

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Izamara Casadia

**ESTUDO DAS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE ESPIROEPOXICETONAS E 2-
ARILIDENO-1-TETRALONAS DERIVADAS DA α -TETRALONA COM
AMINOGUANIDINA**

Dourados

2016

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Izamara Casadia

**ESTUDO DAS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE ESPIROEPOXICETONAS E 2-
ARILIDENO-1-TETRALONAS DERIVADAS DA α -TETRALONA COM
AMINOGUANIDINA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Grande Dourados como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Dourados

2016

C334e Casadia, Izamara.

Estudo das reações de condensação de Espiroepoxicetonas e 2-arilideno-1-tetralonas derivadas da α -tetralona com aminoguanidina. / Izamara Casadia. – Dourados, MS : UFGD, 2016.

45f.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti.

Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Benzoindazóis. 2. Diidrobenzoindazóis. 3. Carboximidamidas. 4. Pirazóis. 5. α -tetralona. 6. Sonoquímica. I. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: "Estudo das reações de condensação de espiroepoxicetonas e 2-arilideno-1-tetralonas derivadas da α -tetralona com aminoguanidina", de autoria de Izamara Casadia, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dr. Lucas Pizzuti (Orientador-UFGD)
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Leonardo Ribeiro Martins
Membro Examinador (UFGD)

Prof. Dr. Euclésio Simionatto
Membro Examinador (UEMS)

Dourados/MS, 29 de fevereiro de 2016

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é estudar as reações de condensação de espiroepoxicetonas e 2-arilideno-1-tetralonas derivadas da α -tetralona com cloridrato de aminoguanidina. Em uma primeira etapa, as 2-arilideno-1-tetralonas foram obtidas com excelentes rendimentos através da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt entre a α -tetralona e aldeídos aromáticos. Na etapa seguinte, as espiroepoxicetonas foram obtidas com bons rendimentos a partir da reação de epoxidação das 2-arilideno-1-tetralonas com peróxido de hidrogênio em meio alcalino. Em uma terceira etapa, foi estudada a ciclocondensação entre a espiroepoxicetona e cloridrato de aminoguanidina para obtenção do benzoindazol. Devido as dificuldades encontradas para a purificação do composto optou-se pela ciclização a partir da 2-arilideno-1-tetralona visando obter o diidrobzenoindazol. Estas ciclizações resultaram em misturas de diidrobzenoindazóis estereoisoméricos e hidrazonas ou hidrazonas puras, dependendo do efeito eletrônico dos substituintes. Nesse sentido, os substituintes doadores de elétrons favorecerem a formação do intermediário hidrazona e, em contrapartida, os substituintes retiradores de elétrons favorecerem a ciclização para obtenção do diidrobzenoindazol. As proporções destes produtos foram determinadas por RMN de ^1H . Os produtos obtidos na forma pura foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas, ponto de fusão, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e apresentaram dados condizentes com suas estruturas.

Palavras-chave: benzoindazóis, diidrobzenoindazóis, carboximidamidas, pirazóis, α -tetralona, sonoquímica.

ABSTRACT

The aim of this work is studying the condensation reactions of spiroepoxyketones and 2-arylidene-1-tetralones derived from α -tetralone with aminoguanidine hydrochloride. In a first step, the 2-arylidene-1-tetralones were obtained with excellent yields by aldol condensation reaction between the α -tetralone and aromatic aldehydes. In the next step, the spiroepoxyketones were obtained in good yields from the epoxidation reaction of the 2-arylidene-1-tetralones with hydrogen peroxide under alkaline conditions. In a third step, the cyclocondensation between aminoguanidine hydrochloride and spiroepoxyketones was carried out to obtain benzoindazole. Due to difficulties found in the purification of the benzoindazole the cyclization starting from 2-arylidene-1-tetralone was performed to obtain the dihydrobenzoindazole. These cyclizations resulted in mixtures of dihydrobenzoindazoles and hydrazones or pure hydrazones depending on the electronic effect of the substituents. In this sense, the electron donors substituents favor the formation of the hydrazone intermediate and, in contrast, electron-withdrawing substituents favor the cyclization to dihydrobenzoindazole. The proportions of these products were determined by ^1H NMR. The products obtained in pure form were characterized by infrared spectroscopy, mass spectrometry, melting point, ^1H NMR and ^{13}C NMR and showed consistent data with their structures.

Keywords: benzoindazole, carboximideamide, pirazole, α -tetralone, sonochemistry.

A uma família de verdade: minha mãe Ilza, meu porto seguro, motivo de orgulho. Ao meu irmão Hedjane fonte de inspiração, a minha eterna retribuição. Obrigada por tudo.

*Ao Álvaro Neto, o amor da minha vida, pelos
momentos de apoio, compreensão e felicidade. Te Amo!*

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração desse trabalho.

Agradecer a Deus, por ter me dado essa oportunidade, por me conceder saúde e força para encarar os momentos difíceis.

Ao professor Lucas Pizzuti pela valiosa orientação, acompanhamento e paciência, muito obrigada.

Aos professores Roberto Gomes e Alex Jeller, agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Aos meus amigos de laboratório, agradeço pelo companheirismo e ótima convivência: Danilo, Tainara, Tairine, Adriana, Silvania, Maria Fernanda, Andressa, Michele e Mayara.

Aos colegas e amigos do programa de mestrado.

Ao Prof. Gleison Casagrande, da UFMS, pelas análises de RMN;

À equipe da coordenação do Mestrado em Química da UFGD, pelo apoio;

À equipe de técnicos dos laboratórios de química geral da FACET;

Ao CNPq, à CAPES e à Fundect pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	4
2.1. Objetivo Geral	4
2.2. Objetivos Específicos	4
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1. Principais rotas de síntese de pirazóis e derivados	5
3.2 Síntese de pirazóis via reações de ciclocondensação de epoxicetonas com hidrazinas....	6
3.3 Síntese de 4,5-diidropirazóis via reações de ciclocondensação de cetonas α,β-insaturadas com hidrazinas	11
3.4 Síntese de pirazóis tricíclicos derivados da α-tetralona.....	14
3.5 Sonoquímica.....	17
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1. Reagentes e solventes	22
4.2. Equipamentos.....	22
4.2.1. <i>Equipamento de ultrassom.....</i>	<i>22</i>
4.2.2. <i>Ponto de Fusão.....</i>	<i>22</i>
4.2.3. <i>Cromatografia Gasosa (CG/EM).....</i>	<i>22</i>
4.2.4. <i>Espectrofotômetro de infravermelho.....</i>	<i>22</i>
4.3. Procedimento Experimental	23
4.3.1 <i>Procedimento geral para a síntese de 2-arilideno-1-α-tetralona 1a-q.....</i>	<i>23</i>
4.3.2 <i>Procedimento geral para a síntese 3-fenil-3,4-diidro-1H-spiro[naftaleno-2.2-oxirano]-1-ona</i>	<i>23</i>
4.3.3 <i>Procedimento geral para a síntese do cloridrato de 3-fenil-4,5-diidro-2H-benzo[g]indazol-2-carboximidamida.....</i>	<i>24</i>
4.3.4 <i>Procedimento geral para a síntese do cloridrato de 3-fenil-3,3a,4,5-tetraidro-2H-benzo[g]indazol-2-carboximidamida 2a-q.....</i>	<i>24</i>
5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	26
5.1.1 Preparação de 2-arilideno-1-tetralonas 1a-q.....	26
5.1 Preparação das 3-fenil-3,4-diidro-1H-spiro[naftaleno-2.2-oxirano]-1-onas	28
5.2 Reações de condensação das espiroepoxicetonas com cloridrato de aminoguanidina ..	30
5.4 Mecanismo de reação entre espiroepoxicetona e cloridrato de aminoguanidina	32
5.5 Caracterização espectroscópica do composto 3a.....	33

5.6	Reações de condensação das 2-arilideno-1-tetralona com cloridrato de aminoguanidina	35
5.7	Mecanismo de reação entre 2-arilideno-1-tetralona e cloridrato de aminoguanidina para obtenção de (4,5a-c,f-h).....	37
5.8	Caracterização espectroscópica de 4, 5, 6a-c, f-h	37
6.	REFERÊNCIAS.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Compostos heterocíclicos nitrogenados comercializados.....	1
Figura 2: Heterociclos nitrogenados de cinco membros.	2
Figura 3: Estruturas das moléculas do rimonabanto, celecoxibe, sildenafil e o fipronil [8]...	2
Figura 4: Estrutura geral dos 3,3a,4,5-tetraidro-2H-benzo[g]indazóis: uma pirazolina tricíclica condensada.....	14
Figura 5: Região de frequências sonoras (em Hz).[44].....	18
Figura 6: Espectro de infravermelho do composto 3a obtido em pastilha de KBr.	33
Figura 7: Espectro de massas de baixa resolução do composto 3a.	34
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H do composto 3a (300 MHz, DMSO-d6).	35
Figura 9: Formação de possíveis estereoisomêros do benzoindazol 2g.....	38
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do composto 5h (300 MHz, DMSO-d6).	39
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H do composto 4c (300 MHz, DMSO-d6).	40
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4c (300 MHz, DMSO-d6).	41
Figura 13: Espectro DEPT 135 do composto 4c (300 MHz, DMSO-d6).....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

))))	Ondas ultrassônicas
CG/EM	Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas
EM	Espectrometria de massas
EMBR	Espectrometria de massas de baixa resolução
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etila
IV	Infravermelho
MeOH	Metanol
PF	Ponto de fusão
Ph	Fenila
RMN	Ressonância magnética nuclear
TsOH	Ácido p-toluenossulfônico

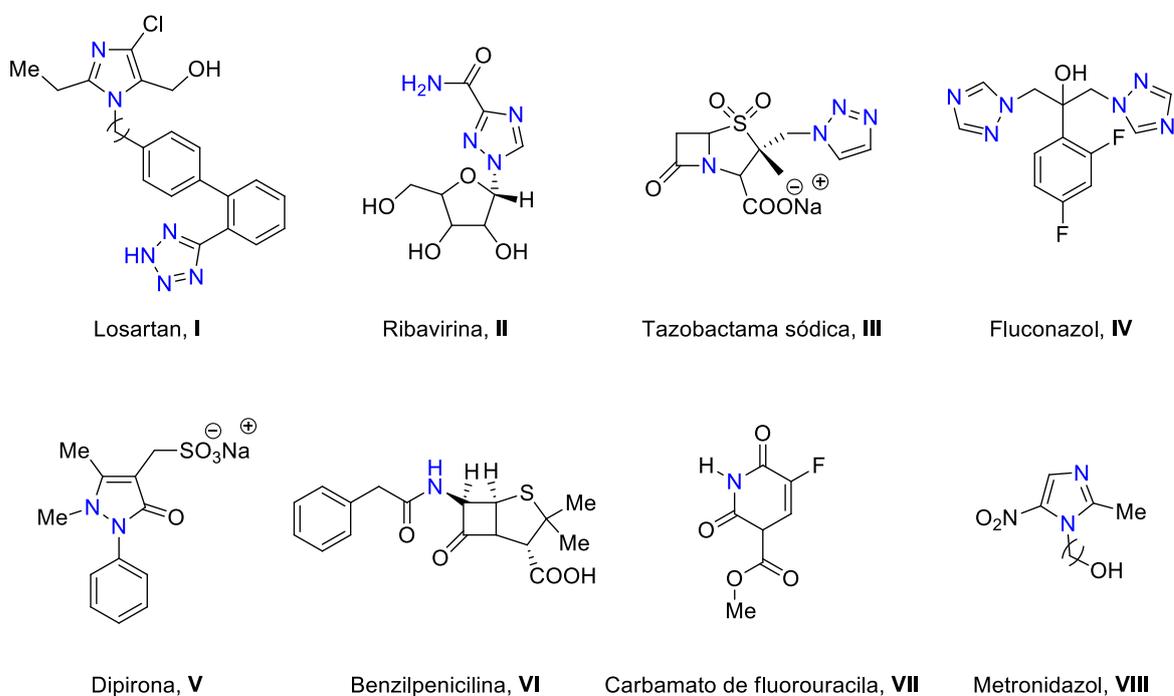
LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados experimentais e pontos de fusão das 2-arilideno-1-tetralonas 1a-q.....	27
Tabela 2. Dados experimentais e pontos de fusão das 3-fenil-3,4-diidro-1 <i>H</i> -spiro[naftaleno-2.2-oxirano]-1-onas 2a-g.....	29
Tabela 3. Escolha da condição reacional para obtenção do composto 3-fenil-4,5-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]indazol-2-carboximidamida (3a).....	30

1. INTRODUÇÃO

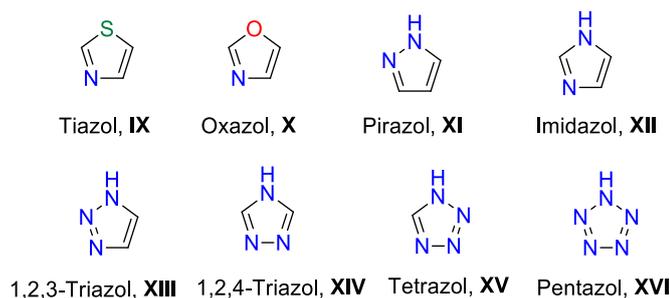
O interesse na química dos compostos heterocíclicos é incontestável e vem aumentando devido as suas propriedades farmacológicas. Muitos desses compostos são fármacos mundialmente conhecidos, como exemplo, podemos citar a losartana (anti-hipertensivo) **I**, ribavirina (antiviral) **II**, tazobactama sódica (inibidor da β -lactamase) **III**, fluconazol (antifúngico) **IV**, dipirona (anti-inflamatório e analgésico) **V**, benzilpenicilina (antimicrobiano) **VI**, carbamato de fluorouracila (antitumoral) **VII**, metronidazol (antiprotozoário) **VIII** (Figura 1) [1].

Figura 1: Compostos heterocíclicos nitrogenados comercializados.



Os compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio e outro heteroátomo pertencem à classe de substância denominada de azóis. Exemplos de compostos que pertencem a esta classe são: tiazol **IX**, oxazol **X**, pirazol **XI**, imidazol **XII**, 1,2,3-triazol **XIII**, 1,2,4-triazol **XIV**, tetrazol **XV** e o pentazol **XVI** (Figura 2) [1].

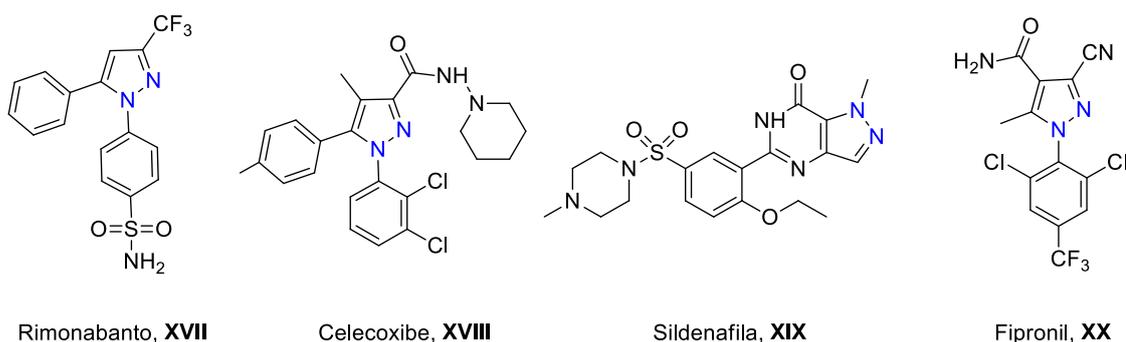
Figura 2: Heterociclos nitrogenados de cinco membros.



Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os pirazóis **XI** (**Figura 2**), compostos aromáticos de cinco membros que possuem em sua estrutura dois átomos de nitrogênio adjacentes. Sua obtenção é quase que exclusivamente de origem sintética. Esta classe de moléculas tem despertado muito interesse devido à sua aplicabilidade em diversas áreas tais como a química medicinal, química de organometálicos, química de materiais e agroquímica [2]. Existem importantes compostos pirazólicos com fins terapêuticos como antifúngicos, antibacterianos, antitumorais, analgésicos, antimaláricos, anticonvulsivantes, antidepressivos e anti-inflamatórios [3].

Diversos fármacos comercializados contém o anel pirazólico. Como exemplos podem ser citados o celecoxibe **XVIII**, um anti-inflamatório de ação não esteroideal [4], o rimonabanto **XVII**, utilizado para o tratamento de obesidade mórbida [5], a sildenafil **XIX**, usada no tratamento da disfunção erétil [6], e o fipronil **XX** um carrapaticida de uso veterinário (**Figura 3**) [7].

Figura 3: Estruturas das moléculas do rimonabanto, celecoxibe, sildenafil e o fipronil [8].



Alguns pirazóis são utilizados na química de polímeros e supramolecular, na indústria alimentar como corantes cosméticos e estabilizadores UV. Também são explorados na química de coordenação com metais de transição [9,10]. Estes fatores justificam o aumento no número de pirazóis desenvolvidos nos últimos anos.

Os métodos mais utilizados para a obtenção de pirazóis substituídos envolvem a construção de duas ligações C-N pela condensação de derivados de hidrazinas com compostos

1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes 1,3-dieletrofilicos. Outra forma de obter esses compostos é a construção de uma ligação C-N e uma ligação C-C por reação intermolecular de cicloadição [3+2] de 1,3-dipolos a dipolarófilos [2]. Cada um desses métodos tem suas vantagens e limitações. Entretanto, algumas metodologias eficientes e gerais têm sido desenvolvidas pelos químicos orgânicos com o objetivo de aumentar a regioselectividade e atender alguns dos princípios da química verde, na preparação dos compostos pirazólicos.

Nesta razão, o emprego do ultrassom na síntese orgânica torna-se vantajoso quando se compara com os métodos convencionais. Dentre tais vantagens destaca-se o aumento da velocidade de reação, possibilidade de economia de reagentes e energia, aumento dos rendimentos, produtos obtidos em alta pureza e a utilização de reagentes e solventes não-clássicos ou obtidos de maneira não-usual, como a água, por exemplo. Neste contexto, várias reações orgânicas assistidas pelo ultrassom têm sido desenvolvidas pelos químicos sintéticos [10].

Portanto, considerando todos os aspectos levantados anteriormente e em continuação ao trabalho sistemático de síntese de compostos heterocíclicos realizado pelo nosso grupo de pesquisa, o presente trabalho apresenta os resultados das reações para a obtenção de novos pirazóis derivados da α -tetralona.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho é sintetizar e caracterizar novos benzoindazóis derivados da α -tetralona utilizando metodologias limpas como solventes renováveis e ultrassom.

2.2. Objetivos Específicos

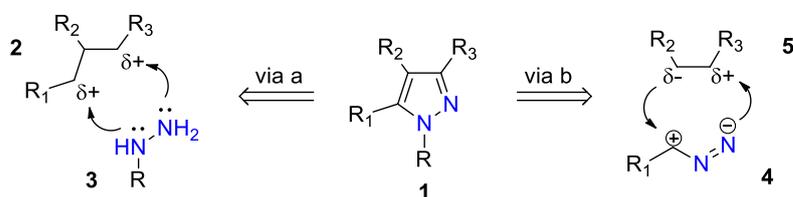
- Preparar 2-arilideno-1-tetralona sinteticamente através de reações de condensação aldólica entre a α -tetralona e aldeídos aromáticos;
- Obter intermediários epoxidados através da reação das 2-arilideno-1-tetralonas com peróxido de hidrogênio;
- Sintetizar benzoindazóis através das reações de ciclocondensação das espiroepoxicetonas com cloridrato de aminoguanidina;
- Sintetizar diidrobenzoindazóis através das reações de ciclocondensação de 2-arilideno-1-tetralonas com cloridrato de aminoguanidina;
- Caracterizar a estrutura dos novos benzoindazóis obtidos através de Espectrometria de Massas, Espectroscopia de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Principais rotas de síntese de pirazóis e derivados

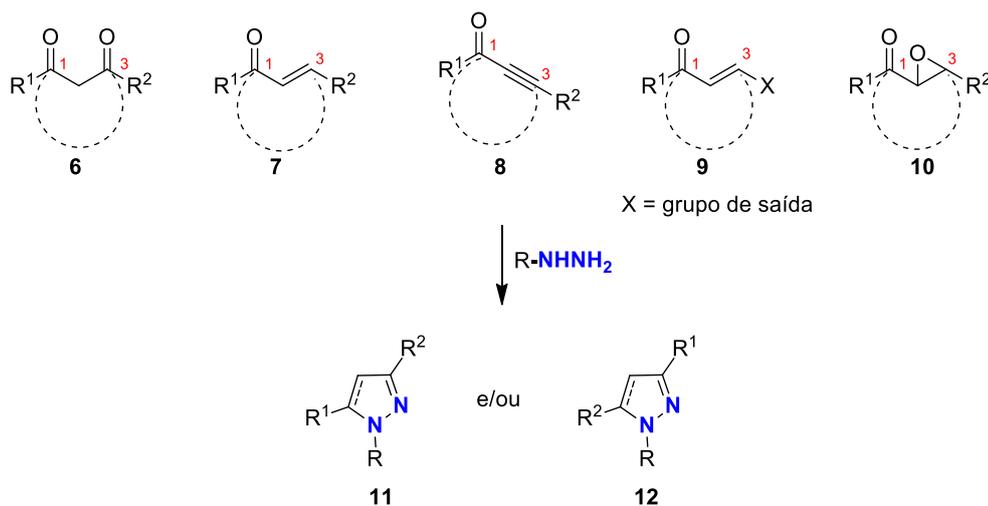
As abordagens convencionais para a preparação de pirazóis substituídos **1** envolvem a construção de duas ligações C-N pela condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes 1,3-dieletrófilicos **2** com hidrazinas **3** (**Esquema 1, via a**) ou pela formação de ligações C-N e C-C via cicloadição intermolecular [3+2] envolvendo 1,3-dipolos **4** e dipolarófilos **5** (**Esquema 1, via b**) [11-17].

Esquema 1



As metodologias mais exploradas para a síntese dos pirazóis substituídos **11** e **12** envolvem a ciclocondensação de compostos 1,3-dieletrófilicos com derivados de hidrazinas, os quais podem atuar como dinucleófilos. Dentre os precursores 1,3-dieletrófilicos utilizados para este fim destacam-se os compostos 1,3-dicarbonílicos **6**, os compostos carbonílicos α,β -insaturados **7** e **8** e β -enaminonas ou outros compostos relacionados **9** e **10** (**Esquema 2**).

Esquema 2



1,3-Dicetonas podem ser condensadas com hidrazinas formando pirazóis com substituintes alquílicos e arílicos nas posições 3 e 5 (quando R^1 e R^2 = alquila ou arila na estrutura **6**) (**Esquema 2**). Entretanto, 1,3-dicetonas assimétricas ($R^1 \neq R^2$) formam misturas de dois regioisômeros em reações com hidrazinas substituídas ($R \neq H$). Quando $R = H$ não existe

a possibilidade de formação de regioisômeros devido ao tautomerismo dos pirazóis resultantes. Por sua vez, dependendo da condição da reação, a condensação entre β -cetoésteres (quando R^1 ou $R^2 =$ alcoxila na estrutura **6**) com hidrazinas pode formar um único produto pirazol-3/5-onas ou mistura de pirazol-3/5-onas e 3/5-alcoxipirazóis (**Esquema 2**).

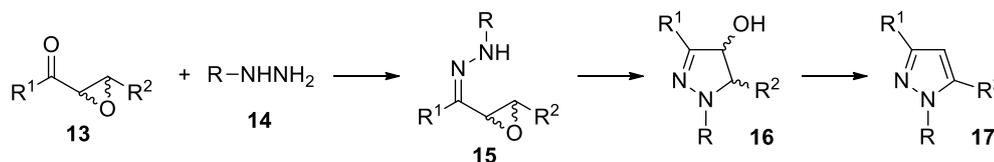
Por outro lado, a condensação de compostos carbonílicos α,β -insaturados **7** (**Esquema 2**) com hidrazinas leva à formação regioseletiva de 4,5-diidropirazóis ou pirazolinas, que são análogos não aromáticos dos pirazóis e precisam ser aromatizados para formar os pirazóis correspondentes. As inonas **8** (**Esquema 2**) reagem com hidrazinas substituídas formando uma mistura de pirazóis 1,3- e 1,5-dissubstituídos ou apenas um regioisômero, dependendo da condição de reação.

Compostos carbonílicos α,β -insaturados **9** contendo grupos de saída na posição β (**Esquema 2**) também são utilizados para a preparação de derivados pirazólicos através da reação de ciclocondensação com derivados de hidrazinas. Semelhantemente, a ciclocondensação de epoxicetonas **10** com hidrazinas seguida de desidratação do intermediário 4-hidroxipirazolina leva à formação de pirazóis sem a formação do intermediário pirazolina, ao contrário do que ocorre partindo de compostos carbonílicos α,β -insaturados **7**, com a vantagem adicional de não haver formação de regioisômeros (**Esquema 2**).

3.2 Síntese de pirazóis via reações de ciclocondensação de epoxicetonas com hidrazinas

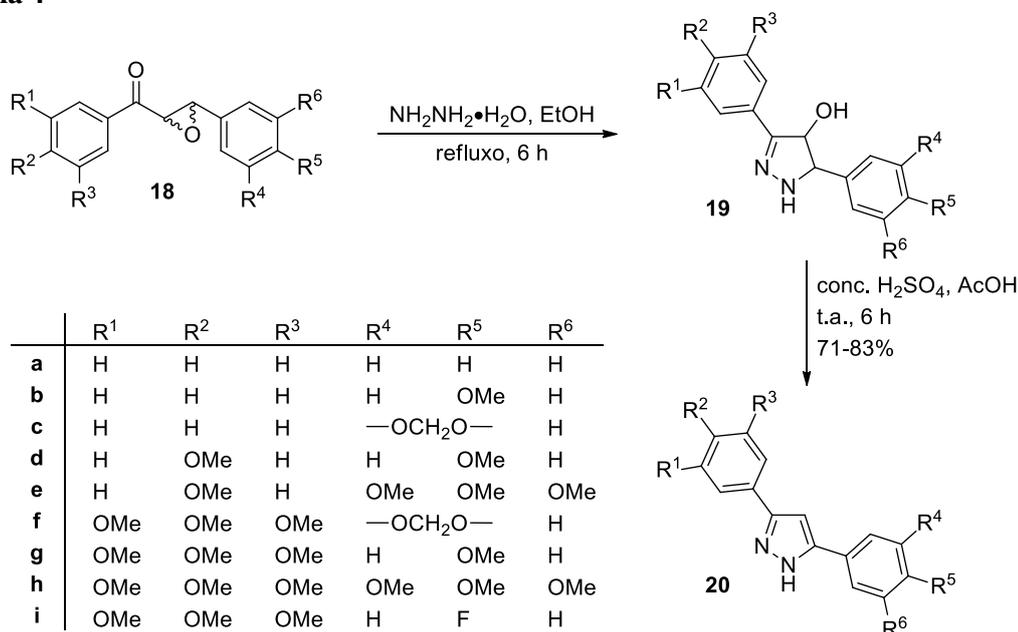
As reações entre epoxicetonas e hidrazinas vêm sendo investigadas desde o início do século XX [18-22]. No entanto, devido aos dados contraditórios e a falta de elucidação não ambígua da estrutura dos produtos da reação, é difícil avaliar se hidrazona, 4-hidroxipirazolina ou pirazol era realmente formado. O primeiro estudo experimental bem fundamentado com dados espectroscópicos da reação de epoxicetonas com hidrazina foi realizado por Litkei e colaboradores, em 1972 [23]. Com base nestas experiências, concluiu-se que, nas reações entre epoxicetonas arílicas **13** com hidrazinas **14**, as hidrazonas **15** são formadas como intermediários estáveis, as quais podem ciclizar para formar 3,5-diaril-4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **16**. Estes, por sua vez, podem perder uma molécula de água para formar os pirazóis aromáticos **17**, conforme o **Esquema 3**.

Esquema 3



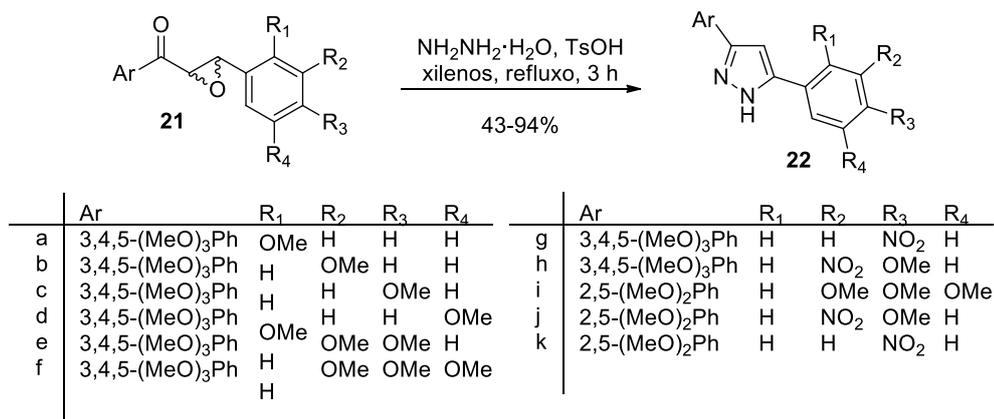
A partir destas observações, epoxicetonas tornaram-se precursores versáteis para a síntese de pirazóis através de reações de ciclocondensação com os derivados de hidrazinas. Neste sentido, apesar da literatura apresentar poucos trabalhos que estudam estas reações, é possível observar que o curso das mesmas pode ser definido pela utilização de catálise ácida ou básica. Geralmente, a ausência de catalisadores ácidos ou básicos leva à formação das 3,5-diaril-4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Este comportamento pode ser observado no trabalho de Bhat e colaboradores [24], no qual são descritas as reações das epoxicetonas **18** com hidrato de hidrazina na ausência de catalisador. Após 6 horas de refluxo em etanol, foi observada a formação dos intermediários 4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **19**. Foi necessário o tratamento com ácido sulfúrico concentrado para que ocorresse a desidratação e formação dos pirazóis **20** (Esquema 4).

Esquema 4



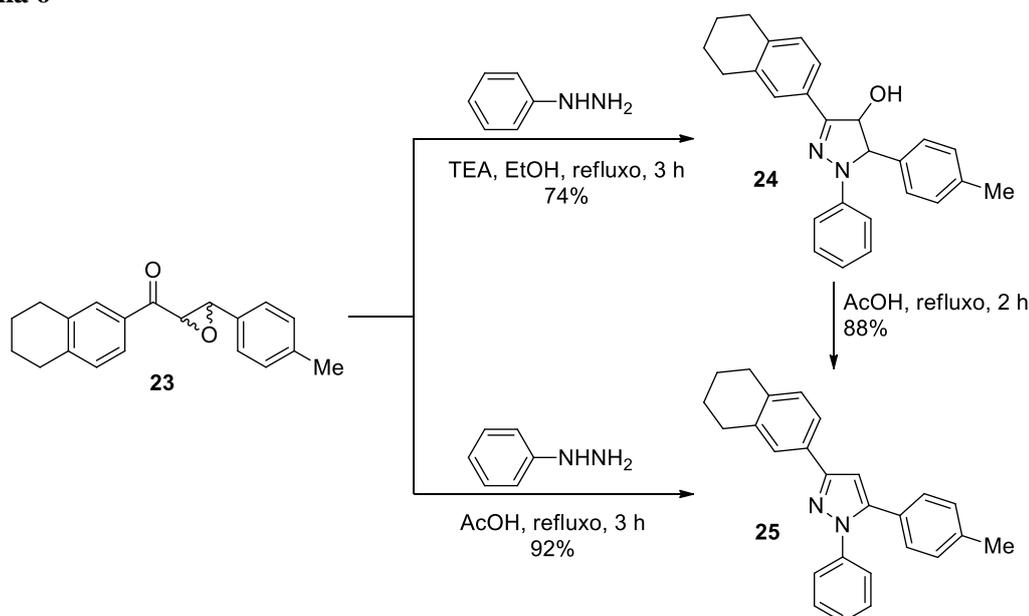
Em 2005, Lee e colaboradores [25] demonstraram que as reações de ciclocondensação das epoxicetonas **21** com hidrato de hidrazina, quando realizadas na presença de um catalisador ácido como o TsOH, levam diretamente aos derivados 3,5-diaril-1*H*-pirazóis **22** após 3 horas de refluxo em mistura de xilenos (Esquema 5).

Esquema 5



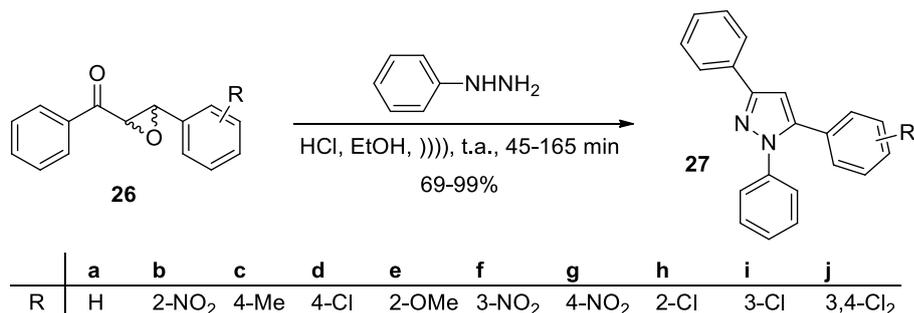
Quando Amr e colaboradores [26] reagiram a epoxicetona **23** com fenilhidrazina, foi possível obter seletivamente a 4-hidroxipirazolina **24** ou o pirazol **25** utilizando meio básico ou ácido, respectivamente (**Esquema 6**). A conversão da 4-hidroxipirazolina **24** no pirazol **25** também foi possível pelo tratamento da mesma em refluxo de AcOH.

Esquema 6



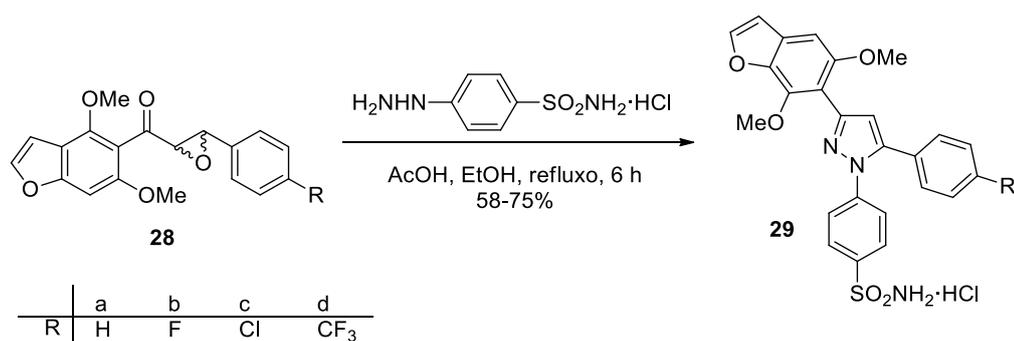
Em 2010, uma metodologia baseada no ultrassom foi desenvolvida por Li e colaboradores [27] para promover a reação das epoxicetonas **26** com fenilhidrazina (**Esquema 7**). Após sonicação em banho de ultrassom por tempos que variaram de 45 a 165 minutos, dependendo do efeito eletrônico do substituinte do anel aromático, utilizando etanol como solvente e catálise de HCl, os pirazóis **27** foram obtidos em bons rendimentos.

Esquema 7



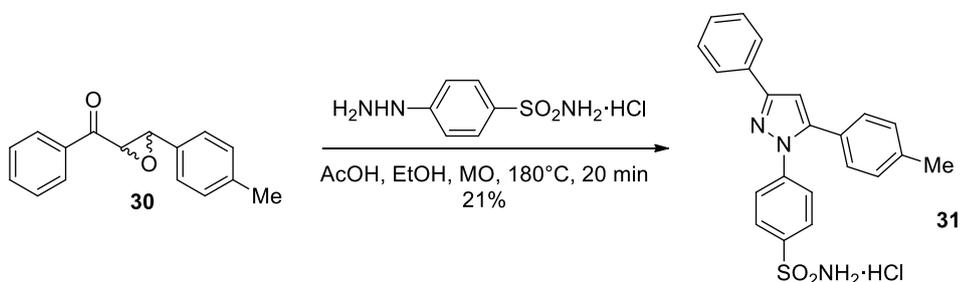
Uma série de pirazóis **28** análogos ao Celecoxib foi preparada por Hassan e colaboradores [28]. As epoxicetonas **29** foram ciclocondensadas com cloridrato de sulfamoilfenilhidrazina em refluxo de etanol na presença de ácido acético. Os produtos foram obtidos com rendimentos razoáveis (**Esquema 8**).

Esquema 8



Resultado semelhante havia sido obtido por Ahlström e colaboradores [29], em 2007, quando a epoxicetona **30** reagiu com cloridrato de sulfamoilfenilhidrazina na presença de AcOH em etanol sob irradiação de micro-ondas (MO) para dar o pirazol **31** com rendimento de apenas 21% (**Esquema 9**).

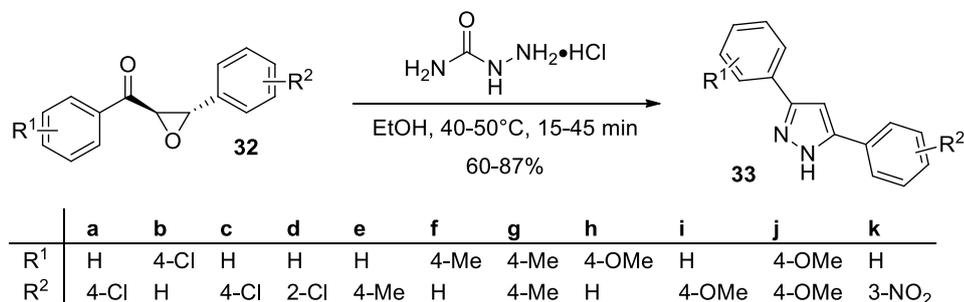
Esquema 9



Hidrazinas substituídas por grupos retiradores de elétrons como a semicarbazida também já foram empregadas em reações com as epoxicetonas **32**, como apresentado por Nikpour e Beigvand [30] em 2008. A reação foi realizada na ausência de catalisador e forneceu os pirazóis **33** após hidrólise do grupo carbamóila (**Esquema 10**). Os tempos de reação foram

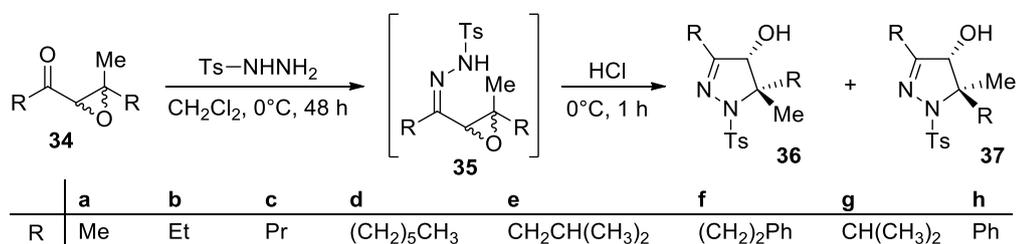
relativamente curtos, no entanto, foram necessárias etapas de separação e purificação por cromatografia em coluna.

Esquema 10



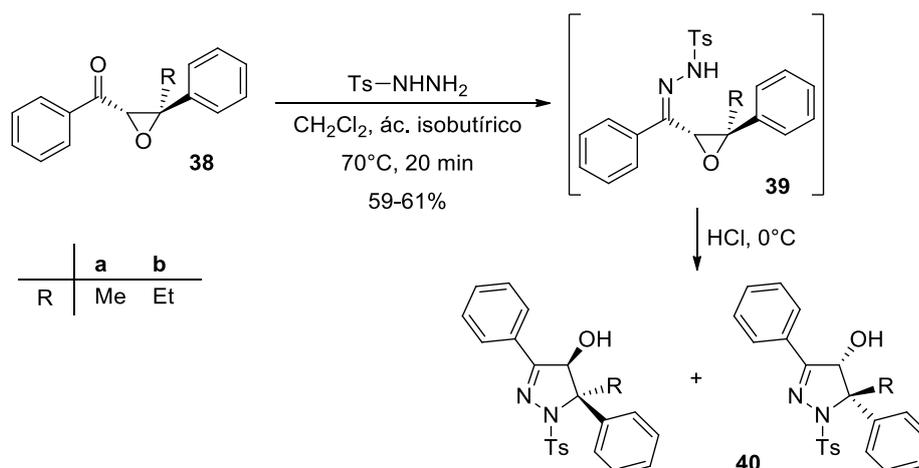
A literatura mostra que epoxicetonas com substituintes alquílicos adicionais na posição β reagem de maneira semelhante frente aos derivados de hidrazinas, porém não existe a possibilidade de eliminar água e a 4-hidroxipirazolina é obtida. Como pode ser observado no **Esquema 11**, em trabalho de Pirkle e Hoover [31], as epoxicetonas **34** reagiram com *p*-tosilhidrazina formando os intermediários hidrazonas **35**. Após tratamento com HCl, as hidrazonas foram convertidas nos 4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis diastereoisoméricos **36** e **37**, os quais foram separados por cromatografia em coluna.

Esquema 11



Resultado semelhante foi verificado no trabalho de Moiseev e Neckers [32], de 2005, no qual as reações das *trans*-epoxicetonas **38** com *p*-tosilhidrazina em diclorometano e catálise de ácido isobutírico produziram as hidrazonas **39** (**Esquema 12**). Estas foram convertidas nos 4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis enantioméricos **40** após tratamento com HCl.

Esquema 12

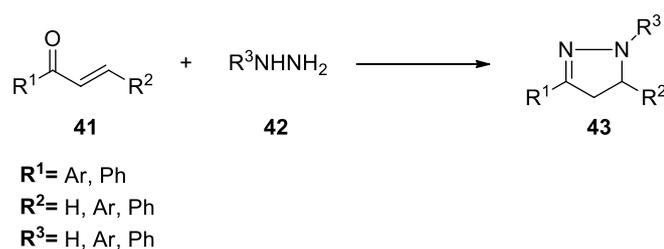


3.3 Síntese de 4,5-diidropirazóis via reações de ciclocondensação de cetonas α,β -insaturadas com hidrazinas

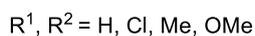
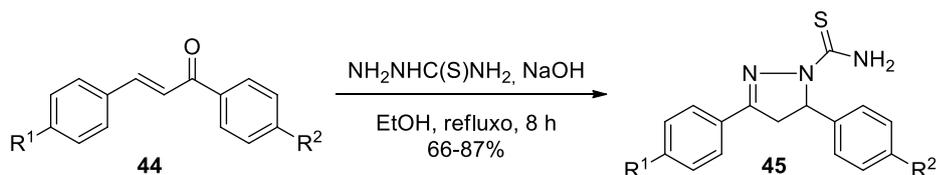
Devido à grande importância e aplicabilidade, várias metodologias para a síntese de 4,5-diidropirazóis estão sendo desenvolvidas. Um dos métodos mais utilizados para essa síntese envolvem reações de ciclocondensação de cetonas α,β -insaturadas com derivados de hidrazinas como hidrato de hidrazina, tiosemicarbazida, semicarbazida, fenilhidrazina e aminoguanidina.

As reações entre as chalconas **41** e as hidrazinas **42** vêm sendo investigadas desde o trabalho pioneiro Fischer e Knoevenagel de 1887. A partir desse estudo, reações entre cetonas α,β -insaturadas e hidrazinas tornaram-se as metodologias mais utilizadas para a síntese dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis **43** (Esquema 13) [33].

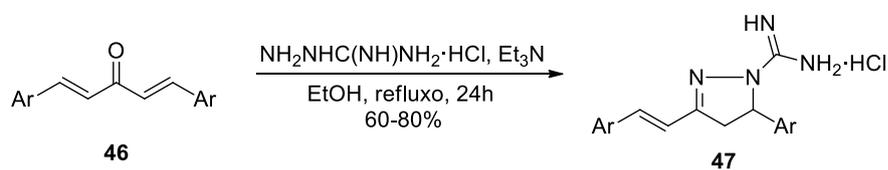
Esquema 13



Em 1993, Bilgin e colaboradores demonstraram que as reações das chalconas **44** e tiosemicarbazida, quando realizadas na presença de um catalisador básico como o NaOH, levam diretamente aos 1-tiocarbamoil-3,4-diaril-4,5-diidropirazóis **45** após 8 h de refluxo em etanol (Esquema 14) [34].

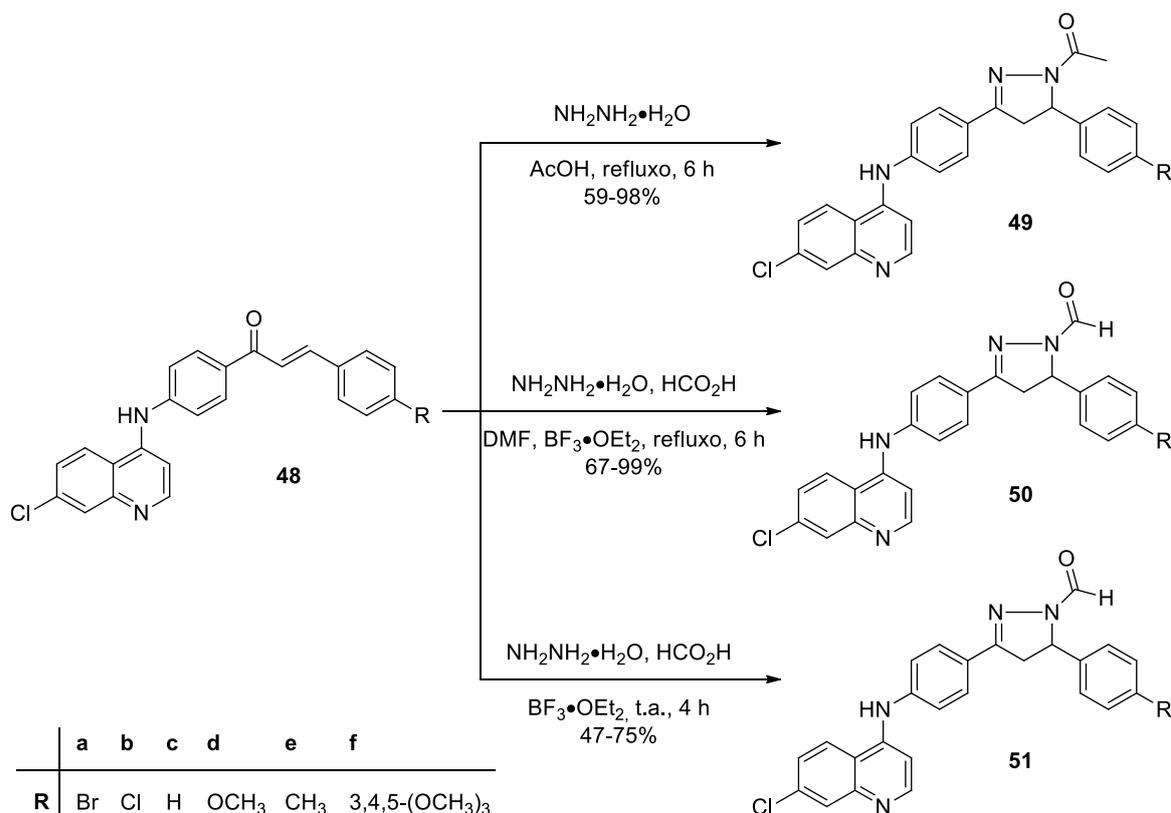
Esquema 14

Em 2006, Flores e colaboradores sintetizaram 5-aryl-3-estiril-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazóis **47**, com bons rendimentos, através da reação entre 1,5-diarilpenta-1,4-dien-3-onas **46** com cloridrato de aminoguanidina na presença de trietilamina sob refluxo de etanol por 24 h (**Esquema 15**) [35].

Esquema 15

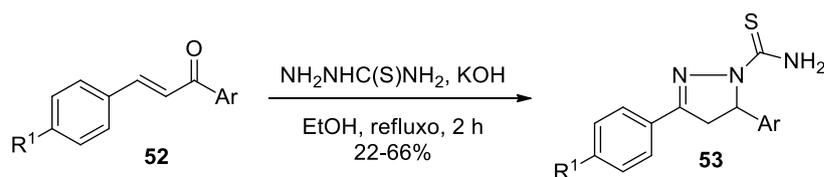
Uma nova série de N-acetil- **49** e N-formil-pirazolinas **50** e **51** foi preparada em 2013 por Insuasty e colaboradores. As reações foram sintetizadas por ciclocondensação de [(7-cloroquinolin-4-il)amino]chalconas **48** com hidrato de hidrazina em ácido acético e ácido fórmico. Ambas as metodologias deram bons rendimentos em tempos reduzidos. (**Esquema 16**) [36].

Esquema 16



Quando Rezessy e colaboradores reagiram chalconas **52** com tiosemicarbazida foi possível obter seletivamente os 4,5-diidropirazóis **53** utilizando meio básico em refluxo de etanol (**Esquema 17**) [37].

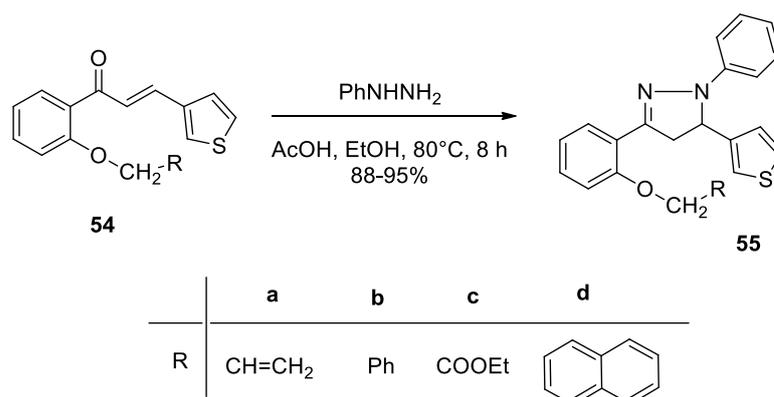
Esquema 17



R¹ = H, F
Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-piridinil

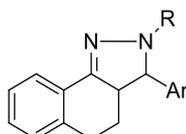
Em 2014, Rani e Mohamad sintetizaram as pirazolinas **55** a partir da condensação das chalconas **54** com fenilhidrazina catalisada por ácido acético sob refluxo de etanol. Os novos compostos também tiveram a sua atividade avaliada quanto a inibição antibacteriana, fornecendo resultados moderados a bons (**Esquema 18**) [38].

Esquema 18

3.4 Síntese de pirazóis tricíclicos derivados da α -tetralona

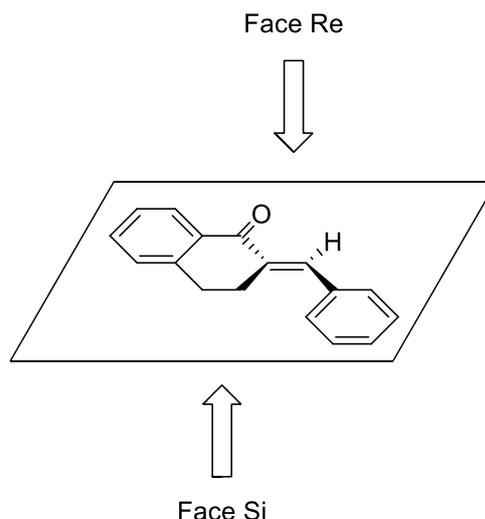
2-Arilideno-1-tetralonas são análogos cíclicos das chalconas e podem ser sintetizados a partir da condensação α -tetralona com aldeídos aromáticos. Elas têm sido empregadas como materiais de partida para a síntese de diversos derivados pirazólicos pela ciclocondensação com derivados de hidrazinas. Como resultado de tais reações, são obtidas pirazolininas tricíclicas condensadas ou 3,3a,4,5-tetraidro-2*H*-benzo[g]indazóis substituídos com a estrutura geral apresentada na **Figura 4**.

Figura 4: Estrutura geral dos 3,3a,4,5-tetraidro-2*H*-benzo[g]indazóis: uma pirazolinina tricíclica condensada.



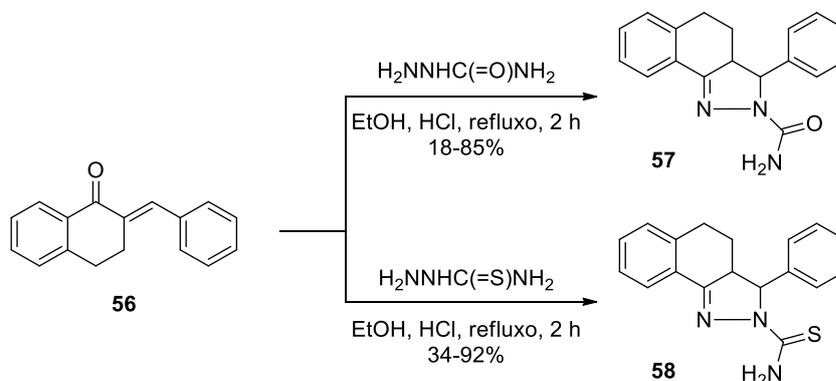
Essas reações podem resultar na formação de uma mistura de quatro diidrobendoindazóis estereoisoméricos. Esse fato é observado pois a molécula possui dois centros carbonos assimétricos resultando em quatro configurações possíveis. Devido ao ataque nucleofílico que pode ocorrer pelas faces Re e Si da carbonila e da ligação dupla das 2-arilideno-1-tetralonas quatro produtos são obtidos (**Figura 5**).

Figura 5: Ataques pelas faces Re e Si das 2-arilideno-tetralonas.



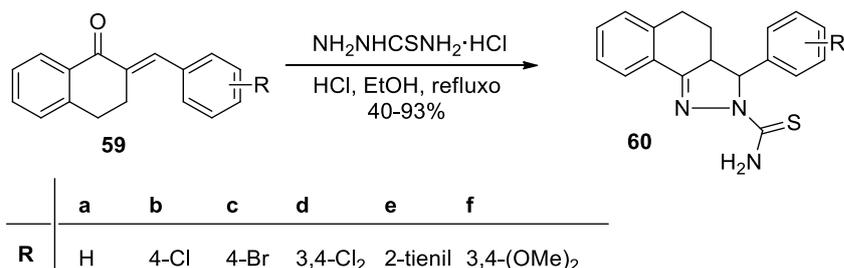
Em 1985, Szabo e colaboradores demonstraram que 4,5-diidropirazóis tricíclicos **57** e **58** podem ser obtidos utilizando catalisador ácido, a partir da 2-arilideno-1-tetralona **56** com cloridrato de semicarbazida e tiossemicarbazida, respectivamente (**Esquema 19**). No entanto, a ciclização realizada com tiossemicarbazida sob condições ácidas produziu apenas um diastereoisômero. Já na reação com semicarbazida houve a formação de dois diastereoisômeros os quais foram sujeitos a cristalização fracionada a partir de metanol [19].

Esquema 19



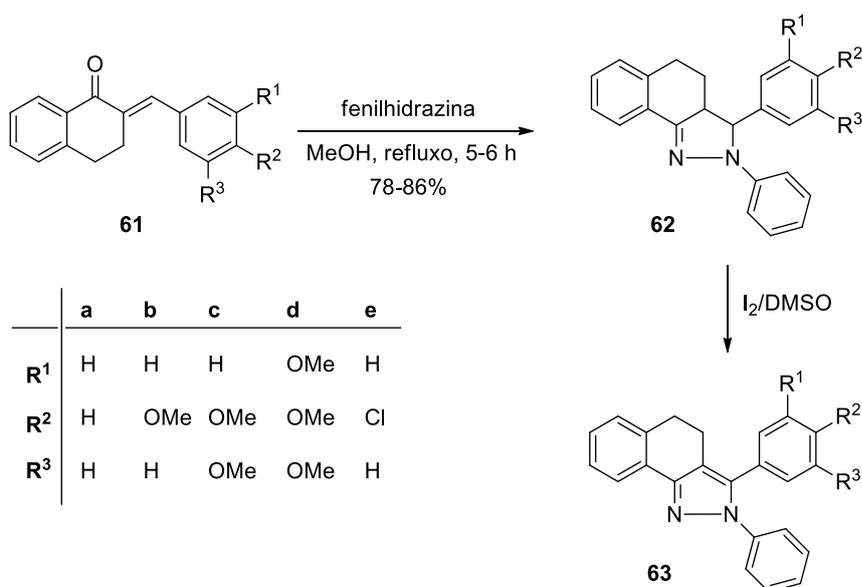
Em outro estudo de Lóránd e colaboradores, de 1999, foi sintetizada uma série de pirazolininas tricíclicas **60**, em rendimentos de moderados a bons, quando as 2-arilideno-1-tetralonas **59** e cloridrato de tiossemicarbazida foram refluxadas em etanol, na presença de ácido clorídrico (**Esquema 20**) [40].

Esquema 20



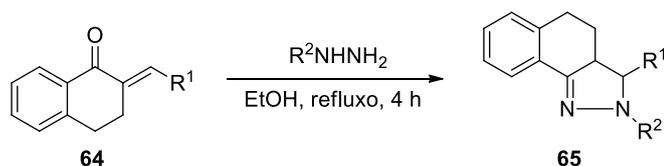
Em 2012, Lokhande e colaboradores obtiveram os 4,5-tetraidro-3-aryl-2-fenil-2*H*-benzo[*g*]indazóis **62** após reagirem as 2-arylideno-1-tetralonas **61** com fenilhidrazina em refluxo de metanol por 5-7 h. Os compostos **62** foram submetidos à desidrogenação oxidativa em I₂/DMSO para formação dos benzo[*g*]-2*H*-indazóis **63** correspondentes (**Esquema 21**) [41].

Esquema 21



Outro estudo interessante foi realizado por Arshad e colaboradores, em 2014. Os compostos 4,5-tetraidro-2*H*-benzo[*g*]indazóis substituídos **65** foram obtidos após refluxo das 2-arylideno-1-tetralonas **64** com hidrazinas substituídas em etanol por 4 h, sem a necessidade de catalisador (**Esquema 22**) [42].

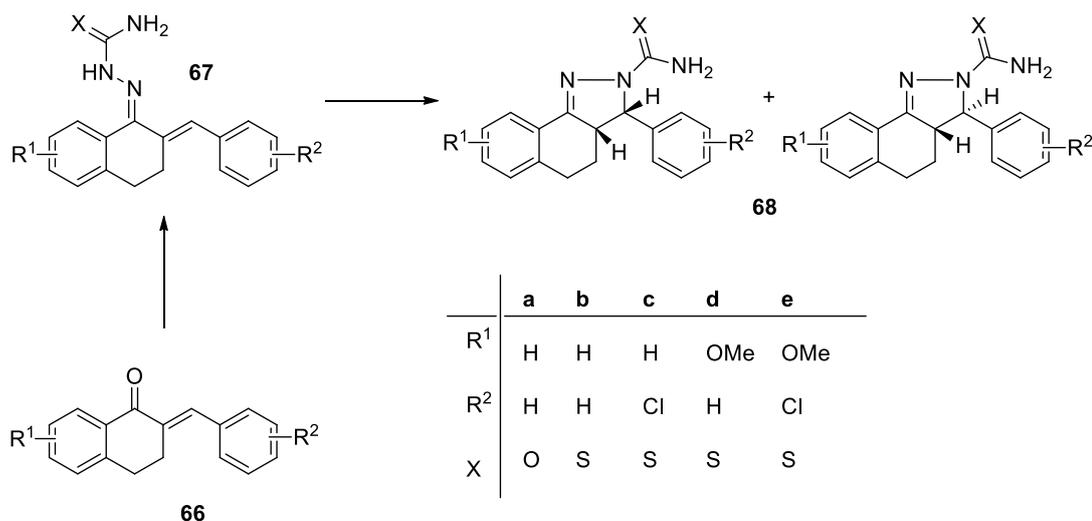
Esquema 22



	a	b	c	d	e
R ¹	2-tien-2-il	C ₆ H ₅	4-ClPh	4-ClPh	C ₆ H ₅
R ²	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ph	Ph

No ano anterior, Chaudhary e Gautam demonstraram a formação de mistura das pirazolininas cis e trans **68** através da condensação de semicarbazida (X = O) e tiosemicarbazida (X = S) com as 2-aryliden-1-tetralonas **66** que prossegue através da formação da hidrazona **67** e subsequente da adição de NH à ligação dupla (**Esquema 23**) [43].

Esquema 23

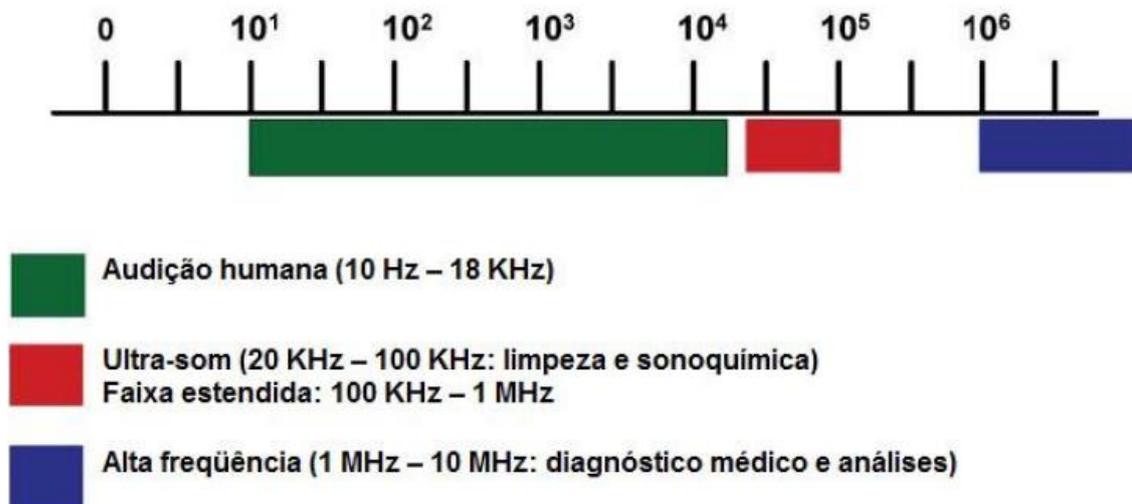


	a	b	c	d	e
R ¹	H	H	H	OMe	OMe
R ²	H	H	Cl	H	Cl
X	O	S	S	S	S

3.5 Sonoquímica

Sonoquímica é a denominação geral dos estudos das influências das ondas ultrassônicas sobre os sistemas químicos. Eventualmente, a audição humana possui um limite máximo de ser atingido, normalmente de cerca de 18-20 kHz. O ultrassom compreende a região de frequências entre 20 kHz e 100 MHz, o limite superior não foi definido agudamente. O ultrassom tem também muitas aplicações em diagnósticos terapêuticos (acima de 1 MHz e até 10 MHz). A sonoquímica normalmente é utilizada nas frequências entre 20 e 40 kHz, referida ao equipamento de laboratório. Que tem por finalidade atender alguns princípios da química verde, como a redução de resíduo, energia e tempo (**Figura 5**) [43].

Figura 5: Região de frequências sonoras (em Hz) [44].



Esses efeitos sonoquímicos em líquidos é um fenômeno físico, que se baseia no processo de criar, aumentar e implodir bolhas, também conhecida como cavitação acústica, o que resulta em regiões que apresentam aquecimento alto e pressões elevadas [45].

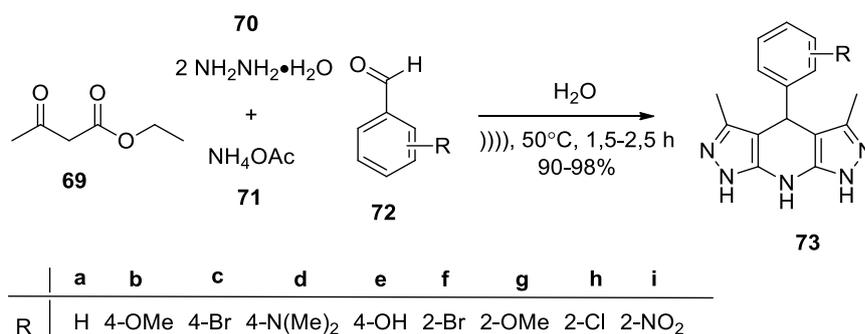
Os processos convencionais aplicados em reações de fluídos envolvendo tamanhos das partículas. Pode levar várias horas, dias e semanas para obter o desejado ou até mesmo não aconteça a reação. Esse processo ocorre quando se utiliza metodologia convencional em partículas sólidas menores que 10 micros de diâmetro em um líquido [46].

Já os processos sonoquímicos das reações heterogêneas que envolvem sólidos dispersos em líquidos, depende da área de superfície e a reatividade da massa. Embora seja verdade que qualquer limpeza das superfícies irá aumentar a sua reatividade química, em muitos casos, parece que este efeito não seja suficiente para explicar o grau de reatividade que acontece em processos sonoquímicos. Em alguns casos, dizem que o ultrassom serve para remover intermediários da superfície do produto, por exemplo, uma camada de óxido existente em alguns metais ou até mesmo em sólidos que dificulta que ocorra a reação. Em outros casos, incluem a possibilidade de aprimorar transferência de elétrons na superfície de reação [46].

Nos últimos anos, compostos heterocíclicos têm sido obtidos utilizando o ultrassom. Algumas dessas técnicas foram selecionadas e serão apresentadas a seguir.

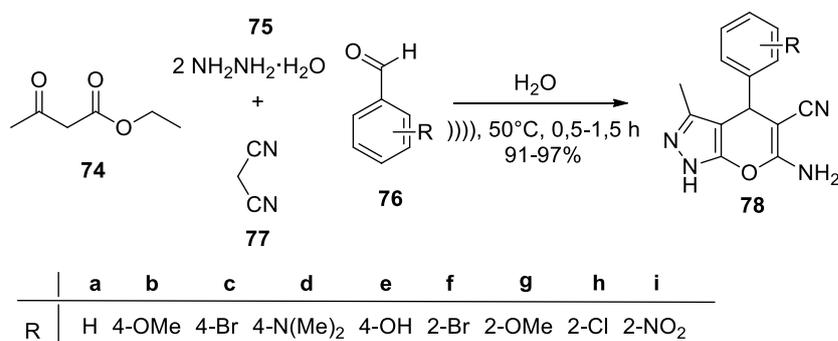
Em 2015, Jonnalagadda e colaboradores desenvolveram a síntese do pirazol **73** com ótimos rendimentos, a partir da reação multicomponente envolvendo aldeídos aromáticos **72**, hidreto de hidrazina **70**, acetoacetato de etila **71** e acetato de amônio **72**, utilizando a água como solvente, sob irradiação de ultrassom por 1,5-2,5 h (**Esquema 24**) [47].

Esquema 24



Neste mesmo trabalho, a malononitrila **77** foi utilizada para a síntese de 6-amino-3-metil-4-fenil-1,4-diidropirano[2,3-*c*]pirazol-5-carbonitrilo **78** sob irradiação ultrassônica em 0,5-1,5 h (Esquema 25) [47].

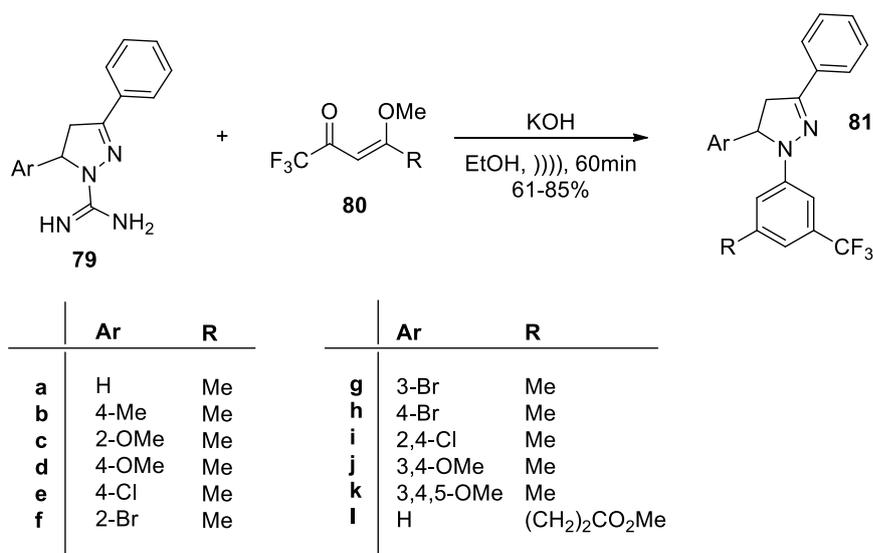
Esquema 25



Com a utilização do ultrassom foi possível reduzir o tempo reacional das reações multicomponentes e obter a formação de derivados pirazólicos com bons a excelentes rendimentos. De acordo com esses fatores, o estudo mostrou uma síntese ambientalmente correta, e também pelo fato de ter obtido o composto utilizando água como solvente.

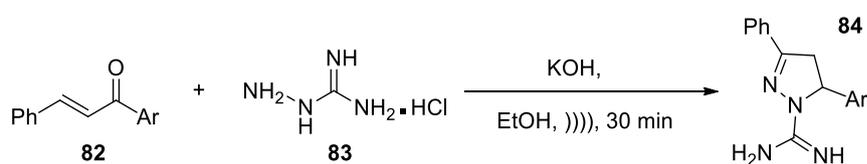
No mesmo ano, nosso grupo comparou reações para obtenção de pirimidinas realizadas sob ultrassom e via metodologia clássica e demonstrou que as primeiras foram mais eficiente, o produto foi obtido em menor tempo de reação e com maior rendimento (Esquema 26). A reação de 2-(pirazol-1-il)pirimidina **81** foi desenvolvida via reação de ciclocondensação de 1-carboxamidino-pirazol **79** com 4-metoxivinil trifluorometil cetonas **80** usando etanol como solvente na presença de hidróxido de potássio [48].

Esquema 26



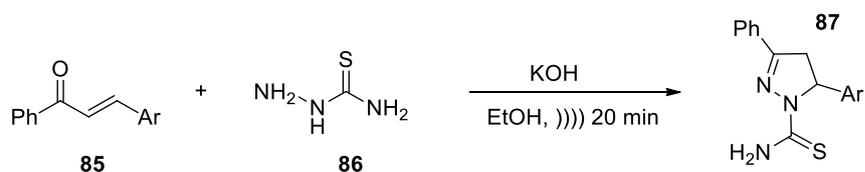
Na síntese de derivados pirazólicos o emprego de ultrassom está destacado em trabalhos como o de Pizzuti e colaboradores, que em 2009, sintetizaram uma série de 3,5-diaril, 4-5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamidas **84** utilizando chalconas **82** e cloridrato de aminoguanidina **83** em etanol e meio básico, a reação foi sonocatalisada por 30 min (Esquema 27). Esses compostos, até o momento, não foram preparados através de outras metodologias [49].

Esquema 27



Usando condições muito semelhantes, neste mesmo ano, Pizzuti e colaboradores, obtiveram uma série de tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **87** fazendo reagir 1,3-diaril-2-propen-1-onas **85** com tiossemicarbazida **86** em condições sonoquímicas e tempo de reação ainda menor (Esquema 28). O produto precipitado foi conseguido por refrigeração da mistura irradiada [50].

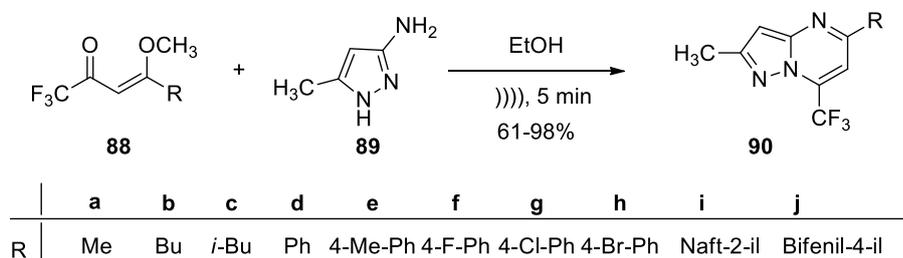
Esquema 28



Em 2013, Martins e colaboradores, sintetizaram uma série de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **90** com bons rendimentos, utilizando ultrassom através da reação de ciclocondensação de 4-

alcoxi-1,1,1-trifluoro-3-alquen-2-onas **88** com 3-amino-5-metil-1H-pirazole **89** na presença de EtOH em 5 minutos (**Esquema 29**) [51].

Esquema 29



A metodologia empregada possui diversas vantagens referente a irradiação com ultrassom, por exemplo, é um procedimento simples, ecologicamente correto, tempos reacionais curtos (5 min) e produzem produtos com excelentes rendimentos (61-98%). Além disso, esta série pode fornecer novos compostos biologicamente ativos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes e solventes

Todos os reagentes e solventes foram obtidos comercialmente e utilizados sem purificação prévia exceto o benzaldeído, o hexano e o acetato de etila que foram destilados antes do uso.

4.2. Equipamentos

4.2.1. Equipamento de ultrassom

As reações foram realizadas em um equipamento da marca Sonics, modelo Vibracell, de 500 W conectado a uma sonda de liga de titânio. A frequência do equipamento é de 20 KHz e a amplitude foi ajustada a 20% da potência máxima de saída.

4.2.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho da marca Instrutherm, modelo PFM-II.

4.2.3. Cromatografia Gasosa (CG/EM)

Os cromatogramas e espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas da marca Varian, modelo GC-431/MS-210. Para a fragmentação dos compostos no espectrômetro de massas, estes foram bombardeados com feixe de elétrons de 70 eV. As amostras foram dissolvidas em metanol ou acetato de etila e injetadas a fluxo constante de 1 mL/min com hélio como gás de arraste.

4.2.4. Infravermelho

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

2.2.5. Ressonância magnética nuclear (RMN)

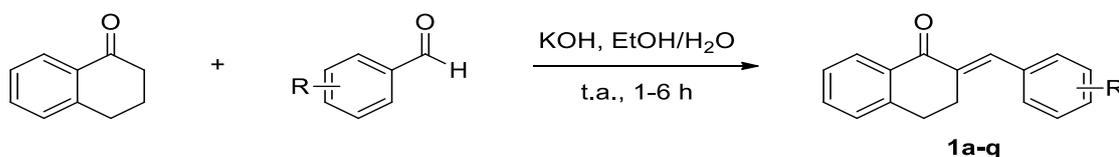
Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro Bruker de 300 MHz modelo Avance III HD. As amostras foram submetidas à análise solubilizadas em dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d_6) empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, a 25°C.

4.3. Procedimento Experimental

4.3.1 Procedimento geral para a síntese de 2-arilideno-1- α -tetralona 1a-q

Em um balão de 100 mL, foram adicionados a α -tetralona (10 mmol), o aldeído aromático apropriado (10 mmol) e etanol (30 mL). Por último, sob agitação magnética, foi adicionado hidróxido de potássio 20% (15 mL). A reação foi mantida em temperatura ambiente por 1-6 h, dependendo do aldeído utilizado. Em seguida, a reação foi resfriada em banho de gelo e neutralizada com HCl 10% (10 mL). O precipitado foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada. O sólido amarelo obtido foi recristalizado em etanol a quente e seco em dessecador. (Esquema 30)

Esquema 30

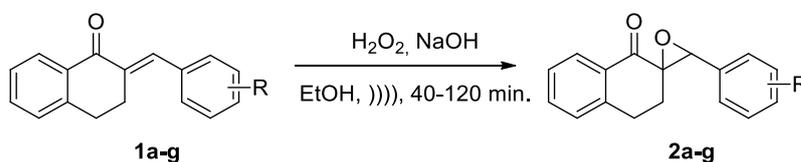


4.3.2 Procedimento geral para a síntese 3-aryl-3,4-diidro-1H-spiro[naftaleno-2,2-oxirano]-1-ona

As reações de epoxidação foram realizadas através de uma modificação de um procedimento descrito na literatura [24]. Em um frasco apropriado foi adicionado a 2-benzilideno-3,4-diidronaftalen-1(2H)-ona (10 mmol), peróxido de hidrogênio 20% (4 mL), hidróxido de sódio 5% (2 mL) e etanol (20 mL). A mistura foi sonicada por 40-90 min, dependendo do substituinte presente no material de partida. Após o tempo adequado, foi

adicionada água destilada e a mistura foi mantida em refrigerador por 24 horas. O sólido branco obtido foi filtrado à vácuo, lavado com água destilada gelada e seco em dessecador. (**Esquema 31**)

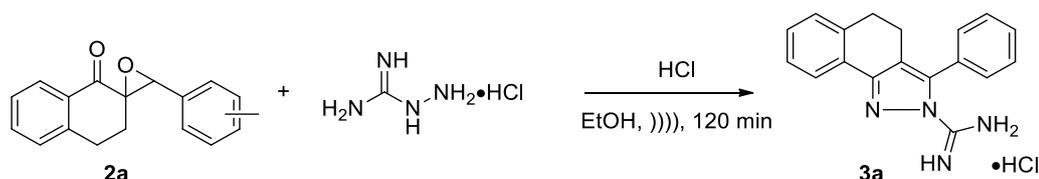
Esquema 31



4.3.3 Procedimento geral para a reação entre a espiroepoxicetona e cloridrato de aminoguanidina

Em um frasco apropriado, a uma mistura da 3'-aril-3,4-diidro-1*H*-spiro[naftaleno-2,2'-oxirano]-1-ona (1 mmol), cloridrato de aminoguanidina (3 mmol) e etanol (15 mL), foi adicionado ácido clorídrico concentrado (0,15 mL). A mistura foi sonicada por 2 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado e o produto foi transferido para um funil de extração ao qual foi adicionado água destilada (15 mL). O produto foi extraído em clorofórmio (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica em gel (70-230 mesh), utilizando mistura de hexano-acetato de etila (1:1) como eluente. (**Esquema 32**)

Esquema 32

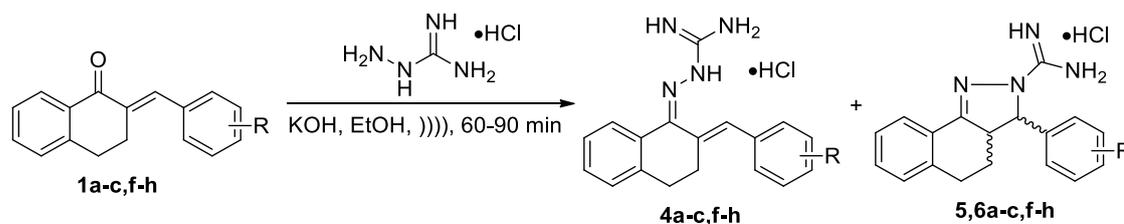


4.3.4 Procedimento geral para a reação entre 2-arilideno-1-tetralonas e cloridrato de aminoguanidina

Em um frasco apropriado, foi adicionada uma mistura da 2-arilideno-1-tetralona apropriada (2 mmol) **1a-q**, cloridrato de aminoguanidina (4 mmol) e etanol (15 mL). Adicionou-se hidróxido de potássio em pó (2 mmol) e iniciou-se a sonificação por 90-120 minutos. Em seguida, a reação foi levada ao refrigerador. O excesso de cloridrato de aminoguanidina precipitou e foi retirado da mistura por filtração. O solvente da mistura foi

evaporado em rotoevaporador e o precipitado formado foi diluído em clorofórmio e transferido para um funil de extração ao qual foi adicionado HCL 10% (30ml). E o produto foi extraído com clorofórmio (3x30 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado em acetato de etila e seco em dessecador. (**Esquema 33**)

Esquema 33

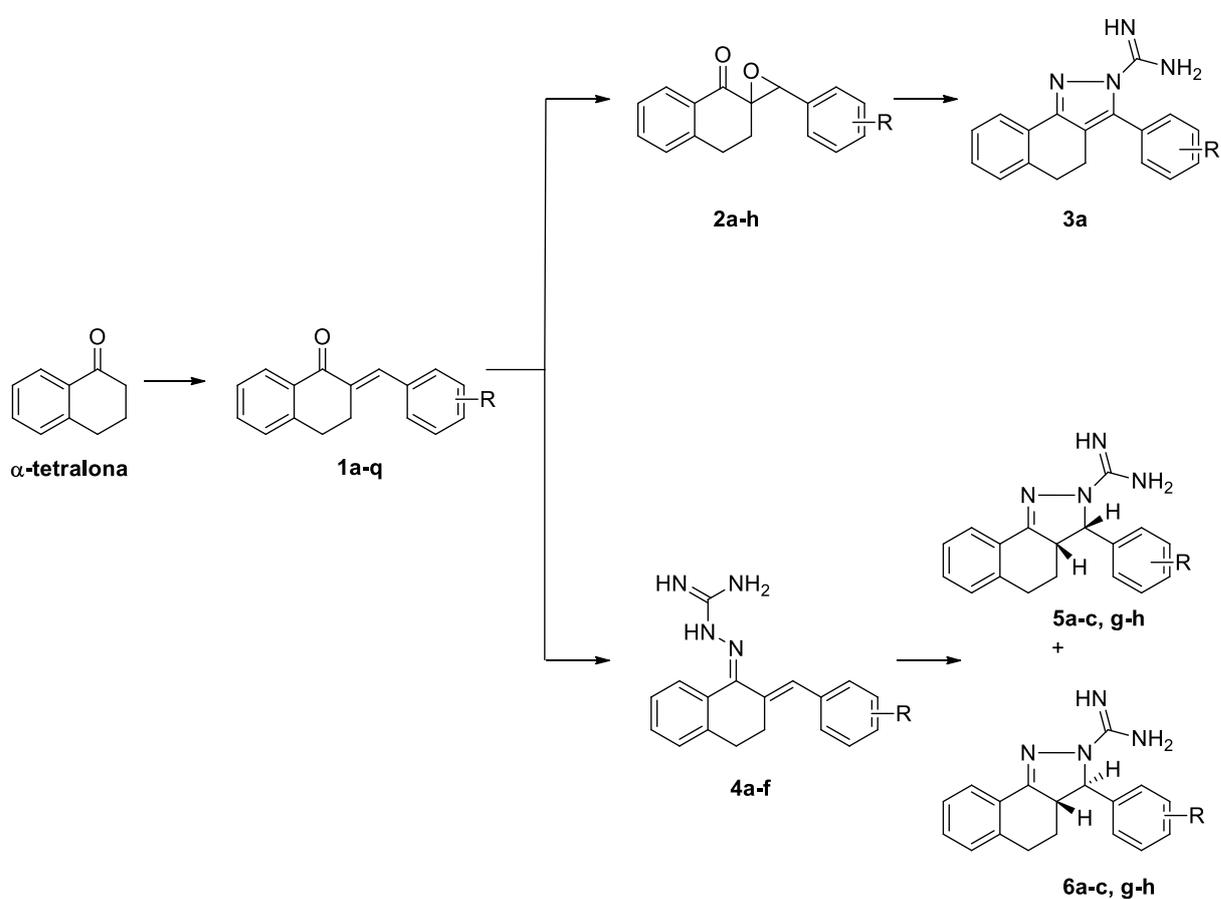


5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1. Esquema geral das reações de condensação de espiroepoxicetonas e 2-arilideno-1-tetralonas derivadas da α -tetralona com aminoguanidina

O **Esquema 34** apresenta um resumo de todas as reações que serão discutidas nas subseções seguintes bem como a numeração de identificação de todos os intermediários e produtos. As numerações dos compostos obtidos começaram **1a-q**.

Esquema 34



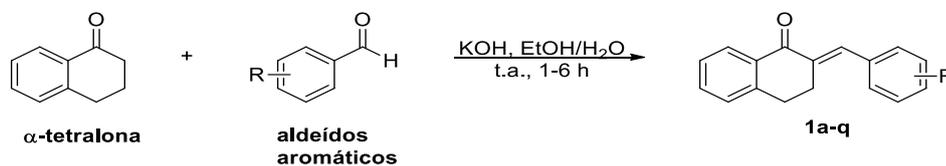
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	l	m	n	o	p	q
R	H	4-Me	4-OMe	4-F	4-Br	4-Cl	4-CF ₃	4-NO ₂	2-Me	2-OMe	2-Br	3-Br	3-NO ₂	2,4-Cl	3,4-OMe	3,4,5-OMe

5.1.1 Preparação de 2-arilideno-1-tetralonas 1a-q

Inicialmente, foram preparados os precursores 2-benzilideno-3,4-diidronaftalen-1(2*H*)-onas que serão chamados de 2-arilideno-1-tetralonas no presente trabalho, para simplificação.

As 2-arilideno-1-tetralonas **1a-q** foram sintetizadas pela reação de condensação aldólica entre uma série de aldeídos aromáticos e α -tetralona em meio básico, seguindo uma metodologia previamente desenvolvida, conforme mostra o **Esquema 35** [52].

Esquema 35



	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	l	m	n	o	p	q
R	H	4-Me	4-OMe	4-F	4-Br	4-Cl	4-CF ₃	4-NO ₂	2-Me	2-OMe	2-Br	3-Br	3-NO ₂	2,4-Cl	3,4-OMe	3,4,5-OMe

A identidade do composto foi verificada pela comparação dos seus pontos de fusão com a literatura e por espectrometria de massas de baixa resolução (CG/EMBR).

Tabela 1. Dados experimentais e pontos de fusão das 2-arilideno-1-tetralonas **1a-q**.

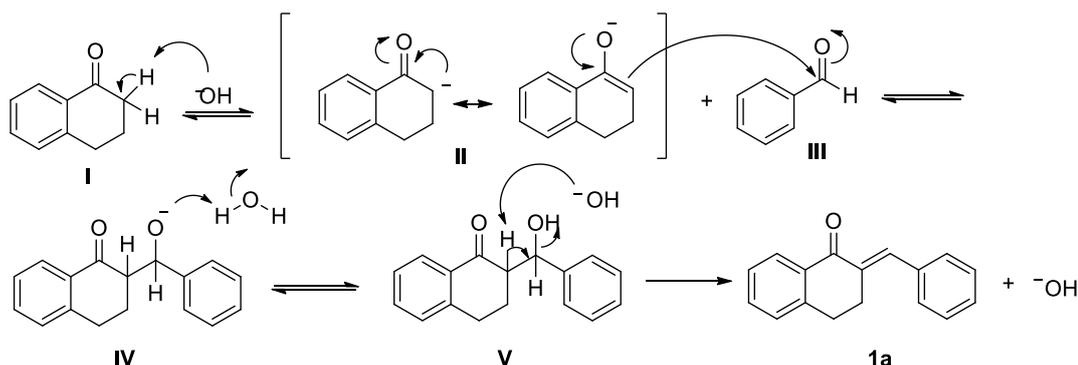
Composto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	PF (°C) (PF lit. (°C))
1^a	1	94	106-107 (104-105) ^[50]
1^b	2	86	125-126 (125-126) ^[50]
1^c	4	74	114-115 (109-110) ^[50]
1^d	3	58	123-124
1^e	2	85	164-165 (158-159) ^[50]
1^f	2	83	132-133 (135) ^[51]
1^g	3	35	179-180 (182-183) ^[51]
1^h	6	50	179-180 (182-183) ^[50]
1ⁱ	1	66	68-69
1^j	2	65	134-135
1^l	1	82	89-90
1^m	1	68	143-144
1ⁿ	1	77	158-159
1^o	2	78	125-126
1^p	3	80	96-97
1^q	3	41	138-139(117) ^[47]

^a Rendimentos dos compostos isolados.

A reação de condensação de Claisen-Schmidt é uma reação geral para todas as cetonas e aldeídos com átomos de hidrogênio α (**Esquema 36**). A reação ocorre quando uma base remove um hidrogênio α ácido de uma molécula de cetona **I** para formar o enolato **II**, que se

estabiliza por ressonância. O enolato **II** ataca o carbono carbonílico de uma molécula de aldeído **III** por adição nucleofílica e forma um íon alcóxido **IV**. A protonação do íon alcóxido **IV** gera o produto de condensação e regenera a base. A formação de enona conjugada ocorre por desidratação catalisada por base, que abstrai um hidrogênio ácido da posição α formando um íon enolato intermediário **V**, que elimina o grupo de saída ^-OH formando o composto **1a**.

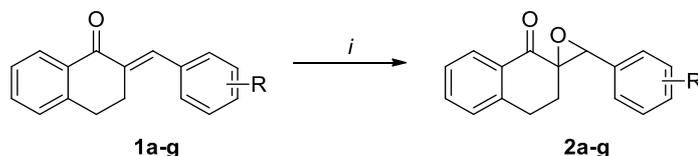
Esquema 36



5.1 Preparação das 3-fenil-3,4-diidro-1*H*-spiro[naftaleno-2.2-oxirano]-1-onas

Posteriormente, as 2-arilideno-1-tetralonas **1a-g** foram utilizadas como materiais de partida para a obtenção dos precursores 3-aryl-3,4-diidro-1*H*-spiro[naftaleno-2.2-oxirano]-1-onas **2a-g**, referidas neste trabalho como espiroepoxicetonas. Estas foram preparadas segundo adaptação da metodologia descrita por Puri e colaboradores [53] através da reação de epoxidação das 2-arilideno-1-tetralonas **1a-g** utilizando peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio em etanol, sob condição ultrassônica (**Esquema 37**).

Esquema 37



i: H₂O₂, NaOH, EtOH,))), 40-120 minutos.

	a	b	c	d	e	f	g
R	H	4-Me	4-OMe	4-F	4-Br	4-Cl	4-CF ₃

A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada, com alíquotas retiradas em intervalos de 15 minutos. A formação dos produtos foi confirmada pela comparação dos seus pontos de fusão com a literatura e através de espectrometria de massas de baixa resolução (CG/EMBR).

Tabela 2. Dados experimentais e pontos de fusão das 3-fenil-3,4-diidro-1*H*-spiro[naftaleno-2,2-oxirano]-1-onas **2a-g**.

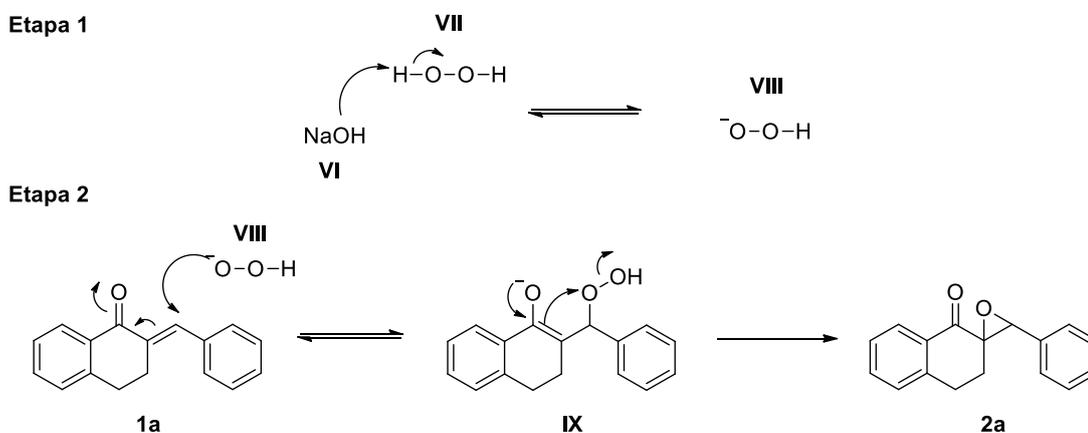
Composto	Rendimento (%) ^a	Tempo (min)	PF (°C) (PF lit. (°C))
2^a	94	40	78-79 (76-77) ^[52]
2^b	83	60	147-148 (145-147) ^[52]
2^c	97	90	103-104 (105-106) ^[52]
2^d	79	45	87-88 (88-89) ^[52]
2^e	81	120	138-139 (138-140) ^[52]
2^f	62	60	142-143 (141-142) ^[52]
2^g	81	120	138-139 (138-140) ^[52]

^a Rendimentos dos compostos isolados.

A metodologia empregada para a síntese dos precursores **2** está alinhada com a necessidade de reações limpas. O peróxido de hidrogênio utilizado como oxidante é de fácil manuseio e leva à formação de água como subproduto. O uso do etanol como solvente agrega algumas características importantes como síntese segura e sustentável devido à baixa toxicidade do etanol e sua origem de fontes renováveis. Esses fatores aliados ao uso de condições sonoquímicas constitui-se em uma síntese econômica, segura, limpa e sustentável.

O mecanismo proposto para a formação das espiroepoxicetonas pode ser visto no **Esquema 38** [54]. Na etapa 1, o peróxido de hidrogênio **VII** reage com o hidróxido de sódio **VI** formando o ânion peridroxil (⁻OOH) **VIII**. Na etapa 2, o ataque nucleofílico do ânion peridroxil (⁻OOH) **VIII** ao carbono eletrofílico da posição β da 2-arylideno-1-tetralona **1** gera um intermediário **IX** que é convertido nas espiroepoxicetona **2**.

Esquema 38



5.2 Reações de condensação das espiroepoxicetonas com cloridrato de aminoguanidina

Reações entre epoxicetonas e derivados de hidrazinas resultam na formação de pirazóis quando realizadas sob uma grande variedade de condições reacionais, tais como meio ácido ou alcalino e condições de refluxo ou sonoquímica. No entanto, estudos das reações de condensação de espiroepoxicetonas derivadas da α -tetralona com aminoguanidina são inéditas e foram exploradas no presente trabalho.

Primeiramente, a reação entre a espiroepoxicetona **2a** e cloridrato de aminoguanidina foi utilizada como modelo a fim de escolher a melhor condição para obtenção do composto 3-fenil-4,5-diidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-2-carboximidamida **3a**. Para tanto, as condições descritas na literatura empregadas para outros substratos análogos bem como adaptações destas foram empregadas. O monitoramento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada e espectrometria de massas. Os dados referentes a estes experimentos são mostrados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Escolha da condição reacional para obtenção do composto 3-fenil-4,5-diidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-2-carboximidamida (**3a**).

Experimento	Solvente	Catalisador	Tempo	Condição	Rendimento (%)
1	Etanol	KOH	24 h	Refluxo	- ^a
2	Etanol	Et ₃ N	24 h	Refluxo	- ^a
3	Etanol	HCl	24 h	Refluxo	71
4	Etanol	H ₂ SO ₄	48 h	Refluxo	60
5	AcOH	HCl	24 h	Refluxo	46
6	Etanol	HCl	2 h))))	74
7	Etanol	H ₂ SO ₄	2 h))))	66
8	Etanol	-	2 h))))	- ^a
9	AcOH	-	2 h))))	-

^aFormação do produto não observada.

Como mostrado, inicialmente, no experimento **1**, a reação do espiroepoxicetona **2a** com a aminoguanidina foi realizada em etanol na presença de uma base inorgânica, o hidróxido de potássio, pois o nosso grupo de pesquisa vem utilizando satisfatoriamente esse sistema na síntese de derivados pirazolínicos a partir de chalconas. No entanto, não houve a formação do produto esperado após 24 horas de refluxo. A reação também foi realizada na presença de uma base orgânica, trietilamina, como catalisador mas não houve a formação do produto esperado (experimento **2**).

Com base no trabalho de Li e colaboradores [27], experimento **3**, utilizamos uma quantidade catalítica de ácido clorídrico concentrado em etanol. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada, onde se observou na placa cromatográfica a formação de um composto e o material de partida. Promovemos um aumento do tempo de reação mas o mesmo não foi totalmente consumido.

Foi realizada uma reação com a mesma condição mas utilizando ácido sulfúrico como catalisador (experimento **4**), a reação foi monitorada pela cromatografia em camada delgada. Observou-se a formação de um produto mas que ainda não havia consumido todo material de partida. O composto formado foi analisado na espectrometria de massas e percebeu a formação de um pico com m/z 246 podendo ser o produto desejado, mas também o espectro apresentou um pico m/z 250 referente ao material de partida utilizado. A reação foi deixada por mais tempo mas o resultado não foi satisfatório.

Novamente foi tentada uma catálise (experimento **5**) agora utilizando um ácido orgânico AcOH como solvente e outro inorgânico HCl como catalisador descrito em trabalhos como o de Bhat e colaboradores.[53] Foi observado pela cromatografia em camada delgada várias manchas, sendo possível a formação do produto e subprodutos. O produto foi purificado e apresentou baixo rendimento.

Os experimentos **6** e **7** foram realizados em irradiação de ultrassom. De acordo com a **Tabela 3**, o método de irradiação de ultrassom forneceu o produto **3a** em 2 horas. No entanto, quando a reação foi realizada utilizando o método de aquecimento convencional (refluxo) foi necessário um tempo maior de 24 horas. Assim, pode-se verificar uma drástica diminuição do tempo reacional quando utilizamos ultrassom como fonte de energia. Outro fator importante para a comparação das duas diferentes metodologias sintéticas empregada é o aumento de rendimento do produto **3a** (**Tabela 3**). Desta forma, pode-se ressaltar a eficiência da utilização do ultrassom quando comparado com o método de aquecimento convencional.

Adaptamos uma metodologia proposta por Nikpour e Beigvand [30], no experimento **8**, utilizando etanol como solvente na ausência de catalisador. Não foi observado o consumo do

espiroepoxicetona. Foi realizada outra metodologia experimento **9**, utilizando ácido orgânico AcOH como solvente. A amostra foi analisada por espectrometria de massas e apresentou um pico base com m/z 246 referente ao cátion-radical gerado pela perda do fragmento amidino. No entanto, o material de partida não foi todo consumido e o espectro apresentou outros picos que podem ser de subprodutos formados

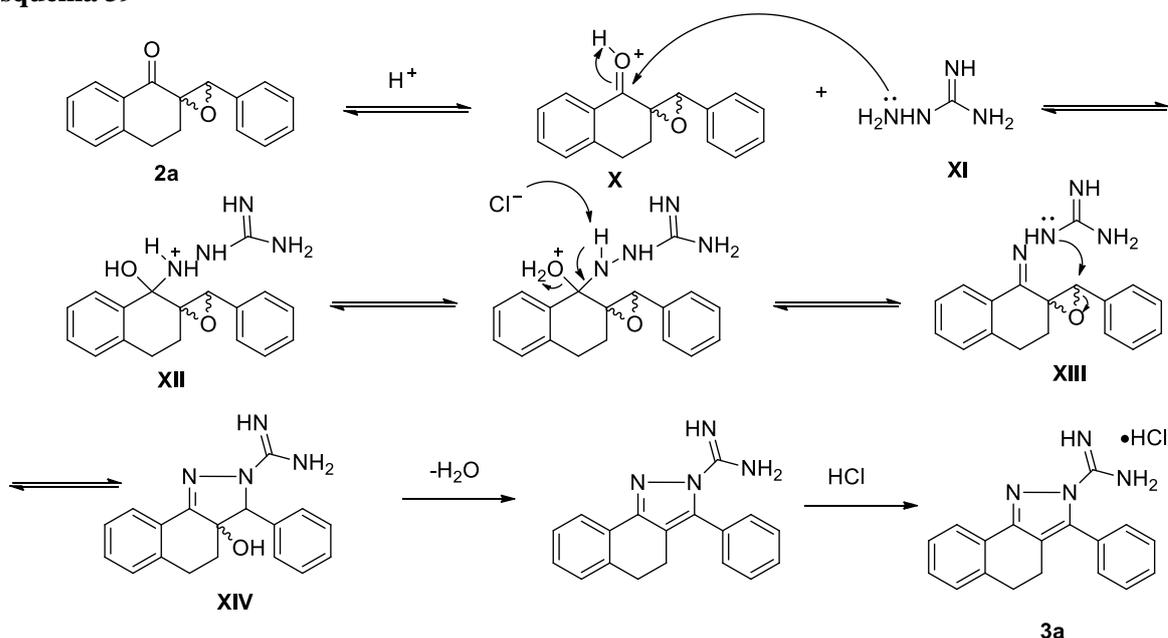
Comparado com outro método relatado, podemos deduzir que o ácido clorídrico apresentou maior rendimento. Observou-se por meio de análises de massas, RMN de ^1H que a formação de benzoindazol a partir de espiroepoxicetonas acontece, porém, o processo de purificação tem que ser otimizado para que obtenha-se o produto puro.

5.4 Mecanismo de reação entre espiroepoxicetona e cloridrato de aminoguanidina

A preparação de cloridrato de 3-fenil-4,5-diidro-2H-benzo[g]indazol-2-carboximidamida **3a** em condição ultrassônica levou a formação do produto desejado utilizando ácido clorídrico segundo adaptação da metodologia descrita Li e colaboradores [27]. O **Esquema 39** apresenta uma proposta de mecanismo para a reação de sonificação entre espiroepoxicetona e cloridrato de aminoguanidina.

Em condições ácidas, a primeira etapa é a protonação do oxigênio da carbonila do espiroepoxicetona **X** que se condensa com cloridrato de aminoguanidina **XI**, para produzir a correspondente hidrazona **XII**. Essa hidrazona **XII** é ciclizada para os intermediários **XIII**, através de abertura do anel oxirano. A desidratação **XIV** ocorre seguida da hidrólise, para a formação do benzoindazol **3a**.

Esquema 39

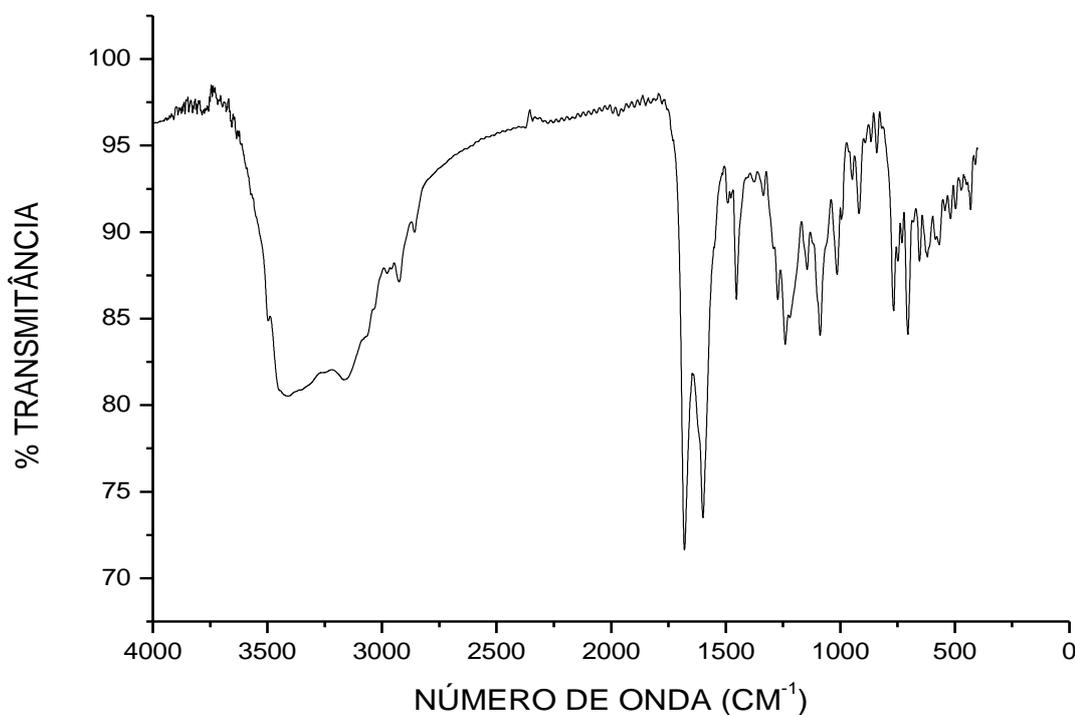


5.5 Caracterização espectroscópica do composto **3a**

Os cloridratos de 3-fenil-4,5-diidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-2-carboximidamida **3a** foram caracterizados por espectrometria de massas de baixa resolução, ressonância magnética nuclear de ^1H e espectrometria de infravermelho.

A **Figura 6** mostra o espectro de infravermelho do composto **3a** obtido em pastilha de KBr. A vibração N-H ocorre na região de $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$, no composto **3a** foram observados duas frequências de deformação de N-H muito intensas nessa região, que provêm das deformações assimétrica e simétrica. Em 1605 cm^{-1} destacou se uma banda de dobramento N-H e na região de 1605 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento C=C do aromático, ambas as duas bandas são de intensidades de média para forte. Em 1442 cm^{-1} aparece uma banda média de absorção referente à deformação axial do C-N. Na faixa de 763 e 696 cm^{-1} aparecem duas bandas de intensidade média, referentes a deformação de C-H fora do plano do anel aromático.

Figura 6: Espectro de infravermelho do composto **3a** obtido em pastilha de KBr.



Outra técnica em que se conseguiu constatar a formação do composto **3a**, foi através do espectro de massas. No espectro de massas de baixa resolução apresentado na **Figura 8**, foi possível observar o pico do base com m/z 246 referente ao cátion-radical gerado pela perda do fragmento amidino. O pico do íon molecular não foi observado. O **Esquema 40** apresenta uma proposta de fragmentação para o composto **3a**.

Esquema 40

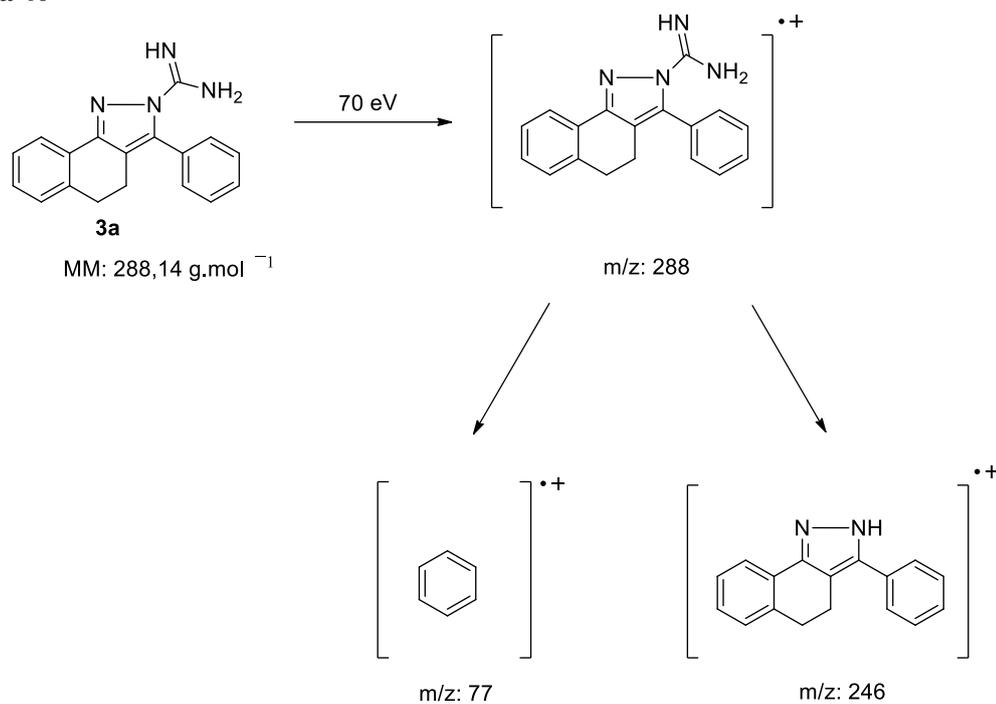
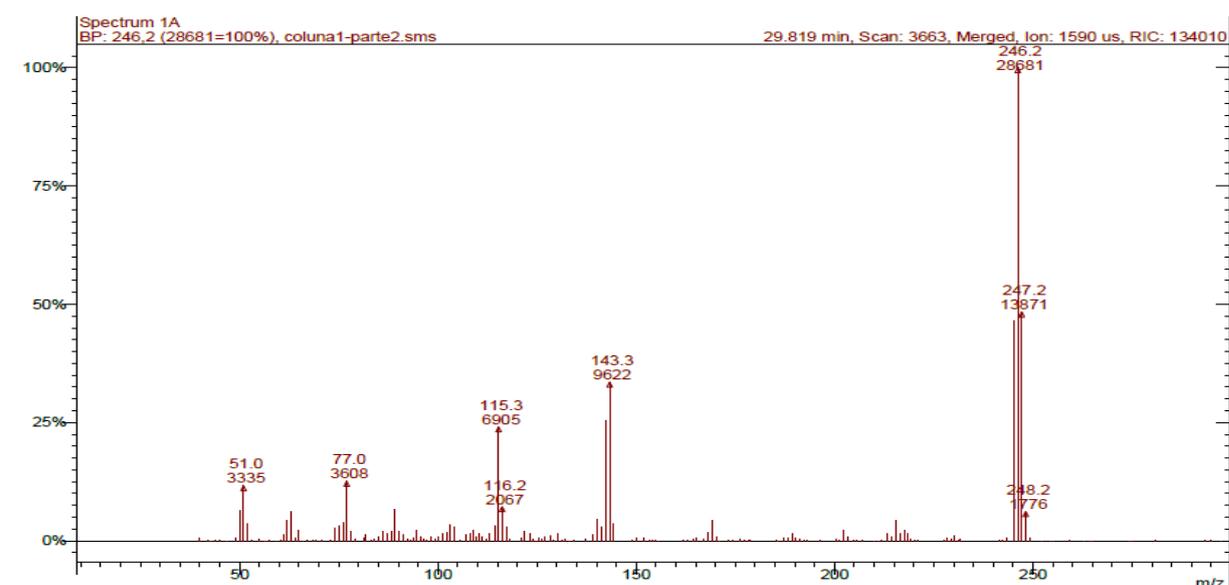
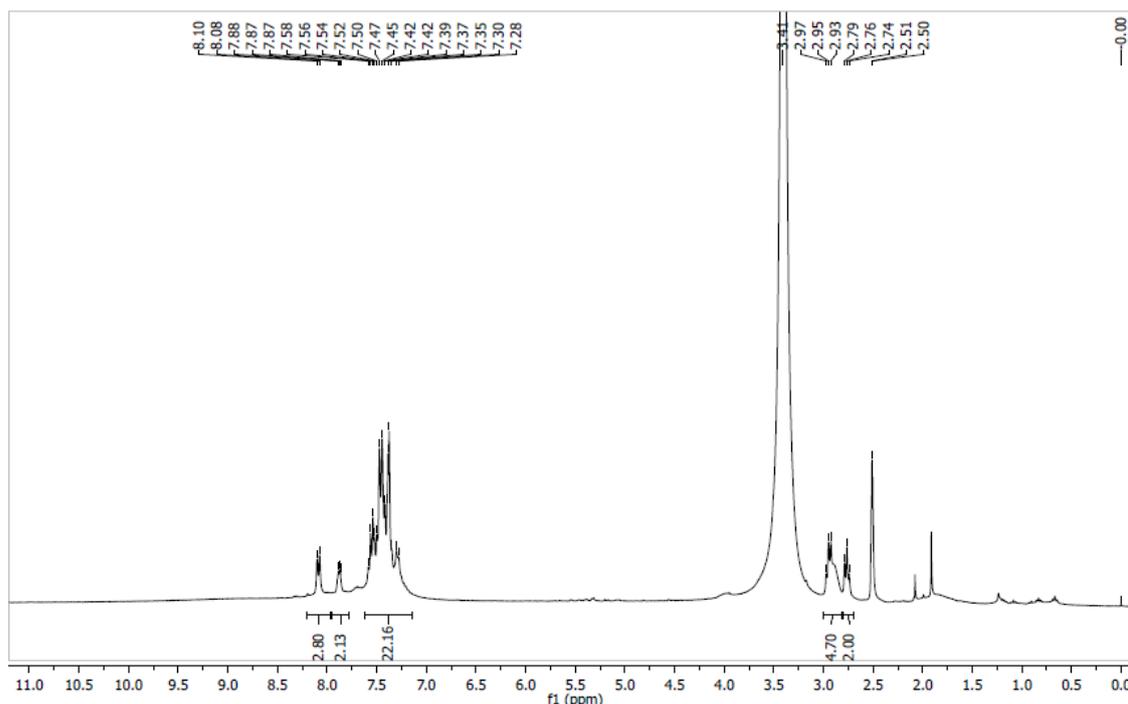


Figura 7: Espectro de massas de baixa resolução do composto **3a**.



No espectro de RMN de ^1H , são observados multipletos na região de 7.28 a 7.60 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos. Em 2.75 e 2.92 ppm é visualizado multipletos referente às metilenas do anel condensado. Além disso, é observado dois dupletos na região 8.05 e 8.07 ppm possivelmente referente aos quatro hidrogênios ligados aos nitrogênios. A **Figura 8** mostra o espectro para melhor visualização.

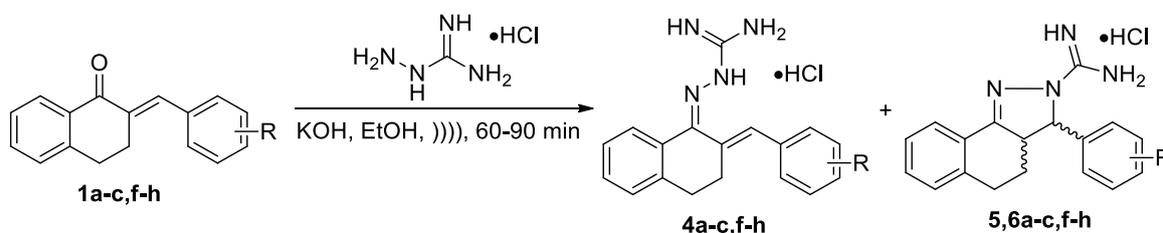
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (300 MHz, DMSO- d_6).



5.6 Reações de condensação das 2-arilideno-1-tetralona com cloridrato de aminoguanidina

Devido as dificuldades encontradas para a purificação do composto **3a** optou-se pela ciclização a partir do precursor **1a-c,f-h** visando obter o benzoindazol (**Esquema 41**).

Esquema 41



	a	b	c	f	g	h
R	H	4-Me	4-OMe	4-Cl	4-CF ₃	4-NO ₂

Como foi constatado na Revisão da Literatura, reações entre 2-arilideno-1-tetralonas e derivados de hidrazinas tais como fenilhidrazina, semicarbazida e tiosemicarbazida foram exploradas e resultaram na formação de uma mistura de quatro diidrobenzoindazóis estereoisoméricos. No entanto, estudos das reações de condensação de 2-arilideno-1-tetralonas com aminoguanidina são inéditas e foram exploradas no presente trabalho.

Inicialmente, foi utilizada a reação entre 2-arilideno-1-tetralona **1a** e cloridrato de aminoguanidina como modelo para escolher a condição reacional ideal. O monitoramento do consumo do substrato **1a** foi realizado por cromatografia em camada delgada. Foi constatado que a sonicação durante 90 minutos do **1a**, cloridrato de aminoguanidina e KOH na proporção 1:2:1 levou ao consumo total do material de partida.

Estendemos a aplicação desta metodologia a uma série de 2-arilideno-1-tetralonas **1a-c,f-h** com diferentes padrões de substituição na fenila. A partir da aplicação realizada, pode-se perceber a formação do diidrobenzoindazol mas em alguns casos obteve-se o intermediário hidrazona ou uma mistura de ambas. A porcentagem desses compostos pode ser observado na **tabela 4**.

Tabela 4. Proporção entre os produtos obtidos nas reações entre 2-arilideno-1-tetralonas e aminoguanidina.

Experimento	R	Proporção (%) ^a		
		Hidrazona	Diidrobenzoindazol <i>cis</i>	Diidrobenzoindazol
		4	5	<i>trans</i> 6
1	H	63,3	7,0	29,7
2	4-Me	93,5	2,8	3,7
3	4-OMe	92,6	3,7	3,7
4	4-Cl	84,7	11,9	3,4
5	4-CF ₃	7,6	18,4	74,0
6	4-NO ₂	0	22,3	77,7

^aDeterminada pelas integrais nos espectros de RMN de ¹H.

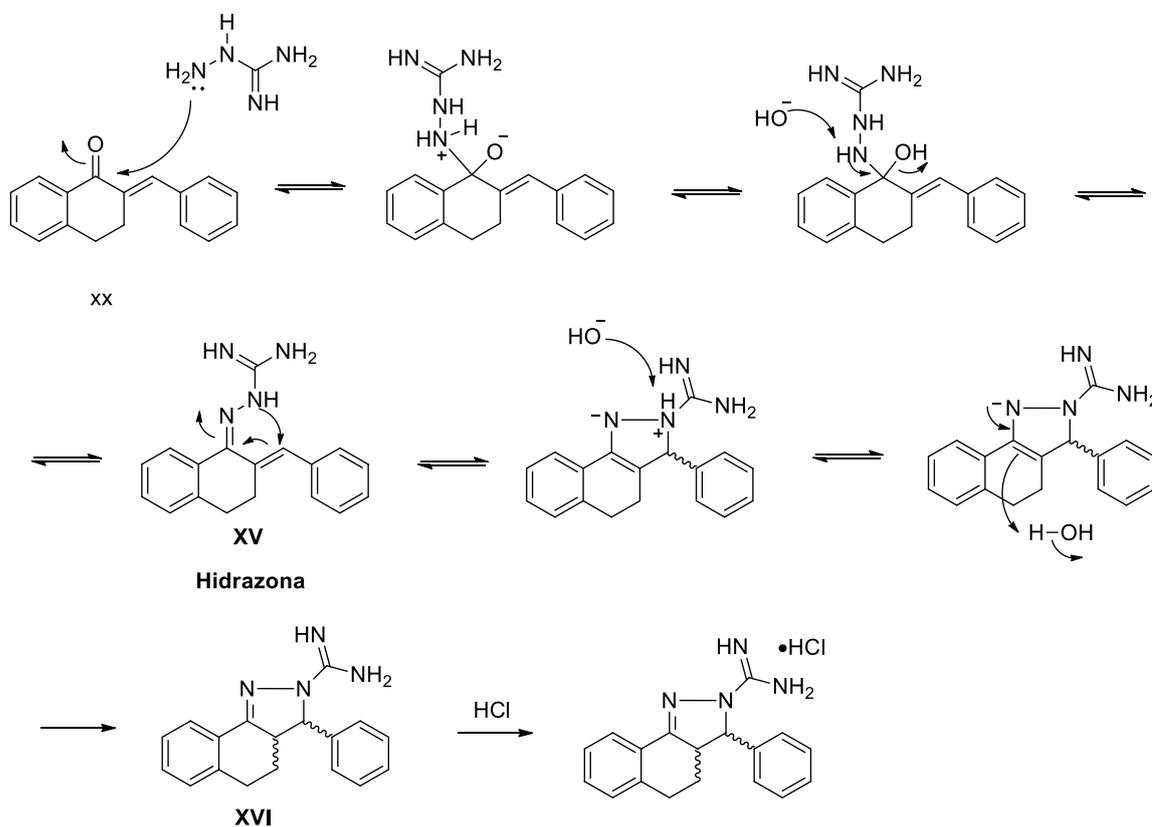
Notou-se também que os grupos substituintes do anel influenciam na formação do produto final. O motivo pelo qual substituintes retiradores favorecem a formação de diidrobenzoindazol deve-se ao fato de que a retirada de elétrons do anel gera uma densidade de carga positiva no carbono β-carbonílico favorecendo assim o ataque do nitrogênio ao carbono β, resultando na ciclização e formação da diidrobenzoindazol. Em contrapartida os substituintes

doadores geram uma densidade de carga negativa no carbono β -carbonílico não favorecendo assim a ciclização para obtenção da diidrobenzoindazol e resultando como produto final a hidrazona.

5.7 Mecanismo de reação entre 2-arilideno-1-tetralona e cloridrato de aminoguanidina para obtenção de (4,5a-c,f-h)

A reação entre 2-arilideno-1-tetralona **1a** e cloridrato de aminoguanidina em condição ultrassônica levou a formação do diidrobenzoindazol utilizando hidróxido de potássio. O **Esquema 42** apresenta uma proposta de mecanismo para a reação de sonificação entre 2-arilideno-1- partir da aminoguanidina para o grupo carbonilo e subsequente da cicloadição NH à carbono β da ligação dupla **XVI**.

Esquema 42

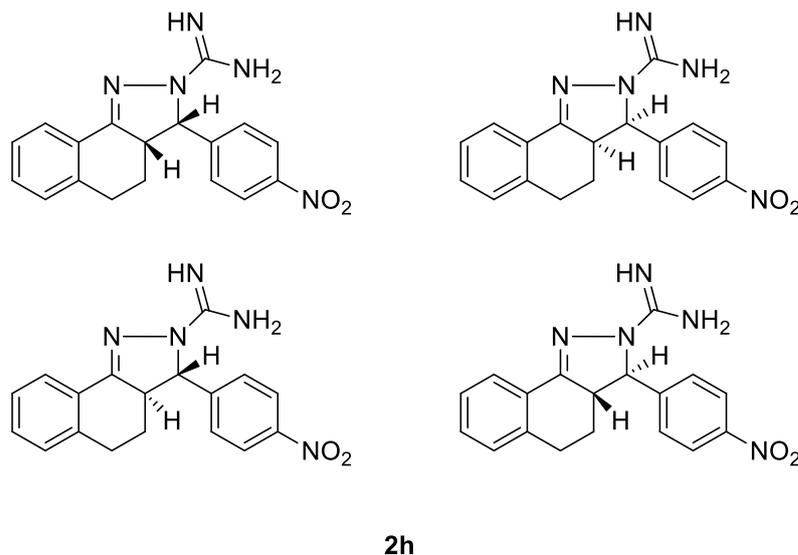


5.8 Caracterização espectroscópica de 4,5,6a-c,f-h

O composto **4,5,6a-c,f-h**, teve sua estrutura determinada por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (300 MHz, DMSO- d_6). Na análise do espectro de RMN de ^1H é possível contratar a formação da mistura de estereoisômeros dos diidrobenzoindazóis. Isso já era previsto, devido 2-arilideno-1-tetralona ciclocondensado com derivados de hidrazinas formarem produtos isoméricos. Em razão da molécula possuir dois centros quirais o número

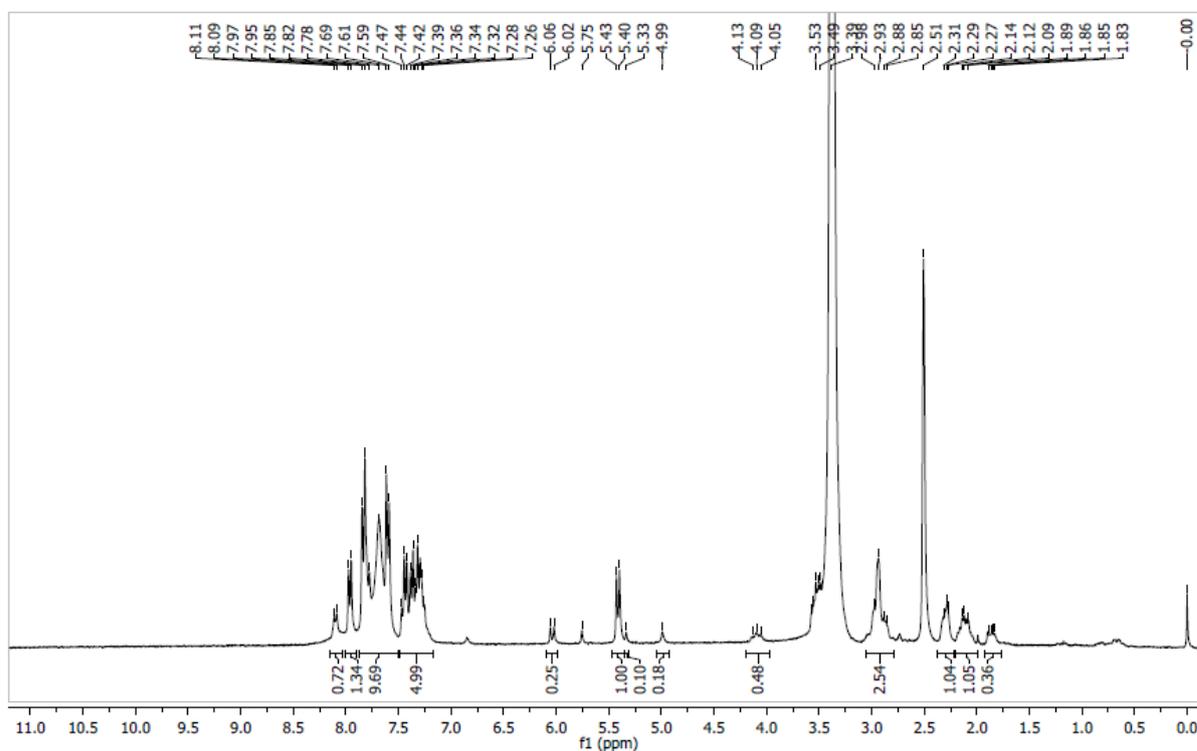
possíveis de estereoisômeros a serem formados são quatro **figura 9**. Apesar desta constatação, configuração cis ou trans não pode ser determinada unicamente a partir do RMN de ^1H **figura 9**. A mistura de estereoisômeros vão ser separados através de HPLC ou cromatografia de coluna para melhor resultado.

Figura 9: Formação de possíveis estereoisomêros do diidrobenzoindazol **2h**

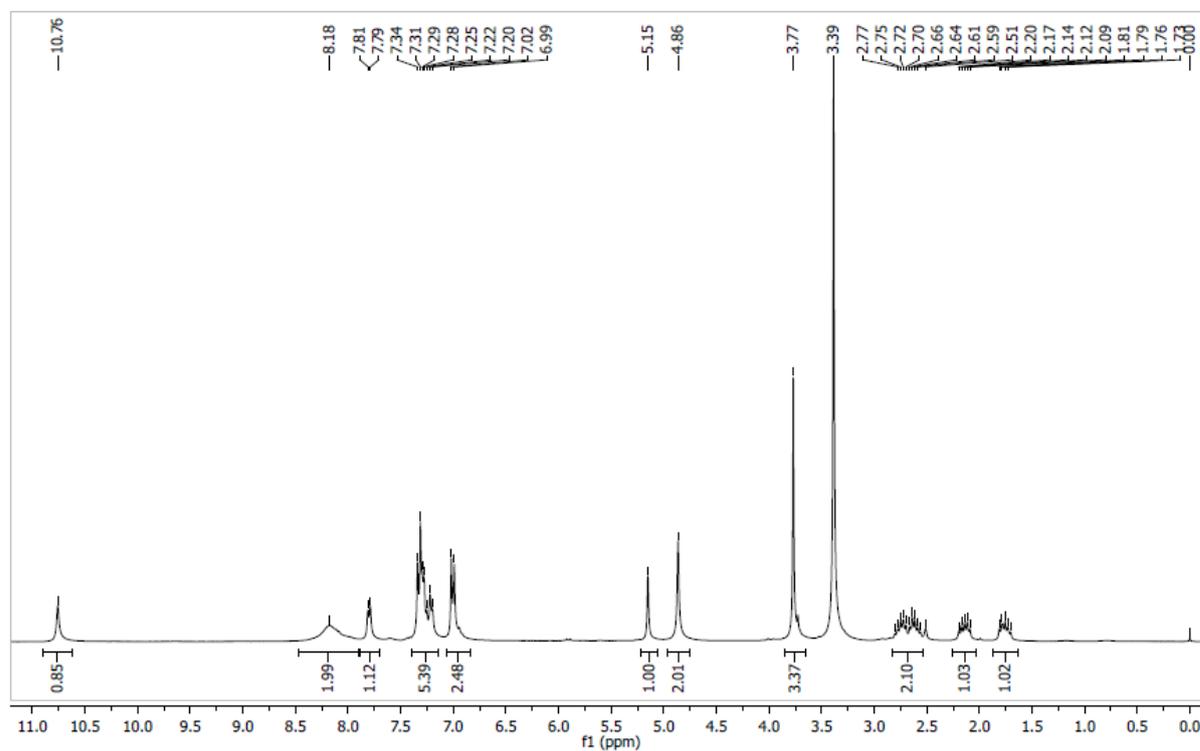


A fim de ilustrar a análise dos dados RMN de ^1H , foi selecionado o espectro do composto **5h** (**Figura 10**) no qual foi observado dois dupletos em 7.96 e 8.12 ppm, referente aos quatros hidrogênios do grupo $(\text{C}(\text{NH}_2)_2)$. Os hidrogênios do anel aromáticos aparecem como multipletos no intervalo 7.26-7.86 ppm. Os picos referentes ao hidrogênio (Hx) do diidrobenzoindazol foram observado dois dupletos em 5.42 e 6.05 ppm. O hidrogênio (Hy) aparecem como multipletos em 4.12 e 3.50 ppm também referente a mistura. Os picos referentes aos hidrogênios das metilenas do anel condensado foram observados como multipletos nas regiões 1.86, 2.10, 2.26 e 2.92 ppm.

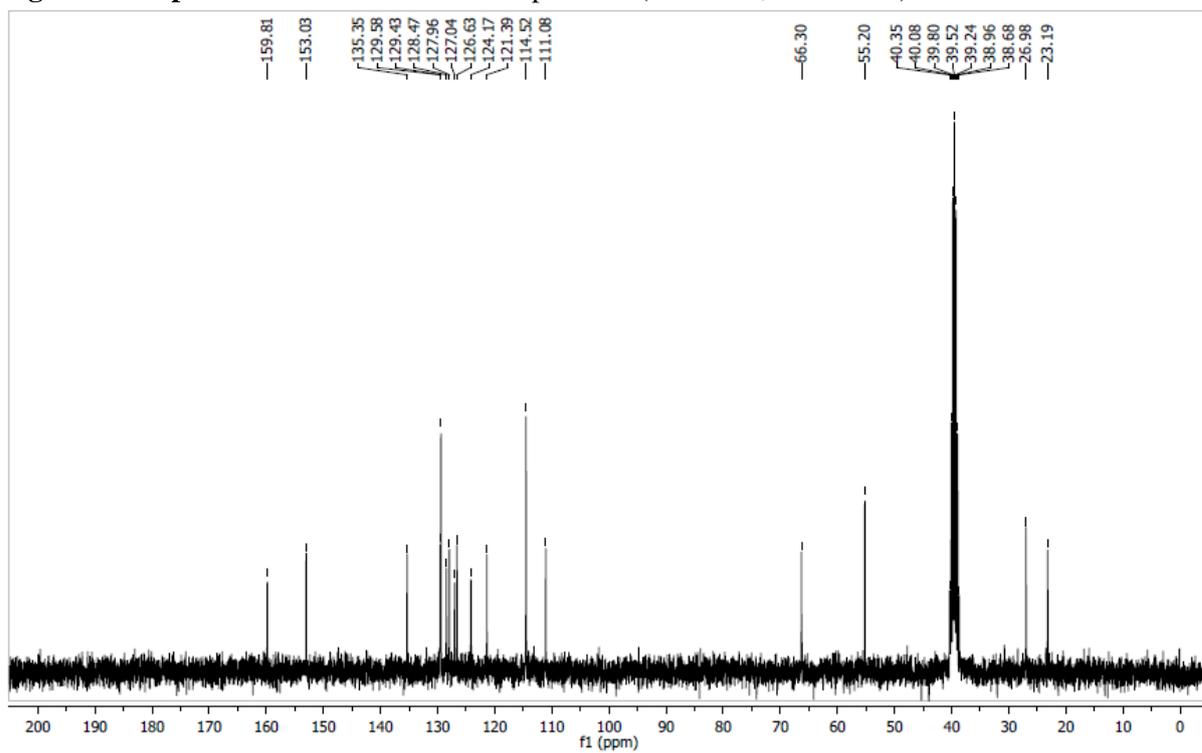
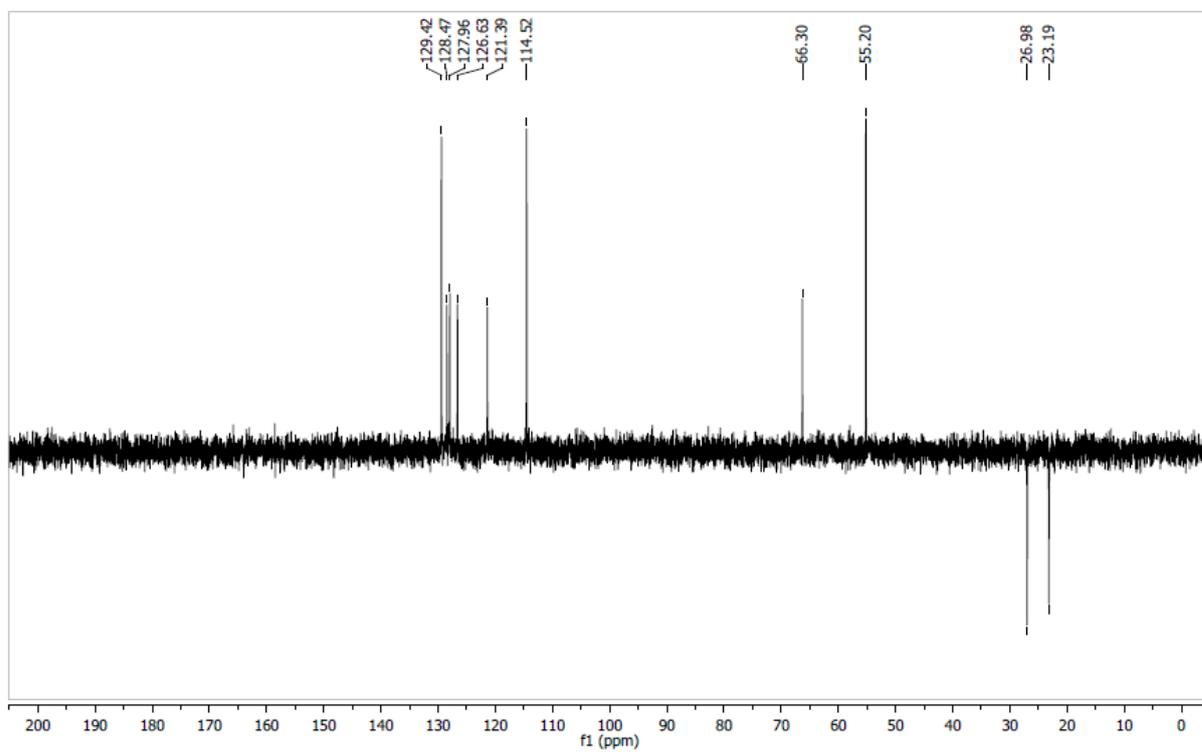
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H do composto **5h** (300 MHz, DMSO-d₆).



O composto **4c** teve sua estrutura determinada por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H , são observados multipletos na região de 6.96 a 7.31 ppm referentes aos oitos hidrogênios aromáticos. Em 5.15 ppm, é visualizado um singlete, referente à metina (C-H) ligado ao etileno. Em 4.86 ppm aparece um singlete com valor da integral igual a 2, referente à NH do grupo amidino. Além disso, são observados na região 8.13 e 10.73 ppm dois singletos alargados possivelmente referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios (**Figura 11**).

Figura 11: Espectro de RMN de ^1H do composto **4c** (300 MHz, DMSO-d₆).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 12**), são observados os 17 picos esperados para a estrutura do intermediário hidrazona. Além disso, o espectro de DEPT 135 (**Figura 13**) confirma o número de 7 carbonos quaternários, duas metilenas, sete metinas (C-H aromáticos e C-H do etileno) e uma metila.

Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4c** (300 MHz, DMSO-d₆).**Figura 13:** Espectro DEPT 135 do composto **4c** (300 MHz, DMSO-d₆).

5. CONCLUSÃO

Conforme os resultados experimentais alcançados no presente trabalho, foi possível obter as seguintes conclusões:

A preparação dos precursores 2-arylideno-1-tetralonas realizada sob agitação em temperatura ambiente com tempos que variaram de acordo com o grupo substituinte na fenila, nunca maiores que seis horas foram obtidos com bons rendimentos.

As espiroepoxicetonas foram obtidas com bons rendimentos a partir da reação de epoxidação das 2-arylideno-1-tetralonas com peróxido de hidrogênio em meio alcalino.

A metodologia desenvolvida para a reação de espiroepoxicetonas com cloridrato de aminoguanidina via sonoquímica levou ao benzoindazol, mas mostrou-se que ainda precisa de otimização para a purificação do composto.

A reação entre 2-arylideno-1-tetralona e cloridrato de aminoguanidina resultou em uma precedência para a formação da mistura diidrobenzoindazóis estereoisoméricos na presença de substituintes retiradores fortes de elétrons (CF_3 e NO_2).

A reação entre 2-arylideno-1-tetralona e cloridrato de aminoguanidina na presença de substituintes doadores de elétrons (CH_3 , OCH_3) resultou no favoritismo para o intermediário hidrazona.

Os estudos realizados de condensação entre 2-arylideno-1-tetralona e cloridrato de aminoguanidina precisam ser aprimorados para a obtenção de hidrazona ou diidrobenzoindazóis de forma seletiva.

As técnicas de identificação e caracterização utilizadas mostraram que os sintetizados apresentam dados espectroscópicos condizentes com suas estruturas.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, F. A. *Quím. Nova*. **2006**, *29*, 569.
- [2] Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
- [3] Gelfand, E. V.; Cannon, C. P. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, 1919.
- [4] Mclean, K. J.; Marshall, K. R.; Richmond, A.; Hunter, I. S.; Fowler, K.; Kieser, T.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Munro, A. W. *Microbiology* **2002**, *148*, 2937.
- [5] Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180.
- [6] Wu, X.; Neumann, H.; Beller, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4919.
- [7] Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5258.
- [8] Morgado, J.; Charas, A.; Fernandes, J. A.; Gonçalves, I. S.; Carlos, L. D.; Alcácer, L. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2006**, *39*, 3582.
- [9] Silva, C. R.; Maeyer, J. R.; Dawson, A.; Zheng, Z. *Polyhedron* **2007**, *26*, 1229.
- [10] Ghahremanzadeh, R.; Rashid, Z.; Zarnani, A. H.; Naeimi, H. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 1451.
- [11] Elguero, J. *Pyrazoles and their Benzo Derivatives*, Ed. Katritzky: Oxford, **1984**.
- [12] Elguero, J. *Pyrazoles*, Ed. Katritzky: Oxford, **1996**.
- [13] Stanovnik, B.; Svete, J. In *Pyrazoles*, Ed. Science of Synthesis, Germany, **2002**.
- [14] Yet, L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Ed. Elsevier: Oxford, **2008**.
- [15] Fustero, S.; Simon-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proc. Int.* **2009**, *41*, 253.
- [16] Anwar, H. F.; Elnagdi, M. H. *Arkivoc.* **2009**, *1*, 198.
- [17] Gerstenberger, B. S.; Rauckhorst, M. R.; Starr, J. T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2097.
- [18] Widman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 477.
- [19] Widman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 2778.
- [20] Jörländer, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 2782.
- [21] Bodforss, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 2795.
- [22] Bodforss, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, *51*, 192.
- [23] Neubauer, A.; Litkei, G.; Bognár, R. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3241.
- [24] Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1135.
- [25] LeBlanc, R.; Dickson, J.; Brown, T.; Stewart, M.; Pati, H. N.; VanDerveer, D.; Arman, H.; Harris, J.; Pennington, W.; Holt, H. L., Jr.; Lee, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6025.

- [26] Mohamed, S. F.; Flefel, E. M.; Amr, A. E.-G. E.; El-Shafy, D. N. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1494.
- [27] Li, J.-T.; Yin, Y.; Li, L.; Sun, M.-X. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 11.
- [28] Hassan, G. S.; Abou-Seri, S. M.; Kamel, G.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 482.
- [29] Ahlström, M. M.; Ridderström, M.; Zamora, I.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4444.
- [30] Nikpour, F.; Beigvand, M. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 821.
- [31] Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3407.
- [32] Moiseev, A. G.; Neckers, D. C. *Synthesis* **2005**, *17*, 2901.
- [33] Fischer, E.; Knoevenagel, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1887**, *239*, 194.
- [34] Bilgin, A. A.; Palaska, E.; Sunal, R. *Arzneim. Forsch.* **1993**, *43*, 1041.
- [35] Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, A. C.; Burrow, A. R.; Flores, A. C. A. *Synthesis* **2006**, *14*, 2349.
- [36] Insuasty, B.; Montoya, A.; Becerra, D.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Robledo, S.; Vélez, I. D.; Upegui, Y.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *67*, 252.
- [37] Rezessy, B.; Zubovics, Z.; Tóth, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5909.
- [38] Rani, M.; Mohamad, Y. *J. Saudi Chem. Soc.* **2014**, *18*, 411.
- [39] Lóránd, T.; Szabo, D.; Foldesi, A.; Párkányi, L.; Kálmán, A.; Neszmélyi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *1*, 481.
- [40] Lóránd, T.; Kocsisb, B.; Emôdyb, L.; Sohárc, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 1009.
- [41] Lokhande, P. D.; Hasanzadeh, K.; Khaledi, H.; Alib, H, M.; *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1398.
- [42] Gautam, D.; Chaudhary, R. P. *Spectrochim Acta A.* **2015**, *135*, 219.
- [43] Schiel, M. A.; Chopa, A. B.; Silbestri, G. F.; Alvarez, M. B.; Lista, A. G.; Domini, C. E. *Use of Ultrasound in the Synthesis of Heterocycles of Medicinal Interest.* **2015**.
- [44] Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180.
- [45] Khan, N. A.; Jung, S. H. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *285*, 11.
- [46] Mason, J. T.; Lorimer J. P. *J. Chem Technol Biot.* **2002**, *79*, 207.
- [47] Shabalala, N.; Pagadala, R.; Jonnalagadda, S. B. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 423.
- [48] Kuhn, B. P.; Malavolta, J. L.; Casagrande, G. A.; Raminelli, C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Pizzuti, L. *J. Braz. Chem.* **2015**, *26*, 1306.
- [49] Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34.

- [50] Pizzuti, L.; Piovesan, A. P.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.
- [51] Buriol, L.; München, T. S.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A.P. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 1139.
- [52] Climent, M.J.; Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. J. *Catal.* **2004**, *221*, 474.
- [53] Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1135.
- [54] Ngo, D.; Kalala, M.; Hogan, V.; Manchanayakage, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4496.