



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

HENRIQUE ESTEVES

**SÍNTESE DE BENZOILGUANIDINAS A PARTIR DE
BENZOILTIOUREIAS UTILIZANDO HIDROPERÓXIDO DE
TERC-BUTILA: ABORDAGENS CLÁSSICA E “ON-WATER” E
ESTUDOS MECANÍSTICOS**

Londrina
2016

HENRIQUE ESTEVES

**SÍNTESE DE BENZOILGUANIDINAS A PARTIR DE
BENZOILTIOUREIAS UTILIZANDO HIDROPERÓXIDO DE
TERC-BUTILA: ABORDAGENS CLÁSSICA E “*ON-WATER*”
E ESTUDOS MECANÍSTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado em Química da Universidade
Estadual de Londrina para obtenção do
título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Fernando César de
Macedo Júnior.

Londrina
2016

HENRIQUE ESTEVES

**SÍNTESE DE BENZOILGUANIDINAS A PARTIR DE
BENZOILTIOUREIAS UTILIZANDO HIDROPERÓXIDO DE *TERC-*
BUTILA: ABORDAGENS CLÁSSICA E “*ON-WATER*” E ESTUDOS
MECANÍSTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado em Química da Universidade
Estadual de Londrina para obtenção do título
de Mestre em Química.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando César de Macedo Júnior
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Carla Cristina Perez
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha
Universidade Federal da Bahia - UFBA

Londrina, 26 de abril de 2016.

*Dedico este trabalho
àqueles que um dia
foram culpados por
dar à luz ao
conhecimento.*

AGRADECIMENTOS

A química é uma ciência exata. Porém as mãos de quem desconecta e reconecta ligações específicas em uma estrutura molecular complexa está longe de ser guiada pela exatidão. As mãos de quem manuseia um balão reacional encaixando-o cuidadosamente em condensador são as mesmas que abraçam. Os olhos de quem observa acuradamente o nível do mercúrio em um termômetro são os mesmos que choram. O coração que bate freneticamente de êxtase ao observar uma substância que talvez, naquele momento e considerando todo o vasto universo, só exista dentro daquele balão reacional é o mesmo que se entristece ao se ver sozinho no mesmo espaço. Talvez seja por isso que precisamos dos melhores amigos. E talvez por isso eu os tive no último biênio. Mas, certamente, é por isso que quero agradecê-los.

Certa vez meu orientador me disse que um professor nunca sabe onde sua influência termina. Ele não poderia estar mais correto. Eu poderia me referir aos princípios da síntese orgânica que me foram ensinados com destreza e paciência, mas conhecimentos técnicos estão minuciosamente disponíveis em incontáveis livros de química sintética. Porém, mais importante do que isso, além da amizade e dos frequentes papos sobre música, arte e filosofia, meu orientador me ensinou sobre ciência, como ela funciona, e os reais motivos pelos quais ela deve ser feita. E ele fez isso no exato momento em que eu precisava saber que posso ser útil à fútil existência do mais magnífico universo. Jamais poderei retribuí-lo por isso. Apenas tentarei passar este espírito humanista, ético e curioso adiante, talvez jamais com a mesma maestria, porém com o mesmo desejo de fazer que alguém olhe para um frasco de reagente e enxergue o universo dentro dele.

Agradeço aos doutores com quem aprendi sobre química, e sobre a vida, o universo e tudo mais. Agradeço aos professores da química orgânica por me modelarem diariamente: César Andrei, Anna Paola Butera, Renato Viana, Marcelle Bispo, Carla Perez, César Tischer, Alexandre Orsato e Terezinha Faria. Em especial, às professoras Maria Josefa Yabe e Suzana Nixdorf, que sem saberem me ensinaram que fazer química é se divertir e ser feliz.

Com a mesma intensidade, porém por diferentes motivos, sou absolutamente grato em ordem alfabética aos meus amigos pelo apoio pessoal em todas as horas: Amanda Fróis, Bruno Santos, Camila Bernardes, Eduardo Barbosa, Fernanda Cerino, Karen Zanotto, Letícia Chendynski, Letícia Marques, Márcio Oliveira, Margerie Carriel,

Mariana Bortholazzi, Paula Jerez, Priscila Camargo, Rafael Chiule, Tiago Brito e Vitor Paschoal.

Agradeço ao apoio técnico e formal de todo o pessoal e laboratórios envolvidos em minha pesquisa: LPMBA/UEL, LABESC/UEL (em especial à Vanessa Liberatti, Yasmin Tadayozzi), LAMM/UEL, DIA/UEL e GEQOB/UFMG.

Agradeço à Universidade Estadual de Londrina e ao Departamento de Química por ser fomento de conhecimento e minha segunda casa.

Agradeço à minha família pela vida e por serem tudo que tenho de mais precioso.

Por fim, agradeço às estrelas por um dia, inconscientemente e aleatoriamente, ter tornado tudo isso existente e maravilhoso.

Moderato

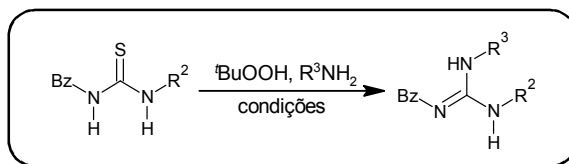
mf dim. p cresc. dim. pp

Rachmaninov, S.
Piano Sonata n. 1, op. 28 (1908)
Fragmento do 3º mov.

ESTEVEES, H. **Síntese de Benzoilguanidinas a partir de Benzoiltioureias Utilizando Hidroperóxido de *tert*-Butila**: abordagens Clássica e “*On-Water*” e Estudos Mecanísticos. 2016. 105 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2016.

RESUMO

O núcleo guanidino é um alvo sintético importante em química orgânica. Dentre as metodologias empregadas na síntese deste núcleo, a guanilação de tioureias é uma das vertentes mais versáteis. A oxidação de tioureias via peroxidação é uma estratégia pouco utilizada para este fim e envolve a transformação do átomo de enxofre da tioureia em um grupo de saída eficiente para o ataque nucleofílico de uma amina. Este trabalho apresentou uma metodologia versátil e sustentável, *one-pot* e *metal-free*, para fornecer benzoilguanidinas substituídas a partir de benzoiltioureias utilizando hidroperóxido de *tert*-butila. Os produtos de guanilação foram obtidos por recristalização em bons rendimentos com alto nível de pureza. A presente metodologia também forneceu bons rendimentos para a síntese de guanidinas *N*-nitroarilsubstituídas não obtidas em metodologias prévias de guanilação. Uma variante ambientalmente sustentável utilizando o recém-concebido protocolo *on-water* foi testada, fornecendo as guanidinas em rendimentos baixos a moderados, com facilidade de separação dos produtos insolúveis do meio reacional por filtração, e utilizando carbonato de potássio como base inorgânica menos tóxica que a trietilamina. O mecanismo reacional foi determinado por espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear e se mostrou como uma mistura de substituição dos derivados sulfônicos e adição/eliminação dos derivados sulfônicos das tioureias pela amina nucleofílica. Os parâmetros cinéticos indicaram que as taxas de formação e consumo de espécies intermediárias são constantes e próximas de zero.

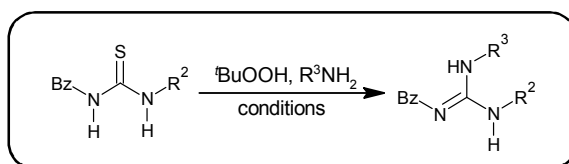


Palavras-Chave: Guanilação. Oxidação de tioureias. Síntese *on-water*.

ESTEVEES, H. **Synthesis of Benzoylguanidines from Benzoylthioureas Utilising *tert*-Butyl Hydroperoxide**: classical and “*On-Water*” approaches and Mechanical Studies. 2016. 105 pp. Dissertation (Master’s degree in Chemistry) – State University of Londrina, Londrina, 2016.

ABSTRACT

The guanidino core is an important synthetic target in organic chemistry. Amongst the methods used in the synthesis of this core, guanylation of thioureas is one of the most versatile protocols. The oxidation of thioureas *via* peroxidation is little used for this purpose and the strategy involves the transformation of sulphur atom of the thiourea in an efficient leaving group for nucleophilic attack by an amine. A versatile and sustainable methodology, *one-pot* and *metal-free*, to provide benzoylguanidines from benzoilthioureas utilising *tert*-butyl hydroperoxide was presented in this work. The guanylation products were obtained in good yields by recrystallization with high purity levels. This methodology also provided good yields for the synthesis of *N*-nitroarylsubstituted guanidines not obtained in previous guanylation methodologies. In addition, an environmentally sustainable variation using the newly designed *on-water* protocol was tested, providing the guanidines in low to moderate yields with ease of separation of the insoluble products from the reaction medium by filtration, using potassium carbonate as inorganic less toxic base than triethylamine. The reaction mechanism was determined by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance and was found to be a mixture of substitution of sulphonic and addition/elimination of sulphinic acids of thiourea by the nucleophilic amine pathways. Kinetic data showed that formation and consumption rates of intermediate species are constant and near zero.



Keywords: Guanylation. Oxidation of thioureas. *On-water* synthesis.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Métodos sintéticos clássicos para obtenção de guanidinas a partir de tioureias (a), carbodi-imidas (b), benzotriazóis (c), trifilguanidinas (d), espécies eletrofílicas (e), pirazolcarboximidamidas (f), cianamidas (g) e bromonitrilas (h)	15
Esquema 2 – Classes principais de guanilação de tioureias.....	16
Esquema 3 – Rota para oxidação/substituição de tioureias e obtenção de guanidinas.....	17
Esquema 4 – Proposta mecanística sugerida por Lindel e Hoffmann (a) e Maryanoff (b)	22
Esquema 5 – Proposta de guanilação de tioureias utilizando $t\text{BuOOH}$	28
Esquema 6 – Produtos principais observados para guanilação “ <i>on-water</i> ”.....	44
Esquema 7 – Estabilidade de derivados da 2-tiouridina 1f sob condições oxidantes utilizando $t\text{BuOOH}$	45
Esquema 8 – Panorama mecanístico geral para a guanilação da N^1 -benzoil- N^2 -4-metoxifeniltiourea 1d com benzilamina sob condições otimizadas	47

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Núcleo guanidino (**a**) e exemplos de guanidinas bioativas (**b-k**)14
- Figura 2** – Catálise “*on-water*” como proposta por Jung e Marcus27
- Figura 3** – Espectros de RMN de hidrogênio (400 MHz) dos resíduos brutos para os diferentes solventes utilizados (exceto MeCN) em CDCl₃ (a, b, c, d e f) ou DMSO-*d*₆ (e).....37
- Figura 4** – Reação de guanilação da *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifeniltioureia **1d** com benzilamina em CDCl₃ acompanhada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (400 MHz)48
- Figura 5** – Reação de guanilação da *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifeniltioureia **1d** com benzilamina em MeCN previamente a adição de ^tBuOOH acompanhada por espectrometria de massas nos modos (**a**) positivo (CID 8 eV) e (**b**) negativo (CID 12 eV).....49
- Figura 6** – Reação de guanilação da *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifeniltioureia **1d** com benzilamina em CDCl₃ acompanhada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (400 MHz). Ampliação da região 0,8 – 5,3 ppm ..50
- Figura 7** – Reação de guanilação da *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifeniltioureia **1d** com benzilamina em CDCl₃ acompanhada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (400 MHz). Ampliação da região 6,7 – 8,6 ppm ..50
- Figura 8** – Curvas de formação e consumo das espécies estudadas55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Revisão de trabalhos utilizando ^t BuOOH como agente S-oxidante em reações de guanilação de tioureias no período 1997-presente.....	18
Tabela 2 – Diels-Alder de Breslow.....	24
Tabela 3 – Reação de cicloadição do quadriciclano como dimetilazodicarboxilato em vários solventes	20
Tabela 4 – Otimização do solvente para guanilação de tioureias.....	36
Tabela 5 – Otimização da estequiometria dos reagentes para a reação de guanilação de 1d	38
Tabela 6 – Rendimentos de guanilação de tioureias 1a-e com diferentes aminas.....	40
Tabela 7 – Otimização da condição “ <i>on-water</i> ” para a reação de guanilação de 1d ..	42
Tabela 8 – Rendimentos de guanilação para as tioureias 1a-e com diferentes aminas utilizando o protocolo “ <i>on-water</i> ”	44
Tabela 9 – Otimização da reação de dessulfurização de tioureias promovida por ^t BuOOH.....	45
Tabela 10 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo negativo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada em MeCN ...	51
Tabela 11 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo positivo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada em MeCN ...	51
Tabela 12 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo negativo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada em MeCN sem BnNH ₂	52
Tabela 13 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo negativo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada “ <i>on-water</i> ”...	53
Tabela 14 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo positivo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada “<i>on-water</i>”	53
Tabela 15 – Valores relativos de integrais de ¹ H para as espécies estudadas	54
Tabela 16 – Parâmetros cinéticos (α , β e γ) para a formação (+) ou decaimento (-) das espécies estudadas	55

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Síntese de Guanidinas	13
1.2	Guanilação de Tioureias Utilizando Hidroperóxido de <i>tert</i>-Butila	17
1.2.1	<i>Aspectos mecanísticos da reação de guanilação</i>	21
1.3	Síntese Orgânica em Meio Aquoso	23
1.4	Síntese “<i>On-Water</i>”	25
2	OBJETIVOS	28
3	PARTE EXPERIMENTAL	29
3.1	Purificação de Reagentes e Solventes	29
3.2	Métodos de Análise	29
3.3	Métodos de Caracterização	29
3.4	Procedimentos Experimentais	30
3.4.1	<i>Procedimento geral para a obtenção das tioureias (1a-e)</i>	30
3.4.2	<i>Procedimento geral para a obtenção das guanidinas (2a-j) em acetonitrila</i>	31
3.4.3	<i>Procedimento geral para a obtenção “on-water” das guanidinas (2a-l)</i>	33
3.4.4	<i>Obtenção da N¹-benzoil-N²-4-metoxifenilureia (3d)</i>	34
3.4.5	<i>Monitoramento da reação de guanilação por RMN de ¹H em CDCl₃</i>	34
3.4.6	<i>Monitoramento de espécies por HRMS-ESI-qTOF para guanilação em acetonitrila</i>	35
3.4.7	<i>Monitoramento de espécies por EMAR-ESI-qTOF para guanilação “on-water”</i>	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1	Reação de Guanilação em Acetonitrila	36
4.2	Reação de Guanilação “<i>On-water</i>”	40
4.3	Aspectos Mecanísticos da Reação de Guanilação	45
4.3.1	<i>Guanilação de benzoiltioureias em solventes orgânicos</i>	46
4.3.2	<i>Guanilação de benzoiltioureias “on-water”</i>	53
4.3.3	<i>Cinética</i>	53
5	CONCLUSÕES	57
6	REFERÊNCIAS	59
	ANEXO	67

“*corpora non agvnt nisi flvida sev solvta*,”¹

Aristóteles (384-322 a.C.)

1 INTRODUÇÃO

Guanidinas são compostos orgânicos que apresentam um núcleo guanidino (CN₃) em sua estrutura (Figura 1, **a**). As guanidinas são encontradas naturalmente em organismos biológicos participando de funções fundamentais de estrutura, sinalização celular, metabolismo e defesa^{2a-i}, onde desempenham papel decisivo em interações nos estados de transição de vários processos catalíticos.^{3a}

O aminoácido *L*-arginina (Figura 1, **b**) é uma guanidina natural que compõe a estrutura proteica e possui um papel intrínseco no metabolismo responsável pela biossíntese de produtos naturais que apresentam esta função orgânica.^{2a}

Guanidinas naturais com bioatividade relevante compreendem toxinas (Figura 1; tetrodotoxina, **c**; saxitoxina, **d**), fármacos (Figura 1; rosuvastatina, **e**; guanabenz, **f**; imatinib, **g**; cimetidina, **h**; zanamivir, **i**), adoçantes (Figura 1; lugduname, **j**) e biocidas (Figura 1; akacid, **k**).⁴

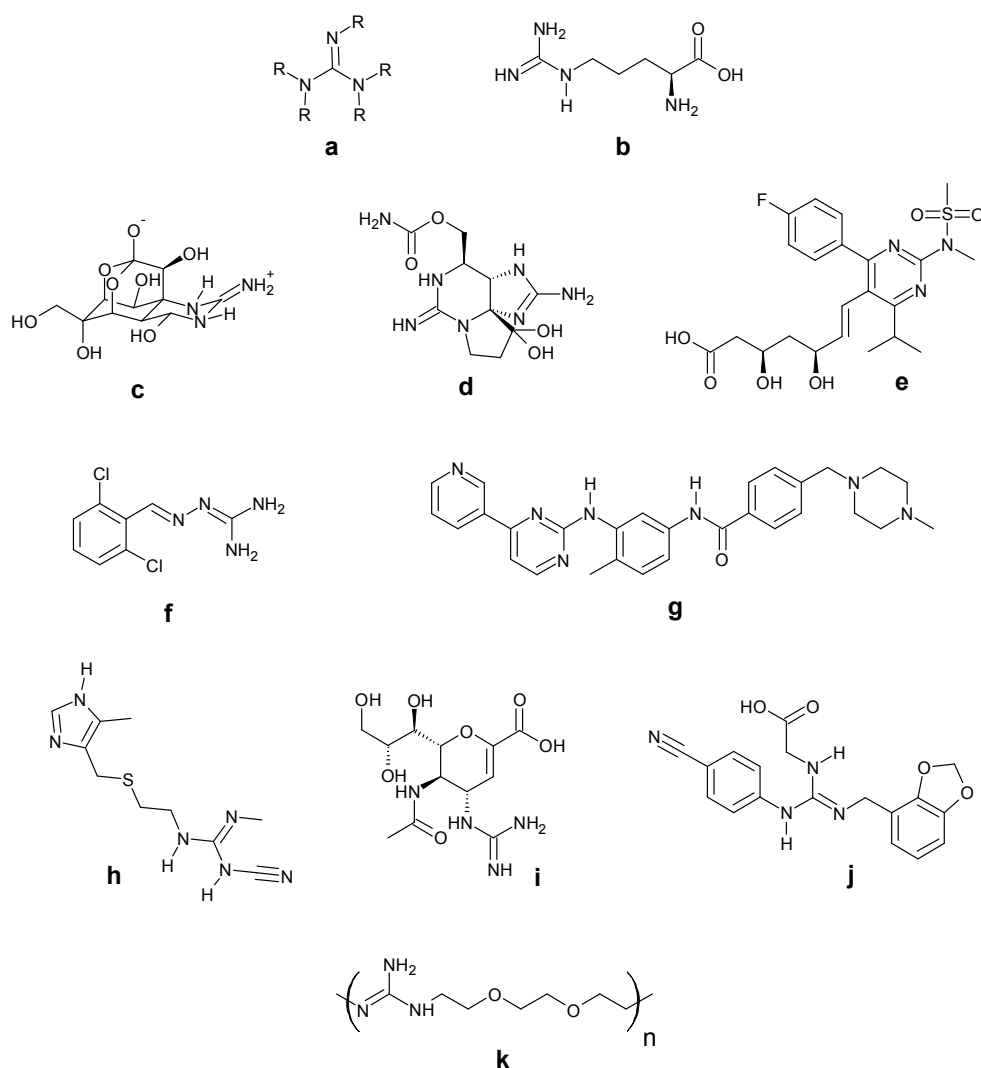
As guanidinas são bases orgânicas fortes (pK_a ~13) e são denominadas “superbases”. Sua alta basicidade pode ser explicada pela alta energia de estabilização de seu ácido conjugado, o cátion guanidínio (cerca de 33,5 kJ mol⁻¹),⁵ devido ao efeito de aromaticidade Y, embora este efeito ainda seja controverso.^{6a-c}

1.1 Síntese de Guanidinas

As guanidinas são consideradas alvos importantes em diversos estudos sintéticos. Além do interesse na síntese total de guanidinas biologicamente ativas, suas propriedades permitem sua utilização em síntese orgânica como catalisadores básicos⁷ ou como ligantes funcionais no campo da organocatálise simétrica e assimétrica.⁸

Abordagens clássicas para a obtenção de guanidinas estão resumidas no Esquema 1. Estes procedimentos são denominados métodos de *guanilação* pois envolvem a formação do núcleo guanidino a partir de um fragmento CN₂ ou equivalente sintético.

Figura 1 – Núcleo guanidino (a) e exemplos de guanidinas bioativas (b-k).

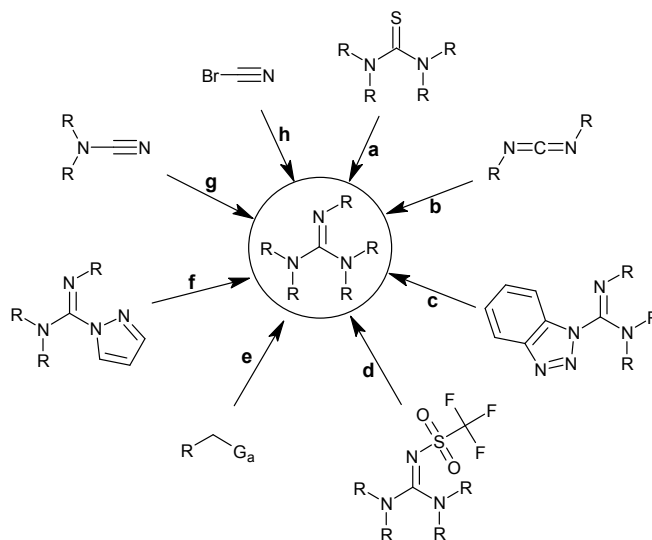


A obtenção de guanidinas por ataque direto do núcleo guanidino pré-formado via substituição é conhecida como *guanidinilação* (Esquema 1, e). Embora tais metodologias sejam amplamente utilizadas, a utilização de grupos protetores retiradores de elétrons (classicamente, *tert*-butiloxicarbonil, Boc) é necessária no intuito de aumentar a eletrofilicidade do carbono guanidínico, bem como facilitar a purificação dos produtos.⁴

Dentre um grande número de metodologias para a obtenção deste fragmento, a síntese de guanidinas partindo de tioureas é uma abordagem particularmente popular e requer a conversão do átomo de enxofre da tiourea em um

grupo de saída adequado para posterior substituição por uma amina nucleofílica (Esquema 1, a).

Esquema 1 – Métodos sintéticos clássicos para obtenção de guanidinas a partir de tioureias (a), carbodi-imidas (b), benzotriazóis (c), trifilguanidinas (d), espécies eletrofílicas (e), pirazolcarboximidamidas (f), cianamidas (g) e bromonitrilas (h). G_a = grupo abandonador.



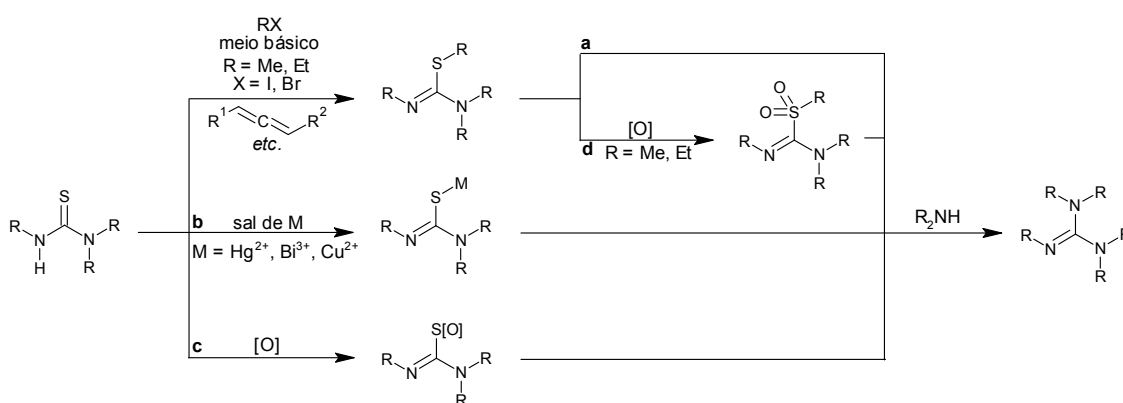
Fonte: Adaptado de Alonso-Moreno e colaboradores.⁴

Existem três abordagens principais que conduzem a esta transformação, sendo elas:

- I. S-derivatização, que geralmente envolve a formação de uma ligação S-C, fornecendo derivados de tioureias os quais sofrem substituição quando reagem com aminas nucleofílicas (Esquema 2, a).⁹ Classicamente, são empregados haletos de alquila e carbodi-imidas ou equivalentes sintéticos para estas transformações.
- II. S-redução, um método usualmente empregado que envolve o uso de metais de transição (classicamente Hg^{2+}) como tiófilos.¹⁰ Mais recentemente, sais de Cu^{2+} e Bi^{3+} têm sido relatados¹¹ como ativadores de tioureias mais ambientalmente seguros (Esquema 2, b).
- III. S-oxidação, que envolve a oxidação do átomo de enxofre da tioureia fornecendo ácidos aminoiminometanosulfênicos, -sulfinicos e -sulfônicos (quando peróxidos são usados como agentes oxidantes) como uma estratégia alternativa para a S-ativação e posterior

substituição por aminação (Esquema 2, c). Os reagentes oxidantes comumente empregados para tal propósito incluem perácidos orgânicos¹², sais de periodato e clorito¹³, sais de amônio quaternário¹⁴ e peróxido de hidrogênio, catalisado ou não por metais de transição, como molibdatos¹⁵. A Literatura ainda apresenta um híbrido de S-derivatização e S-oxidação envolvendo a alquilação da tioureia (geralmente utilizando iodetos de metila e etila em meio básico) e posterior S-oxidação do tioéter resultante para a sulfona correspondente com peróxido de hidrogênio catalisada por metal de transição, seguido de aminação (Esquema 2, d).¹⁶

Esquema 2 – Classes principais de guanilação de tioureias. n = 2 ou 3.



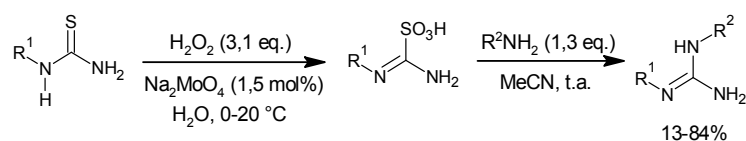
Metodologias de guanilação de tioureias recentes ou relevantes compreendem a utilização de *N*-iodosuccinimida¹⁷, reagente de Mukaiyama¹⁸, iodo elementar¹⁹, $KICl_2$ ²⁰, e outros.²¹

Embora a Literatura apresente uma gama de metodologias de guanilação, diversos pontos negativos podem ser evidenciados em uma abordagem mais simplista e sustentável. A maioria das técnicas abordadas no Esquema 1 utilizam materiais de partida corrosivos, tóxicos e/ou sensíveis à umidade.¹⁵ O uso de algumas metodologias que envolvem S-derivatização propicia a liberação de metil- e etilmercaptanas como gases tóxicos. A utilização de metais de transição como S-quelantes, apesar de resultar na formação de sulfetos insolúveis (HgS , Bi_2S_3 e CuS), pode gerar resíduos tóxicos que dependem de tratamento adequado. Além disso, várias metodologias que utilizam via S-oxidativa requerem a utilização de reagentes

exóticos ou nocivos¹⁷⁻²¹. Desta forma, os métodos que utilizam peróxidos apresentam uma abordagem mais benigna do ponto de vista experimental e sustentável, pois gera água (ou álcoois de cadeia curta) como subproduto de oxidação. Além disso, permitem suas aplicações em larga escala de forma segura e de baixo custo.

A utilização de peróxido de hidrogênio para guanilação de tioureias *N*-alquil e *N*-aril monossustituídas com alquil e aril amins, como proposta por Maryanoff^{15,22}, levou à formação de uma mistura complexa de produtos de oxidação, incluindo dióxidos e trióxidos de tiourea em baixos rendimentos. No entanto, não foram obtidos bons rendimentos da guanidina desejada, sugerindo o motivo da quase inexistência deste procedimento na Literatura. Todavia, a utilização de óxido de molibdênio como catalisador permitiu a obtenção em altos rendimentos dos ácidos sulfínicos e sulfônicos quando utilizados dois ou três equivalentes de peróxido de hidrogênio, respectivamente. A proposta de Maryanoff permitiu a obtenção de diversas guanidinas com ótimos rendimentos a partir de tioureias monossustituídas em duas etapas (Esquema 3).

Esquema 3 – Rota para oxidação/substituição de tioureias e obtenção de guanidinas.



1.2 Guanilação de Tioureias Utilizando Hidroperóxido de *tert*-Butila

Baseados nos resultados de Maryanoff, Lindel e Hoffmann²³ introduziram a utilização de hidroperóxido de *tert*-butila (*t*BuOOH) como agente oxidante para esta transformação como última etapa da síntese total da dispacamida partindo de uma alquilidenotioidantoína na presença de hidróxido de amônio em metanol (Tabela 1, Entrada 1).

Tabela 1 – Revisão de trabalhos utilizando ^tBuOOH como agente S-oxidante em reações de guanilação de tioureias no período 1997-presente. Em todos os casos, o hidróxido de amônio foi utilizado em excesso. Traços indicam dados não fornecidos. Todas as reações foram conduzidas em metanol e à temperatura ambiente, exceto quando indicado.

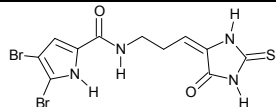
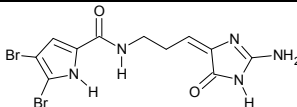
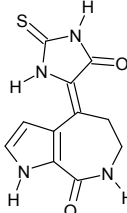
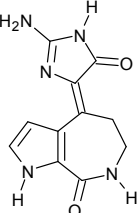
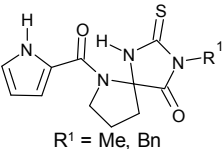
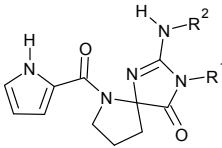
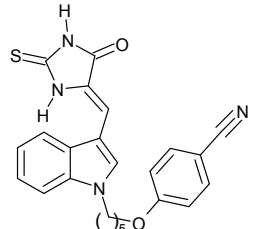
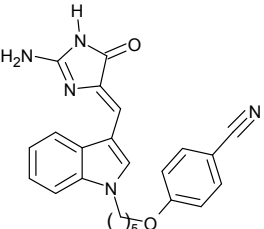
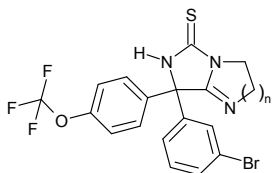
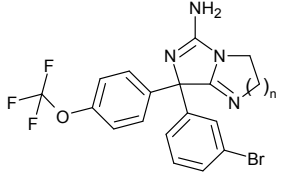
Entrada	Substrato	Amina	^t BuOOH	t (h)	Produto	Rendimento	Referência
1		NH ₄ OH	2 eq.	12		72%	23
2		NH ₄ OH ^a	2 eq.	—		74%	24
3	 R ¹ = Me, Bn	NH ₄ OH BnNH ₂ (1,3 eq.)	8 eq.	72		60-68%	25
4		NH ₄ OH	3 eq.	72		74%	26
5	 n = 1-4, N, O	NH ₄ OH	20 eq.	o.n.		81%	27

Tabela 1 – Cont.

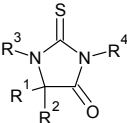
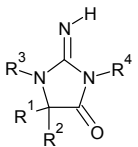
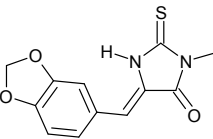
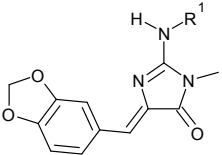
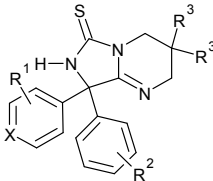
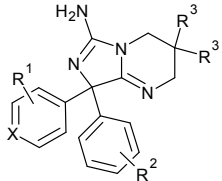
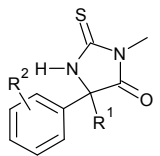
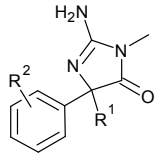
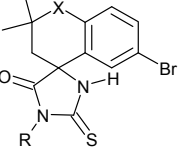
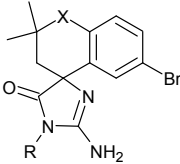
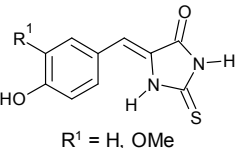
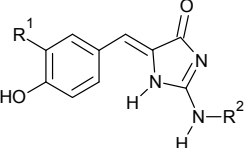
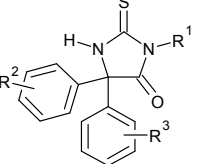
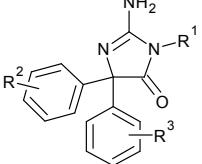
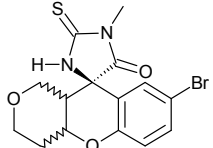
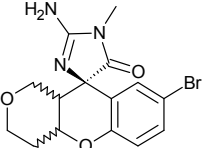
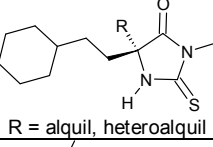
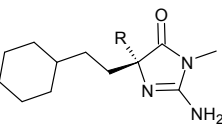
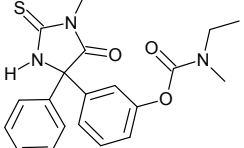
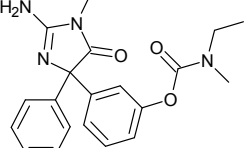
Entrada	Substrato	Amina	^t BuOOH	t (h)	Produto	Rendimento	Referência
6	 <p>R¹ = Me, ^tBu, CyMe, Bn R² = Me, ^tBu, CyMe, CyEt, fenetil R³ = H, 3-ClBn, 3-clorofenetil R⁴ = H, 3-ClBn, alquilureia</p>	NH ₄ OH	5-14 eq.	42		54%	28
7		R ¹ NH ₂ (20 eq.) R ¹ = alquil, heteroalquil, aril, heteroaril.	3 eq.	48		33-60%	29
8	 <p>X = CH, N; R¹ = H, 4-OMe, 4-OCHF₂, 3-Me; R² = F, Br, aril, alquil; R³ = H, F</p>	NH ₄ OH	—	12 ^b		46-100%	30
9	 <p>R¹ = alquil, aril, heteroaril R² = aril, Br</p>	NH ₄ OH	—	—		—	31

Tabela 1 – Cont.

Entrada	Substrato	Amina	^t BuOOH	t (h)	Produto	Rendimento	Referência
10	 <p>X = CH₂, O, S; R = alquil, heteroalquil</p>	NH ₄ OH ^c	6-15 eq.	2-28 ^b		25-90%	32
11	 <p>R¹ = H, OMe</p>	NH ₄ OH R ² NH ₂ R ² = alquil, hidroxialquil.	3,2 eq	12		54-89%	33
12		NH ₄ OH R ¹ = alquil, aril, heteroalquil R ² e R ³ = H, OMe, OCF ₃ , OEt, Me, Cl, Ph, Py, OPh, OBn	10 eq.	o.n.		35-59%	34
13		NH ₄ OH	7 eq.	2 ^d		47%	35,36
14	 <p>R = alquil, heteroalquil</p>	NH ₄ OH	—	—		35-60%	37
15		NH ₄ OH	23 eq.	6		21%	38

^a Reação conduzida em etanol. ^b Reação conduzida a 40 °C. ^c Reação conduzida em metanol ou mistura metanol/tetrahidrofurano. ^d Reação conduzida a 50 °C.

A utilização de $t\text{BuOOH}$ apresentou as vantagens de compor um procedimento *one-step* sem a necessidade da utilização de óxido de molibdênio como catalisador, fornecendo o ácido sulfônico correspondente sem produtos laterais expressivos. Outrossim, foi observado que dois equivalentes de $t\text{BuOOH}$ são suficientes para consumo completo do material de partida, e que a utilização de três equivalentes ocasionou um aumento cinético da reação. Desde então, um número crescente de artigos tem relatado a utilização das condições experimentais de Lindel e Hoffmann, e estão listados na Tabela 1.

A utilização da metodologia de Lindel na Literatura se demonstrou limitada a guanilação de tioidantoínas com hidróxido de amônio (com exceção das Entradas 3, 7 e 11, Tabela 1, nas quais foram utilizadas aminas primárias) em metanol. Além disso, apesar do resultado de Lindel sugerir que dois equivalentes de $t\text{BuOOH}$ seja estequiometria mínima necessária para a conversão total da tioidantoína na glicociamidina correspondente, diversas estequiometrias foram relatadas, sugerindo a ocorrência de reações laterais.

1.2.1 Aspectos mecanísticos da reação de guanilação

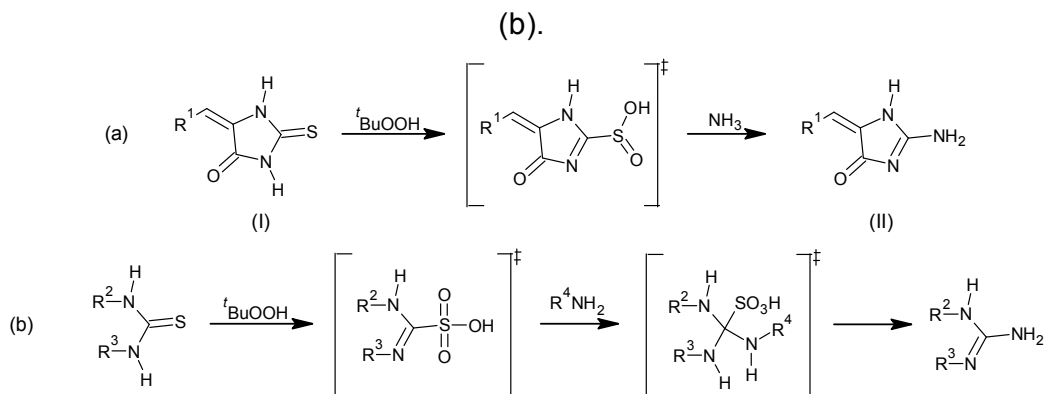
Em sua síntese total da dispacamida²³, Lindel e Hoffmann propuseram o S-dióxido como intermediário reacional baseados na observação de que dois equivalentes de $t\text{BuOOH}$ são suficientes para conversão completa da tioidantoína (I) na glicociamidina (II) correspondente (Esquema 4). Os autores também relataram um aumento cinético quando três equivalentes de $t\text{BuOOH}$ foram utilizados. Testes modelo utilizando 5-alquilideno-2-tioidantoínas derivadas da acetona, benzaldeído, e aldeído acético forneceram os produtos de guanilação satisfatoriamente, enquanto a 2-tioidantoína não forneceu a glicociamidina sob as mesmas condições.

Ling e colaboradores³³ obtiveram resultados semelhantes ao submeter o mesmo núcleo apresentado no Esquema 4a utilizando amônia e aminas primárias e secundárias na etapa de aminação.

A proposta do intermediário por ambos os relatos é baseada na observação de Maryanoff^{15,22} de que os ácidos aminoiminometanossulfínicos e -sulfônicos reagem com aminas fornecendo as guanidinas correspondentes. Porém, a caracterização do intermediário S-dióxido não foi realizada considerando que tanto Lindel quanto Ling

realizaram seus procedimentos *one-pot*, de forma que esta constatação ainda permanece incerta.

Esquema 4 – Proposta mecanística sugerida por Lindel e Hoffmann (a) e Maryanoff



O estudo de Maryanoff com peróxido de hidrogênio catalisada por molibdato de sódio ainda compreendeu o monitoramento da reação de guanilação por espectroscopia de infravermelho, onde nenhuma banda na região de 1900-2300 cm^{-1} foi observada, indicando a não formação de espécies carbodi-imidas ou cianamidas durante o curso reacional. Além disso, Maryanoff sugere a formação de um intermediário tetraédrico, resultante do ataque nucleofílico da amina no ácido sulfínico/sulfônico, que colapsa para a formação da guanidina correspondente, indicando um mecanismo de adição/eliminação (Esquema 4, b)

Apesar do potencial do $t\text{BuOOH}$ como agente oxidante, a utilização desta metodologia para guanilação de tioureias em geral ainda permanece inexplorada. Além disso, um estudo aprofundado do mecanismo desta transformação parece carente de elucidação, considerando que não há evidências definitivas de que a reação se processe via substituição nucleofílica, eliminação-adição (com formação de intermediário carbodi-imida) ou adição-eliminação, ainda que os resultados experimentais de Maryanoff apontem a última como preferida. Ainda, uma metodologia alternativa em meio aquoso ainda não foi avaliada para esta metodologia, considerando que Maryanoff utiliza água como solvente para a obtenção dos ácidos sulfínicos e sulfônicos de tioureias.

1.3 Síntese Orgânica em Meio Aquoso

A ideia primordial de que os compostos químicos necessitam estar dissolvidos para que reações químicas possam se processar foi difundida pelo filósofo grego Aristóteles, de maneira que a partir de então, alquimistas de todas as eras se concentraram arduamente na busca de um solvente universal: o tão chamado *alkahest* ou *menstrvum vniversale*.¹ Vinte e três séculos depois, e aliado à regra empírica compartilhada entre os alquimistas pela qual “semelhante dissolve semelhante” (*similia similibvs solvvtvr*), o químico sintético ainda é fortemente influenciado por tais princípios, de modo que busca conduzir a maioria das reações orgânicas em sistemas homogêneos, mesmo quando desnecessário. Sendo assim, a necessidade pelo uso de solventes orgânicos é, em muitos casos, superestimada.

A recente preocupação da comunidade científica com o desenvolvimento de uma química sustentável tem movido o químico sintético na busca por metodologias mais *verdes* para o processamento de reações orgânicas. Princípios como a economia atômica, utilização e geração de substâncias menos tóxicas, uso de solventes seguros, eficiência energética, catálise e geração mínima de resíduos têm tomado cada vez mais espaço no cardápio da síntese orgânica.³⁹

Não é espantoso que a área mais ativa da química *verde* talvez seja a pesquisa por solventes sustentáveis, dado que representam o maior volume residual em processos sintéticos⁴⁰. Entretanto, considerando que o solvente e os produtos precisam ser separados novamente após as reações, em um processo inverso da dissolução, a última pode ser considerada, primariamente, um quesito que contraria os princípios da química *verde*. Uma vez que a principal função do solvente em uma reação é facilitar a transferência de massa, modulando a reação em termos de cinética, rendimento e seletividade, o desdobramento da química sustentável redefiniu o papel do solvente, que agora deve, idealmente, facilitar o transporte de massa, porém, não dissolver os reagentes e produtos.^{39a}

Curiosamente, apesar dos líquidos iônicos, CO₂ supercrítico e reações sem solvente compreenderem um grupo de alternativas sustentáveis crescentemente robustas⁴¹, nenhum é mais atraente que a água para cumprir este papel.

Aparentemente, além da água cumprir seu papel como solvente *verde*, facilitando a transferência de massa sem dissolver as substâncias (ou dissolver em extensão irrisória), foi observado que em algumas reações ela é responsável por

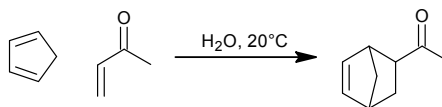
efeitos adicionais, como o aumento da cinética reacional, ganho de seletividade e facilidade de tratamento.⁴²

Ironicamente, enquanto a água não é um solvente popular entre os químicos sintéticos, ela é o solvente escolhido pela Natureza, uma vez que todas as reações processadas no interior dos organismos biológicos são conduzidas em meio aquoso, onde a água está presente desde simples acetilações até precisos arranjos estruturais envolvendo a formação de múltiplos centros assimétricos.⁴³

Desta forma, a utilização de água como solvente tem se mostrado particularmente interessante⁴⁴, considerando que a água representa idealmente o Quinto Princípio da química *verde*^{39b}, que recomenda a utilização de solventes mais seguros, além de obviamente atender os requisitos mais importantes estipulados para um solvente ser considerado sustentável: ser natural, abundante, barato, possuir impacto ambiental mínimo e alta ciclagem industrial.⁴⁵

Os primeiros relatos de reações em meio aquoso foram publicados por Rideout e Breslow⁴⁶ e envolvem um estudo cinético de reações do tipo Diels-Alder neste meio. Foi observado que quando conduzida em água, a reação de cicloadição entre o ciclopenta-1,3-dieno e a but-3-en-2-ona se processou 58 vezes mais rápida do que em metanol, e 741 vezes mais rápida do que em 2,2,4-trimetilpentano (Tabela 2). Acréscimos cinéticos também foram observados para outros substratos estudados. Inspirados por Breslow, Grieco e colaboradores ampliaram o escopo de reações de Diels-Alder catalisadas em meio aquoso observando resultados semelhantes.⁴⁷

Tabela 2 – Diels-Alder de Breslow.



Solvente	$k \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
2,2,4-trimetilpentano	5,94
metanol	75,5
água	4400
água + LiCl (4,86 M)	10800

Com o crescente número de estudos no assunto desde então, diversas classes de reações foram estudadas na intenção de serem instituídas suas “versões sustentáveis” em meio aquoso⁴⁸, bem como reações estereosseletivas.⁴⁹

Com alguns aspectos das reações conduzidas em meio aquoso sendo melhores conhecidos e sistematizados⁵⁰, alguns efeitos parecem reger estas reações em maior extensão:⁴³

- I. *Efeito hidrofóbico de Breslow*⁵¹, observado quando substâncias com regiões não polares são solvatadas pela água, e tendem a se associar de modo a diminuir a interface água-hidrocarboneto, em um efeito muito parecido ao efeito micelar. Com a diminuição da entropia, os reagentes orgânicos experimentam um aumento da cinética da reação. A adição de eletrólitos inorgânicos no sistema é responsável pelo aumento do efeito hidrofóbico em um processo denominado *salting out*, que diminui ainda mais a solubilidade dos reagentes no meio por aumentar o caráter lipofóbico da água.
- II. *Efeito da ligação de hidrogênio*, observado quando os reatôforos são influenciados, sobretudo eletronicamente, por sítios aceptores de ligação de hidrogênio, modulando as energias dos orbitais envolvidos e causando efeitos positivos ou negativos na cinética ou seletividade das reações.
- III. *Efeito polar*⁵², observado quando os reagentes passam por um estado de transição mais polar do que o estado inicial, de modo que a formação do estado de transição é favorecida na presença de água. A situação contrária, onde o estado de transição é menos polar que o estado inicial, é desfavorecida em meio aquoso.

1.4 Síntese “*On-Water*”

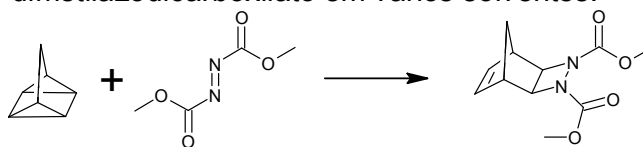
Sharpless e colaboradores⁵³ redefiniram o panorama das reações em meio aquoso utilizando novos conceitos e linguagem para descrever este tipo de sistema.⁵⁴ Baseado na solubilidade dos reagentes e produtos em água, Sharpless classificou estas reações como “*in-water*”, quando os reagentes e produtos são solúveis no meio aquoso; e “*on-water*”, quando não são. Embora o consenso na Literatura de que reações “*on-water*” são caracterizadas por apresentar uma cinética substancialmente acelerada esteja em construção, Sharpless se sentiu confortável em inferir que mesmo quando um ganho cinético não é observado, reações “*on-water*” podem apresentar outras vantagens, como facilidade no isolamento dos produtos e,

principalmente, segurança devida a alta capacidade calorífica e estabilidade redox da água.

Apesar desta metodologia ser usualmente explorada para reagentes líquidos, onde ao final da reação os produtos podem ser obtidos por separação de fases, reagentes sólidos são também relatados, sendo separados do meio reacional por filtração simples.⁵⁵

Ao estudar a reação de cicloadição do quadriciclano com dimetilazodicarboxilato em vários solventes para a obtenção do aduto correspondente (Tabela 3), Sharpless e colaboradores observaram que a reação em condições “*on-water*” apresentou maior velocidade quando comparada às condições que utilizam solventes orgânicos ou na ausência de solvente (Tabela 3, Entradas 1-7) e que ambas heterogeneidade do sistema e presença da água são fatores importantes pois sistemas homogêneos contendo água (Tabela 3, Entrada 11) bem como sistemas heterogêneos não aquosos (Tabela 3, Entrada 9) apresentaram cinéticas menores quando comparadas à condição “*on-water*” (Tabela 3, Entrada 10).

Tabela 3 – Reação de cicloadição do quadriciclano como dimetilazodicarboxilato em vários solventes.



Entrada	Solvente	[M]	t (h)
1	PhMe	2	>120
2	EtOAc	2	>120
3	MeCN	2	84
4	CH ₂ Cl ₂	2	72
5	Me ₂ SO	2	36
6	MeOH	2	18
7	sem solvente	4,53	48
8	on D ₂ O	4,53	0,75
9	on C ₆ F ₁₄	4,53	36
10	on H ₂ O	4,53	0,17
11	MeOH/H ₂ O 3:1 (homogêneo)	2	4
12	MeOH/H ₂ O 1:1 (heterogêneo)	4,53	0,17
13	MeOH/H ₂ O 1:3 (heterogêneo)	4,53	0,17

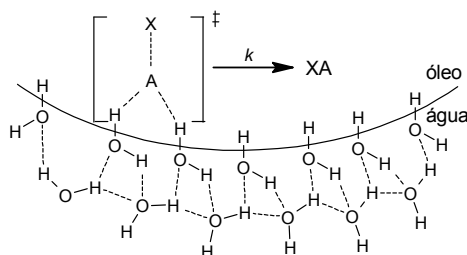
Os resultados obtidos por Sharpless incitaram a comunidade científica na utilização deste protocolo para diversas classes de reações orgânicas, muitas das

quais apresentaram tal efeito cinético, ou então, vantagens em ganho de seletividade ou facilidade de execução e tratamento.⁵⁶

Embora não se entenda com precisão os efeitos observados nessas reações, algumas abordagens têm sido utilizadas para o entendimento do efeito “*on-water*”⁵⁷, mesmo apresentando controvérsias.

Baseados na estrutura da interface água-óleo, Jung e Marcus⁵⁸ propuseram um modelo particularmente importante o qual sugere que as interações entre os reagentes hidrofóbicos e a água na interface podem ser responsáveis pelos efeitos de aumento cinético observados nas reações “*on-water*” (Figura 2). Utilizando modelos matemáticos e cálculos computacionais, foi proposto que átomos de hidrogênio das moléculas de água podem interagir com os reatóforos dos reagentes na interface, estabilizando os estados de transição, causando um aumento da cinética reacional.

Figura 2 – Catálise “*on-water*” como proposta por Jung e Marcus.



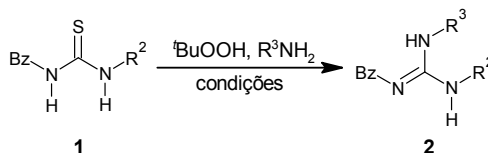
Considerando que Maryanoff descreve a obtenção dos ácidos sulfínicos e sulfônicos de tioureias em meio aquoso, e que ácidos sulfônicos de tioureias sofrem substituição por aminas para fornecer guanidinas em meio aquoso como descrito por Miller *et al.*¹²; e com base nas vantagens apresentadas pelo protocolo “*on-water*” recém desenvolvido, uma versão *one-pot* da reação de guanilação pode ser racionalizada pela adição da amina nucleofílica no meio reacional contendo os óxidos de tioureia pré-formados, consistindo em uma metodologia sustentável, benigna, com boas perspectivas e bem fundamentada.

2 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo otimizar e ampliar o escopo da metodologia de guanilação de tioureias utilizando hidropéroxido de *tert*-butila como agente oxidante desenvolvida por Lindel e Hoffmann. Particularmente, procurou-se avaliar benzoiltioureias monossustituídas como substratos para a obtenção de guanidinas di- e trissustituídas (Esquema 5).

Baseado na obtenção dos ácidos sulfínicos e sulfônicos de tioureias em meio aquoso descritas por Maryanoff e no intuito de desenvolver uma metodologia baseada nos princípios da química verde, as benzoiltioureias foram igualmente submetidas sob condições otimizadas de guanilação “*on-water*”.

Esquema 5 – Proposta de guanilação de tioureias utilizando $t\text{BuOOH}$.



O presente trabalho também foi orientado na busca pela aquisição de informações mecanísticas da reação através da observação da presença de espécies oxidadas intermediárias por espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear nas condições homogênea e “*on-water*”.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Purificação de Reagentes e Solventes

Reagentes e solventes foram purificados, quando necessário, de acordo com os métodos descritos por Armarego e Chai.⁵⁹ A acetona foi seca sobre peneira molecular 3Å durante 12-24 horas. A água foi purificada apenas por destilação. O hidroperóxido de *tert*-butila comercial (Luperox®, Sigma-Aldrich, 70% m/m) foi titulado em triplicata utilizando método iodométrico (KI/NaS₂O₃) e teve seu teor corrigido para 64% m/m.

3.2 Métodos de Análise

As reações foram acompanhadas por placas de cromatografia em camada delgada (CCD, Alugram® sílica gel 60 mesh) utilizando misturas hexano/acetato de etila como eluente e reveladas em radiação ultravioleta (254 nm) e reagente Dragendorff.

3.3 Métodos de Caracterização

Os pontos de fusão (PF) foram determinados em aparelho Microquímica MQAPF 302 sob taxa de aquecimento de 5,0 °C min⁻¹ e foram descritos sem calibração.

Os espectros de infravermelho (IV, 4000-400 cm⁻¹, 32 *scans*, resolução de 2 cm⁻¹) foram obtidos em espectrômetro de infravermelho Shimadzu IRPrestige-21 FTIR utilizando pastilhas de KBr anidro.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H, 400,13 MHz) e carbono (RMN-¹³C, 100,61 MHz) foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III operando com sonda multinuclear inversa de banda larga (BBi) a 298 K. Os espectros de RMN foram reportados com valores de deslocamento químico (δ) em ppm relativos aos sinais do tetrametilsilano (RMN-¹H, 0,00 ppm) ou dos sinais

residuais de do dimetilsulfóxido- d_6 (RMN- ^1H , 2,50 ppm; RMN- ^{13}C , 39,5 ppm) ou clorofórmio- d_7 (RMN- ^1H , 7,27 ppm; RMN- ^{13}C , 77,0 ppm). A multiplicidade das bandas de absorção dos s nos espectros de RMN- ^1H foram definidas como simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), duplo duplete (dd) e multiplete (m), e as constantes de acoplamento (J) foram dados em hertz (Hz).

Os espectros de massas de alta resolução (*HRMS*) foram obtidos em espectrômetros Bruker Compact com sistema de ionização por *electrospray* (ESI) e analisador quadrupolo-TOF. Os espectros de massas foram calibrados com padrão formato de sódio e os valores da razão massa/carga (m/z) foram expressos em daltons (Da) com erro de $0,4 \pm 0,6$ ppm. A água utilizada nas análises foi triplamente deionizada em aparelho Millipore Milli-Q Plus[®]. A acetonitrila grau massas foi obtida comercialmente (Sigma-Aldrich[®]). Os meios reacionais de análise foram diluídos a 0,1% v/v e foram injetados por infusão direta no espectrômetro mediante seringa acoplada em bomba peristáltica com fluxo de $3 \mu\text{l min}^{-1}$. O analisador foi operado em modo positivo ou negativo. Os parâmetros principais compreenderam fluxo de gás nitrogênio ($4,0 \text{ l min}^{-1}$), voltagem de *ion-spray* (4500 eV, modo positivo e 3500 eV, modo negativo) e energia de colisão induzida (8 eV, modo positivo e 12 eV, modo negativo).

3.4 Procedimentos Experimentais

3.4.1 Procedimento geral para a obtenção das tioureias (**1a-e**)

As tioureias foram obtidas como descrito por Brito *et al.*⁶⁰ Em um balão de fundo redondo acoplado com um condensador de refluxo contendo uma solução de tiocianato de amônio (11 mmol; 0,837 g) em acetona anidra (25 ml) sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio foi adicionado cloreto de benzoíla (11 mmol; 1,3 ml). A suspensão resultante foi agitada sob refluxo por 15 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Então, uma solução da amina (11 mmol) em acetona anidra (15 ml) foi adicionada e o sistema foi mantido sob refluxo por 30 minutos. A suspensão foi vertida em gelo de água destilada sob agitação vigorosa. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água destilada e recristalizado EtOH ou EtOH/Me₂CO. Os dados espectroscópicos se mostraram de acordo com os apresentados na Literatura.

3.4.2 Procedimento geral para a obtenção das guanidinas (**2a-j**) em acetonitrila

Em um balão de fundo redondo contendo uma solução/suspensão da benzoiltioureia (1,00 mmol) em acetonitrila (10 ml) sob agitação magnética e a 0 °C, foram adicionados, respectivamente, trietilamina (1 mmol), a amina nucleofílica (1 mmol) ou hidróxido de amônio (30% (m/m) em H₂O; 13 mmol; 0,77 ml), e hidroperóxido de *terc*-butila (64% (m/m) em H₂O; 3 mmol; 0,45 ml). A solução foi aquecida gradualmente até a temperatura ambiente. Após consumo completo do material de partida, a mistura foi transferida para um funil de separação carregado com uma solução saturada de NaHSO₃ (50 ml), agitada, e extraída com diclorometano (3 x 15 ml). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado utilizando MeOH/H₂O para fornecer a guanidina correspondente.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-cicloexilguanidina (**2a**). 70%. PF (°C): 92. IV (KBr, *cm*⁻¹): 3311, 1576. RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 1,19-1,93 (10H, m); 3,00-6,00 (4H, m); 7,28-7,42 (8H, m); 8,20-8,23 (2H, m); 10,63 (1H, s). RMN de ¹³C (CDCl₃, δ): 24,27; 25,33; 32,82; 45,11; 49,71; 127,31; 127,68; 128,82; 128,87; 130,74; 138,91; 159,20; 177,04.

*N*¹-benzoil-*N*²-cicloexil-*N*³-fenilguanidina (**2b**). 62%. PF (°C): 108. IV (KBr, *cm*⁻¹): 3249, 3060, 1595. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, δ): 1,00-2,10 (10H, m); 3,91 (1H, s); 7,00-7,60 (9H, m); 8,02 (2H, m); 8,79 (1H, s); 10,7 (1H, s). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, δ): 24,10; 24,99; 32,42; 48,90; 124,24; 127,79; 128,29; 128,53; 130,80; 138,81; 157,29; 175,51.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-fenilguanidina (**2c**). 48% (a partir de **1b**). PF (°C): 93. IV (KBr, *cm*⁻¹): 3415, 1600. RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 4,78 (2H, d, *J* = 5,0 Hz); 5,26 (1H, s); 7,24-7,48 (13H, m); 8,27 (2H, d, *J* = 7,1 Hz); 12,18 (1H, s). RMN de ¹³C (CDCl₃, δ): 45,17; 125,51; 126,93; 127,51; 127,57; 127,82; 128,75; 129,13; 130,02; 131,18; 135,92; 138,47; 158,64; 177,77.

*N*¹-benzoil-*N*²-fenilguanidina (**2d**). 87%. PF (°C): 88. IV (KBr, *cm*⁻¹): 3470, 3290, 1637. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, δ): 7,11 (1H, tt, *J* = 7,3 Hz); 7,34-7,57 (7H, m); 8,06-8,13 (2H, m); 9,33 (1H, s). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, δ): 121,89; 123,59; 127,90; 128,63; 128,84; 130,99; 138,35; 138,66; 159,33; 176,18.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-fenilguanidina (**2c**). 89% (a partir de **1c**).

*N*¹-benzoil-*N*²,*N*³-difenilguanidina (**2e**). 64%. *PF* (°C): 99. *IV* (KBr, *cm*⁻¹): 3412, 1603. *RMN de* ¹*H* (DMSO-*d*₆, δ): 6,62-8,30 (16H, m); 10,59 (1H, s). *RMN de* ¹³*C* (DMSO-*d*₆, δ): 118,66; 121,94; 123,53; 124,72; 128,01; 128,84; 131,32; 137,69; 138,15; 151,12; 156,40; 168,74; 175,96.

*N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifenilguanidina (**2f**). 70%. *PF* (°C): 131. *IV* (KBr, *cm*⁻¹): 3452, 3298, 3237, 1614. *RMN de* ¹*H* (DMSO-*d*₆, δ): 3,76 (3H, s); 6,93-7,01 (2H, m); 7,30-7,50 (5H, m); 8,05-8,13 (2H, m); 9,28 (1H, s). *RMN de* ¹³*C* (DMSO-*d*₆, δ): 55,26; 114,15; 124,41; 127,81; 128,59; 130,83; 138,80; 156,13; 159,82; 175,98.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-4-metoxifenilguanidina (**2g**). 80%. *PF* (°C): 103. *IV* (KBr, *cm*⁻¹): 3357, 1603. *RMN de* ¹*H* (CDCl₃, δ): 3,78 (3H, s); 4,76 (2H, d, *J* = 5,3 Hz); 5,10 (1H, s); 6,90 (2H, d, *J* = 8,7 Hz); 7,18 (2H, d, *J* = 8,7 Hz); 7,24-7,47 (8H, m); 8,26 (2H, d, *J* = 7,2); 11,92 (1H, s). *RMN de* ¹³*C* (CDCl₃, δ): 45,09; 55,43; 115,18; 127,46; 127,63; 127,78; 128,14; 128,70; 129,10; 131,08; 138,57; 158,58; 159,33; 177,66.

*N*¹-benzoil-*N*²-4-nitrofenilguanidina (**2h**). 75%. *PF* (°C): 187. *IV* (KBr, *cm*⁻¹): 3412, 3350, 3272, 1639. *RMN de* ¹*H* (DMSO-*d*₆, δ): 7,42-7,56 (3H, m); 7,82-7,94 (2H, m); 8,07-8,14 (2H, m); 8,23-8,30 (2H, m); 9,72 (1H, s). *RMN de* ¹³*C* (DMSO-*d*₆, δ): 120,22; 124,88; 128,19; 128,79; 131,48; 137,93; 141,68; 145,79; 158,36; 176,56.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-4-nitrofenilguanidina (**2i**). 75%. *PF* (°C): 133. *IV* (KBr, *cm*⁻¹): 3450, 3391, 1631. *RMN de* ¹*H* (DMSO-*d*₆, δ): 4,75 (2H, d, *J* = 4,9 Hz); 7,28-7,53 (9H, m); 7,81-7,90 (1H, m); 8,01-8,09 (2H, m); 8,24-8,31 (2H, m); 9,46 (1H, s); 11,01 (1H, s). *RMN de* ¹³*C* (DMSO-*d*₆, δ): 45,03; 122,44; 122,67; 124,43; 124,56; 127,43; 128,07; 128,26; 128,71; 131,31; 138,06; 142,51; 145,12; 157,67; 176,05.

*N*¹-benzoil-*N*²-fenil-*N*³-4-nitrofenilguanidina (**2j**). 38%. *PF* (°C): 217. *IV* (KBr, *cm*⁻¹): 3426, 3246, 1723. *RMN de* ¹*H* (DMSO-*d*₆, δ): 7,50-8,30 (12H, m); 11,12 (1H, s); 11,17 (1H, s). *RMN de* ¹³*C* (DMSO-*d*₆, δ): 119,64; 124,77; 125,09; 128,42; 128,70; 132,16; 133,32; 142,66; 144,13; 151,18; 168,75. *HRMS* (Da): 361,127 ([*M*+*H*]⁺, encontrado); 361,130 (calculado).

3.4.3 Procedimento geral para a obtenção “on-water” das guanidinas (**2a-l**)

Em um balão de fundo redondo contendo as respectivas benzoiltiourea (1,00 mmol), amina (1,00 mmol) ou hidróxido de amônio (30% (m/m) em H₂O; 13 mmol; 0,77 ml), e uma solução aquosa de carbonato de potássio 5,53% (m/v; 1,00 mmol de CO₃²⁻; 2,50 ml) sob agitação magnética vigorosa foi adicionado hidroperóxido de *terc*-butila (64% (m/m) em H₂O; 4,00 mmol; 0,60 ml). Após 24 horas, a suspensão foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com água destilada, seco em alto vácuo (10 Torr) por 2 horas. O sólido resultante foi recristalizado em metanol/água (ou como especificado).

*N*¹-benzoil-*N*²,*N*³-dicicloexilguanidina (**2k**). 60%. *PF* (°C): 157. *IV* (KBr, *cm*⁻¹): 3449, 3290, 1605. *RMN de* ¹*H* (DMSO-*d*₆, *δ*): 1,00-2,00 (20H, m); 3,61 (1H, s); 4,06 (1H, s); 6,59 (1H, s); 7,34-7,48 (3H, m); 8,03-8,14 (2H, m); 10,38 (1H, s). *RMN de* ¹³*C* (DMSO-*d*₆, *δ*): 25,15; 32,49; 127,68; 128,33; 130,42; 139,42; 157,94; 174,53.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-cicloexilguanidina (**2a**). 50% (a partir de **1a**). Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzoil-*N*²-cicloexil-*N*³-fenilguanidina (**2b**). 41% (a partir de **1a**). Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-cicloexilguanidina (**2a**). 43% (a partir de **1b**). Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-fenilguanidina (**2c**). 95% (a partir de **1b**). Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzoil-*N*²-fenilguanidina (**2d**). 15%. Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzoil-*N*²-cicloexil-*N*³-fenilguanidina (**2b**). 27% (a partir de **1c**). Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-fenilguanidina (**2c**). 65%. (a partir de **1c**). Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzoil-*N*²,*N*³-difenilguanidina (**2e**). 38%. Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzoil-*N*²-cicloexil-*N*³-4-metoxifenilguanidina (**2l**). 40%. *PF* (°C): 126. *IV* (KBr, *cm*⁻¹): 3428, 3367, 1600. *RMN de* ¹*H* (DMSO-*d*₆, *δ*): 1,10-2,15 (11H, m); 3,36 (3H, s); 6,90-8,30 (9H, m); 8,66 (1H, s); 10,69 (1H, s). *RMN de* ¹³*C* (DMSO-*d*₆, *δ*):

24,21; 25,03; 30,66; 32,42; 55,21; 113,80; 114,11; 121,60; 126,23; 127,78; 128,51; 130,73; 138,93; 157,68; 175,38.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-4-metoxifenilguanidina (**2g**). 67%. Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-4-nitrofenilguanidina (**2i**). 51%. Vide Seção 3.4.2.

*N*¹-benzoil-*N*²-fenil-*N*³-4-nitrofenilguanidina (**2j**). 39%. Vide Seção 3.4.2.

3.4.4 Obtenção da *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifenilureia (**3d**)

Em um balão de fundo redondo contendo *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifenilureia (**1d**; 1,00 mmol; 0,286 g) e uma solução aquosa de carbonato de potássio 5,53% (m/v; 1,00 mmol de CO₃²⁻; 2,50 ml) sob agitação magnética vigorosa foi adicionado hidroperóxido de *tert*-butila (64% (m/m) em H₂O; 4,00 mmol; 0,60 ml). Após 24 horas, a suspensão foi filtrada e o sólido resultante foi lavado com água destilada, seco em alto vácuo (10 Torr) por 2 horas e recristalizado em acetato de etila fornecendo a benzoilureia correspondente.

*N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifenilureia (**3d**). 50%. Sólido cristalino branco. PF. (°C): 209. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, δ): 3,74 (3H, s); 6,90-8,06 (10H, m); 10,67 (1H, s); 10,97 (1H, s). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, δ): 55,22; 114,11; 121,60; 128,25; 128,56; 130,54; 132,35; 132,98; 151,15; 155,70; 168,63.

3.4.5 Monitoramento da reação de guanilação por RMN de ¹H em CDCl₃

Em tubo de RMN foram adicionados *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifenilureia (**1d**; 10 mg; 0,036 mmol) e CDCl₃ (0,4 ml). Adquiriu-se espectro de . O tubo foi resfriado a 0 °C em banho de gelo e foram adicionadas trietilamina (0,036 mmol; 5,6 μl) e benzilamina (0,036 mmol; 4,4 μl). Adquiriu-se novo espectro de . Sob resfriamento, foi adicionado hidroperóxido de *tert*-butila (64% (m/m) em H₂O; 0,11 mmol; 18 μl). Sob rotação, adquiriu-se os espectros de após os tempos 3, 5, 10, 20 e 30 minutos e 1, 3, 18 e 24 horas.

3.4.6 Monitoramento de espécies por HRMS-ESI-qTOF para guanilação em acetonitrila

Em um balão de fundo redondo contendo uma suspensão de *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifeniltioureia (**1d**; 1,00 mmol; 0,286 g) em acetonitrila (grau massas, 10 ml) sob agitação magnética vigorosa e resfriada a 0 °C foram adicionados trietilamina (1 mmol; 0,14 ml), benzilamina (1 mmol; 0,11 ml) e hidroperóxido de *terc*-butila (64% (m/m) em H₂O; 3 mmol; 0,45 ml), respectivamente. A solução foi aquecida gradualmente até a temperatura ambiente. Foi retirada alíquota de 1,0 µl do meio reacional previamente a etapa de adição do hidroperóxido de *terc*-butila. Após adição do agente oxidante, foram retiradas alíquotas de 1,0 µl nos tempos 2, 5, 10, 30 e 60 minutos para análise no modo positivo e negativo. Todas as alíquotas foram diluídas em 1,0 ml de solução de ácido fórmico 0,5% em acetonitrila, homogeneizadas e injetadas no espectrômetro de massas com taxa de 3 µl min⁻¹. O mesmo procedimento foi realizado na ausência de benzilamina.

3.4.7 Monitoramento de espécies por EMAR-ESI-qTOF para guanilação “on-water”

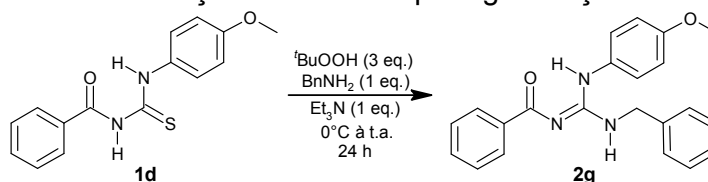
O procedimento de guanilação foi realizado como especificado na Seção 3.4.5. Foram retiradas alíquotas de 1,0 µl da fase aquosa do meio reacional previamente a etapa de adição do hidroperóxido de *terc*-butila. Após adição do agente oxidante, foram retiradas alíquotas de 1,0 µl nos tempos 1, 10, 30 e 60 minutos para análise no modo positivo e nos tempos 2, 15, 30 e 60 para análise no modo negativo. Para análise no modo positivo, todas as alíquotas foram diluídas em 1,0 ml de solução aquosa de ácido fórmico 0,5%, homogeneizadas e injetadas no espectrômetro de massas com taxa de 3 µl min⁻¹. Para análise no modo negativo, as alíquotas foram diluídas em 1,0 ml de água trideionizada, homogeneizada e injetadas no espectrômetro de massas com taxa de 3 µl min⁻¹.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Reação de Guanilação em Solventes Orgânicos

Com o objetivo de otimizar a metodologia de guanilação de tioidantoínas de Lindel e Hoffmann para benzoiltioureias, a *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifeniltioureia **1d** foi utilizada como substrato em um estudo preliminar para avaliar o efeito do solvente no rendimento da guanidina correspondente (**1d**), quando submetida às condições de guanilação (Tabela 4). Resultados preliminares obtidos em nosso grupo de pesquisa indicaram que a utilização de trietilamina como agente desprotonante da tioureia forneciam melhores rendimentos. Em um estudo modelo utilizando benzilamina como amina nucleofílica a acetonitrila foi o melhor solvente para a conversão da tioureia **1d** em **2g**.

Tabela 4 – Otimização do solvente para guanilação de tioureias.



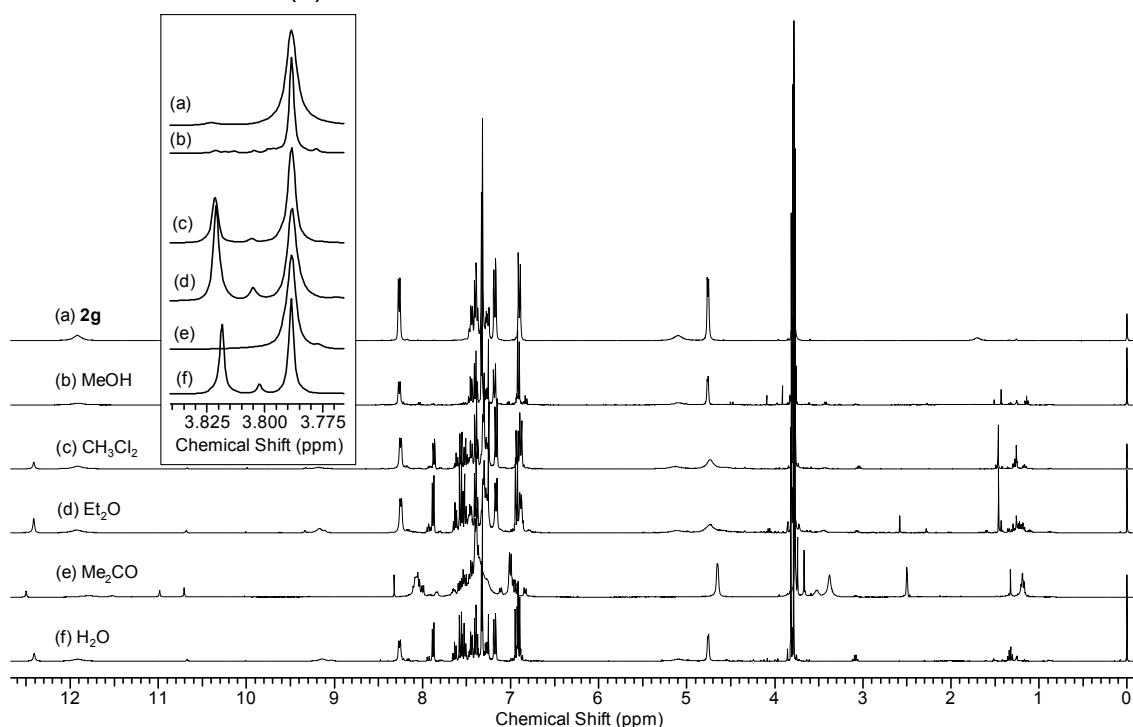
Entrada	Solvente ^a	Rendimento %
1	acetonitrila	80
2	diclorometan o	74
3	éter etílico	60
4	água	57
5	acetona	55
6	metanol	52

^a Todas as reações foram conduzidas com concentração de tioureia de 0,1 mol l⁻¹.

Embora a utilização de metanol seja consensual na Literatura, e tenha fornecido um resíduo bruto com alto teor de pureza da guanidina **2g**, como evidenciado pelo espectro de RMN de ¹H (Figura 3), sua formação ocorreu com baixo rendimento (Tabela 4, Entrada 6). Os solventes CH₂Cl₂, Et₂O e H₂O apresentaram conversão incompleta da tioureia para a guanidina correspondente após 24 h, como indicado pela proporção dos sinais de hidrogênio da metoxila aromática para a guanidina (3,79 ppm) e para a tioureia (3,82 ppm). Não há uma razão evidente da variação de rendimentos observada, porém, pode-se inferir que solventes próticos, ou

que apresentam baixo valor de pK_a forneceram menores rendimentos. Além disso, sugestivamente, menores rendimentos foram observados para água, metanol, acetona e éter etílico, que além de apresentarem em comum um átomo de oxigênio aceptor de ligações de hidrogênio, são solventes suscetíveis a sofrer peroxidação, gerando respectivamente, peróxido de hidrogênio, metilperóxido, dimetiloxirana e peróxido de éter dietílico, que podem levar a formação de subprodutos não desejados.

Figura 3 – Espectros de RMN de hidrogênio (400 MHz) dos resíduos brutos para os diferentes solventes utilizados (exceto MeCN) em $CDCl_3$ (a, b, c, d e f) ou $DMSO-d_6$ (e).

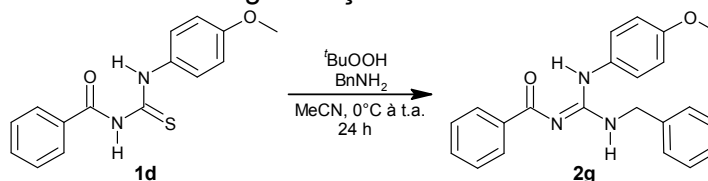


Uma segunda etapa envolveu a investigação do efeito da estequiometria do ^tBuOOH, da amina nucleofílica e da base no rendimento da guanidina **2g** para o mesmo substrato utilizando acetonitrila como solvente.

As entradas 5 e 6 (Tabela 5) demonstram a necessidade de um total de dois equivalentes de amina para a obtenção de bons rendimentos. A substituição de um equivalente de amina nucleofílica por trietilamina apresentou um importante aumento de rendimento da guanidina, como observado na Entrada 2. Além disso, o emprego de apenas dois equivalentes de ^tBuOOH não resultou na conversão total da tioureia em produtos como sugerido por Lindel para a guanilação de tioidantóinas. As

entradas 1, 2, 3 e 4 indicam que três equivalentes de ^tBuOOH é a quantidade ótima de oxidante para esta transformação. Outrossim, a tentativa de utilização de substituição da trietilamina por acetato de amônio, menos tóxico, resultou em perda de rendimento (Entrada 7).

Tabela 5 – Otimização da estequiometria dos reagentes para a reação de guanilação de **1d**.^a



Entrada	^t BuOOH (eq.)	BnNH ₂ (eq.)	Base (eq.)	Rendimento %
1	2,0	1,0	Et ₃ N (1,0)	60 ^b
2	3,0	1,0	Et ₃ N (1,0)	80
3	4,0	1,0	Et ₃ N (1,0)	75
4	5,0	1,0	Et ₃ N (1,0)	72
5	3,0	1,0	-	38 ^b
6	3,0	2,0	-	62 ^b
7	3,0	1,0	NH ₄ OAc (1,0)	45 ^b

^a Todas as reações foram conduzidas com concentração de benzotiourea de 0,1 mol l⁻¹. ^b O material de partida não foi consumido completamente.

A adição do ^tBuOOH à temperatura ambiente ocasionou a formação de produtos laterais não desejados, levando a obtenção de um resíduo bruto com grande quantidade de impurezas e de difícil recristalização. Além disso, resultados semelhantes foram observados quando a reação foi aquecida a 40 °C.

A utilização de um agente redutor (NaHSO₃) buscando eliminar peróxido residual durante o tratamento da reação se mostrou essencial para o aumento da eficiência da recristalização. Tal protocolo foi recentemente reproduzido na Literatura²⁰ fornecendo bons resultados.

Baseados no protocolo otimizado, o escopo da metodologia foi testado para guanilação de tioureas com diferentes arranjos estereoeletrônicos com aminas alifáticas, aromáticas ou amônia até o consumo total do material de partida (Tabela 6).⁶¹

A metodologia forneceu os produtos esperados puros por recristalização, sem a necessidade de procedimentos cromatográficos, com bons rendimentos. As guanidinas **2a-2j** recristalizadas foram caracterizadas por espectroscopia no infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono e apresentaram alta pureza, não exigindo etapas adicionais de purificação. Os pontos

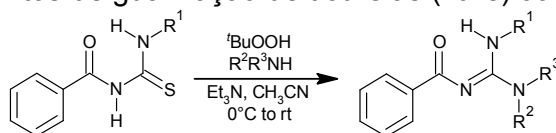
de fusão se mostraram comparáveis aos disponíveis na literatura. Os espectros de infravermelho das guanidinas apresentaram os estiramentos simétricos e assimétricos das ligações N–H na região entre 3000-3500 cm^{-1} . O estiramento das ligações C=O se apresentaram deslocados para números de onda menores do que o esperado para amidas ($\sim 1670 \text{ cm}^{-1}$) devida a conjugação da carbonila de amida com a ligação N=C do núcleo guanidínico.

Os espectros de RMN de hidrogênio apresentaram os sinais do hidrogênio guanidínico em ponte com o oxigênio carbonílico entre 10-12 ppm como simpletos largos. Os sinais de hidrogênio guanidínico livre caíram em uma faixa variada de deslocamento (4-10 ppm) a depender da natureza eletrônica da benzoiltioureia. Os hidrogênios NH_2 guanidínicos (guanidinas dissubstituídas) se mostraram como simpletos extremamente largos na região de 6-10 ppm. Os hidrogênios aromáticos foram observados entre 7 e 8,5 ppm. Em geral, os hidrogênios em posição *orto* à carbonila (grupo benzoil) se apresentaram mais desprotegidos em relação aos outros sinais de hidrogênios aromáticos. Finalmente, os hidrogênios alifáticos dos grupos cicloexila, metoxila e benzila foram observados nos deslocamentos 1,0-2,2; 3,8 e 4,6-4,8 ppm, respectivamente.

O espectro de RMN de hidrogênio para a guanidina **2j** apresentou sinais adicionais menos intensos na região aromáticos característicos de isômeros relativos a conjugação σ - π do fragmento 4-nitroanilino. Uma análise de *HRMS* para este composto confirmou a formação e pureza do mesmo.

Os espectros de carbono apresentaram os sinais dos carbonos carbonílicos, mais desprotegidos, entre 168-176 ppm e dos carbonos guanidínicos em torno de 160 ppm. Os carbonos aromáticos foram observados na região compreendida entre 120-140 ppm. Os carbonos alifáticos, quando presentes, apresentaram seus sinais na região esperada, abaixo de 60 ppm.

As benzoiltioureias substituídas com grupos aromáticos se mostraram mais reativas de maneira geral, e apresentaram os menores tempos reacionais e melhores rendimentos se comparadas àquelas substituídas com grupos alifáticos, o que pode ser explicado pelo efeito de diminuição de densidade eletrônica do nitrogênio aromático, tornando o carbono C=S mais eletrofílico. Este efeito pode ser observado com maior intensidade em tioureias 4-nitrossubstituídas, que apresentaram os menores tempos reacionais.

Tabela 6 – Rendimentos de guanilação de tioureias (**1a-e**) com diferentes aminas.

Entrada	Tioureia (R ¹)	Amina (R ² /R ³)	Tempo (h)	Guanidina	Rendimento %
1	Cy	Bn/H	48	2a	70
2	Cy	Ph/H	48	2b	62
3	Bn	Ph/H	96	2c	<48 ^a
4	Ph	H/H	24	2d	87
5	Ph	Bn/H	24	2c	89
6	Ph	Ph/H	24	2e	64
7	<i>p</i> -OMePh	H/H	24	2f	70
8	<i>p</i> -OMePh	Bn/H	24	2g	80
9	<i>p</i> -NO ₂ Ph	H/H	18	2h	75
10	<i>p</i> -NO ₂ Ph	Bn/H	18	2i	75
11	<i>p</i> -NO ₂ Ph	Ph/H	18	2j	38

^a Produto recristalizado com impurezas.

Em se tratando da natureza da amina nucleofílica, pode-se inferir que a amina alifática se mostrou mais reativa que a amina aromática, o que pode ser explicado pela maior nucleofilicidade relativa da primeira (Tabela 6, Entradas 1, 5, 8, 10 comparadas com as Entradas 2, 3, 6 e 11).

Os rendimentos de guanidinas que utilizaram amônia como base nucleofílica demonstraram-se regidos pela natureza eletrônica da tioureia. Substituintes aromáticos ativados ou desativados forneceram rendimentos menores do que a benzoiltioureia eletronicamente neutra **1c**. As guanidinas correspondentes foram obtidas com bons rendimentos, de acordo com os resultados apresentados por Lindel e Hoffmann para tioidantoínas.

Embora a guanidina **2j** tenha sido obtida em baixos rendimentos (Tabela 6, Entrada 11), a obtenção de benzoilguanidinas a partir de benzoiltioureias 4-nitrofenilsubstituídas (Tabela 6, entradas 9, 10 e 11) não puderam ser obtidas utilizando a metodologia baseada em Bi(III)^{11b-c}, que tem sido utilizada em nosso grupo para a síntese de diversas outras guanidinas.

4.2 Reação de Guanilação “On-water”

Encorajados pela obtenção de 57% de rendimento da guanidina **2g** (Tabela 4, Entrada 4) em meio aquoso, e considerando o protocolo de Maryanoff para a

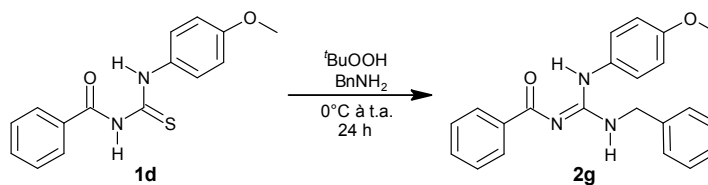
obtenção de óxidos ácidos de tioureia neste meio, foi planejada a otimização da síntese de benzoilguanidinas utilizando água como matriz solvente em uma metodologia *one-step* e mais ambientalmente inócua a partir das respectivas benzoiltioureias.

Considerando-se a alta solubilidade do hidroperóxido de *tert*-butila em água, a recomendação na Literatura⁵³ de que reações “*on-water*” podem apresentar efeito cinético aumentado quando conduzidas em qualquer concentração, e partindo da condição otimizada para a guanilação em meio homogêneo, a reação foi inicialmente concentrada 10 vezes (Tabela 7, Entrada 1). O aumento da disponibilidade do ^tBuOOH na fase orgânica causou expressivo aumento de rendimento de **2g** quando comparado ao obtido na Tabela 4, Entrada 4. A eventual atuação do efeito de fase orgânica concentrada relatado por Narayan⁵³ foi avaliada em um experimento *quasi* sem solvente (uma vez que o ^tBuOOH é fornecido comercialmente como solução aquosa a 70%). A diminuição do rendimento como observada na Tabela 7, Entrada 2 demonstra que o aumento de rendimento da reação quando concentrada 10 vezes (Tabela 7, Entrada 1) não se deve apenas a um efeito de fase orgânica concentrada.

A utilização de quatro equivalentes de ^tBuOOH resultou em uma diminuição do rendimento (Tabela 7, entradas 3 e 4).

Motivados pela utilização de uma base inorgânica mais ambientalmente benigna, a utilização de um equivalente de carbonato de potássio como base apresentou rendimento comparável ou ligeiramente superior ao uso de trietilamina (Tabela 7, entrada 6). Porém, foi observado o consumo incompleto do material de partida. A utilização de quatro equivalentes de ^tBuOOH (Tabela 7, Entrada 7) demonstrou consumo completo do substrato de partida apresentando um rendimento comparável ao que consta na Entrada 6. Outrossim, considerando que cada molécula de benzoiltioureia necessita de duas ou três moléculas de oxidante para a formação do intermediário passivo de ataque da amina nucleofílica, a utilização de quatro equivalentes molar de ^tBuOOH representa, na verdade, 1,3 equivalentes reacionais, de modo que a utilização de um equivalente molar adicional não significa um excesso de oxidante expressivo.

Tabela 7 – Otimização da condição “*on-water*” para a reação de guanilação de **1d**.^a



Entrada	Solvente	Oxidante (eq.)	Base (1,0 eq.)	Rendimento %
1	H ₂ O	^t BuOOH (3)	Et ₃ N	66 ^c
2	–	^t BuOOH (3)	Et ₃ N	62
3	H ₂ O	^t BuOOH (4)	Et ₃ N	45
4	H ₂ O	^t BuOOH (4)	–	50
5	sol. aq. HCl, pH 1	^t BuOOH (4)	–	60
6	H ₂ O	^t BuOOH (3)	K ₂ CO ₃	71 ^c
7	H ₂ O	^t BuOOH (4)	K ₂ CO ₃	69
8	–	^t BuOOH (4)	K ₂ CO ₃	57
9	H ₂ O ^b	H ₂ O ₂ (4)	K ₂ CO ₃	66
10	D ₂ O ^b	^t BuOOH (4)	K ₂ CO ₃	68
11	H ₂ O ^b	^t BuOOH (4)	K ₂ CO ₃	69

^a Concentração de benzotlioureia de 1,0 mol l⁻¹. ^b Concentração de benzotlioureia de 0,4 mol l⁻¹. ^c Material de partida não consumido completamente.

A tentativa de uma nova aproximação *quasi* sem solvente novamente resultou em menor rendimento (Tabela 7, Entrada 8), indicando que a matriz aquosa é essencial no transporte de massa durante a reação.

Visando a comparação com o protocolo inicial de Maryanoff, foi realizado um teste utilizando peróxido de hidrogênio, que apresentou resultado igualmente satisfatório mesmo sem a utilização de molibdato de sódio como catalisador. Porém, o ^tBuOOH apresenta maior viabilidade de utilização por ser mais brando e menos explosivo que o peróxido de hidrogênio. A condução da reação em óxido de deutério (Tabela 7, Entrada 10) não apresentou diferença significativa no rendimento da guanidina **2g**, indicando que interações de hidrogênio na interface água-óleo não são expressivas para fornecer melhores rendimentos, apesar de a cinética de ambas reações não terem sido avaliadas.

Buscando uma melhor homogeneidade da suspensão como recomendado para reações que seguem o protocolo “*on-water*” para o alcance de maior reprodutibilidade, a reação foi diluída até 0,4 mol l⁻¹ sem perda significativa de rendimento (Tabela 7, Entrada 11).

A reação de guanilação também se mostrou viável em meio ácido (Tabela 7, Entrada 5). Porém, a diminuição do rendimento comparada à condição otimizada

pode estar relacionada com a protonação da amina nucleofílica e consequente favorecimento do deslocamento da mesma para a fase aquosa, bem como envolver outros mecanismos de guanilação. Deste modo, esta abordagem não foi explorada mais profundamente.

Dada a alta solubilidade do $t\text{BuOOH}$ em meio aquoso, e considerando que o produto se encontra na fase sólida ao final da reação, sendo separado do meio reacional por filtração simples, a etapa de tratamento com agente redutor (NaHSO_3) não se mostrou significativa para este procedimento.

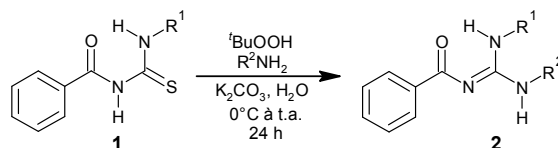
Uma vez otimizado, o protocolo “*on-water*” foi aplicado para a guanilação das benzoiltioureas **1a-e** com quatro aminas eletronicamente distintas (Tabela 8). A análise cromatográfica por CCD das reações indicaram que o material de partida foi totalmente ou quase totalmente consumido em 24 h para todos os substratos. Os resíduos brutos se mostraram constituídos pela respectiva guanidina e, em alguns casos, pela ureia correspondente, como confirmado pela análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono destes subprodutos, tendo sido observados dois sinais de hidrogênio relativos aos s N–H na região 10-11 ppm (vide anexo), ao invés de apenas um, caso se tratasse de um intermediário de oxidação. Além disso, os valores de deslocamento destes hidrogênios, bem como dos sinais de carbono para as ureias derivadas das tioureas **1c** e **1d** se mostraram comparáveis aos disponíveis na literatura.⁶²

A guanilação de benzoiltioureas em meio aquoso forneceu, em geral, rendimentos moderados a bons. A utilização de amônia como base nucleofílica forneceu os piores rendimentos.

Foi observado um efeito aleatório de rendimentos de modo que uma relação estrutura reatividade não pode ser proposta. Este efeito pode ser atribuído à heterogeneidade do sistema “*on-water*”, como ressaltada por Narayan e colaboradores⁵³ ao sugerir a utilização de agitação vigorosa para este protocolo.

A formação das ureias correspondentes como subprodutos indica o ataque nucleofílico da água ao invés da amina nucleofílica, sendo esta uma reação lateral importante para este protocolo (Esquema 6). Para as tioureas **1a**, **1b** e **1e**, as ureias correspondentes, quando formadas, ocorreram em pequena extensão, como indicado por análise de CCD.

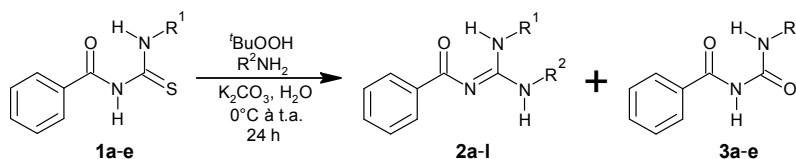
Tabela 8 – Rendimentos de guanilação para as tioureias **1a-e** com diferentes aminas utilizando o protocolo “*on-water*”.



Entrada	Tioureia (R ¹)	Amina (R ²)	Guanidina	Rend. % (recristalizado)
1	Cy	Cy	2k	60
2	Cy	Bn	2a	50
3	Cy	Ph	2b	41
4	Bn	Cy	2a	43
5	Bn	Ph	2c	95
6	Ph	H	2d	15
7	Ph	Cy	2b	27
8	Ph	Bn	2c	65
9	Ph	Ph	2e	38
10	<i>p</i> -OMePh	H	2f	— ^a
11	<i>p</i> -OMePh	Cy	2l	40
12	<i>p</i> -OMePh	Bn	2g	67
13	<i>p</i> -NO ₂ Ph	H	2h	— ^a
14	<i>p</i> -NO ₂ Ph	Bn	2i	51
15	<i>p</i> -NO ₂ Ph	Ph	2j	39

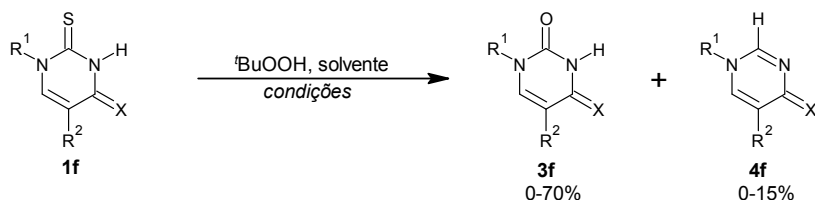
^a Não Observado.

Esquema 6 – Produtos principais observados para guanilação “*on-water*”.



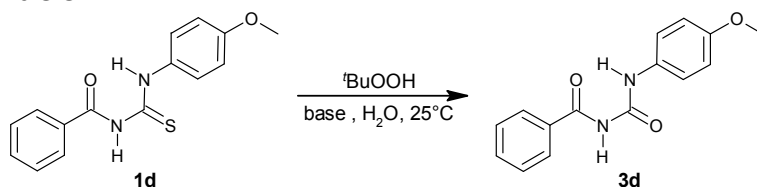
Não há relatos prévios na literatura da utilização de *t*BuOOH como agente dessulfurizante para a síntese de ureias a partir de tioureias. No entanto, a fim de analisar os métodos oxidativos classicamente empregados na síntese automatizada de oligonucleotídeos derivados da 2-tiouridina⁶³ de modo a avaliar a estabilidade da mesma nestes sistemas, alguns autores⁶⁴ observaram a dessulfurização (**3f**) e amidinação (**4f**) de derivados da tiouridina **1f** em presença de *t*BuOOH e em condições anidras (Esquema 7).

Esquema 7 – Estabilidade de derivados da 2-tiouridina **1f** sob condições oxidantes utilizando ^tBuOOH.



Baseados nessas observações, um estudo para dessulfurização de benzoiltioureias foi realizado e os resultados estão expressos na Tabela 9. O estudo indicou que a melhor condição para dessulfurização de benzoiltioureias (Tabela 9, Entrada 2) é a mesma condição otimizada para guanilação destes substratos. Além disso, na tentativa de aplicar a metodologia para as tioureias **1a**, **1b**, **1c** e **1e** falharam em fornecer as benzoilureias correspondentes em extensões apreciáveis como indicado pela presença majoritária do material de partida em análise de CCD após 72 h.

Tabela 9 – Otimização da reação de dessulfurização de tioureias promovida por ^tBuOOH.



Entrada	^t BuOOH (eq.)	Base (eq.)	Tempo (h)	Rendimento %
1	3,0	K ₂ CO ₃ (1,0)	48	42
2	4,0	K ₂ CO ₃ (1,0)	24	50
3	5,0	K ₂ CO ₃ (1,0)	24	41
4	4,0	NaHCO ₃ (1,0)	24	33

4.3. Aspectos Mecanísticos da Reação de Guanilação

Com o intuito de confirmar as suposições de Maryanoff e Lindel ou fornecer novos aspectos do mecanismo de guanilação de tioureias utilizando peróxidos, foram realizados estudos utilizando espectrometria de massas e ressonância magnética

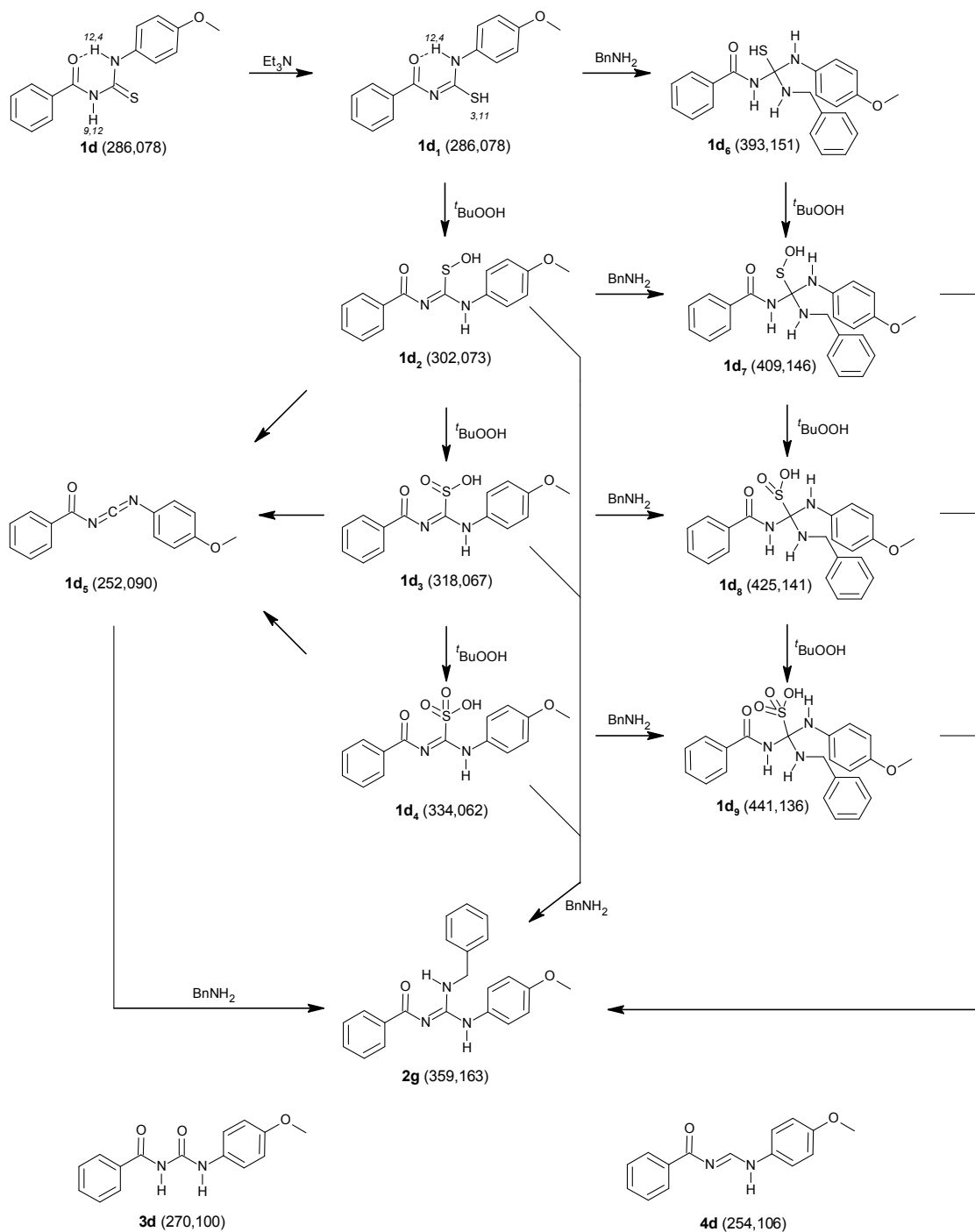
nuclear para o monitoramento dos protocolos de guanilação apresentados neste trabalho.

4.3.1 Guanilação de benzoiltioureas em acetonitrila

A N^1 -benzoil- N^2 -4-metoxifeniltioureia **1d** foi submetida às condições de guanilação (Seção 4.1, Tabela 5, Entrada 2) em acetonitrila utilizando benzilamina como base nucleofílica, e a reação foi acompanhada por espectrometria de massas de alta resolução (ESI, Seção 3.4.6, espectros em anexo). Um panorama dos possíveis mecanismos reacionais envolvidos, baseado nas observações de Maryanoff e Lindel, está indicado no Esquema 8, onde a substituição (**1d₂/1d₃/1d₄** para **2g**), eliminação/adição (**1d₂/1d₃/1d₄** para **1d₅** e seguidamente **2g**) e adição/eliminação (**1d₂/1d₃/1d₄** para **1d₇/1d₈/1d₉**, respectivamente, e seguidamente **2g**), foram considerados. A reação também foi acompanhada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio em CDCl₃, como descrita na Seção 3.4.5.

A análise do espectro de RMN de ¹H indicou a desprotonação inicial completa da tioureia como evidenciado pelo desaparecimento do hidrogênio amídico⁶⁰ em 9,12 ppm. Porém, não foi observada a protonação inicial total da trietilamina (ou da benzilamina menos básica⁶⁵), como observado pelos deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos destas amins. Além disso, foi observado o aparecimento de um sinal de hidrogênio altamente alargado em 3,11 ppm. Estes fatos, e as informações prévias de Ziegler⁶⁶ de que a oxidação de tioureas envolve um pré-

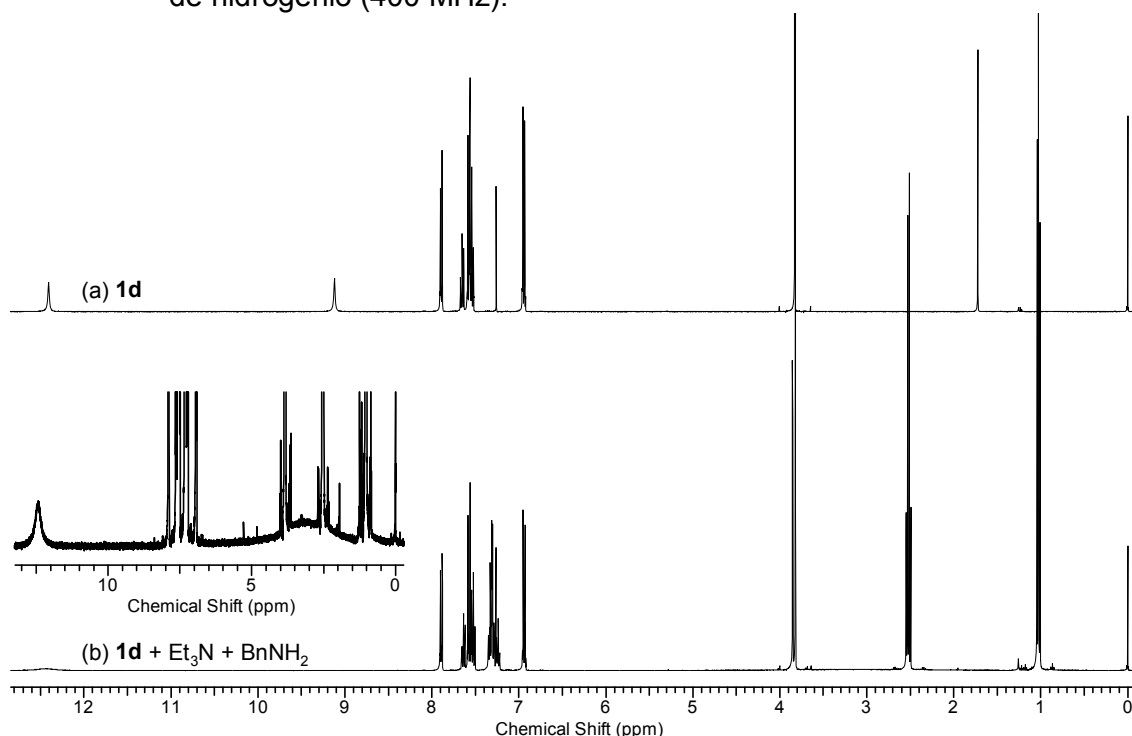
Esquema 8 – Panorama mecanístico geral para a guanilação da *N*¹-benzil-N²-4-metoxifeniltioureia com benzilamina sob condições otimizadas. Entre parênteses, a massa exata neutra para cada intermediário em daltons (Da). **3d** e **4d** são subprodutos esperados para esta transformação. $m_{e^-} \sim 0,001$ Da, $m_H \sim 1,007$ Da.



equilíbrio com o tiol correspondente sugerem a formação do aminoiminotiol **1d**₁. (Figura 4, **b**)

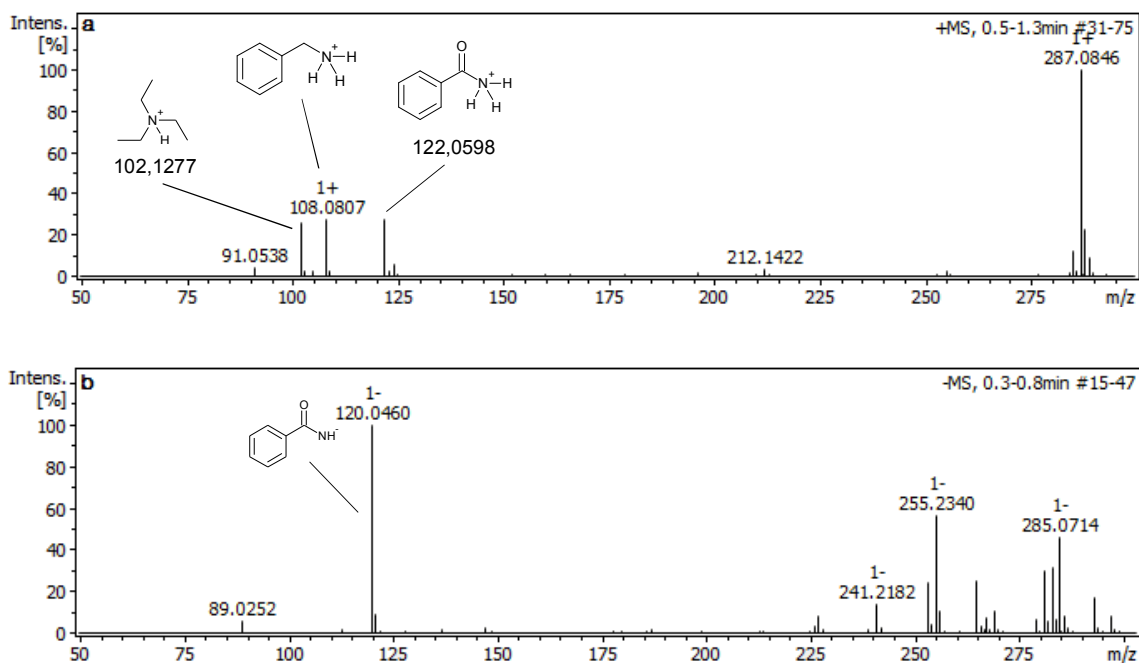
O espectro de massas para a mesma mistura, porém em acetonitrila (Figura 5, **b**) indicou a presença do material de partida **1d** e das aminas correspondentes, bem como um fragmento de m/z 122,060 (+) e 120,046 (-) correspondente à hidrólise do grupo tioureia.

Figura 4 – Reação de guanilação da *N*¹-benzoil-*N*²-4-metoxifeniltioureia **1d** com benzilamina em CDCl₃ acompanhada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (400 MHz).



Após a adição de 3,0 equivalentes de ^tBuOOH, foi observado o deslocamento gradual dos sinais de RMN dos hidrogênios metílicos (0,97 ppm para 1,43 ppm) e metilênicos (2,43 ppm para 3,16 ppm) da trietilamina, indicando sua protonação ao longo do tempo reacional (Figura 6). Além disso, foram observados o aparecimento gradual do duplete em 8,27 ppm relativo aos hidrogênios *orto* do grupo benzoil de **2g** juntamente com o desaparecimento dos hidrogênios correspondentes em 7,93 ppm da benzoiltioureia (Figura 7). Igualmente, o consumo da benzoiltioureia foi confirmado pelo desaparecimento dos sinais de hidrogênio de metoxila (3,82 ppm) e da benzilamina (3,85 ppm). Os sinais de hidrogênio da metoxila da guanidina em formação foram detectados em 3,80 ppm.

Figura 5 – Reação de guanilação da *N*¹-benzoi-*N*²-4-metoxifeniltiureia **1d** com benzilamina em MeCN previamente a adição de ^tBuOOH acompanhada por espectrometria de massas nos modos (a) positivo (CID 8 eV) e (b) negativo (CID 12 eV).



A conversão do ^tBuOOH em ^tBuOH também pode ser observada com o desaparecimento do simpleto em 1,24 ppm e aparecimento do correspondente em 1,26 ppm.

A análise das tabelas 10 e 11 permitiram a observação dos intermediários de oxidação **1d**₂, **1d**₃ e **1d**₄ confirmando os dados apresentados por Maryanoff e Lindel e indicando a cascata de oxidação. O intermediário **1d**₆ foi observado apenas no modo positivo, porém, a ausência do intermediário **1d**₇ em ambas análises sugere que este caminho não é importante e que **1d**₆ não deve existir apenas em equilíbrio com **1d**₁ previamente a adição de ^tBuOOH (t = 0).

O intermediário *S*-monóxido (**1d**₂) apresenta alta labilidade, como relatado na Literatura⁶⁷, devido seu pico cinético de formação em 5-10 min e decréscimo a quase 0 após 1h, como indicado na Tabela 10.

A observação do intermediário **1d**₈ indica que o mesmo é proveniente do *S*-dióxido (**1d**₃) e colapsa para a formação da guanidina, indicando uma via de adição/eliminação, como sugerido por Lindel. Porém, o intermediário **1d**₉ não foi observado em ambos os modos, apontando que a espécie *S*-trióxido (**1d**₄) deve sofrer

substituição direta pela amina nucleofílica fornecendo a guanidina **2g**, diferentemente da suposição de Maryanoff de que ácidos aminoiminossulfônicos sofrem mecanismo de adição/eliminação em presença da amina nucleofílica.

Figura 6 – Reação de guanilação da *N*¹-benzoi-*N*²-4-metoxifeniltioureia **1d** com benzilamina em CDCl₃ acompanhada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (400 MHz). Ampliação da região 0,8 – 5,3 ppm.

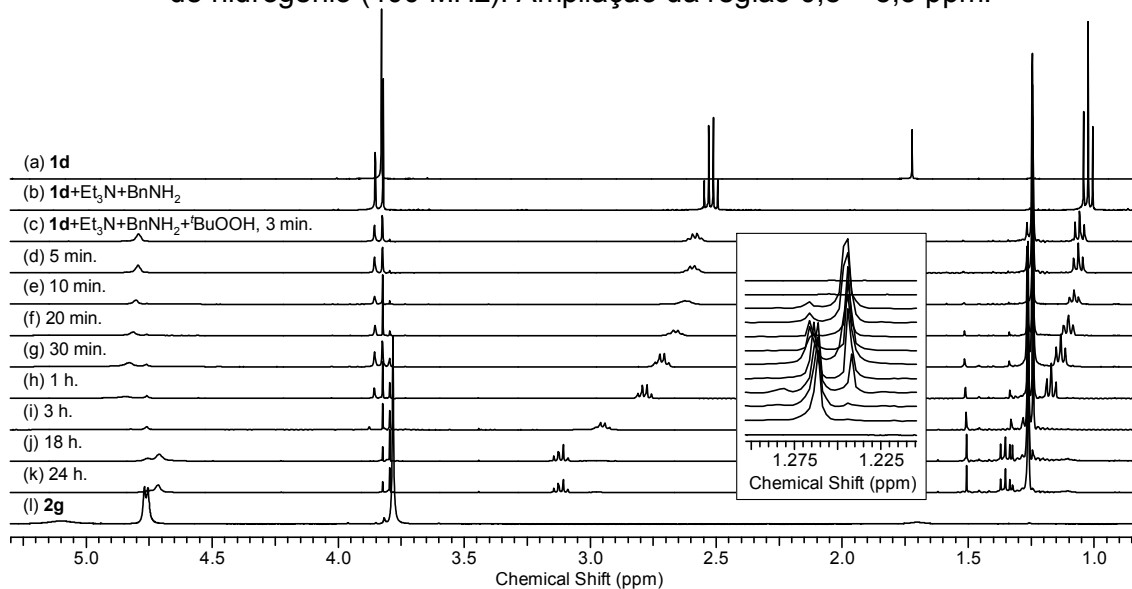
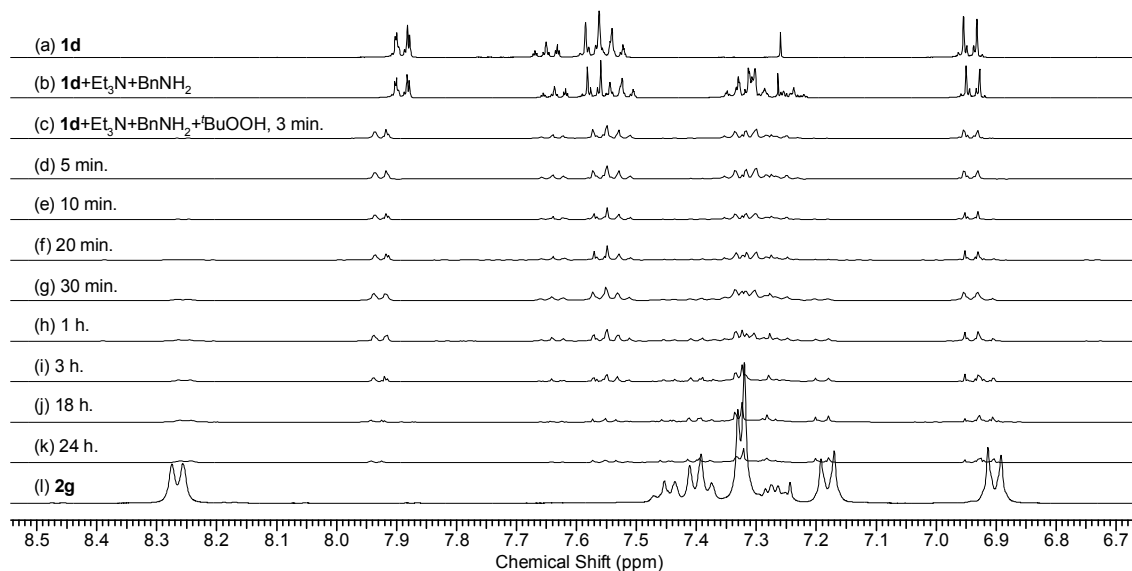


Figura 7 – Reação de guanilação da *N*¹-benzoi-*N*²-4-metoxifeniltioureia **1d** com benzilamina em CDCl₃ acompanhada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (400 MHz). Ampliação da região 6,7 – 8,6 ppm.



O mecanismo de eliminação/adição não se mostrou ocorrente dada a ausência da carbodi-imida **1d₅**.

Ainda, como relatado por diversos autores⁶⁴, a ureia (**3d**) e amidina (**4d**) correspondentes também foram detectadas.

Tabela 10 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo negativo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada em MeCN (Seção 3.4.6). Intensidade absoluta do pico base: 10⁷.

Espécie	m/z cálc.	m/z obs. ^a	Tempo (min.) / Int.%					
			0 ^b	2	5	10	30	60
[1d/1d ₁ -H] ⁻	285,070	285,070	47	35	20	5, 8	1, 2	1,0
[1d ₂ -H] ⁻	301,065	301,065	-	2, 5	3, 7	1, 5	0, 1	<0,1
[1d ₃ -H] ⁻	317,060	317,050 ^c	-	2, 4	3, 7	2, 3	2, 2	2,4
[1d ₄ -H] ⁻	333,055	333,055	-	0, 8	2, 3	2, 2	1, 2	0,4
[2g-H] ⁻	358,156	358,156	0,7	20	31	20	5, 9	3,3
[3d-H] ⁻	269,093	269,095	0,2	0, 7	0, 8	0, 4	0, 2	0,1
[4d-H] ⁻	253,098	253,098	<0,1	1, 7	3, 2	1, 3	0, 4	0,1

^a valor médio. ^b Imediatamente antes da adição do ^tBuOOH. ^c Atribuição incerta para esta espécie.

Tabela 11 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo positivo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada em MeCN (Seção 3.4.6). Intensidade absoluta do pico base, 10⁸.

Espécie	m/z cálc.	m/z obs. ^a	Tempo (min.) / Int.%					
			0 ^b	2	5	10	30	60
[1d/1d ₁ -H] ⁺	285,069	285,069	12	11	14	15	8,5	2,4
[1d/1d ₁ +H] ⁺	287,085	287,085	100	100	100	85	24	5,1
[1d ₂ -H] ⁺	301,064	301,064	-	0,1	0,4	0,5	0,4	0,1
[1d ₃ -H] ⁺	317,059	317,059	-	0,4	0,5	0,5	0,2	<0,1
[1d ₆ -H] ⁺	392,143	392,143	-	0,4	0,8	2,1	1,5	0,4
1d ₈ ⁺	425,140	425,139	-	1,1	2,1	1,1	0,2	<0,1
[2g+H] ⁺	360,171	360,171	14	23	54	100	100	100
[3d+H] ⁺	271,108	271,108	0,3	0,4	0,5	0,7	0,4	0,1
[4d-H] ⁺	253,097	253,097	0,7	0,5	0,5	0,5	0,2	0,1
[4d+H] ⁺	255,113	255,113	2,2	6,3	9,2	14	9,5	2,6

^a valor médio. ^b Imediatamente antes da adição do ^tBuOOH.

O tratamento de **1d** com ^tBuOOH sem a adição da amina nucleofílica foi realizado (Tabela 12). Na ausência de benzilamina, os intermediários **1d₃** e **1d₄** apresentaram intensidades absolutas superiores do que aquelas quando na presença

de amina, confirmando que ambas espécies estão envolvidas no mecanismo de guanilação.

Tabela 12 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo negativo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada em MeCN sem BnNH₂ (Seção 3.4.6). Intensidade absoluta do pico base, 10⁶.

Espécie	m/z cálc.	m/z obs. ^a	tempo (min.) / Int.%			
			0 ^b	2	5	15
[1d/1d ₁ -H] ⁻	285,070	285,071	27	19	7,8	3,0
[1d ₃ -H] ⁻	317,060	317,060	-	8,9	11	11
[1d ₄ -H] ⁻	333,055	333,056	-	2,9	7,2	6,6
[3d-H] ⁻	269,093	269,095	0,4	4,9	7,1	7,1
[4d-H] ⁻	253,098	253,100	0,5	16	22	22

^a valor médio. ^b Imediatamente antes da adição do ^tBuOOH.

4.3.2 Guanilação de benzoiltioureias “on-water”

O protocolo de guanilação “on-water” foi igualmente acompanhado por espectrometria de massas de alta resolução nos modos positivo e negativo, apresentando resultados semelhantes aos constatados em meio homogêneo, porém, como observado nas tabelas 13 e 14, as intensidades relativas e absolutas das espécies se mostraram muito inferiores, indicando que a solubilidade das espécies orgânicas em água é irrisória (principalmente de **1d/1d₁**, Esquema 8, Seção 4.3.1, espectros em anexo), sugerindo que a reação se passa substancialmente na fase orgânica. A alta intensidade absoluta observada para **2g** se deve a sua alta basicidade, o que lhe proporciona facilidade de protonação em meio aquoso quando aplicada a voltagem de *ion-spray* no ESI, explicando seu alto potencial de supressão iônica.

Tabela 13 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo negativo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada “on-water” (Seção 3.4.7). Intensidade absoluta do pico base, 10^5 .

Espécie	m/z cálc.	m/z obs. ^a	tempo (min.) / Int.%				
			0 ^b	2	15	30	60
[1d/1d ₁ -H] ⁻	285,070	285,070	2, 6	-	-	-	14
[1d ₂ -H] ⁻	301,065	301,065	0, 8	1, 9	0, 3	0, 2	7, 4
[1d ₃ -H] ⁻	317,060	317,060	-	-	-	-	1, 3
[1d ₄ -H] ⁻	333,055	333,055	-	-	-	-	0, 4
[2g-H] ⁻	358,156	358,156	-	2, 7	0, 6	1, 0	30
[3d-H] ⁻	269,093	269,092	-	4, 4	0, 9	-	4, 3
[4d-H] ⁻	253,098	253,098	-	18	2, 4	0, 9	5, 2

^a valor médio. ^b Imediatamente antes da adição do ^tBuOOH.

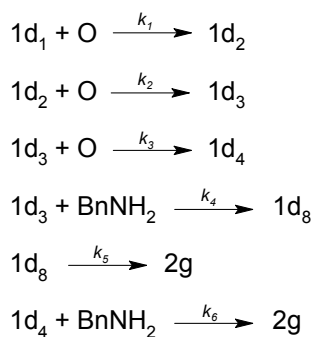
Tabela 14 – Intensidades relativas (Int.%) das m/z (modo positivo) para os intermediários reacionais racionalizados. Reação realizada “on-water” (Seção 3.4.7). Intensidade absoluta do pico base, 10^7 .

Espécie	m/z cálc.	m/z obs. ^a	tempo (min.) / Int.%				
			0 ^b	1	10	30	60
[1d/1d ₁ -H] ⁺	285,069	285,070	-	-	-	0,2	0,6
[1d/1d ₁ +H] ⁺	287,085	287,085	-	-	0,6	0,4	1,2
[1d ₂ -H] ⁺	301,064	301,062	<0,1	<0,1	0,1	<0,1	0,1
1d ₈ ⁺	425,140	425,138	1,5	1,1	0,3	0,2	0,5
[2g+H] ⁺	360,171	360,171	13	100	100	100	100
[3d-H] ⁺	269,092	269,090	-	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
[4d-H] ⁺	253,097	253,095	-	<0,1	0,1	0,1	0,1

^a valor médio. ^b Imediatamente antes da adição do ^tBuOOH.

4.3.3. Cinética

Como discutido na Seção 4.3.1, o mecanismo observado para guanilação de **1d** pode ser definido como se segue:



A formação de **1d₃** e **1d₄** são reações consecutivas de alta ordem⁶⁸ tornando a obtenção de uma lei de velocidade inviável devida sua complexidade. Porém, o cálculo da constante de velocidade experimental pode ser obtido a partir da variação da concentração (c) das espécies observada como valores de integral $N_{(c)}$ pela análise de RMN de hidrogênio da reação de guanilação (Seção 3.4.5, figuras 6 e 7), considerando que as integrais de hidrogênios em determinado tempo t são proporcionais a concentração desta espécie no tubo de RMN. A utilização do TMS não é indicada como parâmetro de quantificação devida sua alta volatilidade. Porém, tendo em conta que a reação foi acompanhada em um único tubo lacrado de RMN, foi considerado que a concentração de TMS não variou, de forma que seu sinal de RMN de hidrogênio foi utilizado como parâmetro aproximado de quantificação.

A utilização de CDCl_3 ao invés de CD_3CN permitiu o processamento da reação em meio homogêneo, como requerido pela técnica de RMN em estudos cinéticos, considerando que o substrato **1d** não é completamente solúvel em acetonitrila. Além disso, o acompanhamento de ambas reações (em CHCl_3 e MeCN) por CCD indicou que a cinética em ambos solventes é comparável quando relacionados os tempos de consumo do material de partida (~24 h para ambos os casos). De qualquer forma, a análise da cinética reacional em CDCl_3 é apresentada como uma aproximação rude da metodologia otimizada.

Para este estudo, foram calculadas as cinéticas de consumo de **1d** (representados pelo sinal dos hidrogênios *orto* do grupo benzoil, 7,92 ppm), benzilamina (hidrogênios benzílicos, 3,85 ppm) e ^tBuOOH (hidrogênios metílicos, 1,24 ppm); bem como de formação de **2g** (hidrogênios *orto* do grupo benzoil, 8,25 ppm), como observados nas figuras 6 e 7.

Tabela 15 – Valores relativos de integrais de ^1H para as espécies estudadas. O sinal de TMS foi integrado para 1,00 em todos os casos.

Tempo (t/min)	2g	1d	BnNH ₂	^t BuOOH
0,05	0,4	6,6	8,0	77
0,08	0,4	5,6	7,0	66
0,17	0,6	4,9	5,6	57
0,33	0,8	4,5	4,9	49
0,50	1,3	4,3	4,4	45
1,00	1,6	3,9	3,7	38
3,00	2,4	2,8	1,6	24
18,0	3,5	1,9	0,0	5,1
24,0	3,9	1,7	0,0	2,7

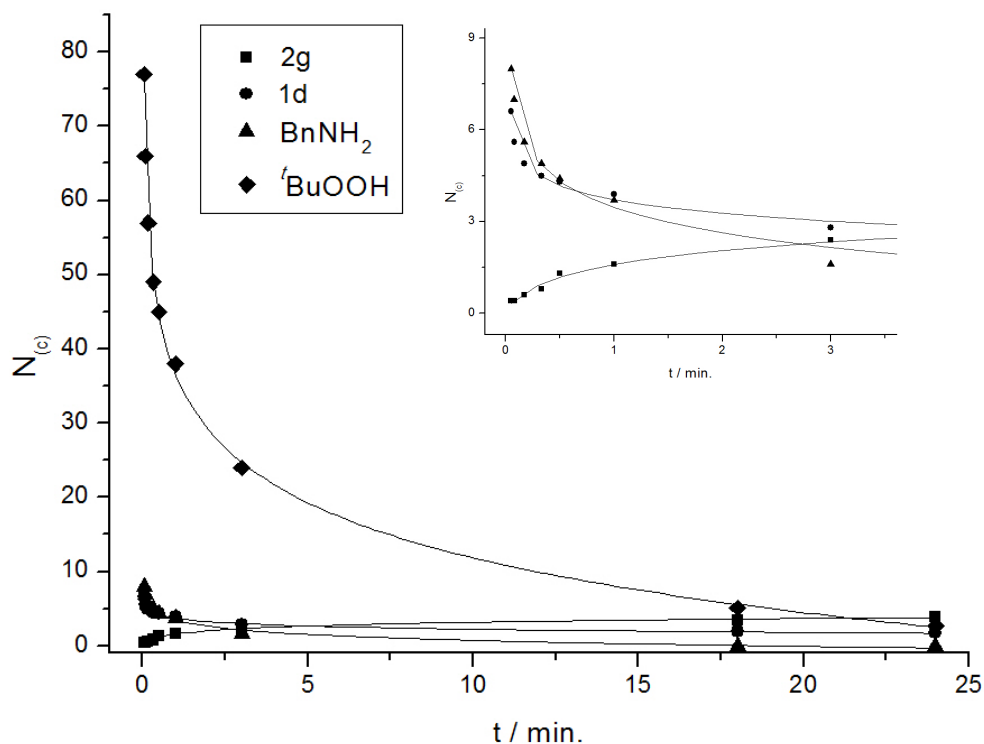
Os decaimentos cinéticos (Figura 8) foram ajustadas por uma equação logarítmica de três parâmetros do tipo $N = \alpha - \beta \ln(t + \gamma)$, e foram linearizadas com t em função de $[\exp((\alpha - N)/\beta)] - \gamma$ pelo isolamento das variáveis lineares e não lineares. As equações do tipo $N_{(c)} = \alpha - \beta \ln(t + \gamma)$ foram obtidas por tentativa e erro mediante plataforma Origin 8 SR0 versão 8.0724. O ajuste utilizando três parâmetros forneceu os melhores coeficientes de determinação (r^2 , Tabela 16).

A função de reta do tipo $(\alpha x + \beta)$ da função inversa forneceu os parâmetros α' e β' , onde $1/\alpha'$ representa a taxa de formação ou decaimento das espécies com o tempo. Os coeficientes de determinação r^2 para as retas ajustadas apresentaram valores próximos de 1, indicando ajuste ótimo. A formalidade matemática envolvida está apresentada no anexo deste trabalho.

Tabela 16 – Parâmetros cinéticos (α , β e γ) para a formação (+) ou decaimento (-) das espécies estudadas.

Parâmetro	+2g	-1d	-BnNH ₂	- ^t BuOOH
α	1,5	3,7	3,4	36
β	-0,74	0,63	1,2	11
γ	0,16	-0,040	-0,027	-0,026
r^2	0,993	0,993	0,990	0,998
α'	1,0	0,99	0,95	0,92
$1/\alpha'$	1,0	1,01	1,05	1,08
β'	-0,074	0,11	0,19	0,03
r^2	0,978	0,997	0,988	1,000

Figura 8 – Curvas de formação e consumo das espécies estudadas.



Os valores de $1/\alpha'$ indicaram que a velocidade de formação de **2g** é praticamente a velocidade de consumo de **1d**, o que demonstra indiretamente que a taxa de formação e consumo das espécies intermediárias são constantes e próximas de zero, considerando a teoria do estado estacionário. Outrossim, a taxa de consumo de ^tBuOOH se mostrou levemente superior à de consumo de **1d** como o esperado, considerando que o agente oxidante está envolvido em mais de um processo oxidativo e não apenas na conversão de **1d** em **1d**₂. A taxa de consumo de BnNH₂ demonstrou superior a taxa de formação de **2g**, sugerindo que a amina nucleofílica pode estar envolvida em outros processos oxidativos além da formação da guanidina.

5 CONCLUSÕES

A metodologia de Lindel e Hoffmann para guanilação de tioidantoínas foi otimizada para a guanilação de benzoiltioureias. A acetonitrila foi observada como melhor solvente para esta transformação. Guanidinas di- e trissubstituídas foram eficientemente obtidas a partir de benzoiltioureias em um protocolo *one-pot*, utilizando hidroperóxido de *tert*-butila como agente oxidante e sem a utilização de catalisadores metálicos, como necessário para obtenção destes produtos pela metodologia prévia de Maryanoff, que utiliza peróxido de hidrogênio, mais reativo e de manuseio menos seguro. Em geral, os produtos de guanilação foram obtidos por recristalização com bons rendimentos e em altos níveis de pureza sem a necessidade de métodos cromatográficos, e envolvendo um solvente ambientalmente benigno para recristalização (metanol). Desta forma, os resultados obtidos mostraram que a metodologia de Lindel e Hoffmann pode ser aplicada para substratos não tioidantóinicos, o que estende o escopo deste protocolo.

Uma abordagem “*on-water*” foi realizada com algumas vantagens, como a utilização de carbonato de potássio como base ao invés de trietilamina, mais tóxica; a utilização de água como solvente e um tratamento mais simples envolvendo apenas

filtração e recristalização. A formação das ureias correspondentes foi observada como subproduto principal para substratos arilsubstituídos ativados. Os rendimentos se mostraram moderados para aminas nucleofílicas primárias e ruins quando utilizada amônia aquosa.

Detalhes mecanísticos da reação foram determinados por espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de hidrogênio como sendo uma mistura de dois caminhos principais como já sugeridos pela Literatura:

- I. Substituição nucleofílica do trióxido de tioureia pela amina nucleofílica;
- II. Adição/eliminação envolvendo o dióxido de tioureia e a amina nucleofílica, passando por um intermediário tetraédrico que colapsa para o produto de guanilação.

Também foi observado que a amina nucleofílica possui um papel crucial na etapa inicial de desprotonação da benzoiltioureia e que a ureia e a amidina correspondentes são formadas em menores extensões, como esperado.

O mecanismo observado para o protocolo “*on-water*” foi análogo ao determinado em meio homogêneo. A baixa intensidade das espécies e a comparação relativa com as espécies observadas em meio homogêneo indicou que a reação se passa na fase orgânica, e que não há nenhuma espécie com solubilidade preferencial na fase aquosa, corroborando o mecanismo “*on-water*”.

Os parâmetros cinéticos indicaram que as taxas de formação e consumo de espécies intermediárias são constantes e próximas de zero.

6. REFERÊNCIAS

- 1 Compostos não reagem senão fluidos ou dissolvidos (latim, tradução livre). REICHARDT, C.; WELTON, T. (Ed.). *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 4. ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 2011.
- 2 (a) BERLINCK, R. G. S. Some Aspects of Guanidine Secondary Metabolites. In: HERZ, W.; KIRBY, G. W.; MOORE, R. E.; STEGLICH, W.; TAMM, C. (Ed.). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. v. 66. Viena: Springer, 1995. p. 119-295. (b) BERLINCK, R. G. S. Natural Guanidine Derivatives. *Natural Product Reports*, v. 13, p. 377-409, 1996. (c) BERLINCK, R. G. S. Natural Guanidine Derivatives. *Natural Product Reports*, v. 16, p. 339-365, 1999. (d) BERLINCK, R. G. S. Natural Guanidine Derivatives. *Natural Product Reports*, v. 19, p. 617-649, 2002. (e) BERLINCK, R. G. S.; KOSSUGA, M. H. Natural Guanidine Derivatives. *Natural Product Reports*, v. 22, p. 516-550, 2005. (f) BERLINCK, R. G. S.; BURTOLOSO, C. B.; KOSSUGA, M. H. Natural Guanidine Derivatives. *Natural Product Reports*, v. 25, p. 919-954, 2008. (g) BERLINCK, R. G. S. *et al.* The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. *Natural Product Reports*, v. 27, p. 1871-1907, 2010. (h) BERLINCK, R. G. S.; TRINDADE-SILVA, A. E.; SANTOS, M. F. C. The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. *Natural Product Reports*, v. 29, p. 1382-1406, 2012. (i) BERLINCK, R. G. S.; ROMMINGER, S. The chemistry and biology of guanidine natural products. *Natural Product Reports*, v. 33, p. 456-490, 2016.

- 3 ISHIKAWA, T. *Superbases for organic synthesis: guanidines, amidines, phosphazenes and related organocatalysts*. New Jersey: J Wiley & Sons, 2009.
- 4 ALONSO-MORENO, C. *et al.* Guanidines: from classical approaches to efficient catalytic syntheses. *Chemical Society Reviews*, v. 43, p. 3406-3425, 2014.
- 5 PAULING, L. *The Nature of the Chemical Bond*. Ithaca: Cornell University Press, 1960. p. 286.
- 6 (a) GUND, P. Guanidine, Trimethylenemethane, and "Y-Delocalization": Can acyclic compounds have "aromatic" stability? *Journal of Chemical Education*, v. 49, p. 100-103, 1972. (b) KLEINPETER, E.; KOCH, A. Y-Aromaticity – existing: yes or no? An answer given on the magnetic criterion (TSNMRs). *Tetrahedron*, v. 72, p. 1675-1685, 2016. (c) ROZAS, I. *et al.* Solvent effects on guanidinium-anion interactions and the problem of guanidinium Y-aromaticity. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 26, p. 378-385, 2013.
- 7 (a) ISHIKAWA, T.; KUMAMOTO, T. Guanidines in Organic Synthesis. *Synthesis*, n. 5, p. 737-752, 2006. (b) ISHIKAWA, T. Guanidines in Organic Synthesis. Cap. 4. In: ISHIKAWA, T. (Ed.). *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*. Nova Jersey: Wiley & sons, 2009. 326 p.
- 8 (a) COLES, M. P. Bicyclic-guanidines, -guanidates and -guanidinium salts: wide ranging applications from a simple family of molecules. *Chemical Communications*, v. 48, p. 3659-3676, 2009. (b) TAYLOR, J. E.; BULL, S. D.; WILLIAMS, J. M. J. Amidines, isothiureas, and guanidines as nucleophilic catalysts. *Chemical Society Reviews*, v. 41, p. 2109-2121, 2012. (c) FU, X.; TAN, C.-H. Mechanistic considerations of guanidine-catalyzed reactions. *Chemical Communications*, v. 47, p. 8210-8222, 2011. (d) COLES, M. P. Application of neutral amidines and guanidines in coordination chemistry. *Dalton Transactions*, v. 48, p. 985-1001, 2006. (e) EDELMANN, F. T. Recent Progress in the Chemistry of Metal Amidinates and Guanidates: Syntheses, Catalysis and Materials. In: HILL, A. F.; FINK, M. J. *Advances in Organometallic Chemistry*. V. 61, cap. 2. Amsterdam: Elsevier, 2013. 475 p. (f) BAILEY, P. J.; PACE, S. The coordination chemistry of guanidines and guanidates. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 214, p. 91-141, 2001.
- 9 (a) RASMUSSEN, C. R. *et al.* A Versatile Synthesis of Novel *N,N,N'*-Trisubstituted Guanidines. *Synthesis*, v. 6, p. 460-466, 1988. (b) CHANDRAKUMAR, N. S. An Efficient Procedure for the Guanylation of Amines using *N,N'*-bis(Benzyloxycarbonyl)-*S*-methylisothiurea. *Synthetic Communications*, v. 26, p. 2613-2616, 1996. (c) LAL, B.; GANGOPADHYAY, A. K. A Practical Synthesis of Free and Protected Guanidino Acids from Amino Acids. *Tetrahedron Letters*, v. 37, p. 2483-2486, 1996.
- 10 LEVALLET, C.; LERPINIÈRE, J.; KO, S. Y. The HgCl₂-Promoted Guanylation Reaction: The Scope and Limitations. *Tetrahedron*, v. 53, p. 5291-5304, 1997.

- 11 (a) RAMADAS, K.; SRINIVASAN, N. An Expedient Synthesis Of Substituted Guanidines. *Tetrahedron Letters*, v. 36, p. 2841-2844, 1995. (b) CUNHA, S.; LIMA, B. R.; SOUZA, A. R. Bismuth nitrate pentahydrate: a new and environmentally benign reagent for guanidylation of *N*- benzoylthioureas. *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 49-52, 2002. (c) CUNHA, S.; RODRIGUES Jr, M. T. The first bismuth(III)-catalyzed guanylation of thioureas. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 6955-6956, 2006.
- 12 MILLER, A. E.; BISCHOFF, J. J. A Facile Conversion of Amino Acids to Guanidino Acids. *Synthesis*, v. 9, p. 777-779, 1996.
- 13 RAMADAS, K; JANARTHANAN, N.; PRITHA, R. A Short and Concise Synthesis of Guanidines. *Synlett*, v. 9, p. 1053-1054, 1997.
- 14 SRINIVASAN, N.; RAMADAS, K. Role of quaternary ammonium permanganates in the synthesis of substituted guanidines – a comparative study. *Tetrahedron Letters*, v. 42, p. 343-346, 2001.
- 15 MARYANOFF, C. A. A Convenient Synthesis of Guanidines from Thioureas. *Journal of Organic Chemistry*, v. 51, p. 1882-1884, 1986.
- 16 CONFALONE, P. N.; WOODWARD, R. B. A Novel Synthesis of Peptides Based on the Photochemistry of 5-Azido-1,3,4-Oxadiazoles. *Journal of the American Chemical Society*, v. 105, p. 902-906, 1983.
- 17 OHARA, K.; VASSEUR, J.-J.; SMIETANA, M. NIS-promoted guanylation of amines. *Tetrahedron Letters*, v. 50, p. 1463-1465, 2009.
- 18 YONG, Y. F.; KOWALSKI, J. A.; LIPTON, M. A. Facile and Efficient Guanylation of Amines Using Thioureas and Mukaiyama's Reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 62, p. 1540-1542, 1997.
- 19 QIN, C.; LI, J. FAN, E. Iodine-mediated guanidine formation through arylsulfonyl-activated thioureas. *Synlett*, v. 15, p. 2465-2468, 2009.
- 20 COSTA, M. V. *et al.* Simple and efficient methodology to prepare guanidines from 1,3-disubstituted thioureas. *Tetrahedron Letters*, v. 57, p. 1585-1588, 2016.
- 21 (a) TAHIR, S.; BADSHAH, A.; RUSSAIN, R. A. Guanidines from 'toxic substances' to compounds with multiple biological applications – Detailed outlook on synthetic procedures employed for the synthesis of guanidines. *Bioorganic Chemistry*, v. 59, p. 39-79, 2015. (b) CHEN, C-Y. *et al.* 'One-flask' transformation of isocyanates and isothiocyanates to guanidines hydrochloride by using sodium bis(trimethylsilyl)amide. *Tetrahedron*, v. 66, p. 1892-1897, 2010. (c) PATTARAWARAPAN, M. *et al.* Ultrasound-assisted synthesis of substituted guanidines from thioureas. *Tetrahedron Letters*, v. 57, p. 1354-1358, 2016.
- 22 MARYANOFF, C. A.; STANZIONE, R. C.; PLAMPIN, J. N. Reactions of Oxidized Thioureas With Amine Nucleophiles. *Phosphorus and Sulfur*, v. 27, p. 221-232, 1986.

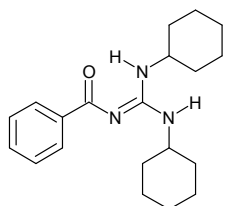
- 23 LINDEL, T.; HOFFMANN, H. Synthesis of Dispacamide from the Marine Sponge *Agelas dispar*. *Tetrahedron Letters*, v. 38, p. 8935-8938, 1997.
- 24 PORTEVIN, B. *et al.* An expeditious multigram preparation of the marine protein kinase inhibitor debromohymenialdisine. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 9263-9265, 2003.
- 25 FRESNEDA, P. M. *et al.* An iminophosphorane-based approach for the synthesis of spiropyrrolidine–imidazole derivatives. *Tetrahedron*, v. 63, p. 1849-1856, 2007.
- 26 PORWAL, S. *et al.* Discovery of Novel Antileishmanial Agents in an Attempt to Synthesize Pentamidine–Aplysinopsin Hybrid Molecule. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 52, p. 5793-5802, 2009.
- 27 MALAMAS, M. S. *et al.* Aminoimidazoles as Potent and Selective Human β -Secretase (BACE1) Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 52, p. 6314-6323, 2009.
- 28 ZHU, Z. *et al.* Discovery of Cyclic Acylguanidines as Highly Potent and Selective β -Site Amyloid Cleaving Enzyme (BACE) Inhibitors: Part I – Inhibitor Design and Validation. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 53, p. 951-965, 2010.
- 29 DEBDAD, M. *et al.* Leucettines, a Class of Potent Inhibitors of cdc2-Like Kinases and Dual Specificity, Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinases Derived from the Marine Sponge Leucettamine B: Modulation of Alternative Pre-RNA Splicing. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 54, p. 4172-4186, 2011.
- 30 SWAHN, B-M. *et al.* Aminoimidazoles as BACE-1 inhibitors: The challenge to achieve in vivo brain efficacy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, p. 1854-1859, 2012.
- 31 CUMMING, J. N. *et al.* Structure based design of iminohydantoin BACE1 inhibitors: Identification of an orally available, centrally active BACE1 inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, p. 2444-2449, 2012.
- 32 HUNT, K. W. *et al.* Spirocyclic β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1) Inhibitors: From Hit to Lowering of Cerebrospinal Fluid (CSF) Amyloid β in a Higher Species. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 56, p. 3379-3403, 2013.
- 33 LING, Y. *et al.* Benzylidene 2-Aminoimidazolones Derivatives: Synthesis and in Vitro Evaluation of Anti-tumor Carcinoma Activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 61, p. 1081-1084, 2013.
- 34 MEYERS, M. J. *et al.* Evaluation of Aminohydantoins as a Novel Class of Antimalarial Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, v. 5, p. 89-93, 2014.

- 35 THOMAS, A. A. *et al.* 8-Tetrahydropyran-2-yl Chromans: Highly Selective Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1) Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 57, p. 10112-10129, 2014.
- 36 THOMAS, A. A. *et al.* Discovery of 7-Tetrahydropyran-2-yl Chromans: β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1) Inhibitors That Reduce Amyloid β -Protein (A β) in the Central Nervous System. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 57, p. 878-902, 2014.
- 37 CALDWELL, J. P. *et al.* Discovery of potent iminoheterocycle BACE1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p. 5455-5459, 2014.
- 38 LIU, J.-K. *et al.* Design and synthesis of cyclic acylguanidines as BACE1 inhibitors. *Chinese Chemical Letters*, v. 26, p. 1327-1330, 2015.
- 39 (a) LI, C.-J.; TROST, B. M. Green chemistry for chemical synthesis. *Proceedings of The National Academy of Sciences of the USA*, v. 105, p. 13197-13202, 2008. (b) ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, v. 39, p. 301-312, 2010. (c) CURZONS, A. D. *et al.* So you think your process is green, how do you know? – Using principles of sustainability to determine what is green – a corporate perspective. *Green Chemistry*, v. 3, p. 1-6, 2001.
- 40 (a) DESIMONE, J. M. Practical Approaches to Green Solvents. *Science*, v. 297, p. 799-803, 2002. (b) SHELDON, R. A. Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chemistry*, v. 7, p. 267-278, 2005. (c) CONSTABLE, D. J. C.; CURZONS, A. D.; CUNNINGHAM, V. L. Metrics to 'green' chemistry – which are the best?. *Green Chemistry*, v. 4, p. 521-527, 2002.
- 41 JESSOP, P. G. Searching for green solvents. *Green Chemistry*, v. 13, p. 1391-1398, 2011.
- 42 PIRRUNG, M. C. Acceleration of Organic Reactions through Aqueous Solvent Effects. *Chemistry – A European Journal*, v. 12, p. 1312-1317, 2006.
- 43 BUTLER, R. N.; COYNE, A. G. Water: Nature's Reaction Enforcers Comparative Effects for Organic Synthesis "In-Water" and "On-Water". *Chemical Reviews*, v. 110, p. 6302-6337, 2010.
- 44 GAWANDE, M. B. Current Trends in Aqueous Mediated Organic Synthesis. *Organic Chemistry Current Research*, v. 3, p. 1-2, 2014.
- 45 (a) CAPELLO, C.; FISCHER, U.; HUNGERBÜHLER, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry*, v. 9, p. 927-934, 2007. (b) LI, C.-J. Green chemistry, green solvents, and free radical reactions in aqueous media. *Green Chemistry*, v. 10, p. 151-152, 2008.

- 46 RIDEOUT, D. C.; BRESLOW, R. Hydrophobic Acceleration of Diels-Alder Reactions. *The Journal of American Chemical Society*, v. 102, p. 7817-7818, 1980.
- 47 (a) GRIECO, P. A.; YOSHIDA, K.; GARNER, P. Aqueous Intermolecular Diels-Alder Chemistry: Reactions of Diene Carboxylates with Dienophiles in Water at Ambient Temperature. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 48, p. 3137-3139, 1983. (b) GRIECO, P. A.; GARNER, P.; HE, Z.-M. 'Micellar' Catalysis in the Aqueous Intermolecular Diels-Alder Reaction: Rate Acceleration and Enhanced Selectivity. *Tetrahedron Letters*, v. 24, p. 1897-1900, 1983.
- 48 (a) GAWANDE, M. B. *et al.* Benign by design: catalyst-free in-water, on-water green chemical methodologies in organic synthesis. *Chemical Society Reviews*, v. 42, p. 5522-5551, 2013. (b) LI, C.-J. Organic Reactions in Aqueous Media - With a Focus on Carbon - Carbon Bond Formation. *Chemical Reviews*, v. 93, p. 2023-2035, 1993. (c) LI, C.-J. Organic Reactions in Aqueous Media with a Focus on Carbon-Carbon Bond Formations: A Decade Update. *Chemical Reviews*, v. 105, p. 3095-3165, 2005. (d) LI, C.-J.; CHEN, L. Organic chemistry in water. *Chemical Society Reviews*, v. 35, p. 68-82, 2006.
- 49 LINDSTRÖM, U. M. Stereoselective Organic Reactions in Water. *Chemical Reviews*, v. 102, p. 2751-2772, 2002.
- 50 ENGBERTS, J. B. F. N.; BLANDAMER, M. J. Understanding organic reactions in water: from hydrophobic encounters to surfactant aggregates. *Chemical Communications*, v. 18, p. 1701-1708, 2001.
- 51 BRESLOW, R. Hydrophobic Effects on Simple Organic Reactions in Water. *Accounts of Chemical Research*, v. 24, p. 159-164, 1991.
- 52 BRESLOW, R. Determining the Geometries of Transition States by Use of Antihydrophobic Additives in Water. *Accounts of Chemical Research*, v. 37, p. 471-478, 2004.
- 53 NARAYAN, S. *et al.* "On Water": Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 44, p. 3275-3279, 2005.
- 54 KLIJN, J. E.; ENGBERTS, B. F. N. Fast reactions 'on water'. *Nature*, v. 435, p. 746-747, 2005.
- 55 BUTLER, R. N.; COYNE, A. G.; MOLONEY, E. M. Organic synthesis in water: 1,3-dipolar cycloaddition reactions at ambient temperature with aqueous suspensions of solid reactants. *Tetrahedron Letters*, v. 48, p. 3501-3503, 2007.
- 56 (a) BUTLER, R. N.; COYNE, A. G. Water: Nature's Reaction Enforcers Comparative Effects for Organic Synthesis "In-Water" and "On-Water". *Chemical Reviews*, v. 110, p. 6302-6337, 2010. (b) CHANDA, A.; FOKIN, V. V. Organic Synthesis "On Water". *Chemical Reviews*, v. 109, p. 725-748, 2009. (c) GAWANDE, M. B. *et al.* Benign by design: catalyst-free in-water, on-water green

- chemical methodologies in organic synthesis. *Chemical Society Reviews*, v. 42, p. 5522-5551, 2013. (d) NARAYAN, S.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. Chemistry 'On Water' – Organic Synthesis in Aqueous Suspension, cap. 11. In: LINDSTRÖM, U. M. (Ed.). *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*. Nova Jersey: Wiley, 2007. 424 p. (e) SHAPIRO, N.; VIGALOK, A. Highly Efficient Organic Reactions “on Water”, “in Water”, and Both. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 47, p. 2849-2852, 2008.
- 57 (a) BEATTIE, J. K.; MCERLEAN, C. S. P.; PHIPPEN, C. B. W. The Mechanism of On-Water Catalysis. *Chemistry – A European Journal*, v. 16, 8972-8974, 2010. (b) ACEVEDO, O.; ARMACOST, K. Claisen Rearrangements: Insight into Solvent Effects and “on Water” Reactivity from QM/MM Simulations. *The Journal of American Chemical Society*, v. 132, p. 1966-1975, 2010. (c) BUTLER, R. N.; COYNE, A. G. Understanding “On-Water” Catalysis of Organic Reactions. Effects of H⁺ and Li⁺ Ions in the Aqueous Phase and Nonreacting Competitor H-Bond Acceptors in the Organic Phase: On H₂O versus on D₂O for Huisgen Cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 80, p. 1809-1817, 2015. (d) MANNA, A.; KUMAR, A. Why Does Water Accelerate Organic Reactions under Heterogeneous Condition? *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 117, p. 2446-2454, 2013. (e) PIRRUNG, M. C.; SARMA, K. D.; WANG, J. Hydrophobicity and Mixing Effects on Select Heterogeneous, Water-Accelerated Synthetic Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 73, p. 8723-8730, 2008. (f) SELA, T.; VIGALOK, A. Organic Synthesis “on Water” vs “on Liquids”: A Comparative Analysis. *Organic Letters*, v. 16, p. 1964-1967, 2014. (g) THOMAS, L. L.; TIRADO-RIVES, J.; JORGENSEN, W. L. Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Modeling Finds Diels-Alder Reactions Are Accelerated Less on the Surface of Water Than in Water. *The Journal of American Chemical Society*, v. 132, p. 3097-3104, 2010. (h) TIWARI, S.; KUMAR, A. Interfacial Reactivity of “on Water” Reactions in the Presence of Alcoholic Cosolvents. *Journal of Physical Chemistry A*, v. 113, p. 13685-13693, 2009.
- 58 (a) JUNG, Y.; MARCUS, R. A. On the Theory of Organic Catalysis “on Water”. *The Journal of American Chemical Society*, v. 129, p. 5492-5502, 2007.
- 59 ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*. 5. ed. Burlington: Butterworth-Heinemann, 2003.
- 60 BRITO, T. O. *et al.* Design, syntheses and evaluation of benzoylthioureas as urease inhibitors of agricultural interest. *RSC Advances*, v. 5, p. 44507-44515, 2015.
- 61 ESTEVES, H. *et al.* A simple one-pot methodology for the synthesis of substituted benzoylguanidines from benzoylthioureas using tert-butyl hydroperoxide. *Tetrahedron Letters*, v. 56, p. 6872-6874, 2015.
- 62 LIPROT, D.; ALCARAZ, L.; ROBERTS, B. New Synthesis of Aryl and Heteroaryl N-Acylureas via Microwave-Assisted Palladium-Catalysed Carbonylation. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 352, p. 2183-2188, 2010.

- 63 KUMAR, R. K.; DAVIS, D. R. Synthesis of oligoribonucleotides containing 2-thiouridine: Incorporation of 2-thiouridine phosphoramidite without base protection. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 60, p. 7726-7727, 1995.
- 64 (a) SOCHACKA, E. Efficient assessment of modified nucleoside stability under conditions of automated oligonucleotide synthesis: Characterization of the oxidation and oxidative desulfurization of 2-thiouridine. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, v. 20, p. 1871-1879, 2001. (b) OKAMOTO, I.; SEIO, K.; SEKINE, M. Improved synthesis of oligonucleotides containing 2-thiouridine derivatives by use of diluted iodine solution. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 583-585, 2006. (c) LESZCZYNSKA, G. *et al.* Chemical synthesis of an RNA sequence containing 2-thiocytidine (s²C): the DY647 labelled anticodon stem and loop sequence of *Staphylococcus aureus* tRNA^{Arg} (s²C₃₂, mnm⁵U₃₄, t⁶A₃₇). *Tetrahedron Letters*, v. 52, p. 4443-4447, 2011. (d) LESZCZYNSKA, G. *et al.* Site-specific incorporation of 5-methylaminomethyl-2-thiouridine and 2-thiouridine(s) into RNA sequences. *Tetrahedron Letters*, v. 53, p. 1214-1217, 2012.
- 65 HALL Jr., H. K. Correlation of the Base Strengths of Amines. *Journal of American Chemical Society*, v. 79, p. 5441-5444, 1957.
- 66 ZIEGLER, D. M. Intermediate Metabolites of Thiocarbamides, Thioureylenes and Thioamides: Mechanism of Formation and Reactivity. *Biochemical Society Transactions*, v. 6, p. 94-96, 1978.
- 67 MAKAROV, S. V. *et al.* Recent Developments in the Chemistry of Thiourea Oxides. *Chemistry – A European Journal*, v. 20, p. 14164-14176, 2014.
- 68 STEINFELD, J. I.; FRANCISCO, J. S.; HASE, W. L. *Chemical Kinetics and Dynamics*. 2. ed. Nova Jersey: Prentice-Hall, 2000.

ANEXO***Caracterização Estrutural das Guanidinas 2a-l e Ureias 3c-d******N¹-benzoil-N²,N³-dicicloexilguanidina (2k)*****Figura 1** – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

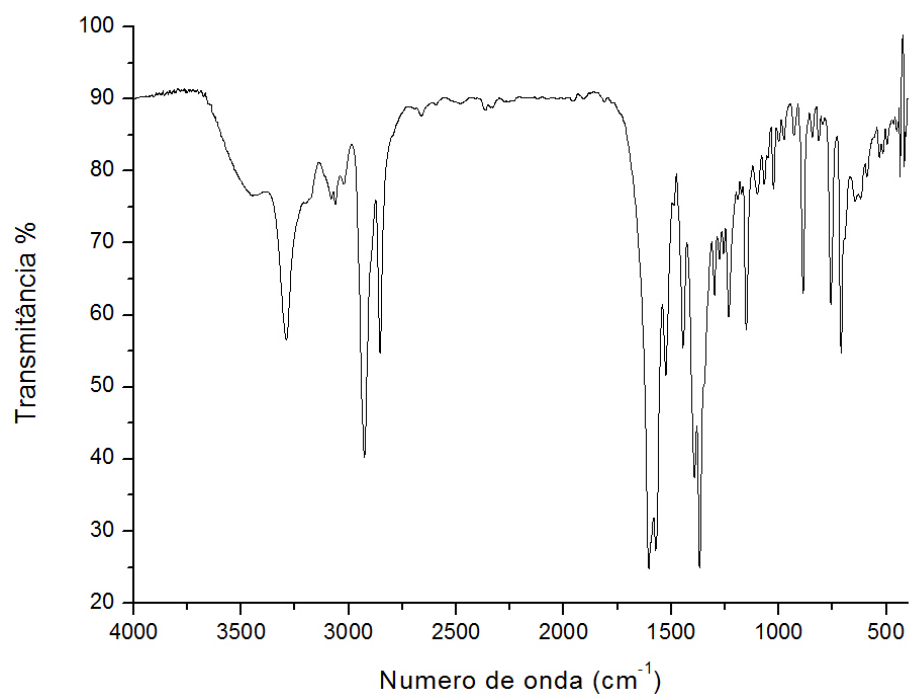


Figura 2 – Espectro de ¹H-RMN (DMSO-*d*₆; 400,13 MHz).

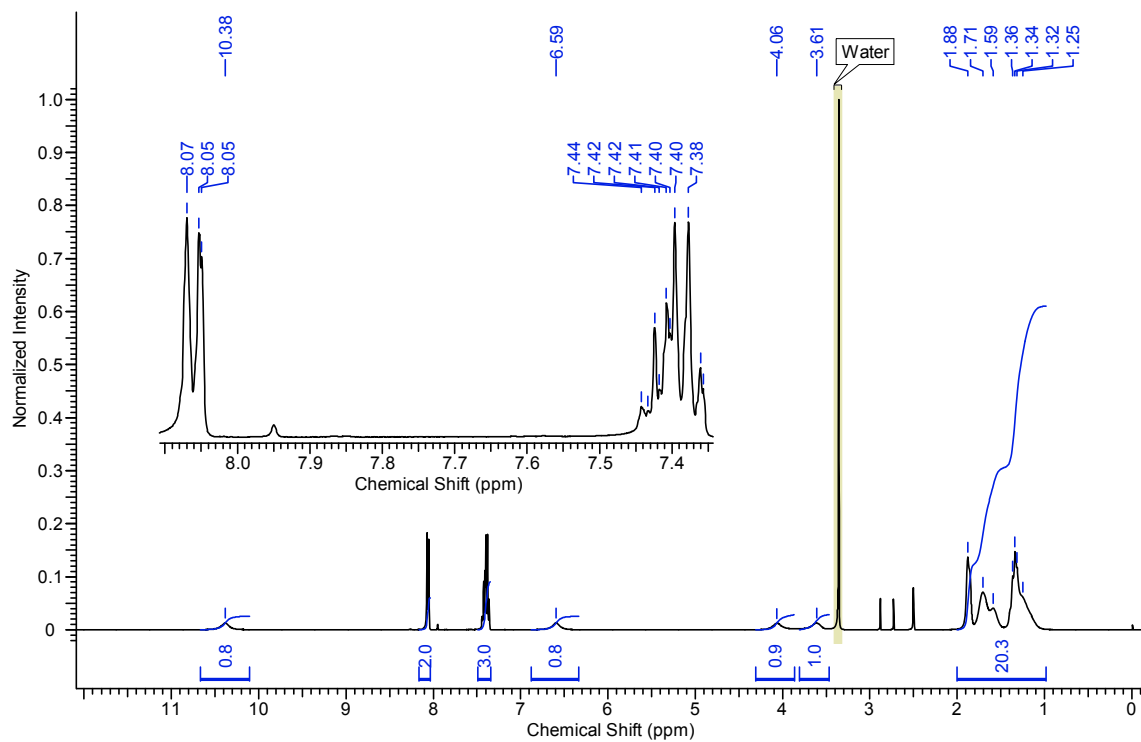
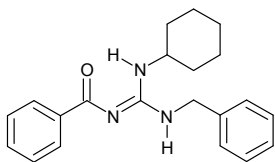
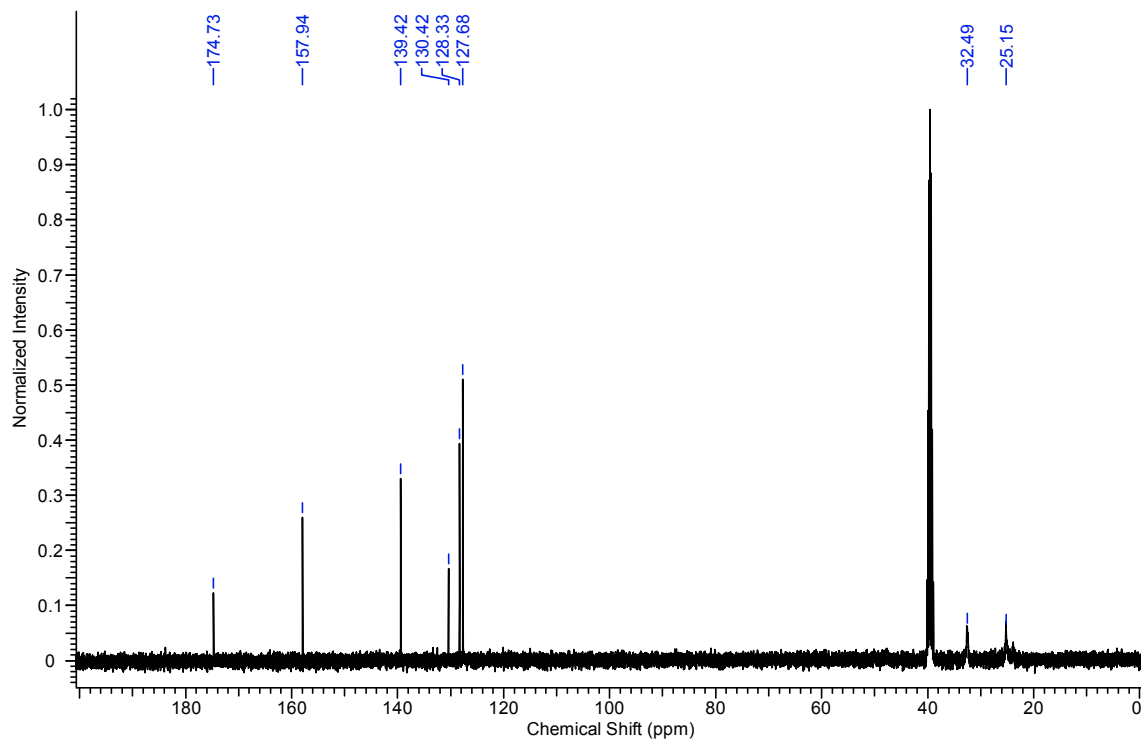


Figura 3 – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-cicloexilguanidina (**2a**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

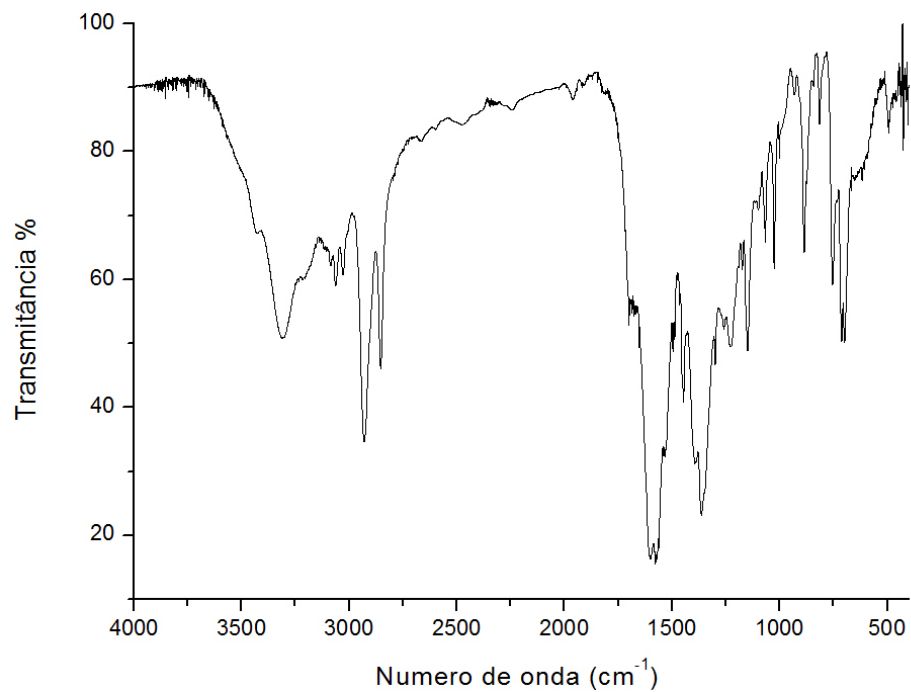


Figura 2 – Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃; 400,13 MHz).

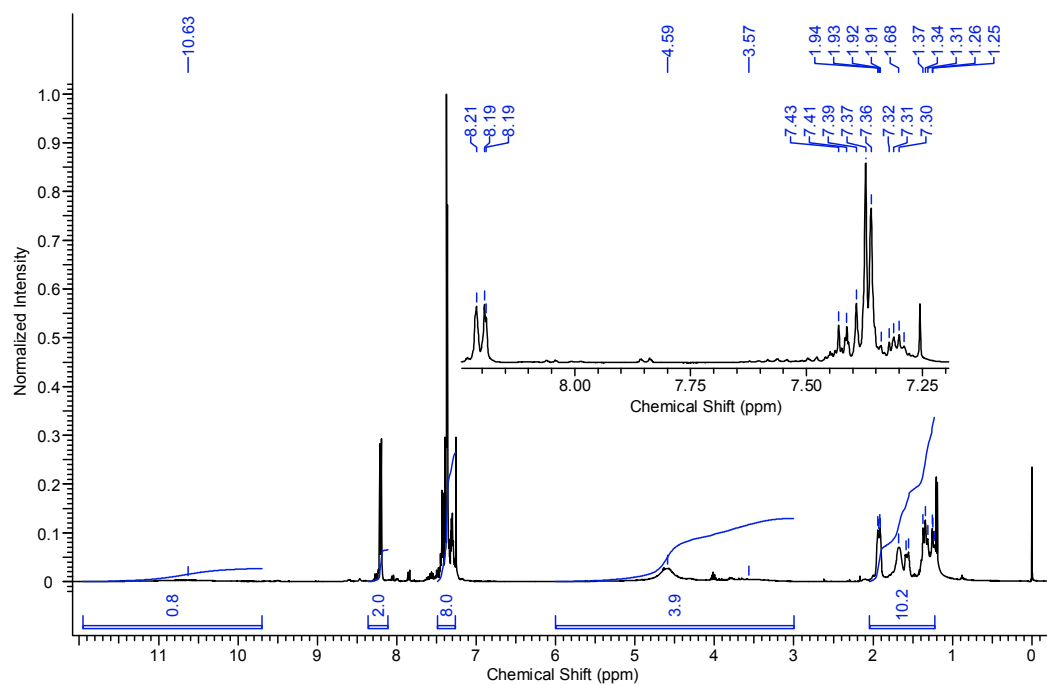
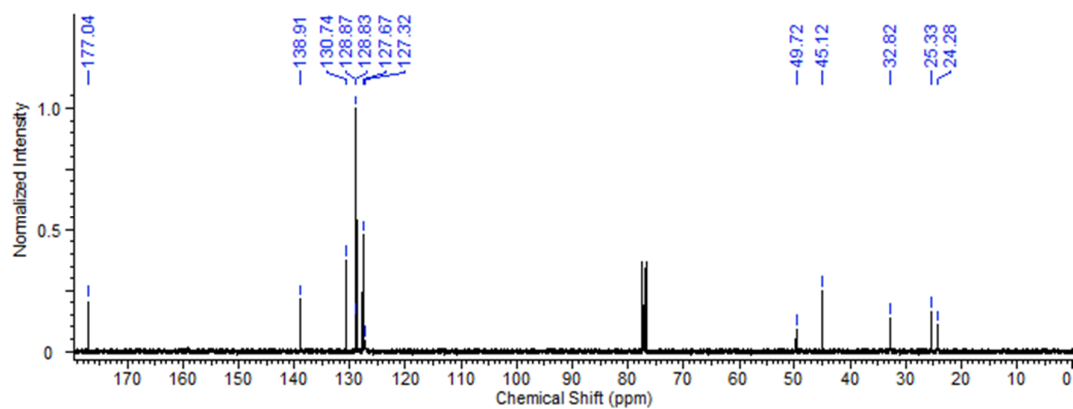
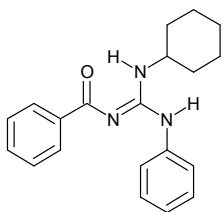


Figura 3 – Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,61 MHz).





*N*¹-benzoyl-*N*²-cicloexil-*N*³-fenilguanidina (**2b**).

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

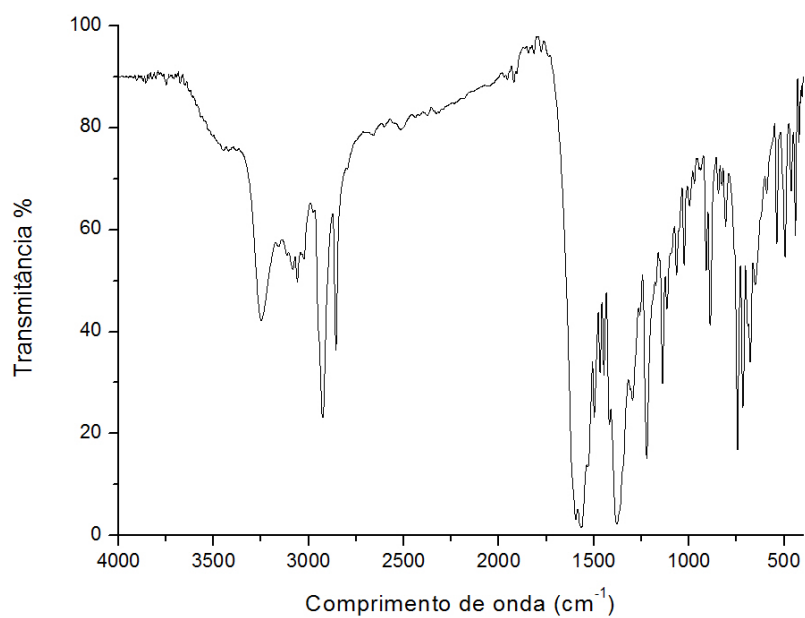


Figura 2 – Espectro de ¹H-RMN (DMSO-*d*₆; 400,13 MHz).

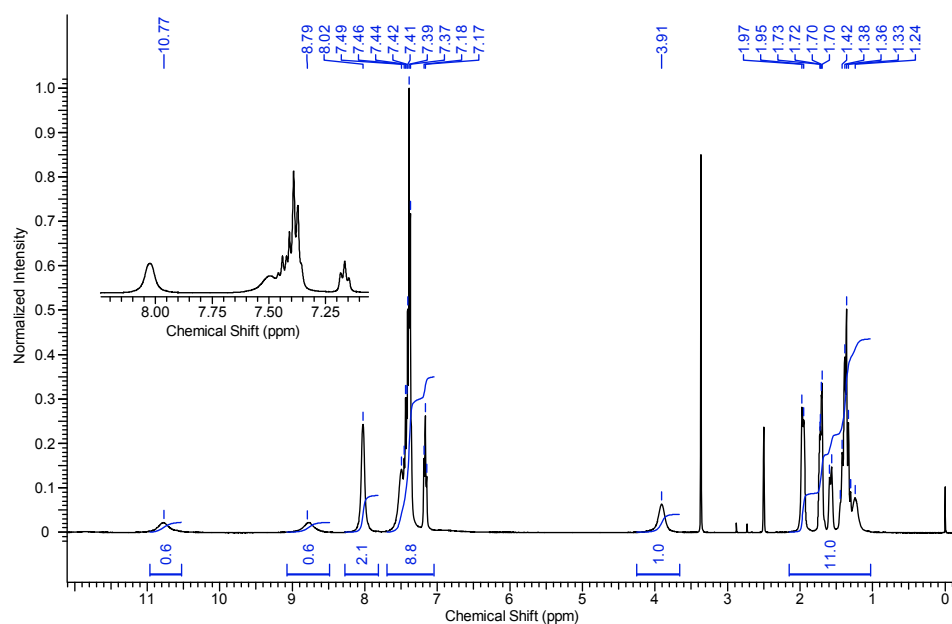
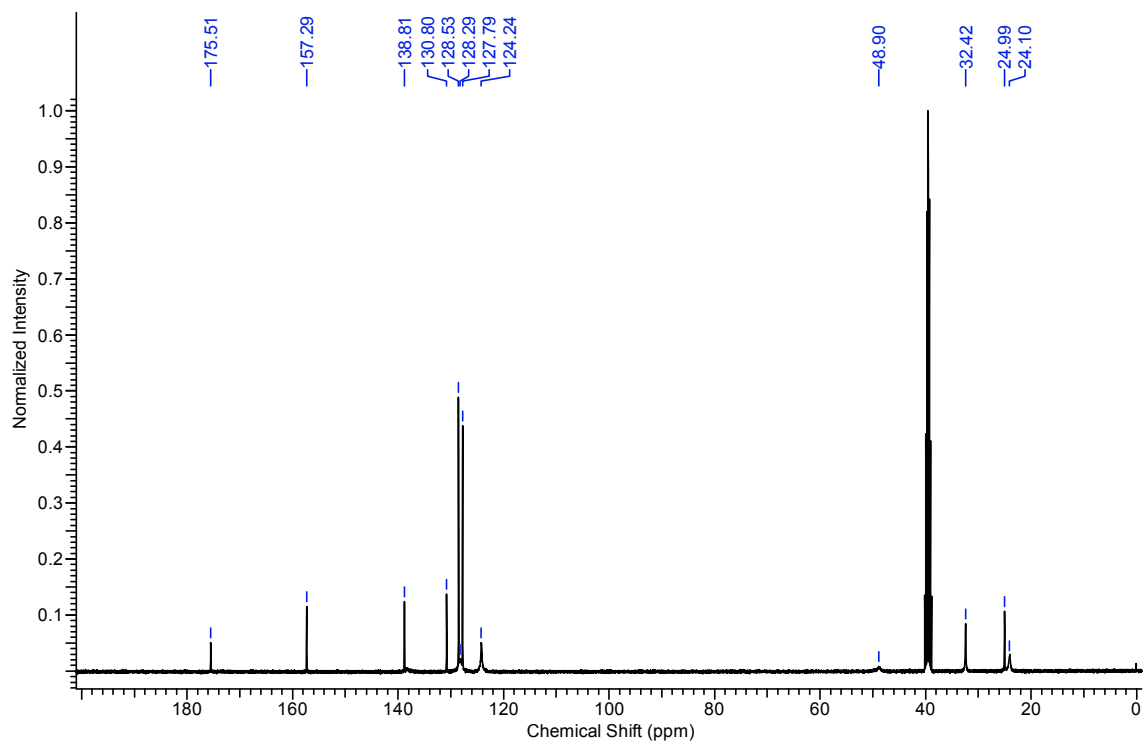
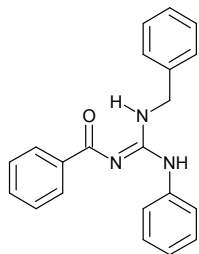


Figura 3 – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-fenilguanidina (**2c**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

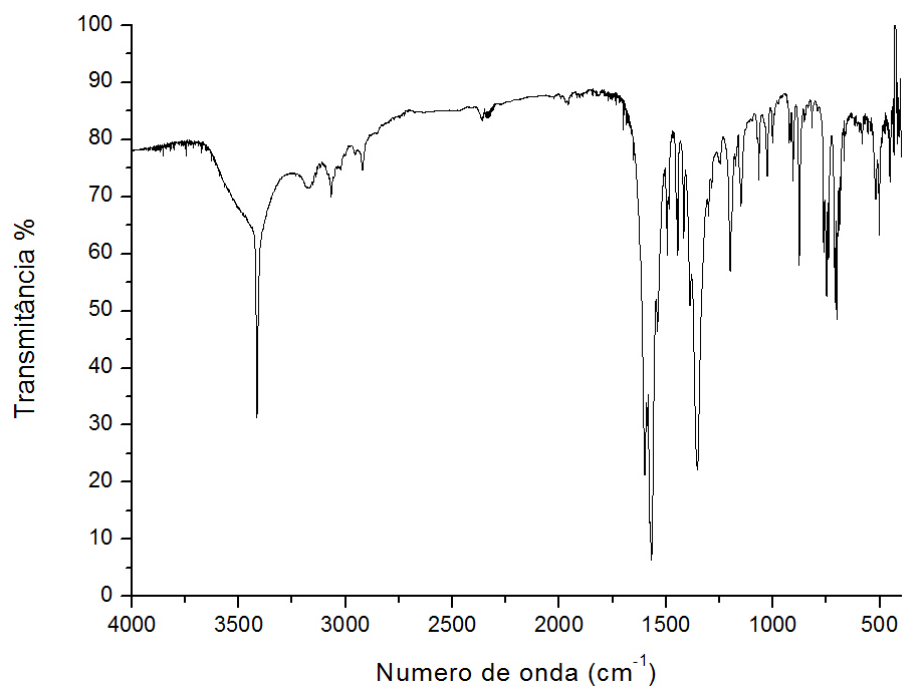
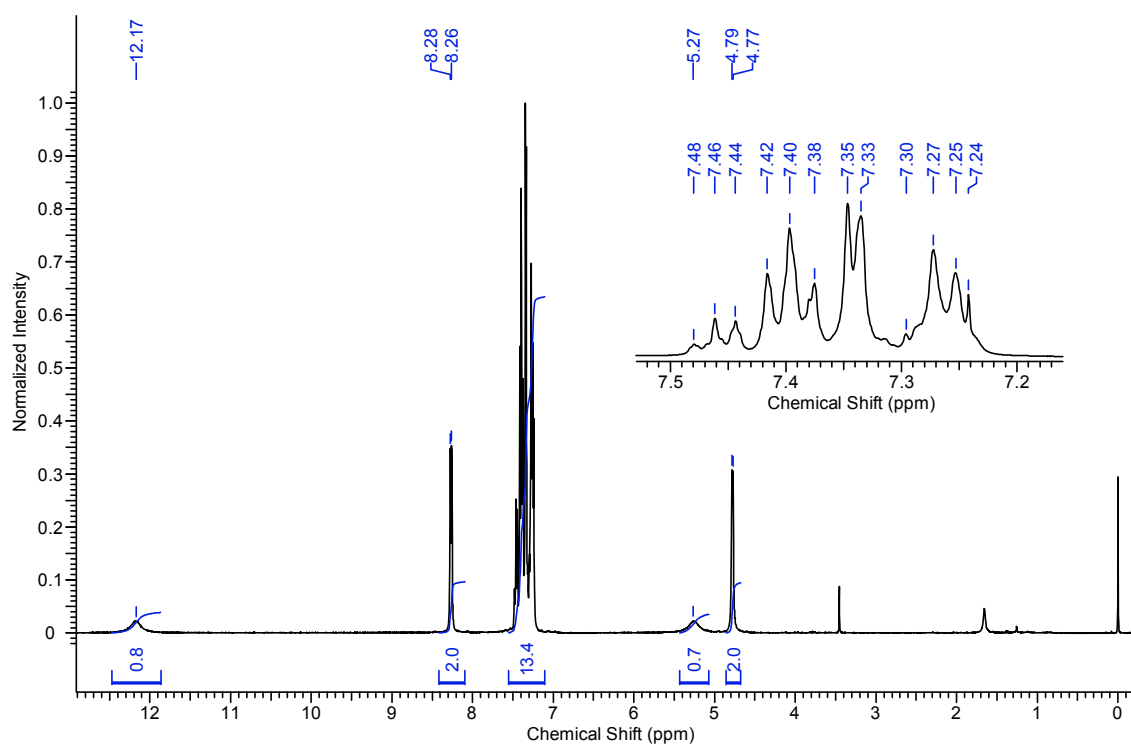
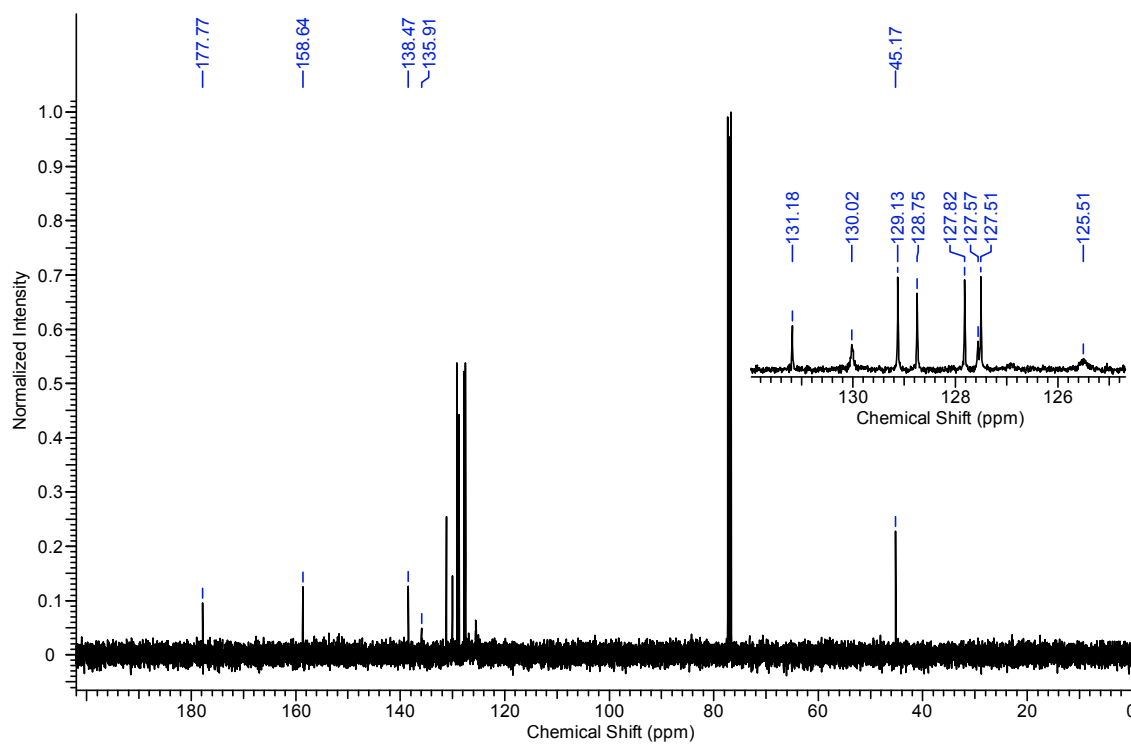
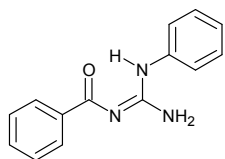


Figura 2 – Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400,13 MHz).**Figura 3** – Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzoil-*N*²-fenilguanidina (**2d**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

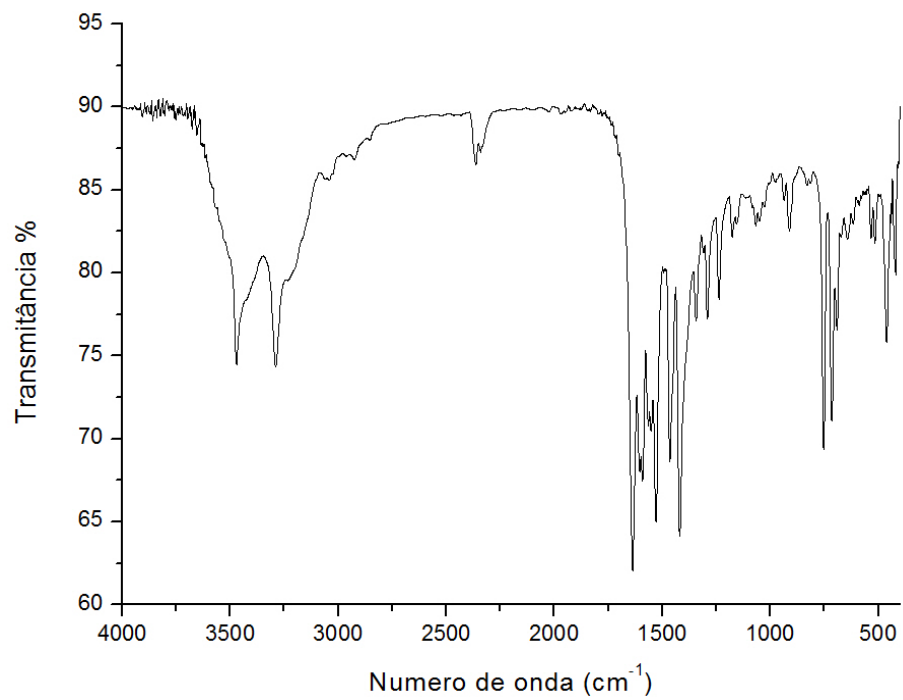
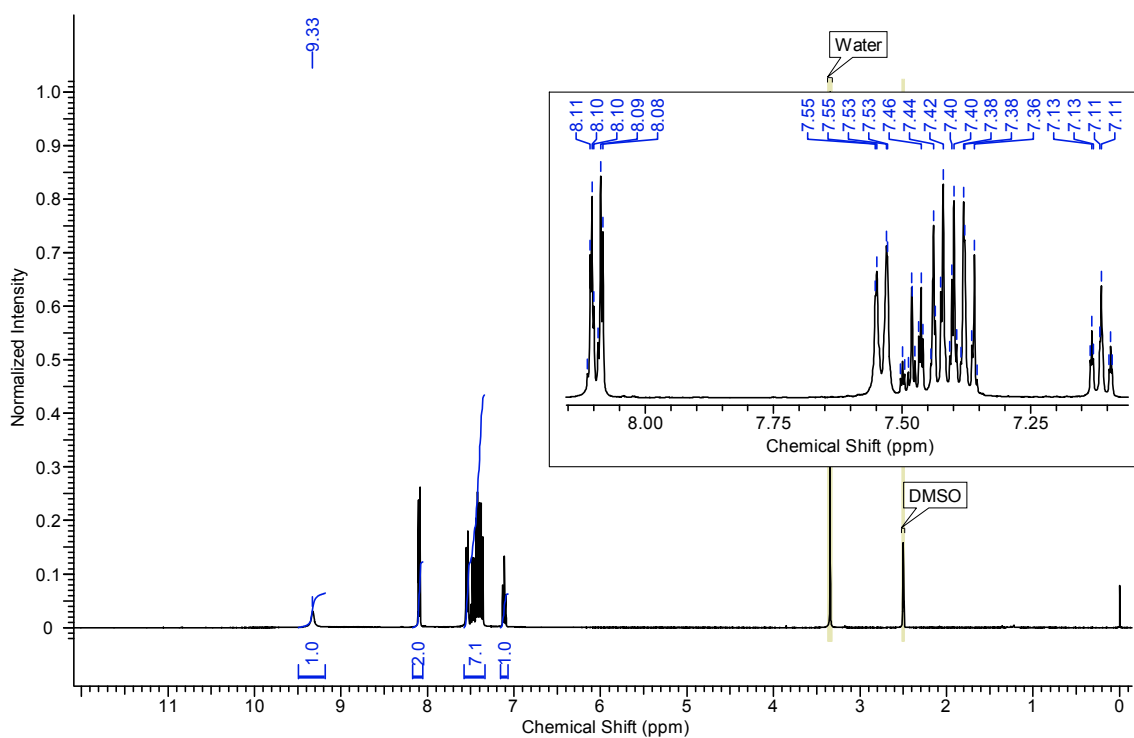
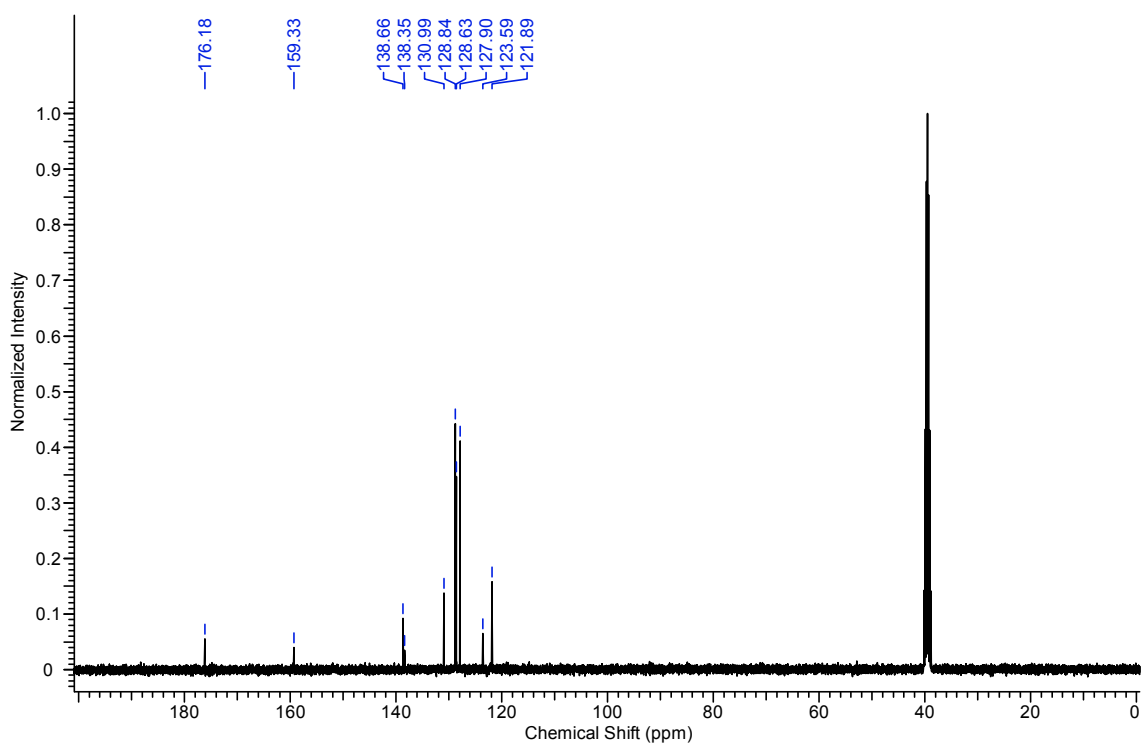
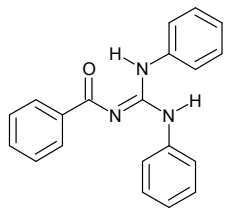


Figura 2 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400,13 MHz).**Figura 3** – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzoil-*N*²,*N*³-difenilguanidina (**2e**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

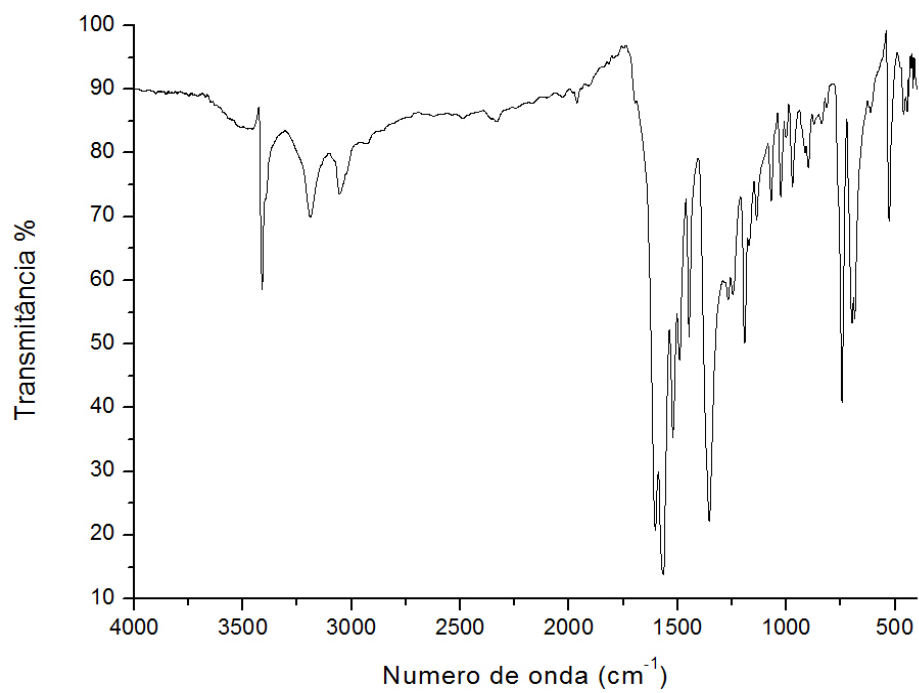
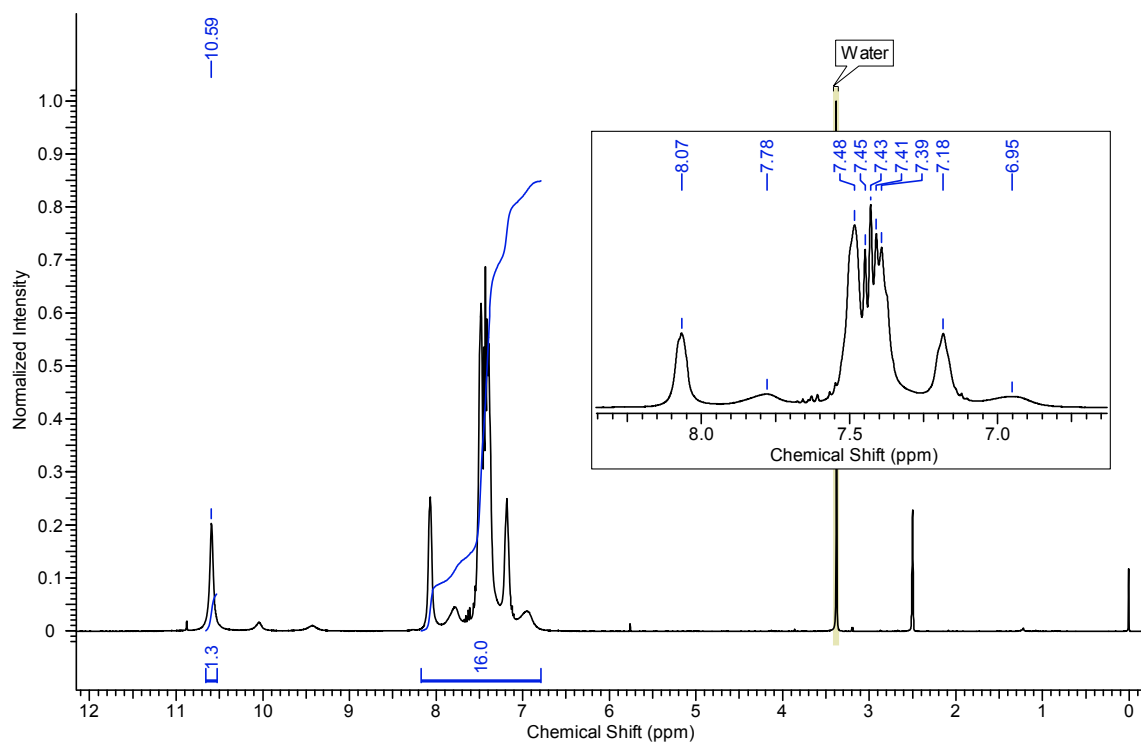
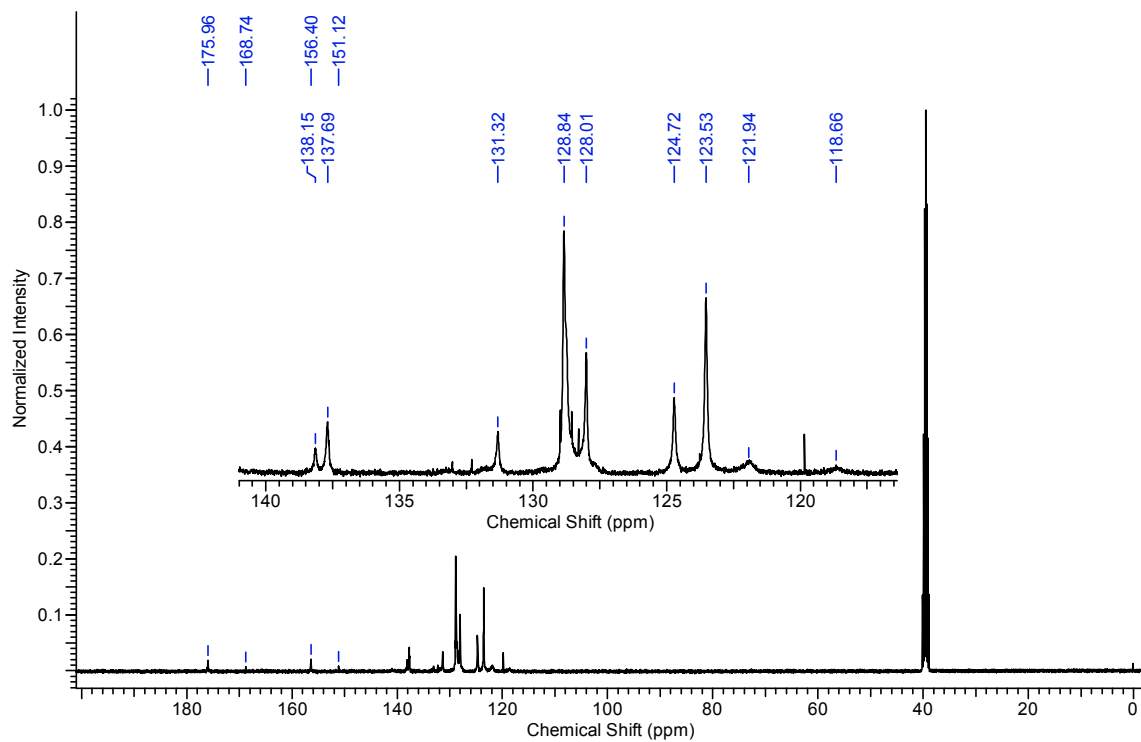
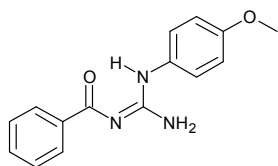


Figura 2 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400,13 MHz).**Figura 3** – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzoil-*N*²-*p*-metoxifenilguanidina (**2f**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

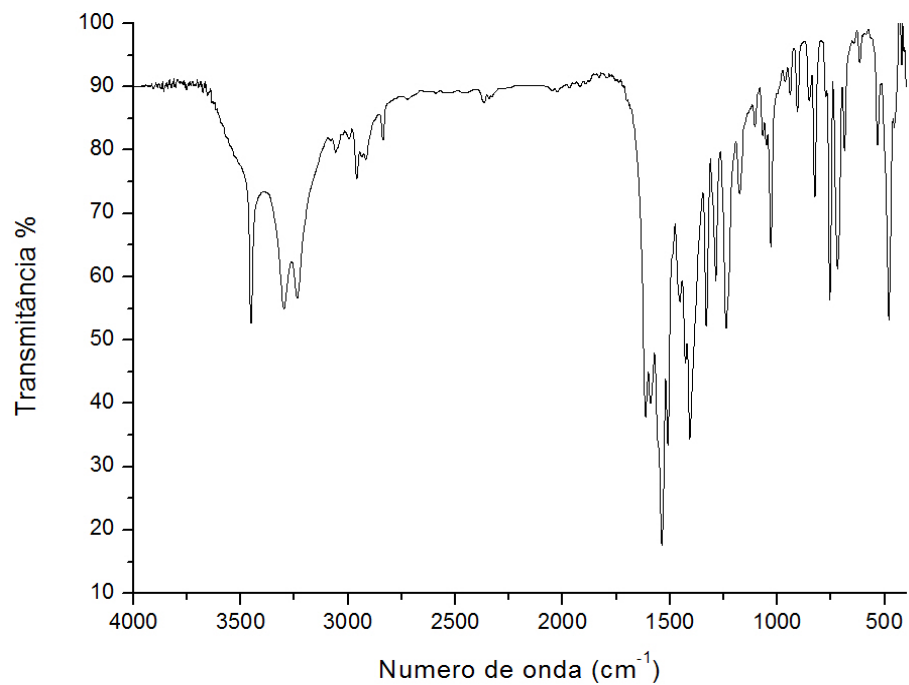
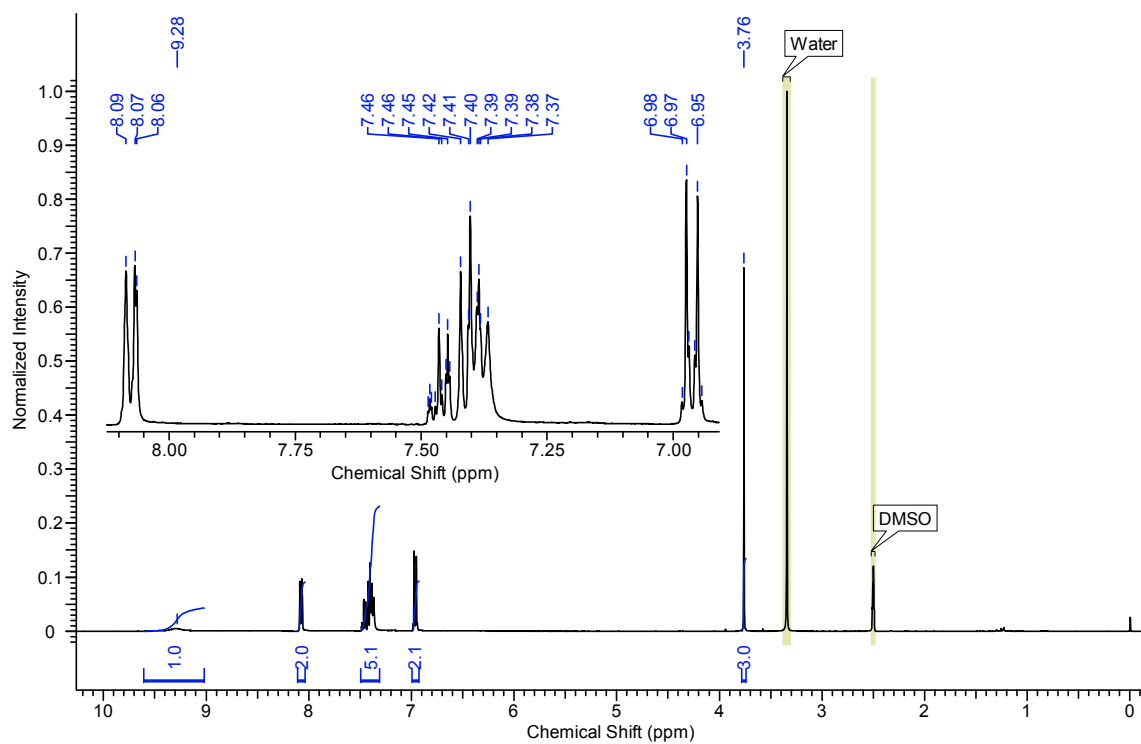
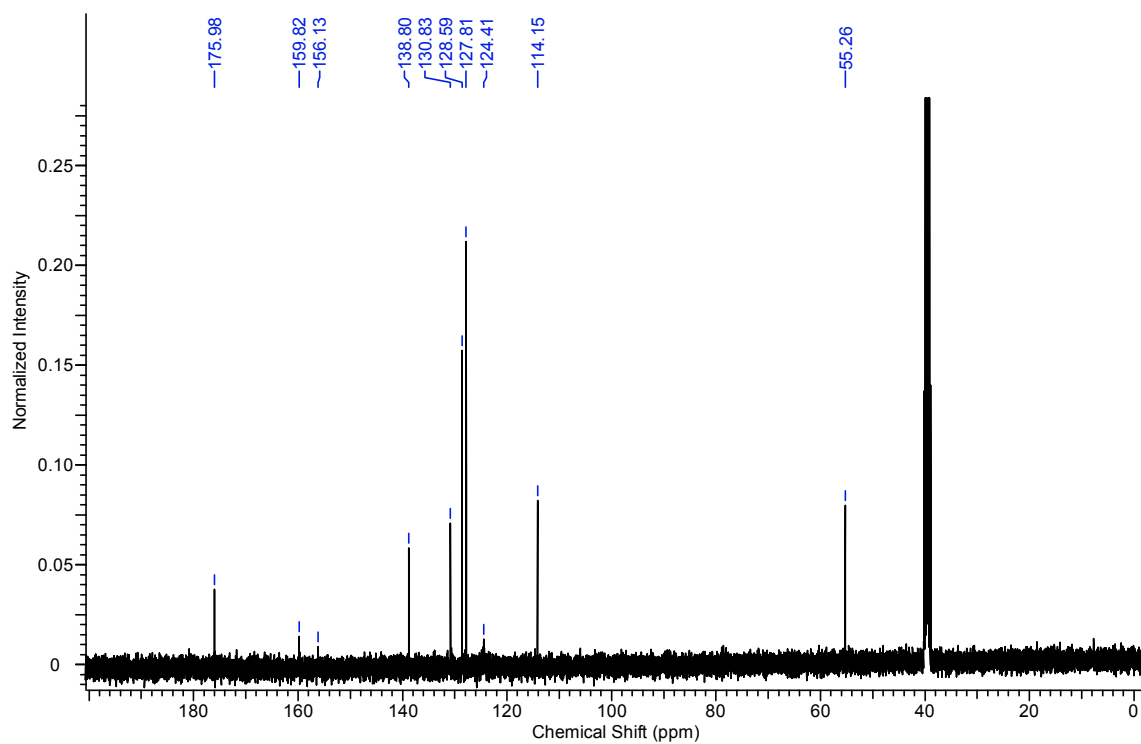
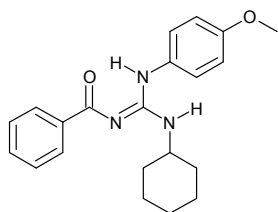


Figura 2 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400,13 MHz).**Figura 3** – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzoyl-*N*²-cicloexil-*N*³-4-metoxifenilguanidina (**21**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

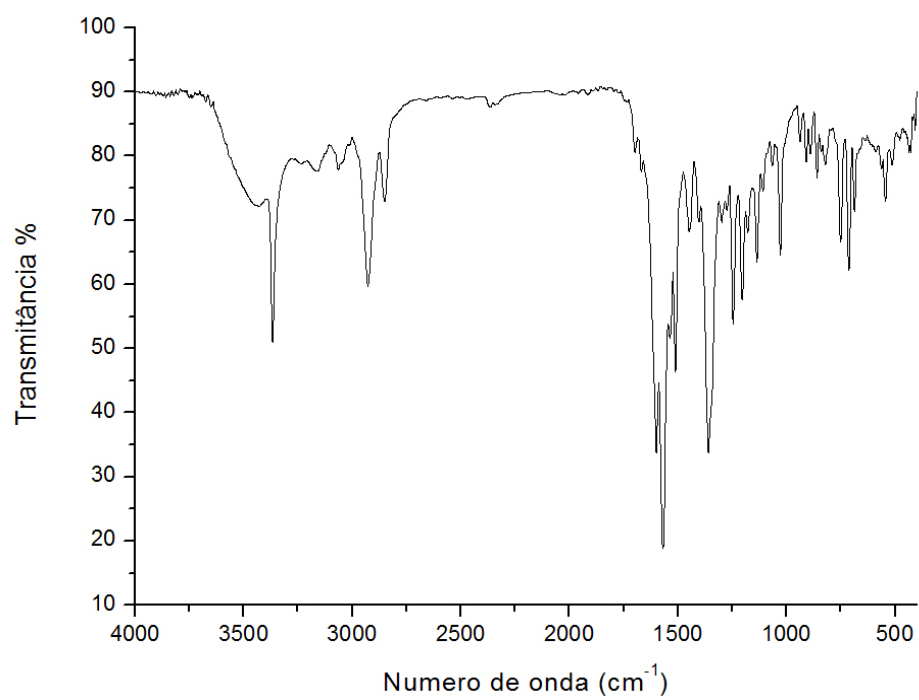
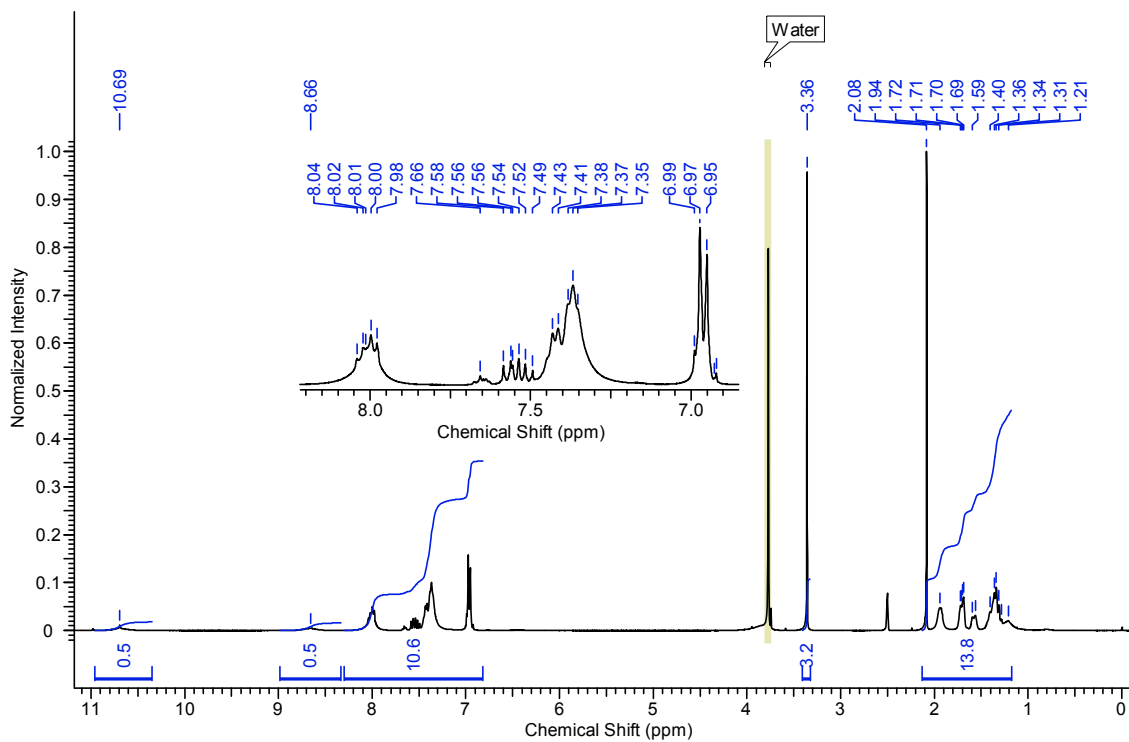
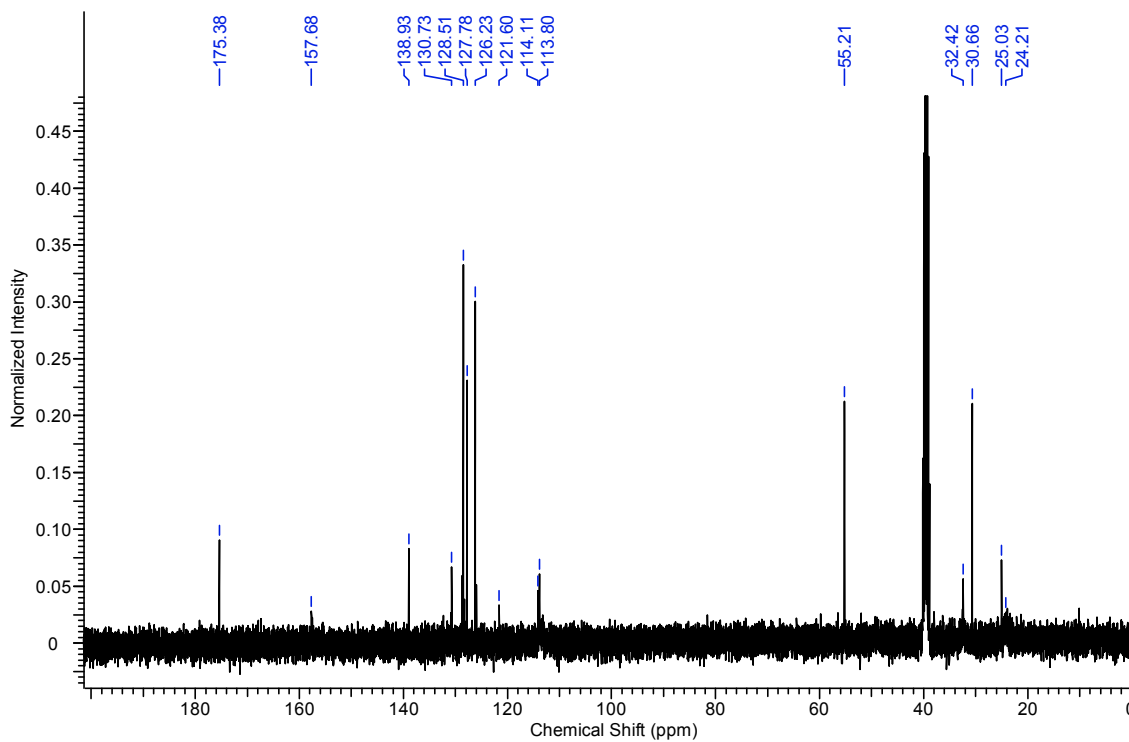
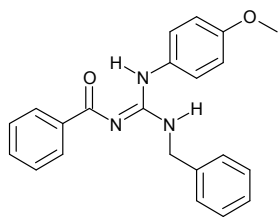


Figura 2 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400,13 MHz).**Figura 3** – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-*p*-metoxifenilguanidina (**2g**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

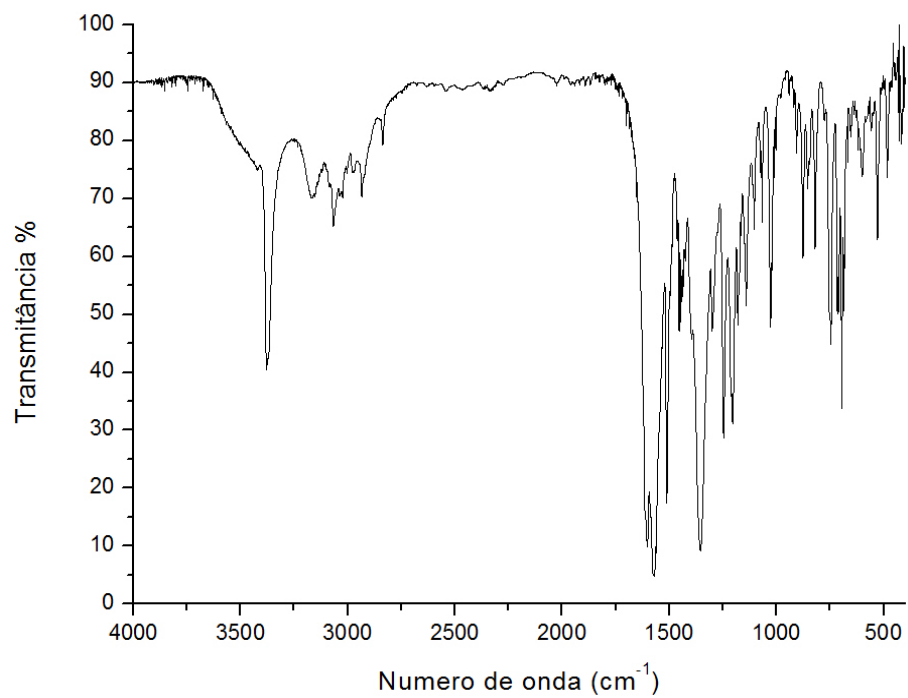
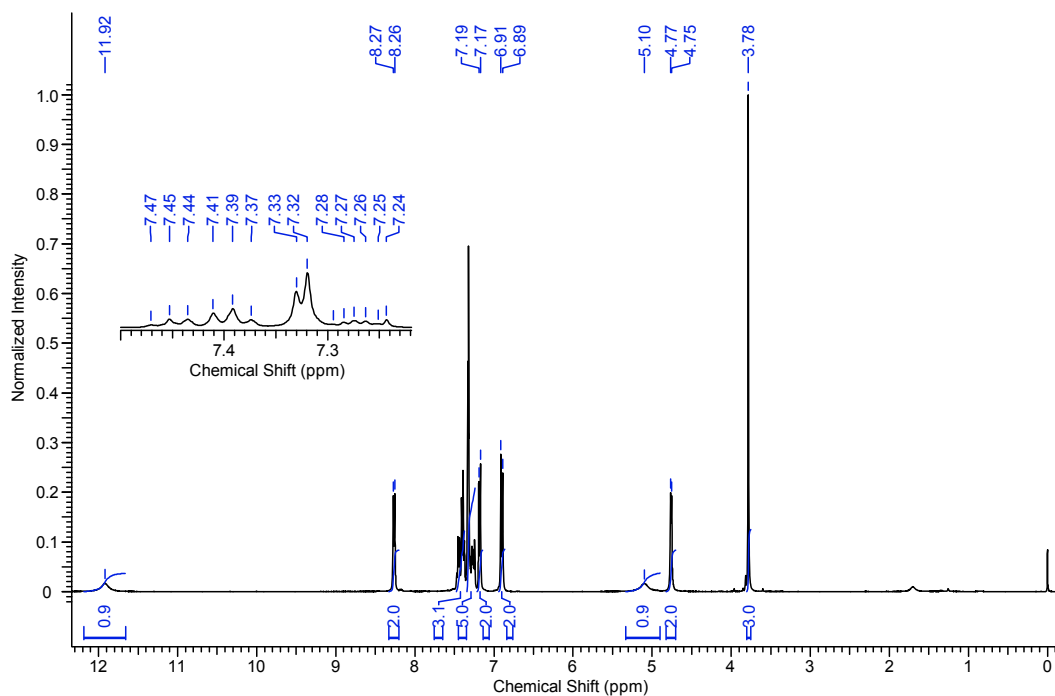
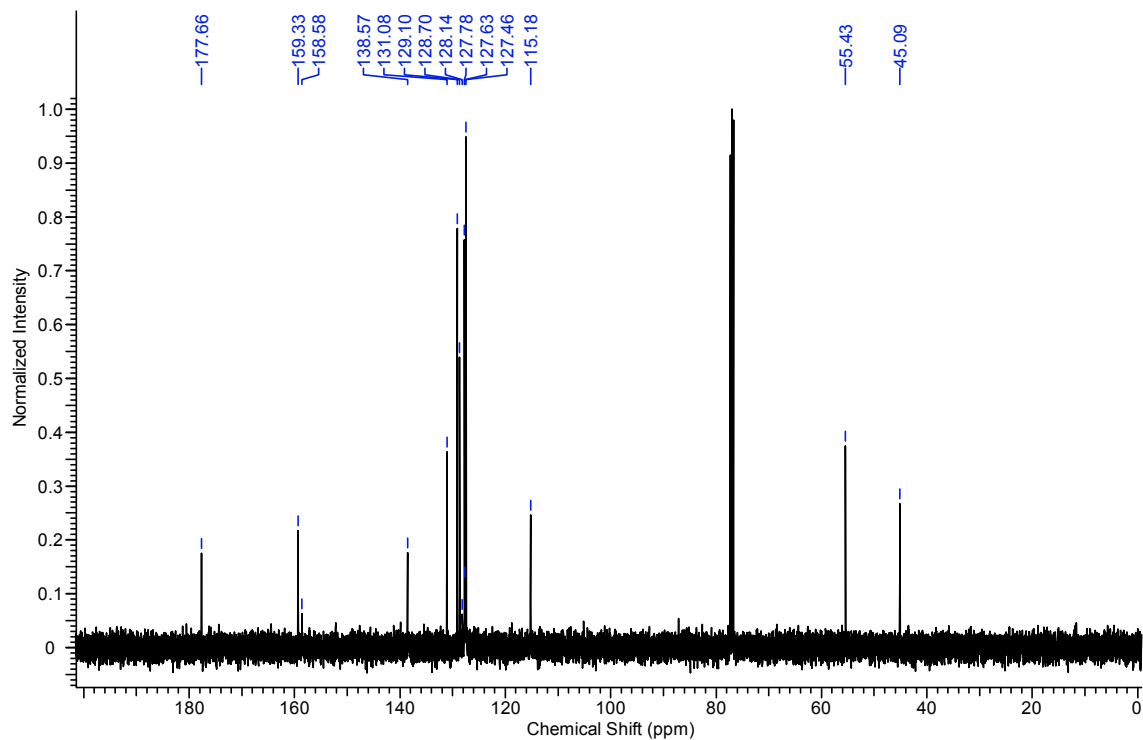
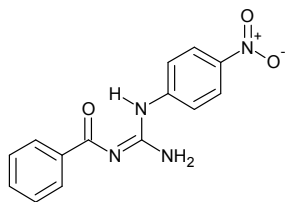


Figura 2 – Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400,13 MHz).**Figura 3** – Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzoil-*N*²-*p*-nitrofenilguanidina (**2h**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

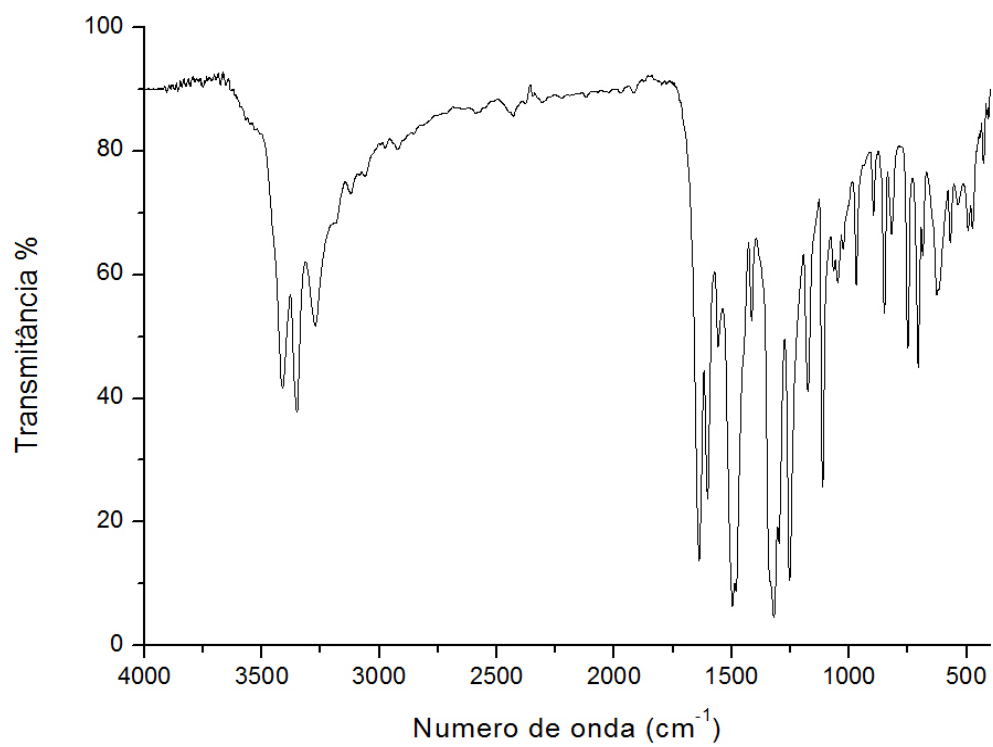
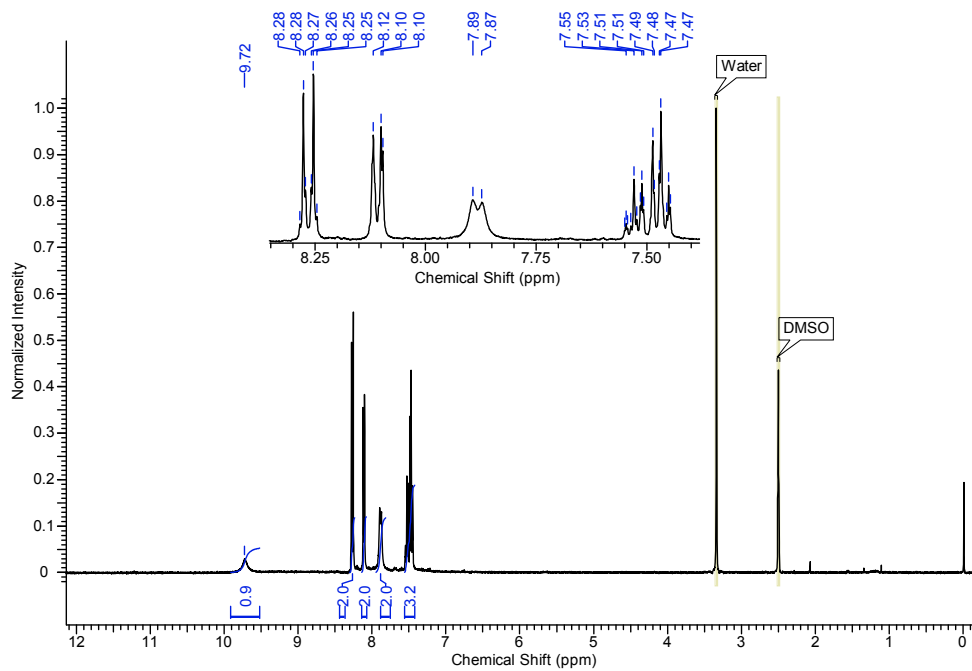
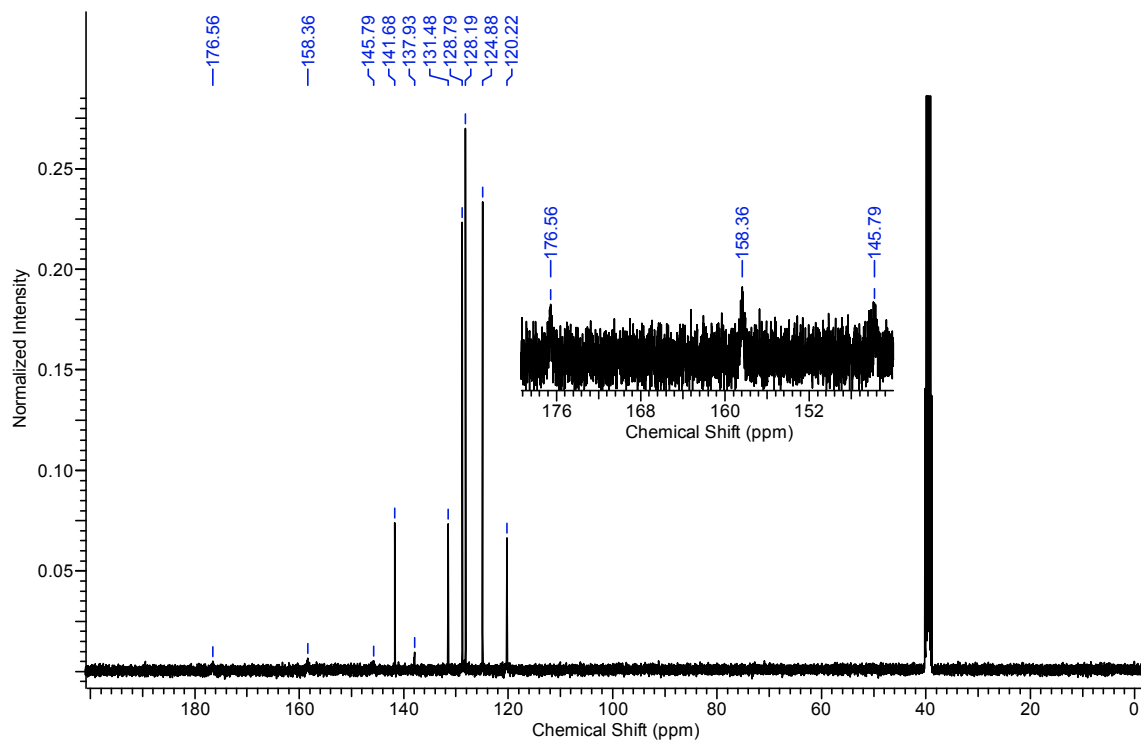
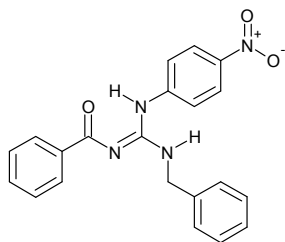


Figura 2 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400,13 MHz).**Figura 3** – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzil-*N*²-benzoil-*N*³-*p*-nitrofenilguanidina (**2i**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

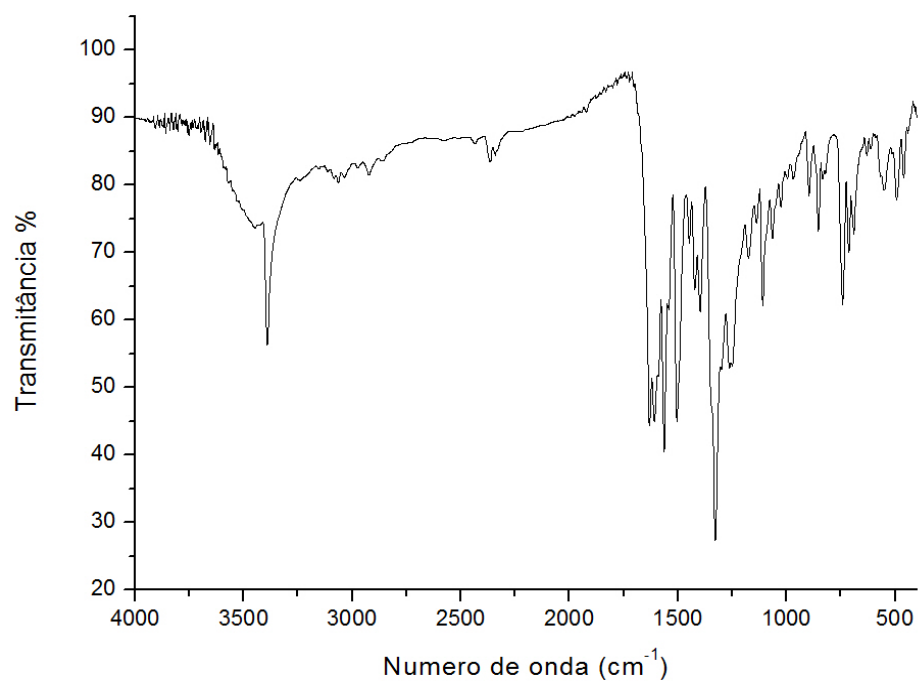
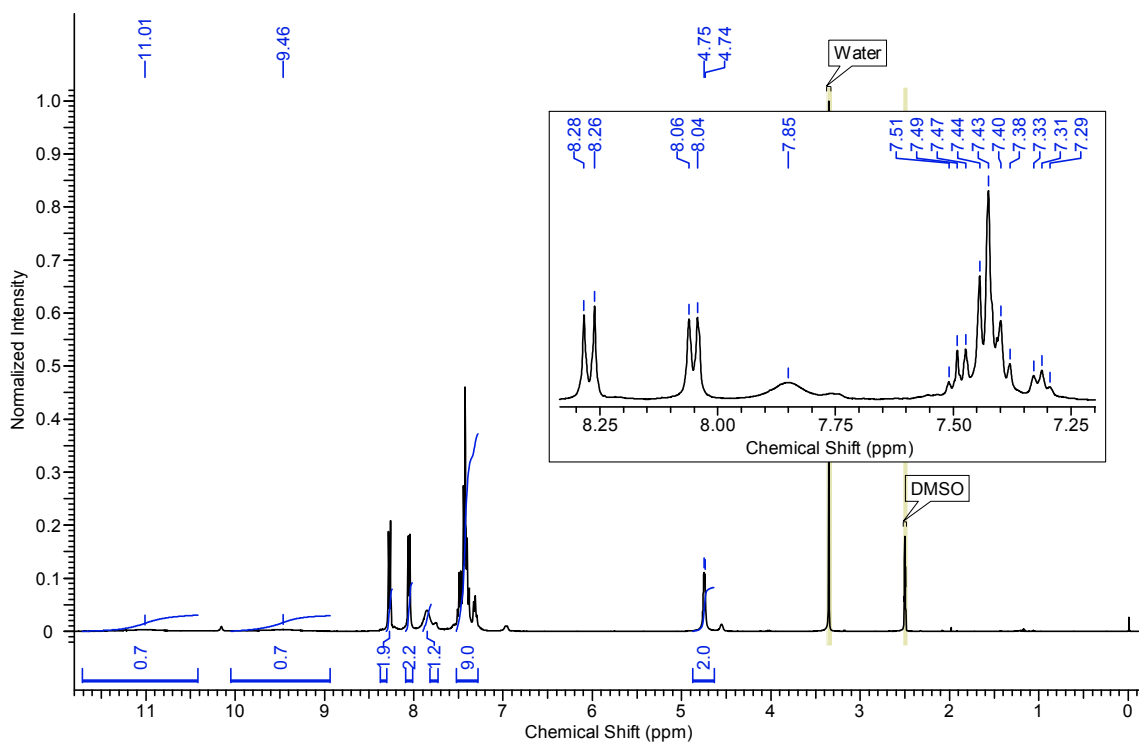
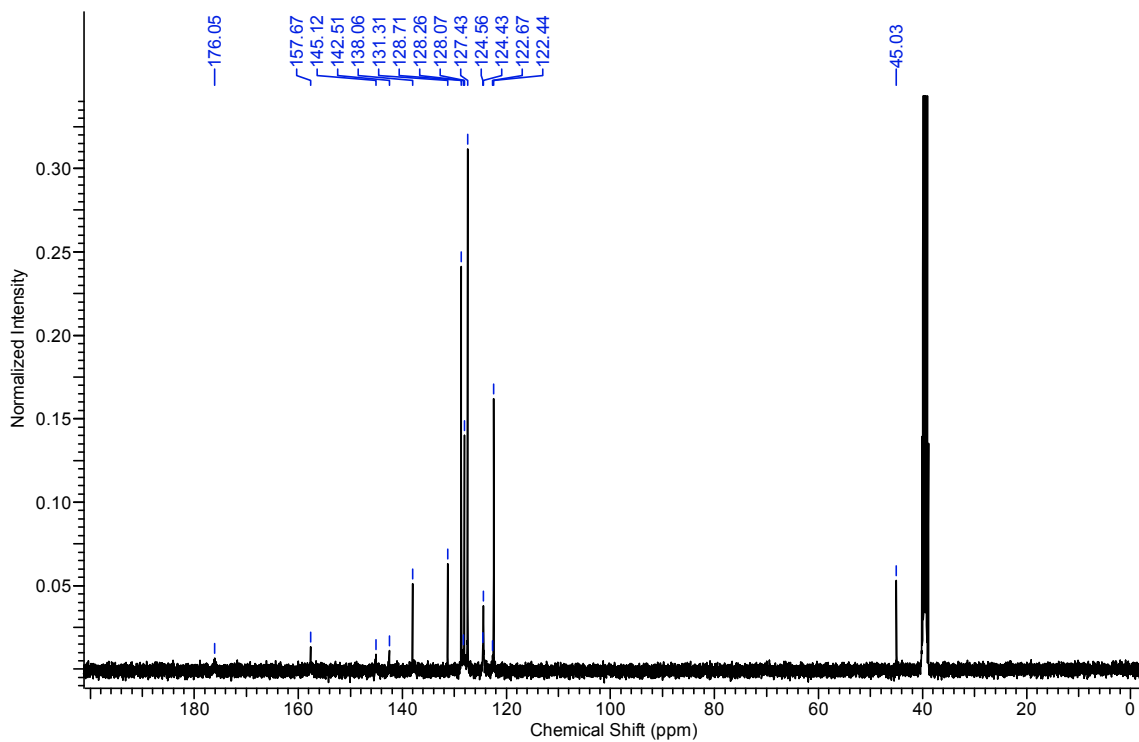
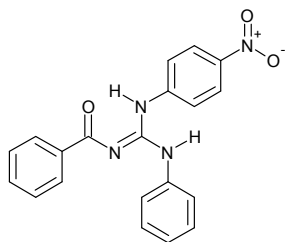


Figura 2 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400,13 MHz).**Figura 3** – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzoyl-*N*²-fenil-*N*³-*p*-nitrofenilguanidina (**2j**)

Figura 1 – Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr).

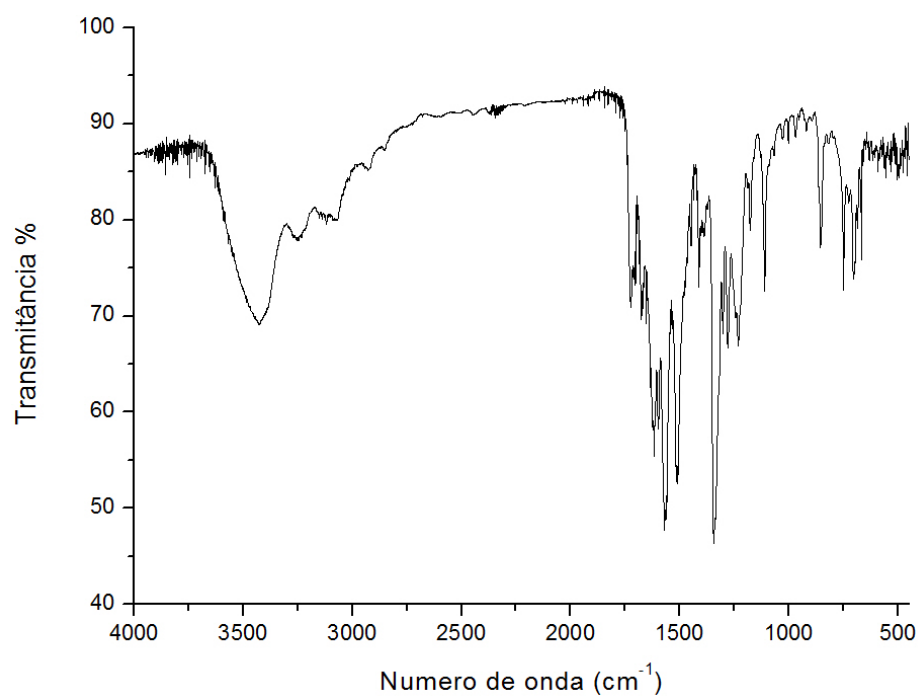


Figura 2 – Espectro de massas de alta resolução (modo positivo, 8 eV).

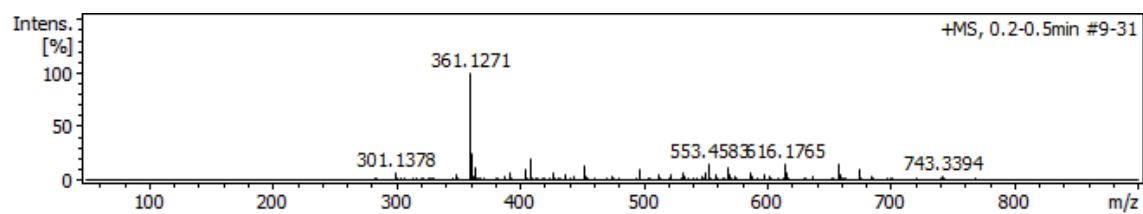
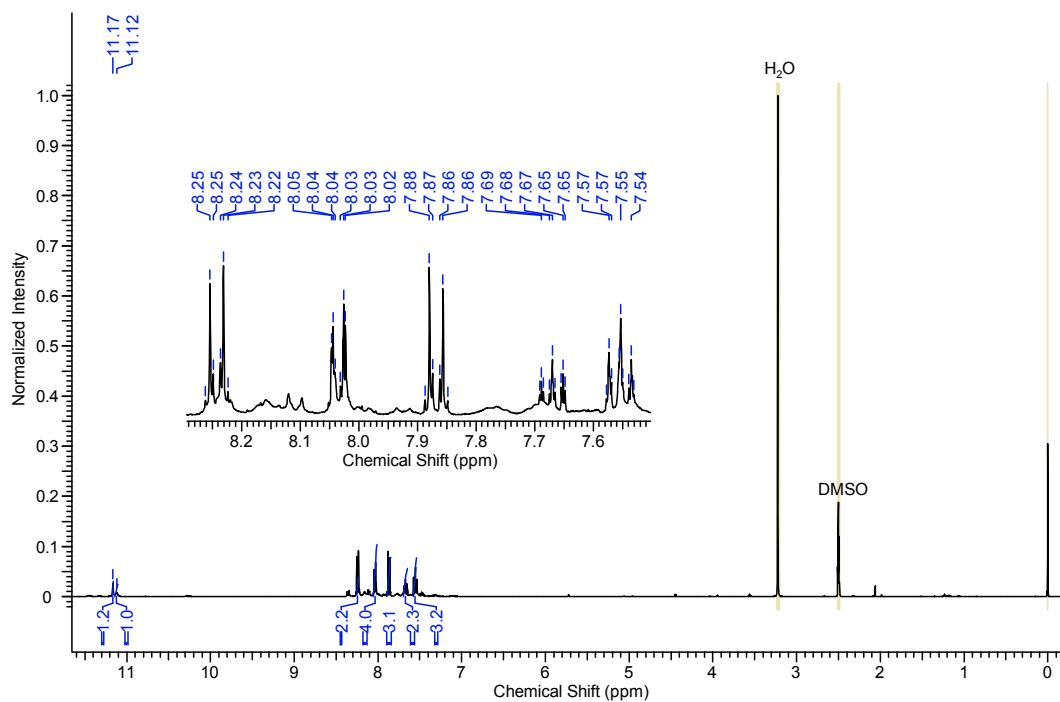
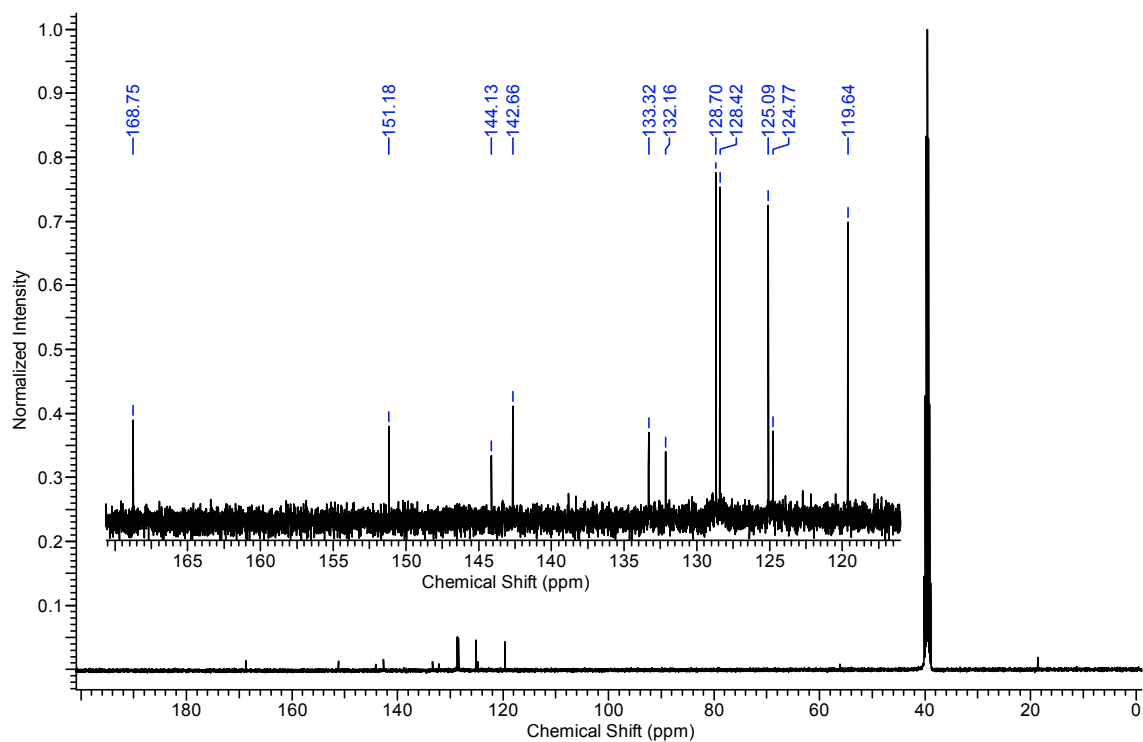
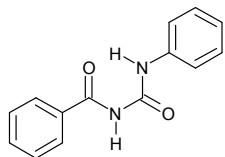


Figura 3 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400,13 MHz).**Figura 4** – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100,61 MHz).



*N*¹-benzoyl-*N*²-fenilureia (**3c**)

Figura 1 – Espectro de ¹H-RMN (DMSO-*d*₆; 400,13 MHz).

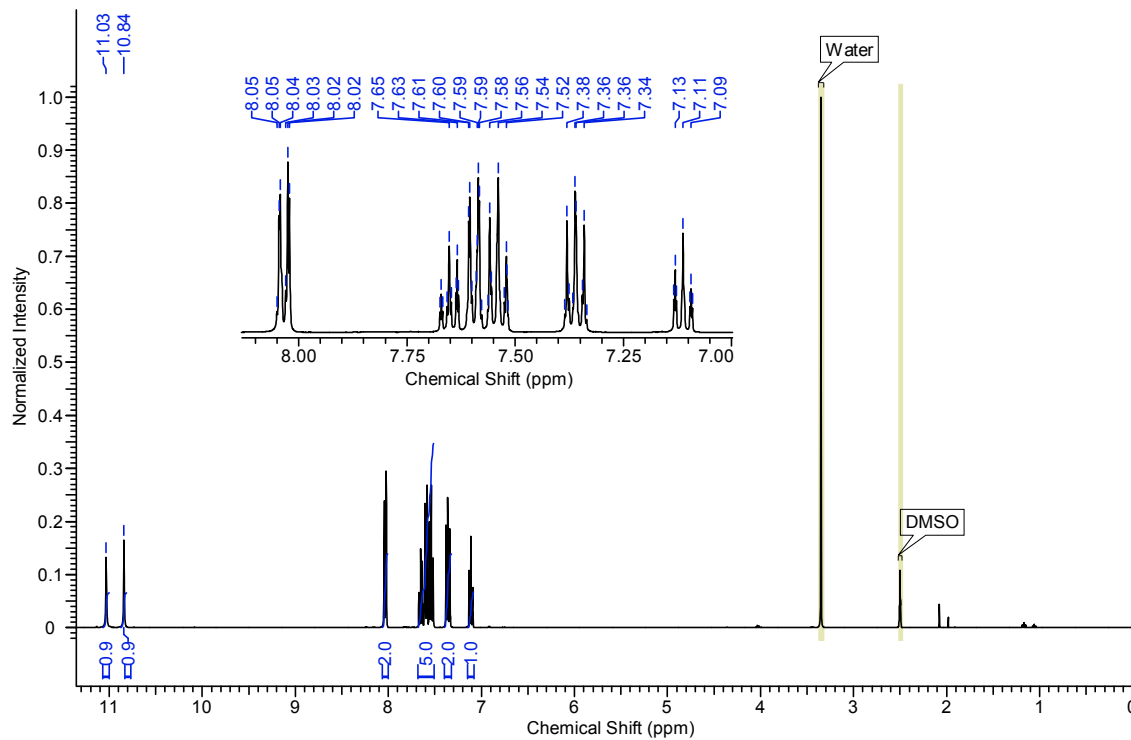
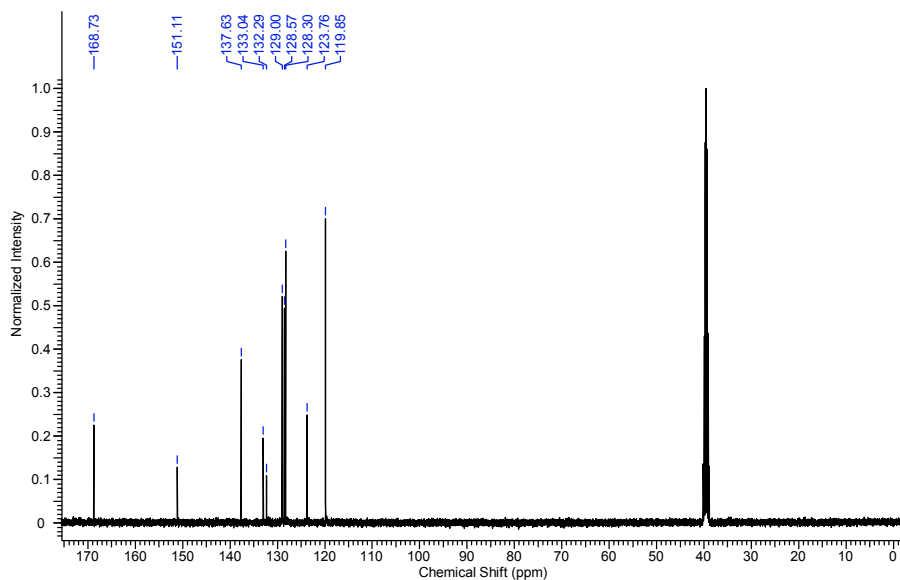
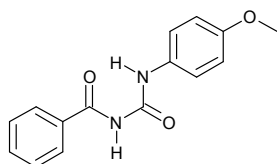


Figura 2 – Espectro de ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆; 100,61 MHz).





*N*¹-benzoi-*N*²-*p*-metoxifenilureia (**3d**)

Figura 1 – Espectro de ¹H-RMN (DMSO-*d*₆; 400,13 MHz).

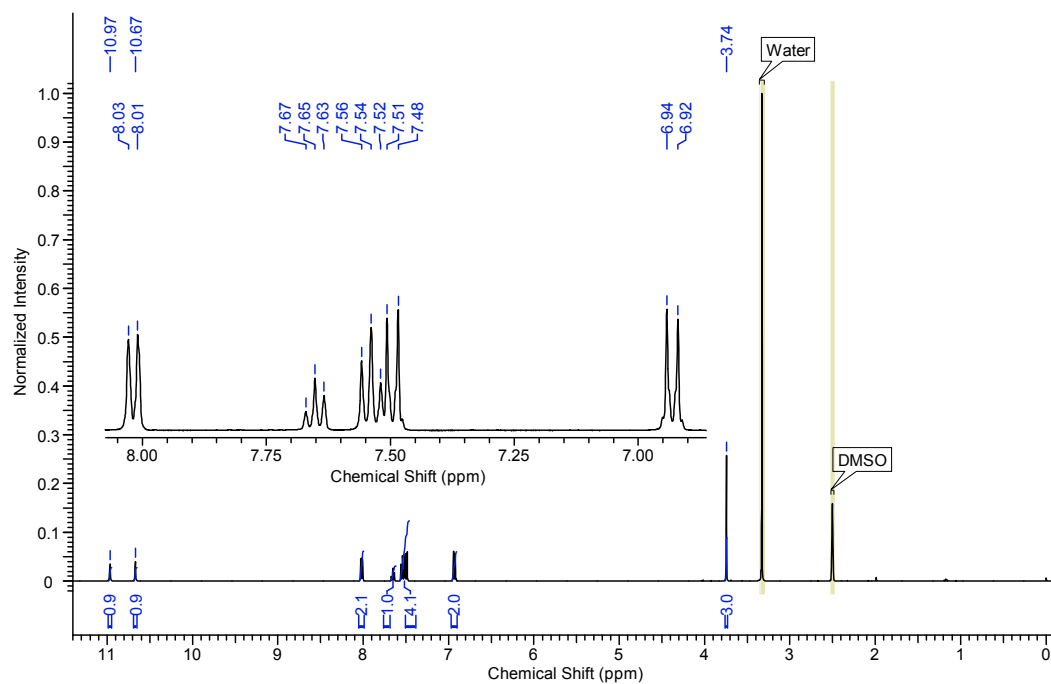
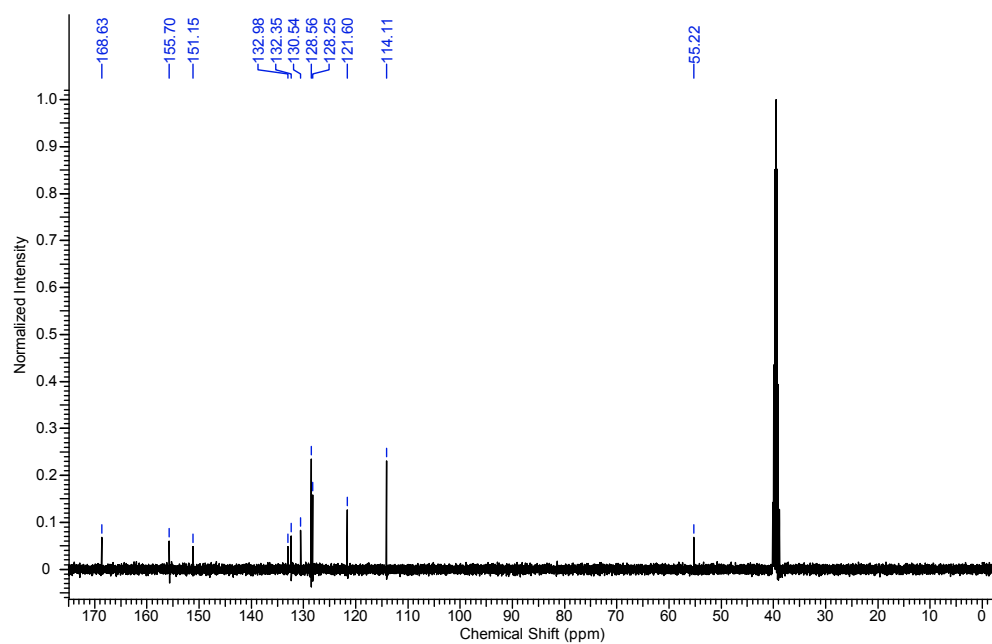


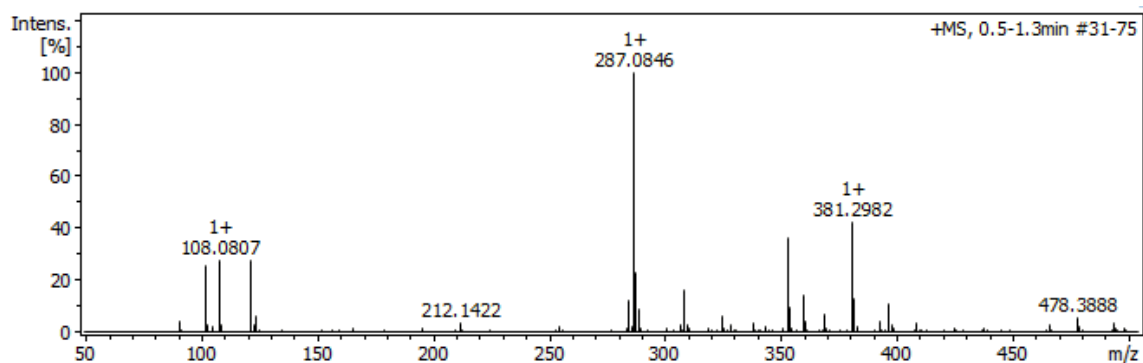
Figura 2 – Espectro de ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆; 100,61 MHz).



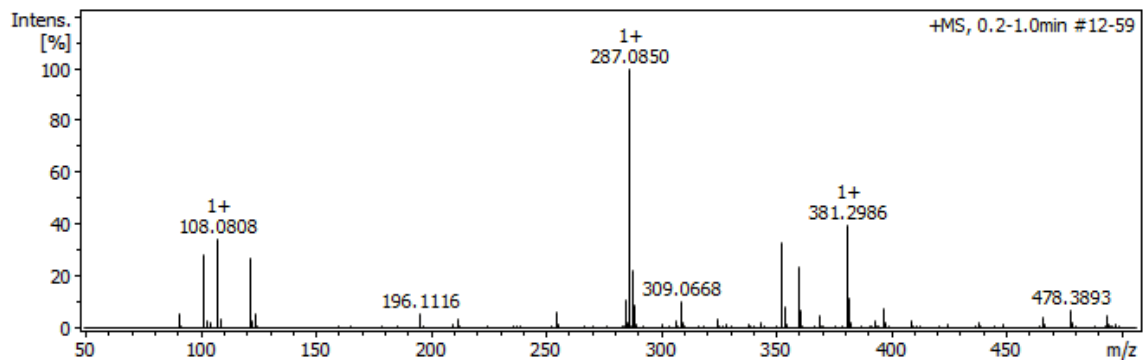
Espectros de Massas (Guanilação em acetonitrila, Seção 3.4.6)

Presença de benzilamina, modo positivo.

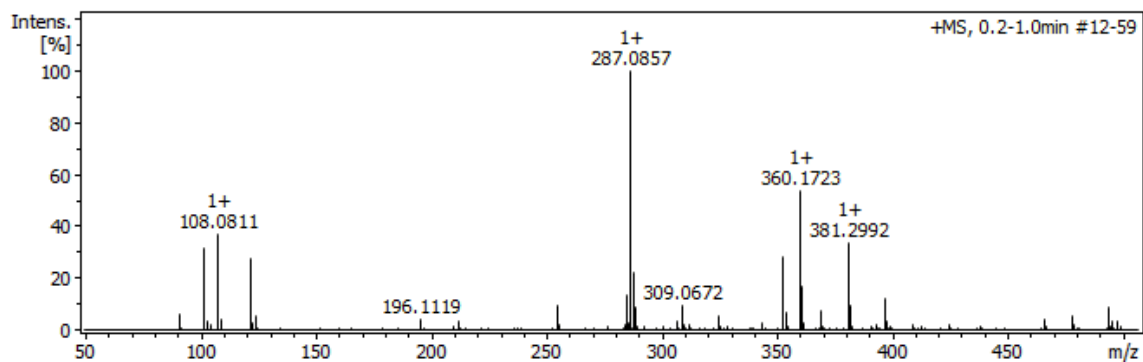
t = 0



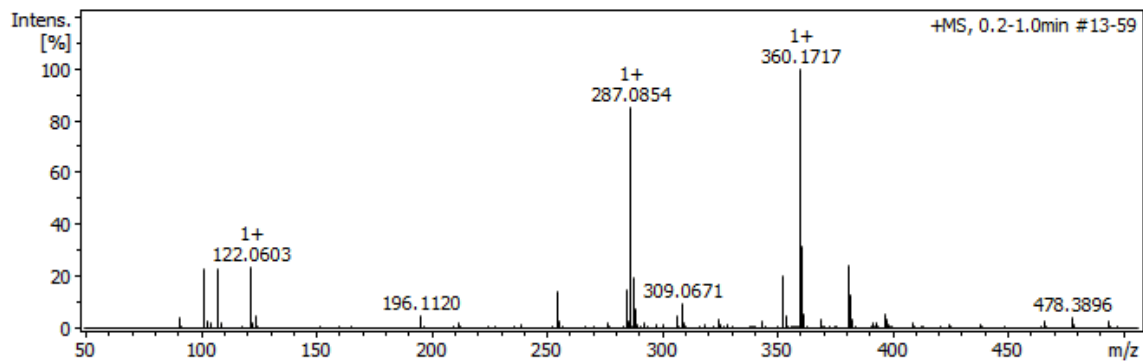
t = 2 min.



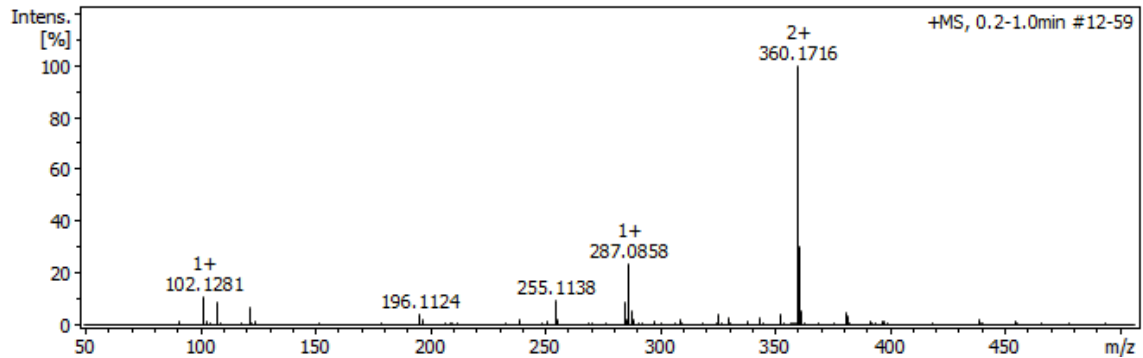
t = 5 min.



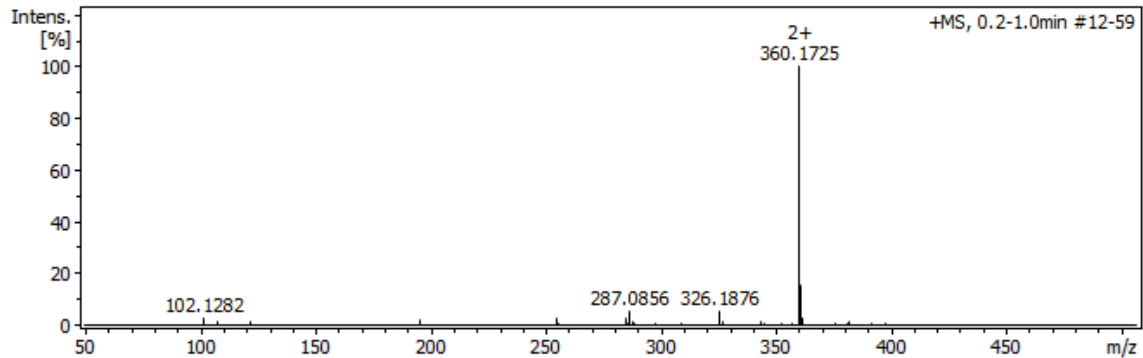
t = 10 min.



t = 30 min.

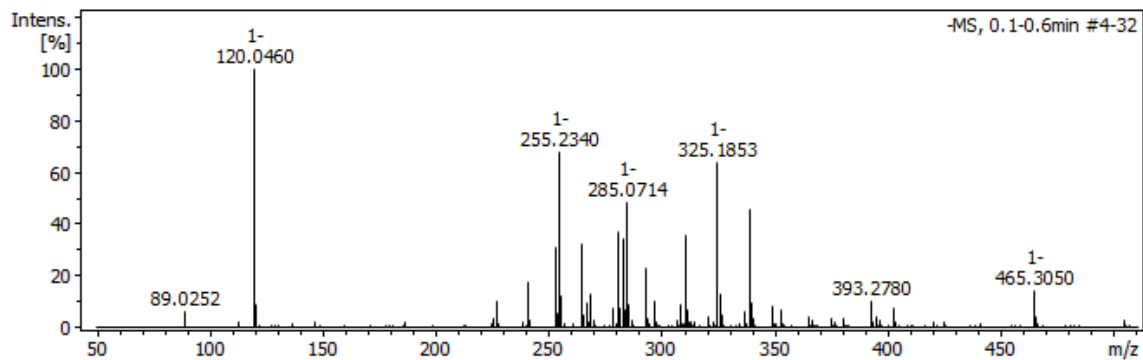


t = 60 min.

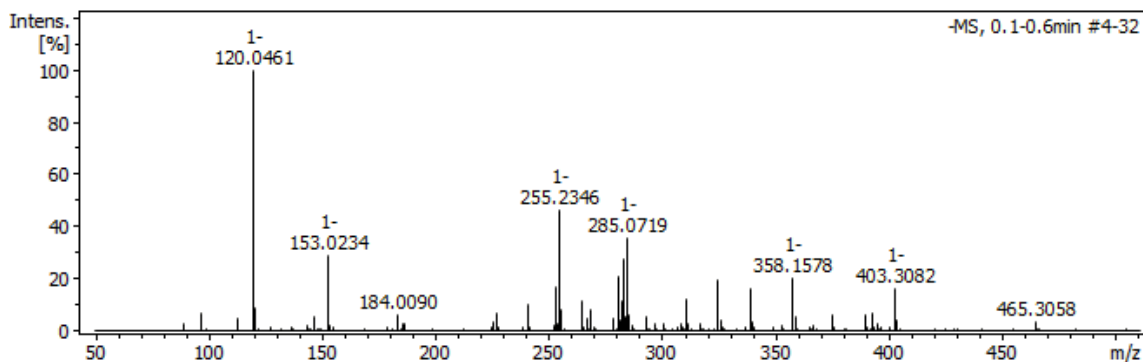


Presença de benzilamina, modo negativo.

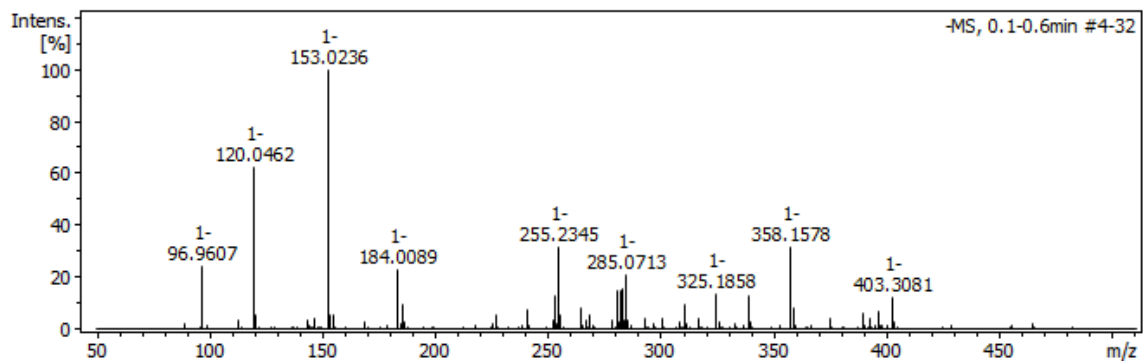
t = 0



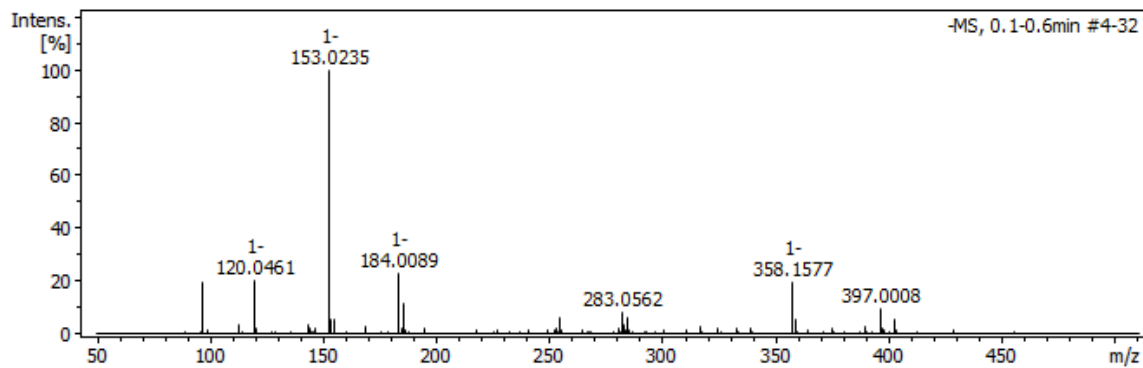
t = 2 min.



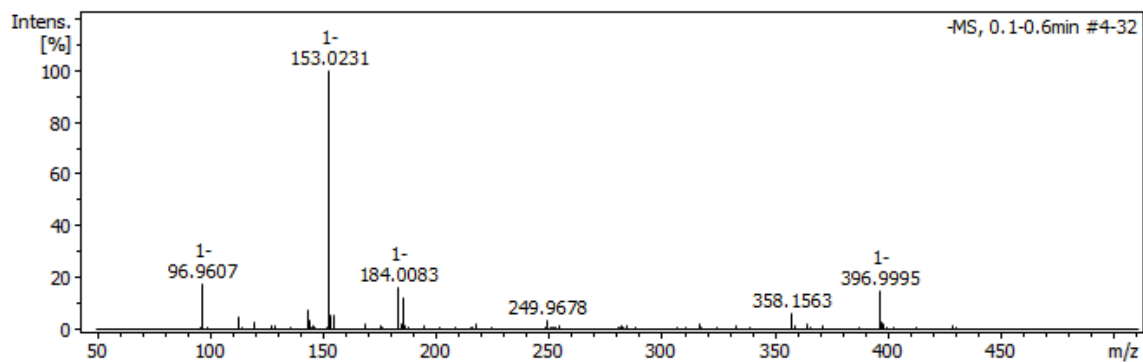
t = 5 min.



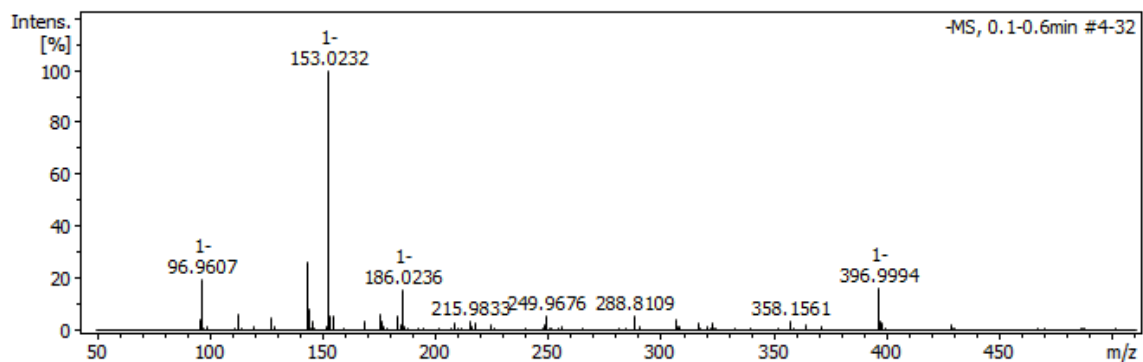
t = 10 min.



t = 30 min.

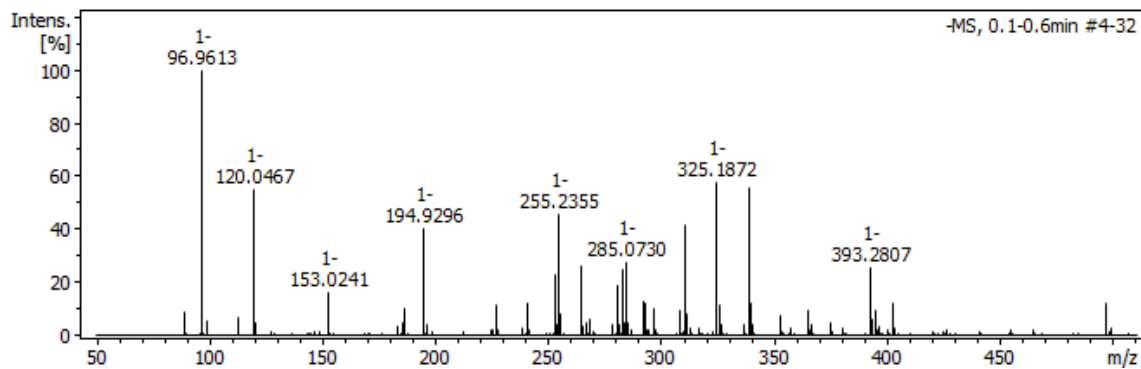


t = 60 min.

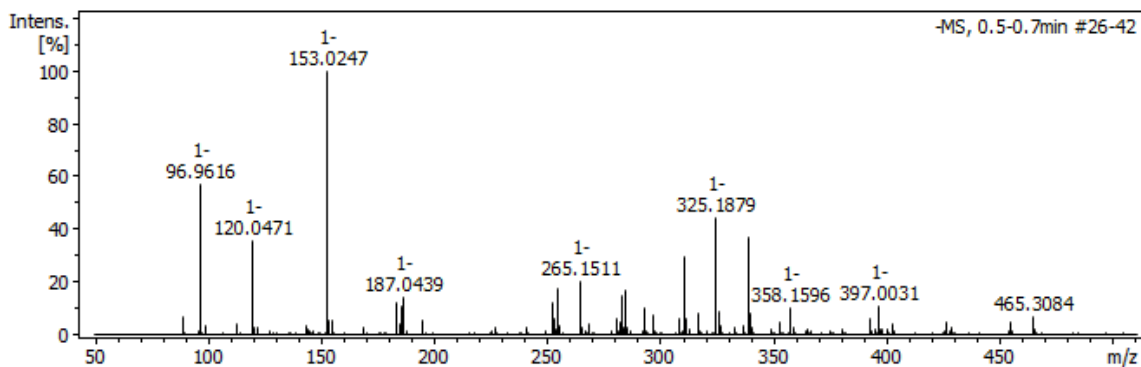


Ausência de benzilamina, modo negativo.

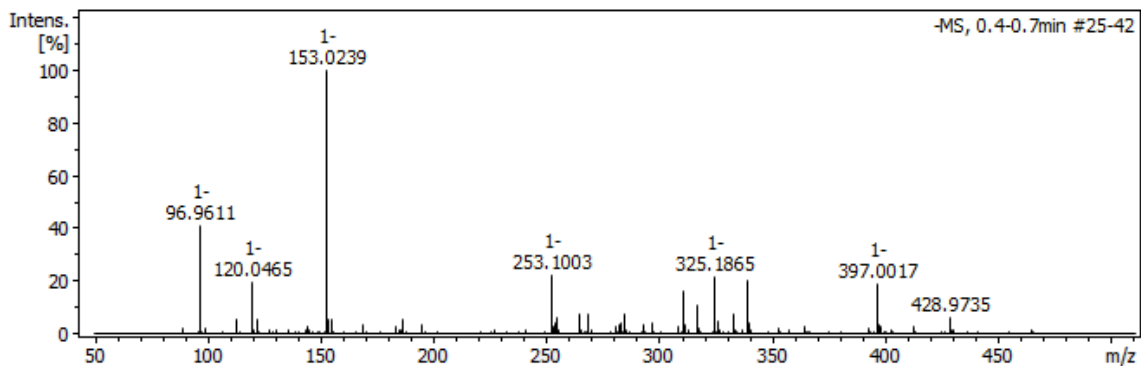
t = 0



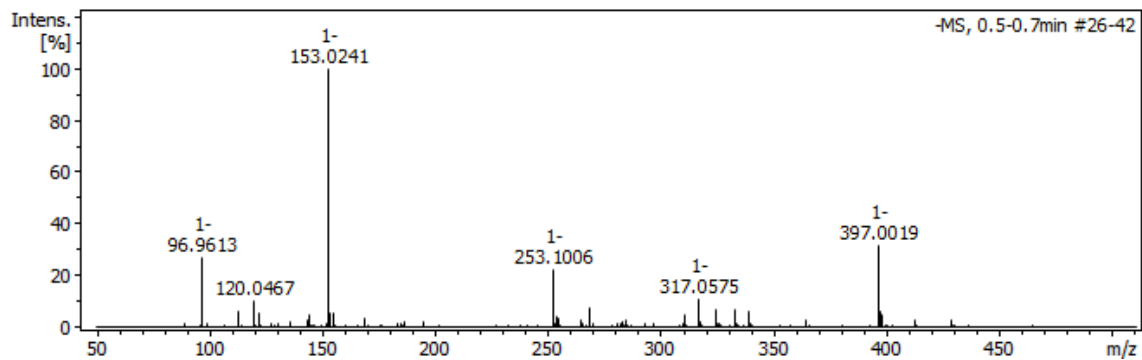
t = 2 min.



t = 5 min.



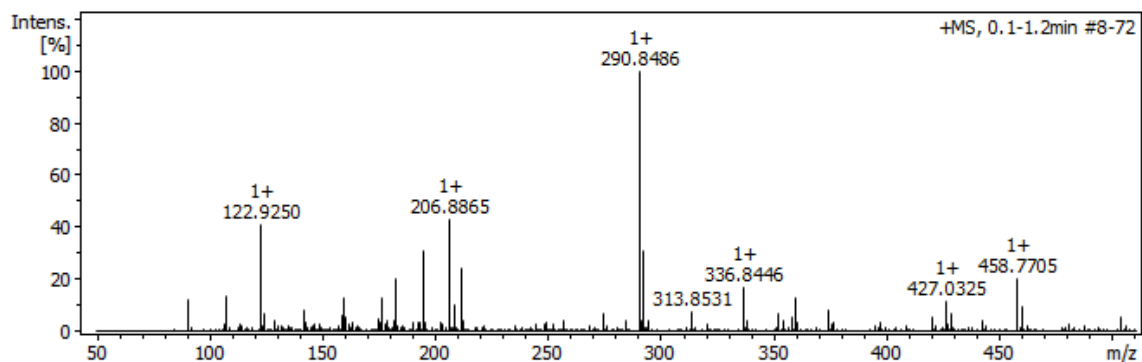
t = 15 min.



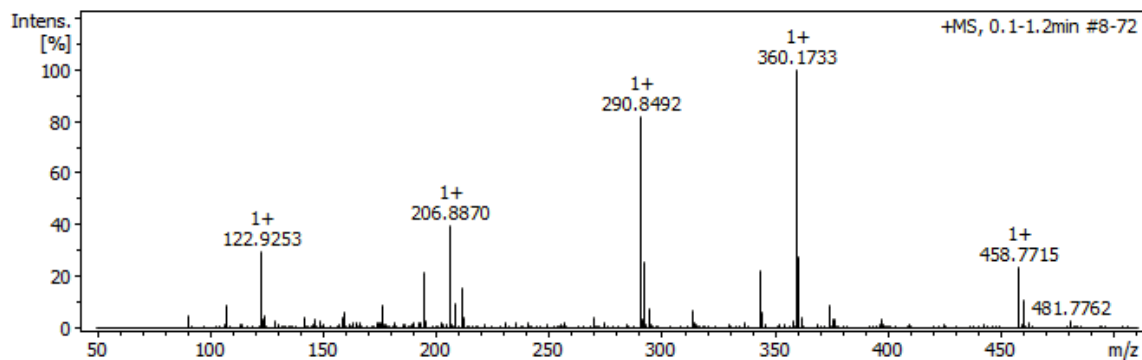
Espectros de Massas (Guanilação "On-water". Seção 3.4.7)

Presença de benzilamina, modo positivo.

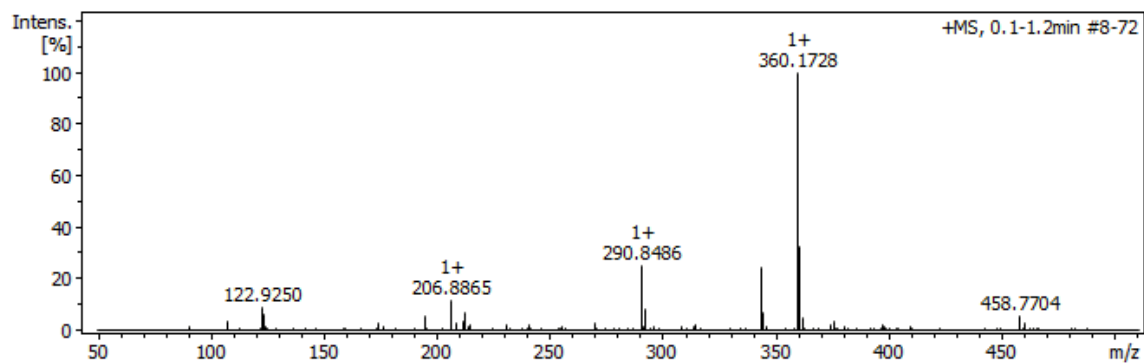
t = 0



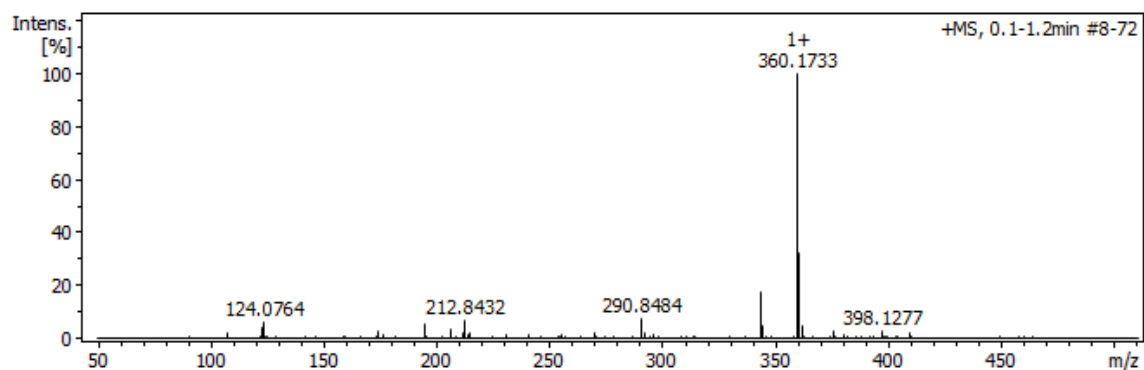
t = 1 min.



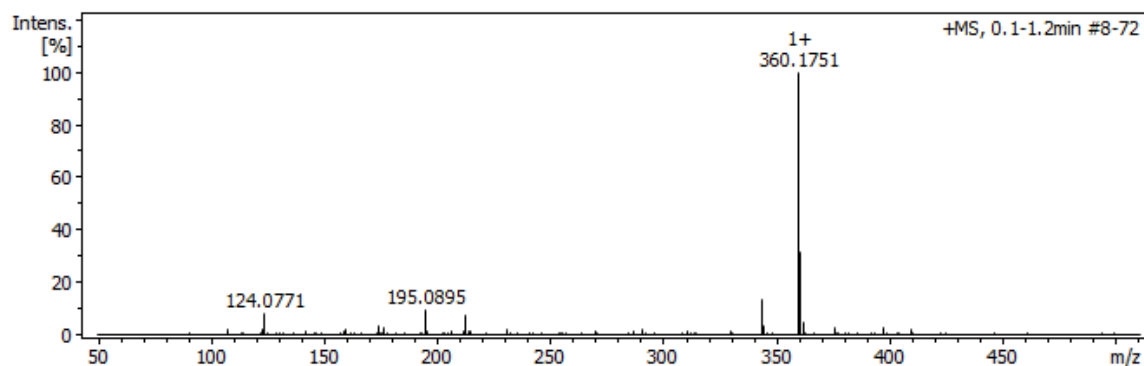
t = 10 min.



t = 30 min.

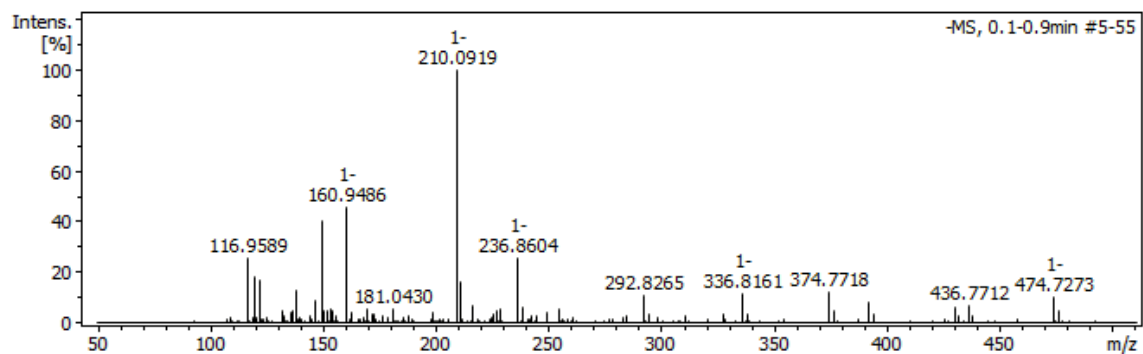


t = 60 min.

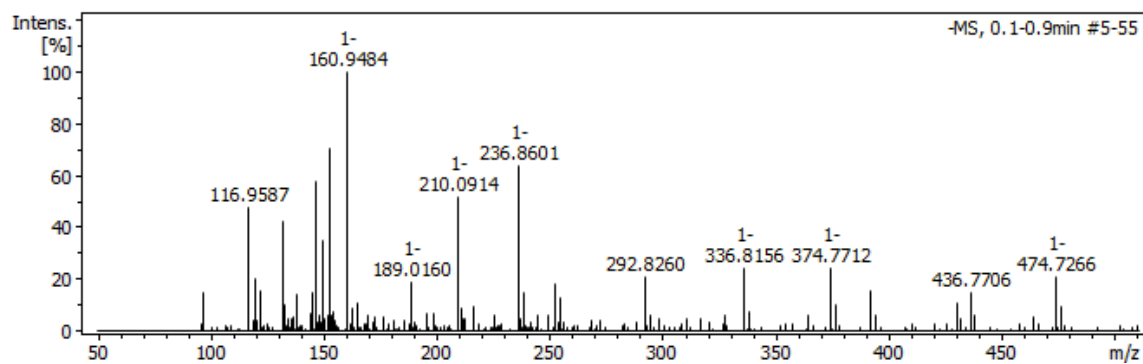


Presença de benzilamina, modo negativo.

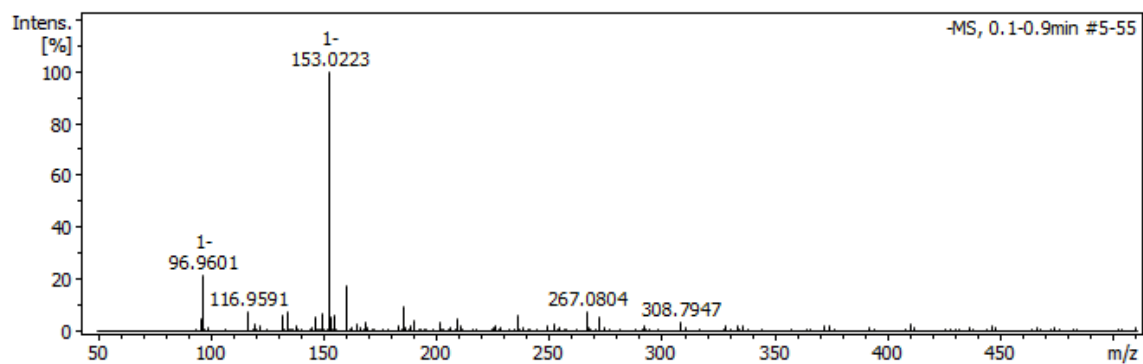
t = 0



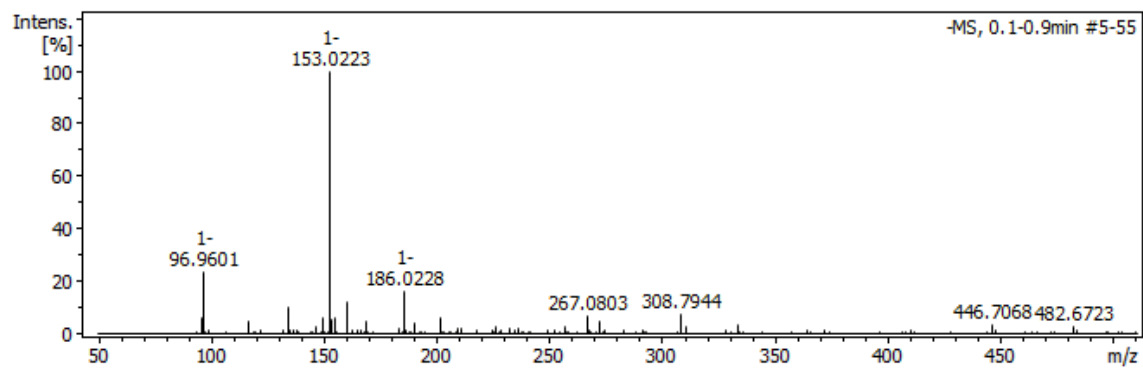
t = 2 min.



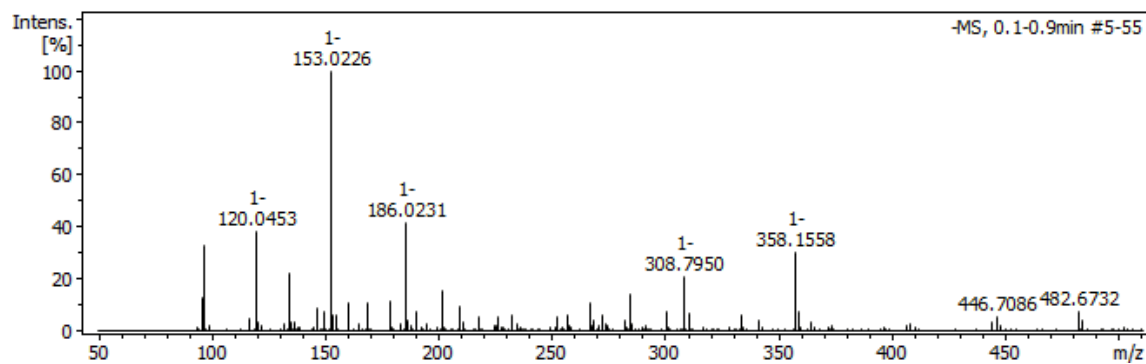
t = 15 min.



t = 30 min.



t = 60 min.



Linearização da equação $N_{(c)} = \alpha - \beta \ln(t + \gamma)$

Na tentativa de linearização, a variável linear t foi isolada tomando-se a função inversa de $N_{(c)} = \alpha - \beta \ln(t + \gamma)$:

$$N_{(c)} = \alpha - \beta \ln(t + \gamma) \quad (\text{Eq. 1})$$

$$\ln(t + \gamma) = \frac{\alpha - N_{(c)}}{\beta}$$

$$e^{\ln(t+\gamma)} = e^{\frac{\alpha - N_{(c)}}{\beta}}$$

$$t + \gamma = e^{\frac{\alpha - N_{(c)}}{\beta}}$$

$$t = e^{\frac{\alpha - N_{(c)}}{\beta}} - \gamma \quad (\text{Eq. 2})$$

A plotagem de t em função de $[exp((\alpha - N_{(c)})/\beta)] - \gamma$ forneceu dados linearizados que foram novamente ajustados em uma equação de reta do tipo $y = \alpha'x + \beta'$ pelo método dos mínimos quadrados. O parâmetro α' representa o coeficiente angular da Equação 2. O coeficiente angular da Equação 1 representa a taxa de formação ou consumo das espécies analisadas com o tempo, e é dado pelo inverso do parâmetro α' , dado que a Equação 2 é inversa da Equação 1. Logo:

$$v = \frac{d}{dt} \text{espécies analisadas} = \frac{1}{\alpha'}$$