

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

ADRIANA DO CARMO CAPIOTTO

**ESTUDO DAS REAÇÕES ENTRE α,β -EPOXICETONAS E CLORIDRATO DE
AMINOGUANIDINA**

DOURADOS - MS

2015

ADRIANA DO CARMO CAPIOTTO

**ESTUDO DAS REAÇÕES ENTRE α,β -EPOXICETONAS E CLORIDRATO DE
AMINOGUANIDINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para a obtenção dos títulos de Bacharel e Licenciado em Química pela Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

DOURADOS - MS

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

C243e	<p>Capiotto, Adriana do Carmo. Estudos da reações entre α,β-epoxicetonas e cloridrato de aminoguanidina / Adriana do Carmo Capiotto. – Dourados: UFGD, 2015. 29f. il.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti.</p> <p>Monografia (Graduação e Licenciatura em Química) FACET, Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia -- Universidade Federal da Grande Dourados.</p> <p>1. α,β-epoxicetonas. 2. Diketonas. 3. Aminoguanidina. I. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD – 540</p>
-------	--

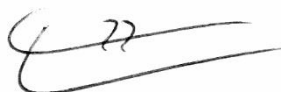
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.

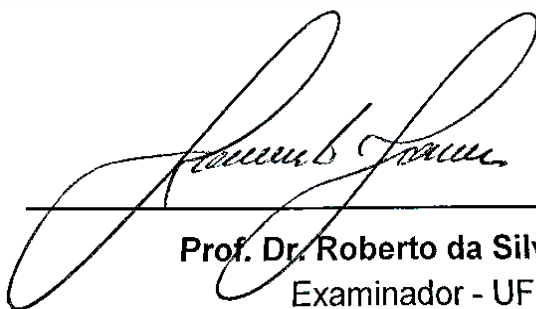
ADRIANA DO CARMO CAPIOTTO

ESTUDO DAS REAÇÕES ENTRE α,β -EPOXICETONAS E CLORIDRATO DE
AMINOGUANIDINA

Esta monografia para obtenção do título de bacharel e licenciatura em química foi avaliada, julgada e aprovada em sua forma final pela comissão julgadora em 12/11/2015.



Prof. Dr. Lucas Pizzuti
Presidente da Banca – Orientador - UFGD



Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes
Examinador - UFGD



Prof. Dr. Eliandro Faoro
Examinador - UFGD

AGRADECIMENTOS

*Agradeço a todos que contribuíram na minha
formação, em especial:*

*A Deus e a Nossa Senhora Aparecida, por me
abençoar nos momentos em que mais precisei
de saúde, por me conceder sabedoria para
superar todos os obstáculos e permitir
fortalecer-me na fé.*

*A meus pais que sempre me apoiaram nas
minhas decisões e a minha jornada acadêmica.*

*Ao Professor Lucas Pizzuti que teve papel
fundamental na preparação desde trabalho.*

*Aos meus grandes amigos pelo
companheirismo, auxílio e com quem
compartilhei alegrias e dificuldades em vários
momentos.*

*À UFGD e a CNPq pela ajuda financeira para
realizar esse trabalho.*

*À Profa. Fernanda A. Rosa, da UEM, pelas
análises de RMN e ao Prof. Davi Back, da
UFSM, pela análise de difração de raios X em
monocristal.*

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é estudar as reações de α,β -epoxicetonas derivadas de chalconas com cloridrato de aminoguanidina promovidas por ultrassom, visando a síntese de pirazóis. A literatura mostra que as reações envolvendo as α,β -epoxicetonas em presença de ácido podem formar produtos de rearranjo que podem ser 1,2-dicetonas, 1,3-dicetonas ou β -cetoaldeídos. Desta forma, durante a realização das reações entre α,β -epoxicetonas e cloridrato de aminoguanidina na presença de excesso de HCl foi verificado a formação dos cloridratos de (2E,2'E)-2,2'-(1,3-diarilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamidas). Estes produtos provavelmente são formados após o rearranjo das α,β -epoxicetonas para as 1,2-dicetonas que, na presença do cloridrato de aminoguanidina, sofrem condensações nas carbonilas para formar os produtos. A estrutura da hidrazona de um dos produtos foi confirmada através de técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C) e difração de raios X em monocristal.

Palavras-chave: α,β -epoxicetonas, 1,2-dicetonas, aminoguanidina, ultrassom.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural dos 1,2-azóis.....	1
Figura 2. Compostos pirazolínicos disponíveis comercialmente.....	2
Figura 3. Espectro de RMN de ^1H do composto 4a	20
Figura 4. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 4a	21
Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4a	22
Figura 6. Espectro DEPT 135 do composto 4a	22
Figura 7. Representação em ORTEP da estrutura cristalina do composto 4a	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados experimentais e nomenclatura dos produtos da série de cloridratos de (2E,2'E)-2,2'-(1,3-diarilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida) (4a-c).....	19
Tabela 2. Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto 4a	24
Tabela 3. Comprimentos de ligação do composto 4a	25
Tabela 4. Ângulos de ligação do composto 4a	25

SUMÁRIO

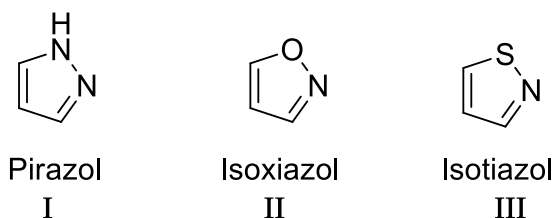
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
2.1 Objetivos gerais.....	4
2.2 Objetivos específicos.....	4
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1 Síntese de pirazóis.....	5
3.2 Reações entre α,β -epoxicetonas e hidrazinas.....	6
3.3 Rearranjos de α,β -epoxicetonas.....	10
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4.1. Reagentes e solventes utilizados.....	14
4.2. Equipamentos utilizados.....	14
4.2.1. Ultrassonicador.....	14
4.2.2. Ponto de Fusão.....	14
4.3. Métodos Experimentais.....	15
4.3.1. Procedimento de síntese das 1,3-diaril-2-propen-1-onas (1a-f).....	15
4.3.2. Procedimento de síntese dos 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanona (2a-f)...	15
4.3.3. Procedimento da reação entre as 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (2a-c) e cloridrato de aminoguanidina.....	16
4.4. Dados físicos e espectroscópicos.....	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
5.1. Obtenção do precursor 1,3-diaril-2-propen-1-ona (1a-f).....	17
5.2. Preparação das 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (2a-f).....	17
5.3. Preparação dos (2E,2'E)-2,2'-(1,3-difenilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinacarboximidamida) dicloridrato (4a-c).....	17
5.4. Mecanismo de reação entre α,β -epoxicetonas e cloridrato de aminoguanidina (4a-c).....	18
5.5. Caracterização do composto 4a.....	20
6. CONCLUSÃO.....	26
7. REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

A busca por novos métodos de síntese de compostos heterocíclicos contendo nitrogênio é relevante em química orgânica, pois trata-se de compostos que apresentam diversos tipos de atividades biológicas, como por exemplo, anti-inflamatória,^[1] analgésica,^[2] antimicrobiana^[3] e inseticida.^[4]

Os azóis são compostos heterocíclicos aromáticos, que possuem um átomo de nitrogênio e um outro heteroátomo (como o próprio nitrogênio, o oxigênio ou o enxofre) localizados na posição 1 e 2 do anel de cinco membros. Exemplos de compostos pertencentes à família dos azóis são os pirazóis (**Figura 1, I**), isoxiazóis (**Figura 1, II**) e isoxiazóis (**Figura 1, III**).^[5-7]

Figura 1. Fórmula estrutural dos 1,2-azóis.



Dentre os azóis, os pirazóis têm um lugar de destaque. A procura pela síntese de novos pirazóis se deve ao fato destes possuírem atividades medicinais e agroquímicas, como a tepoxalina (**Figura 2, IV**) um anti-inflamatório,^[8] o benzovindiflupir (**Figura 2, V**) e a piraclostobina (**Figura 2, VI**) utilizados como fungicidas,^[8] o celecoxibe (**Figura 2, VII**), um potente agente anti-inflamatório e analgésico,^[9] o rimonabanto (**Figura 2, VIII**), empregado no tratamento da obesidade mórbida,^[10] o deracoxibe (**Figura 2, IX**) efetivo no tratamento de osteoartrite, o fipronil (**Figura 2, X**) um carrapatinsida de uso veterinário,^[11] o danusertibe (**Figura 2, XI**) e o ilorasertibe (**Figura 2, XII**) empregados no tratamento contra o câncer de ovário.^[12]

Figura 2. Compostos pirazolínicos disponíveis comercialmente.



Dessa forma, várias rotas sintéticas têm sido utilizadas para a síntese de pirazóis e derivados. Uma dessas rotas envolve a ciclocondensação de α,β -epoxicetonas com hidrazinas para gerar pirazóis aromáticos, alinhada à grande atenção que tem sido voltada às epoxicetonas devido ao importante papel dos epóxidos,^[13,15] principalmente os epóxidos quirais, utilizados como blocos de construção na síntese orgânica.^[16-20]

Apesar do potencial sintético das α,β -epoxicetonas na síntese de pirazóis, elas podem sofrer rearranjos para 1,3-dicetonas, 1,2-dicetonas ou β -cetoaldeídos, dependendo do catalizador utilizado.^[21]

Assim, com o intuito de realizar a síntese de pirazóis com ações voltadas para a química verde e processos auto sustentáveis,^[22] teve o cuidado em adotar uma postura de redução, prevenção ou eliminação dos resíduos dos processos de produção bem como utilizar métodos alternativos de promoção das reações.^[23] Por isso, a química orgânica vem adotando novas formas de aplicação, através de rotas sintéticas e tecnologias mais eficientes, como reações sem solventes e o emprego do ultrassom e micro-ondas.^[24]

A irradiação ultrassônica em líquidos causa um efeito conhecido como cavitação que é a formação de microbolhas, as quais implodem gerando pontos localizados de altas pressões e temperaturas extremas. Tais pontos agem como pequenos reatores responsáveis pela energia necessária para promover e acelerar as reações químicas. Normalmente, este efeito aumenta a velocidade das reações e aumenta os rendimentos.^[25, 26]

Considerando os fatos anteriormente destacados, o objetivo do presente trabalho é estudar as reações de α,β -epoxicetonas derivadas de chalconas com cloridrato de aminoguanidina promovidas por ultrassom, visando a síntese de pirazóis.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

O objetivo do presente trabalho é estudar as reações de α,β -epoxicetonas derivadas de chalconas com cloridrato de aminoguanidina promovidas por ultrassom, visando a síntese de pirazóis.

2.2 Objetivos específicos

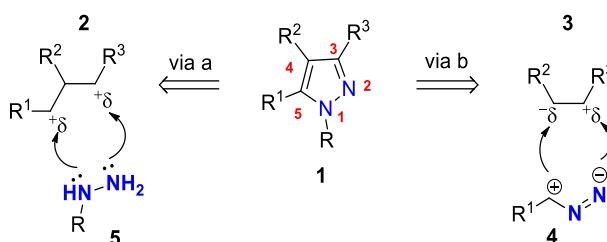
- Preparar chalconas 1,3-diaril-2-propen-1-onas através do método de condensação aldólica entre acetofenona e aldeídos aromáticos;
- Preparar os precursores 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas através da epoxidação das chalconas com H_2O_2 em etanol, sob condições sonoquímicas;
- Promover a reação das 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas com cloridrato de aminoguanidina para a obtenção de 5-aril-3-fenil-1*H*-pirazóis;
- Identificar e caracterizar as moléculas obtidas através de técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C), difração de raios X e ponto de fusão.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Síntese de pirazóis

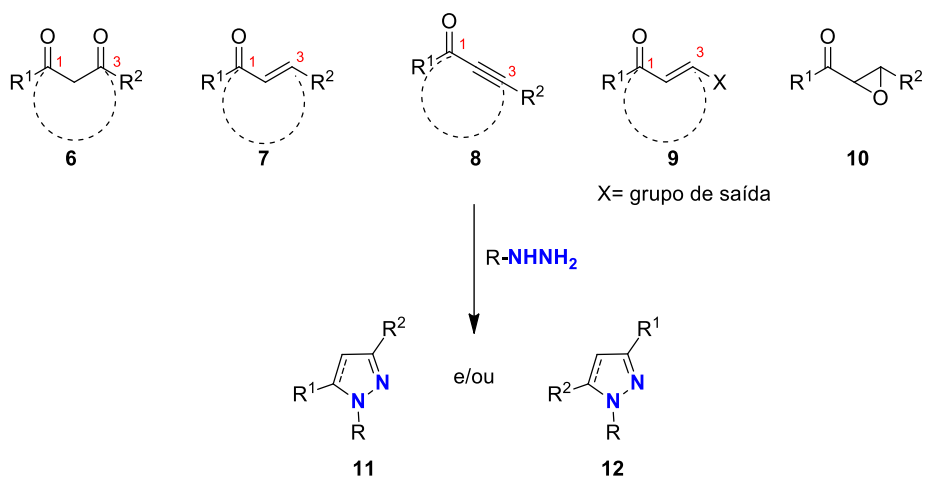
As principais rotas de síntese de pirazóis substituídos **1** envolvem a construção de duas ligações C-N por condensação de hidrazinas **5** com compostos de 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes de 1,3-dieletrófilicos **2** (**Esquema 1, via a**), ou pela formação de ligações C-N e C-C via cicloadição intermolecular [3+2] envolvendo 1,3-dipolos **4** e dipolarófilos **3** (**Esquema 1, via b**).^[27-33]

Esquema 1



As metodologias mais exploradas para síntese dos pirazóis substituídos **11** e **12**, envolvem a ciclocondensação dos compostos 1,3-dieletrófilicos com os derivados de hidrazinas, a qual pode atuar como duplo nucleófilo. Alguns exemplos de precursores 1,3-dieletrófilicos são os compostos 1,3-dicarbonílicos **6**, os compostos carbonílicos α,β -insaturados **7** e **8**, e β -enaminonas **9** e α,β -epoxicetonas **10**.^[31]

Esquema 2

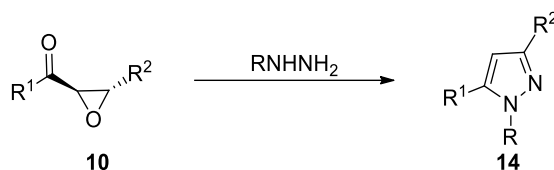


1,3-Dicetonas **6** (**Esquema 2**) podem condensar com hidrazinas formando pirazóis com substituintes alquílicos e arílicos nas posições 3 e 5, **11** e **12** (**Esquema 2**), quando R_1 e R_2 = alquila ou arila. Entretanto, os 1,3-dicetonas assimétricos ($R_1 \neq R_2$) formam uma mistura de dois regioisômeros em reações com hidrazinas substituídas ($R \neq H$). Quando $R = H$ não há possibilidade de regioisomerismo devido ao tautomerismo dos pirazóis. Por sua vez, a reação de condensação de β -

cetoésteres (**Esquema 2, 6**, quando R^1 ou $R^2 =$ alcoxila) com hidrazinas pode formar tanto pirazol-3/5-onas ou misturas das pirazol-3/5-onas e 3/5-alcoxipirazóis dependendo das condições da reação. [31]

Por outro lado, compostos carbonílicos α,β -insaturados tais como enonas (**Esquema 2, 7**) se condensam regioseletivamente com hidrazinas para formar pirazolininas, as quais precisam ser oxidadas para formar os pirazóis correspondentes. A ciclocondensação de α,β -epoxicetonas **10** com hidrazinas seguida de desidratação leva à formação de pirazóis **14** sem a formação do intermediário pirazolina, como ocorre nas enonas e não há formação de compostos regioisômeros (**Esquema 3**). [31]

Esquema 3



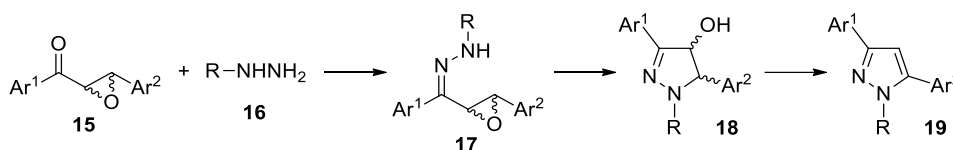
Por sua vez, as inonas (**Esquema 2, 8**) reagem com hidrazinas formando misturas de pirazóis 1,3- e 1,5-dissubstituídos ou apenas um dos regioisômeros, dependendo da condição utilizada. [31]

Compostos carbonílicos α,β -insaturados contendo grupos de saída na posição β (**Esquema 2, 9**) são úteis para a preparação de pirazóis através da ciclocondensação com hidrazinas. Dentre os grupos de saída mais comuns encontram-se $-OR$, $-NR^1R^2$, $-SR$, $-X$ ($X =$ halogênio) e $-SiR^1R^2R^3$. [31]

3.2 Reações entre α,β -epoxicetonas e hidrazinas

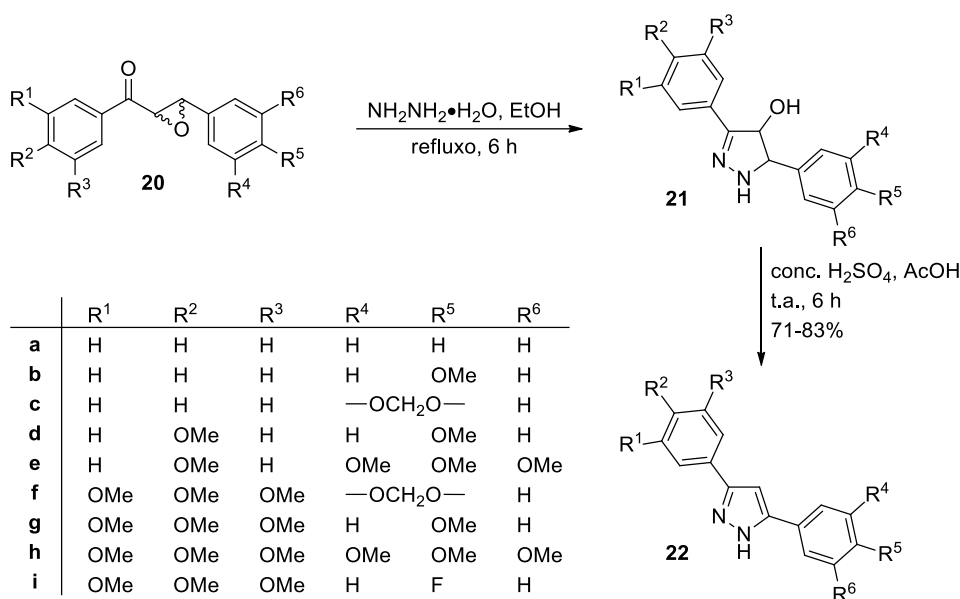
As reações entre α,β -epoxicetonas e hidrazinas vêm sendo investigadas desde o início do século XX. [34-38] No entanto, devido aos dados contraditórios e a falta de elucidação não ambígua da estrutura dos produtos da reação, é difícil avaliar se hidrazona, pirazolina ou pirazol é realmente formado. O primeiro estudo experimental bem fundamentado com dados espectroscópicos da reação de α,β -epoxicetonas com hidrazina foi realizado por Litkei e colaboradores, em 1972. Nas reações entre α,β -epoxicetonas arílicas **15** com hidrazinas **16**, as hidrazonas **17** são formadas como intermediários estáveis, as quais podem ciclizar para formar 3,5-diaril-4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **18**. Estes, por sua vez, podem perder uma molécula de água para formar os pirazóis aromáticos **19**, conforme o **Esquema 4**. [39]

Esquema 4



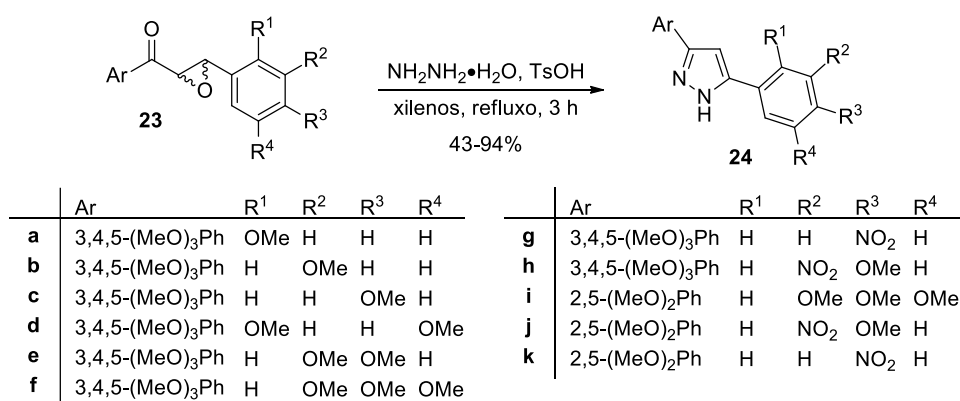
A partir destas observações, α,β -epoxicetonas tornaram-se precursores versáteis para a síntese de pirazóis através de reações de ciclocondensação com os derivados de hidrazinas. Neste sentido, apesar da literatura apresentar poucos trabalhos que estudam estas reações, é possível observar que o curso 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-dihidro-1*H*-pirazóis. Este comportamento pode ser observado no trabalho de Bhat e colaboradores ^[40], de 2005, no qual são descritas as reações das α,β -epoxicetonas **20** 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-dihidro-1*H*-pirazóis **21**. Foi necessário o tratamento com ácido sulfúrico concentrado para que ocorresse a desidratação e formação dos pirazóis **22** (Esquema 5).

Esquema 5



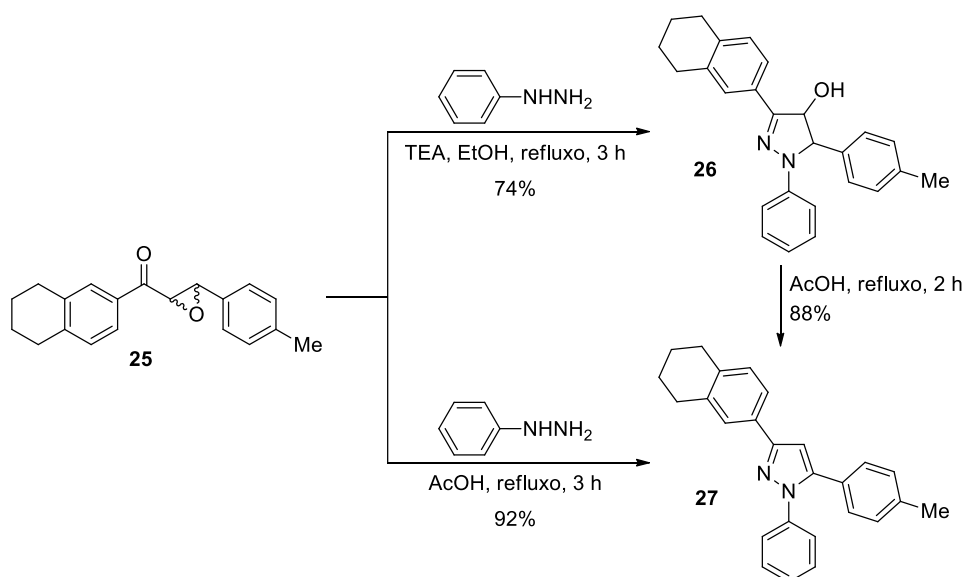
Também em 2005, Lee e colaboradores demonstraram que as reações de ciclocondensação das α,β -epoxicetonas **23** com hidrato de hidrazina, quando realizadas na presença de um catalisador ácido como o TsOH, levam diretamente aos derivados 3,5-diaril-1*H*-pirazóis **24** após 3 horas de refluxo em mistura de xilenos (Esquema 6). ^[41]

Esquema 6



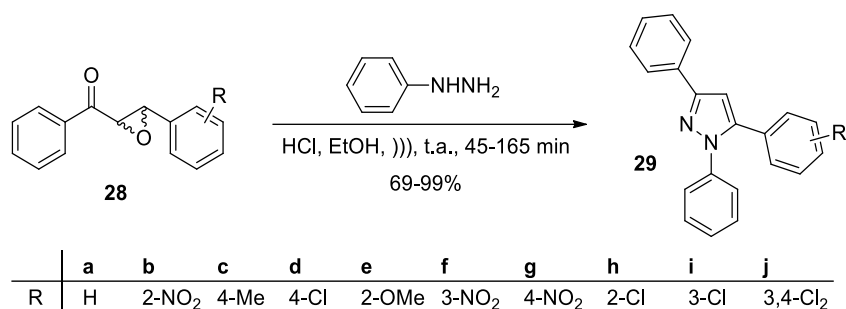
Quando Amr e colaboradores reagiram a α,β -epoxicetona **25** com fenilhidrazina, foi possível obter seletivamente a pirazolina **26** ou o pirazol **27** utilizando meio básico ou ácido, respectivamente (**Esquema 7**). A conversão da pirazolina **26** no pirazol **27** também foi possível pelo tratamento da mesma em refluxo de AcOH. ^[42]

Esquema 7



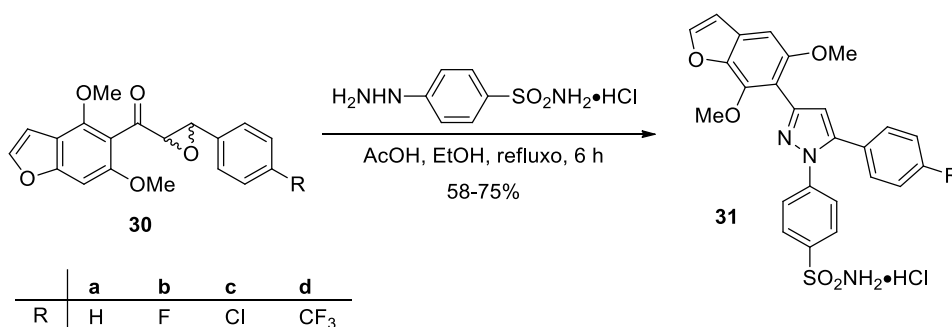
Em 2010, uma metodologia baseada no ultrassom foi desenvolvida por Li e colaboradores para promover a reação das α,β -epoxicetonas **28** com fenilhidrazina (**Esquema 8**). Após sonicação em banho de ultrassom por tempos que variaram de 45 a 165 minutos, dependendo do efeito eletrônico do substituinte do anel aromático, utilizando etanol como solvente e catálise de HCl, os pirazóis **29** foram obtidos em bons rendimentos. ^[43]

Esquema 8



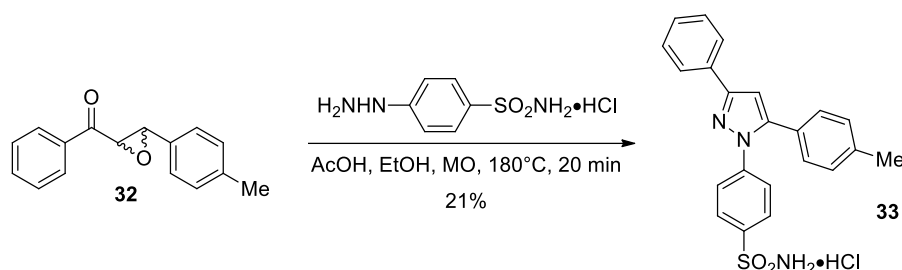
Uma série de pirazóis **31** análogos ao Celecoxib foi preparada por Hassan e colaboradores, em 2014. As α,β -epoxicetonas **30** foram ciclocondensadas com cloridrato de sulfamoilfenilhidrazina em refluxo de etanol na presença de ácido acético. Os produtos foram obtidos com rendimentos razoáveis (**Esquema 9**).^[44]

Esquema 9



Resultado semelhante havia sido obtido por Ahlström e colaboradores, em 2007, quando a α,β -epoxicetonas **32** reagiu com cloridrato de sulfamoilfenilhidrazina na presença de AcOH em etanol sob irradiação de micro-ondas (MO) para dar o pirazol **33** com rendimento de apenas 21% (**Esquema 10**).^[45]

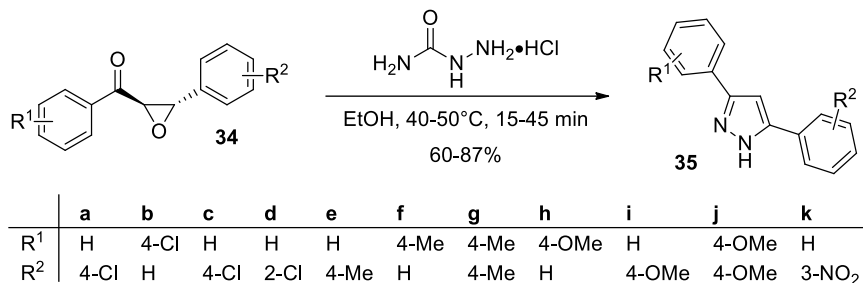
Esquema 10



Hidrazinas substituídas por grupos retiradores de elétrons como a semicarbazida também já foram empregadas em reações com as α,β -epoxicetonas **34**, como apresentado por Nikpour e Beigvand, em 2008. A reação foi realizada na

ausência de catalisador e forneceu os pirazóis **35** após hidrólise do grupo carbamoíla (**Esquema 11**). Os tempos de reação foram relativamente curtos, no entanto, foram necessárias etapas de separação e purificação por cromatografia em coluna. [46]

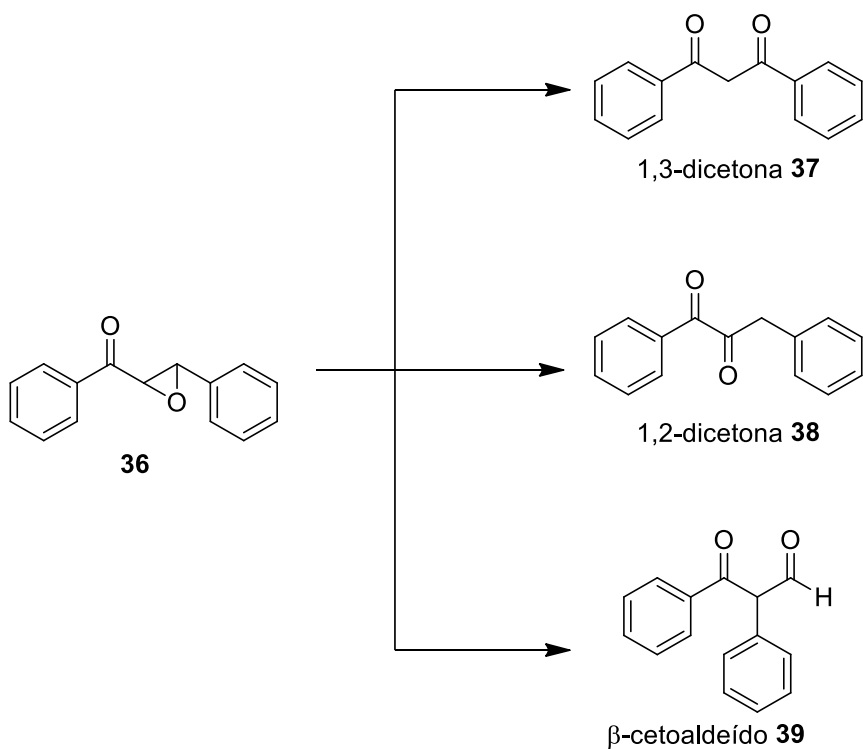
Esquema 11



3.3 Rearranjos de α,β -epoxicetonas

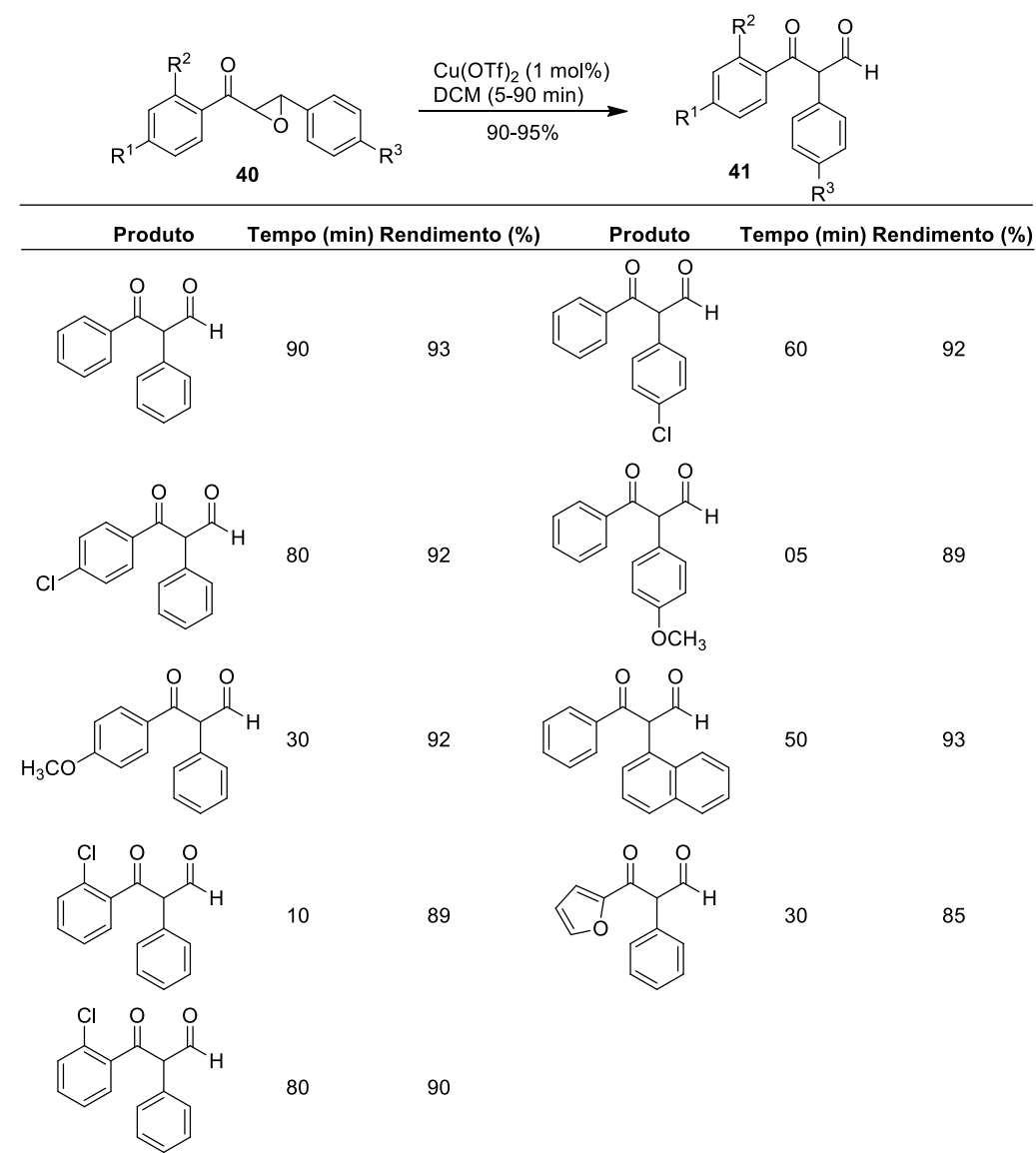
Um estudo sobre a seletividade das α,β -epoxicetonas **36** mostrou que elas podem sofrer um rearranjo formando 1,3-dicetonas **37**, 1,2-dicetonas **38** ou β -cetoaldeídos **39**, pois, dependendo do catalisador utilizado, acontece a migração do hidrogênio, do grupo arila ou do grupo acila (**Esquema 12**). [21]

Esquema 12



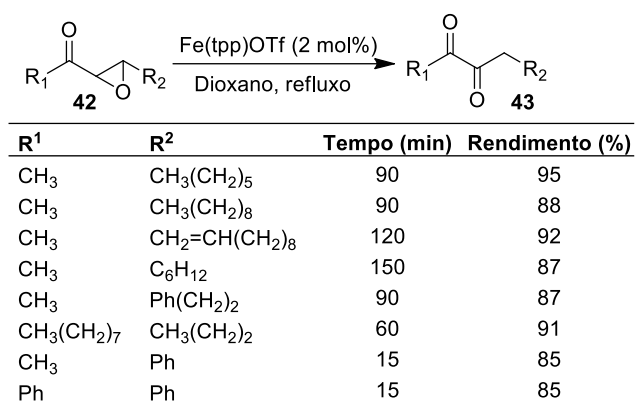
Jadhav e colaboradores (2015) mostraram que utilizando a α,β -epoxicetonas **40** e uma quantidade catalítica do ácido de Lewis $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (1 mol%) em DCM, ocorre um rearranjo altamente quimiosseletivo, formando os β -cetoaldeídos **41**. A reação ocorreu em temperatura ambiente com duração de 5 a 90 minutos e apresentou excelentes rendimentos (**Esquema 13**). [21]

Esquema 13



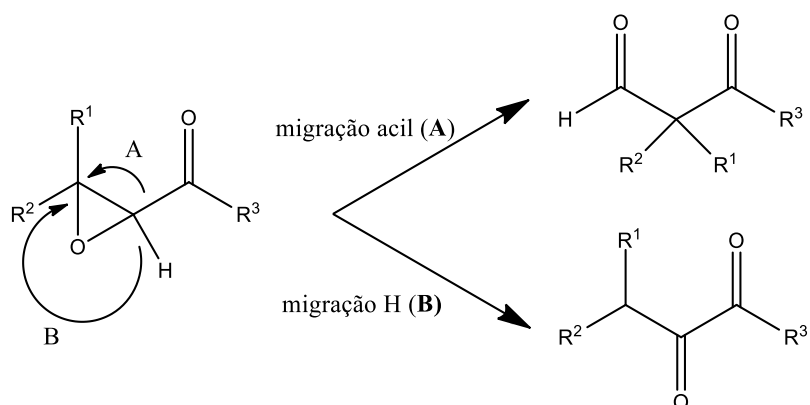
Em um trabalho similar Suda e colaboradores (2002) relataram que o triflato de tetrafenilporfirina de ferro (III) ($\text{Fe}(\text{tpp})\text{OTf}$) age como um eficiente catalisador no rearranjo seletivo de α,β -epoxicetonas **42** para 1,2-dicetonas **43** (**Esquema 14**). As reações foram realizadas em dioxano sob refluxo e proporcionaram bons rendimentos. [47]

Esquema 14



O artigo também apresenta que as α,β -epoxicetonas com catalisadores ácidos sofrem um rearranjo, a clivagem da ligação C-O na posição β seguido da migração acila (rota A) ou migração de hidrogênio (rota B) conduz a 1,3 ou 1,2-dicetonas (**Esquema 19**).^[47]

Esquema 19



Chang e colaboradores (2004) utilizaram um catalizador de rutênio para o rearranjo de α,β -epoxicetonas **44** para 1,2-dicetonas **45** (**Esquema 15**). Na reação foi utilizado 10 mol% de $\text{TpRuPPh}_3(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PF}$ em tolueno a 100°C e proporcionou excelentes rendimentos.^[48]

Esquema 15

Reaction scheme: $\text{44} \xrightarrow[\text{Tolueno, } 100^\circ\text{C}]{\text{TpRuPPh}_3(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PF}_6} \text{45}$

R ¹	R ²	R ²	Tempo (h)	Rendimento (%)
C ₆ H ₅	H	H	5	93
FC ₆ H ₄	H	H	5	95
CNC ₆ H ₄	H	H	5	92
^t BuC ₆ H ₄	H	H	5	95
	H	H	5	97
C ₆ H ₁₁	H	H	5	98
C ₈ H ₁₇	H	H	5	93
C ₆ H ₅	<i>cis</i> -H	<i>trans</i> - ⁿ C ₄ H ₉	12	94
C ₆ H ₅	<i>cis</i> - ⁿ C ₄ H ₁₃	<i>trans</i> -H	12	91
C ₆ H ₅	H	Me	12	93
2-naftil	H	Me	12	94
ciclohexil	H	Me	12	92
ⁿ C ₈ H ₁₇	<i>cis</i> -H	<i>trans</i> - ⁿ Cu	12	95
ⁱ Pr	<i>cis</i> -H	<i>trans</i> - ⁿ C ₆ H ₁₃	12	90
^t Bu	<i>cis</i> -H	<i>trans</i> - ⁿ Bu	12	90
ⁿ C ₆ H ₁₃	H	Ph	18	91
C ₆ H ₅	Me	Me	18	95
ⁿ C ₁₄ H ₂₉	Me	Me	18	90

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes e solventes utilizados

- Acetato de etila P.A.
- Água destilada
- Acetofenona
- Ácido clorídrico
- Ácido acético
- Benzaldeído
- Clorofórmio
- Etanol
- Cloridrato de aminoguanidina
- Metanol
- Hidróxido de potássio
- Hidróxido de sódio
- Sulfato de magnésio
- Nitrogênio líquido
- 4-metil benzaldeído
- 4-cloro benzaldeído

4.2. Equipamentos utilizados

4.2.1. Ultrassonicador

A irradiação ultrassônica empregada nas reações foi feita com um probe conectado ao processador Sonics Vibracell de 500 W operando na 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. 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 (DMSO-d₆) empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, a 25°C.

4.2.4. Difratômetro de raios X em monocristal

Para a coleta de dados de difração de raios X utilizou-se um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-Ka ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.^[49]

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando o programa ORTEP3^[50].

4.3. Métodos Experimentais

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

Em um balão de 100 mL de fundo redondo, foram adicionados a acetofenona (1,20 g, 10 mmol) e o benzaldeído apropriado (1,060g, 10 mmol) em 20 mL de etanol. Em temperatura ambiente a mistura ficou sob agitação magnética e recebeu gota a gota o catalisador KOH 20% (2mL). Os tempos de formação do precipitado variaram de 5-120 minutos. Decorrido esse tempo, a mistura foi neutralizada, ainda sob agitação, com HCl 10% (20 mL). A agitação foi interrompida dando lugar ao banho de gelo. O precipitado foi filtrado e lavado com etanol e água gelada. A formação das chalconas **1a-f** foram confirmadas por ponto de fusão e espectrometria de massas de baixa resolução.

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

Em um frasco tipo *vial*, foram adicionados a chalcona apropriada (0,832 g, 4 mmol), peróxido de hidrogênio, H₂O₂ 30%, (4 mL), etanol (20 mL) e hidróxido de sódio, NaOH 5%, (4 mL). Em temperatura ambiente, a mistura recebeu irradiação ultrassônica por 40 minutos. Após esse período, acrescentou-se água gelada (20 mL) e o precipitado formado ficou em repouso por 10 horas. Decorrido esse tempo, o produto

foi filtrado. Depois de seco, realizou-se a recristalização com etanol, o produto foi filtrado, lavado com água gelada e seco em dessecador. A formação das α,β -epoxicetonas **2a-f** foram confirmadas por espectrometria de massas de baixa resolução e ponto de fusão.

4.3.3. Procedimento da reação entre as 3-aryl-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (**2a-c**) e cloridrato de aminoguanidina

Em um frasco tipo *vial*, juntou-se a α,β -epoxicetona apropriada (0,1121g, 0,5 mmol), cloridrato de aminoguanidina (0,1651 g, 1,5 mmol) e etanol (20 mL). A mistura foi sonicada por 40 minutos. Após irradiação, uma refrigeração de 12 h foi necessária para completa precipitação do produto formado. Terminado esse período, o produto foi filtrado, lavado com água gelada e seco em dessecador. As análises de RMN e difração de raios X mostraram que o produto obtido foi o cloridrato de (2E,2'E)-2,2'-(1,3-difenilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida).

4.4. Dados físicos e espectroscópicos

Cloridrato de (2E,2'E)-2,2'-(1,3-difenilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida) **4a**: Rendimento: 78%, ponto de fusão: 208-210°C, característica: sólido amarelo. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,68 (sa, 3H, NH), 7,53-7,44 (m, 3H, Ar), 7,39-7,36 (m, 2H, Ar), 7,29-7,25 (m, 2H, Ar), 7,19-7,10 (m, 3H, Ar), 7,52 (sa, 3H, NH), 4,40 (s, 2H, CH_2); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 158,8, 155,8, 153,0, 151,6, 138,1, 131,7, 129,1, 128,8, 128,6, 128,6, 128,3, 125,9, 30,44.

Cloridrato de (2E,2'E)-2,2'-(1-fenil-3-(4-metil)-propano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida) **4b**: Rendimento: 75%, ponto de fusão: 236-238°C, característica: sólido amarelo escuro.

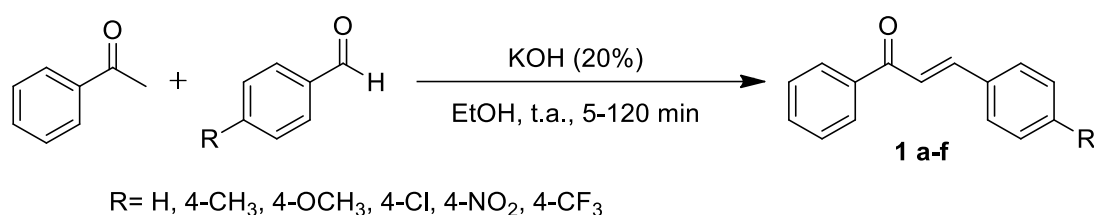
Cloridrato de (2E,2'E)-2,2'-(1-fenil-3-(4-metoxifenil)-propano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida) **4c**: Rendimento: 53%, ponto de fusão: 221-222°C, característica: sólido bege .

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Obtenção do precursor 1,3-diaril-2-propen-1-ona (1a-f)

As 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**1a-f**) foram preparadas segundo uma adequação da metodologia proposta por Vogel ^[51], na qual o solvente foi substituído por um menos poluente, o etanol. A síntese é realizada fazendo reagir 1 equivalente em mol de acetofenona e benzaldeído, catalisada por KOH 20%, sob agitação em temperatura ambiente (**Esquema 16**). Obteve-se rendimentos de 81% a 99%.

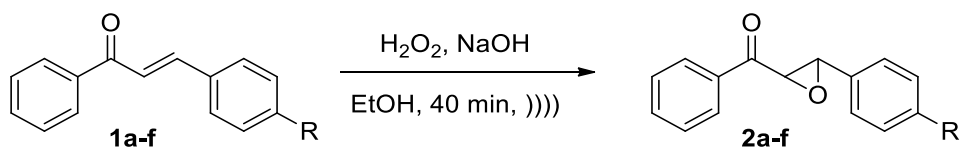
Esquema 16



5.2. Preparação das 3-aryl-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (2a-f)

A epoxidação das 1,3-diaril-2-propen-1-ona foi realizada adequando a metodologia de Bhat e colaboradores ^[40], reagindo a chalcona adequada (4 mmol), H₂O₂ 30% (2 mL) e NaOH 5% (2 mL) em 20 mL de etanol em condições ultrassônica (**Esquema 17**). Obteve rendimentos de 52% a 94%.

Esquema 17

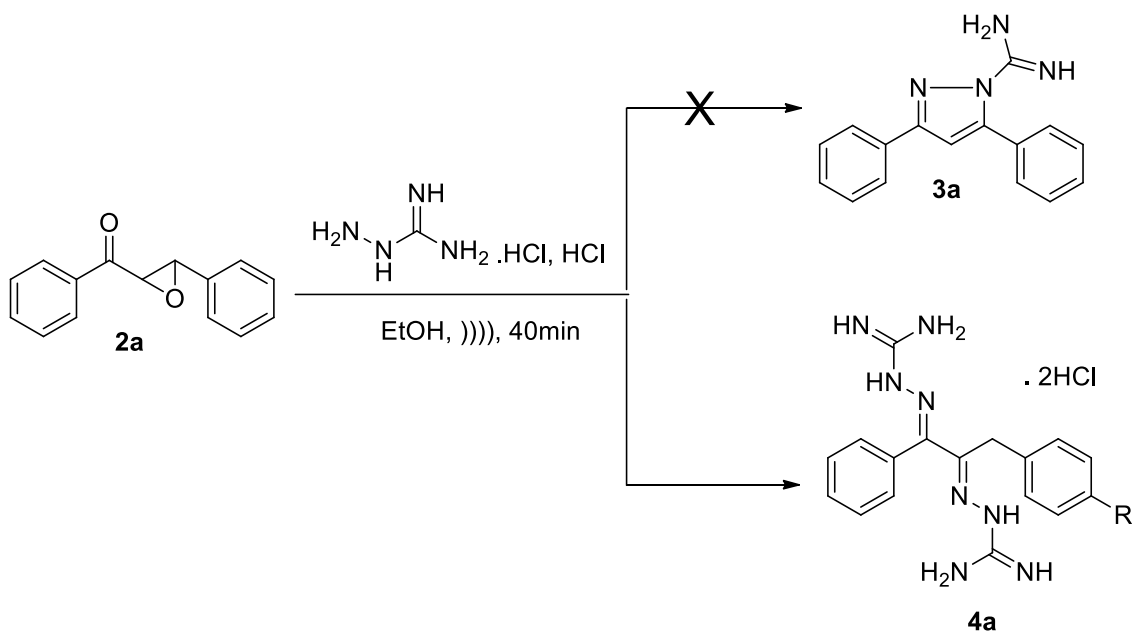


5.3. Preparação dos (2E,2'E)-2,2'-(1,3-difenilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinacarboximidamida) dicloridrato (4a-c)

Foi utilizado 3-aryl-2,3-epóxi-1-fenil-propanona (0,5 mmol) **2a** e cloridrato de aminoguanidina (1,5 mmol) com ácido clorídrico concentrado (2 mL) em etanol (20 mL) visando a formação do pirazol **3a** (**Esquema 18**). O consumo da α,β -epoxicetona **2a** foi monitorado por cromatografia em camada delgada, com alíquotas retiradas em intervalos de 5 minutos. Após 40 min foi verificado o consumo total do material de

partida, porém o pirazol de interesse não foi obtido. Após análise do produto da reação foi verificada a formação do cloridrato de (2E,2'E)-2,2'-(1,3-difenilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida) (**4a**) com rendimento de 78% (**Esquema 18**).

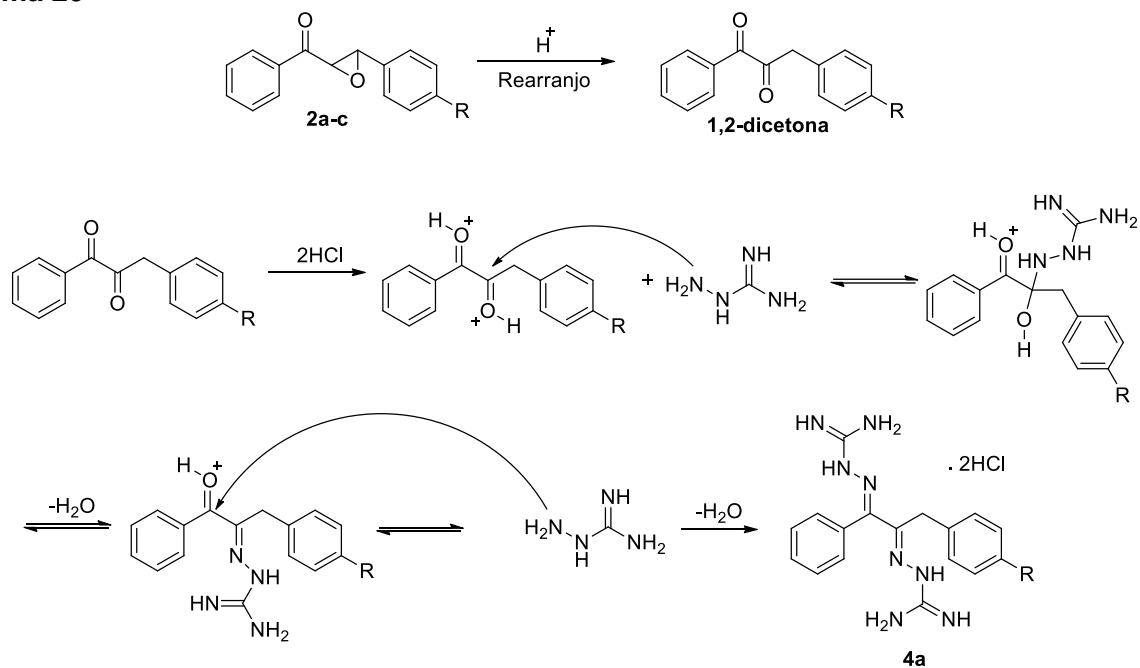
Esquema 18



5.4. Mecanismo de reação entre α,β -epoxicetonas e cloridrato de aminoguanidina (4a-c)

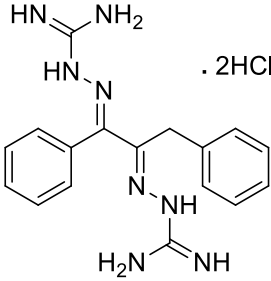
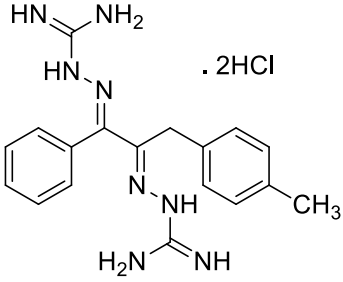
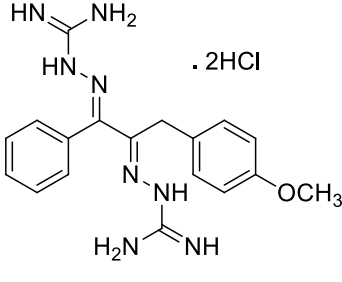
A explicação para o fato de que a bis(hidrazinocarboximidamida) **4a** foi obtida é fundamentada nos relatos apresentados na Revisão da Literatura de que as α,β -epoxicetonas podem sofrer rearranjos na presença de ácidos de Lewis para formar 1,2-dicetonas.^[21] Assim, as reações de α,β -epoxicetonas com cloridrato de aminoguanidina empregando o ácido clorídrico pode ter formado a 1,2-dicetona (**Esquema 20**). Em seguida a 1,2-dicetona foi protonada devido ao HCl em excesso e sofreu o ataque nucleofílico da hidrazina nos carbonos carbonílicos, formando as ligações duplas C=N após eliminação de água.^[47] como intermediário seguido da formação da hidrazona.

Esquema 20



Estendemos a aplicação desta metodologia a uma série de α,β -epoxicetonas (**2a-c**) com diferentes padrões de substituição na fenila. Os dados das hidrazonas (**4a-c**) foram apresentados na **Tabela 1**, na qual mostra a estrutura dos compostos sintetizados, suas nomenclaturas, seus pontos de fusão e respectivos rendimentos.

Tabela 1: Dados experimentais e nomenclatura dos produtos da série de cloridratos de (2E,2'E)-2,2'-(1,3-diarilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida) (**4a-c**).

Estrutura	Nomenclatura	Ponto de fusão (°C)	(%) ^a
 <p>4a</p>	Cloridrato de (2E,2'E)-2,2'-(1,3-difenilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida) ^b	208-210	78
 <p>4b</p>	Cloridrato de (2E,2'E)-2,2'-(1-fenil-3-(4-metil)propano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida)	236-238	75
 <p>4c</p>	Cloridrato de (2E,2'E)-2,2'-(1-fenil-3-(4-metoxifenil)propano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamida)	221-222	53

^a Rendimentos do produto isolado.

^b O composto foi caracterizado por RMN-¹H e ¹³C.

5.5. Caracterização do composto **4a**

O composto **4a** teve sua estrutura determinada por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) e por difração de raios X em monocristal. No espectro de RMN de ¹H, são observados quatro multipletos na região de 7,53 a 7,10 ppm referentes aos dez hidrogênios aromáticos (**Figura 3**). Em 4,40 ppm, é visualizado um singlete com valor da integral igual a 2, referente à metilena. Além disso, são observados dois singletos alargados possivelmente referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios. A **Figura 4** mostra a expansão do espectro para melhor visualização.

Figura 3. Espectro de RMN de ^1H do composto **4a** (300 MHz, DMSO- d_6).

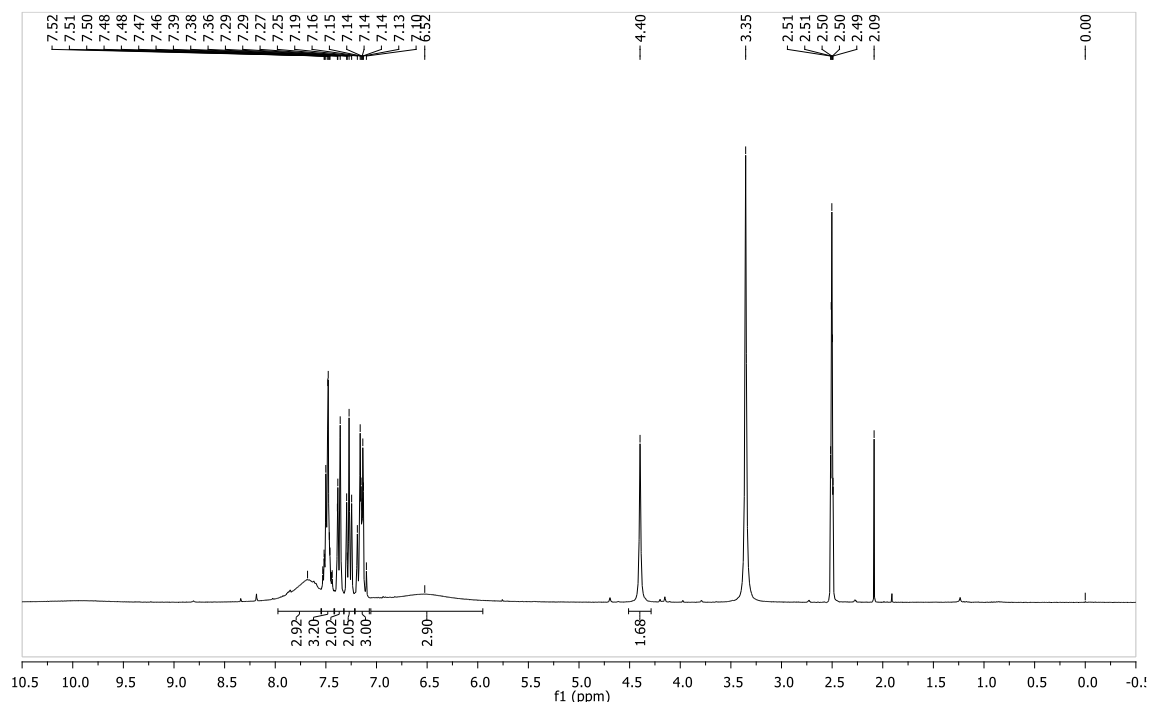
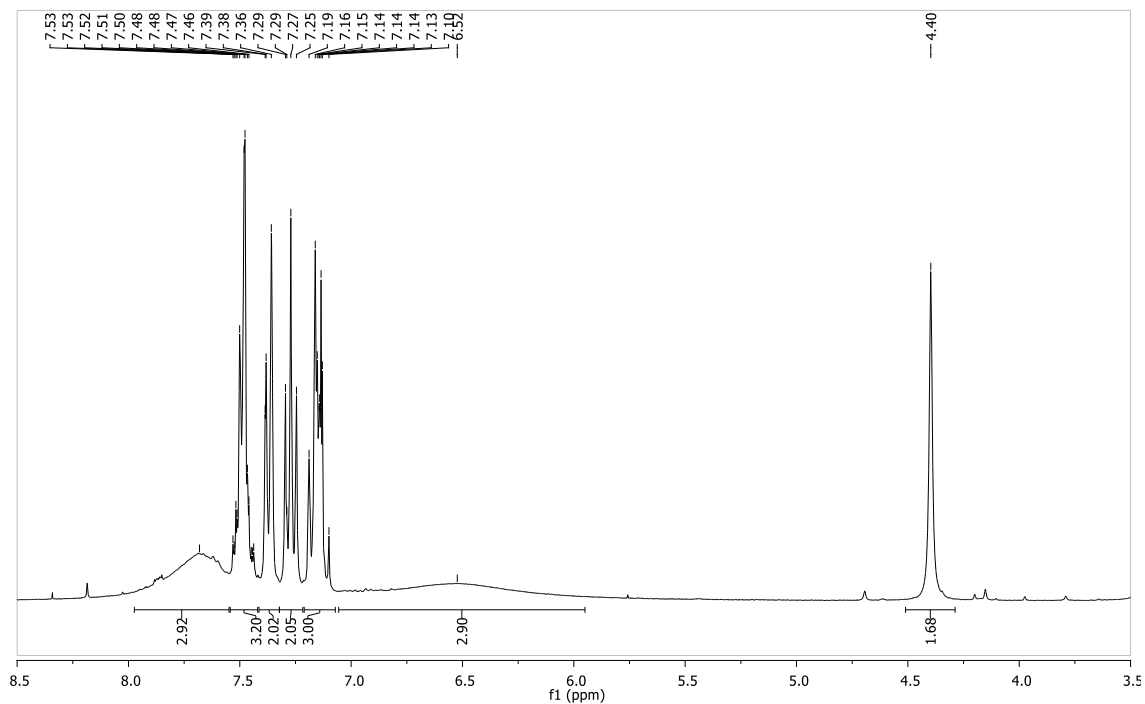


Figura 4. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **4a** (300 MHz, DMSO- d_6).



No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 5**), são observados os 13 picos esperados para a estrutura proposta. Além disso, o espectro de DEPT 135 (**Figura 6**) confirma o número de seis carbonos quaternários, seis metinas (C-H aromáticos) e uma metilena.

Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** (300 MHz, DMSO-d₆).

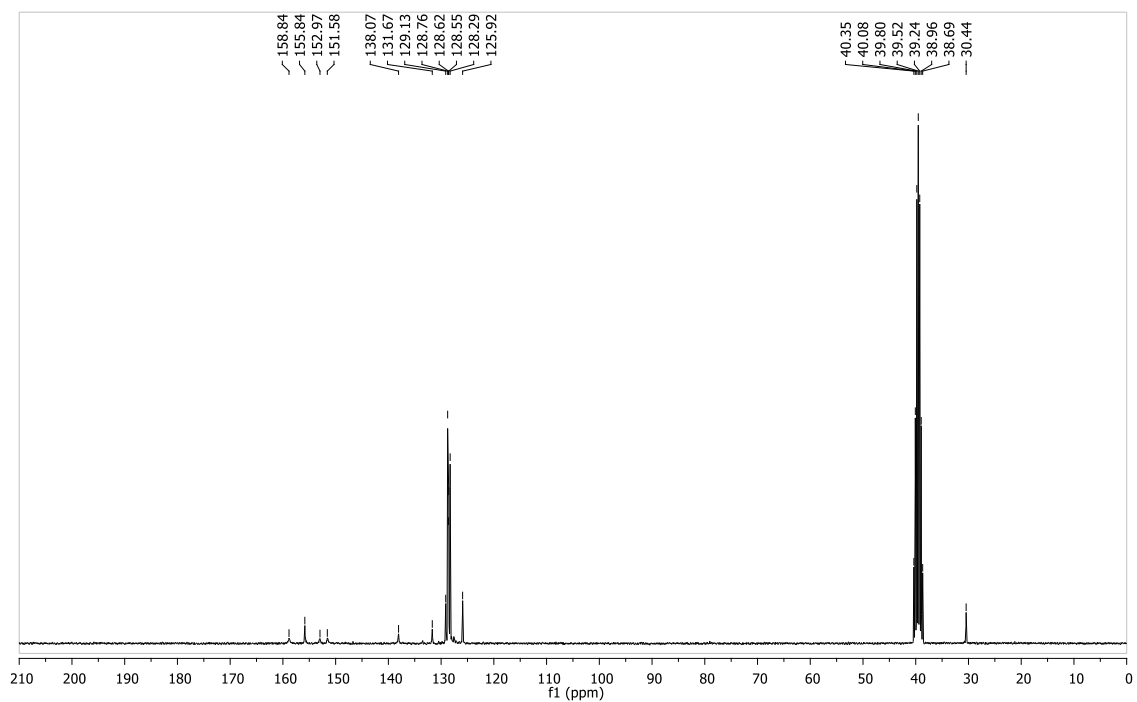
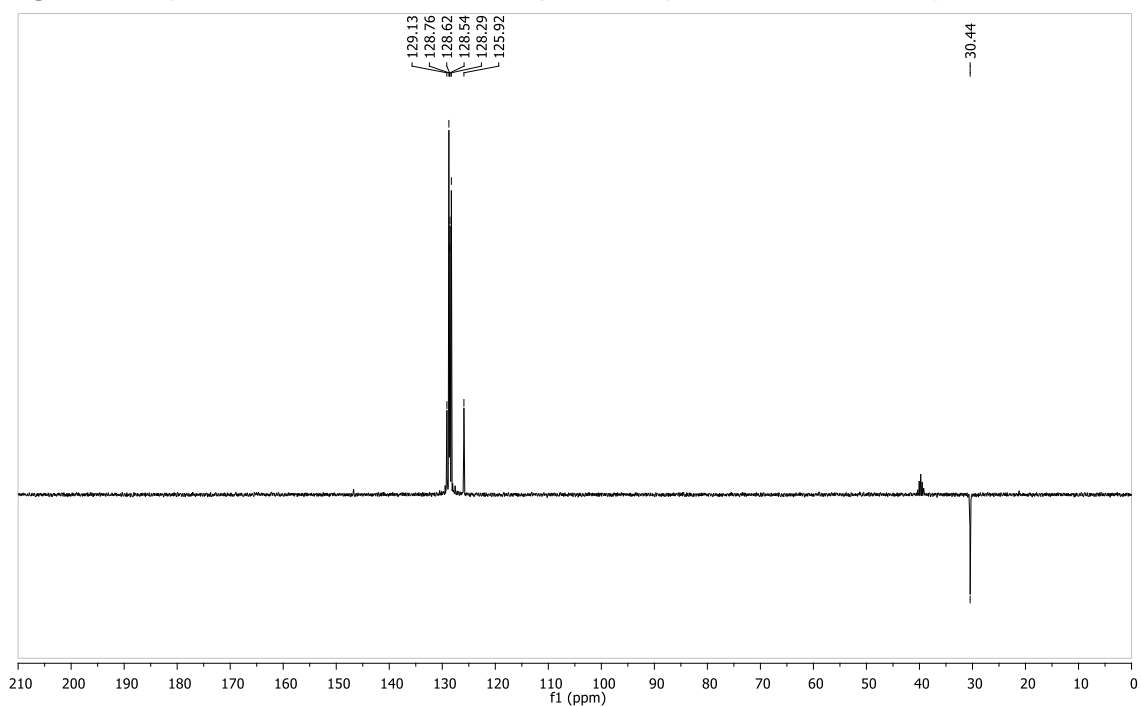
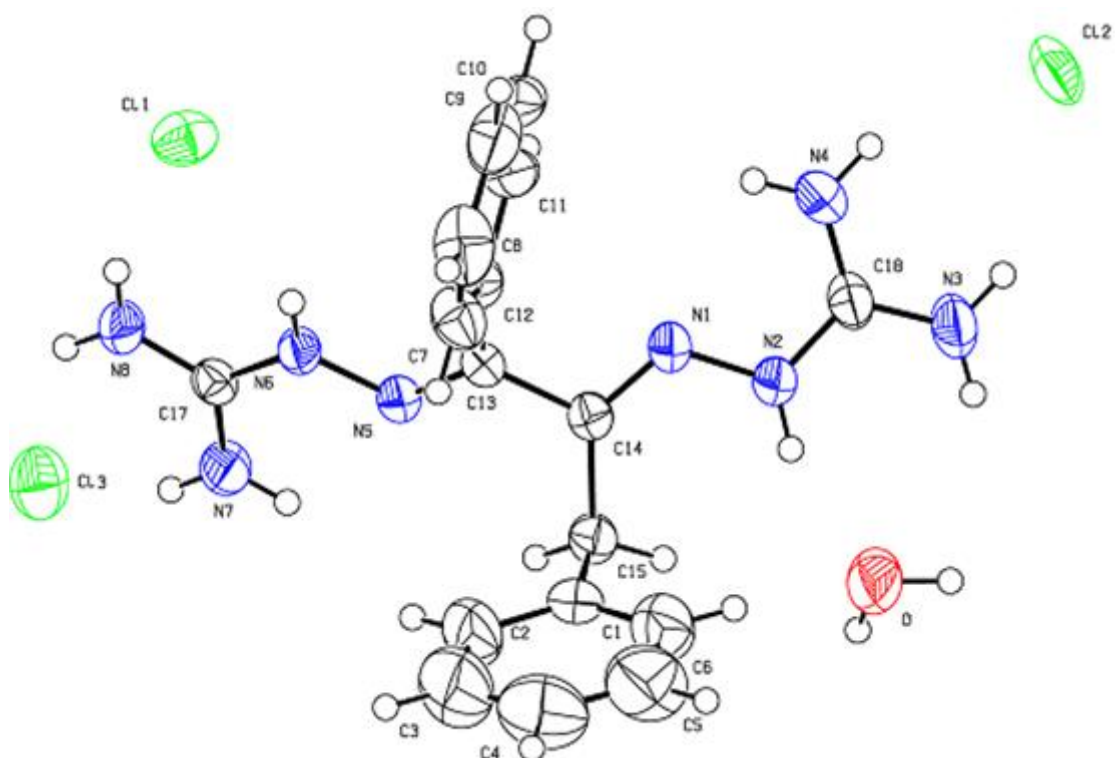


Figura 6. Espectro DEPT 135 do do composto **4a** (300 MHz, DMSO-d₆).



A difração de raios X em monocristal foi uma ferramenta importante na determinação da estrutura do composto **4a** (Figura 7). A Tabela 2 apresenta os parâmetros da coleta dos dados cristalográficos e de refinamento da estrutura. As Tabelas 3 e 4 mostram os comprimentos e ângulos de ligações, respectivamente.

Figura 7. Representação em ORTEP da estrutura cristalina do composto **4a**.



Na **figura 7** observa-se a presença de três cloretos, porem dois destes (Cl2 e Cl3) apresentam multiplicidade 0,5 (meia), totalizando desta forma apenas dois clorohidratos, estando em concordância com as outras análises efetuadas.

Tabela 2. Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto **4a**.

Fórmula molecular	C ₁₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₈ O
Massa molecular	427,34 g.mol ⁻¹
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C2/c (n° 15)
Dimensões da cela unitária	a = 27,0071(7) Å alfa = 90° b = 14,7352(4) Å beta = 91,5060(10)° (1) c = 10,6471(3) Å gama = 90°
Volume	4235,6(2) Å ³
Z, densidade calculada	8, 1,340 g.cm ⁻³
Coeficiente linear de absorção	0,332 mm ⁻¹
F(000)	1792
Dimensões do cristal	0,481 x 0,421 x 0,259 mm
Índices de varredura (<i>h, k, l</i>)	34, 18, 13
Correção de absorção	Numérica
Região de varredura angular (θ)	1,57° a 27,19°
Números de reflexos coletados	31920
Números de reflexos independentes	4690 [R(int) = 0,0198]
Dados/ restrições/ parâmetros	4690 / 1 / 255
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Índices de discordância finais (dados totais)	R1 = 0,0510, wR2 = 0,1236
Goodness-of-fit on (F ²)	1,018

Tabela 3. Comprimentos de ligação do composto **4a**.

Ligação	Comprimento (Å)	Ligação	Comprimento (Å)
N(6)-C(17)	1,346(2)	C(12)-C(11)	1,384(3)
N(6)-N(5)	1,3674(19)	C(12)-C(13)	1,490(2)
N(5)-C(13)	1,280(2)	C(1)-C(2)	1,370(3)
N(8)-C(17)	1,314(2)	C(1)-C(6)	1,379(3)
N(1)-C(14)	1,280(2)	C(1)-C(15)	1,510(3)
N(1)-N(2)	1,373(2)	C(7)-C(8)	1,392(3)
N(2)-C(18)	1,344(2)	C(11)-C(10)	1,390(3)
C(14)-C(13)	1,492(2)	C(9)-C(10)	1,362(4)
C(14)-C(15)	1,511(2)	C(9)-C(8)	1,364(4)
N(7)-C(17)	1,318(2)	C(6)-C(5)	1,375(4)
N(3)-C(18)	1,315 (2)	C(5)-C(4)	1,361(5)
N(4)-C(18)	1,309(3)	C(2)-C(3)	1,382(5)
C(12)-C(7)	1,383(3)	C(3)-C(4)	1,356(6)

Tabela 4. Ângulos de ligação do composto **4a**.

Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
C(17)-N(6)-N(5)	116,71(13)	N(4)-C(18)-N(2)	120,26(17)
C(13)-N(5)-N(6)	118,19(14)	N(3)-C(18)-N(2)	119,46(18)
C(14)-N(1)-N(2)	120,09(15)	C(2)-C(1)-C(6)	117,9(2)
C(18)-N(2)-N(1)	115,30(15)	C(2)-C(1)-C(15)	121,0(2)
N(1)-C(14)-C(13)	112,46(15)	C(6)-C(1)-C(15)	121,1(2)
N(1)-C(14)-C(15)	129,13(16)	C(1)-C(15)-C(14)	109,57(15)
C(13)-C(14)-C(15)	118,36(14)	C(12)-C(7)-C(8)	119,8(2)
N(8)-C(17)-N(7)	121,75(16)	C(12)-C(11)-C(10)	119,4(2)
N(8)-C(17)-N(6)	118,54(15)	C(10)-C(9)-C(8)	120,6(2)
N(7)-C(17)-N(6)	119,67(15)	C(9)-C(8)-C(7)	120,0(2)
C(7)-C(12)-C(11)	119,69(18)	C(5)-C(6)-C(1)	120,8(3)
C(7)-C(12)-C(13)	117,95(16)	C(9)-C(10)-C(11)	120,5(2)
C(11)-C(12)-C(13)	122,24(17)	C(4)-C(5)-C(6)	120,4(3)
N(5)-C(13)-C(12)	126,17(15)	C(1)-C(2)-C(3)	120,9(3)
N(5)-C(13)-C(14)	116,03(14)	C(4)-C(3)-C(2)	120,4(3)
C(12)-C(13)-C(14)	117,75(14)	C(3)-C(4)-C(5)	119,5(3)
N(4)-C(18)-N(3)	120,27(18)		

6. CONCLUSÃO

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

- A preparação dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas realizada sob agitação em temperatura ambiente com tempos de precipitação que variaram de acordo com o grupo substituinte na fenila, nunca maiores que duas horas e bons rendimentos;

- A epoxidação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas foi conseguida facilmente por epoxidação nucleofílica, em condições ultrassônicas. A técnica sonoquímica trouxe vantagens como tempo de reação reduzido, quando comparada as metodologias de epoxidação descrita na literatura, facilidade no isolamento do produto e rendimento elevado;

- A reação envolvendo as 3-aryl-2,3-epoxy-1-phenyl-1-propanones com cloridrato de aminoguanidina não formaram os derivados pirazolinicos esperados, entretanto houve a formação dos cloridratos de (2E,2'E)-2,2'-(1,3-diarilpropano-1,2-diilideno)bis(hidrazinocarboximidamidas).

- A estrutura da hidrazona **4a** foi confirmada através de técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C) e difração de raios X.

7. REFERÊNCIAS

1. Sridhar R.; Perumal P.T.; Etti S.; Shanmugam G.; Ponnuswamy M.N.;Prabayathy V.R.; Mathi-vanan N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 6035.
2. Banoglu E.; Sukuroglu M.; Caliskan B.; Nacak S.; Aypar E.; Ark M. *Turk. J. Chem.* **2007**, *31*, 677.
3. Siqqiqui Z.N.; Musthafa T.N.M.; Ahmad A.; Khan A.U. *Bio.Med.Chem.Lett.* **2011**, *21*, 2860.
4. Sammelson R.E.; Caboni P.; Durkin K.A.; Casida J.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3345.
5. Davies, D. T.; *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, Oxford Science Publication: Oxford, **1992**, cap. 4.
6. Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, 3 ed., Chapman & Hall: London, **1995**, cap. 22.
7. Elguero, J. *Em Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., eds.; Pergamon Press: Oxford, **1984**, v. 5, cap. 4.04.
8. Kuçukguzel, S. G.; Enkardes S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 786.
9. 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.
10. Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180.
11. Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5258.
12. Mortlock, A.; Foote, K.; Kettle, J.; Aquila, B. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *44*.
13. Mondol, M. A. M. *J. Med. Sci.* **2006**, *6*, 609-614.
14. Bez, G.; Zhao, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7403.
15. Moiseev, A. G.; Neckers, D. C. *Synthesis* **2005**, *17*, 2901. Bez, G.; Zhao, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7403.
16. Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Zhao, C. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2749.
17. Adam, W.; Saha-Moller, C. R.; Ganeshpure, P. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499.
18. Rudolph, J.; Reddy, K. L.; Chiang, J. P.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6189.
19. Li, Z.; Zhou, Z.; Li, K.; Wang, L.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7609.
20. De Vos, D. E.; Sels, B. F.; Reynaers, M.; Rao, Y. V. S.; Jacobs, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3221.
21. Jadhav, B. G.; Vaidya, A. A.; Samant, S. D. *Lett. Org. Chem.* **2015**, *12*, 55-61.
22. Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Junior, J. J. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103.

23. Torres, E. M. M. *Revista de Química Industrial* **1996**, 64, 12.
24. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, 23, 102.
25. Khan, N.A.; Jhung, S.H. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 285, 11–23.
26. Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, 16, 728.
27. Elguero, J. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R, Ress, C. W. Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1984**; vol. 5, p167.
28. Elguero, J. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R, Ress, C. W.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1996**; vol. 3, p1.
29. Stanovnik, B.; Svete, J. In *Pyrazoles*; Neier, R., Ed.; Science of Synthesis, Houben-Weyl, Methods of Organic Transformations, Georg Thieme: Stuttgart, Germany, **2002**; Vol. 12, p 15_225.
30. Yet, L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, U.K., **2008**; Vol. 4, p 1.
31. Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proc. Int.* **2009**, 41, 253.
32. Anwar, H. F.; Elnagdi, M. H. *Arkivoc.* **2009**, i, 198.
33. Gerstenberger, B. S.; Rauckhorst, M. R.; Starr, J. T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2097.
34. Lévai, A.; Silva, A.M. S.; Cavaleiro, J.A. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Jekő, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2825
35. Widman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 477.
36. Widman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 2778.
37. Jörlander, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 2782.
38. Bodforss, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 2795.
39. Litkei, G.; Neubauer, A.; Bognár, R. *Tetrahedron* **1972**, 28, 3241
40. Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1135.
41. 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.
42. Mohamed, S. F.; Fiefel, E. M.; Amr, A. E.-G. E.; El-Shafy, D. N. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1494.
43. Li, J.-T.; Yin, Y.; Li, L.; Sun, M.-X. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, 17, 11.
44. Hassan, G. S.; Abou-Seri, S. M.; Kamel, G.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 482.

45. Ahlstrom, M. M.; Ridderström, M.; Zamora, I.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4444.
46. Nikpour, Farzad; *Monatshefte fuer. Chemie.* **2008**, *139*, 7.
47. Suda, K.; Baba, K; Nakajima, S-i.; Takanami, T. *Chem. Commun.* **2002**, 2570-2571.
48. Chang, C-L.; Kumar, M. P.; Liu, R-S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2793-2796.
49. Sheldrick, G.M. SHELXS-97, *Program for Crystal Structure Solution*, University of Gottingen, Germany, **1997**.
50. ORTEP 3 – Program for ellipsoid of crystal structures - L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30.
51. Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5 ed. New York: John Wiley & Sons, **1989**. p.1017.