

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

MICHAELLE SANTOS LIMA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO
TERMOANALÍTICO DE NOVAS IMIDAZOLIDINAS
2,4-DIONA E 2-TIOXO-4-ONA**

JOÃO PESSOA

2005

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

MICHAELLE SANTOS LIMA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO
TERMOANALÍTICO DE NOVAS IMIDAZOLIDINAS
2,4-DIONA E 2-TIOXO-4-ONA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba para a obtenção do título de Mestre em Química, na Área de Concentração Química Orgânica.

Orientadores

Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Dr. José Regis Botelho

JOÃO PESSOA

2005

MICHAELLE SANTOS LIMA

**SÍNTSE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO TERMOANALÍTICO DE
NOVAS IMIDAZOLIDINAS 2,4-DIONA E 2-TIOXO-4-ONA**

Orientadores

Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

Dr. José Régis Botelho

Aprovado em ____/____/_____

Banca Examinadora

Professor Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Universidade Federal da Paraíba
Orientador

Professor Dr. José Régis Botelho
Universidade Federal da Paraíba
Orientador

Professor Dr. Bruno Freitas Lira
Universidade Federal da Paraíba
Examinador

Professor Dr. Roberto de Vasconcelos Antunes
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Examinador

À minha avó Eunice e à minha mãe Goretti, por serem exemplos de força, perseverança e honestidade, e por todo amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado a vida e a força para sempre seguir em frente, amparando e consolando nos momentos difíceis, sem nunca me deixar desistir.

Aos professores Petrônio Filgueiras de Athayde Filho e José Régis Botelho, pela orientação e oportunidade de realizar este trabalho.

À professora Marta Maria da Conceição, pela contribuição e sugestões dadas nos estudos de Análise Térmica.

Ao professor Roberto de Vasconcelos Antunes, membro da banca examinadora, pela significativa contribuição.

Ao colega Alixandre, pela ajuda valiosa e imprescindível para a concretização deste trabalho.

Ao colega Alexsandro, pelo auxílio na parte experimental.

À minha mãe Goretti, por ter me dado amor, apoio e incentivo durante todos os momentos da minha vida.

Ao meu irmão Philipe, por ser um amigo fiel e cúmplice em todas as horas.

À minha tia Vanda, por sempre ter confiado e acreditado em mim, investindo sempre em minha formação, e por ter nos dado Matheus, esse presente de Deus tão maravilhoso e que é a alegria dos nossos dias.

À toda minha família, especialmente minha avó Eunice, por serem as pessoas que sempre me amaram e me deram carinho, me fazendo sentir uma pessoa tão especial.

Ao meu namorado Roberto, por ser sempre carinhoso, prestativo, paciente e meu ponto de apoio nos momentos difíceis da realização deste trabalho, e por toda ajuda prestada na construção desta dissertação.

À minha amiga Penha, por sua amizade fiel e sincera e pelo incentivo que me fez chegar até aqui.

Ao colega e amigo Fabiano, pelos momentos de diversão, incentivo constante e auxílio prestado.

Ao amigo e secretário de Pós-Graduação Marcos, por ter sido sempre prestativo e por todo auxílio dado quando necessário.

A todos os professores que passaram ensinamentos valiosos durante toda a minha vida, sem os quais jamais eu chegaria até aqui.

A todos que, direta ou indiretamente, deram sua contribuição para a realização deste trabalho.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

RESUMO

LIMA, M. S. Síntese, Caracterização e Estudo Termoanalítico de Novas Imidazolidinas 2,4-diona e 2-tioxo-4-onas. 2005. 98f. Dissertação de Mestrado – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2005.

Ultimamente tem-se verificado um crescente interesse da comunidade científica nos compostos heterocíclicos sintéticos. Modificações estruturais no anel imidazolidínico podem alterar suas propriedades químicas e físicas e produzir efeitos biológicos com uma grande variedade de aplicações. Assim, é importante investigar a estabilidade térmica dessas moléculas para assegurar sua eficiência como agente terapêutico. Dessa forma, foram sintetizados dez derivados imidazolidínicos com o objetivo de inter-relacionar suas estruturas, atividades biológicas e estabilidade térmica. Os derivados imidazolidínicos foram obtidos em duas etapas: na primeira, fez-se reagir cianeto de sódio, cloreto de amônio (ou metilamônio) e 4-arylaldeídos seguido de hidrólise ácida para a formação dos aminoácidos derivados da glicina (síntese de Strecker). Na segunda etapa, os aminoácidos obtidos reagiram com fenilisocianato ou fenilisotiocianato seguido de hidrólise ácida formando os derivados imidazolidínicos. As estruturas dos compostos sintetizados foram comprovadas através de espectroscopia de absorção no infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. Cinco dos dez derivados obtidos foram submetidos à análise térmica através de curvas termogravimétricas dinâmicas e curvas DSC, todas na razão de aquecimento de 10°C/minuto. As curvas termogravimétricas apresentaram entre uma e três etapas, relacionadas a processos de volatilização e decomposição térmica dos compostos. As curvas DSC apresentaram transições endotérmicas referentes aos processos de volatilização, fusão e decomposição. O composto 3-fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona apresentou maior estabilidade térmica, e os compostos que contêm enxofre se mostraram menos estáveis que os que contêm oxigênio. Não foram encontrados registros na literatura dos compostos 3-fenil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-onas, 3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona, 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-onas, 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona, 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-onas, 3-fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona, 3-fenil-5-(4-etylfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-onas, 3-fenil-5-(4-clorofenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-onas e 1-metil-3-fenil-5-(4-etylfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-onas.

Palavras-chave: Imidazolidinas. Síntese. Análise térmica.

ABSTRACT

LIMA, M. S. Synthesis, Characterization and Thermoanalytical Study of New Imidazolidines 2,4-dione and 2-thioxo-4-one. 2005. 98f. Dissertação de Mestrado – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2005.

A crescent interest has been recently verified in the scientific community about heterocyclic synthetic compounds. Structural modifications in imidazolidinic ring can alter their chemical and physical properties and produce biological effects with a great variety of applications. So then it is important to investigate their thermal stability to assert their efficiency as therapeutic agent. In that way, ten imidazolidinic derivatives were synthesized with the aim of correlate their structures, biological activities and thermal stability. Imidazolidinic derivatives were obtained in two steps: in the first, sodium cyanide, ammonium chloride (or methyl ammonium) and 4-arylaldehydes reacted, following by acid hydrolysis owing the amino acids derived of glycine (Strecker's synthesis). In the second step the obtained amino acids reacted with phenylisocyanate or phenylisothiocyanate following by acid hydrolysis giving the imidazolidinic derivatives. The structures of the synthesized compounds were confirmed through infrared absorption spectroscopy and hydrogen and carbon thirteen nuclear magnetic resonance. Five from ten derivatives were submitted to thermal analysis through dynamic thermogravimetrics curves and DSC curves, all in heating rate of 10°C/minute. The thermogravimetrics curves showed between stages one and three related to volatilization and thermal decomposition processes of the compounds. The DSC curves presented endothermic transitions regarding to volatilization, melting and decomposition processes. The compound 3-phenyl-5-(4-ethylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione showed larger thermal stability, and the compounds that contain sulphur were shown less stable than the ones that contain oxygen. There were no registrations founds in the literature about compounds 3-phenyl-5-(4-isopropylphenyl)-2-thioxo-imidazolidine-4-one, 3-phenyl-5-(4-methylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione, 1-methyl-3-phenyl-5-(4-methylphenyl)-2-thioxo-imidazolidine-4-one, 1-methyl-3-phenyl-5-(4-methylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione, 3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-2-thioxo-imidazolidine-4-one, 3-phenyl-5-(4-ethylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione, 3-phenyl-5-(4-ethylphenyl)-2-thioxo-imidazolidine-4-one, 3-phenyl-5-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-imidazolidine-4-one and 1-methyl-3-phenyl-5-(4-ethylphenyl)-2-thioxo-imidazolidine-4-one.

Keywords: Imidazolidines. Synthesis. Thermal analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: CURVA TG DE HPA-05	65
FIGURA 2: CURVA TG DE HPA-06	66
FIGURA 3: CURVA TG DE HPA-09	66
FIGURA 4: CURVA TG DE HPA-10	67
FIGURA 5: CURVA TG DE HPA-16	67
FIGURA 6: CURVA DSC DE HPA-05	69
FIGURA 7: CURVA DSC DE HPA-06	69
FIGURA 8: CURVA DSC DE HPA-09	70
FIGURA 9: CURVA DSC DE HPA-10	70
FIGURA 10: CURVA DSC DE HPA-16	71
FIGURA 11: CURVA TG/DSC DE HPA-05	72
FIGURA 12: CURVA TG/DSC DE HPA-06	72
FIGURA 13: CURVA TG/DSC DE HPA-09	73
FIGURA 14: CURVA TG/DSC DE HPA-10	73
FIGURA 15: CURVA TG/DSC DE HPA-16	74

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1: REAÇÃO DE OBTENÇÃO DA HIDANTOÍNA A PARTIR DO ÁCIDO ALOXÂNICO E DA BROMOACETILURÉIA.	23
.....	
ESQUEMA 2: REAÇÃO DE OBTENÇÃO DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR DA BROMOACETILURÉIA COM AMÔNIA.	24
.....	
ESQUEMA 3: REAÇÃO DE OBTENÇÃO DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR DO ÉSTER ETÍLICO DA GLICINA E CIANATO DE POTÁSSIO.	24
.....	
ESQUEMA 4: OBTENÇÃO DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR DA GLICINA E URÉIA.	24
.....	
ESQUEMA 5: OBTENÇÃO DA 2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA A PARTIR DA REAÇÃO DA GLICINA COM TIOCIANATO DE POTÁSSIO.	25
.....	
ESQUEMA 6: OBTENÇÃO DA 2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA A PARTIR DE ÁCIDO BENZOILDITIOCARBÂMICO ETIL ÉSTER E GLICINA.	25
.....	
ESQUEMA 7: OBTENÇÃO DA 1-METIL-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR DA SARCOSINA E CIANATO DE POTÁSSIO.	26
.....	
ESQUEMA 8: OBTENÇÃO DE DERIVADOS 5-BENZILIDENO-IMIDAZOLIDÍNICOS A PARTIR DO FENILPROPIONATO DE ETILA, URÉIA, TIOURÉIA E GUANIDINA.	26
.....	
ESQUEMA 9: OBTENÇÃO DA 5-BENZILIDENO-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA E ARILALDEÍDOS.	27
.....	
ESQUEMA 10: OBTENÇÃO DA 3-BENZIL-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA E CLORETO DE BENZILA.	27
.....	
ESQUEMA 11: OBTENÇÃO DA 3-FENIL-1-METIL-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR DO ÁCIDO N-METIL-2-AMINO ETANÓICO E FENILISOCIANATO.	28
.....	
ESQUEMA 12: OBTENÇÃO DA 1-FENIL-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR ANILINA, URÉIA E ÁCIDO CLOROACÉTICO.	28
.....	
ESQUEMA 13: OBTENÇÃO DA 5-ARILAZO-3-FENIL-4-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-2-ONA A PARTIR DA 3-FENIL-4-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-2-ONA E ANILINA.	28
.....	
ESQUEMA 14: OBTENÇÃO DA 5-ARILAZO-3-BENZIL-4-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-2-ONA A PARTIR DE 3-BENZIL-4-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-2-ONA, ANILINA E NITRITO DE SÓDIO.	29
.....	
ESQUEMA 15: OBTENÇÃO DA 5-BENZILIDENO-3-FENIL-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA A PARTIR DE 3-FENIL-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA E 2-CIANO-3-FENIL-ACRILATO DE FENILA.	29
.....	
ESQUEMA 16: OBTENÇÃO DOS DERIVADOS DA 5-BENZILIDENO-1-METIL-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA A PARTIR DA 1-METIL-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA, BROMO, FOSFITO DE TRIETILA E ARILALDEÍDOS.	30
.....	
ESQUEMA 17: ROTA SINTÉTICA PARA PREPARAÇÃO DE 1-AMINOHIDANTOÍNAS.	30
.....	
ESQUEMA 18: OBTENÇÃO DE IMIDAZOLIDINAS 5-SUBSTITUÍDAS A PARTIR DA REAÇÃO ENTRE 5-BROMO-HIDANTOÍNA E FENOL.	31
.....	
ESQUEMA 19: REAÇÃO ENTRE DERIVADOS DA CIANOHIDRINA COM CARBONATO DE AMÔNIO PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS IMIDAZOLIDÍNICOS.	31
.....	

ESQUEMA 20: SÍNTESE DE STRECKER PARA OBTENÇÃO DE AMINOÁCIDOS DERIVADOS DA GLICINA.....	38
ESQUEMA 21: REAÇÃO ENTRE FENILISOCIANATO OU FENILISOTIOCIANATO COM AMINOÁCIDO DERIVADO DA GLICINA PARA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS IMIDAZOLIDÍNICOS	43
ESQUEMA 22: VIA DE OBTENÇÃO DOS DERIVADOS IMIDAZOLIDÍNICOS	57
ESQUEMA 23: FORMAÇÃO DA AMINONITRILA	57
ESQUEMA 24: HIDRÓLISE ÁCIDA DA AMINONITRILA	58
ESQUEMA 25: FORMAÇÃO DO ÁCIDO FENILHIDANTOÍNICO.....	58
ESQUEMA 26: CICLIZAÇÃO DO ÁCIDO FENILHIDANTOÍNICO	58

LISTA DE ESPECTROS

ESPECTRO 1: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 3-FENIL-5-(4-ISOPROPILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-03)	84
ESPECTRO 2: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-05)	84
ESPECTRO 3: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-06)	85
ESPECTRO 4: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-07)	85
ESPECTRO 5: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 3-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-08)	86
ESPECTRO 6: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 3-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-09)	86
ESPECTRO 7: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-10)	87
ESPECTRO 8: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-11)	87
ESPECTRO 9: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 3-FENIL-5-(4-CLOROFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-13)	88
ESPECTRO 10: ESPECTRO DE INFRAVERMELHO (v-MAX., KBr, cm ⁻¹) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-16)	88
ESPECTRO 11: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-ISOPROPILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-03)	89
ESPECTRO 12: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-05)	89
ESPECTRO 13: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-06)	90
ESPECTRO 14: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-07)	90
ESPECTRO 15: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-08)	91
ESPECTRO 16: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-09)	91
ESPECTRO 17: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-10)	92

ESPECTRO 18: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-11).....	92
ESPECTRO 19: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-CLOROFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-13).....	93
ESPECTRO 20: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H (δ , DMSO-d ₆ , 200 MHz) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-16).....	93
ESPECTRO 21: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-ISOPROPILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-03)	94
ESPECTRO 22: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-05).....	94
ESPECTRO 23: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-06)	95
ESPECTRO 24: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-METILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-07)	95
ESPECTRO 25: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-08).....	96
ESPECTRO 26: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-09)	96
ESPECTRO 27: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA (HPA-10).....	97
ESPECTRO 28: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-11)	97
ESPECTRO 29: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 3-FENIL-5-(4-CLOROFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-13)	98
ESPECTRO 30: ESPECTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C (δ , CDCl ₃ , 50 MHz) DA 1-METIL-3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA (HPA-16)	98

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. TÉCNICAS DA ANÁLISE TÉRMICA	32
QUADRO 2. DERIVADOS IMIDAZOLIDÍNICOS N-1 E N-3 SUBSTITUÍDOS.....	56
QUADRO 3: FREQÜÊNCIA DE ABSORÇÃO (ν , cm $^{-1}$) NO INFRAVERMELHO DOS DERIVADOS DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA	60
QUADRO 4: FREQÜÊNCIA DE ABSORÇÃO (ν , cm $^{-1}$) NO INFRAVERMELHO DOS DERIVADOS DA 2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA.....	60
QUADRO 5: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (δ , ppm) DOS DERIVADOS DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA – RMN ^1H	61
QUADRO 6: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (δ , ppm) DOS DERIVADOS DA 2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA – RMN ^1H	62
QUADRO 7: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (δ , ppm) DOS DERIVADOS DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA – RMN ^{13}C ...	63
QUADRO 8: DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (δ , ppm) DOS DERIVADOS DA 2-TIOXO-IMIDAZOLIDINA-4-ONA – RMN ^{13}C	64
QUADRO 9: RESULTADOS DE TG/DTG PARA OS DERIVADOS IMIDAZOLIDÍNICOS NA RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10 °C/MINUTO.....	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

d – doublete

DSC – calorimetria exploratória diferencial

DTG – termogravimetria derivada

DTA – análise térmica diferencial

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

m – multiplete

mg – miligrama

MHz – megahertz

mL – mililitro

pH – potencial hidrogeniônico

ppm – partes por milhão

q – quarteto

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – singlete

sept – septeto

t – triplete

TG – termogravimetria

TMS – tetrametilsilano

δ - deslocamento químico

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
2.	OBJETIVOS	21
2.1.	Objetivo geral.....	21
2.2.	Objetivos específicos.....	21
3.	REVISÃO DA LITERATURA	23
3.1.	Imidazolidinas (hidantoínas)	23
3.2.	Imidazolidinas substituídas	26
3.3.	Análise Térmica	32
3.3.1.	Termogravimetria	33
3.3.2.	Calorimetria Exploratória Diferencial	35
4.	EXPERIMENTAL	37
4.1.	Equipamentos e Materiais	37
4.1.1.	Equipamentos	37
4.1.2.	Reagentes e Solventes	37
4.2.	Síntese Orgânica	38
4.2.1.	Método geral para a síntese dos aminoácidos	38
4.2.1.1.	Cloridrato de C-4-isopropilfenilglicina	39
4.2.1.2.	Cloridrato de C-4-metoxifenilglicina	39
4.2.1.3.	Cloridrato de C-4-metilfenilglicina.....	40
4.2.1.4.	Cloridrato de C-4-clorofenilglicina	40
4.2.1.5.	Cloridrato de C-4-etilfenilglicina	41
4.2.1.6.	Cloridrato de N-metil-C-4-metilfenilglicina.....	41
4.2.1.7.	Cloridrato de N-metil-C-4-metoxifenilglicina.....	42
4.2.1.8.	Cloridrato de N-metil-C-4-etilfenilglicina	42
4.2.2.	Obtenção de Imidazolidinas N-1 e N-3 substituídas (Reação dos aminoácidos com fenilisocianato ou fenilisotiocianato).....	43
4.2.2.1.	3-fenil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-03)	44
4.2.2.2.	3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05)	45
4.2.2.3.	1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-oná (HPA-06)	46
4.2.2.4.	1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-07).....	47
4.2.2.5.	3-fenil-5-(4-metoxifenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-08)	48
4.2.2.6.	3-fenil-5-(4-metoxifenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09)	49
4.2.2.7.	3-fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10)	50
4.2.2.8.	3-fenil-5-(4-etilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-11).....	51
4.2.2.9.	3-fenil-5-(4-clorofenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-13)	52
4.2.2.10.	1-metil-3-fenil-5-(4-etilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-16)	53
4.3.	Análise Térmica	54
4.3.1.	Termogravimetria	54
4.3.2.	Calorimetria exploratória diferencial.....	54
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5.1.	Estudos Químicos – Estruturas das Imidazolidinas.....	56
5.2.	Metodologia da Síntese.....	57
5.3.	Identificação Espectroscópica	59
5.3.1.	Espectroscopia de Absorção no Infravermelho	59
5.3.1.1.	Derivados da imidazolidina-2,4-diona	59
5.3.1.2.	Derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-oná	60
5.3.2.	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio	61

5.3.2.1.	Derivados da imidazolidina-2,4-diona	61
5.3.2.2.	Derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-oná	62
5.3.3.	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C	62
5.3.3.1.	Derivados da imidazolidina-2,4-diona	63
5.3.3.2.	Derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-oná	63
5.4.	Análise Térmica	65
5.4.1.	Termogravimetria	65
5.4.1.1.	Curva TG de HPA-05.....	65
5.4.1.2.	Curva TG de HPA-06.....	66
5.4.1.3.	Curva TG de HPA-09.....	66
5.4.1.4.	Curva TG de HPA-10.....	67
5.4.1.5.	Curva TG de HPA-16.....	67
5.4.2.	Calorimetria Exploratória Diferencial	68
5.4.2.1.	Curva DSC de HPA-05	69
5.4.2.2.	Curva DSC de HPA-06	69
5.4.2.3.	Curva DSC de HPA-09	70
5.4.2.4.	Curva DSC de HPA-10	70
5.4.2.5.	Curva DSC de HPA-16	71
5.4.3.	Natureza do processo térmico	72
5.4.4.	Estabilidade térmica dos derivados imidazolidínicos	74
6.	CONCLUSÕES.....	76
7.	PROPOSTAS FUTURAS	78
8.	REFERÊNCIAS	80
ANEXOS		83

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, existe uma busca incessante por novos compostos úteis no tratamento de diversas doenças. Esse objetivo é foco nos centros de pesquisas, nas universidades e nas indústrias farmacêuticas, visando desenvolver novos princípios ativos mais eficazes e menos tóxicos que podem ser obtidos através da síntese de novos compostos ou por modificações estruturais em moléculas já conhecidas, direcionados pela relação estrutura química e ação biológica.

As modificações na estrutura química de uma molécula podem alterar significativamente suas propriedades físicas, químicas e biológicas e também o mecanismo de ação em nível molecular. Daí a importância de se investigar a estabilidade física destas moléculas, uma vez que para uma substância se tornar um fármaco não é suficiente possuir atividade biológica. Ela deve ser também estável para garantir a eficiência da forma farmacêutica mais adequada para a sua administração de acordo com sua finalidade.

Nos últimos anos se tem verificado um crescente interesse da comunidade científica nas classes de compostos heterocíclicos de origem sintética. De interesse, os efeitos biológicos produzidos pelas modificações estruturais no anel imidazolidínico têm sido estudados devido a sua diversidade de aplicações tais como, antiinflamatória (UNANGST et al., 1993), antifúngica (CARVALHO et al., 1989; GÓES et al., 1991), antibacteriana (LEACH et al., 1947; COURVALIN et al., 1990; LIMA et al., 1992), hipoglicêmica (ROY et al., 1960), herbicida (CEGAN; VECERA, 1984) e tuberculostática (KIEC-KONONOWICZ; SZYMANSKA, 2002), entre outras. O núcleo imidazolidínico está presente em várias moléculas bioativas que atualmente são usadas na clínica médica, como hipnóticos e antiepilepticos (OZKIRIMLI; HAMALI, 1995). A exemplo da fenitoína utilizada na terapêutica, análogos estruturais da imidazolidinona apresentam propriedades anticonvulsivantes. A 5-etil-5-fenil-3-metil-imidazolidina-2,4-diona, conhecida comercialmente como Nirvanol®, foi a primeira imidazolidina-2,4-diona utilizada no tratamento das crises epilépticas (WERNECKE, 1916). Por sua eficácia a fenitoína faz parte da relação de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 1999) e também da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 1999).

Como método de investigação da estabilidade física das moléculas, dispomos de um conjunto de técnicas termoanalíticas conhecidas como Análise Térmica, que pode fornecer informações que muitas vezes estão ausentes em outras técnicas. Sua importância vem crescendo nas últimas décadas, uma vez que podemos obter dados sobre o comportamento térmico de diversos tipos de materiais, inclusive compostos orgânicos, em um curto espaço de tempo e de forma precisa (WENDLANT et al., 1973). As técnicas mais utilizadas na análise térmica são: termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise térmica diferencial (DTA).

O estudo dos processos de decomposição térmica vem sendo feito em diversas áreas como metalurgia, medicamentos, cerâmicas, entre outras. As técnicas termoanalíticas têm grande aplicabilidade no controle de qualidade na indústria e em pesquisas acadêmicas; além de utilizar pequenas quantidades de amostra e ser feita em um curto tempo de análise, podem ser usadas para obter parâmetros cinéticos e mecanismo de reações de decomposição térmica, utilizando para isso modelos matemáticos e métodos de cálculos cinéticos adequados, a fim de descrever o comportamento das reações (WENDLANT, 1964).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Gerar novas pesquisas no campo da Farmacoquímica de heterociclos sintéticos bioativos, especificamente no campo dos compostos imidazolidínicos, visando inter-relacionar estrutura/atividade biológica/estabilidade térmica dos compostos.

2.2. Objetivos específicos

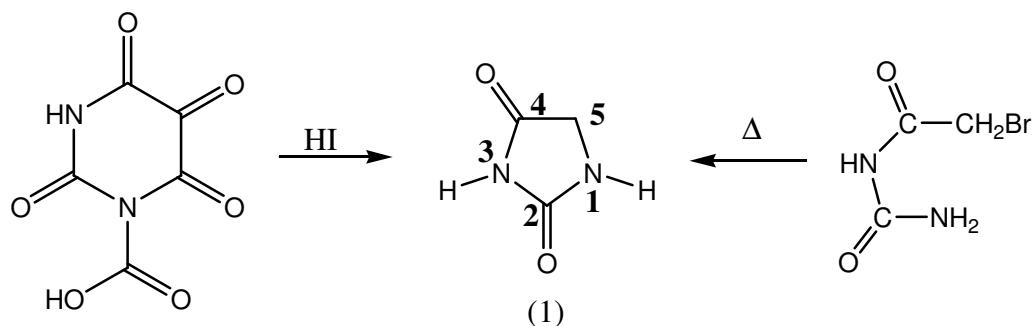
- Preparar heterociclos inéditos via síntese de derivados da glicina;
- Caracterizar os compostos obtidos por métodos espectroscópicos (RMN ^1H e ^{13}C e Infravermelho);
- Estudar o perfil de decomposição térmica dos compostos sintetizados a partir de curvas termogravimétricas dinâmicas;
- Determinar uma possível ordem de estabilidade das hidantoínas através da verificação da temperatura inicial de decomposição;
- Verificar as transições entálpicas envolvidas na decomposição térmica através de curvas DSC.

REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Imidazolidinas (hidantoínas)

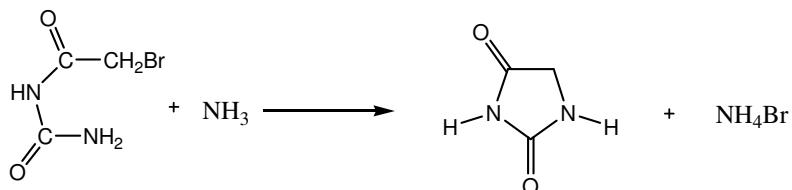
Em 1861, Bayer, durante um estudo sobre o ácido úrico, isolou do produto de redução da alantoína um composto que ele denominou hidantoína (1), uma vez que esta foi obtida pela redução completa da alantoína. Ainda neste ano, Bayer relatou que a hidantoína poderia ser obtida também pela redução do ácido aloxânico com ácido iodídrico, e em 1864, obteve o mesmo produto pelo aquecimento da bromoacetiluréia (esquema 1) (BAYER, 1861, *apud* WARE, 1950).



Esquema 1: Reação de obtenção da hidantoína a partir do ácido aloxânico e da bromoacetiluréia.

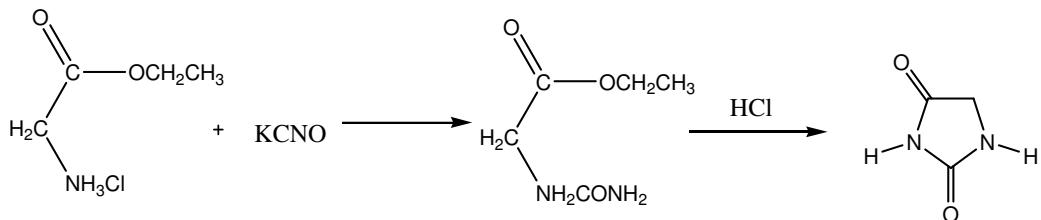
As hidantoínas podem ser denominadas 2,4-dicetotetrahidroimidazol, 2,4-dioxoimidazolidina e imidazolidina-2,4-diona (WARE, 1950), sendo esta última a denominação recomendada pela IUPAC.

Kolbe (*apud* WARE, 1950) sugeriu em 1870 a primeira fórmula estrutural da hidantoína. Strecker, no mesmo ano, propôs a estrutura atualmente aceita, através da reação da bromoacetiluréia com amônia em meio alcoólico (esquema 2).



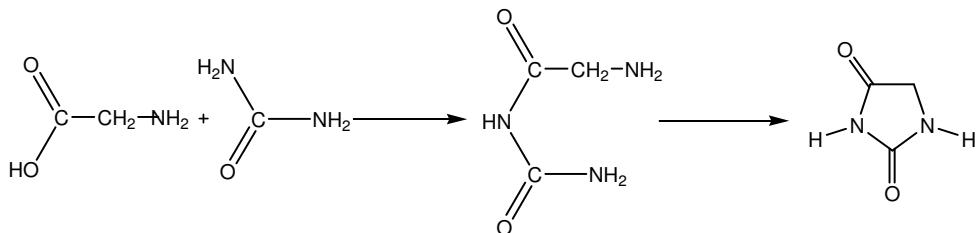
Esquema 2: Reação de obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir da bromoacetiluréia com amônia.

Em 1900, Harries e Weis (*apud* SHIPPER; DAY, 1957) obtiveram a imidazolidina-2,4-diona a partir da ciclização do produto da reação do éster etílico da glicina com cianato de potássio, na presença de ácido clorídrico (esquema 3).



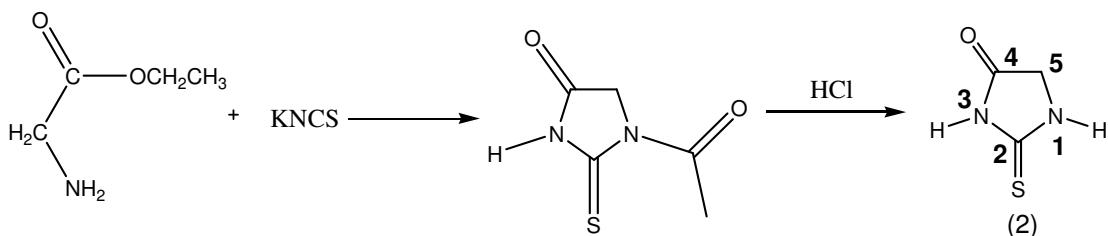
Esquema 3: Reação de obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir do éster etílico da glicina e cianato de potássio.

A imidazolidina-2,4-diona foi preparada também através do aquecimento da glicina com uréia na presença de ácido sulfúrico e ácido acético glacial (esquema 4) (KOCHKANYAN et al., 1978).



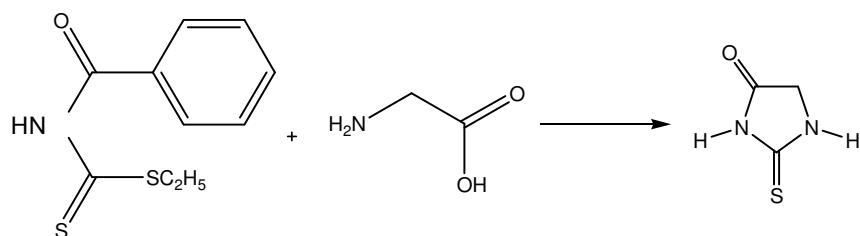
Esquema 4: Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir da glicina e uréia.

Em 1890, Klason (*apud* WARE, 1950) sintetizou a 2-tioxo-imidazolidina-4-ona (2) através da reação do éster etílico da glicina com tiocianato de potássio (esquema 5), e sua estrutura (figura 2) foi confirmada em 1913 por Johnson. Também denominadas 2-tioxo-hidantoína, são objetos de intensa investigação.



Esquema 5: Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir da reação da glicina com tiocianato de potássio.

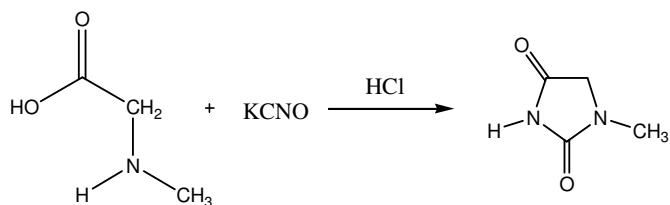
A 2-tioxo-hidantoína também foi obtida em 1911 por Wheeler et al. (*apud* WARE, 1950) pela reação do ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster com glicina em meio ácido (esquema 6).



Esquema 6: Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir de ácido benzoilditiocarbâmico etil éster e glicina.

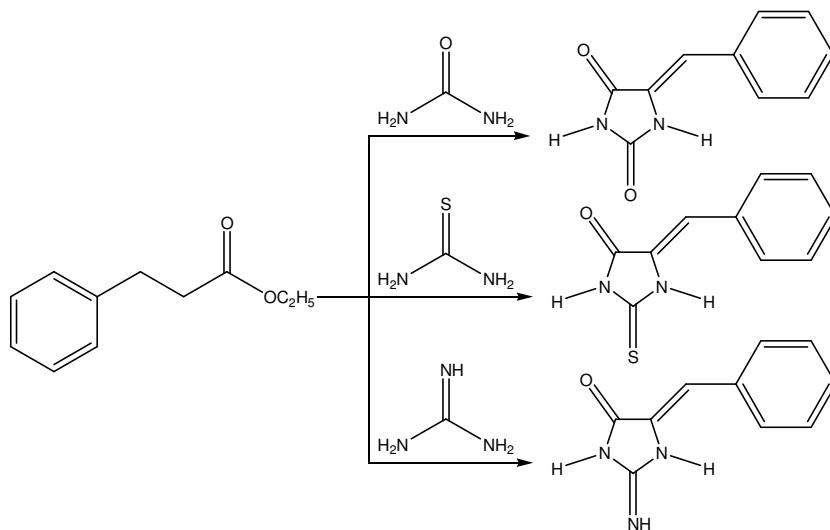
3.2. Imidazolidinas substituídas

Vários derivados substituídos de hidantoínas podem ser obtidos, quer a partir de reagentes contendo grupos que serão os substituintes ou via reações posteriores a partir de núcleos hidantoínicos não-substituídos. A 1-metil-imidazolidina-2,4-diona foi sintetizada pela reação da sarcosina com cianato de potássio na presença de ácido clorídrico por Baumann e Hoppe-Seyler em 1874, e por Salkowski (esquema 7) (*apud* WARE, 1950).



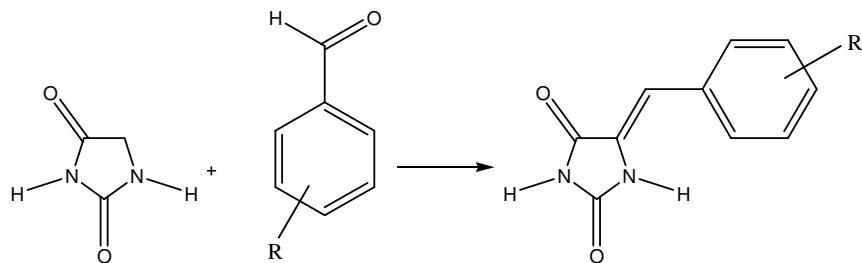
Esquema 7: Obtenção da 1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir da sarcosina e cianato de potássio.

A síntese de imidazolidinas substituídas na posição 5 foi feita pela primeira vez em 1900 por Ruhermann e Stapleton (*apud* JOHNSON; BATES, 1915), pela reação do fenilpropionato de etila com uréia em solução alcoólica, sob aquecimento e na presença de etóxido de sódio. O produto desta reação é a 5-benzilideno-imidazolidinona. A substituição da uréia por tiouréia ou guanidina dá como produtos a 2-tioxo-5-benzilideno-imidazolidina-4-ona e a 2-amino-imidazolidina-4-ona, respectivamente (esquema 8).



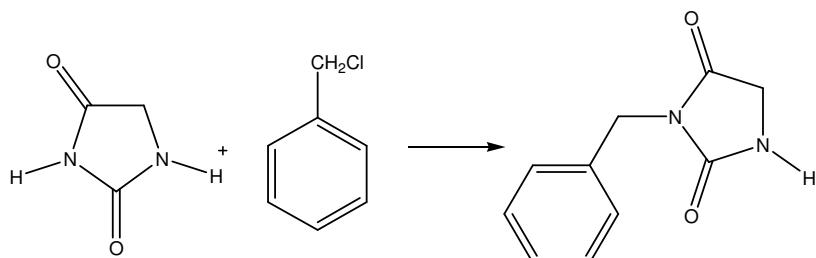
Esquema 8: Obtenção de derivados 5-benzilideno-imidazolidínicos a partir do fenilpropionato de etila, uréia, tiouréia e guanidina.

Em 1911, Wheeler e Hoffman estudaram vários derivados imidazolidínicos e propuseram um novo método de síntese para obtenção de produtos condensados na posição 5 do anel pela condensação da imidazolidina-2,4-diona com aldeídos aromáticos em meio ácido e na presença de acetato de sódio anidro e anidrido acético (esquema 9) (*apud* JOHNSON; BATES, 1915).



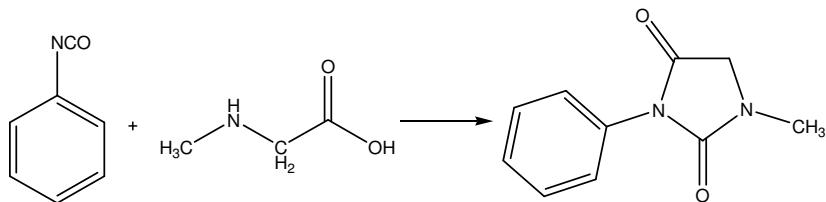
Esquema 9: Obtenção da 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona a partir da imidazolidina-2,4-diona e arilaldeídos.

A 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona foi obtida pela reação entre a imidazolidina-2,4-diona e cloreto de benzila em meio alcalino, que foi obtido pelo uso de sódio metálico/metanol (LO et al.; 1953), ou hidróxido de potássio (BRADSHER; 1956) ou ainda hidróxido de sódio (FINKBEINER, 1965) (esquema 10).



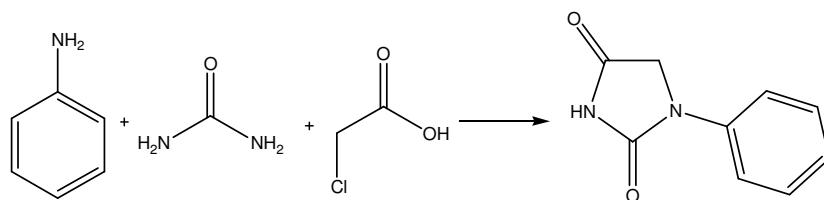
Esquema 10: Obtenção da 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona a partir da imidazolidina-2,4-diona e cloreto de benzila.

Finkbeiner (1965) sintetizou a 1-metil-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona através da reação entre o ácido N-metil-2-amino etanóico dissolvido em uma solução aquosa de hidróxido de potássio e fenilisocianato (esquema 11). Em 1984, Cegan e Vecera obtiveram o mesmo produto.



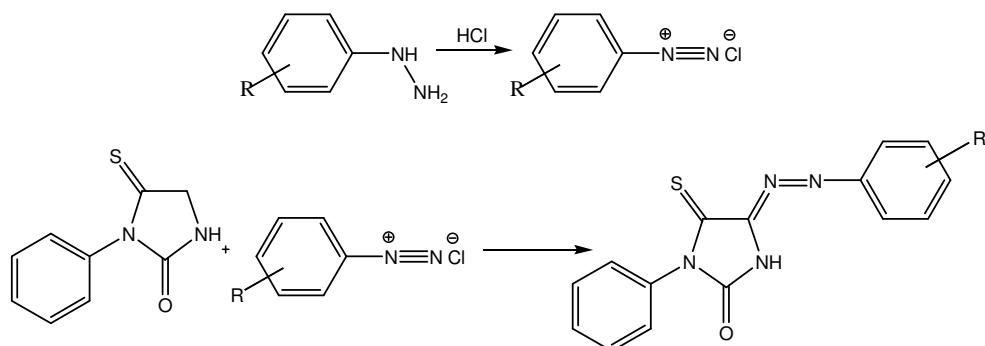
Esquema 11: Obtenção da 3-fenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir do ácido N-metil-2-amino-etanóico e fenilisocianato.

A condensação direta da anilina com uréia e ácido cloroacético produz a 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona (esquema 12). Kochkanian et al. (1978) propuseram a reação entre o ácido cloroacético, a N-fenil-uréia e a anilina em quantidades equimolares para produzir a 1,3-difenil-imidazolidina-2,4-diona.



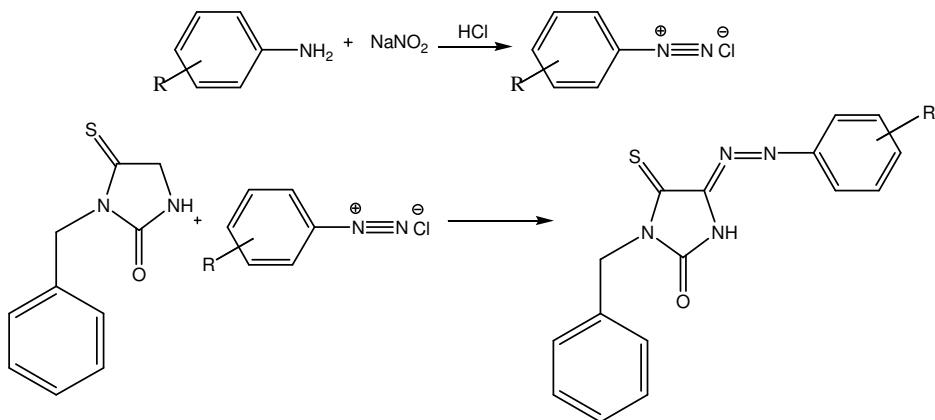
Esquema 12: Obtenção da 1-fenil-imidazolidina-2,4-diona a partir anilina, uréia e ácido cloroacético.

Os derivados 5-arylazo-3-fenil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona são obtidos em duas etapas: na primeira etapa o sal de diazônio é preparado pelo tratamento da anilina aromática com ácido clorídrico. Na segunda etapa se faz o acoplamento do sal de diazônio ao anel da 3-fenil-4-tioxo-imidazolina-2-ona (esquema 13) (SHALABY et al., 1979).



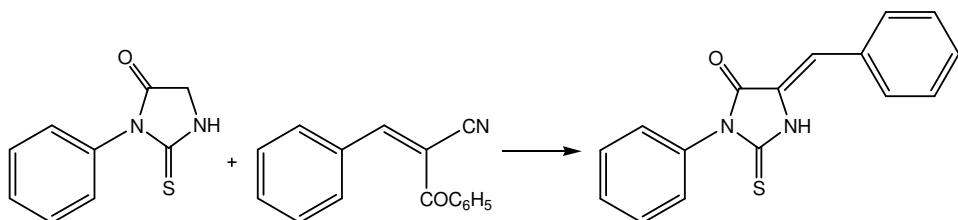
Esquema 13: Obtenção da 5-arylazo-3-fenil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona a partir da 3-fenil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona e anilina.

Labouta et al. (1987) obtiveram derivados da 5-arylazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona também em duas etapas: o sal de diazônio é preparado pela reação da anilina com nitrito de sódio e ácido clorídrico; na segunda etapa ocorre o acoplamento do sal de diazônio ao anel imidazolidínico (esquema 14).



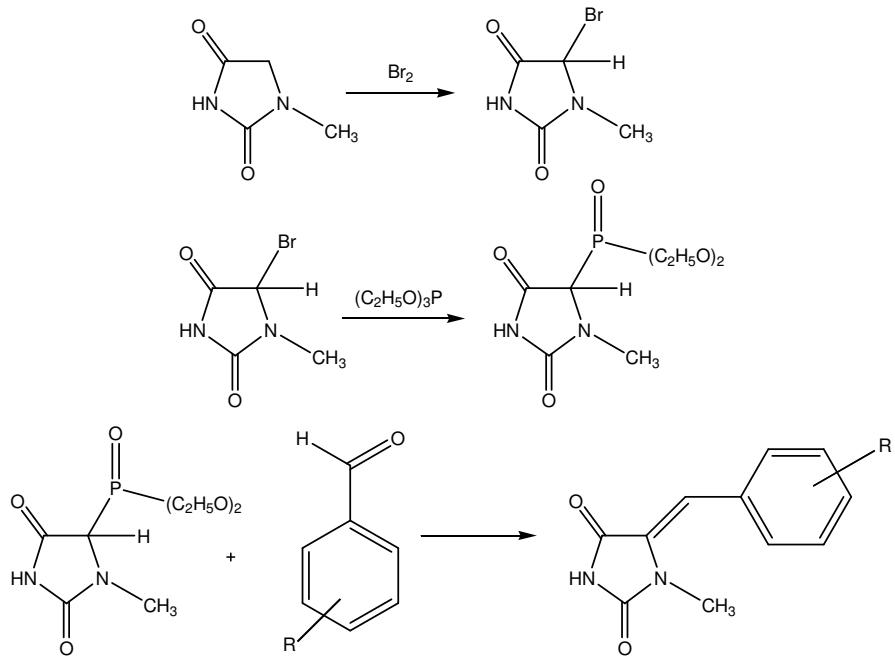
Esquema 14: Obtenção da 5-arylazo-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona a partir de 3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona, anilina e nitrito de sódio.

Em 1982, Daboun et al. preparam a 5-benzilideno-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona pela reação entre a 3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona com o 2-ciano-3-fenilacrilato de fenila (esquema 15).



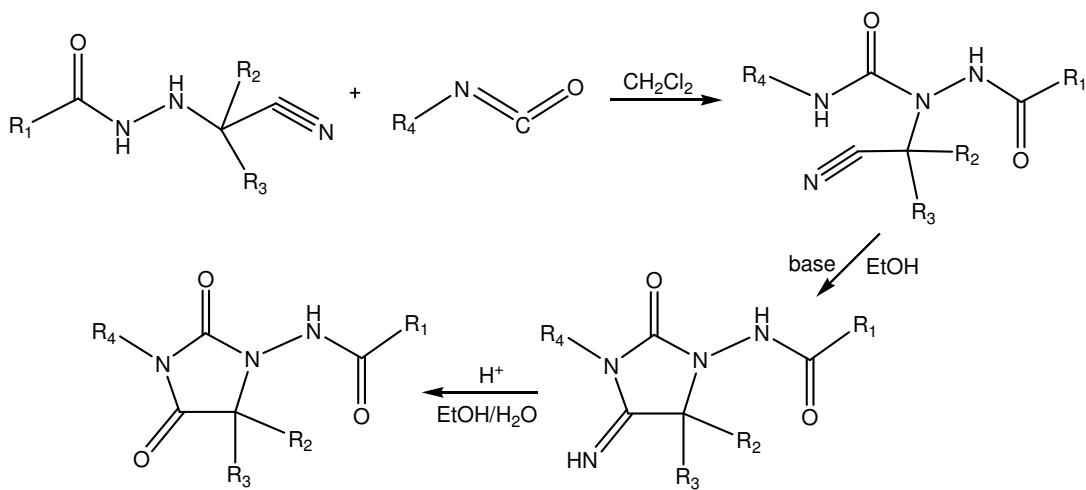
Esquema 15: Obtenção da 5-benzilideno-3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir de 3-fenil-2-tioxo-imidazolidina-4-ona e 2-ciano-3-fenil-acrilato de fenila.

Meanwell et al. desenvolveram em 1991 um método para obter derivados da 5-benzilideno-1-metil-imidazolidina-2,4-diona em 3 etapas: primeiro faz-se a bromação do anel imidazolidínico na posição 5; a seguir, o anel reage com fosfito de trietila, formando o ácido fosfórico-(2,5-dioxo-imidazolidina-4-il)-dietil éster. Na terceira etapa, este intermediário reage com um arilaldeído (esquema 16).



Esquema 16: Obtenção dos derivados da 5-benzilideno-1-metil-imidazolidina-2,4-diona a partir da 1-metil-imidazolidina-2,4-diona, bromo, fosfito de trietila e arilaldeídos.

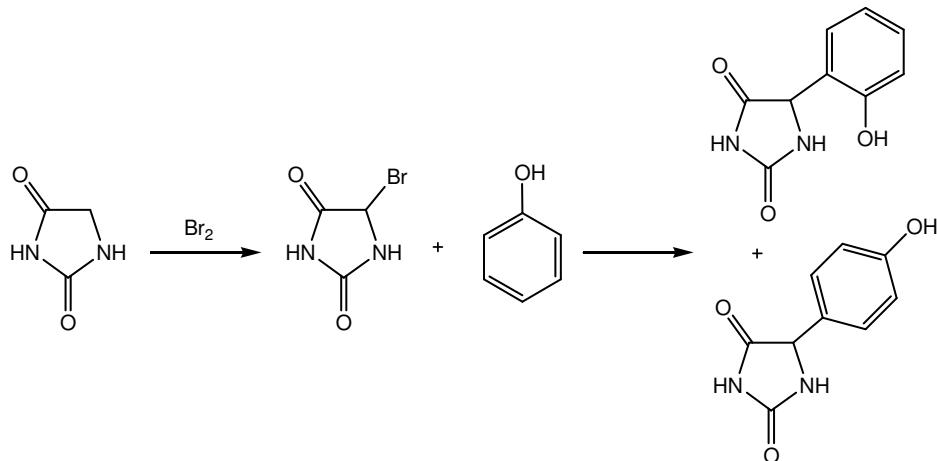
Bélai (2003) desenvolveu um método para a síntese de derivados da 1-aminohidantoína. Através da reação entre hidrazinas e isocianatos, foram obtidas 1-acil-2-(1-cianoalquil)-semicarbazidas 4-substituídas, que após ciclização e hidrólise deram origem aos derivados (esquema 17).



Esquema 17: rota sintética para preparação de 1-aminohidantoínas.

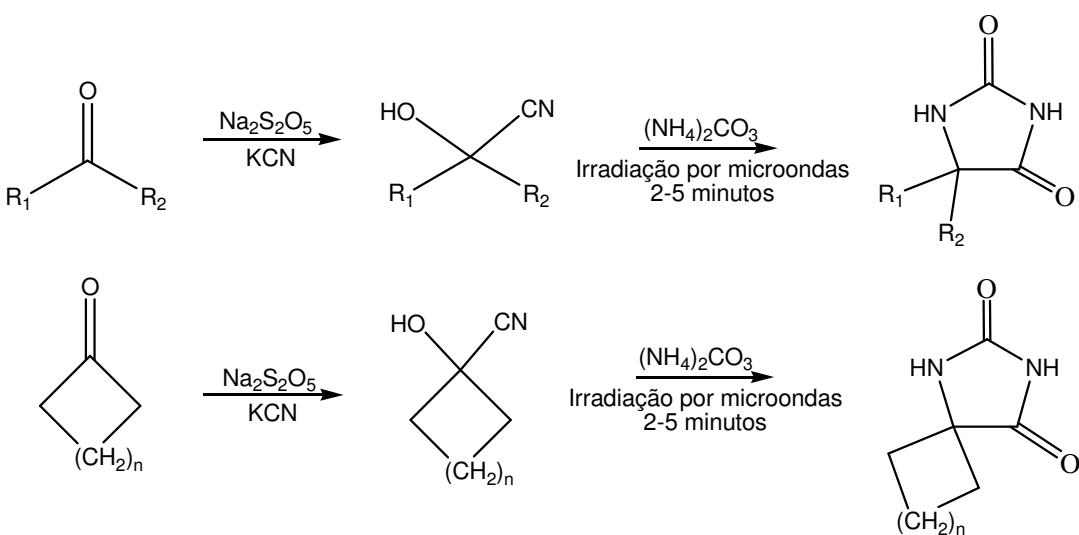
Cativiela et al. (2004) utilizaram ácidos de Lewis para promover uma reação de Friedel-Crafts entre 5-bromohidantoína e fenol (esquema 18). Foram obtidas misturas de isômeros orto e para com o uso de clorato de magnésio, porém o melhor rendimento global de 5-(hidroxifenil)hidantoína foi obtido com cloreto de itérbio. Este método pode ser estendido a

outros sistemas aromáticos como anisol e tiofeno dando rendimentos semelhantes, mas procedem com seletividade total a 5-(4-metoxifenil)hidantoína e 5-(2-tiofenil)hidantoína, respectivamente.



Esquema 18: Obtenção de imidazolidinas 5-substituídas a partir da reação entre 5-bromo-hidantoína e fenol.

Faghihi et al. (2004) realizaram a síntese de derivados imidazolidínicos através da reação entre derivados da cianohidrina com carbonato de amônio, sob irradiação por microondas utilizando um forno doméstico (esquema 19), seguindo uma tendência que tem crescido bastante nos últimos anos. Os rendimentos obtidos foram maiores que os conseguidos através do método usual que utiliza aquecimento externo (síntese de Bucherer-Berg).



Esquema 19: Reação entre derivados da cianohidrina com carbonato de amônio para obtenção de derivados imidazolidínicos.

3.3. Análise Térmica

A Análise Térmica pode ser definida como: “Um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida, enquanto a amostra é submetida a uma programação de temperatura” (MACKENZIE, 1974).

Uma classificação geral das técnicas termoanalíticas de acordo com a propriedade física analisada é apresentada no quadro 1.

Técnica	Propriedade	Abreviatura
Termogravimetria	Massa	TG
Termogravimetria Derivada	Massa	DTG
Análise Térmica Diferencial	Temperatura	DTA
Calorimetria Exploratória Diferencial	Entalpia	DSC
Análise Termomecânica	Propriedades Mecânicas	TMA
Análise Dinâmico Mecânica	Propriedades Mecânicas	DMA
Termodilatometria	Dimensões	-
Termossonimetria	Propriedades Acústicas	-
Terмоacustimetria	Propriedades Acústicas	TS
Termoptometria	Propriedades Ópticas	-
Termoeletrometria	Propriedades Elétricas	-
Termomagnetometria	Propriedades Magnéticas	-
Análise Termoparticulada	Desprendimento de partículas	TPA

Quadro 1. Técnicas da Análise Térmica

Dentre estas técnicas as mais comumente empregadas são a Termogravimetria, Termogravimetria Derivada, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial.

3.3.1. Termogravimetria

A TG é uma técnica na qual a variação de massa que ocorre na amostra (perda ou ganho) é acompanhada em função do tempo (a uma temperatura constante) ou em função da temperatura.

A termogravimetria derivada (DTG) é a derivada primeira da curva termogravimétrica, ou seja, a derivada da variação de massa em relação ao tempo ou temperatura. A curva DTG apresenta as informações de uma forma mais visualmente acessível, mostrando com mais clareza os pontos inicial e final do processo, sendo a área diretamente proporcional à variação de massa, levando à pronta determinação da temperatura do pico e indicando as temperaturas inicial e final do processo (FERNANDES, 1995).

Algumas técnicas instrumentais possuem um grande número de fatores que podem afetar a natureza, precisão e exatidão dos resultados experimentais, dentre elas a análise térmica. Os fatores que podem influenciar o aspecto das curvas termogravimétricas são denominados fatores experimentais e são classificados em duas categorias (KEATTCH; DOLLIMORE, 1975):

1 - Fatores Instrumentais, dentre os quais podemos citar:

- atmosfera do forno;
- composição do porta-amostra;
- razão do fluxo do gás de arraste;
- razão de aquecimento do forno;
- geometria do porta-amostra e do forno;
- velocidade do registrador;
- sensibilidade do mecanismo de detecção.

2 – Fatores característicos da amostra, dentre os quais podemos citar:

- natureza da amostra;
- granulometria da amostra;
- quantidade da amostra;
- calor de reação;
- compactação da amostra;
- solubilidade dos gases liberados;
- condutividade térmica da amostra.

O conhecimento detalhado da ação destes fatores é muito importante, pois permite que o operador tire o máximo proveito das curvas termogravimétricas, evitando que os erros mascarem os resultados. Para se ter uma boa reproduzibilidade nas medidas é importante que se tenha amostra e condições experimentais com as mesmas características.

A TG é amplamente utilizada em quase todas as áreas da química. Igual importância tem sido dada a aplicação das técnicas de TG para problemas aplicados de ciências, tais como a caracterização de vários materiais usados na construção civil e na determinação de misturas contidas em grande variedade de materiais. A TG é quase universalmente aplicada para um grande número de problemas analíticos no campo da metalurgia, no estudo de tintas, cerâmicas, mineralogia, tecnologia de alimentos, química inorgânica e orgânica, polímeros, bioquímica, geoquímica e outros (BROW, 1988).

Algumas das muitas aplicações da TG são (WENDLANT, 1996):

- decomposição térmica de substâncias inorgânicas, orgânicas e polímeros;
- corrosão de metais sob várias atmosferas e a temperaturas elevadas;
- reação no estado sólido;
- verificação da estabilidade térmica das substâncias;
- definição da estequiometria, estabilidade da composição e estabilidade térmica dos compostos intermediários;
- composição do resíduo e a decomposição térmica sob diversas condições de atmosfera e temperatura;
- determinação dos parâmetros cinéticos.

Os principais métodos termogravimétricos utilizados são:

- Dinâmico: é o mais geral, onde a perda de massa é registrada continuamente à medida que a temperatura aumenta. Quando se utiliza o termo *TG*, normalmente refere-se à TG dinâmico;
- Isotérmico: é usado em trabalhos cinéticos e neste caso, a massa da amostra é registrada em função do tempo, mantendo-se a temperatura constante;
- Quase-isotérmico: a partir do momento em que começa a perda de massa da amostra ($\Delta m \neq 0$), a temperatura é mantida constante até que a massa se estabilize novamente ($\Delta m = 0$); neste momento recomeça-se o aquecimento e este procedimento pode ser repetido em cada etapa da decomposição (IOSHIDA, 1993).

3.3.2. Calorimetria Exploratória Diferencial

A DSC é a técnica na qual mede-se a diferença de energia liberada ou absorvida entre a amostra e um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a amostra e a referência são submetidas a uma programação de temperatura. O termo DSC foi utilizado primeiramente em 1963, para definir um sistema desenvolvido pela empresa norte-americana Perkin-Elmer.

As medidas obtidas com as curvas DSC fornecem informações qualitativas e quantitativas sobre mudanças químicas e físicas que envolvem processos endotérmicos, exotérmicos ou mudanças na capacidade calorífica. Através do DSC podem ser obtidas informações sobre caracterização e medidas específicas como: transição vítreia, ponto de fusão, calor específico, oxidação, pureza, estabilidade térmica, ponto de ebulação, cinética de reação, etc. (MOTHÉ, AZEVEDO, 2002).

Algumas vantagens da técnica de DSC são: rápido tempo de análise; fácil preparo da amostra, que pode ser sólida ou líquida; fornece medidas quantitativas e cobre uma larga faixa de temperatura. Algumas limitações são: redução da sensibilidade quando a linha base está em inclinação e necessidade de elevar a razão de aquecimento para aumentar a sensibilidade, porém com perda da resolução (MOTHÉ, AZEVEDO, 2002).

EXPERIMENTAL

4. EXPERIMENTAL

4.1. Equipamentos e Materiais

4.1.1. Equipamentos

Os espectros de infravermelho foram registrados em espetrômetro BOMEM® modelo MB100 M Series em pastilhas de KBr. As bandas de absorção são expressas em cm^{-1} , na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} . Os espectros de RMN ^1H e de ^{13}C foram registrados no espectrofotômetro VARIAN® modelo Mercury 200, tendo como referência interna tetrametilsilano (TMS). Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos na freqüência de 200 MHz e os de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C) na freqüência de 50 MHz. Os pontos de fusão foram verificados no aparelho Microquímica®, modelo MQAPF-301, na razão de aquecimento de 1 °C/minuto.

4.1.2. Reagentes e Solventes

Foram utilizados os seguintes reagentes para a síntese dos aminoácidos e derivados imidazolidínicos: cianeto de sódio; cloreto de amônio; cloreto de metilamônio; 4-isopropil-benzaldeído; 4-metoxi-benzaldeído; 4-metil-benzaldeído; 4-cloro-benzaldeído; 4-etil-benzaldeído; benzaldeído; ácido clorídrico; hidróxido de amônio; hidróxido de potássio; fenilisocianato; fenilisotiocianato, das marcas Aldrich, Merck, Vetec, Avocado e Nuclear para síntese.

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

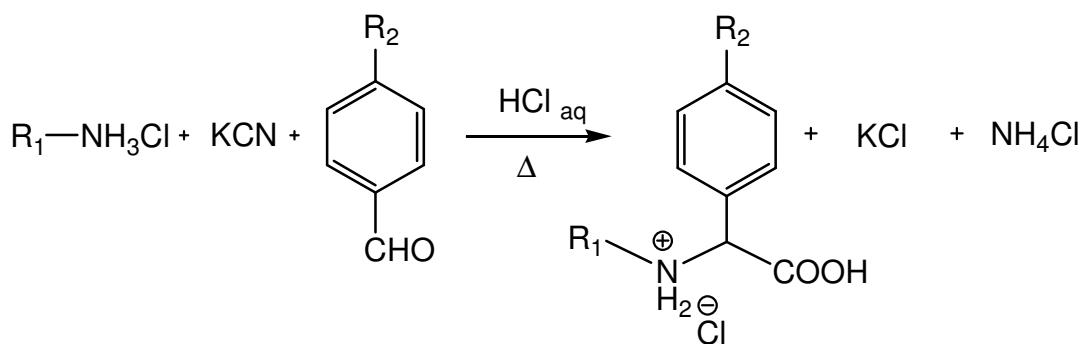
4.2. Síntese Orgânica

4.2.1. Método geral para a síntese dos aminoácidos

Os aminoácidos, derivados da glicina, foram obtidos através da síntese de Strecker: reação de aldeídos aromáticos com cloreto de amônio ou metilamônio e cianeto de potássio, seguido de hidrólise ácida (esquema 20).

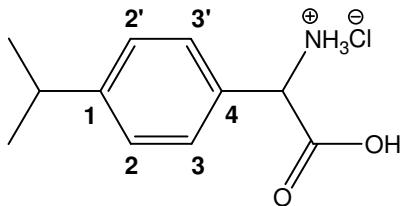
Em um balão acoplado a um agitador mecânico contendo uma solução aquosa de cianeto de potássio foi adicionado cloreto de amônio (ou metilamônio). A solução foi agitada em capela durante 5 minutos. Após a dissolução total do cloreto de amônio adicionou-se de uma só vez o 4-arylaldeído previamente dissolvido em metanol. A reação iniciou-se rapidamente com aumento de temperatura e foi mantida sob agitação durante 2 horas. Adicionou-se 200 mL de água e a mistura heterogênea foi submetida a extração com tolueno. A fase aquosa foi descartada e a fase toluênica foi tratada com uma solução de HCl 6 N e depois lavada com água.

O extrato ácido foi refluxado em um balão por 8 horas. O hidrolisado foi diluído com 200 mL de água e submetido a uma extração em funil de separação com clorofórmio. A fase clorofórmica foi descartada e a fase aquosa foi concentrada até a precipitação do aminoácido (na forma de cloridrato), e os cristais foram filtrados em funil de Buchner. Todos os aminoácidos obtidos foram recristalizados em etanol:água.



Esquema 20: Síntese de Strecker para obtenção de aminoácidos derivados da glicina.

4.2.1.1. Cloridrato de C-4-isopropilfenilglicina



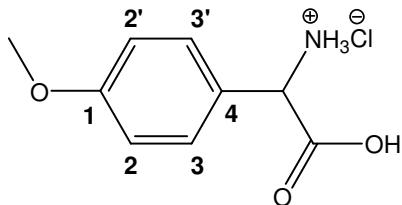
Conforme metodologia descrita no item 4.2.1., utilizando KCN (7,3g; 110 mmol), NH₄Cl (6,96g; 110 mmol) e 4-isopropil-benzaldeído (16,6g; 110 mmol), foram obtidos cristais branco-amarelados com rendimento de 72,3% e ponto de fusão 182 °C.

CARACTERIZAÇÃO

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

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 24,06 (CH₃); 33,36 (CH); 55,51 (CH-ipr); 166,88 (C2 e 2'); 128,36 (C3 e 3'); 130,88 (C4); 149,67 (C1); 169,79 (C=O).

4.2.1.2. Cloridrato de C-4-metoxifenilglicina



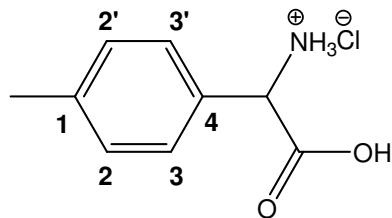
Conforme metodologia descrita no item 4.2.1., utilizando KCN (24,05g; 370 mmol), NH₄Cl (19,8g; 370 mmol) e 4-metoxi-benzaldeído (50g; 370 mmol), foram obtidos cristais brancos com ponto de fusão 230 °C e rendimento de 70,3%.

CARACTERIZAÇÃO

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 3,73 (s, 3H, OCH₃); 4,83 (s, 1H, CH); 6,94 (d, 2H, aromáticos); 7,39 (d, 2H, aromáticos); 8,93 (s, 3H, NH₃).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 60,04 (OCH₃); 60,40 (CH); 119,28 (C2 e 2'); 130,31 (C4); 134,73 (C3 e 3'); 164,91 (C1); 174,96 (C=O).

4.2.1.3. Cloridrato de C-4-metilfenilglicina



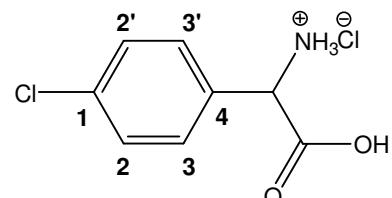
Conforme metodologia descrita no item 4.2.1., utilizando KCN (16,25g; 250 mmol), NH₄Cl (14,7g; 250 mmol) e 4-metil-benzaldeído (30g; 250 mmol), foram obtidos cristais brancos com ponto de fusão 229 °C e rendimento de 63,9%.

CARACTERIZAÇÃO

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 2,27 (s, 3H, CH₃); 4,96 (s, 1H, CH); 7,19 (d, 2H, aromáticos); 7,37 (d, 2H, aromáticos); 9,02 (s, 3H, NH₃).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 20,89 (CH₃); 55,34 (CH); 128,21 (C2 e 2'); 129,43 (C3 e 3'); 130,39 (C1); 138,82 (C4); 169,76 (C=O).

4.2.1.4. Cloridrato de C-4-clorofenilglicina



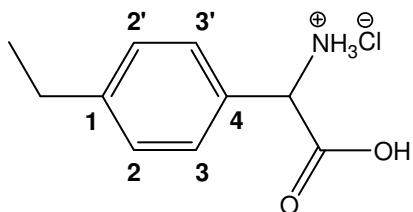
Conforme metodologia descrita no item 4.2.1., utilizando KCN (11,57g; 180 mmol), NH₄Cl (9,52g; 180 mmol), 4-cloro-benzaldeído (25g; 180 mmol), foram obtidos cristais branco-amarelados com rendimento 63,3% e ponto de fusão 246 °C.

CARACTERIZAÇÃO

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 4,78 (s, 1H, CH); 7,01-7,15 (m, 4H, aromáticos).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 61,30 (CH); 129,30 (C2 e 2'); 131,36 (C3 e 3'); 132,63 (C1); 133,13 (C4); 170,33 (C=O).

4.2.1.5. Cloridrato de C-4-etilfenilglicina



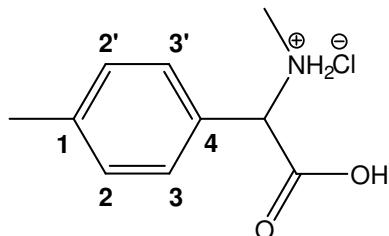
Conforme metodologia descrita no item 4.2.1., utilizando KCN (12,4g; 190 mmol), NH₄Cl (10,17g; 190 mmol), 4-etil-benzaldeído (25g; 190 mmol), foram obtidos cristais brancos com ponto de fusão 229 °C e rendimento de 73,1%.

CARACTERIZAÇÃO

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,08 (t, 3H, CH₃); 2,54 (q, 2H, CH₂); 4,99 (s, 1H, CH); 7,17 (d, 2H, aromáticos); 7,33 (d, 2H, aromáticos); 8,92 (s, 3H, NH₃).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 15,86 (CH₃); 28,19 (CH₂); 55,64 (CH); 128,54 (C2, 2', 3 e 3'); 130,66 (C1); 145,37 (C4); 169,88 (C=O).

4.2.1.6. Cloridrato de N-metil-C-4-metilfenilglicina



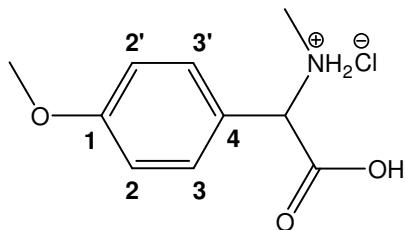
Conforme metodologia descrita no item 4.2.1., utilizando KCN (21,45g; 330 mmol), CH₃NH₃Cl (24,5g; 330 mmol), 4-metil-benzaldeído (40g; 330 mmol), foram obtidos cristais amarelo claros com ponto de fusão 222 °C e rendimento de 68,5%.

CARACTERIZAÇÃO

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 2,26 (s, 3H, CH₃); 5,01 (s, 1H, CH); 7,19 (d, 2H, aromáticos); 7,38 (d, 2H, aromáticos); 9,70 (s, 2H, NH₂).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ): 20,97 (CH₃); 30,65 (NCH₃); 62,69 (CH); 128,16 (C1); 128,95 (C2 e 2'); 129,76 (C3 e 3'); 139,47 (C4); 169,24 (C=O).

4.2.1.7. Cloridrato de N-metil-C-4-metoxifenilglicina

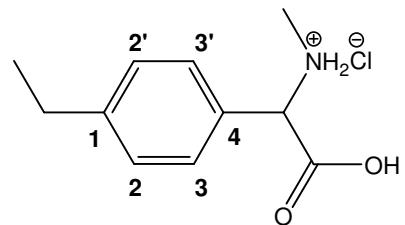


Conforme metodologia descrita no item 4.2.1., utilizando KCN (26g; 400 mmol), $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{Cl}$ (29,8g; 400 mmol), 4-metoxi-benzaldeído (42,4g; 400 mmol), foram obtidos cristais brancos com ponto de fusão 170 °C com rendimento de 78,5%.

CARACTERIZAÇÃO

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 2,42 (s, 3H, NCH_3); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 4,41 (s, 1H, CH); 6,90 (d, 2H, aromáticos); 7,23 (d, 2H, aromáticos).

4.2.1.8. Cloridrato de N-metil-C-4-etilfenilglicina



Conforme metodologia descrita no item 4.2.1., utilizando KCN (19,8g; 190 mmol), $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{Cl}$ (20,9g; 190 mmol), 4-etil-benzaldeído (40g; 190 mmol), foram obtidos cristais brancos com ponto de fusão 300 °C e rendimento 67,4%.

CARACTERIZAÇÃO

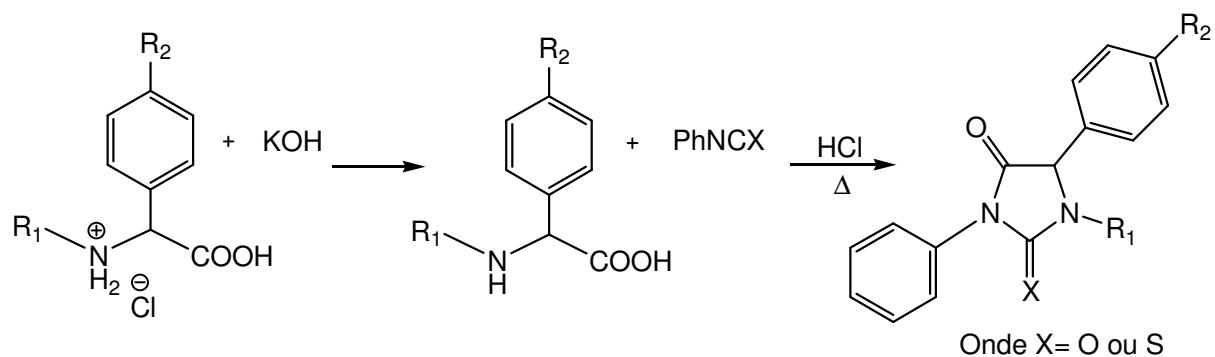
Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1,25 (t, 3H, CH_3); 2,67 (q, 2H, CH_2); 5,17 (s, 1H, CH); 7,37 (d, 2H, aromáticos); 7,55 (d, 2H, aromáticos); 9,82 (s, 2H, NH_2).

Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ): 15,63 (CH_3); 28,12 (CH_2); 30,85 (NCH_3); 62,89 (CH); 128,43 (C1); 128,75 (C2 e 2'); 129,15 (C3 e 3'); 145,79 (C4); 169,32 (C=O).

4.2.2. Obtenção de Imidazolidinas N-1 e N-3 substituídas (Reação dos aminoácidos com fenilisocianato ou fenilisotiocianato)

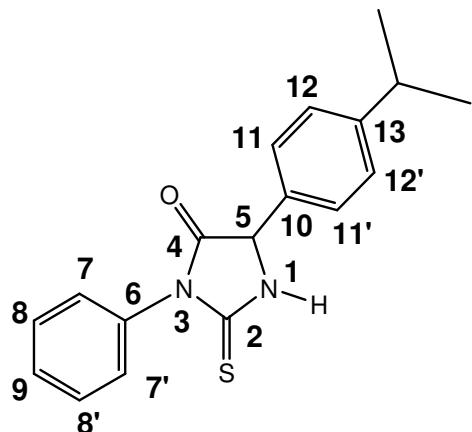
Os aminoácidos, obtidos como descrito no item 4.2.1., foram tratados com fenilisocianato ou fenilisotiocianato, gerando as imidazolidinas N-1 e N-3 substituídas (esquema 21).

O aminoácido foi dissolvido em 10 mL de hidróxido de potássio aquoso (3 M). Após a dissolução foi adicionado o fenilisocianato ou fenilisotiocianato aos poucos, sob agitação. A solução permaneceu sob agitação durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl até formação de precipitado. Este foi ciclizado pelo refluxo por 1 hora com solução de HCl e água (1:1). Os cristais obtidos foram lavados com etanol, filtrados e então recristalizados em etanol:água.



Esquema 21: Reação entre fenilisocianato ou fenilisotiocianato com aminoácido derivado da glicina para obtenção dos derivados imidazolidínicos.

4.2.2.1. 3-fenil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-03)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando C-4-isopropil-fenilglicina (1,95 g; 7 mmol) e PhNCS (0,95 g; 7 mmol) foram obtidos 1,62 g (rendimento: 74,7 %) de cristais brancos.

CARACTERIZAÇÃO:

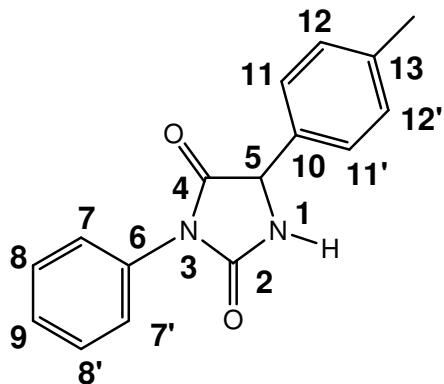
Ponto de Fusão: não fundiu até 360 °C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 1, página 84): 3157 (ν -NH); 1761 (ν -C=O); 1517 (ν -C=S).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 11, página 89): 1,19 (d, 6H, CH₃-ipr); 2,90 (septeto, 1H, CH-ipr); 5,55 (s, 1H, H5); 7,28-7,34 (m, 4H, aromáticos); 7,43-7,54 (m, 5H, aromáticos); 10,99 (s, 1H, NH).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 21, página 94): 23,85 (CH₃-ipr); 33,24 (CH-ipr); 62,60 (C5); 126,99 (C12 e 12'); 127,18 (C11 e 11'); 128,75 (C7 e 7'); 128,84 (C8 e 8'); 128,89 (C9); 131,84 (C6); 133,39 (C10); 149,20 (C13); 172,88 (C2); 182,68 (C4).

4.2.2.2. 3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando C-4-metil-fenilglicina (2,0 g; 9 mmol) e PhNCO (1,1 g; 9 mmol) foram obtidos 1,8 g (rendimento: 77,5%) de cristais cinza claros.

CARACTERIZAÇÃO

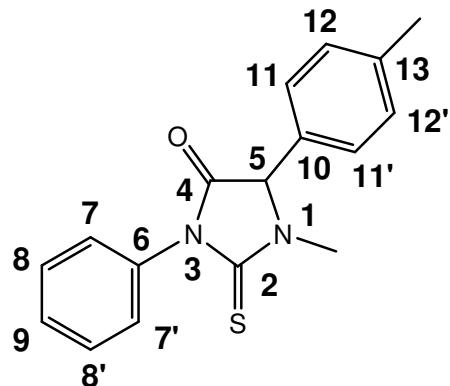
Ponto de Fusão: 198 °C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 2, página 84): 3236 (ν -NH); 1772 e 1715 (ν -C=O).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 12, página 89): 2,49 (s, 3H, CH₃); 5,52 (s, 1H, H5); 7,45-7,58 (m, 9H, aromáticos); 9,21 (s, 1H, NH).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 22, página 94): 21,07 (CH₃); 60,19 (C5); 127,19 (C11 e 11'); 127,31 (C7 e 7'); 128,39 (C12 e 12'); 129,27 (C8 e 8'); 129,78 (C9); 132,37 (C10); 133,00 (C6); 138,44 (C13); 156,23 (C2); 172,31 (C4).

4.2.2.3. 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando N-metil-C-4-metilfenilglicina (2,5 g; 10 mmol) e PhNCS (1,56 g; 10 mmol) foram obtidos 2,62 g (rendimento: 88,5 %) de cristais branco amarelados.

CARACTERIZAÇÃO

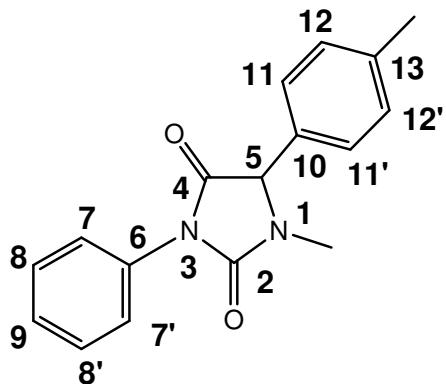
Ponto de Fusão: 191°C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 3, página 85): 1746 (ν -C=O); 1513 (ν -C=S).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 13, página 90): 2,30 (s, 3H, CH₃); 3,09 (s, 3H, NCH₃); 5,50 (s, 1H, H5); 7,24-7,49 (m, 9H, aromáticos).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 23, página 95): 21,08 (CH₃); 32,72 (NCH₃); 67,68 (C5); 128,01 (C11 e 11'); 129,09 (C7 e 7'); 129,23 (C12 e 12'); 129,96 (C10); 130,29 (C8 e 8'); 134,07 (C6); 139,36 (C13); 172,18 (C2); 182,01 (C4).

4.2.2.4. 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-07)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando N-metil-C-4-metilfenilglicina (2,0 g; 9 mmol) e PhNCO (1,1 g; 9 mmol) foram obtidos 1,92 g (rendimento: 76,1%) de cristais cinza claros.

CARACTERIZAÇÃO

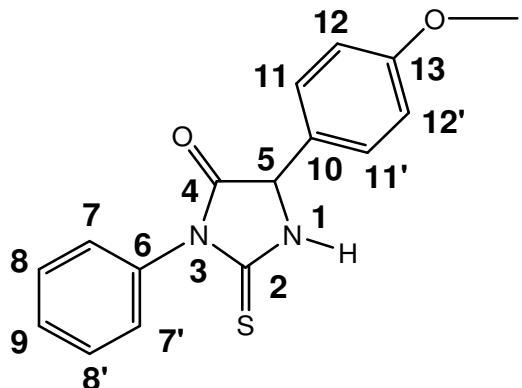
Ponto de Fusão: 110 °C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 4, página 85): 1771 e 1717 (ν -C=O).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 14, página 90): 2,32 (s, 3H, CH₃); 2,81 (s, 3H, NCH₃); 5,24 (s, 1H, H5); 7,25-7,50 (m, 9H, aromáticos).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 24, página 95): 20,75 (CH₃); 27,90 (NCH₃); 64,79 (C5); 126,72 (C11 e 11'); 127,68 (C7 e 7'); 128,83 (C12 e 12'); 129,69 (C8 e 8'); 130,57 (C10); 132,25 (C6); 138,48 (C13); 155,17 (C2); 170,54 (C4).

4.2.2.5. 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando C-4-metoxi-fenilglicina (3,0 g; 14 mmol) e PhNCS (1,89 g; 14 mmol) foram obtidos 3,56 g (rendimento: 85,2 %) de cristais brancos.

CARACTERIZAÇÃO

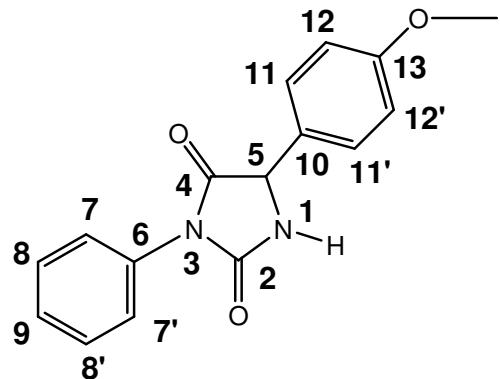
PF: 227°C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 5, página 86): 3154 (ν -NH); 1757 (ν -C=O); 1515 (ν -C=S).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 15, página 91): 3,75 (s, 3H, OCH₃); 5,53 (d, 1H, H5); 6,98-7,04 (m, 2H, aromáticos); 7,30-7,34 (m, 4H, aromáticos); 7,41-7,52 (m, 3H, aromáticos); 10,99 (s, 1H, NH).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 25, página 95): 55,27 (OCH₃); 62,35 (C5); 114,46 (C12 e 12'); 126,32 (C10); 128,56 (C9); 128,76 (C8 e 8'); 128,86 (C7 e 7'); 128,93 (C11 e 11'); 133,43 (C6); 159,67 (C13); 173,07 (C2); 182,61 (C4).

4.2.2.6. 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando C-4-metoxi-fenilglicina (3,0 g; 14 mmol) e PhNCO (1,67 g; 14 mmol) foram obtidos 3,46 g (rendimento: 87,6%) de cristais brancos.

CARACTERIZAÇÃO

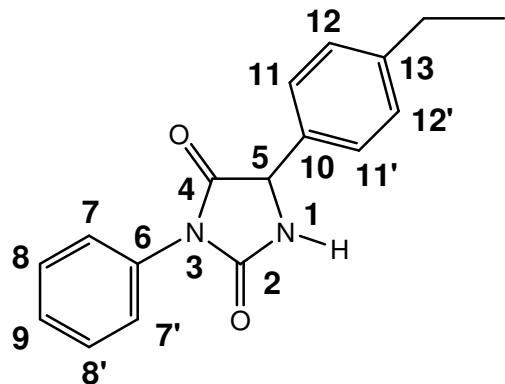
Ponto de Fusão: 181°C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 6, página 86): 3317 (ν -NH); 1773 e 1718 (ν -C=O).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 16, página 91): 3,71 (s, 3H, OCH₃); 5,16 (s, 1H, H5); 6,95 (m, 4H, aromáticos); 7,32 (m, 5H, aromáticos); 8,86 (s, 1H, NH).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 26, página 96): 55,52 (OCH₃); 59,88 (C5); 114,43 (C12 e 12'); 128,39 (C9); 128,78 (C8 e 8'); 129,17 (C7 e 7'); 129,26 (C11 e 11'); 130,20 (C10); 140,29 (C6); 154,83 (C2); 159,36 (13); 173,22 (C4).

4.2.2.7. 3-fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando C-4-etil-fenilglicina (2,0g; 9 mmol) e PhNCO (1,1 g; 9 mmol) foram obtidos 1,98 g (rendimento: 78,6 %) de cristais brancos.

CARACTERIZAÇÃO

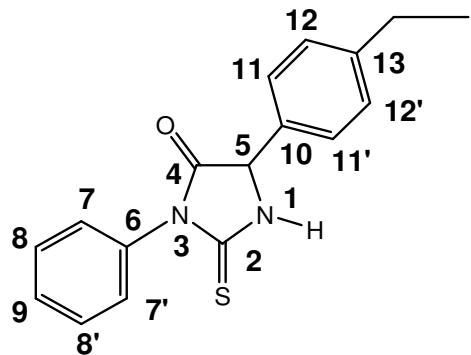
Ponto de Fusão: 216°C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 7, página 87): 3241 (v-NH); 1773 e 1711 (v-C=O).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 17, página 92): 1,16 (t, 3H, CH₃); 2,60 (quarteto, 2H, CH₂); 5,33 (s, 1H, H5); 7,24-7,51 (m, 9H, aromáticos); 8,97 (s, 1H, NH).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 27, página 97): 15,71 (CH₃); 27,92 (CH₂); 59,81 (C5); 126,85 (C12 e 12'); 127,11 (C11 e 11'); 127,91 (C9); 128,23 (C8 e 8'); 128,83 (C7 e 7'); 132,17 (C10); 133,07 (C6); 144,27 (C13); 155,76 (C2); 171,86 (C4).

4.2.2.8. 3-fenil-5-(4-etilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-11)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando C-4-etil-fenilglicina (2,0 g; 9 mmol) e PhNCS (1,25 g; 9 mmol) foram obtidos 1,95 g (rendimento: 73,3 %) de cristais brancos.

CARACTERIZAÇÃO

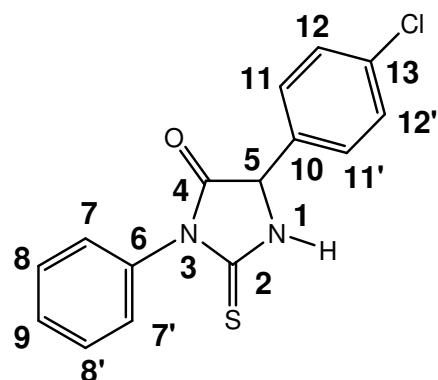
Ponto de Fusão: 247°C.

Espectro de Infravermelho (KBr, v cm⁻¹) (espectro 8, página 87): 3162 (v-NH); 1761 (v-C=O); 1518 (v-C=S).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 18, página 92): 1,18 (t, 3H, CH₃); 2,62 (quarteto, 2H, CH₂); 5,57 (s, 1H, H5); 7,27-7,54 (m, 9H, aromáticos); 11,03 (s, 1H, NH).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 28, página 97): 15,67 (CH₃); 27,96 (CH₂); 62,64 (C5); 127,16 (C12 e 12'); 128,45 (C11 e 11'); 128,75 (C9); 128,84 (C8 e 8'); 128,89 (C7 e 7'); 131,73 (C10); 133,40 (C6); 144,63 (C13); 172,88 (C2); 182,73 (C4).

4.2.2.9. 3-fenil-5-(4-clorofenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-13)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando C-4-cloro-fenilglicina (2,5 g; 10 mmol) e PhNCS (1,52 g; 10 mmol) foram obtidos 2,65 g (rendimento: 87,5 %) de cristais brancos.

CARACTERIZAÇÃO

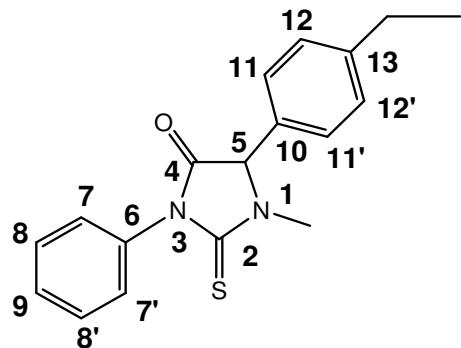
Ponto de Fusão: 213°C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 9, página 88): 3167 (ν -NH); 1763 (ν -C=O); 1520 (ν -C=S).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 19, página 93): 5,65 (s, 1H, H5); 7,31-7,56 (m, 9H, aromáticos); 11,06 (s, 1H, NH).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 29, página 98): 62,20 (C5); 123,78 (C9); 124,60 (C8 e 8'); 128,59 (C12 e 12'); 129,01 (C7 e 7'); 129,18 (C11 e 11'); 133,41 (C10); 133,75 (C6); 139,58 (C13); 172,60 (C2); 183,03 (C4).

4.2.2.10. 1-metil-3-fenil-5-(4-etilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-16)



Conforme a metodologia descrita no item 4.2.2, utilizando N-metil-C-4-etil-fenilglicina (2,5 g; 11 mmol) e PhNCS (1,49 g; 11 mmol) foram obtidos 2,89 g (rendimento: 84,8 %) de cristais brancos.

CARACTERIZAÇÃO

Ponto de Fusão: 165°C.

Espectro de Infravermelho (KBr, ν cm⁻¹) (espectro 10, página 88): 1750 (ν -C=O); 1511 (ν -C=S).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) (espectro 20, página 92): 1,18 (t, 3H, CH₃); 2,61 (quarteto, 2H, CH₂); 3,12 (s, 3H, NCH₃); 5,54 (s, 1H, H5); 7,29-7,38 (m, 6H, aromáticos); 7,47 (m, 3H, aromáticos).

Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ) (espectro 30, página 98): 15,44 (CH₃); 27,89 (CH₂); 32,48 (NCH₃); 67,39 (C5); 127,81 (C9); 128,79 (C11, 11', 12 e 12'); 128,84 (C7, 7', 8 e 8'); 130,01 (C10); 133,85 (C6); 145,11 (C13); 171,78 (C2); 181,77 (C4).

4.3. Análise Térmica

4.3.1. Termogravimetria

As curvas termogravimétricas (TG) foram obtidas em uma termobalança Shimadzu, modelo TGA – 50, sob atmosfera de nitrogênio, utilizando cadinhos de alumina através do método dinâmico, na razão de aquecimento de 10°C/minuto. O fluxo de nitrogênio foi de 50 mL/minuto, e a massa das amostras foi de $3\pm0,5$ mg. A faixa de temperatura utilizada foi de 25-900°C, e o equipamento foi calibrado utilizando oxalato de cálcio.

4.3.2. Calorimetria exploratória diferencial

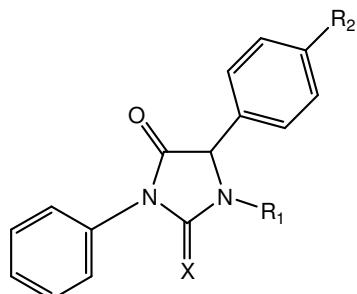
As curvas DSC foram obtidas com um calorímetro exploratório diferencial Shimadzu, modelo DSC-50, sob atmosfera de nitrogênio, utilizando cadinhos de alumínio na razão de aquecimento 10°C/minuto. O fluxo de nitrogênio foi de 50 mL/minuto, e a faixa de temperatura empregada foi de 25-500°C. A massa das amostras foi de $3\pm0,5$ mg, e o equipamento foi calibrado com índio e zinco (metais padrão).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Estudos Químicos – Estruturas das Imidazolidinas

Heterociclos imidazolidínicos são bastante conhecidos e assim, a elucidação das estruturas dos novos derivados por métodos comparativos é bastante confiável. Os compostos foram caracterizados pelos métodos físico-químicos usuais (espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono). A estrutura abaixo representa de uma maneira geral os compostos obtidos cujos radicais estão indicados no quadro 2.

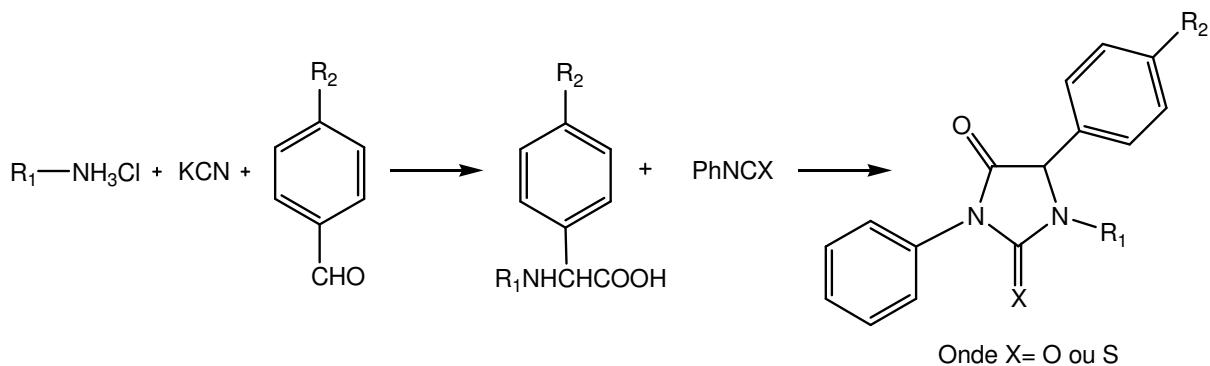


Composto	R ₁	R ₂	X	Rendimento (%)
HPA-03	H	CH(CH ₃) ₂	S	74,7
HPA-05	H	CH ₃	O	77,5
HPA-06	CH ₃	CH ₃	S	88,5
HPA-07	CH ₃	CH ₃	O	76,1
HPA-08	H	OCH ₃	S	85,2
HPA-09	H	OCH ₃	O	87,6
HPA-10	H	C ₂ H ₅	O	78,6
HPA-11	H	C ₂ H ₅	S	73,3
HPA-13	H	Cl	S	87,5
HPA-16	CH ₃	C ₂ H ₅	S	84,8

Quadro 2. Derivados imidazolidínicos N-1 e N-3 substituídos.

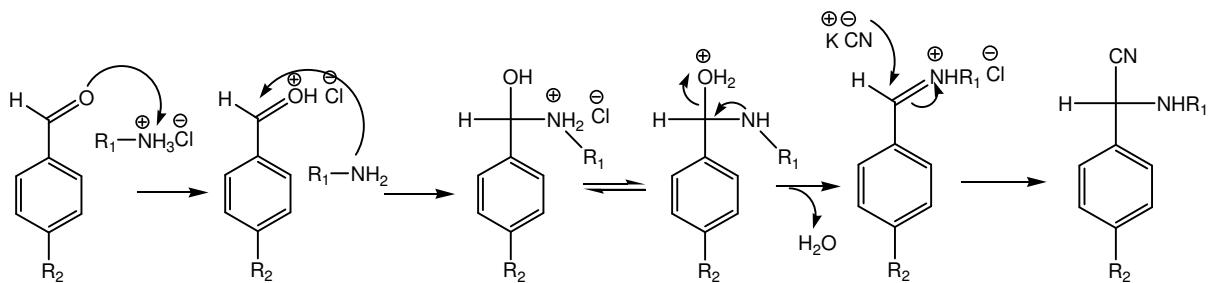
5.2. Metodologia da Síntese

Inicialmente foram sintetizados os aminoácidos derivados da glicina, obtidos via síntese de Strecker. Os aminoácidos são os intermediários-chave para a obtenção das imidazolidinas. Todos os derivados imidazolidínicos foram obtidos através da reação dos aminoácidos com fenilisocianato ou com fenilisotiocianato (esquema 22).



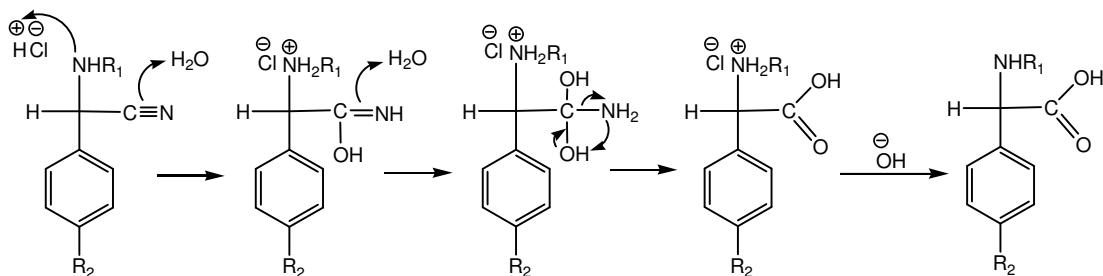
Esquema 22: Via de obtenção dos derivados imidazolidínicos.

A síntese de Strecker envolve a reação de um aldeído aromático com cianeto de potássio e cloreto de amônio para formar glicina ou derivados. Nesta reação o cloreto de amônio atua como fonte de hidrogênio, transformando o aldeído na imina da amônia. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do íon cianeto à imina, transformando-a na aminonitrila (COSTA et al., 2003) (esquema 23).



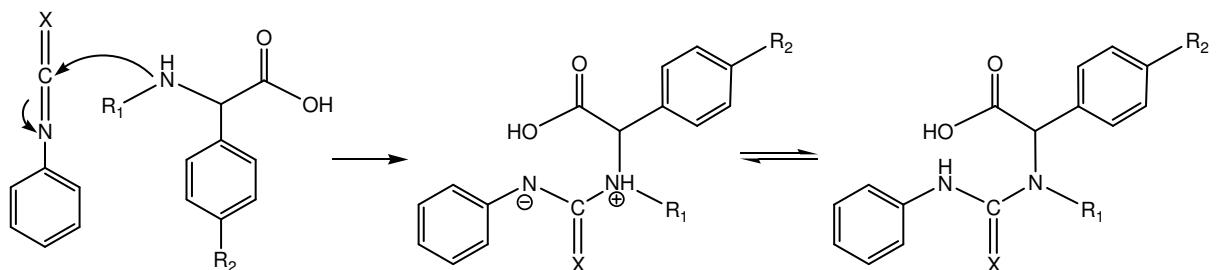
Esquema 23: Formação da aminonitrila.

A aminonitrila formada é convertida a ácido pela hidrólise com ácido clorídrico, ficando o aminoácido sob a forma de cloridrato, o qual é neutralizado posteriormente pela adição de base (COSTA et al., 2003) (esquema 24).



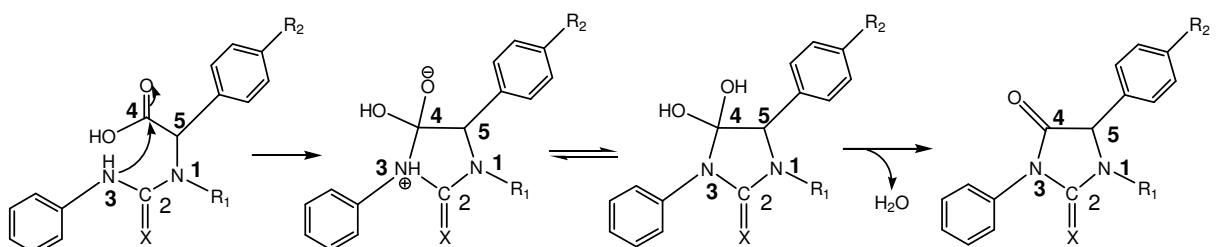
Esquema 24: Hidrólise ácida da aminonitrila.

Os derivados da imidazolidina-2,4-diona foram obtidos pela reação do aminoácido com fenilisocianato ou fenilisotiocianato. Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio do aminoácido ao carbono do fenilisocianato, gerando o ácido fenilhidantoínico (esquema 25).



Esquema 25: Formação do ácido fenilhidantoínico.

Este intermediário formado é ciclizado da seguinte maneira: o nitrogênio da posição 3 realiza um ataque nucleofílico intramolecular ao carbono da posição 4, gerando um intermediário que após desidratação origina o derivado imidazolidínico (ANDRADE, 2002) (esquema 26).



Esquema 26: Ciclização do ácido fenilhidantoínico.

5.3. Identificação Espectroscópica

As estruturas dos compostos foram confirmadas através dos espectros de absorção no infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 (Anexos – espectros 1 a 30). Para uma melhor compreensão e comparação entre os dados obtidos, os compostos estão agrupados em derivados da imidazolidina-2,4-diona e derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-oná.

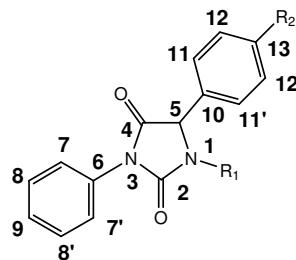
5.3.1. Espectroscopia de Absorção no Infravermelho

Apesar do espectro de infravermelho ser característico da molécula como um todo, certos grupos de átomos originam bandas que ocorrem sempre numa mesma região do espectro, independente da molécula em questão. São essas bandas que permitem a obtenção de informações úteis para a elucidação estrutural de um composto (SILVERSTEIN, WEBSTER, 2000).

Os compostos apresentam bandas vibracionais que confirmaram a obtenção do anel imidazolidínico, caracterizado pelos seguintes grupos funcionais: N-H, C=O e C=S; também é possível observar bandas características dos grupos exocíclicos da molécula, como C-H aromáticos (3100 a 3000 cm⁻¹) e alifáticos (< 3000 cm⁻¹), C=C aromáticos (1600 a 1400 cm⁻¹) e outras relativas aos substituintes da posição 13 (R₂).

5.3.1.1. Derivados da imidazolidina-2,4-diona

Os espectros de absorção no infravermelho dos derivados da imidazolidina-2,4-diona apresentam uma banda de absorção entre 3317 e 3236 cm⁻¹, correspondentes à deformação axial da ligação N-H, sendo que essa banda não ocorre quando o substituinte de N1 é o grupo metil; também são observadas duas bandas entre 1773 e 1711 cm⁻¹, que são referentes à deformação simétrica e assimétrica das carbonilas (quadro 3).

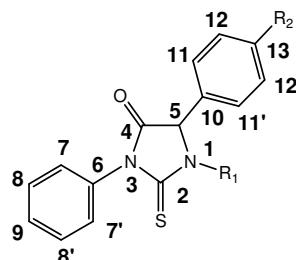


Composto	R1	R2	N-H	C=O
HPA-05	H	CH ₃	3236	1772 (C4) e 1715 (C2)
HPA-07	CH ₃	CH ₃	-	1771 (C4) e 1717 (C2)
HPA-09	H	OCH ₃	3317	1773 (C4) e 1718 (C2)
HPA-10	H	C ₂ H ₅	3241	1773 (C4) e 1711 (C2)

Quadro 3: Freqüência de absorção (ν , cm⁻¹) no infravermelho dos derivados da imidazolidina-2,4-diona.

5.3.1.2. Derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona

Os espectros de absorção no infravermelho dos derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona apresentam uma banda de absorção entre 3167 e 3154 cm⁻¹, correspondentes à deformação axial da ligação N-H, sendo que essa banda não ocorre quando o substituinte de N1 é o grupo metil. Observa-se uma banda entre 1763 e 1746 cm⁻¹, que é referente deformação axial da carbonila. Entre 1520 e 1511 cm⁻¹ aparece uma banda característica da deformação axial da tiocarbonila.



Composto	R1	R2	N-H	C=O	C=S
HPA-03	H	CH(CH ₃) ₂	3157	1761	1517
HPA-06	CH ₃	CH ₃	-	1746	1513
HPA-08	H	OCH ₃	3154	1757	1515
HPA-11	H	C ₂ H ₅	3162	1761	1518
HPA-13	H	Cl	3167	1763	1520
HPA-16	CH ₃	C ₂ H ₅	-	1750	1511

Quadro 4: Freqüência de absorção (ν , cm⁻¹) no infravermelho dos derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona.

5.3.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram observadas as absorções características dos prótons presentes nas estruturas dos derivados da imidazolidina-2,4-diona e da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e a multiplicidade dos sinais é indicada pelas abreviações s (singlete), d (doublete), t (triplete), q (quarteto), sept (septeto) e m (multiplete).

Os sinais presentes em todos os compostos são um singlete entre 5,2 e 5,6 ppm, correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono 5 do anel imidazolidínico e multipletes na região de 6,9 a 7,6 ppm, característicos dos prótons aromáticos. Os compostos HPA-05, HPA-09 e HPA-10 apresentam um singlete entre 8,8 e 11 ppm, relativo ao hidrogênio ligado ao N-1 do anel imidazolidínico, enquanto o composto HPA-07 possui nessa posição um grupo metil, cujos prótons aparecem como um singlete em 2,81 ppm. Os demais sinais referem-se aos substituintes da posição 13 (R_2).

5.3.2.1. Derivados da imidazolidina-2,4-diona

Os sinais característicos desses derivados são um singlete entre 5,16 e 5,52 ppm correspondente ao hidrogênio da posição 5 e multipletes entre 6,95 e 7,58 ppm que referem-se aos prótons aromáticos. O composto HPA-07 apresenta um singlete em 2,81 ppm relativo aos prótons do grupo metil ligado ao nitrogênio na posição 1, enquanto os derivados HPA-05, HPA-09 e HPA-10 apresentaram singletes em 9,21 ppm, 8,86 ppm e 8,97 ppm respectivamente, que correspondem ao hidrogênio do grupo NH na posição 1 do anel imidazolidínico.

Composto	R_1	R_2	H_5	Aromáticos
HPA-05	H: 9,21 (s, 1H)	CH ₃ : 2,49 (s, 3H)	5,52	7,45-7,58 (m, 9H)
HPA-07	CH ₃ : 2,81 (s, 3H)	CH ₃ : 2,32 (s, 3H)	5,24	7,25-7,50 (m, 9H)
HPA-09	H: 8,86 (s, 1H)	OCH ₃ : 3,71 (s, 3H)	5,16	6,95 (m, 4H) 7,32 (m, 5H)
HPA-10	H: 8,97 (s, 1H)	<u>CH</u> ₃ CH ₂ : 1,16 (t, 3H) <u>CH</u> ₃ <u>CH</u> ₂ : 2,60 (q, 2H)	5,33	7,24-7,51 (m, 9H)

Quadro 5: Deslocamentos químicos (δ , ppm) dos derivados da imidazolidina-2,4-diona – RMN ¹H.

5.3.2.2. Derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-oná

Os sinais de RMN ^1H que caracterizam esses derivados são um singlete entre 5,50 e 5,65 ppm correspondente ao hidrogênio da posição 5 e multipletes entre 6,98 e 7,56 ppm, referentes aos prótons aromáticos. Os compostos HPA-06 e HPA-16 apresentam um singlete em 3,09 e 3,12 ppm respectivamente, relativos aos prótons do grupo metil ligado ao nitrogênio na posição 1, enquanto os outros derivados apresentam singletes entre 10,99 e 11,06 ppm, correspondentes ao hidrogênio do grupo NH na posição 1 do anel imidazolidínico.

Composto	R1	R2	H5	Aromáticos
HPA-03	H: 10,99 (s, 1H)	(CH ₃) ₂ CH: 1,19 (d, 6H) (CH ₃) ₂ CH: 2,90 (sept, 1H)	5,55	7,28-7,34 (m, 4H) 7,43-7,54 (m, 5H)
HPA-06	CH ₃ : 3,09 (s, 3H)	CH ₃ : 2,30 (s, 3H)	5,50	7,24-7,49 (m, 9H)
HPA-08	H: 10,99 (s, 1H)	OCH ₃ : 3,75 (s, 3H)	5,53	6,98-7,04 (m, 2H) 7,30-7,34 (m, 4H) 7,41-7,52 (m, 3H)
HPA-11	H: 11,03 (s, 1H)	CH ₂ CH ₂ : 1,18 (t, 3H) CH ₃ CH ₂ : 2,62 (quart, 2H)	5,57	7,27-7,54 (m, 9H)
HPA-13	H: 11,06 (s, 1H)	Cl	5,65	7,31-7,56 (m, 9H)
HPA-16	CH ₃ : 3,12 (s, 3H)	CH ₃ CH ₂ : 1,18 (t, 3H) CH ₃ CH ₂ : 2,61 (quart, 2H)	5,54	7,29-7,38 (m, 6H) 7,47 (m, 3H)

Quadro 6: Deslocamentos químicos (δ , ppm) dos derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-oná – RMN ^1H .

5.3.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C observam-se as absorções características dos átomos de carbono existentes nas moléculas dos derivados da imidazolidina-2,4-diona e da 2-tioxo-imidazolidina-4-oná. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm.

5.3.3.1. Derivados da imidazolidina-2,4-diona

Os carbonos carbonílicos apresentam seus deslocamentos nas seguintes regiões: entre 154 e 156 ppm para o carbono 2 e entre 170 e 173 ppm para o carbono 4. O carbono 5 é caracterizado pelo sinal entre 59 e 64 ppm. Os carbonos aromáticos apresentam seus deslocamentos na região de 114 a 159 ppm, sendo as variações nos valores devidas ao efeito dos substituintes em C13 (R_2). Os deslocamentos dos substituintes variam de acordo com sua natureza.

Composto	R_1	R_2	C5	Aromáticos	C2	C4
HPA-05	H	CH ₃ : 21,07	60,19	127,19 (C11 e 11') 127,31 (C7 e 7') 128,39 (C12 e 12') 129,27 (C8 e 8') 129,78 (C9) 132,37 (C10) 133,00 (C6) 138,44 (C13)	156,23	172,31
HPA-07	CH ₃ : 27,90	CH ₃ : 20,75	64,79	126,72 (C11 e 11') 127,68 (C7 e 7') 128,83 (C12 e 12') 129,69 (C8 e 8') 130,57 (C10) 132,25 (C6) 138,48 (C13)	155,17	170,54
HPA-09	H	OCH ₃ : 55,52	59,88	114,43 (C12 e 12') 128,39 (C9) 128,78 (C8 e 8') 129,17 (C7 e 7') 129,26 (C11 e 11') 130,20 (C10) 140,29 (C6) 159,36 (C13)	154,83	173,22
HPA-10	H	<u>CH₂</u> CH ₂ : 15,71 <u>CH₃CH₂</u> : 27,92	59,81	126,85 (C12 e 12') 127,11 (C11 e 11') 127,91 (C9) 128,23 (C8 e 8') 128,83 (C7 e 7') 132,17 (C10) 133,07 (C6) 144,27 (C13)	155,76	171,86

Quadro 7: Deslocamentos químicos (δ , ppm) dos derivados da imidazolidina-2,4-diona – RMN ^{13}C .

5.3.3.2. Derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona

O carbono da tiocarbonila (C2) apresenta seu deslocamento na região de 172 a 173 ppm. O carbono carbonílico (C4) aparece na região de 181 a 183 ppm. O carbono 5 apresenta-

se em torno de 62 a 67 ppm, e os carbonos aromáticos apresentam seus deslocamentos na região característica de 114 a 159 ppm, sendo as variações nos valores devidas ao efeito dos substituintes em C13 (R₂). Os deslocamentos dos substituintes variam de acordo com sua natureza química.

Composto	R1	R2	C5	Aromáticos	C2	C4
HPA-03	H	(CH ₃) ₂ CH: 23,85 (CH ₃) ₂ CH: 33,24	62,60	126,99 (C12 e 12') 127,18 (C11 e 11') 128,75 (C7 e 7') 128,84 (C8 e 8') 128,89(C9) 131,84 (C6) 133,39 (C10) 149,20 (C13)	172,88	182,68
HPA-06	CH ₃ : 32,72	CH ₃ : 21,08	67,68	128,01 (C11 e 11') 129,09 (C7 e 7') 129,23 (C12 e 12') 129,96 (C10) 130,29 (C8 e 8') 134,07 (C6) 139,36 (C13)	172,18	182,01
HPA-08	H	OCH ₃ : 55,27	62,35	114,46 (C12 e 12') 126,32 (C10) 128,56 (C9) 128,76 (C8 e 8') 128,86 (C7 e 7') 128,93 (C11 e 11') 133,43 (C6) 159,67 (C13)	173,07	182,61
HPA-11	H	CH ₃ CH ₂ : 15,67 CH ₃ CH ₂ : 27,96	62,64	127,16 (C12 e 12') 128,45 (C11 e 11') 128,75 (C9) 128,84 (C8 e 8') 128,89 (C7 e 7') 131,73 (C10) 133,40 (C6) 144,63 (C13)	172,88	182,73
HPA-13	H	Cl	62,20	123,78 (C9) 124,60 (C8 e 8') 128,59 (C12 e 12') 129,01 (C7 e 7') 129,18 (C11 e 11') 133,41 (C10) 133,75 (C6) 139,58 (C13)	172,60	183,03
HPA-16	CH ₃ : 32,48	CH ₃ CH ₂ : 15,44 CH ₃ CH ₂ : 27,89	67,39	127,81 (C9) 128,79 (C11, 11', 12 e 12') 128,84 (C7, 7', 8 e 8') 130,01 (C10) 133,85 (C6) 145,11 (C13)	171,78	181,77

Quadro 8: Deslocamentos químicos (δ , ppm) dos derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona – RMN ¹³C.

5.4. Análise Térmica

5.4.1. Termogravimetria

As curvas termogravimétricas dos derivados imidazolidínicos foram obtidas na razão de aquecimento de 10°C/minuto. As temperaturas características das reações de decomposição térmica e as respectivas perdas de massa estão listadas no quadro 9.

Composto	Etapas de Decomposição	Intervalo de Temperatura (°C)	Perdas de Massa (%)
HPA-05	1	31,06-98,68	38,88
	2	219,25-384,83	50,11
	3	737,53-848,63	2,12
HPA-06	1	24,33-86,86	25,00
	2	199,21-386,53	65,00
	3	394,02-459,63	2,43
HPA-09	1	170,01-226,36	13,36
	2	256,49-408,08	77,52
HPA-10	1	202,65-424,06	98,86
HPA-16	1	163,27-362,39	98,05

Quadro 9: Resultados de TG/DTG para os derivados imidazolidínicos na razão de aquecimento de 10 °C/minuto.

5.4.1.1. Curva TG de HPA-05

Apresentou perda de massa em três etapas, sendo a primeira etapa atribuída a processos de volatilização, e as demais ao processo de decomposição térmica (figura 1).

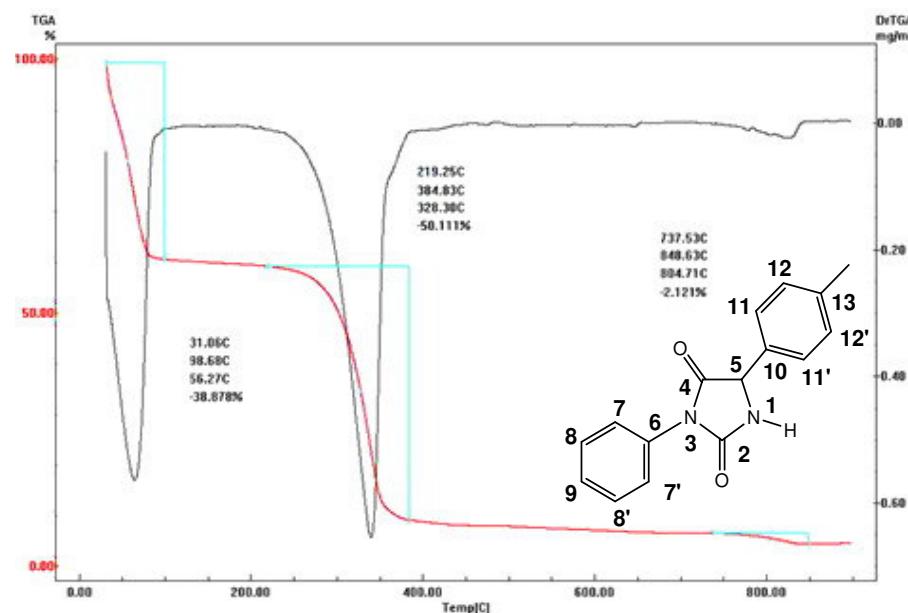


Figura 1: Curva TG de HPA-05.

5.4.1.2. Curva TG de HPA-06

Apresentou perda de massa em três etapas, sendo a primeira etapa atribuída a processos de volatilização, e as demais etapas ao processo de decomposição térmica (figura 2).

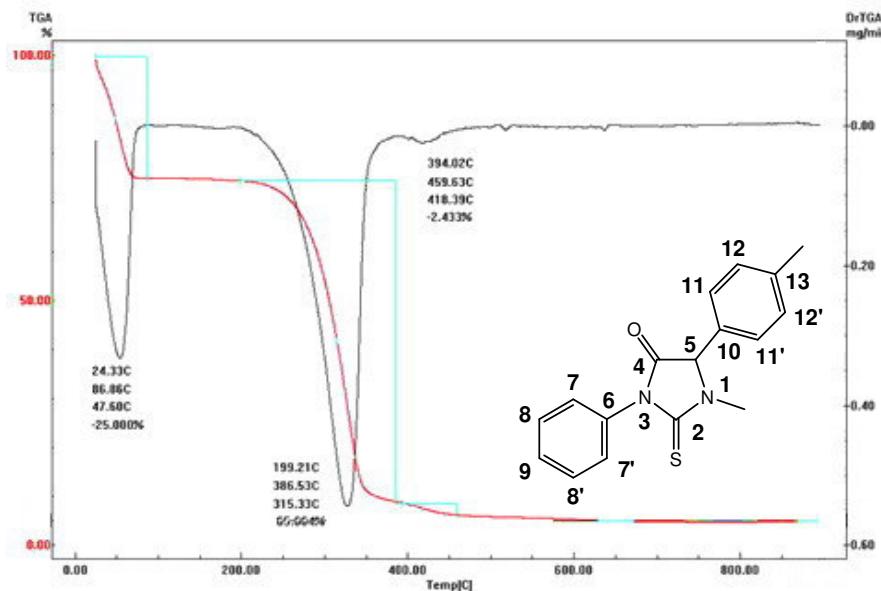


Figura 2: Curva TG de HPA-06.

5.4.1.3. Curva TG de HPA-09

Apresentou perda de massa em duas etapas consecutivas, ambas atribuídas à decomposição térmica do composto (figura 3).

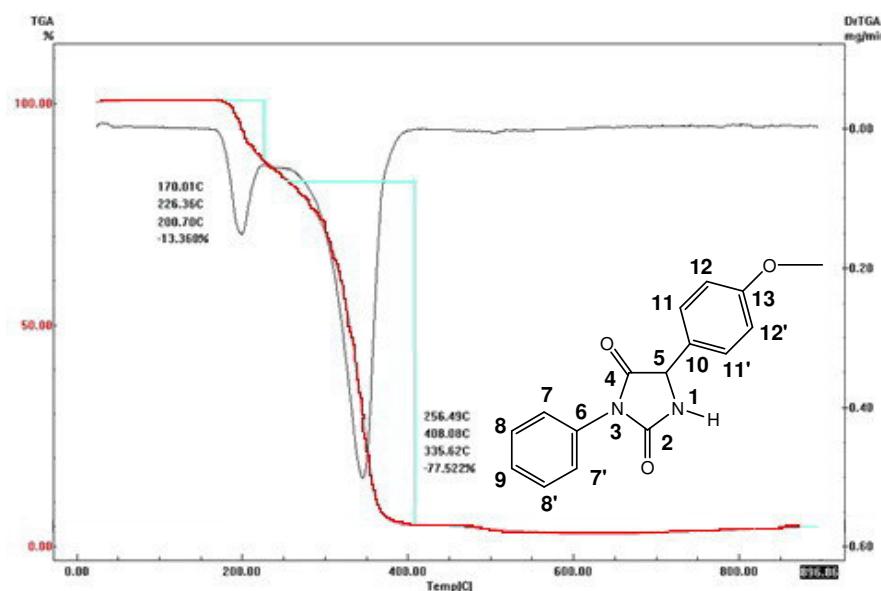


Figura 3: Curva TG de HPA-09.

5.4.1.4. Curva TG de HPA-10

Apresentou perda de massa em uma única etapa, relativa ao processo de decomposição térmica (figura 4).

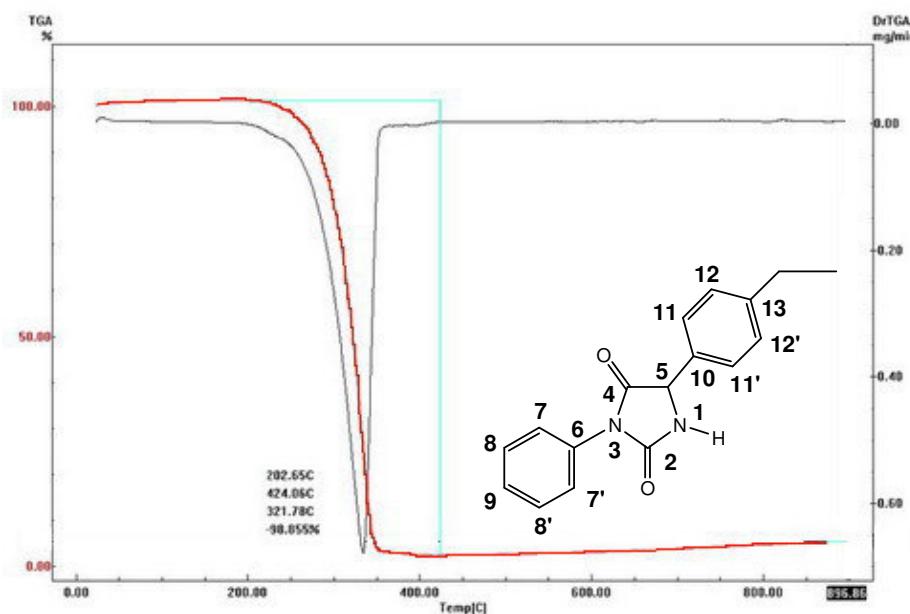


Figura 4: Curva TG de HPA-10.

5.4.1.5. Curva TG de HPA-16

Apresentou perda de massa em uma etapa, atribuída ao processo de decomposição térmica do composto (figura 5).

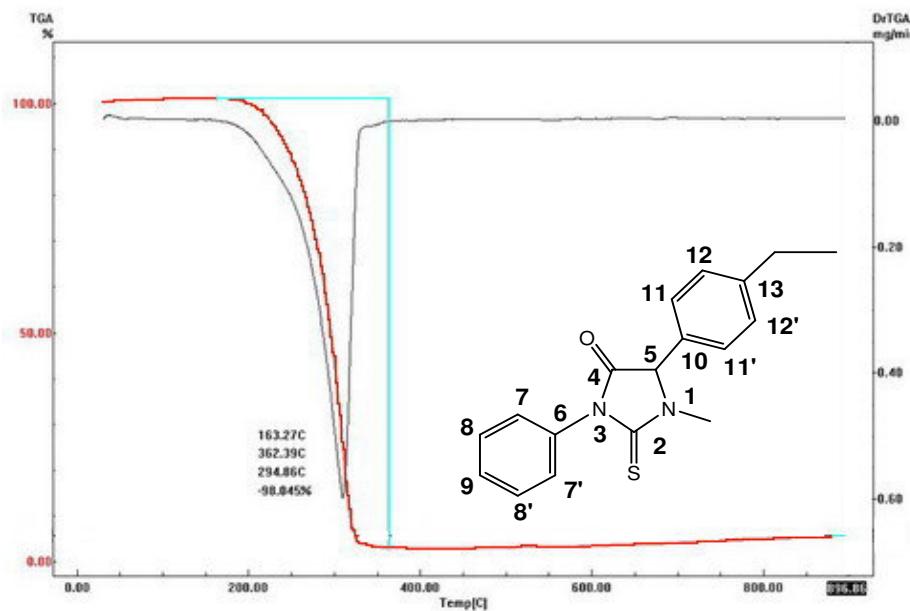


Figura 5: Curva TG de HPA-16.

5.4.2. Calorimetria Exploratória Diferencial

As curvas DSC dos derivados imidazolidínicos apresentaram entre duas e quatro transições, atribuídas a processos de volatilização, fusão e decomposição térmica. As entalpias e intervalos de temperaturas das transições observadas estão listados no quadro 10.

Composto	Transição	Intervalo de Temperatura (°C)	Entalpia (J/g)	PF convencional (°C)	PF DSC (°C)
HPA-05	1	32,24-116,68	-643,52	198	199,54
	2	188,86-210,77	-61,15		
	3	211,64-245,66	-54,52		
	4	303,92-382,75	-94,66		
HPA-06	1	85,36-120,66	-420,91	191	192,49
	2	176,45-204,87	-48,02		
	3	225,74-290,40	-51,67		
	4	313,77-380,57	-47,48		
HPA-09	1	147,71-181,39	-126,57	181	167,55
	2	198,78-232,08	-4,06		
	3	299,43-324,88	-164,36		
HPA-10	1	198,03-228,53	-133,93	216	214,54
	2	259,85-355,53	-346,38		
HPA-16	1	134,95-167,74	-86,68	165	153,59
	2	249,30-319,75	-233,39		

Quadro 10: Resultados de DSC para os derivados imidazolidínicos na razão de aquecimento de 10°C/minuto.

5.4.2.1. Curva DSC de HPA-05

Apresenta quatro transições endotérmicas, sendo a primeira relativa a processos de volatilização, a segunda referente à fusão do composto e as demais relativas ao processo de decomposição térmica (figura 6).

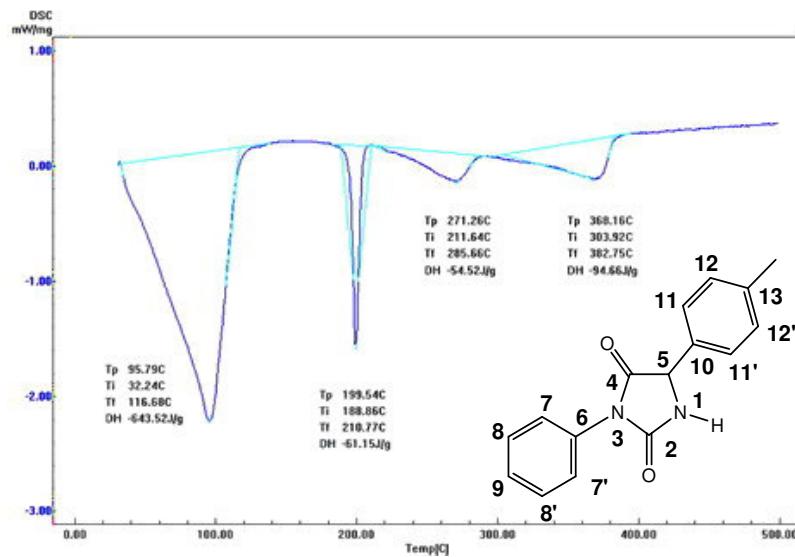


Figura 6: Curva DSC de HPA-05.

5.4.2.2. Curva DSC de HPA-06

Apresenta quatro transições endotérmicas, sendo a primeira relativa a processos de volatilização, a segunda referente à fusão do composto e as demais relativas ao processo de decomposição térmica (figura 7).

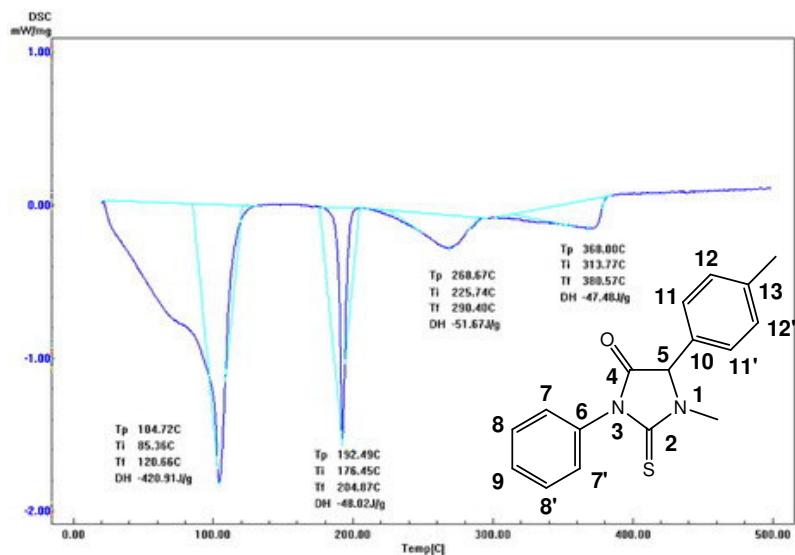


Figura 7: Curva DSC de HPA-06.

5.4.2.3. Curva DSC de HPA-09

Apresenta três transições endotérmicas, sendo a primeira relativa à fusão do composto e as demais relativas ao processo de decomposição térmica (figura 8).

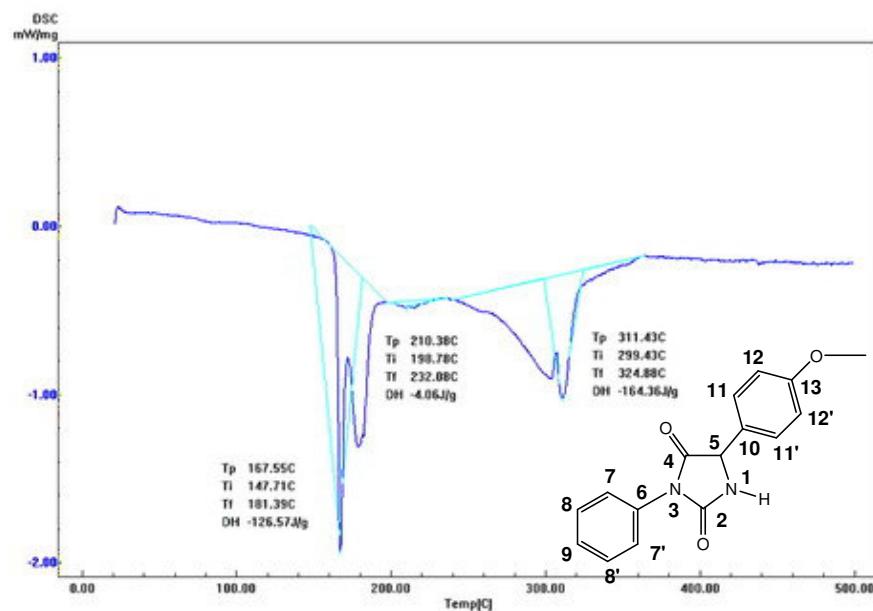


Figura 8: Curva DSC de HPA-09.

5.4.2.4. Curva DSC de HPA-10

Apresenta duas transições endotérmicas, sendo a primeira relativa à fusão do composto e a segunda relativa ao processo de decomposição térmica (figura 9).

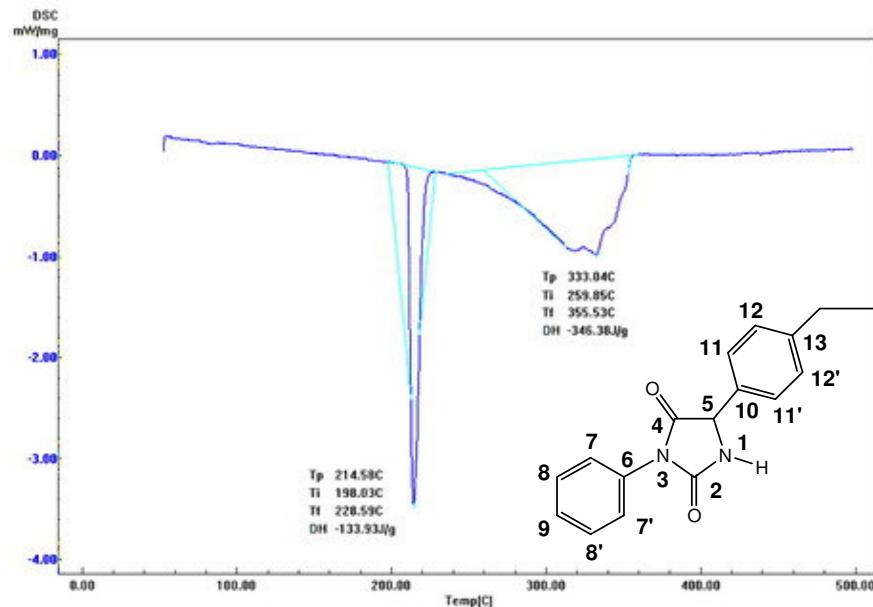


Figura 9: Curva DSC de HPA-10.

5.4.2.5. Curva DSC de HPA-16

Apresenta duas transições endotérmicas, sendo a primeira referente à fusão do composto e a segunda relativa ao processo de decomposição térmica (figura 10).

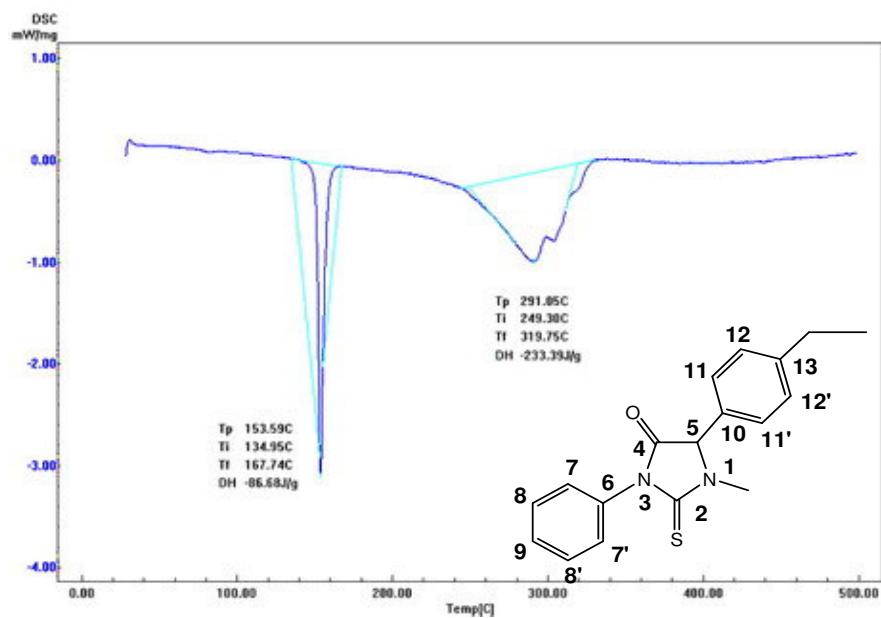


Figura 10: Curva DSC de HPA-16.

5.4.3. Natureza do processo térmico

As curvas sobrepostas TG/DSC dos derivados imidazolidínicos mostram que, exceto para HPA-09, a reação de decomposição térmica ocorre acima da temperatura de fusão. Sendo assim, sugere-se que a decomposição térmica ocorre na fase líquida e não há necessidade de controle granulométrico das amostras nessa razão de aquecimento (figuras 11 a 15).

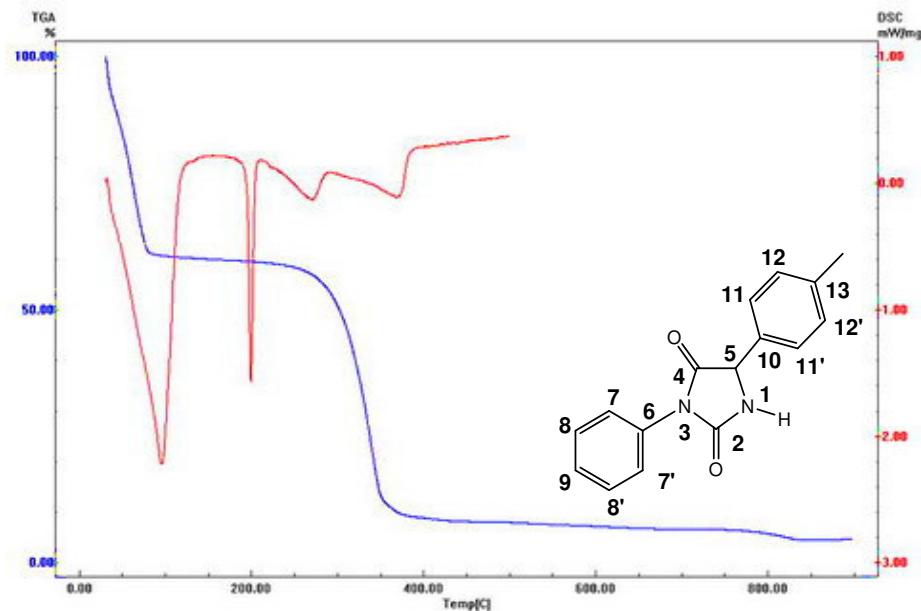


Figura 11: Curva TG/DSC de HPA-05.

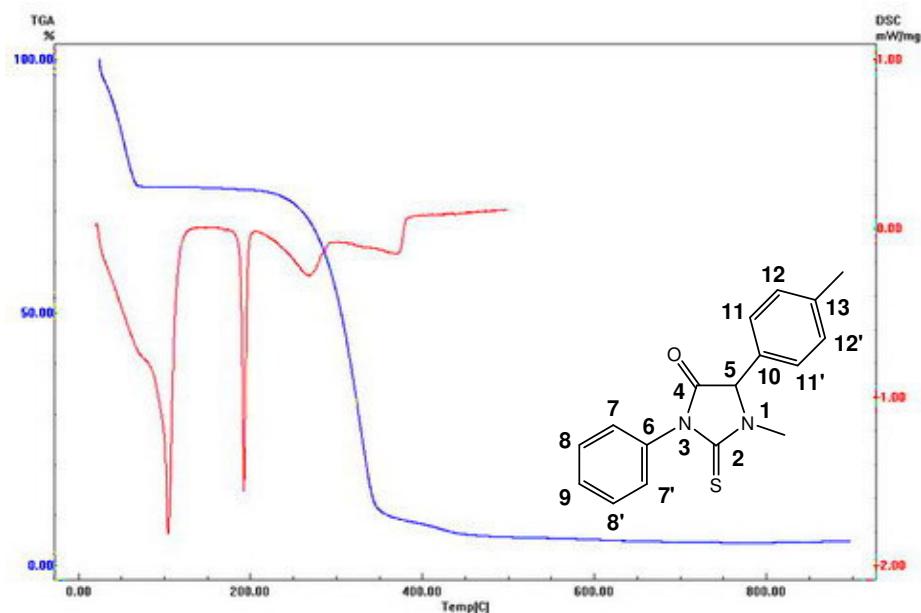


Figura 12: Curva TG/DSC de HPA-06.

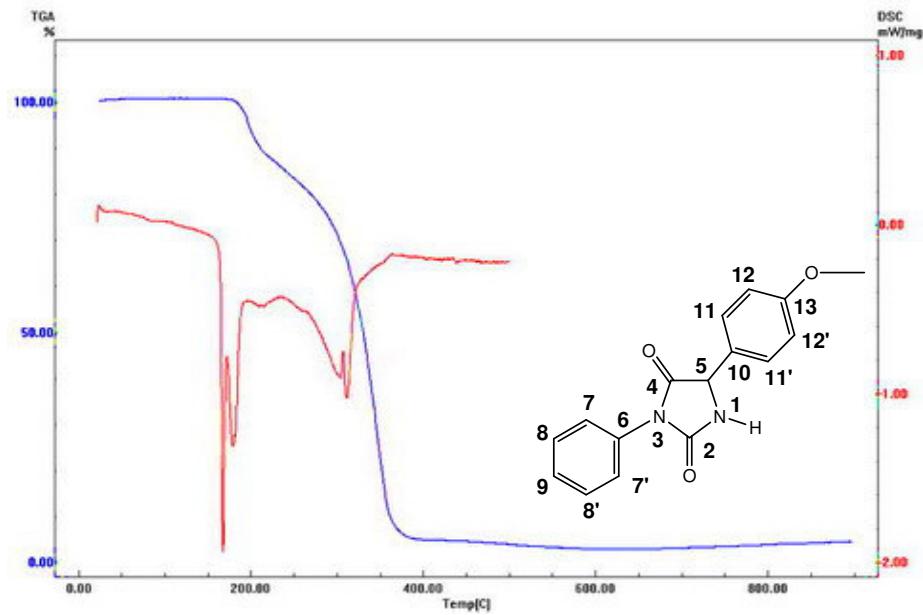


Figura 13: Curva TG/DSC de HPA-09.

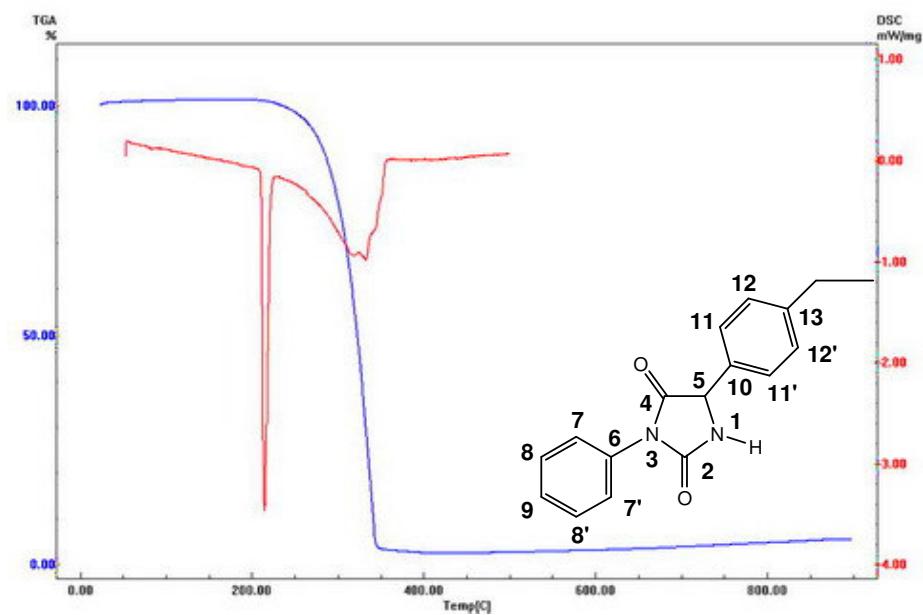


Figura 14: Curva TG/DSC de HPA-10.

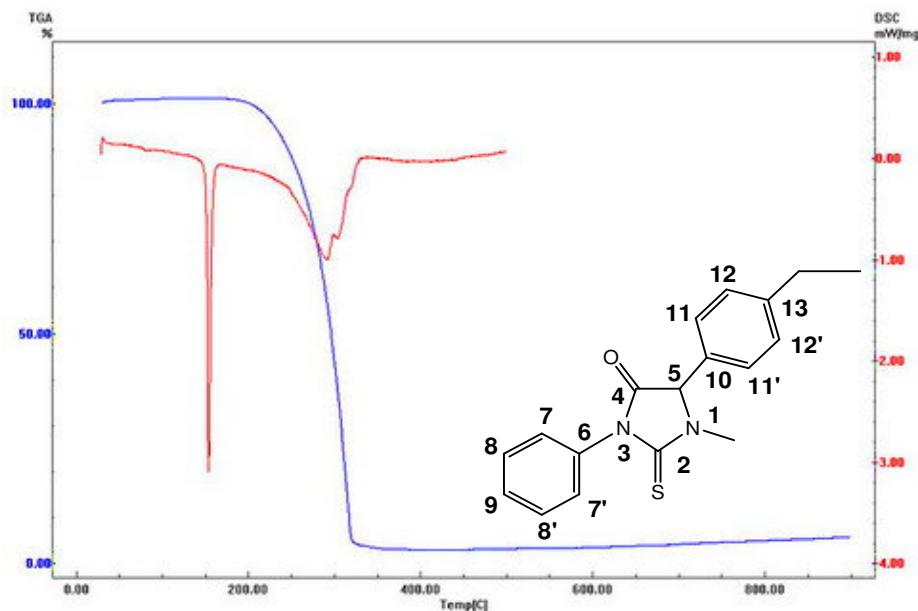


Figura 15: Curva TG/DSC de HPA-16.

5.4.4. Estabilidade térmica dos derivados imidazolidínicos

Como alguns derivados apresentaram perda de massa desde o início do aquecimento, não se pode determinar uma ordem de estabilidade térmica para todos os compostos. Em relação às temperaturas iniciais de decomposição dos derivados HPA-09, HPA-10 e HPA-16, o derivado que se mostrou mais estável termicamente na razão de aquecimento de 10°C/minuto foi HPA-10, seguido de HPA-09 e HPA-16. Essa ordem possivelmente está relacionada com os substituintes presentes nos compostos (quadro 11).

Composto	Substituintes	X	Temperatura inicial de decomposição (°C)
HPA-10	R ₁ : H R ₂ : C ₂ H ₅	O	202,65
HPA-09	R ₁ : H R ₂ : OCH ₃	O	170,01
HPA-16	R ₁ : CH ₃ R ₂ : C ₂ H ₅	S	163,27

Quadro 11: Temperatura inicial de decomposição dos derivados imidazolidínicos.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A partir dos aspectos abordados pode-se concluir que:

Foram sintetizados dez derivados imidazolidínicos, sendo quatro derivados da imidazolidina-2,4-diona e seis derivados da 2-tioxo-imidazolidina-4-oná.

Não foram encontrados registros na literatura dos compostos HPA-03, HPA-05, HPA-06, HPA-07, HPA-08, HPA-10, HPA-11, HPA-13 e HPA-16.

Os aminoácidos foram obtidos pela síntese de Strecker e foram os intermediários para a obtenção dos derivados imidazolidínicos.

As estruturas dos derivados foram elucidadas por espectroscopia de absorção no infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono treze.

Os derivados HPA-05, HPA-06, HPA-09, HPA-10 e HPA-16 foram submetidos à análise térmica, através de curvas TG e DSC. As curvas termogravimétricas dos derivados apresentaram entre uma e três etapas de decomposição, na razão de aquecimento de 10 °C/minuto. As etapas foram relacionadas a processos de volatilização e decomposição térmica dos compostos. As reações de decomposição térmica dos compostos processaram-se na fase líquida, exceto para o derivado HPA-09.

O composto HPA-10 apresentou maior estabilidade térmica, e os compostos HPA-05 e HPA-06 mostraram a menor estabilidade térmica. Os derivados que contêm enxofre apresentaram menor estabilidade térmica do que os que contêm oxigênio, e a substituição do radical metoxila pelo radical etila aumentou a estabilidade térmica do derivado.

As curvas DSC dos compostos apresentaram transições endotérmicas referentes aos processos de volatilização, fusão e decomposição.

PROPOSTAS FUTURAS

7. PROPOSTAS FUTURAS

Pretende-se dar continuidade ao trabalho realizando as seguintes etapas:

- Realizar um *screening* farmacológico para determinar os derivados imidazolidínicos com maior potencial bioativo, verificando possíveis atividades frente a microorganismos patogênicos como bactérias, fungos e leveduras e ensaios farmacológicos *in vivo*, e investigando-se a possibilidade de ação fisiológica nos sistemas cardiovascular, nervoso central e musculatura lisa.
- Concluir os estudos termoanalíticos, realizando curvas TG nas razões de aquecimento de 5 e 15 °C/minuto, para verificar a dependência do perfil termogravimétrico em função da razão de aquecimento empregada. Além disso, prevê-se realizar o estudo cinético dos derivados obtidos, a fim de determinar os prováveis mecanismos que regem as reações de decomposição térmica e obter os parâmetros cinéticos sob condições isotérmicas e dinâmicas.
- Analisar o efeito eletrônico dos substituintes sobre o anel imidazolidínico, enfatizando grupos doadores (ativantes) e retiradores (desativantes) de elétrons *versus* estabilidade térmica do derivado. Determinar os fatores eletrônicos e estéricos causados pelos radicais que influenciam na estabilidade dos derivados imidazolidínicos.
- Correlacionar os derivados obtidos avaliando-se estabilidade térmica *versus* atividade biológica.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

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. **II Farmaco**, v. 54, p. 77–82, 1999.

ANDRADE, A. M. C. **Derivados Isósteros Imidazolidínicos: Obtenção e Avaliação Biológica**. 2002. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). Universidade Federal da Paraíba.

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

BAYER, A., **Ann.**, v. 117, p. 178-180, 1861. In: WARE, E. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

BÉLAI, I. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 7475–7477, 2003.

BRADSHER, C. K.; BROWN, F. C.; SINCLAIR, E. F. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 78, p. 6189-6192, 1956.

BRASIL. Portaria nº 507/GM do Ministro de Estado da Saúde, Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, RENAME, Anexo II, Seção A-Medicamentos por Grupo Farmacológico, 1999.

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

CARVALHO, M. G.; PITTA, I. R.; GALDINO, S. L.; TAKAKI, G. C.; BERGÉ, G. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 47, n. 6, p. 376-382, 1989.

CATIVIELA, C; FRAILEA J. M.; GARCÍA J. I.; LAFUENTE G.; MAYORAL J. A.; TAHIR R.; PALLARÉS A. **Journal of Catalysis**, v. 226, p. 192–196, 2004.

CEGAN, A.; VECERA, M. **Collection Czechoslovak Chem. Commun.**, v. 49, p. 1521-1528, 1984.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. **Substâncias Carboniladas e Derivados**. Porto Alegre: Bookman, p. 113-114, 2003.

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

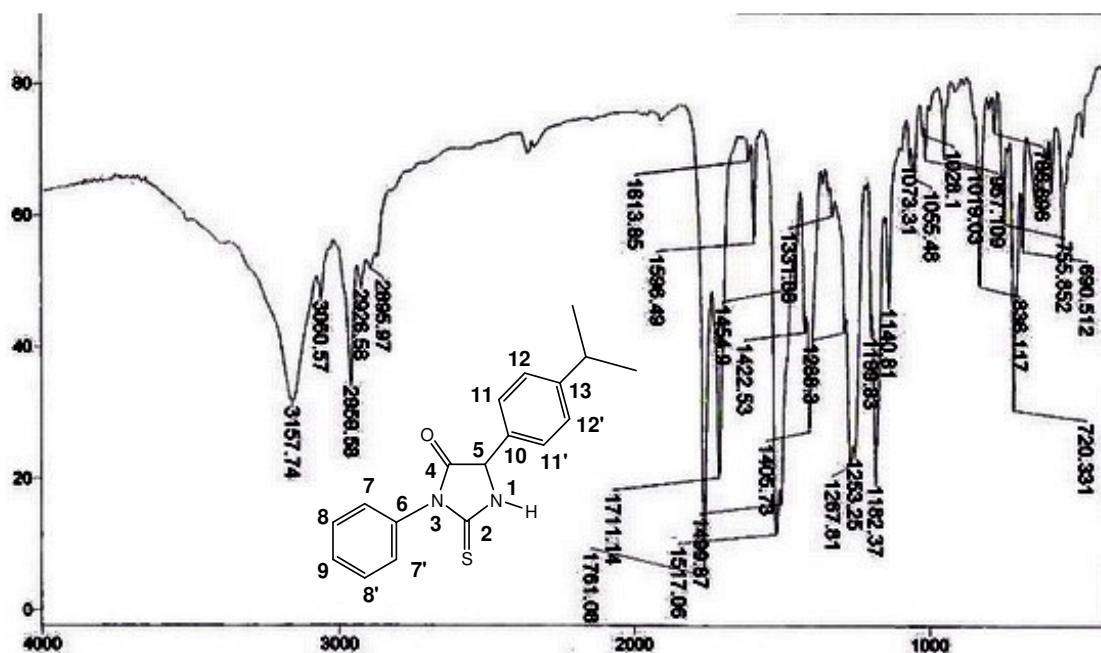
DABOUN, H. A. F.; ABDOU, S. E.; HUSSEIN, M. M.; ELNAGDI, M. H. **Synthesis**, p. 502-504, 1982.

FAGHIHI, K.; ZAMANI, K; MOBINIKHALEDI, A. **Turk. J. Chem.**, v. 28, p. 345-350, 2004.

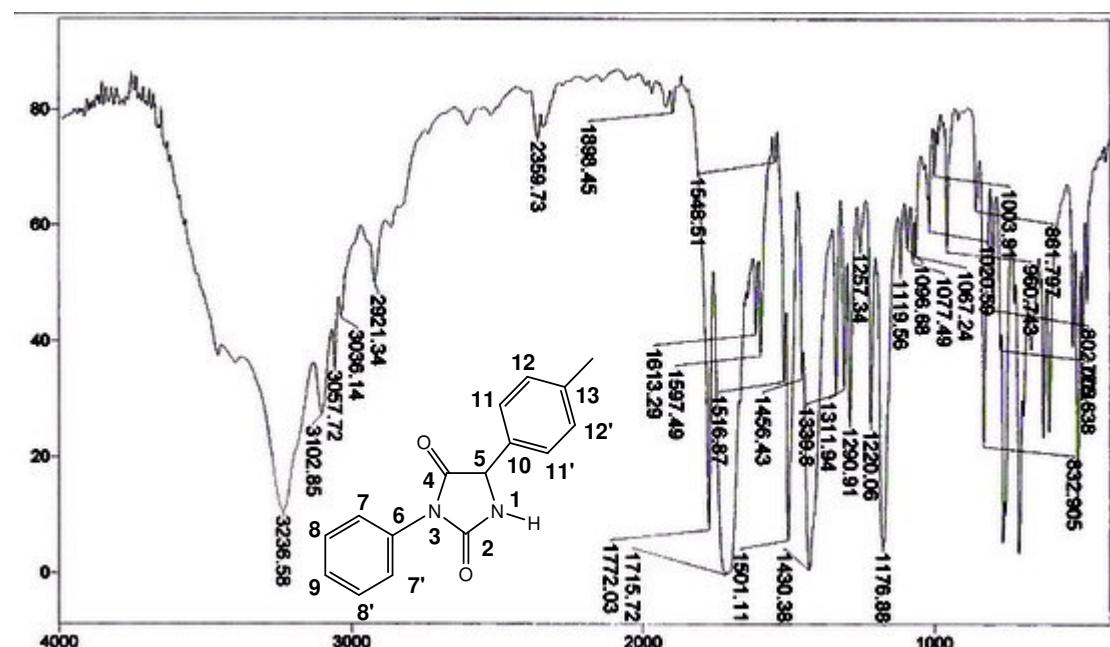
- FERNANDES, V. J. **Curso de Análise Térmica (TG, DSC, DTA e TMA)**. Natal: UFRN, 1995.
- FINKBEINER, H. **J. Org. Chem.**, v. 30, p. 3414-3419, 1965.
- GÓES, A. J. S.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R.; LUU-DUC, C. **Ann. Pharm. Fr.**, v. 49, n. 2, p. 92-98, 1991.
- HARRIES, C.; WEISS, W., **Ber.**, v. 33, p. 3418-3420, 1900. In: SHIPPER, E. S.; DAY, A. R. **Heterocyclic Compounds**, v. 5, p. 254-262, 1957.
- IOSHIDA, M. I. **Cinética e mecanismo de reação de decomposição térmica no estado sólido: influência de variações estruturais no ligante, sobre os parâmetros cinéticos**. 1993. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais.
- JOHNSON, T. B. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 35, p. 780-784, 1913.
- JOHNSON, T. B.; BATES, J. S. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 37, p. 383-385, 1915.
- KEATTCH, C. J.; DOLLIMORE, D. **Introduction Thermogravimetry**. Second Edition, 1975, 60.
- KIEC-KONONOWICZ, K.; SZYMANSKA, E. **Il Farmaco**, v. 57, p. 909-916, 2002.
- KOCHKANYAN, R. O.; ISRAELYAN, Y. U.; ZARITOVSII, A. N. **Chem. Heter. Comp.**, v. 1, p. 70-72, 1978.
- LABOUTA, I. M.; SALAMA, H. M.; ESHBA, N. H.; KAOER, O.; EL-CHRIBINI, E. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 22, p. 485-489, 1987.
- LEACH, B. E.; FORD, J. H.; WHIFFEN, A. J. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 69, n. 2, p. 474, 1947.
- LIMA, M. C. A.; COSTA, D. L. B.; GÓES, A. J. S.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R.; LUU-DUC, C. **Pharmazie**, v. 47, p. 182-184, 1992.
- LO, C. P.; SHROPSHIRE, E. Y.; CROXALL, W. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 75, p. 4845-4846, 1953.
- MACKENZIE, R. C.; **Thermochimica Acta**, 28 (1974) 1.
- MEANWELL, N. A; ROTH, H. R.; SMITH, E. C. R., WEODING, O. L.; WRIGHT, J. J. K. **J. Org. Chem.**, v. 56, p. 6897-6904, 1991.
- MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. **Análise Térmica de Materiais**. São Paulo: iEditora, 2002.
- OZKIRIMLI, S.; HAMALI, O. **Il Farmaco**, v. 50, p. 65-67, 1995.
- ROY, A. K.; ZAIDI, S. H.; POPLI, S. P. **J. Sci. Industr. Res.**, v. 19c, p. 75-77, 1960.

- RUHEMANN & STAPLETON, **J. Chem. Soc.**, v. 77, p. 246, 1900. In: JOHNSON, B.; BATES, J. S. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 37, p. 383-385, 1915.
- SALKOWSKI, E. **Ber.**, v. 7, p. 116-119, 1874. In: WARE, E. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.
- SHALABY, A. F. A; DABOUN, H. A.; AZIZ, M. A. A. **Phosphorus, Sulfur and Silicon (and Related Elements)**, v. 6, p. 77-278, 1979.
- STRECKER, R., **Ann.**, v. 155, p. 177-185, 1870. In: WARE, E. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.
- UNANGST, P. C.; CONNOR, D. T.; CETENKO, W. A.; SORENSEN, R. J.; SIRCAR, J. C.; WRIGHT, C. D.; SCHRIER, D. J.; DYER, R. C. **Bioorg. & Med. Chem. Letters**, v. 3, n. 8, p. 1729-1734, 1993.
- WARE, E., **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.
- WENDLANT, W. W.; SÉSTAK, J.; SATAVA, V., **Thermochimica Acta**, 7:333, 1973.
- WENDLANT, W. W. **Thermal Analysis**. Third Edition. New York: Jonh Wiley & Sons, 1996.
- WERNECKE, E., **J. Chem. Soc.**, v. 110, p. 8696, 1916.
- WHO. Drug Information, Model List of essential Drugs (EDL). 11^a edição, v. 13, n. 4, p. 249-262, 1999.

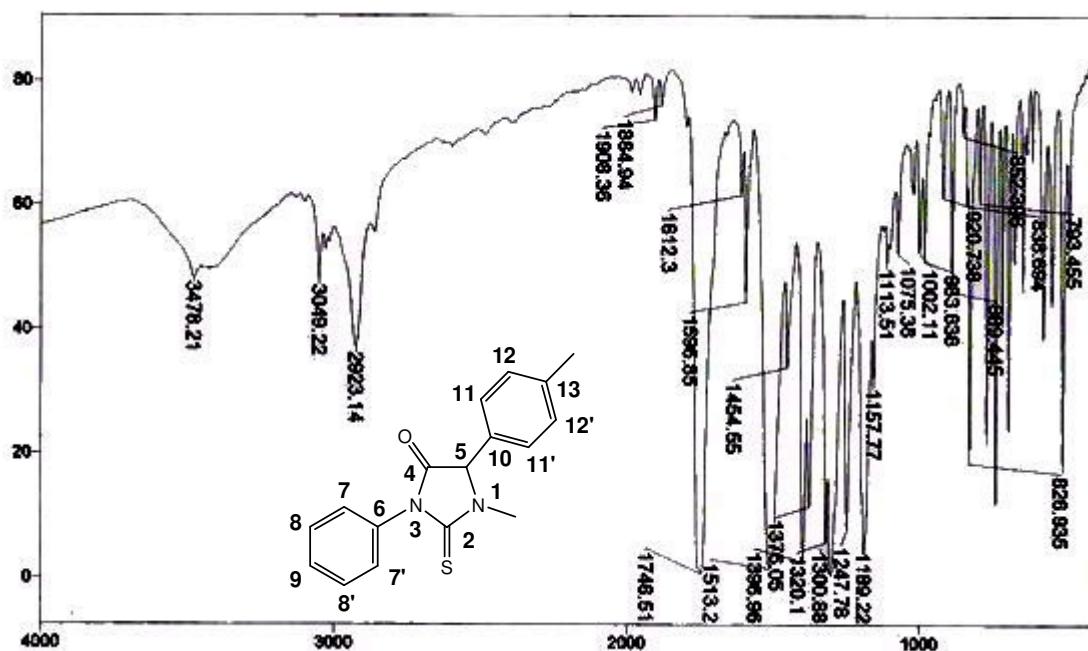
ANEXOS



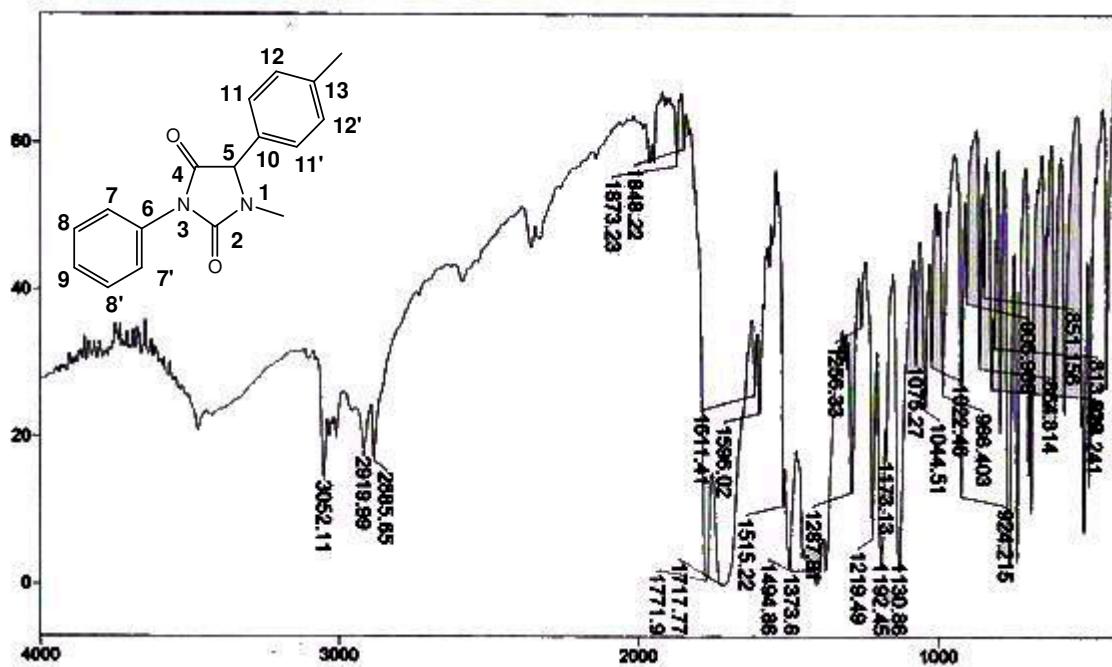
Espectro 1: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm^{-1}) da 3-fenil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-03).



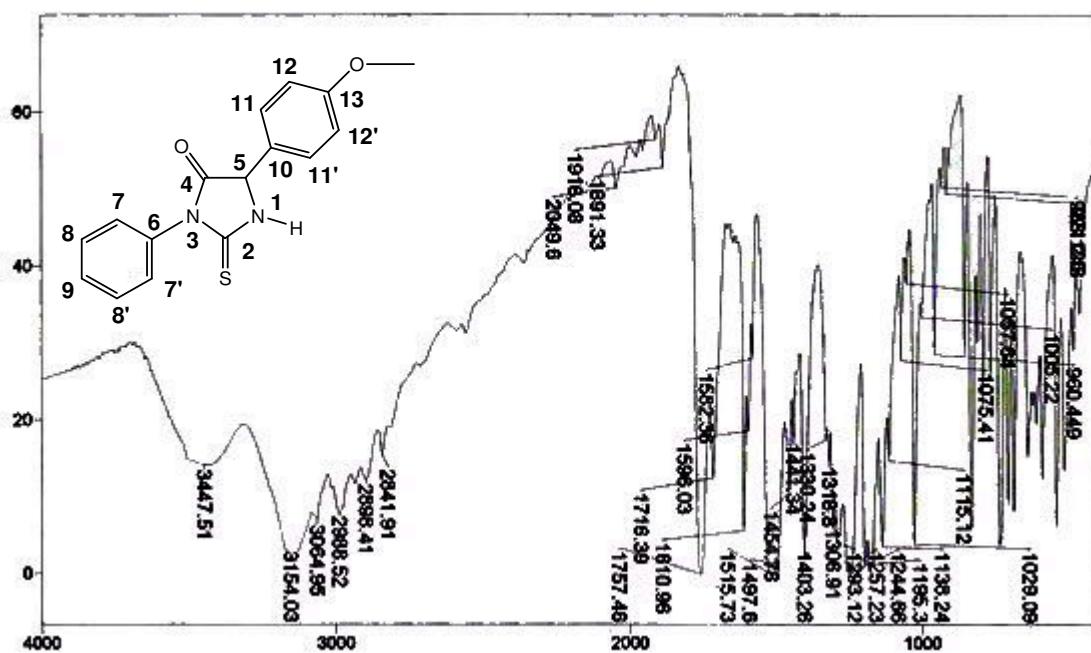
Espectro 2: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm^{-1}) da 3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05).



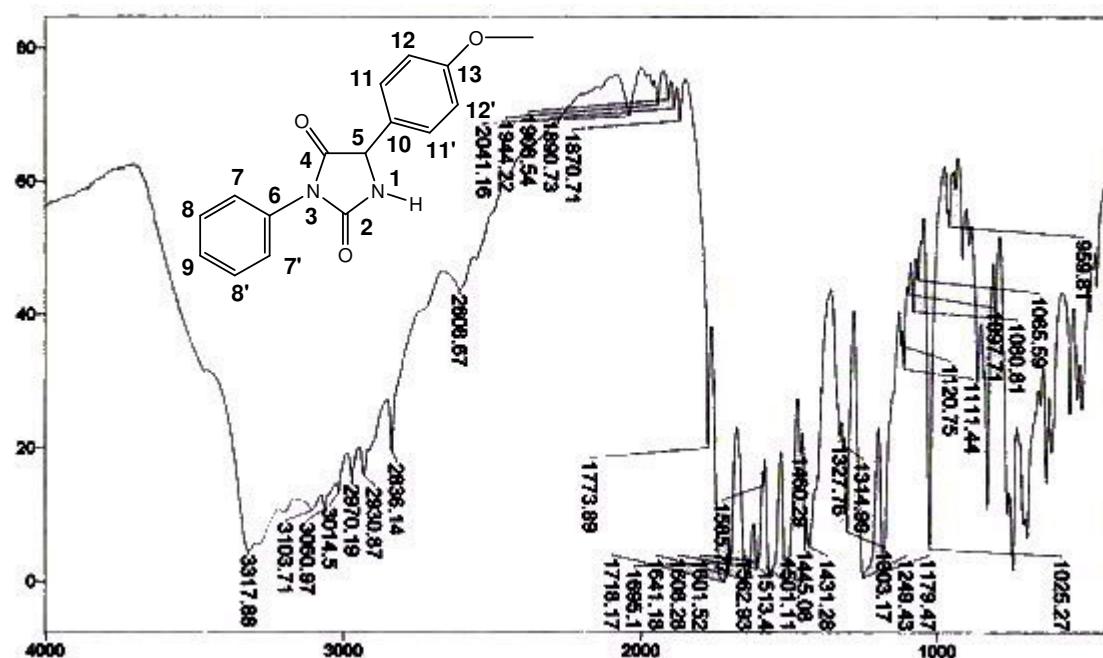
Espectro 3: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm^{-1}) da 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-06).



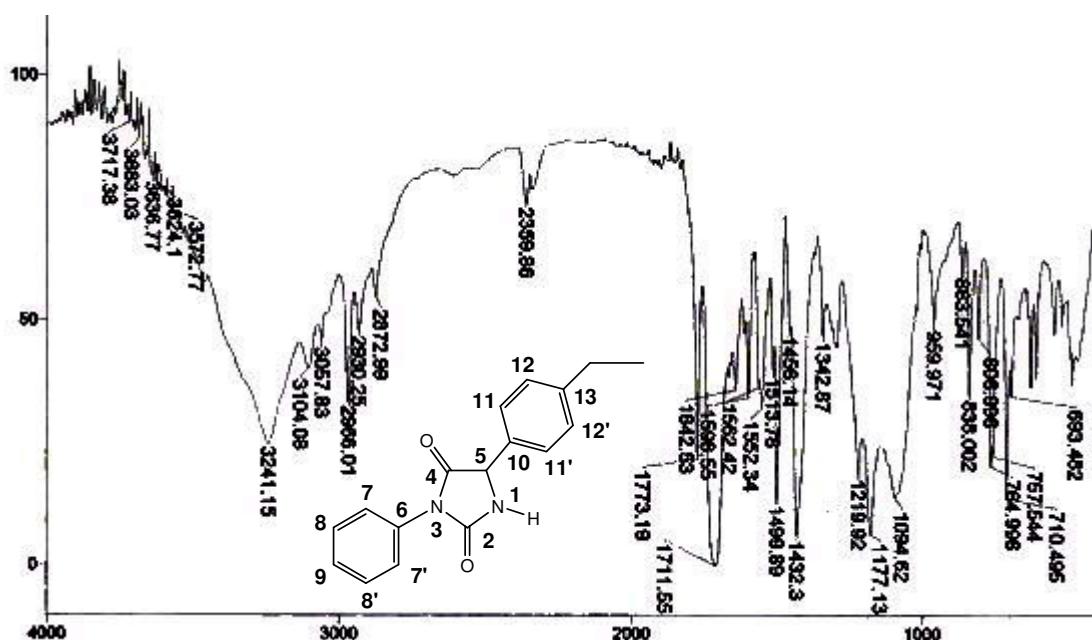
Espectro 4: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm^{-1}) da 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-07).



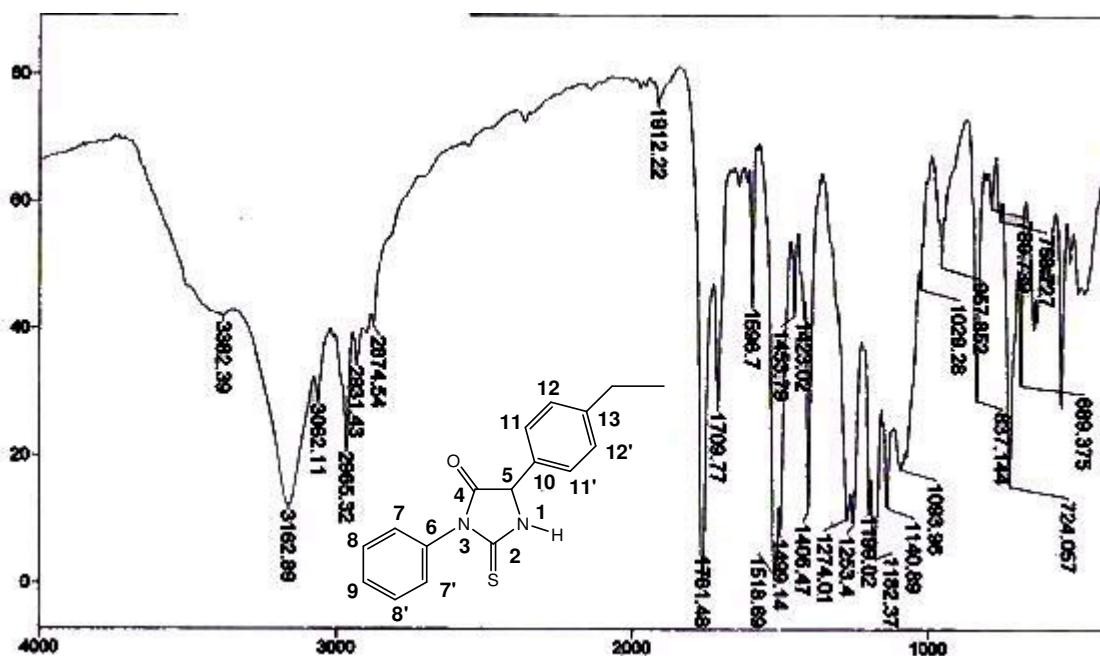
Espectro 5: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm^{-1}) da 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08).



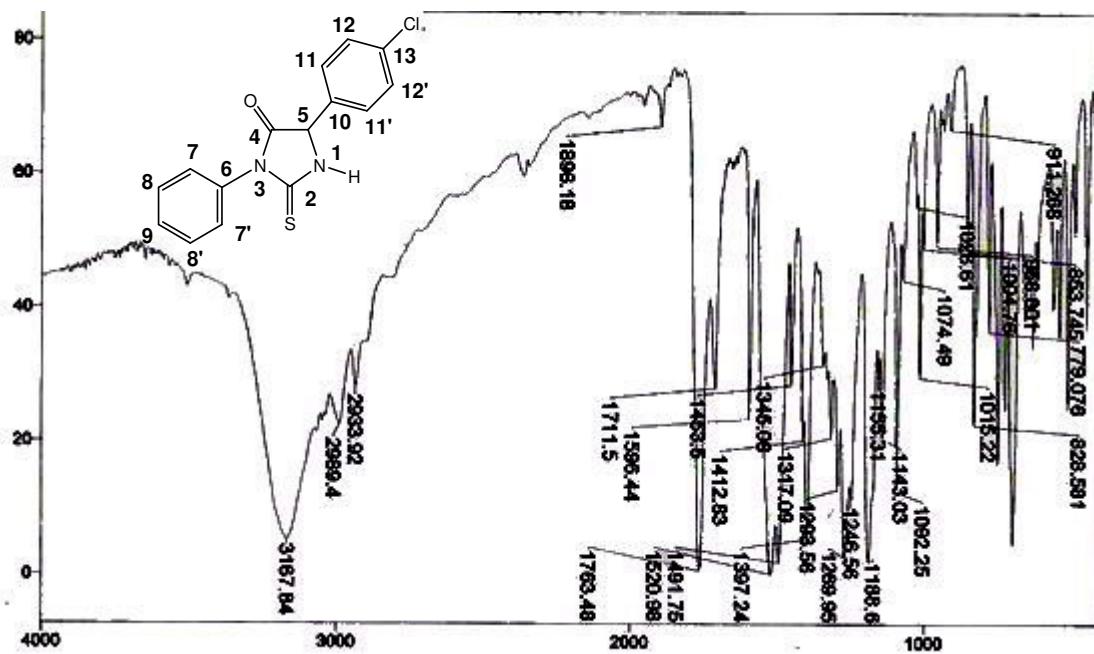
Espectro 6: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm⁻¹) da 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09).



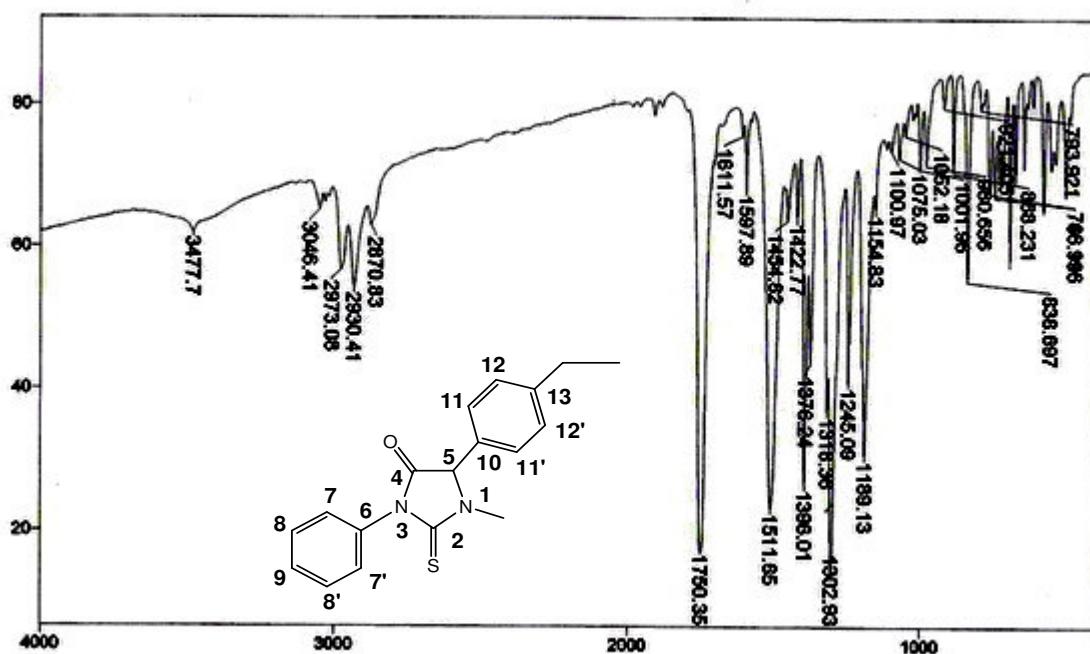
Espectro 7: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm^{-1}) da 3-fenil-5-(4-etylfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10).



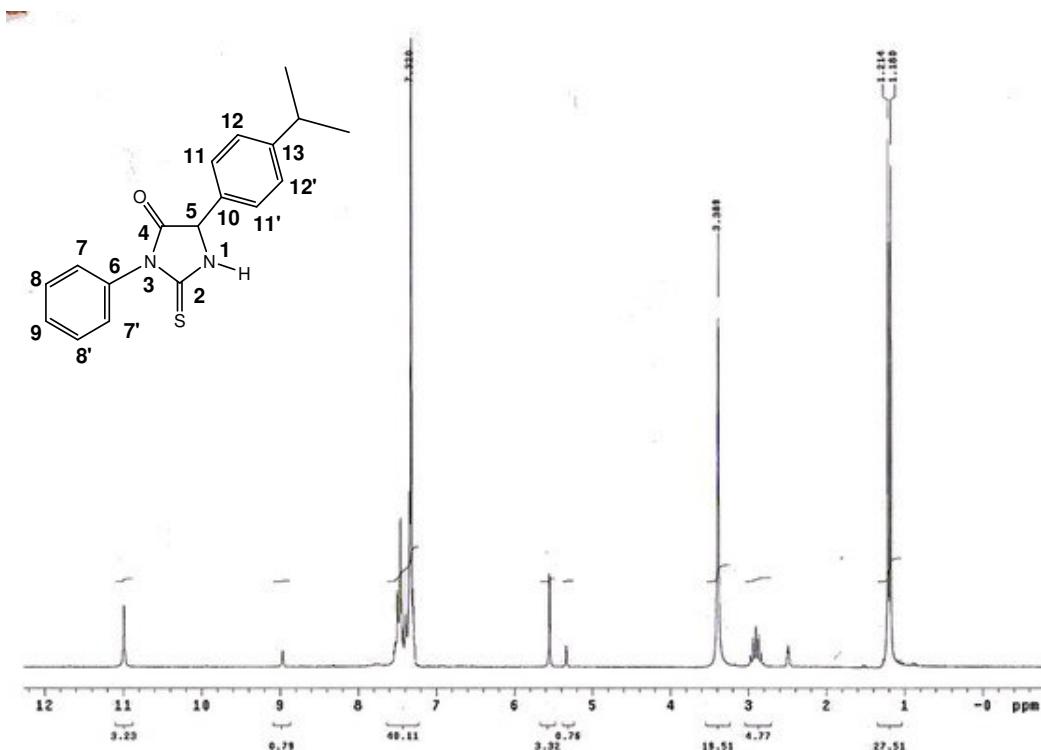
Espectro 8: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm^{-1}) da 3-fenil-5-(4-etylfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-11).

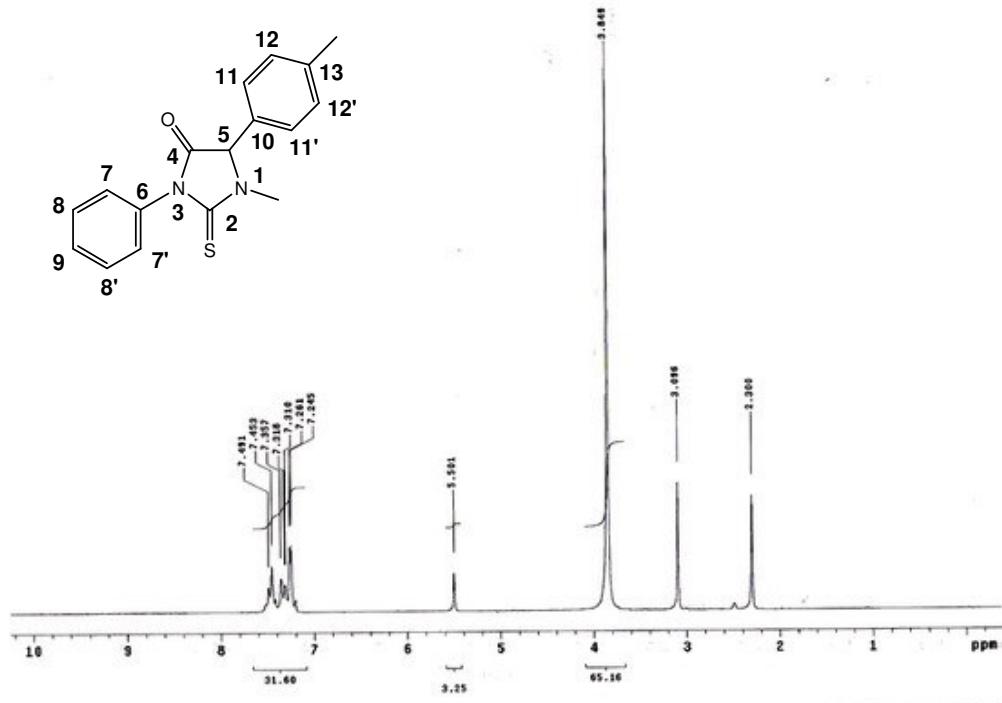


Espectro 9: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm⁻¹) da 3-fenil-5-(4-clorofenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-13).

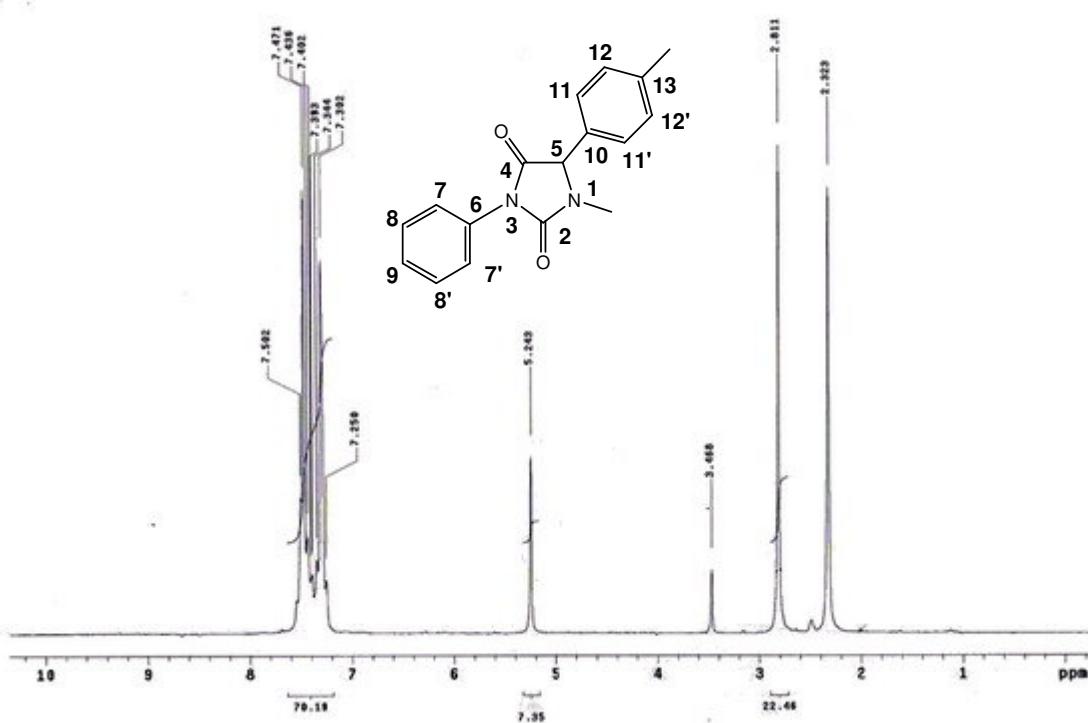


Espectro 10: Espectro de infravermelho (ν -max., KBr, cm⁻¹) da 1-metil-3-fenil-5-(4-etilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-16).

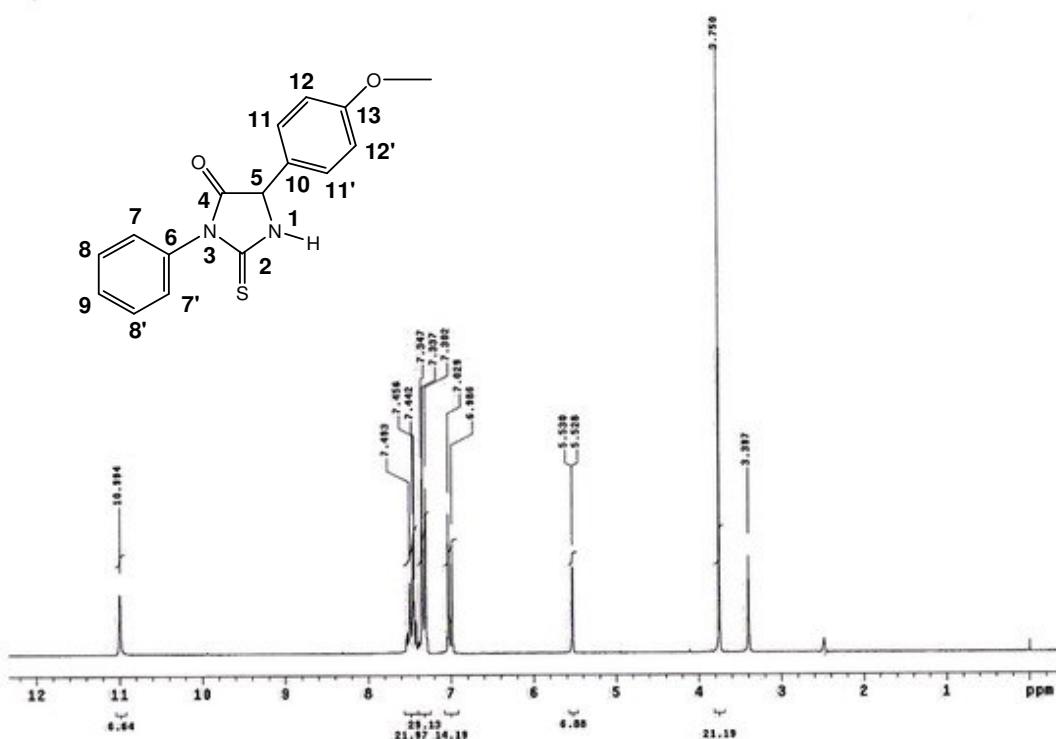




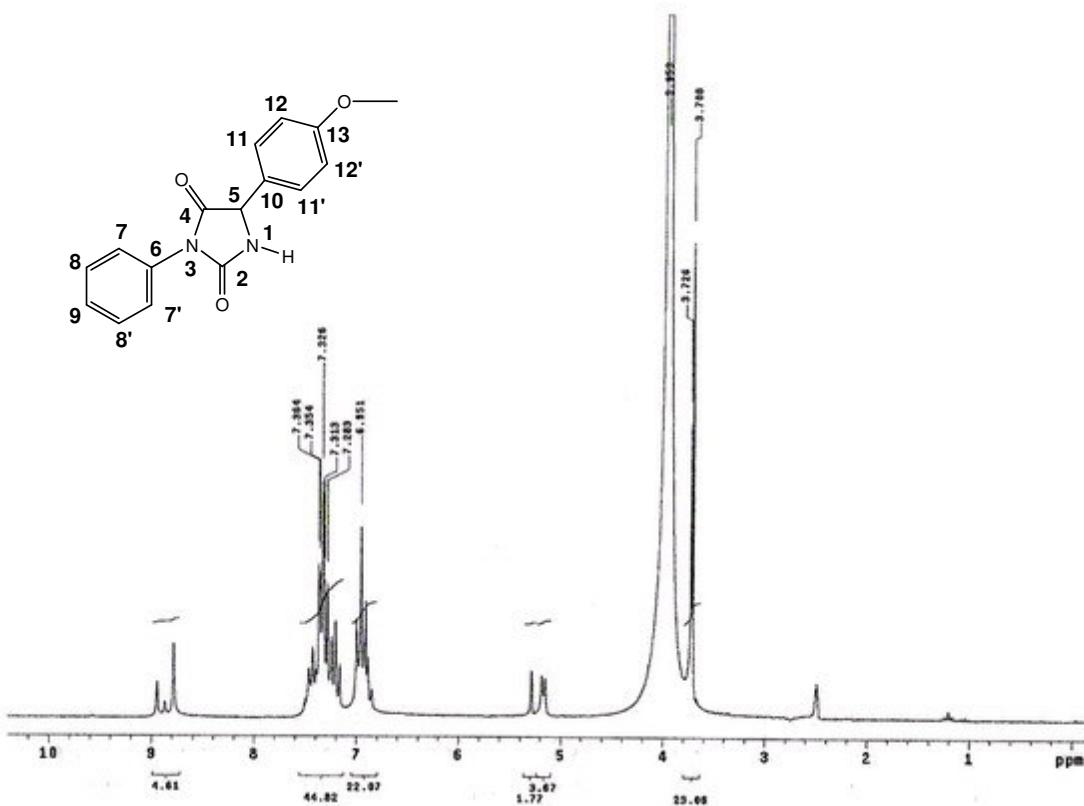
Espectro 13: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) da 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-06).



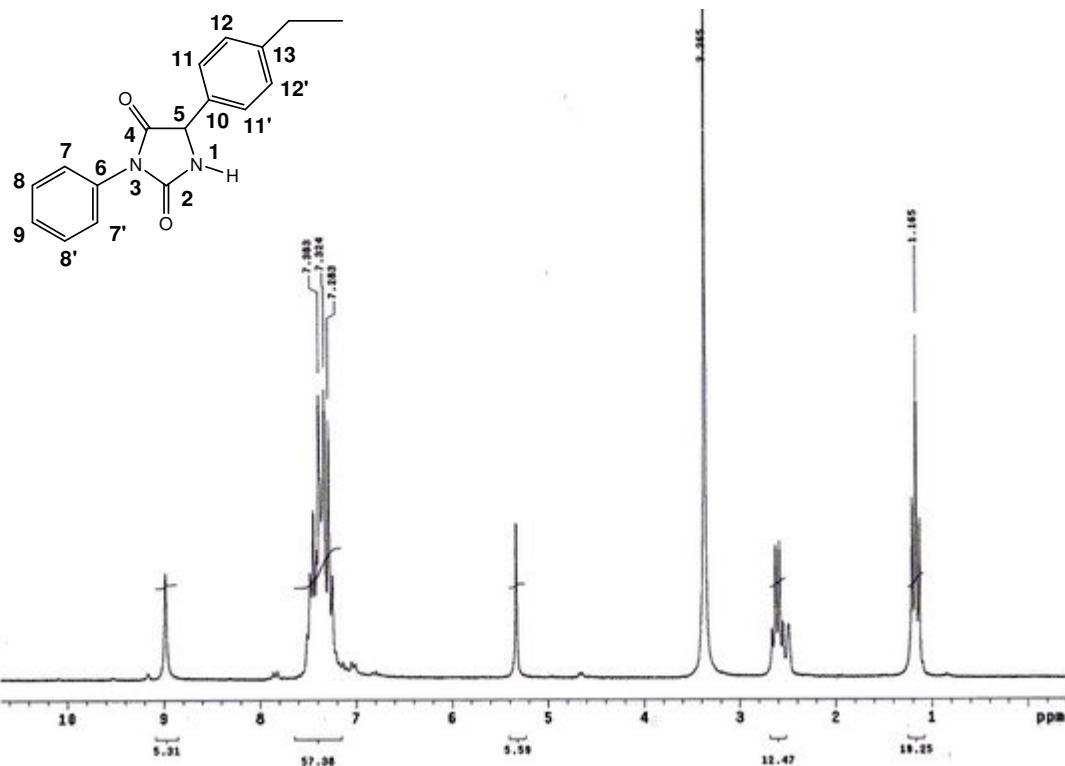
Espectro 14: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (δ , DMSO-d₆, 200 MHz) da 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-07).



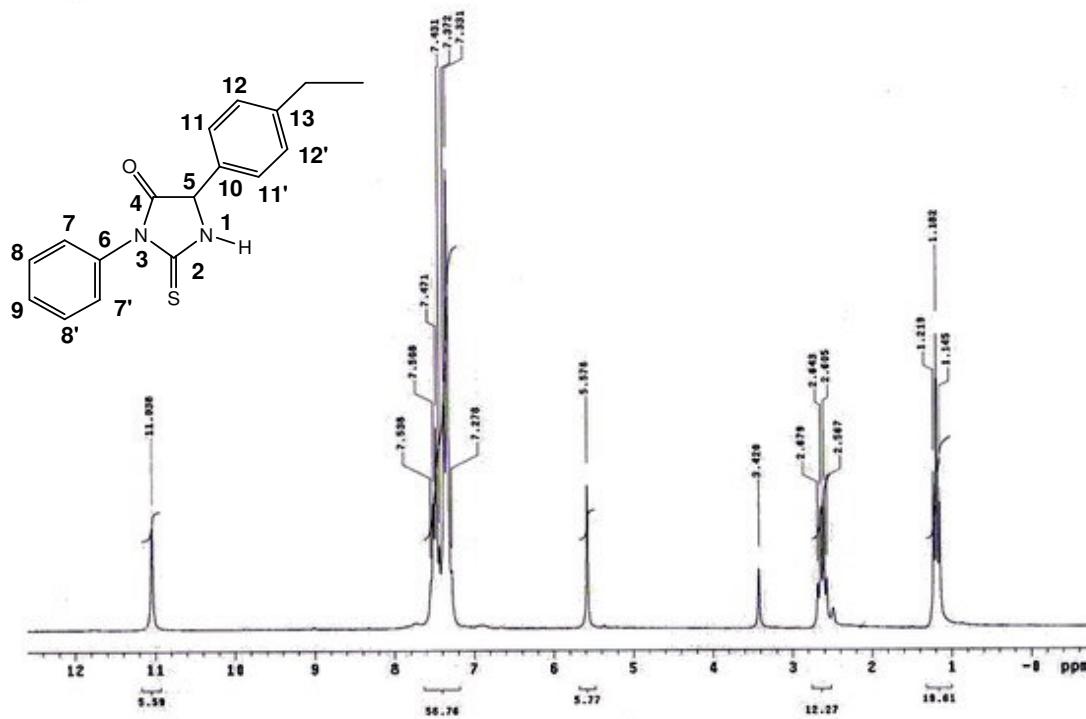
Espectro 15: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) da 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08).



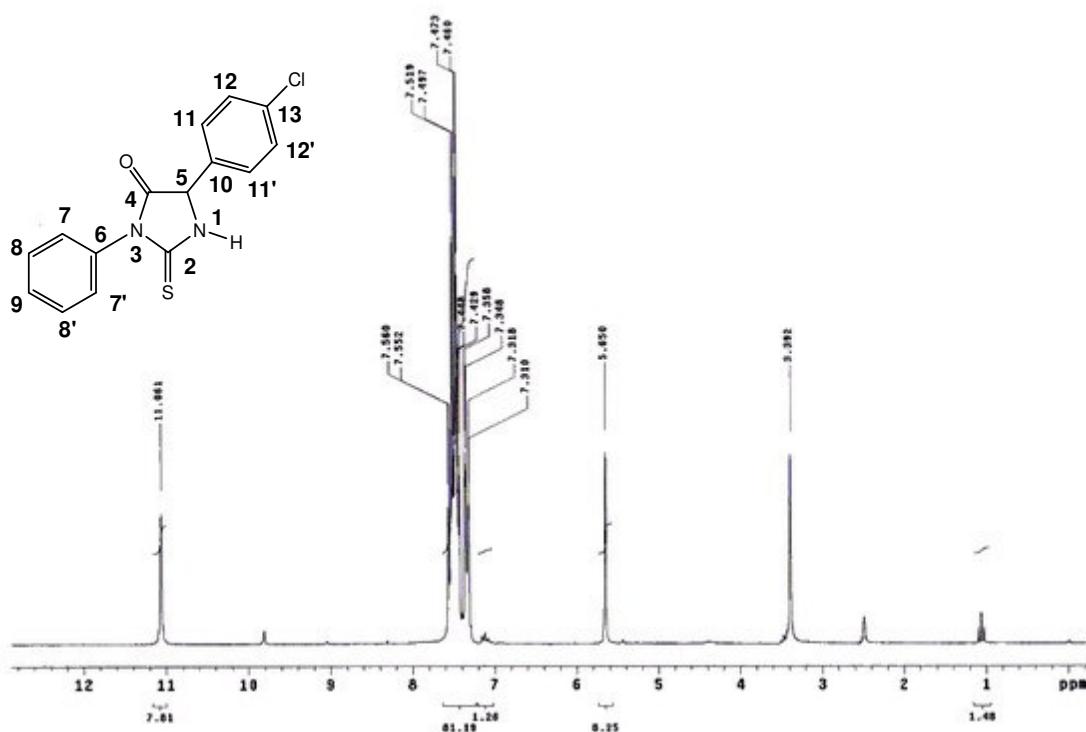
Espectro 16: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) da 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09).



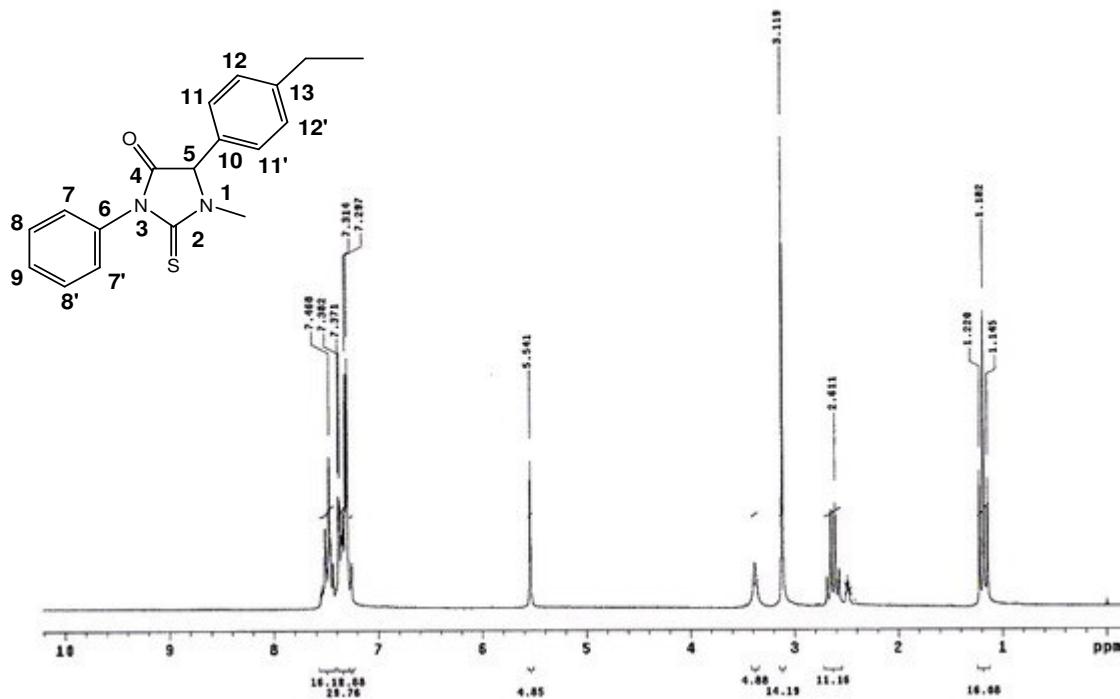
Espectro 17: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) da 3-fenil-5-(4-etylfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10).



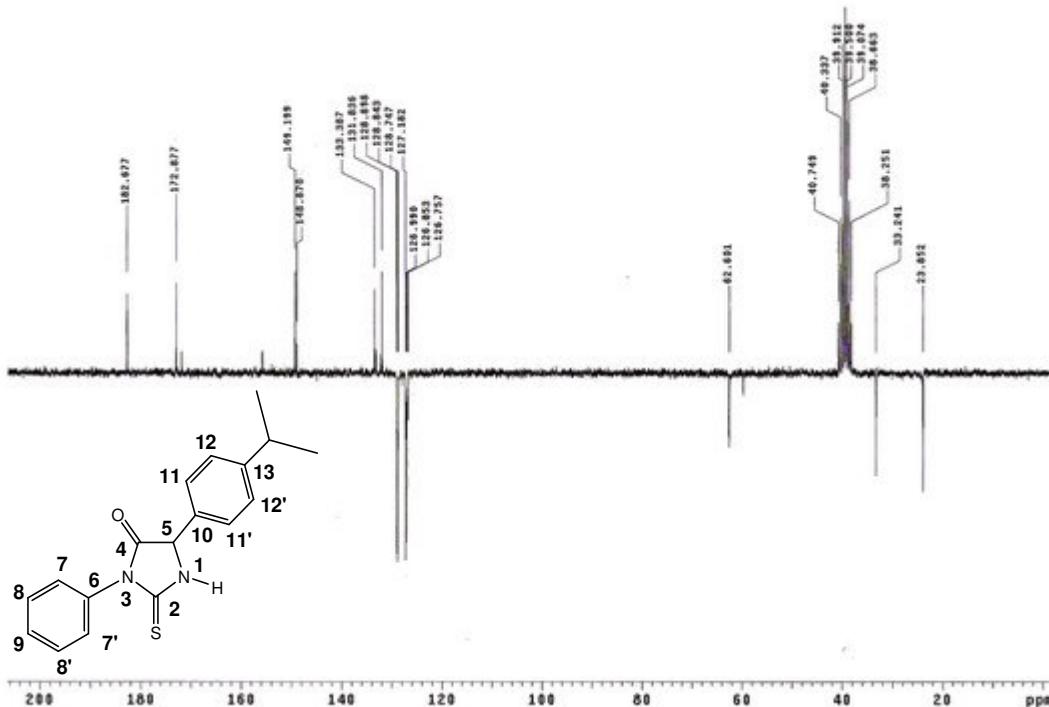
Espectro 18: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) da 3-fenil-5-(4-etylfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-11).



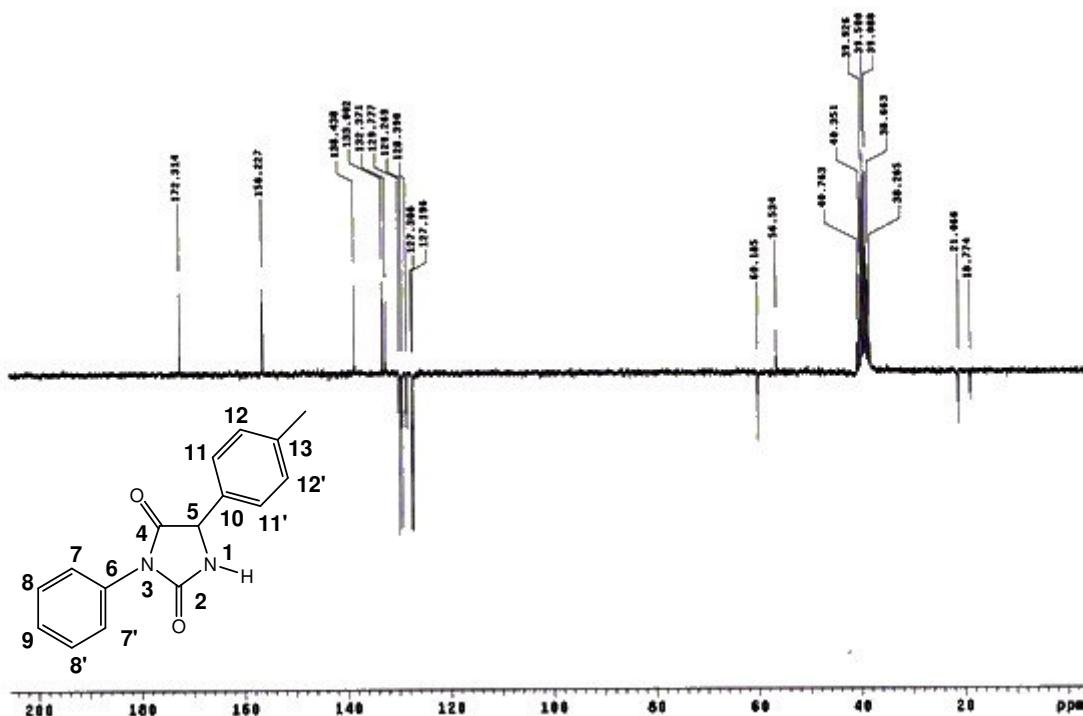
Espectro 19: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) da 3-fenil-5-(4-clorofenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-13).



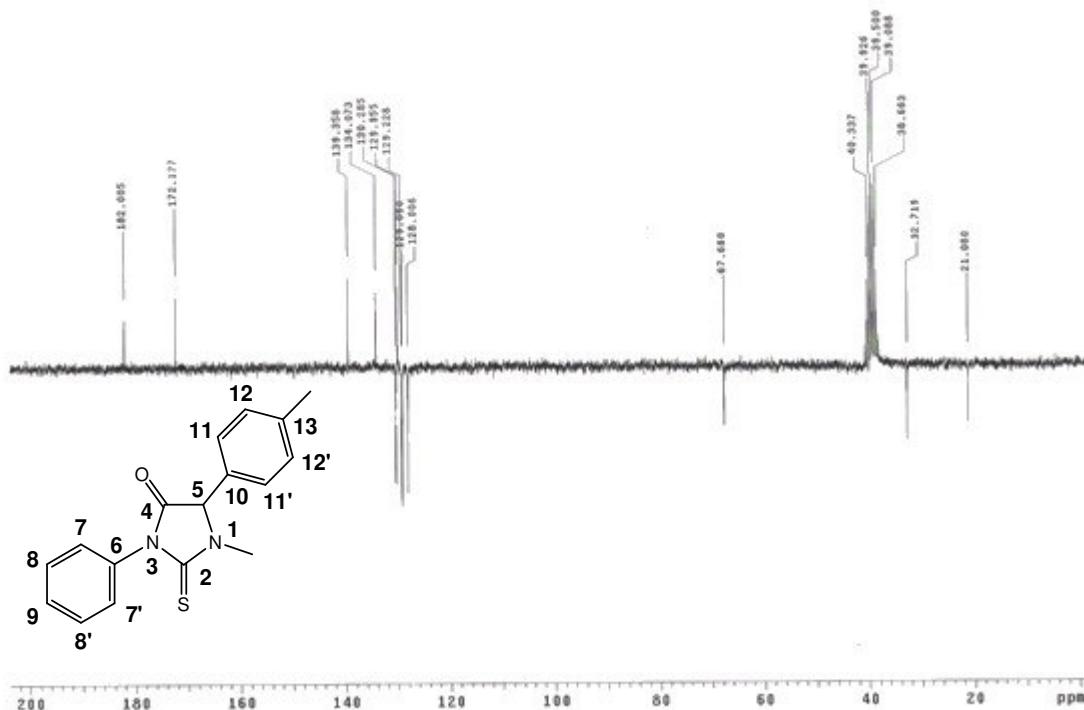
Espectro 20: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (δ , DMSO-d₆, 200 MHz) da 1-metil-3-fenil-5-(4-etylfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-16).



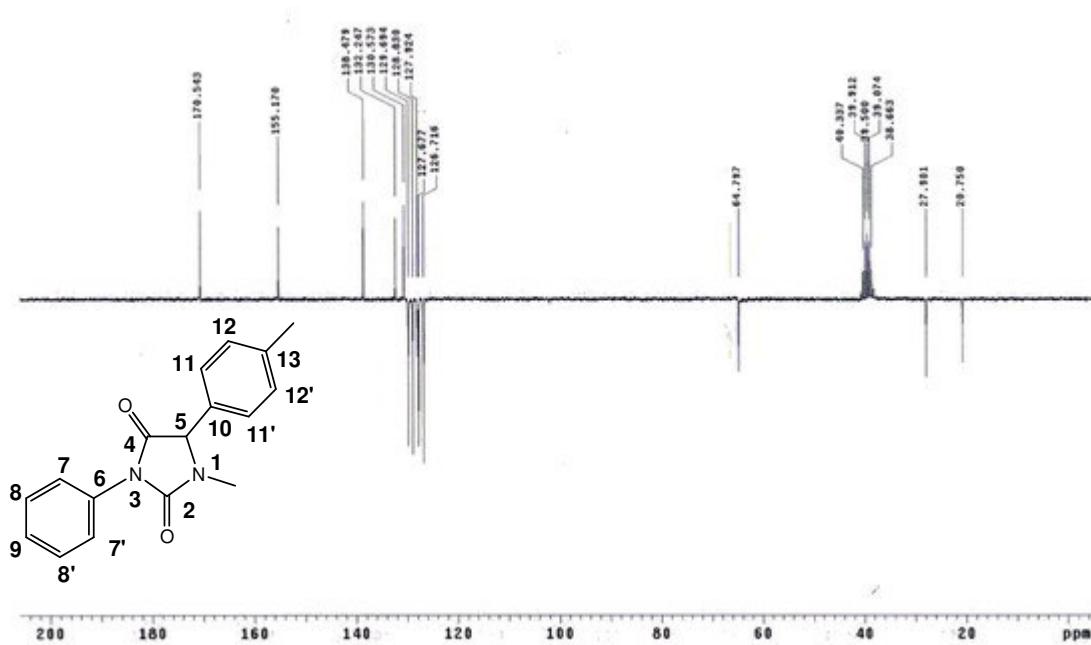
Espectro 21: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 3-fenil-5-(4-isopropilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-03).



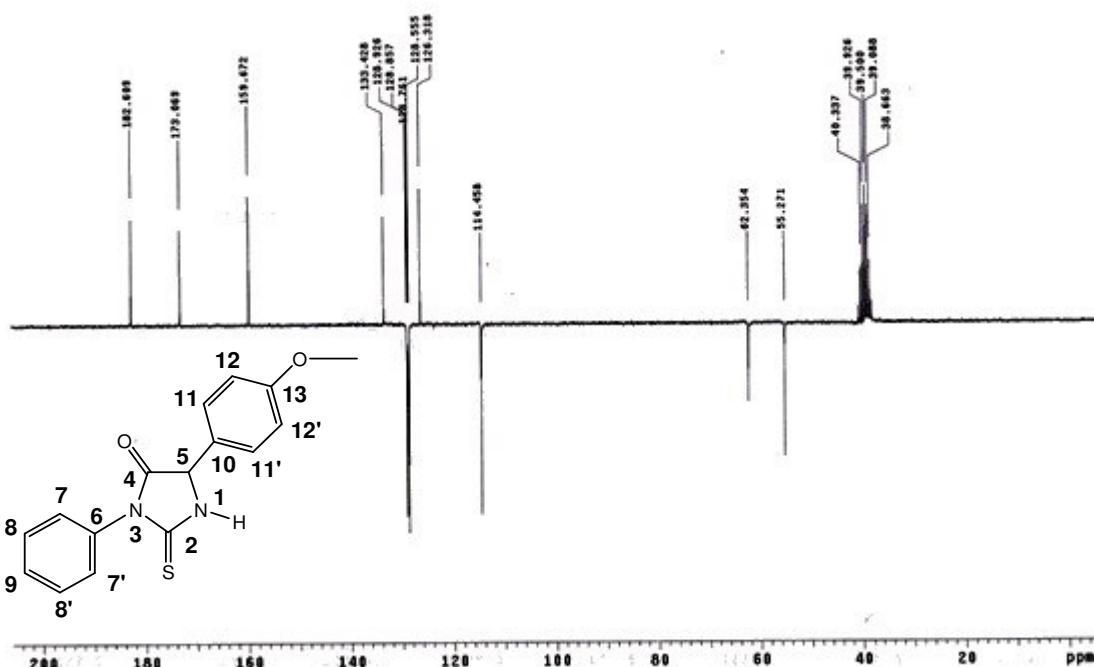
Espectro 22: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-05).



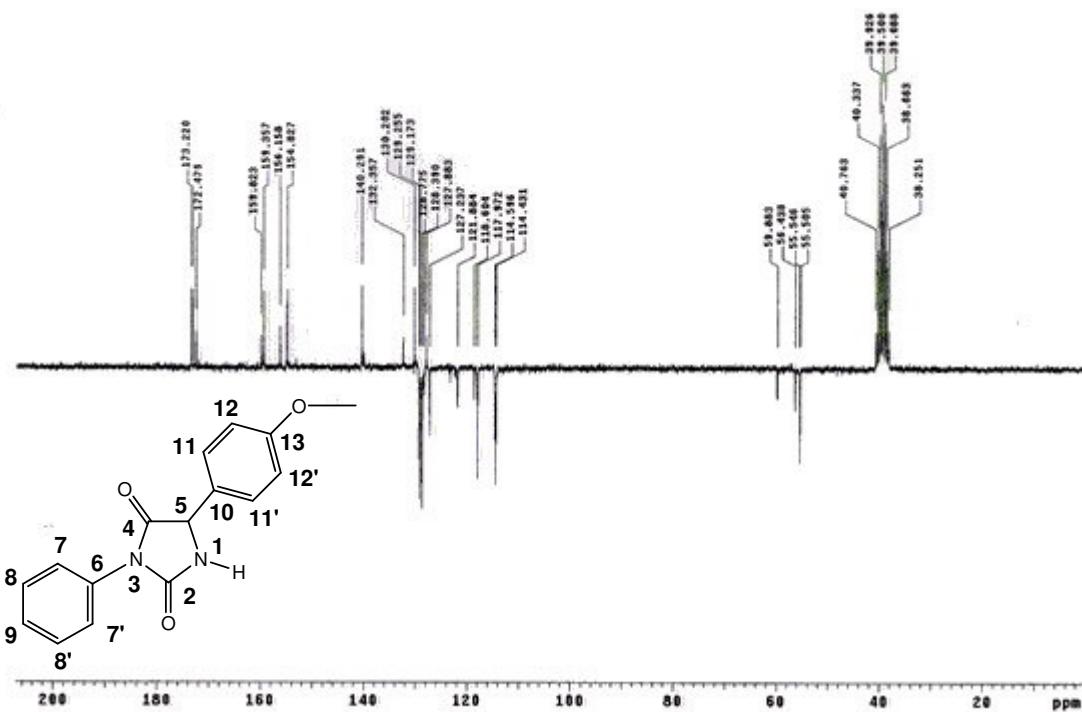
Espectro 23: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-06).



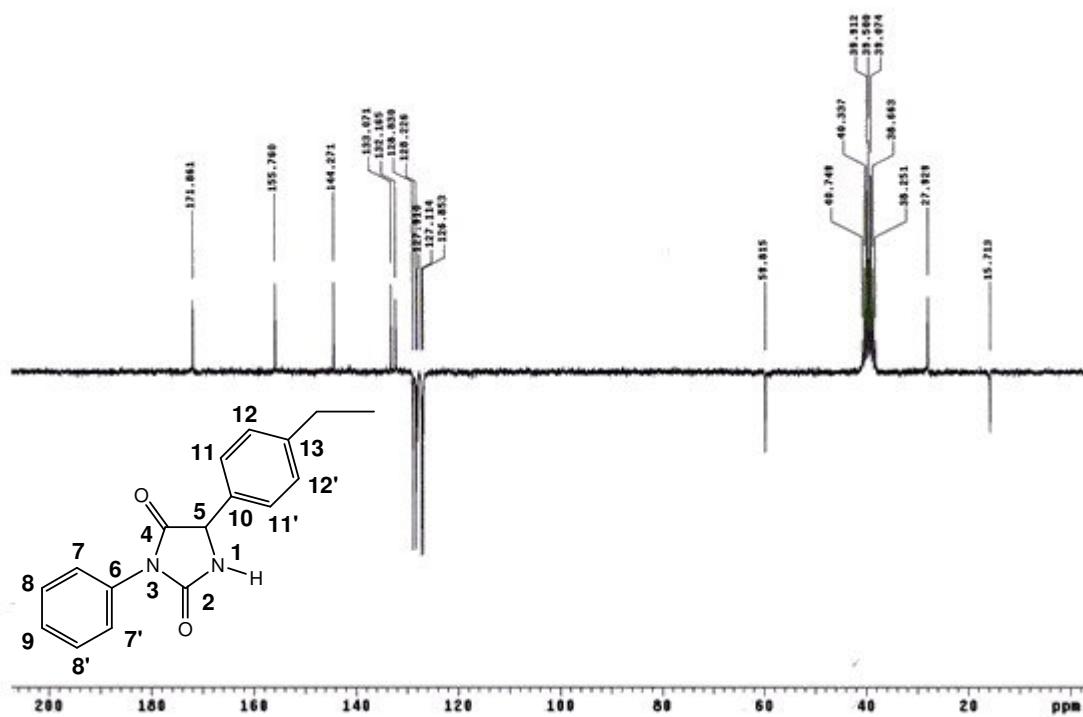
Espectro 24: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 1-metil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-07).



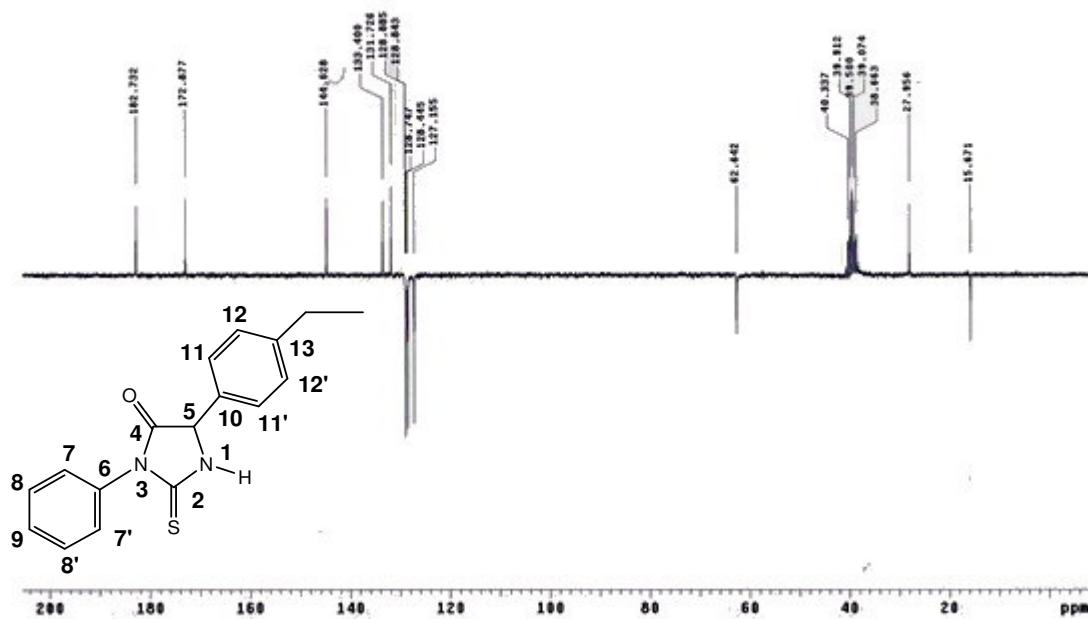
Espectro 25: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (HPA-08).



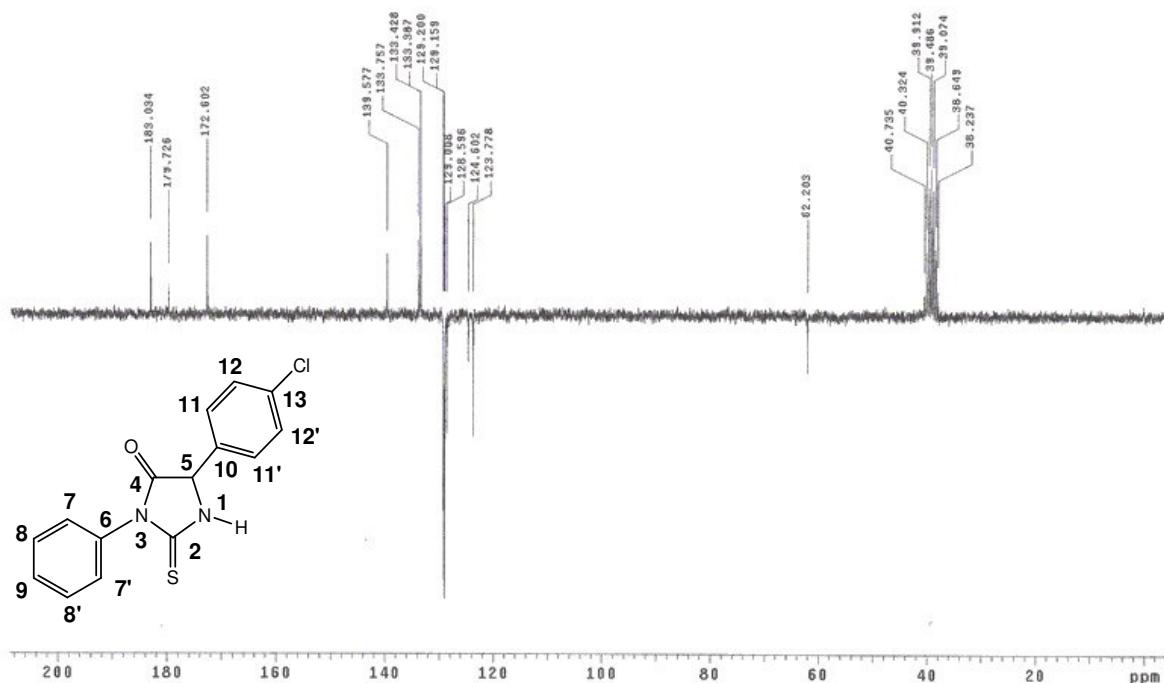
Espectro 26: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-09).



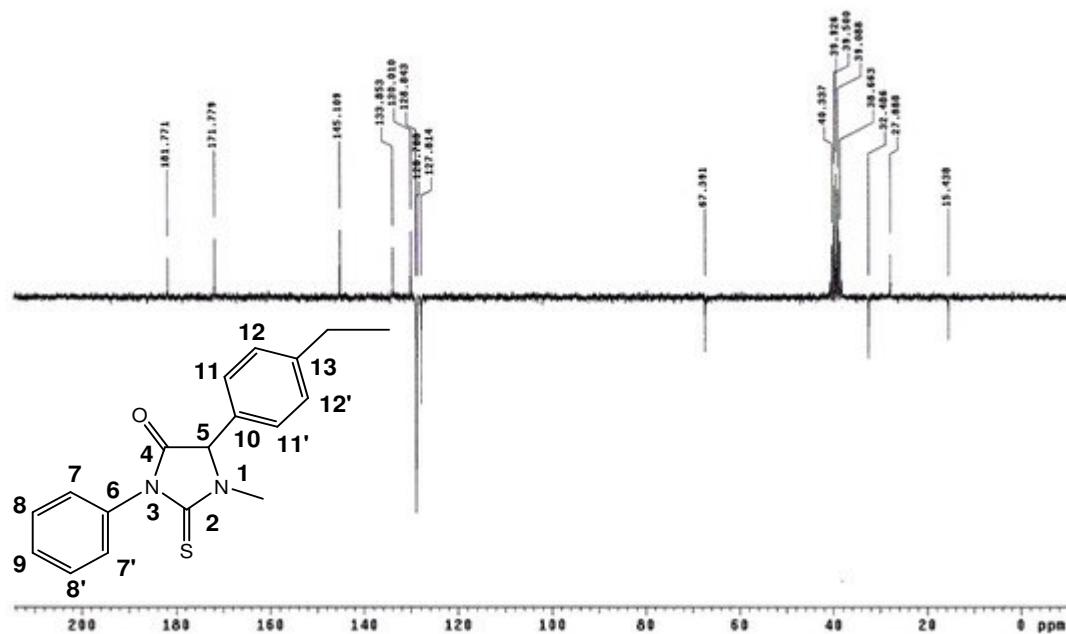
Espectro 27: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 3-fenil-5-(4-etylfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10).



Espectro 28: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 3-fenil-5-(4-etylfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-on (HPA-11).



Espectro 29: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 3-fenil-5-(4-clorofenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-13).



Espectro 30: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz) da 1-metil-3-fenil-5-(4-etylfenil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (HPA-16).