

SÍNTESE DE UREIAS E TIOUREIAS FUNCIONALIZADAS COM SELÊNIO

SABRINA BARBOSA ACOSTA¹; ARIANA SILVEIRA LIMA²; DIEGO ALVES³

¹ Universidade Federal de Pelotas— bina220598@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas— arianallima@hotmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas— diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

As ureias são compostos de relevância na química orgânica, sendo amplamente encontradas na natureza e sintetizadas por uma vasta gama de microrganismos, além de ser constituinte de proteínas e outras estruturas nitrogenadas. Sua síntese através de materiais inorgânicos foi realizada de forma pioneira por Friedrich Woller em 1828, derrubando a teoria do vitalismo vigente na época, permitindo avanços significativos na síntese orgânica e química medicinal.¹

Destacam-se ainda as tioureias como a primeira classe de compostos análogos a ureia a serem sintetizados em laboratório, apresentando a capacidade de realizar ligações de hidrogênio em sistemas biológicos. Assim, a importância desses compostos se deve a ampla atividade biológica, como herbicida, fungicida e antitumoral.² O mesmo pode ser observado nas ureias, reportadas por possuírem atividades antifúngica, antibacteriana, antitumoral, entre outras.³

Outra classe de compostos amplamente difundidos na literatura são os organocalcogênios, em especial os que apresentam o átomo de selênio (Se) na molécula. O selênio trata-se de um não-metal com papel fundamental no sistema imune além de apresentar importantes propriedades farmacológicas. Além disso, apresenta também atividades anticâncer, anti-inflatória, antimicrobiana, antioxidante, entre outras.⁴

Tendo em vista a relevância tanto das ureias e tioureias, assim como a dos compostos organosselenados, é de interesse o desenvolvimento de moléculas que apresentem porções ureias ou tioureias associadas ao átomo de selênio, visando obter compostos que possam ter novas propriedades e aplicações, até o momento pouco descritas na literatura.

2. METODOLOGIA

Os experimentos desta pesquisa foram realizados no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), que faz parte do Departamento de Química da Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

No início do estudo, foram realizados testes com o propósito de obter exemplos de ureias e tioureias orgânicas que pudessem ser posteriormente funcionalizadas com selênio. Como resultado, foram sintetizadas a 1,3-difenilureia **1** e a 1,3-difeniltiourea **2**.

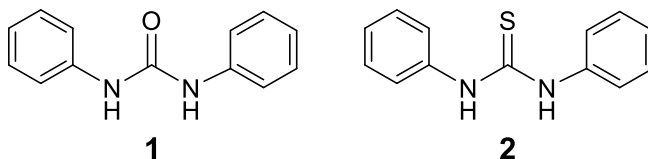


Figura 1. Estrutura química da 1,3-difenilureia **1** e a 1,3-difeniltiourea **2**

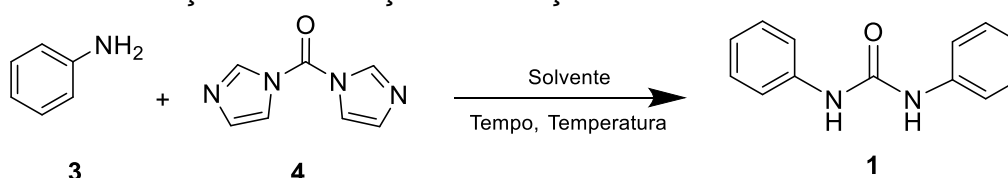
Com o intuito de sintetizar o substrato **1** a reação foi realizada combinando 2,0 mmol de anilina com 1,0 mmol de ureia, sem o uso de solvente empregando I₂ como catalisador. A reação foi conduzida sob aquecimento em banho de óleo a 95 °C.

Além disso, a síntese do composto **2** foi conduzida em duas condições diferentes. Ambas as sínteses envolveram a reação de 1,0 mmol de anilina **3** e 0,5 mmol de dissulfeto de carbono (CS₂), utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente. Uma dessas sínteses foi realizada à temperatura ambiente durante 48 horas, enquanto a outra ocorreu a 70 °C por 6 horas. Os experimentos envolveram a análise do consumo dos reagentes por meio de cromatografia em camada delgada (CCD). Em seguida, a fase orgânica foi separada através de uma extração líquido-líquido, utilizando água destilada e acetato de etila. A fase orgânica foi seca empregado sulfato de magnésio anidro, seguido da remoção do solvente sob pressão reduzida através da utilização de evaporador rotativo. Para a obtenção final dos produtos, todas as amostras foram purificadas por coluna cromatográfica. A confirmação da formação dos produtos de interesse foi realizada por meio da caracterização dos compostos, utilizando cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C{¹H}.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para chegar ao objetivo proposto foi necessário inicialmente realizar a otimização das condições de reação. Para isso a reação foi avaliada frente a diferentes temperaturas, tempos reacionais, catalisador e tipo de solvente utilizado (Tabela 1).

Tabela 1. Otimização das condições de reação.^a



Linha	Solvente	Tempo (h)	Catalisador (mol%)	Temp. (°C)	Rend. (%) ^b
1	1,4-Dioxano	1,3	-	120	Traços
2	1,4-Dioxano	24	DMAP (10)	t.a.	N.R.
3	1,4-Dioxano	3,3	DMAP (10)	120	16
4	MeCN	24	-	t.a.	N.R.
5	THF	24	-	80	Traços
6	H ₂ O	24	-	t.a.	N.R.
7	DMSO	24	-	110	Traços
8	-	0,1	I (5)	95	59

^a Reações realizadas utilizando 1 mmol de anilina **1a**, 2 mmol de carbonildiimidazol **4**, 5 mL de solvente à temperatura de refluxo sob atmosfera de N₂. ^b Rendimento do produto isolado.

Quando foi realizada a reação entre 1 mmol da anilina **3** e 2 mmol de N,N-Carbonildiimidazol (CDI) **4**, empregando 5 mL de 1,4-dioxano como solvente, à temperatura de refluxo sob atmosfera de nitrogênio por um período de 1,3 horas,

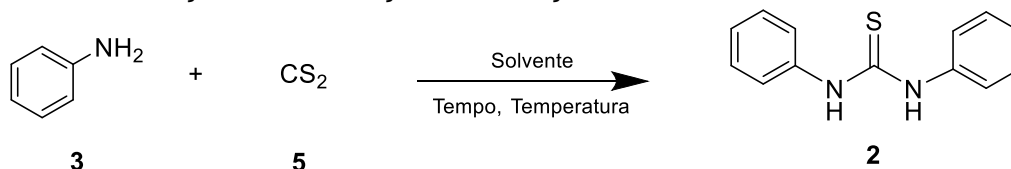
foi obtido apenas traços do produto desejado (Tabela 1, linha 1). Já quando utilizou-se a 4-metilaminopiridina (DMAP) em uma quantidade de 10 mol% como catalisador à temperatura ambiente, a reação não ocorreu e os materiais de partida foram recuperados (Tabela 1, linha 2). Por outro lado, ao realizar a reação à 120 °C, obteve-se um rendimento de 16% do produto desejado após 24 horas (Tabela 1, linha 3).

Ao utilizar acetonitrila (MeCN) como solvente à temperatura ambiente por 24 h, os materiais de partida não foram consumidos (Tabela 1, linha 4). Mudando o solvente para o tetrahidrofurano (THF), à temperatura de refluxo por 24 horas, o produto desejado foi obtido apenas em traços (Tabela 1, linha 5). Na linha 6, utilizou-se água como solvente à temperatura ambiente por 24 horas, mas não foi possível observar o consumo dos materiais de partida. Ao empregar-se dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, sob temperatura de refluxo por 24 horas, a molécula alvo foi obtida em traços (Tabela 1, linha 7).

Tendo em vista os resultados obtidos, realizou-se a reação através de outro método, o qual consistiu em reagir 2 mmol da anilina **3** com 1 mmol de ureia, utilizando iodo molecular em uma quantidade de 5 mol % como catalisador (Tabela 1, linha 8). Como resultado, o produto desejado pôde ser obtido em 50% de rendimento.

Ainda, foi realizada a reação para a síntese de tiouréias, a qual consistiu em utilizar 1 mmol de anilina **3** juntamente com 0,5 mmol de dissulfeto de carbono **5** e 1 mL de *N,N*-dimetilformamida como solvente (Tabela 2, linhas 1 e 2). Primeiramente testou-se a reação à temperatura ambiente, em que foi possível obter 70% de rendimento do produto desejado (Tabela 2, linha 1). Enquanto que ao testar sob temperatura de refluxo, apenas traços do produto foram observados (Tabela 2, linha 2).

Tabela 2. Otimização das condições de reação.^c



Linha	Solvente	Tempo (h)	Catalisador (mol%)	Temp. (°C)	Rend. (%) ^b
1	DMF	8	-	t.a.	70
2	DMF	24	-	70	Traços

^b Rendimento do produto isolado ^cReação realizada utilizando 1 mmol de anilina e 0,50 mmol CS₂.

4. CONCLUSÃO

Dada a importância desse estudo, é de interesse expandir os testes das condições da reação, com o objetivo de obter as ureias e tioureias precursoras com rendimentos satisfatórios. Isso abrirá novas oportunidades para sua posterior funcionalização com selênio, ampliando significativamente as possibilidades de aplicações e atividades biológicas relacionadas a esses compostos e também ao selênio. Além disso, cabe ressaltar que esse trabalho está em fase inicial de desenvolvimento, e que as uréias e tiouréias obtidas são apenas a primeira etapa do trabalho. Pretende-se expandir o método frente a anilinas contendo selênio.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Rochetti, R.; Moroni, G.; Carotti, A.; Gioiello, A.; Camaioni, E.; *RSC Med. Chem.*, **2021**, 12, 1046.
- 2 - Zahra, U.; Seed, A.; Fattah, T. A.; Flörke, U.; Erben, M. F.; *RSC Adv.*, **2022**, 12, 12710.
- 3 - Gündüz, M.G.; Uğur, S.B.; Güney, F.; Özkulc, C.; Krishna,V.S.; Kaya, S.; Sriram, D.; Doğan, S, D.; *Bioorg. Chem.* **2020**, 102, 104104.
- 4 – (a) Sak, M.; Al-Faiyz, Y.S.; Elsayy, H.; Shaaban, S.; *Antioxidants* **2022**, 11, 1231; (b) Santi, C.; *Organoselenium Chemistry between Synthesis and Biochemistry*. Bentham Books, 2014.