



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
QUÍMICA LICENCIATURA E BACHARELADO

**TAINARA ANDRADE DO NASCIMENTO**

**ESTUDO DAS REAÇÕES ENTRE  $\alpha,\beta$ -EPOXICETONAS E  
CLORIDRATO DE AMINOGUANIDINA PARA A OBTENÇÃO DE  
BISHIDRAZONAS**

**DOURADOS - MS**

**2016**

**TAINARA ANDRADE DO NASCIMENTO**

**ESTUDO DAS REAÇÕES ENTRE  $\alpha,\beta$ -EPOXICETONAS E  
CLORIDRATO DE AMINOGUANIDINA PARA A OBTENÇÃO DE  
BISHIDRAZONAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para a obtenção dos títulos de Bacharel e Licenciada em Química pela Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia (FACET) da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

**DOURADOS - MS**

**2016**

**TAINARA ANDRADE DO NASCIMENTO**

**ESTUDO DAS REAÇÕES ENTRE  $\alpha,\beta$ -EPOXICETONAS E CLORIDRATO DE  
AMINOGUANIDINA PARA A OBTENÇÃO DE BISHIDRAZONAS**

**BANCA EXAMINADORA**



---

Dr. Lucas Pizzuti – Orientador/Presidente – UFGD



---

Dr. Alex Harold Jeller – UEMS



---

Dr. Guilherme Caneppele Pavaglio, – UEMS

## **AGRADECIMENTOS**

- Agradeço em primeiro lugar a Deus por ter me dado forças e sustentação para cumprir mais essa etapa e a minha família que sempre foi a base de tudo me motivando e incentivando em mais essa conquista.
- Aos meus grandes amigos do laboratório LSCM pelos dias e rotinas incansáveis que passamos juntos, pelo companheirismo, força, incentivo, conquistas e aprendizado.
- Às minhas grandes amigas feitas nessa jornada acadêmica que me estimularam e fizeram desses anos todos a melhor recordação acadêmica que eu poderia ter.
- Agradeço também a orientação do Professor Dr. Lucas Pizzuti por me receber como aluna de iniciação científica e ceder seu laboratório para que fosse possível o desenvolvimento do presente trabalho.
- Ao Prof. Dr. Gleison Casagrande da UFMS pelas análises de RMN
- À UFGD e ao CNPq pelo auxílio financeiro na realização deste trabalho.

## RESUMO

O trabalho possuiu como objetivo principal sistematizar uma rota sintética e investigar mais a fundo as condições ideais para a obtenção de uma série de bishidrazonas, baseando-se em resultados obtidos de forma inesperada pelo nosso grupo de pesquisa. Para alcançar tal objetivo foi necessário a síntese dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas que foram facilmente obtidos pela condensação aldólica de Claisen-Schmidt entre aldeídos aromáticos e acetofenona sob catálise básica. Os rendimentos obtidos foram satisfatórios e variaram de 69 a 90%. Posteriormente, baseando-se em uma metodologia proposta por Bhat e colaboradores sintetizou-se as 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas através da epoxidação ( $\text{H}_2\text{O}_2$  30%) das chalconas em etanol sob catálise básica (NaOH 5%) sendo diversificada as condições reacionais. Para esse passo reacional a metodologia mais adequada foi a utilização do ultrassom trazendo diversas vantagens principalmente a economia energética. As  $\alpha,\beta$ -epoxichalconas foram obtidas com rendimentos que variaram de 41 a 77% não havendo necessidade de recristalização. A confirmação da estrutura dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas e 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas ocorreu pela comparação dos pontos de fusão e através de espectrometria de infravermelho que condizem com os relatados da literatura. Sabe-se que as  $\alpha,\beta$ -epoxichalconas podem sofrer rearranjos dependendo das condições reacionais empregadas, podendo originar 1,3-dicetonas, 1,2-dicetonas e o  $\beta$ -cetaldeído. Baseando-se nesses estudos e utilizando um esse fato a nosso favor foram realizados estudos iniciais para a obtenção da bishidrazona utilizando cloridrato de aminoguanidina,  $\alpha,\beta$ -epoxicetona em etanol sob catálise ácida. Para realizar a otimização houve a variação das condições reacionais e da quantidade catalítica de ácido no meio. Notou-se que a metodologia mais adequada é a utilização do ultrassom e há necessidade da utilização de um catalisador ácido (2 mL) para que a reação seja promovida, além de ser necessário controlar a acidez do meio. O produto obtido (**5a**) foi analisado por RMN de  $^1\text{H}$  e notou-se a formação do produto esperado, porém, ainda é preciso estudar e aprimorar técnicas para a purificação do composto, visto que o mesmo não foi obtido de forma pura.

**Palavras-chave:**  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas, rearranjo, 1,2-dicetonas, cloridrato de aminoguanidina, ultrassom.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura geral de uma hidrazona. ....	11
Figura 2 - Espectro de infravermelho do composto 3f em pastilha de KBr.....	26
Figura 3 - Espectro de infravermelho do composto 4a em pastilha de KBr.....	30
Figura 4 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5a.....	34

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rearranjo das $\alpha,\beta$ -epoxicetonas relatado por Suda e colaboradores .	14
Esquema 2 - Resultados obtidos por Suda e colaboradores levando a formação 1,2-dicetonas de forma seletiva.....	14
Esquema 3 - Rearranjo relatado das $\alpha,\beta$ -epoxicetonas por Beena Joy e colaboradores.....	15
Esquema 4 – Reação geral para a obtenção do composto hidrazona .....	16
Esquema 5 – Síntese realizada por Feng e colaboradores para a obtenção de arilhidrazonas.....	17
Esquema 6 – Proposta por Bhat e colaboradores para obtenção de 3,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazóis.....	18
Esquema 7 – Resultados obtidos por Bhat e colaboradores.....	18
Esquema 8 - Rota sintética geral para obtenção do composto bishidrazona .....	22
Esquema 9 - Obtenção dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas (3a-f) .....	23
Esquema 10 - Mecanismo proposto para obtenção dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas (3a-f) .....	25
Esquema 11 - Obtenção dos precursores 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (4a-f) .....	27
Esquema 12 – Mecanismo proposto para obtenção das 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas .....	29
Esquema 13 - Representação dos estudos iniciais sobre a metodologia a ser utilizada para obtenção do composto 5a.....	32
Esquema 14 - Mecanismo proposto para a obtenção do composto 5a.....	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados obtidos por Beena Joy e colaboradores na conversão de epoxichalconas para 1,3-dicetonas.....	16
Tabela 2 - Dados experimentais e pontos de fusão dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas (3a-f). ....	23
Tabela 3 - Otimização da reação de epoxidação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas .....	27
Tabela 4 - Dados experimentais e pontos de fusão dos precursores 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (4a-f).....	28

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. OBJETIVOS .....	13
2.1 Objetivos gerais .....	13
2.2 Objetivos específicos .....	13
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	14
3.1 Rearranjos das $\alpha,\beta$ -epoxicetonas relatados pela literatura .....	14
3.2 Obtenção de hidrazonas .....	16
3.2 Hidrazonas como intermediários de reação .....	17
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
4.1. Reagentes e solventes utilizados.....	19
4.2. Equipamentos utilizados .....	19
4.2.1. Ultrassonicador .....	19
4.2.2. Ponto de Fusão.....	19
4.2.3. Espectrômetro de infravermelho (FT/IR).....	20
4.2.4. Equipamento de RMN.....	20
4.3. Métodos Experimentais.....	20
4.3.1. Procedimento de síntese das 1,3-diaril-2-propen-1-onas (Chalconas) (3a-f) .....	20
4.3.2. Procedimento de síntese dos 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanona (4a-f).....	21
4.3.3. Procedimento da reação entre cloridrato de aminoguanidina e a 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanona (5a) .....	21
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
5.1 Esquema geral da síntese proposta.....	22
5.2. Obtenção do precursor 1,3-diaril-2-propen-1-onas (3a-f).....	22
5.3. Mecanismo de reação para obtenção do precursor 1,3-diaril-2-propen-1-onas .....	24
5.4. Caracterização do precursor 3f .....	25
5.5. Preparação das 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (4a-f) .....	26
5.6. Mecanismo de reação para obtenção do 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (4a-f) .....	29
5.7. Caracterização do precursor 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (4a).....	29
5.8. Preparação do composto Bishidrazona (5a) .....	31
5.9. Caracterização dos compostos Bishidrazona .....	33

5.10. Mecanismo esperado para a reação entre $\alpha,\beta$ -epoxicetona (4a) e cloridrato de aminoguanidina (5a) .....	34
6. CONCLUSÃO.....	36
7. REFERÊNCIAS.....	37

## 1. INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é uma subárea da química orgânica que possui por finalidade sintetizar moléculas orgânicas a nível laboratorial a partir de unidades menos complexas que a molécula de interesse. Com o estudo e desenvolvimento dessa subárea, juntamente com estratégias de síntese, conjunto de planejamento sintético, desenvolvimento de metodologias dentre outros fatores, tem ocorrido a possibilidade de obtenção de muitos compostos orgânicos com diversas funções que puderam contribuir grandemente ao cotidiano como por exemplo inúmeros medicamentos, alimentos, materiais de higiene e limpeza, combustíveis e etc. Portanto, a síntese orgânica exerce um papel fundamental na importância da vida moderna contribuindo grandemente em múltiplas áreas<sup>1</sup>.

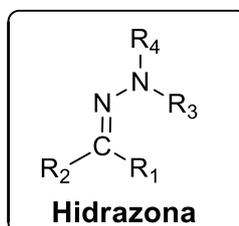
Para a síntese orgânica existe muitas moléculas que possuem alta relevância seja pela sua reatividade, devido ao fato de serem precursores para a obtenção de moléculas mais complexas ou por sua potencialidade dentre outros diversos fatores. Levando em consideração esse fato as hidrazonas são representantes de compostos imínicos que possuem grande versatilidade estrutural, além de, demonstrarem diversas atividades biológicas, tais como a ação farmacológica comprovada na ação anti-*Mycobacterium tuberculosis*, possuem a capacidade de estabilizar radicais livres essa classe tem mostrado sua versatilidade em várias áreas da química<sup>2</sup>.

As hidrazonas e seus derivados tem sido amplamente utilizadas como precursores para a obtenção de outros compostos seja na química de coordenação, utilizadas como ligantes e bases de Schiff para complexação<sup>2</sup>, como também possuem grandes contribuições na síntese orgânica sendo precursoras para que seja possível sintetizar novas moléculas que também possuem importantes propriedades farmacológicas e biológicas interessantes<sup>2-3</sup>.

Portanto, as hidrazonas tem sido estudada devido suas propriedades pode-se citar como relato pela literatura propriedades como anti-inflamatória, analgésica, anticonvulsivante, antituberculose, antitumoral, anti-HIV e atividade antimicrobiana<sup>3-4</sup>. A versatilidade estrutural dessa classe fica evidenciada, pois, os compostos contêm em sua estrutura dois átomos de nitrogênio de diferentes naturezas e uma

ligação dupla C-N que é conjugada com um par de elétrons isolado do átomo de nitrogênio terminal como pode ser visto na **Figura 1** abaixo<sup>4</sup>.

**Figura 1** – Estrutura geral de uma hidrazona.



A obtenção de hidrazonas ocorre através da condensação de aldeídos ou cetonas com derivados de hidrazina sendo esta reação catalisada tanto por base quanto por ácido<sup>5,6</sup>.

Sabe-se que as  $\alpha,\beta$ -epoxichalconas são utilizadas como intermediários para a obtenção de outros compostos como por exemplo a formação de pirazóis (azol), cuja rota sintética convencional é a utilização de compostos 1,3-dieletrófilicos um derivados hidrazinas para sua obtenção<sup>7-8</sup>. Dentro da síntese orgânica os epóxidos são conhecidos por serem éteres cíclicos de três membros altamente tensionados devido a sua estrutura<sup>9</sup>, sendo os mesmos, precursores de muitas como já relatado previamente<sup>10</sup>.

Em contrapartida a literatura ainda relata que as  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas podem sofrer rearranjos e originar as 1,3-dicetonas, 1,2-dicetonas ou  $\beta$ -cetoaldeídos, dependendo diretamente do catalizador que é empregado no meio reacional<sup>11</sup>. A reação desses compostos rearranjados com derivados de hidrazina podem levar a formação de hidrazona e derivados<sup>12</sup>.

Esse fato ficou claramente evidenciado devido a um resultado inesperado obtido pelo nosso grupo de pesquisa, no qual o objetivo da pesquisa era a utilização de  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas para a obtenção de pirazóis, porém, devido aos rearranjos dos precursores o que ocorreu de fato foi a obtenção de bishidrazonas<sup>12</sup>. Partindo desses resultados iniciais, verificou-se a possibilidade de sistematizar uma rota sintética investigando mais a fundo as condições de reações ideais visando expandir o método para a obtenção de uma série de bishidrazonas.

Tem-se conhecimento da extrema importância do desenvolvimento da ciência baseada em um desenvolvimento autossustentável. A nível laboratorial atualmente há uma preocupação de realizar-se uma síntese limpa, afim de minimizar ou reduzir

o uso de substâncias nocivas ao meio ambiente e a saúde. Embasado nessa ideia a química verde ou “green chemistry” como é também conhecida pela denominação da IUPAC, busca sempre o desenvolvimento sustentável e apresenta doze princípios básicos para serem seguidos, afim de, implementar a química verde em uma indústria ou instituição de ensino e/ou pesquisa na área de química<sup>13</sup>.

Tendo consciência da importância dos princípios da química verde na pesquisa e levando em consideração a necessidade do desenvolvimento de rotas sintéticas que se embasem em tais princípios o presente trabalho optou, sempre que possível, utilizar solventes renováveis, metodologias que favorecessem a redução dos tempos reacionais e por consequência a economia de energia (eficiência energética), além do emprego de catalisador de forma seletiva<sup>14-15</sup>.

Notou-se que aplicação de ondas ultrassônicas em reações químicas tem sido demonstrada na literatura como uma técnica promissora, pois, a mesma traz vantagens importantes sobre as metodologias clássicas<sup>16</sup>. É relatado vantagens como por exemplo a economia de energia e reagentes, redução do tempo reacional, além de maiores rendimentos, seletividade, redução de resíduos, economia de átomos e a possibilidade de utilizar reagentes não clássicos como a água. Por isso em muitos passos reacionais empregou-se o uso do ultrassom como promotor das reações propostas nesse trabalho.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos gerais

O objetivo do presente trabalho é sistematizar uma rota sintética ideal com a finalidade de expandir o método para a obtenção de uma série de bishidrazonas.

### 2.2 Objetivos específicos

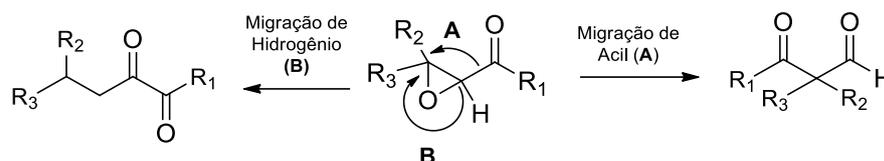
- Preparar o precursor 1,3-diaril-2-propen-1-onas (chalcona) através da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt entre a acetofenona e aldeídos aromáticos;
- Obter os precursores 3-aryl-2,3-epoxy-1-phenyl-1-propanones ( $\alpha,\beta$ -epoxicetonas) através da epoxidação de chalconas com peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ );
- Promover a reação entre  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas e cloridrato de aminoguanidina;
- Identificar e caracterizar os precursores (chalconas e  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas) através de técnicas de espectroscopia de infravermelho (IV) e ponto de fusão;
- Identificar e caracterizar o resultado da condensação entre  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas e cloridrato de aminoguanidina através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1H$ )

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Rearranjos das $\alpha,\beta$ -epoxicetonas relatados pela literatura

Relatos feitos em 2002 por Suda e colaboradores<sup>17</sup> descrevem o rearranjo em decorrência do tratamento ácido das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas. Observa-se que a ocorrência da migração pode se dar tanto pela via A (migração do grupo acil) como pela via B (migração de hidrogênio), este último, leva a formação das 1,2-dicetonas como pode ser visto no **Esquema 1**.

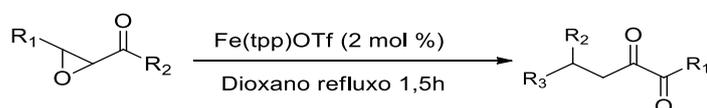
**Esquema 1** - Rearranjo das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas relatado por Suda e colaboradores



No presente trabalho foi reportado o primeiro rearranjo catalítico que ocorre de forma seletiva para a formação da 1,2-dicetona (**Via B, Esquema 1**) devido ao uso e seletividade do catalisador o triflato de tetrafenilporfirina de ferro (III) (Fe(tpp)OTf). Notou-se que a melhor condição reacional para o seguinte procedimento é a utilização do catalizador Fe(tpp)OTf (2 mol%) em dioxano durante 1,5 h sob refluxo, embora outros catalisadores de Lewis tenham sido utilizados (BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>OEt<sub>2</sub>) para fins comparativos, nenhum foi tão eficaz quanto o triflato de tetrafenilporfirina de ferro (III).

A partir da otimização realizada Suda e colaboradores<sup>17</sup> relatam os resultados provenientes da síntese como mostra o **Esquema 2** resultando na formação das 1,2-dicetonas que são intermediários versáteis na química orgânica.

**Esquema 2** - Resultados obtidos por Suda e colaboradores levando a formação 1,2-dicetonas de forma seletiva

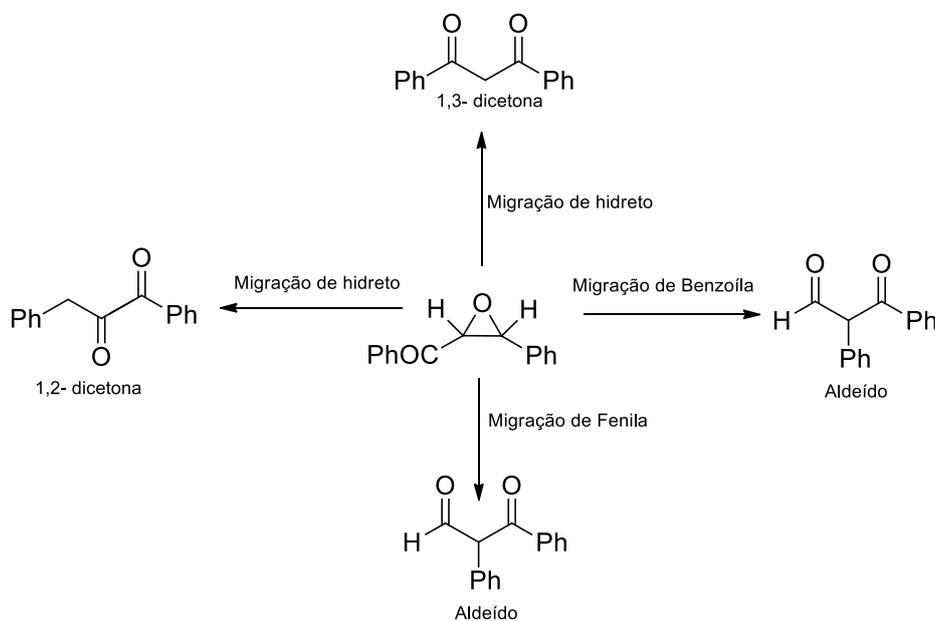


R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	90	95
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	CH <sub>3</sub> -	90	88
CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	CH <sub>3</sub> -	120	92
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	CH <sub>3</sub> -	150	87
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	90	87
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	60	91
Ph-	CH <sub>3</sub> -	15	85
Ph-	Ph-	15	85

<sup>a</sup>Rendimentos isolados

Como já dito anteriormente as  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas são intermediários importantes na síntese orgânica e são suscetíveis a diversas reações devido a presença do grupo carbonila. Um estudo realizado por Beena Joy e colaboradores<sup>18</sup> em 2005 retoma novamente os rearranjos que as  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas podem sofrer, sendo possível originar três possíveis estruturas: as 1,3-dicetonas, 1,2-dicetonas e o  $\beta$ -cetaldeído como pode ser visto no **Esquema 3**. Esse rearranjo pode ser ocasionado pela diversificação do catalizador empregado no meio reacional e observa-se nesse estudo que a migração pode se referir ao hidrogênio, ao grupo acila ou ao grupo arila dependendo do rearranjo obtido.

**Esquema 3** - Rearranjo relatado das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas por Beena Joy e colaboradores



Nesse trabalho realizado por Beena Joy e colaboradores<sup>18</sup>, estes estudaram o uso de argilas paligorsquite, caulinite (Padappakara) e zeólito 4A no rearranjo das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas. Houve o preparo das chalconas a partir de benzaldeídos e acetofenona sob catálise básica (NaOH) para a obtenção dos precursores. Posteriormente, ocorreu a preparação da  $\alpha,\beta$ -epoxicetona através da epoxidação das chalconas (1 g) utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (10 mL) sob catálise básica (NaOH 5%) em diclorometano sob agitação durante 48 h. Após esse tempo houve o acréscimo do catalisador brometo de tetra-*n*-butilamônio (5%) e a reação procedeu por mais 48 h. Quando finalizada a reação, a parte orgânica foi extraída, seca e recristalizada e assim foi possível a obtenção pura das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas.

As  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas foram tratadas com diferentes argilas e ácidos de 1 e 4 M HCl. Observou-se que resultados positivos foram obtidos da lavagem de paligorsquite ativada com 1 e 4 M HCl, porém, devido aos baixos rendimentos obtidos pelo uso de 1M HCl optou-se pelo uso de 4M HCl. O procedimento deu-se da seguinte maneira: utilizou-se o catalisador (25 g) suspenso na solução  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas (100 mg) em cloreto de metileno (2 mL) agitou-se a mistura por 2h a 30°C e posteriormente filtrou-se a mistura. O produto impuro foi obtido através da rotoevaporação do solvente e foi necessário a realização de uma coluna cromatográfica de hexano e metileno (80:20) para a purificação do produto e obteve-se a 1,3-dicetonas com rendimento de 90%. Portanto, nota-se que ocorreu uma migração 1,2 de hidrogênio levando a formação seletiva de 1,3-dicetonas quando a paligorsquite é ativada com HCl (4 M). Os resultados podem ser visualizados na

### Tabela 1.

**Tabela 1** - Resultados obtidos por Beena Joy e colaboradores na conversão de epoxichalconas para 1,3-dicetonas.

Experimento	Catalisador	Tempo de reação (h)	%Conversão de epoxichalcona <sup>a</sup>
1	Paligorsquite grosso	6	----
2	Paligorsquite lavado com 1M HCl	4	30
3	Paligorsquite lavado com 4M HC	2	90
4	Agila azul de caulinite	6	----
5	Zeólito 4A	6	----
6	Paligorsquite Regenerado (1M HCl)	4	18.6
7	Paligorsquite Regenerado (4M HCl)	2	72.5

<sup>a</sup>Reação de epoxichalconas com catalisador de argila em diclorometano

### 3.2 Obtenção de hidrazonas

As hidrazonas podem ser obtidas através de uma reação clássica de condensação entre um aldeído ou uma cetona com uma hidrazina sendo a mesma catalisada tanto por base como por ácido<sup>5-6</sup>. O esquema geral de obtenção desse composto pode ser visualizado conforme mostrado no **Esquema 4**.

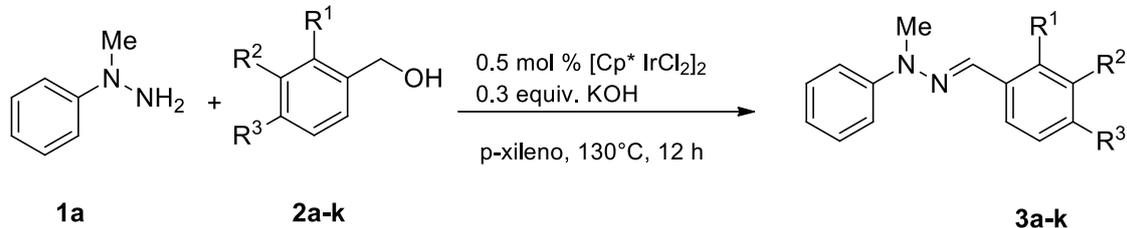
**Esquema 4** – Reação geral para a obtenção do composto hidrazona



Recentemente também foi relatado também por Feng e colaboradores<sup>19</sup> a síntese de arilhidrazonas utilizando derivados de hidrazina e álcoois (primários). Inicialmente utilizou-se 1-metil-1-fenilhidrazina (**1a**, 1 mmol), uma variedade de álcoois benzílico (**2**), pentametilciclopentadienil [Cp\* IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0,5 mol%), KOH (0.3

equiv.) em *p*-xileno (0,5 mL) a 130°C por 12 h e obteve-se as arilhidrazonas como fica evidenciado no **Esquema 5**.

**Esquema 5** – Síntese realizada por Feng e colaboradores para a obtenção de arilhidrazonas

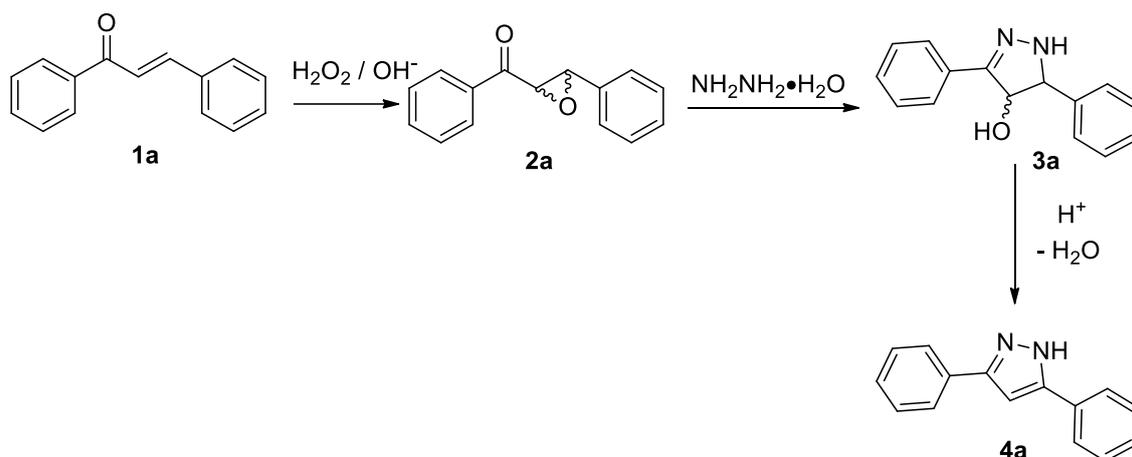


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rend. (%) composto (3)
<b>a</b>	H	H	Me	89
<b>b</b>	Me	H	H	82
<b>c</b>	H	H	Me(CH)Me	86
<b>d</b>	H	H	OMe	87
<b>e</b>	H	OMe	OMe	85
<b>f</b>	H	H	F	75
<b>g</b>	H	H	Cl	87
<b>h</b>	Cl	H	H	83
<b>i</b>	H	H	Br	87
<b>j</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	81
<b>k</b>	H	H	OCF <sub>3</sub>	88

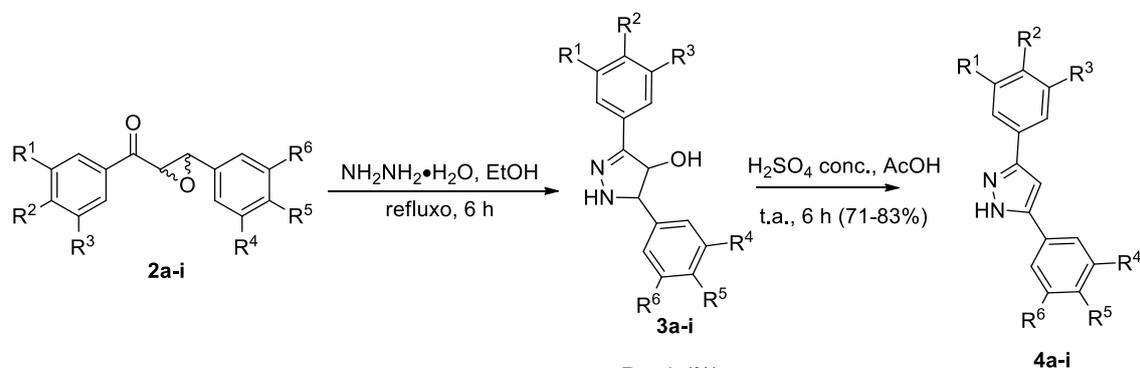
Reações seguindo as mesmas condições e proporções também foram realizadas para álcoois alifáticos e as estruturas dos compostos forma confirmadas por análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A seletividade dessa reação é fundamental, pois, constatou-se a formação de arilhidrazonas e não houve nenhum indício de subprodutos *n*-alquilados<sup>19</sup>.

### 3.2 Hidrazonas como intermediários de reação

A utilização das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas com hidrazinas para obtenção das hidrazonas tem sido estudada e através de relatos da literatura onde observa-se que pode ocorrer a formação tanto de hidrazona, pirazol ou pirazolina. Um trabalho realizado por de Bhat e colaboradores<sup>20</sup> exemplifica bem a formação de pirazolininas e pirazois utilizando  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas com hidrazinas. O esquema reacional proposto por Bhat e colaboradores pode ser evidenciado no **Esquema 6**.

**Esquema 6** – Proposta por Bhat e colaboradores para obtenção de 3,5-difenil-1*H*-pirazóis

Nesse trabalho as reações entre  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas (**2a-i**) com hidrato de hidrazina ocorrem em etanol na ausência de catalisador durante 6 h utilizando resultaram nos intermediários 4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**3a-i**) e o tratamento ácido ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) desse composto resultou formação dos pirazóis (**4a-i**) devido a desidratação. A comprovação das estruturas ocorreu por análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , sendo os rendimentos obtidos de 71 a 83% e o esquema reacional que elucida os resultados obtidos por Bhat e colaboradores pode ser visto no **Esquema 7**.

**Esquema 7** – Resultados obtidos por Bhat e colaboradores

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Rend. (%) composto (4)
<b>a</b>	H	H	H	H	H	H	79
<b>b</b>	H	H	H	H	OMe	H	83
<b>c</b>	H	H	H	—OCH <sub>2</sub> O—	H	H	81
<b>d</b>	H	OMe	H	H	OMe	H	80
<b>e</b>	H	OMe	H	OMe	OMe	OMe	76
<b>f</b>	OMe	OMe	OMe	—OCH <sub>2</sub> O—	H	H	73
<b>g</b>	OMe	OMe	OMe	H	OMe	H	75
<b>h</b>	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	71
<b>i</b>	OMe	OMe	OMe	H	F	H	76

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. Reagentes e solventes utilizados**

- Acetato de Etila;
- Acetofenona;
- Ácido clorídrico;
- Água destilada;
- Benzaldeído;
- 4-Cloro benzaldeído;
- 4-Fluor benzaldeído;
- 4-Nitro benzaldeído;
- 4-metóxi benzaldeído;
- Tolualdeído;
- Clorofórmio;
- Etanol;
- Cloridrato de aminoguanidina;
- Metanol ;
- Hidróxido de potássio (20%);
- Hidróxido de sódio (5%);
- Hexano;
- Sulfato de magnésio anidro;

### **4.2. Equipamentos utilizados**

#### **4.2.1. Ultrassonicador**

A irradiação ultrassônica empregada nas reações realizadas foi feita com um probe conectado ao processador Sonics Vibracell de 500 W operando em uma frequência de 20 KHz.

#### **4.2.2. Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram determinados utilizando capilares abertos em um aparelho da marca Instrutherm, empregando termômetro não aferido.

#### 4.2.3. Espectrômetro de infravermelho (FT/IR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos sintetizados foram obtidos em espectrômetro FT/IR-4100 Jasco, em uma janela espectral de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , os compostos foram preparados e analisados em disco de KBr para dispersão das amostras.

#### 4.2.4. Equipamento de RMN

Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro Bruker de 300 MHz modelo Avance III HD. As amostras foram submetidas à análise solubilizadas em dimetil sulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, a 25°C. As análises foram realizadas na UFMS – Campo Grande, MS sob supervisão do professor Dr. Gleison Casagrande.

### 4.3. Métodos Experimentais

#### 4.3.1. Procedimento de síntese das 1,3-diaril-2-propen-1-onas (Chalconas) (3a-f)

Em um balão de 250 mL de fundo redondo adicionou-se acetofenona (10 mmol), o benzaldeído apropriado (10 mmol) em 30 mL de etanol. A solução foi colocada sob agitação à temperatura ambiente e posteriormente adicionou-se gradativamente 4 mL de solução de KOH (20%) como catalisador básico. Os tempos de formação do precipitado variaram de 2-6 h dependendo do substituinte empregado. Decorrido esse tempo, a mistura foi neutralizada sob agitação com HCl 10% em banho e gelo, sendo utilizado aproximadamente 20 mL de ácido para tal processo. Interrompeu-se a agitação e o precipitado foi filtrado sob pressão reduzida em funil de Buchner e lavado com água gelada. O produto foi então encaminhado a um dessecador. A formação das chalconas (**3a-f**) foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD) e caracterizadas por ponto de fusão e espectrometria de infravermelho (FT-IR).

#### **4.3.2. Procedimento de síntese dos 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanona (4a-f)**

Em um recipiente do tipo *vial* adicionou-se a chalcona apropriada (2 mmol), aproximadamente 3 mL do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 30%, sob catálise básica, cerca de 2 mL NaOH (5%) foram acrescentados gradativamente em etanol (15 mL). A mistura foi submetida a sonicação de 30 minutos dependendo do respectivo substituinte e o progresso da reação foi acompanhado por cromatografia de camada delgada CCD. Após o término a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e posteriormente adicionou-se água destilada gelada (100 mL). O recipiente foi mantido na geladeira para a completa precipitação (24 horas). As  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas foram filtradas sob pressão reduzida em funil de Buchner e lavada com água destilada gelada. Em seguida o sólido foi levado ao dessecador e a formação das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas (**4a-f**) foram confirmadas por ponto de fusão e espectrometria de infravermelho (FT-IR).

#### **4.3.3. Procedimento da reação entre cloridrato de aminoguanidina e a 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanona (5a)**

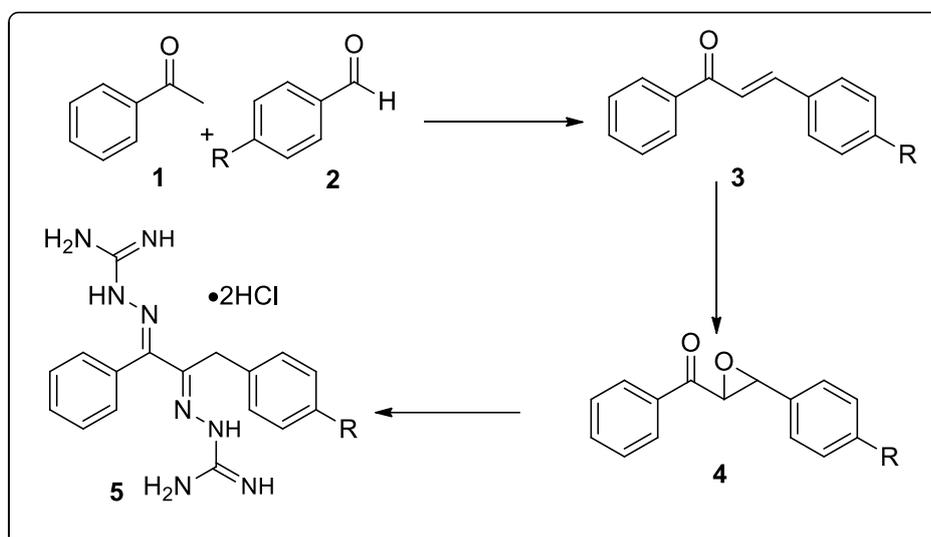
Em um recipiente do tipo *vial* adicionou-se a  $\alpha,\beta$ -epoxicetona (**4a**; 0,5 mmol) em etanol (20 mL) sob catálise ácida (2 mL HCl) e cloridrato de aminoguanidina (1,5 mmol) e a reação foi sonicada por 40 minutos. Após o término a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e extraída 20 mL de NaCl saturado e clorofórmio (3x 30 mL), após a separação da parte orgânica secou-se a mistura com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>). Filtrou-se a mistura e a mesma foi rotoevaporada sob pressão reduzida e o sólido obtido foi levado ao dessecador. Realizou-se a caracterização do produto por RMN de <sup>1</sup>H.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Esquema geral da síntese proposta

O **Esquema 8** demonstra de forma geral o procedimento sintético proposto para a obtenção da bishidrazona (**5**). Inicialmente foi realizada a preparação das chalconas bifenílicas (**3**), sendo essas, precursoras para a obtenção das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas (**4**) que posteriormente foram utilizadas para o estudo da obtenção dos produtos finais de interesse (**5**).

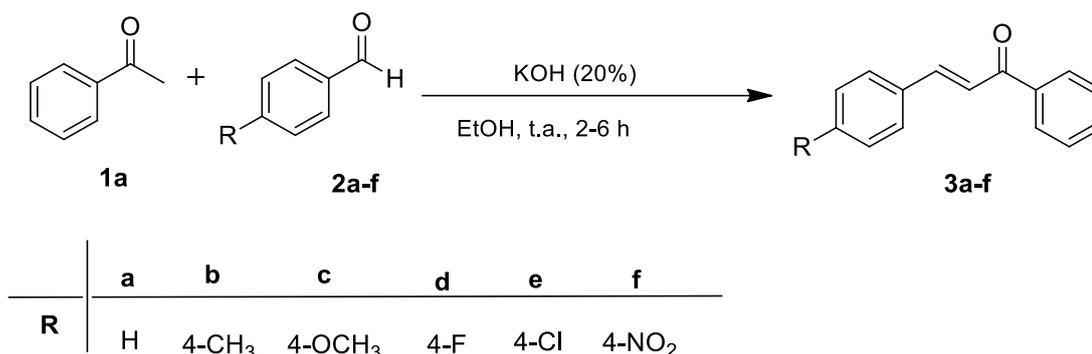
**Esquema 8** - Rota sintética geral para obtenção do composto bishidrazona



### 5.2. Obtenção do precursor 1,3-diaril-2-propen-1-onas (3a-f)

As 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**3a-f**) foram sintetizadas a partir da condensação aldólica de Claisen-Schmidt entre acetofenona (**1a**) e benzaldeídos respectivos (**2a-f**) utilizando etanol (30 mL) e o catalisador básico (KOH 20%) sob agitação em temperatura ambiente tomando como referência uma adequação da metodologia proposta por Vogel<sup>21</sup>.

A síntese foi desenvolvida de forma que a proporção utilizada foi de 1:1 equivalente molar entre acetofenona e benzaldeído respectivo. É possível observar as condições empregadas na reação descrita anteriormente pelo **Esquema 9**.

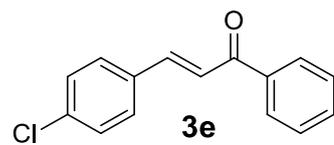
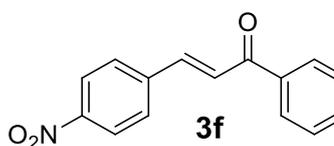
**Esquema 9** - Obtenção dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**3a-f**)

Empregando as condições descritas no **Esquema 9** foi possível a obtenção dos sólidos, cálculos dos rendimentos e realização dos pontos de fusão como fica evidenciado na **Tabela 2**.

Houve necessidade de recristalização para o composto **3d**. Embora o mesmo tenha sido submetido a um tempo reacional maior. O acompanhamento por CCD mostrou que o material de partida havia sido totalmente consumido, porém, havia impurezas formadas. Portanto, o composto **3d** foi levado para a chapa de aquecimento sob agitação em 30 mL de etanol e posteriormente submetido ao banho de gelo e obteve-se então o sólido cristalino na forma pura após a filtração e secagem do produto.

**Tabela 2** - Dados experimentais e pontos de fusão dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**3a-f**).

Composto	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Tempo (h)	PF (°C)/ (PF lit. (°C))	Característica física
	90	2	46-48 (45-46) <sup>[22]</sup>	Sólido Amarelo
	69	4	93-95 (99) <sup>[5]</sup>	Sólido Amarelo
	72	4	60-63 (79) <sup>[22]</sup>	Sólido Amarelo
	80	6	80-83 (--)	Sólido Amarelo

	84	4	103-105 (101) <sup>[5]</sup>	Sólido Amarelo
	89	6	158-160 (164) <sup>[22]</sup>	Sólido Marrom

<sup>a</sup> Rendimentos dos compostos isolados.

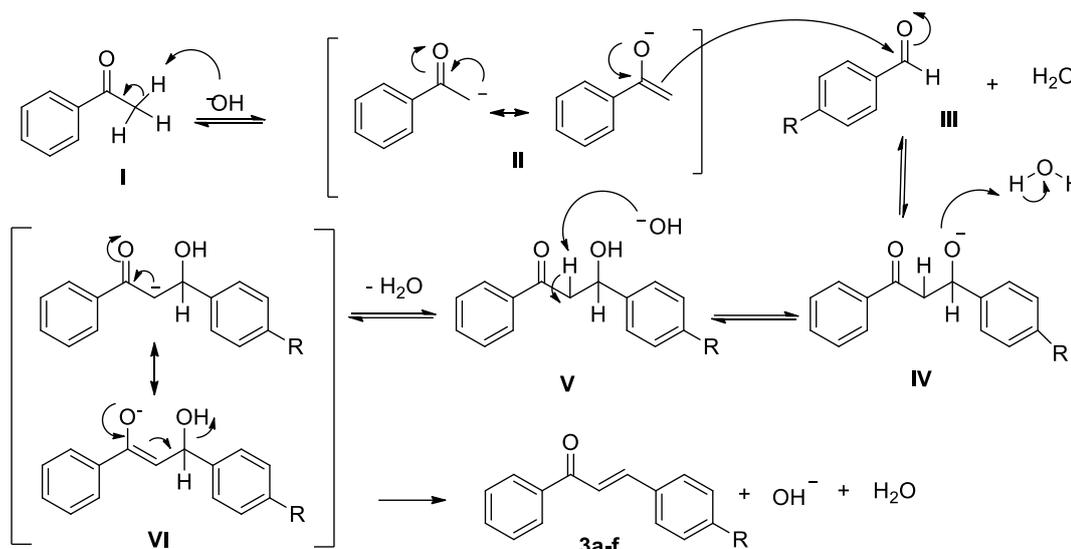
Os rendimentos obtidos variam de 69% (**3d**) a 90% (**3a**) havendo somente necessidade de recristalização para o composto (**3d**). Nota-se que com exceção do composto **3a**, os maiores rendimentos são provenientes de substituintes retiradores de elétrons como pode ser observado nos compostos **3d**, **3e** e **3f** e os pontos de fusão condizem com os relatados pela literatura.

### 5.3. Mecanismo de reação para obtenção do precursor 1,3-diaril-2-propen-1-onas

A ocorrência da condensação aldólica de Claisen-Schmidt deve-se a uma reação entre cetonas e aldeídos sob catálise básica. O mecanismo que descreve a obtenção do precursos *1,3-diaril-2-propen-1-onas* pode ser evidenciado no **Esquema 10**. A reação inicia-se com a abstração de um hidrogênio  $\alpha$  ácido de uma molécula da acetofenona I pela base (OH<sup>-</sup>) que produz como intermediário o íon enolato II que se estabiliza por ressonância.

Após o par de elétrons do oxigênio restituir a ligação com o carbono, o enolato é capaz de atacar o carbono carbonílico de uma molécula de aldeído respectivo **III** através de uma adição nucleofílica originando assim o íon alcóxido **IV** que por sua vez, abstrai um hidrogênio de água restituindo a base do meio reacional.

Posteriormente a base retira o hidrogênio ácido da estrutura **V** resultando em uma desidratação e formação novamente o íon enolato **VI** que por consequência ocasiona na formação da enona conjugada (**3a-f**)

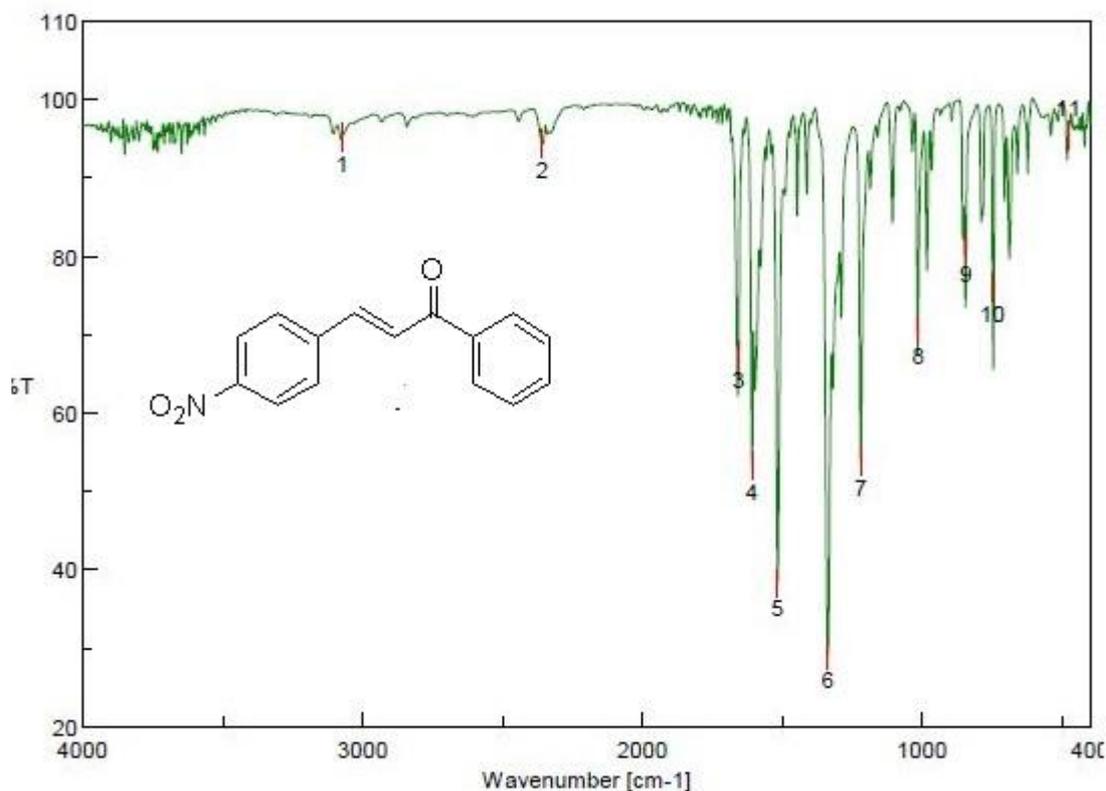
**Esquema 10** - Mecanismo proposto para obtenção dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**3a-f**)

#### 5.4. Caracterização do precursor **3f**

Realizou-se a espectroscopia de infravermelho para o composto **3f** afim de confirmar a formação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas. A análise foi realizada em pastilhas de KBr isenta de água contendo a amostra analisada.

É de extrema importância a utilização desse método, pois, através dele há evidências dos grupos funcionais e da estrutura da substância, sendo assim, uma técnica válida para a investigação da composição química da formação chalconas.

Através da **Figura 2** é possível constatar a formação do composto **3f**, pois, observa-se um estiramento proveniente da ligação C=C em  $1655\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 3**) proveniente de cetonas conjugadas com carbonos insaturados além de, absorção de estiramento C=C em aromáticos em  $1608\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 4**). Nota-se também a presença do substituinte nitro pode ser indicada por um estiramento assimétrico em  $1516\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 5**) juntamente com um estiramento simétrico em  $1337\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 6**). Dentre todos os fatores relatados anteriormente a **Banda 3** é a que deixa mais elucidado a formação do presente composto.

**Figura 2** - Espectro de infravermelho do composto **3f** em pastilha de KBr.

[ Result of Peak Picking ]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3073.01	95.2134	2	2358.52	94.3902	3	1655.59	67.4776
4	1608.34	53.3649	5	1516.74	38.3804	6	1337.39	29.1707
7	1219.76	53.7356	8	1014.37	70.5854	9	842.74	81.0379
10	749.209	76.0275	11	478.26	95.3227			

### 5.5. Preparação das 3-aryl-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (**4a-f**)

A reação de epoxidação dos precursores (**3a-f**) para obtenção das  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas foi realizada com sucesso baseando-se na metodologia proposta por Bhat e colaboradores<sup>20</sup>, porém, algumas mudanças na metodologia foram realizadas para otimização reacional.

Para realizar a otimização da reação utilizou-se o precursor **3a** (2 mmol, 0,4165 g) com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (3 mL) sob catálise básica de NaOH 5% (2 mL) em etanol (15-20 mL) para diferentes condições reacionais como pode ser visto na **Tabela 3**. O progresso das reações foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD) para que fosse possível verificar se o material de partida (**3a**) estava sendo totalmente consumido.

**Tabela 3** - Otimização da reação de epoxidação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas

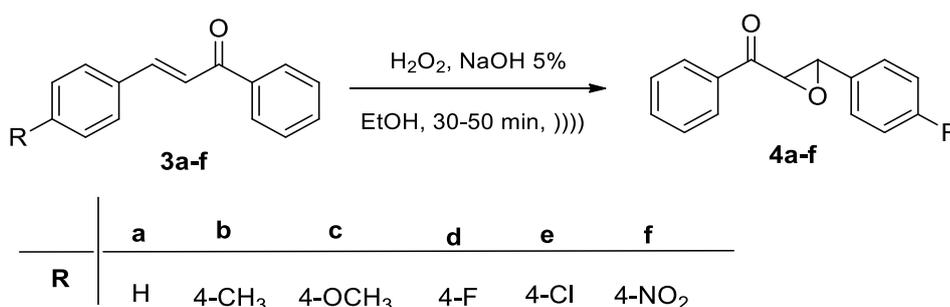
Experimento	Tempo	Método	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	12 h	t.a.	45
2	4 h	Refluxo	48
3	30 min	))))	57

<sup>a</sup>Rendimento isolado.

Procedimento realizado com o precursor **3a** (2mmol, 0,4165g), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (3 mL) sob catálise básica de NaOH 5% (2 mL) em etanol

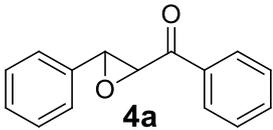
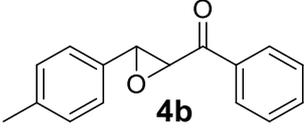
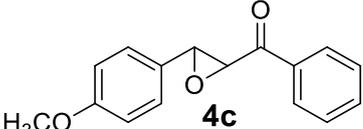
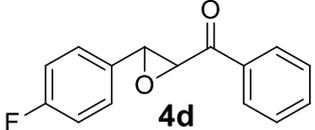
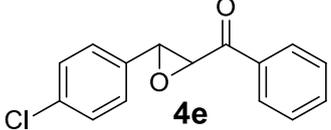
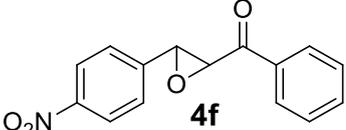
Após o fim do tempo reacional para os três experimentos relatados (**Tabela 3**) observou-se que nenhuma das condições anteriores resultou em um precipitado. Constatou-se que todos os três experimentos originaram um líquido incolor portanto, foi necessário o acréscimo de alguma substância para favorece a precipitação da  $\alpha,\beta$ -epoxicetona, sendo em todos os casos, a água destilada gelada a principal substância responsável para tal efeito. Após o acréscimo de água observa-se a mudança da coloração do líquido para branco e constatou-se que a precipitação em todos os casos é favorecida pelo decréscimo da temperatura, por isso, houve necessidade de deixar os frascos na geladeira por 24 horas e somente depois foi possível a filtração e secagem do sólido obtido.

Logo, é possível concluir que a metodologia mais conveniente a ser adotada refere-se ao (**Experimento 3, Tabela 3**) no qual a radiação ultrassônica promove a síntese em menores tempos reacionais e constata-se maiores rendimentos. É válido ressaltar também que o gasto de energia é reduzido em consequência da diminuição do tempo empregado na síntese. Logo, a metodologia empregada para a epoxidação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas foi realizada em condições ultrassônica como fica demonstrado no **Esquema 11**.

**Esquema 11** - Obtenção dos precursores 3-aryl-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (**4a-f**)

Empregando as condições descritas acima foi possível a obtenção dos sólidos, cálculo dos rendimentos e realização dos pontos de fusão como fica evidenciado na **Tabela 4**

**Tabela 4** - Dados experimentais e pontos de fusão dos precursores 3-aryl-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (**4a-f**)

Composto	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Tempo (min)	PF (°C) (PF lit. (°C))	Característica física
	48	30	102-104 (96-97) <sup>[23]</sup>	Sólido Branco
	77	30	74-76 (70-71) <sup>[24]</sup>	Sólido Amarelo
	48	30	64-66 (68) <sup>[22]</sup>	Sólido Branco
	41	30	115-117 (-)	Sólido Branco
	54	30	62-65 (68-71) <sup>[24]</sup>	Sólido Branco
	42	30	146-148 (140-142) <sup>[24]</sup>	Sólido Amarelo

<sup>a</sup> Rendimentos dos compostos isolados.

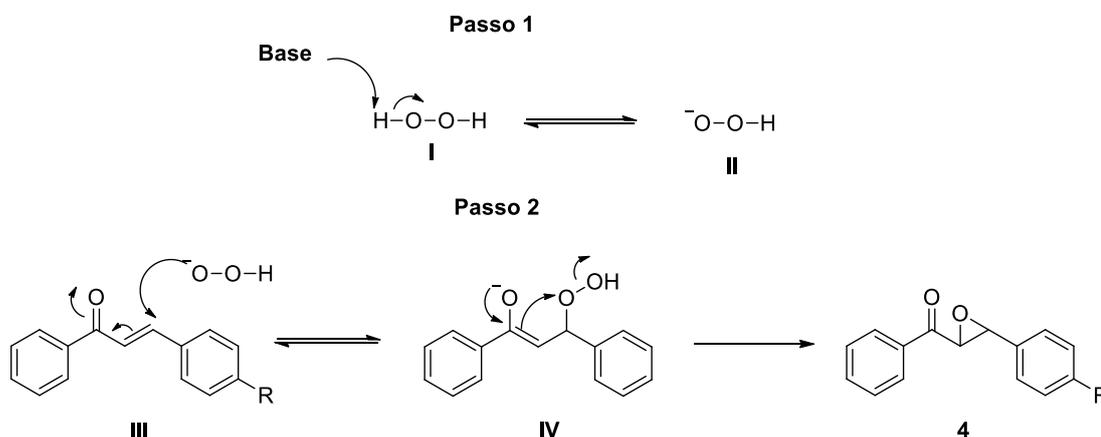
Portanto, os rendimentos obtidos variaram de 41% (**4f**) a 77% (**4b**) não havendo necessidade de recristalização para os compostos. Os pontos de fusão obtidos condizem com os relatados pela literatura.

### 5.6. Mecanismo de reação para obtenção do 3-*aril*-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (4a-f)

Inicialmente no passo 1 a base (NaOH) abstrai um hidrogênio do peróxido (I) que leva a formação do ânion peridroxila (II). O ânion formado realiza no passo 2 o ataque nucleofílico a chalcona  $\alpha,\beta$ -insaturada (III) pelo carbono localizado na posição  $\beta$ . Ocorre o recolhimento dos pares de elétrons da carbonila e deslocalização da dupla quando o ataque nucleofílico ocorre (III).

Após a restituição dos pares de elétrons da carbonila a dupla ligação ataca o oxigênio expulsando o grupamento hidroxila e o intermediário IV finalmente é convertido no epóxido (4)<sup>25</sup> como pode ser observado no **Esquema 12**.

**Esquema 12** – Mecanismo proposto para obtenção das 3-*aril*-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas



### 5.7. Caracterização do precursor 3-*aril*-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (4a)

Realizou-se a espectroscopia de infravermelho para o composto **4a** afim de confirmar a formação das 3-*aril*-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas.. A análise foi realizada em pastilhas de KBr.

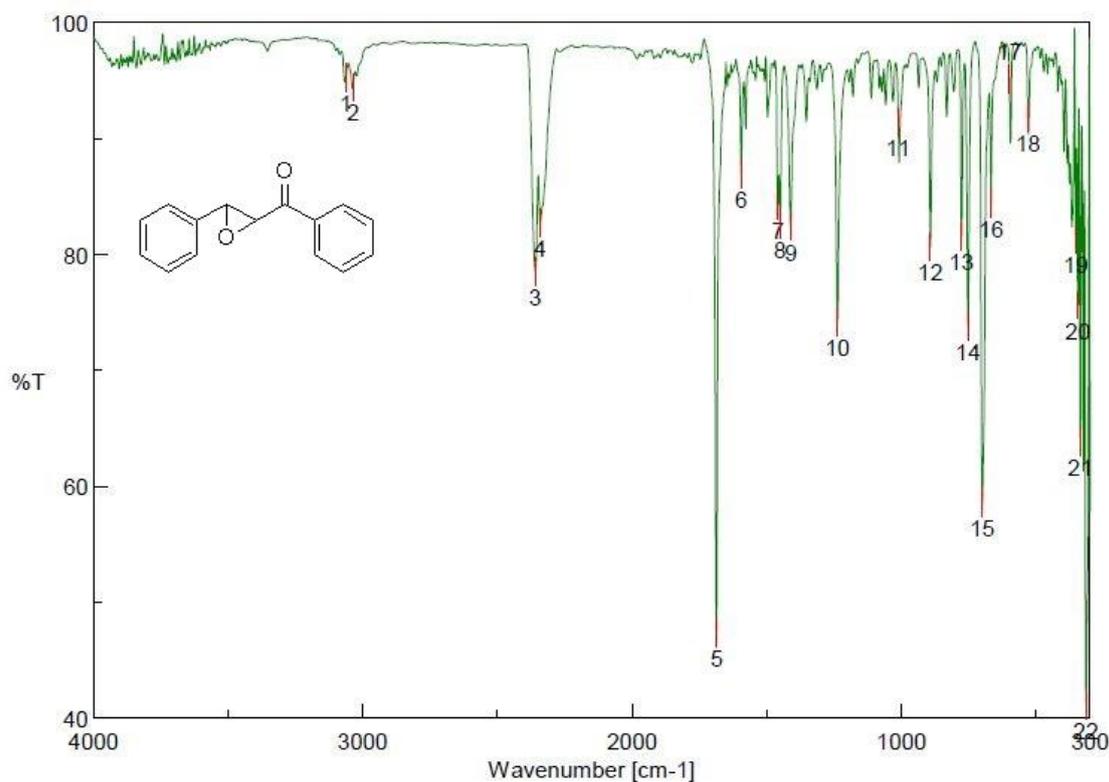
Através da **Figura 3** é possível constatar a formação do composto **4a**. Observa-se o estiramento C-H  $sp^2$  referente aos anéis aromáticos em  $3063\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 1**) e  $3036\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 2**) e que o pico de dobramento fora do plano também referente ao anel aromático é visualizado em  $700\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 15**). A conjugação C=O com fenil fica evidenciada em  $1686\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 5**).

Sabe-se que anéis pequenos provocam bandas de estiramento do anel entre  $1280\text{-}1230\text{ cm}^{-1}$ , esse fato pode ser observado em  $1238\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 10**), além disso a presença de epóxidos também pode ser elucidada por uma banda forte de

deformação simétrica em  $753\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 14**) e uma banda de deformação assimétrica em  $892\text{ cm}^{-1}$  (**Banda 12**).

Acredita-se que tanto a **Banda 3** ( $2359\text{ cm}^{-1}$ ) quanto a **Banda 4** ( $2342\text{ cm}^{-1}$ ) sejam provenientes de contaminação por parte do KBr utilizado, pois, na caracterização do precursor **3f** (**Figura 2, Banda 2**) nota-se também a presença dessas bandas. Outro detalhe importante é que quando o branco (KBr) é realizado essas bandas são evidenciadas.

**Figura 3** - Espectro de infravermelho do composto **4a** em pastilha de KBr.



[ Result of Peak Picking ]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3063.37	95.2557	2	3036.37	94.4041	3	2359.48	78.5338
4	2342.12	82.739	5	1686.44	47.3565	6	1594.84	86.9196
7	1458.89	84.2429	8	1451.17	82.5384	9	1411.64	82.3818
10	1238.08	74.1568	11	1012.45	91.428	12	892.88	80.6396
13	777.172	81.5332	14	753.066	73.795	15	700.034	58.5713
16	667.25	84.4305	17	599.753	95.1385	18	530.328	91.7794
19	352.909	81.3656	20	345.196	75.6177	21	335.553	63.8358
22	315.304	41.1175						

### 5.8. Preparação do composto Bishidrazona (5a)

Para realizar um estudo inicial sobre a metodologia mais adequada a ser empregada para as reações entre cloridrato de aminoguanidina e  $\alpha,\beta$ -epoxicetona, houve a necessidade de investigar de variação das metodologias reacionais propostas. Utilizou-se inicialmente tanto para a condição de refluxo quanto para a irradiação ultrassônica as mesmas proporções.

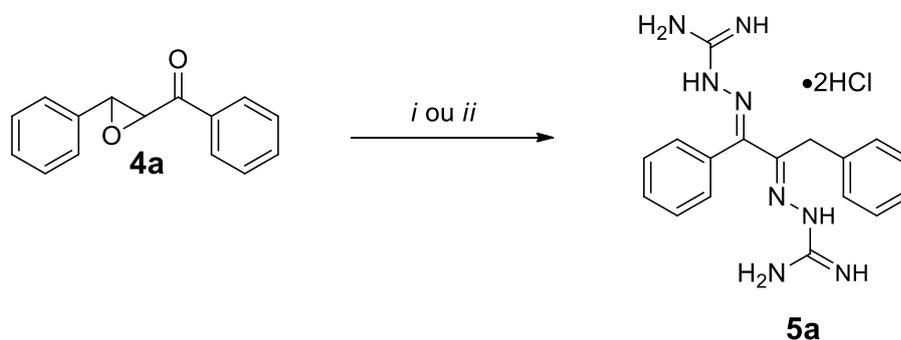
A nível de estudos iniciais o composto utilizado foi o **3a** (0,5 mmol) juntamente com cloridrato de aminoguanidina (1,5 mmol) em etanol (20-30 mL) sob catálise ácida (HCl 2 mL), já que a literatura relata que o rearranjo das  $\alpha,\beta$ -epoxicetona para a formação de 1,2-cetonas é favorecido pela utilização de ácido sulfúrico ou clorídrico.

As reações realizadas foram acompanhadas por CCD, as alíquotas retiradas foram eluídas em hexano e acetato de etila (1:3) e observou-se através dessa técnica o número de produtos formados e o consumo do material de partida. Verificou-se que o material de partida foi consumido para ambos os casos, porém, os tempos reacionais para ambas metodologias se diferem grandemente assim como o número de produtos observados.

Para o uso da técnica de refluxo foi necessário um tempo reacional de 12 h e notou-se a formação de quatro produtos, em contrapartida a utilização do ultrassom resultou no consumo do material de partida em 40 min e houve a formação de três produtos após o término da reação. A intenção desses experimentos foi acompanhar a formação dos subprodutos por CCD e definir qual das metodologias é a mais apropriada. Optou-se pelo uso do ultrassom por vários motivos dentre eles, a diminuição do tempo reacional, economia de energia com relação a outra metodologia e principalmente a formação de menos produtos segundo a técnica utilizada.

Portanto, para elucidar as explicações realizadas acima o **Esquema 13** demonstra as reações descritas anteriormente.

**Esquema 13** - Representação dos estudos iniciais sobre a metodologia a ser utilizada para obtenção do composto **5a**.



*i* = Cloridrato de aminoguanidina (3 equiv.),  $\alpha,\beta$ -epoxicetona (1 equiv.), refluxo (12 h), HCl (2 mL), EtOH (30 mL).

*ii* = Cloridrato de aminoguanidina (3 equiv.),  $\alpha,\beta$ -epoxicetona (1 equiv.), ultrassom (40 min), HCl (2 mL), EtOH (20 mL).

Após essa conclusão utilizou-se o ultrassom para promover as sínteses e manteve-se a proporção de 1:3, logo, em um frasco do tipo *vial* sonicou-se durante 40 minutos o composto **3a** (0,5 mmol), cloridrato de aminoguanidina (1,5 mmol) em etanol (20 mL). A única variável foi a quantidade de ácido clorídrico no meio reacional. Uma reação foi promovida sem ácido, as posteriores com 1 mL, 2 mL, 3 mL.

Realizou-se o acompanhamento por CCD com alíquotas retiradas de 10 em 10 min e as placas foram eluídas em hexano e acetato de etila (1:3). Notou-se que o material de partida (MP) da reação sem catalisador ácido não ocorreu. Esse fato já era esperado, pois, como não havia ácido no meio reacional não ocorreu a ativação da carbonila do composto **3a** e conseqüentemente não foi possível a formação de um melhor eletrófilo para o ataque nucleofílico acontecesse. Portanto, o uso do catalisador para a promoção dessa reação é indispensável.

Através das análises concluiu-se que a quantidade ideal de ácido é 2 mL de HCl, sendo que a utilização de 1 e 3 mL não foram satisfatórias. Neste último nota-se que não houve o consumo do material de partida. Esse fato pode levantar suspeitas de que a um meio reacional mais ácido pode favorecer a protonação da aminoguanidina fazendo com que a mesma perca sua função de nucleófilo dentro da síntese.

Após tais considerações testou-se dois solventes para realizar a extração do produto. O solvente apropriado para a extração do produto utilizado foi o clorofórmio.

Testes com acetato de etila também foram realizados, porém, a extração não foi satisfatória. Portanto, após definir o solvente mais apropriado para extração (clorofórmio) e a quantidade de ácido (2 mL) realizou-se após a sonicação da  $\alpha,\beta$ -epoxicetona (40 min) a extração do produto.

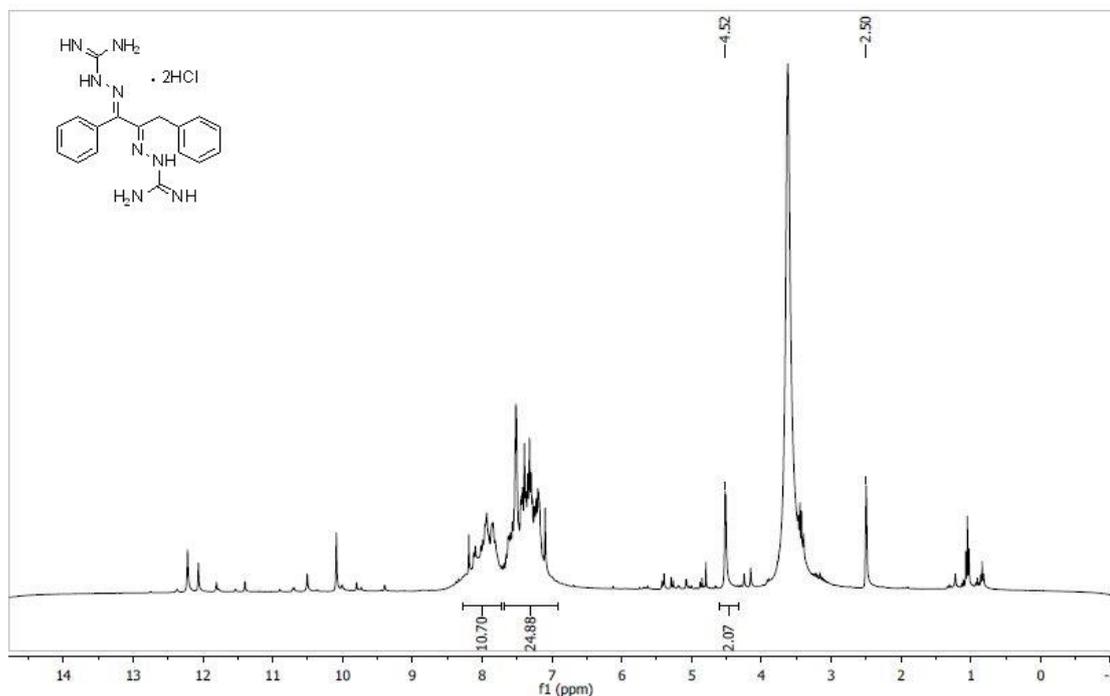
Após a reação cessar no ultrassom a mesma foi resfriada a temperatura ambiente. Extraíu-se a mistura utilizando 20 mL de NaCl saturado e com clorofórmio (3x 30 mL) para a separação da parte orgânica. Secou-se com  $MgSO_4$  anidro, afim de retirar moléculas de água restante do processo anterior e também retirar o excesso de aminoguanidina no meio, já que, a mesma é altamente solúvel em água. A mistura foi filtrada e rotoevaporada. Obteve-se um sólido amarelado e o mesmo foi levado ao dessecador. Notou-se que o sólido obtido é altamente higroscópico e para realizar a caracterização do mesmo uma amostra foi analisada por RMN de  $^1H$ .

### 5.9. Caracterização dos compostos Bishidrazona

O composto **5a** teve sua estrutura determinada por ressonância magnética nuclear de  $^1H$ . Observa-se pelo no espectro de RMN de hidrogênio (**Figura 4**) que o composto não está puro, pois, o número de hidrogênios referente aos aromáticos não correspondem ao esperado, indicando, portanto, a presença de impurezas (7-8,3 ppm).

Apesar do produto impuro nota-se na região de 4,52 ppm um singleto com valor da integral igual a 2 referente à metilena indicando que o produto foi formado. Ao comparar a integral referente a metilena com trabalhos realizados anteriormente<sup>12</sup> observa-se que os dados condizem com o que é observado no espectro.

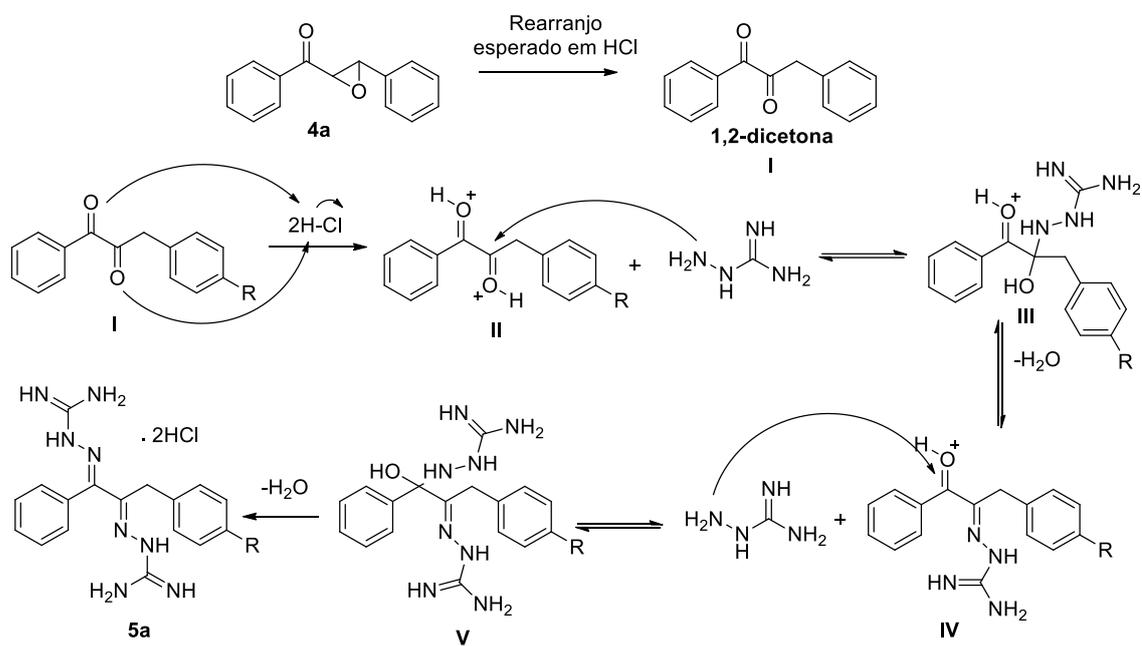
Portanto, através do espectro de RMN de  $^1H$  pode-se confirmar a formação do produto desejado, porém, necessita-se ainda desenvolver estudos mais aprofundados para a purificação e obtenção do produto puro para que seja possível desenvolver uma série de bishidrazonas

**Figura 4** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5a**.

### 5.10. Mecanismo esperado para a reação entre $\alpha,\beta$ -epoxicetona (**4a**) e cloridrato de aminoguanidina (**5a**)

Ao utilizar a  $\alpha,\beta$ -epoxicetona (**4a**) em meio ácido (HCl) espera-se que o rearranjo sofrido por esse precursor leve a formação da 1,2-dicetona como já relatado pela literatura<sup>17</sup> a formação deste intermediário (**I**). Após o rearranjo a protonação das carbonilas (**II**) é viabilizada pelo ácido clorídrico, ativando assim o composto, e tornando-o um melhor eletrófilo favorecendo que o ataque nucleofílico ocorra com maior facilidade. O ataque realizado pela hidrazina leva a formação do intermediário quaternário (**III**) que após sofrer desidratação forma a primeira hidrazona (**IV**) resultando, portanto, na formação da ligação C=N. O ataque nucleofílico procede da mesma maneira na outra carbonila levando a formação de mais um intermediário (**V**) que também por desidratação leva a formação do composto bishidrazona (**5a**). O mecanismo proposto pode ser visualizado através do **Esquema 14**.

Esquema 14 - Mecanismo proposto para a obtenção do composto 5a



## 6. CONCLUSÃO

A partir dos estudos realizados no presente trabalho é possível concluir que a preparação, obtenção e caracterização dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas ocorreu de forma satisfatória e os rendimentos obtidos variam de 69 a 90%. A adequação da metodologia proposta por Vogel foi satisfatória para a realização desse passo reacional e notou-se que substituinte presente no aldeído aromático influencia diretamente os rendimentos obtidos e o tempo reacional empregado para a síntese.

A metodologia mais adequada para a realização da epoxidação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas foi a utilização de condições ultrassônicas que, como principal vantagem, demonstrou uma economia energética e economia de átomos relevante quando comparada a metodologia convencional. As 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas foram obtidas e caracterizadas de forma satisfatória. Os rendimentos obtidos variaram de 41 a 77% e não houve necessidade de recristalização dos compostos.

Para as reações experimentais realizadas entre cloridrato de aminoguanidina e  $\alpha,\beta$ -epoxicetona, conclui-se que há a necessidade de um catalisar ácido (HCl) para que a reação ocorra, devido aos rearranjos que as  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas podem sofrer. A melhor metodologia constatada foi a utilização do ultrassom e a quantidade ideal de ácido para promover a síntese é de 2 mL, sendo extremamente importante o controle ácido do meio.

A obtenção da bishidrazona foi confirmada por análises de RMN de  $^1\text{H}$  e pela comparação com trabalhos anteriores desenvolvidos pelo presente grupo de pesquisa, porém, ainda é preciso desenvolver estudos mais aprofundados para a purificação do produto visto que o mesmo possui impurezas segundo as análises realizadas. Somente a partir de então, será possível desenvolver uma série de bishidrazonas de forma satisfatória.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Souza, M. V. N. *Estudo da Síntese Orgânica baseado em substâncias bioativas*. Campinas, SP: Átomo, **2010**.
2. Carroccia, M. C. *Complexos de oxovanádio(V) com ligantes hidrazonas bioativos: síntese, caracterização estrutural e estudo da potencial atividade tripanocida*. 2014. 122 f. TCC (Graduação) - Curso de Química, Universidade de São Paulo Instituto de Química de São Carlos, São Carlos, 2014. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75135/tde-28082014-162915/pt-br.php>>. Acesso em: 17 set. **2016**.
3. Oliveira, K. N. de. *Síntese de sulfonil-hidrazonas*. Florianópolis. 2003. 34 p. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/83470>>. Acesso em: 17 set. **2016**.
4. Belskaya, N. P.; Dehaen, W.; Bakulev, V. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. *Archive For Organic Chemistry*, [s.l.], p.275-332, **2010**. ISSN: 1551-7012 ARKIVOC (Online ed.). Disponível em: <<http://www.arkat-usa.org/get-file/35264>>. Acesso em: 26 abr. 2016.
5. Santos, L. dos. *Síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de derivados obtidos a partir de chalconas*. 233 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, **2008**. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/90966/262166.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 17 set. 2016.
6. Carey, F. A.; Sundenberg, R. J. *Advanced organic chemistry: structure and mechanisms (Part A)* 5ed., New York: Hardcover, **2007**.
7. Mondol, M.A.M. *J. Med. Sci.* **2006**, 6, 609-614.
8. Bez, G.; Zhao, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7403.
9. McMurry, J. *Química Orgânica*. 7. ed. São Paulo: Cengage Learning, **2011**.
10. Elguero, J. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R, Ress, C. W.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1996**; 3,1.
11. Jadhav, B. G.; Vaidya, A. A.; Samant, S. D. *Lett. Org. Chem.* **2015**, 12, 55-61.
12. Capiotto, A. do C. *Síntese de cloridratos de bis(hidrazinocarboximidamidas) a partir da reação entre  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas e cloridrato de aminoguanidina*. **2015**. 29 f.

TCC (Graduação) - Curso de Química, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2015. Disponível em: <<http://dspace.ufgd.edu.br:8080/xmlui/handle/123456789/316>>. Acesso em: 17 set. 2016.

13. Lenardão, E. J.; Dabdoub, M. J.; Batista, C. F. *Quim. Nova*, **2003**, 26, 123.
14. Torres, E. M. M. *Revista de Química Industrial* **1996**, 64, 12.
15. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, 23, 102.
16. Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, 16, 728.
17. Suda, K.; Baba, K.; Nakajima, S-i.; Takanami, T. *Chem. Commun.* **2002**, 2570-2571.
18. Joy, B.; Swapancumar, G.; Padmaja, P.; Lalithambika, M. *Catal. Commun.* **2005**, 6, 573-577.
19. Feng, Li.; Chunlou, S.; Nana, W. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 8031-8039.
20. Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1135.
21. Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. New York: John Wiley & Sons, 5 ed, p.1017, 1989
22. Wang F.; Zhang Z.; Xu J.; Wang Y.; Wang M.; Zhang C.; Zhang J. *Method for preparing chalcone-type compound*. CHN nº CN 105622378, 05 nov. 2014, 01 jun. 2016.
23. Harry, J. W.; Norman, E. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3, 590–594.
24. Ji-T, Li.; Xian-F, Liu. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, 15, 330–333.
25. Ngo, D.; Kalala, M.; Hogan, V.; Manchanayakage, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4496.