

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**Departamento de Antibióticos**  
**Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE NOVOS  
DERIVADOS ACRIDINO-TIAZOLIDÍNICO E  
BENZILIDENO-IMIDAZOLIDÍNICO**

**Fabíola Soraia Vital Campos Barbosa da Silva**

**Dissertação apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Biotecnologia de  
Produtos Bioativos do Departamento  
de Antibióticos (Centro de Ciências  
Biológicas), para obtenção do grau de  
Mestre.**

**Orientadora**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suely Lins Galdino**

**RECIFE - 2001**

**Fabíola Soraia Vital Campos Barbosa da Silva**  
**Curso de Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE NOVOS  
DERIVADOS ACRIDINO-TIAZOLIDÍNICO E  
BENZILIDENO-IMIDAZOLIDÍNICOS**

**RECIFE - 2001**

# **SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS ACRIDINO- TIAZOLIDÍNICO E BENZILIDENO- IMIDAZOLIDÍNICOS**

**FABÍOLA SORAIA VITAL CAMPOS BARBOSA DA SILVA**

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Ivan da Rocha Pitta  
Departamento de Antibióticos  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo Alves de Lima  
Departamento de Antibióticos  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Cristina Lima Leite  
Departamento de Farmácia  
Universidade Federal de Pernambuco

A Deus;

Aos meus pais Manoel de Sousa Campos e  
Sebastiana Vital Campos;

Ao meu marido Josinaldo Barbosa da Silva;

Aos meus irmãos Emanuella e Diego;

Pelo amor dedicado, incentivo e  
companheirismo.

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Mozart Neves Ramos

VICE-REITOR

Prof. Geraldo José Marques Pereira

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Paulo Roberto Freire Cunha

DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Prof<sup>a</sup>. Ana Maria Santos Cabral

VICE-DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Prof<sup>a</sup>. Leonor Costa Maia

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS

Prof<sup>a</sup>. Janete Magali Araújo

COORDENADORA DO CURSO DE MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA DE  
PRODUTOS BIOATIVOS

Prof<sup>a</sup>. Glícia Maria Torres Calazans

VICE-COORDENADOR DO CURSO DE MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA DE  
PRODUTOS BIOATIVOS

Prof. Alexandre José da Silva Góes

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Suely Lins Galdino, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos, minha admiração e gratidão pela amizade, orientação, incentivo, colaboração e compreensão nos momentos mais difíceis;

À Professora Maria do Carmo Alves de Lima, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos, pela incansável dedicação e amizade, minha gratidão por sua compreensão e incentivo em todos os momentos difíceis que a ela recorri;

Ao Professor Ivan da Rocha Pitta, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos, pelos ensinamentos, amizade, confiança e incentivo em todos os momentos;

À Professora Ivone Antônia de Souza, do Departamento de Antibióticos, pela contribuição na realização dos testes farmacológicos;

À Professora Eulália Camelo Pessoa de Azevedo Ximenes, do Departamento de Antibióticos, pela realização dos testes de atividade antimicrobiana;

À Professora Lúcia Fernanda Cavalcanti da Costa Leite, do Departamento de Química da Universidade Católica de Pernambuco, pela contribuição na realização dos estudos de mecânica molecular;

Ao Professor Jacques Barbe, da Faculté de Pharmacie de Marseille, Université de la Méditerranée, Coordenador francês do convênio CAPES-COFECUB, pela colaboração e incentivo;

Às amigas Ana Maria Alves de Sousa, Angela Maria Coelho de Andrade e Sofia Suely Ferreira Brandão, pelo grande auxílio na elaboração deste trabalho;

Aos técnicos de laboratório, Ricardo Oliveira da Silva, Érida Maria Alves Pequeno, do Departamento de Química Fundamental, pela realização dos espectros de RMN<sup>1</sup>H e IV;

Aos colegas de mestrado Adelisa Sousa, Maria da Conceição Ferreira, Moisés Freitas, Naila Veras, Rita de Cássia Miranda, Valdir Tavares, Vanildo Braga, pelos bons momentos;

Aos colegas e amigos do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos: Amanda Figueiredo, André Lacerda, Andréa Apolinário, Danilo Alécio, Maria Cristina Queiroz, Ildernando Oliveira, Isa Carla, Juciana, Juliana Alencar, Kezla Canela, Renata Freitas, Rennata Melo, Rômulo Pinto, Sabrina Torres, Silvânia Oliveira, Mônica Albuquerque pelo auxílio e apoio no Laboratório;

Aos funcionários do Curso de Mestrado e do Departamento de Antibióticos pela prestabilidade;

À bibliotecária Glória Alencastro, bibliotecária da Biblioteca Osvaldo Gonçalves de Lima, do Departamento de Antibióticos, pela ajuda em todos os momentos;

Ao Núcleo de Design do ITEP, pelo apoio na elaboração da parte gráfica;

À CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado, proporcionando a elaboração deste trabalho de pesquisa, que muito contribuiu na minha formação e para o fortalecimento do grupo de pesquisa do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos.

## SUMÁRIO

Lista de Figuras	12
Lista de Tabelas	20
Lista de Esquemas	21
Lista de Espectros	23
Abreviaturas	26
Resumo	28
Resumé	29
1 Introdução	30
2 Objetivos	35
2.1. Geral	35
2.2. Específicos	35
Parte I – Química	36
3 Revisão da Literatura	37
3.1. Tiazolidinonas	38
3.2. Imidazolidinonas	45
4 Parte Experimental	53
4.1. Equipamentos	53
4.1.1. Espectroscopia	53
4.1.2. Ponto de fusão	54
4.2. Cromatografia	54
4.3. Drogas e solventes	54
4.4. Métodos	56
4.4.1. Obtenção da 9-metil-acridina	56
4.4.2. Obtenção da acridina-9-carboxaldeído	57
4.4.3. Obtenção do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	58
4.4.4. Obtenção da tiazolidina-2,4-diona	58
4.4.5. Obtenção da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	59



4.4.6. Obtenção da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)- tiazolidina-2,4-diona	60
4.4.7. Obtenção da 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	61
4.4.8. Obtenção da 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	62
4.4.9. Obtenção da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo- imidazolidin-4-ona	62
4.4.10. Obtenção da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)- 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	63
4.4.11. Obtenção da 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)- 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	64
4.4.12. Obtenção da 3-(4-fluor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)- 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	64
4.4.13. Obtenção da 3-(4-fenilbenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)- 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	65
5 Resultados e Discussão	66
5.1. Derivado acridino-tiazolidínico	66
5.1.1. Via sintética	67
5.1.2. Reação de ciclização para obtenção da tiazolidina-2,4-diona	69
5.1.3. N-Alquilação da tiazolidina-2,4-diona	70
5.1.4. Síntese da 9-metil-acridina	71
5.1.5. Síntese da acridina-9-carboxaldeído	73
5.1.6. Síntese do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	73
5.1.7. Síntese do derivado acridino-tiazolidínico	78
5.1.7.1. Determinação da configuração	81
5.2. Derivados Benzilideno-imidazolidínicos	83
5.2.1. Via sintética	83
5.2.2. Obtenção da 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	84
5.2.3. Condensação da 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona com o 4-bromo-benzaldeído	85

5.2.4. N-Alquilação do derivado da 5-(4-bromo-benzilideno)- 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona	86
5.2.5. Propriedades espectroscópicas	88
5.2.5.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio	88
5.2.5.2. Espectroscopia de Infravermelho	89
5.2.5.3. Espectrometria de massa	90
5.2.6. Determinação da configuração	91
Parte II – Biológica	93
6 Revisão da Literatura	94
6.1. Tiazolidinonas	94
6.2. Imidazolidinonas	100
7 Parte Experimental	103
7.1. Avaliação da atividade antimicrobiana	103
7.1.1. Material	103
7.1.1.1. Equipamentos	103
7.1.1.2. Drogas e solventes	103
7.1.1.3. Microrganismos	104
7.1.1.4. Meios de cultura	104
7.1.1.5 Padrão antibacteriano	104
7.1.2. Métodos	104
7.1.2.1. Meios de cultura	105
7.1.2.2. Preparação dos meios de cultura	106
7.1.2.3. Preparação dos inóculos bacterianos	106
7.1.2.4. Preparação dos produtos sintetizados	106
7.1.2.5. Preparação da solução padrão	107
7.1.2.6. Preparação das placas	107
7.1.2.7. Preparação dos discos	107
7.1.2.8. Semeio	107
7.1.2.9. Leitura	107
7.1.3. Resultados e discussão	108
8 Conclusões	110

9	Trabalhos futuros	112
10	Referências Bibliográficas	112
	Anexos	119

## Lista de Figuras

<b>Figura 01:</b> Tiazolidina, tiazolidina-2,4-diona e 2-tioxo-tiazolidin-4-ona	38
<b>Figura 02:</b> Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir do cloroacetato de etila e tiocianeto de potássio	38
<b>Figura 03:</b> Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir de tiocianetos	39
<b>Figura 04:</b> Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir da tiossemicarbazona	39
<b>Figura 05:</b> Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir do ácido cloroacético e da tiouréia	39
<b>Figura 06:</b> Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir da rodanina	40
<b>Figura 07:</b> Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir do oxissulfeto de carbono com amônia	40
<b>Figura 08:</b> Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir da tiouréia, ácido cloroacético e anilina	41
<b>Figura 09:</b> Obtenção de tiazolidina-2,4-diona substituída a partir de tiocarbamatos	41
<b>Figura 10:</b> Obtenção da 3-(dimetil-amino-metil)-tiazolidina-2,4-diona a partir formaldeído e dimetilamina	41
<b>Figura 11:</b> Obtenção de derivados da 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona	42

<b>Figura 12:</b> Reação de tionização da tiazolidina-2,4-diona	42
<b>Figura 13:</b> Obtenção de 3-benzil-tiazolidin-2-ona-4-tiossemicarbazona	42
<b>Figura 14:</b> Obtenção de derivados da 3-benzil-4-tioxo-5-arilazo-tiazolidin-2-ona	43
<b>Figura 15:</b> Obtenção de derivados da 3-fenacil-tiazolidina-2,4-diona	43
<b>Figura 16:</b> Reação da tiazolidina-2,4-diona com 2-ciano-3-fenil-acrilato de etila	44
<b>Figura 17:</b> Obtenção de derivados da 3-(4-fenil-fenacil)-5-benzilideno-4-tioxo-tiazolidin-2-ona	44
<b>Figura 18:</b> Obtenção de derivados 3-(4-bromo-benzil)-; 3-(4-cloro-benzil)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-dionas e 3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-5-arilideno-tiazolidin-2-onas	45
<b>Figura 19:</b> Imidazolidina <u>4</u> , tiazolidina <u>1</u> , oxazolidina <u>5</u>	45
<b>Figura 20:</b> Imidazolidina-2,4-diona	45
<b>Figura 21:</b> Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir de bromo-acetiluréia com amônia alcoólica	46
<b>Figura 22:</b> Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir de éster etílico de glicina e cianato de potássio	46
<b>Figura 23:</b> Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir de glicina	46

<b>Figura 24:</b> Obtenção da 1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir de sarcosina e cianato de potássio	47
<b>Figura 25:</b> Reação de condensação da imidazolidina-2,4-diona com benzaldeídos substituídos	47
<b>Figura 26:</b> Obtenção da 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona com cloreto de benzila	48
<b>Figura 27:</b> Obtenção da 5,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona	48
<b>Figura 28:</b> Obtenção da 1-metil-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona	48
<b>Figura 29:</b> Obtenção da 1-metil-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona a partir da aziridinona	49
<b>Figura 30:</b> Obtenção da 5-benzilideno-1,3-difenil-imidazolidina-2,4-diona	49
<b>Figura 31:</b> Obtenção da 1,3-difenil-imidazolidina-2,4-diona	50
<b>Figura 32:</b> Obtenção da 3-fenil-imidazolidina-2,4-diona	50
<b>Figura 33:</b> Obtenção de derivados 3-(4-bromo-benzil)-5-benzilideno-imidazolidínicos-2,4-diônicos	50
<b>Figura 34:</b> Obtenção de imidazolidinas-2,4-dionas a partir de fenilglicina, benzaldeídos substituídos e cianato de potássio	51
<b>Figura 35:</b> Obtenção de derivados 1,5-difenil-imidazolidínicos	51

<b>Figura 36:</b> Obtenção de derivados 3-fenacil-5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona e 1,3-difenacil-5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona	52
<b>Figura 37:</b> Tiazolidina-2,4-diona	66
<b>Figura 38:</b> 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona	66
<b>Figura 39:</b> Éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	75
<b>Figura 40:</b> Diastereoisomeria <i>Z</i> e <i>E</i> da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona	81
<b>Figura 41:</b> 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona	82
<b>Figura 42:</b> Derivados benzilideno-imidazolidínicos	83
<b>Figura 43:</b> Diastereoisomeria <i>Z</i> e <i>E</i> dos derivados derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	91
<b>Figura 44:</b> 3-Benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	92
<b>Figura 45:</b> Derivados 3-fenil- e 3-( <i>p</i> -clorofenil)-tiazolidina-2,4-diona	94
<b>Figura 46:</b> Derivados 3-alkil-2,4-tiazolidinadionas	95
<b>Figura 47:</b> Derivados da 2-tioxo-tiazolidin-4-ona e da tiazolidina-2,4-diona	95

<b>Figura 48:</b> Derivados 5-(2,4,5-tripropoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e o 5-(2,4-dimetoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	96
<b>Figura 49:</b> Composto 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-3-fenil-5-(2-hidroxi-fenil-metileno)-tiazolidin-4-ona, 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-3-fenil-5-(4-hidroxi-2,5-dimetil-fenil-metileno)-tiazolidin-4-ona	96
<b>Figura 50:</b> Derivados da 3-benzil-5-arilazo-4-tioxo-tiazolidin-2-ona	97
<b>Figura 51:</b> Derivados da aril-glioxiledeno-tiazolidina-2,4-diona	97
<b>Figura 52:</b> Tiazolidinas condensadas em posição 5 do anel com 3,5-di- <i>t</i> -butil-4-hidroxi-benzaldeído	98
<b>Figura 53:</b> Derivados 3-(4-fenil-fenacil)-5-(4-metoxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona	98
<b>Figura 54:</b> Derivados 3-(4-flúor-benzil)- ou (4-bromo-fenacil)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona	98
<b>Figura 55:</b> Derivados 3-(4-nitro-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona	99
<b>Figura 56:</b> Derivados da 3-benzil-5-benzilideno-4-tioxo-tiazolidin-2-ona	99
<b>Figura 57:</b> Derivados 5-fenil-5-hidroxifenil-imidazolidina-2,4-diona	100
<b>Figura 58:</b> Derivados 2-tioxo-2-imidazolidin-4-ona	100
<b>Figura 59:</b> Derivados 3-fenil-imidazolidinônicos	101
<b>Figura 60:</b> Derivados 5-benzilideno-3-(4-bromobenzil)-imidazolidina-2,4-diona	101



**Figura 61:** Derivados 5-arilideno-3-(4-clorobenzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona 102

**Figura 62:** 5-Metil-imidazolidina-2,4-diona 102

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Propriedades físico-químicas dos derivados 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	87
<b>Tabela 2:</b> Deslocamentos químicos ( $\delta$ ,ppm) dos derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	88
<b>Tabela 3:</b> Freqüências de absorção dos derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	89
<b>Tabela 4:</b> Fragmentação dos derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	91
<b>Tabela 5:</b> Resultados dos ensaios de avaliação da atividade antimicrobiana dos derivados acridino-tiazolidínico e benzilideno-imidazolidinícos	126

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 01:</b> Diagrama de síntese da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona	68
<b>Esquema 02:</b> Reação de síntese da tiazolidina-2.4-diona	69
<b>Esquema 03:</b> Mecanismo reacional da síntese da tiazolidina-2.4-diona	70
<b>Esquema 04:</b> Reação de síntese da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2.4-diona	70
<b>Esquema 05:</b> Reação de síntese da 9-metil-acridina	71
<b>Esquema 6:</b> Síntese da acridina-9-carboxaldeído	73
<b>Esquema 07:</b> Mecanismo reacional da síntese da acridina-9-carboxaldeído	73
<b>Esquema 08:</b> Reação de síntese do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	74
<b>Esquema 09:</b> Fragmentação proposta para o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	77
<b>Esquema 10:</b> Reação de síntese do derivado acridino-tiazolidínico	78
<b>Esquema 11:</b> Fragmentação proposta para o 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona	80
<b>Esquema 12:</b> Diagrama de síntese dos derivados benzilideno-imidazolidínicos	83

<b>Esquema 13:</b> Reação de síntese da 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	84
<b>Esquema 14:</b> Mecanismo reacional da síntese da 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	84
<b>Esquema 15:</b> Reação de síntese da 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	85
<b>Esquema 16:</b> Mecanismo reacional da síntese da 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	85
<b>Esquema 17:</b> Reação de síntese da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	87
<b>Esquema 18:</b> Fragmentação proposta para os derivados 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	90

## Lista de Espectros

<b>Espectro 01</b> -	Espectro de Infravermelho do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	130
<b>Espectro 02</b> -	Espectro de Infravermelho da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona	131
<b>Espectro 03</b> -	Espectro de Infravermelho da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	132
<b>Espectro 04.</b> -	Espectro de Infravermelho da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	133
<b>Espectro 05</b> -	Espectro de Infravermelho da 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	134
<b>Espectro 06</b> -	Espectro de Infravermelho da 3-(4-fluor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	135
<b>Espectro 07</b> -	Espectro de Infravermelho da 3-(4-fenilbenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	136
<b>Espectro 08</b> -	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	137

<b>Espectro 09</b> -	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona	138
<b>Espectro 10</b> -	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	139
<b>Espectro 11</b> -	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	140
<b>Espectro 12</b> -	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	141
<b>Espectro 13</b> -	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-fluor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	142
<b>Espectro 14</b> -	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-fenilbenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	143
<b>Espectro 15</b> -	Espectro de massa da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona	144
<b>Espectro 16</b> -	Espectro de massa da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	145
<b>Espectro 17</b> -	Espectro de massa da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	146

- Espectro 18** - Espectro de massa da 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 147
- Espectro 19** - Espectro de massa da 3-(4-fluor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 148
- Espectro 20** - Espectro de massa da 3-(4-fenilbenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 149

## Abreviaturas

$\delta$  - Deslocamento químico

°C - Grau Celsius

$\mu\text{g}$  - Micrograma

AcOEt – Acetato de etila

CAPES - Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior

$\text{CDCl}_3$  - Clorofórmio deuterado

$\text{CHCl}_3$  - Clorofórmio

cm - Centímetro

COFECUB – Comité Français d'Evaluation de la Cooperation Universitaire avec le Brésil

d - Dublete

DMSO - Dimetilsulfóxido

EtOH - Etanol

g - Grama

Hz - Hertz

ITEP - Fundação Instituto de Tecnologia do Estado de Pernambuco

IV - Infravermelho

J - Constante de acoplamento

LPSF - Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos

m - Multiplete

m/z - Massa/carga

MAC - Complexo *Mycobacterium avium*

MeOH - Metanol

Mhz - Megahertz

mL - Mililitro

mm - Milímetro

NCI - National Cancer Institute



nm - Nanômetro

P.F - Ponto de fusão

P.M. - Peso molecular

PAS - Ácido *para*-aminossalicílico

pH - Potência hidrogeniônica

ppm - Partes por milhão

Rdt. - Rendimento

Rf - Razão de frente

RMN<sup>1</sup>H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s - Singlete

t - Triplete

## Resumo

A diversidade de atividade biológica atribuída aos núcleos tiazolidínico, imidazolidínico e acridínico orientou nosso trabalho na busca de novos agentes quimioterápicos. A preparação do derivado acridino-tiazolidínico foi realizada por uma adição do tipo Michael da tiazolidina-2,4-diona substituída com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila. Os compostos benzilideno-imidazolidínicos foram preparados fazendo-se reagir o intermediário 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona com cloretos ou brometos de benzila substituídos. As estruturas foram devidamente comprovadas por de espectrometria de massa, espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Os testes de atividade antimicrobiana realizados demonstraram que o composto 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona apresentou atividade frente a *Serratia marcescens*.

## Résumé

La diversité d'activité biologique attribuée aux noyaux thiazolidiniques, imidazolidiniques et acridiniques a orienté notre travail vers la recherche de nouveaux agents chimiothérapeutiques. La préparation du dérivé acridino-thiazolidinique a été réalisée par une addition du type Michael de la thiazolidine-2,4-dione substituée par l'ester 2-cyano-acridina-9-yl-acrylate d'éthyle. Les composés benzylideno-imidaxolidiniques ont été préparés en faisant réagir l'intermédiaire 5-(4-bromo-benzylideno)-1-méthyle-2-thio-imidazolidine-4-one avec des chlorates ou bromates de benzyle substitués. Les structures ont été soigneusement vérifiées par la spectrométrie de masse, la spectroscopie à infrarouge et la résonance magnétique nucléaire d'hydrogène. Les tests d'activité anti-microbienne réalisés ont démontré que le composé 3-benzyle-5-(4-bromo-benzylideno)-1-méthyle-2-thio-imidazolidine-4-one a présenté une activité face au *Serratia marcescens*.

# 1. INTRODUÇÃO

---

Desde que direcionou suas observações na busca de novas drogas que pudessem minimizar seus sofrimentos ou curá-los totalmente, a longevidade do homem vem aumentando cada vez mais.

O início da utilização de drogas para o tratamento de doenças data de épocas que antecedem a história escrita. As primeiras drogas usadas foram aquelas obtidas de fontes naturais, extraídas principalmente de plantas superiores e destinadas à terapia contra doenças infecciosas. Antigas civilizações como chineses, hindus, maias e povos do mediterrâneo constataram os poderes terapêuticos de plantas e de minerais. Sabe-se que índios brasileiros usavam a raiz da ipeca no tratamento da disenteria e da diarreia; de fato, esta planta possui a emetina, droga de eficácia comprovada nesses males.

Com os progressos alcançados na química, as substâncias puras, de estrutura definida, foram preferidas em relação aos extratos brutos. A partir de então, a procura de novas drogas de origem sintética ou semi-sintética foi intensificada, dando um grande impulso à Química Medicinal, ciência que trata da invenção, descoberta, planejamento, identificação e preparação de agentes biologicamente ativos, assim como o conhecimento, a nível molecular, do metabolismo, das interações com receptores, que determinam a atividade biológica e da construção de relações estrutura-atividade.

Em geral, o desenvolvimento de novos agentes terapêuticamente úteis visa três aspectos principais: (a) aumento da atividade biológica; (b) redução dos efeitos colaterais; e (c) promoção de uma eficiente forma de administração da droga para o paciente. Na busca desses agentes, o método da modificação molecular é bastante utilizado e consiste basicamente em tomar uma substância química bem determinada e de ação biológica conhecida, como protótipo, e daí sintetizar e ensaiar novos

compostos que lhes sejam análogos estruturais (GRINGAUZ, 1997). As variações estruturais conferem novas propriedades físicas e alteram a reatividade de uma molécula, que por sua vez causam mudanças na distribuição nas células e nos tecidos, no acesso aos centros ativos de enzimas e receptores, nas velocidades de reação em tais centros e nos modelos de excreção. Mesmo uma alteração aparentemente muito pequena na estrutura química pode revelar efeitos biológicos que haviam estado latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais da droga.

Embora a presença de um grupo químico específico não pressuponha necessariamente que a molécula terá determinada atividade biológica, visto que esta é função da molécula como um todo, os grupos presentes ou introduzidos numa substância são importantes por dois motivos: (a) podem ser essenciais para a manifestação de determinada ação biológica, em razão de sua reatividade química ou da disposição espacial; e (b) podem modificar a intensidade de determinada ação biológica, em consequência dos efeitos característicos que exercem (LEDNICER, 1998). Para se ter atividade biológica máxima, porém, importa que a reatividade esteja situada dentro de certos limites. Por um lado, grupos demasiadamente reativos – que reagem facilmente com vários centros celulares – talvez impeçam que a droga atinja o alvo desejado. Por outro, grupos pouco reativos podem tornar desprezível a atividade biológica do fármaco.

PATRICK (1997) cita as estratégias de síntese de análogos mais usadas pelos químicos medicinais na busca de novas drogas: (a) variação de grupos substituintes; (b) extensão da estrutura; (c) contração/extensão da cadeia; (d) contração/expansão de anéis; (e) variações de anéis; (f) isósterismo; (g) simplificação da estrutura; e (h) rigidificação da estrutura. No presente trabalho utilizou-se estratégias de modificação molecular na síntese dos novos derivados acridino-tiazolidínico e benzilidenoimidazolidínicos.

Por razões químicas (facilidade de obtenção como substâncias de partida em sínteses orgânicas, atuação como grupos bloqueadores ou dirigentes durante

processos de síntese de compostos aromáticos, ...) e farmacológicas, variações de grupos substituintes no composto protótipo utilizando halogênios são promissoras, pois oferecem a oportunidade de se obter drogas potencialmente bioativas.

Os efeitos produzidos pela substituição por halogênios podem ser: (a) puramente físicos, como no caso dos anestésicos gerais e anti-sépticos, em que a atividade biológica está correlacionada com às propriedades físicas, tais como lipossolubilidade, tensão superficial e pressão de vapor; (b) resultado direto da reatividade química do halogênio com alvos celulares; e (c) combinação dos efeitos químicos e físicos. O interesse nesse tipo de modificação molecular prende-se a fatores estéricos e eletrônicos característicos dos halogênios. De fato, os halogênios têm volume atômico substancialmente maior do que o hidrogênio; por outro lado, com exceção da ligação C-F, as ligações C-halogênio são mais fracas do que C-H (CAREY, SUNDBERG, 1993).

Em muitos compostos halogenados a ação biológica exercida por esses átomos deve-se ao efeito estérico. Por exemplo, verifica-se que a 9- $\alpha$ -halo-substituição na cortisona e no cortisol aumenta a atividade biológica na seguinte ordem: H < F < Br < I. No caso da tiroxina, os volumosos átomos de iodo impedem a rotação livre em torno da ligação éter e mantém os planos dos anéis aromáticos em posição perpendiculares entre si. Outro exemplo é representado pelo bretílio; a substituição do bromo por outros halogênios ou grupos, tais como o  $-CH_3$  ou  $-NO_2$ , não altera a sua atividade, comprovando função meramente estérica do halogênio.

Os efeitos eletrônicos exercidos pelos halogênios são de dois tipos: indutivos  $-I$ , em virtude de sua avidez por elétrons, e de ressonância  $+R$ , graças à sua alta densidade eletrônica, em consequência de possuírem três pares de elétrons não compartilhados. Diversos compostos bacteriostáticos e fungicidas têm realçado a sua atividade farmacológica quando estão presentes um ou mais halogênio. O mesmo ocorre com os anestésicos locais, tais como os derivados halogenados da procaína: a

maior atividade daqueles fármacos está relacionada, não só com os efeitos eletrônicos, mas também com fatores estéricos.

A introdução de grupos alquílicos é importante na modificação molecular de fármacos conhecidos. Se um ligante possui grupos funcionais, como álcool, fenol ou amino, acessíveis a grupos alquílicos, então cadeias alifáticas de vários tamanho e volume (metil, etil, propil, butil, isopropil, isobutil, *terc*-butil, ...) podem ser a ele ligadas. A introdução desses grupos pode alterar a basicidade e/ou lipofilicidade de drogas, provocando, então, não apenas modificações nas interações com os sítios receptores, mas também nos fenômenos de absorção e de transporte através dos diversos compartimentos celulares. Por exercerem efeitos sobre as propriedades físicas –tais como solubilidade, difusibilidade ou tensão superficial– de uma substância, os grupos alquílicos influem consideravelmente na atividade biológica. Como exemplo de fármacos em que esses efeitos foram conseguidos, podem ser citados certos anti-sépticos, os fungicidas e bactericidas fenólicos e vários anestésicos (PATRICK, 1997).

Os anéis aromáticos são comumente envolvidos em interações do tipo Van Der Waals com regiões hidrofóbicas planas do sítio de ligação. Se o anel é hidrogenado, como o anel do ciclo-hexano, a estrutura perde a planaridade e interage menos eficientemente com o sítio de ligação. As interações de Van Der Waals surgem pelo fato da distribuição eletrônica de grupos apolares não ser totalmente regular ou simétrica, resultando em áreas transitórias de maior e de menor densidade eletrônica na molécula, provocando, então, interações com áreas de menor e de maior densidade na molécula alvo.

A aplicação do conceito de isosterismo é bastante usada no planejamento de novas drogas: isósteros são átomos ou grupos de átomos que têm a mesma valência, ou seja, mesmo número de elétrons periféricos. Por exemplo, SH, NH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub> são isósteros de OH, enquanto S, NH e CH<sub>2</sub> são de O. Os isósteros caracterizam-se por propriedades físicas semelhantes (FRIEDMAN, 1951, LANGMUIR, 1919). Atualmente consideram-se como isósteros também os grupos que possuem configurações

estéricas e eletrônicas semelhantes, a despeito do número de elétrons compreendidos (FOYE *et al.*,1995).

A extensão da estrutura constitui uma estratégia de modificação molecular que tem sido utilizada com sucesso pelos químicos medicinais. Consiste basicamente em introduzir grupos químicos que atuam como ligantes em posições determinadas de compostos bioativos de forma a obter, de acordo com a espécie química que está sendo introduzida, novos pontos de interação com os receptores.

No presente trabalho, na preparação dos derivados benzilideno-imidazolidínicos, foram utilizadas algumas das estratégias de modificação molecular preconizadas na literatura, como a entrada na molécula de halogênios e dos grupamentos metil e fenil, assim que a substituição isostérica. Na preparação dos derivado acridino-tiazolidínico, a acridina foi adicionada ao núcleo tiazolidínico.



## **2. OBJETIVOS**

---

### **2.1. Geral**

Contribuir na busca de novos agentes quimioterápicos mais seletivos.

### **2.2. Específicos**

Preparação, por síntese orgânica, de novos derivados bioisómeros tiazolidínicos e imidazolidínicos.

Elucidação das estruturas químicas dos compostos sintetizados pelos métodos espectroscópicos de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e espectrometria de massa.

Avaliação da atividade antimicrobiana dos derivados obtidos frente a bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, álcool-ácido-resistentes e fungos filamentosos e leveduriformes.

# **PARTE I - QUÍMICA**

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

---

O uso de medicamentos por antigas civilizações desempenhou um importante papel na melhoria do sofrimento humano. Substâncias minerais e originárias de plantas e animais foram empregadas durante toda a história da humanidade.

Com o início do desenvolvimento da Química Orgânica como ciência em princípios do século XIX, teve início uma nova fase: o isolamento dos componentes ativos de produtos de origem natural.

Simultaneamente foram sintetizados os primeiros fármacos como os salicatos, a acetanilida, o hidrato de cloral e os nitritos de amila.

Algumas daquelas substâncias naturais e sintéticas ainda hoje se encontram em uso, como a quinina e a emetina, contra doenças parasitárias; cardio-glicosídeos como os da *Digitalis* e *Strophantus* usados em problemas circulatórios; morfina como analgésico; acetanilida como febrífugo (KOROLKOLVAS, 1982).

Pesquisas biológicas e médicas experimentais começaram no final do século XIX com os trabalhos pioneiros de pesquisadores como: Claude Bernard, Louis Pasteur, Robert Koch, Joseph Lister e Paul Ehrlich.

Os importantes trabalhos de Ehrlich (1909) sobre a teoria de ação das drogas abriram, indiscutivelmente, caminhos para a Química Medicinal.

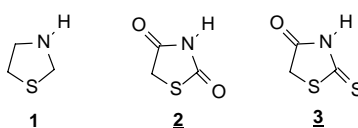
No período de 1900 a 1935 surgiram os primeiros medicamentos contra doenças parasitárias, foram introduzidos também os barbitúricos como soníferos, os compostos de mercúrio como diuréticos e os compostos orgânicos de iodo para contraste de Raios X.

Ao mesmo tempo isolaram-se substâncias ativas do próprio corpo, as vitaminas e os hormônios esteroidais (HARDMAN *et al.*, 1996).

A partir daí, as primeiras sínteses, parciais ou totais, de diversos compostos foram realizadas.

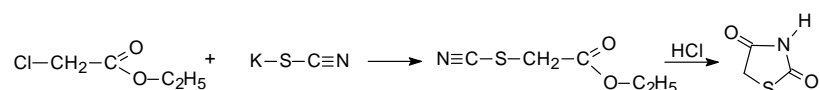
### 3.1. Tiazolidinonas

É bem conhecida a química dos compostos heterocíclicos que apresentam o núcleo tiazolidínico. Tanto as tiazolidinas 1, como os derivados da tiazolidinas-2,4-dionas 2 e da 2-tioxo-tiazolidin-4-onas 3 (Figura 01), são objetos de estudo em decorrência de suas reatividades químicas e de suas propriedades biológicas.



**Figura 01: Tiazolidina 1, tiazolidina-2,4-diona 2 e 2-tioxo-tiazolidin-4-ona 3**

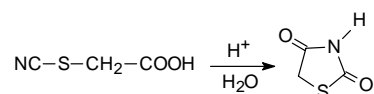
O sistema anelar tiazol foi reconhecido pela primeira vez na tiazolidina-2,4-diona, cuja preparação foi inicialmente desenvolvida pela reação de cloroacetato de etila e tiocianeto de potássio, em presença de ácido clorídrico, como mostrado na Figura 02 (HEINTZ, 1865; *apud* SPRAQUE, LAND,1957).



**Figura 02: Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir do cloroacetato de etila e tiocianeto de potássio**

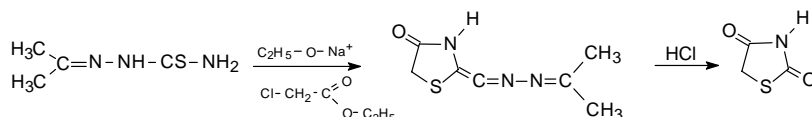
A seguir citaremos alguns dos métodos encontrados na literatura para obtenção da tiazolidina-2,4-diona.

A partir de tiocianetos, essas substâncias são preparadas por isomerização do ácido tiocianatoacético, em meio ácido (LIBERMANN, LAND, 1879; *apud* BROWN, 1961) (Figura 03).



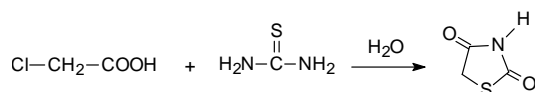
**Figura 03: Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir de tiocianetos**

Pela conversão da tiossemicarbazona em presença de etóxido de sódio e cloroacetato de etila em ácido clorídrico concentrado WILSON, BURNS (1922) também prepararam a tiazolidina-2,4-diona (Figura 04).



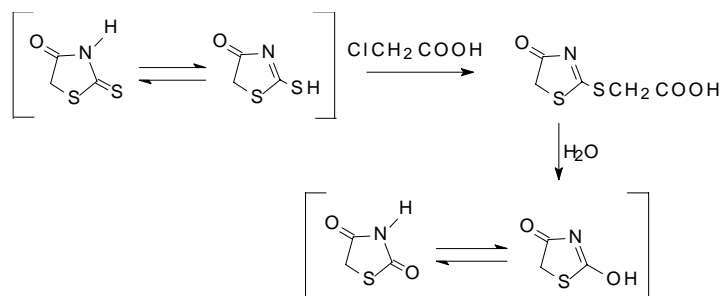
**Figura 04: Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir da tiossemicarbazona**

LIBERMANN e colaboradores (1948) mostraram outra possibilidade de obtenção da tiazolidina-2,4-diona pelo aquecimento do ácido cloroacético com a tiouréia, em presença de água (Figura 05).



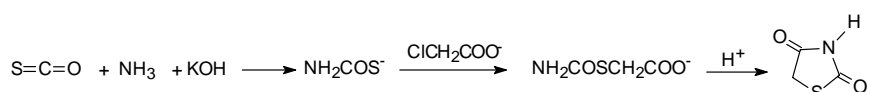
**Figura 05: Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir do ácido cloroacético e da tiouréia**

CROXALL e colaboradores (1953) prepararam a tiazolidina-2,4-diona pela conversão da 2-tioxi-tiazolidin-4-ona (rodanina), em presença do ácido cloroacético e da água (Figura 06).



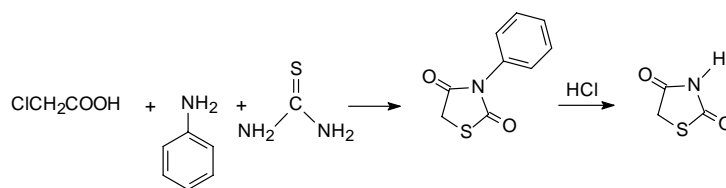
**Figura 06: Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir da rodanina**

As tiazolidinonas também podem ser obtidas através da reação do oxissulfeto de carbono com amônia, em presença de hidróxido de potássio (Figura 07). O processo de transformação da amônia em uma amina primária é adaptado para obtenção de tiazolidinas-2,4-diona N-substituídas (BROWN, 1961).



**Figura 07: Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir do oxissulfeto de carbono com amônia**

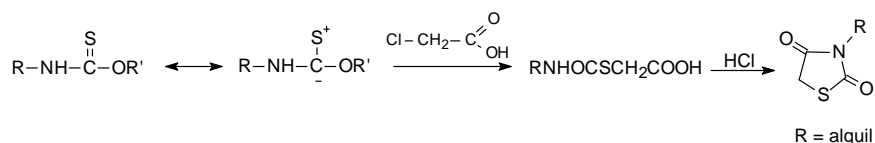
KOCHKANYAN e colaboradores (1978) obtiveram a tiazolidina-2,4-diona diferentemente, pelo aquecimento de tiouréia, do ácido cloroacético e da anilina, em presença de ácido clorídrico (Figura 08).



**Figura 08: Obtenção da tiazolidina-2,4-diona a partir da tiouréia, do ácido cloroacético e da anilina**

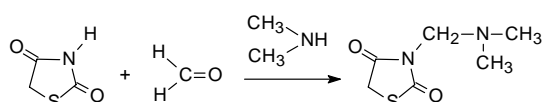
Em razão do amplo espectro de ação biológica, vários tipos de tiazolidinonas foram ou têm sido sintetizadas por substituições nas diversas posições do anel.

A tiazolidina-2,4-diona, substituída na posição 3 do anel, foi obtida por WHEELER, BARNES (1900); *apud* SPRAQUE, LAND (1957) a partir de tiocarbamatos, fazendo-se reagir ácido o cloroacético e etil tion-carbamato (Figura 09).



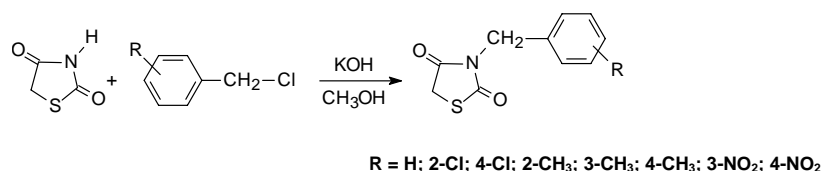
**Figura 09: Obtenção de tiazolidina-2,4-diona substituída a partir de tiocarbamatos**

A 3-(dimetil-amino-metil)-tiazolidina-2,4-diona foi preparada fazendo-se reagir a tiazolidina-2,4-diona e o formaldeído em presença de dimetilamina (BOMBARDIERI, TAURINS, 1955; *apud* BROWN, 1961) (Figura 10).



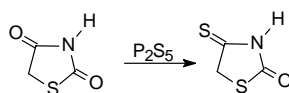
**Figura 10: Obtenção da 3-(dimetil-amino-metil)-tiazolidina-2,4-diona a partir do formaldeído e da dimetilamina**

BRADSHER e colaboradores (1956) sintetizaram vários derivados da 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona por dissolução, em metanol, do hidróxido de potássio, da tiazolidina-2,4-diona e cloretos de benzila substituídos (Figura 11).



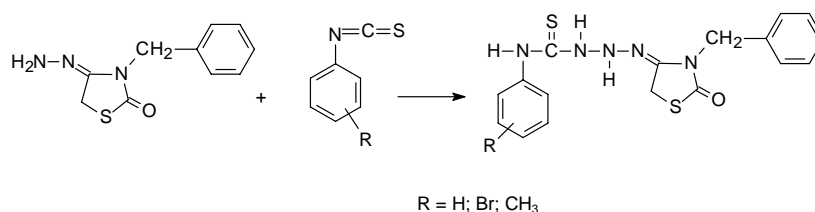
**Figura 11: Obtenção de derivados da 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona**

GRISHCHUK e colaboradores (1967); e posteriormente VALLS e colaboradores (1985) efetuaram a substituição do oxigênio da carbonila na posição 4 do anel da tiazolidina-2,4-diona pelo átomo de enxofre, em pentassulfeto de fósforo e de dioxano anidro, sob refluxo (Figura 12).



**Figura 12: Reação de tionização da tiazolidina-2,4-diona**

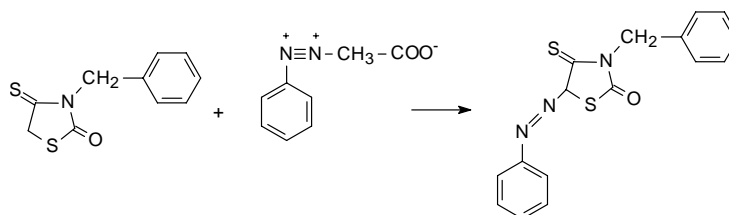
Fazendo-se reagir a 3-benzil-tiazolidin-2-ona-4-hidrazona com aril-isotiocianatos, OMAR e colaboradores (1985) obtiveram derivados 3-benzil-tiazolidin-2-ona-4-tiossemicarbazonas (Figura 13).



**Figura 13: Obtenção de 3-benzil-tiazolidin-2-ona-4-tiossemicarbazonas**

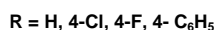
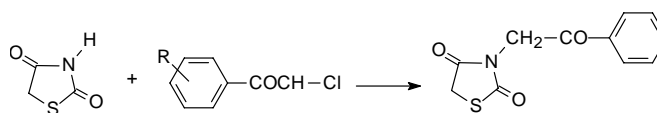


Derivados da 3-benzil-4-tioxo-5-arylazo-tiazolidin-2-ona foram obtidos por LABOUTA e colaboradores (1987) pela reação de 3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona com aminas aromáticas, em solução de ácido acético glacial, na presença de nitrito de sódio (Figura 14).



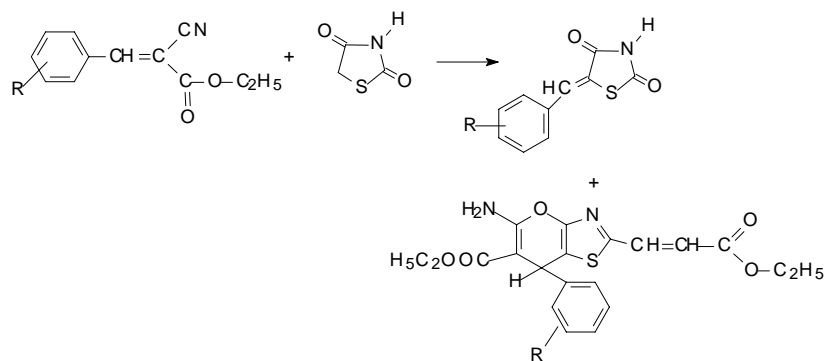
**Figura 14: Obtenção de derivados da 3-benzil-4-tioxo-5-arylazo-tiazolidin-2-ona**

LIMA e colaboradores (1994) prepararam derivados da 3-fenacil-tiazolidina-2,4-diona a partir da reação da tiazolidina-2,4-diona com cloretos de fenacila substituídos, em hidróxido de potássio e metanol (Figura 15).



**Figura 15: Obtenção de derivados da 3-fenacil-tiazolidina-2,4-diona**

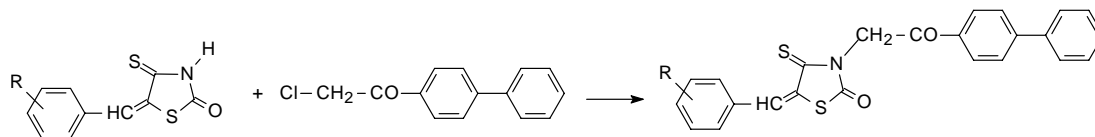
Quando a tiazolidina-2,4-diona reage com o 2-ciano-3-fenil-acrilato de etila podem formar dois produtos (GUARDA *et al.*, 1997) (Figura 16).



R = 3-Cl; 4-Cl; 3,4-Cl<sub>2</sub>; 4-Br

**Figura 16: Reação da tiazolidina-2,4-diona com 2-ciano-3-fenil-acrilato de etila**

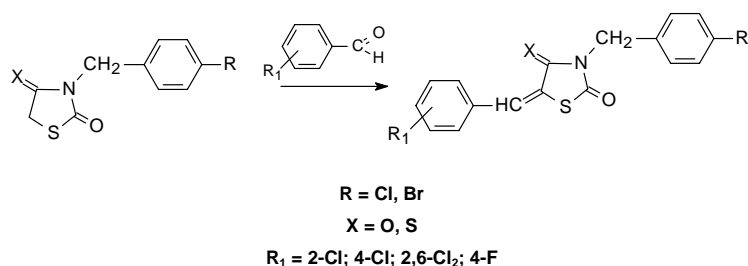
Recentemente, BRANDÃO e colaboradores (1997) obtiveram derivados da 3-(4-fenil-fenacil)-5-benzilideno-4-tioxo-tiazolidin-2-ona a partir da 4-tioxo-tiazolidin-2-ona (Figura 17).



R = H; 4-Cl; 2,4-Cl<sub>2</sub>; 3,7-Cl<sub>2</sub>; 4-Br; 4-F; 4-OCH<sub>3</sub>; 4-CH<sub>3</sub>

**Figura 17: Obtenção de derivados da 3-(4-fenil-fenacil)-5-benzilideno-4-tioxo-tiazolidin-2-ona**

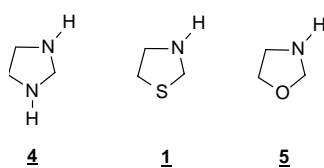
Posteriormente, derivados 3-(4-halo-benzil)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-dionas e 3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-5-arilideno-tiazolidin-2-onas foram preparados em meio acético, por condensação entre aldeídos aromáticos e 3-(4-bromo-benzil)-, 3-(4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas e 3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-onas (ALBUQUERQUE *et al.*, 1999) (Figura 18).



**Figura 18: Obtenção de derivados 3-(4-bromo-benzil)-; 3-(4-cloro-benzil)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-dionas e 3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-5-arilideno-tiazolidin-2-onas**

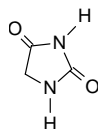
### 3.2. Imidazolidinonas

As imidazolidinas 4 são heterociclos pentagonais isósteros das tiazolidinas 1 e das oxazolidinas 5 que possuem dois átomos de nitrogênio no anel (Figura 19).



**Figura 19: Imidazolidina 4, tiazolidina 1 e oxazolidina 5**

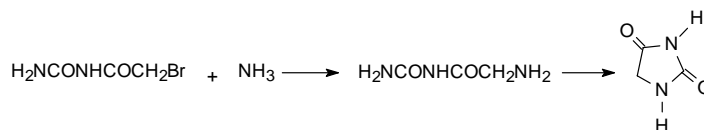
A imidazolidina-2,4-diona foi descoberta por BAYER (1861; *apud* FINKBEINER, 1965), o sistema deste anel desperta grande interesse, devido sobretudo à sua ocorrência na natureza (DUTCHER *et al.*, 1945) (Figura 20).



**Figura 20: Imidazolidina-2,4-diona**

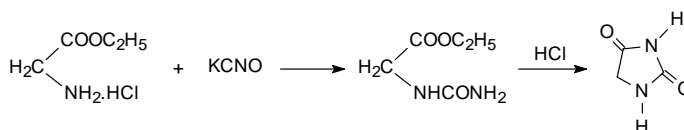
Tanto as imidazolidinas como os derivados da imidazolidina-2,4-diona são intensamente estudadas. Desenvolveram-se vários métodos de síntese da

imidazolidina-2,4-diona. Esse composto foi sintetizado pela primeira vez por BAYER (1875) através da reação da bromo-acetiluréia com amônia alcoólica, sob aquecimento (Figura 21).



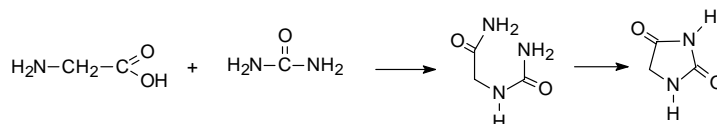
**Figura 21: Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir de bromo-acetiluréia com amônia**

Encontram-se, na literatura, outros métodos de obtenção da imidazolidina-2,4-diona, como o utilizado por HARRIES, WEISS (1900) que utilizaram éster etílico de glicina e cianato de potássio, em presença de ácido clorídrico (Figura 22).



**Figura 22: Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir de éster etílico de glicina e cianato de potássio**

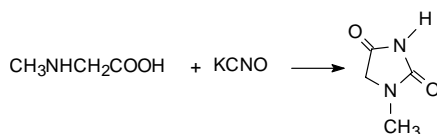
KOCHKANYAN e colaboradores (1978) sintetizaram a imidazolidina-2,4-diona a partir de glicina e uréia em ácido sulfúrico e ácido acético (Figura 23).



**Figura 23: Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir de glicina**

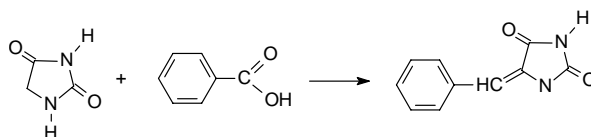
Na literatura são também citadas outras metodologias que permitem a formação do anel e sua respectiva condensação, a qual conduz à obtenção de derivados imidazolidínicos substituídos.

MILLER, ROBSON (1938) realizaram a ciclização do anel 1-metil-imidazolidina-2,4-diona, através da reação de sarcosina com o cianato de potássio (Figura 24).



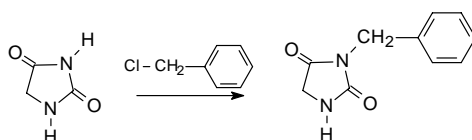
**Figura 24: Obtenção da 1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir de sarcosina e cianato de potássio**

WHEELER, HOFFMANN (1911) prepararam derivados imidazolidínicos por condensação da imidazolidina-2,4-diona com benzaldeídos substituídos na presença de acetato de sódio e anidrido acético (Figura 25).



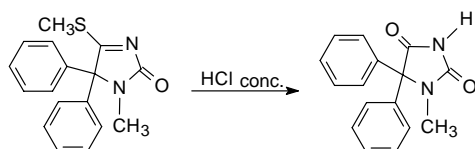
**Figura 25: Reação de condensação da imidazolidina-2,4-diona com benzaldeídos substituídos**

Para a obtenção da 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona foi promovida a reação da imidazolidina-2,4-diona e do cloreto de benzila, em sódio metálico/metanol LO *et al.* (1953), hidróxido de potássio BRADSHER e colaboradores (1956) ou hidróxido de sódio FINKBEINER (1965) (Figura 26).



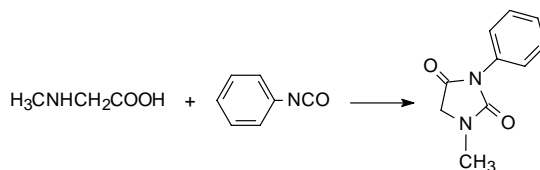
**Figura 26: Obtenção da 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona com cloreto de benzila**

LEMPERT, ZAUER (1965) descreveram a hidrólise da 1-metil-4-metilmercapto-5,5-difenil-3-imidazolin-2-ona, em ácido clorídrico concentrado, como método de obtenção da 5,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona (Figura 27).



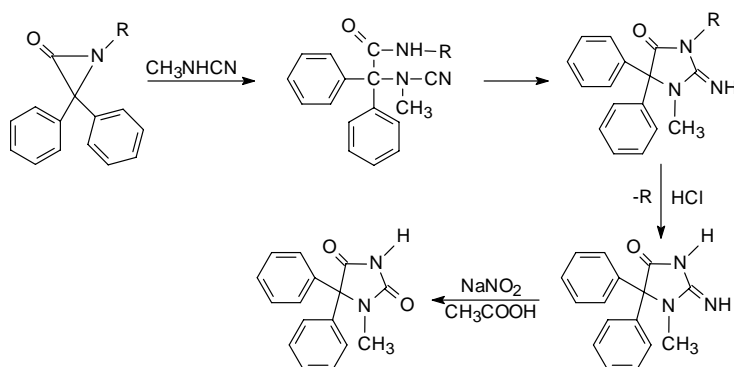
**Figura 27: Obtenção da 5,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona**

Sintetizaram-se a 1-metil-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona dissolvendo a sarcosina (ácido 1-metil-2-amino etanóico), em uma mistura de hidróxido de potássio e água, seguida da adição do isocianato de fenila (FINKBEINER, 1965; CEGAN, VECERA, 1984) (Figura 28).



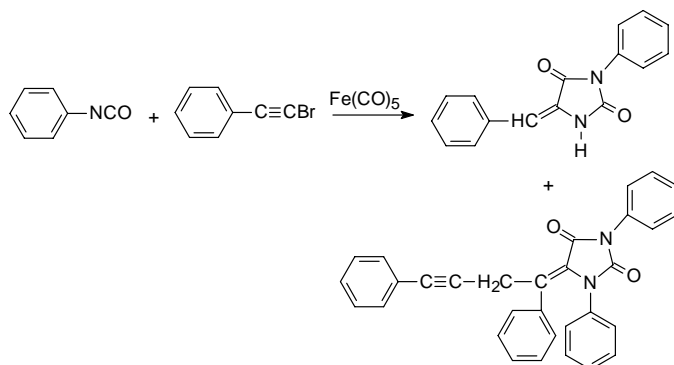
**Figura 28: Obtenção da 1-metil-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona**

Outro método para a síntese do derivado 1-metil-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona parte da aziridinona (SIMIG, LEMPERT, 1974; SMIG *et al* 1975) (Figura 29).



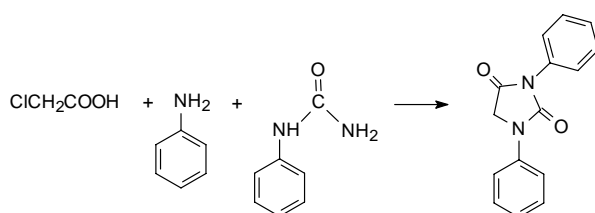
**Figura 29: Obtenção da 1-metil-5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona a partir da aziridinona**

AGAWA e colaboradores (1975) obtiveram derivados da 5-benzilideno-1,3-difenil-imidazolidina-2,4-diona (Figura 30).



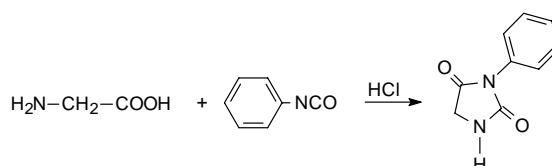
**Figura 30: Obtenção da 5-benzilideno-1,3-difenil-imidazolidina-2,4-diona**

A 1,3-difenil-imidazolidina-2,4-diona pode ser obtida fazendo-se reagir quantidades equimolares de ácido monocloroacético, N-feniluréia e anilina (KOCHKANYAN *et al.*, 1978) (Figura 31).



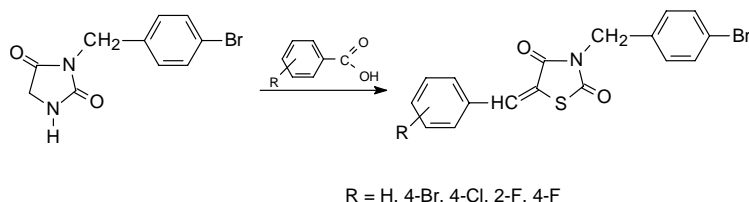
**Figura 31: Obtenção da 1,3-difenil-imidazolidina-2,4-diona**

Para preparação do derivado 3-fenil-imidazolidina-2,4-diona fez-se uma condensação da glicina com isocianato de fenila, em meio alcalino, seguida pela ciclização do produto em ácido clorídrico concentrado (SHALABY *et al.*, 1979) (Figura 32).



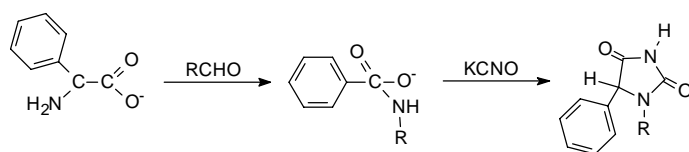
**Figura 32: Obtenção da 3-fenil-imidazolidina-2,4-diona**

AMORIM e colaboradores (1992) sintetizaram derivados 3-(4-bromo-benzil)-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diônicos fazendo-se reagir a 3-(4-bromo-benzil)-imidazolidina-2,4-diona com benzaldeídos substituídos (Figura 33).



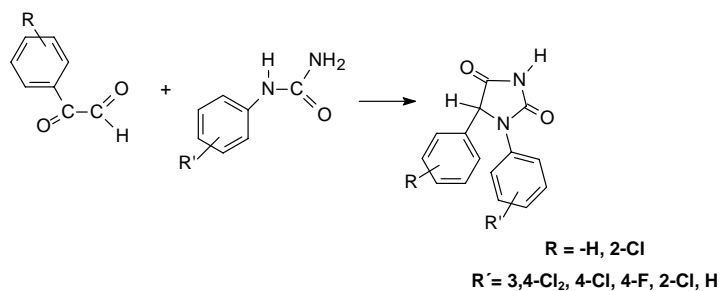
**Figura 33: Obtenção de derivados 3-(4-bromo-benzil)-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diônicos**

PENTASSUGLIA e colaboradores (1997) obtiveram imidazolidinas-2,4-dionas reagindo fenilglicina, benzaldeídos substituídos e cianato de potássio, em ácido acético (Figura 34).



**Figura 34: Obtenção de imidazolidinas-2,4-dionas a partir de fenilglicina, benzaldeídos substituídos e cianato de potássio.**

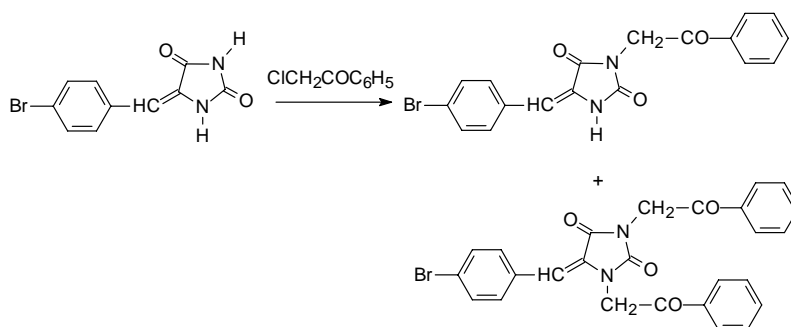
Para a obtenção da imidazolidina-2,4-diona substituída nas posições 1 e 5 pelo radical fenila, condensou-se fenilgloxais apropriados com fenil-uréias substituídas na presença de quantidades catalíticas de ácido clorídrico, em ácido acético glacial e etanol absoluto (Figura 35) (PENTASSUGLIA *et al.*, 1997).



**Figura 35: Obtenção de derivados 1,5-difenil-imidazolidínicos**



Os derivados 3-fenacil-5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona e 1,3-difenacil-5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona foram obtidos através do refluxo da 5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona com 2-cloroacetofenona em presença de hidróxido de sódio e etanol absoluto (ALBUQUERQUE *et al.*, 1999) (Figura 36).



**Figura 36: Obtenção de derivados 3-fenacil-5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona e 1,3-difenacil-5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona**

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

---

Apresentação geral dos métodos experimentais utilizados para obtenção dos derivados acridino-tiazolidínico e benzilideno-imidazolidínicos.

### 4.1. Equipamentos

#### 4.1.1. Espectroscopia

Os espectros dos compostos estudados foram realizados nos seguintes aparelhos:

#### **Espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV)**

Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer 1310 (**11**, **12a-c**) ou espectrofotômetro FTIR Bruker Modelo IFS 66, em pastilhas de KBr (**08** e **09**).

#### **Espectroscopia de ressonância nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H)**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram efetuados em espectrofotômetro Bruker AC 200 (**08** e **09**) ou em aparelho Varian Modelo Plus 300 MHz (**11**, **12a-c**).

#### **Espectrometria de Massa**

Os espectros de massa foram registrados sobre impacto eletrônico a 70 eV em espectrômetro R-1010C Delsi-Nermag (**11**, **12a-c**) ou espectrômetro HP 5987 (**08** e **09**). O pico dos isótopos M+1, M+2 e M+4, para os compostos sintetizados,

apresentando átomos de nitrogênio, enxofre, cloro e bromo, estão de acordo com as respectivas estruturas.

#### **4.1.2. Ponto de fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Quimis Modelo 340.27.

#### **4.2. Cromatografia**

As cromatografias analíticas em camada delgada foram efetuadas em placas Merck kieselgel 60 F<sub>254</sub>, de 0,25mm de espessura. As revelações foram feitas por luz ultravioleta (254 ou 320nm).

As cromatografias “flash” (sob pressão) foram realizadas em sílica gel 60 Merck (230-400 Mesh).

Todos os solventes utilizados nos sistemas de eluição possuíram especificação P.A.

#### **4.3. Drogas e solventes**

As drogas e solventes utilizados nas sínteses e purificações dos derivados acridino-tiazolidínicos e benzilideno-imidazolidínicos foram das marcas Merck ou Aldrich.

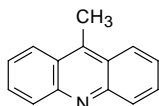
- 1-metil-glicina
- 4-bromo-benzaldeído
- acetato de etila
- acetato de sódio
- ácido acético
- ácido cloroacético

- ácido sulfúrico
- argônio
- benzeno
- brometo de 4-bromo-benzil
- brometo de 4-fenil-benzil
- brometo de 4-flúor-benzil
- cianoacetato de etila
- cloreto de 4-cloro-benzil
- cloreto de 4-metil-benzil
- cloreto de zinco
- clorocromato de piridínio (PCC)
- clorofórmio
- clorofórmio deuterado
- diclorometano
- difenilamina
- dimetilsulfóxido deuterado
- etanol
- éter etílico
- hidróxido de potássio
- hidróxido de sódio
- metanol
- *n*-hexano
- piperidina
- sulfato de magnésio
- tiocianato de amônio
- tiouréia
- tolueno

## 4.4. Métodos

### 4.4.1. Obtenção da 9-metil-acridina

A difenilamina (2,5g-0,0147mols), o ácido acético (2,5mL) e o cloreto de zinco (10g-0,0734mols) foram aquecidos a uma temperatura de 220°C, durante 6 horas. A mistura reacional foi tratada inicialmente com uma solução recém preparada de ácido sulfúrico a 10% e, em seguida, alcalinizada através da adição de uma solução de amônia a 30%. A 9-metil-acridina foi isolada através de uma extração com tolueno, e concentrada à secura em rotaevaporador a uma temperatura de 50°C. O produto obtido foi purificado através de cromatografia “flash” em sílica gel 60, utilizando como sistema de eluição *n*-hexano/AcOEt 7:3.



**C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N**      **M=193**

Rdt.: 40%

Ponto de Fusão: 115-117°C

Ponto de Fusão: 118-118,5°C (TSUGE *et al.*, 1963)

Rf: 0,59; *n*-hexano/AcOEt 7:3

**RMN<sup>1</sup>H ( δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>):** CH<sub>3</sub>: 3,13 (s, 3H)

Prótons aromáticos: 8,42 - 8,38 (m,2H)

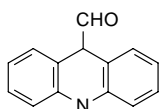
8,17 - 8,12 (m,2H)

7,87 - 7,81 (m,2H)

7,66 - 7,60 (m,2H)

#### 4.4.2. Obtenção da acridina-9-carboxaldeído

Inicialmente foram colocados, em um balão de duas bocas, o clorocromato de piridínio (PCC) (2,0392g-0,0094mols) e o sulfato de magnésio (5,0980g-0,0423mols) em presença de diclorometano anidro (51mL). A mistura reacional foi agitada e logo em seguida a 9 metil-acridina (1,7264g-0,0089mols) foi adicionada. A agitação foi mantida à temperatura ambiente e sob uma atmosfera inerte durante 18 horas. O composto acridina-9-carboxaldeído foi extraído do meio reacional com éter etílico e evaporado à secura. O aldeído obtido foi purificado através de cromatografia “flash” em sílica gel 60, utilizando como sistema de eluição *n*-hexano/AcOEt 6:4.



**C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N**      **M=207**

Rdt.: 55%

Rdt.: 62% (MOSHER, NATALE, 1995)

Ponto de Fusão: 151-152°C

Ponto de Fusão: 147°C (TSUGE *et al.*, 1963)

Rf: 0,35; *n*-hexano/AcOEt 6:4

**RMN<sup>1</sup>H ( δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>):** CHO: 11,67 (s, 1H)

Prótons aromáticos: 8,25 - 8,22 (m, 2H)

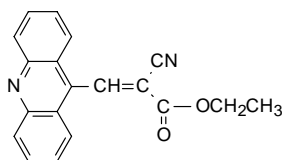
7,75 - 7,70 (m, 2H)

7,55 - 7,52 (m, 2H)

7,28 - 7,22 (m, 2H)

#### 4.4.3. Obtenção do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila

Em um balão de fundo redondo foram introduzidos a acridina-9-carboxaldeído (2,1821g-0,0105mols) e o cianoacetato de etila (3mL) em presença de piperidina (250 $\mu$ L), como catalisador, e benzeno anidro (50mL), como solvente. A mistura reacional foi aquecida a refluxo a uma temperatura de 110 $^{\circ}$ C, durante 8 horas. O éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila foi guardado na geladeira por 12 horas. O éster cianocinâmico obtido foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel 60, *n*-hexano/AcOEt 6:4.



**C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

**M=302**

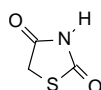
Rdt.: 49%

Ponto de Fusão: 170-171 $^{\circ}$ C

Rf: 0,44; *n*-hexano/AcOEt 7:3

#### 4.4.4. Obtenção da tiazolidina-2,4-diona

Em um balão adaptado a um condensador, adicionou-se a tiouréia (5g-0,0658mols), o ácido cloroacético (6,35g-0,0673mols), previamente dissolvido em 50mL de água. Aqueceu-se a mistura por 40 horas. Deixou-se o produto obtido em repouso por 24 horas na geladeira. Formaram-se cristais amarelos que foram purificados por cristalizações sucessivas em água destilada.



**C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S**            **M=117**

Rdt.: 86%

Ponto de Fusão: 122-123°C

Ponto de Fusão: 122°C (KOCHKANYAN *et al.*, 1978)

Rf: 0,51; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4

**IV (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** NH: 3115

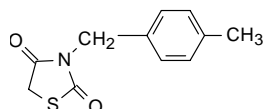
C=O: 1735, 1670

**RMN<sup>1</sup>H (  $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>):** CH<sub>2</sub>: 4,11 (s, 2H)

NH: 12,00 (s, 1H)

#### 4.4.5. Obtenção da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

O hidróxido de sódio (1,9g-0,0476mol) foi dissolvido em 10mL de uma solução EtOH/H<sub>2</sub>O 6:4. Esta solução foi adicionada, gota a gota, a uma suspensão de tiazolidina-2,4-diona (5,5712g-0,0476mols) em 10mL de uma solução EtOH/H<sub>2</sub>O 6:4. Dez minutos após, 7mL de cloreto de 4-metil-benzil foi adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura de 80°C durante 25 horas. Ao meio reacional adicionou-se gelo picado, ocorrendo a separação de um óleo. A 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona foi purificada por cromatografia “flash” em sílica gel 60 através de um gradiente de eluição CHCl<sub>3</sub> e CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 92:8.



**C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S**            **M=221**

Rdt.: 21%

Ponto de Fusão: 70-72°C

Rf: 0,68; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 92:8



IV (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : C=O: 1756, 1676

RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): CH<sub>2</sub>: 4,26 (s, 2H)

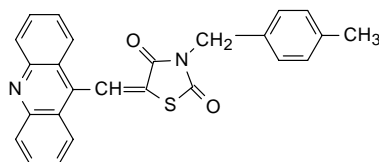
CH<sub>2</sub>: 4,61 (s, 2H)

CH<sub>3</sub>: 2,26 (s, 3H)

Prótons aromáticos: 7,14 (m, 4H)

#### 4.4.6. Obtenção da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona

Pelo aquecimento da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (189,6mg-0,0009mols), dissolvida em etanol anidro (8mL), com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila à temperatura de 80°C por 4 horas, observou-se a precipitação da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona, que foi filtrada e purificada através de lavagens com água destilada.



**C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S**      **M=410**

Rdt.: 96%

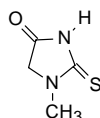
Ponto de Fusão: 198-199°C

Rf: 0,45; benzeno/AcOEt 9:1

#### 4.4.7. Obtenção da 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

Aqueceu-se a 1-metil-glicina (8,9g-0,1mol) e o tiocianato de amônio (22,8g-0,3mols) à temperatura de 140°C sob uma atmosfera de argônio durante 12 horas.

Observou-se a formação de um material semi-sólido de cor vermelho-tijolo, que cristalizou facilmente. Após o resfriamento, recuperou-se uma massa compacta, que foi triturada. A 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona foi purificada através de lavagens sucessivas com água destilada, depois com etanol e, por último, com *n*-hexano.



**C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>OS**            **M=129**

Rdt.: 55%

Ponto de fusão: 222-224°C

Ponto de fusão: 224°C (ROWLEY *et al.*, 1971)

Rf: 0,30; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (96:4)

**IV (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** N-H: 3170

C=O: 1720

C=S: 1540

**RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>):** NH:11,62 (s,1H)

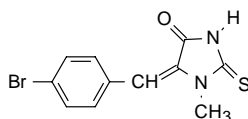
CH<sub>2</sub>: 4,19 (s,2H)

CH<sub>3</sub>: 3,11 (s,3H)

#### **4.4.8. Obtenção da 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona**

Em um balão de 100mL foram adicionados a 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (1,30g-0,01mols), o 4-bromobenzaldeído (2,78g-0,015mols), o acetato de sódio (2,5g-0,02976mols) e o ácido acético glacial (10mL). A mistura reacional foi aquecida por 3 horas a uma temperatura de 140°C. Observou-se a formação da 5-(4-bromo-

benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona através do precipitado de cor laranja que se formou durante o refluxo. Após a separação do produto obtido, este foi purificado por lavagem com água destilada e clorofórmio.



**C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>OS**      **M=297**

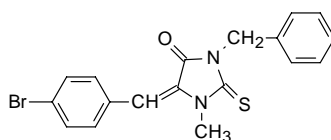
Rdt.: 59,6%

Ponto de fusão: 212°C

Rf: 0,30; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 94:6

#### 4.4.9. Obtenção da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Num balão de 25mL, foi colocado o derivado 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (590mg-0,002mols), dissolvido em 2mL de metanol e hidróxido de potássio (120mg-0,0022mols) dissolvidos em 3mL de metanol. Manteve-se a mistura sob agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente. Adicionou-se o brometo de benzila (430mg-0,0025mols), permanecendo o sistema reacional sob agitação durante 24 horas. Do precipitado formado, após filtração e lavagem com água destilada e éter etílico, obteve-se o composto.



**C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>OS**      **M=387**

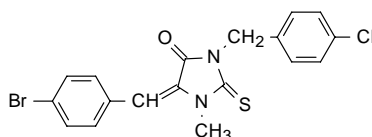
Rdt.: 80%

Ponto de fusão: 209-211°C

Rf: 0,90; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4

#### 4.4.10. Obtenção da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

Seguindo o mesmo protocolo do composto 4.4.9, a mistura de 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (590mg-0,002mols), dissolvidos em 2mL de metanol e hidróxido de potássio (120mg-0,0022mols), dissolvidos em 3mL de metanol, foi agitada por 1 hora, à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se o cloreto de 4-cloro-benzil (400mg-0,0025mols), mantendo-se a agitação por 24 horas. A 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona obtida foi purificada através de lavagens sucessivas com água destilada e éter etílico.



**C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClBrN<sub>2</sub>OS**

**M=421,5**

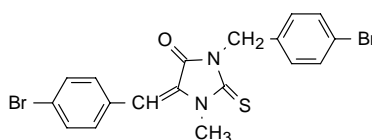
Rdt.: 52,2%

Ponto de fusão: 210°C

Rf: 0,87; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4

#### 4.4.11. Obtenção da 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

De acordo com a metodologia já descrita 4.4.9, a 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (590mg-0,002mols) foi dissolvida em 2mL de metanol e o hidróxido de potássio (120mg-0,0022mols), dissolvido em 3mL de metanol, foi agitada por 1 hora, à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se o brometo de 4-bromo-benzil (550mg-0,0025mols), mantendo-se a agitação por 24 horas. Para purificação, o composto obtido foi lavado com água destilada e éter etílico.



**C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS**

**M=466**

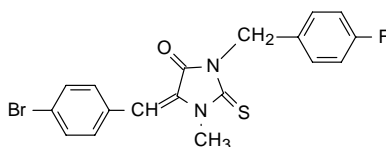
Rdt.: 84,2%

Ponto de fusão: 223-224°C

Rf: 0,90; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4

#### 4.4.12. Obtenção da 3-(4-flúor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

O hidróxido de potássio (120mg-0,0022mols), dissolvido em 3mL de metanol, foi adicionado à 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (590mg-0,002mols), dissolvida em 2mL de metanol. A mistura foi agitada por 1 hora, à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se o brometo de 4-flúor-benzila (470mg-0,0025mols), mantendo-se a agitação por 24 horas. A 3-(4-flúor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona obtida foi purificada através de lavagens sucessivas com água destilada e éter etílico.



**C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>OS**

**M=405**

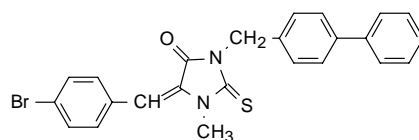
Rdt.: 49,3%

Ponto de fusão: 178-179°C

Rf: 0,77; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4

#### 4.4.13. Obtenção da 3-(4-fenilbenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

O hidróxido de potássio (120mg-0,0022mols), dissolvido em 3mL de metanol, e a 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (590mg-0,002mols), dissolvida em 2mL de metanol, foram agitados por 1 hora, à temperatura ambiente. Sob agitação, mantida por 24 horas, adicionou-se o brometo de 4-fenil-benzil (620mg-0,0025mols). O produto obtido foi purificado através de lavagens sucessivas com água destilada e éter etílico.



**C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>OS M=463**

Rdt.: 56,1%

Ponto de fusão: 166-168°C

Rf: 0,9; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

### 5.1. Derivado acridino-tiazolidínico

O heterociclo tiazolidínico, composto de partida do derivado acridino-tiazolidínico, possui os seguintes sítios ativos (Figura 37):

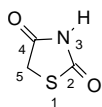


Figura 37: Tiazolidina-2,4-diona

- em posição 3, um grupamento NH;
- em posição 5, um grupamento metilênico ativado pela presença da carbonila da posição 4;
- em posição 4, o átomo de oxigênio do grupamento carbonílico.

O estudo da reatividade destes diferentes sítios e dos possíveis compostos obtidos também constitui objeto de nosso estudo. A introdução na posição 5 do grupamento acridina-9-il-metileno conduziu ao composto 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona (Figura 38).

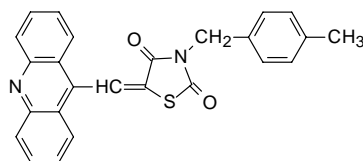
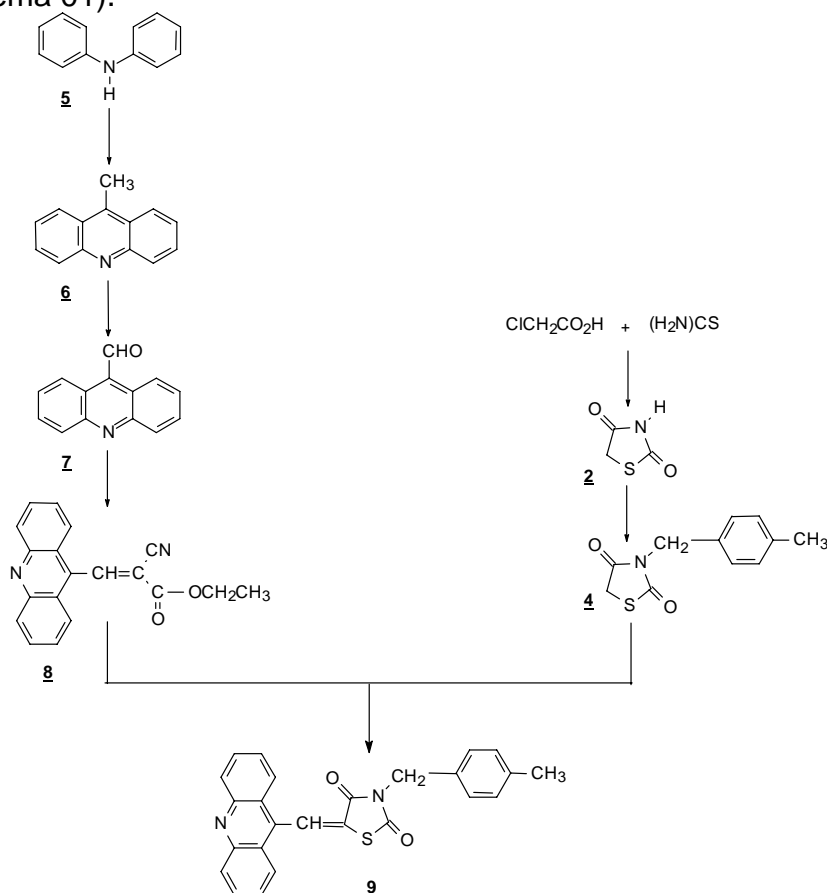


Figura 38: 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona

### 5.1.1. Via sintética

A 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona foi obtida, sinteticamente, em várias etapas. Inicialmente, obteve-se a tiazolidina-2,4-diona por reação da tiouréia com o ácido cloroacético. Numa segunda etapa a tiazolidina-2,4-diona reagiu com o cloreto de 4-metil-benzila, com a formação da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona. Paralelamente, obteve-se 9-metil-acridina através da reação da difenilamina com ácido acético glacial. A síntese do acridina-9-carboxaldeído foi realizada por uma reação de oxidação da 9-metil-acridina com o clorocromato de piridínio. Por sua vez, reagindo esse aldeído com o cianacetato de etila obteve-se o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila. Finalmente, a 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona sofre uma reação de adição pelo éster cianocinâmico, conduzindo ao produto final desejado (Esquema 01).

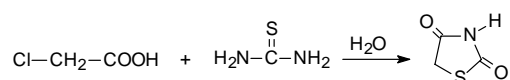


Esquema 01: Diagrama de síntese da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona



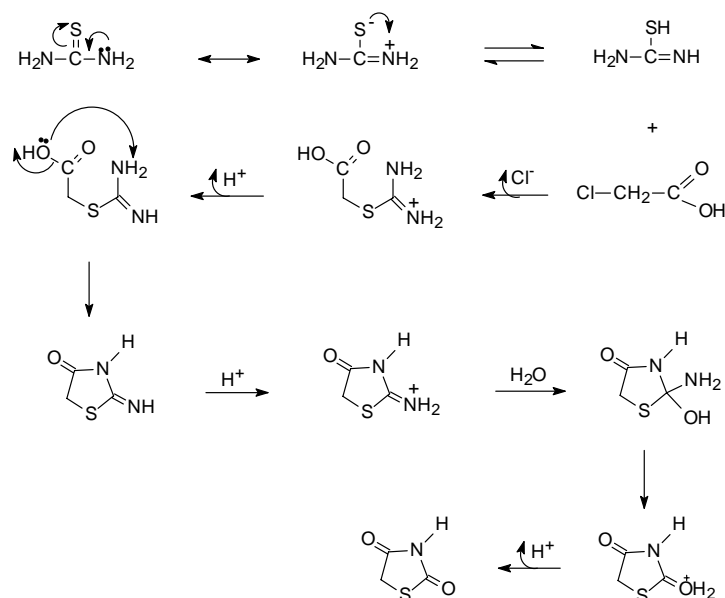
### 5.1.2. Reação de ciclização para obtenção da tiazolidina-2,4-diona

Através da reação da tiouréia com o ácido cloroacético, na presença de água destilada, obteve-se a tiazolidina-2,4-diona (LIBERMANN *et al.*, 1948) (Esquema 02).



Esquema 02: Reação de síntese da tiazolidina-2,4-diona

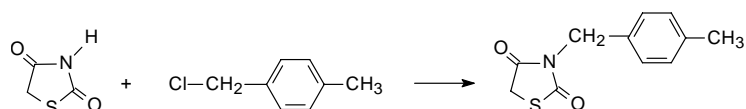
O mecanismo reacional para obtenção da tiazolidina-2,4-diona é explicado pelo ataque nucleofílico do par de elétrons livres do átomo de enxofre ao carbono 2 do ácido cloroacético, eliminando ácido clorídrico e levando à formação de um intermediário. Por ataque nucleofílico intramolecular do par de elétrons livres do nitrogênio do grupo amino ao carbono carbonílico, ocorre a ciclização, com eliminação de água. O grupo imino em posição 2 do ciclo sofre hidrólise, liberando amônia, conduzindo à tiazolidina-2,4-diona (Esquema 03).



Esquema 03: Mecanismo reacional da síntese da tiazolidina-2,4-diona

### 5.1.3. N-Alquilação da tiazolidina-2,4-diona

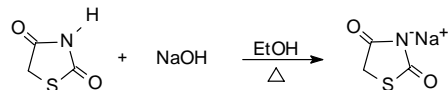
Pela reação da tiazolidina-2,4-diona com cloreto de 4-metil-benzil, obteve-se a 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (SHVAIKA, 1983) (Esquema 04).



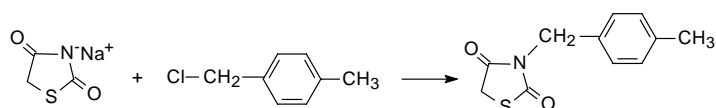
Esquema 04: Reação de síntese da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona

O mecanismo reacional é explicado de acordo com detalhamento dado a seguir. Em presença de hidróxido de sódio ocorre a formação do sal da tiazolidina-2,4-diona, devido à acidez do átomo de hidrogênio em posição 3 do anel. O sal formado promoveu, portanto, um ataque nucleofílico ao cloreto de 4-metil-benzil:

- Formação do sal da tiazolidina-2,4-diona:

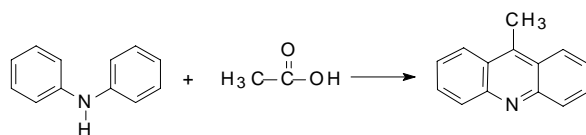


- Ataque nucleofílico do sal tiazolidínico:



### 5.1.4. Síntese da 9-metil-acridina

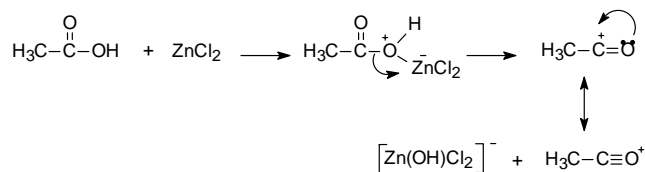
Segundo o método de BERNTHSEN (1884) *apud* TSUGE *et al.* (1963), a reação da difenilamina com o ácido acético conduz à 9-metil-acridina (Esquema 05).



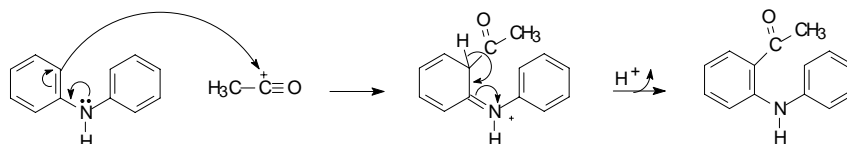
Esquema 05: Reação de síntese da 9-metil-acridina

Inicialmente, o ácido acético, em presença do cloreto de zinco, conduziu a formação de um intermediário, o íon acílio, que levou a acilação de Friedel Crafts da difenilamina. O composto acilado sofreu ciclização por adição do ácido sulfúrico, eliminando água.

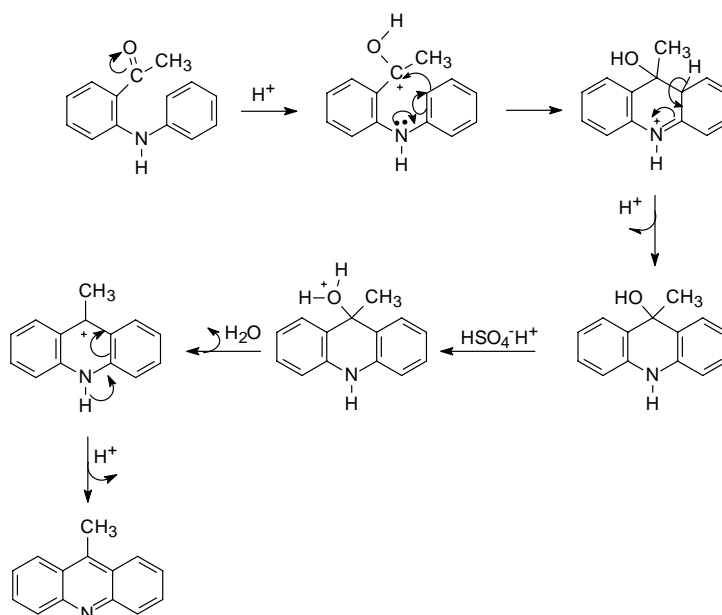
- Formação do íon acílio:



- Acilação da difenilamina:

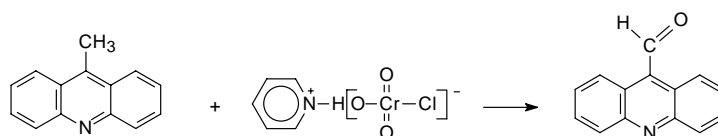


- Ciclização por adição de ácido sulfúrico:



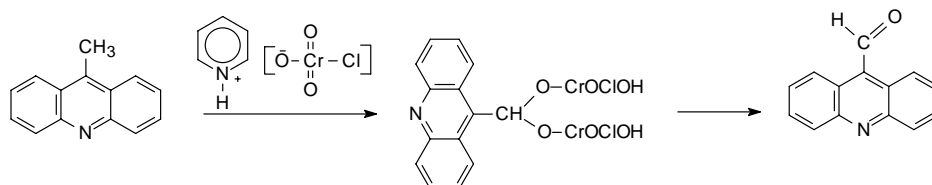
### 5.1.5. Síntese da acridina-9-carboxaldeído

Segundo MONTI (1936) *apud* MOSHER, NATALE (1995), a 9-metil-acridina pode sofrer uma reação de oxidação através da utilização de um agente oxidante específico, o clorocromato de piridínio (PCC), em presença de sulfato de magnésio e de diclorometano (Esquema 06).



Esquema 6: Síntese da acridina-9-carboxaldeído

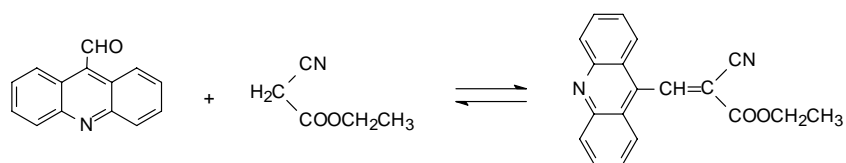
Com base nos trabalhos de AGARWAL e colaboradores (1990), sugere-se o seguinte mecanismo (Esquema 07):



Esquema 07: Mecanismo reacional da síntese da acridina-9-carboxaldeído

### 5.1.6. Síntese do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila

O éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila foi sintetizado segundo o método de COPE e colaboradores (1941). Trata-se de uma condensação do tipo Knoevenagel entre a acridina-9-carboxaldeído e o cianoacetato de etila, em solução benzênica, catalisada pela piperidina (Esquema 08).

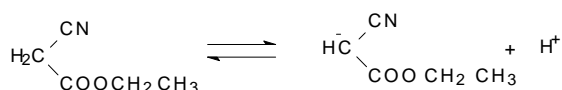


**Esquema 08: Reação de síntese do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila**

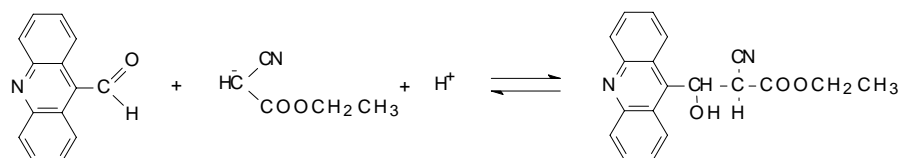
A reação é reversível e a formação do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila é favorecida pela eliminação de água na forma de mistura azeotrópica.

O mecanismo reacional, descrito por COPE e colaboradores (1941), se desenvolve em três etapas:

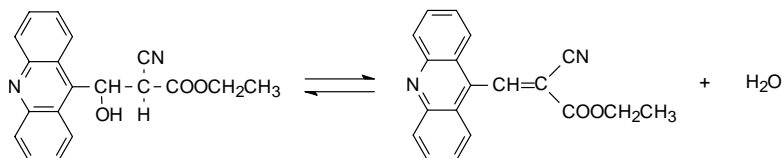
- Ionização do cianacetato de etila:



- Condensação com o acridina-9-carboxaldeído:



- Desidratação do éster:



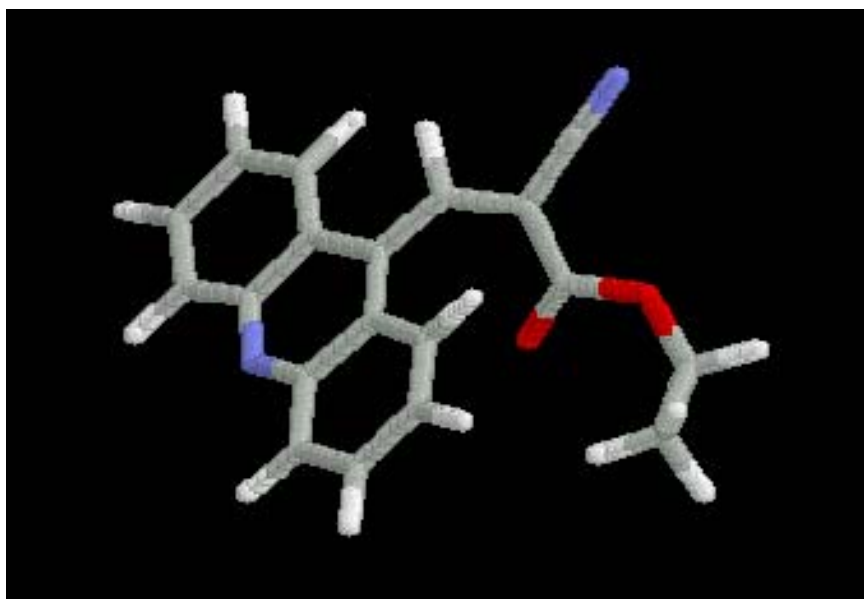


Figura 39: Éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila  
(HyperChem / Geometry Optimization)

O éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila foi devidamente caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, infravermelho e espectrometria de massa (Esquema 09).

#### Espectroscopia de IV $\text{cm}^{-1}$ (KBr 1%)

$\nu_{\text{C}=\text{C}}$  1619

$\nu_{\text{C}=\text{N}}$  2200

$\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1727

#### Espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm/DMSO- $\text{d}_6$ )

CH 9,35 (s, 1H)

CH<sub>2</sub> 4,45 (q, 2H) J = 7,19 Hz

CH<sub>3</sub> 1,40 (t, 3H) J = 7,19 Hz

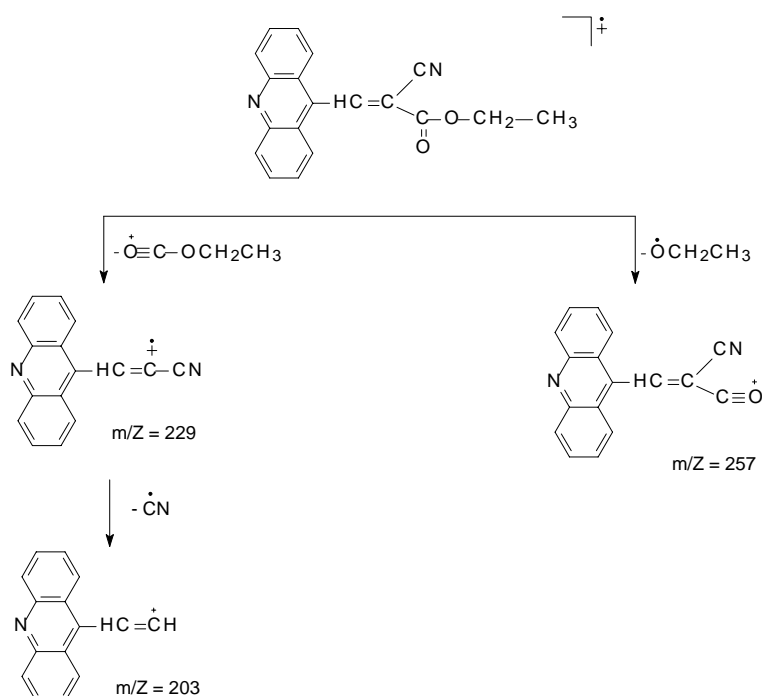
Prótons aromáticos 8,26 (d, 2H) J = 8,39 Hz

8,11 (d, 2H) J = 8,69 Hz

7,97 - 7,91 (m, 2H)

7,75 - 7,69 (m, 2H)

### Espectrometria de massa:

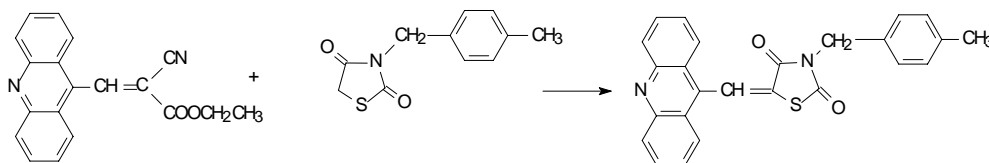


Esquema 09: Fragmentação proposta para o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila

### 5.1.7. Síntese do derivado acridino-tiazolidínico

O derivado acridino-tiazolidínico foi obtido por uma reação de adição do tipo Michael da tiazolidina-2,4-diona, substituída na posição 3 pelo grupamento 4-metil-benzil, com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila em presença de piperidina,

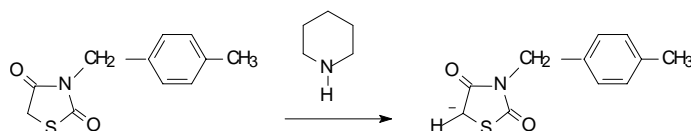
conduzindo ao 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona, conforme método descrito por DABOUN e colaboradores (1982) (Esquema 10).



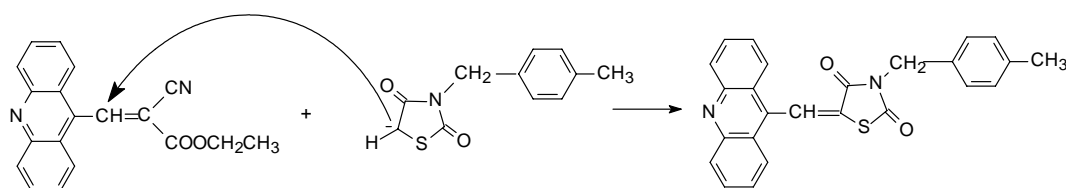
**Esquema 10: Reação de síntese do derivado acridino-tiazolidínico**

O mecanismo de reação para a síntese da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona ocorreu em duas etapas:

- Formação do carbânion em posição 5:



- Ataque do carbânion ao carbono  $\beta$  do 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila, formando um outro intermediário, que por eliminação de um éster, levou ao derivado acridino-tiazolidínico:



A 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona foi caracterizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e infravermelho e espectrometria de massa (Esquema 11):



## **Espectroscopia de IV $\text{cm}^{-1}$ (KBr 1%)**

$V_{\text{C}=\text{C}}$  1630 – 1426

$V_{\text{C}=\text{N}}$  1339

$V_{\text{C}=\text{O}}$  1746 e 1696

## **Espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm/DMSO- $\text{d}_6$ )**

CH 8,69 (s, 1H)

CH<sub>2</sub> 4,91 (s, 2H)

CH<sub>3</sub> 2,37 (s, 3H)

### **Prótons aromáticos**

#### **Benzil:**

7,96 (d, 2H) J = 7,80 Hz

7,42 (d, 2H) J = 8,10 Hz

#### **Acridina-9-il:**

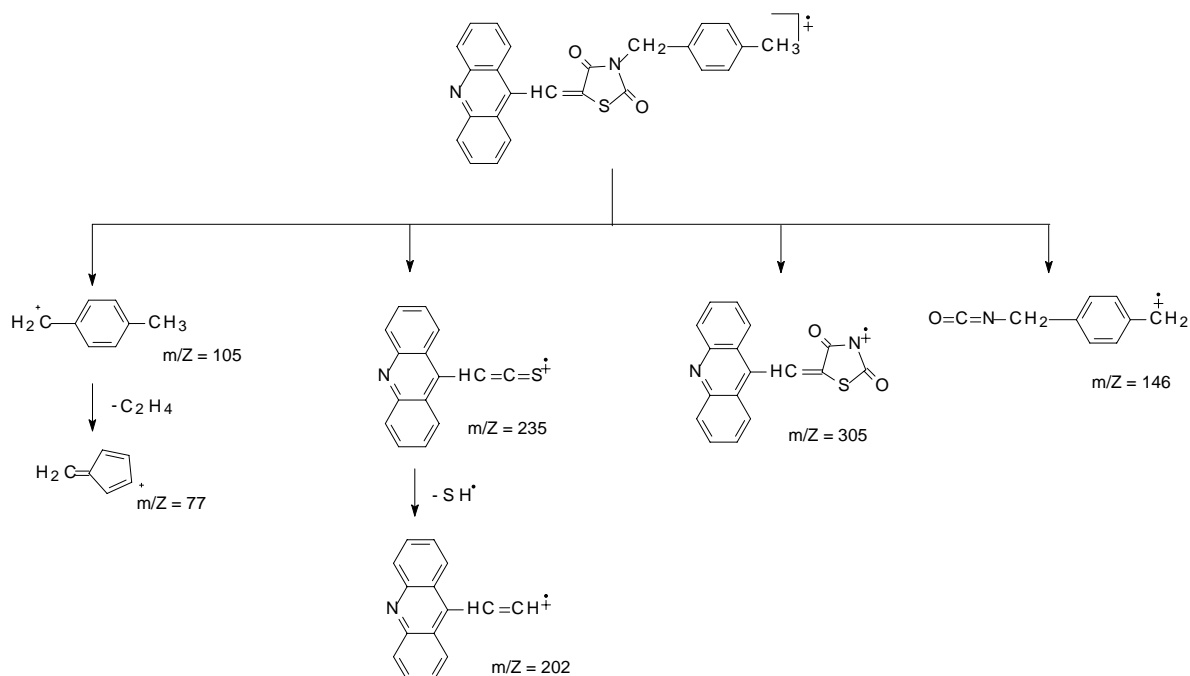
8,29 (d, 2H) J = 8,69 Hz

7,85 – 7,80 (m, 2H)

7,65 – 7,56 (m, 2H)

7,26 – 7,19 (m, 2H)

## Espectrometria de massa:



Esquema 11: Fragmentação proposta para a 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona

### 5.1.7.1. Determinação da configuração

A 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona sintetizada pode apresentar, teoricamente, isomeria geométrica nas configurações *Z* e *E*. Quando o grupo acridina e o enxofre estiverem do mesmo lado, tem-se a configuração *Z*, quando estiverem do lado oposto, a configuração *E* (Figura 40).

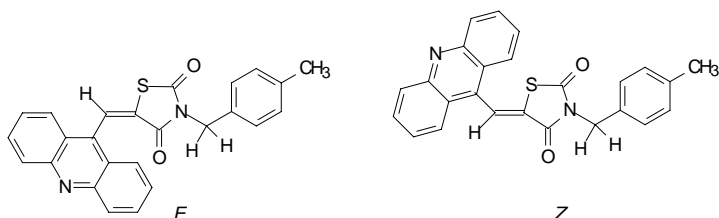
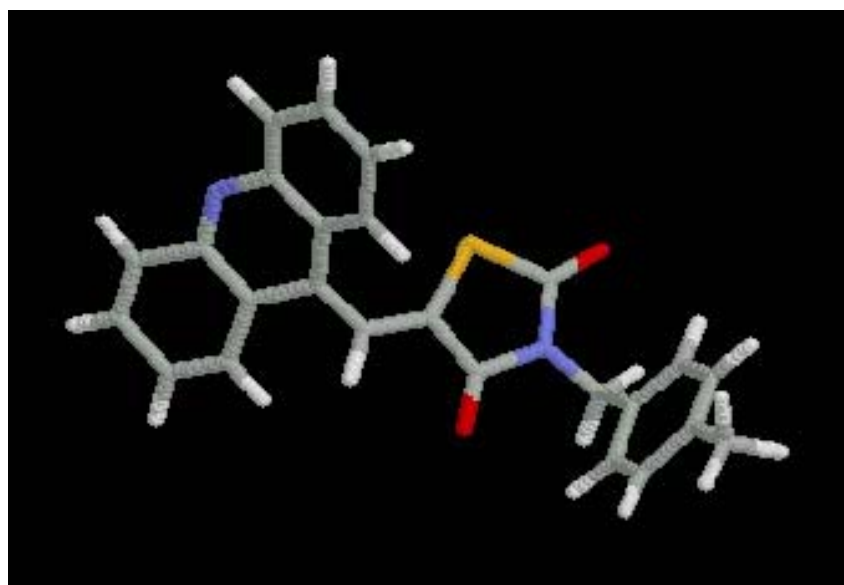


Figura 40: Diastereoisomeria *Z* e *E* da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona

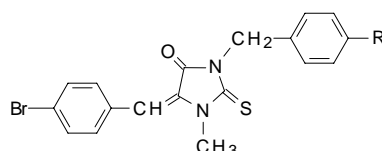
Um estudo da mecânica molecular da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona foi realizado empregando o programa Hyperchem (Figura 41). Este programa normalmente é utilizado para estabilizar as estruturas e realizar a otimização preliminar dos diastereoisômeros *Z* e *E*. Em seguida empregou-se um tratamento das moléculas através do programa MOPAC versão 6, aplicando o método AM1. Observou-se no estudo que o isômero *Z* apresenta um calor de formação  $\Delta H$  de 66,83 Kcal/mol e um potencial de ionização PI na ordem de 8,77 EV, enquanto que o isômero *E* apresentou um  $\Delta H$  de 71,42 Kcal/mol e um PI de 8,67 EV. O calor de formação dos diastereoisômeros *Z* e *E* calculados revelou que o isômero *Z*, do ponto de vista termodinâmico, é mais estável que o isômero *E*. Assim, como o potencial de ionização indicou que o isômero *Z* possui maior capacidade de doar os seus elétrons, apresenta, portanto, maior estabilidade.



**Figura 41: 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona (HyperChem / Geometry Optimization)**

## 5.2. Derivados benzilideno-imidazolidínicos

Os derivados 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona sintetizados apresentam a seguinte fórmula geral (Figura 42):

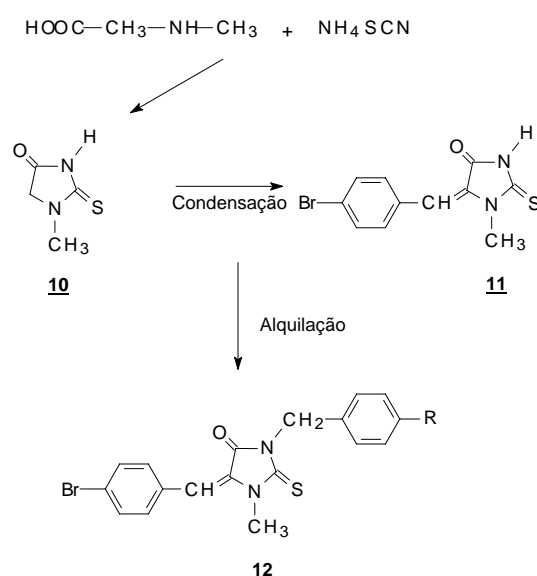


12  
**Figura 42: Derivados benzilideno-imidazolidínicos**

Tendo como modificação no grupamento benzila os, seguintes substituintes:  
R = -H, -Br, -Cl, -F, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

### 5.2.1. Via sintética

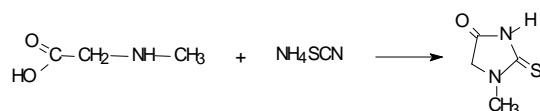
No Esquema 12 encontra-se a via de síntese do derivados 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona.



**Esquema 12: Diagrama de síntese dos derivados benzilideno-imidazolidínicos**

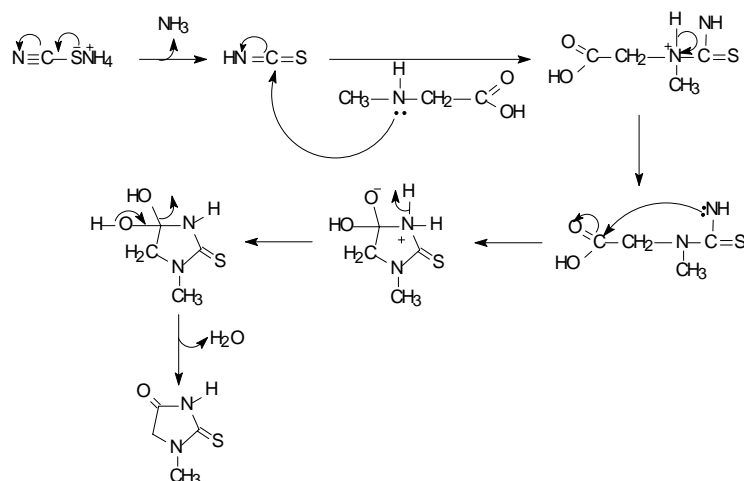
## 5.2.2. Obtenção da 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

O composto 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona foi obtido a partir da reação da 1-metilglicina com tiocianato de amônio, esquema 13 (ROWLEY *et al.*, 1971).



Esquema 13: Reação de síntese da 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

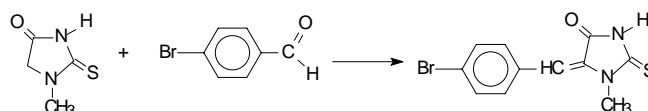
A reação iniciou-se com um ataque do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio da 1-metil-glicosina ao átomo de carbono do grupamento -CN do tiocianato de amônio, formando um intermediário. Este intermediário sofreu um ataque intramolecular pelo par de elétrons livres do átomo de nitrogênio ao grupamento amino ao átomo de carbono carbonílico, que favoreceu a liberação de água e formação da 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (Esquema 14).



Esquema 14: Mecanismo reacional da síntese da 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

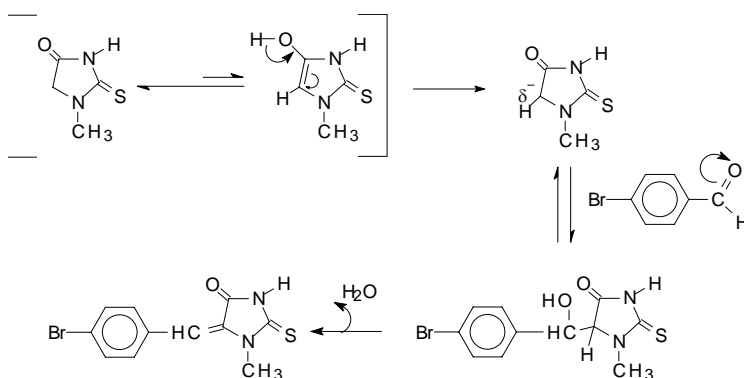
### 5.2.3. Condensação da 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona com o 4-bromo-benzaldeído

A 1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona reagiu com o 4-bromo-benzaldeído, em presença de ácido acético e acetato de sódio fundido (Esquema 15) (JOHNSON, SCOTT, 1915).



**Esquema 15: Reação de síntese da 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona**

Pela ionização do grupo metileno em posição 5 do anel tiazolidínico, devido à ação de um catalisador básico, o acetato de sódio, há formação de um carbânion. O carbânion formado ataca o carbono carbonílico do 4-bromo-benzaldeído. Por desidratação do intermediário formado, obtém-se a 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (Esquema 16).



**Esquema 16: Mecanismo reacional da síntese da 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona**

O composto 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona foi devidamente caracterizado através de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

**Espectroscopia de IV  $\text{cm}^{-1}$  (KBr 1%):**

$V_{\text{C}=\text{C}}$  1620

$V_{\text{C}=\text{S}}$  1485

$V_{\text{C}=\text{O}}$  1735

$V_{\text{NH}}$  3110

**Espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm/DMSO- $\text{d}_6$ ):**

**NH** 13,42 (s)

**CH** 6,65 (s)

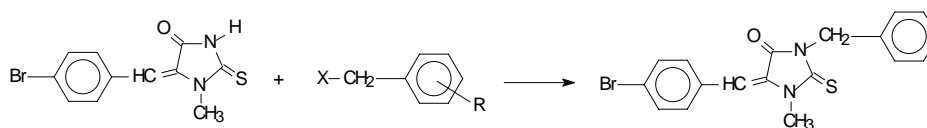
**CH<sub>3</sub>** 3,47 (s)

**Prótons aromáticos** 7,95 (d, 2H) J = 8,00 Hz

7,56 (d, 2H) J = 8,17 Hz

**5.2.4. N-Alquilação do derivado da 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona**

Para obtenção dos derivados benzilados em posição 3 do anel, fez-se reagir o intermediário 5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona com cloretos ou brometos de benzila substituídos (Esquema17) (FINKBEINER, 1965).

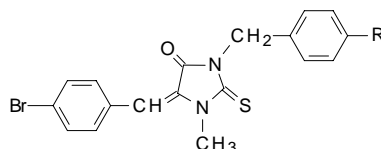


**Esquema 17: Reação de síntese da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona**

O mecanismo reacional para a obtenção dos produtos N-benzilados é idêntico àquele descrito anteriormente para o derivado 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona.

As propriedades físico-químicas obtidas para os derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona sintetizados encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1: Propriedades físico-químicas dos derivados 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona**



COMPOSTO	R	P.M.	Rdt.%	P.F.(°C)	Rf	FÓRMULA BRUTA
12a	H	387	80	209-211	0,90	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS
12b	Cl	422	52	210	0,87*	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrClN <sub>2</sub> OS
12c	Br	466	84	223-224	0,90	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS
12d	F	405	49	178-180	0,77	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>2</sub> OS
12e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	463	56	166-168	0,93	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> OS

Sistema de eluição – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 94:6 e \*96:4



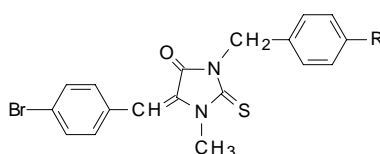
## 5.2.5. Propiedades espectroscópicas

### 5.2.5.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio

Através da espectroscopia de RMN<sup>1</sup>H, verificaram-se os picos característicos às absorções referentes aos hidrogênios presentes nas estruturas das moléculas em estudo.

Todos os espectros dos derivados 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona foram realizados em DMSO-d<sub>6</sub>. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm (Tabela 2). O sinal dos hidrogênios etilênicos dos compostos sintetizados corresponde a um singlete variando entre 6,76 e 6,79ppm; observamos em todos os derivados um singlete em 3,29ppm corresponde ao radical metila e um outro singlete, variando entre 4,54 e 4,57ppm, correspondente ao grupamento metileno.

**Tabela 2: Deslocamentos químicos ( $\delta$ ,ppm) dos derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona**

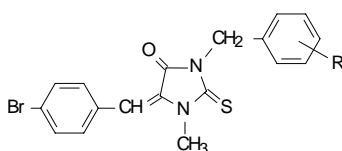


R	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Prótons Aromáticos	
				Benzil	Benzilideno
H	(s) 6,76	(s) 4,57	(s) 3,29	7,48 - 7,45(m,2H) 7,34 - 7,31(m,3H)	8,17(d,2H) J=8,45Hz 7,61(d,2H) J=8,40Hz
4-Cl	6,79	4,56	3,29	7,50(d, 2H) J=8,54Hz 7,39(d, 2H) J=8,55Hz	8,17(d,2H) J=8,59Hz 7,61(d,2H) J=8,53Hz
4-Br	6,79	4,54	3,29	7,53(d,2H) J=8,50Hz 7,42(d,2H) J=8,50Hz	8,17(d,2H) J=8,61Hz 7,61(d,2H) J=8,45Hz
4-F	6,77	4,56	3,29	7,55 - 7,48 (m,2H) 7,16 (t,2H) J=8,32Hz	8,16(d,2H) J=8,38Hz 7,70(d,2H) J=8,38Hz
4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6,74	4,49	3,22	7,46 - 7,37(m, 8H) 7,27(d, 1H) J = 3,4Hz	8,15(d,2H) J=8,47Hz 7,59(d,2H) J=8,38Hz

### 5.2.5.2. Espectroscopia de infravermelho

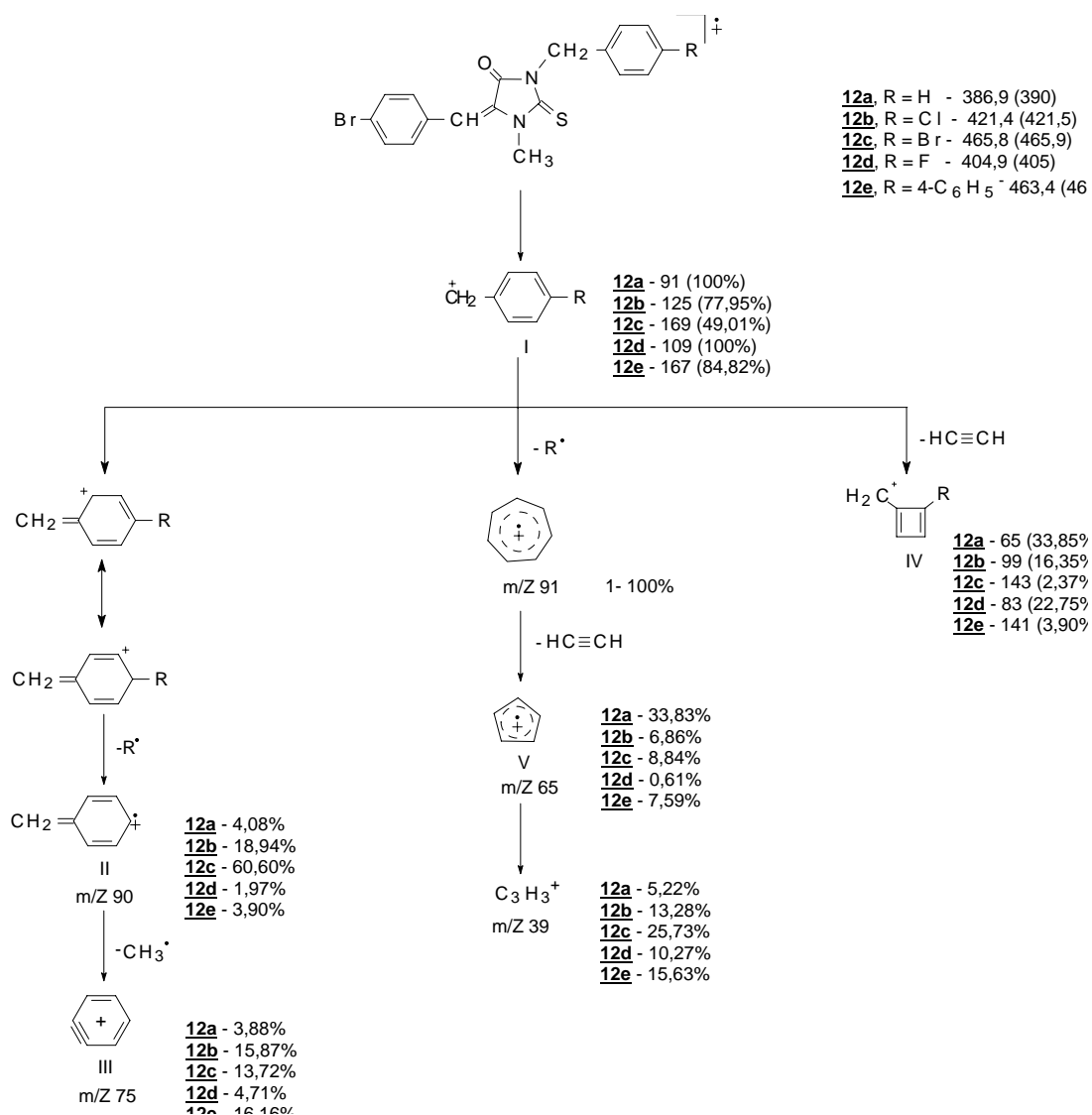
Os espectros de infravermelho obtidos dos derivados benzilideno-imidazolínicos permitem por em evidência as bandas de absorção devido às vibrações dos grupamentos carbonila C=O, que variam entre 1680 e 1690 $\text{cm}^{-1}$ , do grupamento C=S, entre 1450 e 1460 $\text{cm}^{-1}$  e da ligação C=C exocíclica, na região compreendida entre 1450 e 1460 $\text{cm}^{-1}$ . Os valores atribuídos aos compostos sintetizados estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3: Freqüências de absorção dos derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona**



R	C = O	C = C	C = S
H	1680	1615	1460
4-Cl	1690	1610	1450
4-Br	1685	1610	1450
4-F	1685	1610	1450
4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1690	1610	1460

### 5.2.5.3. Espectrometria de massa



Esquema 18: Fragmentação proposta para os derivados 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

### 5.2.6. Determinação da configuração

Um estudo da mecânica molecular também foi realizado para os derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona, empregando o programa Hyperchem (Figura 43) Em seguida empregou-se um tratamento das moléculas através do programa MOPAC versão 6, aplicando o método AM1. Aqui também foi observado que os isômeros *Z* apresentam um calor de formação menor que o isômero *E* (Tabela 4). Isto mostra que o isômero *Z*, do ponto de vista termodinâmico, é mais estável que o isômero *E* (Figura 44).

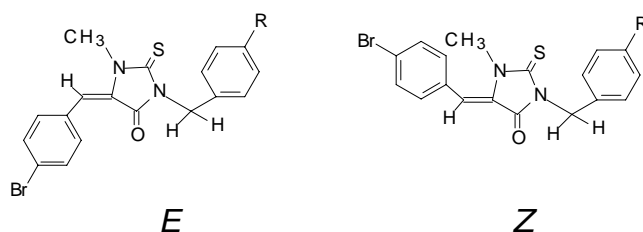


Figura 43 : Diastereoisomeria *Z* e *E* dos derivados derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

Tabela 4: Calor de formação dos derivados derivados da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona

CALOR DE FORMAÇÃO ( $\Delta H_f$ em Kcal/mol)		
R	E	Z
H	89,186	87,957
Br	94,133	92,909
Cl	104,933	104,532
F	68,595	68,187
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	140,140	138,272

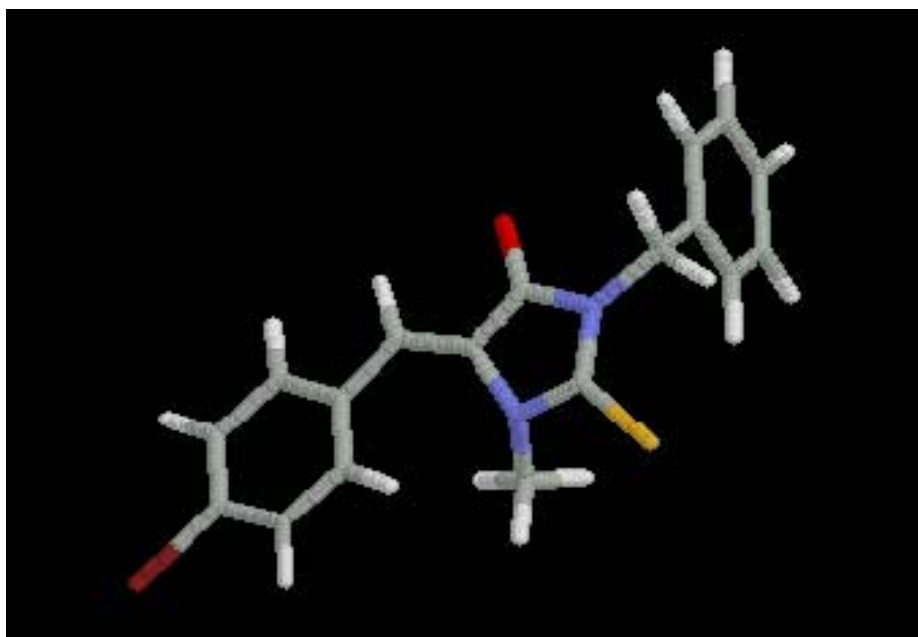


Figura 44: 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 12a  
(HyperChem / Geometry Optimization)

## **PARTE II - BIOLÓGICA**

## 6. REVISÃO DA LITERATURA

---

O sucesso dos últimos setenta anos no desenvolvimento e emprego de novos medicamentos alcançou um progresso extraordinário.

Hoje é possível o controle satisfatório, mas não ideal, de inúmeras enfermidades tais como tuberculose, diabetes, doenças cardio-vasculares, psiquiátricas e da pele. Desta forma, é essencial a procura de novos e melhores agentes bioativos, como também o melhoramento dos já existentes.

### 6.1. Tiazolidinonas

As tiazolidinadionas representam uma classe de compostos para as quais uma diversidade de propriedades farmacológicas tem sido documentada, entre as quais: atividade fungicida, inseticida, analgésica, antitumoral, antiulcerativa e bacteriostática, inclusive tuberculostática.

Análogos da 3-benzil- ou 3-fenil-tiazolidina-2,4-diona apresentam atividade fungicida, inibindo completamente a germinação de *Alternaria solani* e *Sclerotinia americanai*. A 3-fenil- e a 3-(*p*-clorofenil)-tiazolidina-2,4-diona foram patenteadas como fungicidas (SUNDHOLM, SKAPTASON, 1950) (Figura 45).

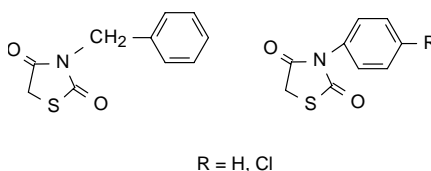
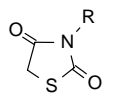


Figura 45: Derivados 3-fenil- e 3-(*p*-clorofenil)-tiazolidina-2,4-diona

LO, SHROPSHIRE (1957) observaram uma moderada fungitoxidade frente a *Stemphylium sarcinaeforme* e *Monilinia fructicola* em derivados 3-alkuil-2,4-tiazolidinadionas (Figura 46).

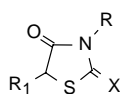


R = alkil

**Figura 46: Derivados 3-alkuil-2,4-tiazolidinadionas**

Um minucioso estudo experimental foi elaborado por KAPUSTYAK (1959) em 105 derivados tiazolidínicos, visando analisar a propriedade bacteriostática frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Entre esses, o derivado benzilideno-tiazolidinadiona-semicarbazona exerceu significativa atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* que mostra-se sensível ou resistente à estreptomicina e ao ácido *p*-aminossalicílico.

TONG e colaboradores (1975) prepararam derivados da 2-tioxo-tiazolidin-4-ona e da tiazolidina-2,4-diona que foram avaliadas, através de aplicações tópicas humanas, quanto a repelência a mosquitos fêmeas da espécie *Aedes aegypt* (Figura 47).



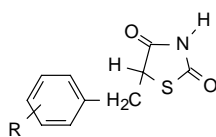
X = O, S

R = R<sub>1</sub> = alkil ou aril

**Figura 47: Derivados da 2-tioxo-tiazolidin-4-ona e da tiazolidina-2,4-diona**

SOHDA e colaboradores (1983) observaram que os compostos 5-(2,4,5-tripropoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dimetoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona apresentaram boa atividade antiulcerativa *in vivo*, na dose de 50mg/Kg (Figura 48)

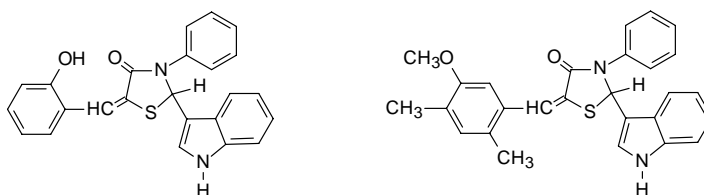




R = 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 3,4(OH)<sub>2</sub>, 2-CH<sub>3</sub>O, 3CH<sub>3</sub>O

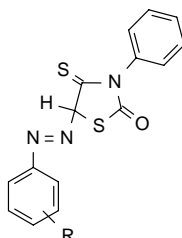
**Figura 48: Derivados 5-(2,4,5-tripropoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dimetoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona**

A atividade antiinflamatória de derivados indol-tiazolidínicos foi medida em ratos por SINGH e colaboradores (1981). Destacam-se, entre os compostos sintetizados, o composto 2-(1H-indol-3-il)-3-fenil-5-(2-hidroxi-fenil-metileno)-tiazolidin-4-ona e o composto 2-(1H-indol-3-il)-3-fenil-5-(4-hidroxi-2,5-dimetil-fenil-metileno)-tiazolidin-4-ona por apresentarem atividade antiinflamatória de 34% e 45% na dose de 50mg/Kg (Figura 49).



**Figura 49: Compostos 2-(1H-indol-3-il)-3-fenil-5-(2-hidroxi-fenil-metileno)-tiazolidin-4-ona e 2-(1H-indol-3-il)-3-fenil-5-(4-hidroxi-2,5-dimetil-fenil-metileno)-tiazolidin-4-ona**

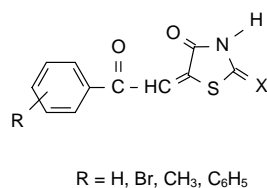
A avaliação antimicrobiana de derivados da 3-benzil-5-arylazo-4-tioxi-tiazolidin-2-ona mostrou uma significativa atividade *in vitro* frente ao *Staphylococcus aureus* (LABOUTA *et al.*, 1987) (Figura 50).



R = 3-CH<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>

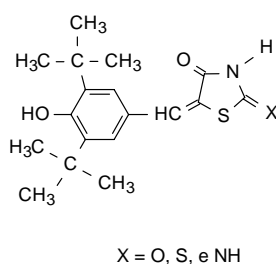
**Figura 50: Derivados da 3-benzil-5-arylazo-4-tioxi-tiazolidin-2-ona**

SALAMA e colaboradores (1990) prepararam uma série de derivados da aril-glioxilideno-tiazolidina-2,4-diona visando estudá-los como agentes antimicrobianos. A avaliação *in vitro* destes produtos mostraram fraca atividade quando testados frente a *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* e sem efeito frente a *Escherichia coli* (Figura 51).



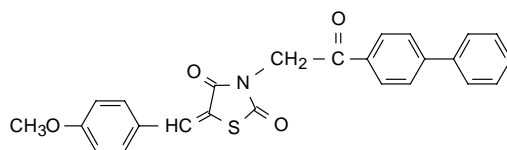
**Figura 51: Derivados da aril-glioxilideno-tiazolidina-2,4-diona**

Tiazolidinas condensadas em posição 5 do anel com 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzaldeído têm sido estudadas como inibidores da 5-lipoxigenase e da cicloxigenase, com valores de IC<sub>50</sub> menores de 5μM, exibindo atividade antiinflamatória oral (CETENKO *et al.*, 1991; BOSCHELLI *et al.*, 1992; UNANGST *et al.*, 1993 e 1994) (Figura 52).



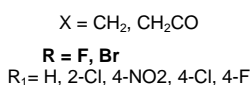
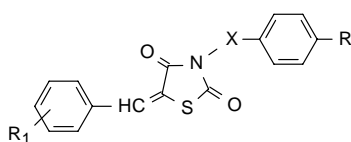
**Figura 52: Tiazolidinas condensadas em posição 5 do anel com 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzaldeído**

A atividade analgésica periférica foi avaliada na 3-(4-fenil-fenacil)-5-(4-metoxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (Figura 53), os resultados demonstraram uma significativa atividade na dose de 250mg/Kg, por via oral (LIMA *et al.*, 1994).



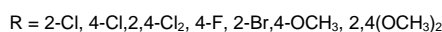
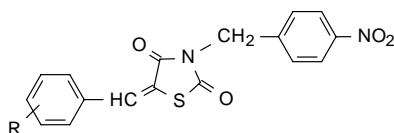
**Figura 53: Derivado 3-(4-fenil-fenacil)-5-(4-metoxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona**

Através de estudos *in vitro* da atividade citotóxica de derivados 3-(4-flúor-benzil)- ou (4-bromo-fenacil)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona (Figura 54) em células da linha contínua KB (carcinoma nasofaríngeo), COSTA e colaboradores (1995) relataram uma  $DI_{50}$  superior a  $50\mu\text{g/mL}$



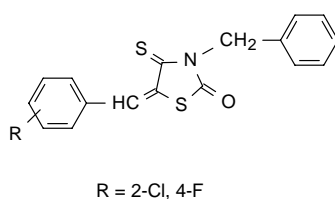
**Figura 54: Derivados 3-(4-flúor-benzil)- ou (4-bromo-fenacil)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona**

Derivados 3-(4-nitro-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona foram obtidos e submetidos a uma avaliação da atividade antimicrobiana frente a várias espécies de microrganismos. Observaram-se atividade em bacilos álcool-ácido resistentes, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium phlei* e *Mycobacterium fortuitum* (BRANDÃO *et al.*, 1997) (Figura 55).



**Figura 55: Derivados 3-(4-nitro-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona**

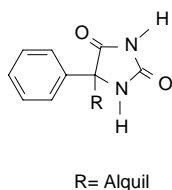
ALBUQUERQUE e colaboradores (1999) sintetizaram derivados de tiazolidinonas substituídas nas posições 3 e 5 do anel para verificar a atividade antimicrobiana. Dois derivados halogenados da 3-(benzil)-5-benzilideno-4-tioxi-tiazolidin-2-ona apresentaram uma CMI inferior a 128µg/mL frente a *Mycobacterium flavus* e a *Bacillus cereus* (Figura 56).



**Figura 56: Derivados da 3-(benzil)-5-benzilideno-4-tioxi-tiazolidin-2-ona**

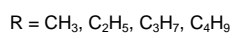
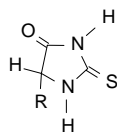
## 6.2. Imidazolidinonas

A atividade anticonvulsivante foi observada em derivados 5-fenil-5-hidroxifenil-imidazolidina-2,4-diona. NITZ e colaboradores (1955) verificaram que o isômero 5-*o*-hidroxifenil-5-alquil-imidazolidina-2,4-diona (Figura 57) apresentou ação anticonvulsivante.



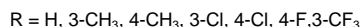
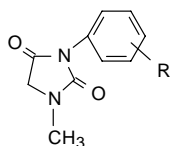
**Figura 57: Derivados 5-fenil-5-hidroxifenil-imidazolidina-2,4-diona**

KILPATRICK e colaboradores (1958) avaliaram a atividade antitireóide *in vitro* em derivados 2-tioxi-2-imidazolidin-4-ona e observaram atividade na dose de 0,05 mM/Kg (Figura 58).



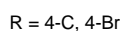
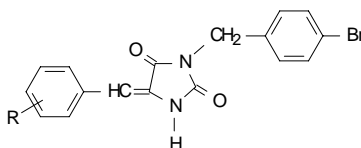
**Figura 58: Derivados 2-tioxo-2-imidazolidin-4-ona**

CEGAN, VECER (1984) prepararam derivados 3-fenil-imidazolidinônicos e determinaram atividade herbicida; entre eles, os derivados 3-aryl-1-metil-imidazolidina-2,4-diona apresentaram uma alta atividade (Figura 59).



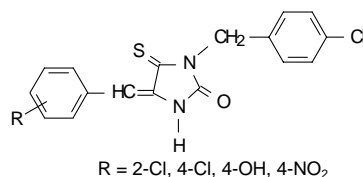
**Figura 59: Derivados 3-fenil-imidazolidinônicos**

Derivados 5-benzilideno-3-(4-bromobenzil)-imidazolidina-2,4-diona foram submetidos a uma avaliação da atividade antimicrobiana. Os compostos halogenados 5-(4-clorobenzilideno)-3-(4-bromobenzil)-imidazolidina-2,4-diona apresentaram atividade antifúngica em uma concentração que variava de 30 a 50 µg/mL frente a *Candida albicans* e *Neurospora crassa*. Estes compostos também apresentaram uma concentração mínima inibitória entre 10 e 30 µg/mL e 30 e 50 µg/mL respectivamente frente a *Mycobacterium smagmatis*. (AMORIM *et al.*, 1992) (Figura 60).



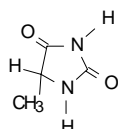
**Figura 60: Derivados 5-benzilideno-3-(4-bromobenzil)-imidazolidina-2,4-diona**

Derivados 4-tioxo-imidazolidinônicos foram obtidos para verificação da atividade hipoglicemiante, *in vivo*, utilizando camundongos. Os derivados 5-arilideno-3-(4-clorobenzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona tiveram essa atividade hipoglicêmica confirmada com a dose constante de 0,312mg/0,5mL intraperitonal (ALBUQUERQUE *et al.*, 1995) (Figura 61).



**Figura 61: Derivados 5-arilideno-3-(4-clorobenzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona**

NIKU-PAAVOLA (1999) determinaram a atividade antimicrobiana de vários compostos em uma cultura de *Lactobacillus plantarum*. Dentre os compostos testados, a 5-metil-imidazolidina-2,4-diona inibiu totalmente o crescimento da *Pantola agglomeratus* (Figura 62).



**Figura 62: 5-metil-imidazolidina-2,4-diona**

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

---

### 7.1. Avaliação da atividade antimicrobiana

#### 7.1.1. Material

##### 7.1.1.1. Equipamentos

Agitador de tubos (MT-31, YAMATO)

Autoclave (IBACLI)

Balança analítica (E. Mettler)

Balança semi-analítica (P115, KERN)

Capela de fluxo laminar (TROX FLU 503)

Estufa microbiológica (315 Fanen)

Forno de microondas (Panasonic)

Micropipetas automáticas (GILSON - P1000, P100)

Potenciômetro (Digimed)

##### 7.1.1.2. Drogas e solventes

3-(4-Metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona **09** (LPSF)

3-Benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a** (LPSF)

3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12b**  
(LPSF)

3-(4-Bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12c**  
(LPSF)

3-(4-Flúor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12d**  
(LPSF)

Clorofórmio (MERCK)

### **7.1.1.3. Microrganismos**

*Bacillus cereus* (DAUFPE 11)

*Escherichia coli* (IC 02)

*Proteus mirabilis* (IC 03)

*Pseudomonas aeruginosa* (DAUFPE 39)

*Serratia narcescens* (DAUFPE 398)

*Staphylococcus aureus* (IC 06)

### **7.1.1.4. Meios de cultura**

Meio sólido de Mueller-Hinton (OXOID)

Meio líquido de Mueller-Hinton (OXOID)

### **7.1.1.5 Padrão antibacteriano**

Ciprofloxacina 99,1% (BAYER PHARMA)

## **7.1.2. Métodos**

A descoberta da penicilina e de outras drogas, sintéticas ou naturais, fez a humanidade acreditar que tinha armas definitivas para vencer a guerra contra as bactérias causadoras de doenças, mas elas vem reagindo de modo surpreendente. A cada momento surgem bactérias cada vez mais resistente às drogas, algumas quase invulneráveis, tornando-se uma grave ameaça a saúde humana (SOUZA, 1998).

A resistência às drogas antimicrobianas é um dos grandes problemas que a Medicina e a Química Medicinal está enfrentando atualmente.



Apesar do grande número de quimioterápicos que se dispõe atualmente, é essencial a procura de novos e melhores agentes antimicrobianos, como também o melhoramento dos já existentes que sejam mais seletivos e menos tóxicos,

Desta forma, sintetizamos derivados 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona **09** e 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12** para avaliação da atividade antimicrobiana. Elejemos, para os testes, um amplo espectro dos microrganismos, abrangendo coccos Gram-positivo, bacilos Gram-positivo e Gram-negativo, a fim de avaliar a atividade destes novos produtos. Esses microrganismos são responsáveis por infecções e conhecidos por sua resistência múltipla a numerosos antibióticos.

Para a determinação da atividade antimicrobiana *in vitro* dos derivados 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona e 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona utilizamos a metodologia preconizada por BAUER e colaboradores (1966). O método empregado foi o de difusão em meio sólido utilizando disco de papel método descrito por ACAR, GOLDESTINE (1996).

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Fisiologia e Bioquímica de Microrganismos do Departamento de Antibióticos.

#### **7.1.2.1. Meios de cultura**

O meio sólido de Mueller-Hinton foi utilizado para avaliação da atividade antimicrobiana. O sólido e líquido de Mueller-Hinton foi utilizado para a calibração e ensaios com as bactérias. Esses meios são de referência para o estudo da atividade de antibióticos (BARRY, 1995).

### 7.1.2.2. Preparação dos meios de cultura

Os meios foram preparados conforme instruções dos seus fabricantes e esterilizados em autoclave por 15 a 20 minutos, a 121°C.

A faixa de pH 7,4 - 7,6 foi fixada para os meios sólidos e líquidos Mueller-Hinton.

### 7.1.2.3. Preparação dos inóculos bacterianos

Os inóculos bacterianos foram obtidos a partir de culturas de 18 horas a 37°C em meio líquido Mueller-Hinton. Essas culturas foram diluídas de forma a obter uma turbidez equivalente a leitura do tubo de 0,5 da escala de MacFarland, o que equivale a  $10^8$  UFC/mL.

### 7.1.2.4. Preparação dos produtos sintetizados

Foram utilizados, para os testes, os compostos:

3-(4-Metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona **09**,

3-Benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a**,

3-(4-Cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12b**,

3-(4-Bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12c**,

3-(4-Flúor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12d**,

Estes compostos foram dissolvidos em clorofórmio.

#### **7.1.2.5. Preparação da solução padrão**

O antibiótico utilizado como padrão de referência para as bactérias foi a ciprofloxacina, que foi preparada em solução na concentração 1,28 $\mu$ g/mL.

#### **7.1.2.6. Preparação das placas**

A determinação da atividade antibacteriana foi realizada em placas de Petri estéreis de 90mm de diâmetro nas quais foram distribuídos e adicionados 18mL de meio sólido de Mueller-Hinton, fundido e resfriado a 45°C.

Após homogenização, as placa foram colocadas sobre uma superfície plana até completa solidificação.

#### **7.1.2.7. Preparação dos discos**

Os discos de papel de filtro de peso 30mg  $\pm$  4mg/cm<sup>2</sup> e diâmetro de 6mm foram confeccionados e embebidos com 20 $\mu$ L de cada uma das soluções das drogas estudadas (ACAR, GOLDESTEN, 1996).

#### **7.1.2.8. Semeio**

As suspensões bacterianas padronizadas foram semeadas por esgotamento com swabs estéreis, em toda a superfície do meio. As placas de Petri foram mantidas à temperatura ambiente para total absorção dos inóculos e em seguida os discos foram depositados na superfície dos meios de cultura e as placas incubadas durante 18 horas a 37°C.

### 7.1.2.9. Leitura

Para o método de difusão em meio sólido, após o período de incubação, as leituras foram feitas pela medida dos halos de inibição em torno do disco e sua comparação com o padrão antimicrobiano. Os microrganismos foram classificados em sensíveis à droga, ou ao padrão, quando apresentavam halos de inibição do crescimento bacteriano iguais ou superiores a 10mm.

### 7.1.3. Resultados e discussão

O método de difusão em meio sólido consiste em observar a zona de inibição exercida pela droga sobre os microrganismos.

Os resultados do ensaio da avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* para os derivados 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona **09** e 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12** são mostrados na Tabela 8.

Considerando o resultado obtido para o composto 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a**, verificou-se que este derivado apresentou atividade à concentração de 128µg/mL, frente a *Serratia marcescens* (DAUFPE 398).

Os compostos 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona **09**, 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12b**, 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12c** e o 3-(4-flúor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12d** mostraram-se inativos frente a todos os microrganismos testados, uma vez que os microrganismos são classificados em sensíveis à droga ou ao padrão quando apresentam halos de inibição do crescimento bacteriano iguais ou superiores a 10mm.

A ciprofloxacina mostrou-se ativa contra o isolado clínico *Staphylococcus aureus*, o *Bacillus cereus* e a *Salmonella enteritidis*.

**Tabela 5: Resultados dos ensaios de avaliação da atividade antimicrobiana dos derivados acridino-tiazolidínico 09 e benzilideno-imidazolidínicos 12a-e**

MICROORGANISMOS	COMPOSTOS					
	<u>09</u>	<u>12a</u>	<u>12b</u>	<u>12c</u>	<u>12d</u>	Ciprofloxacina
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-	-	-	<b>26</b>
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	<b>35</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	-	<b>33</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	<b>30</b>
<i>Serratia marcescens</i>	-	<b>11</b>	-	-	-	<b>36</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	<b>32</b>

## 8. CONCLUSÕES

---

Obtiveram-se, neste trabalho, seis novos compostos, sendo um derivado acridino-tiazolidínico e cinco benzilideno-imidazolidínicos. O composto tiazolidínico foi preparado por uma reação de adição do tipo Michael da tiazolidina-2,4-diona substituída com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila em presença de piperidina; para preparar os compostos imidazolidínicos, a 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona reagiu com o 4-bromo-benzaldeído, formando o intermediário que sofreu uma n-alquilação com cloretos ou brometos de benzila substituídos, produzindo os compostos finais.

A estrutura química dos compostos sintetizados foi determinada por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear protônica, além de espectrometria de massa.

Um estudo de mecânica molecular foi realizado para os compostos sintetizados. Os valores obtidos de calor de formação e de potencial de ionização mostraram que, do ponto de vista termodinâmico, o isômero Z é mais estável que o isômero E.

Os compostos sintetizados foram submetidos a testes de atividade antimicrobiana, frente a um amplo espectro dos microrganismos, englobando coccos Gram-positivo, bacilos Gram-positivo e Gram-negativo.

O composto 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12a**, apresentou atividade, à concentração de 128µg/mL, frente a *Serratia marcescens* (DAUFPE 398).

Os compostos 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona **09**, 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12b**, 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **12c** e o 3-

(4-flúor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona  
mostraram-se inativos frente a todos os microrganismos testados.

**12d**

## **9. Trabalhos futuros**

---

Tendo em vista os excelentes resultados apresentados pelo composto acridino-tiazolidínico, é necessário sintetizar mais compostos desta série, testar sua atividade biológica, e então propor um mecanismo de ação destas drogas bem como realizar um estudo de QSAR para identificar o composto com maior atividade da série.



## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

ACAR, A.C.A.R., GOLDSTAIN, J.F. Disk susceptibility test. *In*: LORIAN, V. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. 4ª Ed., Williams & Wilicins, 1996. v.23, p. 01-51.

AGARWAL, S., TIWARI, H.P., SHARMA, J.P. Pirimidinium chlorocromate: an improved method for its synthesis and use of anhydrous acetic acid as catalyst for oxidation reactions. **Tetrahedron**, v. 46, n. 12, p. 4417-4420, 1990.

AGAWA, T., BABA, A., OHSHIRO, Y. Reactions of phenylbromoacetylene with heterocumene-lesin the presence of iron pentacarbonyl. **J. Organometallic Chemistry**, v. 87, p. 247-256, 1975.

ALBUQUERQUE, J.F.C., GALDINO, S.L., CHANTEGREL, J., PITTA, I.R., LUU-DUC, C. Mass Spectrometry of some bromophenacyl thiothiazolidinones and thiazolididenediones. **Spectroscopy Letters**, v. 28, n.4, p.539-546, 1995.

ALBUQUERQUE, J.F.C., GALDINO, S.L., CHANTEGREL, J., THOMASSON, F., PITTA, I.R., LUU-DUC, C. Thio-arylidène thiazolidinones substituées: synthèse et étude structurale. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 55, n. 5, p. 201-205, 1997.

ALBUQUERQUE, J.F.C., ANDRADE, A.M.C., BARROS, A.L.M., NASCIMENTO, M.R., XIMENES, E.A., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., PERRISSIN, M. LUU-DUC, C. Thiazolidinediones et thioxothiazolidinones substituées: Synthèse et étude structurale. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 57, p. 385-391, 1999.

ALBUQUERQUE, J.F.C., ROCHA FILHO, A.J., BRANDÃO, S.S.F., LIMA, M.C.A., XIMENES, E.A., GALDINO, S.L., PITTA, CHANTEGREL, J., PERRISSIN, M., LUU-DUC, C. Synthesis and antimicrobial activity of substituted imidazolidinediones and thioxoimidazolidinones. **Il Farmaco**, n. 54, p. 77-82, 1999.

AMORIM, E.L.C., BRANDÃO, S.S.F., CAVALCANTI, C.O.M., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., LUU-DUC, C. Synthèse et structure des bromo et nitrobenzylidène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 50, n. 2, p. 103-111, 1992.

BARRY, A.L. Procedure for testing antimicrobial agents in Agar media: theoretical considerations. *In*. LORIAN, V. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Williams & Wilicins, 1995. v. 1, p. 1-26.

BAUER, A.W., KIRBY, W.M.W., SHENHIS, I.C., TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by a standartized single disc method. **Am. J. Chin. Pathol.**, v. 45, p. 493-496, 1966.

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

BAYER, A. Ber. v. 8, p. 612, 1875. *In*: ELDERFIELD, R.C. **Heterocyclic Compound**, John Wiley & Sons, 1957. v. 5, p. 711-716.

BOSCHELLI, D.H., CONNOR, D.T., KUIPERS, P.J., WRIGHT, CD. Synthesis and cyclooxygenase inhibitory activity of some thiazolidine-4-one analogs of meclofenamic acid. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 2, n. 7, p. 705-708, 1992.

BRADSHER, C.K., BROWN, F.C., SINCLAIR, E.F. Some analogs of 3-benzylrhodanine. **J. Amer. Chem. Soc.**, v. 78, n. 23, p. 6189-6192, dec. 1956.

BRANDÃO, S.S.F., ROCHA-FILHO, J.A., CHANTEGREL, J., ALBUQUERQUE, J.F.C., XIMENES, E.A., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., PERRISSIN, M., LUU-DUC, C. Synthèse et structure des arylazo-imidazolidines et arylidènthiazolidines substituées. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 55, n. 5, p. 206-211, 1997.

BROWN, F.C. 4-thiazolidinones. **Chem. Rev.**, v. 61, n. 5, p. 463-521. 1961.

CAREY, F.A., SUNDBERG, R.J. **Advanced organic chemistry – Structure and mechanisms**. 3<sup>a</sup> ed. Plenum press, 1993.

CARTER, S.K. **Design and Evaluation of Clinical Trials of Anticancer drugs**. Cancer and Chem. Ed. Academic Press, INC, 1980.

CARVALHO, M.G.; PITTA, I.R.; GALDINO, S.L.; TAKAKI, G.C.; BERGÉ, G. Activité antifongique de dérivés benzilidène-5 pyrrolones et furannones. **Ann. Pharm. Fr.**, v.47, n.6, p.376-382, 1989.

CEGAN, A., VECERA, M. Substituent effects on hydrolytic stability and herbicidal activity of 3-arylimidazolidine-2,4-diones. **Collection Czechoslovak Chem. Commun.**, v. 49, p. 1521-1528, 1984.

CETENKO, W.A., SIRCAR, J.C., SORENSEN, R.J., UNANGST, P.C. 3,5-Di-tertiarybutyl-4-hydroxyphenylmethyl derivatives of 2-substituted thiazolidinones, oxazolidinones and imidazolidinones as antiinflammatory agents. WARNER LAMBERT COMPANY, Int. Cl<sup>5</sup> C07D 277/14, US, n. 48105, 27 Mar 1990, 18 Jan 1991, **J. Med. Chem.**, v. 37, p. 322-328, 1994. 07 Set 1993.

COPE, A.C., HOFMANN, C.M., WYCKOFF, C., HARDENBERGH, E. Condensation reactions. II. Alkylidene cyanoacetic and malonic esters. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 63, p. 3452-3456, 1941.

COSTA, D.L.B., CHANTEGREL, J., LIMA, M.C.A., ALBUQUERQUE, J.F.C., LIMA, R.M.C., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., LUU-DUCC, C. Imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées: synthèse, étude structurale et cytotoxique. **J. Pharm. Belg.**, v. 50, n. 1, p. 5-10, jan. 1995.

CROXALL, W.J., LO, C.P., SHROPSHIRE, E.Y. 3-Trichloromethanesulfenyloxazolidine- and thiazolidine-2,4-diones. **J. Amer. Chem. Soc.**, v. 75, n. 21, p. 5419-5421, nov. 1953.

DABOUN, H.A.F., Abdou, S.E., Hussein, M.M., Elnagdi, M.H. Activated nitriles in heterocyclic synthesis: Novel syntheses of pyrrolo[1,2-c]imidazole and pyrano[2,3-d]imidazole derivatives. **Synthesis**, p. 502-504, 1982.

DUTCHER, J.D., JOHNSON, J.R., BRUCE, W.F. The nature of the Sulfur Linkages. Conversion to Desthioglotoxin. **J. Amer. Chem. Soc.**, v. 67, p. 1736-1745, oct. 1945.

EID, N. M., SARHAN, EL-TAHER Z., RAGAB, F. A., MOURAD, F. E. Synthesis and antimicrobial activity of certain substituted N-9-hydrazine e 9-hydrazinomethylacridine-N-oxides and quaternary salts. **Alexandria J. Pharm. Sci.** 1995, v. 9, n. 3, p. 221-5. *In: Chem. Abs.*, 1996, v. 124, 175794t, p.1264.

ERLICH, P. Present status of chemotherapy. **Chem. Ber.** v. 42, p. 17-47, 1909.

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

FOYE, W.D., LEMKE, D.A. **Principles of medicinal chemistry.** Williams & Wilkins, 4<sup>a</sup> ed., 1995.

FRIEDMAN, H.L. Influence of isosteric replacements upon biological activity. **Natl. Acad. Sci - Natl Research Concil.**, v. 206, p. 295-358, 1951.

GALDINO, S.L., PITTA, I.R., LUU-DUC, C., LUCENA, B., LIMA, R.M.O.C. Benzylidène pyrrolones, furannones et thiophénones. I – Synthèse, structure et activités pharmacologiques. **Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.**, v. 20, p. 439-442, 1985.

GÓES, A.J.S., LIMA, M.C.A., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., LUU-DUC, C. Synthèse et activité antimicrobienne des fluorobenzyl benzylidène thiazolidinediones et imidazolidinediones substituées. **J. Pharm. Belg.**, v. 46, n. 4, p. 236-240, mars. 1991.

GÓES, A.J.S., LIMA, M.C.A., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., LUU-DUC, C. Synthèse et activité antifongique des chlorobenzyl benzylidène thiazolidinediones et imidazolidinediones substituées. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 49, n. 92-98, 1991.

GRINGAUX, A. **Introduction to medicinal chemistry. Drugs: How drugs act and why.** Wiley, 1997.

GRISHCHUK, A.P., BARANOV, S.N., GORIZDRA, T.E., KOMARITZA, I.D. Conversion of some heterocyclic oxo compounds to their thio analogs. **Zh. Prikl. Khim.**, v. 40, p. 1389-1392, 1967. *In: Chem. Abs.*, v. 67, 116869c.

GUARDA V.L.M., PERRISIN, M., PITTA, I.R., GALDINO, S.L., LUU-DUC, C. Thiazolizolidinediones: Reactivity of the active methylene group. **Heterocyclic Communications**, v. 3, n. 4, p. 301-306, 1997.

HARDMAN, G.J., LIMBIRD, L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica**, 9<sup>a</sup> ed., Mc Graw Hill, 1996.

HARRIES & WEISS, **Ber.**, v. 33, p. 3418, 1900. *In: ELDERFIELD, R.C. Heterocyclic Compound*, Jonh Wiley & Sons, 1957. v. 5, p. 711-716.

JOHNSON, T.B.; SCOTT, W.M. Researches on hydantoins XXXI - A new synthesis of o-tyrosine. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 37, p.1846-1856, 1915.

KAPUSTYAK, S.M. An experimental study of anti-tuberculous activity of thiazolidine. **Farm. Zhus.**, Kiev, n. 3, p. 6-13, 1959. *In: Chem. Abs.*, v. 55, 5650j, fev. 1961.

KILPATRICK, R., ELMORE, D.T., WOOD, D.R. Antithyroid activity of thiohydantoins. **Brit. J. Pharmacol.**, v. 13, p. 350-356, 1958.

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

KOROLKOVAS, A. **Química farmacêutica**. Ed. Guanabara Dois, 1982. p. 33.

LABOUTA, I.M., SALAMA, H.M., ESHBA, N.H., KADER, O., EL-CHRBINI, E. Potential anti-microbial: syntheses and *in vitro* anti-microbial evaluation of some 5-arylo- thiazolidones and related compounds. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 22, p. 485-489. 1987.

LANGMUIR, I. Isomorphism, isosterism and covalence. **J. Amer. Chem. Soc.**, v. 41, n. 10, p. 1543-1559, oct. 1919.

LEDNICER, D. **Strategies for organic drug synthesis and design**. John Wiley & Sons, 1998.

LEMPERT, K., ZAUER, K. Hydantoins, thiohydantoins and glycoyamidines. XXIII. Quaternization of 2,5-bis-(methylthio)-4,4-diphenyl-4H-imidazole and the reaction of the quaternary derivative with nucleophilic agents. **Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae**, v. 47, p. 391-342, 1965.

LIBERMANN, D., HIMBERT, J., HENGL, L. La thiazolidione, poin de départ d'une synthèse de acides thiopyruviques et thioglyoxyliques substitués. **Bull. Soc. Chim. Fr.**, p. 1120-1124, 1948.

LIMA, M.C.A., COSTA, D.L.B., GÓES A.J.S., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., LUU-DUC, C. Synthèse et activité antimicrobienne de dérivés chlorobenzyl benzilidène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées. **Pharmazie**, v. 47, p. 182-184, 1992.

LO, C.P., SHROPSHIRE, E.Y., CROXALL, W.J. 5-Aralkylidene-3-isobutyl-2,4-thiazolidinediones. **J. Amer. Chem. Soc.**, v. 75, n. 19, p. 4845-4846, oct. 1953.

LO, C.P., SHROPSHIRE, E.Y. The alkylation of 2,4-thiazolidinedione. **J. Org. Chem.**, v. 22, n. 8, p. 999-1000, aug. 1957.

MILLER, E.C., ROBSON, W. The synthesis of r- $\alpha$ -methylamino- $\beta$ -indolylproprionic acid. **J. Chem. Soc.**, p.1910-1912, 1938.

MONTANARI, C.A. Química medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia. **Química Nova**, n. 18, v. 1, 1995.

MOSHER, M.D., NATALE, N.R. The preparation of intercalating isoxazoles via a nitrile oxide cycloaddition. **J. Het. Chem.**, v. 32, p.779-781, 1995.

NIKU-PAAVOLA, M.L., LAITILA, A., MATTILA-SANDHOLM, T., HAIKARA, A. New types of antimicrobial compounds produced by *Lactobacillus plantarum*. **Journal Of Applied Microbiology**, v. 86, n.1, p. 29-35, 1999.

NITZ, Rolf-Eberhard, PERSCH, W., SCHMIDT, A. Zur Chemie und antikonvulsiven Wirkung neuer hydantoinderivate. **Arzneimittel-Forschung**, v. 7, p. 357-364, 1955.

OMAR, A.M.M.E., SALAMA, H.M., ESHBA, N.H. Novel thiazolidine-2,4-dione-4-thiosemicarbazone and 4-[(3,4-diaryl-3H-thiazol-2-yl)azo]thiazolidin-2-one derivatives: Synthesis and evaluation for antimicrobial and anticancer properties. **Il Farmaco**, v. 40, n. 1, p. 49-57, 1985.

PATANI, G.A., LAVOIE, E.J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. **Chem. Rev.**, 1996, v. 96, p. 3147-3176.

PATRICK, G.L. **Na Introduction To-Medical Chemistry**. University Press, 1997. p. 26.

PELCZAR, Jr.M.J., CHAN, E.C.S., KRIEG,N.R. **Microbiologia - conceitos e aplicações**. Makron Books, 1996. 2ª ed. v. II, p. 115.

PENTASSUGLIA, G., ARALDI, G.L., DONATI, D., FERIANI, A., OLIOSI, B., PAQUARELLO, A., URSINI, A. Synthesis of 5-membered ring-type compounds as potencial cholecystokinin receptor ligands. **Il Farmaco**, v. 52, n. 10, p. 573-581, 1997.

ROWLEY, G.L., GREENLEAF, A.L., KENYON, G.L. On the specificity of creatinine kinase. New glicociamines and glycoциamine analogs related to creatine. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 93, p. 5542-5551, 1971.

SALAMA, H.M., LABOUTA, I.M., MAA, M. Synthesis and *in vitro* antimicrobial evaluation of some 5-substituted-3-phenacylthiazolidine-2,4-diones. **Alexandria J. Pharm. Sc.**, v. 4, p. 44-46, 1990.

SHALABY, A.F.A., ZIZ, M.A., ALLAH, M.A.A. Reactions with 5-arylazo- and 5-arylidene-4-thiohydantoin derivatives. **Croatica Chemica Acta.**, v. 52, n. 4, p. 353-360, 1979.

SHIPPER, E.S.; DAY, A.R. *In*: ELDERFIELD, R.C. **Heterocyclic Compounds**, John Wiley & Sons, v.5, 1957, 254-262p.

SHVAIKA, O.P., KOROTKIKH, N.I., CHERVINSKIT, A.Y., ARTEMOVL, N. Recyclization reactions. XXV. Recrystalizations of 3-acylmethyl-2,4-thiazolidinones by the action of nucleophiles. **Zn. Org. Khim.**, v. 39, p. 1533-1542, 1983.

SILVERMAN, R.B. **The organic chemistry of drug design and drug action**. Academic Press, 1992.

SIMIG, G., LEMPERT, K. A general method for the synthesis of 1-alkyl, 1-aralkyl and 1-aryl-5,5-diphenylhydantoins and -glycoциamidines. **Tetrahedron Letters**, n. 34, p. 2939-2940, 1974.

SIMIG, G., LEMPERT, K., TAMÁS, J., CZIRA, G. The reaction of N-cyanoamines with 1-(*t*-butyl)-3,3-diphenylariziridinone. **Tetrahedron Letters**, n. 31, p. 1195-1200, 1975.

SINGH, S.P., PARMAR, S.S., RAMAN, K., STENBERG, V.I. Chemistry and biological activity of thiazolidinones. **Chem. Rev.**, v. 81, p. 175-203, 1981.

SOHDA, T., MIZUNO, K., HIRATA, T., MAKI, Y., KAWAMATSU, Y. Antiulcer activity of 5-benzylthiazolidine-2,4-dione derivates. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 31, n. 2, p. 560-569, 1983.

SOUZA, E.C. Bactérias ultra-resistentes - Uma guerra quase perfeita. **Ciência Hoje**, v. 23, n. 138, p. 27-35, 1998.

SPRAQUE, J.M., LAND, A. H. Thiazoles and benzothiazoles. In: ELDERFIELD, R.C. **Heterocyclic Compound**, Jonh Wiley & Sons, 1957. v. 5, p. 711-716.

SUNDHOLM, N.K., SKAPTASON, J.B. 3-Aryl-2,4-thiazolidinediones. **USA**, 2,510,725, June 6, 1950. In: **Chem. Abs.**, v. 44, n. 17, 8045h, sept. 1950.

TONG, H.C., SKIDMORE, D., MAIBACH, H.I., SKINNER, W.A. Topical mosquito repellents VIII: substituted 2-thio-4-thiazolidineones and 2,4-thiazolidinediones. **Mosquito News**, v. 35, n. 1, p. 76-82, mar. 1975.

TSUGE, O., NISHINOHARA, M., TASHIRO, M. Compounds related to acridine. I. Condensation of acridine derivatives having active methyl group and aromatic nitroso compounds. **Bull. Chem. Soc. Japan**, v. 44, n. 11, p. 1477-1485, 1963.

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. Oxazole, thiazole and imidazole derivatives of 2,6-di-tert-butylphenol as dual 5-lypxygenase and cyclooxygenase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 8, p. 1729-1743, 1993.

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]-oxazole, -thiazoles and -imidazoles: novel dual 5-lypxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinplammatory activity. **J. Med. Chem.**, v. 37, p. 322-328, 1994.

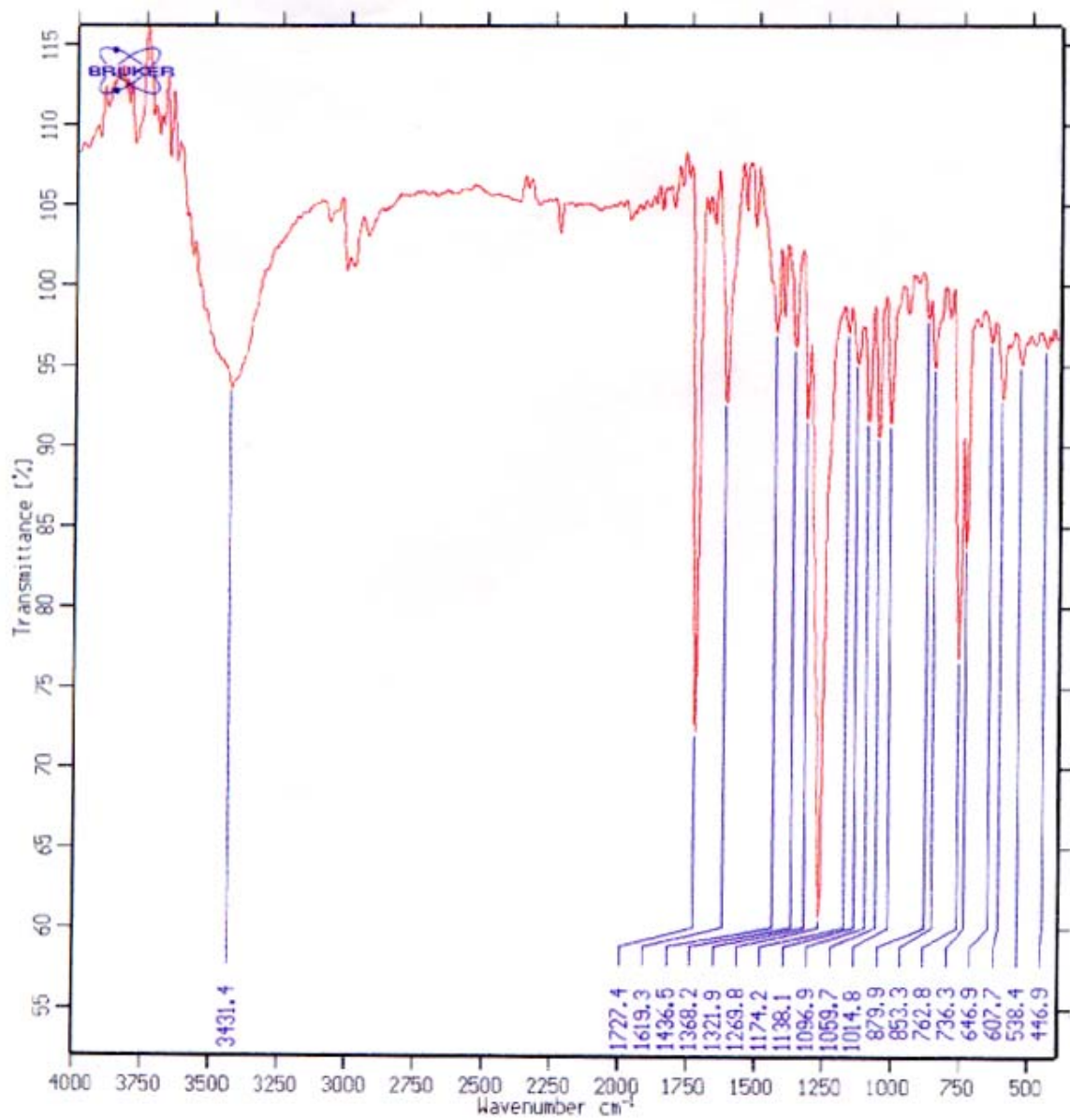
VALLS, N., SEGARRA, V.M., ALCALDE, E., MARIN, A., ELGUERO, J. Synthesis, espectroscopy and tautomeric study of thiazoles substituted in position 2 and 4 by hidroxy, marcapto and amino groups. **J. Prakt. Chem.**, v. 327, n. 2, p. 251-260, 1985.

WHEELER, H.E., HOFFMANN. C.X.C - On hydantoin: A synthesis of phenylalanine and of tyrosine. **J. Am. Chem.**, v. 45, p. 368-383, 1911.

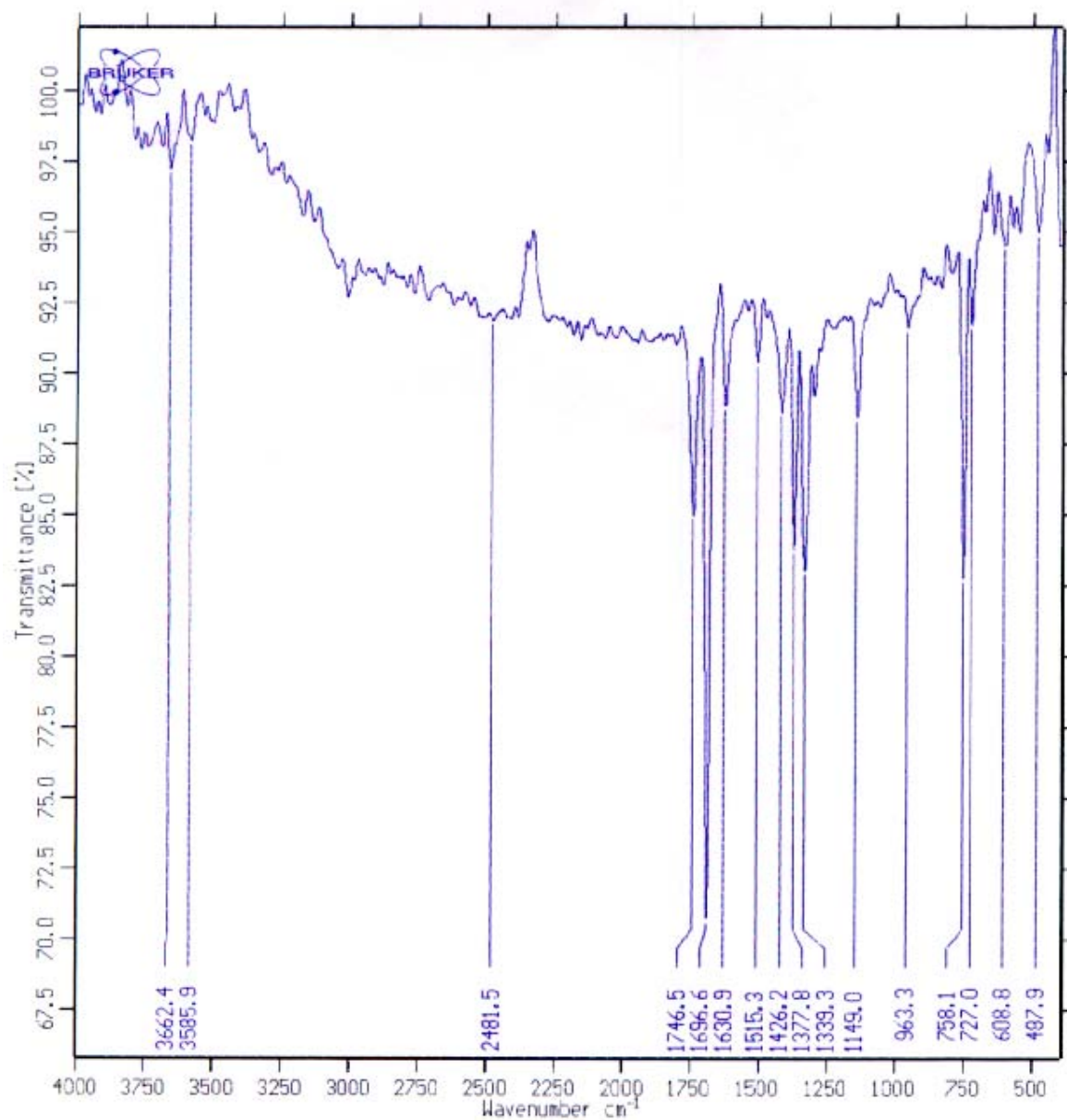
WILSON, F.J., BURNS, R. Reactions of thiosemecarbazones. Part I. Action os halogen compounds. **J. Chem. Soc.**, v. 121, n. 714, p. 870-876, 1922.

**ANEXOS**

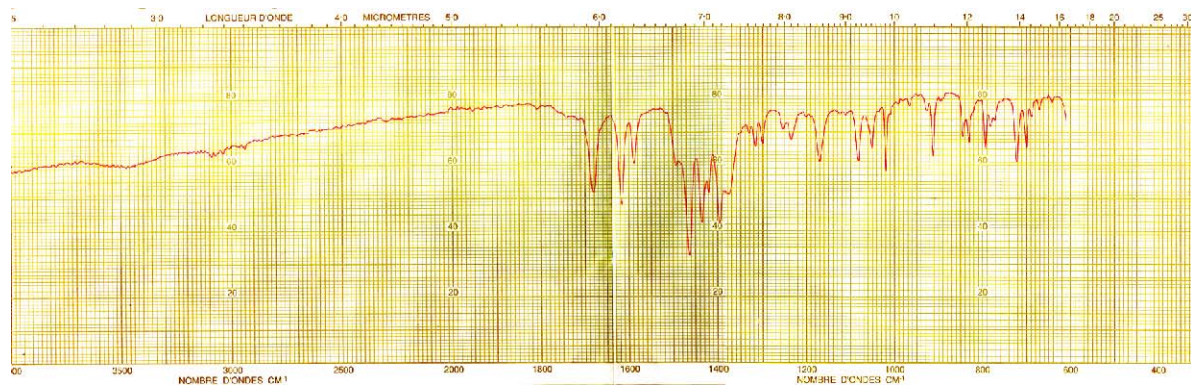




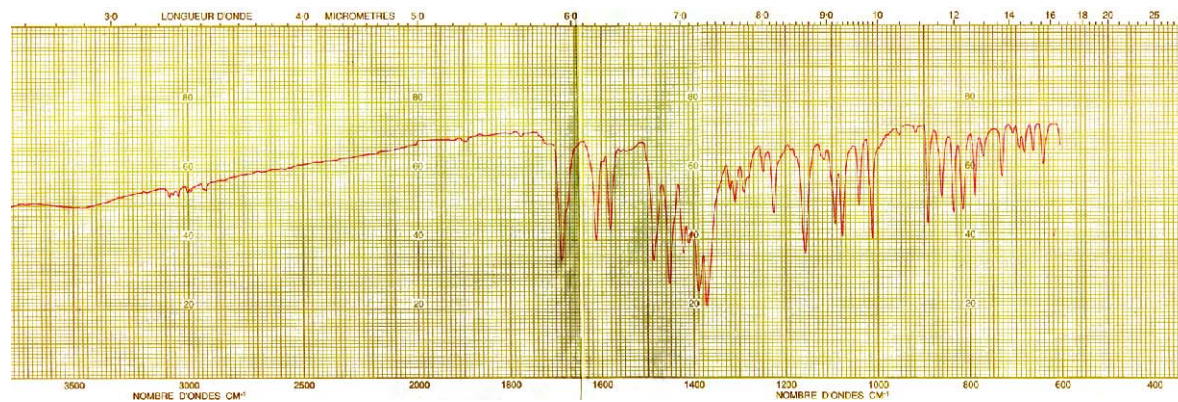
**Espectro 01** - Espectro de Infravermelho do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila



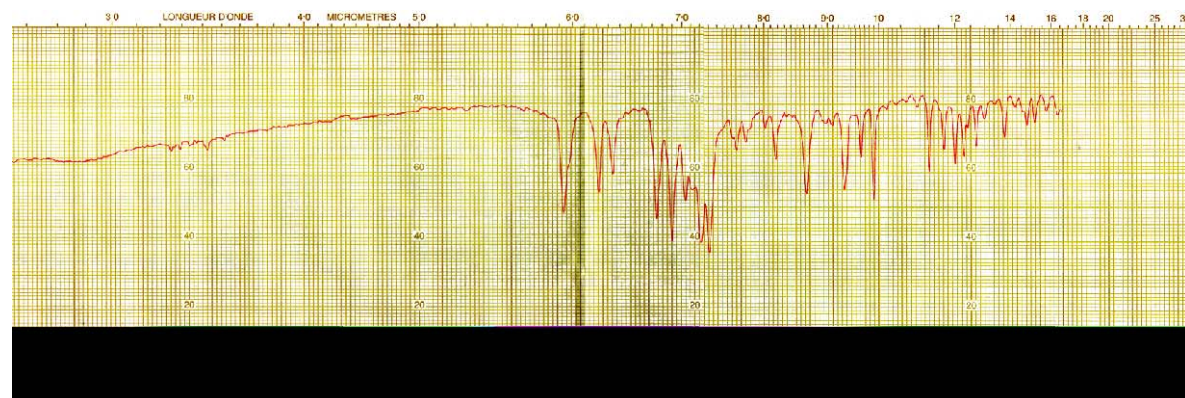
**Espectro 02** - Espectro de Infravermelho da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-  
tiazolidina-2,4-diona



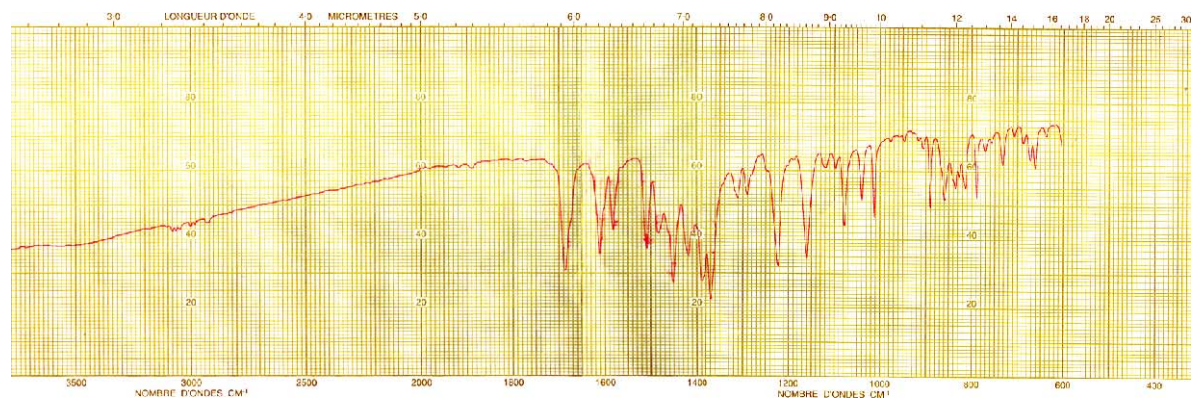
**Espectro 03** - Espectro de Infravermelho da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona



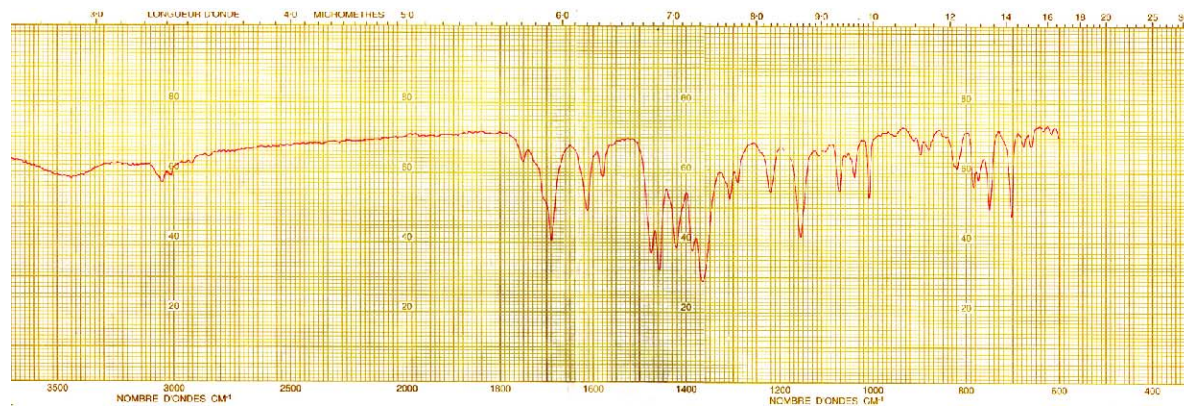
**Espectro 04** - Espectro de Infravermelho da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona



**Espectro 05** - Espectro de Infravermelho da 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona



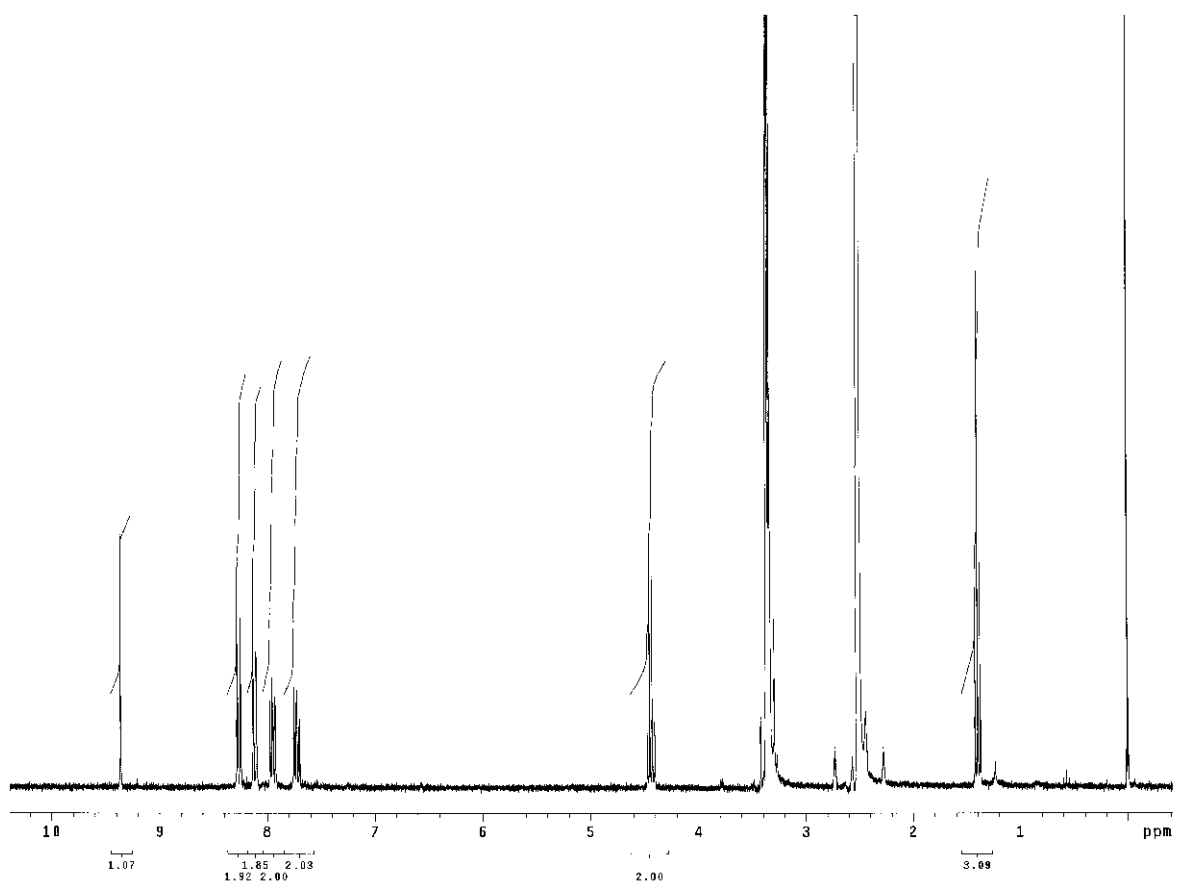
**Espectro 06** - Espectro de Infravermelho da 3-(4-fluor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona



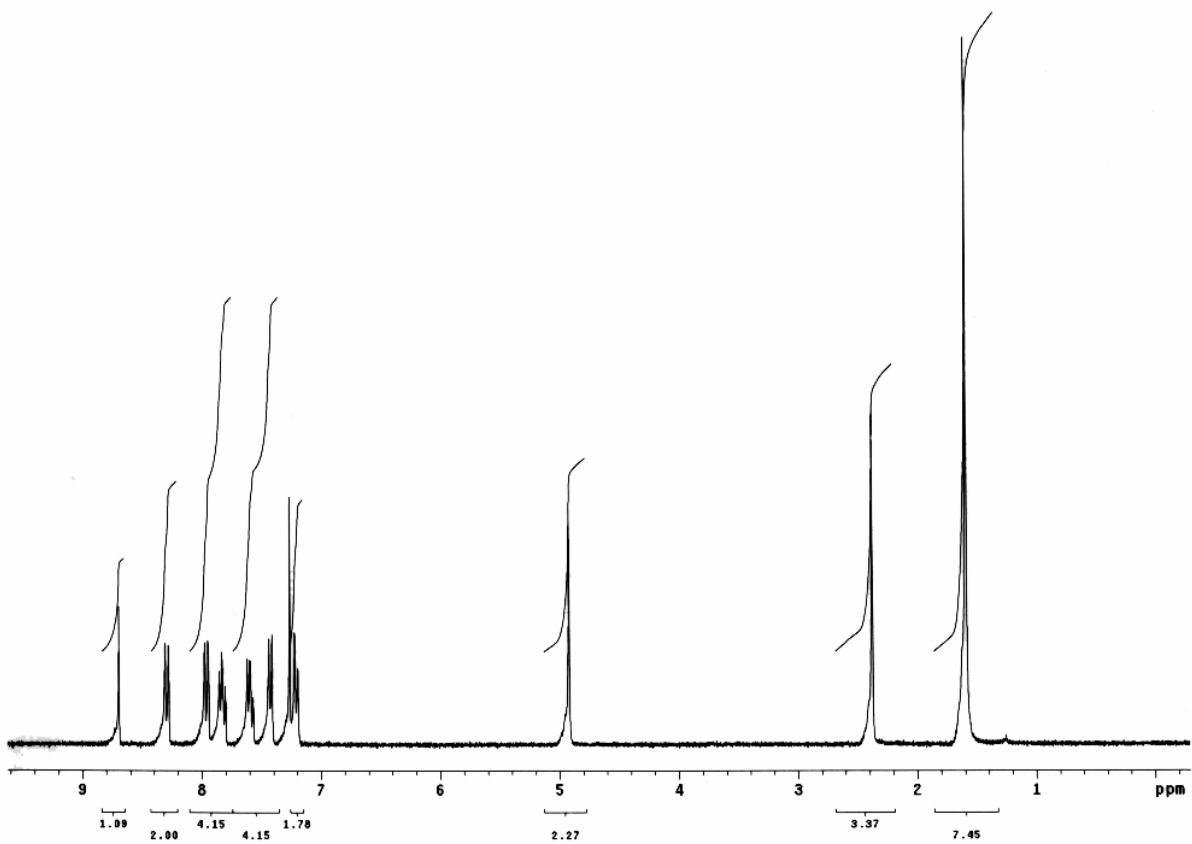
**Espectro 07** - Espectro de Infravermelho da 3-(4-fenilbenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



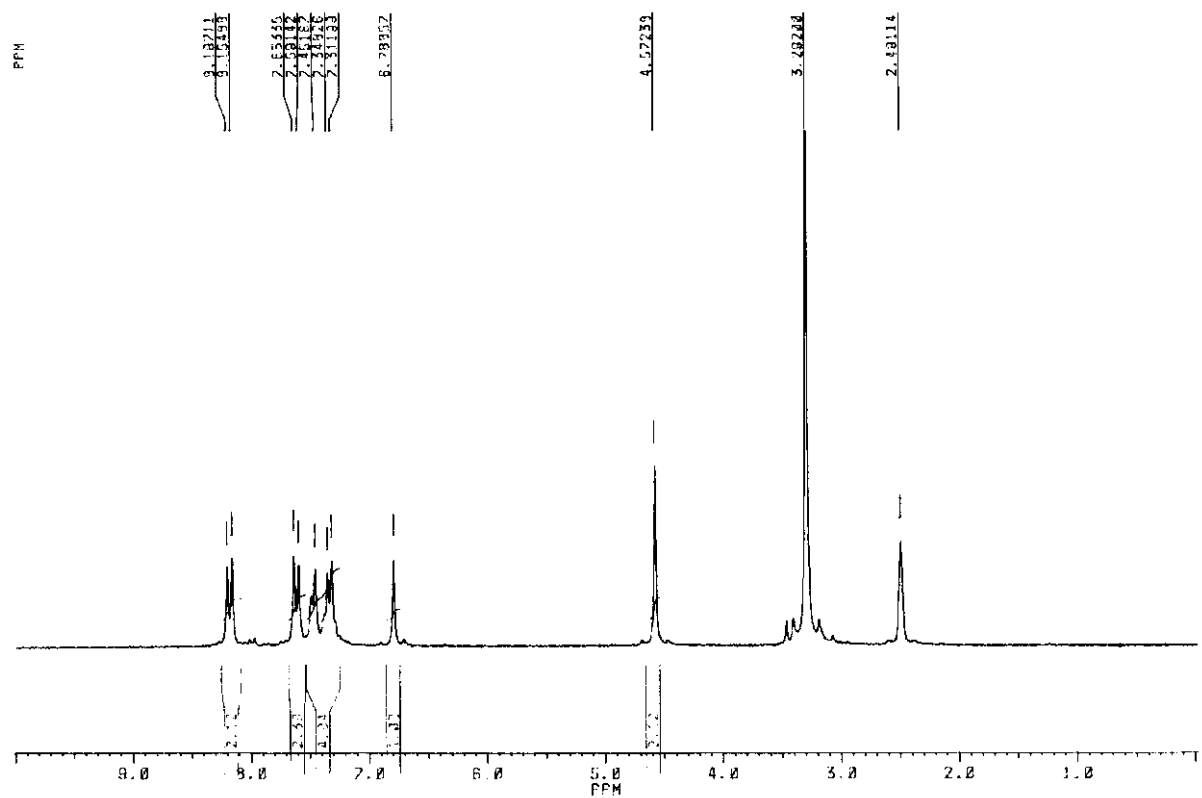




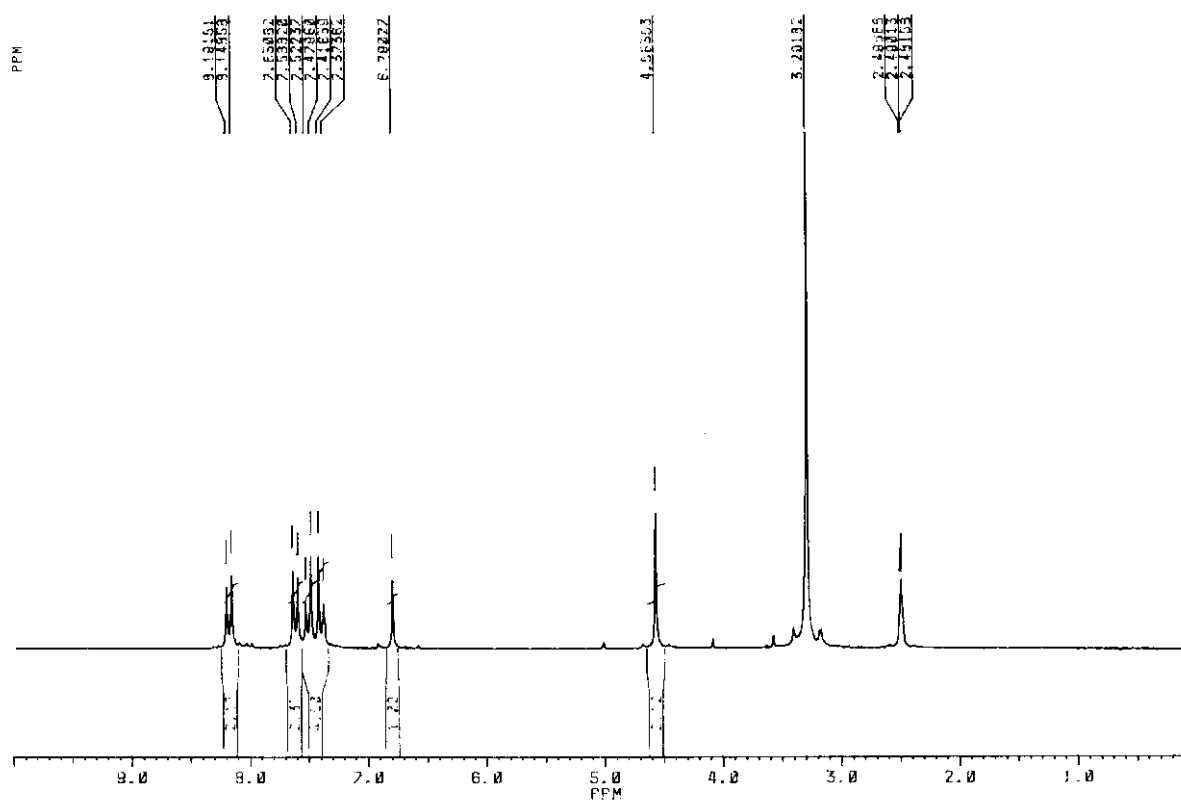
**Espectro 08** - Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila



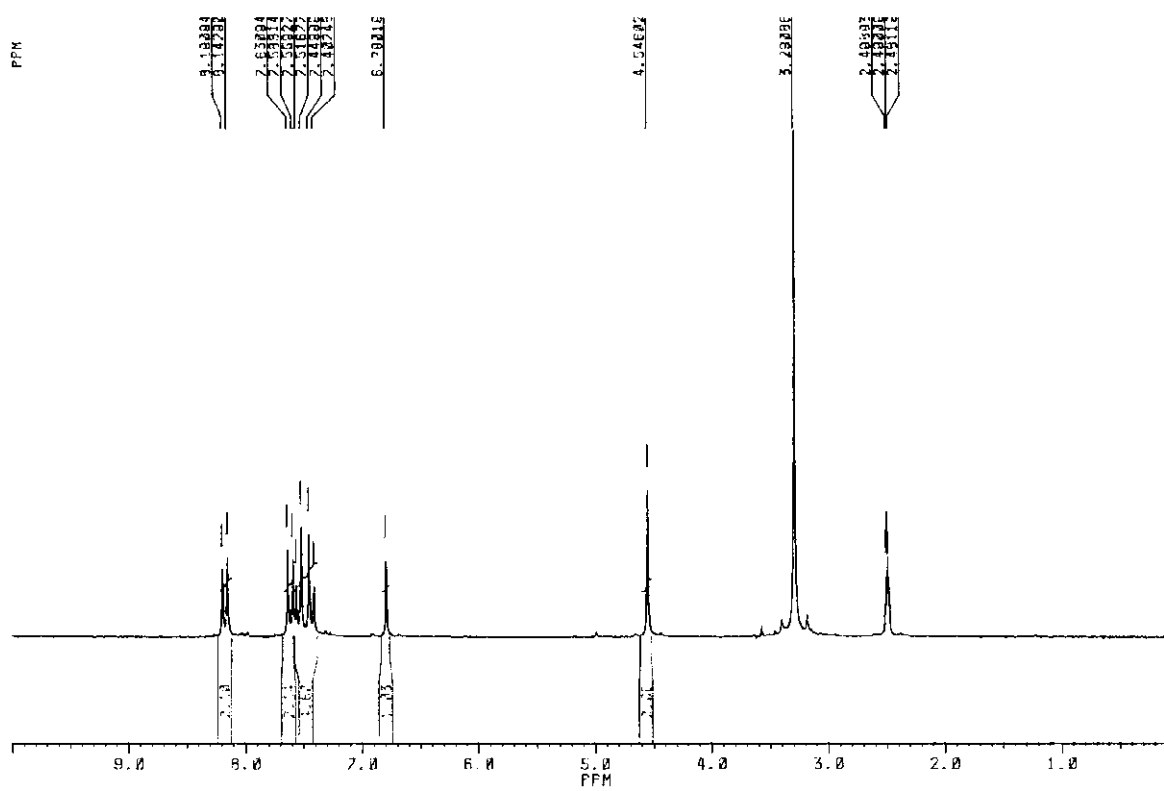
**Espectro 09** - Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio 3-(4-metilbenzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona



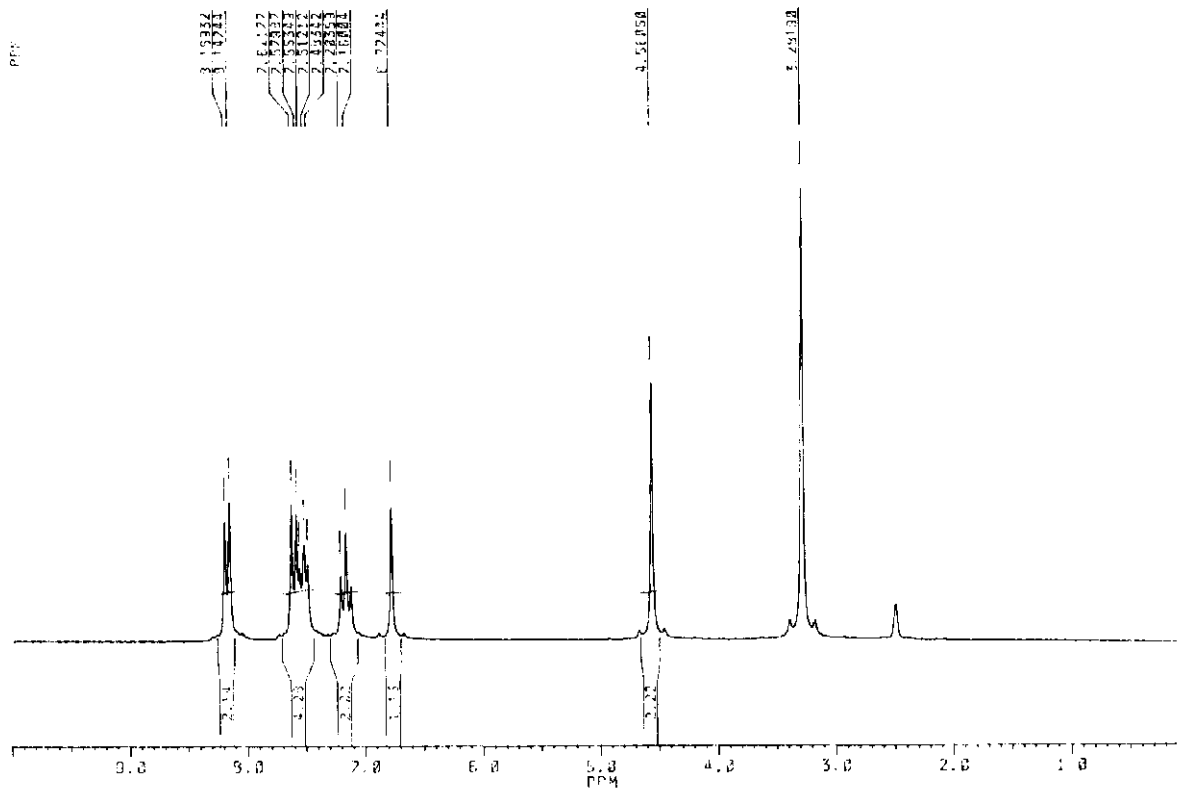
**Espectro 10** - Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-benzil-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



**Espectro 11** - Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

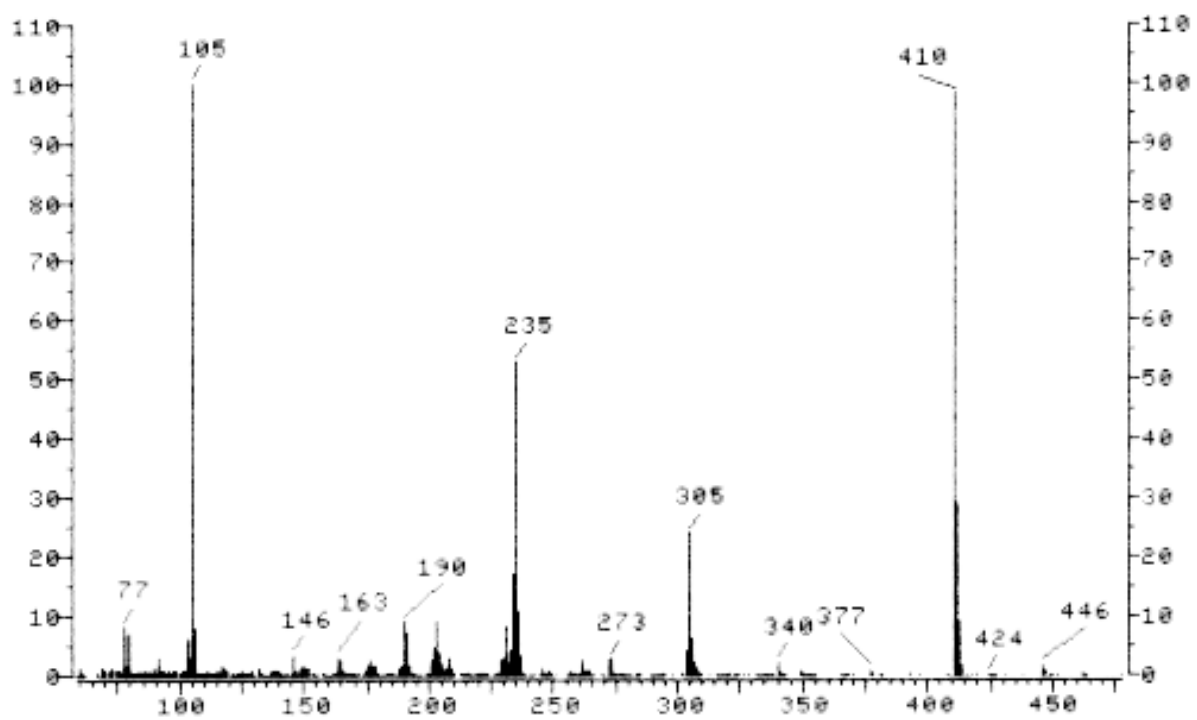


**Espectro 12** - Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



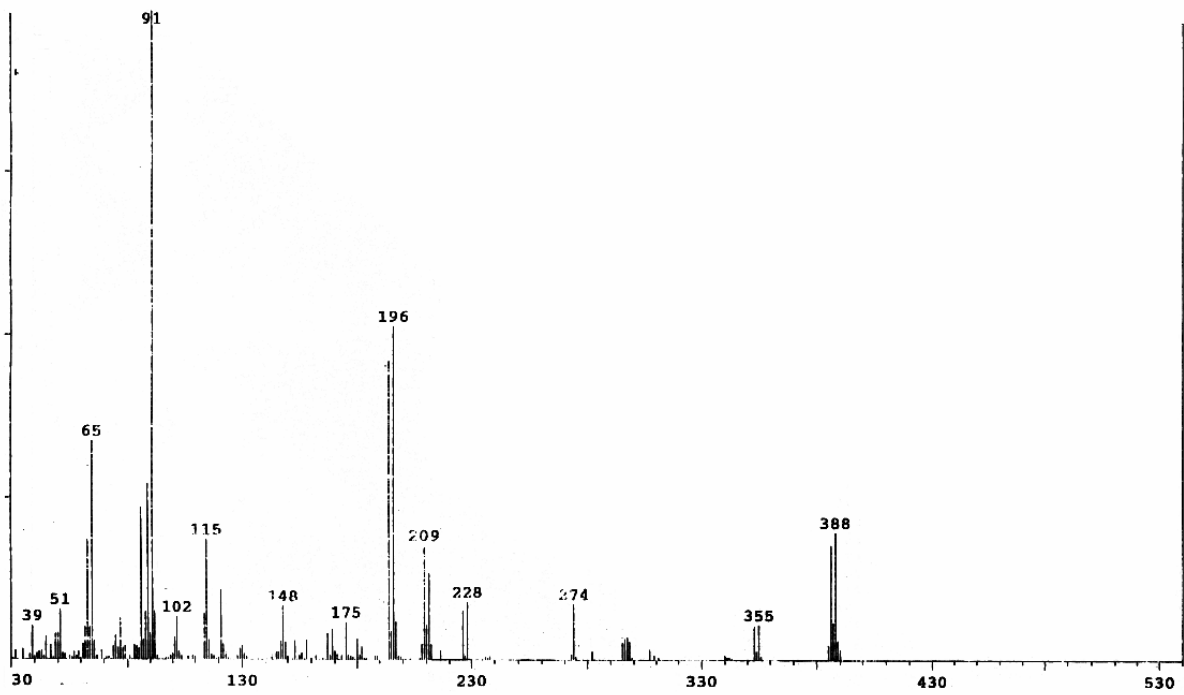
**Espectro 13** - Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-fluorobenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona



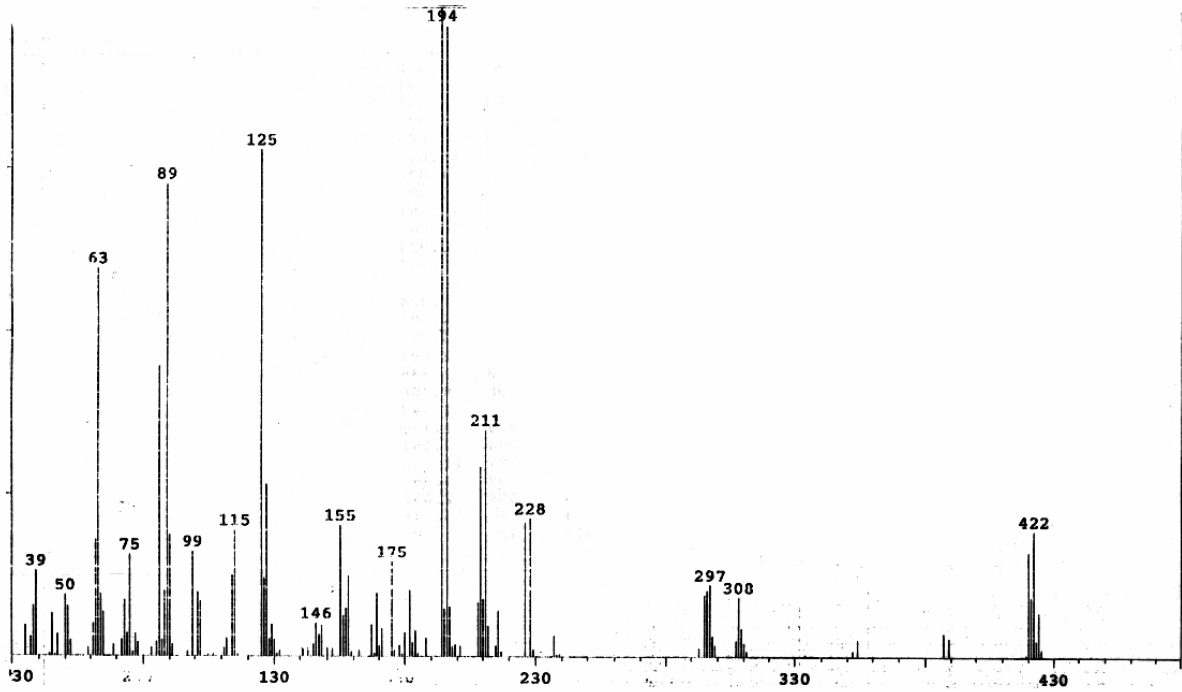


**Espectro 15** - Espectro de massa da 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona

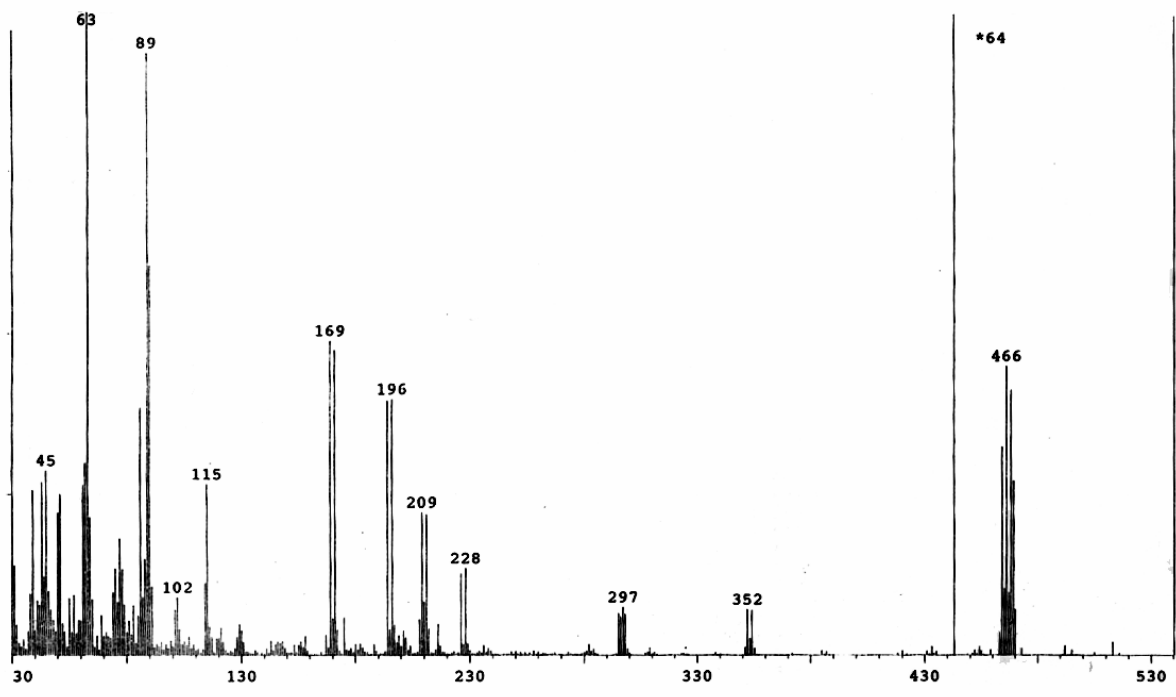




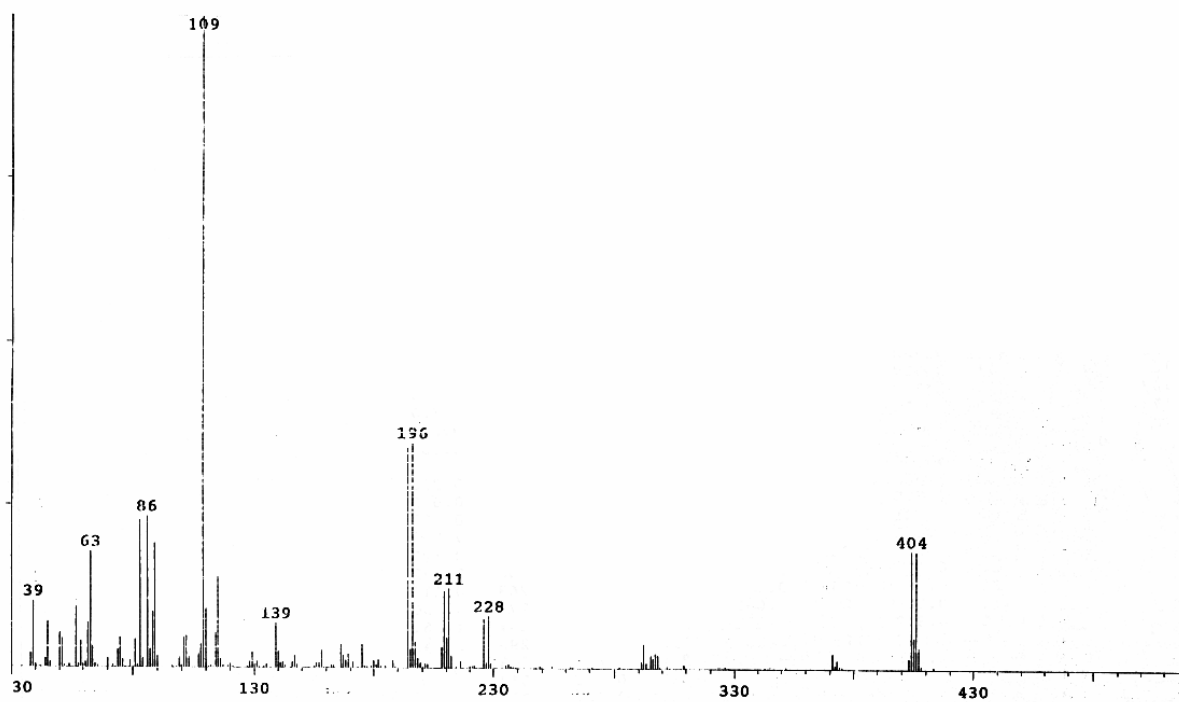
**Espectro 16** - Espectro de massa da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



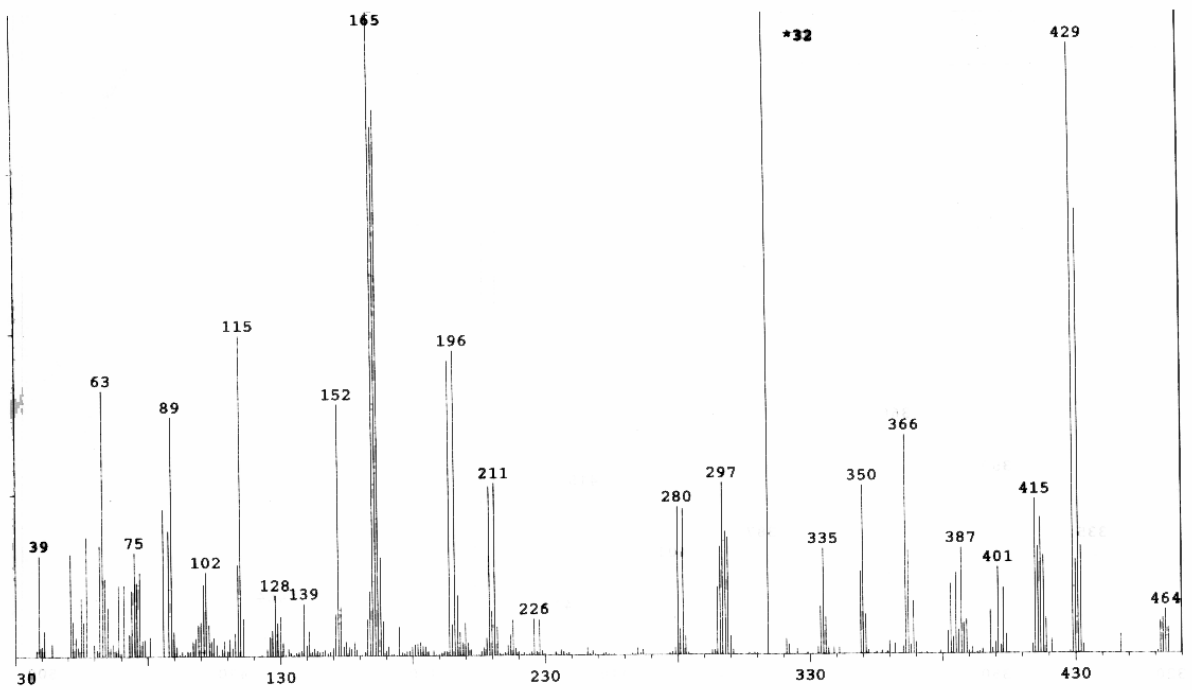
**Espectro 17** - Espectro de massa da 3-(4-cloro-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



**Espectro 18** - Espectro de massa da 3-(4-bromo-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



**Espectro 19** - Espectro de massa da 3-(4-fluor-benzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



**Espectro 20** - Espectro de massa da 3-(4-fenilbenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona