



Estudo e Aplicação de Nova Metodologia Sintética para a Síntese de Guanidinas

Graziela Pereira dos Santos¹ (IC), Maísa Borges Costa^{1*} (PQ)

¹ Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo – Universidade Estadual de Goiás (CCET/UEG)

*maisabc@gmail.com

Resumo: Com o crescimento abrangente de novos fármacos, os compostos nitrogenados que possuem grupos funcionais guanidínicos, ocupam bastante espaço devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas. Em nosso grupo de pesquisa (LaBSIMCO), a aplicação de tioureias para a síntese de guanidinas e seus derivados sintéticos, é um dos alvos que norteiam nossas pesquisas científicas. Neste contexto, a síntese de guanidinas funcionalizadas, apesar de bastante descrita na literatura, objetivou este trabalho, a partir do estudo e aplicação de nova metodologia sintética com vislumbre para o desenvolvimento de reações “mais limpas” e que direcionassem para a aplicação da química verde. Principalmente, por não empregar agentes tiofílicos (que em sua grande maioria são metais com alto grau de toxicidade), como são descritos na literatura, para a obtenção de guanidinas.

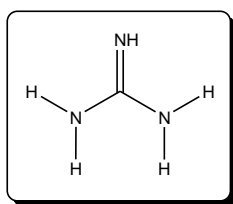
Palavras-chave: Química orgânica. Síntese. Guanidinas.

Introdução

A carência de fármacos adequados para muitas patologias, bem como a necessidade de aprimoramento de fármacos já existentes, torna necessária a busca de novas substâncias para obtenção de produtos com maior potencial terapêutico e de menor toxicidade. Uma das estratégias de síntese é a modificação da estrutura molecular de moléculas já existentes (AVER et al., 2015).

Na classe de fármacos se adentra os compostos nitrogenados os quais apresentam diversos grupos funcionais, dentre os quais podemos destacar os grupos guanidínicos que apresentam uma gama de atividades farmacológicas (LEVALLET et al., 1997). As guanidinas (Figura 1) são bases nitrogenadas, cujo esqueleto estrutural apresenta átomos de hidrogênio ligados aos de nitrogênio e podem ser substituídos por grupos doadores ou retiradores de elétrons.

Figura 1 – Representação estrutural da guanidina



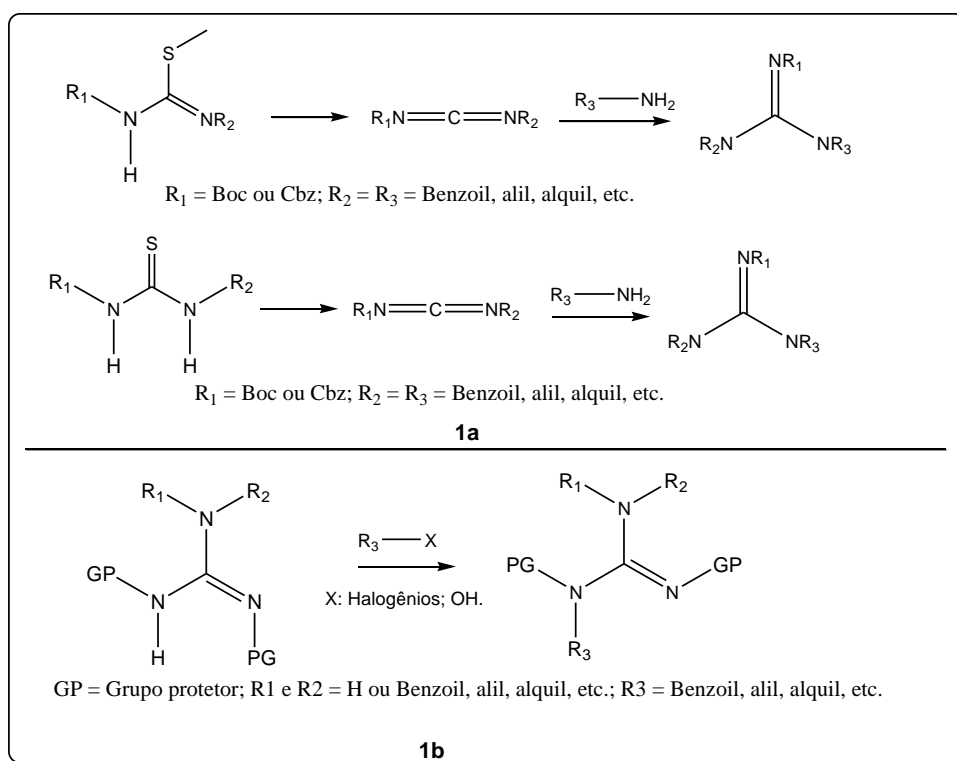
REALIZAÇÃO



Vários são os compostos que possuem o núcleo guanidínico, sendo que muitos são encontrados na natureza. Além disso, a sua atividade farmacológica ocorre devido à capacidade de ligação do íon guanidínio com espécies carregadas negativamente, como carboxilatos e fosfatos, que são grupos constituintes de membranas biológicas e organelas (SANTO, 2017).

Devido ao largo espectro de atividades biológicas e farmacológicas vários grupos de pesquisa estudaram ou ainda estudam a síntese dessa substância, sendo que a síntese de guanidinas substituídas é genericamente feita por dois caminhos: por **guanilação** ou por **guanidilação** (SANTOS, CRAVEIRO, BERLINCK, 2007). **Reações de guanilação** são assim denominadas, pois formam intermediários carbodiimidas no decorrer da reação, característica esta presente em reações com tioureias, isotioureias, cianamida e carboxamida (Esquema 1a), já as **reações de guanidilação** promovem a síntese de guanidinas, com o emprego de haletos de alquila, álcoois ou mesilatos, sem a formação do intermediário carbodiimida (Esquema 1b) (POWELL et al., 2003).

Esquema 1 – Representação da Síntese de Guanidinas via Guanilação (a) e via Guanidilação (b).



Fonte: Adaptado de POWELL et al., 2003



Na maioria das metodologias sintéticas de guanidinas, a utilização do mercúrio como agente tiofílico é preponderante. Entretanto, este metal vem sendo substituído por outros metais, tais como $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ devido a sua alta toxicidade (GOMES, 2014).

Embora as abordagens catalisadas por metal sejam principalmente seletivas e de alto rendimento, elas sofrem com a desvantagem inerente à presença de vestígios de metais nos compostos finais, que pode prejudicar ou alterar a atividade biológica (FEDOSEEV et al., 2016).

Devido a isso, o desenvolvimento de sínteses de compostos com ativos biologicamente importantes sem a presença de metais tóxicos está em ascensão (FEDOSEEV et al., 2016).

Diante destas observações, este trabalho vislumbrou o desenvolvimento de nova metodologia sintética para a obtenção de guanidinas, com a avaliação de novos agentes tiofílicos, com baixa ou total ausência de toxicidade.

Material e Métodos

A parte experimental foi executada na Universidade Estadual de Goiás – Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo.

Os reagentes P.A (Aldrich, Merck e Vetec) foram utilizados sem purificação 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). A cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) foi realizada em placa de alumínio 20 X 20 cm suportada com sílica gel 60G ($\text{UV } 254 \text{ nm}$). As fases orgânicas foram concentradas em evaporador rotatório QUIMIS.

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho digital de ponto de fusão MQAPF-301 e registrados sem correção. Os espectros vibracionais de absorção na região de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro SPECTRUM FRONTIER (PerkinElmer), no campus CCET/UEG.

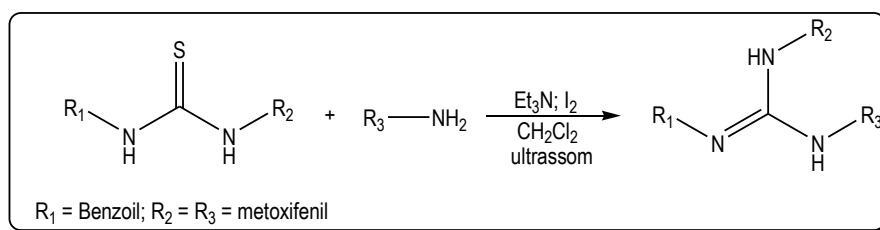
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio ^1H e Carbono ^{13}C (uni e bidimensionais) foram obtidos no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (IQ/UFG), no qual foi utilizado o espectrômetro Bruker Avance III (500 MHz para RMN ^1H , 11,7T), com sondas utilizadas (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 e de ^{13}C , com DMSO deuterado e clorofórmio deuterado, foram referenciados com tetrametilsilano (TMS) e com o resíduo de DMSO (δ 2,49 ppm) e de CDCl_3 (δ 7,25 ppm), respectivamente.

Procedimento para obtenção da Guanidina com o emprego de Iodo como agente tiofílico em banho ultrassônico (Adaptada da metodologia de Cunha e Colaboradores, 2001 – Esquema 2):

Esquema 2 – Representação da síntese de Guanidinas



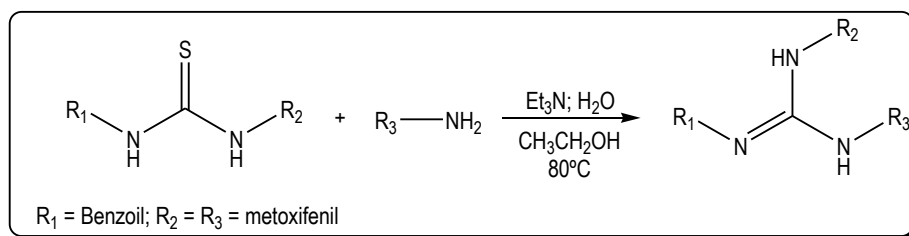
Em um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL foi colocado 1,07 g de tioureia já sintetizada em nosso laboratório. A tioureia foi solubilizada em 15 mL de diclorometano. Em seguida, 0,76 g de *p*-anisidina, 2,83 mL de trietilamina e por último 0,76 g de iodo foram adicionados, respectivamente. Posteriormente, a mistura reacional foi mantida sob agitação em banho ultrassônico por 24 horas até completa formação do produto. A reação foi acompanhada por análise em cromatografia em camada delgada (CCD) com eluente hexano/acetato 40%.

Para retirada do iodo, uma filtração em celite®, sob vácuo, foi realizada. Em sequência, o filtrado (fase líquida) foi lavado com solução aquosa de tiosulfato de sódio (3x de 15 mL) e em seguida de solução aquosa saturada de ditionito.

Ao final da reação concentrou-se a mesma em evaporador rotativo. Na tentativa de isolar o produto obtido no meio reacional, aplicou-se a cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) com o eluente hexano/acetato 40%. As machas obtidas foram raspadas e filtradas com 3x10 mL de acetato de etila. As frações obtidas foram secas e submetidas à análise espectroscópicas.



Procedimento para obtenção da Guanidina com o emprego de água como agente guanilante (Adaptada da metodologia de Cunha e Colaboradores, 2001 – Esquema 3):



Em um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL, colocou-se 1,7 g de tiourea já sintetizada em laboratório, solubilizada com 2,83 de trietilamina e 15 mL de água sob agitação vigorosa em refluxo por 10 minutos. Posteriormente, adicionou-se 0,73 de *p*-anisidina e 5 mL de etanol. Posteriormente, a mistura reacional foi mantida sob agitação em banho ultrassônico por 32 horas até completa formação do produto. A reação foi acompanhada por análise em cromatografia em camada delgada (CCD) com eluente hexano/acetato 40%.

Ao término da reação observou-se a formação de duas fases, uma sólida e uma líquida. Decantou-se a parte líquida e lavou-se o filtrado com pequenas porções de acetato. Reuniu-se a fase líquida com a água da lavagem do sólido, e nova extração com acetato de etila (3 X 15 mL) foi realizada. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução salina, secas com sulfato de sódio e concentradas em evaporador rotativo. O produto bruto obtido 36,62% de rendimento foi um sólido, que apresentou uma faixa de fusão entre 213^o-225^oC, que em sequência e foi submetido à elucidação estrutural por análise espectroscópica por IV e RMN ¹H e ¹³C.

Resultados e Discussão

Os estudos iniciais propostos neste trabalho para a síntese de guanidinas funcionalizadas apresentaram resultados satisfatórios para a aplicação desta nova metodologia voltada para ausência de metais como agentes tiofílicos.

Na proposta metodológica, no qual aplicou-se o iodo molecular como agente tiofílico o acompanhamento da reação por CCD evidenciou a presença de matéria-prima, mesmo após 24 horas de reação. Esta evidência também foi confirmada pela

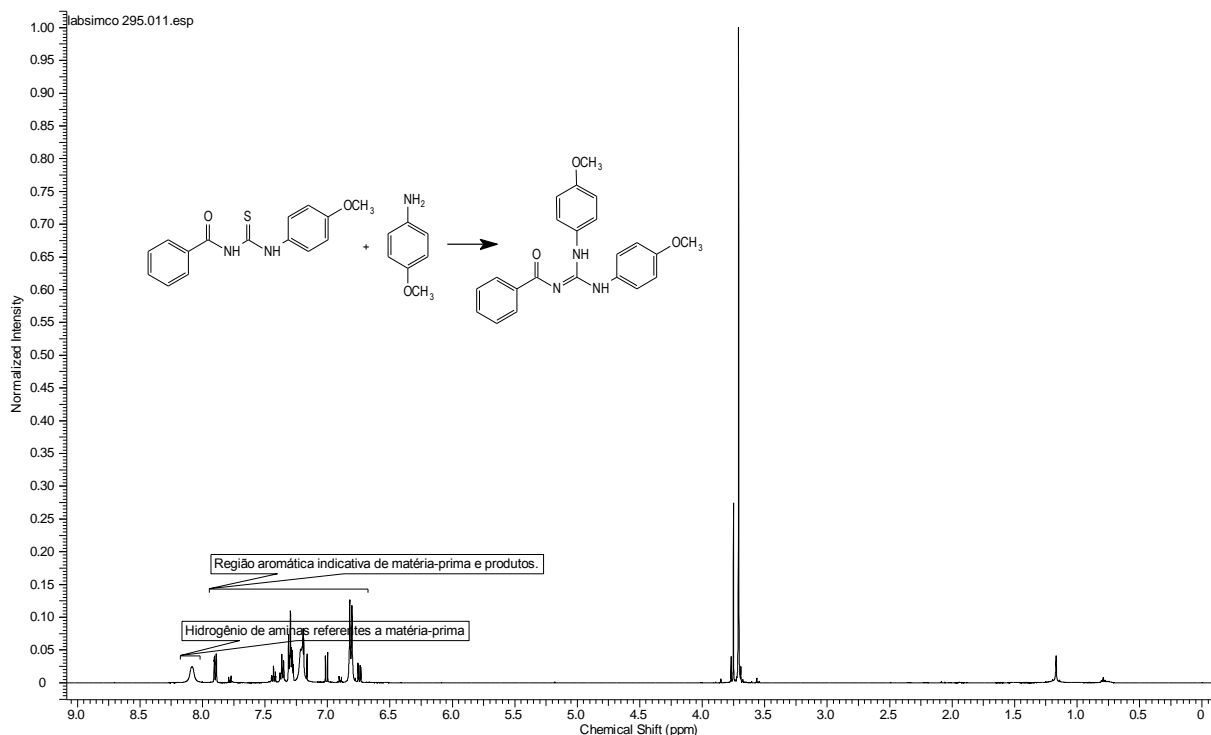
REALIZAÇÃO



análise estrutural por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (unidimensional) (RMN ^1H e de ^{13}C) do produto isolado (Figuras 2 e 3).

Nos espectros de RMN ^1H e de ^{13}C (Figuras 2 e 3) é possível notar a presença de uma região aromática complexa, o que infere a mistura de reagentes e produtos. Esta observação é notória tanto para o RMN de ^1H (δ 7.9-6.8 ppm) quanto para o RMN de ^{13}C (δ 144-104 ppm). Entretanto, o RMN de ^{13}C confirma a formação do produto guanilado com a presença do carbono quaternário em δ 165.01 ppm que é característico do carbono do núcleo guanidínico (Figura 3).

Figura 2 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para a reação de formação de guanidinas em banho ultrassônico.



REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
Graduação

PRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-Graduação

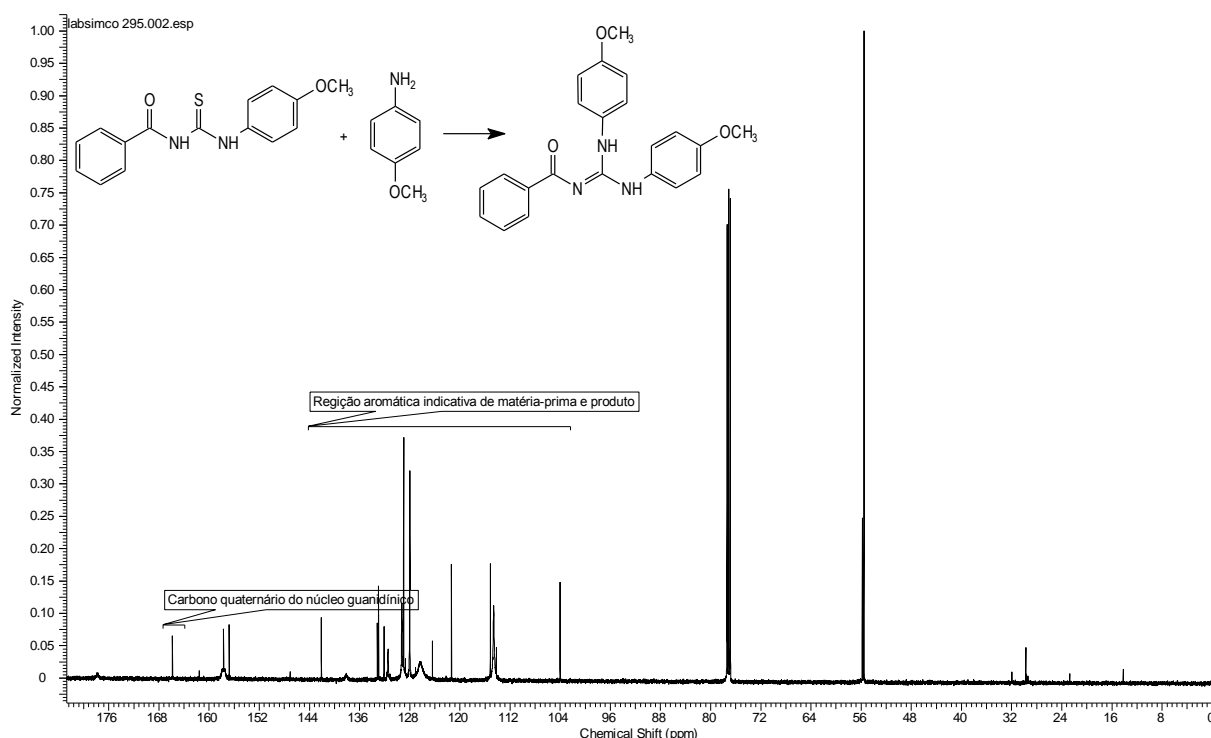
PRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos Estudantis



Universidade
Estadual de Goiás



Figura 3 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para a reação de formação de guanidinas em banho ultrassônico.



Os resultados da reação sem iodo, apenas com água em meio básico e sob refluxo, foram mais satisfatórios. A análise por CCD evidenciou a ausência de matéria-prima após 32 horas de reação. Entretanto, o rendimento, 36,62%, demonstrou-se bem menor do que o descrito na literatura (53%) (CUNHA et al., 2001).

Este baixo rendimento, talvez, possa ter sido influenciado pela ausência de agentes tiofílicos, sendo que reações de guanilação são efetivamente realizadas em temperatura ambiente e com a presença destes reagentes, o que promove em média rendimentos de 53 a 81 % para a guanilação de diversas tioureias (CUNHA et al., 2001).

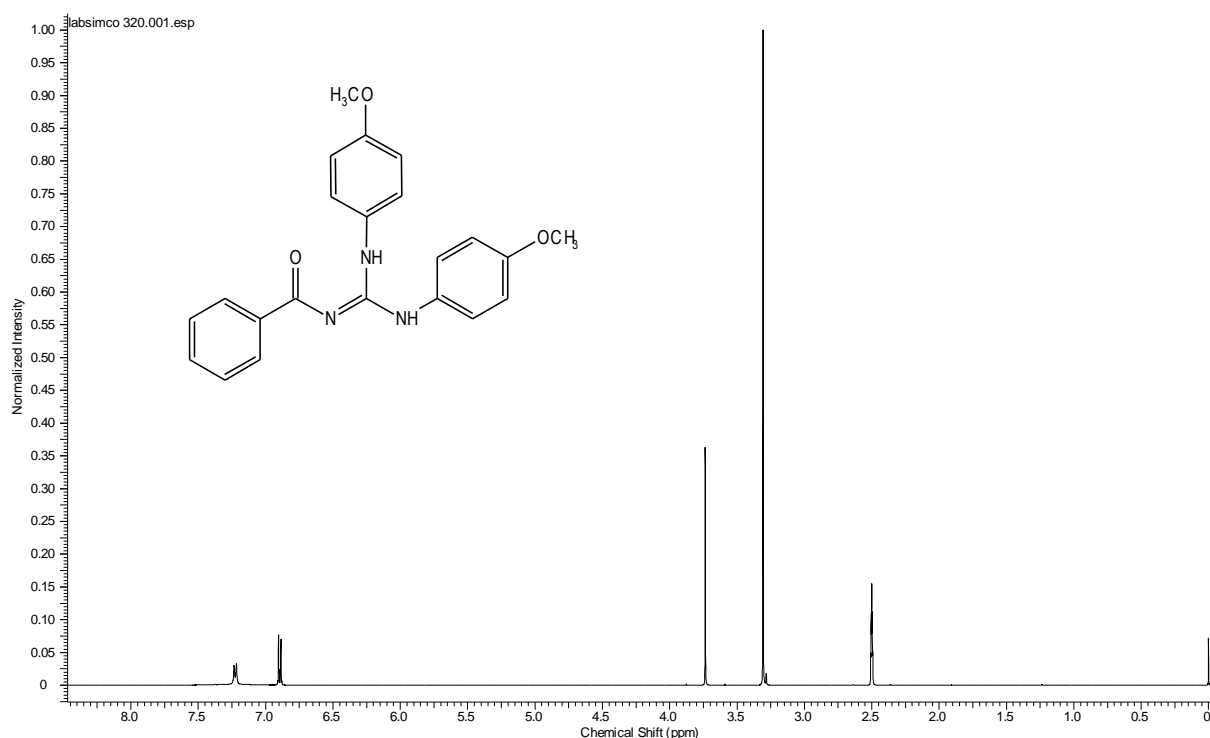
Outro destaque para este trabalho desenvolvido em nosso grupo de pesquisa é que a explicação para a reação ter fornecido o produto de guanilação, na ausência de agentes tiofílicos, é a presença da base (Et_3N) em meio aquoso. Inicialmente, pode ocorrer uma reação ácido e base entre a amina e a água, produzindo assim o a amina protonada que promoverá a saída do átomo de enxofre da tioureia com a



formação do intermediário carbodiimida (Esquema 4). Este mecanismo proposto em nosso grupo de pesquisa está sendo avaliado teoricamente, por nossa colega de mestrado Priscila Gomes e também do nosso grupo de pesquisa, em parceria com o Prof. Valter Carvalho do grupo de química teórica do CCET/UEG.

A elucidação estrutural por RMN ^1H unidimensional (Figura 4) mostra a reação aromática sem mistura de matérias de partida e produtos como observado no espectro da figura 2, bem como a ausência de picos referentes átomos de hidrogênio de aminas. São nítidos neste espectro os deslocamentos químicos em δ 2,5 e δ 3,31 ppm referentes, respectivamente ao resíduo de DMSO e HOD. O deslocamento químico em δ 3,75 ppm refere-se aos átomos de hidrogênio dos grupos OCH_3 , além dos deslocamentos químicos em 7,75 e 6,89 ppm correlacionados aos átomos de hidrogênio aromáticos.

Figura 4 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) para a reação de formação de guandinas em banho ultrassônico.



Este estudo inicial de guanilação da tioureia abriu caminhos para alguns ajustes metodológicos, bem como o aprimoramento no mecanismo proposto, bem



como a elucidação estrutural pela técnica de RMN de ^{13}C e o RMN bidimensional de ^1H e de ^{13}C .

Considerações Finais

Este trabalho foi de suma importância para a compreensão da metodologia sintética proposta para as reações de guanilação de tioureias sem agentes tiofílicos. Novos ajustes estão sendo feitos na metodologia com o intuito de melhorar o rendimento e diminuir o tempo reacional.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPQ pela bolsa de iniciação científica concedida, a Universidade Estadual de Goiás por todo o suporte fornecido, ao programa de concessão de bolsas ao pesquisador (PROBIP/2016) e ao grupo de pesquisa Labsimco.

Referências

AYER, G. M.; KREUTZ, O. C.; SUYENAGA, E. S. **Métodos de obtenção de fármacos sob a óptica da Química Medicinal**. Revista Conhecimento Online, Novo Hamburgo, a. 7, v. 2, 2015.

FEDOSEEV, P.; SHARMA, N.; KHUNT, R.; ERMOLATEV, D. S.; EYCKEN, E. V. V. **Iodine-mediated regioselective guanylation amination of propargylamines towards the synthesis of diversely substituted 2-aminoimidazoles**. RSC Adv., 2016, 6, 75202–75206, 2016.

GOMES, A. T. **Guanilação de tiouréias empregando micro-ondas na síntese de guanidinas e 5-aminotetrazóis catalisada por sais de bismuto**. 2014.186f. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal da Bahia, Bahia.

LEVALLET, C.; LERPINIÈRE, J.; KO, S. Y. **The HgCl_2 -promoted guanylation reaction: The scope and limitations**. Tetrahedron, v. 53, n. 14, p. 5291-5304, 1997.

POWELL, D. A.; RAMSDEN, P. D.; BATEY, R. A. Phase-transfer-catalyzed alkylation of guanidines by alkyl halides under biphasic conditions: a convenient protocol for the synthesis of highly functionalized guanidines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 6, p. 2300-2309, 2003.



V Congresso de Ensino,
Pesquisa e Extensão da UEG



SANTO, R. D. do E. **Síntese e caracterização de compostos guanidínicos e estudo da atividade Leishmanicida.** 2017. 181f. Tese em (Doutorado em Ciências) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2017.

SANTOS, K. de O.; CRAVEIRO, M. V.; BERLINCK, R. G. S. **Desenvolvimento de abordagem objetivando a síntese da 3-desidroxi-4-metoxi-tubastrina.** Quím. Nova vol.30, n°.8 São Paulo, 2007.

REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
Graduação

PRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-Graduação

PRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos Estudantis



Universidade
Estadual de Goiás