

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

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE
ANTIINFLAMATÓRIA DE DERIVADOS TIAZOLIDÍNICOS E
IMIDAZOLÍDICOS**

DANIEL TARCISO MARTINS PEREIRA

RECIFE - 2003

Daniel Tarciso Martins Pereira

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE
ANTIINFLAMATÓRIA DE DERIVADOS TIAZOLIDÍNICOS E
IMIDAZOLÍDICOS**

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

Área de concentração: Química de
Compostos Bioativos

Orientadora: Professora Doutora Maria do
Carmo Alves de Lima

RECIFE - 2003

Pereira, Daniel Tarciso Martins

Síntese, caracterização estrutural e atividade antiinflamatória de derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos / Daniel Tarciso Martins Pereira. – Recife: O Autor, 2003.

130 folhas : il., tab., fig., gráf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Biotecnologia de Produtos Bioativos , 2003.

Inclui bibliografia.

1. Química orgânica – Tiazolidinas e Imidazolidinas – Síntese. 2. Compostos orgânicos (Tiazolidinas e Imidazolidinas) – Caracterização estrutural. 3. Tiazolidinas – Atividade antiinflamatória. I. Título.

547.057

547.2

CDU (2.ed.)

CDD (21.ed.)

UFPE

BC2003-129

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR *DANIEL TARCISO MARTINS PERREIRA* AO **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS**, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM BIOTECNOLOGIA.

DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM 14 DE MARÇO DE 2003 DIANTE DA BANCA EXAMINADORA:

Dr. IVAN DA ROCHA PITTA
Departamento de Antibióticos - UFPE

Dra. SUELY LINS GALDINO
Departamento de Antibióticos - UFPE

Dr. NICÁCIO HENRIQUE DA SILVA
Departamento de Bioquímica - UFPE

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

REITOR

Professor Doutor Mozart Neves Ramos

VICE-REITOR

Professor Doutor Geraldo José Marques Pereira

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Doutor Paulo Roberto Freire Cunha

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Professora Doutora Leonor Costa Maia

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS

Professora Doutora Silene Carneiro do Nascimento

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS

Professora Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena

COORDENADORA DO CURSO DE MESTRADO

Professora Doutora Alda de Andrade Chiappeta

VICE-COORDENADORA DO CURSO DE MESTRADO

Professora Doutora Juliana Ferreira Cavalcante

*"Eu preparo uma canção
em que minha mãe se reconheça,
todas as mães se reconheçam,
e que fale como dois olhos.*

*Caminho por uma rua
que passa em muitos países.
Se não se vêem, eu vejo
e saúdo velhos amigos.*

*Eu distribuo um segredo
como quem anda ou sorri.
No jeito mais natural
dois carinhos se procuram.*

*Minha vida, nossas vidas
formam um só diamante.
Aprendi novas palavras
e tornei outras mais belas.*

*Eu preparo uma canção
que faça acordar os homens
e adormecer as crianças."*

(Carlos Drummond de Andrade)

DEDICATÓRIA

A Deus, que foi e será sempre a luz do meu caminho, que nos momentos de alegrias e tristezas eu possa sentir sempre a sua presença.

Aos meus pais, Luiz Martins Pereira e Ivonete de Moraes Pereira pelo exemplo de vida, pelo amor e por estarem sempre ao meu lado.

Aos meus irmãos Paulo, Fernando, Cesar, Messias, Luiz e Noélia pela amizade e constante incentivo.

Aos meus sobrinhos e cunhadas.

A Ana Carolina pelo estímulo, paciência, amor e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Professora Maria do Carmo Alves de Lima, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE, minha admiração e gratidão pela amizade, incentivo e orientação na realização deste trabalho de pesquisa.

Aos Professores Ivan da Rocha Pitta e Suely Lins Galdino, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos da UFPE pela valiosa cooperação, apoio e atenção dispensada durante o desenvolvimento deste trabalho.

As Professoras Ivone Antônia de Souza e Rosa Helena Veras Mourão pela contribuição na realização dos testes para avaliação da atividade antiinflamatória dos produtos sintetizados.

Aos professores do Curso Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos pelos ensinamentos transmitidos e pelo exemplo de profissionalismo.

A Maria Suely R. Cavalcanti, secretária do Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos, pela paciência, disponibilidade e efetivo apoio.

A todos os funcionários do Departamento de Antibióticos pela amizade durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

A Ricardo de Oliveira e Eliete Barros, da Central Analítica do departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, pela realização dos espectros de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de massas.

A colega Flávia De Toni Uchôa, pela sua colaboração na redação do abstract.

Aos colegas do Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos, pelos momentos compartilhados.

Aos colegas Ana Maria Souza, Ana Roberta Cañas, Andréa Cristina Apolinário, Andréa Lopes de Melo, Angela Andrade, Amanda Alencar, Clécio Henrique, Diana Malta, Erika Souza Vieira, Gyselli Cunha, Gyslaine Medeiros, Janaína Rodrigues da Silva, Joyce Nunes Santos, Laudelina Magalhães, Leila Cabral dos Santos, Márcio Barbosa, Maria Teresa Corrêa Lima, Marília Abílio, Micheline Miranda da Silva, Mônica Camelo, Ricardo Olímpio de Moura, Silvânia Maria de Oliveira, Simone Walfrido, Soraya Lima, Teresinha Gonçalves da Silva, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos, pelo carinho, apoio e agradável convivência.

A minha família, pelo amor, apoio e compreensão essenciais em todas as etapas deste trabalho.

A CAPES, Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela concessão da bolsa de estudos.

A todos aqueles não mencionados, cuja colaboração foi importante para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE ESQUEMAS	xvi
LISTA DE TABELAS E GRÁFICO	xviii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xx
RESUMO	xxi
ABSTRACT	xxii
1. INTRODUÇÃO	24
2. OBJETIVOS	28
2.1. Geral	28
2.2. Específicos	28
3. REVISÃO DA LITERATURA	30
3.1. TIAZOLIDINA-2,4-DIONA	30
3.2. IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA	40
3.3. AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS	46

ESTUDO QUÍMICO

4. SÍNTESE DE DERIVADOS TIAZOLIDÍNICOS E IMIDAZOLIDÍNICOS	52
4.1. MATERIAL	52
4.1.1. EQUIPAMENTOS	52
4.1.2. REAGENTES E SOLVENTES	52
4.2. METODOLOGIA	54
4.2.1. DERIVADOS DA SÉRIE 5-ARILIDENO-3-(4-METIL-BENZIL) -TIAZOLIDINA-2,4-DIONA	54
4.2.1.1. Obtenção da tiazolidina-2,4-diona	55
4.2.1.2. Obtenção da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	56
4.2.1.3. Obtenção dos 3-aril-2-ciano-acrilatos de etila	56
4.2.1.4. Obtenção das 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4- dionas	58
4.2.2. DERIVADO 5-(2,4-DIMETOXI-BENZILIDENO)-3-(4-FLÚOR- BENZIL)-4-TIOXO-IMIDAZOLIDIN-2-ONA	59
4.2.2.1. Obtenção da 3-(flúor-benzil)-imidazolidin-2,4-diona	61
4.2.2.2. Obtenção da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona	61
4.2.2.3. Obtenção da 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor- benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona	62
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
5.1. Tiazolidina-2,4-diona	64
5.2. 3-(4-Metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	66
5.3. 3-(4-Flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona	67

5.4. 3-(4-Flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona	68
5.5. 3-Aril-2-ciano-acrilatos de etila	74
5.5.1. Análise Espectroscópica	78
5.5.1.1. Infravermelho	78
5.5.1.2. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio	84
5.6. 5-Arilideno-3-(4-metil)-tiazolidina-2,4-dionas e 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona	90
5.6.1. Análise Espectroscópica	95
5.6.1.1. Infravermelho	95
5.6.1.2. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio	102
ESTUDO BIOLÓGICO	
6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA	110
6.1. MATERIAL	110
6.1.1. ANIMAIS	110
6.1.2. GRUPOS EXPERIMENTAIS	110
6.1.3. COMPOSTOS TIAZOLIDÍNICOS	111
6.2. METODOLOGIA	111
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	113
8. CONCLUSÕES	118
9. PERSPECTIVAS	120
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tiazolidina-2,4-diona (1), 4-tioxo-tiazolidin-2-ona (2) e 2-tioxo-tiazolidin-4-ona (3)	30
Figura 2 - Tautomerismo dos derivados tiazolidínicos	30
Figura 3 - Derivados da aril-glioxilideno-tiazolidina-2,4-diona (12)	32
Figura 4 - Derivados da 5-arilazo-3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona (13)	32
Figura 5 - Derivados 4-(2,4-dicloro-fenil)-5-adamantil-4H-1,2,4-triazóis (15) e (16)	33
Figura 6 - Ácido 2-(2-[3-(4-terc-butil-fenoxi)-fenil]-5-metil-4-oxo-tiazolidin-3-il hexanóico (17)	34
Figura 7 - 5-[4-(2-Indol-1-il-etoxi)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (18)	
Figura 8 - 2-(2,6-Dicloro-fenil)-3-m-tolil-tiazolidin-4-ona (20)	35
Figura 9 - Derivados 3,3'-(1,2-etanodil)-bis-[2-aril/heteroaril-4-tiazolidinonas] (21a-b)	36
Figura 10 - Derivados 2-fenil-3-{[4-(4-metoxi-benzoil-amino)-benzoil-amino]-4-tiazolidinonas (22a-b)	37
Figura 11 - 5-[(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-il)-metil]-2-metoxi-N-[4-(triflúor-metil)-fenil]-metil]-benzamida (24)	38
Figura 12 - Derivados 2-tioxo-tiazolidin-4-onas (25a-b)	38
Figura 13 - Derivados 3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-5-[4-(4-oxo-4H-cromon-2-il)-benzilideno]-tiazolidina-2,4-diona (26a) e 3-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-5-[4-(4-oxo-4H-cromon-2-il)-benzilideno]-tiazolidina-2,4-diona (26b)	39

Figura 14 - 3-(4-Bromo-2-carboxi-fenil)-2-(2-flúor-fenil)-5-metil-4-tiazolidino- na (27)	39
Figura 15 - Imidazolidina-2,4-diona (28)	40
Figura 16 - 4-Alil-1-(2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenoamino)-2-tioxo-imidazoli- dina-4,5-diona (38)	42
Figura 17 - 5-Arilazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidin-4-ona (39)	43
Figura 18 - 3-(4-Flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (41)	44
Figura 19 - (5Z)-5-(1,1'-Bifenil-4-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (43)	45
Figura 20 - Principais etapas da resposta inflamatória	47
Figura 21 - Aspirina (50)	49
Figura 22 - Drogas antiinflamatórias esteroidais hidrocortisona (51), predni- sona (52) e betametasona (53)	49
Figura 23 Drogas antiinflamatória não-esteroidais: o paracetamol (54), a fenilbutazona (55) , indometacina (56) e o ibuprofeno (57)	50
Figura 24 Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (61)	70
Figura 25 Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3- (4-metil-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (66)	71
Figura 26 Espectro de infravermelho da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4- diona (61)	72
Figura 27 Espectro de infravermelho da 3-(4-metil-benzil)-4-tioxo-imida- zolidin-2-ona (66)	73
Figura 28 Espectro de infravermelho do 2-ciano-3-(1H-indol-3-il-metileno)- acrilato de etila (62a)	80

Figura 29	Espectro de infravermelho do 3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila (62b)	81
Figura 30	Espectro de infravermelho do 3-(bifenil-4-il-metileno)-2-ciano-acrilato de etila (62c)	82
Figura 31	Espectro de infravermelho do 2-ciano-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-acrilato de etila (62d)	83
Figura 32	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 2-ciano-3-(1H-indol-3-il-metileno)-acrilato de etila (62a)	86
Figura 33	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila (62b)	87
Figura 34	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 3-(bifenil-4-il-metileno)-2-ciano-acrilato de etila (62c)	88
Figura 35	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 2-ciano-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-acrilato de etila (62d)	89
Figura 36	Espectro de infravermelho do 5-(1H-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (63a)	98
Figura 37	Espectro de infravermelho do 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (63b)	99
Figura 38	Espectro de infravermelho do 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (63c)	100
Figura 39	Espectro de infravermelho do 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (67)	101

Figura 40	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 5-(1H-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (63a)	105
Figura 41	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (63b)	106
Figura 42	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (63c)	107
Figura 43	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (67)	108

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 -	Obtenção da tiazolidina-2,4-diona (1)	31
Esquema 2 -	Obtenção de derivados 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona (10)	31
Esquema 3 -	Obtenção da 3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona (11)	32
Esquema 4 -	Obtenção de derivados da 3-fenancil-tiazolidina-2,4-diona (14)	33
Esquema 5 -	Síntese dos derivados 2,3-diaril-1,3-tiazolidin-4-onas (19)	35
Esquema 6 -	Obtenção dos derivados 3-[(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il)-metil]-benzamida (23)	37
Esquema 7 -	Obtenção da imidazolidina-2,4-diona (28)	40
Esquema 8 -	Formas tautoméricas da imidazolidina-2,4-diona	41
Esquema 9 -	Obtenção dos derivados 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona (35)	41
Esquema 10 -	Obtenção dos derivados da 3-benzil-5-benzilideno-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (37)	42
Esquema 11 -	Obtenção de derivados do 3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indol (40)	43
Esquema 12 -	Obtenção da 1-fenil-3-[(4-fenil-piperazinil-1)-metil]-2-tioxo-imidazolidinona (42)	44
Esquema 13 -	Obtenção de hidantoínas 1,3,5-trissubstituídas	45
Esquema 14 -	Diagrama de obtenção dos novos derivados da série 5-arilideno-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona (63a-c)	55
Esquema 15 -	Diagrama de obtenção do novo derivado 5-(2,4-dimetoxi-	

benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona	60
Esquema 16 - Mecanismo reacional proposto para obtenção da tiazolidina-2,4-diona	65
Esquema 17 - Mecanismo reacional proposto para obtenção da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (61) e 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (65)	68
Esquema 18 - Mecanismo reacional proposto para obtenção da 3-(4-Flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (66)	69
Esquema 19 - Mecanismo reacional proposto para obtenção dos 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (62a-d)	75
Esquema 20 - Mecanismo reacional proposto para obtenção da 5-arylideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (63a-c) e 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-tiazolidina-2,4-dionas (67)	91

LISTA DE TABELAS E GRÁFICO

Tabela 1 -	Características dos derivados 3-aril-2-ciano-acrilatos de etila (62a-d)	76
Tabela 2 -	Nomenclatura dos derivados 3-aril-2-ciano-acrilatos de etila (62a-d)	77
Tabela 3 -	Frequências de absorção no infravermelho dos derivados 3- aril-2-ciano-acrilatos de etila (62a-d) (cm^{-1})	79
Tabela 4 -	Deslocamento químico (δ) dos derivados 3-aril-2-ciano- acrilatos de etila (62a-d)	85
Tabela 5 -	Características dos derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)- tiazolidina-2,4-dionas (63a-c)	92
Tabela 6 -	Características do derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3- (4-flúor-benzil)-4-tioxo-tiazolidina-2,4-diona (67)	93
Tabela 7 -	Nomenclatura dos derivados da séries 5-arilideno-3-(4-metil- benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (63a-c) e 5-(2,4-dimetoxi- benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (67)	94
Tabela 8 -	Frequências de absorção no infravermelho dos derivados 5- arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (63a-c) (cm^{-1})	96
Tabela 9 -	Frequências de absorção no infravermelho do derivado 5- (2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazo- lidin-2-ona (67) (cm^{-1})	97
Tabela 10 -	Deslocamento químico (δ) dos derivados 5-arilideno-3-(4- metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (63a-c)	103

- Tabela 11 - Deslocamento químico (d) do derivado 5(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**) 104
- Tabela 12 - Percentuais de inibição do edema de pata de ratos (Tw%) induzido por carragenina (1%) dos derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a-c**) e da indometacina (vo) observados nas horas seguintes após a administração da carragenina no ensaio com duração de 5 horas. 115
- Gráfico 1 - Cinética de inibição do edema de pata de ratos (Tw %), durante 4 horas, dos derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (63a-c) induzido por carragenina (1 %). 116

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COX-1	- Ciclooxigenase - 1
COX-2	- Ciclooxigenase - 2
d	- Duplete
dd	- Duplo duplete
DE ₅₀	- Dose efetiva a cinqüenta por cento
DMSO-d ₆	- Dimetilsulfóxido deuterado
IV	- Infravermelho
NNRTIs	- Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídica
NSAIDs	- Multiplete
OMS	- Organização Mundial de Saúde
P.F	- Ponto de fusão
P.M	- Peso Molecular
q	- Quadruplete
Rdt	- Rendimento
Rf	- Razão de frente
RMN ¹ H	- Ressonância magnética nuclea de hidrogênio
s	- Singlete
t	- Triplete

RESUMO

Aos núcleos imidazolidínico e tiazolidínico, devido à sua reatividade química e conseqüente afinidade por biomacromoléculas, são atribuídos diversas atividades biológicas, fato que direcionou nossas pesquisas na busca de novos agentes biologicamente ativos das séries 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-benzilideno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona. A substituição em posição 3 do anel heterocíclico, em meio alcalino, foi realizada pela utilização do cloreto de 4-metil-benzil para o núcleo tiazolidínico e do brometo de 4-flúor-benzil para o núcleo imidazolidínico. A 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona sofreu uma tionação na carbonila da posição 4. Em seguida, a substituição em posição 5 dos derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos foi realizada por uma adição do tipo Michael da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona com derivados 3-aril-2-ciano-acrilatos de etila substituídos. As estruturas químicas dos compostos sintetizados foram devidamente comprovadas por espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Os ensaios antiinflamatórios foram realizados através do método de indução do edema de pata com a carragenina em ratos Wistar, para os derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, utilizando a indometacina como padrão.

ABSTRACT

Several biological activities are assigned to the imidazolidinic and thiazolidinic rings due to the chemical reactivity and consequently affinity for biomacromolecules. This fact led our researches though they seek biologically active agents of the series of 5-arylidene-3-(4-methyl-benzyl)-thiazolidin-2,4-dione and 5-benzylidene-3-(4-fluor-benzyl)-thioxo-imidazolidin-2-one. The substitution in position 3 of the heterocyclic ring, in alkaline medium, was carried out by the use of the 4-methyl-benzyl chloride, to the thiazolidinic ring, and, 4-fluor-benzyl bromide to the imidazolidinic ring. The 3-(4-fluor-benzyl)-imidazolidin-2,4-dione suffered a thionation in the carbonyl at 4-position. Afterwards, the substitution in position 5 of the thiazolidinic and imidazolidinic derivatives was carried out by a Michel addition of the 3-(4-methyl-benzyl)-thiazolidin-2,4-dione and 3-(4-fluor-benzyl)-4-thioxo-imidazolidin-2-one with substituted derivatives of ethyl 3-aryl-2-cyano-acrylates. The chemical structures of the synthesized compounds were absolutely confirmed by infra red spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance (^1H NMR) and mass spectroscopy (MS). The anti-inflammatory assays were carried out by the carrageenin-induced paw edema in Wistar rat to the 5-arylidene-3-(4-methyl-benzyl)-thiazolidin-2,4-dione derivatives using indomethacin as pattern.

INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

Desde suas origens a civilização humana procura encontrar meios de aliviar a dor, a febre e demais sintomas comuns aos processos inflamatórios. A 3500 anos atrás no Egito Antigo, o papiro de Ebers citava a aplicação do extrato da casca de salgueiro, *Salix alba*, no tratamento dos processos inflamatórios. Cerca de mil anos após, Hipócrates recomendava a utilização de preparações feitas a partir do álamo e da casca do salgueiro como forma de aliviar a dor do parto e febre. Em 1828, Buchner identificou o princípio ativo, uma substância amarela em forma de cristais, com sabor muito amargo, a qual denominou de salicilina. Em 1874, a salicina foi sintetizada por Hermann Kolbe na Alemanha (VANE; BOTTING, 1998; HARDMAN *et al*, 1996).

Felix Hoffman, um jovem químico que trabalhava na Bayer, acrescentou um grupo acetil ao ácido salicílico, obtendo-se o ácido acetilsalicílico, conhecido como aspirina, uma forma de salicilato mais agradável ao paladar, para ser utilizado no tratamento do reumatismo. Na mesma época, Heinrich Dresser, então Diretor de Pesquisa de Bayer, reconheceu a importância da nova droga e em 1899 introduziu a aspirina no arsenal terapêutico. Por volta de 1900, as principais ações terapêuticas da aspirina já eram reconhecidas como antipirética, antiinflamatória e analgésica (VANE; BOTTING, 1998).

Com o decorrer do tempo novas drogas que compartilhavam algumas ou todas as ações da aspirina foram descobertas, tais como a antipirina, a

fenacetina, o paracetamol, a fenilbutazona e posteriormente a indometacina, o ibuprofeno e o naproxeno (PALASKA *et al.*, 2002).

Recentemente, a exemplo dos derivados das imidazolidinas e tiazolidinas, compostos contendo anéis pentagonais heterocíclicos, constituem uma promissora classe de agentes antiinflamatórios, cujo mecanismo de ação é atribuído à inibição da ciclooxigenase, enzima chave na biossíntese de prostanóides, substâncias biologicamente ativas que estão envolvidas em vários processos fisiológicos, mas também em condições patológicas como a inflamação (LEVAL *et al.*, 2000).

O processo de descoberta de novos fármacos, atribuição da Química Medicinal, caracteriza-se por sua complexidade, fruto da multiplicidade de fatores que envolvem o planejamento molecular de novas estruturas capazes de apresentar os efeitos farmacológicos desejados, com biodisponibilidade adequada ao seu emprego terapêutico, seguro e confortável (BARREIRO, 2002).

Diversas estratégias de planejamento molecular de fármacos são conhecidas, porém, uma das que forneceu resultados promissores baseia-se no mecanismo de ação farmacológico pretendido, sendo também denominada de abordagem fisiológica. O processo inicia-se com a escolha do alvo terapêutico, representado por uma biomacromolécula – enzima ou receptor – que pode ter sua estrutura molecular caracterizada quimicamente ou não. Em ambos os casos, o planejamento molecular do novo bioligante/análogo ativo pode ser realizado, seja partindo-se do substrato natural e introduzindo-se modificações moleculares,

guiadas pelas estratégias clássicas da Química Medicinal, seja estudando-se os índices de complementaridade molecular entre bioligante e o sítio receptor com o emprego de técnicas computacionais, como a modelagem molecular definindo-se os diferentes tipos de interações envolvidas (BARREIRO, 2002).

Normalmente, no planejamento molecular de novas drogas têm-se utilizado métodos de modelagem molecular associados a métodos estatísticos também conhecidos como quimiométricos; métodos computacionais são também largamente utilizados em sistemas de informação química, na predição de propriedades, nas correlações estrutura-propriedade, no planejamento de síntese e no desenvolvimento de bancos de dados em reações químicas (MONTANARI, 2000).

A Química Medicinal tem-se valido deste e de outros modernos métodos no desenvolvimento de fármacos que atuam nos processos inflamatórios. Estas estratégias exigem investimentos na ordem de bilhões de dólares, equipe interdisciplinar de pesquisadores de diferentes áreas e fundamenta-se, simplificada, na tríade: síntese orgânica – farmacologia – química computacional (BARREIRO, 2002).

OBJETIVOS



2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Contribuir na pesquisa de novos potenciais agentes antiinflamatórios mais específicos e menos tóxicos com o propósito de minimizar as patologias que muitas vezes trazem desconforto para grande parte da humanidade, mediante a realização de substituições bioisostéricas nos heterocícos tiazolidiníco e imidazolidiníco.

2.2. Específicos

Sintetizar novos derivados bioisósteros tiazolidinícos e 4-tioxo-imidazolidinícos;

Caracterizar estruturalmente os compostos sintetizados através dos métodos espectroscópicos convencionais: infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio;

Avaliar a ação antiinflamatória de três novos derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidinícos.

REVISÃO DA LITERATURA



3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. TIAZOLIDINA-2,4-DIONA

Os compostos heterocíclicos que contém o núcleo tiazolidínico têm sido alvo de intensos estudos químico e biológico ao longo das últimas décadas. Os carbonos saturados nas posições 2 e 4 do núcleo tiazolidínico podem estar ligados a átomos de oxigênio ou enxofre. De modo que, teremos os núcleos: tiazolidina-2,4-diona (**1**) quando em C-2 e C-4 for o átomo de oxigênio; 4-tioxo-tiazolidin-2-ona (**2**) quando em C-2 for oxigênio e em C-4 o enxofre, e 2-tioxo-tiazolidin-4-ona (**3**) quando em C-4 for oxigênio e em C-2 o enxofre (Figura 1).

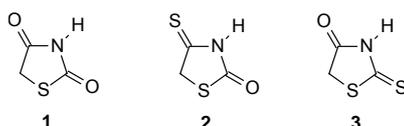


Figura 1 - Tiazolidina-2,4-diona (**1**), 4-tioxo-tiazolidin-2-ona (**2**) e 2-tioxo-tiazolidin-4-ona (**3**)

Estes compostos heterocíclicos apresentam tautomerismo que possibilita classificá-los estruturalmente como tiazóis verdadeiros (**4**, **5** e **6**), tiazolidinas (**1**, **3** e **7**) e tiazolinas (**8** e **9**) (Figura 2) (SPRAQUE; LAND *apud* ELDERFIELD, 1957).

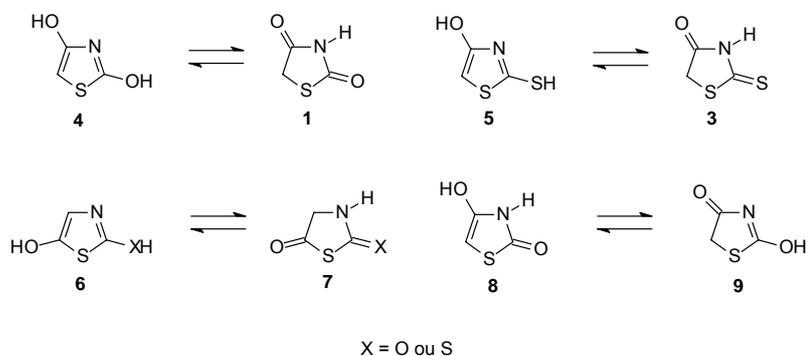
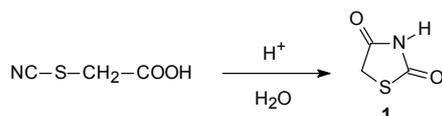


Figura 2 - Tautomerismo dos derivados tiazolidínicos

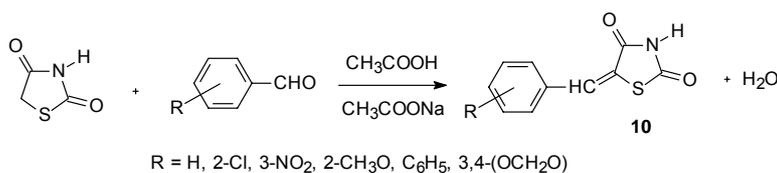
Vários métodos de síntese das tiazolidinonas, compostos heterocíclicos derivados da tiazolidina, que apresentam o grupo carboxila nas posições 2, 4 ou 5 do anel, têm sido relatados na literatura (SINGH *et al.*, 1981).

A tiazolidina-2,4-diona (**1**) foi obtida primeiramente a partir de uma reação de ciclização utilizando a isomerização do ácido tiocianatoacético, em meio ácido (Esquema 1) (HEINTZ, 1865 *apud* ELDERFIELD, 1957).



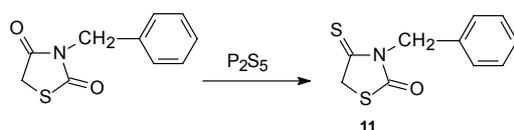
Esquema 1 - Obtenção da tiazolidina-2,4-diona (**1**)

Um método de obtenção de derivados tiazolidínicos condensados na posição 5 do anel consiste em reagir a tiazolidina-2,4-diona com aldeídos aromáticos substituídos, usando ácido acético e acetato de sódio fundido (Esquema 2) (JOHNSON; SCOTT, 1915; LO; SHROPSHIRE; CROXALL., 1953).



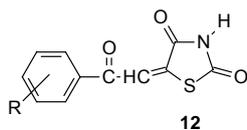
Esquema 2 - Obtenção de derivados 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona (**10**)

A substituição da carbonila em posição 4 no núcleo tiazolidínico por um grupamento tioxo foi efetuada utilizando pentassulfeto de fósforo em dioxano anidro, conduzindo ao derivado 3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona (**11**) (Esquema 3) (GRISHCHUK *et al.*, 1967; OMAR; SALAMA; ESHBA, 1985; VALLS *et al.*, 1985).



Esquema 3 – Obtenção da 3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona (11)

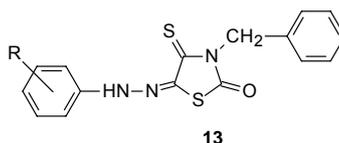
Salama, Labouta e Maa (1990) sintetizaram uma série de novos derivados da aril-glioxilideno-tiazolidina-2,4-diona (12) com o objetivo de avaliar sua ação frente a microrganismos. O estudo da atividade antimicrobiana *in vitro* destes compostos revelou atividade irrelevante frente aos microrganismos testes, principalmente ao *Staphylococcus aureus* e a *Candida albicans* (Figura 3).



R= H, Br, CH₃, C₆H₅

Figura 3 - Derivados da aril-glioxilideno-tiazolidina-2,4-diona (12)

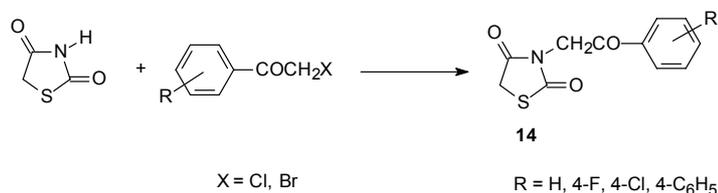
Labouta e colaboradores (1987) avaliaram a atividade antimicrobiana de derivados da 5-arylazo-3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona (13). Os resultados demonstraram uma significativa atividade *in vitro* frente ao *Staphylococcus aureus* (Figura 4).



R = 4-NO₂, 4-SO₂NH₂

Figura 4 - Derivados da 5-arylazo-3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona (13)

Derivados da 3-fenacil-tiazolidina-2,4-diona (**14**) foram obtidos a partir da reação da tiazolidina-2,4-diona (**1**) com haletos de fenacil substituídos, em hidróxido de potássio e metanol (Esquema 4) (LIMA *et al.*, 1994).



Esquema 4 - Obtenção de derivados da 3-fenacil-tiazolidina-2,4-diona (**14**)

Recentemente, Papakonstantinou-Garoufalias e colaboradores (2002) obtiveram uma série de derivados 4-(2,4-dicloro-fenil)-5-adamantil-1*H*-1,2,4-triazóis de potencial atividade antimicrobiana. O derivado ácido mercaptoacético [4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(tríciclo[3.3.1.1]-decan-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-ciclobutilideno hidrazínico (**15**) revelou moderada atividade frente a *Candida albicans* e o derivado 4-[4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(tríciclo-[3.3.1.1]-decan-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-mercaptoacetil-amino]-4-azo-1-tiaspiro-[4,3]-octam-3-ona (**16**) demonstrou fraca atividade frente ao *Bacillus subtilis* (Figura 5).

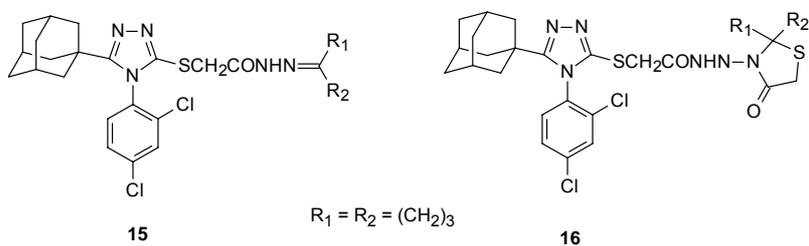


Figura 5 – Derivados 4-(2,4-dicloro-fenil)-5-adamantil-4*H*-1,2,4-triazóis (**15**) e (**16**)

Andres e colaboradores (2000) obtiveram uma série de novas 4-tiazolidinonas substituídas, entre elas o ácido 2-[4-(4-terc-butil-fenoxi)-fenil]-5-metil-4-metileno-tiazolidin-3-il acético (**17**) que apresentou atividade inibitória *in vitro* frente à enzima bacteriana MurB responsável pela biossíntese da parede celular (Figura 6).

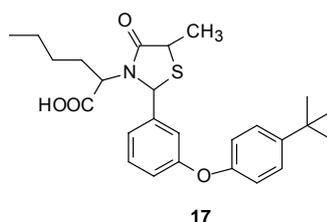


Figura 6 - Ácido 2-(2-[3-(4-terc-butil-fenoxi)-fenil]-5-metil-4-oxo-tiazolidin-3-il hexanóico (**17**)

Novos derivados tiazolidinônicos apresentando o grupamento indólico foram sintetizados e avaliados suas atividades euglicêmica e lipolipidêmica. O 5-[4-(2-indol-1-il-etoxi)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (**18**) produziu uma redução de 60-70 % no nível da glicose sanguínea após 3 dias de tratamento com uma dose de 50 mg/kg, assim como, demonstrou considerável redução do colesterol sanguíneo (Figura 7) (LOHRAY *et al.*, 1997).

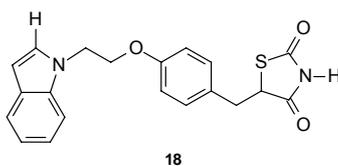
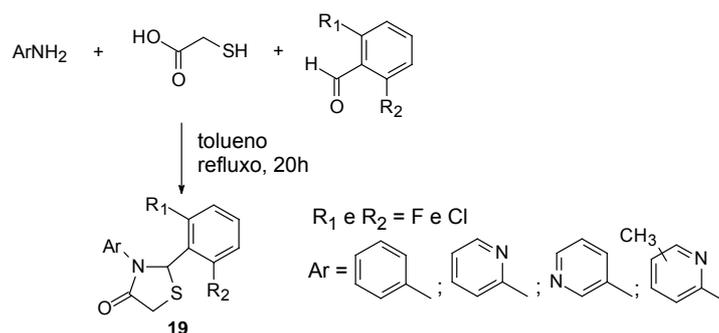


Figura 7 - 5-[4-(2-Indol-1-il-etoxi)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (**18**)

Derivados 2,3-diaril-1,3-tiazolidin-4-onas (**19**) foram obtidos a partir da reação com benzaldeídos substituídos nas posições 2 e 6 por halogênios e aminas aromáticas, em presença do ácido mercapto-acético e tolueno (Esquema 5) (BARRECA *et al.*, 2001).



Esquema 5 - Síntese dos derivados 2,3-diaril-1,3-tiazolidin-4-onas (19)

As novas 2,3-diaril-1,3-tiazolidin-4-onas (20) foram avaliadas biologicamente e consideradas como uma nova classe de potentes agentes anti-HIV, atuando como inibidores da transcriptase reversa não nucleosídica (NNRTIs), além de apresentar uma baixa citotoxicidade (Figura 8) (BARRECA *et al.*, 2001).

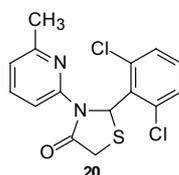


Figura 8 - 2-(2,6-Dicloro-fenil)-3-m-tolil-tiazolidin-4-ona (20)

Os compostos quirais 3,3'-(1,2-etanodil)-bis-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-tiazolidinonas] (21), substituídos por grupamento metoxila na posição 2, especialmente os derivados 2*R*,2'*R*/2*S*,2'*S* (21a) e 2*R*,2'*S*-meso (21b), demonstraram uma excelente resposta antiinflamatória em ratos machos Wistar. No teste de edema de pata induzido por carragenina, o derivado 2*R*,2'*S*-meso (21b) foi considerado o composto protótipo, apresentando efeitos antiedemagênicos de 58,01 % na dose 100 mg/Kg no decorrer de 3 horas da

indução do edema; enquanto que o derivado 2*R*,2'*R*/2*S*,2'*S* (**21a**) na dose de 100 mg/Kg, apresentou 76,62 % após 3 horas (Figura 9) (VIGORITA *et al.*, 2001).

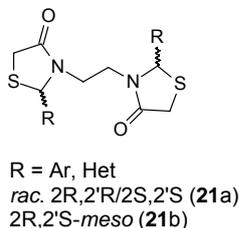


Figura 9 - Derivados 3,3'-(1,2-etanodil)-bis-[2-aryl/heteroaryl-4-tiazolidinonas] (**21a-b**)

Os derivados obtidos nas formas de mistura racêmica e *meso* possuem dois centros assimétricos nas posições C-2 e C-2' e existem como isômeros *RR*, *SS* e *RS*. Estudos de modelagem molecular foram realizados com objetivo de determinar a relação entre a seletividade para COX-1 e COX-2, revelando que o estereoisômero *SS* apresenta uma alta afinidade pela COX-2, já o estereoisômero *RR* tem baixa afinidade por ambas iso-enzimas e o estereoisômero *RS-meso* pode interagir com ambas iso-enzimas (VIGORITA *et al.*, 2003).

Os derivados 2-fenil-3-[4-(4-metoxi-benzoil-amino)-benzoil-amino]-4-tiazolidinonas foram sintetizados e avaliados para a atividade antimicrobacteriana frente ao *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, tendo os compostos 3-nitro-fenil (**22a**) e o 4-flúor-fenil (**22b**) apresentados inibição de 90 e 98 %, respectivamente, em uma concentração de 6.25 µg/mL (Figura 10) (KUÇUKGUZEL *et al.*, 2002).

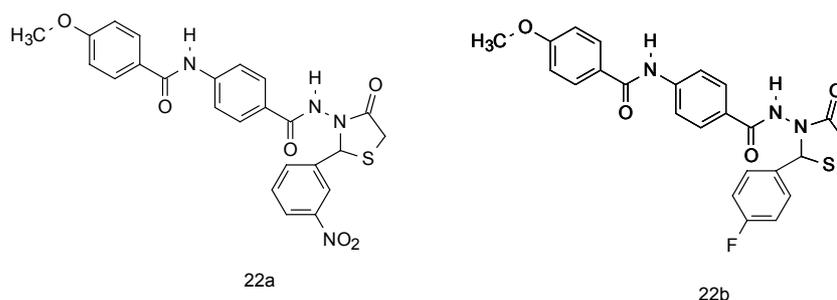
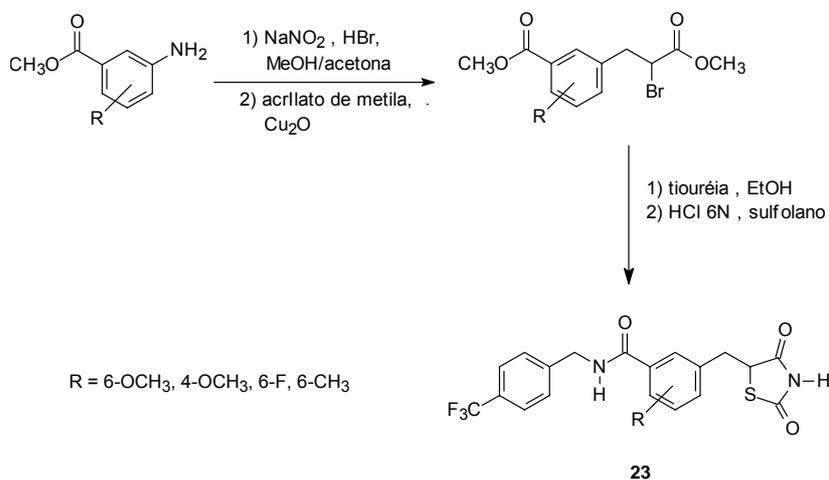


Figura 10 – Derivados 2-fenil-3-[[4-(4-metoxi-benzoil-amino)-benzoil-amino]-4-tiazolidinonas (**22a-b**)

Nomura e colaboradores (1999) sintetizaram uma série de novos derivados 3-[(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il)-metil]-benzamida (**23**), obtidos através da reação de arilação de Meerwein do acrilato de metila com anilinas, em presença de óxido de cobre como catalisador, seguida de uma reação de ciclização com tiouréia e subsequente formação da amida (Esquema 6).



Esquema 6 – Obtenção dos derivados 3-[(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il)-metil]-benzamida (**23**)

Um estudo das relações entre a estrutura química e a atividade biológica desta série possibilitou a identificação do derivado 5-[(2,4-dioxo-tiazolidin-5-il)-metil]-2-metoxi-N-[4-(trifluór-metil)-fenil]-metil]-benzamida (**24**) (KRP-297) como

uma droga potencialmente ativa para o tratamento do *diabetes mellitus*, a qual demonstrou ser, por via oral, um agente capaz de normalizar os níveis de glicose e insulina de camundongos (Figura 11) (NOMURA *et al.*, 1999).

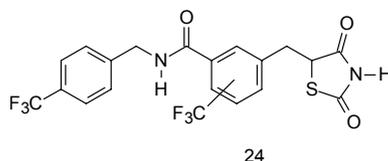


Figura 11 - 5-[(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-il)-metil]-2-metoxi-N-[4-(trifluor-metil)-fenil]-metil]-benzamida (**24**)

Novas 2-tioxi-tiazolidin-4-onas foram avaliadas quanto a atividade antimicrobiana. O composto 6-[(4-metoxi-benzilideno)-amino]-2-(4-oxo-2-tioxi-3-*p*-tolil-tiazolidin-5-ilideno)-3-fenil-2,3-diidro-6*H*-tiazol-[4,5-*d*]-pirimidin-7-ona (**25a**) demonstrou maior atividade antifúngica frente ao *Aspergillus niger*, enquanto que 6-[(4-metoxi-benzilideno)-amino]-2-(4-oxo-2-tioxi-3-*p*-tolil-tiazolidin-5-ilideno)-3-fenil-2,3-diidro-6*H*-tiazol-[4,5-*d*]-pirimidin-7-ona (**25b**) revelou-se mais ativo frente ao *Penicillium* sp. (Figura 12) (HABIB *et al.*, 1997).

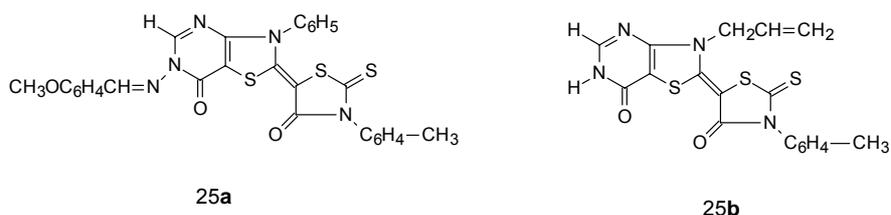


Figura 12 – Derivados 2-tioxi-tiazolidin-4-onas (**25a-b**)

Compostos 3-[2-(4-substituído-fenil)-2-oxo-etil]-5-[4-(4-oxo-4*H*-cromon-2-il)-benzilideno]-tiazolidina-2,4-diona foram sintetizados através da reação de Knoevenagel utilizando a 4-flavona-carboxaldeído e tiazolidina-2,4-dionas

substituídas na posição 3 por grupamento 4-cloro, 4-nitro, 4-metoxi ou 2,4-dimetoxi-fenacil, e tiveram sua atividade antimicrobiana avaliada *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*. Apenas os derivados 3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-5-[4-(4-oxo-4*H*-cromon-2-il)-benzilideno]-tiazolidina-2,4-diona (**26a**) e 3-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-5-[4-(4-oxo-4*H*-cromon-2-il)-benzilideno]-tiazolidina-2,4-diona (**26b**) demonstraram serem ativos frente a *Candida albicans* na mesma concentração (12,5 µg/mL) do fluconazol (Figura 13) (TUNÇBILEK; ALTANLAR, 1999).

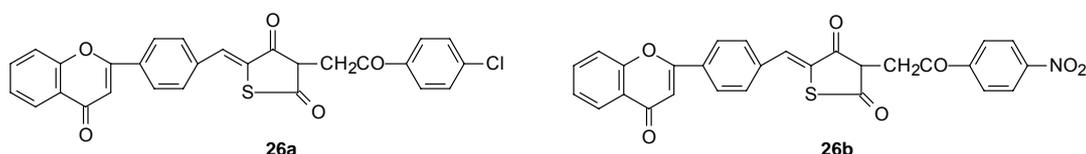


Figura 13 - Derivados 3-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-5-[4-(4-oxo-4*H*-cromon-2-il)-benzilideno]-tiazolidina-2,4-diona (**26a**) e 3-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-5-[4-(4-oxo-4*H*-cromon-2-il)-benzilideno]-tiazolidina-2,4-diona (**26b**)

Goel e colaboradores (1999), avaliaram a atividade antiinflamatória da 3-(4-bromo-2-carboxi-fenil)-2-(2-flúor-fenil)-5-metil-4-tiazolidinona (**27**), e constataram que este composto apresentava uma resposta semelhante ao fenilbutazona, além de um menor risco ulcerogênico (Figura 14).

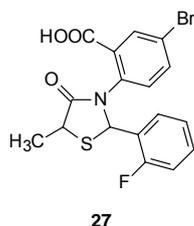


Figura 14 - 3-(4-Bromo-2-carboxi-fenil)-2-(2-flúor-fenil)-5-metil-4-tiazolidinona (**27**)

3.2. IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

As hidantoínas (**28**), também denominadas imidazolidina-2,4-dionas, são heterociclos pentagonais que apresentam em sua estrutura dois átomos de nitrogênio e dois grupamentos carbonílicos nas posições 2 e 4 do anel (Figura 15).

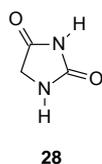
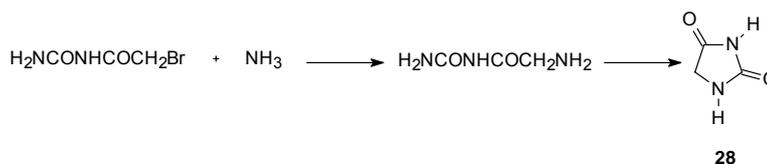


Figura 15 - Imidazolidina-2,4-diona (**28**)

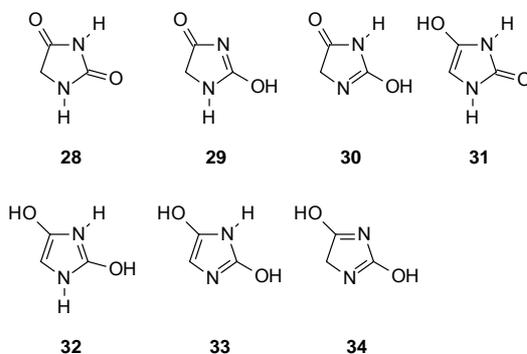
A imidazolidina-2,4-diona (**28**) foi sintetizada pela primeira vez por Bayer (1861) por meio do aquecimento da bromo-acetiluréia com amônia em presença de etanol (Esquema 7). A literatura relata vários outros métodos de obtenção da imidazolidina-2,4-diona.



Esquema 7 - Obtenção da imidazolidina-2,4-diona (**28**)

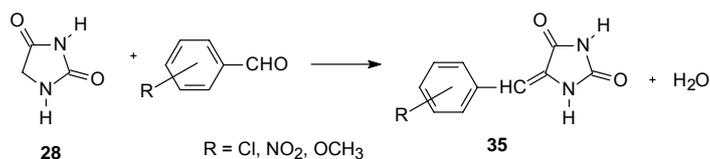
As formas tautoméricas da imidazolidina-2,4-diona (**28**) podem explicar a importante reatividade deste heterociclo. Nas diferentes formas observamos dois tautomerismos: amido-imidol e ceto-enol (Esquema 8). As formas (**29**) e (**30**) explicam as reações das 2-tioxo-imidazolidin-4-ona, e as formas (**31**), (**32**) e (**33**) conduzem a enolização entre as posições 4 e 5 do anel, usado para avaliar a

racemização das imidazolidinonas opticamente ativas com uma assimetria no átomo de carbono 5 (WERE, 1950).



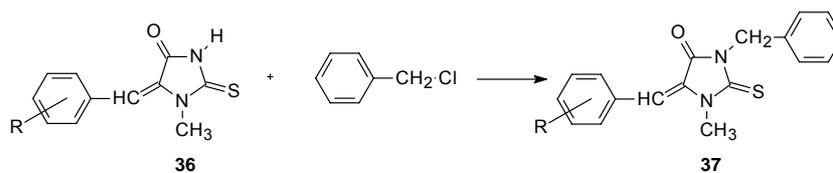
Esquema 8 - Formas tautoméricas da imidazolidina-2,4-diona

Wheeler e Hoffman (1911) propuseram um método de síntese de compostos condensados na posição 5 da imidazolidina-2,4-diona (**28**) com aldeídos aromáticos, em meio ácido, em presença de acetato de sódio anidro (Esquema 9).



*Esquema 9 - Obtenção dos derivados 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona (**35**)*

Brandão e colaboradores (2000) sintetizaram seis novos derivados 3-benzil-5-benzilideno-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (**37**) através da reação de 5-benzilideno-1-metil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (**36**) com halogenetos de benzila em meio alcalino (Esquema 10).



Esquema 10 - Obtenção dos derivados da 3-benzil-5-benzilideno-1-metil
-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (**37**)

Karali e colaboradores (1998) obtiveram uma série 3-[2-tioxo-3-substituídos-4,5-imidazolidina-1-il)-imino]-1*H*-2-indolinonas com potencial atividade anticonvulsivante, constatando-se que o composto 4-alil-1-(2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenoamino)- 2-tioxo-imidazolidina-4,5-diona (**38**) (Figura 16) era o mais potente.

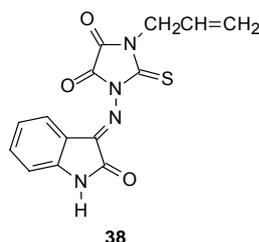


Figura 16 - 4-Alil-1-(2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenoamino)- 2-tioxo-imidazolidina-4,5-diona (**38**)

Brandão e colaboradores (1997) sintetizaram e comprovaram a atividade antimicrobiana dos derivados benzilideno-4-tioxo-imidazolidínicos frente a uma variedade de microrganismos. O composto 5-arylazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidin-4-ona (**39**) (Figura 17) apresentou uma importante atividade frente aos microrganismos *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium smegmatis* e *Mycobacterium fortuitum*.

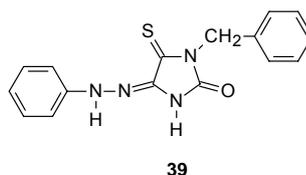
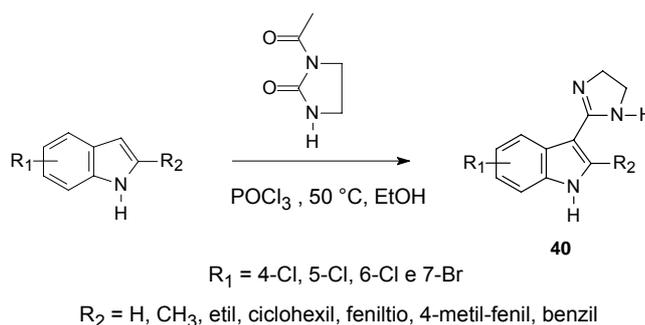


Figura 17 - 5-Arilazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidin-4-ona (39)

Vários compostos 3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indol (40) foram obtidos a partir da reação de diferentes derivados indólicos com 1-acetilimidazolidin-2-ona em presença de POCl_3 , seguida de hidrólise. Esta metodologia revelou-se eficiente, uma vez que apresentava bons rendimentos, especialmente na preparação de moléculas alvos substituídas nas posições 5, 6 ou 7 (Esquema 11) (HARY; ROETTIG; PALL, 2001).



Esquema 11 – Obtenção de derivados do 3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-indol (40)

Derivados 3-benzil-4-tioxo-5-benzilideno-imidazolidin-2-onas e 3-benzil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-dionas foram obtidos através de uma reação de condensação com aldeídos aromáticos com imidazolidina-2,4-dionas ou 4-tioxo-imidazolidin-2-onas substituídas na posição 3. Derivados mono- e dialquilados foram obtidos simultaneamente através da reação de N-alkilação de 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona. A atividade antimicrobiana foi determinada nestes compostos *in vitro* frente a seis microrganismos; o composto 3-(4-flúor-

benzil)-imidazolidina-2,4-diona (**41**) mostrou-se ativo frente ao *Micrococcus flavus* e ao *Bacillus cereus* em uma concentração inferior a 0,5 µg/mL (Figura 18) (ALBUQUERQUE *et al.*, 1999).

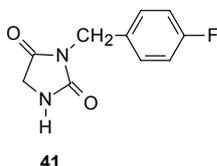
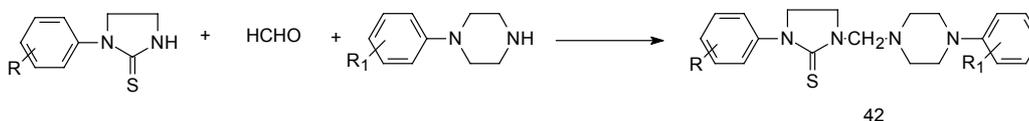


Figura 18 – 3-(4-Flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (**41**)

Kulinski e Tkaczynski (1996) sintetizaram derivados da 1-fenil-3-[(4-fenil-piperazinil-1)-metil]-2-tioxi-imidazolidinona (**42**) através da reação de Mannich entre a 1-fenil-2-tioxi-imidazolidinona, o 1-fenil-piperazina e o formaldeído (Esquema 12).



Esquema 12 - Obtenção da 1-fenil-3-[(4-fenil-piperazinil-1)-metil]-2-tioxi-imidazolidinona (**42**)

Vários derivados 5-benzilideno-2-tioxi-hidantoínas foram obtidos e avaliados para sua atividade antimicrobacteriana frente ao *Mycobacterium tuberculosis*. O composto (5Z)-5-(1,1'-bifenil-4-il-metileno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (**43**), demonstrou ser o derivado bifenil mais ativo em uma concentração mínima inibitória 0,78 µg/mL (Figura19) (KIEC-KONONOWICZ; SZYMANSKA, 2002).

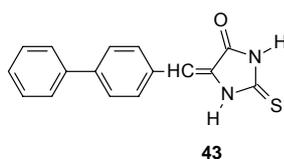
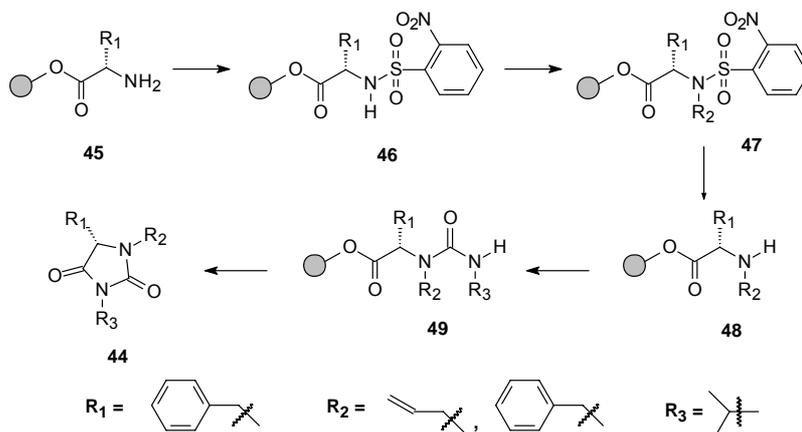


Figura 19 – (5Z)-5-(1,1'-Bifenil-4-il-metileno)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona (43)

Baseados em métodos versáteis, novas hidantoínas 1,3,5-trissubstituídas (44) foram obtidas em fase sólida a partir de aminoácidos através da reação de Mitsunobu. Os aminoácidos N-terminais (45) foram tratados com uma solução de cloreto de *o*-nitro-benzeno-sulfonyl conduzindo a sulfonamida correspondente (46). As sulfonamidas N-substituídas (47) foram preparadas através da reação de Mitsunobu das sulfonamidas (46) em presença de álcool. Por fim, através do grupo protetor sulfonoil, e posterior reação de ciclização catalisada por uma base, obteve-se as hidantoínas trissubstituídas (44) (Esquema 13) (BOEIJEN; KRUIJTZER; LISKAMP, 1998)



Esquema 13 - Obtenção de hidantoínas 1,3,5-trissubstituídas

3.3. AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS

Antiinflamatórios (do latim *inflammationem*) são fármacos que aliviam os sintomas das doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide, febre reumática, osteoartrite, artrite psoriática, lupo eritematoso, dentre outras. (KOROLKOVAS, 1988). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que no Brasil existam mais de 15 milhões de pessoas acometidas por doenças reumáticas (<http://www.reumatorj.com.br/reumatismo/>).

A inflamação é a resposta normal do organismo a uma agressão (Figura 20). Macroscopicamente, a resposta inflamatória geralmente é acompanhada de sinais clínicos bem definidos como eritema, edema, hiperestesia (hiperalgesia) e dor. O processo inflamatório é complexo e formado por uma rede intrincada de diferentes mediadores, mas, uma vez desencadeada pelo agente agressor que pode ser infeccioso, alérgico, traumático, ou auto-imune, a resposta inflamatória será sempre repetitiva e composta por cinco etapas enumeradas a seguir: ativação enzimática; liberação de mediadores; extravasamento de fluido com formação de edema; migração celular; lesões teciduais, seguidas de reparação tecidual (HARDMAN *et al.*, 1996; NATHAN, 2002).

A capacidade de desencadear uma resposta inflamatória é fundamental à sobrevivência, em vista dos patógenos e das lesões ambientais; embora que em algumas situações e doenças, a resposta inflamatória possa ser exagerada e persistente, sem qualquer benefício aparente (HARDMAN *et al.*, 1996).

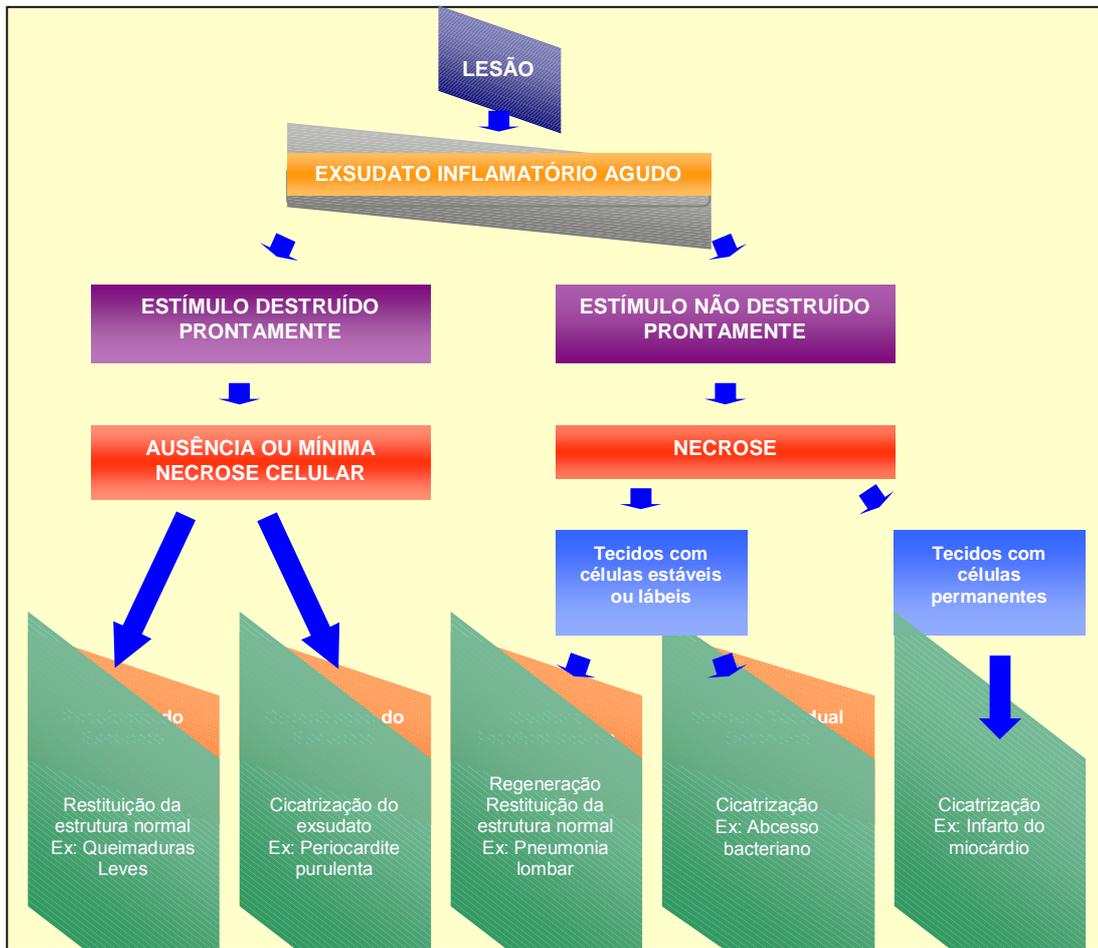


Figura 20 - Principais etapas da resposta inflamatória (ROBBINS, 1998)

Diversos mediadores químicos da inflamação já são conhecidos, tais como histamina, serotonina, cininas, despolimerizadores do ácido hialurônico, acetilcolina, epinefrina, prostaglandinas, complexos antígeno-anticorpo e enzimas lisossômicas (NATHAN, 2002).

As prostaglandinas (PGs), mediadores da inflamação, são produzidos pela ação enzimática da ciclooxigenase (COX) sobre o ácido araquidônico. Recentes estudos demonstram que a COX existe em duas isoformas que diferem em sua expressão, localização tecidual, e indução durante inflamação. A COX-1 têm

claras funções fisiológicas. Sua ativação conduz, a imediata produção de prostaciclina, que ao ser liberada pelo endotélio apresenta ação antitrombogênica e quando liberada pela mucosa gástrica apresenta ação citoprotetora. A COX-2 é induzido pelos estímulos inflamatórios e citocinas em células migratórias. Deste modo, é conveniente sugerir que as ações antiinflamatórias das drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAIDs) ocorrem devido a inibição da COX-2, considerando que os efeitos colaterais não desejados, como irritação no estômago, ocorre devido a inibição de COX-1. A identificação de inibidores seletivos de COX-2 irá produzir avanços na terapêutica antiinflamatória (WILLOUGHBY; MOORE; COLVILLE-NASH, 2000; PALASKA *et al.*, 2002).

Estudos *in vitro* demonstraram diferenças nos perfis farmacológicos das NSAIDs visto que algumas dessas drogas apresentam atividade inibitória contra ambas isoformas - inibidores duplos da COX-1 e COX2. A potência e seletividade das NSAIDs parecem está diretamente relacionados a seus efeitos colaterais gastrointestinal, a hepatotoxicidade e a danos renais (WILLOUGHBY; MOORE; COLVILLE-NASH, 2000).

A aspirina (**50**) (Figura 21) atua modificando covalentemente a COX-1 e a COX-2, resultando assim na inibição irreversível da atividade destas enzimas. Especificamente na estrutura da COX-1, a aspirina (**50**) acetila a serina 530, impedindo a ligação do ácido araquidônico no local ativo da enzima e, desta forma, suprimindo a capacidade desta enzima de produzir prostaglandinas. Por sua vez, a COX-2 é modificada covalentemente pela aspirina que acetila uma

serina homóloga na posição 516, bloqueando a atividade desta isoforma da ciclooxigenase (HARDMAN *et al.*, 1996).

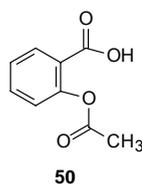


Figura 21 – Aspirina (**50**)

A nova geração de inibidores seletivos sintéticos da COX-2 promove o alívio da dor e reduz os outros sinais clássicos da inflamação (calor, vermelhidão, edema), além de serem isentos de efeitos colaterais gastrintestinais. Outras NSAIDs inibem a ciclooxigenase, mas o fazem ligando-se não covalentemente à enzima em vez de a acetilarem (WILLOUGHBY; MOORE; COLVILLE-NASH, 2000).

Drogas antiinflamatórias esteroidais, como hidrocortisona (**51**), prednisona (**52**) e betametasona (**53**) (Figura 22), bloqueiam a liberação de prostaglandinas pela inibição da atividade de fosfolipase A₂, interferindo assim com a mobilização de ácido araquidônico (DEVLIN, 1998).

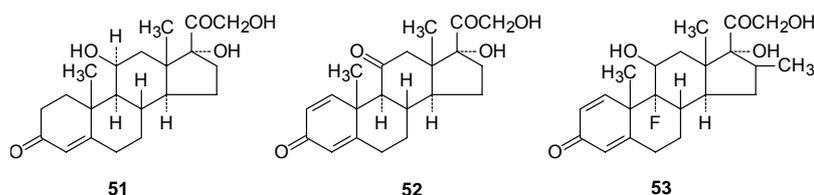


Figura 22 – Drogas antiinflamatórias esteroidais hidrocortisona (**51**), prednisona (**52**) e betametasona (**53**)

Os progressos sobre a biopatologia do processo inflamatório sugerem novas abordagens para o desenvolvimento de medicamentos que bloqueiem esse processo. Estas incluem: inibidores das citocinas, inibidores de moléculas de adesão celular, inibidores de fosfolipase A₂, inibidores da lipoxigenase e receptores dos leucotrienos e inibidores isoforma-seletivos da ciclooxigenase (HARDMAN *et al.*, 1996).

Após o uso clínico da aspirina (**50**), novas drogas que compartilham de algumas ou todas as ações desta, foram descobertas, tais como o paracetamol (**54**), a fenilbutazona (**55**) e mais recentemente a indometacina (**56**) e o ibuprofeno (**57**) (Figura 23) (PALASKA *et al.*, 2002).

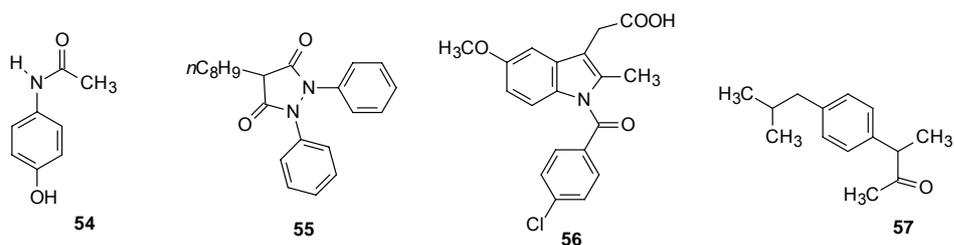


Figura 23 – Drogas antiinflamatória não-esteroidais o paracetamol (54), a fenilbutazona (55), indometacina (56) e o ibuprofeno (57)

ESTUDO QUÍMICO



4. SÍNTESE DE DERIVADOS TIAZOLIDÍNICOS E IMIDAZOLIDÍNICOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. EQUIPAMENTOS

Para a elucidação estrutural dos compostos sintetizados utilizamos, na espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV), espectrofotômetro FTIR Bruker, modelo IFS66, em pastilhas de KBr de 1 % e 2 %, com bandas de absorção expressas em cm^{-1} . Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) foram realizados em espectrofotômetro Varian, modelo Unity plus-300 e Varian, modelo Unity plus-200 MHz. Os pontos de fusão (P.F.) foram determinados em aparelho Quimis, modelo Q.340D.

A cromatografia em camada delgada foi realizada em placas de sílica gel 60 F₂₅₄ Merck, de 0,25 mm de espessura, reveladas em luz ultravioleta (254 ou 366 nm) ou através de vapores de iodo. Na cromatografia em coluna sob pressão, a sílica gel 60 Merck (230-400 Mesh) foi utilizada como adsorvente.

4.1.2. REAGENTES E SOLVENTES

Todos os reagentes (Merck ou Aldrich) e solventes (Vetec ou Quimis) utilizados apresentaram a especificação P.A.

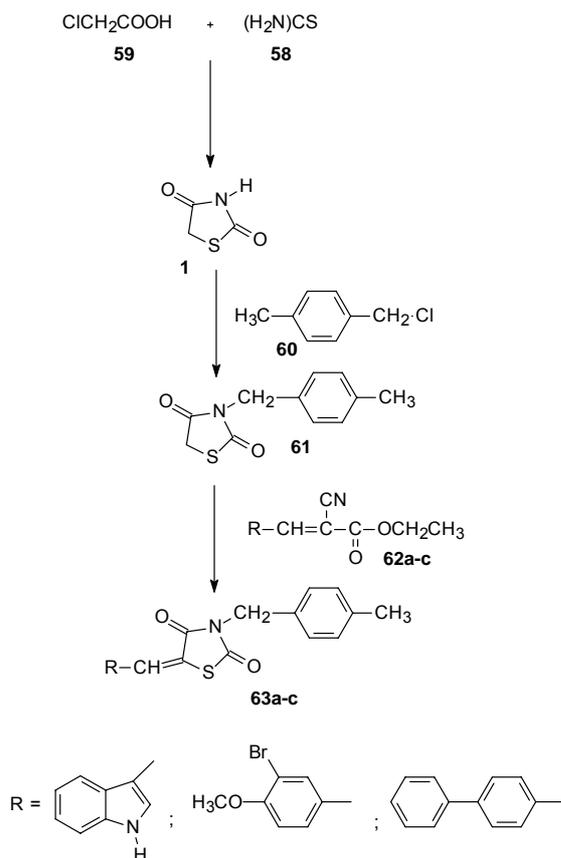
- ácido acético glacial
- ácido clorídrico
- ácido cloroacético
- acetato de sódio
- benzeno
- cianoacetato de etila
- clorofórmio
- dioxano anidro
- etanol absoluto
- éter etílico
- imidazolidina-2,4-diona
- *n*-hexano
- hidróxido de potássio
- metanol
- pentassulfeto de fósforo
- piperidina
- tiouréia
- 2-tioxi-imidazolidin-4-ona
- 3-carboxi-indol
- 5-bromo-2-metoxi-benzaldeído
- 2,4-dimetoxi-benzaldeído
- 4-fenil-benzaldeído
- brometo de 4-flúor-benzil
- cloreto de 4-metil-benzil

- dimetilsulfóxido deuterado
- clorofórmio deuterado

4.2. METODOLOGIA

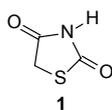
4.2.1. DERIVADOS DA SÉRIE 5-ARILIDENO-3-(4-METIL-BENZIL)-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA

As 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**63a-c**) foram obtidas através de síntese em várias etapas. Inicialmente, obtém-se a tiazolidina-2,4-diona por reação da tiouréia (**58**) com o ácido cloroacético (**59**). Numa segunda etapa a tiazolidina-2,4-diona (**1**) reage com o cloreto de 4-metil-benzila (**60**), para formação da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**). Paralelamente, obtém-se os compostos 3-aril-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-c**) através da reação de condensação de aldeídos aromáticos substituídos com cianacetato de etila, em presença de piperidina. Finalmente, a 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**) sofre uma reação de adição pelo éster cianocinâmico, conduzindo aos produtos (**63a-c**) finais desejados (Esquema 14).



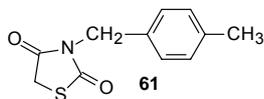
Esquema 14 - Diagrama de obtenção dos novos derivados da série 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-
tiazolidina-2,4-diona (**63a-c**)

4.2.1.1. Obtenção da tiazolidina-2,4-diona



Em um balão adicionou-se a tiouréia (**58**) (5 g - 0,0658 mols) o ácido cloroacético (**59**) (6,335 g - 0,0673 mols) previamente dissolvido em água. Aqueceu-se a mistura por 18 horas. Em seguida, deixou-se o produto obtido em repouso por 24 horas na geladeira. Formaram-se cristais brancos, cuja purificação foi feita por recristalizações sucessivas em água destilada.

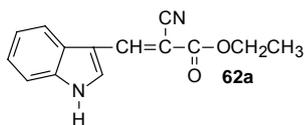
4.2.1.2. Obtenção da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona



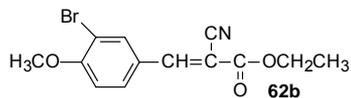
A tiazolidina-2,4-diona (**1**) (5,5712 g - 0,0476 mols), dissolvida em 10 mL de etanol absoluto, adiciona-se hidróxido de potássio (1,9 g - 0,0476 mols) dissolvido por sua vez em 10 mL de etanol absoluto, deixando-se reagir à temperatura ambiente, por 10 minutos. Ao sal de potássio da tiazolidina-2,4-diona (**1**) formado adiciona-se 7 mL do cloreto de 4-metil-benzila (**60**), deixando-se reagir por 4 horas a uma temperatura de 70 °C. A mistura reacional adiciona-se gelo picado; o precipitado formado é filtrado e purificado através de cromatografia sob pressão em sílica gel 60 através de um gradiente de eluição CHCl₃ e CHCl₃/CH₃OH 92:08 (SHIVAIIKA *et al.*, 1983).

4.2.1.3. Obtenção dos 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila

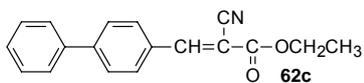
Em um balão de fundo redondo colocam-se o aldeído aromático substituído e o cianacetato de etila, em presença de piperidina como catalisador e benzeno como solvente. A mistura reacional é aquecida a uma temperatura de 110 °C, durante 4 horas. O produto é mantido na geladeira por 12 horas. Os 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**) são purificados através de recristalizações sucessivas em solventes adequados ou por cromatografia sob pressão em sílica gel conforme descrito a seguir (COPE *et al.*, 1941)



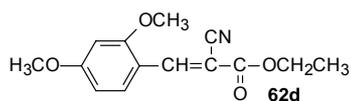
3-Carboxi-indol	3 g - 0,02069 mols
Cianacetato de etila	2,3379 g - 0,02069 mols
Piperidina	250 μ L
Benzeno	50 mL



3-Bromo-4-metoxi-benzaldeído	2 g - 0,0093 mols
Cianacetato de etila	1,2403 g - 0,0109 mols
Piperidina	250 μ L
Benzeno	50 mL



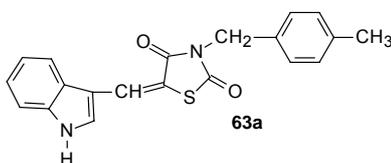
4-Fenil-benzaldeído	2 g - 0,0109 mols
Cianacetato de etila	1,05112 g - 0,0093 mols
Piperidina	250 μ L
Benzeno	50 mL



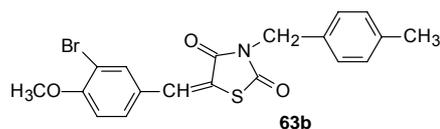
2,4-Dimetoxi-benzaldeído	3 g - 0,01807 mols
Cianacetato de etila	2,0422 g - 0,01807 mols
Piperidina	250 μ L
Benzeno	50 mL

4.2.1.4. Obtenção das 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas

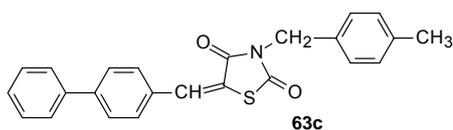
A mistura reacional da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**) e do éster 3-aryl-2-ciano-acrilato de etila (**62a-d**) substituído dissolvido em etanol seco, em presença de piperidina como catalisador, é aquecida a refluxo durante 4 horas. Após resfriamento em banho de gelo ocorre a cristalização dos derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a-c**), de acordo como especificado a seguir.



3-(4-Metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (61)	0,3 g - 0,00136 mols
2-ciano-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-acrilato de etila (62a)	0,32 g - 0,00136 mols
Etanol seco	10 mL
Piperidina	500 μ L



3-(4-Metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (61)	0,1 g - 0,0004524 mols
3-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila (62b)	0,139 g - 0,0004524 mols
Etanol seco	8 mL
Piperidina	300 μ L

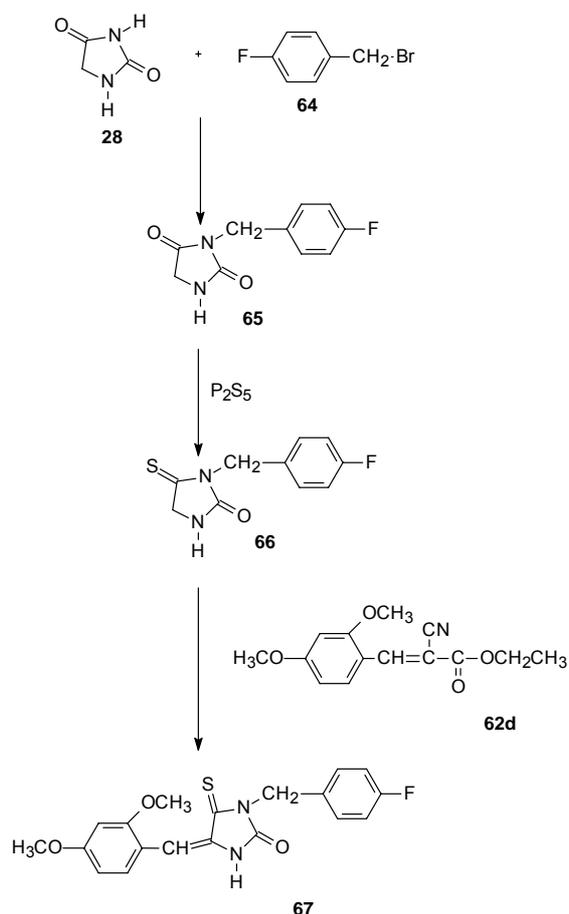


3-(4-Metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (61)	0,1 g - 0,0004524 mols
3-Bifenil-4-il-2-ciano-acrilato de etila (62c)	0,125 g - 0,0004524 mols
Etanol seco	8 mL
Piperidina	300 μ L

4.2.2. DERIVADO 5-(2,4-DIMETOXI-BENZILIDENO)-3-(4-FLÚOR-BENZIL)-4-TIOXO-IMIDAZOLIDIN-2-ONA

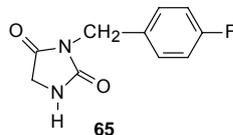
O novo derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**) foi obtido através da reação de N-alquilação da imadazolidina-2,4-diona (**28**) com o brometo de 4-flúor-benzila (**64**), para a formação da 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (**65**). A substituição do

oxigênio pelo enxofre para preparação da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (**66**) é efetuada pelo pentassulfeto de fósforo, em dioxano sob uma atmosfera inerte. Paralelamente, obtém-se também o 2-ciano-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-acrilato de etila (**62d**) através das reações de condensação descritas anteriormente. Finalmente, a 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (**67**) foi obtida a partir de uma reação de adição do tipo Michael pelo 2-ciano-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-acrilato de etila (**62d**) com 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (**66**) (Esquema 15).



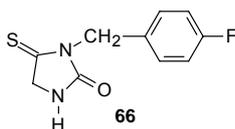
Esquema 15 - Diagrama de obtenção do novo derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona

4.2.2.1. Obtenção da 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidin-2,4-diona



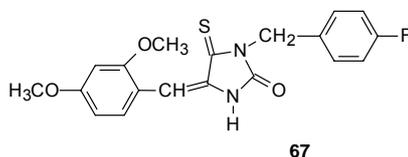
Inicialmente o hidróxido de potássio (1,12 g – 0,02 mols) é dissolvido em uma solução EtOH/H₂O 6:4. Esta solução é adicionada, gota a gota, a uma suspensão de imidazolidina-2,4-diona (2 g – 0,02 mols) (**28**) em 10 mL de etanol. Após dez minutos, o brometo de 4-flúor-benzil (3,76 g - 0,02 mols) (**64**) é adicionado. A mistura é aquecida à temperatura de 80 °C durante 15 horas. Ao meio reacional adicionou-se gelo picado, ocorrendo a separação do derivado 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (**65**).

4.2.2.2. Obtenção da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona



A mistura da 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (2 g - 0,0089 mols) (**65**) e do pentassulfeto de fósforo (0,9821 g - 0,004464 mols) em 30 mL de dioxano seco é aquecida a uma temperatura de 90 °C, sob uma atmosfera inerte, durante 5 horas. A mistura reacional tem o seu volume reduzido a metade, e após a adição de água ocorre a precipitação da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (**66**).

4.2.2.3. Obtenção da 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona



A mistura da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**66**) (0,1 g - 0,000446 mols) e do 2-ciano-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-acrilato de etila (**62d**) (0,116 g - 0,000446 mols) dissolvidos em 8 mL de etanol seco, em presença de 300 μ L de piperidina como catalisador, é aquecida a refluxo durante 4 horas. Após resfriamento em banho de gelo ocorre a cristalização da 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**) (DABOUN *et al.*, 1982).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

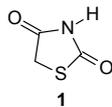
A comprovação estrutural das novas moléculas obtidas da série 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**63a-c**) e o derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**) inicialmente propostas nos objetivos deste trabalho foram observadas através das respectivas características físico-químicas. Os dados apresentados não só indicam a obtenção, como também a pureza dos produtos finais das sínteses.

Os dados físico-químicos aqui apresentados que comprovam a obtenção dos compostos compreendem os espectros de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H).

Os espectros de RMN ¹H foram realizados utilizando-se como solvente o DMSO-d₆. As multiplicidades dos sinais são indicados pelas seguintes abreviações: singlete (s), dublete (d), duplo dublete (dd), triplete (t), quadruplete (q). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e os acoplamentos em Hz.

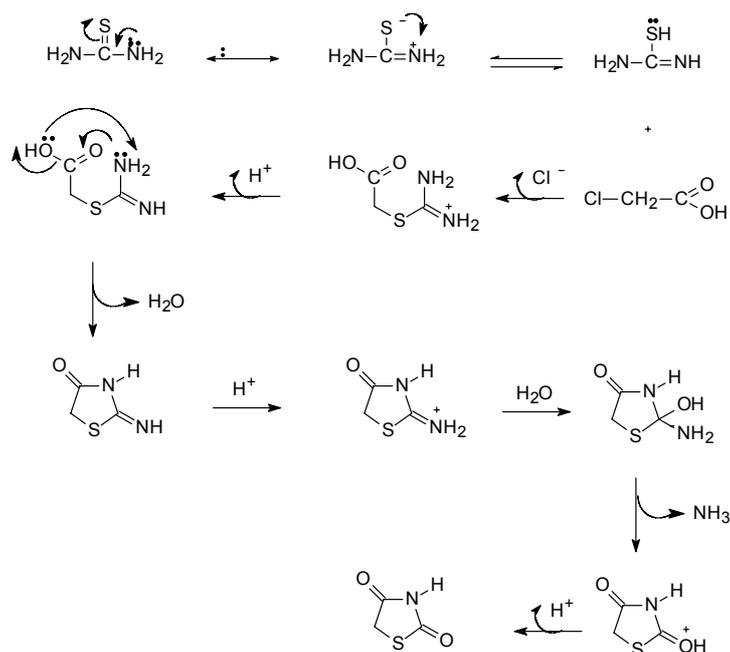
Os espectros no infravermelho foram realizados em pastilha de KBr, dando-se destaque para a citação das bandas de absorção características dos grupos funcionais mais importantes para determinação estrutural qualitativa dos derivados sintetizados.

5.1. Tiazolidina-2,4-diona



A tiazolidina-2,4-diona (**1**), de fórmula molecular $C_3H_3NO_2S$ ($M=117$), após purificação apresenta-se na forma de cristais brancos. Esta substância foi obtida com rendimento de 84 %, apresentando ponto de fusão 121-122 °C [ponto de fusão na literatura 122 °C (KOCHKANYAN; ISRAELYAN; ZARITOUSKII, 1978)] e $R_f = 0,51$, em sistema de eluição $CHCl_3/CH_3OH$ 96:4.

O mecanismo reacional proposto para obtenção da tiazolidina-2,4-diona (**1**) ocorre pelo ataque nucleofílico do par de elétrons livres do átomo de enxofre ao carbono 2 do ácido cloroacético (**59**), 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 (**1**) (Esquema 16).



Esquema 16 - Mecanismo reacional proposto para obtenção da tiazolidina-2,4-diona

A seguir encontram-se os resultados dos espectros de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) para a tiazolidina-2,4-diona.

Espectroscopia no IV (KBr 1%) ν cm^{-1} :

NH: 3115

C=O: 1735

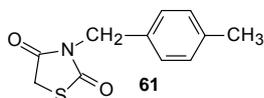
C=O: 1670

Espectroscopia no RMN¹H (δ ppm, DMSO-d₆):

CH₂: 4,11 (s, 2H)

NH: 12,00 (s, 1H)

5.2. 3-(4-Metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona



A 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**), de fórmula molecular $C_{11}H_{11}NO_2S$ ($M=221$), foi obtida com rendimento de 56 %. Observou-se o ponto de fusão 70-72 °C e $R_f = 0,68$, em sistema de eluição $CHCl_3/CH_3OH$ 92:8. As bandas de absorção características dos grupos CO e CH_2 e também os deslocamentos químicos dos hidrogênios alifáticos e aromáticos encontram-se descritos a seguir.

Espectroscopia no IV (KBr) ν cm^{-1} :

C=O: 1756

C=O: 1676

CH_2 : 1428

Espectroscopia no RMN¹H (δ ppm, DMSO- d_6):

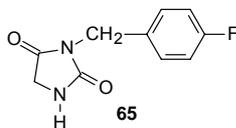
CH_2 : 4,26 (s, 2H)

CH_2 : 4,61 (s, 2H)

CH_3 : 2,26 (s, 3H)

Hidrogênios aromáticos: 7,14 (m, 4H)

5.3. 3-(4-Flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona



Após purificação através de recristalizações sucessivas em etanol absoluto, a 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (**65**) de fórmula molecular $C_{10}H_9N_2O_2F$ ($M=207$), foi obtida com rendimento de 69 %, ponto de fusão 145-146 °C e $R_f= 0,45$ em sistema de eluição *n*-hexano/AcoEt 7:3. Os dados dos espectros de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) encontram-se descritos a seguir.

Espectroscopia no IV (KBr) ν cm^{-1} :

NH: 3240

C=O: 1720

C=O: 1770

CH₂: 1450

Espectroscopia no RMN¹H (δ ppm, DMSO-d₆):

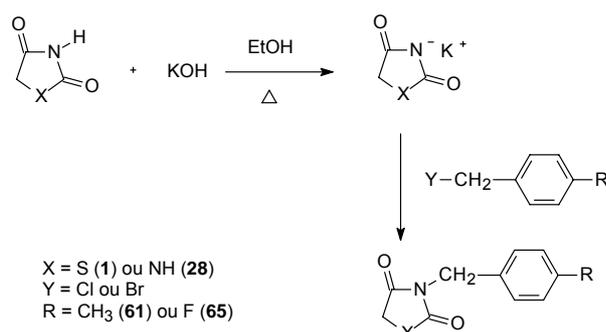
CH₂: 4,49 (s, 2H)

NH: 8,13 (s, 1H)

Hidrogênios aromáticos: 7,09-7,34 (m, 4H)

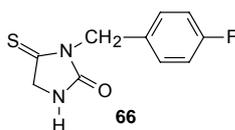
De acordo com detalhamento dado a seguir, o mecanismo reacional para os derivados 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**) e 3-(4-flúor-benzil)-

imidazolidina-2,4-diona (**65**) é explicado, em presença de hidróxido de sódio, pela formação do sal da tiazolidina-2,4-diona (**1**) ou do sal da imidazolidina-2,4-diona (**28**), devido a acidez do átomo de hidrogênio situado em posição 3 do anel. O sal formado promoveu, portanto, um ataque nucleofílico ao cloreto ou brometo de benzila adequado (Esquema 17).



Esquema 17 - Mecanismo reacional proposto para obtenção da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**) e 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (**65**)

5.4. 3-(4-Flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona



A 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**66**) de fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{OSF}$ ($M=223$), foi obtida com rendimento de 79 %, ponto de fusão 160–162 °C e $R_f= 0,33$, em sistema de eluição *n*-hexano/AcoEt 7:3. A seguir estão relacionados os resultados da espectroscópia no IV e RMN¹H.

Espectroscopia no IV (KBr) ν cm^{-1} :

NH: 3254

C=O: 1745

C=S: 1512

CH₂: 1458

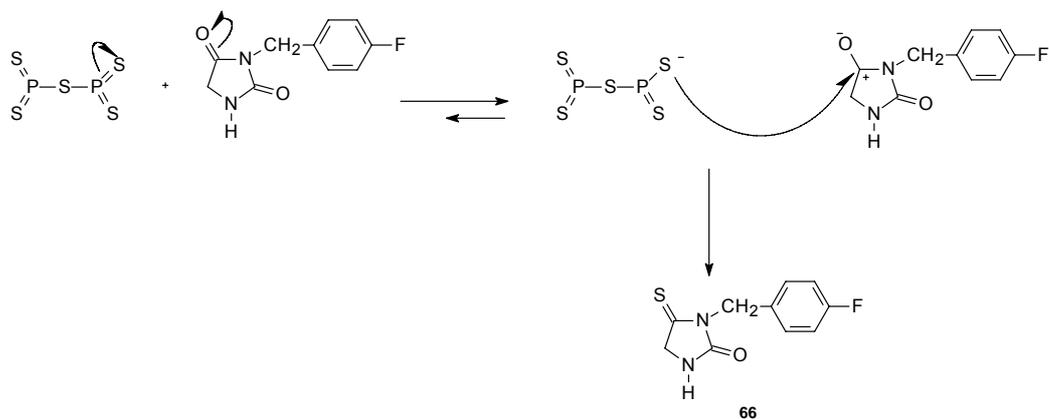
Espectroscopia no RMN¹H (δ ppm, DMSO-d₆):

CH₂: 4,39 (s, 2H)

CH₂: 4,91 (s, 2H)

NH: 8,77 (s, 1H)

Hidrogênios aromáticos: 7,12-7,40 (m, 4H)



*Esquema 18 - Mecanismo reacional proposto para obtenção da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**66**)*

Os espectros de RMN¹H e de IV dos derivados 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**) e 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**66**) são mostrados nas figuras 24-27.

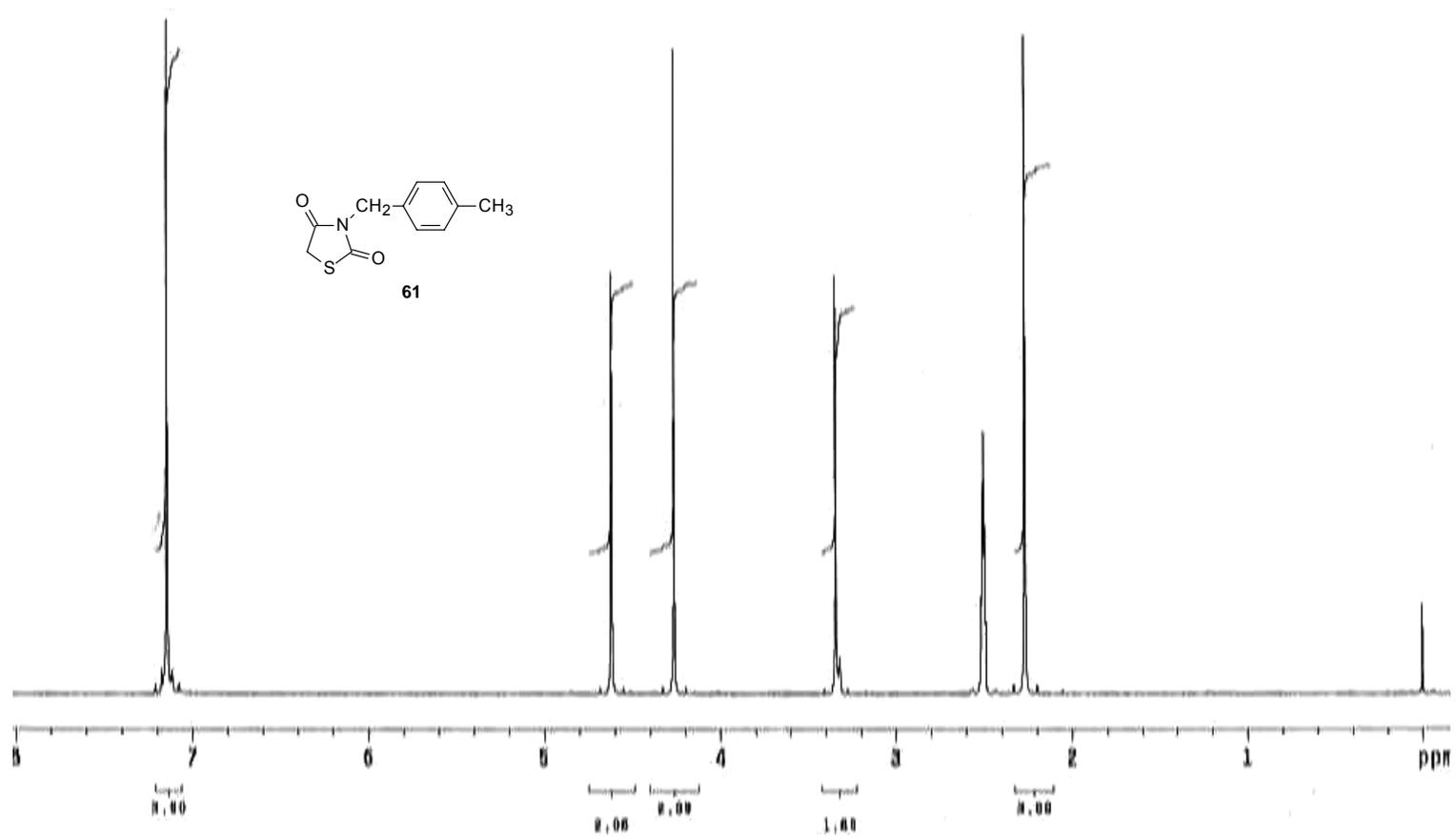


Figura 24 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (61)

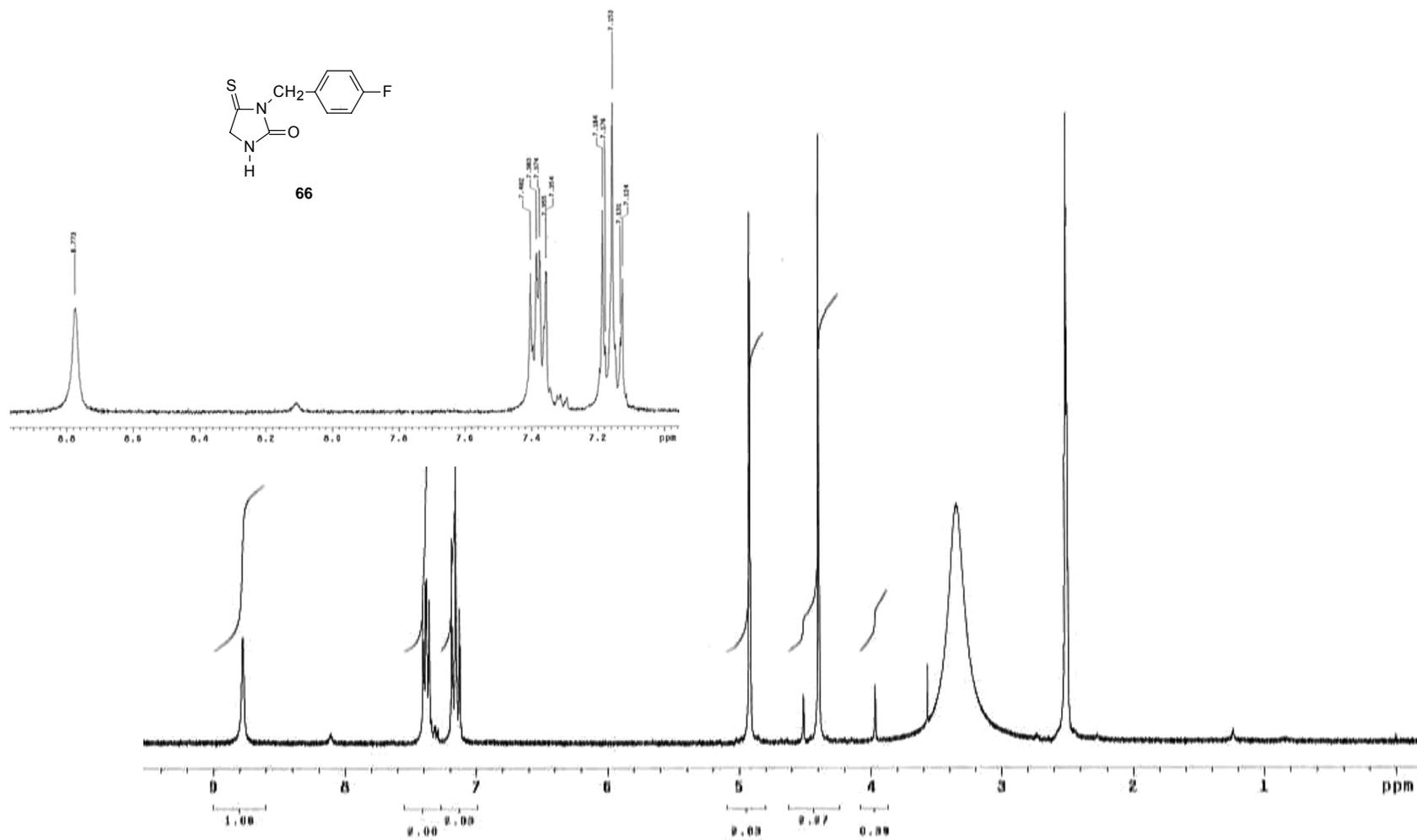
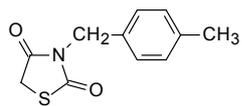


Figura 25 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**66**)



61

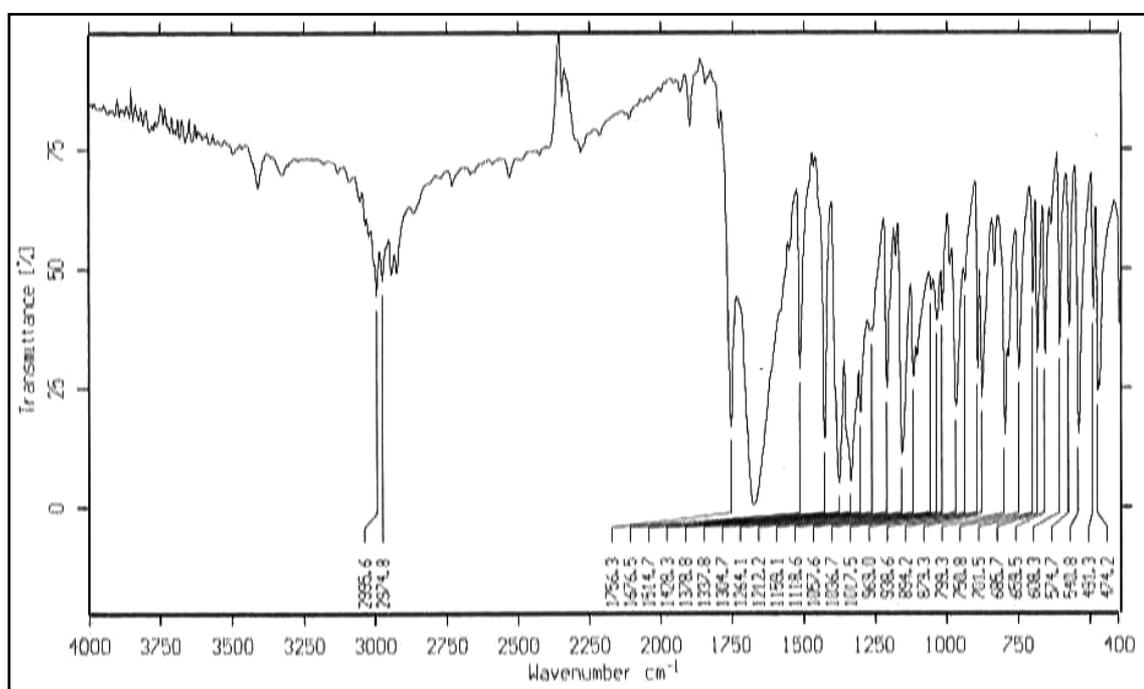
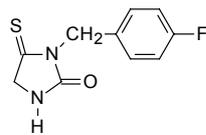


Figura 26 - Espectro de infravermelho da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (61)



66

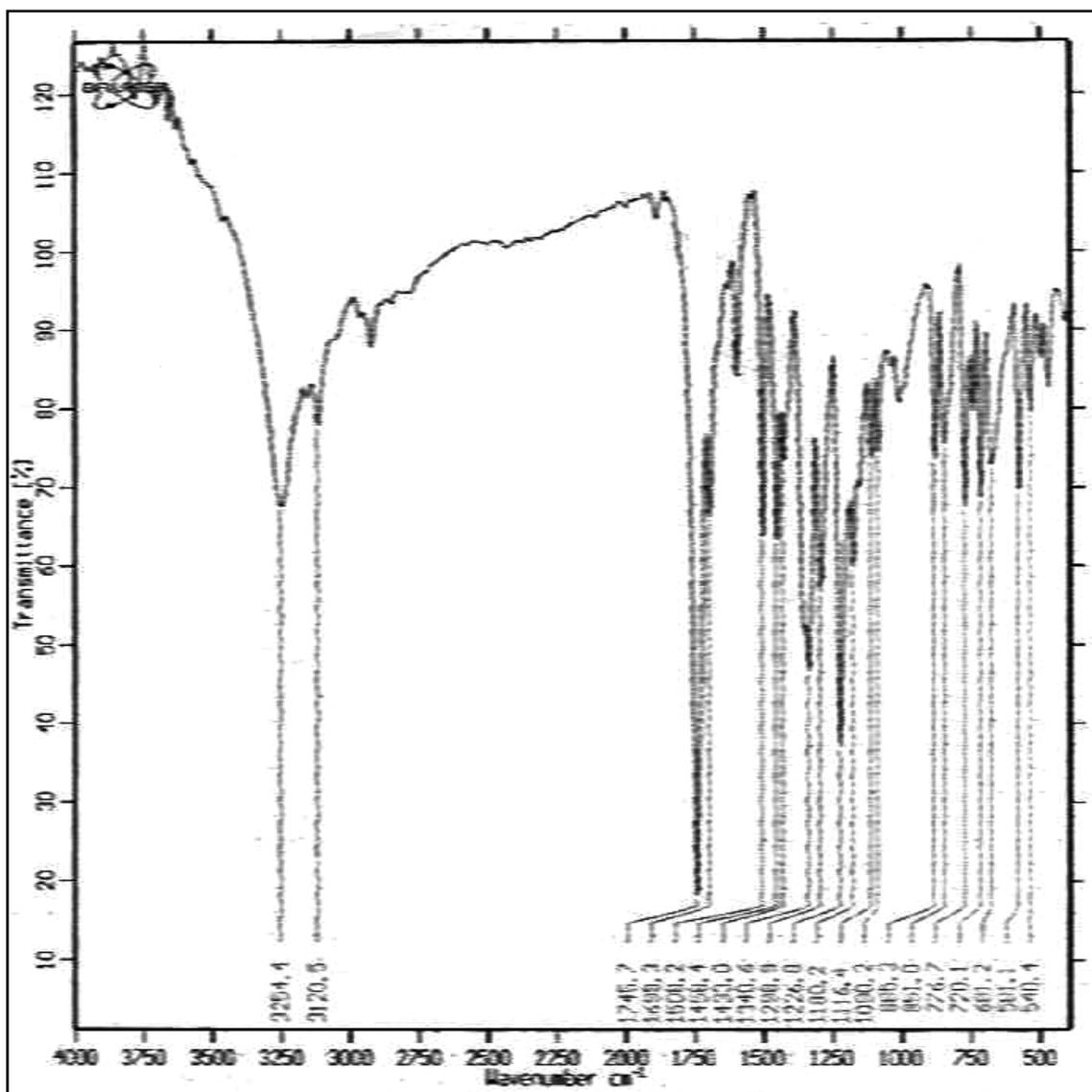


Figura 27 - Espectro de infravermelho da 3-(4-fluór-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (66)

5.5. 3-Aril-2-ciano-acrilatos de etila

Os derivados 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**) (Figura 28) foram purificados através de recristalizações sucessivas em etanol absoluto.

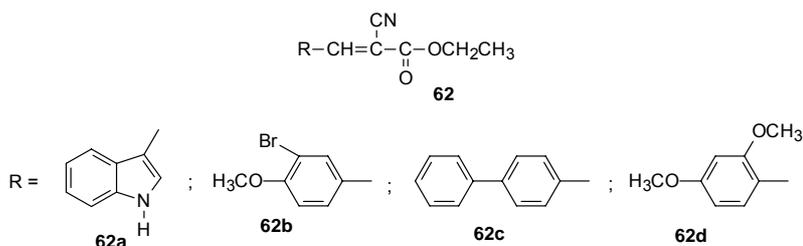
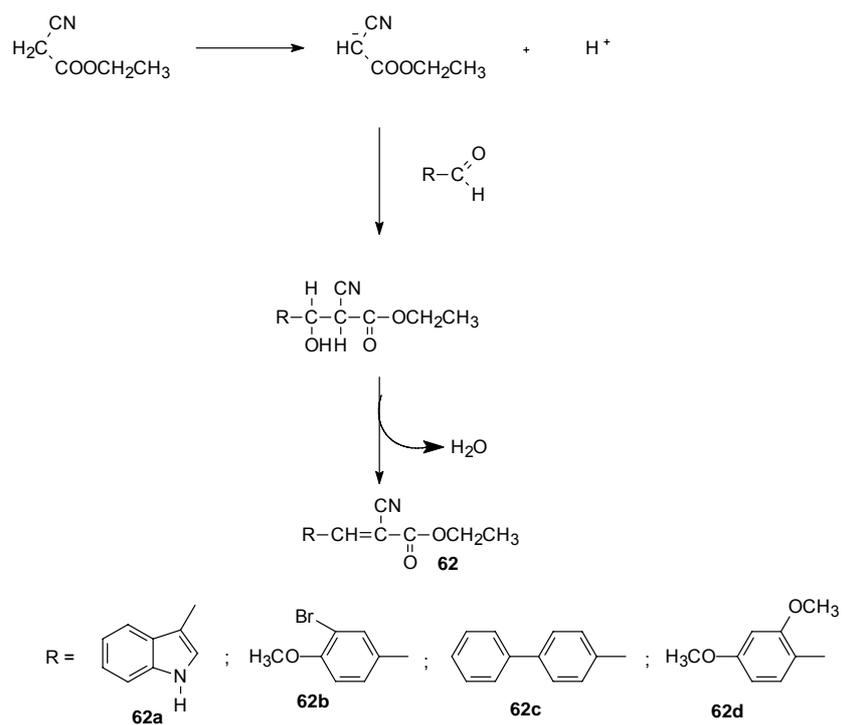


Figura 28 – 3-Aril-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**)

O mecanismo reacional, descrito por Cope e colaboradores (1941), se desenvolve em três etapas. Este tipo de reação é reversível e a formação dos derivados 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**) é favorecida pela eliminação de água na forma de mistura azeotrópica. Ocorre inicialmente uma ionização do cianacetato de etila, posterior condensação com o aldeído aromático, seguida desidratação do éster formado (Esquema 19).

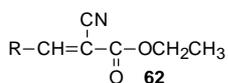


Esquema 19 - Mecanismo reacional proposto para obtenção dos 3-aril-2-ciano-acrilatos de etila

(62a-d)

As características e a nomenclatura dos derivados sintetizados encontram-se nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Características dos derivados 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**)



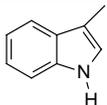
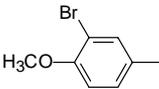
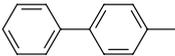
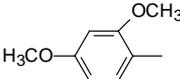
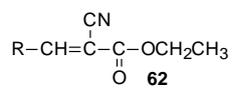
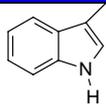
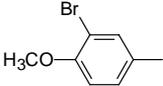
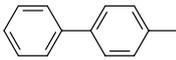
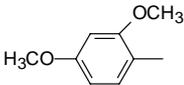
<i>Substituinte</i>	<i>Fórmula Molecular</i>	<i>Massa Molecular</i>	<i>P.F. (°C)</i>	<i>Rdt. (%)</i>	<i>Rf</i>	<i>Sistema de eluição</i>
	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	240	162-165	84	0,71	Benz/AcOEt 6:4
62a						
	C ₁₃ H ₁₂ BrNO ₃	310	160-161	72	0,75	<i>n</i> -hex/AcOEt 6:4
62b						
	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	277	128-130	35	0,61	<i>n</i> -hex/AcOEt 8:2
62c						
	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261	139-140	95	0,71	Benz/AcOEt 95:5
62d						

Tabela 2 – Nomenclatura dos derivados 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**)



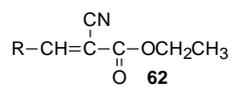
Substituintes	Nomenclatura
 <p style="text-align: center;">62a</p>	2-ciano-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-acrilato de etila
 <p style="text-align: center;">62b</p>	3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila
 <p style="text-align: center;">62c</p>	3-(bifenil-4-il-metileno)-2-ciano-acrilato de etila
 <p style="text-align: center;">62d</p>	2-ciano-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-acrilato de etila

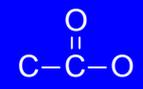
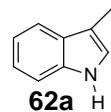
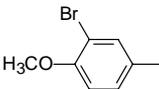
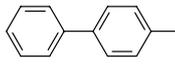
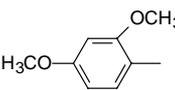
5.5.1. Análise Espectroscópica

5.5.1.1. Infravermelho

Através da espectroscopia no infravermelho (Figuras 28-31), verificaram-se as bandas de absorção características dos grupos funcionais presentes nos ésteres de Cope. Observou-se nos 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**) as frequências de absorção referentes à deformação axial do grupamento C≡N, variando entre 2211 a 2221 cm^{-1} , e as vibrações de deformação da C=O em uma banda de absorção compreendida entre 1694 a 1720 cm^{-1} . A vibração da ligação dupla C=C foi observada em uma frequência de 1567 a 1598 cm^{-1} . O espectro IV do derivado 2-ciano-3-(1*H*-indol-3-il-metileno)-acrilato de etila (**62a**) apresenta uma frequência de absorção do NH em 3325 cm^{-1} (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequências de absorção no infravermelho dos derivados 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**) (cm⁻¹)



Substituintes	NH	CH	CN	C=O	
 62a	3325	1567	2211	1694	1262
 62b	-	1589	2221	1717	1263
 62c	-	1598	2219	1720	1267
 62d	-	1580	2214	1714	1249

Pastilhas de KBr - Espectrofotômetro FTIR Bruker, modelo IFS66

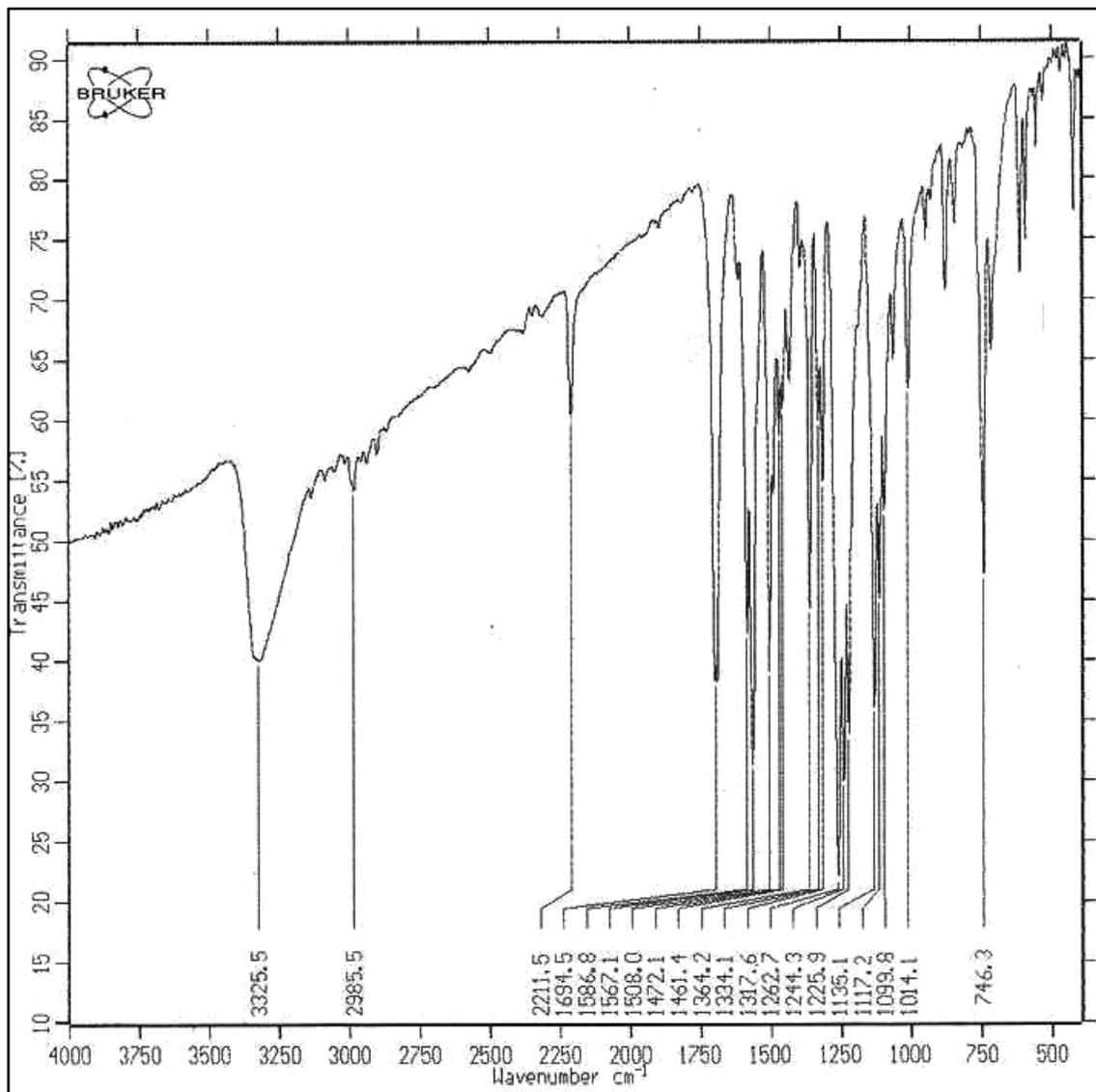
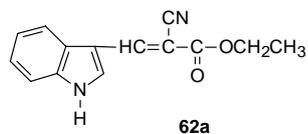
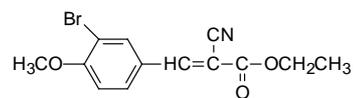


Figura 28 - Espectro de infravermelho do 2-ciano-3-(1H-indol-3-il-metileno)-acrilato de etila

(62a)



62b

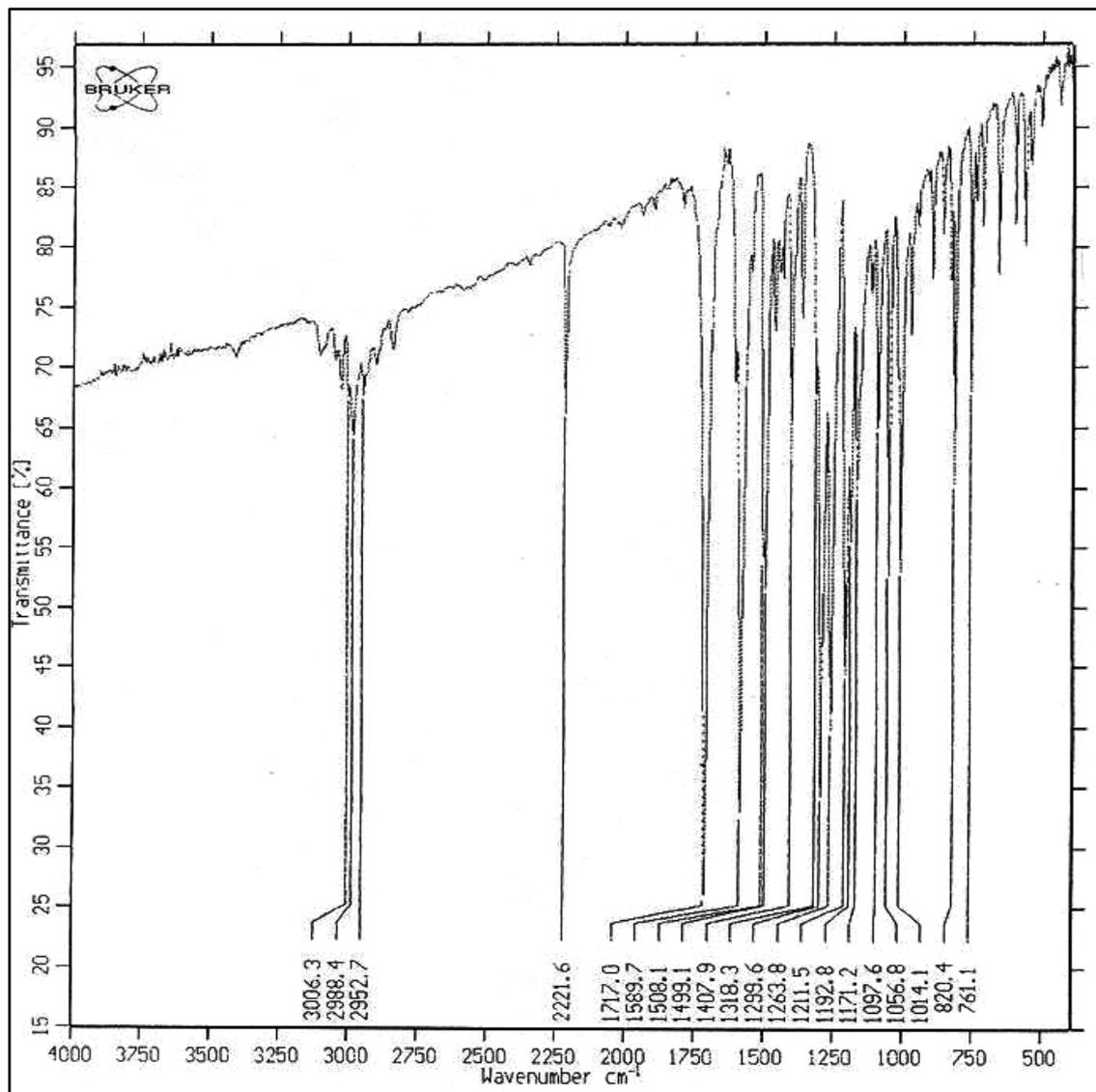
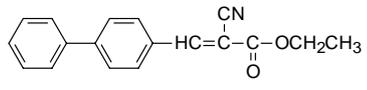


Figura 29 - Espectro de infravermelho do 3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila

(62b)



62c

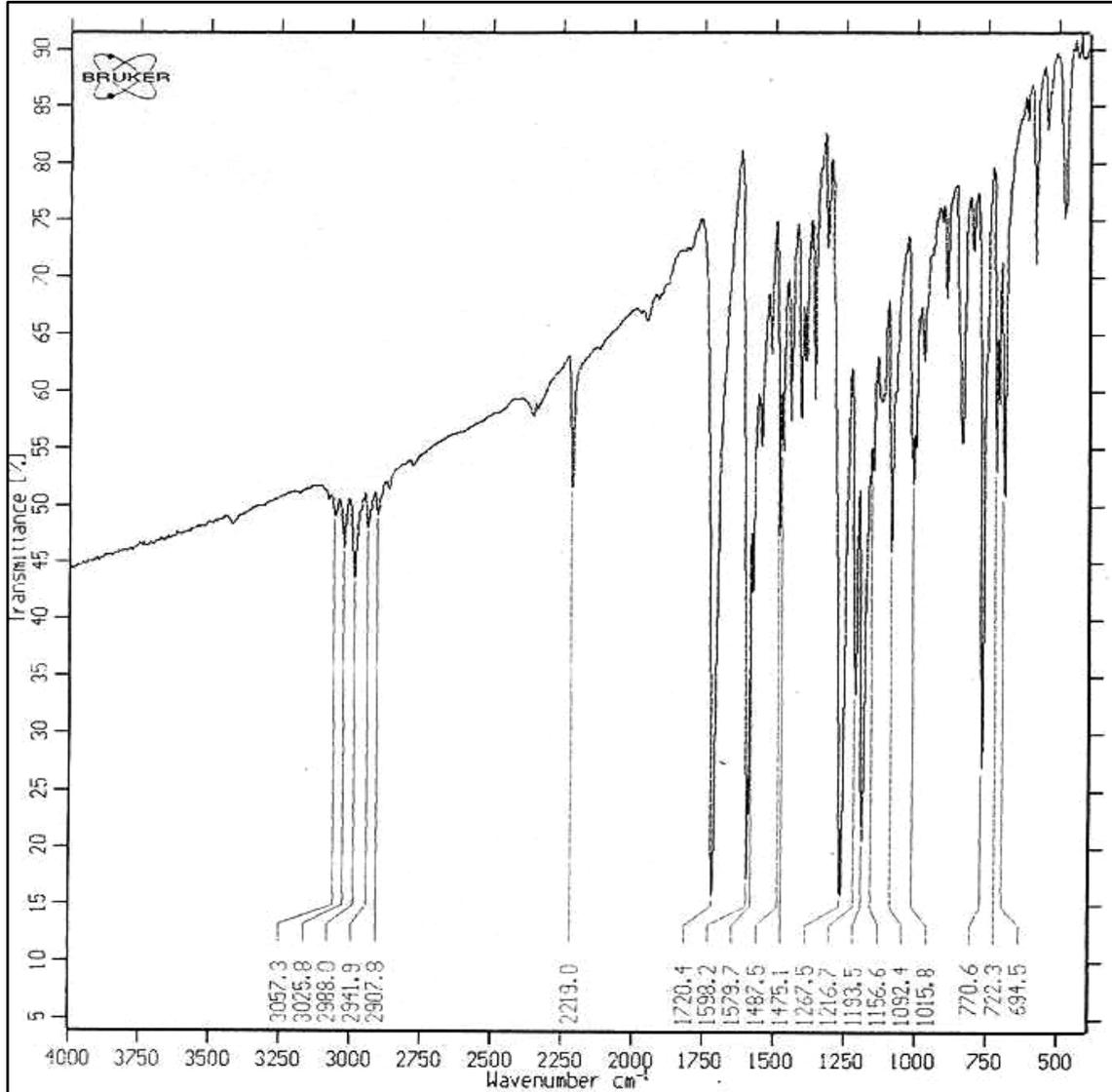
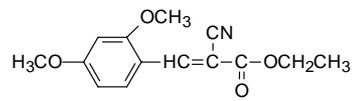


Figura 30 - Espectro de infravermelho do 3-(bifenil-4-il-metileno)-2-ciano-acrilato de etila (62c)



62d

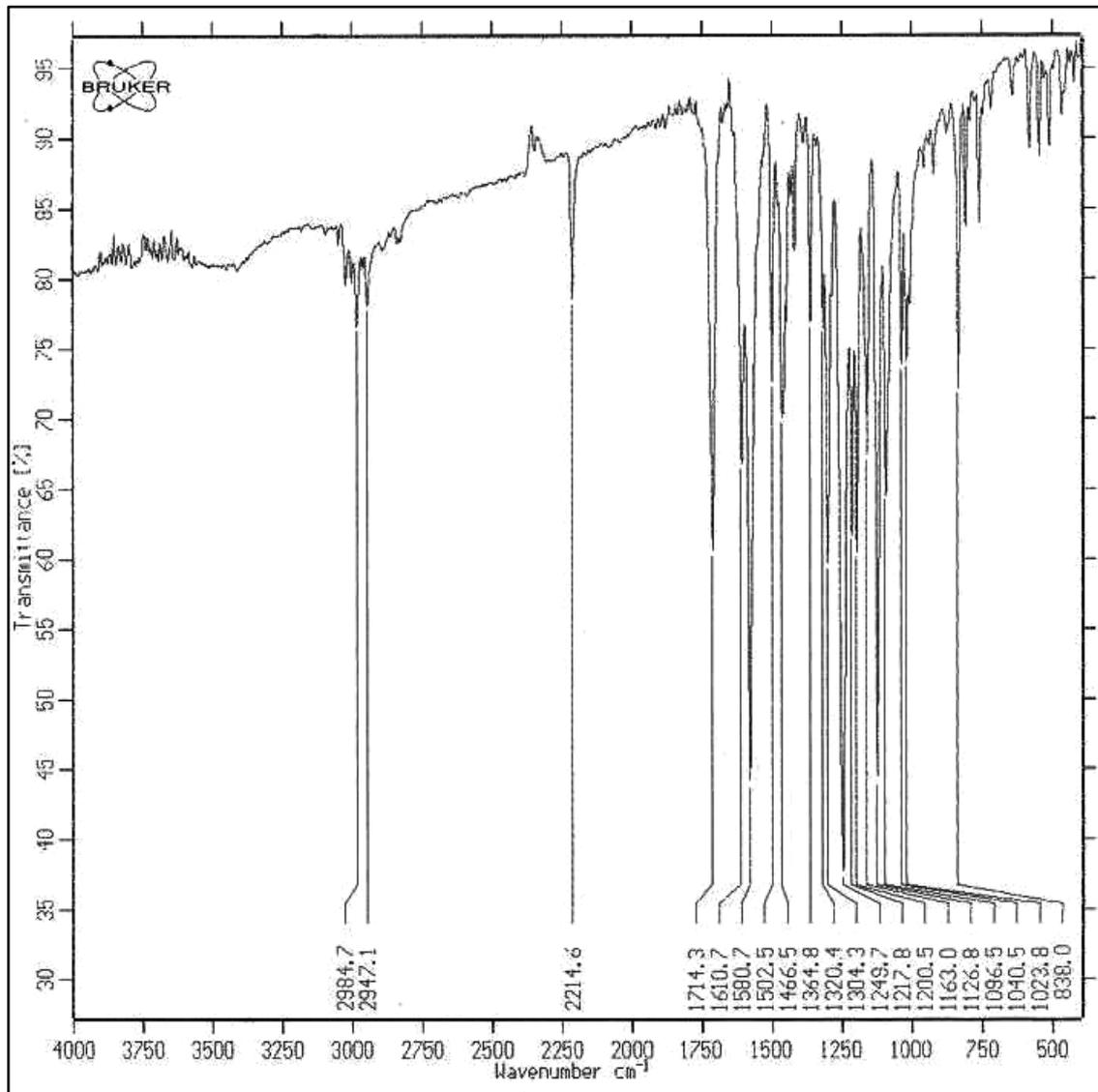
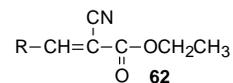


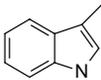
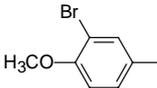
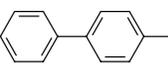
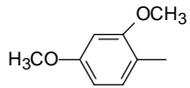
Figura 31 - Espectro de infravermelho do 2-ciano-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-acrilato de etila (**62d**)

5.5.1.2. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) permitiu verificar as absorções características dos hidrogênios presentes na estrutura dos derivados 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**). Os deslocamentos químicos (δ) dos hidrogênios presentes nos grupos CH-, CH₂-, CH₃- e anel aromático encontram-se descritos na tabela 4, e os respectivos espectros nas figuras 32-35.

Tabela 4- Deslocamento químico () dos derivados 3-aryl-2-ciano-acrilatos de etila (62a-d)



Substituintes	-CH= (s)	-CH ₂ (q) J = 7,2 Hz	CH ₃ (t) J = 7,2 Hz	NH (s)	-OCH ₃ (s)	Hidrogênios Aromáticos
 62a	8,57	4,28	1,31	12,60	-	7,99 – 7,26 (5H, m)
 62b	8,33	4,20	1,29	-	3,96	8,37 (1H, d) J = 2,39 Hz 8,15 (1H, dd) J = 8,69 Hz J = 2,39 Hz 7,35 (1H, d) J = 8,69 Hz
 62c	8,45	4,33	1,31	-	-	8,17 (2H, d) J = 8,69 Hz 7,93 (2H, d) J = 8,69 Hz 7,81 – 7,44 (5H, m)
 62d	8,51	4,28	1,28	-	3,90	8,21 (1H, d) J = 8,69 Hz 6,71 (1H, d) J = 2,09 Hz 6,78 (1H, dd) J = 8,69 Hz J = 2,09 Hz

Solvente – DMSO-d₆ - Espectrofotômetro Varian modelo Unity plus-300 MHz

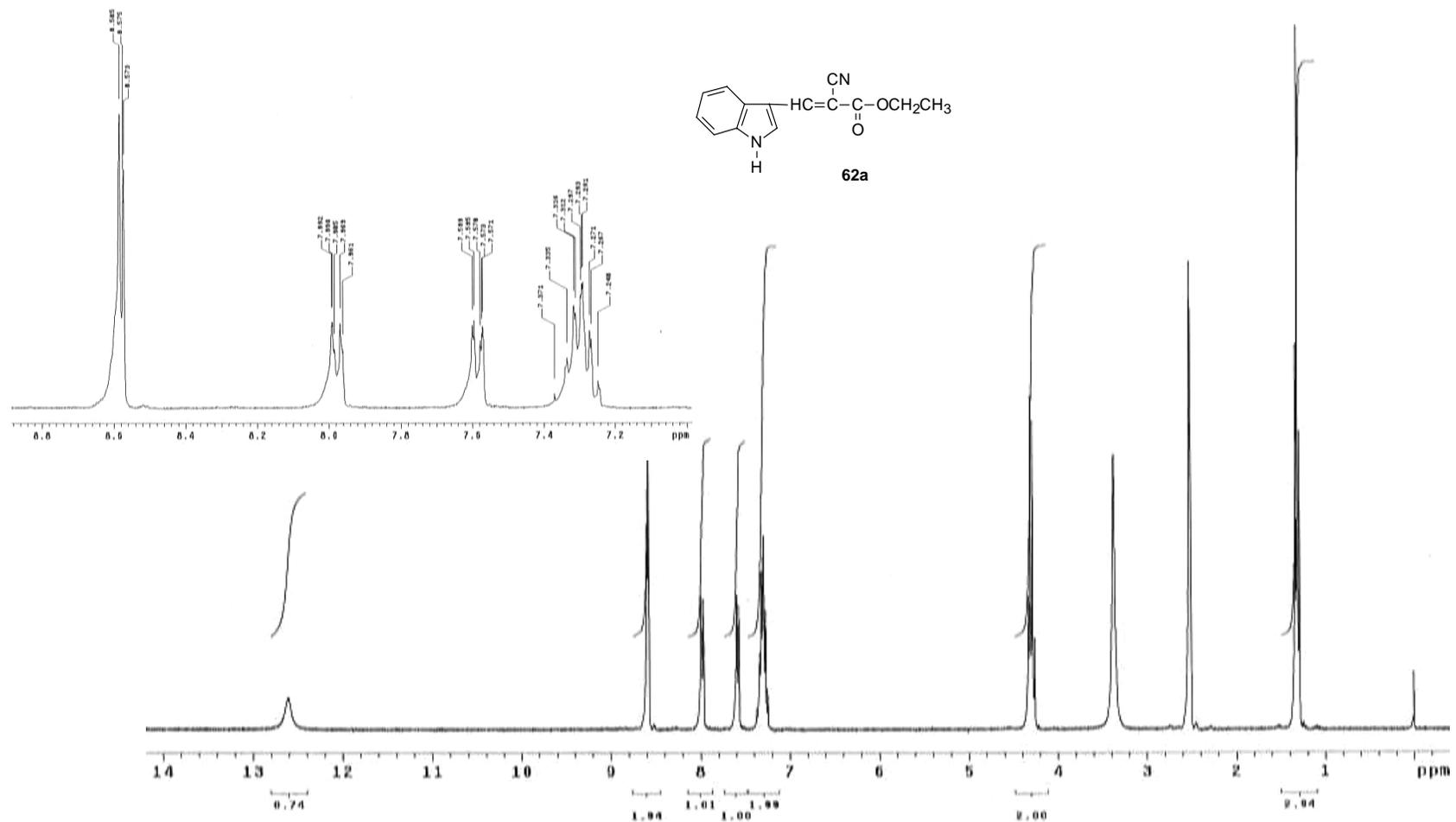


Figura 32 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 2-ciano-3-(1H-indol-3-il-metileno)-acrilato de etila (**62a**)

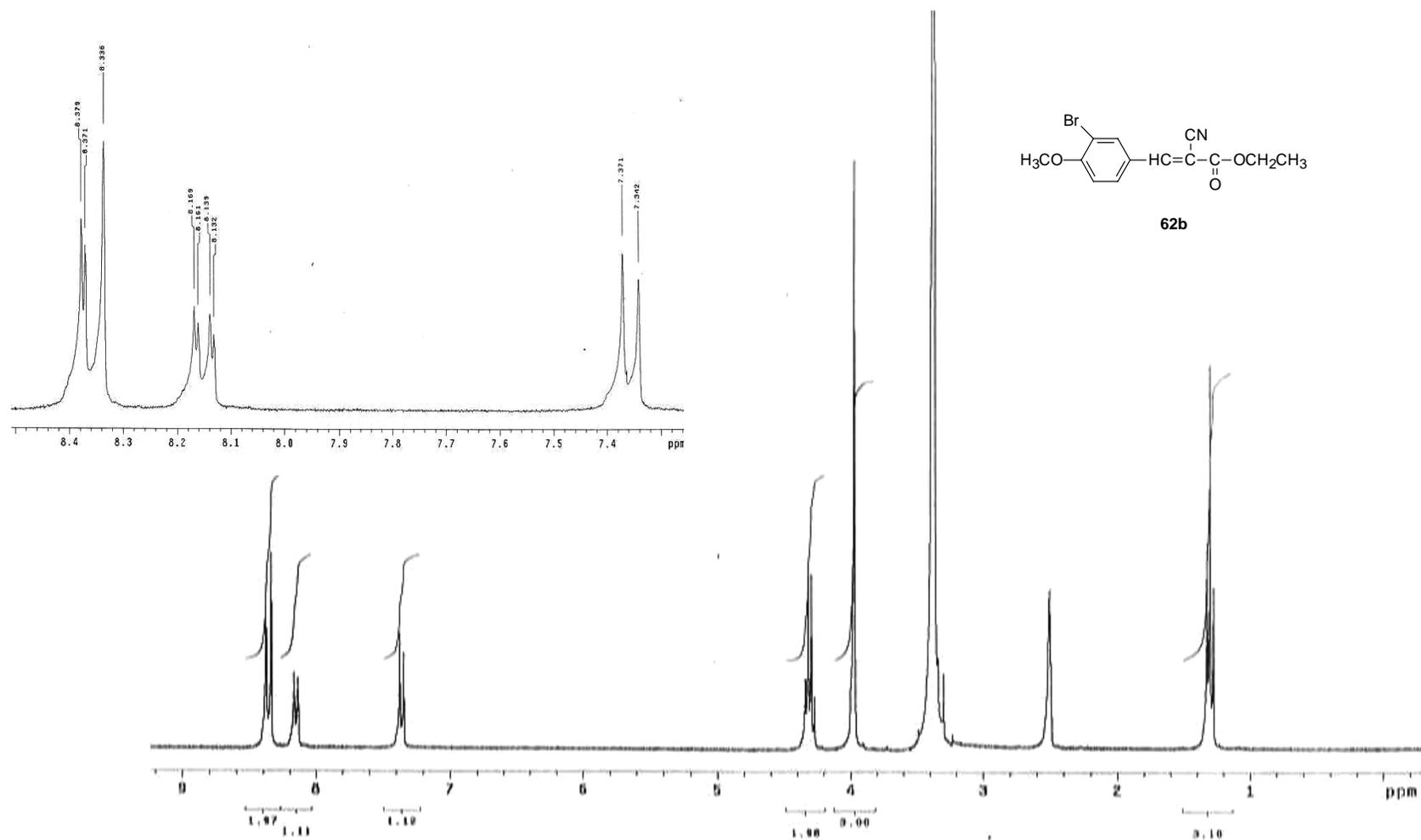


Figura 33 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-ciano-acrilato de etila (**62b**)

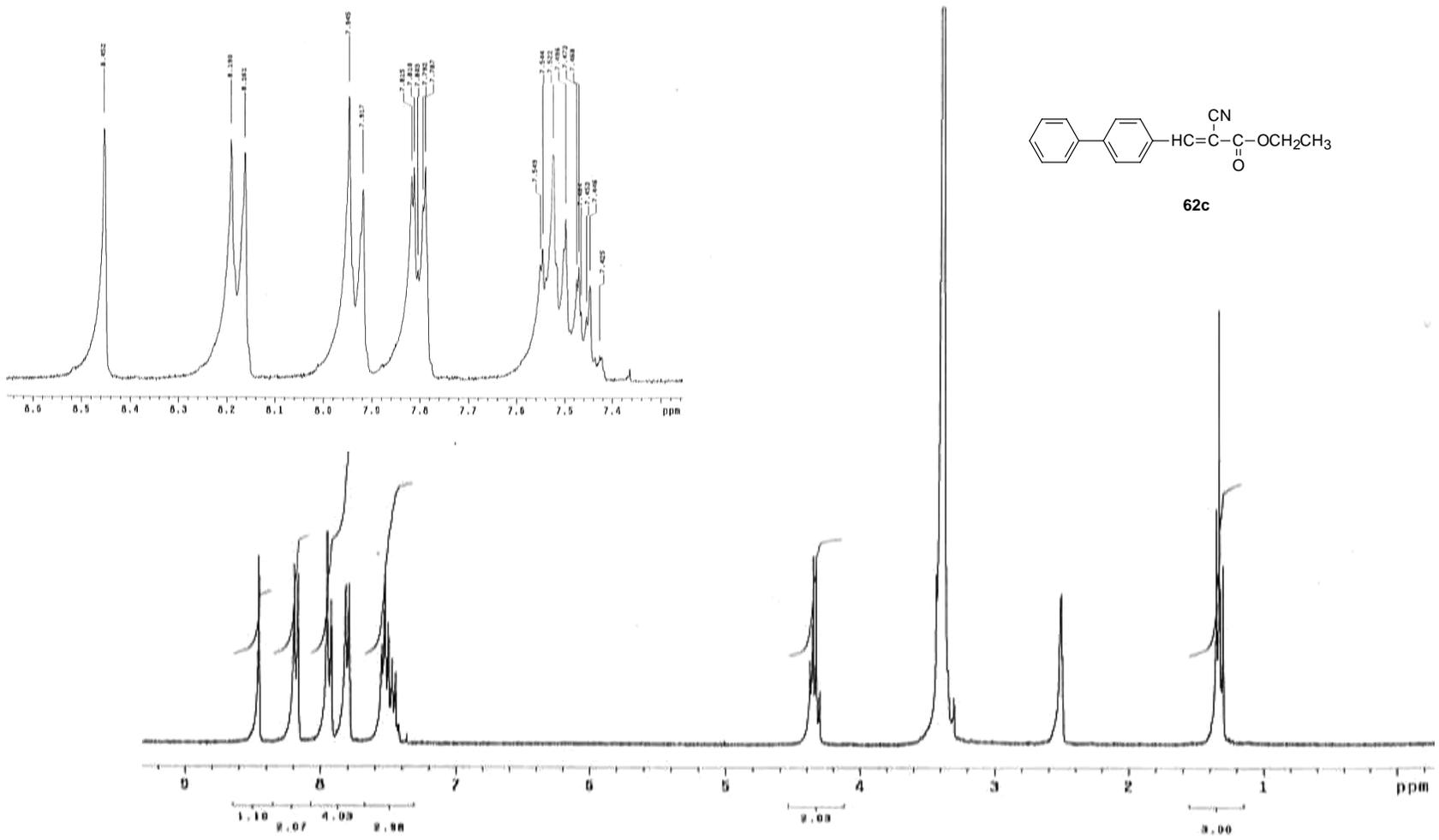


Figura 34 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 3-(bifenil-4-il-metileno)-2-ciano-acrilato de etila (62c)

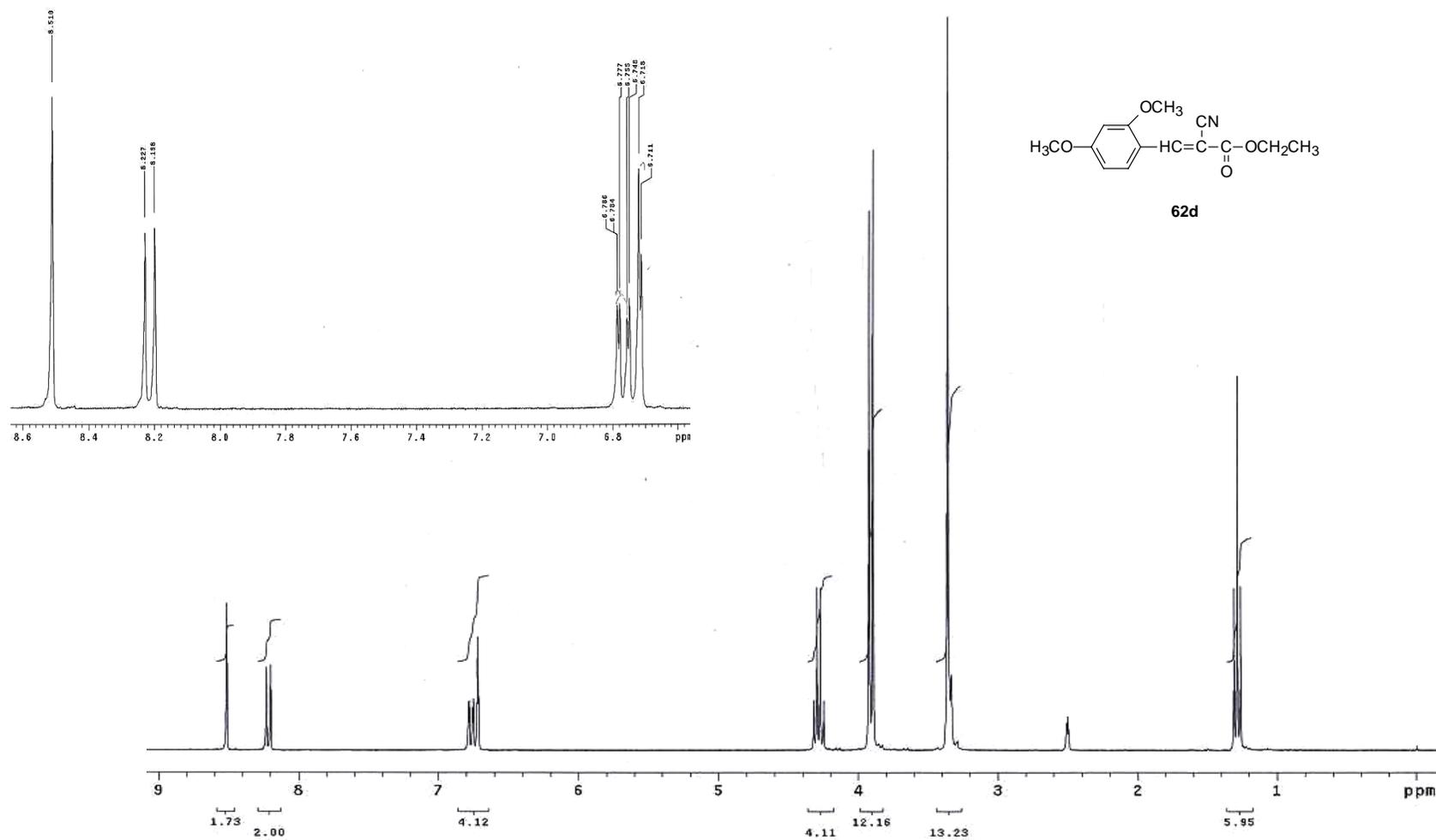
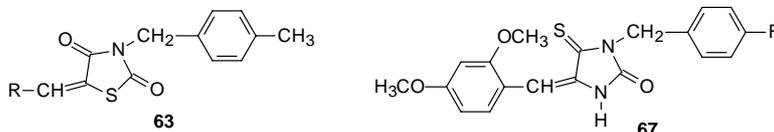


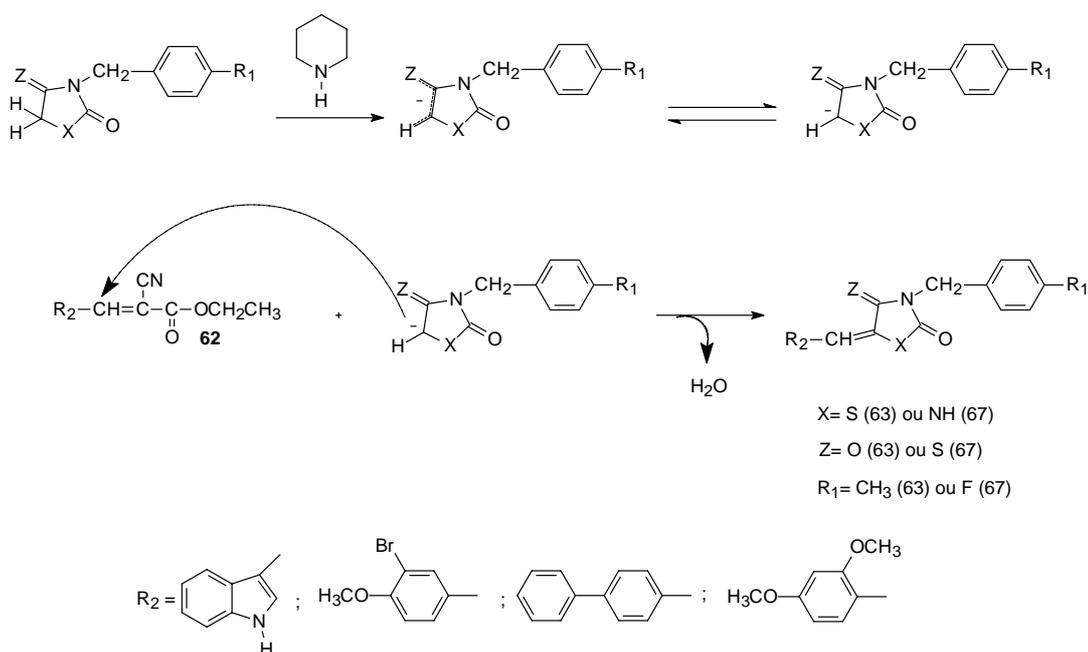
Figura 35 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 2-ciano-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-acrilato de etila (**62d**)

5.6. 5-Arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas e 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona



Os derivados das séries 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**63a-c**) e o derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-onas (**67**) foram obtidos por uma reação de adição do tipo Michael da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**) e 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**66**) com os derivados 3-aril-2-ciano-acrilatos de etila (**62a-d**), em presença de piperidina, de acordo com o método descrito por Daboun e colaboradores (1982).

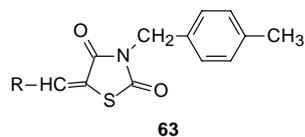
O mecanismo de reação proposto para a síntese dos derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**63a-c**) e do derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**) pode ser explicado em duas etapas. A primeira, consiste na formação do carbânion na posição 5 dos intermediários 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**) e 3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**66**). Na segunda etapa, o ataque do carbânion ao carbono β do 3-aril-2-ciano-acrilato de etila (**62a-d**) forma um intermediário, que após sua estabilização através da eliminação do éster, favorece a formação de duplas exocíclicas nos derivados 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**61**) ou 3-(4-flúor-benzil)-imidazolidin-2-ona (**65**) (Esquema 20).



Esquema 20 - Mecanismo reacional proposto para obtenção da 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (63a-c) e 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (67)

As características e a nomenclatura observadas para os novos derivados da série 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (63a-c) e 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (67) sintetizados neste trabalho encontram-se nas tabelas 5, 6 e 7.

Tabela 5 – Características dos derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas
(63a-c)



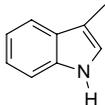
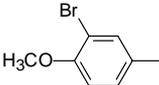
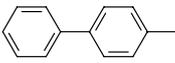
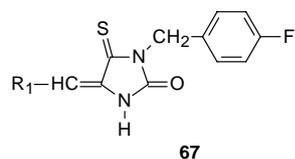
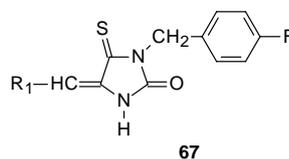
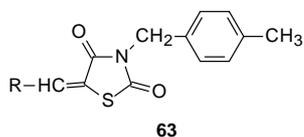
<i>Substituinte</i>	<i>Fórmula Molecular</i>	<i>Massa Molecular</i>	<i>P.F. (°C)</i>	<i>Rdt. (%)</i>	<i>Rf</i>	<i>Sistema de eluição</i>
 63a	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	348	229-231	99,02	0,48	Benz/AcOEt 95:5
 63b	C ₁₉ H ₁₆ NO ₃ BrS	417	180-181	70,97	0,65	<i>n</i> -hex/AcOEt 8:2
 63c	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂ S	385	185-185,5	75,92	0,80	<i>n</i> -hex/AcOEt 8:2

Tabela 6 – Características do derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (**67**)



<i>Substituinte</i>	<i>Fórmula Molecular</i>	<i>Massa Molecular</i>	<i>P.F. (°C)</i>	<i>Rdt. (%)</i>	<i>Rf</i>	<i>Sistema de eluição</i>
<p style="text-align: center;">67</p>	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₃ SF	372	230-233	25,35	0,55	Benz/AcOEt 9:1

Tabela 7 – Nomenclatura dos derivados da séries 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**63a-c**) e 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**)



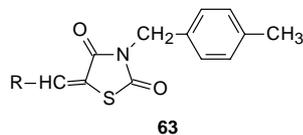
Compostos	Nomenclatura
<p style="text-align: center;">63a</p>	5-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona
<p style="text-align: center;">63b</p>	5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona
<p style="text-align: center;">63c</p>	5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona
<p style="text-align: center;">67</p>	5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona

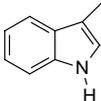
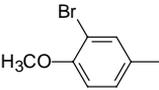
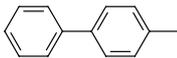
5.6.1. Análise Espectroscópica

5.6.1.1. Infravermelho

Através da espectroscopia no infravermelho, aqui ilustrados nas figuras 36-38 para os derivados da série 5-arylideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a-c**) e na figura 39 para o derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**), verificaram-se as bandas de absorção características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados. Observou-se as freqüências de absorção referentes a C=O (1726 a 1741 cm^{-1} e 1664 a 1689 cm^{-1}), C=S (1463 a 1510 cm^{-1}) e C=C (1509 a 1600 cm^{-1}). O derivado 5-(1*H*-indol-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**) apresenta uma freqüência de absorção do NH em 3406 cm^{-1} , já o derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**) apresenta uma freqüência de absorção do grupamento NH variando entre 3215 a 3230 cm^{-1} (Tabelas 8 e 9).

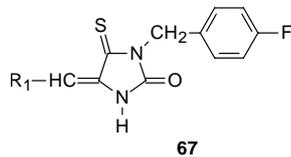
Tabela 8 – Frequências de absorção no infravermelho dos derivados 5-aryliden-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**63a-c**) (cm^{-1})



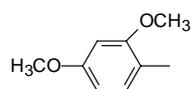
Substituintes	NH	-CH=	C=O ₍₂₎	C=O ₍₄₎
 63a	3406	1595	1727	1664
 63b	-	1589	1741	1689
 63c	-	1600	1731	1679

Pastilhas de KBr - Espectrofotômetro FTIR Bruker, modelo IFS66

Tabela 9 – Frequências de absorção no infravermelho do derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (**67**) (cm^{-1})



Substituintes	NH	HC=	C=O	C=S
---------------	----	-----	-----	-----



3230

1602

1736

1463

67a

Pastilhas de KBr - Espectrofotômetro FTIR Bruker, modelo IFS66

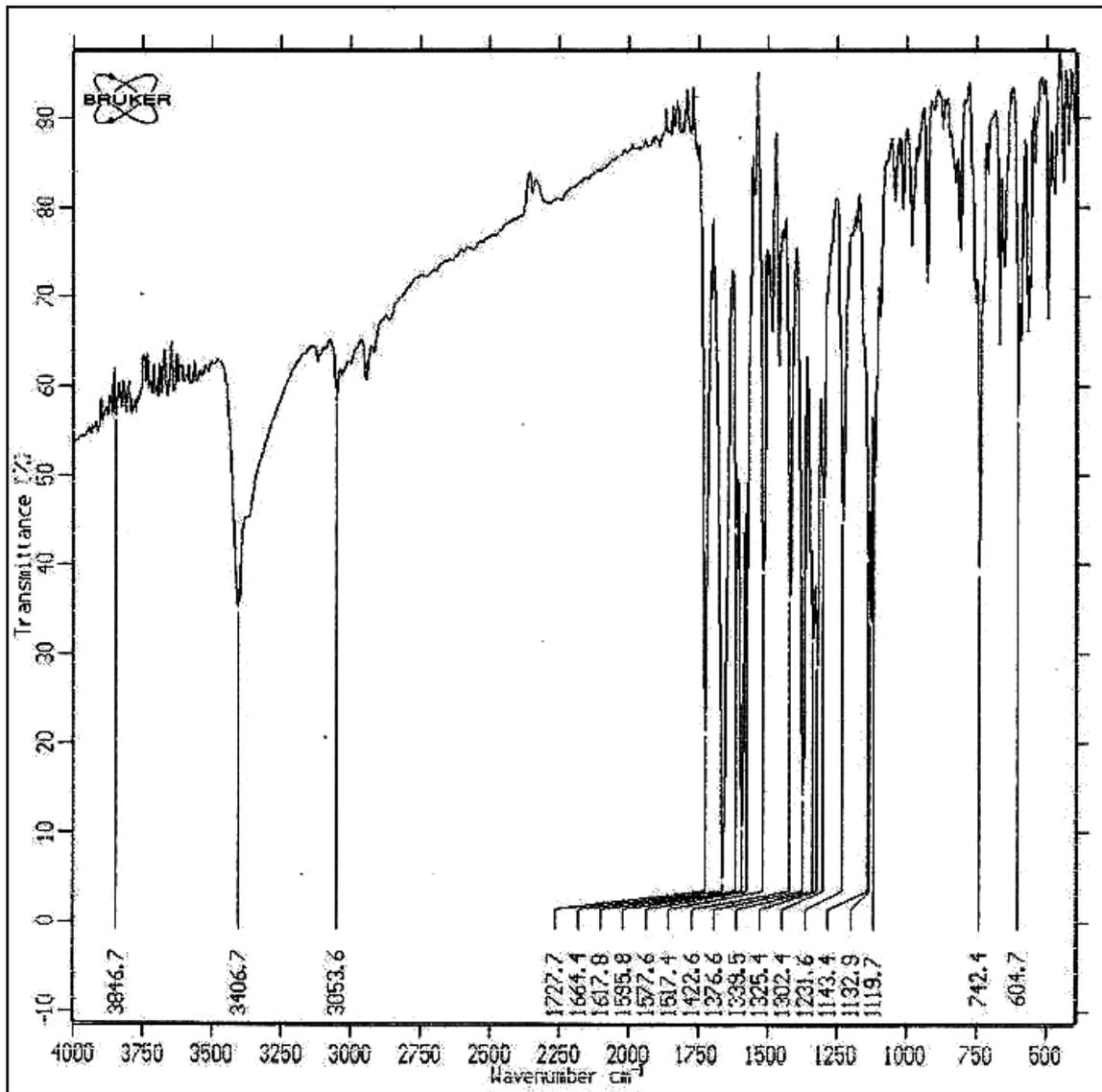
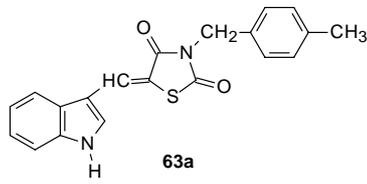
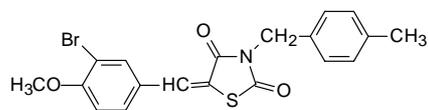


Figura 36 - Espectro de infravermelho do
5-(1H-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**)



63b

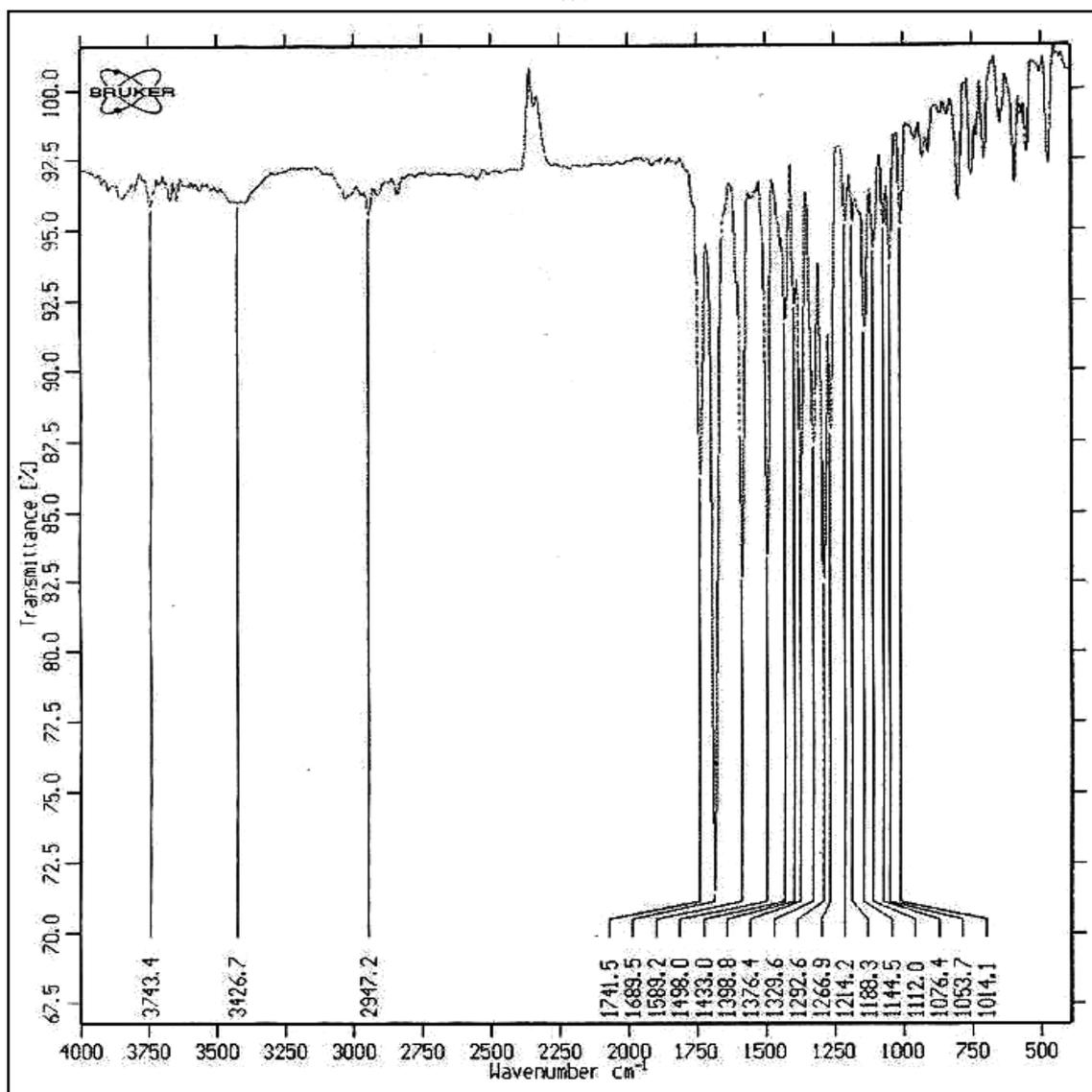
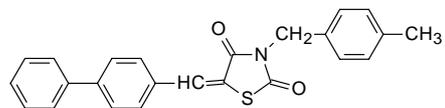


Figura 37 - Espectro de infravermelho do

5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**)



63c

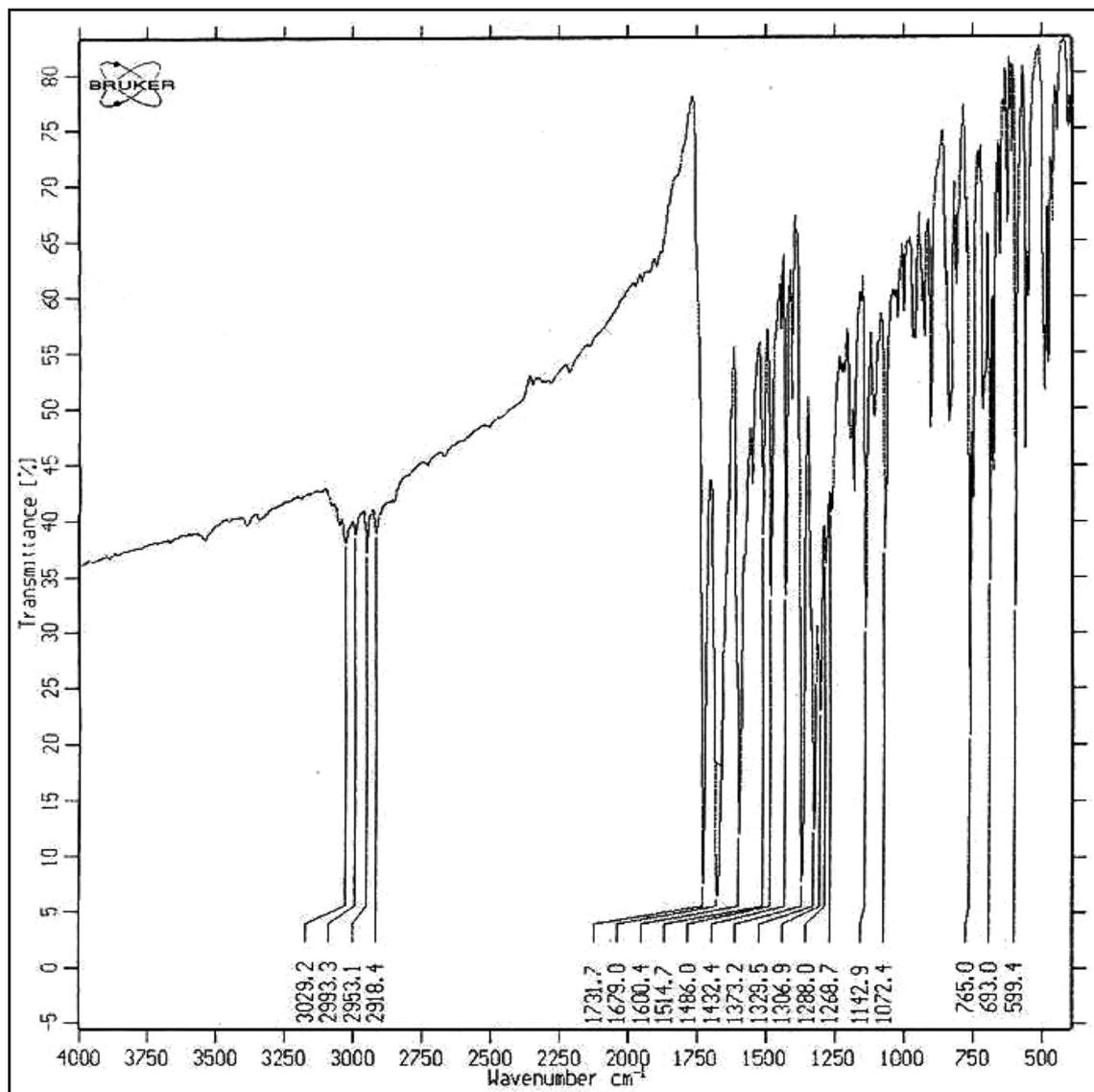


Figura 38 - Espectro de infravermelho do

5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**)

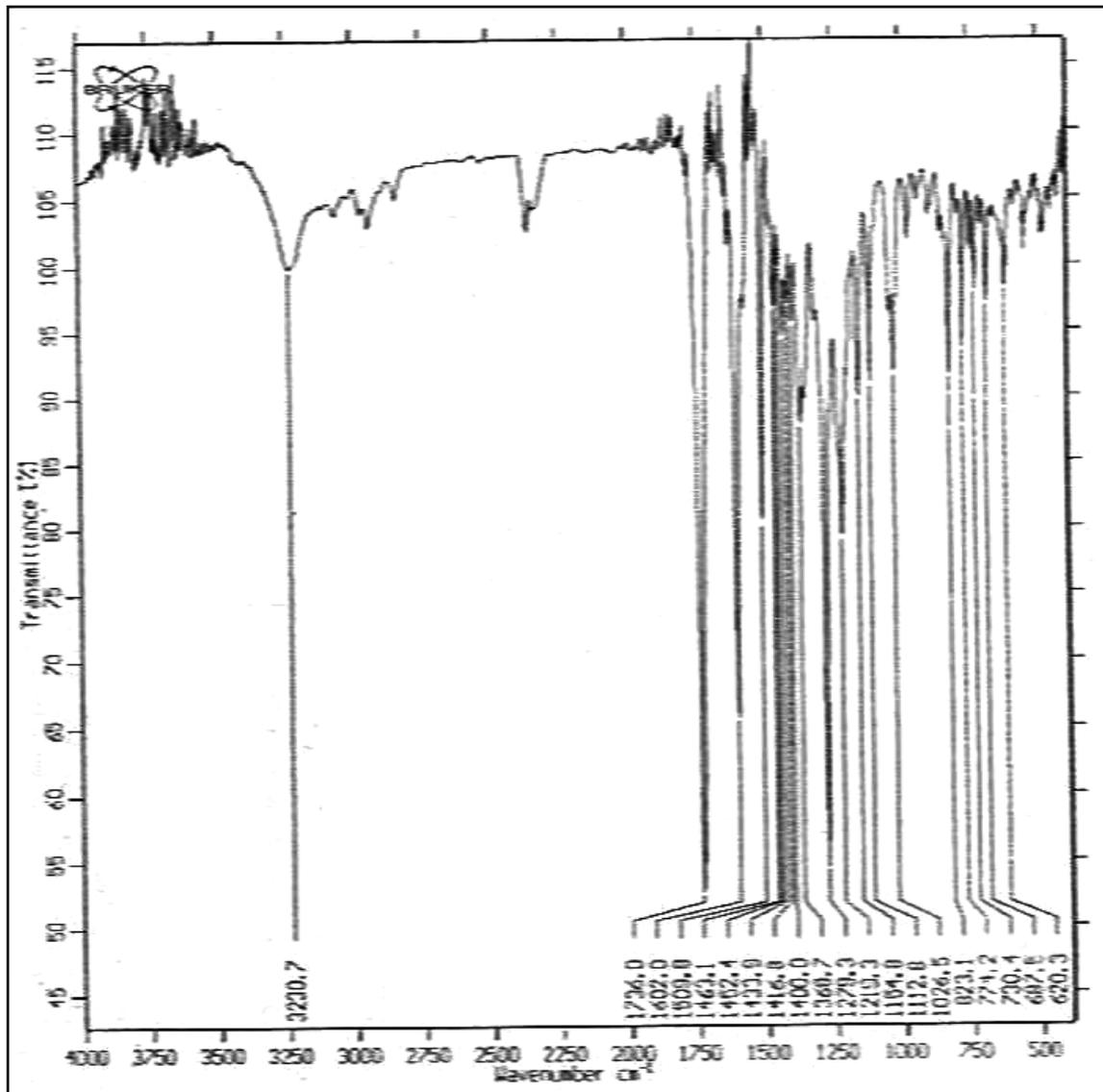
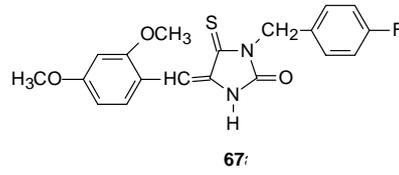
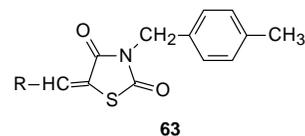


Figura 39 - Espectro de infravermelho do
5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (67)

5.6.1.2. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) permitiu confirmar as estruturas dos derivados sintetizados na série 5-arylideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a-c**) e do derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (**67**). Foram verificados os picos característicos dos hidrogênios presentes nos grupos CH=, CH₂, CH₃, OCH₃, NH e no anel aromático. Nas tabelas 10 e 11 encontram-se expressos, em ppm, os deslocamentos químicos observados para estes compostos. As figuras 40-43 ilustram os espectros dos derivados sintetizados.

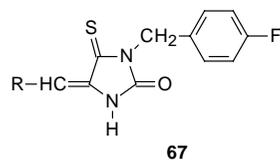
Tabela 10- Deslocamento químico (δ) dos derivados 5-arylideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**63a-c**)



Substituintes	-CH=	CH ₂	NH	OCH ₃	CH ₃	Hidrogênios Benzílicos	Hidrogênios Benzilidênicos
	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)		
 63a	7,82	4,79	9,09	-	2,27	7,92 (2H, d) J = 7,79 Hz 7,51 (2H, d) J = 7,79 Hz	7,29 – 7,14 (5H, m)
 63b	7,92	4,78	-	3,92	2,26	7,19 (2H, d) J = 8,10 Hz 7,15 (2H, d) J = 8,39 Hz	7,90 (1H, d) J = 2,39 Hz 7,63 (1H, dd) J = 2,39 Hz J = 8,99 Hz 7,29 (1H, d) J = 8,99 Hz
 63c	8,01	4,80	-	-	2,27	7,21 (2H, d) J = 8,10 Hz 7,16 (2H, d) J = 8,39 HZ	7,87 (2H, d) J = 8,40 Hz 7,76 (2H, d) J = 8,40 Hz 7,75 – 7,72 (2H, m) 7,53 – 7,42 (3H, m)

Solvente – DMSO-d₆ - Espectrofotômetro Varian modelo Unity plus-300 MHz

Tabela 11- Deslocamento químico (δ) do derivado 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (**67**)



Substituintes	-CH=	-CH ₂	NH	-OCH ₃	-OCH ₃	Hidrogênios Benzílicos	Hidrogênios Benzilidênicos
	(s)	(s)	(s)	(s)	(s)	7,36 – 7,41 (m, 2H) 7,13 – 7,19 (m, 2H)	6,62 (1H, dd) J = 6,29 Hz J = 2,69 Hz 6,61 (1H, d) J = 6,29 Hz 6,58 (1H, d) J = 2,69 Hz

Solvente – DMSO-d₆ - Espectrofotômetro Varian modelo Unity plus-300 MHz

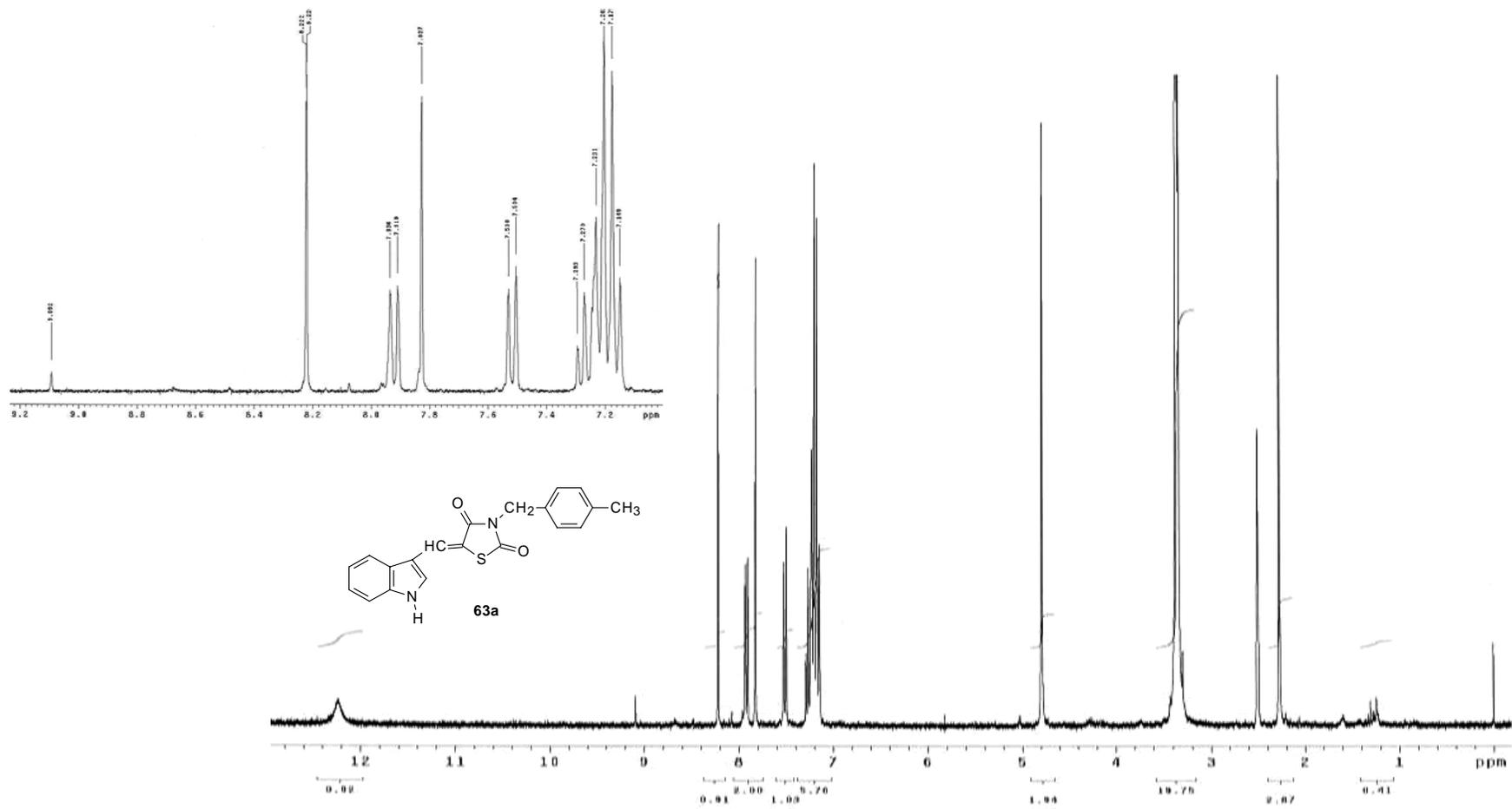


Figura 40 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 5-(1H-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**)

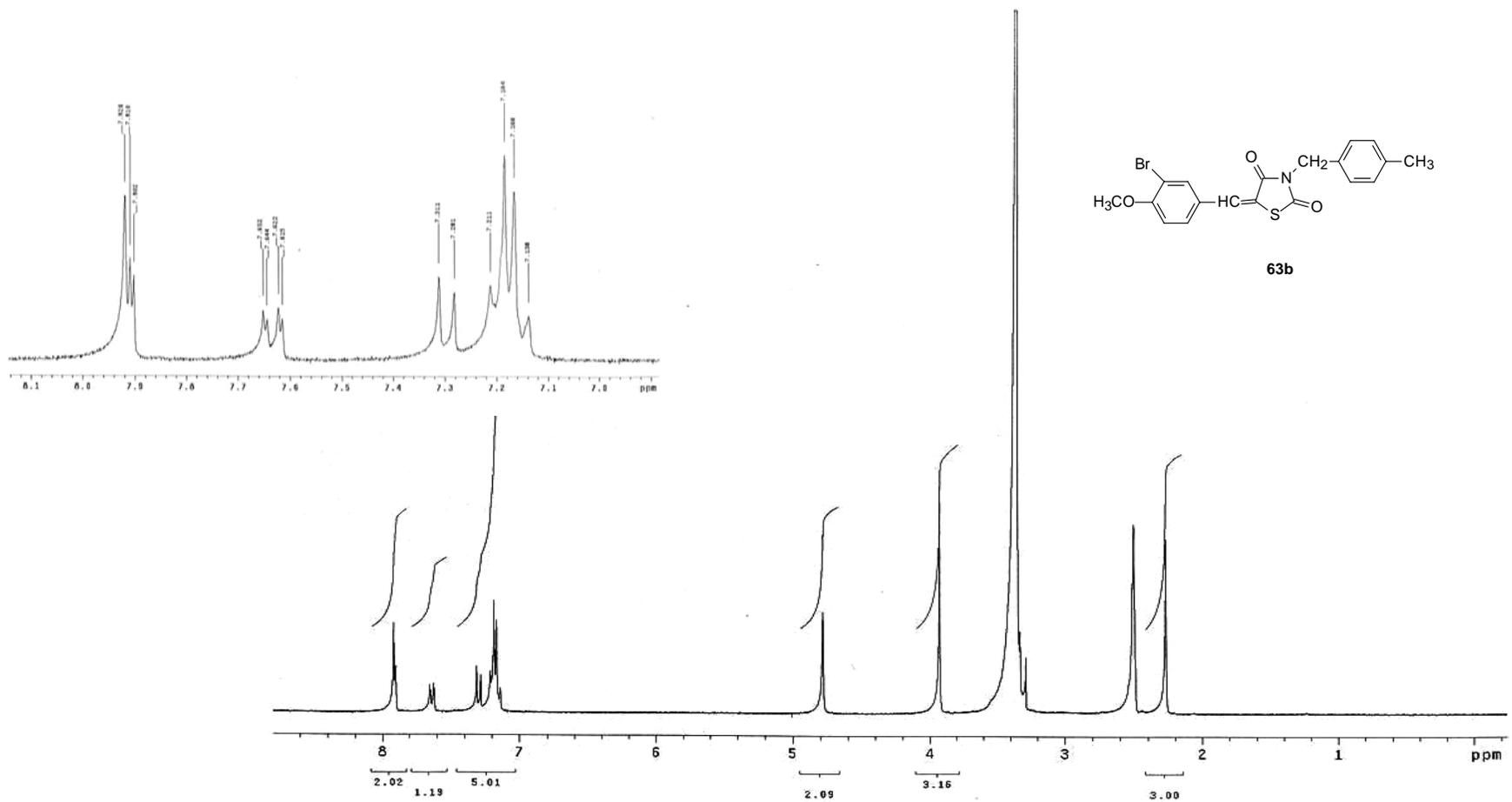


Figura 41 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**)

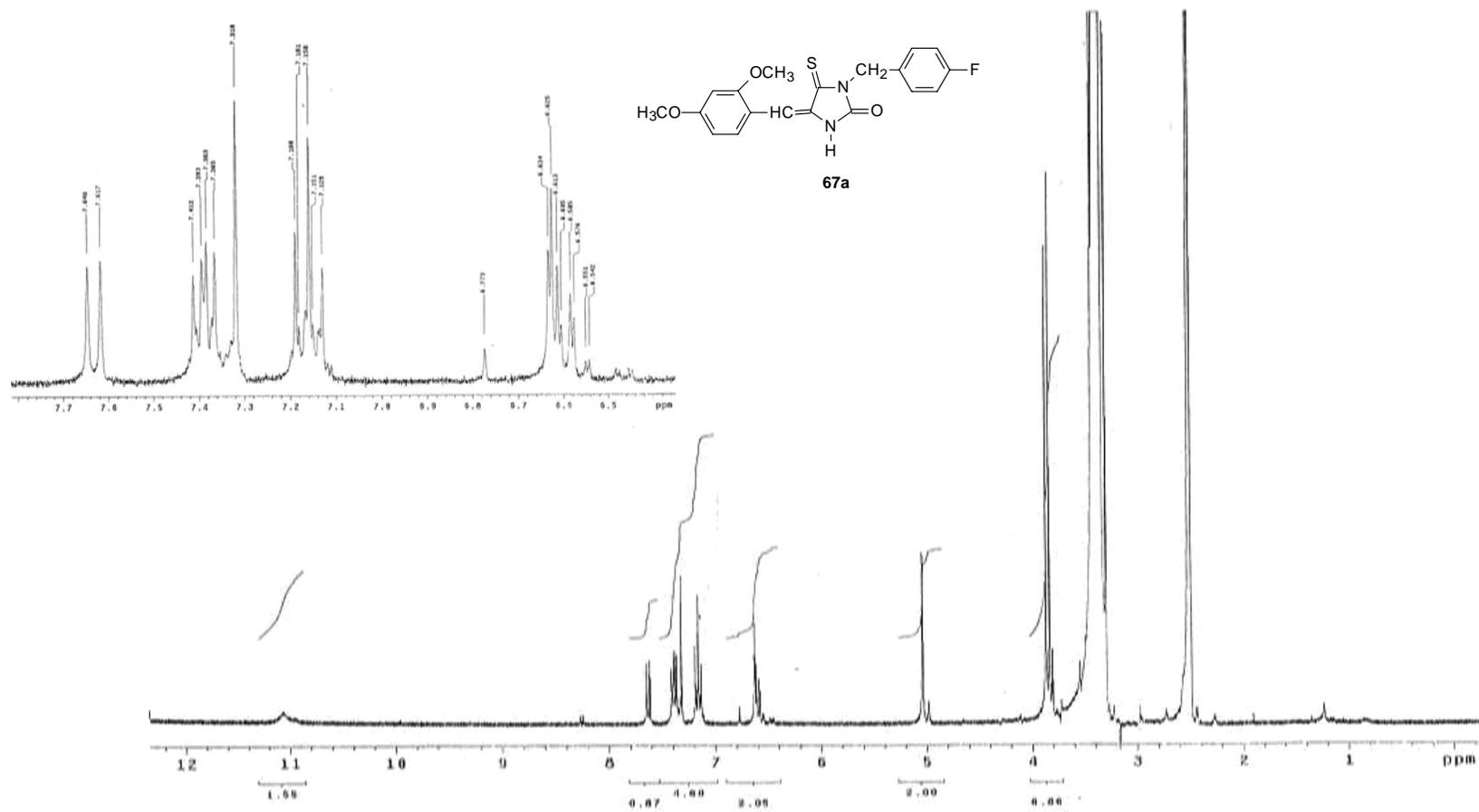


Figura 42 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**)

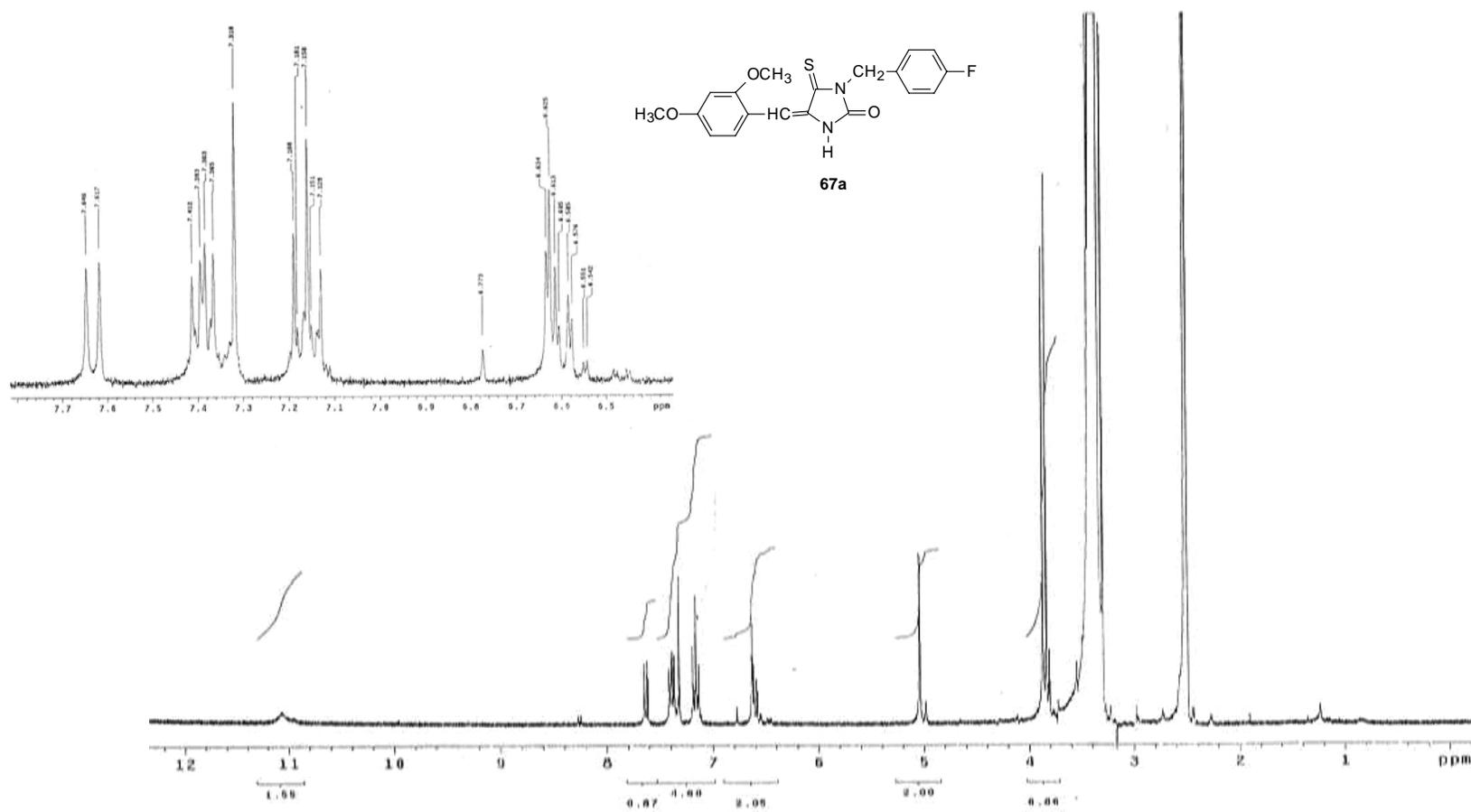


Figura 43 – Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxi-imidazolidin-2-ona (**67**)

ESTUDO BIOLÓGICO



6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

6.1. MATERIAL

6.1.1. ANIMAIS

Nos ensaios para avaliação da atividade antiinflamatória a amostra foi composta por 30 ratos (*Rattus norvegicus albinus*) adultos de ambos os sexos, com peso variando entre 153-281 g, provenientes do Biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco.

As condições estabelecidas para os animais foram as seguintes: manutenção em gaiolas apropriadas; número máximo de 10 animais por gaiola; animais separados por sexo; fotoperíodo de 12 horas; temperatura ambiente 25 ± 3 °C; minimização de ruídos; ração sólida; água “*ad libitum*”; observação por um período mínimo de 48 horas antes do início dos ensaios.

6.1.2. GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram subdivididos em 3 grupos distintos composto por 3 animais machos e 3 animais fêmeas, escolhidos de forma aleatória e mantidos em gaiolas separadas de acordo com o sexo. Cada grupo de animais recebeu uma dose pré-estabelecida de 50 mg/Kg de cada novo composto tiazolidínico.

6.1.3. COMPOSTOS TIAZOLIDÍNICOS

Os novos compostos testados foram da série 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**63a-c**):

- 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**)
- 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**)
- 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**)

6.2. METODOLOGIA

A determinação da atividade antiinflamatória foi avaliada através do teste de edema de pata de rato induzido por carragenina, segundo a técnica preconizada por Winter, Risley e Nuss (1962). Todos os compostos foram administrados por via oral, após jejum de 12 horas e água “*ad libitum*”, obedecendo o seguinte protocolo: no primeiro grupo de animais, administrou-se o composto 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**) (50 mg/Kg); no segundo grupo, o composto 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**) (50 mg/Kg); no terceiro grupo, o composto 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**) (50 mg/Kg); no quarto grupo, a indometacina (10 mg/Kg), droga antiinflamatória não-esteroidal utilizada como padrão no teste; os animais do quinto grupo receberam apenas o veículo - carboximetilcelulose 0,5 %. Uma hora após a administração oral dos compostos, foi injetado 0,1 mL carragenina 1 % na região subplantar da pata traseira direita de cada animal. O volume da pata foi medido imediatamente após a injeção da carragenina (tempo zero), e

nas 4 horas seguintes, em intervalos constantes de 1 hora. Por meio de um plestismômetro, foi registrado o deslocamento da água após a imersão da pata do animal. Os resultados da ação supressiva das drogas foram expressos em percentual de inibição do edema de acordo com a fórmula $T_w \% = (1 - V_t/V_c) \times 100$ (KERHARO; ADAMS, 1974), onde $T_w \%$ representa percentual de inibição do edema, V_t e V_c representam a média dos volumes das patas nos grupos tratados e controle, respectivamente. Os dados obtidos foram expressos em média \pm SEM (desvio padrão) por número de animais. A comparação estatística entre os grupos foi avaliada através da aplicação do teste “t” de Student pareado, considerando-se significantes valores de $p < 0,05$.

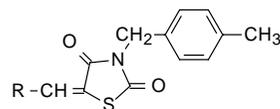
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os derivados da série 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona sintetizados, ou seja, a 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**), a 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**) e a 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**), foram avaliados para a atividade antiinflamatória contra o edema de pata de rato induzido por carragenina, na dose de 50 mg/kg administrada por via oral.

De acordo com os resultados obtidos no modelo *in vivo*, os 3 compostos testados apresentaram ação antiinflamatória significativa ($p < 0,05$) no decorrer das 5 horas do experimento quando comparados ao grupo controle; foi observado um percentual de inibição do edema de 25,49 % para a 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**), 27,45 % para a 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**) e 28,43 % para a 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**) (Tabela 12). Embora não se tenha observado diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os compostos no tempo total de 5 horas, os compostos 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**) e 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**) apresentaram um perfil farmacológico semelhante a indometacina, droga antiinflamatória não esteroideal utilizada como padrão. Já o derivado 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**), apresentou um pico máximo de inibição (45,45 %) na primeira hora após a injeção da carragenina, fase rápida

do edema, caracterizada pela liberação de histamina e serotonina (Tabela 13 e Gráfico 1) (VINEGAR *et al.*, 1969; DI ROSA; GIROUND; WILLOUGHBY, 1971). Esta diferença está relacionada a estrutura química destes compostos, uma vez que, a 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**) possui na posição 5 do núcleo tiazolidínico um grupamento indólico, enquanto que a 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**) apresenta como substituintes no grupo benzilênico um grupamento metoxila em posição *para* e um átomo de bromo em posição *meta*, e a 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**), um grupamento fenil em posição *para* no grupo benzilênico. Os resultados obtidos, apesar de não fornecerem informações conclusivas sobre a significância das variações de inibição dos edemas, nem tampouco sobre o mecanismo de ação farmacológico dos compostos estudados, indicam que derivados tiazolidínicos apresentam um importante perfil antiinflamatório de edema de pata induzido por carragenina, sugerindo para trabalhos futuros e ensaios de outros análogos estruturais, assim como a aplicação de método específico para a determinação da dose eficaz (DE₅₀).

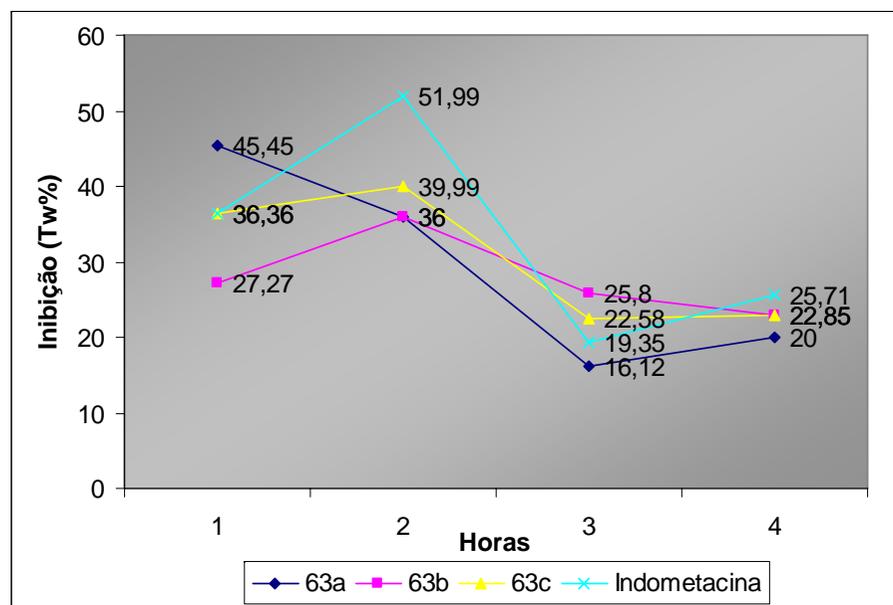
TABELA 12 – Percentuais de inibição do edema de pata de ratos (Tw%) induzido por carragenina (1%) dos derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a-c**) e da indometacina (vo) observados nas horas seguintes após a administração da carragenina no ensaio com duração de 5 horas.



Composto R	Dose (mg/Kg)	(Tw%)				Tw%
		1h	2h	3h	4h	
 63a	50	45,45	36,00	16,12	20,00	25.49
 63b	50	27,27	36,00	25,80	22,85	27.45
 63c	50	36,36	39,99	22,58	22,85	28.43
Indometacina	10	36,36	51,99	19,35	25,71	31.37

Cada valor representa o percentual de inibição do edema do resultado de 6 animais.

GRÁFICO 1 - Cinética de inibição do edema de pata de ratos (Tw %), durante 4 horas, dos derivados 5-arylideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (63a-c) induzido por carragenina (1 %).



CONCLUSÕES

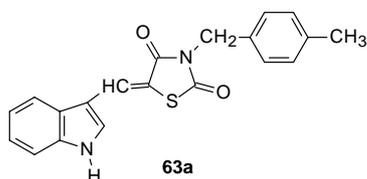


8. CONCLUSÕES

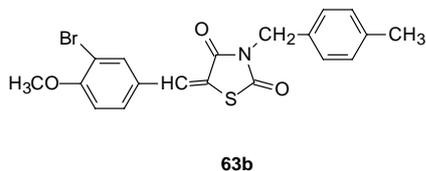
Considerando a importância na busca de novos derivados tiazolidinínicos e imidazolidínicos biologicamente ativos objetivamos contribuir na terapêutica, assim sendo, os resultados obtidos neste trabalho conduzem as seguintes conclusões:

1. Realizamos a síntese de quatro novos compostos.

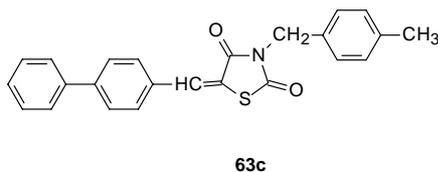
Três derivados da série 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona:



- 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63a**);

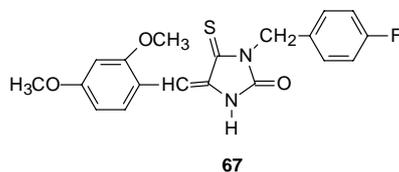


- 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63b**);



- 5-(bifenil-4-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**63c**).

E um derivado 5-benzilideno-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona:



- 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona
(67);

2. A estrutura química dos compostos sintetizados foram comprovadas através da espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

3. Apenas os compostos sintetizados da série 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)tiiazolidina-2,4-diona (**63a-c**) tiveram sua atividade antiinflamatória avaliada através do método de indução do edema de pata com a carragenina em ratos Wistar, onde foi observada para os derivados 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiiazolidina-2,4-diona (**63a-c**) valores percentuais de inibição variando entre 25,49 a 28,43 % em relação ao grupo controle. A indometacina, droga padrão, apresentou neste estudo um percentual de inibição de 31,37 %.

9. PERSPECTIVAS

A possibilidade de complementação e aprofundamento dos conhecimentos adquiridos com este trabalho, visam a síntese de novos compostos tiazolidínicos e imidazolidínicos, além de um estudo completo de sua provável atividade antiinflamatória, tais conclusões são de fundamental importância para o prosseguimento desta pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ANDRES, C. J.; BRONSON, J. J.; D'ANDREA, S. V.; DESHPANDE, M. S.; FALK, P. J.; GRANT-YOUNG, K. A.; HARTE, W. E.; HO, H.; MISCO, P. F.; ROBERTSON, J. G.; STOCK, D.; SUN, Y.; WALSH, A. W. 4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB. **Bioor. Med. Chem. Lett.**, v. 10, p. 715-717, 2000.

BARRECA M. L.; CHIMIRRI, A.; DE LUCA, L.; MONFORTE, A.; MONFORTE, P.; RAO, A.; ZAPPALÀ, M.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E.; PANNECOUQUE, C.; WITVROUW, M. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. **Bioor. Med. Chem. Lett.**, v. 11, p. 1793-1796, 2001.

BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**, v. 25, n. 6B, p. 1172-1180, 2002.

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

BOEIJEN, A.; KRUIJTZER, J. A. W.; LISKAMP, R. M. J. Combinatorial chemistry of hydantoins. **Bioor. Med. Chem. Lett.**, v. 8, p. 2375-2380, 1998.

BRANDÃO, S.S.F.; GUARDA, V.L.; PITTA, I.R.; CHANTEGREL, J.; PERRISSIN, M.; SOUZA, V.M.; GALDINO, S.L.; THOMASSON, F.; LIMA, M.C.A.; LEITE, L.F.C.C.; LUU-DUC, C. Synthesis and structural study of substituted arylideneimidazolidines and arylidenebenzothiazines. **Boll. Chim. Farmac.**, v. 139, n. 2, p. 54-58, 2000.

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 arylidène-thiazolidines substituées. **Ann. Pharmaceutiques Françaises**, v. 55, n. 5, p. 206-211, 1997.

CASTELAR, G. **Sobre o reumatismo**. Disponível em <http://www.reumatorj.com.br/reumatismo/>. Acesso em: 07/03/2003

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.

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

DEVLIN, T. M. **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. São Paulo: Editora Edgard Blucher, p. 357-361, 1998.

DI ROSA, M.; GIROUND, J. P.; WILLOUGHBY, D.A. Studies on the mediators of acute inflammatory response induced in rat different sites by carrageenin and turpentine. **J. Path. Boct.**, v. 104, p.5-29, 1971.

GOEL, B.; RAM, T.; TYAGI, R.; BANSAL, E.; KUMAR, A.; MUKHERJEE, D.; SINHA, J. N. 2-Substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential anti-inflammatory agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 34, p. 265-269, 1999.

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*: Chemical Abstract, v. 67, p. 116869c.

HABIB, N. S.; RIDA, S. M.; BADAWEY, E. A. M.; FAHMY, H. T. Y.; GHOZLAN, H. A. Synthesis and antimicrobial activity of rhodanine derivatives. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 32, p. 759-762, 1997.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W.;
GILMAN, A. G. **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da
Terapêutica**. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 9^a edição, 1996, p.
450-456 / 478-479.

HARY, U.; ROETTIG, U.; PALL, M. Efficient synthesis of 3-(4,5-dihydro-1*H*-
imidazole-2-yl)-1*H*-indoles. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 5187-5189, 2001.

HEINTZ, Ann., v. 136, p. 233, 1865. *In*: ELDERFIELD, R.C. **Heterocyclic
compound**, London: John Wiley & Sons, v. 5, 1957, 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.

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

KERBARO, J.; ADAMS, J.G. La pharmacopée Sénégalaise traditionnelle. *In*:
Plantes médicinales et Toxiques, v. 1, Ed. Vigot Freres, Paris, 1974, p. 1011.

KIEC-KONONOWICZ, K.; SZYMANSKA, E. Antimycobacterial activity of 5-
arylidene derivatives of hydantoin. **II Farmaco**, v. 57, p. 909-916, 2002.

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.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1988, p. 181-186.

KUÇUKGUZEL, S. G.; ORUÇ, E. E.; ROLLAS, S.; SAHIN, F.; OZBEK, A. Synthesis, characterization and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 37, p. 197-206, 2002.

KULINSKI, T.; TKACZYNSKI, T. Synthesis of new 1-phenyl-3-[(4-phenylpiperazinyl-1)-methyl]imidazolidine-2-thione derivatives, **Eur. J. Pharm. Sciences**, v. 4, s. 1, p. S111, 1996.

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-aryloxy-thiazolidones and related compounds. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 22, p. 485-489, 1987.

LEVAL, X.; DELARGE, J.; SOMERS, F.; TULLIO, P.; HENROTIN, Y.; PIROTTE, B.; DOGNÉ, J.M. Recent advances in inducible acycloxygenase (COX-2) inhibition. **Curr. Med. Chem.**, v. 7, p. 1041-1062, 2000.

LIMA, J.G.; PERRISSIN, M.; CHANTEGREL, J.; LUU-DUC, C.; ROUSSEAU, A.; NARCISSE, G. Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenacyl-5-benzylidene-thiazolidine-2,4-diones. **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, v. 44, n. 7, p. 831-834, 1994.

LO, CHIEN-PEN; SHROPSHIRE, E. Y.; CROXALL, W. J. 5-Aralkylidene-3-isobutyl-2,4-thiazolidinediones. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 75, p. 4845-4846, 1953.

LOHRAY, B. B.; BRUSHAN, V.; RAO, P. B.; MADHAVAN, G. R.; MURALI, N. RAO, K. N.; REDDY, K. A.; RAJESH, B. M.; REDDY, P. G.; CHAKRABARTI, R.; RAJAGOPALAN, R. Novel indole containing thiazolidinedione derivatives as potent euglycemic and hypolipidaemic agents. **Bioor. Med. Chem. Lett**, v. 7, n. 7, p. 784-788, 1997.

MONTANARI, C.A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**, v. 23 n. 1, p. 134-137, 2000.

NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature**, v. 420, p. 846-852, 2002.

NOMURA, M.; KINOSHITA, S.; SATOH, H.; MAEDA, T.; MURAKAMI, K.; TSUNODA, M. MIYACHI, H; AWANO, K. (3-Substituted benzyl)thiazolidine-2,4-diones as structurally new antihyperglycemic agents **Bioor. Med. Chem. Lett**, v. 9, p. 533-538, 1999.

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, p. 49-57, 1985.

PALASKA, E.; SAHIN, G.; KELICEN, P.; DURLU, N. T.; ALTINOK, G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. **IL Farmaco**, v. 57, p. 101-107, 2002.

PAPAKONSTANTINOUGAROUFALIAS, S.; POULI, S.; MARAKOS, P.; CHYTYROGLOULADAS, A. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazole. **IL Farmaco**, v. 57, p. 973-977, 2002.

ROBBINS, P. **Inflammation and Repair in Pathologic Basis of Disease**, Robbins P. Ed., 1998, p. 51-92.

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.

SHIVAIIKA, O. P.; KOROTKIKH, N. I.; CHERVINSKII, A. Y.; ARTEMOVV, N. Recyclization reactions. XXV. Recyclizations of 3-acylmethyl-2,4-thiazolidinones by the action of nucleophiles. **Zn. Org. Khim.**, v. 39, p. 1533-1542, 1983.

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.

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

TUNÇBILEK, M.; ALTANLAR, N. Synthesis and antimicrobial evaluation of some 3-(substituted phenacyl)-5-[4'-(4*H*-4-oxo-1-1benzopyran-2-yl)-benzylidene]-2,4-thiazolidinediones. **IL Farmaco**, v. 54, p. 475-478, 1999.

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

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Amer. J. Med.**, v. 104, n. 3, s. 1, p. 2S-8S, 1998.

VIGORITA, M. G.; OTTANÀ, R.; MONFORTE, E.; MACCARI, R.; MONFORTE, M. T.; TROVATO, A.; TAVIANO, M. F.; DE LUCA, G.; ALCARO, S.; ORTUSO, F. Chiral 3,3'-(1,2-ethanediyil)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Parte 11: Evaluation of COX-2 selectivity and modelling. **Bioor. Med. Chem. Lett**, v. 11, n. 6, p. 999-1006, 2003.

VIGORITA, M. G.; OTTANÀ, R.; MONFORTE, F.; MACCARI, R.; TROVATO, A.; MONFORTE, M. T.; TAVIANO, M. F. Synthesis and antiinflammatory, analgesic activity of 3,3'-(1,2-ethanediyil)-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] chiral compounds. Parte 10. **Bioor. Med. Chem. Lett**, v. 11, p. 2791-2794, 2001.

VINEGAR, R.; SHREIBER, W.; HOGO, R. Biophasic development of carrageenin oedema in rats. **J. Pharmac. Exp.**, v. 166, p. 96-103, 1969.

WERE, E. The chemistry of hydantoins. **Chem. Reviews**, v. 46, p. 34-35, 1950.

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

WILLOUGHBY, D. A.; MOORE, A. R.; COLVILLE-NASH, P. R. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. **The Lancet**, v. 355, p. 646-648, 2000.

WINTER, C. A.; RISLEY, E. A.; NUSS, G. W. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as na assay for antiinflammatory drugs. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 111, p. 544-547, 1962.