

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

LAURA MARIA FORAIN MIOLO

**SÍNTESE DE TIAZOLIDINA-2-TIO-HIDANTOÍNA E SEUS DERIVADOS E
ESTUDO DE SUAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Porto Alegre, 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

LAURA MARIA FORAIN MIOLO

**SÍNTESE DE TIAZOLIDINA-2-TIO-HIDANTOÍNA E SEUS DERIVADOS E
ESTUDO DE SUAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção de grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Orientador

Porto Alegre, 2013

Agradeço a minha família pelo incentivo e apoio. Em especial minha irmã Juliana, que foi e sempre será um modelo de profissionalismo para a minha formação. Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Schneider, pela orientação, compreensão, amizade e pela dedicação de sempre transmitir seus conhecimentos. Ao meu co-orientador Tiago pela amizade e confiança que depositou em mim para a realização desse projeto. A Profa. Dra. Lucielli Savegnago pela ajuda e pelos estudos realizados na UFPEL. Aos professores, colegas e amigos do LaSOMI. Aos técnicos e bolsistas do IQ que realizaram as análises necessárias para a conclusão deste trabalho.

"Um cientista em um laboratório não é um mero técnico: ele também é uma criança que confronta fenômenos naturais que o impressionam como se fossem contos de fada."

(Marie Curie)

RESUMO

O sistema anelar hidantoínico tem sido intensamente estudado tanto nos aspectos químicos quanto biológicos. A substituição dos átomos de oxigênio carbonílicos da hidantoína por átomos de enxofre, origina três tio derivados. Estes derivados são mais facilmente sintetizados, do que isolados e por sua vez, possuem uma reatividade maior se comparados aos análogos carbonilados. As diferentes tio-hidantoínas destacam-se por apresentarem ação biológica diversificada, como por exemplo, antimicrobiana, anticonvulsante e antiparasitária. Neste contexto a síntese da tiazolidina-2-tio-hidantoína e de seus derivados, foi investigada neste projeto a fim de desenvolver uma metodologia para obtenção dessa classe de moléculas inéditas na literatura. Os compostos foram obtidos com rendimentos razoáveis e caracterizados através das técnicas espectroscópicas: Infravermelho, Espectrometria de Massas e de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e de Carbono-13 (RMN ^{13}C). O estudo das propriedades farmacológicas da tiazolidina-2-tio-hidantoína também foi realizado e demonstrou que essa molécula apresenta características antioxidantes relevantes com potencial aplicação biológica da mesma.

Palavras-chave: hidantoína, tiazolidina-2-tio-hidantoína, aplicação biológica.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Obtenção da primeira hidantoína a partir do ácido aloxânico e da bromo acetil-uréia.

Esquema 2 – Obtenção da imadozolidina-2,4-diona a partir do éster etílico da glicina e cianato de potássio.

Esquema 3 – Obtenção da primeira tio-hidantoína a partir do éster etílico da glicina e tiocianato de potássio.

Esquema 4 – Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir do ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster e glicina.

Esquema 5 – Obtenção de 2-tio-hidantoína a partir da reação entre α -aminoácido e tiocianato de amônio em anidrido acético.

Esquema 6 – Obtenção de 2-tio-hidantoína a partir da reação entre α -aminoácido e isotiocianato.

Esquema 7 – Obtenção de 2-tio-hidantoínas a partir da reação entre α -aminoácido e tiuréia.

Esquema 8 – Obtenção de 2-tio-hidantoína a partir de derivados de benzil e tiuréia com irradiação de micro-ondas.

Esquema 9 – Aplicação de tiazolidinas em adição de dietilzinco a benzaldeído.

Esquema 10 – Síntese do ácido **5a**.

Esquema 11 – Obtenção dos ácidos **5b** e **5c**.

Esquema 12 – Síntese do ácido **5d**.

Esquema 13 – Rota sintética para a obtenção das diferentes 2-tio-hidantoínas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas representativas para as hidantoínas e tio-hidantoínas.

Figura 2 – Estrutura do fármaco Fenitoína.

Figura 3 – Estrutura do anel tiazolidínico.

Figura 4 – Derivados da tiazolidina com atividades biológicas comprovadas.

Figura 5 – Espectro de RMN ^1H da tiazolidina-2-tio-hidantoína (**6a**), com as atribuições de sinais, obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz.

Figura 6 – Espectro de RMN ^{13}C da tiazolidina-2-tio-hidantoína (**6a**) obtido em DMSO- d_6 a 75,5 MHz.

Figura 7 – Infravermelho do produto **6a** obtido em pastilha de KBr.

Figura 8 – Espectro de RMN ^1H da oxazolidina-2-tio-hidantoína (**6b**) obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz.

Figura 9 – Espectro de RMN ^{13}C da oxazolidina-2-tio-hidantoína (**6b**) obtido em DMSO- d_6 a 75,5 MHz.

Figura 10 – COSY ^1H - ^1H da oxazolidina-2-tio-hidantoína (**6b**) obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz.

Figura 11 – Espectro de RMN ^1H da 5-metiloxazolidina-2-tio-hidantoína (**6c**) obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz.

Figura 12 – Espectro de RMN ^{13}C da 5-metiloxazolidina-2-tio-hidantoína (**6c**) obtido em DMSO- d_6 a 75,5 MHz.

Figura 13 – CG/MS da reação para a obtenção da pirrolidina-2-tio-hidantoína.

Figura 14 – Estabilização do radical livre DPPH.

Figura 15 – Resultados da atividade antioxidante do composto **6a** como sequestrador de radical: (a) DPPH; (b) ABTS.

ABREVIATURAS

IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ee	excesso enantiomérico
DMF	dimetilformamida
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
ppm	Partes por milhão
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
DMSO	Dimetilsulfóxido
cm	Centímetros
COSY	<i>Correlation Spectroscopy Nuclear Magnetic Resonance</i>
CG/MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas
u.m.a.	Unidade de massa atômica
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazila
ABTS	ácido 2,2-azino-bis(3-etilbenzotiazolina)-6-sulfônico
AH	antioxidante
nm	nanômetros
μM	micromolar
TMS	trimetilsilano
s	singleto
sl	singleto largo
d	dubleto
dd	duplo dubleto
t	tripleto
q	quarteto
m	múltiplo
mmol	milimoles
mL	mililitros
g	gramas
DCM	diclorometano

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivos Específicos	13
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1. AS PRIMEIRAS HIDANTOÍNAS E TIO-HIDANTOÍNAS SINTETIZADAS	14
3.2. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE 2-TIO-HIDANTOÍNAS	16
3.3. ANEL TIAZOLIDÍNICO E SUA IMPORTÂNCIA	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1. SÍNTESE DOS PERCURSORES DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS	21
4.1.1. Síntese do ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (5a)	21
4.1.2. Síntese do ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (5b) e do ácido (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (5c).....	22
4.1.3. Síntese do ácido (<i>S</i>)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (5d)	22
4.2. SÍNTESE DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS.....	23
4.3. CARACTERIZAÇÃO DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS	24
4.3.1. Caracterização da tiazolidina-2-tio-hidantoína (6a).....	24
4.3.2. Caracterização da oxazolidina-2-tio-hidantoína (6b).....	27
4.3.3. Caracterização da 5-metiloxazolidina-2-tio-hidantoína (6c)	29
4.3.4. CG/MS da pirrolidina-2-tio-hidantoína (6d)	31
4.4. APLICAÇÃO BIOLÓGICA	31
5. CONCLUSÕES	34
6. PARTE EXPERIMENTAL	35
6.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS	35
6.1.1. Ácido (<i>R</i>)-tiazolidina-4-carboxílico (4a)	35
6.1.2. Ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (5a)	35
6.1.3. Ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (5b)	36
6.1.4. Ácido (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (5c).....	36
6.1.5. Ácido (<i>S</i>)-1-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (5d).....	37

6.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS 2-TIO- HIDANTOÍNAS (6a-c)	37
6.2.1. Tiazolidina-2-tio-hidantoína (6a)	38
6.2.2. Oxazolidina-2-tio-hidantoína (6b).....	38
6.2.3. 5-metiloxazolidina-2-tio-hidantoína (6c)	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
8. APÊNDICE	41

1. INTRODUÇÃO

Até a década de 1950 o químico orgânico sintético desenvolvia basicamente três tipos de atividade: a elucidação estrutural de compostos naturais, a investigação de reações básicas e a preparação de novas substâncias químicas. Além do aperfeiçoamento dessas atividades, pelo surgimento de técnicas de análise cada vez mais modernas, a constante evolução dessa ciência e sua grande associação com a medicina, ciências ambientais e de materiais e principalmente com a biologia, a síntese orgânica se tornou uma ferramenta indispensável para a manutenção da vida conferindo-a um caráter ainda mais dinâmico e interdisciplinar.

Nos últimos anos houve um grande avanço científico envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de heterocíclicos visando obter novos compostos, úteis no tratamento de diversas doenças. Desta forma, diversos centros de pesquisas nas universidades e as indústrias farmacêuticas centraram seus esforços no desenvolvimento de novos fármacos com novos princípios ativos mais eficazes e menos tóxicos.

A introdução de novos fármacos na terapêutica é necessária para o aperfeiçoamento do tratamento das doenças já existentes ou recém-identificadas ou ainda, para a implementação de tratamentos mais seguros e eficazes. No final do século XIX, a busca por esses medicamentos resultou na introdução de substâncias sintéticas na terapêutica e seu uso foi amplamente disseminado no século XX. Neste contexto, diversas substâncias podem ser obtidas através da síntese de novos compostos ou por modificações estruturais em moléculas já conhecidas, balizadas pela relação estrutura química vs ação biológica.

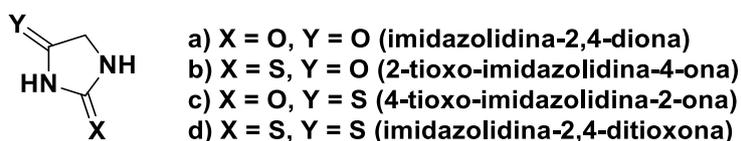
Atualmente os compostos orgânicos representam significativa parcela do mercado farmacêutico, sendo boa parte deles heterocíclicos, ou seja, que possuem átomos distintos do carbono (heteroátomos) envolvidos em ciclos, podendo-se destacar o nitrogênio. Dentre estes compostos heterocíclicos,

destaca-se a hidantoína devido à sua potencialidade como protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos.

A hidantoína (Figura 1) foi descoberta por Bayer no ano de 1861, quando trabalhava as reações do ácido úrico chegando ao heterocíclico corresponde, a 2,4-diceto-tetra-hidro-imidazol, também denominada imidazolidina-2,4-diona. A primeira fórmula estrutural para a hidantoína foi sugerida em 1870, por Kolbe, sendo imediatamente substituída pela representação cíclica adotada atualmente, proposta ainda no mesmo ano, por Strecker. Trata-se de um heterocíclico pentagonal que apresenta dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 e dois grupos carbonílicos nas posições 2 e 4 do anel. A substituição dos átomos de oxigênio carbonílicos da hidantoína por átomos de enxofre origina os tioxo derivados.

As 2-tio-hidantoínas, também denominadas como 2-tioxoimidazolidina-4-onas são heterocíclicos pentagonais que apresentam no anel, como as imidazolidinas, dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3, um grupo tioxo na posição C-2 e um grupo carbonílico na posição C-4, de acordo com o sistema de numeração de adotado pela IUPAC (Figura 1).

Figura 1 – Estruturas representativas para as hidantoínas e tio-hidantoínas.



Estes tioxo derivados possuem uma reatividade maior se comparados aos análogos carbonilados. As diferentes tio-hidantoínas destacam-se por apresentarem ação biológica diversificada, como por exemplo, antimicrobiana, anticonvulsante e antiparasitária. Importante mencionar que esta classe de substâncias tem um grande impacto na indústria farmacêutica, visto que vários fármacos contendo este anel são utilizados em medicamentos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho teve como objetivo geral a desenvolver um método eficiente para síntese e posterior caracterização da tiazolidina-2-tio-hidantoína e seus derivados, visando à obtenção de moléculas com atividades biológicas.

2.2. Objetivos Específicos

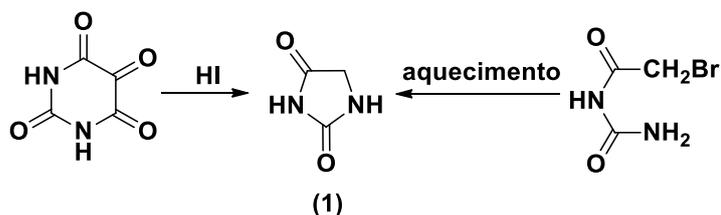
- ✓ Desenvolver uma metodologia para a obtenção da tiazolidina-2-tio-hidantoína e seus derivados;
- ✓ Caracterizar os compostos obtidos por Infravermelho, Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono-13;
- ✓ Avaliar suas propriedades farmacológicas.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. AS PRIMEIRAS HIDANTOÍNAS E TIO-HIDANTOÍNAS SINTETIZADAS

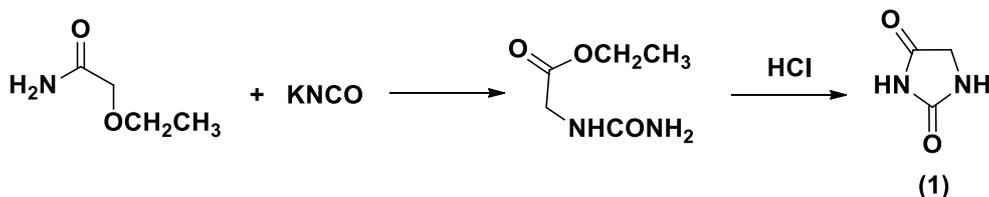
A primeira hidantoína (**1**) foi obtida por Bayer em 1861, durante um estudo sobre o ácido úrico, no qual ele isolou do produto de redução da alantoína, um composto que ele denominou hidantoína. No mesmo ano Bayer também relatou outra via de obtenção pela redução do ácido aloxânico com iodeto de hidrogênio e em 1864 o mesmo produto foi obtido pelo aquecimento da bromo acetil-uréia (Esquema 1) (BAYER, 1861, *apud* WARE, 1950). O composto sintetizado por Bayer (**1**) foi inicialmente denominado de 2,4-diceto-tetra-hidro-imidazol, sendo que atualmente a denominação recomendada pela IUPAC é imidazolidina-2,4-diona.

Esquema 1 – Obtenção da primeira hidantoína a partir do ácido aloxânico e da bromo acetil-uréia.



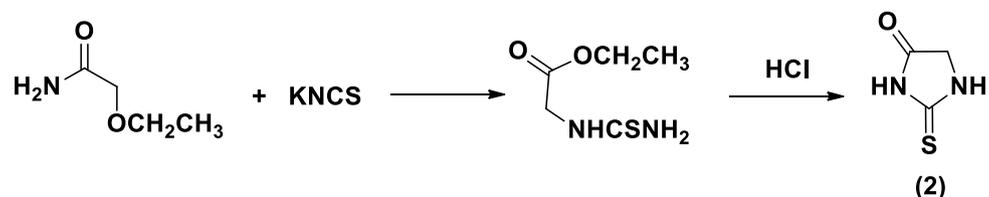
Depois da descoberta de Bayer surgiram novas metodologias de síntese para a obtenção das hidantoínas e seus derivados, com maior grau de pureza e com melhores rendimentos. Em 1900, Harries e Weis (*apud* SHIPPER; DAY, 1957) obtiveram a imidazolidina- 2,4-diona (**1**) a partir da ciclização do produto da reação do éster etílico da glicina com cianato de potássio, na presença de ácido clorídrico. (Esquema 2).

Esquema 2 – Obtenção da imidazolidina-2,4-diona a partir do éster etílico da glicina e cianato de potássio.



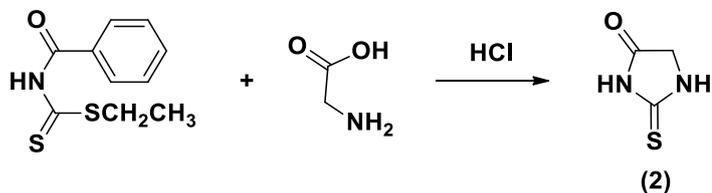
A primeira tio-hidantoína (**2**) foi obtida por Klason em 1890 (*apud* WARE, 1950), pela reação do éster etílico de glicina com tiocianato de potássio na presença de ácido clorídrico. (Esquema 3).

Esquema 3 – Obtenção da primeira tio-hidantoína a partir do éster etílico da glicina e tiocianato de potássio.



As tio-hidantoínas tem sido objeto de estudo por também apresentar uma gama de atividades biológicas úteis. No ano de 1911, Wheeler e colaboradores (*apud* WARE, 1950), obtiveram a 2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**2**) por uma nova metodologia através da reação do ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster com glicina em meio ácido (Esquema 4).

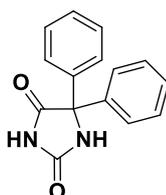
Esquema 4 – Obtenção da 2-tioxo-imidazolidina-4-ona a partir do ácido benzoil-ditiocarbâmico etil éster e glicina.



Os núcleos hidantoínicos e tio-hidantoínicos estão presentes em várias moléculas bioativas que atualmente são usadas na clínica médica, como anti-inflamatória (UNANGST et al., 1993), antifúngica (CARVALHO et al., 1989; GÓES et al., 1991), esquistossomicida (PITTA, 2005), herbicida (CEGAN; VECERA, 1984) e tuberculostática (KIÉC-CKONONOWICZ; SZYMANSKA,

2002), entre outras. Um exemplo de fármaco com o sistema hidantoínico presente em sua estrutura é a Fenitoína (Figura 2), que é utilizado na terapêutica por apresentar propriedades anticonvulsivantes e faz parte da relação de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 1999) além da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RNME, do BRASIL, 1999).

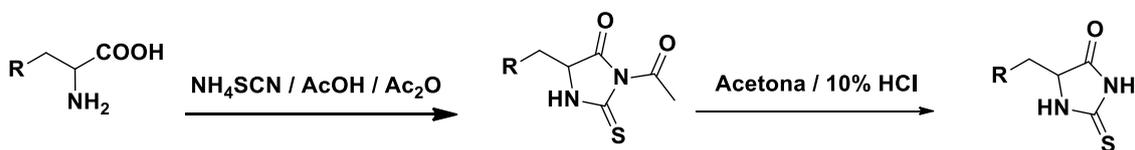
Figura 2 – Estrutura do fármaco Fenitoína.



3.2. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE 2-TIO-HIDANTOÍNAS

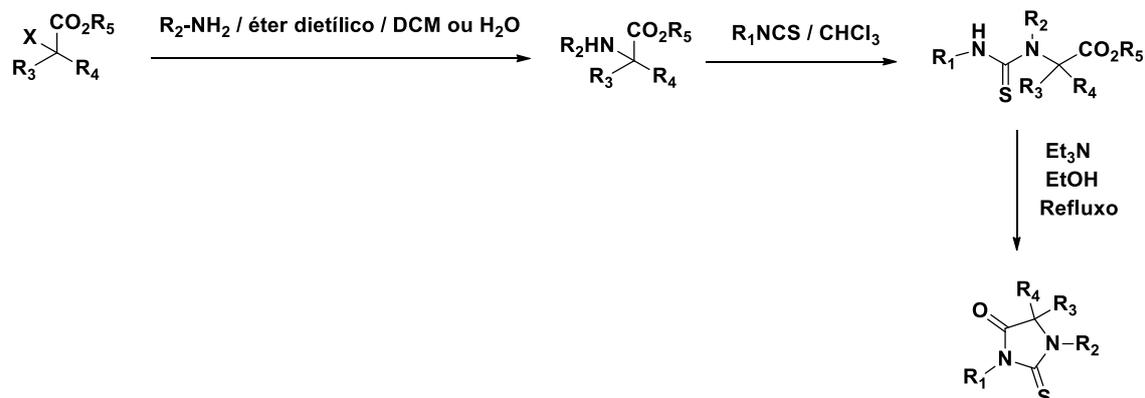
Visto que as 2-tio-hidantoínas são uma classe de moléculas com vasta aplicação biológica, não é surpreendente que vários métodos de síntese tivessem sido desenvolvidos para a obtenção das mesmas, bem como uma diversificação e modificação de sua estrutura. Alguns dos métodos mais utilizados são o tratamento de α -aminoácidos com anidrido acético e tiocianato de amônio (Esquema 5) (SOLOWAY et al., 1996), e a reação de acoplamento entre os derivados de α -aminoácidos e isotiocianato (Esquema 6) (ELOKDAH et al., 2004).

Esquema 5 – Obtenção de 2-tio-hidantoína a partir da reação entre α -aminoácido e tiocianato de amônio em anidrido acético.



Fonte: SOLOWAY et al., 1996.

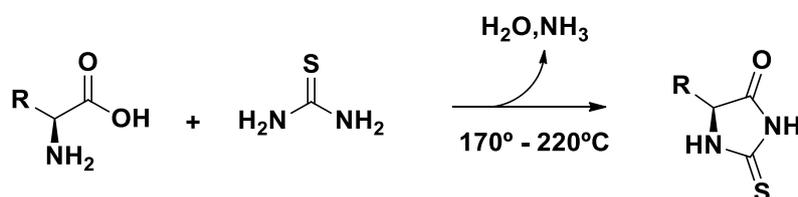
Esquema 6 – Obtenção de 2-tio-hidantoína a partir da reação entre α -aminoácido e isotiocianato.



Fonte: ELOKDAH et al., 2004.

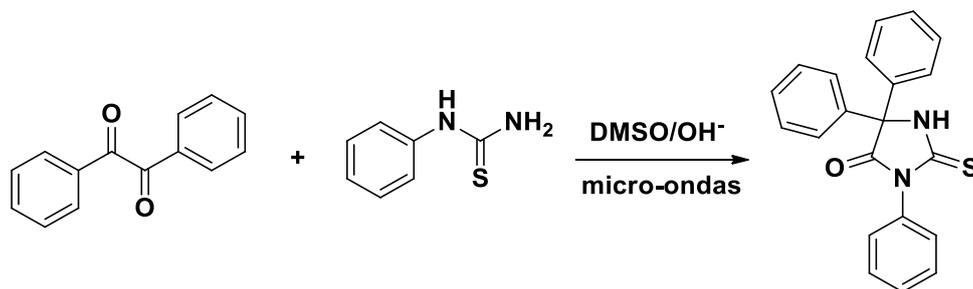
Podemos citar ainda outros métodos interessantes de obtenção de 2-tio-hidantoínas descritos na literatura Wang e seus colaboradores desenvolveram uma metodologia na qual utilizam reações entre tiuréias e α -aminoácido em altas temperaturas (Esquema 7). Outro grupo de pesquisa publicou a síntese destas a partir de um derivado de benzil e tiuréia utilizando irradiações de microondas (Esquema 8) (LAMBERT et al., 2003). Alguns destes métodos frequentemente têm limitações de algumas variações na estrutura ou até mesmo limitação na preparação em grande escala devido a utilização de reagentes caros e tóxicos.

Esquema 7 – Obteção de 2-tio-hidantoínas a partir da reação entre α -aminoácido e tiuréia.



Fonte: WANG et al., 2006.

Esquema 8 – Obtenção de 2-tio-hidantoína a partir de derivados de benzil e tiurêia com irradiação de micro-ondas.

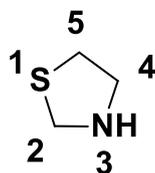


Fonte: LAMBERT et al., 2003.

3.3. ANEL TIAZOLIDÍNICO E SUA IMPORTÂNCIA

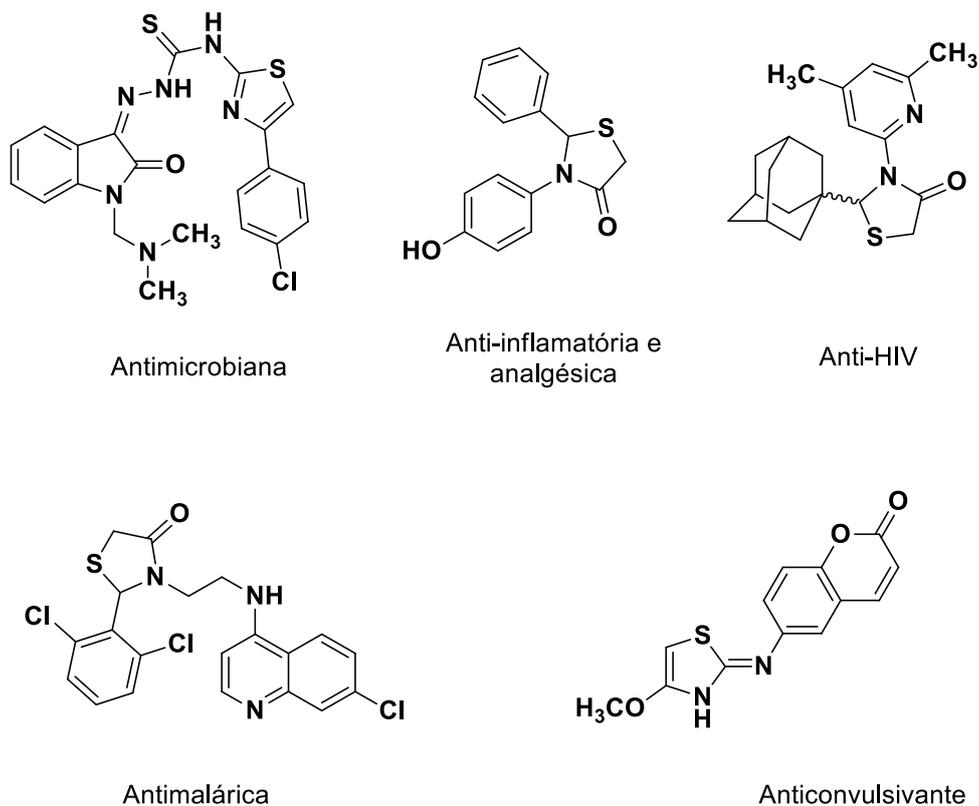
Tiazolidinas são uma classe de compostos orgânicos contendo um anel heterocíclico saturado de 5 membros, com um átomo de enxofre na posição 1 e um grupo amina na posição 3 (Figura 3). Podem ser sintetizadas a partir da reação de condensação entre um aminotiol e um aldeído ou cetona.

Figura 3 – Estrutura do anel tiazolidínico.



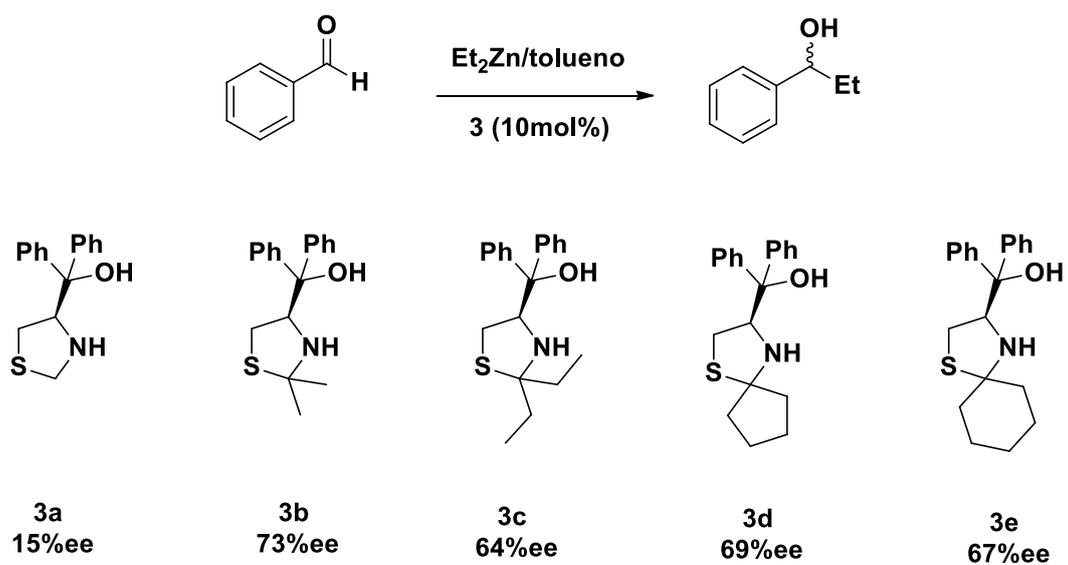
A partir da última década, vários trabalhos de química medicinal tem se voltado para o anel tiazolidínico. A literatura descreve uma série de novos compostos relacionados a esta classe e as atividades farmacológicas destas têm sido amplamente estudadas, apresentando bons resultados e menores efeitos adversos. Fazendo-se uma varredura na literatura, podemos comprovar que as tiazolidinas possuem uma vasta gama de atividades biológicas promissoras já descritas. Alguns derivados desta tem atividade melhor do que drogas padrões e podem se tornar novas drogas para o mercado no futuro (PANDEY et al., 2011). A Figura 4 demonstra algumas estruturas derivadas da tiazolidina com atividades biológicas comprovadas.

Figura 4 – Derivados da tiazolidina com atividades biológicas comprovadas.



Fonte: PANDEY et al., 2011.

Compostos tiazolidínicos também têm sido aplicados como ligantes quirais na obtenção de catalisadores para utilização em reações assimétricas. Liu e seus colaboradores publicou em 1996 um trabalho em que foi sintetizada uma série de ligantes tiazolidínicos quirais que foram empregados na obtenção de álcoois quirais. Os compostos foram preparados a partir da *L*-cisteína e empregados como ligantes em reações de adição de dietilzinco a aldeídos (Esquema 9). Os autores observaram que tanto a configuração do centro quiral quanto o nível de enantiosseletividade dos álcoois obtidos dependem da estrutura das tiazolidinas empregadas como catalisadores. Mais especificamente, os autores puderam comprovar que variando os grupos na posição 2 do anel tiazolidínico, levou a variações significativas nos excessos enantioméricos, variando de 15 a 73 % de ee.

Esquema 9 – Aplicação de tiazolidinas em adição de dietilzinco a benzaldeído.

Fonte: LIU et al., 1996.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS

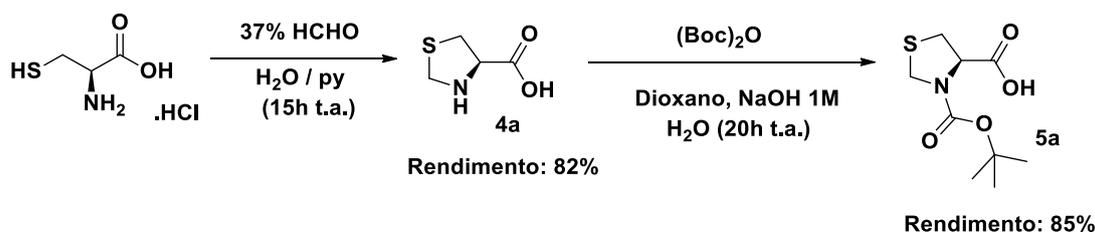
Como primeiro passo da rota sintética, foi realizada a ciclização (a partir de *L*-aminoácidos) e proteção dos grupos aminos dos ácidos com pirocarbonato de *tert*-butila (**5a-e**) conforme metodologias já descritas na literatura. Esta etapa de proteção do grupo amino dos ácidos se faz necessária, pois a segunda etapa da síntese a ser seguida envolve a formação do cloreto ácido. Caso o grupo amino não esteja devidamente protegido, pode ocorrer a abertura do heterociclo.

4.1.1. Síntese do ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (**5a**)

A síntese do ácido (*R*)-tiazolidina-4-carboxílico (**4a**) é realizada a partir da *L*-Cisteína, de uma solução a 37% de formaldeído em água e piridina (BRAGA et al., 2002). O ácido tiazolidínico é obtido com 82 % de rendimento e a informação quiral da *L*-Cisteína é mantida.

A proteção do grupo amino é realizada adicionando-se pirocarbonato de *tert*-butila ((Boc)₂O) em presença de NaOH 1M e 1,4-dioxano/H₂O (1:1) (BRAIBANTE et al., 1999) resultando num sólido branco com 85 % de rendimento (Esquema 10).

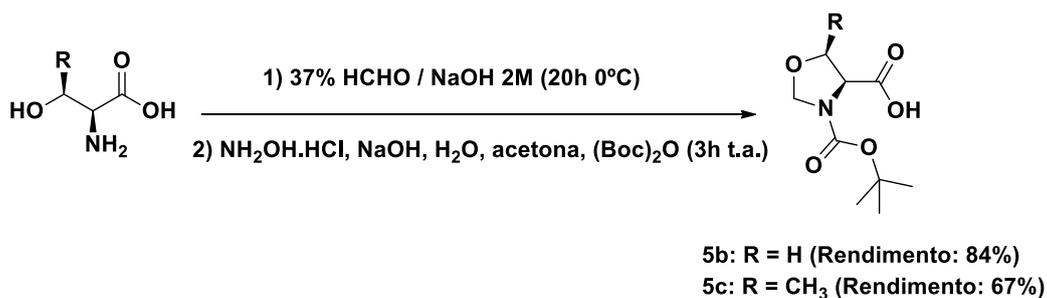
Esquema 10 – Síntese do ácido **5a**.



4.1.2. Síntese do ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (**5b**) e do ácido (4*R*,5*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (**5c**)

Para a obtenção dos análogos oxazolidínicos, seguiu-se a metodologia descrita por Singh (SINGH; VISHNUMAYA, 2009). Nesta metodologia são realizadas reações sequenciais sem a necessidade de isolamento da oxazolidina intermediária. Partindo-se da *L*-Serina e da *L*-Treonina e reagindo com solução de 37 % de formaldeído em água e NaOH 2M. Após 20 horas de reação à 0°C, no mesmo meio reacional adiciona-se hidroxilamina, mais um equivalente de NaOH, acetona e por último o (Boc)₂O. Os produtos finais são sólidos brancos obtidos com 84 % (**5b**) e 67 % de rendimento (**5c**).

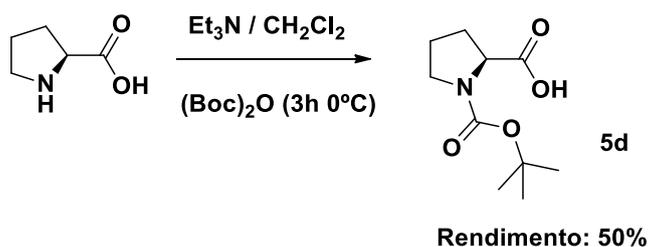
Esquema 11 – Obtenção dos ácidos **5b** e **5c**.



4.1.3. Síntese do ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (**5d**)

Para a obtenção do análogo pirrolidínico reagiu-se a (*S*)-Prolina com trietilamina e (Boc)₂O (PETTIT et al., 1994). Sólidos transparentes foram obtidos com 50 % de rendimento (Esquema 12).

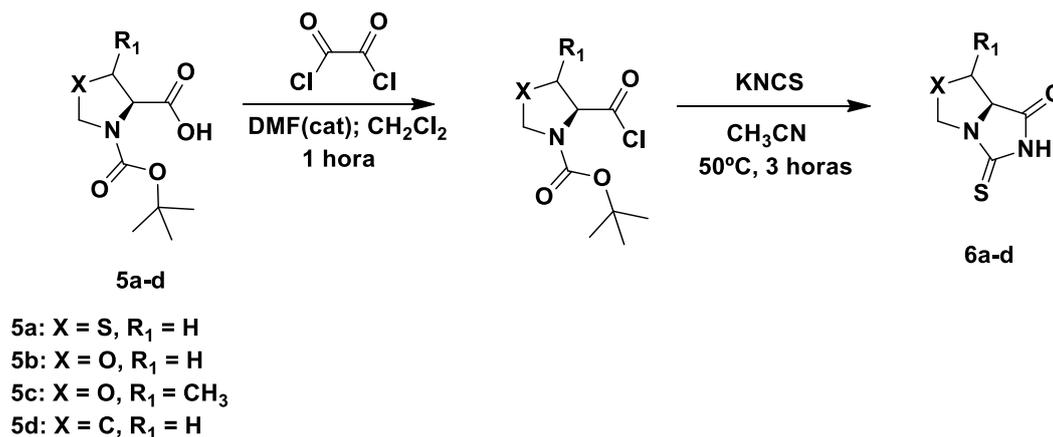
Esquema 12 – Síntese do ácido **5d**.



4.2. SÍNTESE DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS

Após o preparo e caracterização dos precursores **5a-d** procedeu-se a obtenção das diferentes 2-tio-hidantoínas através de uma metodologia de fácil realização (Esquema 13).

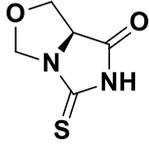
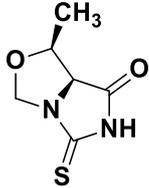
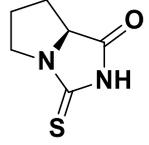
Esquema 13 – Rota sintética para a obtenção das diferentes 2-tio-hidantoínas.



A transformação do grupo ácido para cloreto foi realizada utilizando-se cloreto de oxalila na proporção 2:1 em relação aos ácidos protegidos em diclorometano e duas gotas de DMF. Formado o cloreto de cada ácido, verteu-se essa mistura em outro meio reacional contendo tiocianato de potássio em acetonitrila deixando-se a reação à 50°C por 3 horas.

Os produtos foram obtidos com rendimentos regulares e estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados obtidos para os produtos 6a-d.

Entrada	Produto	Rendimento
5a	 6a	50% ^(a)
5b	 6b	32% ^(a)
5c	 6c	25% ^(a)
5d	 6d	Detectado por CGMS, mas a quantidade isolada foi insuficiente para análise

^(a) Rendimento obtido por purificação em cromatografia em coluna utilizando acetato de etila/hexano 8:2 como eluente.

4.3. CARACTERIZAÇÃO DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS

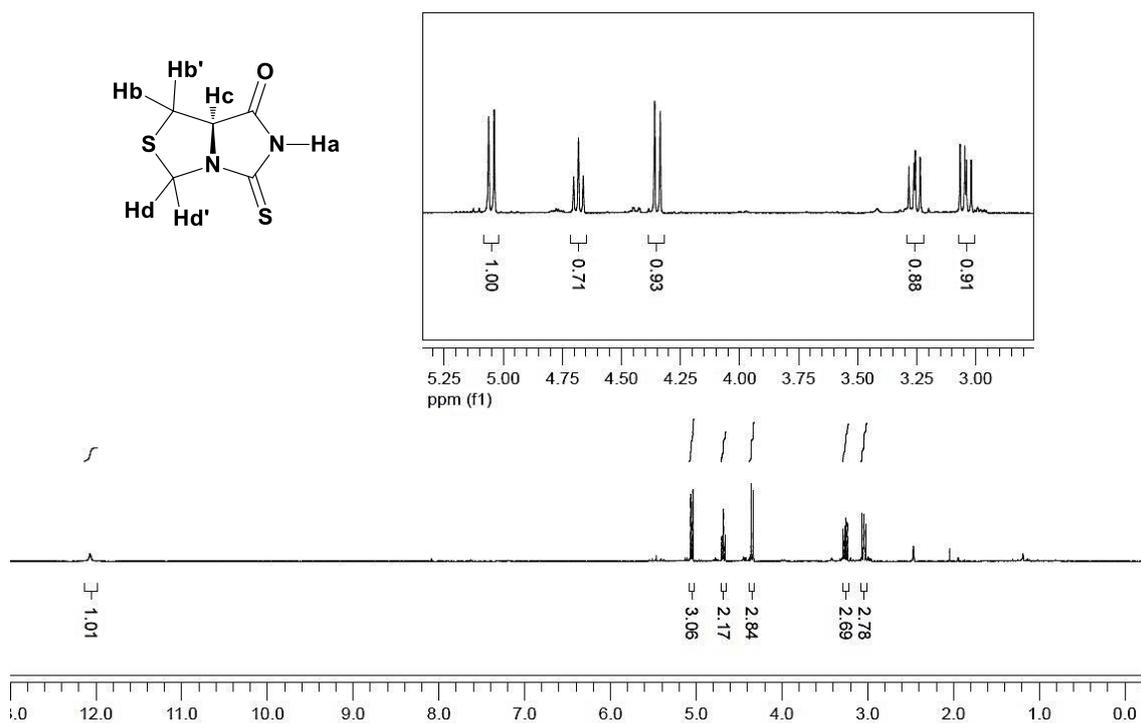
Os produtos obtidos foram submetidos a caracterização por RMN ¹H e RMN ¹³C, Infravermelho e Espectrometria de Massas.

4.3.1. Caracterização da tiazolidina-2-tio-hidantoína (6a)

Para a elucidação da estrutura da primeira tio-hidantoína obtida, iniciou-se o estudo realizando análise de RMN ¹H (Figura 5). Foram atribuídos os

sinais em 5,04 e 4,34 ppm, que acoplam entre si com constante de acoplamento de 6,9 Hz, aos hidrogênios diastereotópicos Hd e Hd' que pertencem ao carbono cetálico da porção tiazolidina. O tripleto em 4,68 ppm ($J = 6,0$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio Hc ligado ao carbono assimétrico. Os dois hidrogênios vizinhos ao enxofre Hb e Hb' aparecem na forma de duplos dubletos e apresentam sinais em 3,25 e 2,94 ppm com constante de acoplamento de $J = 6,0$ Hz, o que indica que este está acoplando com o hidrogênio do carbono assimétrico Hc. O sinal em 12,01 ppm indica maior desblindagem e é atribuído ao hidrogênio mais ácido Ha, que está ligado ao nitrogênio entre a carbonila e a tionila. Este hidrogênio sofre efeito anisotrópico tanto da carbonila quanto da tionila fazendo com que este sinal se desloque para campos mais baixos.

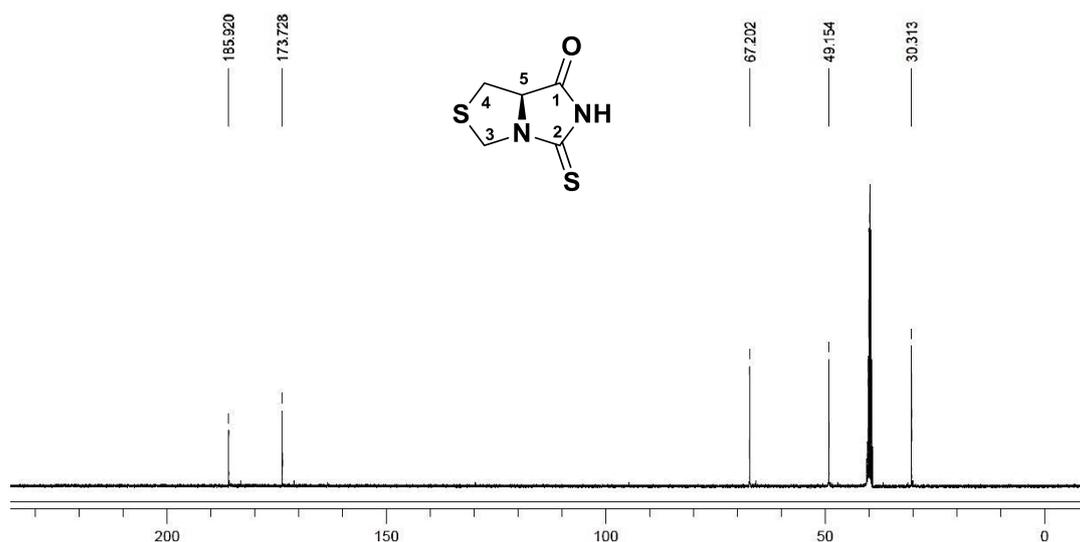
Figura 5 – Espectro de RMN ^1H da tiazolidina-2-tio-hidantoína (**6a**), com as atribuições de sinais, obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz.



O experimento de RMN ^{13}C foi realizado com intuito de se confirmar a estrutura proposta do composto **6a** (Figura 6). Os sinais em 30,3, 49,1 e 67,2 ppm foram atribuídos aos carbonos C-4, C-3 e C-5, do anel tiazolidínico, respectivamente. Os sinais em 185 ppm e 173 ppm foram atribuídos aos

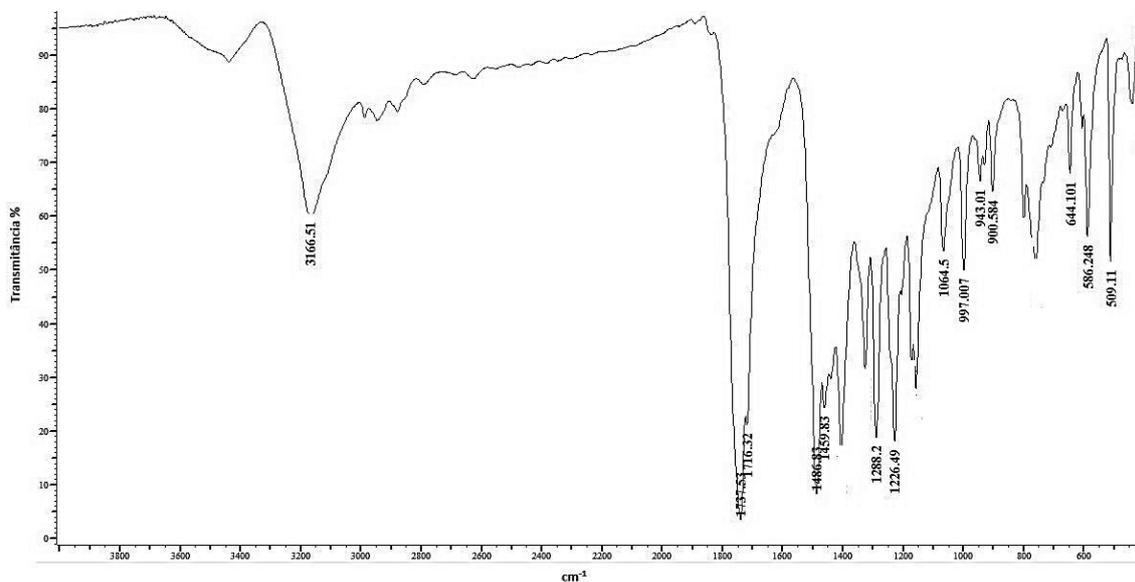
carbonos ligado ao enxofre C-2 e ao oxigênio C-1, respectivamente. Concomitante a estas observações se verifica o desaparecimento dos sinais alquílicos do grupo protetor Boc em aproximadamente 20 ppm.

Figura 6 – Espectro de RMN ^{13}C da tiazolidina-2-tio-hidantoína (**6a**) obtido em DMSO- d_6 a 75,5 MHz.



Na análise do espectro de infravermelho (Figura 7) do composto **6a** verificou-se a ausência de bandas entre 2.200 cm^{-1} – 2.000 cm^{-1} o que indica não ter o heteroaleno proveniente do tiocianato de potássio utilizado na reação (KNCS).

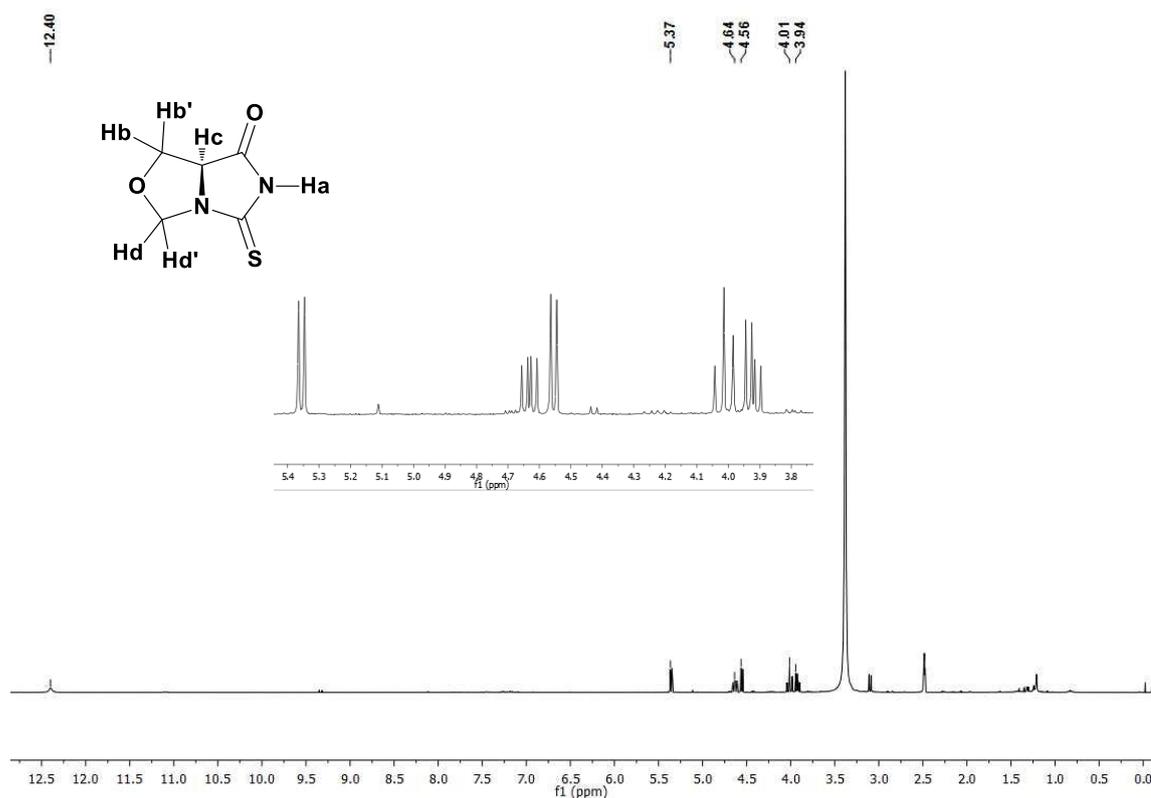
Figura 7 – Infravermelho do produto **6a** obtido em pastilha de KBr.



4.3.2. Caracterização da oxazolidina-2-tio-hidantoína (6b)

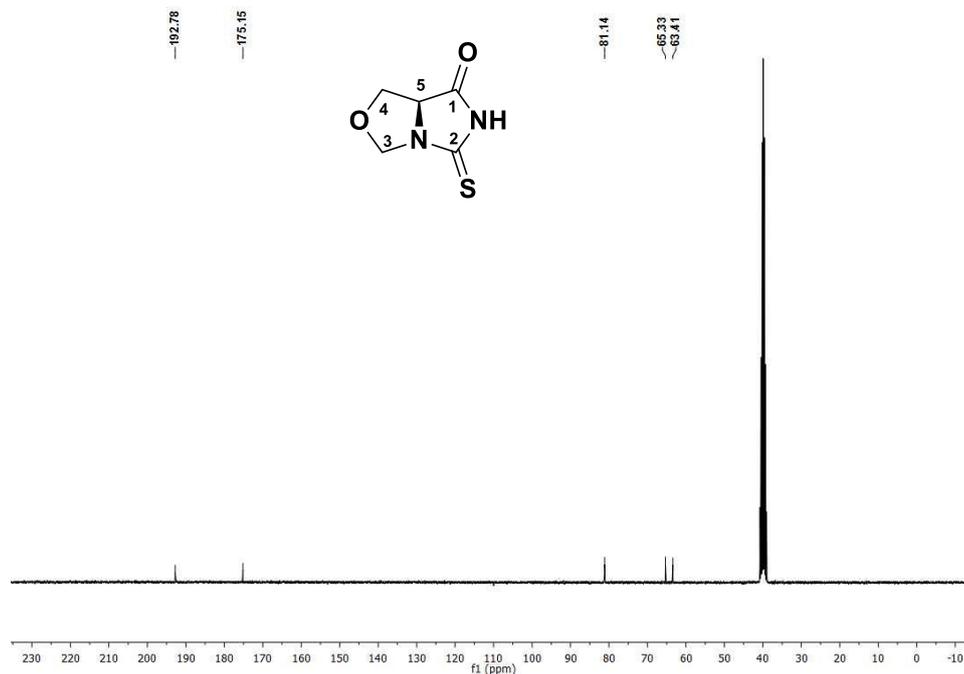
No espectro de RMN ^1H do composto **6b** (Figura 8) os dubletos em 5,37 e 4,56 ppm, que acomplam entre si com uma constante de $J = 5,7$ Hz foram atribuídos aos hidrogênios Hd e Hd'. O tripleto em 4,01 ppm ($J = 8,8$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio Hc ligado ao carbono assimétrico. Os hidrogênios vizinhos ao oxigênio Hb e Hb' apresentam duplos dubletos em 4,64 e 3,94 ppm com constantes de acoplamento $J = 8,8$ Hz e $5,7$ Hz demonstrando que estes além de acoplar com o hidrogênio do carbono assimétrico Hc, acoplam também entre si. O sinal largo em 12,40 ppm foi atribuído ao hidrogênio Ha, que está ligado ao nitrogênio. O singlete em 3,81 ppm é referente a água presente no solvente e o septupletto em 2,48 ppm é referente ao DMSO.

Figura 8 – Espectro de RMN ^1H da oxazolidina-2-tio-hidantoína (**6b**) obtido em DMSO-d_6 a 300 MHz.



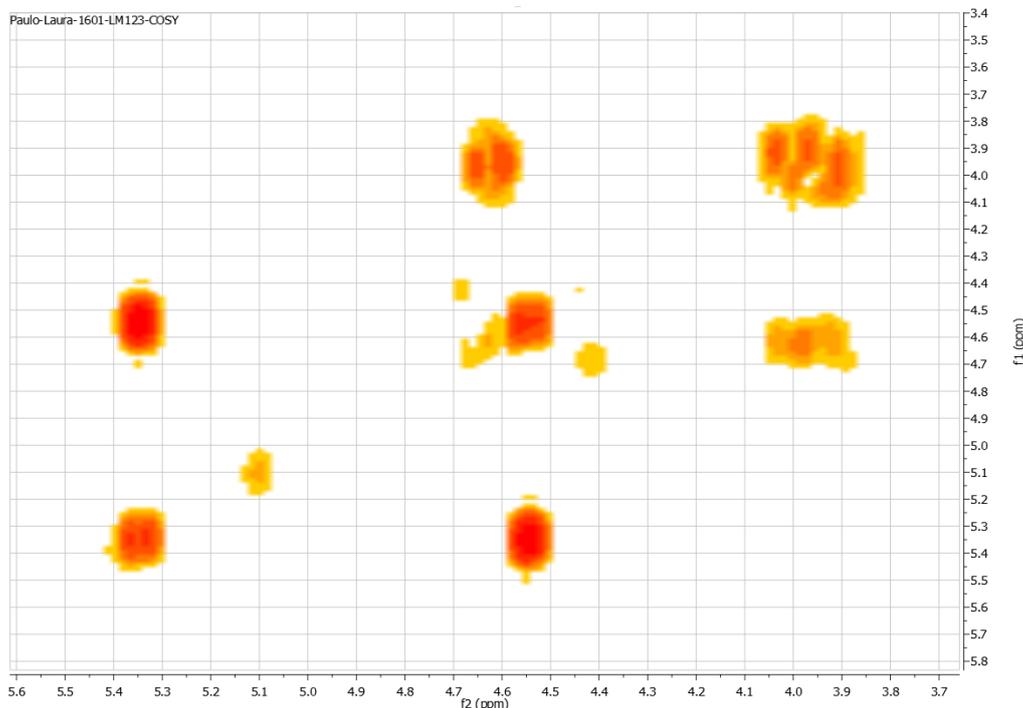
Analisando o espectro de RMN ^{13}C (Figura 9) atribuiu-se os sinais em 63,4, 65,3 e 81,4 ppm aos carbonos C-4, C-5 e C-3, do anel oxazolidínico, respectivamente e os sinais em 192,7 e 175,1 foram atribuídos aos carbonos ligados ao enxofre C-2 e ao oxigênio C-1.

Figura 9 – Espectro de RMN ^{13}C da oxazolidina-2-tio-hidantoína (**6b**) obtido em DMSO-d_6 a 75,5 MHz.



No experimento COSY- ^1H - ^1H do composto **6b** é possível se identificar as relações dos hidrogênios do anel oxazolidínico e assim confirmar a presença deste anel na estrutura do composto, bem como as atribuições feitas até então para os hidrogênios diastereotópicos. Podemos afirmar que o hidrogênio Hc ligado ao carbono assimétrico C-5 (4,01 ppm) acopla com os hidrogênios Hb e Hb' (4,64 e 3,94 ppm) (Figura 10). Em seguida, podemos verificar acoplamento entre os hidrogênios geminais Hd e Hd' (5,37 e 4,56 ppm), que acoplam entre si, comprovando os mesmos estão ligados ao mesmo carbono e que são realmente diastereotópicos.

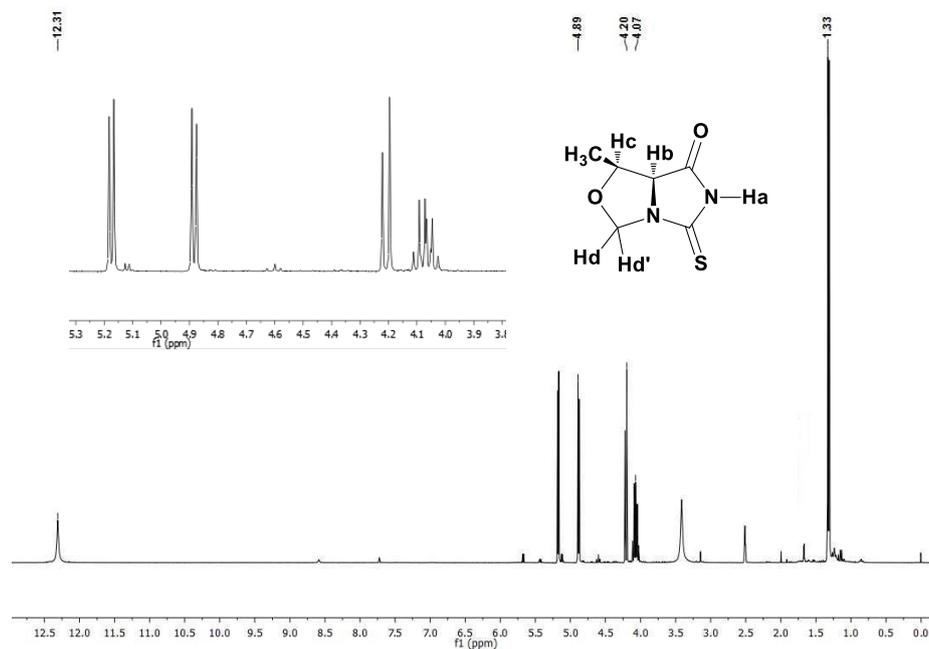
Figura 10 – COSY $^{-1}\text{H}-^1\text{H}$ da oxazolidina-2-tio-hidantoína (**6b**) obtido em DMSO-d_6 a 300 MHz.



4.3.3. Caracterização da 5-metiloxazolidina-2-tio-hidantoína (**6c**)

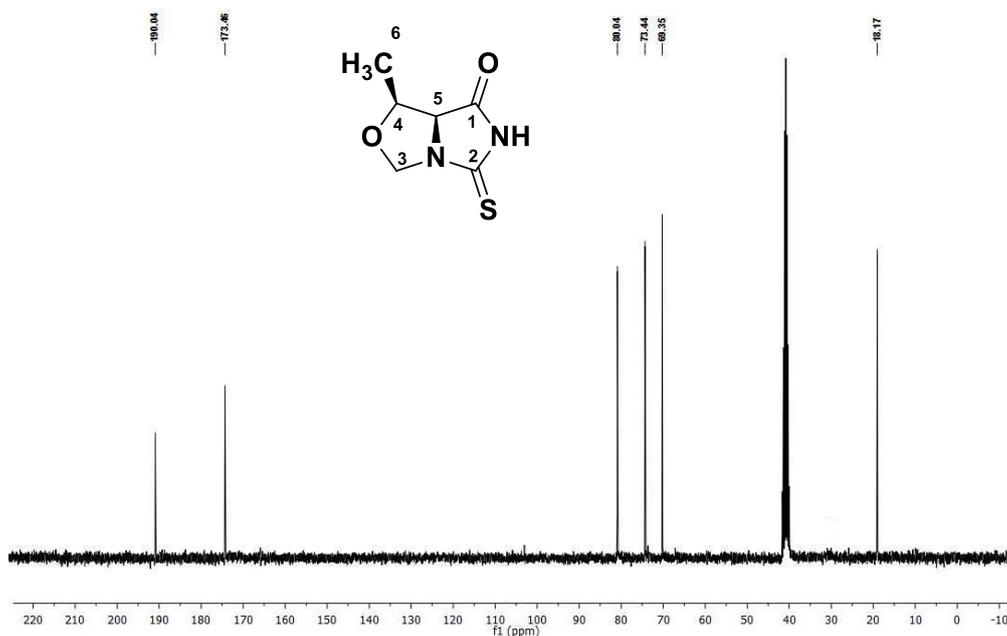
No espectro de RMN ^1H do composto **6c** (Figura 11) os dubletos em 5,17 e 4,89 ppm que acoplam entre si com uma constante de $J = 4,9$ Hz foram atribuídos aos hidrogênios Hd e Hd'. O dubleto em 4,20 ppm ($J = 7,7$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio Hb ligado ao carbono assimétrico. O hidrogênio vizinho ao oxigênio, ligado ao segundo carbono assimétrico Hc apresenta um multiplete em 4,07 ppm com constante de acoplamento $J = 7,7$ Hz demonstrando que este está acoplado com o hidrogênio do carbono assimétrico Hb. O dubleto em 1,33 ppm foi atribuído aos hidrogênios metilênicos. O sinal largo em 12,31 ppm foi atribuído ao hidrogênio Ha, que está ligado ao nitrogênio. O singlete em 3,41 ppm é referente a água presente no solvente e o septuplete em 2,52 ppm é referente ao DMSO.

Figura 11 – Espectro de RMN ^1H da 5-metiloxazolidina-2-tio-hidantoína (**6c**) obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz.



Analisando o espectro de RMN ^{13}C (Figura 12) atribuiu-se o sinal em 18,1 ppm ao carbono da metila (C-6). Os sinais em 69,3, 73,4 e 80,0 ppm aos carbonos C-4, C-3 e C-5, do anel oxazolidínico, respectivamente e os sinais em 190,0 e 173,4 foram atribuídos aos carbonos ligados ao enxofre C-2 e ao oxigênio C-1.

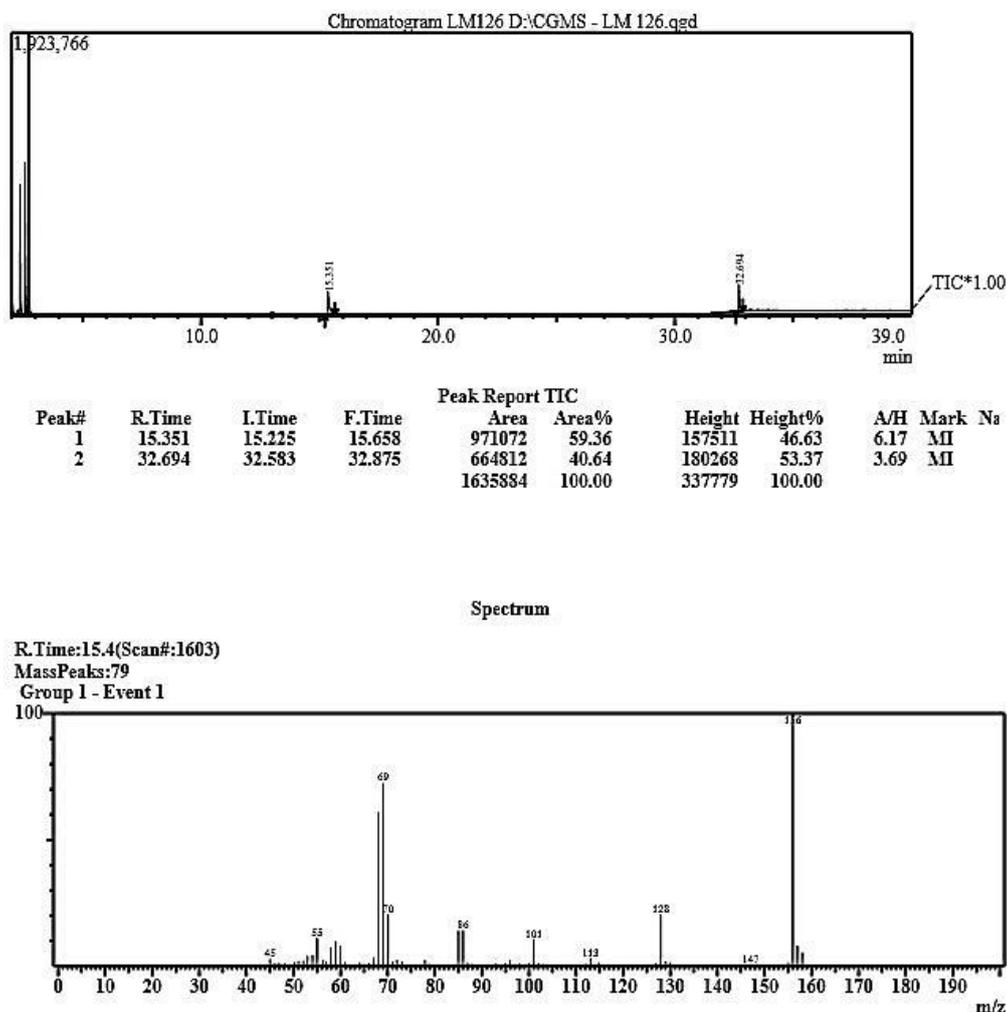
Figura 12 – Espectro de RMN ^{13}C da 5-metiloxazolidina-2-tio-hidantoína (**6c**) obtido em DMSO- d_6 a 75,5 MHz.



4.3.4. CG/MS da pirrolidina-2-tio-hidantoína (6d)

Através de análise por CG/MS do bruto da reação para a obtenção deste composto, observou-se evidências de que ele tenha se formado, como a presença do íon molecular do composto com uma razão massa/carga de 156 u.m.a. e de outras fragmentações deste. No entanto, não se conseguiu isolar esse produto numa quantidade passível de análise por RMN ^1H .

Figura 13 – CG/MS da reação para a obtenção da pirrolidina-2-tio-hidantoína.



4.4. APLICAÇÃO BIOLÓGICA

Uma vez confirmada estruturalmente a (*R*)-tiazolidina-2-tio-hidantoína foram realizados testes para avaliar sua atividade antioxidante numa parceria

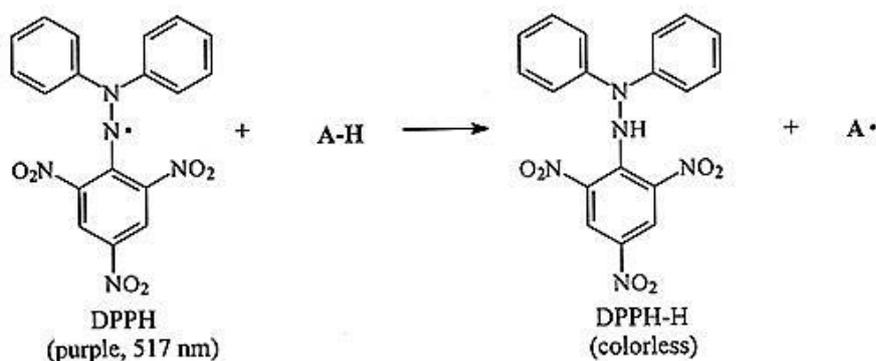
com o Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas.

Os agentes antioxidantes ocupam um lugar de destaque dentro da indústria farmacêutica, sendo importante a realização de pesquisa sistematizada desses compostos e de suas capacidades de neutralizar agentes nocivos a sistemas biológicos, como por exemplo, os radicais livres. Para a determinação da capacidade antioxidante do composto **6a** utilizou-se dois ensaios colorimétricos com DPPH e ABTS.

- **Atividade sequestradora frente ao radical DPPH**

Esse método consiste em avaliar a capacidade antioxidante via atividade sequestradora do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH). Este radical possui coloração púrpura absorvendo em um comprimento de onda máximo de aproximadamente 517 nm. Por ação de um antioxidante (AH), preferencialmente doador de hidrogênio, o DPPH é reduzido formando DPPH-H (Figura 14), de coloração amarela com conseqüente desaparecimento da absorção, podendo a esta ser monitorada pelo decréscimo da absorbância (SHARMA; BHAT, 2009).

Figura 14 – Estabilização do radical livre DPPH.



Fonte: SHARMA; BHAT, 2009.

- **Atividade sequestradora frente ao radical ABTS**

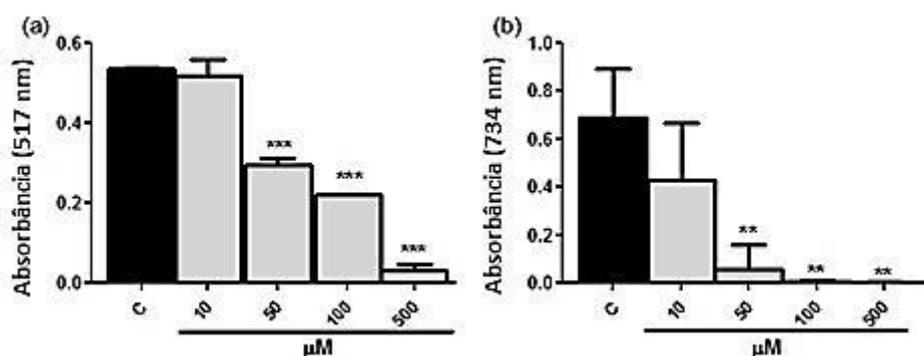
O método do ABTS está baseado na habilidade dos antioxidantes em capturar o cátion radical ABTS^{•+}. Este radical é produzido a partir do ácido 2,2-

azino-bis(3-etilbenzotiazolina)-6-sulfônico, e é um composto cromóforo quimicamente estável que apresenta alta solubilidade em água e um máximo de absorvância de 414 nm e medidas secundárias de absorvância em 645, 734 e 815 nm. O radical $ABTS^+$ deve ser gerado por reações enzimáticas ou químicas (com persulfato de potássio, por exemplo). A captura do radical pelo antioxidante provoca um decréscimo na absorvância, que é lida a partir da mistura do radical com o antioxidante em diferentes tempos, sendo representadas graficamente. Este método apresenta vantagem em relação a outros, pois pode ser utilizado tanto para amostras hidrossolúveis quanto lipossolúveis (EREL, 2004).

Os efeitos do composto **6a** foram avaliados espectrofotometricamente a 517 e 734 nm, para os ensaios do DPPH e do ABTS, respectivamente.

Os resultados demonstraram que tanto no teste do DPPH quanto no ABTS o composto **6a** foi capaz de neutralizar esses radicais a partir da concentração de 50 μ M (Figura 15). Pode-se notar que o composto teve um efeito mais pronunciado em neutralizar o radical ABTS.

Figura 15 – Resultados da atividade antioxidante do composto **6a** como sequestrador de radical: (a) DPPH; (b) ABTS; C = Controle.



5. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizadas, com rendimentos regulares, moléculas inéditas na literatura através de uma metodologia de fácil obtenção. Os compostos **6a-c** foram caracterizados por análise espectroscópica de RMN ^1H e RMN ^{13}C .

A tiazolidina-2-tio-hidantoína (**6a**) além de ser inédita na literatura apresenta bons efeitos antioxidantes, o que incentiva mais estudos com este composto.

Como perspectiva deseja-se testar os compostos **6b** e **6c** como antioxidantes a fim de se comparar com o resultado já obtido, além de melhorar as condições da metodologia desenvolvida para que se aumente os rendimentos para a obtenção dos compostos. Repetir a obtenção do composto **6d**, que não foi possível caracterizar e sintetizar novas 2-tio-hidantoínas a partir de outros precursores.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos pelo espectrômetro VARIAN INOVA 300 MHz do Instituto de Química da UFRGS. Os deslocamentos químicos δ estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetraetilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, e no caso dos espectros de RMN ^1H , entre parênteses está indicado a multiplicidade do sinal (s = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento J expressa em Hz.

6.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS

6.1.1. Ácido (*R*)-tiazolidina-4-carboxílico (**4a**)

Em um balão monotubulado adiciona-se o cloridrato da *L*-Cisteína (9,46g, 60 mmol), água destilada (40 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (8,4 mL). A mistura é agitada por 24 horas a temperatura ambiente e, a seguir, adiciona-se álcool etílico (20 mL) e piridina lentamente (10 mL). O sólido branco obtido é filtrado e lavado com álcool etílico gelado. Produto utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 82%. RMN ^1H (D_2O , 300 MHz) δ (ppm): 3,21 (dd, 1H, $J = 12,1$ Hz e 5,7 Hz), 3,31 (dd, 1H, $J = 12,1$ Hz e 7,4 Hz), 4,23 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,33 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz e 5,7 Hz), 4,35 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz).

6.1.2. Ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (**5a**)

A uma solução do composto **4a** (4g, 30 mmol) em 1,4-dioxano (60 mL), água destilada (30 mL) e solução aquosa de NaOH 1M (30 mL), em um balão monotubulado, adiciona-se, a 0 °C, $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7,20g, 33 mmol). Segue agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Após, a mistura é concentrada em vácuo (10-15 mL), resfriada novamente a 0 °C e diluída com DCM (50 mL). Após,

acidificada com solução aquosa 1M de KHSO_4 até $\text{pH}=2-3$. Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com DCM. As fases orgânicas são combinadas, secas com Na_2SO_4 anidro e evaporadas em rotaevaporador. O sólido branco obtido foi utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 85%. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1,46 (m, 9H), 3,29 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 9,00 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 28,1, 34,3, 48,8, 61,2, 81,7, 153,7, 175,9.

6.1.3. Ácido (*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (5b)

Em um Schlenk adiciona-se a *L*-Serina (3,15g, 30 mmol), solução aquosa de formaldeído 37% (3 mL) e solução aquosa de NaOH 2M (15 mL). A mistura é agitada por 12 horas a 0°C . Passado este tempo, ainda a 0°C , adiciona-se o cloridrato de hidroxilamina (0,21g, 3 mmol), NaOH (0,12g, 3 mmol), água destilada (3 mL) e acetona (17 mL). Retira-se a reação do sistema de refrigeração e adiciona-se o $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7,20 g, 33 mmol). Segue agitação por mais 3 horas. Extrai-se a reação com éter etílico e a fase aquosa é acidificada com solução de ácido cítrico 20% até $\text{pH} = 3,0$. Após acidificada, extrai-se com acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, secas com Na_2SO_4 anidro e evaporadas em rotaevaporador. O sólido branco obtido foi utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 84%. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1,43 (s, 9H), 4.19 (sl, 2H), 4,40 (sl, 1H), 4,89 (m, 2H), 8,86 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 28,1, 56,7, 70,0, 70,9, 79,3, 81,8, 82,0, 153,1, 153,5, 174,2, 175,0.

6.1.4. Ácido (4*R*,5*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (5c)

Utilizando *L*-Treonina (3,57g, 30 mmol) e seguido do mesmo procedimento experimental descrito no item 6.3. Rendimento: 67%. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1,47 (s, 9H), 4,00-3,83 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,81-4,72 (m,

1H), 5,18-5,04 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 18,4, 28,2, 63,1, 63,7, 78,4, 78,8, 79,3, 81,92, 152,2, 153,41, 173,9, 175,2.

6.1.5. Ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (5d)

Em um balão monotubulado, sob banho de gelo, adiciona-se S-Prolina (3,45g, 30 mmol), diclorometano (70 mL), trietilamina (5,5 mL) e por último o $(\text{Boc})_2\text{O}$ (9,4g, 43,3 mmol) em 10 mL de diclorometano gota a gota. A mistura é agitada por 3 horas a 0°C . Adiciona-se 20 mL de solução de ácido cítrico 20% e separam-se as fases. Lava-se a fase orgânica com água destilada (20 mL) e depois com solução saturada de NaCl (20 mL). As fases orgânicas são combinadas, secas com Na_2SO_4 anidro e evaporadas em rotaevaporador. Os cristais transparentes obtidos foram utilizados sem posterior purificação. Rendimento: 50%. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1,46 (d, 9H), 2,4-1,8 (m, 4H), 3,6-3,4 (m, 2H), 4,4-4,1 (m, 1H), 9,48 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 28,2, 28,3, 46,3, 46,8, 58,9, 80,3, 80,9, 85,1, 153,9, 155,7, 176,10, 178,6.

6.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS (6a-c)

Em um balão bitubulado, sob atmosfera inerte, adiciona-se o ácido N-protetido (4 mmol), diclorometano seco (15 mL) e sob banho de gelo, adiciona-se cloreto de oxalila gota a gota (0,70 mL, 8 mmol) e duas gotas de DMF. Segue agitação por 1 hora. Em outro balão bitubulado, sob atmosfera inerte, adiciona-se tiocianato de potássio (0,43g, 4,4 mmol) e acetonitrila seca (15 mL). Sobre esta reação, adiciona-se a primeira. Segue agitação com aquecimento de 50°C por 3 horas. Ao final da reação, evapora-se o solvente em rotaevaporador, adiciona-se acetato de etila (20 mL) e lava-se com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada em rotaevaporador. O resíduo é purificado por

cromatografia em coluna eluindo-se uma mistura 20% Acetato de etila / Hexano.

6.2.1. Tiazolidina-2-tio-hidantoína (6a)

Obtido conforme procedimento descrito acima. Rendimento: 50%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 3,25 (dd, 1H, $J = 6,0$ Hz), 2,94 (dd, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,34 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,68 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,04 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 12,01 (sl, 1H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,5 MHz) δ (ppm): 30,3, 49,1, 67,2, 173,7, 187,9.

6.2.2. Oxazolidina-2-tio-hidantoína (6b)

Obtido conforme procedimento descrito acima. Rendimento: 32%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 3,94 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz e 5,7 Hz), 4,01 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,56 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 4,64 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz e 5,7 Hz), 5,37 (s, 1H, $J = 5,7$ Hz), 12,40 (sl, 1H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,5 MHz) δ (ppm): 63,4, 65,3, 81,4, 175,1, 192,7.

6.2.3. 5-metiloxazolidina-2-tio-hidantoína (6c)

Obtido conforme procedimento descrito acima. Rendimento: 25%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 1,33 (d, 3H), 4,07 (m, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 4,20 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 4,89 (d, 1 H, $J = 4,9$ Hz), 5,17 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 12,31 (sl, 1H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,5 MHz) δ (ppm): 18,1, 69,3, 73,4, 80,0, 173,4, 190,0.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAYER, A., **Ann.** , v. 117, p. 178-180, 1861. Citado em: WARE, E. **Chemical Review** , v. 46, p. 403-470, 1950.
- BRAGA, A. L., APPELT, H. R., SILVEIRA C. C., WESSJOHANN, L. A., SCHNEIDER, P. H., **Tetrahedron**, v. 58, p. 10413-10416, 2002.
- BRAIBANTE, M. E. F.; BRAIBANTE, H. S.; COSTENARO, E. R. **Synthesis**, v. 6, p. 943-946, 1999.
- CARVALHO, M. G.; PITTA, I. R.; GALDINO, S. L.; TAKAKI, G. C.; BERGÉ, G., **Annales Pharmaceutiques Francaises**, v. 47, n. 6, p. 376-382, 1989.
- CEGAN, A.; VECERA, M., **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**, v. 49, p. 1521- 1528, 1984.
- ELOKDAH, H.; SULKOWSK, T. S.; GHARBA, M.; BUTERA, J. A.; CHAI, S.; MCFARLANE, G. R.; MCKEAN, M.; BABIAK, J. L.; ADELMAN, S. J.; QUINET, E., **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 681-695, 2004.
- EREL, O., **Clinical Biochemistry**, v. 37, p. 277-285, 2004.
- GÓES, A. J. S.; LIMA, M. C. A; GALDINO, S. L; PITTA, I. R; LUU-DUC, C., **Annales Pharmaceutiques Francaises**, v. 49, n. 2, p. 92-98, 1991.
- HARRIES, C.; WEISS, W., **Ber.**, v. 33, p. 3418-3420, 1900. Citado em: SHIPPER, E. S.; DAY, A. R., **Heterocyclic Compounds**, v. 5, p. 254-262, 1957.
- KIÉC-KONONOWICZ, K.; SZYMANSKA, E., **Il Farmaco**, v. 57, p. 909-916, 2002.
- LAMBERT, D. M.; MUCCIOLI, G. G.; WOUTERS, J.; POUPAERT, J. H.; NORBEG, B.; POPPITZ, W.; SCRIBA, G. K. E., **Organic Letters**, v. 5, n. 20, p. 3599-3602, 2003.
- LIU, L. T.; HUANG, H. L.; CHEN, S. F.; WANG, C. J.; LIN, Y. C., **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 7, n. 11, p. 3067-3070, 1996.
- PANDEY, Y.; SHARMA, P. K.; KUMAR, N.; SINGH, A.; **International Journal of PharmTech Research**, v. 3, n. 2, p. 980-985, 2011.
- PETTIT, G. R.; SINGH, S. B.; HERALD, D. L.; WILLIAMS, P. L.; KANTOCI, D.; BURKETT, D. D.; BARZÓCZY, J.; HOGAN, F.; WARDLAW, T. R., **Journal of Organic Chemistry**, v. 59, p. 6287-6295, 1994.

PITTA, M. G. R., **Novas 2-tioxo-imidazolidinas-4-ona Candidatas a Fármacos Esquistossomicidas: Síntese, Elucidação Estrutural e Atividade Biológica**. 2005. (Dissertação em Biotecnologia de Produtos Bioativos) – Universidade Federal da Pernambuco.

SHARMA, O. P.; BHAT, T. K., **Food Chemistry**, v. 113, p. 1202-1205, 2009.

SHIPPER, E. S.; DAY, A. R., **Heterocyclic Compounds**, v. 5, p. 254-262, 1957.

SINGH, V. K.; VISHNUMAYA, M. R., **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 11, p. 4289-4297, 2009.

SOLOWAY, A. H.; WYZLIC, I. M.; TJARKS, W.; PERKINS, D. J.; BURGOS, M.; O'REILLY, K. P., **Inorganic Chemistry**, v. 35, p. 4541-4547, 1996.

UNANGST, P. C.; CONNOR, D. T.; CETENKO, W. A.; SORENSON, R. J.; SIRCAR, J. C.; WRIGHT, C. D.; SCHRIER, D. J.; DYER, R. C., **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 8, p. 1729-1734, 1993.

WANG, C. J.; LIN, Y. C., **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 7, n. 11, p. 3067-3070, 1996.

WARE, E., **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

8. APÊNDICE

Figura A1 – Espectro de RMN ^1H (D_2O a 300 MHz) do composto **4a**.

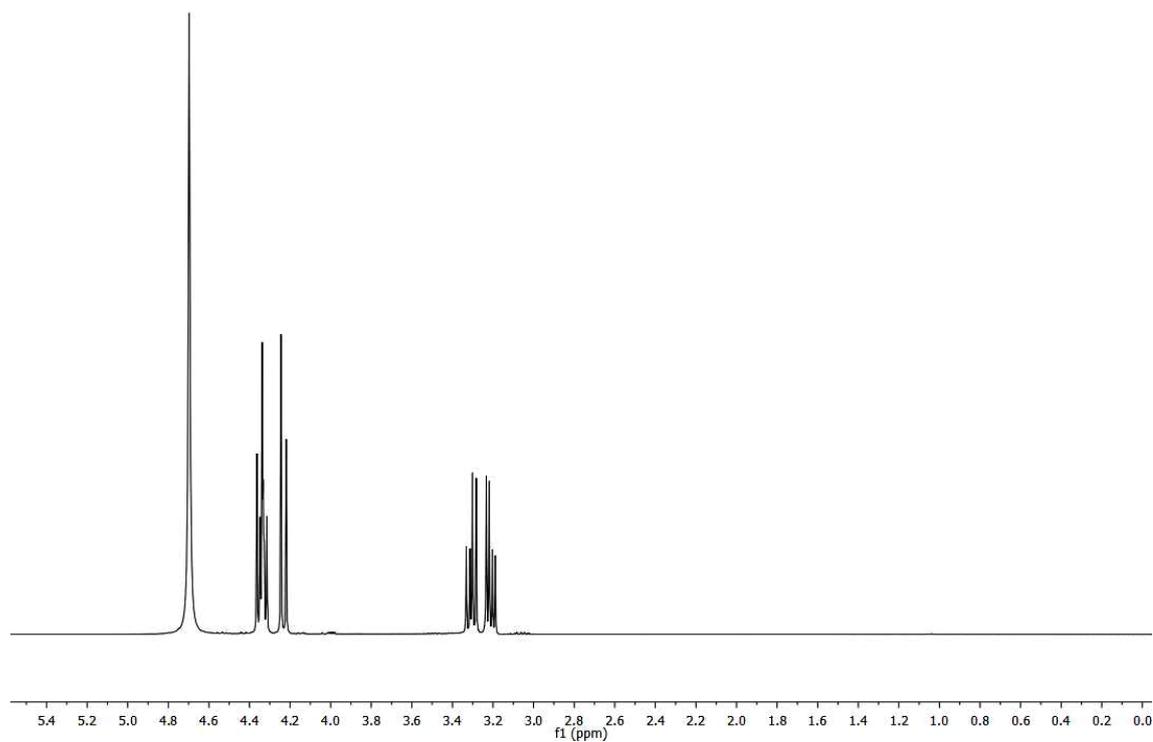


Figura A2 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 a 300 MHz) do composto **5a**.

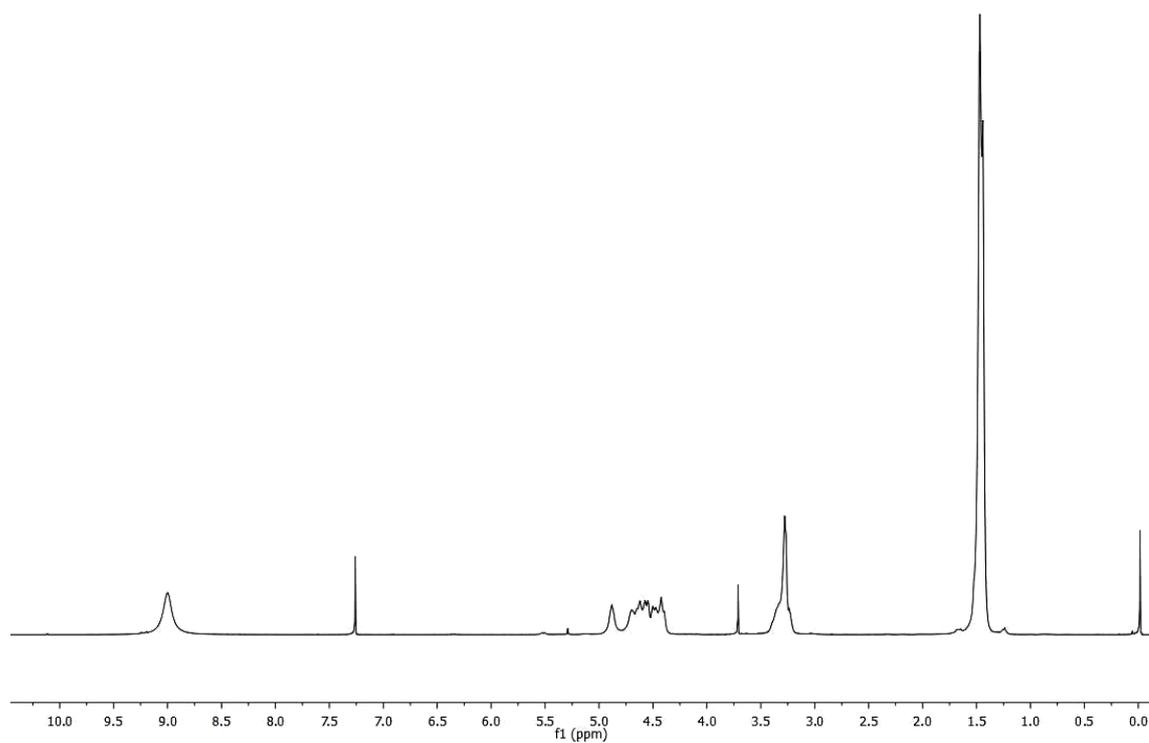


Figura A3 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 a 300 MHz) do composto **5b**

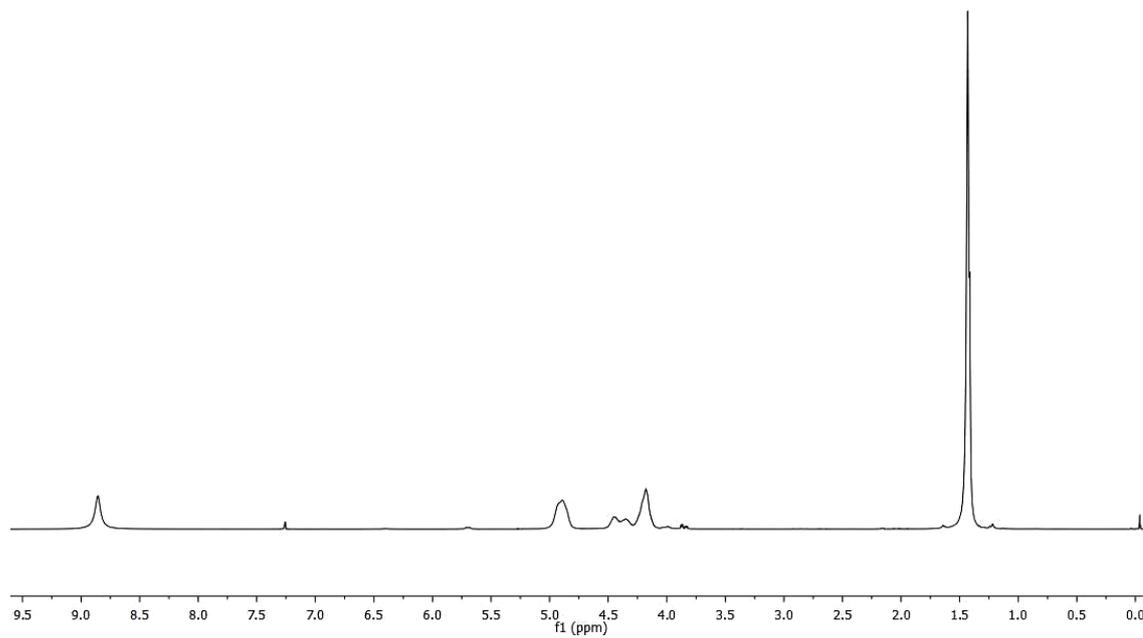


Figura A4 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 a 75,5 MHz) do composto **5b**.

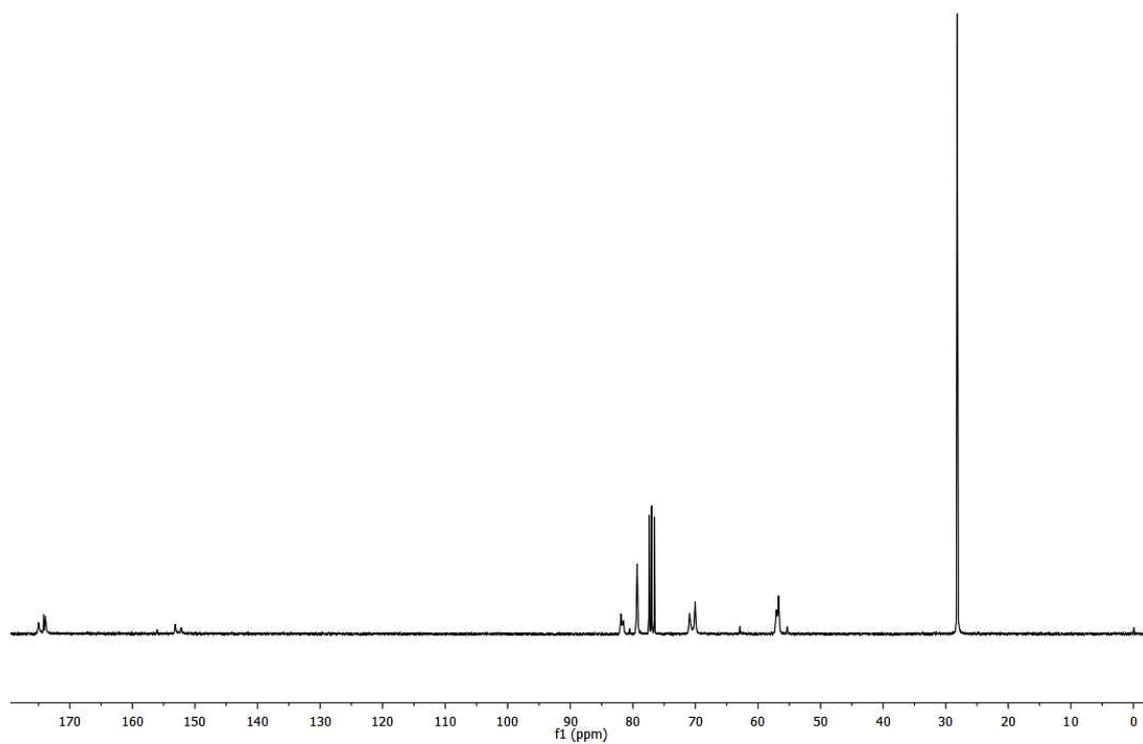


Figura A5 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 a 300 MHz) do composto **5c**.

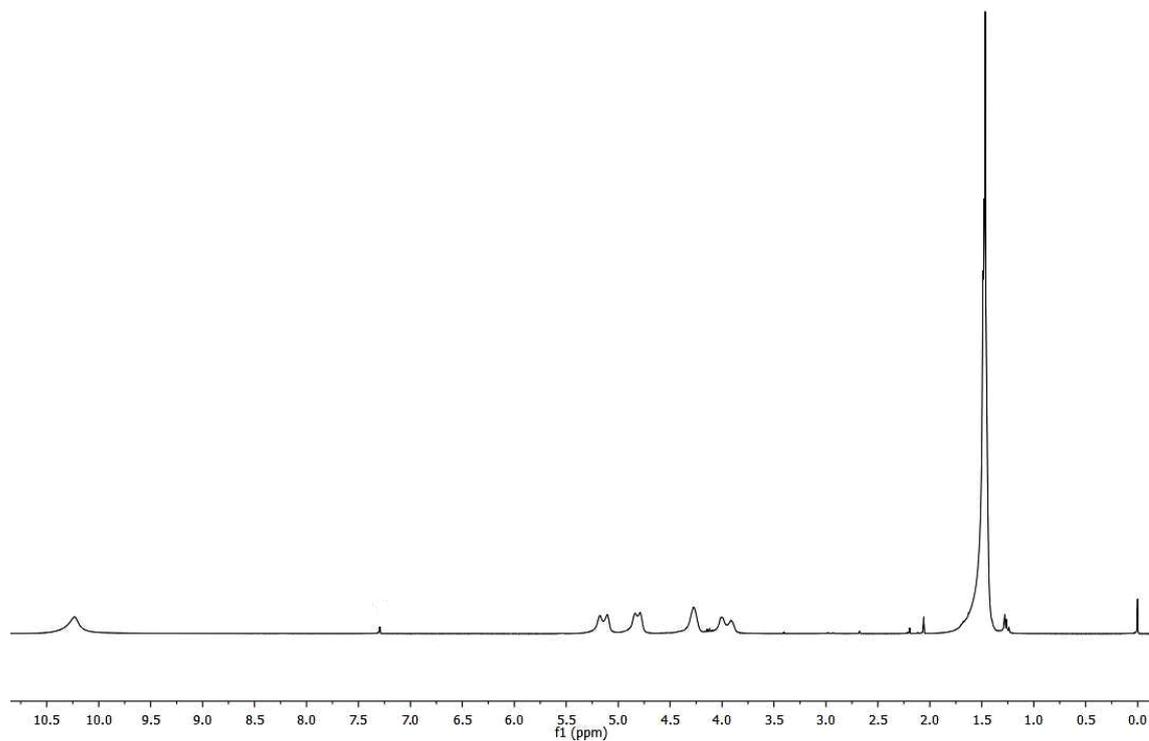


Figura A6 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 a 75,5 MHz) do composto **5c**.

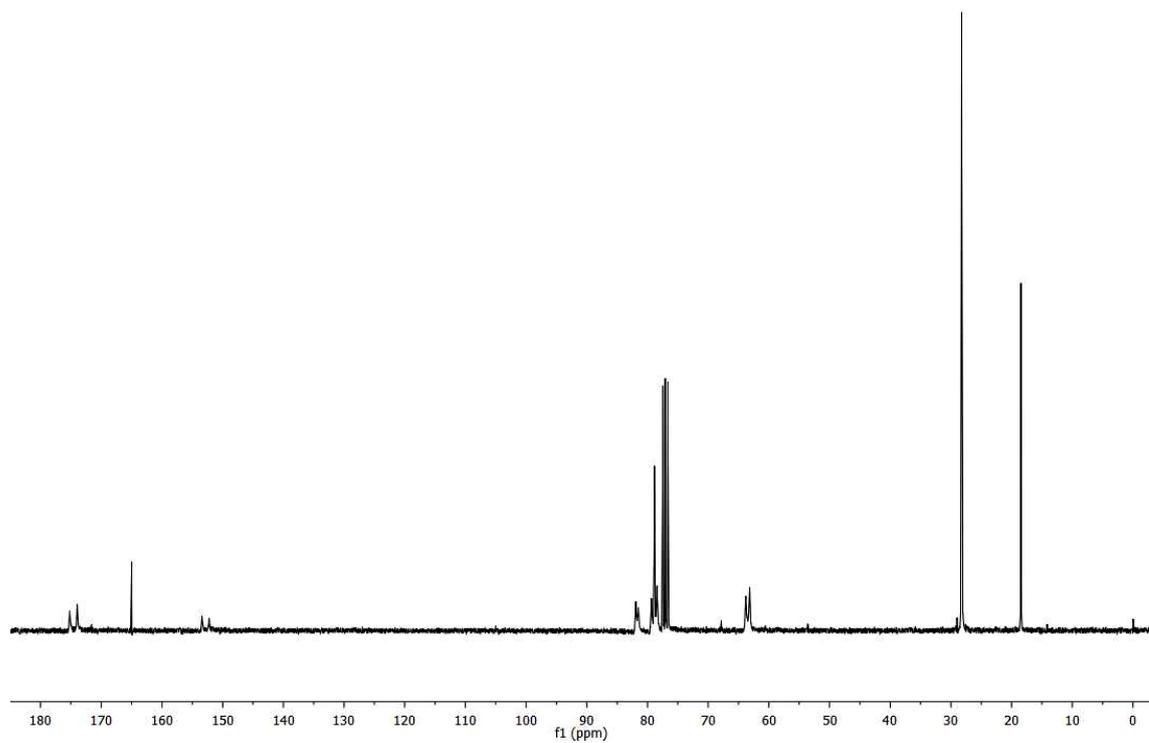


Figura A7 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 a 300 MHz) do composto **5d**.

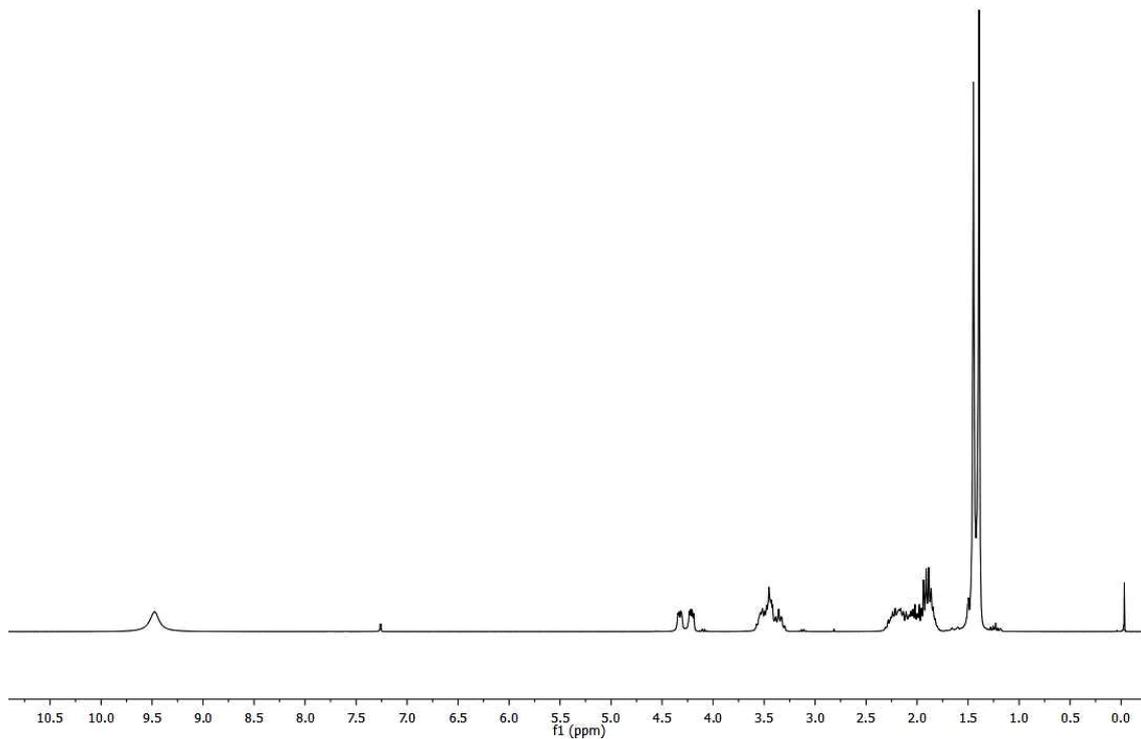


Figura A8 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 a 75,5 MHz) do composto **5d**.

