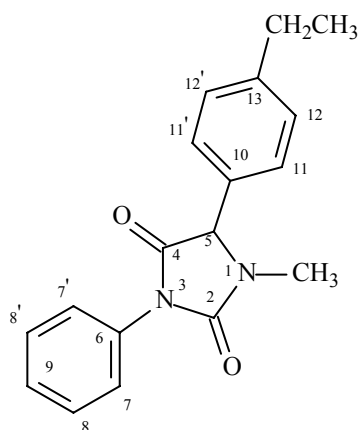
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos branco acinzentados

R%: 90,9

PF°C: 211-212

r) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-18)



N-metil-C-4-etilfenilglicina: 0,01mol(2,5g)

Fenilisocianato: 0,01mol(1,19g)

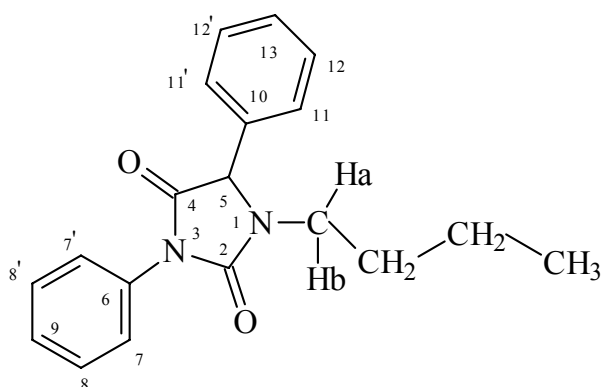
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 89,5

PF°C: 200-201

s) 3,5-difenil-1-butil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-19)



N-butyl-C-fenilglicina: 0,012mol(3,0g)

Fenilisocianato: 0,012mol(1,47g)

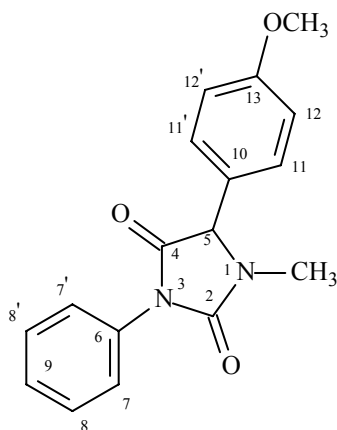
NaOH 10%: 40mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 90,5

PF°C: 222-224

t) 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20)



N-metil-C-4-metóxfenilglicina: 0,018mol(3,5g)

Fenilisocianato: 0,018mol(2,14g)

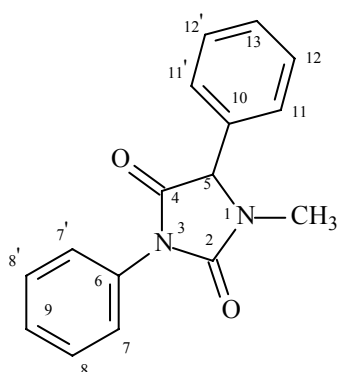
NaOH 10%: 50mL

Cristais: amorfos róseos

R%: 88,7

PF°C: 231

u) 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21)



N-metil-C-fenilglicina: 0,02 mol (3,5g)

Fenilisocianato: 0,02 mol (2,38g)

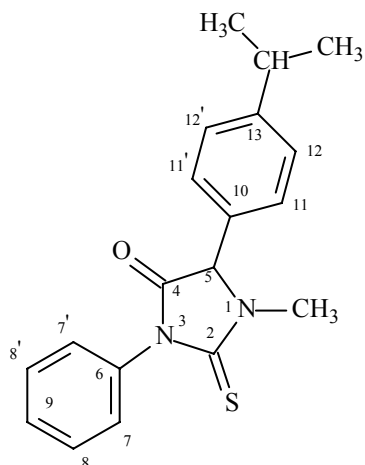
NaOH 10%: 50 mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 78,5

PF°C: 189-190

v) 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-22)



N-metil-C-4-isopropilfenilglicina: 0,017 mol (3,0g)

Fenilisotiocianato: 0,017 mol (2,30g)

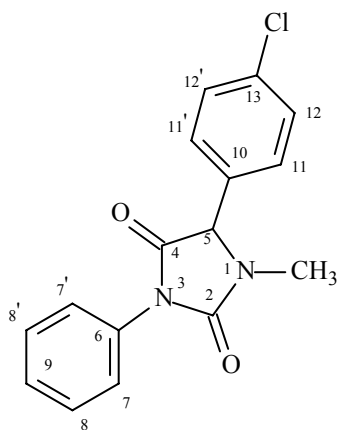
NaOH 10%: 50 mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 81,3

PF°C: 218-219

w) 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23)



N-metil-C-4-clorofenilglicina: 0,018 mol (3,0g)

Fenilisocianato: 0,018 mol (2,36g)

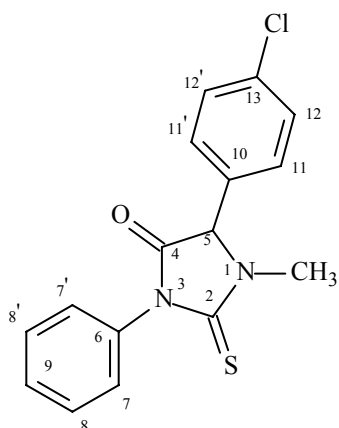
NaOH 10%: 50 mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 73,2

PF°C: 206

x) 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24)



N-metil-C-4-clorofenilglicina: 0,018 mol (3,0g)

Fenilisotiocianato: 0,018 mol (2,43 g)

NaOH 10%: 50 mL

Cristais: amorfos brancos

R%: 73,8

PF°C: 215-216

3.2-ESTUDO BIOLÓGICO

3.2.1-Estudo da Ação Cardiovascular

Para este estudo foi utilizada a imidazolidina 5-(4-isopropilfenil)-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (HPA-14) e os testes foram realizados no Laboratório de Farmacologia do Sistema Cardiovascular do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Prof. Delby Fernandes de Medeiros. Os estudos foram realizados pela aluna de mestrado Raline Mendonça dos Anjos, sob orientação do Prof. Dr. Isac Almeida de Medeiros.

3.2.1.1-Materiais

3.2.1.1.1-Animais

Foram utilizados em todos os experimentos ratos albinos Wistar (*Rattus norvegicus*) machos (Figura 34), pesando entre 250 e 300g, provenientes do Biotério Prof. Thomas George do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Prof. Delby Fernandes de Medeiros, da Universidade Federal da Paraíba. Estes animais eram mantidos sob condições controle de temperatura (22 ± 1 °C) com ciclo claro-escuro de 12 horas e com livre acesso à alimentação e água.



Figura 34 - Rato Wistar (*Rattus norvegicus*)

3.2.1.1.2-Drogas Utilizadas

Foram utilizadas durante a realização dos experimentos as seguintes drogas: Cloridrato de (-) fenilefrina (FEN), cloridrato de acetilcolina (ACh), N^G-nitro-L-arginina-metil-ester (L-NAME), L-arginina (L-arg), indometacina (Indo), sulfato de atropina, ácido tetraacético bis beta amino etil éter etilenoglicol (EGTA), Cafeína (CAF), nitroprussiato de sódio (NPS) (todos da Sigma, St. Louis; MO, EUA), hidroxocobalamina (HDX) (Bristol-Myers Squibb).

Todas as substâncias foram dissolvidas em água destilada, exceto a de indometacina e EGTA, as quais eram dissolvidas em bicarbonato de sódio (NaHCO₃) a 5%. Todas as soluções foram mantidas a 0° C. Quando necessário, as drogas eram diluídas em água destilada (para experimentos *in vitro*) ou em solução salina (para experimentos *in vivo*). HPA-14 foi suspenso em cremofor:água (v/v) para obter uma solução mãe de 10⁻¹ M. A concentração de cremofor nunca excedia 1,5%, concentração que não produz efeito sobre os parâmetros avaliados.

3.2.1.1.3-Soluções Nutritivas

Para o preparo das soluções nutritivas foram utilizados os seguintes sais: cloreto de sódio (NaCl), cloreto de potássio (KCl), cloreto de cálcio di-hidratado (CaCl₂.2H₂O), cloreto de magnésio hexa-hidratado (MgCl₂.6H₂O), glicose (C₆H₁₂O₆) (todos da Merck), bicarbonato de sódio (NaHCO₃), fosfato de sódio mono-hidratado (NaH₂PO₄.H₂O) (VETEC)

As tabelas a seguir mostram as composições das soluções nutritivas:

Tabela 3- Composição da solução de Tyrode

Substância	Concentração (mM)
NaCl	158,3
KCl	4,0
CaCl ₂ .2H ₂ O	2,0
MgCl ₂ .6H ₂ O	1,05
NaHCO ₃	10,0
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,42
C ₆ H ₁₂ O ₆	5,6

Fonte: TANAKA et al., 1999

Tabela 4- Composição da Solução de Tyrode despolarizante – KCl 20mM

Substância	Concentração (mM)
NaCl	142,3
KCl	20
CaCl ₂ .2H ₂ O	2,0
MgCl ₂ .6H ₂ O	1,05
NaHCO ₃	10,0
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,42
C ₆ H ₁₂ O ₆	5,6

Fonte: TANAKA et al., 1999

Tabela 5- Composição da Solução de Tyrode despolarizante – KCl 60mM

Substância	Concentração (mM)
NaCl	102,3
KCl	60,0
CaCl ₂ .2H ₂ O	2,0
MgCl ₂ .6H ₂ O	1,05
NaHCO ₃	10,0
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,42
C ₆ H ₁₂ O ₆	5,6

Fonte: TANAKA et al., 1999

Tabela 6- Composição da Solução de Tyrode despolarizante – KCl 60mM nominalmente sem Ca²⁺

Substância	Concentração (mM)
NaCl	102,3
KCl	60,0
MgCl ₂ .6H ₂ O	1,05
NaHCO ₃	10,0
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,42
C ₆ H ₁₂ O ₆	5,6

Fonte: TANAKA et al., 1999

Tabela 7- Composição da Solução de Tyrode despolarizante – KCl 80mM

Substância	Concentração (mM)
NaCl	82,3
KCl	80,0
CaCl ₂ .2H ₂ O	2,0
MgCl ₂ .6H ₂ O	1,05
NaHCO ₃	10,0
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,42
C ₆ H ₁₂ O ₆	5,6

Fonte: TANAKA et al., 1999

Tabela 8- Composição da Solução de Tyrode livre de Ca²⁺

Substância	Concentração (mM)
NaCl	158,3
KCl	4,0
EGTA	1
MgCl ₂ .6H ₂ O	1,05
NaHCO ₃	10,0
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,42
C ₆ H ₁₂ O ₆	5,6

Fonte: TANAKA et al., 1999

3.2.1.2-Métodos

3.2.1.2.1- Ensaios farmacológicos *in vivo*

3.2.1.2.1.1- Medida direta da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) em ratos normotensos não-anestesiados

Os animais foram anestesiados com tiopental sódico (45 mg/Kg, i.p.) e cateteres de polietileno (PE), um segmento de PE-10 (diâmetro interno e externo de 0,28 e 0,61mm, respectivamente), soldado a um seguimento de PE-50 (diâmetro interno e externo de 0,58 e 0,96 mm, respectivamente), foram implantados na aorta abdominal e veia cava inferior, via artéria e veia femoral esquerdas, respectivamente. Após a inserção e fixação, os cateteres foram tunelizados subcutaneamente e exteriorizados através de uma incisão na região cervical posterior do animal.

A PA e FC foram medidas 24h após o procedimento cirúrgico pela conexão do cateter arterial a um transdutor de pressão pré-calibrado (Statham P23 ID; Gould, Cleveland, OH, EUA) e conectado a um micro-computador equipado com placa conversora analógico-digital (CIO-DAS16/JR, Computers Boards, Inc., Mansfield, MA, EUA) e com o programa CVMS (Figura 35). A frequência escolhida para amostragem dos dados foi de 500 Hz. Para cada ciclo cardíaco, o computador calculava pressão arterial sistólica, diastólica e média, e o

intervalo de pulso (referido como frequência cardíaca). O cateter venoso foi implantado para a administração das drogas.

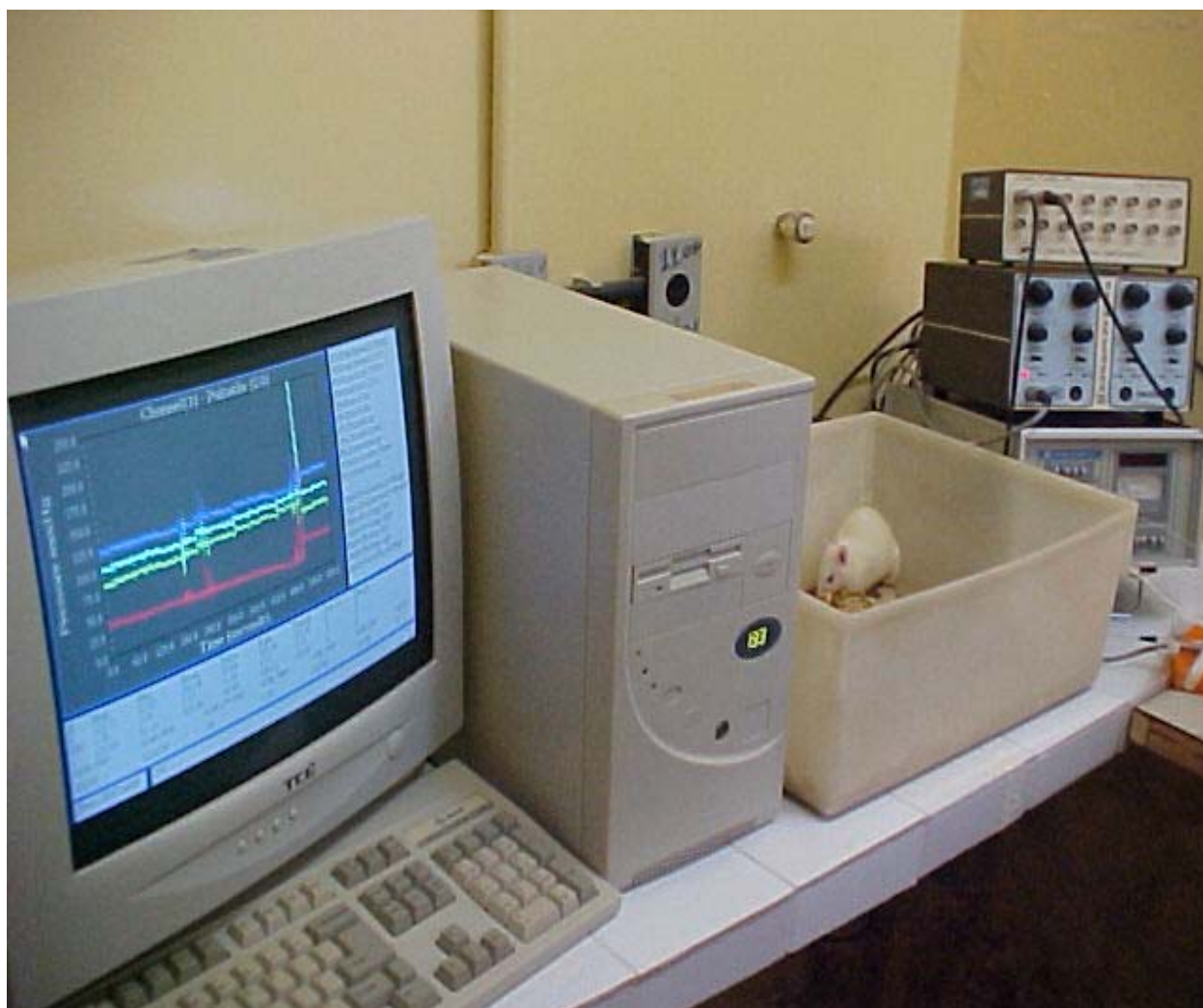


Figura 35 – Sistema de aquisição de dados de PA e FC em ratos

3.2.1.2.1.2- Protocolo experimental para estudos *in vivo*

Estes experimentos foram realizados em ratos normotensos não anestesiados, visto que a anestesia pode alterar os valores de PA e FC por modificar o funcionamento dos principais sistemas básicos de regulação da PA como o sistema renina-angiotensina, o sistema nervoso simpático e o baroreflexo (**DORWARD** et al., 1985; **FLUCKIGER** et al., 1985), causa depressão das sinapses do sistema nervoso central e compromete a responsividade autonômica (**KORNER** et al., 1968; **WHITE**; **McRITCHIE**, 1973; **ZIMPFER** et al., 1982). Para obtenção de uma curva dose-resposta controle, os animais foram mantidos em aclimatação por um período de no mínimo 30 minutos, para estabilização dos parâmetros cardiovasculares, e em seguida foi administrado nitroprussiato de sódio (10 µg/Kg, i.v.) para verificar a eficácia da implantação do cateter venoso. Após 15 minutos, doses de HPA-14 (1, 5, 10, 20 e 30 mg/Kg) foram administradas randomicamente com intervalos de tempo suficiente para que os parâmetros cardiovasculares retornassem aos seus valores de linha de base. Os valores de PA e FC foram computados antes (valores da linha de base) e imediatamente após a administração de HPA-14 e suas variações foram expressas em percentagem para cada dose, calculadas através da seguinte fórmula:

$$\text{Hipotensão (\%)} = \frac{(\text{PA depois} - \text{PA antes}) \times 100}{\text{PA antes}}$$

ou

$$\text{Alteração da FC (\%)} = \frac{(\text{FC depois} - \text{FC antes}) \times 100}{\text{FC antes}}$$

3.2.1.2.1.3- Verificação da participação muscarínica na resposta hipotensora e bradicárdica induzida por HPA-14 em ratos normotensos não-anestesiados

Após a obtenção de um registro controle, como descrito no item 4.2.1, os animais foram tratados com atropina (2 mg/Kg i.v.), um antagonista não seletivo dos receptores muscarínicos (**KWAN**, et al., 2003). Após 15 minutos, uma nova curva para HPA-14 foi obtida.

3.2.1.2.2- Ensaios farmacológicos *in vitro*

3.2.1.2.2.1- Preparações dos anéis de artéria mesentérica superior de rato

Os ratos foram sacrificados por concussão cerebral seguida por secção dos vasos cervicais. Através de uma incisão no abdome do animal, foi retirada a artéria mesentérica superior. Anéis do primeiro seguimento da artéria (1-2 mm) foram obtidos livres de tecido conectivo e adiposo e mantidos em cubas de 10 mL contendo solução de Tyrode, a 37°C e gaseificada com uma mistura de 95% de O₂ e 5% de CO₂ (carbogênio). Os anéis foram suspensos por linhas de algodão e fixadas a um transdutor de força acoplado a um sistema de aquisição (Miobath-4, WPI, Sarasota, EUA) para o registro das tensões isométricas (Figura 36). Cada anel foi submetido a uma tensão constante de 0,75g por um período de estabilização de 60 minutos. Durante esse tempo o meio nutritivo foi trocado a cada 15 minutos para prevenir a interferência de metabólitos (ALTURA; ALTURA, 1970).

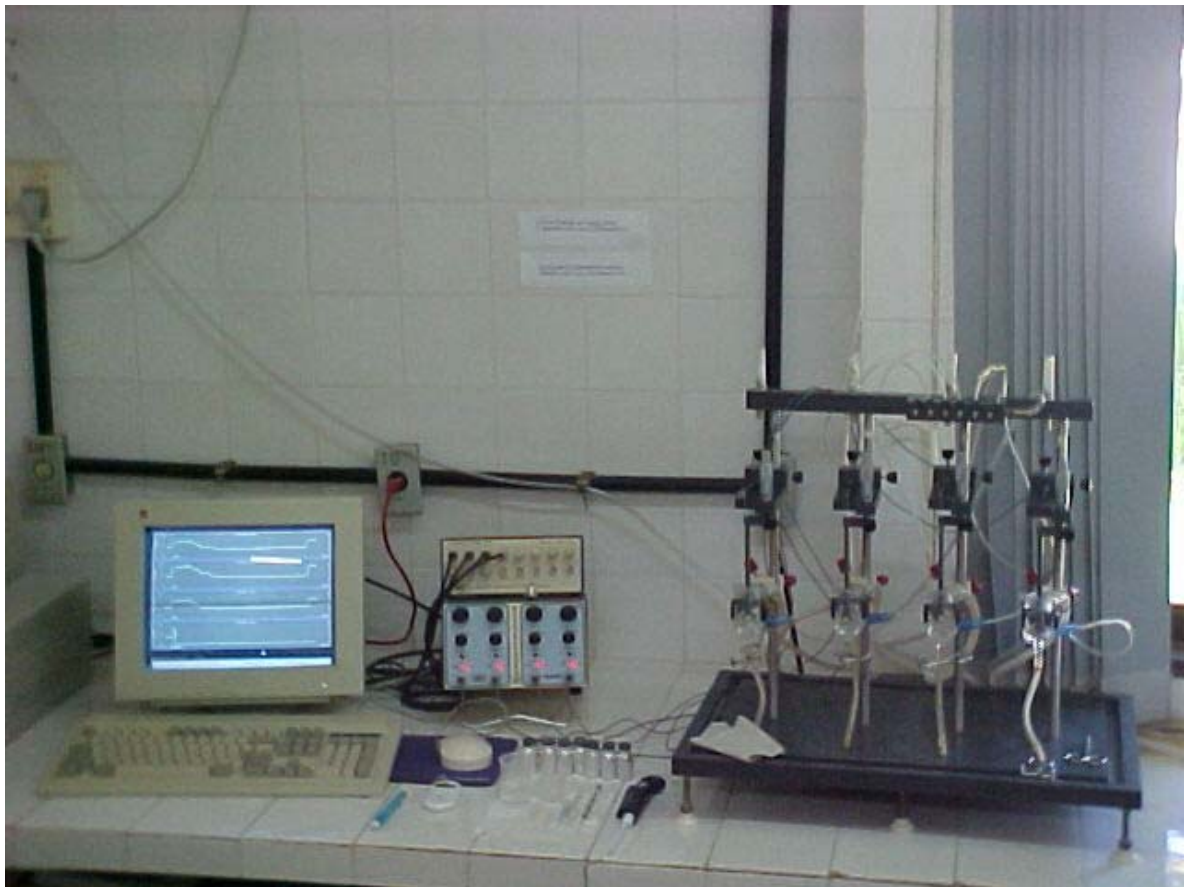


Figura 36: Sistema de cubas e aquisição de dados de tensão isométrica para órgão isolado

3.2.1.2.2.2- Protocolos experimentais para estudos com anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

Após um período de estabilização de 60 minutos, foram induzidas duas contrações similares com 10 μ M de fenilefrina (FEN), um agonista α_1 -adrenérgico, para verificar a viabilidade do tecido (primeira curva) e para verificar a integridade do endotélio funcional (segunda curva). A presença de endotélio foi verificada pelo relaxamento dos anéis após adição de 10 μ M de acetilcolina ACh, um agonista muscarínico. Foram considerados com endotélio, os anéis com relaxamento superior a 80% sobre a pré-contração com FEN. Já os anéis com relaxamentos inferiores a 10%, foram considerados sem endotélio (FURCHGOTT e ZAWADZKI, 1980). Os anéis sem endotélio foram obtidos mecanicamente através do atrito entre as paredes internas do vaso com uma haste de metal. Os anéis com relaxamentos entre 10 e 80% foram descartados.

3.2.1.2.2.3- Avaliação da atividade de HPA-14 sobre anéis de artéria mesentérica superior isolados de rato, pré-contraídos com FEN 10 μ M ou com solução despolarizante de Tyrode KCl 80 mM

Com o objetivo de observar o efeito do HPA-14 sobre a contração induzida por FEN ou KCl, foram induzidas contrações com 10 μ M de FEN ou com KCl 80 mM. Após a estabilização da mesma, na sua fase tônica, os anéis foram submetidos a concentrações crescentes de HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M), de maneira cumulativa para a obtenção de uma curva concentração-resposta. Nos protocolos onde o agente contracturante era a FEN foram utilizados anéis com e sem endotélio funcional.

3.2.1.2.2.4- Verificação da participação dos Fatores Relaxantes Derivados do Endotélio (FRDE) na atividade de HPA-14 sobre anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

O óxido nítrico (NO) é um agente vasodilatador formado a partir do aminoácido L-arginina pela ação de enzima NO sintase (NOS) nas células endoteliais (BOGER; RON, 2005) Com a finalidade de avaliarmos a participação desta enzima na atividade de HPA-14,

os anéis providos de endotélio funcional, foram incubados por um período de 30 minutos, com N^o- nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME) (100 µM), um inibidor competitivo da NOS. (HUANG, et al., 1999). Uma nova contração com FEN (10 µM) foi induzida e no componente tônico desta HPA-14 foi administrada de maneira cumulativa (10⁻¹² à 10⁻³ M).

Para reforçarmos a participação da via L-arginina-NO no efeito relaxante induzido por HPA-14, o mesmo experimento foi realizado na presença de L-arginina (1 mM) (HUANG, et al., 1999).

A participação do efeito do NO na resposta vasorelaxante induzida por HPA-14 foi avaliada mediante o uso de hidroxocobalamina (vitamina B₁₂) na concentração de 30 µM, um sequestrador de NO (LI; RAND, 1993).

Após um período de incubação de 30 minutos, os anéis com endotélio funcional foram pré-contraídos com FEN (10 µM) e no componente tônico desta contração foram administradas concentrações crescentes de HPA-14 (10⁻¹² à 10⁻³ M).

Com a finalidade de avaliarmos a possível participação dos metabólitos do ácido araquidônico na atividade vasorelaxante de HPA-14, os anéis foram incubados com indometacina (10 µM), um inibidor não seletivo da ciclooxigenase (COX) (OZDEM et al., 2005). Decorridos 30 minutos após a incubação, os anéis foram contraídos com FEN (10 µM) e no componente tônico desta contração foram administradas concentrações crescentes de HPA-14 (10⁻¹² à 10⁻³ M).

3.2.1.2.2.5- Avaliação da participação dos receptores muscarínicos no efeito vasorelaxante de HPA-14 sobre anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

A participação dos receptores muscarínicos no efeito vasorelaxante de HPA-14, foi realizada em anéis com endotélio funcional, que foram incubados durante 30 minutos com atropina (1 nM) (TONTA et al., 1994), um antagonista não-seletivo dos receptores muscarínicos (KWAN et al., 2003). Concentrações crescentes de HPA-14 (10⁻¹² à 10⁻³ M) foram administradas no componente tônico da contração induzida com FEN (10 µM).

3.2.1.2.2.6- Avaliação da participação dos canais de K⁺ no efeito vasorelaxante de HPA-14 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

Para estudarmos a possível participação dos canais de K⁺ no efeito relaxante de HPA-14, o meio de Tyrode foi trocado pelo Tyrode despolarizante – KCl 20 mM, o qual permaneceu até o final do experimento. Este procedimento impede parcialmente o efluxo de íons K⁺ e atenua relaxamentos mediados por abertura de canais de K⁺ (CAMPBELL et al., 1986; CLARK; FUCHS, 1997). Após 30 minutos da troca da solução, os anéis, com e sem endotélio funcional, foram contraídos com FEN (10 μM) e no componente tônico desta contração, HPA-14 foi administrada de maneira cumulativa (10⁻¹² à 10⁻³ M).

3.2.1.2.2.7- Avaliação do efeito de HPA-14 sobre as contrações induzidas pela adição cumulativa de CaCl₂ em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

Este protocolo teve como objetivo avaliar um possível efeito de HPA-14 sobre o influxo de Ca⁺² através dos canais de cálcio operados por voltagem (Ca_v) em anéis despolarizados. Após a verificação da ausência de endotélio funcional, uma segunda contração foi obtida devido à substituição do Tyrode normal por uma solução de Tyrode despolarizante KCl 60 mM. A seguir, as preparações foram lavadas com Tyrode normal, retornando às condições normais de tônus e foram incubadas por 15 minutos em uma solução de Tyrode nominalmente sem Ca⁺². Ao término desse período, o meio foi permutado por uma solução de Tyrode despolarizante KCl 60 mM nominalmente sem Ca⁺², não sendo observada nenhuma contração. O CaCl₂ foi adicionado, de maneira cumulativa (10⁻¹² à 10⁻³ M), para obtenção de uma curva controle.

Os anéis foram lavados com Tyrode normal para que retornassem aos valores normais de tensão e o processo descrito anteriormente foi repetido. No entanto, a curva concentração-resposta para o CaCl₂ foi obtida na presença de concentrações isoladas de HPA-14 (10 μM, 100 μM e 1 mM).

3.2.1.2.2.8- Avaliação do efeito de HPA-14 sobre as contrações transientes induzidas por FEN (10 μ M) ou CAF (20 mM) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

O objetivo desse protocolo foi avaliar o efeito de HPA-14 sobre as contrações promovidas pela FEN (10 μ M) ou CAF (20 mM), decorrentes da liberação de íons Ca^{+2} dos estoques intracelulares.

Após a verificação da ausência do endotélio funcional, como descrito no item (4.2.2), os anéis foram expostos a uma solução de KCl 60 mM para verificar a responsividade do tecido. O meio foi então trocado por uma solução de Tyrode livre de Ca^{+2} para retirar a influência do influxo desse íon induzida pela FEN. Decorridos 2 minutos, aplicou-se FEN (10 μ M) ou CAF (20 mM), obtendo-se uma contração transiente. Esse processo foi repetido na presença de concentrações isoladas de HPA-14 (10 μ M, 100 μ M e 1 mM). Após a substituição do meio de Tyrode livre de Ca^{+2} , HPA-14 foi incubada por 3 minutos e após esse período uma nova resposta contrátil à FEN (10 μ M) ou CAF (1 mM) foi obtida. Um possível efeito inibitório de HPA-14 nas contrações transientes foi calculado comparando-se as magnitudes das respostas contráteis obtidas na ausência e na presença de HPA-14.

3.2.1.3- Análise Estatística

Os valores estão expressos como média \pm erro padrão da média (e.p.m). Os testes *t* de Student não-pareado e análise de variância (ANOVA) seguida de Bonferroni foram utilizados, quando necessário para avaliar a significância das diferenças entre as médias. Foram considerados valores estatisticamente significantes quando $p < 0,05$. Os valores de CE_{50} (concentração que causa 50% do efeito máximo) foram obtidos através de regressões não-lineares das curvas traçadas a partir dos valores percentuais das respostas induzidas por HPA-14 em cada experimento. Os valores de resposta máxima ($E_{\text{máx}}$) para cada experimento foram então expressos como percentagem do relaxamento máximo do tônus induzido por FEN (100%). Para todos esses procedimentos foi utilizado o programa estatístico Graph Pad Prism 3.02.

3.2.2-Estudo Antibacteriano

Os testes de atividade antibacteriana foram realizados no laboratório de Micologia e Microbiologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba. Os estudos foram realizados pela Prof^a. Dr^a. Edeltrudes de Oliveira Lima.

3.2.2.1-Materiais

3.2.2.1.1-Equipamentos

- Balança analítica;
- Autoclave;
- Estufa microbiológica;
- Micropipetas automáticas;
- Placas de Petri.

3.2.2.1.2-Substâncias testadas

As substâncias utilizadas para a experimentação foram as seguintes: 1-metil-3-fenil-5-(4-metóxi-fenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-01); 1-metil-3,5-difenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-02); 3-fenil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-03); 3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-04); 3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidin-2,4-diona(HPA-05); 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-06); 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidin-2,4-diona(HPA-07); 3-fenil-5-(4-metóxi-fenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-08); 3-fenil-5-(4-metóxi-fenil)-imidazolidin-2,4-diona(HPA-09); 3-fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidin-2,4-diona(HPA-10); 3-fenil-5-(4-etilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-11); 3-fenil-5-(4-clorofenil)-imidazolidin-2,4-diona(HPA-12); 3-fenil-5-(4-clorofenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(HPA-13) (figura 37). O solvente utilizado para todas as amostras foi o dimetilsulfóxido(DMSO).

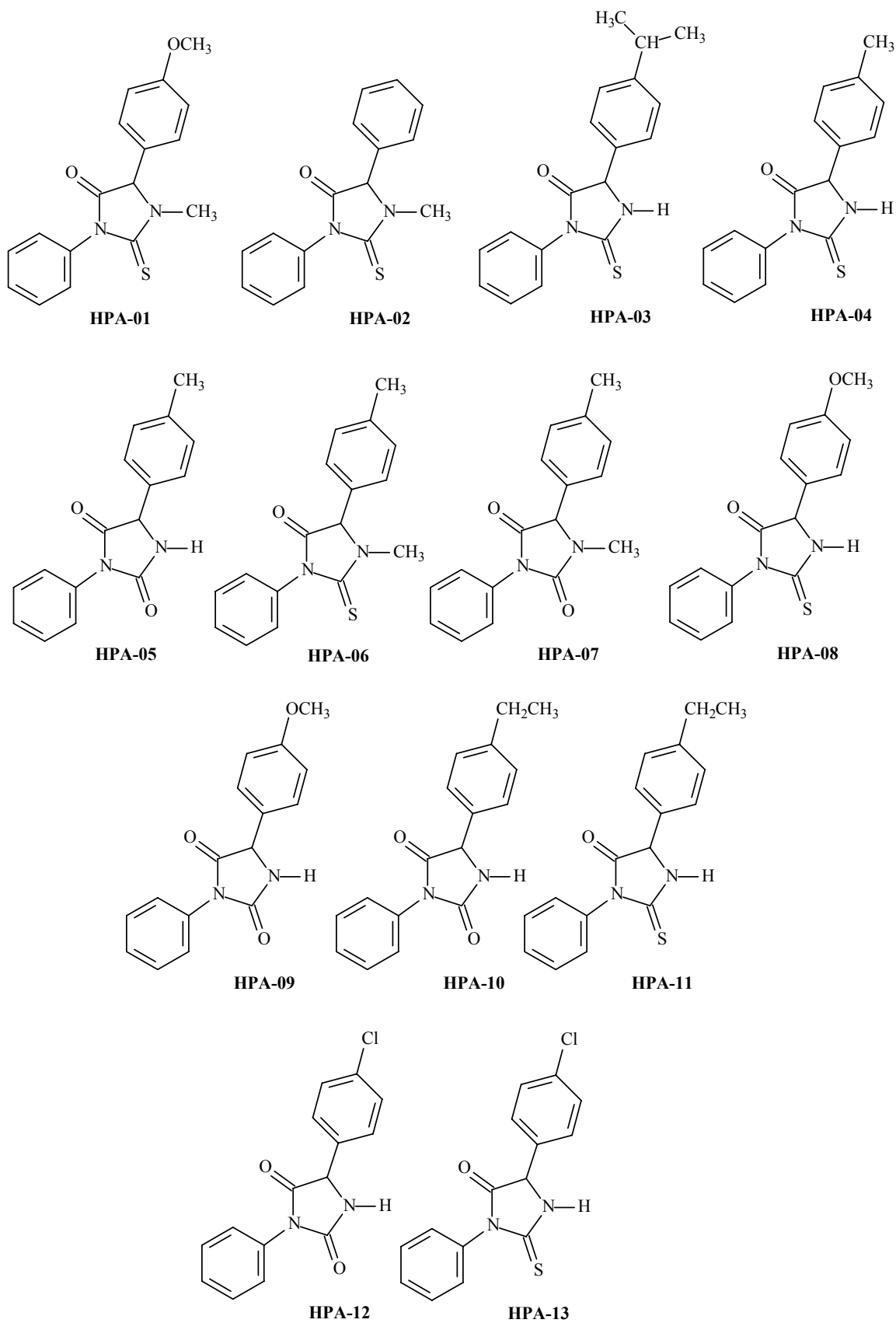


Figura 37: imidazolidinas utilizadas para testes antibacterianos

3.2.2.1.3-Amostras Bacterianas

O teste antibacteriano foi realizado com os seguintes isolados clínicos de origem hospitalar: *Staphylococcus aureus*(ATCC-6538), *Staphylococcus epidermidis*(ATCC-12.228), *Escherichia coli*(ATCC-8739), *Bacillus subtilis*(ATCC-6633) e *Pseudomonas aeruginosa*(ATCC-9027).

3.2.2.1.4-Meio de Cultura

O meio de cultura utilizado para a experimentação foi o meio sólido Mueller-Hinton. Os meios para a manutenção dos microorganismos foram: meio sólido Sabouraud e o meio líquido Sabouraud.

3.2.2.2-Método

3.2.2.2.1- Técnica de Difusão em Meio Sólido

Em placas estéreis, foi depositado 1mL de cada microorganismo em suspensão no soro fisiológico, padronizada pelo tubo 0,5 da escala McFarland e ajustada para 90% T(530nm), correspondendo aproximadamente a 10 UFC. Em seguida, adicionou-se 21mL do meio sólido fundido a 50°C. Quando solidificou, foram feitas cavidades de 6 x 8mm de diâmetro. Foram depositados 500µg/mL de cada substância solubilizados em DMSO. Controle com o padrão antimicrobiano cloranfenicol(30µg) foi utilizado para as bactérias testadas.Os ensaios foram incubados por 24-48 horas à 37°C.

3.3-ESTUDO TERMOANALÍTICO

Para este estudo foi utilizada a imidazolidina 5-(4-isopropilfenil)-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (HPA-14) e os testes foram realizados no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

3.3.1-Materiais

A curva DTA foi obtida num aparelho DTA-50 Shimadzu em atmosfera de N₂ (fluxo: 50mL/min) na faixa de temperatura 25-500°C, usando cadinho de alumínio na razão de aquecimento de 10 °C/min, com a massa da amostra de 3±0,5 mg.

As curvas dinâmicas TG/DTG foram obtidas numa Termobalança Shimadzu TGA-50 em atmosfera de nitrogênio (razão de fluxo: 50mL min⁻¹), usando cadinho de alumina em razões de aquecimento de 10, 15 e 20°C min⁻¹. As massas iniciais das amostras foram 2,5 - 3,0 mg, e as curvas TG foram determinadas em faixas de temperatura variando de 25-900°C.

3.3.2-Métodos

3.3.2.1-Cálculos Cinéticos

As bases teóricas para os cálculos cinéticos pela termogravimetria dinâmica são sumarizados pela seguinte equação (12):

$$g(\alpha) = \frac{A}{\theta} \int_0^T \exp\left(\frac{Ea}{RT}\right) dT \quad (12)$$

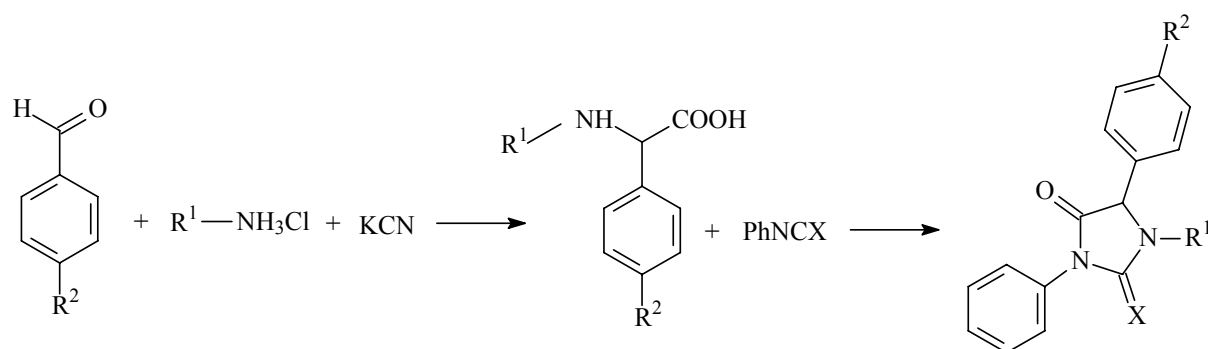
Onde A é o fator de frequência, T é a temperature, R é a constante universal dos gases, θ é a razão de aquecimento, E é a energia de ativação e α representa a fração de decomposição. A equação 1 representa o mecanismo de reação em uma razão de aquecimento fixa. De qualquer forma, os termos corretos da equação 1 não podem ser esclarecidos analiticamente. Assim, vários métodos numéricos para calcular esta integral têm sido propostos resultando em diferentes métodos para a determinação dos parâmetros cinéticos das curvas TG. O método de aproximação utilizado neste trabalho foi proposto por **Coats e Redfern** (1964).

Resultados e
Discussão

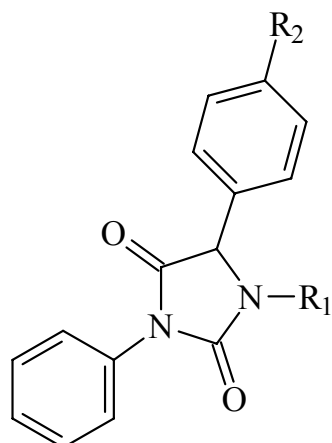
4-RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1-Estudo Químico

Após extensa revisão bibliográfica sobre procedimentos para obtenção de imidazolidinas decidiu-se pela estratégia de empregar derivados C e N-substituídos da glicina como intermediários-chave para a síntese. Posteriormente, os aminoácidos obtidos foram tratados com fenilisocianato ou fenilisotiocianato e, em seguida, ciclização com ácido clorídrico (Esquema 23), desta forma foram obtidos 24 derivados imidazolidínicos (Tabelas 8 e 9).

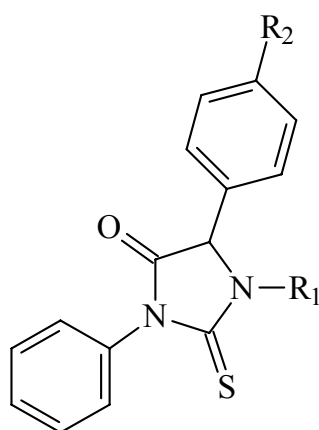


Esquema 23: Via de obtenção dos derivados imidazolidínicos



Composto	R ₁	R ₂	Rendimento (%)
HPA-05	H	CH ₃	77,5
HPA-07	CH ₃	CH ₃	76,1
HPA-09	H	OCH ₃	87,6
HPA-10	H	CH ₂ CH ₃	78,6
HPA-12	H	Cl	86,4
HPA-14	H	CH(CH ₃) ₂	90,8
HPA-15	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	85,9
HPA-18	CH ₃	CH ₂ CH ₃	89,5
HPA-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	90,5
HPA-20	CH ₃	OCH ₃	88,7
HPA-21	CH ₃	H	78,5
HPA-23	CH ₃	Cl	73,2

Tabela 9: Derivados imidazolidínicos-2,4-diona obtidos

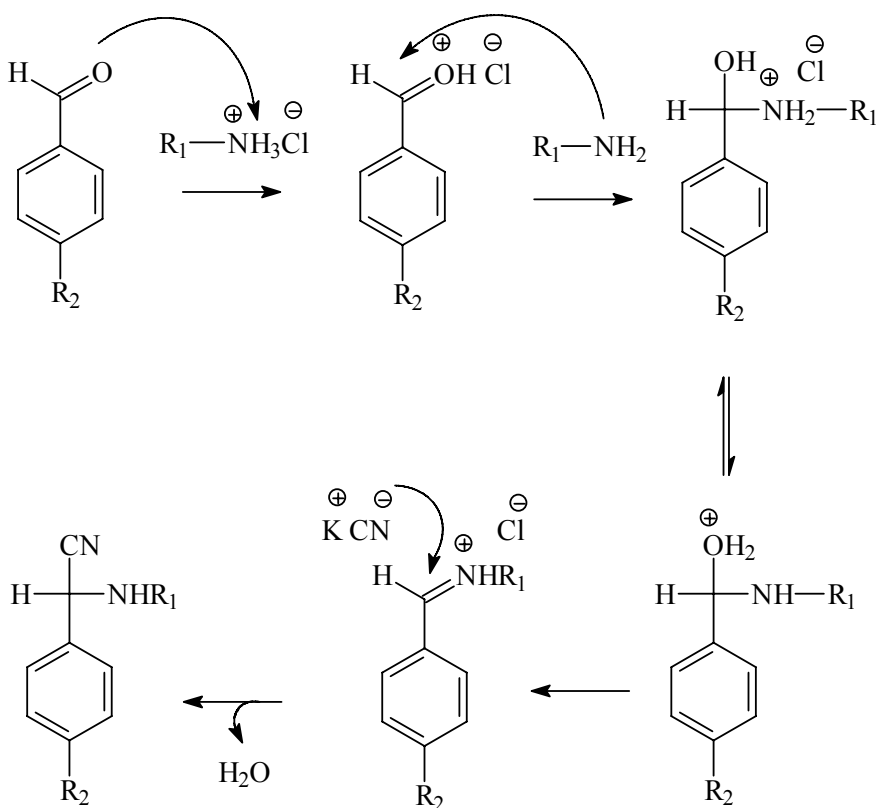


Composto	R ₁	R ₂	Rendimento (%)
HPA-01	CH ₃	OCH ₃	72,8
HPA-02	CH ₃	H	77,9
HPA-03	H	CH(CH ₃) ₂	74,7
HPA-04	H	CH ₃	78,6
HPA-06	CH ₃	CH ₃	88,5
HPA-08	H	OCH ₃	85,2
HPA-11	H	CH ₂ CH ₃	73,3
HPA-13	H	Cl	87,5
HPA-16	CH ₃	CH ₂ CH ₃	84,6
HPA-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	90,5
HPA-22	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	81,3
HPA-24	CH ₃	Cl	73,8

Tabela 10: Derivados -2-tioxo-imidazolidin-4-ona obtidos

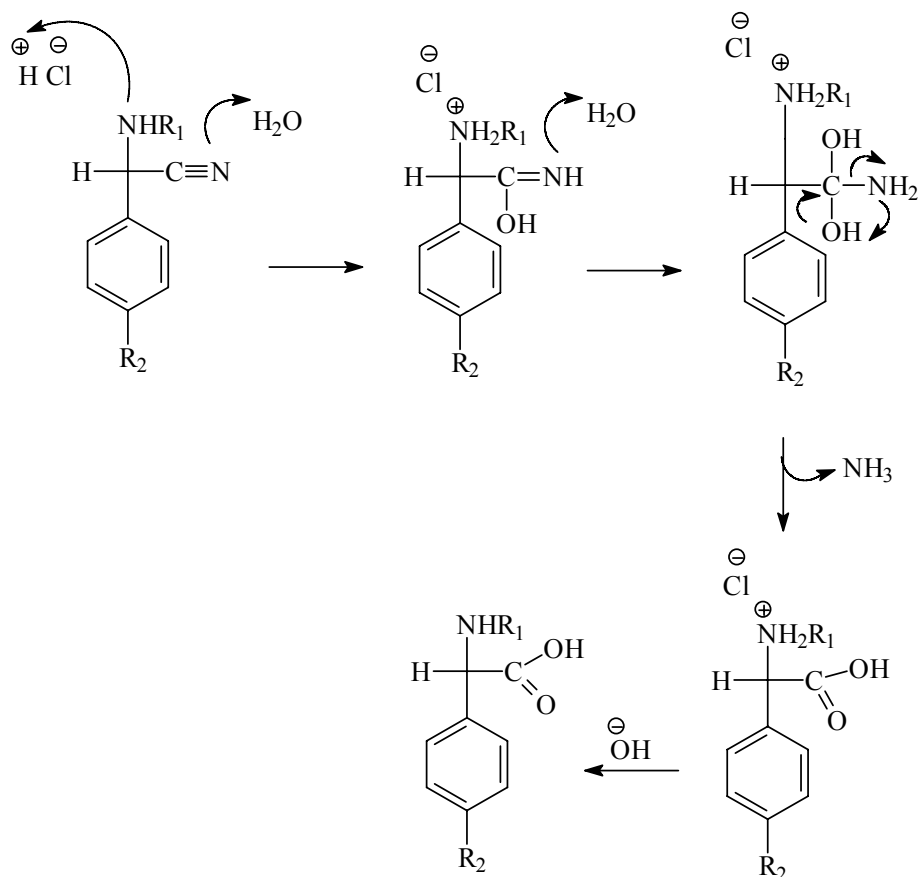
4.1.1-Via de Obtenção

Na primeira etapa foram obtidos os derivados da glicina pela Síntese de Strecker, a qual envolve a reação de um aldeído aromático com cianeto de potássio e cloreto de amônio para formar os aminoácidos. Nesta reação o cloreto de amônio atua como fonte de hidrogênio, transformando o aldeído na imina da amônia. Em seguida, ocorre ataque nucleofílico do íon cianeto à imina, transformando-a na aminonitrila (ATHAYDE-FILHO et al., 2003) (Esquema 24).



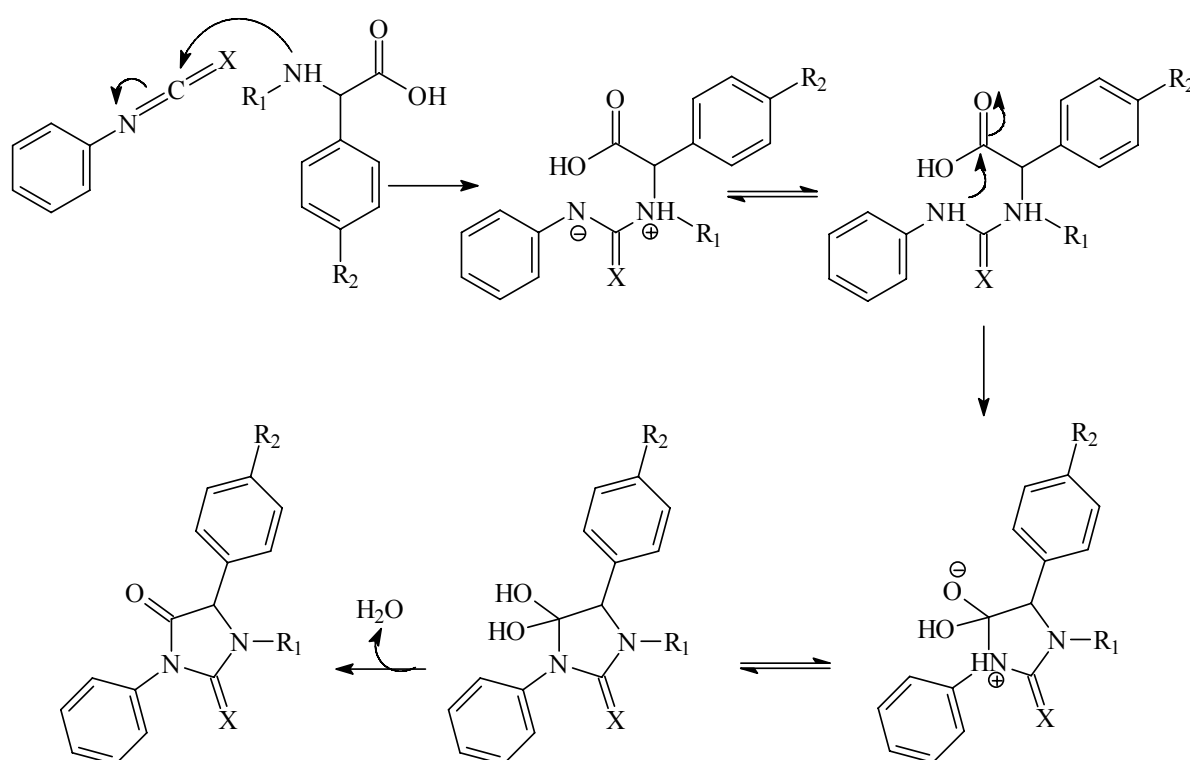
Esquema 24: Formação da aminonitrila

A aminonitrila formada é convertida a ácido pela hidrólise com ácido clorídrico, ficando o aminoácido sob a forma de hidrocloreto, o qual é neutralizado pela adição de base (ATHAYDE-FILHO et al., 2003) (Esquema 25)



Esquema 25: Hidrólise ácida da aminonitrila

O s derivados imidazolidínicos 2,4-diona e 2-tioxo-4-ona foram obtidos pela reação do aminoácido com fenilisocianato ou fenilisotiocianato. Inicialmente, ocorre o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio do aminoácido ao carbono do fenilisocianato ou fenilisotiocianato gerando o ácido fenil-hidantóico que é ciclizado da seguinte forma: o nitrogênio da amida realiza um ataque nucleofílico intramolecular ao carbono carbonílico, gerando um intermediário que após desidratação origina o derivado imidazolidínico (Esquema 26)



Esquema 26: formação e ciclização do ácido fenilhidantóico para obtenção dos derivados imidazolidínicos

4.1.2-Identificação Espectroscópica

A identificação espectroscópica dos compostos obtidos foi de extrema importância, pois as estruturas dos derivados imidazolidínicos foram determinadas com base na análise das informações fornecidas nos espectros de absorção no Infravermelho, de espectrometria de massas, de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

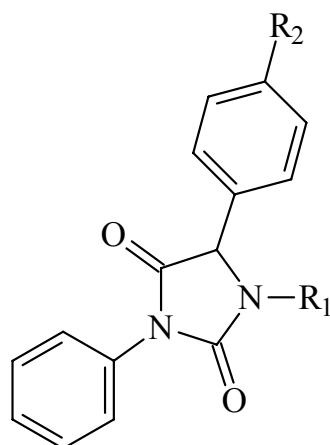
4.1.2.1-Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV)

Espectros de Infravermelho, isoladamente, não se constituem em ferramenta analítica conclusiva na identificação estrutural de compostos orgânicos, mas inegavelmente podem possibilitar inferências sobre estiramentos ou deformações de ligações químicas, que podem concorrer como evidências sobre a estrutura que planejamos preparar. Os compostos apresentam bandas vibracionais que confirmaram a obtenção do anel imidazolidínico, caracterizado pelos seguintes grupos funcionais: N-H, C=O e C=S. Também é possível observar bandas características dos grupos exocíclicos da molécula, 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 da posição 13 (R_2).

O composto 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14), foco maior deste trabalho, apresentou as seguintes bandas: 3314 cm^{-1} ($\nu\text{-N-H}$); 1711 cm^{-1} ($\nu\text{-C=O}$); 2955 cm^{-1} (deformação axial de C-H de aromáticos); 2927 , 2869 (deformação axial de C-H de metila); 1621 , 1499 , 1455 cm^{-1} (deformação axial de C=C do anel aromático); 1056 cm^{-1} (deformação angular no plano de C-H).

4.1.2.1.1-Derivados da Imidazolidina-2,4-diona

Os espectros de IV dos derivados da imidazolidina-2,4-diona apresentam uma bandas de absorção entre 3412 e 3314 cm^{-1} , correspondentes às deformações axiais das ligações N-H, sendo que estas bandas não ocorrem quando os substituintes em N_1 são os grupos metil e butil. Também são observadas duas bandas entre 1725 e 1711 cm^{-1} , referentes à deformação das carbonilas (Tabela 10)

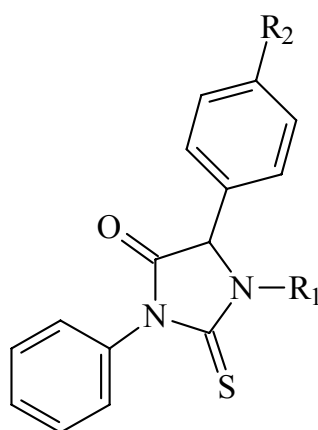


Composto	R ₁	R ₂	N-H	C=O
HPA-05	H	CH ₃	3236	1715
HPA-07	CH ₃	CH ₃	-	1717
HPA-09	H	OCH ₃	3317	1718
HPA-10	H	CH ₂ CH ₃	3241	1711
HPA-12	H	Cl	3318	1723
HPA-14	H	CH(CH ₃) ₂	3314	1711
HPA-15	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	-	1718
HPA-18	CH ₃	CH ₂ CH ₃	-	-
HPA-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	-
HPA-20	CH ₃	OCH ₃	-	-
HPA-21	CH ₃	H	3412	1719
HPA-23	CH ₃	Cl	-	1725

Tabela 11: Dados de IV dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona

4.1.2.1.2-Derivados da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Os derivados da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona apresentam bandas de absorção entre 3167 e 3154 cm⁻¹, correspondentes à deformação axial da ligação N-H, sendo que essa banda não ocorre quando há substituintes em N₁. Observam-se bandas entre 1763 e 1725 cm⁻¹, referentes a deformações axiais das carbonilas. Entre 1520 e 1503 cm⁻¹ aparecem bandas características da deformação axial da tiocarbonila (Tabela 11)



Composto	R ₁	R ₂	N-H	C=O	C=S
HPA-01	CH ₃	OCH ₃	-	1743	1510
HPA-02	CH ₃	H	-	1749	1505
HPA-03	H	CH(CH ₃) ₂	3157	1761	1517
HPA-04	H	CH ₃	3154	1759	1520
HPA-06	CH ₃	CH ₃	-	1746	1513
HPA-08	H	OCH ₃	3154	1757	1515
HPA-11	H	CH ₂ CH ₃	3162	1761	1518
HPA-13	H	Cl	3167	1763	1520
HPA-16	CH ₃	CH ₂ CH ₃	-	1750	1511
HPA-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	-	-
HPA-22	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	-	1742	1523
HPA-24	CH ₃	Cl	-	1725	1503

Tabela 12: Dados de IV dos derivados imidazolidínicos -2-tioxo-4-ona

4.1.2.2-Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

Na espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H) verificam-se os sinais característicos dos hidrogênios presentes nas estruturas dos intermediários imidazolidínicos-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm e os acoplamentos em Hz. As multiplicidades dos sinais são indicados pelas seguintes abreviações: singlete (s), duplete (d), triplete (t) e multiplete (m).

Os sinais presentes em todos os compostos são: um singlete entre 5,2 e 5,6 ppm, correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono 5 do anel imidazolidínico e multipletes na

região de 6,9 a 7,6 ppm, característicos dos prótons aromáticos. Nos compostos substituídos com H no N₁ foram detectados singletes entre 8,8 e 11 ppm, referentes a estes prótons; enquanto nos compostos substituídos com metila em N₁ foram detectados singletes entre 2,8 e 3,1 ppm. Os demais sinais referem-se aos substituintes da posição 13 (R₂).

O composto HPA-14 apresentou os seguintes deslocamentos químicos: em 1,22 ppm apresentou um dubleto referente aos seis hidrogênios metílicos do grupo isopropil, com $J=6,8$ Hz; um septeto em 2,90 ppm pelo acoplamento do hidrogênio metínico com os hidrogênios metílicos do grupo isopropil, com $J=6,8$ Hz; um singlete em 5,38 ppm referente ao hidrogênio do grupo CH do anel imidazolidínico, este apresentando-se mais desprotegido que o CH do grupo isopropil devido a proximidade ao átomo de nitrogênio (mais eletronegativo), bem como pela tensão do anel; e um multiplete entre 7,50-7,16 ppm com integração para os nove hidrogênios aromáticos.

4.1.2.2.1-Derivados da Imidazolidina-2,4-diona

Tabela 13: Deslocamentos químicos (ppm) dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona – RMN ¹H

Composto	R ₁	R ₂	H5	Aromáticos
HPA-05	H: 9,21 (s, 1H)	CH ₃ : 2,49 (s, 3H)	5,52	7,71-7,41 (m, 9H)
HPA-07	CH ₃ : 2,78 (s, 3H)	CH ₃ : 2,31 (s, 3H)	5,23	7,52-7,38 (m, 9H)
HPA-09	H:8,86 (s, 1H)	OCH ₃ :3,71 (s,3H)	5,16	6,95 (m, 4H) e 7,32 (m, 5H)
HPA-10	H: 8,97 (s, 1H)	CH ₂ CH ₃ : 1,16 (t, 3H) 2,60 (q, 2H)	5,33	7,51-7,24 (m 9H)
HPA-12	H: 8, 99 (s, 1H)	Cl	5,63	7,55-7,31 (m, 9H)
HPA-14	H: 8,97 (s, 1H)	CH(CH ₃) ₂ :1,22 (d, 6H) 2,90 (septeto, 1H)	5,38	7,50-7,16 (m, 9H)
HPA-15	CH ₃	CH(CH ₃) ₂ :		
HPA-18	CH ₃ : 2,78 (s, 3H)	CH ₂ CH ₃ : 1,15 (t, 3H) 2,61 (q, 2H)	5,26	7,51-7,26 (m, 9H)
HPA-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 0,80 (t, 3H) 1,31 (sexteto, 2H) 1,57 (m, 2H) 3,28 (m, 1H _a) 4,20 (m, 1H _b)	-	5,32	7,47-7,38 (m, 10H)
HPA-20	CH ₃ : 2,75 (s, 3H)	OCH ₃ : 3,73 (s, 3H)	5,16	7,00-7,49 (m, 9H)
HPA-21	CH ₃ : 2,81 (s,3H)	-	5,30	7,55-7,39 (m, 10H)
HPA-23	CH ₃ : 2,81 (s,3H)	Cl	5,33	7,55-7,37 (m, 9H)

4.1.2.2.2-Derivados da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Tabela 14: Deslocamentos químicos (ppm) dos derivados imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona – RMN ¹³C

Composto	R ₁	R ₂	H5	Aromáticos
HPA-01	CH ₃ : 3,10 (s, 3H)	OCH ₃ : 3,77 (s, 3H)	5,54	7,50-7,28 (m, 9H)
HPA-02	CH ₃ : 3,23 (s, 3H)	-	5,48	7,53-7,35 (m, 10H)
HPA-03	H: 10,99 (s, 1H)	CH(CH ₃) ₂ : 1,21 (d, 6H) 2,90 (septeto, 1H)	5,55	7,54-7,28 (m, 9H)
HPA-04	H: 10,99 (s, 1H)	CH ₃ : 2,27 (s, 3H)	5,49	7,47-7,24 (m, 9H)
HPA-06	CH ₃ : 3,09 (s, 3H)	CH ₃ : 2,30 (s, 3H)	5,50	7,49-7,24 (m, 9H)
HPA-08	H: 10,96 (s, 1H)	OCH ₃ : 3,73 (s, 3H)	5,49	7,51-7,27 (m, 9H)
HPA-11	H: 11,04 (s, 1H)	CH ₂ CH ₃ : 1,18 (t, 3H) 2,64 (q, 2H)	5,58	7,54-7,28 (m, 9H)
HPA-13	H: 10,00 (s, 1H)	Cl	5,63	7,55-7,28 (m, 9H)
HPA-16	CH ₃ : 3,12 (s, 3H)	CH ₂ CH ₃ : 1,18 (t, 3H) 2,61 (q, 2H)	5,54	7,47-7,30 (m, 9H)
HPA-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 0,80 (t, 3H) 1,24 (sexteto, 2H) 1,49 (m, 2H) 3,13 (m, 1H _a) 4,06 (m, 1H _b)	-	5,64	7,50-7,35 (m, 10H)
HPA-22	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		
HPA-24	CH ₃ : 3,14 (s, 3H)	Cl	5,65	7,59-7,36 (m, 9H)

4.1.2.3- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

Nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C) observam-se as absorções características dos átomos de carbono existentes nas moléculas dos derivados da imidazolidina-2,4-diona e da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm.

Os carbonos do composto HPA-14 apresentaram os seguintes deslocamentos químicos: 23,9 ppm referente aos carbonos metílicos do grupo isopropil; 33,2 ppm, sinal do carbono metínico do grupo isopropil, mais desprotegido devido à maior proximidade ao anel aromático; 59,8 ppm sinal do carbono metínico do anel imidazolidínico apresentando grande desproteção devido a proximidade ao átomo de nitrogênio e também pela tensão anelar; os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos estão de acordo com os valores encontrados na literatura para anéis aromáticos monossustituídos, 126,8 (C-12-12'); 128,9 (C-11, 11'); 127,9 (C-9); 127,1 (C-8, 8'); 126,9 (C-7,7'); 132,2 (C-10); 133,2 (C-6) e 148,9 (C-13) (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000). O composto apresentou ainda, sinais em 155,7 referente à carbonila C-2 e, 171,8 referente à carbonila C-4. É importante explicar as diferenças de deslocamentos químicos entre a carbonila C-2 dos derivados 2,4-diona e a tiocarbonila dos derivados 2-tioxo-4-ona. As tiocarbonilas são bem mais desprotegidas que as carbonilas devido a grande polarização da ligação tiocarbonila em comparação com a carbonila. Isto é justificado, em termos da grande dificuldade do átomo de enxofre formar a ligação π com o átomo de carbono e a contribuição desse efeito excede o efeito da eletronegatividade do átomo de oxigênio (PITTA, et al., 2005).

4.1.2.3.1-Derivados da Imidazolidina-2,4-diona

Os carbonos carbonílicos apresentam seus deslocamentos nas seguintes regiões: entre 154 e 156 ppm para as carbonilas C-2 e entre 173 e 170 ppm para as carbonilas C-4. Os carbonos 5 são caracterizados por sinais entre 64 e 59 ppm. Os carbonos aromáticos apresentam seus deslocamentos na região de 159 a 114 ppm, sendo as variações nos valores devido aos efeitos dos substituintes em C-13 (R_2) (Tabela 14).

Tabela 15: Deslocamentos químicos (ppm) dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona – RMN ¹³C

Composto	R ₁	R ₂	C5	Aromáticos	C2	C4
HPA-05	-	CH ₃ 21,07	60,19	127,2 (C11, 11') 127,3 (C7, 7') 128,4 (12, 12') 129,3 (C8, 8') 129,8 (C9) 132,4 (C10) 133,0 (C6) 138,4 (C13)	156,2	172,3
HPA-07	CH ₃ 27,9	CH ₃ 20,8	64,8	126,7 (C11,11') 127,7 (C7, 7') 128,8 (C12, 12') 129,7 (C8, 8') 128,1 (C9) 130,6 (C10) 132,3 (C6) 138,5 (C13)	155,3	170,7
HPA-09	-	OCH ₃ 55,5	59,9	129,3 (C11,11') 129,2 (C7, 7') 114,4(C12, 12') 128,8 (C8, 8') 128,4 (C9) 130,2(C10) 140,3 (C6) 159,4(C13)	154,8	173,2
HPA-10	-	CH ₂ CH ₃ 15,7(CH ₃) 27,9(CH ₂)	59,8	127,1(C11,11') 128,8 (C7, 7') 126,9(C12, 12') 128,2 (C8, 8') 127,9 (C9) 132,2 (C10) 133,1 (C6) 144,3 (C13)	155,8	171,9
HPA-12	-	Cl	62,2	118,1 (12, 12') 122,1(C11,11') 129,1(C9) 129,2 (8, 8') 129,4 (7, 7') 133,1 (C10) 137,6 (C6) 140,2 (C13)	154,8	172,6
HPA-14	-	CH(CH ₃) ₂ 23,9 (CH ₃) 33,2 (CH)	59,8	126,8 (12, 12') 128,9(C11,11') 127,9(C9) 127,1 (C8, 8') 126,9 (C7, 7') 132,2 (C10) 133,2 (C6) 148,9 (C13)	155,7	171,8
HPA-18	CH ₃	CH ₂ CH ₃	64,9	127,8 (12, 12')	155,3	170,7

	30,7	15,6 (CH ₃) 28,0 (CH ₂)		126,9(C11,11') 12128,1(C9) 128,5 (8, 8') 128,6 (7, 7') 130,9 (C10) 132,3 (C6) 144,8 (C13)		
HPA-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 18,4 (CH ₃) 24,1 (CH ₂) 33,2 (CH ₂) 49,6 (CH ₂)	-	70,7	132,9 (12, 12') 133,7(C11,11') 132,9(C9) 133,73 (8, 8') 134,2 (7, 7') 134,3 (C10) 137,8 (C6) 138,7 (C13)	156,2	172,5
HPA-20	CH ₃ 28,5	OCH ₃ 55,9	65,3	115,3 (12, 12') 129,1 (C11,11') 127,5 (C9) 129,7 (8, 8') 129,7 (7, 7') 125,8 (C10) 132,5 (C6) 156,1 (C13)	160,5	171,8
HPA-21	CH ₃ 30,7	-	65,0	128,8 (12, 12') 128,0 (C11,11') 128,9 (C9) 131,2 (8, 8') 128,6 (7, 7') 129,0 (C10) 132,2 (C6) 133,3 (C13)	155,2	170,4
HPA-23	CH ₃ 28,2	Cl	64,3	129,1 (12, 12') 128,6 (C11,11') 126,8 (C9) 129,8 (8, 8') 128,8 (7, 7') 132,1 (C10) 132,6 (C6) 133,7 (C13)	155,2	170,1

4.1.2.3.2-Derivados da 2-tioxi-imidazolidin-4-ona

Os carbonos carbonílicos (C-4) apresentam seus deslocamentos na região de 173 a 172 ppm. Os carbonos das tiocarbonilas (C-2) aparecem na região de 183 a 181 ppm. Os carbonos 5 apresentam-se em torno de 67 a 62 ppm, e os carbonos aromáticos apresentam seus

deslocamentos na região característica de 159 a 114 ppm, sendo as variações nos valores devido aos efeitos dos substituintes em C-13 (R₂) (Tabela 15).

Tabela 16: Deslocamentos químicos (ppm) dos derivados imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona – RMN ¹³C

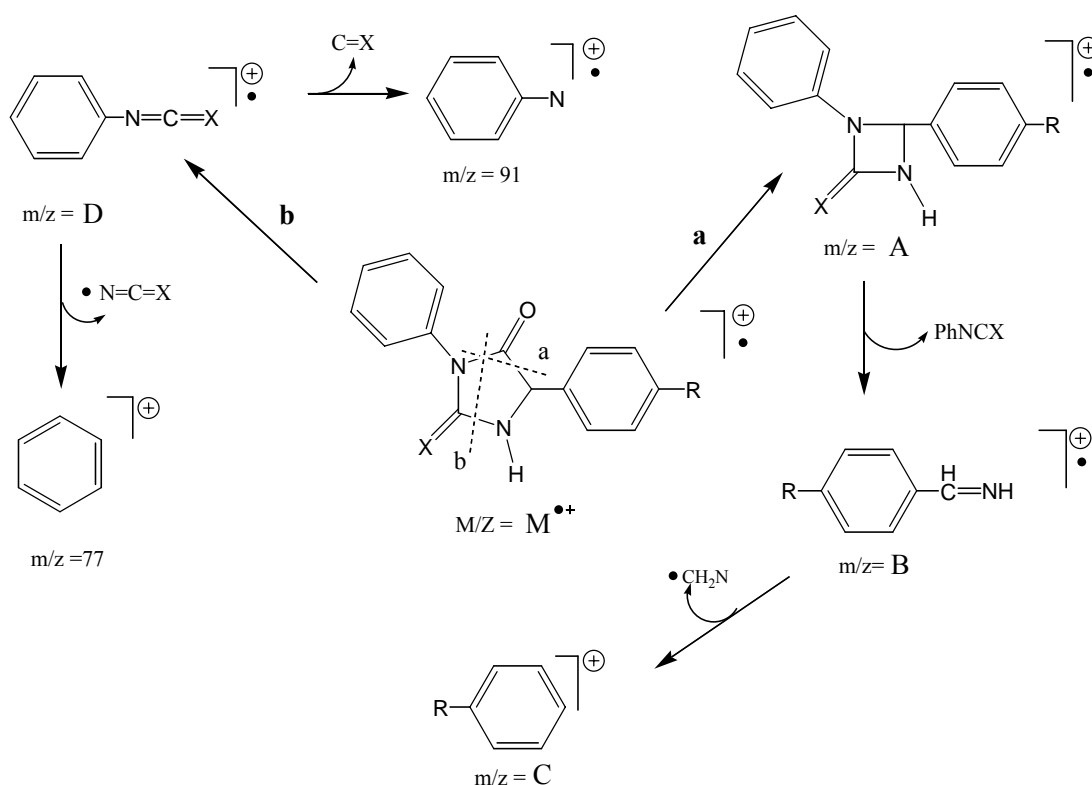
Composto	R ₁	R ₂	C5	Aromáticos	C2	C4
HPA-01	CH ₃ 32,4	OCH ₃ 55,3	67,1	114,8 (12, 12') 128,9 (C11,11') 128,8 (C9) 129,4 (8, 8') 129,4 (7, 7') 124,6 (C10) 133,9 (C6) 159,9 (C13)	181,6	171,9
HPA-02	CH ₃ 32,9	-	68,8	128,6 (12, 12') 129,4(C11,11') 129,4(C9) 129,5 (8, 8') 129,7 (7, 7') 134,1 (C10) 135,2 (C6) 130,2 (C13)	183,6	172,2
HPA-03	-	CH(CH ₃) ₂ 23,9 (CH ₃) 33,2 (CH)	62,6	127,0 (12, 12') 128,7(C11,11') 128,7(C9) 128,8 (8, 8') 128,9 (7, 7') 131,8 (C10) 133,4 (C6) 149,2 (C13)	182,7	172,9
HPA-04	-	CH ₃ 21,2	63,1	127,4 (12, 12') 129,2(C11,11') 129,3(C9) 129,4 (8, 8') 131,1 (7, 7') 131,7 (C10) 133,7 (C6) 138,9 (C13)	183,1	173,4
HPA-06	CH ₃ 32,7	CH ₃ 21,0	67,6	129,2(12, 12') 128,0 (C11,11') 128,0 (C9) 130,2 (8, 8') 129,0 (7, 7') 129,9 (C10) 134,0 (C6) 139,3 (C13)	182,0	172,1
HPA-08	-	OCH ₃ 55,6	62,7	114,8 (12, 12') 122,8(C11,11') 128,8 (C9) 129,2 (8, 8') 129,3 (7, 7')	182,9	173,5

				126,5 (C10) 133,6 (C6) 159,9 (C13)		
HPA-11	-	CH ₂ CH ₃ 15,7 (CH ₃) 28,0 (CH ₂)	62,6	127,1 (12, 12') 128,4 (C11,11') 128,7 (C9) 128,8 (8, 8') 128,9 (7, 7') 131,7 (C10) 133,4 (C6) 144,6 (C13)	182,7	172,9
HPA-13	-	Cl	62,1	128,8 (12, 12') 128,9(C11,11') 128,9(C9) 129,1 (8, 8') 129,1 (7, 7') 133,3 (C10) 133,4 (C6) 133,6(C13)	182,9	172,5
HPA-16	CH ₃ 32,5	CH ₂ CH ₃ 15,4 (CH ₃) 27,9 (CH ₂)	67,4	127,9 (12, 12') 128,8 (C11,11') 128,8 (C9) 128,9 (8, 8') 128,9 (7, 7') 130,0 (C10) 133,9 (C6) 145,1 (C13)	181,8	171,8
HPA-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 13,7 (CH ₃) 19,5 (CH ₂) 28,5 (CH ₂) 44,9 (CH ₂)	-	66,0	128,2 (12, 12') 128,2(C11,11') 129,01(C9) 129,04 (8, 8') 129,04 (7, 7') 133,1 (C10) 133,8 (C6) 129,5 (C13)	181,6	172,0
HPA-24	CH ₃ 32,6	Cl	66,9	129,4 (12, 12') 128,9 (C11,11') 128,9 (C9) 129,9 (8, 8') 129,9 (7, 7') 131,8 (C10) 133,8 (C6) 134,1 (C13)	182,0	171,4

4.1.2.4-Espectrometria de Massa

Realizou-se um estudo em relação ao impacto eletrônico para todos os derivados imidazolidínicos-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona obtidos. Os dados dos espectros de massa para todos os compostos estão de acordo com as estruturas propostas e são expressos pela relação massa/carga (m/z) e abundância relativa (%). O esquema de fragmentação está coerente com as funções orgânicas.

As principais características dos espectros de massa são: perda inicial de $C_4=O$, pela rota **a**, e posterior perda do fragmento isocianato ou isotiocianato para formar $m/z = \mathbf{B}$ e na seqüência formar $m/z = \mathbf{C}$. Por outro caminho, **b**, a fragmentação por impacto eletrônico registra $m/z = \mathbf{D}$, onde os íons fenilisocianato e fenil isotiocianato geram os íons $m/z = 91$ e $m/z = 77$. O esquema 27 mostra o padrão de fragmentação para os derivados imidazolidínicos, os quais estão discriminados nas tabelas 16 e 17.



Esquema 27: Padrão de fragmentação para os derivados imidazolidínicos-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona

4.1.2.4.1-Derivados Imidazolidínicos-2,4-diona

Tabela 17: Principais fragmentações e intensidades relativas dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona

Composto	R ₁	R ₂	M ⁺ (%)	m/z=A (%)	m/z=B (%)
HPA-05	H	CH ₃	266 (41,8)	238 (8,6)	119 (100)
HPA-07	CH ₃	CH ₃	280 (80,1)	252 (1,0)	119 (7,4)
HPA-09	H	OCH ₃	282 (32,4)	254 (5,7)	135 (100)
HPA-10	H	CH ₂ CH ₃	280 (74,5)	252 (11,0)	133 (100)
HPA-12	H	Cl	286 (37,9)	258 (3,9)	139 (25,2)
HPA-14	H	CH(CH ₃) ₂	294 (54,5)	266 (11,5)	147 (76,6)
HPA-15	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	308 (55,3)	280 (1,4)	147 (13,1)
HPA-18	CH ₃	CH ₂ CH ₃			
HPA-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H			
HPA-20	CH ₃	OCH ₃	296 (61,2)	268 (1,7)	135 (1,1)
HPA-21	CH ₃	H	266 (43,8)	238 (1,2)	105 (1,0)
HPA-23	CH ₃	Cl	300 (52,3)	272 (1,1)	139 (1,3)

Tabela 17 (continuação): Principais fragmentações e intensidades relativas dos derivados imidazolidínicos-2,4-diona

Composto	R ₁	R ₂	m/z = C (%)	m/z = D (%)
HPA-05	H	CH ₃	91 (29,0)	119 (100)
HPA-07	CH ₃	CH ₃	92 (4,6)	119 (7,4)
HPA-09	H	OCH ₃	107 (1,7)	119 (9,3)
HPA-10	H	CH ₂ CH ₃	105 (9,8)	119 (29,8)
HPA-12	H	Cl	111 (7,7)	119 (100)
HPA-14	H	CH(CH ₃) ₂	119 (31,8)	119 (31,8)
HPA-15	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	120 (3,5)	119 (15,1)
HPA-18	CH ₃	CH ₂ CH ₃		
HPA-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H		
HPA-20	CH ₃	OCH ₃	108 (1,7)	119 (5,5)
HPA-21	CH ₃	H	77 (18,0)	119 (50,9)
HPA-23	CH ₃	Cl	112 (4,5)	119 (17,7)

4.1.2.4.2-Derivados Imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona

Tabela 18: Principais fragmentações e intensidades relativas dos derivados imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona

Composto	R ₁	R ₂	M ⁺ (%)	m/z=A (%)	m/z=B (%)
HPA-01	CH ₃	OCH ₃	312 (100)	284 (1,1)	135 (2,8)
HPA-02	CH ₃	H	282 (100)	254 (13,4)	119 (14,3)
HPA-03	H	CH(CH ₃) ₂	310 (100)	297 (6,7)	147 (11,5)
HPA-04	H	CH ₃	282 (100)	254 (11,6)	119 (23,0)
HPA-06	CH ₃	CH ₃	296 (63,9)	268 (1,0)	119 (3,2)
HPA-08	H	OCH ₃	298 (37,7)	270 (100)	135 (60,9)
HPA-11	H	CH ₂ CH ₃	296 (94,3)	268 (5,8)	133 (33,5)
HPA-13	H	Cl	302 (81,7)	274 (6,7)	139 (6,9)
HPA-16	CH ₃	CH ₂ CH ₃	310 (52,7)	282 (1,0)	133 (1,3)
HPA-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	324 (100)	296 (2,3)	104 (19,3)
HPA-22	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	324 (56,8)	296 (1,1)	147 (2,7)
HPA-24	CH ₃	Cl	316 (96,2)	288 (2,6)	139 (2,4)

Tabela 18 (continuação): Principais fragmentações e intensidades relativas dos derivados imidazolidínicos-2-tioxo-4-ona

Composto	R ₁	R ₂	m/z = C (%)	m/z = D (%)
HPA-01	CH ₃	OCH ₃	108 (2,3)	135 (2,8)
HPA-02	CH ₃	H	77 (1,2)	135 (8,2)
HPA-03	H	CH(CH ₃) ₂	120 (6,4)	135 (12,9)
HPA-04	H	CH ₃	91 (25,1)	135 (66,8)
HPA-06	CH ₃	CH ₃	92 (2,3)	135 (19,7)
HPA-08	H	OCH ₃	107 (1,9)	135 (60,9)
HPA-11	H	CH ₂ CH ₃	105 (13,6)	135 (100)
HPA-13	H	Cl	112 (5,6)	135 (93,5)
HPA-16	CH ₃	CH ₂ CH ₃	106 (1,4)	135 (13,0)
HPA-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	77 (38,9)	135 (59,4)
HPA-22	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	120 (1,1)	135 (14,6)
HPA-24	CH ₃	Cl	112 (4,8)	135 (100)

4.2-Estudo Biológico

4.2.1-Estudo da Ação Cardiovascular

4.2.1.1-Resultados

4.2.1.1.1- Efeito de HPA-14 sobre a PAM e FC em ratos normotensos não-anestesiados

A administração de HPA-14 (1, 5, 10, 20 e 30 mg/kg i.v.) induziu uma resposta transiente caracterizada por queda na PA ($-3,57 \pm 1,56$; $-4,21 \pm 1,43$; $-4,45 \pm 1,58$; $-24,57 \pm 10,88$ e $-32,07 \pm 9,21$ %, respectivamente). O efeito sobre a FC apresentou-se de forma dual, ocorrendo nas menores doses (1, 5 e 10 mg/Kg), taquicardia ($3,45 \pm 0,95$; $3,27 \pm 1,28$ e $6,33 \pm 1,17$ %, respectivamente) e nas maiores doses (20, 30 mg/Kg), uma bradicardia sustentada ($-27,83 \pm 14,89$ e $-50,24 \pm 14,70$ %, respectivamente; n=5) (Figura 38).

4.2.1.1.2- Envolvimento de receptores muscarínicos nas respostas hipotensora e bradicárdica induzida por HPA-14 em ratos normotensos não-anestesiados

Após o tratamento dos animais com atropina (2 mg/Kg, i.v.), as respostas hipotensora ($-1,32 \pm 0,46$; $-3,01 \pm 0,79$; $0,51 \pm 1,53$; $-1,79 \pm 2,38$ e $-3,19 \pm 1,58$) e bradicárdica ($1,30 \pm 1,41$; $2,04 \pm 1,40$; $0,47 \pm 1,05$; $2,07 \pm 1,78$ e $-0,60 \pm 0,65$, respectivamente; n=5) induzidas por HPA-14, foram abolidas (Figura 39).

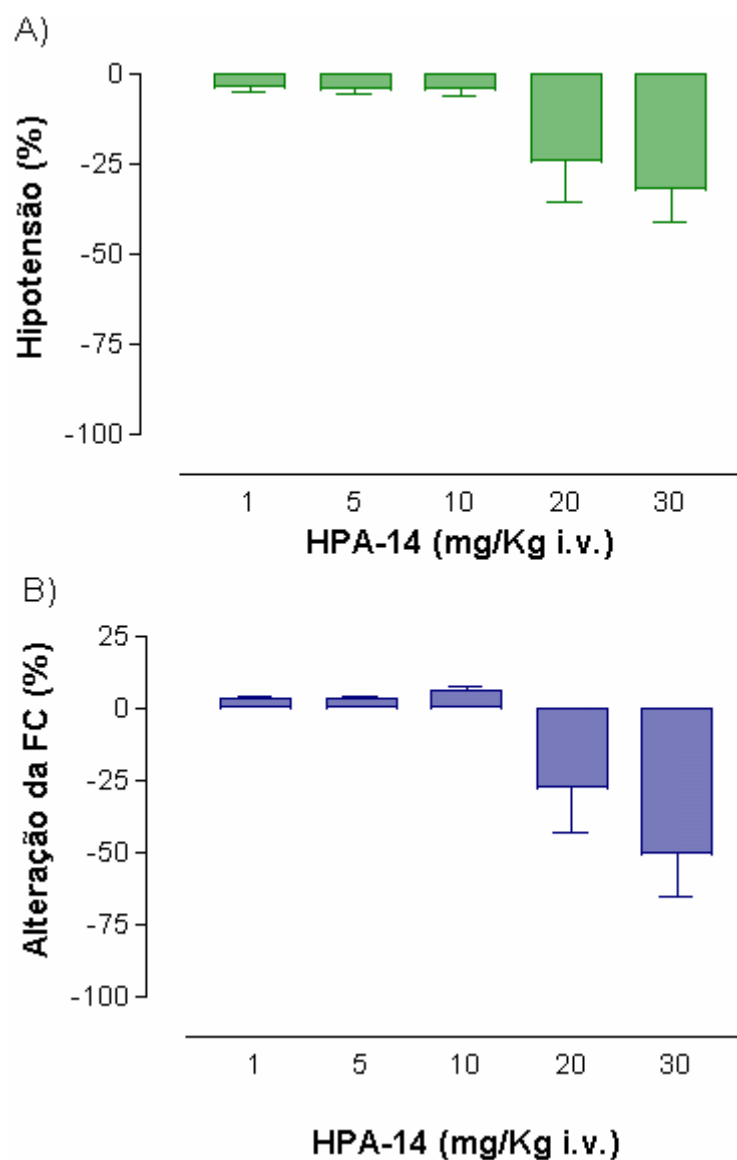


Figura 38: Efeito de (HPA-14; 1, 5, 10, 20 e 30 mg/Kg i.v) sobre PAM (em mmHg, A) e sobre FC (em bpm, B) em ratos normotensos não-anestesiados. Os valores estão expressos como média \pm e.p.m de 5 experimentos.

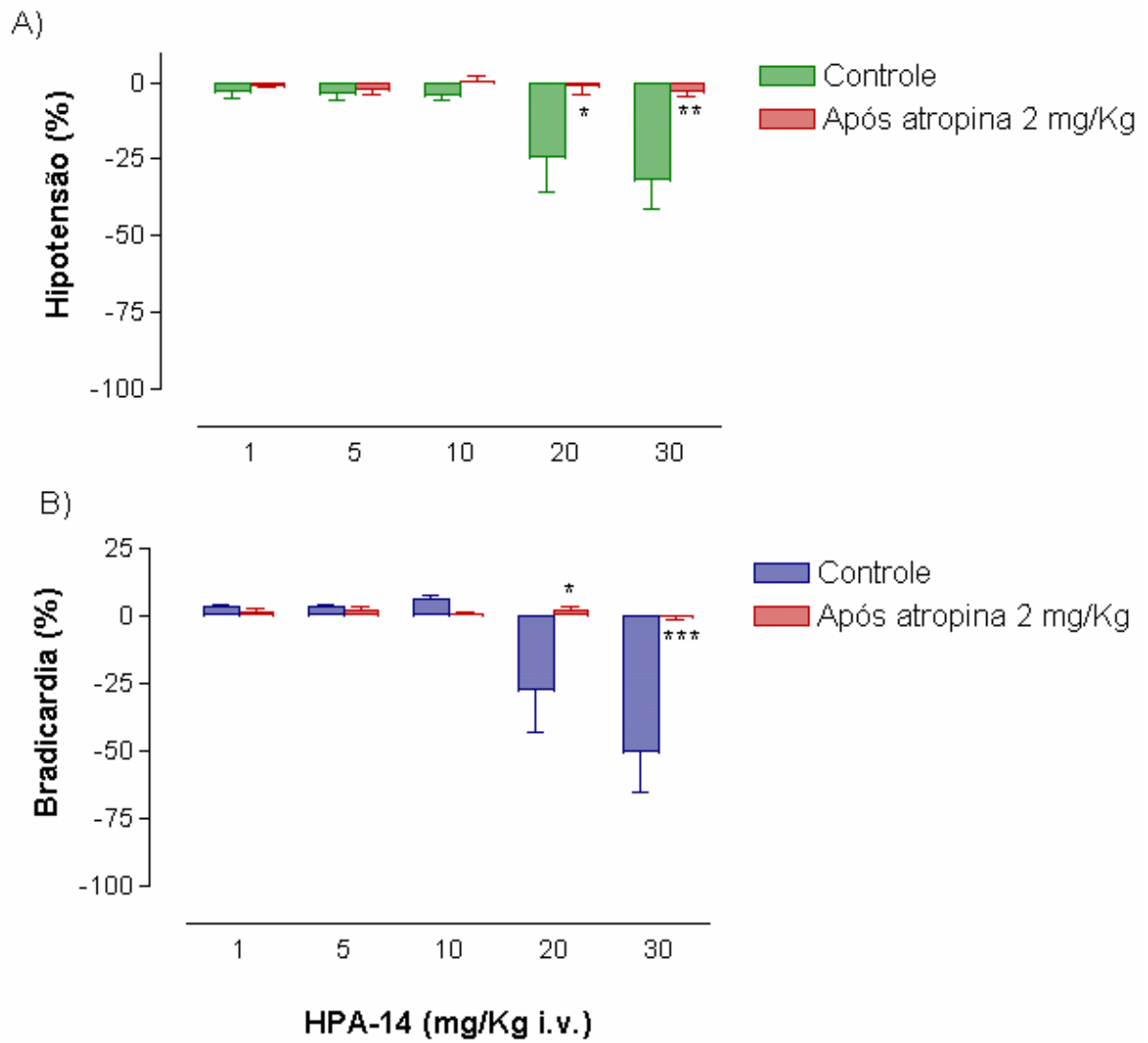


Figura 39: Efeito do tratamento com atropina nas respostas hipotensora (A) e bradicárdica (B) de HPA-14 (1, 5, 10, 20, 30 mg/Kg i.v.) em ratos normotensos não-anestesiados. Os valores estão expressos como média \pm e.p.m de 5 experimentos

4.2.1.1.3- Efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 sobre anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com ou sem endotélio funcional, pré-contraídos com FEN (10 μ M)

A figura 40 mostra que HPA-14 (10^{-12} – 10^{-3} M) causou relaxamento dos anéis pré-contraídos com 10 μ M de FEN, de maneira dependente de concentração, tanto na presença ($CE_{50} = 2,9 \pm 0,43 \times 10^{-5}$ M) como na ausência ($CE_{50} = 1,2 \pm 0,13 \times 10^{-4}$ M) do endotélio funcional, apresentando E_{max} de $86,40 \pm 5,51$ % para anéis com endotélio e E_{max} de $71,38 \pm 6,02$ % para anéis sem endotélio. Analisando os valores de CE_{50} e do E_{max} do composto, percebe-se que a curva concentração-resposta foi significativamente deslocado para a direita sem redução do efeito máximo na ausência do endotélio (Tabela 18).

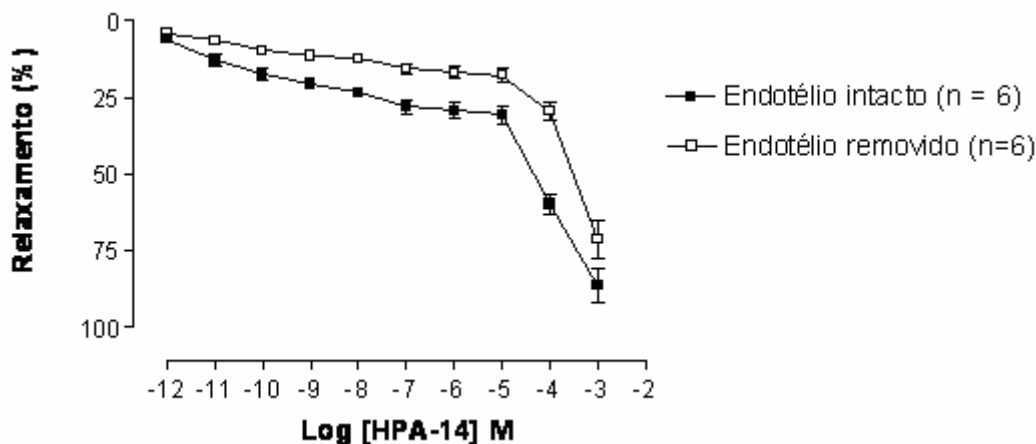


Figura 40: Curva concentração-resposta para o efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional (■) ou removido (□), pré-contraídos com FEN (10 μ M). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.

4.2.1.1.4- Avaliação da participação de fatores relaxantes derivados do endotélio no efeito vasorelaxante promovido por HPA-14 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

Diante da inibição da NOS com L-NAME (100 μ M), o vasorelaxamento induzido por HPA-14 em anéis pré-contraídos com 10 μ M de FEN ($CE_{50} = 2,9 \pm 0,43 \times 10^{-5}$ M e E_{max} de $86,40 \pm 5,51$ %), foi significativamente atenuado após o tratamento com o inibidor da NOS ($CE_{50} = 1,4 \pm 0,19 \times 10^{-4}$ M) com diminuição do efeito máximo ($E_{max} = 51,98 \pm 6,12$ %) (Figura 41A, Tabela 18). Este efeito foi parcialmente, mas significativamente prevenido na presença de 1mM de L-arg (Figura 41B, Tabela 18)

Quando os anéis foram pré-incubados com hidroxocobalamina (HDX) (30 μ M), um sequestrador de NO, observou-se uma atenuação significativa na resposta relaxante induzida por HPA -14 ($CE_{50} = 8,4 \pm 1,4 \times 10^{-5}$ M), quando comparada ao controle ($CE_{50} = 2,9 \pm 0,43 \times 10^{-5}$ M) sem alteração do efeito máximo ($E_{max} = 77,32 \pm 6,25$ %). (Figura 41C, Tabela 18), sugerindo que o NO está envolvido no vasorelaxamento promovido por HPA-14.

Após a inibição da ciclooxygenase com indometacina (10 μ M) não foi observada nenhuma alteração significativa sobre o relaxamento induzido por HPA-14 em anéis com endotélio funcional ($CE_{50} = 2,9 \pm 0,43 \times 10^{-5}$ M, para o controle e $3,1 \pm 0,54 \times 10^{-5}$ M, na presença de indometacina, $p > 0,05$) (Figura 42).

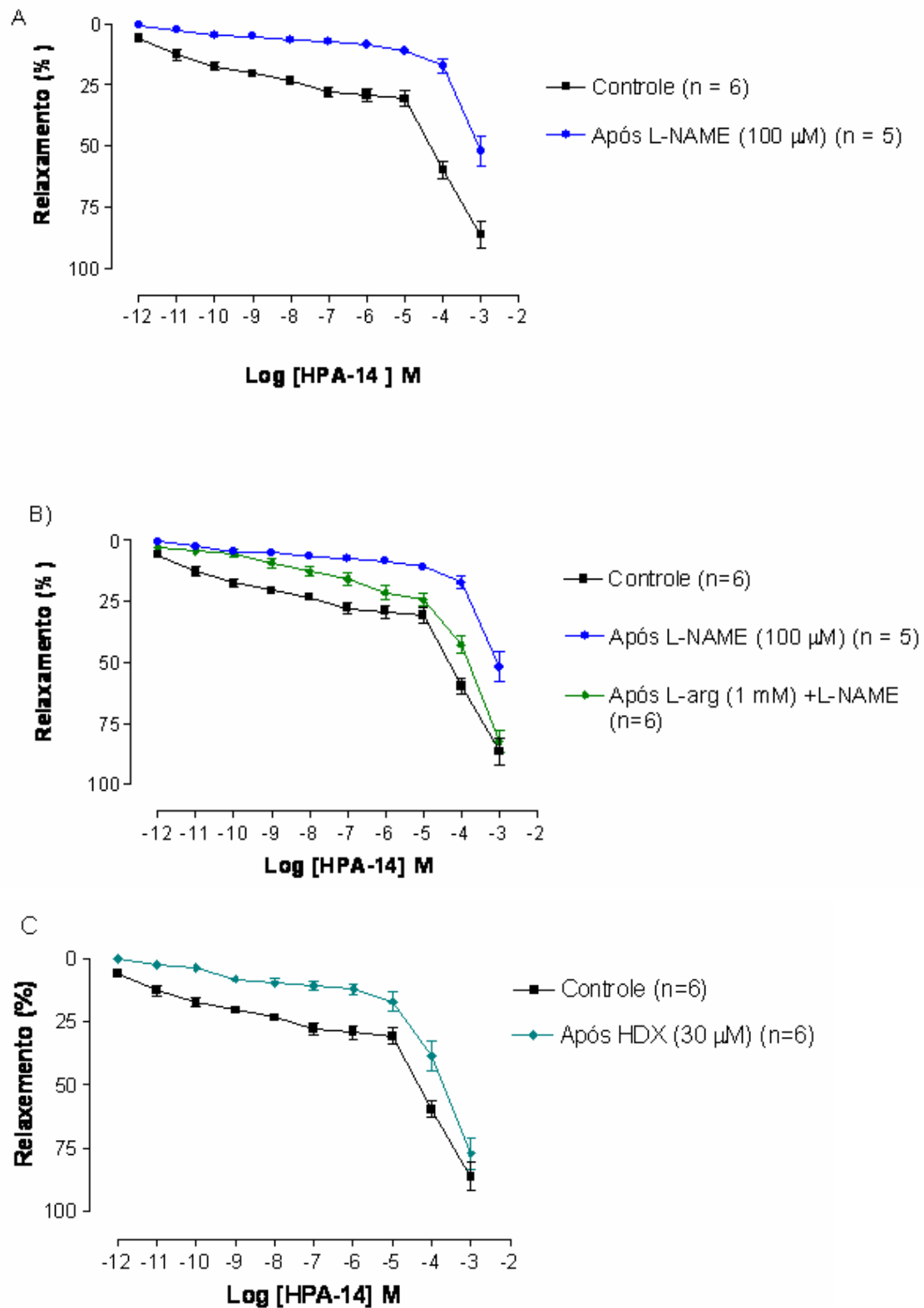


Figura 41: Curva concentração resposta do efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional pré-contráídos com FEN ($10 \mu\text{M}$) na ausência (controle ■) e na presença de (A) $100 \mu\text{M}$ de L-NAME (●), (B) 1 mM L-arg + L-NAME (▼) ou (C) HDX (◆). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.

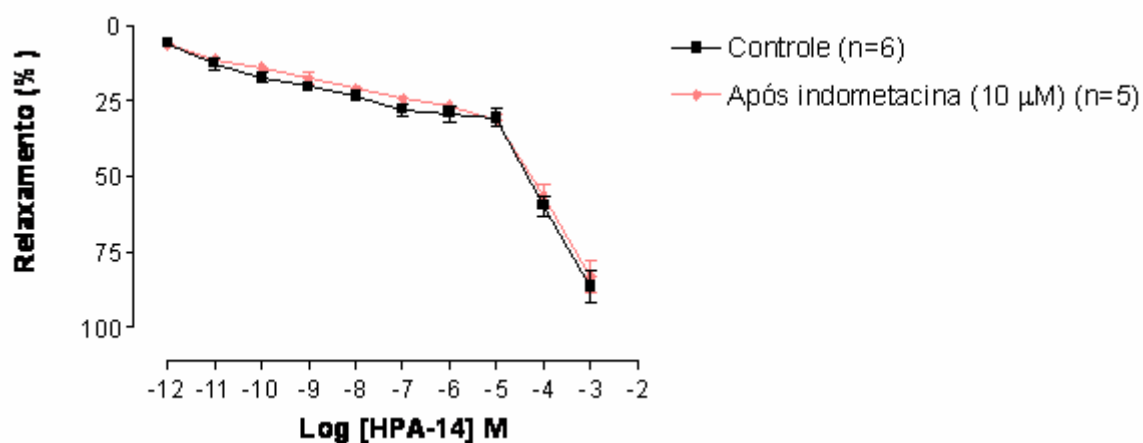


Figura 42: Curva concentração resposta do efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional pré-contraídos com FEN ($10 \mu\text{M}$) na ausência (controle ■) e na presença de $10 \mu\text{M}$ de indometacina (♦). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.

4.2.1.1.5- Envolvimento de receptores muscarínicos na resposta vasorelaxante induzida por HPA-14 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

A curva concentração-resposta para o relaxamento induzido por HPA-14 em anéis mesentéricos de ratos pré-contraídos com 10 μM de FEN, na presença do endotélio funcional ($\text{CE}_{50} = 2,9 \pm 0,43 \times 10^{-5}$ e $E_{\text{max}} = 92,8 \pm 3,7 \%$) foi significativamente deslocado para a direita com redução do efeito máximo na presença de atropina (1 nM), um antagonista não seletivo dos receptores muscarínicos ($\text{CE}_{50} = 8,4 \pm 1,4 \times 10^{-5}$ M e $E_{\text{max}} = 77,32 \pm 6,25 \%$, respectivamente) (Figura 43; Tabela 19).

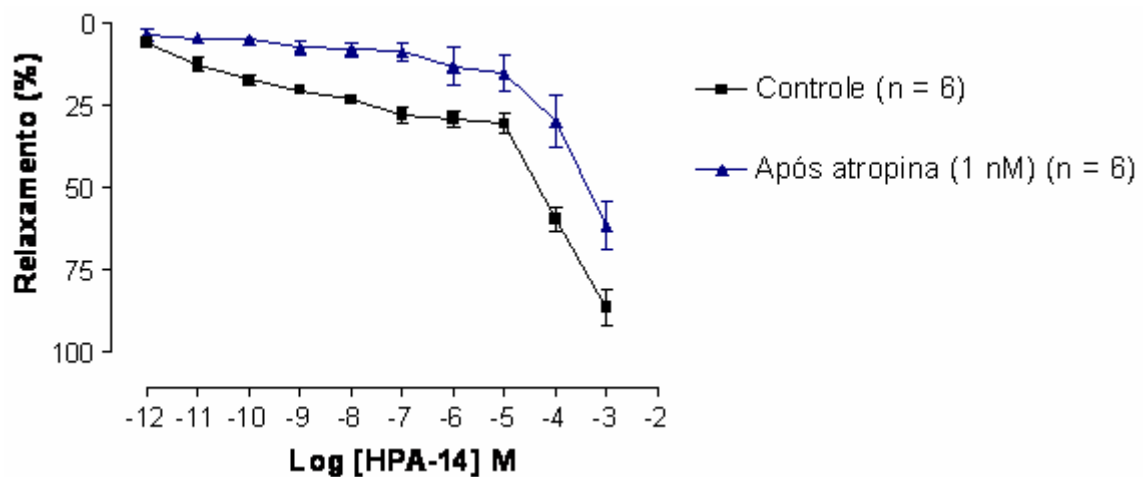


Figura 43: Curva concentração resposta do efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional pré-contraídos com FEN (10 μM) na ausência (controle ■) e na presença de 1 nM de atropina (▲). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m

4.2.1.1.6- Efeito do KCl 20 mM sobre a resposta relaxante induzida por HPA-14 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com ou sem endotélio funcional

Na presença de KCl 20 mM, a administração cumulativa de HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) foi capaz de promover relaxamento de maneira concentração dependente nestas condições experimentais. Nos anéis com endotélio funcional, foi observada uma diminuição da potência ($CE_{50} = 7,8 \pm 1,5 \times 10^{-5}$ M) em relação ao controle ($CE_{50} = 2,9 \pm 0,43 \times 10^{-5}$ M), sem alteração no efeito máximo (Figura 44A, Tabela 18). Após a remoção do endotélio o efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 não foi alterado ($CE_{50} = 2,9 \pm 0,43 \times 10^{-5}$ M, para o controle e $1,2 \pm 0,13 \times 10^{-4}$ M, na presença de KCl 20, $p > 0,05$) (Figura 44B, Tabela 19).

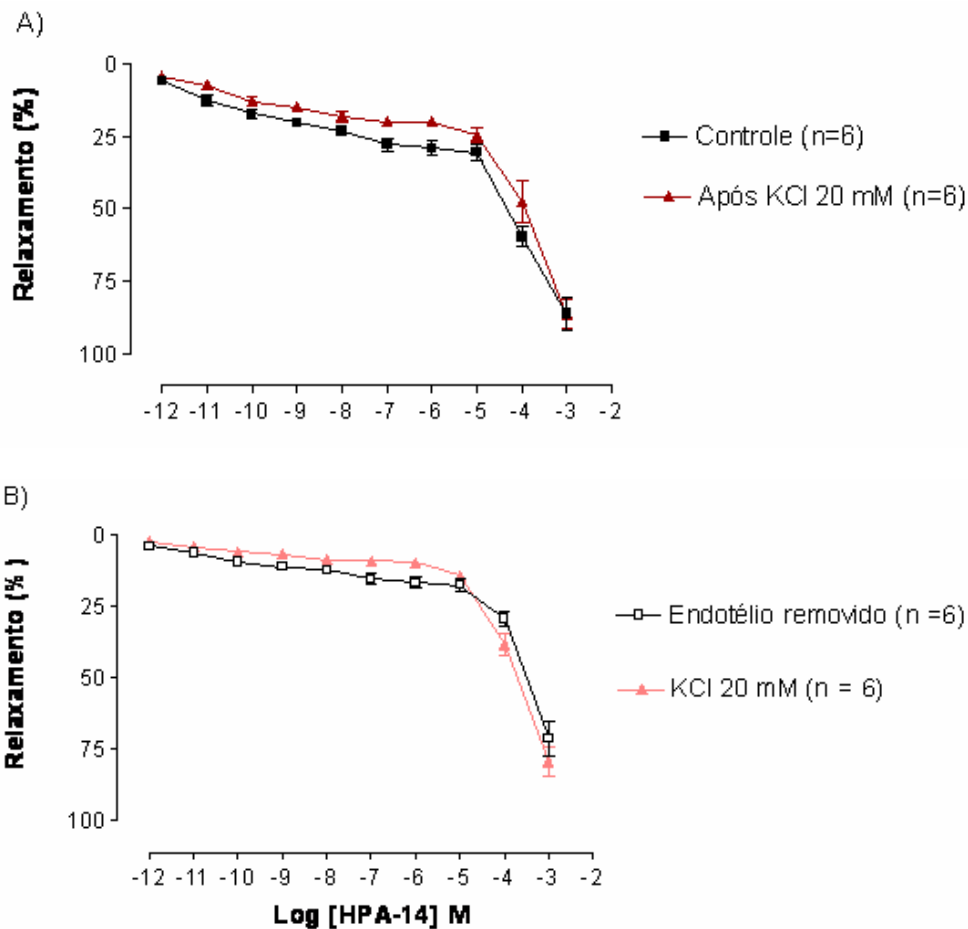


Figura 44: Curva concentração resposta do efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato. (A) Anéis com endotélio e pré-contraídos com FEN ($10 \mu\text{M}$) na ausência (controle ■) e na presença de KCl 20 mM (▲). (B) Anéis sem endotélio funcional pré-contraídos com FEN ($10 \mu\text{M}$) na ausência (□) e na presença de KCl 20 mM (▲) Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.

4.2.1.1.7- Efeito de HPA-14 sobre contrações em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional, produzidas pelo KCl 80 mM

HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) relaxou de maneira dependente de concentração os anéis mesentéricos, na presença de endotélio, pré-contraídos com 80 mM de KCl ($CE_{50} = 1,0 \pm 0,19 \times 10^{-4}$ M e $E_{max} = 94,27 \pm 3,22$ %). Comparando-se os valores de CE_{50} em anéis pré-contraídos com 10 μ M de FEN ($CE_{50} = 2,9 \pm 0,43 \times 10^{-5}$ M) ou com 80 mM de KCl ($CE_{50} = 1,0 \pm 0,19 \times 10^{-4}$ M), na presença do endotélio funcional, pode-se observar que o HPA-14 foi mais potente em relaxar anéis pré-contraídos com FEN do que anéis pré-contraídos com 80 mM de KCl. Os valores de E_{max} não diferiram entre si significativamente ($E_{max} = 86,40 \pm 5,51$ % e $E_{max} = 94,27 \pm 3,22$ %, respectivamente) (Figura 45, Tabela 19).

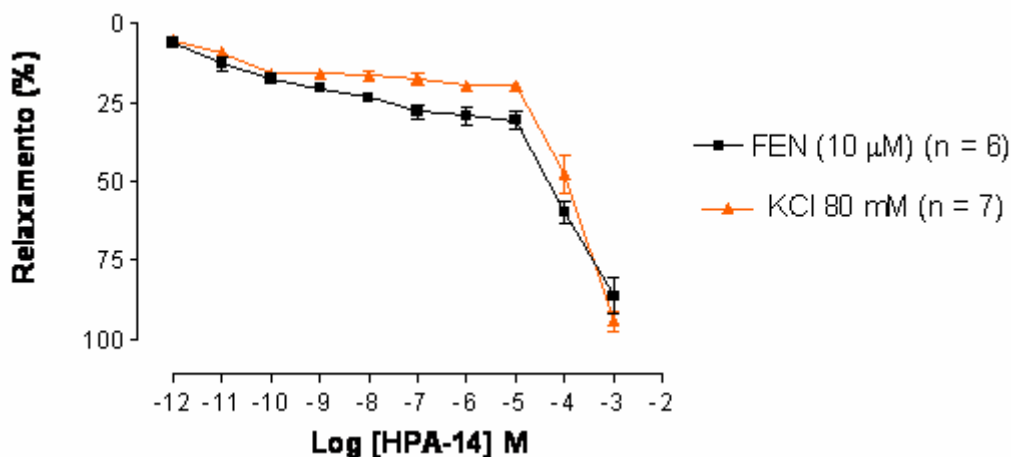


Figura 45: Curva concentração-resposta para o efeito vasorelaxante induzido por HPA-14 (10^{-12} à 10^{-3} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional (■), pré-contraídos com FEN (10 μ M) (■) ou com KCl 80 mM (▲). Os valores estão expressos com média \pm e.p.m.

Tabela 19- Valores de CE₅₀ e E_{max} para HPA-14 em artéria mesentérica superior de rato em diferentes condições experimentais

Condição Experimental	CE₅₀ (M)	E_{max} (% de relaxamento)
Controle (com endotélio)	2,9 ± 0,43 x 10 ⁻⁵	86,40 ± 5,51
Sem endotélio	1,2 ± 0,13 x 10 ⁻⁴ ***	71,38 ± 6,02
Após L-NAME	1,4 ± 0,19 x 10 ⁻⁴ ***	51,98 ± 6,12 **
Após L-NAME + L-arginina	6,8 ± 1,5 x 10 ⁻⁵ *	82,64 ± 4,59
Após hidroxicoalamina	8,4 ± 1,40 x 10 ⁻⁵ **	77,32 ± 6,25
Após indometacina	3,1 ± 0,54 x 10 ⁻⁵	83,03 ± 5,12
Após atropina	1,2 ± 0,34 x 10 ⁻⁴ *	61,8 ± 7,59*
Após KCl 20 mM	7,8 ± 1,50 x 10 ⁻⁵ *	86,41 ± 4,93
Sem endotélio e após KCl 20	9,8 ± 0,90 x 10 ⁻⁵	79,52 ± 5,32
Após KCl 80 mM	1,0 ± 0,19 x 10 ⁻⁴ **	94,27 ± 3,22

Os valores estão expressos com media ± e.p.m. de 6 experimentos. *p < 0,05, ** p < 0,01 e *** p < 0,001 *versus* controle. As condições experimentais em que as preparações foram incubadas com bloqueadores na ausência do endotélio vascular foram comparadas estatisticamente com a condição sem endotélio.

4.2.1.1.8- Efeito de HPA-14 sobre as contrações induzidas pela administração cumulativa de CaCl₂ e em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

Nesse experimento foram construídas curvas para o CaCl₂ na ausência (controle) e na presença de concentrações individuais de HPA-14. Foi observado que apenas na presença da maior concentração de HPA-14 (1 mM), a curva concentração-resposta induzida por CaCl₂ foi deslocada para a direita, (Figura 46, Tabela 20).

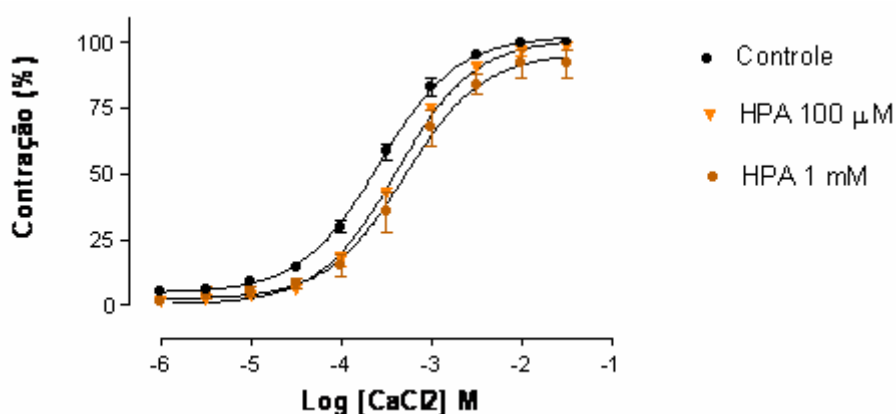


Figura 46: Curvas concentração-resposta para CaCl₂ em solução despolarizante KCl 60 mM nominalmente sem Ca⁺² em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato sem endotélio funcional (Controle) e na presença de concentrações isoladas de HPA-14 (100 μM ▼ ; 1 mM ●). Os valores estão expressos com média ± e.p.m

Tabela 20: Valores de CE₅₀ e E_{max} para HPA-14 e CaCl₂ em artéria mesentérica superior de rato Wistar em meio despolarizante

	CE ₅₀ (M)	E _{max} (% de contração)
CaCl ₂	2,7 ± 0,33 x 10 ⁻⁴	100
HPA -14 100 μM	4,0 ± 0,1 x 10 ⁻⁴	98,3 ± 17
HPA -14 1 mM	4,6 ± 0,88 x 10 ⁻⁴ *	91,7 ± 5,2*

4.2.1.1.9- Efeito de HPA-14 sobre as contrações transientes promovidas por FEN (10 μ M) ou CAF (20 mM) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

Nestas condições experimentais, apenas a maior concentração testada de HPA-14 (1mM) foi capaz de reduzir a magnitude de contração decorrente da liberação de Ca^{+2} dos estoques induzidas pela FEN (10 μ M) quando comparada ao controle, sendo esta inibição em torno de 30%. (Figura 47A). Em relação à contração induzida por CAF (20 mM), podemos observar que dentre as concentrações estudadas, as duas últimas (100 μ M e 1mM) foram capazes de diminuir a amplitude das contrações transientes induzidas pela liberação de Ca^{+2} intracelular quando comparada ao controle e que esse efeito não é dependente de concentração (Figura 47 B).

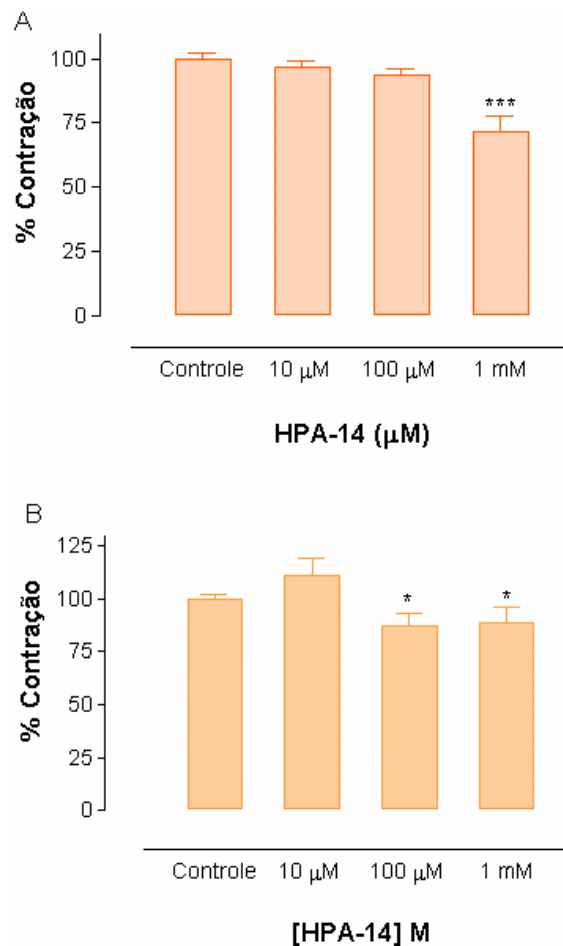


Figura 47– Contrações transientes induzidas por (A) FEN (10 μ M) e (B) CAF (20 mM), na ausência (controle) e na presença de HPA-14 (10 μ M, 100 μ M, 1 Mm) em meio livre de Ca^{+2} . Os valores estão expressos como média \pm e.p.m. de 5 experimentos para cada concentração; * $p < 0,05$

4.2.1.2-Discussão

O principal achado deste trabalho foi que a administração aguda de HPA-14 produziu hipotensão, possivelmente pela diminuição da resistência vascular periférica e bradicardia, decorrente da ativação de receptores muscarínicos.

Os resultados obtidos mostram que após administração aguda, HPA-14 apresentou, nas maiores doses, um efeito hipotensor e bradicárdico intenso, provavelmente por uma ativação de receptores muscarínicos. É interessante notar que apenas as menores doses promoveram uma taquicardia, supostamente reflexa, mas para isso são necessários estudos adicionais.

A regulação da pressão arterial e da frequência cardíaca depende diretamente da ação neuronal colinérgica (**SILVA et al.**, 2005). Todas as regiões do coração são enervadas pelos nervos parassimpáticos (nervo vago). A liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares ativa os receptores muscarínicos no coração (M₂) induzindo bradicardia intensa seguida de hipotensão decorrente da queda do débito cardíaco (**DHEIN et al.**, 2001; **MITCHELSON**, 1984). Diante disso, buscou-se verificar se as respostas hipotensora e bradicárdica induzidas por HPA-14 eram devido a uma ativação destes receptores no coração. Após a administração da atropina, tanto a resposta hipotensora quanto a bradicárdica foram abolidas, sugerindo uma possível participação dos receptores muscarínicos nesse efeito, que pode ser por ação direta de HPA-14 sobre os receptores, ou por uma ação indireta via ativação neuronal colinérgica, liberando acetilcolina no nodo sinoatrial e consequente ativação muscarínica.

As Fibras C são fibras nervosas amielinizadas que se projetam para o átrio a partir do núcleo do trato solitário, no tronco cerebral. Sua ativação também é capaz de promover bradicardia através da estimulação colinérgica (**NOSAKA et al.**; 1979; **CLOZELI et al.**; 1985; **JONES et al.**; 1995) e seu efeito pode ser abolido pela atropina (**WOOLLEY et al.**; 1997). No entanto, são necessários estudos posteriores para avaliar o envolvimento dessa via no efeito bradicárdico induzido por HPA-14.

Uma outra hipótese para o efeito hipotensor induzido por HPA-14 seria a ativação de receptores muscarínicos no endotélio vascular, já que a ativação de receptores do subtipo M₃ nos vasos é capaz de induzir a liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio (**EGLIN; WITHING**, 1985).

Os vasos de resistência constituem o principal local de geração de resistência vascular (SCHIFFRIN, 1992) e apresentam um papel dominante na regulação da pressão arterial e perfusão de órgãos (KWAN *et al.*, 2004). Com o intuito de se investigar a possível ação periférica vascular de HPA-14, o que poderia estar contribuindo para o seu efeito hipotensor, foram realizados experimentos em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato. Os estudos mostraram que HPA-14 foi capaz de promover vasorelaxamento dependente de concentração em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato e que após a remoção mecânica da camada endotelial esse efeito foi significativamente atenuado. Sabe-se que as drogas vasodilatadoras podem agir diretamente no músculo liso vascular para causar o relaxamento ou podem atuar de uma maneira indireta, estimulando a liberação de fatores relaxantes ou inibindo a ação de fatores vasoconstritores (GURNEY, 1994). É possível portanto, que HPA-14 esteja atuando tanto nas células endoteliais como nas células musculares lisas para induzir o vasorelaxamento.

As células endoteliais produzem fatores vasodilatadores e vasoconstritores que participam do controle local do fluxo sanguíneo. O NO está envolvido em muitos processos fisiológicos e fisiopatológicos como vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, neurotransmissão e mecanismos de defesa. É o principal vasodilatador liberado por essas células e produzido pela oxidação do aminoácido L-arginina numa reação dependente de Ca^{+2} – calmodulina e catalisada pela enzima NO sintase (NOS), que é expressa constitutivamente nas células endoteliais. Uma vez formado, ele se difunde para a camada muscular adjacente e ativa a ciclase de guanilil solúvel, elevando os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), o que resulta em vasorelaxamento devido à ativação da proteína cinase dependente de GMPc (PKG) (FIGUEROA *et al.*, 2001; LÓPEZ-RAMOS *et al.*, 2005).

De acordo com os experimentos realizados, pudemos observar que a inibição da NOS com L-NAME causou uma diminuição da potência do efeito vasorelaxante promovido por HPA-14, assumindo valores semelhantes àqueles obtidos com a remoção do endotélio funcional. Uma diminuição do efeito máximo foi observada com o uso do L-NAME, demonstrando que o endotélio funcional e a síntese de NO provavelmente participam do relaxamento induzido pelo composto.

A concentração intracelular de L-arginina (L-arg) pode ser um fator limitante da produção de NO (CASEY *et al.*, 2000 *apud* VERAS, 2005). A administração de L-arginina é capaz de melhorar a vasodilatação em pacientes com doença coronária além de aumentar a

vasodilatação dependente de endotélio em modelos experimentais de hipertensão. Esses efeitos benéficos parecem decorrer de um aumento da produção de NO, embora o mecanismo pelo qual isso poderia ocorrer ainda não esteja esclarecido (**MACKENZIE; WADSWORTH**, 2003).

No presente estudo, verificou-se que concentrações elevadas de L-arg (10 vezes maiores que a de L-NAME) foram capazes de prevenir parcialmente a inibição causada pelo bloqueio da NOS, mostrando assim a provável participação da via L-arg-NO nessa resposta.

O NO é um radical livre altamente reativo, capaz de participar de uma variedade de reações e produzir várias respostas biológicas (**VURAL; BAYAZIT**, 2001). Uma vez formado nas células endoteliais, o NO é capaz de difundir-se até a camada muscular adjacente onde se liga a ciclase de guanilil solúvel (**LODISH et al.**, 1999). A hidroxocobalamina (vitamina B₁₂) é um seqüestrador efetivo de NO, que por apresentar o metal de transição Co⁺³ em sua estrutura, é capaz de capturar o NO liberado pela célula endotelial inativando-o (**BAUER**, 1998; **KRUSZYNA et al.**, 1998). A utilização desse seqüestrador nos experimentos realizados nesse estudo mostrou uma significativa atenuação da resposta vasorelaxante induzida por HPA-14, reforçando a participação do NO no vasorelaxamento promovido por esse composto.

Os prostanóides desempenham importante papel em uma variedade de processos fisiológicos e fisiopatológicos no organismo, incluindo hipertensão. A prostaciclina é o principal prostanóide sintetizado pela artéria mesentérica de rato (**FERRER et al.**, 2004), sendo capaz de promover vasorelaxamento predominantemente pela ativação do sistema de transdução ciclase de adenilil/AMPC (**PARKINGTON et al.**, 2004). A participação dos derivados do ácido araquidônico no efeito relaxante induzido por a HPA-14 foi investigada através do uso da indometacina, um bloqueador não seletivo da enzima ciclooxigenase (**OZDEM et al.**, 2005). Observamos que não houve alteração da resposta relaxante na presença da indometacina, indicando que esses metabólitos não estão implicados no relaxamento promovido pela droga em estudo.

Em muitos leitos vasculares, a estimulação dos receptores muscarínicos produz uma intensa dilatação, apesar desses receptores não receberem inervação colinérgica (**BRUNNING et al.**, 1994). Em artéria mesentérica de rato, a ativação de receptores muscarínicos do subtipo M₃ (acoplados à proteína G_{q/11}) nas células endoteliais, causa aumento da concentração de Ca⁺² citosólico, que é resultante tanto da liberação desse íon dos

estoques intracelulares como de seu influxo a partir do meio extracelular. Esse aumento de Ca^{+2} citosólico está associado com a formação de fatores relaxante derivados do endotélio, incluindo o NO (**McSHERRY et al.**, 2005).

A ativação dos receptores muscarínicos parece estar envolvida no efeito promovido por HPA-14, visto que o bloqueio destes receptores com atropina, um antagonista não-seletivo (**KWAN et al.**, 2003), foi capaz de atenuar significativamente o relaxamento induzido por HPA-14, havendo ainda uma atenuação do efeito máximo. Essa resposta é semelhante àquela obtida quando a NOS foi inibida com L-NAME, sugerindo então que a ativação dos receptores muscarínicos e a conseqüente ativação da NOS são mecanismos importantes no efeito relaxante dependente de endotélio de HPA-14.

Os canais iônicos desempenham um importante papel na regulação da função microvascular, participando desde o controle do fluxo sanguíneo e a troca de soluto e água até interações das células endoteliais com células inflamatórias. As células que constituem as paredes dos vasos expressam uma grande diversidade de canais iônicos, dentre eles, os canais de potássio. Na musculatura lisa vascular, esses canais são responsáveis pela regulação do tônus vascular. A abertura desses canais permite o efluxo de íons K^+ e causa hiperpolarização, resultando no fechamento dos canais de Ca^{+2} operados por voltagem (Ca_v), com conseqüente redução da concentração de Ca^{2+} intracelular e vasodilatação. Nas células endoteliais, os canais de K^+ parecem estar envolvidos na regulação do potencial de membrana destas células (**JACKSON**, 2005).

De acordo com a literatura, o NO liberado das células endoteliais pode ativar canais de K^+ na camada muscular por um mecanismo dependente de GMP_C (**ROBERTSON et al.**, 1993 *apud* **BOLOTINA et al.**, 1994). No entanto, admite-se ainda que a ativação de canais de K^+ dependentes de Ca^{+2} ($\text{K}_{\text{Ca}^{+2}}$) pelo NO possa ocorrer por uma via independente de GMP_C (**BOLOTINA et al.**, 1994).

Para verificar a participação de canais de K^+ na resposta vasorelaxante induzida por HPA-14, curvas concentração-resposta foram feitas em anéis pré-contraídos com FEN após o bloqueio parcial do efluxo de K^+ através do aumento da concentração externa de KCl de 4 para 20 mM (**CAMPBELL et al.**, 1996). Nestas condições, a potência do efeito relaxante induzido por HPA-14 foi diminuída. Esse efeito observado apenas na presença de endotélio funcional, sugerindo assim, que a abertura de canais de K^+ no músculo liso vascular

dependente de endotélio estaria envolvida no efeito vasorelaxante desse composto, o qual parece não possuir efeitos diretos sobre esses canais.

O íon Ca^{+2} é o regulador primário da tensão do músculo liso vascular (**GURNEY**, 1994). No repouso, a concentração intracelular de Ca^{+2} é de aproximadamente 100 nM. Entretanto, em células estimuladas, por exemplo por despolarização, deformação mecânica ou ativação hormonal, a concentração citosólica desse íon pode chegar a valores próximos de 1 μM (**BOOTMAN et al.**, 2001).

Em condições fisiológicas o aumento de Ca^{+2} pode resultar de mudanças no potencial de membrana ou da ligação de um agonista contrátil ao seu receptor específico (**ORALLO**, 1996). Deve ser ressaltado que esses dois mecanismos não são independentes, havendo portanto, interação entre ambos (**ORALLO**, 1996). Por exemplo, segundos mensageiros gerados pela ligação de um agonista ao seu receptor podem afetar canais iônicos e conseqüentemente, o potencial de membrana. Por outro lado, a hiperpolarização pode inibir a ativação da PLC por agentes vasoconstritores (**ORALLO** 1996).

O aumento da concentração externa de K^{+} causa despolarização da membrana e contração devido ao influxo de Ca^{+2} pelo Ca_v tipo L. Drogas bloqueadoras dos canais de Ca^{+2} mostram-se capazes de inibir essa contração. Enquanto que a vasoconstrição induzida pela fenilefrina é um processo decorrente da ativação de receptores α_1 - adrenérgicos (**REMBOLD**, 1996).

O protocolo experimental realizado com HPA-14 em anéis despolarizados com 80 mM KCl mostrou que essa droga também foi capaz de promover vasorelaxamento, apesar de ser mais potente em relaxar os anéis pré-contraídos com FEN. Com base nessa evidência levantou-se a hipótese que HPA-14 estaria diminuindo o influxo de Ca^{+2} através dos Ca_v ; um mecanismo independente de endotélio vascular. Para avaliarmos essa hipótese, o efeito de HPA-14 foi avaliado frente a curvas concentração-resposta de CaCl_2 em meio despolarizante (KCl 60 mM) nominalmente sem Ca^{+2} . Nessas condições a contração será, quase que exclusivamente decorrente do influxo de Ca^{+2} pelos Ca_v que foram ativados pelo aumento da concentração externa de K^{+} . No entanto, observamos que apenas a maior concentração de droga em estudo foi capaz de deslocar a curva da contração induzida por CaCl_2 , sem alteração do efeito máximo.

O influxo de Ca^{+2} pelos Ca_v é capaz de induzir a liberação dos estoques celulares desse íon. A liberação e o acúmulo de Ca^{+2} intracelular é responsável pela regulação de muitas

funções celulares, incluindo liberação de hormônios e neurotransmissores, secreção endotelial, divisão celular, crescimento, migração, apoptose e contração muscular. Apesar da grande disponibilidade de Ca^{+2} no meio extracelular, as células possuem um estoque interno desse íon que pode ser liberado quando necessário (**LAPORTE** et al., 2004). A regulação dos níveis intracelulares de Ca^{+2} no processo de excitação-contração é realizada principalmente pelo retículo sarcoplasmático (**MAIER** et al., 2005). Os receptores de IP_3 (RIP_3) e de rianodina (RyR) são canais de Ca^{+2} envolvidos nesse processo (**GÓMEZ-VIQUEZ** et al., 2005).

A contração sustentada (fase tônica) é dependente do influxo contínuo de Ca^{+2} . Na ausência de Ca^{+2} extracelular ocorre relaxamento da musculatura assim que os estoques internos desse íon são depletados, sendo observada apenas uma contração transiente (**REMBOLD**, 1996). De acordo com a literatura, a ativação dos receptores α_1 – adrenérgicos pela FEN induz formação do IP_3 ; um segundo mensageiro produto da hidrólise do PIP_2 pela (PLC), causando liberação de Ca^{+2} intracelular. Um mecanismo denominado IICR (*IP_3 -induced Ca^{+2} release*) (**KARAKI** et al., 1997; **GUIMARÃES**; **MOURA**, 2001; **LAPORTE**, et al., 2004).

Em meio livre de Ca^{+2} , a adição de 10 μM de FEN em anéis de artéria mesentérica superior na presença de HPA-14 (10^{-3} M) mostrou uma redução significativa da contração quando comparada ao controle. O aumento da concentração de Ca^{+2} no citosol (1-10 μM) é capaz de ativar os receptores de rianodina, induzindo a liberação dos estoques intracelulares desse íon, num processo denominado CICR (*calcium-induced calcium release*). Os receptores rianodínicos, assim chamados por apresentarem alta afinidade ao alcalóide rianodina, também são ativados por concentrações milimolares de cafeína, que é capaz de aumentar a sensibilidade desse receptor ao Ca^{+2} (**KARAKI** et al, 1997; **BOOTMAN**, 2001; **LAPORTE** et al., 2004).

A cafeína tem sido amplamente usada como ferramenta farmacológica para o estudo do acoplamento excitação-contração, devido a sua capacidade em gerar contrações transientes em meio livre de Ca^{+2} contendo quelantes como o EGTA. (**BOOTMAN** et al., 2001; **LAPORTE**, et al., 2004). Nestas condições experimentais, as contrações transientes na presença de HPA-14 (10^{-4} e 10^{-3} M) foram significativamente atenuadas quando comparadas ao controle. Esses dados em conjunto, sugerem que o composto em estudo provavelmente interfere com a mobilidade dos estoques intracelulares de Ca^{+2} , provavelmente devido à

inibição do influxo desse íon pelos Ca_v . Possivelmente, vários mecanismos relaxantes sejam ativados quando altas concentrações de HPA-14 são utilizadas, caracterizando um efeito inespecífico. É possível que HPA-14 atue em processos posteriores ao aumento dos níveis de Ca^{+2} no meio intracelular, envolvendo, por exemplo, proteínas da maquinaria contrátil; ou ainda facilitando a reestocagem e o efluxo de íons Ca^{+2} . No entanto, estudos adicionais são necessários para o esclarecimento destes pontos.

4.2.2-Estudo da Ação Antibacteriana

Os resultados dos ensaios da avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* pelo método de difusão em meio sólido utilizados para as imidazolidinas estão mostrados na tabela 21.

Tabela 21: resultado dos ensaios da avaliação da atividade antibacteriana dos derivados imidazolidínicos

Microrganismo	Composto						
	HPA-01	HPA-02	HPA-03	HPA-04	HPA-05	HPA-06	HPA-07
<i>S. aureus</i> (ATCC-6538)	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. epidermidis</i> (ATCC-12.228)	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i> (ATCC-8739)	0	0	0	0	0	0	0
<i>B. subtilis</i> (ATCC-6633)	0	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i> (ATCC-9027)	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 21 (continuação): resultado dos ensaios da avaliação da atividade antibacteriana dos derivados imidazolidínicos

Microrganismo	Composto						
	HPA-08	HPA-09	HPA-10	HPA-11	HPA-12	HPA-13	Padrão
<i>S. aureus</i> (ATCC-6538)	0	0	0	0	0	0	22
<i>S. epidermidis</i> (ATCC-12.228)	0	0	0	0	0	0	18
<i>E. coli</i> (ATCC-8739)	0	0	0	0	0	0	17
<i>B. subtilis</i> (ATCC-6633)	0	0	0	0	0	0	20
<i>P. aeruginosa</i> (ATCC-9027)	0	0	0	0	0	0	20

Nenhum dos compostos testados inibiu o crescimento bacteriano ao passo que o padrão de cloranfenicol(30 μ g/mL) inibiu o crescimento bacteriano para todos os microorganismos testados.

O desenvolvimento de novos fármacos capazes de evitar e curar as infecções bacterianas continua sendo motivo de investigação para o aumento da longevidade e qualidade de vida do ser humano. Os agentes antibacterianos estão entre os fármacos mais comumente prescritos no mundo inteiro. Todavia, seu uso indiscriminado aumenta acentuadamente o custo do tratamento, produz inúmeros efeitos colaterais e interações medicamentosas e favorece o desenvolvimento da resistência bacteriana, tornando inúteis medicamentos que antes eram valiosos(ARCHES; POLK *apud* FAUCI *et al.*, 1998, p. 914).

A base racional para a utilização dos agentes antimicrobianos depende da compreensão de seu mecanismo de ação, farmacocinética, toxicidade e interações; das estratégias bacterianas para o desenvolvimento de resistência; e dos testes de sensibilidades de bactéria *in vitro*(ARCHES; POLK *apud* FAUCI *et al.*, 1998, p. 914).

Os agentes antibacterianos, como todos os medicamentos antimicrobianos, são utilizados contra alvos específicos que não existem nas células dos mamíferos. O objetivo é limitar a toxicidade para o hospedeiro e aumentar ao máximo a atividade quimioterápica, afetando apenas os micróbios invasores(ARCHES; POLK *apud* FAUCI *et al.*, 1998, p. 914).

De acordo com Courvalin e colaboradores(1990, p. 332) uma atividade bacteriana só é relevante quando os resultados apresentam halos de inibição dos inóculos bacterianos superiores a 10mm.

4.3-Estudo Termoanalítico

O estudo da análise da estabilidade térmica para o composto 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) justifica-se devido aos excelentes resultados da ação cardiovascular. Então, o estudo foi realizado vislumbrando-se um eventual processamento farmacotécnico.

A análise da curva proveniente do estudo de Análise Térmica Diferencial (DTA) permitiu a visualização da temperatura de fusão do composto HPA-14, ocorrendo em 215,07° C. Foi possível observar, também, que as reações de decomposição ocorrem após a fusão do composto, ou seja, em fase líquida, indicando que HPA-14 tem uma boa estabilidade térmica (Figura 48).

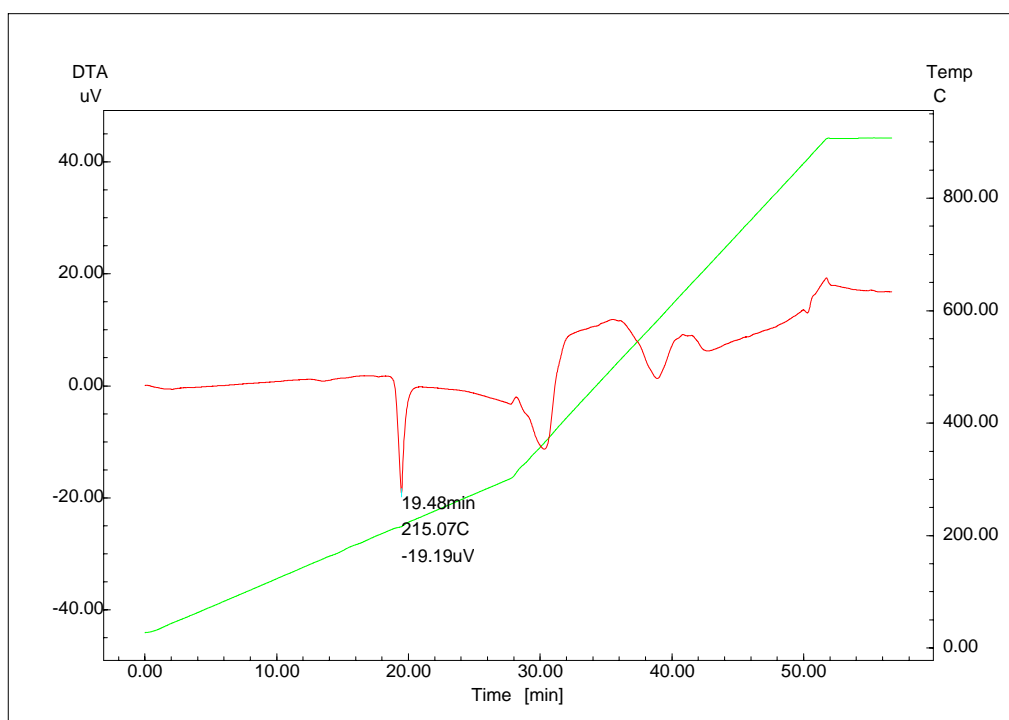


Figura 48: Curva DTA da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14)

As curvas da reação de decomposição térmica de (HPA-14) foram obtidas em uma faixa de temperatura entre 25-900°C, usando razões de aquecimento de 10, 15 e 20°C min⁻¹ (Figura 49). A seleção dos parâmetros cinéticos para o primeiro estágio de decomposição foi feito a partir do mecanismo usando software do Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Esse programa emprega a função $g(\alpha)$ considerando os valores máximos do coeficiente de correlação linear e menor desvio-padrão. Os perfis das curvas termogravimétricas foram semelhantes no estágio da decomposição térmica. A temperatura inicial de decomposição média das três razões de aquecimento foi 239,78°C e a temperatura final de decomposição média foi 404,51°C, ocorrendo uma perda de massa média de 96,58% neste intervalo. O estudo cinético foi realizado para este estágio. A escolha do provável mecanismo que descreve as reações de decomposição foi realizada pela função $g(\alpha)$ sendo usado o método de Coats-Redfern no intervalo de fração de decomposição (α) entre 0,10 e 0,90. O mecanismo que melhor se ajustou aos dados experimentais foi o mecanismo F1 (1^a ordem) em todas as razões de aquecimento. O mecanismo F1 indica que o único fator que influi na decomposição do

composto é a temperatura. Os cálculos dos parâmetros cinéticos para as curvas termogravimétricas foram determinados pela equação de Coats-Redfern (Tabela 22).

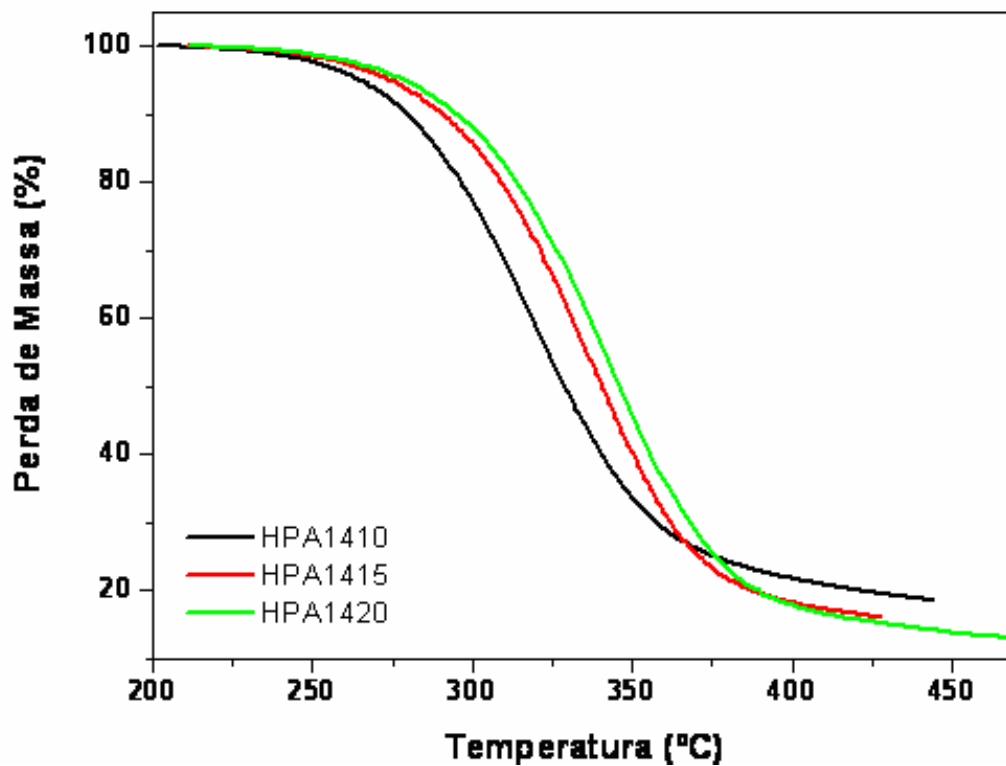


Figura 49: Curvas TG para a 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona (HPA-14) em diferentes razões de aquecimento

Tabela 22: dos parâmetros cinéticos para as curvas termogravimétricas pelo método de Coats-Redfern

Razão de Aquecimento (°C min⁻¹)	Parâmetros Cinéticos	Valores Obtidos (Modelo de Coats-Redfern)
10	n	1,83
	E (Kj mol ⁻¹)	122,79
	A (s ⁻¹)	4,42 x 10 ⁸
	r	0,9999
15	n	1,29
	E (Kj mol ⁻¹)	111,57
	A (s ⁻¹)	2,89 x 10 ⁷
	r	1,000
20	n	1,37
	E (Kj mol ⁻¹)	109,59
	A (s ⁻¹)	1,98 x 10 ⁷
	r	0,9998

Conclusões e
Perspectivas

5-CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Foram obtidos, neste trabalho, 24 derivados imidazolidínicos, todos inéditos, exceto os compostos: HPA-01, HPA-09 e HPA-12.

Os compostos foram obtidos em duas etapas. Na primeira, obteve-se as C-aril-glicinas pela síntese de Strecker. Na segunda, as C-aril-glicinas foram tratadas com fenilisocianato ou fenilisotiocianato e, posterior tratamento com ácido clorídrico para fornecer os derivados imidazolidínicos. Este procedimento consiste de uma metodologia de fácil execução, reprodutível e relativamente barata.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono e espectrometria de massa.

Foi feito um estudo de ação cardiovascular com o composto HPA-14 e chegou-se a conclusão que ele induz hipotensão e bradicardia em ratos normotensos.

Foi feito um estudo de atividade antibacteriana com os compostos HPA-01 a HPA-13 pelo método de difusão em meio sólido, porém nenhum dos compostos mostrou-se ativo.

Foi realizado um estudo termoanalítico com o composto HPA-14 sobre sua decomposição térmica na faixa de temperatura de 25-900°C, em razões de aquecimento de 10, 15 e 20°C min⁻¹; com os dados obtidos a partir das curvas de decomposição chegou-se a conclusão que a decomposição de HPA-14 envolve apenas uma etapa; foi, também, realizado um estudo cinético pelo método de Coats-Redfern para análise do mecanismo da decomposição térmica e, por esse método, o mecanismo que melhor se adequou foi o mecanismo F1. Com base nestes resultados chegou-se a conclusão que HPA-14 é estável termicamente para sofrer qualquer processamento farmacotécnico.

Como perspectivas, pretende-se realizar testes biológicos com alguns dos derivados sintetizados em outros sistemas biológicos, tais como: sistema nervoso central, musculatura lisa e atividade citotóxica.

Pretende-se também, diante dos resultados obtidos com HPA-14, investigar a participação das proteínas cinases (PKA, PKC, PKG) no mecanismo de ação dessa substância, bem como: caracterizar os efeitos de HPA-14 sobre o inotropismo e cronotropismo cardíacos; investigar a participação neuronal no efeito bradicárdico induzido por HPA-14; investigar os efeitos de HPA-14 sobre preparações de leito mesentérico isolado de rato; investigar os efeitos de HPA-14 em modelos de hipertensão arterial.

É também uma perspectiva, a realização de um estudo isotérmico da degradação da HPA-14, bem como realizar testes de estabilidade térmica com outras imidazolidinas sintetizadas.

Referências
Bibliográficas

6-REFERÊNCIAS

AKAHIRA, A.; Sci. Pop. **Inst. Phys. Chem.**, Tokyo, 9: 165, 1958.

ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T. Differential Effects of Substrate Depletion on Drug-Induced Contractions of Rabbit Aorta. **American Journal of Physiology**, v. 219, p. 1968-1705, 1970.

ARCHES, G. L.; POLK, R. E. Tratamento e profilaxia das infecções bacterianas. *In*: FAUCI, A. S.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K. J.; WILSON, J. D.; MARTIN, J. B.; KASPER, D. L.; HANSER, S. L.; LONGO, D. L. **Harrisson-Medicina Interna**. 14^a edição, Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, v. 1, p. 799/914-915, 1998.

ATHAYDE-FILHO, P. F.; MILLER, J.; SIMAS, A. M.; LIRA, B. F.; LUIS, J. A. S.; ZUCKERMAN-SCHPECTOR, J. Synthesis, characterization and crystallographic studies of three 2-aryl-3-methyl-4-aryl-1,3-thiazolium-5-thiolates. **Synthesis**, n. 5, p. 685-690, 2003.

BAEYER, A. *Ann.*, v. 117, p. 178-180, 1861. *In*: FINKBEINER, H. The carboxylation of hydantoins. **J. Org. Chem.**, v. 30, p. 3414-3419, 1965.

BAEYER, A. *Ann.*, v. 119, p. 126-128, 1864 *In*: WARE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. M. Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos, 1^a edição, editora Artmed, 2001, p. 53-81.

BATEMAN, J. H. Hydantoins and derivatives. *In*: GRAYSSON; MARTIN; ECKROTH, **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, New York: Wiley, v. 12, p. 692-711, 1980.

BAUER, J. A. Hydroxocobalamins as biologically compatible donors of nitric oxide implicated in the acceleration of wound healing. **Medical Hypothesis**, v. 51, p. 65-67, 1998.

BAUMANN, E.; HOPPE-SEYLER, F. Ber., v. 7, p. 34-38, 1874. *In:* WARE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

BAZUREAU, J. P.; CHEROUVRIER, J. R.; CARREAUX, F. Reactivity of 2-thiohydantoins towards various electrophilic reagents: applications to the synthesis of new 2-ylidene-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-ones, **Molecules**, 9, 867-875, 2004.

BOGER, R.H.; RON, E.S. L-Arginine Improves Vascular Function by Overcoming the Deleterious Effects of ADMA, a novel Cardiovascular Risk Factor. : [Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic.](#), v. 10, n. 1, p. 14-23, 2005.

BOOTMAN, M.D.; COLLINS. T.J.; PEPPIATT, C.M.; PROTHERO.L.S.; MACKENZIE, L.; SMET, P.; TRAVERS, M.; TOVEY, S.C.; SEO, J.T.; BERRIDGE, M.J.; CICCOLINI,F.; LIPP, P. Calcium signaling – an overview. **Cell & Developmental Biology**, v. 12, p. 3-10, 2001.

BORCHARDT, H. J.; DANIELS, F., **J. Am. Chem. Soc.**, 79: 41, 1957.

BRAGA, M. M.; Estudo do Comportamento Térmico no Estado Sólido de Alguns Complexos de Cr (III), Fe (III) e Co (III). Belo Horizonte, UFMG, Instituto de Ciências Exatas. 1989. Tese de Doutorado.

BROUILLETTE, W. J.; ZHA, C.; BROWN, G. B. Synthesis and structure-activity relationship studies for hydantoins and analogues as voltage-gated sodium channel ligands, **J. Med. Chem.**, 47, 6519-6528, 2004.

BROW, E. M., **Introduction to Thermal Analysis**, Chapman e Hall. London, New York, 1988.

BROWN, M. E. **Introduction to Thermal Analysis: Techniques and applications**. New York: Chapman and Hall, 1998.

BRUNNING, T. A. HENDRICKS, M. G.C.; CHANG, P.C.; KUYPERS, E. A. P.; VAN ZWIETEN, P. A. In vivo characterization of vasodilating muscarinic receptors in humans. **Circulation Research**, v. 74, p. 912-919, 1994.

CAMPBELL, W.B.; GEBREMEDHIN, D.; PRAIT, P.F.; HERDER, D.R. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. **Circulation Reserach**, v. 78, p. 415-423, 1996.

CASEY, T. E.; HARRISON, A.C.; ZIMMERMAN, J.K.; HILDERMAN, R.H. Studies of L-arginine Transport in Bovine Aortic Endothelial Cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 379, n. 2, p. 283-291, 2000. *In*: VERAS, R.C. **Estudo do Efeito Relaxante de N-Saliciloiltryptamina em Artéria Mesentérica Superior Isolada de Rato**. 2005. 64 f. Dissertação (Mestrado) – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

CATTO, B. A.; TRACY, J. W.; WEBSTER Jr, L. T. 1-thiocarbamoyl-2-imidazolidinone, a metabolite of niridazole in *Schistosoma mansoni*. **Molec. Biochem. Parasit.** v. 10, p. 111-120, 1984.

CHIKHALIA, K. H.; DESAI, K. R.; PATEL, R. B. Synthesis and studies of novel homoveratryl based thiohydantoin as antibacterial as well as anti-HIV agents. **Indian J. Chem. B**, 45(7), 1716-1721, 2006.

CLARK, S.G.; FUCHS, L.C. Role of nitric oxide and Ca²⁺-dependent K⁺ channels in mediating heterogeneous microvascular responses to acetylcholine in different vascular beds. **Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics**, v. 282, n. 3, p. 1473-1479, 1997.

CLOZELI, J.P.; ROBERTS, A.M.; HOFFMAN, J.I.; COLERIDGE, H.M.; COLERIDGE, J.C. Vagal chemoreflex coronary vasodilation evoked by stimulating pulmonary C-fibers in dogs. **Circulation research**, v. 57, p. 450 – 460, 1985.

COATS, A. W.; REDFERN, J. P. **Nature**, 68, 201, 1964.

CONCEIÇÃO, M. M. Estudo da degradação térmica de adoçante com aspartame, João Pessoa, Programa de Pós-graduação em Química, UFPB, Tese de Doutorado, 2004.

CONCEIÇÃO, M. M. Estudo Termoanalítico e cinético do milho e derivados. João Pessoa, Programa de Pós-graduação em Química, UFPB, 2000. Dissertação de Mestrado.

CONCEIÇÃO, M. M.; FERNANDES JÚNIOR, V. J.; SINFRÔNIO, F. S. M.; SANTOS, J. C. O.; SILVA, M. C. D.; FONSECA, V. M.; SOUZA, A. G.; **J. Therm. Anal. Cal.**, 79: 263, 2005.

COURVALIN, P.; DNEGEON, H.; FLADROES, J. P.; GOLDESTEN, J. **Bactéricidie: aspects théoriques et therapeutiques**. Paris: Maloine, p. 333-334, 1990.

CRIADO, J. M.; GONZALEZ, M.; ORTEGA, A.; REAL, C.; **J. Therm. Anal.**, 29 (2): 243, 1984.

DABOUN, H. A. F.; ABDU, S. E.; HUSSEIN, M. M.; ELNAGDI, M. H. Activated nitriles in heterocyclic synthesis: novel synthesis of pyrrolo[1,2-c]imidazole and pyrano[2,3-d]imidazole derivatives. **Synthesis**, p. 502-504, 1982.

DHEIN, S.; KOPPEN, C.J.V.; BRODDE, O.E. Muscarinic receptors in the mammalian heart. **Pharmacological Research**, v. 44, n. 3, p. 161-182, 2001

DOLLIMORE, D.; GAMLEN, G. A.; TAYLOR, T. J. Mass spectrometric evolved gas analysis: an overview, **Thermochimica Acta**, 75, p. 59-69, 1984.

DOWARD, P.K.; RIEDEL, W.; BURKE, S.L.; GIPPS, J.; KORNER, P.I. The renal sympathetic baroreflex in the rabbit. Arterial and cardiac baroreceptor influences, resetting, and effect of anesthesia. **Circulation Research**, v. 57, n. 4, p. 618-633, 1985.

DANNHARDT, G.; JANSEN, M.; POTSCSKA, H.; BRANDT, C.; LÖSCHER, W. Hydantoin-substituted 4,6-dichloroindole-2-carboxylic acids as ligands with high affinity for the glycine binding site of the NMDA receptor, **J. Med. Chem.**, 46, 64-73, 2003.

DOYLE, C. D.; **J. Aply. Polym. Sci.**, 5: 285, 1961.

DUTCHER, J. V.; JOHSON, J. R.; BRUCE, W. F. Gliotoxi. VI. The natures of the súlfur linkafes. Conversion to desthiogliotoxin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 67, 1736-1745, 1945.

EGLLEN, R.M.; WITHING, R. Determination of the muscarinic receptor subtype mediating vasodilatation. **British Journal of Pharmacology**, v. 84, p. 3-5, 1985.

FERRER, M.; SALAICES, M.; BALFAGÓN, G. Endogenous prostacyclin increases neuronal nitric oxide release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 506, p. 151-156, 2004.

FEVRE, A.; MURAT, M. J. J.; **Thermal Anal.**, 7:429, 1975.

FIGUEROA, X.F.; POBLETE, M.I.; BORIC, M.; MENDIZÁBAL, E.V.; ALDERGRASCHINSKY, E.; HUIDOBRO-TORO, J.P. Clonidine-induced nitric oxide-dependent vasorelaxation mediated by endothelial α_2 -adrenoceptor activation. **British Journal of Pharmacology**, v. 134, p.957-968, 2001

FINKBEINER, H. The carboxylation of hydantoins. **J. Org. Chem.**, v. 30, p. 3414-3419, 1965.

FLUCKIGER, J.P., SONNAY, M.; BOILLAT,N.; ATKINSON, J. Attenuation of the baroreceptor reflex by general anesthetic agents in the normotensive rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 109, p. 105-109, 1985.

FLYNN, J. H.; WALL, L. A.; **J. Res. Nat. Bur. Stand.**; 70A (6): 487, 1966.

FREEMAN, E. S.; CARROL, B.; **J. Phys. Chem.**, 62: 394, 1958.

FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V. The obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine. **Nature**, v. 288, p. 373-376, 1980.

GALWEY, A. K.; **Chemistry of Solids**, Chapman and Hall Ltda., London, 1967.

GOMÉZ-VIQUEZ, L.; RUEDA, A.; GARCÍA, U.; GUERRERO-HERNÁNDEZ, A. Complex effects of Ryanodine on the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} levels in smooth muscle cells. **Cell Calcium**, v. 38, p. 121-130, 2005.

GURNEY, A.M. – Mechanisms of Drug-induced Vasodilation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 46, p. 242-251, 1994.

GÜTSCHOW, M.; MEUSEL, M.; AMBROZAK, A.; HECKER, T. K. The Aminobarbituric Acid-hydantoin Rearrangement, **J. Org. Chem.**, 68, 4684-4692, 2003.

HAINES, P. J. et al.; *Thermal Methods of Analysis: principles, Applications and Problems*, Blackie and Professional, England, 1995.

HARRIES, C.; WEISS, W., Ber., v. 33, p. 3418-3420, 1900. *In*: WARE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

HOROWITZ, H. H.; METZGER, R.; **Anal. Chem.**; 35 (10): 1964, 1963.

HUANG, Y.; CHAN, N.W.K.; LAU, C.W.; YAO, X.Q.; CHAN, F.L.; CHEN, Z.Y. Involvement of endothelium/nitric oxide in vasorelaxation induced by purified green tea (-) epicatechin. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1427, p. 322-328, 1999.

HUBERT, S. F.; **Ceram. Soc.**, 6 (1): 11, 1969.

HUDSON, A. Imidazolidine receptors and their endogenous ligands. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, p. 881, 2000.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação de resultados em análise térmica, **Cerâmica**, 26, p. 17-24, 1980.

JACKSON, W.E. Potassium Channels in the Peripheral Microcirculation. **Microcirculation**, v. 12, p. 113-127, 2005

JOHNSON, T. B. Hydantoins: The history of 2-thiohydantoins. XXII. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 35, p. 780-784, 1913.

JONES, J.F.X.; WANG, Y.; JORDAN, D. Heart rate responses to selective stimulation of cardiac vagal C-fibers in anaesthetized cats, rats and rabbits. **The Journal of Physiology**, v. 489, p. 203 – 214, 1995.

KARAKI, H. ; OZAKI, H. ; HORI, M. ; MITUI-SAITO, M. ; AMANO, K. ; HARADA, K., MIYAMOTO, S. ; NAKAZAWA, H. ; WON, K. & SATO, K. – Calcium Movements, Distribution and Functions in Smooth Muscle. **Pharmacological Reviews**, v.49, n.2, p.157-236, 1997.

KARALI, N.; GÜRSOY, A.; TERZIOGLU, N.; ÖZKIRIMLI, S.; ÖZER, H.; EKINCI, A. C. Synthesis and preliminary CNS depressant activity evaluation of new 3-[(3-substituted-5-methyl-4-thiazolidinon-2-ylidene)-hydrazono]-1H-2-indolinones and 3-[(2-thioxo-3-substituted-4,5-imidazolidine-dion-1-yl)-imino]-1H-2-indolinones. **Arch. Pharm. Med. Chem.**, v. 331, p. 254-258, 1998.

KLASON, P. Ofv. Vet. Akad., v. 87, *In*: WARE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

KOCHKANYAN, R. O.; YSRAELYAN, Y. U. A.; ZARITOVSKII, A. N. New method for the synthesis of azolidones. **Chem. Heter. Comp.**, v. 1, p. 70-72, 1978.

KORNER, P.I.; LANGSFOR, G.; STARR, D.; UTHER, J.B.; WARD, W.; WHITE, S.W. The effects of chloralose-urethane and sodium pentobarbitone anesthesia on the local and autonomic components of circulatory response to arterial hypoxia. **Journal of Physiology**, v. 199, p. 283 – 302, 1968

KORNFIELD, E. C.; JONES, R. G.; PARKE, T. V. The structure and chemistry of actidione, na antiobiotic from *Streptomyces griseus*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 71, n. 1, p. 150-159, 1949.

KRUSZYNA, H.; MAGYAR, J.S.; ROCHELLE, L.G.; RUSSEL, M. A.; SMITH, R.P.; WILCOX, D. E. Spectroscopic of nitric oxide (NO) interactions with cobalamins: reaction of NO with superoxocobalamin (III) likely accounts for cobalamin reversal of the biological effects of NO. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 285, p. 665-671, 1998.

KWAN, C.Y.; ZHANG, W.B.; KWAN, Y.S. In vitro relaxation of vascular smooth muscle by atropine: involvement of K⁺ channels and endothelium. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v. 368, p. 1-9. 2003

KWAN, C.Y.; ZHANG, W.B.; DEYAMA, S.M.S.T.; NISHIBE, S. Vascular effects of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*): endothelium-dependent NO- and EDHF-mediated relaxation depending on vessel size. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.**, v. 369, p. 473-480, 2004.

LAMBERT, D. M.; MUCCIOLI, G. G.; FAZIO, N.; SCRIBA, K. E.; POPPITZ, W.; CANNATA, F.; POUPAERT, J. H.; WOUTERS, J. Substituted 2-thioxoimidazolidin-4-ones and imidazolidine-2,4-diones as fatty acid amide hydrolase inhibitors templates. **J. Med. Chem.**, 49, 417-425, 2006.

LAMBERT, D. M.; MUCCIOLI, G. G.; CHARLIER, C.; SCRIBA, K. E.; PIZZA, T.; DI PACE, P.; DE MARTINO, P.; POPPITZ, W.; POUPAERT, J. H. Synthesis and activity of 1,3,5-triphenylimidazolidine-2,4-diones and 1,3,5-triphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-ones:

characterization of new CB₁ cannabinoid receptor inverse agonists/antagonists. **J. Med. Chem.**, 49, 872-882, 2006.

LAPORTE, R.; HUI, A.; LAHER, I. Pharmacological Modulation of Sarcoplasmic Reticulum Function in Smooth Muscle. **Pharmacological Reviews**. v. 56, p. 439-513, 2004.

LEACH, B. E.; FORD, J. H.; WHIFFEN, A. J. Actidione, na antibiotic from *Streptomyces griseus*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 69, n. 2, p. 474, 1947.

LI, C.G.; RAND, M.J. Effects of hydrocolbamamin and hemoglobin on NO-mediated relaxations in the rat anococcygeus muscle. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 20, n. 10, p. 633-640, 1993.

LODISH, H.; BERK, A.; ZIPURSKY, S. L.; MATSUDAIRA, P.; BALTIMORE, D.; DARNELL, J.E. **Molecular Cell Biology**. 4th ed., New York: W.H. Freeman & Co.; 1999.

LÓPEZ-RAMOS, J.C.; MARTÍNEZ-ROMERO, R.; MOLINA, F.; CAÑUELO, A.; MARTÍNEZ-LARA, E.; SILES, E.; PEINADO, M. A. Evidence of a decrease in nitric oxide-storage molecules following acute hypoxia and/or hypobaria, by means of chemiluminescence analysis. **Nitric oxide**, v. 13, p. 62-67, 2005

LUTTERMOSER, G. W.; BOND, H. W. J. Parasitol., v. 40, p. 33, 1954 *In*: WERBEL, L. M.; ELSLAGER, E. F. Antischistosomal effects of 5-(2,4,5-trichlorophenyl)-hydantoin and related compounds. **J. Med. Chem.**, v. 20, n. 12, p. 1569-1572, 1977.

MACHADO, M. C. N.; NUNES, L. M.; PINHEIRO, C. D.; MACHADO, J. C.; SOUZA, A. G.; **Thermochimica Acta**, 238: 201, 1999.

MADHUSUDANAN, P. M.; KRISHNAN, K.; NINAN, K. N.; **Thermochimica Acta**, 221: 13, 1963.

MAIER, L.S.; WAHL-SCHOTT, C.; HORN, W.; WEICHERT, S.; PAGEL, C.; WAGNER, S.; DYBKOVA, N.; MULLER, O.J.; NABAUER, M.; FRANZ, W.M.; PIESKE, B. Increased SF Ca²⁺ cycling contributes to improved contractile performance in SERCA2a-overexpressing transgenic rats. **Cardiovascular Research**, v. 67, p. 636-646, 2005.

MARTINEZ, A.; ALONSO, M.; CASTRO, A.; DORRONSORO, I.; GELPI, J. L.; LUQUE, F. J.; PÉREZ, C.; MORENO, F. J. SAR and 3D-QSAR studies on thiadiazolidinone derivatives: exploration of structural requirements for glycogen synthase kinase 3 inhibitors. **J. Med. Chem.**, 48, 7103-7112, 2005.

MATHUR, N. C.; WONG, S. K.; SHECHTER, H. Syntheses, addition-eliminations, and addition-displacements of 5-(bromomethylene)hydantoins, **Tetrahedron Letters**, 44, 5141-5144, 2003.

MACLENNAN, D. H.; PHILILLIPS, M. S. **Science**, v. 256, p. 789, 1992.

MCSHERRY, I.N.; SPITALER, M.M.; TAKANO, H.; DORA, K.A. Endothelial cell Ca²⁺ increases are independent of membrane potential in pressurized rat mesenteric arteries. **Cell Calcium**, v. 38, p. 23-33, 2005.

MCNAMARA, J. O. *In*: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W.; GILMAN, A. G. Goodman 7 Gilman-Asbases farmacológicas da terapêutica. 9^a edição, México: McGraw-Hill Companies, c. 20, 1996, p. 335-353.

MEANWELL, N. A.; ROTH, H. R.; SMITH, E. C. R., WEDDING, D. L.; WRIGHT, J. J. K. Diethyl 2,4-dioxoimidazolidine-5-phosphonates: horner-Wadsworth-Emmons reagents for the mild and efficient preparation of C-5 unsaturated hydantoins derivatives. **J. Org. Chem.**, v. 56, p. 6897-6904, 1991.

MILLER, E. J.; ROBSON, W. J. **J. Chem Soc.**, 1910-1912, 1938. *In*: WERE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, 403-470, 1950.

MINTAS, M.; OPACIC, N.; BARBARIC, M.; ZORC, B.; CETINA, M.; NAGL, A.; FRKOVIC, D.; KRALJ, M. The novel L-amino acid derivatives of hydroxyurea and hydantoins: synthesis, X-ray crystal structure study, and cytostatic and antiviral activity evaluations. **J. Med. Chem.**, 48, 475-482, 2005.

MITCHELSON, F. Heterogeneity in muscarinic receptors: evidence from pharmacological studies with antagonists. **Trends in Pharmacological Sciences**. (suppl.), v. 5, p. 12-16, 1984.

MOMEKOV, G.; BAKALOVA, A.; BUYUKLIEV, R.; IVANOV, D.; TODOROV, D.; KONSTANTINOV; KARAIVANOVA, M. Synthesis, physicochemical and in vitro pharmacological investigation of new platinum (II) complexes with some cycloalkanespiro-5'-hydantoins. **European J. Med. Chem.**, 40, 590-596, 2005.

MOR, M.; CARMI, C.; CAVAZZONI, A.; ZULIANI, V.; LODOLA, A.; BORDI, F.; PLAZZI, P. V.; ALFIERI, R. R.; PETRONINI, P. G. 5-benzylidene-hydantoins as new EGFR inhibitors with antiproliferative activity. **Bioorg. & Med. Chem. Let.**, 16, 4021-4025, 2006.

MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. *Análise Térmica de Materiais*. São Paulo: editora, 2002.

NAYDENOVA, E.; PENCHEVA, N.; POPOVA, J.; STOYANOV, N.; LAZAROVA, M.; ALEKSIEV, B. Aminoderivatives of cycloalkanespirohydantoins: synthesis and biological activity. **Il Farmaco**, v. 57, p. 189-194, 2002.

NAKAYAMA, K.; MURAKAMI, N.; OHTA, M.; KATO, K.; IDA, K.; MIZOTA, M.; MIWA, I.; OKUDA, J. Antihyperglycemic effects of M16209, a novel aldose reductase inhibitor, in normal and diabetic rats. **Eu. J. Pharm.**, v. 276, p. 77-83, 1995.

NITZ, R. E.; PERSCH, W.; SCHMIDT, A. Zur chemie uma antikonvulsiven wirkung neuer hydantoinderivate. **Arzneimittel-Forschung**, v. 50, p. 357-364, 1955.

NORRIS, A. C.; **Thermochimica Acta**, 41: 357, 1980.

NOSAKA, S.; YASUNAGA, K.; KAWANO, M. Vagus cardioinhibitory fibers in rats. **Pflugers Archiv: European Journal of Physiology**, v. 379, n. 3, p. 281-285, 1979.

NUNES, P. G. A.; Estudos analíticos do trigo e derivados através de dados termogravimétricos. João Pessoa, Programa de Pós-Graduação em Química, UFPB. 1996. Dissertação de Mestrado.

ORALLO, F. Regulation of Cytosolic Calcium Levels in Vascular Smooth Muscle. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 69, n. 3, p. 153-171, 1996.

OZAWA, T.; **Bull. Chem. Soc. Japan**, 38: 1881, 1965.

OZAWA, T.; **J. Therm. Anal.**, 2: 301, 1970.

OZDEM, S.S.; BATU, O.; TAYFUN, F.; YALCIN, O.; MEISELMAN, H.J.; BASKURT, O.K. The effect of morphine in small mesenteric arteries. **Vascular Pharmacology**, v. 43, p. 56-61, 2005.

OZKIRIMLI, S.; HAMALI, O. Synthesis and hypnotic activity of some 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives. **Il Farmaco**, v. 50, p. 65-67, 1995.

PARKINGTON, H.C.; COLEMAN, H. A.; TARE, M. Prostacyclin and endothelium-dependent hyperpolarization. **Pharmacological Research**, v. 49, p. 509-514, 2004.

PENG, G. W.; MARQUEZ, V. E.; DRISCOLL, J. S. Potential central nervous system antitumor agents. Hydantoins derivatives. **J. Med. Chem.**, v. 18, n. 8, p. 846-849, 1975.

PITTA, I. R.; GALDINO, S. L.; LIMA, M. C. A.; LIMA, M. T. C.; SILVA, J. B. P.; OLIVEIRA, S. M.; SILVA-JÚNIOR, M. R.; SANTOS, M. V. P. Configurational and conformational analysis of some fully substituted imidazolidinic compounds: a theoretical study. **Theochem.**, 715, p. 191-198, 2005.

PORTER, R. J.; PITLICK, W. H. Drogas antiepilépticas. 1986. *In*: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 2ª Edição, Guanabara, Rio de Janeiro, 1986.

PYSIAK, J.; PACEWSKA, B.; **Thermochimica Acta**, 29 (5): 879, 1984.

PYSIAK, J.; **Thermochimica Acta**, 148: 165, 1989.

PYSIAK, J.; PACEWSKA, B.; **Thermochimica Acta**, 200: 205, 1992.

RANGEL, J. H. G.; OLIVEIRA, S. F.; ESPÍNOLA, J. G. P.; SOUZA, A. G.; **Thermochimica Acta**, 328: 187, 1999.

REESE, R. E.; SENTOCHNIK, D. E.; DOUGLAS Jr., R. G.; BETTS, R. F. **Manual de antibióticos**. Rio de Janeiro: médica e científica ltda, p. 226-231, 1990.

REICH, L.; **Inorg. Nucl. Chem.**, 28: 1329, 1966.

REICH, L.; STIVALA, S. S.; **Thermochimica Acta**, 24: 9, 1978.

REMBOLD, C.M. Electromechanical and Pharmacomechanical Coupling. *In*: BÁRÁNY, M. (Ed.) **Biochemistry of Smooth Muscle Contraction**. [S.I.]: Academic Press, p. 227-37. 1996.

REYES, S.; BURGESS, K. On formation of thiohydantoins from amino acids under acylation conditions, **J. Org. Chem.**, 71, 2507-2509, 2006.

ROBERTSON, B.E.; SCHUBERT, R.; HESCHELER, J.; NELSON, M.T. *Am. J. Physiol.*, v. 265, C299-C303, 1993. *In*: BOLOTINA, V.M.; NAJIBI, S.; PALACINO, J.J.; PAGANO, P.J.; COHEN, R.A. Nitric Oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. **Nature**, v. 398, p. 850-853, 1994.

RUHEMANN, S.; STAPLETON, H. E. J. **J. Chem. Soc.**, v.77, 246, 1900. In: JOHNSON, T. B.; BATES, J. S. Researches on hydantoins. XXX. Stereoisomeric modifications of benzalhydantoins. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 37, 383-385, 1915.

RYAN, M. J.; BJORK, F. A.; COHEN, D. M.; COUGHENOUR, L. L.; MAJOR, T. C.; MATHIAS, N. P.; MERTZ, T. E.; OLSZEWSKI, B. J.; SINGER, R. M.; EVANS, D. B.; KAPLAN, H. R. CL-926 (3-[4-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,4-imidazolinedione)-antihypertensive profile and pharmacology. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 238, n. 2, p. 473-479, 1986.

SCHIFFRIN, E.L. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. State of the art lecture. **Hypertension**, v. 19, suppl II, p.1-9, 1992.

SESTAK, J.; **Talanta**, 13: 567, 1966.

SESTAK, J.; BERGREN, G.; **Thermochimica Acta**, 3: 1, 1971.

SESTAK, J.; SATAVA, V.; WENDLANT, W. W.; **Thermochimica Acta**, 7: 332, 1973.

SESTAK, J.; **J. Therm. Anal.**, 16 (2): 503, 1979.

SHARP, J. H.; WENTWORTH, S. A.; **Anal. Chem.**, 41: 2060, 1968.

SHEPPECK, J. E.; GILMORE, J. L.; TEBBEN, A.; XUE, C. B.; LIU, R. Q.; DECICCO, C. P.; DUAN, J. W. Hydantoins, triazolones, and imidazolones as selective non-hydroxamate inhibitors of tumor necrosis factor- α converting enzyme (TACE), **Bioorg. & Méd. Chem. Let.**, 17, p. 2769-2774, 2007.

SIMMONS, E. L.; WENDLANDT, W. W.; **Thermochimica Acta**, 3: 498, 1972.

SILVA, R.M.; OLIVEIRA, F.A.; CUNHA, K.M.A.; MAIA, J.L.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; NASCIMENTO, N.R.F.; SANTOS, F.A.; RAO, V.S.N. Cardiovascular effects of *trans*-

dehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* in rats. **Vascular Pharmacology**, v. 43, p. 11-18, 2005.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, sexta edição, LTC, São Paulo, 2000.

SISLER, H. D.; SIEGEL, M. R. Cycloheximide and other glutarimide antibiotics. 1967. *In*: GOTTLIEB, D.; SHAW, P. D. Antibiotics. Mechanism of action, Nova York: springer. V. 1, p. 283-284, 1967.

SKELY, G.; NEBULONI, M.; ZERILLI, L. F. Thermal analysis-mass spectrometry coupling and its applications, **Thermochimica Acta**, 196, p. 511-532, 1992.

STRECKER, R. Ann., v. 155, p. 177-185, 1870. *In*: WARE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

SZYMANSKA, E.; KIEC-KONONOWICZ, K.; BIALECKA, A.; KASPROWICZ, A. Antimicrobial activity of arylidene aromatic derivatives of hydantoin. Part 2. **II Fármaco**, v.57, 39-44, 2002.

TANAKA, H. et al.; **Thermochimica Acta**, 53:387, 1982.

TANAKA, H.; OSHIMA, S. C.; NEGITA, H.; **J. Chem. Educ.**, 1995.

TANAKA, Y.; MOCHIZUKI, Y.; TANAKA, H.; SHIGENOGU, K. Significant role of neuronal non-N-type calcium channels in the sympathetic neurogenic contraction of rat mesenteric artery. **British Journal of Pharmacology**, v.128, p. 1602-1608, 1999.

TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª edição, São Paulo: Atheneu. C. 36/45, p. 933-988/1135-1145, 2001.

THENMOZHIAL, J. C.; WONG, P. T. H.; CHUI, W. K. Anticonvulsant activity of phenylmethylenhydantoin: a structure-activity relationship study, **J. Med. Chem.**, 47, 1527-1535, 2004.

TONTA, M.A.; PARKINGTON, H.C.; TARE, M.; COLEMAN, H.A. Pilocarpine-induced relaxation of fat tail artery by a noncholinergic mechanism and in the absence of an intact endothelium. **British Journal of Pharmacology**, v. 112, n. 2, p. 525-532, 1994.

UNANGST, P. C.; CONNOR, D. T.; CETENKO, W. A.; SORENSON, R. J.; KOSTLAN, C. R.; SIRCAR, J. C.; WRIGHT, C. D.; SCHRIER, D. J.; DYER, R. D. Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinflammatory activity. **J. Med. Chem.**, v. 37, n. 2, p. 322-328, 1994.

VAN KREVELEN, W. C.; VAN HEERDEN, C.; HUTJENS, F.; **Fuel**, 30: 253, 1951.

VOLONTERIO, A.; ZANDA, M. Domino condensation/aza-Michael/O→N acyl migration of carbodiimides with activated α,β -unsaturated carboxylic acids to form hydantoin, **Tetrahedron Letters**, 44, 8549-8551, 2003.

VURAL, K.M.; BAYAZIT, M. Nitric Oxide: Implications for Vascular and Endovascular Surgery. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 22, p. 285-293, 2001.

YOSHIDA, M. I.; Belo Horizonte, UFMG, Instituto de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química. 1993. Tese de Doutorado.

WANG, Z. D.; SHEIKH, S. O.; ZHANG Y. A simple synthesis of 2-thiohydantoin, **molecules**, 11, 739-750, 2006.

WARD, A.; CHAFFMAN, M. O.; SORKIN, E. M. **Drugs**, v. 32, p. 130, 1986.

WENDLANDT, W. W.; SÉSTAK, J.; SATAVA, V.; **Thermochimica Acta**, 7: 333, 1973.

WENDLANDT, W. W.; Thermal Analysis, Third edition, John Wiley & sons, New York, Analytical Chemistry, 58(5), 1986.

WERE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

WERNECKE, E. Phenyllethylhydantoin(Nirvanol), a new hypnotic and sedative. **J. Chem. Soc.**, v. 110, p. 8696, 1916.

WHEELER, H. L.; NICOLET, B. H.; JOHNSON, T. B. **Am. Chem J.**, v. 46, 456-474, 1911, *In: JOHNSON, T. B. The history of 2-thiohydantoin. XXII. J. Am. Chem. Soc.*, v. 35, 780-784, 1913.

WHITE, S.W.; McRITCHIE, R.J. Nasopharyngeal reflex: Integrative analysis of evoked respiratory and cardiovascular effects. **Australian Journal of Experimental Biology and Medicinal Science.**, v.51, p. 17 – 31, 1973.

WHO. Drug Information, Model List of Essential Drugs (EDL). 11^a edição, v. 13, n.4, p. 249-262, 199.

WILHELM, E, *In: TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos.* Ed. Atheneu, São Paulo, c. 42, p. 693-710, 2001.

WISE, *In: In vitro* activity of Bay 09867, a new quinolone derivative compared with those of other antimicrobial agents. *In: TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos.* C. 42, São Paulo: Atheneu, p. 693-709, 1990.

ZHANG, W.; LU, Y. Fluorous Synthesis of Hydantoins and Thiohydantoins, **Organic Letters**, v. 5, n. 14, 2555-2558, 2003.

ZHANG, D.; XING, X.; CUNY, G. D. Synthesis of hydantoins from enantiomerically pure α -amino amides without epimerization, **J. Org. Chem.**, 71, 1750-1753, 2006.

ZHÃO, F. Y.; LI, P.; CHEN, S. R. W.; FRUEN, B. R. **J. Biol. Chem.**, v. 276, p. 1381, 2001.

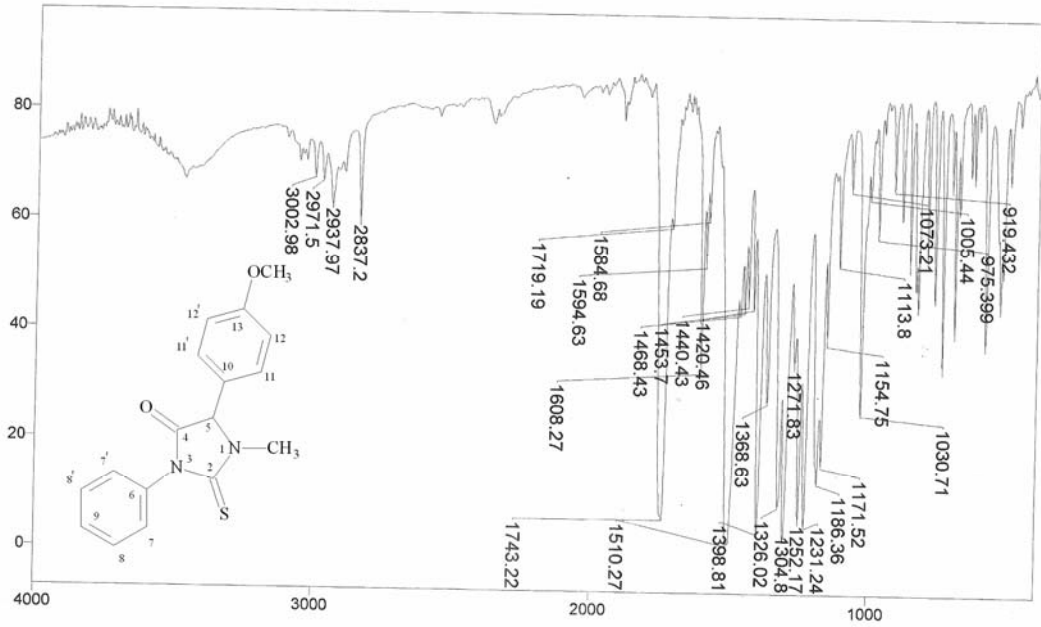
ZIMPFER, M.; MANDERS, W.T.; BARGER, A.C.; VATNER, S.F. Pentobarbital alters compensatory neural and humoral mechanisms in response to hemorrhage. **American Journal of Physiology**, v. 243, n. 5, p. H713 – H721, 1982.

ZSAKÓ, J.; **J. Phys. Chem.**, 72 (7): 2406, 1968.

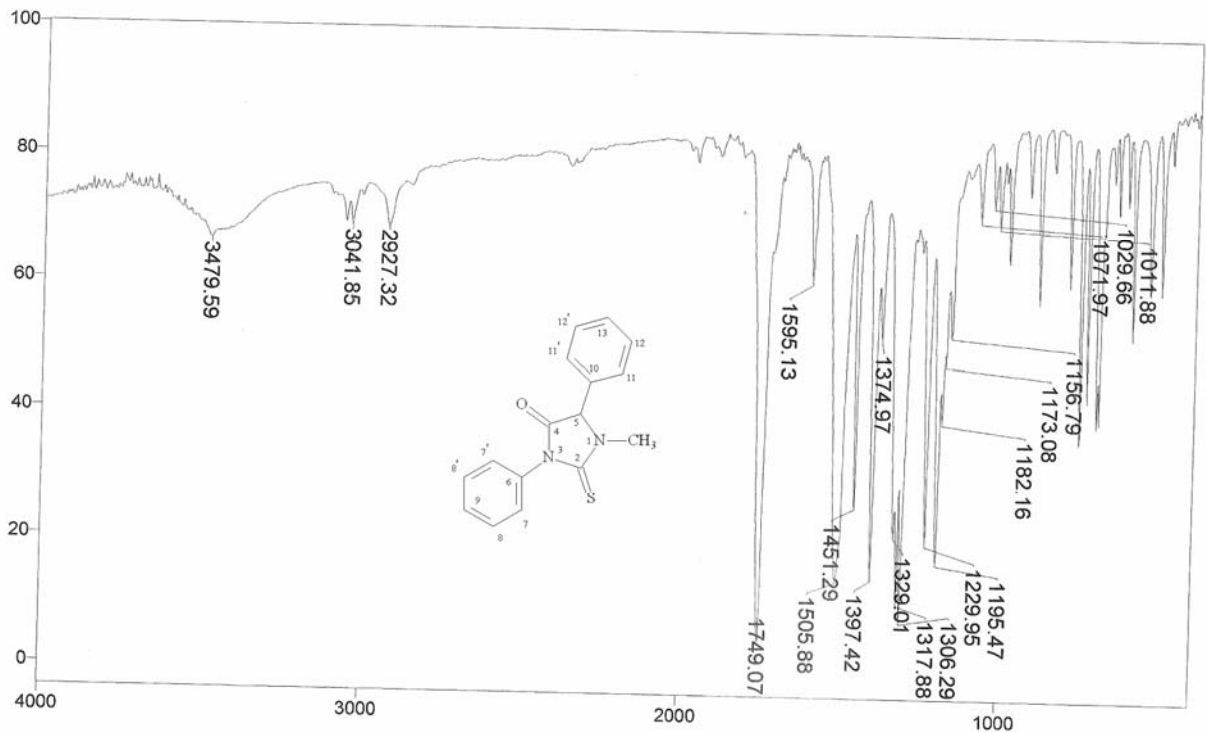
ZSAKÓ, J.; **J. Therm. Anal.**, 5 (2): 239, 1973.

ZSAKÓ, J.; **J. Thermal Anal.**, 46: 1845, 1996.

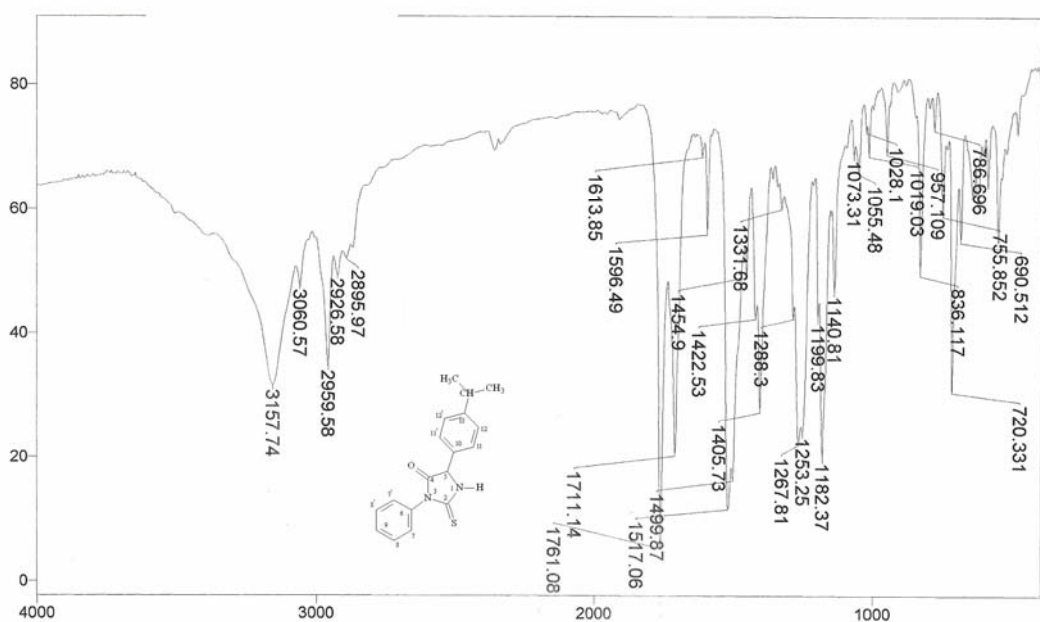
Espectros



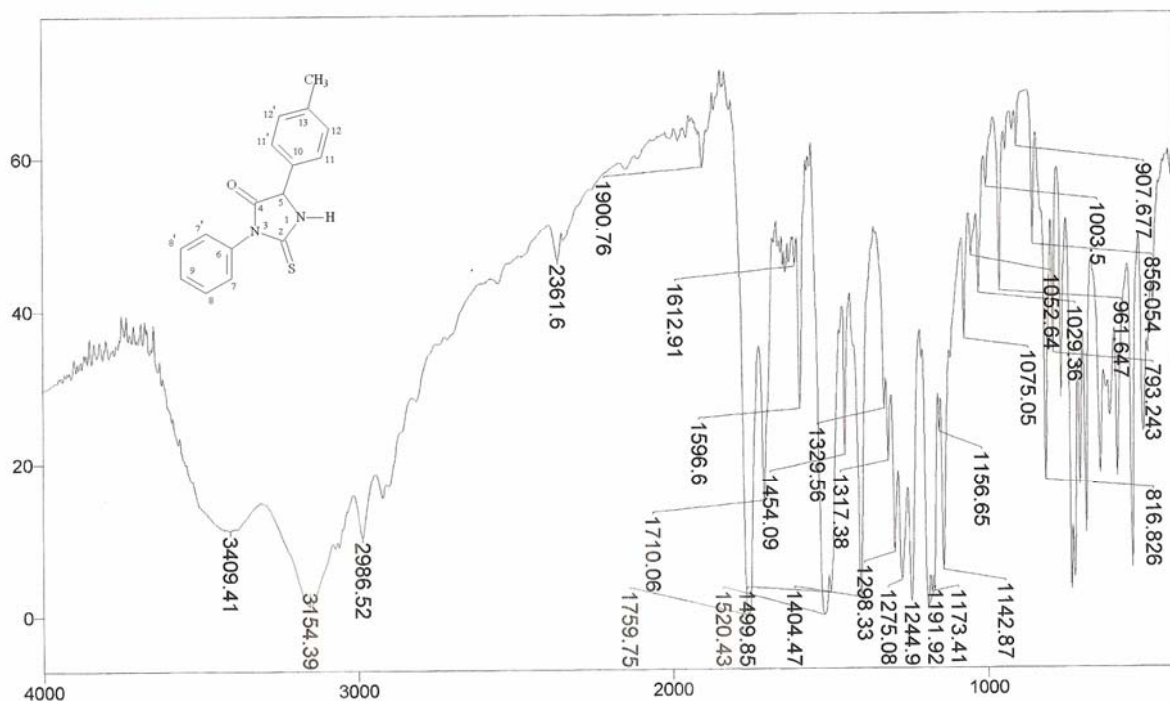
Espectro 1: Infravermelho da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona(HPA-01)



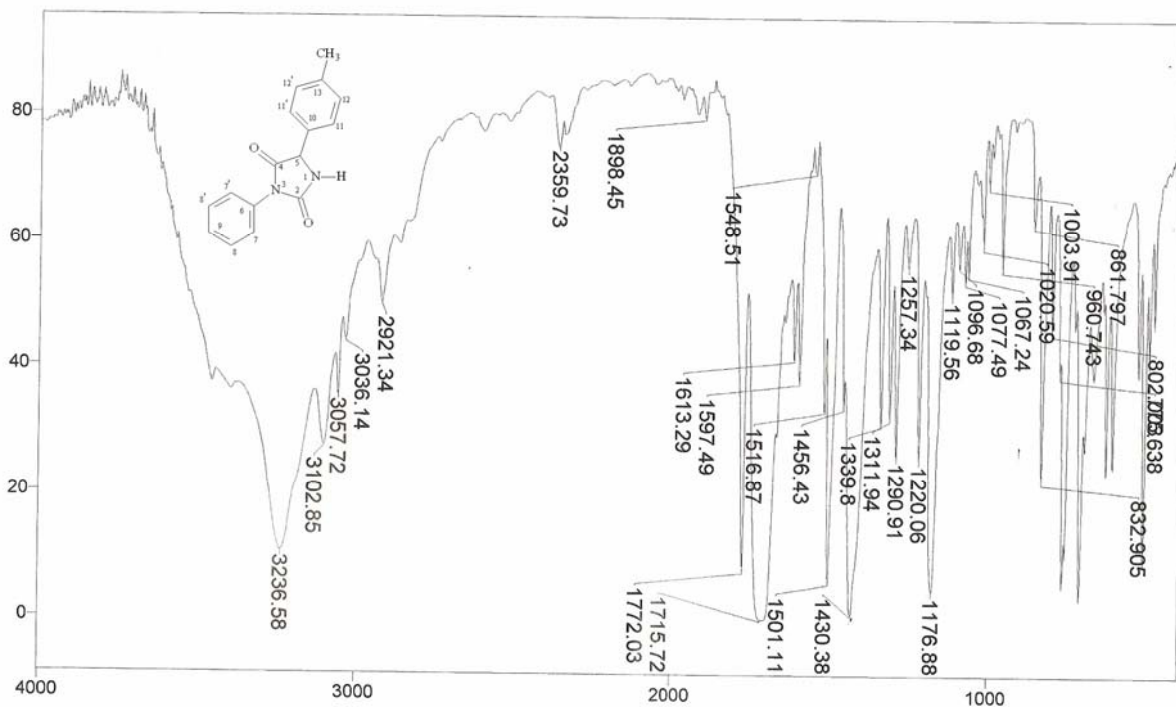
Espectro 2: Infravermelho da 3,5-difenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona(HPA-02)



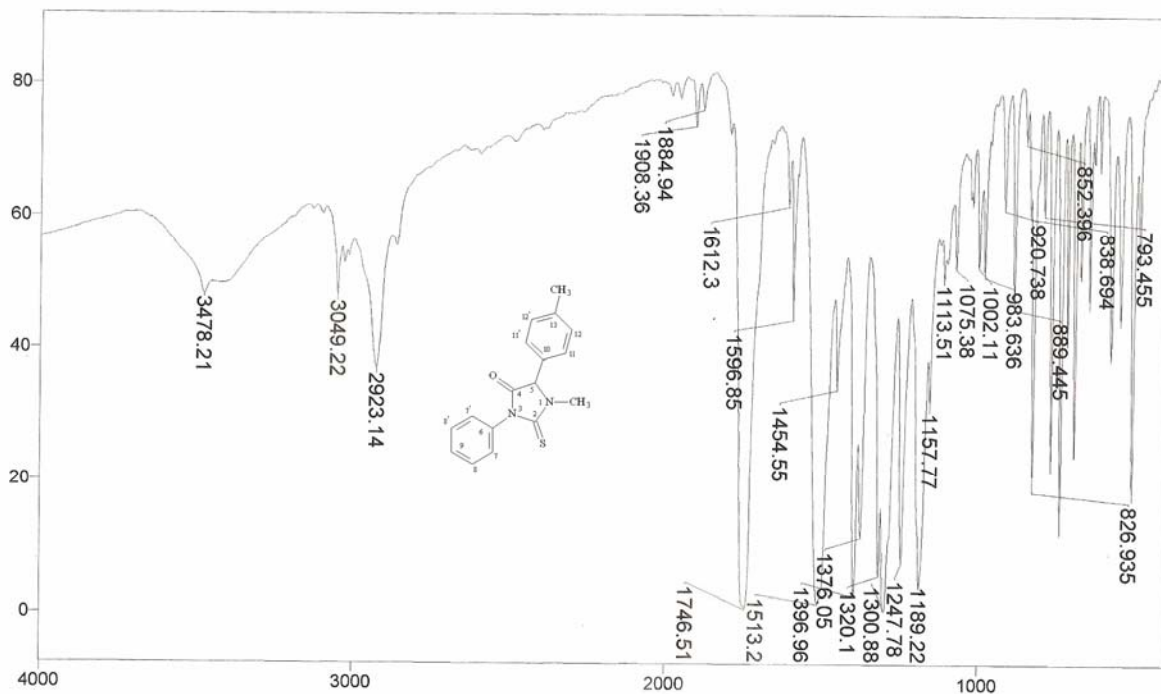
Espectro 3: Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona(HPA-03)



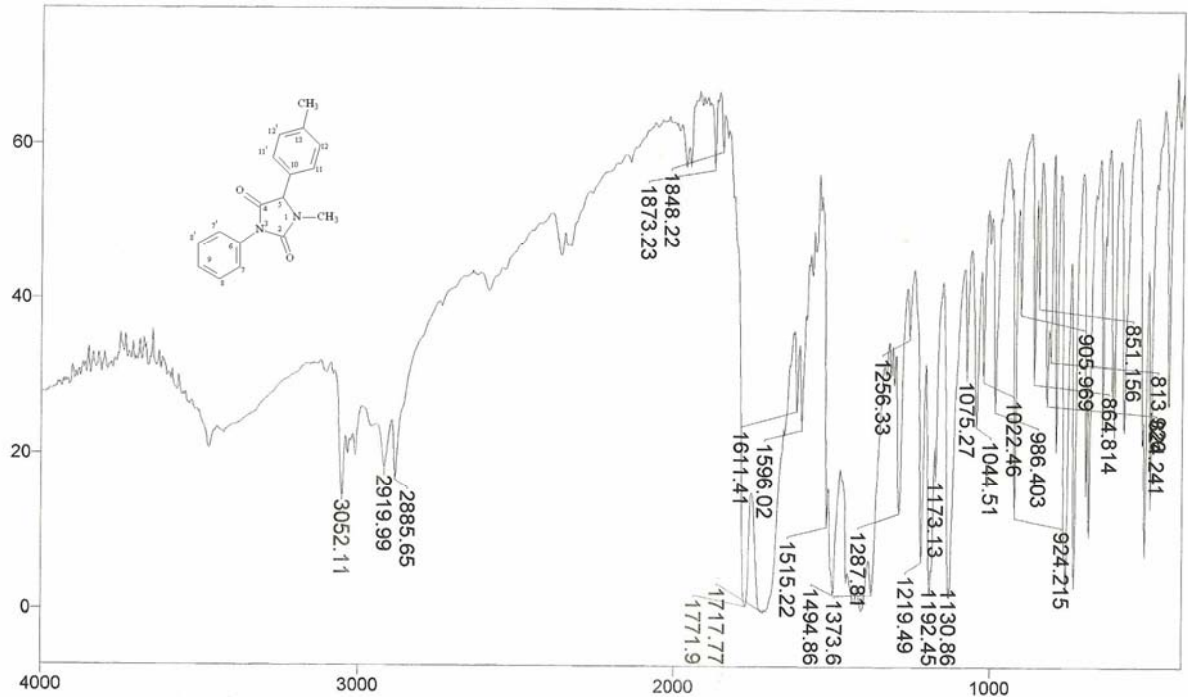
Espectro 4: Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-04)



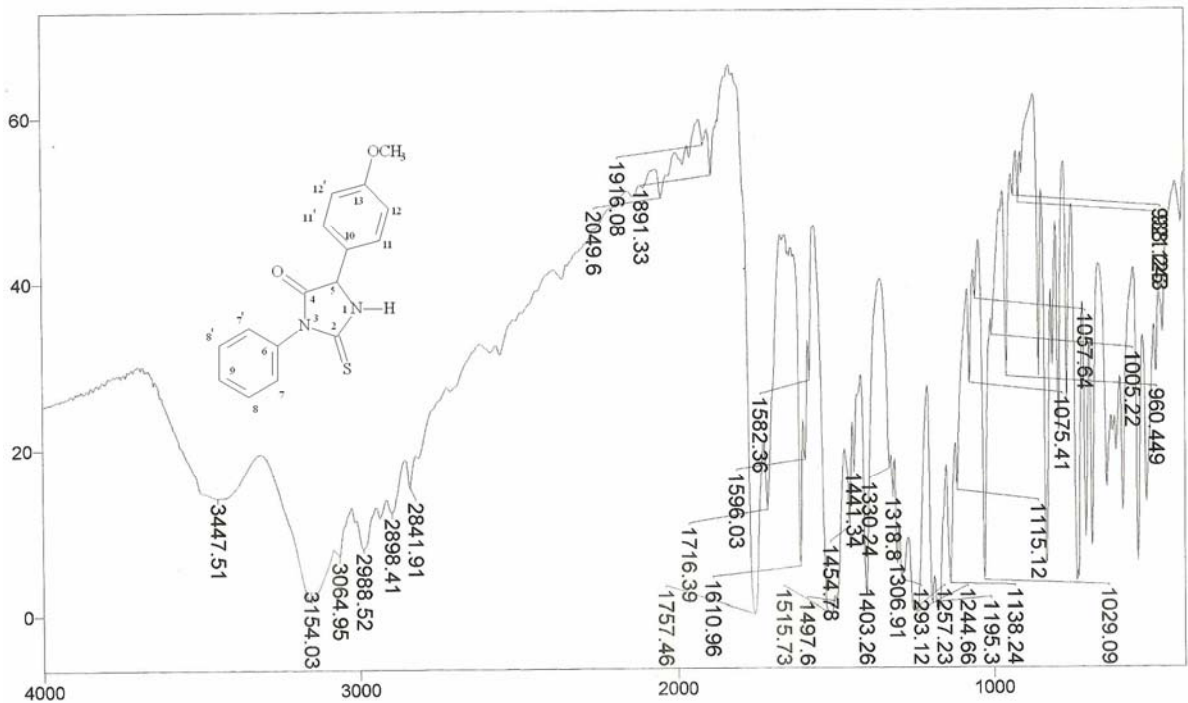
Espectro 5: Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05)



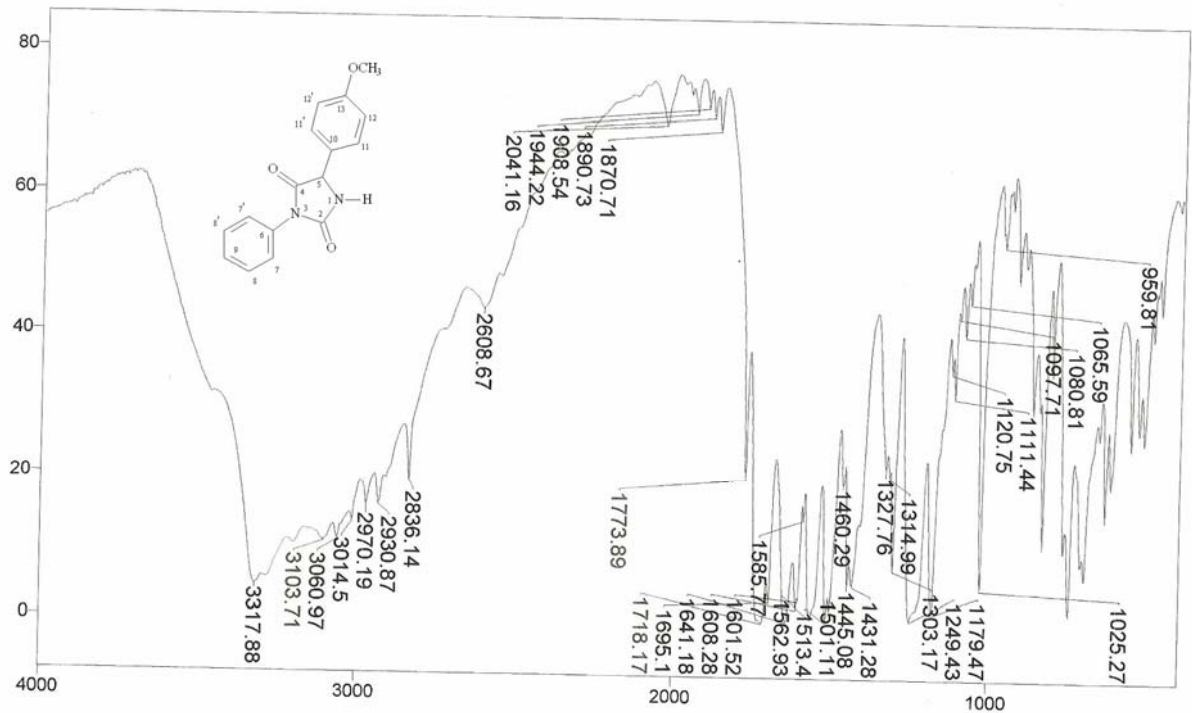
Espectro 6: Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-06)



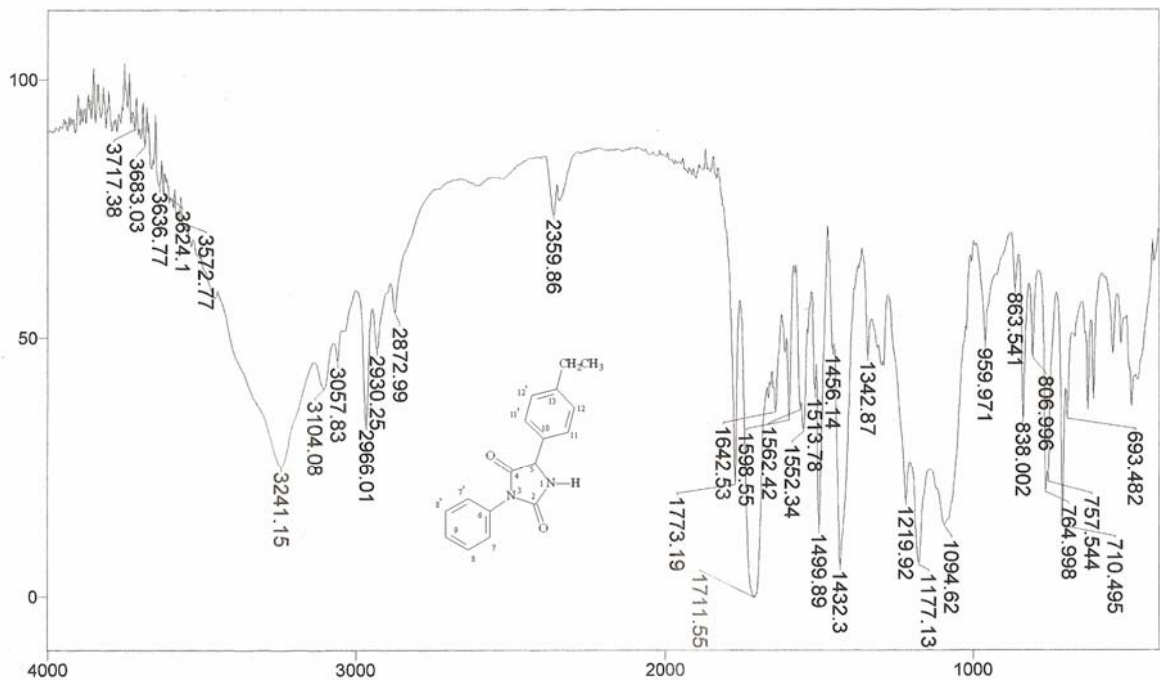
Espectro 7: Infravermelho da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metilimidazolidin-2,4-diona (HPA-07)



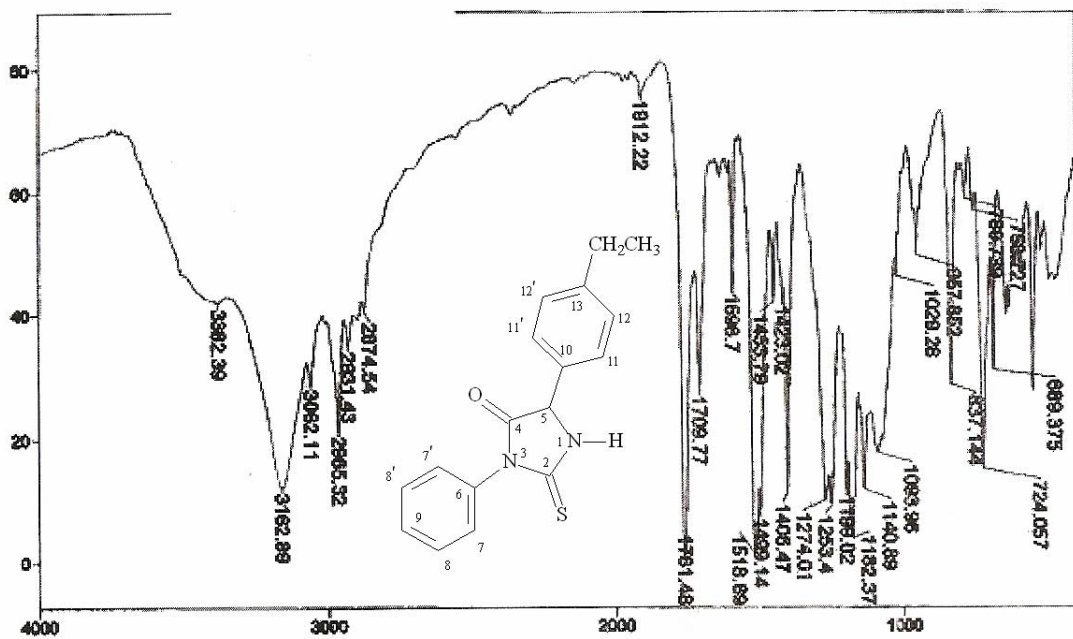
Espectro 8: Infravermelho da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2tioxoimidazolidin-4-ona (HPA-08)



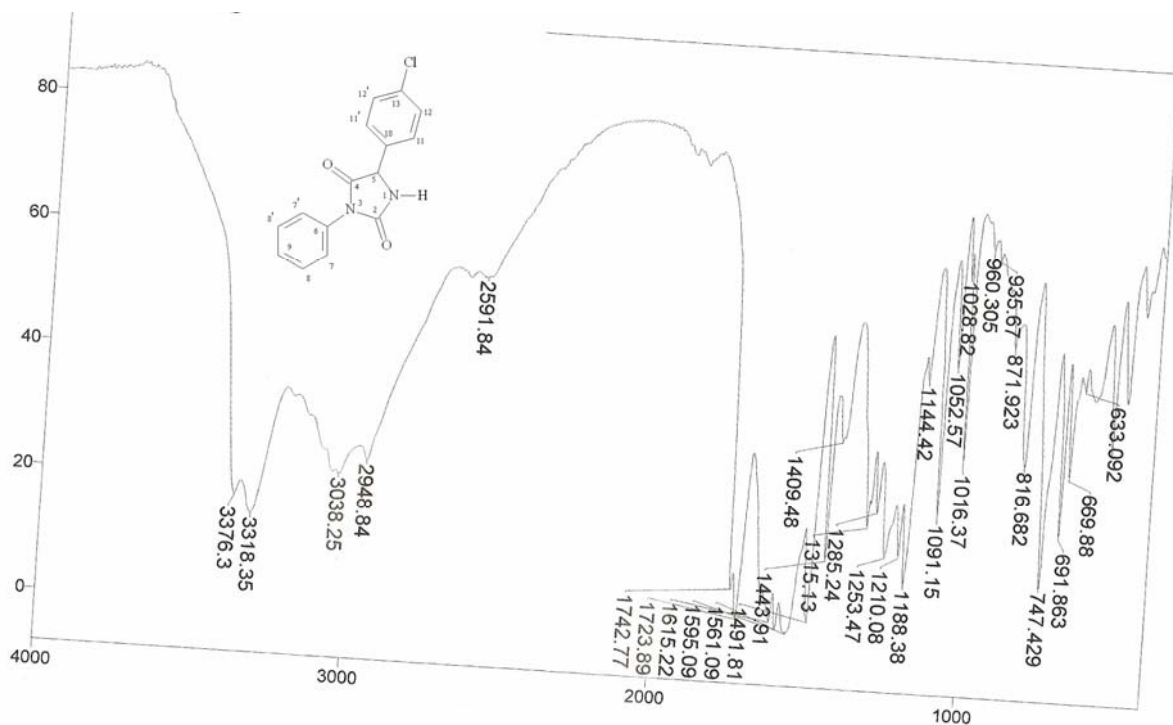
Espectro 9: Infravermelho da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09)



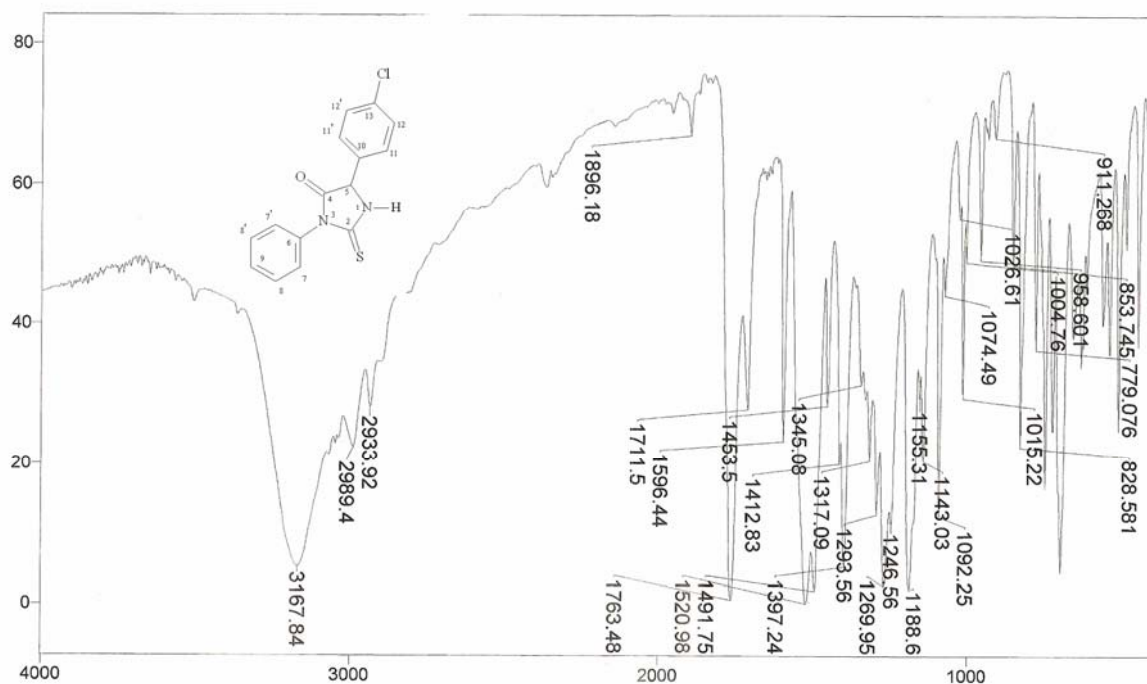
Espectro 10: Infravermelho da j) 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10)



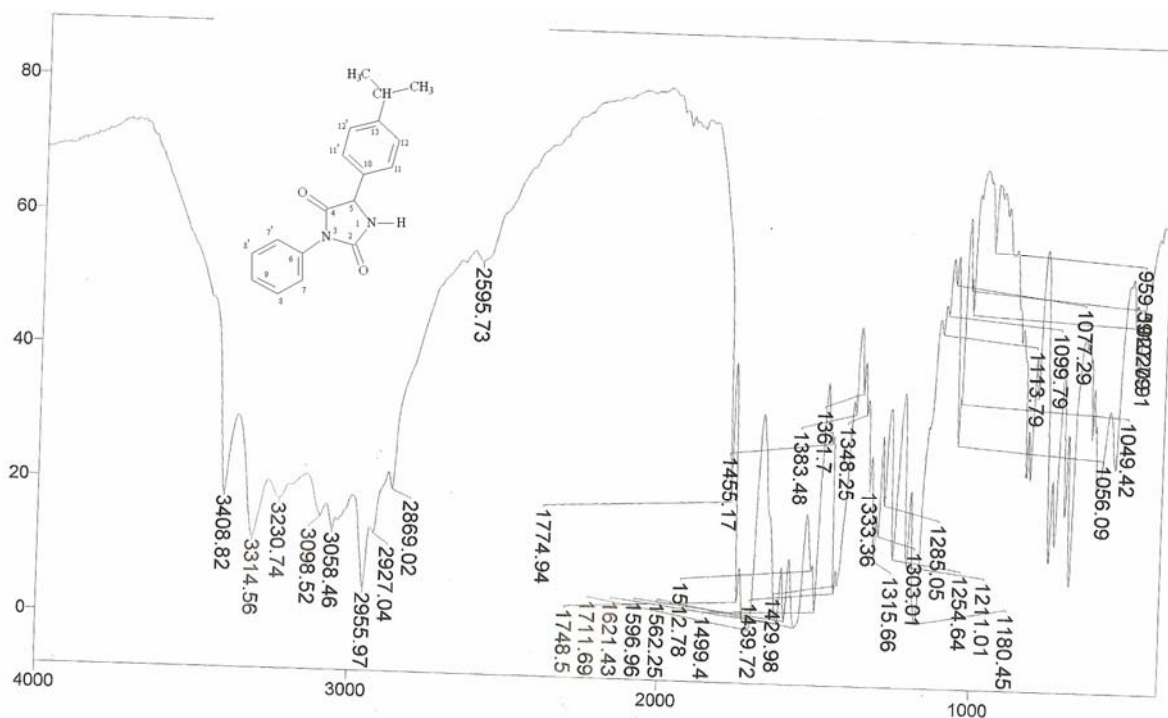
Espectro 11: Infravermelho da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-11)



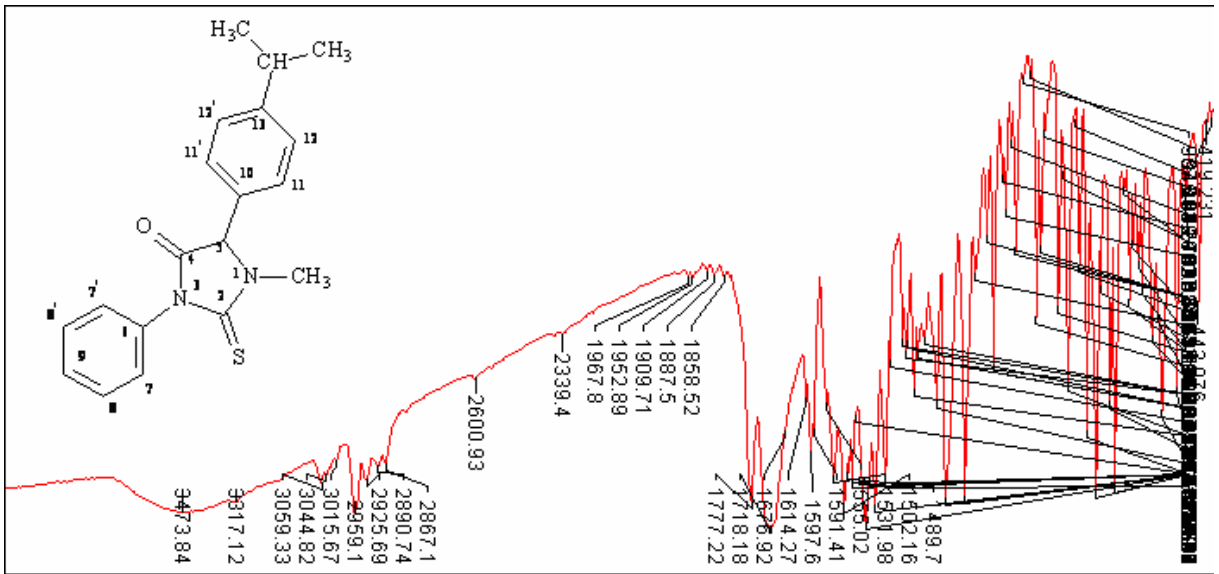
Espectro 12: Infravermelho da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12)



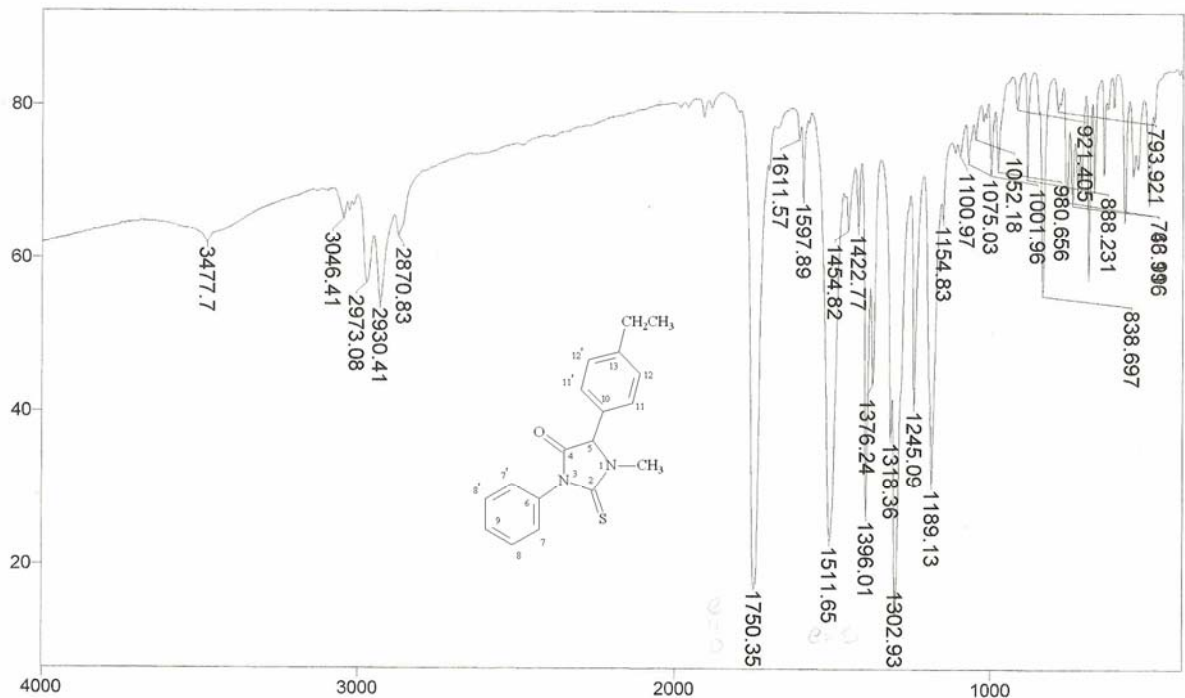
Espectro 13: Infravermelho da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13)



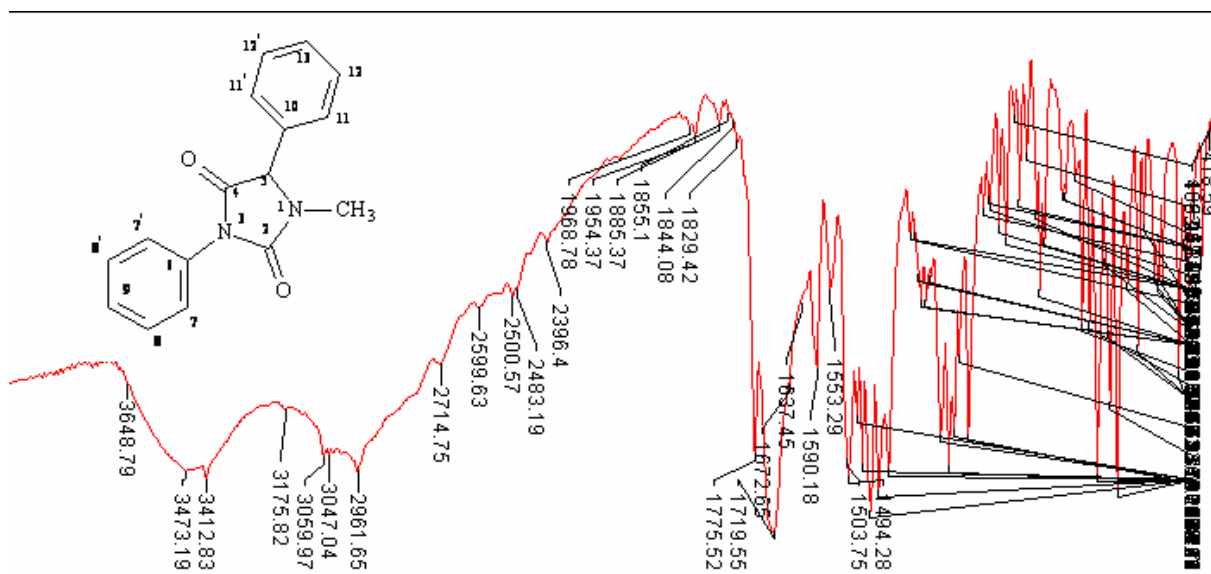
Espectro 14: Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14)



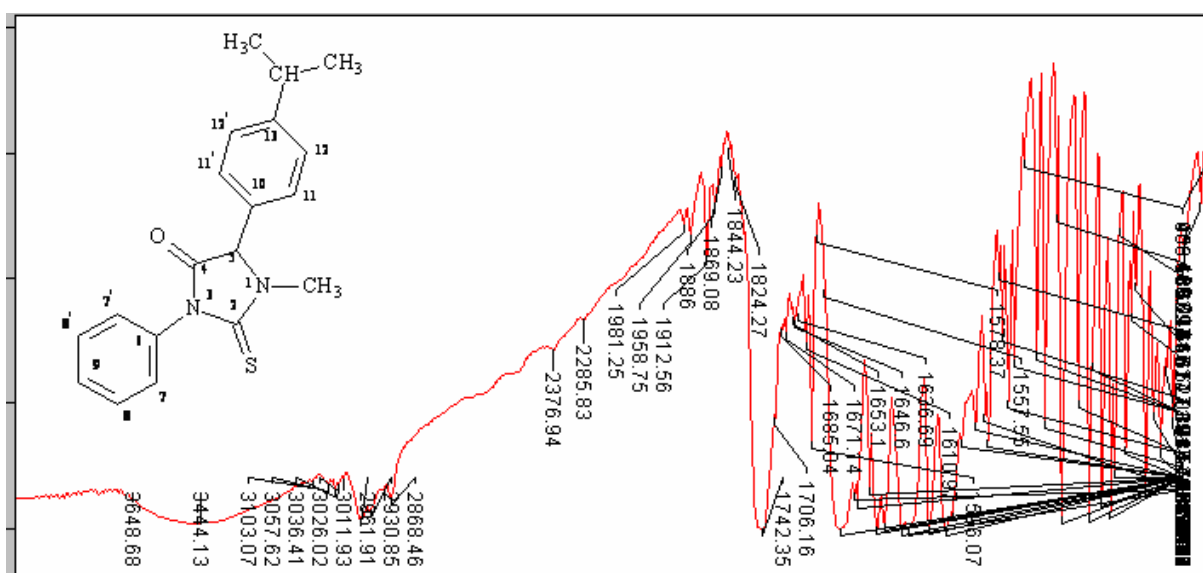
Espectro 15: Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-15)



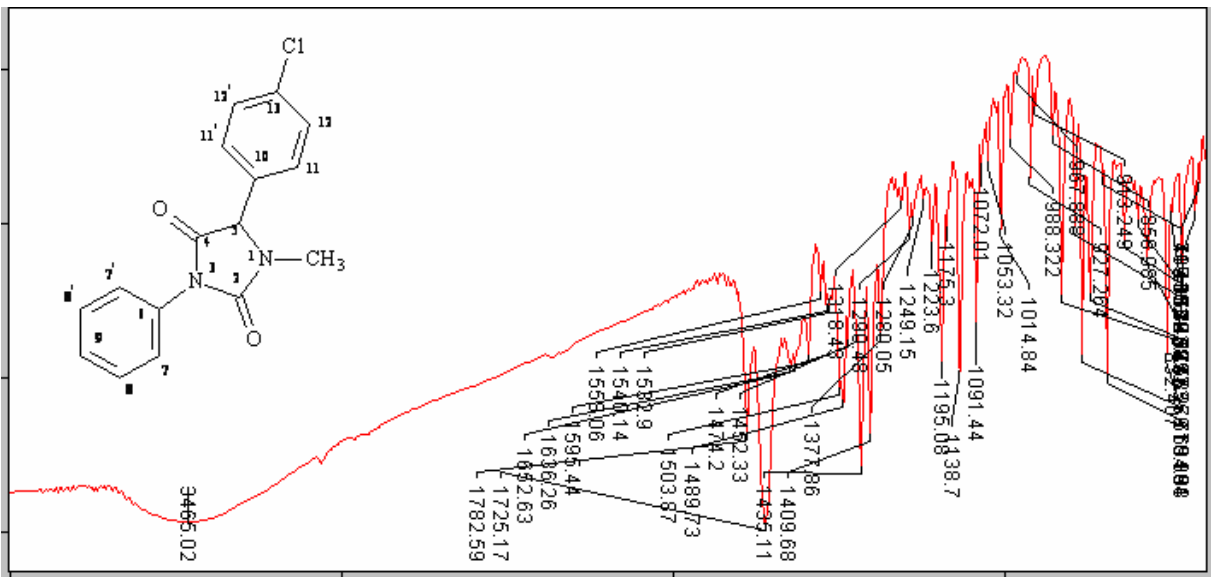
Espectro 16: Infravermelho da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-16)



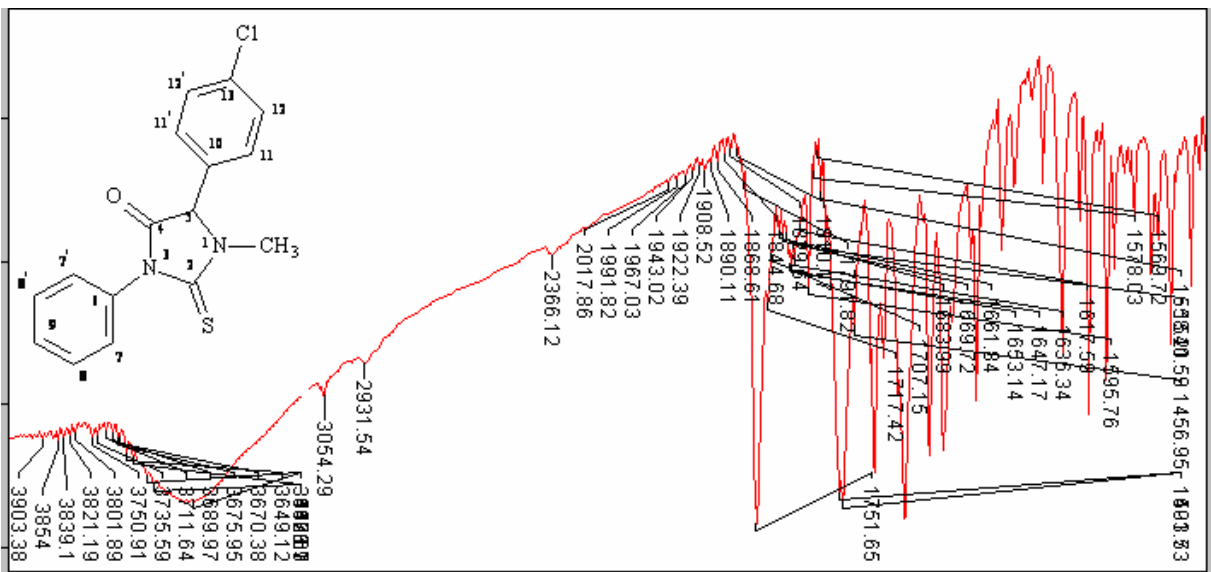
Espectro 17: 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21)

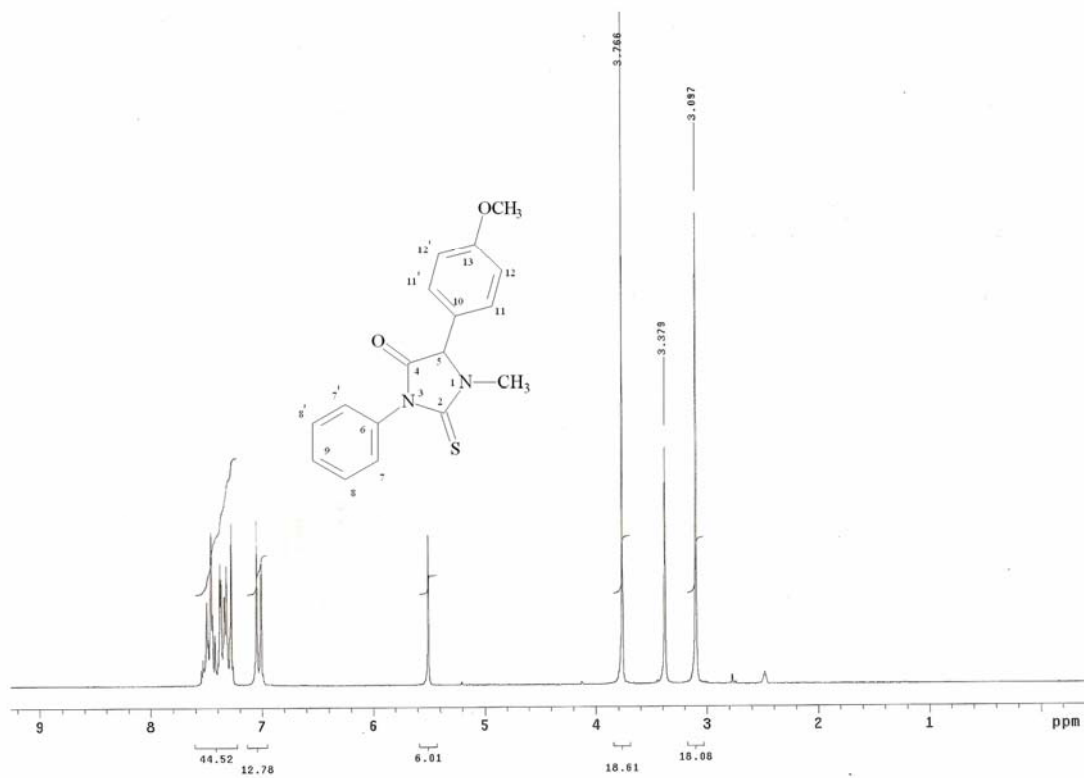


Espectro 18: 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-22)

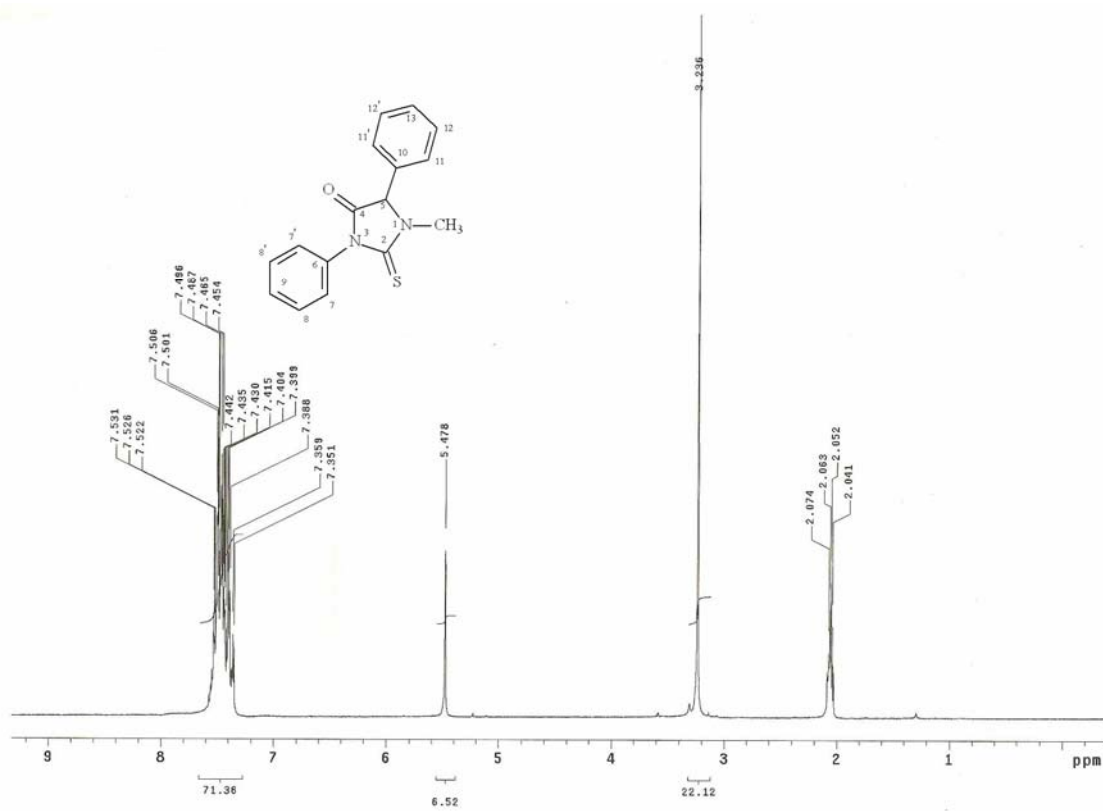


HPA-19: 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23)

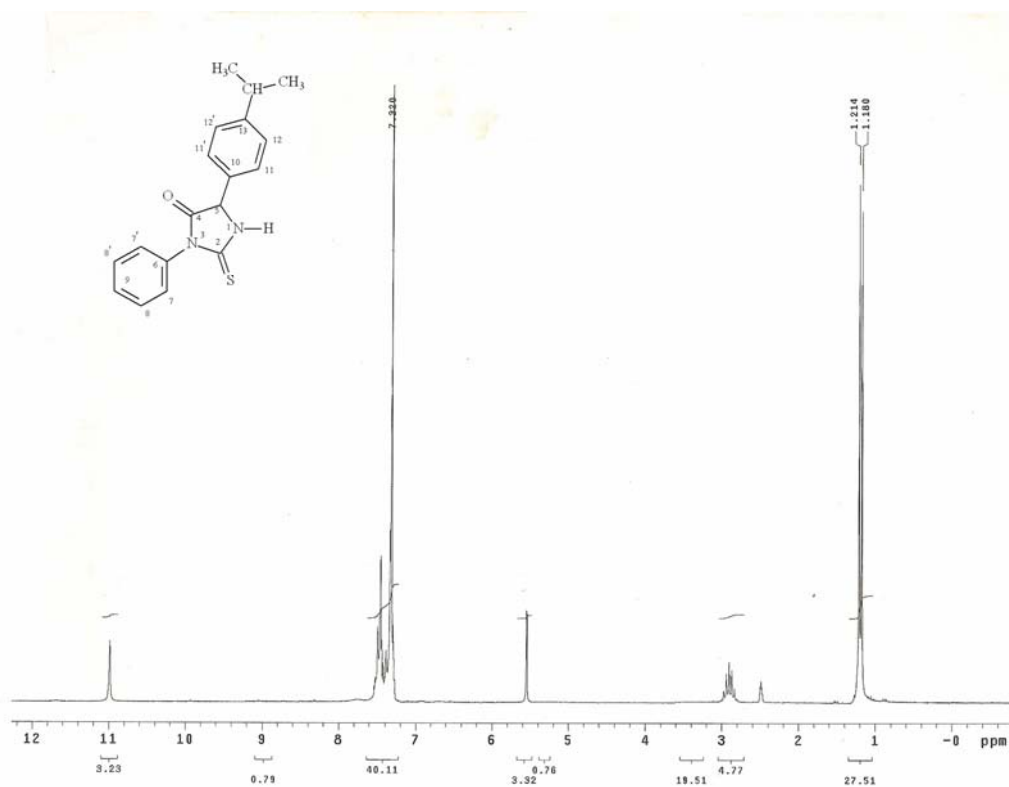




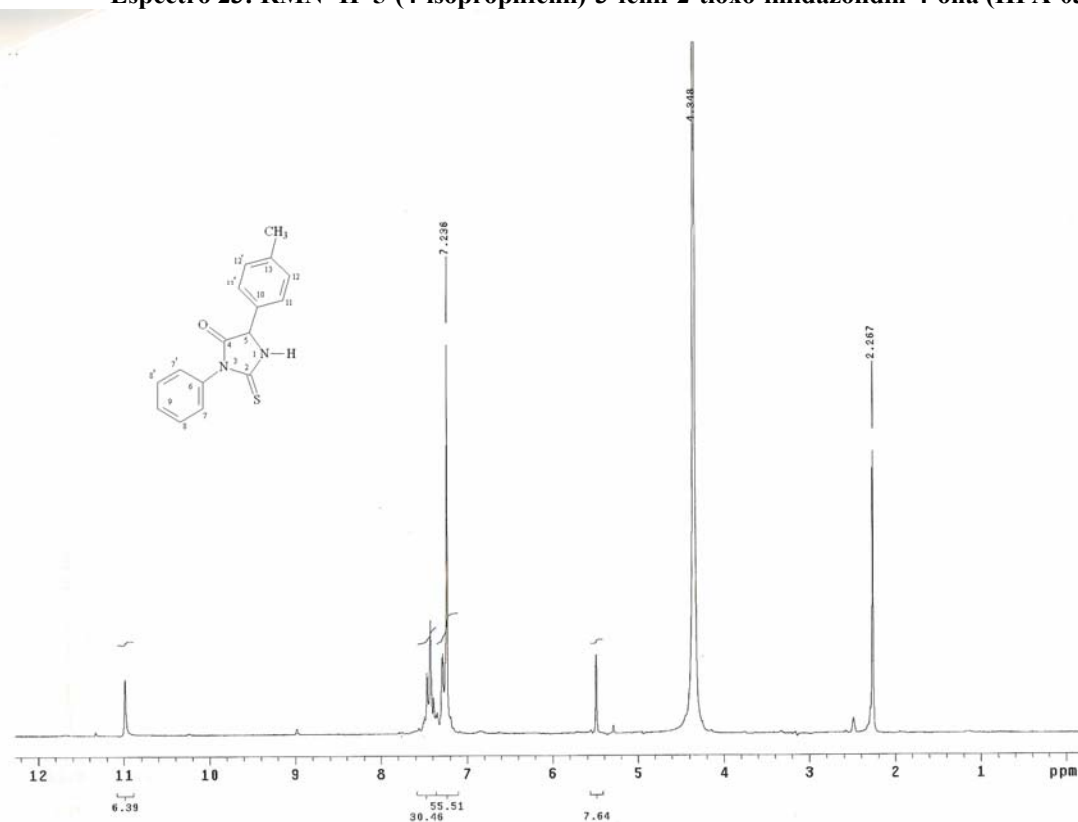
Espectro 21: RMN ¹H da 5-(4-metóxi-fenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-01)



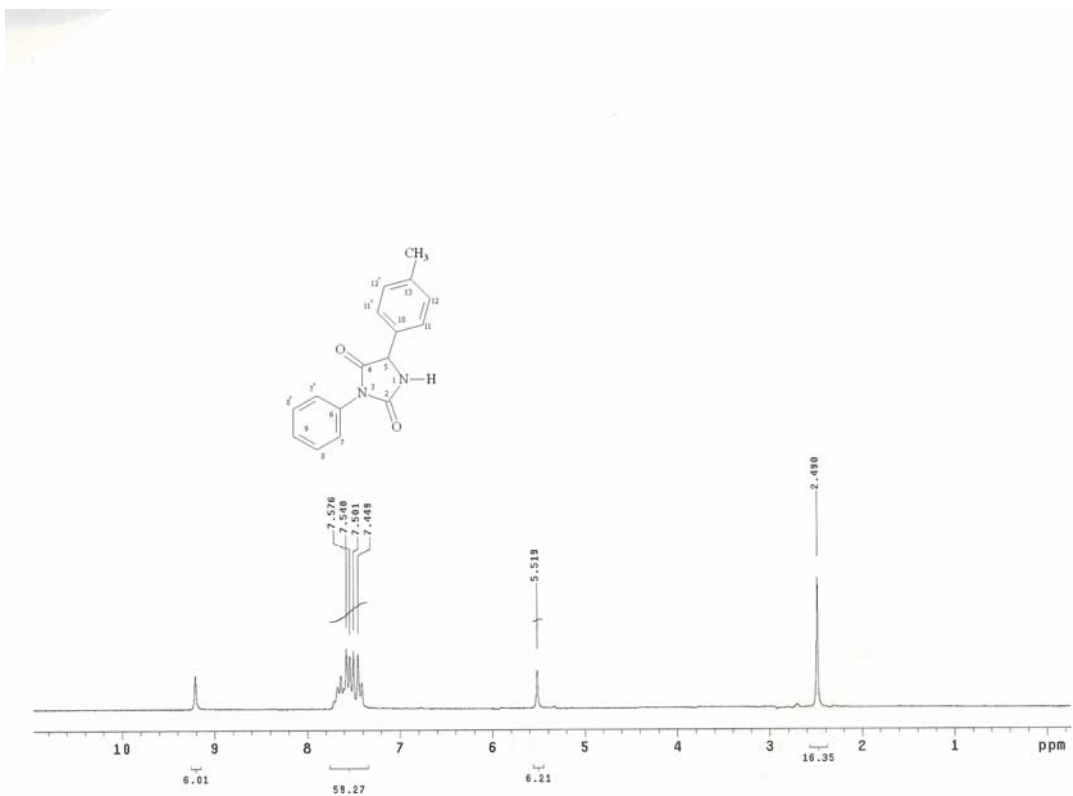
Espectro 22: RMN ¹H 3,5-difenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-02)



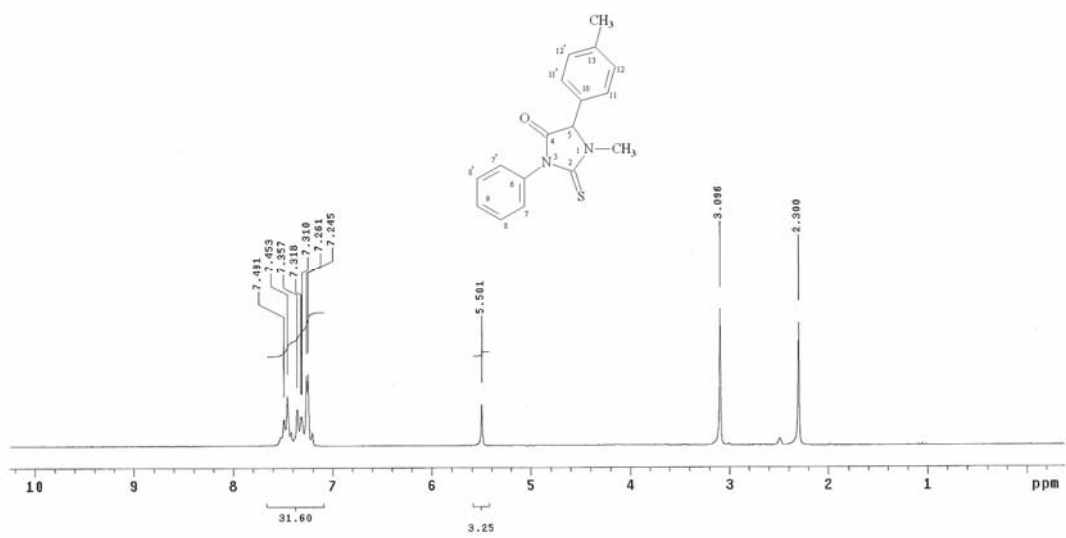
Espectro 23: RMN ^1H 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-03)



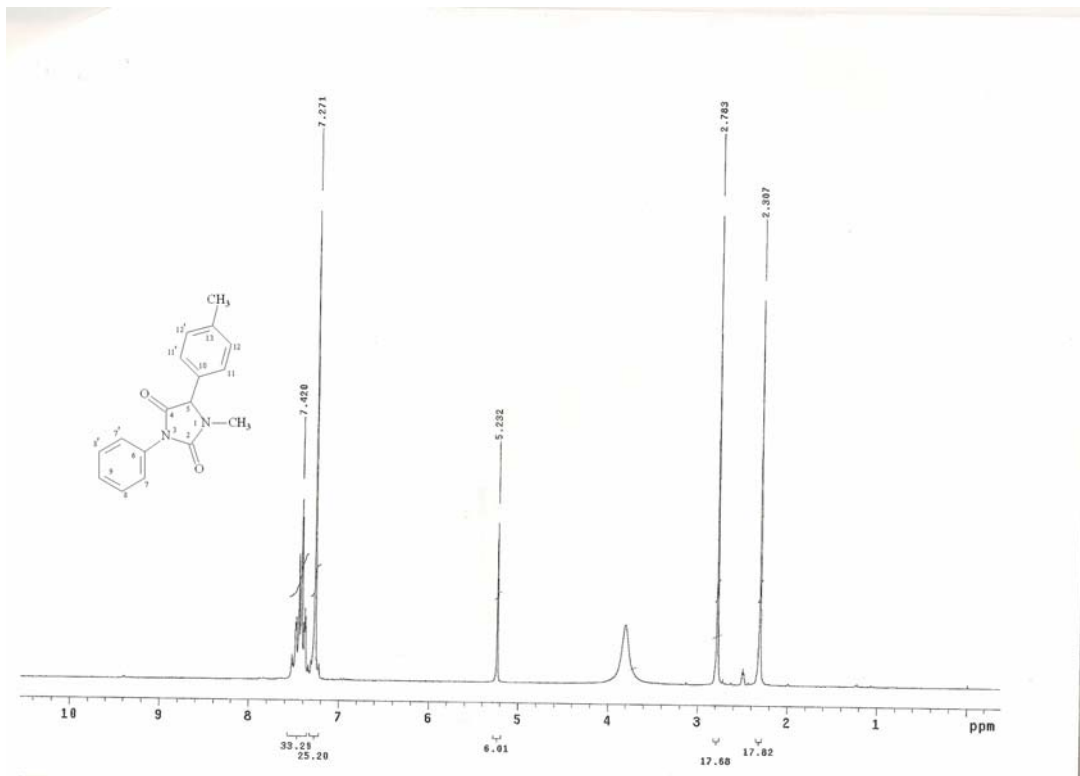
Espectro 24: RMN ^1H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-04)



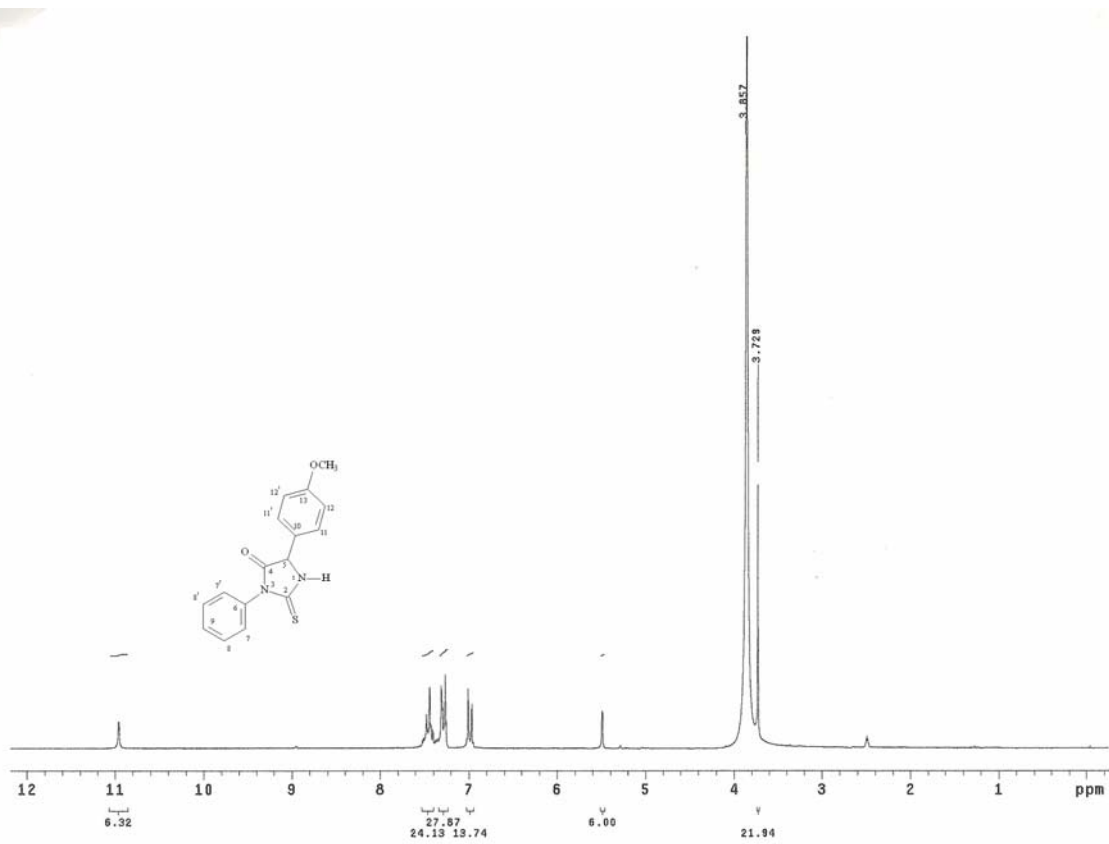
Espectro 25: RMN ¹H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05)



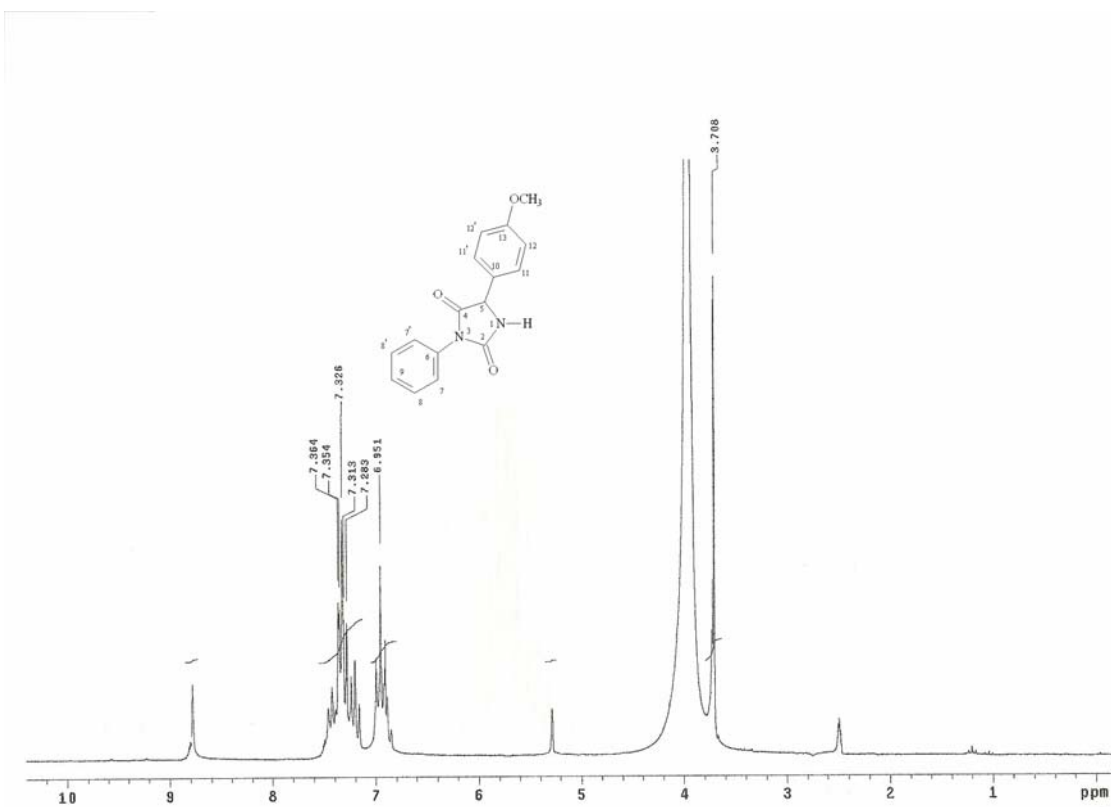
Espectro 26: RMN ¹H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06)



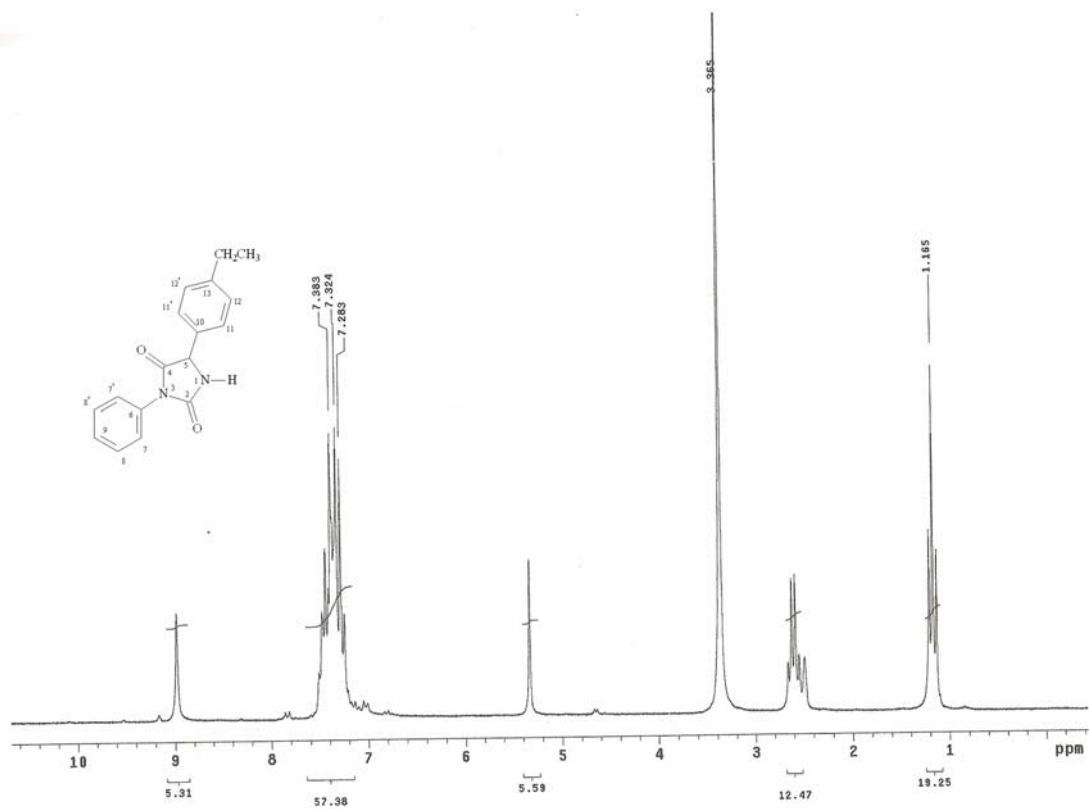
Espectro 27: RMN ¹H da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07)



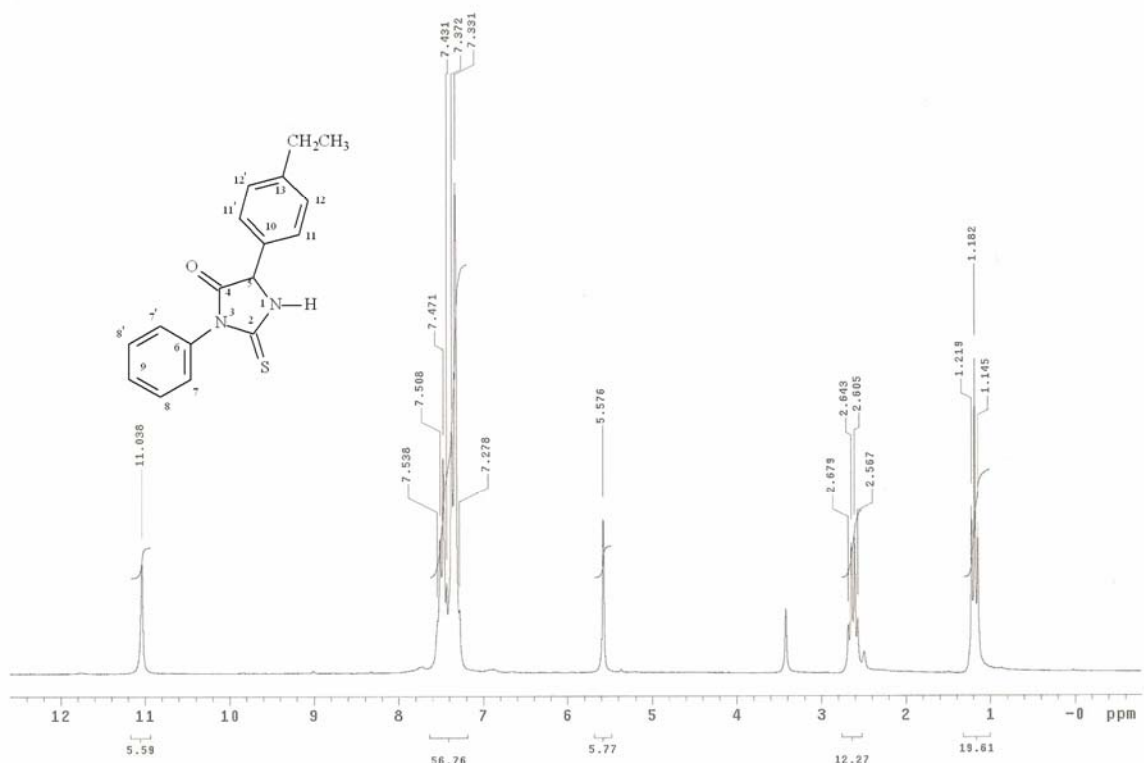
Espectro 28: RMN ¹H da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08)



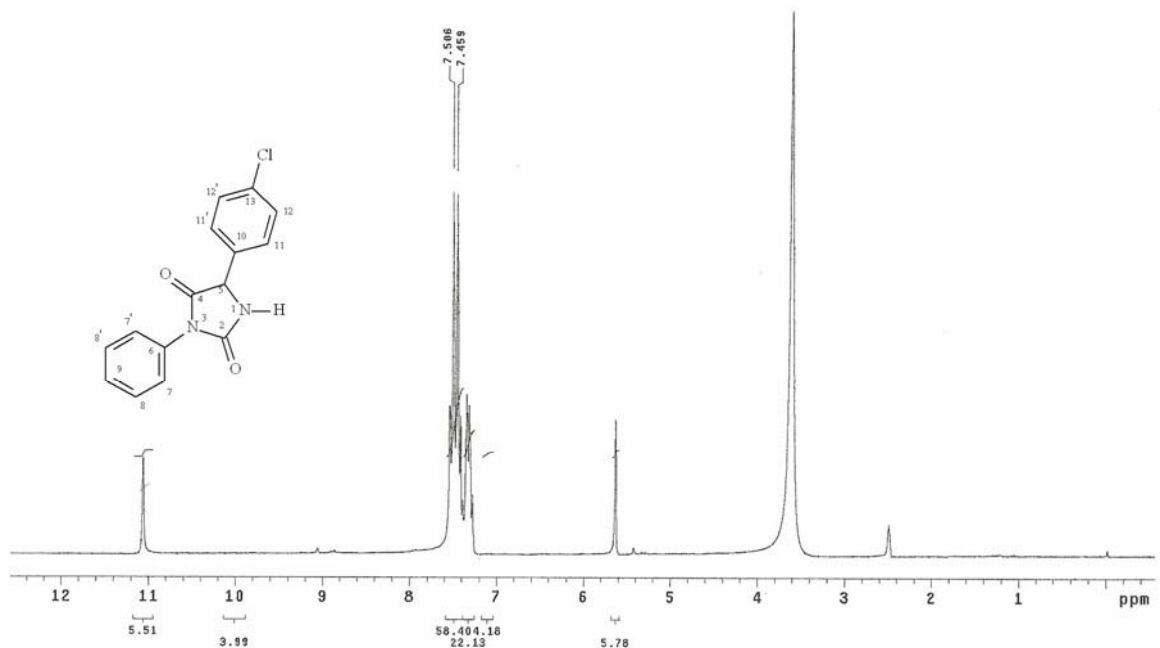
Espectro 29: RMN ^1H da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09)



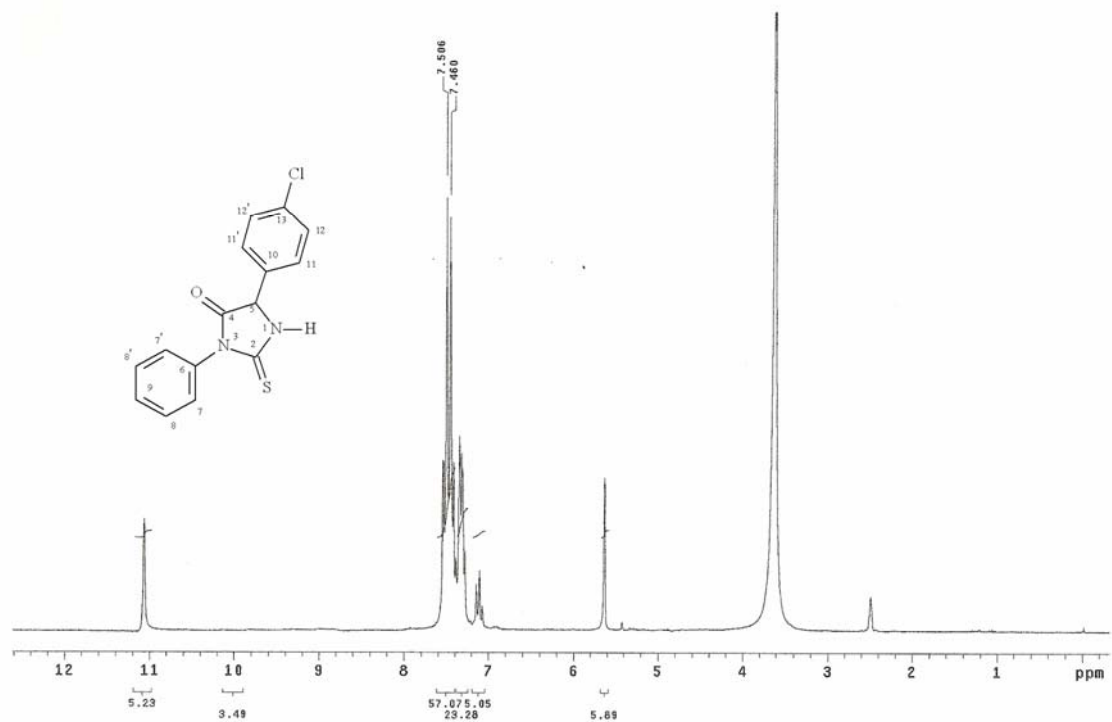
Espectro 30: RMN ^1H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10)



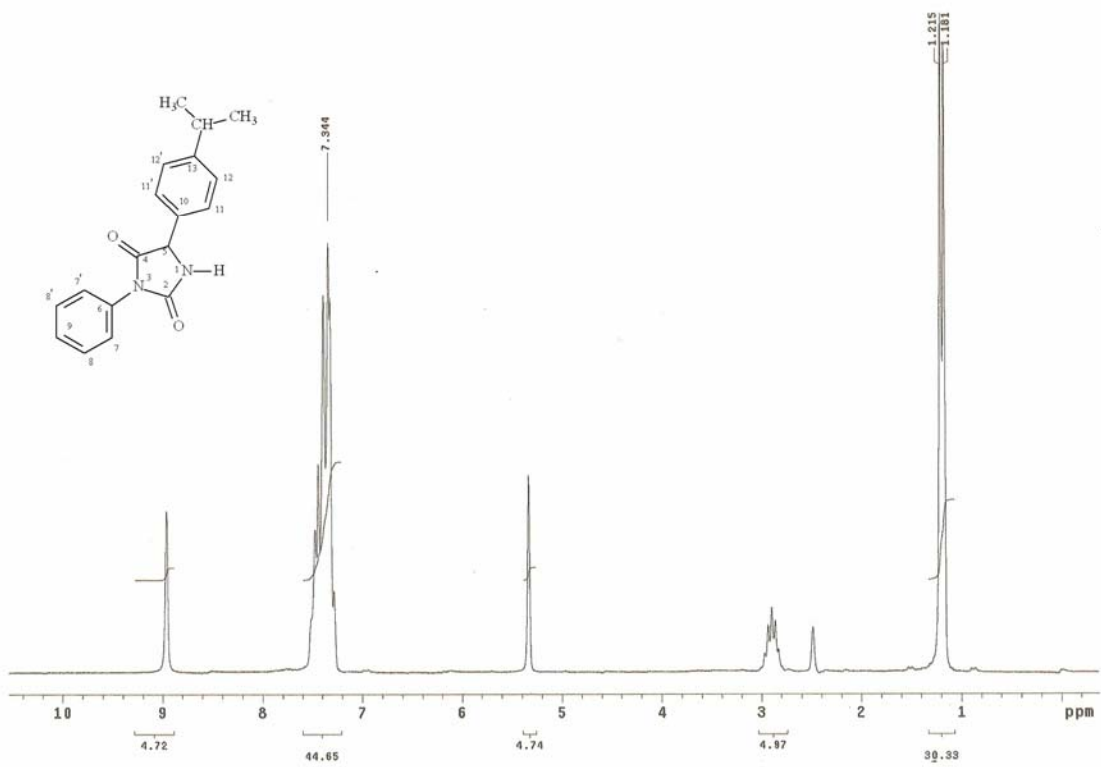
Espectro 31: RMN ¹H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-11)



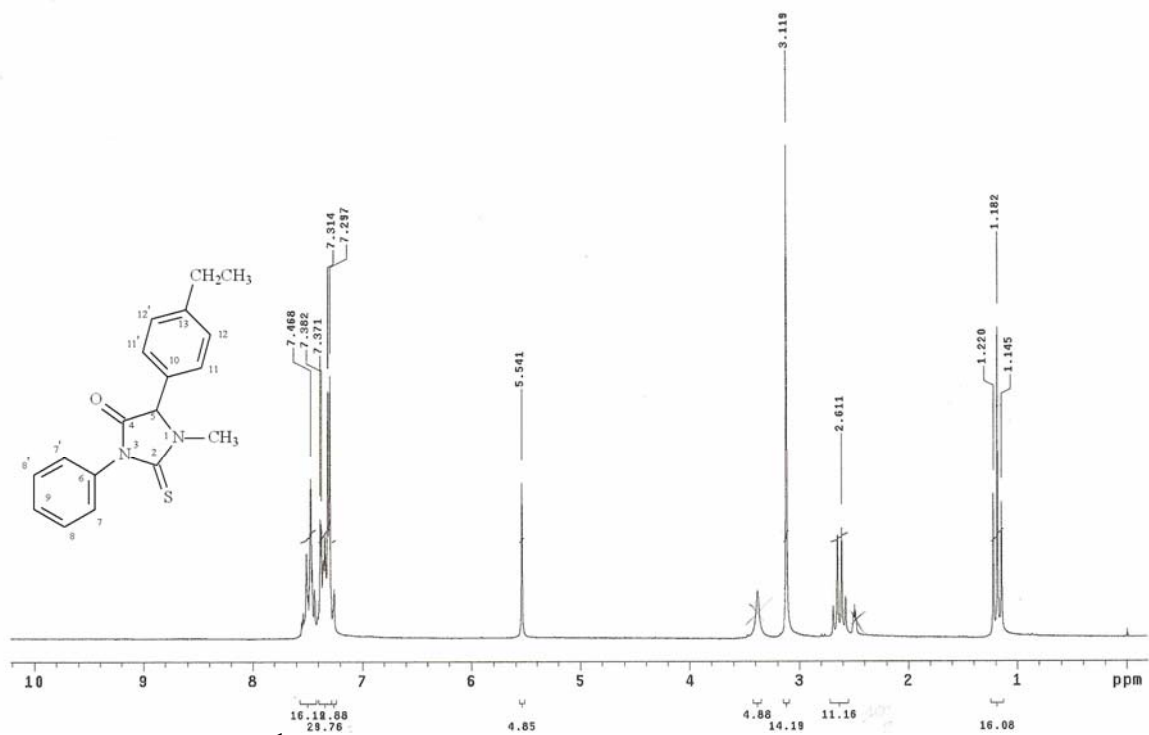
Espectro 32: RMN ¹H da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12)



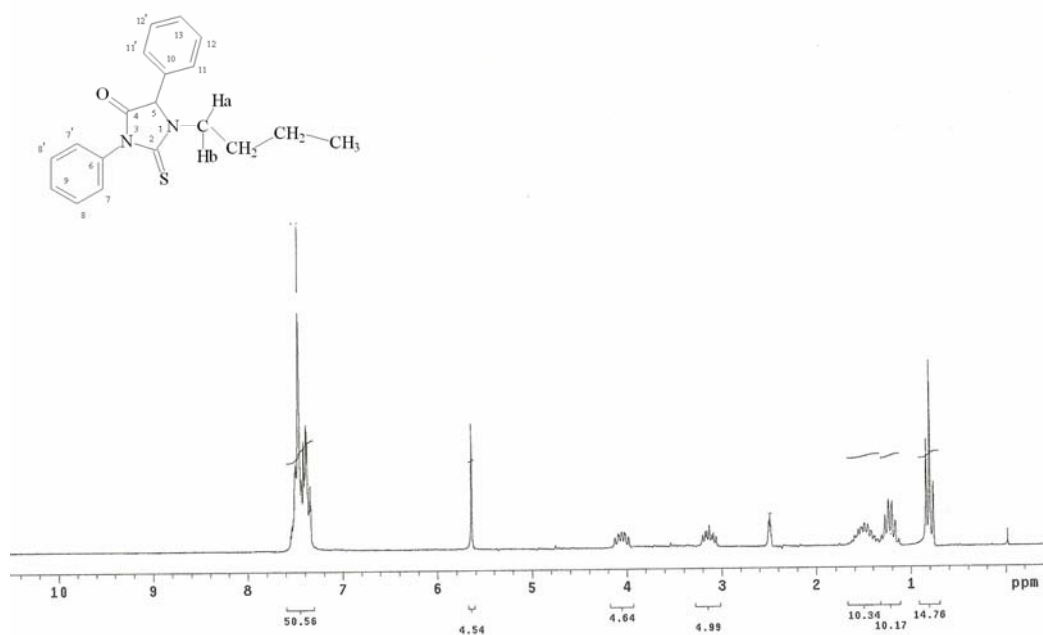
Espectro 33: RMN ¹H da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13)



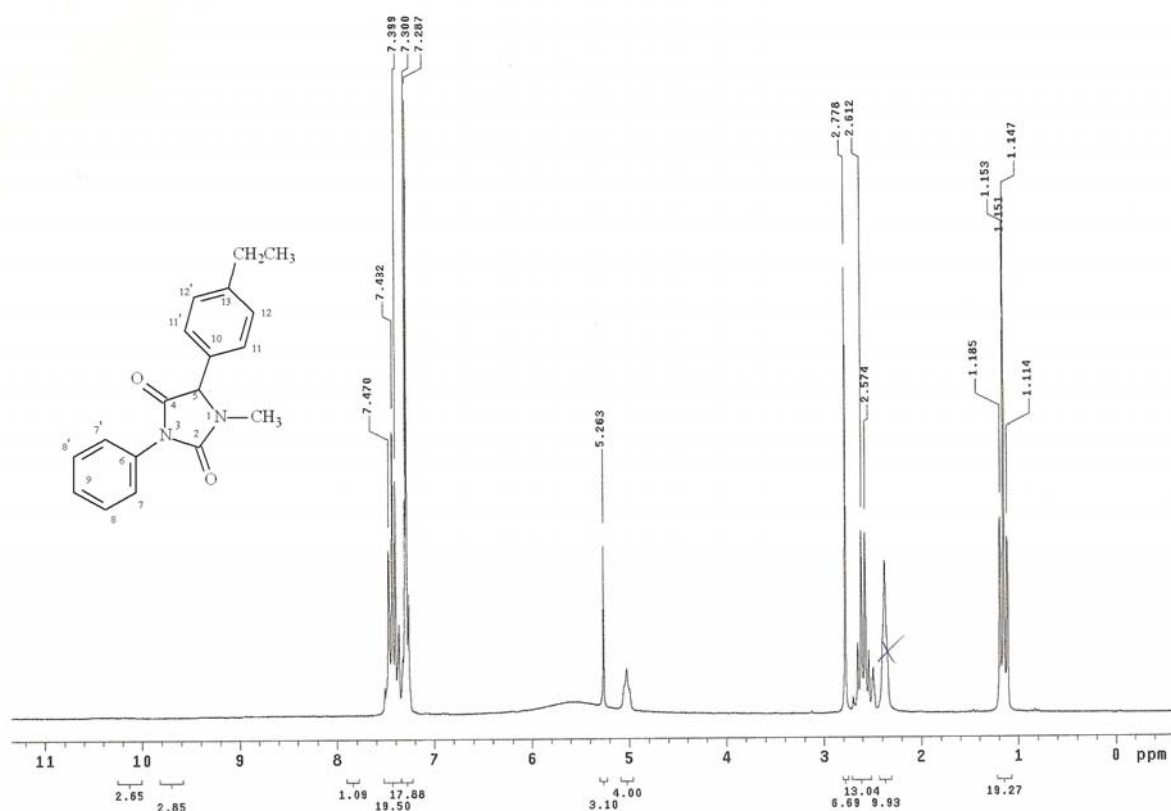
Espectro 34: RMN ¹H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14)



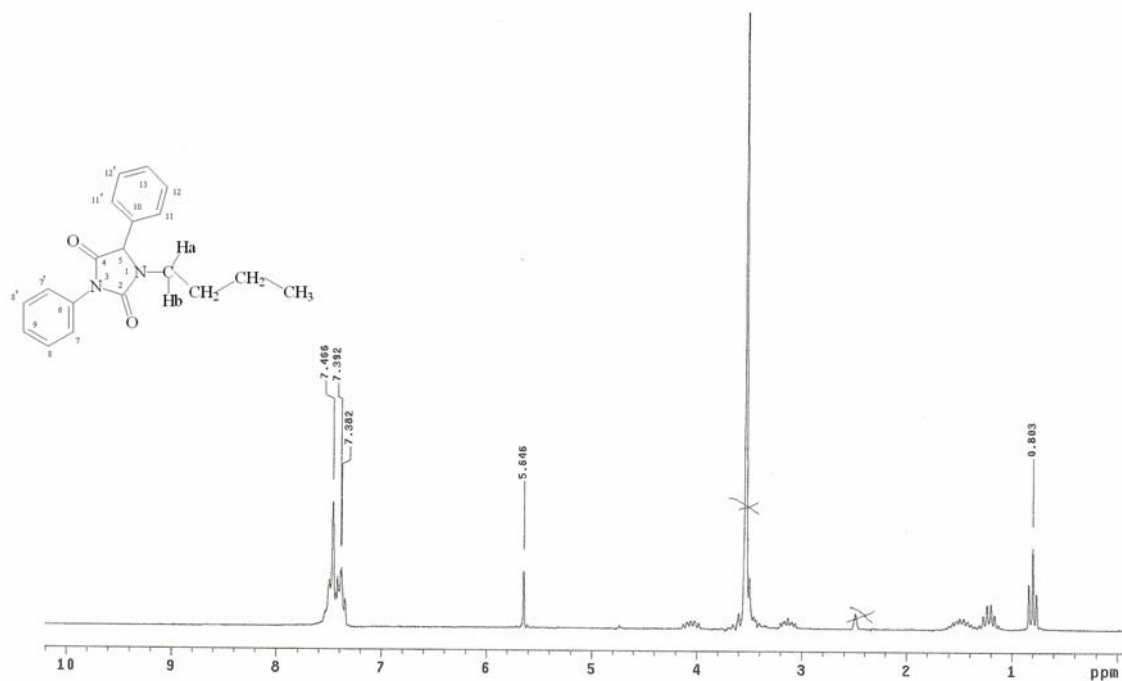
Espectro 35: RMN ¹H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-16)



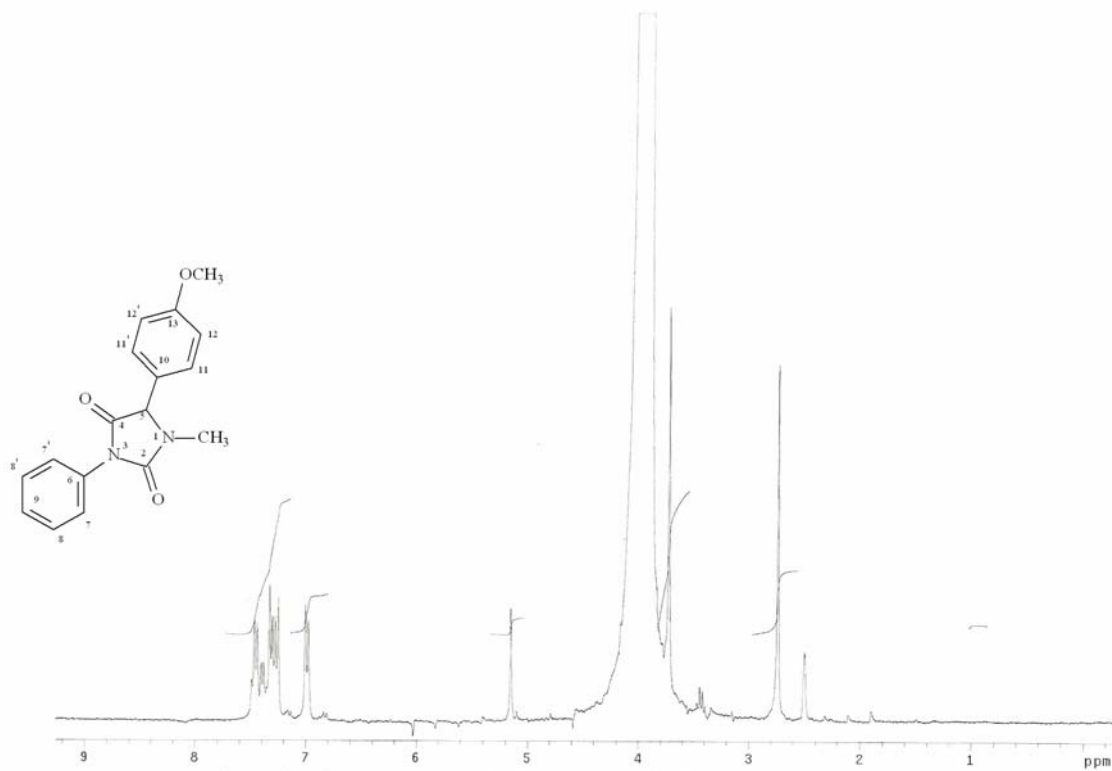
Espectro 36: RMN ¹H da 3,5-difenil-1-butil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-17)



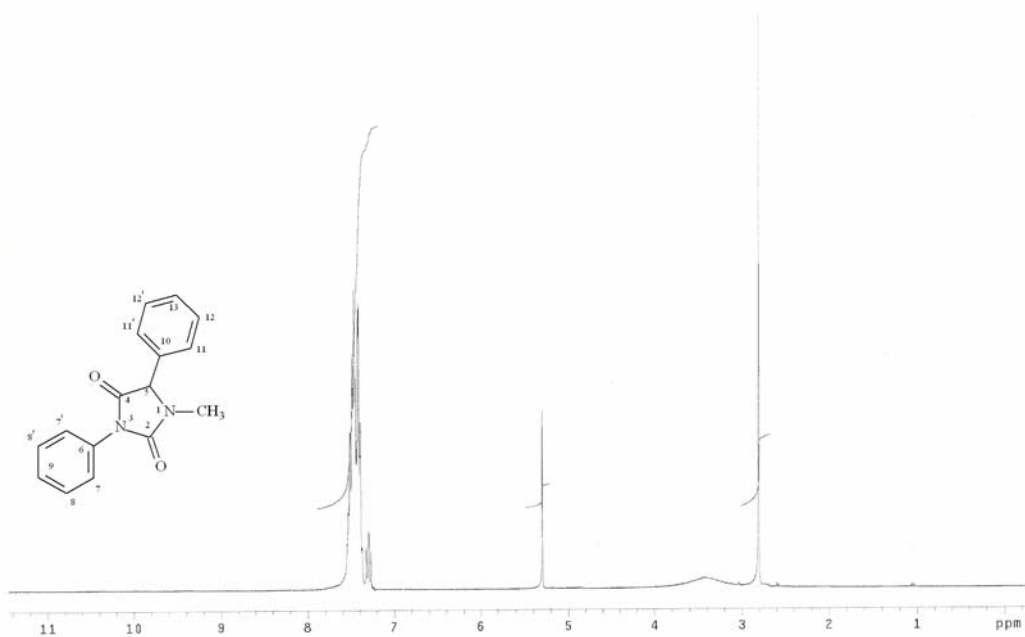
Espectro 37: RMN ¹H da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-18)



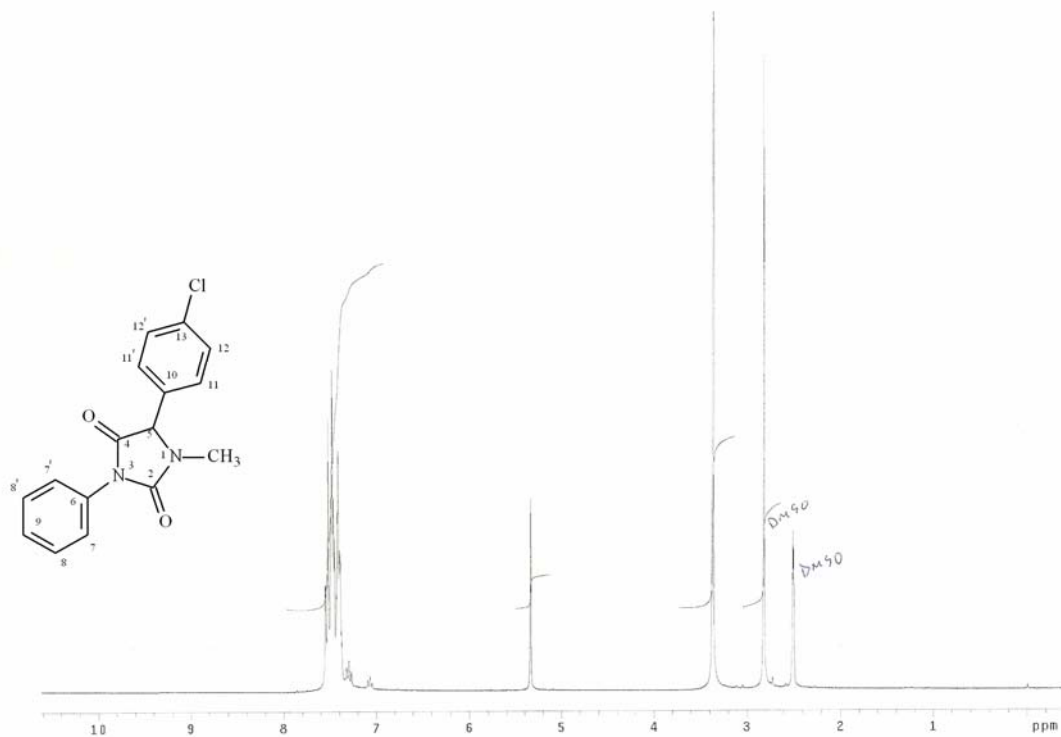
Espectro 38: RMN ¹H da 3,5-difenil-1-butil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-19)



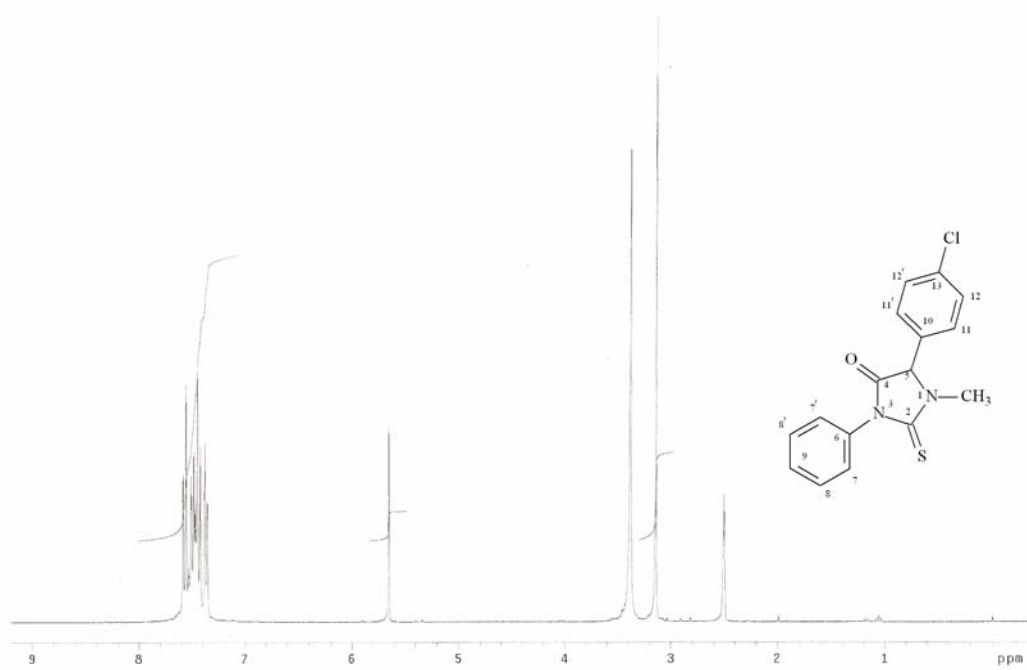
Espectro 39: RMN ¹H da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20)



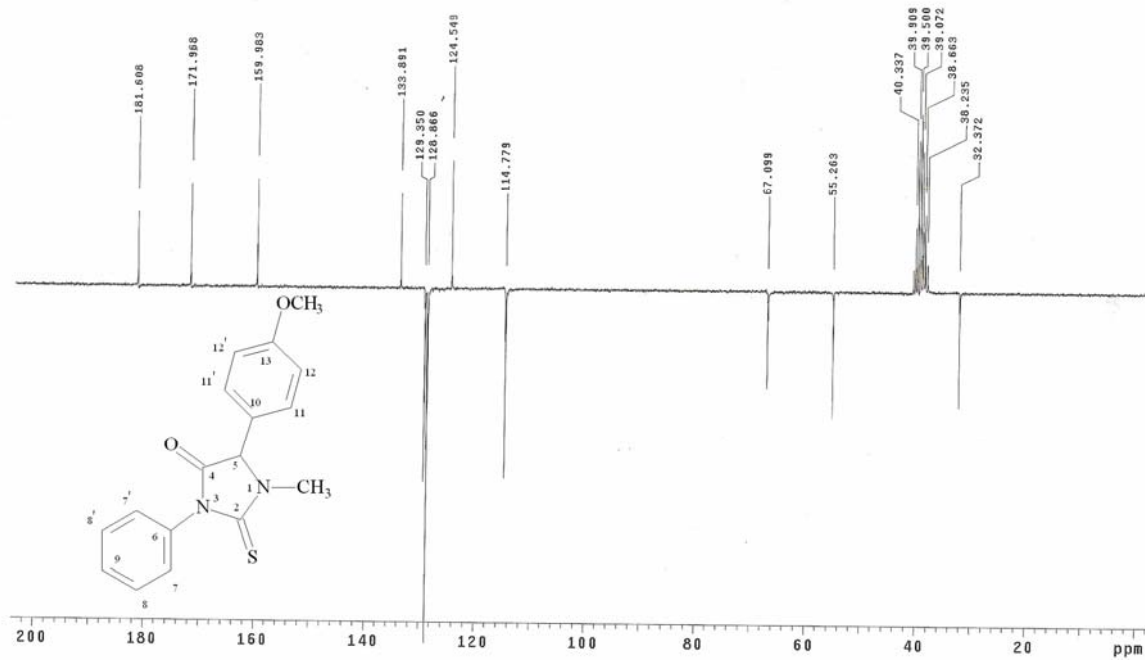
Espectro 40: RMN ¹H da 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21)



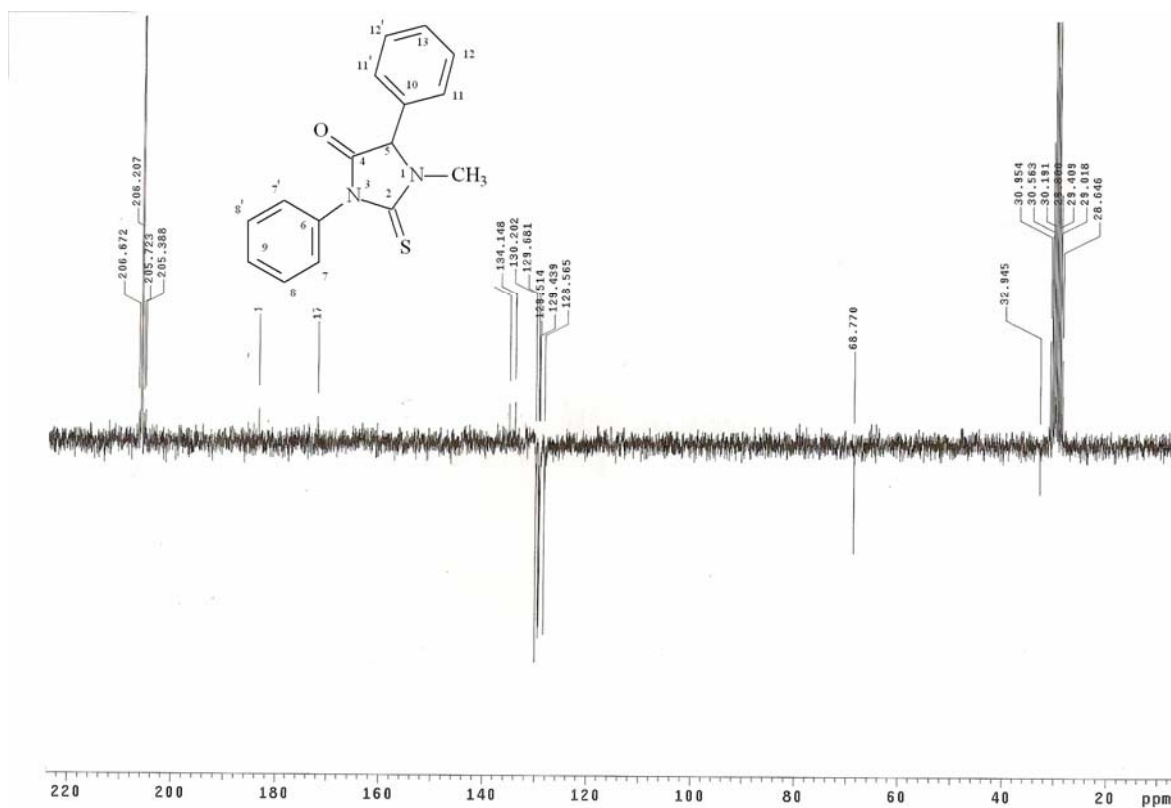
Espectro 41: RMN ¹H da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23)



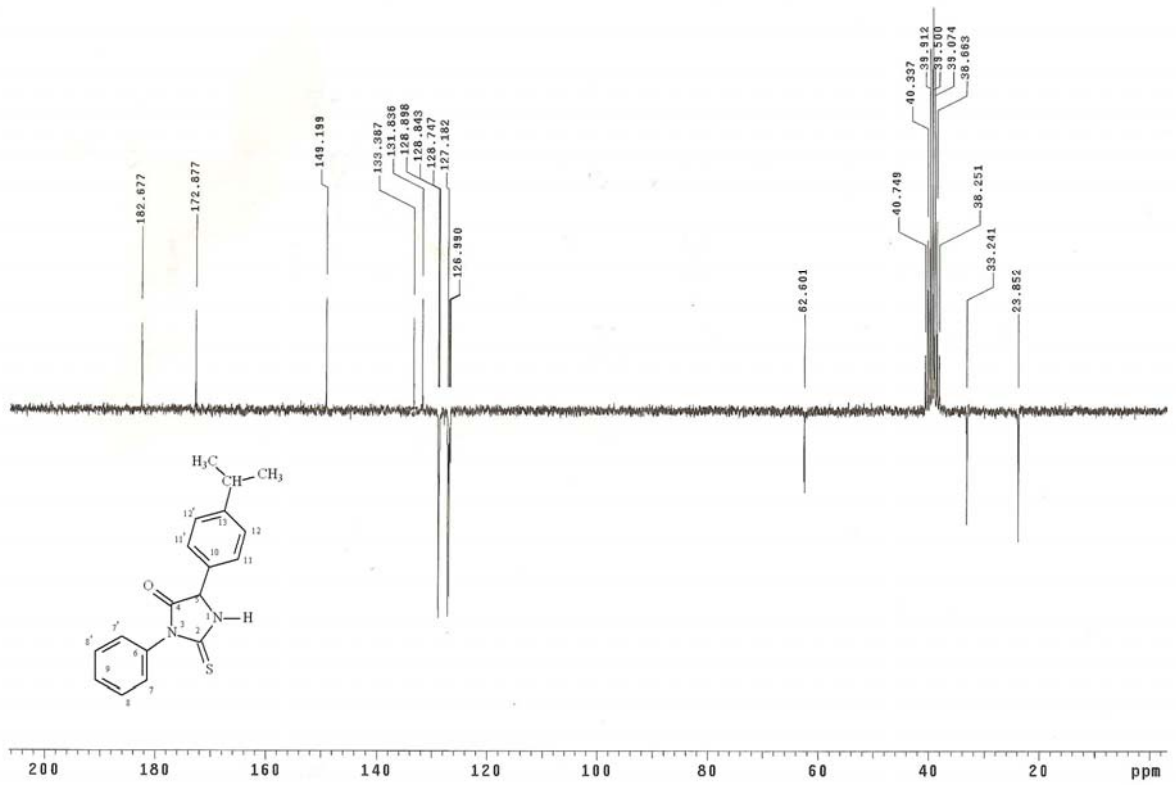
Espectro 42: RMN ¹H da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24)



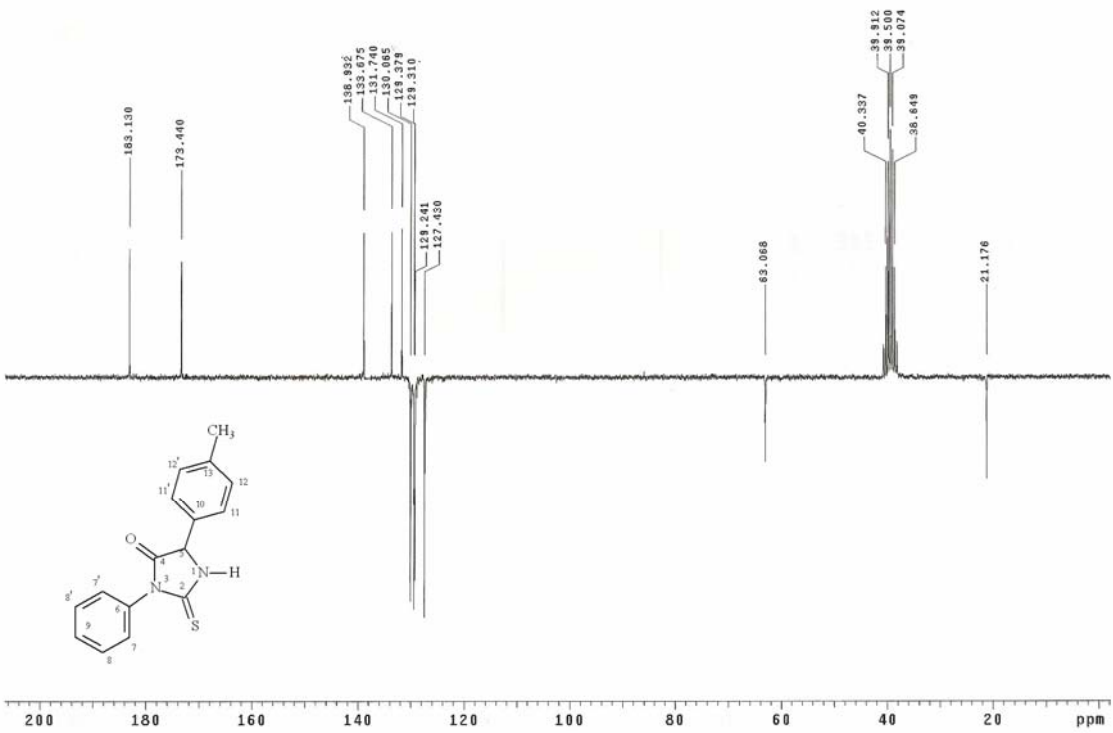
Espectro 43: RMN ^{13}C da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-01)



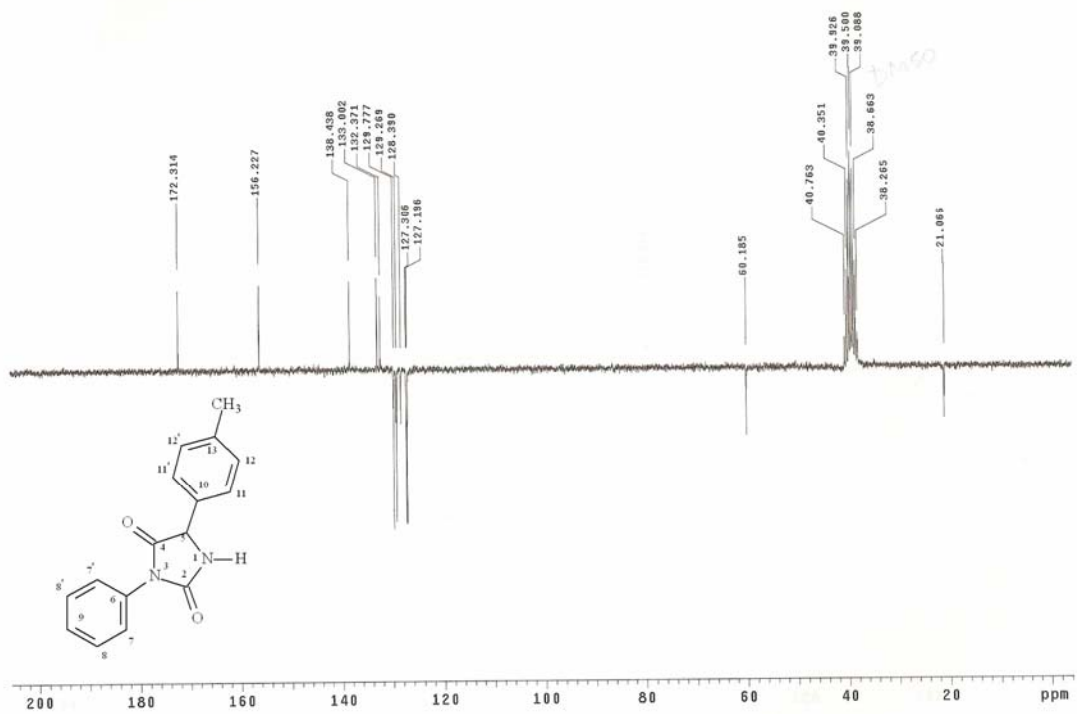
Espectro 44: RMN ^{13}C da 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02)



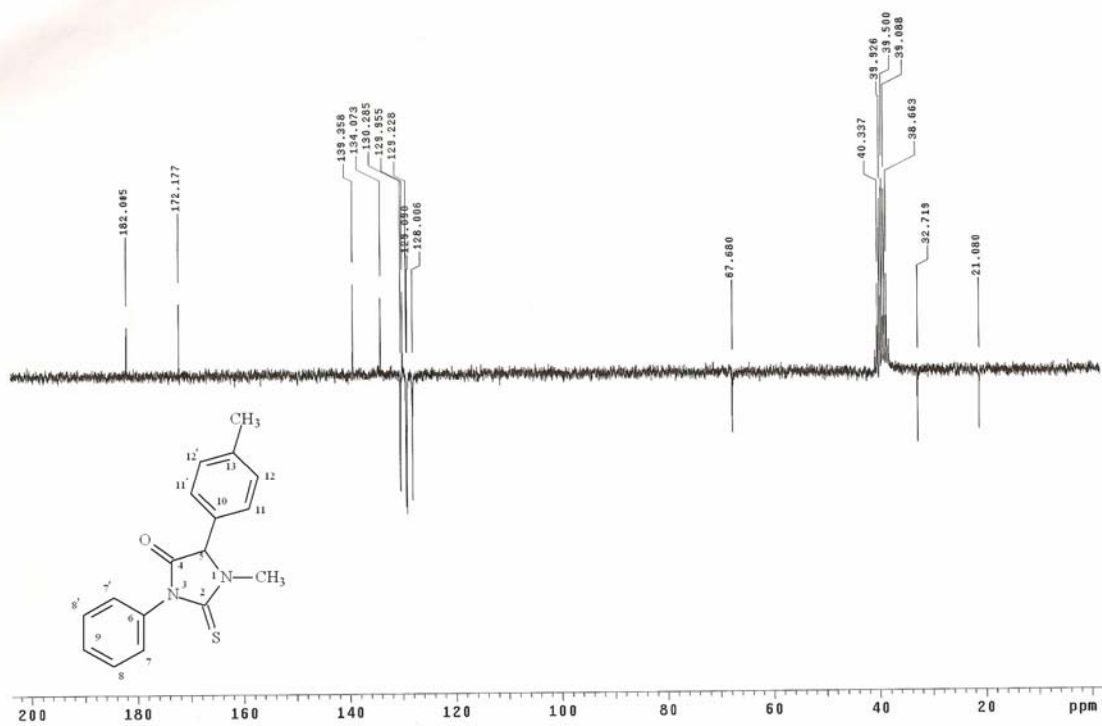
Espectro 45: RMN ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-03)



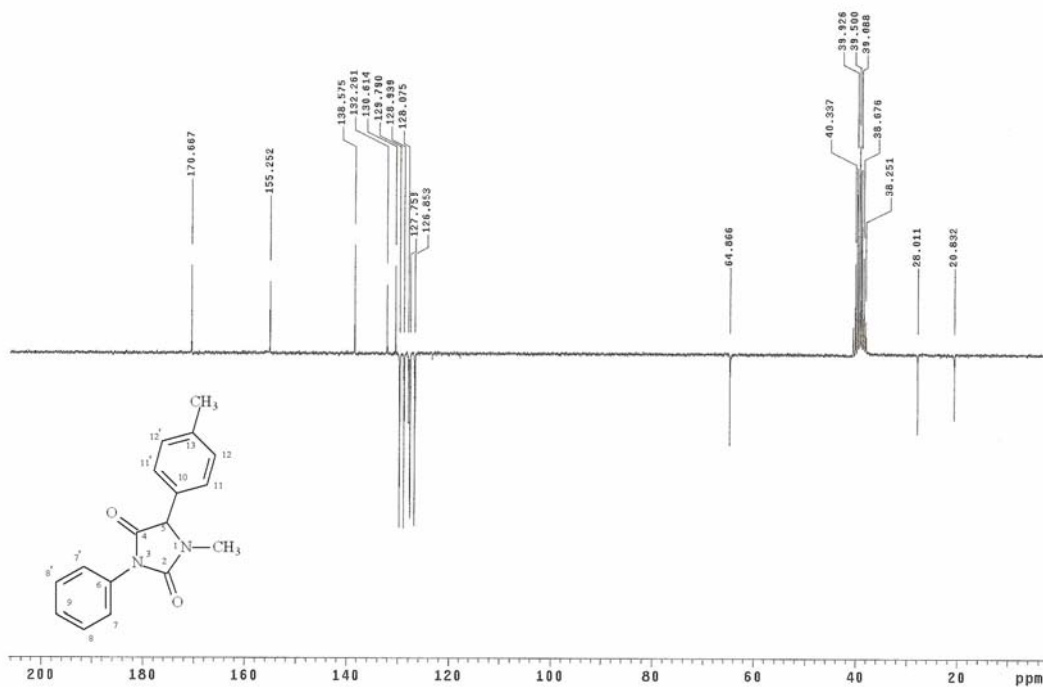
Espectro 46: RMN ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-04)



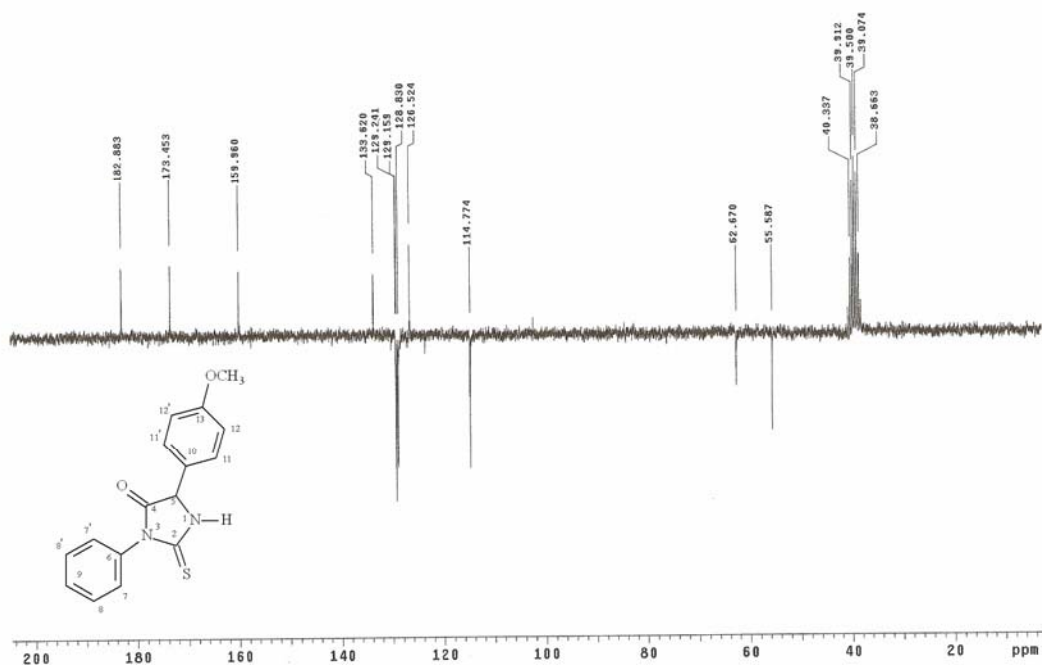
Espectro 47: RMN ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05)



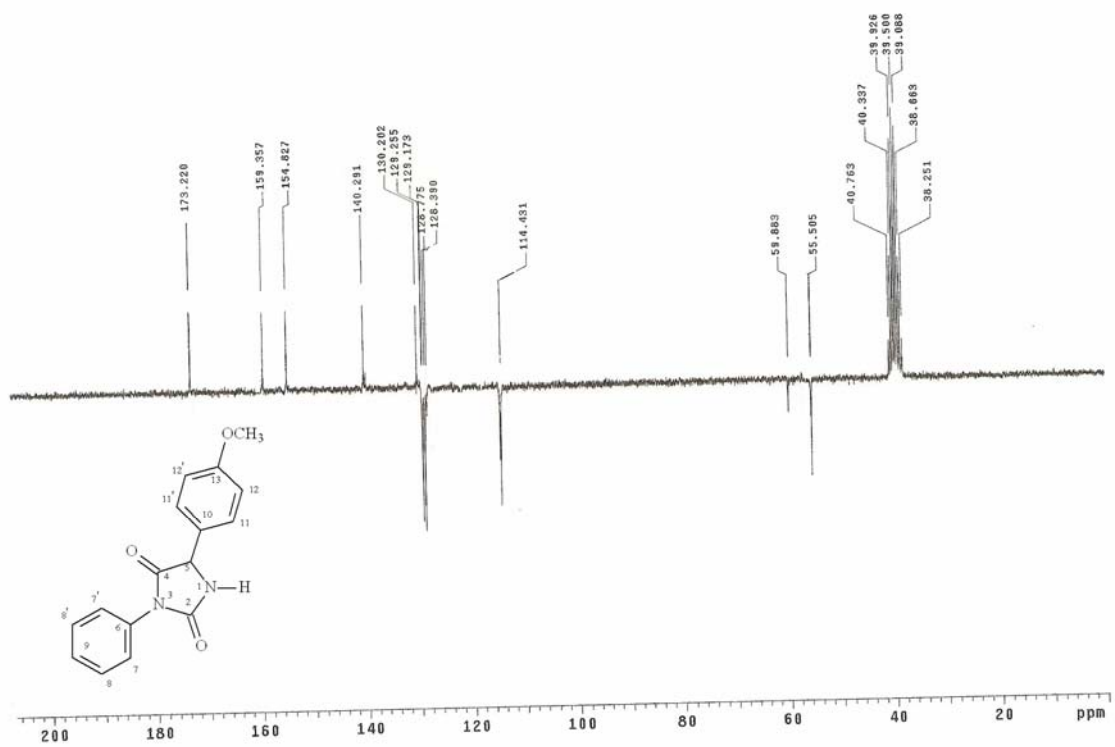
Espectro 48: RMN ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-06)



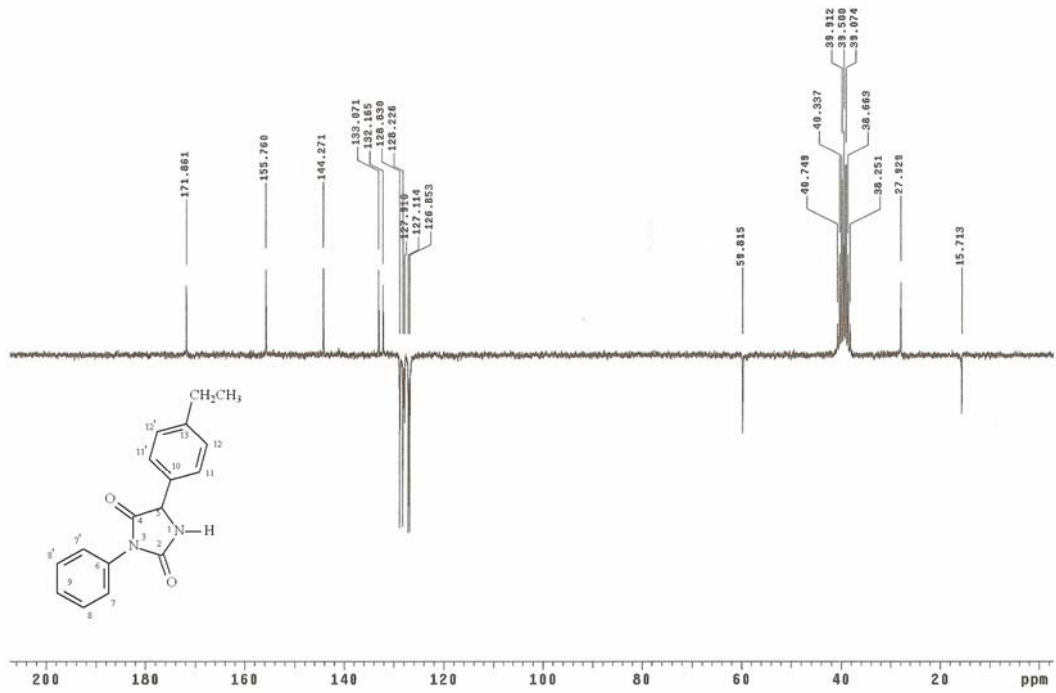
Espectro 49: RMN ^{13}C da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07)



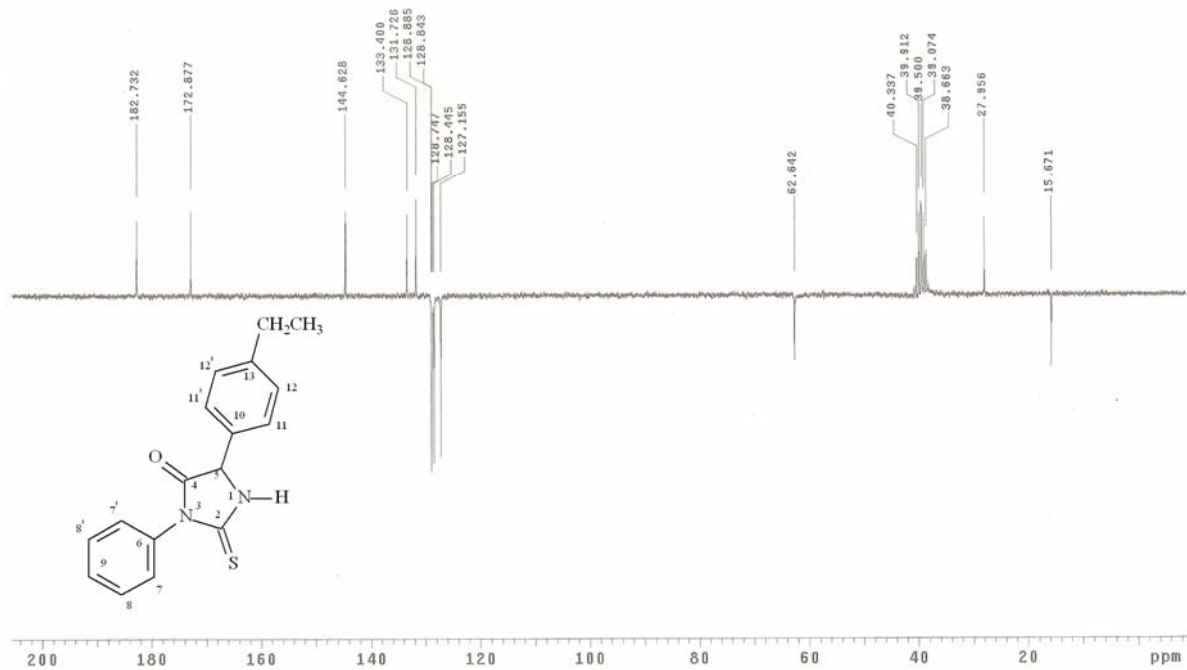
Espectro 50: RMN ^{13}C da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08)



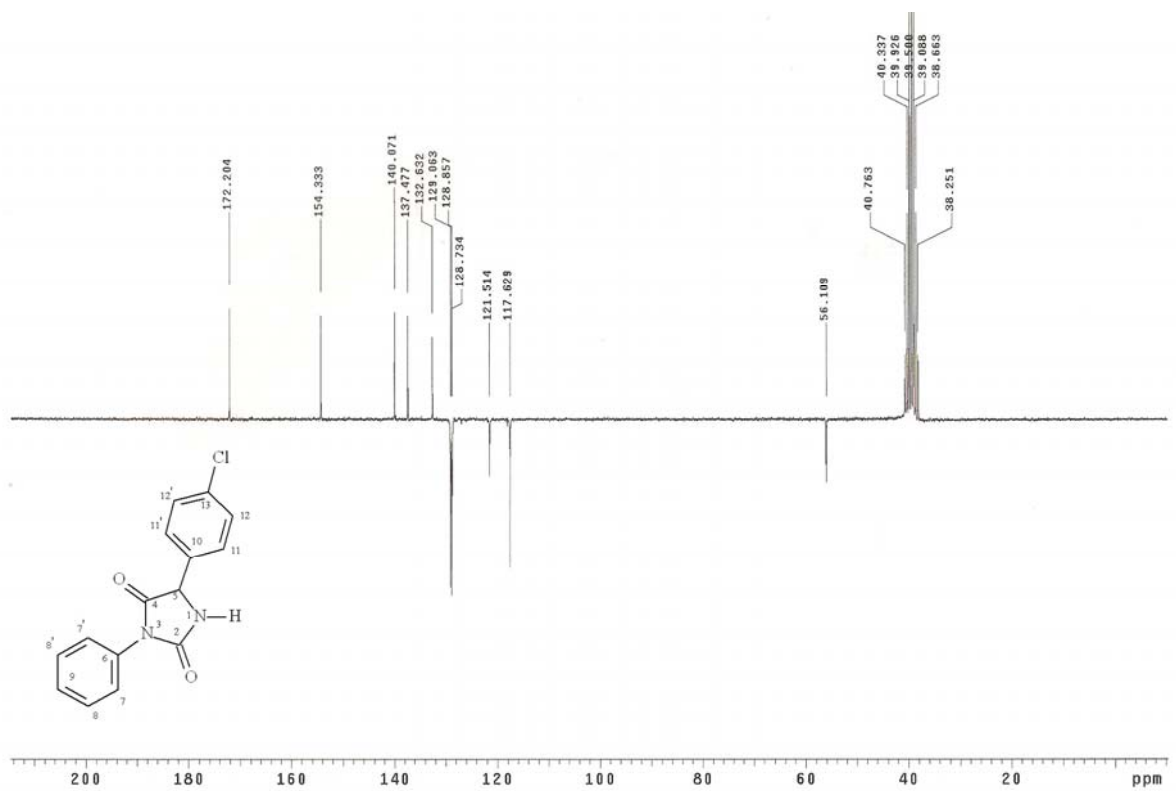
Espectro 51: RMN ¹³C da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09)



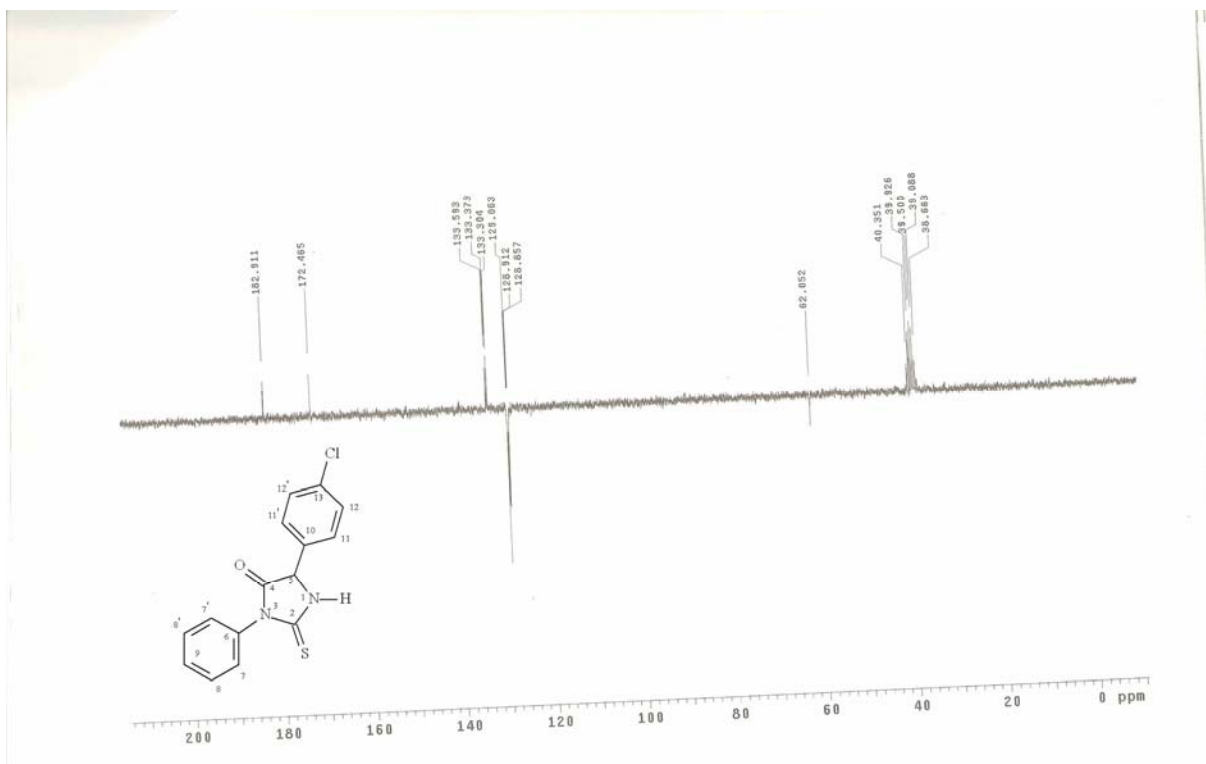
Espectro 52: RMN ¹³C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10)



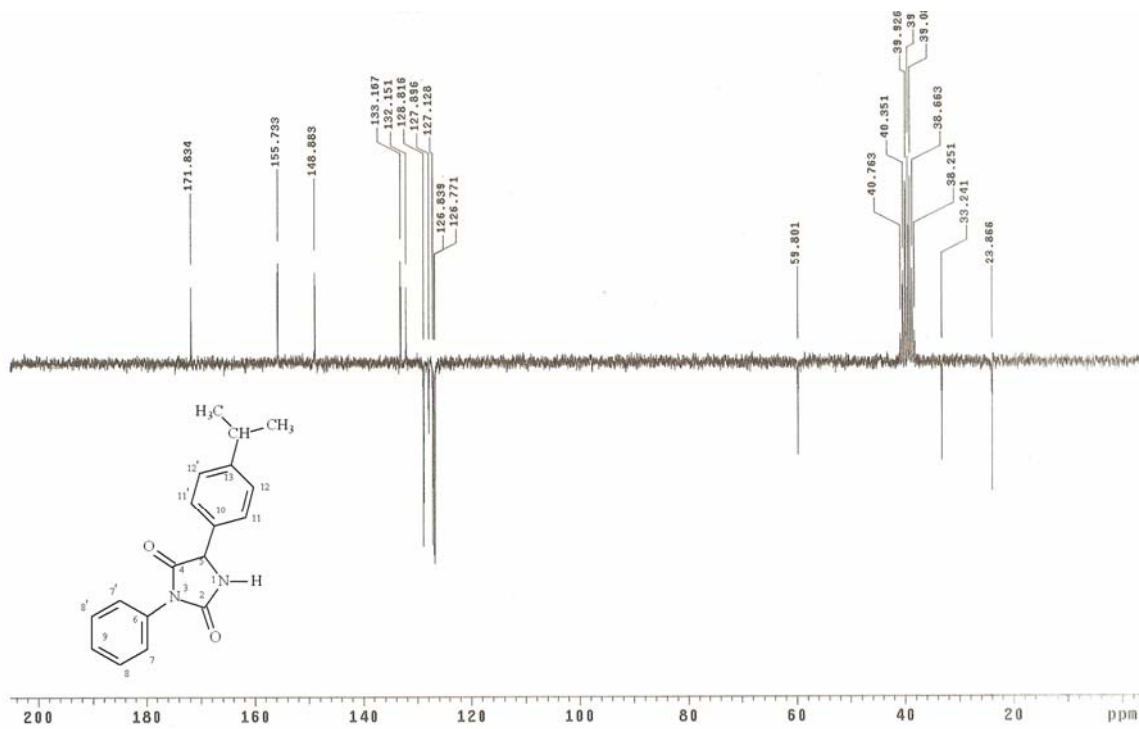
Espectro 53: RMN ^{13}C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11)



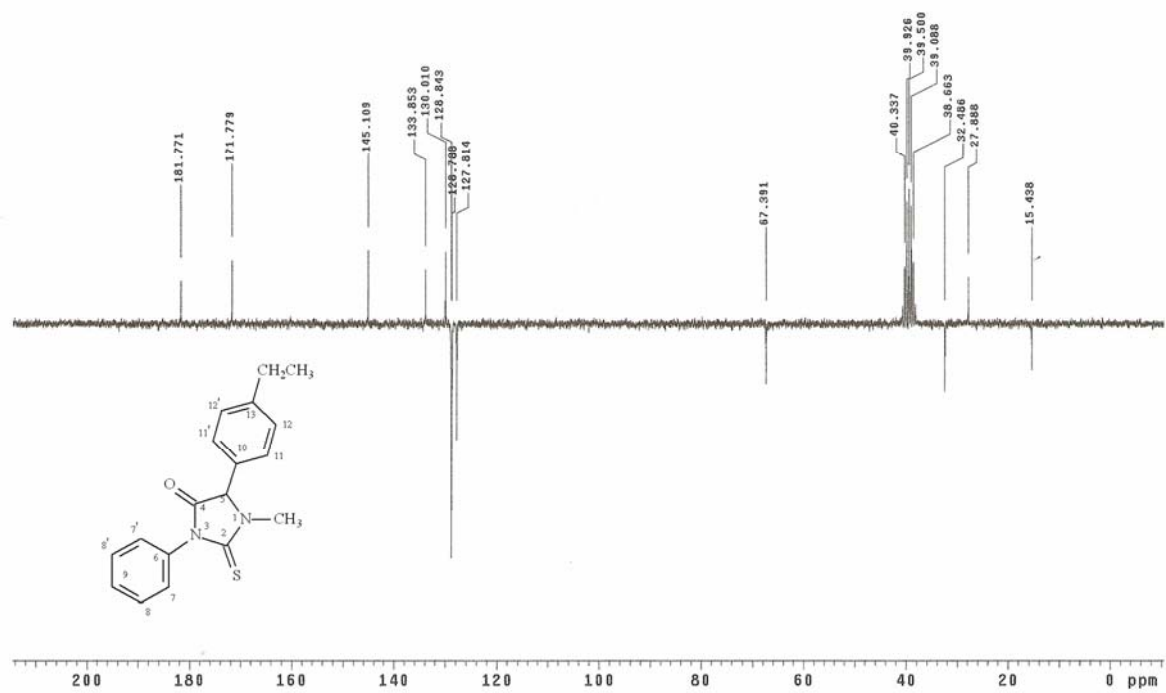
Espectro 54: RMN ^{13}C da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12)



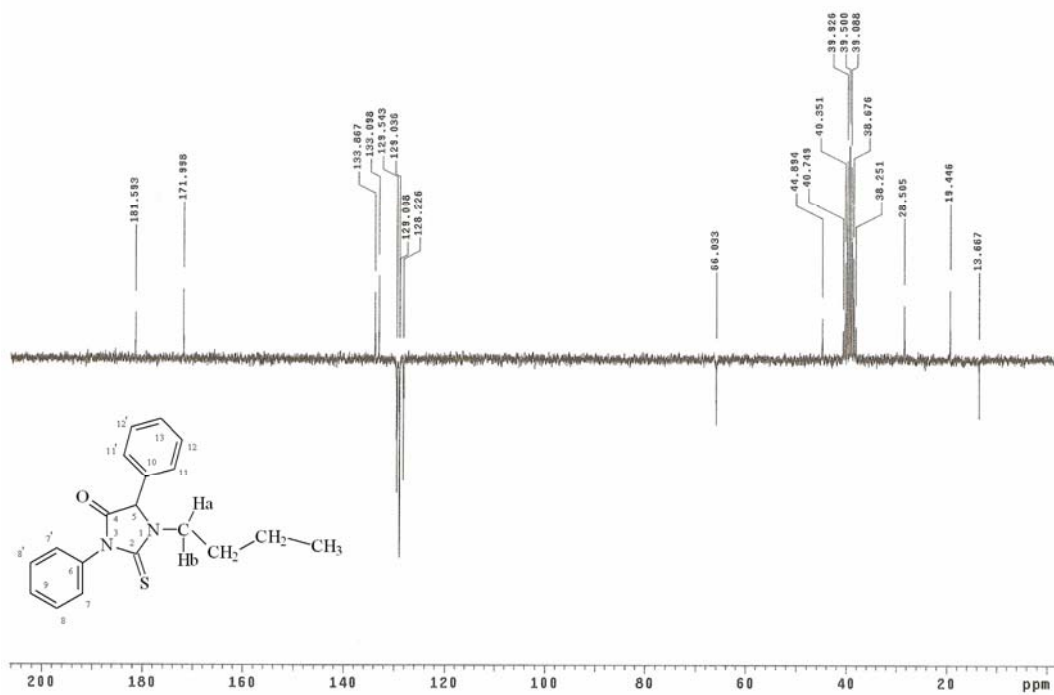
Espectro 55: RMN ^{13}C da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13)



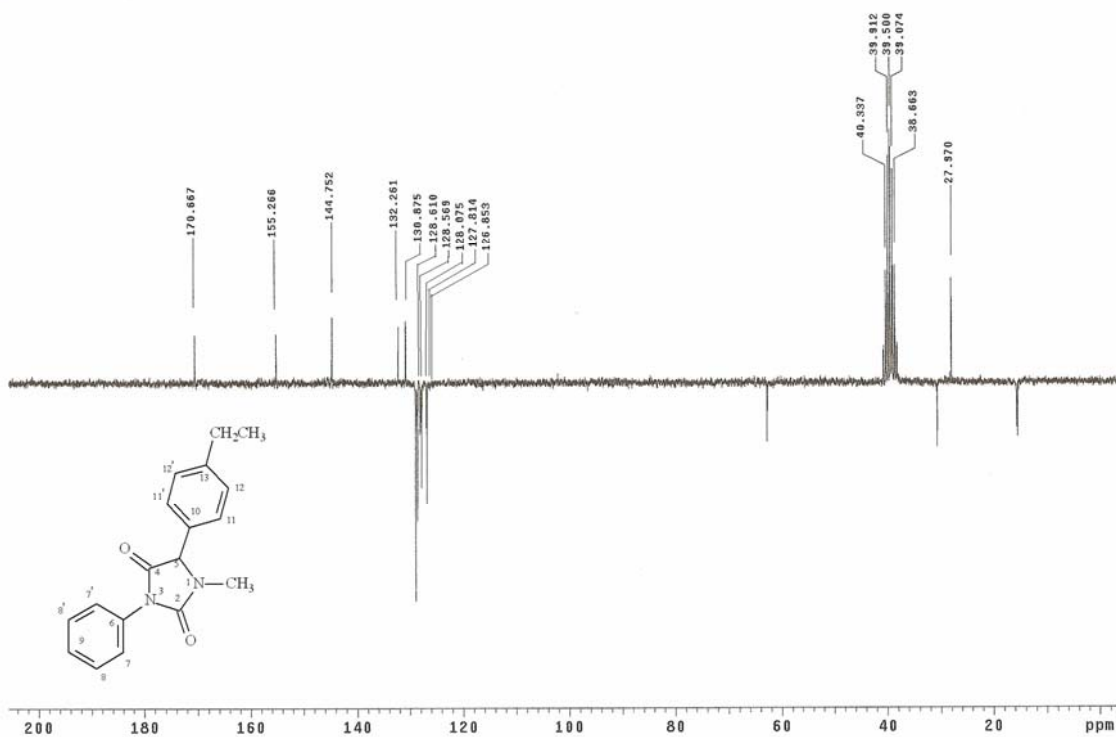
Espectro 56: RMN ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14)



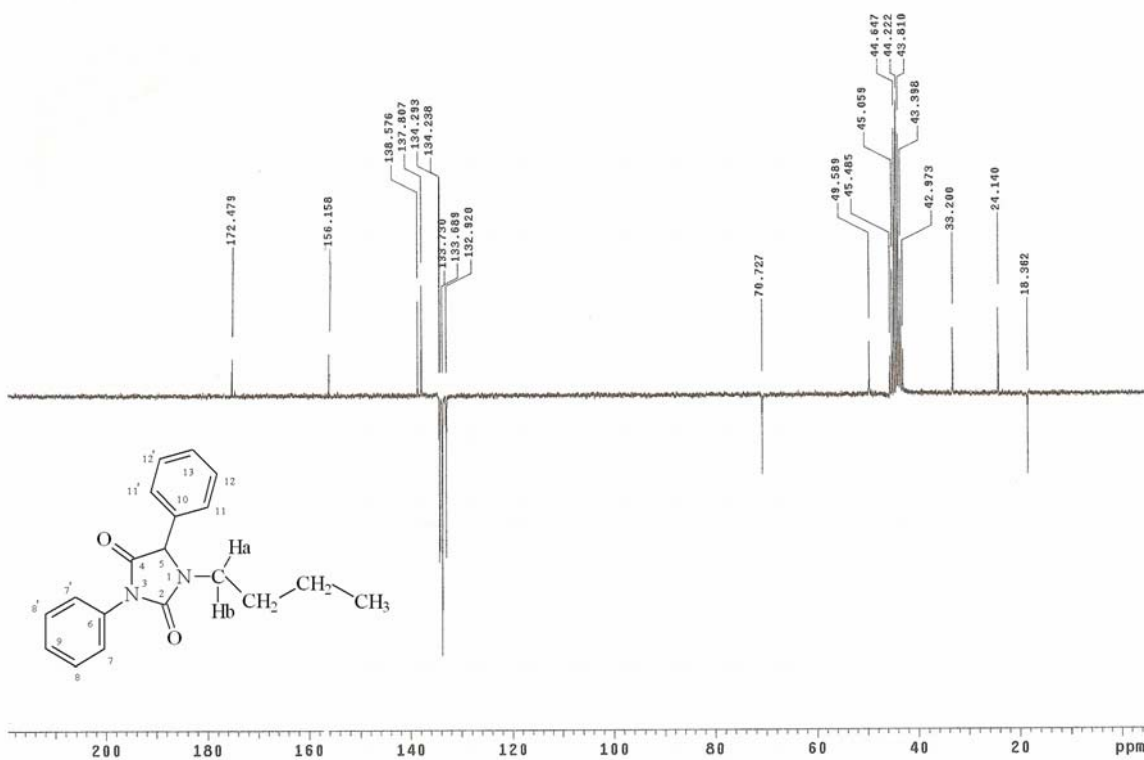
Espectro 57: RMN ^{13}C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-16)



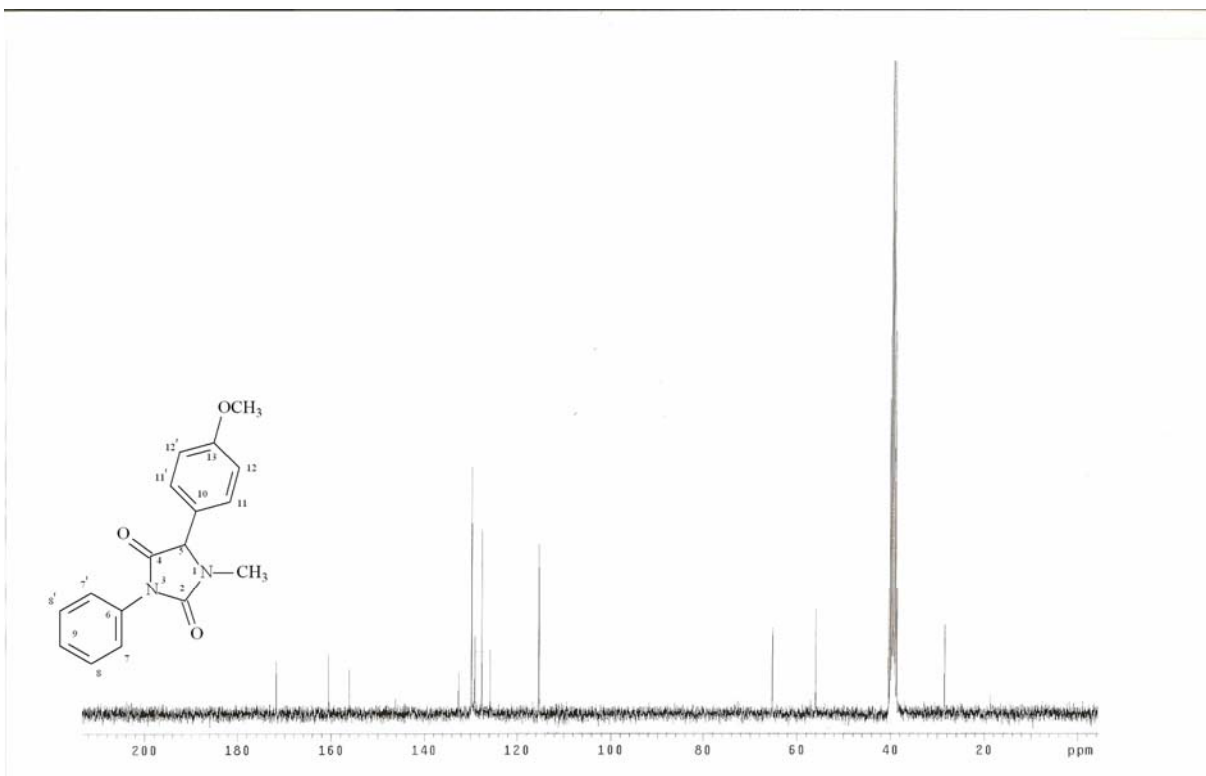
Espectro 58: RMN ^{13}C da 3,5-difenil-1-butil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-17)



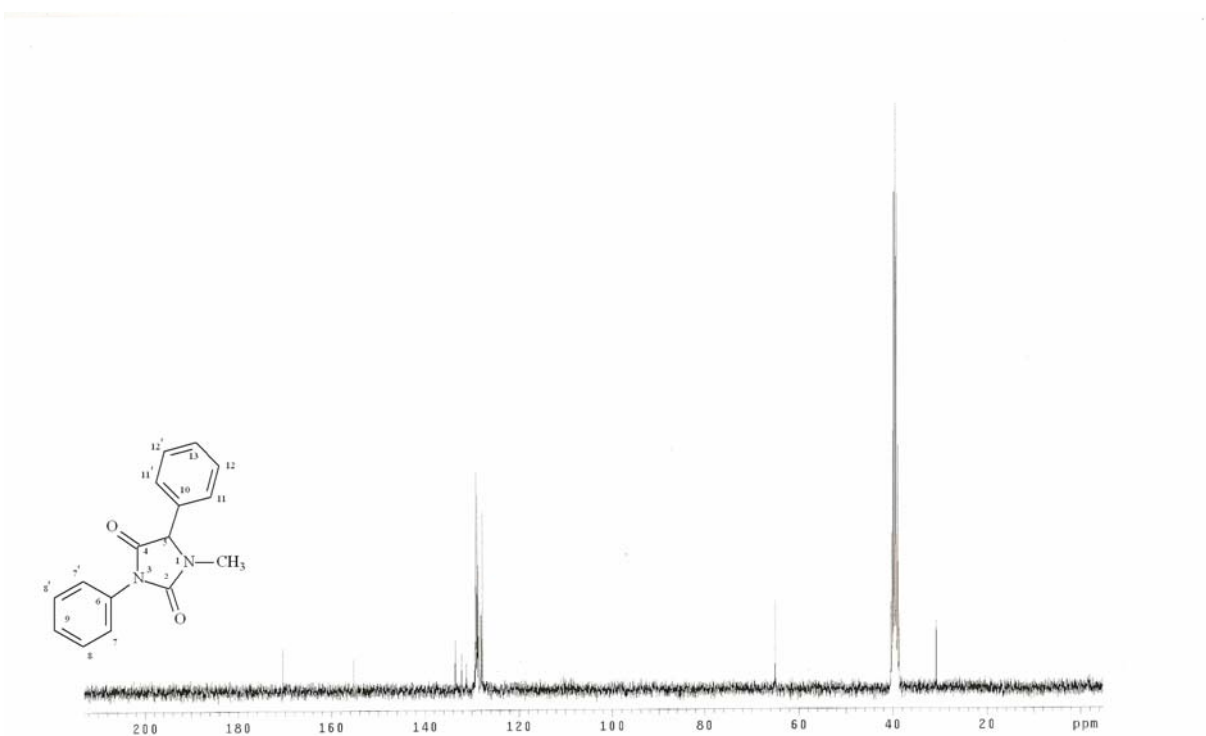
Espectro 59: RMN ^{13}C da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-18)



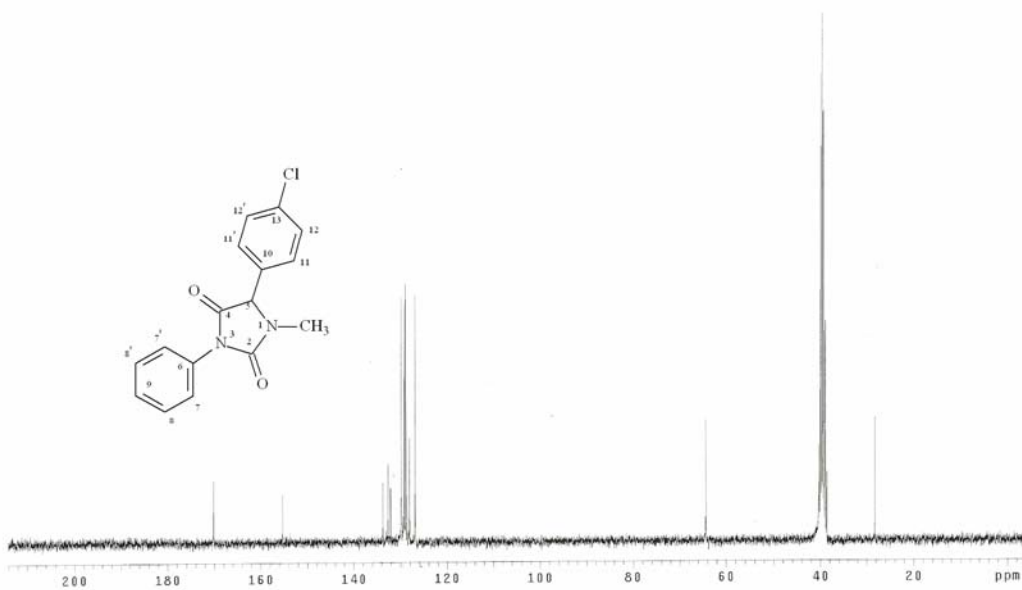
Espectro 60: RMN ^{13}C da 3,5-difenil-1-butil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-19)



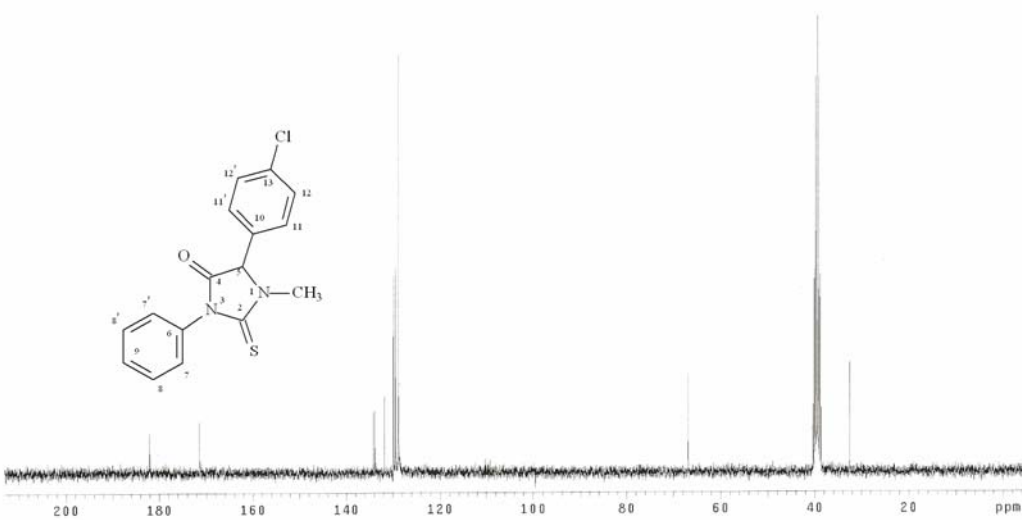
Espectro 61: RMN ^{13}C da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20)



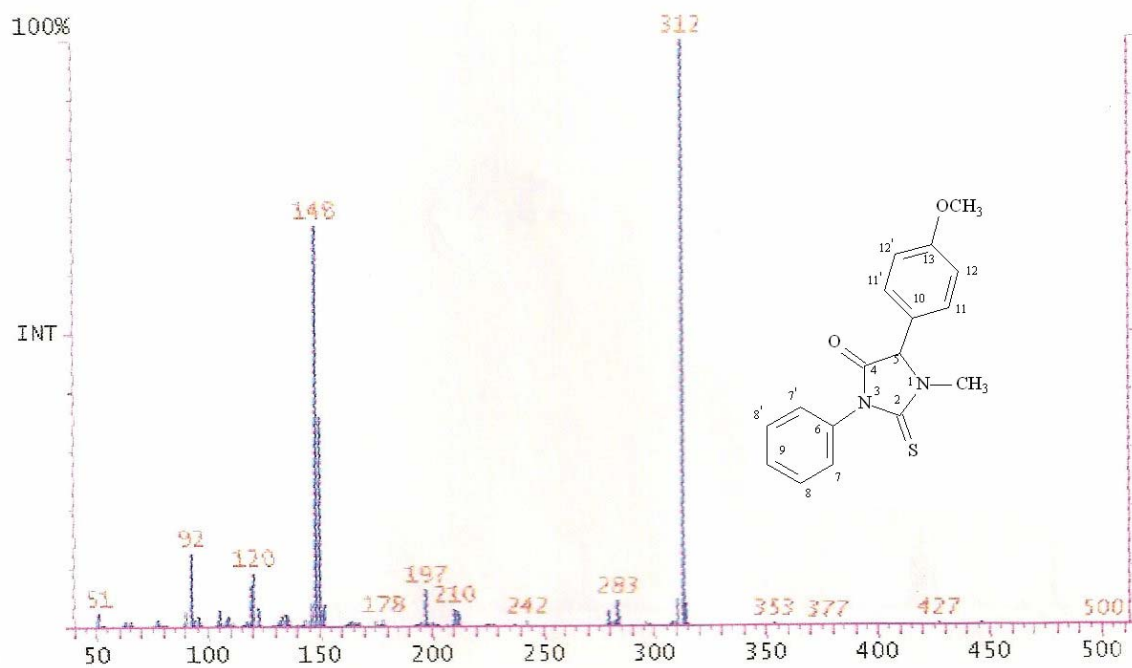
Espectro 62: RMN ^{13}C da 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21)



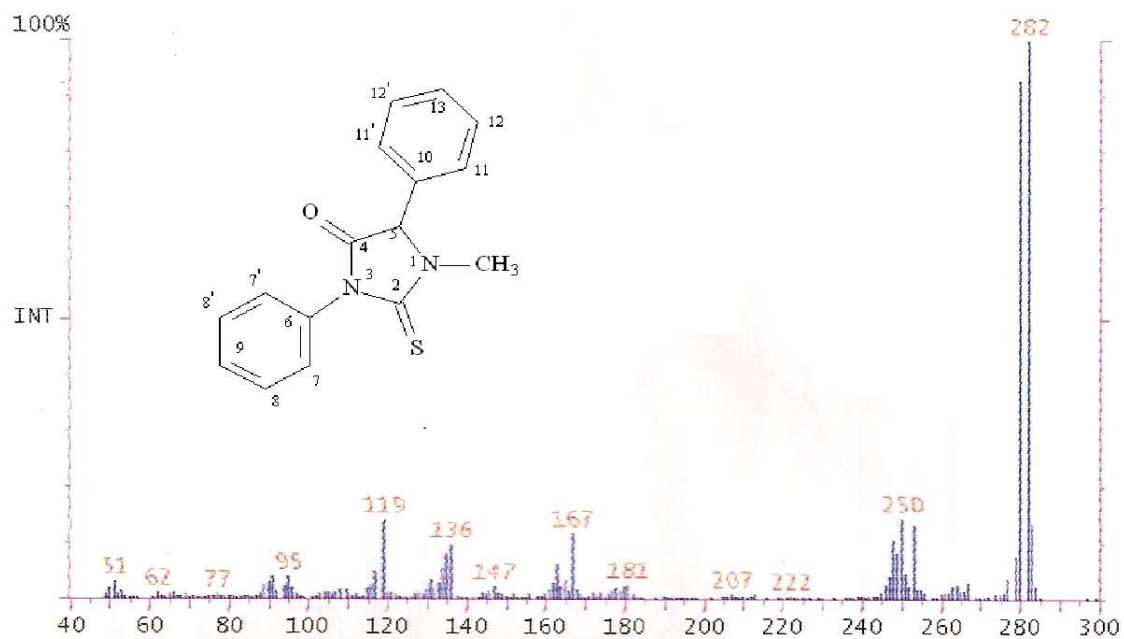
Espectro 63: RMN ¹³C da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23)



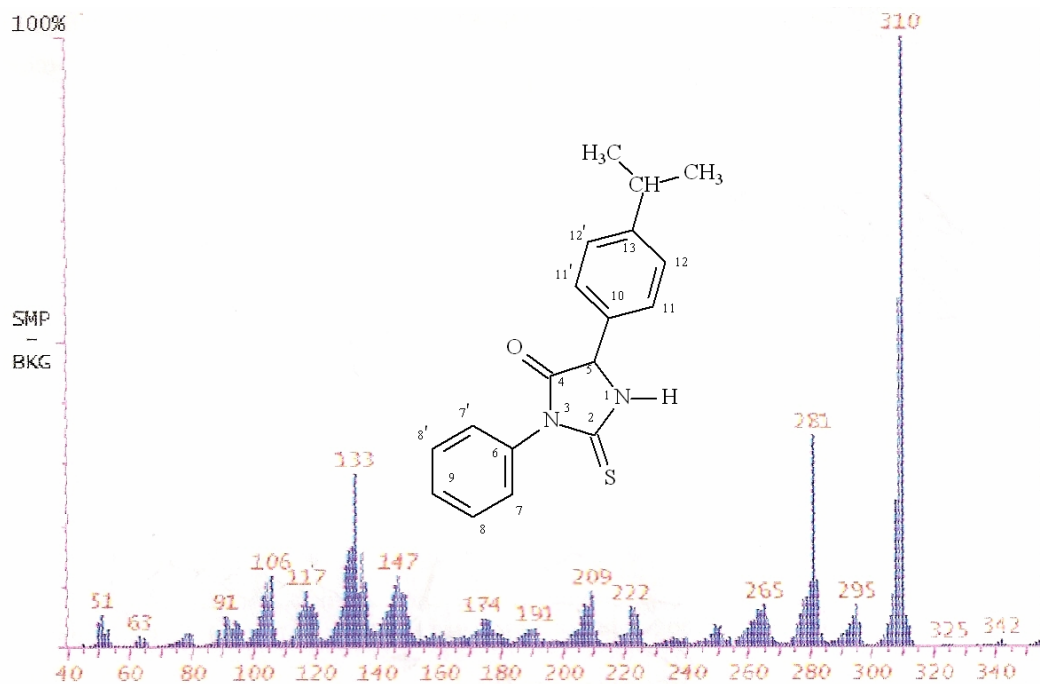
Espectro 64: RMN ¹³C da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24)



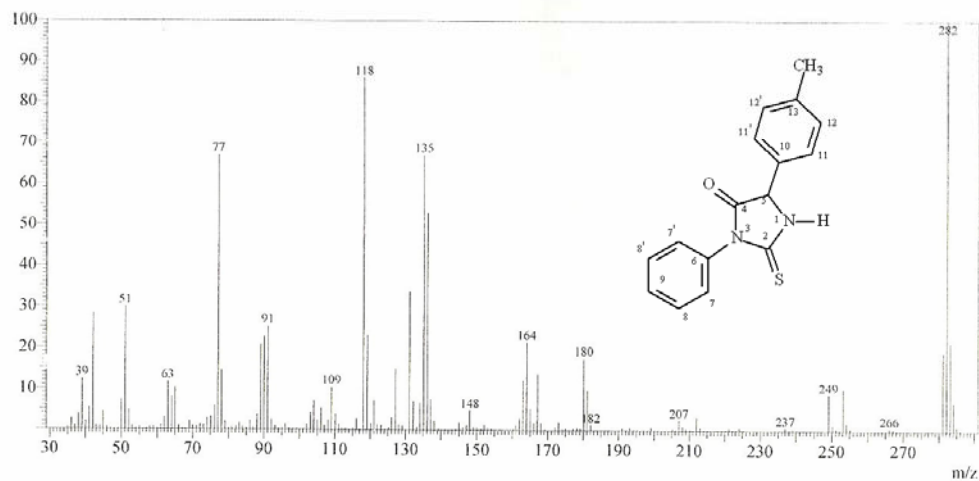
Espectro 65: MS da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-01)



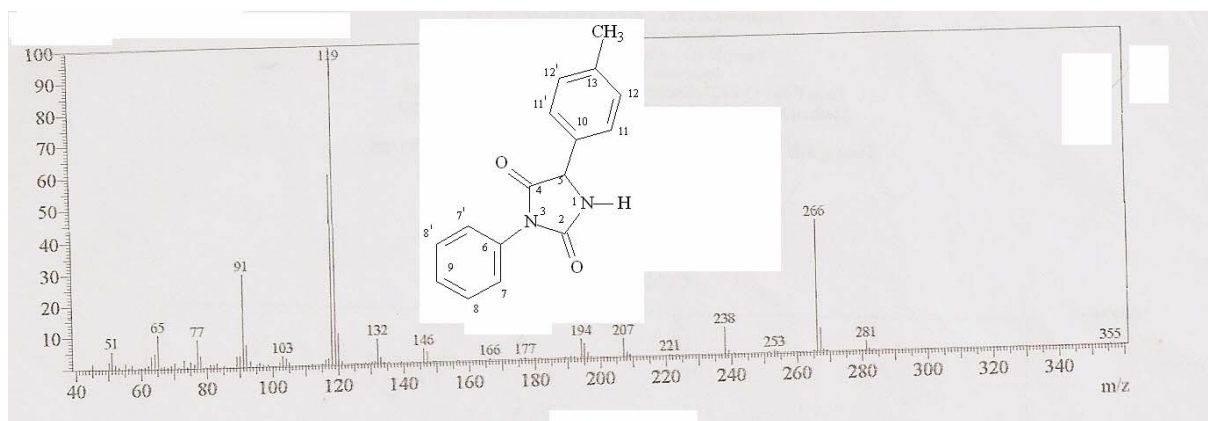
Espectro 66: MS da 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02)



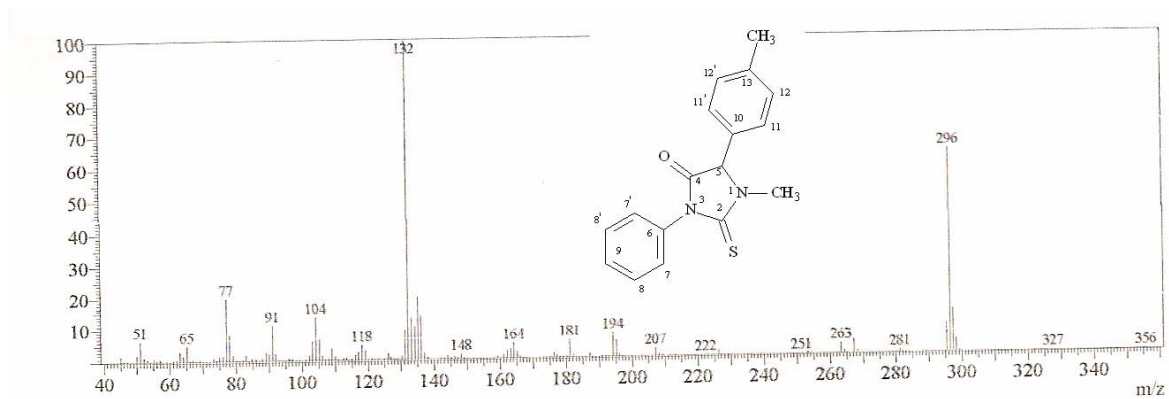
Espectro 67: MS da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-03)



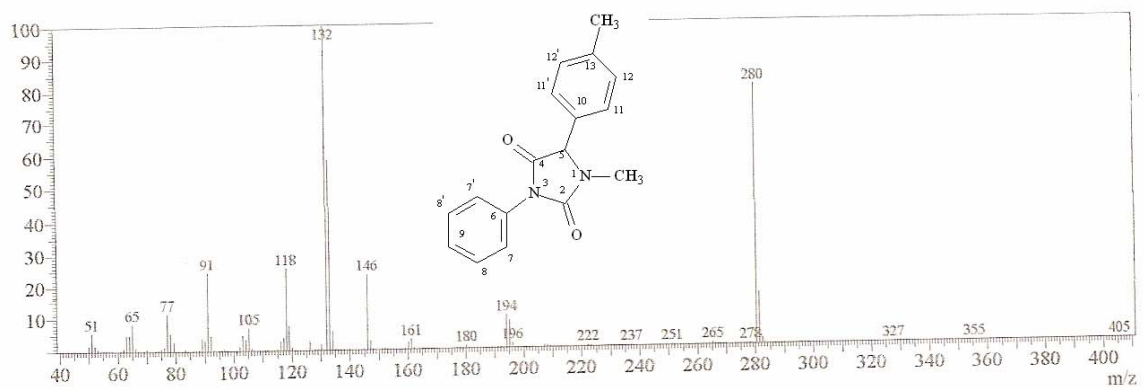
Espectro 68: MS da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-04)



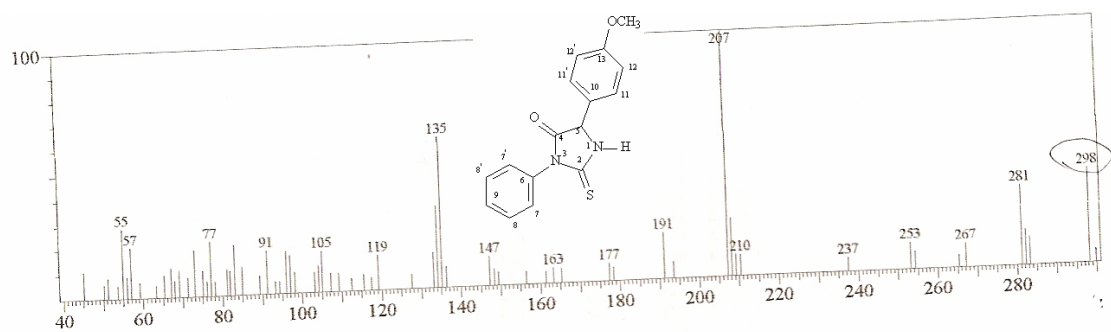
Espectro 69: MS da 5-(4-metilfenil)-3-fenilimidazolidin-2,4-diona (HPA-05)



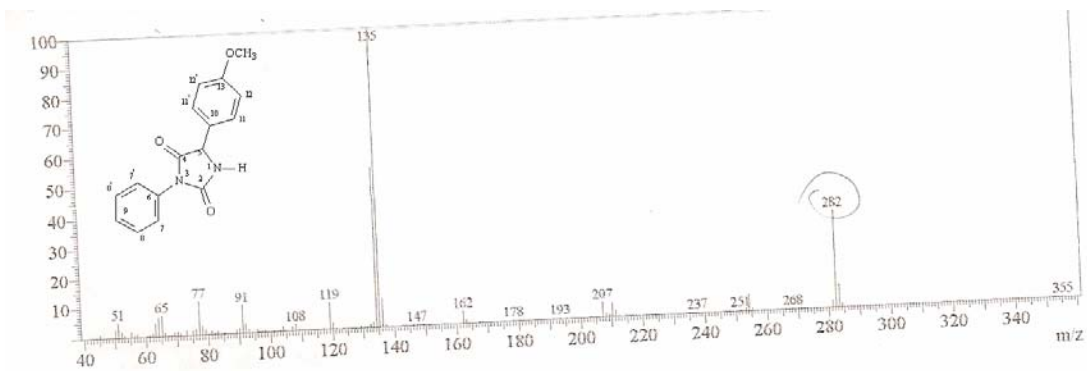
Espectro 70: MS da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxiimidazolidin-4-ona (HPA-06)



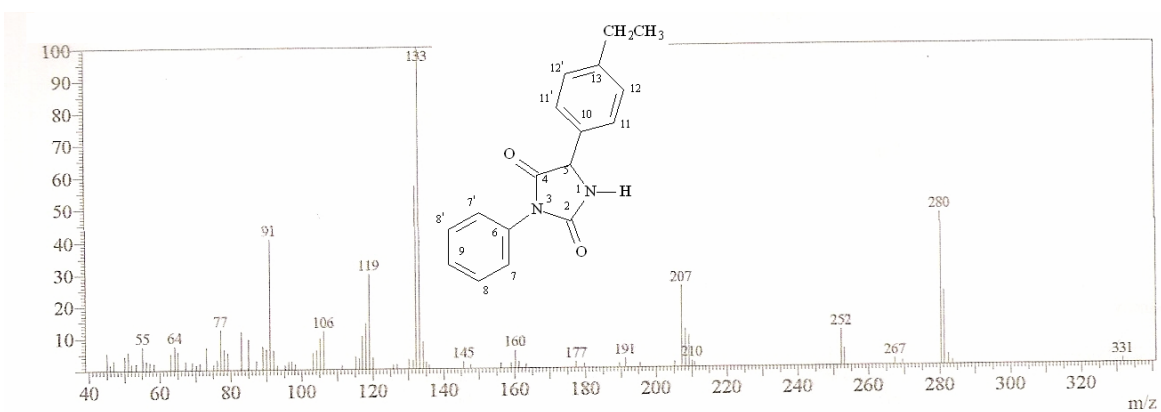
Espectro 71: MS da 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07)



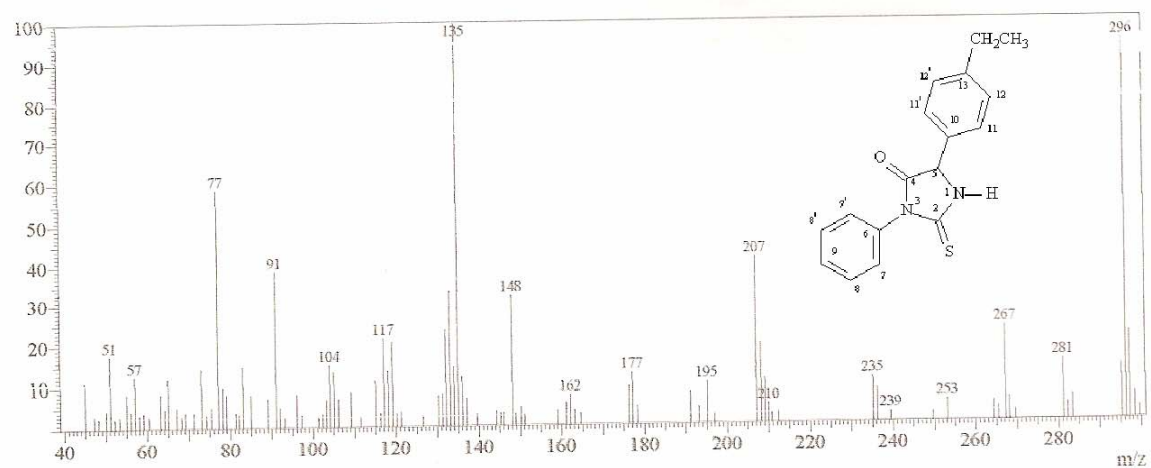
Espectro 72: MS da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08)



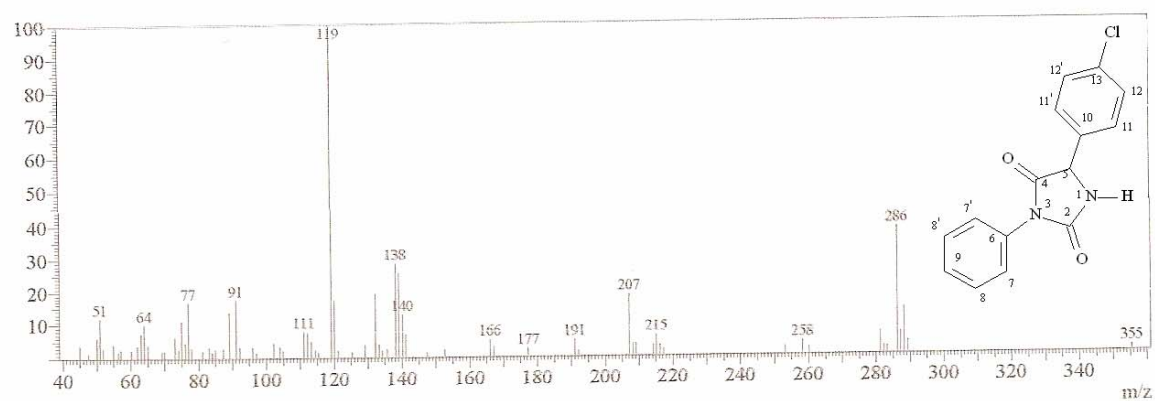
Espectro 73: MS da 5-(4-metóxifenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09)



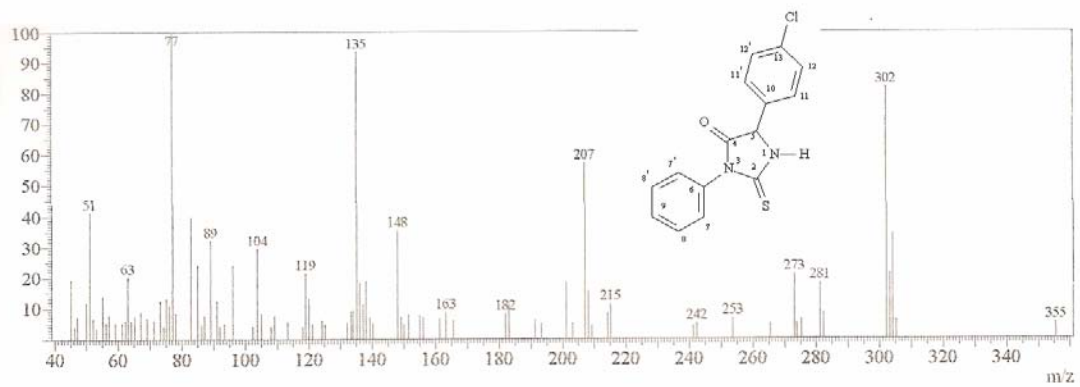
Espectro 74: MS da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10)



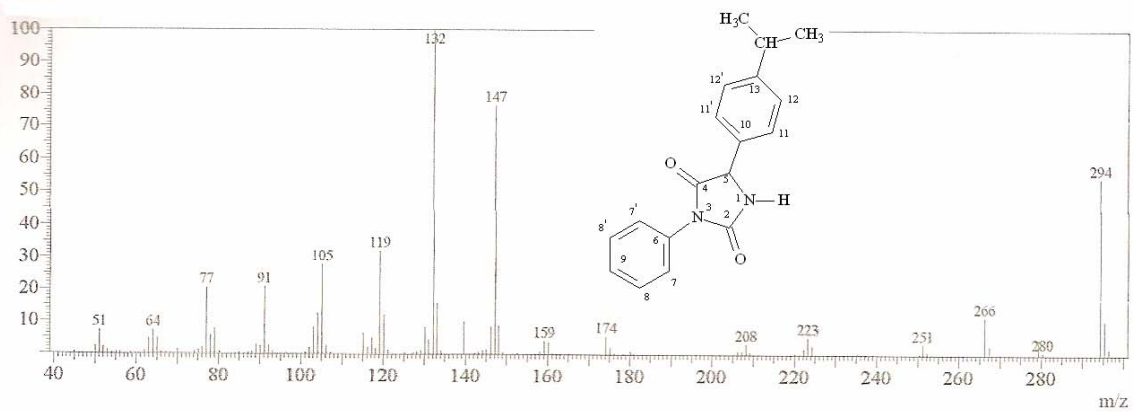
Espectro 75: MS da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11)



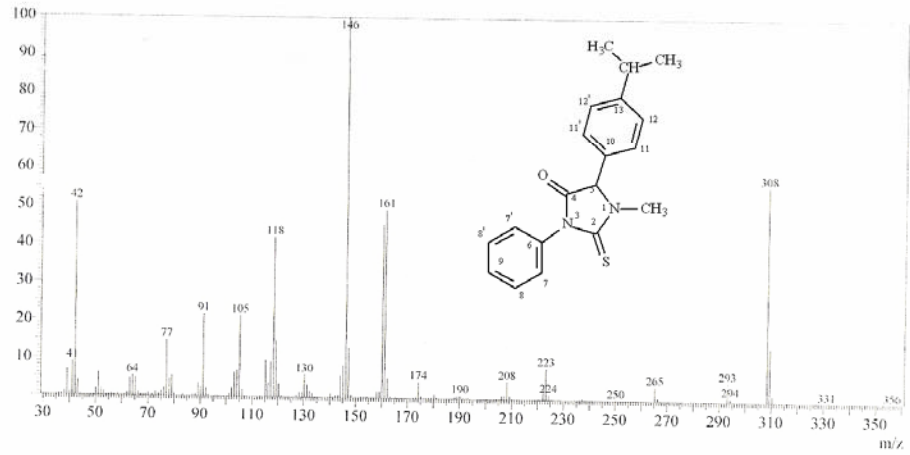
Espectro 76: MS da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12)



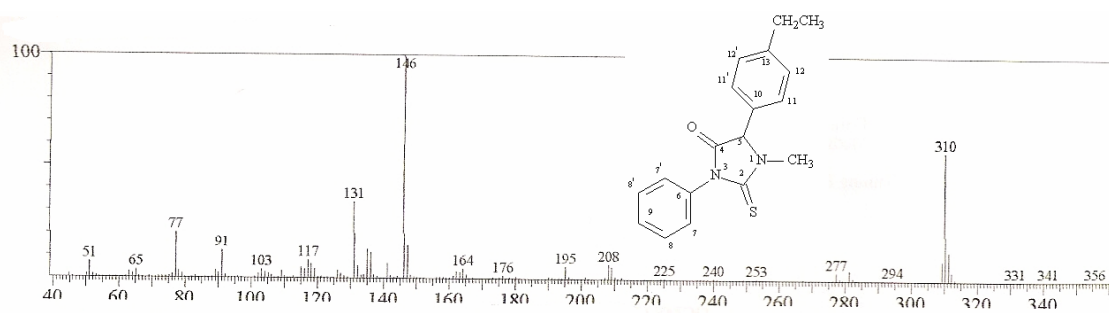
Espectro 77: MS da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13)



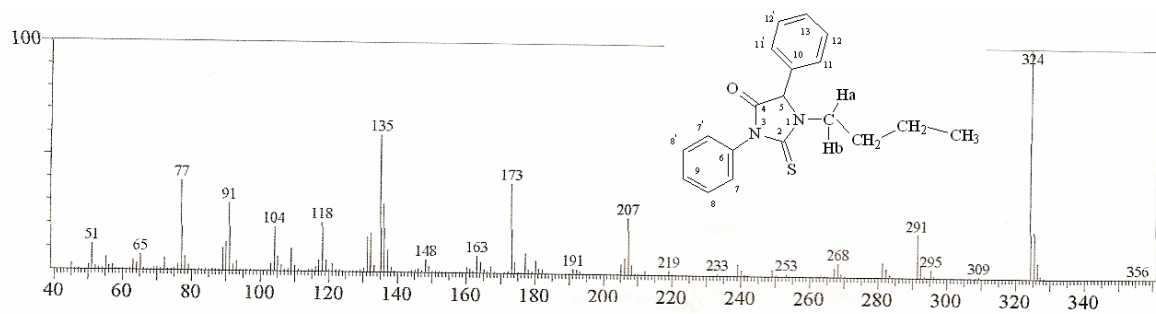
Espectro 78: MS da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14)



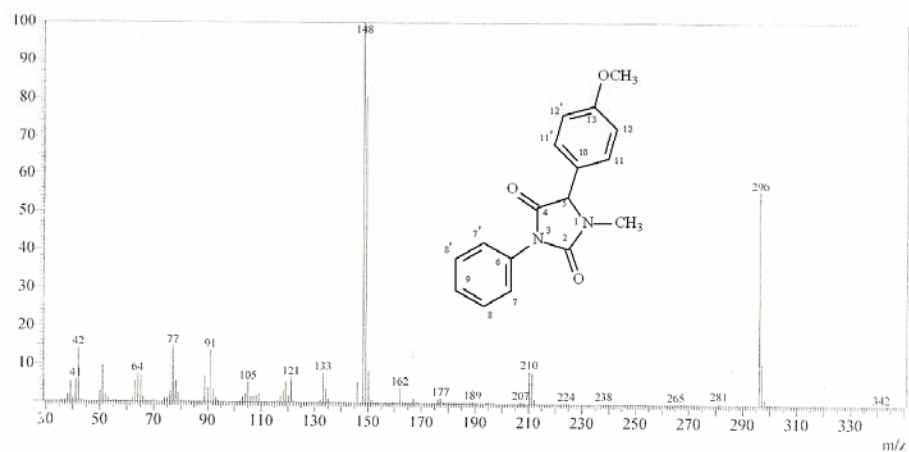
Espectro 79: MS da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-15)



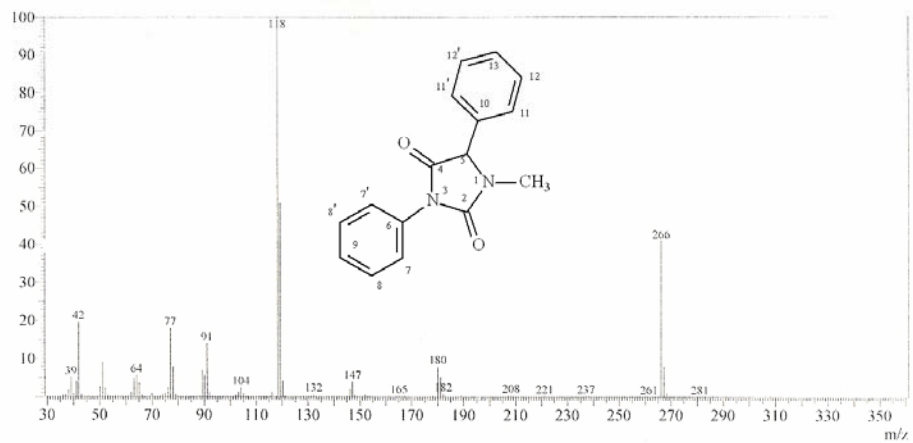
Espectro 80: MS da 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-16)



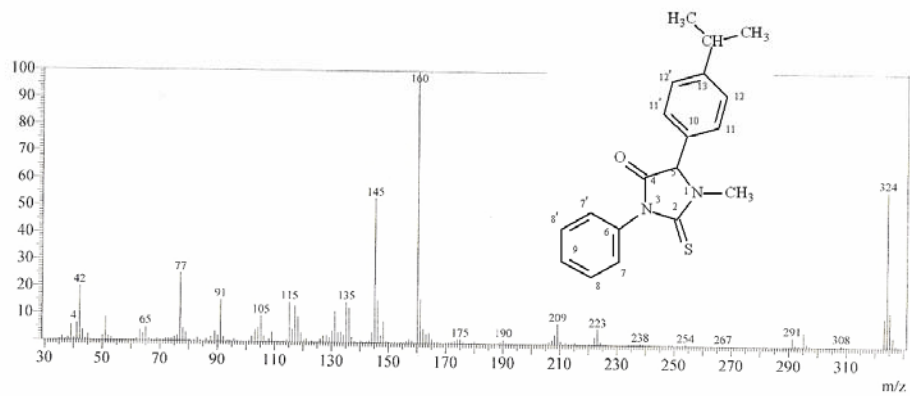
Espectro 81: MS da 3,5-difenil-1-butil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-17)



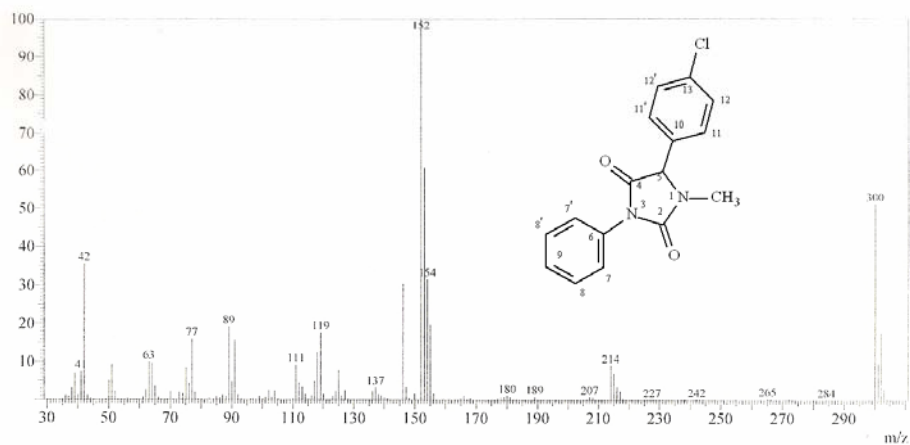
Espectro 82: MS da 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20)



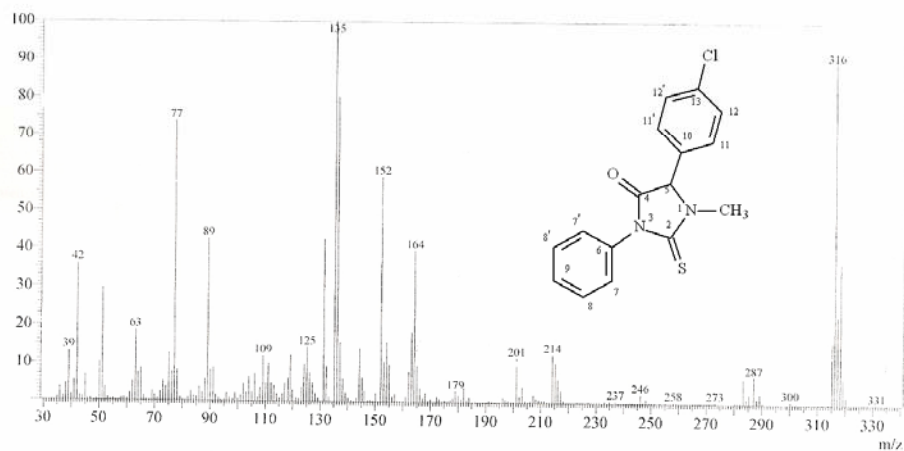
Espectro 83: MS da 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21)



Espectro 84: MS da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (HPA-22)



Espectro 85: MS da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23)



Espectro 86: MS da 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)