

SÍNTESE DE DERIVADOS GUANIDÍNICOS

Amanda Raquel de Oliveira¹ (IC)*, Briena Naira Rodrigues Vaz¹ (IC), Maísa Borges Costa¹ (PQ)

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

* amandaraquel960@gmail.com

Resumo: Os derivados guanidínicos são compostos que possuem inúmeras atividades farmacológicas, por isso vem despertando o interesse de muitos pesquisadores na área da química orgânica para síntese de diferentes moléculas, com objetivo final de criação de novos fármacos para tratamento de diversas patologias. Algumas metodologias de síntese utilizam como materiais de partida tioureias, pois esta é um excelente bloco construtor com aplicações químicas e farmacêuticas. Devido a estas considerações, o presente estudo vislumbrou a síntese de tioureias com variados substituintes, a fim de reagir-las com diferentes aminas para a obtenção de guanidinas para a avaliação biológica e utilização em reações multicomponentes.

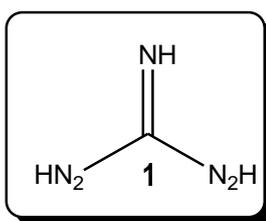
Palavras-chave: Guanidinas, Tiourea, Reação Multicomponentes.

Introdução

Com o aumento do número de patologias a necessidade de novos fármacos vem aumentando, pois o objetivo é possuir disponíveis no mercado uma maior quantidade de medicamentos eficazes, seletivos e seguros, que consigam tratar o maior número de doenças possíveis. Por isso o interesse da química orgânica em sintetizar compostos que apresentam atividade terapêutica e poderão ser utilizados como princípios ativos para a obtenção de novos fármacos vêm crescendo cada vez mais (DIAS, 2001).

As guanidinas (Figura 1) são compostos altamente alcalinos, solúveis em água e que apresenta inúmeras atividades farmacológicas, como anti-helmíntico, anti-histaminíco, anti-diabético, antibacteriano, entre outras. Podem ser obtidas por diferentes fontes naturais tais como algas, esponjas e microrganismo, porém também podem ser sintetizadas.

Figura 1- Representação Estrutural de uma guanidina



Um dos principais benefícios de sintetizar as guanidinas é que pode-se obter compostos cada vez mais puros, em maior número e com uma maior diversidade estrutural (CUNHA, 2001).

Os métodos mais tradicionais para obtenção das guanidinas utilizam tioureias como material de partida, uma amina e um agente de guanilação (CUNHA et al., 2001). Os agentes de guanilação são utilizados como promotores da guanilação das tioureias, os principais são os sais de óxidos de metais pesados, tais como HgCl_2 e $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, porém possuem a desvantagem de produzir resíduos tóxicos (BRITO, 2015).

Além dos inúmeros papéis farmacológicos das guanidinas, elas também podem ser utilizadas como solventes, catalisadores e reagentes em reações multicomponentes, que são reações onde três ou mais reagentes são adicionados juntos ou quase juntos, chamados de *one pot*, formando produtos com características estruturais de cada um dos reagentes, obtendo assim moléculas complexas que dificilmente seriam obtidas em outros tipos de reações (RAHIMIFARD; ZIARANI; LASHKARIANI, 2014).

Material e Métodos

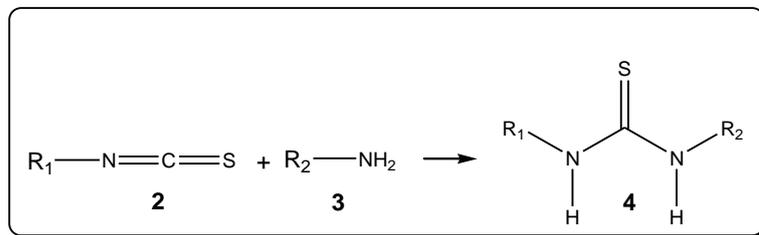
A parte experimental foi realizada no Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo.

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).

Procedimento geral para a síntese de Tioureias (Adaptada da metodologia de Cunha e colaboradores, 2001 – Esquema 1):

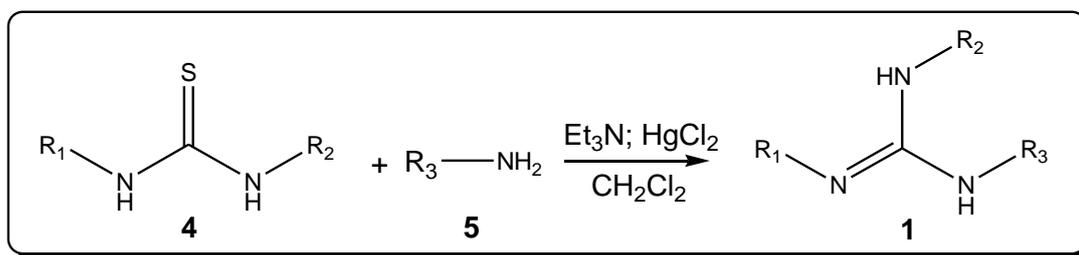
Esquema 1 – Representação da Síntese de Tioureias



Em um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL adicionou-se a amina, que foi solubilizada em 15 mL de diclorometano, sob agitação vigorosa e banho de gelo por 5 minutos. Sequencialmente, o isotiocianato e em seguida manteve a agitação durante 24 horas em temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas pela análise em cromatografia em camada delgada (CCD) com eluição em hexano/acetato de etila 20%. Ao término da reação, a mesma foi retirada do sistema de agitação e concentrada em evaporador rotativo, a uma temperatura de aproximadamente 30°C. Os produtos brutos foram purificados por recristalização em: acetato de etila/éter de petróleo. Verificou-se o ponto de fusão do produto obtido e em seguida foi caracterizado por análise espectroscópica (IV, RMN ¹H).

Procedimento para a Obtenção das Guanidinas (Adaptada da metodologia de Cunha e colaboradores, 2001 – Esquema 2):

Esquema 2 – Representação da Síntese de Guanidinas

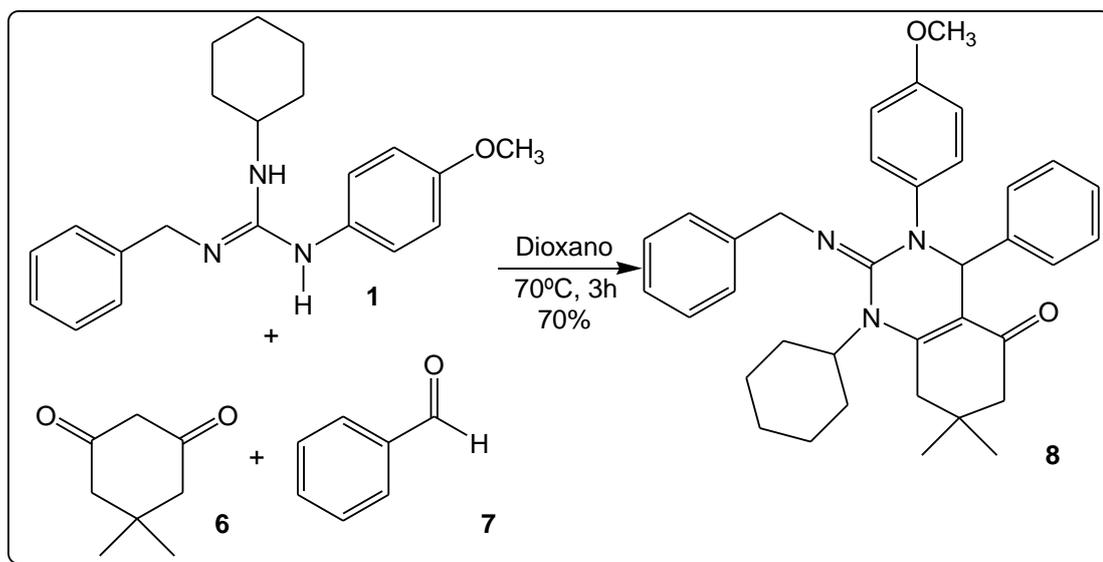


Em um balão volumétrico de fundo redondo foi adicionado uma das tioureias obtidas nas reações anteriores, em seguida foi adicionado 5 mL do solvente (diclorometano). Em seguida foi adicionado a amina, trietilamina e também o catalisador (HgCl₂), posteriormente o balão foi colocado sob agitação à temperatura ambiente até haver a formação do produto. Verificou-se o andamento da reação através da cromatografia em camada delgada (CCD) com eluente hexano/acetato de etila 20%.

Ao final da reação seguiu-se para a etapa de extração, filtrou-se a solução a vácuo, em celite para retirar o catalisador, em seguida concentrou-se a reação no evaporador rotativo e submetida à extração descontínua. Montou-se um sistema com funil de separação, adicionou-se o restante da reação já concentrada no evaporador rotativo e seguiu-se com a extração 2 X 15 mL de água destilada e por ultimo 2 X 15 mL de uma solução salina saturada, e secou-se com a adição de sulfato de sódio anidro. O produto bruto foi concentrado, para a total retirada do solvente, e submetido á uma recristalização. Após a purificação obteve-se um sólido cristalino, que foi caracterizado por análise espectroscopia, verificou-se o ponto de fusão e calculou-se seu rendimento.

Procedimento para a Obtenção do Composto Tricomponente (Adaptada da metodologia de Rahimifard e colaboradores, 2014– Esquema 3):

Esquema 3 – Representação da Síntese de Reação Multicomponente



Em um balão volumétrico de fundo redondo com capacidade de 25 mL foi adicionado 4 mL do solvente (Dioxano), em seguida foi adicionado um das guanidinas obtidas nas reações anteriores, a dimedona e por último o benzaldeído. Para a síntese do composto tricomponente **8**, o balão foi levado para agitação sob refluxo e aquecimento(70°C). A reação foi acompanhada através da Cromatografia em Camada Delgada (CCD) com eluente hexano/acetato de etila 40% até haver a verificação que a reação já havia ocorrido. Em seguida seguiu-se para etapa de extração com água destilada. A fase orgânica das extrações foi levada para o evaporador rotativo e em seguida realizou-se a secagem a vácuo. Após a

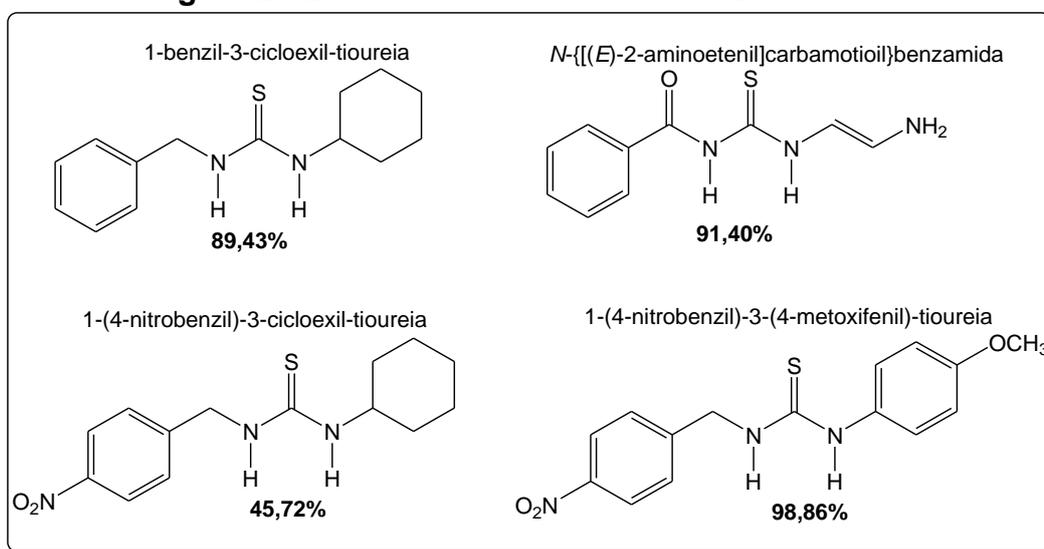
purificação obteve-se um sólido cristalino, que foi caracterizado por análise espectroscopia, verificou-se o ponto de fusão e calculou-se seu rendimento.

Resultados e Discussão

Síntese das tioureias

Para síntese das tioureias utilizou-se uma adaptação da metodologia proposta por Cunha (2001), sendo um método que vem demonstrado ser simples e rápido tanto na questão de manipulação quanto em relação à purificação. Neste trabalho foi obtidas 4 tioureias com rendimentos variando entre 45% a 92% (Figura 2).

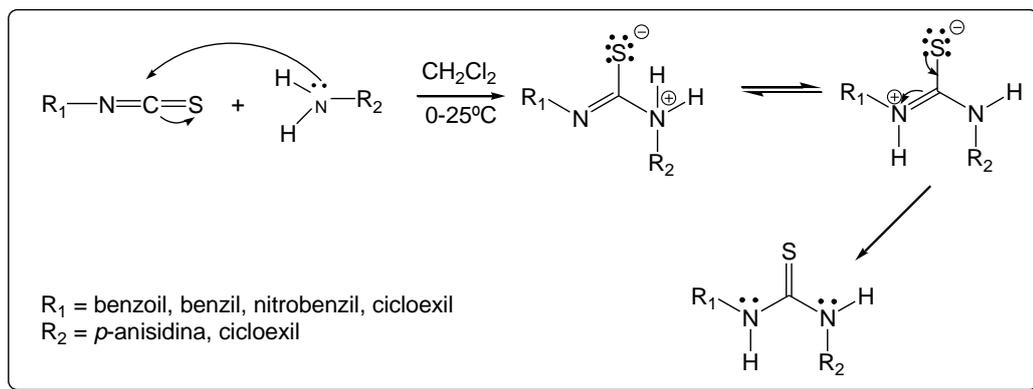
Figura 2 - Estruturas das tioureias sintetizadas



O solvente mais utilizado nas metodologias para síntese das tioureias é o benzeno, porém trata-se de um solvente tóxico e cancerígeno (CUNHA et AL,2001). Por isso neste trabalho optou-se por buscar diferentes solvestes, os utilizados foram o diclorometano e cicloexano, por apresentarem menor ponto de ebulição e serem menos tóxicos quando comparado com o benzeno. O menor ponto de ebulição facilita a retirada do solvente do meio reacional.

Pelo mecanismo reacional verifica-se a formação do intermediário imínico a partir do ataque nucleofílico do grupo amina ao átomo de carbono eletrofílico do isotiocianato favorecendo a formação da tioureia após etapas de prototropismo (Esquema 4).

Esquema 4 - Mecanismo da para a síntese de tioureias.



Com o objetivo de observar a influência de cada substituinte presente no isotiocianato e aminas de partida, pode-se observar que a reação entre isotiocianatos de benzila, benzoíla e nitrofenila, com aminas aromáticas e alifáticas foram desenvolvidas com sucesso. Evidenciando que o efeito eletrônico destes substituintes não interfere no desenvolvimento destes compostos. Porém, o efeito estérico destes substituintes pode ser o responsável pelos menores rendimentos observados na tioureia 3.

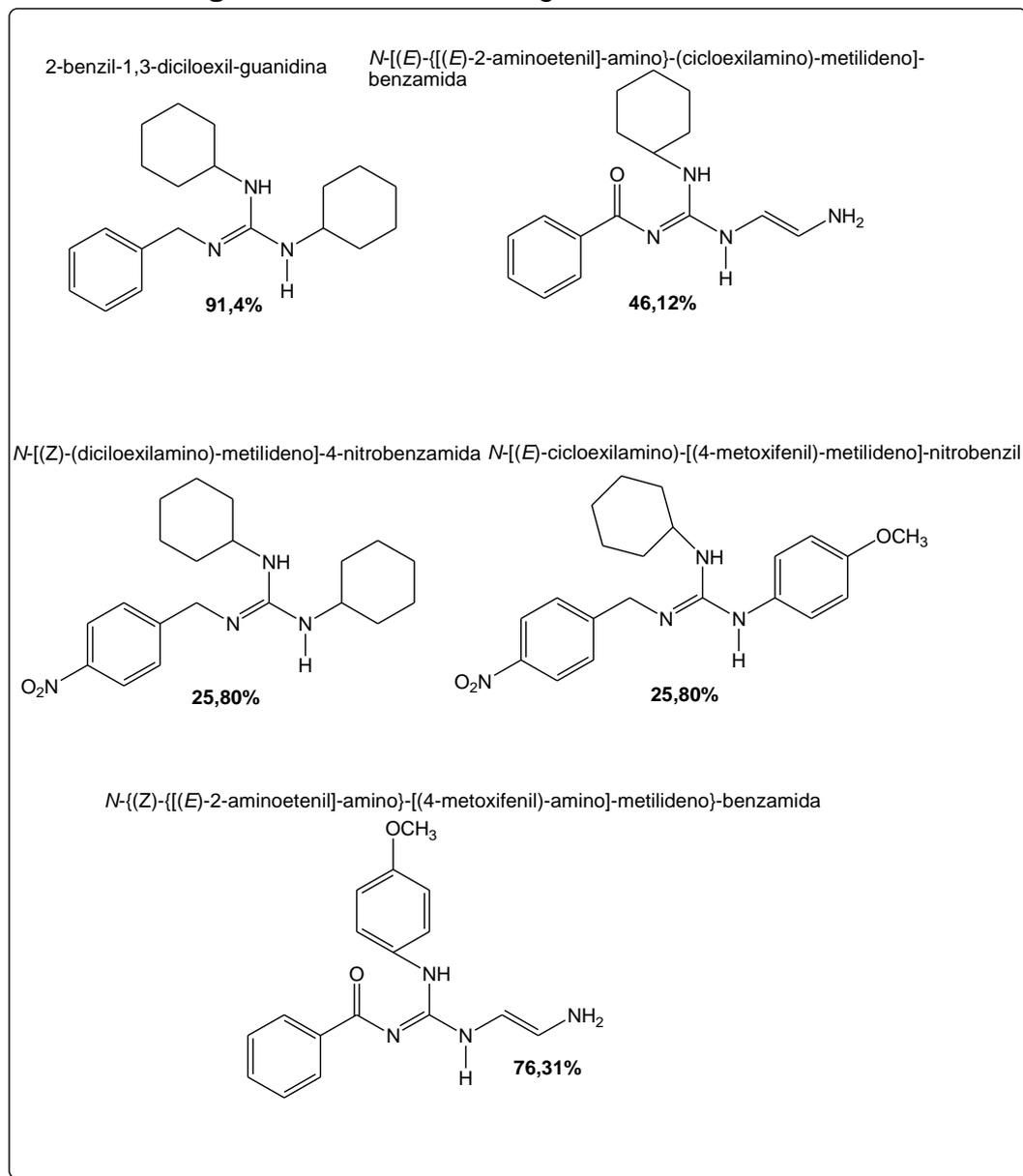
Nos espectros de absorção obtidos na região do infravermelho foi possível observar a presença das principais bandas que caracterizam que os produtos sintetizados se tratavam realmente das tioureias desejadas, onde na faixa de 1400-1100 cm^{-1} verificou-se um estiramento característico de C=S (PRETSCH et al., 2009). Bandas intensas com estiramento entre 3500-3300 cm^{-1} , características de NH e NH₂. Na faixa entre 1550-1500 cm^{-1} ν_{CN} , além de bandas com estiramento em 3050 cm^{-1} referentes à CH sp^2 , estas por sua vez relacionadas a grupos aromáticos (C=C ν 1600-1540 cm^{-1} – conjunto de bandas de absorção de forte intensidade) e olefínicos (C=C ν 1610 cm^{-1} – uma única banda intensa) presentes em cada amina utilizada nas reações. As bandas de absorção C=O em ν 1665 cm^{-1} (grupo amida - isotiocianato de benzoíla), entre outras foram evidenciadas nos espectros de absorção de infravermelho, de suma importância para elucidar todas as estruturas das nove tioureias obtidas.

Síntese das Guanidinas

Para obtenção das guanidinas utilizou-se a metodologia proposta por Cunha e colaboradores (2001) e Rozas e Donovan (2011). Onde foram sintetizadas até o

presente momento 5 guanidinas (Figura 3), com rendimentos variando de 25,80% a 91,40%.

Figura 3 - Estruturas das guanidinas sintetizadas



Algumas adaptações foram realizadas na metodologia original, como o solvente, onde o utilizado é o DMF, porém deste trabalho optou-se por uma mudança devido à dificuldade de retirá-lo na etapa de purificação. O solvente utilizado foi o diclorometano devido a sua característica de solubilização da maioria dos reagentes e ao seu baixo ponto de ebulição.

Os estudos já desenvolvidos demonstraram que a natureza eletrônica destas tioureias não interfere no mecanismo e nem no rendimento reacional destas reações

de guanilação (CUNHA et al., 2001). Esta condição direciona assim para a baixa nucleofilicidade da amina empregada, neste caso o impedimento estérico presente nas tioureias pode dificultar a formação do intermediário carbodiimida e do produto desejado.

A elucidação dos produtos obtidos foi realizada pela análise de absorção na região do infravermelho.

Nos espectros de absorção da região do infravermelho a principal banda para a observação da formação das guanidinas está na ausência do estiramento C=S, na faixa de $1400-1100\text{ cm}^{-1}$. Além da confirmação dos grupos funcionais provenientes dos isotiocianatos e das aminas, bandas de absorção com estiramentos característicos do grupo guanidínico ($3480-3400\text{ cm}^{-1}$ (NH ou NH_2); o grupo funcional, o grupamento amida devido a presença da ν NH (3441 cm^{-1}), característica de aminas secundárias; da banda ν C=O (1598 cm^{-1}); ν NH (1559 cm^{-1}) e δ CN (1360 cm^{-1}). O comprimento de onda para carbonilas deste grupo fica em torno de $1680-1630\text{ cm}^{-1}$, mas neste caso devido à proximidade de dois grupos fortemente doadores de elétrons o seu comprimento de onda foi alterado. Além da presença de uma δ CO (1304 e 1247 cm^{-1}), característico de um éter ligado a um anel aromático.

Síntese dos compostos tricomponentes

Para a síntese dos compostos tricomponentes foram realizadas duas reações, na primeira utilizaram-se como guanidina 1. Inicialmente, a reação foi desenvolvida sob aquecimento e refluxo, porém o rendimento foi em torno de 2%. Na tentativa de melhorar o rendimento reacional, optou-se por realizar em banho de ultrassom durante alguns minutos, com o objetivo de promover uma maior agitação das partículas dos reagentes e a reação ocorrer mais facilmente, porém não ocorreu conforme o planejado, os rendimentos continuaram sendo muito baixo. Novas adaptações estão sendo estudadas para aplicação nas próximas reações, com o objetivo de obter compostos tricomponentes com maiores rendimentos.

Considerações Finais

O trabalho proposto foi realizado com sucesso visto que as tioureias e guanidinas já foram sintetizadas e elucidadas, obtendo rendimentos satisfatórios.

Seguem em andamento as reações multicomponentes e posteriormente a avaliação da atividade antimicrobiana tanto das guanidinas e dos compostos obtidos através das reações multicomponentes.

Agradecimentos

A UEG pelo apoio concedido.

Referências

BRITO, Tiago de Oliveira; PEREIRA, André Juck Faustino; FÁTIMA, Ângelo de. **Síntese de benzoilguanidinas promovida por *tert*-butil hidroperóxido**, 38^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, Maio. 2015 Disponível em <<http://www.sbq.org.br/38ra/cdrom/resumos/T1782-1.pdf>> Acesso em 12/07/2016.

CUNHA, S. D.; COSTA, M. B.; NAPOLITANO, H. B.; LARIUCCI, C.; VENCATO, I., **Tetrahedron**, V. 57, p. 1671-1675, 2001. DIAS, A.; CORRÊA, A. G.; **Química Nova**, V.24, p. 236-242, 2001.

DIAS, A.; CORRÊA, A.G; **Quimica nova**, v.24, p.236-242, 2001.

DONOVAN, D. H., ROZAS, I.; A concise synthesis of asymmetrical N, N'-disubstituted guanidines. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 32, p. 4117-4119, 2011.

RAHIMIFARD, M., ZIARANI, G., LASHKARIANI, B.; **Application of guanidine and its salts in multicomponent reactions**, Turkish Journal of Chemistry, 2014.