

## Estudo da síntese de derivados de imidazolidinas-2,4-dionas e obtenção de novos derivados.

Study of the synthesis of imidazolidine-2,4-dione derivatives and the production of new derivatives.

Natália Ruben Castro\* e Luísa Luz Marçal\*

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *campus* Nilópolis,  
Rua Coronel Délio Menezes Porto, 1045, Nova Cidade, Nilópolis, RJ. CEP: 26.530-060

\*Autores para correspondência: natalia.rubencastro@hotmail.com; luisa.marcal@ifrj.edu.br;

Recebido em: 14/12/2017. Aceito em: 11/05/2018. Publicado em: 06/12/2018.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22407/1984-5693.2018.v10.p.150-169>

### RESUMO

É crescente o interesse da literatura em compostos heterocíclicos sintéticos e na busca por novos compostos para o auxílio no tratamento de doenças, os derivados de imidazolidina-2,4-diona, também conhecidos como hidantoínas, constituem uma classe de compostos muito importantes. Além de possuírem um arcabouço aza-heterociclo versátil para síntese orgânica, pela possibilidade de funcionalização em *N1*, *N3* e *C5*, assim como as posições 2 e 4 que podem variar entre oxigênio e enxofre fornecendo oxo ou tio-derivados, respectivamente, são responsáveis também por diversas atividades de interesse farmacêutico, como efeito anticolvulsante, antitumoral, anticancerígeno, dentre outras. Com base nisso, a proposta deste trabalho se direcionou ao estudo da obtenção de derivados de hidantoínas, se baseando na exploração de estratégias sintéticas simples como reações de condensação, utilizando aminoácidos distintos tratados com ureia e reações de *N*-acilações e *N*-alquilações, utilizando anidrido acético e cloreto de alquila, respectivamente. Pela variedade de aminoácidos possíveis de serem utilizados e variados substratos acilados ou alquilados a serem explorados, tal proposta de pesquisa se apresenta bastante promissora, onde, apoiando-se em um conjunto de etapas sintéticas já estabelecidas na literatura, obteve-se derivados de hidantoínas inéditos *N1*, *C5*-disubstituídos, como (S)-1-acetil-5-benzilimidazolidina-2,4-diona, (S)-5-((1*H*-indol-3-il)methyl)-1-acetilimidazolidina-2,4-diona, (S)-1-acetil-5-isobutilimidazolidina-2,4-diona, (S)-1-acetil-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona, e *N1*, *N3*, *C5*-trisubstituídos, como (S)-1-acetil-3,5-dibenzilimidazolidina-2,4-diona, (S)-5-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-acetil-3-benzilimidazolidina-2,4-diona, (S)-1-acetil-3-benzil-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona, (S)-2-benzil-tetrahydro-2*H*-pirrolo [1,2-*e*]imidazol-1,3-diona. As estruturas de todos os compostos sintetizados foram caracterizadas através de aspectos físicos (ponto de fusão dos compostos sólidos) e espectroscópicos (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C e Infravermelho).

**Palavras-chave:** hidantoínas, imidazolidina-2,4-diona, aza-heterociclo.

## ABSTRACT

There is growing interest in the literature on heterocyclic compounds and in search for novel compounds for aid in the treatment of diseases, imidazolidine-2,4-dione derivatives, also known as hydantoins, constitute a class of very important compounds. In addition to possessing a versatile aza-heterocycle framework for organic synthesis, by the possibility of functionalization in *N1*, *N3* and *C5*, as well as the positions 2 and 4 that can vary between oxygen and sulfur providing oxo or thio derivatives respectively, are also responsible. By various activities of pharmaceutical interest, such as anticonvulsant, antitumor, anticancer, among others. In this way, the purpose of this work was to study the production of hydantoin derivatives, based on the exploration of simple synthetic strategies as condensation reactions, using different amino acids treated with urea; *N*-acylation reactions and *N*-alkylations, using acetic anhydride and alkyl chloride respectively. Due to the variety of possible amino acids to be used and a variety of acylated or alkylated substrates to be explored, this research proposal is quite promising, where, based on a set of synthetic steps already established in the literature, unpublished hydantoin derivatives have been obtained, as (S)-1-Acetyl-5-benzylimidazolidine-2,4-dione, (S)-5-((1*H*-indol-3-yl)methyl)-1-acetylimidazolidine-2,4-dione, (S)-1-acetyl-5-isobutylimidazolidine-2,4-dione, (S)-1-acetyl-5-isopropylimidazolidine-2,4-dione, (S)-1-acetyl-3,5-dibenzylimidazolidine-2,4-dione, (S)-5-((1*H*-indol-3-yl)methyl)-1-acetyl-3-benzylimidazolidine-2,4-dione, (S)-1-acetyl-3-benzyl-5-isopropylimidazolidine-2,4-dione e (S)-2-benzyl-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*e*]imidazole-1,3-dione. The structures of all the synthesized compounds were characterized by physical aspects (melting point of the solid compounds) and spectroscopic (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and Infrared).

**Keywords:** hydantoins, imidazolidine-2,4-dione, aza-heterocycle.

## INTRODUÇÃO

Os avanços científicos de estudos químicos e farmacológicos se dão pela busca de novos compostos que sejam capazes de auxiliar no tratamento de diversas doenças que ameaçam a sociedade. Em virtude disso, tem-se despertado um grande interesse de pesquisadores na área farmacêutica acerca de compostos heterocíclicos que possuam relação com alguma atividade biológica capaz de suprir essa necessidade (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

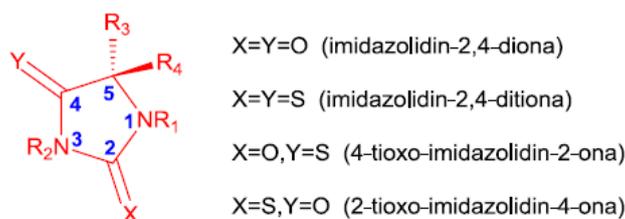
Neste contexto, diversos compostos orgânicos são estudados, e diferentes substâncias são obtidas, tanto por meio da síntese de novos compostos, quanto pela modificação estrutural de moléculas já existentes. Dentre estas substâncias, as imidazolidinas-2,4-dionas têm demonstrado grande potencialidade para o desenvolvimento de novos fármacos, pois diversas atividades biológicas estão atribuídas ao anel imidazolidínico e aos substituintes presentes na sua estrutura (OLIVEIRA; SILVA, 2008; LIMA, 2005).

As imidazolidinas-2,4-dionas, também chamadas de hidantoínas, constituem uma importante classe de compostos orgânicos heterocíclicos pentagonais e podem ser encontradas em vários produtos naturais, tendo uso frequente em uma infinidade de produtos farmacêuticos (LIU; YANG; PAN, 2014; ŠMIT; PAVLOVIC, 2015), devido a diversidade de propriedades bioquímicas e farmacológicas que possuem.

A descoberta da hidantoína se deu em 1861, quando Baeyer, durante um estudo sobre o ácido úrico, isolou um produto de redução (ou também hidrogenação) da alantoína, e, por esta razão, este

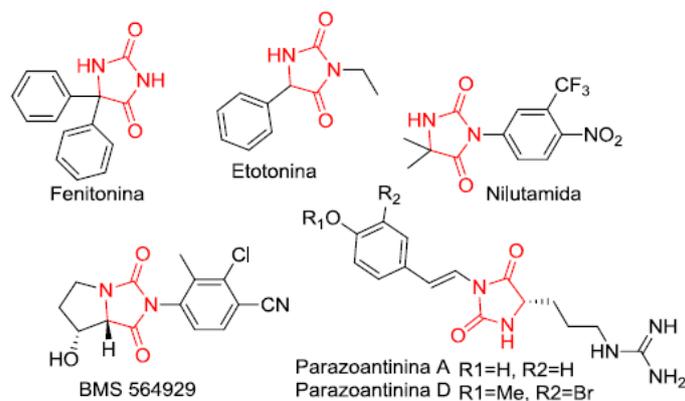
composto recebeu o nome de hidantoína (BAEYER, 1861). O núcleo principal destas moléculas consiste em um anel imidazolidínico composto de dois átomos de nitrogênio, nas posições 1 e 3, e duas carbonilas, nas posições 2 e 4, de acordo com a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) (Figura 1). Este centro é o núcleo principal desta molécula, e qualquer modificação pode acarretar em mudanças nas suas propriedades físico químicas (LIMA, 2005), e, conseqüentemente, atribuir à ela efeitos farmacológicos com diversas aplicações, tais como: anticonvulsante (ROGAWSKI; LÖSCHER, 2004), antitumoral (MOGUILEWSKY, M.; BERTAGNA, C.; HUCHER, 1954), anticancerígeno (BAKALOVA et al., 2014), antiarrítmicos (MATSUKURA *et al.*, 1992), herbicida (HARUYAMA et al., 1991), dentre outras (WARE, 1949).

As atividades atribuídas a este arcabouço não se devem apenas ao núcleo imidazolidínico, mas também aos substituintes adicionados a ele. Isso pela possibilidade de funcionalização do esqueleto-chave em N1 e N3, fornecendo derivados N,N-dissubstituídos, e em C5, fornecendo C5 substituídos. Além disso, nas posições 2 e 4 podem haver variações entre oxigênio e enxofre, fornecendo oxo ou tio-derivados (ŠMIT; PAVLOVIĆ, 2015).



**Figura 1.** Capacidade estrutural do núcleo imidazolidina-2,4-diona. Variações em N1, N3, C5 e C2, C4 (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

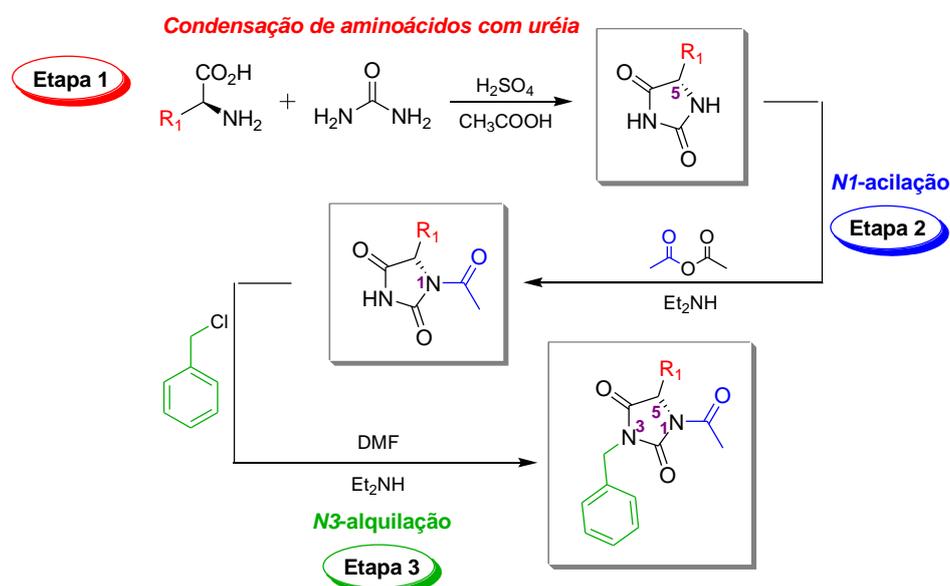
Algumas moléculas bioativas que possuem este núcleo podem ser citadas, como por exemplo a fenitoína que é aplicada em fins terapêuticos devido suas propriedades anticonvulsivantes, e a 5-etil-5-fenil-3-metil-imidazolidina-2,4-diona (também conhecida comercialmente como Nirvanol®) utilizada em tratamento de crises epiléticas (WERNECKE, 1916). Na Figura 2, pode-se observar alguns exemplos de hidantoínas bioativas.



**Figura 2.** Hidantoínas substituídas com várias atividades biológicas (LIU, 2014).

## MATERIAL E MÉTODOS

A proposta de obtenção de novos derivados de hidantoínas se dá através da condensação de aminoácidos distintos e ureia, propiciando a obtenção de derivados imidazolidina-2,4-diona C5 substituídos (etapa 1 – Esquema 1). Posteriormente, propõem-se a exploração de outras duas etapas, *N*-acetilação e *N*-alquilação (etapas 2 e 3 – Esquema 1) dos compostos obtidos inicialmente, utilizando anidrido acético e cloreto de alquila, respectivamente, provendo desta forma a obtenção de diferentes derivados de hidantoínas *N1* e C5 dissustituídos e *N1*, *N3* e C5 trissustituídos. Segue abaixo o esquema geral da rota sintética proposta (Esquema 1).



**Esquema 1:** Proposta geral de obtenção dos derivados de hidantoínas

## SÍNTESE

*Obtenção das hidantoínas monossustituídas (6-10) (Etapa 1):* Em um balão de 25 mL, foram adicionados 6 mmol do aminoácido correspondente, 6 mmol de ureia e 5-7 mL de ácido acético. A mistura foi agitada por 10 minutos com auxílio de um agitador magnético e, após, gotejou-se a ela 3 mmol de ácido sulfúrico concentrado. O balão foi conectado a um condensador, e o sistema foi mantido sob refluxo e agitação constante, por um intervalo de 1,5-2,5 horas.

A análise qualitativa da síntese dos compostos e o acompanhamento da reação foi efetuado por Cromatografia em Camada Fina (CCF) com revelação em câmara de UV e reagente revelador ninhidrina, comparando-se a formação do produto com o desaparecimento do material de partida. Utilizou-se como eluente acetato de etila e hexano (1:1). Ao observar o consumo total do substrato utilizado (aminoácido), interrompeu-se o aquecimento e o produto foi isolado por uma filtração à quente a fim de retirar o sal formado no meio. O material bruto é concentrado no rotaevaporador e retira-se totalmente os componentes voláteis.

*Obtenção das hidantoínas dissustituídas (11-14) (Etapa 2):* Foram experimentadas duas metodologias de acetilação para obtenção de hidantoínas *N1* acetiladas. Primeiro usou-se um meio ácido, utilizando anidrido acético em HCl. Posteriormente testou-se um meio básico, utilizando anidrido acético e dietilamina (Et<sub>2</sub>NH).

*Acetilação em meio ácido:* Adicionou-se 6 mmol do derivado imidazolidínico 6 (previamente sintetizado) e 5 mL de anidrido acético em um balão de 25 mL. Com o sistema sob agitação, gotejou-se 9 mmol de ácido clorídrico concentrado. Posteriormente, a reação foi mantida em refluxo, por 3 horas. A reação foi acompanhada por CCF. Ao término, foi realizada uma extração por solvente, utilizando acetato de etila e água. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica foi concentrada em rotaevaporador, sendo retirados os componentes voláteis.

*Acetilação em meio básico:* O procedimento adotado para obtenção dos derivados imidazolidinas-2,4-diona acetilados em *NI* em meio básico foi semelhante ao descrito para a acetilação em meio ácido, entretanto substituiu-se o ácido clorídrico adicionado ao meio por 12 mmol de dietilamina. As condições reacionais e os procedimentos das etapas de isolamento e purificação do produto foram mantidos. O tempo das reações variaram em um intervalo de 3-4,5 horas.

Essas duas condições foram inicialmente avaliadas para a acetilação do composto 6, sendo adotada para a acetilação das demais hidantoínas monosubstituídas a metodologia que proporcionou maior rendimento: acetilação em meio básico.

*Obtenção das hidantoínas trissubstituídas (15-18) (Etapa 3):* Adicionou-se 6 mmol do derivado imidazolidínico acetilado (hidantoína dissustituída) e 5 mL de dimetilformamida em um balão de 25 mL. O sistema foi submetido à agitação, e então gotejou-se 12 mmol de cloreto de benzila e 12 mmol (exceto com a hidantoína 12, em que essas quantidades foram dobradas) de dietilamina. A reação foi mantida em refluxo por aproximadamente 2-3h e acompanhada por CCF. Após o término, foi feita uma extração por solvente (H<sub>2</sub>O-acetato de etila). A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica concentrada no rotaevaporador, sendo retirados os componentes voláteis.

O progresso de todas as reações foi acompanhado por cromatografia em camada fina (CCF) utilizando cromatofolha de alumínio (sílica gel 60 F254 - Merck) e as placas foram reveladas com o uso da lâmpada ultravioleta (UV) – 254 e 366nm (Mineralight Lamp, modelo UVGL-58).

## PURIFICAÇÃO

Todos os produtos obtidos foram purificados cromatograficamente, no qual o material foi aplicado em uma pequena coluna de filtração, utilizando sílica como fase estacionária e como eluente acetato de etila e hexano em diferentes proporções, aumentando a polaridade gradativamente. Após purificação dos produtos fez-se a evaporação dos voláteis obtendo compostos de aspectos sólidos e colorações claras.

## CARACTERIZAÇÃO

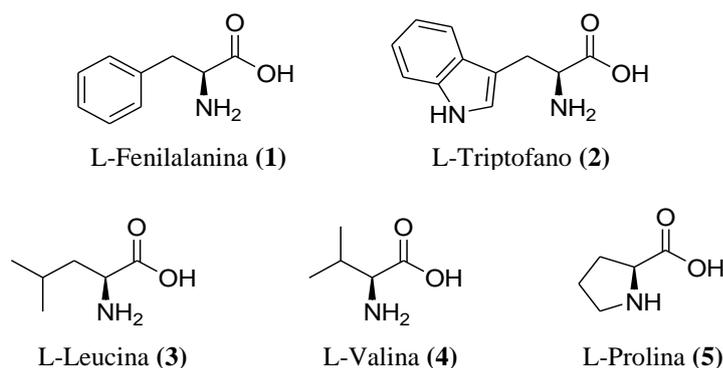
A caracterização dos compostos e elucidação dos novos derivados de imidazolidina-2,4-diona foram efetuadas através da verificação do Ponto de Fusão (PF) e também por análise espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear de Carbono e Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e Infravermelho (IV). Para a análise de PF foi utilizado o aparelho Ponto de Fusão PMF II (MS TECNOPON Instrumentação).

Para a análise espectroscópica de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foi utilizado um aparelho Bruker DPX 200, 300 e 500 MHz. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H tem seus deslocamentos químicos relatados em ppm e os hidrogênios têm seus dados expressos como: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete) ou dd (duplo duplete).

Os dados estão apresentados no seguinte formato: valor de unidade de  $\delta$  ppm (número de hidrogênios, multiplicidade, constante de acoplamento “*J*” (Hz)). Os espectros, de compostos não inéditos, foram analisados por comparação com dados da literatura entre os resultados obtidos, sendo feita considerações de efeitos de substituintes. Quanto à análise espectroscópica de IV, foram obtidos espectros na faixa de 4.000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando pastilhas de KBr, em aparelho Termo Fisher Scientific Nicoletti iS5.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

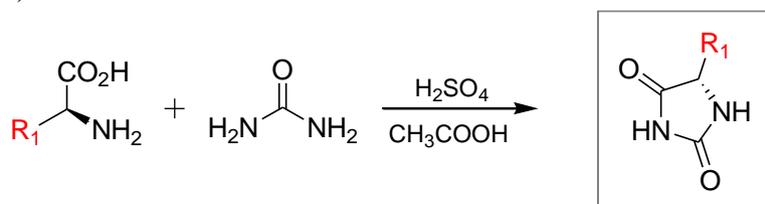
Neste trabalho, a proposta de obtenção de novos derivados de hidantoínas se deu inicialmente pela da otimização de uma metodologia simples e já consolidada na literatura (Kochkanyan *et al.*, 1978), a partir da reação entre aminoácidos e ureia, visando a obtenção de hidantoínas C5-substituídas. A princípio, foram utilizados os aminoácidos L-fenilalanina, L-triptofano, L-leucina, L-valina e L-prolina (Figura 3). Posteriormente propôs-se em sequência uma reação de *N*-acetilação (visando a obtenção de novas hidantoínas C5-substituídas e *NI*-acetiladas) e por fim uma reação de alquilação (visando a obtenção de novos compostos C5-substituídos, *NI*-acetilados e *N3*-alquilados).



**Figura 3.** Aminoácidos utilizados para a síntese dos derivados imidazolidina-2,4-diona.

## SÍNTESE: OBTENÇÃO DAS IMIDAZOLIDINAS MONOSSUBSTITUÍDAS EM C5

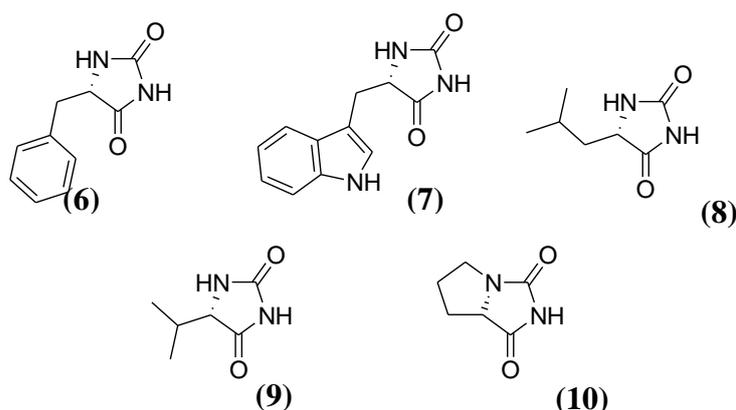
Nesta primeira etapa de condensação do aminoácido com ureia, realizou-se a reação em meio ácido, utilizando ácido acético (AcOH) como solvente e ácido sulfúrico como catalizador ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) (Esquema 2).



**Esquema 2.** Reação de aminoácidos com ureia para a síntese das hidantoínas monossubstituídas.

A utilização dos aminoácidos L-fenilalanina (1), L-triptofano (2), L-leucina (3), L-valina (4) e L-prolina (5), resultou na obtenção dos produtos (S)- 5-benzilimidazolidina-2,4-diona (6), (S) – 5-

(S)-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona (9) e (S)-tetrahydro-2*H*-pirrolo[1,2-*e*]imidazol-1,3- ((1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidina-2,4-diona (7), (S)-5-isobutilimidazolidina-2,4-diona (8), (S)-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona (9) e (S)-tetrahydro-2*H*-pirrolo[1,2-*e*]imidazol-1,3-diona (10), respectivamente (Figura 4). A seguir estão demonstrados o tempo de reação para cada uma dessas estruturas, e também uma comparação dos dados experimentais com os dados encontrados na literatura a respeito do PF e do rendimento desses compostos (Tabela 1).



**Figura 4.** Derivados imidazolidina-2,4-diona C5-monossubstituídos obtidos.

**Tabela 1.** Resultados da obtenção das hidantoínas monossubstituídas

Substrato	Produto	Tempo de reação (h)	Rendimento* (%)	PF (°C)
1	6	1,5	Literatura <sup>a</sup> : 95 Experimental: 90	Literatura <sup>a</sup> : 187-188 Experimental: 188-190
2	7	2	Literatura <sup>b</sup> : 83 Experimental: 85	Literatura <sup>b</sup> : 216-217 Experimental: 215-218
3	8	2	Literatura <sup>c</sup> : 70 Experimental: 72	Literatura <sup>c</sup> : 209-211 Experimental: 210-212
4	9	2,5	Literatura <sup>d</sup> : 95 Experimental: 76	Literatura <sup>d</sup> : 144-145 Experimental: 145-146
5	10	2	Literatura <sup>e</sup> : 55 Experimental: 83	Literatura <sup>e</sup> : 150-156 Experimental: 146-151

a: (PAVENTI; EDWARD, 1987); b: (COKER et al., 1961); c: (HAYASHI; SKINNER; SHIVE, 1961); d: (GAUDRY, 1946); e: (KUMAR et. al., 2011).

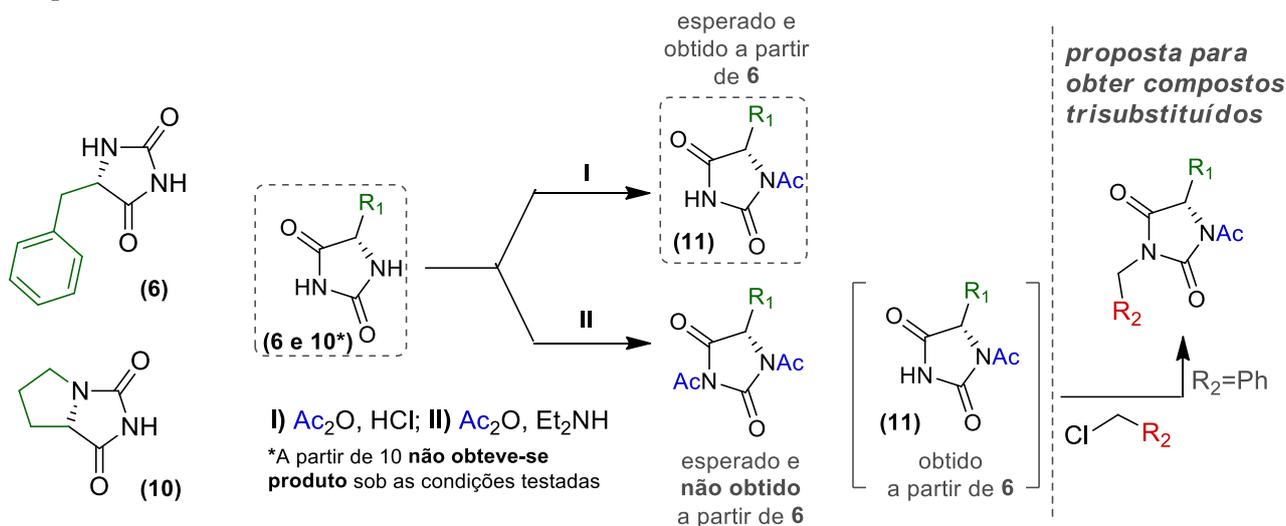
\* Rendimentos calculados a partir dos materiais puros.

Todos as hidantoínas monossubstituídas foram obtidas com rendimentos de bons a satisfatórios. A confirmação da obtenção destes compostos se deu pela caracterização dos compostos por RMN e IV (apresentados em anexo), e por comparação dos valores experimentais de PF com os dados da literatura (Tabela 1). Observa-se que todos os valores obtidos experimentalmente se encontram numa faixa muito próxima ou similar dos valores encontrados da literatura, dentro de uma diferença de no máximo 5 °C, que junto com os dados espectroscópicos obtidos, nos leva a confirmar as estruturas propostas.

## OBTENÇÃO DAS IMIDAZOLIDINAS DISSUBSTITUÍDAS EM C5 E N1 (ETAPA DE ACETILAÇÃO)

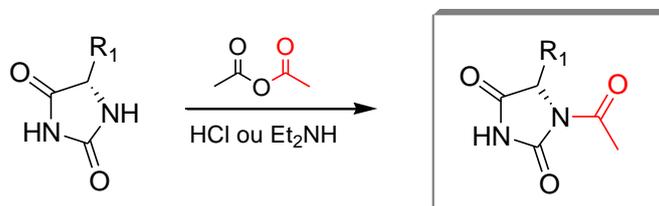
Inicialmente, experimentou-se a acetilação com as hidantoínas monosubstituídas previamente sintetizadas (S)-5-benzilimidazolidina-2,4-diona (6) e (S)-tetrahydro-2H-pirrolo[1,2-e]imidazol-1,3-diona (10). Acreditava-se ser possível obter compostos *N1* e *N3* acetilados (produtos mono ou diacetilados) a partir de 6 e compostos *N3* acetilados a partir de 10. Através do acompanhamento da reação por CCF e posterior purificação e caracterização do produto formado, observou-se a obtenção apenas do composto (S)-1-acetil-5-benzilimidazolidina-2,4-diona (11) a partir de (6) (Esquema 3).

A proposta da não obtenção de derivados *N3*-acetilados em ambos os casos se dá devidamente pela não estabilidade dos produtos formados: geração de nitrogênio “tri-acilado”. Para explorar esta questão foi investigada a *N*-alquilação em *N3* desses compostos com cloreto de benzila (que será discutida mais adiante), objetivando derivados tri-substituídos em *N1*, *N3* e C5 (Esquema 3).



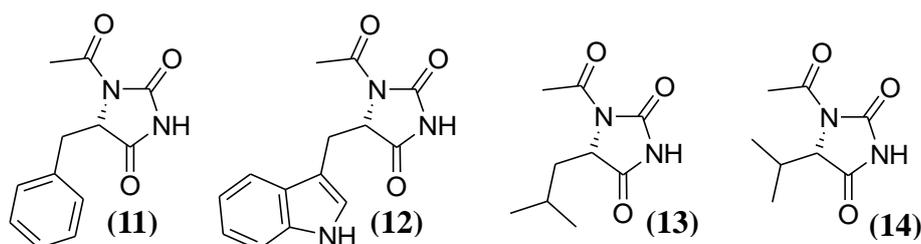
**Esquema 3.** Obtenção da hidantoína dissubstituída acetilada em *N1* e a proposta de obtenção de compostos trissubstituídos.

A reação de acetilação (Esquema 4) foi explorada utilizando inicialmente o produto (6) com anidrido acético, a princípio em meio acidificado com ácido clorídrico (HCl), através da qual foi possível obter a formação do produto 11, embora com baixo rendimento (50%). Verificou-se então que a condição em meio básico, utilizando dietilamina ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ) favorecia este tipo de reação, possibilitando a obtenção deste mesmo produto 11 em maior rendimento (90%). Quanto à tentativa de acetilação de 10, observou-se que esta não ocorreu em nenhuma dessas duas condições. Definiu-se, então, a metodologia em meio básico para os demais substratos (7-9).



**Esquema 4.** Reação de acetilação dos derivados de hidantoínas com anidrido acético, em meio ácido ou básico, para síntese das hidantoínas dissustituídas.

Procedeu-se a reação de acetilação em meio básico para os demais substratos (7-9), onde foi possível a obtenção dos produtos (S)-5-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-acetilimidazolidina-2,4-diona (12), (S)-1-acetil-5-isobutilimidazolidina-2,4-diona (13) e (S)-1-acetil-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona (14) (Figura 5). A relação de todos os produtos dissustituídos obtidos, bem como a comparação dos respectivos dados obtidos, encontra-se abaixo (Tabela 2).



**Figura 5.** Derivados imidazolidina-2,4-diona *NI-C5*-disustituídos obtidos.

**Tabela 2.** Resultados da obtenção das hidantoínas *NI-C5*-dissustituídas.

Substrato	Produto (INÉDITOS)	Tempo de reação (h)	Rendimento* (%)	PF (°C)
6	11	3	Meio ácido: 50 Meio básico: 90	143-147
7	12	3	76	135-137
8	13	4,5	50	**
9	14	4,5	45	118-121

\* Rendimentos calculados a partir dos materiais purificados.

\*\* Produto de propriedade característica oleosa.

Todos os produtos de hidantoínas dissustituídas, acetiladas em *NI*, foram obtidos com rendimentos variando entre ótimo e razoável.

É importante ressaltar que todas as estruturas acetiladas, destacadas em vermelho na Tabela 2 (11-14), são inéditas e não foram encontradas em registros da literatura. A importância de se obter estruturas inéditas se dá pelo desenvolvimento de novas descobertas que podem ser direcionadas a

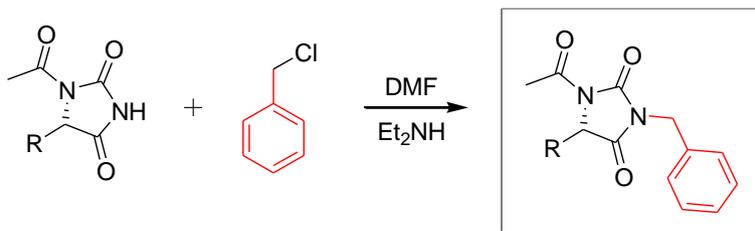
variadas aplicações, sendo de principal interesse na indústria farmacêutica para o estudo e descoberta de novos fármacos aplicados no tratamento de diferentes doenças.

A confirmação da obtenção dessas estruturas procedeu de acordo com a mesma metodologia empregada anteriormente, pela caracterização dos compostos por PF (expostos na Tabela 2), RMN e IV, que serão discutidos posteriormente.

### OBTENÇÃO DAS IMIDAZOLIDINAS TRISSUBSTITUÍDAS EM C5, N1 E N3 (ETAPA DE ALQUILAÇÃO)

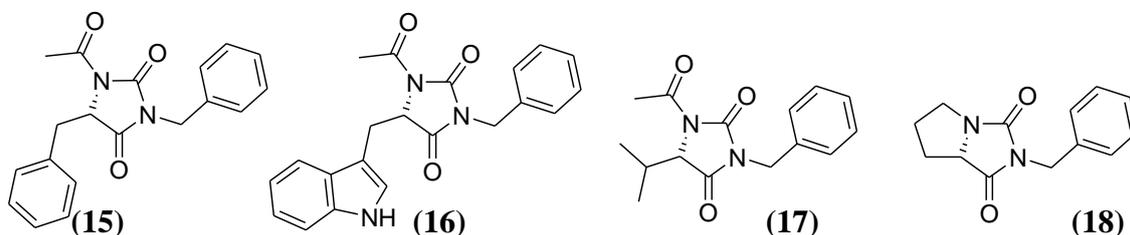
A exploração desta etapa de alquilação na posição *N3* foi motivada pelo intuito de investigar a possível não estabilidade dos produtos acetilados nesta posição, uma vez que um dos objetivos da proposta deste trabalho é também a obtenção de derivados tri-substituídos.

Esta etapa foi executada através de uma reação de substituição nucleofílica ( $S_N^2$ ) entre os derivados hidantoínicos disubstituídos previamente sintetizados com cloreto de benzila, em meio básico utilizando dietilamina ( $Et_2NH$ ) e *N,N*-dimetilformamida (DMF) como solvente (Esquema 5).



**Esquema 5.** Reação de alquilação dos derivados de hidantoínas disubstituídas com cloreto de benzila para síntese das hidantoínas trissubstituídas.

Através desta terceira etapa foi possível a obtenção dos produtos (*S*)-1-acetil-3,5-dibenzilimidazolidina-2,4-diona (15), (*S*)-5-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-acetil-3-benzilimidazolidina-2,4-diona (16), (*S*)-1-acetil-3-benzil-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona (17), (*S*)-2-benzil-tetrahydro-2*H*-pirrolo[1,2-*e*]imidazol-1,3-diona (18) (Figura 6). Segue na Tabela 3 a relação de todos os produtos trissubstituídos obtidos, bem como a comparação dos respectivos dados obtidos.



**Figura 6.** Derivados imidazolidina-2,4-diona *N1,N3-C5*-trissubstituídos obtidos.

Os produtos de hidantoínas trissubstituídas, alquiladas em *N3*, foram obtidos com bons rendimentos, com exceção do produto (18), em decorrência de problemas na etapa de purificação.

**Tabela 3.** Resultados da obtenção das hidantoínas trissubstituídas.

Substrato	Produto	Tempo de reação (h)	Rendimento* (%)	PF (°C)
11	15	2	80	153-155
12	16	2,5	75%	200-202
14	17	3	60%	80-83
10	18	3	30%**	***

\* Rendimentos calculados a partir dos materiais purificados.

\*\* Dificuldade no processo de purificação.

\*\*\* Produto de propriedade característica oleosa.

Esta etapa de alquilação se destaca por fornecer substituintes em *N3* diferentes de *N1* e *C5*, resultando em estruturas diferenciadas e também inéditas, que podem ser vistas em destaque vermelho na Tabela 3. A confirmação da obtenção dessas estruturas pode ser observada também pela caracterização dos compostos por PF (expostos também na Tabela 3), e por RMN e IV, a serem discutidos posteriormente.

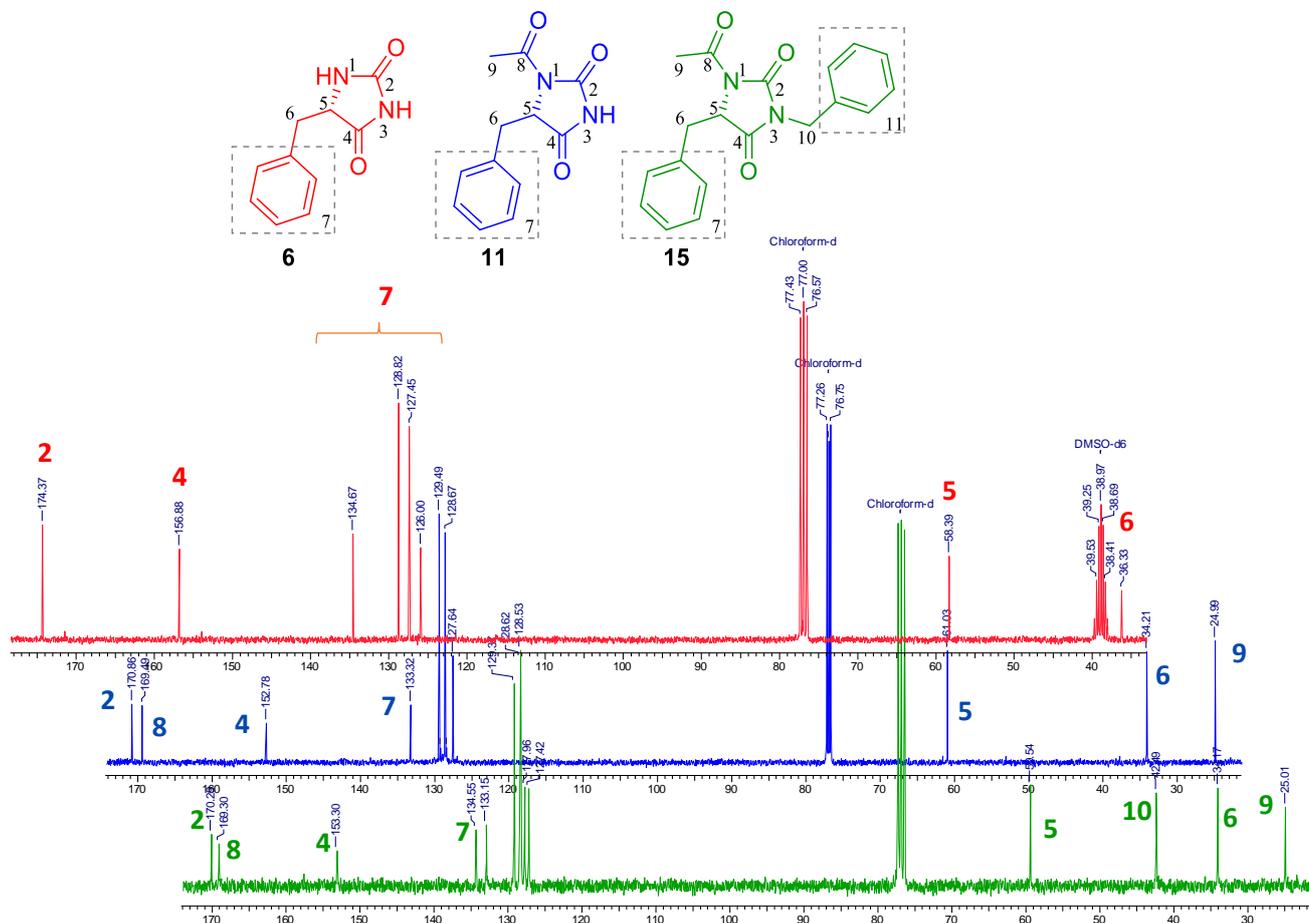
### CARACTERIZAÇÃO: RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE <sup>13</sup>C E <sup>1</sup>H

Para a discussão a respeito da caracterização dos compostos por RMN, serão utilizados como referência os produtos (S)-5-benzilimidazolidina-2,4-diona (6), (S)-1-acetil-5-benzilimidazolidina-2,4-diona (11) e (S)-1-acetil-3,5-dibenzilimidazolidina-2,4-diona (15), obtidos a partir da L-fenilalanina, pelos quais poderão ser destacadas as diferenças entre a identificação das hidantoínas mono, di e tri substituídas. A Figura 7 apresenta as estruturas desses três compostos e os espectros correspondentes a cada um deles.

Através da análise do espectro de RMN <sup>13</sup>C, pode-se observar a princípio, no espectro em vermelho, a respeito da estrutura 6 que representa o padrão da hidantoína monossubstituída, a presença de dois sinais mais desblindados à esquerda (175, 37 e 156,88 ppm), característicos das duas carbonilas presentes em seu núcleo chave, seguidos dos quatro sinais do anel aromático (134, 67, 128,62, 127,45 e 126,00 ppm). Na região mais blindada, observa-se a presença dos carbonos alifáticos (58,39 e 36,33 ppm). Estes deslocamentos relacionados às carbonilas conferem com o que foi constatado por Kleinpeter e colaboradores, em 1997, através de experimentos com uma série de hidantoínas 5,5-dissubstituídas, onde estes observaram que estes sinais absorvem em campo baixo bem separados em 156-158 ppm (C2=O) e 175-179 ppm (C4=O) (KLEINPETER *et al.*, 1997).

A respeito da estrutura 11, que representa o padrão da hidantoína dissubstituída, observa-se no espectro em azul a aparição de um terceiro sinal na região mais desblindada, referente a carbonila proveniente da acetilação (169,49 ppm). Além do sinal de mais um carbono alifático na região blindada, referente à metila (24,99 ppm). Também é importante ressaltar que, devido ao maior grau de substituição, o deslocamento dos sinais característicos das carbonilas nas posições 2 e 4 podem variar, absorvendo em regiões ligeiramente mais baixas.

Quanto à estrutura 15, que representa o padrão da hidantoína trissubstituída, nota-se, no espectro em verde, a presença de uma maior quantidade de picos na região dos aromáticos e também mais um sinal na região dos alifáticos (42,49 ppm), característicos do radical benzil da estrutura alquilada.



**Figura 7.** Espectros de RMN <sup>13</sup>C de padrões de hidantoínas mono, di e trissubstituídas.

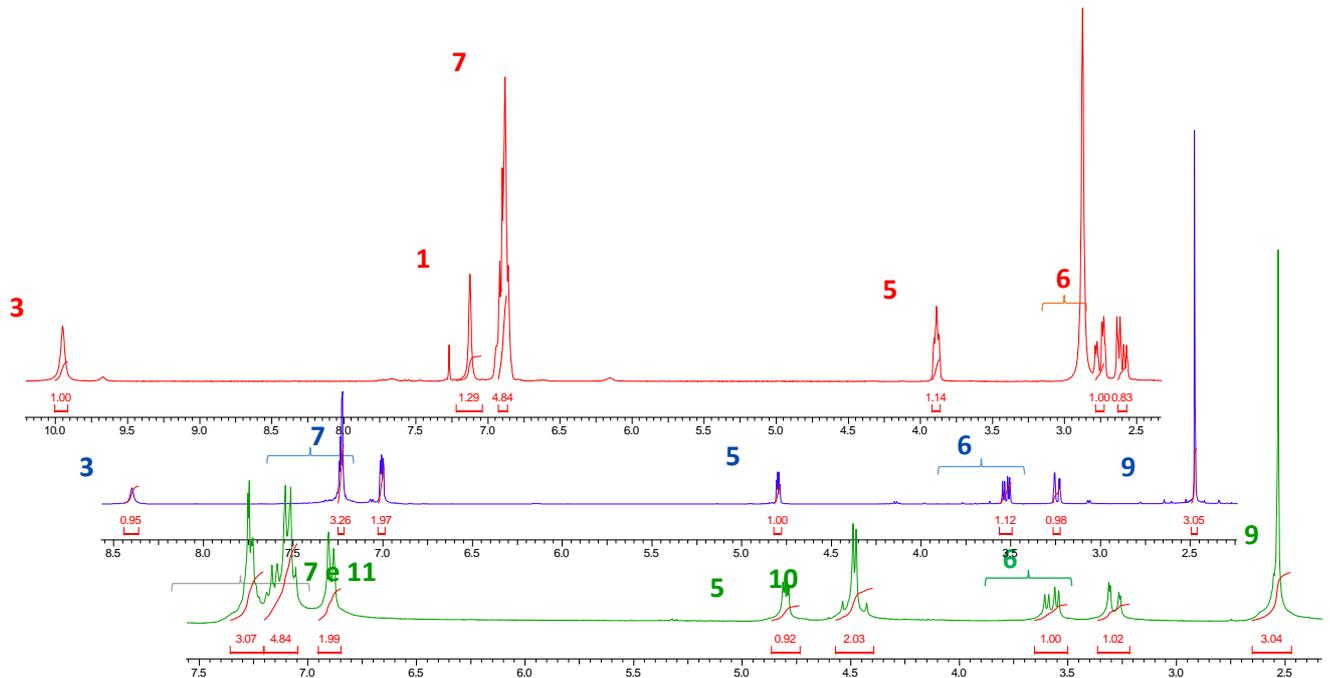
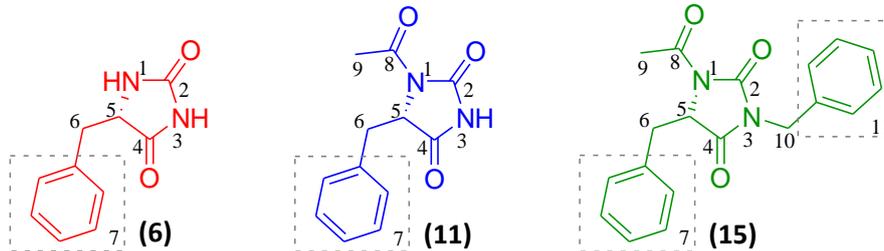
Os dados espectroscópicos das análises de RMN de <sup>13</sup>C das demais estruturas caracterizadas se encontram em anexo deste trabalho. Estes seguiram padrões semelhantes, variando os sinais relacionados aos respectivos radicais explorados em cada uma delas.

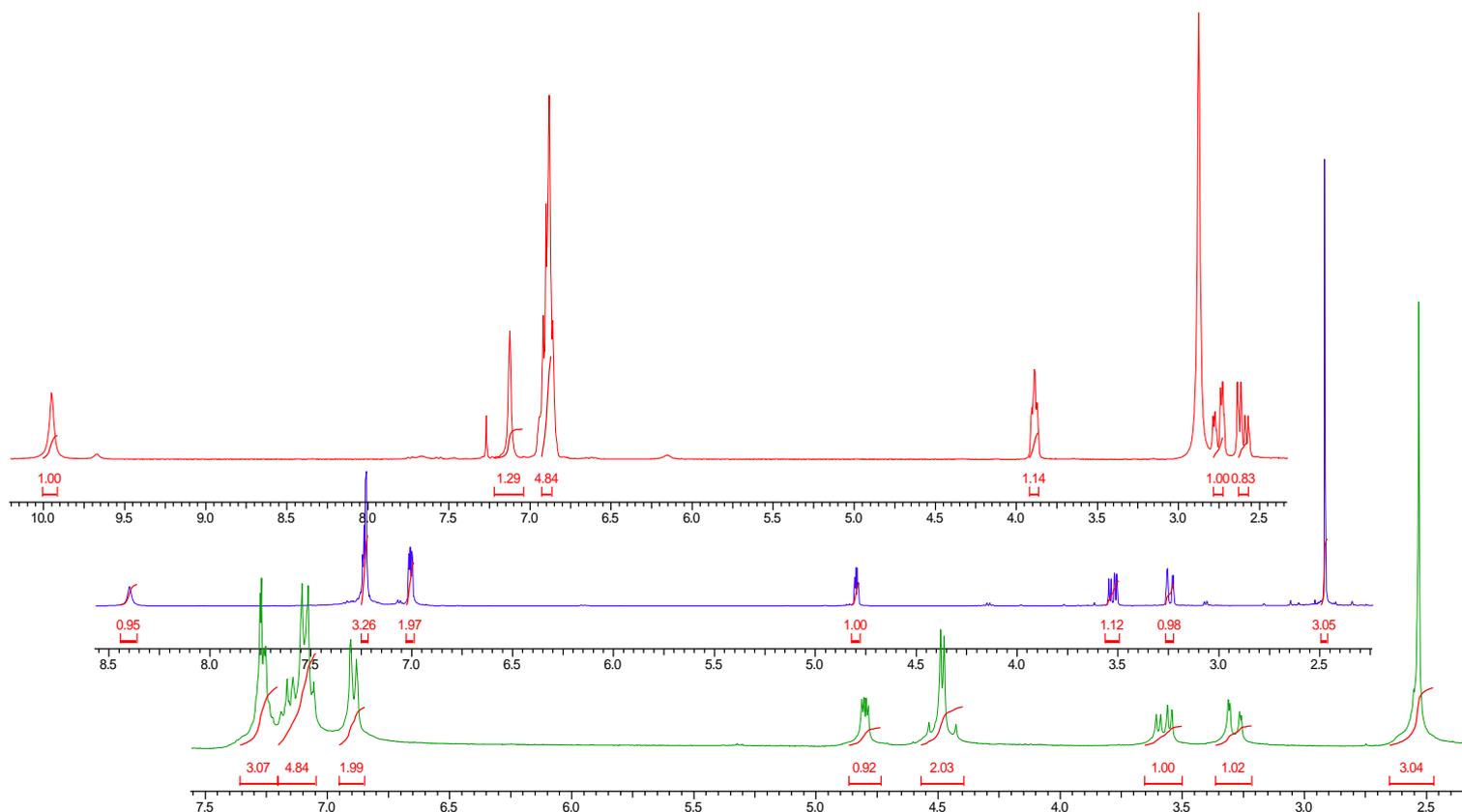
Através da análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 8), observa-se no espectro em vermelho, a respeito da estrutura 6 que representa o padrão da hidantoína monossubstituída, dois simples, um bem deslocado entre 10,01-9,9 ppm e outro bem abaixo entre 7,22-7,04 ppm, característicos dos prótons ligados aos dois átomos de nitrogênio, N1 e N3. A diferença entre o deslocamento desses dois sinais também foi verificada por Kleinpeter e colaboradores nos estudos que já foram anteriormente citados, em que eles constataram que, nos derivados estudados, os hidrogênios ligados a N1 e N3 absorvem nas faixas de 7,5-9,5 ppm e 11,0-11,5 ppm, respectivamente (KLEINPETER *et al.*, 1997). Segundo eles, isso ocorre porque o próton ligado a N3 possui caráter mais positivo devido sua maior acidez, sendo, então, mais desblindado.

Nas regiões entre 6,93-6,86 ppm aparece um multipeto dos hidrogênios do anel aromático, seguidos pelos sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos alifáticos. Nota-se que o próton ligado ao carbono quiral C5, aparece como um multipeto (3,92-3,86 ppm), e também a ocorrência de desdobramento dos sinais referentes aos dois prótons ligados ao carbono na posição 6, aparecendo como dois duplos dupletos em 2,78-2,72 ppm ( $J = 4, 14 \text{ Hz}$ ); e 2,63-2,57 ppm ( $J = 6, 13 \text{ Hz}$ ).

Em comparação, no espectro em azul da hidantoína dissubstituída 11, observa-se a ausência do próton ligado à *N1*, em decorrência da acetilação nesta posição. Além disso, ocorre também a presença de um simpleto bem intenso na região dos hidrogênios dos carbonos alifáticos (2,49-2,46 ppm), característica do grupo metila da região acetilada.

Já no terceiro espectro da hidantoína trissubstituída 15, em verde, é possível constatar que não aparece nenhum sinal de N-H, além do aumento no multipeto da região aromática e mais um dois dupletos relacionado aos dois hidrogênios do carbono na posição 10 (4,57-4,39 ppm;  $J = 4$  e 14 Hz), o que confirma que a estrutura foi de fato alquilada.





**Figura 8.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  de padrões de hidantoínas mono, di e trissubstituídas.

Os dados espectroscópicos das análises de RMN de  $^1\text{H}$  das demais estruturas caracterizadas se encontram em anexo no final deste trabalho. Estes seguiram padrões semelhantes, variando os sinais relacionados aos respectivos radicais explorados em cada uma delas.

## INFRAVERMELHO

Os mesmos compostos de derivados de hidantoínas mono (6), di (11) e trissubstituídos (15), obtidos a partir da L-fenilalanina, foram utilizados como padrão para apresentar a discussão a respeito da caracterização dos compostos por IV (Figuras 6, 7 e 8), sendo destacadas as principais bandas características e as diferenças observadas nos espectros acerca dos diferentes padrões de substituição destas estruturas.

A princípio, é possível observar no primeiro espectro em vermelho (Figura 9), relacionado à hidantoína de padrão monossustituído (6), a presença de uma banda de intensidade média característica de estiramento da ligação N-H em  $3329\text{ cm}^{-1}$  e a banda fortemente intensa em  $1701\text{ cm}^{-1}$ , característica de carbonilas, em decorrência do estiramento da ligação C=O. As hidantoínas possuem duas bandas de carbonilas nas regiões de  $1720$  e  $1780\text{ cm}^{-1}$ , entretanto há muitas discussões na literatura a cerca dessas bandas, relacionando-as tanto com estiramentos nas posições C2 e C4, quanto com acoplamentos simétricos e assimétricos entre as vibrações nestas posições como ocorre em imidas (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

Há relatos de Nyquist e Fiedler, em 1995, de que a hidantoína possui bandas de C=O em maior frequência na fase de vapor ( $1825$  e  $1785\text{ cm}^{-1}$ ) e de menor frequência, na fase sólida ( $1783$  e  $1717\text{ cm}^{-1}$ ), além de uma banda de N-H em  $3495\text{ cm}^{-1}$  na fase vapor, e duas bandas em  $3150$  e  $3260\text{ cm}^{-1}$  (NYQUIST; FIEDLER, 1995 *apud* OLIVEIRA; SILVA, 2008, p. 617). Já Kimura e Nagao, em 2003, estudaram este estiramento N-H de derivados da hidantoína em solução de diclorometano, e verificaram dois sinais em  $3458$  e  $3426\text{ cm}^{-1}$ , sendo atribuídos a N3-H e N1-H, respectivamente (KIMURA; NAGAO, 2003 *apud* OLIVEIRA; SILVA, 2008, p. 617). Portanto, é possível perceber que a deslocamento dessas bandas é variável dependendo dos substituintes presentes na estrutura.

Além dessas bandas principais, podem ser identificadas bandas possivelmente relacionadas a ligações C-H do radical presente na posição 5 desta estrutura em questão. Observa-se uma banda média em  $2934\text{ cm}^{-1}$ , proveniente do estiramento de  $\text{Csp}^3\text{-H}$  e bandas em  $742\text{ cm}^{-1}$  e  $701\text{ cm}^{-1}$  do desdobramento de ligação C-H do anel aromático de padrão monossustituído.

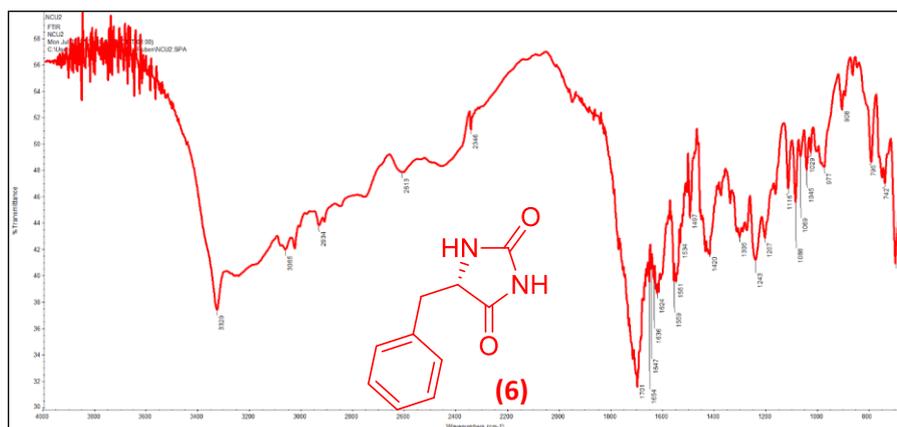


Figura 9. Espectro de IV de padrão de hidantoína monossustituída.

Já no espectro em azul (Figura 10), da hidantoína de padrão dissustituído (11), observa-se a diminuição da intensidade da banda de estiramento da ligação N-H, que aparece em região um pouco mais baixa, em  $3209\text{ cm}^{-1}$ , devido a substituição. Além disso, são aparentes três bandas fortes de estiramento C=O em  $1786$ ,  $1735$  e  $1706\text{ cm}^{-1}$ . As bandas características de ligações C-H alifáticas a aromáticas se mantiveram.

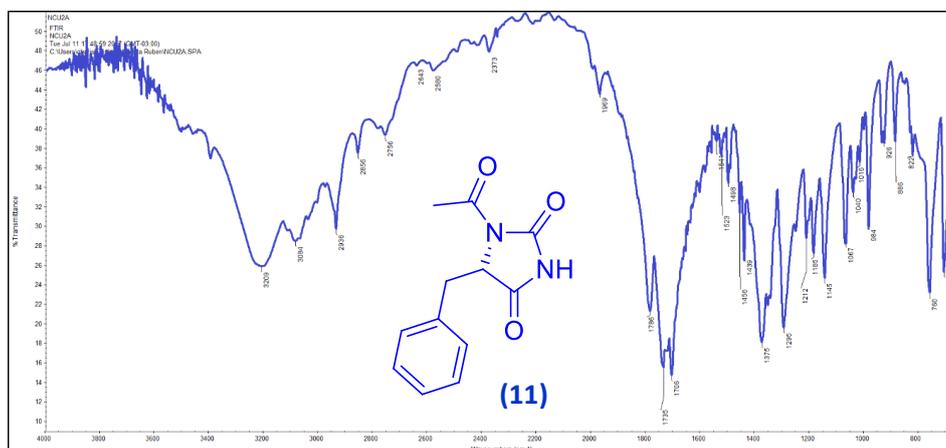


Figura 10. Espectro de IV de padrão de hidantoína dissustituída.

No espectro em verde (Figura 11), da hidantoína de padrão trissubstituído (15), observa-se a maior diminuição do estiramento da ligação N-H, em decorrência da alquilação na posição N3. Além disso, são aparentes três bandas fortes de estiramento C=O (1778 e 1717  $\text{cm}^{-1}$ ) e a maior definição das bandas de estiramento da ligação C-H (3068, 3033, 2977 e 2938  $\text{cm}^{-1}$ ) e da ligação C=C em aromáticos (1602, 1584, 1508 e 1457  $\text{cm}^{-1}$ ), também relacionada à presença do anel aromático proveniente da alquilação.

Os espectros das análises de IV das demais estruturas caracterizadas se encontram em anexo deste trabalho. Estes seguiram padrões semelhantes, variando os sinais relacionados aos respectivos radicais explorados em cada uma delas.

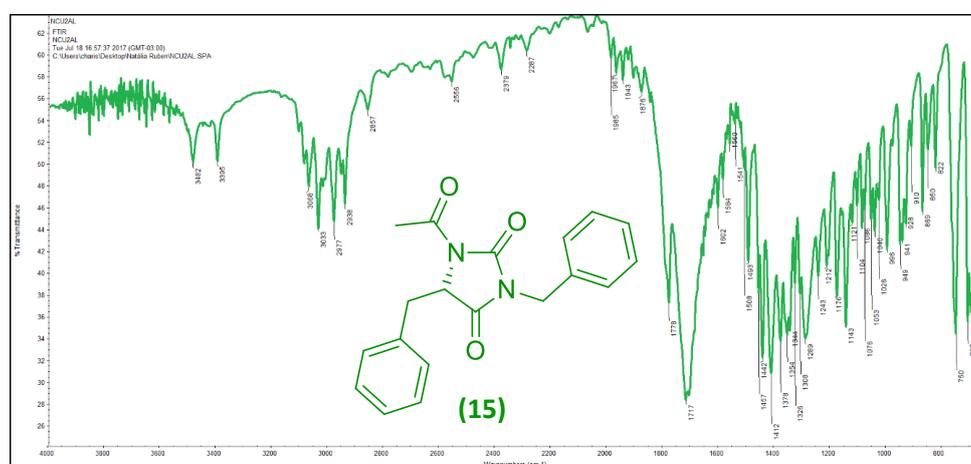


Figura 11. Espectro de IV de padrão de hidantoína trissubstituída.

## CONCLUSÕES

O estudo desenvolvido neste trabalho demonstra o interessante potencial de funcionalização do arcabouço imidazolidinas-2,4-dionas (hidantoínas).

A rota sintética proposta através da condensação de aminoácidos com ureia resultou em hidantoínas C5-mono-substituídas (6-10) com rendimentos compatíveis com os apontados na literatura, por meio da utilização de materiais simples e de fácil acesso no laboratório de pesquisa do IFRJ-Nilópolis.

A acetilação destes compostos foi avaliada em meio ácido e básico, o qual foi observado que o meio ácido não foi tão eficiente na conversão do substrato em produto (apresentando baixo rendimento – 50%), em comparação com o meio básico, que resultou na obtenção de hidantoínas NI-C5-di-substituídas (11-14), inéditas na literatura, em bons rendimentos (70-90%).

Por fim, a alquilação, que conduziu a obtenção de hidantoínas NI-N3-C5-tri-substituídas, foi realizada com êxito, demonstrando a maior estabilidade dos produtos alquilados na posição N3. Tal procedimento proporcionou a obtenção dos produtos inéditos (15-18), com radicais diferenciados e promissores para estudos futuros de atividade biológica.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos laboratórios de pesquisa e de análises de IV do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, *campus* Nilópolis (IFRJ-Nilópolis), pelo espaço

cedido e suporte à pesquisa, em especial ao professor Dsc. Flávio Violante por todo auxílio prestado. Ao laboratório de RMN do Instituto de Química, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IQ-UFRJ), especificamente ao professor Dsc. Carlos Kaiser e a técnica Dsc. Roberta Trindade pelo apoio e ajuda com as análises espectroscópicas realizadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAEYER, A., *Ann.*, 117, 178-180, 1861. *In*: WARE, E. The Chemistry of the Hydantoins. **Chemical Reviews**, 46, 403-470, 1949.
- BAKALOVA, A.G. *et al.* Synthesis, Characterization and Cytotoxic Activity of New Palladium Complexes with 3-Thiolanespiro-5<sup>''</sup>-Hydantoin and 4-Thio-1h-Tetrahydropyranespiro-5<sup>''</sup>-Hydantoin. **American Journal of Pharmtech Research**, 4, 2014.
- COKER, J.N. *et al.* Synthesis and Resolution of Tryptophan. **Research Division, Eletrochemicals Department**, 27(2) 850-854, 1961.
- GAUDRY, R. Study on the synthesis of valine by the strecker method. **Canadian Journal of Research, Section B: Chemical Sciences**, 24B, 301-307, 1946.
- HARUYAMA, H. *et al.* Structural elucidation and solution conformation of the novel herbicide hydantocidin. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, 7, 1637, 1991.
- HAYASHI, K.; SKINNER, C.G., SHIVE, W. Synthesis and Biological Properties of 4-Amino-5-isopropyl-3-isoxazolidone, a Substituted Cycloserine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 26, p. 1167-70, 1961.
- KLEINPETER, E. *et al.* NMR spectroscopic and theoretical structural analysis of 5,5-disubstituted hydantoins in solution. **Journal of Molecular Structure**, 403, 111-122, 1997.
- KOCHKANYAN, R.O.; ZARITOVSKII, A.N.; ISRAELIAN, A. New method for the synthesis of azolidones. **Plenum Publishing Corporation**, 78, 70-72, 1978.
- KUMAR, V. *et al.* Highly efficient dialkylphosphate-mediated syntheses of hydantoins and a bicyclohydantoin under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**, 52(46), 6148-6151, 2011.
- LIMA, M.S. **Síntese, caracterização e estudo termoanalítico de novas imidazolidinas 2,4-diona e 2-tioxo-4-ona**. Universidade Federal da Paraíba: Centro de Ciências Exatas e da Natureza, 2005.
- LIU, H.; YANG, Z.; PAN, Z. Synthesis of highly substituted imidazolidine-2,4-dione (Hydantoin) through Tf<sub>2</sub>O-mediated dual activation of Boc-protected dipeptidyl compounds. **Organic Letters**, 16(22), 5902-5905, 2014.
- MATSUKURA, M. *et al.* Synthesis and antiarrhythmic activity of 2,2-dialkyl-1'-(N-substituted aminoalkyl)-spiro-[chroman-4,4'-imidazolidine]-2',5'-diones. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, 40, 1823-1827, 1992.
- MOGULEWSKY, M.; BERTAGNA, C.; HUCHER, M. Pharmacological and Clinical Studies of the Antiandrogen Anandron. **Journal of Steroid Biochemistry**, 27(1910), 871-875, 1954.
- OLIVEIRA, S.M.; SILVA, J.B.P. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas. **Química Nova**, 31(3), 614-622, 2008.
- PAVENTI, M.; EDWARD, J.T. Preparation of  $\alpha$ -aminothioamides from aldehydes. **Canadian Journal of Chemistry**, 65(2), 282-289, 1987.
- ROGAWSKI, M. A; LÖSCHER, W. The neurobiology of antiepileptic drugs. **Nature reviews. Neuroscience**, 5(7), 553-564, 2004.
- ŠMIT, B.M.; PAVLOVIĆ, R.Z. Three-step synthetic pathway to fused bicyclic hydantoins involving a selenocyclization step. **Tetrahedron**, 71(7), 1101-1108, 2015.
- WARE, E. The Chemistry of the Hydantoins. **Chemical Reviews**, 46(25), 1949.
- WERNECKE, E. **Journal of the Chemical Society**, 110, p. 8696, 1916.

## ANEXO – CARACTERIZAÇÃO DAS ESTRUTURAS

**(S)-5-benzilimidazolidina-2,4-diona (6)**: O produto foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 90% (lit.: 95%) (PAVENTI; EDWARD, 1987).  
PF: 188-190 °C (lit.: 187-188 °C) (PAVENTI; EDWARD, 1987).  
M.M.: 190 g/mol

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  / DMSO), 300 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,37 (C); 156,88 (C); 134,67 (C); 128,82 (2CH); 127,45 (2CH); 126,00 (CH); 58,39 (CH); 36,33 ( $\text{CH}_2$ ).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  / DMSO), 300 MHz,  $\delta$  (ppm), J (Hz): 10,0-9,9 (1H, s); 7,2-7,0 (1H, s); 6,9-6,8 (5H, m); 3,9-3,8 (1H, m); 2,7-2,7 (1H, dd, 4/4); 2,6-2,5 (1H, dd, 6/6).

Espectro de IV ( $\text{v, cm}^{-1}$ ): 3329; 3065; 2934; 1701; 742; 701.

**(S)-5-((1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidina-2,4-diona (7):** O produto foi obtido sólido marrom-avermelhado claro, com rendimento de 85% (lit.: 83%) (COKER et al., 1961).

PF: 215-218 °C (lit.: 216-217 °C) (COKER et al., 1961)

M.M.: 229 g/mol

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  / DMSO), 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,46 (C); 157,56 (C); 135,90 (C); 127,13 (C); 123,70 (CH); 120,86 (CH); 118,38 (2CH); 111,06 (CH); 107,99 (C); 58,65 (CH); 26,84 ( $\text{CH}_2$ ).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  / DMSO), 200 MHz,  $\delta$  (ppm), J (Hz): 10,3-10,2 (2H, 2s); 7,5 (1H, d, 4); 7,3 (1H); 7,2 (1H, d, 4); 7,1-6,8 (2H, m); 4,1 (1H, d, 2); 3,1-3,0 (2H, m).

Espectro de IV ( $\text{v, cm}^{-1}$ ): 3392; 3322; 3224; 2918; 1774; 1715; 790; 763.

**(S)-5-isobutilimidazolidina-2,4-diona (8):** O produto foi obtido um sólido branco, com 72% de rendimento (lit.: 70%) (HAYASHI; SKINNER; SHIVE, 1961).

PF: 210-212 °C (lit.: 209-211 °C) (HAYASHI; SKINNER; SHIVE, 1961)

M.M.: 156 g/mol

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  / DMSO), 300 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,76 (C); 157,28 (C); 56,03 (CH); 40,22 ( $\text{CH}_2$ ); 23,80 (CH); 22,36 ( $\text{CH}_3$ ); 20,71 ( $\text{CH}_3$ ).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  / DMSO), 300 MHz,  $\delta$  (ppm), J (Hz): 10,3-10,2 (1H, s); 7,6-7,5 (1H, s); 3,9-3,8 (1H, dd, 4/4); 1,7-1,4 (3H, m); 0,8 (6H, s).

Espectro de IV ( $\text{v, cm}^{-1}$ ): 3332; 3214; 3065; 2955; 2870; 1779; 1734.

**(S)-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona (9):** O produto foi obtido sólido branco amarelado, com 76% de rendimento (lit.: 95%) (GAUDRY, 1946).

PF: 145-146 °C (lit. 144-145°C) (GAUDRY, 1946)

M.M.: 142 g/mol

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$  / DMSO), 300 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,85 (C); 157,83 (C); 62,97 (CH); 29,36 (CH); 18,08 ( $\text{CH}_3$ ); 15,34 ( $\text{CH}_3$ ).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  / DMSO), 300 MHz,  $\delta$  (ppm), J (Hz): 10,1 (1H, s); 7,3 (1H, s); 3,7 (1H, d, 3); 2,0 (1H, m); 0,9-0,8 (6H, 2d, 6).

Espectro de IV ( $\text{v, cm}^{-1}$ ): 3503; 3289; 2962; 2875; 1718; 1373.

**(S)-tetrahidro-2*H*-pirrolo[1,2-*e*]imidazol-1,3-diona (10):** O produto foi obtido um sólido branco, com rendimento de 83% (lit.: 55%) (KUMAR et. al., 2011).

PF: 146-151 °C (lit.: 150-156°C) (KUMAR et. al., 2011).

M.M.: 140 g/mol

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,61 (C); 160,54 (C); 64,62 (CH); 45,14 ( $\text{CH}_2$ ); 27,27 ( $\text{CH}_2$ ); 27,05 ( $\text{CH}_2$ ).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz,  $\delta$  (ppm), J (Hz): 8,7 (1H, s); 4,1 (1H, m); 3,7 (1H, m); 3,2 (1H, m); 2,3-1,1 (4H, m).

Espectro de IV ( $\text{v, cm}^{-1}$ ): 3198; 3065; 2985; 1758; 1467.

**(S)-1-acetil-5-benzilimidazolidina-2,4-diona (11):** O produto foi obtido como um sólido branco amarelado, com rendimento de 90%.

PF: 143-147 °C

M.M.: 23g/mol

Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 500 MHz, δ (ppm): 170,86 (C); 169,49 (C); 152,78 (C); 133,32 (C); 129,49 (2CH); 128,67 (2CH); 127,64 (CH); 61,03 (CH); 34,21 (CH<sub>2</sub>); 24,99 (CH<sub>3</sub>).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 500 MHz, δ (ppm), J (Hz): 8,4-8,3 (1H, s); 7,2-6,9 (5H, m); 4,8-4,7 (1H, dd, 2, 5); 3,5-3,4 (1H, dd, 5/5); 3,2-3,2 (1H, dd, 2/2); 2,4 (3H, s).

Espectro de IV (v, cm<sup>-1</sup>): 3209; 3084; 2936; 1786; 1735; 1706; 760; 708.

**(S)-5-((1*H*-indol-3-il)methyl)-1-acetilimidazolidina-2,4-diona (12):** O produto foi obtido um material oleoso amarronzado que se solidifica com o tempo, com 76% de rendimento.

PF: 135-137 °C

M.M.: 271 g/mol

Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 500 MHz, δ (ppm): 171,89 (C); 169,68 (C); 153,00 (C); 135,84 (C); 127,59 (C); 123,61 (CH); 122,21 (CH); 119,84 (CH); 118,49 (CH); 111,20 (C); 107,40 (C); 61,17 (CH); 25,01 (CH<sub>3</sub>); 24,53 (CH<sub>2</sub>).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 500 MHz, δ (ppm), J (Hz): 8,4 (1H, s); 8,2 (1H, s); 7,4 (1H, d, 8); 7,3 (1H, d, 8); 7,1 (1H, t, 8, 8); 7,0 (1H, t, 8/8); 6,8 (1H, s); 4,8 (1H, m); 3,7 (1H, 2d, 5); 3,4 (1H, m); 2,4 (3H, s).

Espectro de IV (v, cm<sup>-1</sup>): 3405; 3110; 3057; 1793; 1735; 1617; 1508; 1458; 746.

**(S)-1-acetil-5-isobutilimidazolidina-2,4-diona (13):** O produto foi obtido como um material oleoso esbranquiçado que se solidifica com o tempo, com 50% rendimento.

M.M.: 198 g/mol

Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 500 MHz, δ (ppm): 171,92 (C); 169,12 (C); 153,21 (C); 56,06 (CH); 38,65 (CH<sub>2</sub>); 25,08 (CH<sub>3</sub>); 24,22 (CH); 23,31 (CH<sub>3</sub>); 22,04 (CH<sub>3</sub>).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 500 MHz, δ (ppm), J (Hz): 8,7-8,6 (1H, s); 4,6-4,5 (1H, t, 5/5); 2,5-2,5 (3H, s); 1,9-1,8 (3H, m); 0,9 (6H, 2d, 6, 6).

Espectro de IV (v, cm<sup>-1</sup>): 3552; 3475; 2962; 2874; 1792; 1735; 1700; 1375.

**(S)-1-acetil-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona (14):** O produto foi obtido como um sólido branco, com 45% rendimento.

PF: 118-121 °C

M.M.: 184 g/mol

Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 500 MHz, δ (ppm): 170,78 (C); 169,21 (C); 153,68 (C); 64,66 (CH); 28,90 (CH); 25,09 (CH<sub>3</sub>); 17,88 (CH<sub>3</sub>); 15,40 (CH<sub>3</sub>).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 500 MHz, δ (ppm), J (Hz): 9,0-8,8 (1H, s); 4,5-4,5 (1H, d, 2,81); 2,5-2,5 (4H, s e m); 1,2-1,1 (3H, d, 6); 0,9-0,8 (3H, d, 6).

Espectro de IV (v, cm<sup>-1</sup>): 3234; 2974; 2941; 2881; 1769; 1725; 1706; 1374.

**(S)-1-acetil-3,5-dibenzilimidazolidina-2,4-diona (15):** O produto foi obtido como um sólido branco amarelado, com rendimento de 90%.

PF: 153-155 °C

M.M.: 322 g/mol

Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz, δ (ppm): 170,29 (C); 169,30 (C); 153,30,78 (C); 134,55 (C); 133,15 (C); 129,37 (2CH); 128,62 (2CH); 128,53 (2CH); 128,45 (2CH); 127,96 (CH); 127,42 (CH); 59,54 (CH); 42,49 (CH<sub>2</sub>); 34,14 (CH<sub>2</sub>); 25,01 (CH<sub>3</sub>).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz, δ (ppm), J (Hz): 7,3-6,8 (10H, m); 4,8-4,7 (1H, dd, 2/2); 4,5-4,3 (2H, 2d, 4, 14); 3,5-3,4 (1H, dd, 5/5); 3,2-3,2 (1H, dd, 2/2); 2,4-2,4 (3H, s).

Espectro de IV (v, cm<sup>-1</sup>): 3482; 3395; 3068; 3033; 2977; 2938; 2857; 1778; 1717; 1602; 1584; 1508; 1457; 750; 707; 695.

**(S)-5-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-acetil-3-benzilimidazolidina-2,4-diona (16):** O produto foi obtido como um sólido rosado, com 75% de rendimento.

PF: 200-202 °C

M.M.: 361 g/mol

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 500 MHz,  $\delta$  (ppm): 171,04 (C), 169,53 (C), 153,48 (C), 135,70 (C), 134,88 (C), 128,51 (2CH); 128,45 (2CH), 127,78 (CH), 127,58 (C), 123,43 (CH), 122,22 (CH), 119,88 (CH), 118,45 (CH), 111,10 (CH), 107,25 (CH), 59,87 (CH); 42,35 (CH<sub>2</sub>); 25,09 (CH<sub>3</sub>); 24,35 (CH<sub>2</sub>).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 500 MHz,  $\delta$  (ppm), J (Hz): 7,7 (1H, s); 7,4 (1H, d, 8); 7,2 (3H, m); 7,2 (3H, m); 7,0 (1H, d, 8); 6,9 (1H, d, 8); 6,6 (1H, s); 4,8 (1H, m); 4,4 (2H, d, 9), 3,8 (1H, dd, 5/5); 3,4 (1H, dd, 2/22).

Espectro de IV (v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3317; 3067; 3036; 2961; 2928; 2864; 1719; 1701; 1495; 1482.

**(S)-1-acetil-3-benzil-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona (17):** O produto foi obtido como um sólido branco, com 60% rendimento.

PF: 80-83 °C

M.M.: 274 g/mol

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 500 MHz,  $\delta$  (ppm): 169,93 (C); 169,00 (C); 153,91 (C); 135,14 (C); 128,82 (2CH); 128,71 (2CH); 128,24 (CH); 63,19 (CH); 42,55 (CH<sub>2</sub>); 29,06 (CH); 25,13 (CH<sub>3</sub>); 17,97 (CH<sub>3</sub>); 15,33 (CH<sub>3</sub>).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 500 MHz,  $\delta$  (ppm), J (Hz): 7,4-7,3 (5H, m); 4,7-4,6 (2H, 2d, 10, 39); 4,5-4,4 (1H, d, 3); 2,6-2,5 (4H, s e m); 1,2-1,2 (3H, d, 7); 0,9-0,8 (3H, d, 7).

Espectro de IV (v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3479; 3060; 3033; 2967; 1778; 1713; 1457; 1354; 756; 707.

**(S)-2-benzil-tetrahydro-2H-pirrol[1,2-e]imidazol-1,3-diona (18):** O produto foi obtido como um material oleoso amarelado, com 30% rendimento.

M.M.: 230 g/mol

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 500 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,86 (C), 160,79 (C), 128,54 (2CH), 128,49 (2CH), 127,81 (CH), 127,62 (C), 64,87 (CH), 45,39 (CH<sub>2</sub>), 42,39 (CH<sub>2</sub>), 27,52 (CH<sub>2</sub>), 27,30 (CH<sub>2</sub>).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 500 MHz,  $\delta$  (ppm), J (Hz): 7,5-7,0 (5H, m); 4,6 (2H, m); 4,2 (1H, t, 4); 3,7 (1H, m); 3,8 (1H, m); 2,4 (1H, m); 2,4-2,1 (2H, m); 1,2 (1H, m).

Espectro de IV (v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1324; 3063; 3029; 2924; 2850; 1725; 1453; 734; 697.