

Tiossemicarbazonas: Aspectos Estruturais, Farmacológicos e Sintéticos

Silvio Cunha, Airam O. Santos & Tiago L. Silva

Os aspectos estruturais e as potenciais aplicações farmacológicas das tiossemicarbazonas são destacados neste trabalho, que também apresenta o desenvolvimento recente dos métodos de síntese desta classe de substâncias, principalmente no contexto da química verde.

Palavras-chave: *tiossemicarbazonas, reações multicomponentes, química verde.*

The structural and the recent potential pharmacological aspects of thiosemicarbazones are presented in this short highlight, which also describes the progress of the methods of preparation of such compounds in the green chemistry context.

Keywords: *thiosemicarbazones, multicomponent reactions, green chemistry.*

Introdução

As tiossemicarbazonas são substâncias com estruturas análogas às semicarbazonas, diferenciando apenas pela substituição do oxigênio por um enxofre (Figura 1). Esta classe de compostos desperta grande interesse em função de recentes descobertas farmacológicas, inclusive com potencial aplicação no combate a doença negligenciadas como a tuberculose^{1,2}. A principal justificativa da sua atividade biológica está diretamente ligada a sua estrutura, pois a presença de átomos de N e S do tipo sp^2 confere-lhes deslocalização eletrônica direcionada para estes átomos, permitindo a coordenação com metais de transição³.

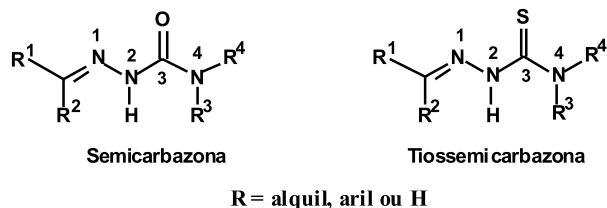


Figura 1. Estrutura Geral das Semicarbazonas e Tiossemicarbazonas

Atualmente, dentre os desafios da síntese orgânica está a busca de procedimentos sintéticos mais eficientes que atendam os princípios da *Green Chemistry* (Química Verde) como, por exemplo, utilização de solventes verdes (que não agredem ao meio ambiente); fontes de energia que diminuam o tempo das reações (menor consumo de energia); e uso de reações multicomponentes (diminuindo as etapas de uma rota sintética e minimizando a produção de resíduos)⁴.

Um parâmetro que vem sendo utilizado para descrever a eficiência de uma reação é o fator E, que leva em consideração tanto o rendimento quanto a quantidade de resíduo produzido⁴. A equação que descreve este parâmetro é calculada pela razão da massa dos subprodutos (resíduos da reação que não são reaproveitados) pela massa obtida do produto de interesse, após purificação. A importância deste tema abrange todos os setores, e desperta grande interesse para as indústrias, pois possibilita identificar, utilizando o fator E, quais segmentos da área industrial mais agredem o meio ambiente (Figura 2). As indústrias farmacêuticas são o segmento que apresenta a maior quantidade de resíduo gerado para cada quilograma de produto obtido (variando entre 25 e 100 Kg). Isto é justificado pelas sucessivas purificações que são realizadas para obter

o grau de pureza necessário, bem como reações com rendimentos moderados. Desta forma, novos processos químicos vêm sendo investigados para alcançar valores cada vez menores de fator E.

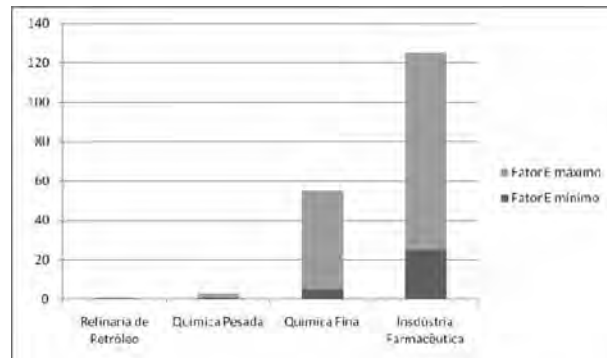


Figura 2. Variação do fator E em alguns segmentos industriais⁴

Principais Atividades Biológicas das Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas possuem inúmeras aplicações biológicas descritas na literatura, abrangendo desde atividade anticancerígena a antimalárica⁵. Geralmente, a atividade biológica desta classe de moléculas é atribuída à capacidade de se coordenar a metais de transição. As estratégias para a aplicação biológica das tiossemicarbazonas são elaboradas a partir da racionalização de estruturas queladas com metais, ora considerando sua semelhança com um ente bioquímico *natural*, ora explorando as propriedades antioxidantes deste grupo, entre outras^{3,5}. Não obstante, as estruturas não coordenadas a metais também exibem atividade biológica importante para diversas doenças.

A 2-formil-piridil-tiossemicarbazona **1** (Figura 3) demonstra atividade anti-leucêmica descrita desde 1956 e com sua descoberta também foram abertas as portas para a elucidação do mecanismo de ação das tiossemicarbazonas sobre as células cancerígenas⁶. A partir de estudos dos derivados da 2-formil-piridil tiossemicarbazona **1**, identificou-se a enzima ribonucleotídeo redutase (RDR) como o alvo biológico desta classe de compostos⁷. Esta enzima pertence a uma cascata redox que catalisa a síntese biológica de desoxirribonucleotídeos a partir de ribonucleotídeos, estando como o último elemento enzimático na biossíntese deste carboidrato

desoxirribosídeo^{8,9}. Esta enzima é constituída de duas subunidades, denominadas R1 e R2, onde se encontram os sítios de contato com o substrato e o sítio de transformação final da ribose a desoxirribose, respectivamente, que utiliza o radical tirosila como elemento chave para esta reação redox (Figura 3)¹⁰.

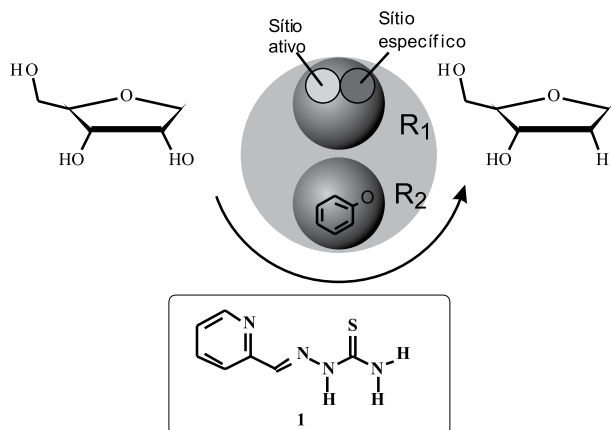


Figura 3. Tiossemicarbazona e sua atividade sobre a síntese bioquímica de desoxirribose

A redução da atividade da enzima ribonucleotídeo redutase diminui a expansão das células cancerosas por interferir diretamente no maquinário da reprodução celular. A ação das tiossemicarbazonas com atividade anticancerígena se manifesta na diminuição da biossíntese de desoxirribose pela RDR e o mecanismo prevê a destruição do radical tirosila pela molécula em questão, utilizando oxigênio molecular¹⁰. Em trabalho recente, a utilização das tiossemicarbazonas **2**, **3** e **4** (Figura 4) complexadas com ferro é justificada pela formação de espécies reativas de oxigênio através da reação de Fenton no centro das células cancerosas, diminuindo, dessa forma, a proliferação das células oncológicas¹¹. Levando em consideração a relação estrutura/atividade das tiossemicarbazonas com aplicação anticâncer, é imperativo a presença do anel *N*-heteroaromático, e o resto da cadeia deve estar em posição α em relação ao átomo de N, sugerindo a possibilidade da formação de complexo tridentado com metais de transição¹².

Após o câncer, a OMS indica a isquemia cardíaca (segundo lugar com 5,5 milhões de óbitos/ano) e o acidente vascular cerebral (terceiro lugar com 5,5 milhões de óbitos/ano) como as principais causas de morte no mundo¹³. Tanto a isquemia cardíaca quanto o acidente vascular cerebral são,

geralmente, causados pela oclusão de um vaso sanguíneo por trombos, os quais estão relacionados com a formação de placas de aterosclerose¹⁴. A placa de aterosclerose é o produto fisiológico da ação aterogênica da forma oxidada do principal carreador de colesterol do organismo, o LDL (*low density lipoprotein*). Terapias médicas utilizando antioxidantes a fim de reduzir a formação de LDL oxidado são cogitadas para a prevenção da aterosclerose. As tiossemicarbazonas possuem atividade redox e seqüestradora de radical livre que podem ser moduladas pela presença do metal ao qual se coordena¹⁵. A aplicação de tiossemicarbazonas como agente antioxidante tem sido relatada na literatura e há grande interesse no uso desta classe de molécula em processos bioquímicos que envolvam espécies oxidadas^{3,5,16}. Em trabalhos recentes, a tiossemicarbazona **5** (Figura 5) mostrou atividade antioxidante e capacidade para reduzir a formação de LDL oxidada *in vitro*^{16b}. A conjugação de tiossemicarbazonas com carboidratos, realizada por Ghosh e colaboradores^{16c}, levou aos derivados **6** e **7** (Figura 5), que apresentaram atividade antioxidante, sequestrador de oxigênio *in vitro* e anti-dislipidêmica *in vivo*; este último trata da capacidade que certos fármacos têm para reduzir os níveis de lípidios totais no organismo.

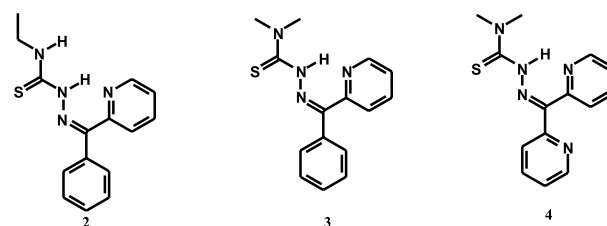


Figura 4. Tiossemicarbazonas com aplicação anti-câncer

No Brasil, país em desenvolvimento, doença como a tuberculose encontra grande relevância como problema de saúde pública devido à pobreza, desnutrição e co-infecção com HIV¹⁷. Segundo a OMS, a tuberculose se classifica como doença negligenciada, assim apontando para as dificuldades sócio-econômicas de uma população, e o Brasil está entre as 22 nações com alta prioridade na redução de casos da tuberculose^{17b}. A tiossemicarbazona **8** (Figura 6), de nome comercial tiacetazona, é o único composto da classe empregado clinicamente contra a tuberculose, apresentando baixo custo mas eficiência comprometida pelos efeitos colaterais^{5,18}. Na África do Sul, é o medicamento de escolha no tratamento da tuberculose

junto com a isoniazida **9** (Figura 6) a fim de minimizar os mecanismos de resistência química do microorganismo *Mycobacterium tuberculosis* à terapêutica aplicada¹⁸. Trabalhos recentes buscam novas drogas a fim de ultrapassar os obstáculos oferecidos pelas cepas resistentes ao tratamento com isoniazida e tiacetazona¹⁹. A relação estrutura/atividade das tiossemicarbazonas sintetizadas recentemente tem demonstrado que o enxofre presente na molécula é essencial para a atividade bactericida/bacteriostática e que o aumento da lipofilicidade aumenta a capacidade de permeação na parede celular bacteriana^{19b}.

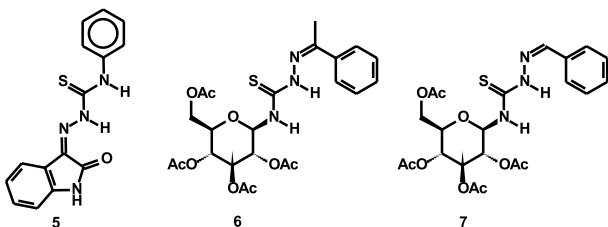


Figura 5. Tiossemicarbazonas com potencial aplicação a doenças cardiopáticas

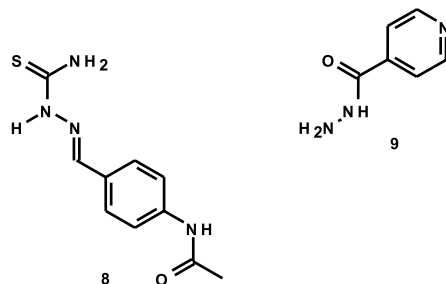
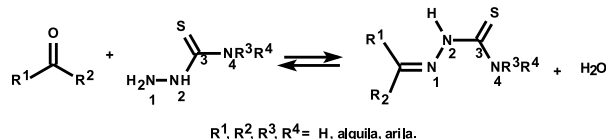


Figura 6. Algumas substâncias utilizadas no combate à tuberculose: Tiacetazona **8** e Isoniazida **9**

METODOLOGIA GERAL DE SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS

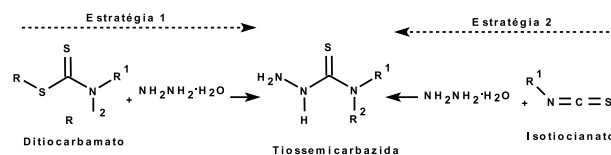
Método clássico - a preparação mais comum das tiossemicarbazonas é um método muito antigo e bem estabelecido^{20,21}. Dessa forma, a preparação mais empregada das tiossemicarbazonas envolve a mesma estratégia sintética, partindo de tiossemicarbazidas, e reagindo com oxocompostos como aldeídos ou cetonas (Esquema 1)²². Neste método, as condições reacionais envolvem o refluxo do solvente (metanol, etanol, THF, acetonitrila) por aquecimento convencional, e em alguns casos o uso de catalisador ácido (ácido de Brønsted) se faz necessário quando o composto carbonílico está ligado a um grupo

retirador de elétrons²³. Vale ressaltar que o tempo mínimo observado para estas reações é de 12 horas²⁴, chegando em alguns casos a tempos superiores a 24 horas²⁵.



Esquema 1. Método clássico de síntese de tiossemicarbazona^{20,21}

Na rota de síntese das tiossemicarbazonas acima mencionada, duas estratégias sintéticas podem ser utilizadas para a obtenção do seu precursor direto, a tiossemicarbazida. Uma delas envolve a reação de ditiocarbamatos com hidrato de hidrazina. A outra estratégia é realizada reagindo isotiocianatos e hidrazina (Esquema 2). As duas estratégias possibilitam variações estruturais no N(4) da porção tioamida²³.



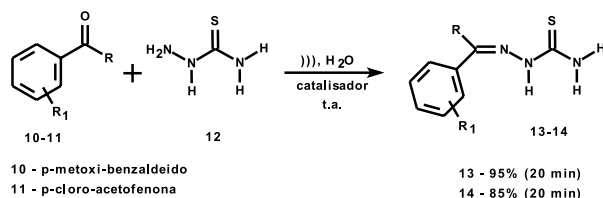
Esquema 2. Rotas de síntese de tiossemicarbazidas²³

PROCESSOS RECENTES DE SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS

Em 2005, Góes e colaboradores²³ apresentaram um artigo de revisão tratando dos métodos de obtenção das tiossemicarbazonas. Dessa forma, serão aqui apresentados os procedimentos mais recentes, que contribuíram de forma significativa para a produção das tiossemicarbazonas com relevantes estratégias dentro da química verde.

Recentemente, foi relatada a síntese de tiossemicarbazonas em meio aquoso (levemente ácido), utilizando ultrassom com excelentes rendimentos (80-98%)²⁶. Esta metodologia é realizada submetendo uma solução ácida contendo a tiossemicarbazida **12** e o aldeído **10**/cetona **11** à irradiação de ultrassom em baixa intensidade e temperatura ambiente (Esquema 3). A tiossemicarbazona precipita no decorrer da reação e, ao final, para obter o produto puro, é necessário apenas realizar uma filtração simples seguida de lavagem com água, resultando **13** e **14** com rendimentos de 95% e 85%, respectivamente.

Diferente dos métodos clássicos, que duram períodos de 12 a 24 horas, a reação em ultrassom ocorre em 20-30 minutos, tornando-se, assim, uma estratégia de obtenção da tiossemicarbazona de forma ágil e sem agressão ao meio ambiente, envolvendo um procedimento simples que pode ser utilizado em larga escala, com grande versatilidade²⁶.

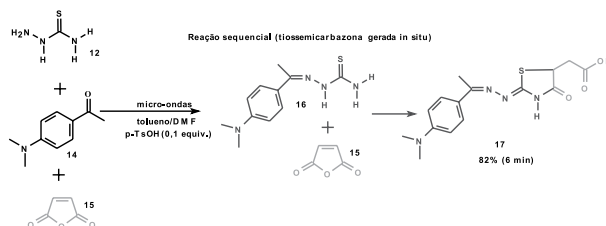


Esquema 3. Síntese de tiossemicarbazona promovida por ultrassom²⁶

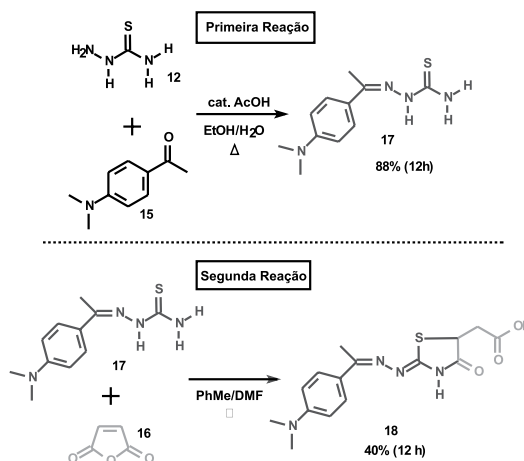
Nos últimos anos, as reações orgânicas promovidas por radiações de micro-ondas vêm se tornando cada vez mais atraente, por contornar necessidades de aquecimentos prolongados, aumentarem os rendimentos e diminuir as reações laterais²⁷. Utilizando reações assistidas por micro-ondas, Mahler e colaboradores²⁸ desenvolveram um procedimento de reações sequenciais (*Tandem*) e tricomponente, eficiente na síntese da 2-hidrazoil-4-tiazolidinona **18**, tendo em uma das reações sequenciais a formação de uma tiossemicarbazona **17**, que logo após a sua formação, reage com o anidrido maleico **16** (Esquema 4). Em um procedimento utilizando uma condição reacional térmica, só é possível obter a tiazolidinona **18** em duas etapas (Esquema 5). Na primeira reação, ocorre a formação da tiossemicarbazona **17**, que é isolada, para então seguir em uma segunda reação com anidrido maleico **16**, com rendimento global médio de 40%. No entanto, a utilização do aquecimento por micro-ondas levou a um rendimento global significativamente melhor, de 82%, permitindo uma diminuição no tempo de conversão de 12 horas para 6 minutos.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu o primeiro método multicomponente de síntese de tiossemicarbazonas, de forma a diminuir o número de etapas na síntese desta classe de compostos, com o objetivo de obter uma maior eficiência e menor impacto ambiental. A síntese envolve a formação de tiossemicarbazonas em um único passo, e consiste em misturar hidrazina, isotiocianatos e aldeídos ou cetonas, em um reator contendo metanol como solvente, aquecendo a mistura sob refluxo (Esquema 6)²⁹. O produto precipita

e é facilmente removido por decantação e, geralmente, suficientemente puro para ser empregado em outras reações. Em função da simplicidade experimental, este método tem potencial para ser empregado em larga escala, características desejáveis para seu emprego industrial.



Esquema 4. Exemplo de síntese multicomponente de tiazolidinona envolvendo tiossemicarbazona gerada *in situ*²⁸



Esquema 5. Reações sequenciais de síntese de tiazolidinona

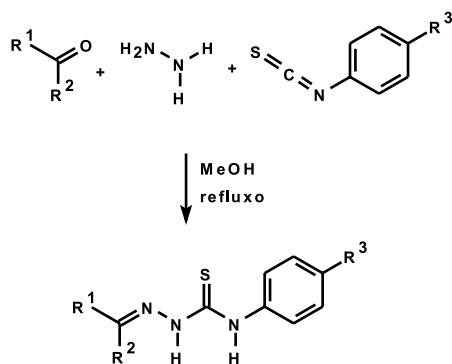
Conclusões

As potenciais aplicações farmacológicas das tiossemicarbazonas têm motivado o desenvolvimento de abordagens sintéticas mais eficientes, principalmente centradas no contexto da química verde. A possibilidade de se preparar bibliotecas de tiossemicarbazonas através de reações tricomponentes abre uma nova perspectiva para a investigação das propriedades farmacológicas desta promissora classe de substâncias bioativas, o que deve proporcionar estudos de relação estrutura/atividade cada vez mais precisos.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB. Também agradecemos ao CNPq pela bolsa de doutorado de Airam O. Santos, mestrado de Tiago Lima da Silva, e a bolsa de produtividade em pesquisa de Silvio Cunha.



Esquema 6. Síntese multicomponente de tiossemicarbazona²⁹

Referências

- Thelander, L.; Graslund, A.; *J. Biol. Chem.* **1983**, *286*, 4063.
- Sivaraman, V.; *Indian J. Tuberculosis* **1983**, *30*, 8.
- Beraldo, H.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 461.
- Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123.
- Beraldo H.; Gambini D.; *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 31.
- Brockman, R. W.; Thomson, J. R.; Bell, M. J.; Skipper, H. E.; *Cancer Res.* **1956**, *16*, 167.
- Moore, E. C.; Zedeck, M. S.; Agrawal, K. C.; Sartorelli, A. C.; *Biochemistry* **1970**, *9*, 4492.
- Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M.; *Lehninger: Princípio de Bioquímica*. Editora Sarvier: São Paulo-SP, **2007**, 4^o ed, 1232.
- Voet, D.; Voet, J. G.; *Bioquímica*. Editora Artmed: Porto Alegre-RS, **2006**, 3^o ed., 1596.
- Thelander, L.; Graslund, A.; *J. Biol. Chem.* **1983**, *286*, 4063.
- Yu, Y.; Suryo, R. Y.; Hawkins, C.; Richardson, D.; *Mol. Pharmacol.* **2011**, *79*, 921.
- French, F. A.; Blanz, Jr. E. J.; *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 585.
- Relatório da OMS http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/cod_2008/graph.html, acessado em 12 de outubro de 2012.
- Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*. Editora Elsevier: São Paulo-SP, **2007**, 6^o ed., 920.
- Pandeya, S.; Sriram, D.; Nath, G.; DeClercq, E.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, *9*, 25.
- (a) Barcelos, R. P.; Portella, R. L.; Rosa, E. J. F.; Fonseca, A. S.; Bresolin, L.; Carratu, V.; Soares, F. A. A.; Barbosa, N. V.; *Life Science* **2011**, *89*, 20; (b) Andreas J. Kesel. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1656; (c) Ghosh, S.; Misra, A. K.; Bhatia, G.; Khan, M. M.; Khanna, A. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 386.
- (a) Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo-SP, *Revista de Saúde Pública* **2011**, *45*, 997; (b) Ministério da Saúde, *Revista de Saúde Pública* **2010**, *44*, 200.
- (a) Sivaraman, V.; *Indian J. Tuberculosis* **1983**, *30*, 8; (b) Elliot, A. M.; Foster, S. D.; *Tubercle and Lungs Disease* **1996**, *77*, 27; (c) Nunn, P.; Brindle, R.; Wasunna, K.; Gilks, C.; Omwega, M.; Were, J.; Med, M.; Nunn, P.; Kibuga, D.; Gathua, S.; Imalingat, A.; *Lancet* **1991**, *337*, 927.
- (a) Gupta, R. A.; Gupta, A. K.; Soni, L. K.; Kaskhedikar, S. G.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, **1109**; (b) Pavan, F. R.; da S. Maia, P. I.; Leite, S. R. A.; Deflon, V. M.; Batista, A. A.; Sato, D. N.; Franzblau, S. G.; Leite, C. Q. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, **1898**.
- Pratt, R.; Dufrenoy, J.; Sah, P. P. T.; *Plant Physiol.* **1952**, *27*, 622.
- Heinert, D.; Martell, A. E.; *Tetrahedron* **1958**, *3*, 49.
- (a) Li, J.; Chen, S.; Li, X.; Niu, C.; Doyle, T. W.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 393; (b) Tarasconi, P.; Capacchi, S.; Pelosi, G.; Cornia, M.; Albertini, R.; Bonati, A.; Dall'aglio, P. P.; Lunghi, P.; Pinelli, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 157; (c) Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313.
- Tenório, R. P.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Alves, A. J.; Aquino, T. M.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 1030.
- Du, X.; Guo, C.; Hansell, E.; Doyle, P. S.; Caffrey, C. R.; Holler, T. P.; McKerrow, J. H.; Cohen, F. E.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2695.
- Iqbal, P. F.; Bhat, A. R.; Azam, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2252.
- Leite, A. C. L.; Moreira, D. R. M.; Coelho, L. C. D.; Menezes, F. D.; Brondani, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1538.
- Wipf, P.; Fletcher, J. M.; Scarone, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5463.
- Saiz, C.; Pizzo, C.; Manta, E.; Wipf, P.; Mahler, S. G.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 901.
- Cunha, S.; Silva, T. L.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2090.

Silvio Cunha^{1,2*}, Airam O. Santos¹
& Tiago L. Silva¹

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

²Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia - INCT em Energia e Ambiente, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, Salvador/BA, CEP 40170-290, Brasil

*e-mail: silviodec@ufba.br