

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS  
NÚCLEO DE PESQUISA EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA  
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**TACYLLA LIMA SILVA**

**SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE  
NOVOS DERIVADOS DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA**

**RECIFE  
2019**

**TACYLLA LIMA SILVA**

**SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE  
NOVOS DERIVADOS DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Área de Concentração de Biotecnologia, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de mestre em Agosto de 2019.

Orientador: Prof. Dr. Ivan da Rocha Pitta  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Marina Galdino da Rocha Pitta

**RECIFE  
2019**

Catálogo na fonte  
Elaine C Barroso  
(CRB4 1728)

Silva, Tacylla Lima

Síntese, elucidação estrutural e atividade anti-inflamatória de novos derivados da imidazolidina-2,-4 diona / Tacylla Lima Silva – 2019.

171 f.: fig., tab.

Orientador: Ivan da Rocha Pitta

Coorientadora: Marina Galdino da Rocha Pitta

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, 2019.

Inclui referências e apêndices.

1. Inflamação 2. Ftalimida 3. Hibridização molecular I. Pitta, Ivan da Rocha (orient.) II. Pitta, Marina Galdino da Rocha (coorient.) III. Título.

616.0473

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2020-085

**TACYLLA LIMA SILVA**

**SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE  
NOVOS DERIVADOS DA IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Área de Concentração de Biotecnologia, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de mestre em Agosto de 2019.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Profª Drª Marina Galdino da Rocha Pitta/  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profª Drª Maria Danielly Lima de Oliveira/  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Tiago Rafael de Sousa Nunes/  
Universidade Federal de Pernambuco

Aos meus pais, Andrea Cristina e Vandeildo José, pelo incentivo, amizade, carinho, cuidado, paciência, por me apoiarem em minhas decisões e pelo amor incondicional por mim. Vocês são o meu exemplo de caráter e de família, me inspiram e fazem eu me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

Ao meu irmão, Vinicius Lima, pela parceria, pelos momentos vividos e amizade além do laço familiar.

A minha tia Elizabeth Cristina (tia beta) e a minha avó Maria do Socorro, por cuidarem de mim desde sempre, serem presentes e pelo amor.

As minhas primas e irmãs de vida Ádryan Rafaella, Adriana Ellen e Hellen Rafaella, pela amizade, paciência, companheirismo, apoio incondicional, pelos conselhos e por se fazerem tão presentes na minha vida.

Aos meus amigos Maria Cecilia, Jeann Branco, Stefanny Gomes (Huguinho da tia também), Valécia de Cássia, Andreza Ribeiro, Kliscia Veridiane e Pedro Henrique (pepe), pelos incentivos, amizade, lindos momentos vividos e por compartilharem a vida comigo.

À vocês que eu tanto amo, dedico.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Dr. Ivan Pitta e a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marina Pitta, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos, pela oportunidade e ensinamentos do início da graduação até o momento.

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maira Pitta e a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Michelly Pereira, do Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas, pela oportunidade de realização dos ensaios biológicos.

Ao doutorando Eudes Cunha, pela imensa ajuda com a realização dos ensaios biológicos realizados.

Ao doutorando Kalebe Silva, não só pela disponibilidade, mas também pelos momentos vividos além do LINAT.

A minha amiga Maria Cecília, que desde o primeiro dia da graduação está comigo nessa jornada. Agradeço pela paciência, por ter se tornado uma irmã e por estar comigo em todos os momentos, sendo eles bons ou ruins. Por tentar me mostrar que tudo daria certo e pela ajuda na elaboração deste trabalho.

Ao meu amigo Jeann Branco, pela amizade construída, conversas, momentos vividos e pela parcela para que este trabalho fosse concluído. Eu não tenho palavras para agradecer toda a parceria na realização dos experimentos.

A Hernando Neto, do Laboratório, por sua disponibilidade em acompanhar as reações e ajuda na caracterização dos compostos.

Aos companheiros do laboratório, em especial a José Arion e Sandra Elizabeth por dividir seus conhecimentos comigo e por fazerem o lugar mais especial.

A Sabrina Barboza, pela amizade que começou no laboratório, mas que agora vai além dele. Pelos momentos vividos, por compartilhar seus conhecimentos independentes da área e mostrar o lado bom das situações.

A Samanta Souza, por ser a melhor psicóloga que eu poderia encontrar, pelos encontros semanais que me fizeram rever meus pensamentos em diversos aspectos da minha vida e por, constantemente, me ajudar a enxergar as maravilhas da vida e levá-la com mais leveza.

Aos meus pais pelo amor, por se fazerem tão presentes nesse processo e por me apoiarem sempre.

A todos que fazem parte do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas pela disponibilidade.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo e apoio financeiro.

Ao INCT/CNPq FACEPE pelo apoio financeiro (viabilidade da execução do projeto).

“eventualmente  
aqueles que tentaram  
arrancar as nossas asas  
é que vão ficar paralisados  
quando notarem que foi isso  
que nos fez descobrir  
que há muitas maneiras  
de voar”

Ryane Leão, 2018.

## RESUMO

A inflamação é uma resposta de defesa do organismo frente a uma agressão, seja ela proveniente de agentes físicos, químicos ou biológicos. Tal resposta pode se tornar exacerbada e ser prejudicial ao organismo, para que isso não ocorra, faz-se uso de fármacos anti-inflamatórios que amenizam os sintomas. Os anti-inflamatórios, por sua vez, são divididos em dois grupos: esteroides, que inibem as prostaglandinas relacionadas ao processo inflamatório, e não-esteroides, que diminuem o processo inflamatório e a dor. Apesar do uso, os medicamentos existentes estão associados a diversos efeitos colaterais, então faz-se necessária a busca de novas moléculas candidatas a fármacos mais eficazes e seguros. Os anéis da imidazolidina e ftalimida são grupos farmacofóricos que se destacam devido as suas diversas atividades biológicas. Estudos mostram que derivados da imidazolidina e da ftalimida, reduzem significativamente a inflamação, bem como suprimem a indução de citocinas, como interleucinas e fator de necrose tumoral-alfa. Com isso, o objetivo do trabalho foi sintetizar novas moléculas candidatas a fármacos anti-inflamatórios derivados da hibridização molecular imidazolidina-ftalimida, tal hibridização é inexistente na literatura e bastante promissora. Os novos derivados foram sintetizados em duas etapas que envolveram as reações de condensação de Knoevenagel e N-alquilação, obtendo assim, os onze compostos intermediários da série LPSF/JM e os onze compostos finais da série LPSF/FW, respectivamente. Os compostos obtiveram a massa determinada e a estrutura química identificada através de técnicas analíticas, como a Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ idrogênio e  $^{13}\text{C}$ arbono. Além disso, características físico-químicas dos compostos foram definidas, como o rendimento, onde os LPSF/JMs variou entre 46% a 93%, enquanto que o rendimento dos finais LPSF/FW, variou entre 8% a 58%. A faixa de pureza dos compostos intermediários e dos finais foi de 98% a  $\geq 99,9\%$ . Através da análise *in silico*, foi visto que os compostos LPSF/FW-7, LPSF/FW-10, LPSF/FW-11, LPSF/FW-12 e LPSF/FW-17 possuem uma boa solubilidade em água, todos os compostos apresentam uma boa absorção no trato gastrointestinal e, exceto o LPSF/FW-2, todos os compostos estão de acordo com as regras de Lipinski. Ainda na análise *in silico*, notou-se que o LPSF/FW-2, LPSF/FW-9, LPSF/FW-10, LPSF/FW-12 e LPSF/FW-17 apresentam como possíveis alvos IL-8 e TNF-alfa, citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o LPSF/FW-3 apresentou como alvo duas enzimas que possuem papel importante na regulação de processos inflamatórios. Além de alvos relacionados a inflamação, os compostos apresentaram alvos envolvidos em outras doenças, como: neuropsiquiátricas, câncer e diabetes tipo II. Na análise *in vitro*, notou-se que os compostos LPSF/FW3, LPSF/FW-10, LPSF/FW-11, LPSF/FW-12, LPSF/FW-13 e LPSF/FW-16, não se mostraram tóxicos em PBMCs de voluntários saudáveis, apresentando uma viabilidade celular acima de 88%.

**Palavras-chave:** Inflamação. Hibridização Molecular. Hidantoína. Ftalimida.

## ABSTRACT

Inflammation is a body's defense response to aggression, whether it comes from physical, chemical or biological agents. Such a response can become exacerbated and be harmful to the body, so that it does not occur, anti-inflammatory drugs are used to relieve symptoms. Anti-inflammatory drugs, in turn, are divided into two groups: steroids, which inhibit prostaglandins related to the inflammatory process, and non-steroids, which reduce the inflammatory process and pain. Despite the use, the existing drugs are associated with several side effects, so it is necessary to search for new molecules that are candidates for more effective and safer drugs. The imidazolidine and phthalimide rings are pharmacophoric groups that stand out due to their diverse biological activities. Studies show that derivatives of imidazolidine and phthalimide significantly reduce inflammation, as well as suppress the induction of cytokines, such as interleukins and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Thus, the objective of the work was to synthesize new candidate molecules for anti-inflammatory drugs derived from molecular hybridization imidazolidine-phthalimide, such hybridization is non-existent in the literature and very promising. The new derivatives were synthesized in two stages that involved the Knoevenagel and N-alkylation condensation reactions, thus obtaining the eleven intermediate compounds of the series LPSF/JM and the eleven compounds end of the series LPSF/FW, respectively. The compounds obtained the determined mass and the chemical structure identified through analytical techniques, such as the Nuclear Magnetic Resonance of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ . In addition, the physicochemical characteristics of the compounds were defined, such as the yield, where the LPSF/JMs varied between 46% to 93%, while the yield of the final LPSF/FW, varied between 8% to 58%. The purity range of the intermediate and final compounds was 98% to  $\geq 99.9\%$ . Through in silico analysis, it was seen that the compounds LPSF/FW-7, LPSF/FW-10, LPSF/FW-11, LPSF/FW-12 and LPSF/FW-17 have a good solubility in water, all compounds present good absorption in the gastrointestinal tract and, except for LPSF/FW-2, all compounds are in accordance with Lipinski's rules. Still in the in silico analysis, it was noted that LPSF/FW-2, LPSF/FW-9, LPSF/FW-10, LPSF/FW-12 and LPSF/FW-17 present as possible targets IL-8 and TNF-  $\alpha$ , pro-inflammatory cytokines. In addition, LPSF/FW-3 targeted two enzymes that play an important role in the regulation of inflammatory processes. In addition to targets related to inflammation, the compounds showed targets involved in other diseases, such as: neuropsychiatric, cancer and type II diabetes. In the in vitro analysis, it was noted that the compounds LPSF/FW3, LPSF/FW-10, LPSF/FW-11, LPSF/FW-12, LPSF/FW-13 and LPSF/FW-16, were not toxic in PBMCs from healthy volunteers, with cell viability above 88%.

**Keywords:** Inflammation. Molecular Hybridization. Hydantoin. Phthalimide.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Características locais da inflamação aguda .....                                                      | 27 |
| Figura 2 – Síntese dos eicosanoides, mediadores no processo inflamatório. ....                                   | 30 |
| Figura 3 – Anti-inflamatórios esteroidais sintéticos .....                                                       | 32 |
| Figura 4 – Mecanismo de ação dos glicocorticoides .....                                                          | 32 |
| Figura 5 – Ácido salicílico e sua forma acetilada (AAS ou aspirina).....                                         | 33 |
| Figura 6 – Quatro dos AINEs mais utilizados na terapêutica .....                                                 | 34 |
| Figura 7 – Estrutura de classes de compostos que apresentam a hidantoína como<br>base .....                      | 37 |
| Figura 8 – Derivados imidazolidínicos da clínica, onde em rosa destaca-se o anel<br>hidantoínico .....           | 39 |
| Figura 9 – Derivado imidazolidínico sintetizado por Lu e colaboradores (2012) .....                              | 40 |
| Figura 10 – Derivados imidazolidínicos sintetizados por Ebdel-Aziz e colaboradores<br>(2016).....                | 41 |
| Figura 11 – Estrutura química do composto isoindolina-1,3-diona.....                                             | 41 |
| Figura 12 – Estrutura química da talidomida e seus análogos, onde em rosa destaca-<br>se o anel ftalimídico..... | 44 |
| Figura 13 – Derivado ftalimídico sintetizado por Su e colaboradores (2017) .....                                 | 44 |
| Figura 14 – Derivado ftalimídico sintetizado por Perveen e Orfali (2018) .....                                   | 45 |
| Figura 15 – Derivados ftalimídicos sintetizados por Alanazi e colaboradores (2015)                               | 45 |
| Figura 16 – Hibridização molecular entre os núcleos indol-imidazolidina .....                                    | 47 |
| Figura 17 – Hibridização molecular entre os núcleos triazol-ftalimida.....                                       | 47 |
| Figura 18 – Hibridização molecular de núcleos de fármacos utilizados na terapêutica<br>e ftalimida.....          | 48 |
| Figura 19. Espectros de Massa do LPSF/JM-3, LPSF/JM-23 e LPSF/JM-10 .....                                        | 63 |

|                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 20 – RMN $^1\text{H}$ do composto LPSF/JM-6.....                                                       | 64  |
| Figura 21 – RMN $^{13}\text{C}$ do composto LPSF/JM-6 e LPSF/JM-12.....                                       | 65  |
| Figura 22 – Espectro de IR do composto LPSF/JM-8 .....                                                        | 66  |
| Figura 23 – Espectro de IR do composto LPSF/JM-6 .....                                                        | 67  |
| Figura 24 – Espectros de massa dos LPSF/4, LPSF/FW-10 e LPSF/FW-12.....                                       | 68  |
| Figura 25 – RMN $^1\text{H}$ dos compostos LPSF/FW-10 e LPSF/FW-16.....                                       | 69  |
| Figura 26 – RMN $^1\text{H}$ do composto LPSF/FW-4 .....                                                      | 70  |
| Figura 27 – RMN $^{13}\text{C}$ do composto LPSF/FW-10.....                                                   | 70  |
| Figura 28 – Espectros de IV dos compostos LPSF/FW-3 e LPSF/FW-4.....                                          | 71  |
| Figura 29 – Cromatograma do LPSF/JM-1 por CLAE, pureza: 100%.....                                             | 111 |
| Figura 30 – Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-1 por MALDI-TOF. MM: 355,13,<br>encontrada: 355,09 .....       | 111 |
| Figura 31 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-1 .....                                                               | 112 |
| Figura 32 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-1 .....                                                            | 112 |
| Figura 33 – Espectro de IR do LPSF/JM-1.....                                                                  | 113 |
| Figura 34 – Cromatograma do LPSF/JM-3 por CLAE, pureza: 100%.....                                             | 114 |
| Figura 35 – Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-3 por MALDI-TOF. MM: 276,09,<br>encontrado: 276,09 .....       | 114 |
| Figura 36 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-3 .....                                                               | 115 |
| Figura 37 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-3.....                                                             | 115 |
| Figura 38 – Espectro de IR do LPSF/JM-3.....                                                                  | 116 |
| Figura 39 – Cromatograma do LPSF/JM-6 por CLAE, pureza: 100%.....                                             | 117 |
| Figura 40 – Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-6 por MALDI-TOF. MM: 206,05,<br>encontrado: 207,05 (M+H) ..... | 117 |
| Figura 41 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-6 .....                                                               | 118 |

|                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 42 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-6 .....                                                          | 118 |
| Figura 43 – Espectro de IR do LPSF/JM-6.....                                                                | 119 |
| Figura 44 – Cromatograma do LPSF/JM-8 por CLAE, pureza: 98% .....                                           | 120 |
| Figura 45–Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-8 por CG-EM. MM: 222,02,<br>encontrado: 222 .....              | 120 |
| Figura 46 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-8.....                                                              | 121 |
| Figura 47 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-8 .....                                                          | 121 |
| Figura 48 – Espectro de IR do LPSF/JM-8.....                                                                | 122 |
| Figura 49 – Cromatograma do LPSF/JM-10 por CLAE, pureza: 100% .....                                         | 123 |
| Figura 50 – Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-10 por MALDI/TOF. MM: 202,07<br>encontrado: 201,69 .....     | 123 |
| Figura 51 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-10 .....                                                            | 124 |
| Figura 52 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-10 .....                                                         | 124 |
| Figura 53 – Espectro de IR do LPSF/JM-10.....                                                               | 125 |
| Figura 54 – Cromatograma do LPSF/JM-12 por CLAE, pureza: 100% .....                                         | 126 |
| Figura 55 – Espectrômetro de Massas LPSF/JM-12 por MALDI/TOF. MM: 222,02,<br>encontrado: 223,02 (M+H) ..... | 126 |
| Figura 56 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-12 .....                                                            | 127 |
| Figura 57 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-12 .....                                                         | 127 |
| Figura 58 – Espectro de IR do LPSF/JM-12.....                                                               | 128 |
| Figura 59 – Cromatograma do LPSF/JM-15 por CLAE, pureza: 98% .....                                          | 129 |
| Figura 60 – Espectrômetro de Massas LPSF/JM-15 por MALDI/TOF. MM: 271,93,<br>encontrado: 271,91. ....       | 129 |
| Figura 61 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-15 .....                                                            | 130 |
| Figura 62. RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-15.....                                                           | 130 |

|                                                                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Figura 63 – Espectro de IR do LPSF/JM-15.....                                                                  | <b>131</b> |
| Figura 64 – Cromatograma do LPSF/JM-16 por CLAE, pureza: 99% .....                                             | <b>132</b> |
| Figura 65 – Espectrômetro de Massas LPSF/JM-16 por CG-EM. MM: 192,05,<br>encontrado: 192 .....                 | <b>132</b> |
| Figura 66 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-16 .....                                                               | <b>133</b> |
| Figura 67 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-16 .....                                                            | <b>133</b> |
| Figura 68 – Espectro de IR do LPSF/JM-16.....                                                                  | <b>134</b> |
| Figura 69 – Cromatograma do LPSF/JM-21 por CLAE, pureza: 100% .....                                            | <b>135</b> |
| Figura 70 – Espectrômetro de Massas LPSF/JM-21 por CG-EM. MM: 188,06,<br>encontrado: 188 .....                 | <b>135</b> |
| Figura 71 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-21 .....                                                               | <b>136</b> |
| Figura 72 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-21 .....                                                            | <b>136</b> |
| Figura 73 – Espectro de IR do LPSF/JM-21.....                                                                  | <b>137</b> |
| Figura 74 – Cromatograma do LPSF/JM-23 por CLAE, pureza: 98% .....                                             | <b>138</b> |
| Figura 75 – Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-23 por MALDI/TOF. MM: 238,07,<br>encontrado: 239,07 (M+H) ..... | <b>138</b> |
| Figura 76 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-23 .....                                                               | <b>139</b> |
| Figura 77 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-23 .....                                                            | <b>139</b> |
| Figura 78 – Espectro de IR do LPSF/JM-23.....                                                                  | <b>140</b> |
| Figura 79 – Cromatograma do LPSF/JM-26 por CLAE, pureza: 100% .....                                            | <b>141</b> |
| Figura 80 – Espectrômetro de Massas LPSF/JM-26 por CG-EM. MM: 218,07,<br>encontrado: 218 .....                 | <b>141</b> |
| Figura 81 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/JM-26 .....                                                               | <b>142</b> |
| Figura 82 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/JM-26 .....                                                            | <b>142</b> |
| Figura 83 – Espectro de IR do LPSF/JM-26.....                                                                  | <b>143</b> |

|                                                                                                              |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Figura 84 – Cromatograma do LPSF/FW-2 por CLAE, pureza: 100% .....                                           | <b>144</b> |
| Figura 85 – Espectrômetro de massas do LPSF/FW-2 por MALDI/TOF. MM: 514,16,<br>encontrada: 513,99 .....      | <b>144</b> |
| Figura 86 – RMN <sup>1</sup> H do LPSF/FW-2 .....                                                            | <b>145</b> |
| Figura 87 – RMN <sup>13</sup> C do LPSF/FW-2 .....                                                           | <b>145</b> |
| Figura 88 – Espectro de IR do LPSF/FW-2.....                                                                 | <b>146</b> |
| Figura 89 – Cromatograma do LPSF/FW-3 por CLAE, pureza: 100% .....                                           | <b>147</b> |
| Figura 90 – Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-3 por MALDI/TOF. MM: 397,11,<br>encontrado: 396,82 .....      | <b>147</b> |
| Figura 91 – Espectro de IR do LPSF/FW-3.....                                                                 | <b>148</b> |
| Figura 92 – Cromatograma do LPSF/FW-4 por CLAE, pureza: 100% .....                                           | <b>149</b> |
| Figura 93 – Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-4 por MALDI/TOF. MM: 435,12,<br>encontrado: 435,17 .....      | <b>149</b> |
| Figura 94 – RMN <sup>1</sup> H do LPSF/FW-4 .....                                                            | <b>150</b> |
| Figura 95 – RMN <sup>13</sup> C do LPSF/FW-4 .....                                                           | <b>150</b> |
| Figura 96 – Espectro de IR do LPSF/FW-4.....                                                                 | <b>151</b> |
| Figura 97 – Cromatograma do LPSF/FW-7 por CLAE, pureza: 97% .....                                            | <b>152</b> |
| Figura 98 – Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-7 por MALDI/TOF. MM: 365,08,<br>encontrada: 365,73 .....      | <b>152</b> |
| Figura 99 – Espectro de IR do LPSF/FW-7.....                                                                 | <b>153</b> |
| Figura 100 – Cromatograma do LPSF/FW-9 por CLAE, pureza: 100% .....                                          | <b>154</b> |
| Figura 101– Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-9 por MALDI/TOF. MM: 381,05,<br>encontrada: 419,73 (M+K)..... | <b>154</b> |
| Figura 102 – RMN <sup>1</sup> H do LPSF/FW-9.....                                                            | <b>155</b> |
| Figura 103. RMN <sup>13</sup> C do LPSF/FW-9 .....                                                           | <b>155</b> |

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 104 – Espectro de IR do LPSF/FW-9.....                                                                  | 156 |
| Figura 105 – Cromatograma do LPSF/FW-10 por CLAE, pureza: 100% .....                                           | 157 |
| Figura 106 – Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-10 por MALDI/TOF. MM:<br>377,10, encontrado: 376,79.....       | 157 |
| Figura 107 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/FW-10.....                                                               | 158 |
| Figura 108 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/FW-10 .....                                                           | 158 |
| Figura 109 – Espectro de IR do LPSF/FW-10.....                                                                 | 159 |
| Figura 110 – Cromatograma do LPSF/FW-11 por CLAE, pureza: 100% .....                                           | 160 |
| Figura 111 – Espectro de IR do LPSF/FW-11.....                                                                 | 160 |
| Figura 112 – Cromatograma do LPSF/FW-12 por CLAE, pureza: 100% .....                                           | 161 |
| Figura 113 – Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-12 por MALDI/TOF. MM:<br>347,09, encontrada: 385,79 (M+K)..... | 161 |
| Figura 114 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/FW-12.....                                                               | 162 |
| Figura 115 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/FW-12 .....                                                           | 162 |
| Figura 116 – Espectro de IR do LPSF/FW-12.....                                                                 | 163 |
| Figura 117 – Cromatograma do LPSF/FW-13 por CLAE, pureza: 100% .....                                           | 164 |
| Figura 118–Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-13 por MALDI/TOF.MM: 381,05,<br>encontrada: 419,73 (M+K).....    | 164 |
| Figura 119 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/FW-13.....                                                               | 165 |
| Figura 120 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/FW-13 .....                                                           | 165 |
| Figura 121 – Espectro de IR do LPSF/FW-13.....                                                                 | 166 |
| Figura 122 – Cromatograma do LPSF/FW-16 por CLAE, pureza: 99% .....                                            | 167 |
| Figura 123 – RMN $^1\text{H}$ do LPSF/FW-16.....                                                               | 167 |
| Figura 124 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/FW-16 .....                                                           | 168 |
| Figura 125 – Espectro de IR do LPSF/FW-16.....                                                                 | 168 |

|                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Figura 126 – Cromatograma do LPSF/FW-17 por CLAE, pureza: 100% .....                                        | <b>169</b> |
| Figura 127–Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-17 por MALDI/TOF.MM: 351,09,<br>encontrada: 389,83 (M+K)..... | <b>169</b> |
| Figura 128 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/FW-17 .....                                                        | <b>170</b> |
| Figura 129 – RMN $^{13}\text{C}$ do LPSF/FW-17 .....                                                        | <b>170</b> |
| Figura 130 – Espectro de IR do LPSF/FW-17 .....                                                             | <b>171</b> |

## LISTA DE ESQUEMAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Esquema 1 – Rota geral de síntese para obtenção dos derivados imidazoftalimídicos .....                                                                                                                                                                                                                                              | 50 |
| Esquema 2–Condensação de Knoevenagel, onde: R: NH ou O, R': substituições do anel aromático. (I) Ácido acético glacial (AcOH), acetato de amônio (AcNH <sub>4</sub> ), refluxo, R: O (oxazolidina) (HARADA et al., 2012); (II) Ácido acético glacial (AcOH), acetato de sódio, 120°C, R: NH (hidantoína) (EL-DEEB et al., 2010)..... | 54 |
| Esquema 3 – Metodologia aplicada para obtenção dos compostos intermediários ..                                                                                                                                                                                                                                                       | 55 |
| Esquema 4 – Metodologia aplicada para obtenção dos compostos finais .....                                                                                                                                                                                                                                                            | 55 |
| Esquema 5–Mecanismo reacional hipotético da Condensação de Knoevenagel para obtenção dos LPSF/FWs.....                                                                                                                                                                                                                               | 58 |
| Esquema 6–Mecanismo reacional hipotético da <i>N</i> -alquilação para obtenção dos LPSF/JMs.....                                                                                                                                                                                                                                     | 59 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Categorias de doenças relacionadas a inflamação crônica.....                        | 28 |
| Tabela 2 – Alguns AINEs separados de acordo com sua classificação .....                        | 35 |
| Tabela 3– Derivados imidazolidínicos sintetizados por Kumar e colaboradores<br>(2015).....     | 40 |
| Tabela 4 – Substituintes dos derivados imidazoftalimídicos sintetizados .....                  | 50 |
| Tabela 5 – Variação do gradiente da fase móvel no CLAE .....                                   | 51 |
| Tabela 6 – Resultado das sínteses do composto LPSF/FW-3 alterando equivalência<br>de KOH ..... | 56 |
| Tabela 7 – Características físico-químicas dos compostos intermediários .....                  | 60 |
| Tabela 8 – Características físico-químicas dos compostos finais .....                          | 61 |
| Tabela 9 – Análise in silico das propriedades dos compostos finais .....                       | 72 |
| Tabela 10 – Possíveis alvos para os compostos finais .....                                     | 74 |
| Tabela 11 – Estrutura e substituintes dos compostos intermediários.....                        | 86 |
| Tabela 12 – Estrutura e substituinte dos compostos finais .....                                | 86 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                     |                                                                |
|---------------------|----------------------------------------------------------------|
| AAS                 | Ácido Acetil Salicílico                                        |
| AIES                | Anti-Inflamatórios Esteroidais                                 |
| AINES               | Anti-Inflamatórios não Esteroidais                             |
| CA <sup>2+</sup>    | Cálcio                                                         |
| CDCl <sub>3</sub>   | Clorofórmio Deuterado                                          |
| COX                 | Ciclooxigenase                                                 |
| COX 1               | Ciclooxigenase 1                                               |
| COX 2               | Ciclooxigenase 2                                               |
| CLAE                | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência                       |
| DMSO                | Dimetilsulfóxido                                               |
| DMSO-d <sub>6</sub> | Dimetilsulfóxido Deuterado                                     |
| EM                  | Espectrometria de Massas                                       |
| Eq                  | Equivalente                                                    |
| FDA                 | <i>Food and Drug Administration</i>                            |
| FM                  | Fórmula Molecular                                              |
| GR                  | Receptor de Glicocorticoide                                    |
| IL                  | Interleucina                                                   |
| INF                 | Interferon                                                     |
| IRF                 | Fator Regulador de Interferon                                  |
| IV                  | Infravermelho                                                  |
| KBr                 | Brometo de Potássio                                            |
| KOH                 | Hidróxido de Potássio                                          |
| LOX                 | Lipoxigenase                                                   |
| LTB <sub>4</sub>    | Leucotrieno B <sub>4</sub>                                     |
| LTC <sub>4</sub>    | Leucotrieno C <sub>4</sub>                                     |
| LTD <sub>4</sub>    | Leucotrieno D <sub>4</sub>                                     |
| LTE <sub>4</sub>    | Leucotrieno E <sub>4</sub>                                     |
| MALDI-TOF           | <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Fly</i> |
| MeOH                | Metanol                                                        |
| PA                  | Pró-Análise                                                    |
| PBMC                | Células Mononucleares do Sangue Periférico                     |
| PEP                 | <i>Peptide calibration standard II</i>                         |

|                     |                                                          |
|---------------------|----------------------------------------------------------|
| PF                  | Ponto de Fusão                                           |
| PG                  | Prostaglandina                                           |
| PGD <sub>2</sub>    | Prostaglandina D <sub>2</sub>                            |
| PGF <sub>2α</sub>   | Prostaglandina F <sub>2α</sub>                           |
| PGI <sub>2</sub>    | Prostaciclina                                            |
| PM                  | Peso Molecular                                           |
| Prz                 | Pureza                                                   |
| R                   | Radical                                                  |
| Rdt                 | Rendimento                                               |
| RMN <sup>1</sup> H  | Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> Hidrogênio |
| RMN <sup>13</sup> C | Ressonância Magnética Nuclear de <sup>13</sup> Carbono   |
| SN <sub>2</sub>     | Substituição Nucleofílica de Segunda Ordem               |
| TCI                 | <i>Tokyo Chemical Industry</i>                           |
| TNF                 | Fator de Necrose Tumoral                                 |
| TXA <sub>4</sub>    | Tromboxano A <sub>4</sub>                                |

## SUMÁRIO

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                          | <b>23</b> |
| 1.1 OBJETIVOS.....                                 | 25        |
| 1.1.1 Objetivo Geral .....                         | 25        |
| 1.1.2 Objetivos Específicos.....                   | 25        |
| <b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>                | <b>26</b> |
| 2.1 FISILOGIA DA INFLAMAÇÃO .....                  | 26        |
| 2.2 FARMACOTERAPIA DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS..... | 31        |
| 2.2.1 Anti-inflamatórios esteroidais .....         | 31        |
| 2.2.2 Anti-inflamatórios não esteroidais .....     | 33        |
| 2.3 COMPOSTOS HEREROCÍCLICOS .....                 | 36        |
| 2.3.1 Hidantoína .....                             | 36        |
| 2.3.2 Ftalimida.....                               | 41        |
| 2.3.3 Hibridização molecular.....                  | 46        |
| <b>3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS .....</b>         | <b>49</b> |
| 3.1 SÍNTESE ORGÂNICA.....                          | 49        |
| 3.1.1 Equipamentos .....                           | 49        |
| 3.1.2 Reagentes e Solventes.....                   | 49        |
| 3.1.3 Metodologia Geral de Síntese.....            | 49        |
| 3.1.4 Técnicas analíticas.....                     | 50        |
| 3.2 ESTUDO <i>IN SILICO</i> .....                  | 51        |
| 3.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA .....                      | 52        |
| 3.3.1 Aspectos éticos .....                        | 52        |
| 3.3.2 Coleta de sangue e isolamento das PBMCs..... | 52        |
| 3.3.3 Ensaio de Citotoxicidade .....               | 52        |
| 3.3.4 Análise Estatística .....                    | 53        |
| <b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>               | <b>54</b> |
| 4.1 SÍNTESE ORGÂNICA.....                          | 54        |
| 4.1.1 Compostos intermediários (LPSF/JMs) .....    | 54        |
| 4.1.2 Compostos finais (LPSF/FWs).....             | 55        |
| 4.2 MECANISMOS REACIONAIS .....                    | 57        |
| 4.2.1 Condensação de Knoevenagel.....              | 57        |
| 4.2.2 <i>N</i> -alquilação .....                   | 58        |

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.....                    | 59  |
| 4.4 ANÁLISE ESTRUTURAL .....                                | 61  |
| 4.4.1 Compostos Intermediários (LPSF/JMs) .....             | 62  |
| 4.4.2 Compostos Finais (LPSF/FWs).....                      | 67  |
| 4.5 ANÁLISE <i>IN SILICO</i> .....                          | 72  |
| 4.6 ATIVIDADE BIOLÓGICA .....                               | 75  |
| 4.6.1 Ensaio de Citotoxicidade .....                        | 75  |
| 5 CONCLUSÃO .....                                           | 76  |
| 6 PERSPECTIVAS .....                                        | 77  |
| 7 REFERÊNCIAS .....                                         | 78  |
| APÊNDICE A – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....              | 86  |
| APÊNDICE B – CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL INDIVIDUAL .....     | 89  |
| APÊNDICE C – ESPECTROS DE CLAE, EM, RMN 1H E 13C E IV ..... | 111 |

## 1 INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta imediata do corpo a danos nos tecidos e células, seja por patógenos ou estímulos nocivos. Este é um mecanismo de defesa do organismo, para que haja a proteção contra infecções e lesões. A resposta inflamatória age localizando e eliminando o causador da lesão, posteriormente removendo a parte danificada do tecido para que possa começar o processo de regeneração do mesmo. Neste processo, há alterações no fluxo sanguíneo, vasodilatação, deslocamento de fluído, proteínas e leucócitos para o local da inflamação e coordenação das respostas de defesa local, eventos responsáveis pelos mediadores que são liberados no processo inflamatório. A resposta inflamatória pode durar poucos dias, resultando em cicatrização, sendo considerada como aguda. Nesta, os leucócitos migrados para a região promovem o estímulo, reparando o tecido (BRITANNICA ACADEMIC, 2019; WEISS, 2008).

Quando não há a reparação total no local do dano tecidual e essa inflamação passa a ser prolongada e desregulada, ela passa a ser considerada crônica. Neste tipo de inflamação, estão envolvidas a inflamação ativa, tentativas de reparo e destruição tecidual. A destruição tecidual ocorre quando a capacidade de eliminar os tecidos danificados ou agentes estranhos é prejudicada. Apesar da inflamação ser essencial para a defesa do organismo, a inflamação crônica está relacionada a diferentes condições, resultando em algumas doenças crônicas, como a aterosclerose, câncer, artrite reumatoide, alergias e doenças autoimunes (BRITANNICA ACADEMIC, 2019; PEARCE; KABAT, 2017; WEISS, 2008).

Os fármacos utilizados no tratamento da inflamação são divididos em anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), estes são utilizados para tratar os sintomas resultantes da inflamação. Os AIEs ou glicocorticoides/corticosteroides são uma classe de moléculas esteroidais derivadas do cortisol, utilizados como anti-inflamatórios e imunomoduladores. São empregados para reduzir a inflamação e ativação imune em doenças alérgicas, colágenas, vasculares, dermatológicas, entre outras (SCHÄCKE; DÖCKE; ASADULLAH, 2002). Os AINEs são anti-inflamatórios que impedem a ativação de sinalizadores inflamatórios, atuando principalmente nas ciclooxigenases (COX) 1 e 2. Esta classe é dividida em inibidores não seletivos da COX e inibidores seletivos da COX-2, visto que esta possui ação nos processos inflamatórios (SOUZA; CALDAS; SILVA, 2015).

Apesar de serem amplamente utilizados e apresentarem uma boa eficácia nos diversos tratamentos, muitos efeitos colaterais estão associados ao uso de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais. Osteoporose, perda de tecido, resistência à insulina, catarata e diabetes, são exemplos de efeitos colaterais causados pelo uso prolongado de corticosteroides. Alguns exemplos de efeitos adversos associados aos AINEs são sangramento gastrointestinal, úlceras, insuficiência renal e anemia aplástica. Estes efeitos são causados, principalmente, devido a altas dosagens do composto, bem como administração duradoura dos fármacos (ARGHAVANI-BEYDOKHTI; RAJABI; ASGHARI, 2017; NEWTON, 2014).

Tendo em vista os inúmeros casos e tipos de inflamações existentes na população, muito têm sido investido no desenvolvimento de novas moléculas candidatas a fármacos derivados de anéis heterocíclicos. Entre os anéis heterocíclicos existentes, destacam-se os núcleos da hidantoína e ftalimida. As imidazolidinas são compostos de grande interesse devido às suas propriedades químicas e diversas atividades biológicas (KLEINPETER, 1997). Um recente estudo realizado por El-Sharief e colaboradores (2019) demonstrou que derivados imidazolidínicos diminuíram significativamente a inflamação no modelo de edema de pata, bem como apresentaram alta seletividade e atividade inibitória da COX-2. Husain e colaboradores (2015) demonstraram que uma série de derivados da imidazolidina apresentaram atividade anti-inflamatória e uma baixa ação ulcerogênica, que é um dos efeitos indesejados de AINEs (EL-SHARIEF et al., 2019; HUSAIN et al., 2015).

A ftalimida ou isoindolina-1,3-diona, também é uma classe de compostos orgânicos de bastante interesse no desenvolvimento de fármacos, por apresentar diversas atividades biológicas (TAN et al., 2014). Bach e colaboradores (2017) demonstraram em seu estudo que um derivado da ftalimida suprimiu a indução de citocinas pró-inflamatórias TNA-alfa e IL-1b. Além disso, a atividade anti-inflamatória do composto foi associada à supressão da via de sinalização do receptor Toll-like 4 (TLR 4), envolvido no reconhecimento de patógenos, pela regulação negativa da ativação do IRF-3 e IFN-beta. Lima e colaboradores (2014) sinterizaram derivados ftalimídicos e mostraram que estes foram capaz de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa e IL-1beta por macrófagos, além de suprimir a produção de óxido nítrico (BACH et al., 2017; LEITE et al., 2014).

Considerando-se os inúmeros efeitos adversos ligados ao uso dos anti-inflamatórios convencionais e a potencialidade dos núcleos heterocíclis mencionados, o presente trabalho visou o desenvolvimento de novos derivados híbridos da imidazolidina-2,4-diona e ftalimida, formando os derivados imidazoftalimídicos, com possível atividade anti-inflamatória, portanto, contribuir com fármacos eficazes e mais seguros para a população.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver novos derivados imidazoftalimídicos candidatos a fármacos anti-inflamatórios.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Planejar e sintetizar onze novos derivados imidazoftalimídicos da série 5-benzilideno-2-(metilimidazolidina-2,4-diona)isoindolina-1,3-diona codificados como LPSF/FW potencialmente bioativos;
- b) Determinar as propriedades físico-químicas das moléculas e elucidar as estruturas químicas dos compostos pelas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono, Espectrometria de Massas e Espectrofotometria de Infravermelho e grau de pureza por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência;
- c) Analisar *in silico* as características e possíveis alvos para os compostos imidazoftalimídicos;
- d) Avaliar a citotoxicidade dos novos derivados;

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 FISIOLOGIA DA INFLAMAÇÃO

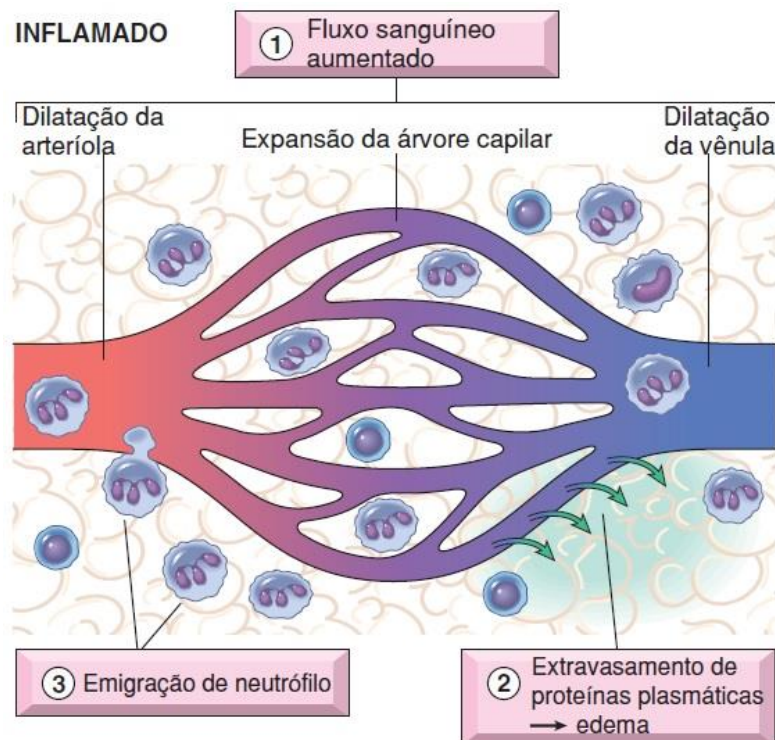
A inflamação é conhecida desde os primórdios da humanidade, estando intimamente vinculada a histórias de guerras, feridas e infecções. O termo inflamação deriva do latim “*inflamare*” que significa “incendiar”. Os sinais que caracterizam a inflamação foram descritos por Cornelius Celsus, sendo estes: o rubor (vasodilatação), inchaço (aumento da permeabilidade vascular), com calor (vasodilatação) e dor (estimulação física e química de nociceptores). No século XIX, Virchow acrescentou o quinto sinal cardinal da inflamação, a perda da função dos órgãos (dor, inibição do reflexo muscular, rompimento da estrutura do tecido, fibroplasia e metaplasia) (ANTONELLI; KUSHNER, 2017; LUENGO, 2007; SCOTT et al., 2004).

No século III d.C., após a descrição dos sinais cardinais, Galeno definiu a inflamação como uma reação do corpo contra lesões, sendo uma resposta benéfica (ROCHA E SILVA, 1994). Em contrapartida, Virchow condiserou a inflamação como especificamente patológica. Atualmente, presume-se que a inflamação é a fração de uma resposta imune indefinida que ocorre como reação a diferentes desafios externos ou lesões, como infecções, antígenos e lesão tecidual. Tal resposta é essencialmente protetora, designada à destruição ou inativação do agente invasor, sendo indispensável para a reparação, remodelação ou até mesmo renovação de tecidos (HOTAMISLIGIL, 2017; NIELSEN, 2006; ZHOU et al., 2007).

Conforme a natureza do estímulo e a eficiência da reação inicial em extinguir o estímulo ou tecidos danificados, a inflamação pode ser dividida em aguda ou crônica. A inflamação aguda é uma resposta imediata, levando leucócitos e proteínas do plasma ao local lesionado, podendo persistir por horas ou poucos dias. Diversos estímulos podem ser responsáveis por disparar as reações inflamatórias agudas, como: infecções, danos físicos, microorganismos, corpos estranhos e reações imunes. Essa inflamação é caracterizada pela dilatação vascular e crescimento do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular e acúmulo de leucócitos no local (Figura 1). Se os agentes agressores forem eliminados durante a inflamação aguda, a reação é reduzida, mas se a resposta não obtiver sucesso e os agentes

invasores não forem eliminados totalmente, esta inflamação pode progredir para a fase crônica (HYEONG-DONG KIM, et al., 2007; ROBBINS; COTRAN, 2010).

Figura 1. Características locais da inflamação aguda



Fonte: Robbins; Cotran, 2010.

A inflamação crônica, por sua vez, possui uma duração prolongada de semanas, meses ou até anos, causando a destruição tecidual e doenças (Tabela 1). Esta inflamação está relacionada com a progressão de diversas doenças crônicas e exerce um papel essencial na doença inflamatória crônica e autoimune (AHMED; SUNALI; FERGUSON, 2017; GILROY, 2010). A inflamação crônica pode surgir após a inflamação aguda ou pode ter início como uma resposta sem apresentar sintomas de uma reação aguda. Doenças inflamatórias imunomediadas, infecções por microorganismos que são difíceis de serem eliminados e exposição duradoura a agentes tóxicos, exógenos ou endógenos, são algumas das situações que podem desencadear uma inflamação crônica. Tal inflamação é caracterizada pela infiltração de células mononucleares, que envolvem linfócitos, macrófagos e células plasmáticas, destruição tecidual e substituição do tecido deteriorado por tecido conjuntivo (ROBBINS; COTRAN, 2010).

Tabela 1. Categorias de doenças relacionadas à inflamação crônica

| <b>Categoria da doença</b>         | <b>Doenças</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Doença crônica</b>              | Aterosclerose, diabetes tipo 2, obesidade e resistência à insulina e doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Doença Inflamatória Crônica</b> | Artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerativa, asma e psoríase.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Doença auto-imune</b>           | Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerativa, diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla e psoríase.                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Doença autoinflamatória</b>     | Febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de febre periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral (TNF), síndrome de hiperimunoglobulinemia D, síndrome periódica associada à criopirina, síndrome de Muckle-Wells e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal/síndrome neurológica cutânea e articular infantil crônica. |

Fonte: Adaptado de AHMED; SUNALI; FERGUSON, 2017.

Tendo em vista que a inflamação pode ser provocada por diversos estímulos, as respostas inflamatórias são bastante heterogêneas quanto aos tipos de células e mediadores envolvidos no processo (OKIN; MEDZHITOV, 2012). Após a lesão, ocorrem três etapas na inflamação que resulta na restauração do tecido danificado. Na primeira etapa ocorre um passo pró-inflamatório, onde é iniciada uma resposta de reparo convocando as principais células inflamatórias, como os leucócitos. Na segunda etapa, esta resposta inflamatória começa a ser menor, com células como os macrófagos liberando mediadores e mudando para um processo reparativo. Na última etapa, ocorre a homeostase do tecido, quando as células inflamatórias saem do local lesionado ou são excluídas por apoptose (EMING; WYNN; MARTIN, 2017).

Os leucócitos que se destacam na primeira etapa desse processo são os neutrófilos e as células mononucleares. Os neutrófilos são as primeiras células a migrarem para o local da inflamação ou lesão e, junto com os macrófagos, são responsáveis pela eliminação do agente provedor da inflamação por meio da liberação de citocinas e quimiocinas (KUMAR; SHARMA, 2010; SOEHNLEIN;

LINDBOM, 2010). Os monócitos/macrófagos são bastante importantes nesse processo, pois apresentam as funções de apresentação de antígenos, fagocitose e imunomodulação. Quando este tipo celular é ativado, há a produção de muitas citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucinas (IL) e interferon alfa ou beta (INF-alfa ou INF-beta), e ativa a enzima óxido nítrico sintase, fazendo com que haja a liberação de óxido nítrico, que influencia na vasodilatação (AUFRAY; SIEWEKE; GEISSMANN, 2009; BOULOUX, 2009; DALE; BOXER; CONRAD LILES, 2008).

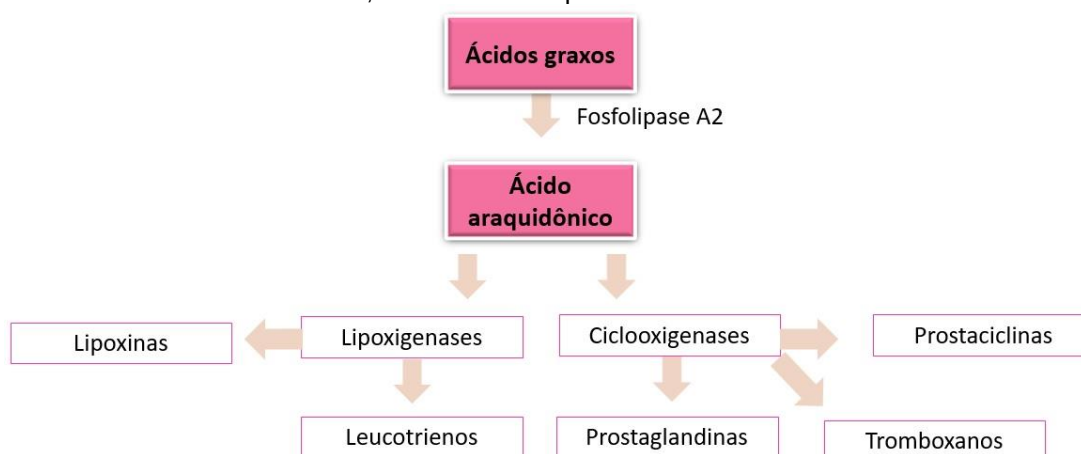
As citocinas são proteínas que estão envolvidas na sinalização intercelular e possuem funções reguladoras. Estas são divididas em subunidades, sendo elas as interleucinas, fator de necrose tumoral e de crescimento, interferons, quimiocinas e linfocinas. As citocinas podem ser consideradas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. As pró-inflamatórias migram para área lesionada promovendo o processo inflamatório; são elas: IL-1beta, IL-8, IL-12 e TNF. Já as anti-inflamatórias controlam a resposta das citocinas pró-inflamatórias, inibindo sua liberação; são elas: IL-4, IL-10 e IL-13. A IL-6 e o fator de crescimento transformador beta podem apresentar tanto o efeito pró como anti-inflamatório (BOULOUX, 2009; ERNBERG, 2016; OPAL; DEPALO, 2000).

Entre as pró-inflamatórias, a IL-1beta é produzida principalmente pelos monócitos e macrófagos. Algumas das suas funções são: produzir a inflamação sistêmica por meio da ativação da COX-II, produzir óxido nítrico, estimular células CD4+ que secretem IL-2 e estimular a proliferação e ativação de linfócitos B e neutrófilos (WOLF et al., 2008). O TNF-alfa também é uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos, macrófagos e linfócitos-T. Entre as suas funções, estão a de ativar a coagulação, estimular a expressão de moléculas de adesão, glicocorticoides, eicosanoides e influenciar a apoptose celular (OLIVEIRA et al., 2011; RAEBURN et al., 2002). Já a IL-10 é a citocina anti-inflamatória mais importante, sendo um inibidor de IL-2, IL-12, TNF-beta e INF-gama. Além disso, atua como um co-estimulador para a multiplicação de mastócitos (OPAL; WHERRY; GRINT, 1998).

Outro mediador importante no processo inflamatório é o eicosanoide. Este termo se refere a um grupo de mediadores que são obtidos a partir de ácidos graxos. Os principais são as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, e a biossíntese dos eicosanoides, na maioria das vezes, é limitada e acontece através

do ácido araquidônico, que é catalizado pela enzima fosfolipase A2 (Figura 2). O ácido araquidônico pode ser metabolizado por duas vias, que são das ciclooxigenases (COXs) ou das lipoxigenases (LOXs). Através da via das COX, haverá a formação de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos; já pela via das LOXs, haverá a formação dos leucotrienos e lipoxinas (RANG; DALE, 2016; YEDGAR et al., 2007).

Figura 2. Síntese dos eicosanoides, mediadores no processo inflamatório.



Fonte: Adaptado de Robbins; Cotran, 2010.

Os leucotrienos são os produtos das lipoxigenases e sua principal fonte é através dos mastócitos e leucócitos. O leucotrieno LTB<sub>4</sub> é um poderoso agente quimiotático e ativador de neutrófilos, gerando adesão das células ao endotélio vascular, geração de espécies reativas de oxigênio e liberando enzimas lisossômicas. Os LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub> geram vasoconstrição, permeabilidade vascular aumentada e broncoespasmo. As ciclooxigenases, por sua vez, possuem duas isoformas, sendo COX-1 e COX-2, com atividades químicas diferentes entre si. A COX-1 é responsável pela produção de prostaglandinas citoprotetoras; já a COX-2 é responsável pela produção de prostaglandinas que desencadeiam a inflamação. As prostaglandinas mais importantes na inflamação são PGR<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>alfa, PGI<sub>2</sub> (prostaciclina) e TXA<sub>2</sub> (tromboxano) (OTTANÀ et al., 2005; ROBBINS; COTRAN, 2010; VIGORITA et al., 2003).

## 2.2 FARMACOTERAPIA DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

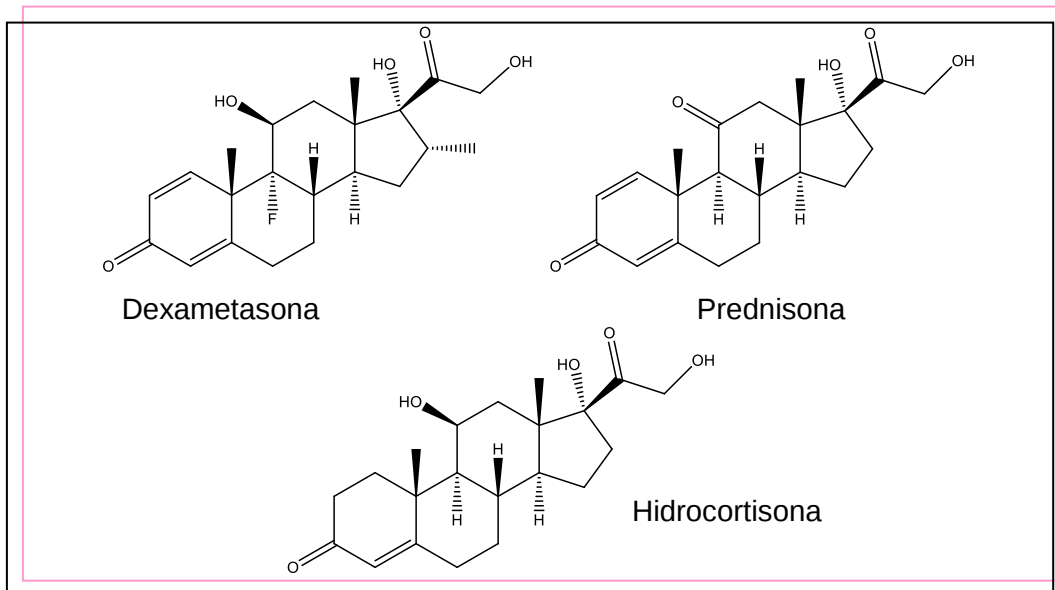
A inflamação é um processo que está envolvido na defesa do organismo, mas, apesar disso, está presente em estímulos dolorosos e crônicos necessitando de um tratamento terapêutico (APOLINÁRIO DA SILVA, 2011). Deste modo, o tratamento dos pacientes compreende dois objetivos principais, que são: aliviar os sintomas da inflamação e preservar a função, e barrar o processo causador da lesão tecidual. Ou seja, os fármacos utilizados no tratamento da inflamação possuem a capacidade de intervir na reação de defesa do organismo, diminuindo os malefícios causados e gerando um bem-estar ao paciente (COUTINHO; MUZITANO; COSTA, 2014; FURST; ULRICH; PRAKASH, 2014). Portanto, no tratamento são utilizados medicamentos anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, que possuem mecanismos de ação diferentes entre si.

### 2.2.1 Anti-inflamatórios esteroidais

Os anti-inflamatórios esteroidais também designados como glicocorticoides ou corticosteroides, são hormônios esteroides utilizados no tratamento da inflamação e provocam uma série de respostas em vários tipos de células e tecidos. Os glicocorticoides (GC), sendo naturais ou sintéticos, possuem ações reguladoras nos processos fisiológicos pela ligação ao receptor de glicocorticoide (GR). Tal receptor é expresso em diversos tipos de células humanas, representando uma superfamília de receptores nucleares (FLAMMER; ROGATSKY, 2011; GULLIVER, 2017). A dexametasona, prednisona e hidrocortisona (forma sintética do cortisol) são exemplos de fármacos utilizados na terapêutica (Figura 3).

Quando os glicocorticoides cruzam a membrana citoplasmática da célula-alvo, ligam-se ao GR e são transferidos até o núcleo, onde é iniciado o processo de transcrição dos genes associados aos elementos de resposta aos glicocorticoides (GRE) (Figura 4). A transcrição gênica é regulada por um complexo de fatores reguladores da atividade da RNA polimerase II e co-fatores protéicos (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008; DEJEAN E RICHARD, 2013).

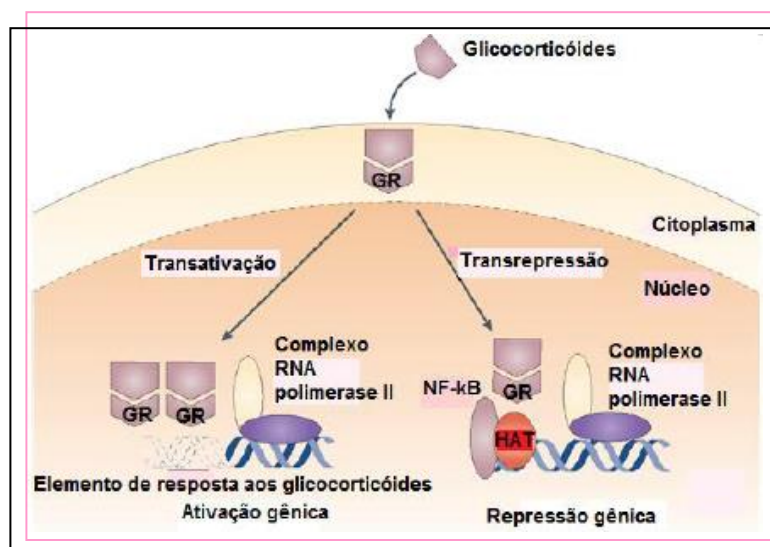
Figura 3. Anti-inflamatórios esteroidais sintéticos



Fonte: Autora (2019)

Essa transcrição gênica pode ser de maneira positiva ou negativa. É positiva quando há ligação a região produtora dos genes sensíveis aos GC, levando a transativação. Neste mecanismo, há a transcrição de genes que codificam os mediadores anti-inflamatórios. É negativa quando há o mecanismo de transrepressão, onde o complexo glicocorticoide-receptor se liga a moléculas co-ativadoras com atividade de histona acetiltransferase (HAT), ativando os fatores de transcrição nuclear pró-inflamatórios, como NF-κB (ANTI; GIORGI; CHAHADÉ, 2008; ERRANTE et al., 2014).

Figura 4. Mecanismo de ação dos glicocorticóides



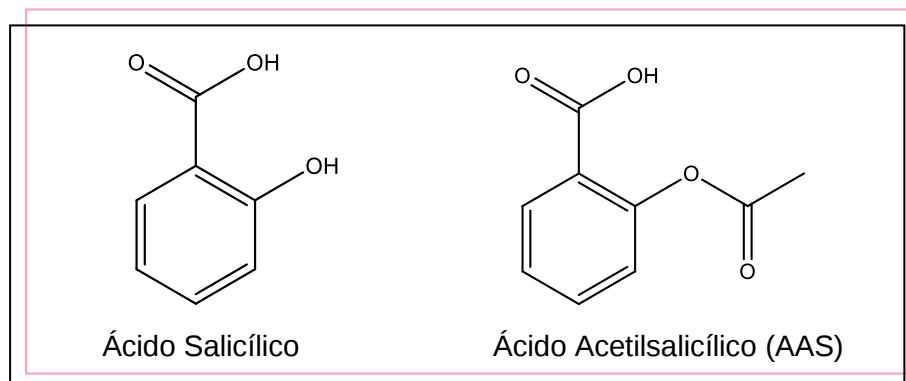
Fonte: ERRANTE et al, 2014

Apesar da ampla utilização destes compostos como anti-inflamatórios, o seu uso contínuo e de altas doses acompanha diversos efeitos adversos indesejáveis (KARRA et al., 2019). Segundo Zhang e colaboradores (2019), os efeitos adversos presentes nos glicocorticoides estão relacionados à transativação dos genes alvo dos receptores glicocorticoides (GR). Ganho de peso, resistência à insulina, diabetes, glaucoma, maior risco de infecções e síndrome iatrogênica de Cushing são alguns dos efeitos colaterais associados ao tratamento a longo prazo com glicocorticoides (BRENNAN-SPERANZA et al., 2012; SCHÄCKE; DÖCKE; ASADULLAH, 2002)

### 2.2.2 Anti-inflamatórios não esteroidais

O primeiro anti-inflamatório não esteroidal desenvolvido foi a aspirina, quando foi realizado o isolamento do ácido salicílico (Figura 5) contido na planta *Spiraea ulmaria*, conhecida popularmente como rainha-dos-prados. Em 1859, Kolbe sintetizou o ácido salicílico que apresentou inúmeros efeitos gastrointestinais, o que dificultou o seu consumo. Então, Hoffman descobriu através do trabalho de Gerhardt que acetilando o ácido salicílico, diminuiria os efeitos colaterais. Logo, a Baeyer passou a produzir o ácido acetilsalicílico (AAS) ou aspirina (Figura 5), composto com principal atividade analgésica. Apesar do uso desses agentes, o mecanismo de ação foi desvendado apenas em 1971, quando Vane indicou que os AINES suprimem a inflamação através da inibição da ciclooxigenase (DUBOIS et al., 1998; GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2012).

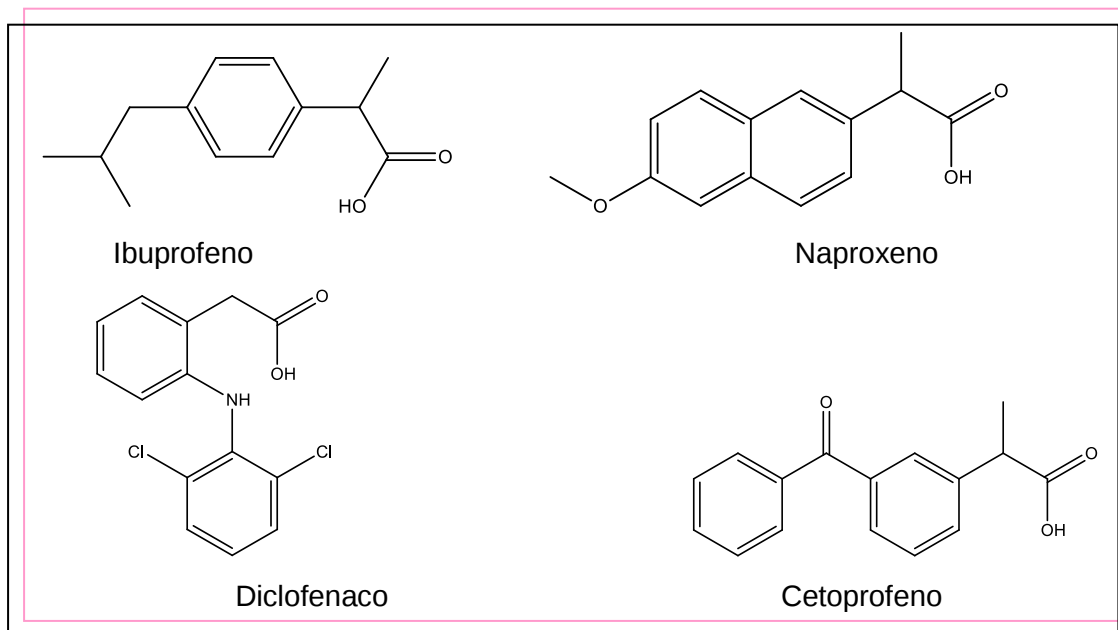
Figura 5. Ácido salicílico e sua forma acetilada (AAS ou aspirina)



Fonte: Autora (2019)

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) consistem em uma das classes de fármacos que são mais utilizados, podendo ser obtidos sem prescrição médica. Os AINEs são utilizados para uma variedade de tratamentos, incluindo de curto a longo prazo da dor, traumatismos e doenças inflamatórias, com ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória (FERNÁNDEZ-TARDÓN et al., 2018; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ et al., 2013). Os fármacos desta classe agem inibindo a síntese de prostaglandinas (PG), através da inibição das enzimas ciclooxigenases envolvidas nos processos inflamatórios (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014). Ibuprofeno, diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno (Figura 6) e aspirina (Figura 5) estão entre os AINEs mais populares (HE et al., 2017).

Figura 6. Quatro dos AINEs mais utilizados na terapêutica



Fonte: Autora (2019)

A ciclooxigenase (COX) é uma enzima base para a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Duas isoformas da ciclooxigenase foram diferenciadas e são mencionadas como COX-1 e COX-2, sendo constitutiva e induzida, respectivamente. A isoforma COX-1 é uma enzima constitutiva fundamental para a manutenção do estado fisiológico de muitos tecidos, como a mucosa gástrica. Já a COX-2, é uma enzima induzida nos processos inflamatórios por vários estímulos, dando origem a prostaglandinas indutoras, que participam no desenvolvimento do edema, febre, rubor e hiperalgesia (DUBOIS et al., 1998;

SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014). Os fármacos que atuam na ciclooxigenase são classificados como anti-inflamatórios não seletivos e seletivos da COX-2 (tabela 2).

Apesar destes fármacos serem bem-sucedidos nos tratamentos de diversas doenças, apresentam uma série de eventos adversos que comumente dificultam o tratamento. Os efeitos colaterais mais frequentes são relacionados ao trato gastrointestinal, incluindo náuseas, dor abdominal, anorexia e diarreia, podendo induzir a formação de úlceras gástricas ou intestinais. Além destes, pode-se ainda atribuir efeitos como doenças cardiovasculares, cefaleia, tonturas, vertigem, asma, rubor, rinite vasomotora, hipotensão, entre outros. A maioria dos efeitos adversos dos AINEs, no uso clínico e toxicidade na sobredosagem, são atribuídos a inibição não seletiva das ações da COX (BATEMAN, 2011; GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2012).

Os anti-inflamatórios não esteroidais mais antigos são os não seletivos, sendo os fármacos mais convencionais. Como os AINEs tradicionais apresentavam diversos efeitos colaterais no trato gastrointestinal, pesquisadores desenvolveram os AINEs seletivos para a COX-2, conhecidos como coxibes (CRYER; FELDMAN, 1998). Os coxibes, por sua vez, possuem uma eficácia analgésia e anti-inflamatória similar a de alguns AINEs, causam menos efeitos gastrointestinais e sua utilização é recomendada para idosos e pacientes que possuem um maior risco de apresentar úlceras e sangramentos, bem como intolerância aos AINEs. Contudo, alguns estudos sugerem que há o aumento de cardiotoxicidade e o seu uso pode desencadear complicações para pacientes hipertensos (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004). Tendo em vista todos os efeitos adversos causados tanto pelos AIES quanto pelos AINES, é imprescindível o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos que sejam eficazes e menos agressivos ao organismo.

Tabela 2. Alguns AINEs separados de acordo com sua classificação

| <b>Inibidores não seletivos</b> | <b>Inibidores seletivos da COX-2</b> |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Aspirina                        | Rofecoxibe                           |
| Acetaminofeno                   | Valdecoxibe                          |
| Indometacina                    | Parecoxibe                           |
| Ibuprofeno                      | Celecoxibe                           |
| Naproxeno                       | Etoricoxibe                          |

|             |              |
|-------------|--------------|
| Cetoprofeno | Lumiracoxibe |
| Diclofenaco |              |
| Piroxicam   |              |
| Meloxicam   |              |
| Paracetamol |              |

Fonte: Adaptado de (BATLOUNI, 2010).

## 2.3 COMPOSTOS HEREROCÍCLICOS

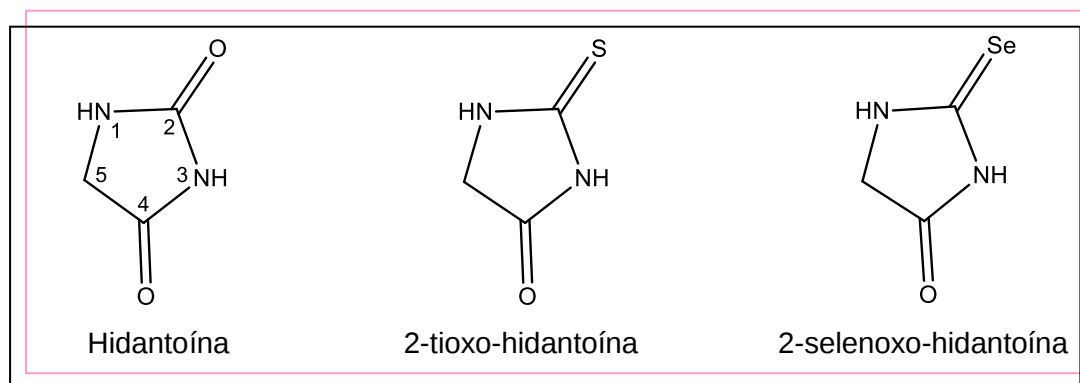
Os fármacos são substâncias utilizadas para barrar ou curar doenças, seja no homem, animais ou plantas. Estas substâncias podem ser obtidas através de fontes naturais ou sintéticas. Tem-se como exemplo de fármaco descoberto através de fontes naturais, o antibiótico penicilina, derivado de um fungo. Em 1920, Fleming mostrou que o *Penicillium notatum* inibia as culturas de *Staphylococcus aureus*. Esse estudo resultou no isolamento e purificação da penicilina por Chain e Florey onde, em 1941, estava disponível para uso terapêutico uma forma injetável do composto. No final do século XIX, iniciou-se a elaboração de análogos sintéticos, a fim de diminuir a toxicidade e desenvolver a síntese em química orgânica (GARETH, 2012; BRITANNICA ACADEMIC, 2019). Desde então, diversos núcleos heterocíclicos têm sido destacados na busca de novos fármacos, entre eles, os aneis da hidantoína e da ftalimida.

### 2.3.1 Hidantoína

A hidantoína (Figura 7), também conhecida como imidazolidina-2,4-diona, foi sintetizada pela primeira vez em 1861 por Baeyer por hidrogenação da alantoína. Em 1870, Kolbe propôs a primeira fórmula estrutural da hidantoína, que, no mesmo ano foi modificada por Strecker. A palavra “hidantoína” é oriunda da combinação da reação química realizada para sua obtenção e do substrato, sendo estes a hidrogenação e alantoína, respectivamente. O termo hidantoína remete a uma classe de compostos que possuem a estrutura da hidantoína como base, como por exemplo, a 2-tioxo-hidantoína e a 2-selenoxo-hidantoína (Figura 7) (CHO; KIM; SHIN, 2019; BAEYER, 1861 *apud* MEUSEL; GÜTSCHOW, 2004).

O sistema anelar imidazolidínico tem sido bastante estudado desde a sua descoberta, tanto por seus aspectos químicos quanto biológicos (FINKBEINER, 1965). A hidantoína é um anel de cinco membros que possui um núcleo de ureia cíclico reativo, representando um molde significativo em bibliotecas de química combinatória (MEUSEL; GÜTSCHOW, 2004; ZHANG et al., 2006). As imidazolidinas-2,4-dionas são consideradas ácidos fracos, em consequência da dissociação do próton ligado ao átomo de nitrogênio da posição 3. Dentre as classes imidazolidina-2,4-diona, 2-tioxo-imidazolidina-4-ona e imidazolidina-2,4-ditionas, esta última apresenta-se como ácidos mais fortes que as demais (EDWARD, 1963 *apud* DE OLIVEIRA et al., 2008).

Figura 7. Estrutura de classes de compostos que apresentam a hidantoína como base



Fonte: Autora (2019)

Desde a sua descoberta, a imidazolidina-2,4-diona tornou-se uma molécula bastante importante na química medicinal devido a sua variedade de atividade biológica. Uma gama de derivados imidazolidínicos podem ser sintetizados, intensificando os efeitos biológicos através da modificação estrutural do anel heterocíclico. Atividades biológicas como: anticonvulsivante, antimicrobiana, anti-hipertensiva, antineoplásica, esquistomicida, anti-inflamatória, antidiabética, antiepiléptica e anti-HIV são algumas das atividades atribuídas aos derivados da imidazolidina presentes na literatura (GUERRA et al., 2011; ROMINE et al., 2011; SERGENT et al., 2008; SOUZA, 2010; STILZ et al., 2001).

A hidantoína causou um imenso impacto na indústria farmacêutica, tendo em vista que são empregados na clínica diversos fármacos derivados deste anel heterocíclico (DE OLIVEIRA et al., 2008). Um dos principais representantes dos derivados imidazolidínicos é 5,5-difenil-hidantoína, denominada fenitoína (Figura 8).

A fenitoína é utilizada no tratamento da dor oncológica e neuropática, especificamente na terapêutica de convulsões parciais e tônico-clônicas. Este composto foi incluído no tratamento da convulsão no final da década de 1930 e tal ação está relacionada ao bloqueio dos canais de sódio (HMUDA et al., 2014; MANTEGAZZA et al., 2010; YAJNIK; SINGH; SINGH, 1992).

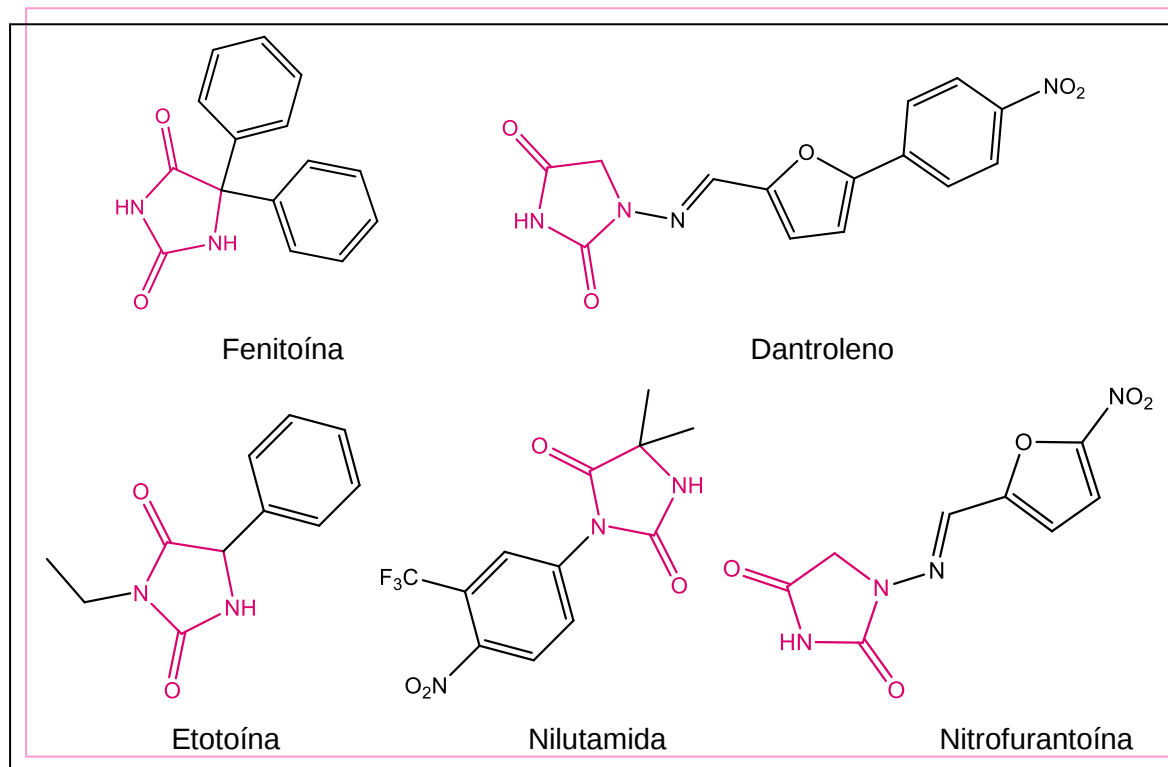
Outro fármaco com ação anticonvulsivante derivado da imidazolidina-2,4-diona é o 3-etil-5-fenil-hidantoína ou etotoína (Figura 8), que possui em seu anel um grupamento etila e um fenila nas posições 3 e 5, respectivamente. Este fármaco foi comercializado como Peganone® em 1957 pela Recordati, sendo comercializado depois pela Abbott Laboratories. É utilizado no controle de crises tônico-clônicas e complexas parciais, apresentando um mecanismo de ação semelhante à fenitoína. A etotoína é menos tóxica quando comparada com a fenitoína, não apresentando depressão geral no sistema nervoso central, mas também é menos eficaz (KONNERT et al., 2017; PUBCHEM, 2019).

Além de fármacos que apresentam a atividade anticonvulsivante, há na clínica o derivado nilutamida (Figura 8) com atividade antineoplásica, utilizado principalmente no tratamento do câncer de próstata. Sua comercialização iniciou-se em 1996 como Anandron® pela Sanofi-Aventis. Tal composto é uma droga antiandrogênica não esteroideal que possui afinidade para os receptores androgênicos, levando ao bloqueio dos andrógenos de origem adrenal e testicular, resultando na inibição do crescimento celular do tecido prostático. Portanto, a nilutamida atua como um antagonista do receptor andrógeno (KONNERT et al., 2017; PUBCHEM, 2019).

A nitrofurantoína (Figura 8) é um derivado sintético da hidantoína com atividade antibacteriana. Esta é uma N-1-amino-hidantoína, que foi comercializada inicialmente em 1953 com o nome Furadantin®, pela Shionogi Inc. Este fármaco é particularmente prescrito para infecções a curto prazo no trato urinário ou a longo prazo contra infecções recorrentes, atuando contra a maioria dos organismos gram-positivos e gram-negativos. Para a sua ação, a nitrofurantoína precisa ser ativada por flavoproteínas bacterianas para produzir intermediários que danificam o DNA e as proteínas das bactérias. Apesar da sua atividade, a nitrofurantoína apresenta efeitos adversos, como a doença hepática induzida por drogas (KONNERT et al., 2017; PUBCHEM, 2019).

O dantroleno (Figura 8) é um análogo estrutural da nitrofurantoína classificado como relaxante muscular esquelético de ação direta. O início da sua comercialização foi com o nome Dantrium® em 1979 pela Norwich Eaton. Nos dias atuais, dantroleno é o único tratamento específico e eficiente para a hipertermia maligna. Este derivado deprime o acoplamento excitação-contração, ligando-se ao receptor de rianodina 1 e impedindo a liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  do retículo sarcoplasmático, diminuindo a concentração deste. Os receptores da rianodina atuam como mediador impedindo a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, etapa importante para que ocorra a contração muscular. Assim como a nitrofurantoína, o dantroleno pode causar lesões hepáticas (KONNERT et al., 2017; PUBCHEM, 2019).

Figura 8. Derivados imidazolidínicos da clínica, onde em rosa destaca-se o anel hidantóico

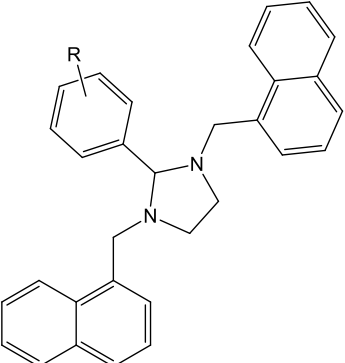


Fonte: Autora (2019)

Levando-se em consideração as diversas aplicações terapêuticas do núcleo da hidantoína e seus derivados, muitos estudos têm investigado a atividade anti-inflamatória destes. A atividade anti-inflamatória de 14 compostos derivados da imidazolidina (3a-n) (Tabela 3) foi avaliada por Kumar e colaboradores (2015), onde todos apresentaram uma atividade anti-inflamatória variando entre 27,61% e 53,43%. Os compostos que apresentaram a maior atividade foi o 3h (53,43%) e 3n

(53,02% de inibição), já o composto 3a apresentou a menor atividade (27,61%) na dose de 20mg/kg em ratos, quando comparados com a indometacina que inibiu 61,45% na mesma dose (KUMAR et al., 2015).

Tabela 3. Derivados imidazolidínicos sintetizados por Kumar e colaboradores (2015)

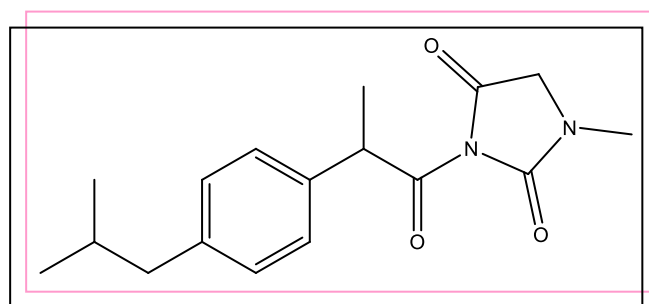
| Estrutura Geral                                                                   | Radicais (3a-n)           |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|  | <b>3a:</b> fenil          | <b>3h:</b> 3-nitro            |
|                                                                                   | <b>3b:</b> 1-naftil       | <b>3i:</b> 4-nitro            |
|                                                                                   | <b>3c:</b> 2-hidróxi      | <b>3j:</b> 4-hidróxi          |
|                                                                                   | <b>3d:</b> 4-metóxi       | <b>3k:</b> 2-furano           |
|                                                                                   | <b>3e:</b> 4-dimetilamina | <b>3l:</b> 4-hidróxi-3-metóxi |
|                                                                                   | <b>3f:</b> 4-cloro        | <b>3m:</b> 4-fluor            |
|                                                                                   | <b>3g:</b> 4-dimetóxi     | <b>3n:</b> 2-cloro            |
|                                                                                   |                           |                               |

Fonte: Adaptado de (KUMAR et al., 2015).

Uma série de derivados da hidantoína foi sintetizada e sua atividade anti-inflamatória foi avaliada por Lu e colaboradores (2012). Neste estudo foram testados 4 compostos. Entre eles, 3 apresentaram uma boa atividade anti-inflamatória quando comparados ao ibuprofeno, onde o composto 7a (Figura 9) mostrou uma atividade duas vezes superior ao ibuprofeno (LU et al., 2012).

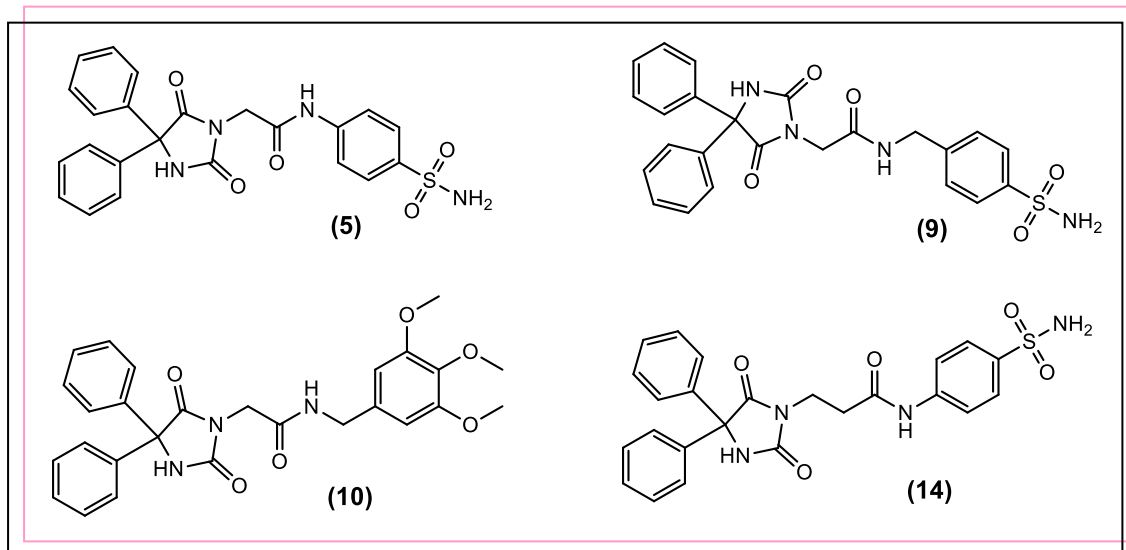
Além deste, em 2016 foi publicado um estudo por Abdel-aziz e colaboradores, onde avaliou-se a atividade de 26 compostos (2-27), onde 5, 9, 10 e 14 (Figura 10) apresentaram a atividade quase equivalente ao celecoxibe. Estes compostos mostraram uma potente atividade inibitória da COX-2 e faixa de índice de seletividade comparável ao celecoxibe (ABDEL-AZIZ et al., 2016).

Figura 9. Derivado imidazolidínico sintetizado por Lu e colaboradores (2012)



Fonte: Adaptado de (LU et al., 2012)

Figura 10. Derivados imidazolidínicos sintetizados por Ebdel-Aziz e colaboradores (2016)

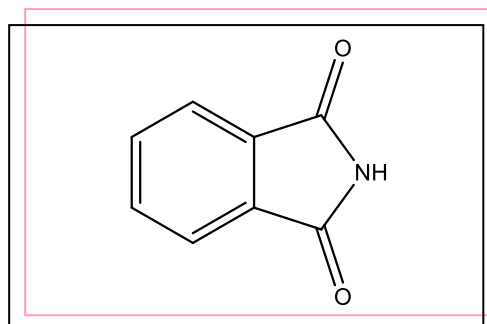


Fonte: Adaptado de (ABDEL-AZIZ et al., 2016)

### 2.3.2 Ftalimida

A isoindolina-1,3-diona (Figura 11), também conhecida como ftalimida, é uma imida aromática, onde dois grupos carbonila se ligam a uma porção funcional amina. Tal núcleo tem sido bastante investigado pela comunidade científica devido às suas potencialidades terapêuticas, bem como à facilidade para a sua obtenção (PIN; TAVARES, 2016; SHARMA et al., 2010). O núcleo da ftalimida é um importante candidato a fármaco devido às diversas atividades biológicas que possui, como anti-inflamatória, anti-alzheimer, antituberculose, antidepressiva, anticonvulsivante, no tratamento da AIDS e anticâncer no tratamento de mieloma múltiplo. Estudos mostraram que esta subunidade se tornou importante como inibidores da COX. (AKGÜN et al., 2012; ALIABADI; GHOLAMINE; KARIMI, 2014; ASSIS et al., 2012; SANTOS et al., 2009).

Figura 11. Estrutura química do composto isoindolina-1,3-diona



Fonte: Autora (2019)

Como exemplo de fármaco que possui em sua estrutura a subunidade da ftalimida, temos a talidomida (Figura 12). Esta é um derivado sintético do ácido glutâmico (alfa-ftalimido-glutarimida) que apresenta propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias, anti-angiogênicas e teratogênicas (PUBCHEM, 2019). Em 1950, a talidomida foi desenvolvida e descrita para o tratamento da epilepsia, apresentando atividade anticonvulsivante. Inicialmente, não mostrou uma boa eficácia como um fármaco antiepilético, mas provocou sono nas pessoas que realizaram o tratamento. Então, o fármaco passou a ser comercializado como sedativo, hipnótico, tranquilizante e também como antiemético para mulheres grávidas, aumentando o seu uso neste grupo (RANDALL, 1990).

Com os efeitos comprovados, a talidomida foi aprovada na Alemanha, Reino Unido, Canadá e Austrália, sendo apresentada como Contergan®, Distaval®, Talimol® e Kevadon® (TEO; STIRLING; ZELDIS, 2005). Em 1961, dois médicos começaram a suspeitar que havia uma ligação entre as recentes crianças que nasceram com malformações graves e o consumo da talidomida no primeiro trimestre de gravidez. O fármaco foi retirado do mercado, mas o seu uso por mulheres grávidas resultou em cerca de 5.000 a 12.000 bebês com malformações, apresentando anormalidades como membros curtos ou ausência de membros e anormalidades gastrointestinais, além dos abortos ocorridos (MELLIN; KATZENSTEIN, 1962 apud TEO; STIRLING; ZELDIS, 2005; ZWINGENBERGER; WNENDT, 1996 apud ERIKSSON; BJÖRKMAN; HÖGLUND, 2001).

A preparação da talidomida é uma mistura racêmica, ou seja, apresenta isômeros em quantidades iguais, sendo eles o enantiômero (R) e (S). Estudos mostraram que o efeito teratogênico da talidomida está associado ao enantiômero (S), enquanto as demais propriedades estão associadas ao enantiômero (R). Porém, notou-se que quando o fármaco é ingerido, os enantiômeros são interconvertidos. Ou seja, não importa se o paciente recebe a forma (R) ou (S), ambos podem ser encontrados no organismo após a administração (ERIKSSON; BJÖRKMAN; HÖGLUND, 2001; PUBCHEM, 2019).

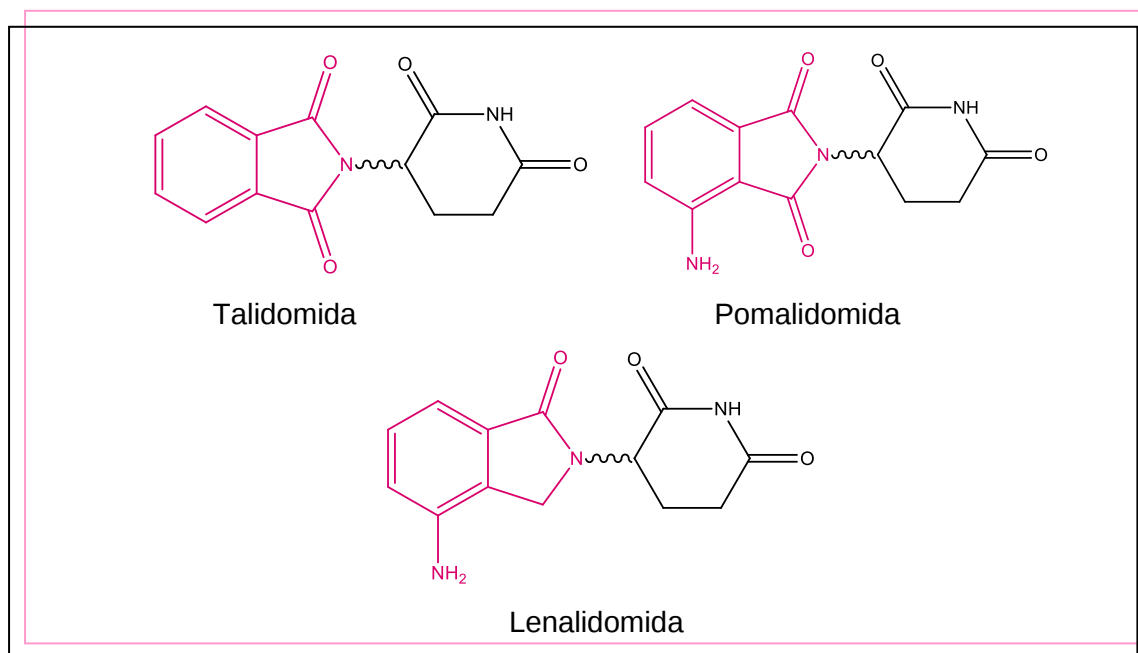
Em 1965, a talidomida voltou para o mercado para o tratamento de eritema nodoso hansênico, a hanseníase, onde foi aprovada no Brasil e em outros países. Após diversos estudos, notou-se que a talidomida pode ser utilizada na terapêutica de diferentes doenças, entre elas a hanseníase, doença de Crohn, mieloma múltiplo e outros tipos de câncer (PENNA et al., 2005; SALES LUIZ VIANNA et al., 2017). A

talidomida possui a capacidade de inibir a angiogênese através da inibição de fatores pró-angiogênicos, entre eles, o fator de crescimento endotelial vascular e o fator básico de crescimento de fibroblastos. Além disso, inibe a produção de TNF-alfa, quanto as atividades de ILs e INFs (PUBCHEM, 2019). Mais tarde, dois análogos da talidomida foram acrescentados ao mercado, a lenalidomida e a pomalidomida.

A lenalidomida (Figura 12) é um análogo da talidomina com uma potencial atividade imunomoduladora e antiangiogênica. Este composto é formado com a adição de um grupamento amino no anel de benzeno presente na estrutura e a remoção de um grupamento carbonila. Tais modificações estão relacionadas ao aumento das atividades atribuídas a molécula. A lenalidomida possui a ação de inibir a produção de TNF-alfa, estimular as células T, reduzir os níveis séricos das citocinas, fator de crescimento básico de fibroblastos e fator de crescimento endotelial vascular, inibir a angiogênese, provocar a parada do ciclo celular na fase G1 e apoptose de células malignas. Na clínica, este composto é utilizado no tratamento de mieloma múltiplo (CHANAN-KHAN; CHESON, 2008; PUBCHEM, 2019).

Já a pomalidomida (Figura 12) é um derivado da talidomida que apresenta atividade imunomoduladora, antiangiogênica e antineoplásica. Neste composto, há a adição de um grupamento amino no anel de benzeno presente na estrutura, mantendo as duas carbonilas. A FDA aprovou a pomalidomida oral (Pomalyst®) para o tratamento de mieloma múltiplo em 2013, para os pacientes que não obtiveram sucesso em terapias anteriores. Quando comparadas, a pomalidomida é 100 vezes mais potente que a talidomina e 10 vezes mais que a lenalidomida. Esse composto parece inibir a produção de TNF-alfa, aumentar a atividade das células T e aumentar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Além do mais, este fármaco é capaz de inibir a angiogênese tumoral de promover a parada do ciclo celular de células tumorais (ELKINSON; MCCORMACK, 2013; PUBCHEM, 2019).

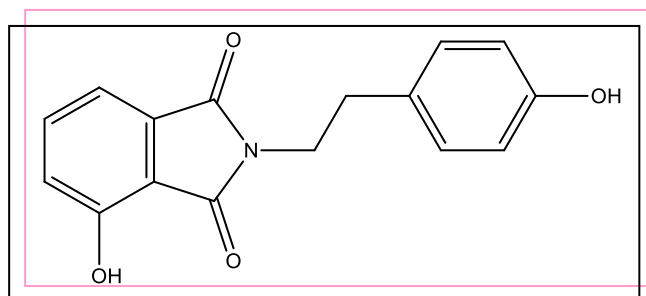
Figura 12. Estrutura química da talidomida e seus análogos, onde em rosa destaca-se o anel ftalimídico



Fonte: Autora (2019)

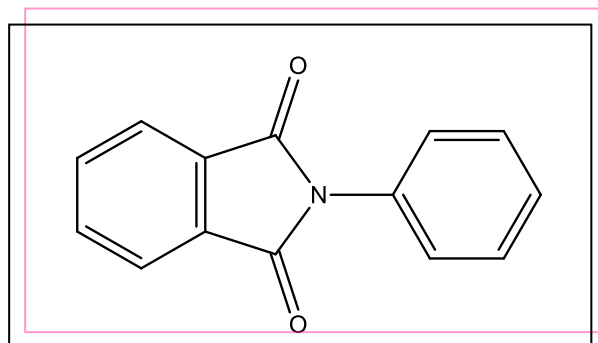
Tendo em vista a capacidade imunomoduladora da talidomida e de seus análogos, diversos estudos têm investigado o potencial anti-inflamatório do núcleo da ftalimida. A atividade anti-inflamatória de um derivado da ftalimida sintética, PD1 (Figura 13), foi testada e este foi capaz de suprimir a indução de fatores pró-inflamatórios, como o óxido nítrico, ciclooxigenase 2, fator de necrose tumoral e as interleucinas 1 e 6. Em um estudo publicado por Perveen e Orfali em 2018, foi avaliada a atividade anti-inflamatória de sete derivados da ftalimida, entre eles, seis apresentaram uma inibição moderada e um composto foi bastante promissor (Figura 14), apresentando um resultado igual ao da aspirina através da inibição da desnaturação da albumina do soro bovino (PERVEEN; ORFALI, 2018; SU et al., 2017).

Figura 13. Derivado ftalimídico sintetizado por Su e colaboradores (2017)



Fonte: Adaptado de (SU et al., 2017)

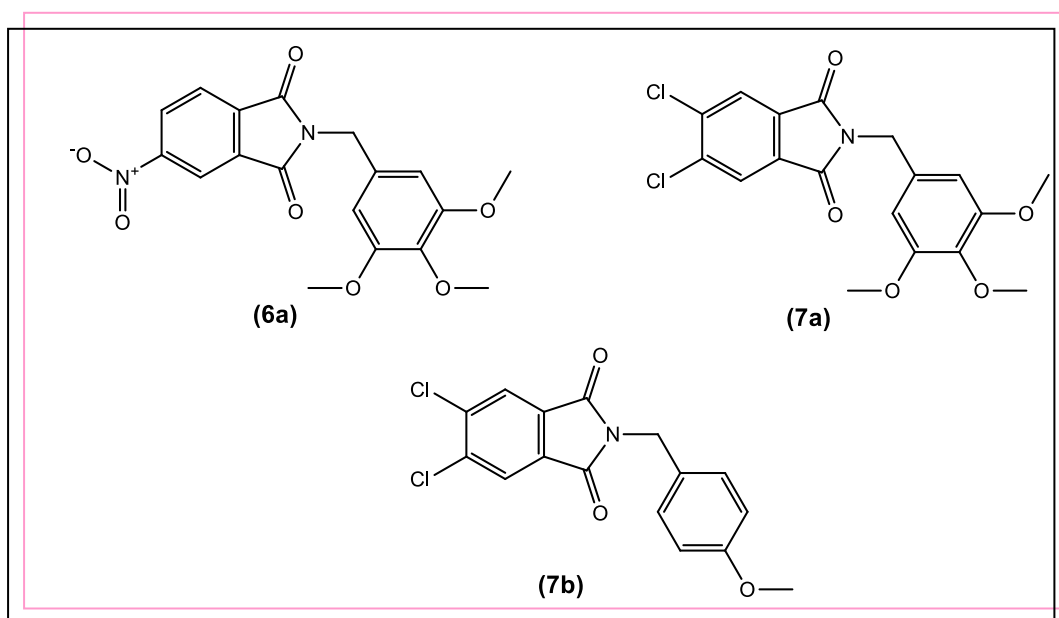
Figura 14. Derivado ftalimídico sintetizado por Perveen e Orfali (2018)



Fonte: Adaptado de (PERVEEN; ORFALI, 2018)

Alanazi e colaboradores (2015) avaliaram a ação de 30 derivados como inibidores seletivos da COX-2. Os compostos 6a, 7a e 7b (Figura 15) exibiram uma ótima ação inibidora da COX-2 ( $IC_{50}$  = 0,18, 0,24, 0,28 e 0,36 mM, respectivamente). Nos estudos de reatividade da estrutura da COX-1/COX-2, observou-se que o composto 6a é altamente potente e extremamente seletivo para a COX-2, sendo comparável ao celecoxibe (ALANAZI et al., 2015).

Figura 15. Derivados ftalimídicos sintetizados por Alanazi e colaboradores (2015)



Fonte: Adaptado de (ALANAZI et al., 2015)

### 2.3.3 Hibridização molecular

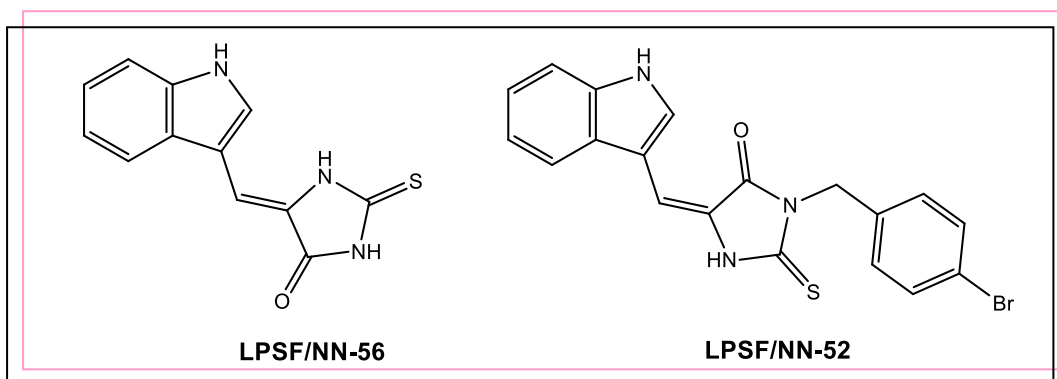
Dentre as estratégias utilizadas na química medicinal para o planejamento e modificação molecular de ligantes e protótipos, destaca-se a hibridização molecular. Esta, é uma estratégia bastante utilizada no desenvolvimento de drogas, onde há o agrupamento de características estruturais de dois ou mais compostos bioativos diferentes formando uma nova estrutura. Esta nova substância poderá expressar a atividade biológica de um dos grupos bioativos ou apresentar as atividades de ambos os núcleos em uma única molécula. A hibridização molecular está sendo bastante empregada porque muitos derivados híbridos possuem uma maior eficácia e uma toxicidade mais baixa, quando são comparados aos compostos que lhe deram origem (BARREIRO; FRAGA, 2008; HAMPANNAVAR et al., 2016).

Holland propôs uma generalização do método de hibridização molecular utilizando o conceito de evolução biológica proposto por Darwin. Nesta analogia com a evolução química, uma série de moléculas-mãe evoluem por otimização e consequentemente, dão origem a diferentes moléculas-filhas híbridas, oriundas de subunidades estruturais. Através deste processo, uma biblioteca com uma grande variedade de moléculas híbridas por meio de combinações de diferentes fármacos ou grupos farmacofóricos é adquirida. Quando as moléculas-mãe têm sua toxicidade e suas características físico-químicas e farmacológicas foram avaliadas, essa estratégia se torna mais eficaz e mais rápida para obtenção das moléculas híbridas (VIEGAS-JUNIOR et al., 2007).

Diversos estudos têm avaliado a atividade anti-inflamatória de moléculas híbridas. Como exemplo, tem-se a avaliação dos compostos LPSF/NN-56 e LPSF/NN-52 (Figura 13), hibridizações moleculares entre os núcleos indol-imidazolidina. A atividade anti-inflamatória destes foi comprovada por uma redução na migração de leucócitos, bem como redução na liberação de TNF-alfa e IL-1beta nos modelos de bolsa de ar e peritonite (GUERRA et al., 2011). Um estudo publicado ainda em 2019 por Assis e colaboradores, sintetizou e avaliou a atividade anti-inflamatória de oito compostos triazol-ftalimídicos, onde todos os compostos diminuíram o edema induzido por carragenina, quando comparados com o AAS e ibuprofeno. Os compostos 4a e 4d (Figura 14) apresentaram atividade anti-inflamatória em 24h (35,6%) e 4h (48,9%) após a carragenina, respectivamente.

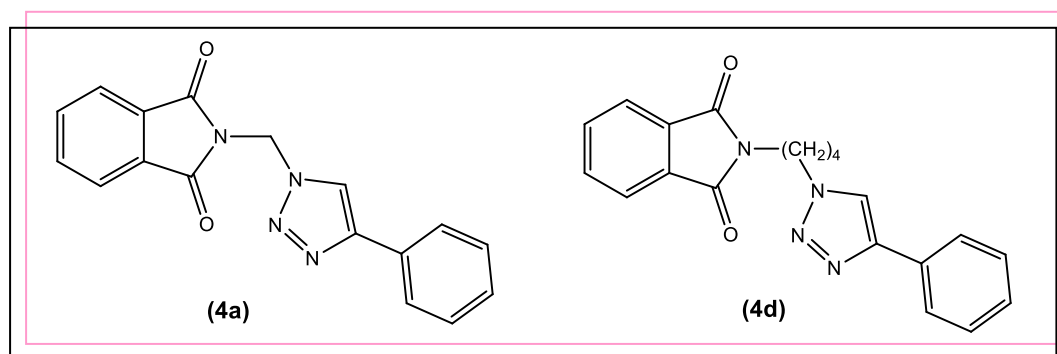
Ainda, foi realizado um estudo histopatológico, onde foi observado que os compostos não causaram lesões no fígado ou nos rins (ASSIS et al., 2019).

Figura 16. Hibridização molecular entre os núcleos indol-imidazolidina



Fonte: (GUERRA et al., 2011)

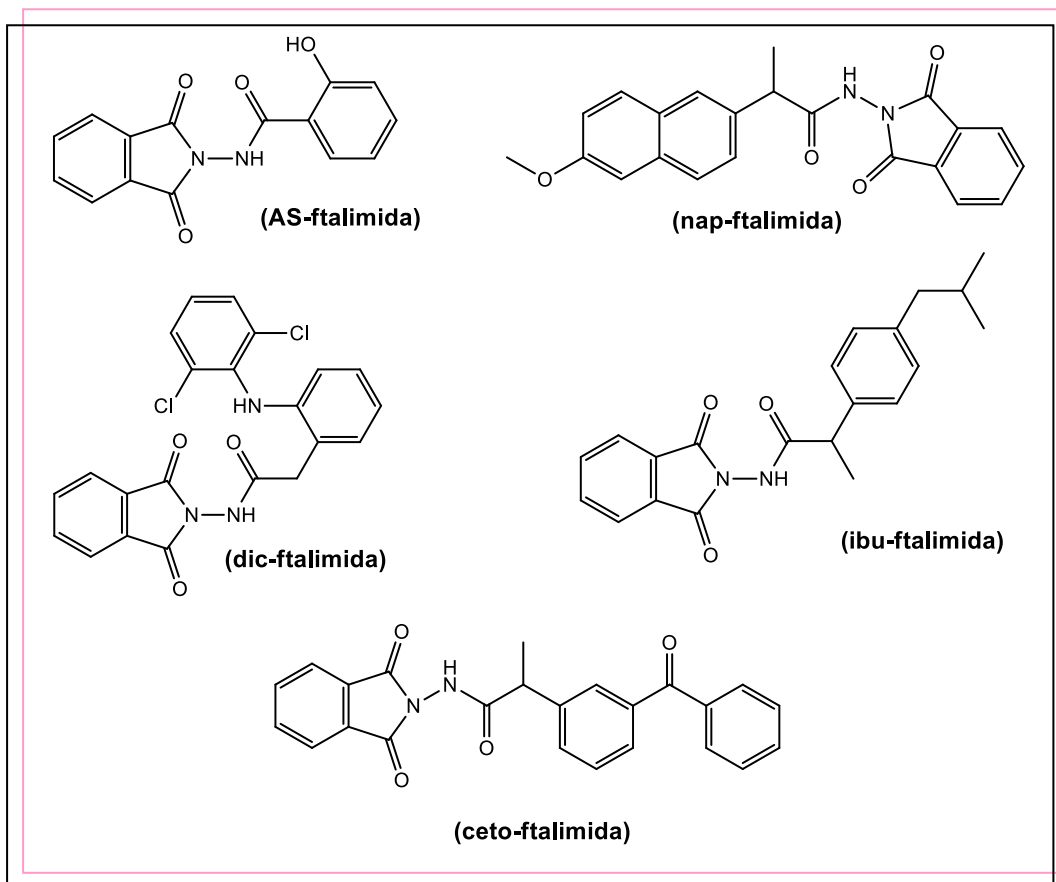
Figura 17. Hibridização molecular entre os núcleos triazol-ftalimida



Fonte: (ASSIS et al., 2019)

Em um estudo feito por Vizioli e colaboradores, a ftalimida foi hibridizada com fármacos do mercado, sendo eles o ácido salicílico (AS-ftalimida), naproxeno (nap-ftalimida), diclofenaco (dic-ftalimida), ibuprofeno (ibu-ftalimida) e cetoprofeno (ceto-ftalimida) (Figura 15). Os híbridos apresentaram atividade anti-inflamatória em modelo de inflamação aguda similar aos fármacos padrões nas doses de 100 e 300 mM, enquanto no modelo de inflamação crônica, os derivados apresentaram um efeito superior aos fármacos padrões na dose de 300 µM. Além disso, os derivados não apresentaram gastrotoxicidade com doses de 300 µM, o que é um resultado positivo, visto que os AINES apresentam esse efeito colateral (VIZIOLI, 2009).

Figura 18. Hibridização molecular entre os núcleos de fármacos utilizados na terapêutica e ftalimida



Fonte: Adaptado de (VIZIOLI, 2009)

Tendo em vista tais resultados, a hibridização molecular entre os anéis da ftalimida e imidazolidina-2,4-diona, com a adição de substituições na posição 5 da hidantoína, visou contribuir na obtenção de compostos candidatos a fármacos anti-inflamatórios que possam ser mais eficazes e seguros aos pacientes.

### 3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

#### 3.1 SÍNTESE ORGÂNICA

##### 3.1.1 Equipamentos

Para a realização da elucidação estrutural dos compostos imidazoftalimídicos sintetizados, foram utilizados os seguintes equipamentos:

- ♦ Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência – equipamento LC-20AT da Shimadzu do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos, Espectrômetro de Massas (MALDI-TOF) – aparelho Autoflex III da Bruker do Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE), Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear – espectrômetro Varian Unity Plus 300 ou 400 MHz do Departamento de Química Fundamental, Espectrofotômetro de Absorção no Infravermelho – Modelo Prestige 21 da Shimadzu e Determinação dos pontos de fusão – Modelo M-565 com 569 Buchi, ambos do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos.

##### 3.1.2 Reagentes e Solventes

Os solventes e reagentes utilizados para a realização das etapas sintéticas foram:

- ♦ Solventes: Ácido acético glacial (PA), álcool metílico (MeOH) (PA), dimetilsulfóxido (DMSO) (PA) e água destilada, dos fabricantes Emsure, Química Moderna e Sigma-Aldrich.

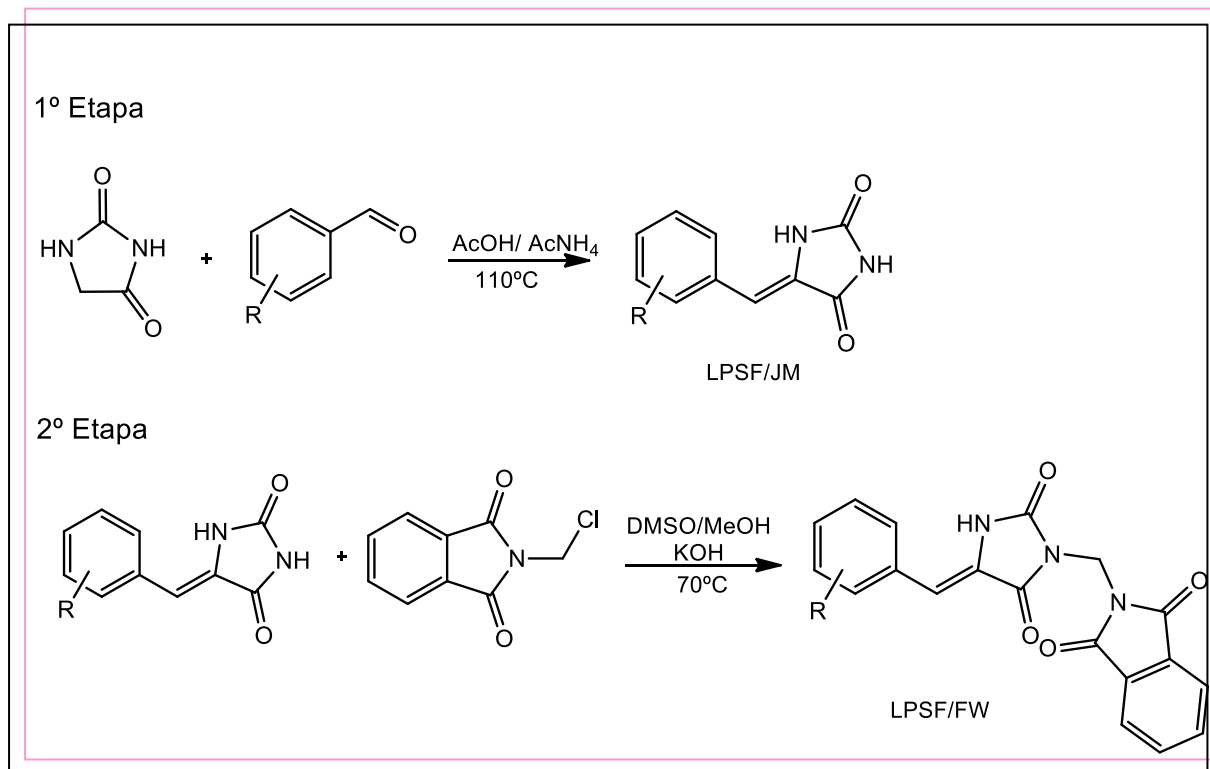
- ♦ Reagentes: Acetato de amônio, hidróxido de potássio, hidantoína, n-(clorometil)ftalimida, 4-(difenilamina)benzaldeído, 1-naftaldeído, flureno-2-carboxaldeído, 4-fluorbenzaldeído, 4-metóxi-benzaldeído, 4-metilbenzaldeído, benzaldeído, 4-clorobenzaldeído, 3-clorobenzaldeído, 5-bromo-2-tiofeno-carboxaldeído e 5-metilfurfural, dos fabricantes Sigma-Aldrich e Tokyo Chemical Industry (TCI).

##### 3.1.3 Metodologia Geral de Síntese

Obteve-se os derivados imidazoftalimídicos através de 2 etapas reacionais. Na primeira etapa houve uma reação de condensação de Knoevenagel entre a imidazolidina-2,4-diona e os aldeídos aromáticos substituídos, obtendo-se 11

compostos intermediários (LPSF/JM). A segunda etapa consistiu em uma *N*-alquilação entre os intermediários e a *N*-(clorometil)ftalimida, dando origem aos 11 compostos finais (LSPF/FW) (Esquema 1). Mais detalhes da metodologia podem ser verificados no Apêndice A, nas páginas 86 e 87.

Esquema 1. Rota geral de síntese para obtenção dos derivados imidazoftalimídicos



Fonte: Autora (2019)

Tabela 4. Substituintes dos derivados imidazoftalimídicos sintetizados

| LPSF/JM | LPSF/FW | R              | LPSF/JM | LPSF/JM | R                 |
|---------|---------|----------------|---------|---------|-------------------|
| JM-1    | FW – 2  | 4-Difenilamina | JM-10   | FW-11   | 4-Metil           |
| JM-23   | FW – 3  | 1-Naftaleno    | JM-21   | FW-12   | Benzil            |
| JM-3    | FW – 4  | 2-Fluoreno     | JM-12   | FW-13   | 4-Cloro           |
| JM-6    | FW – 7  | 4-Fluor        | JM-15   | FW-16   | 5-Bromo-2-tiofeno |
| JM-8    | FW – 9  | 3-Cloro        | JM-16   | FW-17   | 5-metilfurfural   |
| JM-26   | FW – 10 | 4-Metóxi       |         |         |                   |

Fonte: Autora (2019)

### 3.1.4 Técnicas analíticas

♦ **Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE):** as amostras foram solubilizadas em 0,2 mg/mL e foram aplicadas na coluna C-18 (fase estacionária) a

40°C. Os solventes de fase móvel foram acetonitrila e metanol, e houve uma variação do gradiente destes (Tabela 5), sendo:

Tabela 5. Variação do gradiente da fase móvel no CLAE

| Tempo (min) | Metanol (%) | Acetonitrila (%) |
|-------------|-------------|------------------|
| 0,01        | 80          | 20               |
| 10          | 20          | 80               |
| 15          | 20          | 80               |

Fonte: Autora (2019)

♦ **Espectrometria de massas (EM):** as amostras foram solubilizadas em 10 - 20µl de DMSO ou clorofórmio. Quando a solubilização foi realizada utilizando DMSO, a placa com os produtos foi levada a estufa para a secagem do solvente. A matriz utilizada foi o Alfa-Ciano (ácido alfa-ciano-4-hidroxicinâmico) e o calibrante, o PEP (peptide calibration standard II).

♦ **Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono (RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C):** na preparação, as amostras foram solubilizadas em dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) ou clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) à temperatura ambiente.

♦ **Espectrofotometria de Infravermelho (IV):** para que fossem obtidos os espectros, as amostras foram preparadas em forma de pastilha de Brometo de Potássio (KBr) na proporção de 1:100 e analisadas no equipamento.

### 3.2 ESTUDO *IN SILICO*

Realizou-se um estudo *in silico* dos compostos imidazoftalimídicos, utilizando-se a ferramenta *online* SWISSADME ([www.swissadme.ch](http://www.swissadme.ch)). Tal ferramenta é constituída por um banco de dados virtual que assimila informações de grandes bancos de dados de estruturas biológicas, entre eles o *Protein DataBank* (PDB). Através do SWISSADME, é possível obter diversas informações, como as propriedades físico-químicas, farmacocinética, interação fármaco-ligante, alvos, entre outras características dos compostos sintetizados. Assim, utilizou-se o

software *ChemDraw* para realizar o desenho molecular, os desenhos foram importados para a plataforma da ferramenta e os compostos foram analisados.

### 3.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA

Os procedimentos experimentais do isolamento das PBMCs, ensaio de citotoxicidade, cultura de células e dosagens de citocinas estão detalhados no Apêndice A, nas páginas 87 e 88.

#### 3.3.1 Aspectos éticos

Para a utilização das amostras de sangue dos voluntários, o projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), com número de registro CAAE 91704918.7.0000.5208.

#### 3.3.2 Coleta de sangue e isolamento das PBMCs

Para a seleção dos voluntários, o critério de exclusão foram: indivíduos com histórico de doenças auto-imunes, fumantes, fazendo uso de medicamentos e que tenha ingerido bebida alcoólica um dia anterior da coleta. O projeto foi esclarecido a todos os indivíduos que, antes de participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram coletados 9mL de sangue de cada voluntário em tubos contendo heparina, o coagulante natural. Para a realização dos ensaios *in vitro*, as células mononucleares de sangue periférico (PBMC) foram extraídas do sangue dos voluntários sadios.

#### 3.3.3 Ensaio de Citotoxicidade

A citotoxicidade dos novos derivados imidazoftalimídicos foi avaliada *in vitro* através do teste de viabilidade celular pelo método do MTT (3(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-bromato difenil tetrazólio).

Este método baseia-se na redução do MTT, um corante amarelo, em cristais de Formazan, mudando a coloração do meio. Tal redução ocorre dentro da mitocôndria, principalmente pela ação das desidrogenases mitocondriais. Sendo assim, o ensaio mede o nível do metabolismo das mitocôndrias e a quantidade de Formazan é proporcional ao número de células viáveis (MOSMANN, 1983; PATRAVALE, DANDEKAR, JAIN, 2012).

#### **3.3.4 Análise Estatística**

Os resultados do ensaio de citotoxicidade foram analisados pelo Excel. Foram medidos a variabilidade e desvios padrão dos valores obtidos, estes, foram analisados no GraphPad Prism 5, sendo obtido o resultado da viabilidade celular.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

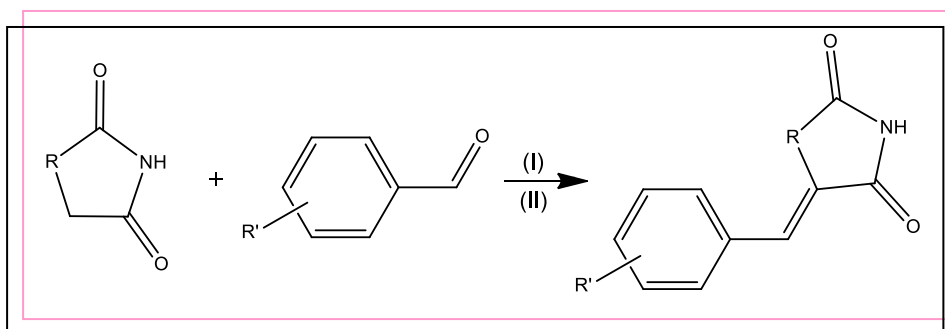
### 4.1 SÍNTESE ORGÂNICA

#### 4.1.1 Compostos intermediários (LPSF/JMs)

Realizou-se uma busca na literatura para a determinação da metodologia dos compostos intermediários LPSF/JMs, visando o rendimento elevado e praticidade da síntese. Com isso, empregou-se a metodologia para a condensação de Knoevenagel realizada por Harada e colaboradores (2012), os quais sintetizaram derivados oxazolidínicos utilizando ácido acético glacial como solvente e acetato de amônio como promotor reacional (Esquema 2). Os compostos obtidos tiveram o rendimento variando entre 45 – 95% (HARADA et al., 2012).

El-Deeb e colaboradores (2010) realizaram a síntese de 5-benzilidenoimidazolidina-2,4-dionas, onde nesta metodologia foi utilizado o ácido acético glacial como solvente e, como promotor, o acetato de sódio (Esquema 2). Alguns dos compostos obtidos apresentaram como substituintes o 4-cloro e 4-metóxi, que são respectivos do LPSF/JM-12 e LPSF/JM-26. O rendimento foi condizente ao obtido nas sínteses dos intermediários LPSF/JMs, variando entre 50 – 90% (EL-DEEB et al., 2010).

Esquema 2. Condensação de Knoevenagel, onde: R: NH ou O, R': substituições do anel aromático. (I) Ácido acético glacial (AcOH), acetato de amônio (AcNH<sub>4</sub>), refluxo, R: O (oxazolidina) (HARADA et al., 2012); (II) Ácido acético glacial (AcOH), acetato de sódio, 120°C, R: NH (hidantoína) (EL-DEEB et al., 2010)

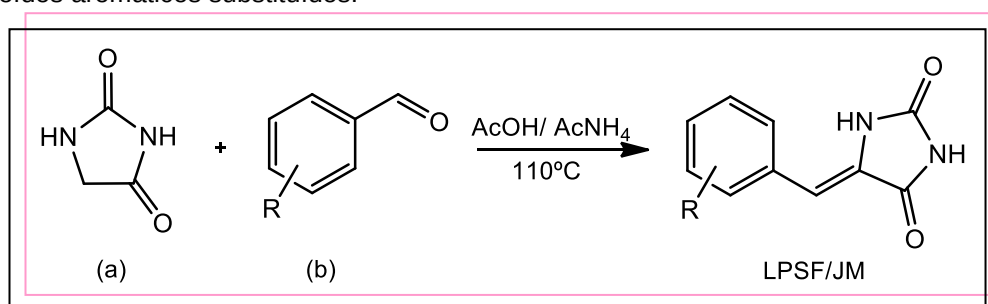


Fonte: Adaptado de (EL-DEEB et al., 2010; HARADA et al., 2012)

Diferentemente, Korwar e colaboradores (2016) obtiveram os intermediários com substituintes 4-metil, 4-fluor e 3-cloro, respectivos dos LPSF/JM-10, LPSF/JM-6 e LPSF/JM-8, utilizando etanol e água destilada como solventes, etanolamina e carbonado de sódio para ajustar o pH do meio reacional. A mesma metodologia foi

utilizada por Thenmozhiyal e colaboradores (2004), para obtenção dos intermediários que tiveram em sua estrutura anéis como tiofeno, furano e naftaleno, correspondentes ao LPSF/JM-15, LPSF/JM-16 e LPSF/JM-23, onde o rendimento destes compostos variou de 51 – 82%. Considerando que em ambas as metodologias os rendimentos apresentaram-se satisfatórios, foi utilizada a primeira metodologia citada devido à sua aplicabilidade (Esquema 3) (KORWAR et al., 2016; THENMOZHIYAL; WONG; CHUI, 2004).

Esquema 3. Metodologia aplicada para obtenção dos compostos intermediários, onde (a) Hidantoína e (b) Aldeídos aromáticos substituídos.

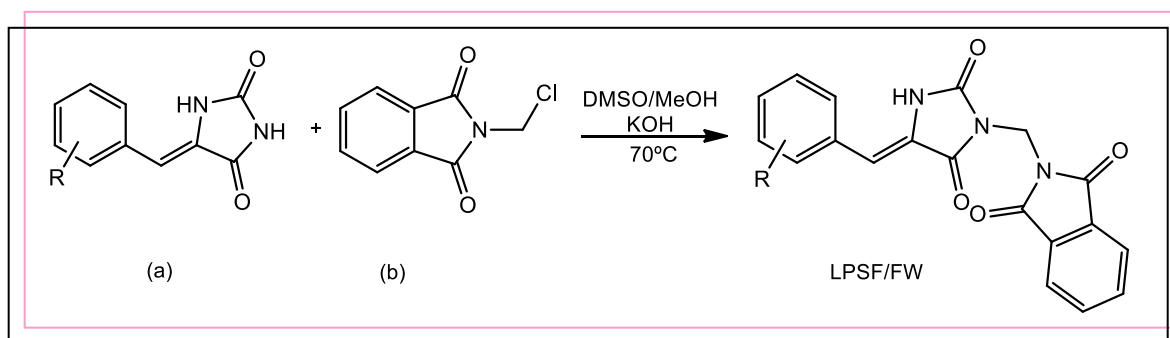


Fonte: Autora (2019)

#### 4.1.2 Compostos finais (LPSF/FWs)

Para a definição da metodologia de síntese dos compostos finais por substituição nucleofílica de segunda ordem (Esquema 4), foram realizados experimentos para a obtenção do composto LPSF/FW-3 (R: 1-naftaleno) (Tabela 6), onde variou-se a equivalência da base KOH entre 1, 1,5 e 2 equivalentes. As sínteses foram acompanhadas por CLAE, onde observou-se o tempo de retenção (tr) dos derivados e reagentes. Notou-se que o tr dos compostos finais e intermediários eram os mesmos, visto que estes ficaram sobrepostos nos espectros.

Esquema 4. Metodologia para obtenção dos finais, onde (a) LPSF/JM e (b) N-(clorometil)ftalimida



Fonte: Autora (2019)

Na síntese com 1 equivalência de base, a evolução da reação não foi muito grande, visto que com 2 e 4 horas o pico do produto continuava na faixa de 50%. Já na síntese com 1,5 de equivalência de base, nos tempos de 1 e 3 horas de reação, o pico do produto manteve-se próximo de 80%, indicando maior produção e obtenção deste. Deixou-se mais tempo de reação, mas não houve alterações no pico.

No experimento com 2 eq. de KOH, a porcentagem do produto foi parecida com a síntese de 1 eq., apresentando picos de 43% e 50% com 1h e 3h de reação, respectivamente. Desta forma, não houve necessidade de aumentar a equivalência da base para 2 eq., pois além de ter aparentado ser mais lenta, uma maior quantidade de base aumenta o risco de ocorrer uma substituição nucleofílica não só no nitrogênio 3, mas também no nitrogênio 1 do anel hidantoínico. Tendo isso em vista, fixou-se a equivalência de 1,5 de KOH para a síntese dos derivados, mas as quantidades dos intermediários não foram alteradas, pois estes são de difícil retirada.

Tabela 6. Resultado das sínteses do composto LPSF/FW-3 alterando equivalência de KOH

| Composto  | Equivalência | Tempo da corrida (hr) | Área do pico (%) |
|-----------|--------------|-----------------------|------------------|
| LPSF/FW-3 | 1            | 2                     | 54               |
|           |              | 4                     | 51               |
|           | 1,5          | 1                     | 80.9             |
|           |              | 3                     | 80.2             |
|           | 2            | 1                     | 43               |
|           |              | 3                     | 50               |

Fonte: Autora (2019)

Considerando que os tr no CLAE dos produtos finais e de seus respectivos intermediários são iguais, tomou-se como base a porcentagem do reagente *n*-(clorometil)ftalimida para a finalização da reação. Com isso, muitas vezes ainda havia resquícios dos intermediários, influenciando diretamente no rendimento. Além disso, utilizou-se na síntese dos LPSF/FWs, o dimetilsulfóxido para solubilizar os intermediários LPSF/JM, pois este foi o único solvente que realizou a total solubilização. Porém, o DMSO também solubiliza os compostos finais e isso acabou dificultando na cristalização dos produtos. Para a obtenção dos compostos finais puros, empregou-se uma das técnicas de cristalização que faz uso da temperatura, a recristalização, utilizando o metanol como solvente.

## 4.2 MECANISMOS REACIONAIS

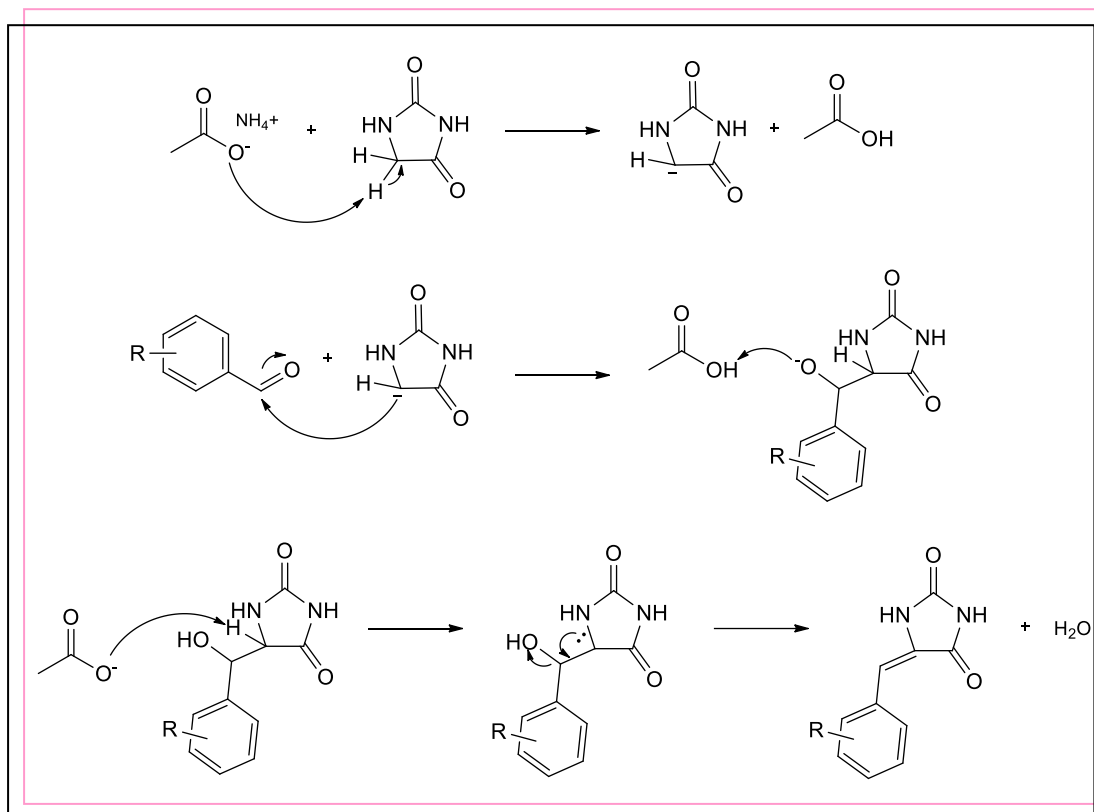
Inicialmente houve uma reação de condensação do tipo Knoevenagel, nesta ocorre uma adição nucleofílica de um carbânion a um grupo carbonila havendo posteriormente, uma reação de desidratação. Na segunda e última etapa para obtenção dos derivados imidazolidínicos, ocorreu uma reação de *N*-alquilação, onde acontece a substituição de um átomo de hidrogênio que está ligado a um átomo de nitrogênio. As reações de *N*-alquilação, consistem em substituições nucleofílicas de segunda ordem (S<sub>N</sub>2).

### 4.2.1 Condensação de Knoevenagel

Os derivados de aldeídos aromáticos, como os intermediários LPSF/JM, são obtidos através da reação de condensação de Knoevenagel entre a imidazolidina-2,4-diona e aldeídos aromáticos substituídos, na presença de acetato de amônio como catalisador. Tais derivados atuaram como compostos intermediários para as reações de *N*-alquilação.

A reação tem início quando o acetato de amônio ataca um dos hidrogênios do carbono 5 da hidantoína, gerando um carbânion e liberando uma molécula de ácido acético. A fim de estabilizar, o carbânion ataca o carbono da carbonila do aldeído aromático substituído que se encontra parcialmente positivo. A molécula então formada, apresenta o oxigênio com carga formal negativa que, por sua vez, ataca o hidrogênio da hidroxila presente na molécula de ácido acético, formando uma hidroxila na molécula. Em seguida, o acetato de amônio ataca o hidrogênio do carbono 5 da hidantoína, formando uma dupla ligação com o carbono proveniente do aldeído aromático, que fica com excesso de elétrons. Neste momento, a hidroxila ataca o hidrogênio do acetato de amônio, liberando água e formando o produto de interesse (Esquema 5).

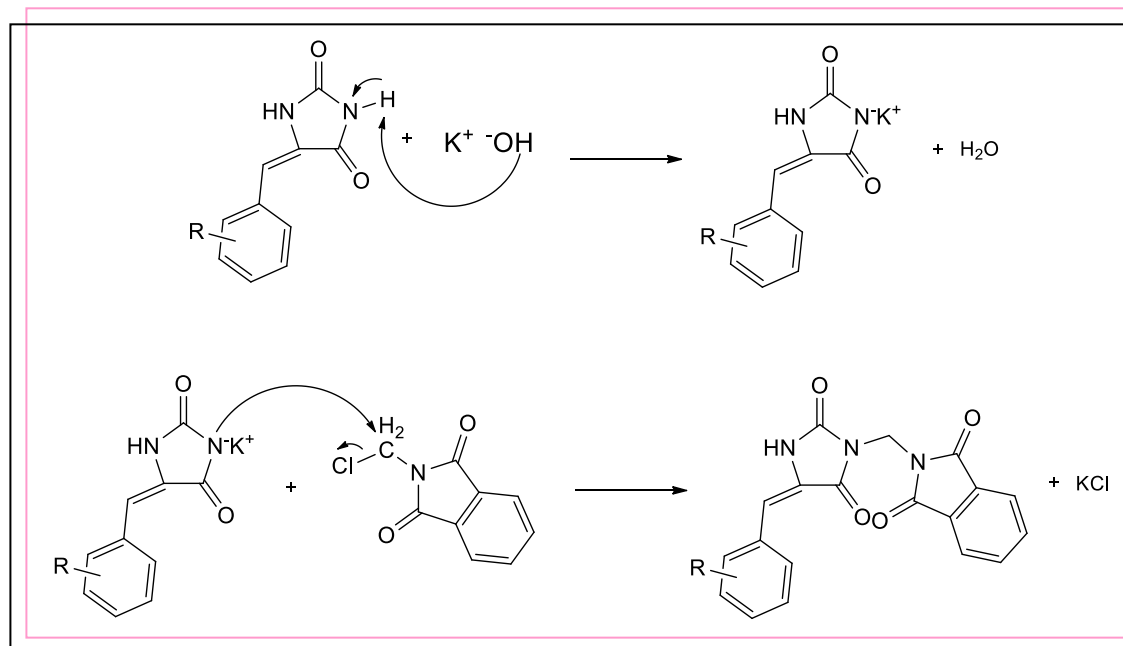
Esquema 5. Mecanismo reacional hipotético da Condensação de Knoevenagel para obtenção dos LPSF/FWs



Fonte: Autora (2019)

#### 4.2.2 N-alquilação

As reações de N-alquilação ocorreram entre os intermediários LPSF/JM e a *n*-(clorometil)ftalimida. Nesta, o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio é retirado através da ação de uma base, gerando a formação de um sal que atua como um agente nucleofílico forte. Este sal ataca a *n*-(clorometil)ftalimida, formando os compostos finais derivados da imidazolidina-2,4-diona substituídos na posição 3, liberando cloreto de potássio (Esquema 6).

Esquema 6. Mecanismo reacional hipotético da *N*-alquilação para obtenção dos LPSF/JMs

Fonte: Autora (2019)

#### 4.3 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Na tabela 7, observa-se as características físico-químicas dos compostos intermediários LPSF/JMs. O maior peso molecular entre os compostos intermediários foi do LPSF/JM-1, no valor de 355,13 g/mol e o menor, do composto LPSF/JM-21, equivalente a 188,05 g/mol. Isso se dá devido à estrutura química dos compostos: o 1° tem como substituinte a 4-difenilamina, um nitrogênio ligado a dois anéis fenil, enquanto que o 2° tem como substituinte apenas o fenil.

Quanto ao rendimento, pode-se observar que o LPSF/JM-1 apresentou o menor valor (49%) e os compostos LPSF/JM-8, LPSF/JM-23 e LPSF/JM-26, apresentaram os maiores (90%, 93% e 93%, respectivamente). O composto LPSF/JM-1 é uma molécula bastante apolar, bem como o seu reagente; ambos cristalizam junto com a diminuição da temperatura. Para obtenção de cristais puros, fez-se necessária a recristalização, portanto, houve perda de produto. Quanto aos compostos LPSF/JM-8, LPSF/JM-23 e LPSF/JM-26, houve a cristalização dos compostos ao decorrer da reação e não se fez necessária a recristalização, o que promoveu um aumento significativo do rendimento.

Quanto aos pontos de fusão, o maior foi de 334.1°C do LPSF/JM-3 e o menor de 210.9°C do LPSF/JM-15, devido as interações moleculares dos compostos.

Todos os compostos foram obtidos com pureza satisfatória, variando de 98% a  $\geq 99,9\%$ .

Tabela 7. Características físico-químicas dos compostos intermediários

| Produto      | F.M.                                                            | P.M    | Rdt (%) | PF (°C) | Prz (%) | LogP | Cor     |
|--------------|-----------------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------|------|---------|
| <b>JM-1</b>  | C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | 355,13 | 49      | 242.4   | 100     | 3,61 | Amarelo |
| <b>JM-3</b>  | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | 276,09 | 67      | 334.1   | 100     | 1,98 | Amarelo |
| <b>JM-6</b>  | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | 206,05 | 89      | 267.0   | 100     | 0,41 | Branco  |
| <b>JM-8</b>  | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 222,02 | 90      | 239.2   | 98      | 0,81 | Amarelo |
| <b>JM-10</b> | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | 202,07 | 65      | 282.0   | 100     | 0,73 | Amarelo |
| <b>JM-12</b> | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 222,02 | 69      | 309.6   | 100     | 0,81 | Amarelo |
| <b>JM-15</b> | C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | 271,93 | 61      | 210.9   | 98      | 0,94 | Marrom  |
| <b>JM-16</b> | C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>     | 192,05 | 57      | 246.8   | 99      | -0,8 | Marrom  |
| <b>JM-21</b> | C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>    | 188,06 | 55      | 219.1   | 100     | 0,25 | Amarelo |
| <b>JM-23</b> | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | 238,07 | 93      | 283.6   | 98      | 1,24 | Amarelo |
| <b>JM-26</b> | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>   | 218,07 | 93      | 251.9   | 100     | 0,12 | Amarelo |

Fonte: Autora (2019)

Quanto aos compostos finais, na tabela 8 estão identificadas as características físico-químicas. O produto com maior peso molecular continua sendo o que possui a 4-difenilamina como substituinte, o LPSF/FW-2 com peso de 514,53 g/mol, e o menor, o composto que possui o fenil, o LPSF/FW-12, com peso de 347,32 g/mol. Houve uma variação no rendimento dos compostos finais de 8 a 58%, visto que necessitou-se da recristalização para a obtenção de cristais puros, ocorrendo a perda de produto. Além disso, utilizou-se o dimetil sulfoxido nas sínteses, o que dificultou a cristalização.

O ponto de fusão dos compostos variou de 210,7 a 299,1°C. Houve variação dependendo das substituições, onde o LPSF/FW-4 apresentou o maior em 299.1°C e o LPSF/FW-17 apresentou o menor ponto de fusão em 210.7°C. Quanto à pureza dos compostos, o LPSF/FW-7 e LPSF/FW-16 apresentaram 97% de pureza; os demais compostos obtiveram uma pureza  $\geq 99,9\%$ .

Tabela 8. Características físico-químicas dos compostos finais

| Produto      | JMs   | F.M.                                                              | P.M    | Rdt (%) | PF (°C) | Prz (%) | LogP | Cor     |
|--------------|-------|-------------------------------------------------------------------|--------|---------|---------|---------|------|---------|
| <b>FW-2</b>  | JM-1  | C <sub>31</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>     | 514,16 | 26      | 256.8   | 100     | 4,87 | Amarelo |
| <b>FW-3</b>  | JM-23 | C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>     | 397,11 | 58      | 238.5   | 100     | 2,5  | Amarelo |
| <b>FW-4</b>  | JM-3  | C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>     | 435,12 | 27      | 299.1   | 100     | 3,24 | Amarelo |
| <b>FW-7</b>  | JM-6  | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>    | 365,08 | 42      | 243.8   | 97      | 1,66 | Branco  |
| <b>FW-9</b>  | JM-8  | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 381,05 | 43      | 279.8   | 100     | 2,06 | Branco  |
| <b>FW-10</b> | JM-26 | C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>     | 377,10 | 35      | 284.3   | 100     | 1,38 | Branco  |
| <b>FW-11</b> | JM-10 | C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>     | 361,11 | 17      | 241.0   | 100     | 1,99 | Branco  |
| <b>FW-12</b> | JM-21 | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>     | 347,09 | 20      | 256.7   | 100     | 1,5  | Branco  |
| <b>FW-13</b> | JM-12 | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 381,05 | 20      | 285.3   | 100     | 2,06 | Amarelo |
| <b>FW-16</b> | JM-15 | C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S | 430,96 | 8       | 244.9   | 97      | 2,19 | Marrom  |
| <b>FW-17</b> | JM-16 | C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>     | 351,09 | 19      | 210.7   | 100     | 0,46 | Marrom  |

Fonte: Autora (2019)

#### 4.4 ANÁLISE ESTRUTURAL

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados e tiveram o grau de pureza obtidos através das técnicas de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), Espectrometria de Massas (EM), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e Espectroscopia de Infravermelho (IV). Todos os espectros interpretados encontram-se no Apêndice C, nas páginas 111 a 171.

- ♦ **Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE):** através desta técnica, foi possível acompanhar as reações em tempo real, avaliando-se a porcentagem dos reagentes e produto formado, bem como a pureza dos cristais secos.

- ♦ **Espectrometria de massas (EM):** esta técnica analítica é empregada para determinar a massa de compostos e baseia-se na formação de íons que são separados e detectados, gerando um espectro no qual é registrada a razão massa/carga dos compostos. Para a ionização, utilizou-se o método de ionização/dessorção a laser assistida por matriz (MALDI, do inglês *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization*), que é uma técnica que gera íons protonados em fase

gasosa pela excitação do analito. Para a separação, utilizou-se o tempo de voo (TOF, do inglês *Time of Fly*), técnica embasada na diferença de velocidade que os íons apresentam e relacionada ao tempo que os íons levam para chegar ao detector.

♦ **Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono (RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ):** esta é a principal técnica analítica utilizada para a caracterização estrutural de compostos orgânicos, visto que através dela, é possível detectar os hidrogênios existentes na molécula, bem como os tipos de carbono.

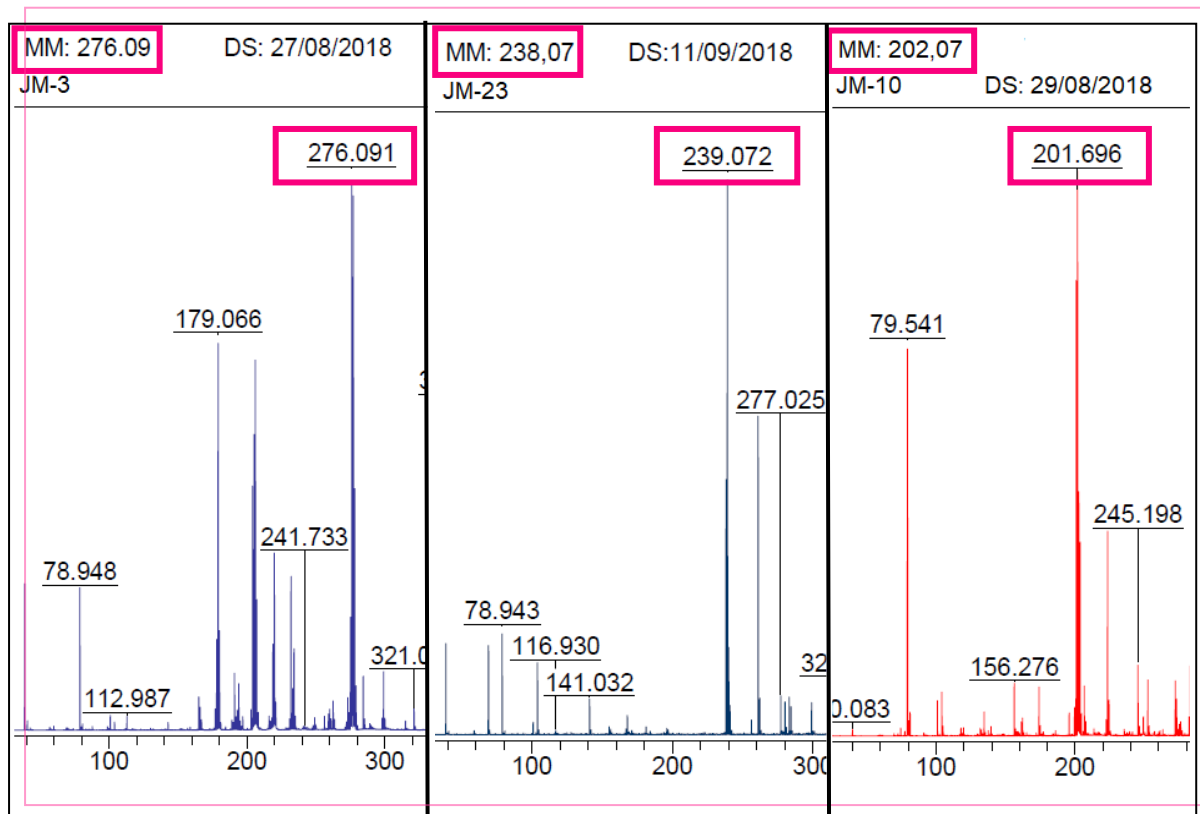
♦ **Espectrofotometria de Infravermelho (IV):** é uma técnica utilizada para a identificação de grupos funcionais específicos de diferentes moléculas, comprovando, assim, a sua estrutura química.

#### 4.4.1 Compostos Intermediários (LPSF/JMs)

Inicialmente foi realizada a CLAE para identificar a pureza e tempo de retenção dos produtos. De modo geral, a pureza dos compostos intermediários obtidos foi satisfatória. De 11 produtos, sete apresentaram 100% de pureza, e os demais variaram entre 98 e 99%.

Em seguida, foi realizada a espectrometria de massas. Nesta, o método utilizado foi o de ionização/dessorção a laser assistida por Matriz (MALDI), associada ao método de separação tempo de voo. Foi possível identificar a massa exata dos compostos LPSF/JM-1, LPSF/JM-3 e LPSF/JM-15. Nos compostos LPSF/JM-6, LPSF/JM-12 e LPSF/JM-23 houve uma protonação, ou seja, um próton ( $\text{H}^+$ ) ligou-se à molécula, fazendo com que ambas apresentassem o valor de um hidrogênio a mais. Já no composto LPSF/JM-10, houve uma desprotonação, onde o composto perdeu um próton ( $\text{H}^+$ ) e apresentou a massa com o valor de um hidrogênio a menos (Figura 19).

Figura 19. Espectros de Massa do LPSF/JM-3, LPSF/JM-23 e LPSF/JM-10



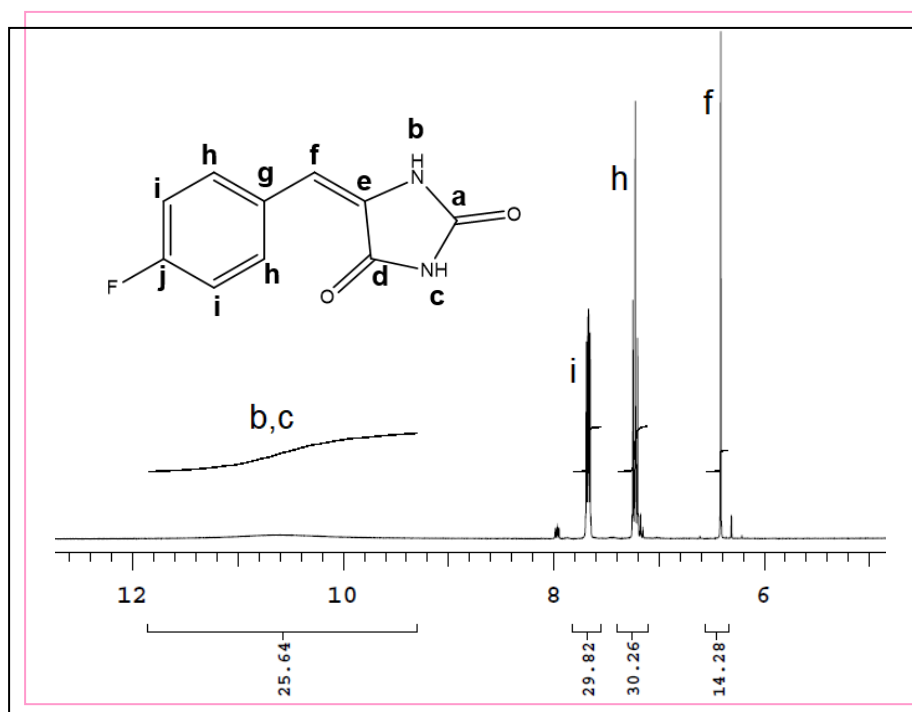
Fonte: Autora (2019)

Após a realização da espectrometria de massas, foi realizada a Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No RMN  $^1\text{H}$ , a comprovação de que houve a adição dos diferentes anéis aromáticos substituídos ao anel da hidantoína, formando os compostos intermediários, ocorreu através do CH presente entre os anéis aromáticos e ao carbono da posição 5 da hidantoína. Este se apresenta em forma de singlete e seu deslocamento químico varia entre 6,33 – 6,50 ppm, devido à presença de insaturação. Além deste, os hidrogênios lábeis da hidantoína aparecem como um singlete equivalente a dois hidrogênios, no deslocamento químico que varia entre 10,53 – 10,93 ppm. No LPSF/JM-8 não foi possível identificar os hidrogênios lábeis. É possível que em meio à reação, estes hidrogênios foram desprotonados, visto que na síntese é utilizado um excesso de base.

Os hidrogênios dos anéis aromáticos não foram detectados numa faixa fixa, devido à influência dos diferentes substituintes das moléculas. Esperava-se que os compostos que possuem substituição *para* no anel aromático, em geral, apresentassem dois dupletos com integração para dois hidrogênios. Isto foi observado apenas para os compostos LPSF/JM-10 e LPSF/JM-12, com o radical 4-

metil e 4-cloro, respectivamente, no qual o deslocamento químico variou entre 7,20 – 7,62 ppm. O composto LPSF/JM-1, que possui a 4-difenilamina como radical, além de dois dupletos com integração para dois hidrogênios, apresentou um tripleto e um multipeto, referentes aos grupamentos fenil. O composto LPSF/JM-6 (Figura 20) também possui sua substituição na posição 4; porém, apresentou dois tripletos com integração para dois hidrogênios cada, devido à interferência do flúor no acoplamento, uma vez que ele apresenta o mesmo valor de spin do hidrogênio (1/2) (SILVERSTEIN, 2006).

Figura 20. RMN  $^1\text{H}$  do composto LPSF/JM-6

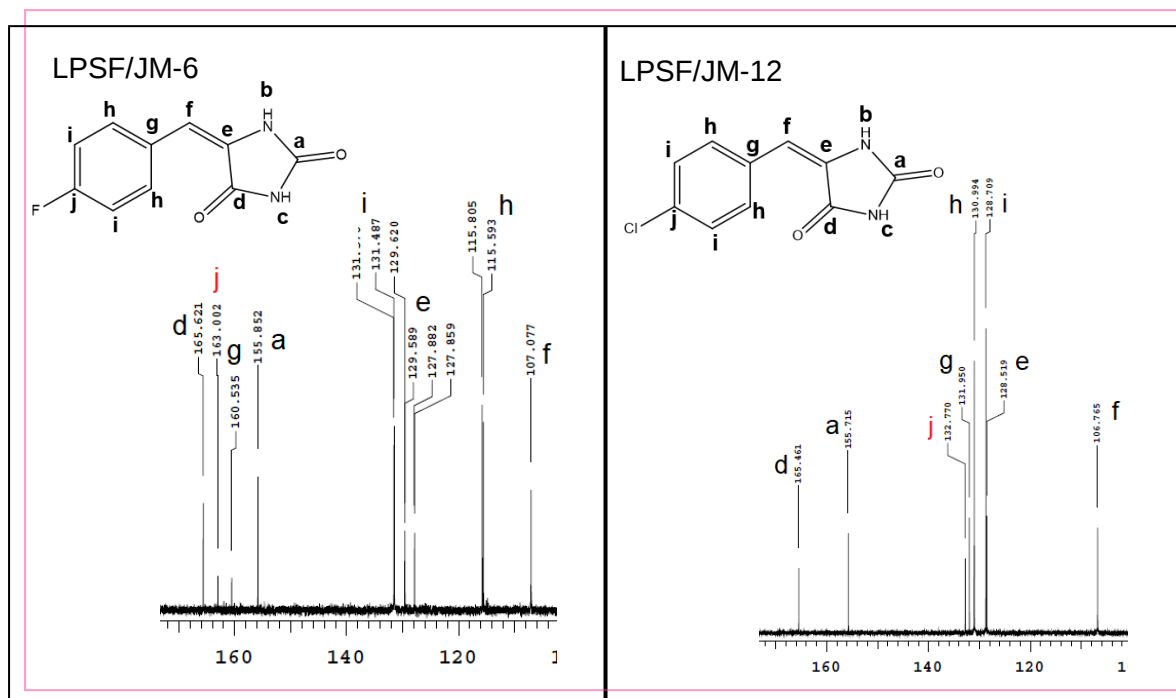


Fonte: Autora (2019)

O grupamento metila presente nos anéis do LPSF/JM-10 e LPSF/JM-16 apresentou-se na forma de singlete em 2,31 e 2,34 ppm, respectivamente. Por estarem ligadas diretamente a um anel aromático, estas se mostram mais desblindadas. Os intermediários LPSF/JM-15 e LPSF/JM-16 apresentam dois anéis de 5 membros (tiofeno e furano) com substituições na posição 5, sendo um bromo e uma metila. No LPSF/JM-15, que apresenta o 5-bromo-2-tiofeno, os dupletos relacionados ao tiofeno surgiram em 7,28 e 7,39 ppm. Estes hidrogênios estão mais blindados devido à presença do bromo. Já no LPSF/JM-16, radical 5-metil-2-furano, os dupletos estão mais blindados e surgiram em 6,21 e 6,77 ppm.

Em relação ao RMN  $^{13}\text{C}$ , pode-se identificar carbonos que aparecem em todos os espectros, como as carbonilas da hidantoína presentes em 165 ppm (posição 2) e 155 ppm (posição 4). Carbono quaternário da posição 5 da hidantoína surgiu na faixa de 115 – 128 ppm e o CH que caracteriza a ligação entre os núcleos aparece na faixa de 97 – 108 ppm. Além destes, foi possível identificar os carbonos dos anéis aromáticos que apresentaram uma variação entre 115 – 160 ppm. Os carbonos que possuem substituições com halogênio na posição 4, como o LPSF/JM-6 e LPSF/JM-12, apresentam o deslocamento químico diferentes do carbono (j), sendo de 163 e 132 ppm. Esta diferença se dá devido ao efeito indutivo negativo, ou seja, o efeito retirador de elétrons que no flúor é muito mais intenso que no cloro (Figura 21). O grupamento metila dos compostos LPSF/JM-10 e LPSF/JM-16 foram identificados, bem como os grupamentos difenilamina e fluoreno dos compostos LPSF/JM-1 e LPSF/JM-3.

Figura 21. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto LPSF/JM-6 e LPSF/JM-12



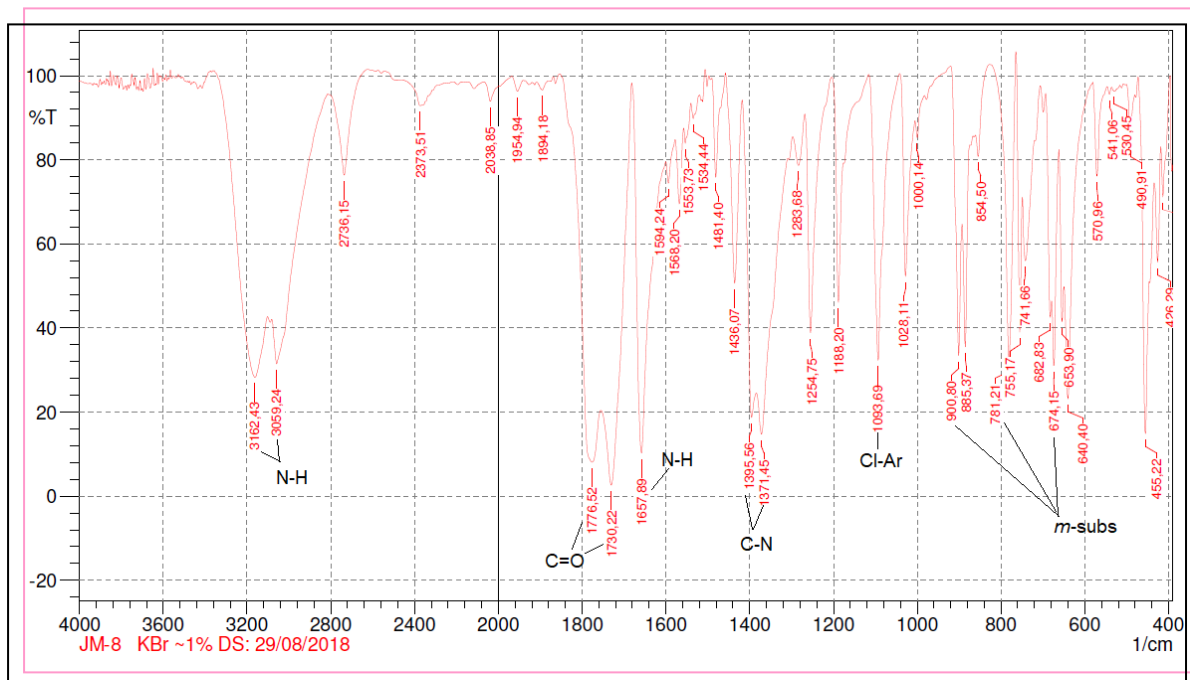
Fonte: Autora (2019)

Quanto aos espectros de infravermelho, foi possível identificar as bandas características de todas as moléculas sintetizadas, bem como as individualidades de cada. As bandas que caracterizam o anel da hidantoína foram observadas em todos os compostos, como o estiramento de N-H de amida secundária na faixa de 3426 –

3059  $\text{cm}^{-1}$ , referentes à posição 1 e 3 do anel, o dobramento de N-H na faixa de 1395 – 1665  $\text{cm}^{-1}$  e o estiramento de C-N de amina secundária na faixa de 1370 – 1395  $\text{cm}^{-1}$ . Além disso, a característica das hidantoínas são as carbonilas nas posições 2 e 4; no espectro, foi possível observá-las na faixa de 1700 – 1770  $\text{cm}^{-1}$ .

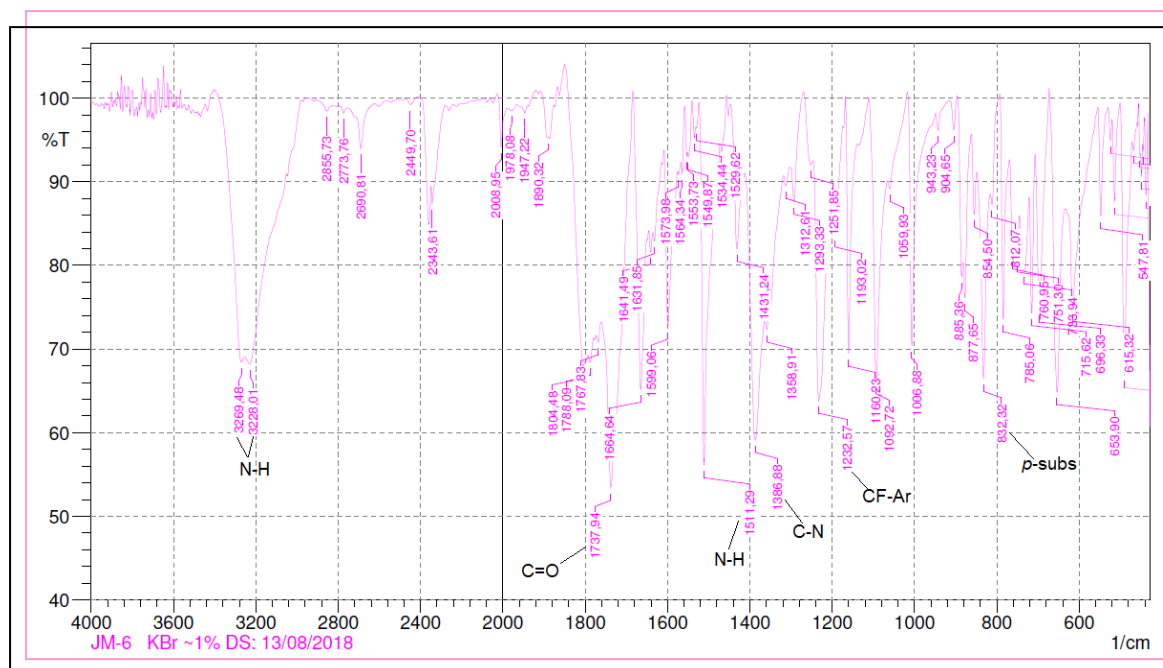
De forma geral, foi possível identificar as posições das substituições dos anéis aromáticos, onde os compostos *p*-substituídos apresentaram o dobramento de C-H fora do plano em 880  $\text{cm}^{-1}$ , são estes: LPSF/JM-1, LPSF/JM-6, LPSF/JM-10, LPSF/JM-12, LPSF/JM-21 e LPSF/JM-26. O composto LPSF/JM-8 (Figura 22), que é *m*-substituído, apresentou três bandas de substituição entre 885 – 674  $\text{cm}^{-1}$ . Na substituição do composto LPSF/JM-6 (Figura 23), foi identificado o estiramento do flúor da molécula na banda de 1232  $\text{cm}^{-1}$ . Nos compostos LPSF/8 e LPSF/12 que apresentam o halogênio cloro, este apareceu na banda de 1093  $\text{cm}^{-1}$ . O LPSF/JM-10 apresentou o grupamento metila em 1377  $\text{cm}^{-1}$  e, no LPSF/JM-26, o éter apareceu em 1259  $\text{cm}^{-1}$ . No LPSF/JM-15, o bromo apareceu em 642  $\text{cm}^{-1}$  e o tiofeno em 1650  $\text{cm}^{-1}$ . E no composto LPSF/JM-16, o furano apareceu em 1529  $\text{cm}^{-1}$ .

Figura 22. Espectro de IR do composto LPSF/JM-8



Fonte: Autora (2019)

Figura 23. Espectro de IR do composto LPSF/JM-6



Fonte: Autora (2019)

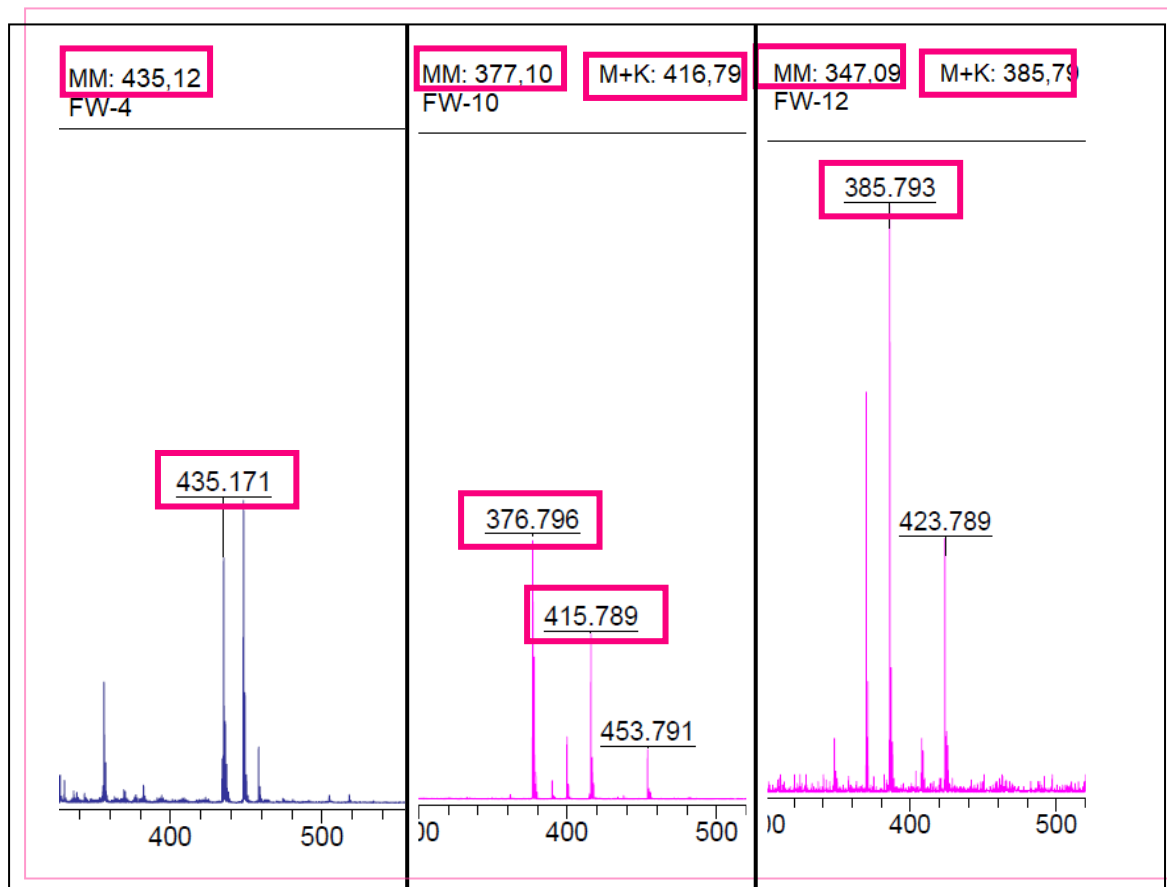
Os compostos LPSF/JM-1, LPSF/JM-3 e LPSF/JM-23 apresentaram o estiramento C-H de aromático na faixa de 3050 - 3021  $\text{cm}^{-1}$ . O LPSF/JM-1 e o LPSF/JM-3 apresentaram o estiramento de C=C de aromático em 1589 e 1607  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Além disso, no LPSF/JM-1, o C-N de amina aromática foi observado em 1283  $\text{cm}^{-1}$  e o dobramento fora do plano do anel monossustituído em 752  $\text{cm}^{-1}$ . O LPSF/JM-21 apresentou o dobramento de C-H fora do plano do anel de benzeno em 770  $\text{cm}^{-1}$ . Por fim, o composto LPSF/JM-23 apresentou as ligações de C-H do naftaleno em 803 e 761  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.4.2 Compostos Finais (LPSF/FWs)

Através da cromatografia líquida de alta eficiência, pôde-se observar que a pureza dos compostos foi bastante satisfatória, sendo  $\geq 97\%$ . Na espectrometria de massas, utilizando o método de ionização/dessorção a laser assistida por Matriz (MALDI), associada ao método de separação “*time of fly*”, foram obtidas as massas dos compostos. Os compostos LPSF/FW-4 e LPSF/FW-7 tiveram suas massas exatas identificadas. O composto LPSF/FW-9 e LPSF/FW-12 apresentaram como pico de maior intensidade, a massa do composto mais 39 (M+K), mostrando que,

nos derivados, associou-se a eles uma molécula de potássio (utilizada na segunda etapa reacional). Os compostos LPSF/FW-2, LPSF/FW-10, LPSF/FW-13 e LPSF/FW-17 apresentaram no espectro tanto a massa desprotonada, quanto a massa desprotonada associada a uma molécula de potássio (Figura 24).

Figura 24. Espectros de massa dos LPSF/4, LPSF/FW-10 e LPSF/FW-12



Fonte: Autora (2019)

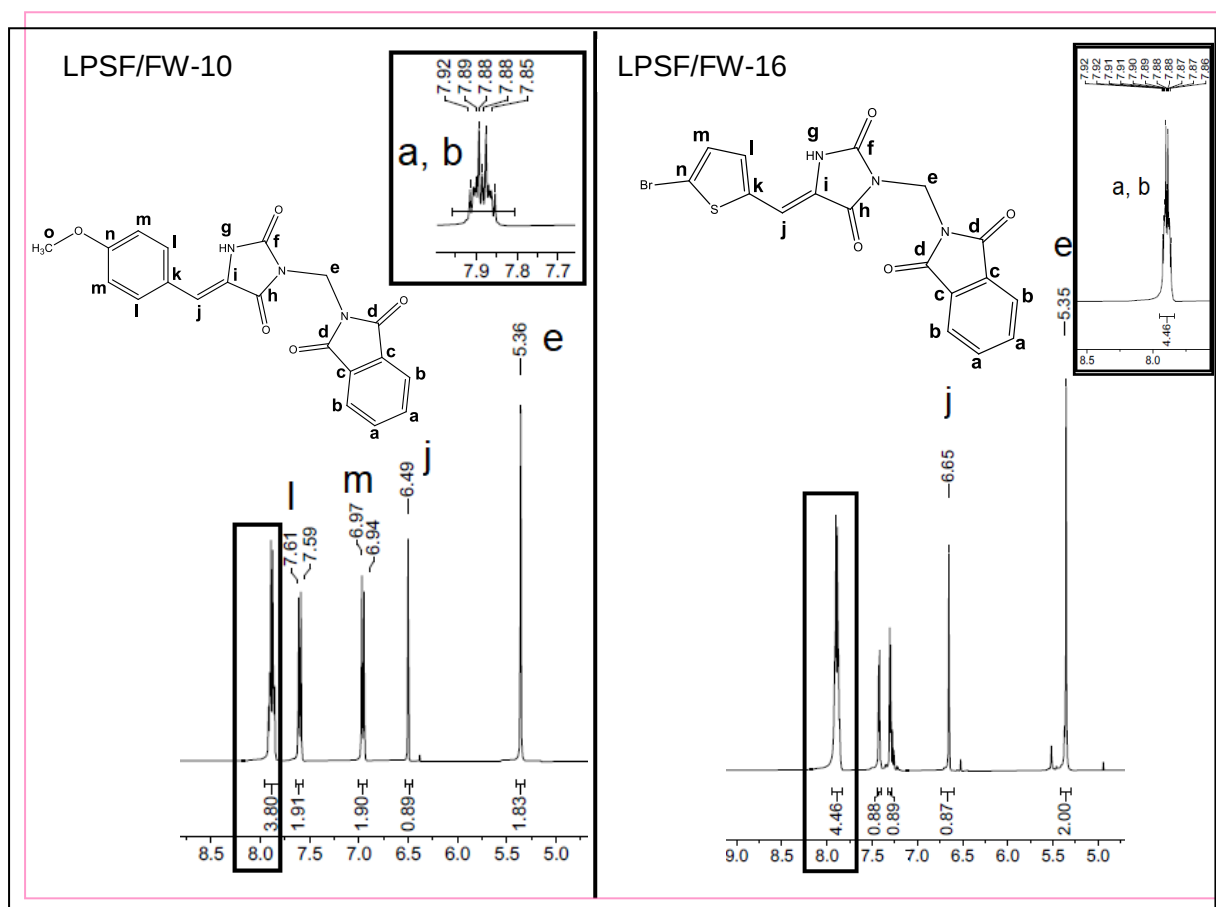
Posteriormente, realizou-se a Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  Hidrogênio e  $^{13}\text{C}$  Carbono. No RMN  $^1\text{H}$ , permaneceram os picos relacionados as moléculas dos compostos LPSF/JMs, visto que houve apenas a adição da *n*-(clorometil)ftalimida. Assim como nos LPSF/JMs, os hidrogênios lábeis do anel da hidantoína apareceram como um singlete, porém, equivalente apenas ao hidrogênio ligado ao nitrogênio 1 da molécula, visto que a *N*-alquilação ocorreu no nitrogênio 3. E seu deslocamento químico variou entre 10,54 – 11,05 ppm.

As diferenças presentes nessas moléculas são: a adição de picos relacionados ao anel aromático presente na estrutura da *N*-(clorometil)ftalimida e o

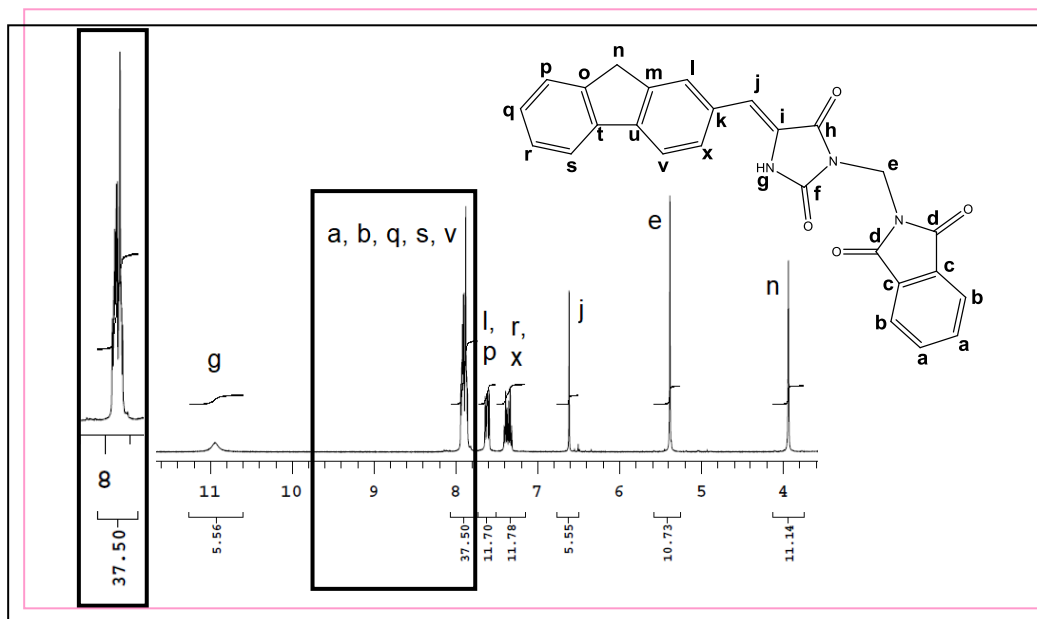
CH<sub>2</sub>, ligação equivalente a dois hidrogênios ligados ao carbono presente entre o núcleo da ftalimida e dos LPSF/JMs, comprovando a reação química (Figura 25). Este CH<sub>2</sub> se apresenta em forma de singleto e seu deslocamento químico varia entre 5,35 – 5,40 ppm, devido a presença dos nitrogênios ligados a este carbono, tornando-o mais desblindado.

Os hidrogênios do anel aromático da ftalimida apareceram como um multipeto equivalente a quatro hidrogênios com deslocamento químico de 7,88 ppm para os compostos LPSF/FW-2, LPSF/FW-9 e LPSF/FW-17, e 7,89 ppm para os demais. No composto LPSF/FW-4 (Figura 26), este multipeto surgiu equivalente a sete hidrogênios com o deslocamento químico de 7,89 ppm. Além dos hidrogênios do anel aromático da ftalimida, estavam presentes alguns hidrogênios do anel aromático substituído, o 2-fluoreno.

Figura 25. RMN <sup>1</sup>H dos compostos LPSF/FW-10 e LPSF/FW-16

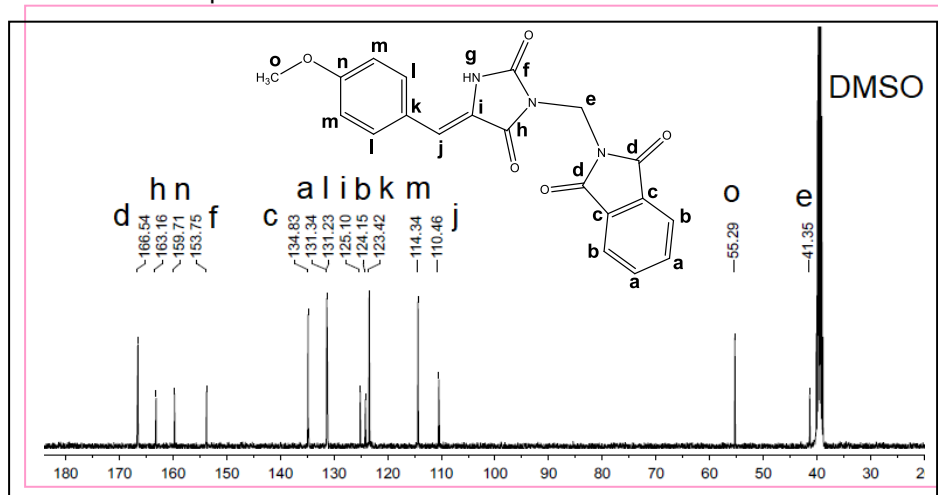


Fonte: Autora (2020)

Figura 26. RMN  $^1\text{H}$  do composto LPSF/FW-4

Fonte: Autora (2020)

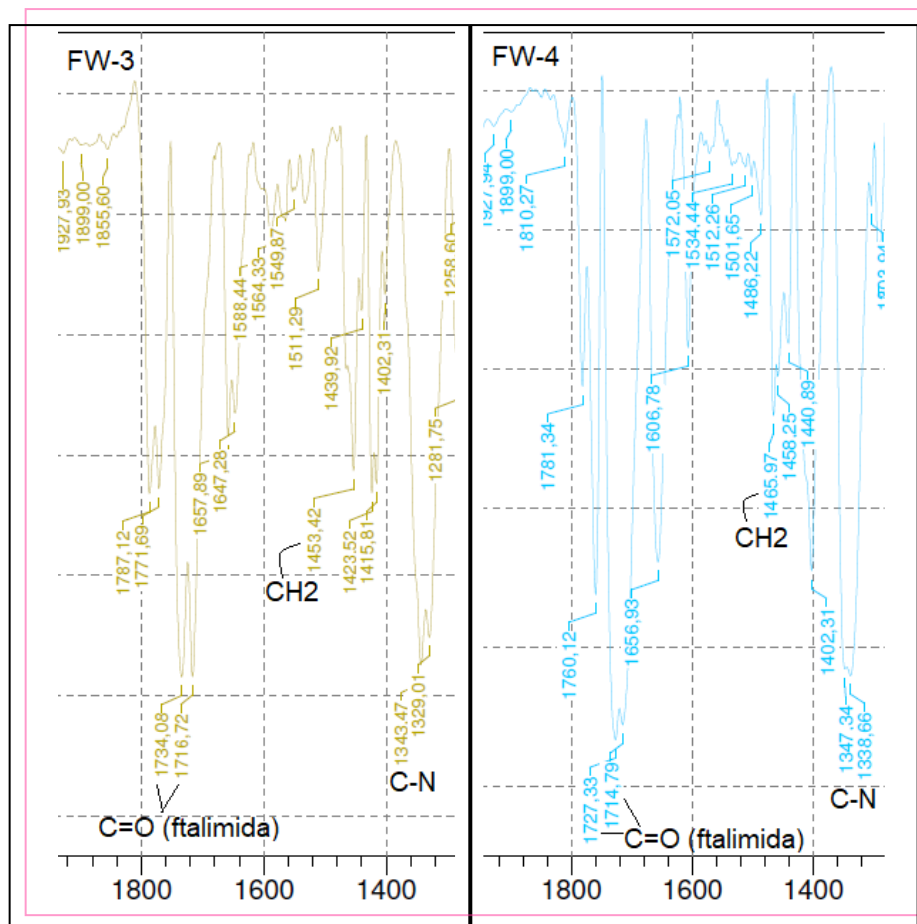
Em Relação ao RMN  $^{13}\text{C}$ , além dos carbonos relacionados a estrutura química dos LPSF/JMs, pôde-se identificar os carbonos da ftalimida e o  $\text{CH}_2$  presente entre os nitrogênios dos núcleos, este possui um deslocamento químico de 41 ppm (**e**). Quanto aos carbonos da ftalimida, as carbonilas são equivalentes e por estarem mais blindadas, exibiram um deslocamento de 166 ppm (**d**). Os carbonos quaternários do anel também são equivalentes e apareceram na faixa de 131 – 134 ppm (**c**). Os carbonos relacionados ao anel aromático presentes na ftalimida apresentaram uma variação entre 120 – 134 ppm (**a**, **b**). Tais informações podem ser observadas no espectro do composto LPSF/FW-10 (Figura 27).

Figura 27. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto LPSF/FW-10

Fonte: Autora (2020)

Em relação aos espectros de infravermelho, os resultados foram semelhantes àqueles observados para os compostos intermediários, visto que houve apenas a adição da *n*-(clorometil)ftalimida. Além das bandas referentes ao anel da hidantoína, anéis aromáticos e suas substituições, foi possível identificar bandas específicas da ftalimida e o CH<sub>2</sub> que caracteriza a ligação entre os intermediários e a ftalimida. Estas bandas são o estiramento de C=O de imida na faixa de 1740 – 1704 cm<sup>-1</sup>, o estiramento de CN de amina terciária na faixa de 1300 – 1350 cm<sup>-1</sup> e o dobramento de CH<sub>2</sub> que variou na faixa de 1460 cm<sup>-1</sup>. Podem-se identificar estas atribuições aos espectros de infravermelho, através da análise do LPSF/FW-3 e LPSF/FW-4, na figura 28.

Figura 28. Espectros de IV dos compostos LPSF/FW-3 e LPSF/FW-4



Fonte: Autora (2019).

#### 4.5 ANÁLISE *IN SILICO*

Dentre os principais resultados, destaca-se os parâmetros de lipofilicidade, tamanho, polaridade, insolubilidade, insaturação e flexibilidade. Os compostos imidazoftalimídicos, exceto no parâmetro de insaturação, estão dentro dos limites esperados para moléculas candidatas a fármacos. A insaturação ultrapassou o limite devido às substituições da posição 5 no anel da imidazolidina, bem como as insaturações presentes no anel da ftalimida. O composto LPSF/JM-1, além de ultrapassar o limite de insaturação, ultrapassou também o limite da lipossolubilidade, que diz respeito à facilidade do composto penetrar uma membrana biológica. Tal molécula é grande e se apresenta insolúvel em água.

Os compostos LPSF/FW-3, LPSF/FW-4, LPSF/FW-9, LPSF/FW-13 e LPSF/FW-16 apresentaram uma solubilidade em água moderada, já os compostos LPSF/FW-7, LPSF/FW-10, LPSF/FW-11, LPSF/FW-12 e LPSF/FW-7 apresentaram-se solúveis em água. Além disso, todos os compostos provavelmente possuem alta absorção pelo trato gastrointestinal. Exceto o LPSF/FW-2, os compostos não apresentaram violação na regra dos cinco de Lipinski (Tabela 9). Tal regra estabelece que uma molécula para ser um bom fármaco precisa ter um peso molecular <500, o LogP <5, número de doadores de hidrogênio <5 e aceptores de hidrogênio <10, geralmente os fármacos da clínica estão de acordo com esta regra.

Tabela 9. Análise *in silico* das propriedades dos compostos finais

| Composto     | R                  | Solubilidade<br>e água | Absorção<br>GI | Lipinski     | Veber |
|--------------|--------------------|------------------------|----------------|--------------|-------|
| <b>FW-2</b>  | 4-difenilamina     | Ruim                   | Alta           | Não (PM>500) | Sim   |
| <b>FW-3</b>  | 4-naftaleno        | Moderada               | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-4</b>  | 2-fluoreno         | Moderada               | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-7</b>  | 4-F                | Solúvel                | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-9</b>  | 3-Cl               | Moderada               | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-10</b> | 4-OCH <sub>3</sub> | Solúvel                | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-11</b> | 4-CH <sub>3</sub>  | Solúvel                | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-12</b> | Benzil             | Solúvel                | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-13</b> | 4-Cl               | Moderada               | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-16</b> | 5-Br-2-tiofeno     | Moderada               | Alta           | Sim          | Sim   |
| <b>FW-17</b> | 5-metilfurfural    | Solúvel                | Alta           | Sim          | Sim   |

Fonte: Adaptado de SWISSADME

Além destes resultados, através da plataforma SWISSADME, uma série de possíveis alvos para os compostos foram levantados, levando em consideração a probabilidade de interação entre os mesmos (Tabela 10). Os LPSF/FW-2, LPSF/FW-9, LPSF/FW-10, LPSF/FW-12 e LPSF/FW-17 apresentaram como possíveis alvos IL-8 e TNF-alfa que, como citados, são citocinas pró-inflamatórias.

Além da inflamação, outras doenças foram lincadas devido à variedade de possibilidade de alvos. O LPSF/FW-17 apresentou a monoamina oxidase-B que está envolvida na doença de Parkinson. Na doença, o principal sintoma é a deficiência motora, resultado da diminuição da produção de dopamina e a enzima monoamina oxidase-B está envolvida na biossíntese e catabolismo deste neurotransmissor (PARK et al., 2013).

O LPSF/FW-9 e LPSF/FW-12, além de estarem associados a citocinas pró-inflamatórias, apresentam a prolil endopeptidase, enzimas que clivam proteínas e neuropeptídeos, sendo um alvo importante para doenças neuropsiquiátricas, como a depressão e esquizofrenia, como também o câncer e diabetes do tipo II (LI et al, 2010). A prolil endopeptidase também aparece como alvo para o LPSF/FW-13.

A enzima glicogênio fosforilase hepática é evidenciada como uma estratégia para o tratamento de diabetes do tipo II, uma vez que sua inibição pode atenuar a hiperglicemia (BAKER; TIMMONS; GREENHAFF, 2005). Essa enzima é uma das possíveis interações para o LPSF/FW-16.

O LPSF/FW-3 teve indicação para dois alvos, que foram triptofano-2,3-dioxigenase e indoleamina-2,3-dioxigenase. A indoleamina-2,3-dioxigenase desempenha papel importante na regulação de processos inflamatórios e é eficaz contra diversos tipos de câncer, como o de endométrio e de ovário (LI et al, 2017). Sendo assim, os compostos imidazofitalimídicos podem contribuir na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de diversas doenças.

Tabela 10. Possíveis alvos para os compostos finais

| <b>Composto</b>   | <b>R</b>       | <b>Alvos com maior probabilidade</b>                                                                                                                               |
|-------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LPSF/FW-2</b>  | 4-difenilamina | Permutador 1 de sódio/cálcio<br>Receptor do fator de crescimento nervoso Trk-A<br>Adenosina A1 receptor (por homologia)<br>TNF-alfa<br>IL-8 receptor B             |
| <b>LPSF/FW-3</b>  | 1-naftaleno    | c-Jun quinase 1 N-terminal<br>Tryptofano 2,3-dioxigenase<br>Indoleamina 2,3-dioxigenase                                                                            |
| <b>LPSF/FW-4</b>  | 2-fluoreno     | Anandamida amidohidrolase<br>Lipase monoglicerídeo<br>Trombina e fator de coagulação X                                                                             |
| <b>LPSF/FW-7</b>  | 4-F            | Quimase<br>Fosfodiesterase 10A<br>Histona desacetilase 6                                                                                                           |
| <b>LPSF/FW-9</b>  | 3-Cl           | Prolil endopeptidase<br>Proteína alfa de ativação de fibroblastos (por homologia)<br>Receptor Metabotrópico de Glutamato 5<br>IL-8 receptor B                      |
| <b>LPSF/FW-10</b> | 4-metóxi       | Proteína-tirosina fosfatase 1B<br>Tirosinofosforilação dupla especificidade regulada quinase 1A<br>Proteína quinase-1 dependente de 3-fosfoinositídeos<br>TNF-alfa |
| <b>LPSF/FW-11</b> | 4-metil        | Fosfodiesterase 10 <sup>a</sup><br>Anandamida amidohidrolase<br>Lipase monoglicerídeo                                                                              |
| <b>LPSF/FW-12</b> | Benzil         | Prolil endopeptidase<br>Proteína alfa de ativação de fibroblastos (por homologia)<br>Anandamida amidohidrolase<br>IL-8 receptor B                                  |
| <b>LPSF/FW-13</b> | 4-Cl           | Proteína de reparo de DNA RAD51 homolog 1<br>Proteína A1 relacionada a Bcl-2<br>Prolil endopeptidase                                                               |
| <b>LPSF/FW-16</b> | 5-Br-2-tiofeno | Proteína alfa de ativação de fibroblastos (por homologia)<br>Receptor Metabotrópico de Glutamato 5<br>Glicogênio fosforilase hepática                              |
| <b>LPSF/FW-17</b> | 5-metilfufural | Troponina, músculo cardíaco<br>Receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2<br>Monoamina oxidase B<br>IL-8 receptor B                                    |

Fonte: Adaptado de SWISSADME

## 4.6 ATIVIDADE BIOLÓGICA

### 4.6.1 Ensaio de Citotoxicidade

Os derivados imidazoftalimídicos avaliados foram o LPSF/FW3, LPSF/FW-10, LPSF/FW-11, LPSF/FW-12, LPSF/FW-13 e LPSF/FW-16, nas concentrações de 50µM e 100µM em ensaios independentes em triplicata, onde os resultados da viabilidade celular foram acima de 88% (Tabela 11).

Para cada voluntário, avaliou-se a integridade das PBMCs e sua integridade na presença do dimetilsufóxido 0,1%. Conforme os resultados, o DMSO 0,1% não causou efeito citotóxico nas PBMCs e as PBMCs, livres de solvente e dos compostos, apresentaram 100% de viabilidade celular. Garantindo assim, a confiabilidade no ensaio de citotoxicidade.

Tabela 11. Média da viabilidade celular e desvio padrão em PBMCs

| <b>Compostos</b> | <b>50µM</b> | <b>100µM</b> |
|------------------|-------------|--------------|
| <b>FW-3</b>      | 96,7 ± 4,33 | 96,1 ± 1,59  |
| <b>FW-10</b>     | 88,4 ± 9,73 | 86,6 ± 15,1  |
| <b>FW-11</b>     | 91,8 ± 5,89 | 93,6 ± 7,5   |
| <b>FW-12</b>     | 96,2 ± 6,46 | 100 ± 0      |
| <b>FW-13</b>     | 92,8 ± 6,23 | 93,2 ± 8,1   |
| <b>FW-16</b>     | 94,9 ± 6,36 | 96,9 ± 2,79  |

Fonte: Autora (2019)

## 5 CONCLUSÃO

Considerando que a inflamação é uma das doenças mais comuns que afetam a população e no seu tratamento está presente uma série de efeitos adversos, neste trabalho foi realizada a síntese de onze derivados imidazoftalimídicos resultado hibridização entre a imidazolidina-2,4-diona e a ftalimida. Tais compostos bastante inovadores foram obtidos através de duas etapas reacionais, através da condensação de Knoevenagel e *N*-alquilação. A estrutura química destes derivados foi caracterizada através das técnicas de EM, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e IR, bem como obtiveram seu grau de pureza através da CLAE.

Através da análise *in silico*, notou-se que a maioria dos derivados são solúveis em água, possuem alta absorção no trato gastrointestinal e estão de acordo com a regra de Lipinski. Observou-se ainda que os compostos LPSF/FW-2, LPSF/FW-9, LPSF/FW-10, LPSF/FW-12 e LPSF/FW-17 possuem como possíveis alvos, o IL-8 e TNF-alfa, citocinas pró-inflamatórias. Além da inflamação, os compostos possuem alvos para diversas doenças, como doenças neuropsiquiátricas, câncer e diabetes tipo II.

Os compostos LPSF/FW3, LPSF/FW-10, LPSF/FW-11, LPSF/FW-12, LPSF/FW-13 e LPSF/FW-16, nas concentrações de 50 $\mu\text{M}$  e 100 $\mu\text{M}$ , não se mostraram tóxicos em PBMCs de voluntários saudáveis, apresentando uma viabilidade celular acima de 88%.

## 6 PERSPECTIVAS

Considerando os resultados obtidos, é interessante que haja a continuidade da pesquisa através dos seguintes encaminhamentos:

- ♦ Realização da otimização molecular objetivando maiores rendimentos, *docking molecular* e a síntese de novas moléculas estruturalmente relacionadas aos derivados já sintetizados, visando obter moléculas ainda mais promissoras candidatas a fármacos mais eficazes e seguros;
- ♦ Avaliação da resposta dos derivados imidazoftalimídicos na modulação de citocinas por Elisa sanduíche;
- ♦ Avaliação da atividade anti-inflamatória dos compostos que se destacarem em modelo *in vivo*;
- ♦ Realização de ensaios para a avaliação do mecanismo de ação dos novos derivados;
- ♦ Elaboração de artigo para tornar visíveis os resultados encontrados.

## 7 REFERÊNCIAS

- ABDEL-AZIZ, A. A. M. et al. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and COX-1/2 inhibition activities of anilides based on 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione scaffold: Molecular docking studies. [s.l.] Elsevier Ltd, 2016. v. 115
- AHMED, N.; SUNALI, N.; FERGUSON, L. R. Susceptibility to chronic inflammation : an update. **Archives of Toxicology**, v. 91, n. 3, p. 1131–1141, 2017.
- AKGÜN, H. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of some phthalimide derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 13, p. 4149–4154, 2012.
- ALANAZI, A. M. et al. Structure-based design of phthalimide derivatives as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Anti-inflammatory and analgesic activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 115–123, 2015.
- ALIABADI, A.; GHOLAMINE, B.; KARIMI, T. Synthesis and antiseizure evaluation of isoindoline-1,3-dione derivatives in mice. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 6, p. 2736–2743, 2014.
- ANTI, S. M.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Anti-inflamatórios hormonais: Glicocorticoides. **Einstein**. V. 6, p. 159-S65, 2008.
- ANTONELLI, M.; KUSHNER, I. It's time to redefine inflammation. **FASEB Journal**, v. 31, n. 5, p. 1787–1791, 2017.
- APOLINÁRIO DA SILVA, L. C. Dissertação De Mestrado Desenvolvimento De Novos Agentes Antiinflamatórios 5- Ona Desenvolvimento De Novos Agentes Antiinflamatórios 5-. 2011.
- ARGHAVANI-BEYDOKHTI, S.; RAJABI, M.; ASGHARI, A. **Coupling of two centrifugeless ultrasound-assisted dispersive solid/liquid phase microextractions as a highly selective, clean, and efficient method for determination of ultra-trace amounts of non-steroidal anti-inflammatory drugs in complicated matrices**. [s.l.] Elsevier B.V., 2017.
- ASSIS, S. P. D. O. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of new alkyl-substituted phthalimide 1 H -1,2,3-triazole derivatives. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1–8, 2012.
- ASSIS, S. P. D. O. et al. Design and Synthesis of Triazole-Phthalimide Hybrids with Anti- inflammatory Activity. v. 67, n. 2, p. 96–105, 2019.
- AUFFRAY, C.; SIEWEKE, M. H.; GEISSMANN, F. Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells. **Annual Review of Immunology**, v. 27, n. 1, p. 669–692, 2009.
- BACH, C. H. et al. Synthesis and biological activity of new phthalimides as potential anti-inflammatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 3396–3405, 2017.

BAKER, D. J.; TIMMONS, J. A.; GREENHAFF, P. L. Glycogen Phosphorylase Inhibition in Type 2. **Diabetes**, v. 54, n. 8, p. 2453-2459, 2005.

BATEMAN, D. N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Drugs in Sport, Seventh Edition**, p. 319–327, 2011.

BATLOUNI, M. Artigo de Revisão Vasculares e Renais Artigo de Revisão. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556–563, 2010.

BOULOUX, G. F. Temporomandibular Joint Pain and Synovial Fluid Analysis: A Review of the Literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 11, p. 2497–2504, 2009.

BRENNAN-SPERANZA, T. C. et al. Osteoblasts mediate the adverse effects of glucocorticoids on fuel metabolism. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 11, p. 4172–4189, 2012.

BRITANNICA ACADEMIC. **Inflammation**. Disponível em: <<https://academic-eb-britannica.ez16.periodicos.capes.gov.br/levels/collegiate/article/inflammation/42393>>. Acesso em: 10 jul 2019.

BRITANNICA ACADEMIC. **Penicillin**. Disponível em: <<https://academic-eb-britannica.ez16.periodicos.capes.gov.br/levels/collegiate/article/penicillin/59068>>. Acesso em: 16 jul 2019.

CHANAN-KHAN, A. A.; CHESON, B. D. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 9, p. 1544–1552, 2008.

CHAWLA, G. et al. Design, syntheses, characterization, and evaluation of 2-substituted-1,3-bis(1-naphthylmethyl)-imidazolidine derivatives in search of safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Drug Development and Therapeutics**, v. 6, n. 2, p. 101, 2015.

CHO, S. H.; KIM, S. H.; SHIN, D. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, p. 517–545, 2019.

COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Flavonoids: Potential therapeutic agents for the inflammatory process. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241–256, 2014.

CRYER, B.; FELDMAN, M. Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. v. 9343, n. 98, p. 413–421, 1998.

DALE, D. C.; BOXER, L.; CONRAD LILES, W. The phagocytes: Neutrophils and monocytes. **Blood**, v. 112, n. 4, p. 935–945, 2008.

DE OLIVEIRA, S. M. et al. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas. **Química Nova**, v. 31, n. 3, p. 614–622, 2008.

DEJEAN, C.; Richard, D. Mechanisms of action of glucocorticoids. **Rev Med Interne**. V. 34, n. 5, p. 264-268, 2013.

DUBOIS, R. N. et al. Cyclooxygenase in biology and disease. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 12, n. 12, p. 1063–73, 1998.

EL-DEEB, I. M. et al. Synthesis and antitumor evaluation of novel cyclic arylsulfonylureas: ADME-T and pharmacophore prediction. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 2516–2530, 2010.

EL-SHARIEF, M. A. M. Sh et al. 5-Thioxoimidazolidine-2-one derivatives: Synthesis, anti-inflammatory activity, analgesic activity, COX inhibition assay and molecular modelling study. **Bioorganic Chemistry**, v. 87, p. 679-687, 2019.

EMING, S. A.; WYNN, T. A.; MARTIN, P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. v. 1, 2017.

ERIKSSON, T.; BJÖRKMAN, S.; HÖGLUND, P. Clinical pharmacology of thalidomide. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. 5, p. 365–376, 2001.

ERNBERG, M. The role of molecular pain biomarkers in temporomandibular joint internal derangement. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 38, n. 1, p. 42–49, 2016.

ERRANTE, P. R. Mecanismos de ação e resistência ao uso de glicocorticoides. **Revista de Pesquisa em Inovação Farmacêutica**. V. 6, n. 2, p. 01-11, 2014.

FERNÁNDEZ-TARDÓN, G. et al. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 1–13, 2018.

FINKBEINER, H. The Carboxylation of Hydantoins. **Journal of Organic Chemistry**, v. 30, n. 10, p. 3414–3419, 1965.

FLAMMER, J. R.; ROGATSKY, I. Minireview: Glucocorticoids in Autoimmunity: Unexpected Targets and Mechanisms. **Molecular Endocrinology**, v. 25, n. 7, p. 1075–1086, 2011.

FURST, D. E.; ULRICH, R. W.; PRAKASH, S. **Farmacologia Básica e Clínica - Katzung - 12ª edição - 2013 - Português.pdf**. [s.l: s.n.].

GILROY, D. W. Eicosanoids and the endogenous control of acute inflammatory resolution. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 42, n. 4, p. 524–528, 2010.

GROSSER, T.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G. A. **Goodman.pdf**, 2012.

GUERRA, A. S. H. DA S. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of indole – imidazolidine derivatives. **International Immunopharmacology**, v. 11, n. 11, p. 1816–1822, 2011.

GULLIVER, L. S. M. Xenobiotics and the Glucocorticoid Receptor. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 319, p. 69–79, 2017.

HAMPANNAVAR, G. A. et al. Dehydrozingerone Inspired Styryl Hydrazine Thiazole Hybrids as Promising Class of Antimycobacterial Agents. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 7, n. 7, p. 686–691, 2016.

HARADA, K. et al. Discovery of potent and orally bioavailable 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 10, p. 3242–3254, 2012.

HE, B. SHU et al. Eco-pharmacovigilance of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Necessity and opportunities. **Chemosphere**, v. 181, p. 178–189, 2017.

HMUDA, S. et al. New derivatives of hydantoin as potential antiproliferative agents: Biological and structural characterization in combination with quantum chemical calculations. **Monatshefte fur Chemie**, v. 145, n. 5, p. 821–833, 2014.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature Publishing Group**, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 2017.

HUSAIN, A. et al. Synthesis, molecular properties, toxicity and biological evaluation of some new substituted imidazolidine derivatives in search of potent anti-inflammatory agents. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2015.

HYEONG-DONG KIM, HYUNG-RAE CHO, SEUNG-BAE MOON, HYUN-DONG SHIN, KUN-JU YANG, BOK-RYEON PARK, HEE-JEONG JANG, LIN-SU KIM, HYEUNG-SIK LEE, AND S.-K. K. Effects of  $\beta$ -glucan from *Aureobasidium pullulans* on acute inflammation in miceal Muscles. **Artificial Muscles**, n. March 2007, p. 323–328, 2007.

KARRA, A. G. et al. Potential dissociative glucocorticoid receptor activity for protopanaxadiol and protopanaxatriol. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 1, 2019.

KLEINPETER, E. The Structure of Hydantoins in Solution and in the Solid State. v. 8, n. 2, 1997.

KONNERT, L. et al. Recent Advances in the Synthesis of Hydantoins: The State of the Art of a Valuable Scaffold. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 23, p. 13757–13809, 2017.

KORWAR, S. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of substrate-competitive inhibitors of C-terminal Binding Protein (CtBP). **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 12, p. 2707–2715, 2016.

KUMAR, V.; SHARMA, A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system. **International Immunopharmacology**, v. 10, n. 11, p. 1325–1334, 2010.

LEITE, A. C. L. et al. Phthaloyl amino acids as anti-inflammatory and immunomodulatory prototypes. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 1707–1708, 2014.

LI, M. et al. Induced-fit Mechanism for Prolyl Endopeptidase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 28, p. 21487–21495, 2010.

LI, F. et al. IDO1: An important immunotherapy target in cancer treatment. **International Immunopharmacology**, v. 47, p. 70–77, 2017.

LU, H. et al. Synthesis and Evaluation of Anti-Inflammatory and Antitussive Activity of Hydantion Derivatives. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 9, n. 6, p. 638–642, 2012.

LUENGO, M. B. Uma Revisão Histórica Dos Principais Acontecimentos Da Imunologia E Da Farmacologia Na Busca Do Entendimento E Tratamento Das Doenças Inflamatórias. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 2, p. 64–72, 2007.

MANTEGAZZA, M. et al. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 4, p. 413–424, 2010.

MEUSEL, M.; GÜTSCHOW, M. Recent Developments in Hydantoin Chemistry. a Review. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 36, n. 5, p. 391–443, 2004.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal Immunol Methods*, v. 65, p. 55-63, 1983.

NEWTON, R. Anti-inflammatory glucocorticoids: Changing concepts. v. 724, p. 231–236, 2014.

NIELSEN, O. H. Chronic inflammation: importance of NOD 2 and NALP 3 in interleukin-1 $\beta$  generation. p. 227–235, 2006.

OKIN; MEDZHITOV, 2012. Evolution of Inflammatory Diseases. v. 71, n. 2, p. 233–236, 2012.

OLIVEIRA, C. M. B. DE et al. Citocinas e Dor. v. 61, p. 260–265, 2011.

OPAL, S. M.; DEPALO, V. A. Anti-inflammatory cytokines. **Chest**, v. 117, n. 4, p. 1162–1172, 2000.

OPAL, S. M.; WHERRY, J. C.; GRINT, P. Interleukin-10: Potential Benefits and Possible Risks in Clinical Infectious Diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, n. 6, p. 1497–1507, 1998.

OTTANÀ, R. et al. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 13, p. 4243–4252, 2005.

PARK, H. R. et al. Oxazolopyridines and thiazolopyridines as monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 5480–5487, 2013.

PATRAVALE, V.; DANDEKAR, P.; JAIN, R. Nanoparticulate Drug Delivery: Perspectives on the Transition from Laboratory to Market. 1<sup>o</sup> Edição. Woodhead Publishing Limited, 2012.

PEARCE, E.; KABAT, A. Inflammation by way of macrophage metabolism. **Science**, v. 20, p. 1–2, 2017.

PENNA, G. O. et al. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: Revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 5, p. 511–522, 2005.

PERVEEN, S.; ORFALI, R. L -Proline-Catalyzed Synthesis of Phthalimide Derivatives and Evaluation of Their Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Lipoygenase Inhibition Activities. **Journal of Chemistry**, v. 2018, 2018.

PIN, B. L.; TAVARES, L. A. ESTUDO COMPARATIVO DOS MÉTODOS E DAS CONDIÇÕES PARA A OBTENÇÃO DE FTALIMIDAS. v. 2, n. 2016, p. 11–17, 2016.

PUBCHEM. **Ethotoin**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3292>>. Acesso em: 18 jul. 2019.

PUBCHEM. **Dantrolene**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6914273>>. Acesso em: 18 jul. 2019.

PUBCHEM. **Lenalidomide**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/216326>>. Acesso em: 19 jul. 2019.

PUBCHEM. **Nilutamide**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4493>>. Acesso em: 18 jul. 2019.

PUBCHEM. **Nitrofurantoin**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6604200>>. Acesso em: 19 jul. 2019.

PUBCHEM. **Pomalidomide**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134780>>. Acesso em: 19 jul. 2019.

PUBCHEM. **Thalidomide**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5426>>. Acesso em: 19 jul. 2019.

RAEBURN, C. D. et al. Cytokines for surgeons. **American Journal of Surgery**, v. 183, n. 3, p. 268–273, 2002.

RANDALL, T. Thalidomide Has 37-Year History. **Journal of the American Medical Association**, v. 263, n. 11, p. 1474, 1990.

RANG, H.; DALE, H. **Rang & Dale: Farmacologia**, 2016.

ROCHA E SILVA, M. A brief survey of the history of inflammation. 1978. **Agents and actions**, v. 43, n. 3–4, p. 86–90, 1994.

RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, T. et al. Oxidation of non-steroidal anti-inflammatory drugs with aqueous permanganate. **Water Research**, v. 47, n. 9, p. 3220–3230, 2013.

ROMINE, L. et al. Inhibitors of HCV NS5A: From Iminothiazolidinones to Symmetrical Stilbenes. p. 224–229, 2011.

SALES LUIZ VIANNA, F. et al. The impact of thalidomide use in birth defects in

Brazil. **European Journal of Medical Genetics**, v. 60, n. 1, p. 12–15, 2017.

SANTOS, J. L. et al. Synthesis and in vitro anti Mycobacterium tuberculosis activity of a series of phthalimide derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 11, p. 3795–3799, 2009.

SCHÄCKE, H.; DÖCKE, W.-D.; ASADULLAH, K. Mechanisms involved in the side effects of gl... [Pharmacol Ther. 2002] - PubMed - NCBI. v. 96, p. 23–43, 2002.

SCOTT, A. et al. What is “inflammation” ? Are we ready to move beyond Celsus ? p. 19–21, 2004.

SERGEANT, D. et al. Synthesis of hydantoin analogues of ( 2 S , 3 R , 4 S ) -4-hydroxyisoleucine with insulinotropic properties. v. 18, p. 4332–4335, 2008.

SHARMA, U. et al. Recent Advances in the Chemistry of Phthalimide Analogues and their Therapeutic Potential. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 8, p. 678–704, 2010.

SILVA, J. M. DA; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES E SUAS PROPRIEDADES GERAIS. 2014.

SOEHNLEIN, O.; LINDBOM, L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 6, p. 427–439, 2010.

SOUZA, G. F. M. DE; CALDAS, L. C. DE B.; SILVA, G. S. M. M. DA. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors in dentistry: limitations and adverse effects. v. 30, n. 4, p. 195–199, 2015.

SOUZA, S. A. DE. Síntese E Caracterização De Novas Imidazolidinas- 2 , 4-Diona E 2-Tioxo-4-Ona Com Potencialidade Para Atividade Biológica . p. 107, 2010.

STILZ, H. U. et al. Discovery of an Orally Active Non-Peptide Fibrinogen Receptor Antagonist Based on the Hydantoin Scaffold. p. 1158–1176, 2001.

SU, M. et al. The in vitro and in vivo anti-inflammatory effects of a phthalimide PPAR- $\gamma$  agonist. **Marine Drugs**, v. 15, n. 1, 2017.

TAN, A. et al. Convenient synthesis of new polysubstituted isoindole-1,3-dione analogues. p. 629–637, 2014.

TEO, S. K.; STIRLING, D. I.; ZELDIS, J. B. Thalidomide as a novel therapeutic agent : new uses for an old product presently in Phase II and III trials , respectively . REVIEWS. **Drug discovery today**, v. 10, n. 2, 2005.

THENMOZHIAL, J. C.; WONG, P. T. H.; CHUI, W. K. Anticonvulsant Activity of Phenylmethylenhydantoins: A Structure-Activity Relationship Study. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 6, p. 1527–1535, 2004.

VIEGAS-JUNIOR, C. et al. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829–1852, 2007.

VIGORITA, M. G. et al. Chiral 3,30-(1,2-Ethanediyl)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)- 4-

thiazolidinones] with Anti-Inflammatory Activity. Part 11: Evaluation of COX-2 Selectivity and Modelling. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 999–1006, 2003.

VIZIOLI, E. Ensaios pré-clínicos de híbridos ftalimídicos e pró-fármacos taurínicos derivados de antiinflamatórios não esteróides. **Aleph**, 2009.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. v. 1, p. 1–6, 2004.

WEISS, U. Inflammation. **Nature insight**, v. 454, n. 7203, p. 427, 2008.

WOLF, G. et al. Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: Genetic and pharmacological studies in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, n. 7, p. 1072–1077, 2008.

YAJNIK, S.; SINGH, G. P.; SINGH, G. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. v. 73, n. May, p. 209–213, 1992.

YEDGAR, S. et al. Treatment of inflammatory diseases by selective eicosanoid inhibition: a double-edged sword? **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 9, p. 459–464, 2007.

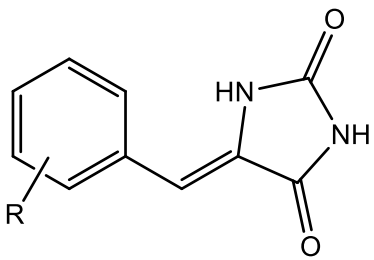
ZHANG, W. et al. Fluorous Mixture Synthesis of Two Libraries with Novel Hydantoin- and Benzodiazepinedione-Fused Heterocyclic Scaffolds. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2006.

ZHOU, H. Y. et al. Anti-inflammatory activity of 21( $\alpha$ ,  $\beta$ )-methylmelianodiols, novel compounds from *Poncirus trifoliata* Rafinesque. **European Journal of Pharmacology**, v. 572, n. 2–3, p. 239–248, 2007.

## APÊNDICE A – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### ♦ Síntese dos Compostos intermediários (LPSF/JM)

Tabela 12. Estrutura e substituintes dos compostos intermediários

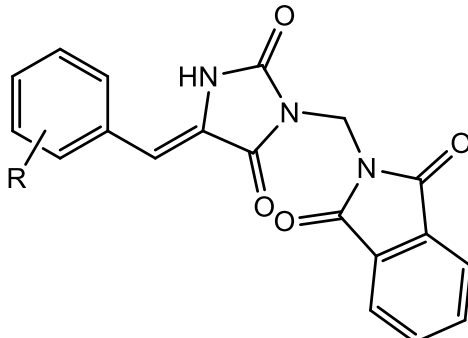
|  | Código/LPSF | R                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|
|                                                                                   | JM – 1      | 4-difenilamina     |
|                                                                                   | JM – 3      | 2-fluoreno         |
|                                                                                   | JM – 6      | 4-F                |
|                                                                                   | JM – 8      | 3-Cl               |
|                                                                                   | JM – 10     | 4-CH <sub>3</sub>  |
|                                                                                   | JM – 12     | 4-Cl               |
|                                                                                   | JM – 15     | 5-Br-2-Tiofeno     |
|                                                                                   | JM – 16     | 5-Metilfurfural    |
|                                                                                   | JM – 21     | Benzil             |
|                                                                                   | JM – 23     | 1-Naftaleno        |
|                                                                                   | JM – 26     | 4-OCH <sub>3</sub> |

Fonte: Autora, 2019

Em balão de fundo redondo, foram adicionadas quantidades equimolares de hidantoína e aldeído aromático substituído na presença de acetato de amônio como catalisador e ácido acético glacial como solvente. A mistura reacional foi aquecida e mantida sob refluxo a uma temperatura de 110°C por até 24 horas. Após esse tempo, os produtos precipitados foram lavados com ácido acético glacial e/ou água destilada.

### ♦ Síntese dos Derivados imidazoftalimídicos (LPSF/FW)

Tabela 13. Estrutura e substituintes dos compostos finais

|  | Código/LPSF | R                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|
|                                                                                     | FW – 2      | 4-difenilamina     |
|                                                                                     | FW – 3      | 1-naftaleno        |
|                                                                                     | FW – 4      | 2-Fluoreno         |
|                                                                                     | FW – 7      | 4-F                |
|                                                                                     | FW – 9      | 3-Cl               |
|                                                                                     | FW – 10     | 4-OCH <sub>3</sub> |
|                                                                                     | FW – 11     | 4-CH <sub>3</sub>  |
|                                                                                     | FW – 12     | Benzil             |
|                                                                                     | FW – 13     | 4-Cl               |
|                                                                                     | FW – 16     | 5-Br-2-tiofeno     |
|                                                                                     | FW – 17     | 5-metilfurfural    |

Fonte: Autora, 2019

Em balão de fundo redondo, foram adicionados os derivados intermediários substituídos (LPSF/JM) solubilizados em DMSO e hidróxido de potássio previamente dissolvido em álcool metílico, na equivalência de 1mmol para 1,5mmol, respectivamente. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos. Passado esse tempo, a *n*-(clorometil)ftalimida foi adicionada em quantidades equimolares e a mistura foi aquecida e mantida sob refluxo a uma temperatura de 70°C por até 24 horas. Os produtos foram lavados com álcool metílico, filtrados e purificados por cristalização com álcool metílico, quando necessário.

#### ♦ Isolamento das células monocleares do sangue periférico (PBMC)

O sangue periférico dos voluntários saudáveis foram coletados em tudos de coleta contendo heparina. Posteriormente, o sangue foi adicionado lentamente em tubos falcon de 50mL contendo 15mL de Ficoll-Hypaque PLUS TM, na proporção de 1:1 (sangue:ficoll). O sangue foi adicionado de forma inclinada, aproximadamente no ângulo de 45° para criar a separação entre o sangue e o ficoll. Este material foi centrifugado por 45 minutos, a 450g, 20°C. Após a centrifugação, os tubos apresentaram quatro camadas distintas, sendo estas: soro, PBMC (anel leucocitário), ficoll e hemácias.

As PBMCs foram isoladas e lavadas através da centrifugação duas vezes em PBS 1x, por 7 minutos a 1500g. Após as lavagens, as células foram ressuspensas em 10mL de meio RPMI 1640, suplementado com SBF 10%, HEPES 10mM, penicilina (10.000U/mL) / estreptomicina (10.000µg/mL). Em seguida, as células foram contadas na câmara de Neubauer utilizando o corante azul de trypan em uma diluição 1:4 (40µL do corante, 20µL de PBS 1x e 20µL de células). O valor obtido foi ajustado para a concentração desejada de  $5 \times 10^5$  células/mL.

#### ♦ Ensaio de citotoxicidade

As PBMCs foram incubadas em placas de 96 poços a 37°C e 5% CO<sub>2</sub> durante 48h, na presença dos compostos FW-3, FW-10, FW-11, FW-12, FW-13 e FW-16 nas concentrações de 50µM e 100µM por composto. Os compostos foram testados em três ensaios independentes e em triplicata. Após o tempo de incubação, acrescentaram-se 20µL de MTT, protegido da luz. Aguardaram-se mais três horas

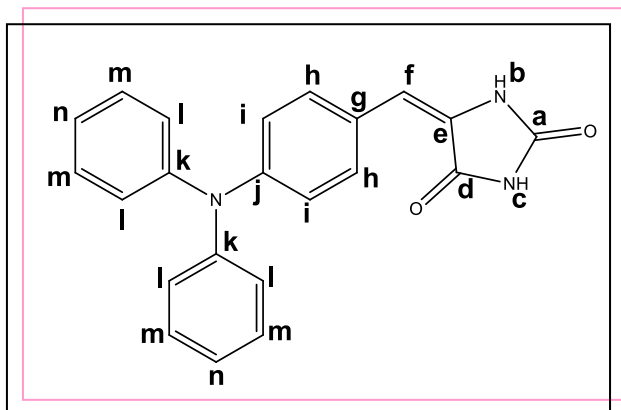
de incubação, acrescentaram-se 130µL de SDS (duodecil sulfato de sódio). A absorbância foi medida 24 horas depois no Espectrofotômetro BioTek EL808, a 570nm.

A citotoxicidade dos compostos nas células foi avaliada pelo valor da absorbância comparado ao grupo controle na presença do solvente dos compostos. Todos os experimentos o grupo controle apresentou > 98% de viabilidade.

## APÊNDICE B – CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL INDIVIDUAL

### ♦ Compostos Intermediários (LPSF/JM)

#### 5-(4-(difenilamina)benzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-1)



**FM:** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
**PM:** 355,13 g/mol  
**PF:** 242.4°C  
**Rdt:** 49%  
**Cor:** Amarelo

#### **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,35 (s, 1H, -CH=C, f), 6,88 (d, 2H, J = 9 Hz, Ar-H, n), 7,08 (m, 6H, Ar-H, i, l), 7,33 (t, 4H, j = 7,5 Hz, J = 15 Hz, Ar-H, m), 7,51 (d, 2H, J = 9 Hz, Ar-H, h), 10,78 (s, 2H, NH, b, c).

#### **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 108,42 (CH=C, f), 121,49 (C4, C=C, e), 123,90 (CH-Ar, i), 124,80 (CH-Ar, l), 126,28 (CH-Ar, n), 129,69 (C4, Ar, g), 130,67 (CH-Ar, h, m), 146,49 (C4, Ar, j), 147,38 (C4, Ar, k), 155,60 (C4, C=O, a), 165,57 (C4, C=O, d).

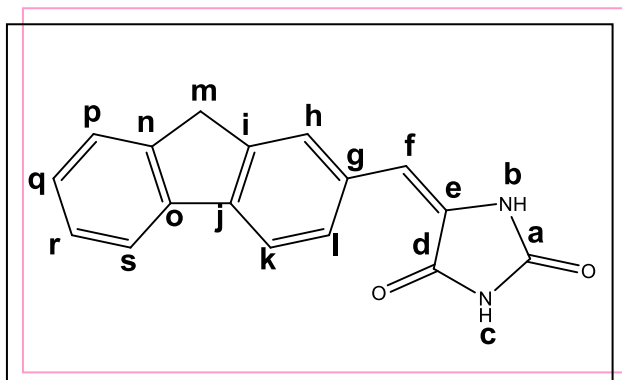
#### **IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3426, 3190 (N-H), 3054, 3035 (CH-Ar), 1763, 1715 (C=O), 1589 (C=C-Ar), 1283 (C-N), 838 (p-CH-Ar), 752, 692 (aromático monossobstituído).

#### **EM**

m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 355,13. Encontrado: 355,09.

**5-((9H-fluoren-2-il)metileno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-3)**



**FM:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**PM:** 276,09 g/mol  
**PF:** 334.1°C  
**Rdt:** 67%  
**Cor:** Amarelo

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-6d): δ 3,94 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>, m), 6,51 (s, 1H, -CH=C, f), 7,33 (t, 1H, ArH, j = 8Hz, J = 16Hz, q), 7,39 (t, 1H, ArH, j = 8Hz, J = 16Hz, r), 7,61 (t, 2H, ArH, j = 8Hz, J = 16Hz, p, s), 7,88 (s, 1H, ArH, j = 12Hz, h), 7,92 (t, 2H, ArH, j = 8Hz, J = 16, k, l), 10,93 (s, 2H, NH, b,c).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

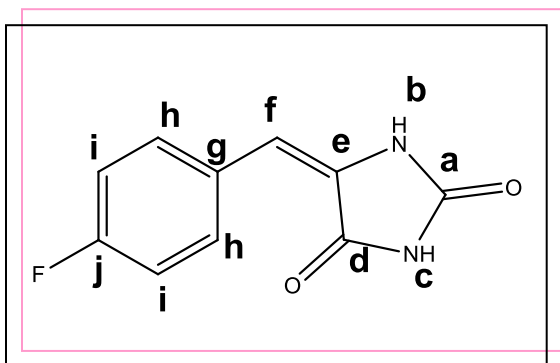
RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-6d): 36,27 (CH<sub>2</sub>, m), 108,91 (CH=C, f), 120,25 (CH-Ar, q), 120,39 (CH-Ar, r), 125,22 (CH-Ar, s), 125,76 (CH-Ar, p), 126,87 (CH-Ar, k), 127,19 (CH-Ar, h), 127,44 (C4, Ar, g), 128,73 (CH-Ar, l), 131,54 (C4, Ar, e), 140,53 (C4, Ar, j), 141,33 (C4, Ar, i), 143,53 (C4, Ar, o), 143,58 (C4, Ar, n), 155,71 (C4, C=O, a), 165,58 (C4, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3213, 3151 (N-H), 3050, 3021 (CH-Ar), 1768, 1719 (C=O), 1607 (C=C-Ar), 1379 (C-N).

**EM**

m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 276,09. Encontrado: 276,09.

**5-(4-fluorobenzylidene)imidazolidine-2,4-dione (LPSF/JM-6)****FM:** C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**PM:** 206,05 g/mol**PF:** 267.0°C**Rdt:** 89%**Cor:** Branco**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,41 (s, 1H, -CH=C, f), 7,22 (t, 2H, Ar-H, j = 8Hz, J = 16Hz, h), 7,66 (t, 2H, Ar-H, j = 8Hz, J = 12Hz, i), 10,59 (s, 2H, NH, b,c).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

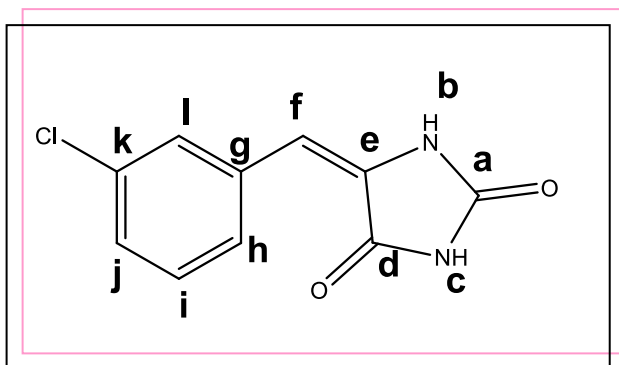
RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 107,07 (CH=C, f), 115,69 (d, CH-Ar, j = 15,75 Hz, h), 128,73 (d, C=C, j = 129,75Hz, e), 131,52 (d, CH-Ar, j = 6,75 Hz, i), 155,65 (C4, C=O, a), 160,53 (C4, Ar, g), 163,00 (C4, Ar, j), 165,62 (C4, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3269, 3228 (N-H), 1737 (C=O), 1386 (C-N), 1232 (F-C-Ar), 832 (p-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 206,05. Encontrado: 207,05.

**5-(3-clorobenzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-8)****FM:** C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**PM:** 222,02 g/mol**PF:** 239.2°C**Rdt:** 90%**Cor:** Amarelo**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,37 (s, 1H, -CH=C, f), 7,37 (t, 1H, Ar-H, j = 4Hz, J = 8Hz, i), 7,41 (d, 1H, Ar-H, J = 8Hz, h), 7,55 (d, 1H, Ar-H, J = 8Hz, j), 7,70 (s, 1H, Ar-H, l).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

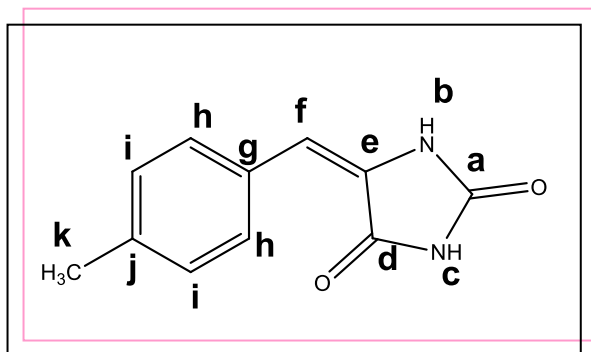
RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 106,31 (CH=C, f), 127,99 (C4, C=C, e), 128,48 (CH-Ar, h, l), 129,18 (CH-Ar, j) 130,41 (CH-Ar, i), 133,65 (C4, Ar, k), 135,21 (C4, Ar, g), 155,88 (C4, C=O, a), 165,53 (C4, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3162, 3059 (N-H), 1777, 1730 (C=O), 1657 (N-H), 1395, 1371 (C-N), 1093 (Cl-Ar), 885, 781, 674 (*m*-substituído).

**EM**

*m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 222,02. Encontrado: 222.

**5-(4-metilbenzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-10)**

**FM:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**PM:** 202,07 g/mol  
**PF:** 282.0°C  
**Rdt:** 65%  
**Cor:** Amarelo

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, k), 6,38 (s, 1H, -CH=C, f), 7,20 (d, 2H, Ar-H, J = 9Hz, i), 7,51 (d, 2H, Ar-H, J = 9Hz, h), 10,82 (s, 2H, NH, b, c).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

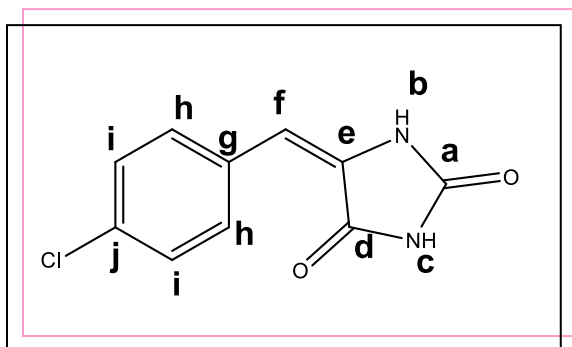
RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21,36 (CH<sub>3</sub>, k), 108,93 (CH=C, f), 127,64 (C<sub>4</sub>, C=C, e), 129,81 (CH-Ar, h, i), 130,56 (C<sub>4</sub>, Ar, g), 138,56 (C<sub>4</sub>, Ar, j), 156,08 (C<sub>4</sub>, C=O, a), 166,01 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3282 (N-H), 1761 (C=O), 1657 (N-H), 1377 (CH<sub>3</sub>), 880 (*p*-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 202,07. Encontrado: 201,69.

**5-(4-clorobenzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-12)****FM:** C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**PM:** 222,02 g/mol**PF:** 309.6°C**Rdt:** 69%**Cor:** Amarelo**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,39 (s, 1H, -CH=C, f), 7,42 (d, 2H, Ar-H, J = 12Hz, i), 7,62 (d, 2H, Ar-H, J = 12Hz, h), 10,93 (s, 2H, NH, b,c).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 106,76 (CH=C, f), 128,51 (C4, C=C, e), 128,70 (CH-Ar, i), 130,99 (CH-Ar, h), 131,95 (C4, Ar, g), 132,77 (C4, Ar, j), 155,71 (C4, C=O, a), 165,46 (C4, C=O, d).

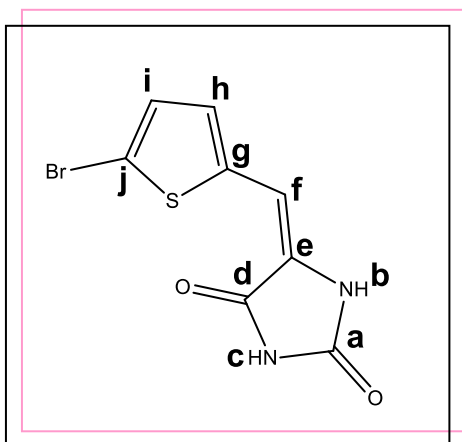
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3273, 3224 (N-H), 1736 (C=O), 1664 (N-H), 1383 (C-N), 1093 (Cl-Ar), 825 (p-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 222,02. Encontrado: 223,02.

**5-((5-bromotiofen-2-il)metileno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-15)**



**FM:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

**PM:** 271,93 g/mol

**PF:** 210.9°C

**Rdt:** 61%

**Cor:** Marrom

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,50 (s, 1H, -CH=C, f), 7,28 (d, 1H, Ar-H, J = 6Hz, h), 7,39 (d, 1H, Ar-H, J = 6Hz, i), 10,84 (s, 2H, NH, b,c).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 100,37 (CH=C, f), 113,55 (C<sub>4</sub>, C=C, j), 126,77 (C<sub>4</sub>, C=C, e), 129,63 (CH-Ar, i), 131,84 (CH-Ar, h), 138,09 (C<sub>4</sub>, Ar, g), 155,38 (C<sub>4</sub>, C=O, a), 165,08 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

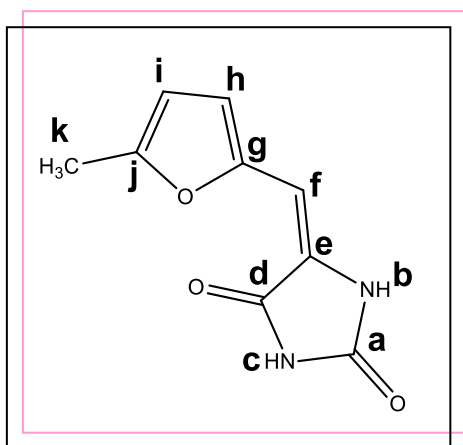
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3215, 3154 (N-H), 1763, 1708 (C=O), 1650 (CH-tiofeno), 1376 (C-H), 642 (Br).

**EM**

m/z calculado para C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 271,93. Encontrado: 271,91.

**5-((5-metilfuran-2-il)metileno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-16)**



**FM:** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**PM:** 192,05 g/mol

**PF:** 246.8°C

**Rdt:** 57%

**Cor:** Marrom

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, k), 6,21 (d, 1H, Ar-H, J = 3Hz, h), 6,24 (s, 1H, -CH=C, f), 6,77 (d, 1H Ar-H, J = 3Hz, i), 8,33 (s, 2H, NH, b, c).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

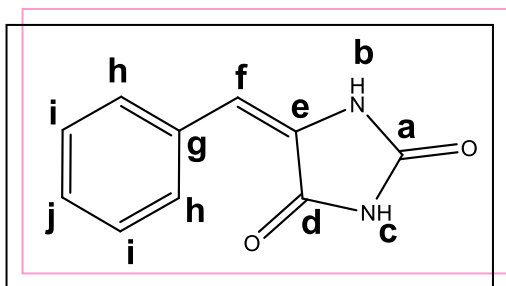
RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,04 (CH<sub>3</sub>, k), 97,34 (CH=C, f), 109,44 (CH-Ar, i), 115,01 (CH-Ar, h), 125,29 (C<sub>4</sub>, C=C, e), 148,16 (C<sub>4</sub>, Ar, j), 154,90 (C<sub>4</sub>, Ar, g), 155,56 (C<sub>4</sub>, C=O, a), 165,57 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3233, 3182 (N-H), 1760, 1720 (C=O), 1529 (CH-furano), 1358 (C-N).

**EM**

m/z calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 192,05. Encontrado: 192.

**5-benzilidenoimidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-21)**

**FM:** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**PM:** 188,06 g/mol  
**PF:** 219.1°C  
**Rdt:** 55%  
**Cor:** Amarelo

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,40 (s, 1H, -CH=C, f), 7,35 (m, 3H, Ar-H, i, j), 7,61 (d, 2H, Ar-H, J = 8Hz, h).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

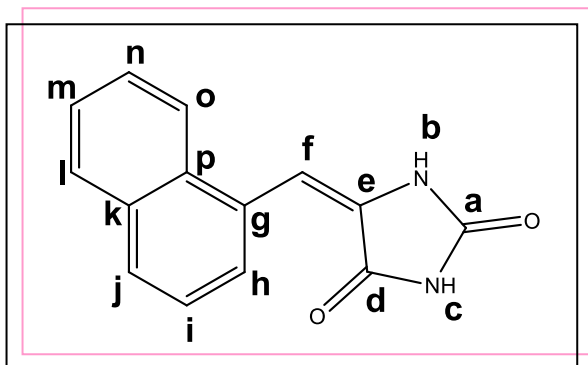
RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 108,19 (CH=C, f), 128,04 (C4, C=C, e), 128,31 (CH-Ar, j), 128,73 (CH-Ar, h), 129,34 (CH-Ar, i), 132,99 (C4, Ar, g), 155,79 (C4, C=O, a), 165,63 (C4, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 35216, 3453 (N-H), 1741, 1716 (C=O), 1390 (C-N), 880 (*p*-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 188,06. Encontrado: 188.

**5-(naftalen-1-ilmetileno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-23)**

**FM:** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**PM:** 238,07 g/mol  
**PF:** 283.6°C  
**Rdt:** 93%  
**Cor:** Amarelo

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,00 (s, 1H, -CH=C, f), 7,58 (m, 3H, Ar-H, i, m, n), 7,73 (d, 1H, Ar-H, J = 4Hz, h), 7,95 (m, 2H, Ar-H, j, o), 10,91 (s, 2H, NH, b, c).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

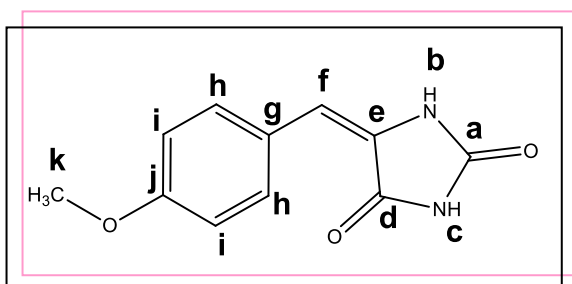
RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 104,37 (CH=C, f), 123,54 (CH-Ar, h), 125,68 (CH-Ar, o), 126,18 (C4, C=C, e), 126,80 (CH-Ar, m, n), 127,16 (CH-Ar, i), 128,64 (CH-Ar, j), 129,35 (CH-Ar, l), 130,22 (C4, Ar, p) 131,00 (C4, Ar, k), 133,18 (C4, Ar, g), 155,57 (C4, C=O, a), 165,19 (C4, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3215 (N-H), 1765, 1710 (C=O), 1651 (N-H), 1380 (C-N), 803, 761 (CH-naftaleno).

**EM**

m/z calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 238,07. Encontrado: 239,07.

**5-(4-metoxibenzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-26)****FM:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**PM:** 218,03 g/mol**PF:** 251.9°C**Rdt:** 93%**Cor:** Amarelo**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, k), 6,38 (s, 1H, -CH=C, f), 6,95 (d, 2H, Ar-H, J = 8Hz, i), 7,58 (d, 2H, Ar-H, J = 8Hz, h), 10,73 (s, 2H, NH, b, c).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 55,24 (CH<sub>3</sub>, k), 108,64 (CH=C, f), 114,28 (CH-Ar, i), 125,43 (C<sub>4</sub>, Ar, g), 126,07 (C<sub>4</sub>, C=C, e), 131,06 (CH-Ar, h), 155,63 (C<sub>4</sub>, C=O, a), 159,42 (C<sub>4</sub>, Ar, j), 165,59 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

**IV**

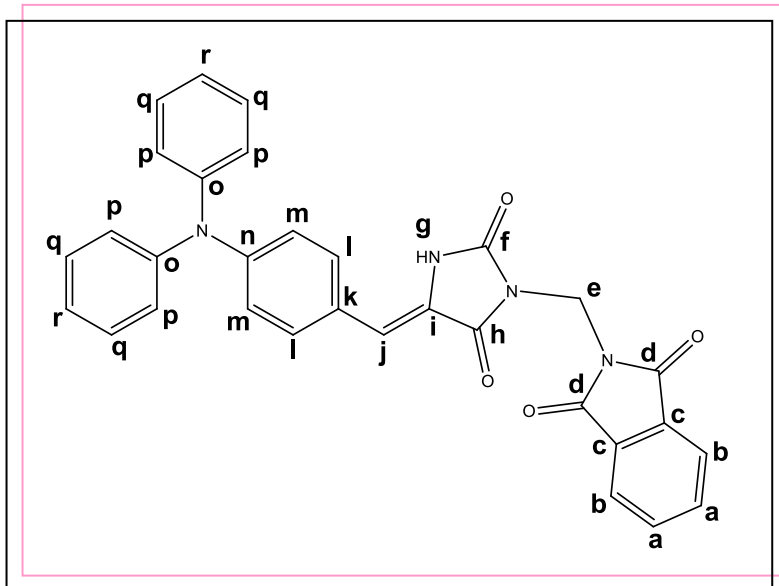
IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3235, 3166 (N-H), 1755, 1710 (C=O), 1654, 1600 (N-H), 1259 (C-O), 882 (p-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 218,03. Encontrado: 218.

♦ Compostos Finais (LPSF/FW)

**2-((4-(4-(difenilamino)benzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-2)**



**FM:** C<sub>31</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**PM:** 514,16 g/mol

**PF:** 256.8°C

**Rdt:** 26%

**Cor:** Amarelo

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, e), 6,46 (s, 1H, -CH=C, j), 6,87 (d, 2H, Ar-H, J = 8Hz, r), 7,09 (m, 6H, Ar-H, m, p), 7,34 (t, 4H, Ar-H, j = 8Hz, J = 16Hz, q), 7,51 (d, 2H, Ar-H, J = 8Hz, l), 7,88 (m, 4H, Ar-H, a, b), 10,72 (s, 2H, NH, g).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 41,34 (CH<sub>2</sub>, e), 110,19 (CH=C, j), 121,11 (CH-Ar, b), 123,36 (C4, C=C, i), 124,04 (CH-Ar, m), 124,30 (CH-Ar, p), 124,95 (CH-Ar, r), 125,74 (C4, Ar, k), 129,68 (CH-Ar, q), 130,85 (CH-Ar, l), 131,19 (C4, C=C, c), 134,76 (CH-Ar, a), 146,36 (C4, Ar, n), 147,66 (C4, Ar, o), 153,64 (C4, C=O, f), 163,07 (C4, C=O, h), 166,46 (C4, C=O, d).

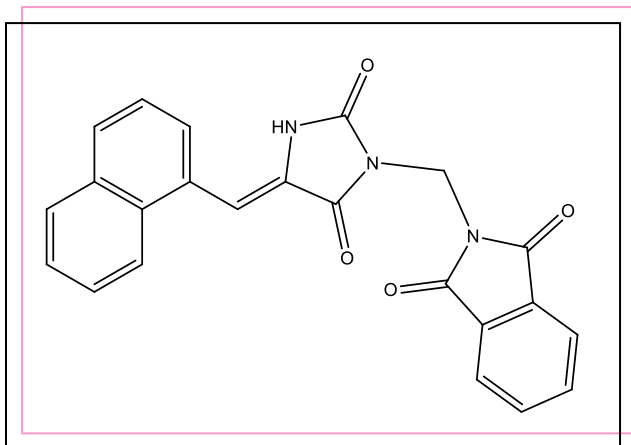
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3201 (N-H), 3058, 3035 (CH-Ar), 1782, 1762, 1729, 1707 (C=O), 1587 (C=C), 1444 (CH<sub>2</sub>), 1346, 1329 (C-N), 824 (p-CH-Ar), 761, 702 (aromático monossustituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>31</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 514,16. Encontrado: 513,99.

**2-((4-(naftalen-1-ilmetileno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-3)**



**FM:** C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

**PM:** 397,11 g/mol

**PF:** 238.5°C

**Rdt:** 58%

**Cor:** Amarelo

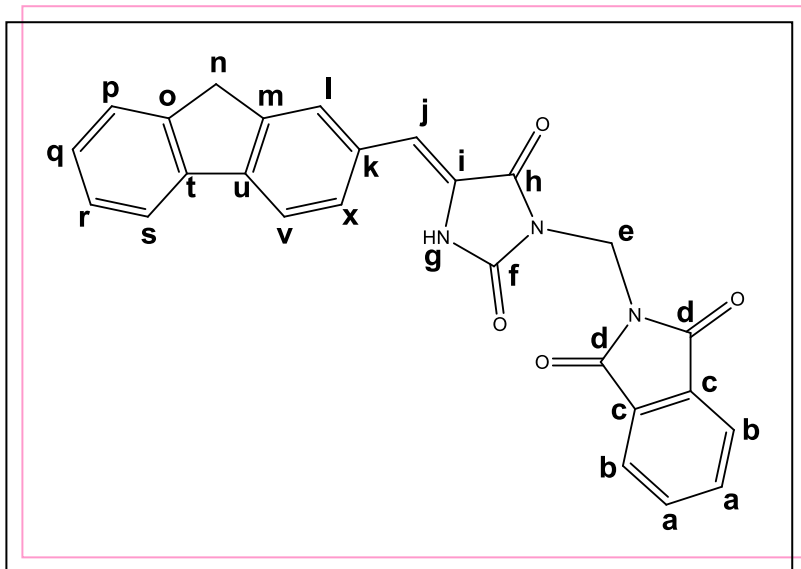
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3476, 3216 (N-H), 3086, 3065, 3035, 3006, 2979 (CH-Ar), 1787, 1771, 1734, 1716 (C=O), 1453 (CH<sub>2</sub>), 1343, 1329 (C-N), 797 (CH-naftaleno), 761, 718 (aromático monossustituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 397,11. Encontrado: 396,82.

**2-((4-((9H-fluoren-2-il)metileno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-dione (LPSF/FW-4)**



**FM:** C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

**PM:** 435,12 g/mol

**PF:** 299.1°C

**Rdt:** 27%

**Cor:** Amarelo

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, n), 5,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, e), 6,61 (s, 1H, CH=C, j), 7,35 (m, 2H, Ar-H, r, x), 7,61 (m, 2H, Ar-H, l, p), 7,89 (m, 7H, Ar-H, a, b, q, s, v), 10,94 (s, 1H, NH, g).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 36,25 (CH<sub>2</sub>, n), 41,36 (CH<sub>2</sub>, e), 110,64 (CH=C, j), 120,27 (CH-Ar, s), 120,43 (CH-Ar, b), 123,38 (C4, C=C, i), 125,21 (CH-Ar, x), 125,55 (CH-Ar, p), 125,93 (CH-Ar, l), 126,87 (CH-Ar, r), 127,27 (CH-Ar, v), 128,87 (CH-Ar, q), 131,16 (CH-Ar, a), 131,21 (C4, C=C, c), 134,78 (C4, Ar, k), 140,42 (C4, C=C, u), 141,64 (C4, C=C, t), 143,51 (C4, C=C, o), 143,60 (C4, C=C, m), 153,76 (C4, C=O, f), 163,09 (C4, C=O, h), 166,48 (C4, C=O, d).

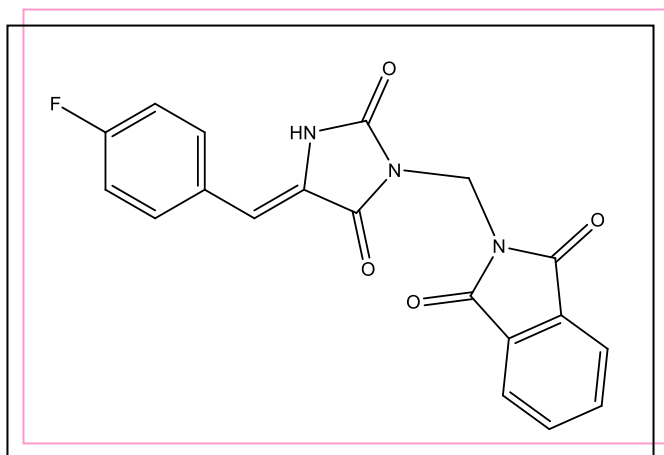
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3219 (N-H), 3083, 3019 (CH-Ar), 1781, 1760, 1727, 1714 (C=O), 1465 (CH<sub>2</sub>), 1347, 1338 (C-N).

**EM**

m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 435,12. Encontrado: 435,17.

**2-((4-(4-fluorobenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-7)**



**FM:** C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

**PM:** 365,08 g/mol

**PF:** 243.8°C

**Rdt:** 42%

**Cor:** Branco

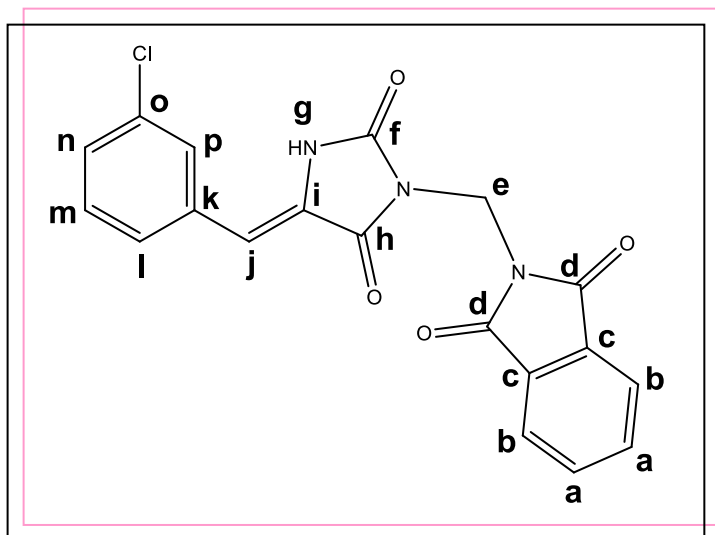
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3449 (N-H), 3147, 3123, 3061, 3000 (CH-Ar), 1768, 1719 (C=O), 1384 (C-N), 1025 (F-C-Ar), 830 (*p*-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 365,08. Encontrado: 365,73.

**2-((4-(3-clorobenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-9)**



**FM:** C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

**PM:** 381,05 g/mol

**PF:** 279.8°C

**Rdt:** 43%

**Cor:** Branco

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, e), 6,49 (s, 1H, CH=C, j), 7,39 (m, 2H, Ar-H, m, n), 7,56 (d, 1H, J = 8Hz, p), 7,71 (s, 1H, CH, l), 7,88 (m, 4H, Ar-H, a, b), 11,05 (s, 1H, NH, g).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 41,32 (CH<sub>2</sub>, e), 107,98 (CH=C, j), 123,38 (CH-Ar, b), 127,46 (C4, C=C, i), 128,10 (CH-Ar, p), 128,24 (CH-Ar, l), 128,62 (CH-Ar, n), 130,41 (CH-Ar, m), 131,21 (CH-Ar, a), 133,60 (C4, C=C, c), 134,78 (C4, Ar, o), 134,84 (C4, Ar, k), 153,87 (C4, C=O, f), 162,99 (C4, C=O, h), 166,45 (C4, C=O, d).

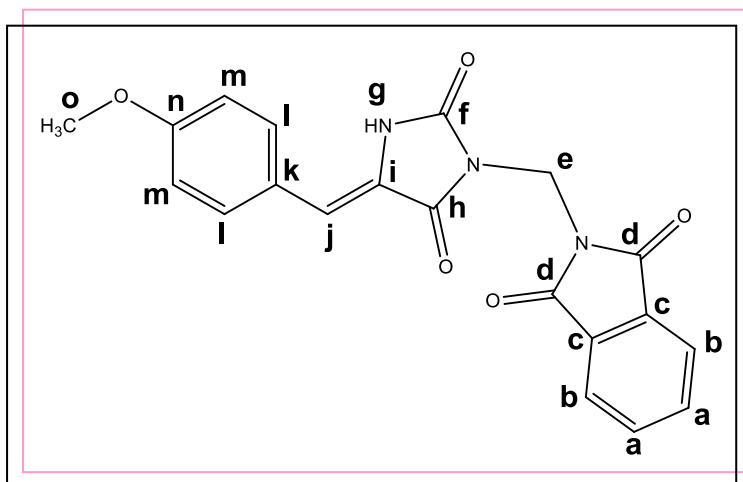
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3201 (N-H), 3006, 2918 (CH-Ar), 1780, 1763, 1731 (C=O), 1468 (CH<sub>2</sub>), 1332 (C-N), 1079 (Cl-Ar), 781, 682 (*m*-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 381,05. Encontrado: 419,73.

**2-((4-(4-metoxibenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-10)**



**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

**PM:** 377,10 g/mol

**PF:** 284.3°C

**Rdt:** 35%

**Cor:** Branco

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, o), 5,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, e), 6,49 (s, 1H, CH=C, j), 6,95 (d, 2H, CH-Ar, J = 8Hz, m), 7,60 (d, 2H, CH-Ar, J = 8Hz, l), 7,88 (m, 4H, Ar-H, a, b), 10,84 (s, 1H, NH, g).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 41,35 (CH<sub>2</sub>, e), 55,29 (CH<sub>3</sub>, o), 110,46 (CH=C, j), 114,34 (CH-Ar, m), 123,42 (C<sub>4</sub>, Ar, k), 124,15 (CH-Ar, b), 125,10 (C<sub>4</sub>, C=C, i), 131,23 (CH-Ar, l), 131,34 (CH-Ar, a), 134,83 (C<sub>4</sub>, C=C, c), 153,75 (C<sub>4</sub>, C=O, f), 159,71 (C<sub>4</sub>, Ar, n), 163,16 (C<sub>4</sub>, C=O, h), 166,54 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

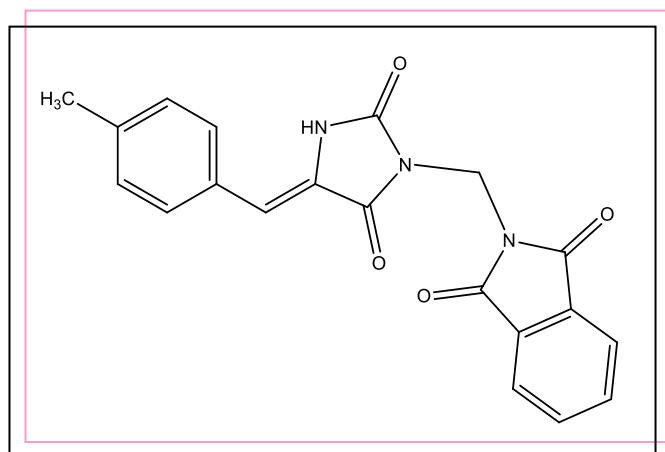
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3236 (N-H), 3066, 2998, 2961, 2934 (CH-Ar), 1780, 1766, 1725, 1704 (C=O), 1464 (CH<sub>2</sub>), 1351 (C-N), 1257 (C-O), 833 (*p*-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 377,10. Encontrado: 376,79.

**2-((4-(4-metilbenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-11)**

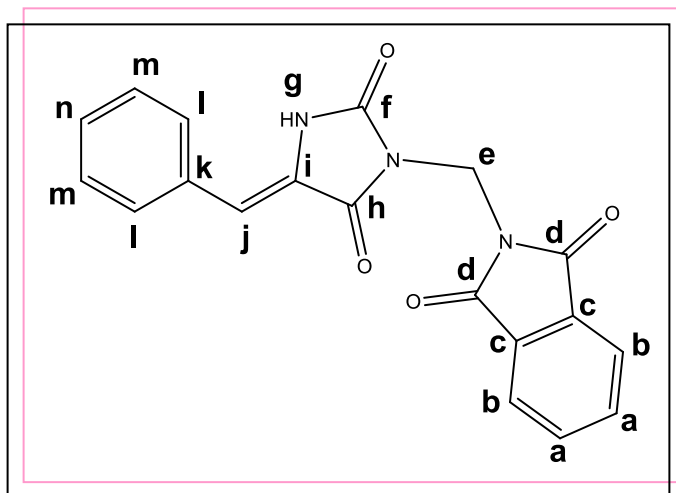


**FM:** C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
**PM:** 361,35 g/mol  
**PF:** 210.7°C  
**Rdt:** 17%  
**Cor:** Branco

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3477, 3436 (N-H), 3291, 3209 (CH-Ar), 1781, 1771, 1737, 1717 (C=O), 1461 (CH<sub>2</sub>), 1361 (CH<sub>3</sub>), 763, 714 (aromático monossustituído).

**2-((4-benzilideno-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-12)**



**FM:** C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
**PM:** 347,09 g/mol  
**PF:** 256.7°C  
**Rdt:** 20%  
**Cor:** Branco

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, e), 6,51 (s, 1H, CH=C, j), 7,37 (m, 3H, CH-Ar, m, n), 7,63 (d, 2H, CH-Ar, J = 8Hz, l), 7,89 (m, 4H, Ar-H, a, b).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 41,38 (CH<sub>2</sub>, e), 109,83 (CH=C, j), 123,45 (C<sub>4</sub>, C=C, i), 126,60 (CH-Ar, b), 128,64 (CH-Ar, n), 128,80 (CH-Ar, m), 129,53 (CH-Ar, l), 131,26 (CH-Ar, a), 132,76 (C<sub>4</sub>, C=C, c), 134,86 (C<sub>4</sub>, Ar, k), 154,00 (C<sub>4</sub>, C=O, f), 163,28 (C<sub>4</sub>, C=O, h), 166,56 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

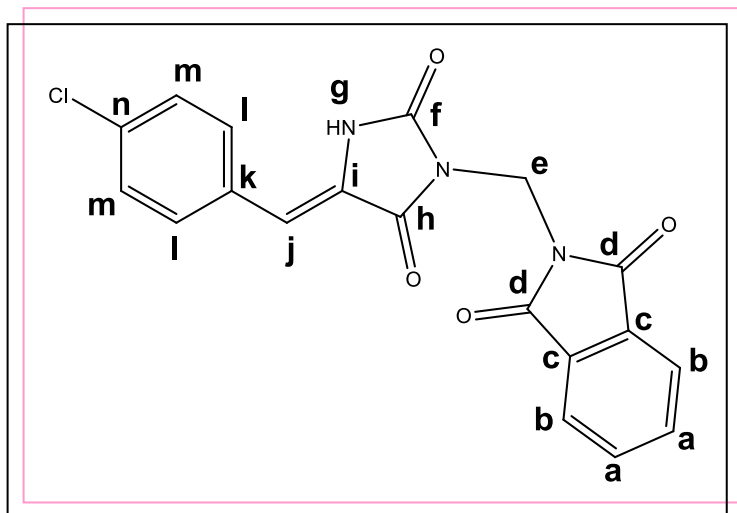
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3434 (N-H), 3052, 3002, 2915 (CH-Ar), 1781, 1767, 1725, 1708 (C=O), 1444 (CH<sub>2</sub>), 1351 (C-N), 1032 (Cl-Ar), 769, 692 (aromático monossustituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 347,09. Encontrado: 385,79.

**2-((4-(4-clorobenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-13)**



**FM:** C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

**PM:** 381,05 g/mol

**PF:** 285.3°C

**Rdt:** 20%

**Cor:** Amarelo

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, e), 6,52 (s, 1H, CH=C, j), 7,45 (d, 2H, CH-Ar, J = 8Hz, m), 7,65 (d, 2H, CH-Ar, J = 8Hz, l), 7,89 (m, 4H, Ar-H, a, b), 10,96 (s, 1H, NH, g).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 41,35 (CH<sub>2</sub>, e), 108,50 (CH=C, j), 123,43 (CH-Ar, b), 126,74 (C<sub>4</sub>, C=C, i), 128,77 (CH-Ar, l), 131,19 (CH-Ar, m), 131,24 (C<sub>4</sub>, Ar, k), 131,62 (CH-Ar, a), 133,12 (C<sub>4</sub>, C=C, c), 153,82 (C<sub>4</sub>, C=O, f), 163,02 (C<sub>4</sub>, C=O, h), 166,51 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

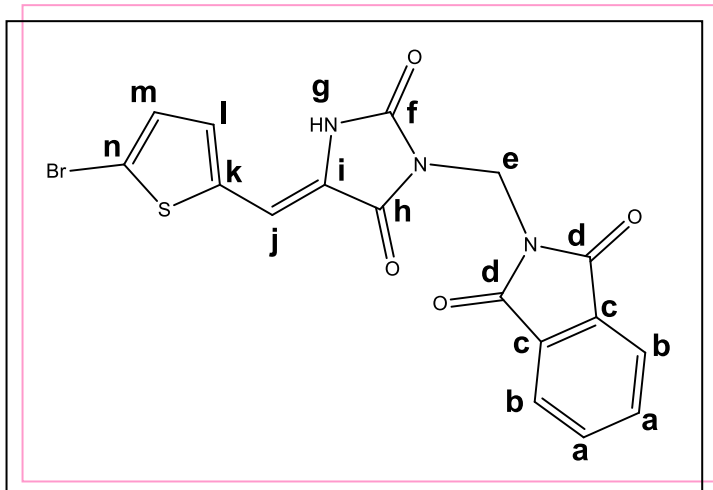
**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3250 (N-H), 3104, 3066 (CH-Ar), 1763, 1727 (C=O), 1466 (CH<sub>2</sub>), 1344 (C-N), 1089 (Cl-Ar), 824 (p-substituído).

**EM**

m/z calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 381,05. Encontrado: 419,73.

**2-((4-((5-bromotiofen-2-il)metileno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil) isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-16)**



**FM:** C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

**PM:** 430,96 g/mol

**PF:** 244.9°C

**Rdt:** 8%

**Cor:** Marrom

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, e), 6,65 (s, 1H, CH=C, j), 7,30 (d, 1H, CH-Ar, J = 4Hz, m), 7,42 (d, 1H, CH-Ar, J = 4Hz, l), 7,89 (m, 4H, Ar-H, a, b), 10,74 (s, 1H, NH, g).

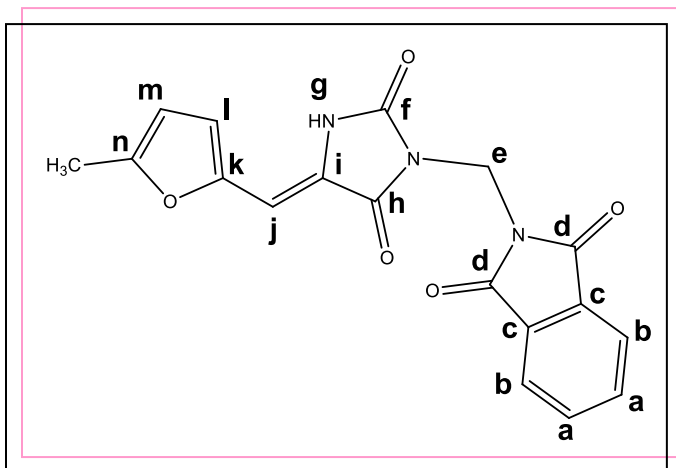
**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 41,38 (CH<sub>2</sub>, e), 102,11 (CH=C, j), 114,31 (C<sub>4</sub>, Ar, n), 123,44 (CH-Ar, b), 123,53 (C<sub>4</sub>, C=C, i), 130,21 (CH-Ar, m), 131,25 (CH-Ar, a), 131,93 (C<sub>4</sub>, C=C, c), 134,84 (CH-Ar, l), 137,77 (C<sub>4</sub>, Ar, k), 153,62 (C<sub>4</sub>, C=O, f), 162,76 (C<sub>4</sub>, C=O, h), 166,51 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3233, 3182 (N-H), 1760, 1720, 1700 (C=O), 1652 (CH-tiofeno), 1358 (C-N), 646 (Br).

**2-((4-((5-metilfuran-2-il)metileno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-17)**



**FM:** C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>  
**PM:** 351,09 g/mol  
**PF:** 210.7°C  
**Rdt:** 19%  
**Cor:** Marrom

**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, o), 5,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, e), 6,23 (d, 1H, CH-Ar, J = 4Hz, m), 6,37 (s, 1H, CH=C, j), 6,81 (d, 1H, CH-Ar, J = 4Hz, l), 7,88 (m, 4H, Ar-H, a, b), 10,54 (s, 1H, NH, g).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>)**

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,59 (CH<sub>3</sub>, o), 41,33 (CH<sub>2</sub>, e), 98,53 (C<sub>4</sub>, Ar, n), 109,15 (CH-Ar, m), 115,52 (CH=C, j), 122,57 (CH-Ar, l), 123,13 (C<sub>4</sub>, C=C, i), 123,37 (CH-Ar, b), 131,19 (CH-Ar, a), 134,77 (C<sub>4</sub>, C=C, c), 147,39 (C<sub>4</sub>, Ar, k), 155,00 (C<sub>4</sub>, C=O, f), 162,52 (C<sub>4</sub>, C=O, h), 166,47 (C<sub>4</sub>, C=O, d).

**IV**

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3250 (N-H), 1794, 1774, 1740, 1714 (C=O), 1516 (CH-furano), 1465 (CH<sub>2</sub>), 1325 (C-N).

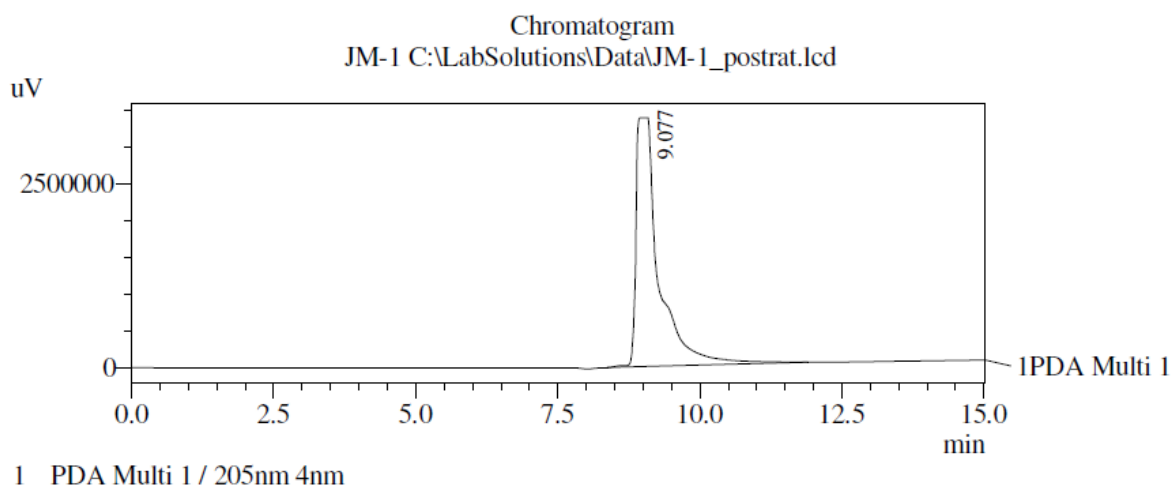
**EM**

m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 351,09. Encontrado: 389,83.

## APÊNDICE C - ESPECTROS DE CLAE, EM, RMN 1H E 13C E IV

### 5-(4-(difenilamina)benzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-1)

Figura 29. Cromatograma do LPSF/JM-1 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 9.077     | 95062449 | 3387416 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 95062449 | 3387416 | 100.000 | 100.000  |

Figura 30. Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-1 por MALDI-TOF. MM: 355,13, encontrada: 355,09

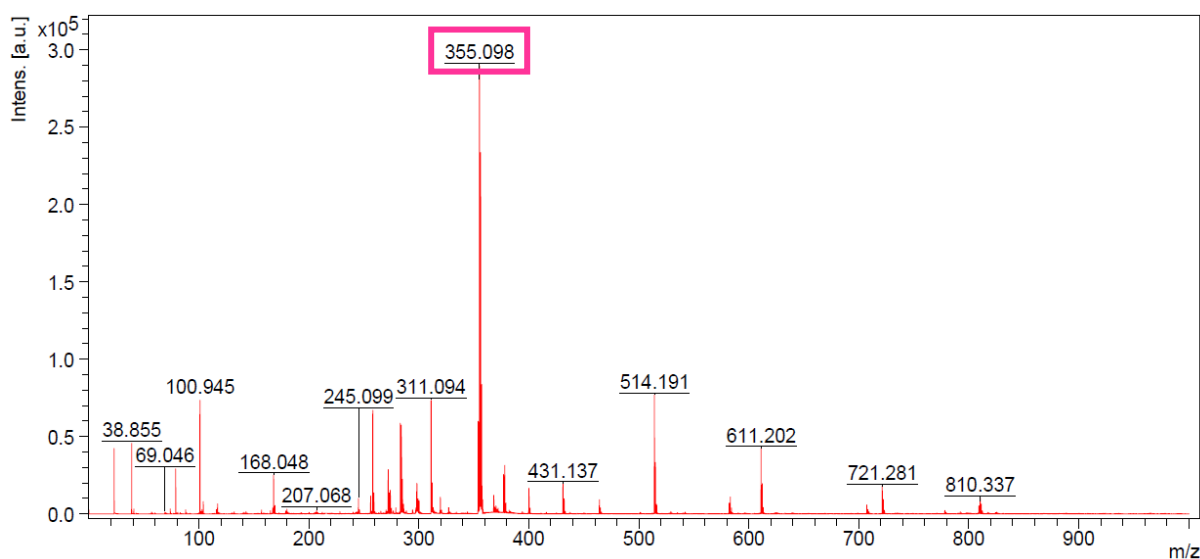


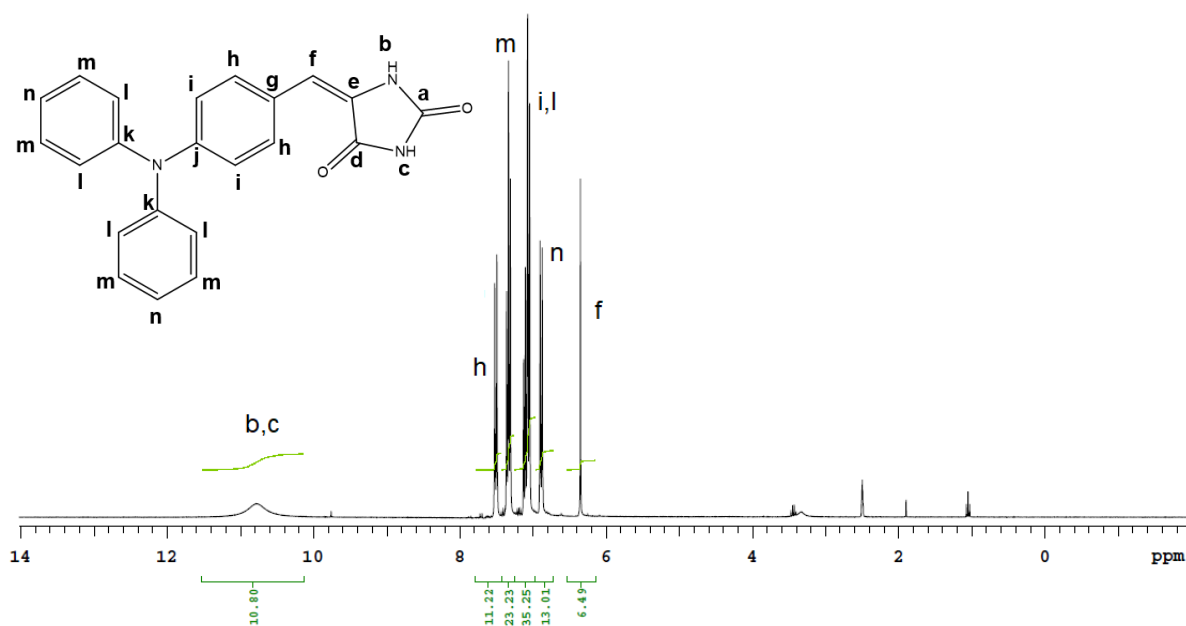
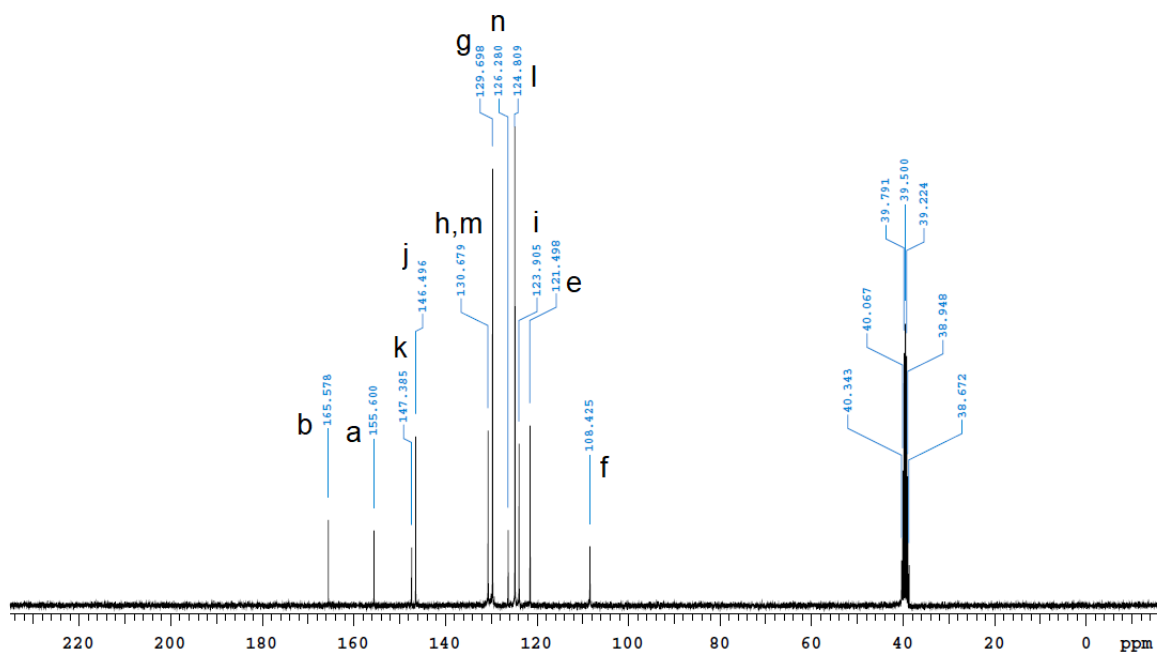
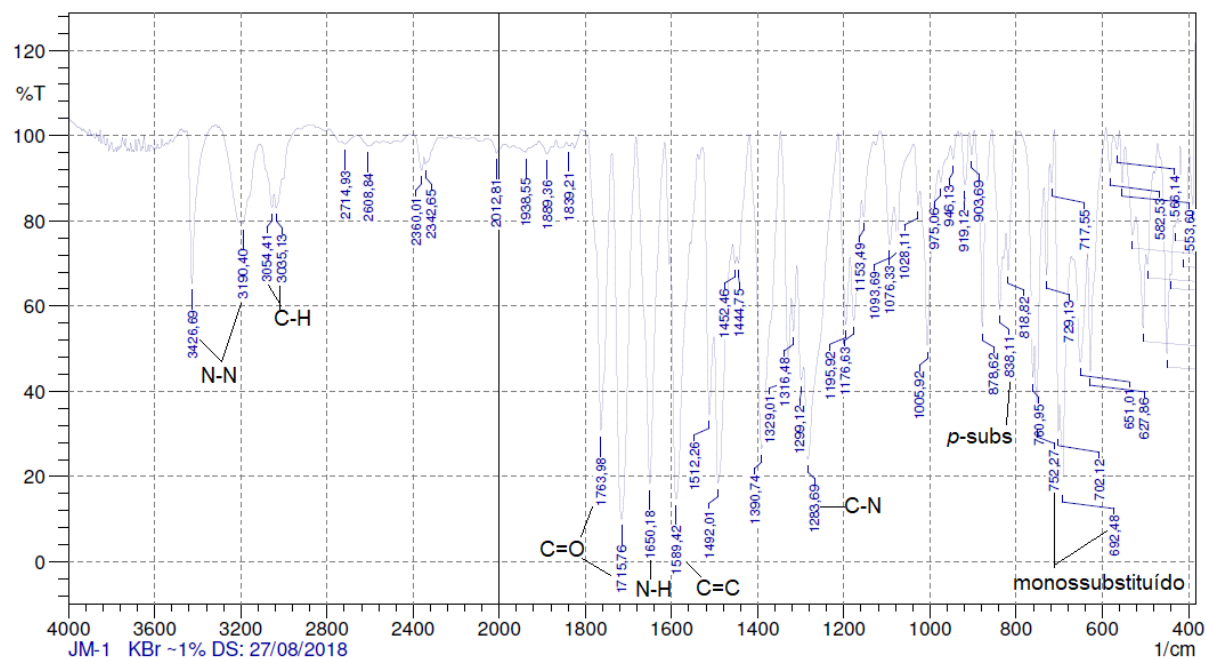
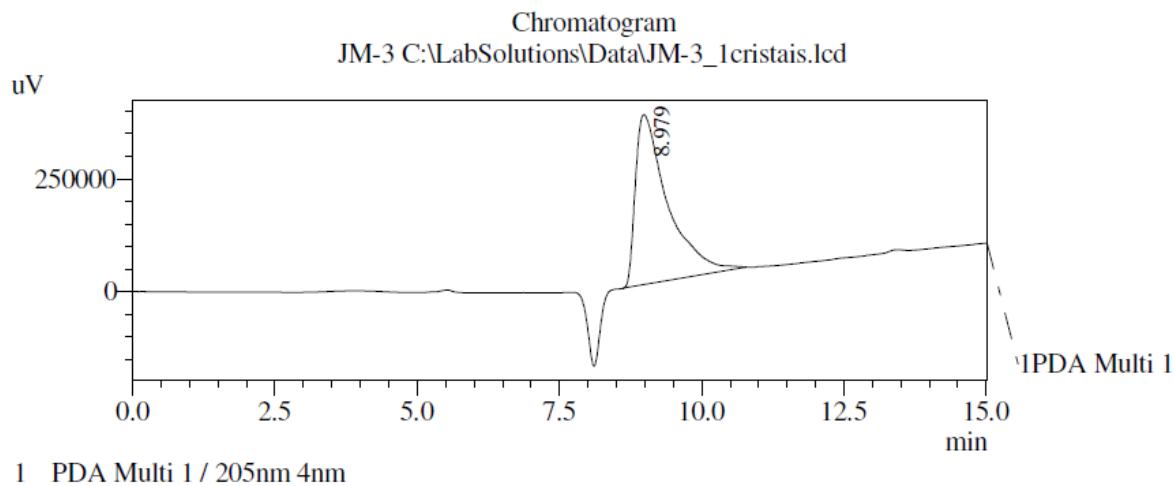
Figura 31. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-1Figura 32. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-1

Figura 33. Espectro de IR do LPSF/JM-1



### 5-((9H-fluoren-2-il)metileno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-3)

Figura 34. Cromatograma do LPSF/JM-3 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1     | 8.979     | 14840502 | 376652 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 14840502 | 376652 | 100.000 | 100.000  |

Figura 35. Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-3 por MALDI-TOF. MM: 276,09, encontrado: 276,09

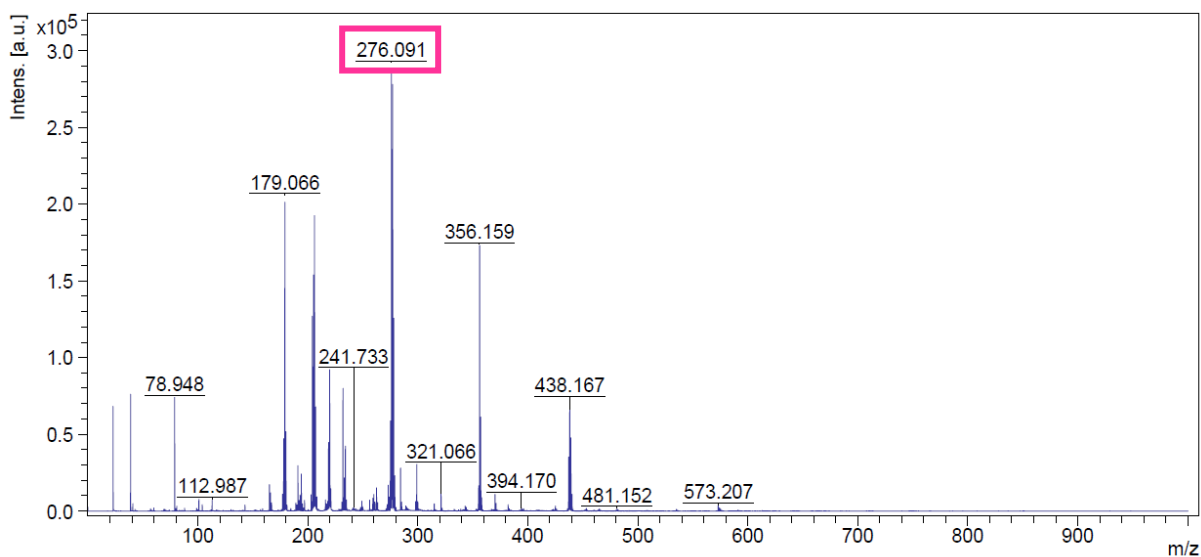


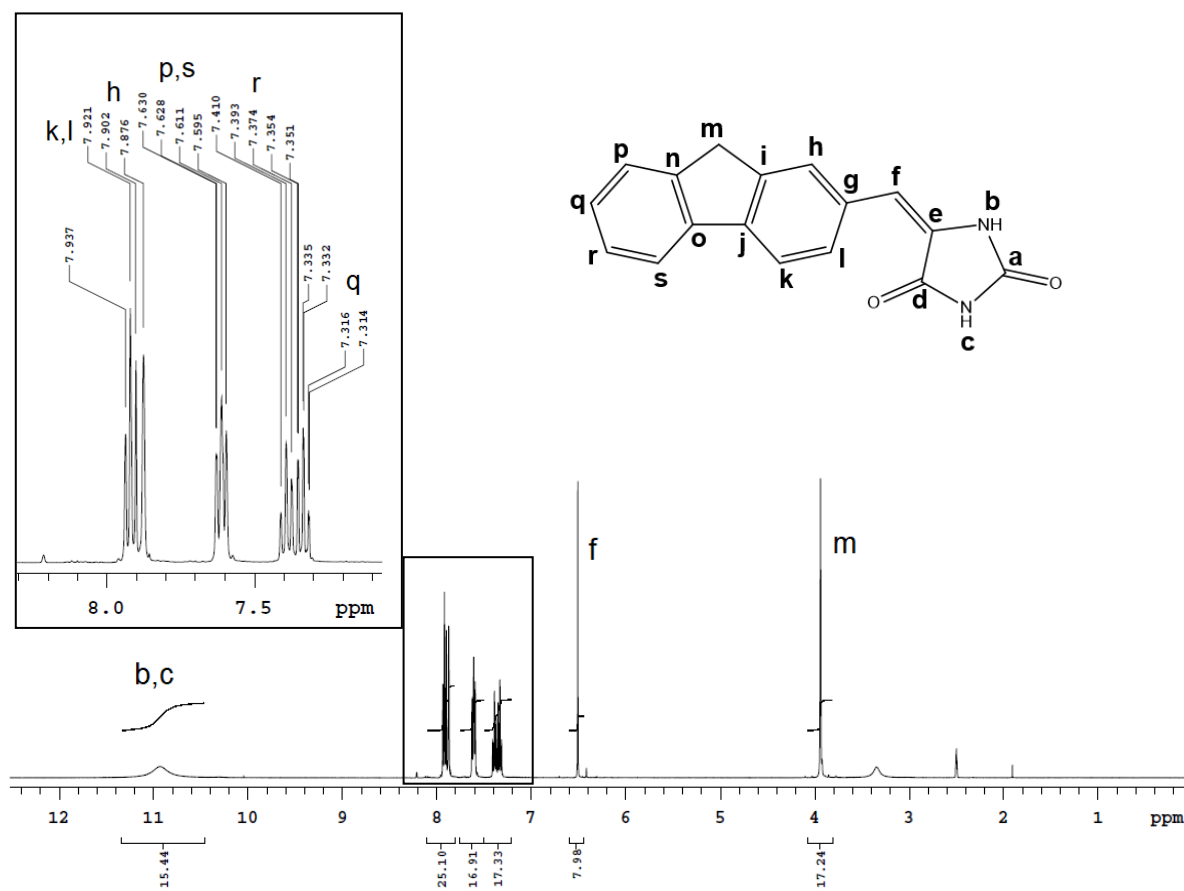
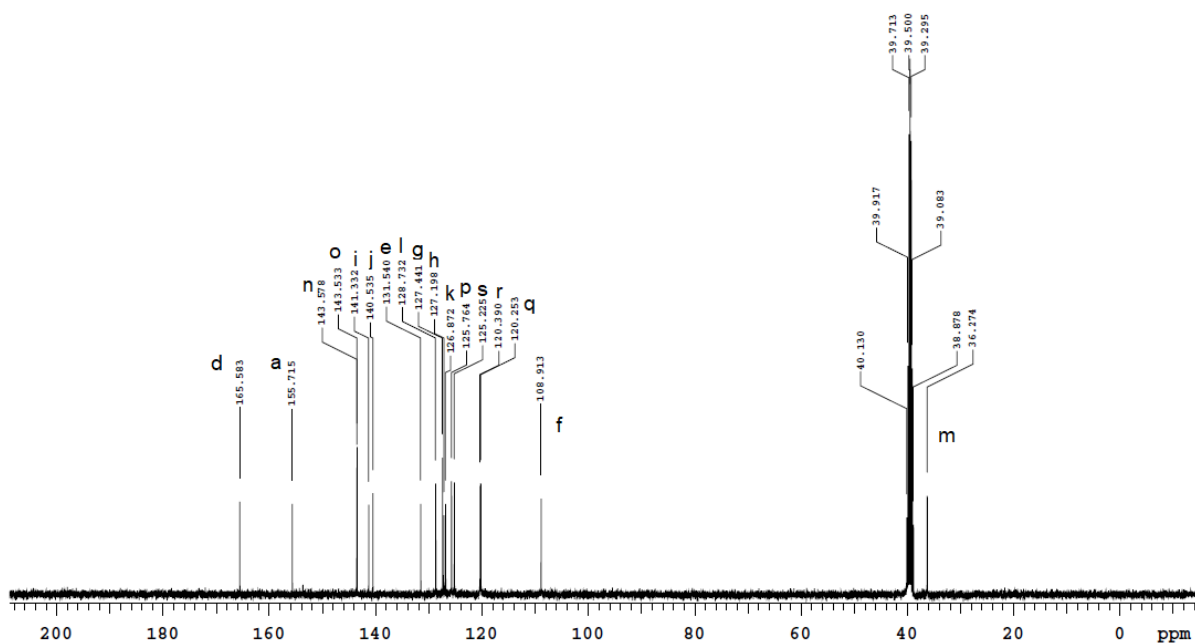
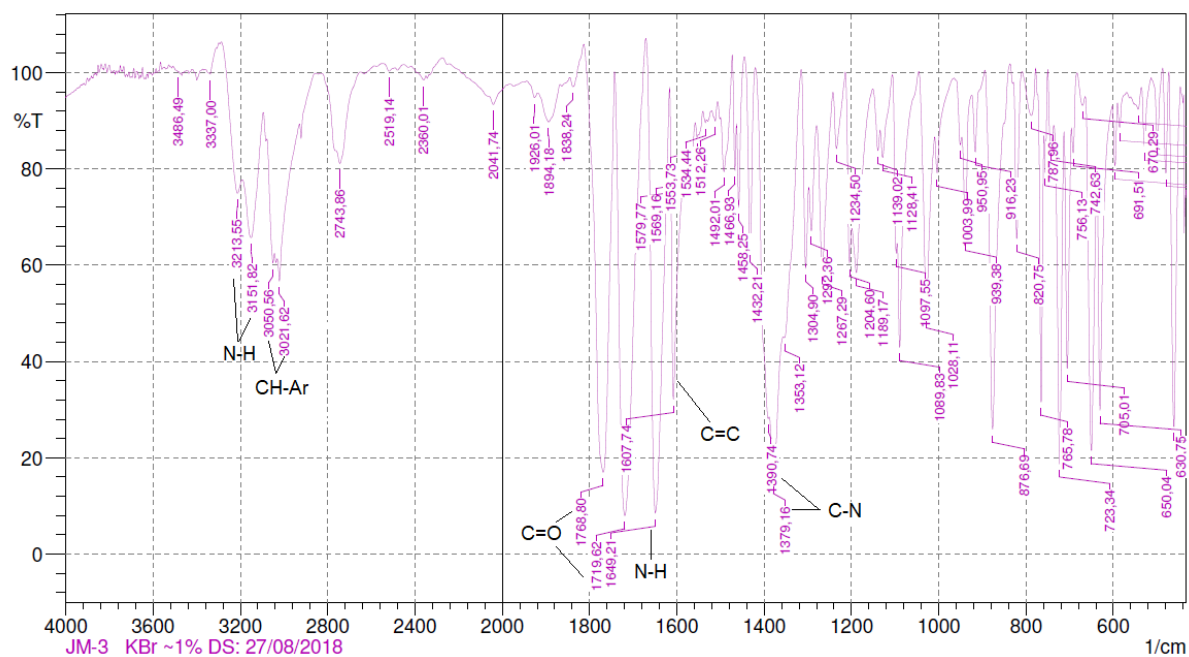
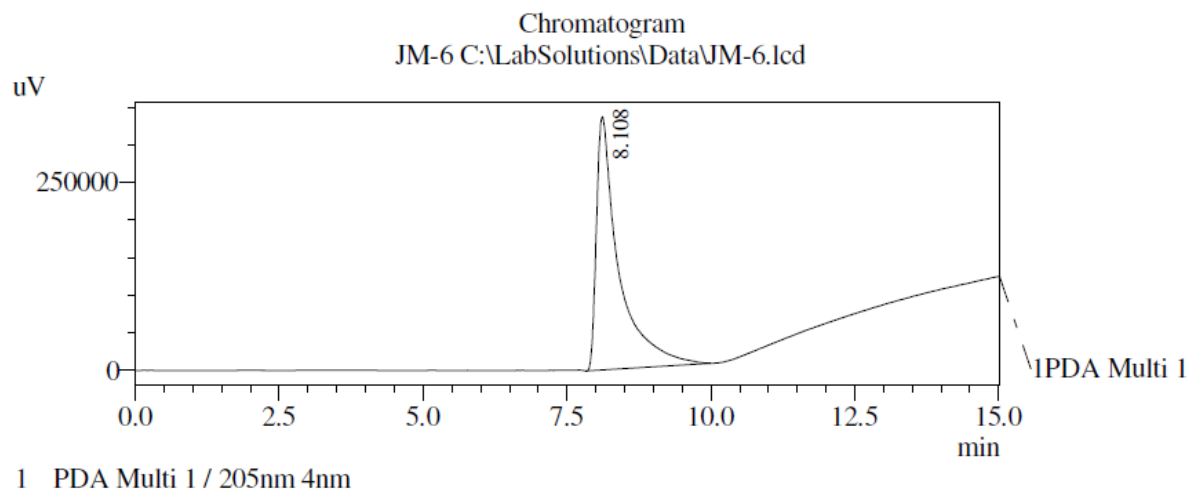
Figura 36. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-3Figura 37. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-3

Figura 38. Espectro de IR do LPSF/JM-3



**5-(4-fluorobenzylidene)imidazolidine-2,4-dione (LPSF/JM-6)**

Figura 39. Cromatograma do LPSF/JM-6 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area    | Height | Area %  | Height % |
|-------|-----------|---------|--------|---------|----------|
| 1     | 8.108     | 9119462 | 337228 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 9119462 | 337228 | 100.000 | 100.000  |

Figura 40. Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-6 por MALDI-TOF. MM: 206,05, encontrado: 207,05 (M+H)

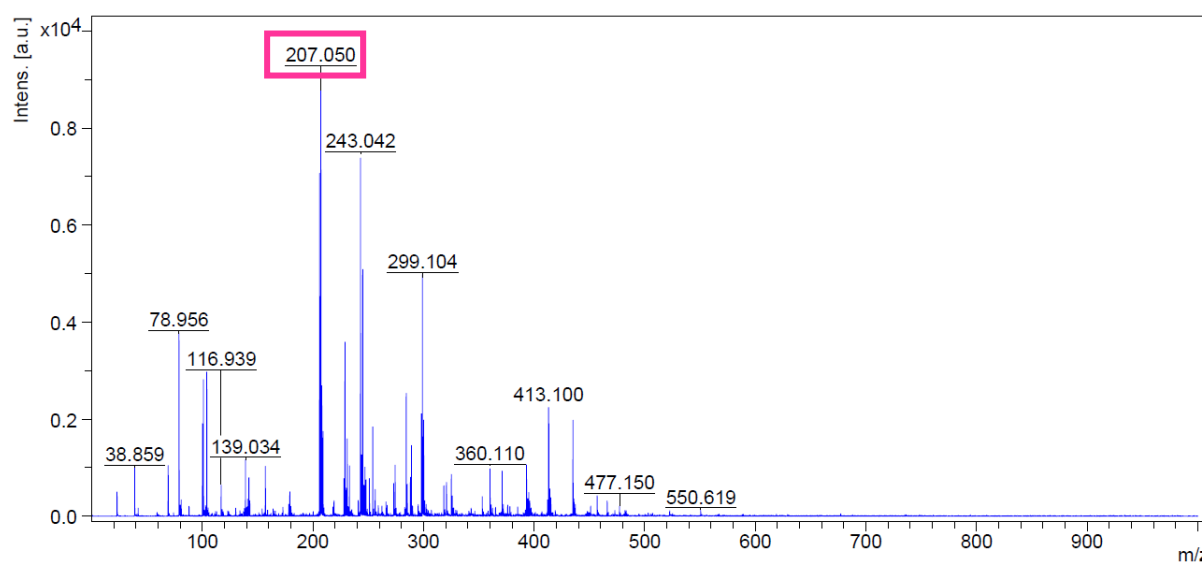


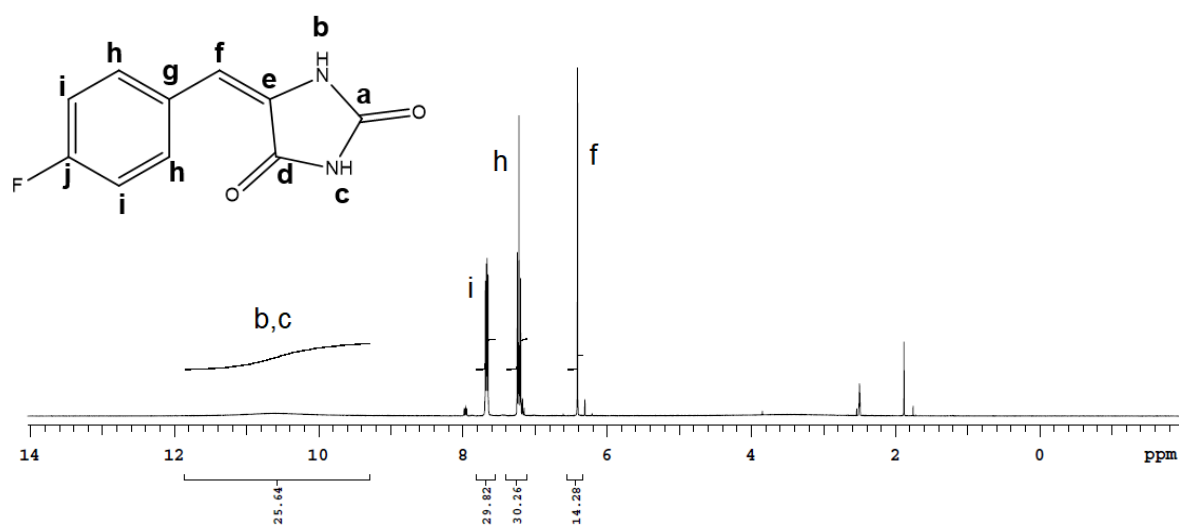
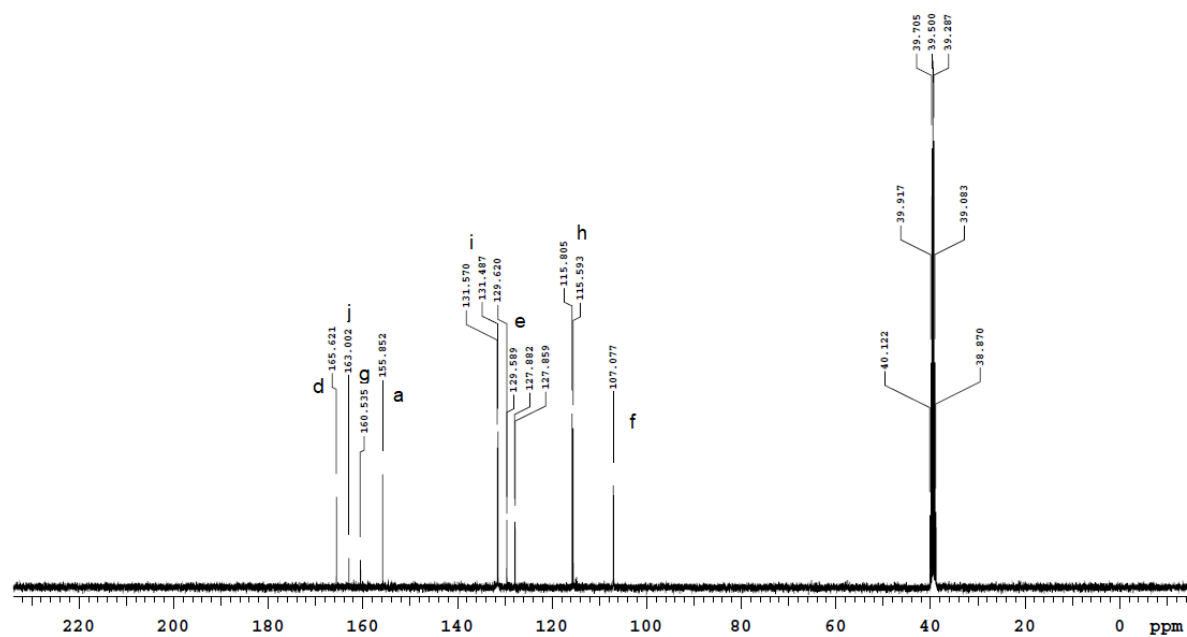
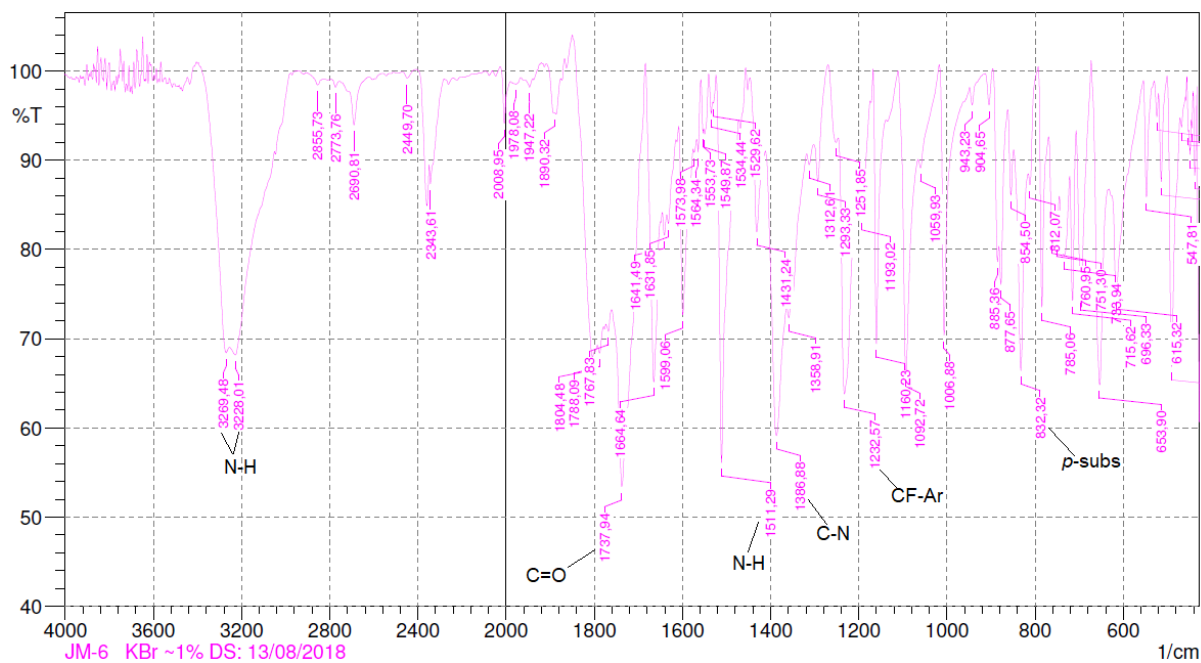
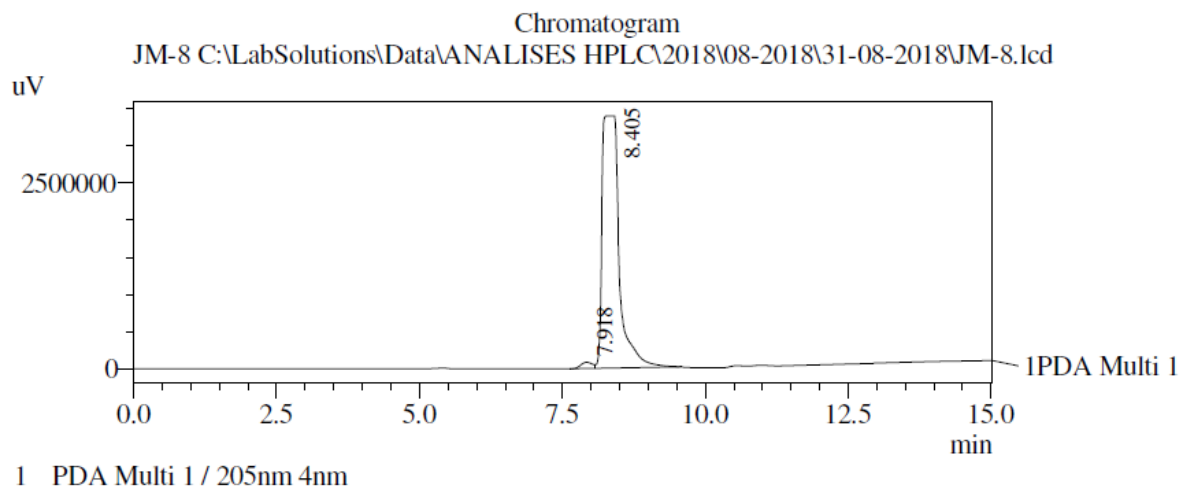
Figura 41. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-6Figura 42. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-6

Figura 43. Espectro de IR do LPSF/JM-6



**5-(3-clorobenzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-8)**

Figura 44. Cromatograma do LPSF/JM-8 por CLAE, pureza: 98%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 7.918     | 1190237  | 82515   | 1.660   | 2.371    |
| 2     | 8.405     | 70495878 | 3398074 | 98.340  | 97.629   |
| Total |           | 71686114 | 3480589 | 100.000 | 100.000  |

Figura 45. Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-8 por CG-EM. MM: 222,02, encontrado: 222

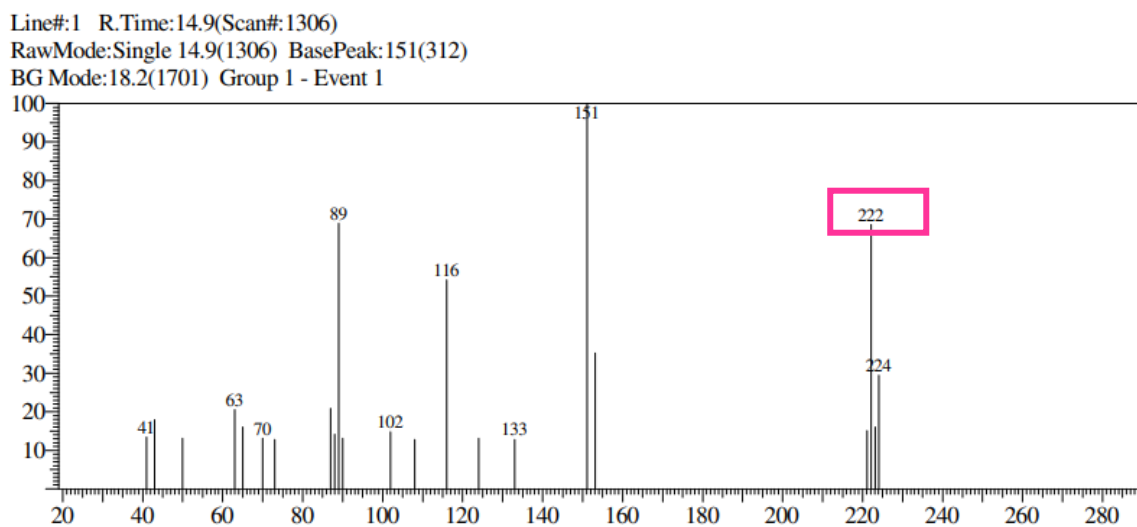


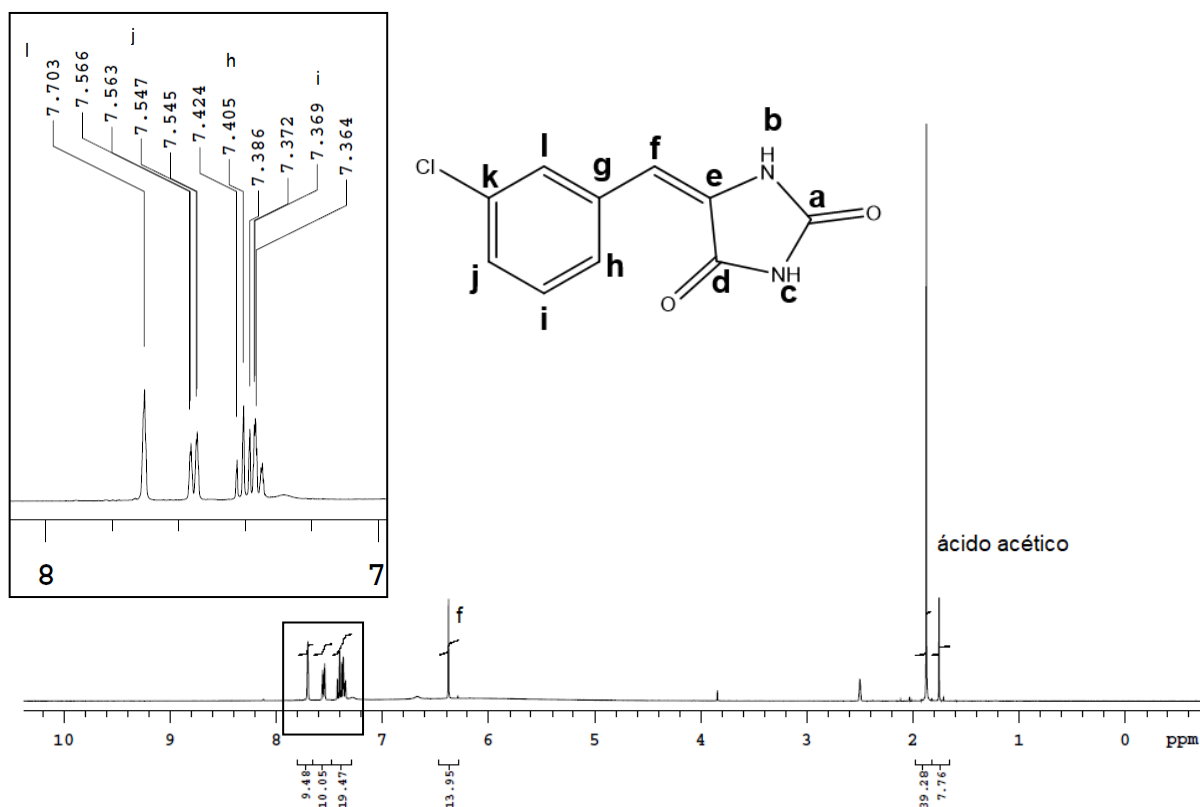
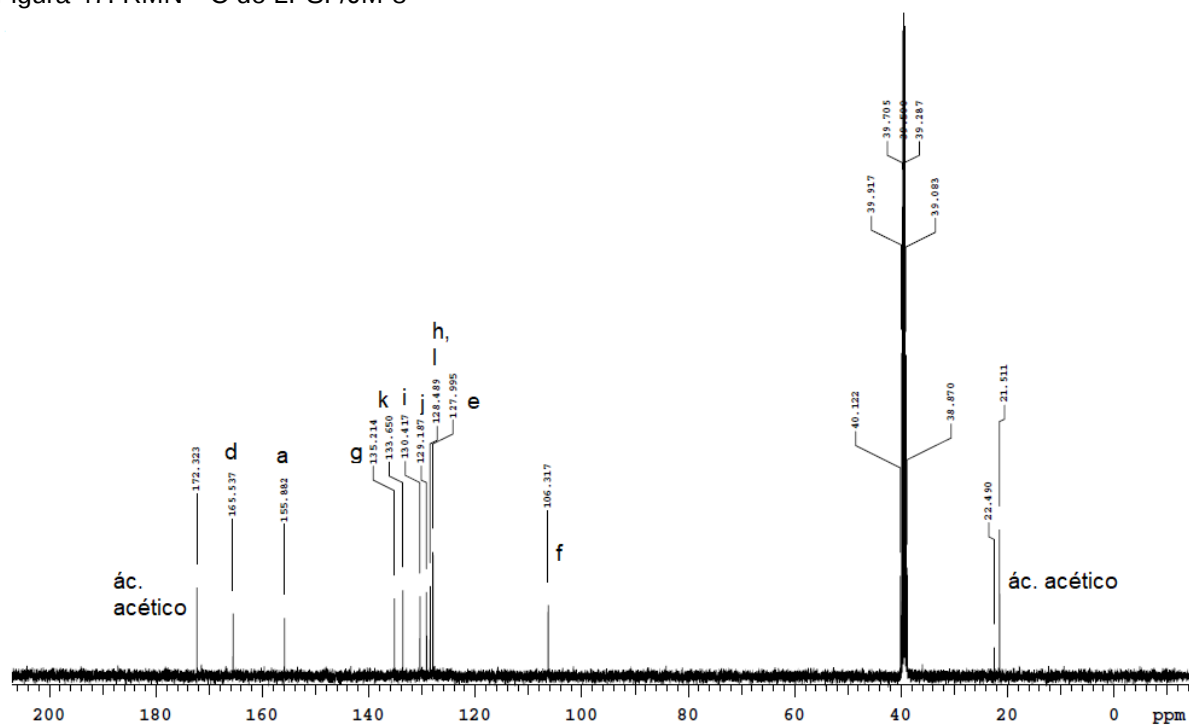
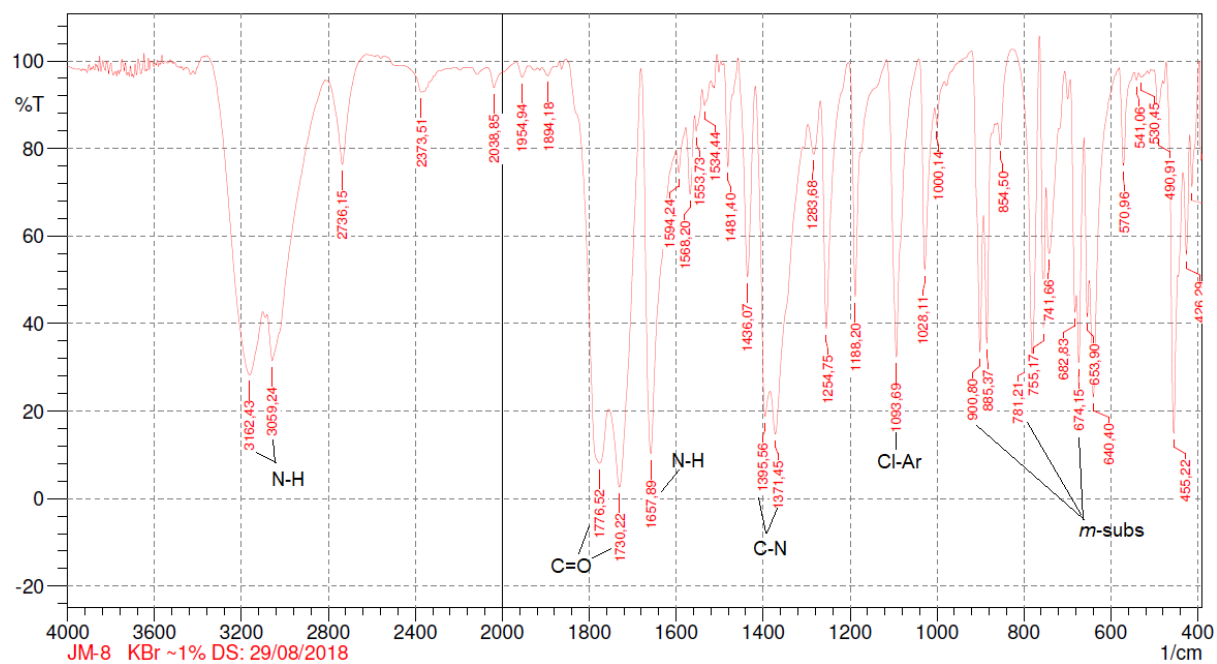
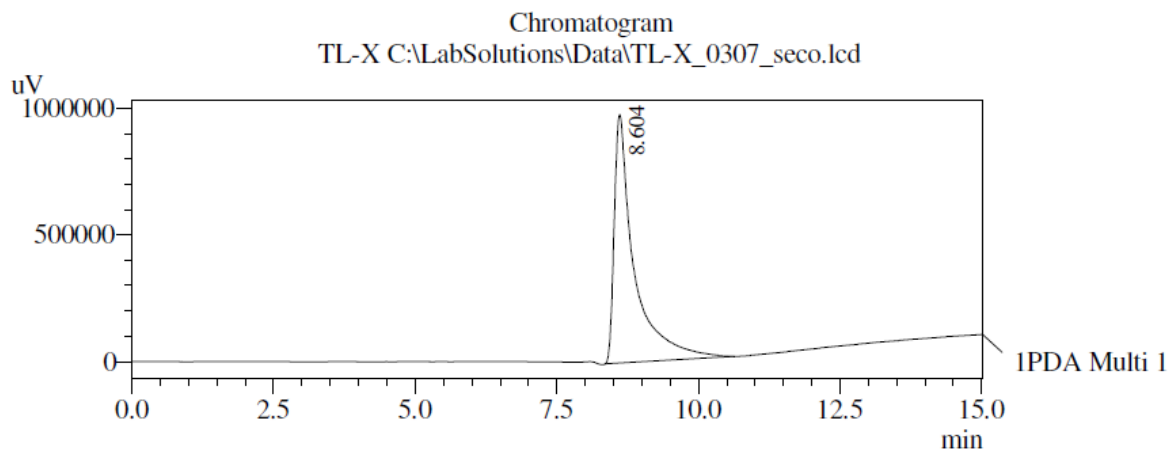
Figura 46. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-8Figura 47. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-8

Figura 48. Espectro de IR do LPSF/JM-8



**5-(4-metilbenzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-10)**

Figura 49. Cromatograma do LPSF/JM-10 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1     | 8.604     | 24185484 | 982283 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 24185484 | 982283 | 100.000 | 100.000  |

Figura 50. Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-10 por MALDI/TOF. MM: 202, 07, encontrado: 201,69

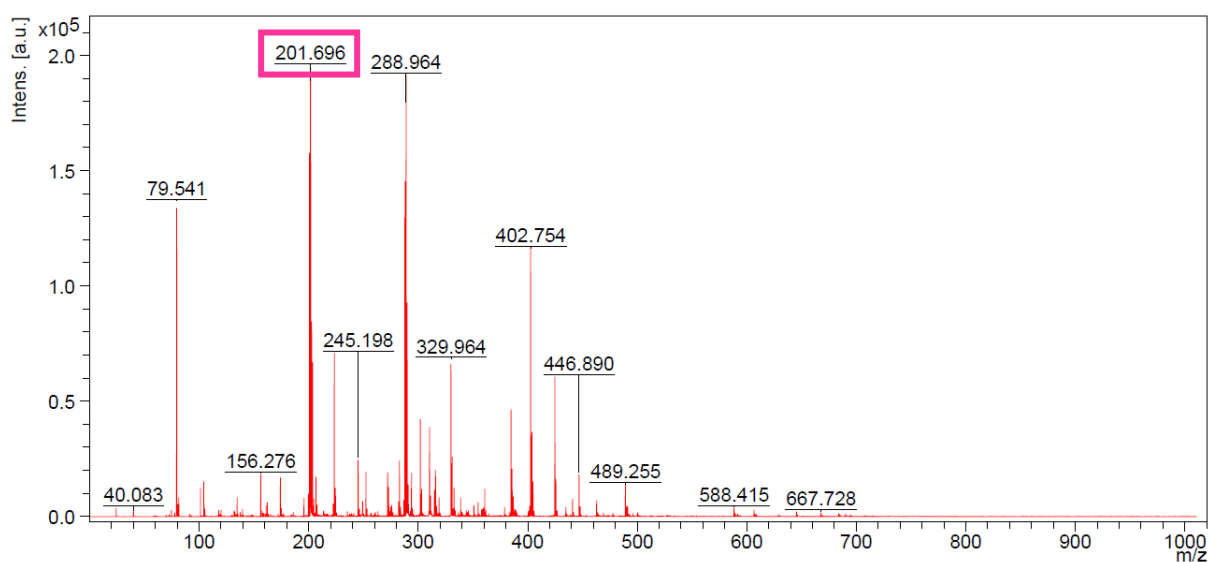


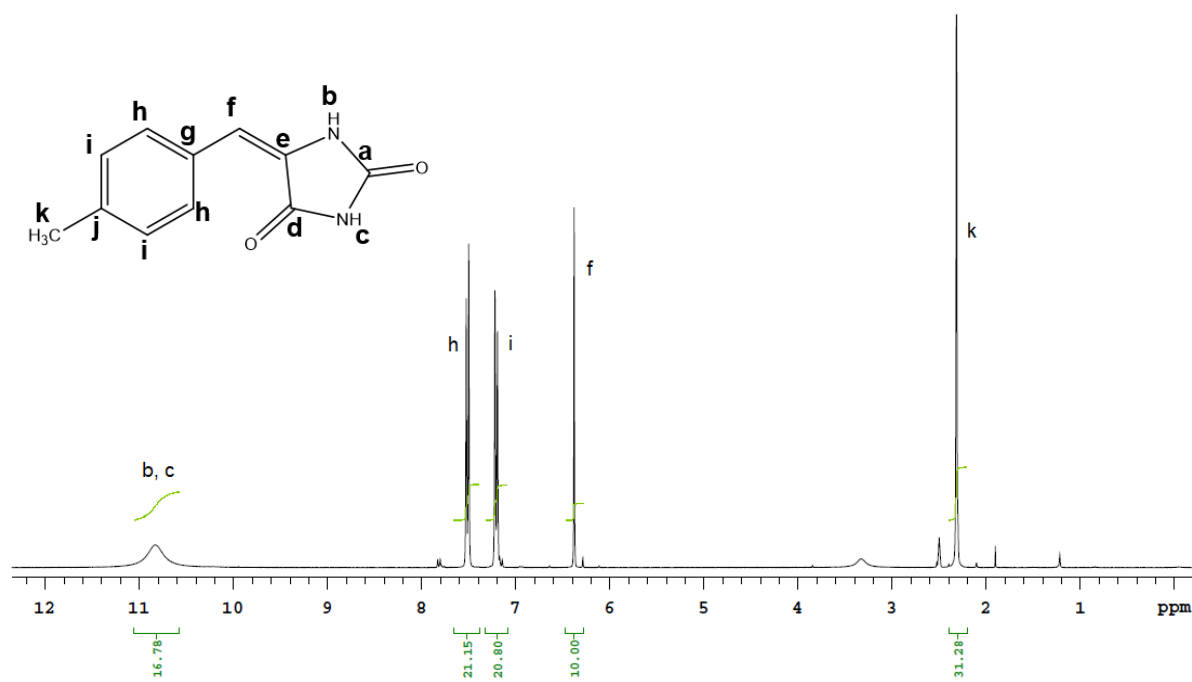
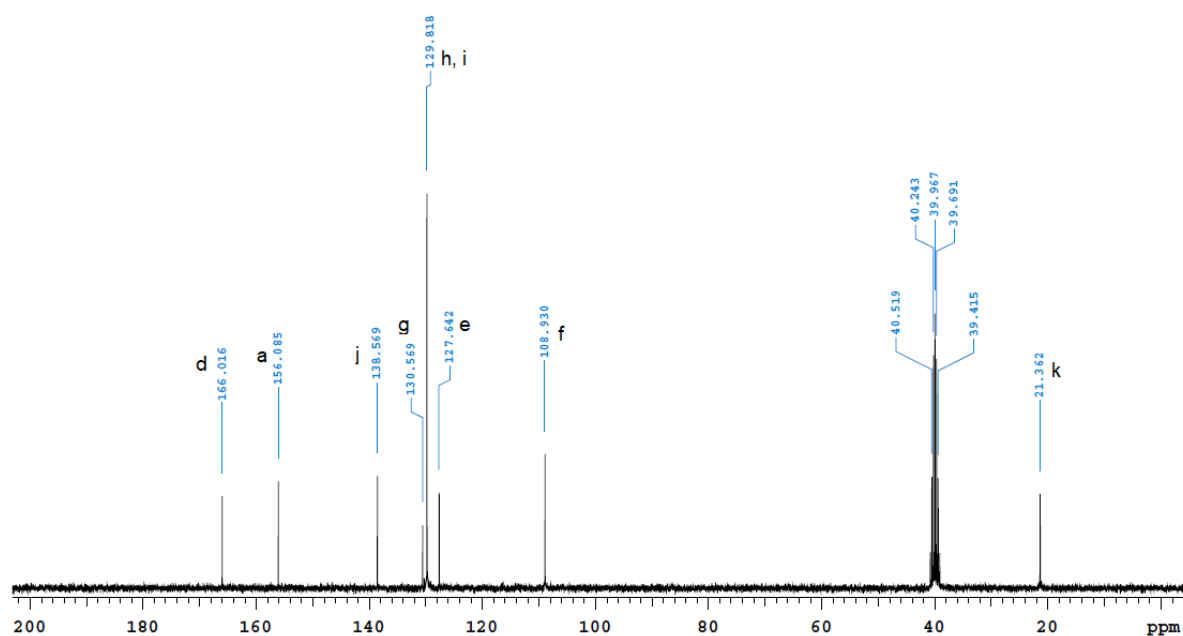
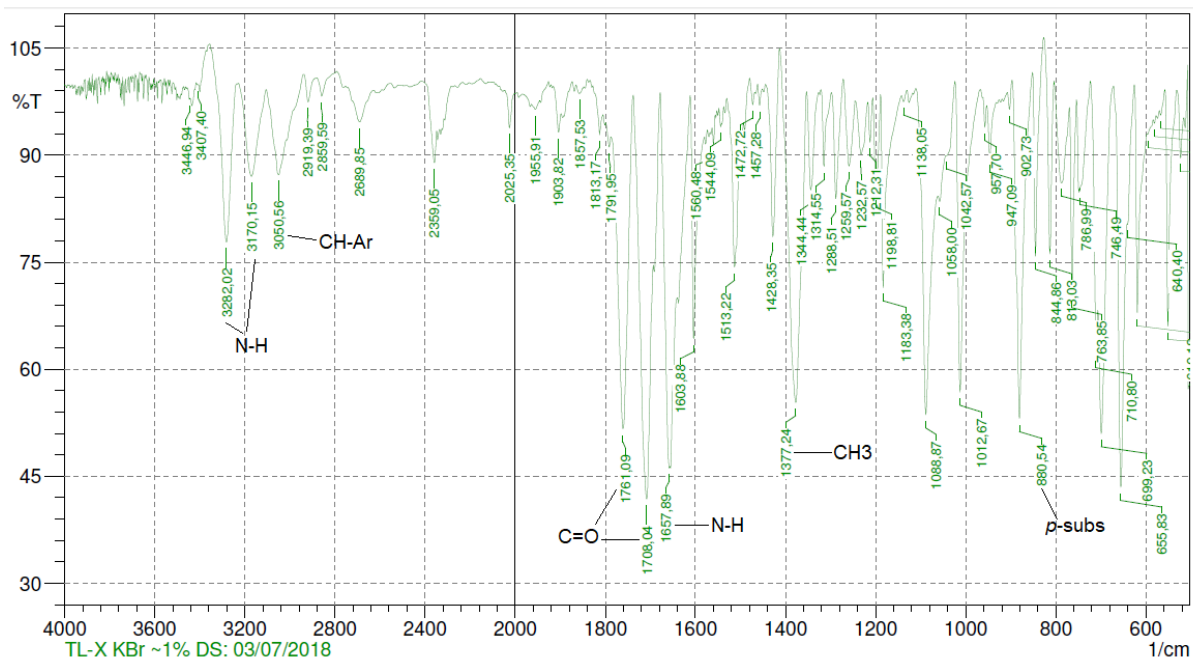
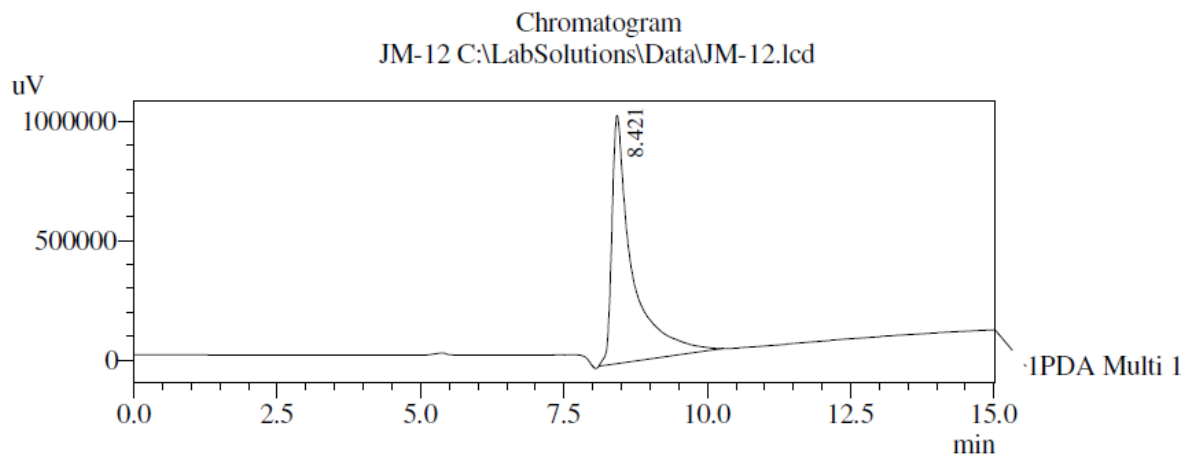
Figura 51. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-10Figura 52. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-10

Figura 53. Espectro de IR do LPSF/JM-10



### **5-(4-clorobenzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-12)**

Figura 54. Cromatograma do LPSF/JM-12 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 8.421     | 25817825 | 1040511 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 25817825 | 1040511 | 100.000 | 100.000  |

Figura 55. Espectrômetro de Massas LPSF/JM-12 por MALDI/TOF. MM: 222,02, encontrado: 223,02 (M+H)

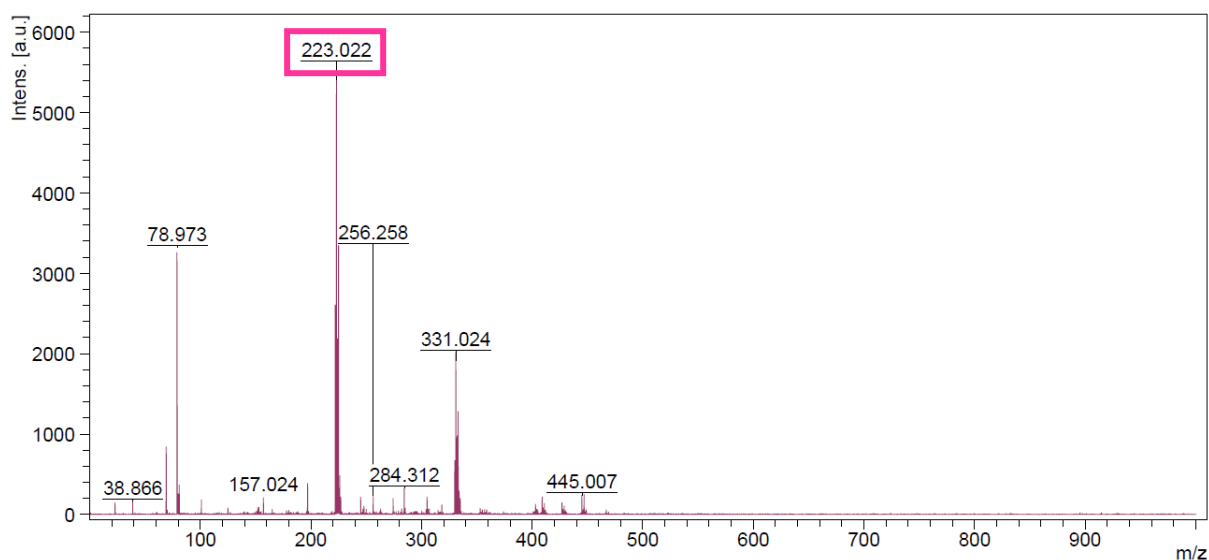


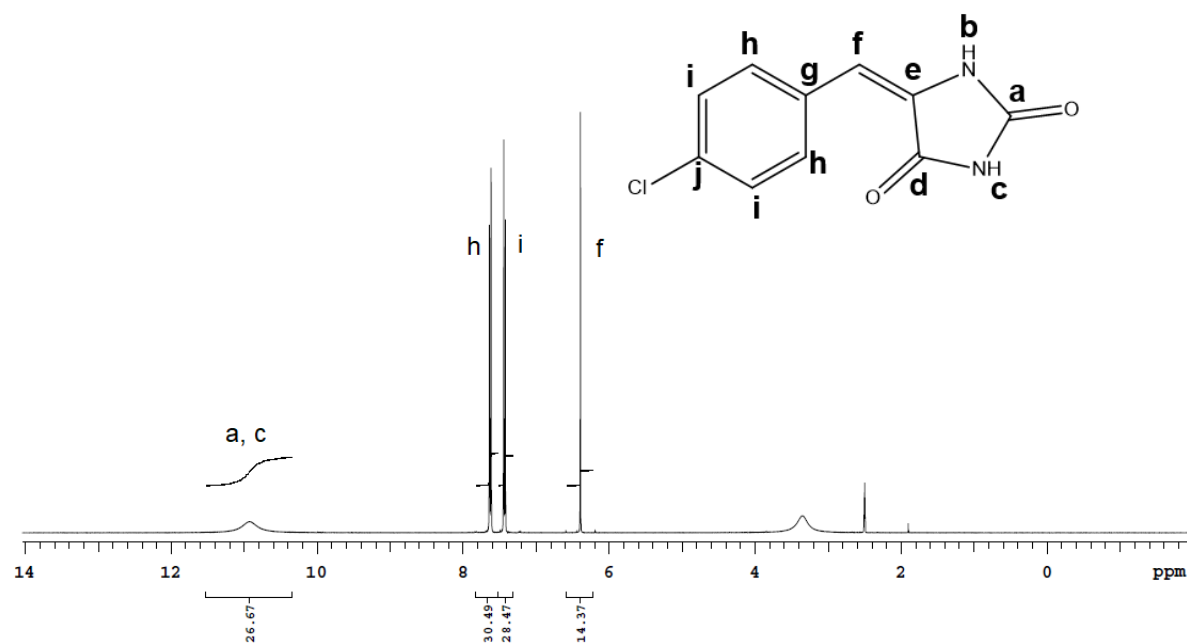
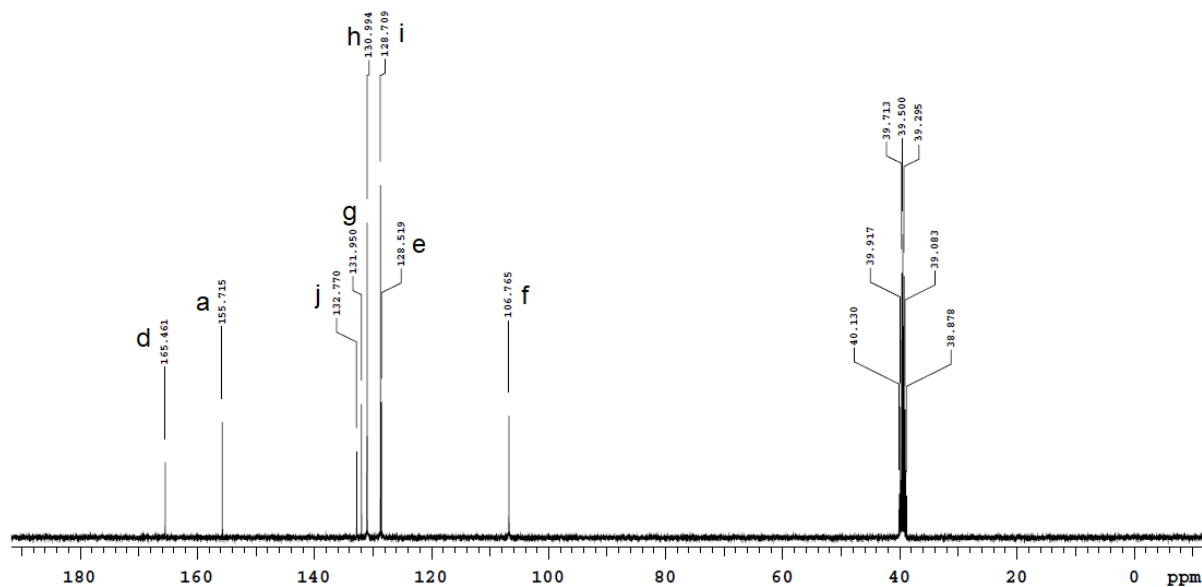
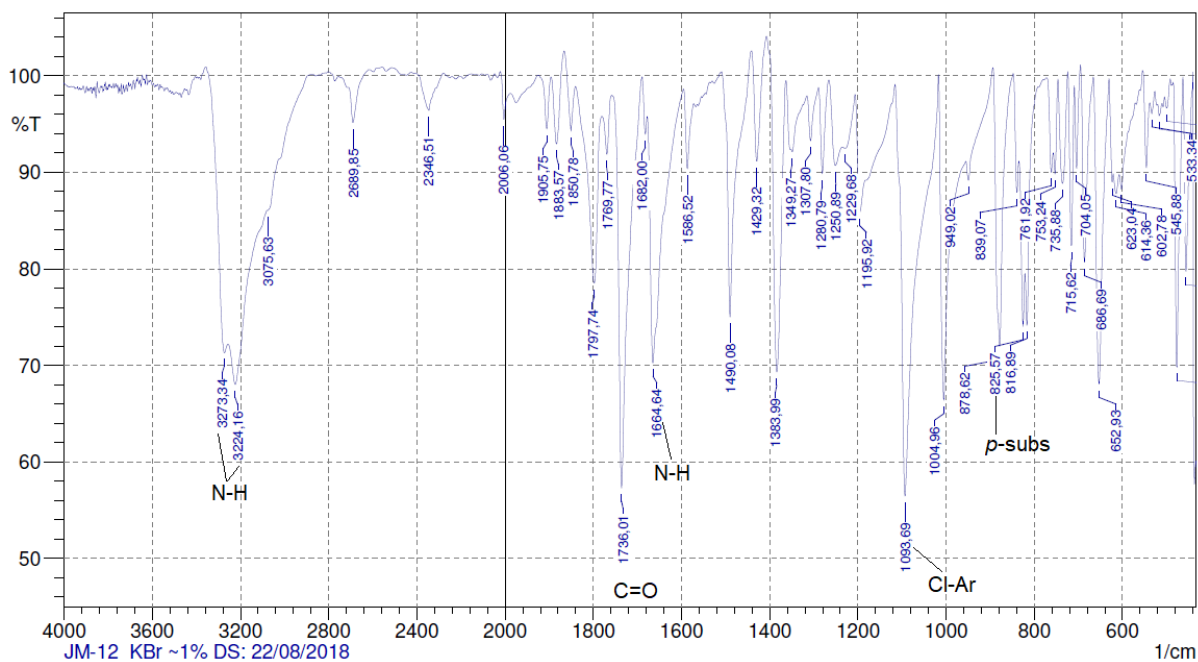
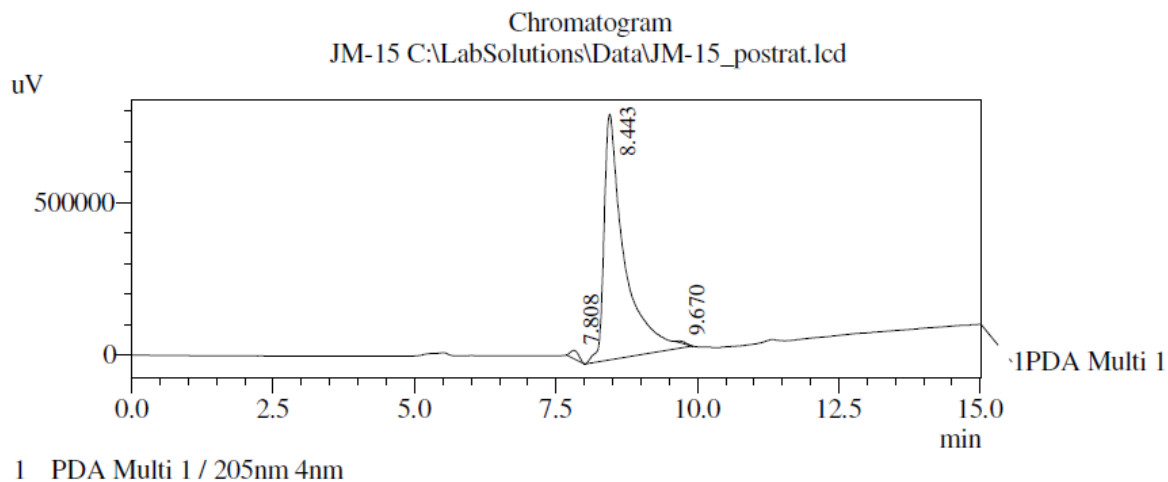
Figura 56. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-12Figura 57. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-12

Figura 58. Espectro de IR do LPSF/JM-12



### **5-((5-bromotiofen-2-il)metileno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-15)**

Figura 59. Cromatograma do LPSF/JM-15 por CLAE, pureza: 98%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1     | 7.808     | 281687   | 26923  | 1.375   | 3.211    |
| 2     | 8.443     | 20143771 | 806505 | 98.318  | 96.179   |
| 3     | 9.670     | 62973    | 5117   | 0.307   | 0.610    |
| Total |           | 20488431 | 838545 | 100.000 | 100.000  |

Figura 60. Espectrômetro de Massas LPSF/JM-15 por MALDI/TOF. MM: 271,93, encontrado: 271,91.

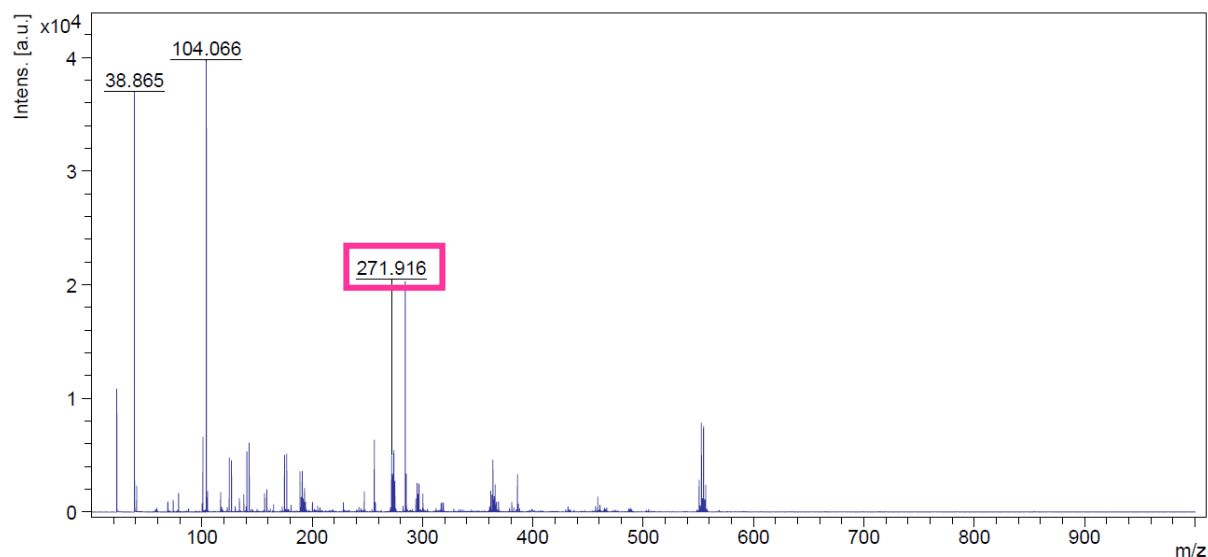


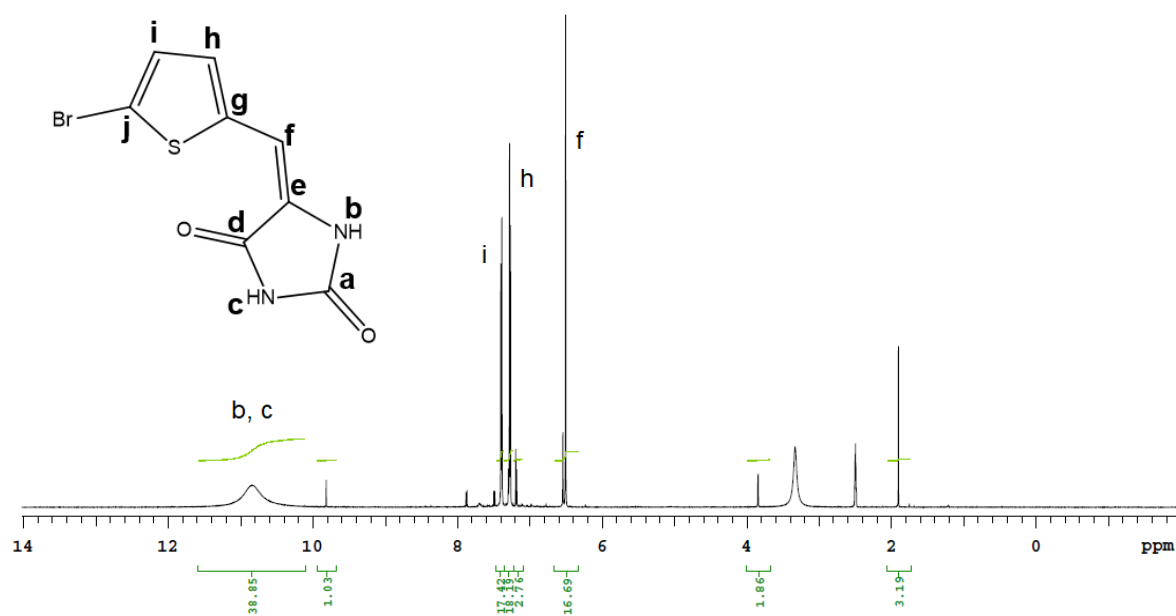
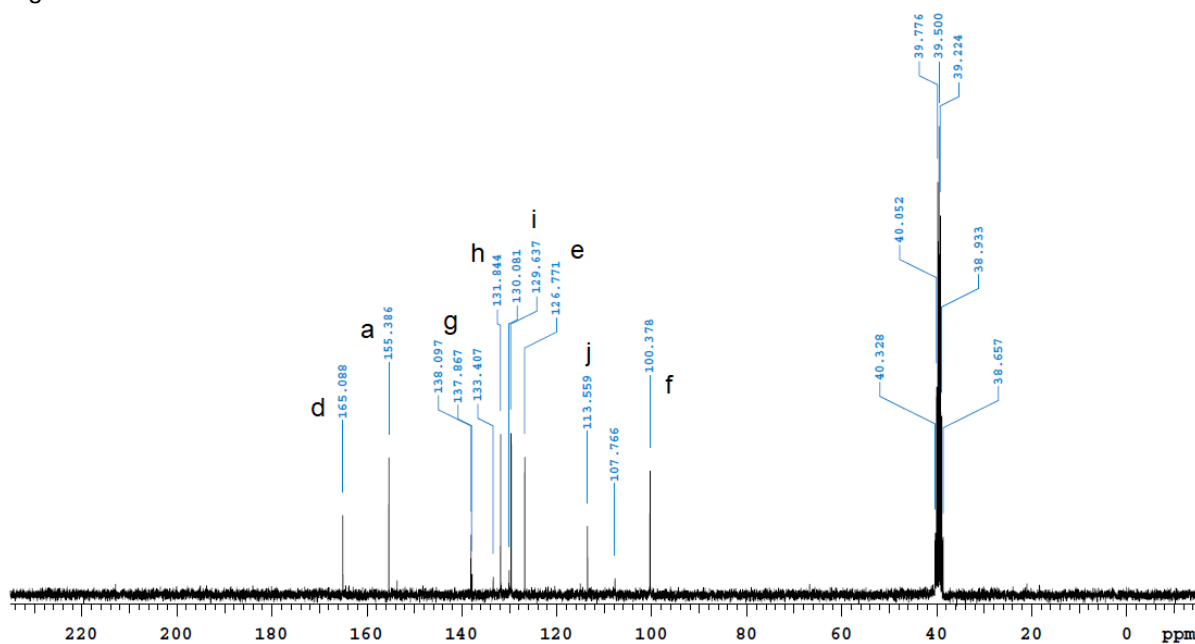
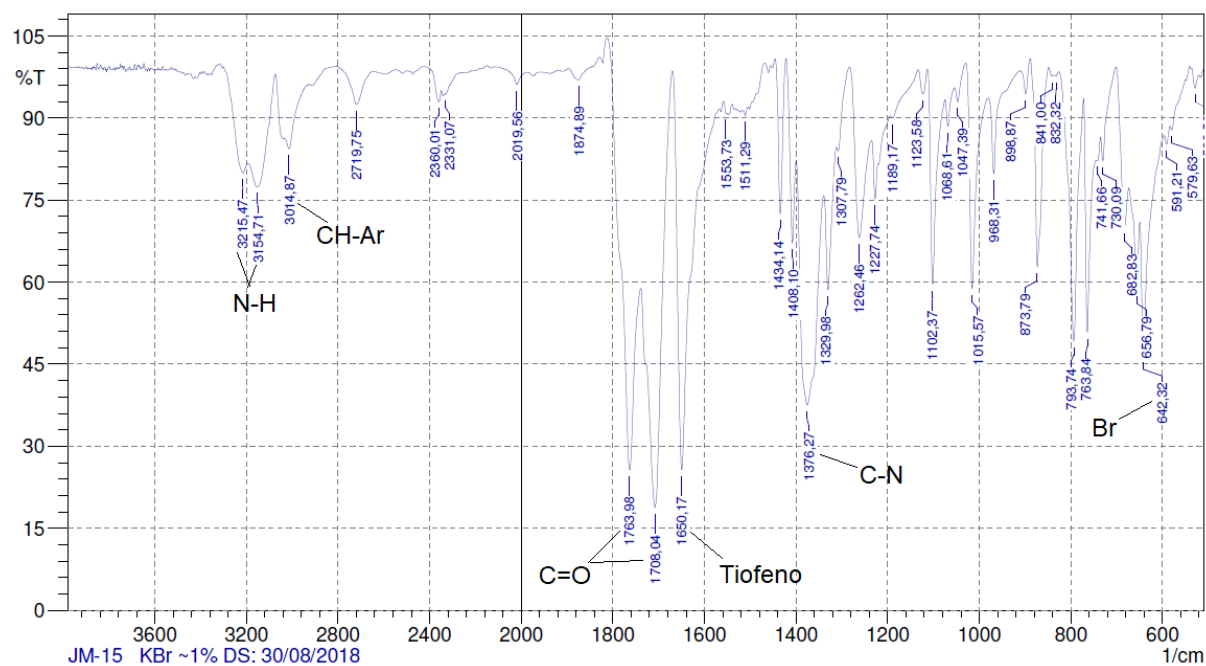
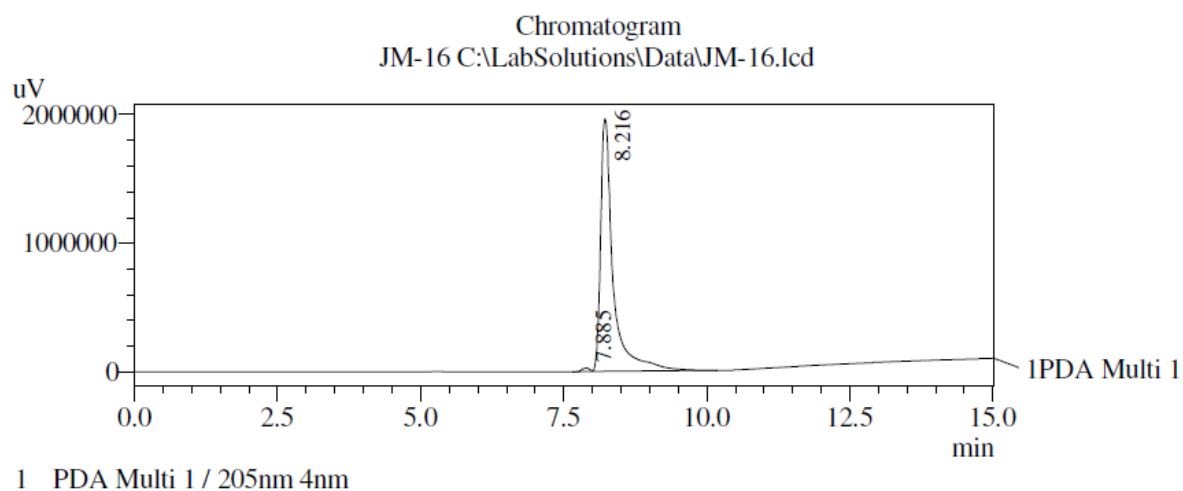
Figura 61. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-15Figura 62. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-15

Figura 63. Espectro de IR do LPSF/JM-15



**5-((5-metilfuran-2-il)metileno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-16)**

Figura 64. Cromatograma do LPSF/JM-16 por CLAE, pureza: 99%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 7.885     | 265209   | 27572   | 0.874   | 1.382    |
| 2     | 8.216     | 30069177 | 1966996 | 99.126  | 98.618   |
| Total |           | 30334386 | 1994568 | 100.000 | 100.000  |

Figura 65. Espectrômetro de Massas LPSF/JM-16 por CG-EM. MM: 192,05, encontrado: 192

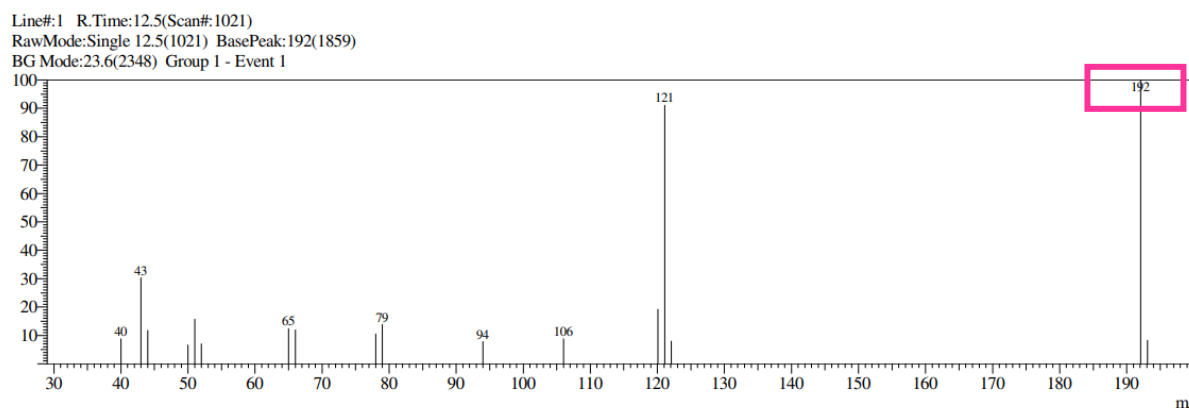


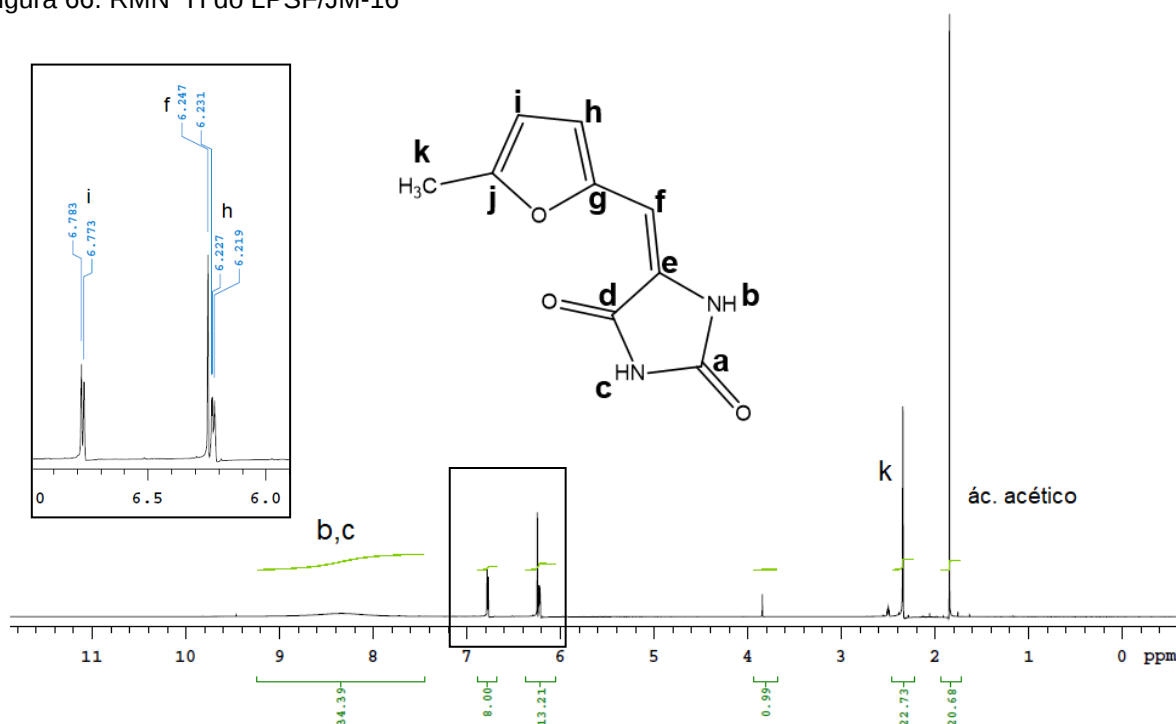
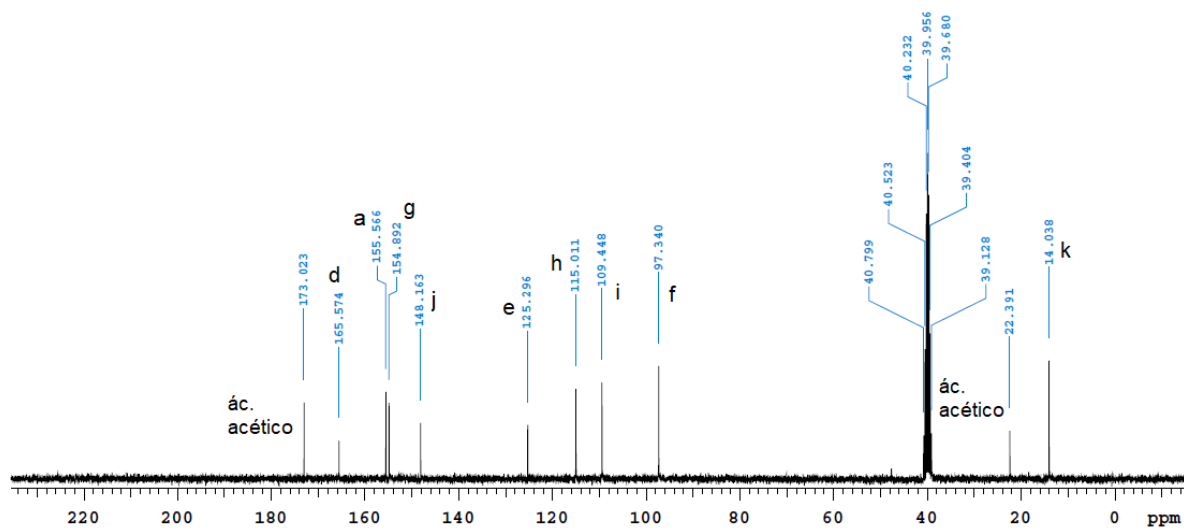
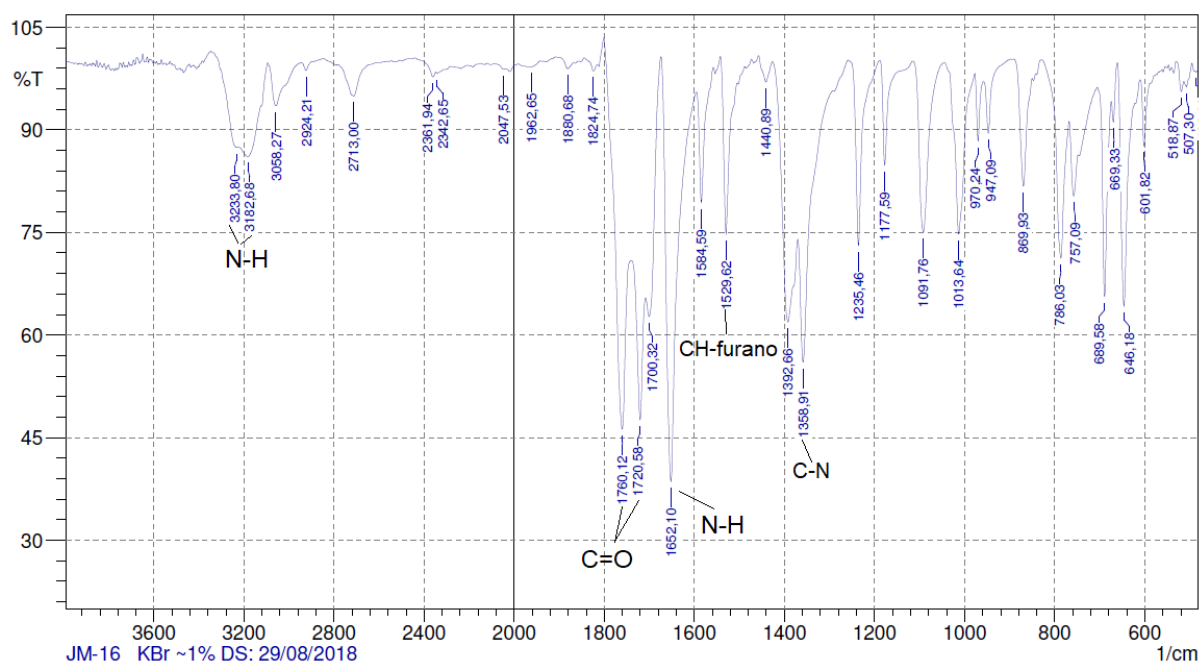
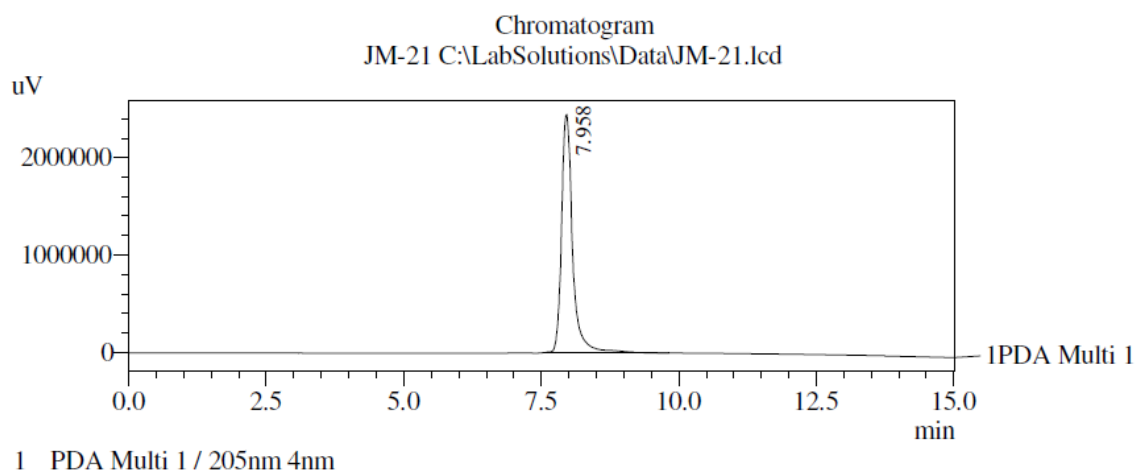
Figura 66. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-16Figura 67. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-16

Figura 68. Espectro de IR do LPSF/JM-16



### 5-benzilidenoimidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-21)

Figura 69. Cromatograma do LPSF/JM-21 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 7.958     | 34155600 | 2443598 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 34155600 | 2443598 | 100.000 | 100.000  |

Figura 70. Espectrômetro de Massas LPSF/JM-21 por CG-EM. MM: 188,06, encontrado: 188

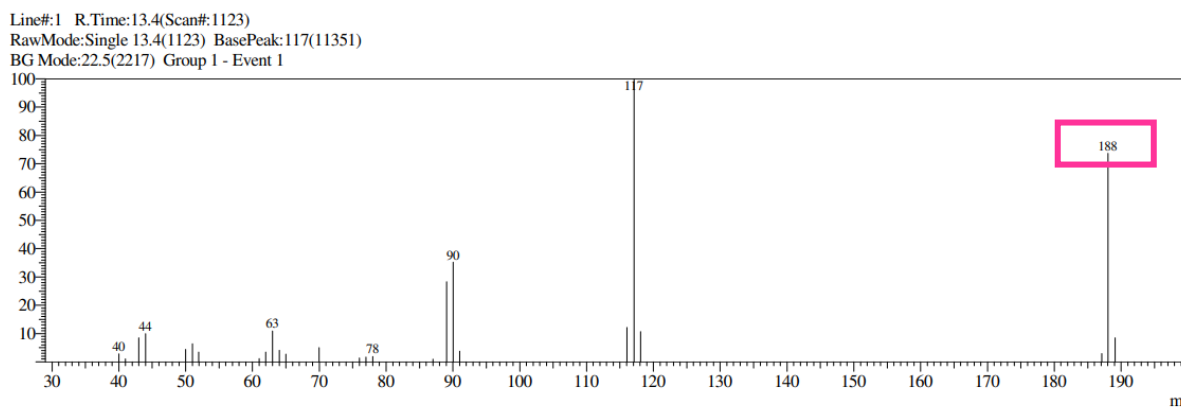


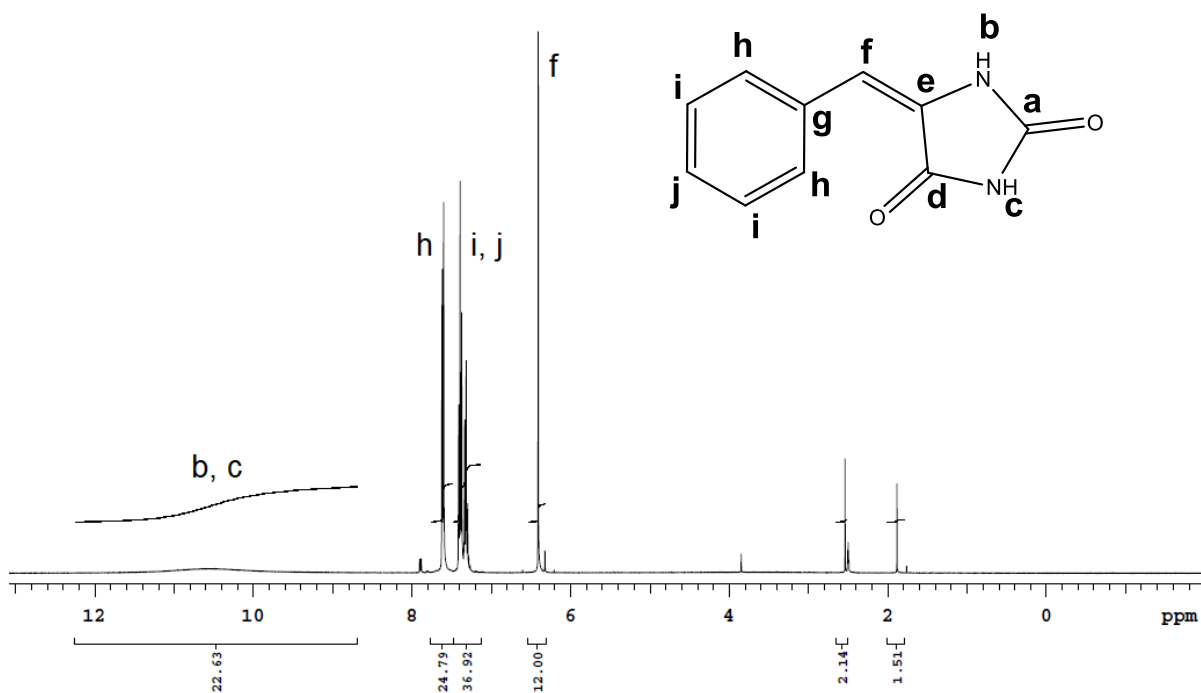
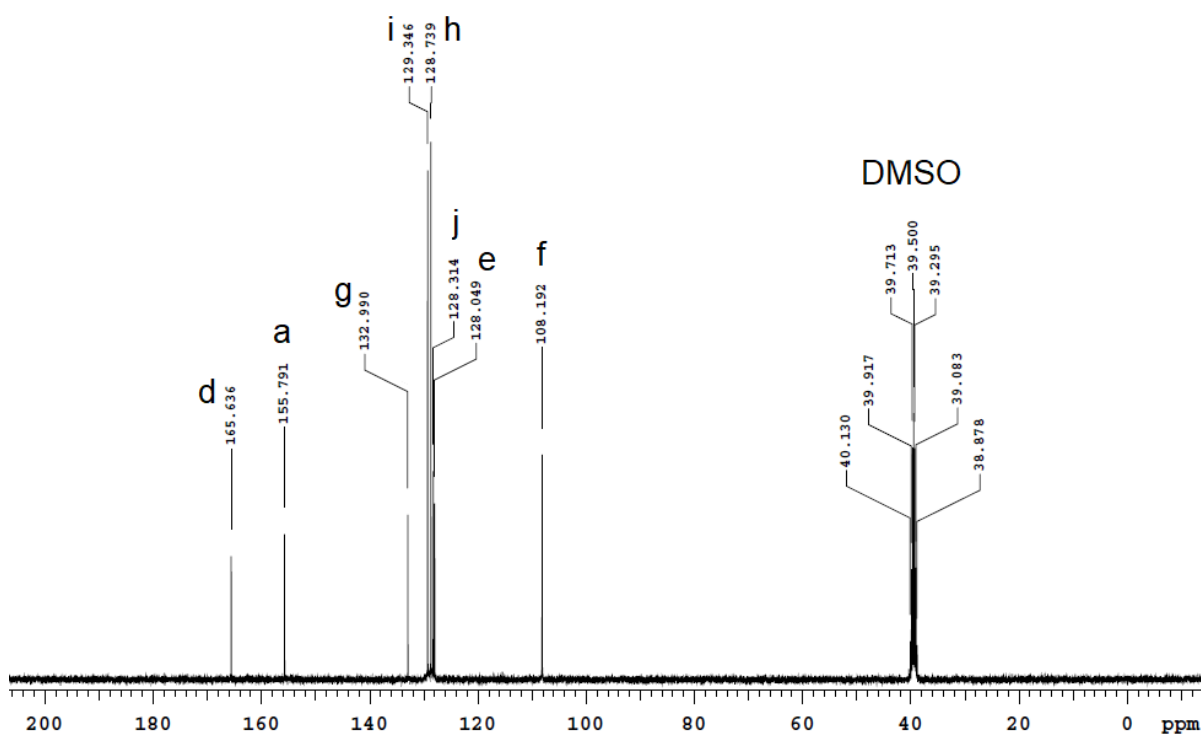
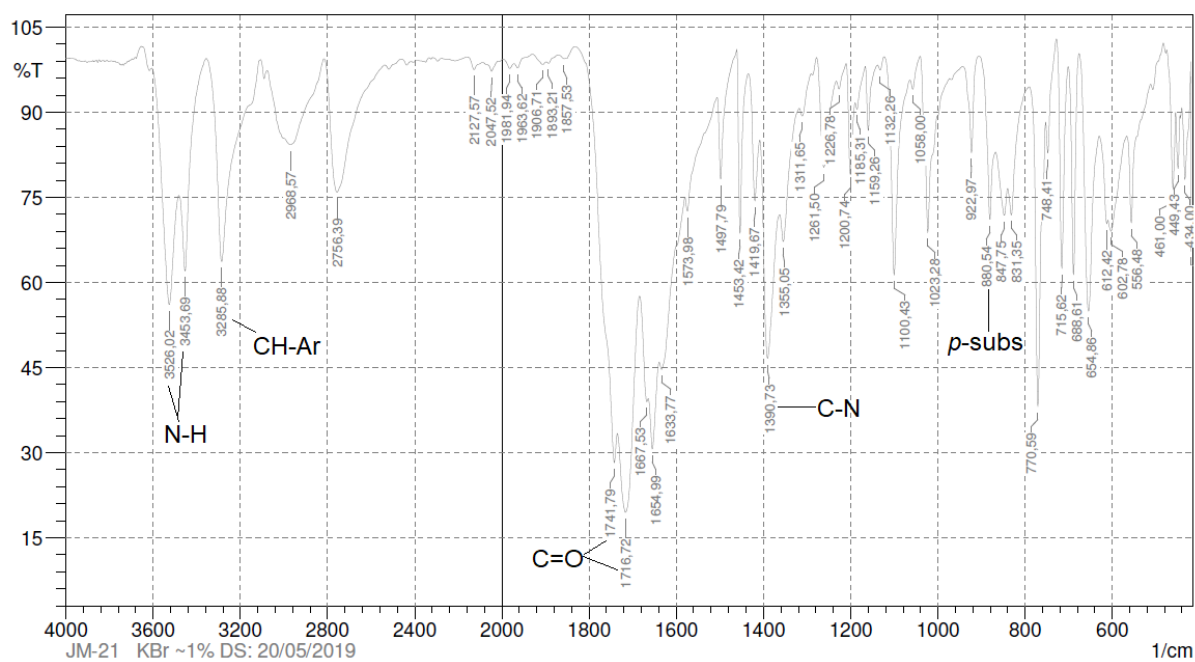
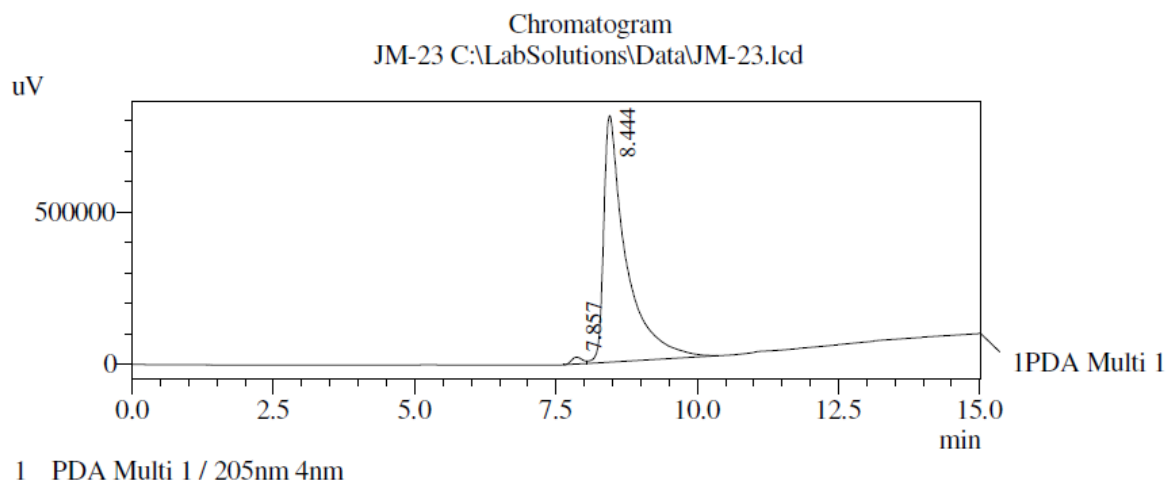
Figura 71. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-21Figura 72. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-21

Figura 73. Espectro de IR do LPSF/JM-21



### **5-(naftalen-1-ilmetileno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-23)**

Figura 74. Cromatograma do LPSF/JM-23 por CLAE, pureza: 98%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1     | 7.857     | 297971   | 22416  | 1.314   | 2.692    |
| 2     | 8.444     | 22377878 | 810303 | 98.686  | 97.308   |
| Total |           | 22675849 | 832719 | 100.000 | 100.000  |

Figura 75. Espectrômetro de Massas do LPSF/JM-23 por MALDI/TOF. MM: 238,07, encontrado: 239,07 (M+H)

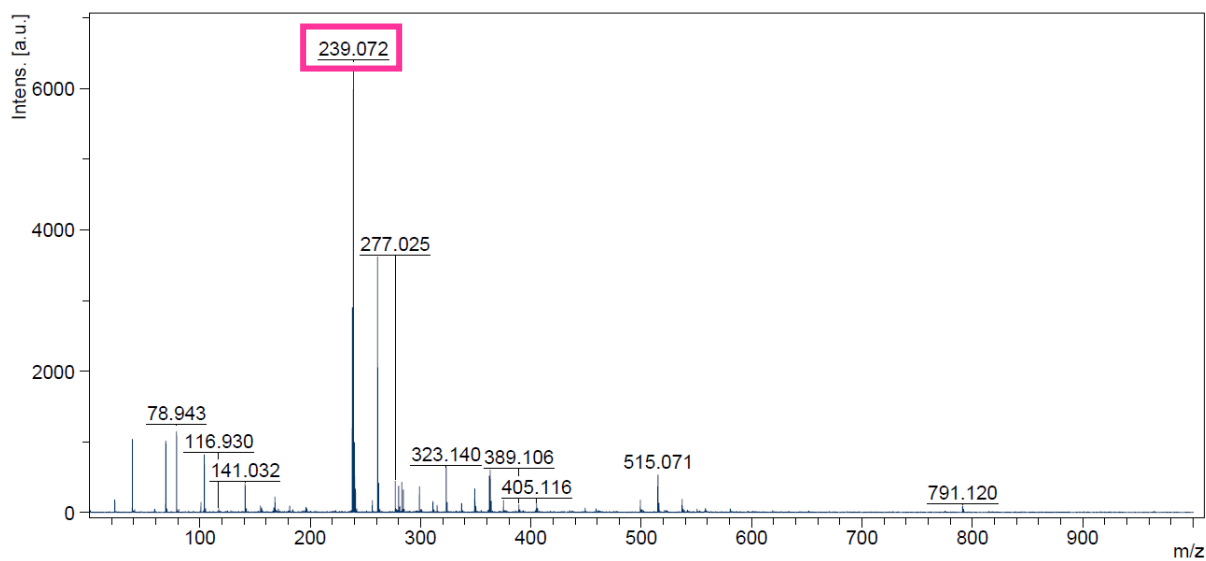


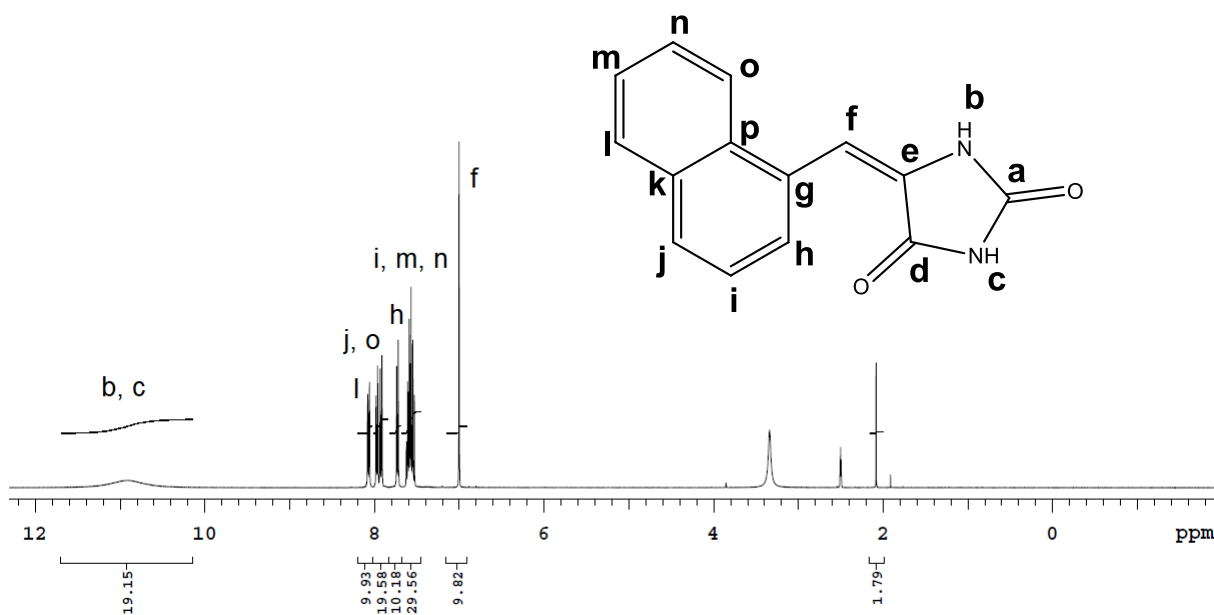
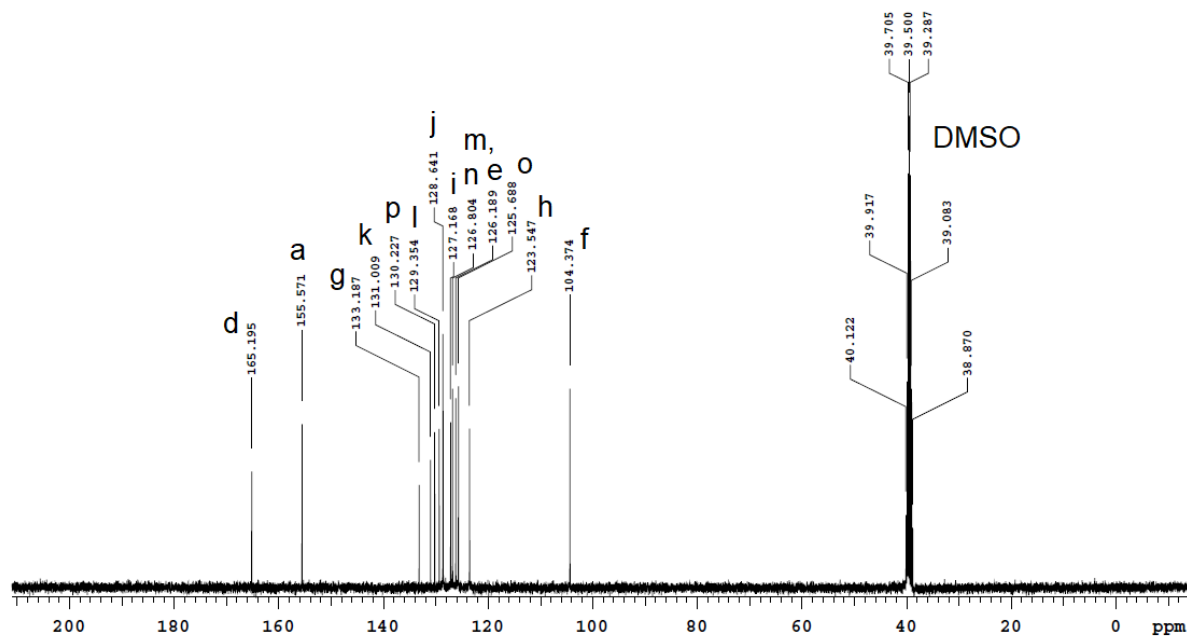
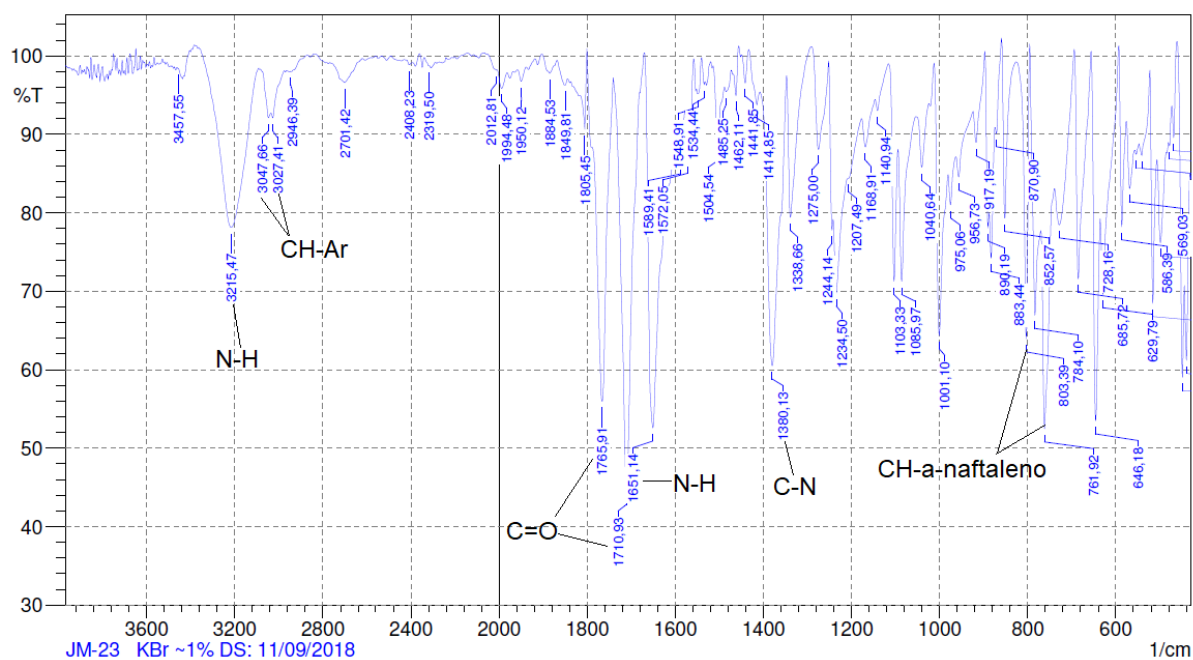
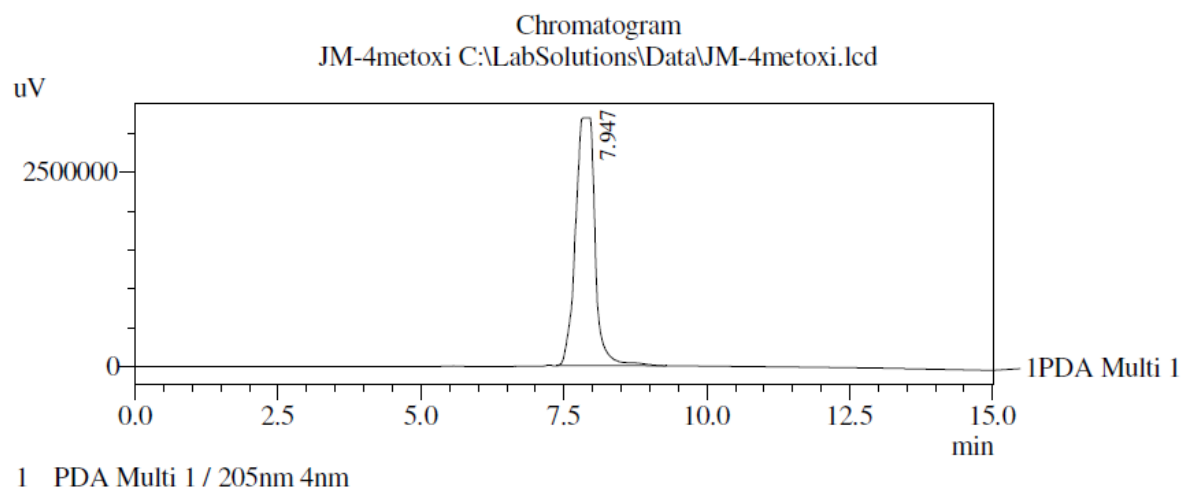
Figura 76. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-23Figura 77. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-23

Figura 78. Espectro de IR do LPSF/JM-23



### 5-(4-metoxibenzilideno)imidazolidina-2,4-diona (LPSF/JM-26)

Figura 79. Cromatograma do LPSF/JM-26 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 7.947     | 75859280 | 3194219 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 75859280 | 3194219 | 100.000 | 100.000  |

Figura 80. Espectrômetro de Massas LPSF/JM-26 por CG-EM. MM: 218,07, encontrado: 218

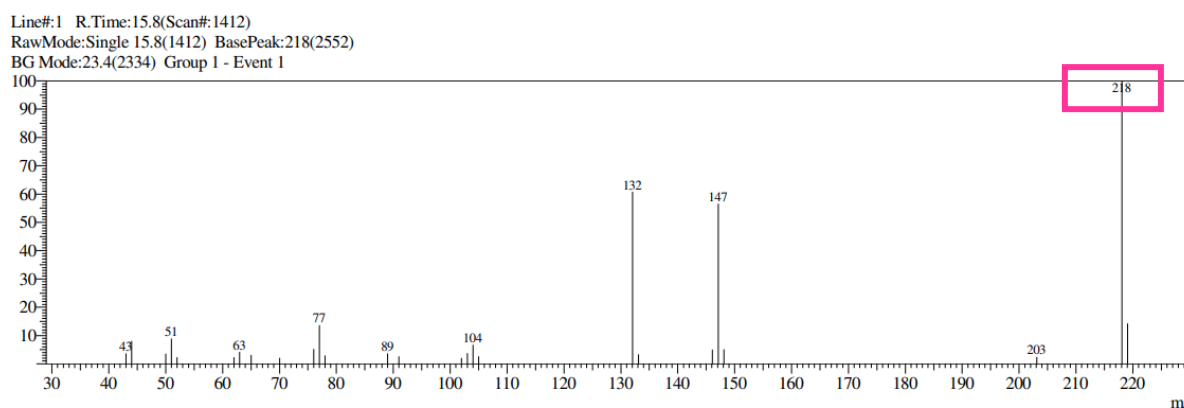


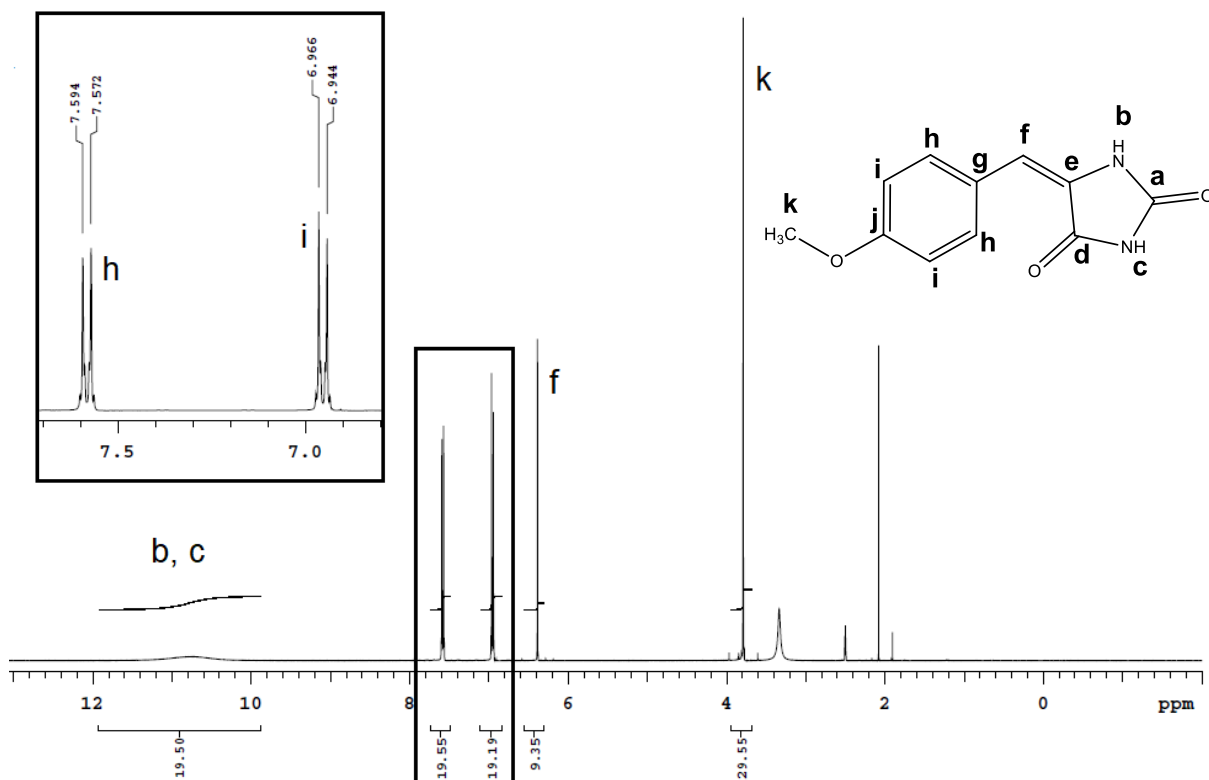
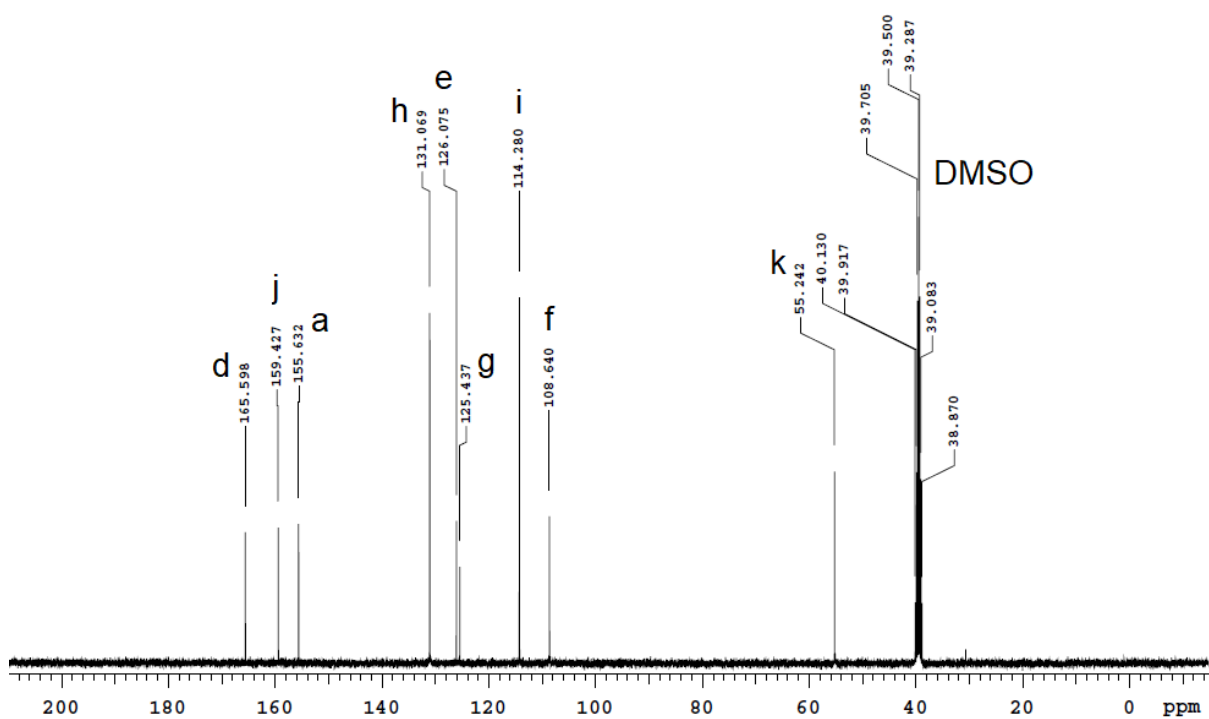
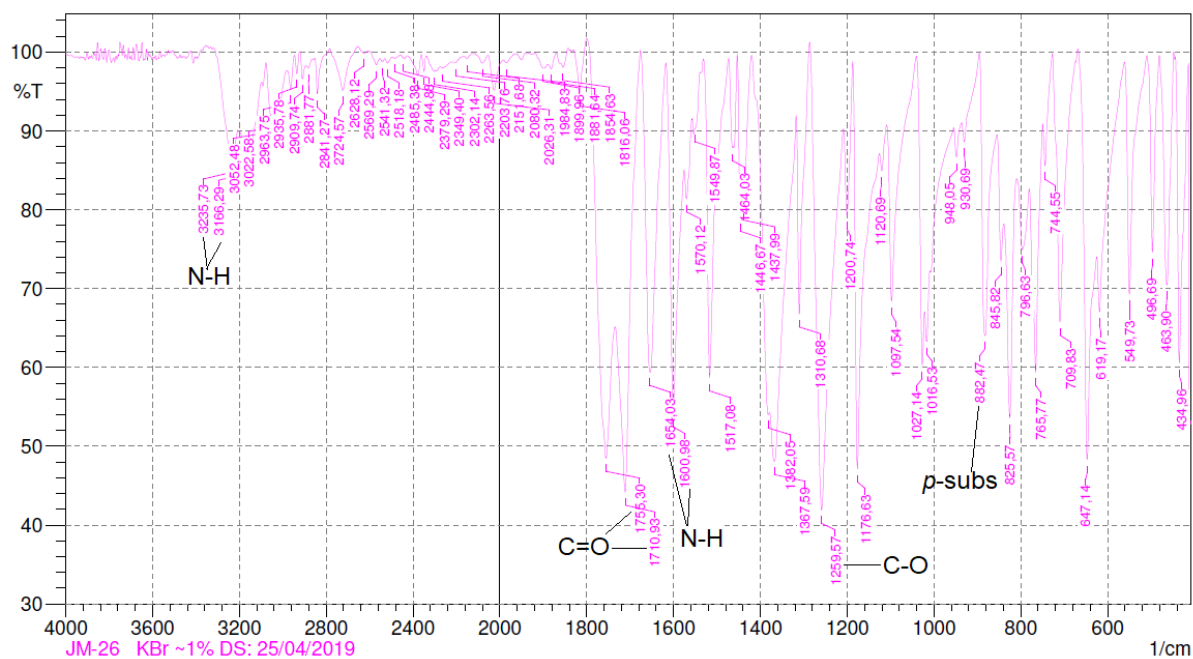
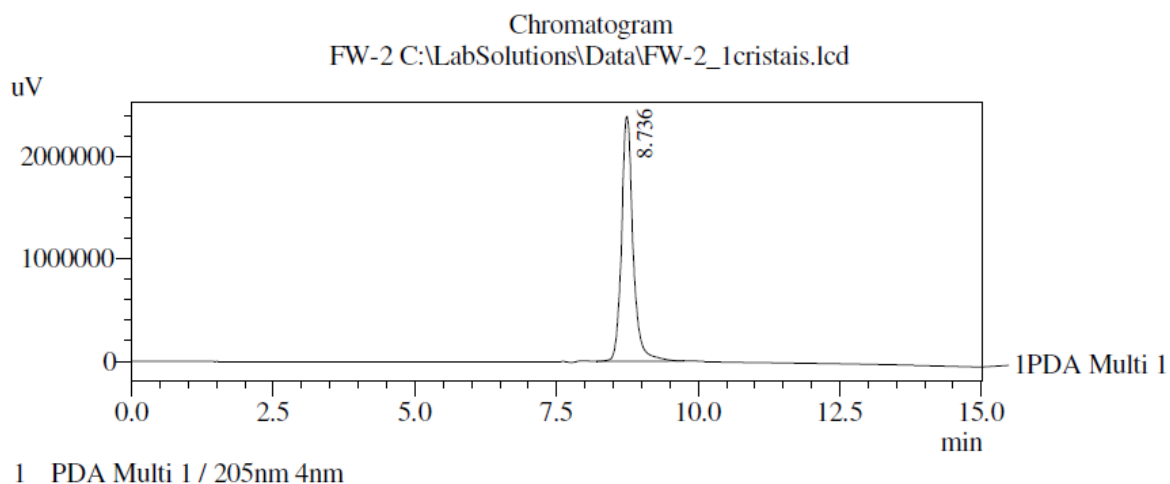
Figura 81. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/JM-26Figura 82. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/JM-26

Figura 83. Espectro de IR do LPSF/JM-26



**2-((4-(4-(difenilamino)benzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-2)**

Figura 84. Cromatograma do LPSF/FW-2 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 8.736     | 33970630 | 2388311 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 33970630 | 2388311 | 100.000 | 100.000  |

Figura 85. Espectrômetro de massas do LPSF/FW-2 por MALDI/TOF. MM: 514,16, encontrada: 513,99

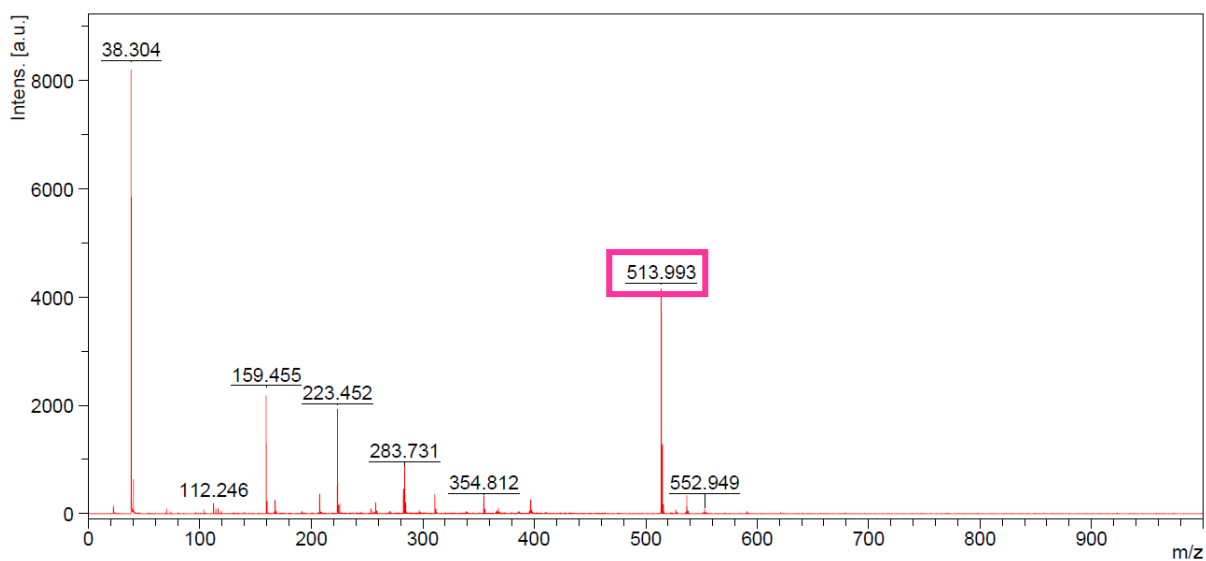


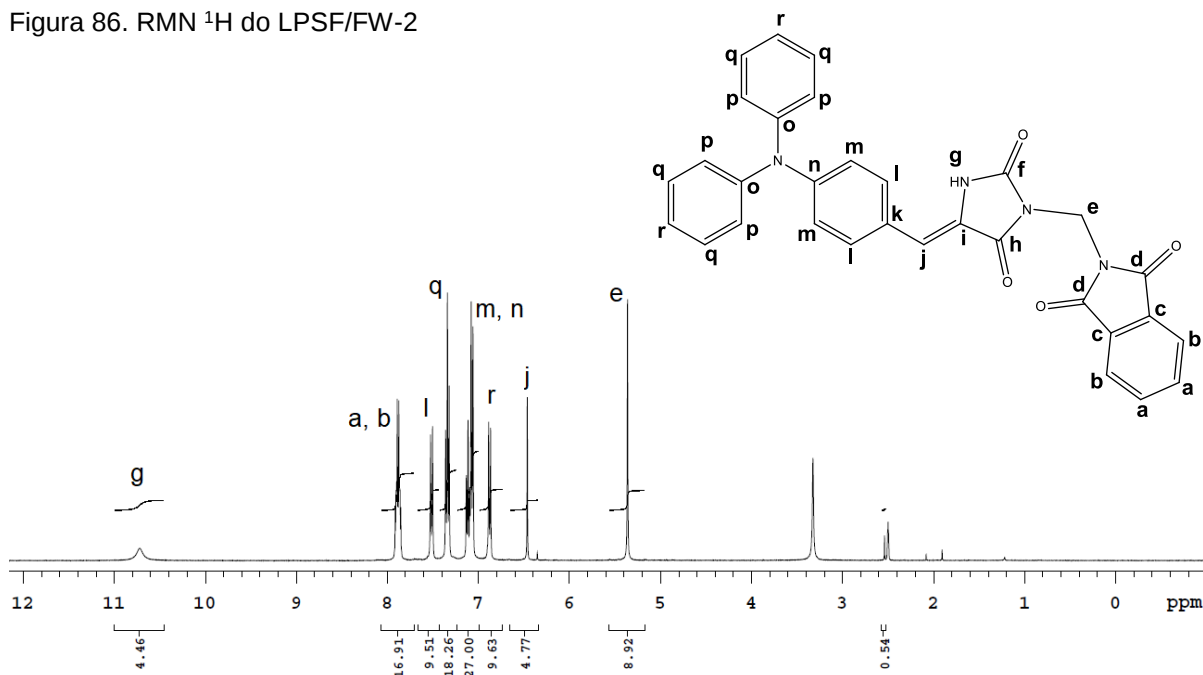
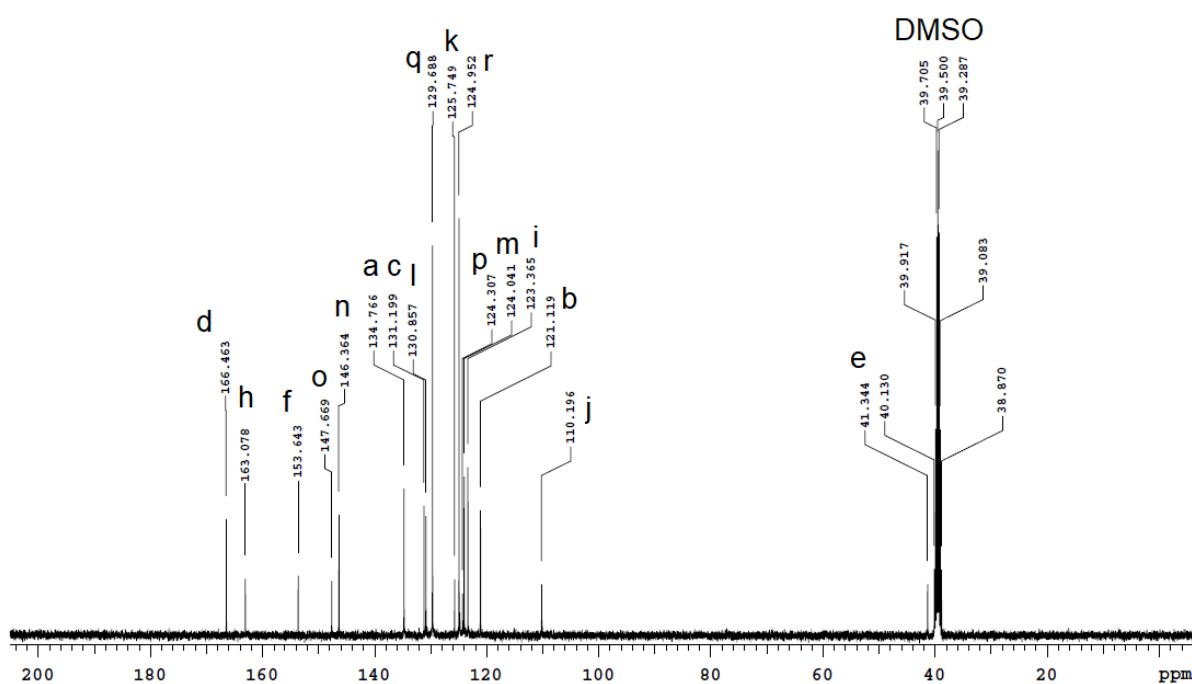
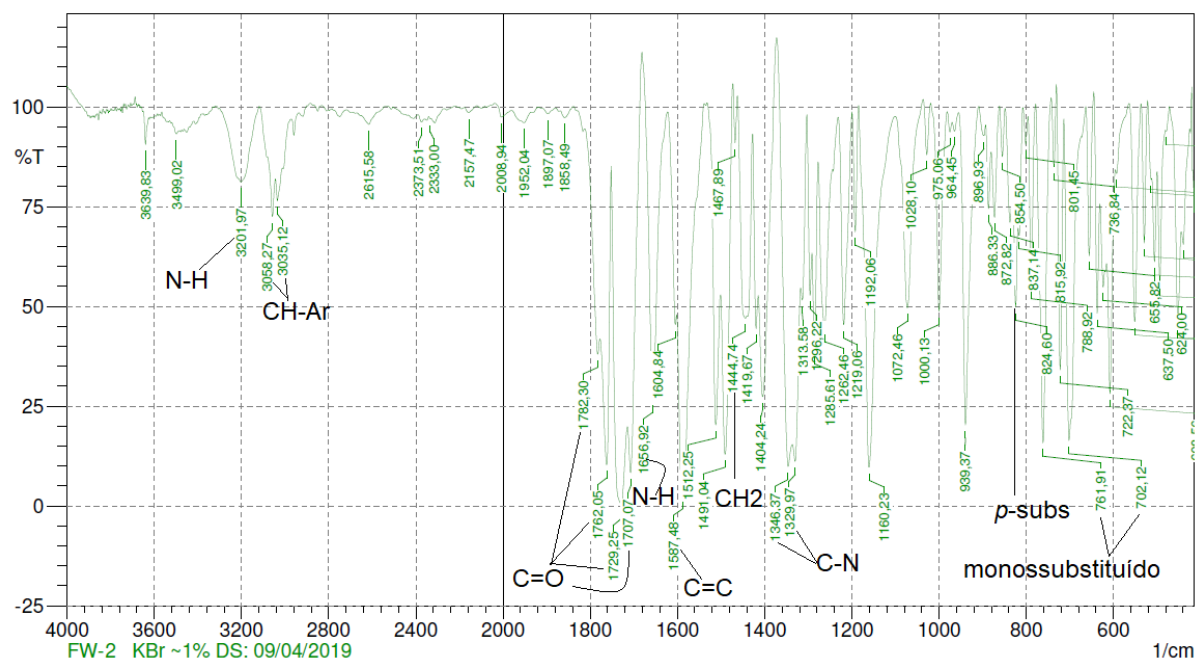
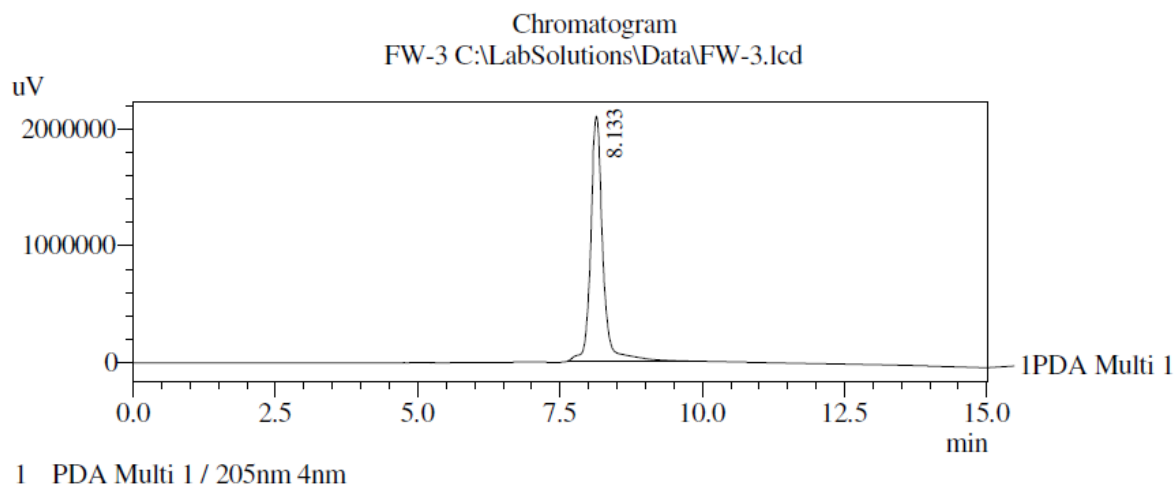
Figura 86. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/FW-2Figura 87. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-2

Figura 88. Espectro de IR do LPSF/FW-2



**2-((4-(naftalen-1-ilmetileno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-3)**

Figura 89. Cromatograma do LPSF/FW-3 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 8.133     | 31454628 | 2098100 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 31454628 | 2098100 | 100.000 | 100.000  |

Figura 90. Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-3 por MALDI/TOF. MM: 397,11, encontrado: 396,82

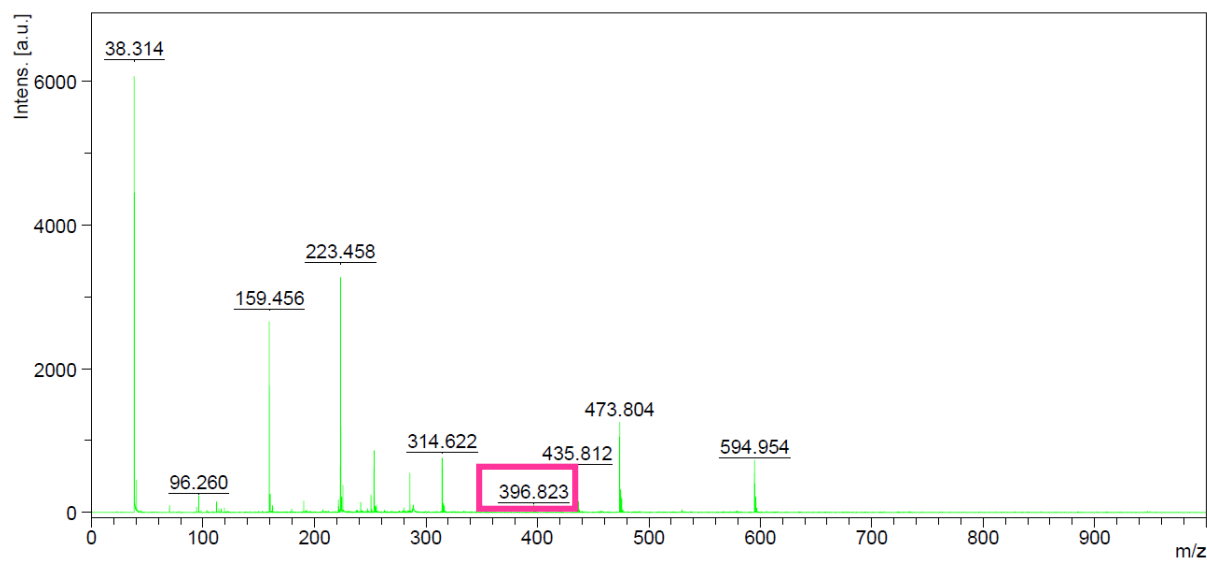
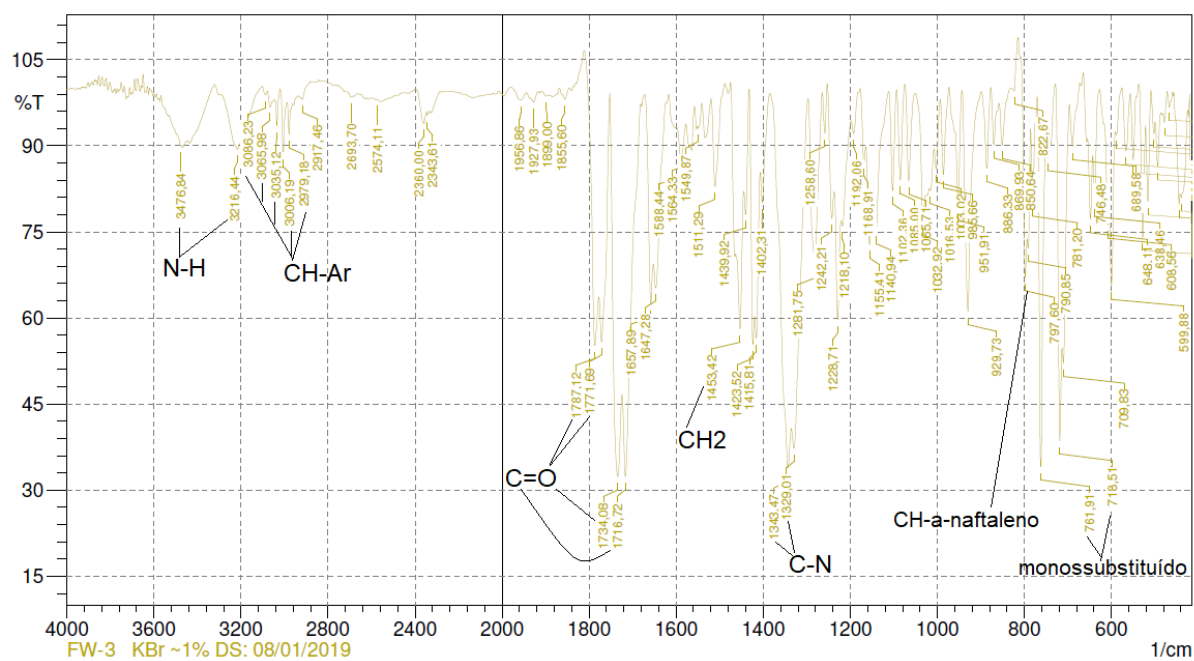
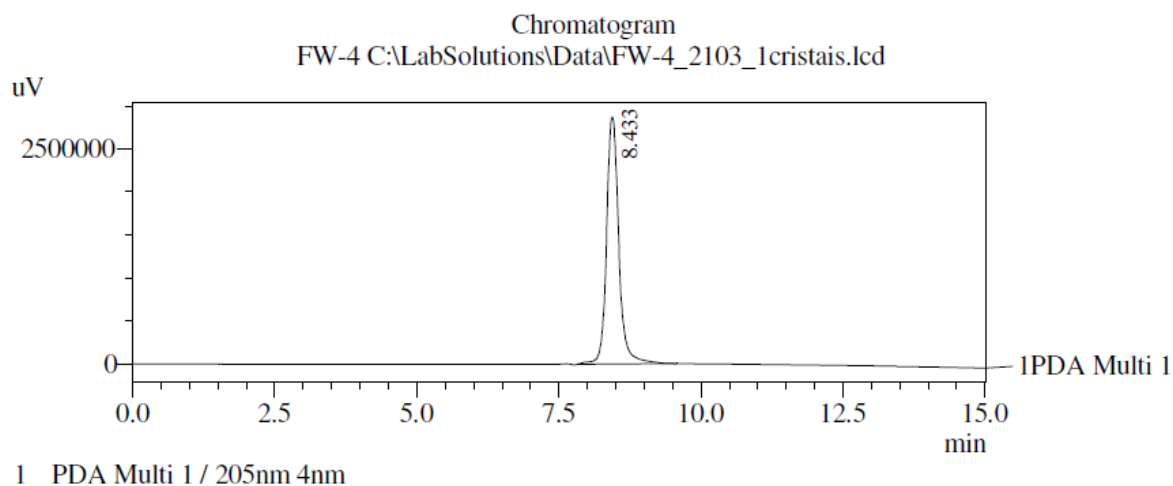


Figura 91. Espectro de IR do LPSF/FW-3



**2-((4-((9H-fluoren-2-il)metileno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-dione (LPSF/FW-4)**

Figura 92. Cromatograma do LPSF/FW-4 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 8.433     | 43216287 | 2873608 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 43216287 | 2873608 | 100.000 | 100.000  |

Figura 93. Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-4 por MALDI/TOF. MM: 435,12, encontrado: 435,17

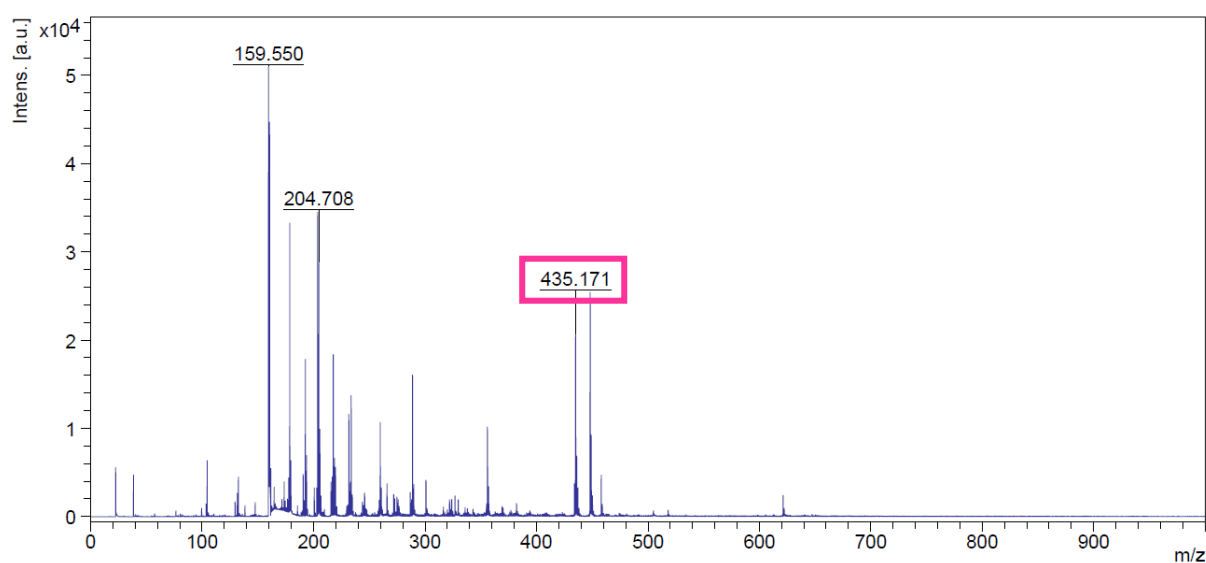


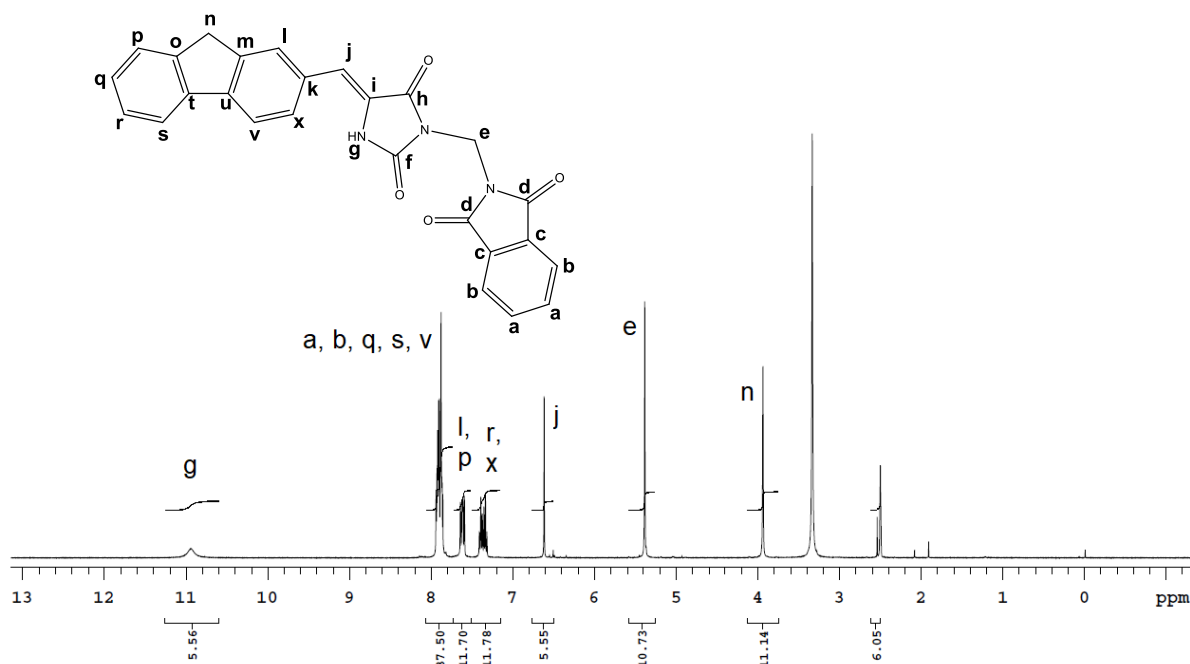
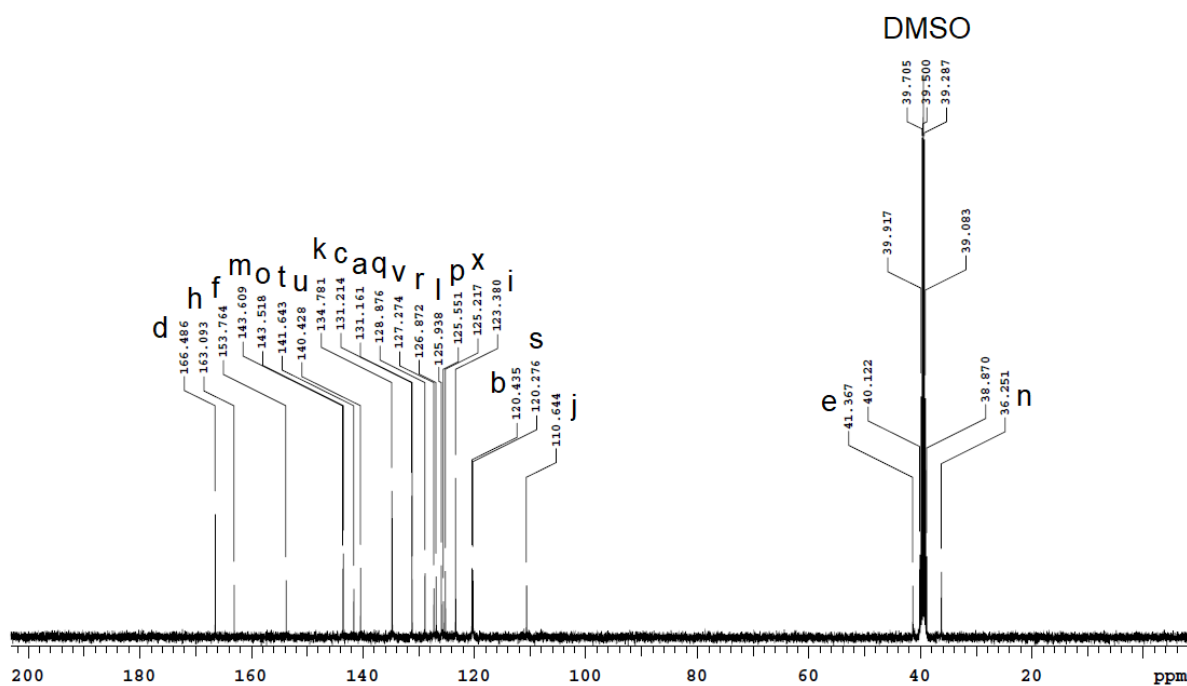
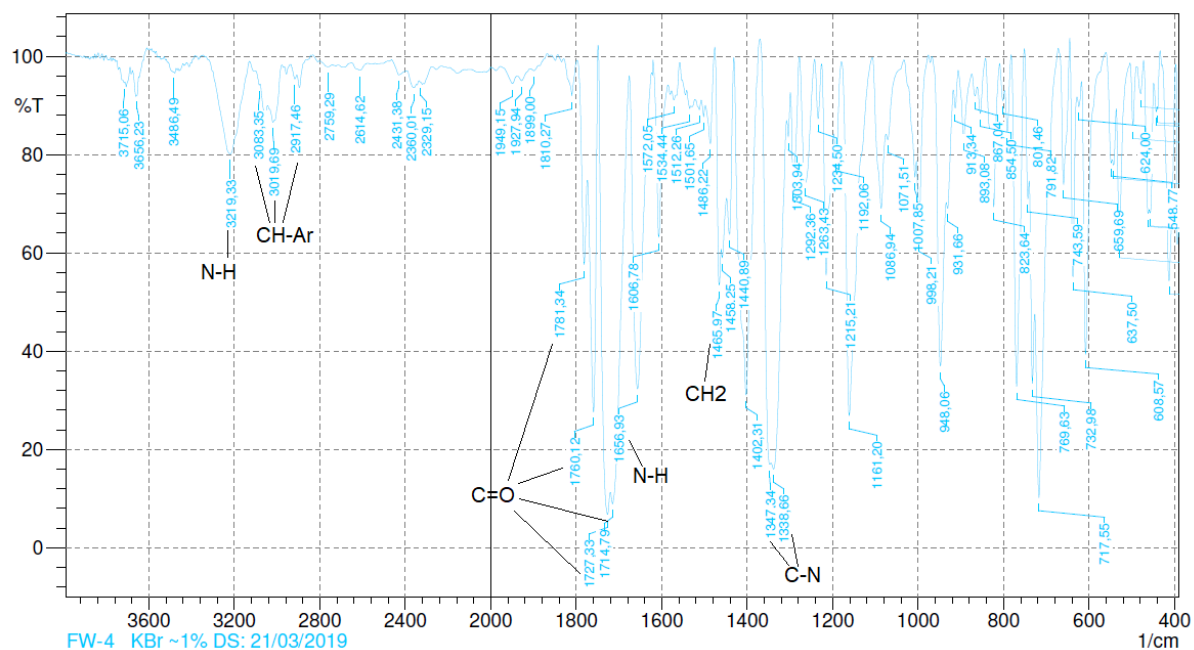
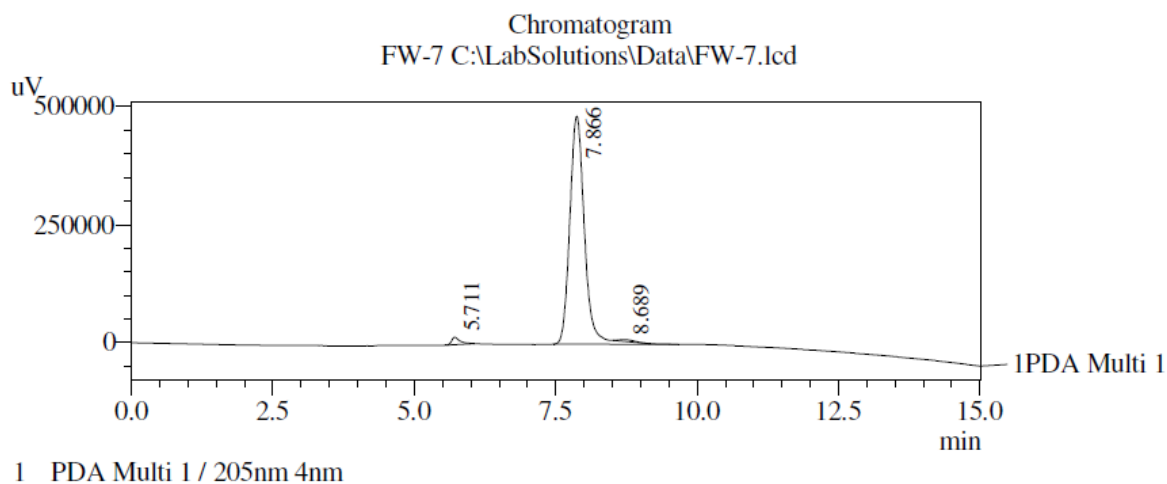
Figura 94. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/FW-4Figura 95. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-4

Figura 96. Espectro de IR do LPSF/FW-4



**2-((4-(4-fluorobenzilideno)-2,5-dioximidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-7)**

Figura 97. Cromatograma do LPSF/FW-7 por CLAE, pureza: 97%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area    | Height | Area %  | Height % |
|-------|-----------|---------|--------|---------|----------|
| 1     | 5.711     | 163176  | 15876  | 1.808   | 3.158    |
| 2     | 7.866     | 8790642 | 482826 | 97.385  | 96.052   |
| 3     | 8.689     | 72900   | 3968   | 0.808   | 0.789    |
| Total |           | 9026717 | 502670 | 100.000 | 100.000  |

Figura 98. Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-7 por MALDI/TOF. MM: 365,08, encontrada: 365,73

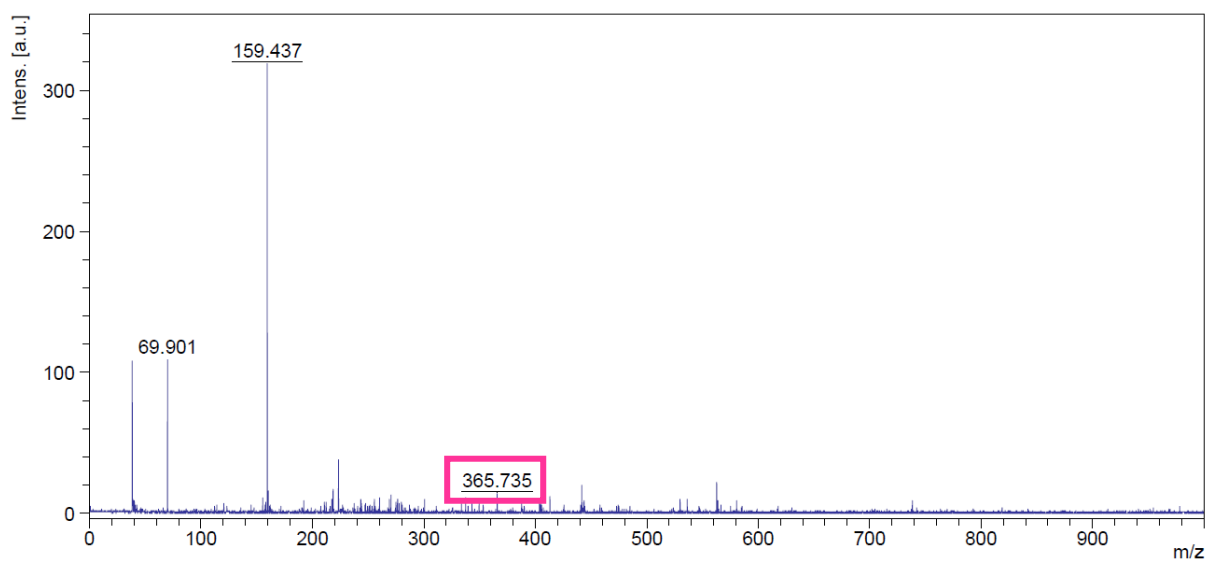
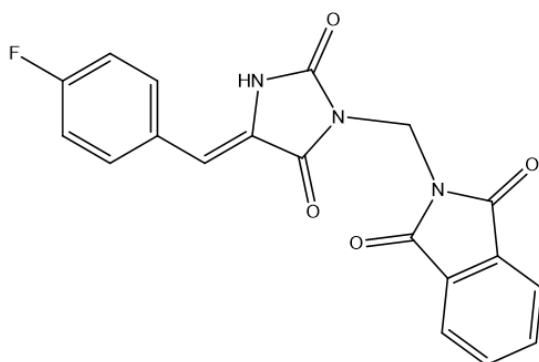
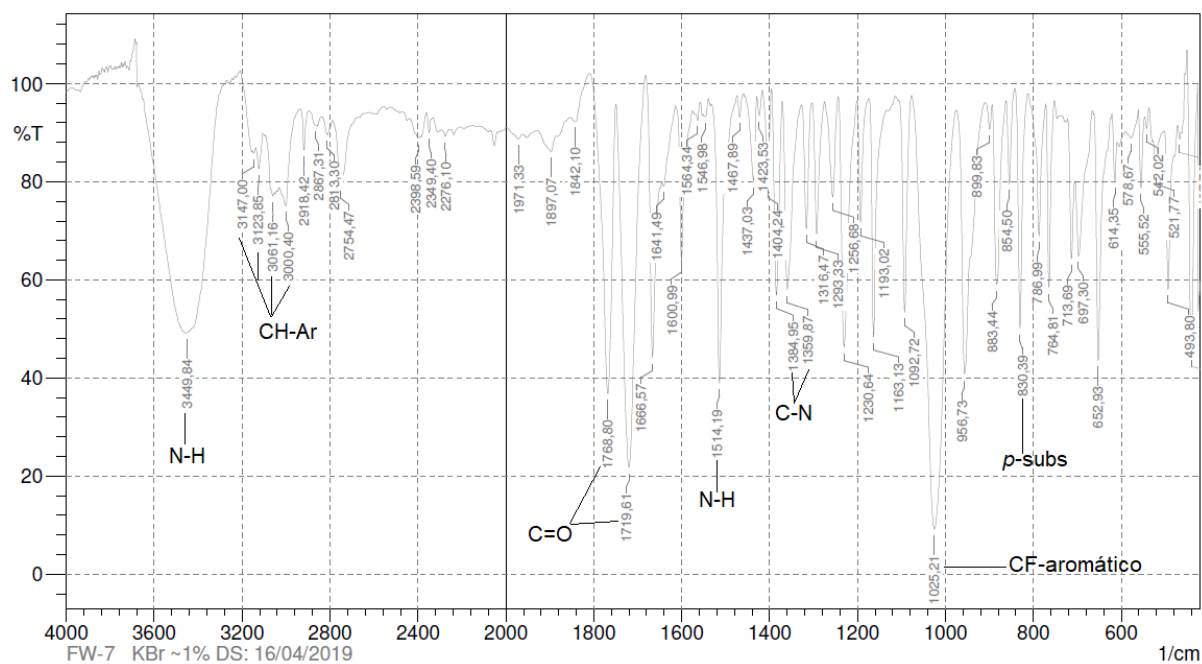
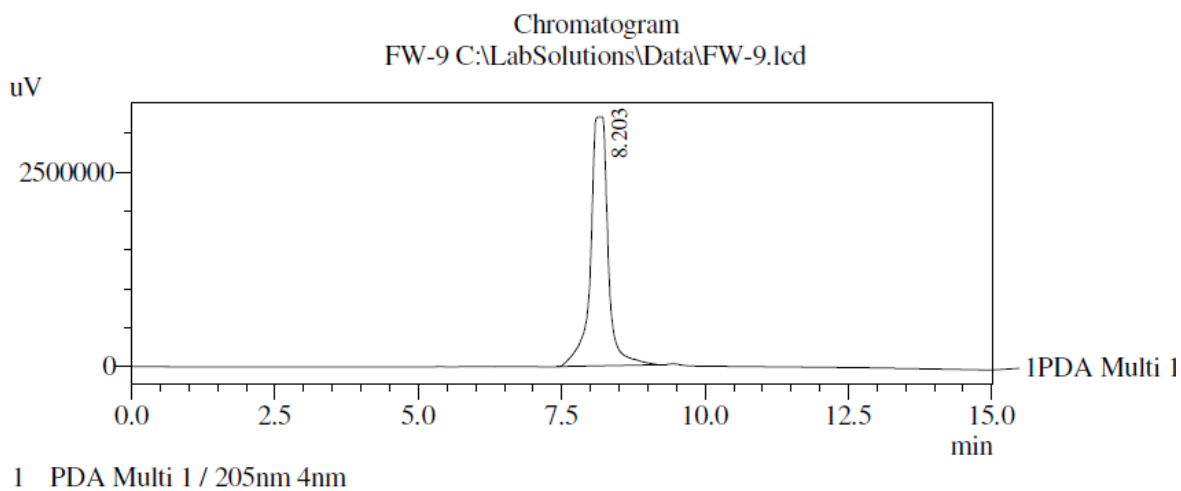


Figura 99. Espectro de IR do LPSF/FW-7



**2-((4-(3-clorobenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-9)**

Figura 100. Cromatograma do LPSF/FW-9 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 8.203     | 68527383 | 3201456 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 68527383 | 3201456 | 100.000 | 100.000  |

Figura 101. Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-9 por MALDI/TOF. MM: 381,05, encontrada: 419,73 (M+K)

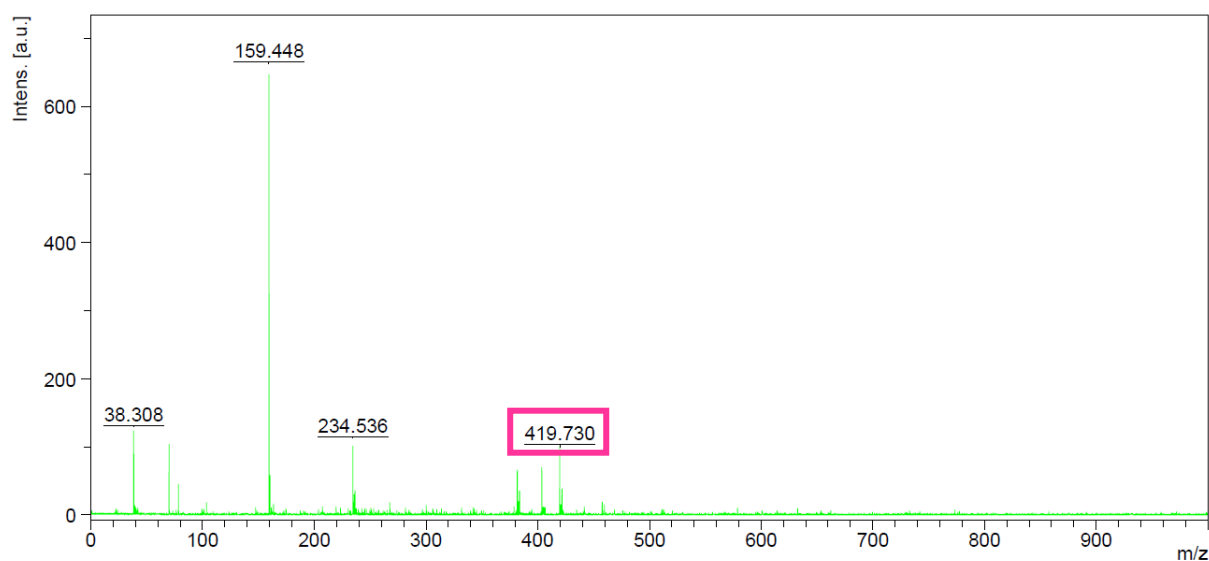


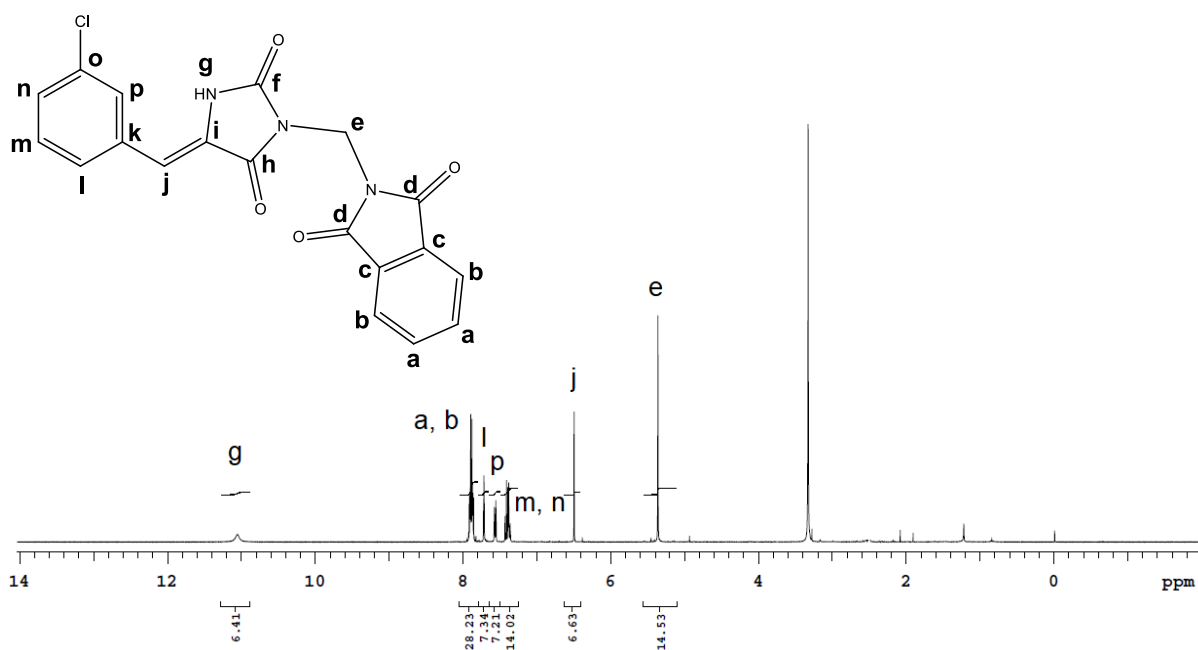
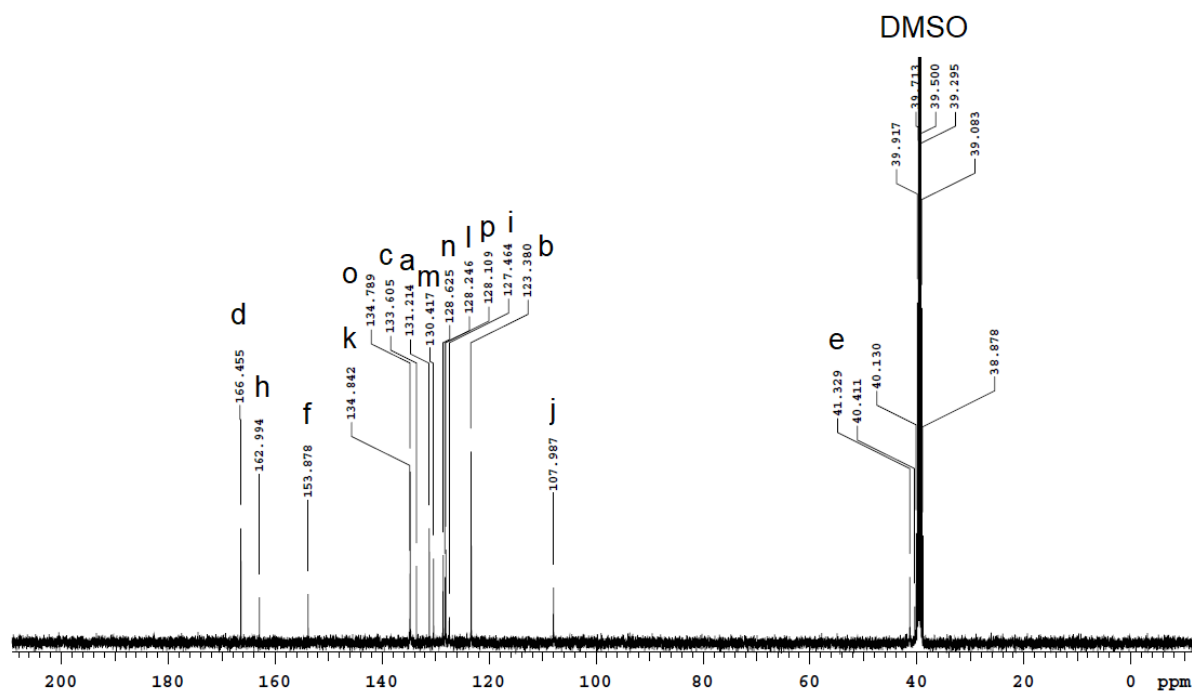
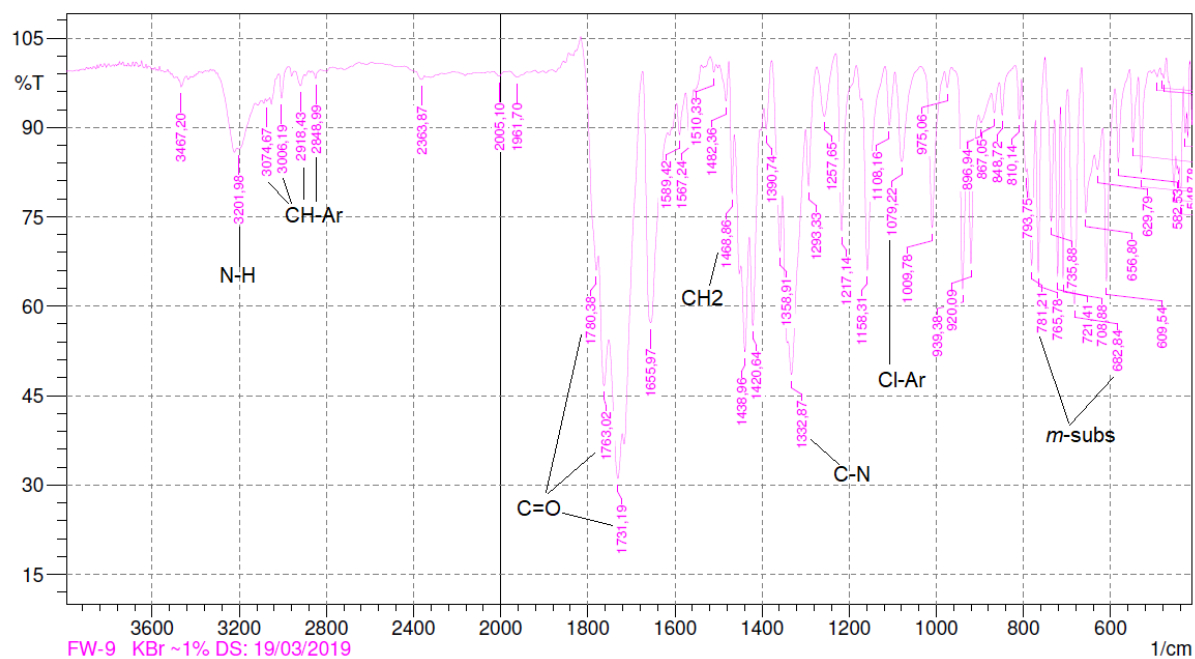
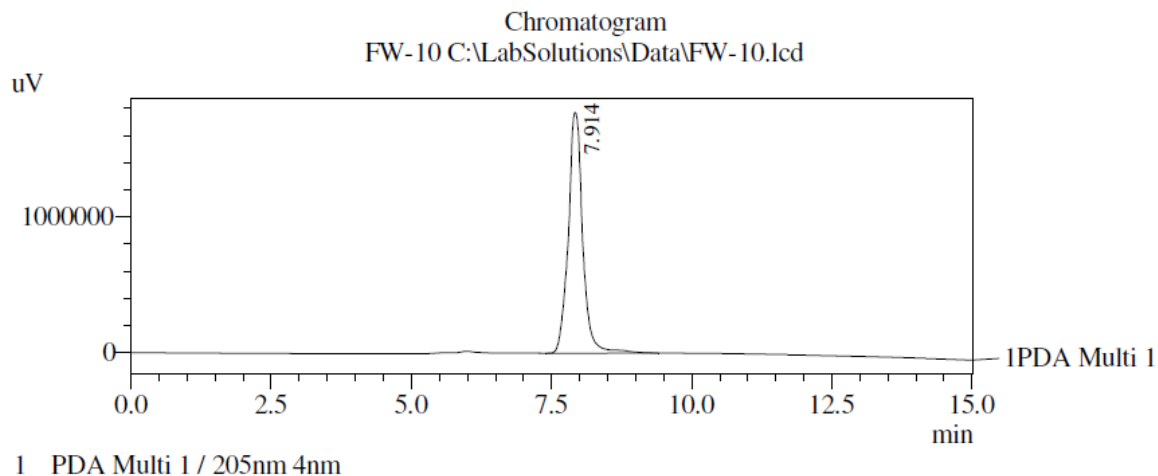
Figura 102. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/FW-9Figura 103. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-9

Figura 104. Espectro de IR do LPSF/FW-9



**2-((4-(4-metoxibenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-10)**

Figura 105. Cromatograma do LPSF/FW-10 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 7.914     | 31846136 | 1774766 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 31846136 | 1774766 | 100.000 | 100.000  |

Figura 106. Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-10 por MALDI/TOF. MM: 377,10, encontrado: 376,79

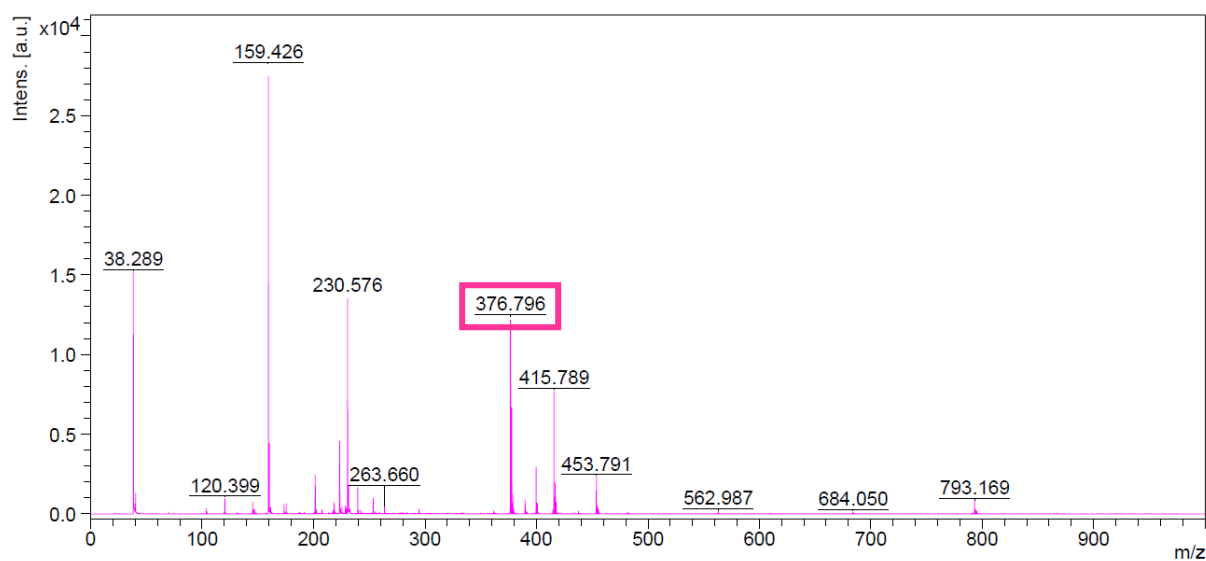


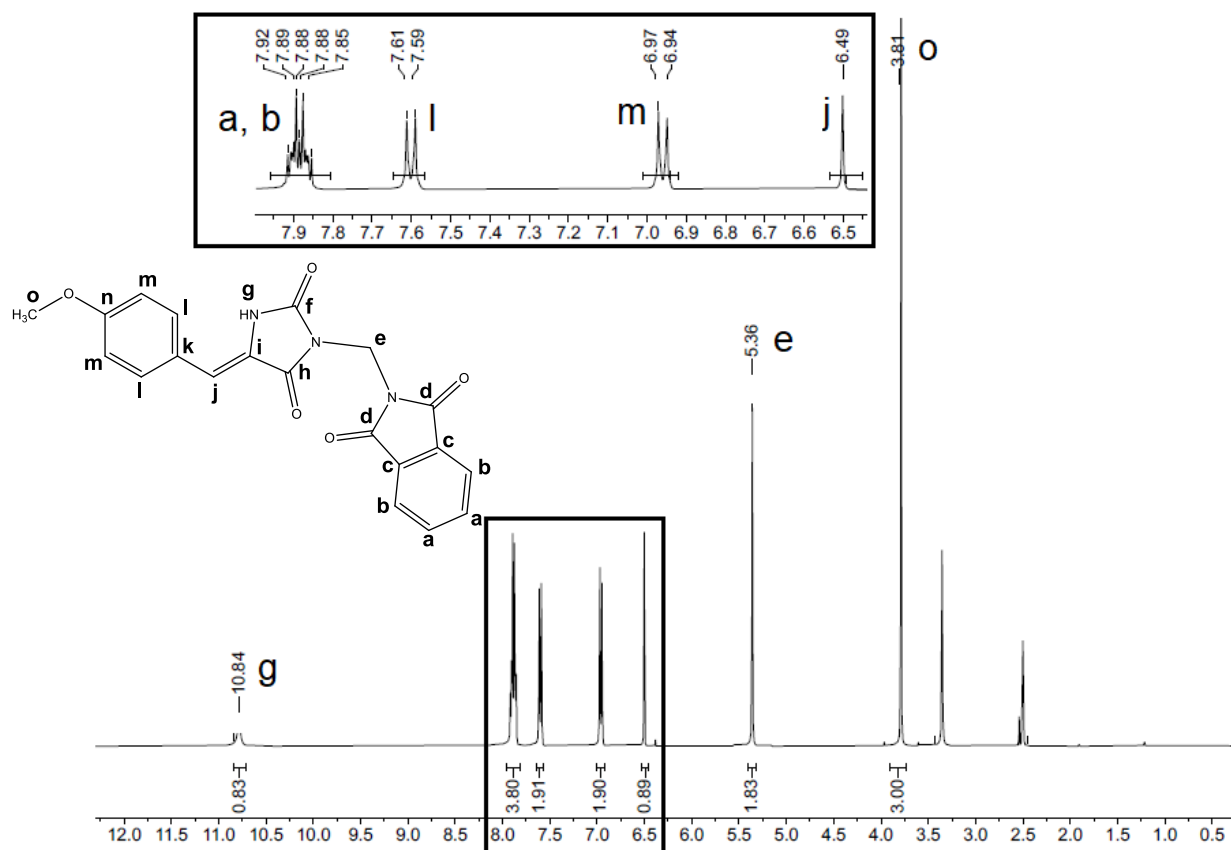
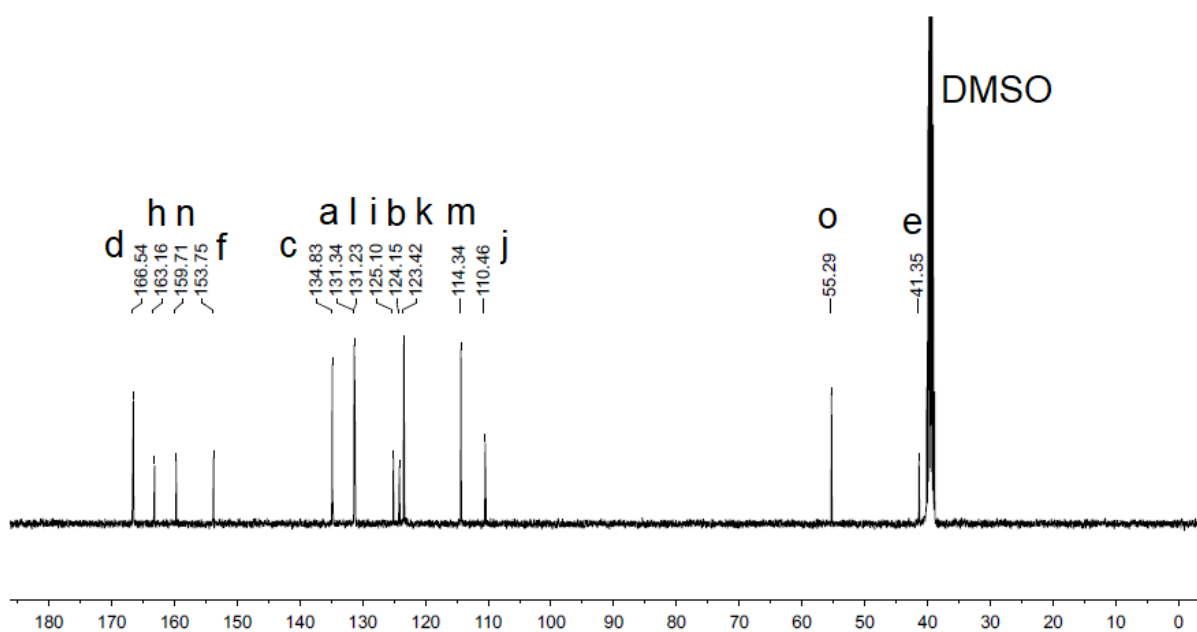
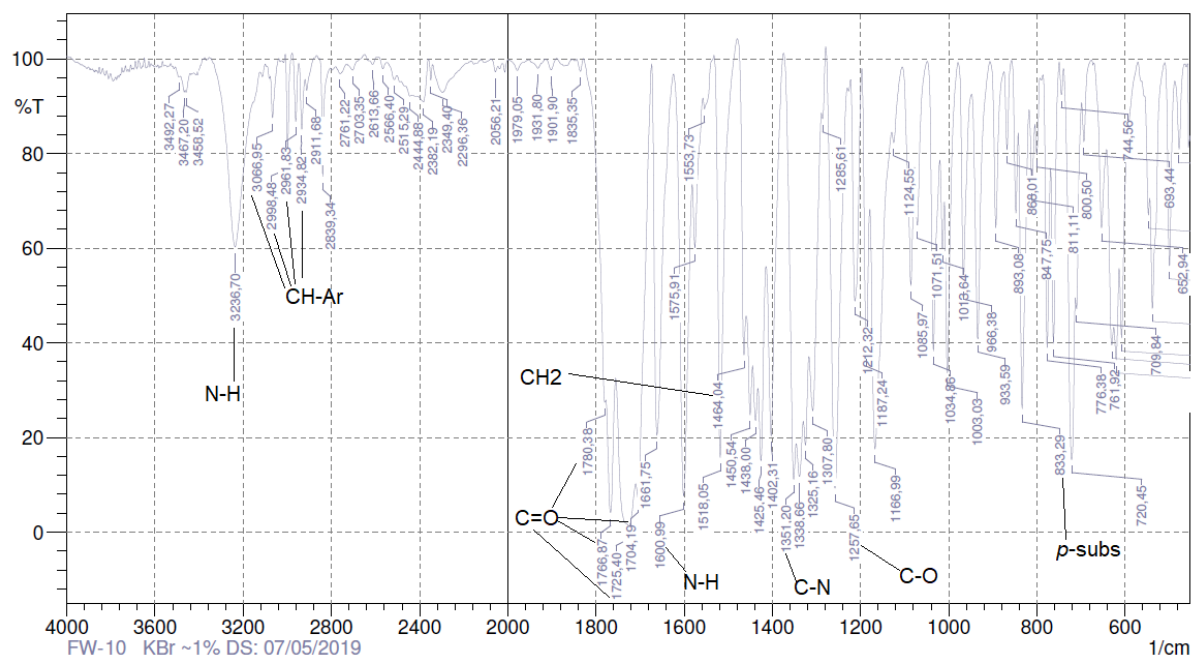
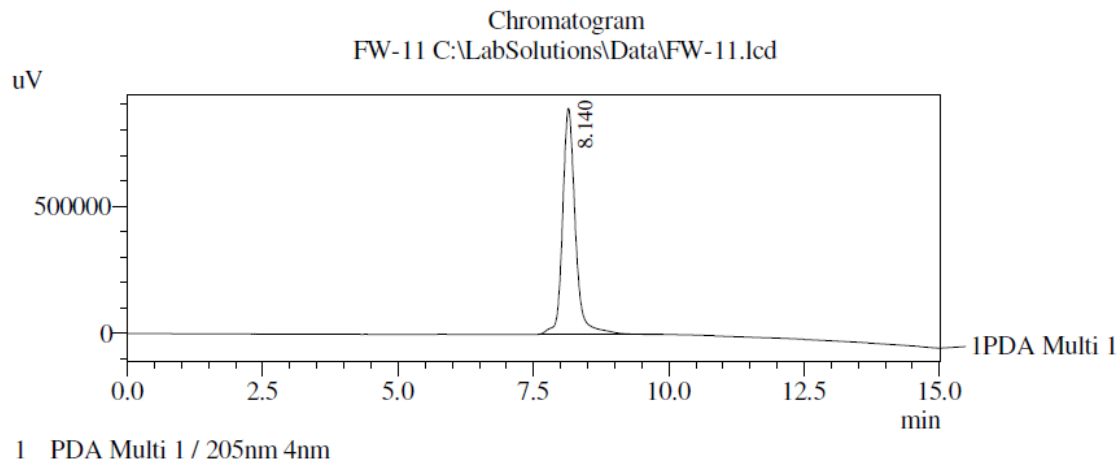
Figura 107. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/FW-10Figura 108. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-10

Figura 109. Espectro de IR do LPSF/FW-10



**2-((4-(4-metilbenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-11)**

Figura 110. Cromatograma do LPSF/FW-11 por CLAE, pureza: 100%

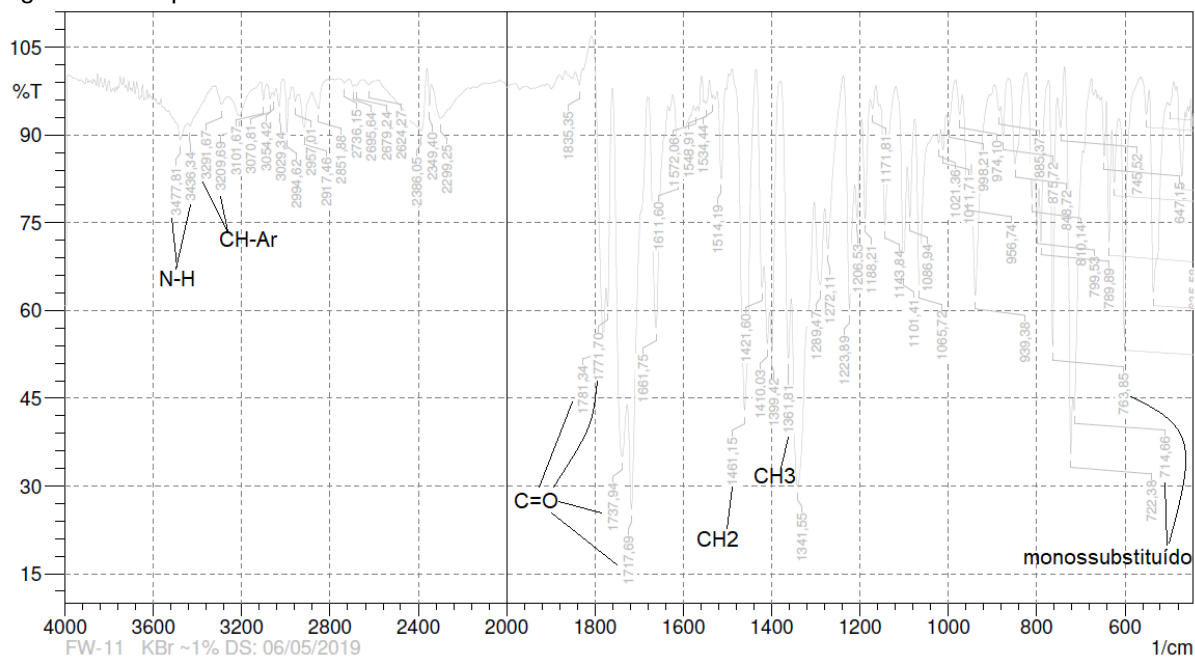


PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

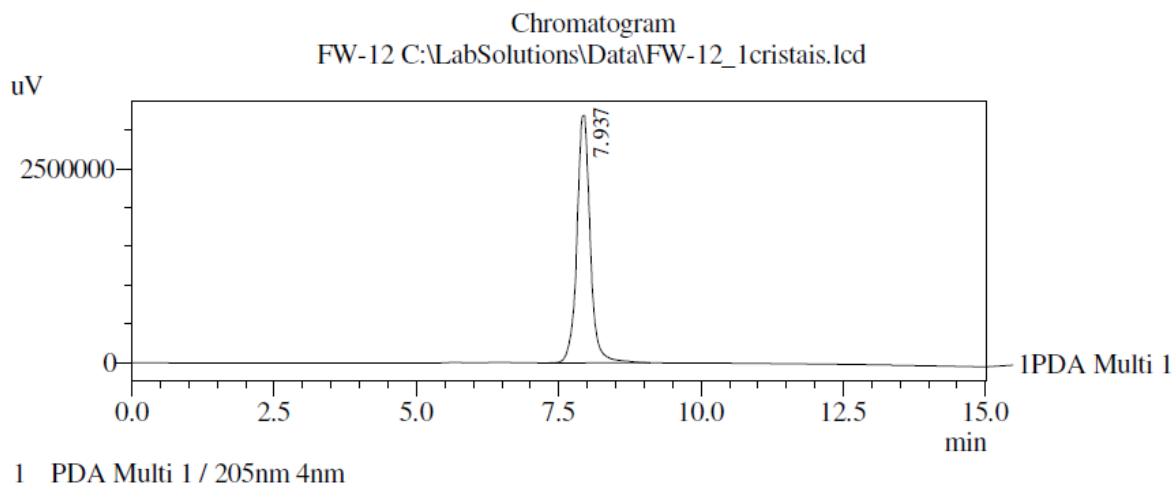
| Peak# | Ret. Time | Area     | Height | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1     | 8.140     | 14690336 | 888398 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 14690336 | 888398 | 100.000 | 100.000  |

Figura 111. Espectro de IR do LPSF/FW-11



**2-((4-benzilideno-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-12)**

Figura 112. Cromatograma do LPSF/FW-12 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 7.937     | 51982124 | 3189864 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 51982124 | 3189864 | 100.000 | 100.000  |

Figura 113. Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-12 por MALDI/TOF. MM: 347,09, encontrada: 385,79 (M+K)

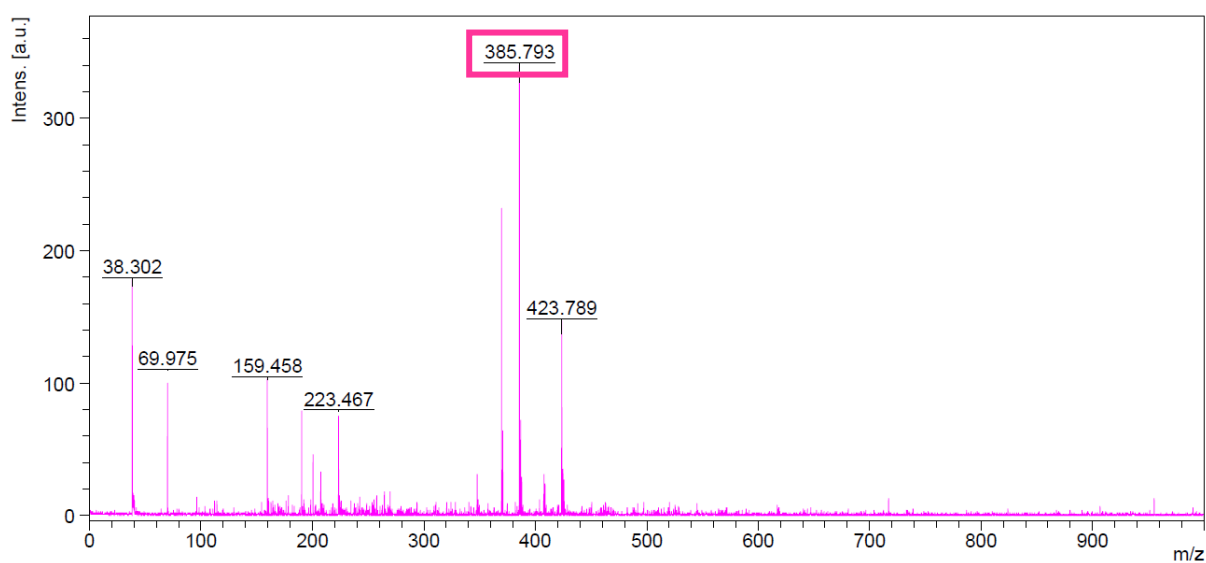


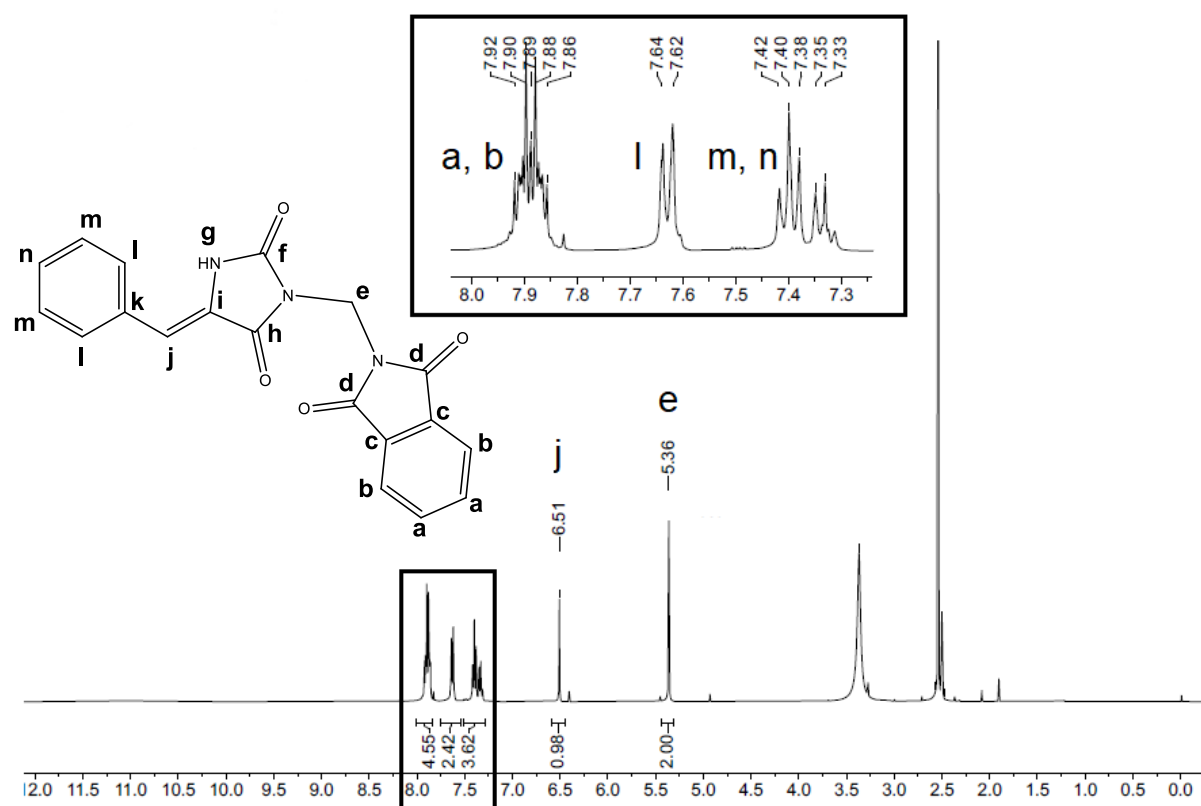
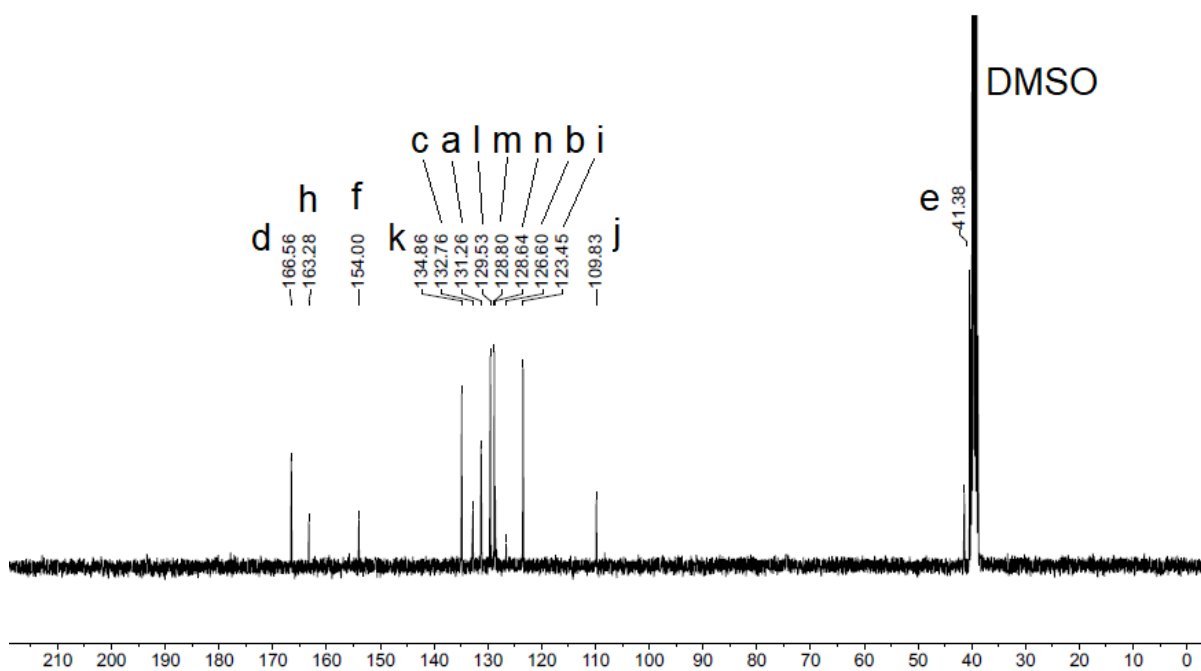
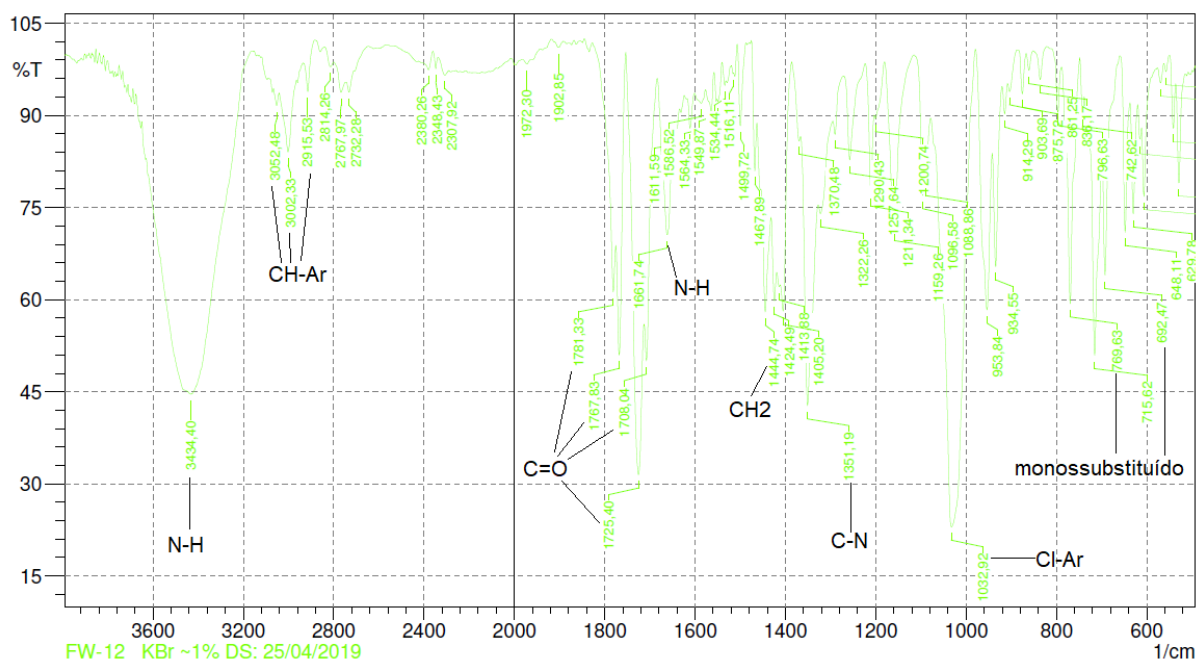
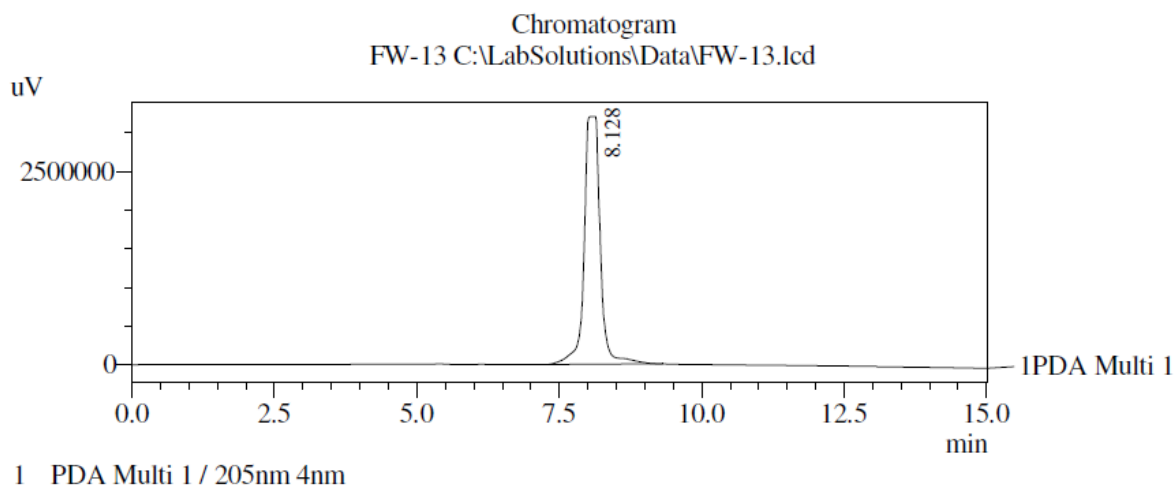
Figura 114. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/FW-12Figura 115. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-12

Figura 116. Espectro de IR do LPSF/FW-12



**2-((4-(4-clorobenzilideno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(LPSF/FW-13)**

Figura 117. Cromatograma do LPSF/FW-13 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 8.128     | 62905427 | 3201339 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 62905427 | 3201339 | 100.000 | 100.000  |

Figura 118. Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-13 por MALDI/TOF. MM: 381,05, encontrada: 419,73 (M+K)

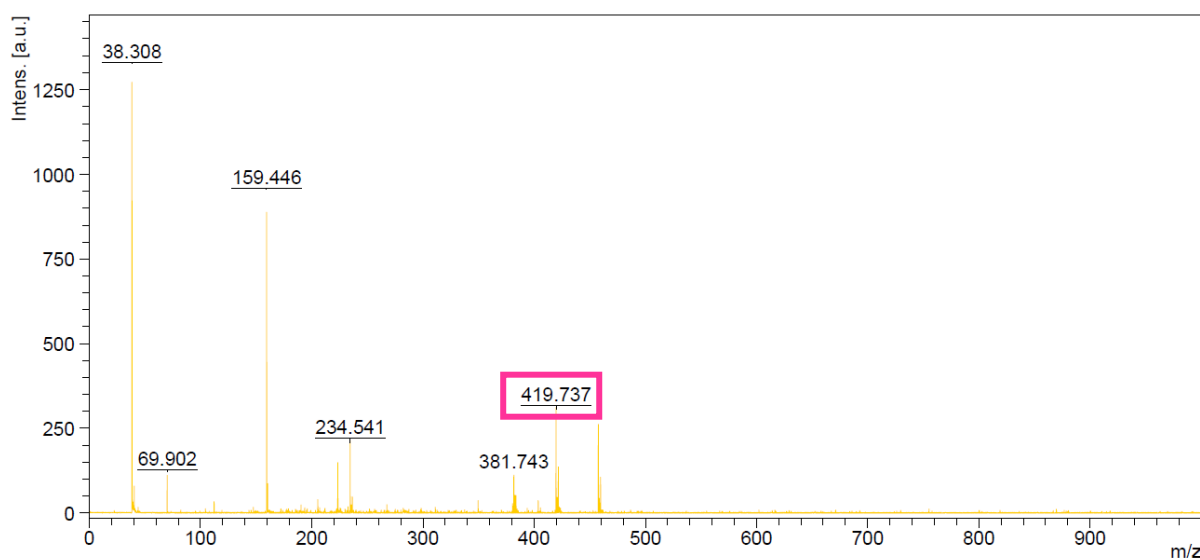


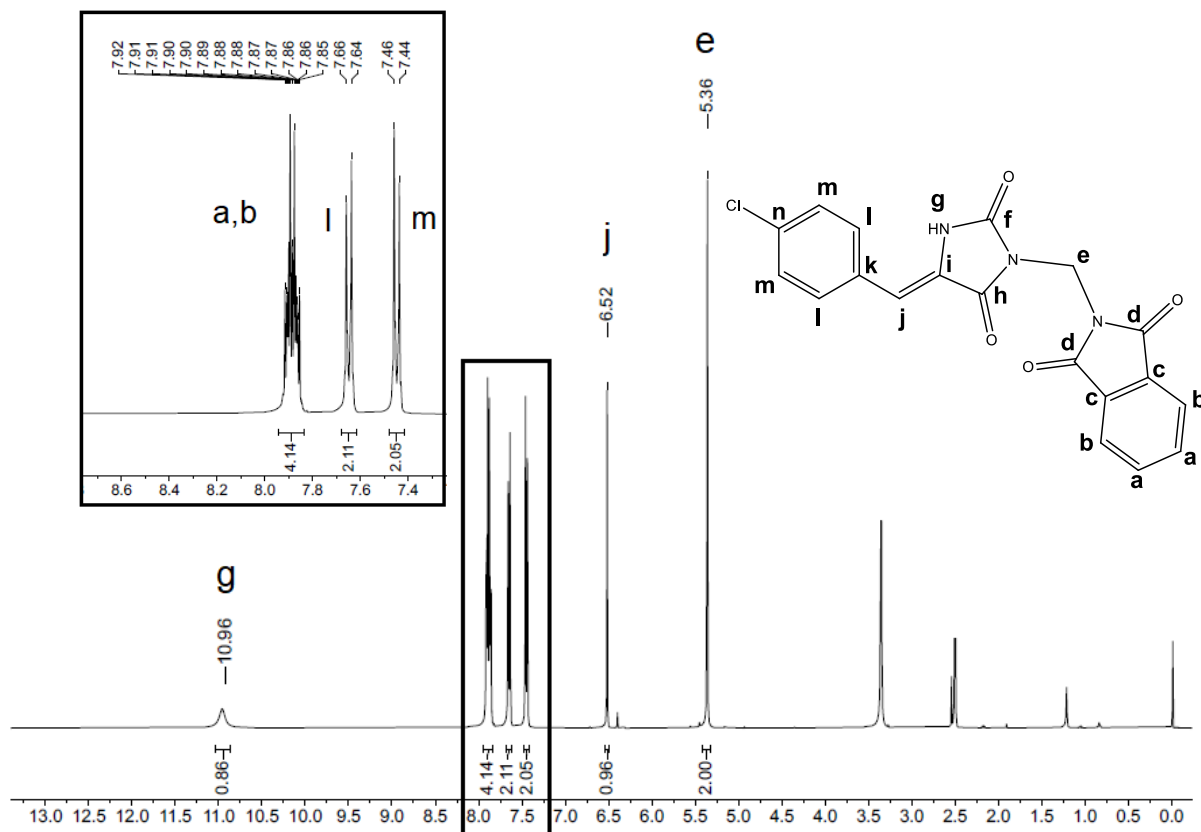
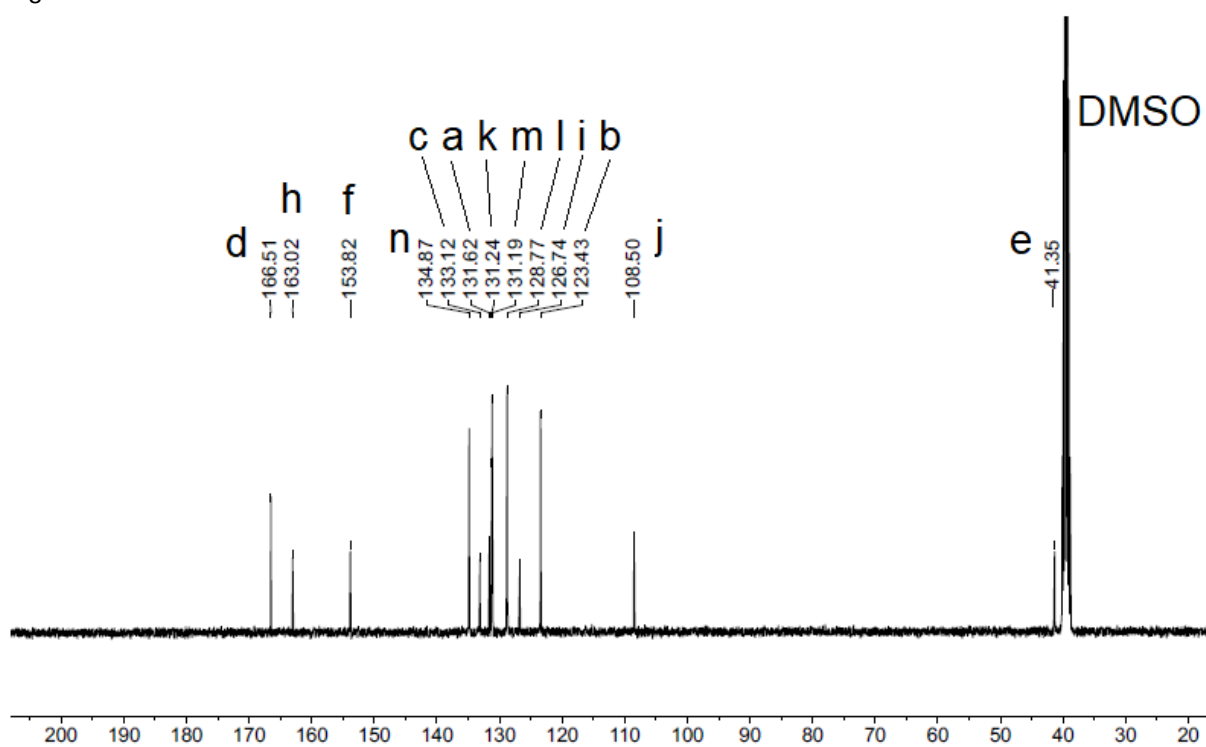
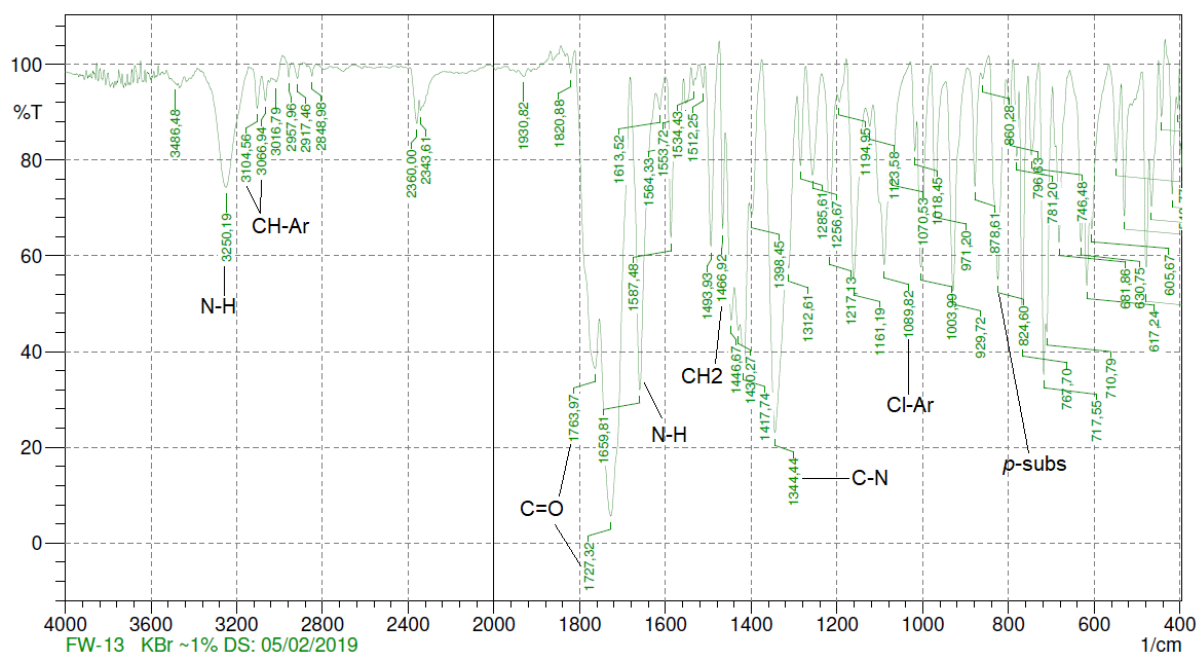
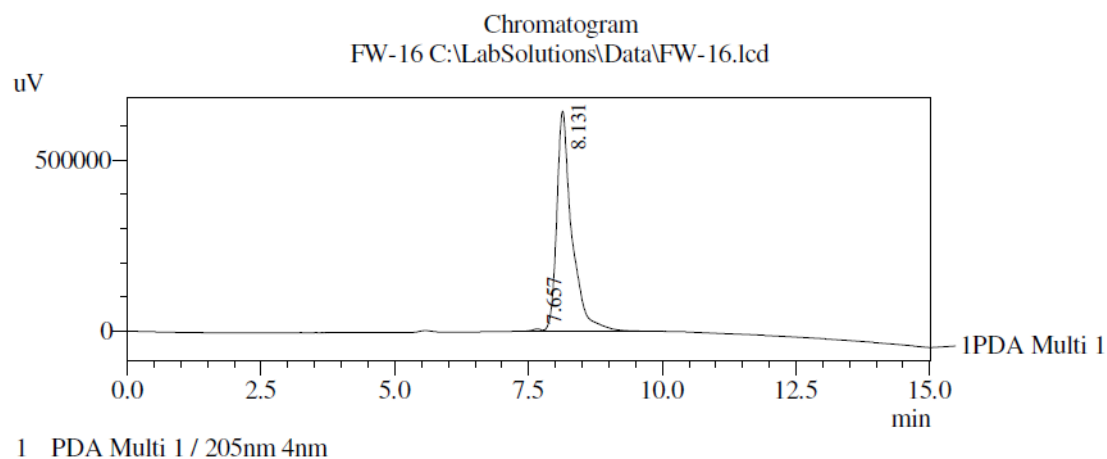
Figura 119. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/FW-13Figura 120. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-13

Figura 121. Espectro de IR do LPSF/FW-13



**2-((4-((5-bromotiofen-2-il)metileno)-2,5-dioximidazolidin-1-il)metil) isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-16)**

Figura 122. Cromatograma do LPSF/FW-16 por CLAE, pureza: 99%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|--------|---------|----------|
| 1     | 7.657     | 81996    | 7394   | 0.640   | 1.136    |
| 2     | 8.131     | 12729708 | 643697 | 99.360  | 98.864   |
| Total |           | 12811704 | 651091 | 100.000 | 100.000  |

Figura 123. RMN  $^1\text{H}$  do LPSF/FW-16

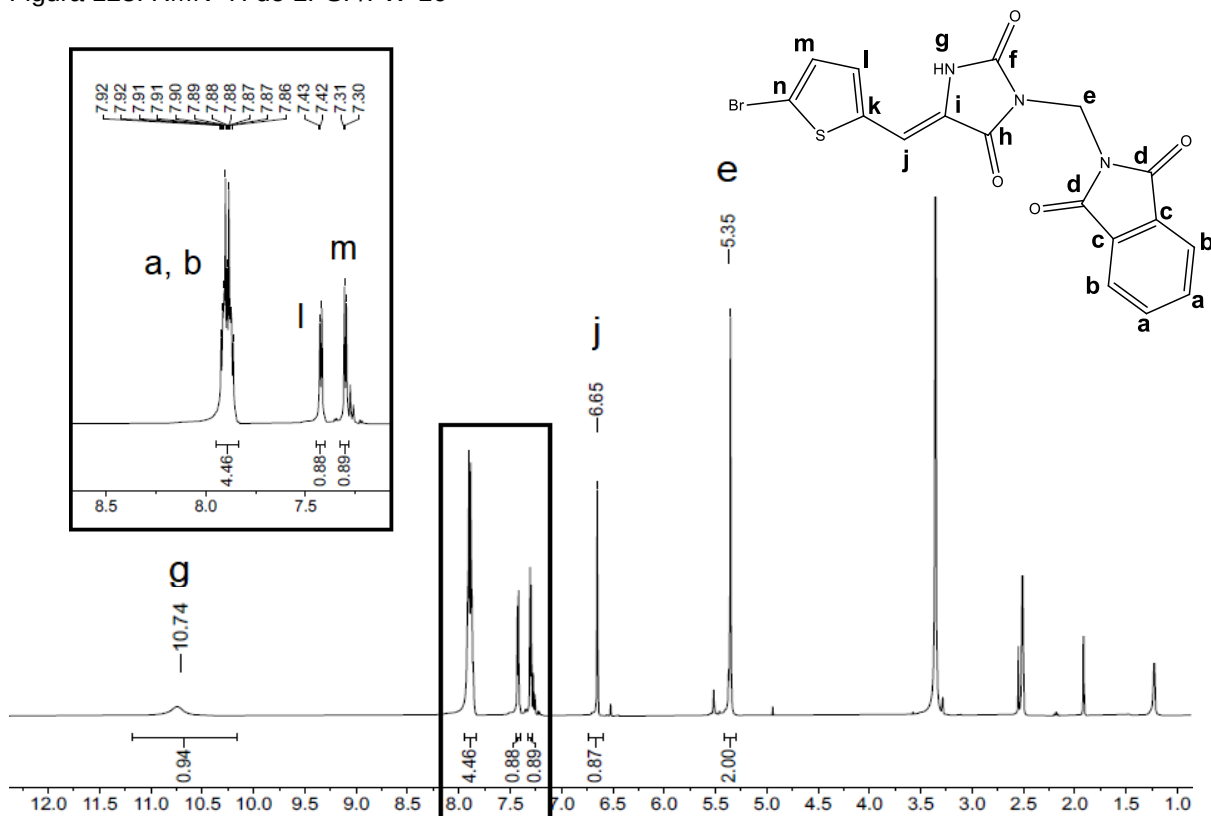


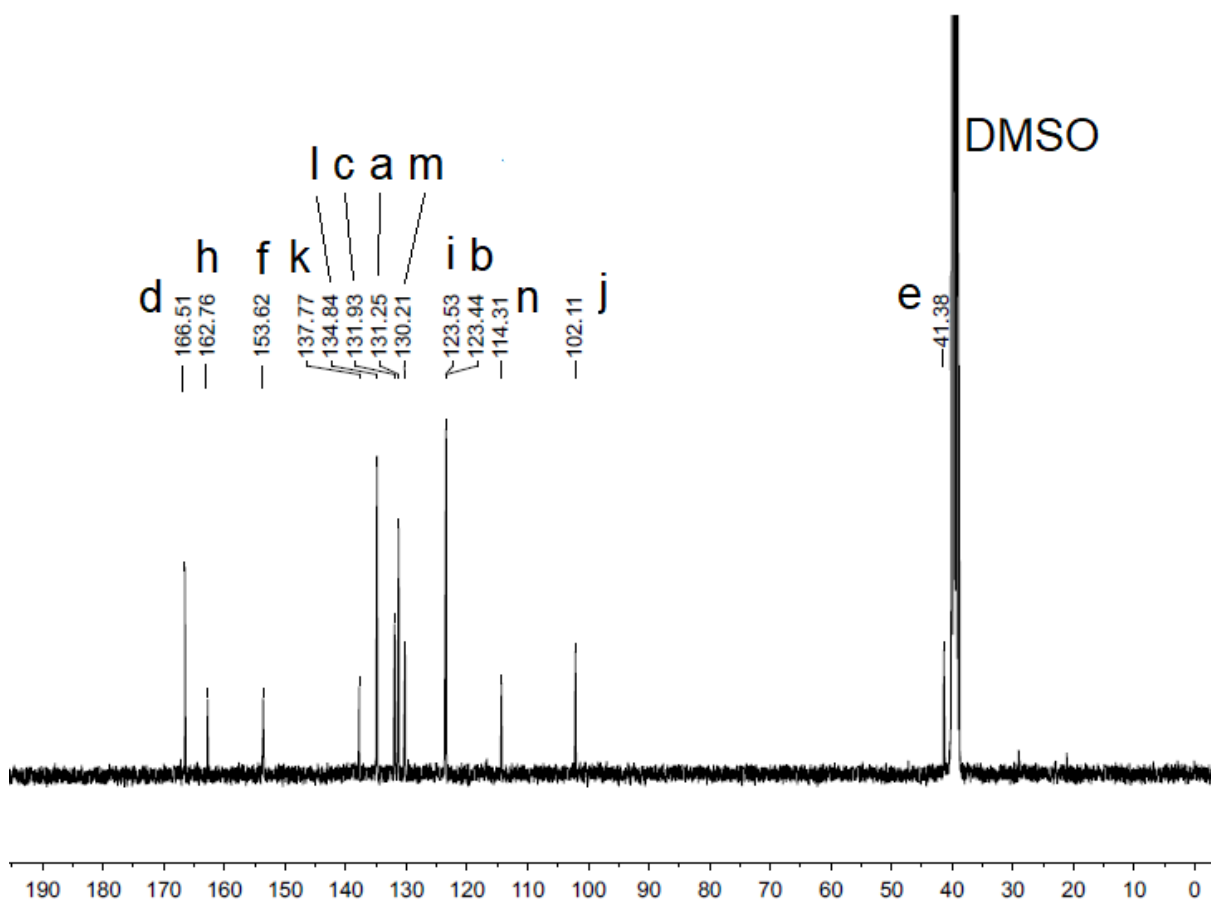
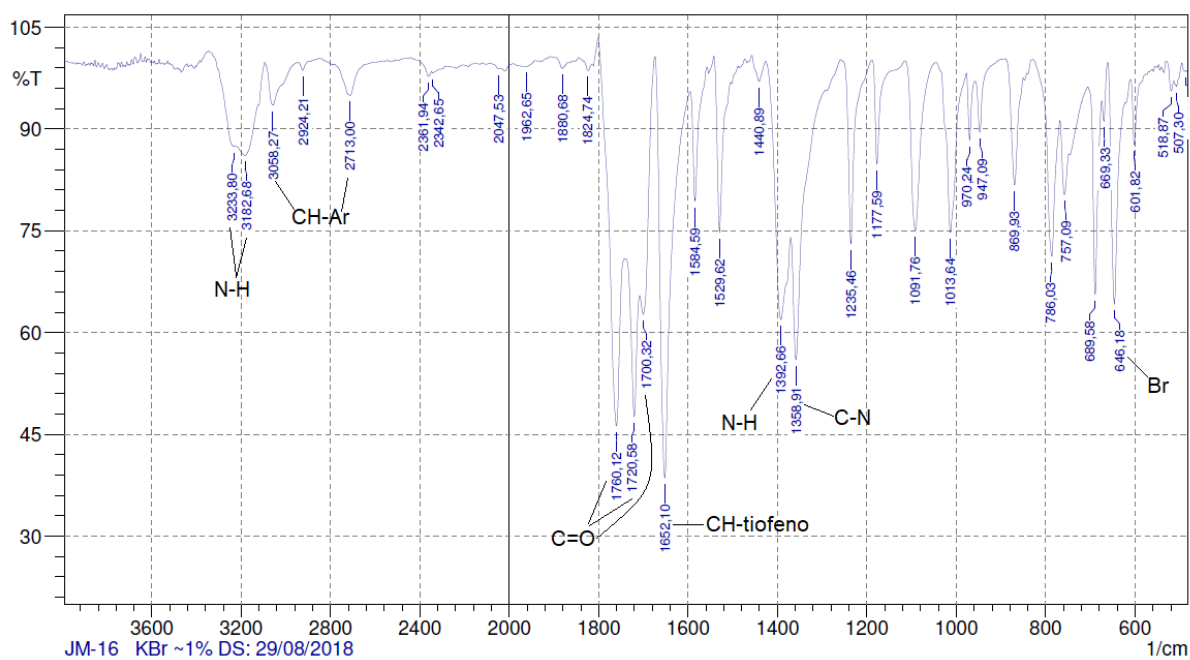
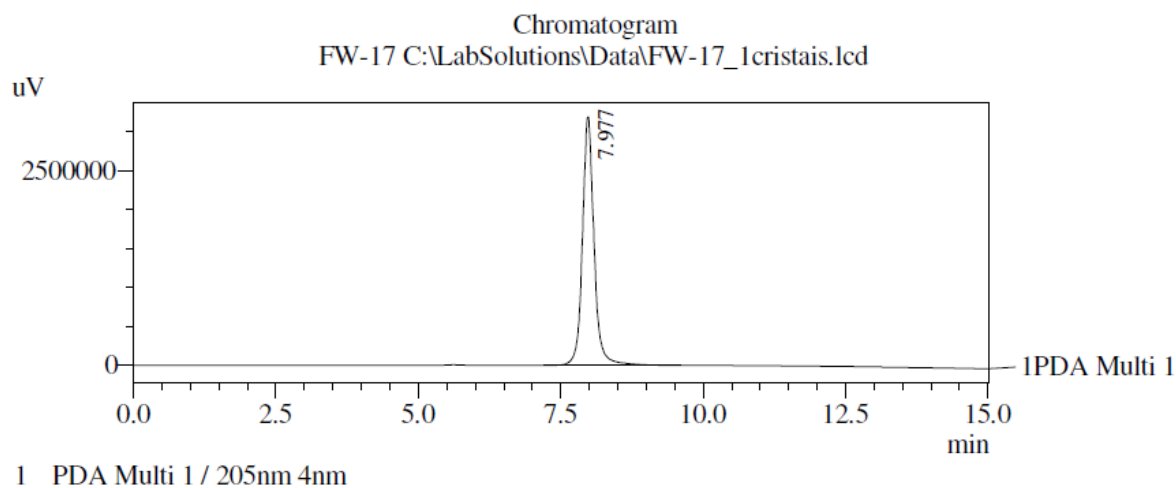
Figura 124. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-16

Figura 125. Espectro de IR do LPSF/FW-16



**2-((4-((5-metilfuran-2-il)metileno)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LPSF/FW-17)**

Figura 126. Cromatograma do LPSF/FW-17 por CLAE, pureza: 100%



PeakTable

PDA Ch1 205nm 4nm

| Peak# | Ret. Time | Area     | Height  | Area %  | Height % |
|-------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| 1     | 7.977     | 45533965 | 3193763 | 100.000 | 100.000  |
| Total |           | 45533965 | 3193763 | 100.000 | 100.000  |

Figura 127. Espectrômetro de Massas do LPSF/FW-17 por MALDI/TOF. MM: 351,09, encontrada: 389,83 (M+K)

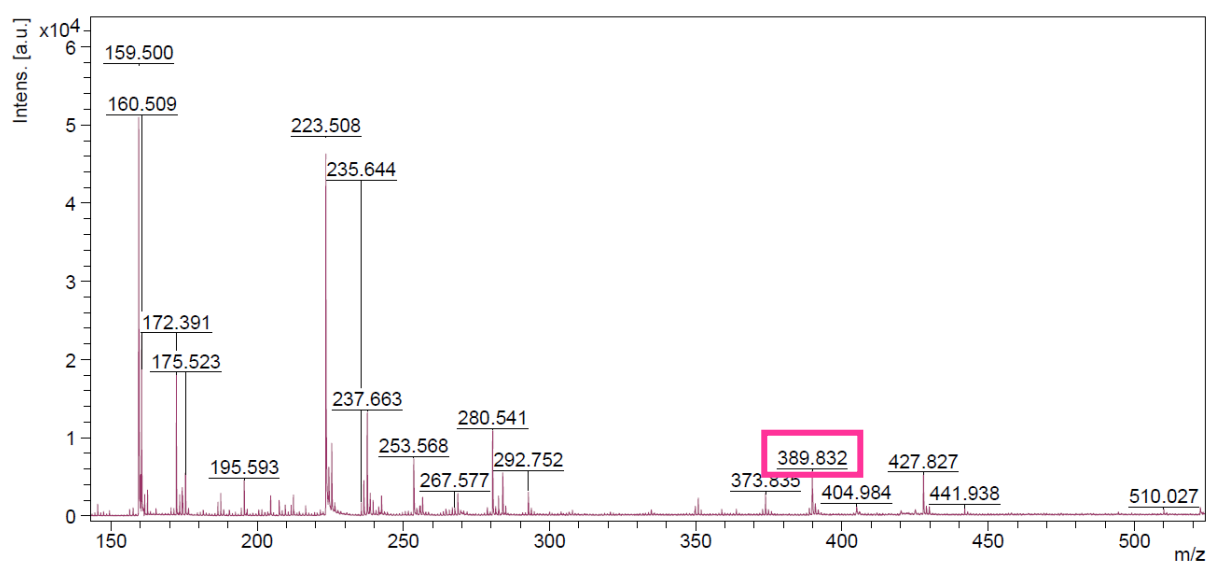


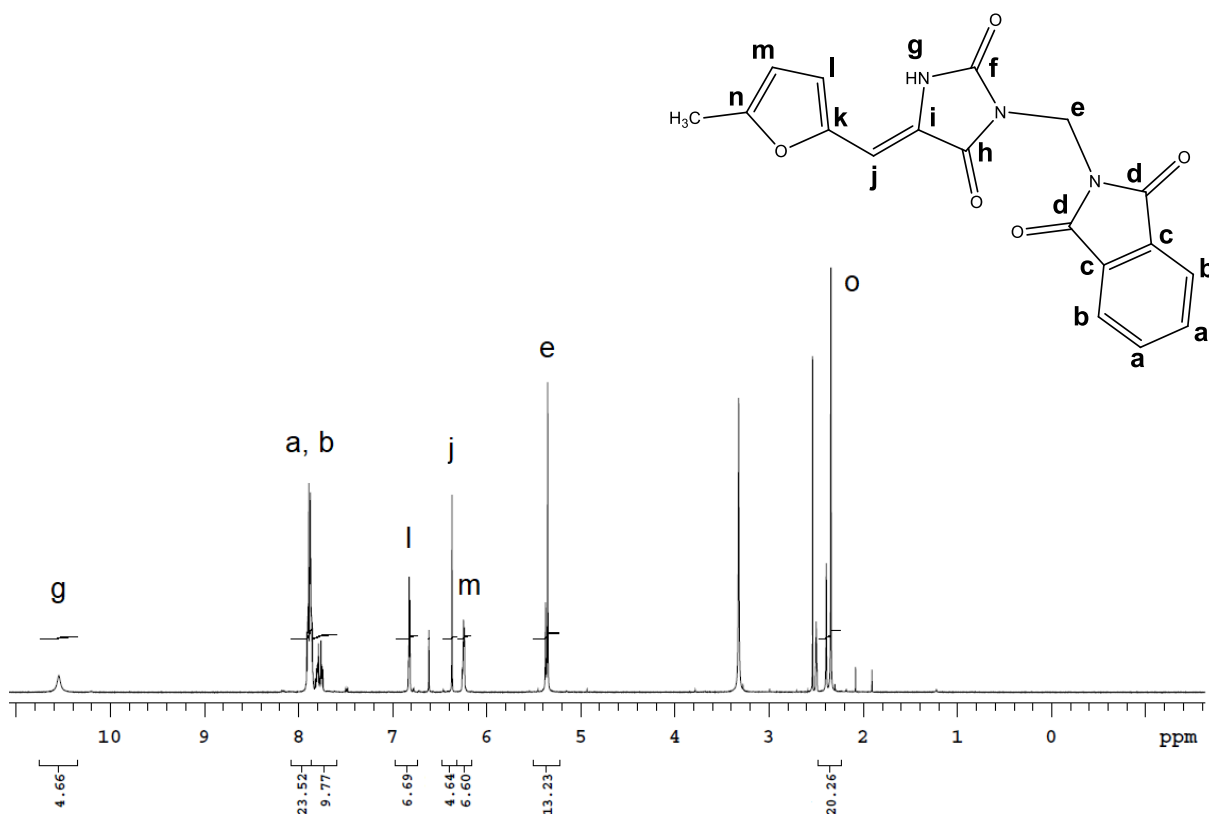
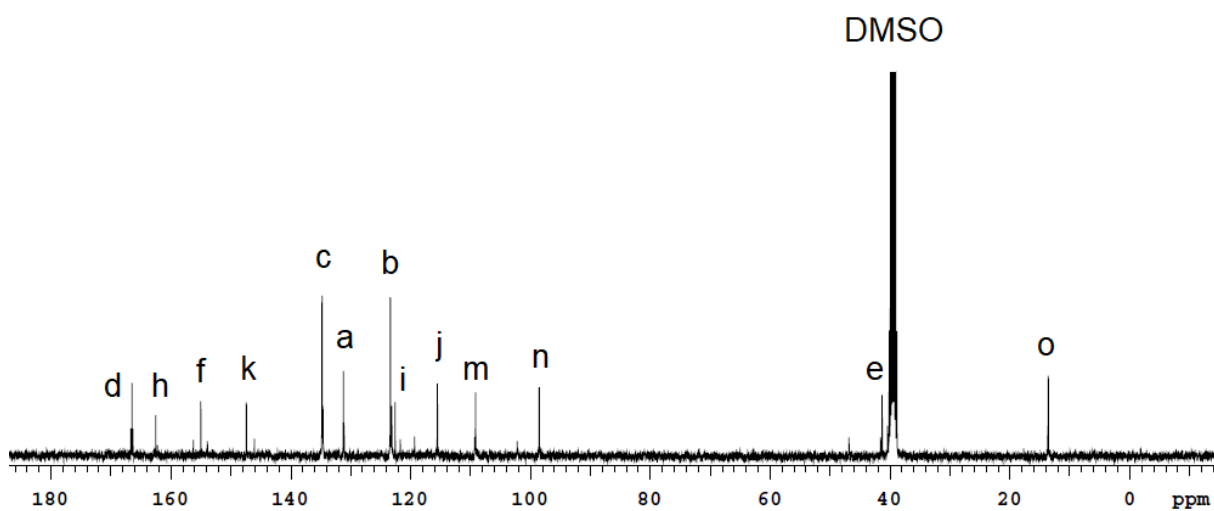
Figura 128. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-17Figura 129. RMN  $^{13}\text{C}$  do LPSF/FW-17

Figura 130. Espectro de IR do LPSF/FW-17

