

Guanilação de tiossemicarbazonas: uma nova rota sintética para guanildrazonas polissubstituídas com atividade antimicrobiana

Silvio Cunha,^{ak} Fernando César Macedo Jr.,^a Giselle Aparecida Nobre Costa,^a Daniela Campos Neves,^a Lourdes Cardoso de Souza Neta,^a Tadeu A. C. Costa,^a Ivo Vencato,^{b,c} José Ricardo Sabino^c and Carlito Lariucci^c. silviocd@ufba.br

¹Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, Salvador-BA, 40170-290

²Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, BR 153, Km 98, 75001-970, Anápolis – GO
^cInstituto de Física, Universidade Federal de Goiás, CP 131, 74001-970, Goiânia - GO, Brazil

Palavras Chave: guanilidrazonas, atividade antimicrobiana, raio X

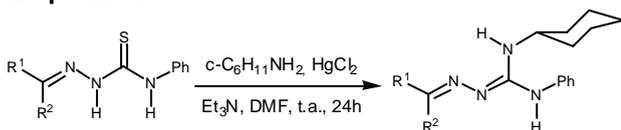
Introdução

Devido ao seu amplo espectro de atividade biológica, o grupo guanidina tem sido alvo de vários estudos sintéticos. Uma abordagem particularmente interessante envolve a utilização de tiófilos inorgânicos, tais como HgCl₂ e Bi(NO₃)₃ como promotores da guanilação de tiouréias.¹ Interessados em explorar o escopo desta metodologia, investigamos a utilização de tiossemicarbazonas como substratos para a reação de guanilação como uma rota conveniente para guanildrazonas, compostos de excepcional importância biológica.² O potencial farmacológico das guanildrazonas obtidas foi avaliado em ensaios de determinação da Concentração Inibitória Mínima (MIC) contra nove linhagens de microorganismos.

Resultados e Discussão

As tiossemicarbazonas requeridas (**1a-i**; Esquema 1) foram obtidas em bons rendimentos a partir do tratamento de isotiocianato de fenila com hidrazina seguida de condensação da tiossemicarbazida com uma série de compostos carbonílicos, de acordo com procedimento descrito na literatura. Este conjunto representativo de tiossemicarbazonas foi submetido às condições da reação de guanilação. Desta forma, a utilização de HgCl₂ como tiófilo promoveu a guanilação das tiossemicarbazonas com ciclohexilamina fornecendo as guanildrazonas inéditas correspondentes em rendimentos moderados.

Esquema 1



	R ¹	R ²		R ¹	R ²
1a	C ₆ H ₅	CH ₃	2a (73%)	C ₆ H ₅	CH ₃
1b	C ₆ H ₅	H	2b (81%)	C ₆ H ₅	H
1c	C ₆ H ₄ (p-NO ₂)	H	2c (66%)	C ₆ H ₄ (p-NO ₂)	H
1d	C ₆ H ₄ (p-OMe)	H	2d (45%)	C ₆ H ₄ (p-OMe)	H
1e	C ₆ H ₄ (p-Cl)	H	2e (33%)	C ₆ H ₄ (p-Cl)	H
1f	C ₆ H ₄ (p-OH)	H	2h (60%)	C ₆ H ₄ (o-OH)	H
1g	C ₆ H ₄ (p-NMe ₂)	H	2i (26%)	furanil	H
1h	C ₆ H ₄ (o-OH)	H			
1i	furanil	H			

As estruturas de todas as guanildrazonas foram determinadas por IV e RMN, cujos dados foram consistentemente correlacionados com aqueles de **2a**, para a qual análise de raios X foi também realizada. Uma vez que **2b** foi a guanildrazona mais bioativa (vide infra), testamos a metodologia de guanilação envolvendo Bi(NO₃)₃·5H₂O como agente tiófilico sobre a tiossemicarbazona **1b** que forneceu **2b** em 75% de rendimento após 48h a 60 °C. Este resultado confirma o potencial de sais de bismuto como uma alternativa ambientalmente benigna para HgCl₂ em reações de guanilação. As atividades antimicrobianas das guanildrazonas obtidas foram avaliadas em bioensaios envolvendo bactérias e fungos. Todos os compostos mostraram alguma atividade antimicrobiana nas concentrações testadas. Em alguns casos, os valores de MIC foram similares (3,1-12,5µg/mL para **2b**; e 12,5µg/mL para **2d**) ou mesmo menores (**2b**) que aquelas observadas para os antibióticos de referência (0,8 a 6,3 µg/mL para bactérias e 6,3 µg/mL a 12,5 µg/mL para fungos).

Conclusões

Foi demonstrado que tiossemicarbazonas são bons substratos para a reação de guanilação promovida por tiófilos inorgânicos, tais como HgCl₂ e Bi(NO₃)₃·5H₂O, constituindo uma nova e versátil rota para guanildrazonas. Os adutos obtidos apresentaram amplas atividades antimicrobiana em ensaios de MIC. Dentre estes, a guanildrazona **2b** se destaca como um promissor candidato a um novo protótipo para o desenvolvimento de antibióticos.

Agradecimentos

CNPq e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB.

¹(a) Cunha, S.; Lima, B. R.; Souza, A. R.. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 49-52.

² Messeder, J. C.; Tinoco, L. W.; Figueroa-Villar, J. D.; Souza, E. M.; Santa-Rita, R.; de Castro, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 3079–3084.