

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Curso de Química Medicinal
Trabalho de Conclusão de Curso II

TÁRSIS AUGUSTO ALEXANDRE CHAGAS

OBTENÇÃO DE DERIVADOS TIO HIDANTOÍNICOS
FUNDIDOS VIA METODOLOGIA INOVADORA DE CATÁLISE
COM ÁCIDO BORÔNICO

Porto Alegre, Rio Grande do Sul

2021

TÁRSIS AUGUSTO ALEXANDRE CHAGAS

OBTENÇÃO DE DERIVADOS TIO HIDANTOÍNICOS
FUNDIDOS VIA METODOLOGIA INOVADORA DE CATÁLISE
COM ÁCIDO BORÔNICO

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao curso de Química Medicinal da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química Medicinal.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Juliana Maria Forain Miolo Schneider

Porto Alegre, Rio Grande do Sul

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Alexandre Chagas , Társis Augusto
Obtenção de derivados tio hidantoinicos fundidos via
metodologia inovadora de catálise com ácido borônico. /
Társis Augusto Alexandre Chagas. --2022.

Orientador: Dra. Juliana Maria Forain Miolo Schneider

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre, Bacharelado em Química Medicinal, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Síntese Orgânica. 2 Hidantoinas. . 3. Química Verde. 4.
Catálise com ácido borônico. I. Forain Miolo Schneider,
Juliana Maria II. Obtenção de derivados tio hidantoinicos
fundidos via metodologia inovadora de catálise com ácido
borônico.

TÁRSIS AUGUSTO ALEXANDRE CHAGAS

**OBTENÇÃO DE DERIVADOS TIO HIDANTOÍNICOS FUNDIDOS VIA METODOLOGIA INOVADORA
DE CATÁLISE COM ÁCIDO BORÔNICO**

Aprovado em 17 de fevereiro de 2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Prof^a. Dr^a. Simone Schneider Amaral

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado ao curso de Química Medicinal da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química Medicinal.

Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana Maria Forain Miolo Schneider

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, pois seu imenso amor proporcionou os devidos cuidados para que eu alcançasse esse objetivo, estando sempre comigo em todas as adversidades.

Aos meus pais e irmãos, que sempre procuraram trazer toda a estrutura e apoio moral, sentimental, não deixando eu desanimar e acima de tudo por me ensinar a viver sob a filosofia de perseverar para atingir os sonhos mais nobres.

Aos amigos, Tia Iva, Seu Luís, Dona Rute, Seu Sérgio e seus familiares, vocês me acolheram com muito amor e me trataram como família quando eu estava longe da minha própria. Serei eternamente grato por toda ajuda, nunca os esquecerei.

Aos meus amigos mais próximos, Junao, Bigao, Gegel, Mari, Lizi e Ju que sempre estiveram ao meu lado dividindo não apenas um apartamento, mas uma maravilhosa amizade com muita alegria cheia de eventos engraçados.

A minha orientadora, Juliana Schneider, por sua paciência e por ter me iniciado na vida científica, dando a perspectiva de como a química é encantadora. Obrigado por toda discussão sobre os melhores filmes trash e melhores músicas. Sua vida e seu amor pelo o que faz são grandes fontes de inspiração para mim e servem de exemplo de como devo trilhar o meu caminho.

Aos meus colegas de turma, com quem convivi nesses anos e pudemos compartilhar os melhores momentos da graduação, recheados de brigas e boas risadas. Em especial, ao meu grande amigo, Pedro Leardin - Pelerde-, por ter sido meu irmão mais próximo e fiel escudeiro nessa longa jornada.

Aos amigos da Bancada, Felipe, Gus, Jacques e Karin, agradeço por terem dividido o fardo das cadeiras de cálculo I, II, álgebra linear e por tornarem todas as aulas mais agradáveis.

Aos amigos do laboratório 405, por toda ajuda nas reações, lavando louça e dividindo aquele cafezinho quente na capela.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado, me permitindo crescer como pessoa e também como profissional.

“Grandes são as obras do Senhor, e para serem estudadas por todos os que nelas se comprazem. ”
(Salmo 111:2)

Sumário

RESUMO	8
ABSTRACT	8
1. INTRODUÇÃO	10
2. JUSTIFICATIVA	12
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1. HIDANTOÍNAS	13
3.1.2 HIDANTOÍNAS E SEUS DERIVADOS NA QUÍMICA MEDICINAL	16
3.1.3. OBTENÇÃO DE HIDANTOÍNAS E TIO-HIDANTOÍNAS	18
3.2. UM POUCO DA QUÍMICA DO SELÊNIO EM MOLÉCULAS ORGÂNICAS	21
3.3. REAÇÕES DE FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES DE AMIDAS	23
3.3.1. OBTENÇÃO DE AMIDA VIA CATÁLISE COM BORO	27
4. OBJETIVOS	30
4.1 OBJETIVOS GERAIS	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
5. METODOLOGIA	31
5.1 SÍNTESE DOS PRECURSORES DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS	31
5.1.2. SÍNTESE DO ÁCIDO (<i>R</i>)-3-(<i>TERC</i> -BUTOXICARBONIL)OXAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (1C)	32
5.2 SÍNTESE DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS	33
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6.1 CARACTERIZAÇÃO DA 5-TIOXOTETRA-HIDRO-3H,7H[1,5-C]TIAZOL-7-ONA	39
7. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	42
8. PARTE EXPERIMENTAL	44
8.1 Síntese dos precursores das 2-tio-hidantoínas	44
8.1.1. Ácido (<i>R</i>)-tiazolidina-4-carboxílico (1a)	44
8.1.2 Ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (1b)	44
8.1.3. Ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (1c)	44
8.2. Síntese da 2-tio-hidantoínas	45
8.2.1. Tiazolidina-2-tio-hidantoína (2a)	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

RESUMO

Dentro da química medicinal, a síntese orgânica se mostra ferramenta essencial para o desenvolvimento farmacêutico. Nesse contexto, a síntese orgânica busca dentre outras coisas, produzir uma reação eficiente que irá auxiliar na obtenção de diversas moléculas orgânicas, em especial aquelas que desempenham um papel fisiológico podendo ser potenciais fármacos e princípio ativos para tratamento de diversas enfermidades e manutenção da saúde. Portanto, este projeto foi direcionado a desenvolver novas rotas sintéticas para obtenção de moléculas com potencial atividade biológica, em específico: moléculas contendo o anel hidantoínico. Esse heterociclo é amplamente estudado pois possui grande potencial de ser um protótipo para desenvolvimento de novos fármacos, tendo em vista que a literatura destaca diversas ações biológicas de derivados do gênero, como por exemplo, atividade antimicrobiana, analgésica, anticonvulsivante e antiparasitária. O presente trabalho teve como foco a obtenção desses derivados hidantoínicos via rota sintética de baixo custo, proporcionando uma quimioteca com diversidade estrutural, utilizando como material de partida aminoácidos como a L-Cisteína e L-Serina, incluindo a obtenção de hidantoínas contendo Selênio, uma vez que a literatura mostra impacto positivo em atividades biológicas de moléculas orgânicas contendo calcogênios. A rota sintética desenvolvida visou o estudo da ação catalítica de ácidos borônicos e do ácido bórico para obtenção dos compostos alvo produzindo uma metodologia inédita, trazendo vantagens que englobam alguns tópicos da química verde principalmente a economia de átomos, bem como, possibilitando a obtenção de novas moléculas hidantoínicas. Os compostos foram sintetizados e caracterizados através das técnicas espectroscópicas de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Carbono-13 (RMN ^{13}C) e espectrometria de massas de alta resolução. Os compostos obtidos poderão ser disponibilizados para ensaios *in silico* e *in vivo* pretendendo a aproximação e a consolidação de grupos de pesquisa interdisciplinares.

ABSTRACT

Within medicinal chemistry, organic synthesis is an essential tool for pharmaceutical development. In this context, organic synthesis seeks, among other things, to produce an efficient reaction that will help to obtain several organic molecules, especially those that play a physiological role, which can be potential drugs and active ingredients for the treatment of various diseases and health maintenance. Therefore, this project was aimed at developing new synthetic routes to obtain molecules with potential biological activity, in particular: molecules

containing the hydantoin ring. This heterocycle is widely studied because it has great potential to be a prototype for the development of new drugs, given that the literature highlights several biological actions of derivatives of the genus, such as antimicrobial, analgesic, anticonvulsant and antiparasitic activity. The present work focused on obtaining these hydantoin derivatives via a low-cost synthetic route, providing a chemotheque with structural diversity, using amino acids such as L-Cysteine and L-Serine as starting material, including obtaining hydantoin containing Selenium, since the literature shows a positive impact on the biological activities of organic molecules containing chalcogens. The synthetic route developed aimed at the study of the catalytic action of boronic acids and boric acid to obtain the target compounds, producing an unprecedented methodology, bringing advantages that encompass some topics of green chemistry, mainly the economy of atoms, as well as, enabling the obtainment of new hydantoin molecules. The compounds were synthesized and characterized using spectroscopic techniques of Infrared, Nuclear Magnetic Resonance of Hydrogen (^1H NMR) and Carbon-13 (^{13}C NMR) and high resolution mass spectrometry. The compounds obtained may be made available for *in silico* and *in vivo* assays, with the aim of bringing together and consolidating interdisciplinary research groups.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, a Química sempre possuiu um papel crucial na evolução tecnológica da humanidade. A química é a ciência central que atua atendendo as necessidades básicas no cotidiano das pessoas, seja na agropecuária (herbicidas, inseticidas), na indústria alimentícia (conservantes alimentares, emulsificantes), ou desenvolvendo moléculas que servem como medicamentos para tratamento de diferentes doenças. Desde meados do século XIX, os químicos sempre procuraram estudar diferentes métodos para auxiliar na obtenção desses produtos, sendo assim a síntese orgânica se tornou ferramenta indispensável para a manutenção dessas técnicas de criação e purificação.

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.

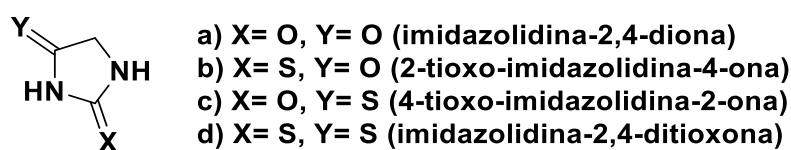
Na síntese orgânica para obter uma molécula, com diferentes graus de complexidade estrutural, utiliza-se de metodologias que promovam a alteração desejada, como a melhoria da estereosseletividade e quimiosseletividade, por exemplo, visando formação sequencial de diversas ligações carbono-carbono (AZAMBUJA et. al. 2011). Para isso é necessário um planejamento “racional” sobre qual metodologia deverá ser executada em laboratório para sintetizar determinado produto; priorizando a metodologia que proporciona a economia de reagentes e tempo, devido à redução das etapas reacionais. Para atingir tal objetivo, o emprego de reações catalíticas apresenta-se como uma importante ferramenta dentro da síntese orgânica (CORREIA; OLIVEIRA, 2011). Desde a década de 1990 o uso de organocatálise tem favorecido a formação de moléculas complexas de forma enantiosseletiva. Um dos exemplos que demonstram essa evolução é a síntese total do sesquiterpeno de origem marinha *frondosiana* B, descrita no trabalho de MacMillan em 2010, tal molécula possui potencial anti-inflamatório e antineoplásico *in vitro* e terapia contra HIV (REITER et al., 2010).

Outro ponto importante para o desenvolvimento de novos métodos é o impulso que a química orgânica - em especial síntese orgânica - (GANESH et al., 2021) tem desempenhado

com o passar dos anos, principalmente pelo apelo da redução de solventes/reagentes em grandes escalas que afetam também o investimento financeiro nas pesquisas que acabam por reduzir consequentemente os gastos em armazenamento, tratamento de resíduos, descontaminação e pagamento de indenizações (TUNDO et al; 2000). Com base nessa perspectiva, a Química Verde foi propõem 12 princípios iniciais que auxiliam a seguir uma produção tecnológica capaz de reduzir ou eliminar a geração de resíduos tóxicos. (CORRÊA *et al.*, 2013). Adotar tais práticas traz a possibilidade de uma redução de etapas (economia de átomos), além de ser possível investigar a procura por novos catalisadores que podem desempenhar o seu papel sem geração de subprodutos ou que apresentam uma periculosidade mais baixa como visto em alguns sais orgânicos.

Dentro dessa perspectiva, o presente trabalho baseia-se na necessidade constante de explorar novas rotas sintéticas visando obter novos produtos, tendo em vista que existe uma grande parcela de pesquisas direcionadas a síntese de compostos orgânicos que possuem propriedades farmacológicas. Os compostos heterociclos representam grande maioria dos fármacos disponíveis no mercado, dentro do nosso projeto visamos investigar aqueles que possuem o núcleo hidantoínico. A hidantoína foi descoberta por Bayer no ano de 1861, quando trabalhava as reações do ácido úrico chegando ao heterociclo imidazolidina-2,4-diona (**figura 1**). A substituição dos átomos de oxigênio carbonílicos por átomos de enxofre origina os tioxidos derivados.

Figura 1-Estrutura principal da hidantoína.



As diferentes tio-hidantoínas destacam-se por apresentarem ação biológica diversificada, como por exemplo, antimicrobiana, anticonvulsante, anticarcinogênica e antiparasitária (MAJUMDAR *et al.*, 2015)(WU *et al.*, 2015).

Além disso, é possível realizar alterações nas estruturas do anel hidantoínicos, sendo assim o presente trabalho também explorou a possibilidade de desenvolver compostos que apresentem em sua estrutura o calcogênio Selênio, tendo em vista que não há um grande número de estudos farmacológicos em hidantoínas que contenham o Selênio. É descrito na literatura que tal elemento apresentou grande relevância em processos biológicos e químicos

(DRABOWICZ et al., 2003). Podemos citar a descoberta de um aminoácido contendo selênio, a selenocisteína em 1976, e de uma selenoenzima, a glutathiona peroxidase em 1973, consolidando o seu papel em funções celulares, com isso cientistas direcionaram pesquisas para investigar todo o seu papel no meio fisiológico (ZINONI *et al.*, 1986). Além de possibilitar o estudo de uma nova metodologia sintética, também será possível avaliar as relações entre a estrutura-atividade desses novos compostos e suas respectivas ações biológicas através de ensaios *in silico* e *in vivo*, performados por grupos de pesquisa colaboradores da UFCSPA e da UFRGS, consolidando importante parceria interdisciplinar inerente à área da Química Medicinal.

Dentro deste cenário, o presente trabalho focou na síntese, purificação e caracterização estrutural de novos compostos derivados do anel hidantoínico, além de investigar novas metodologias para a obtenção destes produtos, alcançando um dos ideais dentro da Química Verde por emprego de catálise.

2. JUSTIFICATIVA

A descoberta de novos fármacos engloba várias estratégias e uma combinação interdisciplinar, integrando principalmente química, biologia, bioquímica, farmácia, medicina entre outras. É necessário inserir novos fármacos no tratamento de doenças já existentes ou que são descritas como recém-identificadas, além de proporcionar um melhor tratamento com maior efetividade e menor toxicidade. Em se tratando de dados estatísticos dentro da química medicinal, em 2001, cerca de 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica são de origem sintética. Dentro dessa perspectiva, diversas substâncias podem ser obtidas através da síntese orgânica, objetivando novos compostos que possuem estrutura química diferentes entre si e conseqüentemente diferentes ações biológicas.

Atualmente boa parte desses novos fármacos dentro do mercado farmacêutico são representados por compostos heterocíclicos. Dentre eles destaca-se a hidantoína que apresenta uma estrutura privilegiada devido à sua potencialidade como protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos (SATSUMA *et al.*, 2000) (CERECETTO *et al.*, 2000).

Dessa forma, o projeto justifica-se pela necessidade de novos compostos que possam agregar na investigação de novos tratamentos além de procurar desenvolver uma metodologia direcionada a síntese e além disso produzir a caracterização estrutural desses compostos.

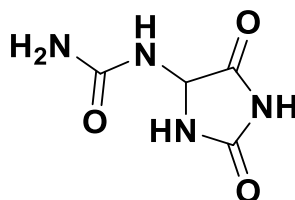
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. HIDANTOÍNAS

Considerando as diferentes estruturas orgânicas que são descritas na literatura, as hidantoínas possuem grande destaque dentro da Química Medicinal, devido a sua estrutura privilegiada que possui um grande potencial para o tratamento de um amplo espectro de doenças, uma vez que, suas atividades biológicas são descritas como antiarrítmica, (PAUL *et al.*, 2004) anticonvulsivante, (EL-KERDAWY, 1977)(RYDZIK; SZADOWSKA; KAMINSKA, 1979) (JEYANTHI CHINNAPPA THENMOZHIYAL; PETER TSUN-HON WONG; WAI-KEUNG CHUI*, 2004) antimicrobiana (SRIVASTAVA; NIZAMUDDIN, 2004) e anti-inflamatória. (L.C. SANTOS *et al.*, 2005).

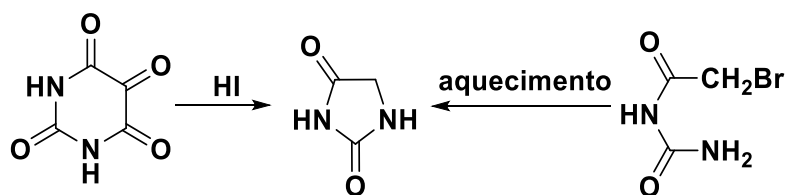
Conforme descrito por Ware (1950), as primeiras hidantoínas foram descobertas por Baeyer em 1861, que a isolou como subproduto de seu estudo sobre o ácido úrico e alantoína (**figura 2**) (WHITE; WHITE, 1954) (BAEYER, 1861).

Figura 2- Estrutura molecular da alantoína.



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 do bromo acetil-uréia (**esquema 1**).

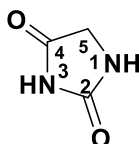
Esquema 1- Reação descrita por Baeyer.



Porém foi somente em 1870 que Strecker propôs a estrutura das hidantoínas que é aceita até os dias atuais, além de apresentar a síntese de hidantoínas a partir de bromoacetilureia sob a ação da amônia alcoólica. A alantoína é o produto de degradação de purinas e ácido úrico, encontrado no sangue e na urina dos humanos e animais. Também é possível observar a presença de alantoína no metabolismo das plantas, como a confrei (*Symphytum officinale L.*), que possui a maior concentração no reino vegetal, outro exemplo são a castanha-da-Índia (*Aesculum hippocastanum*) e a uva-urso (*Arctostaphylos uva-urse Srenge*) (MONTALBETTI; FALQUE, 2005) (SÁENZ-GALINDO, 2018).

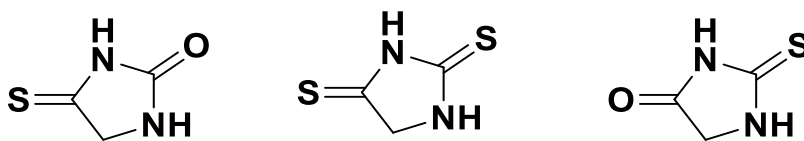
O anel hidantóinico (imidazolidina-2,4-diona) é uma estrutura com um núcleo heterocíclico de cinco membros que possui 2 átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 e dois grupos carbonílicos nas posições 2 e 4 do anel (**figura 3**).

Figura 3- Estrutura geral da imidazolidina-2,4-diona.



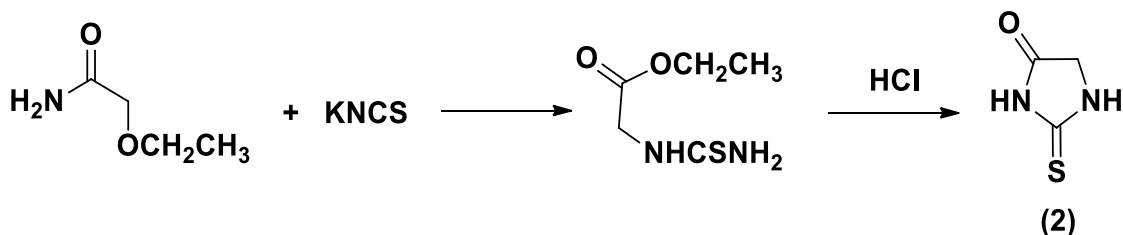
As hidantoínas são classificadas de acordo com seu padrão de adição em seu heterociclo principal e as estratégias de síntese são definidas a partir dessas fórmulas estruturais. A substituição dos átomos de oxigênio carbonílicos da hidantoínas por átomos de enxofre origina três derivados a 4-tio-hidantoína, a 2,4-ditiohidantoína e a 2-tiohidantoína (**figura 4**).

Figura 4-Derivados hidantóinicos com alterações nas posições C2 e C4.



Considerando as tio-hidantoínas, a primeira tio-hidantoína (**2**) sintética foi obtida por Klason (1890) pela reação do éster etílico de glicina com tiocianato de potássio na presença de ácido clorídrico (**Esquema 2**).

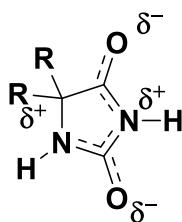
Esquema 2-Reação realizada por Klason (1890)



Essas abordagens sintéticas permitiram o progresso dentro da síntese orgânica na obtenção deste heterociclo, uma vez que, tal estrutura consolidou-se dentro da Química Medicinal por ter um acréscimo na atividade biológica ganhando atenção da indústria farmacêutica que visa priorizar a comercialização de novos medicamentos com baixa toxicidade e melhor resposta fisiológica. A demanda por produzir novos fármacos com maior eficiência e menor toxicidade aumentou desde o início do século XX (AVER; KREUTZ; SUYENAGA, 2015) e segundo o artigo de revisão do Kornnet (2017), na última década houve mais de 3000 artigos publicados sobre a classe de moléculas pertencentes das imidazolidina-2,4-dionas, que investigavam novas metodologias de síntese além de apresentar novas patentes de potenciais bioativos para estudos de testes clínicos.

O núcleo da hidantoína apresenta relativa estabilidade química tanto em meios básicos quanto em ácidos, no entanto, é facilmente degradado em sistemas enzimáticos. Sendo assim, a estrutura da hidantoína é ideal para a geração de novos fármacos que sofrem ação enzimática no corpo humano. Além disso, conformacionalmente, o anel hidantoínico possui certa rigidez e planaridade em sua estrutura, uma vez que ocorre deslocalização eletrônica no ciclo permitindo, um caráter similar a dupla ligação nas posições 1-2 e 3-4 (**figura 5**)(GAUTAM; THAREJA, [s. d.]) (MATTHEW, L. A, 2015).

Figura 5- Estrutura do híbrido de ressonância do anel hidantoínico.



Apesar das posições C-2 e C-4 serem pouco favoráveis às adições, a acidez do núcleo hidantoínico é evidente quando as posições 1 e 5 são substituídas, sendo as carbonilas

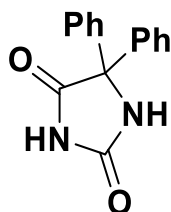
adjacentes ao N-H estabilizadas por ressonância que possibilita a deslocalização de elétrons. Pode-se inferir que o hidrogênio ligado ao N na posição 1 possui menor acidez que o N-H da posição 3, pois seu pKa é mais afetado pelos substituintes em C-5. Porém, pode ainda ser convertida em um sal de sódio quando tratada com NaH quando a posição 3 se encontra protegida. O grupo hidantoínico é tão resistente à hidrólise ácida que é possível cristalizá-la em água sem perda de rendimentos (MATTHEW, L. A, 2015) (SÁENZ-GALINDO, 2018).

Não obstante, Ware relata em seu artigo de revisão, que compostos tiocarbonilados são mais reativos do que os compostos carbonilados, resultando em uma síntese e isolamento com maior facilidade quando comparada aos compostos que apresentavam somente o oxigênio em sua estrutura, principalmente devido ao aumento da sua polaridade ao ocorrer a substituição do oxigênio por enxofre (WARE, E., 1950)(EDWARD, 1966).

3.1.2 HIDANTOÍNAS E SEUS DERIVADOS NA QUÍMICA MEDICINAL

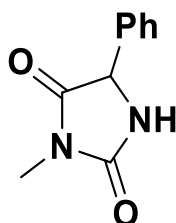
Muitas propriedades biológicas foram atribuídas aos compostos contendo uma fração de hidantoínas, alguns são extremamente bioativos o que possibilitou o seu uso como candidatos clínicos e outros produtos chegaram a comercialização. Podem-se citar alguns fármacos que revolucionaram o tratamento de diversas doenças: um exemplo é o primeiro composto comerciável de grande impacto contendo o núcleo hidantoínico a **Fenitoína**[®] (**Dilatain**)[®] (BILTZ, 1908) -5,5-difenilhidantoína-. Biltz o sintetizou no começo dos anos 1900 partindo da reação do benzil com ureia e em 1951 (**esquema 5**) o composto foi o princípio ativo do medicamento que passou a ser comercializado pela companhia farmacêutica Pfizer. A partir de estudos encontrados, sabe-se que o **Dilatain**[®] (**figura 6**) atua como relaxante muscular, no entanto, o mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido (WILNER, 2004)(FOLATE; THERAPY, 1963). Ele provavelmente age nos canais voltagem-dependentes de sódio dos neurônios e no efluxo de cálcio (uma forma de sinalização com íons de cálcio) também nos neurônios, levando ao aumento do limiar normal que leva a convulsões e a inibição da atividade convulsionar, ou seja, a fenitoína age nos canais de sódio e de cálcio nos neurônios e com isso aumenta o sinal necessário para induzir convulsões, de forma que é mais difícil atingir o "ponto" em que ocorre as convulsões. Além disso, pode ser usado no tratamento de epilepsia, porém seu uso é limitado devido aos altos efeitos colaterais e interações com outras drogas (KONNERT *et al.*, 2017).

Figura 6-Fenitoína- Dilatain.© Pfizer, 1951(anticonvulsivante).



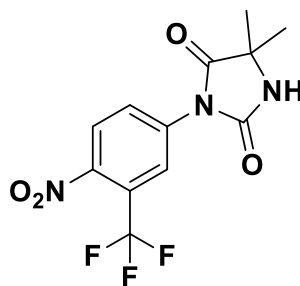
Outro exemplo, é o uso da Etotoína[®] (**figura 7**) (3-etil-5-difenilhidantoina) que também é o princípio ativo de um medicamento comercializado para o tratamento da epilepsia, que possui mecanismo de ação bem similar ao Fenitoína. No entanto, ao invés de aumentar o limiar normal de convulsão, este composto leva à estabilização e evita a propagação da atividade convulsiva.

Figura 7-Ethotoin- Peganone ©. Recordati,1957 (anticonvulsivante).



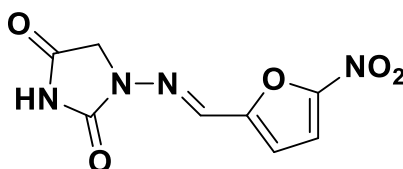
A **Nilutamida (figura 8)** foi comercializada como **Anadron[®]** pela Sanofi-Aventis em 1996, e sua síntese se baseia na alquilação de 5,5-dimetil-hidantoina com o 4-nitro-3-trifluormetil-cloreto de fenil na presença de óxido cuproso. Esse composto tem uma ação diferente das anteriores, pois atua como anti androgênico não esteroide e é utilizado no tratamento do câncer de próstata. Ela atua nos receptores androgênicos que bloqueiam o sítio adrenal, ocasionando a redução do crescimento do tecido tumoral na região da próstata (KONNERT *et al.*, 2017).

Figura 8- Nilutamida- Anandron ©. Sonofi-Aventis, 1996 (anti-androgenico).



Como já mencionado, além dessas diversas aplicações se destaca o poder antimicrobiano que os compostos detentores do núcleo hidantoínico possuem, a exemplo disso, está o fármaco comercializado pelo nome **Furadantina**[®], que foi comercializado pela Shionogi Inc. em 1953. (KONNERT *et al.*, 2017) Ele é prescrito para tratamentos antibacterianos no trato urinário. Seu mecanismo de ação depende de sua redução por enzimas como flavoproteínas bacterianas para produzir intermediários reativos que danificam o DNA e as proteínas, esse medicamento mostra-se importante para esse tratamento em específico pois sua ação é válida tanto para microorganismo gram-positivos e gram-negativos.

Figura 9-- Nitrofurantoína- Furadantin ©, Shionogi 1953 (antibacteriano).



Estes dados reforçam a importância da busca incessante por novos compostos que apresentam o núcleo hidantoínico, e as moléculas previstas em nosso trabalho possuem grande variedade em sua estrutura molecular, além de um desenvolvimento reacional inédito.

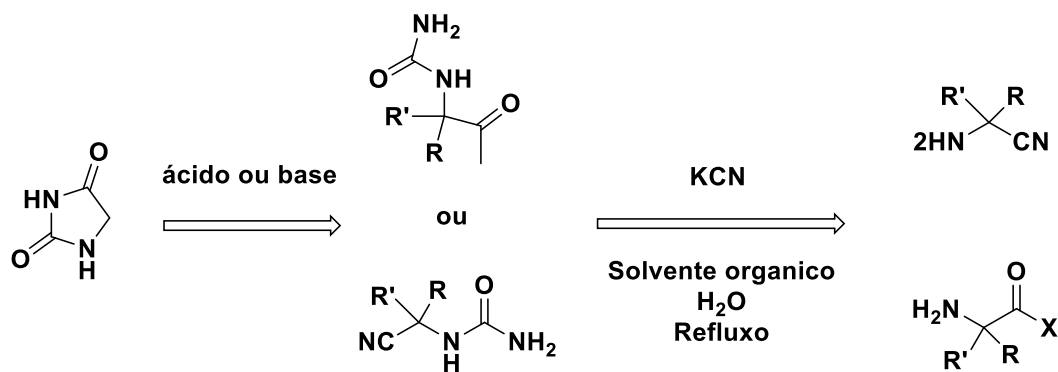
3.1.3. OBTENÇÃO DE HIDANTOÍNAS E TIO-HIDANTOÍNAS

Desde seu primeiro método de obtenção em meados do século XIX, as rotas sintéticas focando na preparação de hidantoínas 5,5-dissubstituídas apresentaram evolução, e dentre as diversas metodologias três delas se destacaram: (a) A síntese de Urech ou a síntese de Ready, que constitui na reação entre derivados de aminoácidos e isocianatos. (b) A reação de Bucherer-Bergs, que utiliza como material de partida compostos que possuem carbonila, juntamente com

cianeto de potássio/sódio e carbamato de amônio. E por último (c) a reação de Biltz, que foi o procedimento utilizado para a síntese do famoso fármaco fenitoína.

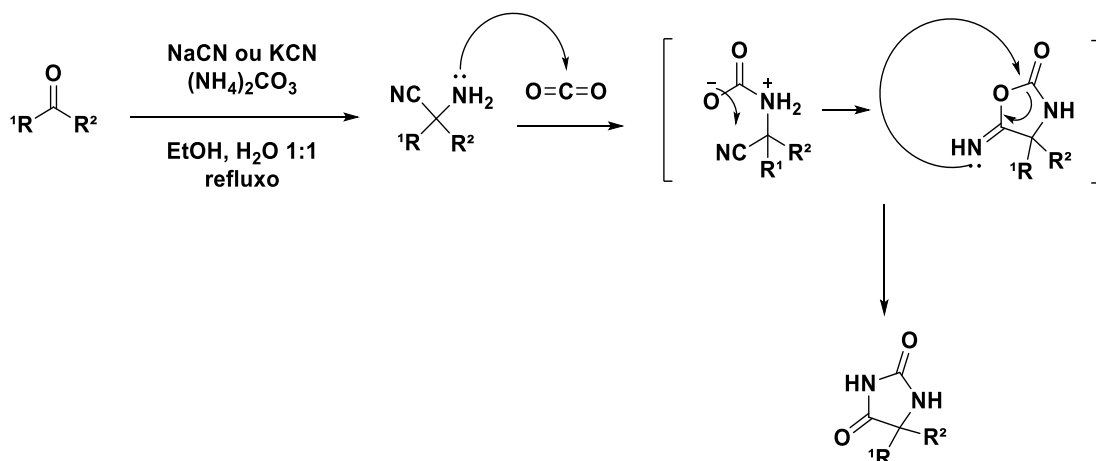
O primeiro método apontado é a síntese de Urech (**esquema 3**), que utiliza derivados de aminoácidos junto ao cianeto de potássio ou sódio para formar um derivado de uréia, que é então ciclizado em condições ácidas. Apoiando-se nessa abordagem, Mendgen e colaboradores direcionaram sua pesquisa à síntese das hidantoínas, alcançando a obtenção de novas biomoléculas com potencial atividade, (MENDGEN; STEUER; KLEIN, 2012) revelando ser um excelente método para produção de anéis hidantoínicos.

Esquema 3- Retrossíntese de Urech.



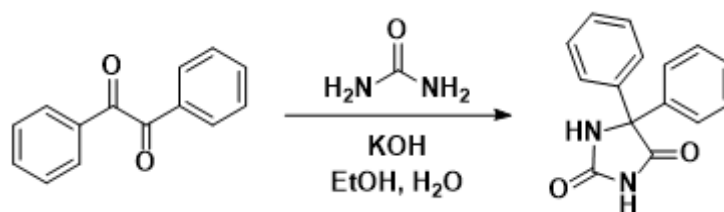
Podemos mencionar também a síntese de hidantoínas através do método de Bucherer-Berg (**esquema 4**), realizada com uma mistura entre etanol e água na proporção de 1:1 sob refluxo constante por algumas horas. No sistema é adicionado um composto contendo carbonila junto ao cianeto e alguma amina que fará um ataque nucleofílico formando uma aminonitrila, e é necessário manter o tubo vedado para evitar o escape do carbonato de amônio. A aminonitrila sofre carbonilação subsequente com o dióxido de carbono (emitido do composto (NH₄)₂CO₃), gerando um intermediário de ciclização seguida pelo rearranjo do anel de cinco membros para o produto hidantoínico final. Essa reação também possui variações que visam otimizar a rota sintética, a exemplo disso, podemos citar o trabalho da equipe do pesquisador Faghihi que utilizou a tecnologia do micro-ondas para ter redução no tempo de reação, os autores compararam o aquecimento térmico convencional com a irradiação de micro-ondas onde foi possível obter várias hidantoínas 5,5-dissubstituídas, fornecendo os compostos desejados em minutos de reação, com rendimentos de até duas vezes maiores do que aqueles feito com aquecimento convencional. (FAGHIHI; ZAMANI; MOBINIKHALEDI, 2004)

Esquema 4- Síntese Bucherer-Berg



Apesar da diversidade da aplicação do método que a reação Bucherer-Bergs, a principal via de acesso ao fármaco antiepiléptico Fenitoína é através da síntese de Biltz (**esquema 5**), que consiste na dupla condensação da carbamida junto a um composto dicarbonílico em condições ácidas. Existem modificações da reação original, usando uréias substituídas e derivados de glioxal possibilitando a obtenção de hidantoínas 1- e 5-dissubstituídas.

Esquema 5- Síntese de Biltz.



Dentro dessa perspectiva, o presente trabalho procurou metodologias alternativas para a obtenção dos produtos desejados, procurando desenvolver o maior número possível de anéis hidantoinicos ciclizados. Além de investigar alterações em alguns parâmetros das reações tradicionais a fim de que apresentem um tempo reduzido daquelas descritas acima, além de aplicar uma metodologia utilizando catalisadores e geração de subprodutos que sejam menos nocivos ao meio ambiente tentando se aproximar ao máximo da química verde.

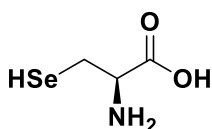
3.2. UM POUCO DA QUÍMICA DO SELÊNIO EM MOLÉCULAS ORGÂNICAS

Selênio é um oligoelemento que apresenta níveis de ocorrência de $9 \times 10^{-5}\%$ (0,09ppm) na crosta terrestre. A ingestão de selênio nos seres humanos é feita principalmente através de alimentos de origem vegetal; ao redor do mundo existe uma variação quanto a quantidade de selênio ingerida devida as diferentes culturas alimentares, de fato existe uma ampla margem de consumo que vai de $7\mu\text{g}/\text{dia}$ a $4990\mu\text{g}/\text{dia}$. Sabe-se que dietas deficientes de selênio são aquelas que possuem $<40\mu\text{g}/\text{dia}$ e aquelas de níveis tóxicos em humanos apresentam $>400\mu\text{g}/\text{dia}$ e a recomendação ideal é que a ingestão esteja entre os níveis de $50\text{-}70\mu\text{g}/\text{dia}$ (WEEKLEY; HARRIS, 2013) (JUKES, 1983).

Após dois séculos da descoberta do Selênio por Jöns Jacob Berzelius, em 1817, é notável a evolução da ciência, e principalmente da química em torno desse calcogênio. Essa evolução o transformou de agente tóxico a elemento com consolidada relevância em processos químicos e biológicos (DRABOWICZ, 2003). A primeira aplicação prática de selênio foi realizada em 1873 quando as propriedades foto-condutora foram relatadas. Desde então sua aplicação tem sido variada ao longo dos anos em diversas áreas, como por exemplo, a indústria de máquinas fotocópias ($\sim 35\%$), indústria de vidros ($\sim 35\%$), pigmentos ($\sim 10\%$), metalurgia ($\sim 10\%$), agricultura e biologia ($\sim 10\%$) entre outros (JAIN et al, 2017). Sendo assim, a química do selênio é diversa e possibilita a exploração de diversas áreas, um dos grandes campos ainda a serem explorados é dentro da química medicinal.

A química de organosselênio tem desempenhado um papel muito importante na Química Orgânica e na Química Medicinal. Embora a síntese do primeiro composto organosselênio tenha sido reportada somente em 1836, o real desenvolvimento químico de organoselenatos só foi realizado em meados dos anos 1970, após a descoberta da eliminação selenóxido. A importância de compostos organosselênio aumentou drasticamente na Química Medicinal após a descoberta da selenocisteína (**figura 10**) em várias enzimas de mamíferos tais como glutatona peroxidase (**GPx**) e iodotiroína desiodinase e tioredutina redutase.

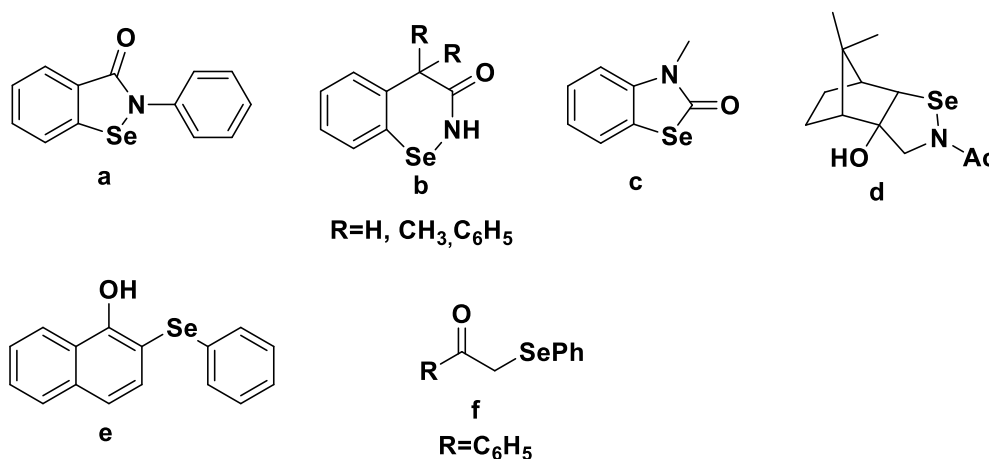
Figura 10- Estrutura molecular da selenocisteína.



O número de selenoproteínas que foram identificadas nos vertebrados é um total de 22. Essas proteínas não possuem um papel biológico bem esclarecido, no entanto, se sabe que sua funcionalização celular é essencial na prevenção de diversas doenças tais como doenças cardíacas, diferentes tipos de câncer, doenças hepáticas e AIDS. (ESMAEILI *et al.*, 2013)

Dentro dessa perspectiva, pesquisadores direcionaram mais esforços a estudos de compostos que possuem a contribuição do elemento Selênio em sua estrutura. Baseando-se na estrutura da enzima **GPx**, que possui o calcogênio no seu sítio ativo e é responsável por catalisar a redução de peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos lipídicos, gerados na respiração e metabolismo aeróbico, (T. DALBERTO; H. SCHNEIDER, 2020) se desenvolveu compostos que mimetizavam a **GPx** (STADTMAN, 1990). Ebselen (figura 10, a) foi o primeiro composto sintético sugerido para terapia de inativação de hidroperóxidos na presença de glutathiona, em comparação com a reação catalisada pela enzima, o Ebselen e outros organosselênios podem atuar em locais de ligação que conferem especificidade para glutathiona. Além disso, esses compostos podem utilizar uma variedade de tióis (além da glutathiona) como substrato. Seguindo essa linha de pesquisa que visa basear-se na glutathiona peroxidase e na semelhança do ebselen (a) vários organosselênios foram sintetizados como benzosselenazinonas (b), benzosselenazolinonas (c), selenenamida derivada da canfora (d), 2-fenilselenenilnaftol (e), R-(fenil-selenil)-cetonas (f) (**figura 11**).

Figura 11-Compostos orgânicos contendo selênio que mimetizam o Ebselen.



Pode se citar o trabalho de Deidda e colaboradores (1997) que avaliaram o potencial antifúngico de compostos imidazolidínicos, onde se substituiu o enxofre da posição C-2 por um átomo de Se (**figura 11**) O estudo revelou que essa modificação aumentou significativamente

tanto o efeito antimicrobiano como sua toxicidade. Esses compostos apesar de terem ação antiviral, antibacteriana e anticandida próximos a concentração citotóxica, se mostrou muito promissor no tratamento a combate a fungos filamentosos (DEIDDA *et al.*, 1997).

Figura 12-Estrutura de imidazolininas contendo Selênio.

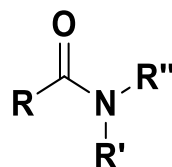


3.3. REAÇÕES DE FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES DE AMIDAS

Serão abordadas algumas metodologias de formação de amidas uma vez que a etapa chave da síntese proposta no trabalho envolve a ciclização de anel fundido ao núcleo hidantoínico, através da formação de uma ligação similar à peptídica.

Dentro da química orgânica uma das reações de maior importância é aquela que leva à formação da ligação de amidas, devido a ampla ocorrência de amidas em produtos farmacêuticos modernos e compostos biologicamente ativos. Segundo a literatura, ligações amidas são ainda de suma importância pois configuram a base estrutural de muitos sistemas biológicos, tendo em vista que elas formam peptídeos e proteínas por promoverem a união das unidades de aminoácidos entre si (WIELAND *et al.*, 2012). Além disso, amidas (**figura 12**) possuem propriedades químicas favoráveis a reações como alta polaridade, estabilidade e diversidade conformacional.

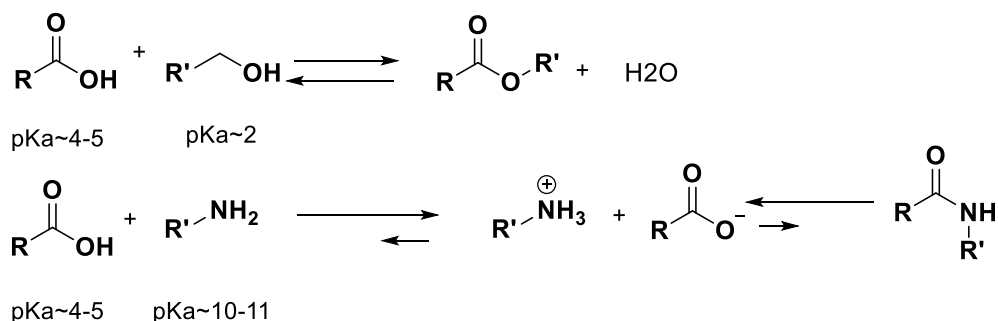
Figura 13-Estrutura geral das amidas



Parte da dificuldade para a realização da síntese de amidas existe porque ao misturar uma amina com ácido carboxílico, primeiro ocorre uma reação ácido-base para formar um sal

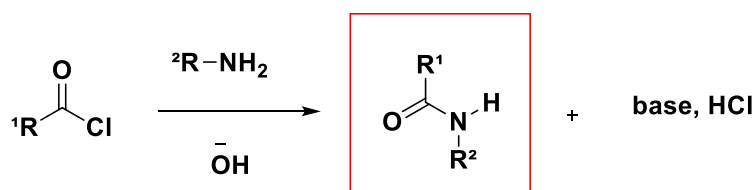
estável, o íon carboxilato é pouco reativo, impossibilitando a o ataque nucleofílico no composto quartenário derivada da amina. (**esquema 6**).

Esquema 6-Deslocamento químico entre aminas e ácidos carboxílicos.



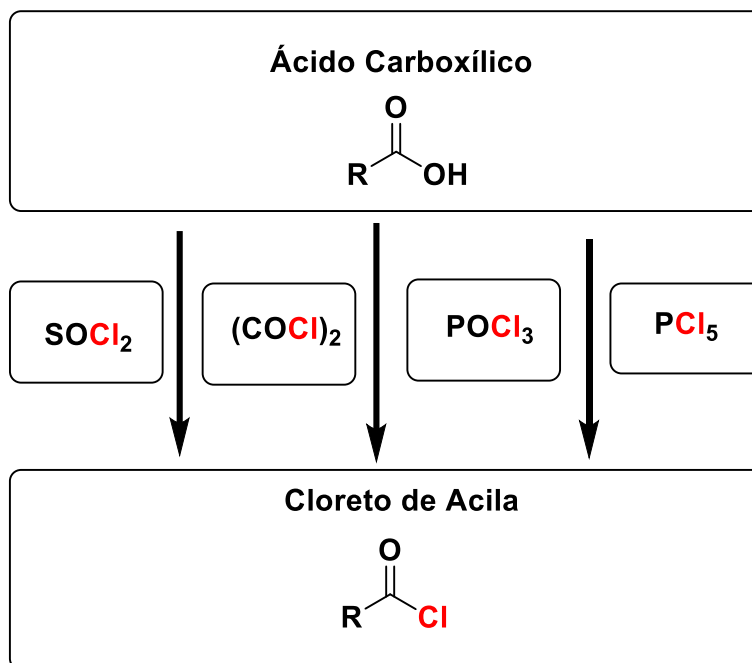
Partindo desse princípio, é necessário o desenvolvimento estratégias que facilitem a síntese de amidas; a estratégia mais comum é a ativação do ácido carboxílico por um grupo ativante ou de acoplamento, que gera um deslocamento na densidade eletrônica da carbonila, tornando-a mais suscetível ao ataque nucleofílico advindo de uma amina que possui pares de elétrons livres, então formando uma nova ligação amida (**esquema 7**) (MONTALBETTI; FALQUE, 2005).

Esquema 7-Reação geral para formação da ligação amida.



Os componentes carbóxi podem ser ativados como halogenetos de acila, azidas, acilimidazóis entre outros (**esquema 7**). Geralmente é utilizado cloreto de tionila SOCl_2 , cloreto oxalila $(\text{COCl})_2$ (WASHINGTON; ADAMS; ULICH, [s. d.]) (KUWAJIMA, 1993) oxiclreto de fósforo POCl_3 e pentaclreto de fósforo PCl_5 . O uso de cloreto de oxalila é acompanhado pela produção estequiométrica de dois equivalentes de monóxido de carbono e um equivalente de ácido clorídrico. Estes gases apresentam riscos à saúde e ao meio ambiente, e suas formações devem ser sempre evitadas. Uma base adicional geralmente é utilizada para neutralizar o HCl formado e evitar a conversão da amina em um sal menos reativo, os acoplamentos frequentemente são realizados na presença de solventes inertes.

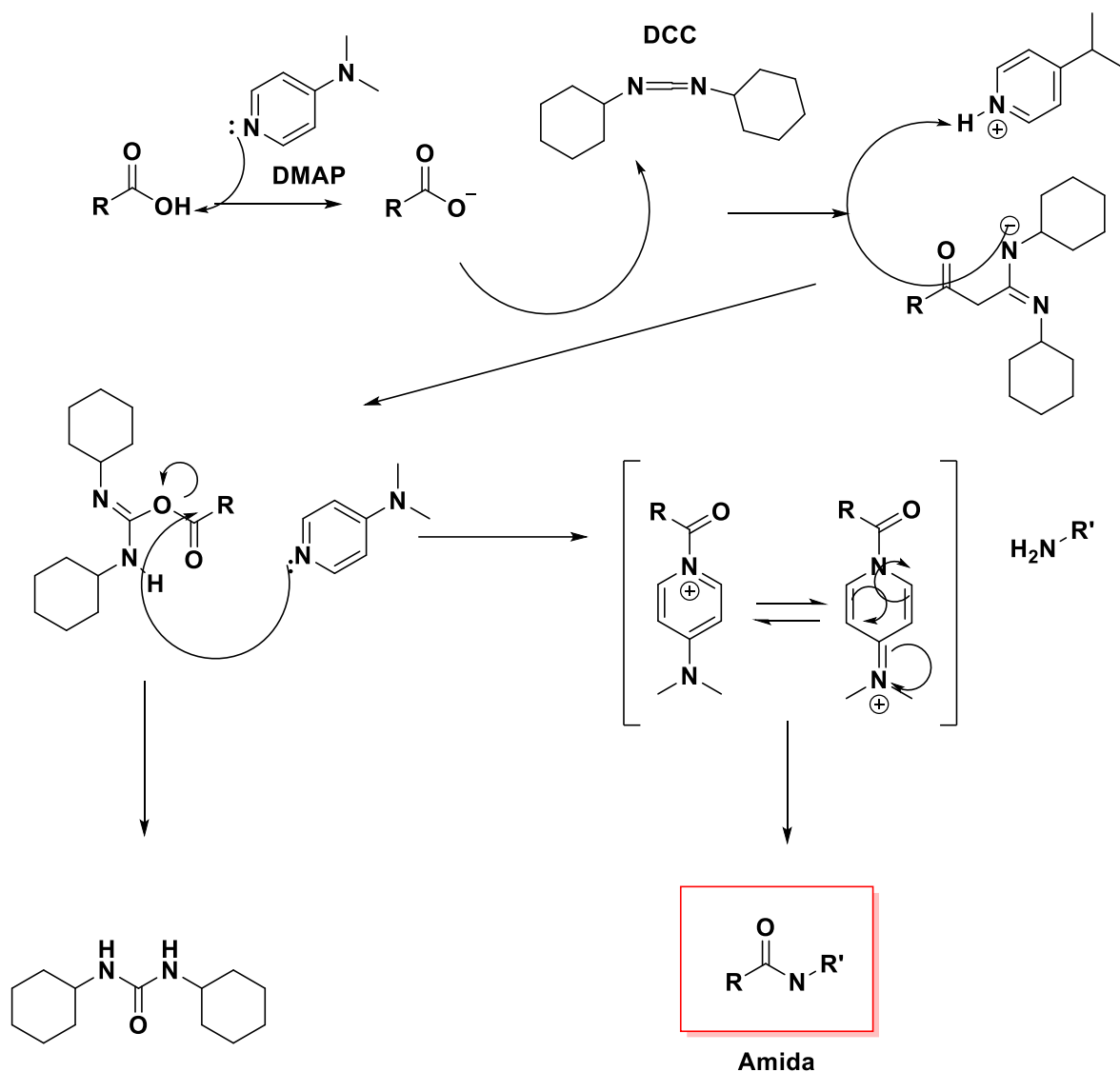
Esquema 8-Esquema geral para produção de cloretos de acila.



Contudo, cloretos de acila têm uma aplicação limitada no acoplamento de peptídeos por ser possível a formação de hidrólise, racemização, clivagem de grupos protetores e outras reações indesejáveis.

Outra metodologia clássica de obtenção de amidas ocorre por meio de um agente desidratante, pertencente à classe das carbodiimidas, como a dicitloexilcarbodiimida (DCC), por exemplo, que podem também ser usados para a síntese de anidridos ou ésteres por possuir um protocolo simples, preservando a integridade dos centros assimétricos (**esquema 9**). A 4-dimetilaminopiridina (DMAP) é um derivado de piridina cuja fórmula molecular é $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{N}$. Devido a sua basicidade o DMAP é um catalisador nucleofílico útil para uma variedade de reações. No entanto, a principal limitação desse método é que apenas uma parte do ácido é efetivamente acoplada e a outra metade é desperdiçada (PASHA; REDDY, 2009).

Esquema 9-Mecanismo de ação da amidação por DCC.

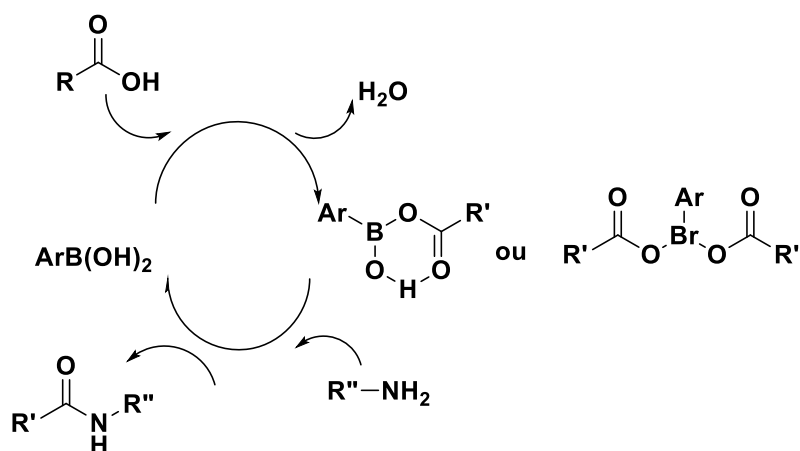


Esses métodos considerados clássicos possuem consideráveis desvantagens, não apenas por apresentarem uma economia de átomos baixa, mas também por que todos eles envolvem o uso de reagentes tóxicos e muito reativos que podem complicar a purificação dos produtos (MONTALBETTI; FALQUE, 2005). Sendo assim, é necessário evitar o emprego dessas metodologias, uma vez que existe um apelo dentro da síntese orgânica que procura rotas sintéticas com um aspecto mais verde, que reduz a formação de subprodutos nocivos ao meio ambiente como a redução do uso de solventes.

3.3.1. OBTENÇÃO DE AMIDA VIA CATÁLISE COM BORO

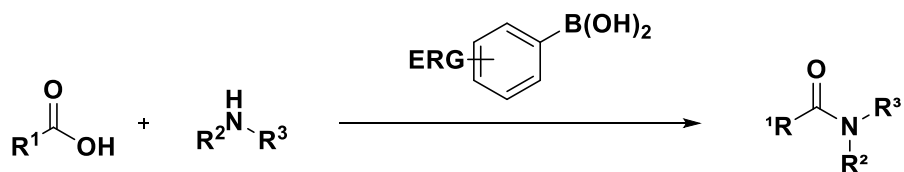
Conforme relatado acima, existem algumas dificuldades a serem superadas quando se trata de condensação de aminas com ácidos carboxílicos, porém diferentes estudos mostram que ácidos borônicos são excelentes catalisadores para a formação de ligações amida, mesmo aplicados em quantidades subestequiométricas (TANG, 2005) (ISHIHARA; OHARA; YAMAMOTO, 2003)(PAL, 2018). Compostos borônicos e organoborônicos são categorizados como bons catalisadores de amidação (**esquema 10**) no preparo de produtos farmacêuticos tendo vantagem adicional de um custo extremamente baixo. Além disso, seu uso catalítico tem apresentado bons resultados quando submetido a processos industriais (ROBIN M. BANNISTER *et al.*, 2000). Também há estudos que demonstram o uso de catalisadores borônicos a temperaturas mais baixas, além de tornar possível o uso de um amplo espectro de substratos (ISHIHARA; OHARA; YAMAMOTO, 2003) (KENNY ARNOLD *et al.*, 2008) (KE WANG; YANHUI LU; KAZUAKI ISHIHARA, 2018).

Esquema 10-Mecanismo proposto para amidação com boro.



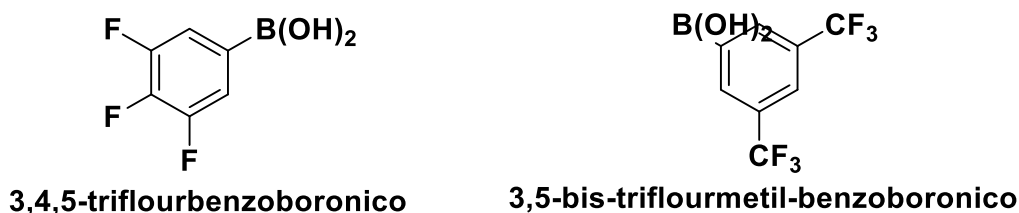
Um dos primeiros estudos na história que revelou a possibilidade de poder trabalhar com ácidos borônicos como catalisadores na formação de ligação amida foi o trabalho de Yamamoto de 1996, que relata o uso de ácidos aril borônicos com grupos retiradores de elétrons como promotores na formação direta de ligações amidas a partir de ácidos carboxílicos e aminas, em solventes menos polares (**esquema 11**).

Esquema 11-Reação de amidação desidratante de ácidos carboxílicos segundo Yamamoto.

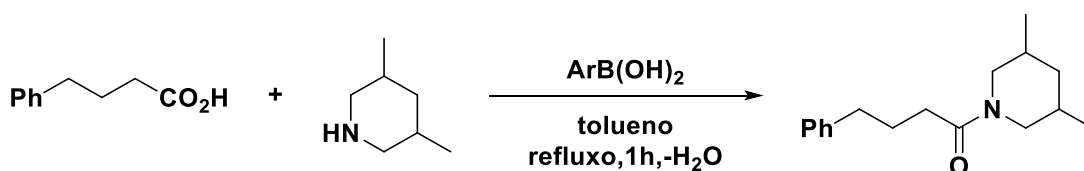


Ácidos borônicos são ácidos de Lewis tolerantes a água, meio ácido e básico. Os reagentes 3,4,5-trifluorbenzoborônico e 3,5-bis-trifluormetil-benzoborônico (**Figura 14**) podem ser utilizados em tolueno sob refluxo constante com a remoção azeotrópica de água (**esquema 12**).

Figura 14- Reagentes derivados de ácido borônico.



Esquema 12-Esquema reacional para formação amida.

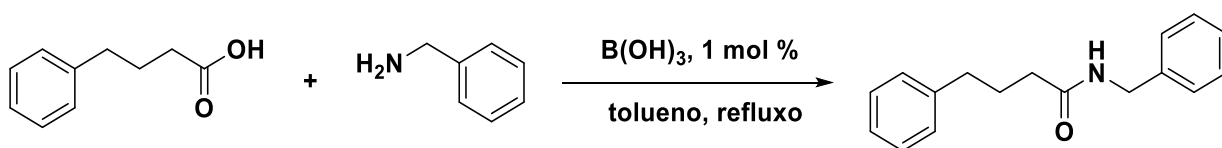


O ácido 3,4,5-trifluorbenzilborônico também é excelente catalisador para a policondensação de ácidos carboxílicos e aminas (KAZUAKI ISHIHARA; SUGURU OHARA; HISASHI YAMAMOTO*, 2000). Além disso, Yamamoto e colaboradores descobriram que esses compostos podem ser catalisadores de reações de condensação entre ácidos carboxílicos com ureia - que são espécies químicas bem menos nucleofílicas que aminas - resultando na formação de *N*-acilureias com altos rendimentos.

Dentro dessa perspectiva, em 2005 Tang e colaboradores utilizaram somente o ácido borônico como catalisador, revelando ser uma alternativa eficiente, viável, econômica e ecologicamente amigável. Em seu trabalho foi possível constatar que benzilaminas e aminas

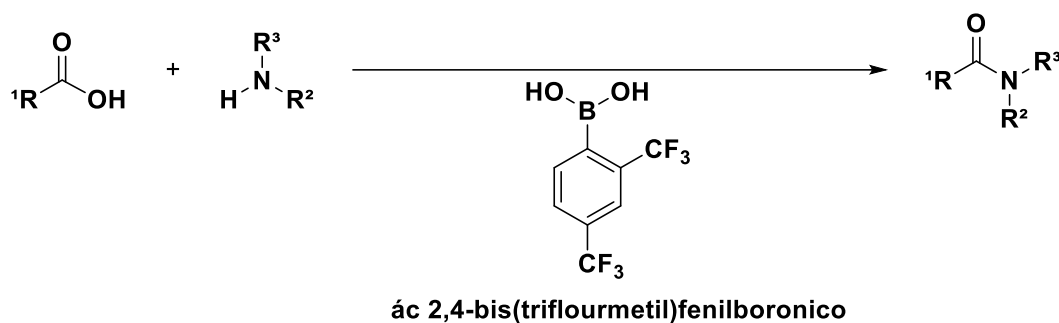
alifáticas, tais como piperidinas, reagiram com ácido borônico $B(OH)_3$ em 1% mol (**esquema 13**). O mecanismo de reação ocorre com a complexação de entre o $B(OH)_3$ e o ácido carboxílico, formando um anidrido com o agente de acilação. Assim que a amina é adicionada ocorre a formação de amida e o ácido borônico é regenerado (TANG, 2005).

Esquema 13- Esquema da reação de amidação produzida por Tang.



Recentemente, Ke Wang e colaboradores publicaram em 2018 um estudo sobre o ácido 2,4-bis-triflourmetil-fenilborônico atuando como catalisador extremamente eficaz para amidação direta (**esquema 11**), mostrando-se atuante em diversos substratos incluindo aminoácidos -formando α -dipeptídeos sem ocorrer epimerização. Determinou-se que o reagente ortomonossubstituído impede a coordenação da amina ao átomo de carbono do anidro dimérico (HAYLEY CHARVILLE *et al.*, 2010) (KE WANG; YANHUI LU; KAZUAKI ISHIHARA, 2018). Seus testes começaram com a amidação entre o ibuprofeno e benzilamina na presença de vários catalisadores ácidos arilborônicos e peneiras moleculares 3\AA e em temperatura ambiente, reforçando a ideia de que tal metodologia possui aplicação para obter compostos que podem ser aplicados para um fim farmacêutico.

Esquema 14-Reação proposta por Ke Wang para amidação direta.



Esses estudos revelam que é possível desenvolver uma nova metodologia para obtenção de amidas utilizando ácido bórico e seus derivados, sendo assim aplicamos neste trabalho essa metodologia. Apesar de nosso objetivo principal não ser amidas exocíclicas, usaremos o nosso substrato almejando a amidação como passo chave para a ciclização, resultando em um composto fundido ao núcleo hidantoínico.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho visa desenvolver e consolidar uma metodologia inédita para a obtenção de hidantoínas fundidas, possibilitando acesso à uma quimioteca variada de compostos com potencial farmacológico. A rota estudada neste trabalho empregará aminoácidos - L-Cisteína e L-Serina- como material de partida, e reações envolvendo catálise mediada por compostos borônicos, o que traz vantagens por serem reagentes baratos, de fácil acesso e ainda poder determinar uma síntese mais verde. Adicionalmente, pretende-se incorporar em alguns compostos da quimioteca o átomo de Selênio a fim de averiguar a influência deste nas características químicas e de potencial atividade biológica.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a metodologia estudada no trabalho para a síntese dos heterocíclicos contendo o núcleo das tiohidantoínas;
- Sintetizar precursores de ciclização a partir de aminoácidos;
- Purificação e caracterização de todos os precursores obtidos;
- Sintetizar tio-hidantoínas inéditas;
- Estudar a incorporação de Selênio em alguns compostos da quimioteca visando variação estrutural;
- Purificação e caracterização de compostos finais obtidos;

- Estudos de caracterização molecular por técnicas espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono 13, Infravermelho e espectrometria de massas;
- Disponibilizar as moléculas para ensaios *in silico* e *in vivo* a fim de demonstrar suas potenciais ações farmacológicas e acompanhar os ensaios para aprimoramento de conhecimento interdisciplinar.

5. METODOLOGIA

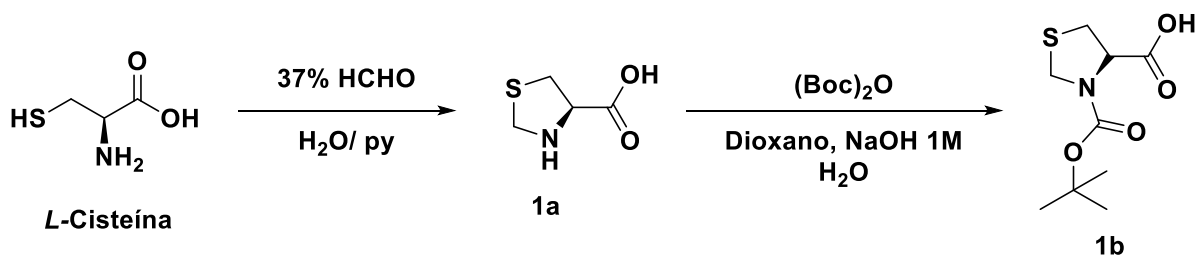
5.1 SÍNTESE DOS PRECURSORES DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS

A estratégia inicial para este projeto visou utilizar aminoácidos como material de partida, uma vez que eles são baratos, acessíveis e mantêm sua forma enantiomérica pura. No primeiro passo da rota sintética, foi realizada a ciclização dos aminoácidos L-Serina e L-Cisteína a fim de obter os compostos tiazolidina e oxazolidina. Além desses compostos foi utilizada a L-Prolina que é um aminoácido naturalmente cíclico. Parte do material de partida (tiazolidina e oxazolidina) terá a proteção do grupo amino com pirocarbonato de *terc*-butila.

A síntese do ácido (*R*)-tiazolidina-4-carboxílico (**5a**) é realizada a partir da *L*-Cisteína de uma solução a 37% de formaldeído em água e piridina (BRAGA *et al.*, 2002). Segundo a literatura, os ácidos tiazolidínicos são obtidos com a informação quiral dos aminoácidos mantida (BRAGA *et al.*, 1999).

A proteção do grupo amino é realizada adicionando-se dicarbonato de *terc*-butila ((Boc)₂O) em presença de NaOH 1M e 1,4-dioxano/H₂O (1:1) o resultado descrito na literatura aponta para a obtenção de um sólido branco, no entanto na nossa reação foi observado a formação de um óleo viscoso (BRAIBANTE; BRAIBANTE; COSTENARO, 1999).

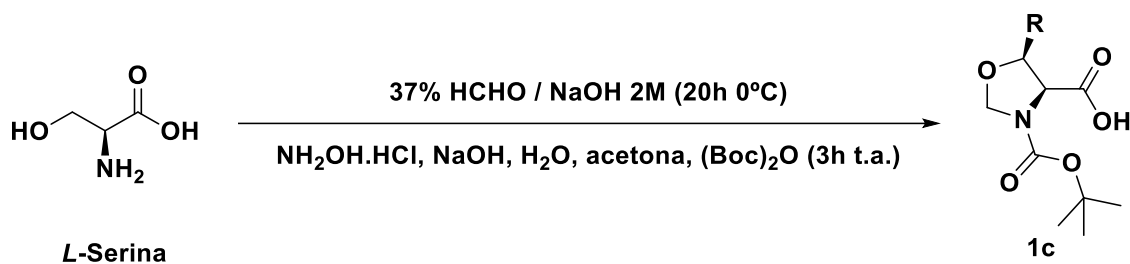
Esquema 15-Síntese dos ácidos tiazolidínicos.



5.1.2. SÍNTESE DO ÁCIDO (R)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)OXAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (1C)

Para obter derivados oxazolidínicos nesta metodologia são realizadas reações sequenciais sem a necessidade de isolamento da oxazolidina intermediária (SCHNEIDER *et al.*, 2004). Partindo da L-Serina 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)₂. O produto final apresentou viscosidade e cor castanha.

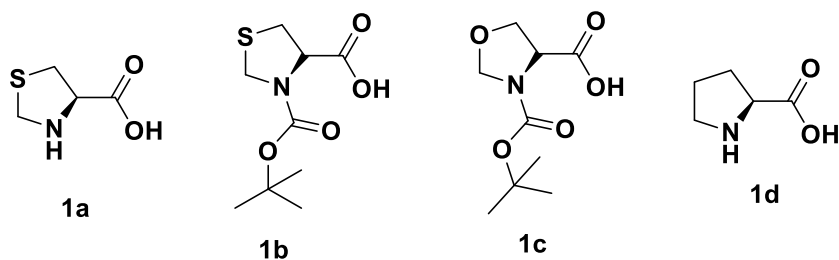
Esquema 16-Síntese do ácido oxazolidínico.



No presente projeto procurou-se variar os materiais de partida com intuito de investigar diferentes meios reacionais principalmente visando a rota com passo de ciclização através de catálise empregando ácidos borônicos.

Além dos compostos descritos acima, também utilizamos a L-Prolina (**1d**) que é um aminoácido naturalmente cíclico. A seguir é mostrada uma imagem (**figura 14**) com todos os materiais de partida utilizados:

Figura 14-Moléculas utilizadas como material de partida.

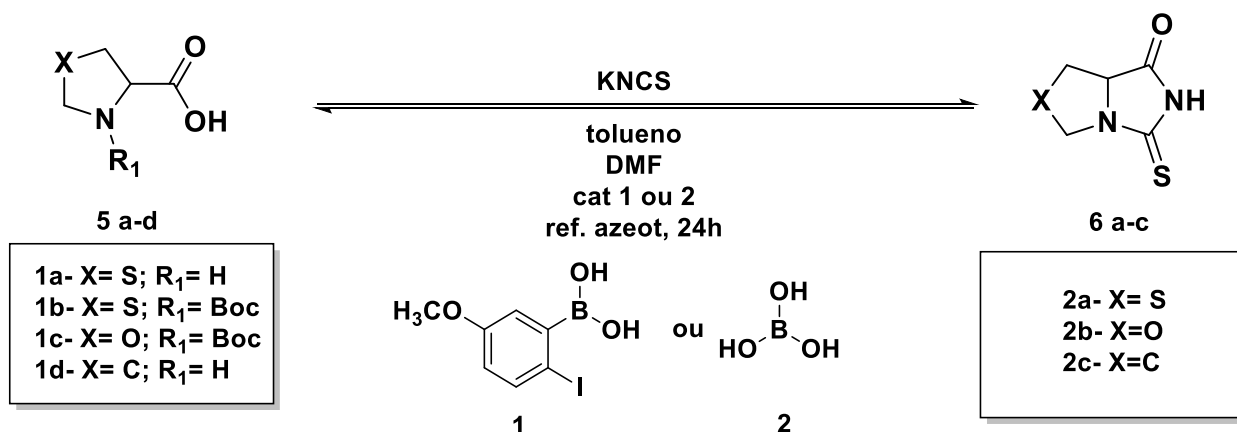


5.2 SÍNTESE DAS 2-TIO-HIDANTOÍNAS

Após a obtenção dos precursores tiazolidinas e oxazolidinas, empregando catalisadores derivados do ácido bórico e tiocianato de potássio, este passo reacional é classificado como **etapa 2** na metodologia empregada neste trabalho.

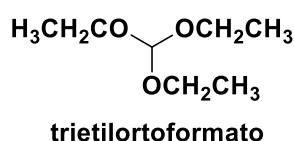
Inicialmente, priorizamos a estratégia de otimizar o rendimento da reação ao proporcionar um ambiente reacional que promova a remoção da água através do refluxo azeotrópico com aparato de Dean-Stark (BANNISTER *et al.*, 2000) a fim de ter um processo altamente eficiente produzindo o deslocamento químico da reação no sentido da formação dos produtos. No decorrer do trabalho, se fez necessário o uso de DMF para auxiliar na solubilidade dos materiais de partida **1a-d**.

Esquema 17-Esquema geral da etapa2 para obter as variações das tio-hidantóinas.



Além disso, neste trabalho, visando aprimorar a rota sintética, planejou-se uma segunda alternativa para contornar o problema da solubilidade, por isso utilizamos o solvente CH₃CN, mantendo a retirada da água no meio reacional. Sendo assim, buscamos promover a desidratação do meio reacional pela ação do trietilortofornato (TEOF) (**figura 15**)(CANTO, 2010), na mesma proporção molar que o material de partida (**1a-d**).

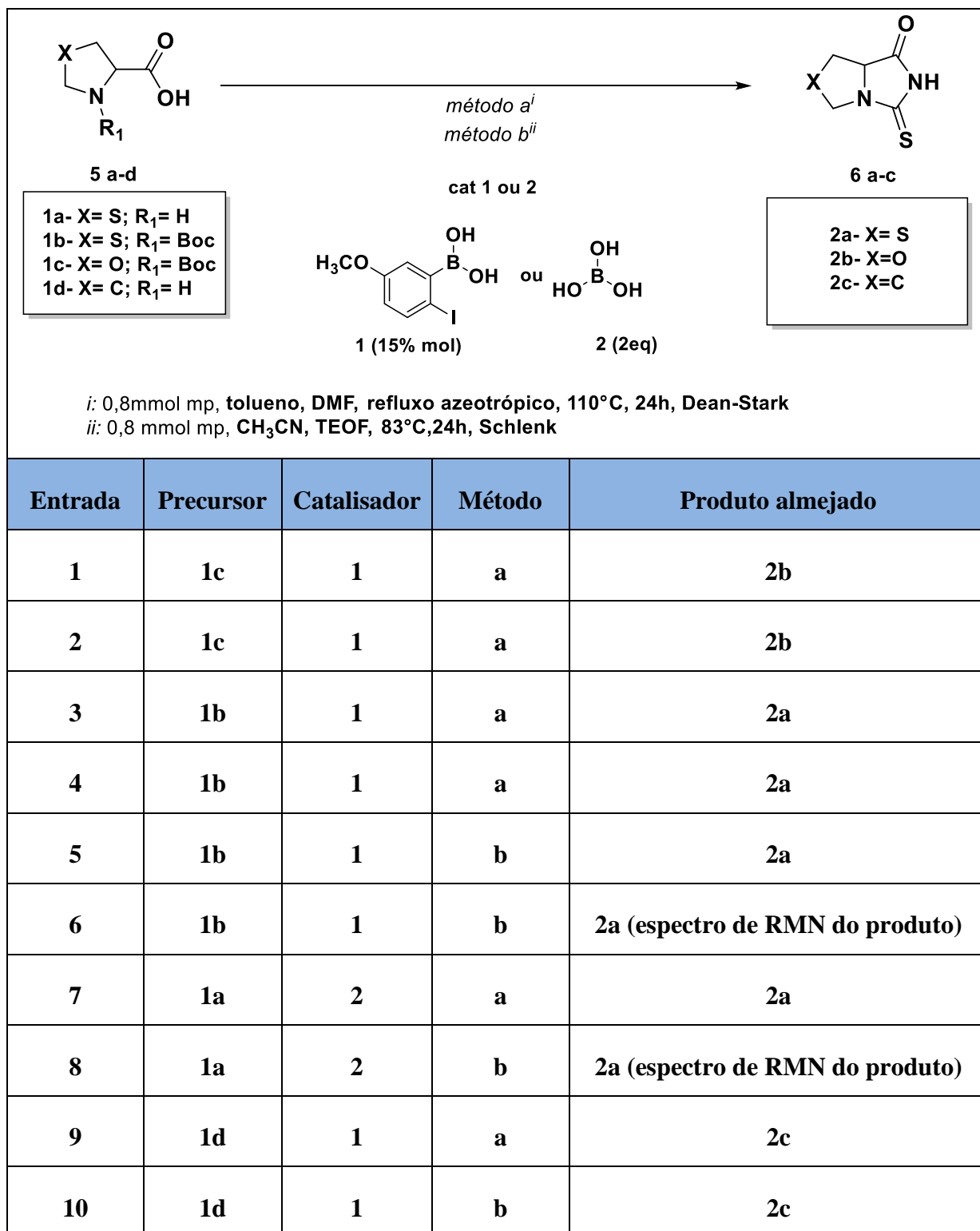
Figura 15-Estrutura do desidratante TEOF.



A utilização de um agente desidratante na reação, se baseia no fato de que se gera 1 mol de água para cada 1 mol de 2-tio-hidantoína formada. Portanto, partimos da premissa de que um agente desidratante poderia contribuir de duas maneiras: a) auxiliando nas etapas de eliminação de água, no intermediário que sofre desidratação, b) ou promovendo o equilíbrio químico em direção à formação dos produtos pelo consumo das moléculas de água. Adicionalmente, o uso da atmosfera inerte se fez necessário.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme o planejamento descrito na seção anterior, objetivamos a necessidade de caracterizar alguns produtos a fim de assegurar que estávamos executando a metodologia e obtendo os produtos desejados. Em primeiro momento, partimos da necessidade de preparar o material de partida, como os derivados da tiazolidina (**1b**) e oxazolidina (**1c**).



As primeiras reações direcionadas à **etapa 2** do projeto, utilizaram o material de partida **1c**, em refluxo azeotrópico à 110°C. Transcorridas 24h e realizado o procedimento de extração líquido/líquido, a amostra foi separada para a realização do acompanhamento através da

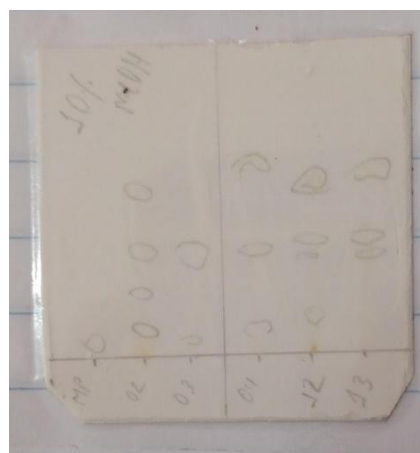
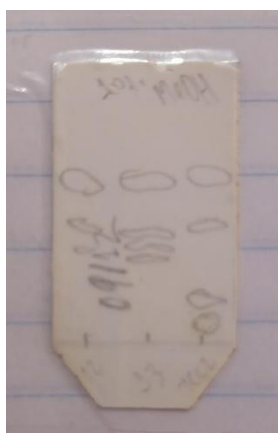
cromatografia em camada delgada (CCD) com fase móvel de 1:9 MeOH/CHCl₃ visando sinalizar a obtenção do produto **2b**. Durante a etapa de extração, todas as reações apresentaram extrema dificuldade de separação entre as fases aquosa e orgânica, também foi notado dificuldade em solubilização o bruto reacional. Adicionalmente, a CCD por revelação com vapor de iodo mostrou manchas com diferentes **R_f** indicando a formação de subprodutos indesejáveis. Acreditamos que a variação na temperatura possa ter interferido no desenvolvimento da reação, foi observado a formação de um produto oleoso de coloração castanha.

Figura 15- CCD da reação com material de partida **1c**.



Dando prosseguimento aos testes, fizemos o uso do composto **1b** sob as condições em Dean-Stark, junto ao catalisador **1**. No entanto, a CCD revelou que não houve a obtenção do produto desejado, novamente notamos baixa solubilidade do mp pelo solvente; podendo indicar que este fator esteja interferindo na progressão da reação, e direcionando a formação de outros subprodutos, conforme revelado pela CCD.

Figura 16- CCD da reação realizada em Dean-Stark.



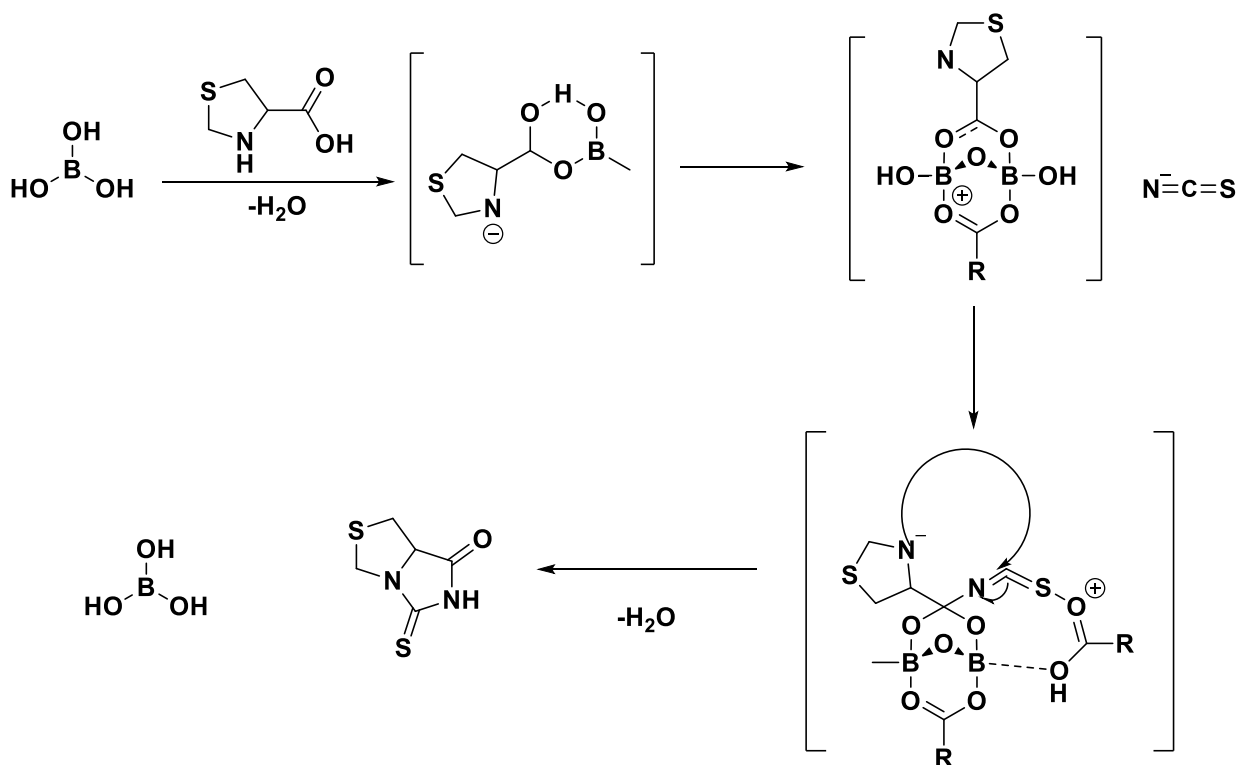
De forma semelhante, os testes com **1d** não trouxeram nenhum resultado positivo. Foram feitos testes tanto sob condições de refluxo com o Dean-Stark quanto sob atmosfera inerte com o Schlenk; no entanto o produto desejado não foi evidenciado pelas técnicas de RMN, além disso o bruto reacional não apresentava solubilidade em diversos solventes orgânicos.

Por outro lado, com base em um amplo estudo da literatura disponível com estudos em sínteses orgânica, obtivemos resultado positivo em sintetizar **2a** ao mudarmos a estratégia de síntese. Como descrito pela literatura, o ácido bórico é um importante catalisador de amidação, além de ser um produto químico de custo extremamente baixo (SABATINI *et al.*, 2019), direcionamos o seu uso para testes em quantidades estequiométricas (2 equivalentes) e então reduzir seu uso a níveis catalíticos (MARCELLI, 2010). Dentro dessa perspectiva, passou-se a utilizar acetonitrila junto a 2 equivalentes do catalisador **2**; executando a reação em atmosfera inerte, tendo o auxílio do desidratante TEOF para deslocar o equilíbrio químico e impulsionar o sentido de formação dos produtos. O produto **2a** obtido foi caracterizado por técnica de RMN de ^1H (**figura 18**) e ^{13}C (**figura 19**).

Também foi possível constatar que a substituição do material de partida para o composto **1a**, utilizando o meio reacional em atmosfera inerte, trouxe novamente o resultado positivo ao ser identificado o composto **2a** no bruto reacional. Indicando que não há necessidade de proteger o grupo N-H das tiazolidinas, corroborando a ideia de que tal metodologia engloba um dos princípios da química verde, que seria principalmente a economia de átomos, dispensando também a formação de espécies reativas com potencial risco ao meio ambiente.

De forma complementar, propusemos um mecanismo de reação para a via sintética do nosso trabalho (**esquema 18**), baseando-se principalmente em artigos que usam modelagem em mecânica quântica para analisar as interações que ocorrem no sistema do ciclo catalítico de reações de amidação envolvendo ácido bórico (ARKHIPENKO *et al.*, 2018; KE WANG; YANHUI LU; KAZUAKI ISHIHARA, 2018; MARCELLI, 2010).

Esquema 18- Mecanismo proposto com base nos trabalhos dos autores Whitting, Hall, Ke Wang.

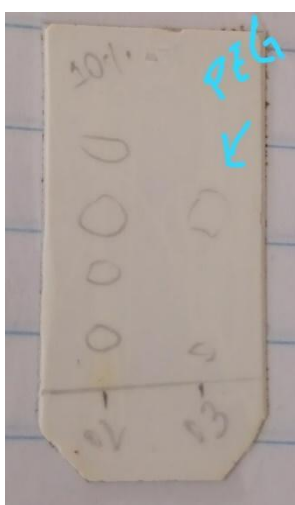


O ácido carboxílico na presença do ácido bórico forma um complexo coordenado, com o auxílio da remoção da molécula de água na sequência existe a formação de um anidrido dimérico que apresentaria uma espécie reativa maior, segundo o estudo mecanístico de Whitting et al. Sendo assim, a carbonila reduziria sua energia de ativação, tornando-se mais suscetível ao ataque nucleofílico da molécula do isotiocianato. Por último, novamente o passo reacional sofre uma desidratação e o estado de transição para a ciclização ocorre gerando assim o heterociclo fundido com a tio-hidantoína.

Sabe-se que existe a possibilidade de melhorias da rota sintética, bem como ter o esclarecimento de algumas questões como: a) a influência da temperatura, ou b) como o TEOF está atuando na reação. Adicionalmente, existe a possibilidade de alterar os solventes orgânicos visando aplicar solventes que consigam solubilizar os materiais de partidas, pois esse pode ser um fator importante para atingir o objetivo da síntese e assim melhorar o rendimento. Sobretudo, é necessário investigar a reprodutibilidade do método desenvolvido neste trabalho. Algumas alternativas podem ser de extrema ajuda como executar a reação utilizando peneira

molecular ativada junto ao solvente diclorometano. Vale ressaltar que, precisamos melhorar o nosso método de extração líquido/líquido pois observamos a presença de possíveis produtos sólidos na fase aquosa. Aplicando uma melhoria nessa etapa da metodologia, acreditamos que será possível aumentar o rendimento da reação.

Não obstante, em nosso projeto ainda temos análises pendentes, como a reação onde empregamos o solvente PEG, sob condições de refluxo azeotrópico no Dean-Stark, que apresentou uma CCD bem mais limpa e com um único **R_f**, o qual acreditamos ser o nosso produto.



6.1 CARACTERIZAÇÃO DA 5-TIOXOTETRA-HIDRO-3H,7H[1,5-C]TIAZOL-7-ONA

Para elucidar a estrutura da primeira tio-hidantoína obtida, partimos de uma análise de ¹H-RMN. Foi atribuído o tripleto produzido em 4,73 ppm (*J*=6,0 Hz) para o **H_a** ligado ao carbono assimétrico.

Sabendo da existência de um estereocentro na molécula é possível notar o espectro de hidrogênios geminais diastereotópicos, pois segundo Pavia, o ambiente químico experimentado dos hidrogênios geminais não são equivalentes por causa das populações desiguais de confôrmeros vindos de tensões diferenciais estéricas e torcionais, gerando uma diferença na

magnitude das constantes de acoplamento, sendo assim os hidrogênios vizinhos **Hb** e **Hb'** aparecem na forma de duplo duplete e apresentam sinais em 3,07 e 3,12 ppm com constante de acoplamento $J=6,0$ Hz, o que indica que está acoplando com o hidrogênio do carbono assimétrico **Ha**. Para os hidrogênios **Hc** e **Hc'** foram atribuídos os sinais em 4,38 e 5,10 ppm com constante de acoplamento $J=6,9$ Hz que pertencem ao carbono cetálico da porção tiazolidina. O sinal em 12,01 ppm indica maior desblindagem e é atribuído ao hidrogênio **Hd**, 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 16- Espectro de RMN ^1H da tiazolidina-tio-hidantoína.

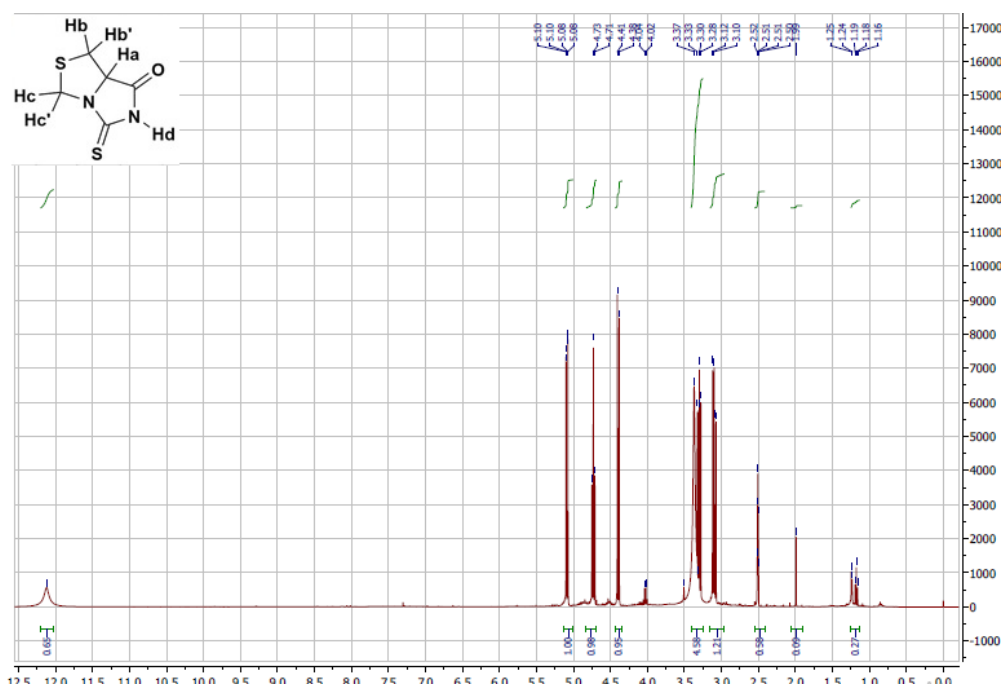


Figura 17- Expansão 1 do espectro de RMN ^1H da tiazolidina-tio-hidantoína.

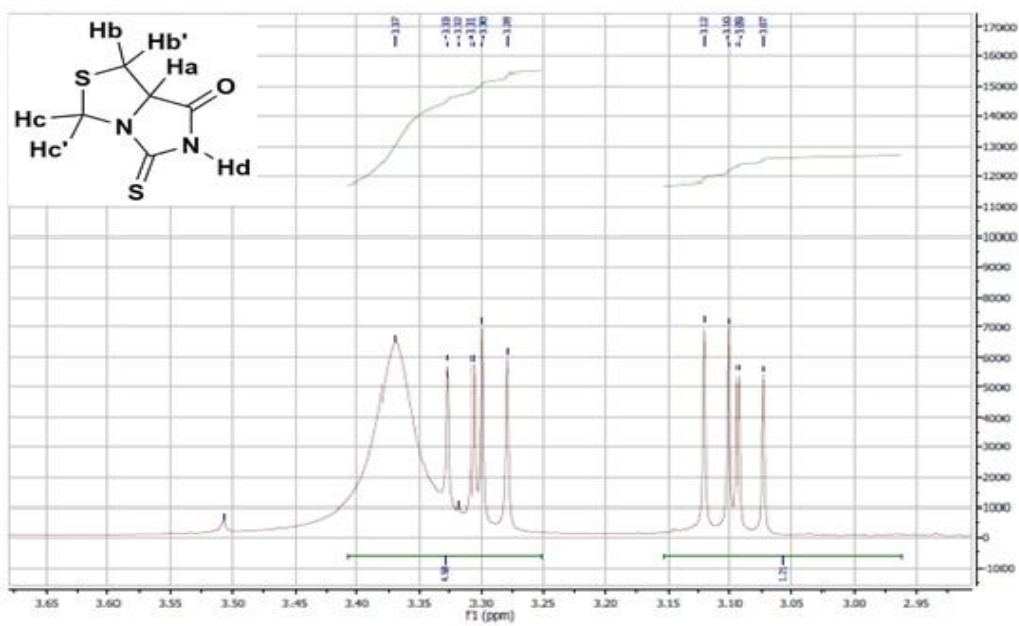
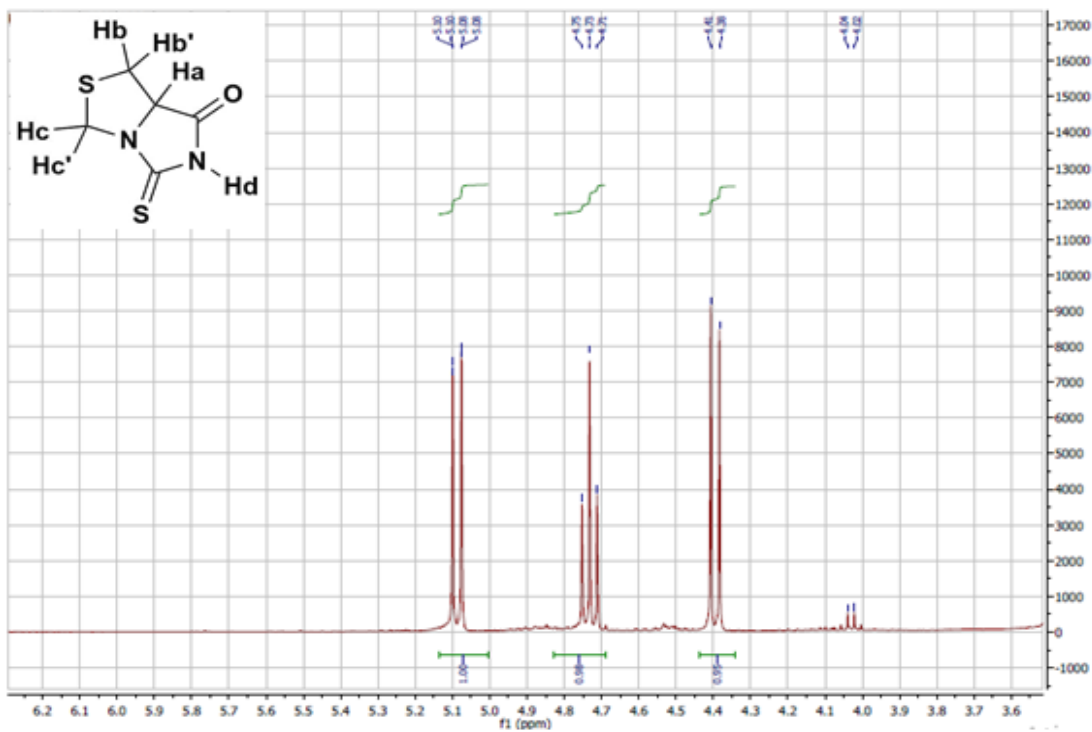


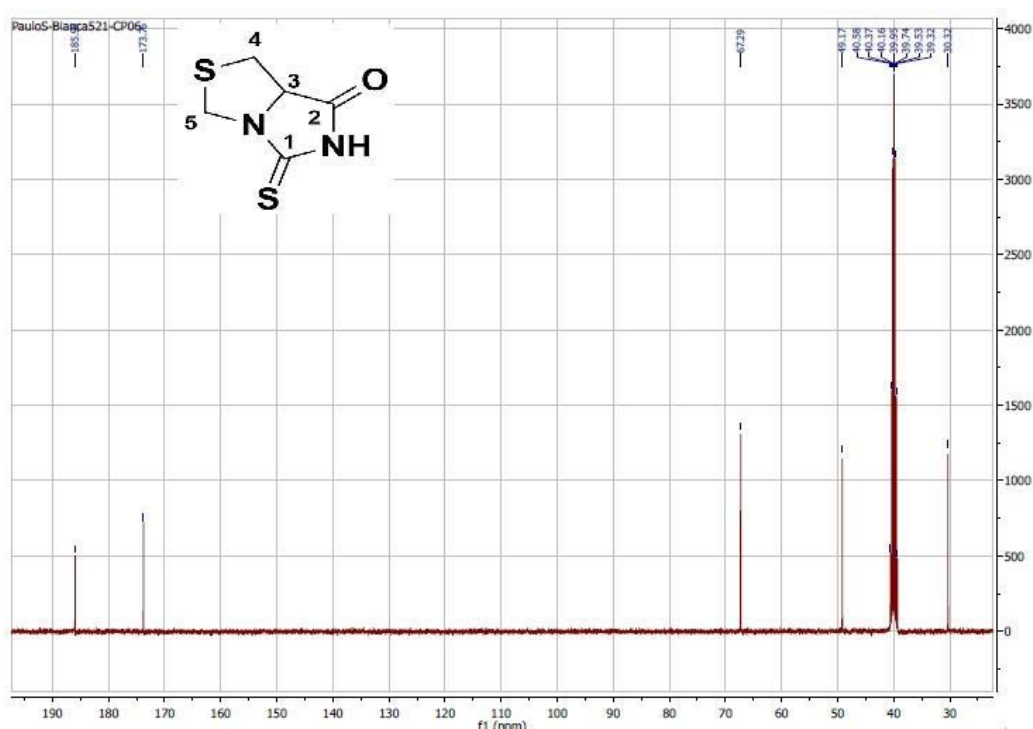
Figura 18-Expansão 2 do espectro de RMN ^1H da tiazolidina-tio-hidantoína.



De igual modo, a amostra do produto **2a** passou por uma análise de RMN ^{13}C para agregar na confirmação do produto obtido. Para este produto é esperado 5 sinais de carbono,

sendo os de maior destaque aqueles que pertencem tanto a carbonila quanto a tionila, pois esses apresentam maior deslocamento químico, pois sua hibridização sp^2 ligado a um átomo mais eletronegativo, possibilita maior desblindagem. Sendo assim, atribuiu-se os sinais em 185 ppm e 173 ppm ao C-1 ligado ao S e C-2 ligado ao O. Para o anel da tiazolidina, os sinais em 30,3 ppm, 49,1 ppm e 67,2 foram atribuídos aos C-4, C-5 e C-3, respectivamente.

Figura 19-Espectro de RMN ^{13}C da tiazolidina-tio-hidantoína.

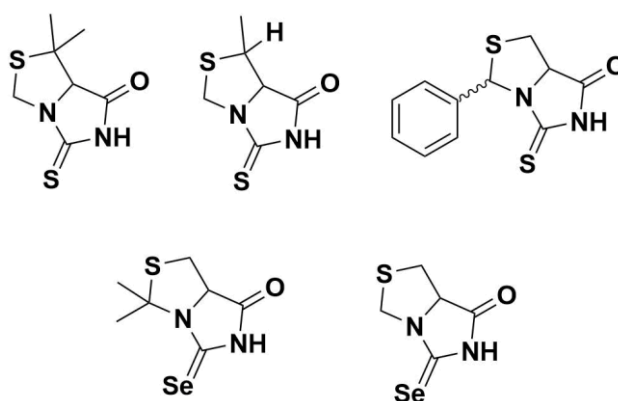


7. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Dentro dessa perspectiva, acreditamos que nossa nova rota sintética possui grande potencial para o desenvolvimento de um amplo escopo de moléculas com heterociclo tio-hidantóinico; tendo em vista que já obtivemos um exemplar com a sua estrutura elucidada, sabemos a importância do trabalho desenvolvido pois existe produtos advindos da metodologia inédita estudada no presente trabalho. Planejamos futuramente alterar não apenas a o material de partida advindo dos aminoácidos, mas também alterar os aldeídos utilizados, aumentando assim a combinação de diferentes reagentes e consequentemente aumentando a variação de heterociclos fundidos com a tio-hidantoína (**figura 20**). De modo igual, a metodologia descrita

neste trabalho possui um aspecto mais voltado para “química verde” melhorando assim o método dentro da síntese orgânica, tendo em vista que não houve a necessidade de produzir cloretos de acilas, substituindo-os por solventes menos tóxicos como a CH₃CN; além disso, ainda é preciso realizar mais estudos utilizando o PEG no lugar de solventes orgânicos.

Figura 20- Exemplo de moléculas a serem sintetizadas.



Além disso, existe a possibilidade de trabalhar com a inserção de Se nas moléculas hidantoínas, produzindo compostos orgânicos contendo o grupo funcional selênio carbonilo, através de reações que utilizam o reagente de Woolins ou selenocianato ao invés de isotiocianato. Sendo assim, obtemos a oportunidade de estudar novas moléculas com potencial farmacológico, proporcionando a colaboração entre diferentes grupos de estudos para a geração de resultados *in silico*, *in vitro* e *in vivo*.

Em conclusão ao que foi descrito, gostaríamos de destacar que o nosso projeto foi interrompido devido a situação da pandemia ocasionada pelo vírus COVID-19 e durante os anos de 2020 e 2021 não foi possível ir ao laboratório de farmacociências localizado na UFCSPA, pois a universidade estava seguindo os protocolos de segurança e não havia possibilidade de circulação de pessoas em nosso laboratório. Porém, na primeira oportunidade, estaremos dando prosseguimento a novos testes e agregando maiores dados ao resultado do presente trabalho.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Síntese dos precursores das 2-tio-hidantoínas

8.1.1. Ácido (*R*)-tiazolidina-4-carboxílico (1a)

Utilizando um balão de fundo redondo, num primeiro momento adiciona-se *L*-Cisteína (0,7860g, 5mmol), em seguida 10 mL de água destilada. Após a solubilização completa do aminoácido, adicionou-se a solução aquosa de formaldeído 35% (0,7 mL), a reação foi submetida a vigorosa agitação por 24h a temperatura ambiente. Transcorrido essas horas, a solução apresentava aspecto turvo, então adicionou-se lentamente 1mL de piridina com auxílio de uma pipeta volumétrica, depois 10 mL de etanol gelado. O precipitado branco obtido é filtrado e lavado com etanol gelado. Produto utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 85%.

8.1.2 Ácido (*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (1b)

Utilizando um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL, adicionou-se o composto **1a** (0,6678g, 5mmol) junto a 15mL de água destilada, 1-4 dioxano (10mL) e por último 15mL de NaOH 1M. Após solubilização dos reagentes, foi adicionado (Boc)₂O (1,10mL, 5 mmol). A reação é mantida sob vigorosa agitação por 24h a temperatura de 4°C (houve variação da temperatura); a solução foi concentrada em vácuo, resfriada e então adicionou-se 10mL de DCM. Em seguida, passou por um processo de acidificação utilizando KHSO₄ até pH= 2-3. A fase aquosa é extraída com DCM, após a extração as fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro e levadas ao rotaevaporador. Rendimento: 65%.

8.1.3. Ácido (*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (1c)

Utilizando um balão de fundo redondo com capacidade de 50mL, adicionou-se *L*-Serina (0,525g, 5mmol) junto a solução de formaldeído 35% (0,47mL, 5mmol) e 2,5mL de NaOH 2M. A reação é mantida sob agitação a uma temperatura de 4°C por 12h. Após esse tempo, ainda com o sistema de refrigeração ligado, adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (0,45g, 5mmol), 1mL de água destilada e 2,38 mL de acetona. Transcorrido 1h, a reação é retirada do sistema de refrigeração e adiciona-se (Boc)₂O (1,10mL, 5 mmol). A reação segue em agitação por mais 3h. O processo de extração em primeiro momento foi realizado com éter etílico e a fase aquosa foi acidificada com solução de ácido cítrico 20% até pH= 3,0. Então, a reação foi extraída utilizando acetato de etila, as fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄ anidro e evaporadas no rotaevaporador. Um líquido viscoso de cor marrom foi obtido. Rendimento: 60%.

8.2. Síntese da 2-tio-hidantoínas

8.2.1. Tiazolidina-2-tio-hidantoína (2a)

Utilizando um Schlenk, sob atmosfera inerte, adicionou-se em primeiro o composto **1a** (0,106g, 0,8mmol), junto a KNCS (0,09718g, 1mmol), B(OH)₃ (0,097g, 2eq) em 3mL do solvente CH₃CN, por último adicionou-se 0,20mL de TEOF, o sistema é vedado. A reação apresentou aspecto turvo, os reagentes demoraram para solubilizar. Após esse procedimento, a reação é mantida sob agitação por 24h a temperatura de 80°C. Transcorrido esse tempo, iniciou-se o processo de extração, com solução saturada de NaHCO₃ e acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄ anidro e evaporadas no rotaevaporador. A reação apresentava um pouco de precipitado branco. O bruto reacional foi levado ao RMN, sendo possível identificar o produto almejado. O rendimento não foi calculado devido à falta do valor da massa do produto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZAMBUJA, F.; CORREIA C. R. D. O Desafio da Ativação Das Ligações C-H em Síntese Orgânica **Quim. Nova**, Vol. 34, No. 10, 1779-1790, 2011
- AVER, Gabriela Maciel; KREUTZ, Olyr Celestino; SUYENAGA, Edna Sayuri. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE FÁRMACOS SOB A ÓPTICA DA QUÍMICA MEDICINAL. **Revista Conhecimento Online**, [s. l.], v. 2, p. 63–73, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.25112/RCO.V2I0.150>. Acesso em: 25 jul. 2021.
- BANNISTER, Robin M. *et al.* A Scaleable Route to the Pure Enantiomers of Verapamil. **Organic Process Research and Development**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 467–472, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/OP000059Q>. Acesso em: 8 jan. 2022.
- BILTZ, Heinrich. Über die Konstitution der Einwirkungsprodukte von substituierten Harnstoffen auf Benzil und über einige neue Methoden zur Darstellung der 5.5-Diphenylhydantoine. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 1379–1393, 1908. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/CBER.190804101255>. Acesso em: 25 jul. 2021.
- BRAGA, Antonio L. *et al.* A new functionalized, chiral disulfide derived from L-cysteine: (R,R)- bis[(3-benzyloxazolan-4-yl)-methane] disulfide as a catalyst in the diethylzinc addition to aldehydes. **Tetrahedron Asymmetry**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 1733–1738, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00145-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00145-7)
- BRAGA, Antonio L. *et al.* Facile and practical enantioselective synthesis of propargylic alcohols by direct addition of alkynes to aldehydes catalyzed by chiral disulfide–oxazolidine ligands. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 58, n. 52, p. 10413–10416, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01420-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01420-5)
- BRAIBANTE, Mara E.F.; BRAIBANTE, Hugo S.; COSTENARO, Edson R. The use of Curtius rearrangement in the synthesis of 4- aminothiazolidines. **Synthesis**, [s. l.], n. 6, p. 943–946, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-1999-3488>
- CERECETTO, Hugo *et al.* Synthesis and Herbicidal Activity of N -Oxide Derivatives. [s. l.], p. 2995–3002, 2000.
- CORRÊA, Arlene G. *et al.* Green chemistry in Brazil. **Pure and Applied Chemistry**, [s. l.], v. 85, n. 8, p. 1643–1653, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-12-11-16>. Acesso em: 25 jul. 2021.
- CORREIA, Carlos Roque Duarte; OLIVEIRA, Caio C. A evolução da química orgânica

sintética: Quo vadis? **Ciência e Cultura**, [s. l.], v. 63, n. 1, p. 33–36, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.21800/s0009-67252011000100013>

DEIDDA, Delia *et al.* Antifungal, antibacterial, antiviral and cytotoxic activity of novel thio- and seleno-azoles. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 193–197, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/phrs.1997.0224>

EDWARD, J.T. THIOHYDANTOINS. **The Chemistry of Organic Sulfur Compounds**, [s. l.], p. 287–309, 1966. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-011062-2.50015-2>

ESMAEILI, Saeedeh *et al.* The influence of Selenium on human health. **KAUMS Journal (FEYZ)**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 779–780, 2013.

FAGHIHI, KHALIL; ZAMANI, KHOSROW; MOBINIKHALEDI, AKBAR. Facile Synthesis of Hydantoin Derivatives under Microwave Irradiation. **TURKISH JOURNAL OF CHEMISTRY**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 345–350, 2004.

GANESH, Krishna N. *et al.* Green Chemistry: A Framework for a Sustainable Future. **Environmental Science & Technology**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c03762>

GAUTAM, Manoj K.; THAREJA, Suresh. Molecular Docking Studies of Novel Arylidene-2, 4-Thiazolidinediones as Potential Aldose Reductase Inhibitors. [s. l.],

HAYLEY CHARVILLE *et al.* The thermal and boron -catalysed direct amide formation reactions: mechanistically understudied yet important processes. **Chemical Communications**, [s. l.], v. 46, n. 11, p. 1813–1823, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B923093A>. Acesso em: 26 jul. 2021.

ISHIHARA, Kazuaki; OHARA, Suguru; YAMAMOTO, Hisashi. (3,4,5-Trifluorophenyl)Boronic Acid-Catalyzed Amide Formation From Carboxylic Acids and Amines: N-Benzyl-4-Phenylbutyramide. **Organic Syntheses**, [s. l.], p. 176–185, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/0471264180.OS079.21>. Acesso em: 26 jul. 2021.

JEYANTHI CHINNAPPA THENMOZHIAL, †; PETER TSUN-HON WONG, ‡ and; WAI-KEUNG CHUI*, †. Anticonvulsant Activity of Phenylmethylenhydantoins: A Structure–Activity Relationship Study. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 1527–1535, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/JM030450C>. Acesso em: 25 jul. 2021.

KAZUAKI ISHIHARA, †; SUGURU OHARA, ‡ and; HISASHI YAMAMOTO*, ‡. Direct Polycondensation of Carboxylic Acids and Amines Catalyzed by 3,4,5-Trifluorophenylboronic Acid. **Macromolecules**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 3511–3513, 2000. Disponível em:

<https://doi.org/10.1021/MA000085O>. Acesso em: 26 jul. 2021.

KE WANG; YANHUI LU; KAZUAKI ISHIHARA. The ortho -substituent on 2,4-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid catalyzed dehydrative condensation between carboxylic acids and amines. **Chemical Communications**, [s. l.], v. 54, n. 43, p. 5410–5413, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C8CC02558D>. Acesso em: 26 jul. 2021.

KENNY ARNOLD *et al.* Synthesis, evaluation and application of novel bifunctional N,N -diisopropylbenzylamineboronic acid catalysts for direct amide formation between carboxylic acids and amines. **Green Chemistry**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 124–134, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B712008G>. Acesso em: 26 jul. 2021.

KONNERT, Laure *et al.* Recent Advances in the Synthesis of Hydantoins: The State of the Art of a Valuable Scaffold. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 117, n. 23, p. 13757–13809, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00067>

L.C. SANTOS *et al.* SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF SOME NEW N AND S-ALKYLATED ARYLIDENE-THIOXO-IMIDAZOLIDINONES. **Heterocyclic Communications**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 433–440, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/HC.2005.11.5.433>. Acesso em: 25 jul. 2021.

MAJUMDAR, Papiya *et al.* Design, synthesis and evaluation of thiohydantoin derivatives as potent topoisomerase I (Top1) inhibitors with anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 102, p. 540–551, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2015.08.032>

MENDGEN, Thomas; STEUER, Christian; KLEIN, Christian D. Privileged Scaffolds or Promiscuous Binders: A Comparative Study on Rhodanines and Related Heterocycles in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 55, n. 2, p. 743–753, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/JM201243P>. Acesso em: 26 jul. 2021.

MONTALBETTI, Christian A.G.N.; FALQUE, Virginie. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 61, n. 46, p. 10827–10852, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.031>

PASHA, M. A.; REDDY, M. B. Madhusudana. Efficient Method of Synthesis of N,N'-Disubstituted Ureas/Thioureas by a Zinc Chloride Catalyzed Thermal Reaction. <http://dx.doi.org/10.1080/00397910802697467>, [s. l.], v. 39, n. 16, p. 2928–2934, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00397910802697467>. Acesso em: 26 jul. 2021.

PAUL, Satya *et al.* Microwave Assisted Synthesis of 1,5-Disubstituted Hydantoins and Thiohydantoins in Solvent-Free Conditions. **Synthesis**, [s. l.], v. 2002, n. 01, p. 0075–0078,

2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/S-2002-19308>. Acesso em: 25 jul. 2021.

RAINA, Sushil; SINGH, Vinod K. Reaction of epoxides with activated DMSO reagent. General method for synthesis of α -chlorocarbonyl compounds: Application in asymmetric synthesis of (3S)-2,3-oxidosqualene. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 51, n. 8, p. 2467–2476, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(94\)01111-C](https://doi.org/10.1016/0040-4020(94)01111-C)

REITER, Maud *et al.* The organocatalytic three-step total synthesis of (+)-frondosin B. **Chemical Science**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 37–42, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c0sc00204f>

ROBIN M. BANNISTER *et al.* A Scaleable Route to the Pure Enantiomers of Verapamil. **Organic Process Research and Development**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 467–472, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/OP000059Q>. Acesso em: 26 jul. 2021.

RYDZIK, E.; SZADOWSKA, A.; KAMINSKA, A. Synthesis of benzylidene derivatives of 3-(O-chlorophenyl)-2-thiohydantoin and investigation of their anticonvulsant activity. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 167–172, 1979.

SÁENZ-GALINDO, E De Jesús Rivera-ávalos A. Hidantoína y derivados como estructuras de importancia en la Química medicinal: Avances recientes. **Afinidad**, [s. l.], v. 75, n. 584, p. 279–289, 2018.

SATSUMA, Kouji *et al.* Transformation of herbicide pentoxazone by soil microorganisms. **Journal of Pesticide Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 89–93, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1584/jpestics.25.89>

SCHNEIDER, Paulo H. *et al.* First generation cysteine- and methionine-derived oxazolidine and thiazolidine ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylations. **European Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], n. 12, p. 2715–2722, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300675>

SRIVASTAVA, Anita; NIZAMUDDIN. Synthesis and fungicidal activity of some acridine derivatives. **Indian Journal of Heterocyclic Chemistry**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 261–264, 2004.

STADTMAN, T. Selenium Biochemistry. **Annual Review of Biochemistry**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 111–127, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.59.1.111>

T. DALBERTO, Bianca; H. SCHNEIDER, Paulo. Photoinduced metal-free α -selenylation of ketones. **RSC Advances**, [s. l.], v. 10, n. 18, p. 10502–10509, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D0RA00802H>. Acesso em: 26 jul. 2021.

TANG, Pingwah. Boric Acid Catalyzed Amide Formation from Carboxylic Acids and Amines: N-Benzyl-4-phenylbutyramide. **Organic Syntheses**, [s. l.], p. 262–272, 2005. Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/0471264229.OS081.28>. Acesso em: 21 jul. 2021.

WASHINGTON, D C; ADAMS, Roger; ULICH, L H. THE USE OF OXALYL CHLORIDE AND BROMIDE FOR PRODUCING ACID CHLORIDES, ACID BROMIDES OR ACID ANHYDRIDES. HI. [s. l.], Disponível em: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>. Acesso em: 26 jul. 2021.

WEEKLEY, Claire M.; HARRIS, Hugh H. Which form is that? the importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease. **Chemical Society Reviews**, [s. l.], v. 42, n. 23, p. 8870–8894, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c3cs60272a>

WHITE, H; WHITE, H. The Chemistry of the N-Alkyl-N-nitrosoamides. [s. l.], n. 25, p. 0–2, 1954.

WU, Fangrui *et al.* Inhibition of Cancer-Associated Mutant Isocitrate Dehydrogenases by 2-Thiohydantoin Compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 58, n. 17, p. 6899–6908, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.5B00684>. Acesso em: 25 jul. 2021.

ZINONI, F. *et al.* Nucleotide sequence and expression of the selenocysteine-containing polypeptide of formate dehydrogenase (formate-hydrogen-lyase-linked) from Escherichia coli. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 83, n. 13, p. 4650–4654, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.83.13.4650>