

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

Síntese e Atividade Catalítica de Biguanidinas

Dissertação de Mestrado

Cristiane da Penha Maticci Xavier

Orientador: Prof. Dr. Ulf F. Schuchardt

1997

UNIDADE	IQ
N.º CHAMADA:	
	Unicamp
X19s	
V.	Ex.
TUMBO BC/	31902
PROC.	281/97
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	18/10/97
N.º CPD	CM 00102046-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

X19s Xavier, Cristiane da Penha Matiacci
 Síntese e atividade catalítica de biguanidinas/ Cristiane
 da Penha Matiacci Xavier -- Campinas, [SP : s.n.], 1997.

Orientador: Ulf F. Schuchardt

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Cam-
pinas. Instituto de Química.

1. *Carbodiimidas. 2. *Bases orgânicas. I. Schuchardt,
Ulf F. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Aos meus pais, José Carlos e Maria Iselda;

Ao meu irmão, Alexandre;

Com todo o meu amor.

*“Mesmo que as montanhas oscilem
e as colinas se abalem, jamais o
meu amor te abandonará”*

(Isaías 54, 10)

AGRADECIMENTOS

- Ao prof. Ulf;
- Aos funcionários do Instituto de Química da UNICAMP, especialmente ao pessoal da biblioteca e da vidraria;
- Ao Axé e ao Carlos, pelas análises de CG-EM;
- À Valquíria, pelas análises cromatográficas e pela amizade;
- A todos os amigos do Laboratório Phoenix, pela ajuda e convivência;
- Aos queridos amigos Jéssica, Rosemar, Sílvia, Flávia, Nádia, Carolina, João, Maria Helena, Paulinho, Zuca, Zé Formol, Alexandrinho, Carla, André, Luiza, Angélica, Íris, Apofi, Guerreiro, Rita, Ana Paula, Andréia, Fábio, Ercília e Rosenira, pela amizade e carinho;
- Ao CNPq, pela bolsa concedida durante o desenvolvimento da dissertação.

SÍNTESE E ATIVIDADE CATALÍTICA DE BIGUANIDINAS

Autora: Cristiane da Penha Matiaci Xavier

Orientador: Prof. Dr. Ulf F. Schuchardt

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas

Caixa Postal 6154 CEP 13083-970 Campinas SP

RESUMO

Biguanidinas são bases orgânicas que têm despertado atenção, principalmente após o descobrimento da atividade farmacológica da Paludrina (1-*p*-clorofenil-5-isopropilbiguanidina). A principal rota de obtenção de biguanidinas utiliza dicianodiamidas substituídas como precursores; no entanto, estas não são disponíveis comercialmente.

Neste trabalho apresentamos uma rota sintética alternativa, a partir de carbodiimidas, para a síntese de duas biguanidinas não descritas na literatura: 1-isopropil-2,5-diisopropilamino-1,3,4-triazol ($C_{11}H_{23}N_5$) e 1,2,3,4,5-pentacicloexilbiguanidina ($C_{32}H_{57}N_5$), as quais foram atribuídas as siglas ISOBG e PCBG, respectivamente. ISOBG foi obtida através da adição de hidrato de hidrazina à diisopropilcarbodiimida, enquanto que PCBG foi obtida através da reação de 1,3,5-tricicloexilguanidina com diciticloexilcarbodiimida.

A atividade catalítica destas biguanidinas foi estudada na transesterificação de óleo de soja com metanol e comparada àquela obtida com 1,2,3-tricicloexilguanidina (TCG). Na presença de 1 mol% de PCBG, obtém-se um rendimento de 86% em ésteres metílicos após 1 h de reação, enquanto que TCG fornece 76% e ISOBG, nas mesmas condições, não é ativa.

A atividade catalítica de PCBG também foi estudada na condensação entre benzaldeído e acetona (10 mol% de PCBG), fornecendo um rendimento de 91% em benzalacetona, enquanto que com TCG foi obtido 74%.

SYNTHESIS AND CATALYTIC ACTIVITY OF BIGUANIDES

Author: Cristiane da Penha Maticci Xavier

Advisor: Prof. Dr. Ulf F. Schuchardt

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas

Caixa Postal 6154 CEP 13083-970 Campinas SP

ABSTRACT

Biguanides are organic bases that have risen attention after the discovery of the antimalarial activity of Paludrine (1-*p*-chlorophenil-5-isopropylbiguanide). The most used synthesis route is from substituted dicyandiamide; however, these compounds are not commercially available.

In this work a new synthetic route starting with carbodiimides to produce two biguanides still not described in the literature is given: 1-isopropyl-2,5-diisopropylamine-1,3,4-triazole ($C_{11}H_{23}N_5$) and 1,2,3,4,5-pentacyclohexylbiguanide ($C_{32}H_{57}N_5$), know as ISOBG and PCBG, respectively. ISOBG was prepared by the addition reaction of hydrazine hydrate to diisopropylcarbodiimide; PCBG was prepared by the reaction of 1,3,5-tricyclohexylguanidine (TCG) and dicyclohexylcarbodiimide.

The catalytic activity of new biguanides was studied from the transesterification reaction of soybean oil with methanol and from the condensation of benzaldehyde and acetone, and compared to the results obtained with TCG. At 1 mol% of PCBG, 86% of methyl esters are obtained while TCG gives 76% and ISOBG, under the same conditions, does not show any activity.

The activity of PCBG was further studied for the condensation of benzaldehyde and acetone. In the presence of 10 mol% of PCBG, 91% of benzalacetone is obtained, while TCG gives 74%.

Índice

RESUMO.....	<i>i</i>
ABSTRACT	<i>ii</i>
1-INTRODUÇÃO.....	<i>1</i>
1.1-Bases Orgânicas Nitrogenadas	1
1.1.1- Características e Aplicações	1
1.2-Guanidinas	2
1.2.1 - Ocorrência Natural.....	2
1.2.2-Propriedades Físicas	2
1.2.3-Obtenção de guanidinas.....	3
1.2.3.1-Obtenção a partir de dicianodiamidas (cianoguanidinas).....	3
1.2.3.2-Obtenção a partir de cianoamidas.....	4
1.2.3.3-Obtenção a partir de uréias	4
1.2.3.4-Obtenção a partir de carbodiimidas	4
1.2.4- Reações com guanidinas.....	5
1.2.4.1-Alquilação.....	5
1.2.4.2-Acilação	5
1.2.4.3-Condensação	5
1.2.5- Aplicações	6
1.2.5.1-Setor farmacêutico/biotecnológico	6
1.2.5.2-Setor agrícola.....	7
1.2.5.3-Setor de cosméticos	7
1.2.5.4-Setor têxtil.....	7
1.2.5.5-Utilização como catalisadores	8
1.3-Biguanidinas.....	11
1.3.1-Propriedades Físicas	11
1.3.2-Obtenção de biguanidinas.....	12
1.3.2.1-Obtenção a partir de dicianodiamidas.....	13
1.3.2.2 Obtenção a partir de tiouréias e 1-amidino-2-tiouréias.....	16
1.3.2.3 Obtenção a partir de diazetidinas, piridinas ou isoquinolinas.....	17

1.3.3- Reações com biguanidinas.....	18
1.3.3.1- Reação com derivados de ácido fórmico	19
1.3.3.2- Reação com cetonas.....	19
1.3.4-Complexos e compostos quelatos de biguanidina	19
1.3.5- Aplicações	20
1.3.5.1-Setor farmacêutico	20
1.3.5.2-Setor agrícola.....	21
1.3.5.3-Setor de polímeros	21
2-OBJETIVOS	22
3-PARTE EXPERIMENTAL.....	23
3.1-Materiais.....	23
3.2-Characterização das Biguanidinas Sintetizadas	24
3.3-Procedimento Experimental	25
3.3.1-Síntese de Biguanidinas.....	25
3.3.1.1-Síntese de 1,2,3-tricicloexilguanidina (TCG).....	25
3.3.1.2-Síntese de 1,2,3,4,5-pentacicloexilbiguanidina (PCBG)	25
3.3.1.3-Síntese de 1-isopropil, 2,5-diisopropilamino-1,3,4-triazol (ISOBG)	26
3.3.1.4-Estudo da síntese de 1,2-dicicloexilbiguanidina.....	26
3.3.1.5-Estudo da síntese de 1,2-dicicloexil-4,4,5,5-tetrametilbiguanidina.....	27
3.3.1.6-Estudo da síntese de 1,2-diisopropil-4,4,5,5-tetrametilbiguanidina	27
3.3.1.7-Estudo da síntese de 1,2-diisopropil- 4,5-dicicloexilbiguanidina.....	28
3.3.2- Atividade Catalítica das Biguanidinas Obtidas	29
3.3.2.1-Transesterificação de óleo de soja com metanol	29
3.3.2.2-Condensação entre benzaldeído e acetona.....	30
4-RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1- Síntese de Biguanidinas a Partir de Carbodiimidas.....	31
4.1.1-Síntese de 1,2,3,4,5-pentacicloexilbiguanidina (PCBG)	32
4.1.2-Síntese de 1-isopropil-2,5-diisopropilamino-1,3,4-triazol (ISOBG).....	39
4.1.3-Investigação de Outras Reações entre Carbodiimidas e Guanidinas.....	43
4.2-Investigação da Atividade Catalítica das Biguanidinas PCBG e ISOBG.....	46
4.2.1-Ensaio catalítico da transesterificação de óleo de soja com metanol	46

4.2.2-Ensaio catalítico da condensação entre benzaldeído e acetona	50
4.2.3- Atividade catalítica de PCBG e ISOBG	53
5-CONCLUSÕES.....	55
6-BIBLIOGRAFIA	56
7-ANEXO	60
A1 - Espectro de RMN ¹ H obtido para transesterificação de óleo de soja com metanol, utilizando-se PCBG como catalisador, após 4 h de reação.....	60
A2 - Espectro de RMN ¹ H obtido para transesterificação de óleo de soja com metanol, utilizando-se TCG como catalisador, após 4 h de reação.	61
A3 - Espectro de RMN ¹ H obtido para transesterificação de óleo de soja com metanol, utilizando-se ISOBG como catalisador, após 4 h de reação.	62
A4 - Cromatograma obtido para condensação entre benzaldeído e acetona, utilizando-se PCBG como catalisador, após 4 h de reação.	63
A5 - Cromatograma obtido para condensação entre benzaldeído e acetona, utilizando-se TCG como catalisador, após 4 h de reação.	64

Índice de figuras

Figura 1: Bases orgânicas nitrogenadas: piridina (1), trietilamina (2), piperidina (3), esponja de prótons (4) e DBU (5).	1
Figura 2: Guanina (7), e seu produto de degradação, guanidina (6).	2
Figura 3: Derivados de guanidina: creatina (8) e arginina (9).	2
Figura 4: Formas mesoméricas do cátion guanidínio (10).	3
Figura 5: Compostos precursores das guanidinas: cianoamida (11), dicianodiamida (12), uréia (13) e 1,3-dialquilcarbodiimida (14).	3
Figura 6: Compostos obtidos a partir de guanidinas: sulfaguanidina (28) e ácido fólico (29).	7
Figura 7: Derivados de guanidina utilizados no setor agrícola: Amitrol (30) e pirimidinas (31).	7
Figura 8: Guanidinas substituídas, como penta-alkilguanidina (32), 1,1,3,3,-tetrametilguanidina (34) e 1,1,2,2-pentametilguanidina (36), e DMAP (33).	9
Figura 9: Formas mesoméricas da biguanidina (41).	11
Figura 10: Complexo de biguanidina com metal bivalente.	12
Figura 11: Paludrina (43), derivado di-substituído da biguanidina.	12
Figura 12: Derivados mono-substituídos de biguanidina: buformim (46), fenformin (47), metformin (48) e OTBG (49).	14
Figura 13: Etilenodi(biguanidina) (64) e $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_{20})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (65).	20
Figura 14: Espectro no infravermelho de TCG.	33
Figura 15: Espectro de RMN ¹ H de TCG.	34
Figura 16: Termograma por DSC de PCBG.	35
Figura 17: Espectro no infravermelho de PCBG.	36
Figura 18: Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz de PCBG.	37
Figura 19: Espectro de RMN ¹³ C a 75,45 MHz de PCBG.	38
Figura 20: Espectro de RMN ¹³ C DEPT a 75,45 MHz de PCBG.	39
Figura 21: Espectro no infravermelho de ISOBG.	40
Figura 22: Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz de ISOBG.	41
Figura 23: Espectro de RMN ¹³ C a 75,45 MHz de ISOBG.	42
Figura 24: Espectro de RMN ¹ H de 1,3-dicicloexiluréia.	45
Figura 25: Espectro de RMN ¹ H obtido na transesterificação de óleo de soja com metanol.	48

Figura 26: Formação de ésteres metílicos em função do tempo de reação.....	50
Figura 27: Formação de benzalacetona em função do tempo de reação.....	52
Figura 28: Cromatograma obtido para a condensação entre benzaldeído e acetona.....	53
Figura 29: Formas mesoméricas do cátion biguanidínio da PCBG.....	54

Índice de esquemas

Esquema 1: Preparação de sal de guanidínio (16), a partir de dicianodiamida (12).....	4
Esquema 2: Preparação de guanidinas penta-substituídas (17)..	4
Esquema 3: Preparação de TCG (20), a partir de 1,3-dicicloexilcarbodiimida (21).....	5
Esquema 4: Reações de guanidinas: a) obtenção de alquilguanidinas (23), a partir da alquilação de um sal de guanidina com dimetilsulfato (22); b) obtenção de derivados acilados de aminoguanidina; c) obtenção de 2-amino-heterociclos (27), a partir da condensação de guanidina com compostos bifuncionais (26).	6
Esquema 5: Reações catalisadas por penta-alquilguanidinas.	8
Esquema 6: Reação de adição de nitrometano a compostos α,β -insaturados.....	9
Esquema 7: Reação de transesterificação de óleos vegetais.....	10
Esquema 8: Reação entre benzaldeído (38) e acetona.....	10
Esquema 9: Reação de hidrólise da biguanidina, levando à formação de guaniluréia (42).....	11
Esquema 10: Reação entre cianoamida e tiocianato de guanidina (45), formando biguanidina.	13
Esquema 11: Reação de obtenção de biguanidina, a partir de guanidina.....	13
Esquema 12: Obtenção de cloridratos e sulfatos de biguanidina.....	14
Esquema 13: Reação entre dicianodiamida e sulfonato de alquilamônio, formando uma biguanidina mono-substituída.....	15
Esquema 14: Reações de obtenção de biguanidinas 1,5 di e tri-substituídas.....	15
Esquema 15: Reações para obtenção de biguanidinas 1,4,5 tri-substituídas.....	16
Esquema 16: Reações de obtenção de biguanidinas 1,2 di-substituídas e 1,2,5 tri-substituídas.	16
Esquema 17: Reações de obtenção de biguanidinas penta-substituídas.....	17
Esquema 18: Reações de obtenção de biguanidinas cíclicas.....	18
Esquema 19: Obtenção de triazinas, a partir de biguanidinas e cloreto de ácido ou cetonas. ...	19
Esquema 20: Reação de obtenção de PCBG (73), a partir de DCC.....	31
Esquema 21: Mecanismo proposto para a obtenção de ISOBG (74), a partir de carbodiimidas.	32
Esquema 22: Reação entre 1,3-dicicloexilcarbodiimida e guanidinas.....	43
Esquema 23: Reação entre 1,3-diisopropilcarbodiimida e guanidinas.....	44
Esquema 24: Transesterificação de óleo vegetal com metanol.....	49
Esquema 25: Mecanismo proposto para condensação entre benzaldeído e acetona.....	
Esquema 26: Estrutura protonada de ISOBG.....	54

Índice de tabelas

Tabela I: Transesterificação de óleo de soja com metanol (metanólise)	29
Tabela II: Condensação entre benzaldeído e acetona (aldólise)	30
Tabela III: Dados de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de TCG.	33
Tabela IV: Dados de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de PCBG.....	37
Tabela V: Dados de RMN ¹³ C (75,45 MHz, CDCl ₃) de PCBG	38
Tabela VI: Dados de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de ISOBG	40
Tabela VII: Dados de RMN ¹³ C de ISOBG	42
Tabela VIII: Valores utilizados no cálculo de AV	46
Tabela IX: Valores utilizados no cálculo de SV	47

SÍMBOLOS E NOTAÇÕES

A.E.- análise elementar

Bu - butil

Calc.- calculado

cat.- catalisador

d - dubleto

DCC - 1,3-dicicloexilcarbodiimida

DIC - 1,3-diisopropilcarbodiimida

DMF- *N,N*-dimetilformamida

Enc. - encontrado

eV- elétrons-volt

EM- espectro de massa

IV- infravermelho

Hz- hertz

F- forte

f- fraco

largo - sinal em forma de morro em RMN¹H

lit.- literatura

m- multipeto em RMN¹H, médio em IV

mbar - milibar

mult.- multiplicidade

M- molL⁻¹

MPa - megapascal

MHz- megahertz

obs.- observado

obt.- obtido

p.- página

pp. - páginas

p.f.- ponto de fusão

ppm- partes por milhão

Pr - propil

refl.- refluxo

RMN¹H- ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN¹³C- ressonância magnética nuclear de carbono-13

s- singleto

t - tripleto

t.a.- temperatura ambiente

TCG - 1,2,3-tricicloexilguanidina

THF- tetrahidrofurano

TMG -1,2,3,4-tetrametilguanidina

TMS- tetrametilsilano

v/v- volume/volume

δ - deslocamento químico

1-INTRODUÇÃO

1.1-Bases Orgânicas Nitrogenadas

As bases orgânicas nitrogenadas possuem um papel importante em síntese orgânica, sendo extensivamente utilizadas como reagentes ou catalisadores em um grande número de reações.

1.1.1- Características e Aplicações

Dentre as bases nitrogenadas não-iônicas típicas, encontram-se aminas tais como piridina (figura 1, 1), trietilamina (figura 1, 2), piperidina (figura 1, 3), além de esponjas de prótons e iminas tais como (1,8-bis(dimetilamino)naftaleno) (figura 1, 4) e DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) (figura 1, 5)¹⁻⁵.

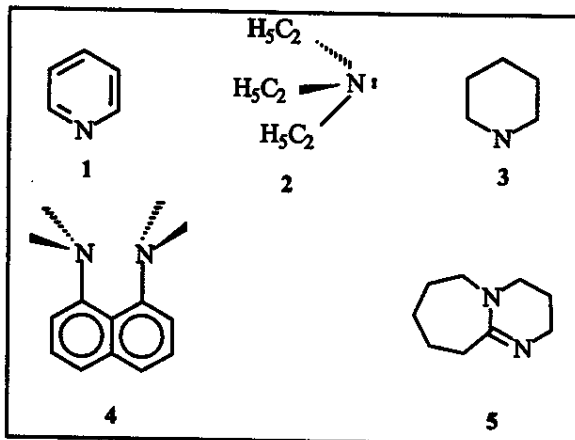


Figura 1: Bases orgânicas nitrogenadas: piridina (1), trietilamina (2), piperidina (3), esponja de prótons (4) e DBU (5).

As bases nitrogenadas, como aminas e iminas, em geral caracterizam-se por apresentar grande afinidade por prótons devido a fatores estruturais, principalmente efeito mesomérico, além de permitirem simplicidade de manuseio e excelente atividade à temperatura ambiente, o que permite sua utilização como catalisadores em reações que devem ser conduzidas em condições brandas, tais como condensação aldólica e adição de Michael²⁻⁶.

1.2-Guanidinas

As guanidinas são bases fortes que se destacam entre as mais importantes bases nitrogenadas empregadas em síntese orgânica e têm sido extensivamente estudadas nas últimas décadas por inúmeros autores⁷.

1.2.1 - Ocorrência Natural

A guanidina (figura 2, 6) foi isolada por Strecker em 1861, como um produto de degradação da guanina (figura 2, 7), uma das bases purínicas constituintes do ácido ribonucleico (RNA)^{7;8}.

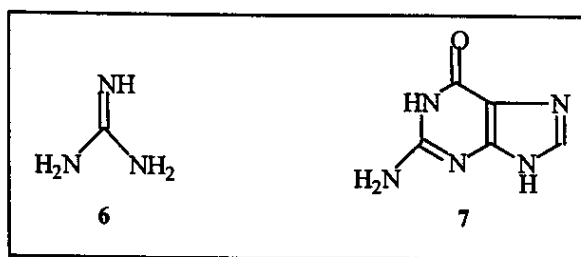


Figura 2: Guanina (7), e seu produto de degradação, guanidina (6).

Embora a guanidina e seus sais ocorram na natureza apenas na forma de traços, muitos de seus derivados são importantes constituintes de organismos vivos, como a creatina (figura 3, 8) e arginina (figura 3, 9), este último um importante aminoácido presente nos seres vivos^{7;8;9}.

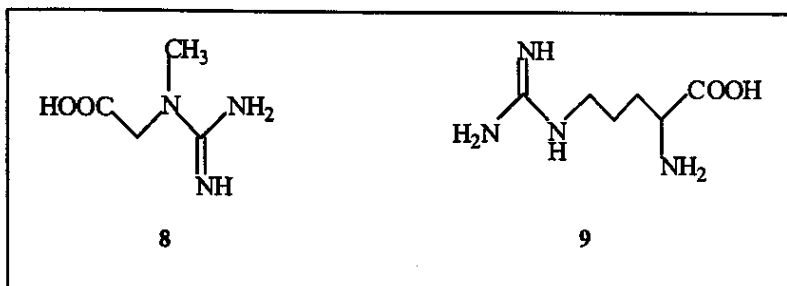


Figura 3: Derivados de guanidina: creatina (8) e arginina (9).

1.2.2-Propriedades Físicas

A guanidina é um sólido cristalino branco muito higroscópico, solúvel em água, metanol, etanol e dimetilformamida, a qual pode ser isolada a partir de seu sal (p.e., cloridrato) através da reação com hidróxidos ou metóxidos de metais alcalinos. A guanidina é uma base forte, com. As alquilguanidinas também são muito básicas, formando sais altamente estáveis. Na

formação do sal de guanidínio, o próton é adicionado ao nitrogênio do grupo imina, dando origem ao cátion (figura 4, 10), altamente estabilizado por delocalização de elétrons π ¹⁰.

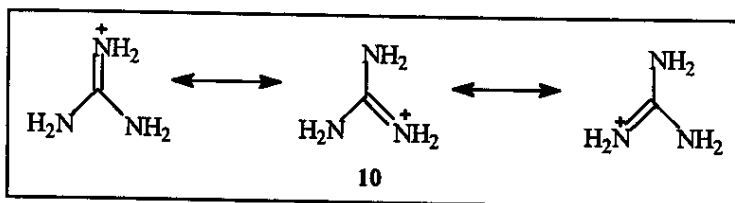


Figura 4: Formas mesoméricas do cátion guanidínio (10).

1.2.3-Obtenção de guanidinas

A maioria dos derivados de guanidina é produzida industrialmente a partir de cianoamidas (figura 5, 11) e dicianodiamidas não substituídas (figura 5, 12), matérias-primas de fácil obtenção e baixo custo⁷. As rotas mais utilizadas em laboratório têm as uréias (figura 5, 13) e carbodiimidas (figura 5, 14) como precursoras¹¹⁻¹⁴.

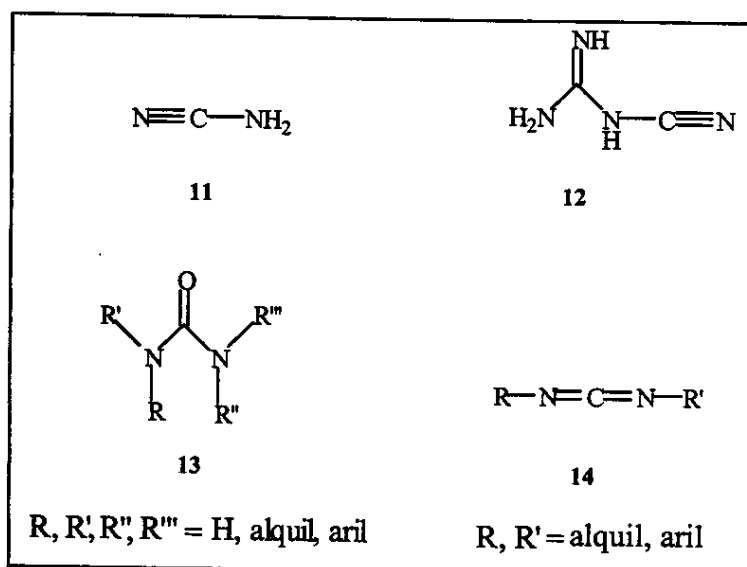
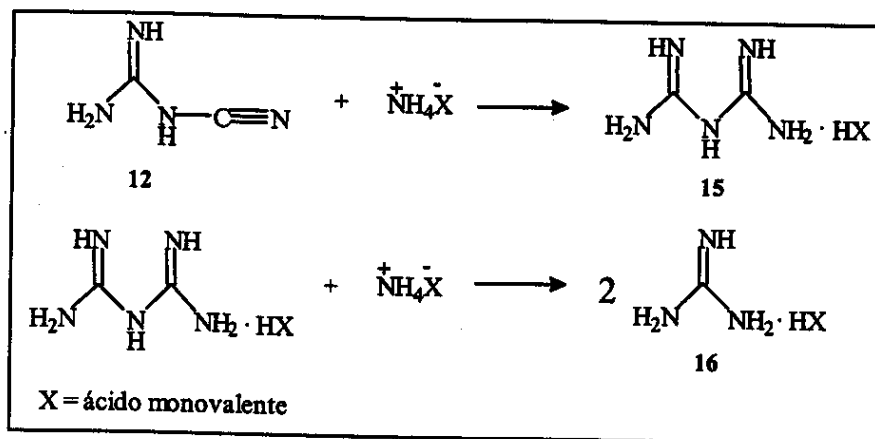


Figura 5: Compostos precursores das guanidinas: cianoamida (11), dicianodiamida (12), uréia (13) e 1,3-dialquilcarbodiimida (14).

1.2.3.1-Obtenção a partir de dicianodiamidas (cianoguanidinas)

Atualmente, o processo mais importante utilizado na obtenção de guanidinas pela indústria é a fusão de 12 (figura 5) com sais de amônio, onde o sal de biguanidínio (esquema 1, 15) é o intermediário na obtenção do sal de guanidínio (esquema 1, 16)⁷. Quando sais de aminas são utilizados, obtêm-se sais de guanidinas substituídas¹⁵.



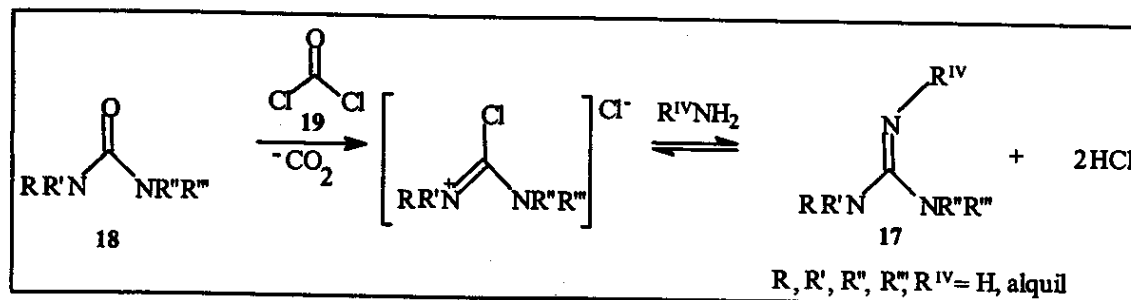
Esquema 1: Preparação de sal de guanidínio (16), a partir de dicianodiamida (12).

1.2.3.2-Obtenção a partir de cianoamidas

O processo mais moderno utiliza autoclaves, onde a reação entre um sal de amônio em solução aquosa e cianoamida ocorre a 140°C e 1,5 MPa. Este método é útil para produção de guanidinas que não são eficientemente obtidas pelo processo de fusão de dicianodiamidas⁷.

1.2.3.3-Obtenção a partir de uréias

Sais de Vilsmeier têm sido utilizados como intermediários na obtenção de guanidinas penta-substituídas (esquema 2, 17). O sal de Vilsmeier é formado a partir da reação entre uma uréia e cloreto de oxalila ou fosgênio (esquema 2, 19). O cloreto de formamidínio obtido é então tratado com excesso de amônia ou de uma amina primária¹².

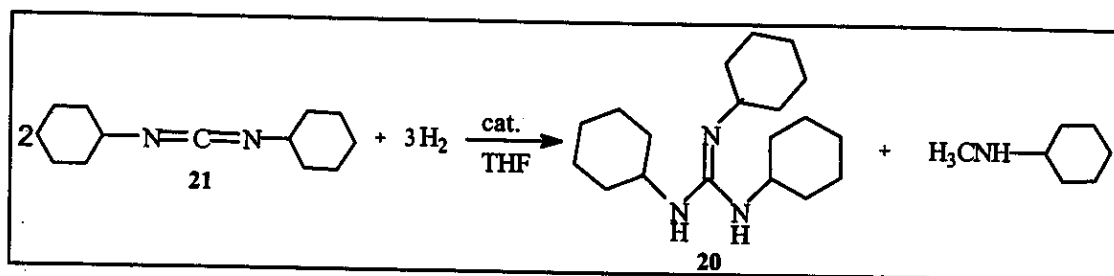


Esquema 2: Preparação de guanidinas penta-substituídas (17), a partir de uréia (18) e fosgênio (19).

1.2.3.4-Obtenção a partir de carbodiimidas

Amônia e aminas primárias reagem facilmente com carbodiimidas. Esta reação constitui um importante método para a obtenção de guanidinas em laboratório^{13;14}. Moffatt e colaboradores^{16;17}, utilizando aminas e carbodiimidas como precursores na síntese de

nucleosídeos polifosfatados, observaram a formação de guanidinas tri-substituídas como produto secundário. Mais recentemente, Schmidt e Süß-Fink¹⁸ sintetizaram a 1,2,3-tricicloexilguanidina (TCG) (esquema 3, 20), através da reação entre dicicloexilcarbodiimida (DCC) (esquema 3, 21) e H_2 na presença de rutênio como catalisador.



Esquema 3: Preparação de TCG (20), a partir de 1,3-dicicloexilcarbodiimida (21).

1.2.4- Reações com guanidinas

As guanidinas, como outras aminas, podem sofrer alquilação, acilação e condensação, esta última de grande importância em síntese orgânica, uma vez que permite a formação de compostos heterocíclicos como pirimidinas e imidazóis^{7, 8;19}.

1.2.4.1-Alquilação

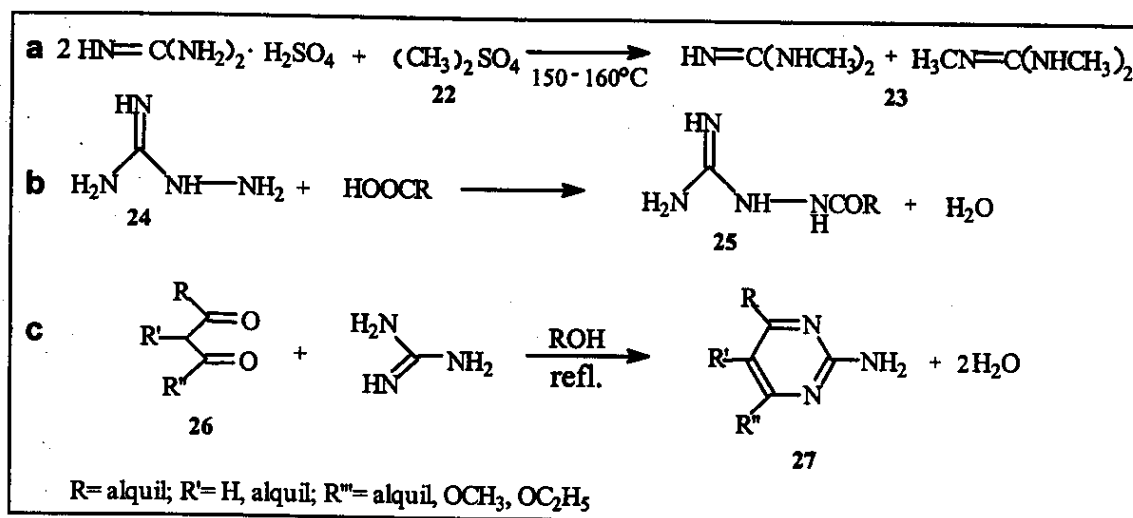
Guanidinas, bem como seus sais, podem ser alquiladas por diferentes agentes alquilantes, tais como dimetilsulfato (esquema 4, a, 22), a altas temperaturas e meio alcalino, para formar guanidinas substituídas (esquema 4, a, 23)²⁰.

1.2.4.2-Acilação

Derivados de guanidinas, como as aminoguanidinas (esquema 4, b, 24), podem ser acilados por ácidos orgânicos, tais como ácido acético ou ácido fórmico (esquema 4, b, 25)²¹.

1.2.4.3-Condensação

Guanidinas podem condensar-se com compostos bifuncionais como dicetonas e acetoésteres (esquema 4, c, 26), levando à formação de importantes compostos heterocíclicos (esquema 4, c, 27)²².



Esquema 4: Reações de guanidinas: a) obtenção de alquilguanidinas (23), a partir da alquilação de um sal de guanidina com dimetilsulfato (22); b) obtenção de derivados acilados de aminoguanidina; c) obtenção de 2-amino-heterociclos (27), a partir da condensação de guanidina com compostos bifuncionais (26).

1.2.5- Aplicações

A guanidina, bem como seus derivados, apresentam grande diversidade de aplicação: são empregados nos setores farmacêutico/biotecnológico, agrícola, cosmético e têxtil. Além disso, a utilização de seus derivados como catalisadores em síntese orgânica tem sido extensivamente estudada nas últimas décadas⁷.

1.2.5.1-Setor farmacêutico/biotecnológico

A guanidina, obtida a partir de seus sais (nitrato, sulfato, cloridrato ou carbonato), é utilizada como intermediário na síntese de fármacos como a sulfaguanidina (figura 6, 28) e compostos relacionados, bem como na obtenção de derivados purínicos, como o ácido fólico (figura 6, 29). Os cloridratos e tiocianatos de guanidina estão entre os mais potentes desnaturantes de proteínas e possibilitam o isolamento de substâncias como o interferon^{7,23,24}.

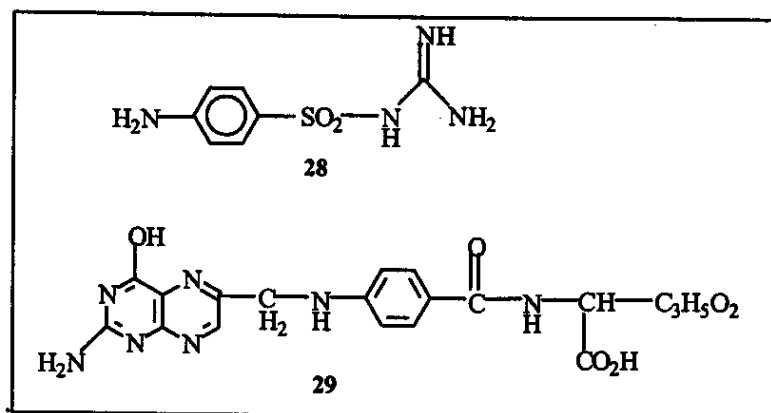


Figura 6: Compostos obtidos a partir de guanidinas: sulfaguanidina (28) e ácido fólico (29).

1.2.5.2-Setor agrícola

Os derivados heterocíclicos da aminoguanidina, como o Amitrol (3-amino-1,2,4-triazol) (figura 7, 30) e de mono e dialquilguanidinas, tais como as 5-alkil-2-alkilamino-4-hidroxi-6-metilpirimidinas (figura 7, 31), obtidas a partir da reação entre aminoguanidinas e β -cetoésteres, são utilizados como herbicidas e fungicidas^{7;25;26}.

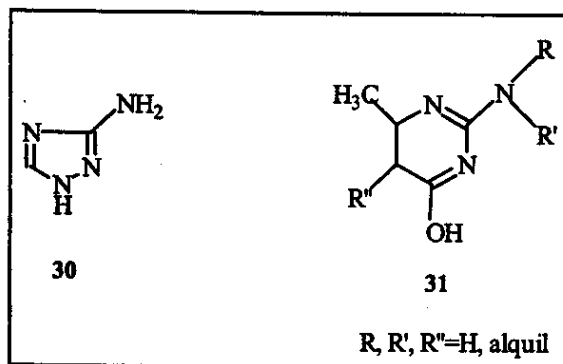


Figura 7: Derivados de guanidina utilizados no setor agrícola: Amitrol (30) e pirimidinas (31).

1.2.5.3-Setor de cosméticos

Os carbonatos de guanidina são empregados industrialmente como componentes de xampus e produtos utilizados no tratamento de cabelos que sofreram tingimento²⁷.

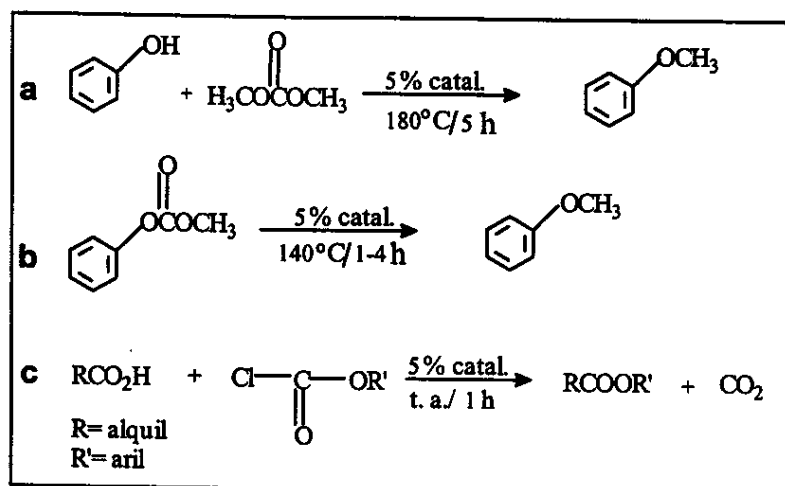
1.2.5.4-Setor têxtil

Os cloridratos de guanidina são empregados em fibras têxteis para atuarem como agentes antiestáticos; alguns derivados heterocíclicos, tais como os amino-1,2,4-triazóis, são

precursores na preparação de corantes, como Vermelho Básico e Amarelo Básico, aplicados em fibras poliacrilonitrílicas²⁸.

1.2.5.5-Utilização como catalisadores

A atividade catalítica de guanidinas tem sido estudada por vários pesquisadores. As penta-alquilguanidinas (figura 8, 32) foram utilizadas por Barcelo e colaboradores²⁹ como catalisadores na metilação de fenóis (esquema 5, a), obtenção de éteres a partir de carbonatos (esquema 5, b) e esterificação de ácidos carboxílicos com alquilformiatos (esquema 5, c). O estudo revelou que penta-alquilguanidinas são catalisadores muito eficientes, uma vez que apresentaram atividade catalítica similar à de DMAP (4-dimetilaminopiridina) (figura 8, 33), um dos catalisadores mais utilizados em síntese orgânica³⁰.



Esquema 5: Reações catalisadas por penta-alquilguanidinas.

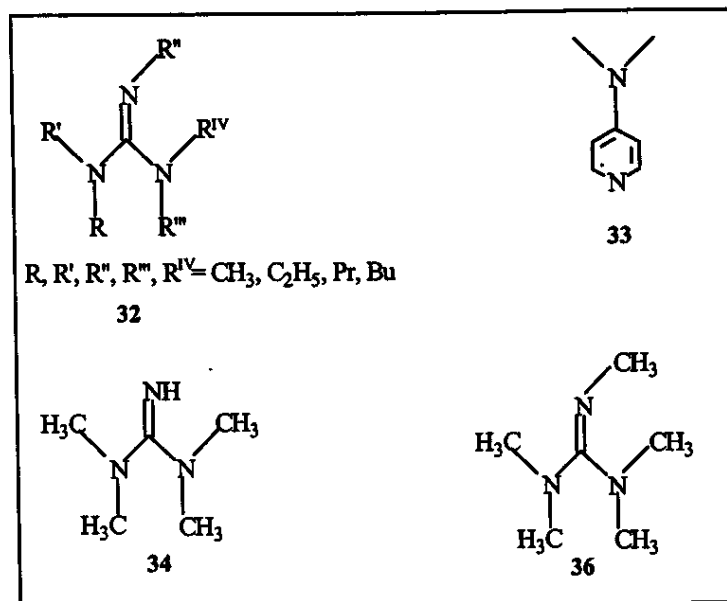
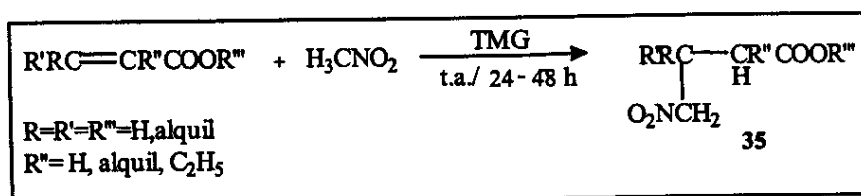


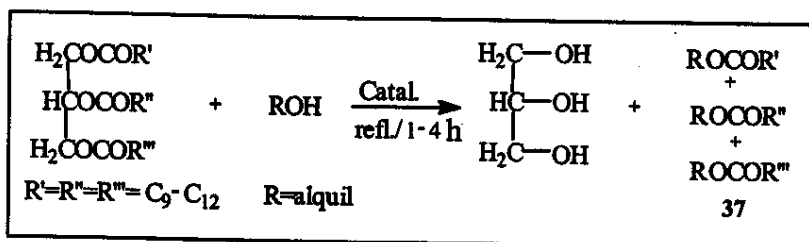
Figura 8: Guanidinas substituídas, como penta-alquilguanidina (32), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (34) e 1,1,2,2-pentametilguanidina (36), e DMAP (33).

Outros estudos foram realizados para avaliar a atividade catalítica de guanidinas tri e tetra-substituídas. A 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) (figura 8, 34) é uma das guanidinas disponíveis comercialmente e foi estudada por Pollini e colaboradores^{31,32} na reação de adição de nitrometano a ésteres α,β -insaturados, formando nitroésteres que podem ser reduzidos a aminas (esquema 6, 35)³³.



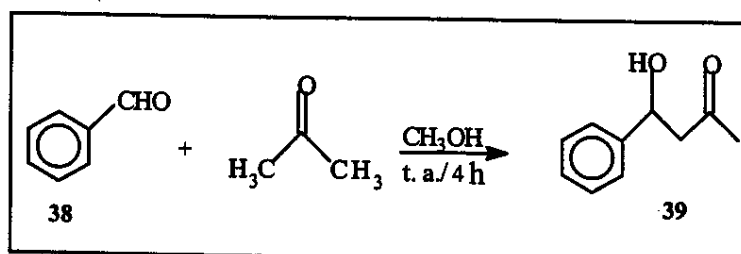
Esquema 6: Reação de adição de nitrometano a compostos α,β -insaturados.

A guanidina 34 (figura 7), juntamente com a guanidina 20 (esquema 3) e 1,1,2,3,3-pentametilguanidina (PMG) (figura 8, 36), foram estudadas na transesterificação de óleos vegetais (esquema 7). O estudo mostrou que estas guanidinas podem atuar na transesterificação de óleo de colza com grande eficiência, produzindo ésteres metílicos (esquema 7, 37) com rendimento acima de 75 %³⁴.



Esquema 7: Reação de transesterificação de óleos vegetais.

Recentemente, a atividade catalítica da TCG encapsulada em zeólita Y hidrofóbica foi estudada na reação de condensação entre benzaldeído **38** (esquema 8) e acetona; o estudo mostrou que TCG encapsulada permite a obtenção do produto de adição **39** (esquema 8) com maior seletividade que o produto de condensação, benzalacetona, com bons rendimentos³⁵.



Esquema 8: Reação entre benzaldeído (**38**) e acetona.

1.3-Biguanidinas

As biguanidinas são bases orgânicas fortes estruturalmente similares às guanidinas e que possuem grande importância em síntese orgânica.

1.3.1-Propriedades Físicas

A biguanidina (figura 9, 40) é uma base orgânica extremamente solúvel em água e etanol e insolúvel em éter, benzeno e clorofórmio^{7; 8; 36}. A estrutura da biguanidina pode ser satisfatoriamente representada como um híbrido de ressonância, bem como por formas *zwitteriônicas* (figura 9, estruturas I, II, III). Além disso, pode ocorrer a formação de uma ligação de hidrogênio entre os átomos de nitrogênio dos grupos imina, dando origem a um anel de 6 membros (figura 9; estrutura IV)³⁷.

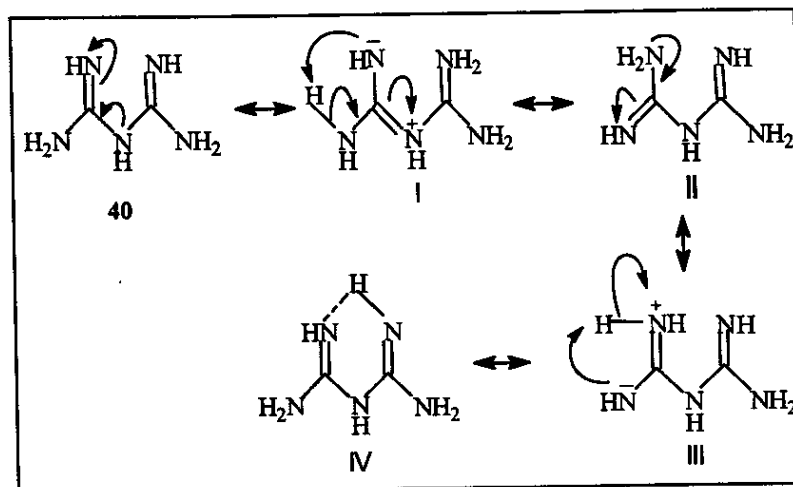
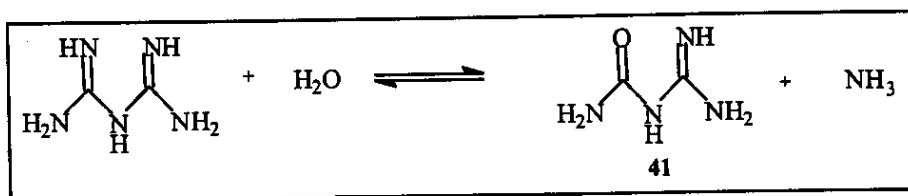


Figura 9: Formas mesoméricas da biguanidina (40).

Os derivados alquil e aril da biguanidina podem sofrer hidrólise, decompondo-se rapidamente em soluções ácidas. Em solução aquosa, a biguanidina tende a estabelecer um equilíbrio com seus produtos de hidrólise, guaniluréia (1-amidino-uréia) (esquema 9, 41) e amônia³⁷.



Esquema 9: Reação de hidrólise da biguanidina, levando à formação de guaniluréia (41).

Uma característica interessante apresentada pelas biguanidinas é a possibilidade desta substância complexar-se com íons metálicos de metais de transição, levando à formação de inúmeros complexos e compostos quelatos, a maioria deles já relatada na literatura (figura 10)^{7;36;37}.

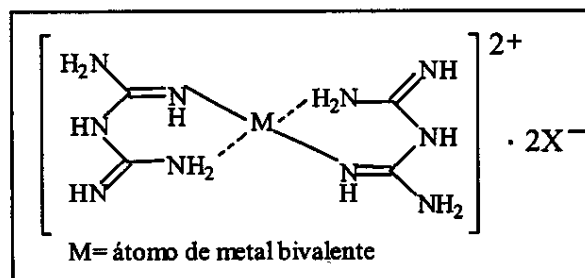


Figura 10: Complexo de biguanidina com metal bivalente.

1.3.2-Obtenção de biguanidinas

A maior parte dos estudos sobre a obtenção de biguanidinas e de seus sais mais comuns foi realizada entre o final do século passado e o início deste século, por pesquisadores alemães³⁸. Após a descoberta de um derivado de biguanidina com propriedades farmacológicas, a Paludrina (1-*p*-clorofenil-5-isopropilbiguanidina) (figura 11, 42), na década de 40, a biguanidina e seus derivados têm sido extensivamente estudados por diversos pesquisadores^{37;39}.

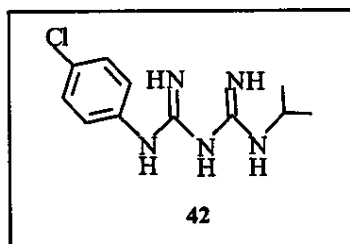
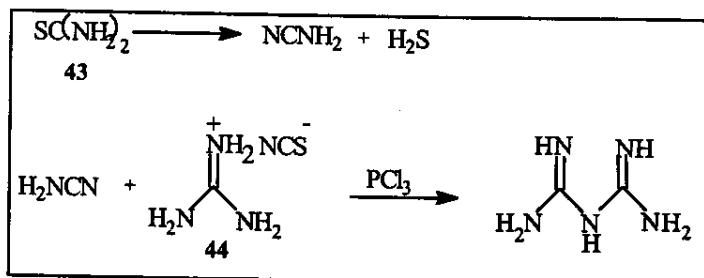


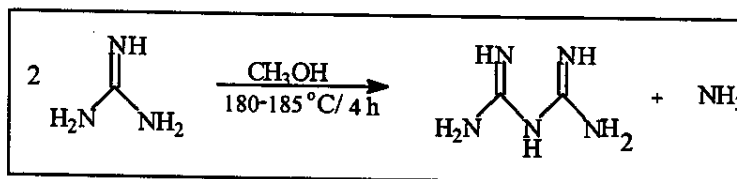
Figura 11: Paludrina (42), derivado di-substituído da biguanidina.

A biguanidina foi primeiramente obtida por Ratke em 1879, através da reação entre cianoamida (figura 5, 11), gerada *in situ* a partir de tiouréia (esquema 10, 43), e tiocianato de guanidínio (esquema 10, 44) com tricloreto de fósforo, mas com baixos rendimentos⁴⁰.



Esquema 10: Reação entre cianoamida e tiocianato de guanidina (44), formando biguanidina.

Em 1892 a biguanidina foi obtida através da reação entre duas moléculas de guanidina, isoladas *in situ* a partir de seus cloridratos, desta vez com bom rendimento (esquema 11)⁴¹.



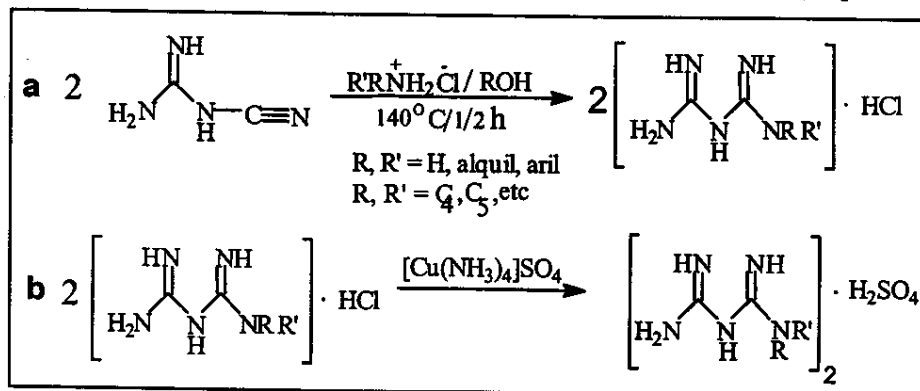
Esquema 11: Reação de obtenção de biguanidina, a partir de guanidina.

Um material de partida muito utilizado na síntese de sais de biguanidinas, bem como de derivados substituídos, tem sido as dicianodiamidas (figura 5, 12), dímeros da cianoamida que podem ser obtidos a partir de cianotiouréias ou dicianoimidas. As dicianodiamidas reagem com sais de amônio e aminas primárias alifáticas e aromáticas, sulfonatos ou alquilguanidinas, para formar várias biguanidinas substituídas^{39;41;42}. Outros precursores na síntese de biguanidinas substituídas têm sido as guaniltiouréias (1-amidino-2-tiouréias), as tiouréias e, mais recentemente, as diazetidinas, piridinas ou isoquinolinas.

1.3.2.1-Obtenção a partir de dicianodiamidas

Os cloridratos de aril e alquilbiguanidinas foram obtidos com bons rendimentos através da reação entre dicianodiamidas e cloretos de amônio ou de aminas aromáticas em álcoois, β -etoxietanol ou água, e aquecimento de uma solução alcoólica de dicianodiamida com cloretos de aminas alifáticas, respectivamente (esquema 12, a). O aquecimento em solução aquosa constitui um excelente método para a obtenção de cloridratos de derivados aromáticos^{39;41}. Os sulfatos foram obtidos a partir da biguanidina, gerada *in situ* a partir da reação entre

dicianodiamida e cloreto de amônio ou de aminas primárias e secundárias alifáticas ou aromáticas, e sulfato amoniacal de cobre (II), fornecendo bons rendimentos (esquema 12, b)³⁶.



Esquema 12: Obtenção de cloridratos e sulfatos de biguanidina.

Estas rotas de síntese também permitem a obtenção das bases livres destes sais, uma vez que os sulfatos e os cloridratos podem reagir com bases fortes como hidróxidos e metóxidos de metais alcalinos, gerando assim a base conjugada. Várias biguanidinas comerciais mono-substituídas foram obtidas dessa forma, entre elas butilbiguanidina (Buformin) (figura 12, 45), fenil-etilbiguanidina (Fenformin) (figura 12, 46), dimetilbiguanidina (Metformin) (figura 12, 47) e *o*-toluilbiguanidina (OTBG) (figura 12, 48)³⁷.

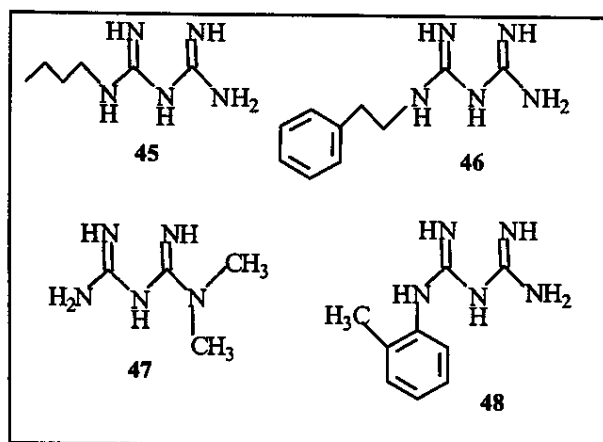
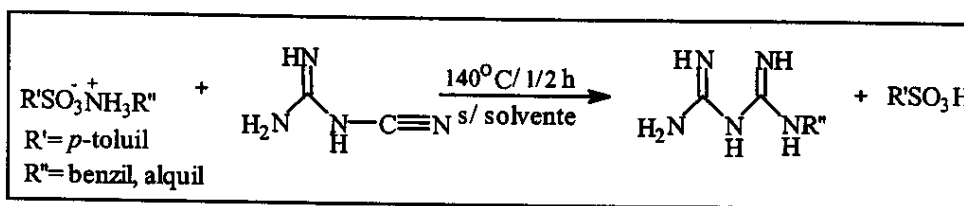


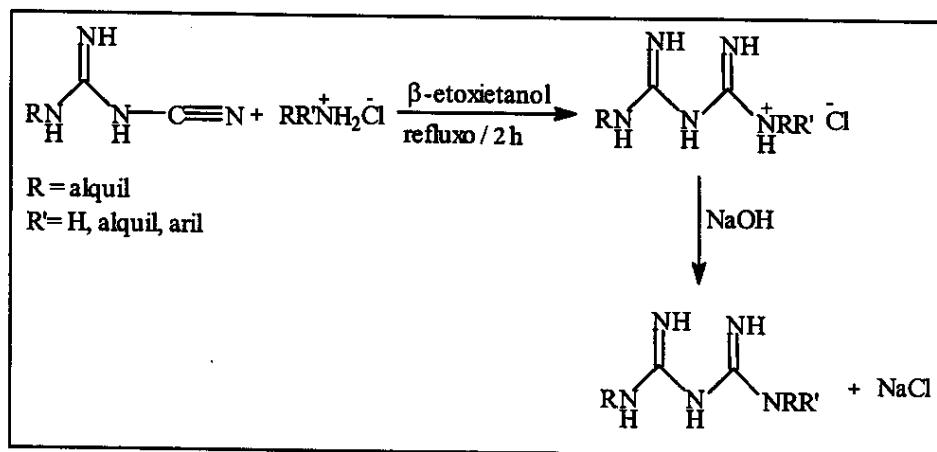
Figura 12: Derivados mono-substituídos de biguanidina: Buformin (45), Fenformin (46), Metformin (47) e OTBG (48).

Os derivados mono-substituídos de biguanidinas também podem ser preparados através da fusão de dicianodiamidas com aril e alquil sulfonatos de aminas aromáticas e alifáticas. Os melhores resultados foram obtidos com aminas aromáticas (esquema 13)⁴².



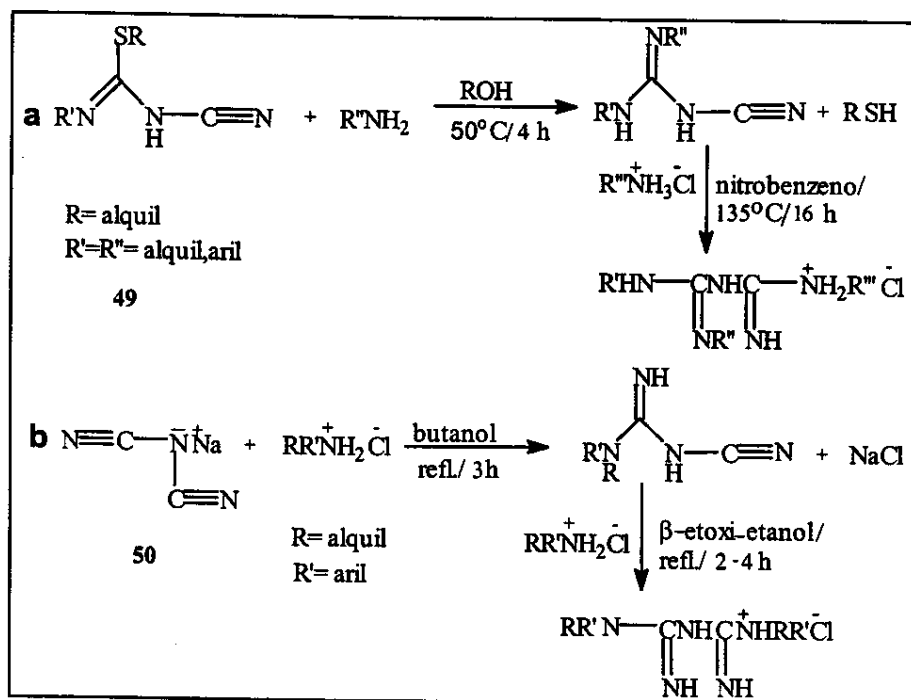
Esquema 13: Reação entre dicianodiamida e sulfonato de alquilamônio, formando uma biguanidina mono-substituída.

Os derivados 1,5 di ou tri-substituídos foram primeiramente obtidos através da reação entre dicianodiamidas substituídas e alquilguanidinas. Estudos posteriores revelaram que estes derivados são eficientemente obtidos através da reação de alquildicianodiamidas com cloretos de aminas primárias ou secundárias (aromáticas ou alifáticas) (esquema 14)⁴³.



Esquema 14: Reações de obtenção de biguanidinas 1,5 di ou tri-substituídas.

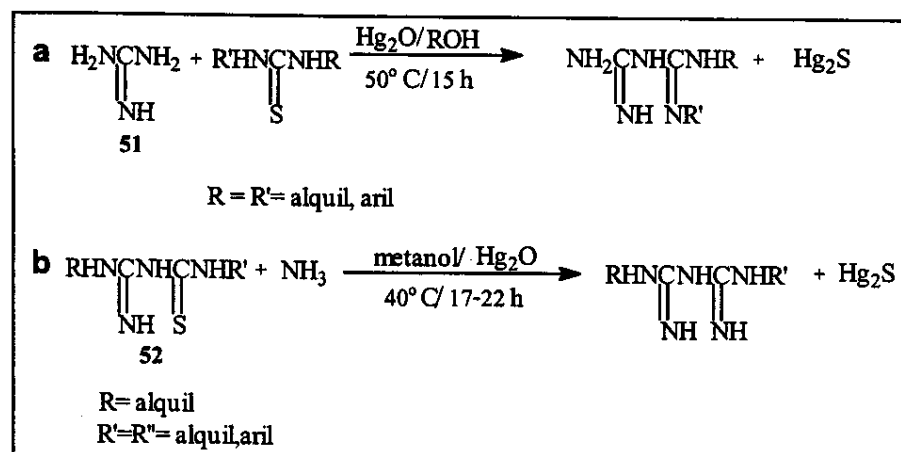
Os derivados 1,2,5 ou 1,1,5 tri ou tetra-substituídos também são preparados a partir de alquil ou aril dicianodiamidas. Estas dicianodiamidas substituídas podem ser obtidas a partir da reação entre 1-ciano-2-alquilisotiouréias (N-ciano-S-alquil-N'-alquilisotiouréias) **49** (esquema 15, **a**) e alquil ou aril aminas, bem como a partir de dicianoimida **50** (esquema 15, **b**) e sais de aminas primárias e secundárias, alifáticas ou aromáticas^{44, 45}.



Esquema 15: Reações para obtenção de biguanidinas tri ou tetra-substituídas.

1.3.2.2 Obtenção a partir de tiouréias e 1-amidino-2-tiouréias

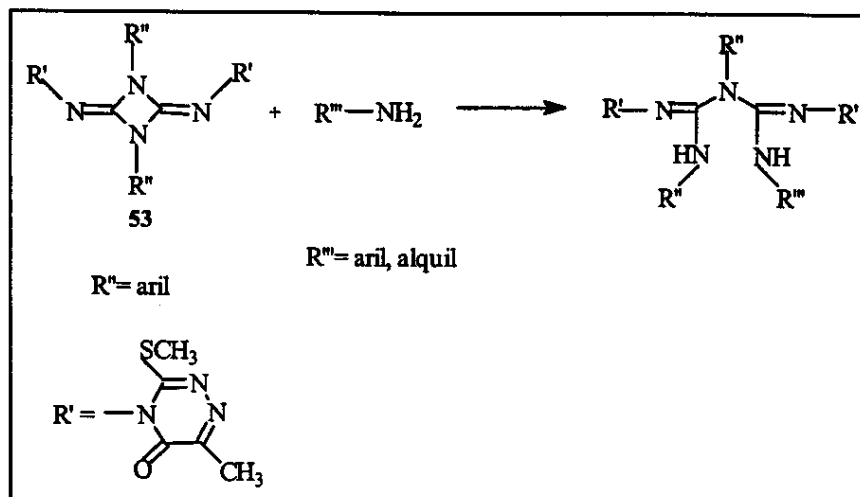
Os derivados 1,2 di-substituídos puderam ser obtidos a partir da reação entre **6** (figura 2) e tiouréias di-substituídas (esquema 16, **a**, **51**) na presença de óxido de mercúrio⁴⁴. Outros derivados podem ser obtidos através da reação entre 1-amidino-2-alquiltiouréias substituídas (N-aril-guanil-N'-alquiltiouréias) (esquema 16, **b**, **52**) e amônia em solução alcoólica⁴⁵.



Esquema 16: Reações de obtenção de biguanidinas 1,2 e 1,5 di-substituídas.

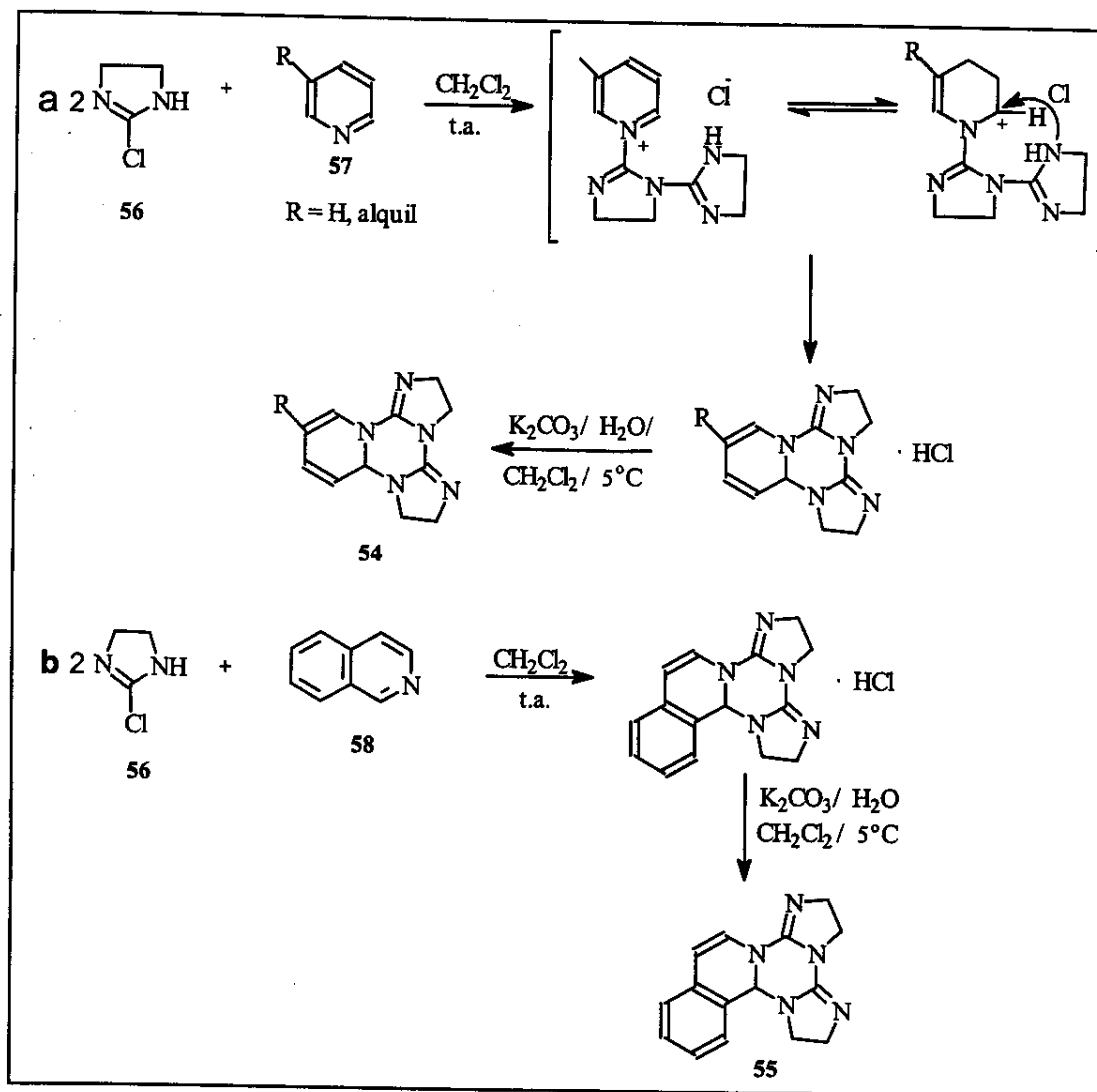
1.3.2.3 Obtenção a partir de diazetidinas, piridinas ou isoquinolinas

As biguanidinas 1,2,3,4,5 penta-substituídas foram preparadas a partir da reação entre diazetidinas substituídas **53** (esquema 17) e aminas primárias alifáticas ou aromáticas, uma vez que as 2,4-diimino-1,3-diazetidinas podem sofrer abertura do anel em presença de aminas primárias. Bons resultados também foram obtidos com aminas secundárias ou 1,1-dimetilhidrazina⁴⁶.



Esquema 17: Reação de obtenção de biguanidinas penta-substituídas.

Algumas biguanidinas cíclicas tais como **54** (esquema 18, **a**) e **55** (esquema 18, **b**) foram obtidas a partir da reação entre 2-cloro-4,5-dihidroimidazol **56** (esquema 18, **a** e **b**) e piridinas substituídas **57** (esquema 18, **a**) ou isoquinolina **58** (esquema 18, **b**)⁴⁷.



Esquema 18: Reações de obtenção de biguanidinas cíclicas.

1.3.3- Reações com biguanidinas

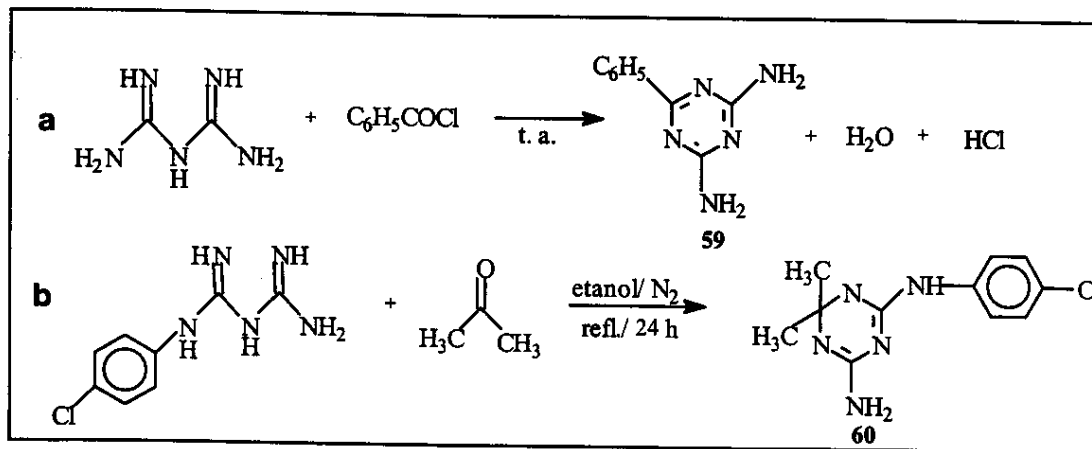
Assim como as guanidinas, biguanidinas podem reagir com vários compostos, possibilitando a obtenção de heterociclos tais como os 1,2,3-triazabenzenos (ou triazinas) e imidazóis. Os amino derivados de triazinas, as melaminas, são largamente empregados pela indústria na fabricação de resinas e adesivos, enquanto que os derivados 4,6-diamino-1-aryl-2,2-di-substituídos apresentam atividade antimicrobial e antiparasitológica. Estes compostos podem ser obtidos a partir da reação entre biguanidinas substituídas e derivados de ácido carboxílico tais como os cloretos e os ésteres, bem como com cetonas e aldeídos⁴⁸.

1.3.3.1- Reação com derivados de ácido fórmico

As biguanidinas reagem com cloretos e ésteres de ácido carboxílico para formar melaminas 2,4-substituídas (esquema 19, a, 59)⁴⁸.

1.3.3.2- Reação com cetonas

As biguanidinas reagem com acetona para formar dialquil melaminas (esquema 19, b, 60)⁴⁸.



Esquema 19: Obtenção de triazinas a partir de biguanidinas e cloreto de ácido ou cetonas.

1.3.4-Complexos e compostos quelatos de biguanidina

A biguanidina e derivados mono-substituídos tais como metil, etil e fenil, entre outros, apresentam extrema facilidade para coordenar-se com metais de transição bivalentes e trivalentes, formando inúmeros complexos coloridos. Os complexos formados com cobre, níquel e cobalto foram primeiramente estudados por pesquisadores alemães no final do século passado^{36;38;49}.

Os complexos formados por cobalto (II), cobalto (III), paládio (II) e cromo (II) foram estudados por Rây e colaboradores⁴⁹, que observaram geometrias com arranjos quadrado planar e octaédrico nos complexos formados por estes metais.

A síntese recente do complexo octaédrico de manganês com a biguanidina, $[\text{Mn}(\text{C}_2\text{H}_7\text{N}_3)_3]^+$, despertou grande interesse, uma vez que constitui um raro exemplo de complexo $\text{Mn}^{\text{IV}}\text{N}_6$, encontrado apenas em compostos porfirínicos. A ligação forte entre os átomos de manganês e nitrogênio neste complexo evidencia a alta afinidade do metal pelo ligante biguanidina⁵⁰. Complexos de boro também têm despertado grande interesse, uma vez

que há possibilidade destes compostos serem utilizados na formulação de resinas aplicadas a madeiras que são utilizadas no revestimento de exteriores⁵¹.

Várias biguanidinas substituídas formam compostos quelatos coloridos com inúmeros íons metálicos bivalentes, entre eles etilenodi(biguanidina) (figura 13, **61**), que pode coordenar-se com o átomo de Cu num arranjo perfeitamente quadrado planar na formação do composto quelato $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_{20})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (figura 13, **62**)^{36;52}.

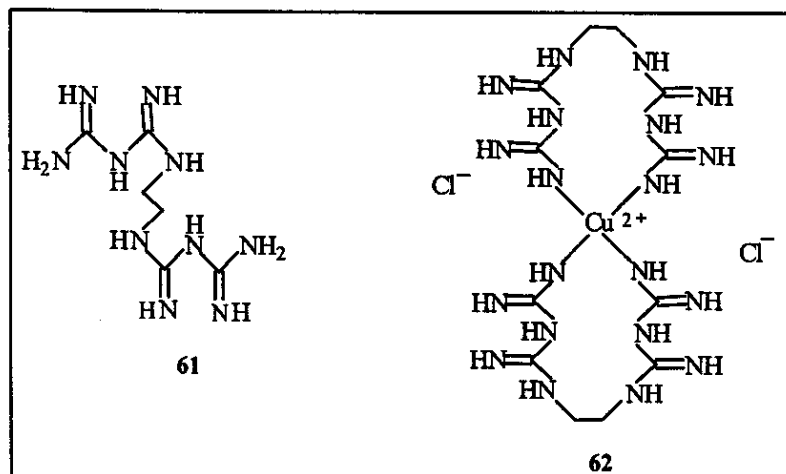


Figura 13: Etilenodi(biguanidina) (**61**) e $[\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_{20})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**62**), um derivado quelato de biguanidina.

1.3.5- Aplicações

Assim como as guanidinas, biguanidinas também apresentam diversidade de aplicação, sendo utilizadas nos setores farmacêutico, agrícola e na indústria de polímeros.

1.3.5.1-Setor farmacêutico

A mais importante aplicação de biguanidinas encontra-se na área de fármacos. A atividade antiplasmodial de biguanidinas foi estudada no início da década de 40, após a descoberta da Paludrina e, desde então, inúmeros derivados têm apresentado propriedades terapêuticas no tratamento de doenças como o diabetes e a malária, entre eles as biguanidinas **46**, **47** e **48** (figura 11), as quais apresentam atividade hipoglicêmica³⁹. Alguns cloridratos, tal como o cloridrato de poli(hexametilenobiguanidina), são utilizados na composição de desinfetantes, onde atuam como agentes antimicrobiais^{53;54}.

1.3.5.2-Setor agrícola

Vários derivados de biguanidina apresentam atividade fungicida e pesticida, sendo utilizados contra várias espécies de microrganismos que são prejudiciais às culturas agrícolas⁵⁵.

1.3.5.3-Setor de polímeros

Além de precursoras na obtenção de melaminas, compostos largamente utilizados pela indústria na fabricação de resinas e adesivos com o formaldeído⁵⁶, várias biguanidinas têm sido empregadas na indústria de polímeros, tal como a biguanidina OTBG (figura 11, 49), utilizada como acelerador no processo de vulcanização e, principalmente, como aditivo na formulação de polímeros empregados na fabricação de embalagens para alimentos⁵⁷.

2-OBJETIVOS

Muitos pesquisadores têm centrado seus esforços na obtenção de bases orgânicas que possam atuar como catalisadores em reações que devem ser conduzidas sob condições brandas, bem como apresentem atividade comparável a de bases fortes tais como DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) e DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene)¹.

As guanidinas são exemplos de bases nitrogenadas empregadas, com sucesso, como catalisadores na transesterificação de óleo de colza, para obtenção de ésteres metílicos que apresentam larga aplicação industrial, além de constituírem possíveis substitutos para o óleo diesel²⁸.

O bom desempenho catalítico apresentado pelas guanidinas em síntese orgânica despertou nosso interesse pelas biguanidinas, uma classe de bases orgânicas estruturalmente semelhantes as guanidinas. Uma ampla revisão bibliográfica sobre os métodos de obtenção de biguanidinas revelou que o material de partida mais conveniente tem sido as dicianodiamidas substituídas, não disponíveis comercialmente. Além disso, não foi encontrado na literatura relato sobre a utilização de biguanidinas como catalisadores em reações orgânicas.

Assim, este trabalho tem como objetivos investigar uma ^{nova} rota de obtenção de biguanidinas, ainda não descrita na literatura, a partir da reação entre carbodiimidas disponíveis comercialmente e guanidinas ou hidrato de hidrazina, e a possível atividade catalítica dessas biguanidinas sintetizadas em reações tais como transesterificação de óleo de soja com metanol e condensação entre benzaldeído e acetona. O desempenho catalítico apresentado por estas biguanidinas será comparado ao da guanidina (1,2,3-tricicloexilguanidina) TCG, uma das guanidinas já empregadas como catalisadores em reações orgânicas.

3-PARTE EXPERIMENTAL

3.1-Materiais

Os reagentes e solventes utilizados no estudo de obtenção de biguanidinas, bem como nos ensaios catalíticos para a avaliação da atividade das biguanidinas obtidas foram utilizados sem tratamento prévio, salvo quando especificado.

- 1,3-dicicloexilcarbodiimida Aldrich 99%.
- 1,3-diisopropilcarbodiimida Aldrich 99%.
- cicloexilamina Riedel-de-Häen 99%.
- sódio metálico Merck.
- cloreto de guanidínio Riedel-de-Häen 99%.
- acetona Merck grau analítico.
- 1,1,3,3,-tetrametilguanidina Aldrich 99%.
- tetrahidrofurano Merck grau analítico.
- hidrato de hidrazina Merck.
- óleo de soja refinado produzido por Siméia Comercial S/A e adquirido no mercado nacional.
- cloreto de sódio Merck grau analítico.
- hidróxido de sódio Nuclear grau analítico.
- sulfato de magnésio Riedel-de-Häen grau analítico.
- sulfato de sódio CRQ grau analítico.
- benzaldeído Riedel-de-Häen 99%.
- *N,N*-dimetilformamida Merck grau analítico.
- *tert*-butanol Aldrich 99%.
- metanol Merck 99%.
- etanol Carlo Erba 99%.
- éter de petróleo Vetec grau analítico.
- éter etílico Merck grau analítico.

3.2-Caracterização das Biguanidinas Sintetizadas

As guanidinas sintetizadas foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, ponto de fusão e análise elementar.

Espectroscopia na região de infravermelho - os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer 1600 com Transformada de Fourier, ou, então, num espectrofotômetro Nicolet FTIR-SX-20, utilizando-se filme de poliestireno como referência (banda em 1600 cm^{-1}).

Espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio - os espectros de RMN¹H foram obtidos em um espectrômetro Gemini-300 a 300 MHz em solução de CDCl₃, utilizando-se TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) são dados em partes por milhão (ppm).

Espectrometria de ressonância magnética nuclear de carbono-13 - os espectros de RMN¹³C também foram obtidos em espectrômetro Gemini-300 a 75,45 MHz, em solução de CDCl₃, utilizando-se TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) são dados em partes por milhão (ppm).

Ponto de fusão - as medidas de ponto de fusão foram determinadas em um microscópio óptico Mettler FP-5.

Análises elementares (AE) - as análises elementares foram realizadas num analisador elementar PE-2400.

Análise por DSC - análise por DSC foi realizada em um aparelho TS Instruments modelo 910.

3.3-Procedimento Experimental

3.3.1-Síntese de Biguanidinas

3.3.1.1-Síntese de 1,2,3-tricicloexilguanidina (TCG)⁵⁸

A um balão Schlenk de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados 2,1 g (10 mmol) de 1,3-dicicloexilcarbodiimida e 2,0 g (20 mmol) de cicloexilamina em 20 mL de *terc*-butanol seco⁵⁹. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e atmosfera de nitrogênio por 24 h. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C), o produto lavado com várias porções de éter de petróleo e seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C) por 4 h, obtendo-se TCG (2,7 g, 79%) na forma de sólido branco. A caracterização do produto obtido mostrou os seguintes resultados:

p.f.: 91-94°C (lit.⁵⁸, p.f.: 91-93).

IV (KBr) cm^{-1} : 3318 (f), 2927 (F), 2851 (F), 1622 (F), 1528 (F), 1449 (m), (figura 14).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 / TMS) δ : 1,0-2,0 (m, 30H), 3,0-3,2 (m, 5H), (figura 15).

AE: $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_3$; 305 **Calc.:** C: 74,7 %, H: 11,5 %, N: 13,8 %

Enc.: C: 74,4 %, H: 11,8 %, N: 13,7 %

3.3.1.2-Síntese de 1,2,3,4,5-pentacicloexilbiguanidina (PCBG)

A um balão Schlenk de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo, agitação magnética e fluxo de nitrogênio, foram adicionados 0,8 g (4 mmol) de 1,3-dicicloexilcarbodiimida e 1,2 g (4 mmol) de 1,2,3-tricicloexilguanidina em 20 mL de *terc*-butanol seco. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e atmosfera de nitrogênio por 48 h. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C), o produto lavado com algumas porções de éter de petróleo e seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C) por 4 h, fornecendo a biguanidina (1,4 g, 70 %) na forma de sólido branco. A caracterização do produto obtido mostrou os seguintes resultados:

p.f. (determinado por DSC): 247-302°C; (figura 16).

IV(KBr) cm^{-1} : 3328 (f), 2926 (F), 2849 (F), 1636 (F), 1448 (m); (figura 17).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 /TMS) δ : 1,0-2,0 (m, 50H), 3,2 (largo, 5H), 3,5 (largo, 2H); (figura 18).

RMN¹³C (75,45 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 24,4-25,4, 33,8, 52,4, 145,0; (figura 19).

RMN¹³C DEPT (75,45 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 24,0, 24,4, 30,0, 143,0; (figura 20).

AE: C₃₂H₅₇N₅: 511 Calc.: C: 75,1 %, H: 11,1 %, N: 13,7 %

Enc.: C: 74,6 %, H: 10,9 %, N: 13,7 %

3.3.1.3-Síntese de 1-isopropil, 2,5-diisopropilamino-1,3,4-triazol (ISOBG)

A um balão Schlenk de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo, agitação magnética e fluxo de nitrogênio, foram adicionados 5,6 mL (36 mmol) de diisopropilcarbodiimida e 1,0 mL (20,6 mmol) de hidrato de hidrazina em 25 mL de *N,N*-dimetilformamida, previamente destilada⁶⁰. A mistura foi mantida sob refluxo e atmosfera de nitrogênio por 24 h. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C), o produto lavado com éter de petróleo e seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C), fornecendo a biguanidina (3,3 g, 73%) na forma de agulhas brancas. A caracterização do produto obtido mostrou os seguintes resultados:

p.f.: 95-98°C.

IV (KBr) cm⁻¹: 3332 (m), 2963 (F), 2852 (F), 1635 (F), 1521 (m); (figura 21).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 1,2 (m, 18H), 3,5 (m, 3H), 3,9 (largo, 2H); (figura 22).

RMN¹³C (75,45 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 24,0; 48,0; 152,0; (figura 23).

AE: C₁₁H₂₃N₅: 225 Calc.: C: 58,6%; H: 10,3%; N: 31,0%.

Enc.: C: 58,4%; H: 11,0%; N: 30,0%.

3.3.1.4-Estudo da síntese de 1,2-dicicloexilbiguanidina

A um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, foram adicionados 0,8 g (15,7 mmol) de metóxido de sódio (preparado a partir de sódio metálico e metanol seco⁵⁹, em excesso, sob atmosfera de argônio) e 1,0 g (10,5 mmol) de cloridrato de guanidínio, previamente seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C) por 4 h, em 25 mL de metanol seco. A mistura foi mantida a 60°C por 30 min, resfriada a temperatura ambiente e filtrada sob vácuo. O filtrado foi transferido a um balão Schlenk de 100 mL, ao qual foram adicionados 2,2 g (10,5 mmol) de 1,3-dicicloexilcarbodiimida em 40 mL de acetona.

A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 24 h, o solvente eliminado sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C) e ao resíduo foram adicionados alguns mililitros de éter de petróleo. O precipitado marrom obtido foi lavado com várias porções de éter de petróleo e seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C) por 4 h. A caracterização do produto por infravermelho, análise elementar e ponto de fusão revelou tratar-se de uréia.

Esta reação foi então estudada em condições anidras, utilizando-se THF seco⁶⁰ e atmosfera de argônio, tomando-se todo o cuidado para não permitir a presença de água no sistema durante o *work up* e empregando-se as mesmas quantidades de reagentes utilizadas anteriormente.

Após 24 h de reação o solvente foi eliminado, o produto obtido foi lavado com várias porções de éter de petróleo e seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 60°C) por 4 h. A caracterização do produto por infravermelho, análise elementar e ponto de fusão revelou tratar-se também neste caso de uréia.

3.3.1.5-Estudo da síntese de 1,2-dicicloexil-4,4,5,5-tetrametilbiguanidina

A um balão de 100 mL, equipado com um condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados, sob fluxo de argônio, 2,0 g (10 mmol) de 1,3-dicicloexilcarbodiimida e 1,5 g (10 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina em 40 mL de THF seco. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e atmosfera de argônio por 24 h. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C), o produto lavado com alguns mililitros de éter de petróleo e seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C) por 4 h. A caracterização por infravermelho, análise elementar e ponto de fusão revelou tratar-se de uréia.

3.3.1.6-Estudo da síntese de 1,2-diisopropil-4,4,5,5-tetrametilbiguanidina

A um balão Schlenk de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo, agitação magnética e fluxo de argônio, foram adicionados 3,2 mL (20,5 mmol) de 1,3-diisopropilcarbodiimida e 2,6 mL (20,8 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina em 25 mL de THF seco. A mistura foi mantida sob refluxo e atmosfera de argônio por 24 h. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C), ao resíduo foram adicionados alguns mililitros de éter de petróleo e o produto obtido foi seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C)

por 4 h. A caracterização por infravermelho, análise elementar e ponto de fusão revelou tratar-se de uréia.

3.3.1.7-Estudo da síntese de 1,2-diisopropil- 4,5-dicicloexilbiguanidina

A um balão Schlenk de 25 mL, equipado com um condensador de refluxo, agitação magnética e fluxo de argônio, foram adicionados 0,8 mL (5 mmol) de 1,3-diisopropilcarbodiimida em 5 mL de *tert*-butanol seco. A esta mistura foram adicionados, lentamente, 0,2 g (5 mmol) de 1,2,3-tricicloexilguanidina (TCG) em 10 mL de *tert*-butanol seco. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 24 h. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C), ao resíduo foram adicionados alguns mililitros de éter de petróleo e o produto obtido foi lavado com algumas porções de éter de petróleo e seco sob pressão reduzida (25 mbar/ 65°C) por 4 h. A caracterização por infravermelho e análise elementar revelou tratar-se de uréia.

3.3.2- Atividade Catalítica das Biguanidinas Obtidas

3.3.2.1-Transesterificação de óleo de soja com metanol

Para este ensaio catalítico foi necessária a determinação do valor de acidez (AV) e do valor de saponificação (SV) do óleo de soja refinado⁶¹. Amostras de óleo de soja comercial foram tratadas com sulfato de sódio, aquecendo-se a mistura a 50°C por 40 min. A um erlenmeyer de 250 mL foram adicionados 21 g de óleo de soja tratado e 150 mL de uma solução etanol/ éter etílico (v/v) e a mistura foi titulada com uma solução aquosa de KOH 0,1 M, previamente padronizada⁶². Foram considerados dois resultados independentes para o cálculo de AV.

A um balão de 125 mL, equipado com um condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados 2,0 g de uma amostra de óleo de soja e 25 mL de uma solução etanólica de KOH 0,5 M. A mistura foi mantida a 50°C sob agitação moderada por 1 h e imediatamente titulada com solução aquosa de HCl 0,5 M, previamente padronizada⁶². Foram considerados três resultados independentes para o cálculo de SV.

A um balão de duas bocas de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados 8,0 g (26,0 mmol) de óleo de soja comercial, 2,0 g (62,5 mmol) de metanol e 0,26 mmol de catalisador. A mistura foi mantida a 70°C por 4h, sob agitação vigorosa. Foram retiradas alíquotas de 1,0 mL em intervalos de 30 ou 60 min, as quais foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada por filtração inversa e seca com sulfato de magnésio anidro. As alíquotas foram analisadas por RMN¹H e os ésteres metílicos produzidos foram quantificados através da razão entre as áreas obtidas pela integração dos sinais em 2,3 e 3,7 ppm, relativos aos prótons do grupo CH₂ α carbonila, presente tanto nos ésteres metílicos como no triglicerídeo, e do grupo CH₃, presente apenas nos ésteres metílicos⁶⁴. As condições para este ensaio catalítico estão sumarizadas na tabela I.

Tabela I: *Transesterificação de óleo de soja com metanol (metanólise)*

razão molar óleo/metanol	mol% catalisador	intervalo de retirada de amostra (min)	temperatura (°C)
1/ 6,84	1	30, 60, 90, 120, 180, 240	70

3.3.2.2 - Condensação entre benzaldeído e acetona

A um balão de 25 mL, sob agitação magnética, foram adicionados 0,3 g (3,2 mmol) de benzaldeído, 0,6 g (9,6 mmol) de acetona e 0,32 mmol de catalisador em 5 mL de metanol. A mistura foi mantida a temperatura ambiente por 4 h. Foram retiradas alíquotas de 50 μ L em intervalos de 30 ou 60 min. As amostras foram analisadas por cromatografia a gás e o produto, benzalacetona, identificado e quantificado através de cromatografia a gás, utilizando-se um cromatógrafo Shimadzu GC-17A acoplado a um espectrômetro de massas QP-5000 e um cromatógrafo HP- 5890 II, respectivamente. As condições para este ensaio estão sumarizadas na tabela II.

Tabela II: Condensação entre benzaldeído e acetona (aldólise)

razão molar benzalaldeído/acetona	mol% catalisador	intervalo de retirada de amostra (min)	temperatura (°C)
1/ 3	10	30, 60, 90, 120, 180, 240	ambiente

As amostras foram injetadas com as seguintes condições cromatográficas:

Coluna: capilar HP-1 (Ultra) (dimetilsiloxano).

Dimensões da coluna: 25m X 0,2mm X 0,33 μ m.

Detector: ionização em chama ou massas.

Temperatura inicial da coluna: 80°C, por 7 min.

Temperatura final da coluna: 160°C, por 4 min.

Taxa de aquecimento: 10°C.min⁻¹.

Gás de arraste: nitrogênio.

Vazão do gás de arraste: 1 mL.min⁻¹.

Temperatura do detector: 250°C.

Pressão na cabeça da coluna: 1 bar.

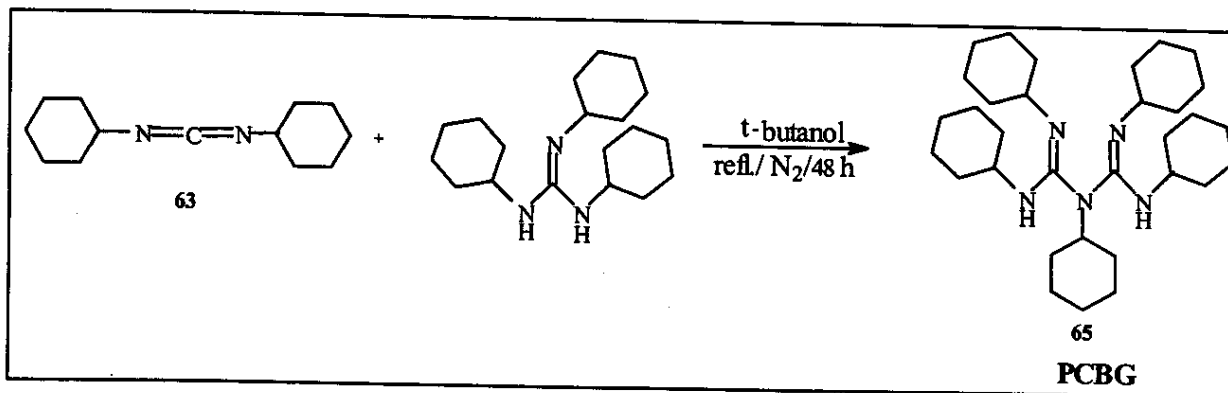
4-RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1- Síntese de Biguanidinas a Partir de Carbodiimidas

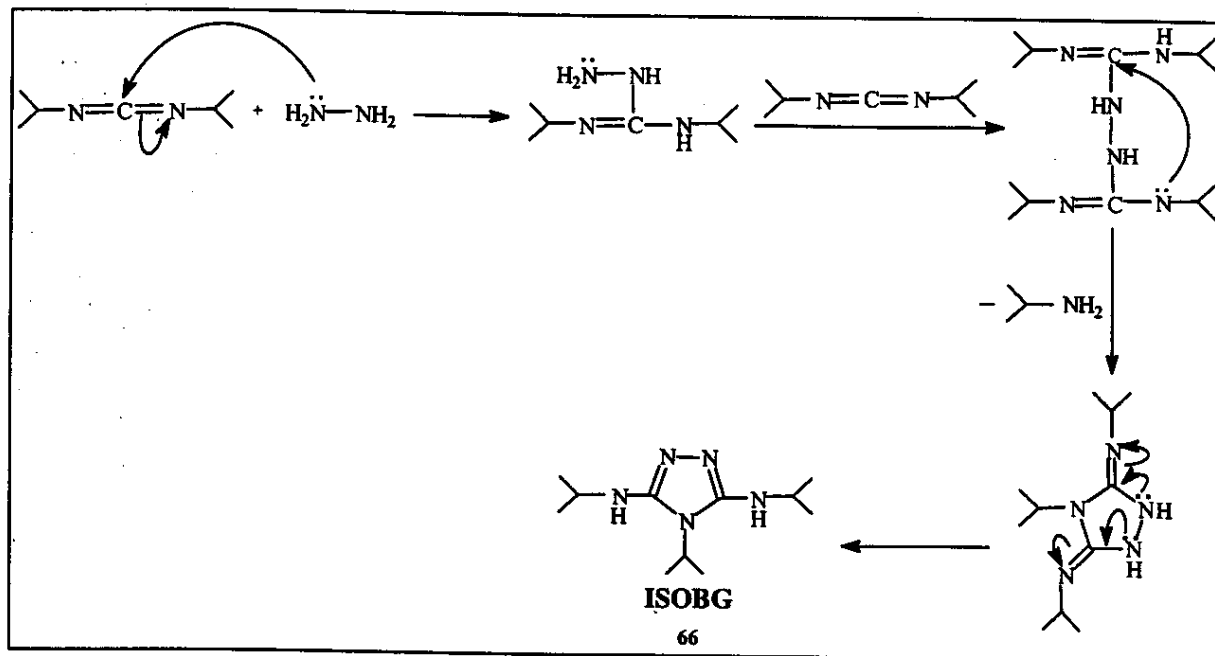
Esta primeira parte da apresentação dos resultados trata da *obtenção de biguanidinas, através de uma nova rota de síntese, a partir de carbodiimidas e guanidinas ou hidrato de hidrazina.*

A principal rota de obtenção de biguanidinas tem sido a reação de adição nucleofílica de aminas à dicianodiamidas, substituídas ou não; porém, as dicianodiamidas substituídas não são disponíveis comercialmente. Estes compostos fornecem a biguanidina substituída após a reação com sais de aminas.

A rota proposta a partir de carbodiimidas também baseia-se na adição nucleofílica; guanidinas e hidrazina podem atuar como nucleófilos, adicionando-se ao carbono imínico da carbodiimida. Assim, as carbodiimidas 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC) (esquema 20, **63**) e 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC) (esquema 21, **64**) reagiram, respectivamente, com 1,2,3-tricicloexilguanidina (TCG) e hidrato de hidrazina, levando à obtenção de duas biguanidinas ainda não descritas na literatura: 1,2,3,4,5-pentacicloexilbiguanidina (esquema 20, **65**) e 1-isopropil-2,5-diisopropilamino-1,3,4-triazol (esquema 21, **66**), às quais foram atribuídas as siglas PCBG e ISOBG, respectivamente.



Esquema 20: Reação de obtenção de PCBG (**63**), a partir de DCC.



Esquema 21: Mecanismo proposto para a obtenção de ISOBG (66), a partir de DIC.

4.1.1-Síntese de 1,2,3,4,5-pentacicloexilbiguanidina (PCBG)

A síntese de PCBG envolveu a reação estequiométrica entre TCG e DCC. TCG foi obtida a partir da reação entre DCC e cicloexilamina em *tert*-butanol. Esta rota de síntese foi desenvolvida por Vargas⁵⁸ em seu trabalho sobre a utilização de guanidinas tri-substituídas como catalisadores, tanto homogêneos quanto heterogeneizados em matrizes poliméricas, na transesterificação de óleo de colza com metanol, produzindo ésteres metílicos.

TCG foi identificada através de análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio, além do ponto de fusão. A análise elementar apresentou concordância entre os valores calculados e os encontrados.

No espectro na região de infravermelho de TCG, figura 14, observou-se a presença de uma banda de fraca intensidade em 3318 cm⁻¹, atribuída ao estiramento da ligação N-H. As bandas fortes em 2927 e 2851 cm⁻¹ foram atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações C-H dos grupos CH₂, enquanto que a banda fraca em 1450 cm⁻¹ foi atribuída às deformações angulares simétricas destes grupos. A presença da ligação C=N característica de guanidinas foi indicada pela banda forte em 1622 cm⁻¹⁶³.

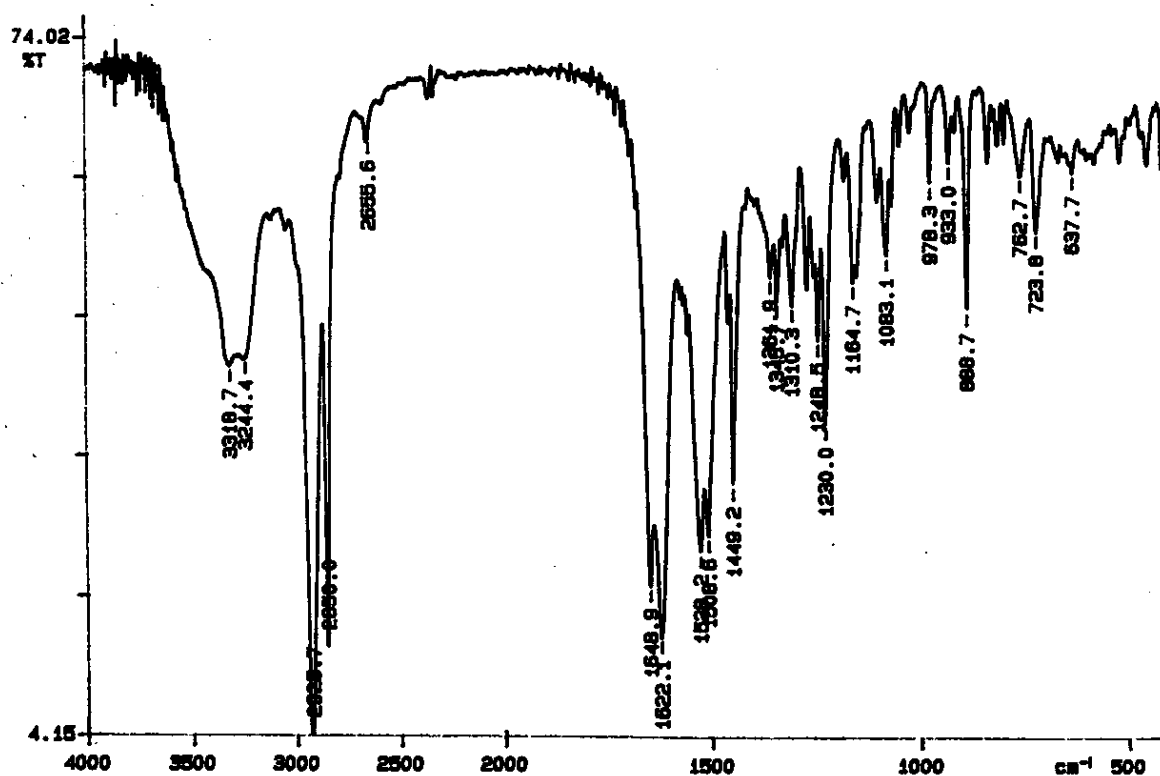


Figura 14: Espectro no infravermelho de TCG.

O espectro de RMN¹H a 300 MHz da TCG, figura 15, apresenta um multipeto entre 1,0-2,0 ppm, devido aos prótons dos grupos CH₂ do anel cicloexila e outro entre 3,0-3,2 ppm, procedente do próton do grupo CH do anel cicloexila e dos prótons do grupo amina (tabela III)⁶³.

Tabela III: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de TCG.

Hidrogênio	multip.	δ (ppm)
H _a	m	1,0-2,0
H _b , H _c	m	3,0-3,2

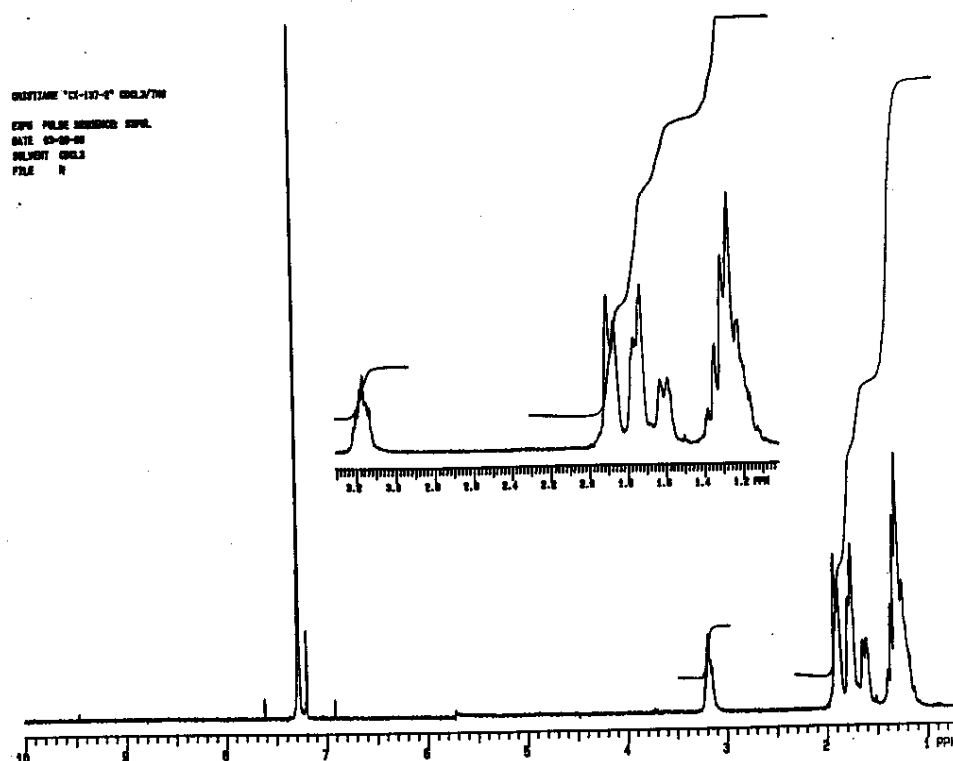


Figura 15: Espectro de RMN¹H de TCG.

Utilizando-se TCG como precursora, PCBG pôde ser obtida em condições anidras, tomando-se muito cuidado para que não fosse permitida a presença de umidade durante o *work-up*, uma vez que estudos preliminares em condições não anidras mostraram que ocorre hidrólise, tanto dos reagentes como dos produtos, formando as respectivas uréias.

PCBG foi obtida com 70% de rendimento, uma vez que as guanidinas tri-substituídas apresentam menor nucleofilicidade frente ao ataque ao carbono eletrofílico das carbodiimidas, em relação às guanidinas mono e di-substituídas.

A caracterização de PCBG foi feita através de análise elementar, espectroscopia na região de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13; para auxiliar na determinação do ponto de fusão foi análise térmica por DSC. Os resultados obtidos por análise elementar mostram concordância entre os valores calculados e os encontrados.

Para a determinação de seu ponto de fusão, PCBG foi lentamente aquecida (3°Cmin⁻¹) em um microscópio óptico até à temperatura de 200°C (limite de segurança do aparelho); entretanto, sua fusão não foi observada. Diante disso, PCBG foi analisada por DSC uma vez que este composto apresenta alto ponto de decomposição. O termograma obtido, figura 16,

obtido, figura 16, mostra a presença de um pequeno pico endotérmico à 66°C e outro, largo, entre 247-302°C; o primeiro pico é atribuído à uma pequena quantidade de TCG que não reagiu, enquanto que a faixa larga observada para o segundo pico revela, além do processo de fusão da PCBG, a própria degradação deste composto, uma vez que o mesmo foi aquecido à temperatura acima de 245°C.

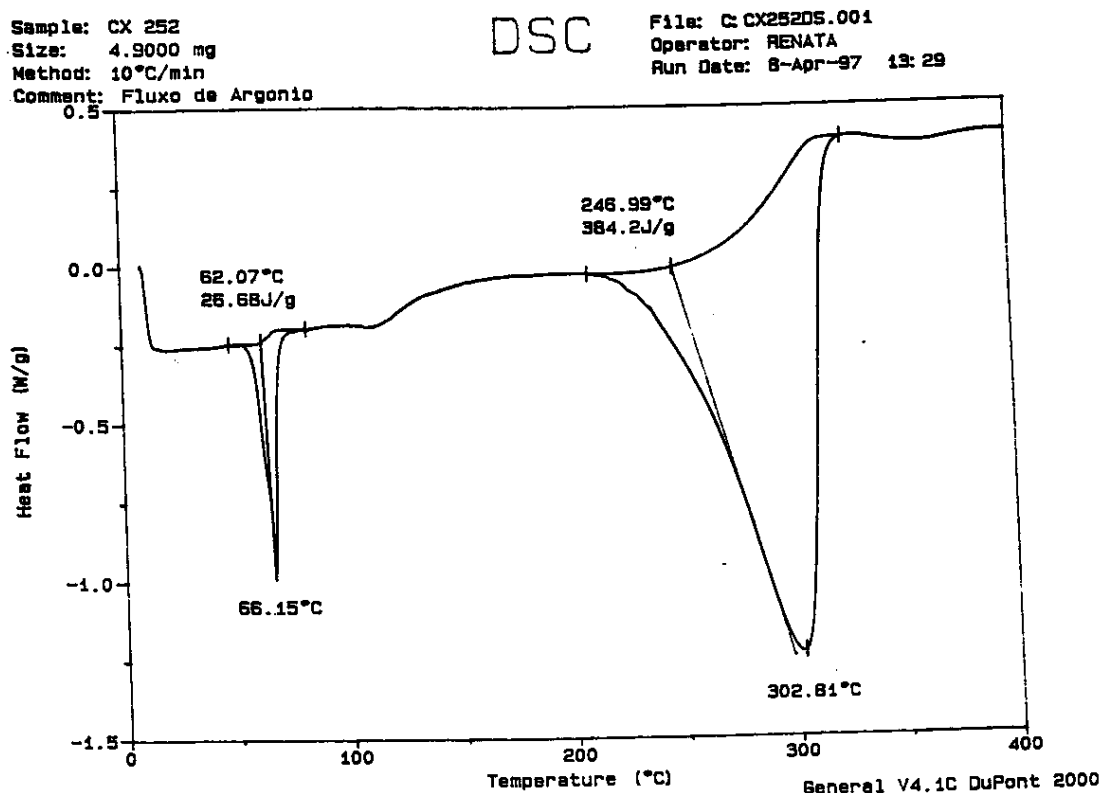


Figura 16: Termograma por DSC de PCBG.

No espectro na região de infravermelho da PCBG, figura 17, observou-se uma banda de média intensidade em 3328 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação N-H do grupo amina da biguanidina. Também foram observadas bandas fortes em 2926 e 2849 cm^{-1} características dos estiramentos da ligação C-H e atribuídas aos grupos CH_2 dos anéis cicloexila, enquanto que a banda fraca em 1448 cm^{-1} é referente à deformação angular da ligação C-H. Em 1639 cm^{-1} foi verificada a banda forte característica do estiramento da ligação C=N de biguanidinas⁶³.

Além das bandas características de PCBG, foi observada uma banda de intensidade média em 2110 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação C=N de carbodiimidas; esta banda é devida à uma pequena quantidade de DCC que não reagiu com TCG.

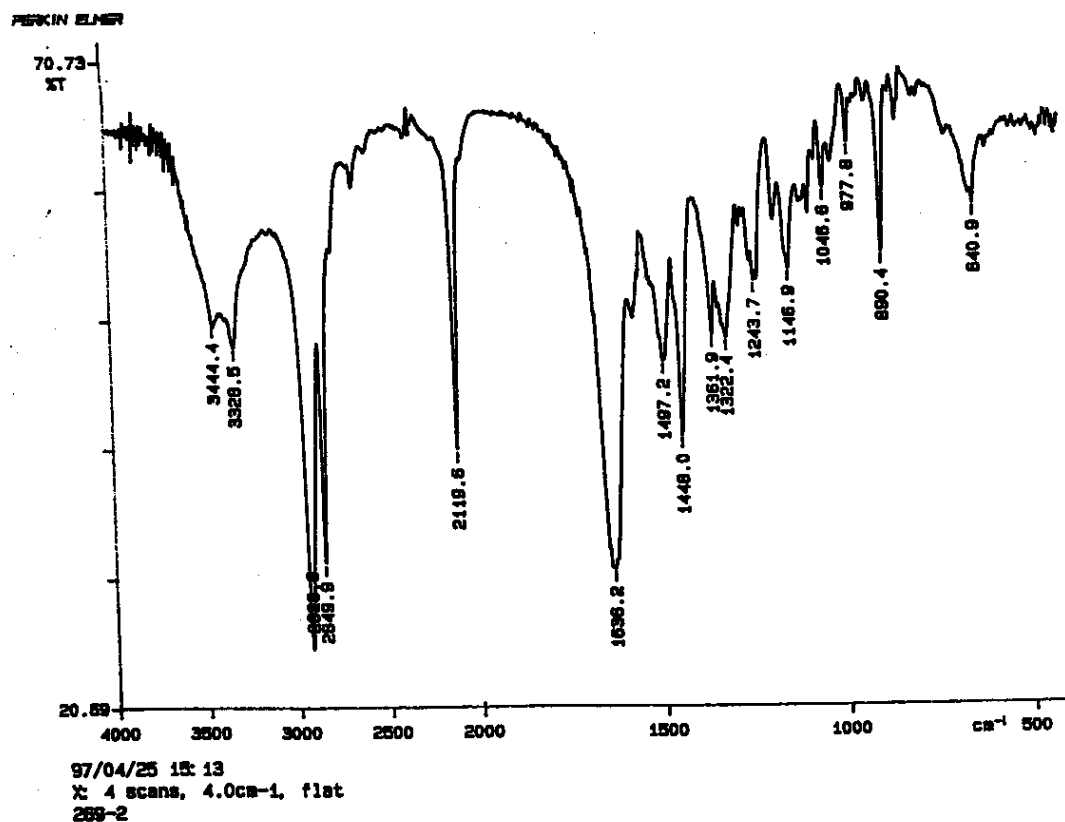


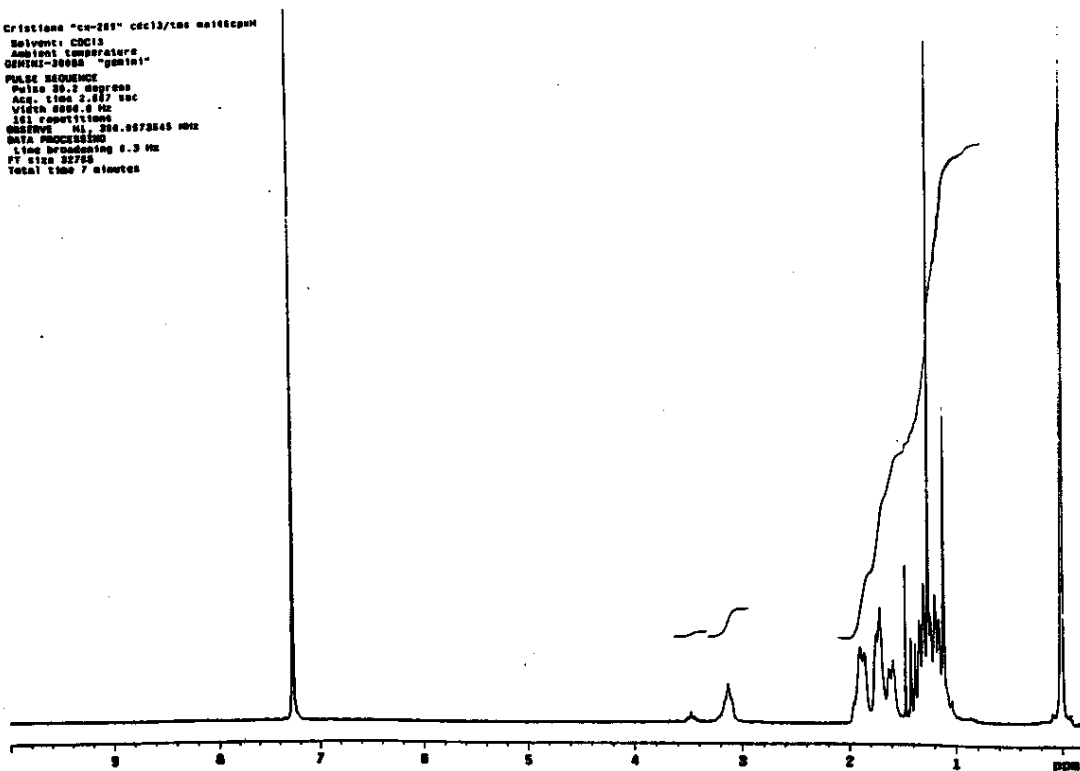
Figura 17: Espectro no infravermelho de PCBG.

O espectro de RMN¹H a 300 MHz de PCBG, figura 18, apresentou dois multipletos em 1,0-2,0 e 3,2 ppm, referentes aos prótons dos grupos CH₂ e CH dos anéis cicloexila, além de um sinal largo em 3,5 ppm. Este sinal em campo mais baixo foi relacionado à ressonância dos prótons ligados ao nitrogênio do grupo amina (tabela IV)⁶³.

Tabela IV: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de PCBG

Hidrogênio	mult.	δ (ppm)
H _a	m	1,0-2,0
H _b	m	3,2
H _c	largo	3,5

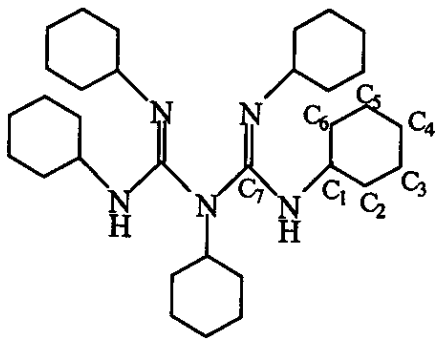
Cristiane "cu-200" cdc13/tms multiscan
 Solvent: CDCl₃
 Ambient Temperature
 QNP1H-300MH "gpcnt1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 30.2 degrees
 Acq. time 2.037 sec
 Width 6000.0 Hz
 101 repetitions
 QNP1H 300.137345 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 7 minutes

Figura 18: Espectro de RMN¹H a 300 MHz de PCBG.

No espectro de RMN¹³C a 75,45 MHz de PCBG, figura 19, foi verificada a presença de 4 sinais. Os sinais em 24,4, 25,4 e 33,8 ppm foram decorrentes de carbonos metilênicos, conforme observado através do espectro RMN¹³C-DEPT, figura 20, e atribuídos aos carbonos

C₃, C₄, C₅ e C₂, C₆, respectivamente. Os carbonos metínicos deram origem a um sinal em 52,5 ppm, enquanto que o carbono imínico da biguanidina deu origem a um sinal em 145,0 ppm (tabela V)⁶³.

Tabela V: Dados de RMN¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) de PCBG

	
Carbono	δ (ppm)
C ₃ , C ₄ , C ₅	24,4 - 25,4
C ₂ , C ₆	33,8
C ₁	52,5
C ₇	145,0

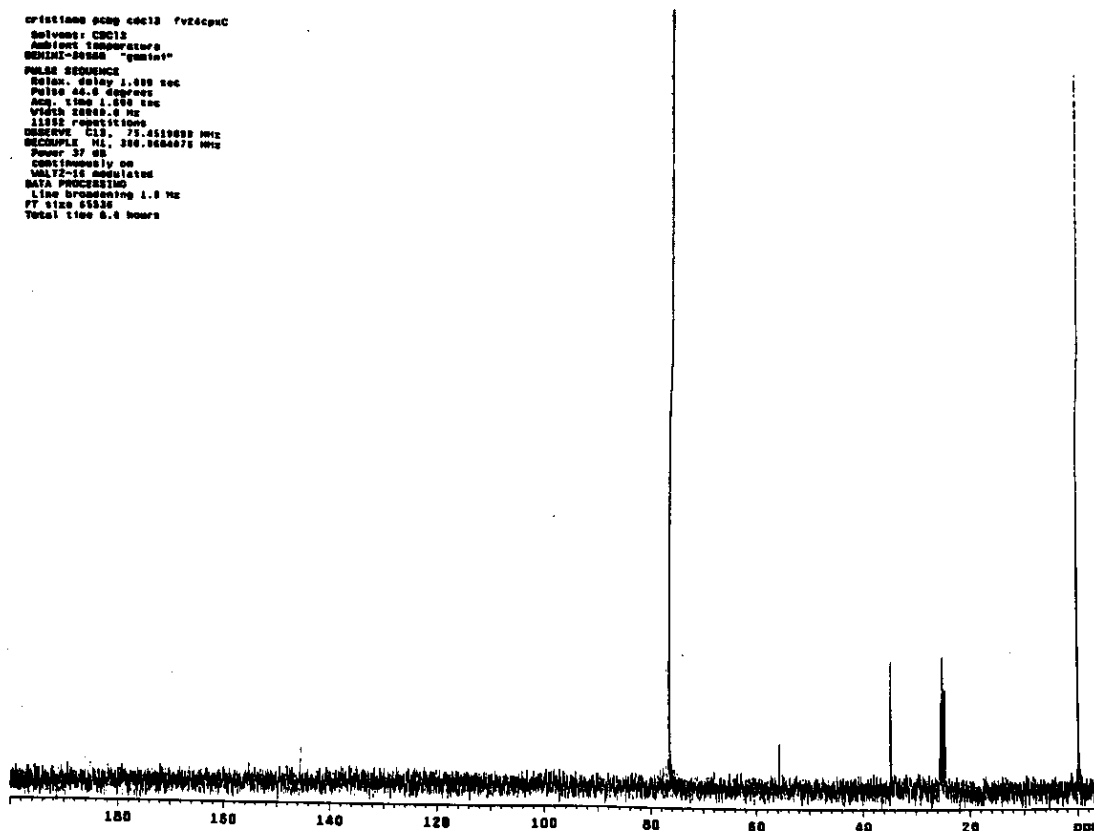


Figura 19: Espectro de RMN¹³C a 75,45 MHz de PCBG.

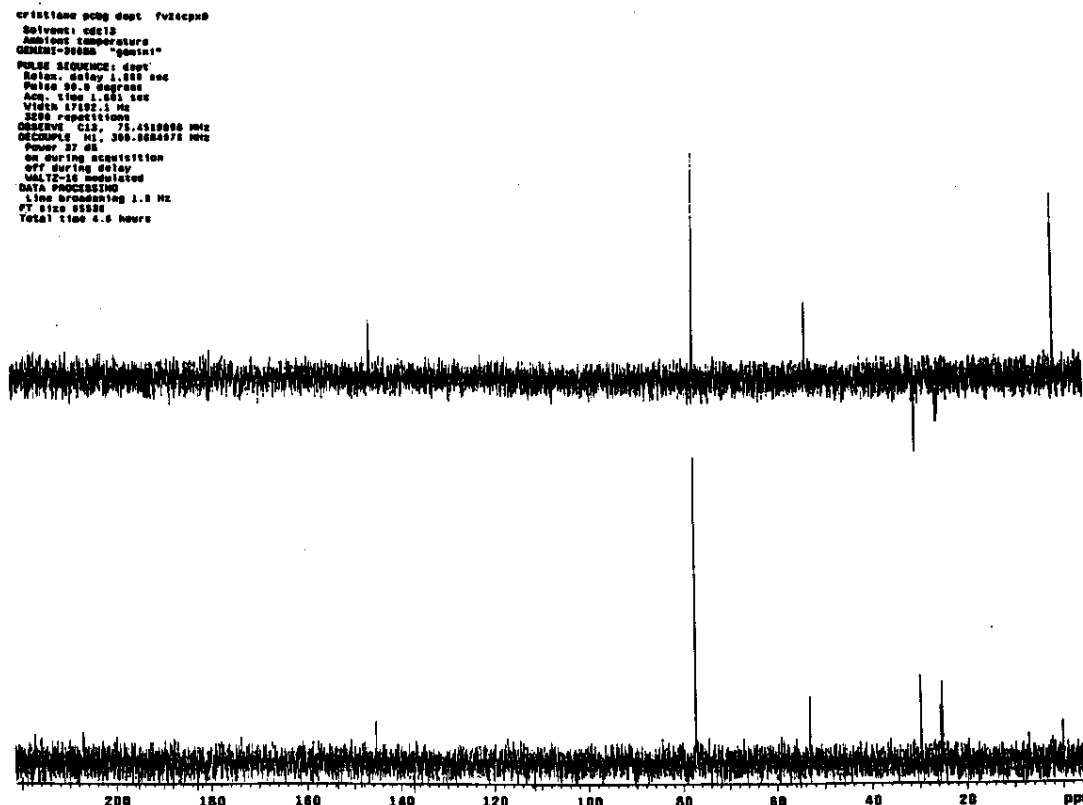


Figura 20: Espectro de RMN¹³C DEPT a 75,45 MHz de PCBG.

4.1.2-Síntese de 1-isopropil-2,5-diisopropilamino-1,3,4-triazol (ISOBG)

A síntese de ISOBG foi estudada a partir da reação entre 1,3-diisopropilcarbodiimida e hidrato de hidrazina, utilizando-se a carbodiimida em excesso e obtendo-se ISOBG com rendimento superior à 70%. ISOBG foi caracterizada através de análise elementar, espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13, além do ponto de fusão. A análise elementar de ISOBG apresenta concordância entre os valores calculados e os encontrados.

O espectro no infravermelho de ISOBG, figura 21, exibe uma absorção em 3332 cm⁻¹, atribuída ao estiramento da ligação N-H do grupo amina da biguanidina. As absorções em 2963 e 2852 cm⁻¹, são decorrentes de estiramentos assimétricos de CH₃ e CH₂, respectivamente. Em 1635 cm⁻¹ foi encontrada a absorção relativa ao estiramento da ligação C=N característico da biguanidina⁶³.

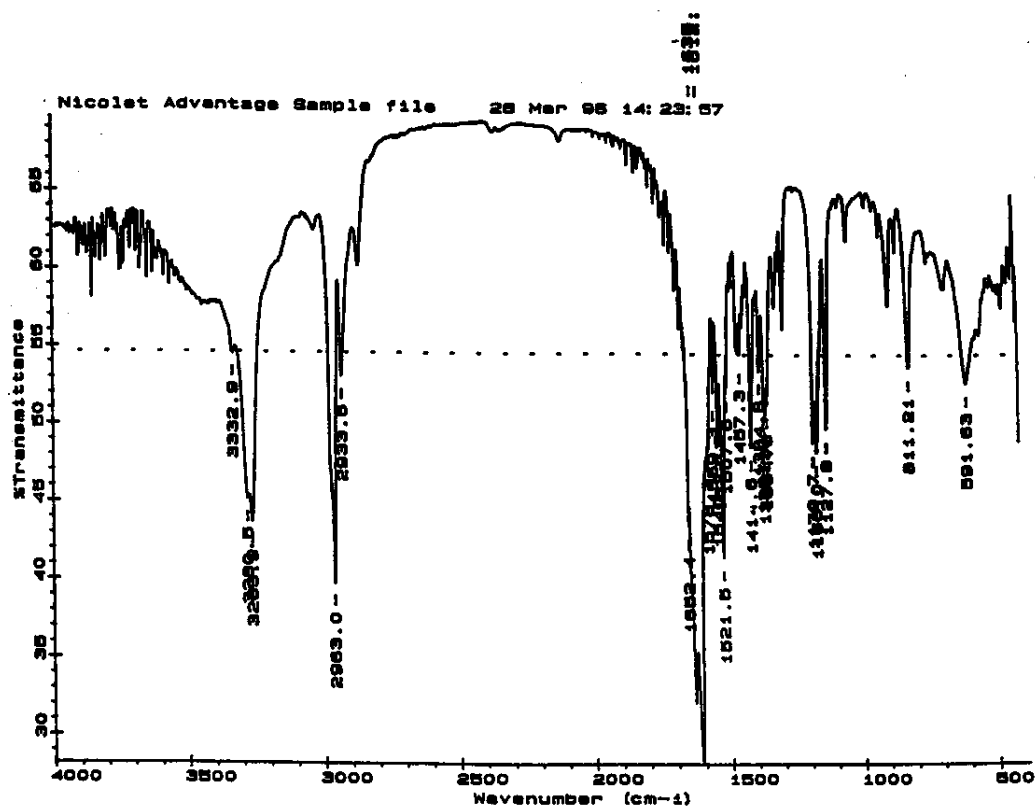


Figura 21: Espectro no infravermelho de ISOBG.

O espectro de RMN¹H a 300 MHz de ISOBG, figura 22, exibiu um dubleto em 1,2 ppm, referente aos prótons metílicos. Os três prótons metínicos deram origem a um multipeto em 3,5 ppm, enquanto que os dois prótons ligados ao nitrogênio dos grupos amina deram origem a um sinal em forma de morro em 3,9 ppm (tabela VI)⁶³.

Tabela VI: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) para ISOBG

Hidrogênio	mult.	δ (ppm)
H _a	d	1,2
H _b	m	3,5
H _c	largo	3,9

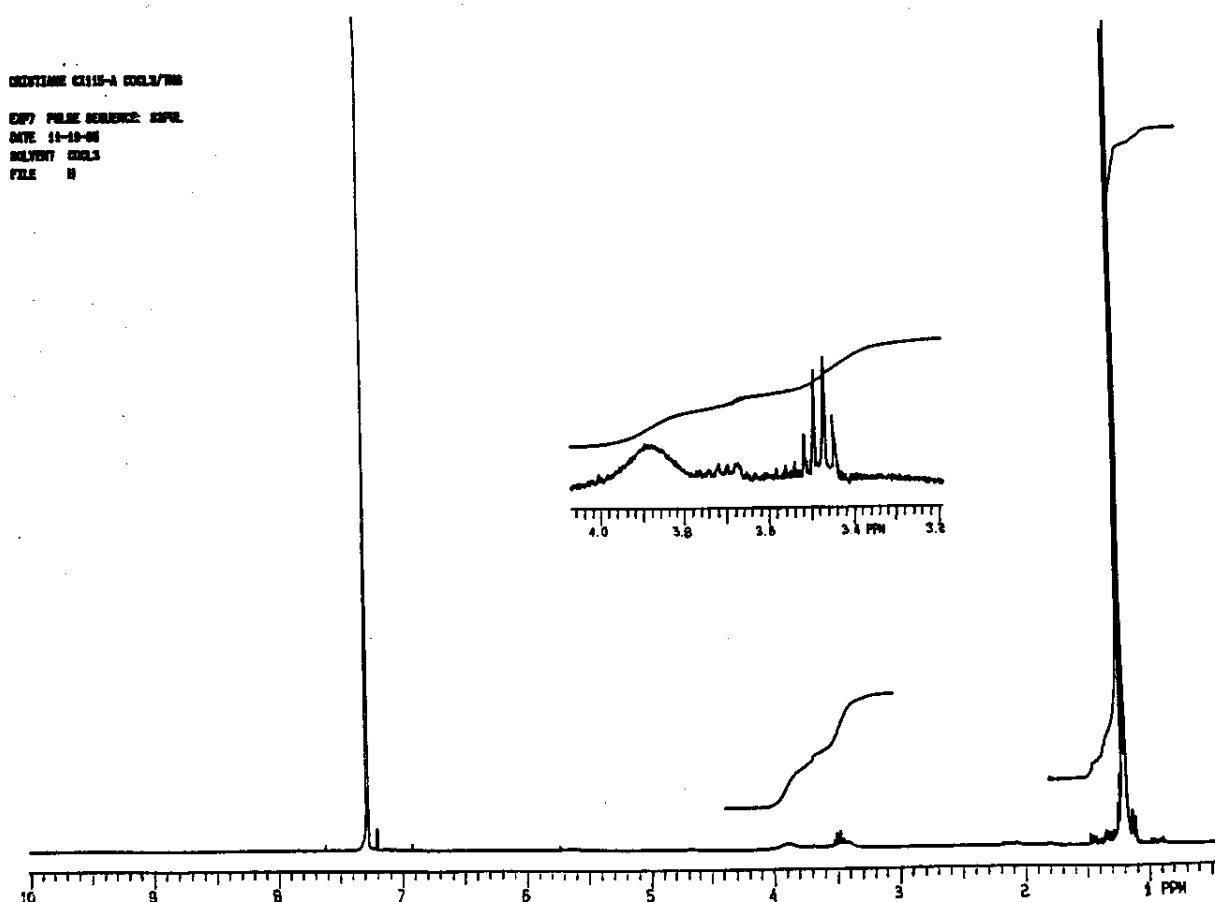
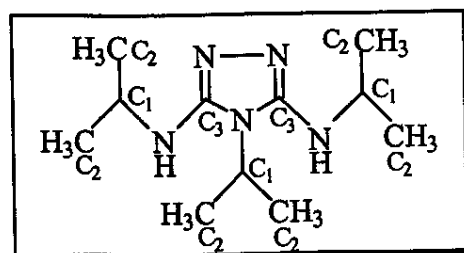


Figura 22: Espectro de RMN^1H a 300 MHz de ISOBG.

No espectro de RMN^{13}C de ISOBG, figura 23, é observada a presença de 3 sinais, em 24,0, 48,0 e 152,0 ppm, respectivamente. O sinal em 24,0 ppm foi decorrente da ressonância dos carbonos metílicos C_1 , enquanto que aquele em 48,0 ppm foi originado de carbonos metínicos e atribuído aos carbonos C_2 . O sinal encontrado em 152,0 ppm é atribuído aos carbonos aromáticos da biguanidina, C_3 (tabela VII)⁶³.

Tabela VII: Dados de $RMN^{13}C$ de ISOBG

	
Carbono	δ (ppm)
C ₂	23,0-24,0
C ₁	48,0
C ₃	152,0

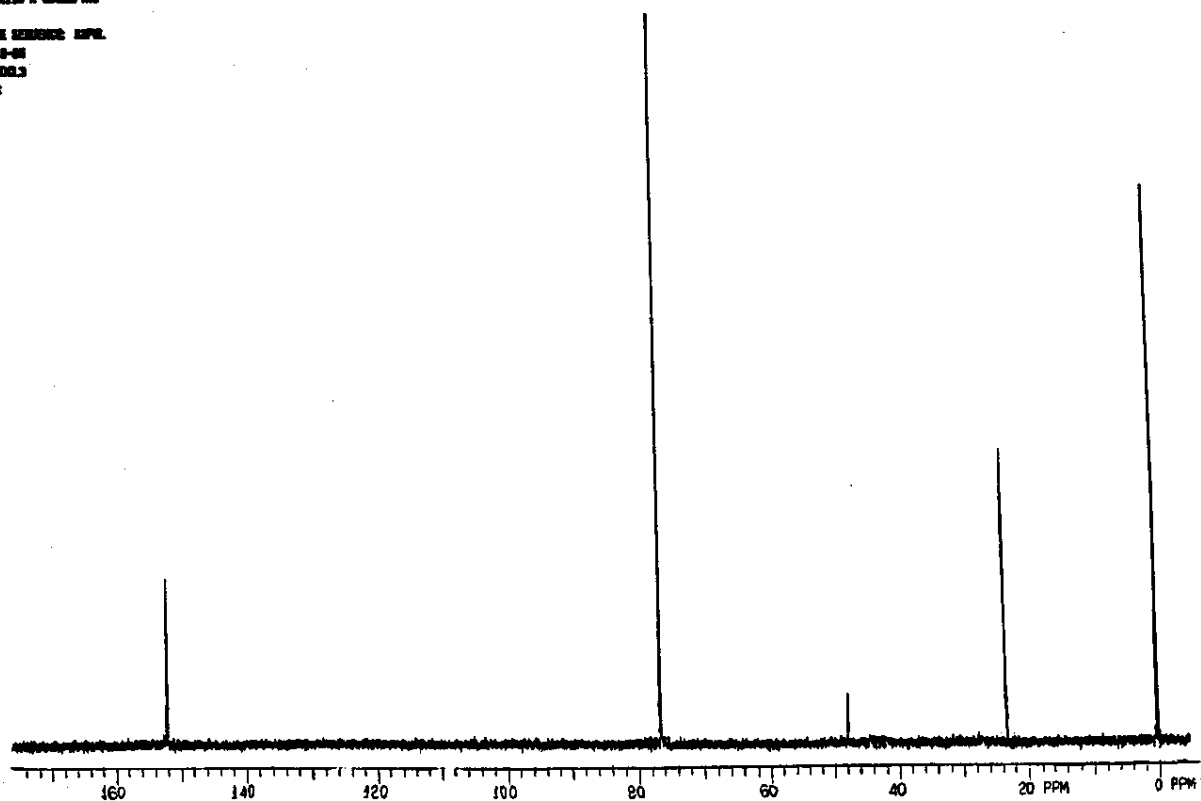
310-1 003/700

E 000000 0000

0-00

00.0

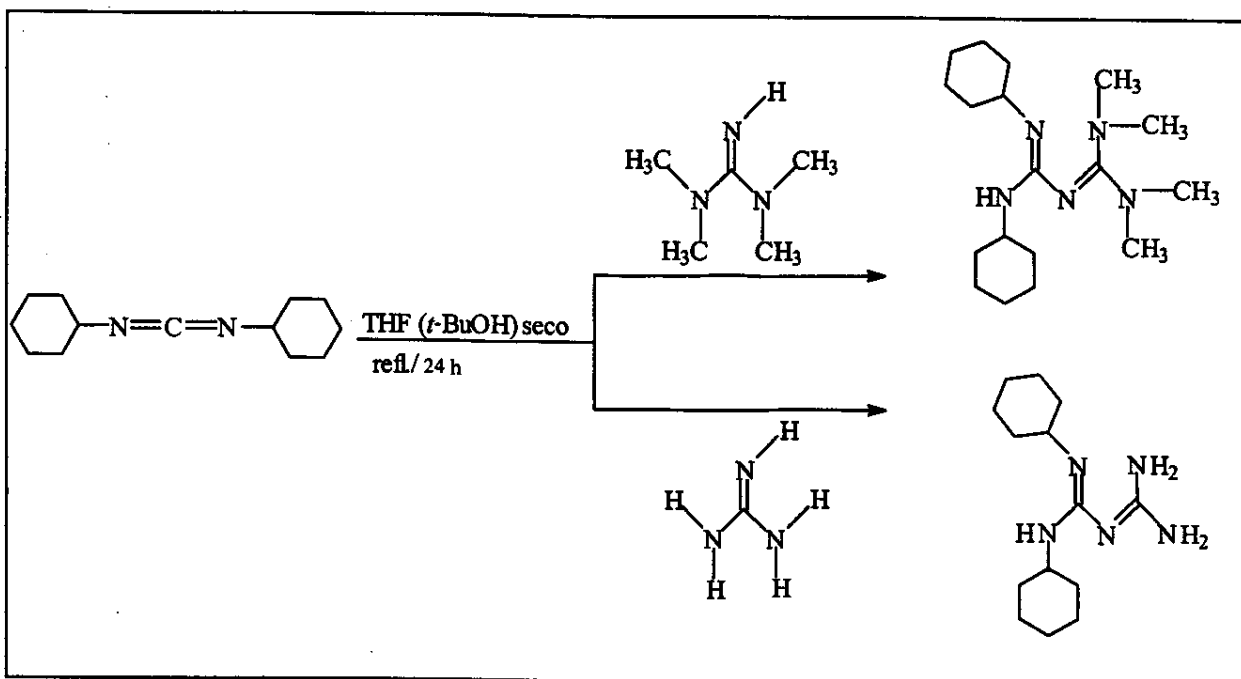
:

Figura 23: Espectro de $RMN^{13}C$ a 75,45 MHz de ISOBG.

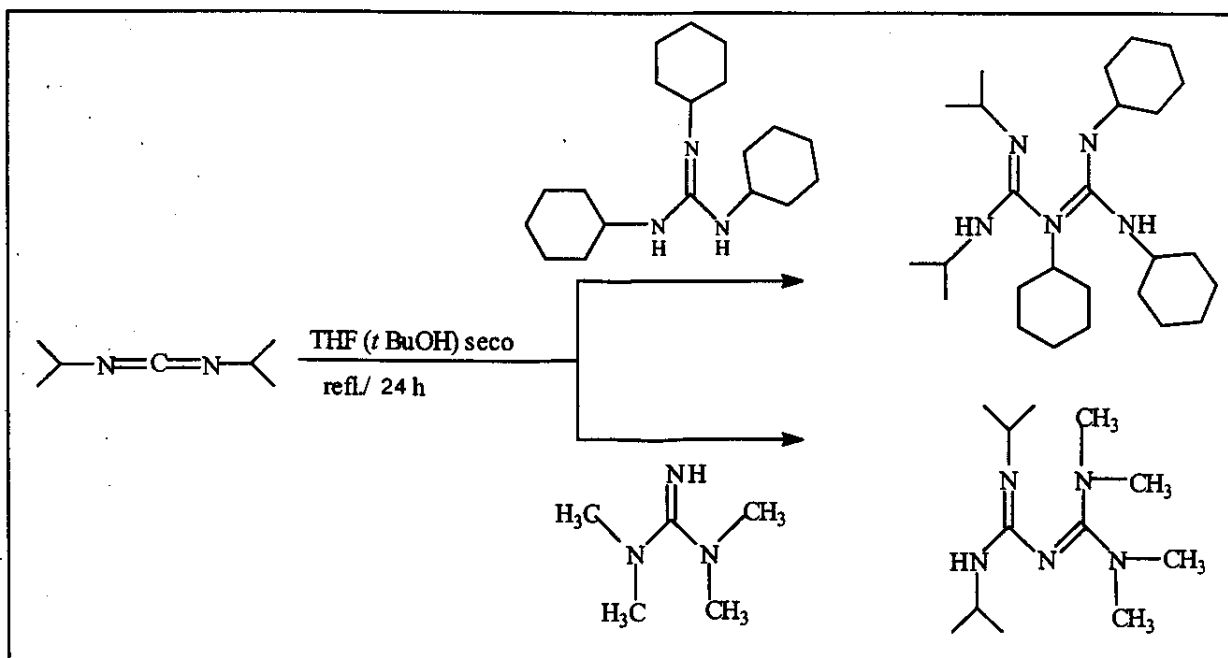
ISOBG apresenta um caráter aromático segundo a regra de Hückel: a ligação química entre os átomos de nitrogênio dos grupos imina da biguanidina leva à formação de uma anel de cinco membros, que permite a delocalização de elétrons do par de elétrons do grupo amina e dos elétrons π das ligações $C=N$ dos grupos imina⁶³.

4.1.3-Investigação de Outras Reações entre Carbodiimidas e Guanidinas

Além das sínteses de PCBG e ISOBG, também foram investigadas as reações entre DCC e TMG (figura 8, 34) ou guanidina (figura 2, 6), (esquema 22), bem como entre DIC e TCG ou TMG, (esquema 23), a fim de preparar-se outras biguanidinas ainda não descritas na literatura.



Esquema 22: Reação entre 1,3-dicicloexilcarbodiimida e guanidinas.



Esquema 23: Reações entre 1,3-diisopropilcarbodiimida e guanidinas.

O produto isolado tanto nas duas reações do esquema 22 como na primeira reação do esquema 23, 1,3-dicicloexiluréia, foi caracterizado por espectroscopia na região de infravermelho e análise elementar, além do ponto de fusão. Os dados obtidos por análise elementar mostram concordância entre os valores calculados e os encontrados.

No espectro de infravermelho de 1,3-dicicloexiluréia, figura 23, é observada uma banda fina de média intensidade em 3341 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação N-H. As absorções fortes em 2957 e 2835 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento da ligação C-H dos grupos metilênicos do anel cicloexila. Em 1626 cm^{-1} foi observada uma banda larga de intensidade forte, decorrente do estiramento da ligação C=O em uréias⁶³.

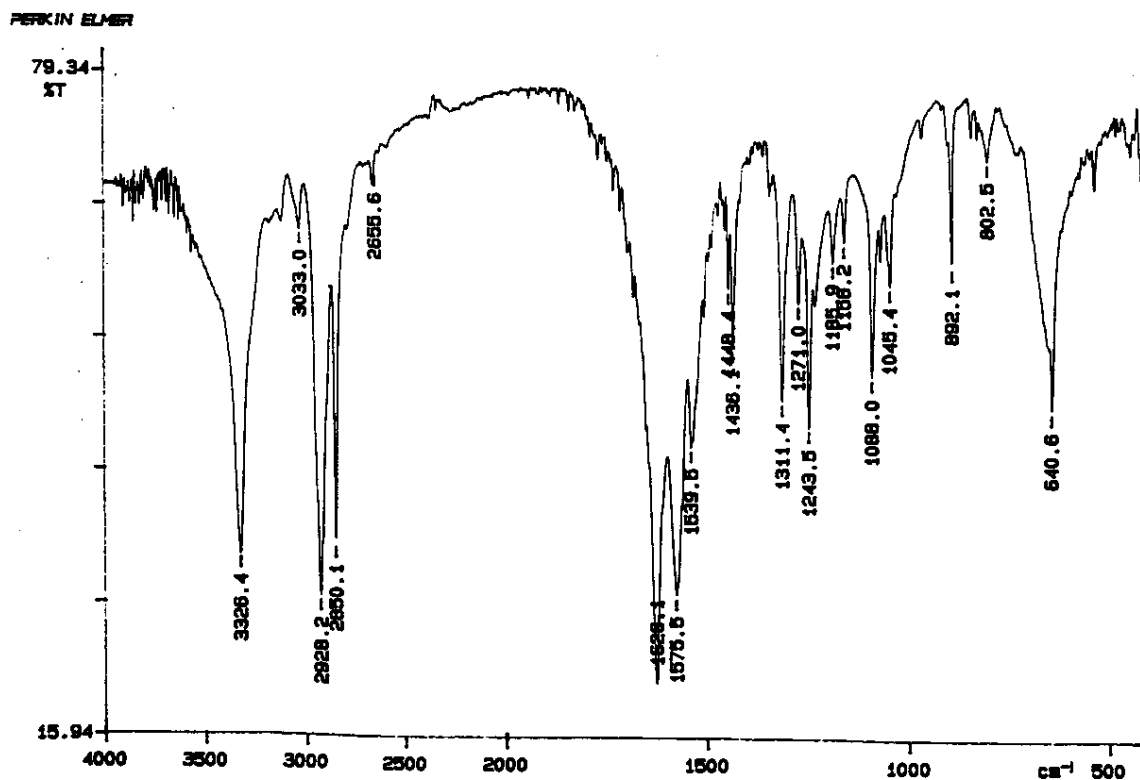


Figura 24: Espectro de RMN¹H de 1,3-dicicloexiluréia.

O produto obtido na segunda reação do esquema 23, uma outra uréia, foi analisado por espectroscopia na região de infravermelho e análise elementar, mas não foi possível sua identificação.

Estas reações foram as primeiras a serem investigadas por este trabalho. Não foi possível o isolamento de nenhuma biguanidina, mas apenas 1,3-dicicloexiluréia, o único produto que pôde ser identificado. A formação de uréia, produto de decomposição tanto de biguanidinas quanto dos reagentes de partida, foi favorecida pela presença de água no sistema reacional, embora todo cuidado tenha sido tomado durante o *work-up*.

Entretanto, é importante ressaltar que a investigação das condições reacionais destas rotas de síntese foi um trabalho empírico muito importante, uma vez que permitiu estabelecer as condições reacionais que levaram à obtenção, com sucesso, das biguanidinas inéditas PCBG e ISOBG.

4.2-Investigação da Atividade Catalítica das Biguanidinas PCBG e ISOBG

Esta segunda parte da apresentação dos resultados trata da atividade catalítica das biguanidinas sintetizadas, PCBG e ISOBG, em reações tais como transesterificação de óleo de soja com metanol e condensação entre benzaldeído e acetona (condensação aldólica). Os resultados obtidos nestes ensaios foram comparados aos resultados obtidos com TCG, já utilizada como catalisador homogêneo na transesterificação de óleo de colza com metanol, bem como heterogeneizada em zeólita Y hidrofóbica na reação de condensação aldólica, com boas conversões em tempos reacionais reduzidos.

4.2.1-Ensaio catalítico da transesterificação de óleo de soja com metanol

Para a transesterificação foi necessária a análise do óleo de soja, a fim de determinar-se o índice de acidez (AV) bem como o valor de saponificação (SV) do óleo⁶¹. O índice de acidez determina o teor em ácidos graxos livres, a partir da determinação da massa, em mg, de hidróxido de potássio necessário para neutralizar os ácidos livres presentes em 1 g de óleo. Um alto teor em ácidos graxos implicaria na necessidade de uma neutralização prévia do óleo antes da transesterificação. No entanto, o valor encontrado (< 1) permite sua utilização na reação de transesterificação. Os valores obtidos neste experimento estão apresentados na tabela VIII.

Tabela VIII: Valores utilizados no cálculo de AV

óleo (g)	KOH 0,1 M (mL)	AV
21,11	0,4	0,097
21,33	0,5	0,120

O valor de acidez (AV) foi calculado utilizando-se a expressão

$$AV = T \times V \times 56,1 / m \text{ (I)}$$

onde V é o volume (mL) gasto de solução padronizada de hidróxido de potássio, T é a concentração em mol.L⁻¹ de KOH (0,0915), 56,1 é a massa molecular do hidróxido de potássio e m a massa, em gramas, da porção de óleo utilizada⁶¹.

As diversas moléculas de triglicerídeo, constituintes de um mesmo óleo vegetal, podem não apresentar a mesma massa molar. Assim sendo, torna-se necessário quantificar os ácidos graxos presentes nos triglicerídeos, a fim de se estabelecer sua massa molar e utilizar valores

médios, ao invés de se trabalhar com valores exatos⁵⁸. O valor de SV permite a determinação da massa molar média dos ácidos graxos presentes no óleo através do cálculo da massa, em mg, de hidróxido de sódio necessária para saponificar 1 g de óleo. Os valores obtidos neste experimento estão apresentados na tabela IX.

Tabela IX: Valores utilizados no cálculo de SV

Ensaio	óleo soja (g)	HCl 0,5 M (mL)	SV
1	2,0064	10,90	178,25
branco	-----	23,40	-----
2	2,0071	10,70	181,04
branco	-----	23,40	-----
3	2,0055	10,80	178,33
branco	-----	23,30	-----

Para a determinação do valor de saponificação, SV, foram utilizados os valores obtidos nos ensaios 1 e 3, que apresentaram melhor concordância. O valor de saponificação (SV) foi calculado pela expressão

$$SV = 56,1 \times T \times (V_0 - V_1) / m, \quad (II)$$

onde V_1 é o volume gasto (mL) de solução padronizada de HCl utilizada, V_0 é o volume gasto (mL) desta solução para o ensaio em branco, T é a concentração em mol.L⁻¹ de HCl utilizada, (0,5123), e m a massa, em gramas, da amostra de óleo de soja⁶¹.

A massa molar média dos ácidos graxos, 313 gmol⁻¹, calculada a partir do valor de saponificação, foi utilizada na determinação das relações estequiométricas do ensaio catalítico da transesterificação.

A formação de ésteres metílicos de ácidos graxos pela transesterificação de óleos vegetais com metanol pode ser monitorada por RMN¹H através de um método desenvolvido por Vargas e colaboradores⁶⁴. O método consiste na análise direta dos espectros de RMN¹H dos produtos de reação, observando-se as proporções relativas dos sinais do triplete em 2,3 ppm, referente aos grupos CH₂ em posição α à carbonila, presentes tanto nos mono, di e triglicerídeos como nos ésteres metílicos dos ácidos graxos, e do singlete em 3,7 ppm, referente ao grupo CH₃, presente somente nos ésteres metílicos. Desta forma a conversão dos

ácidos graxos (Y, rendimento em éteres metílicos) pode ser determinada pela razão dos valores de integração destes dois conjuntos de sinais, através da seguinte expressão:

$$Y = \frac{S_1/3}{S_2/2} \quad (\text{III})$$

onde:

S_1 = área obtida pela integração do sinal dos prótons CH_3 dos ésteres metílicos;

S_2 = área obtida pela integração do sinal dos prótons CH_2 do triglicerídeo.

Os espectros de RMN^1H obtidos após 240 min de reação, utilizando-se PCBG, TCG e ISOBG como catalisadores, encontram-se nos anexos A1, A2 e A3, respectivamente. Um espectro de RMN^1H obtido na transesterificação de óleo de soja com metanol na presença de 1 mol% de ISOBG é mostrado na figura 25.

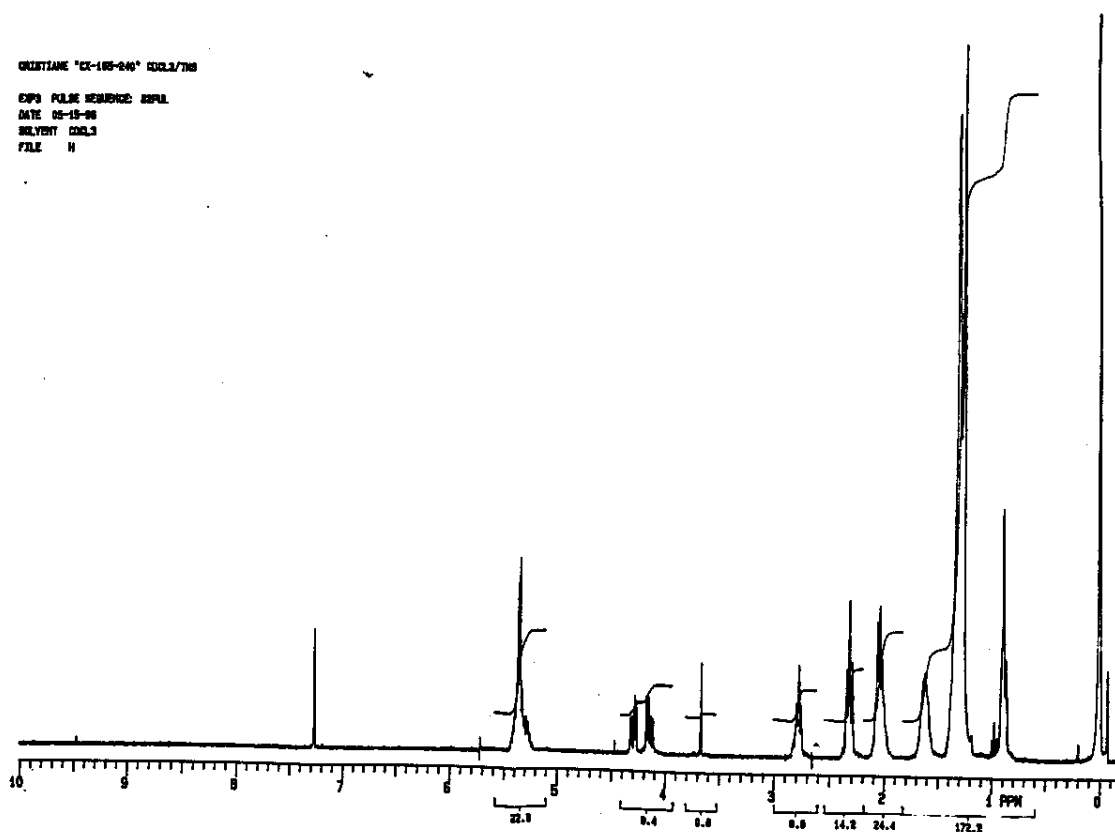
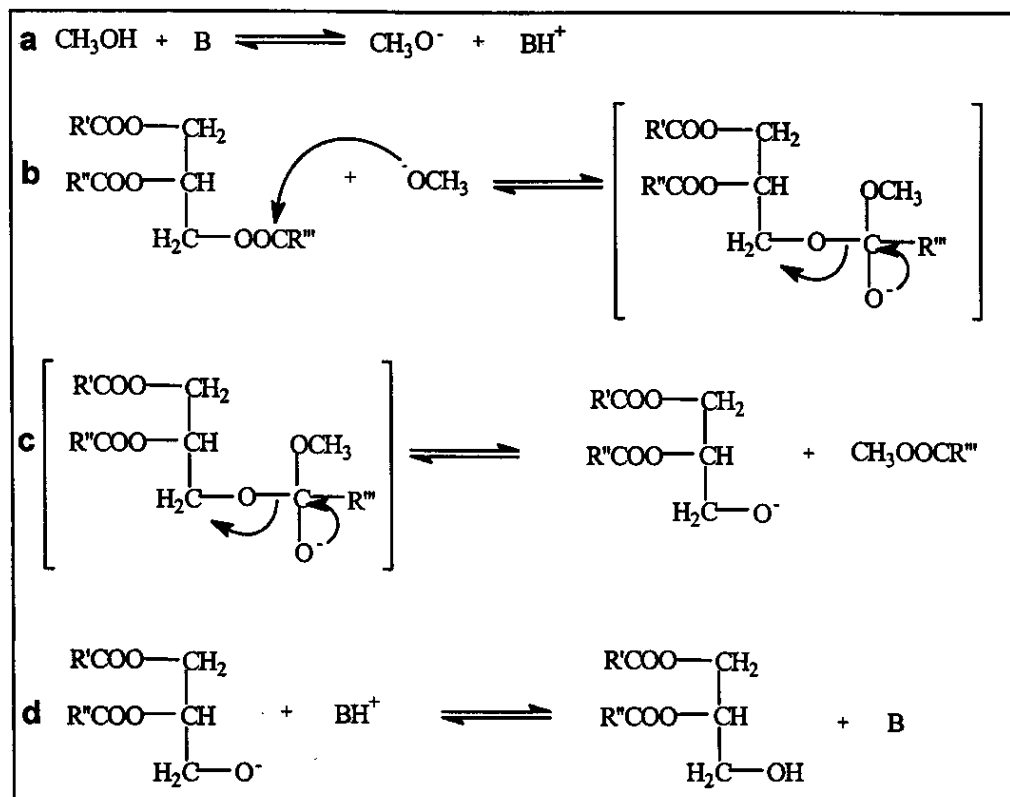


Figura 25: Espectro de RMN^1H obtido na transesterificação de óleo de soja com metanol.

A reação de transesterificação ocorre em etapas; a primeira etapa consiste na abstração de um próton do metanol pela base B, formando o alcoolato e o catalisador protonado (esquema

25, **a**); a seguir, há o ataque nucleofílico do alcoolato à carbonila de um fragmento de ácido graxo esterificado (óleo de soja), formando um intermediário que, após rearranjar-se, forma o primeiro éster metílico e o ânion correspondente ao diglicerídeo. O catalisador é regenerado podendo, então, reagir novamente com metanol (esquema 24, **b**, **c**, **d**). Assim, o diglicerídeo reage para dar o monoglicerídeo e, ao final, tem-se a mistura de ésteres metílicos e glicerina⁶⁵.



Esquema 24: Transesterificação de óleo vegetal com metanol.

Os resultados obtidos na transesterificação de óleo de soja com metanol mostram que PCBG é mais reativa que ISOBG e TCG, fornecendo 82% de conversão do óleo em ésteres metílicos após 1 h, em comparação com 69% obtido com TCG e 8% pela ISOBG; após 4 h de reação, PCBG converte 86% do óleo de soja, em comparação com 76% obtido com TCG, enquanto que ISOBG fornece apenas 11%.

Os resultados obtidos neste ensaio estão apresentados no gráfico de rendimento em ésteres metílicos em função do tempo de reação (figura 26).

metílicos após 1 h, em comparação com 69% obtido com TCG e 8% pela ISOBG; após 4 h de reação, PCBG converte 86% do óleo de soja, em comparação com 76% obtido com TCG, enquanto que ISOBG fornece apenas 11%.

Os resultados obtidos neste ensaio estão apresentados no gráfico de rendimento em ésteres metílicos em função do tempo de reação (figura 26).

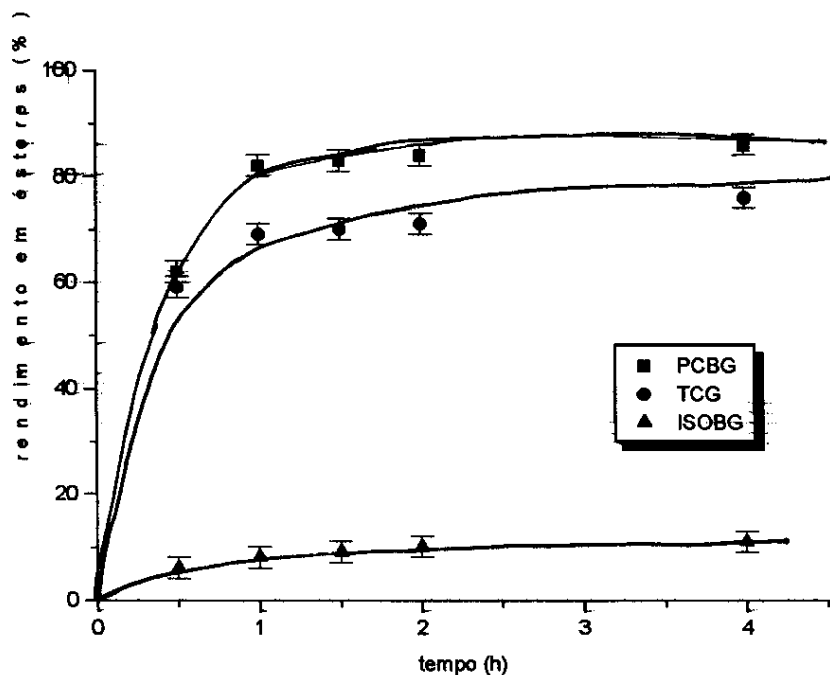


Figura 26: Formação de ésteres metílicos em função do tempo de reação.

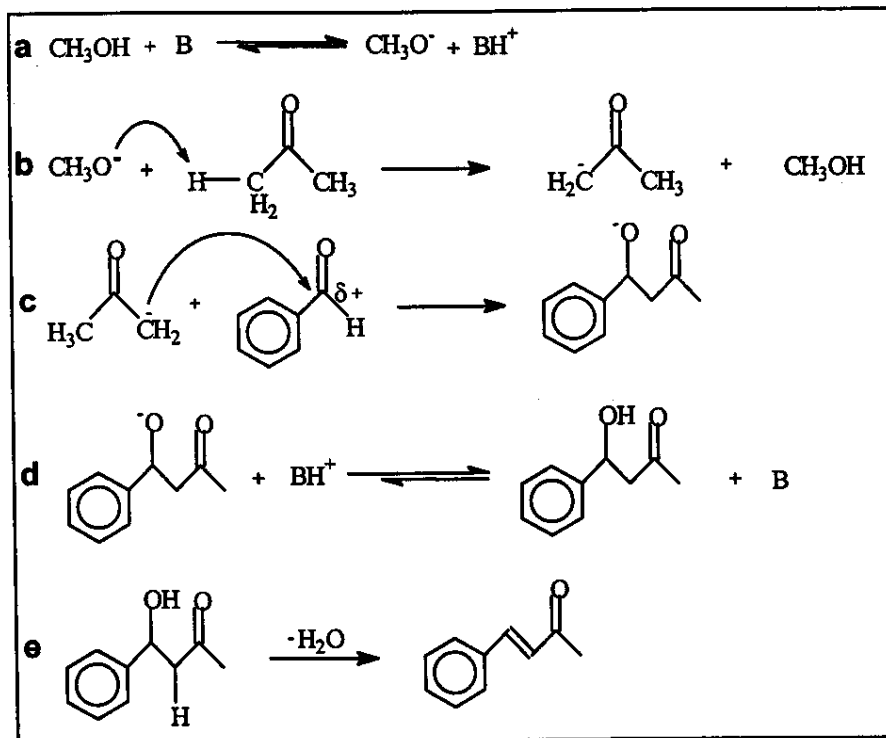
4.2.2-Ensaio catalítico da condensação entre benzaldeído e acetona

Reações de condensação são extremamente úteis em síntese orgânica, uma vez que levam à formação de ligações carbono-carbono, em muitos casos utilizando-se condições reacionais brandas; no entanto, esta classe de reações não apresenta alta seletividade⁶⁶.

A condensação entre benzaldeído e acetona é um exemplo clássico de condensação, denominada condensação aldólica, catalisada por inúmeras bases que geram um íon enolato, a partir de um composto carbonílico, o qual pode atacar o carbono eletrofílico de um aldeído⁶⁶.

Estudos preliminares da atividade catalítica de TCG encapsulada em zeólita Y hidrofóbica, realizados por Sercheli³⁵, mostraram que a condensação entre benzaldeído e

levando à formação de uma β -hidroxiacetona (4-fenil-4-hidroxi-butan-2-ona) (esquema 25, c), que desidrata-se para benzalacetona (4-fenil-3-buten-2-ona) (esquema 25, e).



Esquema 25: Mecanismo proposto para condensação entre benzaldeído e acetona.

A desidratação da β -hidroxicetona formada inicialmente ocorre nas próprias condições reacionais, uma vez que o produto, benzalacetona, é estabilizado pela ligação dupla conjugada tanto com a carbonila quanto com o anel aromático⁶⁶.

Os resultados obtidos neste ensaio catalítico mostram que PCBG é mais reativa que TCG, levando a uma maior conversão de benzaldeído: após 4 h em presença de PCBG são obtidos 91% de benzalacetona, enquanto que na presença de TCG formam-se 76%. A reação catalisada por PCBG apresentou maior velocidade inicial em relação à catalisada por TCG, sugerindo que há maior facilidade em se gerar o carbânion da acetona devido, provavelmente, à maior basicidade da PCBG.

Os resultados obtidos neste ensaio são apresentados no gráfico de rendimento em benzalacetona em função do tempo de reação (figura 27).

Os resultados obtidos neste ensaio são apresentados no gráfico de rendimento em benzalacetona em função do tempo de reação (figura 27).

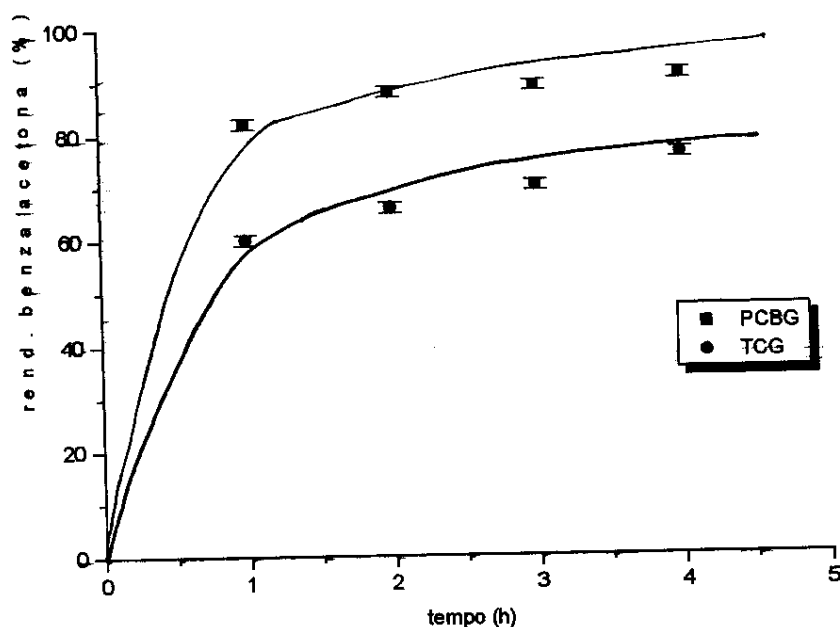


Figura 27: Formação de benzalacetona em função do tempo de reação.

Os cromatogramas obtidos após 240 min de reação, utilizando-se PCBG e TCG como catalisadores, encontram-se nos anexos A4 e A5, respectivamente. O produto de condensação, benzalacetona, foi identificado por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas. A benzalacetona eluiu após 15,9 min, confirmada por uma injeção de amostra pura de benzalacetona, e foi semi-quantificada por normalização de área.

Um dos cromatogramas obtidos na presença de 10 mol% de PCBG é mostrado na figura 28.

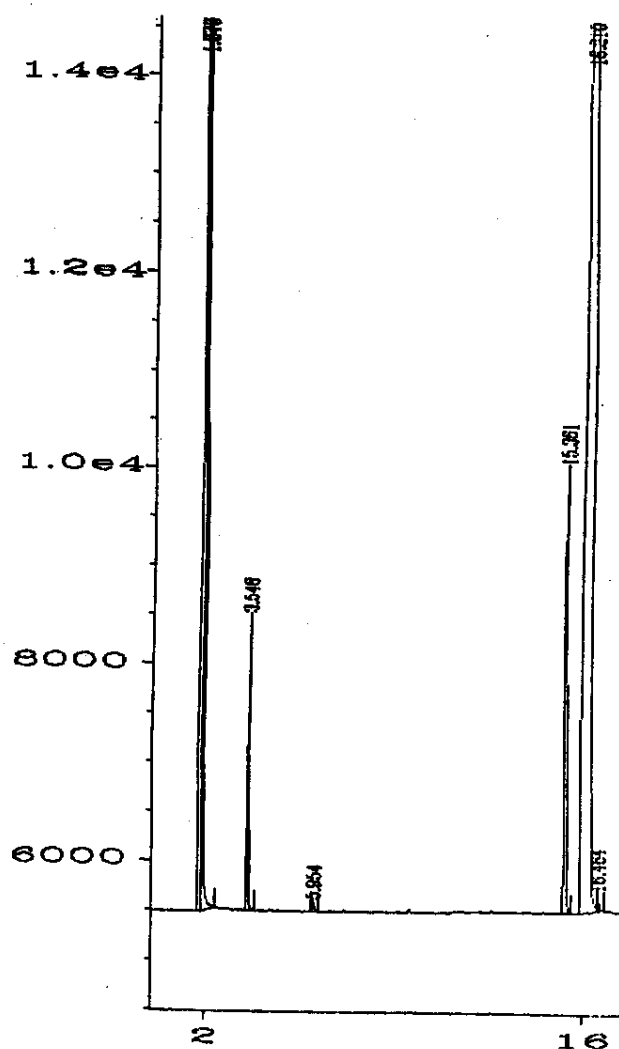


Figura 28: Cromatograma obtido para a condensação entre benzaldeído e acetona.

4.2.3- Atividade catalítica de PCBG e ISOBG

Os resultados obtidos nos ensaios catalíticos mostram que PCBG apresenta melhor desempenho catalítico nas duas reações estudadas, em relação à guanidina TCG, estruturalmente similar. Este melhor desempenho catalítico pode estar relacionado à estrutura do cátion biguanidínio: a carga neste íon pode ser delocalizada por um maior número de centros e, além disso, pode ocorrer a formação de uma ligação de hidrogênio entre os átomos de nitrogênio dos grupos imina, formando um anel de seis membros, o que confere grande estabilidade ao cátion gerado (figura 29)⁶⁷. Isto pode levar a um aumento da estabilidade do cátion e, conseqüentemente, da força básica da PCBG.

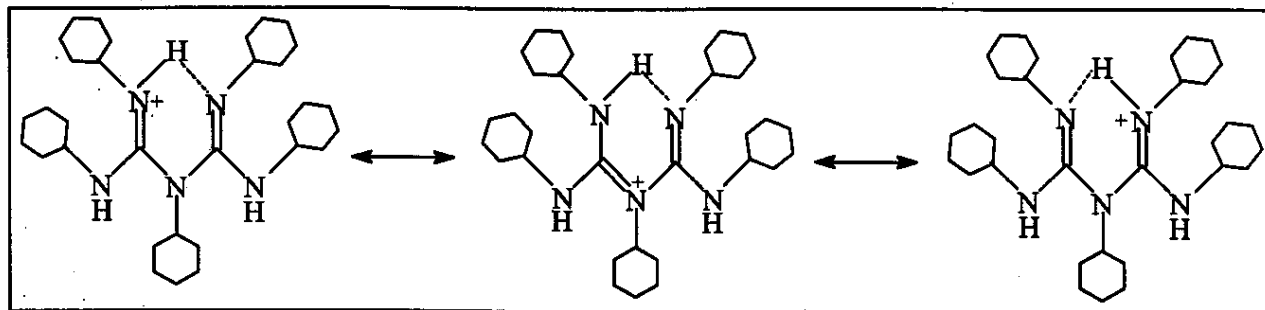
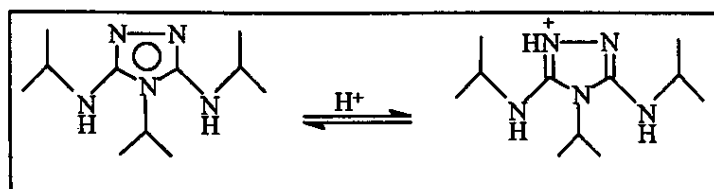


Figura 29: Formas mesoméricas do cátion biguanidínio da PCBG.

A baixa atividade catalítica apresentada pela biguanidina ISOBG pode ser atribuída a menor estabilidade do cátion biguanidínio em relação à base livre, a qual apresenta alta estabilidade conferida pelo caráter aromático do anel de 5 membros. A protonação dessa estrutura diminui a simetria do cátion, dificultando a delocalização dos elétrons e diminuindo a basicidade da ISOBG, o que pode explicar sua baixa atividade catalítica na reação de transesterificação de óleo de soja com metanol (esquema 26).



Esquema 26: Estrutura protonada de ISOBG.

5-CONCLUSÕES

- ♦ A rota proposta para a síntese de biguanidinas, a partir de carbodiimidas disponíveis comercialmente, mostrou-se adequada, uma vez que foram obtidas duas biguanidinas ainda não descritas na literatura, PCBG e ISOBG, com rendimento superior a 70%.
- ♦ A biguanidina PCBG mostrou-se mais ativa que a guanidina TCG nas reações de transesterificação de óleo de soja com metanol e condensação entre benzaldeído e acetona, fornecendo boas conversões em tempos de reação reduzidos.
- ♦ A atividade catalítica da PCBG pode ser atribuída à alta estabilidade de seu cátion biguanidínio, o que pode conferir maior basicidade em relação a guanidina TCG.
- ♦ A biguanidina ISOBG apresentou atividade catalítica inferior à guanidina TCG. Esta baixa atividade pode ser atribuída ao caráter aromático deste composto.
- ♦ A atividade catalítica apresentada pela PCBG torna-a um catalisador interessante em síntese orgânica, pois esta biguanidina apresentou bom desempenho catalítico tanto à temperatura ambiente quanto à temperaturas mais elevadas.

6-BIBLIOGRAFIA

- (1) Schwesinger, R., *Chimia*, **39** (1985) 269.
- (2) Resck, I. S., *Química Nova*, **17** (1994) 317.
- (3) Evans, D. A., Miller, S. J., Ennis, M. D., *J. Org. Chem.*, **58** (1993) 471.
- (4) Alder, R. W., Goode, N. C., Miller, N., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **3** (1978) 89.
- (5) Burton, L., White, J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **103** (1981) 3227.
- (6) Tang, J., Dopke, J., Verkade, J. G., *J. Chem. Soc.*, **115** (1993) 5015.
- (7) Ulmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 3rd Ed., Ed. Barbara Elvers, Stephen Hawkins, Gail Schultz, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, vol. 8, pp. 545-5.
- (8) Smith, P. A., *The Chemistry of Open-Chain Nitrogen Compounds*, vol. I, W. A Benjamin, Inc., New York, pp. 277-82.
- (9) Allinger, N. L., Cava, M. P., Jonhson, C. R., Lebel, N. A., Stevens, C. L., *Química Orgânica*, 2^a edição, Editora Guanabara Dois, 1978, Rio de Janeiro, pp. 646-7; 663-4.
- (10) Schwesinger, R., *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **38** (1990) 1214.
- (11) Gavin, D. F., Schanabe, W. J., *J. Org. Chem.*, **32** (1997) 2511.
- (12) Barton, D. M. R., Elliot, J. D., Géro, S. D., *J. Chem. Soc. Perkin Transl. I*, 1982 2085.
- (13) Kurzer, F., Sanderson, P. M., *J. Chem. Soc.*, 1962, 230; 1963, 240.
- (14) Campbell, T. W., Monagle, J. J., et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **84** (1962) 3673.
- (15) Werner, E. A., Bell, J., *J. Chem. Soc.*, **121** (1922) 1790.
- (16) Moffat, J. G., Chambers, R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 3752.
- (17) Moffat, J. G., Khorana, H. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (1961) 649.
- (18) Schmidt, G. F., Suss-Fink, G. J., *J. Organom. Chem.*, **356** (1958) 208.
- (19) Kurzer, F., Godfrey, L. E. A., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2** (1963) 459.
- (20) Braker, W., Pribyl, E., Sheehan, J. T., Spitzmiller, Lott, W. A., *J. Am Chem. Soc.*, **69** (1947) 3072.
- (21) Kurzer, F., Godfrey, L. E. A., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2** (1963) 459.
- (22) Traube, W., Schwarz, *Ber.*, **32** (1899) 3163.
- (23) Lehninger, A. L., *Bioquímica*, vol. 1, Editora Edgard Blücher Ltda, São Paulo, 1976, p. 237.
- (24) Nozaki, Y., Tanford, C., *J. Biol. Chem.*, **245** (1970) 1648.

- (25) Lieber, E.; Smith, G. B. L., *Chem. Rev.*, **25** (1939) 213.
- (26) Hilton, J. L., Keanny, P. C., *Weeds*, **13** (1965) 22.
- (27) Ger. Pat. 2, 215, 230 (oct. 5, 1972), R. Knohl and E. Zeffren (to Proctor and Gamble).
- (28) Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons, 3rd edition, New York, 1980, vol. 3, p. 160.
- (29) Barcelo, G., Grenouillat, D., Senet, P. P., Sennyey, G., *Tetrahedron*, **46** (1990) 1839.
- (30) Barton, D. H., Kervagiret, J., *Tetrahedron*, **46** (21) 1990, 7590.
- (31) Pollini, G. P., Barco, A., De Giulli, G., *Synthesis*, **45** (1972) 44.
- (32) Andruszkiewicz, R., Silverman, R. B., *Synthesis*, **12** (1989) 953.
- (33) Ono, N., Kamimura, A., Miyake, H., Hamamoto, I., Kaji, A., *J. Org. Chem.*, **50** (1985) 3692.
- (34) Schuchardt, Ulf, Vargas, R. M., Gelbard, G., *J. Mol. Cat.*, **99** (1995) 65.
- (35) Sercheli, R., Ferreira, A. L. B., Vargas, R. M., Sheldon, R., Schuchardt, U., *Tetrahedron Letters*, **38** (1997) 1325.
- (36) Holter, S., Fernelius, W. C., Karipides, D., *Inorganic Synthesis*, vol. 7, McGraw Hill, 1963, pp 56-8; 65.
- (37) Rây, P., *Chem. Rev.*, **61** (1961) 314.
- (38) Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, Spriner-Verlag, Berlim, **3**, H 93; E I 44; E II 76; E III 171.
- (39) Curd, F. H. S., Rose, F. L., *J. Chem. Soc.*, 1946, 729.
- (40) Ratke, B., *Ber.*, **12** (1879) pp 774-9.
- (41) Smolka, A., Freidreich, *Monastsheffe Chem.*, **9** (1889) 228; **10** (1889) 86.
- (42) Oxley, P., Short, W. F., *J. Chem. Soc.*, 1951, 1254.
- (43) Slotta, K. H., Tschesche, R., *Ber.*, **62** (1929) 1390.
- (44) Birtwell, S., Curd, F. H. S., Hendry, J. A., Rose, F. L., *J. Chem. Soc.*, 1948, 1645.
- (45) Curd, F. H. S., Hendry, J. A., Kenny, T. S., Murray, A. G., Rose, F. L., *J. Chem. Soc.*, 1948, 1630.
- (46) Molina, P., Alajarin, M., Leonardo, C. L., Foces-Foces, M. L., Cano, F. H., Claramunt, R. H., Elguero, J., *J. Org. Chem.*, **54** (1989) 1264.
- (47) Saczewski, F., Folks, H., *Synthesis*, **2** (1981) 154.

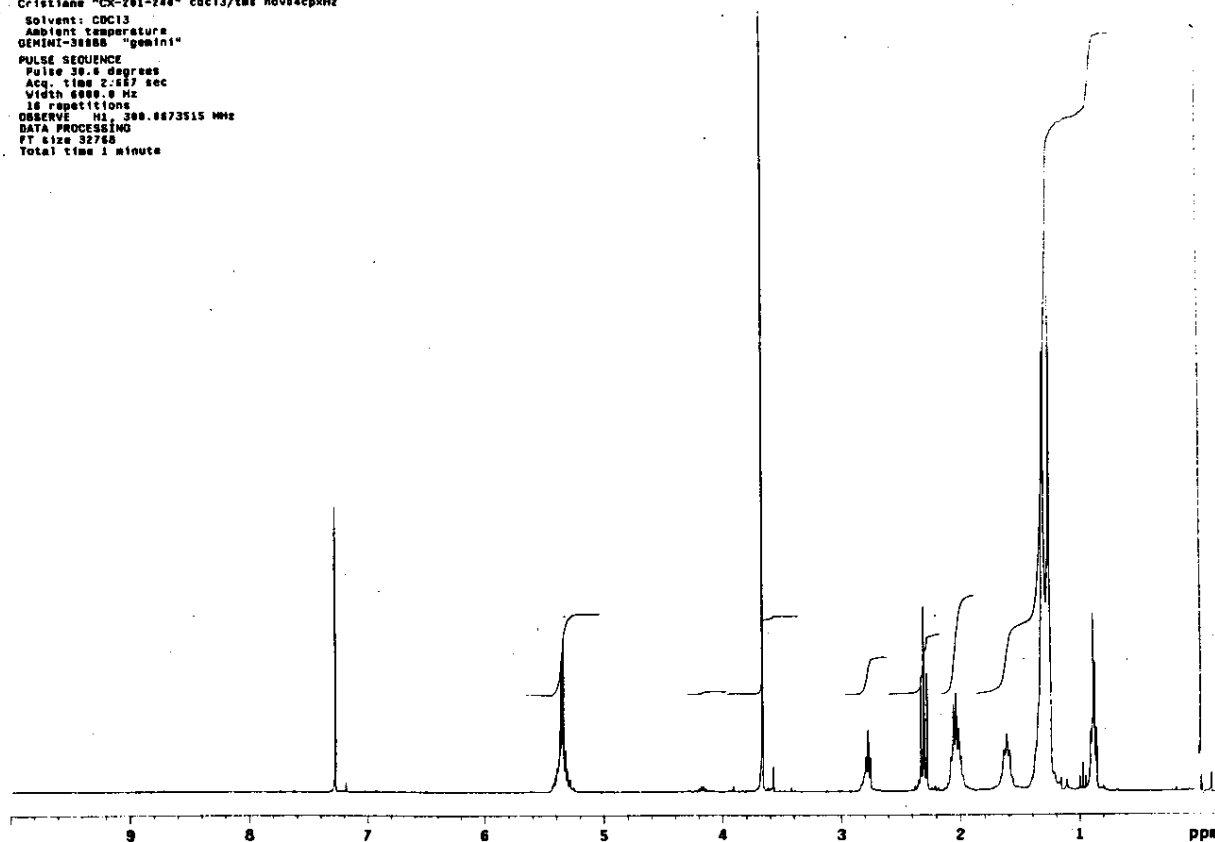
- (48) Smolin, E. M., Rapoport, L., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: s-Triazines and Derivatives*, Interscience Publishers Inc., New York, 1959, pp. 226; 242; 258-9.
- (49) Rây, P., *Inorganic Synthesis*, vol. 6, McGraw Hill, New York, 1960, p. 65.
- (50) Hart, R. O. C., Bott, S. G., Atwood, J. L., Cooper, S. R., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **12** (1992) 894.
- (51) Anderson, K. B., Franich, R. A., Kroese, H. W., Meder, R., *Polyhedron*, **14** (1992), 1153.
- (52) Bankin, C. D., Dey, I., Biswas, G., Banerjee, R., Iitaka, Y., Banerjee, A., *J. Crystall. Spect. Res.*, **23** (1993) 509.
- (53) Singhi, S., Rajesh, M., Hooda, A., Dhindsa, K. S., *Bull. Soc. Chem. Belges*, **105** (1996) 451.
- (54) King, H., Tonkin, I., *J. Chem. Soc.*, 1946, 1063.
- (55) Eur. Pat. 534, 341 (sep 25, 1991), Preuss, R., Salsberg, G., Sehaper, W., Braun, P., Knaulf, W., Sachse, B., Watersdorf, A., Kern, M, Leumen, P. (to Hoechst A. - G.).
- (56) Braun, D., Ritzert, H., *Ang. Makr. Chemie*, **156** (1988) 1.
- (57) JP Pat. 5, 179, 107 (dec. 26, 1991), Ochi, Koichi; Tagami, Toshio; Kyohara, Tadashi.
- (58) Vargas, R. M., Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas, 1995.
- (59) Perrin, D. D., Armarego, W., Perin, L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, London, 1983, pp. 426-7.
- (60) Morita, T., Assumpção, R. M. V., *Manual de reagentes e Solventes: padronização, preparação, purificação*, 2ª edição, Edgard Blucher, São Paulo, 1972, pp. 466-8.
- (61) Pasquot, C., *Standard Methods for the Analysis of Oils, Fats and Derivatives*, International Union of Applied Chemistry - Commission on Oils, Fats and Derivatives, Pergamon Press, London, 1979, pp. 16-7, 52-9.
- (62) Baccan, N. Godinho, J. E. S., Barone, J. E., Andrade, J. C., *Química Analítica Quantitativa Elementar*, 2ª edição, Editora da Unicamp, Campinas, 1979, p. 178.
- (63) Silverstein, J. B., Bassler, G. C., T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5th edition, John Wiley & Sons, New York, 1991, pp. 91-164.
- (64) Gelbard, G., Brés, O., Vargas, R. M., Vieulfaure, F. e Shuchardt, U. F., *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, **72** (1995) 1239.
- (65) Guethrie, J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **113** (1991) 3941.

- (66) Lazlo, P., *Organic Reactions: Simplicity and Logic*, John Wiley & Sons, New York, 1995, pp.147-9, 155-7.
- (67) Rây, P., *Chem. Rev.*, **61** (1961) 314.
- (68) Morrison, R. T., Boyd, R. N., *Organic Chemistry*, 6th edition, Prentice Hall, 1993, pp. 504-7.

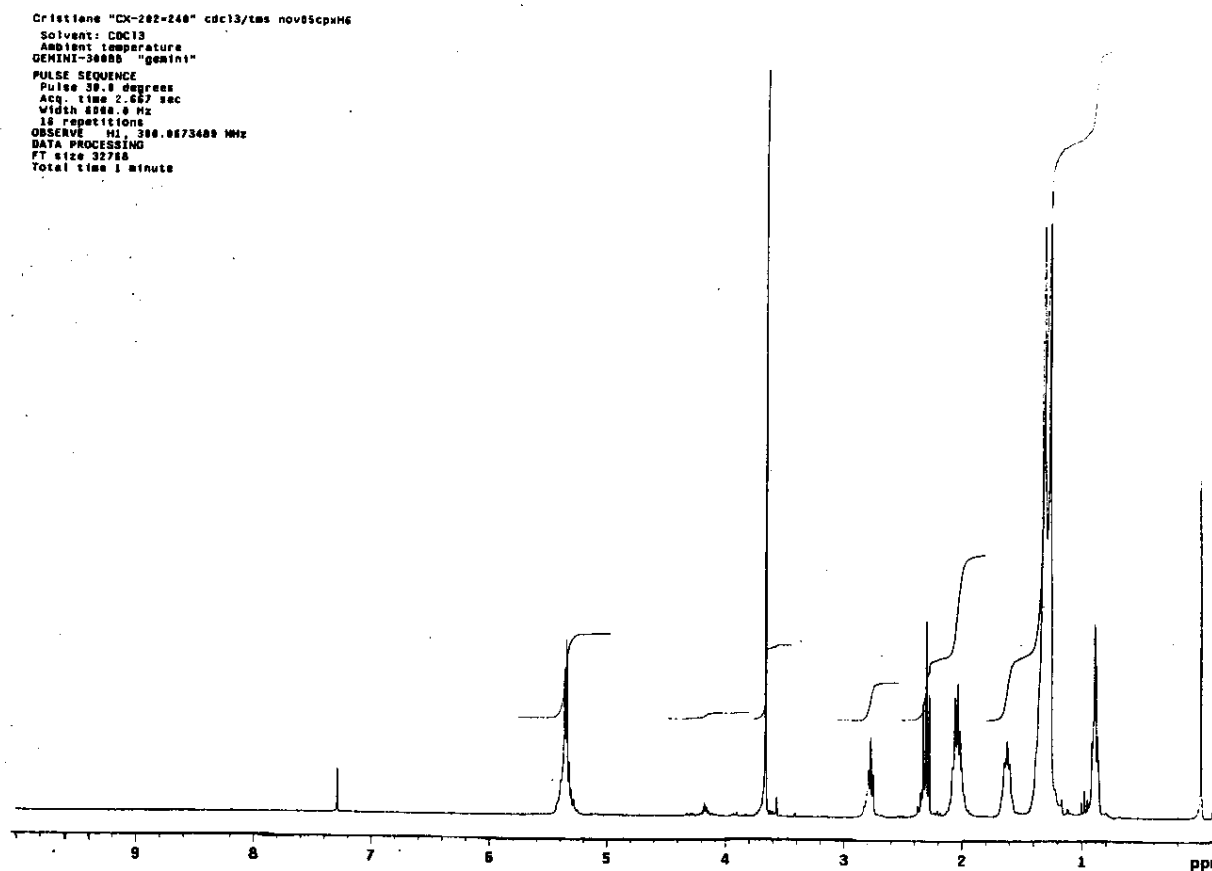
7-ANEXO

A1 - Espectro de RMN¹H obtido para transesterificação de óleo de soja com metanol, utilizando-se PCBG como catalisador.

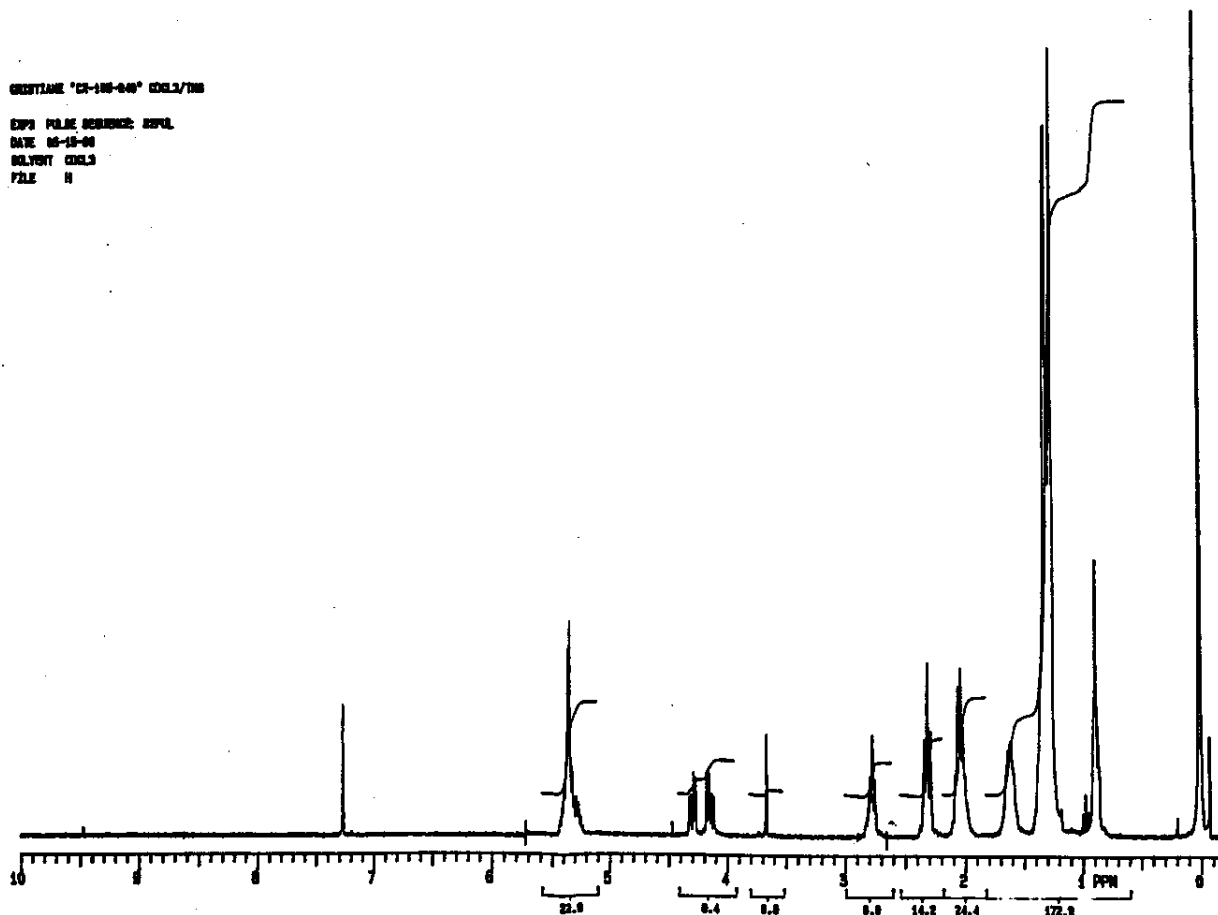
Cristiane "CX-201-240" cdc13/tss nov84cpH2
Solvent: CDC13
Ambient temperature
GEMINI-30000 "gemini"
PULSE SEQUENCE
Pulse 30.0 degrees
Acq. time 2:55.7 sec
Width 6000.0 Hz
18 repetitions
OBSERVE N1, 300.0073515 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 minute



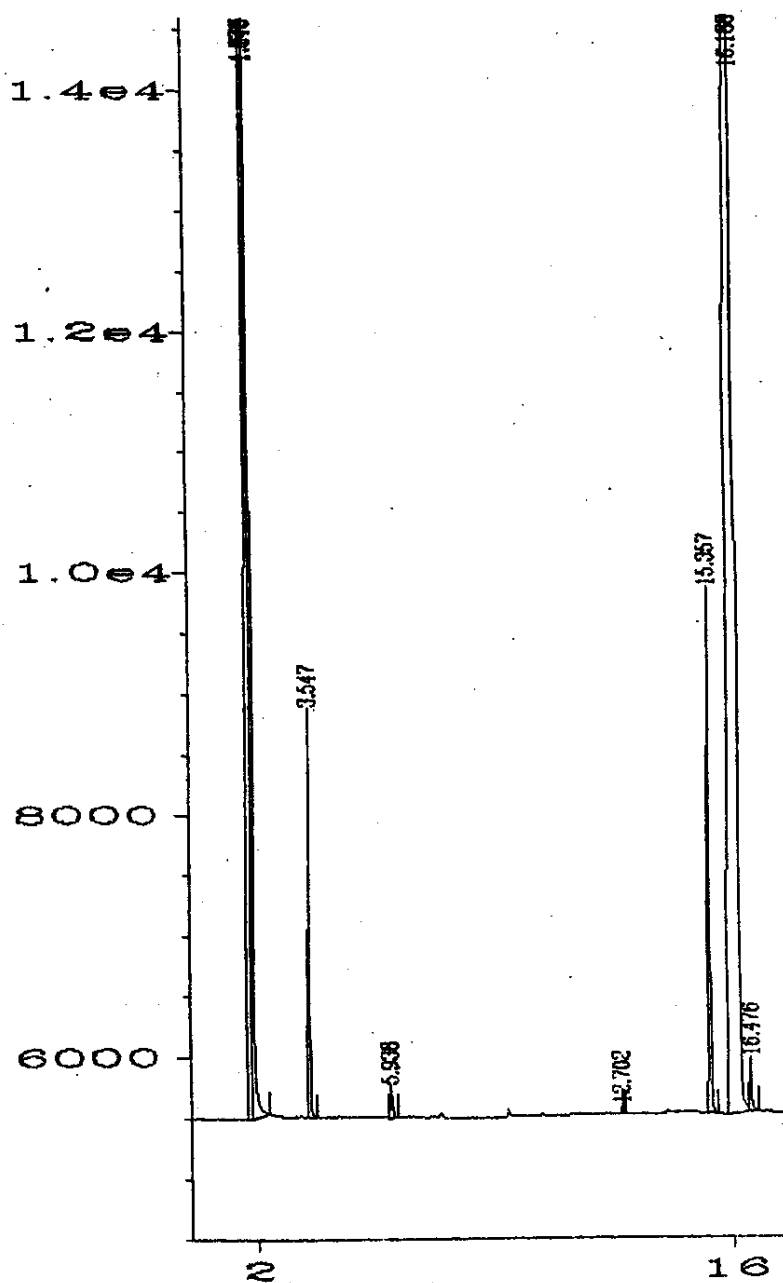
A2 - Espectro de RMN¹H obtido para transesterificação de óleo de soja com metanol, utilizando-se TCG como catalisador.



A3 - Espectro de RMN¹H obtido para transesterificação de óleo de soja com metanol, utilizando-se ISOBG como catalisador.



A4 - Cromatograma obtido para condensação entre benzaldeído e acetona, utilizando-se PCBG como catalisador.



A5 - Cromatograma obtido para condensação entre benzaldeído e acetona, utilizando-se TCG como catalisador.

