

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE NOVOS DERIVADOS INDÓLICOS- TIOSSEMICARBAZONAS.

Rodolfo Lucas Moreira dos Santos¹; Maria do Carmo Alves de Lima²

¹Estudante do Curso de química Industrial- CTG – UFPE; E-mail: rl_br@hotmail.com ²Docente/pesquisador do Depto de Antibióticos– CCB – UFPE. E-mail: tnenalima.mariadocarmo@gmail.com

Sumário: De acordo com a IUPAC, as tiossemicarbazonas são moléculas que apresentam a estrutura básica $C=N-NH-CS-NHR$. Os compostos com esta estrutura apresentam propriedades vantajosas, como: baixo peso molecular, bons doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, além de obtenção através de rotas fáceis e econômicas (DU et al., 2002). Os compostos de tiossemicarbazonas podem existir em equilíbrio tautomérico nas formas tiol ou tiona, devido a uma intensa deslocalização eletrônica e transferência de prótons (CASAS et al., 2000). Domagk et al. descreveram a atividade das tiossemicarbazonas e hidrazonas está associada com a presença da estrutura ativa ($-CO-NHN=C-$), formando uma categoria importante de compostos na química farmacêutica e medicinal com várias aplicações biológicas, que incluem: antitumoral, antifúngica, antibacteriana, e anti-inflamatória, entre outras (AL-AMIERY et al., 2012). Neste trabalho descreveremos a síntese e a caracterização físico-química dos derivados indólicos-tiossemicarbazonas.

Palavras-chave: derivados indólicos-tiossemicarbazonas, caracterização físico-química.

INTRODUÇÃO

As tiossemicarbazonas fazem parte de uma classe de moléculas de grande interesse biológico devido às suas importantes propriedades químicas e biológicas, tais como antichagásica (DONNICI et al. 2009), antitumoral (QUACH et al., 2012), antibacteriana (KASUGA et al., 2003), antiprotozoária entre outras. Elas podem ser obtidas comercialmente ou a partir das tiossemicarbazidas e dos compostos carbonilados. Estas reações apresentam elevados rendimentos. Como também apresentam uma grande estabilidade em diversas condições reacionais (TENÓRIO et al., 2005). As tiossemicarbazonas não substituídas na posição 4 apresentam estrutura básica, $C=N-NH-CS-NH_2$, aproximadamente planar, com o átomo de enxofre em posição anti em relação ao átomo de nitrogênio da função imina (CASAS, TASENDE e SORDO, 2000). Outra classe de moléculas com interesse na pesquisa científica é o grupamento indol. Um sistema aromático que possui um benzeno condensado a um heterociclo pentagonal. Moléculas com o núcleo indol têm sido amplamente estudadas, visto o seu vasto espectro de atividades associadas a este heterociclo tais como o inibidor da monoamino oxidase A e B (LA REGINA et al., 2008), antifúngica (TIWARE et al., 2006), antituberculose (KARALI et al., 2007; GUZEL, KARALI & SALMAN, 2008), anti-inflamatória (GUERRA et al., 2011; SANTIN et al., 2013).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizadas a síntese dos derivados indólicos-tiossemicarbazonas, através de uma reação de condensação entre os reagentes comerciais: aldeídos indólicos substituídos e a tiossemicarbazida em meio ácido. A obtenção dos compostos finais se dão em poucas horas e apresentam rendimentos de bons a ótimos. Por serem de difícil precipitação e purificação, as moléculas sintetizadas passaram por várias técnicas de tratamento como a cromatografia em coluna; recristalizações e lavagens com etanol. Após a síntese as moléculas foram caracterizadas físico-quimicamente para verificação do ponto de fusão, razão de frente e rendimento. Amostras do material também foram feitas para a realização da comprovação estrutural através de análises espectrométricas (espectrometria de massa) e espectroscópicas (espectro de ^1H e ^{13}C)

RESULTADOS

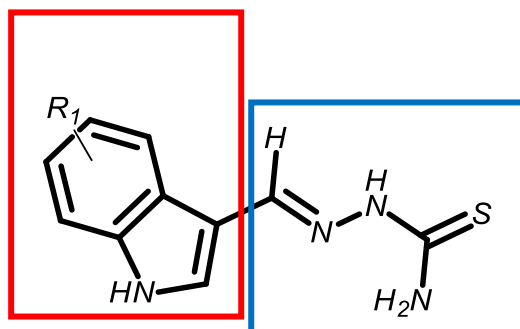
Na tabela 1 encontram-se as características físico-químicas dos derivados indólicos tiossemicarbazonas (LQIT). Para formação dos compostos finais, a reação de condensação que permite a formação da dupla ligação à porção tiossemicarbazida.

CÓDIGO	FÓRMULA MOLECULAR	RF/ SISTEMA	RENDIMENTO
(RJ-01/LQIT)	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$	<i>n</i> -Hex/AcOEt 3,5:6,5 RF:0,48	83,73%
(RJ-02/LQIT)	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{S}$	<i>n</i> -Hex/AcOEt 3:7 RF:0,52	74,17%
(RJ-03/LQIT)	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$	<i>n</i> -Hex/ AcOEt 2,5:7,5 RF:0,48	98,53%
(RJ-04/LQIT)	$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$	<i>n</i> -Hex/ AcOEt 2:8 RF:0,53	68,11%
(RJ-05/LQIT)	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$	<i>n</i> -Hex/ AcOEt 4:6 RF:0,54	95,63%

DISCUSSÃO

Os compostos obtidos fazem parte de uma série de compostos indólicos-tiossemicarbazonas. A combinação das duas porções em destaque (Figura 1.) resultam em propriedades biológicas de grande interesse para a pesquisa científica. As moléculas foram sintetizadas com facilidade e com bons rendimentos. Já foram caracterizadas físico-quimicamente e brevemente realizaremos estudos biológicos para verificar suas possíveis atividades frente à parasitoses e atividade antiproliferativa.

Figura 1. Compostos finais da série RJ



CONCLUSÕES

Foram sintetizados cinco (5) derivados tiossemicarbazonas. Os compostos foram obtidos com rendimentos que se apresentam dentro do previsto para rota sintética utilizada:

- ✓ 2-((5-metil-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinacarbotoamida
- ✓ 2-((5-bromo-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinacarbotoamida
- ✓ 2-((4-nitro-1H-indol-3-il) metileno) hidrazinacarbotoamida
- ✓ 2-((1H-pirrolo[2,3-b] piridin-3-il) metileno) hidrazinacarbotoamida
- ✓ 2-(1H-benzo[g] indol-3-il) metileno) hidrazinacarbotoamida

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científica e Tecnológica (CNPq) pelo suporte financeiro. À minha orientadora Prof^ª Dr^ª Maria do Carmo Alves de Lima (Nena) e a todos que fazem parte do Laboratório de Química e Inovação Terapêutica – LQIT.

REFERÊNCIAS

AL-AMIERY, A. A.; AL-MAJEDY, Y. K.; ABDULREAZAK, H. AND ABOOD, H. Synthesis, Characterization, Theoretical Crystal Structure, and Antibacterial Activities of Some TransitionMetal Complexes of the Thiosemicarbazone (Z)-2-(pyrrolidin- 2-ylidene)hydrazinecarbothioamide. *Bioinorg Chem Appl.*, v. 2011, p. 2011.

CASAS, J. S.; TASENDE, M. S. G.; SORDO, J. Main Group Metal Complexes of Semicarbazones and Thiosemicarbazones. A Structural Review. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 209, p. 197-261, 2000.

CHATTOPADHYAY, D.; MAZUMDAR, S. K.; BANERJEE, T.; SHELDRIK, W. S. Structure of 1-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylthiosemicarbazide. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* v. 45, p. 314, 1989.

DONNICI, C. L., ET AL. Ruthenium complexes endowed with potent anti-Trypanosoma cruzi activity: Synthesis, biological characterization and structure–activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 17, p. 5038-5043, 2009.

DU, X.; GUO, C.; HANSELL, E.; DOYLE, P.S.; CAFFREY, C.R.; HOLLER, T.P.; MCKERROW, J.H.; COHEN, F. E. Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Potent Trypanocidal Thio Semicarbazone Inhibitors of the Trypanosomal Cysteine Protease Cruzain. *J Med Chem.*, v. 45, p. 2695-707, 2002.

GUERRA, A.S.H.S. ET AL. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of indole-imidazolidine derivatives. *International Immunopharmacology*, v. 11, p. 1816-1822, 2011.

GUZEL, O.; KARALI, N.; SALMAN, A. Synthesis and antituberculosis activity of 5-methyl/trifluoromethoxy-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 8976-8987, 2008.

KARALI, N. ET AL. Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 15, p. 5888-5904, 2007.

KASUGA, N. C., ET AL. Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of 12 zinc(II) complexes with four thiosemicarbazone and two semicarbazone ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 96, p. 298-310, 2003.

LA REGINA, G. ET AL. Synthesis, structure-activity relationships and molecular modeling studies of new indole inhibitors of monoamine oxidases A and B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 9729-9740, 2008.

QUACH, P., GUTIERREZ, E., BASHA, M. T., KALINOWSKI, D. S., SHARPE, P. C., LOVEJOY, D. B., BERNHARDT, P. V., JANSSON, P. J., RICHARDSON, D. R. Methemoglobin Formation by Triapine, Di-2-pyridylketone-4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (Dp44mT), and Other Anticancer Thiosemicarbazones: Identification of Novel Thiosemicarbazones and Therapeutics That Prevent This Effect. *Molecular Pharmacology*, v. 82, p. 105-114, 2012.

QIN, Y., XING, R.; LIU, S., LI, K., MENGA, X., LI, R., CUI, J., LI, B., LI A, P. Novel thiosemicarbazone chitosan derivatives: Preparation, characterization, and antifungal activity. *Carbohydrate Polymers*, v. 87, p. 2664-2670, 2012.

TENÓRIO, R. P., ET AL. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância Biológica. *Química Nova*, v. 28, No. 6, 1030-1037, 2005.



TIWARI, R.K. ET AL. Synthesis and antifungal activity of substituted-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2- α]indoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 14, p. 2747–2752, 2006.