

PRINCIPAIS MÉTODOS DE SÍNTESE DE AMIDINAS

Maurício Silva dos Santos, Alice Maria Rolim Bernardino* e Marcos Costa de Souza

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/n, 24020-150 Niterói - RJ, Brasil

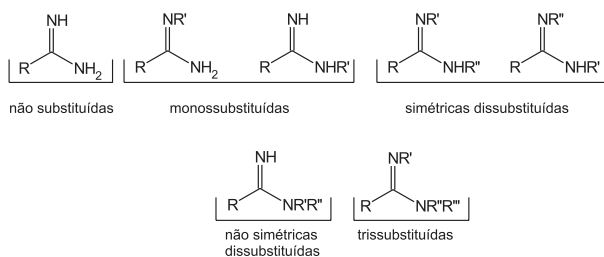
Recebido em 8/6/05; aceito em 6/1/06; publicado na web em 6/7/06

SYNTHETIC APPROACHES TO AMIDINES. The amidine functional group is found in a wide range of natural products and is biologically active against several pathogens. In addition, amidines have long been regarded as useful intermediates in the synthesis of heterocyclic compounds. Consequently, a great number of methods have been developed for the preparation of amidines. Pinner's method is the most commonly used. Conventional methods include: - the addition of metal amides or amines to nitriles, the addition of amines to imido esters and the condensation of amides with amines in the presence of halogenating reagents. In this report, the main methods for synthesis of amidines will be described.

Keywords: amidine; synthesis; methods.

INTRODUÇÃO

O grupo amidínico é caracterizado por dois átomos de nitrogênio, substituídos ou não, ligados a um mesmo átomo de carbono. Dependendo do número e da distribuição dos substituintes nos átomos de nitrogênio, as amidinas podem ser divididas em cinco grupos: amidinas não substituídas, amidinas monossustituídas, amidinas simétricas dissustituídas, amidinas não simétricas dissustituídas e amidinas trissustituídas (Esquema 1).



Esquema 1. Classificação de amidinas

Tautomerismo do tipo prototrópico ocorre em amidinas monossustituídas e em amidinas simétricas dissustituídas (Esquema 2).

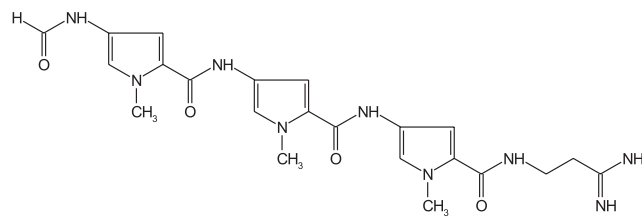


Esquema 2. Formas tautoméricas de amidinas

Diversos produtos naturais apresentam em sua composição o grupo amidina¹⁻⁴. Como exemplo, temos a distamicina, extraída a partir de *Streptomyces*, que apresenta significativa atividade antiviral⁴ (Esquema 3). Na química medicinal, muitas substâncias contendo este grupo funcional têm apresentado atividade contra vários agentes patogênicos como *Giardia lamblia*⁵, *Leishmania sp*⁶⁻⁹, *Pneumocystis carinii*¹⁰⁻¹⁴, *Candida albicans*^{15,16}, *Cryptococcus neoformans*^{15,16},

*Toxoplasma gondii*¹⁷, *Trypanosoma sp*¹⁸⁻²¹, *Cryptosporidium sp*²², *Acanthamoeba polyphaga*²³ e *Plasmodium sp*²⁴. Além disso, o grupo amidina está presente em diversos compostos com atividade antitrombótica²⁵⁻²⁸.

Na química de heterociclos, amidinas são intermediários muito utilizados nas sínteses de importantes sistemas²⁹⁻³¹, tais como pirimidinas³²⁻³⁴, oxazóis³⁵, triazinas³⁶ e tiazóis³⁷.



Esquema 3. Estrutura da distamicina

Neste artigo procuramos reunir várias metodologias empregadas para síntese de amidinas alifáticas e aromáticas que, como já citado, são de grande interesse do ponto de vista farmacológico.

MÉTODOS DE SÍNTESE

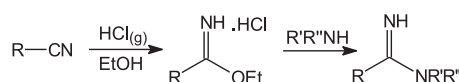
Os principais substratos utilizados para tais sínteses são nitrilas e amidas, sendo também utilizados, em alguns casos, ésteres, ácidos carboxílicos e isonitrilas. As estratégias convencionais para a síntese de amidinas compreendem reações entre aminas e nitrilas na presença de um catalisador; adição de amidetos metálicos à nitrilas; reação de aminas com intermediários imidoésteres e condensação de amidas com aminas na presença de agentes de acoplamento.

A partir de nitrilas

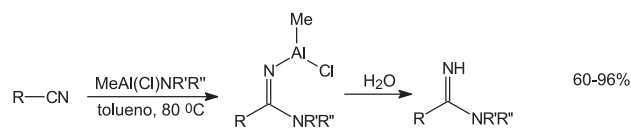
O método clássico de obtenção de amidinas é o método de Pinner, descoberto no final do século XIX^{29,38,39}. A nitrila reage com ácido clorídrico gasoso e etanol anidro. O intermediário formado, o derivado imidato, reage com amina, após isolamento ou não, para gerar a amidina (Esquema 4). Este é o método mais utilizado para a síntese

*e-mail: alice@rmn.uff.br

se de amidinas não substituídas. Uma restrição está em reações onde o grupo ciano não está ligado a um substituinte retirador de elétrons, pois a reação não ocorre ou acontece com baixos rendimentos. Nestes casos, utilizam-se ácidos de Lewis para produzir um intermediário reativo, como na reação descrita por Garigipati⁴⁰. Nesta metodologia amidetos de alquilcloroalumínio, que são formados a partir de trimetilalumínio e cloreto de amônio ou cloridrato da amina correspondente, reagem com nitrilas em meio de tolueno e aquecimento para formarem intermediários que, após hidrólise, produzem amidinas em bons rendimentos (Esquema 5). Este método apresenta duas grandes vantagens: bons rendimentos e tempo reacional relativamente curto (6 a 20 h). Uma desvantagem, porém, é a sensibilidade do trimetilalumínio ao ar e à umidade, sendo necessário manuseá-lo em atmosfera de argônio.



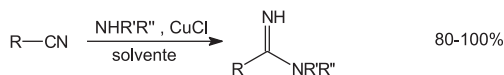
Esquema 4. Síntese de amidinas utilizando o método de Pinner



R = alquila, arila, benzila; R', R'' = H, metila.

Esquema 5. Síntese de amidinas a partir de nitrilas e amidetos de alquilcloroalumínio

Rousselet *et al.* sintetizaram amidinas ao reagir nitrilas com aminas na presença de dimetilsulfóxido (DMSO), metanol ou acetonitrila como solvente, sob atmosfera inerte, em temperaturas inferiores a 80 °C. Para aumentar a reatividade da nitrila, utilizou cloreto cuproso e brometo cuproso como catalisadores. Na obtenção de amidinas abertas, o rendimento foi de 75 a 100%, enquanto que na síntese de amidinas cíclicas o rendimento foi de 40 a 60%. Aminas secundárias foram facilmente convertidas às amidinas correspondentes, usando uma razão molar 1:1 (amina/CuCl). Todavia, aminas primárias quando submetidas ao mesmo procedimento geraram, em diversos casos, uma mistura de amidinas mono e dissustituídas. Um procedimento experimental capaz de obter exclusivamente amidinas monossustituídas é o emprego de uma razão molar 1:1,2 (amina/CuCl). Quando utilizaram piridina como solvente a reação não ocorreu⁴¹ (Esquema 6).

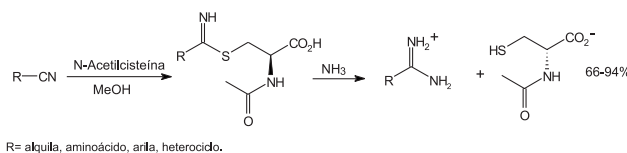


R = fenila, metila; R', R'' = H, alquila, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)-$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_5-$.

Esquema 6. Síntese de amidinas a partir de nitrilas, aminas e cloreto cuproso

Lange desenvolveu um método para síntese de amidinas, partindo de nitrilas e *N*-acetilcisteína como catalisador. Na primeira etapa, *N*-acetilcisteína é adicionada à nitrila formando um intermediário tioimidato. Logo em seguida, o catalisador é deslocado pela amônia, gerando a amidina correspondente. A reação é muito dependente da temperatura. Em temperaturas mais elevadas a velocidade da reação aumenta, mas a solubilidade da amônia diminui. Contudo, a primeira etapa é a determinante da velocidade da reação. Os melhores rendimentos são obtidos quando os substituintes ligados ao grupo ciano são aromáticos, heteroaromáticos e radicais alquilas. Em alguns ca-

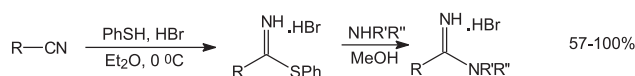
sos, a amônia tem sido substituída por acetato de amônio, o que aumenta o tempo reacional, que pode chegar até 48 h, e altera o rendimento da reação. A grande desvantagem do método é o alto custo da *N*-acetilcisteína⁴² (Esquema 7).



R = alquila, aminoácido, arila, heterociclo.

Esquema 7. Síntese de amidinas a partir de nitrilas, *N*-acetilcisteína e amônia

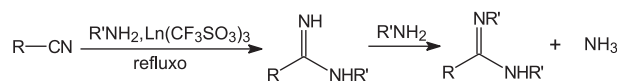
Outra metodologia que envolve a formação de intermediários do tipo tioimidato foi desenvolvida por Baati, que obteve sais de tioimidatos com excelentes rendimentos pelo tratamento de nitrilas com tiofenol em éter dietílico, sob atmosfera de brometo de hidrogênio, em 30 min de reação. Os intermediários tioimidatos foram convertidos às amidinas na presença de aminas e metanol à temperatura ambiente e atmosfera inerte, com bons rendimentos. Todas as reações foram completadas dentro de 6 h. A grande vantagem deste método é a compatibilidade com muitos grupos funcionais, dentre eles ácidos carboxílicos, ésteres, acetais⁴³ (Esquema 8).



R = alquila, arila, heterociclo; R', R'' = H, alquila, arila, 3-piridil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$.

Esquema 8. Síntese de amidinas a partir de nitrilas, tiofenol, aminas e HBr

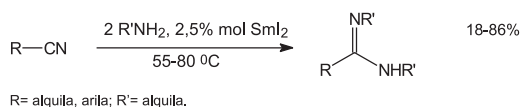
Forsberg mostrou que aminas primárias reagem com nitrilas desativadas, sob refluxo e na presença de trifluorometanossulfonato de lantânio(III), que atua como catalisador, gerando amidinas monossustituídas, que podem reagir novamente com aminas para formar amidinas dissustituídas. De modo geral, obteve-se 90% de conversão de nitrila para amidina dissustituída quando a reação foi realizada usando uma razão molar 1:2 (nitrila/amina). Portanto, é um ótimo procedimento para a síntese de amidinas dissustituídas. Quando a reação ocorre com excesso de nitrila uma quantidade significativa de triazina é formada através da ciclotrimerização da nitrila. Das aminas estudadas por Forsberg, somente a *t*-butilamina revelou baixa reatividade devido ao impedimento estérico do grupo *t*-butila. Neste caso, o rendimento da reação foi de apenas 10%. O tempo de reação é de aproximadamente 18 h⁴⁴ (Esquema 9).



R = fenila, metila; R' = alquila, cicloexila, fenila, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$.

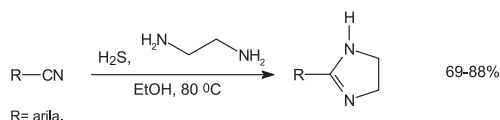
Esquema 9. Síntese de amidinas a partir de nitrilas, aminas e trifluorometanossulfonato de lantânio(III) como catalisador

Iodeto de samário(II) tem sido muito usado como agente de redução ou de acoplamento para uma variedade de reações. Qi Shen investigou a capacidade catalítica desta substância na reação de condensação de aminas com nitrilas para a síntese de amidinas dissustituídas. As reações foram realizadas na temperatura de 55 a 80 °C por 24 ou 48 h, usando nitrila e amina na presença de iodeto de samário(II) em excesso. Os rendimentos obtidos variaram de 18 a 86%. A razão molar empregada foi de 1:2 (nitrila/amina), porém, o rendimento aumentou quando a razão molar foi de 1:3, com baixo tempo reacional. A formação de triazinas por ciclotrimerização da nitrila aumenta com o passar do tempo reacional⁴⁵ (Esquema 10).



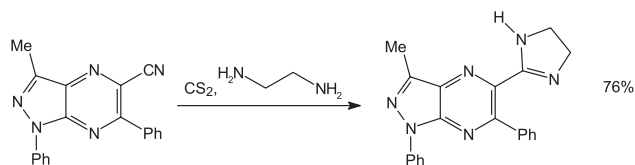
Esquema 10. Síntese de amidinas a partir de nitrilas, aminas e iodeto de samárioII como catalisador

Spychala⁴⁶ desenvolveu um método geral para síntese em uma única etapa de amidinas cíclicas. Nitrilas reagem com etilenodiamina e sulfeto de hidrogênio anidro, utilizando etanol como solvente, produzindo amidinas cíclicas. Os rendimentos foram altos quando se empregaram altas concentrações de amina e a reação foi mantida sob refluxo (Esquema 11).



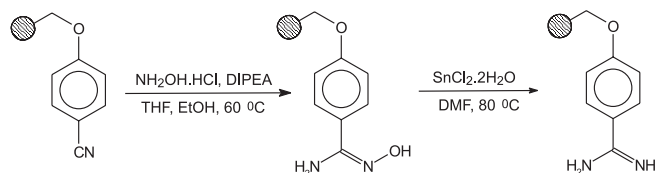
Esquema 11. Síntese de amidinas cíclicas a partir de nitrila, sulfeto de hidrogênio e etilenodiamina

El-Emary⁴⁷ sintetizou amidina cíclica a partir da reação entre 5-ciano-1,6-difenil-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazina, dissulfeto de carbono e etilenodiamina em excesso, com bom rendimento (Esquema 12).

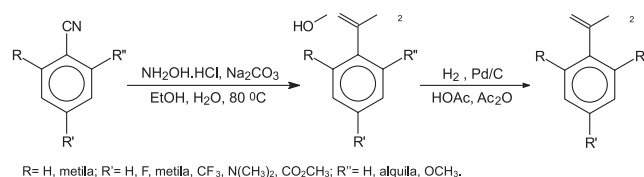


Esquema 12. Síntese de amidina cíclica a partir de nitrila, dissulfeto de carbono e etilenodiamina

Uma outra metodologia utilizada consiste na transformação de oximas, formadas a partir de nitrilas, utilizando diferentes agentes redutores. Cesar⁴⁸ usou cloreto de estanho(II) diidratado em meio de *N,N*-dimetilformamida (DMF) como agente redutor. Na primeira etapa, amidoxima foi obtida através da reação entre nitrila, cloridrato de hidroxilamina e diisopropiletilamina (DIPEA) em meio de tetraidrofurano (THF) e etanol, à 60 °C, durante 16 h. Logo em seguida, o produto foi reduzido com cloreto de estanho(II) diidratado, à 80 °C por 40 h. A retirada da amidina ligada à resina foi feita sob refluxo com ácido trifluoroacético (TFA) por 1 h, com rendimento global de 89%. A desvantagem do método é o tempo extenso de reação⁴⁸ (Esquema 13). Vários outros métodos de redução de oximas a amidinas têm sido descritos na literatura. Judkins⁴⁹ transformou nitrilas em intermediários amidoximas, que foram reduzidos às amidinas, utilizando gás hidrogênio, Pd/C e uma mistura de ácido acético e anidrido acético (Esquema 14).

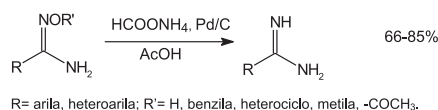


Esquema 13. Síntese de amidina a partir da redução de amidoxima usando cloreto de estanhoII diidratado



Esquema 14. Síntese de amidinas a partir da redução de oximas usando gás hidrogênio e Pd/C como catalisador

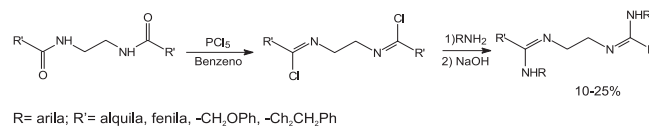
Com o objetivo de eliminar o gás hidrogênio nas reações de redução de amidoximas, Anbazhagan⁵⁰ explorou o uso de formiato de amônio como agente de transferência de hidrogênio na presença de ácido acético e de Pd/C como catalisador. O tempo de reação variou entre 3 e 24 h e o rendimento foi de 66 a 85%. A eliminação de gás hidrogênio, que é altamente combustível, sem alterar significativamente o rendimento da reação é uma grande vantagem desta metodologia (Esquema 15).



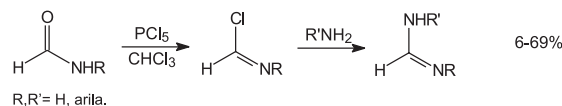
Esquema 15. Síntese de amidina a partir da redução de oximas usando formiato de amônio e Pd/C como catalisador

A partir de amidas e tioimidatos

Nos últimos anos a síntese de amidinas utilizando amidas como substrato tem sido muito empregada. O trabalho pioneiro foi desenvolvido por Hill, que converteu diamidas em dicloretos e imioía com pentacloreto de fósforo, reagindo em seguida com aminas primárias ou secundárias para gerar diamidinas em baixos rendimentos⁵¹ (Esquema 16). Em outro trabalho, Hill obteve amidinas através da reação entre amidas e aminas primárias com melhores rendimentos. Novamente, o intermediário cloreto de imidoíla foi formado⁵² (Esquema 17).

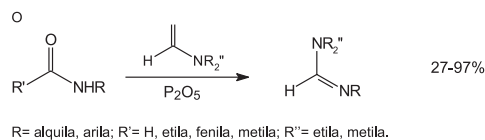


Esquema 16. Síntese de diamidinas a partir de diamidas, pentacloreto de fósforo e aminas

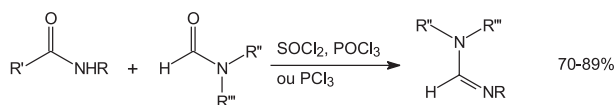


Esquema 17. Síntese de amidinas a partir de amidas, pentacloreto de fósforo e aminas

Pedersen obteve *N,N*-dialquilformamidinas a partir da reação entre amidas, formamidas e pentóxido de fósforo. O tempo reacional foi de 2 a 24 h e, na maioria dos casos, conseguiram-se excelentes rendimentos⁵³ (Esquema 18).



Esquema 18. Síntese de amidinas a partir de amidas, formamidas e pentóxido de fósforo

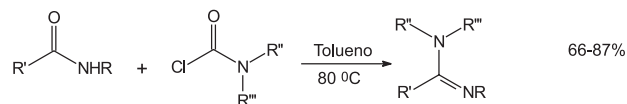


R= arila; R'= metila, -CH₂Cl; R''= etila, metila, -CH₂SCH₃; R'''= H, metila.

Esquema 19. Síntese de amidinas a partir de amidas, formamidas e derivados halogenados

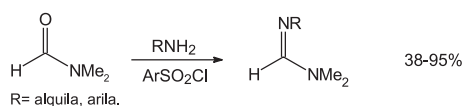
Besán mostrou que *N'*-aril-*N,N*-dialquilformamidinas podem ser preparadas diretamente a partir de acilanilidas sem remover o grupo acila e com formação simultânea de cloretos de acila em quantidades equimolares, usando dialquilformamidas e derivado halogenado como agente de condensação. A reação ocorre a 90-100 °C em até 4 h, com rendimentos entre 70 e 89%, podendo ser realizada na ausência de solvente sem alterar significativamente o rendimento⁵⁴ (Esquema 19).

Haug reagiu amidas com cloretos de carboxamida, usando tolueno como solvente, para produzir amidinas em bons rendimentos⁵⁵ (Esquema 20). Uma outra metodologia para síntese de formamidinas foi desenvolvida por Cai, partindo de DMF, aminas primárias e cloreto de sulfonila como agente de acoplamento. O tempo reacional é menor que 10 min e os rendimentos, na maioria das reações, são excelentes⁵⁶ (Esquema 21). Uma síntese conveniente e versátil de formamidinas baseada no uso de PyBroP, bromo(tri-1*H*-pirrol-1-il)fosfônio, um agente de acoplamento muito utilizado na síntese de peptídeos, foi descrita por Delarue. Diferentes anilinas, inclusive com acentuados efeitos estéricos, reagiram com *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) na presença de DMF e PyBroP. A reação se processa normalmente com aminas contendo hidroxilas. As vantagens deste método são uso de condições brandas (temperatura ambiente), rendimentos satisfatórios, procedimento apropriado para aminas aromáticas e alifáticas⁵⁷ (Esquema 22).



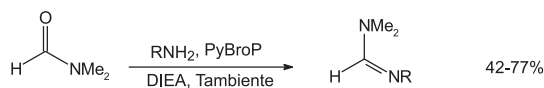
R= alquila, fenila; R'= H, alquila; R'', R'''= alquila.

Esquema 20. Síntese de amidinas a partir de amidas e cloretos de carboxamida



R= alquila, arila.

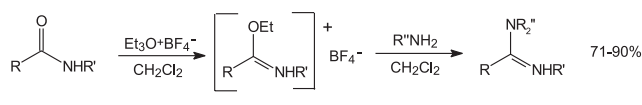
Esquema 21. Síntese de amidinas a partir de DMF, aminas e cloreto de sulfonila



R= arila, heterocido, -CH₂C₆H₁₁.

Esquema 22. Síntese de amidinas a partir de DMF, aminas, DIPEA e PyBroP

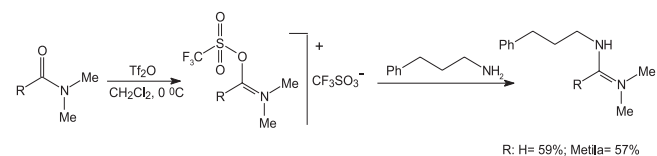
Weintraub sintetizou os intermediários imidatos a partir da reação entre amidas e fluoroborato de trietiloxônio, um agente de *O*-alquilação, em meio de diclorometano. A reação ocorre à temperatura ambiente, em aproximadamente 24 h. Estes intermediários, mais estáveis que o fluoroborato de trietiloxônio, reagem com uma solução de amônia ou metilamina 8-9% em etanol absoluto. A reação é concluída após 3 dias, à temperatura ambiente⁵⁸ (Esquema 23).



R= arila, metila; R', R''= H, metila.

Esquema 23. Síntese de amidinas a partir de amidas, fluoroborato de trietiloxônio e aminas

Na síntese realizada por Sforza, amidas reagem com anidrido trifluorometanossulfônico (Tf₂O) para gerar os sais trifluorometanossulfonato de imínio, em meio de diclorometano e atmosfera inerte, a 0 °C durante 30 min. Estes intermediários reagem com 3-fenilpropilamina, à temperatura ambiente por 30 min, para formar amidinas com rendimentos moderados⁵⁹ (Esquema 24).

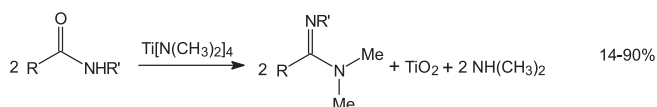


R= H, metila

R: H= 59%; Metila= 57%

Esquema 24. Síntese de amidinas a partir de amidas, Tf₂O e 3-fenilpropilamina

Wilson descreveu a reação de diversas amidas *N*-monossustituídas com tetra(dimetilamino)titânio, usando THF, benzeno, éter ou dioxano como solvente, para formar amidinas⁶⁰ (Esquema 25).

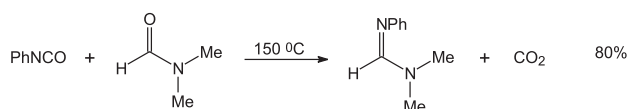


R= H, alquila, fenila; R'= alquila, fenila, -CH₂CH(NCH₃)₂
R,R'= cicloalquila, ciclofenila, heterocido

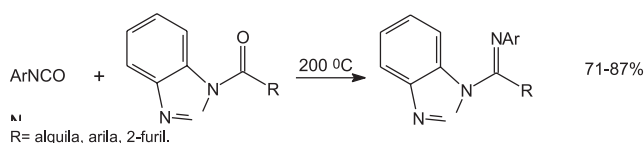
Esquema 25. Síntese de amidinas a partir de amidas e tetra(dimetilamino)titânio

Weiner obteve *N,N*-dimetil-*N'*-fenilpropamidina através da reação entre isocianato de fenila e DMF sob refluxo. A reação ocorre com formação de um intermediário cíclico que, logo em seguida, gera amidina e libera dióxido de carbono como subproduto. O rendimento da reação é de 80%. A amidina sintetizada pode sofrer hidrólise, gerando fenilamina, dimetilamina e formiato em meio básico enquanto que, em meio ácido, os principais produtos formados são *N*-fenilformamida e cloridrato de dimetilamina⁶¹ (Esquema 26). Recentemente, Katritzky relatou a preparação de amidinas a partir da reação de isocianatos de arila com *N*-acil-1-benzotriazóis, em tubo selado, à 200 °C durante 24 h. O rendimento da reação foi de 71 a 99%. A reação acontece com bons rendimentos quando R é um grupo fenila não substituído ou é um substituinte doador moderado de elétrons, como por ex., toluila e 2-furil. No caso de grupos retiradores de elétrons fracos, como 4-clorofenil, a reação ocorre com rendimentos satisfatórios, porém, com grupos retiradores ou doadores de elétrons fortes, como 4-metoxifenil, 4-fluorofenil e 4-nitrofenil, a reação não ocorre. Uma desvantagem desta metodologia é a formação de oligômeros de isocianatos como subprodutos⁶² (Esquema 27).

Shearer usou a estratégia de reagir tioimidato com aminas para gerar amidinas. Acetotioamida ao reagir com brometos de benzila e

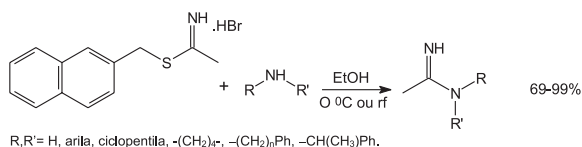


Esquema 26. Síntese de amidina a partir de isocianato de fenila e DMF

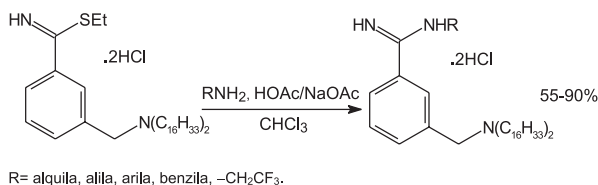


Esquema 27. Síntese de amidinas a partir de isocianatos de arila e N-acilbenzotriazóis

metileno-2-naftila, usando clorofórmio sob refluxo, gera os derivados *S*-benziltioacetimidato e *S*-metileno-2-naftila tiacetimidato com rendimentos de 92 e 89%, respectivamente. A grande vantagem na utilização do *S*-metileno-2-naftila tiacetimidato é que não apresenta odor, por isso foi escolhido para a próxima etapa, que é a reação com aminas em solução. O tempo de reação é bem variado, de 10 min a 8 h⁶³ (Esquema 28). Um outro trabalho utilizando tioimidatos como matéria-prima para síntese de amidinas foi realizado por Schnur. Ele obteve amidinas através da adição de aminas a tioimidatos, usando um sistema tampão ácido acético/acetato de sódio⁶⁴ (Esquema 29).



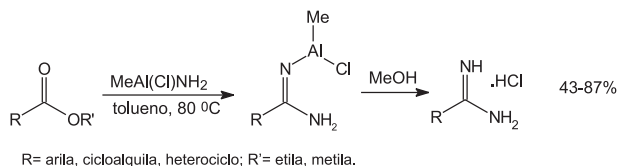
Esquema 28. Síntese de amidinas a partir de tioimidato e aminas



Esquema 29. Síntese de amidinas a partir de tioimidato e aminas em meio de solução tampão

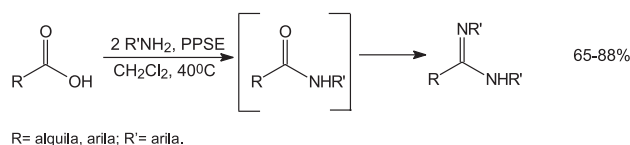
A partir de ésteres e ácidos carboxílicos

A síntese de amidinas a partir de ésteres é pouco relatada na literatura. O principal método foi desenvolvido por Gielen, utilizando uma metodologia análoga à de Garigipati. Ésteres reagiram com amideto de metilcloroalúminio, gerado *in situ* a partir de trimetilalúminio e cloreto de amônio, produzindo intermediários que, por metanólise, formaram as amidinas correspondentes com bons rendimentos⁶⁵ (Esquema 30).



Esquema 30. Síntese de amidinas a partir de ésteres e amideto de metilcloroalúminio

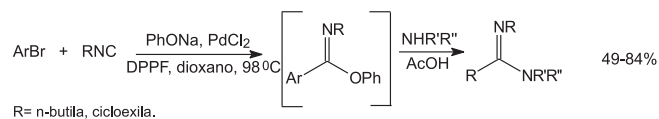
Grande parte das sínteses de amidinas a partir de ácidos carboxílicos ocorre através da transformação destes em amidas. Um importante trabalho foi desenvolvido por Kakimoto, ao mostrar uma nova síntese direta de amidinas com bons rendimentos a partir de ácidos carboxílicos e aminas, passando por amidas como intermediárias. O método emprega o éster trimetilsilil do ácido fosfórico (PPSE), que é gerado *in situ* a partir de pentóxido de fósforo e hexametildissiloxano⁶⁶ (Esquema 31).



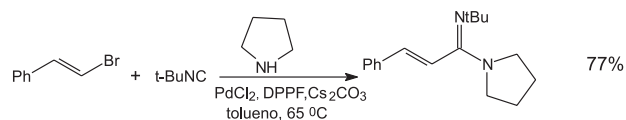
Esquema 31. Síntese de amidinas a partir de ácidos carboxílicos, aminas e PPSE

A partir de isonitrilas

Whitby publicou vários trabalhos de síntese de amidinas a partir de isonitrilas e haletos de arila. Em 2001, utilizou brometo de arila e isonitrilas, em meio de fenóxido de sódio, cloreto de paládio(II) e 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno (DPPF), para fazer os intermediários imidatos, que reagiram com aminas e ácido acético como catalisador, gerando amidinas com bons rendimentos⁶⁷ (Esquema 32). Em 2004, usou β-bromoestireno (>99%*E*), *t*-butilisonitrila e pirrolidina, em meio de carbonato de célio, cloreto de paládio(II) e DPPF, para formar a amidina com bom rendimento⁶⁸ (Esquema 33).



Esquema 32. Síntese de amidinas a partir de brometos de arila, isonitrilas, cloreto de paládioII e DPPF



Esquema 33. Síntese de amidina a partir de β-bromoestireno, *t*-butilisonitrila, cloreto de paládioII e DPPF

CONCLUSÕES

O grupo amidínico está presente em várias substâncias que têm apresentado atividades biológicas diversificadas. A importância deste grupo estimula o surgimento de novas metodologias de obtenção a cada ano. Apesar de muitos métodos apresentados nesta revisão apresentarem bons rendimentos, diversos problemas têm restringido o emprego, tais como uso de reagentes de difícil acesso, instabilidade do intermediário formado, tempo reacional longo e utilização de catalisadores de custo elevado. O método clássico de Pinner é, ainda o mais utilizado, principalmente na síntese de amidinas não substituídas, pois os reagentes usados são de baixo custo.

AGRADECIMENTOS

À CAPES e ao CNPq pela bolsa concedida e pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Hegarty, M. P.; Pound, A. W.; *Nature* **1968**, 217, 354.
- Lloyd, H. A.; Fales, H. M.; Goldman, M. E.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2623.
- Buschi, C. A.; Pomilio, A. B.; *Phytochemistry* **1987**, 26, 863.
- James, P. L.; Strat, L. L.; Ellervik, U.; *Biophys. Chem.* **2004**, 111, 205.
- Bell, C. A.; Cory, M.; Fairley, T. A.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, 35, 1099.
- Croft, S. L.; Coombs, G.H.; *Trends Parasitol.* **2003**, 19, 502.
- Brendle, J. J.; Outlaw, A.; Kumar, A.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 797.
- Mayence, A.; Eynde, J. J. V.; LeCour, L. Jr.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 547.

9. Robert, J. M. H.; Sabourin, C.; Alvarez, N.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 711.
10. Francesconi, I.; Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2260.
11. Boyklin, D. W.; Kumar, A.; Spychala, J.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 912.
12. Boykin, D. W.; Kumar, A.; Xiao, G.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 124.
13. Kumar, A.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D.; *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 767.
14. Huang, T. L.; Zhang, Q.; White, A. T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2087.
15. Del Poeta, M.; Schell, W. A.; Dykstra, C. C.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2495.
16. Del Poeta, M.; Schell, W. A.; Dykstra, C. C.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2503.
17. Lindsay, D. S.; Blagburn, B. L.; Hall, J. E.; Tidwell, R. R.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1914.
18. Dardonville, C.; Brun, R.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2296.
19. Ismail, M. A.; Brun, R.; Easterbrook, J. D.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4761.
20. Donkor, I. O.; Huang, T. L.; Tao, B.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1041.
21. Donkor, I. O.; Assefa, H.; Rattendi, D.; *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 531.
22. Blagburn, B. L.; Sundermann, C. A.; Lindsay, D. S.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1520.
23. Perrine, D.; Chenu, J. P.; Georges, P.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 339.
24. Bell, C. A.; Hall, J. E.; Kyle, D. E.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 1381.
25. Lee, K.; Park, C. W.; Jung, W. H.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3612.
26. Liebeschuetz, J. W.; Jones, S. D.; Morgan, P. J.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1221.
27. Hirsh, J.; *Am. Heart. J.* **2001**, *142*, S3.
28. Hara, T.; Yokoyama, A.; Ishihara, H.; *Thromb. Haemostasis* **1994**, *71*, 314.
29. Shriner, R. L.; Neumann, F. W.; *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 351.
30. Gautier, J. A.; Miocque, M.; Farnoux, C. C. Em *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S., ed.; John Wiley & Sons: New York, 1975, vol. 1.
31. Boyd, G. V. Em *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S.; Rapport, Z., eds.; John Wiley & Sons: New York, 1991, vol. 2.
32. Molteni, V.; Hamilton, M. M.; Mao, L.; *Synthesis* **2002**, 1669.
33. Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Sabo, H. M.; *Synlett* **2003**, 1443.
34. Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Taylor, P. H.; *Synlett* **2003**, 259.
35. Lambert, R. F.; Kristofferson, C. E.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3938.
36. Reilly, W. L.; Brown, H. C.; *J. Org. Chem.* **1956**, *22*, 698.
37. Ortega, M. R.; Aviles, A.; Cruz, R.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7244.
38. Pinner, A.; Em *Die Iminoäther und ihre Derivative*, Oppenheim: Berlin, 1892.
39. Roger, R.; Neilson, D. G.; *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179.
40. Garigipati, R. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1969.
41. Rousselet, G.; Capdevielle, P.; Maumy, M.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6395.
42. Lange, U. E. W.; Schäfer, B.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7067.
43. Baati, R.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C.; *Synthesis* **1999**, 927.
44. Frousberg, J. H.; Spaziano, V. T.; Balasubramanian, T. M.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1017.
45. Xu, F.; Sun, J.; Shen, Q.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1867.
46. Spychala, J.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2841.
47. El-Emary, T. I.; El-Dean, A. M. K.; El-Kashef, H. S.; *Farmaco* **1998**, *53*, 383.
48. Cesar, J.; Nadrah, K.; Dolenc, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7445.
49. Judkins, B. D.; Allen, D. G.; Cook, T. A.; *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4351.
50. Anbazhagan, M.; Boykin, D. W.; Stephens, C. E.; *Synthesis* **2003**, 2467.
51. Hill, A. J.; Johnston, J. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 920.
52. Mandel, H. G.; Hill, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3978.
53. Pedersen, E. K.; *Synthesis* **1979**, 546.
54. Besán, J.; Kulcsár, L.; Kovács, M.; *Synthesis* **1980**, 883.
55. Haug, E.; Kantlehner, W.; *Synthesis* **1983**, 35.
56. Cai, L.; Han, Y.; Ren, S.; Huang, L.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8253.
57. Delarue, S.; Sergheraert, C.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5487.
58. Weintraub, L.; Oles, S. R.; Kalish, N.; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1679.
59. Sforza, S.; Dossena, A.; Corradini, R.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 711.
60. Wilson, J. D.; Wager, J. S.; Weingarten, H.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1613.
61. Weiner, M. L.; *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2245.
62. Katritzky, A. R.; Huang, T. B.; Voronkov, M. V.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1043.
63. Shearer, B. G.; Oplinger, J. A.; Lee, S.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 179.
64. Schnur, R. C.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3726.
65. Gielen, H.; Alonso-Alíja, C.; Hendrix, M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 419.
66. Kakimoto, M.; Ogata, S.; Mochizuki, A.; Imai, Y.; *Chem. Lett.* **1984**, 821.
67. Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6191.
68. Kishore, K.; Tetala, R.; Whitby, R. J.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6991.