

Estudo visando à síntese de compostos tioidantoínicos a partir de novas metodologias sintéticas

Gabriela Rosa do Nascimento ^{1*} (IC), Maísa Borges Costa ¹ (PQ), Briena Naiara Rodrigues Vaz ¹ (IC).

¹ Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo – Universidade estadual de Goiás (CCET/UEG)

*maisabc@gmail.com

Resumo: As tioidantoínas são substâncias heterocíclicas derivadas do anel hidantoínico, sua estrutura é formada a partir da substituição das carbonilas presentes no anel hidantoínico por átomos de enxofre, conferindo assim a molécula propriedades farmacológicas diferenciadas, como também propriedades químicas mais acentuadas que o seu precursor. Entre as atividades biológicas encontradas neste composto destacam-se, atividade antimicrobiana, antifúngica, anticonvulsivante, anti-inflamatória, esquistomicida, hipoglicêmica, herbicida e citotóxica. Apresentam metodologia sintética simples e de fácil purificação, o que não exige técnicas mais elaboradas. O presente estudo objetivou-se a realização de uma síntese eficaz, com variação na dicetona aplicada, e com bons rendimentos para essa classe de compostos. Entretanto, mesmo com controle reacional e metodologia baseada em artigos descritos na literatura, as análises espectroscópicas confirmaram a recuperação de matéria prima e a não formação das tioidantoínas desejadas.

Palavras-chave: Tioidantoínas. Hidantoínas. Síntese Orgânica.

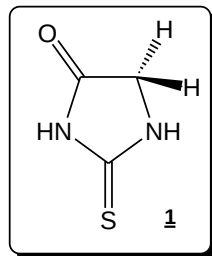
Introdução

A síntese orgânica visa à produção de moléculas que podem ou não ser derivadas de metabólitos secundários, além da realização de mudanças estruturais nestas moléculas, que possam mudar a atividade biológica ou intensificá-la. Consequentemente, estas substâncias oriundas, de síntese ou isoladas de produtos naturais, serão submetidas a testes, para que se comprove seu potencial farmacológico. Como exemplo de moléculas sintetizadas que possuem grande ação farmacológica são os compostos heterocíclicos (BARREIRO, 2002).

Os compostos heterocíclicos são de natureza cíclica que contém em sua estrutura um ou mais átomos diferentes do carbono. Os átomos mais encontrados são oxigênio, enxofre e nitrogênio, no qual estão presentes em vegetais na forma de metabólitos secundários (MIOLO, 2013). Esses compostos são muito estudados por diversos grupos de pesquisa devido a sua ação farmacológica, podendo assim ser

empregados como princípio ativo de diversos medicamentos. Um exemplo dessas substâncias são as tioidantoínas **1** (Figura 1) (KASHEM et al., 2006).

Figura 1 - Representação estrutural da Tioidantoína



As tioidantoínas **1** compreendem uma classe de compostos heterocíclicos, e são derivadas das hidantoínas. Desde então são muito estudadas devido as suas características químicas e biológicas (PIRES et al., 2009). No caso das características biológicas, em particular tem-se especial atenção em relação às atividades antimicrobiana e anticonvulsivante. Já em relação as características químicas, apresentam uma alta reatividade relacionada às diferentes possibilidades de substituição no anel tioidantoínico, o que permite o desenvolvimento de diversas metodologias para sua síntese (HASHMI et al., 2010).

Uma metodologia muito empregada para a síntese de tioidantoínas, parte do princípio de se usar tioureia como substrato inicial (WANG, et al, 2006), pois as mesmas possuem grande diversidade biológica, tais como anti-helmíntica, antituberculosa, antibacteriana, antidiabética, além de propriedades químicas importantes proporcionando assim uma maior chance de ação farmacológica ao produto da reação (SOUZA, 2010).

Portanto, o presente estudo vislumbrou a síntese de tioidantoínas com variação na substituição das dicetonas empregadas de modo a contribuir com as metodologias sintéticas já existentes na literatura, bem como gerar novas tioidantoínas com novos substituintes em sua estrutura para testar a sua avaliação farmacológica.

Material e Métodos

A parte experimental foi executada no Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo.

Os reagentes e solventes P. A. (E. Merck, Aldrich Chemical Co., Fluka, Grupo Química, Vetec, Ecibra e Quimex) foram utilizados sem prévia. A Cromatografia em

Camada Delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placa de alumínio com 0,20 mm de sílica gel 60 com indicador de fluorescência UV 254 (Macherey-Nagel).

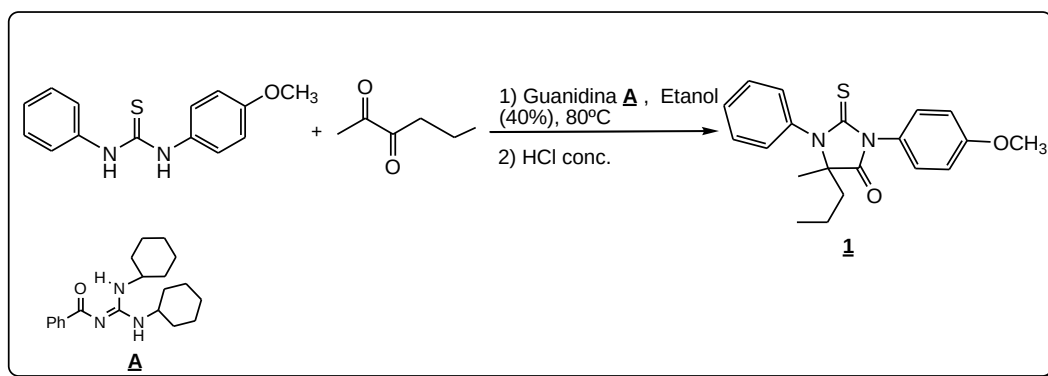
Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro SPECTRUM FRONTIER (PerkinElmer). Os pontos de fusão foram determinados através do aparelho digital de ponto de fusão MQAPF – 301 e estão sendo registrados sem correção. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio ^1H foram obtidos no espectrômetro Bruker Avance III (500 MHz, 11,7T), no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás. As sondas utilizadas (ATB e SW), 5 mm de diâmetro interno, à temperatura ambiente e com pulso de 45° para hidrogênio e carbono. Os deslocamentos químicos (δ) no RMN ^1H , com solventes deuterados, clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6), foram referenciados com tetrametilsilano (TMS) e com o resíduo de DMSO (δ 2,49), respectivamente. As multiplicidades definidas de modo usual, s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete).

As tioureias e guanidinas empregadas neste trabalho foram obtidas através da metodologia sintética adaptada de Cunha e colaboradores (2001) e obtidas em nosso grupo de pesquisa.

Para a síntese das tioidantoínas foram realizadas seis sínteses no qual se utilizou a metodologia de Hashmi e colaboradores (2001), com adaptações na sua execução (Esquemas 1 e 2) apresenta a síntese geral utilizada para a síntese.

****Metodologias 1 e 2**

Esquema 1 – Representação da Metodologia de Síntese Geral da Tioidantoína

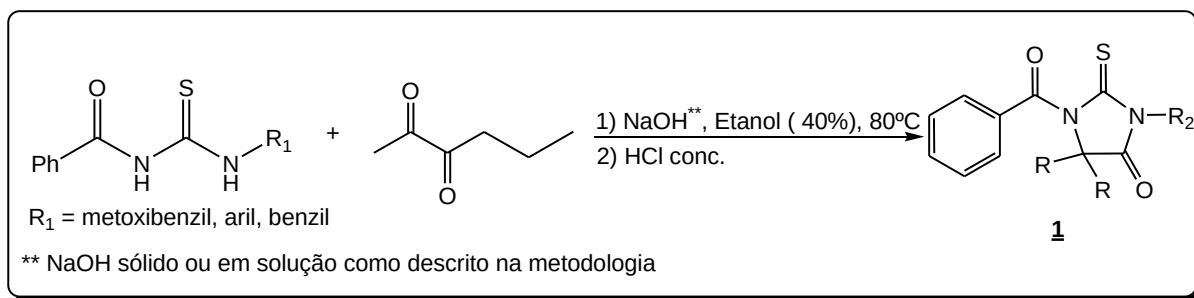


Para a síntese das tioidantoínas foi utilizado um balão monotubulado de fundo redondo com capacidade para 100 mL no qual para a metodologia 1 e 2 utilizou-se a

estequiometria 1:1, na qual adicionou-se 4 mmol de tiourea e 2 mmol de dicetona que foram solubilizadas em 20 mL de etanol, o catalisador utilizado na metodologia 1 foi o NaOH sólido no qual foi utilizado 20 mg, para a metodologia 2 foi utilizada a guanidina **A** no qual foi utilizado 0,09 g. Ambas as reações foram mantidas sob agitação e em temperatura ambiente de 25 °C por 48 horas. As reações foram acompanhadas por CCD. Para o isolamento do produto da reação, adicionou-se 10 mL de água destilada, agitou-se, em seguida transferiu-se para um funil de separação e adicionou-se mais 40 mL de água destilada. Verificou-se o pH, em seguida adicionou-se 10 mL de ácido clorídrico HCl, após a neutralização promoveu-se a extração descontínua e separou-se a fase orgânica. Sequencialmente, a fase orgânica foi submetida à extração descontínua com acetato de etila (3 X 10 mL); solução aquosa de NaHCO₃ (2 x 10 mL) solução salina (1 x de 10 mL) e Na₂SO₄ anidro. A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotativo e o sólido obtido foi purificado por recristalização em etanol. Obteve-se um sólido cristalino que foi caracterizado por análise espectroscópica de absorção na região do infravermelho e nomeado como TB1 e TG1.

****Metodologias 3, 4 e 5**

Esquema 2 – Representação da Metodologia de Síntese Geral da Tiodantoina



Para a síntese das tiodantoinas foi utilizado um balão monotubulado de fundo redondo com capacidade para 100 mL no qual para a metodologia 3, 4 e 5 utilizou-se a estequiometria 4:2, na qual adicionou-se 4 mmol de tiourea e 2 mmol de dicetona, na metodologia 3 adicionou-se 20 mg de NaOH e 20 ml de etanol, para as metodologias 4 e 5 adicionou-se 4 mL de de solução de NaOH 30%. Ambas as reações foram mantidas sob agitação constante e refluxo com temperatura de 70-80°C durante 48 horas. As reações foram acompanhadas por CCD. Para o isolamento do produto da reação, adicionou-se 15 mL de água destilada, formou-se um precipitado que foi removido por filtração a vácuo, verificou-se o pH, em seguida

adicionou-se 10 mL de ácido clorídrico (HCl) concentrado no qual ocorreu a neutralização do pH, durante a acidificação houve a formação de um precipitado que foi removido por filtração a vácuo. O precipitado obtido foi recristalizado com etanol. O sólido obtido foi caracterizado por análise espectroscópica de absorção na região do infravermelho e nomeado como TB2 e TB4. O precipitado da metodologia 4 não houve a formação do precipitado durante a recristalização, portanto foi realizado uma coluna em dry-flash para separação dos compostos presentes na solução. O sólido presente no balão foi solubilizado em 5 mL diclorometano, em seguida adicionou-se 54,68 g de sílica gel 230-400 mesh. Foram utilizadas 6 frações para separação na coluna que estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - frações utilizadas na coluna

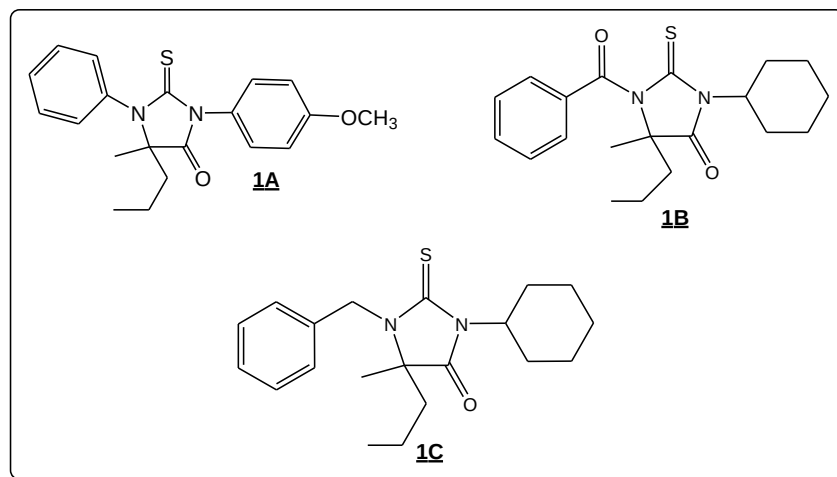
Solvente	Fração
200 ml de Hexano	F1
200 ml de diclorometano	F2
200 de Acetato de Etila	F3
200 ml de Acetato de etila/Etanol 30 %	F4
200 ml de Acetato de etila /etanol 50 %	F5
200 ml de Etanol	F6

As frações obtidas foram levadas para cristalização, posteriormente como não apresentaram formação de precipitado, realizou-se uma CCD com eluição de hexano/acetato de etila 20 %, o resultado encontrado foi que as frações que foram retiradas na coluna ainda estão impuras. Sendo houve a necessidade de uma nova recristalização na qual foi empregado acetato de etila. Os precipitados obtidos foram caracterizados por análise espectroscópica de absorção na região do infravermelho.

Resultados e Discussão

A metodologia apresentada neste trabalho visa à síntese de tioidantoínas substituídas (Figura 2) com estruturas cíclicas e acíclicas para observar a influência das mesmas nas propriedades farmacológicas do composto.

Figura 2 – Representação Estruturação das Prováveis Tioidantoínas obtidas pelas metodologias sintéticas



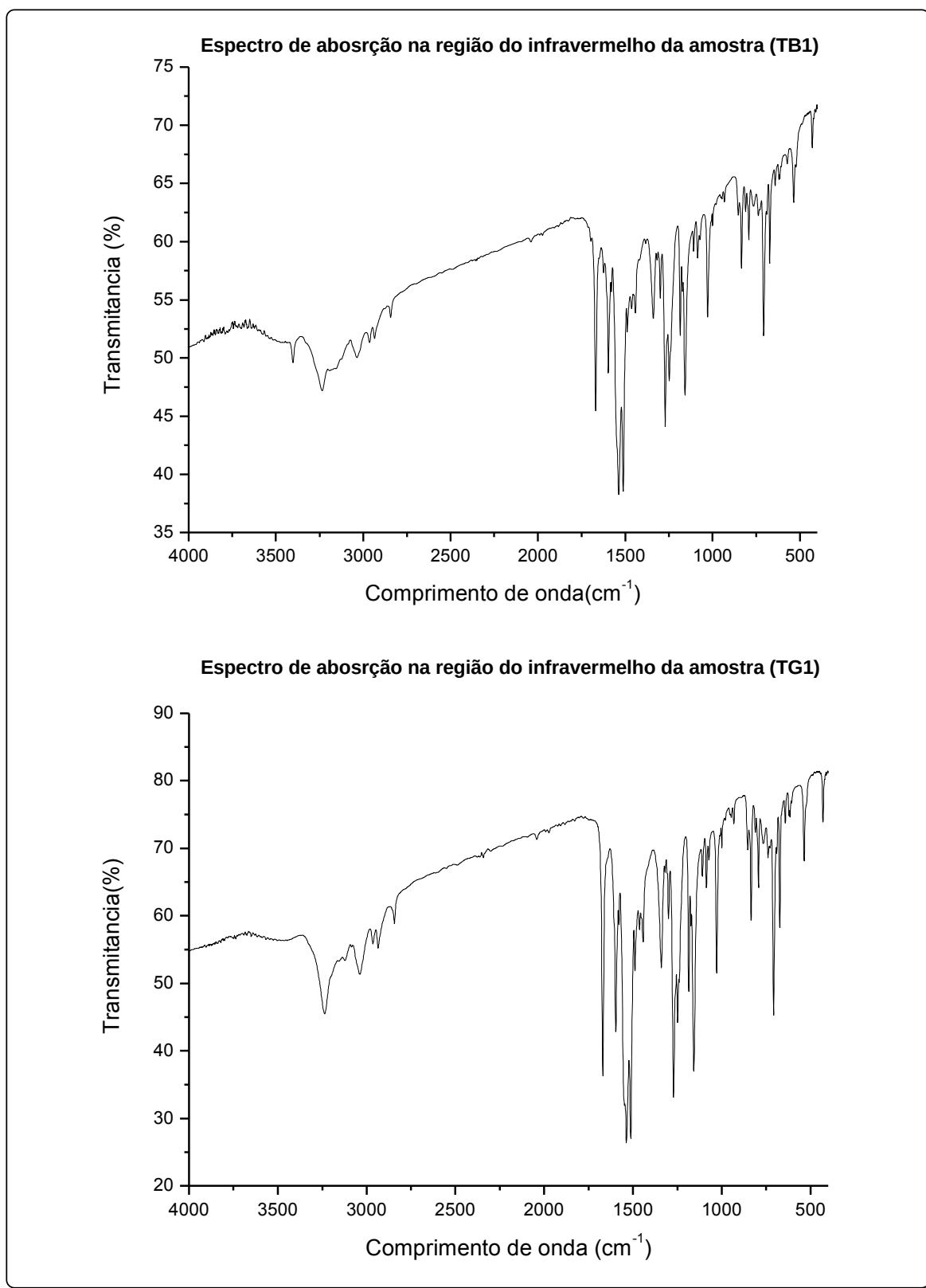
As amostras das tioidantoínas sintetizadas foram preparadas e levadas para análise espectroscópica tanto por absorção na região do infravermelho (IV, pastilha em KBr), quanto por ressonância magnética nuclear de ^1H (CDCl_3 ou DMSO-d_6).

Com relação aos grupos funcionais das tioidantoínas determinados pela técnica de absorção na região do infravermelho, as seguintes bandas de absorção são indicativas da formação de tioidantoínas (PAVIA et al., 2014):

- Estiramento na região de 3100 a 3000 cm^{-1} , características da ligação $\text{CH } sp^2$;
- Estiramento na região de 3000 a 2900 cm^{-1} , características da ligação de $\text{CH } sp^3$;
- Estiramento na região de 1730 cm^{-1} , característica da ligação C=O ;
- Bandas de estiramento na região de 1600 - 1475 cm^{-1} , característica da ligação C=C de anel aromático;
- Banda de estiramento na região de 1130 cm^{-1} característica da ligação C=S , e suas respectivas deformações angulares.

No caso das amostras TB1, TG1; TB2; Fração F4 - TB3; Fração F3 - TB3, F5 - TB3, F6 - TB3 e TB4 que inicialmente foram analisadas por IV, as respectivas bandas de absorção para os grupos: $\text{CH } sp^2$; C=C ; CN ; C=O foram notadas. Entretanto, as bandas características de grupos CH_2 e CH_3 não foram confirmadas, os espectros de absorção na região de infravermelho das amostras TB1 e TG1 evidenciados na figura 3 demonstram um comportamento semelhante das demais amostras.

Figura 3 – Espectros de absorção na região do infravermelho das amostras TB1, TG1

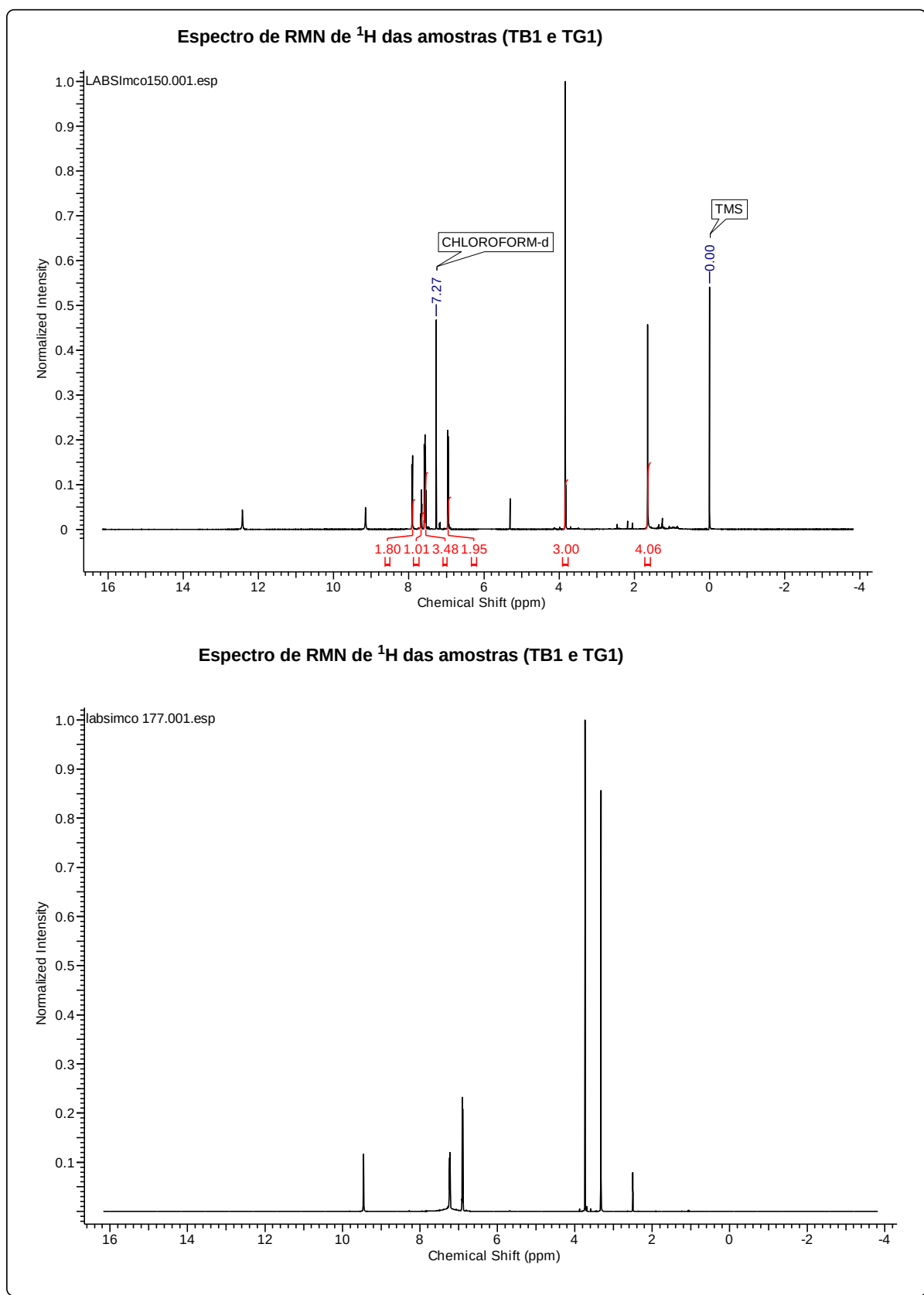


Para uma melhor elucidação estrutural da molécula obtida as amostras TB1, TG1; TB2; Fração F4 - TB3; Fração F3 - TB3, F5 - TB3, F6 - TB3 e TB4 foram elucidadas no espectrômetro de ressonância magnética nuclear de H^1 para confirmação de suas respectivas estruturas.

O espectro da molécula desejada deve apresentar os seguintes sinais correspondentes aos H presentes no anel aromático com deslocamento químico em 7,0-8,0 ppm, os H das metilas na faixa de 2,0-1,3 ppm e metilenos na faixa de deslocamento químico de 0,9 ppm, presentes na molécula e o H da metoxila com deslocamento químico na faixa de 3,3-4,0 ppm (PAVIA et al., 2014).

No caso das amostras TB1, TG1; TB2; Fração F4 - TB3; Fração F3 - TB3, F5 - TB3, F6 - TB3 e TB4 que inicialmente foram analisadas por IV, também foi possível confirmar, pelos espectros de RMN de 1H , a ausência dos átomos de hidrogênios com multiplicidade características para os grupos CH_3 e CH_2 da cadeia alquílica presente na tioidantoína, os espectros apresentados das amostras TB1 e TG1 evidenciam as características encontradas no espectros das demais amostras(Figura 4). Apenas os hidrogênios aromáticos, os hidrogênios do grupo metoxila e os hidrogênios do anel cicloexano foram notados nestes espectros, confirmando assim que ao invés de se obter os produtos tioidantoínicos desejados, houve a recuperação das tioureias de partida (Figura 4).

Figura 4 – Espectro de RMN de ^1H das amostras TB1 e TG1.



A partir das análises espectroscópicas foi possível notar que em nenhuma das metodologias empregadas foi possível obter as tioidantoínas desejadas e houve sim a recuperação da matéria prima de partidas (as tioureias).

Este fato acaba contrariando as metodologias sintéticas em que nos baseamos para o desenvolvimento destas tioidantoínas que ao invés de possuírem grupos fenilas no núcleo tioidantoínico apresentariam grupos alquílicos.

Não se pode justificar o não sucesso das reações pelas tioureias empregadas, pois as mesmas são reativas frente a diversos outros substratos e não são impedidas estericamente. O fator em questão pode estar associado aos grupos 1,2-dicetônicos empregados, pois é descrito na literatura apenas grupos 1,2-dicetônicos com grupos fenila como substituintes.

Considerações Finais

Neste trabalho tentou-se realizar uma metodologia capaz de sintetizar tioidantoínas através de uma nova metodologia que seria capaz de sintetizar os compostos alterando somente o reagente de partida para formação de uma nova tioidantoína. Pode-se observar que a maior problemática do trabalho está na purificação dos compostos formados, pois dentre as reações realizadas foram necessárias diversas tentativas de isolamento e purificação da tioidantoína.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa concedida e ao CCET/UEG pelo apoio e pela bolsa Probiop/2016.

Referências

- MIOLO, L. M. F. Síntese de Tiazolidina-2-Tio-Hidantoína e Seus Derivados e Estudo de Suas Propriedades Farmacológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Química Programa de Graduação em Química, 2013.
- BARREIRO, E. J. Estratégia de Simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de um novo agente cardioativo. Química Nova. V. 25, n.6B, p.1172-1180, 2002.
- HASHMI, I. A.; ASLAM, A.; ALI, S. K.; Ahmed, V.; Imran Ali, F. Synthesis of Hydantoins, Thiohydantoins, and Glycocyamidines Under Solvent-Free Conditions,

Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry, V. 40, n. 19, p. 2869-2874, 2010.

KASHEM, A. L.; RABIUL, M. I. Synthesis of Hydantoin and Thiohydantoin Related Compounds From Benzil and Study of Their Cytotoxicity, Journal Pharmacology, V. 1, p. 10-15, 2006.

PIRES, D. C.; STOCKLER-PINTO, D. V. B.; SCIAMARELI, J. C. R.; DINIZ, M. F.; IHA, K.; DUTRA, R. C. L. Síntese e Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho de Agente de Ligação à Base de Hidantoína, Utilizado em Propelentes Compósitos, Journal of Aerospace Technology and Management, V. 1, n. 2, p.177-184, 2009.

SOUZA, S. A. Síntese e Caracterização de Novas Imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona com Potencialidade para Atividade Biológica, Dissertação de Mestrado Universidade federal da Paraíba, 2010.