

## SÍNTESE LIMPA DE GUANIDINAS E ALQUILISOURÉIAS

Glaucia Pantano, Eduardo René Pérez González, Thaís Tardim Caldeira. – Exatas – Licenciatura em Química – Departamento de Física, Química e Biologia – Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT – Campus de Presidente Prudente.

As guanidinas substituídas são compostos interessantes que podem ser aplicados na medicina como analgésicos e anti-hipertensivos. Na química analítica, as guanidinas já foram usadas como agentes para a extração de íons periodato. Além as guanidinas são úteis também em síntese orgânica. Os substituintes no grupo guanidino influenciam as propriedades físico-químicas e a atividade biológica desta molécula. Por exemplo, a introdução de um grupo acila sobre um dos átomos de nitrogênio da guanidina reduz marcadamente a basicidade da guanidina.

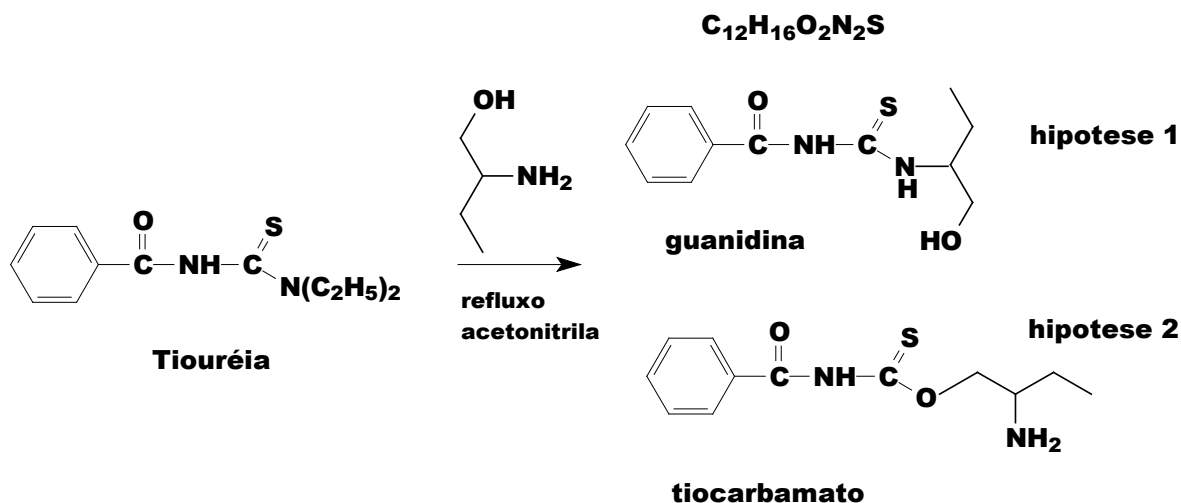
Diversos métodos tem sido relatados para a preparação da guanidina em solução. Recentemente, foi divulgada a conversão de *N*-benzoiltiouréias em guanidinas com bons rendimentos usando  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  como catalisador. Foram também relatadas as sínteses em fase sólida de guanidinas trissubstituída e de *N*-acil-*N*'-carbamoilguanidinas.

As alquilisouréias são consideradas derivados de hidantoinas. Esta classe de compostos apresenta interessantes propriedades anticonvulsivas e tem mostrado utilidade no tratamento de epilepsia e arritmia cardíaca. Por outro lado, as alquilisouréias são substâncias úteis como materiais de partida para a preparação de ésteres através da *O*-alquilação de ácidos carboxílicos. A primeira síntese de hidantoinas foi descrita em 1911, usando o sistema  $\text{KOH-EtOH}$  para a catálise obtendo-se um rendimento muito baixo. Recentemente, a síntese da fenitoina, um análogo da hidantoina, foi relatada usando ativação com microondas. A preparação clássica das alquilisouréias envolve o uso de carbodiimidas como material de partida.

O presente trabalho propõe a síntese de 1-benzoil-3-benzilguanidinas e de 1-benzoil-3-benzil-*O*-alquilisouréias a partir de tiouréias e tiocarbamatos respectivamente utilizando aquecimento clássico [1]. O fluoreto de potássio suportado sobre alumina será utilizado junto com outros sais inorgânicos como sistemas catalíticos[2]. Um alvo especial do trabalho pela sua originalidade sintética será a reação dos tiocarbamatos com as aminas para formar as alquilisouréias.

A síntese de guanidinas e alquilisouréias utilizando aquecimento clássico é realizada segundo o procedimento descrito a seguir: 2 mmols de 1-benzoiltiouréia ou 1-benzoiltiocarbamato de etila são dissolvidos em acetonitrila e uma quantidade equimolar de amina é adicionada, as misturas são impregnadas sobre KF-alumina ou outro catalisador escolhido para os experimentos. O solvente é removido à pressão reduzida. As misturas resultantes colocam-se num balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo e são aquecidas num banho de óleo termostatado ou na placa de aquecimento com banho de ar durante tempos convenientes. Os produtos são extraídos com acetonitrila e logo precipitados com água congelada. Serão utilizadas as aminas relacionadas a seguir: bencilamina, furfurilamina, 1-hidroxi-2-butilamina.

## Reação Modelo



A partir das análises cromatográficas e da análise por CG – EM (Cromatografia em Fase Gasosa Acoplada com Detector de Massas) foi verificado que a reação modelo estudada em condições clássicas (aquecimento em banho de óleo) deu lugar à formação do tiocarbamato em vez da guanidina apesar da maior nucleofilicidade, em geral, do grupo amino ligado a cadeias alifáticas. Tal resultado motivará estudos mecanísticos para explicar esta aparente contradição. Apesar de não ter sido detectado o íon molecular apareceram sinais de massa (massa: carga  $m/z$ ) iguais a 194 e 58, tais fragmentos foram derivados da quebra C1-C2 da cadeia de 2-aminobutanol na molécula de tiocarbamato originando-se os dois radicais: *O*-metiltiocarbâmico ( $m/z = 194$ ) e propilamino ( $m/z = 58$ ) o que está em concordância com a formação do tiocarbamato. A hipótese 2 aparece favorável em vez da hipótese 1, a qual se refere à formação de guanidinas a partir de tiouréia.

Também por análise cromatográfica e por CG – EM foi confirmada a formação de tiocarbamato a partir da reação da tiouréia com álcool amílico realizada com refluxo. O tiocarbamato não foi detectado, entretanto apareceram sinais de massa (massa: carga  $m/z$ ) iguais a 194 e 71, tais fragmentos foram derivados da quebra C1 – C2 da cadeia do álcool amílico na molécula de tiocarbamato originando-se dois íons: butil ( $m/z = 57$ ) e *O*-metiltiocarbâmico ( $m/z = 194$ ) o que está em concordância com a formação do tiocarbamato.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

[1] PEREZ, E. R. et al. An eco-friendly protocol for synthesis of thiourea derivatives: 1-benzoyl-3-benzylguanidine and 1-benzoyl-3-benzyl-*O*-ethylisourea. A possible non-purely thermal microwave assisted reaction. **Tetrahedron**, England, v. 62, n. 11, p. 2616-2621 mar. 2006

[2] PEREZ, E. R. et al. Synthesis of 1-benzoyl-3-alkylthioureas by transamidation under microwave in dry media. **Tetrahedron Letters**, England, v. 41, n. 11, p. 1753-1756, mar. 2000