

## Avances en la Síntesis de Tioureas y su Importancia Biológica

Munguia Lara Abril Isamar<sup>a</sup>, Zuno Cruz Francisco Javier<sup>a</sup>, López Ruiz Heraclio<sup>a</sup>, Sánchez Cabrera Gloria<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área académica de Química, Carr. Pachuca-Tulancingo Km 4.5, C. P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

### Resumen

Las tioureas son compuestos orgánicos cuya síntesis y reactividad ha sido extensamente estudiada en muchos campos de la química, debido a las diversas aplicaciones biológicas y medicinales que estos compuestos poseen. Los métodos más comunes para sintetizar tioureas involucran reactivos como el tiosfogeno, con alto grado de toxicidad, o los isotiocianatos que son difíciles de preparar, pero además se requieren condiciones drásticas de reacción para algunas veces obtener productos con bajos rendimientos. Por lo que cada día se buscan nuevas alternativas en la síntesis de tioureas que permitan obtenerlas de manera rápida, económica y que además se minimice el uso de condiciones drásticas de reacción, catalizadores y disolventes que sean inflamables y contaminen el medio ambiente.

*Palabras Clave:* tioureas, tiosfogeno, isotiocianatos, aplicaciones biológicas

### 1. Introducción

Las tioureas son compuestos organoazufrados, es decir, compuestos orgánicos que tienen átomos de azufre enlazados a átomos de carbono derivados de ácidos carboxílicos. Estos compuestos poseen tres heteroátomos con pares de electrones libres que permiten que estas moléculas se usen como ligantes y se coordinen a diversos centros metálicos, lo cual hace que sus derivados tengan aplicación en química organometálica (Süss-Fink, 1992). Así mismo, los átomos donadores de azufre y nitrógeno con propiedades opuestas (e.g. blando y duro, respectivamente) proveen múltiples posibilidades de enlace (Henderson, 2002). Comercialmente, las tioureas se utilizan en la fabricación de plásticos, textiles, colorantes y películas fotográficas (Schroeder, 1955) (figura1).

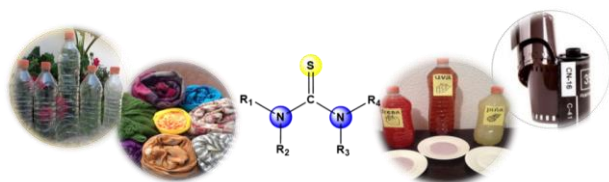


Figura 1: Principales usos comerciales de las tioureas.

En la actualidad, las tioureas son compuestos de gran importancia en química medicinal debido a su actividad biológica como medicamentos antituberculosos (Karakuş, 2002), antiinflamatorios (Ranise, 2003), antimicrobianos (Cunha et al. 2007), antiarrítmicos (Chalina, 1998), fungicidas, herbicidas y rodenticidas (Kumavat, 2013). Algunas aplicaciones de estos compuestos tiourea se resumen en la figura 2.

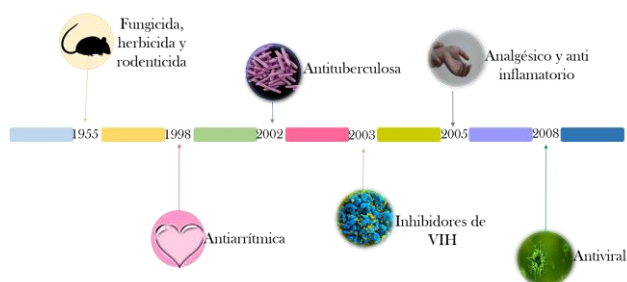


Figura 2: Aplicaciones biológicas de las tioureas.

Estos compuestos también se emplean como intermediarios en síntesis orgánica para obtener productos de mayor valor agregado. Una característica interesante de la química de las tioureas es que son fáciles de sintetizar, y que la modificación de los sustituyentes en el átomo de nitrógeno da lugar a una variedad de compuestos químicos que presentan interesantes propiedades físicas y químicas (Henderson, 2001). Las tioureas sustituidas pueden contener grupos aromáticos, alifáticos, alicíclicos y heterocíclicos en cualquiera de las combinaciones posibles (Schroeder, 1955). Por lo que en este trabajo se presenta una revisión sobre la síntesis y aplicaciones biológicas más importantes de tioureas para una mejor comprensión del tema.

### 2. Propiedades biológicas de las tioureas

Las tioureas se han abierto camino en casi todos los campos de aplicación científica, especialmente en medicina ya que estos compuestos exhiben actividad biológica en el tratamiento de numerosas enfermedades. Muchas de de estas enfermedades son problemas a nivel mundial y poseen una alta tasa de mortalidad como es el caso de la tuberculosis, el VIH y

\* Autor en correspondencia.

Correo electrónico: [gloriasa@uaeh.edu.mx](mailto:gloriasa@uaeh.edu.mx) (Gloria Sánchez Cabrera)

afecciones cardiacas como la arritmia. También se han empleado en medicamentos antimicrobianos, antivirales y fungicidas, o son el ingrediente activo en herbicidas y rodenticidas, en estos últimos su uso data desde mediados del siglo pasado (Schroeder, 1955).

### 2.1 Actividad Antituberculosa

La tuberculosis es una enfermedad altamente contagiosa que afecta principalmente a los pulmones y es causada por el patógeno *Mycobacterium tuberculosis* (Al-Humadi, 2017). Esta enfermedad constituye un problema de salud a nivel mundial; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han estimado más de 10.4 millones de casos nuevos y 1.8 millones de fallecimientos en el año 2015 (Churchyard 2017). Esto la convierte en la segunda causa de muerte a nivel global y la primera entre las enfermedades infecciosas, en donde África y Asia son los continentes más afectados (Sulis 2016). El tratamiento de esta enfermedad se realiza con fármacos antituberculosos; sin embargo, un problema que se ha extendido a lo largo de los últimos años es la aparición de cepas resistentes a los fármacos existentes, por lo que actualmente se están desarrollando nuevos antibióticos antituberculosos, dentro de los cuales los más utilizados emplean compuestos tiourea. Las propiedades biológicas de las tioureas en el tratamiento de la tuberculosis fueron estudiadas desde el siglo pasado (Schroeder, 1955). En el año de 1954 se encontró que las 4,4'-dialcoxitiocarbanilidas eran útiles en el tratamiento de la lepra, la tuberculosis y como fungicidas (Buu-Hoi, 1954). En 1955 se sintetizó un gran número de *N,N*'-diariltioureas simétricas y asimétricas para probar su actividad antituberculosa y sus propiedades inhibitorias contra el virus de la influenza. De las tioureas sintetizadas se encontró que estas poseen propiedades quelatantes frente a metales pesados y la mayoría posee cierto grado de actividad tuberculosa in vitro (Buu-Hoi, 1955).

En 1958 se estudió el efecto de los sustituyentes alquilo de las 1-*p*-acilfenil-3-alquil-2-tioureas (figura 3a) en la actividad que poseen estos compuestos contra la tuberculosis (Doub, 1955).

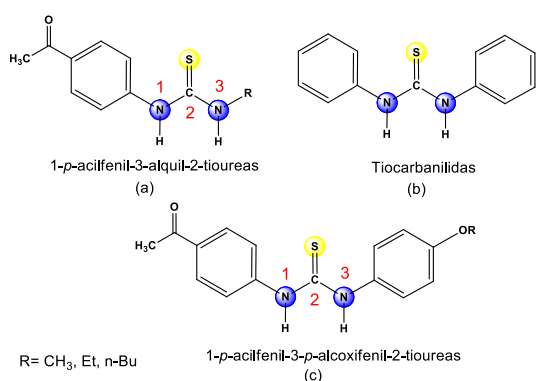


Figura 3: a) Acilfenilalquiltioureas, b) Tiocarbanilida y c) Acilfenilalcoxilalquiltioureas.

En la búsqueda de compuestos con grupos más activos se descubrieron a las tiocarbanilidas (Doub, 1955) (figura 3b). Se ha determinado que la actividad antituberculosa es una propiedad de las *p*-acilfenilalquiltioureas por lo que se analizaron una serie de 1-*p*-acilfenil-3-alquil-2-tioureas, en donde se pudo observar que cuando el grupo alquilo es una cadena corta se obtienen compuestos más activos que cuando

se aumenta el tamaño, se ramifica o se sustituye la cadena alquímica. Se ha observado además que el grupo acilo en posición *para* es un requerimiento estructural para la actividad de las acilfenilalquiltioureas, ya que los derivados con grupos acilo en posiciones *orto* y *meta* no mostraron tal actividad. Las alcoxitiocarbanilidas tienen características estructurales que las hacen activas, por lo tanto, se probaron una serie de compuestos tiocarbanilida con anillos sustituidos en posición *para* por un grupo acilo y un grupo alcóxido (Doub, 1955) (figura 3c), en donde los compuestos sintetizados con grupos alcóxido mostraron mayor actividad, que se tradujo en una mayor tasa de supervivencia en ratones infectados, en comparación con las acilfenilalquiltioureas.

En el año 2002 se sintetizaron nuevos compuestos *N*-fenil-*N*'-[4-(5-alquil/arilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]tiourea contra la tuberculosis (figura 4). De los compuestos sintetizados, específicamente la *N*-fenil-*N*'-[4-(5-ciclohexilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]tiourea presentó la mayor inhibición (67%). Además, se pudo observar que si el anillo aromático contiene cloro en la posición *para*, la capacidad inhibitoria disminuye a un 32% y cuando se emplea un compuesto tiourea con un sustituyente flúor en la misma posición, el compuesto no muestra ninguna capacidad inhibitoria (Karakuş, 2002).

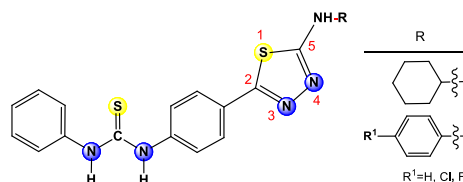


Figura 4: *N*-fenil-*N*'-[4-(5-alquil/arilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]tioureas.

Uno de los agentes terapéuticos que fueron usados en el tratamiento clínico de la tuberculosis en los años 60 fue un derivado de tiourea conocido como tiocarlidina THC (*N,N*'-bis[*p*-(isoamiloxi)fenil]tiourea) (figura 5) aunque hoy en día su uso clínico ha sido discontinuado, aparentemente por la baja biodisponibilidad del producto (Lambelin 1970).

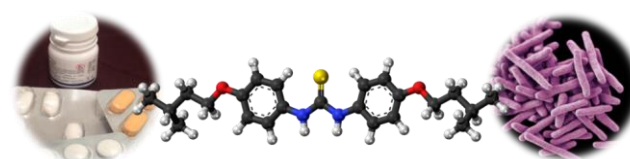


Figura 5: Tiocarlidina: fármaco empleado en el tratamiento de la tuberculosis.

En el 2008, en un intento por mejorar el valor terapéutico de la tiocarlidina, se sintetizaron derivados del tipo *N*-D-pentofuranosil-*N*'-[*p*-(isoamiloxi)fenil]tiourea (Liav, 2008) (figura 6). Estos nuevos productos se probaron para ver su capacidad inhibitoria contra el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. La tiourea que contiene a la pentofuranosil D-arabinosa (figura 6a) demostró ser más potente que la tiocarlidina misma, mientras que el compuesto que contiene en su estructura a la D-ribosa (figura 6b) mostró ser igual de efectiva que la tiocarlidina. Cuando la tiourea contiene a la D-xilosa (figura 6c) disminuye la actividad, hasta llegar a la D-lixosa (figura 6d) la cual muestra actividad a una concentración de 50 µg/mL significativamente mayor si la

comparamos con la concentración mínima inhibitoria (MIC) por sus siglas en inglés de la tiocarida, la cual es de 2  $\mu\text{g/mL}$ .

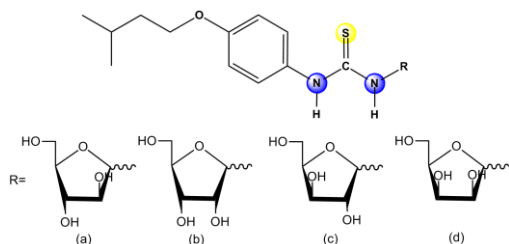


Figura 6: *N*-D-pentofuranosil-*N'*-[*p*-(isoamiloxy)fenil]tioureas.

## 2.2 Actividad antiarrítmica

La arritmia cardíaca se define como una alteración del ritmo cardíaco (Antzelevitch, 2017) que puede manifestarse como una aceleración (taquicardia) o descenso (bradicardia) del mismo. El tratamiento puede incluir procedimientos médicos, uso de dispositivos como el marcapasos, así como medicamentos antiarrítmicos. Los medicamentos antiarrítmicos emplean numerosos compuestos químicos dentro de los cuales se encuentran las guanidinas y ureas. Ambos compuestos tienen relación con las tioureas, estas son intermediarios en la formación de guanidinas y son estructuralmente similares a la ureas excepto por el enlace doble C=O presente en estas últimas. Por ejemplo, el pinacidil es un derivado de las guanidinas y además un conocido agente antihipertensivo y antiarrítmico ya que reduce la presión en la sangre (Alonzo, 1993; Gollasch, 1995). En 1998, con base en que los 3-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos habían probado ser agentes biológicamente activos en el tratamiento de arritmias cardíacas (Itoh, 1984), se sintetizaron nuevos compuestos conteniendo a naftalenos en la estructura de ureas, tioureas y guanidinas para probar su actividad. Así, se sintetizó una nueva serie de 3-alkil-1-(2-hidroxi-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-3-naftanelil)ureas o tioureas y análogos de guanidina (Chalina, 1998) (figura 7).

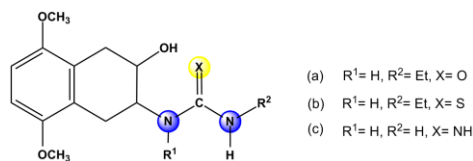


Figura 7: Ureas, tioureas y guanidinas.

Los compuestos fueron examinados para medir su toxicidad en ratones con respecto al propranolol, el cual es un medicamento usado en el tratamiento de taquicardia. Aunque estructuralmente hablando, las tioureas solo se diferencian de las ureas por el enlace doble C=S, solo el compuesto 3-etil-1-(2-hidroxi-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-3-naftanelil)urea (figura 7a) inhibe considerablemente la arritmia inducida por norepinefrina en ratas y mostró mucha menor toxicidad que el propranolol en comparación con su análogo tiourea (figura 7b), mientras que el compuesto análogo guanidina (figura 7c) también redujo la presión sanguínea en ratas en más de un 30%. De este estudio se pudo observar que los compuestos urea y guanidina, análogos a las tioureas, han demostrado ser poderosos agentes antiarrítmicos.

Por lo que al ser la arritmia cardíaca un problema de salud presente en la población mundial, en la actualidad se continúa

con la búsqueda de nuevos y mejores medicamentos con menor toxicidad, disponibilidad biológica, que no produzcan efectos adversos y que sean fáciles y baratos de sintetizar comercialmente.

## 2.3 Inhibidores de VIH

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) causa la infección por VIH y con el tiempo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (Weiss, 1993). El VIH existe en dos formas del virus: VIH-1 que es el más agresivo y responsable de la enfermedad a nivel mundial y, VIH-2 el cuál es un virus localizado principalmente en África occidental, que evoluciona más lentamente en la destrucción del sistema inmune. En la actualidad existen numerosos fármacos que evitan tanto la infección como la progresión del virus, dichos fármacos se clasifican según la proteína a la que van dirigidos (es decir, el paso replicativo del virus que inhiben con su uso). Aunque el virus tuvo una especial mención en los años 80 ya eran conocidas cepas de este desde muchos años antes. El desarrollo de fármacos contra el VIH se dio especialmente desde los años ochenta y continúa hasta hoy en día. En cuanto al desarrollo de fármacos que contengan tioureas se tiene mucha información, pero la mayoría es relativamente nueva ya que no data de más de hace 20 años. En 1996 se sintetizaron una nueva serie de compuestos de feniltiazoliltiourea (PETT, por sus siglas en inglés), los cuales inhiben la transcriptasa inversa (un tipo de enzima producida por el VIH para su replicación), de donde se identificó al clorhidrato de la *N*-(5-bromopiridin-2-il)-*N'*-(2-piridin-2-il)etil)tiourea, mejor conocida como trovirdina, (LY300046-HCl) un agente altamente poderoso contra el VIH (Cantrell, 1996) (figura 8a).

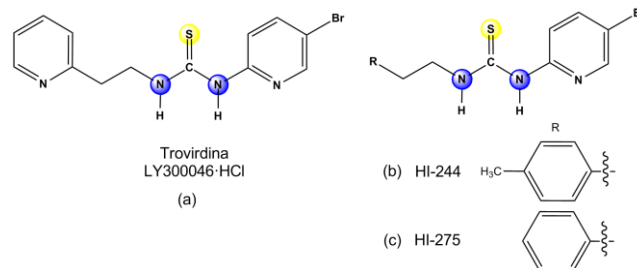


Figura 8: Tioureas con potencial inhibidor de la enzima transcriptasa inversa en el VIH.

En el año 2000 se desarrollaron la *N*-(5-bromopiridin-2-il)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (HI-244) (figura 8b) como un potente inhibidor contra la enzima transcriptasa inversa, mucho mejor que la trovirdina o la tiourea HI-275 con un anillo aromático no sustituido (Uckun, 2000) (figura 8c). La *N*-(5-bromopiridin-2-il)-*N'*-feniltiourea (HI-275) es ligeramente menos efectiva que la trovirdina y del análisis en la sustitución del anillo aromático se observó que la posición en *para* del anillo con distintos grupos funcionales aumenta la función inhibitoria. Con base en estos resultados se continuó la búsqueda de nuevos inhibidores de transcriptasa inversa, así, cinco años más tarde, se prepararon 45 derivados de feniltiourea con distintos sustituyentes en el anillo aromático (Venkatachalam, 2005). Uno de los mayores retos en el tratamiento de individuos infectados con VIH es que cada vez hay más resistencia contra los agentes antirretrovirales, lo que implica que se sigan desarrollando nuevos y mejores fármacos para combatir esta epidemia de dimensiones mundiales.

### 3 Síntesis de tioureas.

La síntesis de tioureas data desde finales del siglo XVIII, históricamente la obtención de este tipo de compuestos puede llevarse a cabo de diversas maneras. Los métodos más comunes son aquellos que emplean aminas y diferentes reactivos como: (1) disulfuro de carbono (Schroeder, 1955; Yamazaki, 1974), que es un líquido volátil con punto de ebullición de 46°C, (2) tiofosgeno (Schroeder, 1955) (Sharma, 1978), el cual es altamente tóxico o (3) isotiocianatos (Schroeder, 1955; Katritzki, 2004), los cuales son difíciles de sintetizar y manipular. Todos estos métodos tienen desventajas, tales como el uso de temperaturas elevadas, tiempos largos de reacción, catalizadores, uso de disolventes orgánicos inflamables que son dañinos para el medio ambiente y que en muchas ocasiones generan productos con bajos rendimientos o subproductos no deseados. Los intentos por superar estas limitaciones se han centrado en el desarrollo de nuevas metodologías que disminuyan el uso de estos reactivos para la obtención de tioureas simétricas y asimétricas. A continuación se describen algunos de los métodos actuales con mejores resultados en la obtención de tioureas y que son utilizados como alternativas a los métodos inicialmente empleados y que minimizan o sustituyen reactivos que son difíciles de preparar, que son tóxicos o dañinos para el medio ambiente. Dichos métodos, el año de su publicación y el investigador a cargo del proyecto se resumen en la figura 9.

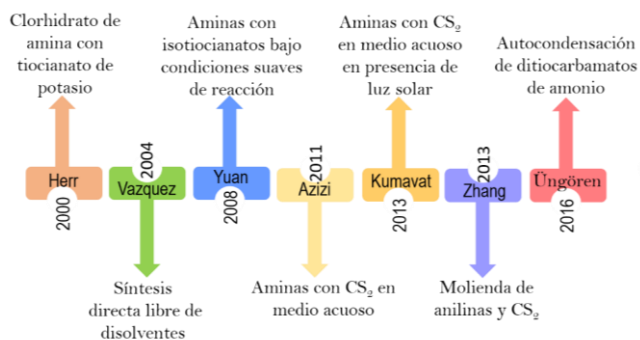


Figura 9: Métodos actuales en la síntesis de tioureas.

En el año 2000 se desarrolló un método basado en la condensación de clorhidratos de amina en presencia de tiocianato de potasio (figura 10a), para la preparación de tioureas primarias (figura 10b), o de tioureas simétricas *N,N'*-disustituidas (figura 10c) (Herr, 2000). Este procedimiento permite el uso de aminas primarias quirales o aquirales estéricamente impedidas, que se encuentran disponibles comercialmente, y los productos pueden ser separados mediante una filtración simple de la mezcla de reacción con rendimientos del 73 al 96% para tioureas primarias y del 66 al 96% para tioureas simétricas. Asimismo, es una alternativa en la síntesis de tioureas cuando los correspondientes isotiocianatos no se encuentran disponibles o son difíciles de preparar ya que implican el uso de agentes tóxicos como el tiofosgeno o el disulfuro de carbono. La ventaja de usar tiocianato de potasio radica no solo en su alta disponibilidad comercial, sino que además se genera un haluro de potasio como subproducto benigno.

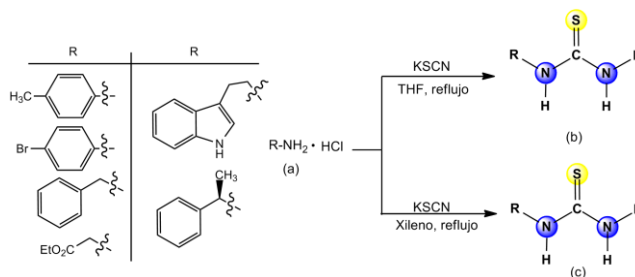


Figura 10: Síntesis de tioureas primarias y *N,N'*-disustituidas simétricamente con clorhidratos de amina.

La síntesis de tioureas simétricas se ha llevado a cabo utilizando aminas primarias y disulfuro de carbono, empleando piridina o etanol como disolventes (Chinchilla, 1994) pero este método posee el inconveniente de que la reacción procede después de varias horas de reacción y solo cuando se emplea calentamiento. En 2004, se llevó a cabo la síntesis de tioureas quirales usando dos métodos: el primero libre de disolventes (lo cual lo hace amigable con el medio ambiente) y el segundo asistido por microondas. Las reacciones se llevaron a cabo empleando aminas primarias quirales ópticamente puras (figura 11a) con disulfuro de carbono (en una estequiometría 2:1) para generar tioureas *N,N'*-disustituidas (figura 11b) (Vázquez, 2004). En el método asistido por microondas, se emplean menores tiempos de reacción y se obtienen mejores rendimientos que aquellos observados cuando se emplea un calentamiento convencional en reflujo de etanol. Por otro lado, cuando se lleva a cabo la mezcla de los reactivos sin emplear disolventes la tiourea se forma de manera inmediata en una reacción exotérmica. Ambos métodos dan rendimientos muy similares pero cuando se emplea la irradiación con microondas se tiene la ventaja de que al emplear etanol como disolvente, los productos cristalizan cuando la mezcla de reacción se enfría.

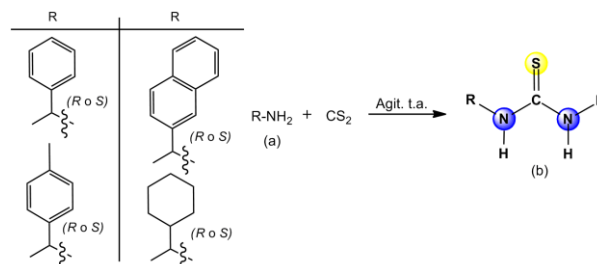


Figura 11: Síntesis de tioureas simétricas empleando aminas primarias quirales.

Un método similar fue reportado en el 2008, para la obtención de fosfotioureas quirales como organocatalizadores en la reacción de Morita-Baylis-Hillman de aldehídos aromáticos con metil vinil cetonas. Los organocatalizadores fueron sintetizados mediante la reacción entre el (*R,R*)-2-amino-1-(difenilfosfino)ciclohexano con isotiocianato empleando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente hasta completar la reacción (Yuan, 2008) (figura 12).

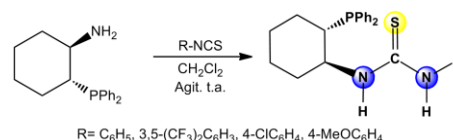


Figura 12: Síntesis de fosfotioureas quirales.

Hasta el momento se han mencionado dos alternativas libres de uso de tiofosgenos e isotiocianatos: la primera permite obtener tioureas de manera inmediata cuando se hacen reaccionar los reactivos de partida sin el uso de disolventes, lo cual es una alternativa amigable con el medio ambiente pero posee la dificultad de que los productos necesitan purificación (Vázquez, 2004); la segunda alternativa utiliza disolventes orgánicos en condiciones suaves de reacción con lo que se obtienen productos puros pero que involucra disolventes que contaminan al medio ambiente (Yuan, 2008). Así que el siguiente paso en la síntesis de tioureas se enfocó en desarrollar una nueva metodología que involucrara la síntesis directa sin utilizar disolventes tóxicos, inflamables y que contaminen al medio ambiente pero que generará productos puros. En este sentido, el agua es un disolvente único, que es abundante, barato y ambientalmente benigno. Así, se llevaron a cabo reacciones en medio acuoso mediante métodos operacionalmente simples y completamente verdes, por lo que en 2011 se desarrolló un método para la síntesis de derivados de tiourea mediante la reacción entre disulfuro de carbono con aminas primarias en agua (Azizi, 2011), produciendo excelentes rendimientos y que no requirieron condiciones drásticas de reacción ni uso de catalizadores, demostrando que el medio acuoso puede favorecer fuertemente la reactividad y la selectividad incluso en medios heterogéneos (figura 13).

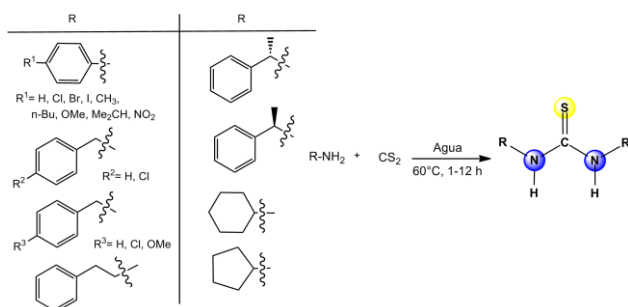


Figura 13: Síntesis de tioureas en medio acuoso.

La reacción de Azizi se llevó a cabo a 60°C y los rendimientos y tiempos de reacción indican que las aminas alifáticas tales como la terbutilamina, la ciclohexilamina, bencilamina y ciclopentilamina son mejores sustratos y muestran mayor reactividad que las aminas aromáticas. En el caso de aminas aromáticas con grupos electrodonadores como la 4-isopropilnilina o la 4-metoxianilina el producto tiourea fue obtenido con rendimientos mayores al 95%, mientras que si emplean aminas aromáticas con grupos electroattractores tales como la 4-nitroanilina no son buenos sustratos para la reacción y generan productos con bajos rendimientos. En este mismo sentido, se desarrolló la síntesis de tioureas a partir de aminas primarias y disulfuro de carbono empleando agua como disolvente en presencia de energía solar (Kumavat, 2013) (figura 14).

La energía del sol es la única fuente natural que no es cara, no contamina, es abundante y constituye una fuente renovable e inagotable de energía limpia (Yoon, 2010). Este método de síntesis se probó con distintos disolventes y las mezclas de reacción se colocaron bajo el sol. El análisis de los disolventes mostró que cuando se empleó agua, se pudo obtener el producto *N,N'*-difentiltiourea en un rendimiento del 74% mientras que si emplean etanol y metanol se obtienen

rendimientos moderados del 43 al 39% y si se emplea tolueno, hexano y cloroformo se obtienen rendimientos menores al 33%.

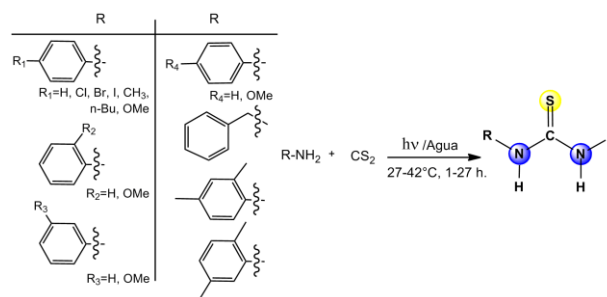


Figura 14: Síntesis de tioureas en medio acuoso en presencia de luz solar.

Como anteriormente se mencionó, uno de los métodos más utilizados para sintetizar tioureas es mediante la reacción de aminas con isotiocianatos (Katritzki, 2004). La desventaja principal de trabajar con isotiocianatos es que su síntesis es muy laboriosa y muchas veces son inestables en solución, para sortear estos problemas una de las mejores alternativas es llevar a cabo las reacciones en condiciones libres de disolventes. Recientemente, se ha desarrollado un método libre de disolventes para la obtención de isotiocianatos y tioureas simétricas con hidróxido de potasio, mediante agitación mecánica de los reactivos. Con este método se pueden sintetizar tioureas asimétricas a partir de la reacción de isotiocianatos generados *in situ* con otras aminas (Zhang, 2013).

Por otro lado, se sabe que el tratamiento de una amina con disulfuro de carbono en presencia de una base puede generar la sal del ácido ditiocarbámico la cual se puede desulfurar a un isotiocianato cuando se emplea cierto reactivo de descomposición. En este sentido, el hidróxido de potasio actúa como base y como agente de descomposición, evitando el uso de reactivos tóxicos. Empleando el método de agitación mecánica se obtuvieron rendimientos del 57 al 97% en menos de una hora y media de reacción. La formación rápida de productos usando este método se atribuye a que existe mayor concentración de reactivos y a que la energía mecánica empleada acelera la reacción. De esta reacción se pueden obtener isotiocianatos (cuando se hacen reaccionar anilinas con cinco equivalentes de disulfuro de carbono) o tioureas simétricas (cuando se hacen reaccionar anilinas con un equivalente de disulfuro de carbono) (figura 15).

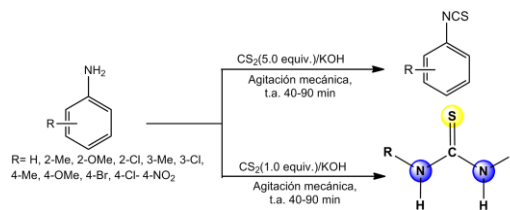


Figura 15: Síntesis de isotiocianatos y tioureas asimétricas.

De los resultados obtenidos empleando anilinas con diferentes sustituyentes se pudo observar una reactividad similar a la observada con las aminas empleadas en las reacciones de Azizi. Cuando se emplean anilinas con sustituyentes electrodonadores los productos se obtienen con mayor rendimiento en menor tiempo de reacción (40 a 45 min) mientras que si se emplean anilinas con sustituyentes

electroattractores se obtienen menores porcentajes con tiempos más largos de reacción. De los isotiocianatos obtenidos se pueden sintetizar tioureas asimétricas con un rendimiento del 85 al 96%, haciéndolos reaccionar con otras anilinas de 35 a 75 min, utilizando agitación mecánica (figura 16).

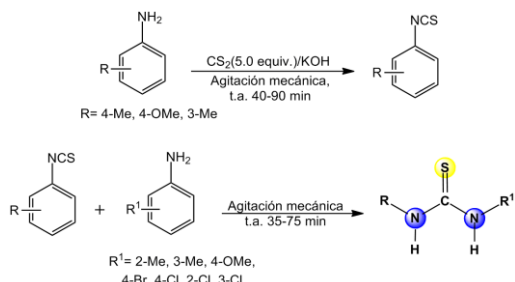


Figura 16: Síntesis de tioureas asimétricas mediante agitación mecánica.

El método de Zhang brindó una alternativa al uso de disolventes mediante un método de síntesis rápido, barato, seguro y amigable con el medio ambiente que permite no solo sintetizar isotiocianatos, los cuales son reactivos muy utilizados en la síntesis de tioureas, sino que además permite sintetizar una variedad de tioureas simétricas y asimétricas a partir de isotiocianatos mediante este novedoso método (Zhang, 2013).

En los avances en la síntesis de tioureas se han descrito métodos libres de disolventes, síntesis directa, agitación mecánica, empleando medio acuoso y empleando condiciones suaves de reacción en presencia de disolventes clorados. Uno de los pocos puntos por cubrir en la obtención de tioureas simétricas o asimétricas era la utilización de aminas con sustituyentes electroattractores como los halógenos ( $X^-$ ) o los grupo nitro ( $\text{NO}_2^-$ ), lo que generalmente brinda productos con bajos rendimientos y que requieren de tiempos largos de reacción. Además se ha visto que prácticamente todos los métodos descritos anteriormente involucran aminas como reactivos de partida y que los métodos varían en el agente y en las condiciones de reacción utilizados, lo cual llevó a pensar que las aminas son sustratos insustituibles en la síntesis de tioureas.

Sin embargo, en 2016 se propuso un método para la síntesis de tioureas simétricas basado en la autocondensación de ditiocarbamatos de trialquilamonio (Üngören, 2016) (figura 17), los cuales son compuestos básicos en química orgánica, más reactivos que las aminas en la condensación de ditiocarbamatos de amonio y son agentes desulfurizantes en la síntesis de isotiocianatos (Harisadhan, 2008). En este método se obtuvieron nueve tioureas con rendimientos del 55 al 85%. La transformación de los ditiocarbamatos de amonio en las tioureas correspondientes depende de la solubilidad de éstos en el disolvente utilizado. Cuando se emplean los ditiocarbamatos de amonio a) - e), la reacción se lleva cabo con acetato de etilo como disolvente, con los ditiocarbamatos f) y g) se emplea dioxano y dimetilformamida respectivamente y con los ditiocarbamatos h) - i) se emplea dimetilsulfóxido como disolvente. Este método, desarrollado hace menos de dos años, permite la síntesis de tioureas sustituidas simétricamente sin la necesidad de utilizar aminas y por otro lado los ditiocarbamatos pueden tener grupos electroattractores formando productos con rendimientos superiores al 50% (Üngören, 2016).

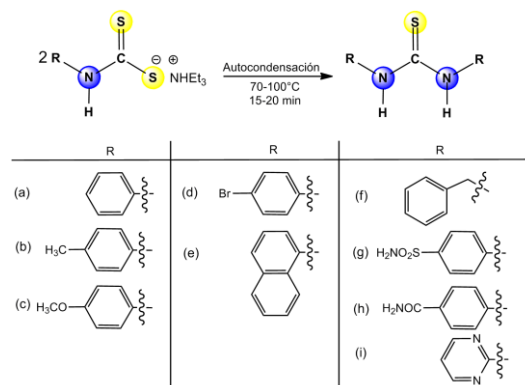


Figura 17: Síntesis de tioureas simétricas mediante reacción de autocondensación.

## 4 Conclusiones

La síntesis de tioureas es de suma importancia en diversas ramas de la química por las numerosas aplicaciones que estos compuestos poseen. Varios métodos de síntesis han sido propuestos desde su descubrimiento; los métodos más antiguos son aquellos basados en la reacción de aminas con tiofosgeno, tiocianatos y disulfuro de carbono, mientras que los métodos actuales se enfocan en minimizar el uso de estos reactivos por su grado de peligrosidad, toxicidad, difícil obtención y daño al medio ambiente. De entre los métodos más recientes que se han desarrollado, se encuentran aquellos que son libres de disolventes, que sintetizan directamente los productos a partir de los materiales de partida, de tal forma que se sustituyen reactivos usados comúnmente en la síntesis de tioureas por aquellos reactivos disponibles comercialmente y que reaccionan más rápidamente. Obtener estos compuestos es de gran importancia por la actividad biológica que estos poseen en el tratamiento de enfermedades como la tuberculosis, VIH y arritmias cardíacas, pero también tienen numerosas aplicaciones en el desarrollo de compuestos antiinflamatorios, fungicidas y pesticidas.

## English Summary

### Advances in the Synthesis of Thioureas and their Biology Importance

#### Abstract

Thioureas are organic compounds whose synthesis and reactivity has been extensively studied in many fields of chemistry due to the diverse biological and medicinal applications that these compounds own. The most common methods for synthesizing thioureas involve reagents as thiophosgene, that has a high degree of toxicity, or isothiocyanates, which are difficult to prepare; but also involve drastic reaction conditions to get sometimes products with low yields. For that reason, every day new alternatives for the synthesis of thioureas are being pursued, allowing to obtain them quickly, economically and minimizing the use of drastic reaction conditions, catalysts and solvents that are flammable and contaminate the environment.

**Keywords:**

*Thioureas, thiophosgene, isothiocyanates, biological applications.*

**Agradecimientos**

AIML agradece a CONACYT por la beca No. 623603 otorgada para sus estudios de maestría.

A CONACYT por los proyectos de Ciencias Básicas CB2011/169067 y de cátedras 2016 no. 222.

A la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por los proyectos PAI-UAEH-2015-3313 y PAI-UAEH-2015-3289.

Al proyecto de Red Temática de Colaboración Académica (PRODEP-2015).

**Referencias**

- Al-Humadi, H. W., Al-Saigh, R. J., & Al-Humadi, A.W., 2017. Addressing the challenges of tuberculosis: a brief historical account. *Front. Pharmacol.* 8, 689.
- Alonzo, A. J., Hess, T.A., Darbenzio, R. B., & Sewter, J.C., 1993. Effects of intracoronary cromakalim, pinacidil, or diltiazem on cesium chloride-induced arrhythmias in anesthetized dogs under conditions of controlled coronary blood flow. *J. Cardiovascular Pharmacol.* 21, 677-683.
- Antzelevitch, C., & Burashnikov, A., 2017. Overview of basic mechanisms of cardiac arrhythmia. *Card. Electrophysiol. Clin.* 3 (1), 23-45.
- Azizi, N., Khaheh-Amiri, A., Ghafuri, H., Bolourtchian, M., 2011. Toward a practical and waste-free synthesis of thioureas in water. *Mol Divers* 15, 157-161.
- Buu-Hoï, P., 1954. The selection of drugs for chemotherapy research in leprosy. *Internat. J. Leprosy* 22 (1), 16-21.
- Buu-Hoï, P., Xuong, D., & Nam, H., 1955. N,N'-Diaryltioureas and related compounds of potential biological interest. *J. Chem. Soc.* 1573-1581.
- Cantrell, A. S., Hengelhardt, P., Högberg, M., Jaskunas, S. R., & Johansson, N. G., 1996. Phenethylthiazolythiourea (PETT) Compounds as a New Class of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. 2. Synthesis and Further Structure-Activity Relationship Studies of PETT Analogs. *J. Med. Chem.* 39, 4261-4274.
- Chalina, E. G., & Chakarova, L., 1998. Synthesis, hypotensive and antiarrhythmic activities of 3-alkyl-1-(2-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3 naphthalenyl)ureas or thioureas and their guanidine analogues. *Eur. J. Med. Chem.* 33, 975-983.
- Chinchilla, R., Nájera, C., & Sánchez-Agulló, P., 1994. Enantiomerically Pure Guanidine-Catalysed: Asymmetric Nitroaldol Reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* 5 (7), 1393-1402.
- Churchyard, G., Kim, P., Shah, N.S., Rustomjee, R., Gandhi, N., Mathema, B., Dowdy, D., Kasmar, A., & Cardenas, V., 2017. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *Int. J. Infect. Dis.* 216, 629-635.
- Cunha S., Macedo, F. C., Costa, G., Rodrigues, M. T., Verde, R. B., Vencato, I., & Lariucci, C., 2007. Antimicrobial activity and structural study of disubstituted thiourea derivative. *Monatsh Chem.* 138, 511-516.
- Doub, L., Richardson, L. M., Herbst, D. R., Black, M. L., Stevenson, O. L., Bambas, L. L., Youmans, G. P., & Youmans, A. S., 1958. Some phenylthiourea derivatives and their antituberculous activity. *J. Am. Chem. Soc.* 80 2205-2217.
- Gollasch, M., Bychkov, R., Ried, C., Behrendt, F., Scholze, S., Luft, F. C., & Haller, H., 1995. Pinacidil relaxes porcine and human coronary arteries by activating ATP-dependent potassium channels in smooth muscle cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275, (2), 681-692.
- Harisadhan, G., Yella, R., Nath, J., & Patel, B. K., 2008. Desulfurization Mediated by Hypervalent Iodine(III): A Novel Strategy for the Construction of Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* 36, 6189-6196.
- Henderson, W., Nicholson, B. K., & Rickard, C. E., 2001. Platinum(II) complexes of chelating and monodentate thiourea monoanions incorporating chiral, fluorescent or chromophoric groups. *Inorg. Chim. Acta* 320, 101-109.
- Henderson, W., Nicholson, B. K., Dinger, M. B., & Bennett, R. L., 2002. Thiourea monoanion and dianion complexes of rhodium(III) and ruthenium(II). *Inorg. Chim. Acta* 338, 210-218.
- Herr, R. J., Kuhler, J. L., Meckler, H., & Opalka, C. J., 2000. A Convenient Method for the Preparation of Primary and Symmetrical N,N'-Disubstituted Thioureas. *Synthesis* 11, 1569-1574.
- Itoh, K., Miyake, A., Tada, N., Tanabe, M., Hirata, M., & Oka, Y., 1984. Synthesis and  $\beta$ -Adrenergic blocking activity of 2-(N-Substituted amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 32,130-135.
- Karakus, S., & Rollas, S., 2002. Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(5-alkyl/aryl amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *IL Farmaco* 57, 577-581.
- Katritzky, A. R., Ledoux, S., Witek, R. M., & Nair, S. K., 2004. 1-(Alkyl/arylthiocarbonyl) benzotriazoles as stable isothiocyanate equivalents: synthesis of di- and trisubstituted thiourea. *J. Org. Chem.* 69, 2976-2982.
- Kumavat, P. P., Jangale, A. D., Patil, D. R., Dalal, K. S., Meshram, J. S., & Dalal, D. S., 2013. Green synthesis of symmetrical N, N'-disubstituted thiourea derivatives in water using solar energy. *Environ. Chem. Lett.* 11, 177-182.
- Lambelin, G., Freerksen, E., Orłowski, E. H., & Thumin, H. J., 1970. Pharmacology and Toxicology of Isoxyl. *Antibiot Chemother* 16, 84-95.
- Liav, A., Angala, S. K., Brennan, P. J., & Jackson, M., 2008. N-D-Aldopentofuranosyl-N-[p-(isoamyloxy)phenyl]-thiourea derivatives: Potential anti-TB therapeutic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 2649-2651.
- Ranise A., Spallarossa, A., Bruno, O., Schenone, S., Fossa, P., Menozzi, G., Bondavalli, F., Mosti, L., Capuano, A., Mazzeo, F., Falcone, G., & Filippelli, W., 2003. Synthesis of N-Substituted-N-acylthioureas of 4-substituted piperazines endowed with local anesthetic, antihyperlipidemic, antiproliferative and antiarrhythmic, analgesic, antiaggregating actions. *IL farmaco* 58, 765-780.
- Schroeder, D. C., 1955. Thioureas. *Chem Rev* 55, 181-228.
- Sharma, S., 1978. Thiophosgene in organic synthesis. *Synthesis* 803.
- Sulis, G., Centis, R., Sotgiu, G., D'Ambrossio, L., Pontali, E., Spanavello, A., Matteelli, A., & Zumla, A., 2016. Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis. *NPJ Prim. Care Resp. Med.* 26, 16078.
- Suss-Fink, G., Bodensieck, U., Hoferkamp, L., Rheinwald, G., & Stoeckli-Evans, H., 1992. Multicenter ligand transformation of thioureas on ruthenium clusters. *J. Cluster Sci.* 3 (4), 469-478.
- Uckun, F. M., Mao, C., & Pendergrass, S., 2000. N-[2-(4-methylphenyl)ethyl]-N'-[2-(5-bromopyridyl)]-thiourea as a potent inhibitor of NNRTI-resistant and multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antivir. Chem. Chemother.* 11, 135-140.
- Üngören, S.H., & Fatih, S., 2016. Novel Self-Condensation of Ammonium Dithiocarbamates Leading to Symmetrical Substituted Thioureas. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 192, 28-33.
- Vázquez, J., Bernés, S., Reyes, Y., Moya, M., Sharma, P., Álvarez, C., & Gutierrez, R., 2004. Solvent-Free Synthesis of Chiral N,N'-Disubstituted Thioureas by 'Just Mixing' the Reagents. *Synthesis* 12, 1955-1958.
- Venkatachalam, T. K., & Uckun, F. M., 2005. Synthesis of Symmetrical and Asymmetrical Phenethyl Thiourea Compounds as Nonnucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Synth. Commun.* 35, 2039-2056.
- Weiss, R.A., 1993. How does HIV cause AIDS? *Science* 260, 1273-1279.
- Yamazaki N., Higashi, F., Iguchi, T., 1974. Carbonylation of amines with carbon dioxide under atmospheric conditions. *Tetrahedron Lett.* 15, 1191-1194.
- Yoon T. P., Ischay, M. A., & Du, J., 2010. Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. *Nat. Chem.* 2, 527-532.
- Yuan, K., Zhang, L., Song, H., Hu, Y., & Wu, X., 2008. Chiral phosphinothiourea organocatalyst in the enantioselective Morita-Baylis-Hillman reactions of aromatic aldehydes with methyl vinyl ketone. *Tetrahedron Lett.* 49, 6262-6264.
- Zhang, Z., Wu, H., & Tan, Y., 2013. A simple and straightforward synthesis of phenyl isothiocyanates, symmetrical and unsymmetrical thioureas under ball milling. *RSC Adv.* 3, 16940-16944.