

Síntese de Tioureias Substituídas para Aplicação no Preparo de Tioidantoínas

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

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

**briena.naira@gmail.com*

Resumo: Compostos nitrogenados são estruturalmente bioativos e por isso despertam grande interesse na química orgânica e medicinal. Além da grande diversidade molecular possuem amplo espectro de atividades biológicas, como, antimicrobiana, anticonvulsivante, antimitótica, antifúngica, entre outras. Dentre estes compostos, destacam-se as tioureias, guanidinas, hidantoínas e tioidantoínas, no qual a variação na estrutura molecular e a utilização de diferentes reagentes e metodologias possibilitam melhores rendimentos, empregando-se condições amenas e menos etapas reacionais. Tendo em vista a vasta importância dessas substâncias e o emprego na clínica, o presente trabalho vislumbrou o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a síntese de tioidantoínas substituídas, a partir da reação entre tioureias e compostos 1,2-dicetônicos.

Palavras-chave: Química Orgânica. Nitrogenados. Síntese. Guanidinas. Tioureias. Tioidantoínas.

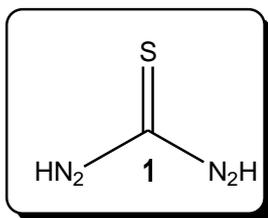
Introdução

A síntese orgânica fundamenta-se na produção de novas moléculas ou no melhoramento das existentes buscando a exploração das suas atividades biológicas (DIAS, 2001). Desse modo, diversas metodologias são desenvolvidas a fim de obter compostos com maior rendimento, maior grau de pureza e menor custo.

As chamadas moléculas bioativas (GUIDO, 2010), oriundas de produtos naturais ou sintéticos, são promissoras por possuírem uma diversidade estrutural, com amplo espectro de atividades biológicas (DIAS, 2001), dentre as quais destacam as atividades antimicrobiana, antifúngica, anticâncer, dentre outras (SILVA, 2013).

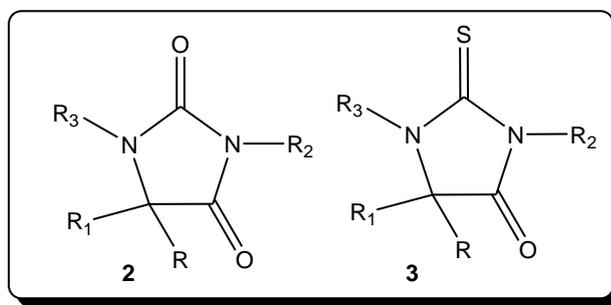
Dos vários compostos orgânicos que atuam como intermediários sintéticos e apresentam potencial biológico destacam-se as tioureias (**1**) (WONG, 2010). Tioureias são importantes “blocos construtores” devido às suas aplicações químicas e farmacêuticas. Químicas, por serem empregadas em metodologias sintéticas como precursoras em reações de guanilação, síntese de tioidantoínas, por exemplo, e farmacêuticas por apresentarem atividades antitumoral e antifúngica (RAMADA et al., 1998; CUNHA et al., 2001; MANJULA et al., 2009).

Figura 1- Representação Estrutural de uma tioureia



Hidantoínas **2** e tioidantoínas **3** (Figura 2) são outros exemplos de compostos biológicos com potencial biológico. Estes compostos são constituídos de uma estrutura *N*-heterocíclica, com alto potencial biológico, destacando-se a atividade anticonvulsivante, antiviral, antimicrobiana (OLIVEIRA et al., 2008).

Figura 2- Estruturas de uma hidantoína e tioidantoína



A metodologia mais clássica para síntese das hidantoínas emprega ureias em reações com 1,2 – dicetonas como material precursor, especificamente o benzil em meio alcalino.

As tioidantoínas derivam da substituição dos átomos de oxigênio carbonílicos da hidantoína por átomos de enxofre, e estas são mais facilmente sintetizadas e isoladas além de serem mais reativas do que os compostos derivados de oxigênio (OLIVEIRA, 2008). A via sintética mais comum para síntese de tioidantoínas é a condensação de compostos com tioureias, porém ainda pode-se observar a pouca variação de grupos funcionais doadores e retiradores de elétrons.

Uma característica de um dos métodos para síntese desses compostos é o não emprego de solventes, o que vem despertando o interesse dos cientistas por apresentar vantagens em relação a métodos convencionais de aquecimento, como a facilidade de purificação, minimização da quantidade de solventes utilizados, a redução do tempo de reação e a apresentação de bons rendimentos (HASHMI et al.; 2010).

Em suma, este trabalho visa a síntese de compostos nitrogenados a usando menos etapas reacionais e condições amenas de acordo com a situação atual dos laboratórios de química da CCET/UEG, gerando menos resíduos orgânicos.

Material e Métodos

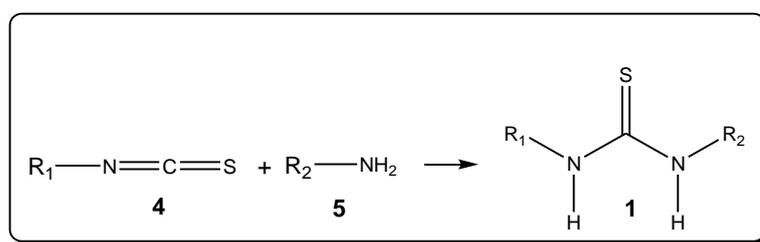
A parte experimental foi realizada no Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo.

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

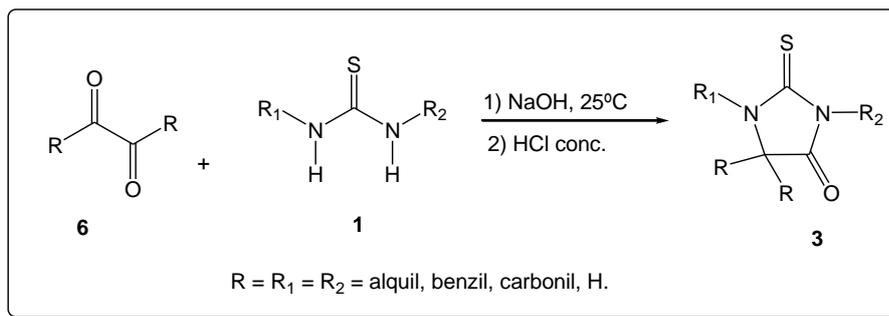


Em um balão volumétrico de fundo redondo com capacidade para 50 mL foi adicionado 20mL de diclorometano. Em seguida, adicionou-se a amina e deixou-se sob agitação em banho de gelo por 5 minutos. Após este período foi adicionado o isotiocianato e a mistura reacional permaneceu sob agitação em temperatura ambiente até a reação se completar. A reação foi acompanhada pela análise em cromatografia em camada delgada (CCD) com eluição em hexano/acetato de etila

20%. Após o término da reação, o composto foi seco em evaporador rotativo e purificado por recristalização. Foi obtido um sólido cristalino que foi caracterizado por análise espectroscópica (IV, RMN¹H).

Procedimento geral para a síntese de Tioidantoínas (Adaptada da metodologia de Hashmi e colaboradores, 2009 – Esquema 2):

Esquema 2 – Representação da Síntese de Tioidantoínas



Em um balão volumétrico de fundo redondo com capacidade para 25 mL, foi adicionado a 2,3 hexadiona. Em seguida, adicionou-se a tiourea, o hidróxido de sódio (NaOH) e por fim o solvente diclorometano (CH₂Cl₂). A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente até a reação se completar. A reação foi acompanhada pela análise em cromatografia em camada delgada (CCD) com eluição em hexano/acetato de etila 20%. Após o término da reação, para o isolamento da reação, adicionou-se 10 mL de água destilada na reação, agitou-se, em seguida transferiu-se para um funil de separação e adicionou-se mais 40 mL de água destilada. Verificou-se o pH, confirmando o pH básico, logo adicionou-se 10 mL de ácido clorídrico (HCl) a 10%, no qual ocorreu a neutralização do pH que foi confirmada pela aferição do pH. 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). O composto foi seco em evaporador rotativo e purificado por recristalização. Foi obtido um sólido cristalino que foi caracterizado por análise espectroscópica.

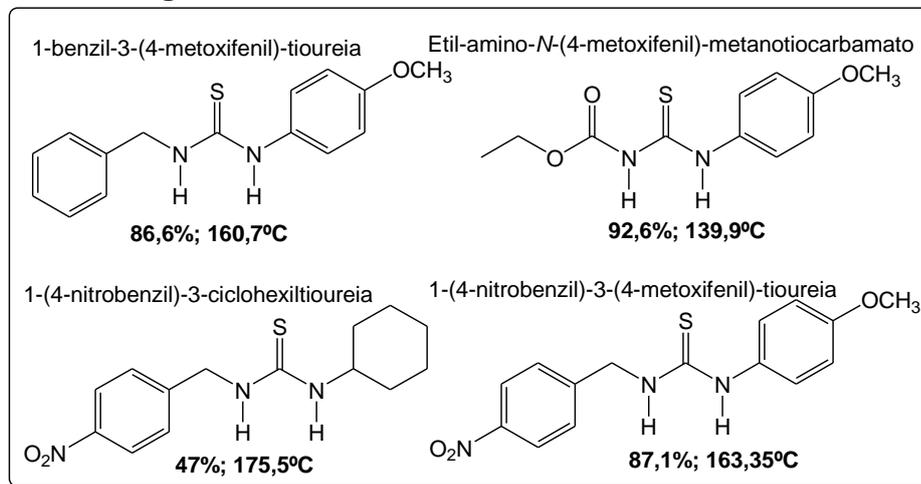
Resultados e Discussão

Síntese das Tioureias

A síntese de tioureias demonstra ser uma reação simples e versátil em relação a manipulação e purificação. Contudo, dentre as metodologias comuns empregadas utiliza-se o benzeno que é extremamente tóxico e cancerígeno, logo este trabalho propôs a utilização de solventes como o diclorometano e cicloexano,

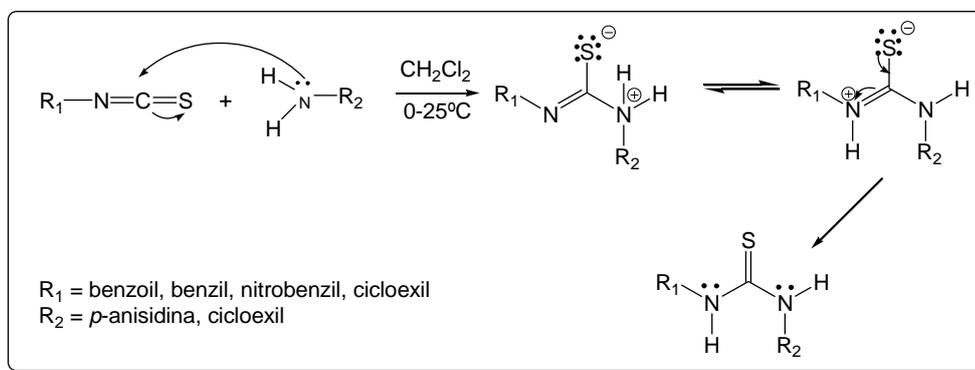
que além de menos danosos, apresentam menor ponto de ebulição, facilitando a sua retirada. Neste estudo, foram sintetizadas quatro tioureias com rendimentos que variaram de 46% a 87% (Figura 3).

Figura - 3 Estruturas das Tioureias Sintetizadas



O mecanismo (Esquema 2) abaixo evidencia a reação entre o isotiocianato e a amina, com a formação de um intermediário imínico pelo ataque nucleofílico do grupo amina ao átomo de carbono eletrofílico do isotiocianato favorecendo a formação da tioureia após etapas de prototropismo.

Esquema 2- Mecanismo para a síntese de Tioureias



Observa-se que a reação entre isotiocianatos (cicloexila, benzila e *p*-nitrobenzil, com aminas aromáticas e alifáticas) foram desenvolvidas com êxito e demonstrando que o efeito eletrônico destes substituintes não interfere no desenvolvimento destes compostos. Contudo, o efeito estérico destes substituintes pode ser o responsável pelos menores rendimentos observados na tioureia 1-(4-nitrobenzil)-3-cicloexiltioureia.

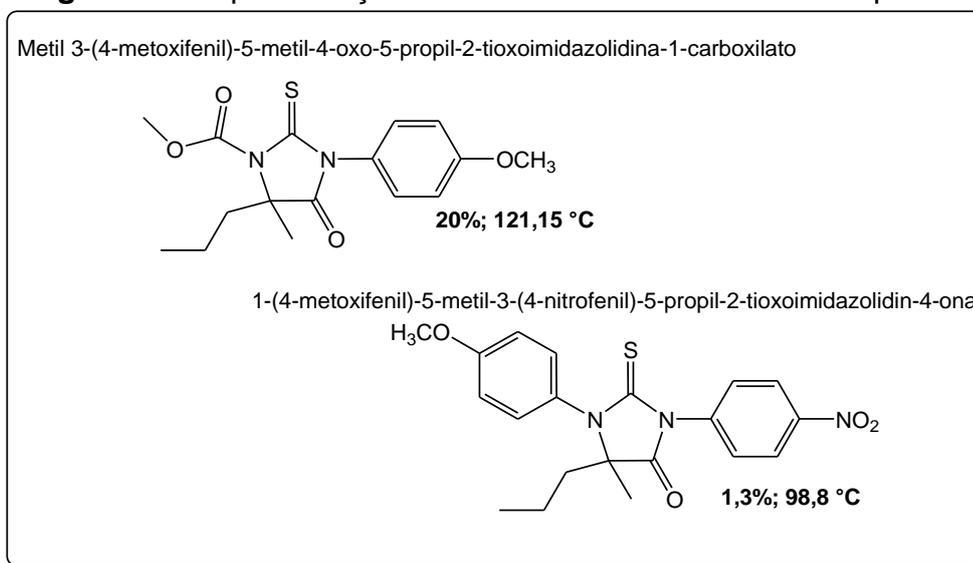
A principal banda de confirmação da formação de tioureias no espectro de absorção na região do infravermelho está relacionada com o estiramento na faixa de $1400-1100\text{ cm}^{-1}$ característico de C=S (PRETSCH et al., 2009). Bandas intensas

com estiramento entre $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$, características de NH e NH_2 . Na faixa entre $1550\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ νCN , além de bandas com estiramento em 3050 cm^{-1} referentes à CH sp^2 , estas por sua vez relacionadas a grupos aromáticos ($\text{C}=\text{C}$ $\nu 1600\text{-}1540\text{ cm}^{-1}$ – conjunto de bandas de absorção de forte intensidade) presentes em cada amina utilizada nas reações. As bandas de absorção $\text{C}=\text{O}$ em $\nu 1665\text{ cm}^{-1}$ (grupo amida - isotiocianato de benzoíla) e em $\nu 1735\text{ cm}^{-1}$ (ao grupo éster) entre outras foram evidenciadas nos espectros de absorção de infravermelho, de suma importância para elucidar todas as estruturas das nove tioureias obtidas.

Síntese de Tioidantoínas

Até o presente momento foram testadas duas reações para a obtenção das tioidantoínas com rendimentos que variaram de 1% a 20% (Figura 4), no qual o baixo rendimento pode ser explicado pela ausência ou utilização mínima de solvente empregada pela metodologia, bem como devido ao impedimento estérico presente nas tioureias empregadas. As análises espectroscópicas ainda estão em andamento no IQ/UFG.

Figura 4 – Representação Estrutural das Tioidantoínas Propostas



Considerações Finais

Compostos nitrogenados possuem uma ampla atividade biológica, o que desperta grande interesse científico. A síntese de tioureias e guanidinas a partir das metodologias empregadas foi satisfatória nas reações propostas, obtendo-se bons rendimentos. Já as tioidantoínas obtidas estão sob estudo metodológico e posteriormente, novas sínteses serão realizadas para a obtenção de tioidantoínas. Sendo assim, os compostos já produzidos passarão por testes biológicos e de

toxicidade, podendo ser uma sugestão de boas moléculas com atividade farmacológica.

Agradecimentos

CCET/UEG pela bolsa concedida.

Referências

- 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.
- GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: Aplicações em doenças infecciosas**. Revista Estudos Avançados, v. 70, n. 24, p. 81-83. 2010.
- HASHMI, I. A.; ASLAM, A.; ALI, S. K.; AHMED, V.; ALI, F. I. **Synthesis of hydantoins, thiohydantoins, and glycoyamidines under solvent-free conditions**. Synthetic Communications, 2009.
- MANJULA, S.N.; NOOLVI, N. M.; PARIHAR, K. V.; REDDY, S.A. M.; RAMANI, V.; GADAD, A. K.; SINGH, G.; KUTTY, N. G.; RAO, C. M. **Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents**. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 44, p. 2923–2929. 2009
- OLIVEIRA, Silvânia Maria de; SILVA, João Bosco Paraíso da. **Estrutura, Reatividade e Propriedades Biológicas de Hidantoínas**. Química Nova, V.31, P. 614-622, 2008.
- RAMADAS, K.; SURESH, G.; JANARTHANAN, N.; MASILAMANI, S., **Pesticide Science**, v. 52, p. 145-151, 1998.
- SILVA, L. C. A.; **Desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios 5-benzilideno-3-metil-sufonil-benzil-2-tioxo-imidazolin-4-ona**; Universidade Federal de Pernambuco; Programa de pós-graduação em inovação terapêutica; Recife, 2011.
- WONG, F. F.; CHEN, C. Y.; LIN, H. C.; HUANG, Y. Y.; CHEN, K. L.; HUANG, J. J.; YEH, M. Y., **Tetrahedron**, V. 66, p. 1892-1897, 2010.