



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



**SÍNTESE DE GUANIDINAS CÍCLICAS CATALISADA
POR SAIS DE BISMUTO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Fabrcia dos Santos Leal

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador-BA, dezembro de 2023.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA
SUSTENTÁVEL & APLICADA

SÍNTESE DE GUANIDINAS CÍCLICAS CATALISADA
POR SAIS DE BISMUTO

Fabília dos Santos Leal

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.



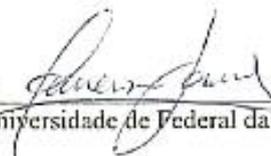
TERMO DE APROVAÇÃO

FABRÍCIA DOS SANTOS LEAL

"SÍNTESE DE GUANIDINAS CÍCLICAS CATALISADA POR SAIS DE BISMUTO"

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Amenson Trindade Gomes 
Doutorado em Química Orgânica, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Valéria Belli Riatto 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Salvador, 13 de dezembro de 2023.

SUMÁRIO

Sumário.....	i
Agradecimentos	i
Abreviaturas e siglas.....	ii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Lista de esquemas	vi
Lista de figuras	viii
1. Introdução.....	1
1.1 Guanidina: característica estrutural	1
1.2 Atividade biológica.....	2
1.2.1 Guanidinas encontradas em ambientes terrestres.....	3
1.2.2 Guanidinas presentes em ambientes marinhos.....	4
1.3 Síntese de guanidinas	6
1.4 Compostos de Bismuto	13
1.5 Reações <i>one pot</i>	15
2. Objetivos.....	17
3. Resultados e discussão	18
3.1 Síntese de bistioureias.....	18
3.2 Síntese de guanidinas cíclicas de cinco membros.....	22
3.3 Síntese de Guanidina de seis membros	42
3.4 Síntese de guanidina de sete membros	47
3.5 Síntese de 2-amino-benzimidazol	54
4. Conclusões.....	60
5. Parte Experimental	62
5.1 Síntese de isotiocianatos ^{59,60}	62

5.2	Síntese de bistioureas.....	65
5.3	Síntese passo a passo de guanidinas cíclicas	73
5.4	Síntese de guanidina cíclica de cinco membros.....	76
5.5	Síntese de guanidina cíclica de seis membros	78
5.6	Síntese de guanidina cíclica de sete membros	80
5.7	Síntese mecanoquímica da guanidina de sete membros	81
5.8	Síntese de bezimidazol-2-imino.....	82
5.9	Síntese de tiourea cíclica.....	84
6.	Referências	86
7.	Anexos	95

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à minha família, principalmente à minha irmã Franciely e meu cunhado Ivan, por serem a minha rede de apoio e de acolhimento durante todo meu período do mestrado.

Agradeço à minha mãe Marly e às demais irmãs Fabiana e Fagna, pelo apoio e confiança. Ao meu pai Joel, que não está mais presente, mas que sempre foi o meu maior herói, uma pessoa que sempre me espelhei.

Aos meus sobrinhos, agradeço pelo brilho nos olhos a cada reencontro, pelo apoio e carinho. Agradeço à minha afilhada Cecília por proporcionar mais felicidade aos meus dias.

Agradeço ao meu namorado, Felipe, por todo incentivo e companheirismo, durante toda a minha jornada.

Agradeço ao professor Rodrigo De Paula por ter me incentivado a seguir na carreira acadêmica, por toda ajuda e apoio.

Agradeço ao grupo de pesquisa GPSQ e aos meus colegas por proporcionarem momentos de alegria, por toda ajuda e também acolhimento, em especial à Larissa, Talita e João.

Agradeço ao meu orientador, Professor Silvio Cunha, por todo o ensinamento, confiança e incentivo. Pelos momentos de conversa, risadas e pelos conselhos dados, muito obrigada por tudo, e principalmente por me deixar fazer parte do seu grupo de pesquisa; o GPSQ é brilhante.

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e à CAPES pela concessão da bolsa.

ABREVIATURAS E SIGLAS

- AgOTf**- Silver trifluoromethanesulfonate (em português: Trifluorometanossulfonato de prata)
- CCD**- Cromatografia em camada delgada
- d**- Dubleto
- dd**- Duplo dubleto
- DIB**- Diacetoxi-iodobenzeno
- DIPEA**- N,N'-diisopropiletilamina
- DMF**- Dimetilformamida
- DMSO-d₆**- Dimetilsulfóxido deuterado kak
- EDC**- 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- EDPBT**- 1,1'-(ethane-1,2-diyl)dipyridinium bistribromide (em português: bistribrometo de 1,1'-(etano-1,2-diil)dipiridínio)
- GPSQ**- Grupo de Pesquisa em Síntese Química Sustentável & Aplicada
- Hz**- Hertz
- IV**- Infravermelho
- J**- Constante de acoplamento (Hz)
- LAG**- Liquid-assisted grinding (em português: moagem assistida por líquido)
- Lit**- Literatura
- m**- Multiplete
- MeCN**- Acetonitrila
- M.O**- Micro-ondas
- NaTFP**- Sodium tetrafluoropropoxide (em português: tetrafluoropropóxido de sódio)
- ppm**- Parte por milhão
- RMN-¹³C**- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
- RMN-¹H**- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
- RMN** -Ressonância Magnética Nuclear
- s**- Singleto
- sext**- Sexteto
- sl**- Sinal largo
- t**- Tripleto

t.a- Temperatura ambiente

TBHP- Hidroperóxido de terc-butilo

TCCA- Trichloroisocyanuric acid (em português: ácido tricloroisocianúrico)

TFA- Ácido trifluoroacético

tt- Triplo tripleto

quint- Quinteto

RESUMO

A síntese orgânica é crucial na construção e alteração de moléculas orgânicas, buscando condições de uma síntese mais prática, rápida e menos nociva para o meio ambiente. Reações *one pot* são versáteis, pois não envolvem o isolamento de intermediários, reduzindo o tempo de reação, uso de solventes, além de proporcionar bons rendimentos. Reações em mecanoquímica e em micro-ondas *one pot*, são consideradas como sínteses mais sustentáveis em comparação aos métodos convencionais. As guanidinas são moléculas importantes na síntese orgânica, desempenhando papéis significativos em atividades biológicas. Elas servem como blocos de construção para a síntese de produtos naturais, para acesso à drogas farmacológicas e atuam como catalisador em diversas reações. O emprego de reações prolongadas, com o uso de catalisadores e solventes tóxicos, juntamente com a necessidade de utilizar grupos protetores, que demandam etapas adicionais de desproteção e a manipulação em atmosfera inerte, são recorrentes na síntese de guanidinas. O presente trabalho ampliou o escopo da síntese catalítica de guanidinas cíclicas utilizando sais de bismuto, sob irradiação de um reator de micro-ondas dedicado. Além disso, foi realizado um estudo da síntese de guanidinas cíclicas empregando um moinho de bolas planetário. A síntese em micro-ondas foi realizada através de duas metodologias: convencional e dominó. A metodologia em dominó se mostrou mais eficiente devido à praticidade e à redução do tempo de bancada, além da obtenção de melhores rendimentos. Guanidinas cíclicas inéditas (**80c**, **80d**, **81d**, **82c** e **125a**) foram acessadas com rendimentos moderados (22-64%). As reações utilizando o reator mecanoquímico não proporcionaram bons rendimentos, com 25% sendo o rendimento máximo obtido (**81d**). No entanto, essa abordagem demonstra eficácia e atratividade para a síntese destas moléculas em condições livres de solventes. Almejam-se aprimoramentos futuros para esta metodologia.

Palavras-chave: Guanidinas cíclicas, sais de bismuto, micro-ondas.

ABSTRACT

Organic synthesis is crucial in the construction and alteration of organic molecules, seeking conditions for a more practical, faster, and less harmful synthesis for the environment. One pot reactions are versatile, as they do not involve the isolation of intermediates, reducing reaction time and the use of solvents, in addition to providing good yields. Reactions in mechanochemistry and one pot microwaves are considered more sustainable syntheses compared to conventional methods. Guanidines are important molecules in organic synthesis, playing significant roles in biological activities. They serve as building blocks for the synthesis of natural products, for access to pharmacological drugs and act as catalysts in various reactions. The use of prolonged reactions, with the use of catalysts and toxic solvents, together with the need to use protecting groups, which require additional deprotection steps and manipulation in an inert atmosphere, are recurrent in the synthesis of guanidines. The present work expanded the scope of the catalytic synthesis of cyclic guanidines using bismuth salts, under irradiation from a dedicated microwave reactor. Furthermore, a study of the synthesis of cyclic guanidines using a planetary ball mill was carried out. Microwave synthesis was carried out using two methodologies: conventional and domino. The domino methodology proved to be more efficient due to its practicality and reduced bench time, in addition to obtaining better yields. Novel cyclic guanidines (**80c**, **80d**, **81d**, **82c** and **125a**) were accessed with moderate yields (22-64%). The reactions using the mechanochemical reactor did not provide good yields, with 25% being the maximum yield obtained (**81d**). However, this approach demonstrates efficacy and attractiveness for the synthesis of these molecules under solvent-free conditions. Future improvements to this methodology are expected.

Keywords: Cyclic guanidines, bismuth salts, microwave.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Ressonância do cátion guanidínio.	1
Esquema 2: Ligações de hidrogênios e interações íon-par, adaptado de Xue e colaboradores. ¹³	2
Esquema 3: Rota sintética para a síntese de guanidina acoplada a cumarinas.....	6
Esquema 4: Síntese de derivado carbazólico contendo guanidina.	7
Esquema 5: Hidroaminação de carbodiimida para acessar guanidinas.....	7
Esquema 6: Síntese de guanidina de cinco membros assistida por ultrassom.	8
Esquema 7: Síntese de 2-iminoimidazolidina mediada por Ag(I).	8
Esquema 8: Síntese de guanidinas bicíclicas na presença de AgOTf.	9
Esquema 9: Reação em cascata para a formação de guanidinas cíclicas.	9
Esquema 10: Síntese do candidato-alvo como inibidor das enzimas causadoras da malária.	10
Esquema 11: Recentes sínteses de guanidinas cíclicas. ^{12,27,28,31-35}	10
Esquema 12: Geração do uso de tiófilos inorgânicos na síntese de guanidinas. ⁴⁷	11
Esquema 13: Reação de Diels-Alder catalisada por Bi(III).	13
Esquema 14: Reação de Michael empregando Bi(NO ₃) ₃	14
Esquema 15: Reação aldólica empregando BiCl ₃	14
Esquema 16: Oxidação catalítica via Bi(V/III).	15
Esquema 17: Reação multicomponente de Passerine.	16
Esquema 18: Reação telescópica para a síntese de piridopirimidinona.	16
Esquema 19	18
Esquema 20: Guanidinas previamente preparadas por Gomes (2014). ⁶²	22
Esquema 21	23
Esquema 22: Sínteses realizadas por Patel (2008-2015).	24
Esquema 23: Propostas mecanísticas para a formação da guanidina cíclica.	25
Esquema 24: Tentativa de reação em cascata para obtenção de guanidinas cíclicas e limitações.	29
Esquema 25: Síntese inesperada de guanidina cíclica de cinco membros.	29
Esquema 26: Cicloadição [3+2] em síntese de guanidina de cinco membros. ³¹	30
Esquema 27: Rota de síntese 1,3-diaza-claisen para a formação da guanidina.	30

Esquema 28: Rota sintética para o preparo de guanidinas de cinco membros.....	31
Esquema 29	32
Esquema 30: Proposta mecanística para a formação da guanidina de cinco membros passando pelo intermediário carbodiimida.	35
Esquema 31: Proposta mecanística de formação da guanidina de cinco membros.	35
Esquema 32: Constante de acoplamento da estrutura 82b	37
Esquema 33	39
Esquema 34	39
Esquema 35: Tentativa de síntese de guanidinas de seis membros.....	42
Esquema 36: Síntese de guanidina cíclica de seis membros (adaptado ⁶²).	43
Esquema 37: Síntese da guanidina de seis membros, um recorte da síntese total da tiazoilguanidina.	43
Esquema 38: Guanidinas de seis membros inéditas obtidas pelo método em cascata e suas limitações.....	44
Esquema 39: Transferência de hidrogênio e cruzamento radical-polar promovendo a formação da guanidina.....	48
Esquema 40: Guanidinas que não foram obtidas pelo método convencional.....	48
Esquema 41: Guanidinas de sete membros obtidas em síntese em cascata e suas limitações.....	49
Esquema 42: Proposta mecanística para a formação inesperada de tioureia cíclica.....	51
Esquema 43: Síntese de tioureia cíclica.	51
Esquema 44: Tentativa de síntese em dominó para a síntese de guanidina de sete membros.	52
Esquema 45: Rotas utilizadas para a síntese de guanidinas cíclicas. Método A: Passo a passo; Método B: Cascata.....	52
Esquema 46: Síntese mecanoquímica da guanidina de sete membros.....	53
Esquema 47: Síntese mecanoquímica da guanidina cíclica de sete membros a partir da sacarina.	54
Esquema 48: Síntese de 2-amino-benzimidazol e suas limitações.	55
Esquema 49: Moléculas sintetizadas pelo método convencional (rota A) e via reação cascata (rota B).	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura básica de uma guanidina.	1
Figura 2: Guanidinas extraídas da planta <i>Pterogyne nitens</i>	3
Figura 3: Guanidina extraída da <i>Alchornea glandulosa</i>	3
Figura 4: Alcaloides extraídos das folhas secas do arbusto <i>Alchornea rugosa</i>	4
Figura 5: Alcaloides extraídos da planta <i>Plumbago zeylanica</i>	4
Figura 6: Terpenoide isolado do molusco <i>Actinocyclus papillatus</i>	5
Figura 7: Alcaloide isolado de <i>Epizoanthus illoricatus</i>	5
Figura 8: Alcalóides isolados da esponja marinha <i>Aiolochoiria crassa</i>	5
Figura 9: Ciclo catalítico do Bi(III) proposto por Cunha e colaboradores. ⁴⁶	12
Figura 10: Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ da estrutura 78g	20
Figura 11: Expansão de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ da estrutura 78g	21
Figura 12: Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ da estrutura 78g	21
Figura 13: Presença de rotâmeros na estrutura 79b	26
Figura 14: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz em CDCl ₃) da amostra 79b e suas expansões.	27
Figura 15: Espectro de RMN ¹³ C (125 MHz em CDCl ₃) da amostra 79b e expansão.	28
Figura 16: Guanidina com dupla endocíclica.	32
Figura 17: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz em CDCl ₃) da amostra 82a	33
Figura 18: Espectro de RMN ¹³ C (125 MHz em CDCl ₃) da amostra 82a	34
Figura 19: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz em CDCl ₃) da amostra 82b e suas expansões.	36
Figura 20: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz em DMSO-d ₆) da amostra 82c e suas expansões	38
Figura 21: Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ da estrutura 79	40
Figura 22: Expansão de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ da estrutura 79	40
Figura 23: Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ da estrutura 79	41
Figura 24: Expansão de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ da estrutura 79	41
Figura 25: Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ da estrutura 80c	44
Figura 26: Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz em CDCl ₃) da 80d e suas expansões.	45
Figura 27: Constante de acoplamento da estrutura 80d	46

Figura 28: Deslocamentos químicos RMN ^1H das guanidinas 82b , 80d	46
Figura 29: Tensão anelar e caráter s (adaptado ³)	47
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz em CDCl_3) da 81d	50
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz em DMSO-d_6) do reagente (cis/trans 1,2-diaminociclohexano).....	56
Figura 32	56
Figura 33: Isômeros cis e trans e suas interações 1,3-diaxiais.	57
Figura 34: Espectro de RMN ^1H (500 MHz em CDCl_3) da amostra 125a e suas expansões.....	58
Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz em CDCl_3) da amostra 125a	59

1. INTRODUÇÃO

1.1 Guanidina: característica estrutural

A guanidina é um composto nitrogenado que contém em sua estrutura um carbono central com hibridização sp^2 fazendo ligações com três átomos de nitrogênios. Os átomos de nitrogênios da guanidina apresentam diferentes funções orgânicas, sendo dois nitrogênios com função amina e um de função imina¹ (**Figura 1**).

O átomo de nitrogênio imino possui um par de elétrons localizado no orbital sp^2 , ortogonal ao sistema π , sendo, portanto, mais disponível e, conseqüentemente, o mais básico. Os demais átomos de nitrogênios acomodam seus elétrons livres nos orbitais p paralelos ao sistema π , estando, portanto, envolvidos na ressonância da estrutura.

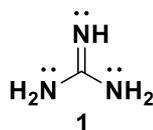
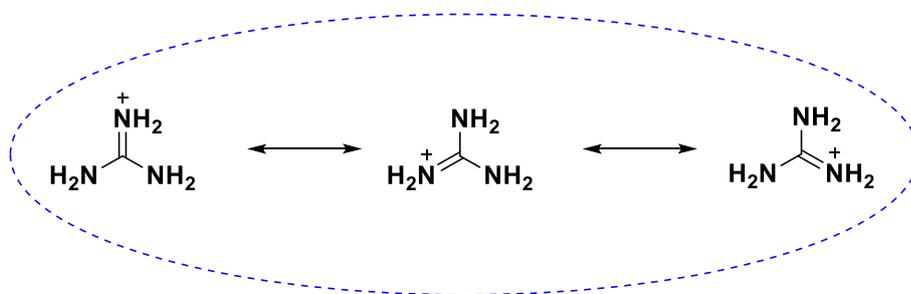


Figura 1: Estrutura básica de uma guanidina.

Quando protonada, forma o cátion guanidínico que promove deslocalização de sua carga positiva de forma eficiente, através da conjugação com pares de elétrons dos átomos de nitrogênios. Essa característica confere a estrutura da guanidina um pK_a de 13,6, sendo, portanto, uma base muito forte.^{2,3}

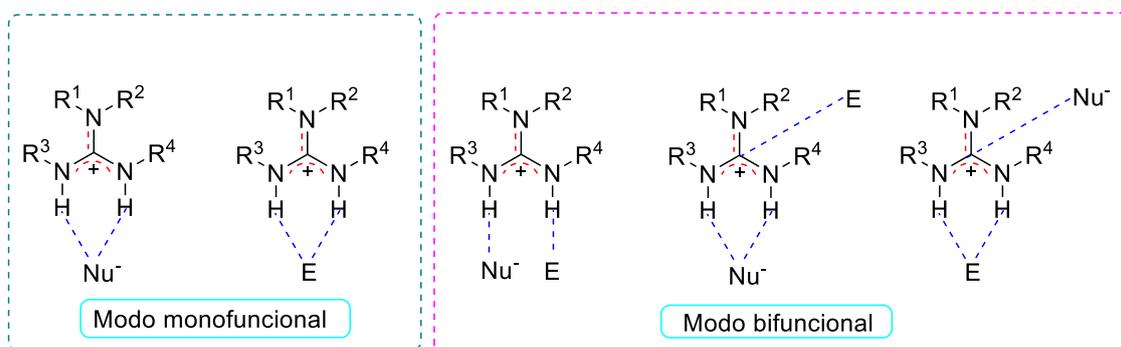


Esquema 1: Ressonância do cátion guanidínico.

Sua estrutura planar contendo átomos de nitrogênios doadores de densidade eletrônica configura sua reatividade química, uma vez que possibilita que ligações de hidrogênios aconteçam de formas bem definidas.⁴

Essa capacidade das guanidinas lhes confere um papel importante, sendo biologicamente ativas e versáteis, com uso na química medicinal, farmacologia,⁵⁻⁷ química de produtos naturais,^{4,8,9} entre outros. Portanto, o desenvolvimento de sínteses para acessar este tipo molécula tem sido amplamente investigada.¹⁰⁻¹²

O uso de guanidina como organocatalisador é reportado na literatura, devido ao seu caráter básico de Brønsted, que participa fazendo ligações de hidrogênios e interações íon-par com os substratos de modo monofuncional e bifuncional, conduzindo a reações com alta seletividade. Em sua interação íon par, a base de Lewis (representado como E) de coordena ao centro eletrofílico da guanidina, tornando o eletrófilo mais susceptível ao ataque nucleofílico.¹³



Esquema 2: Ligações de hidrogênios e interações íon-par, adaptado de Xue e colaboradores.¹³

A guanidina é utilizada como catalisador em reações do tipo aza-Michael, reações de Henry, rearranjo de Claisen, reações de Strecker, alquinilação assimétrica, dentre outras.¹³⁻¹⁸

1.2 Atividade biológica

A seguir, serão apresentados exemplos selecionados de metabólitos secundários contendo unidades de guanidina, tanto em estruturas acíclicas quanto cíclicas.

1.2.1 Guanidinas encontradas em ambientes terrestres

Essas moléculas são encontradas na natureza, tanto no ambiente terrestre, quanto em ambientes aquáticos. Alcaloides, como a galegina (2) e a pteroginidina (3), que possuem atividade antibacteriana, são guanidinas extraídas da planta *Pterogyne nitens*, conhecida popularmente como “bálsamo” ou “cocal” (Figura 2).⁴

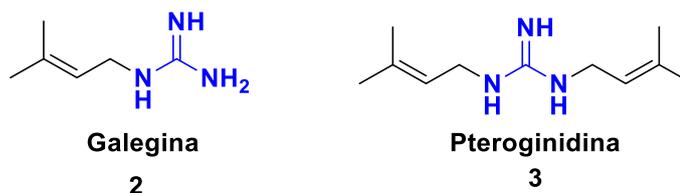


Figura 2: Guanidinas extraídas da planta *Pterogyne nitens*.

O alcaloide alcornedina (4) apresentou atividade antiprotozoária contra a *trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. Com isso, esse núcleo se tornou promissor para o estudo de medicamentos eficazes no combate a essa doença. Este alcaloide foi extraído da planta *Alchornea glandulosa*, conhecida popularmente como “tapiá” ou “amor-seco” (Figura 3).¹⁹

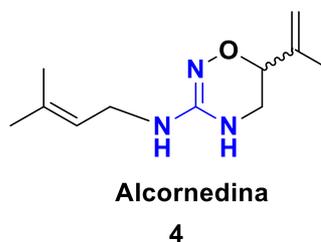


Figura 3: Guanidina extraída da *Alchornea glandulosa*.

Doan e colaboradores relataram a extração de alcaloides a partir do arbusto *Alchornea rugosa* (Figura 4). Esses alcaloides de guanidinas (5-7) apresentaram propriedades em estimular absorção de glicose, tornando-se promissores no estudo e desenvolvimento de novos medicamentos.⁹

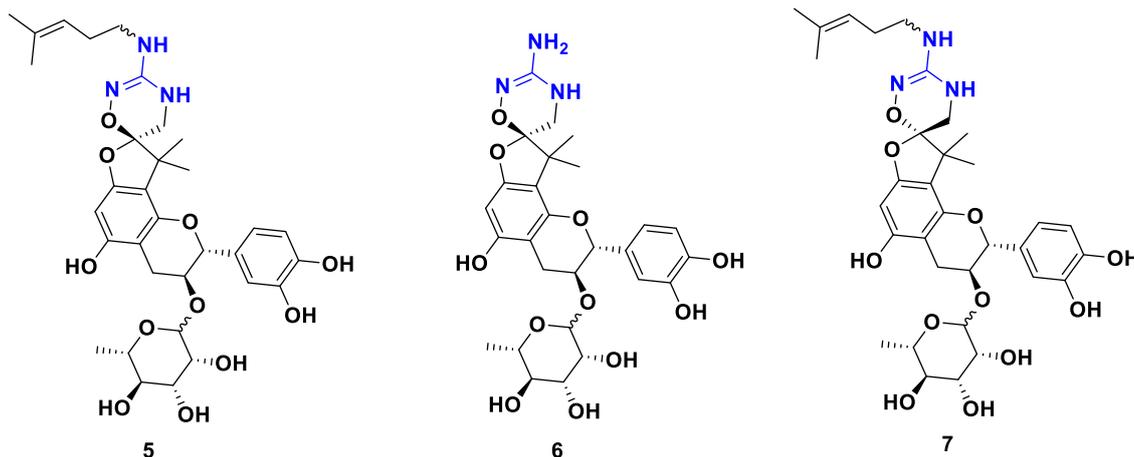


Figura 4: Alcaloides extraídos das folhas secas do arbusto *Alchornea rugosa*.

Recentemente, Xuan e colaboradores isolaram cinco alcaloides (**8-12**) das raízes de *Plumbago zeylanica*, uma planta medicinal do sudeste asiático utilizada para tratamento de doenças como dor reumática, febre, dentre outras. Na literatura, há relatos sobre suas atividades biológicas, sendo antidiabética, anti-inflamatória, antimicrobiana entre outras (Figura 5).²⁰

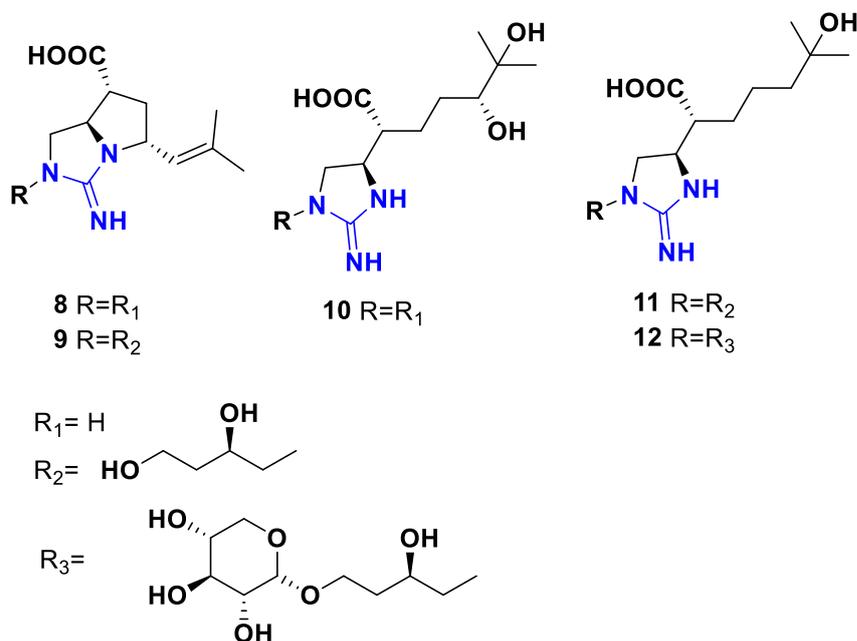


Figura 5: Alcaloides extraídos da planta *Plumbago zeylanica*.

1.2.2 Guanidinas presentes em ambientes marinhos

Alcaloides de guanidinas também são encontrados e extraídos de ambientes marinhos (Figura 6). Carbone e colaboradores relataram o isolamento do terpenoide

diacilguanidina (**13**) a partir do molusco *Actinocyclus papillatus*. O mesmo apresentou atividade inibitória contra células cancerosas.²¹

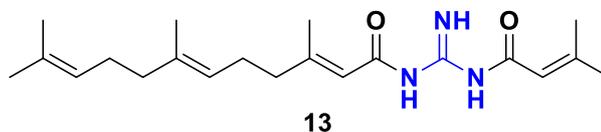


Figura 6: Terpenoide isolado do molusco *Actinocyclus papillatus*.

O alcaloide KB343 (**14**) é uma tris-guanidina que foi isolada do extrato de corais do tipo *Epizoanthus illoricatus* (**Figura 7**). Apresentou atividade citotóxica moderada contra células cancerosas em camundongos, no entanto, também é letal. O estudo de sua ação em células pode contribuir na criação de protótipos de futuros medicamentos.²²

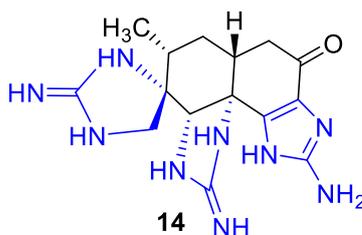


Figura 7: Alcaloide isolado de *Epizoanthus illoricatus*.

Foram isolados da esponja marinha *Aiolochoia crassa* os alcaloides iantellina (**15**), ningalamida B (**16**), dentre outros. Suas estruturas foram estudadas e caracterizadas para análise de suas atividades biológicas. Os alcaloides (**15**) e (**16**) isolados apresentaram atividade antifúngica moderadas contra os fungos do gênero *Candida albicans* e *Cryptococcus ssp* (**Figura 8**).²³

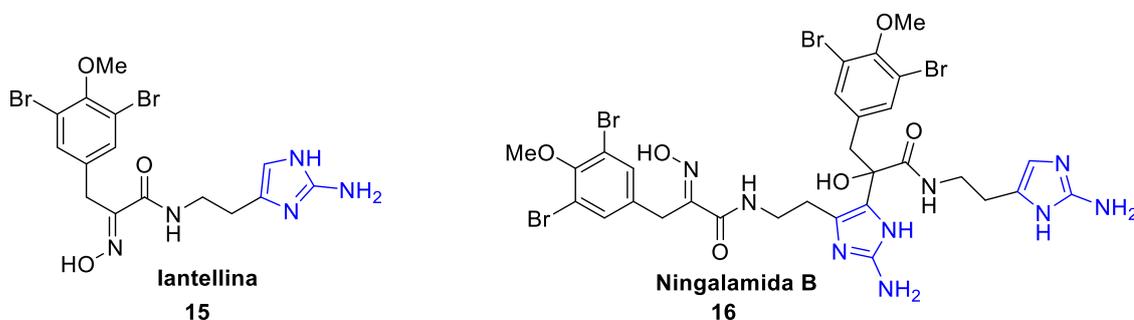
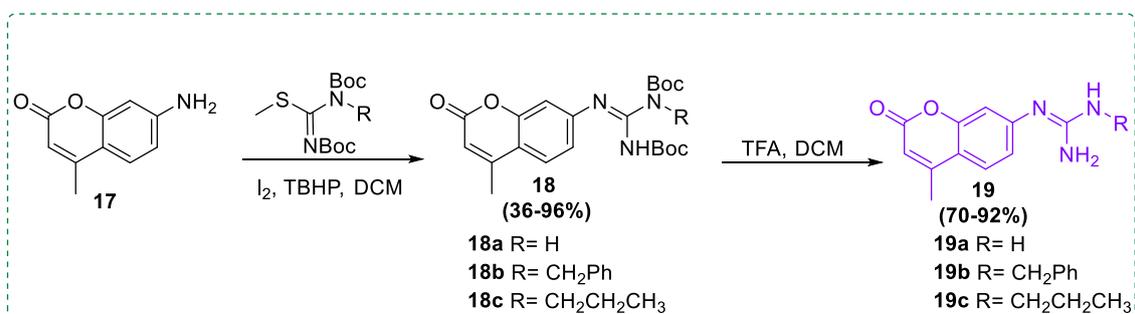


Figura 8: Alcalóides isolados da esponja marinha *Aiolochoia crassa*.

1.3 Síntese de guanidinas

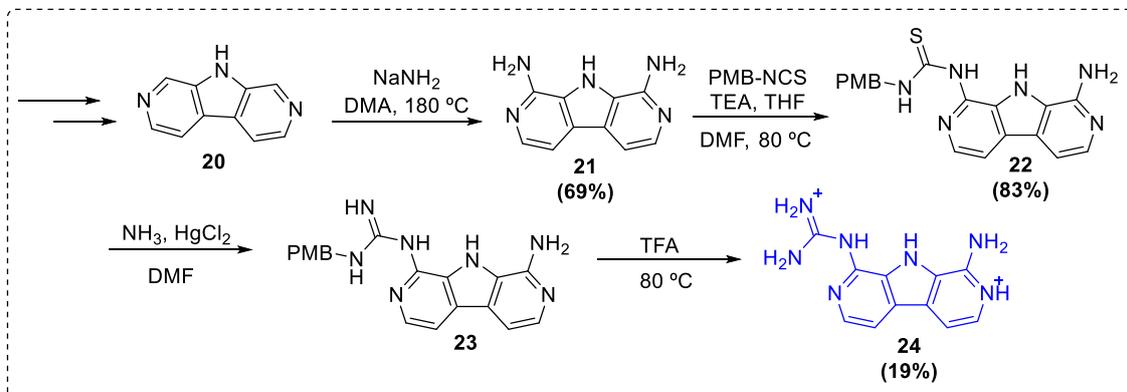
As guanidinas apresentam atividades biológicas importantes e são amplamente encontradas na natureza. Desta forma, a mesma tornou-se alvo de estudos na exploração de suas estruturas químicas, por meio de extrações ou sínteses, possibilitando contribuições para diversos ramos de pesquisas, como a química sintética, produtos naturais, química medicinal, entre outras áreas. Nos últimos anos, foram relatadas diferentes metodologias sintéticas para o preparo de guanidinas.

Zhang e colaboradores desenvolveram síntese de guanidinas acopladas a cumarina, visando moléculas com fluorescência, permitindo o monitoramento minucioso da atuação dessas biomoléculas em um ambiente celular. Para a síntese da guanidina (**19**), foi utilizado um reagente de guanilação S-metiltioureia e 7-amino cumarina (**17**), catalisada por iodo, levando a formação da guanidina protegida (**18**) que foi submetida à etapa de desproteção utilizando ácido trifluoroacético, obtendo a guanidina livre (**19**) (**Esquema 3**). Suas propriedades fotofísicas foram avaliadas, revelando diferentes níveis de fluorescências. Desta forma, foi desenvolvido um novo estudo para explorar a química de biomoléculas contendo guanidinas.²⁴



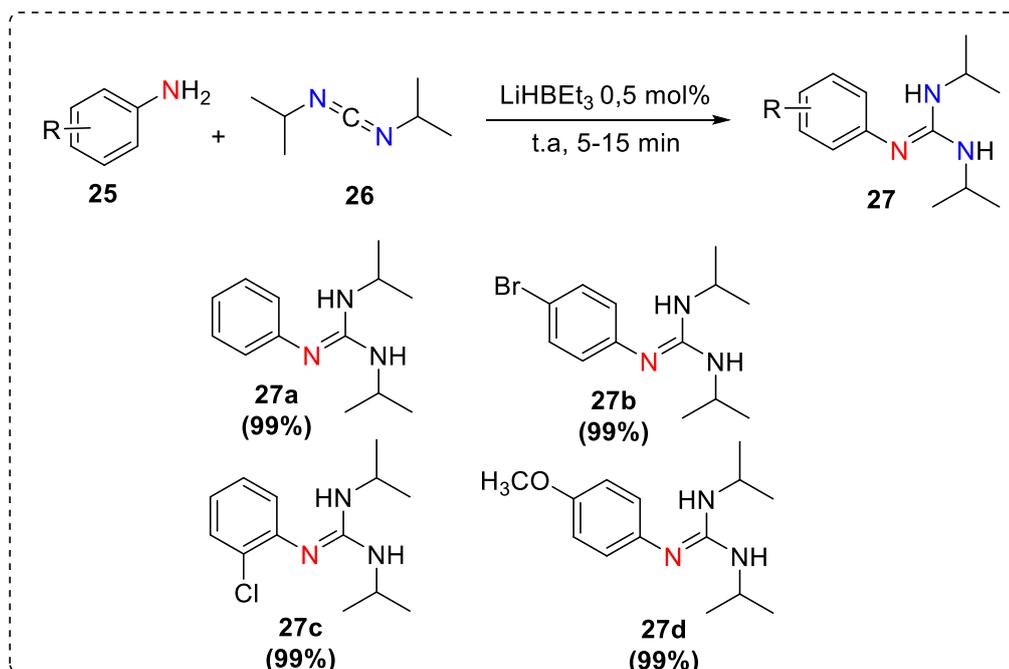
Outro trabalho contendo compostos guanidínicos que exibem fluorescência foi relatado por Chuvas e colaboradores. Deste modo, foi sintetizado um novo derivado carbazólico contendo a porção guanidínio (**24**). Foi descoberto que este derivado penetra em células humanas e fluoresce, tendo potencial para aplicações biológicas. O diazocarbazol (**20**) foi previamente sintetizado, seguido de uma reação de aminação, na presença de amida de sódio, resultando no derivado carbazólico (**21**). O uso de isotiocianato gerou tioureia (**22**), que reagiu com amônia na presença de mercúrio(II),

levando à formação da guanidina protegida (**23**), a qual não foi isolada. Em seguida ocorreu uma reação de desproteção com ácido trifluoroacético, proporcionando a guanidina (**24**) (**Esquema 4**).²⁵



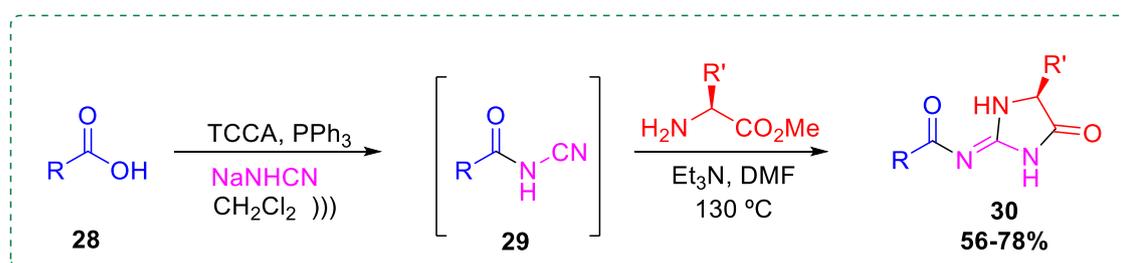
Esquema 4: Síntese de derivado carbazólico contendo guanidina.

A síntese de guanidinas sem adição de solventes foi descrita com uso de catalisador barato e acessível, empregando a carbodiimida (**26**) como agente de guanilação e aminas aromáticas (**25**) na presença de trietilborohidreto de lítio (LiHBEt₃). Esta metodologia de hidroaminação da carbodiimida levou ao acesso de uma variedade de guanidinas acíclicas (**27**), com ótima tolerância aos grupos funcionais. Alguns exemplos estão representados abaixo (**27a-d**) (**Esquema 5**).²⁶



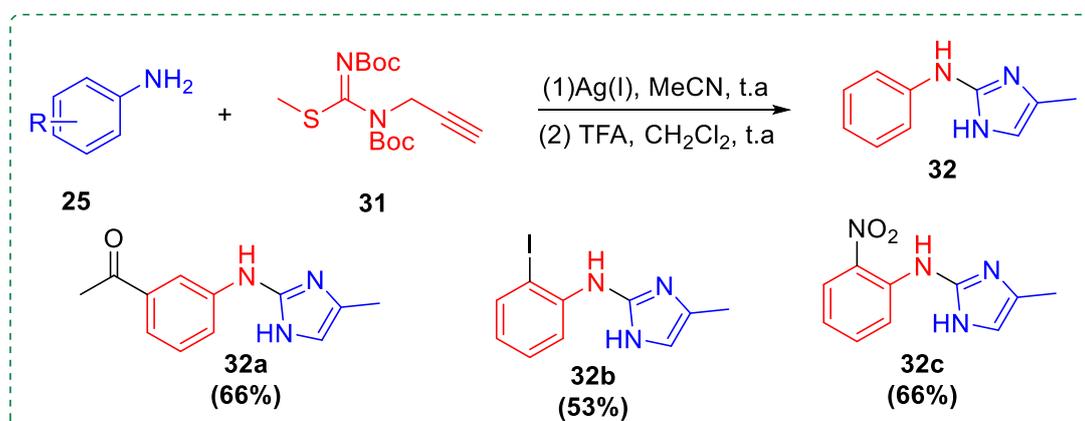
Esquema 5: Hidroaminação de carbodiimida para acessar guanidinas.

A síntese de guanidinas de cinco membros foi descrita a partir de uma síntese *one-pot* assistida por ultrassom (primeira etapa), utilizando ácidos carboxílicos aromáticos (**28**) ativados pelo ácido tricloroisocianúrico e trifetilfosfina, promovendo a formação de *N*-acilcianamida (**29**). Na presença de éster metílico de aminoácido, a *N*-acilcianamida forneceu guanidina cíclica (**30**) por meio de uma ciclização intramolecular, com rendimentos moderados a bons e ótima tolerância aos grupos funcionais. (segunda etapa) (**Esquema 6**).¹²



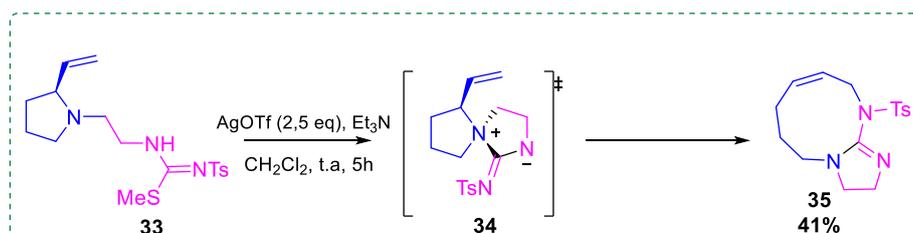
Esquema 6: Síntese de guanidina de cinco membros assistida por ultrassom.

A partir de aminas aromáticas (**25**) na presença de sais de Ag(I), 2-iminoimidazolidinas (**32**) foram alcançadas em uma reação cascata através de uma guanilação na presença de *S*-metiltioureia (**31**). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente uma hora e meia de reação. Após etapa de desproteção em condições ácidas, guanidinas de cinco membros foram acessadas com bons rendimentos. Os melhores resultados foram alcançados ao utilizar sais de prata com valores de pKa mais baixos (**Esquema 7**).²⁷



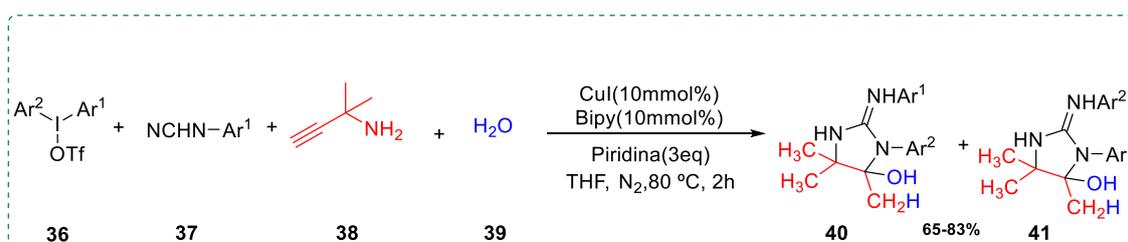
Esquema 7: Síntese de 2-iminoimidazolidina mediada por Ag(I).

Madalengoitia e colaboradores desenvolveram uma síntese de guanilação usando vinilpirrolidinas ligadas a tioureias (**33**), formando um intermediário carbodiimida sob ativação de AgOTf na presença de trietilamina, passando por um intermediário zwitteriônico (**34**) e um rearranjo 1,3-diaza Claisen, fornecendo guanidina bicíclica (**35**)¹¹. Em trabalhos anteriores foram obtidas guanidinas de cinco membros (**Esquema 8**).²⁸



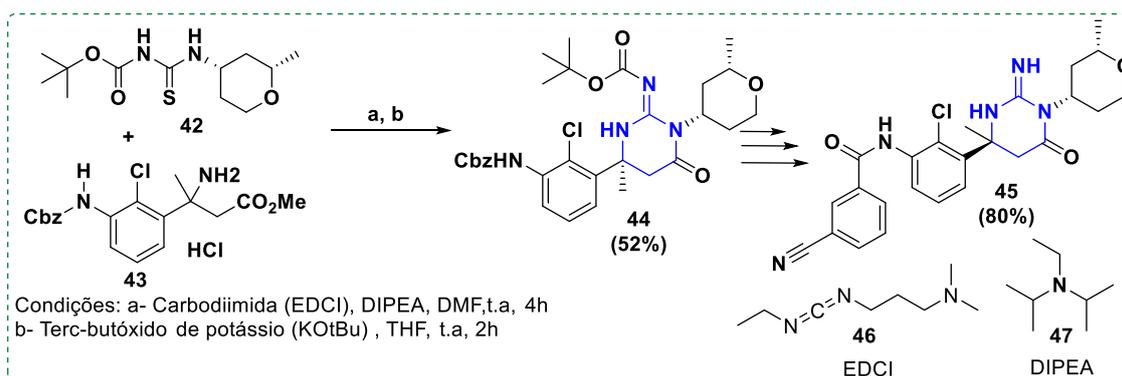
Esquema 8: Síntese de guanidinas bicíclicas na presença de AgOTf.

Recentemente, foi desenvolvida uma reação cascata de quatro componentes, promovendo a síntese de guanidinas de cinco membros, utilizando sais de diariliodônio (**36**), cianamidas (**37**), aminas propargílicas (**38**) e água. As cicloguanidinas de cinco membros (**40 e 41**) foram produzidas com alta seletividade para a formação do anel de cinco membros ao invés do anel de seis membros (**Esquema 9**).²⁹



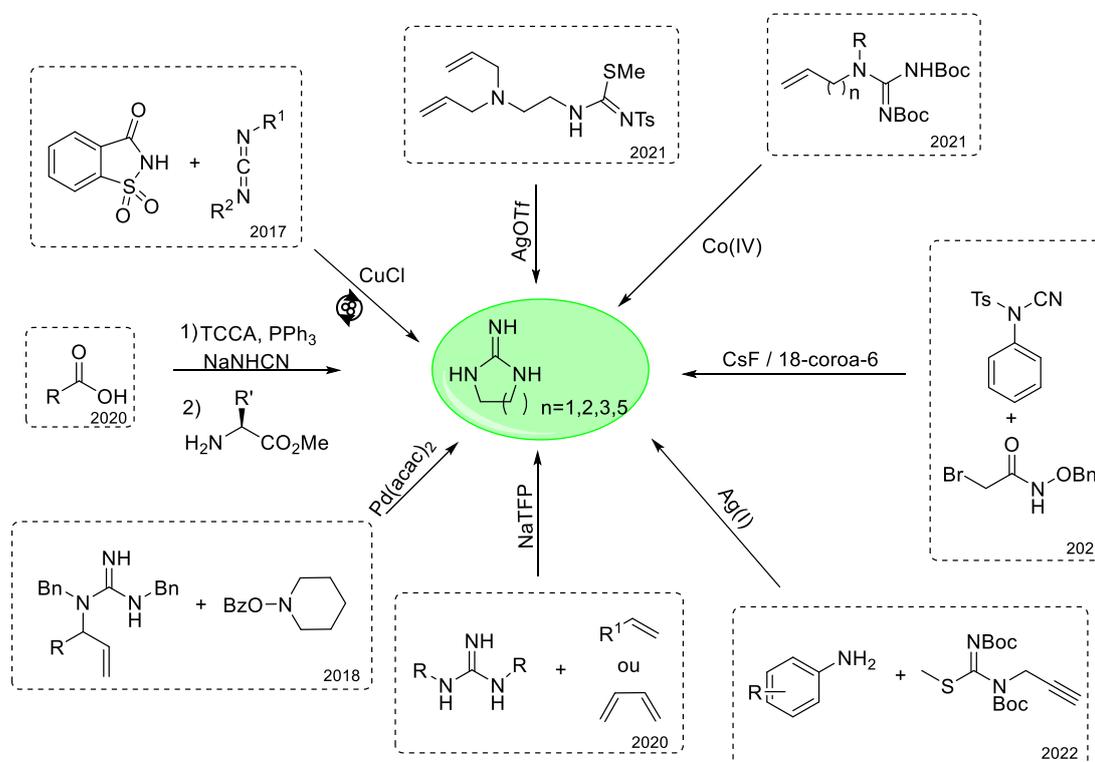
Esquema 9: Reação em cascata para a formação de guanidinas cíclicas.

Guanidinas cíclicas foram utilizadas no estudo da construção de medicamentos contra a malária. A construção de núcleos de guanidinas cíclicas substituídas demonstrou ser eficiente na inibição da classe de enzimas da *plasmepsina*. O seu preparo requer condições exaustivas, com várias etapas de reação, envolvendo uma ciclização de acoplamento entre β amino-éster (**43**) e tioureia (**42**), previamente preparados, obtendo o núcleo base da guanidina de seis membros (**44**), seguindo de várias etapas, para acessar a guanidina (**45**) (**Esquema 10**).⁵



Esquema 10: Síntese do candidato-alvo como inibidor das enzimas causadoras da malária.

Para a síntese de guanidinas, são utilizadas as terminologias *guanilação* e *guanidilação*. Quando uma amina é inserida a um agente guanilante, fornecendo a guanidina, ocorre a *guanilação*. A *guanidilação* por sua vez, ocorre quando há substituição na estrutura da guanidina, ou seja, a incorporação de eletrófilos a guanidina, tornando-a mais substituída.³⁰ No **Esquema 11**, é possível observar esses dois exemplos, que são amplamente utilizados para a síntese desses compostos cíclicos.

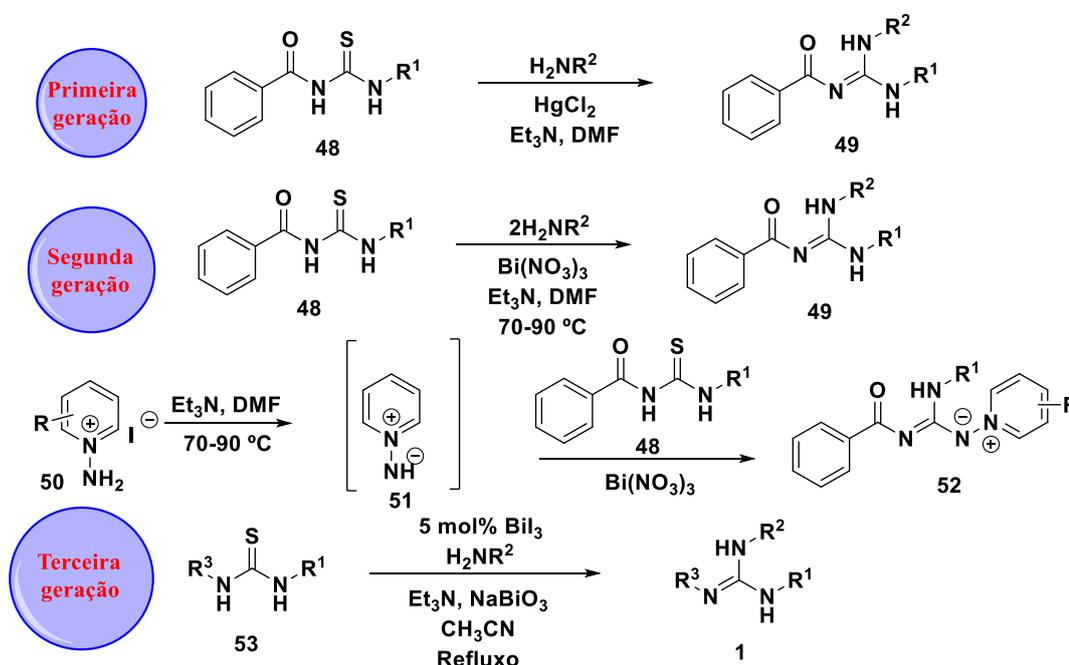


Esquema 11: Recentes sínteses de guanidinas cíclicas.^{12,27,28,31-35}

A maioria dos métodos utilizados para a síntese de guanidinas utiliza aminas e guanidinas protegidas para evitar reações secundárias. Isso implica em uma etapa posterior de desproteção para obter guanidinas livres, demandando mais tempo de reação. Reações contendo duas etapas ou mais levam a obtenção de um baixo rendimento, considerando os rendimentos globais.

Em reações de *guanilação*, utiliza-se um agente guanilante contendo átomo de enxofre, necessitando do uso de um agente tiófilico para promover a dessulfurização. Dentre eles, se destacam a prata Ag(I),^{11,27,28} cobalto Co(II),³⁶ cobre Cu(II),³⁷ mercúrio Hg(II),³⁸⁻⁴¹ dentre outros.^{42,43} O uso desses metais apresenta desvantagens, por serem tóxicos.

Ao longo dos anos, Cunha e colaboradores dedicaram-se à síntese de guanidinas, aprimorando seus métodos na busca de uma síntese ambientalmente correta. Tendo iniciado suas pesquisas utilizando o cloreto de mercúrio tóxico como agente tiófilico^{38,41} e, posteriormente, substituíram o sal de mercúrio por sais de bismuto. Inicialmente, os sais de bismuto foram utilizados em quantidades estequiométricas^{44,45} e depois em quantidade catalítica (**Esquema 12**).⁴⁶



Esquema 12: Geração do uso de tiófilos inorgânicos na síntese de guanidinas.⁴⁷

Nesta nova metodologia para guanilação de tiourea, sais de bismuto são empregados como agentes dessulfurizantes e oxidantes. O bismuto se destaca, dentre os

outros metais, por ser menos tóxico. Além disso, foram obtidos resultados com excelentes rendimentos empregando esse metal.⁴⁶

Durantes esses estudos, notou-se que havia a formação de um derivado de bismuto Bi_2S_3 , insolúvel no meio reacional, que impossibilitava a ativação da tiourea, diminuindo o rendimento das guanidinas. Desta forma, o uso estequiométrico de um agente oxidante no meio transformaria esse subproduto em outro derivado mais solúvel, liberando Bi(III) de volta ao ciclo catalítico. O antioxidante que apresentou melhor rendimento foi o NaBiO_3 .⁴⁶ Um ciclo catalítico foi proposto para esta reação (**Figura 9**).

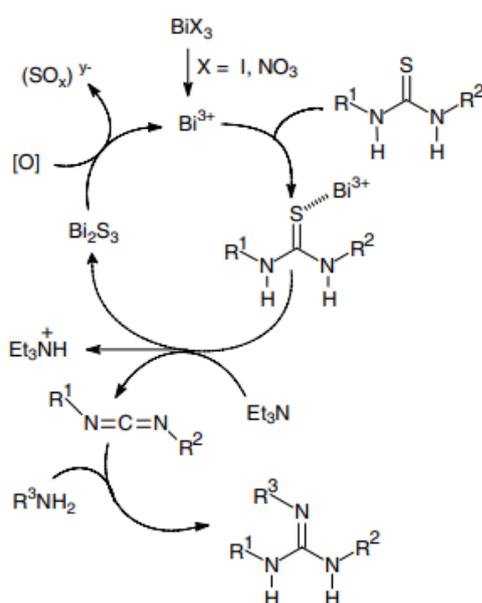


Figura 9: Ciclo catalítico do Bi(III) proposto por Cunha e colaboradores.⁴⁶

A partir de então no grupo de pesquisa GPSQ, foi empregado o método do bismuto para a síntese de guanidinas. A reação se mostrou bastante eficiente via refluxo como relatado na literatura, no entanto, ao empregar o uso do reator de micro-ondas, reações de guanilação foram obtidos em um menor tempo de reação, além de obter melhores rendimentos.

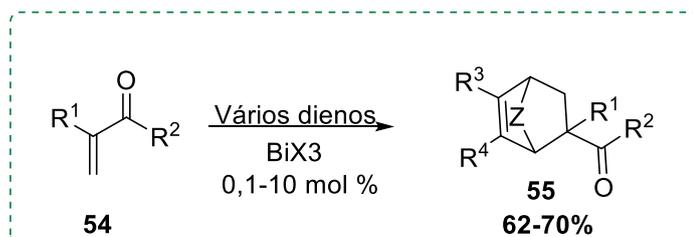
1.4 Compostos de Bismuto

O bismuto se destaca dentre os metais pesados por apresentar baixa toxicidade. Na síntese orgânica, o uso de compostos bismuto é bastante eficiente, pois atende aos requisitos da química verde. O nome bismuto é derivado da palavra alemã *Weissmuth*, que significa “substância branca”. É um elemento químico consideravelmente raro, no entanto, são produzidos a partir do subproduto do refino de cobre e estanho.⁴⁸

O bismuto possui configuração eletrônica [Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s² 6p³, apresentando acidez de Lewis, e possui estados de oxidação (III) e (V). Compostos de bismuto(III) são utilizados como ácido de Lewis em transformações catalíticas e estequiométricas, sendo estáveis ao ar e umidade. São facilmente manuseados, além de não causar riscos à saúde humana e ambiental.^{48,49}

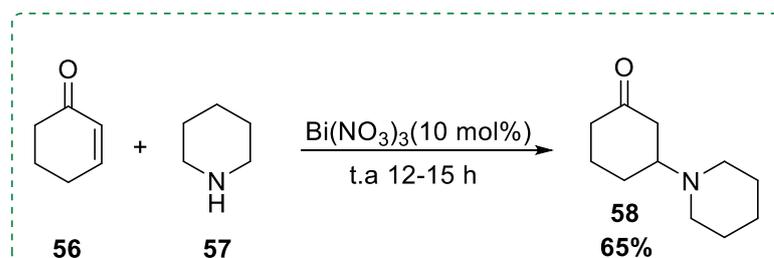
Ao longo dos anos, compostos de bismuto foram utilizados em reações do tipo: Diels-Alder,⁵⁰ reações de Michael,⁵¹ reações aldólicas,⁵² reações de oxidação,⁵³ reações de guanilação,^{44,46} dentre outras.

Dubac e colaboradores demonstraram os primeiros exemplos na literatura empregando Bi(III) catalítico em reações de Diels-Alder. Os compostos de bismuto foram comparados a outros compostos já relatados na literatura, por possuírem eficiência catalítica. Deste modo, cloreto de bismuto(III) e triflato de bismuto(III) foram comparados a outros ácidos de Lewis, como o triflato de escândio, itérbio e ítrio. Os ácidos de Lewis de bismuto, além de apresentar baixo custo e toxicidade, promoveram melhores resultados, com melhor reatividade e seletividade, além de fornecerem o produto em menor tempo de reação e quantidade mínima de catalisador. O ácido de Lewis se coordena na carbonila, promovendo a ativação do dienófilo α -carbonila (**54**) (Esquema 13).⁵⁰



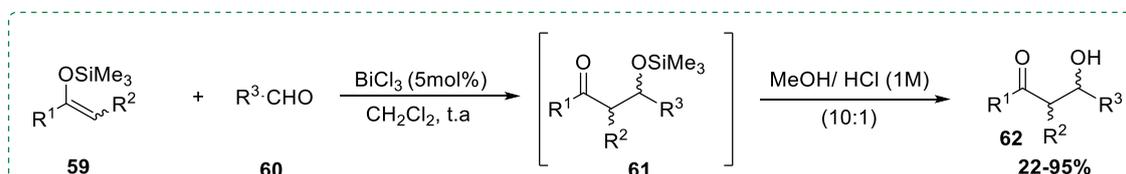
Esquema 13: Reação de Diels-Alder catalisada por Bi(III).

Srivastava e Banick abordaram pela primeira vez reações de Michael mediada por nitrato de bismuto $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, como catalisador, na busca por uma reação catalisada por reagentes não tóxicos e de fácil acesso. O nitrato de bismuto foi testado na adição de aminas, carbonatos, indóis, imidazóis e tióis a cetonas insaturadas, apresentado ótimos resultados, sem a formação de reações colaterais indesejadas, como a polimerização (**Esquema 14**).⁵¹



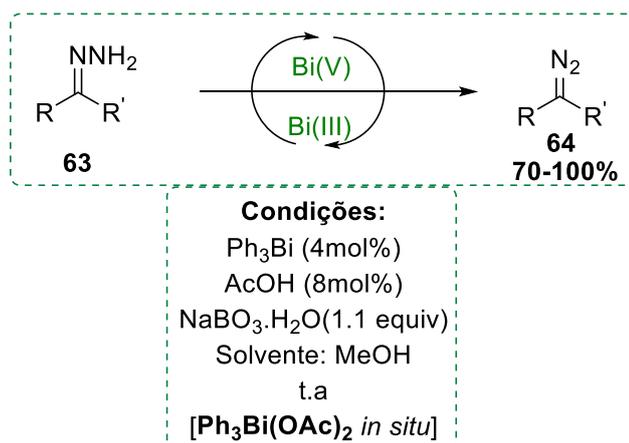
Esquema 14: Reação de Michael empregando $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$.

Wada e colaboradores descrevem a primeira reação aldólica mediada por cloreto de bismuto(III) em condições suaves e à temperatura ambiente. Reações aldólicas podem promover a criação de novas ligações carbono-carbono a partir de éter de silil enol (**59**) com aldeídos (**60**), utilizando BiCl_3 como catalisador, promovendo a formação de aldóis (**62**) com bons rendimentos (**Esquema 15**).⁵²



Esquema 15: Reação aldólica empregando BiCl_3 .

Ollevier e colaboradores relataram uma reação de oxidação catalítica mediadas por $\text{Bi}(\text{V})$. A reação de oxidação de hidrazonas (**63**) catalisada por $\text{Bi}(\text{V}/\text{III})$ levou ao acesso de diazocarbonilas (**64**) com excelentes rendimentos. Desta forma, trifetilbismuto, ácido acético e perborato de sódio monohidratado foram utilizados em quantidades catalíticas, a formação do composto de bismuto(V) promove a oxidação de hidrazonas (**Esquema 16**).⁵³



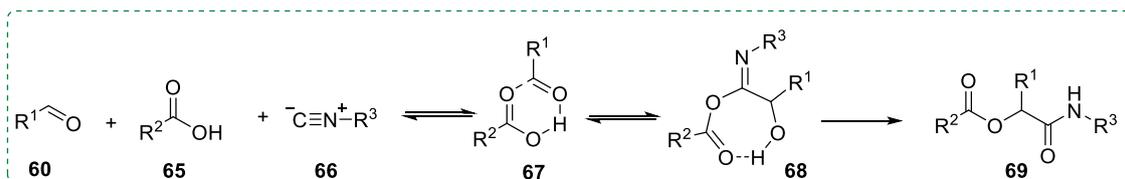
Esquema 16: Oxidação catalítica via Bi(V/III).

1.5 Reações *one pot*

A síntese orgânica busca, cada vez mais, sínteses direcionadas para satisfazer os princípios da química verde, na busca por alternativas para o uso de uma química ambientalmente correta e segura, com menor geração de resíduos, redução no uso de solventes, diminuição no número etapas de reação, economizando reagentes, tempo e energia.

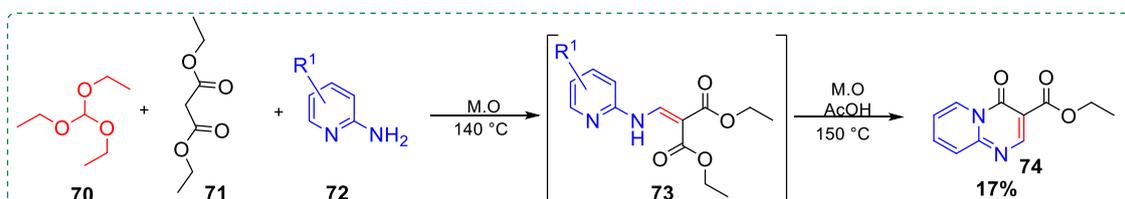
Desta forma, o uso de reações em um único frasco (*one pot*) possibilitam a formação de produtos de forma mais econômica, sem a necessidade de isolar e purificar intermediários e conseqüentemente, levando à obtenção de um melhor rendimento. As reações do tipo *one pot* são classificadas como reações multicomponentes, dominó, cascata ou *tandem* e telescópica.⁵⁴

As reações do tipo multicomponentes são processos convergentes que envolvem a participação de três ou mais reagentes em um único recipiente, sem alterações das condições reacionais e, ao final da reação, o produto possui a maior parte dos átomos contidos nos materiais de partida. A seguir, um exemplo de reação Passerine tricomponente para obter α -aciloxicarboxamidas, a partir de compostos oxo (**60**), ácido carboxílico (**65**) e isocianetos (**66**) (**Esquema 17**).⁵⁵



Esquema 17: Reação multicomponente de Passerine.

A reação telescópica proporciona transformações múltiplas, com adição de reagentes ao longo da reação, sem isolar seus intermediários, descartando a necessidade de trocar o frasco reacional.⁵⁶ Um método inédito para acessar piridopirimidinona (**74**), usando malonato de dietila (**71**), ortoformiato de trietila (**70**) e a 2-aminopiridina (**72**), em micro-ondas, sem utilização de catalisadores, foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa GPSQ (**Esquema 18**).⁵⁷



Esquema 18: Reação telescópica para a síntese de piridopirimidinona.

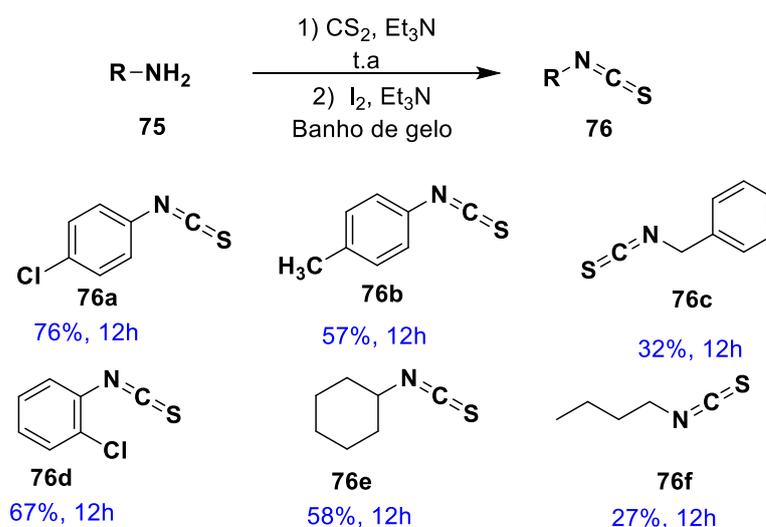
Reações dominó, cascata ou tandem são reações em que haverá a formação de duas ou mais ligações químicas sob as mesmas condições reacionais do início ao fim. Reações subsequentes são resultados de etapas anteriores, remetendo a analogia de dominó enfileirados.⁵⁸ Este tipo de reação será empregada ao longo deste trabalho.

2. OBJETIVOS

- I- Ampliar o escopo de guanidinas cíclicas, a partir da síntese catalítica utilizando sais de bismuto, na presença de agentes de guanilação.
- II- Avaliar o emprego da síntese convencional e cascata em micro-ondas para a obtenção das guanidinas cíclicas;
- III- Desenvolver uma síntese ambientalmente amigável utilizando um reator mecanoquímico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a síntese de guanidinas cíclicas, foi necessário o preparo de seus materiais de partida, como os isotiocianatos (**Esquema 19**) e as bistoureias, os quais foram sintetizados de acordo com métodos empregados pela literatura.⁵⁹⁻⁶¹



Esquema 19

3.1 Síntese de bistoureias

Com uma variedade de isotiocianatos em mãos, foram preparadas 14 bistoureias de acordo com métodos já conhecidos na literatura⁶¹. Para esta síntese, foram utilizados os respectivos isotiocianatos e diaminas com espaçadores de 2, 3 e 4 átomos de carbono.

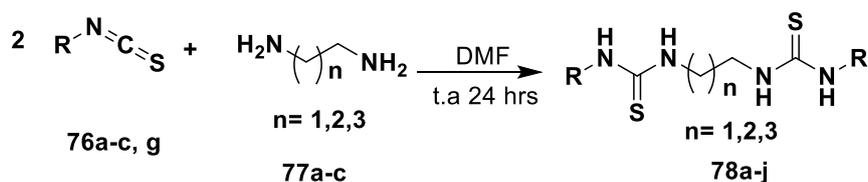
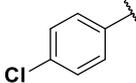
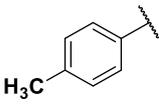
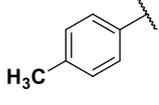
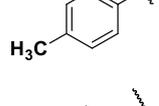
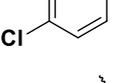
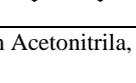


Tabela 1. Rendimento de bistiourea

Bistiourea	R	n	Rendimento(%)
78a		1	54
78b		1	71
78c		1	76
78d		1	83
78e		2	93
78f		2	21
78g		2	25
78h		3	57
79i		3	61
78j		3	45
78k ^a		3	26
78l ^a		1	64
78m ^a		3	36
78n ^a		3	25

^a: NaBiO₃, BiI₃ (5mol %), Et₃N em Acetonitrila, 100 °C, Micro-ondas, 30-70 min.

Na tentativa de preparo de algumas guanidinas cíclicas, foram obtidas as bistioureias como produto inesperado. Com isso, as bistioureias de **78k** a **78n** foram obtidas, sendo caracterizadas por IV e RMN de ^1H e ^{13}C .

As bistioureias sintetizadas são conhecidas na literatura ⁶¹, exceto a **78g** que é inédita, de acordo com as bases de dados CAS SciFinderⁿ.

A bistiourea **78g** foi caracterizada por RMN de ^1H e ^{13}C . A estrutura possui um plano de simetria que passa no carbono central da estrutura, apresentando um quinteto para dois hidrogênios em campo alto (1,79 ppm). Os quatro hidrogênios metilênicos vizinhos são quimicamente equivalentes, apresentando o mesmo deslocamento químico em 3,52 ppm. O mesmo acontece com os dois grupos metilas em 2,27 ppm, apresentando um singlete para seis hidrogênios. Os sinais de hidrogênios da região de aromáticos entre 7,12 e 7,23 ppm e os hidrogênios N-H (**Figura 10**).

Analisando o espectro de RMN ^{13}C , é possível observar a presença dos sinais de carbonos da metila em 20,97 ppm, os sinais entre 29,03 e 41,91 ppm característico de carbonos alifáticos, devido a simetria da estrutura, é observado apenas dois sinais de carbonos nessa região ao invés de três. Na região de carbonos aromáticos, observa-se sinais em torno de 124 a 136 ppm e o sinal referente a ligação característica C=S, em 180,80 ppm (**Figura 12**).

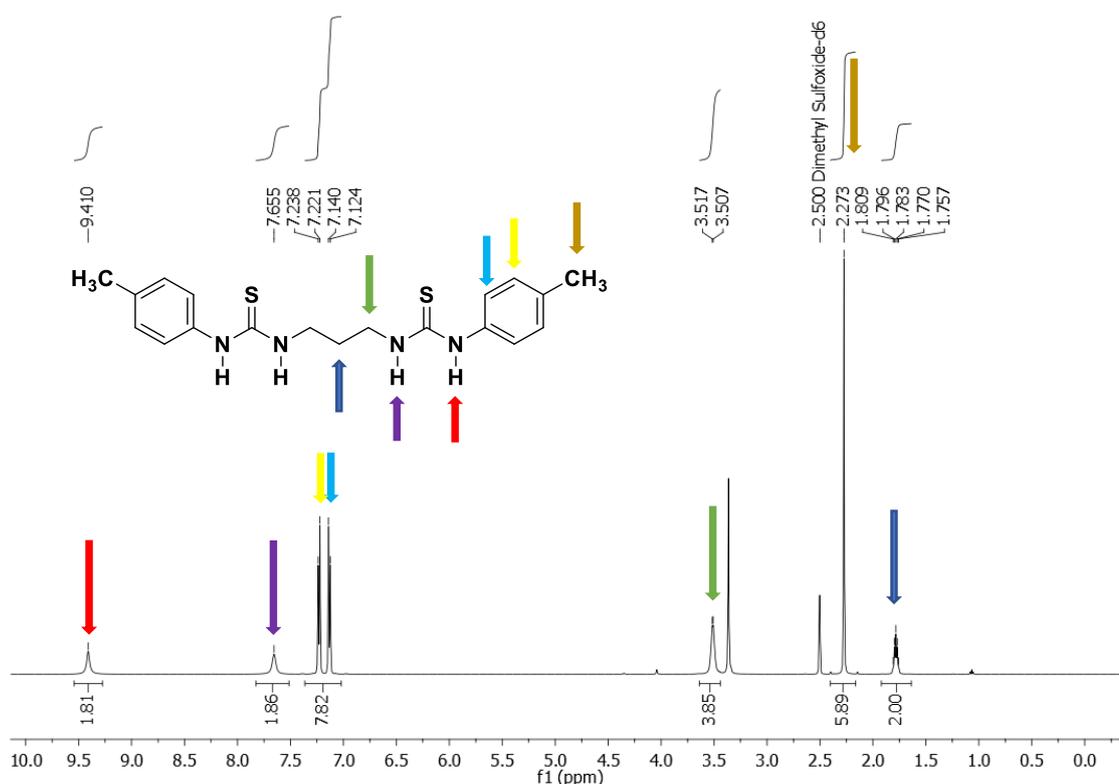


Figura 10: Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 da estrutura **78g**.

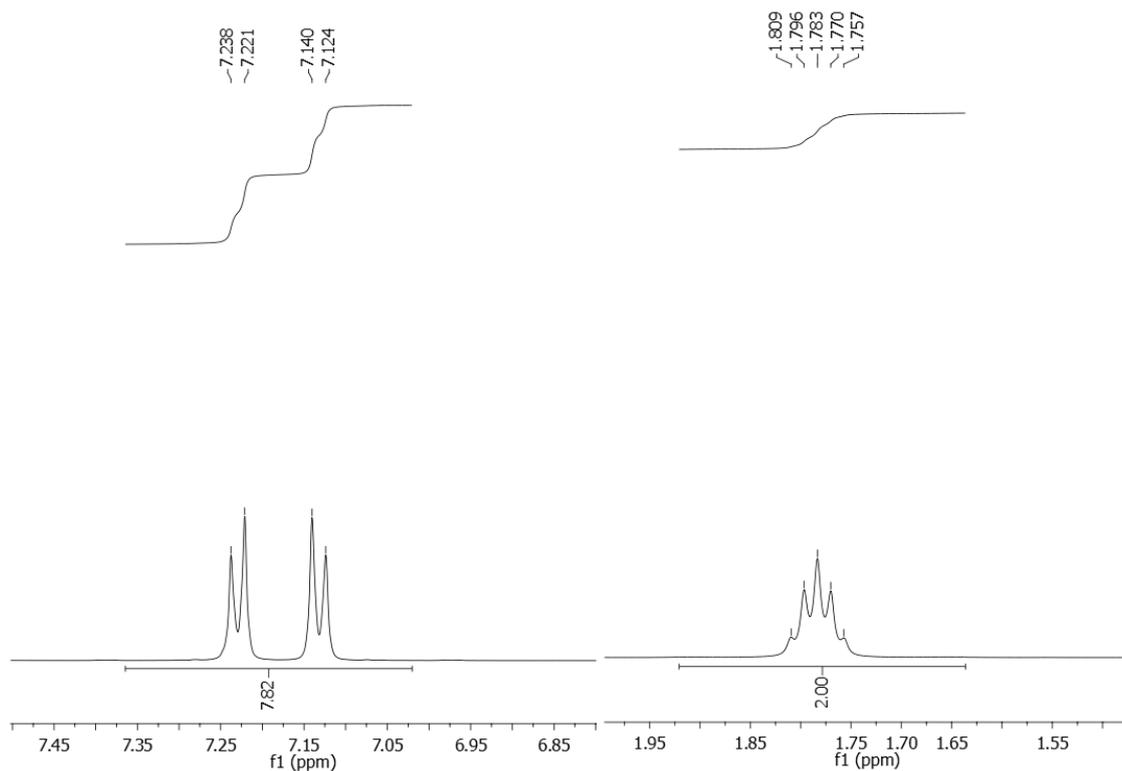


Figura 11: Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78g.

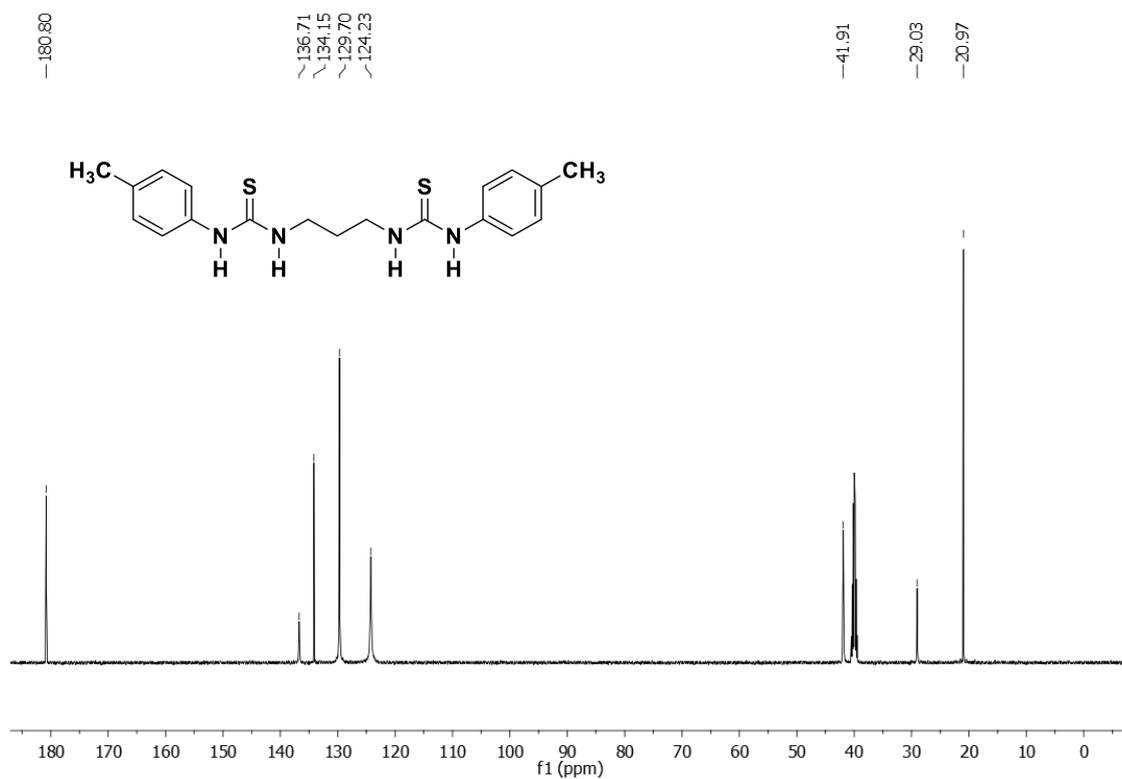
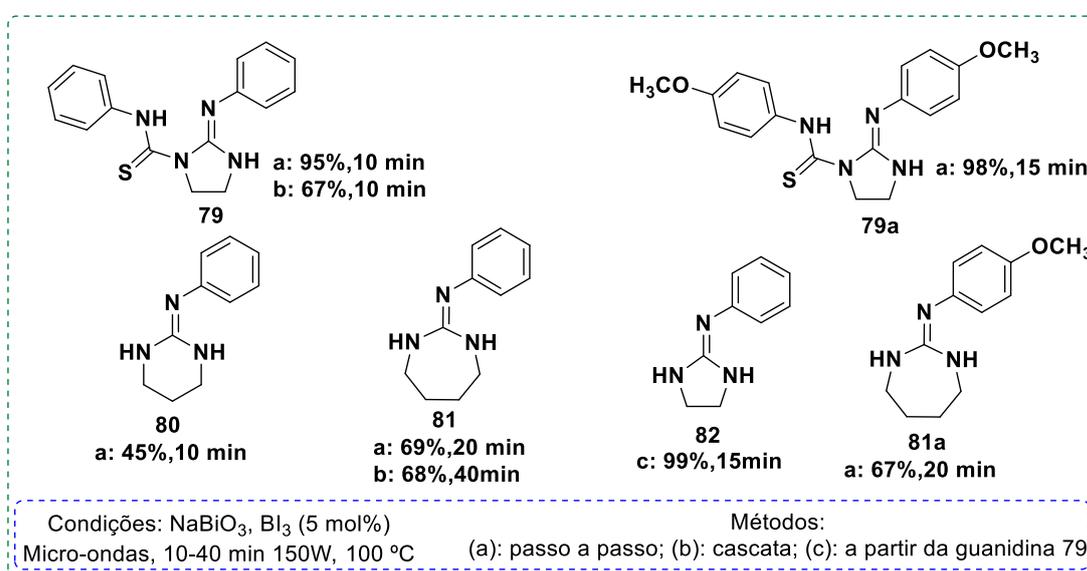


Figura 12: Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78g.

3.2 Síntese de guanidinas cíclicas de cinco membros

As guanidinas cíclicas foram sintetizadas a partir das bistioureias previamente preparadas. Cunha e colaboradores desenvolveram um estudo sobre a síntese de guanidinas com uso de tiófilos inorgânicos, obtendo excelentes resultados, empregando uma síntese catalítica com sais de bismuto sob refluxo.⁴⁶ No grupo de pesquisa GPSQ, esse método sintético foi empregado utilizando um equipamento de micro-ondas dedicado, obtendo essas moléculas com excelentes resultados⁶² (**Esquema 20**).

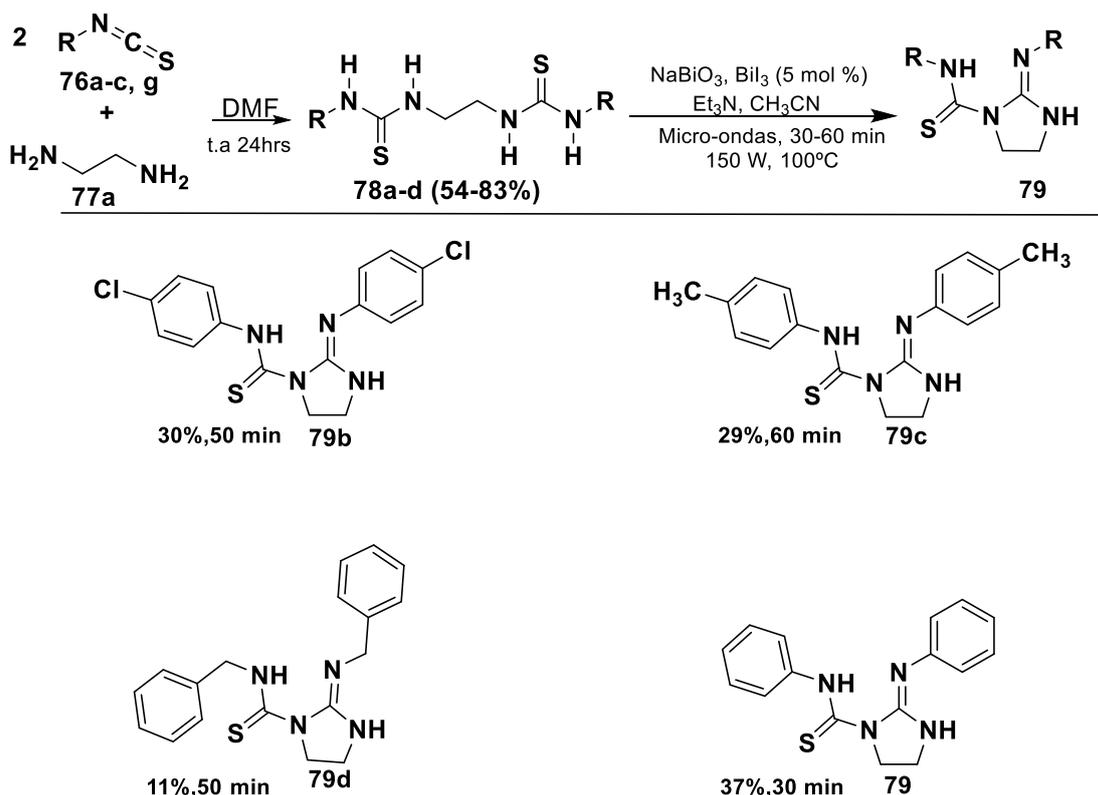


Esquema 20: Guanidinas previamente preparadas por Gomes (2014).⁶²

Neste trabalho o escopo das guanidinas previamente preparadas (**Esquema 21**), foi realizado, sob as mesmas condições de reação. Diferentes bistioureias e isotiocianatos foram testados para a obtenção de novas guanidinas cíclicas.

Utilizando a bistiourea **78a-d** de dois espaçadores, a guanidina cíclica **79b-d** foi obtida com uma porção tiourea exocíclica ao anel guanidínio (**Esquema 21**).

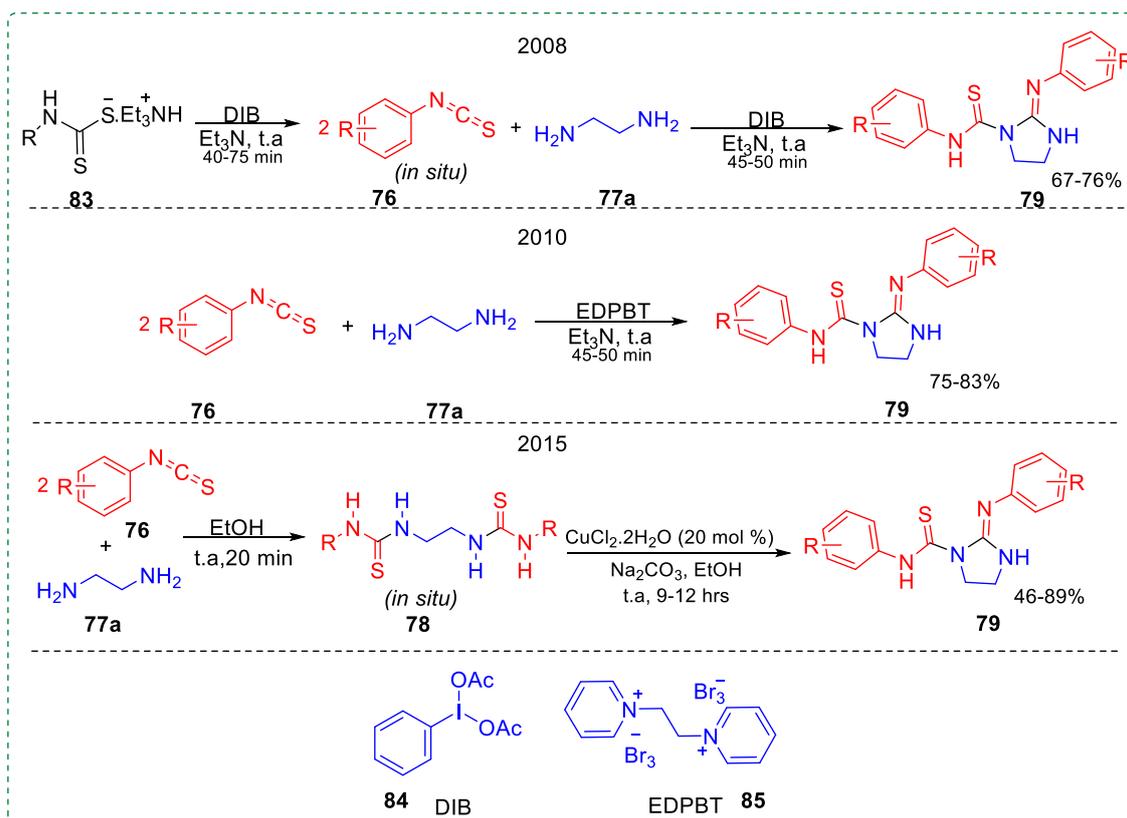
Os rendimentos obtidos levam em consideração as duas etapas para a síntese dessas moléculas. Na primeira, ocorre a síntese das bistioureias **78a-d** seguida pela reação de ciclização, obtendo o rendimento global das guanidinas **79b-d** (**Esquema 21**). Em comparação com a literatura, os rendimentos estão de baixos a moderados.



Esquema 21

Patel e colaboradores sintetizaram esses compostos em uma síntese *one-pot*, gerando isotiocianato (**76**) e bistiourea (**78**) *in situ*. Em três abordagens foram utilizados DIB,⁴³ EDPBT⁶³ e 20 mol % de Cu(II)³⁷ como catalisador dessulfurizante (**Esquema 22**). O tempo de reação variou entre 45 minutos e 12 horas respectivamente. No entanto, utilizaram uma metodologia de tratamento de reação com uma quantidade expressiva de solventes, com extrações e coluna em sílica gel.

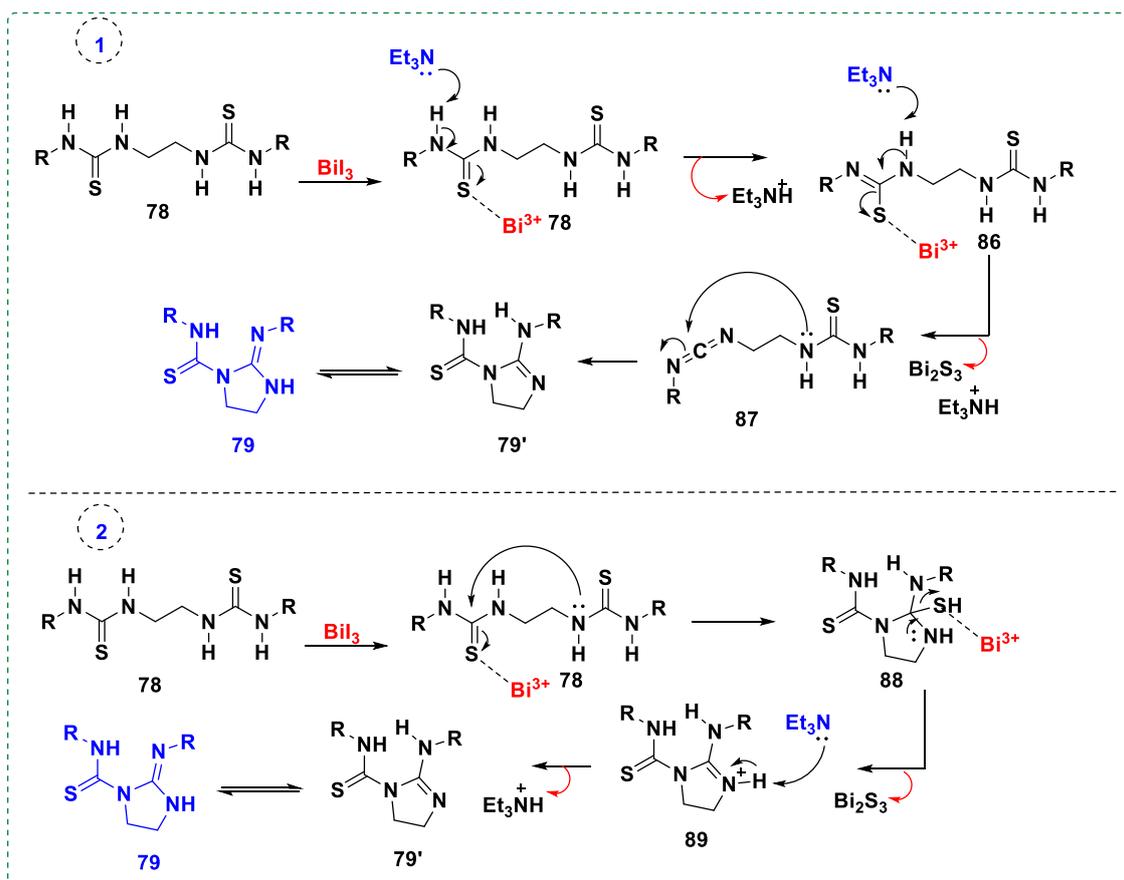
Em contrapartida, o presente trabalho utiliza uma rota sintética em duas etapas, totalizando aproximadamente 25 horas de reação, sendo a primeira etapa à temperatura ambiente (24 horas) e a segunda sob aquecimento de micro-ondas à 100 °C, utilizando apenas 5 mol % do catalisador Bi(III). O produto foi obtido em 50 minutos, promovendo uma guanilação intramolecular.



Esquema 22: Sínteses realizadas por Patel (2008-2015).

O Esquema 23 apresenta os mecanismos (1 e 2) propostos para esta reação. No mecanismo 1, o bismuto se coordena ao enxofre da bistiourea (78), seguido do ataque da base (trietilamina) aos hidrogênios ácidos da mesma, ocasionando a dessulfurização. Com a saída do átomo de enxofre, forma-se um intermediário, a carbodiimida, que sofre ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio da porção tiourea (87), ocorrendo ciclização, levando à formação da guanidina cíclica (79). Esta guanidina cíclica permanece com uma das porções tiourea em sua estrutura.

No mecanismo 2, não há formação do intermediário carbodiimida. Como anteriormente relatado, o mecanismo inicia-se pela coordenação do bismuto(III) aos enxofres da bistiourea (78), seguido de uma ciclização intramolecular entre um dos nitrogênios da bistiourea ao carbono eletrofílico da outra extremidade da estrutura. Após ciclização, ocorre a dessulfurização, obtendo a guanidina cíclica (Esquema 23).



Esquema 23: Propostas mecanísticas para a formação da guanidina cíclica.

Analisando o espectro de RMN-¹H da estrutura **79b**, é possível observar que a estrutura não apresenta equivalência dos sinais alifáticos da porção vinda da diamino, confirmando a presença da porção tiourea, uma vez que, os dois grupos de hidrogênios metilênicos (CH_2) experimentam ambientes químicos diferentes. Suas multiplicidades são tripletos para dois hidrogênios, um na região de 3,46 ppm e o segundo em 4,44 ppm, sendo esses últimos mais desblindados por estarem mais próximos da porção tiourea (**Figura 14**).

A porção tiourea presente na estrutura também é confirmada pelo espectro de prótons, uma vez que o hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH) da porção tiourea tem ressonância em 14,0 ppm, numa região de campo baixo, fortemente desblindado por conta da ligação de hidrogênio entre o hidrogênio da porção tiourea (NH) e o nitrogênio imino.

Sinais em menores proporções presentes no espectro, indicando a presença de outro conformero. Sua estrutura não permite que haja a ligação de hidrogênio, pois pode ser observado um sinal minoritário de (NH) em 11,9 ppm, menos desblindado. De acordo com os valores das integrais, a proporção entre os rotâmeros é de 15:1. Este é um

fenômeno novo, uma vez que, não há relatos na literatura a respeito da presença de rotâmeros nestes compostos (**Figura 13**).

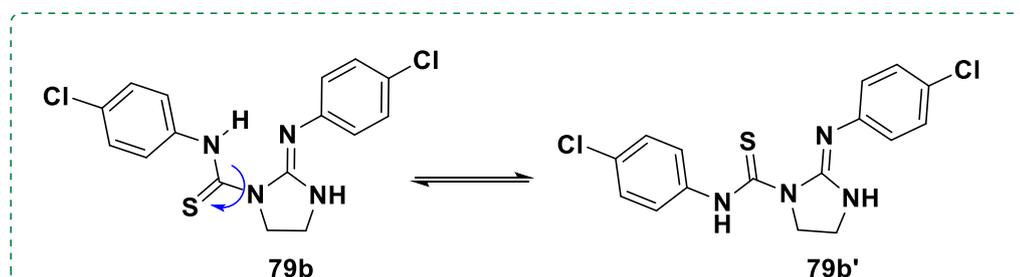
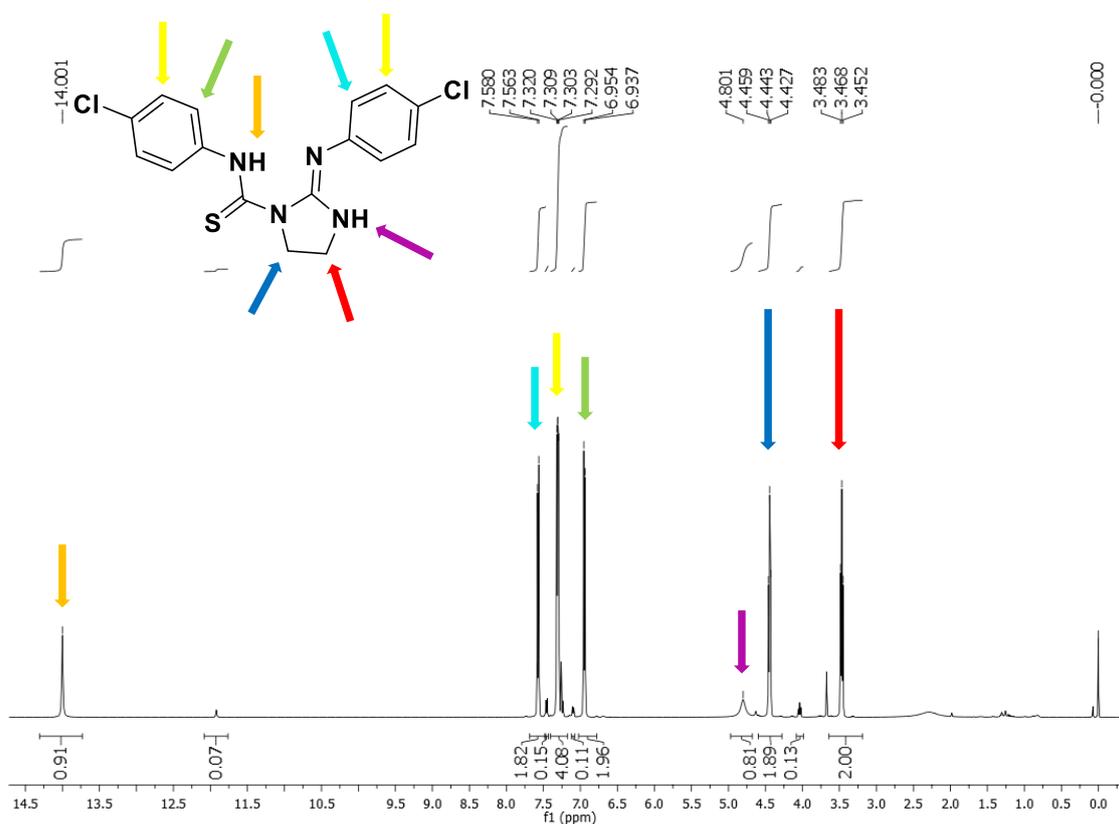


Figura 13: Presença de rotâmeros na estrutura **79b**.

Analisando as expansões, podemos observar os sinais de hidrogênios na região de aromáticos, com a sobreposição dos sinais dos dois anéis aromáticos presentes na estrutura, apresentando dois dubletos para os quatro hidrogênios *orto* ao substituinte cloro em 7,31 ppm. Os hidrogênios *orto* ao nitrogênio amino é mais protegido, presente na região de 6,95 ppm, em comparação aos hidrogênios *orto* ao nitrogênio imino 7,57 ppm. Isso ocorre porque o par de elétrons do nitrogênio amino encontra-se no orbital sp^3 , paralelo ao sistema π do anel aromático, possuindo maior densidade eletrônica nesta região devido ao efeito de ressonância. O mesmo não acontece com o nitrogênio imino, cujo par de elétrons encontra-se no orbital sp^2 , ortogonal à nuvem π .



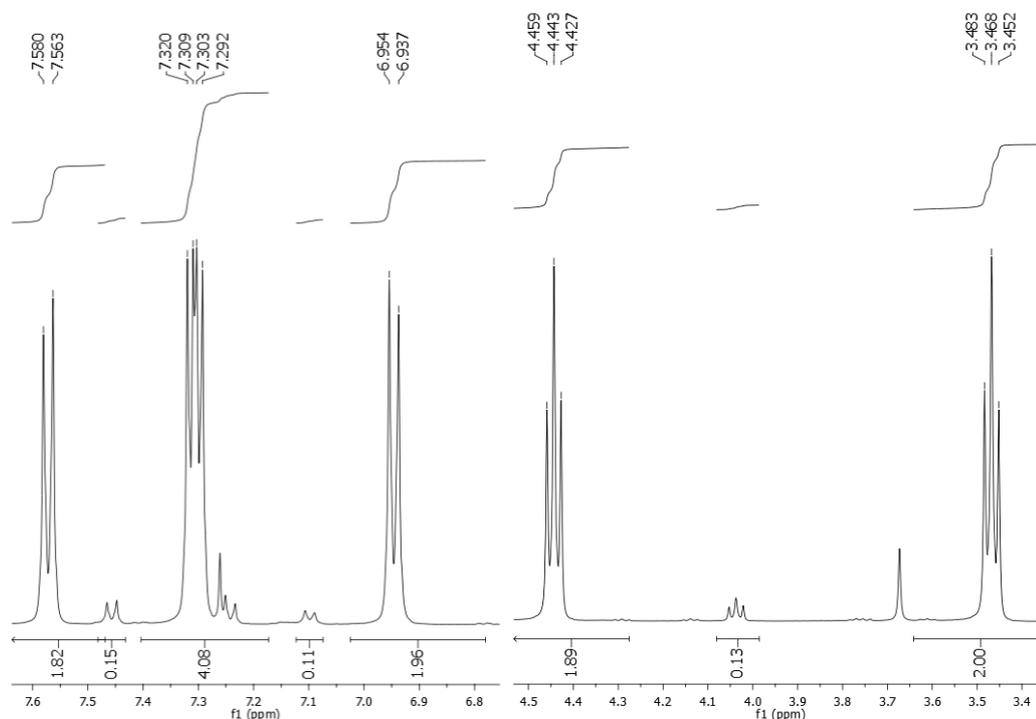


Figura 14: Espectro de RMN ^1H (500 MHz em CDCl_3) da amostra **79b** e suas expansões.

O espectro de RMN ^{13}C também mostra que há sinais duplicados, indicando a presença de rotâmeros. O sinal referente ao carbono ($\text{C}=\text{S}$) em 178,8 ppm da porção tioureia exocíclica também é confirmado pelo espectro (**Figura 15**). As demais guanidinas (**79c**, **79d** e **79e**), não apresentaram misturas de rotâmeros.

Diante desses resultados, uma rota sintética em cascata via micro-ondas foi desenvolvida com o intuito de sintetizar essas moléculas no menor tempo possível, utilizando uma menor quantidade de solvente e melhorar o rendimento global.

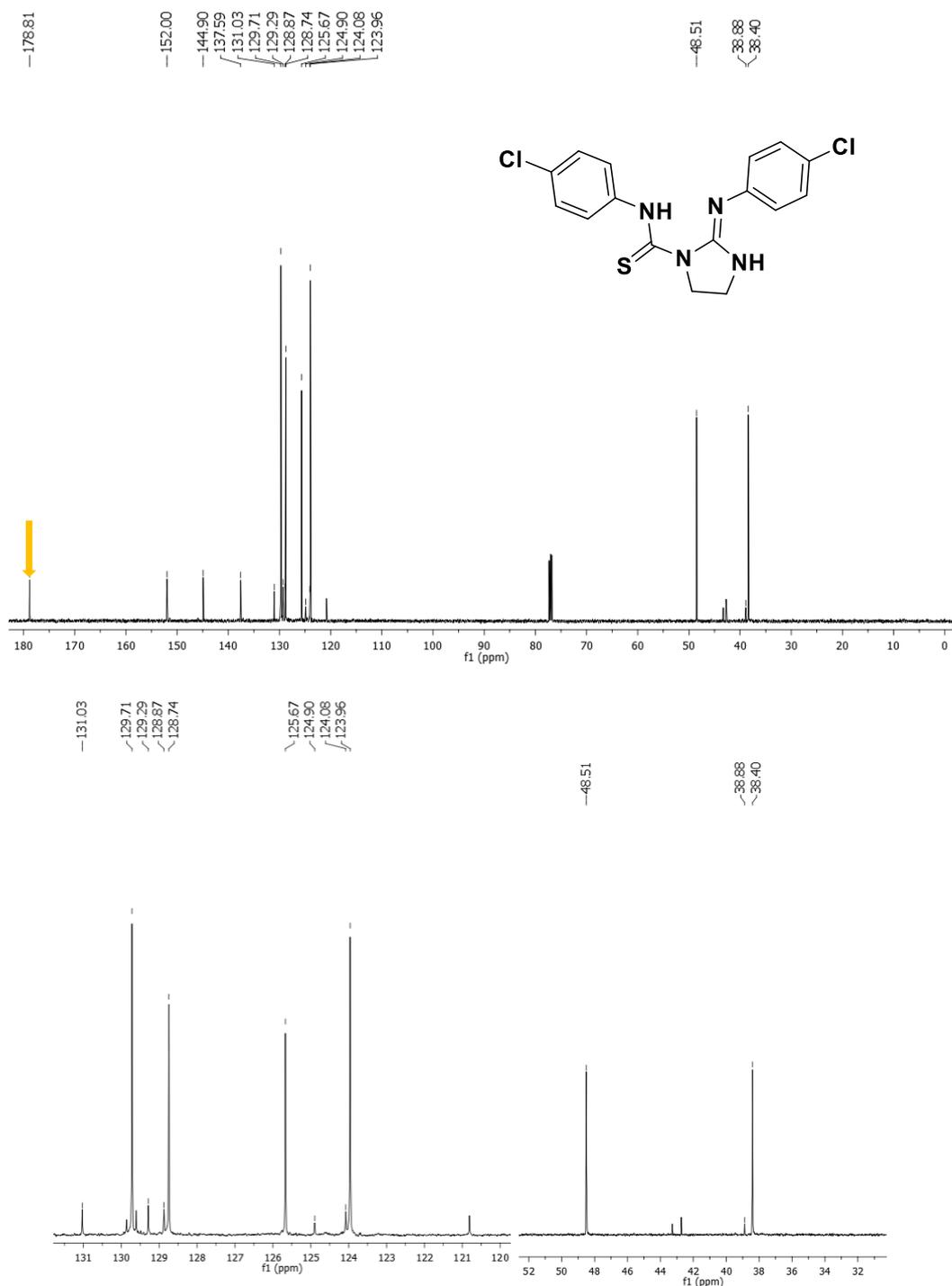
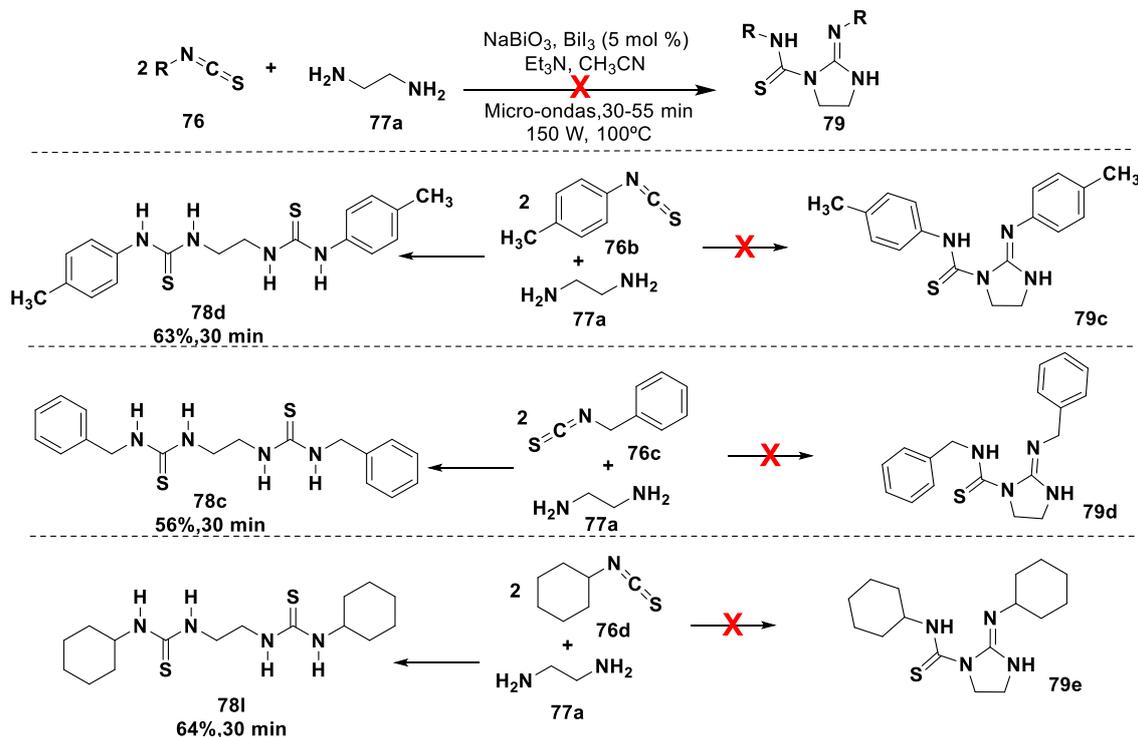


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz em CDCl_3) da amostra **79b** e expansão.

Diante desses resultados, uma rota sintética em cascata via micro-ondas foi desenvolvida com o intuito de sintetizar essas moléculas no menor tempo possível, utilizando uma menor quantidade de solvente e melhorar o rendimento global.

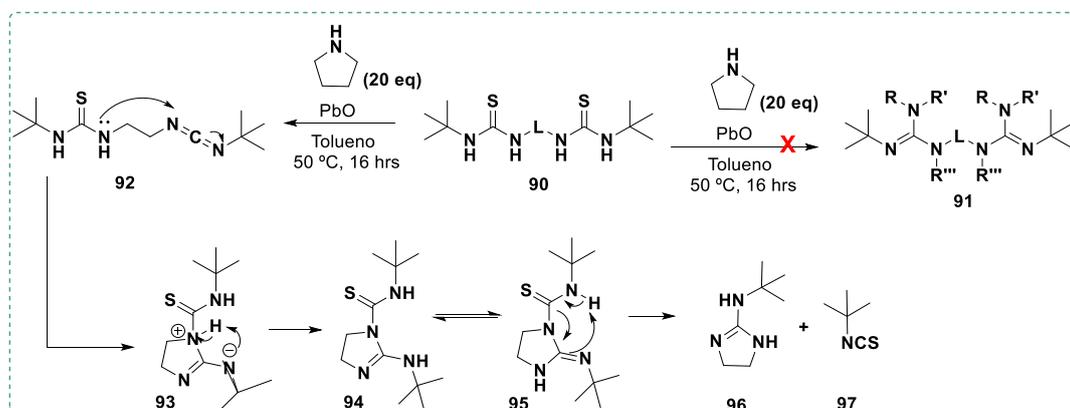
No entanto, esta rota sintética não apresentou bons resultados, uma vez que houve a formação de bistioureias, ao invés das guanidinas (**Esquema 24**). Por se tratar de uma reação em cascata, a reação pode ter sido encerrada antes do tempo, resultando no

isolamento da bistiourea. Portanto, ao utilizar um tempo maior de reação, seria possível a obtenção do produto final.



Esquema 24: Tentativa de reação em cascata para obtenção de guanidinas cíclicas e limitações.

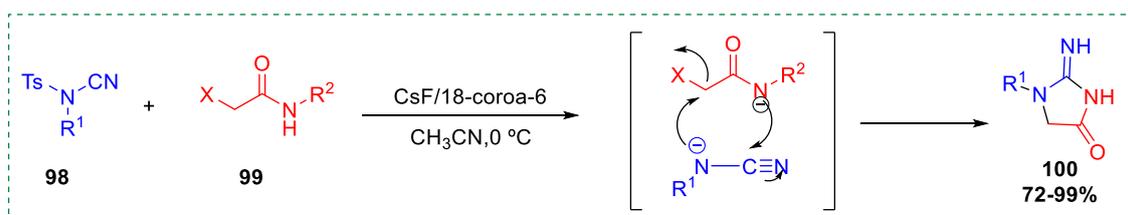
Recentemente, Kretschmer e colaboradores desenvolveram a síntese *one pote* de bisguanidinas a partir de bistioureas.⁶⁴ O óxido de chumbo(II) foi utilizado como agente dessulfurizante, com pirrolidina e tolueno como solvente. No entanto, ao utilizar a bistiourea (**90**) com espaçador ($n=2$), com grupo fortemente doador de elétrons (terc-butil), não houve a formação da bisguanidina (**91**) desejada. Em vez disso, formou-se a guanidina de cinco membros (**96**) (rendimento não informado), que perdeu a porção tiourea exocíclica (**Esquema 25**).



Esquema 25: Síntese inesperada de guanidina cíclica de cinco membros.

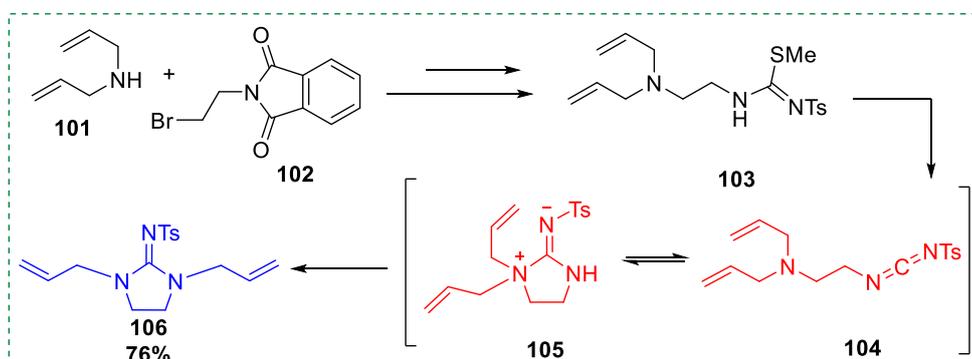
A síntese do núcleo imidazolidina-2-imina já é bastante conhecida na literatura. Os métodos utilizados demandam um tempo de reação que variam de 30 minutos a 20 horas de reação incluindo, na maioria das vezes, mais de uma etapa de reação. Além disso, fazem uso de solventes e catalisadores tóxicos, utilização de materiais pouco acessíveis e etapas de purificação envolvendo uso de coluna cromatográfica. O uso de reagentes protegidos levam a mais uma etapa de reação para desproteção do produto, demandando ainda mais tempo.^{12,31,65}

Wang e colaboradores, realizaram uma reação do tipo ciclo adição [3+2] entre organocianamidas aromáticas (**98**) e haloamidas (**99**) (previamente preparadas), sob agitação mecânica à uma temperatura de 0 °C, usando éter coroa (diciclohexil-18-coroa-6) e fluoreto de cério como bases. Foram obtidos excelentes rendimentos de guanidinas cíclicas de cinco membros, toleráveis aos grupos funcionais com substituintes doadores e retiradores de elétrons. (**100**)³¹ (**Esquema 26**).



Esquema 26: Cicloadição [3+2] em síntese de guanidina de cinco membros.³¹

Madalengoitia e colaboradores utilizaram um método de síntese usando isotioureia ancoradas a amins alílicas terciárias (**103**) seguido do rearranjo 1,3-diaza-Claisen do intermediário zwitteriônico (**105**). Foram obtidas guanidinas cíclicas (**106**) em três etapas, sob refluxo, em um total de 84 horas de reação, obtendo rendimentos moderados (**Esquema 27**).²⁸



Esquema 27: Rota de síntese 1,3-diaza-claisen para a formação da guanidina.

Gomes sintetizou guanidinas de cinco membros (**82**) utilizando uma rota sintética com três etapas (**Esquema 28**), empregando a metodologia de sais de bismuto em micro-

ondas. Na primeira etapa, utilizou-se isotiocianato (**76**) na presença da diamino (**77a**) sob temperatura ambiente para acessar a bistiourea (**78**). A bistiourea **78** foi submetida à reação de micro-ondas na presença de sais de bismuto e trietilamina para síntese da guanidina **79**. Novamente, a guanidina **79** foi submetida ao micro-ondas sob as mesmas condições para, finalmente, obter a guanidina de cinco membros (**82**) sem a porção tiourea exocíclica.⁶²



Esquema 28: Rota sintética para o preparo de guanidinas de cinco membros.

Sendo assim, uma síntese demandando um menor tempo, utilizando materiais de baixa toxicidade e em apenas uma etapa de reação, se faz necessário.

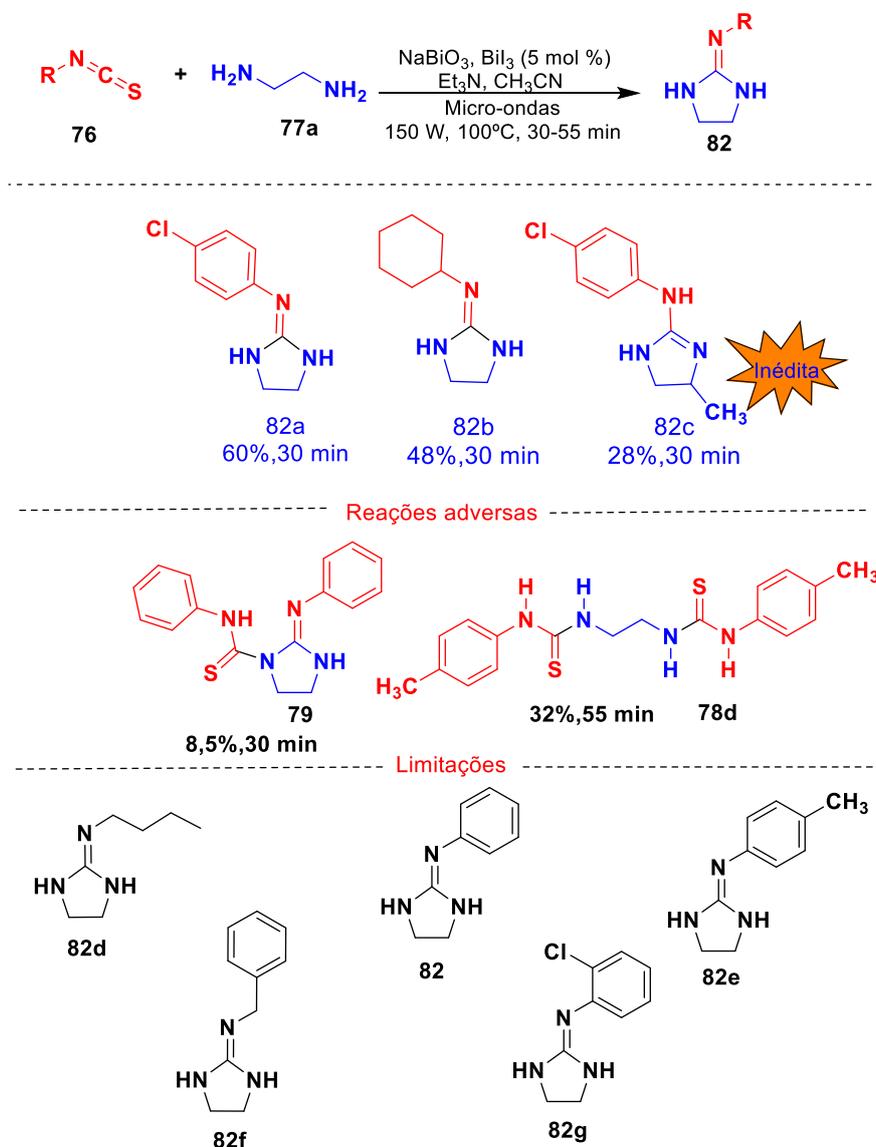
Com a finalidade de obtenção de guanidinas de cinco membros, sem a porção tiourea exocíclica, foi utilizado apenas um equivalente de isotiocianato para um equivalente da 1,2-etilendiamino, obtendo guanidinas em apenas 30 minutos, nas mesmas condições reacionais. As guanidinas **82a** e **82b** foram obtidas com rendimentos bons a moderados em comparação com os rendimentos globais da literatura (70-73%).⁶⁶ Além disso, o método aplicado neste trabalho apresenta vantagens em relação ao tempo reacional, com apenas 30 minutos, quando comparado à literatura, que demanda de 4 horas de reação (**Esquema 29**).

Na tentativa de ampliar o escopo, variou-se os isotiocianatos para a obtenção de uma série de guanidinas cíclicas de cinco membros. No entanto, obteve-se uma bistiourea e uma guanidina de cinco membros com porção tiourea exocíclica (**Esquema 29**).

Em alguns casos obteve-se um óleo com alta viscosidade, mas não foi possível obter massa suficiente de produto após tratamento em coluna cromatográfica e recristalização. As limitações para esta reação podem ter sido acometidas devido ao impedimento estérico provocado pelo substituinte em *orto* (**82g**) e também ao utilizar isotiocianato com grupo doador de elétrons em que é menos eletrofílico (**82e**).

As guanidinas de cinco membros foram caracterizadas por RMN ¹H e ¹³C. Como é possível observar a estrutura **82a**, o espectro de RMN ¹H apresenta apenas um singlete (3,49 ppm) para quatro hidrogênios. Isto ocorre pois, por coincidência, os quatro

hidrogênios metilênicos (CH₂) experimentam o mesmo ambiente químico, sendo magneticamente equivalentes por coincidência (**Figura 17**).



Esquema 29

Caso a dupla fosse endocíclica, os sinais dos hidrogênios metilênicos iriam ser distinguíveis no espectro de prótons, resultando em dois tripletos (**Figura 16**).

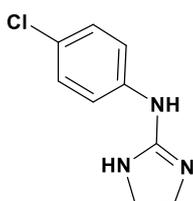


Figura 16: Guanidina com dupla endocíclica.

O espectro de RMN ^{13}C corrobora com a simetria da molécula **82a**, apresentando apenas seis sinais de carbonos, ao invés de nove sinais (**Figura 18**).

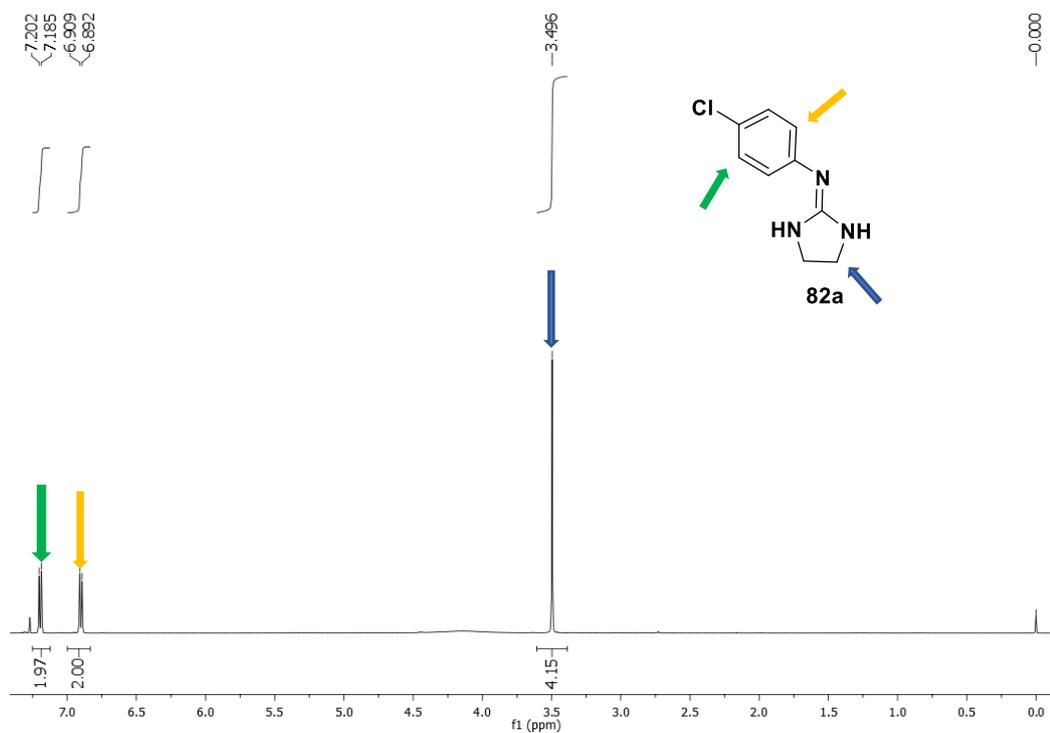


Figura 17: Espectro de RMN ^1H (500 MHz em CDCl_3) da amostra **82a**.

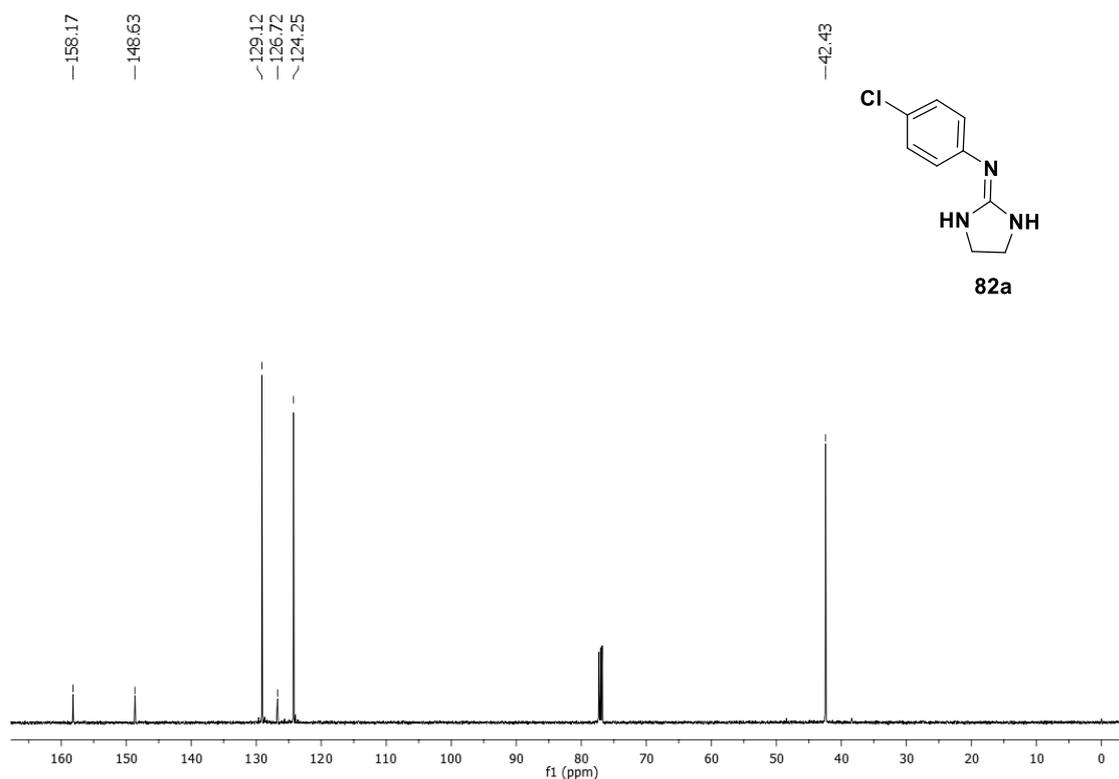
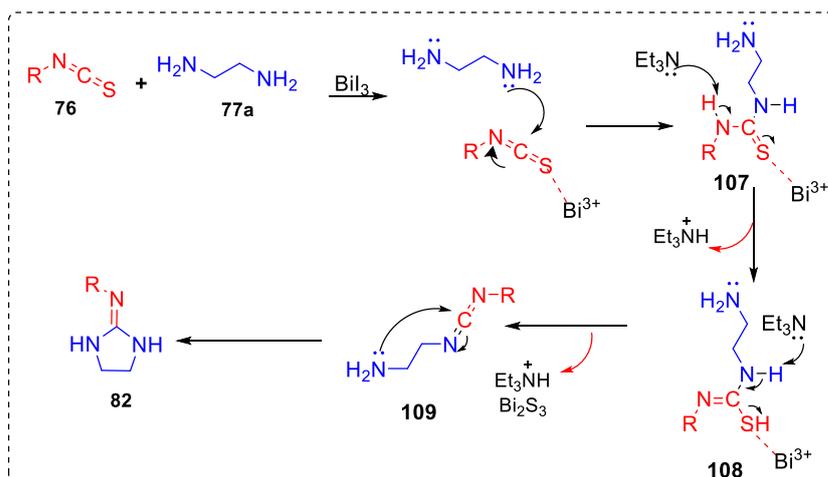


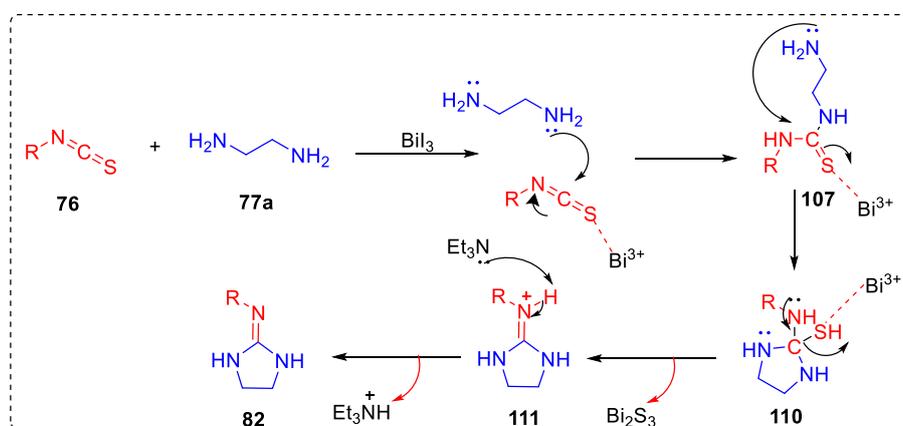
Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz em CDCl_3) da amostra **82a**.

O mecanismo proposto para esta reação, apresenta a formação do intermediário carbodiimida (**109**). Após a coordenação do bismuto(III) ao enxofre do isotiocianato (**76**), há um ataque nucleofílico da diamino (**77a**), formando a tioureia *in situ*. A base presente no meio (triethylamina), abstrai os hidrogênios ácidos da tioureia ocasionando a dessulfurização, formando o intermediário carbodiimida (**109**), que sofre ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio livre da diamino em seu átomo de carbono eletrofílico. Com a ciclização, tem-se a formação da guanidina de cinco membros (**82**) (Esquema 30).



Esquema 30: Proposta mecanística para a formação da guanidina de cinco membros passando pelo intermediário carbodiimida.

Outro mecanismo da reação, propõe a coordenação do bismuto(III) ao enxofre do isotiocianato (**76**), seguido do ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da 1,2-diminoetano (**77**) ao carbono eletrofílico do isotiocianato. Com a tioureia *in situ* (**107**), há novamente um ataque nucleofílico da porção diamino ao carbono da tioureia, ocorrendo a ciclização, seguido da dessulfurização. Em seguida, o ataque da base ao hidrogênio, levando a formação da guanidina cíclica de cinco membros (**82**) (**Esquema 31**).

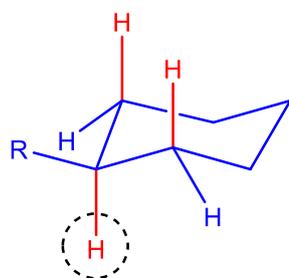
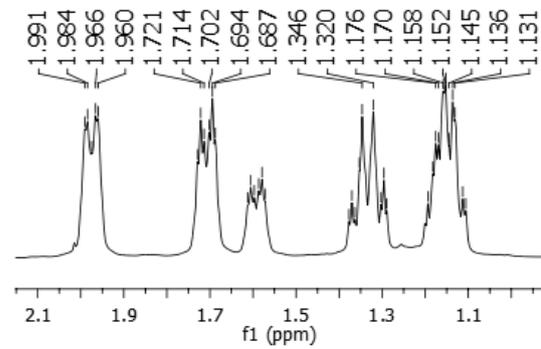
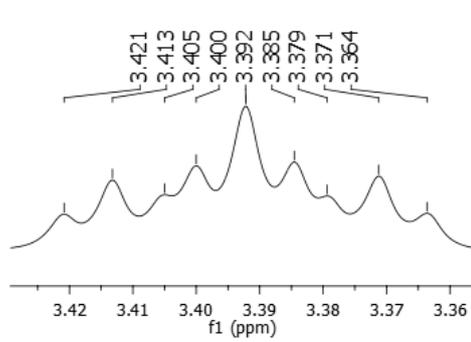
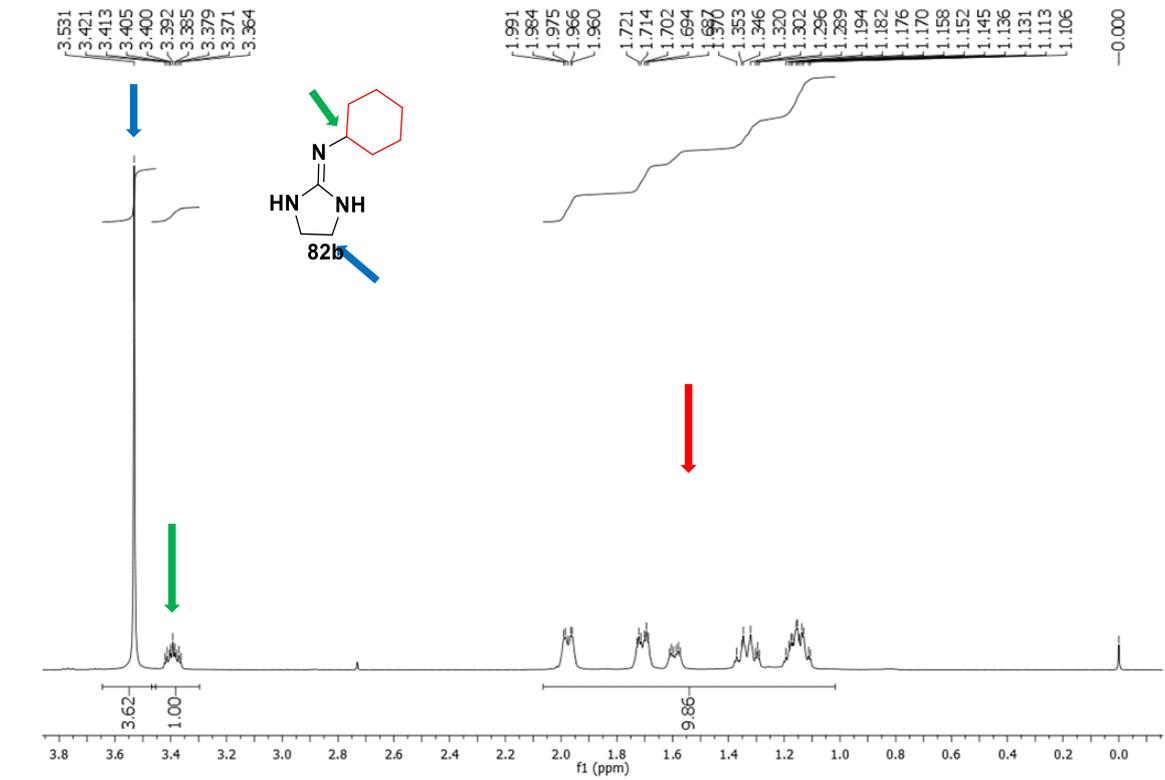


Esquema 31: Proposta mecanística de formação da guanidina de cinco membros.

Ao observar o espectro de RMN ^1H e ^{13}C da guanidina de cinco membros com o grupo ciclohexila **82b**, foi possível notar também a existência de simetria na estrutura.

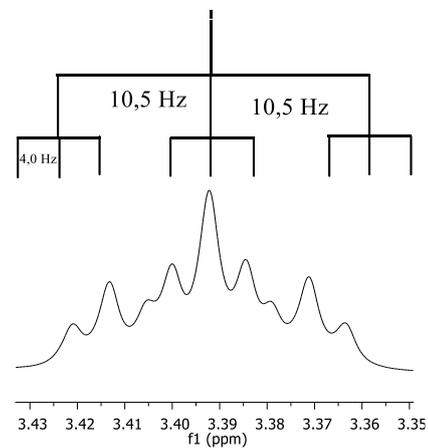
O espectro de RMN ^1H (**Figura 19**), mostra a equivalência dos hidrogênios metilênicos (CH_2) do anel de cinco membros com um singlete para quatro hidrogênios localizados em 3,40 ppm. Em 3,39 ppm observamos um triplo triplo para um hidrogênio, referente ao hidrogênio (CH) do ciclo-hexano diretamente ligado ao

nitrogênio da guanidina. Esse sinal é referente ao seu acoplamento diaxial e axial-equatorial com os hidrogênios vizinhos do ciclo-hexano.



$$J^3 = H_{ax}, H_{ax} = 10,5 \text{ Hz}$$

$$J^3 = H_{ax}, H_{eq} = 4,0 \text{ Hz}$$



Esquema 32: Constante de acoplamento da estrutura **82b**.

Os valores obtidos das constantes de acoplamento, confirmam a posição em axial do hidrogênio, uma vez que, acopla com seus hidrogênios com $J = 10,5$ Hz, este valor típico encontra-se entre 10 e 12 Hz que é para constantes de acoplamento de prótons transdiaxiais e o valor de $J = 4,0$ Hz para acoplamento de axial/equatorial (**Esquema 32**).³

Dentre as três estruturas, a **82c** é inédita na literatura. A mesma foi caracterizada por RMN de ^1H e ^{13}C . A partir do RMN de prótons (**Figura 20**), é possível observar um dubleto em 1,12 ppm, para três hidrogênios, referente aos hidrogênios da metila (CH_3) com constante de acoplamento $J = 6,0$ Hz. Em 2,87 ppm um tripleto para um hidrogênio com $J = 8,0$ Hz, referente ao hidrogênio metilênico (CH_2), representado na cor vermelha. Um tripleto em 3,44 ppm para um hidrogênio com $J = 8,3$ Hz, referente ao hidrogênio metilênico em azul. Os hidrogênios metilênicos são, portanto, diasterotópicos por conter um centro estereogênico na molécula. Em 3,73 ppm, um sexteto para um hidrogênio.

O espectro de RMN de ^1H indica a presença da dupla endocíclica para a estrutura **82c**, uma vez que pode ser notada assimetria nos sinais do duplo dubleto de hidrogênios na região de aromáticos. Isso sugere um acoplamento em “W” entre os hidrogênios em amarelo com o hidrogênio N-H.

A posição dos hidrogênios diasterotópicos do lado oposto à dupla endocíclica no anel também confirmada devido à maior blindagem dos seus sinais. Caso estivessem do mesmo lado da dupla endocíclica, o efeito de blindagem seria menor devido à anisotropia da dupla ligação. Além disso, os hidrogênios diasterotópicos não podem ser distinguidos por este espectro, pois seus sinais aparecem como tripletos aparentes, com constantes de acoplamentos iguais, o que dificulta o cálculo para saber qual dos dois acoplam *trans* ou *cis* com o hidrogênio (roxo) geminal à metila.

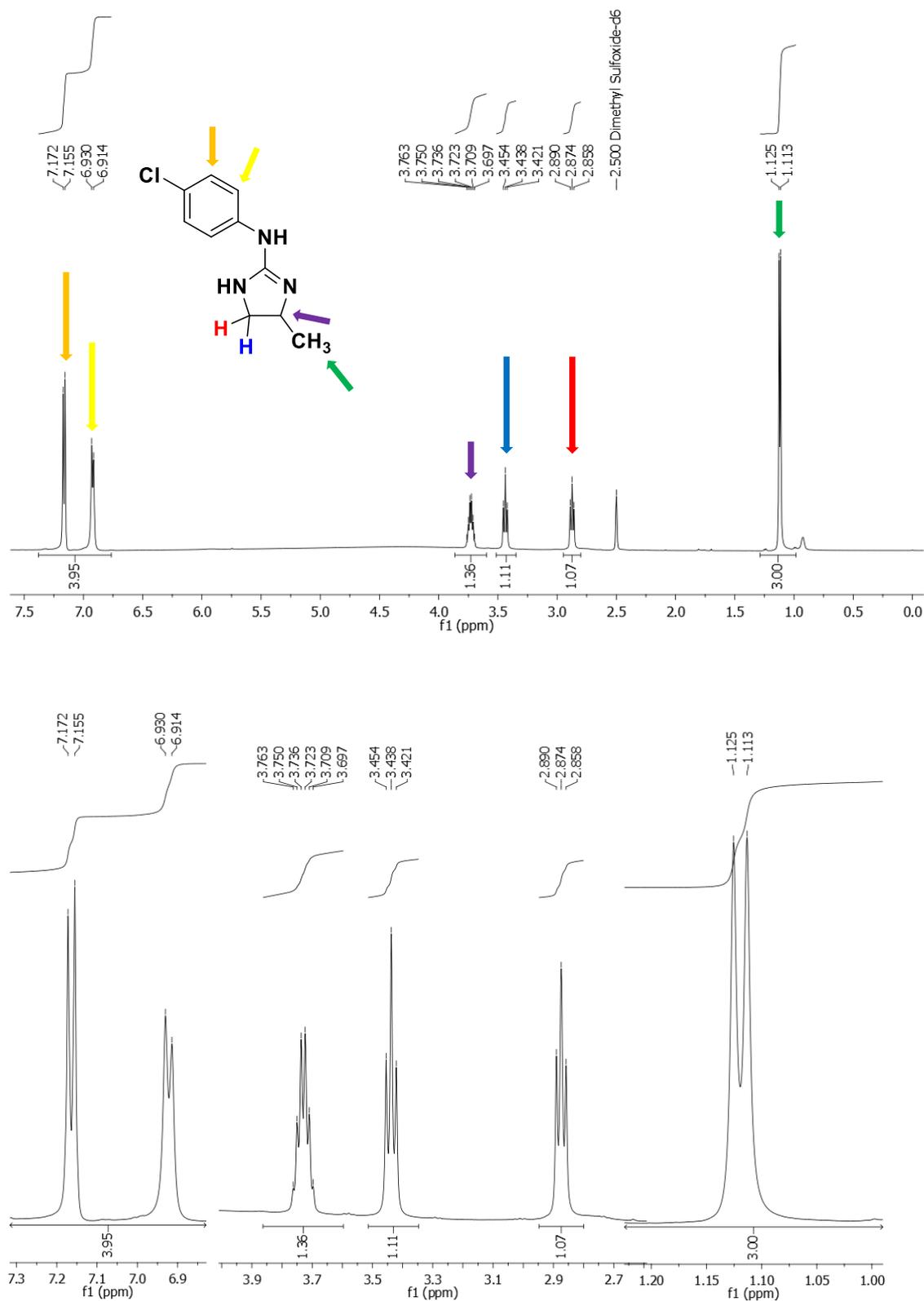
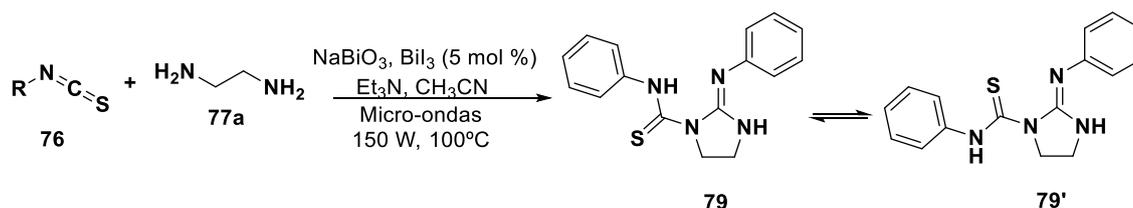
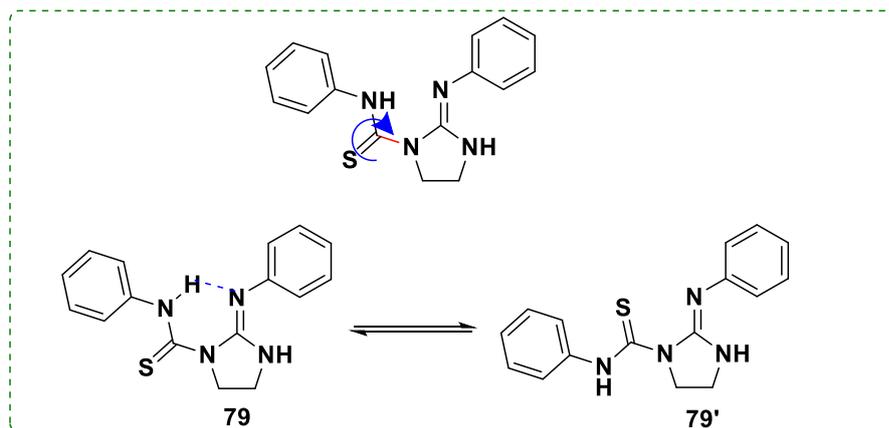


Figura 20: Espectro de RMN ^1H (500 MHz em DMSO-d_6) da amostra **82c** e suas expansões .

Utilizando a reação cascata na proporção 1:1 do isotiocianato e diamino, foi obtido uma guanidina cíclica de cinco membros com porção tioureia exocíclica, ao invés da guanidina de cinco membros desejada (**Esquema 33**).



Esquema 33



Esquema 34

De acordo com dados de RMN de ¹H e ¹³C, foi possível verificar a presença de rotâmeros presente no espectro.

O rotâmero **79** é o mais estável, uma vez que, sua conformação permite que aconteça ligação de hidrogênio, entre o hidrogênio amino e o nitrogênio imino, por outro lado, o rotâmero **79'**, não permite que essa interação aconteça (**Esquema 34**).

O espectro de RMN de ¹H, apresenta os deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos, em 3,38 ppm tem-se o sinal característico da estrutura, no entanto, coincidiu na mesma região em que a água de DMSO-d₆ (3,33 ppm), desta maneira, a quantidade de hidrogênios para este sinal está maior nessa região. Em 4,25 ppm encontra-se um tripleto para dois hidrogênios metilênicos. Em 10,44 ppm sinal de hidrogênios da região aromática da estrutura e em 14,70 ppm um sinal largo, referente ao hidrogênio NH que faz ligação de hidrogênio (**Figura 21**).

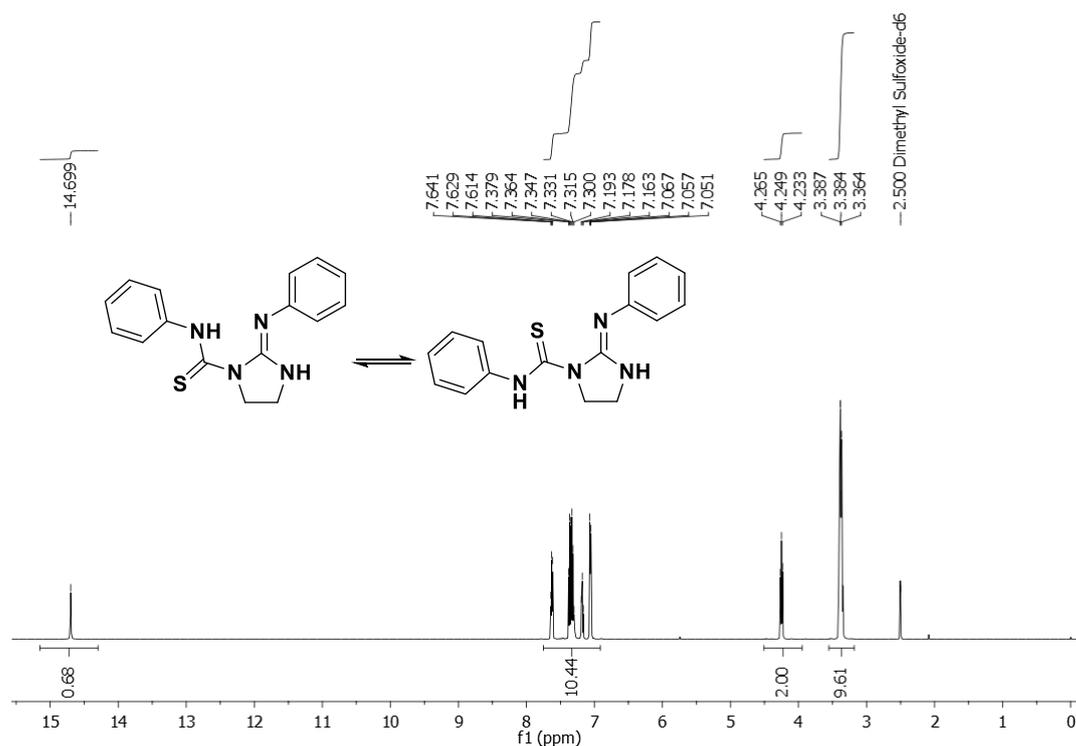


Figura 21: Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 da estrutura 79.

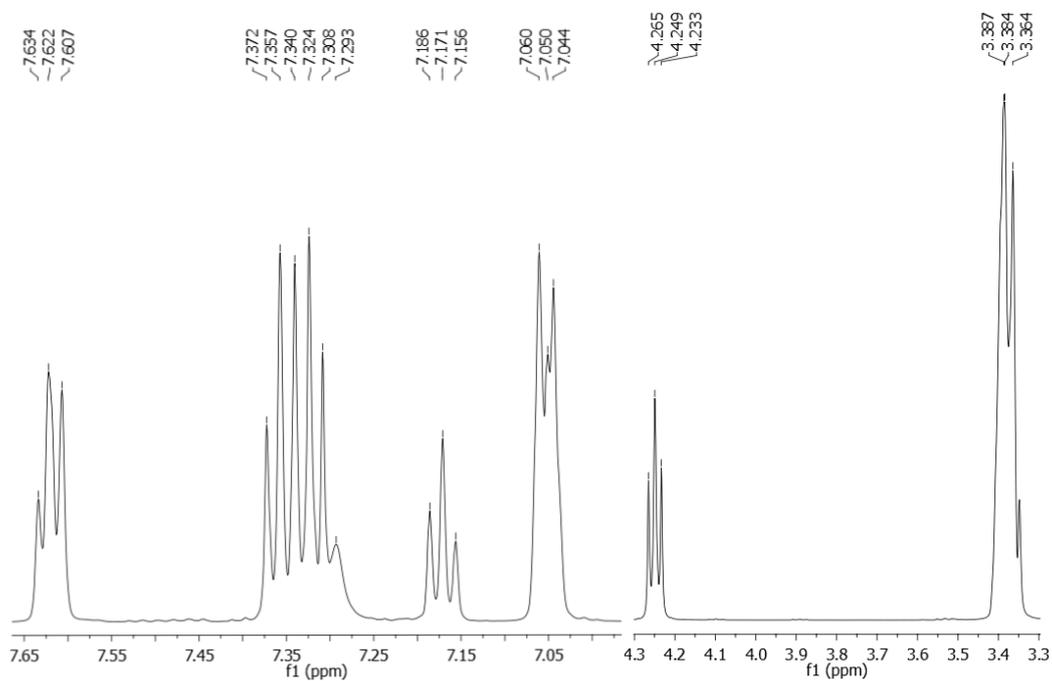


Figura 22: Expansão de RMN ^1H em DMSO- d_6 da estrutura 79.

Quando observado o espectro de RMN de ^{13}C , foi possível notar a presença de alguns sinais de carbonos duplicados, evidenciando assim a presença de rotâmeros (Figura 23).

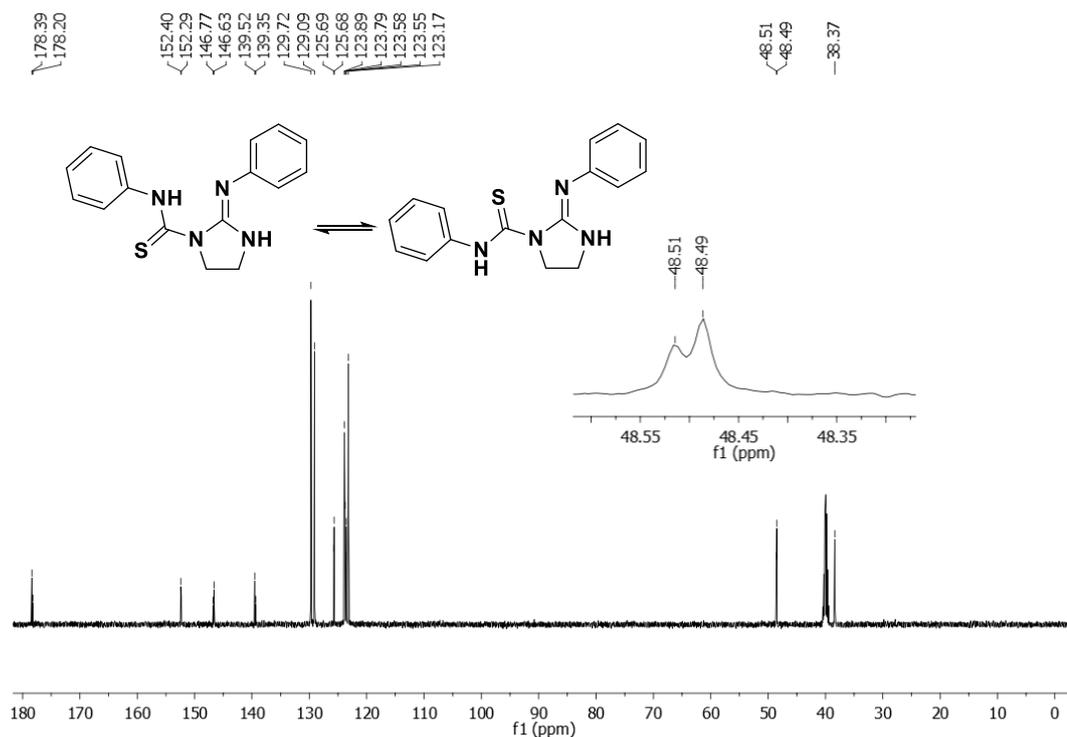


Figura 23: Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 da estrutura 79.

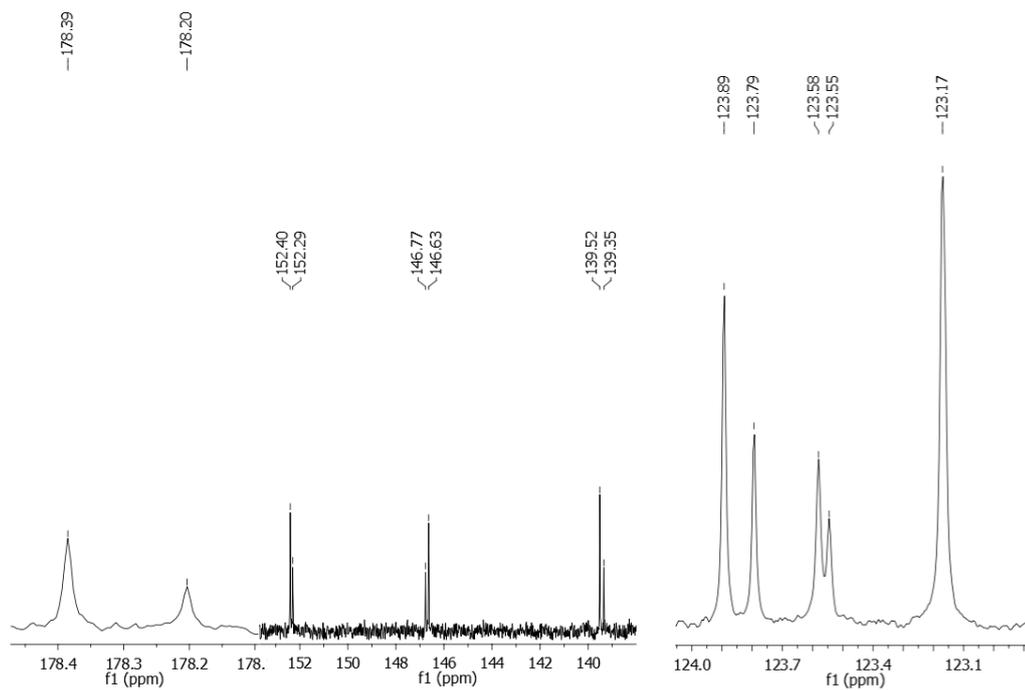
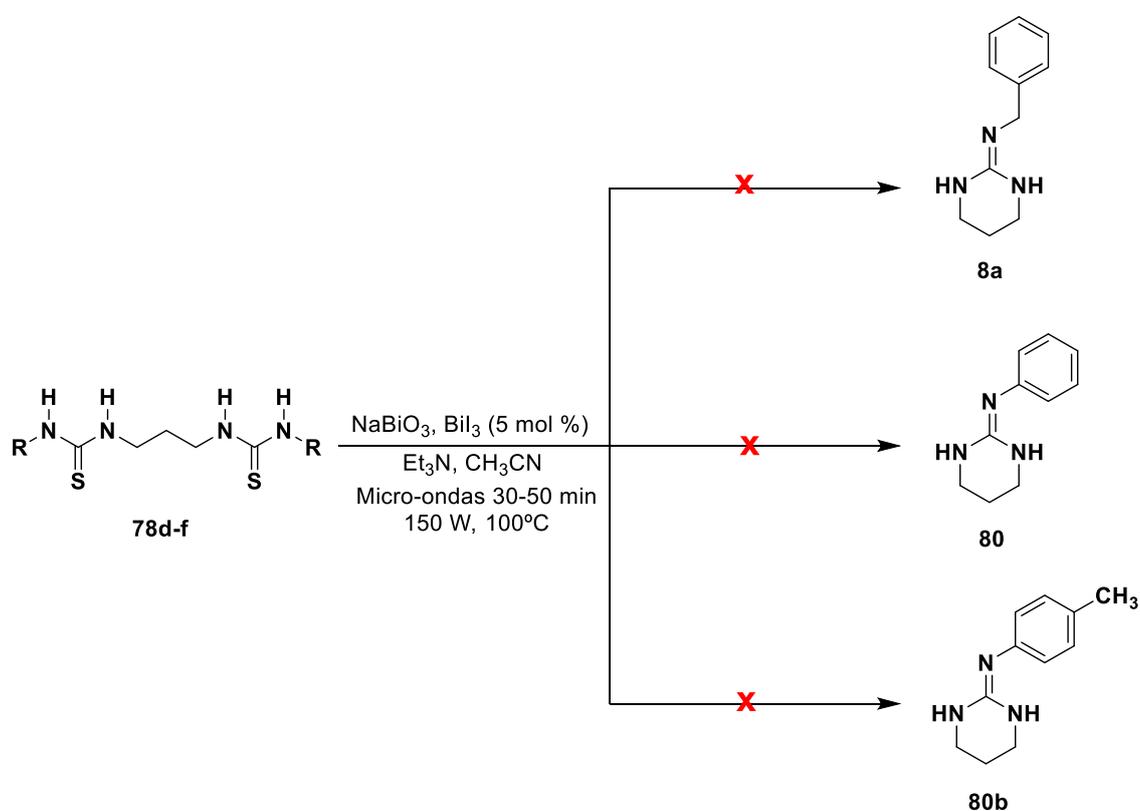


Figura 24: Expansão de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 da estrutura 79.

3.3 Síntese de Guanidina de seis membros

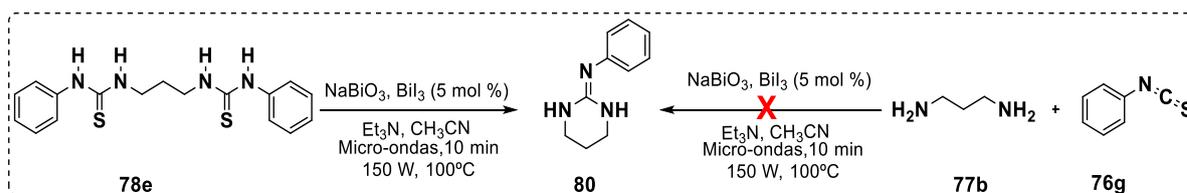
Com o objetivo de expandir o escopo das guanidinas, utilizou-se a diamino com espaçador de três átomos de carbono (diaminopropano) para obter as bistioureias correspondentes 78d-f e acessar guanidinas cíclicas de seis membros.

Na tentativa de sintetizar guanidinas cíclicas partindo da bistioureia utilizando o método convencional, não obteve sucesso (**Esquema 35**). A formação de uma mistura reacional (óleo viscoso), impediu a obtenção de um sólido de massa significativa para análise, mesmo após etapas de tratamento, como a recristalização.



Esquema 35: Tentativa de síntese de guanidinas de seis membros.

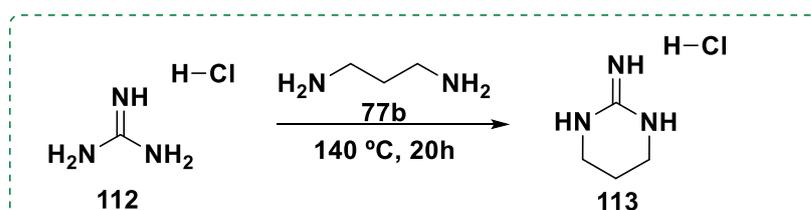
A síntese de guanidinas cíclicas de seis membros, foi previamente preparada no grupo de pesquisa GPSQ. Utilizando o método convencional, catalisada por sais de bismuto sob irradiação de micro-ondas, a guanidina cíclica **80** foi obtida com 45% de rendimento. Em contrapartida, ao empregar o método em cascata não houve formação do produto (**Esquema 36**).⁶²



Esquema 36: Síntese de guanidina cíclica de seis membros (adaptado ⁶²).

Devido às suas importantes atividades biológicas, Kato e colaboradores desenvolveram a síntese de guanidinas de seis membros, com a finalidade de se obter medicamentos antifúngicos não tóxicos. A partir da síntese da guanidina de seis membros (**113**), foram feitas sucessivas etapas até a obtenção do então antifúngico tiazoilguanidina¹⁰.

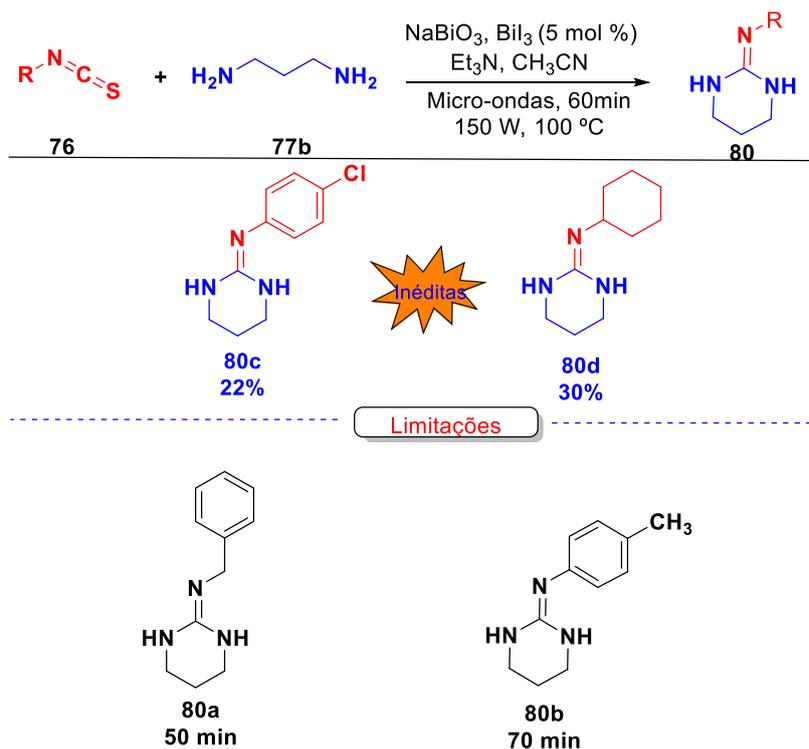
Para a síntese de guanidilação, foi utilizado o cloridrato de guanidina (**112**), 1,3-diaminopropano (**77b**) em refluxo por 20 horas, obtendo o produto (**113**) com 64% de rendimento, seguido do tratamento com base para obter a guanidina livre (**Esquema 37**).



Esquema 37: Síntese da guanidina de seis membros, um recorte da síntese total da tiazoilguanidina.

Em função da importância das guanidinas cíclicas de seis membros, uma síntese mais eficiente, foi investigada. Este trabalho, sintetizou guanidinas cíclicas de seis membros através da reação em cascata, sob irradiação de micro-ondas, obtendo a molécula **80** em apenas 60 minutos de reação (**Esquema 38**). Apesar do baixo rendimento, o uso desse método se revela mais prático e eficiente em comparação com a literatura, uma vez que, apresenta uma redução de 19 horas de reação. Além disso, as guanidinas de seis membros obtidas são inéditas na literatura.

Foi possível elucidar as estruturas dos produtos **80c** e **80d**, a partir dos espectros de RMN ¹H e ¹³C. A estrutura **80c** apresenta um quinteto para dois hidrogênios em 1,92 ppm e um tripleto para quatro hidrogênios em 3,27 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos (CH₂). Quatro hidrogênios metilênicos possuem o mesmo deslocamento, por serem quimicamente equivalentes por coincidência, devido a uma simetria da estrutura. Essa simetria só é possível em razão da dupla exocíclica ao anel.



Esquema 38: Guanidinas de seis membros inéditas obtidas pelo método em cascata e suas limitações.

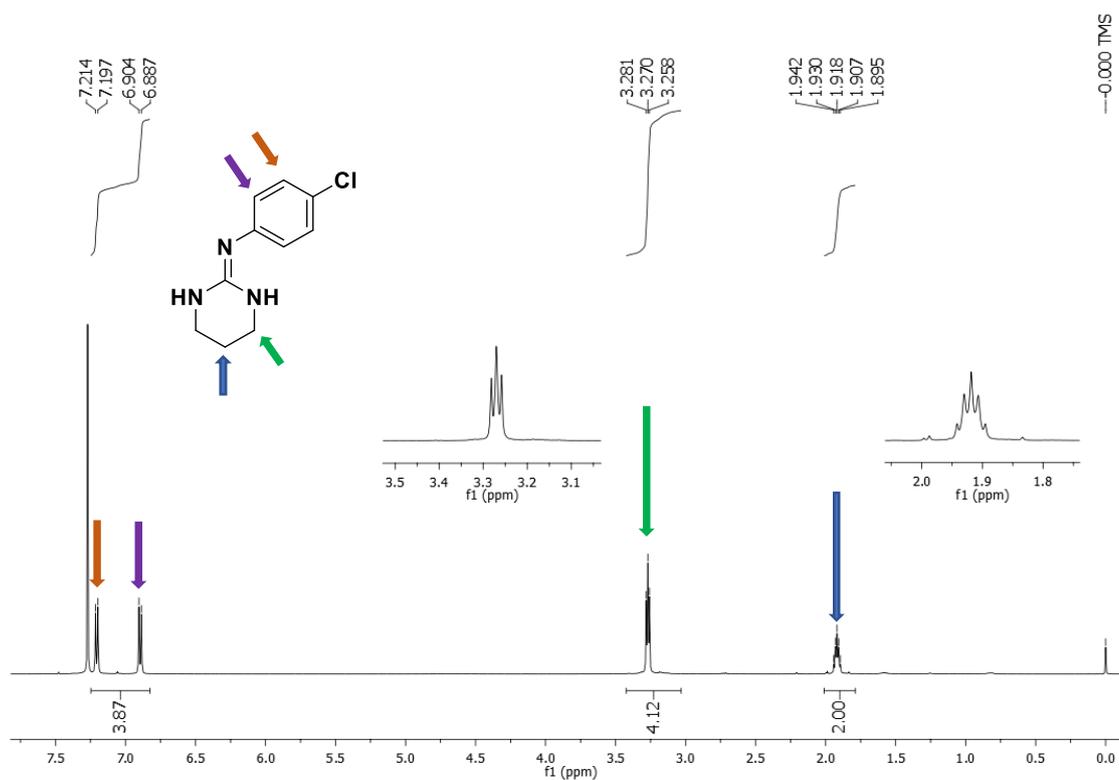


Figura 25: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da estrutura **80c**.

Tal como foi discutido anteriormente na série de guanidinas de cinco membros, acerca da presença de um triplo tripleto na guanidina **82b**, o mesmo ocorre na estrutura **80c**, em razão da presença de um substituinte ciclo-hexano. Diferentemente do que ocorreu na estrutura **82d**, em que apresentou uma multiplicidade com nove sinais, agora apresenta-se no espectro com apenas sete sinais (**Figura 26**).

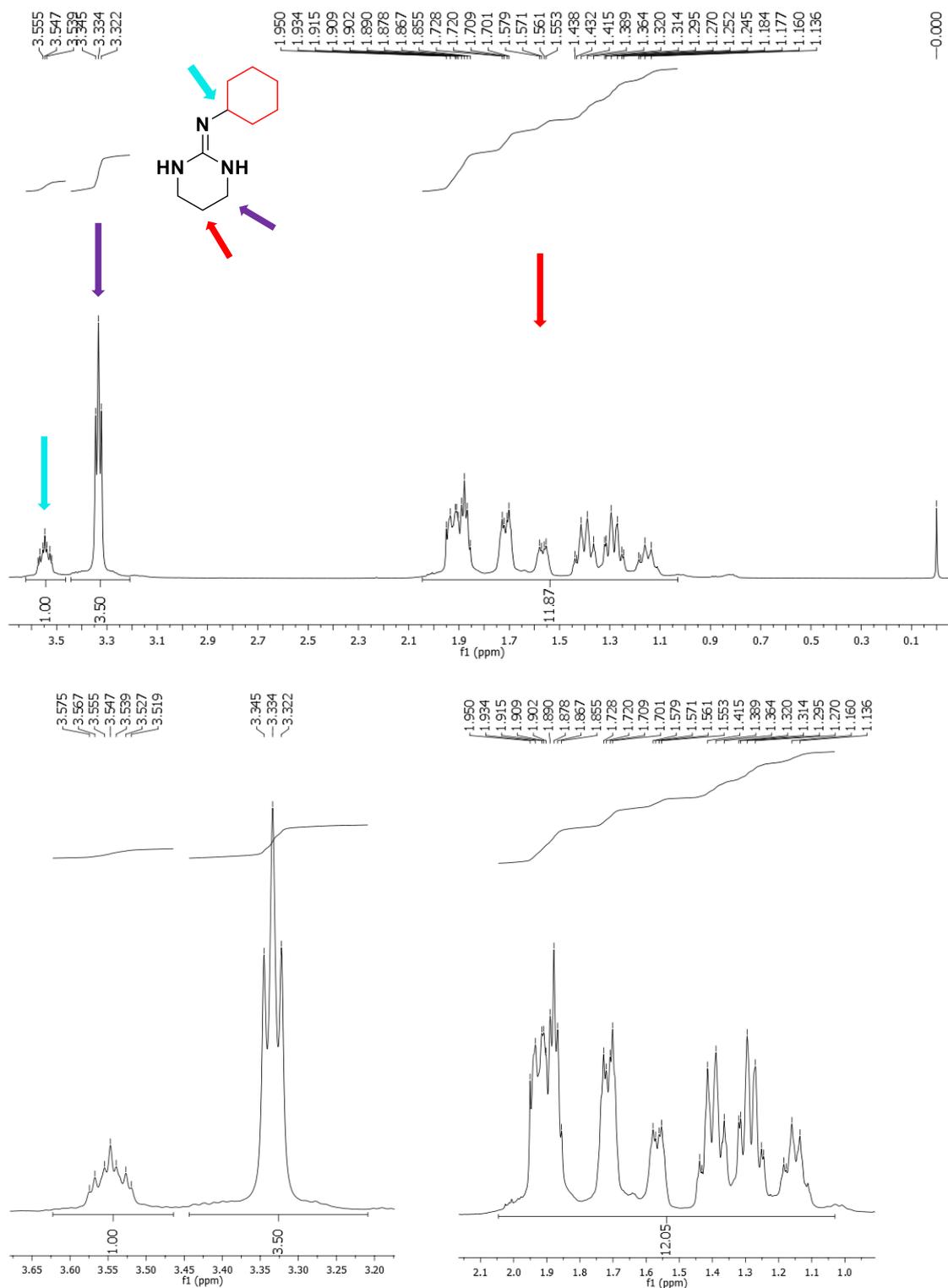


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz em CDCl_3) da **80d** e suas expansões.

Essa diferença pode ser explicada em termos das constantes de acoplamento. Uma vez que, temos constantes de acoplamento menores de 10 Hz e 4 Hz, logo o acoplamento diaxial e axial/equatorial será menor. Existe um sinal, contudo há outros constantes menores, havendo sobreposição, como mostra abaixo (**Figura 27**).

Além disso, pode ser notado uma diferença no deslocamento químico desse sinal, uma vez que, ele ressona em 3,55 ppm, um pouco mais desblindado em comparação com a guanidina de cinco membros **82b**, com sinal em 3,39 ppm. Isso ocorre, pois substituintes ligados a dupla exocíclica de anéis de seis membros são mais eletronegativos do que em anéis de cinco membros.

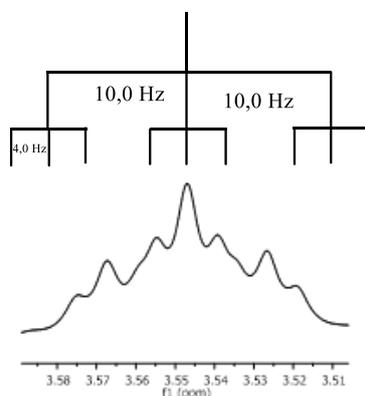


Figura 27: Constante de acoplamento da estrutura **80d**.

A **Figura 28**, mostra os diferentes deslocamentos químicos obtidos para as duas diferentes guanidinas de cinco e de seis membros.

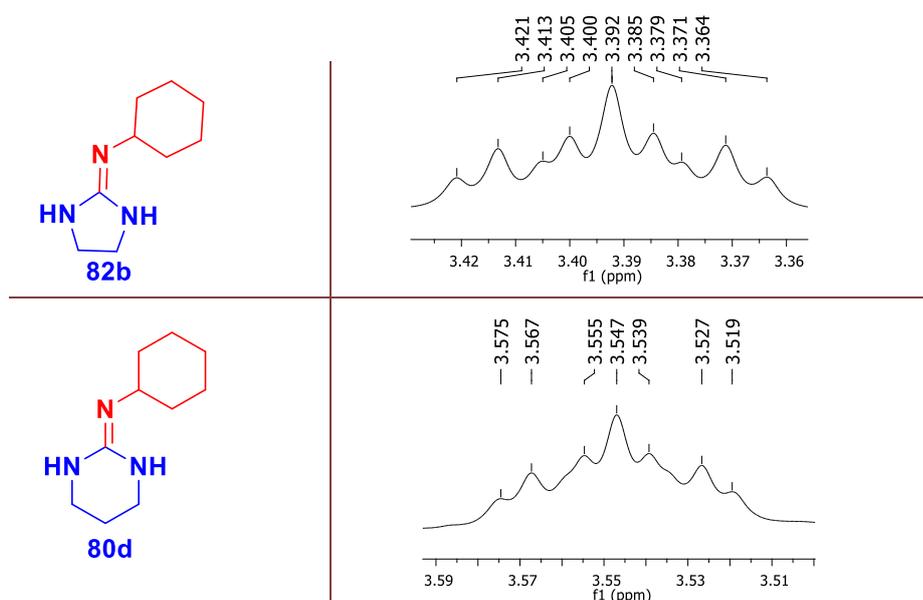


Figura 28: Deslocamentos químicos RMN ^1H das guanidinas **82b**, **80d**.

De acordo com a **Figura 29**, quanto maior a tensão do anel, menor será a ligação dupla exocíclica. Isso acontece pois a tensão faz aumentar o caráter *p* dentro do anel e, conseqüentemente, o caráter *s* fora do anel. Orbitais *s* são menores, isso leva a ligações mais curtas, tornando o átomo substituinte da dupla menos eletronegativo, deixando o hidrogênio do carbono vizinho mais blindado.³

Este fenômeno pode ser explicado pelo ângulo de ligação. Anéis menores possuem maior tensão, uma vez que os orbitais são “forçados” a se sobrepor em um ângulo menor que o ângulo ideal de 120°. Assim, eles utilizam maior caráter *p* para forçar que ligações entre carbonos, a formarem ângulos pequenos. Esta característica retira caráter *p* da ligação dupla, aumentando o caráter *s* da mesma.^{3,67}

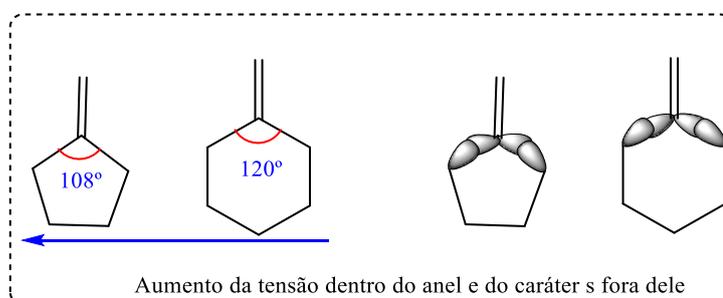
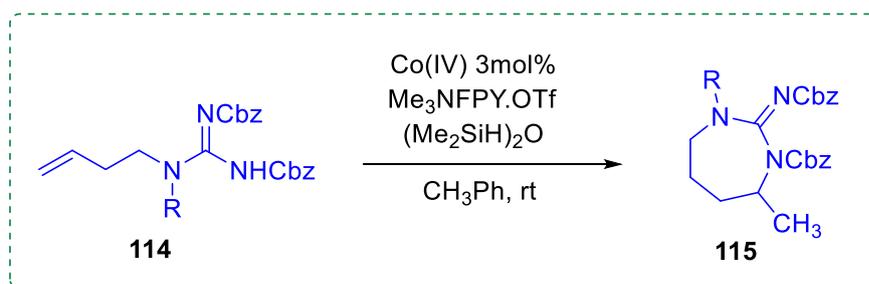


Figura 29: Tensão anelar e caráter *s* (adaptado³)

3.4 Síntese de guanidina de sete membros

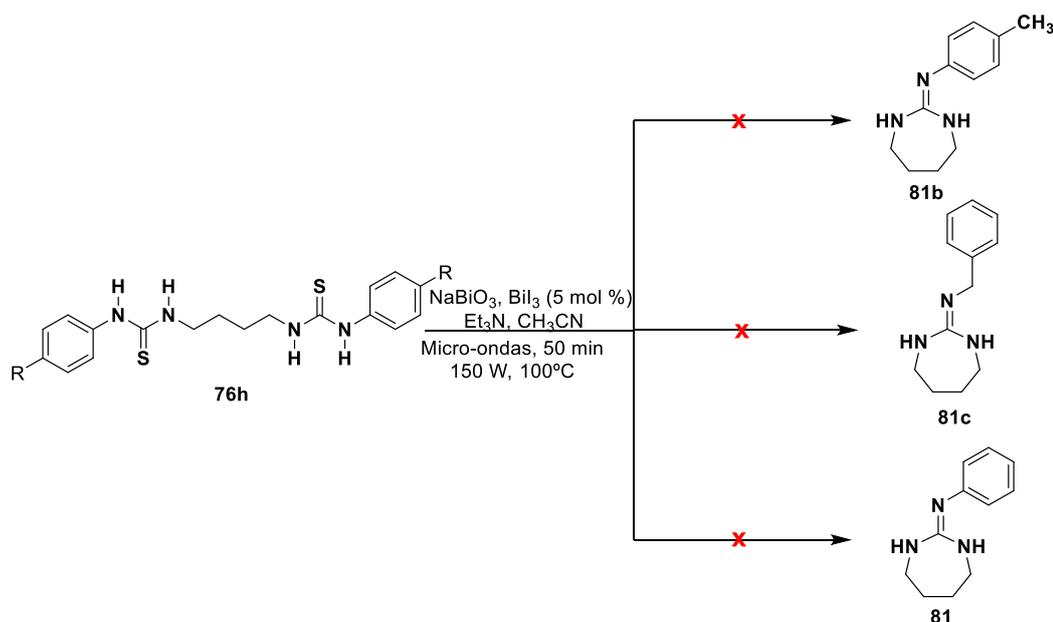
Com o intuito de expandir os estudos sobre a síntese de guanidinas cíclicas, foram preparadas guanidinas cíclicas de sete membros a partir da 1,4-diaminobutano, acessando molécula com potencial para ser inédita.

Guanidinas de sete membros (**115**) foram preparadas com bons rendimentos por Shigehisa e colaborador (**Esquema 39**). Esta reação envolve transferência de hidrogênio e cruzamento radical-polar, utilizando alquênol guanidina (**114**) protegida com grupos Cbz (benziloxcarbonila) e Boc (t-butiloxcarbonila), catalisado por Co(IV) em temperatura ambiente por 20 horas, seguida de 1-12 horas para reação de desproteção.⁶⁵



Esquema 39: Transferência de hidrogênio e cruzamento radical-polar promovendo a formação da guanidina.

O emprego da síntese catalítica de sais de bismuto em micro-ondas para a obtenção de guanidinas cíclicas de sete membros, foi utilizado em duas metodologias. O método convencional partido da bistiourea, não se mostrou eficiente, pois guanidinas desejadas não foram alcançadas (**Esquema 40**). Em compensação guanidinas de sete membros foram alcançadas em rendimentos moderados ao empregar a reação em cascata.



Esquema 40: Guanidinas que não foram obtidas pelo método convencional.

Em razão da ineficiência do método convencional (**Esquema 40**), empregou-se a reação em cascata, resultando na obtenção de guanidinas cíclicas de sete membros com tempo reacional de 50 minutos, com rendimentos baixos e moderados.

Na tentativa de expandir o escopo das guanidinas cíclicas de sete membros pelo método em cascata, fixou-se a 1,4-diaminobutano, variando apenas os isotiocianatos. No entanto, a maioria das reações empregadas levou à obtenção de reações adversas, levando à formação de tiourea cíclica e bistioureas ao invés da guanidina cíclica desejada (**Esquema 41**).

As guanidinas obtidas foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C . A estrutura **81d** possui uma simetria, ocasionando a presença de dois singletos para quatro hidrogênios metilênicos (1,60 ppm e 3,07 ppm), que são quimicamente equivalentes por coincidência (Figura 30). Esta equivalência confirma a presença da dupla exocíclica, caso contrário a molécula perderia a sua simetria e seus hidrogênios seriam distinguíveis.

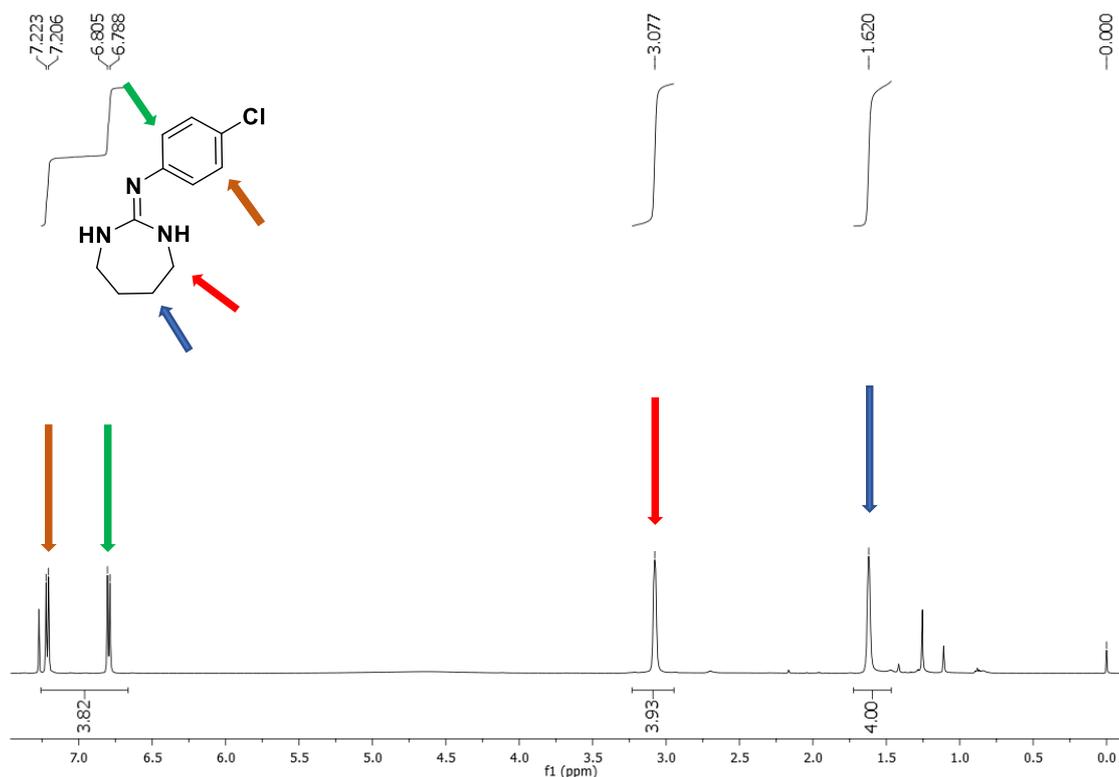
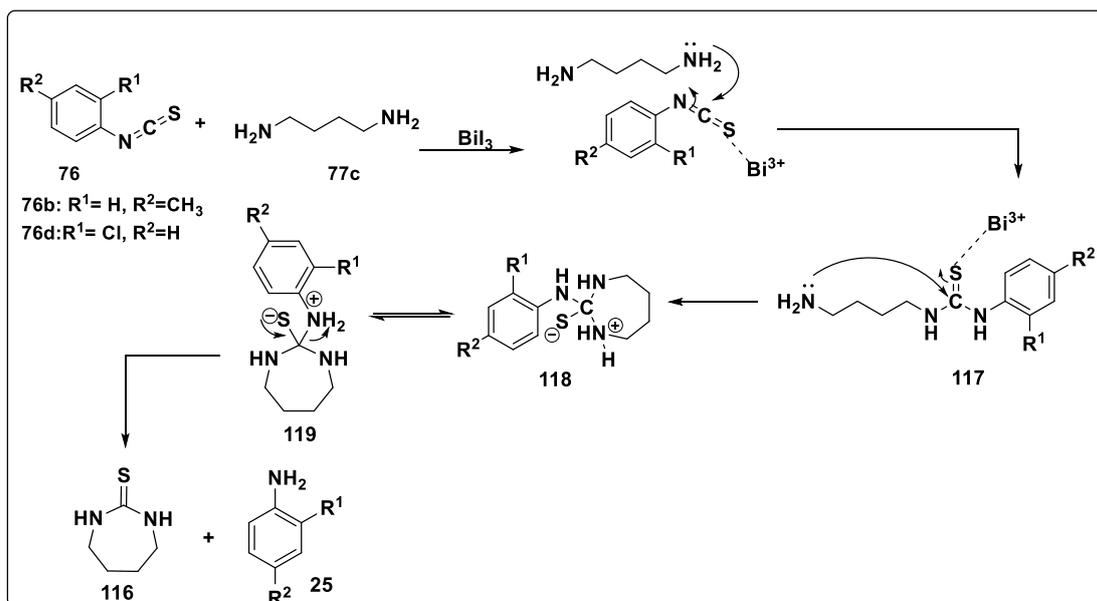


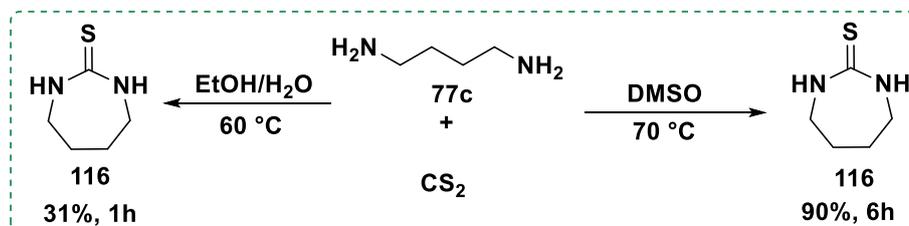
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz em CDCl_3) da **81d**.

O mecanismo de formação da tioureia cíclica (**116**) foi proposto, iniciando-se pela coordenação do ácido de Lewis (bismuto(III)) ao átomo de enxofre do isotiocianato (**76**), seguindo de um ataque nucleofílico da diamino (**77**), levando a formação da tioureia assimétrica (**117**). Após formação da tioureia, ocorre uma adição nucleofílica intramolecular ao seu carbono eletrofílico ($\text{C}=\text{S}$) (**118**), seguida de um prototopismo (**119**) e eliminação da amina aromática (**25**) (Esquema 42).



Esquema 42: Proposta mecanística para a formação inesperada de tiourea cíclica.

A síntese da tiourea cíclica (**116**) é relatada na literatura. Metodologias conhecidas fazem uso do aquecimento convencional, utilizando a 1,4-diaminobutano (**77c**) e dissulfeto de carbono como reagentes. Garabadgiu e colaboradores relataram a síntese da tiourea cíclica, obtendo o produto em apenas uma hora de reação, no entanto apresentou baixo rendimento.⁶⁸ Já Song e colaboradores promoveram a formação de tiourea com 90% de rendimento em 6h de reação (**Esquema 43**).⁶⁹

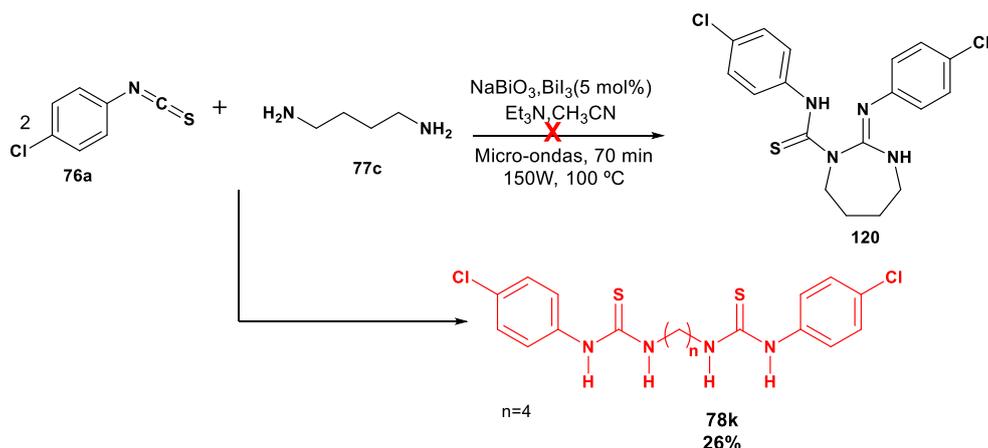


Esquema 43: Síntese de tiourea cíclica.

A rota sintética realizada neste trabalho para a síntese da tiourea cíclica apresenta vantagens em relação ao que foi reportado na literatura. Um rendimento moderado de 54% foi alcançado em apenas 80 minutos de reação sob irradiação de micro-ondas (**Esquema 41**).

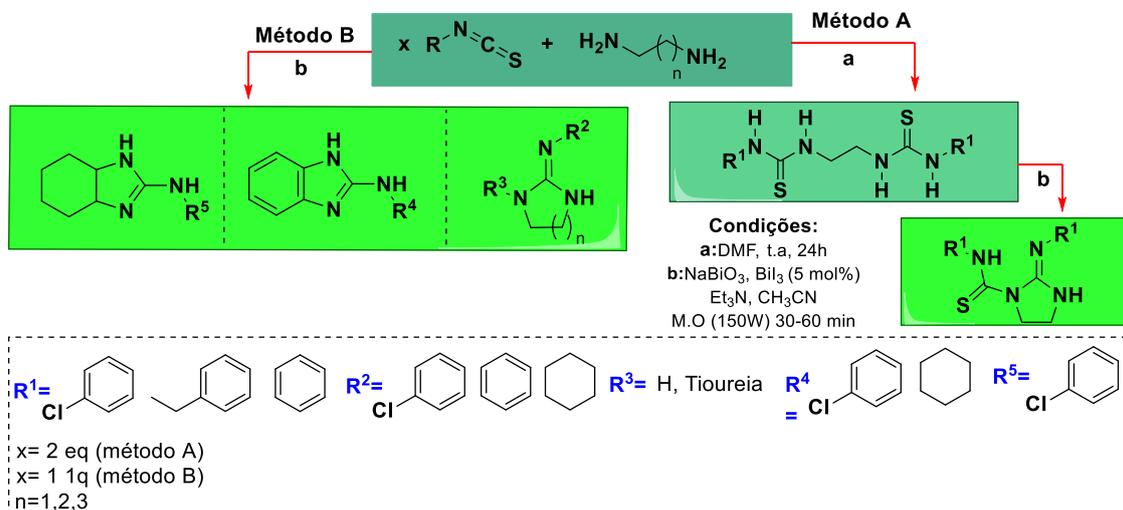
Na tentativa de verificar se a guanidina de sete membros poderia ser formada com uma porção de tiourea exocíclica, realizou-se a síntese em cascata, usando dois equivalentes de isotiocianato para um equivalente de 1,4-diaminobutano, catalisada por sais de

bismuto em micro-ondas. Ao elucidar a estrutura, notou-se a formação da bistiourea **78k**, ao invés da guanidina correspondente (**Esquema 44**).



Esquema 44: Tentativa de síntese em dominó para a síntese de guanidina de sete membros.

Tendo em vista todos os resultados obtidos, a síntese em cascata se mostrou mais prática e eficiente para as guanidinas de seis e de sete membros, tendo economia de tempo de reação, reduzindo de aproximadamente 25 horas em duas etapas, para 30 a 50 minutos em uma única etapa. Vale ressaltar que a reação passo a passo só foi eficaz na síntese de guanidinas de cinco membros com porção tiourea exocíclica (**Esquema 45**).



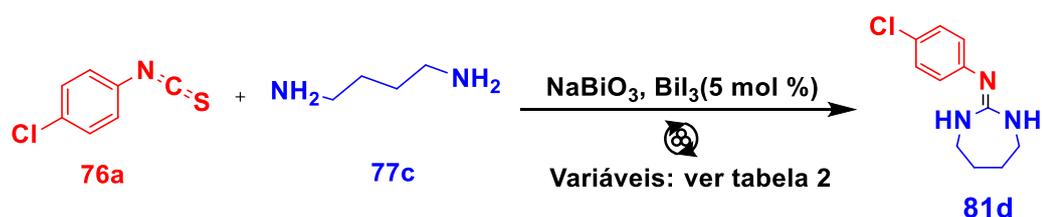
Esquema 45: Rotas utilizadas para a síntese de guanidinas cíclicas. Método A: Passo a passo; Método B: Cascata.

Com a finalidade de ampliar o estudo sintéticos das guanidinas cíclicas, um outro campo de reação foi explorado: a força mecânica.

A mecanoquímica é um campo da química que investiga o comportamento químico dos materiais quando submetidas a forças mecânicas. A mecanoquímica

emprega a moagem dos componentes químicos para promover reações químicas mais limpas, eliminando o uso de solventes.⁷⁰

Na tentativa de descartar o uso de solventes, foi utilizado o reator mecanoquímico de moinho planetário para um estudo da síntese de guanidinas cíclicas. Para esta otimização, foi utilizado o isotiocianato **76a** e a diamino **77c**, sob as mesmas condições utilizadas no método de micro-ondas, dispensando apenas o solvente. Visando bons rendimentos em um menor tempo de reação, várias reações foram feitas, variando tempo, sólido e líquido auxiliar de moagem, frequência e base. O número de esferas foi fixado em quatro (**Esquema 46**).



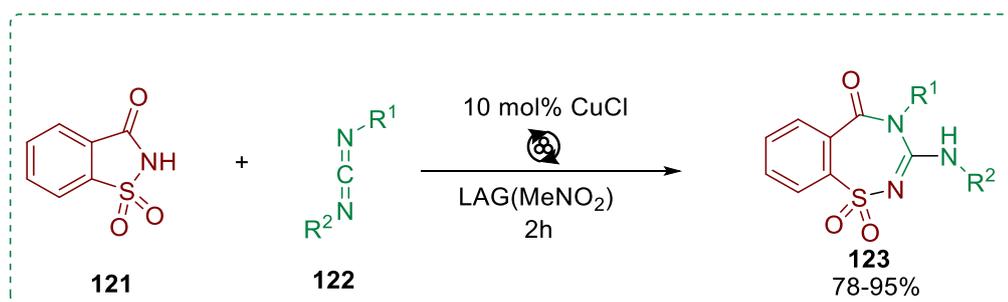
Esquema 46: Síntese mecanoquímica da guanidina de sete membros.

Tabela 2. Estudo de reação mecanoquímico na síntese de guanidina cíclica

Entrada	Frequência (rpm)	Tempo (h)	Líquido/Sólido Auxiliar	Base	Rendimento (%)
1	600	1	-	Et ₃ N	12
2	600	1	Sílica	Et ₃ N	-
3	600	1	K-10	Et ₃ N	-
4	600	3	-	Et ₃ N	23
5	600	3	Sílica	Et ₃ N	-
6	600	6	-	Et ₃ N	12
7	500	3	-	Na ₂ CO ₃	18
8	500	3	K-10	Na ₂ CO ₃	25
9	500	6	Na ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	7
10	500	6	Sílica	Na ₂ CO ₃	-
11	500	6	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	19
12	500	6	C ₄ H ₈ O ₂	Et ₃ N	6
13	500	6	CHCl ₃	Et ₃ N	13
14	500	6	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	10
15	500	6	Et ₃ N	Et ₃ N	13

De acordo com a **Tabela 2**, o melhor resultado obtido encontra-se na entrada (**8**) com 25% de rendimento. A reação dominou em mecanoquímica, se mostrou eficiente em questões de reatividade química, tendo com a confirmação da estrutura do produto **81d**, que foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C . A utilização de sólidos e líquidos auxiliares se deu, devido a formação de uma pasta nas paredes do reator, impedindo colisões eficientes. Contudo, não foi possível obter um bom rendimento nessas condições. Em contrapartida, a mesma molécula foi obtida com 64% de rendimento ao empregar micro-ondas.

É relatado na literatura a síntese dessas moléculas via mecanoquímica. Štrukil utilizou um reator de moinho de planetário para acessar a guanidina de sete membros (**123**) com excelentes rendimentos, utilizando sacarina (**121**) na presença de carbodiimida (**122**), com 10% de cloreto de cobre como catalisador e nitrometano como líquido auxiliar de moagem, com tempo de reação de 2 horas (**Esquema 47**).³³



Esquema 47: Síntese mecanoquímica da guanidina cíclica de sete membros a partir da sacarina.

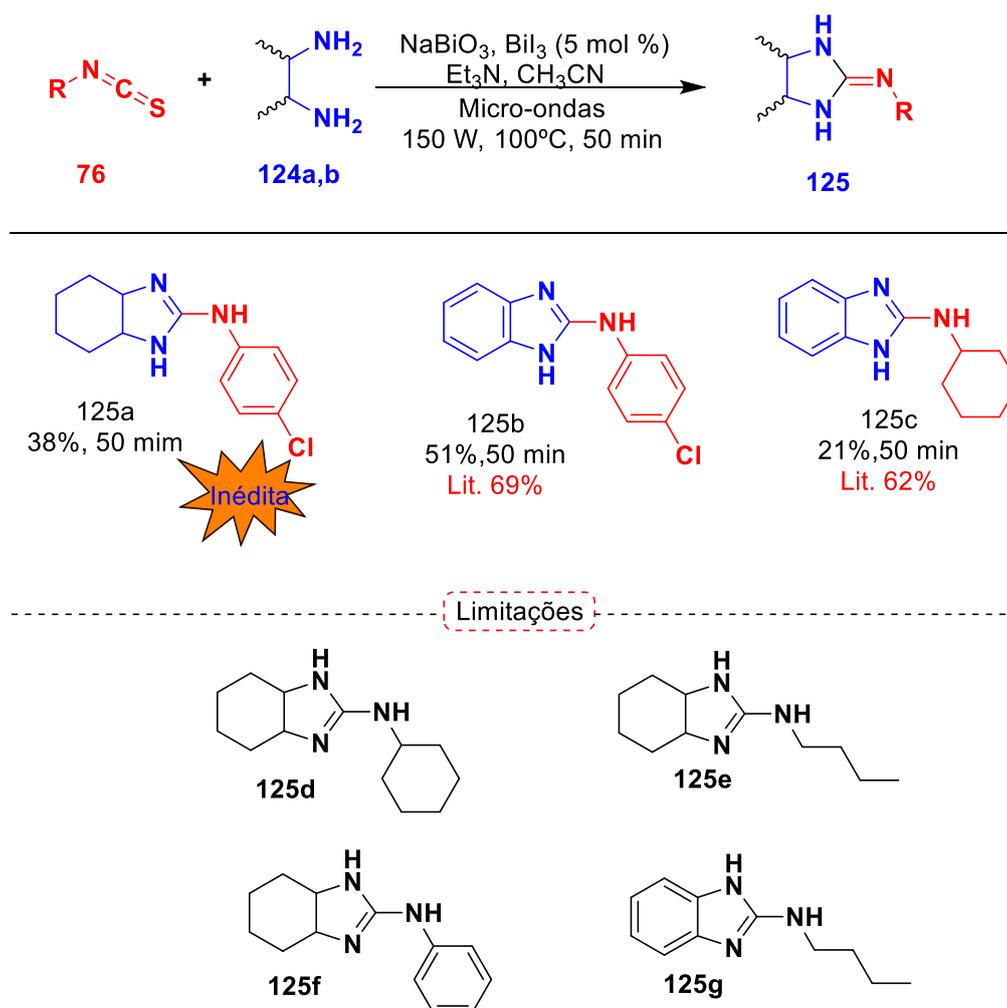
O emprego de mecanoquímica para a síntese de guanidinas cíclicas ainda é limitada, sendo que as reações em solução é majoritariamente empregada. Portanto, é imprescindível o uso de uma metodologia ambientalmente benigna. Deste modo, o método apresentado na tabela 2 pode ser futuramente aprimorado, avaliando as variáveis ainda não testadas, além da inclusão de novas, para melhorar o método.

3.5 Síntese de 2-amino-benzimidazol

A síntese de 2-amino-benzimidazol é de grande interesse na síntese orgânica, pois são compostos que agregam interesses à química medicinal, farmacologia, dentre outras

áreas. O método clássico para a síntese desses compostos consiste em utilizar uma diamina aromática na presença de isotiociantos e agentes dessulfurizantes.⁴³

Expandindo o escopo das guanidinas, foram utilizadas aminas cíclica e aromática nas mesmas condições reacionais em micro-ondas, obtendo rendimentos moderados em 50 minutos, além de obter uma estrutura inédita **125a**. No entanto, algumas limitações foram observadas, e algumas reações não foram alcançadas (**Esquema 48**).



Com o intuito de ampliar do escopo, foram utilizados outros isotiociantos. No entanto, algumas reações não proporcionaram a formação do produto (**Esquema 48**).

As sínteses desses compostos são relatados na literatura utilizando isotiocianato e aminas correspondentes, para acessar 2-aminobenzimidazol^{43,71} na presença de agentes dessulfurizantes como DIB, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), EDC e N-

bromosuccinimida (NBS). O tempo reacional varia de 25 minutos a 24 horas de reação, com rendimentos bons a moderados.^{36,72}

A formação dos produtos foram comprovados com a caracterização de RMN de ^1H e ^{13}C . A estrutura **125a** foi preparada a partir da 1,2-diaminociclohexano (**124a**) em uma mistura *cis/trans*. O reagente foi caracterizado por RMN (**Figura 31**), revelando uma proporção *cis/trans* de 2:1. O sinal em 2,03 ppm para dois hidrogênios refere-se ao isômero *trans*,⁷³ enquanto o sinal em 2,65 ppm para um hidrogênio corresponde ao isômero *cis*.⁷⁴

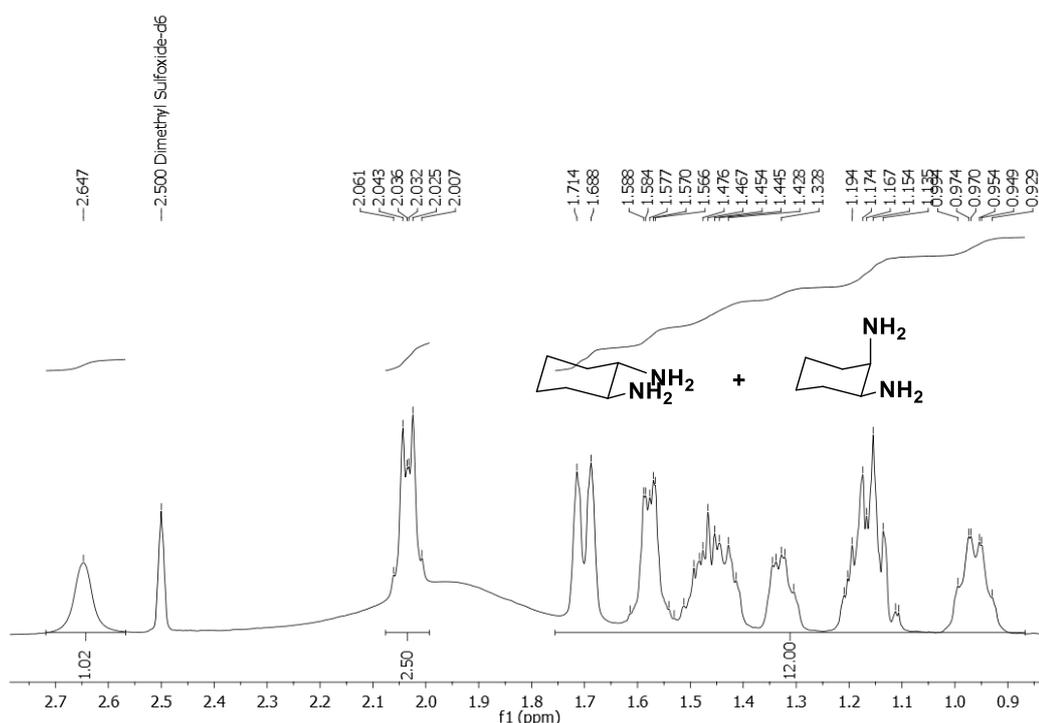


Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz em DMSO- d_6) do reagente (*cis/trans* 1,2-diaminociclohexano).

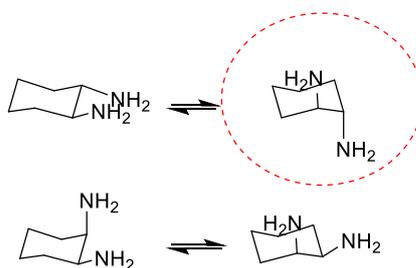


Figura 32

Para o isômero *trans*, o confôrmero destacado em vermelho não possui geometria adequada para a formação do produto (**Figura 32**).

Dessa maneira, foram obtidas misturas dos produtos *trans/cis* na proporção de 3:1. O sinal em 3,04 ppm refere-se ao produto *cis*, tendo constantes de acoplamento de $J = 5,5$ e $J = 3,0$ Hz, enquanto o sinal em 3,63 ppm corresponde ao produto *trans* com constantes de acoplamento de $J = 7,5$ e $J = 6,0$ Hz (**Figura 34**). O isômero *trans* é mais estável por manter os substituintes do anel de seis membros em posições equatoriais, minimizando as interações do tipo 1,3-diaxial. Já o isômero *cis* possui interações repulsivas do tipo 1,3-diaxial, resultando em uma estrutura de maior em energia e, portanto, menos estável (**Figura 33**).

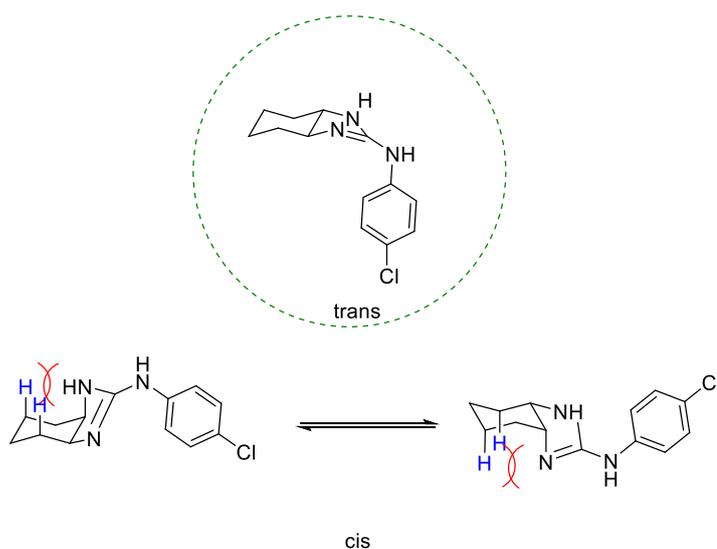


Figura 33: Isômeros *cis* e *trans* e suas interações 1,3-diaxiais.

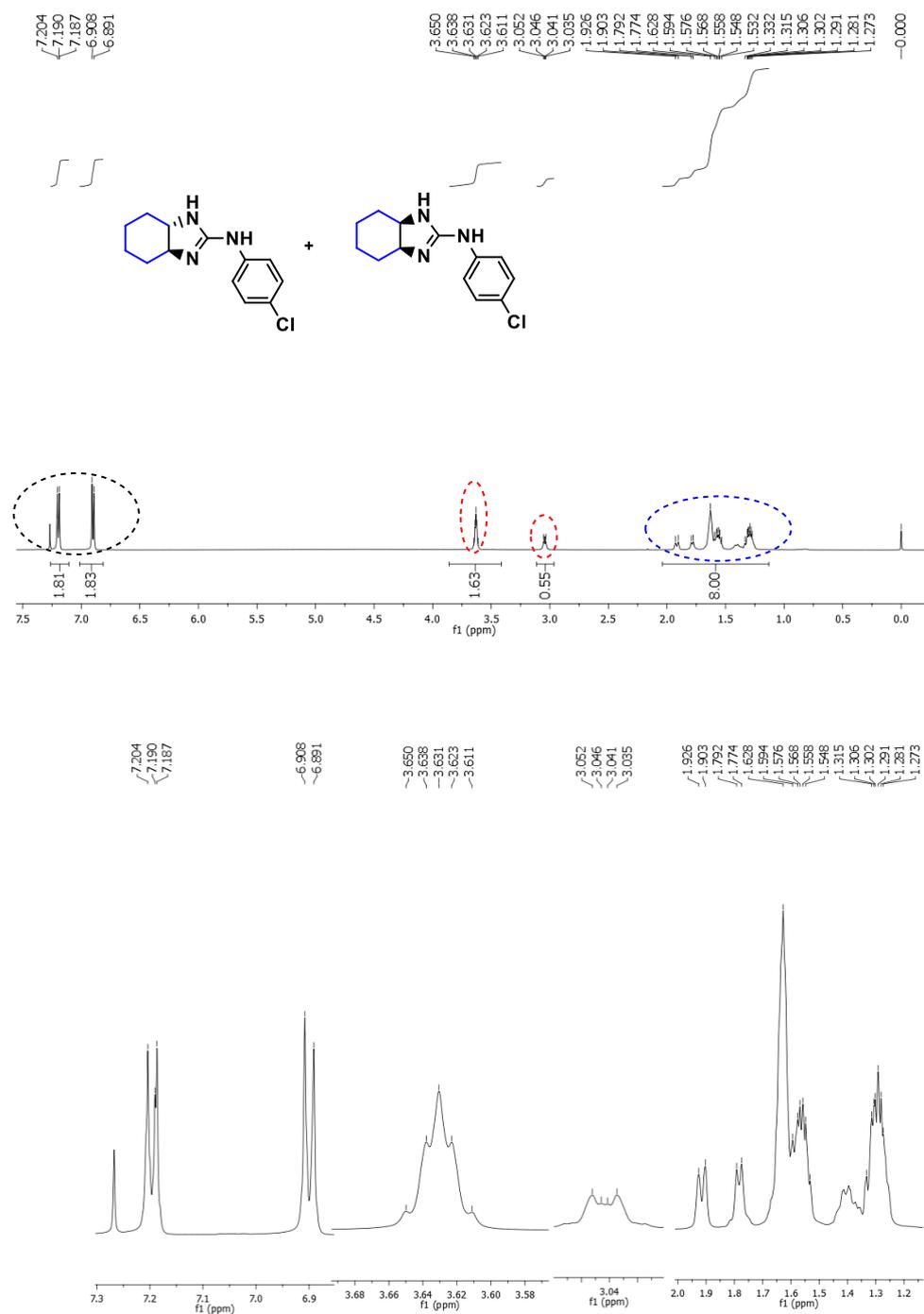


Figura 34: Espectro de RMN ^1H (500 MHz em CDCl_3) da amostra **125a** e suas expansões.

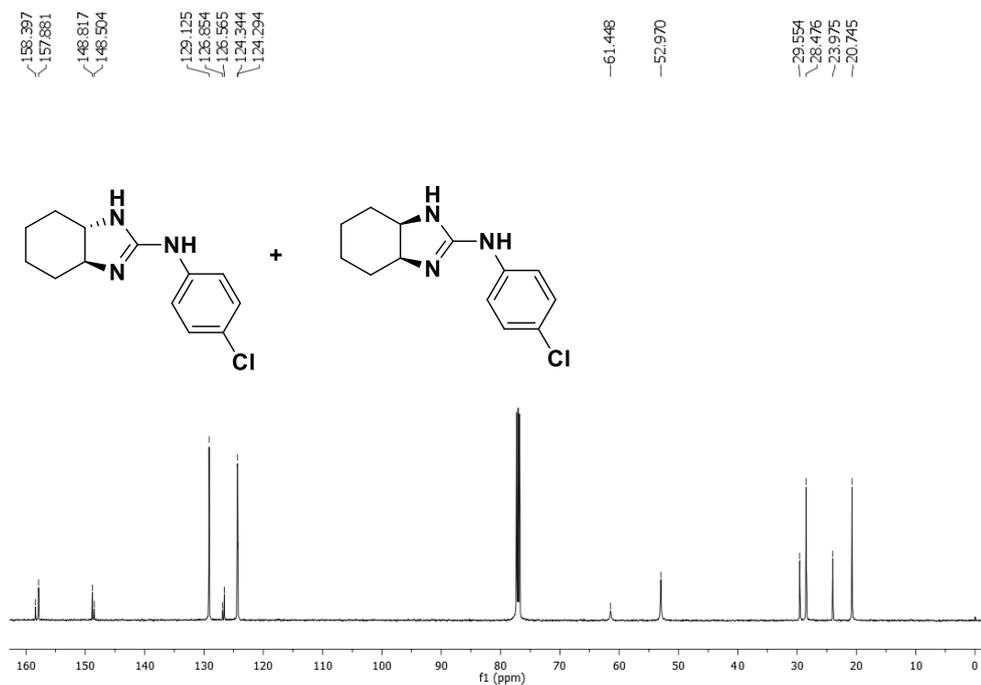


Figura 35: Espectro de RMN ¹³C (500 MHz em CDCl₃) da amostra **125a**.

O espectro de RMN de ¹³C, apresenta sinais de carbonos com deslocamentos próximos entre si, evidenciando a mistura de isômeros presente no espectro (**Figura 35**).

4. CONCLUSÕES

No presente trabalho, foram obtidas novas guanidinas cíclicas com rendimentos moderados a bons, possibilitando a ampliação do escopo dessas moléculas, a partir da síntese catalítica promovida por sais de bismuto sob aquecimento em micro-ondas.

A síntese cascata em apenas uma etapa se mostrou mais eficiente em relação à síntese convencional (passo a passo). Além da economia de tempo, houve, também, uma redução no uso de solventes e energia, além de apresentar melhores rendimentos.

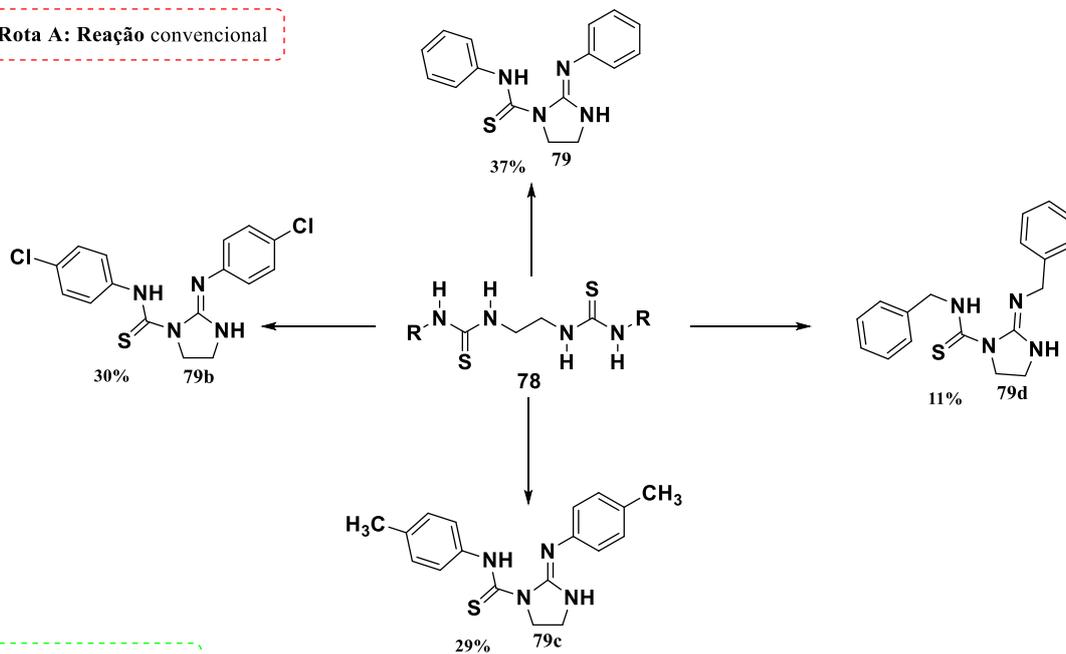
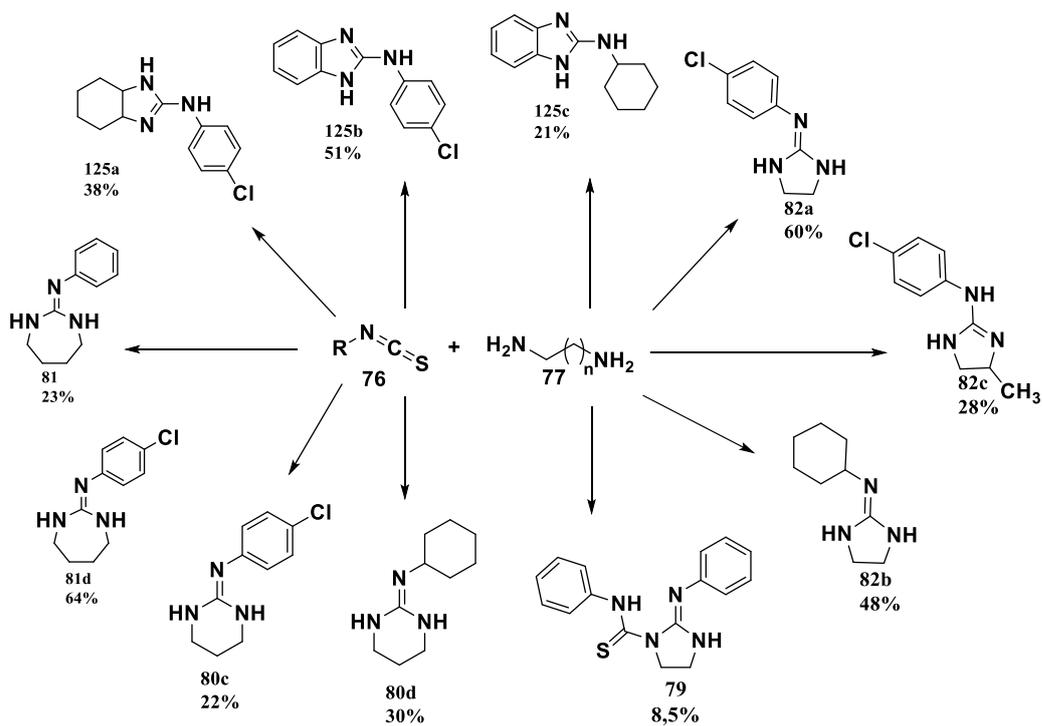
Uma nova abordagem sintética foi utilizada para acessar guanidinas de cinco membros sem porção tioureia exocíclica (**Esquema 29**) proporcionando maior economia atômica, redução no uso de reagentes e solventes, e diminuindo o tempo reacional de cerca de 25 horas (**Esquema 28**) para 30-55 minutos, realizando a reação em apenas uma etapa.

Para acessar guanidinas cíclicas de cinco membros com a porção tioureia exocíclica, a síntese passo a passo se mostrou mais eficaz (**Esquema 49**: rota A). Na tentativa de construir essas moléculas em uma síntese em cascata, foram obtidas bistioureias correspondentes.

Para as demais guanidinas de cinco, seis e sete membros, a síntese cascata proporcionou melhores resultados (**Esquema 49**: rota B), enquanto algumas reações forneceram bistioureias na síntese convencional. Além disso, a síntese de 2-amino-benzoimidazol, foram realizadas via reação cascata.

Diante da formação inesperada de algumas bistioureias em reações via micro-ondas, uma nova metodologia a obtenção dessas moléculas foi desenvolvida. O seu preparo convencional ocorre em temperatura ambiente ao longo de 24 horas de reação. No entanto, é preciso descartar o uso de reagentes desnecessários que não participam da reação, fazendo um estudo sobre o escopo sintético dessas moléculas em micro-ondas.

Foi desenvolvido uma nova rota sintética para a síntese de guanidinas via mecanoquímica na presença de sais de bismuto sem solvente, a qual se mostrou bastante promissora, uma vez que a estrutura da guanidina obtida foi conformada por RMN de ^1H e ^{13}C . No entanto, ainda há variáveis a serem otimizadas, sendo, portanto, uma perspectiva futura para a síntese de guanidinas cíclicas, visando desenvolver uma abordagem mais sustentável.

Rota A: Reação convencional

Rota B: Reação dominó


Condições reacionais:
 NaBiO₃, BiI₃ (5 mol %)
 Et₃N, CH₃CN
 Micro-ondas, 30-60 min
 150 W, 100°C
 n=1,2,3

Esquema 49: Moléculas sintetizadas pelo método convencional (rota A) e via reação cascata (rota B).

5. PARTE EXPERIMENTAL

As reações foram realizadas utilizando reator de micro-ondas dedicado da marca CEM Discover SP, utilizando um tudo de 10mL de Pyrex selado e com uma barra de agitação magnética (10 x 3mm) na temperatura de 100 °C.

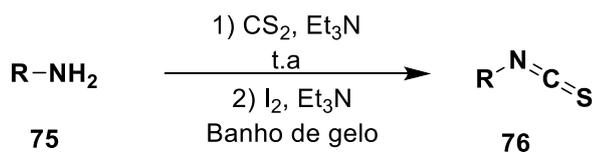
Também foram realizadas reações no moinho planetário, da Retsch, PM 100 Grind Control, usando reator de aço inoxidável de 12mL juntamente com esferas em aço inoxidável 10mm de diâmetro.

Os pontos de fusão foram realizados utilizando o aparelho digital Microquímica® LTDA, MQAPF-301 e não foram corrigidos.

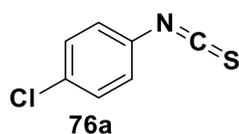
Os espectros de infravermelho foram obtidos no equipamento FT-IR modelo IRAffinity-1 da marca Shimadzu, números de onda em cm^{-1} . As amostras sólidas foram preparadas em pastilhas de KBr e as amostras líquidas, foram feitas em ATR.

Os espectros de RMN de ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz), foram realizados no equipamento de marca Bruker Avance III, com deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm. A aquisição dos espectros fora realizados usando os solventes CDCl_3 e DMSO-d_6 . Para a referência do espectro foi usando o tetrametilsilano (TMS) ou sinal de solvente deuterado. As tabulações no espectro foram apresentadas na ordem do número de núcleos, sendo designado o sinal de multiplicidade (s- singleto; d- dubleto; t- tripleto; q- quarteto; m- multipeto; sl- sinal largo) e a constante (J) de acoplamento registrada em Hertz (Hz).

5.1 Síntese de isotiocianatos^{59,60}



Em um balão de 125 mL adicionou-se 50 mmol (1 equivalente) da amina correspondente, 60 mmol (1,2 equivalentes) do dissulfeto de carbono e 75 mmol (1,5 equivalentes) de trietilamina. A reação foi mantida sob agitação magnética por 11 horas à temperatura ambiente. No dia seguinte foi observado a formação do sal ditiocarbamato de trietilamônio, um sólido que varia de branco a amarelo. O sólido obtido foi triturado em éter etílico quente e seco ao ar. Em um balão de 300 mL adicionou-se 48 mmol (1 equivalente) do sal ditiocarbamato de trietilamônio, 150 mL de acetonitrila e 73 mmol (1,5 equivalentes) de trietilamina, a reação foi mantida sob agitação em banho de gelo, 49 mmol (1 equivalente) de iodo foram adicionados lentamente durante 1 hora aproximadamente. Após o término da reação a mistura reacional foi filtrada utilizando acetonitrila como solvente para lavagem. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida, obtendo um sólido marrom que foi dissolvida em 300 mL de hexano e extraído em 100 mL de solução 1M de HCl (2x) e 100 mL de água destilada (1x). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou a vácuo, obtendo um sólido amarelo que foi purificado em uma coluna filtrante de sílica gel, 100% hexano.^{59,60}



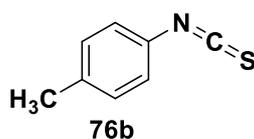
Para 76a- Condições: Etapa 1: *p*-cloroanilina: 50 mmol (6,37g); Dissulfeto de carbono: 60 mmol (3,63mL), Trietilamina: 75 mmol (10,45mL). **Etapa 2:** Ditiocarbamato: 48 mmol (14,85g), Acetonitrila: 150mL, Trietilamina: 73 mmol (10,18mL), Iodo molecular 49 mmol (12,36g).

Tempo: (Etapa 1) - 11 horas (durante a noite); (Etapa 2) – 1 hora.

Rendimento global: 6,31g, Sólido branco, 76%

Ponto de fusão: 44 a 45 °C (Lit.⁷⁵ 43-45 °C)

Infravermelho (KBr): 2183, 2094, 1485, 1091, 1014, 929, 825 cm⁻¹.



Para 76b- Condições: Etapa 1: *p*-toluidina: 11 mmol (1,20g); Dissulfeto de carbono: 14 mmol (0,81mL), Trietilamina: 34 mmol (4,7mL). **Etapa 2:** Ditiocarbamato: 8,6 mmol (2,45g), Acetonitrila: 21mL, Trietilamina: 13 mmol (1,81mL), Iodo molecular 8,6 mmol (2,18g).

Tempo: (Etapa 1) - 11 horas (durante a noite); (Etapa 2) – 1 hora.

Rendimento global: 0,83g, Óleo amarelo, 57%

Ponto de fusão: Lit.⁷⁵ 25-26 °C

Infravermelho (ATR): 2106, 1504, 929, 813, 790 cm⁻¹.

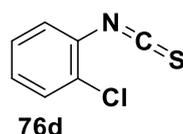


Para 76c- Condições: Etapa 1: Benzilamina: 25 mmol (2,73g); Dissulfeto de carbono: 30 mmol (1,81mL), Trietilamina: 38 mmol (5,22mL). **Etapa 2:** Ditiocarbamato: 19 mmol (6,22g), Acetonitrila: 75mL, Trietilamina: 28 mmol (4,0mL), Iodo molecular 19 mmol (4,86g).

Tempo: (Etapa 1) - 11 horas (durante a noite); (Etapa 2) – 1 hora.

Rendimento global: 1,052g, Óleo transparente, 32%

Infravermelho (ATR): 2167, 2086, 1438, 1346, 1029, 810, 732, 698 cm⁻¹.

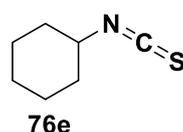


Para 76d- Condições: Etapa 1: *o*-cloroanilina: 25 mmol (2,63mL, 3,18g) ; Dissulfeto de carbono: 30 mmol (1,81mL), Trietilamina: 38 mmol (5,30mL). **Etapa 2:** Ditiocarbamato: 23 mmol (7,14g), Acetonitrila: 75mL, Trietilamina: 34 mmol (4,73mL), Iodo molecular 23 mmol (5,83g).

Tempo: (Etapa 1) - 11 horas (durante a noite); (Etapa 2) - 1 hora

Rendimento global: 2,721g, Óleo âmbar, 67%

Infravermelho (ATR): 2121, 2040, 1581, 1473, 1442, 1126, 907, 748, 721, 689 cm⁻¹.

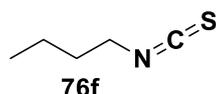


Para 76e- Condições: Etapa 1: Ciclohexilamina: 50 mmol (5,77mL, 4,95g); Dissulfeto de carbono: 60 mmol (3,63mL), Trietilamina: 75mmol (10,46mL). **Etapa 2:** Ditiocarbamato: 37 mmol (10,35g), Acetonitrila: 150mL, Trietilamina: 55 mmol (7,65mL), Iodo molecular 37 mmol (9,39g).

Tempo: (Etapa 1) - 11 horas (durante a noite); (Etapa 2) - 1 hora

Rendimento global: 4,018g, Óleo transparente, 58%

Infravermelho (ATR): 2935, 2858, 2179, 2098, 2063, 1450,1361, 1319, 1265, 1246, 987, 891, 721, 702 cm^{-1} .



Para 76f- Condições: Etapa 1: Butilamina: 50 mmol (4,94mL, 4,65g); Dissulfeto de carbono: 60 mmol (3,63mL), Trietilamina: 75mmol (10,46mL). **Etapa 2:** Ditiocarbamato (não isolado), Acetonitrila: 150mL, Trietilamina: 73 mmol (10,19mL), Iodo molecular 49 mmol (12,36g).

Tempo: (Etapa 1) - 11 horas (durante a noite); (Etapa 2) - 1 hora

Rendimento: 1,529g, Óleo transparente, 27%

Ponto de ebulição: Lit.⁷⁶ 164-165 °C

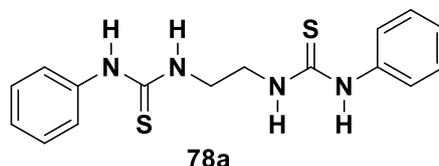
Infravermelho (ATR): 2958, 2935, 2873, 2175, 2129, 2102, 1458, 1346, 748, 686 cm^{-1} .

5.2 Síntese de bistioureias



Em um balão de 25 mL foi adicionado 8,5 mmol da diamina correspondente, 15 mL de dimetilformamida, 17 mmol de isotiocianato e deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 24 horas. Após o término da reação observado por CCD, a

mistura reacional foi vertida em água gelada, obtendo um sólido branco que foi recristalizado em etanol.



Para 78a- Condições: Isotiocianato (**76**): 17,0 mmol (2,295g); 1,2-diaminoetano: 8,5 mmol (0,56mL, 0,51g) em 15,0mL de dimetilformamida

Tempo: 24 horas

Rendimento: 1,508g, Sólido branco, 54%

Ponto de Fusão: 187-189 °C (Lit.⁷⁷ 195-196 °C)

Infravermelho (KBr): 3367, 3228, 1531, 1095, 736, 690, 644 cm^{-1} .

Condições (2): Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); 1,2-diaminoetano: 1,0 mmol (0,053mL); Isotiocianato de fenila: 1,0 mmol (0,119mL); Trietilamina: 2,0 mmol (0,28mL), em 5,0mL de acetonitrila. (Micro-ondas, 100 °C, 150 W).

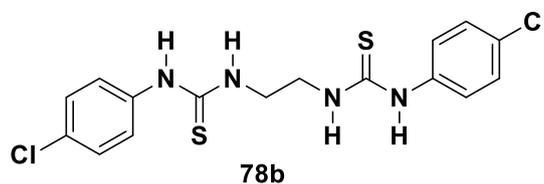
Tempo: 30 minutos

Rendimento: 0,0287g, Sólido bege, 4,3%

Ponto de Fusão: 194-195 °C

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,70 (s, 4H); 7,12 (t, 2H, $J = 7,3\text{Hz}$); 7,32 (t, 4H, $J = 7,8\text{ Hz}$); 7,39 (d, 4H, $J = 7,5\text{ Hz}$); 7,85 (sl, 2H); 9,61 (sl, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 43,67; 123,78; 124,81; 129,16; 139,45; 181,07.



Para 78b- Condições: Isotiocianato (**76a**): 2,0 mmol (0,339g); 1,2-diaminoetano: 1,0 mmol (0,067mL, 0,061g) em 1,75mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

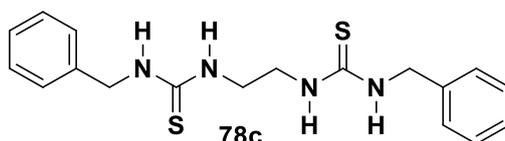
Rendimento: 0,274g, Sólido branco, 71%

Ponto de Fusão: 188-189 °C

Infravermelho (KBr): 3248, 1543, 1087, 721, 651 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.71 (s, 4 H); 7.37 (d, 4 H, $J = 8,5$ Hz); 7,45 (d, 4 H, $J = 8,5$ Hz); 7.92 (sl, 2H); 9,67 (sl, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 43,57; 125,34; 128,61; 128,95; 138,55; 181,21.



Para 78c- Condições: Isotiocianato (**76c**): 2,0 mmol (0,263mL, 0,29g); 1,2-diaminoetano: 1,0 mmol (0,067mL, 0,060g) em 1,75mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

Rendimento: (0,270g), Sólido branco, 76%

Ponto de Fusão: 173-174 °C (Lit⁷⁸.143-145 °C)

Infravermelho (KBr): 3275, 3255, 1566, 1554, 1076, 732, 694 cm^{-1} .

Condições (2): Bismutato de sódio: 0,5 mmol (0,139g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); 1,2-diaminoetano: 0,5 mmol (0,053mL); Isotiocianato **76b**: 1,0 mmol (0,131mL); Trietilamina: 1,0 mmol (0,139mL) em 5,0mL de acetonitrila. (Micro-ondas, 100 °C, 150 W).

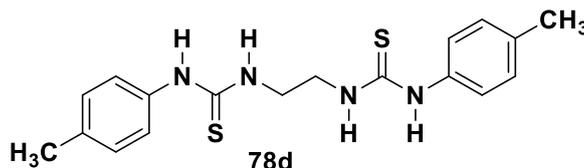
Tempo: 30 minutos

Rendimento: (0,100g), Sólido branco, 56%

Ponto de fusão: 168-169 °C

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3,56 (sl, 4H); 4,66 (sl, 4H); 7,28 (m, 10H); 7,62 (sl, 2H); 7,99 (sl, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 45,64; 49,77; 129,50; 129,98; 130,93; 141,94; 185,75.



Para 78d- Condições: Isotiocianato (**76b**): 2,0 mmol (0,292mL, 0,29g); 1,2-diaminoetano: 1,0 mmol (0,067mL, 0,060g) em 1,75mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

Rendimento: (0,298g), Sólido branco, 83%

Ponto de Fusão: 205-206 °C (Lit.⁷⁹ 194-195 °C)

Infravermelho (KBr): 3394, 3363, 3236, 2985, 2943, 2862, 1543, 1512, 1091, 759, 632 cm^{-1} .

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,23 (s, 6H); 3,63 (s, 4H); 7,08 (d, 4H, J = 8,5 Hz); 7,19 (d, 4H, J = 8,0 Hz); 7,64 (sl, 2H); 9,44 (sl, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 20,97; 43,75; 124,25; 129,68; 134,23; 136,64; 181,07.

Dados de RMN concordantes com a literatura.⁸⁰

Condições (2): Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); 1,2-diaminoetano: 1,0 mmol (0,053mL); Isotiocianato (**76b**): 1,0 mmol (0,146mL); Trietilamina: 2,0 mmol (0,28mL). 5,0mL de acetonitrila. (Micro-ondas, 100 °C, 150 W).

Tempo: 55 minutos

Rendimento: (0,113g), Sólido branco, 32%

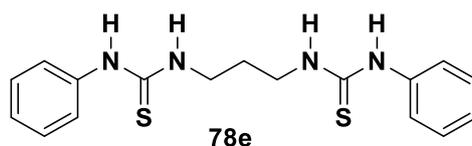
Ponto de fusão: 180-181 °C

Condições (3): Bismutato de sódio: 0,5 mmol (0,139g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); 1,2-diaminoetano: 0,5 mmol (0,033mL); Isotiocianato (**76b**): 1,0 mmol (0,146mL); Trietilamina: 1,0 mmol (0,139mL) em 5,0mL de acetonitrila. (Micro-ondas, 100 °C, 150 W).

Tempo: 30 minutos

Rendimento: (0,112g), Sólido branco, 63%

Ponto de fusão: 196-197 °C



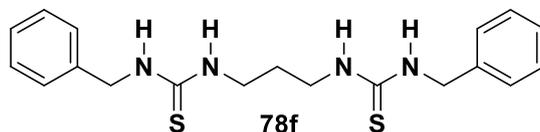
Para 78e- Condições: Isotiocianato (**76**): 5,6 mmol (0,680mL, 0,76g); 1,3-diaminopropano: 2,9 mmol (0,240mL, 0,21g) em 5,0mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

Rendimento: 0,897g, Sólido branco, 93%

Ponto de Fusão: 120-121 °C (Lit.⁸¹ 133-135 °C)

Infravermelho (KBr): 3278, 3201, 2993, 2951, 2924, 1593, 1535, 1523, 991, 721, 694 cm^{-1} .



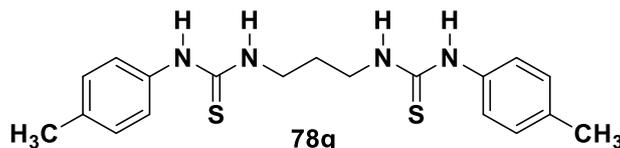
Para 78f- Condições: Isotiocianato (**76c**): 1,0 mmol (0,131mL, 0,15g); 1,3-diaminopropano: 0,5 mmol (0,042mL, 0,04g) em 1,0mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

Rendimento: (0,039g), Sólido branco, 21%

Ponto de Fusão: 116-117 °C (Lit.⁸¹ 113-115 °C)

Infravermelho (KBr): 3282, 3224, 3062, 2954, 2924, 1558, 1543, 1080, 964, 736, 694 cm^{-1} .



Para 78g- Condições: Isotiocianato (**76b**): 2,0 mmol (0,298mL, 0,30g); 1,3-diaminopropano: 1,0 mmol (0,084mL, 0,07g) em 1,75mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

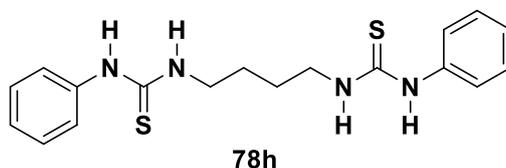
Rendimento: (0,092g), Sólido branco, 25%

Ponto de Fusão: 176-177 °C

Infravermelho (KBr): 3387, 3278, 2966, 2905, 1585, 1543, 1512, 1111, 991, 744, 655 cm^{-1} .

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,79 (quint, 2H, J = 6,5); 2,28 (s, 6H); 3,52 (d, 4H, J = 5,0); 7,14 (d, 4H, J = 8,0 Hz); 7,24 (d, 4H, J = 8,5 Hz); 7,66 (sl, 2H); 9,42 (sl, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 20,97; 29,03; 41,91; 124,23; 129,70; 134,15; 136,71; 180,80.



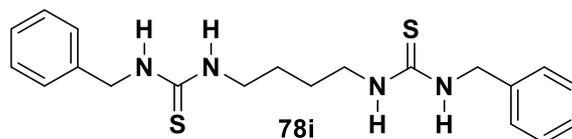
Para 78h- Condições: Isotiocianato (**76**): 17 mmol (2,03mL, 2,29g); 1,4-diaminobutano: 8,5 mmol (0,854mL, 0,74g) em 15,0mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

Rendimento: 1,722g, Sólido branco, 57%

Ponto de Fusão: 175-176 °C (Lit.⁸¹. 173-175 °C)

Infravermelho (KBr): 3259, 3167, 2943, 2881, 1593, 1543, 1519, 983, 721, 694 cm⁻¹.



Para 78i- Condições: Isotiocianato (**76c**): 1,0 mmol (0,131mL, 0,15g); 1,4-diaminobutano: 0,5 mmol (0,0502mL, 0,044g) em 1,0mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

Rendimento: 0,118g, Sólido amarelado, 61%

Ponto de Fusão: 171-172°C (Lit.⁸¹ 174-176 °C)

Infravermelho (KBr): 3302, 3236, 2927, 2904, 1562, 1078, 964, 740, 696 cm⁻¹.

Condições (2): Bismutato de sódio: 0,5 mmol (0,14g); Iodeto de bismuto: 0,025 mmol (0,014g); Isotiocianato(**3c**): 0,5 mmol (0,065mL); 1,4-diaminobutano: 0,5 mmol (0,050mL); Trietilamina: 1,0 mmol (0,137mL). 5,0mL de acetonitrila (Micro-ondas, 100 °C, 150 W).

Tempo: 50 minutos

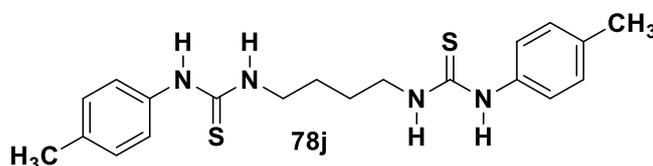
Rendimento: 0,0625g, Sólido bege, 32%

Ponto de Fusão: 166-167 °C

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,47 (s, 4H); 3,39 (sl, 4H); 4,64 (sl, 4H); 7,27 (m, 10H); 7,49 (sl, 2H); 7,79 (sl, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 26,77; 43,89; 47,31; 127,23; 127,70; 128,70; 139,89; 183,33.

Dados de RMN de ¹H concordantes com a literatura.⁸¹



Para 78j- Condições: Isotiocianato (**76b**): 1,0 mmol (0,149mL, 0,15g); 1,4-diaminobutano: 0,5 mmol (0,0502mL, 0,044g) em 1,0mL de dimetilformamida.

Tempo: 24 horas

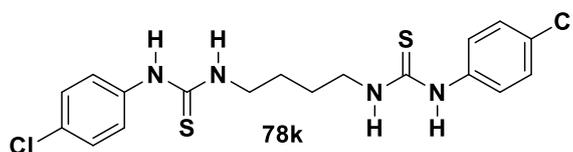
Rendimento: (0,0869g) Sólido branco, 45%

Ponto de Fusão: 190-191°C

Infravermelho (KBr): 3275, 3209, 2920, 2866, 1593, 1550, 1087, 941, 717, 682 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,54 (s, 4H); 2,26 (s, 6H); 3,47 (s, 4H); 7,11 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz); 7,23 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz); 7,60 (sl, 2H); 9,33 (sl, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 20,96; 26,66; 44,11; 123,98; 129,60; 133,92; 136,96; 180,80.



Para 78k- Condições: Bismutato de sódio: 0,5 mmol (0,139g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); Isotiocianato(**76a**): 1,0 mmol (0,169g); 1,4-diaminobutano: 0,5 mmol (0,050mL, 0,044g); Trietilamina: 1,0 mmol (0,139mL) em 5,0mL de acetonitrila (Micro-ondas, 100 °C, 150 W).

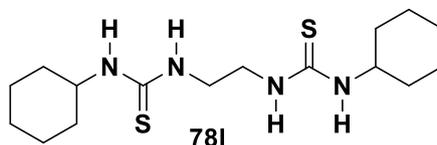
Tempo: 70 minutos

Rendimento: (0,055g), Sólido branco, 26%

Infravermelho (KBr): 3259, 2935, 2866, 1593, 1546, 1091, 941, 717, 671.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,57 (s, 4H); 3,48 (s, 4H); 7,33 (d, 4H, $J = 9,0$ Hz); 7,48 (d, 4H, $J = 8,5$); 8,10 (sl, 2H); 9,76 (sl, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 26,51; 44,04; 124,86; 128,01; 128,77; 139,07; 180,86.



Para 78l- Condições: Bismutato de sódio: 0,7 mmol (0,195g); Iodeto de bismuto: 0,037 mmol (0,020g); Isotiocianato (**76e**): 1,4 mmol (0,18mL, 0,197g); Etilenodiamino: 0,7 mmol (0,046mL, 0,042g); Trietilamina: 1,4 mmol (0,194mL, 0,14g) em 5,0mL de acetonitrila (Micro-ondas, 100 °C, 150 W).

Tempo: 30 minutos

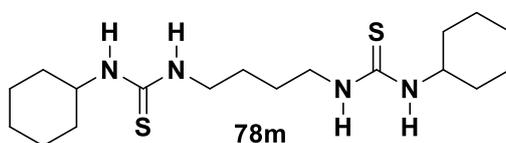
Rendimento: (0,153g), Sólido bege, 64%

Ponto de fusão: 163-164 °C

Infravermelho (KBr): 3367, 3232, 3078, 2931, 2918, 2850, 1558, 1506, 1477, 1446, 1232, 920, 817, 721 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,39 (m, 20H); 3,46 (s, 4H); 3,94 (sl, 2H); 7,36 (sl, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 25,05; 25, 63; 32,73; 43,09; 52,43; 181,78.



Para 78m- Condições: Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,025 mmol (0,0147g); 1,4-diaminobutano: 1,0 mmol (0,100mL, 0,074g); Isotiocianato de ciclohexila: 1,0 mmol (0,130mL, 0,14g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,28mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila. (Micro-ondas, 100 °C, 150 W).

Tempo: 50 minutos

Rendimento: (0,1335g), Sólido branco, 36%

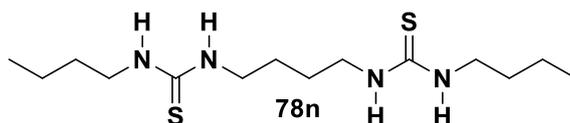
Ponto de fusão: 192-193°C

Infravermelho (KBr): 3282, 3224, 3066, 2927, 2850, 1635, 1620, 1558, 1462, 918, 844, 686 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,42 (m, 24H); 3,40 (s, 4H); 3,93 (s, 2H); 7,24 (m, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 25,02; 25,66; 26,88; 32,79; 43,61; 52,11; 181,78.

Dados de RMN concordantes com a literatura.⁸²



Para 78n- Condições: Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,025 mmol (0,0147g); 1,4-diaminobutano: 1,0 mmol (0,100mL, 0,088g);

Isotiocianato de butila: 1,0 mmol (0,120mL, 0,11g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,278mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila

Tempo: 50 minutos

Rendimento: (0,0792g), Sólido branco, 25%

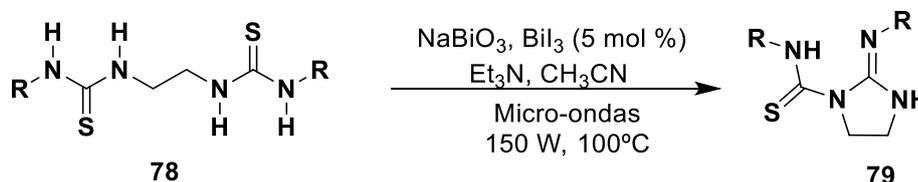
Ponto de fusão: 128-129°C

Infravermelho (KBr): 3448, 3228, 3066, 2958, 2927, 2870, 1627, 1566, 1465, 941, 898, 736, 655 cm^{-1} .

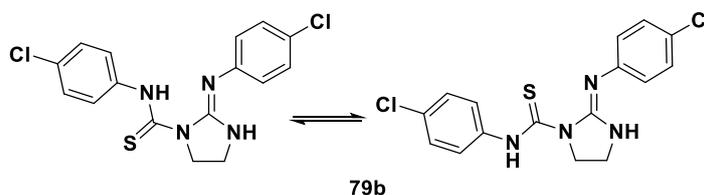
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 0.87 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); 1,27 (sext, $J = 7,4$ Hz, 4H); 1.43 (m, 8H); 3,33 (sl, 8H); 7.31 (sl, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 14,20; 20,04; 26,82; 31,37; 43,61, 182,29.

5.3 Síntese passo a passo de guanidinas cíclicas



Em um reator de micro-ondas de 10 mL foram adicionados 0,2 mmol de bismutato de sódio, 5 mol % do iodeto de bismuto, 0,1 mmol de bistiourea, 4,0mL de acetonitrila e 0,4 mmol de trietilamina. Após a adição dos reagentes, a reação foi submetida ao micro-ondas à uma temperatura de 100 °C por 50 minutos. Ao término da reação, a mistura reacional foi filtrada em celite, lavando em diclorometano. Após filtração, a mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo um óleo, que deixado sob a bancada por 24 horas, obteve um sólido que foi lavado em éter etílico gelado, obtendo um sólido branco.



Para 79b- Condições: Bismutato de sódio: 0,4 mmol (0,111g); Iodeto de bismuto: 0,01 mmol (0,0059g); Bistiourea (**78a**): 0,2 mmol (0,0796g); Trietilamina: 0,8 mmol (0,110mL, 0,040g) em 4,0mL de acetonitrila.

Tempo: 50 minutos

Rendimento: 0,0315g, Sólido branco, 43% (Rendimento global: 30%)

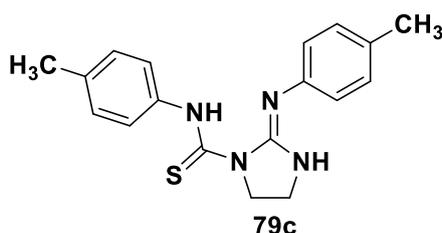
Ponto de fusão: 167-169 °C (Lit.³⁷ 179-180 °C)

Infravermelho (KBr): 3437, 2924, 2854, 1654, 1627.92, 1565, 1489, 1415, 1369, 1319, 1280, 1203, 1114, 1083, 1006, 829, 763 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); 4,80 (s, 1H); 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,5 e *J* = 8,5, 4H); 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 14,00 (s, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 38,4; 38,8; 48,5; 123,9; 124,0; 124,9; 125,6; 128,7; 128,8; 129,2; 129,7; 131,0; 137,5; 144,9; 152,0; 178,8.

Dados de RMN concordantes com a literatura.³⁷



Para 79c- Condições: Bismutato de sódio: 0,2 mmol (0,056g); Iodeto de bismuto: 0,005 mmol (0,0029g); Bistiourea (**78c**): 0,1 mmol (0,035g); Trietilamina: 0,4 mmol (0,055mL, 0,040g) em 4,0 mL de acetonitrila.

Tempo: 60 minutos

Rendimento: (0,0112g), Sólido branco, 35% (Rendimento global: 29%)

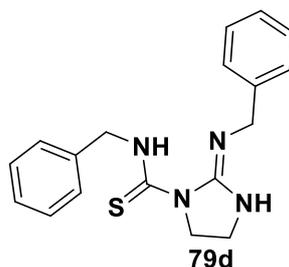
Ponto de fusão: 142-143 °C (Lit.³⁷ 128-129 °C)

Infravermelho (KBr): 3402, 2978, 2916, 2862, 1670, 1624, 1562, 1473, 1411, 1365, 1319, 1284, 1207, 1126, 1076, 1037, 1018, 821 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2,32 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 3,45 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz); 4,47 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz); 4,75 (s, 1H); 6,89 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz); 7,15 (d, 4H, *J* = 12,0 Hz e *J* = 12,5 Hz); 7,46 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz); 14,02 (s, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 20,8; 21,0; 38,4; 48,5; 122,3; 124,7; 129,2; 130,1; 133,4; 135,6; 136,5; 143,8; 151,9, 179,0.

Dados de RMN concordantes com a literatura.³⁷



Para 79d- Condições: Bismutato de sódio: 0,2 mmol (0,056g); Iodeto de bismuto: 0,005 mmol (0,0029g); Bistiourea (**78b**): 0,1 mmol (0,0358g); Trietilamina: 0,4 mmol (0,055mL, 0,040g) em 4,0mL de acetonitrila.

Tempo: 50 minutos

Rendimento: (0,0046g), Sólido branco, 14% (Rendimento global: 11%)

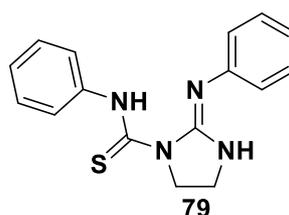
Ponto de fusão: 165-166 °C

Infravermelho (KBr): 3425, 2954, 2912, 1662, 1627, 1550, 1473, 1458, 1338, 1323, 1284, 1211, 1168, 1064, 1022, 829 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 4,23 (s, 2H); 4,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 4,44 (s, 1H); 4,84 (s, 2H); 6,62-7,72 (m, 10H); 12,96 (s, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 39,06; 48,29; 49,67; 51,33; 126,70; 126,95; 127,32; 127,98; 128,49; 128,61; 137,46; 139,72; 153,00; 179,90.

Dados de RMN concordantes com a literatura.³⁷



Para 79- Condições: Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); Bistiourea (**78j**): 1,0 mmol (0,33g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,278mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila.

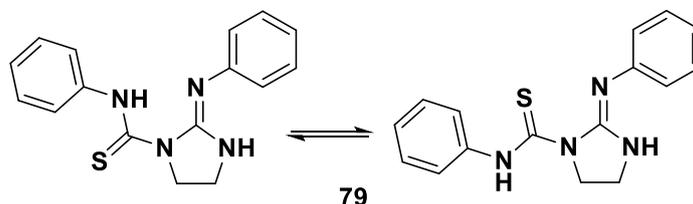
Tempo: 30 minutos

Rendimento: (0,204g), Sólido branco, 69% (Rendimento global: 37%)

Ponto de fusão: 173-175 °C (Lit.³⁷ 190-191 °C)

Infravermelho (KBr): 3228, 3059, 3028, 2985, 2943, 2897, 1662, 1620, 1481, 1404, 1369, 910, 821, 783, 694 cm^{-1} .

Dados de Infravermelho concordantes com a literatura.³⁷



Condições (2): Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); Etilenodiamino: 1,0 mmol (0,066mL, 0,060g); Isotiocianato de fenila: 1,0 mmol (0,119mL, 0, 135g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,278mL, 0, 20g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 30 minutos

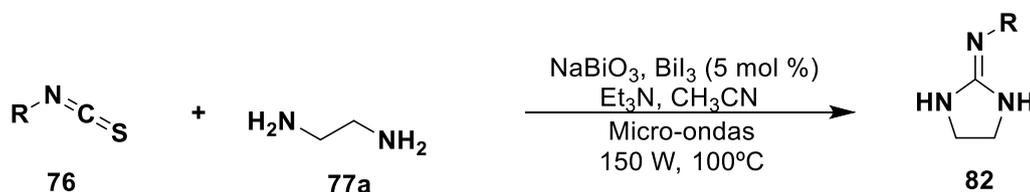
Rendimento: (0,145g), Sólido amarelo, 8,5%

Ponto de fusão: 190-191 °C

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3,38 (m, 2H); 4,25 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,06 (m, 2H); 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,34 (m, 4H); 7,63 (m, 2H); 14,70 (sl, 1H).

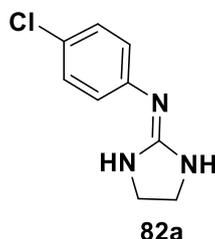
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 38,37; 48,49; 48,51; 123,17; 123,55; 123,58; 123,79; 123,89; 125,68; 125,69; 129,09; 129,72; 139,35; 139,52; 146,63; 146,77; 152,29; 152,40; 178,20; 178,39.

5.4 Síntese de guanidina cíclica de cinco membros



Em um reator de micro-ondas de 10 mL foram adicionados 1,0 mmol de bismutato de sódio, 5 mol % do iodeto de bismuto, 1,0 mmol de isotiocianato, 1,0 mmol de 1,2-etilenodiamino, seguido de 5,0 mL de acetonitrila e 2,0 mmol de trietilamina. A reação

foi mantida no micro-ondas por 30 minutos, após o consumo dos reagentes, a mistura reacional foi filtrada em celite, usando diclorometano como solvente. Após filtração a mistura reacional foi rotoevaporada sob pressão reduzida, obtendo uma mistura sólido/óleo, que após lavar em acetona gelada, foi obtido um sólido branco.



Para 82a- Condições: Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); 1,2-diaminoetano: 1,0 mmol (0,053mL, 0,060g); 4-clorofenil isotiocianato: 1,0 mmol (0,169g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,28mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 30 minutos

Rendimento: (0,1179g), Sólido branco, 60%

Ponto de fusão: 167-168 °C (Lit⁸³ 156 °C)

Infravermelho (KBr): 3435, 3163, 2958, 2889, 2845, 1647, 1581, 1481, 1431, 989, 839, 750, 663 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,50 (s, 4H); 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 42,43; 124,25; 126,72; 129,12; 148,63; 158,17.



Para 82b- Condições: Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); 1,2-diaminoetano: 1,0 mmol (0,053mL, 0,060g); Isotiocianato **3e**: 1,0 mmol (0,130mL, 0,14g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,28mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 30 minutos

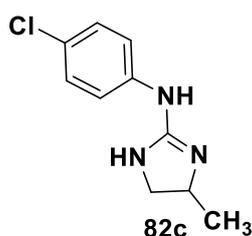
Rendimento: (0,0797g), Sólido branco, 48%

Ponto de fusão: 152-153 °C (Lit⁸⁴ 145 °C)

Infravermelho (KBr): 3406, 3236, 2927, 2850, 1639, 1570, 1446, 972, 844, 636 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (m, 10H); 3,39 (tt, J = 4,0 Hz e J = 10,5 Hz 1H); 3,53 (s, 4H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 24,92; 25,60; 33,89; 47,85; 51,66; 161,03.



Para 82c- Condições: Bismutato de sódio: 0,7 mmol (0,195g); Iodeto de bismuto: 0,035 mmol (0,020g); 1,2-diaminopropano: 0,7 mmol (0,059mL, 0,052g); Isotiocianato 3a: 0,7 mmol (0,12g); Trietilamina: 1,4 mmol (0,14mL, 0, 14g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 30 minutos

Rendimento: (0,0405g), Sólido branco, 28%

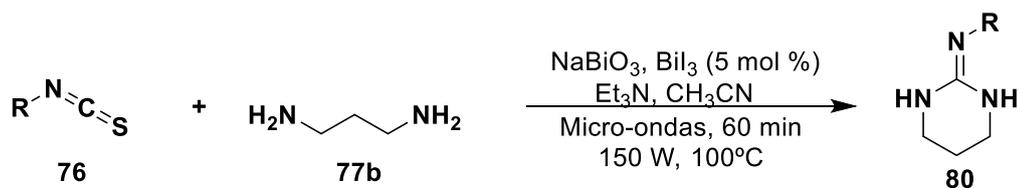
Ponto de fusão: 118-119 °C

Infravermelho (KBr): 3410, 3170, 2970, 2943, 2850, 1654, 1581, 1485, 991, 848, 628 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (d, 3H, J = 6,0 Hz); 2,87(t, 1H, J = 8,0 Hz); 3,44 (t, 1H, J = 8,3); 3,73 (sext, 1H, J = 6,6 Hz); 6,92 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,16 (d, 2H, J = 8,5 Hz).

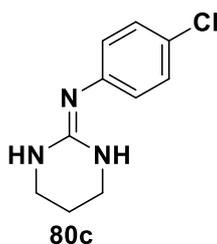
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 21,28; 50,28; 50,64; 123,89; 128,82; 149,1 157,62.

5.5 Síntese de guanidina cíclica de seis membros



Em um reator de micro-ondas de 10 mL foram adicionados 1,0 mmol de bismutato de sódio, 5 mol % de iodeto de bismuto, 5,0 mL de acetonitrila, 1,0 mmol de isotiocianato,

1,0 mmol de 1,3-diaminopropano seguido de 2,0 mmol de trietilamina. A reação foi mantida sob micro-ondas por 60 minutos, após o consumo dos reagentes observado por CCD, a reação foi filtrada em celite usando diclorometano como solvente, em seguida evaporou todo o solvente sob pressão reduzida, obtendo uma mistura sólido/óleo que foi lavado em acetato de etila, obtendo um sólido branco.



Para 80c- Condições: Bismutato de sódio: 0,7 mmol (0,190g); Iodeto de bismuto: 0,035 mmol (0,020g); 1,3-diaminopropano: 0,7 mmol (0,059mL, 0,051g); 4-clorofenil isotiocianato: 0,7 mmol (0,118g); Trietilamina: 1,4 mmol (0,195mL, 0,14g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 60 minutos

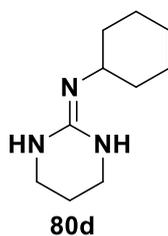
Rendimento: (0,0324g), Sólido branco, 22%

Ponto de fusão: 170-171°C

Infravermelho (KBr): 3443, 3263, 3019, 2927, 2862, 1639, 1577, 1481, 1442, 968, 844, 732, 694 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,92 (quint, $J = 5,8$ Hz, 2H); 3,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H); 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21,58; 39,53; 125,34; 127,36; 129,41; 145,35; 151,01.



Para 80d- Condições: Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); 1,3-diaminopropano: 1,0 mmol (0,084mL, 0,074g); Isotiocianato de ciclohexila: 1,0 mmol (0,130mL, 0,14g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,28mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 60 minutos

Rendimento: (0,0544g), Sólido branco, 30%

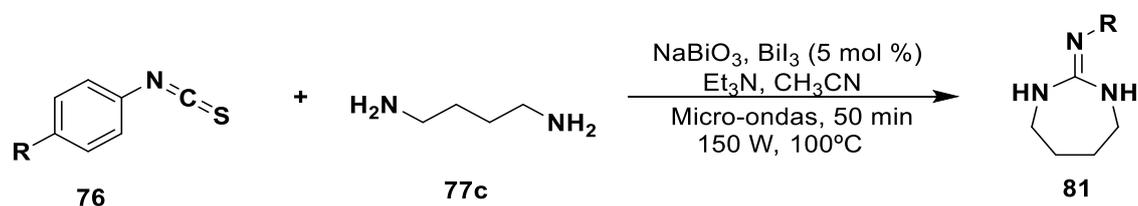
Ponto de fusão: 156-157 °C

Infravermelho (KBr): 3425, 3244, 2931, 2854, 1639, 1562, 1444, 968, 844, 671 cm⁻¹.

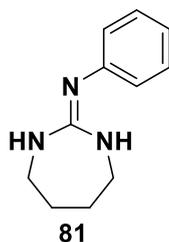
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,55 (m, 12H); 3,33 (t, J = 5,8 Hz, 4H); 3,55 (tt, J = 4,0 Hz e J = 10 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 20,44; 24,48; 25,36; 32,98; 38,43; 49,72; 152,19.

5.6 Síntese de guanidina cíclica de sete membros



Em um reator de micro-ondas de 10 mL foram adicionados 1,0 mmol de bismutato de sódio, 5,0 mol % de iodeto de bismuto, 5,0 mL de acetonitrila, 1,0 mmol de isotiocianato, 1,0 mmol de 1,4-diaminobutano, seguido de 2,0 mmol de trietilamina. A reação foi submetida ao micro-ondas por 50 minutos. Após o término da reação, observada por CCD, a reação foi filtrada em celite, usando diclorometano como solvente, após filtração, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo uma mistura sólido/óleo que foi lavado em acetona gelada, obtendo um sólido branco.



Para 81- Condições: Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,025 mmol (0,0015g); 1,4-diaminobutano: 1,0 mmol (0,100mL, 0,088g); Isotiocianato de fenila: 1,0 mmol (0,120mL, 0,13g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,278mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 50 minutos

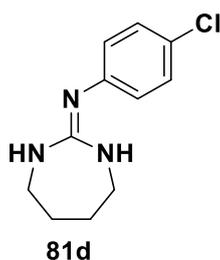
Rendimento: (0,0481g), Sólido branco, 23%

Ponto de fusão: 135-138°C (Lit⁸⁵ 145-147 °C)

Infravermelho (KBr): 3383, 3167, 3120, 3066, 2947, 2881, 2835, 1643, 1589, 1477, 1427, 918, 833, 752, 698 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,61(s, 4H); 3,07 (s, 4H); 6,88 (d, J = 8,0 Hz); 6,97 (t, J = 7,3, 1H); 7,26 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29,5; 44,7; 122,1; 123,5; 129,4; 149,3; 159,5.



Para 81d- Condições: Bismutato de sódio: 1,0 mmol (0,279g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); 1,4-diaminobutano: 1,0 mmol (0,100mL, 0,088g); 4-clorofenil isotiocianato: 1,0 mmol (0,169g); Trietilamina: 2,0 mmol (0,278mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 50 minutos

Rendimento: (0,116g), Sólido branco, 64%

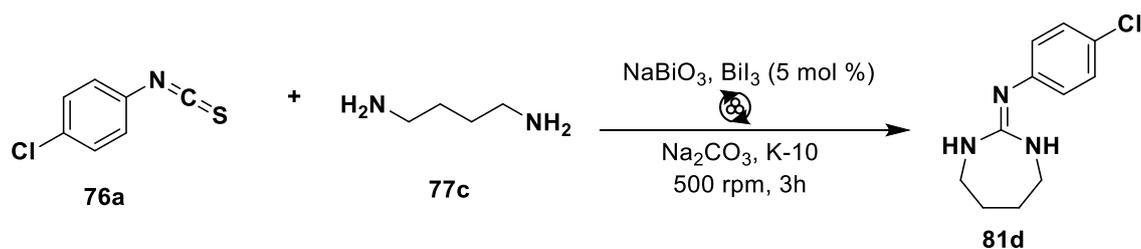
Ponto de fusão: 183-184°C

Infravermelho (KBr): 3387, 3186, 3128, 3070, 2931, 2893, 2846, 1651, 1581, 1473, 925, 825, 744, 671 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,62 (s, 2H); 3,08 (s, 2H); 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

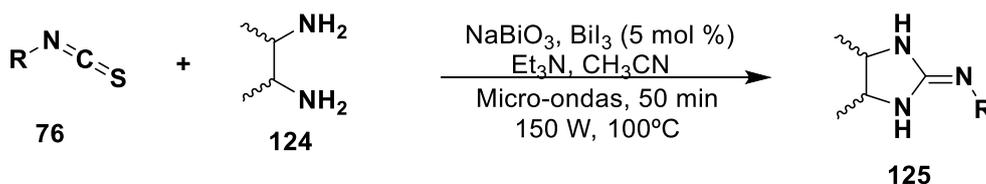
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29,55; 44,85; 124,74; 126,98; 129,44; 148,50; 159,69.

5.7 Síntese mecanoquímica da guanidina de sete membros

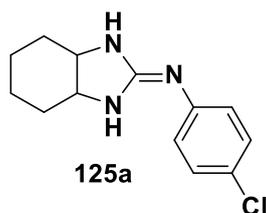


Em um reator de mecanoquímica de 12mL foram adicionados 0,5 mmol (0,14g) de bismutato de sódio, (0,0125mmol (0,0073g)) de iodeto de bismuto, 0,5 mmol (0,084g) de isotiocianato (**76a**), 0,5 mmol (0,050mL, 0,044g) de 1,4-diaminobutano, 1,0 mmol (0,105g) de carbonato de sódio, em 84% de sólido auxiliar k-10 (0,32g). A reação foi submetida ao moinho de bolas utilizando quatro esferas, 500 rpm, por 3 horas. Após o término da reação, observada por CCD, a reação foi filtrada em celite, usando diclorometano como solvente, após filtração, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo uma mistura sólido/óleo que foi lavado em acetona gelada, obtendo um sólido branco com 25% de rendimento.

5.8 Síntese de bezimidazol-2-imino



Em um reator de micro-ondas de 10 mL foram adicionados 0,5 mmol de bismutato de sódio, 5 mol % de iodeto de bismuto, 5,0 mL de acetonitrila, 0,5 mmol de isotiocianato, 0,5 mmol da diamino correspondente, seguido de 1,0 mmol de trietilamina. A mistura reacional foi submetida ao micro-ondas por 50 minutos, observando o consumo de reagentes por CCD. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada em celite, usando diclorometano como solvente e após filtrado, a reação foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo um sólido que foi lavado em acetona gelada.



Para 125a- Condições: Bismutato de sódio: 0,5 mmol (0,139g); Iodeto de bismuto: 0,025 mmol (0,0147g); 1,2-diaminociclohexano: 0,5 mmol (0,060mL, 0,057g); 4-clorofenil Isotiocianato: 0,5 mmol (0,085g); Trietilamina 1,0 mmol (0,138mL, 0,10g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 50 minutos

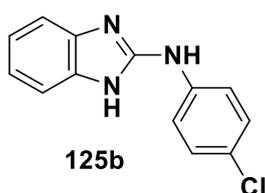
Rendimento: (0,0468g), Sólido branco, 38%

Ponto de fusão: 162-163 °C

Infravermelho (KBr): 3417, 3163, 2939, 2885, 2839, 1658, 1581, 1485, 1458, 1064, 987, 844, 752 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (m, 3H); 1,57 (m, 4H); 1,85 (dd, $J = 11,5$ e $J = 9,0$); 3,04 (dd, $J = 5,5$ Hz e $J = 3,0$ Hz, 1H); 3,63 (m, $J = 7,5$ Hz e $J = 6,0$ Hz, 2H); 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 20,74; 23,98; 28,48; 29,55; 52,97; 61,45; 124,29; 124,34; 126,56; 126,85; 129,12; 148,50; 148,81; 157,88; 158,39.



Para 125b- Condições: Bismutato de sódio: 0,7 mmol (0,190g); Iodeto de bismuto: 0,035 mmol (0,020g); *o*-fenilenodiamino: 0,7 mmol (0,079g); 4-clorofenil Isotiocianato: 0,7 mmol (0,119g); Trietilamina 1,4 mmol (0,195mL, 0,10g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 50 minutos

Rendimento: (0,0863g), Sólido amarelo, 51%

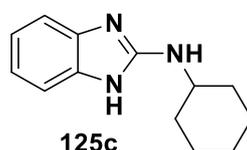
Ponto de fusão: 196-197 °C (Lit.⁸⁶ 195-197 °C)

Infravermelho (KBr): 3448, 3406, 2997, 2954, 2927, 2839, 1647, 1593, 1570, 1462, 1427, 1033, 960, 844, 744, 678 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,03 (dd, $J = 6,0$ Hz e $J = 3,0$ Hz, 2H); 7,38 (m, 4H); 7,81 (m, 2H); 9,58 (sl, 1H); 10,99 (sl, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 26,78; 43,89; 47,32; 127,24; 127,71; 128,70; 139,89.

Dados de RMN concordantes com a literatura.⁸⁶



125c- Condições: Bismutato de sódio: 0,7 mmol (0,190g); Iodeto de bismuto: 0,035 mmol (0,020g); *o*-fenilenodiamino: 0,7 mmol (0,079g); Isotiocianato de ciclohexila: 0,7 mmol (0,073mL, 0,079g); Trietilamina 1,4 mmol (0,195mL, 0,20g) em 5,0mL de acetonitrila.

Tempo: 50 minutos

Rendimento: (0,0331g), Sólido roxo, 21%

Ponto de fusão: Lit.⁸⁷ 215.1-215.5 °C

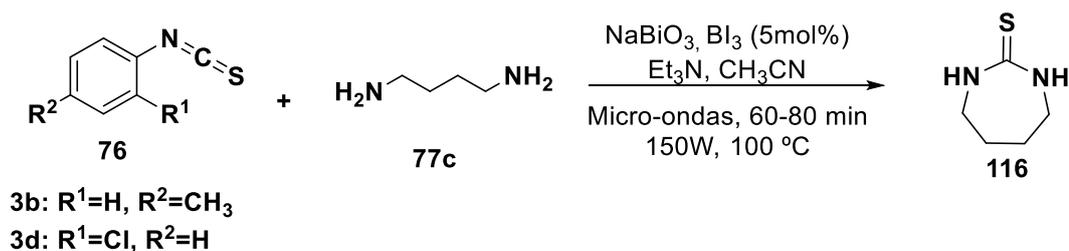
Infravermelho (KBr): 3348, 3051, 2924, 1620, 1573, 1462, 1249, 725 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1,44 (m, 10H); 3,55(m, 1H); 3,55 (m, 1H); 6,43 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,84 (dd, 2H, $J = 5,5$ e $J = 3,0$); 7,77 (dd, 2H, $J = 5,0$ e $J = 3,5$); 10,54 (sl, 1H).

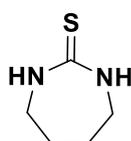
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 25,19; 25,84; 33,46; 51,34; 112,24; 119,36; 155,33.

Dados de RMN concordantes com a literatura⁸⁷

5.9 Síntese de tiourea cíclica



Em um reator de micro-ondas de 30 ml foram adicionados 2,0 mmol de bismutato de sódio, 0,05 mmol de iodeto de bismuto, 2,0 mmol de isotiocianato, 10,0 ml de acetonitrila, 2,0 mmol de 1,4-diamino butano, seguido de 4,0 mmol de trietilamina. Após adição dos reagentes, a reação foi mantida sob irradiação de micro-ondas a uma temperatura de 100 °C por um período entre 60 e 80 minutos de reação. Ao final da reação, a mistura reacional foi filtrada em celite, levando em diclorometano. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo uma mistura com óleo e sólido, que foi solubilizado em acetato de etila e turvado em hexano. O balão foi submetido ao freezer durante a noite. Obteve-se um sólido branco.



Para o 116- Condições: Bismutato de sódio: 2,0 mmol (0,56g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); Isotiocianato de *p*-toluidina: 2,0 mmol 0,30 ml (0,30g); 1,4-diamino butano: 2,0 mmol 0,20 mL (0,18g); Trietilamina: 4,0 mmol 0,55 ml (0,40g) em 10 mL de Acetonitrila.

Tempo: 60 minutos

Rendimento: (0,0779g), Sólido branco, 30%

Ponto de fusão: 168-169 °C (Lit.⁶⁸ 180-181 °C)

Infravermelho (KBr): 3213, 2943, 2920, 1562, 1531, 1450, 1354, 1323, 1211, 1107, 1080, 1002, 756 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,75 (s, 4H); 3,26 (s, 4H); 7,15 (s, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 27,38; 46,25; 189,05.

Dados de RMN concordantes com a literatura.^{88,89}

Condição (2): Bismutato de sódio: 2,0 mmol (0,56g); Iodeto de bismuto: 0,05 mmol (0,029g); Isotiocianato de *o*-cloroanilina: 2,0 mmol 0,26 mL (0,34g); 1,4-diamino butano: 2,0 mmol 0,20 mL (0,18g); Trietilamina: 4,0 mmol 0,55 ml (0,40g) em 10 mL de Acetonitrila.

Tempo: 80 minutos

Rendimento: (0,1421g), Sólido branco, 54%

Ponto de fusão: 180-182 °C (Lit.⁶⁸ 180-181 °C)

6. REFERÊNCIAS

- (1) Ishikawa, Tsutomu. *Superbases for Organic Synthesis : Guanidines, Amidines and Phosphazenes and Related Organocatalysts*; John Wiley & Sons, **2009**.
- (2) Hafelinger, G.; Kuske, F. K. H. *General and Theoretical Aspects of Amidines and Related Compounds*; **1991**, 14–15.
- (3) Clayden Jonathan; Greeves Nick; Warren Stuart. *Organic Chemistry*; New York, **2012**. www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/.
- (4) Coqueiro, A. *et al.* In Vitro Antibacterial Activity of Prenylated Guanidine Alkaloids from *Pterogyne Nitens* and Synthetic Analogues. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77* (8), 1972–1975. <https://doi.org/10.1021/np500281c>.
- (5) Lowe, M. A. *et al.* Discovery and Characterization of Potent, Efficacious, Orally Available Antimalarial Plasmeprin X Inhibitors and Preclinical Safety Assessment of UCB7362. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (20), 14121–14143. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01336>.
- (6) Huang, J. *et al.* Discovery of a Novel Series of Imipridone Compounds as Homo Sapiens Caseinolytic Protease P Agonists with Potent Antitumor Activities in Vitro and in Vivo. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (11), 7629–7655. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02071>.
- (7) Li, G. *et al.* Process Development of the BACE Inhibitors BI 1147560 BS and BI 1181181 MZ. *Org. Proces. Res. Dev.* **2022**, *26* (12), 3345–3372. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00325>.
- (8) Yaegashi, Y. *et al.* Isolation and Biological Activity of 9- EpiTetrodotoxin and Isolation of Tb-242B, Possible Biosynthetic Shunt Products of Tetrodotoxin from Pufferfish. *J. Nat. Prod.* American Chemical Society September 23, **2022**, pp 2199–2206. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00588>.
- (9) Doan, T. P.; Park, E. J.; Cho, H. M.; Ryu, B.; Lee, B. W.; Thuong, P. T.; Oh, W. K. Rugonidines A–F, Diastereomeric 1,6-Dioxa-7,9-Diazaspiro[4.5]Dec-7-En-8-Amines from the Leaves of *Alchornea Rugosa*. *J. Nat. Prod.* **2021**, *84* (12), 3055–3063. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00785>.

- (10) Kato, I. *et al.* Identification of Thiazoyl Guanidine Derivatives as Novel Antifungal Agents Inhibiting Ergosterol Biosynthesis for Treatment of Invasive Fungal Infections. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (14), 10482–10496. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00883>.
- (11) Watanabe, T.; Pisano, J.; Mangione, C.; Madalengoitia, J. S. 1,3-Diaza-Claisen Rearrangements of Vinyl Pyrrolidines Tethered to In Situ Generated Carbodiimides Afford Ring-Expanded [9,5]- and [9,6]-Bicyclic Guanidines. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (5), 2851–2868. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02524>.
- (12) Phakhodee, W.; Yamano, D.; Pattarawarapan, M. Ultrasound-Assisted Synthesis of N -Acylcyanamides and N -Acyl-Substituted Imidazolones from Carboxylic Acids by Using Trichloroisocyanuric Acid/Triphenylphosphine. *Synlett.* **2020**, *31* (7), 703–707. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691583>.
- (13) Xue, H. *et al.* Mechanistic Insights into Bicyclic Guanidine-Catalyzed Reactions from Microscopic and Macroscopic Perspectives. *J. Org. Chem.* American Chemical Society June 5, **2015**, 5745–5752. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00709>.
- (14) Zhang, Y.; Lv, C.; Hu, C.; Su, Z. Mechanistic Study of Asymmetric Alkynylation of Isatin-Derived Ketimine Mediated by a Copper/Guanidine Catalyst. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (17), 11693–11707. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01321>.
- (15) Miyazaki, K.; Nakata, K. Two-Step Kinetic Resolution of Racemic Secondary Benzylic Alcohols Using the Combination of Enantioselective Silylation and Acylation: One-Pot Procedure Catalyzed by Chiral Guanidine. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (15), 10509–10515. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01129>.
- (16) Sugimoto, K. *et al.* Guanidinium Hypoiodite-Catalyzed Intramolecular Oxidative Coupling Reaction of Oxindoles with β -Dicarbonyls. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (12), 7660–7673. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02500>.
- (17) Kiesewetter, M. *et al.* Cyclic Guanidine Organic Catalysts: What Is Magic about Triazabicyclodecene? *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (24), 9490–9496. <https://doi.org/10.1021/jo902369g>.
- (18) Li, J.; Jiang, W. Y.; Han, K. L.; He, G. Z.; Li, C. Density Functional Study on the Mechanism of Bicyclic Guanidine-Catalyzed Strecker Reaction. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (23), 8786–8789. <https://doi.org/10.1021/jo034891f>.

- (19) Barrosa, K *et al.* Alchornedine, a New Anti - Trypanosomal Guanidine Alkaloid from *Alchornea Glandulosa*. *Plan. Med.* **2014**, *80* (15), 1310–1314. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382994>.
- (20) Zheng, L.; Guo, P.-J.; Zhu, Y.; Li, C.-Y.; Wang, W.-Q.; Xuan, L.-J. Five Undescribed Guanidine Alkaloids from *Plumbago Zeylanica*. *Fitoterapia* **2023**, *168*, 105538. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105538>.
- (21) Carbone, M. *et al.* Marine Terpenoid Diacylguanidines: Structure, Synthesis, and Biological Evaluation of Naturally Occurring Actinofide and Synthetic Analogues. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (5), 1339–1346. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00941>.
- (22) Matsumura, K. *et al.* KB343, a Cyclic Tris-Guanidine Alkaloid from Palauan Zoantharian Epizoanthus *Illoricatus*. *Org. Lett.* **2018**, *20* (10), 3039–3043. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01069>.
- (23) Salib, M. N.; Hendra, R.; Molinski, T. F. Bioactive Bromotyrosine Alkaloids from the Bahamian Marine Sponge *Aiolochoiria Crassa*. Dimerization and Oxidative Motifs. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (19), 12831–12843. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01415>.
- (24) Wu, H. *et al.* 7-Guanidinylyl Coumarins: Synthesis, Photophysical Properties, and Application to Exploit the Pd-Catalyzed Release of Guanidines. *J Org Chem.* **2023**, *88* (16), 11504–11513. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00660>.
- (25) Calabretta, L. O.; Petri, Y. D.; Raines, R. T. Fluorescent Guanidinium-Azacarbazole for Oxoanion Binding in Water. *J Org Chem.* **2023**, *88* (16), 11694–11701. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00982>.
- (26) Du, Z.; Wen, X.; Pang, Z. Hydroamination of Carbodiimides Catalyzed by Lithium Triethylborohydride. *Synthesis (Stuttg)* **2023**, *55* (07), 1079–1088. <https://doi.org/10.1055/a-1979-8930>.
- (27) He, Y. *et al.* Regioselective Access to 2-Iminoimidazolidines via AgF-Mediated Cascade Reactions. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (11), 7480–7486. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00219>.
- (28) Luedtke, M. W.; Pisano, J.; Paquin, L.; Walker, J.; Madalengoitia, J. S. Broadening the Scope of the Zwitterionic 1,3-Diaza-Claisen Rearrangement through a Tethering Strategy. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (12), 8197–8215. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00667>.

- (29) Zhao, Y.; Yang, R.; Wu, C.; Wang, S.; Liu, X.; Li, J.; Xu, S. Copper and In Situ-Generated Triflic Acid Relay-Promoted Four-Component Cascade Reaction for the Construction of Polysubstituted Cycloguanidines. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (13), 8400–8412. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00415>.
- (30) Powell, D. A.; Ramsden, P. D.; Batey, R. A. Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation of Guanidines by Alkyl Halides under Biphasic Conditions: A Convenient Protocol for the Synthesis of Highly Functionalized Guanidines. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (6), 2300–2309. <https://doi.org/10.1021/jo0265535>.
- (31) Wang, C. *et al.* Synthesis of Five-Membered Cyclic Guanidines via Cascade [3 + 2] Cycloaddition of α -Haloamides with Organo-Cyanamides. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (4), 3546–3554. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02932>.
- (32) Ohuchi, S.; Koyama, H.; Shigehisa, H. Catalytic Synthesis of Cyclic Guanidines via Hydrogen Atom Transfer and Radical-Polar Crossover. *ACS Catal.* **2021**, *11* (2), 900–906. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c05359>.
- (33) Štrukil, V. Mechanochemical Synthesis of Thioureas, Ureas and Guanidines. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1828–1849. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.178>.
- (34) Raghavendra, V.; Kovvuri, R.; Xue, H.; Romo, D. Generation and Reactivity of 2-Amido-1,3-Diaminoallyl Cations: Cy-Clic Guanidine Annulations via Net (3+2) and (4+3) Cycloadditions. *Org. Lett.* **2020**, *22* (4), 1407–1413. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00019>.
- (35) Peterson, L. J.; Kirsch, J. K.; Wolfe, J. P. Pd-Catalyzed Alkene Diamination Reactions of Nitrogen Electrophiles: Synthesis of Cyclic Guanidines and Ureas Bearing Dialkylaminomethyl Groups. *Org. Lett.* **2018**, *20* (12), 3513–3517. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01289>.
- (36) Kondraganti, L.; Manabolu, S. babu; Dittakavi, R. Synthesis of Benzimidazoles via Domino Intra and Intermolecular C-N Cross-Coupling Reaction. *Chem. Selec.* **2018**, *3* (42), 11744–11748. <https://doi.org/10.1002/slct.201802754>.
- (37) Ganesh, M.; Sahoo, S. K.; Khatun, N.; Patel, B. K. Copper-Catalysed Cascade Synthesis of Imidazolidine-Benzothiazole and Imidazolidine-Tetrazole Hybrid Heterocycles from Bis-Thioureas by a Desulfurisation Strategy. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (34), 7534–7543. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501096>.
- (38) Cunha, S.I *et al.* Guanylation of Thiosemicarbazones: A New Synthetic Route to Polysubstituted Guanylhydrazones with Antimicrobial Activity. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20* (4), 627–634.

- (39) Yu, Y.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. Solid-Phase Synthesis of 1,5-Disubstituted 2-Aryliminoimidazolidines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (9), 3138–3141. <https://doi.org/10.1021/jo0109366>.
- (40) Walker, J. D. *et al.* Intramolecular Formation of Zwitterionic Intermediates in 1,3-Diaza-Claisen Rearrangements. *Org. Lett.* **2017**, *19* (15), 4010–4013. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01746>.
- (41) Cunha, S.; Âsa, M.; Costa, B.; Napolitano, H. B.; Lariucci, C.; Vencato, I. Study of N-Benzoyl-Activation in the HgCl₂-Promoted Guanylation Reaction of Thioureas. Synthesis and Structural Analysis of N-Benzoyl-Guanidines. *Tetra.* **2000**, *57*, 1671–1675.
- (42) Porcheddu, A.; De Luca, L.; Giacomelli, G. A Mild and Inexpensive Procedure for the Synthesis of N, N' -Di-Boc-Protected Guanidines. *Synlett* **2009**, No. 20, 3368–3372. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218365>.
- (43) Ghosh, H.; Yella, R.; Nath, J.; Patel, B. K. Desulfurization Mediated by Hypervalent Iodine(III): A Novel Strategy for the Construction of Heterocycles. *European J. Org. Chem.* **2008**, No. 36, 6189–6196. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800901>.
- (44) Cunha, S.; De Lima, B. R.; De Souza, A. R. Bismuth Nitrate Pentahydrate: A New and Environmentally Benign Reagent for Guanidylation of N-Benzoylthioureas †. *Tetra. Letts*, **2002**, *43*, 49–52.
- (45) Cunha, S.; Rodrigues, M. T.; Da Silva, C. C.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C. The First Synthesis of Pyridinium N-Benzoylguanidines by Bismuth- and Mercury-Promoted Guanylation of N-Iminopyridinium Ylide with Thioureas. *Tetran.* **2005**, *61* (44), 10536–10540. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.052>.
- (46) Cunha, S.; Rodrigues, M. T. The First Bismuth(III)-Catalyzed Guanylation of Thioureas. *Tetra. Lett* **2006**, *47* (39), 6955–6956. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.07.138>.
- (47) Rosa, F. A.; Silva, F. de C. da; Amarante, G. W.; Oliveira, K. T. de; Victor, M. M.; Cunha, S. do D. *Química Orgânica Sintética: Brasil 2022*, 1st ed.; E-papers Serviços Editoriais, 2022; Vol. 3. <https://doi.org/10.48207/9786587065472>.
- (48) Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. Applications of Bismuth(III) Compounds in Organic Synthesis. *Tetra.* **2002**, *58* (42), 8373–8397. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01000-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01000-1).

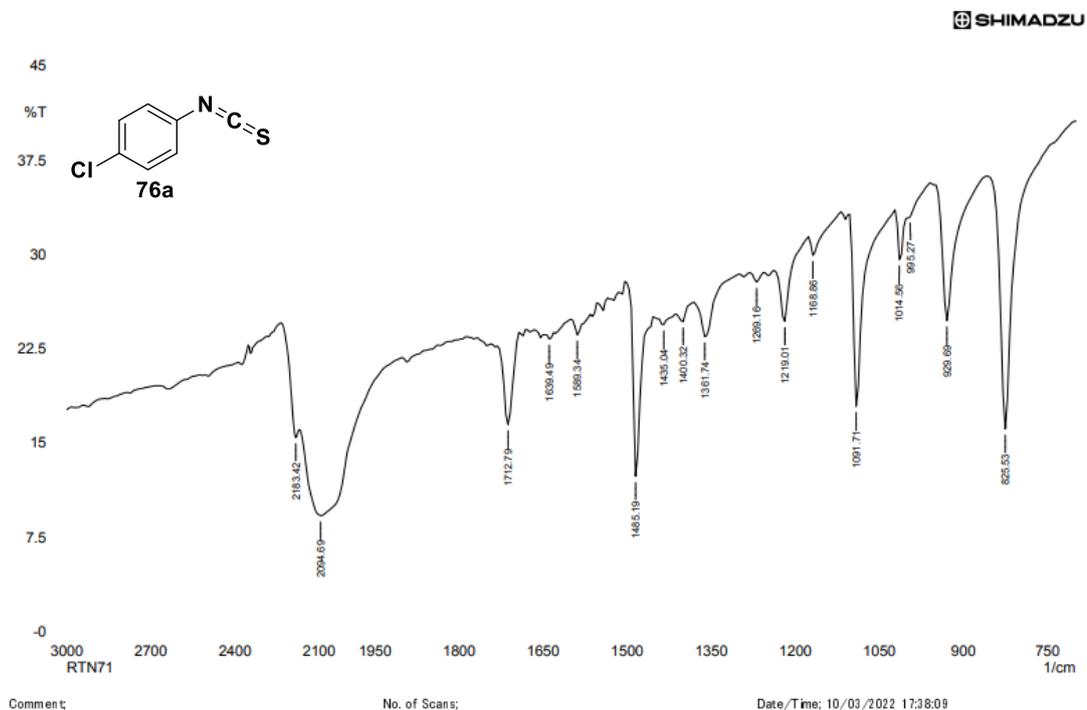
- (49) Ramler, J.; Lichtenberg, C. Molecular Bismuth Cations: Assessment of Soft Lewis Acidity. *Chem. – European Journal* **2020**, *26* (45), 10250–10258. <https://doi.org/10.1002/chem.202001674>.
- (50) Garrigues, B.; Gonzaga, F.; Robert, H.; Dubac, J. Bismuth(III) Chloride or Triflate-Catalyzed Dienophilic Activity of α -Ethylenic Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (14), 4880–4882. <https://doi.org/10.1021/jo970389h>.
- (51) Srivastava, N.; Banik, B. K. Bismuth Nitrate-Catalyzed Versatile Michael Reactions. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (6), 2109–2114. <https://doi.org/10.1021/jo026550s>.
- (52) Wada, M.; Takeichi, E.; Matsumoto, T. Bismuth Trichloride as a New Efficient Catalyst in the Aldol Reaction and the Michael Reaction. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64* (3), 990–994. <https://doi.org/10.1246/bcsj.64.990>.
- (53) Tanbouza, N.; Caron, L.; Khoshoei, A.; Ollevier, T. Catalytic Bismuth(V)-Mediated Oxidation of Hydrazones into Diazo Compounds. *Org. Lett.* **2022**, *24* (14), 2675–2678. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c00762>.
- (54) Hayashi, Y. Pot Economy and One-Pot Synthesis. *Chemical Science*. Royal Soc. of Chem. **2016**, 866–880. <https://doi.org/10.1039/c5sc02913a>.
- (55) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. Small Heterocycles in Multicomponent Reactions. *Chemical Reviews*. American Chemical Society August 27, 2014, 8323–8359. <https://doi.org/10.1021/cr400615v>.
- (56) Andrade, V.; Mattos, M. A Abordagem Telescópica como Ferramenta da Química Verde. *Quim. N.* **2021**, *44* (7), 912-918. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170731>.
- (57) Cerqueira, B. C. Reatividade de 2-Amino Heterociclos Frente Ao Etoxi-Metilenomalonato de Dietila Na Síntese Tricomponente de β -Enaminodicarbonílicos e Síntese Telescópica de Piridopirimidinonas, UFBA, Salvador-BA, **2022**.
- (58) Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 115–136.
- (59) Emami, saeed; Foroumadi, A. Synthesis of 4-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-Phenyl-2(3H)-Thiazole Thione Derivatives as New Potential COX-2 Inhibitors. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 791–794.

- (60) Nath, J.; Ghosh, H.; Yella, M.; Patel, B. K. Molecular Iodine Mediated Preparation of Isothiocyanates from Dithiocarbamic Acid Salts. *Eu. J. Org. Chem.* **2009**, *12*, 1849–1851. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200801270>.
- (61) Hassan, A. A.; Döpp, D. Thermolysis of N,N'-1,w-Alkanediyl-Bis[N'-Organylthiourea] Derivatives. *J. Het. Chem.* **2006**, *43*, 593–598.
- (62) Gomes, A. T. Guanilação de Tioureas Empregando Micro-Ondas Na Síntese de Guanidinas e 5-Aminotetrazóis Catalisada Por Sais de Bismuto, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, **2014**.
- (63) Yella, R.; Patel, B. K. One-Pot Synthesis of Five and Six Membered N, O, S-Heterocycles Using a Ditribromide Reagent. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12* (5), 754–763. <https://doi.org/10.1021/cc100124q>.
- (64) Vass, V.; Dehmel, M.; Lehni, F.; Kretschmer, R. A Facile One-Pot Synthesis of 1,2,3-Tri- and 1,1,2,3-Tetrasubstituted Bis(Guanidine)s from Bis(Thiourea)s. *European J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (34), 5066–5073. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700782>.
- (65) Ohuchi, S.; Koyama, H.; Shigehisa, H. Catalytic Synthesis of Cyclic Guanidines via Hydrogen Atom Transfer and Radical-Polar Crossover. *ACS. Catal.* **2021**, *11* (2), 900–906. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c05359>.
- (66) Hosseini, S. S.; Mohanazadeh, F.; Nami, N. Efficient Synthesis of 2-Arylamino-2-Imidazolines and 2-Ami-Nobenzimidazoles with Aminoiminomethanesulfonic Acid Derivatives; **2011**; Vol. 29. www.cjc.wiley-vch.de.
- (67) Pavia, D.; Lampman, G.; Kriz, G.; Vyvyan, J. Introdução à Espectroscopia, 2nd ed.; Cengage Learning: São paulo, **2015**.
- (68) Kushakova, P. M. *et al.* New Data on the Alkylation of Cyclic Thioureas With α -Halo-Carboxylic Acids and Their Esters. 3*. Alkylation of Butylenethioureas; **2006**, 42.
- (69) Ding, C. *et al.* One-Step Construction of Unsymmetrical Thioureas and Oxazolidinethiones from Amines and Carbon Disulfide *via* a Cascade Reaction Sequence. *RSC Adv.* **2019**, *9* (46), 26768–26772. <https://doi.org/10.1039/C9RA04540F>.
- (70) Howard, J. L.; Cao, Q.; Browne, D. L. Mechanochemistry as an Emerging Tool for Molecular Synthesis: What Can It Offer? *Chem. Sci.*. Roy. Soc. of Chem. **2018**, 3080–3094. <https://doi.org/10.1039/c7sc05371a>.

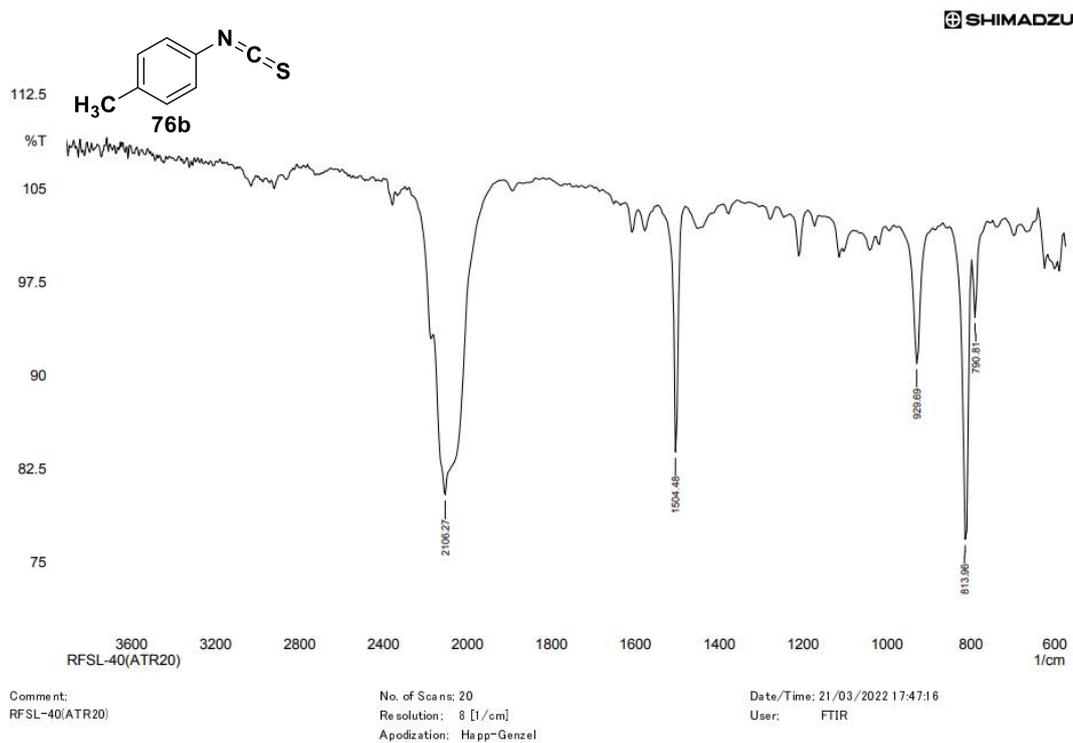
- (71) Cee, V. J.; Downing, N. S. A One-Pot Method for the Synthesis of 2-Aminobenzimidazoles and Related Heterocycles. *Tet. Lett.* **2006**, *47* (22), 3747–3750. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.112>.
- (72) Daswani, U.; Dubey, N.; Sharma, P.; Kumar, A. A New NBS/Oxone Promoted One Pot Cascade Synthesis of 2-Aminobenzimidazoles/2-Aminobenzoxazoles: A Facile Approach. *New J. Chem.* **2016**, *40* (9), 8093–8099. <https://doi.org/10.1039/c6nj00478d>.
- (73) Cooper, C. J. *et al.* When Is an Imine Not an Imine? Unusual Reactivity of a Series of Cu(I) Imine-Pyridine Complexes and Their Exploitation for the Henry Reaction. *Dalton Trans.* **2011**, *40* (14), 3677. <https://doi.org/10.1039/c0dt01740j>.
- (74) Eckert, P. K.; Schill, V.; Strohmam, C. Synthesis of Cis-TMCDA: Optimization and Characterization of a Key Intermediate. *In. Chim. Acta.* **2011**, *376* (1), 634–637. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.06.008>.
- (75) Kong, X.; Yao, Z.; He, Z.; Xu, W.; Yao, J. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Thiourea and Nicotinamide-Containing Sorafenib Analogs as Antitumor Agents. *Med. Chem. Comm* **2015**, *6* (5), 867–870. <https://doi.org/10.1039/c4md00536h>.
- (76) Liu, P.; Li, C.; Zhang, J.; Xu, X. Facile and Versatile Synthesis of Alkyl and Aryl Isothiocyanates by Using Triphosgene and Cosolvent. *Synth. Commun.* **2013**, *43* (24), 3342–3351. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.783600>.
- (77) Stoutland, O.; Helgen, L.; D Courtland, A. N. Reactions of Diamines with Isocyanates and Isothiocyanates. *Chem. Rev.* **1959**, *43* (203), 818–820.
- (78) Hassan, A. A. *et al.* Thermolysis of Symmetrical Dithiobiurea and Thioureidoethylthiourea Derivatives. *Het. Chem.* **2003**, *14* (6), 535–541. <https://doi.org/10.1002/hc.10188>.
- (79) Ghosh, T. N. Influência Dos Anéis Aderidos Na Formação de Compostos Heterocíclicos. *J. Soc. Ind. Qui.* **1933**, *10*, 583–589.
- (80) Dehmel, M.; Vass, V.; Prock, L.; Görls, H.; Kretschmer, R. Synthesis and Coordination Chemistry of 3,4-Ethylene-Bridged 1,1,2,5-Tetrasubstituted Biguanides. *Inorg. Chem.* **2020**, *59* (5), 2733–2746. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b03093>.
- (81) Hassan, A. A.; Döpp, D. Thermolysis of N,N'-1,w-Alkanediyl-Bis[N'-Organylthiourea] Derivatives. *J. Het. Chem* **2005**, *43*, 593–597.

- (82) Camelio, A. M.; Krasovskiy, A.; Bailey, B.; Davis, A. Gram Scalable Method to Synthesize Biscarbodiimides and Asymmetric Monocarbodiimides: A Platform to Access an Array of Phosphaguanidines, Amidines, and Guanidines. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (4), 2022–2044. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01281>.
- (83) Merchan, F.; Garin, V.; Martinez, E.; Melendez. Synthesis of 2-Aryliminoimidazolidines and 2-Arylaminoimidazoles from Methyl N-Aryldithiocarbamates. **1982**, 482–482.
- (84) Tronche, P.; Amelot, A.; Bayard, J.; Laroussinie, C. [Synthesis of Some N-Substituted 2-Aminoimidazolines]. *Ann. Pharm. Fr.* **1960**, *18*, 726–735.
- (85) Lehmann, W.; Rinke, H. Compostos Heterocíclicos Contendo N. *PATENTE* **1952**.
- (86) Wang, X. J.; Zhang, L.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. A Practical Synthesis of 2-(N-Substituted)-Aminobenzimidazoles Utilizing CuCl-Promoted Intramolecular Cyclization of N-(2-Aminoaryl)Thioureas. *Tetra. Lett.* **2004**, *45* (38), 7167–7170. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.07.042>.
- (87) Xie, Y.; Zhang, F.; Li, J.; Shi, X. Novel Synthesis of 2-Aminobenzimidazoles from Isoselenocyanates. *Synlett* **2010**, No. 6, 901–904. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219395>.
- (88) Ding, C. *et al.* One-Step Construction of Unsymmetrical Thioureas and Oxazolidinethiones from Amines and Carbon Disulfide: Via a Cascade Reaction Sequence. *RSC. Adv.* **2019**, *9* (46), 26768–26772. <https://doi.org/10.1039/c9ra04540f>.
- (89) Cotton, F. A.; Murillo, C. A.; Wang, X.; Wilkinson, C. C. Strong Reducing Agents Containing Dimolybdenum Mo₂₄⁺ Units and Their Oxidized Cations with Mo₂₅^{+/6+} Cores Stabilized by Bicyclic Guanidinate Anions with a Seven-Membered Ring. *Dalton Transactions* **2006**, 38, 4623–4631. <https://doi.org/10.1039/b608422b>.

7. ANEXOS

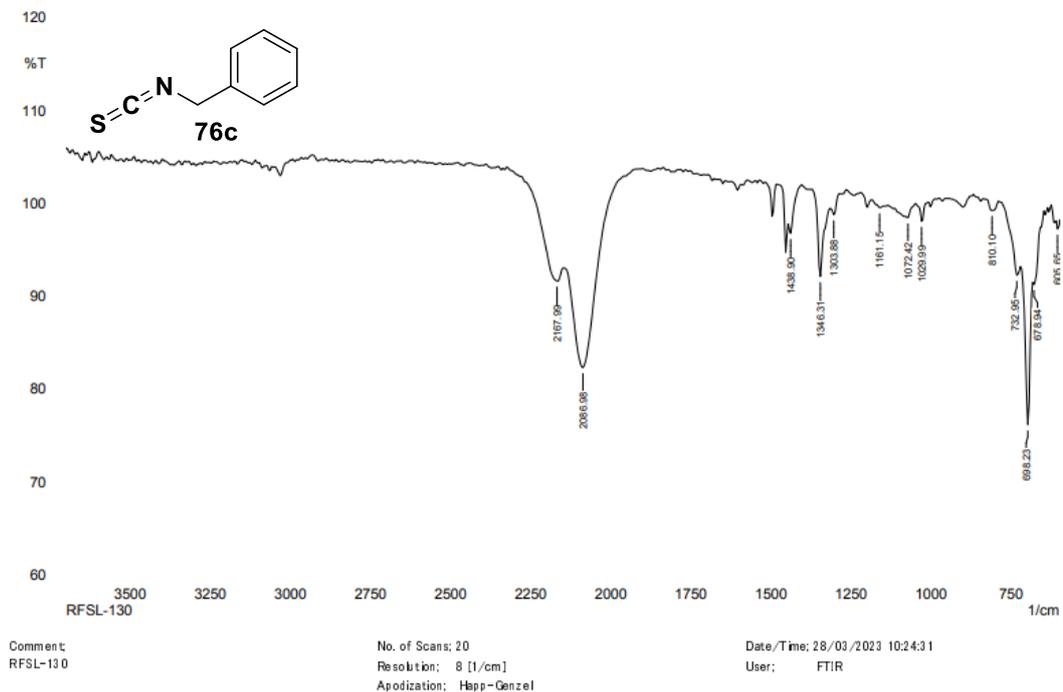


Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 76a.



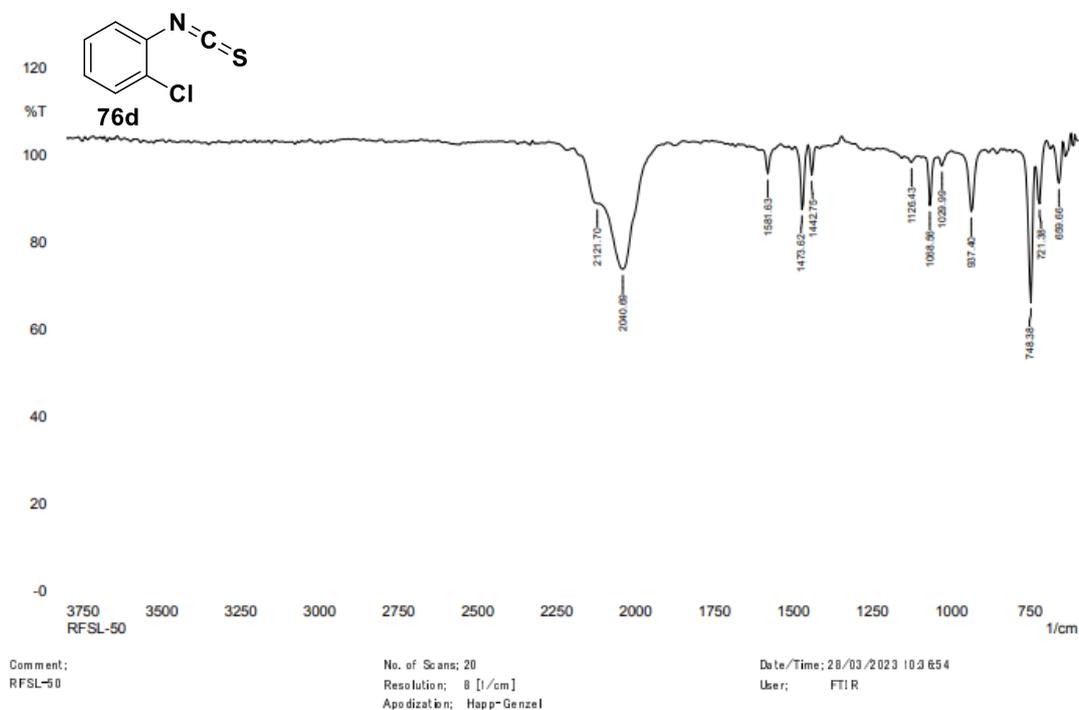
Espectro de Infravermelho (ATR) da estrutura 76b.

SHIMADZU

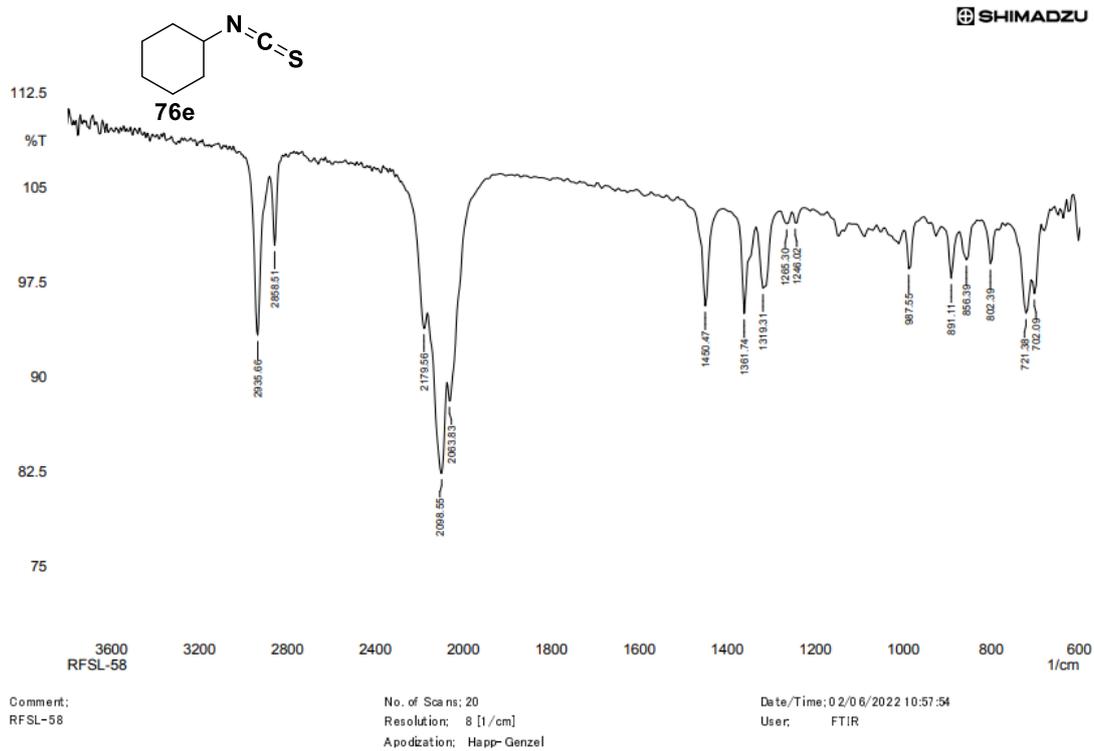


Espectro de Infravermelho (ATR) da estrutura 76c.

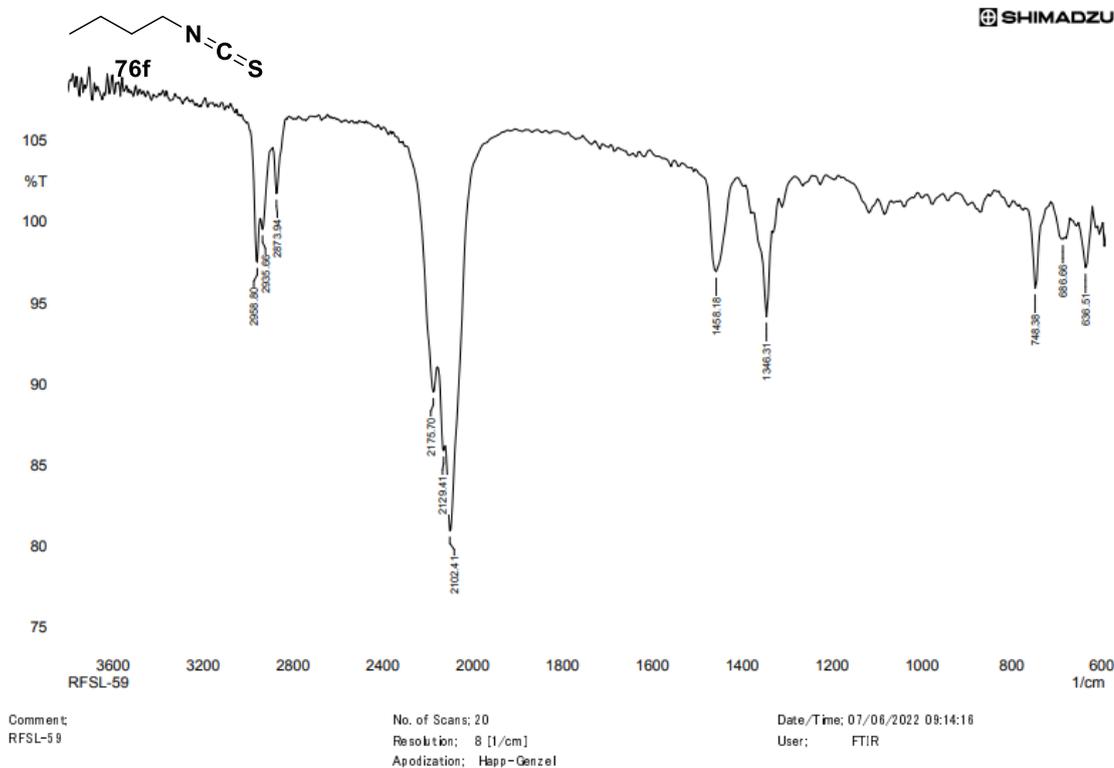
SHIMADZU



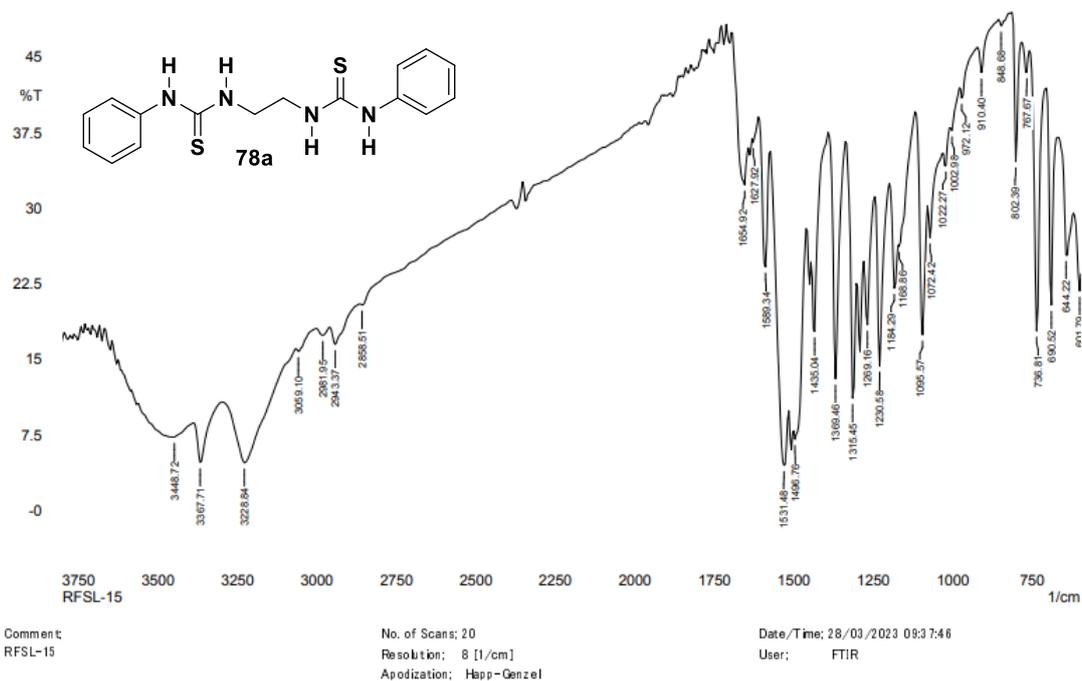
Espectro de Infravermelho (ATR) da estrutura 76d.



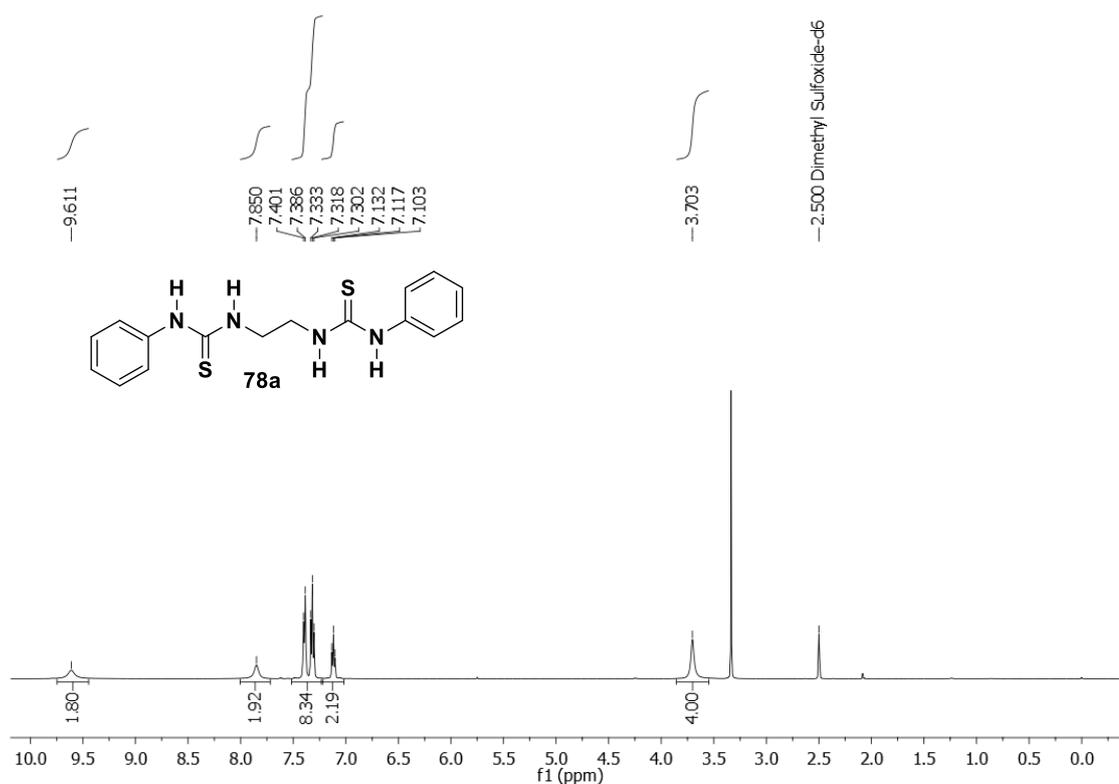
Espectro de Infravermelho (ATR) da estrutura 76e.



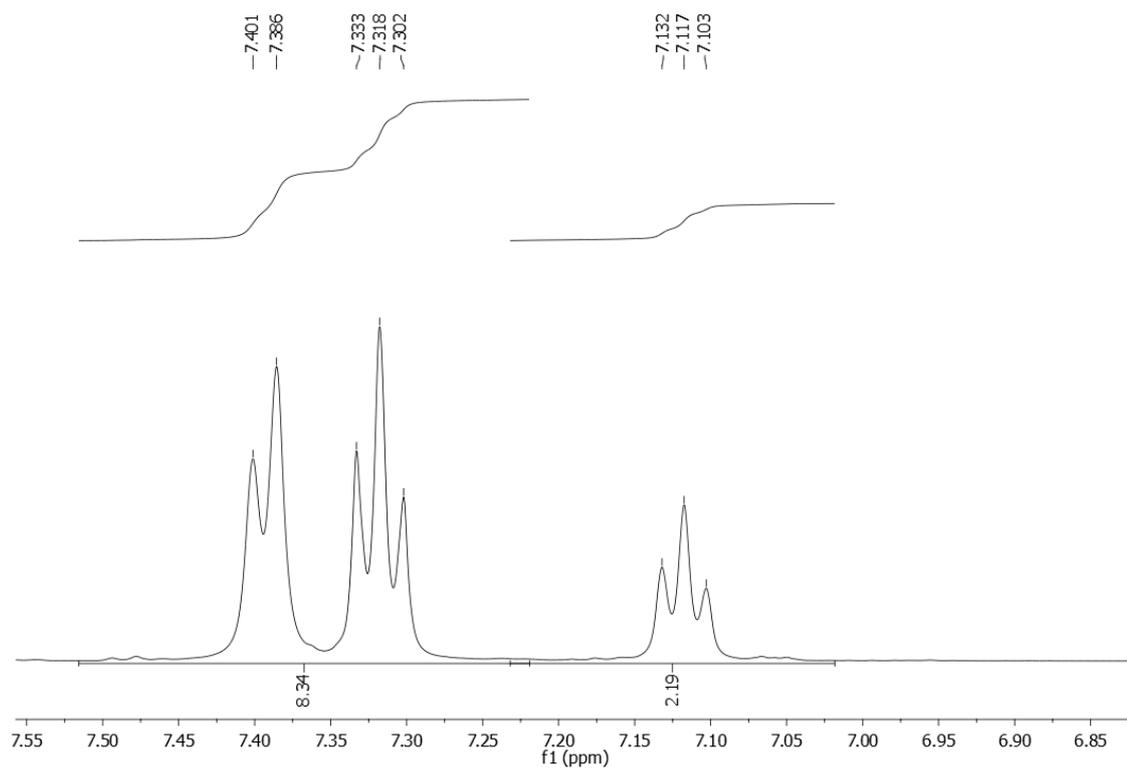
Espectro de Infravermelho (ATR) da estrutura 76f.



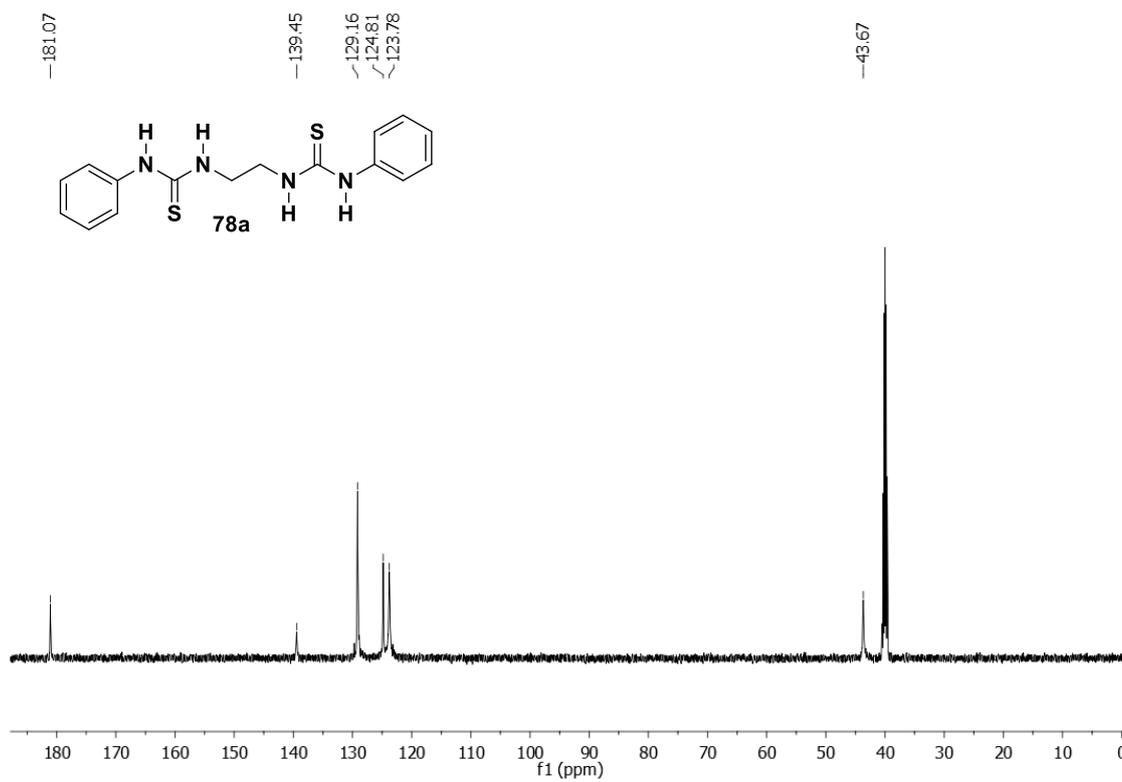
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78a.



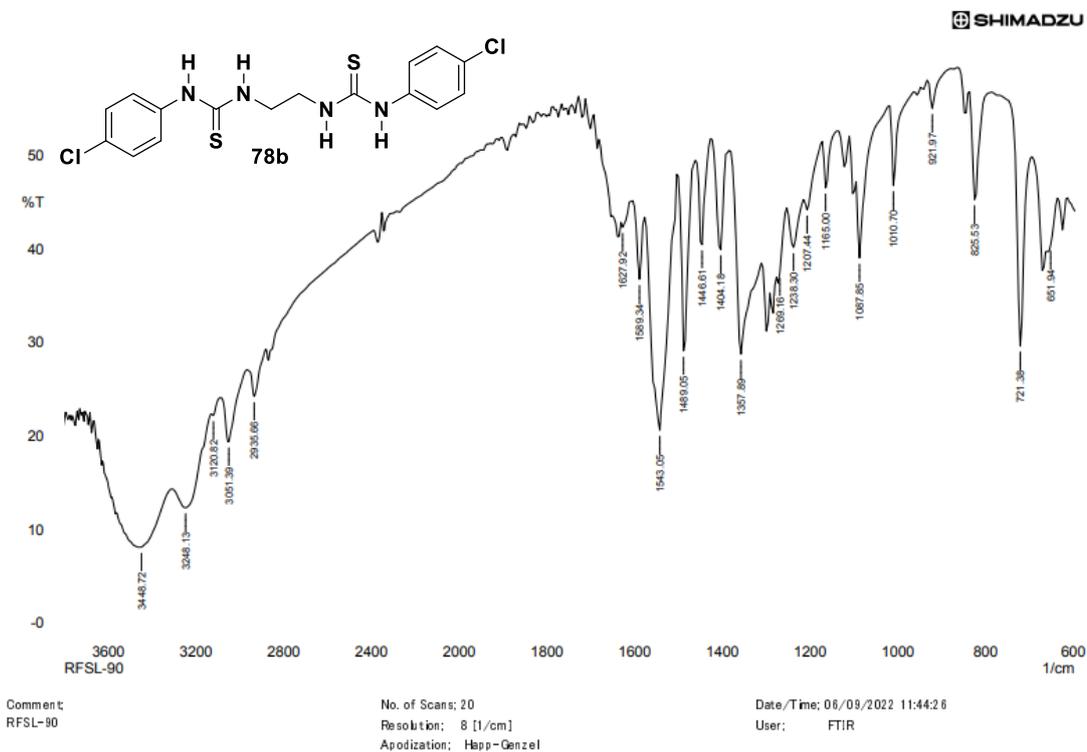
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78a.



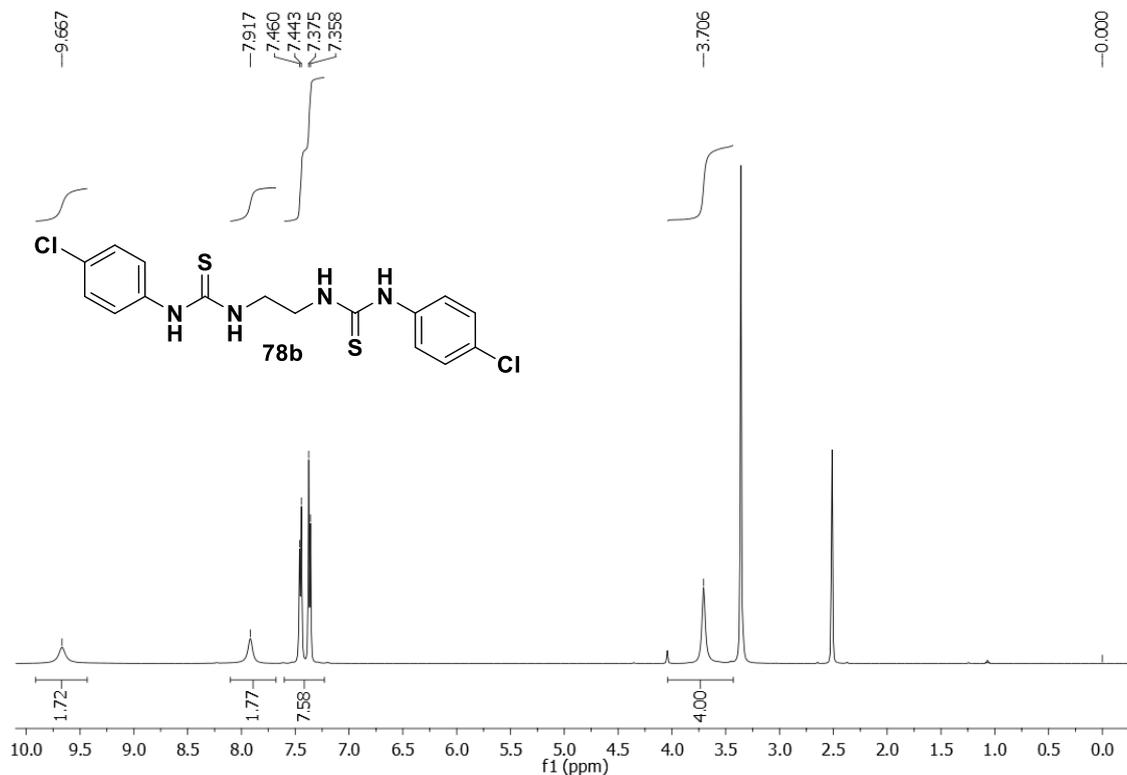
Expansão de RMN ^1H em DMSO-d_6 da estrutura 78a.



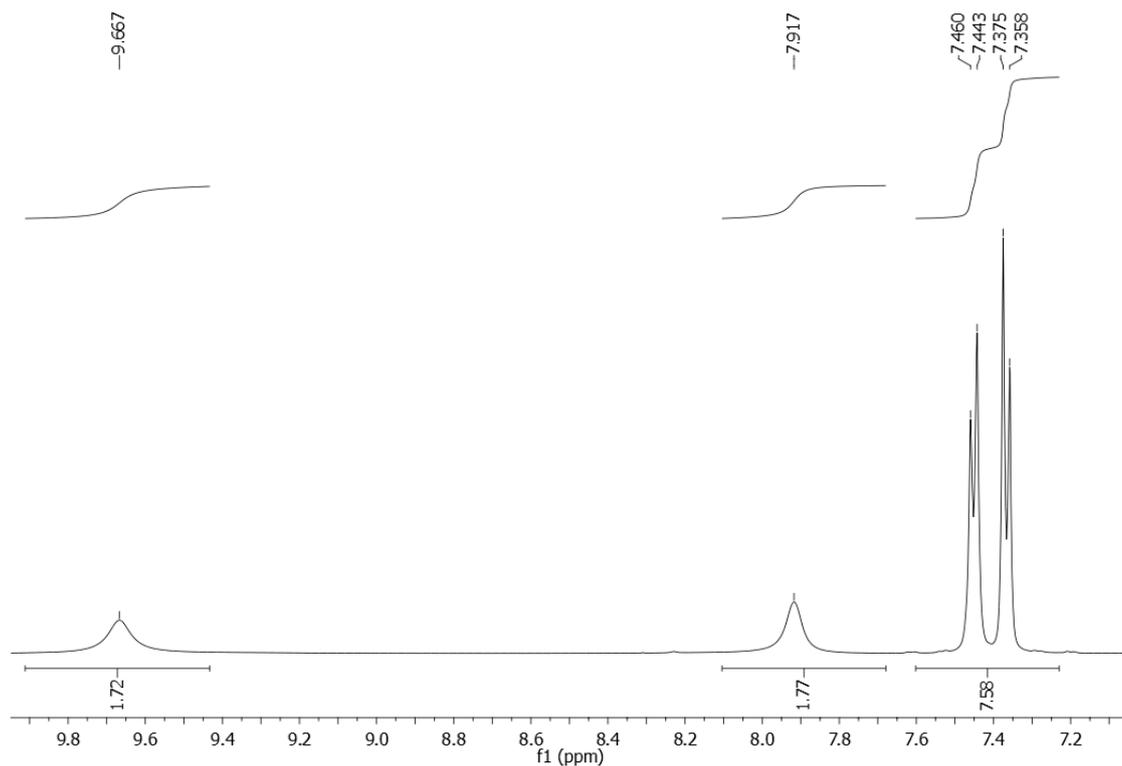
Espectro de RMN ^{13}C em DMSO-d_6 da estrutura 78a.



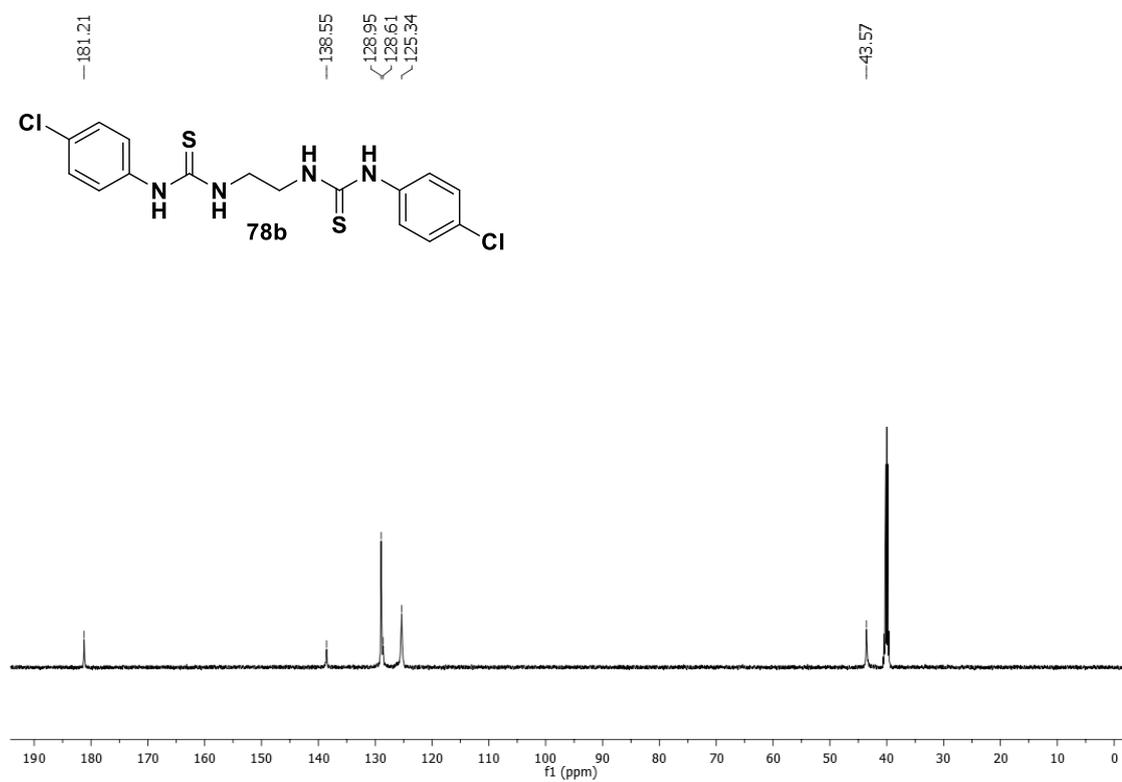
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78b.



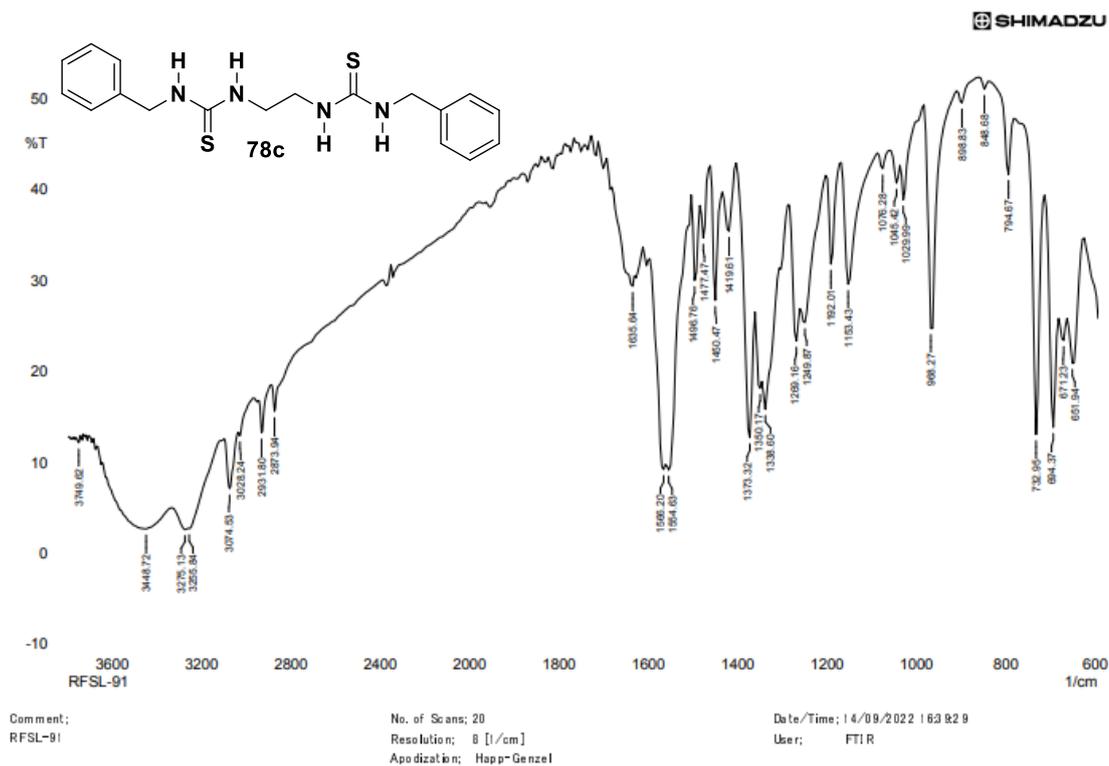
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78b.



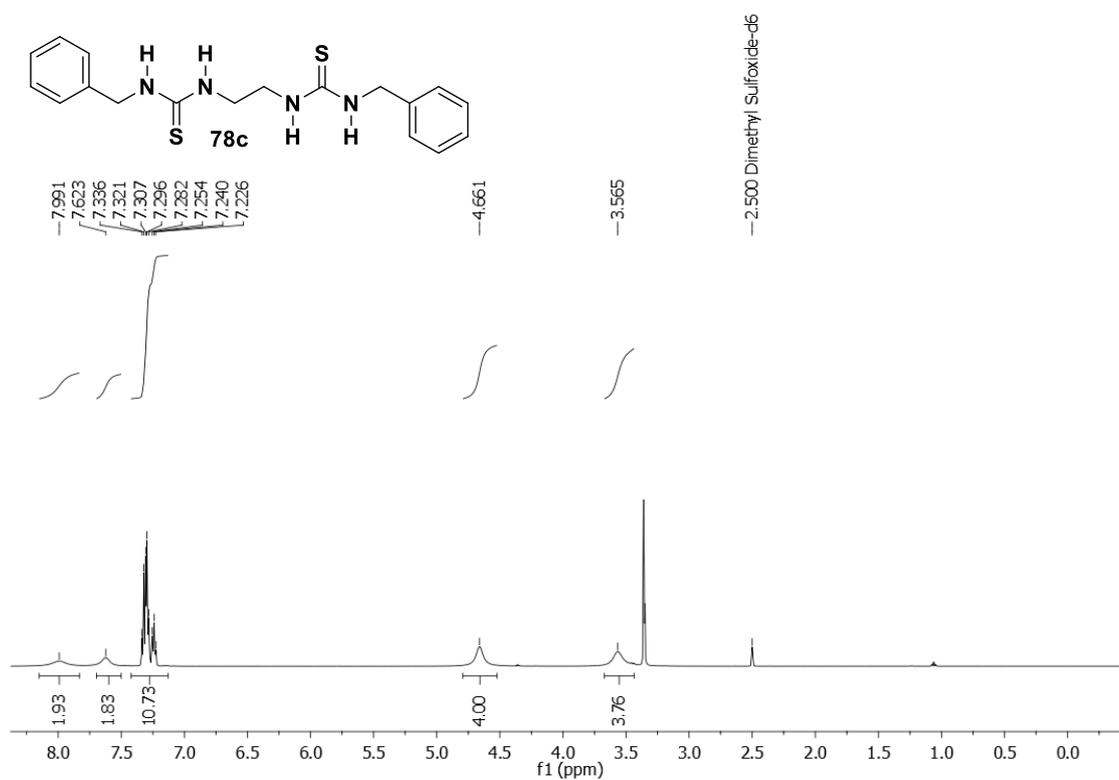
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78b.



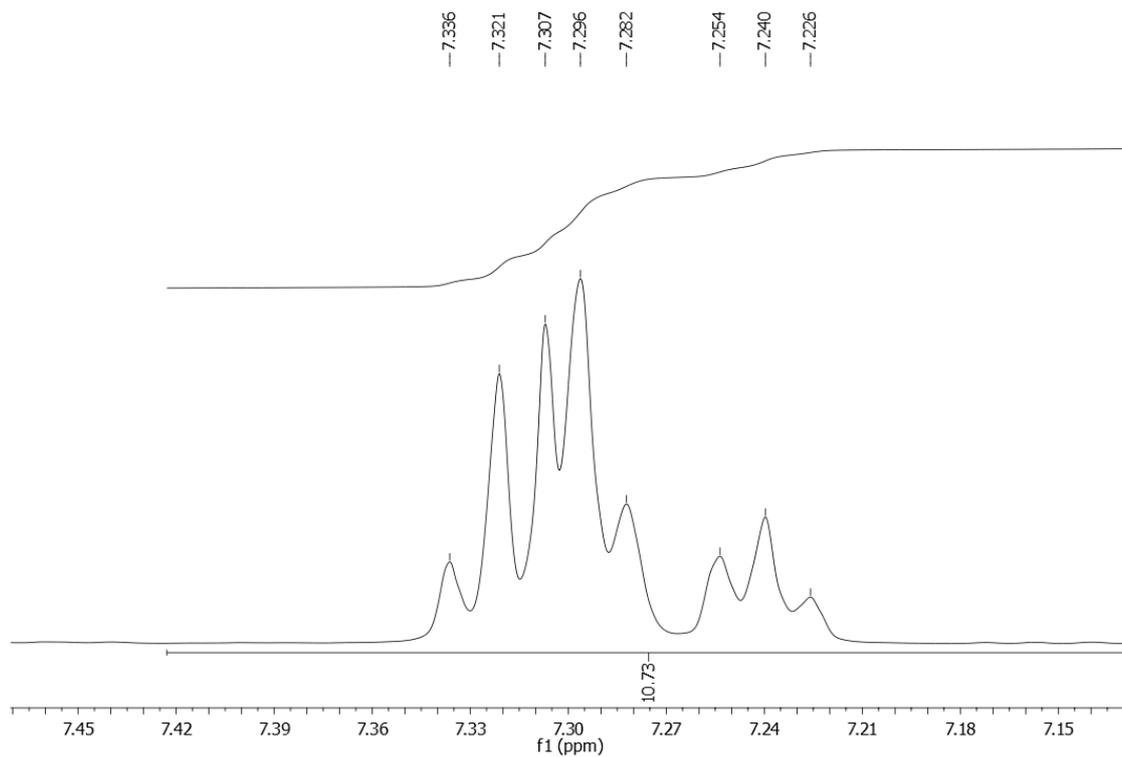
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78b.



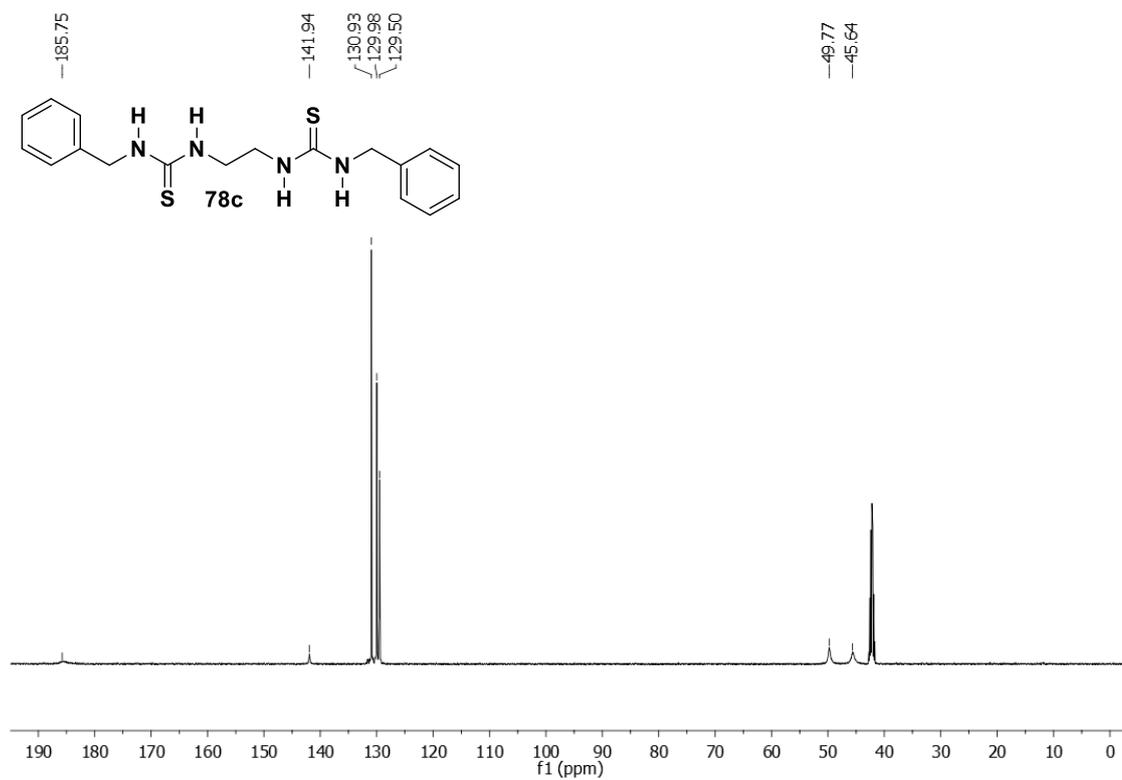
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78c.



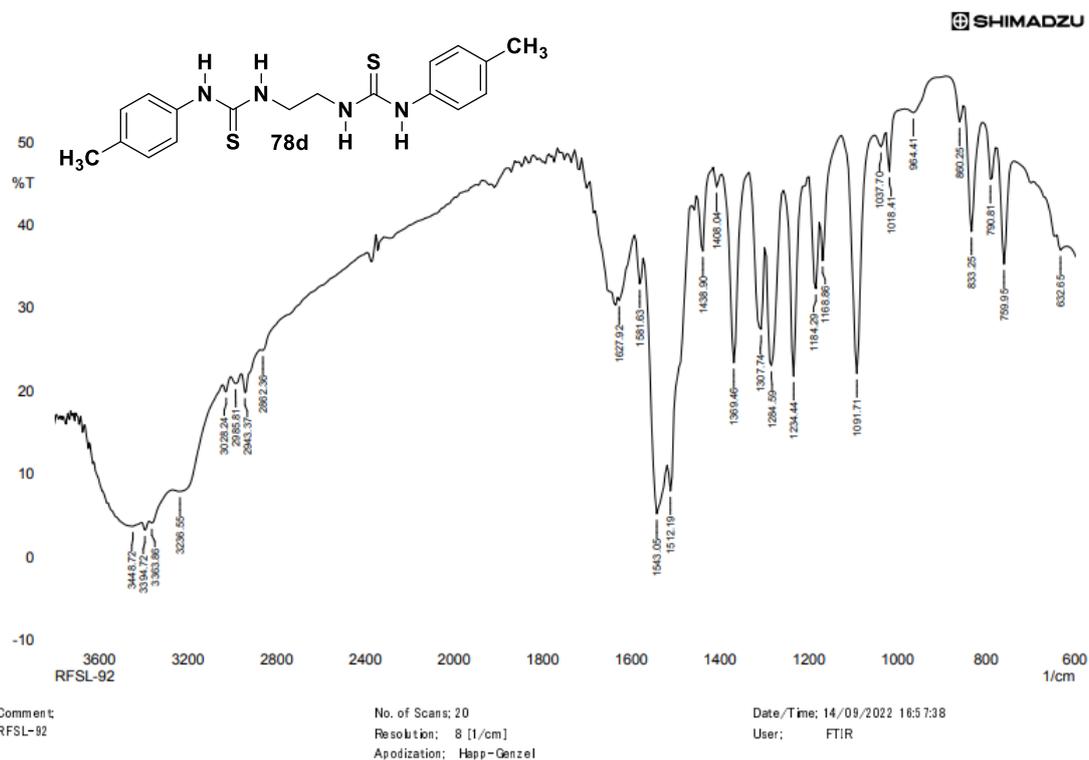
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78c.



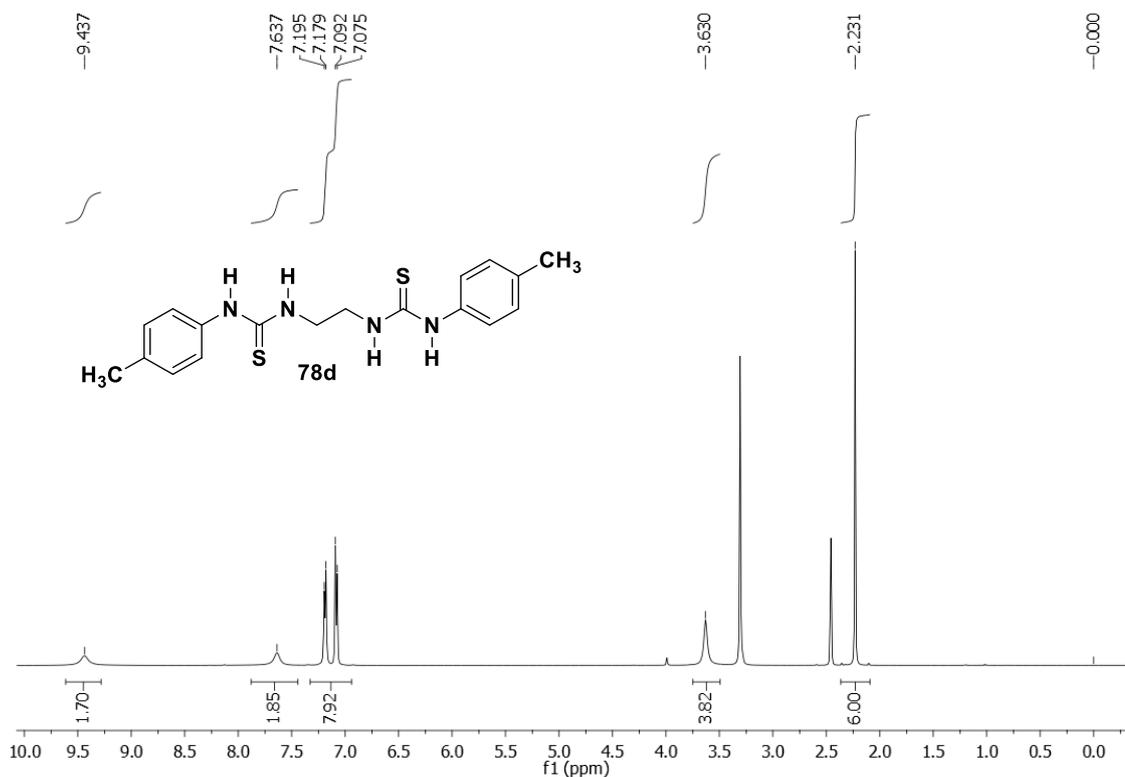
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78c.



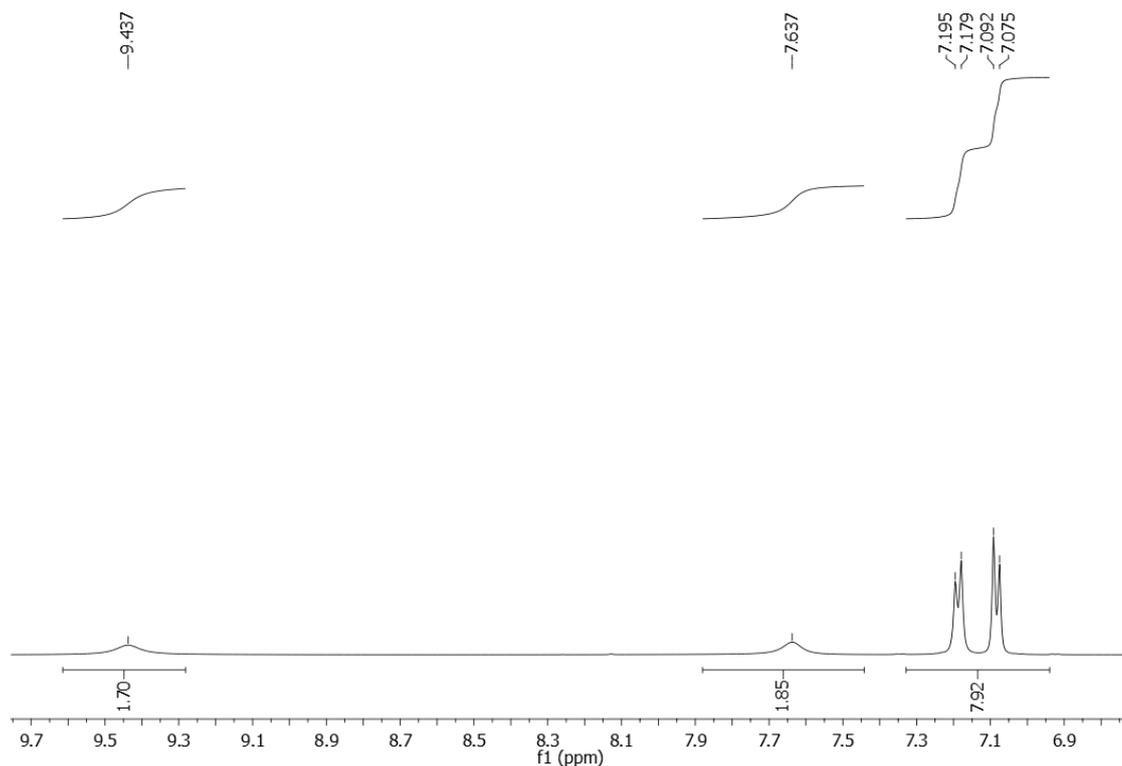
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78c.



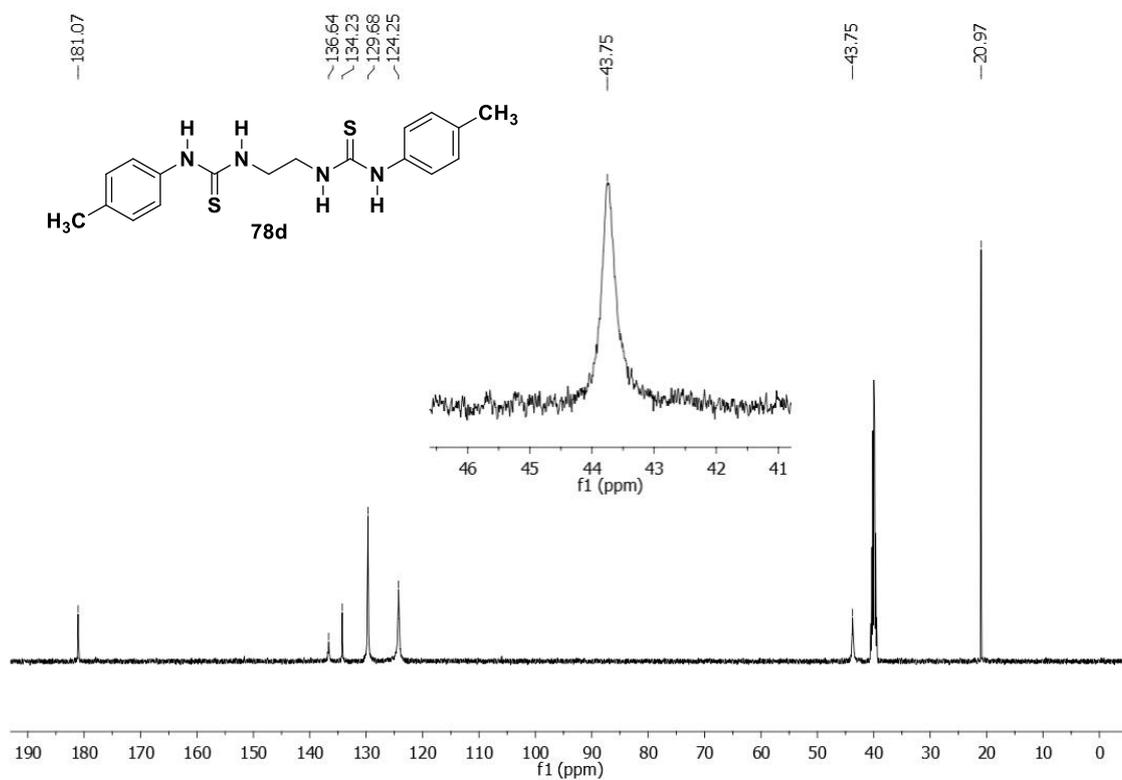
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78d.



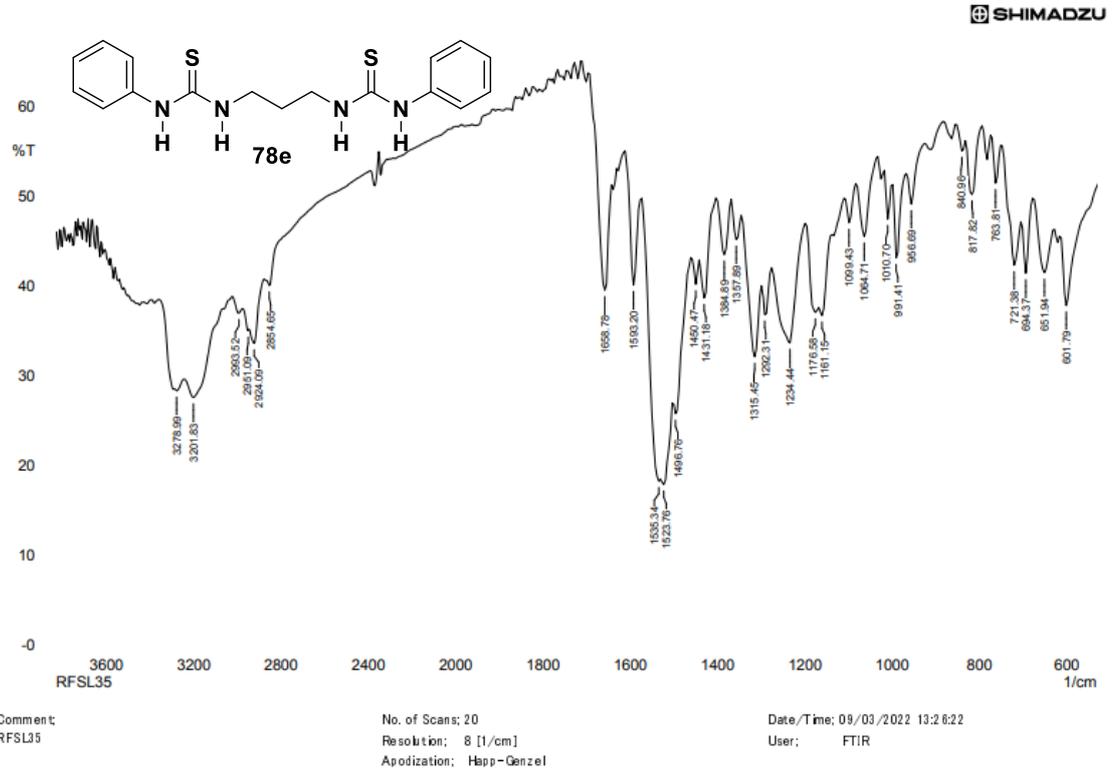
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78d.



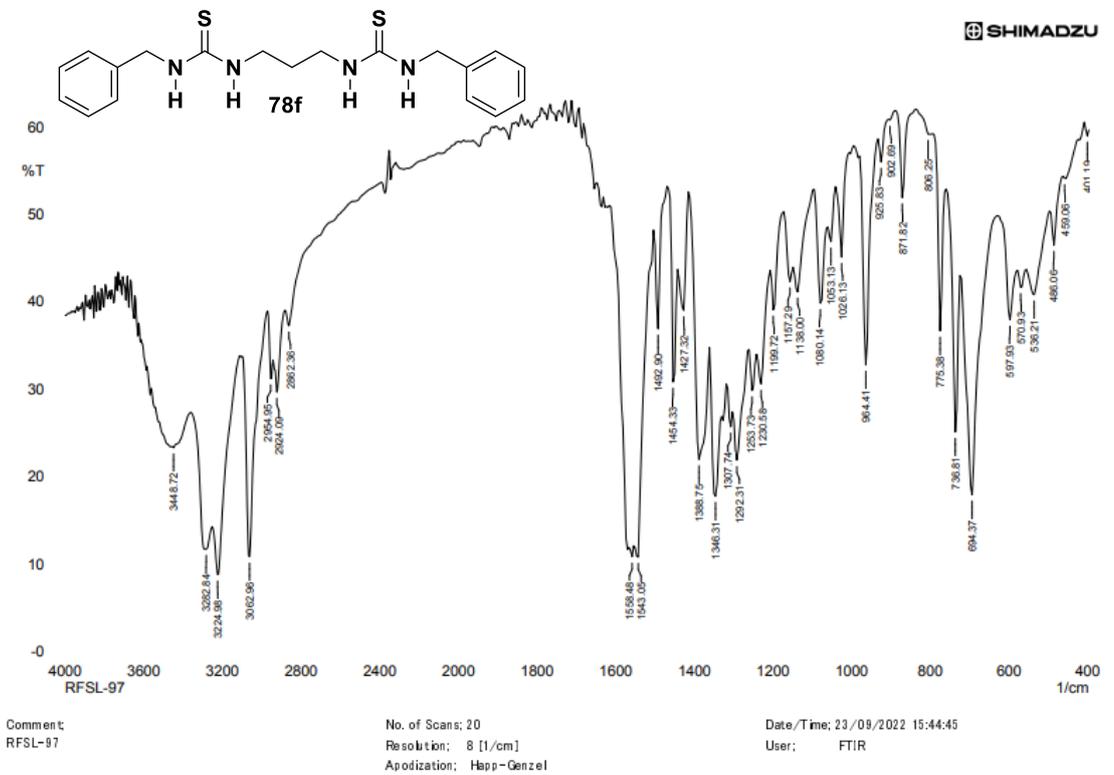
Expansão de RMN ^1H em DMSO- d_6 da estrutura 78d.



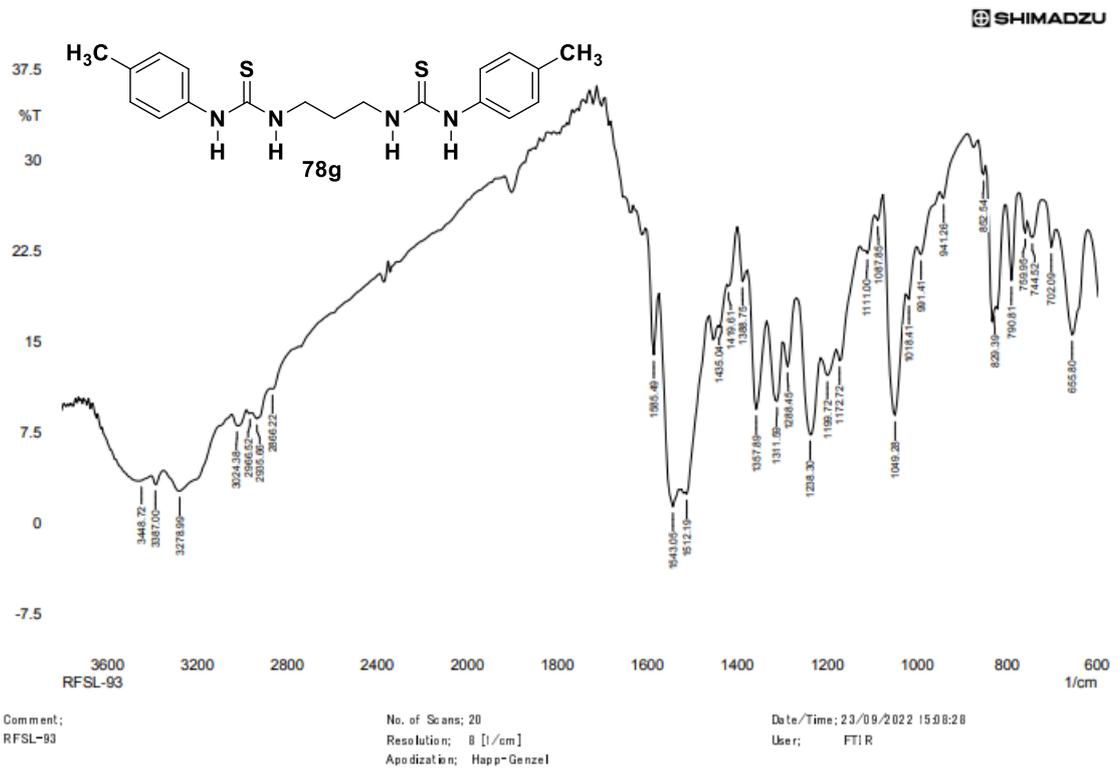
Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 da estrutura 78d.



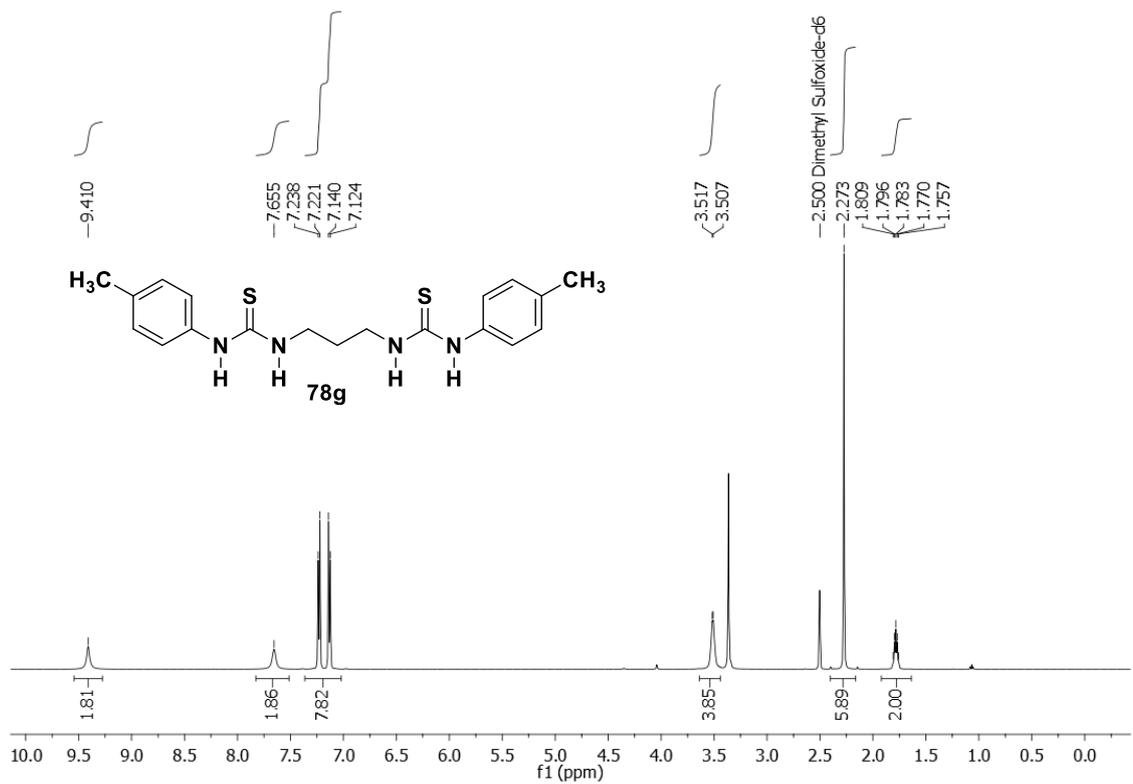
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78e.



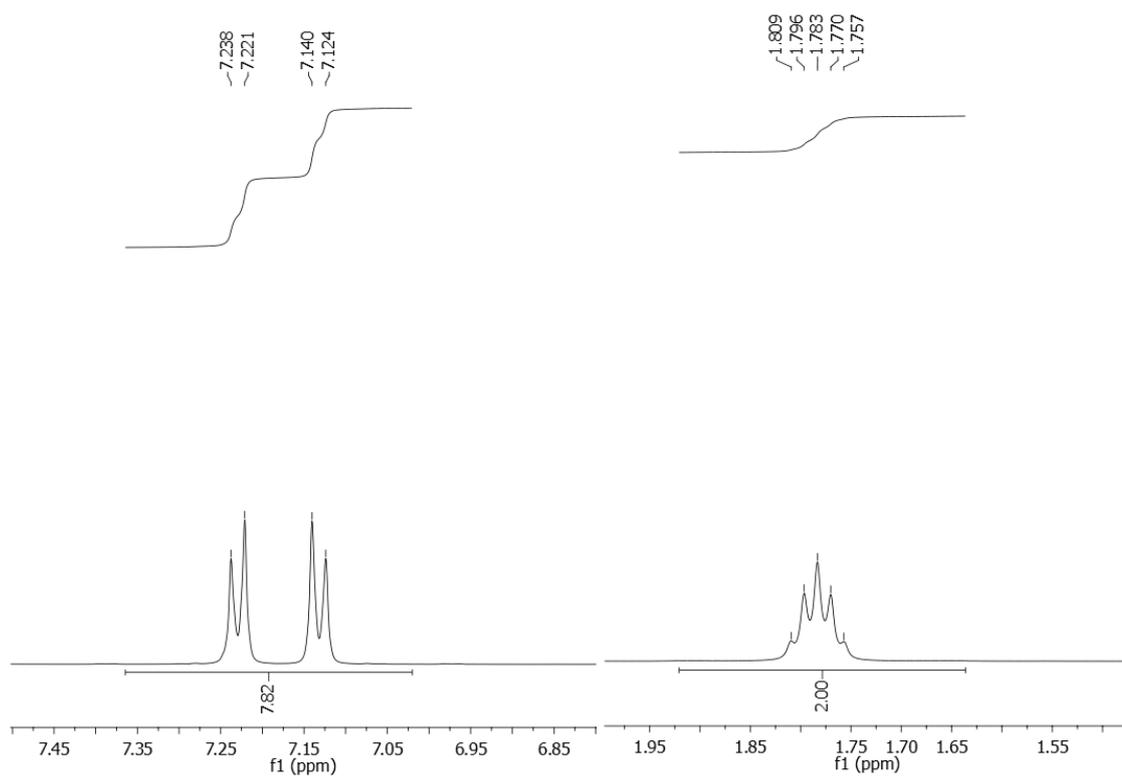
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78f.



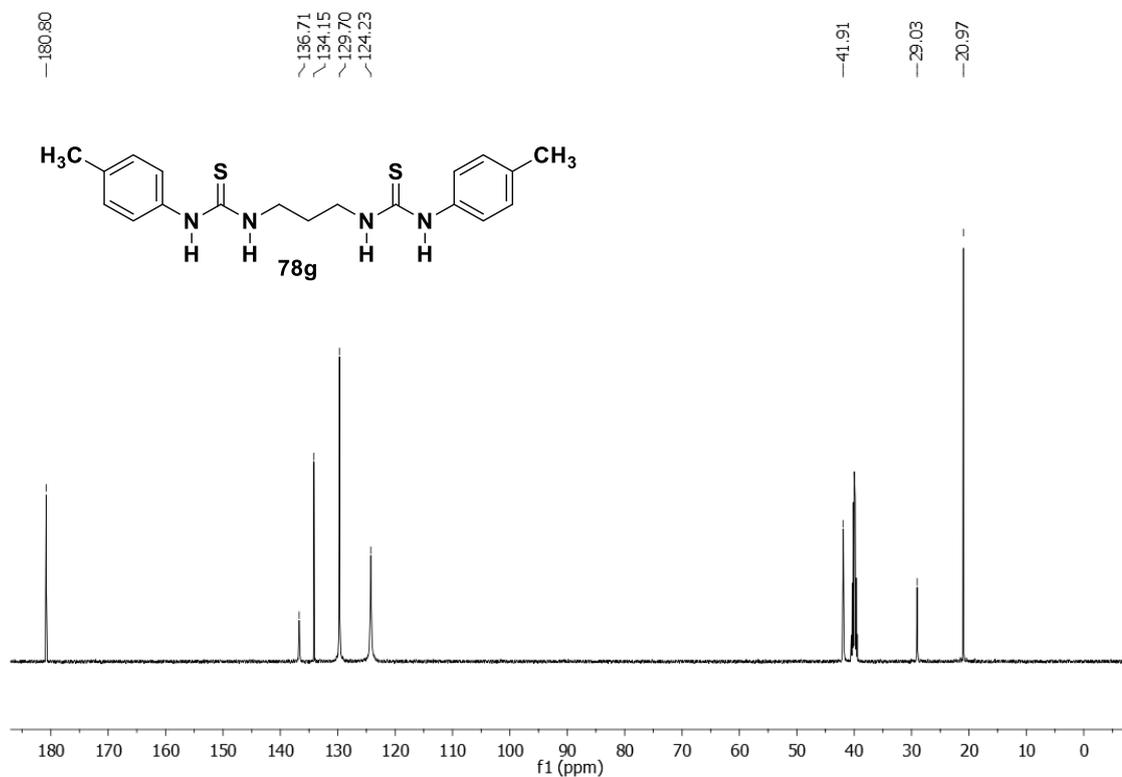
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78g.



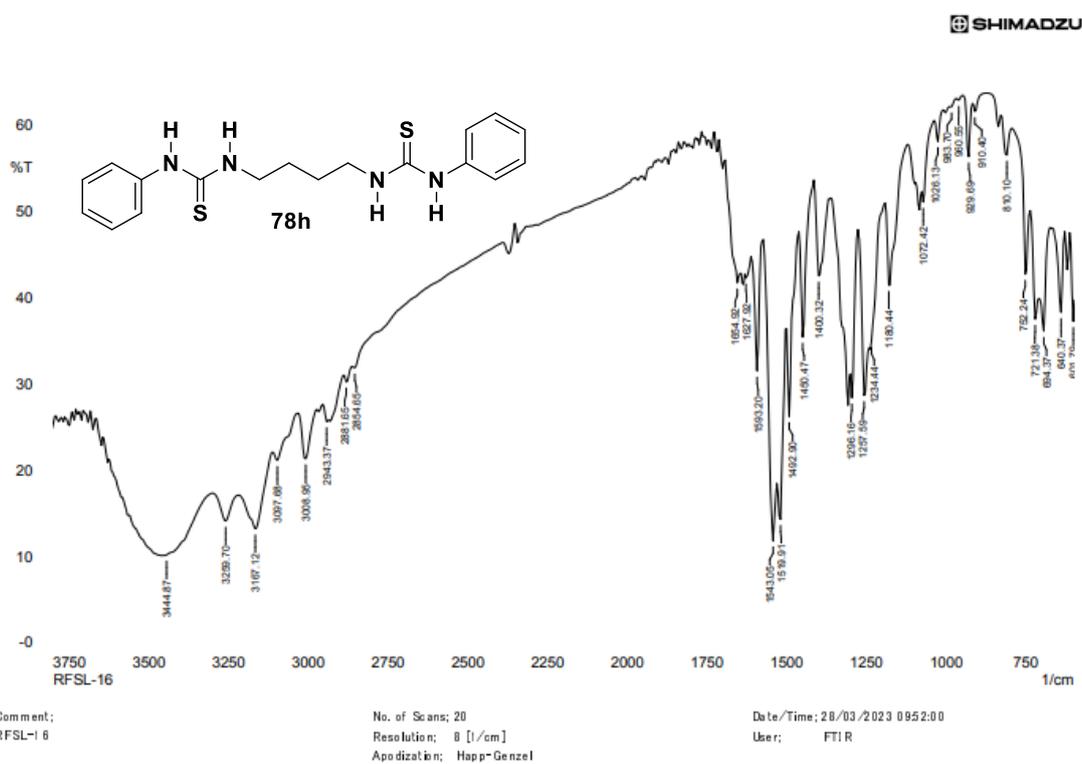
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78g.



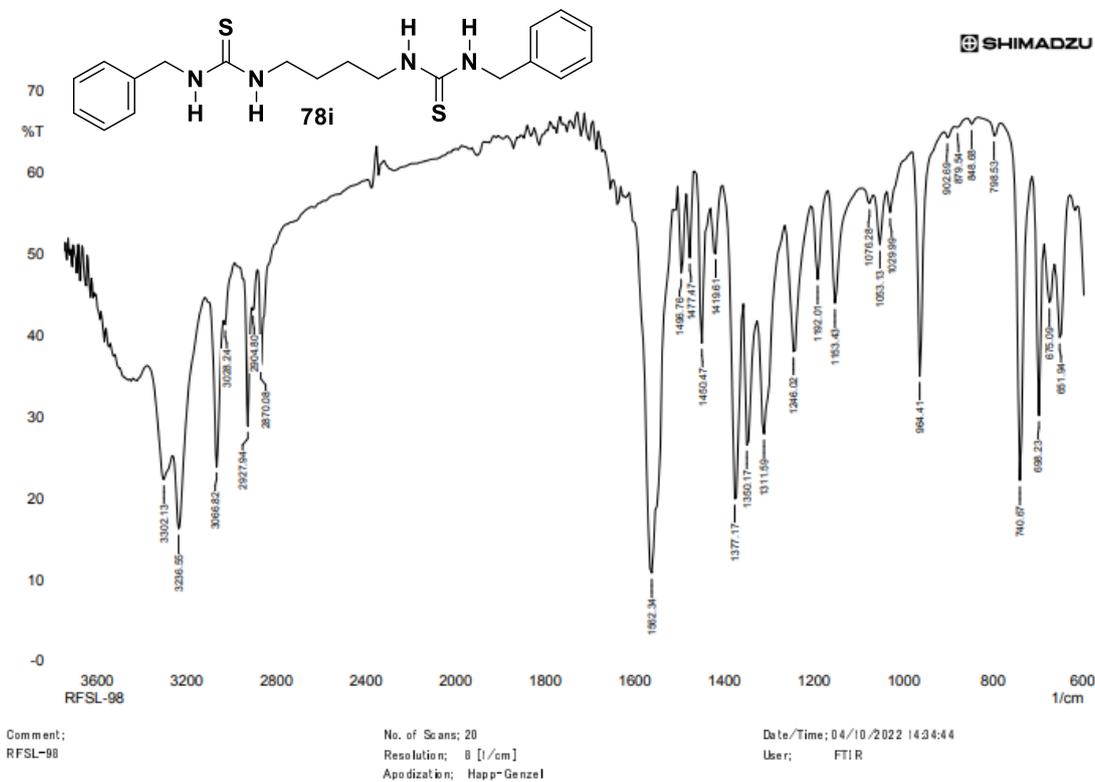
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78g.



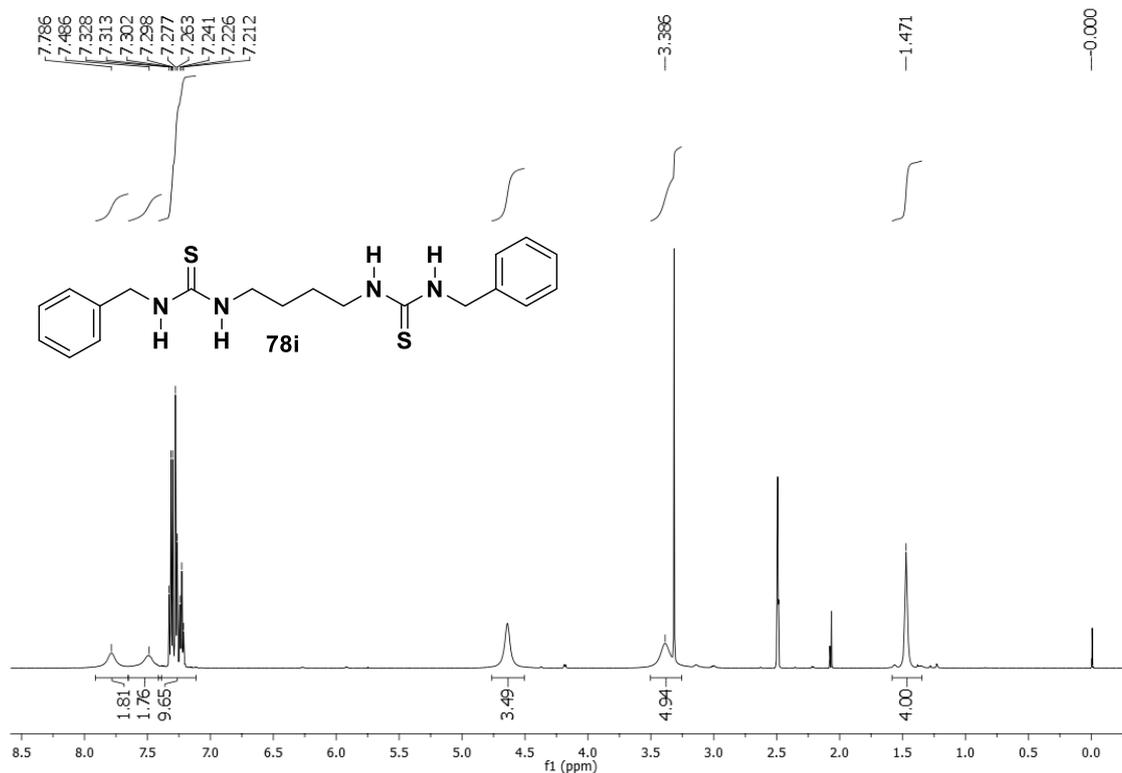
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78g.



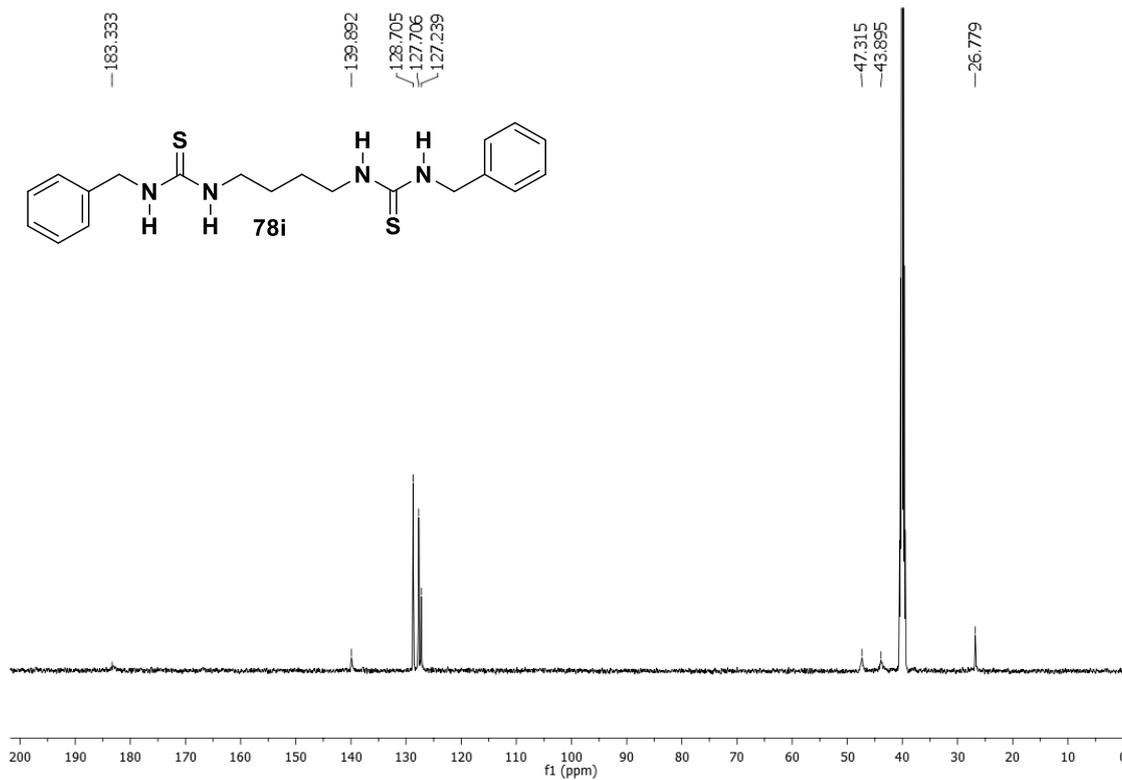
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78h.



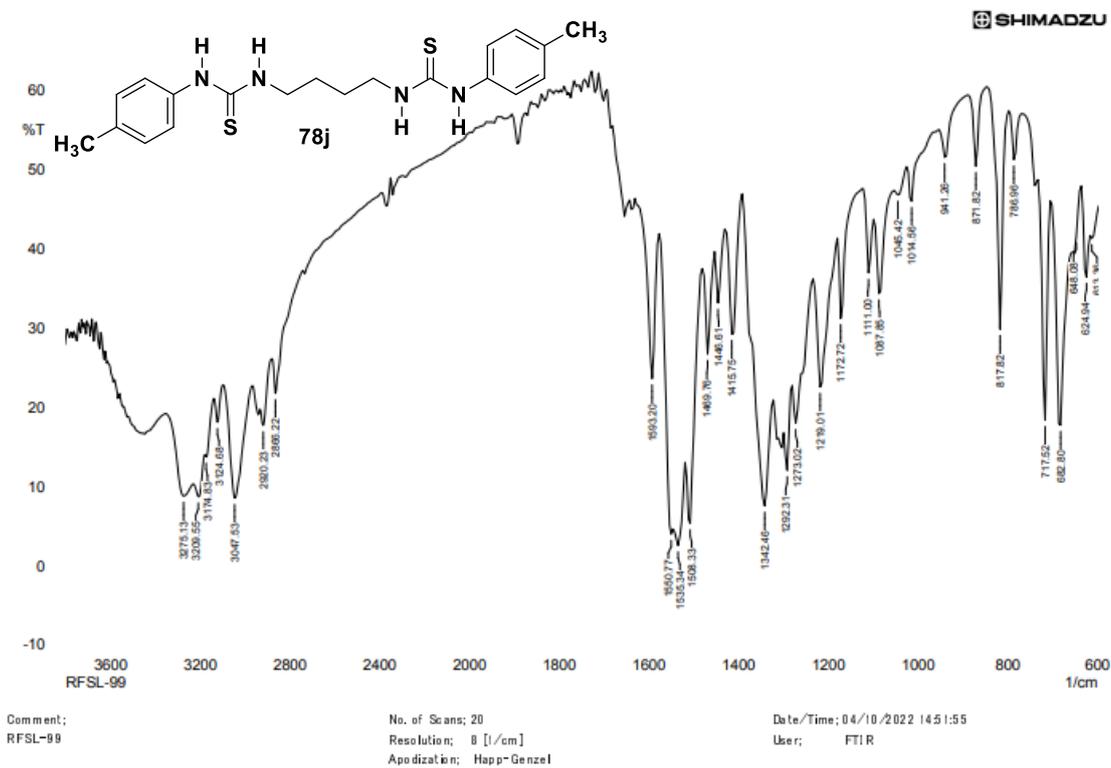
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78i.



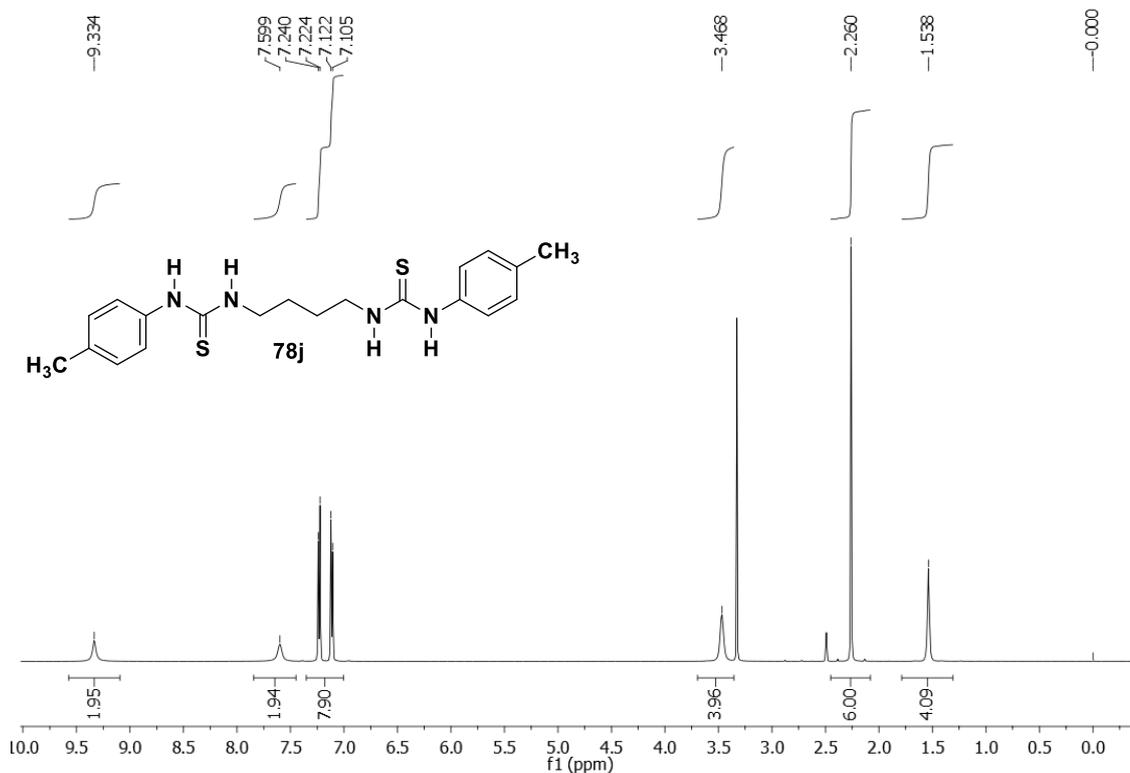
Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 da estrutura 78i.



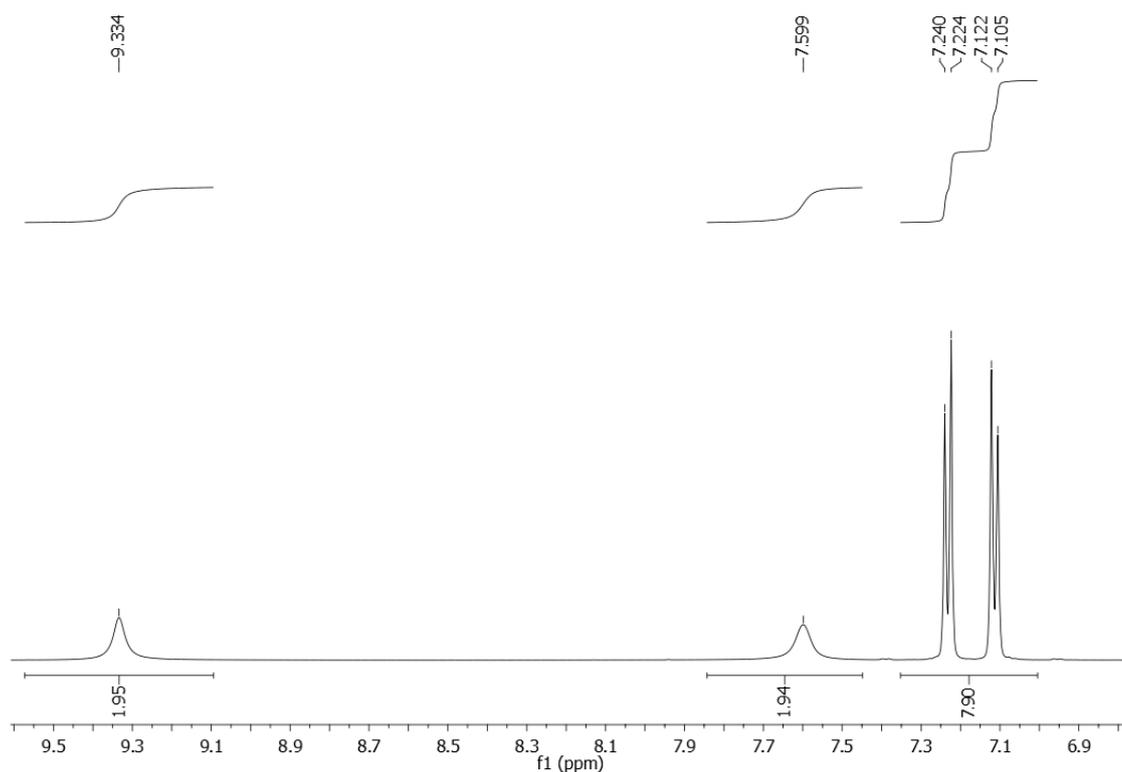
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78i.



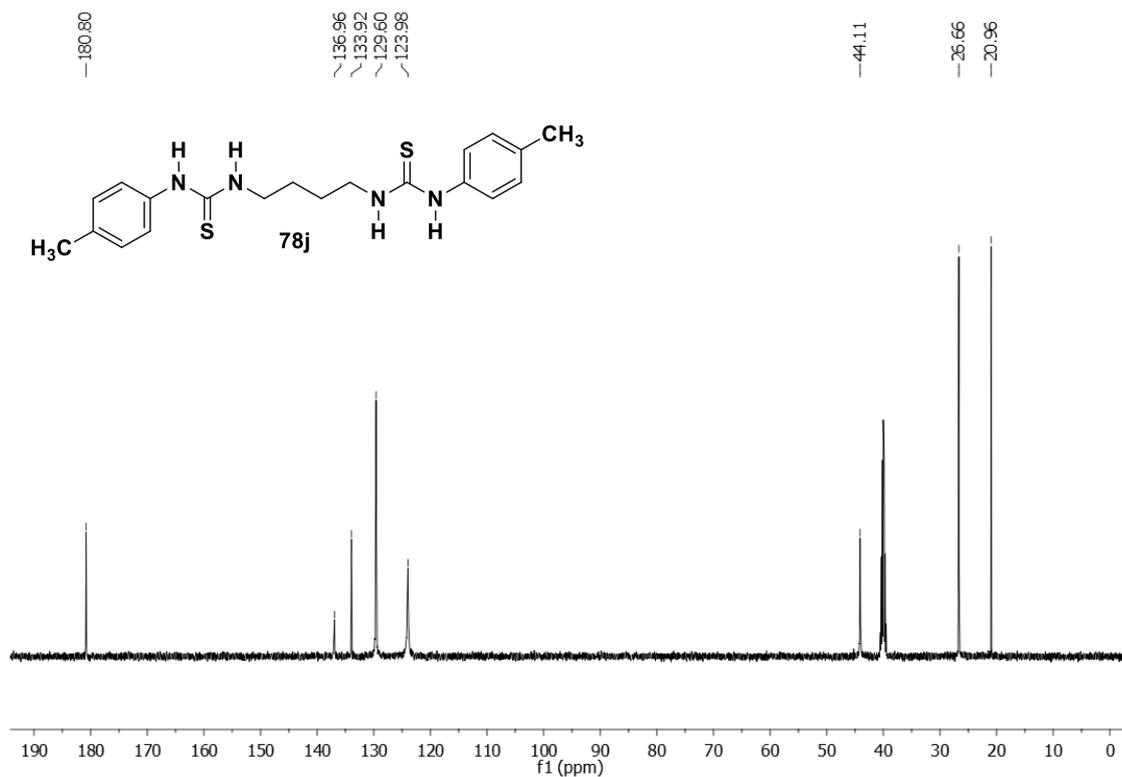
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78j.



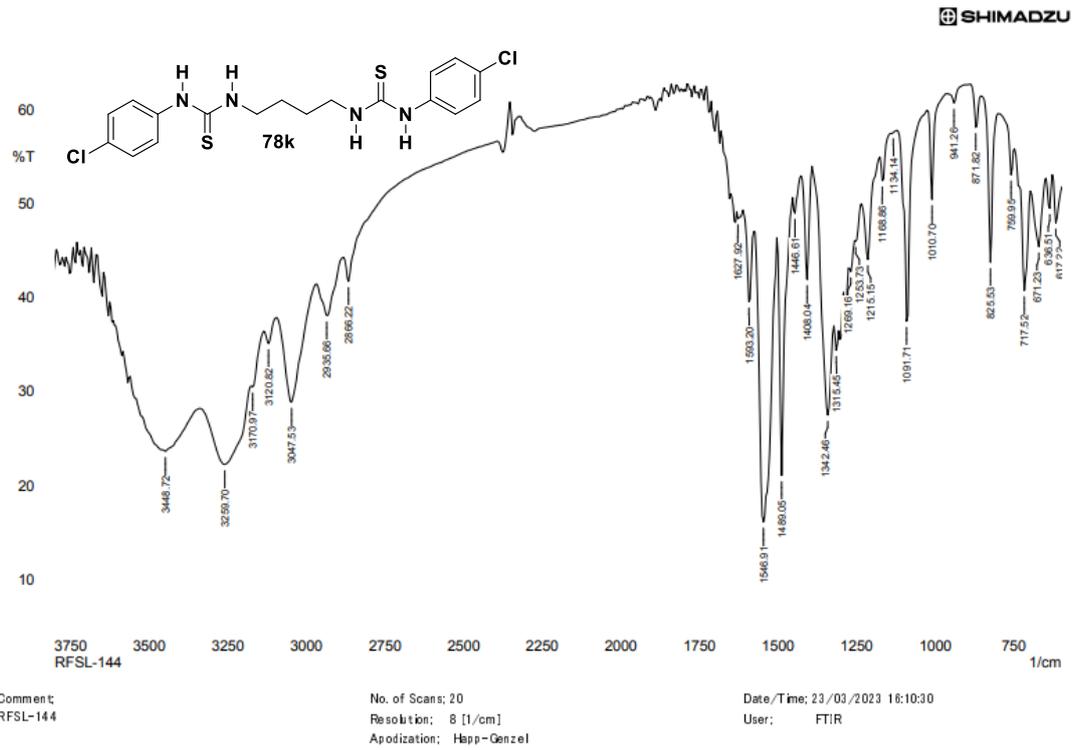
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78j.



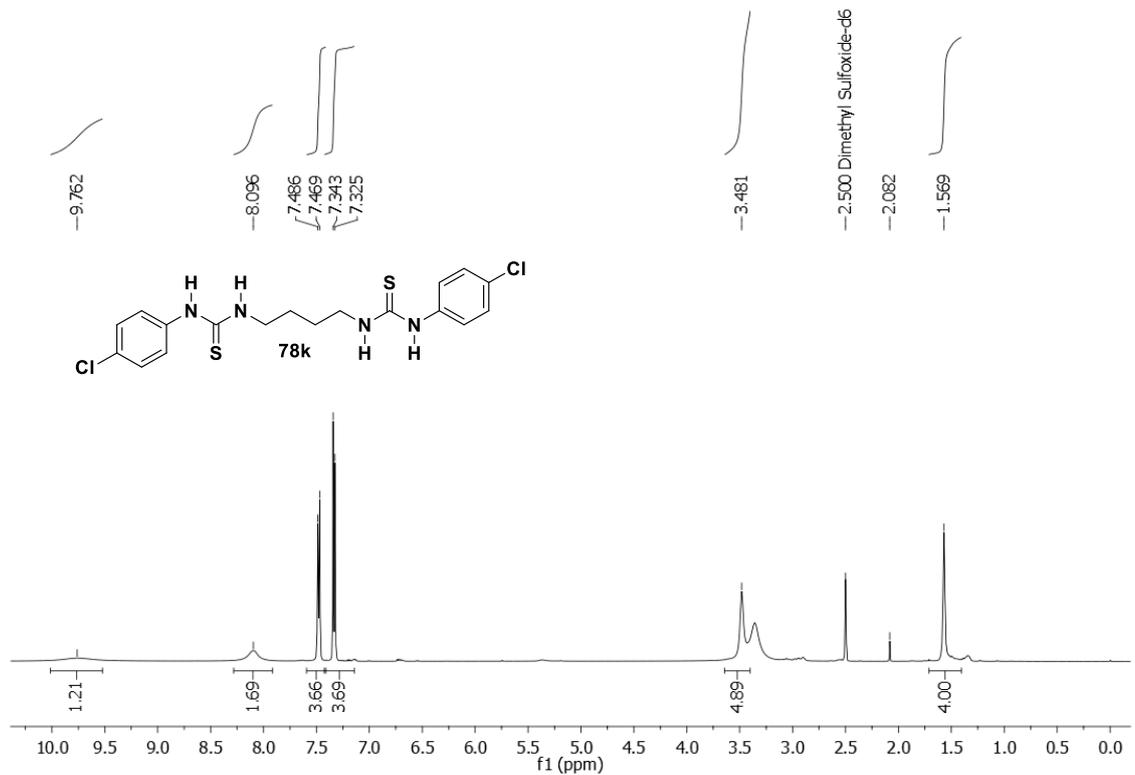
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78j.



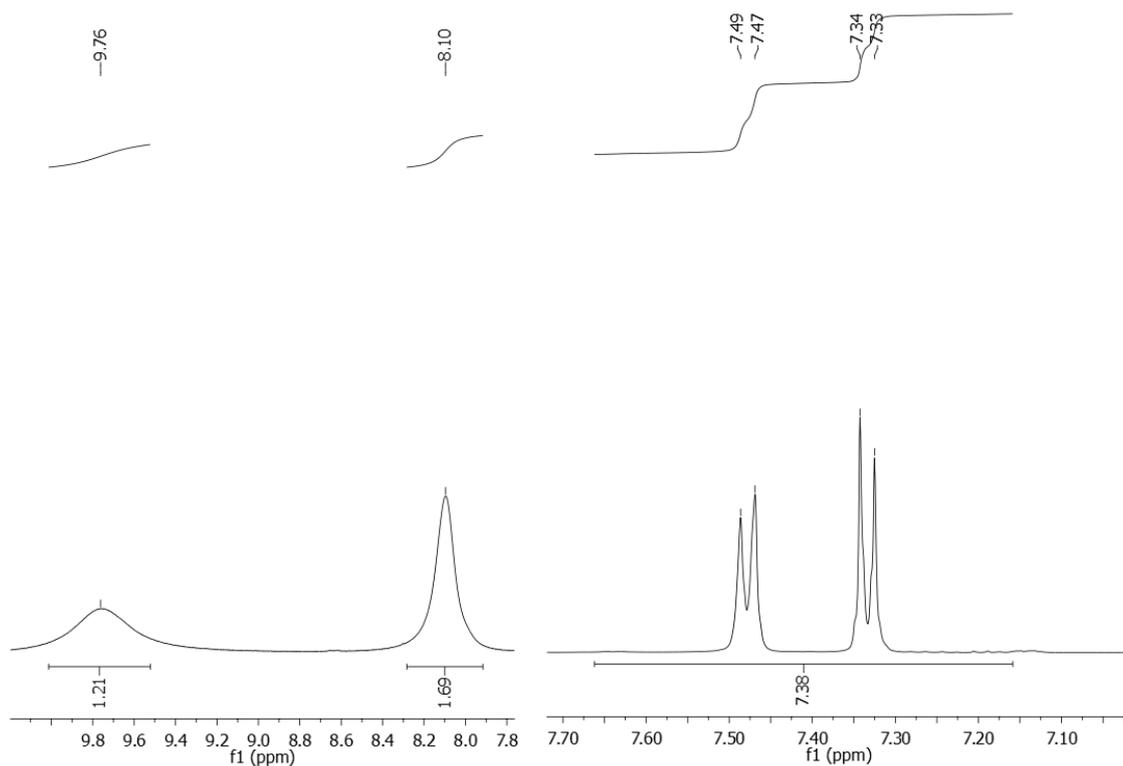
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78j.



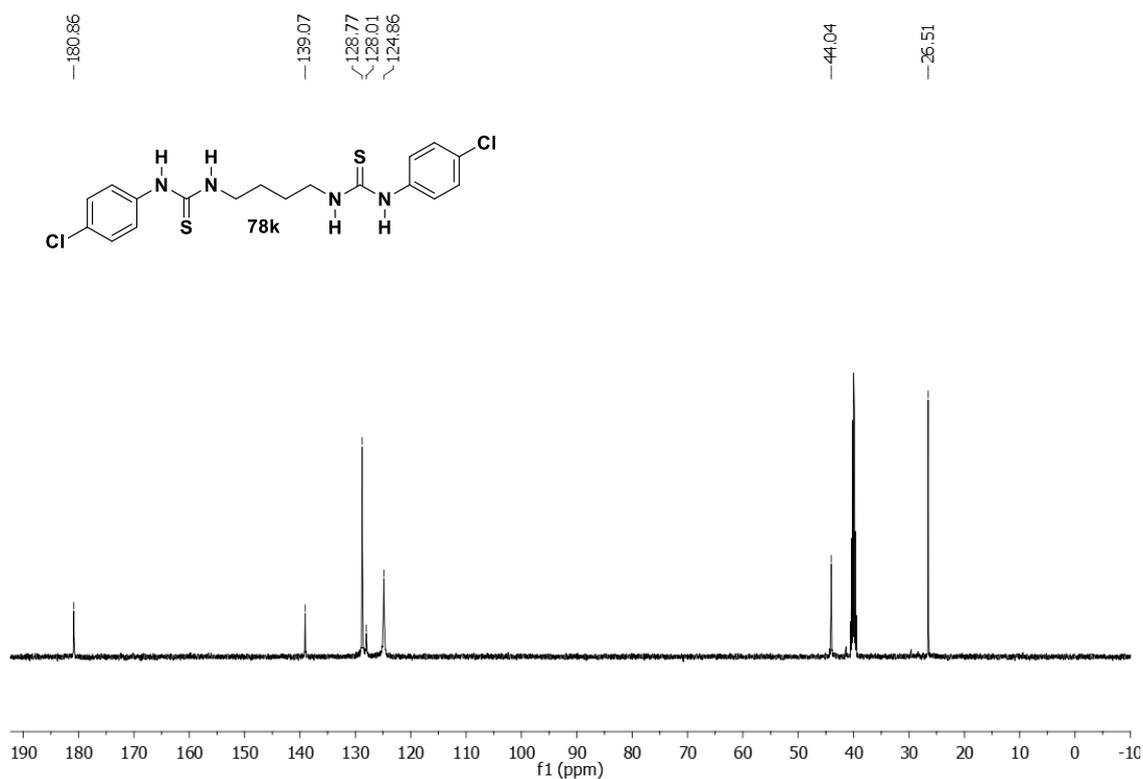
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78k.



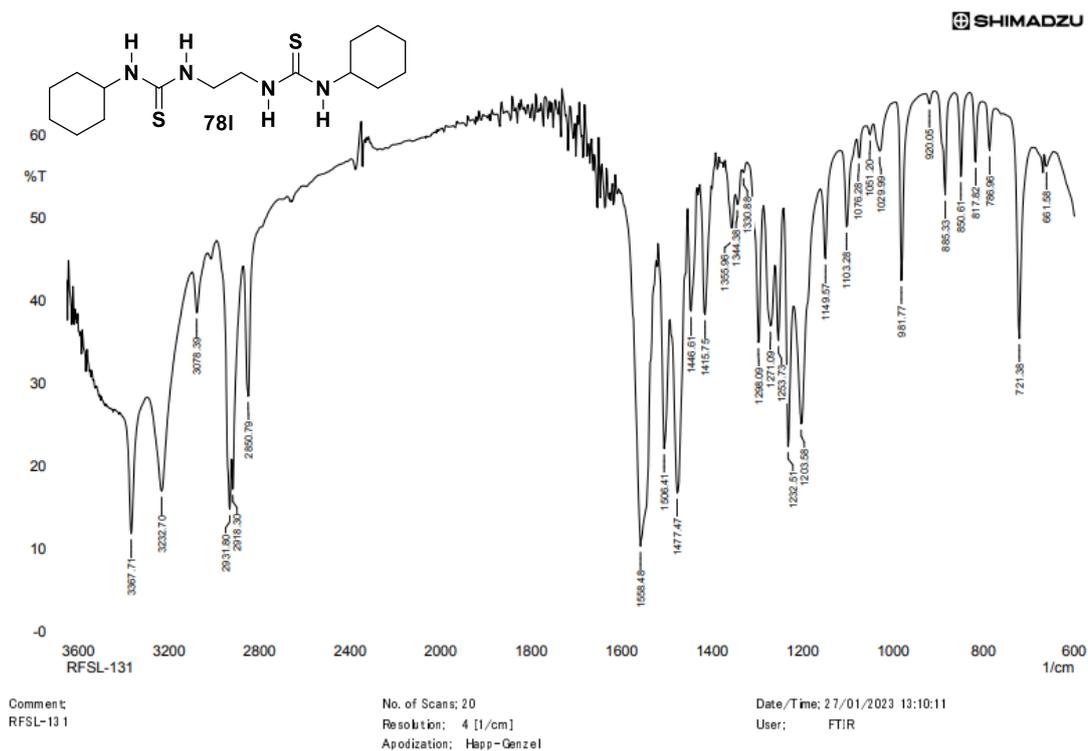
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78k.



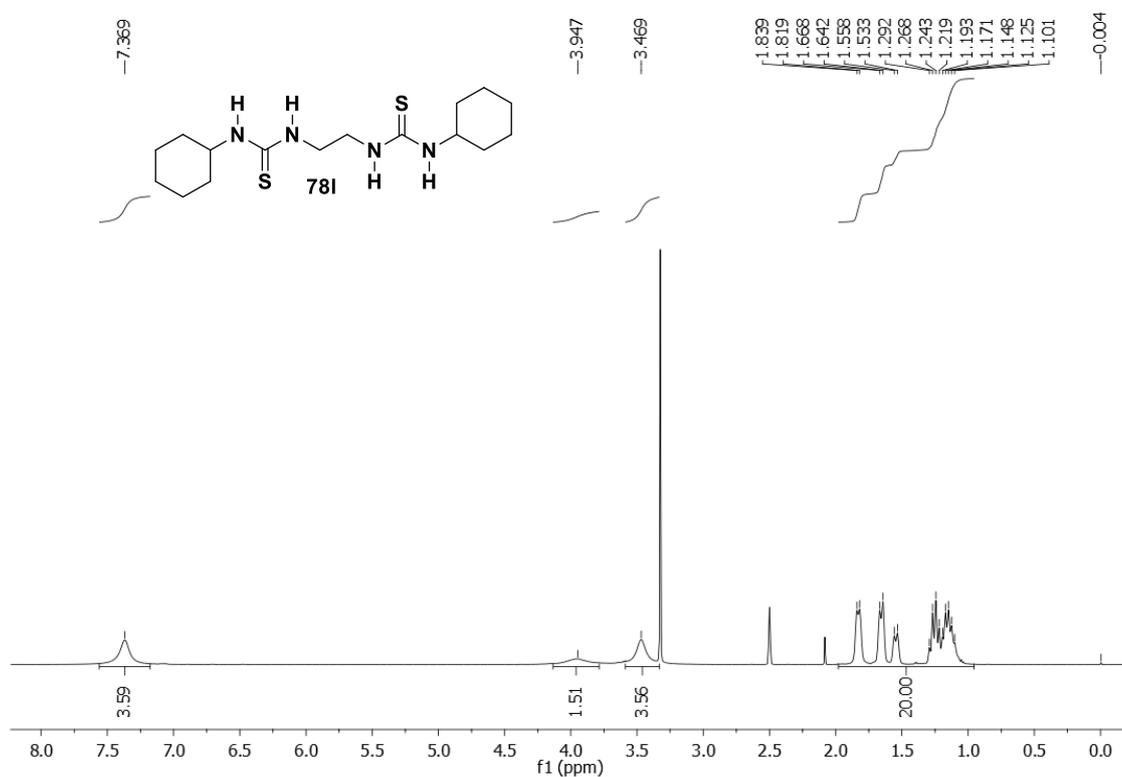
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78k.



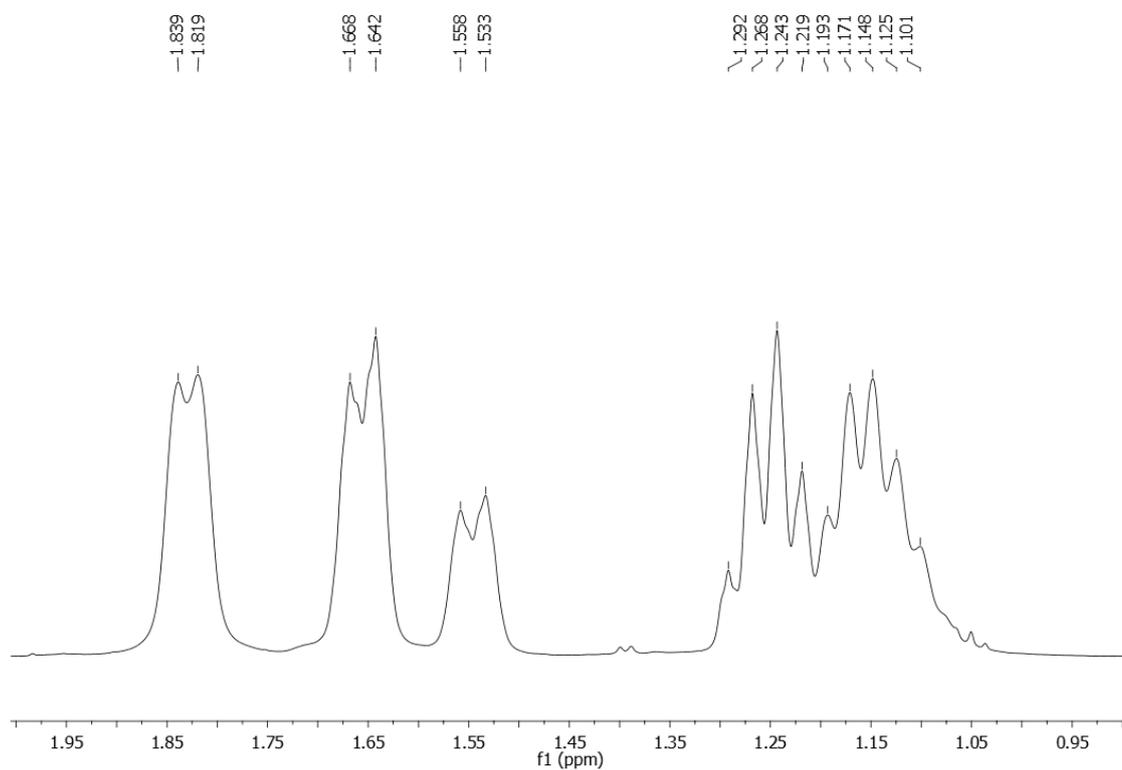
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78k.



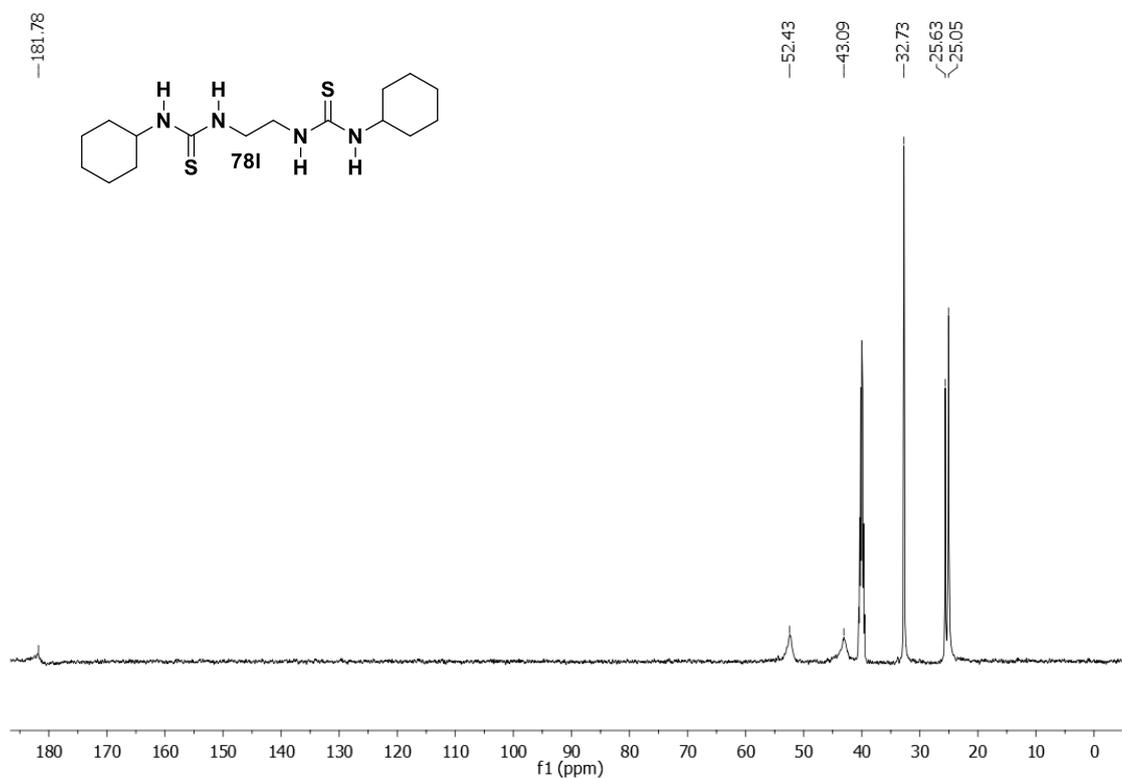
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 781.



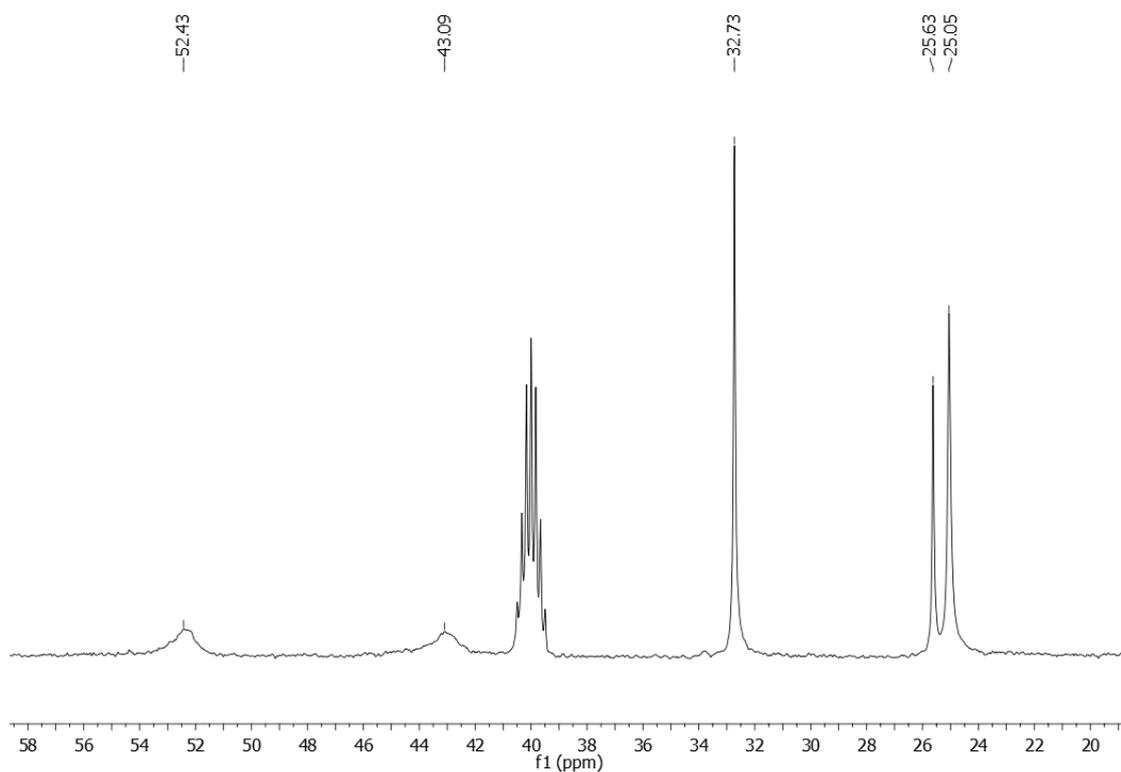
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 781.



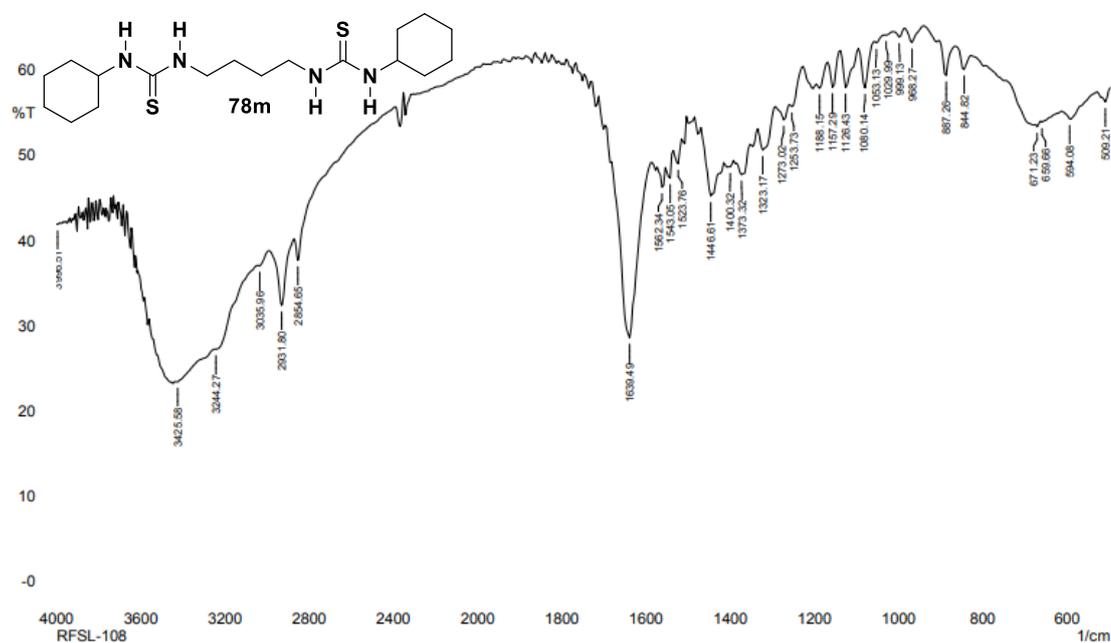
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78I.



Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78I.



Expansão de RMN ^{13}C em DMSO-d_6 da estrutura 78l.

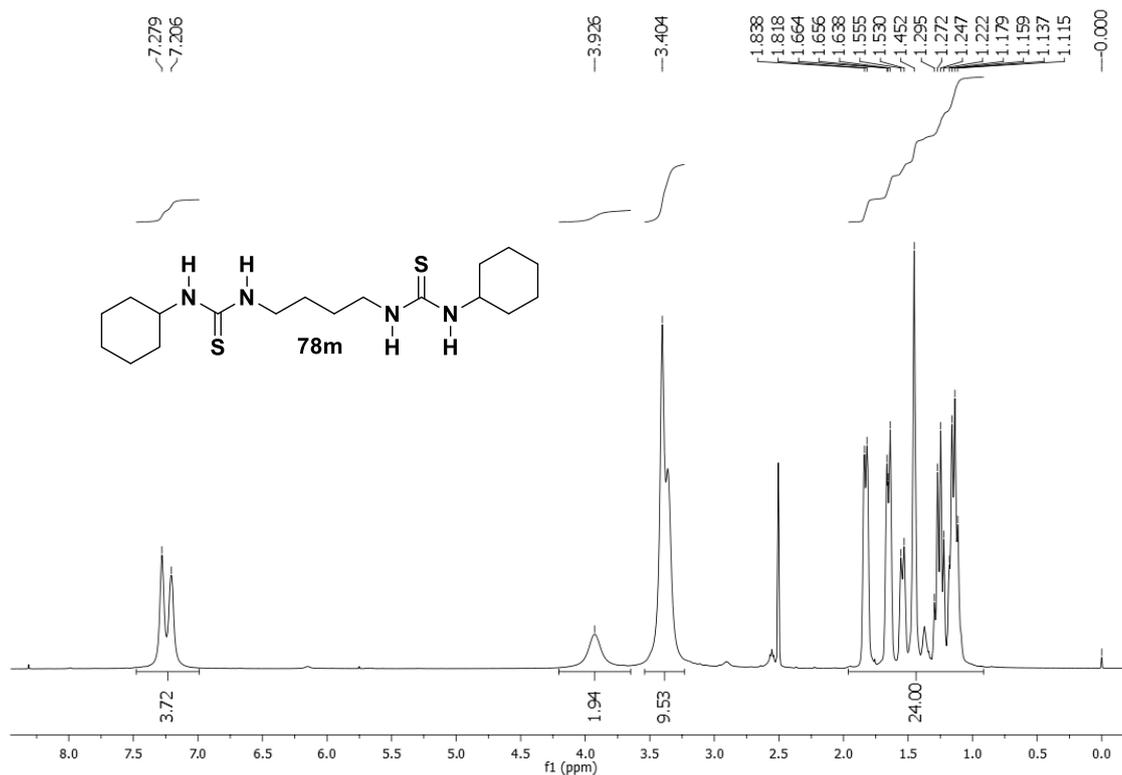


Comment:
RFSL-108

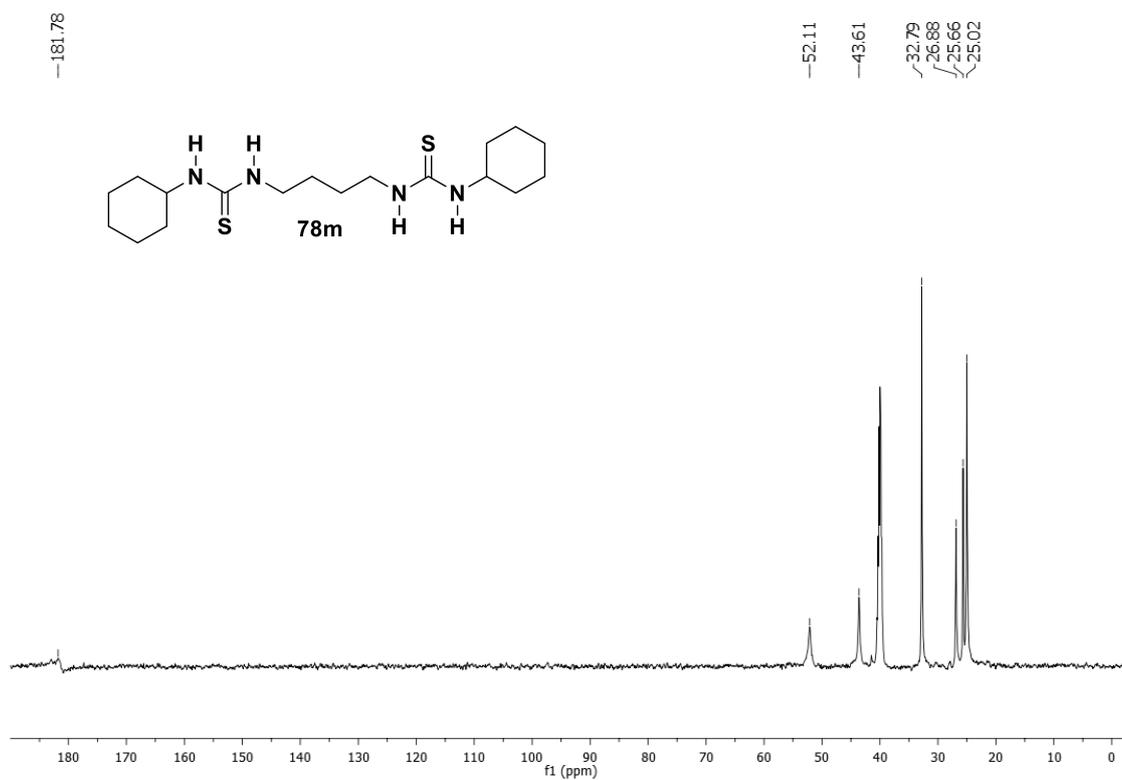
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodiation: Happ-Genzel

Date/Time: 08/11/2022 14:3 6:32
User: FTIR

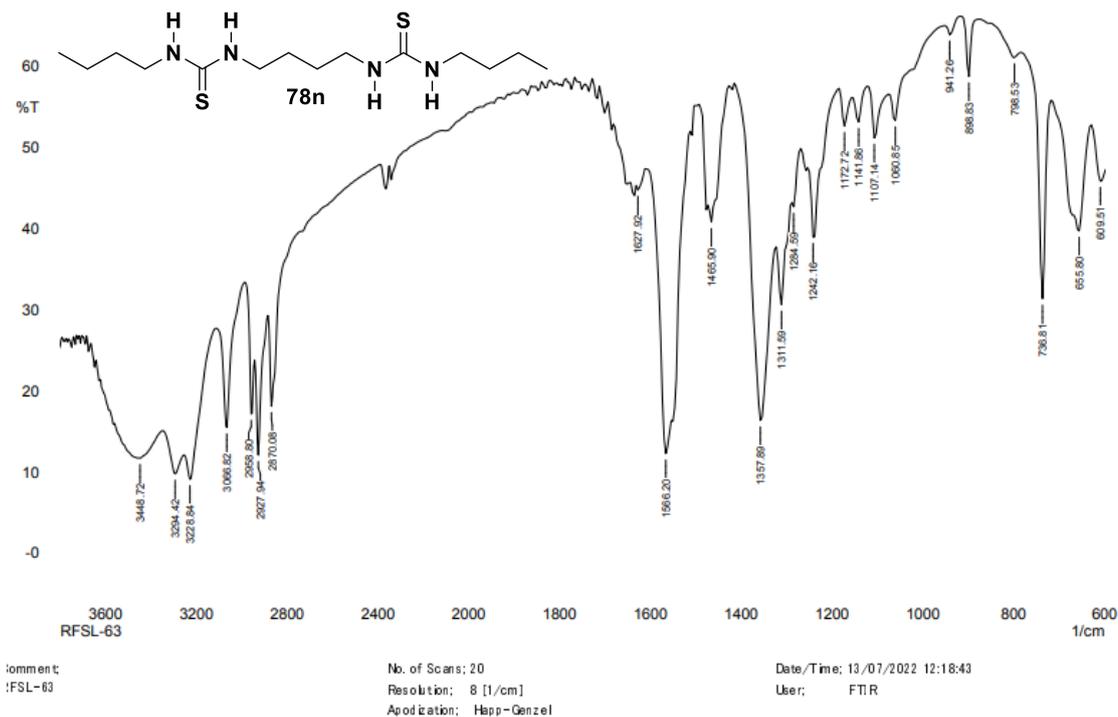
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78m.



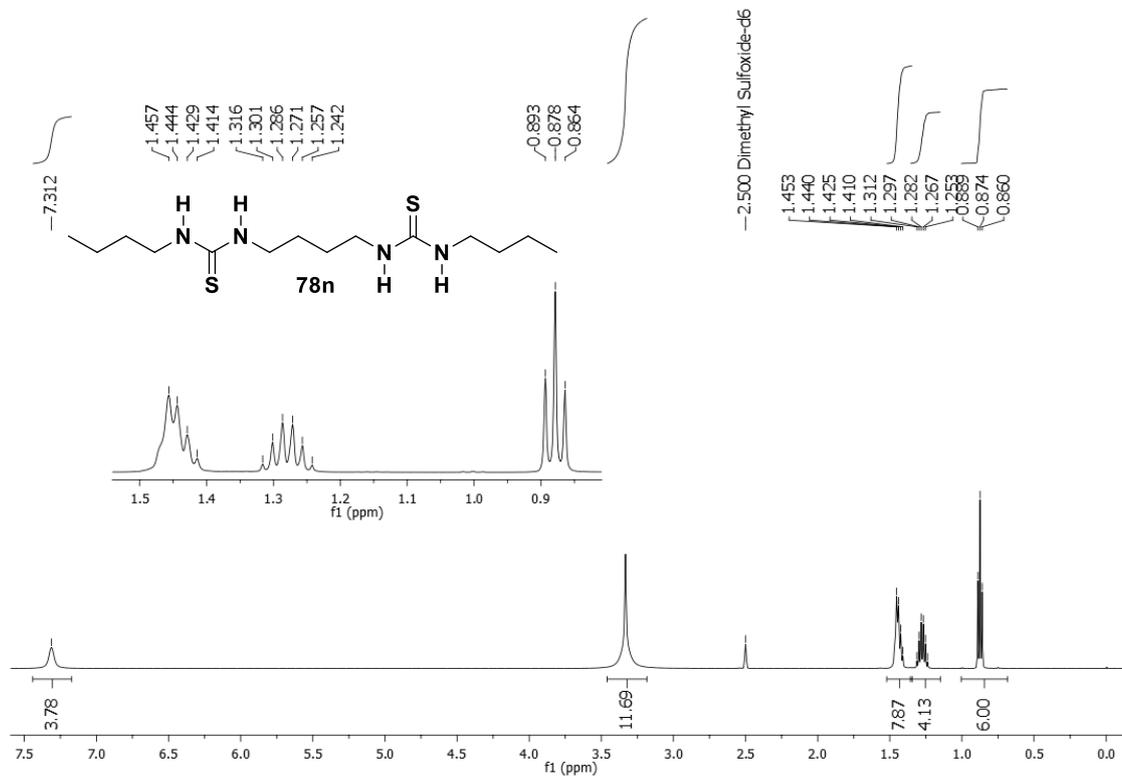
Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 da estrutura 78m.



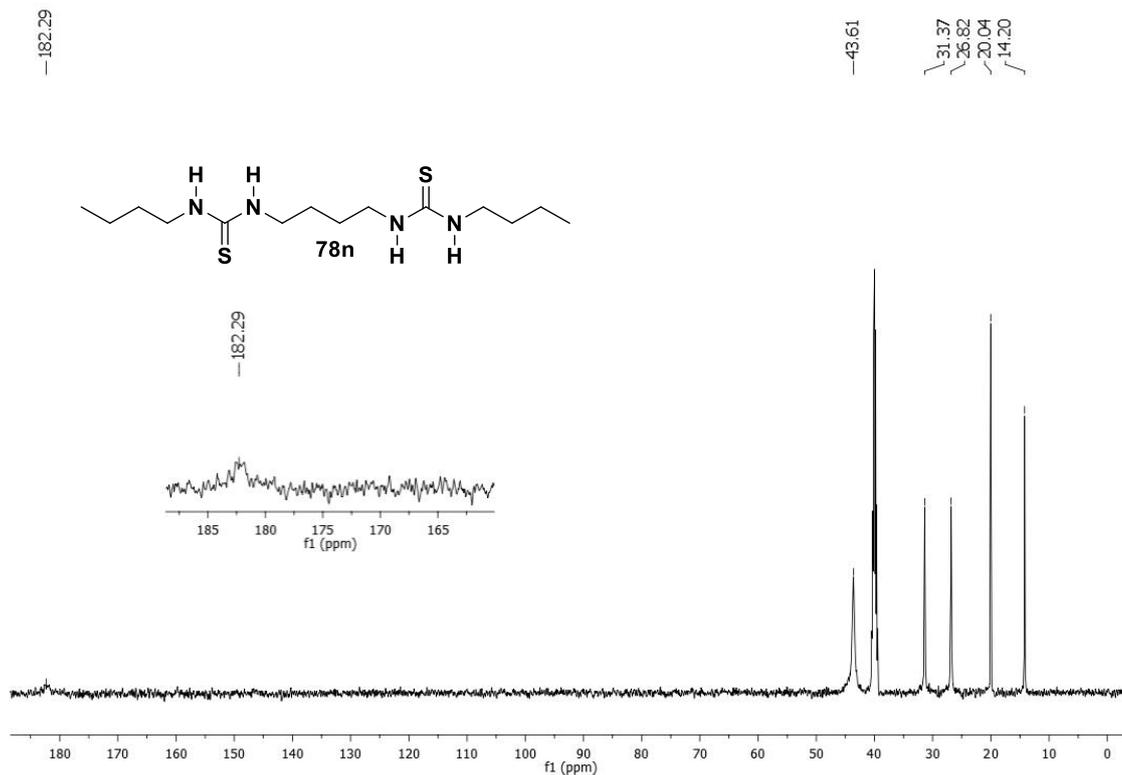
Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 da estrutura 78m.



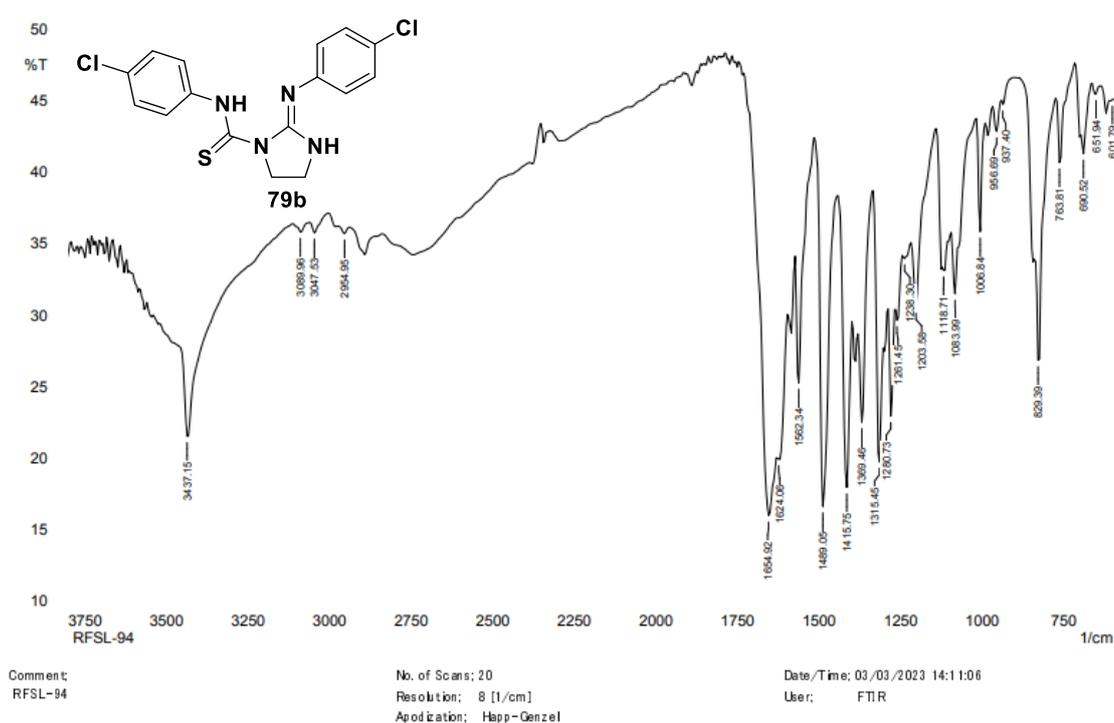
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 78n.



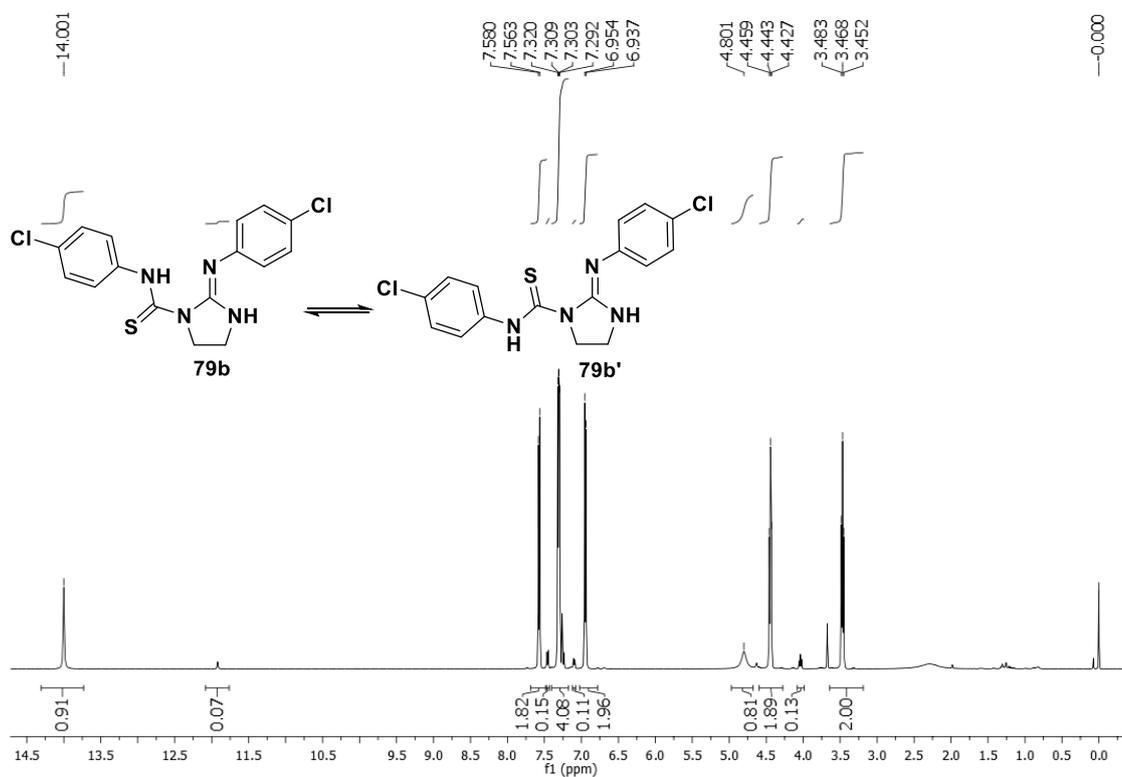
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 78n.



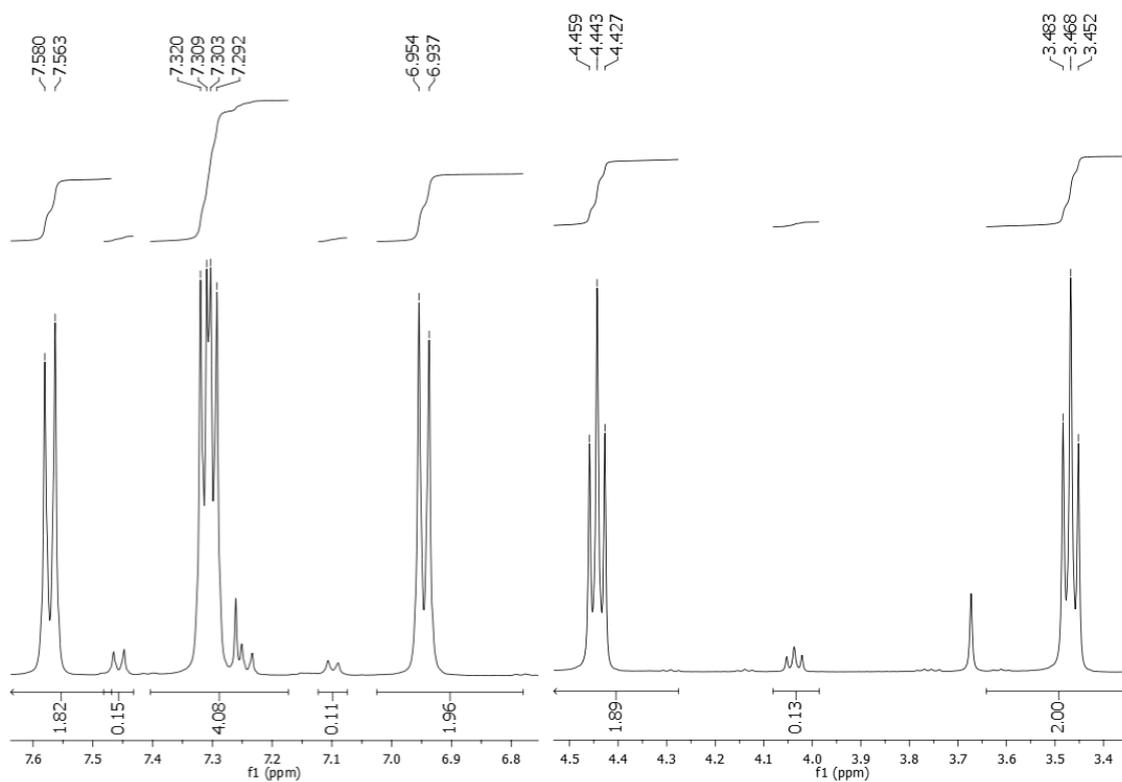
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 78n.



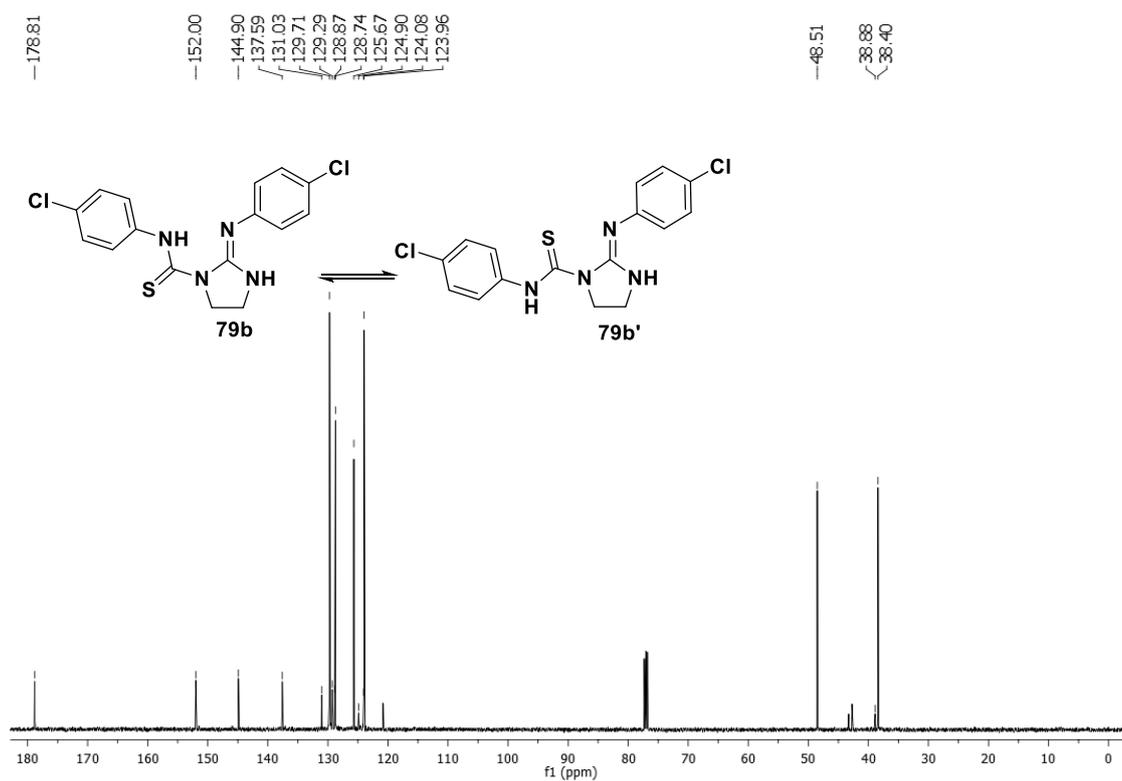
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 79b.



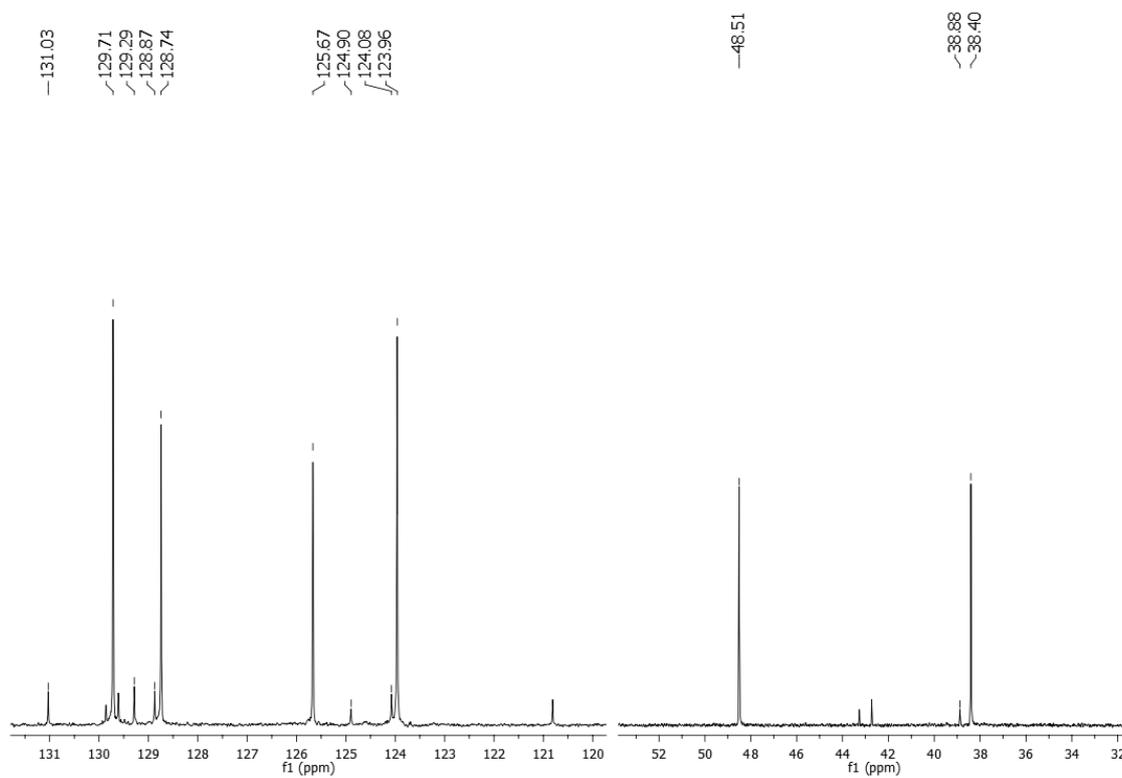
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da estrutura 79b.



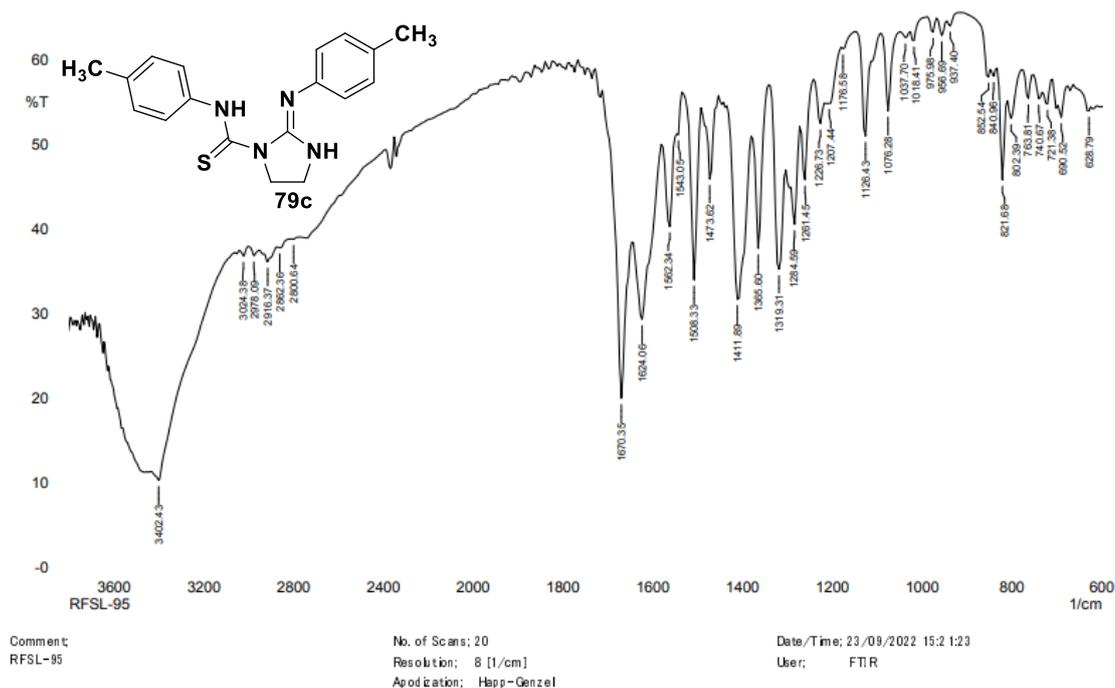
Expansão de RMN ^1H em CDCl_3 da estrutura 79b.



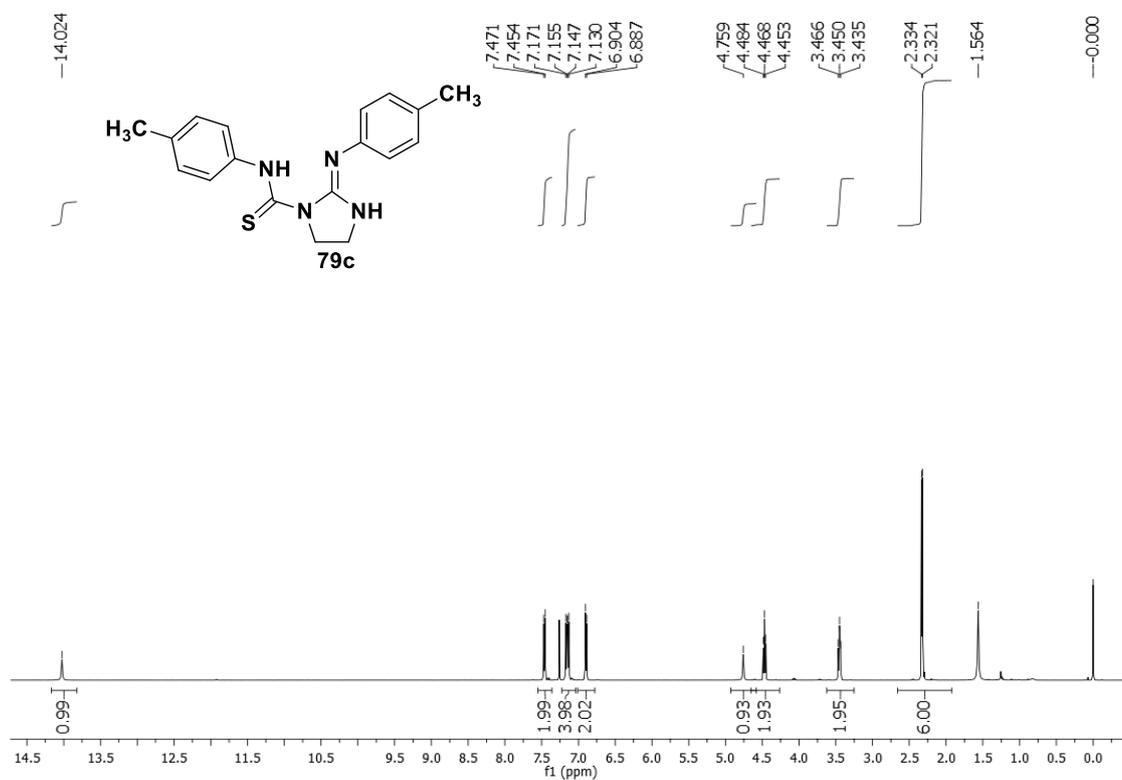
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 da estrutura 79b.

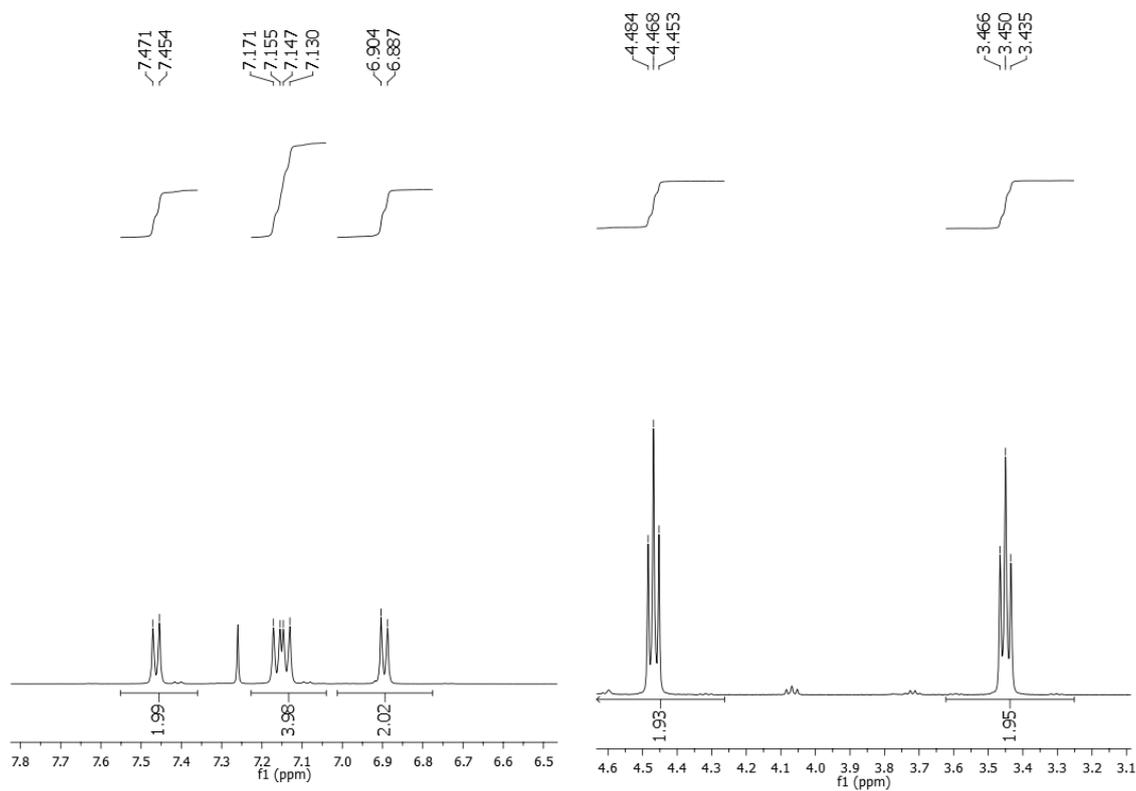


Expansão de RMN ^{13}C em CDCl_3 da estrutura 79b.

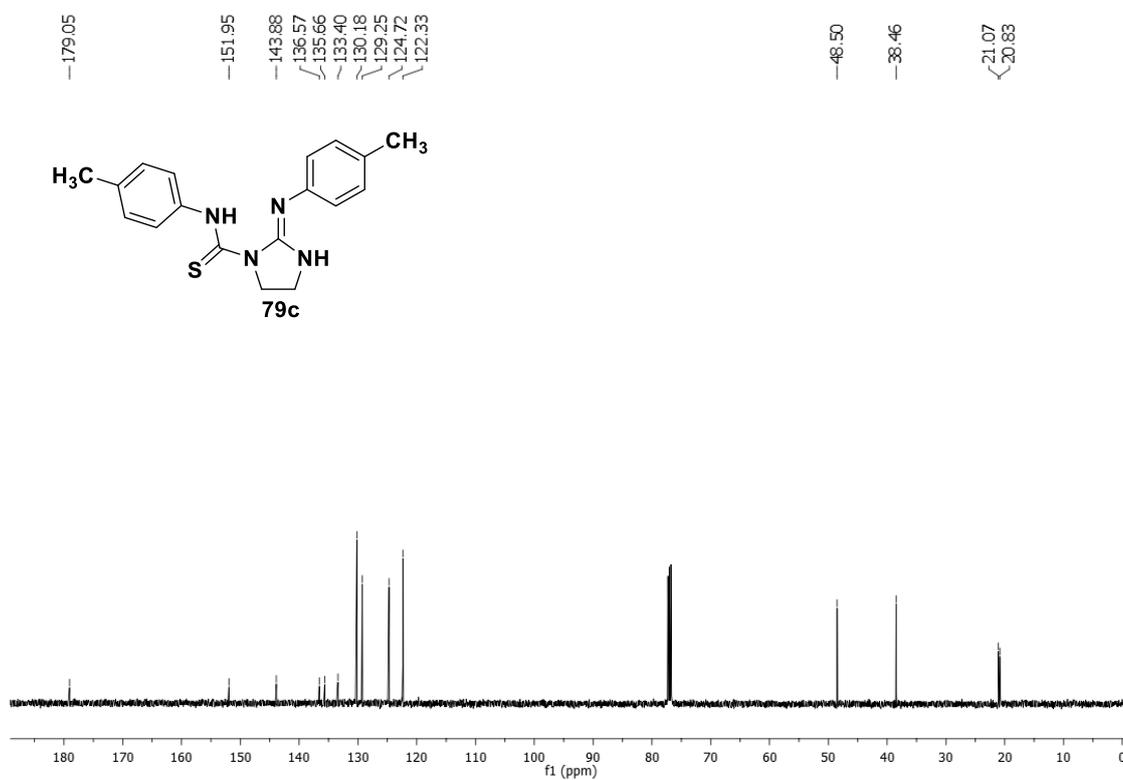


Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 79c.

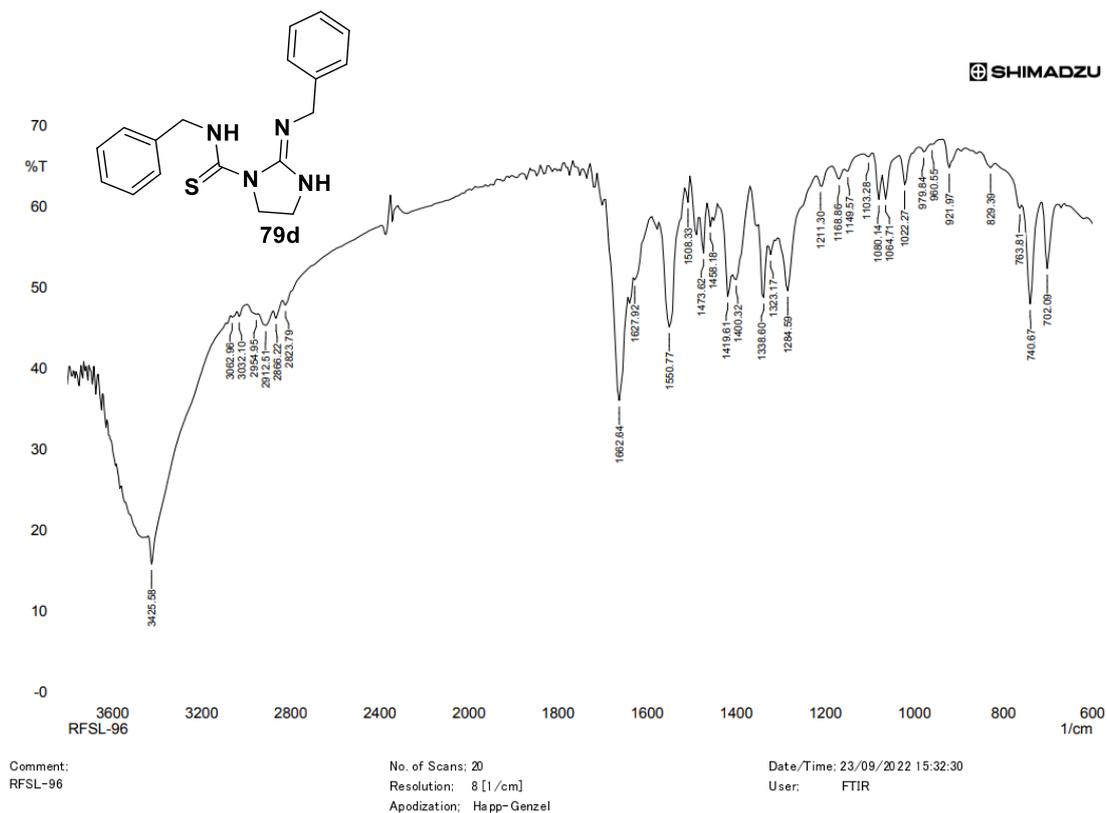




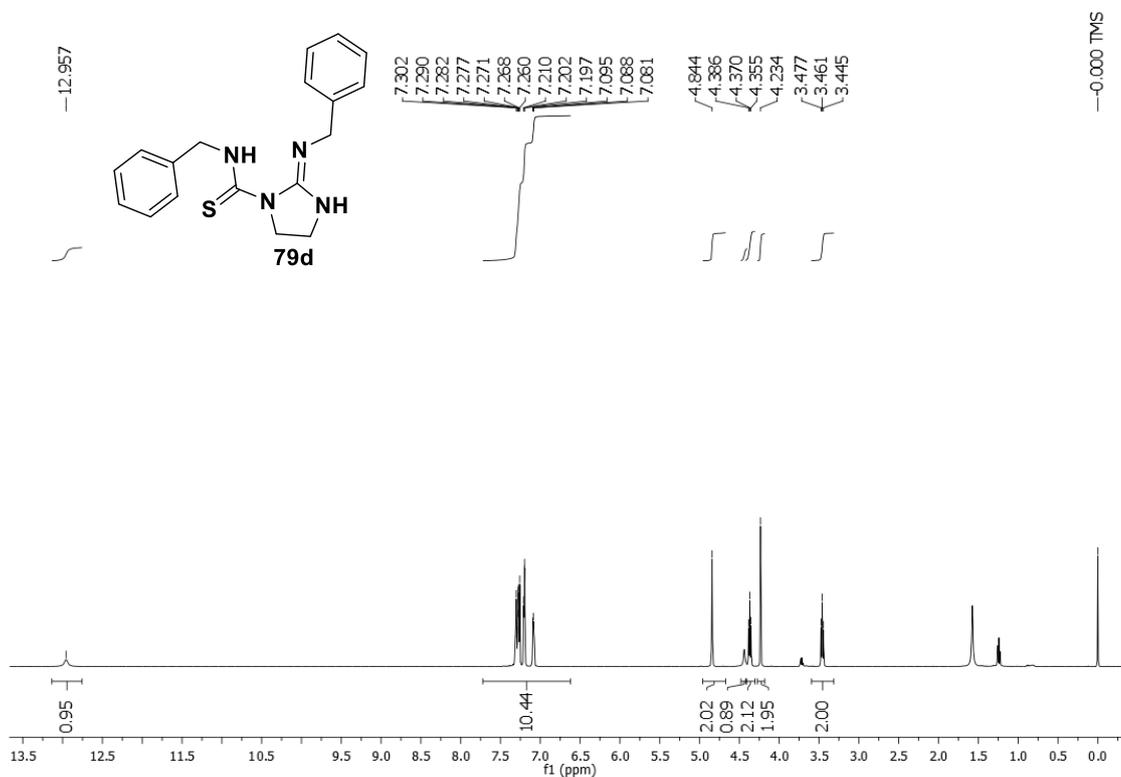
Expansão de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 79c.



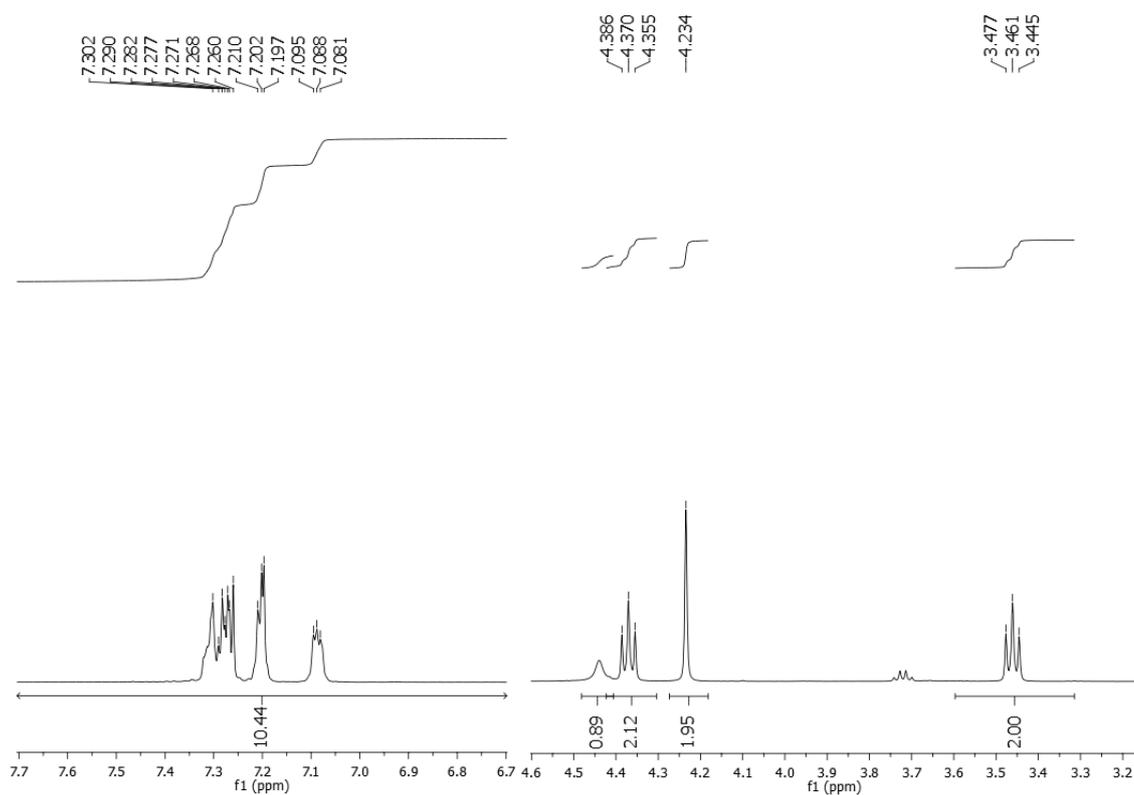
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da estrutura 79c.



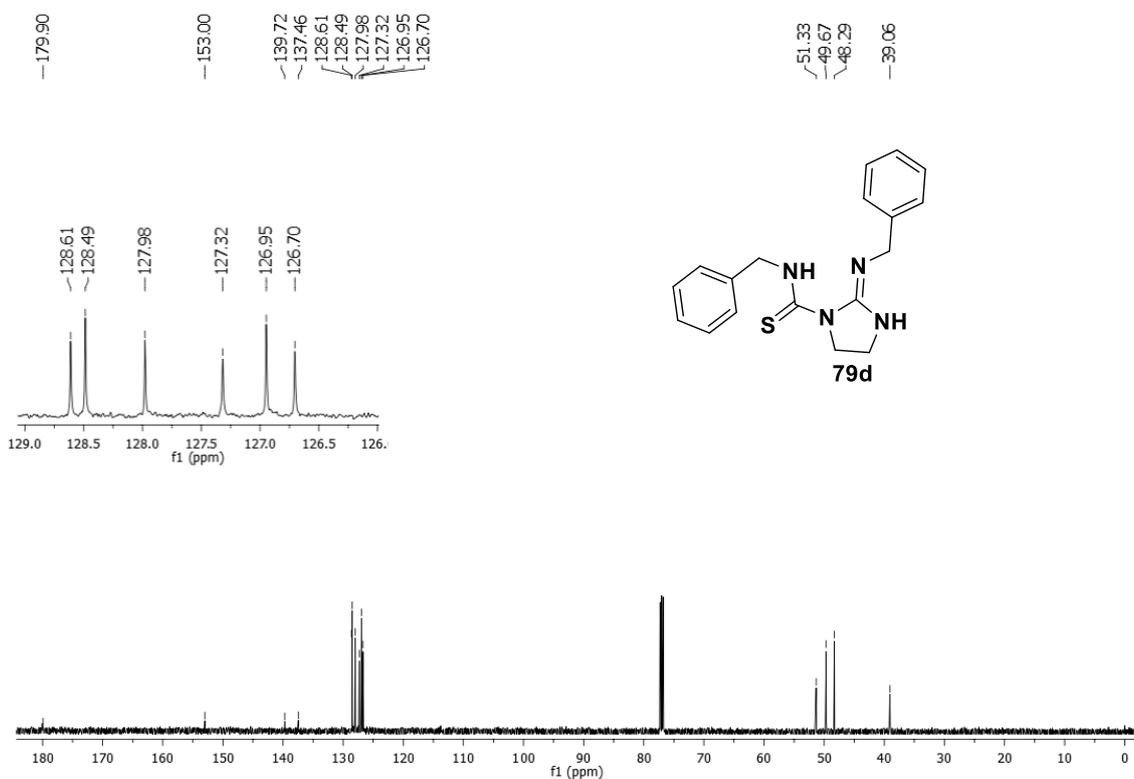
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 79d.



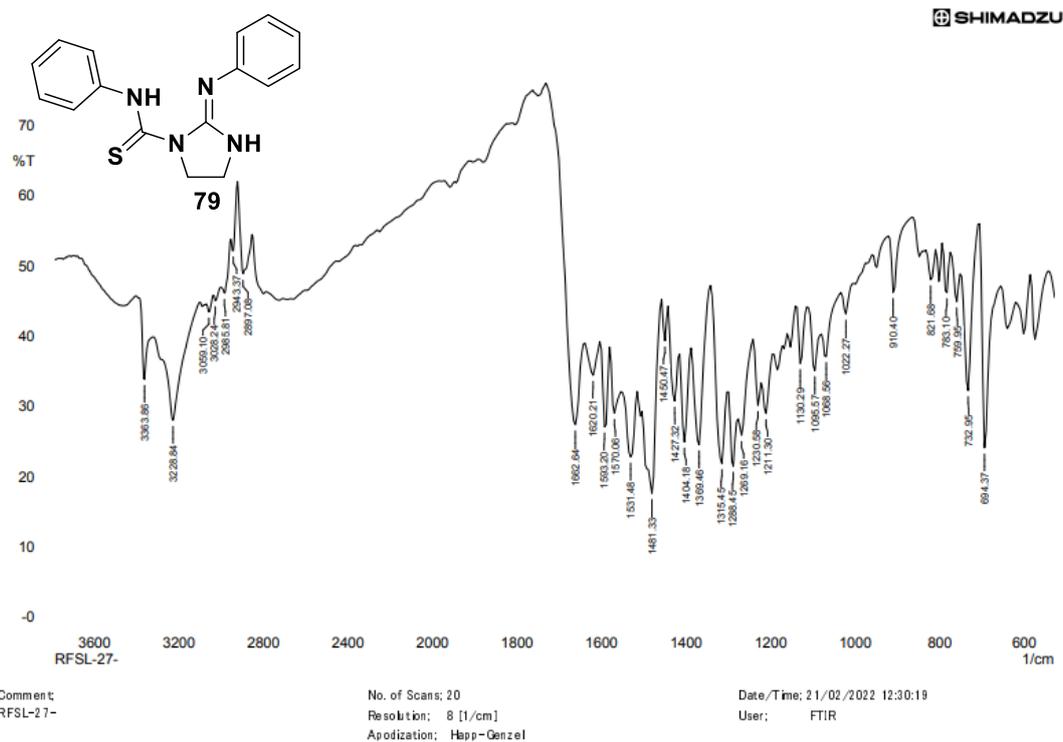
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 79d.



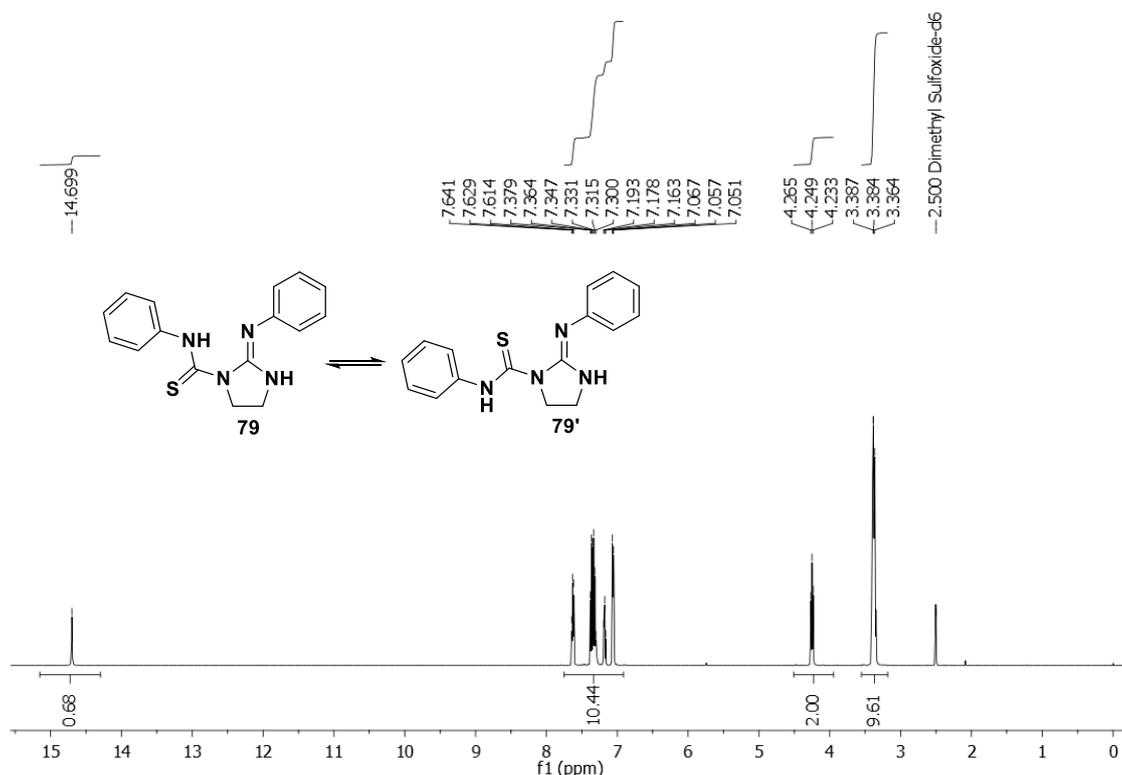
Expansão de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 79d.



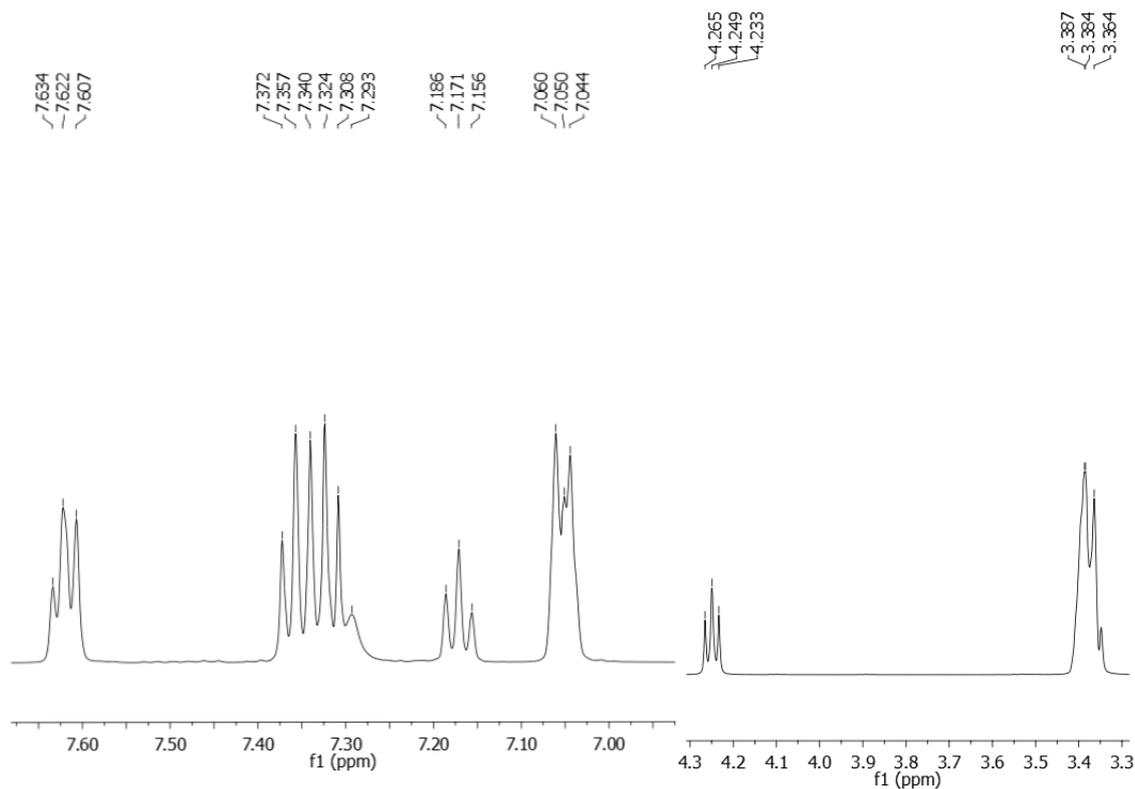
Spectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da estrutura 79d.



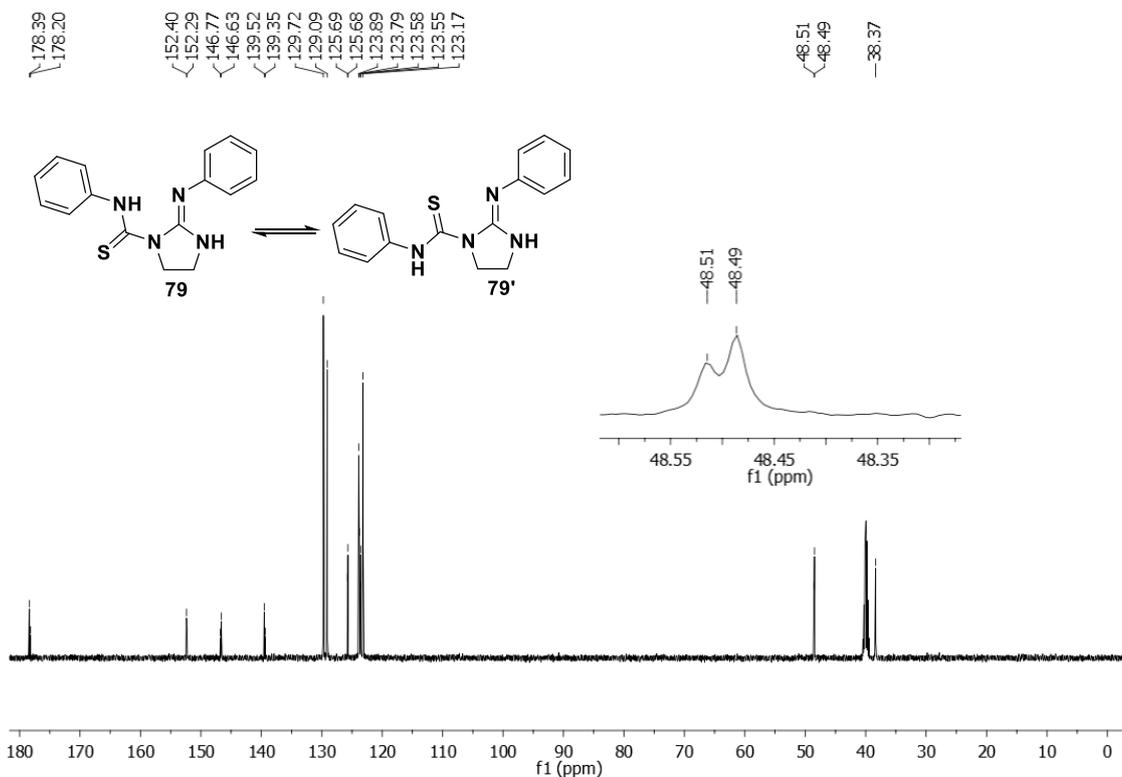
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 79.



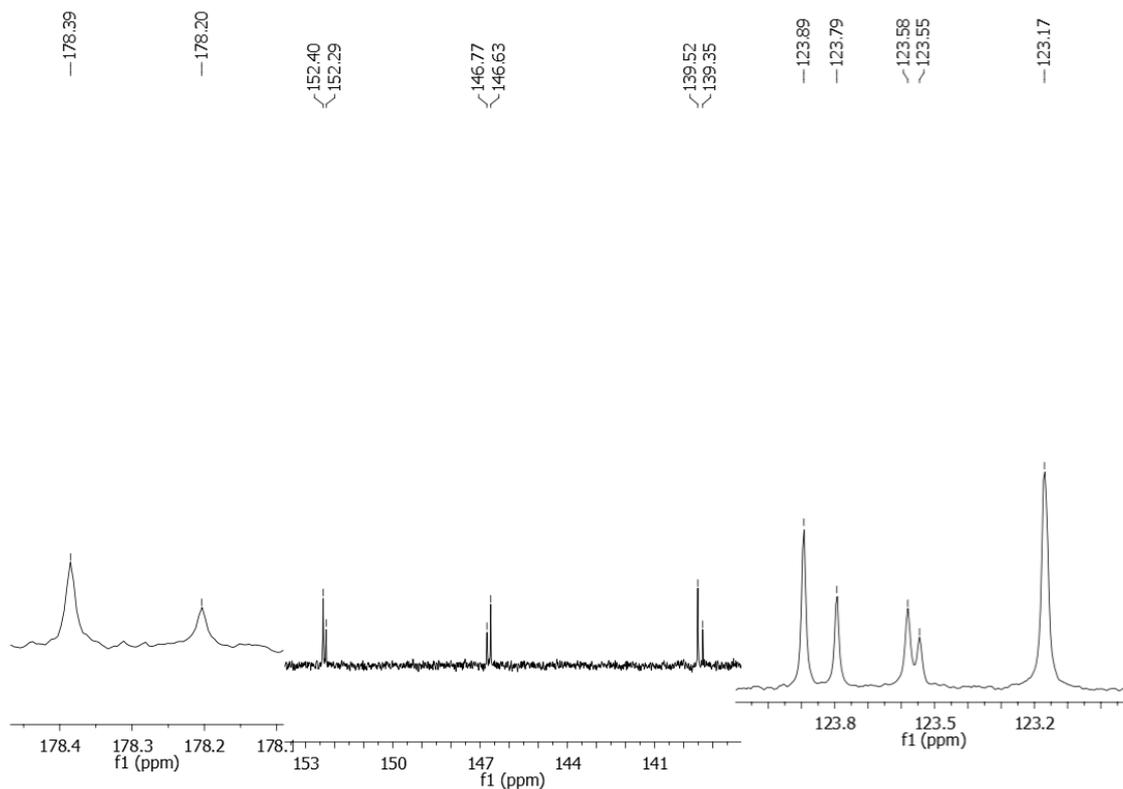
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 79.



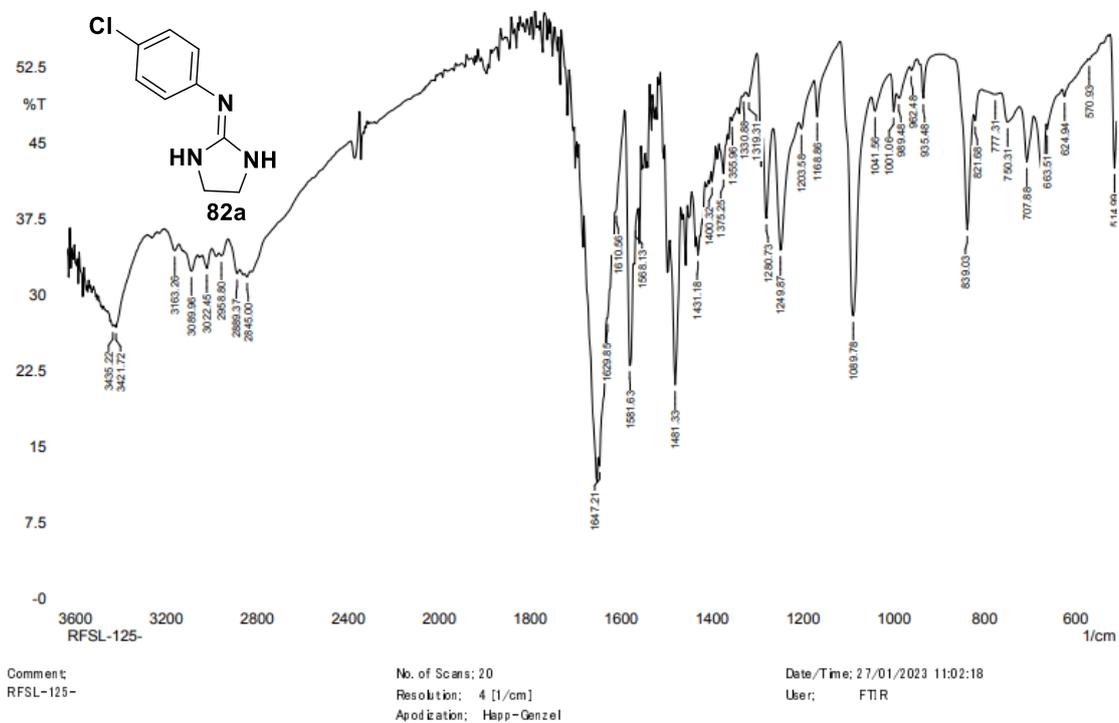
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 79.



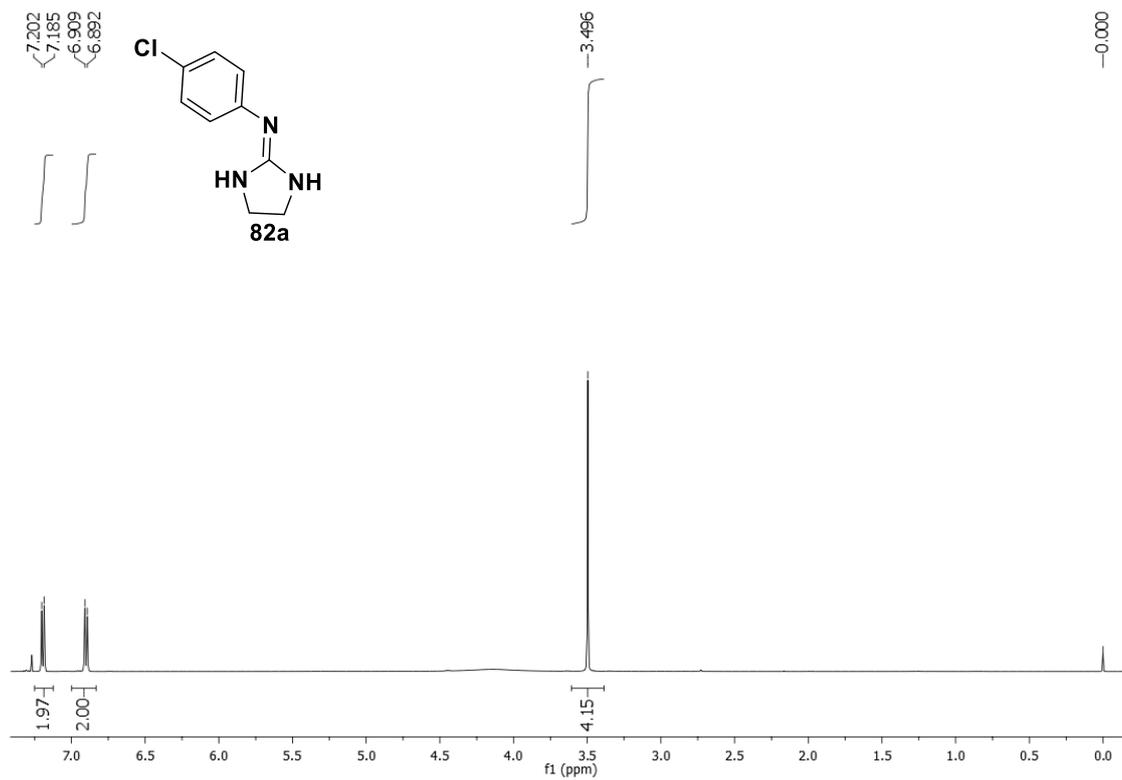
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 79.



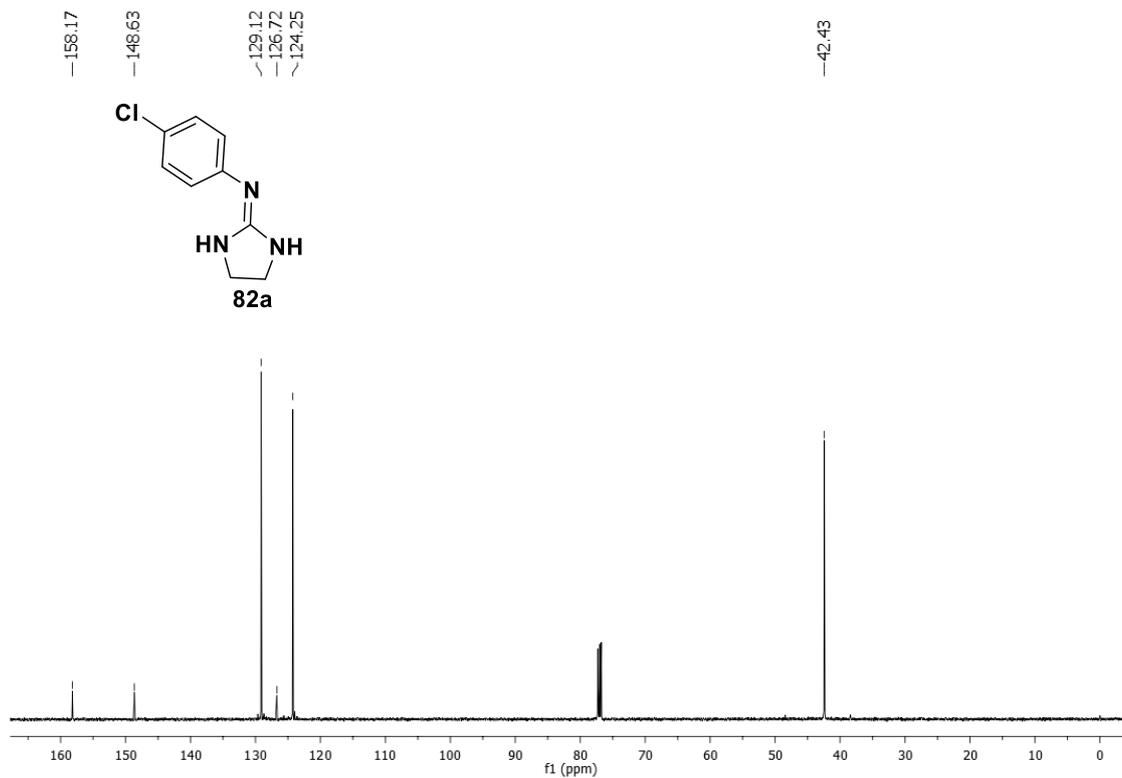
Expansão de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 79.



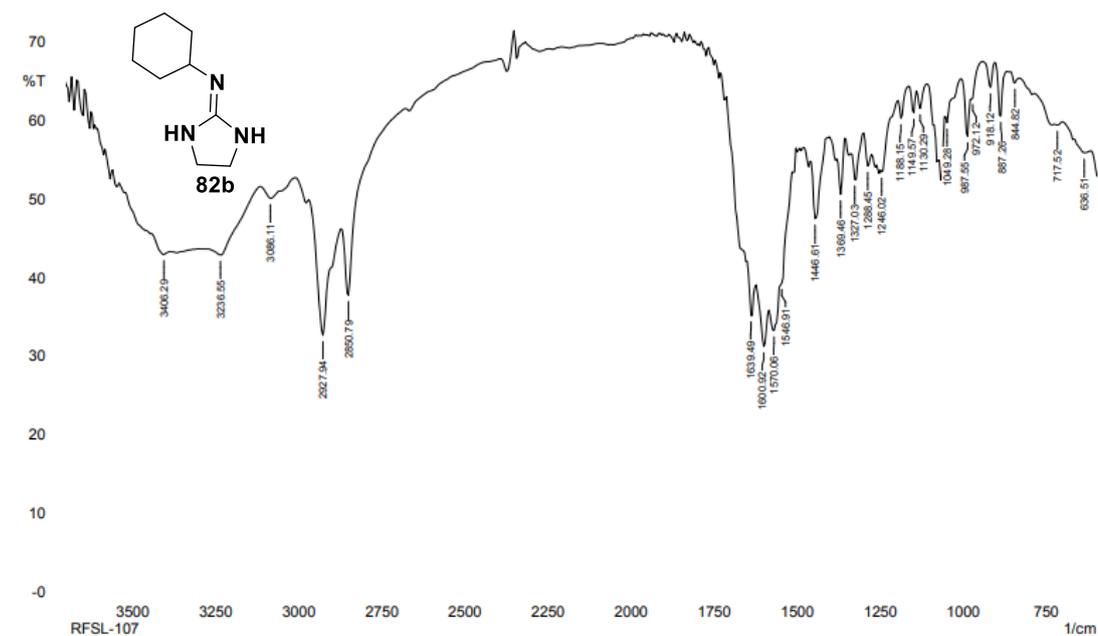
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 82a.



Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 82a.



Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da estrutura 82a.

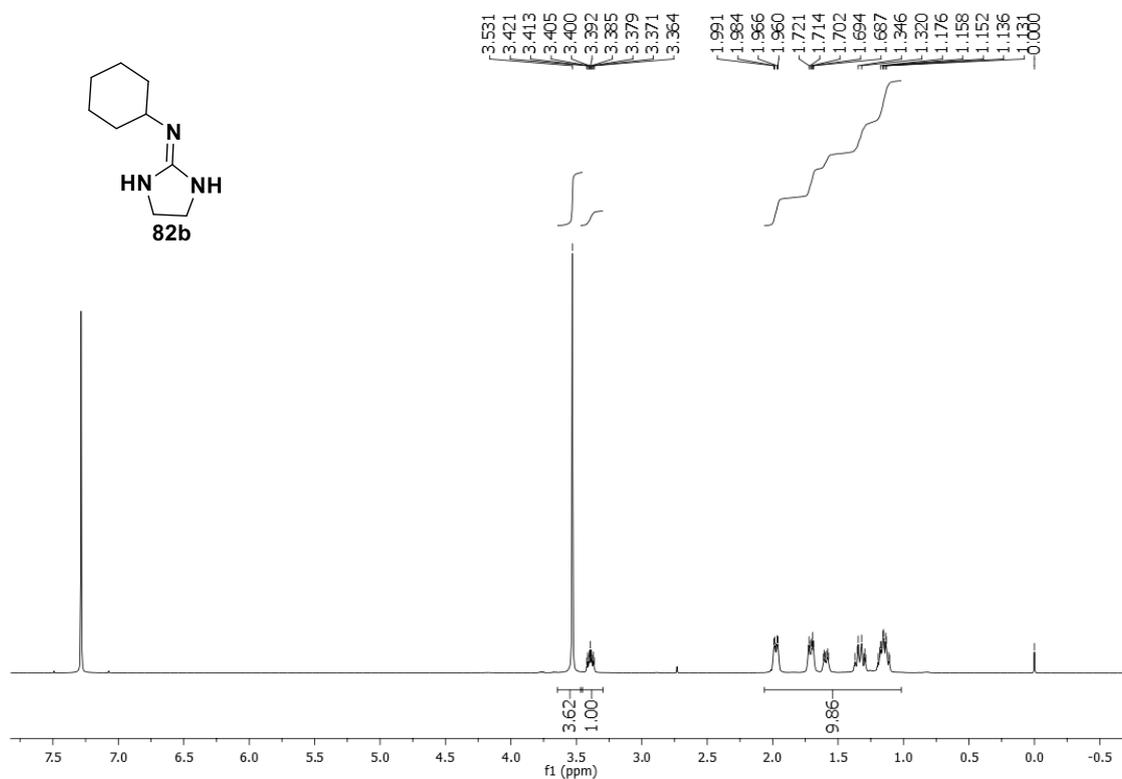


Comment:
RFSL-107

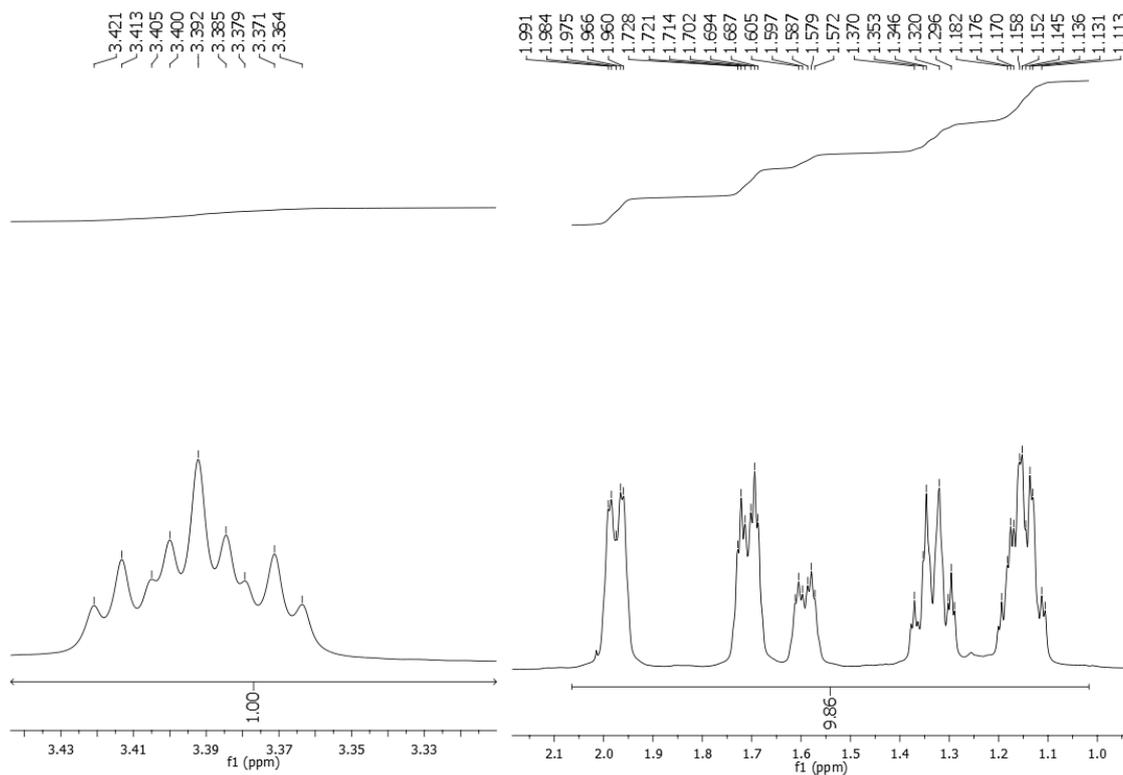
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 03/03/2023 11:00:25
User: FTIR

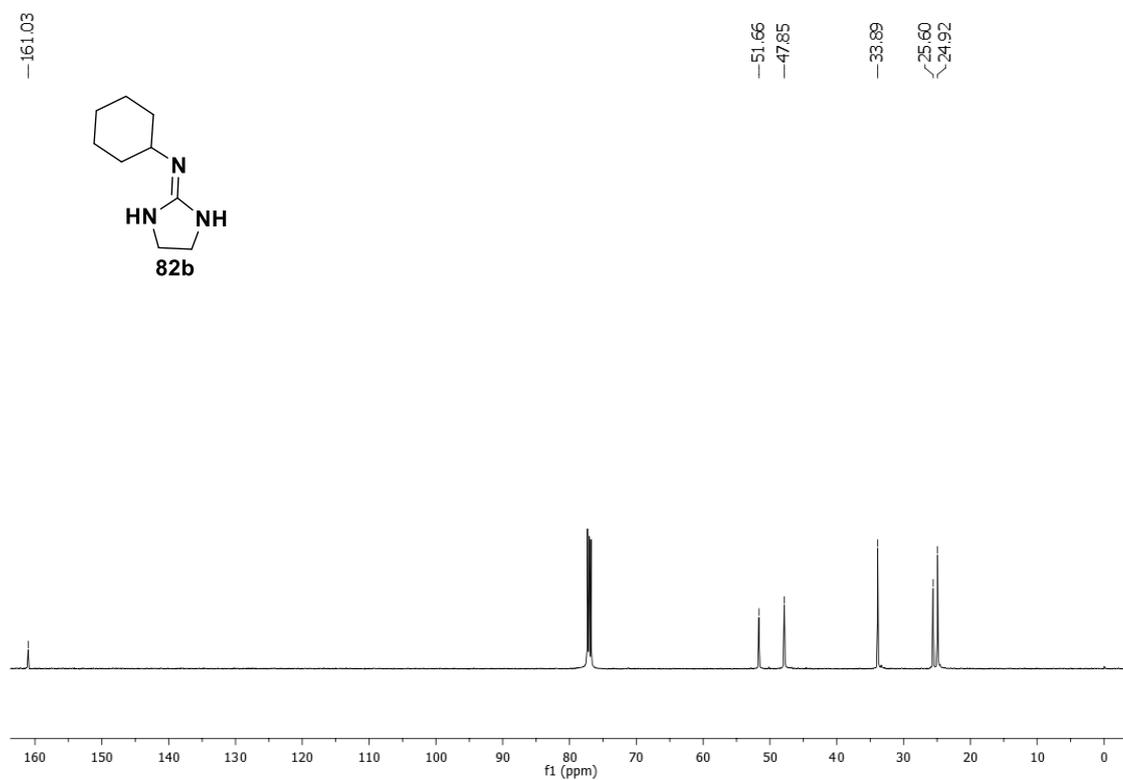
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 82b.



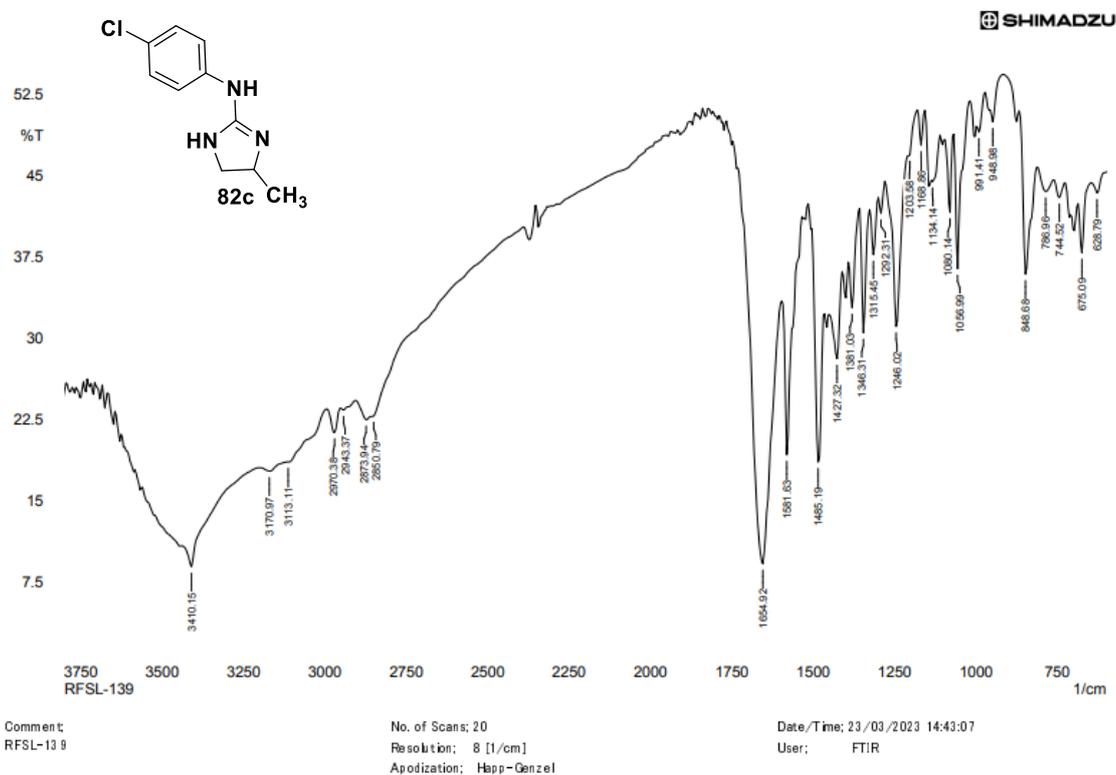
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 82b.



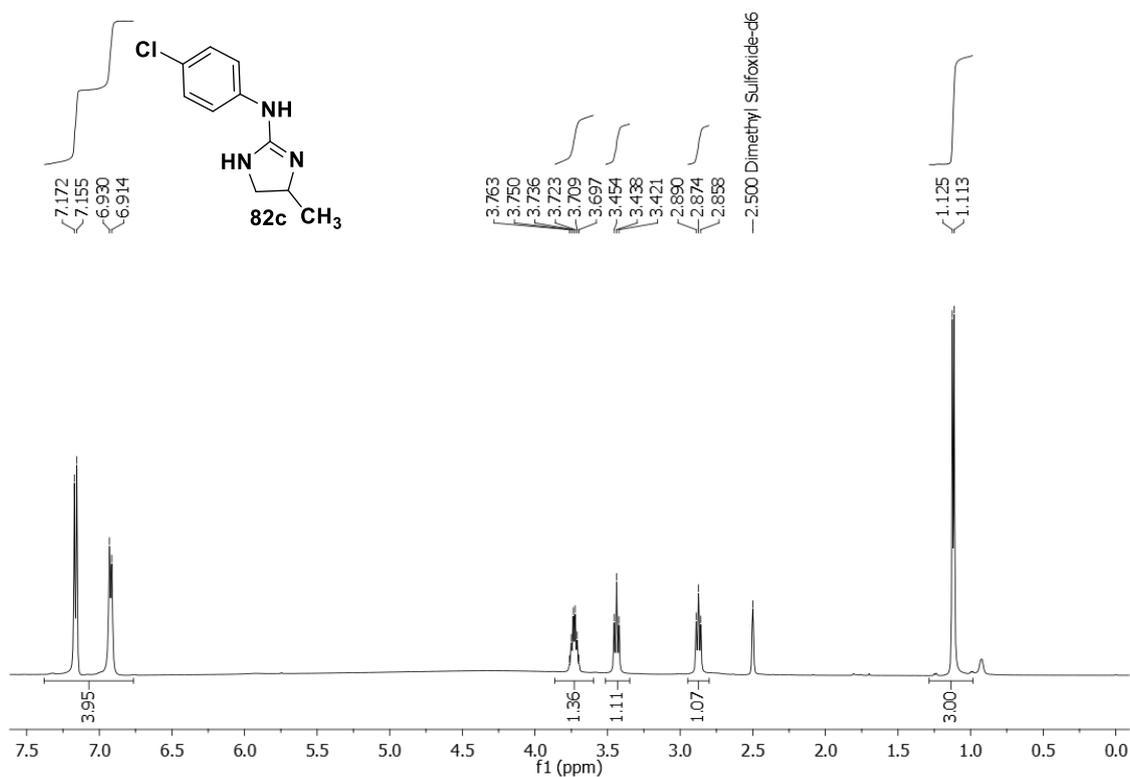
Expansão de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 82b.



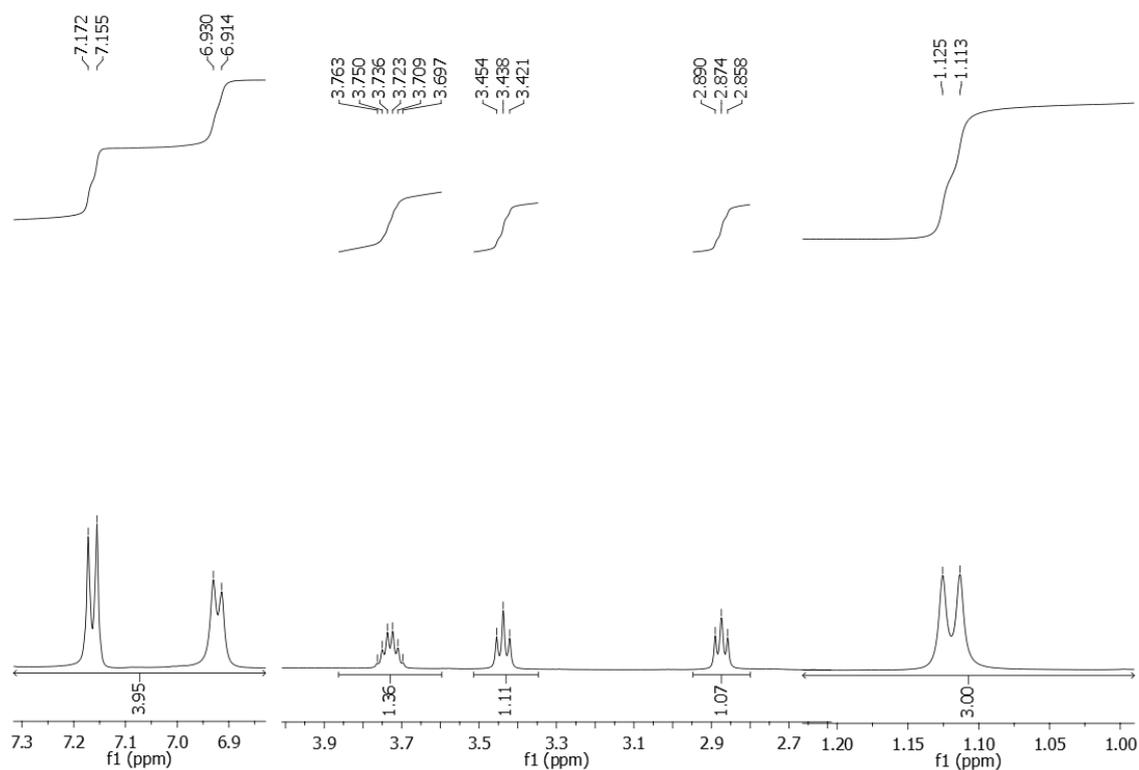
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da estrutura 82b.



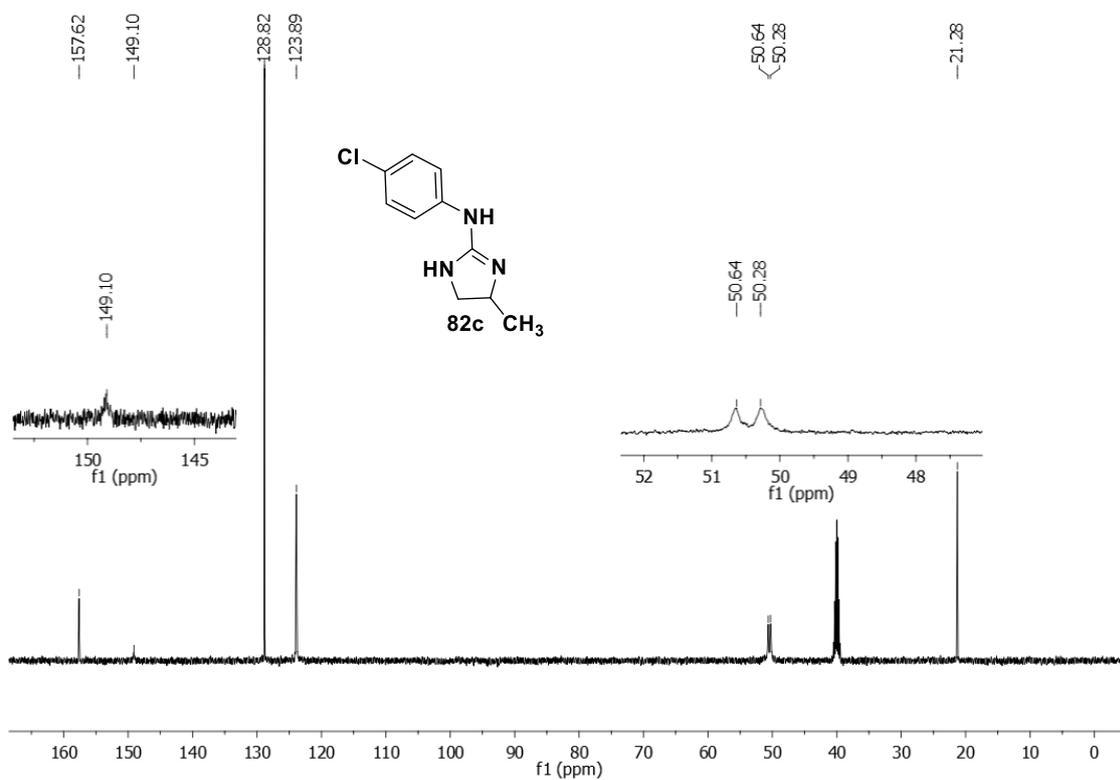
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 82c.



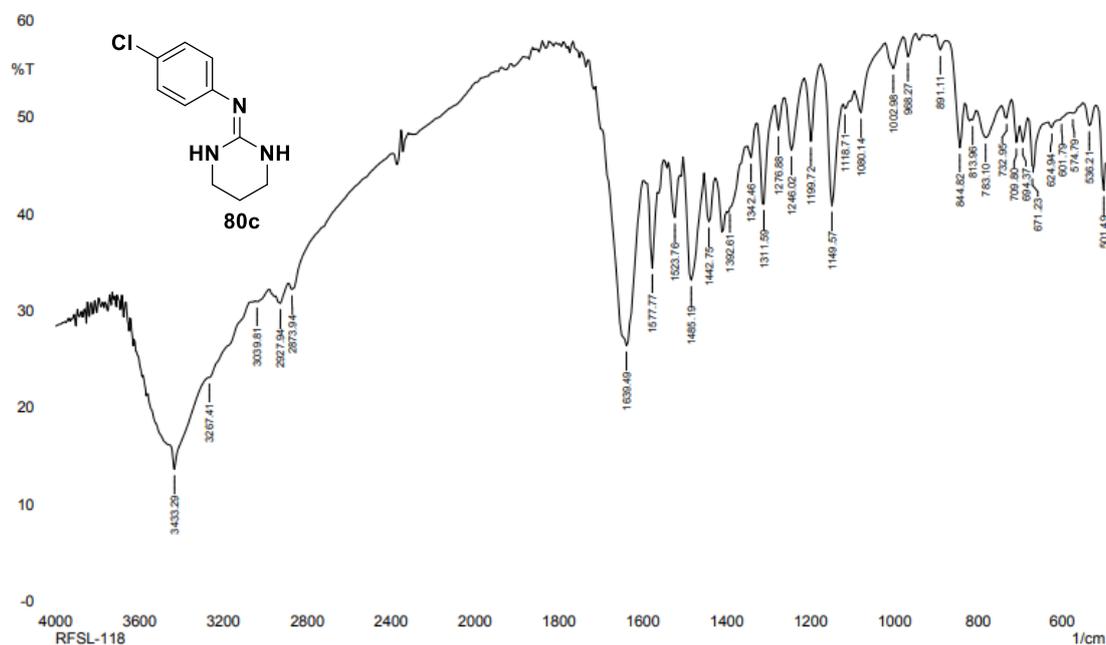
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 82c.



Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 82c.



Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 82c.

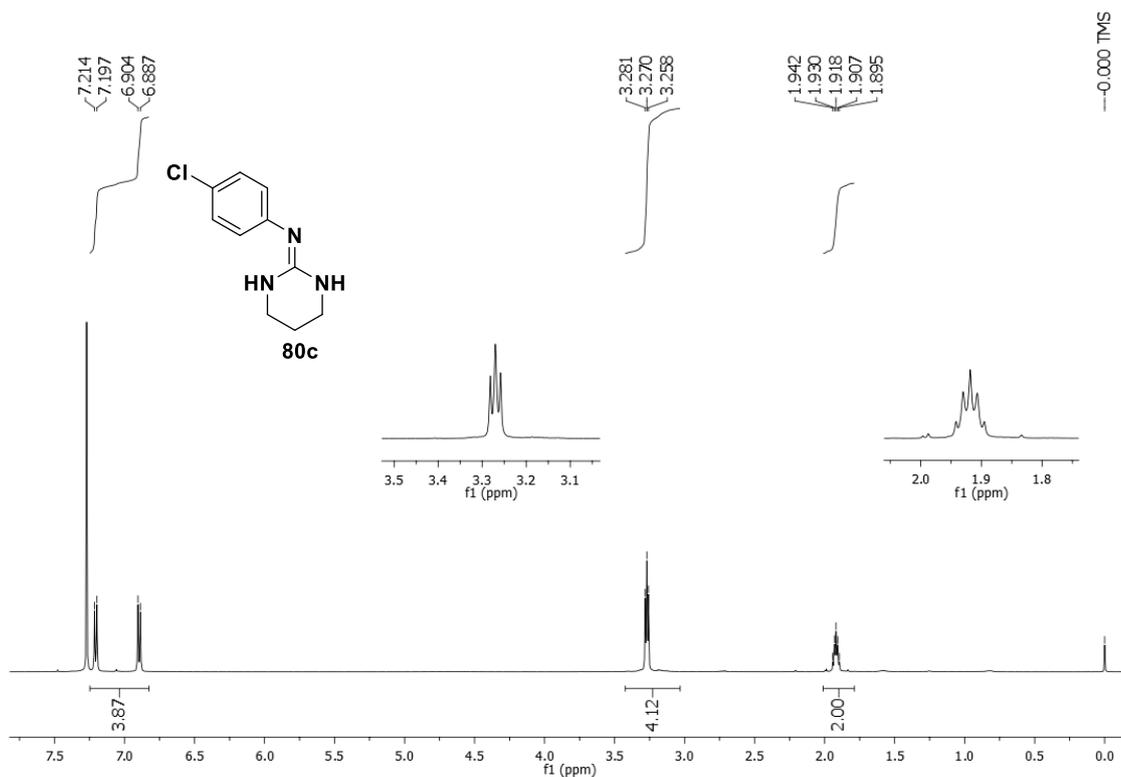


Comment:
RFSL-118

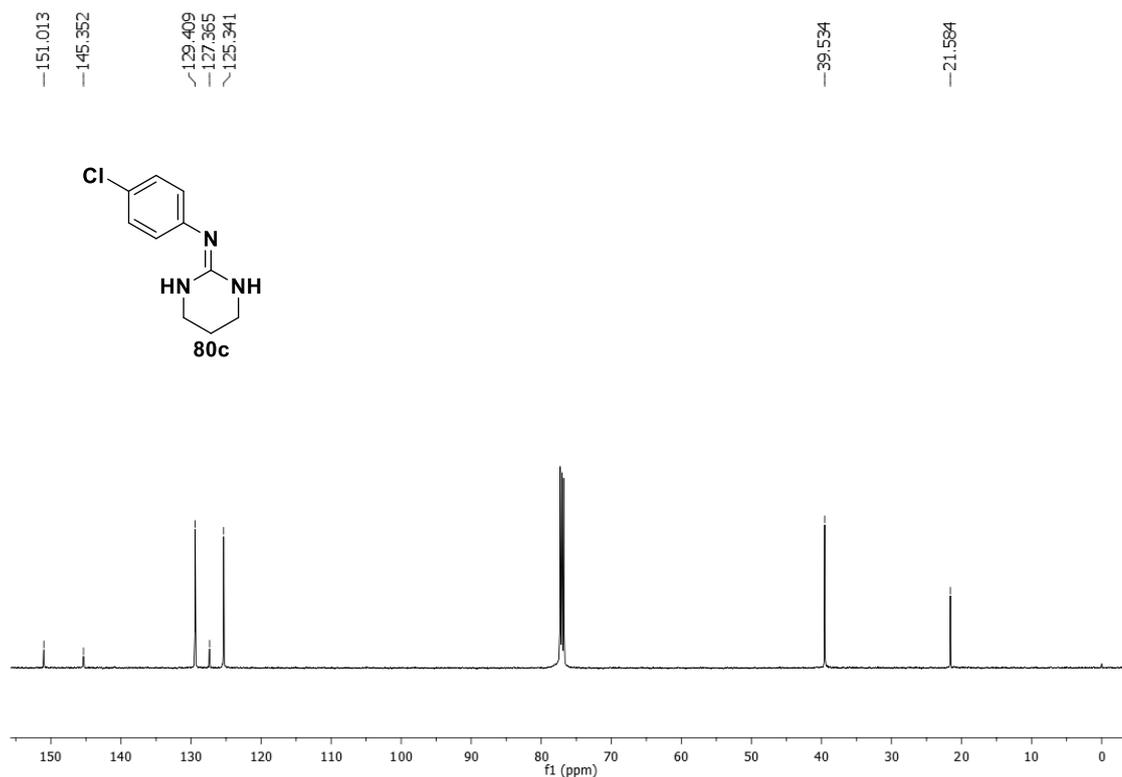
No. of Scans: 20
Resolution: 8 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 12/12/2022 14:53:56
User: FTIR

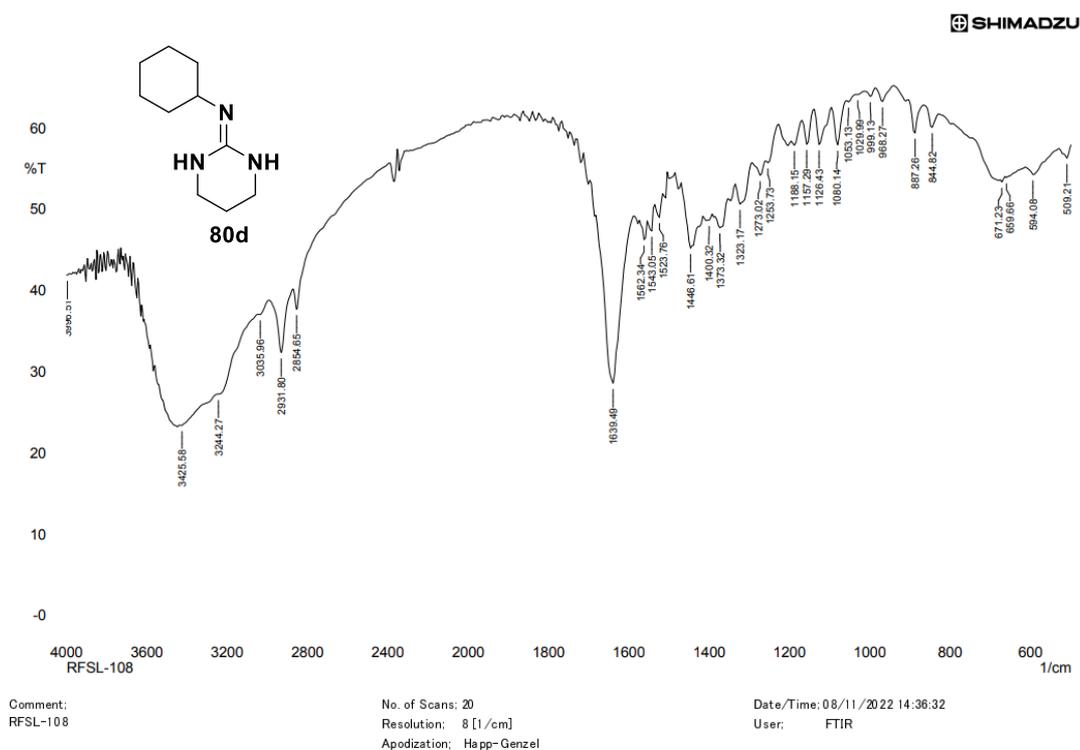
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 80c



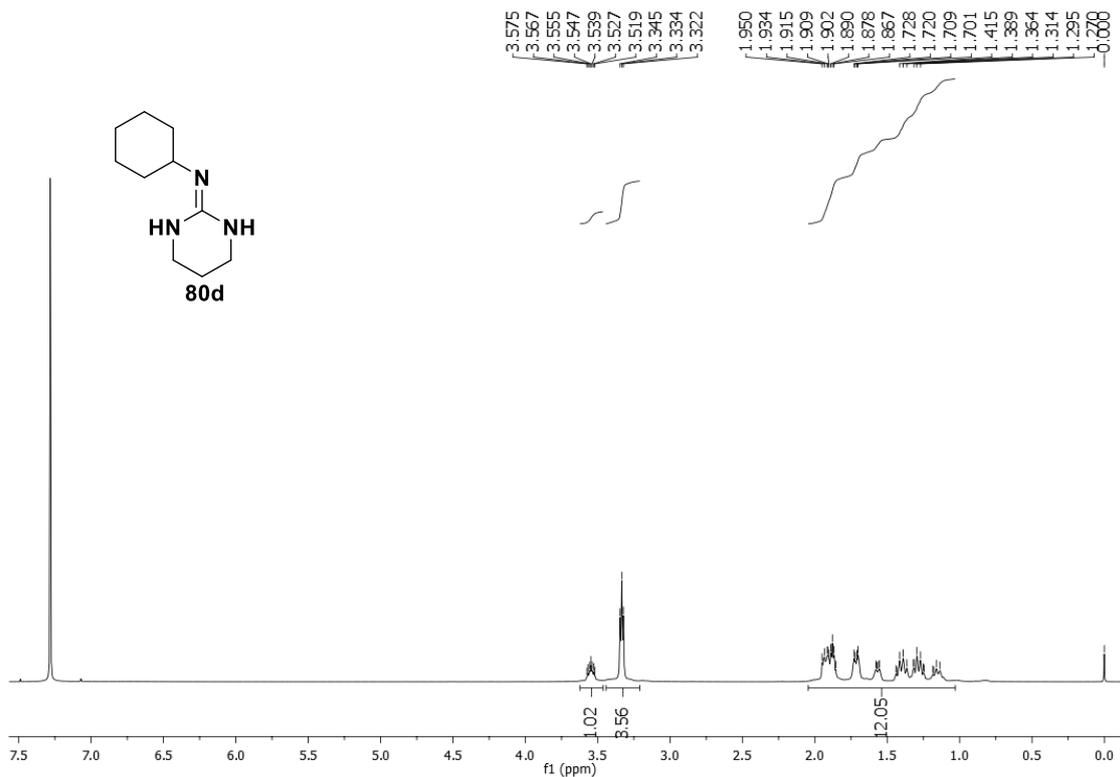
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 80c



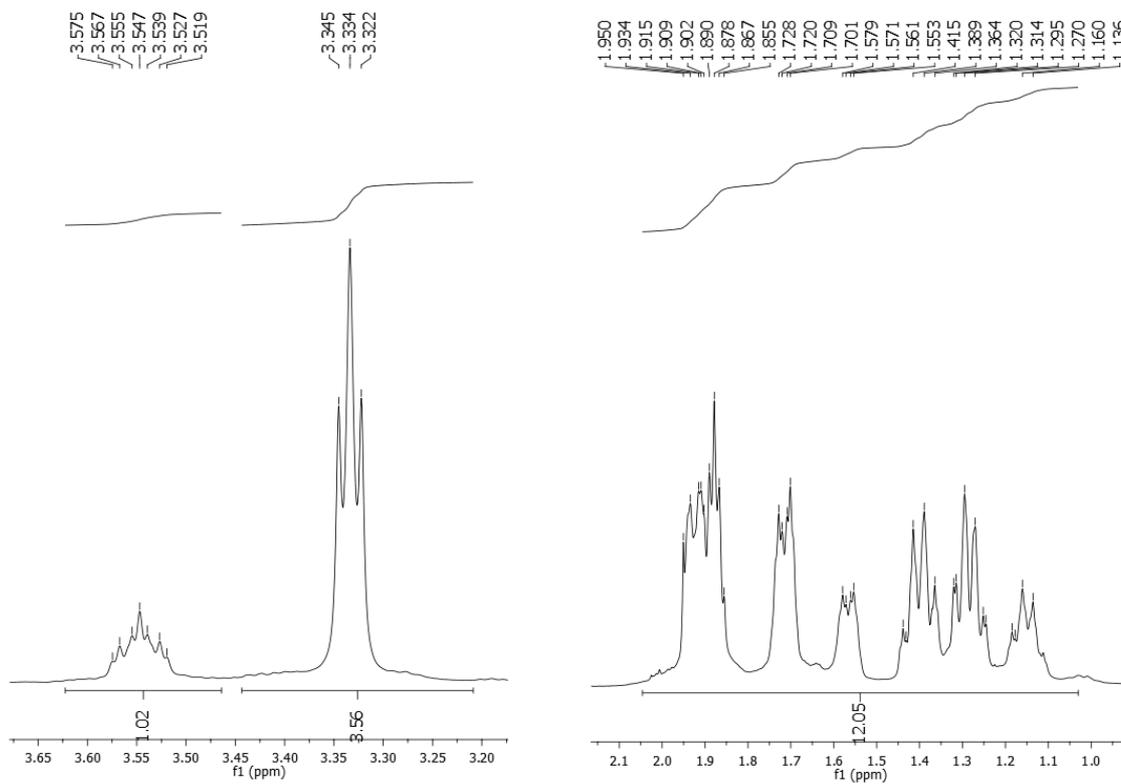
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 da estrutura 80c.



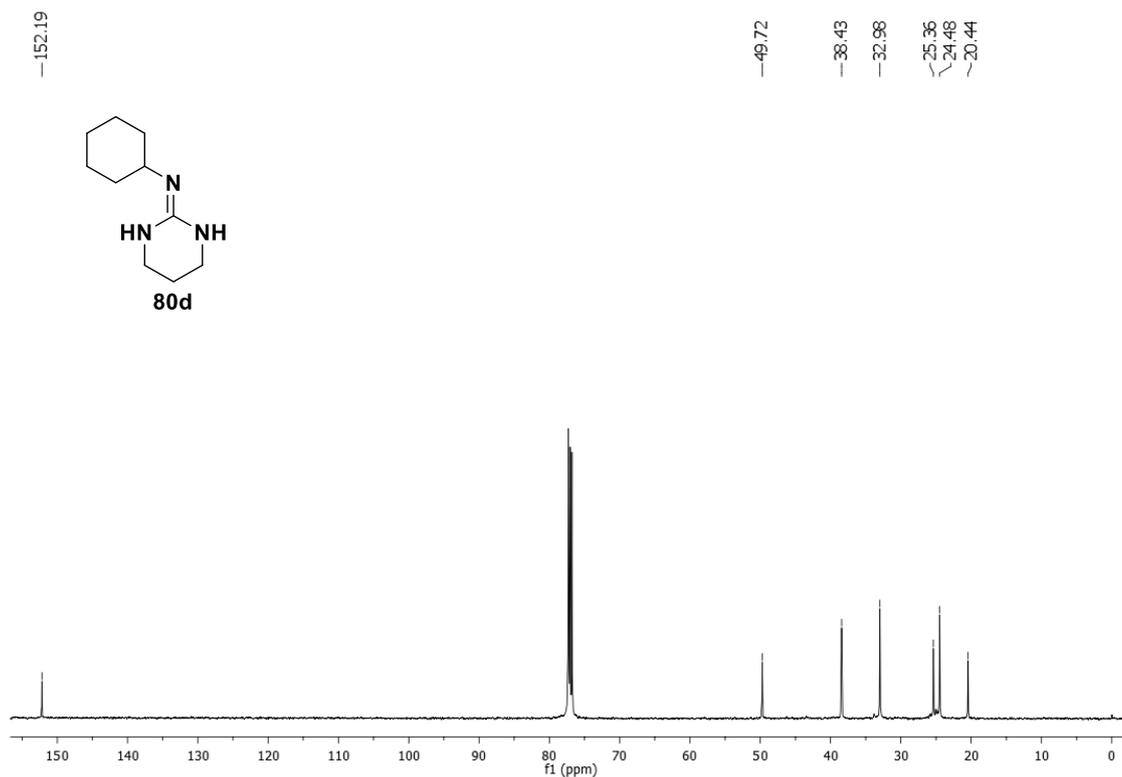
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 80d.



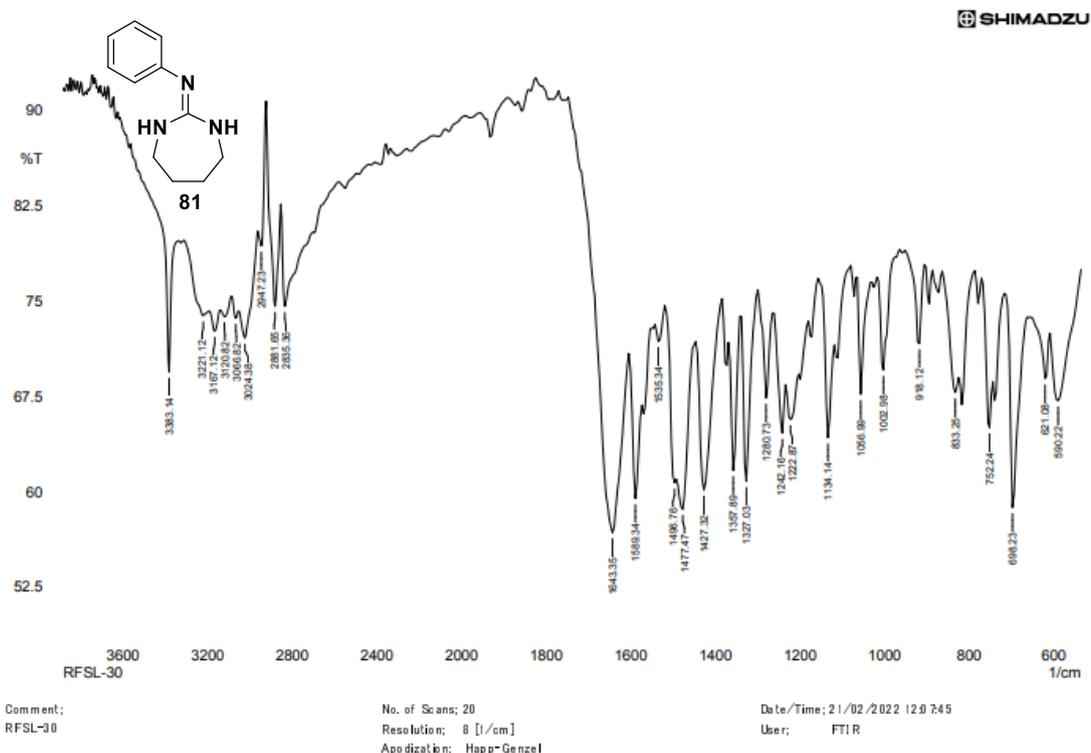
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 80d.



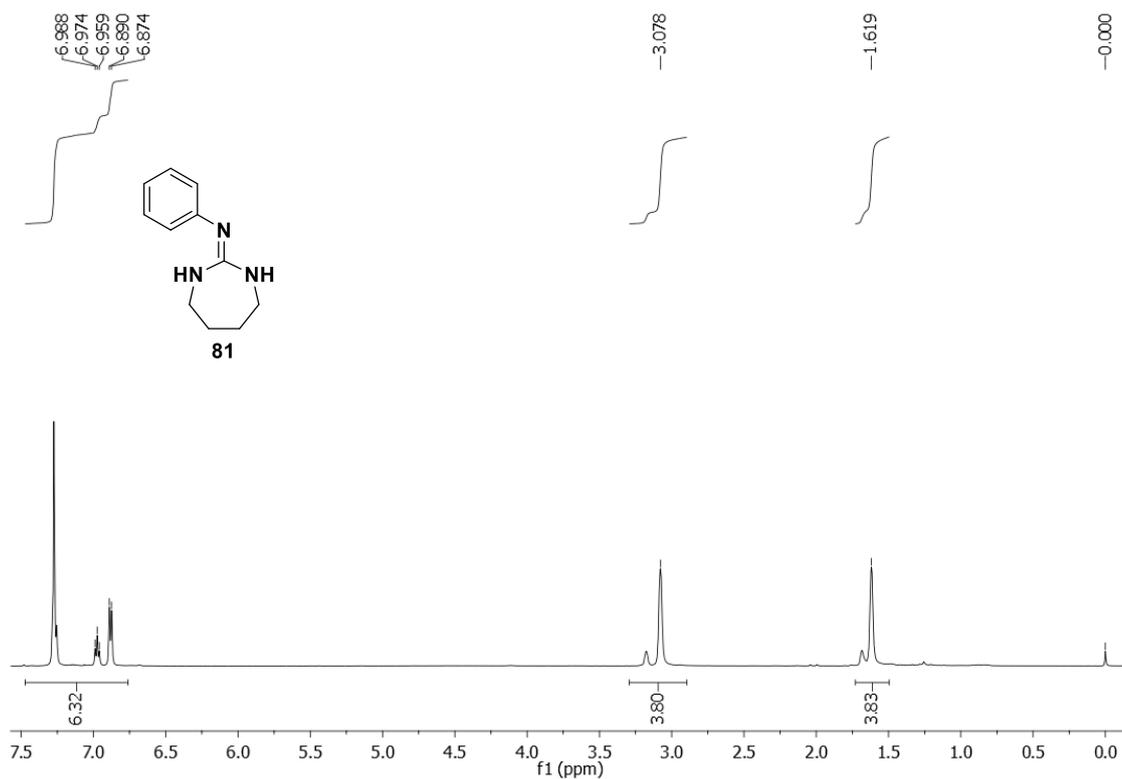
Expansão de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 80d.



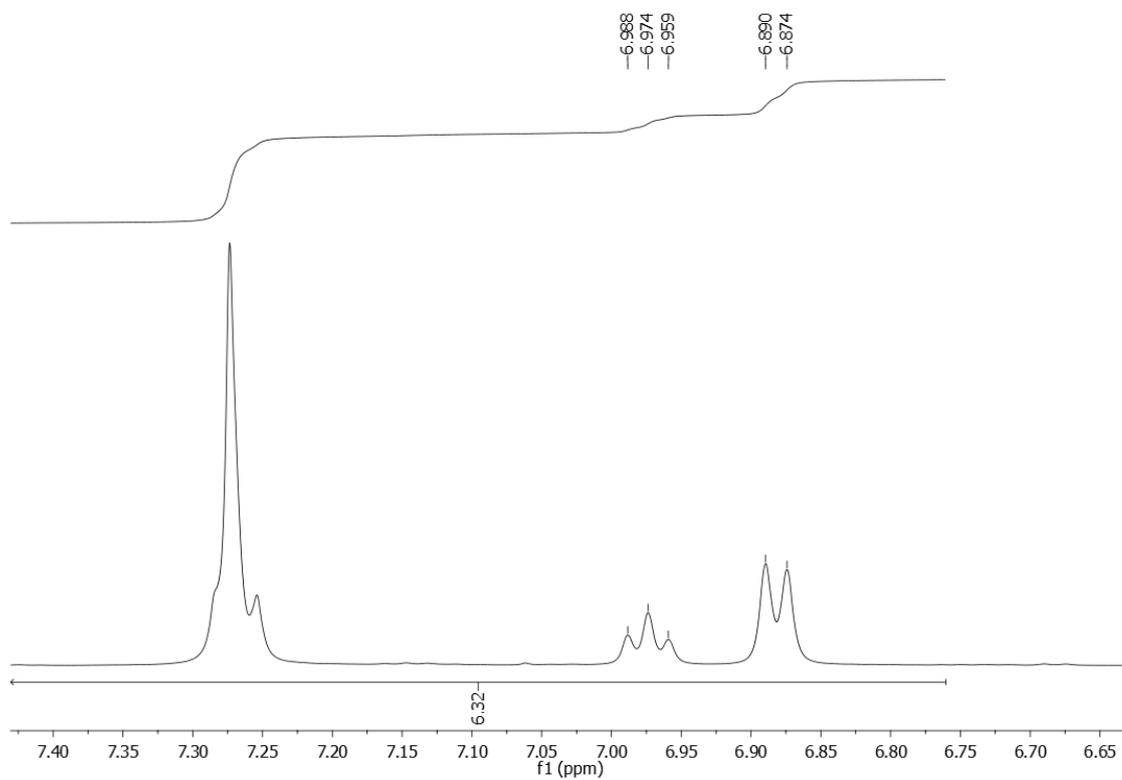
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da estrutura 80d.



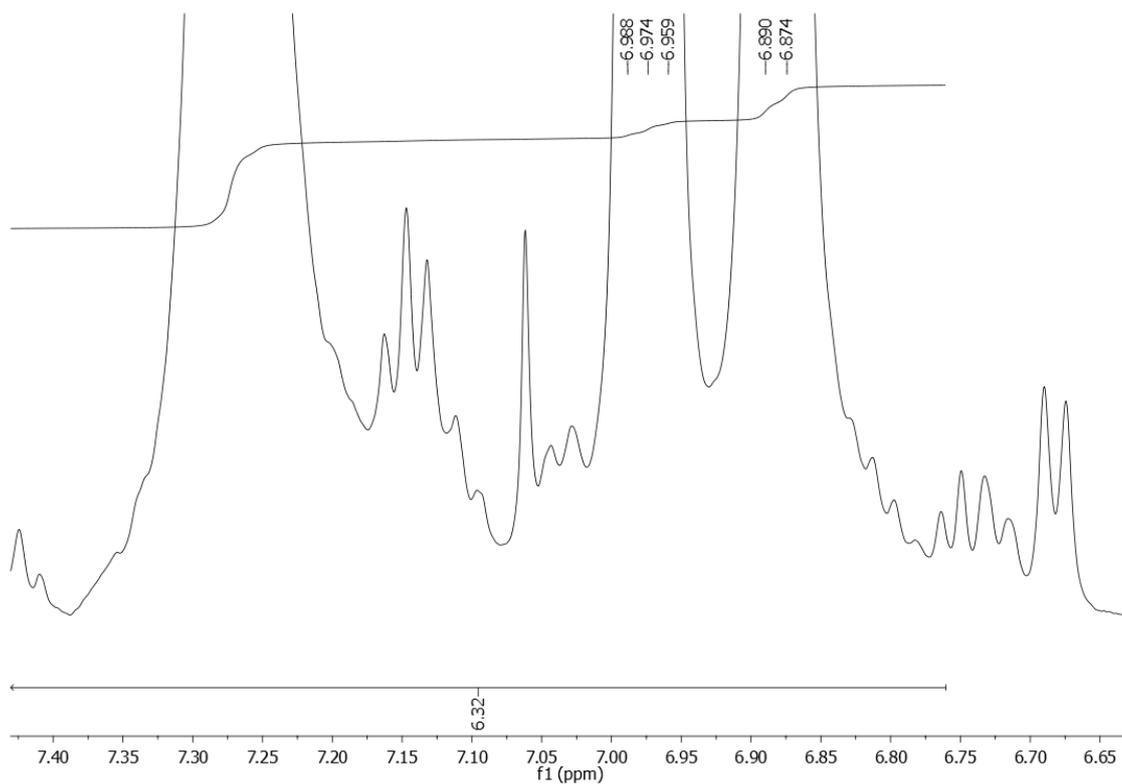
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 81.



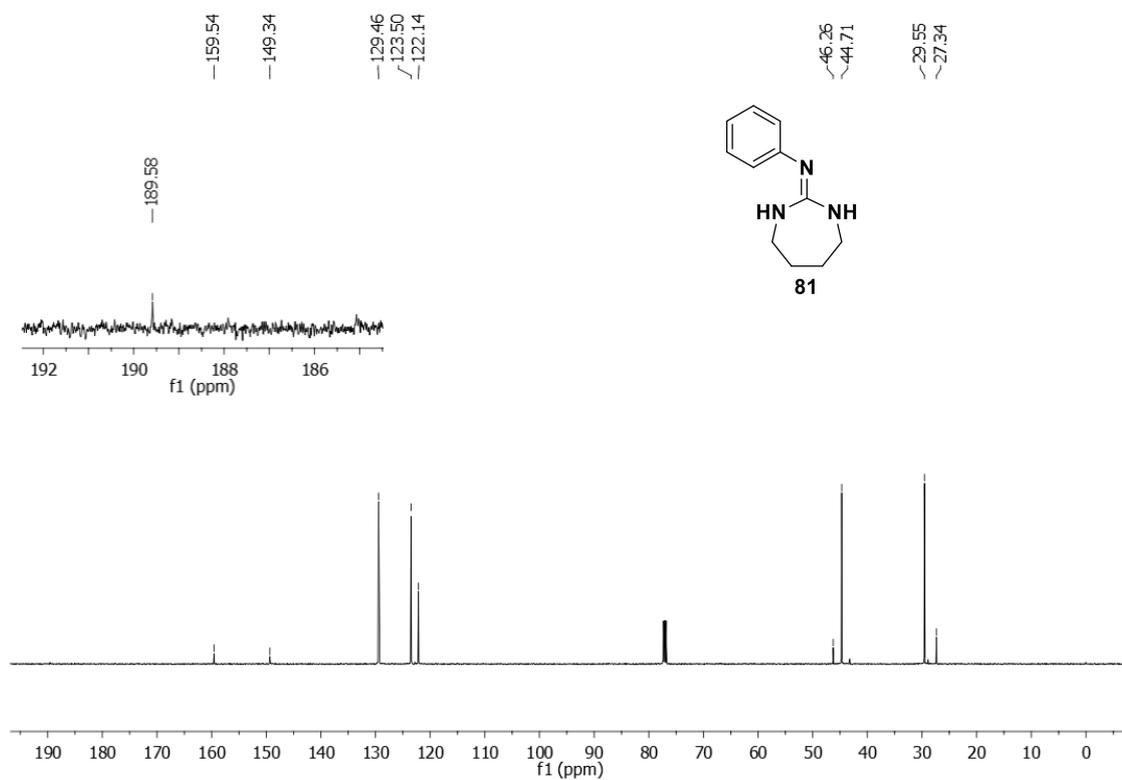
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 81.



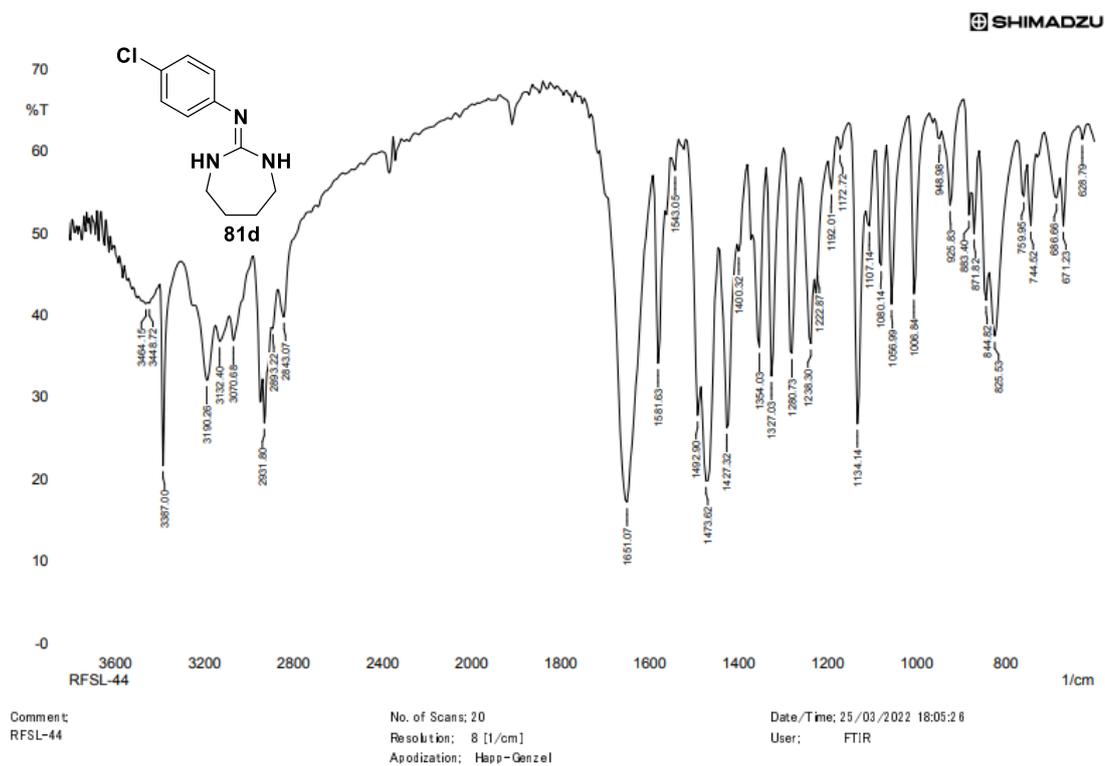
Expansão de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 81.



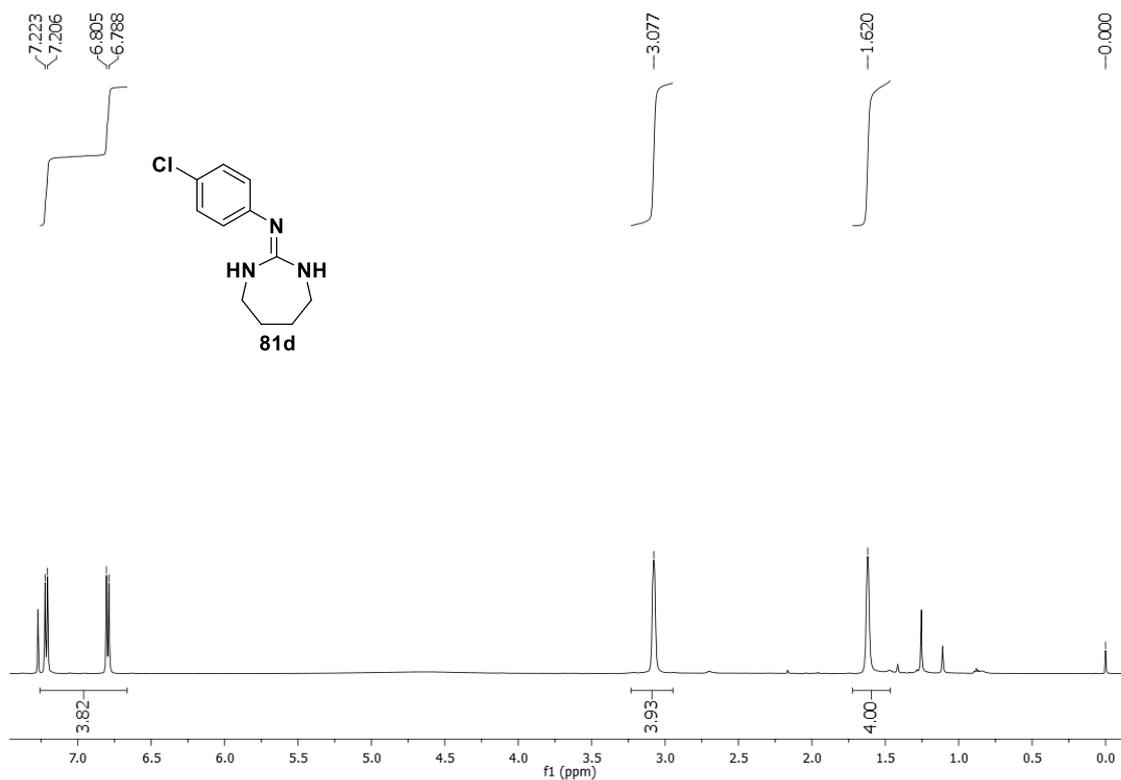
Expansão de RMN ^1H em CDCl_3 da estrutura 81.



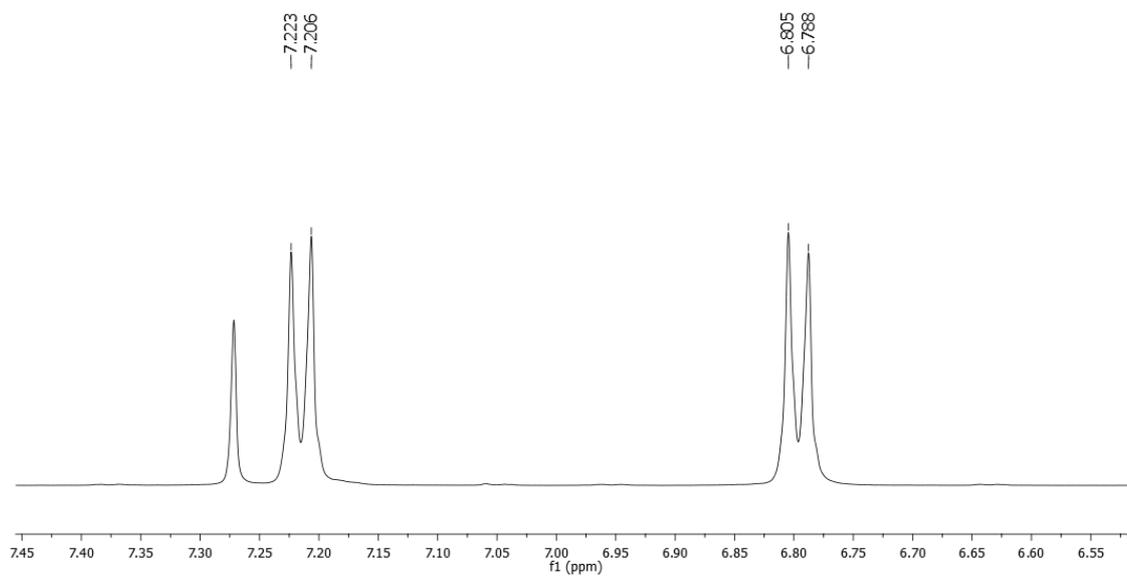
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 da estrutura 81.



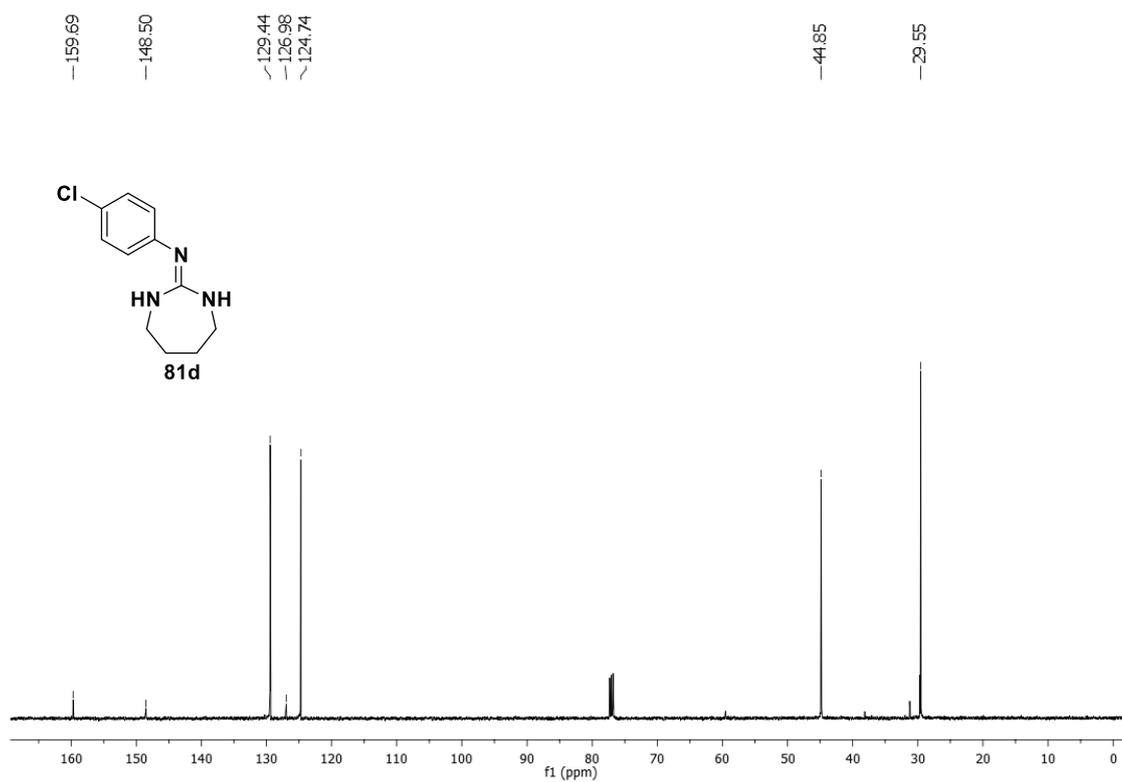
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 81d..



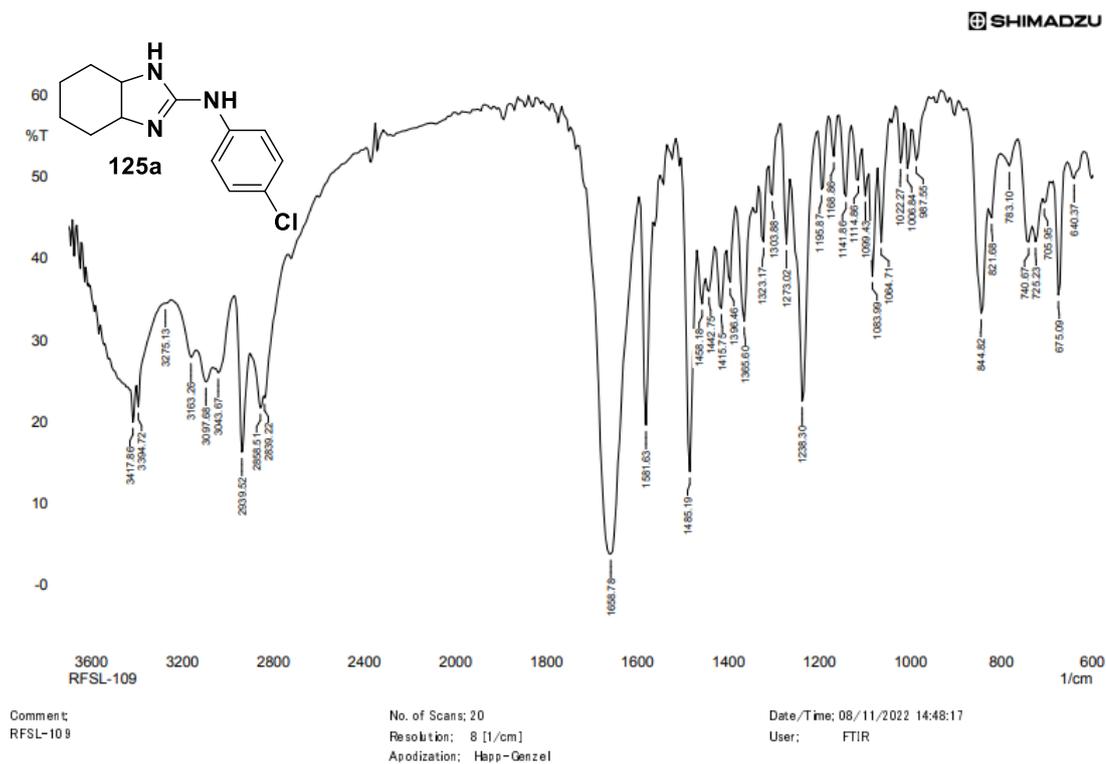
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 81d.



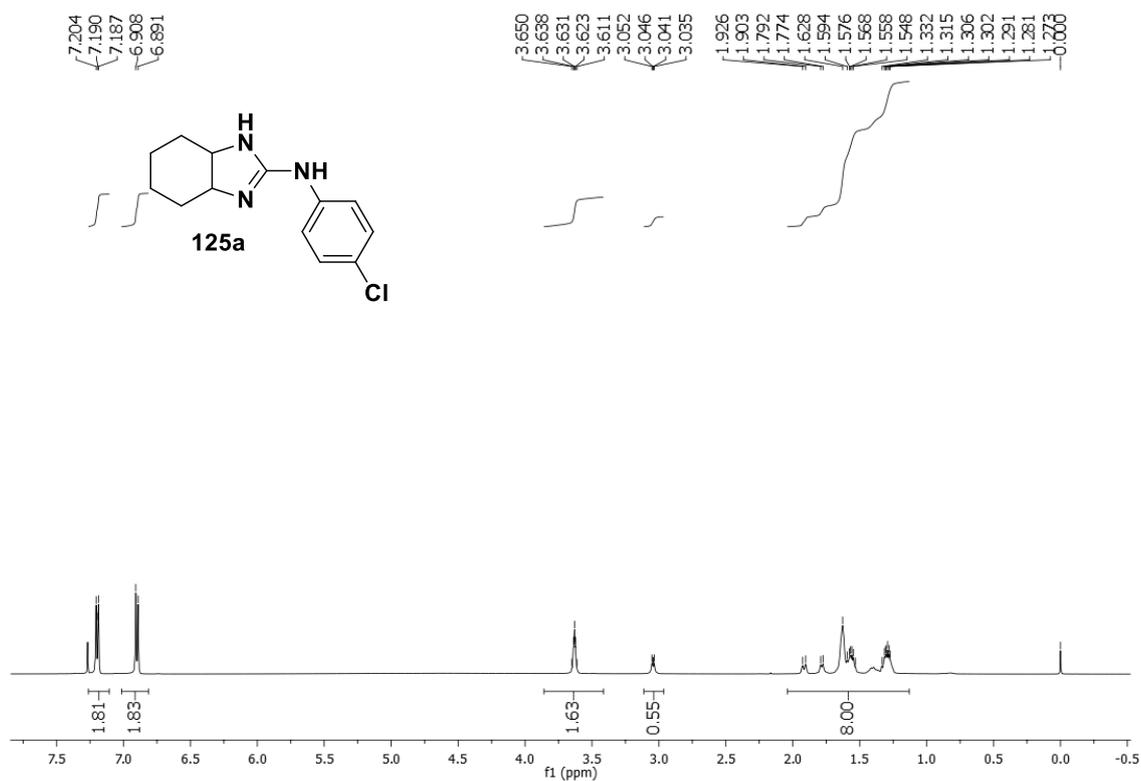
Expansão de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 81d.



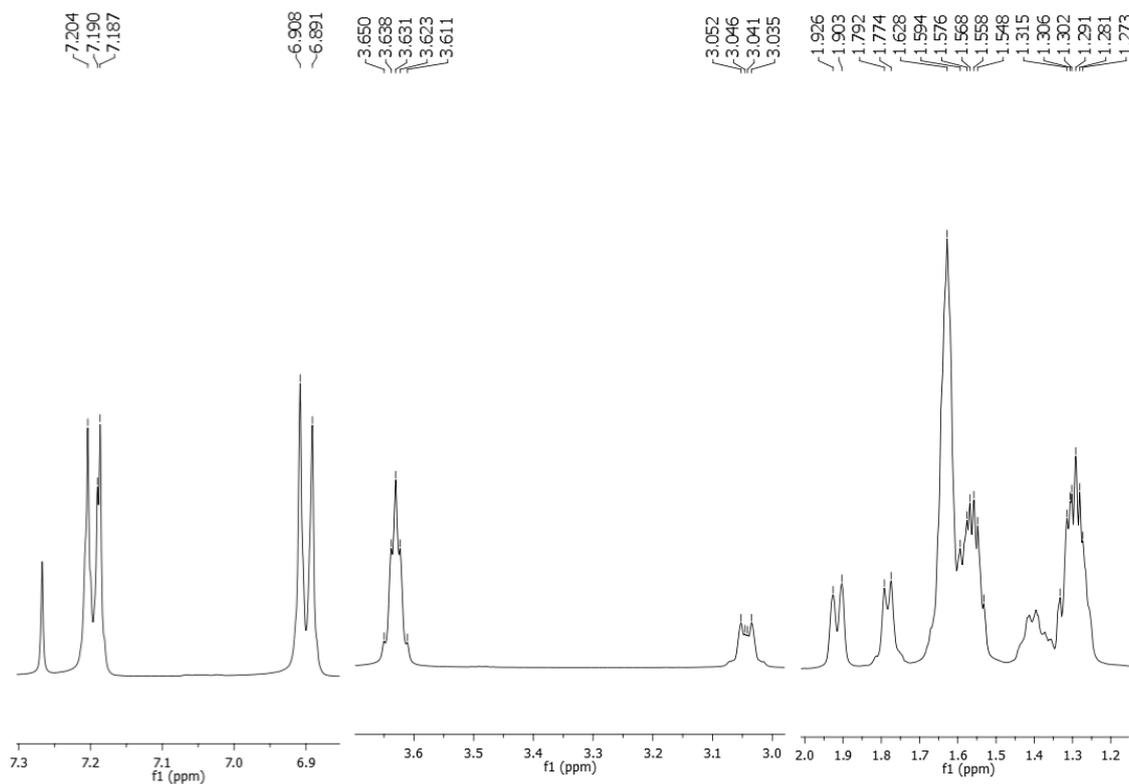
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da estrutura 81d.



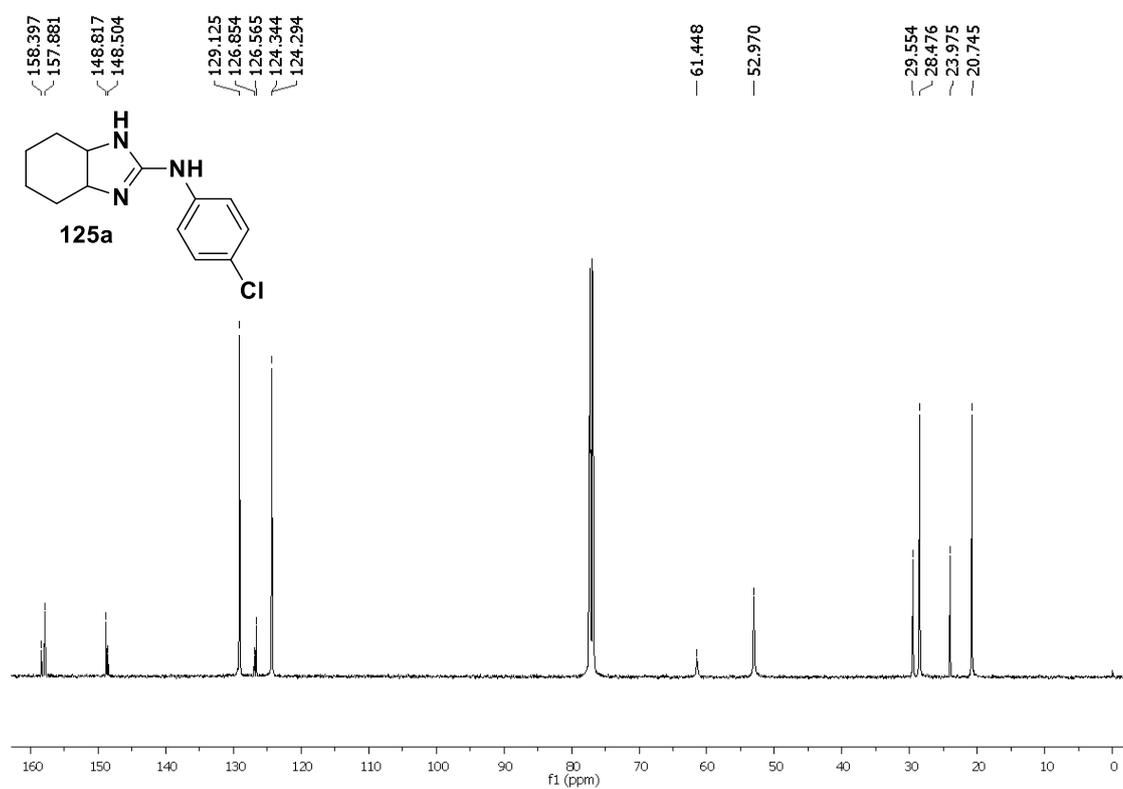
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 125a.



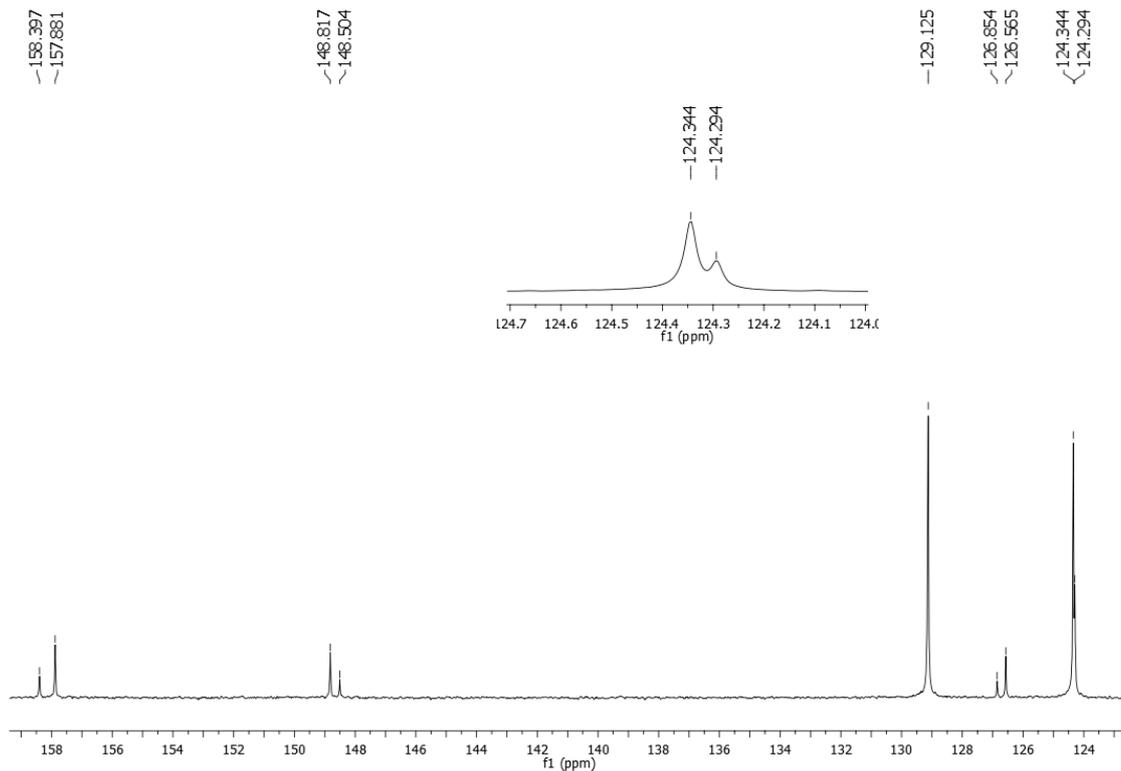
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 125a.



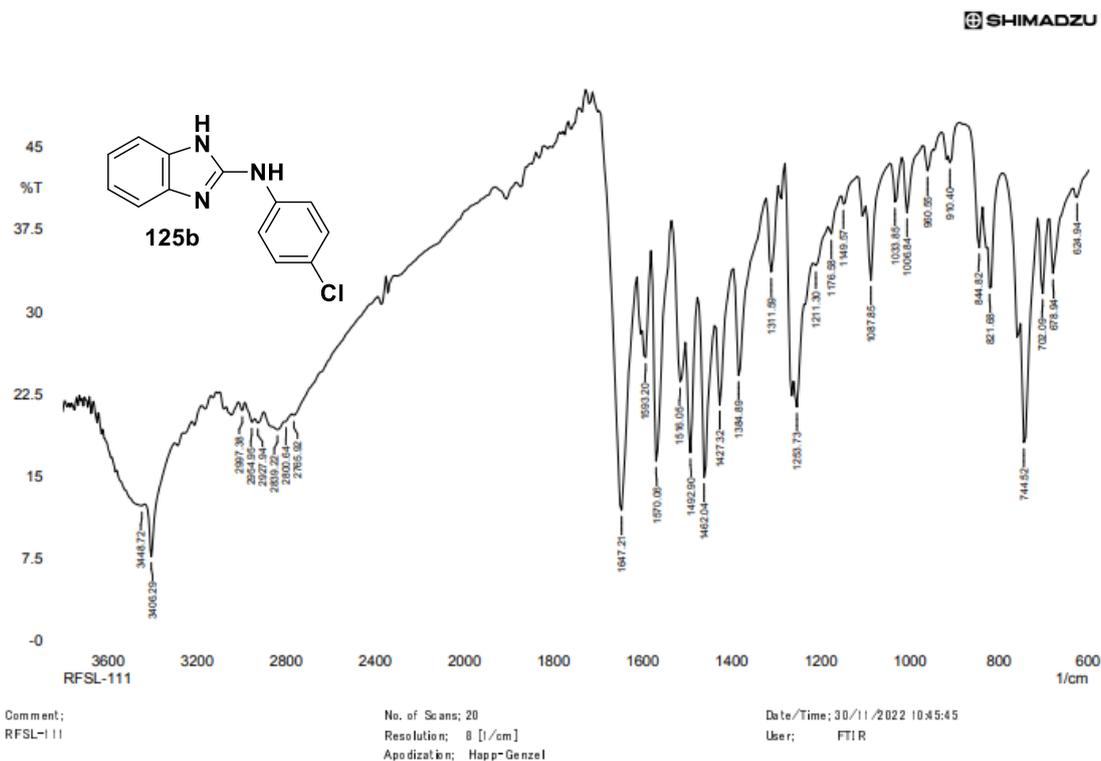
Expansão de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 125a.



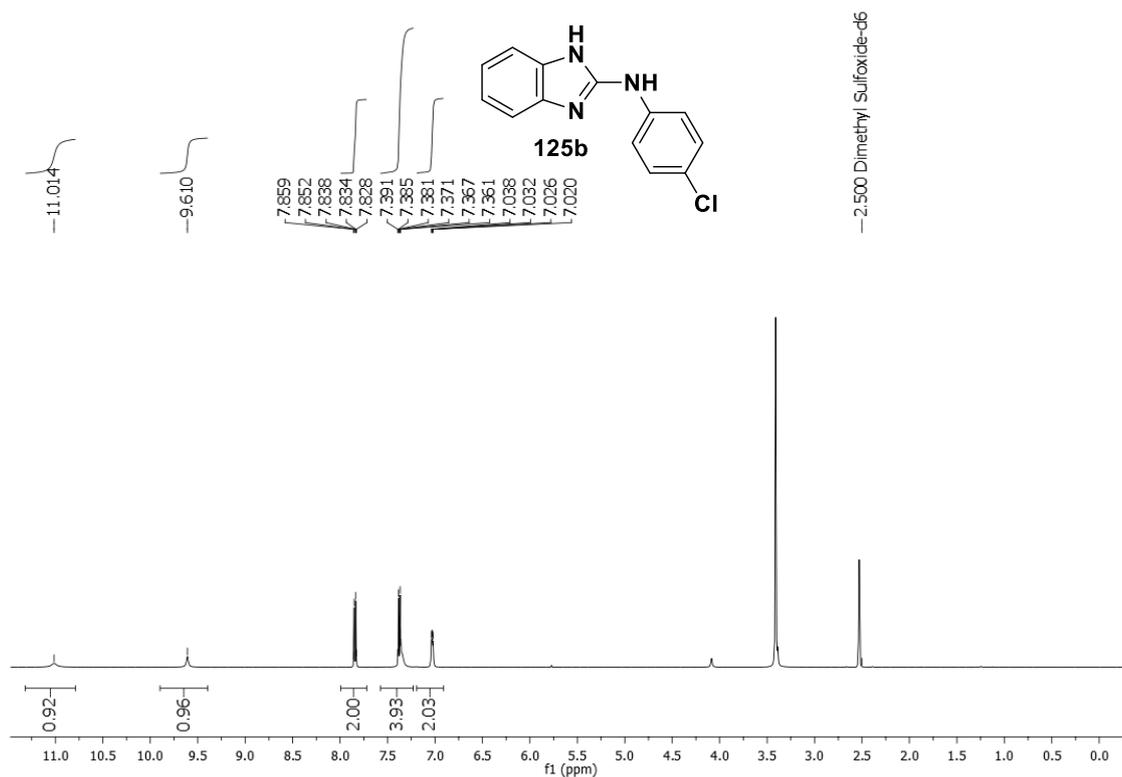
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da estrutura 125a.



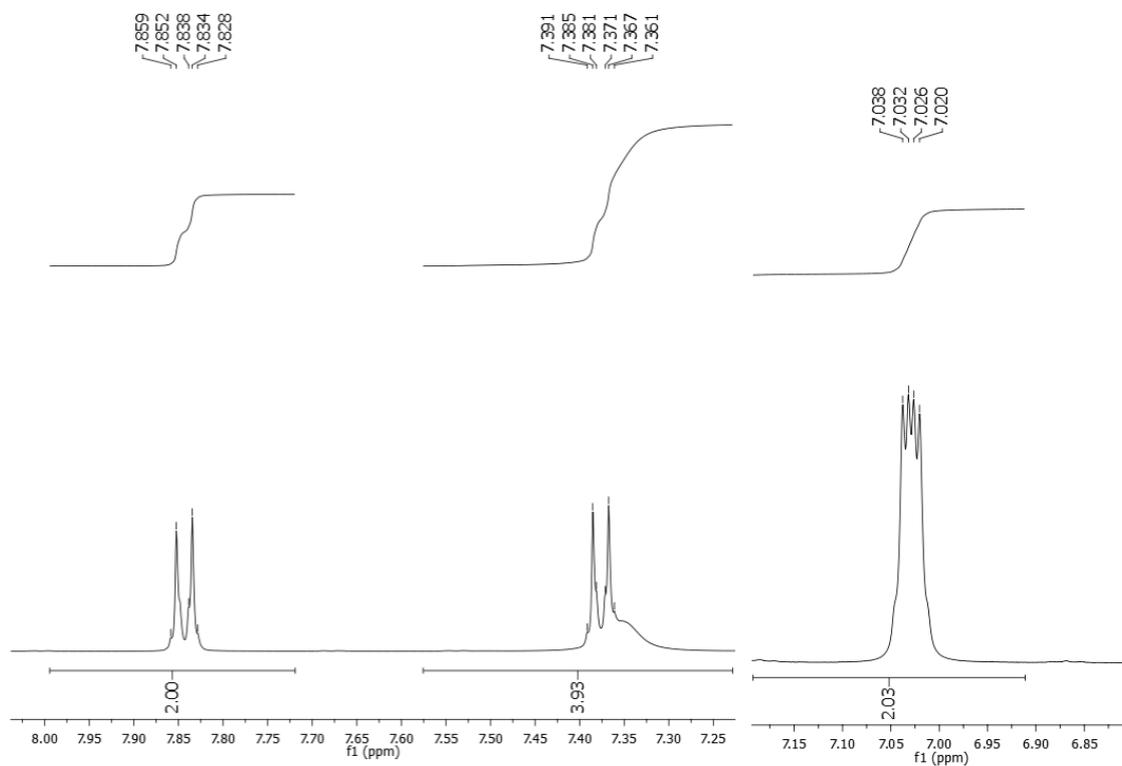
Expansão de RMN ^{13}C em CDCl_3 da estrutura 125a.



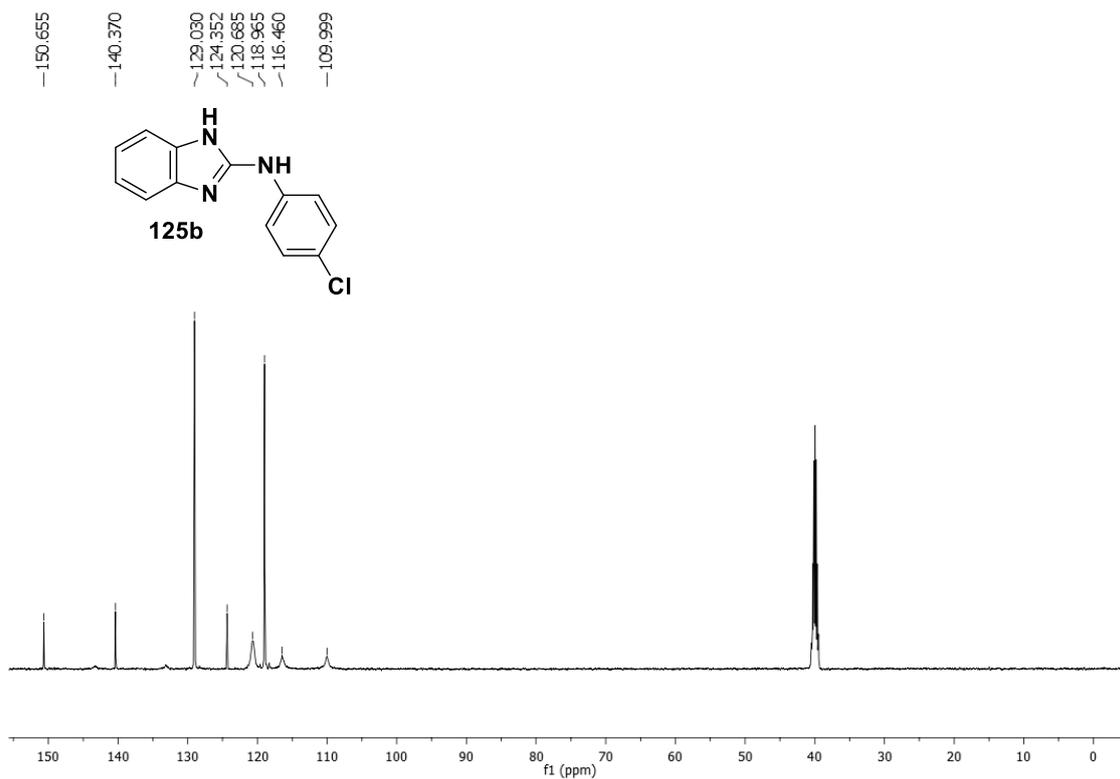
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 125b.



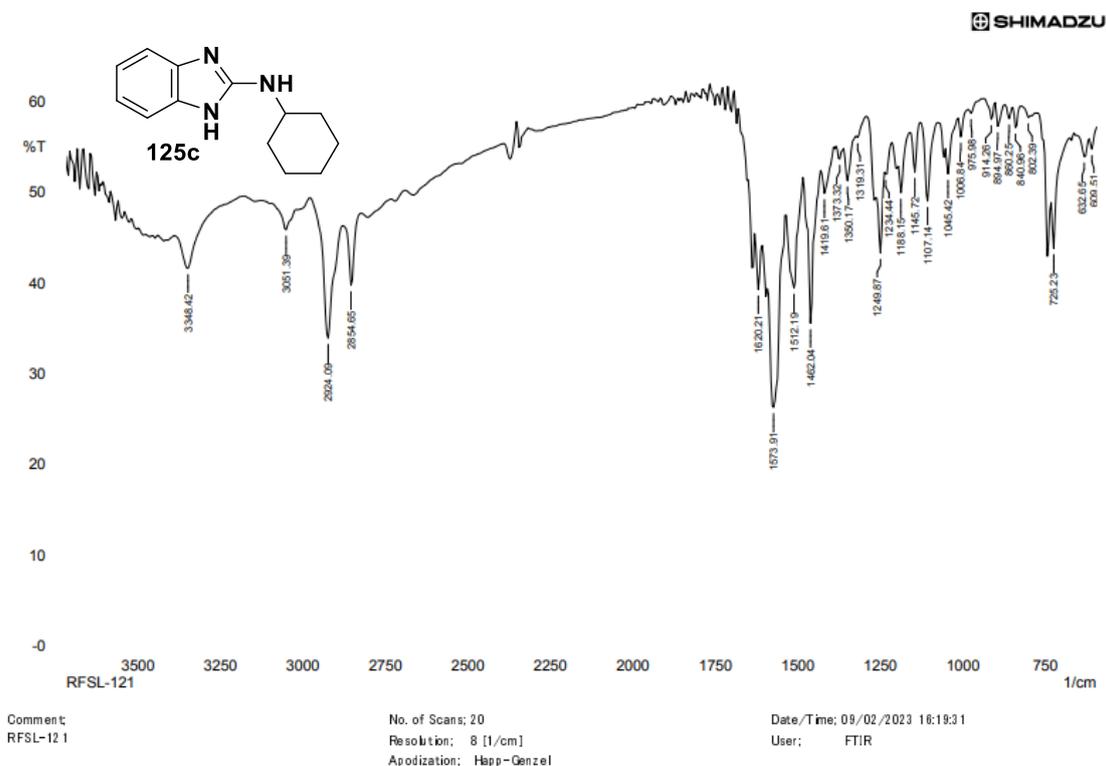
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 125b.



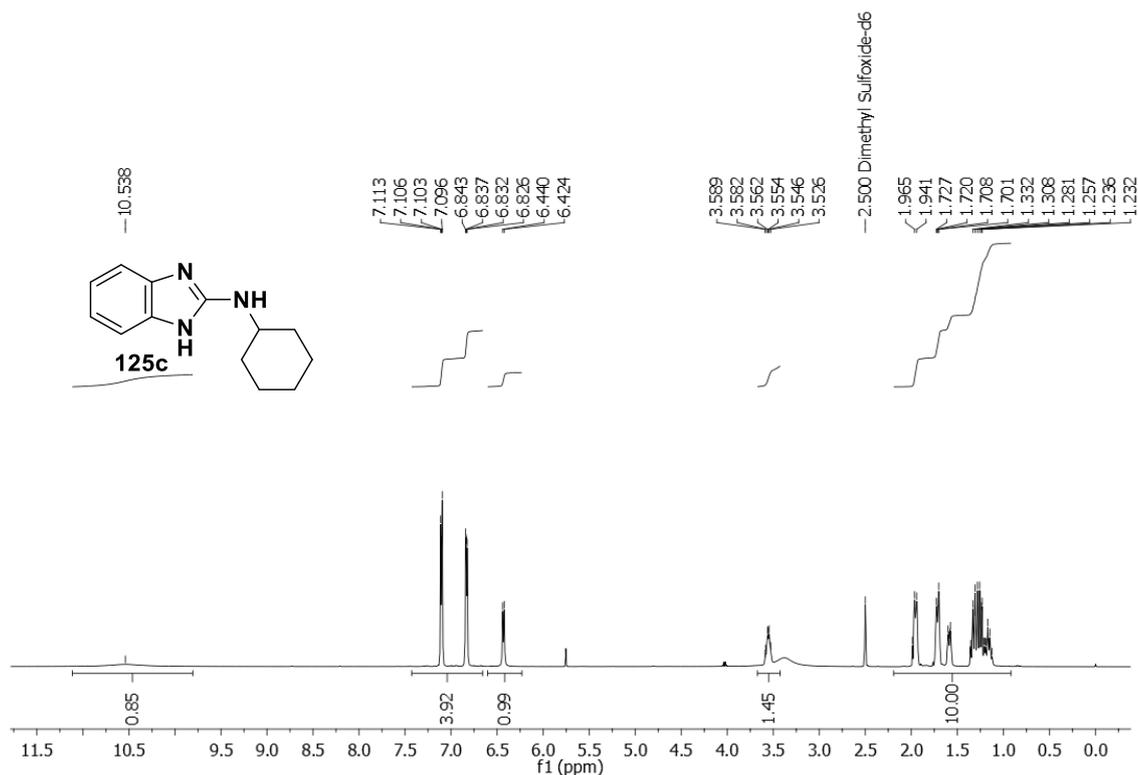
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 125b.



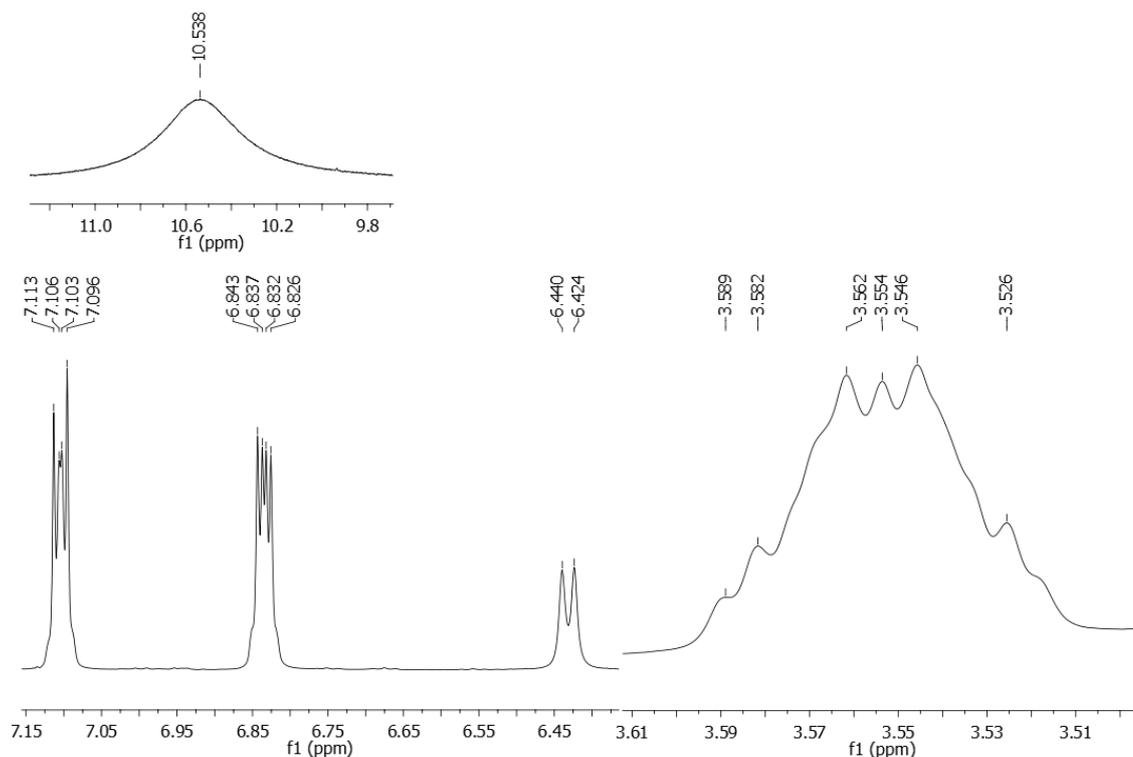
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 125b.



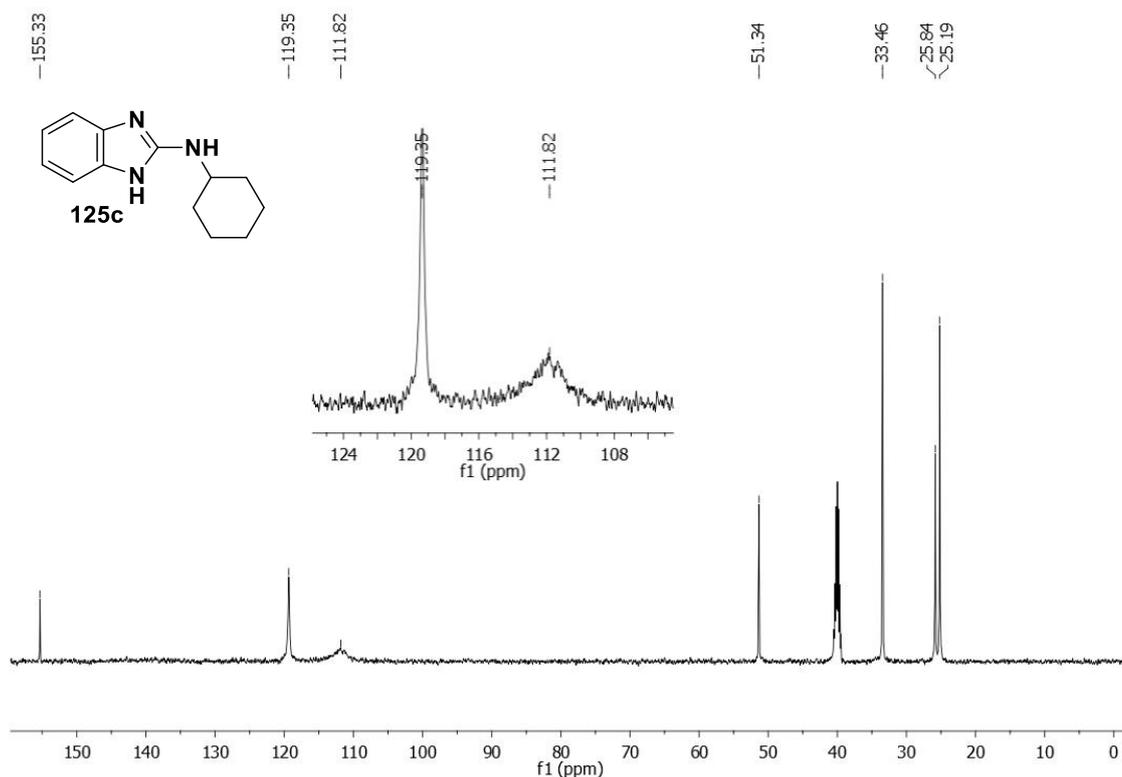
Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 125c.



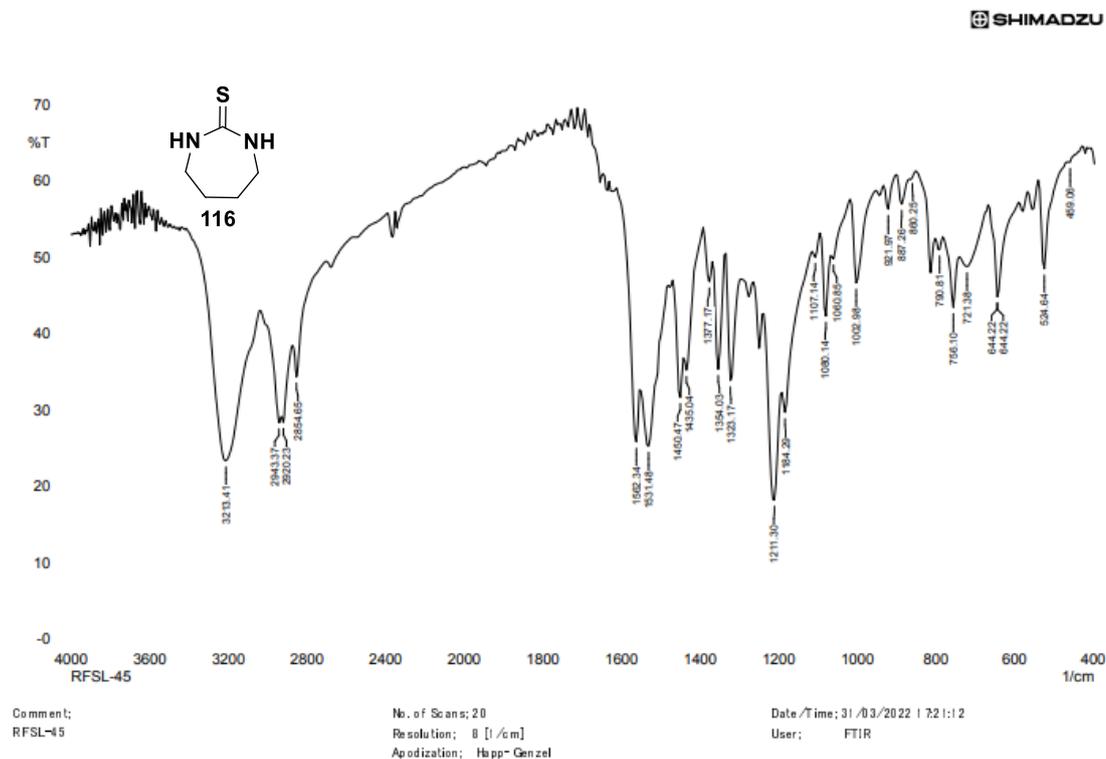
Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 125c.



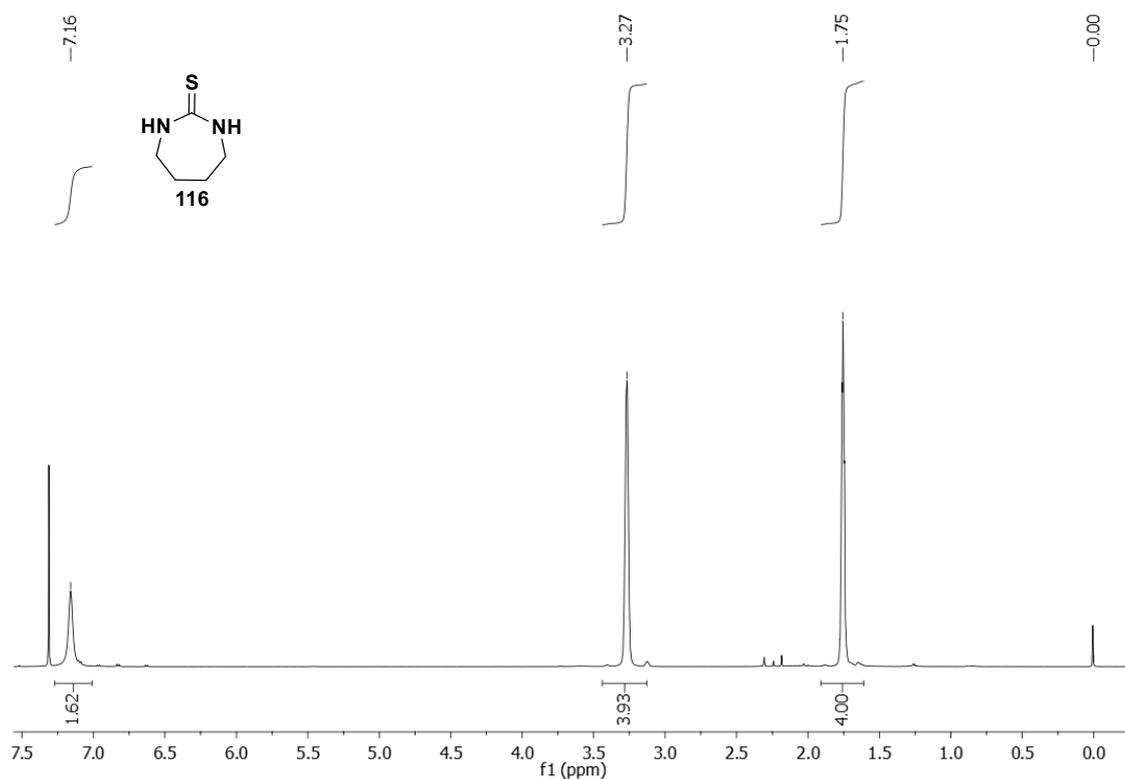
Expansão de RMN ¹H em DMSO-d₆ da estrutura 125c.



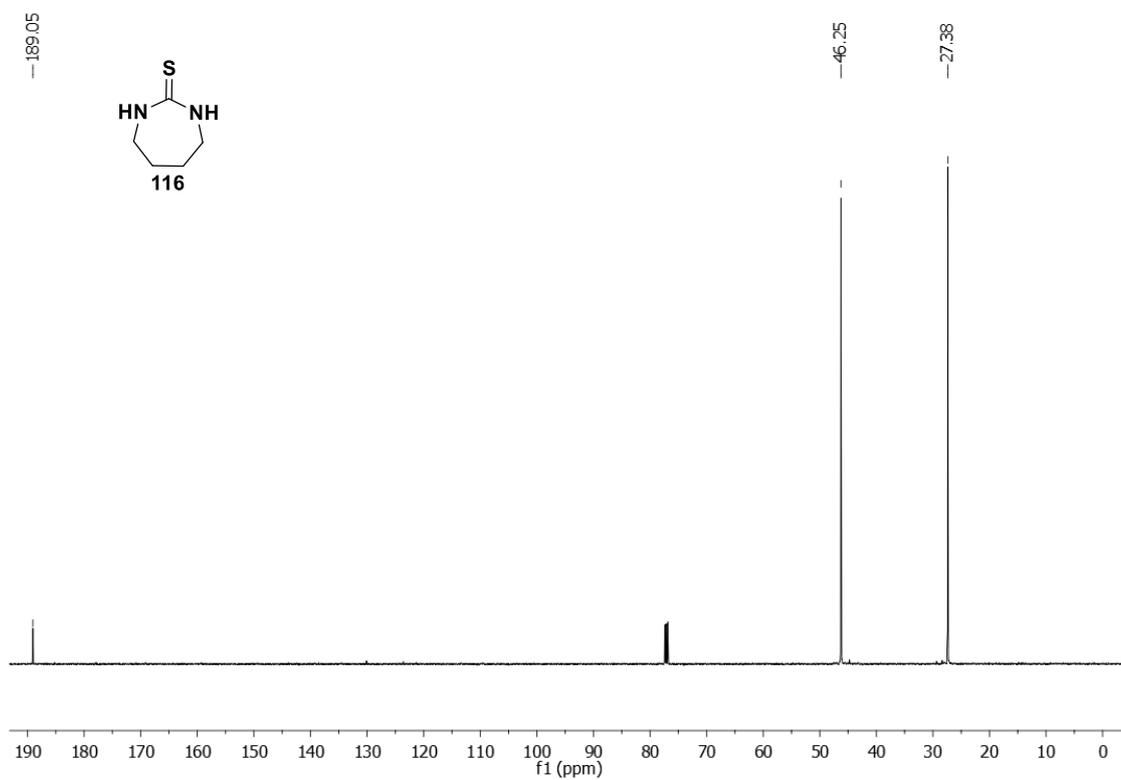
Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ da estrutura 125c.



Espectro de Infravermelho (KBr) da estrutura 116.



Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ da estrutura 116.



Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ da estrutura 116.