

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS**

**SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL, ESTUDO CONFIGURACIONAL E**  
**ATIVIDADE BIOLÓGICA DE IMIDAZOLIDINAS E TIAZOLIDINAS**  
**SUBSTITUÍDAS**

**Laudelina Rodrigues de Magalhães**

**Recife – 2003**

**Laudelina Rodrigues de Magalhães**

**SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL, ESTUDO CONFIGURACIONAL E  
ATIVIDADE BIOLÓGICA DE IMIDAZOLIDINAS E TIAZOLIDINAS  
SUBSTITUÍDAS**

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS  
BIOATIVOS PARA OBTENÇÃO DO  
TÍTULO DE MESTRE**

Área de concentração: Química de  
Compostos Bioativos

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo  
Alves de Lima

Co-orientadora: Profa. Dra. Ivone Antônia de  
Souza

Recife – 2003

**LAUDELINA RODRIGUES DE MAGALHÃES**

**Orientadora**

Profa. Dra. Maria do Carmo Alves de Lima

**Co-orientadora**

Profa. Dra. Ivone Antônia de Souza

**Banca Examinadora**

---

Professora Dra. Maria do Carmo Alves de Lima  
Departamento de Antibióticos  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Professora Dra. Suely Lins Galdino  
Departamento de Antibióticos  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Professora Dra. Maria Teresa Jansem de Almeida Catanho  
Departamento de Biofísica e Radiobiologia  
Universidade Federal de Pernambuco

*“ A Vida é uma escola e cada criatura dentro dela deve dar a própria lição”.*

Chico Xavier (Entre a terra e o céu)

*“ Breve é a vida, mas é a arte e para dominar a arte e acrescentá-la ao patrimônio humano é necessário, antes de tudo, que a brevidade da vida se multiplique no trabalho, se enriqueça no amor, se ilumine no ideal e se tempere na luta”.*

Hipócrates

Este trabalho é dedicado aos meus pais Antonio Nunes Magalhães e Terezinha Rodrigues de Magalhães, as minhas avós Maria das Virgens e Josefa Clara (*in memoriam*), aos meus irmãos Lindomar, Laudenice, Laudiceia, Cícero, e Luceildo, e também aos meus sobrinhos, pelo amor carinho e constante incentivo.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS  
PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS**

**REITOR**

Prof. Dr. Mozart Neves Ramos

**VICE-REITOR**

Prof. Dr. Geraldo José Marques Pereira

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Paulo Roberto Freire Cunha

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

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

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silene Carneiro do Nascimento

**VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS**

Prof<sup>a</sup>. Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena

**COORDENADORA DO CURSO DE MESTRADO**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alda de Andrade Chiappeta

**VICE-COORDENADORA DO CURSO DE MESTRADO**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Julianna Ferreira Cavalcanti de Albuquerque

## **AGRADECIMENTOS**

A orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo Alves de Lima, do Laboratório de Planejamentos e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE, um agradecimento especial pela orientação, amizade, colaboração e oportunidade do desenvolvimento deste trabalho.

A co-orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivone Antônia de Souza, do Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental do Departamento de Antibióticos da UFPE, pelo carinho e orientação, além da preciosa contribuição na realização dos testes farmacológicos.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suely Lins Galdino, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE, minha admiração e gratidão pelo carinho, incentivo, amizade e cooperação.

Ao Prof. Dr. Ivan da Rocha Pitta, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármaco do Departamento de Antibióticos da UFPE, pelos ensinamentos, confiança e credibilidade.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lucia Fernanda Cavalcante da Costa Leite, do Departamento de Química, da Universidade Católica de Pernambuco, pela supervisão dos estudos de modelagem molecular.



A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Glicia Calazans pela atenção e carinho em todos os momentos recorridos.

Aos Professores do Curso de Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos pelos ensinamentos e profissionalismo.

A Ivan Galdino da Rocha Pitta pela atenção prestada em todos os momentos recorridos.

Ao Prof. Dr. Alexandre José da Silva Góes meu agradecimento pelo incentivo.

Aos colegas do mestrado Andréa Vasconcelos Lobato, Ieda Cristina da S. Vicente, Mário Melo, Ana Rosa Bandeira, Maria Tereza C. Lima, Josimar Alves de Santana, Daniela Marinha de S. Pereira, Maria Betânia Delmiro dos Santos, Maria do Socorro Duarte pelo companheirismo e amizade.

Aos amigos do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos, Teresinha Gonçalves, Ana Maria Alves de Souza, Mônica Camelo P. Azevedo de Albuquerque, Erika Souza, Silvânia de Oliveira, Flavia De Tone, Daniel Tarciso, Gislaíne de Medeiros, Joyce Nunes dos Santos, Simone Pádua, Janaína de Albuquerque Couto, Leila Cabral, Andréa Lopes, Andréa Cristina A. Silva, Ricardo Olímpio, Diana Malta, e em especial a Rosa Helena Mourão, Angela Andrade, pelo companheirismo em todos os momentos agradáveis.

Aos colegas do Departamento de Antibióticos, Emerson Pitter, Sérgio André, Luciane Duarte, Danilo Mamede, Ivanilda Ramos, Jefferson Cunha, Leila Monteiro, e em especial a Gláucia lima e Luciméri P. Magalhães , pela amizade e carinho.

A Ricardo Oliveira e Eliete Barros, da Central Analítica da UFPE, pela realização dos espectros de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de massas.

Aos meus amigos Fred Pontes, Andreia Meneses, Ana Cristina pela amizade, carinho sem nada em troca durante todo o tempo de realização desse trabalho.

A secretária do Curso de Mestrado, Suely Cavalcanti, e todos os Funcionários do Departamento de Antibióticos pela dedicação e amizade.

A toda a minha família, pelo incentivo e apoio em todos os momentos.

À CAPES, pelo apoio financeiro, possibilitando a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE ESQUEMAS**

**RESUMO**

### **1. INTRODUÇÃO**

- 1.1. Modificação molecular como estratégia para obtenção de novos fármacos 36
- 1.2. Quimioterapia antitumoral 37

### **2. OBJETIVOS**

- 2.1. Geral 45
- 2.2. Específicos 45

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

- 3.1. Imidazolidinas 48
- 3.2. Tiazolidinas 57
- 3.3. Acridinas 59

## **PARTE QUÍMICA**

|  |    |
|--|----|
| 4. Síntese de derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos  | 71 |
| 4.1. Material  | 71 |
| 4.2. Metodologia   | 73 |
| 4.2.1. Síntese da 9-metil-acridina   | 74 |
| 4.2.2. Síntese da acridina-9-carboxaldeído   | 75 |
| 4.2.3. Síntese do 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila  | 77 |
| 4.2.4. Síntese da tiazolidina-2,4-diona  | 78 |
| 4.2.5. Síntese da tiazolidina-2,4-diona e imidazolidina-2,4-diona substituídas   | 79 |
| 4.2.6. Síntese da 4-tioxo-tiazolidin-2-ona e da 4-tioxo-imidazolidin-2-ona   | 81 |
| 4.2.7. Síntese da 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona, da 5-acridin-9-il metileno-3[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]tiazolidina-2,4-diona e da 5-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona | 82 |
| 4.3. Resultados e discussão  | 84 |
| 4.3.1. Propriedades físico-químicas dos derivados sintetizados   | 84 |
| 4.3.2. Espectroscopia no infravermelho   | 85 |
| 4.3.2.1. Espectro de infravermelho da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona  | 85 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.3.2.2. 3-[2-(4-Cloro-fenil)-2-oxo-etil]-tiazolidina-2,4-diona   | 86  |
| 4.3.2.3. Espectro de infravermelho do 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila                                     | 87  |
| 4.3.2.4. Derivados da série acridino-tiazolidínicos e acridino-imidazolidínicos <u>69</u> , <u>70</u> e <u>75</u> | 88  |
| 4.3.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio  | 94  |
| 4.3.3.1. 3-(4-Flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona  | 94  |
| 4.3.3.2. Espectro do 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila  | 94  |
| 4.3.3.3. Derivados da série acridino-tiazolidínicos e acridino-imidazolidínicos                                   | 95  |
| 4.3.4. Espectrometria de massas   | 102 |
| 4.3.4.1. 2-Ciano-acridina-9-il-acrilato de etila  | 102 |
| 4.3.4.2. Os derivados da série acridino-tiazolidínicos e acridínicos-imidazolidínicos                             | 102 |
| 5. Síntese dos derivados da série 5-benzilideno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-onas                    | 109 |
| 5.1. Material   | 109 |
| 5.2. Metodologia  | 111 |
| 5.2.1. Obtenção do 3-benzil-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                        | 112 |
| 5.2.2. Obtenção do 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                      | 113 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.2.3. Obtenção da 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                                       | 113 |
| 5.3. Resultado e discussão  | 116 |
| 5.3.1. Análise espectroscópicas   | 116 |
| 5.3.1.1. Análise espectroscópicas no infravermelho  | 116 |
| 5.3.1.1.1. 3-(4-Flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona  | 116 |
| 5.3.1.1.2. Ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila   | 116 |
| 5.3.1.1.3. Derivados da série 5-benzilideno-3-(4-flúor-benzil)-tioxo-imidazolidin-2-onas  | 118 |
| 5.3.1.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio  | 124 |
| 5.3.1.2.1. 3-(4-Flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona  | 124 |
| 5.3.1.2.2. Ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila (1-3)   | 124 |
| 5.3.1.2.3. 3-Benzil-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona  | 125 |
| 5.3.1.2.4. Análise espectroscópica de RMN <sup>1</sup> H 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona      | 126 |
| 5.3.1.2.5. Análise espectroscópica de RMN <sup>1</sup> H 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona | 127 |
| 5.3.1.3. Espectrometria de massas   | 135 |
| 5.3.1.3.1. 3-(4-Flúor-benzil)-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona  | 135 |
| 5.3.1.3.2. 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-   | 138 |

imidazolidin-2-ona

## **PARTE DE MODELAGEM MOLECULAR**

### **6. ESTUDO CONFIGURACIONAL**

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 6.1. Material               | 145 |
| 6.2. Metodologia            | 146 |
| 6.3. Resultados e discussão | 147 |

## **PARTE BIOLÓGICA**

### **7. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL**

|  |     |
|--|-----|
| 7.1. Material                                | 152 |
| 7.2. Metodologia                             | 153 |
| 7.2.1. Seleção dos animais                   | 153 |
| 7.2.2. Linhagens tumorais                    | 153 |
| 7.2.3. Preparação da solução                 | 154 |
| 7.2.4. Determinação da atividade antitumoral | 154 |
| 7.3. Resultados e discussão                  | 156 |
| 7.3.1. Carcinoma de Ehrlich                  | 156 |

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| 7.3.2. Sarcoma | 180 | 160 |
|----------------|-----|-----|

## **8. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA**

|               |     |
|---------------|-----|
| 8.1. Material | 164 |
|---------------|-----|

|                  |     |
|------------------|-----|
| 8.2. Metodologia | 165 |
|------------------|-----|

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 8.3. Resultados e discussão | 166 |
|-----------------------------|-----|

|                      |     |
|----------------------|-----|
| <b>9. CONCLUSÕES</b> | 175 |
|----------------------|-----|

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> | 177 |
|-----------------------------------|-----|



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A549 = Adenocarcinoma pulmonar humano

achsh = Complexos 3-aminociclo-hexanespirol-5-hidantoína

AHMA = 3-(9-Acridinilamina)-5-hidroxi-metil-anilina

C-1311 = Imidazoacridinona

CAPES = Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

cm = Centrímetro

d = Dublete

$\mu\text{g}$  = Micrograma

$\delta$  = Deslocamento químico

DACA = N-[2-(Dimetil-amino)etil]acridina-4-carboxamida

DMSO- $d_6$  = Dimetilsulfóxido deuterado

DU145 = Linhagem tumoral de próstata

EtOH = Etanol

g = Grama

HT29 = Linhagem tumoral de colo

Hz = Hertz

IV = Infravermelho

JL<sub>c</sub> = Leucemias humanas

LLTC = Carcinoma de pulmão de Lewis

LOX = Melanoma

m = Multiplete

MCF/MCF7/ADR = Tumor de mama

MÊS = Crises induzidas por eletrochoques Máximo

mL = Mililitro

mm = Milímetro

MMPs = Inibidores da matriz metaloproteinase

m/z = Massa/carga

NCI = Instituto Nacional do Cancer (National Cancer Institut)

PCC = Clorocromato de piridínio

P.F = Ponto de fusão

PMNI = 1-(Piridina-3-il-metil)-2-nitrometileno-imidazolidina)

ppm = Partes por milhão

Rdt. = Rendimento

Rf = Razão de Frente

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

s = Singleto

SsMet = Pentillanotetrazol por via subcutânea em ratos

t = Triplete

TAS-1036 = [2-(Dimetil-amino)etil-amino)-3-hidroxido-7H-indeno[2,1-C]quinolina-7-ona diidroclorido

TOX = Toxicidade neurológica

U251 = Tumores do CNS

X19 = Linfossarcoma

## LISTA DE FIGURA

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Benzo[a]pireno e pireno   | 38 |
| Figura 2 - 2-Naftilamina   | 39 |
| Figura 3 - 2-Acetilaminofluoreno   | 39 |
| Figura 4 – Clorambucil   | 42 |
| Figura 5 - Ácido diidrofólico e Metotrexato  | 42 |
| Figura 6 - Derivados 1-(benzilideno-amino)-3-ciclo-hexil-2-tioxi-<br>imidazolidina-4,5-diona   | 48 |
| Figura 7 - 5-(3-Cloro-benzilideno)-2-(isonicotino-il-hidrazino)-imidazolin-4-<br>ona   | 49 |
| Figura 8 - Derivados benzeno-sulfanil, N-(1-benzeno-sulfonil-1,3-<br>dihidrobenzo-imidazol-2-ilideno)-benzeno-sulfonamida e N-(1-<br>benzeno-sulfonil-3-metil-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ilidene)-<br>benzeno-sulfon amida | 49 |
| Figura 9 - Ácido carboxílico hidroxil-amida 1-[4-(flúor-fenoxi)-benzil]-2-oxo-<br>imidazolidin-4-ona e ácido carboxílico hidroxil-amida 1-[4(naftaleno-<br>2-il-oxi)-benzil]-2-oxo-imidazolidin-4-ona                        | 50 |
| Figura 10 - Derivados 1-alil-3-(2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilideno-amino)-<br>substituído-2-tioxi-imidazolidina-4,5-diona  | 51 |
| Figura 11 - 2-(4-Cloro-benzil-amino)-5-(2,4-dicloro-benzilideno)-3,5-diidro-<br>imidazol-4-ona   | 51 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 12 - Derivados 1,3 diaril-imidazolidinas <u>16a-b</u> e 1,3-diaril-idazolin-2-ilidenos   | 52 |
| Figura 13 - 1-(4-Nitro-benzeno-sulfonil)-1 <i>H</i> -benzo-imidazol-2-ilamina e 1-(4-amino-benzeno-sulfonil)-1 <i>H</i> -benzo-imidazol-2-ilamina | 53 |
| Figura 14 - Ácido acético [4-(4-Cloro-benzilideno)-5-oxo-4,5-diidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-ilamina]   | 53 |
| Figura 15 – Complexos [Pt(achsh) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> e [Pt(NH <sub>3</sub> )(achsh) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]                       | 54 |
| Figura 16 - Derivados 2,3-diidro-5,7-diaril-7 <i>H</i> -imidazol [2,1-b][1,3]tiazinas a partir da imidazolidina-2-tiona                           | 54 |
| Figura 17 - (2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> ) 2,3-diidro-2'5'-Diidrospiro-6-flúor-[4 <i>H</i> -1-benzopirano-4,4-imidazolidina]-2-carboxamida            | 55 |
| Figura 18 - Derivados 5-arilmetileno-imidazolidina-2,4-dionas e 5-arilmetileno-2-tioxo-imidazolidin-4-onas  | 55 |
| Figura 19 - Derivados da imidacloprida  | 56 |
| Figura 20 - Derivados 3-fenacil-5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona 1,3-difenacil-5-(4-bromo-benzilideno)-imidazolidina-2,4-diona     | 56 |
| Figura 21 - Reação de obtenção tiazolidina-2,4-diona  | 57 |
| Figura 22 - 3-(4-Nitrobenzil)-tiazolidina-2.4-diona   | 57 |
| Figura 23 - 5-Benzilideno-3-(4-nitrobenzil)-tiazolidina-2,4-diônicos  | 58 |
| Figura 24 - Derivados 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona e 2-(1-fenil-2-etoxicarbonil-et-1-en-1-il)-5-amino-6-etoxicarbonil-7-fenil-7 <i>H</i> - | 58 |

pirano[3,2d][1,3]tiazol

|  |    |
|--|----|
| Figura 25 - Obtenção de tiaxolidina-2,4-diona substituída na posição 5 <u>36</u>   | 59 |
| Figura 26 - 3,6-(Bis-dimetilamino-acridin-4-il)-metanol  | 59 |
| Figura 27 - Ácido 9-oxo-10-acridinoacético   | 60 |
| Figura 28 - Condensação do ácido porfirínico com derivados 9-aminoacridinas  | 60 |
| Figura 29 - Imidazoacridinona C-1311 e WMC-26  | 61 |
| Figura 30 - N-[2-(dimetil-amino)etil]-1-metil-1,2-diidropirazole[3,4,5-kl]acridina-5-carboxamide, N-[2-(dimetil-amino)etil]-1,2-diidropirazole[3,4,5-kl]acridina-5-carboxamide | 62 |
| Figura 31 - 4-(N'-amidino)-sulfanilamidometil-6-cloro-9-xantenone e 2,4-dicloro-1-(4-metil-piperazinil)-9-(10H)-acridinona-3   | 63 |
| Figura 32 – Derivados acridínicos  | 63 |
| Figura 33 - Derivados acridínicos <u>45a-b</u> e <u>46a-b</u>  | 64 |
| Figura 34 - 2-Cloro-6H-1-tia-3,6-tiaza-ciclopenta[a]antraceno-11-one e 2,11-dicloro-1-tia-3,6-diaza-ciclopenta[a]antraceno   | 65 |
| Figura 35 - N-[(2'-Dimetil-amino)-etil]-acridina-4-carboxamida (DACA)  | 66 |
| Figura 36 - 9-Acridinonas e 9-tio-alquil-acridinas   | 66 |
| Figura 37 - N-[2-(6-Amino-purin-9-il)-etil]-3-{N-[2-(6-cloro-2-metoxi-acridina-9-ilamino)-etil]-guanidina}-propionamida  | 67 |
| Figura 38 - Derivados dibenz[c,h]acridina  | 67 |

|   |     |
|---|-----|
| Figura 39 - Derivados 3-(9-acridinilamina)-5-hidroxi-metil-anilina (AHMA)   | 68  |
| Figura 40 - N-(2-Etil-amino-9-acridinil)-adenosina  | 69  |
| Figura 41 - N,N-Bis{3-[N-(-cloro-2-metoxi)acridin-9-il]amino-propil}-2-[tert-butoxicarbonil) amino]etanamide          | 69  |
| Figura 42 - Espectro de infravermelho do 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                                | 89  |
| Figura 43 - Espectro de infravermelho éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila                                   | 90  |
| Figura 44 - Espectro de infravermelho da 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona       | 91  |
| Figura 45 - Espectro de infravermelho da 5-acridin-9-il-metileno-3[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]tiazolidina-2,4-diona | 92  |
| Figura 46 - Espectro de infravermelho da 4-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)5-tioxo-imidazolidin-2-ona         | 93  |
| Figurara 47 - 3-(4-Flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona   | 87  |
| Figura 48 - O espectro do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila   | 98  |
| Figura 49 - 5-(Acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona                                    | 99  |
| Figura 50 - 5-Acridin-9-il metileno-3[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]tiazolidina-2,4-diona                              | 100 |
| Figura 51 - 4-Acridin-9-il-metileno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                                     | 101 |

|  |     |
|--|-----|
| Figura 52 – 4-Acridin-9-il-metileno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona  | 107 |
| Figura 53 - Espectro de infravermelho do 2-ciano-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-acrilato de etila                              | 119 |
| Figura 54 - Espectro de infravermelho do 3-(4-benziloxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila                                   | 120 |
| Figura 55 - Espectro de infravermelho do 2-ciano-(5-bromo-2-metoxi-fenil) acrilato de etila                                | 121 |
| Figura 56 - Espectro de infravermelho do 3-(4-flúor-benzil)-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona | 122 |
| Figura 57 - Espectro de infravermelho do 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona    | 123 |
| Figuras 58 - Espectro do 2-ciano-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-acrilato de etila  | 129 |
| Figuras 59 - Espectro do 3-(4-benziloxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila   | 130 |
| Figuras 60 - Espectro do 2-ciano-(5-bromo-2-metoxi-fenil) acrilato de etila  | 131 |
| Figuras 61 - Espectro do 2-ciano-(5-bromo-2-metoxi-fenil) acrilato de etila  | 132 |
| Figuras 62 - Espectro 3-benzil-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                              | 133 |
| Figuras 63 - Espectro 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                       | 134 |
| Figura 64 – Espectro do 3-(4-Flúor-benzil)-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                  | 142 |

|  |     |
|--|-----|
| Figura 65 - 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona   | 143 |
| Figura 66 – Estrutura dos isômeros configuracionais <i>Z</i> e <i>E</i> otimizadas pelo método AM1: 69, 70 e 75  | 147 |
| Figura 67 - Estrutura dos isômeros configuracionais <i>Z</i> e <i>E</i> otimizadas pelo método AM1: 80a, 80b e 80c   | 149 |
| Figura 68 – Foto do animal doador do Carcinoma de Ehrlich  | 158 |
| Figura 69 - Inibição do Carcinoma de Ehrlich provocado pela 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona, na dose de 50mg/Kg, durante oito dias  | 159 |
| Figura 70 - Inibição do Sarcoma 180 provocado pela 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona, na dose de 50mg/Kg, durante oito dias   | 162 |
| Figura 71 – Foto da injetado 0,1ml de cg a 1%, diluída em solução salina (0,9%) na região subplantar da pata posterior direita de cada animal  | 171 |
| Figura 72 – Gráfico do volume (mL) de pata de rato (média ± SEM, p< 0.05)  | 172 |
| Figura 73 – Gráfico de inibição do edema de pata de rato (Tw%), durante 5 horas, dos derivados 3-benzil-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (PT-14) e 4-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona (AC-28) induzido por carragenina (1%) | 173 |



## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 – Quantidades utilizadas na síntese da tiazolidina-2,4-diona e imidazolidina-2,4-diona substituídas  | 80 |
| Tabela 2 – Quantidades utilizadas na síntese da 4-tioxo-tiazolidin-2-ona e 4-tioxo-imidazolidin-2-ona substituídas  | 82 |
| Tabela 3 – Quantidades utilizadas na síntese da 5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil, 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[2-oxo-2-fenil-etil]-tiazolidínico ou 4-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona | 83 |
| Tabela 4 – Propriedades físico-químicas do 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila  | 84 |
| Tabela 5 – Propriedades físico-químicas do derivado 3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-tiazolidina-2,4-diona  | 84 |
| Tabela 6 – Propriedades físico-químicas 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona   | 84 |
| Tabela 7 – Propriedades físico-químicas dos derivados da séries acridino-tiazolidínicos e acridino-imidazolidínicos   | 85 |
| Tabela 8 - Freqüências de absorção no infravermelho, em $\text{cm}^{-1}$ para o derivado 3-(4- flúor–benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona   | 86 |
| Tabela 9 - Freqüências de absorção no infravermelho, em $\text{cm}^{-1}$ para o 3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-tiazolidina-2,4-diona  | 87 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 10 - Freqüência de absorção no infravermelho, em $\text{cm}^{-1}$ do derivado éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila                  | 87  |
| Tabela 11 - Freqüência de absorção no infravermelho, em $\text{cm}^{-1}$ dos derivados da série acridino-tiazolidínicos e acridino-imidazolidínicos | 88  |
| Tabela 12 – Deslocamento químico ( $\delta$ ) em ppm para o 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona   | 94  |
| Tabela 13 - Deslocamento químico ( $\delta$ ) em ppm para o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila   | 95  |
| Tabela 14 – Deslocamento químico ( $\delta$ ) em ppm para o 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona                  | 95  |
| Tabela 15 - Deslocamento químico ( $\delta$ ) em ppm para o 5-acridin-9-il-metileno-3[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]tiazolidina-2,4-diona            | 96  |
| Tabela 16 - Deslocamento químico ( $\delta$ ) em ppm para a 4-acridin-9-il-metileno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                   | 96  |
| Tabela 17 - Principais fragmentações para o intermediário éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila   | 102 |
| Tabela 18 - Principais fragmentações para o derivado 5-acridin-9-il-metileno-3[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-tiazolidina-2,4-diona                  | 103 |
| Tabela 19 - Principais fragmentações para o derivado 4-acridin-9-il-metileno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                          | 103 |
| Tabela 20 – Propriedades físico-químicas dos ésteres 2-ciano-3-fenil-   | 114 |

|   |     |
|---|-----|
| acrilatos de etila  |     |
| Tabela 21 - Propriedades físico-químicas dos derivados da série 5-benzilideno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-onas                                      | 115 |
| Tabela 22 - Freqüências de absorção no infravermelho, em $\text{cm}^{-1}$ para os ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila                                      | 117 |
| Tabela 23 - Freqüências de absorção no infravermelho, em $\text{cm}^{-1}$ para os derivados da série 5-benzilideno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-onas | 118 |
| Tabela 24 - Análise espectroscópica de $\text{RMN}^1\text{H}$ dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila  | 125 |
| Tabela 25 - Análise espectroscópica de $\text{RMN}^1\text{H}$ 3-benzil-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                             | 126 |
| Tabela 26 - Análise espectroscópica de $\text{RMN}^1\text{H}$ 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                           | 127 |
| Tabela 27 - Análise espectroscópica de $\text{RMN}^1\text{H}$ 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                      | 128 |
| Tabela 28 – Principais fragmentações para o derivado 3-(4-flúor-benzil)-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona                            | 138 |
| Tabela 29 - Fragmentações de MS 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona  | 141 |
| Tabela 30 – Calor de Formação calculado pelo método semi-empírico AM1, em Kcal/mol, para os derivados acridínicos imidazolidínicos                                | 148 |

e tiazolidínico

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 31 – Calor de Formação calculado pelo método semi-empírico AM1, em Kcal/mol, para os derivados 5-benzilideno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidínicos   | 150 |
| Tabela 32 - Pesos do Carcinoma de Ehrlich, em grama, implantados em camundongos tratados com a 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona, na dose de 50mg/kg, durante oito dias  | 157 |
| Tabela 33 - Pesos do Sarcoma 180, em grama, implantados em camundongos tratados com a 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona, na dose de 50mg/kg, durante oito dias   | 160 |
| Tabela 34 - Efeito antiedematogênico da 3-benzil-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona, da 4-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona) e da indometacina administrados por via oral sobre o edema de pata de rato induzido por carragenina 1% | 169 |
| Tabela 35 - Efeito antiedematogênico da 3-benzil-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona, da 4-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona) e da indometacina administrados por via oral sobre o edema de pata de rato induzido por carragenina 1% | 170 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|  |     |
|--|-----|
| Esquema 1 – Diagrama de síntese dos derivados das séries acridino-tiazolidínica e acridino-imidazolidínica           | 73  |
| Esquema 2 – Síntese do acridina – 9- carboxaldeído   | 76  |
| Esquema 3 - Mecanismo reacional da síntese do acridina-9-carboxaldeído   | 76  |
| Esquema 4 - Reação de síntese do 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila   | 77  |
| Esquema 5 - Mecanismo reacional da síntese da tiazolidina-2,4-diona  | 79  |
| Esquema 6 - Reação da tionação da tiazolidina-2,4-diona  | 82  |
| Esquema 7 – Fragmentos propostos para o 2-ciano-acridina-il-acrilato de etila  | 104 |
| Esquema 8 – Fragmentos proposta para 5-acridin-9-il metileno-3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-tiazolidina-2,4-diona  | 105 |
| Esquema 9 – Fragmentos proposta para da 4-acridin-9-il-metileno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona        | 106 |
| Esquema 10 – Diagrama de síntese dos derivados da série 5-benzilideno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-onas | 111 |
| Esquema 11 - Reação de síntese 2-ciano-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-fenil-acrilato de etila                            | 112 |
| Esquema 12 - Reação de síntese 3-(4-benziloxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila                                       | 113 |
| Esquema 13 - Reação de síntese 2-ciano-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-acrilato   | 114 |

de etila

|   |     |
|---|-----|
| Esquema 14 - Fragmentações propostas para o 3-(4-flúor-benzil)-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona | 136 |
| Esquema 15 - Fragmentações propostas para o 3-benzil-5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona           | 137 |
| Esquema 16 - Fragmentações propostas para o 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona    | 139 |
| Esquema 17 - Fragmentações propostas para o 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona    | 140 |

## RESUMO

Cinco novos derivados tiazolidínicos e um imidazolidínico foram sintetizados, objetivando comprovar suas estruturas através espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e espectrometria de massas, foi realizado estudo configuracional dessas moléculas além de avaliar suas atividades antitumoral e antiedematogênica. Inicialmente, o núcleo tiazolidínico e imidazolidínico sofreram uma reação de N-alquilação na posição 3 do núcleo heterociclo por cloretos ou de brometos de benzila e fenacila em meio básico. A etapa intermediária foi a condensação dos ésteres cianacetato de etila com aldeído aromáticos substituídos. A etapa final foi a condensação, na posição 5 dos derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos, com os ésteres acrilatos de etila em presença piperidina e etanol. Foram feitos estudos configuracionais dos isômeros E e Z com o objetivo de realizar previsões a respeito das conformações preferenciais das estruturas moleculares e possíveis interpretações das correlações entre as estruturas químicas e suas atividades farmacológicas. Os resultados da atividade antitumoral,  $T_{WI} = 67\%$  para o tumor Carcinoma de Ehrlich e  $T_{WI} = 83,17\%$  para o Sarcoma 180, revelaram que o composto 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxi-tiazolidin-2-ona apresenta um importante perfil anticancerígeno quando utilizada uma dose de 50mg/kg. Na determinação do efeito antiedematogênico dos compostos 3-benzil-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona e 4-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxi-imidazolidin-2-ona sintetizados, na dose 50mg/kg administrada por via oral e usando como padrão a indometacina (10mg/kg v.o.), tivemos inibições dos edemas de 30% para 3-benzil-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-4-tioxi-imidazolidin-2-

ona, 35% para 4-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona e 28% para a indometacina, padrão do teste. Esses resultados foram estatisticamente significativas para  $p < 0,05$  nas cinco primeiras horas.



## SUMMARY

Five new derived thiazolidinones and an imidazolidinone were synthesized, objectifying to check its structures through spectroscopia in the infravermelho, nuclear magnetic resonance of hydrogen and espectrometria of masses, besides to evaluate its activities antiedematogênica and antitumoral. Initially, the nucleus thiazolidinone and imidazolidinone suffered a reaction of N-alquilação in the position 3 of the nucleus heterociclo for cloretos or of benzila brometos and fenacila in a little basic. The intermediary stage went to condensation of the ésteres etila cianacetato with aldehyde aromatic substituted. The final stage went to condensation, in the position 5 of those derived thiazolidinones and imidazolidinones, with the ésteres etila acrilatos in presence piperidina and etanol. In the determination of the effect antiedematogênico of the compositions 3-benzil-5-(1H-indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona and 4-acridin-9-il-metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona synthesized, in the dose 50mg/kg administered orally and using as pattern the indometacina (10mg/kg v. o. ), we had inhibitions of the edemas of 30% for 3-benzil-5-(1H-indol-3-il-metileno)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona, 35% for 4-acridin-9-il – metileno-1-(4-flúor-benzil)-5-tioxo-imidazolidin-2-ona and 28% for the indometacina, pattern of the test. Those results went significant estatisticamente to  $p < 0,05$  in five o'clock first hours. The results of the activity antitumoral, TWI = 67% for the tumor Carcinoma of Ehrlich and TWI = 83,17%. equal him Sarcoma 180, they revealed that the composition 5 - (acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona introduce one important profile anticancerígeno when used a dose of 50mg/kg.