

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ESTUDO DA INDOLIZAÇÃO DE FISCHER
E BISCHLER NA CONSTRUÇÃO DE
CARBAZÓIS PENTACÍCLICOS**

Graduando: RICARDO RAMOS CORRÊA CASSÓL

Orientador: Prof. Dr. HELIO G. BONACORSO

Santa Maria, RS, Brasil, 2016
Ricardo Ramos Corrêa Cassól

**ESTUDO DA INDOLIZAÇÃO DE FISCHER E
BICHLER NA CONSTRUÇÃO DE CARBAZÓIS
PENTACÍCLICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada
ao Curso de Química Bacharelado da
Universidade Federal de Santa Maria
(UFSM), como requisito parcial para obtenção
do grau de **Bacharel em Química.**

Aprovado em 6 de dezembro de 2016

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Prof. Dra. CLARISSA PICCININ FRIZZO

Santa Maria, RS, Brasil
2016

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao Professor Dr. Helio G. Bonacorso, pela oportunidade, orientação, compreensão, incentivo e amizade durante esse período de estudo.

A professora Dra. Clarissa P. Frizzo pela participação na defesa do trabalho de conclusão de curso, muito obrigado.

À minha família, que sempre está ao meu lado, sendo a força incentivadora em todos os momentos da minha vida e meu maior orgulho, obrigado por serem o meu pilar mais forte.

A minha namorada e companheira Josiana Hadlich, que sempre esteve por perto me dando conselhos, estímulos, encorajamentos para arriscar mais na vida, o meu muito obrigado

Aos meus queridos PG's, Tainara Calheiro, por toda ajuda, paciência e conversas de todas as tardes, o meu muito obrigado. Carson, por nossas conversas e boas músicas nas tardes de trabalho, ao Alex, pelos aconselhamentos, momentos de descontração e as cucas maravilhosas ao estilo de Santa Cruz. Ao Gean, pelos ensinamentos e o aprendizado do "Deboismo" no laboratório; a Melissa que durante vários momentos me orientou e deu apoio no trabalho, ao William pelas frases icônicas e incentivos no trabalho, muito obrigado.

Aos amigos do NAPO, Bruno Hennemann, pelo aprendizado, amizade e aconselhamentos, a Lisiane Segala, pela amizade, conversas e momentos de descontração, muito obrigado.

Aos meus queridos amigos Paulo Salbego e Caroline Bender, pelos seus ensinamentos, amizade, bons momentos de descontração, muito obrigado.

Aos colegas do Lab. 2113/2114 por este momento de passagem em que amizades se construíram, cafés, bolos, cucas, discussões científicas e contribuições para pesquisa se faziam presente: Andrizia Junges, Tainara Calheiro, Wilian Carvalho, Alex Ketzer, Carson Wiethan, Hernane Tolentino, Ariel Henrique, Steffany Zorzin, Shara Feitosa e Inaiá Oliveira. A todos vocês muito obrigado por essas boas lembranças que levarei no coração. Ao Lab. RMN da UFSM, pelo desenvolvimento de todas as análises de RMN e ao NAPO pelas análises de CG/CL.

Ao CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. PARTE EXPERIMENTAL	6
3.1. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS	6
3.1.1. REAGENTES.....	7
3.1.2. SOLVENTES.....	7
3.2. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	7
3.2.1. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	7
3.2.2. CROMATOGRAFIA GASOSA- ESPECTROMETRIA DE MASSAS(CG-M).....	8
3.2.3. ONTO DE FUSÃO	8
3.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS.....	8
3.3.1. APRESENTAÇÃO DOS COMPOSTOS	8
3.3.2. SÍNTESE DAS ESPIRO-2-CROMAN-4-ONAS (4a-d)	11
3.3.3. INDOLIZAÇÃO DE FISCHER	12
3.3.4. SÍNTESE DAS 3-BROMO [CROMAN-2,1' CICLOALCAN]-4- ONA (8b e 8d).....	13
3.3.5. INDOLIZAÇÃO DE BISCHLER	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	14
4.1. SÍNTESE DAS CETONAS (4a-d)	14
4.2. INDOLIZAÇÃO DE FISCHER	15
4.2.1. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DO RESULTADO DA REAÇÃO DO ESQUEMA 5	18
4.2.2. INDOLIZAÇÃO DE FISCHER USANDO A 2,2-DIMETIL CROMAN-4-ONA.....	19

4.2.3. RESULTADO DO ESTUDO DA INDOLIZAÇÃO DE FISCHER COM INDOLIZAÇÃO DE FISCHER USANDO A 2,2-DIMETIL CROMAN-4-ONA (4d).....	19
4.3. SÍNTES EDAS 3-BROMO CROMAN-4-ONAS	21
4.4. INDOLIZAÇÃO DE BISCHLER	22
4.4.1. ESPECTROMETRIA DE MASSA(CG-EM) DA REAÇÃO DA 3-BROMO-2,2-DIMETIL CROMAN-4-ONA COM ANILINA	24
5. CONCLUSÕES	24
6. SUGESTÃO.....	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

Carbazóis são heterociclos nitrogenados descritos na literatura apresentando uma ampla linha de aplicações sendo, por exemplo, largamente utilizados como materiais foto refratários e corantes.¹ Carbazóis contendo pequenas unidades moleculares são reconhecidos em química medicinal por exibirem bioatividades diversificadas como anti-inflamatórios, agentes anti-neoplásicos, anti-cancerígenos e anti-fúngicos (**Figura 1**).²

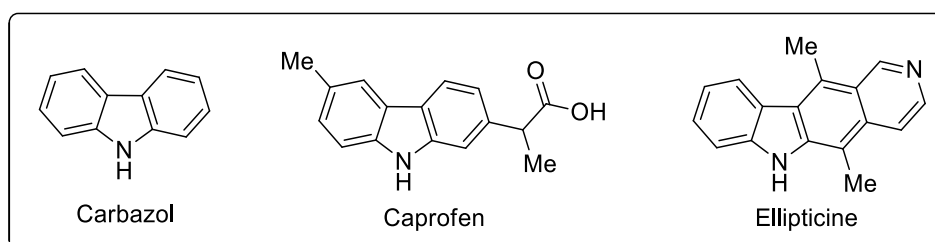


Figura 1. Carbazol e exemplos de carbazóis bioativos.

Devido a sua ampla utilização, esforços tem sido aplicados para o desenvolvimento de sua síntese³. Carbazóis podem ser construídos através de vários métodos sintéticos, os quais incluem as sínteses conhecidas de Fischer-Borsche,⁴ Bucherer,⁵ Cadogan⁶ e Graebe-Ullmann.⁷ Atualmente, com o desenvolvimento da química organometálica, principalmente usando metais de transição, metodologias baseadas em catálise de metais de transição oferecem uma útil e simples alternativa⁸. A maioria destes métodos são direcionados para a construção do anel B através do uso de fenilhidrazinas reagindo com cetonas em meio alcoólico com catalizadores do tipo ácidos de Lewis ou Bronsted. Em contrapartida, a síntese com base na construção do anel C tem limitado o precedente, com uma grande quantidade de exemplos que requerem a pré-funcionalização de materiais de partida (indóis), nas posições α ou β (**Figura 2**).^{9,10}

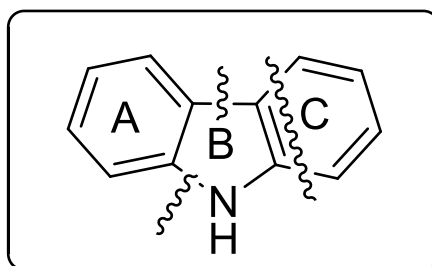
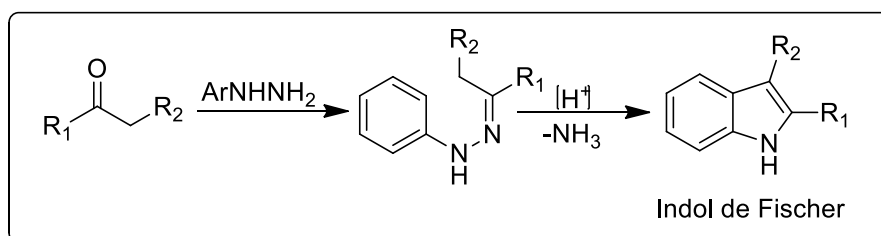


Figura 2. Estratégias sintéticas aplicadas à carbazóis.

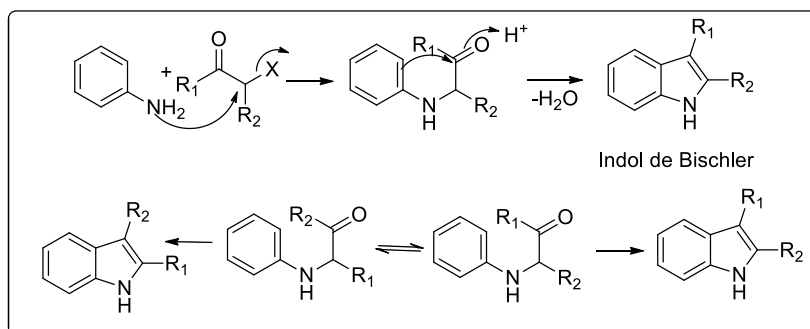
O indol, ou benzo[*b*]pirrol é um sistema heterocíclico dos mais abundantes e relevantes produtos naturais e farmacêuticos. A síntese de indóis tem sido um assunto de investigação há mais de 100 anos e uma variedade de métodos clássicos bem estabelecida estão disponíveis. A síntese do indol desenvolvida por Amil Fischer¹¹, descoberta em 1883, continua a ser uma das rotas mais poderosas e versáteis para indóis heterocíclicos, embora este método apresente várias desvantagens, como por exemplo, a escolha de um catalizador adequado para o mecanismo proposto, temperatura que ocorre a reação de ciclização, a isomerização do indol. Uma variedade de modificações sintéticas foram introduzidas para aumentar a viabilidade e diminuir o impacto ambiental da ciclização de Fischer, tais como, a utilização de catalizadores ácidos, reutilizáveis e líquidos iônicos¹². No entanto, é importante mencionar que hidrazinas são carcinogênicas e que certas hidrazinas são de difícil preparação, instáveis ao ar, ou exibem tolerância moderada em condições ácidas do grupo funcional NH (amino), conforme o **Esquema 1**.



Esquema 1. Síntese geral do indol de Fischer.

A síntese do indol via metodologia de Bischler, primeiramente reportada em 1892,¹³ envolve uma reação de alquilação de uma α -halocetona por uma amina primária arflica (anilina), seguida de uma ciclização intramolecular catalisada por um ácido (**Esquema 2**). Esta reação é bastante limitada devido às reações complexas que envolvem os problemas associados às arilhidrazinas, e tem ampla aplicação na síntese de derivados de indóis com estruturas químicas relativamente simples. Além desta reação ser dificultada pelos rearranjos dos intermediários da α -anilinoacetona em condições ácidas, dificuldades também são relatadas se a anilina não for protegida antes da ciclização, formando em alguns casos, misturas

isoméricas de produtos. Salienta-se que se R^1 e R^2 (**Esquema 2**) forem carbonos pertencentes a um anel benzênico, esta síntese conduzirá a formação de um carbazol.



Esquema 2. Síntese de indol via Bischler.

Uma comparação entre os métodos de Fischer e de Bischler evidencia que cetonas são os reagentes necessários à produção de carbazóis. Assim, uma grande variedade de cetonas tem sido utilizada para tal propósito como por exemplo: α -tetralona, 4-cromanona, cicloalcanonas (**Figura 3**). Entretanto, o emprego de cetonas espirocíclicas na síntese dos respectivos carbazóis ainda mostram uma lacuna na literatura.

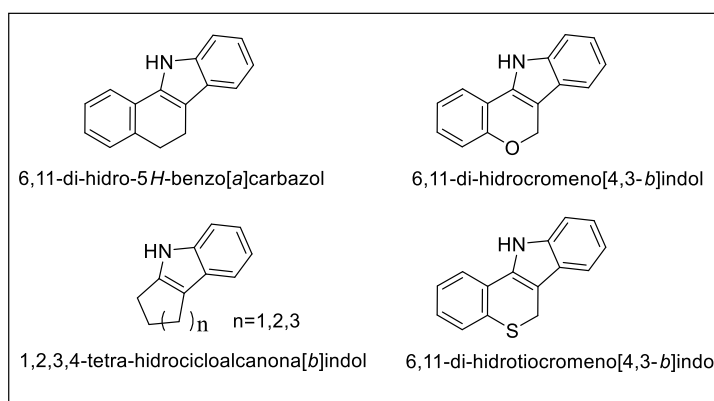


Figura 3. Exemplos de carbazóis.

Várias moléculas orgânicas contendo um carbono como centro de dois carbocíclis ou heterocíclis tem mostrado diversas propriedades farmacológicas (**Figura 4**). Moléculas orgânicas denominadas “espiro-compostos” pertencem a uma classe de substâncias que até alguns anos atrás tinham sido pouco exploradas sinteticamente em relação aos outros tipos de moléculas, mas que recentemente

vêm sendo investigadas com maior intensidade, devido as suas propriedades farmacológicas.

Sintetizados pela primeira vez em 1900 por Bayer, os compostos espiro foram descritos como hidrocarbonetos bicíclicos, onde os dois carbocírclos estão ligados entre si por um carbono tetraédrico de hibridização sp^3 . Estes compostos com estruturas cíclicas fundidas por um carbono sp^3 central tem despertado interesse nos últimos anos, devido as suas interessantes características conformacionais e suas implicações estruturais em sistemas biológicos. Compostos espiro possuem também uma característica assimétrica, devido à quiralidade do composto espiro, sendo este um dos critérios que tornam estas moléculas importantes nas atividades biológicas demonstradas¹⁴. A **Figura 4** mostra alguns exemplos de estruturas químicas espiro carbocíclicas com atividades farmacológicas.¹³ Por exemplo, o composto *Perhydrohistrionicotoxin* (I), sintetizado em laboratório, mostrou as mesmas propriedades neurotóxicas do seu análogo natural (II) que apresenta o mesmo sistema espiro bicíclico, mas com modificações estruturais em outras partes da molécula. Assim, esta é uma importante evidência do papel do carbono espiro na condução da atividade biológica. Uma alta atividade citotóxica contra células cancerígenas humanas vem sendo observada nos espiroacetais (III) e (IV). Estes espiroacetais são sintetizados a partir do composto natural estrona (V) e da *Talaromycin B* (VI), uma micotoxina altamente ativa biologicamente. O espiro[piperidin-2,2'-adamantano] (VII), que provou ser eficiente contra vários tipos de vírus da gripe, já o espiro-[piperidin-2,3'(2'H)-benzopirano] (VIII) apresentou uma alta e seletiva afinidade para os receptores 5-HT_{1A} 3 e portanto, servindo como agente ansiolítico.¹³

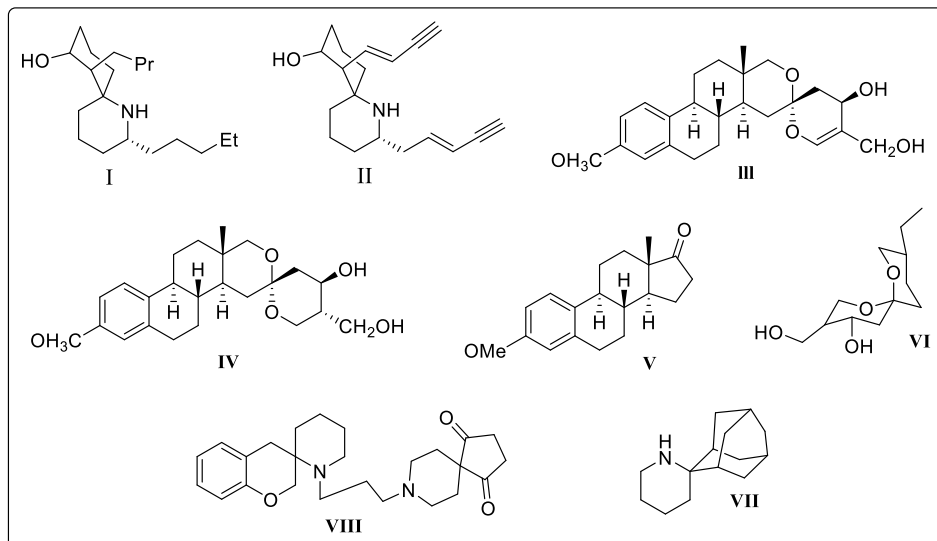


Figura 4. Espiro compostos bioativos.

Uma revisão da literatura mostra que cetonas espirocíclicas podem ser obtidas facilmente através da reação de Kabbe (**Figura 5**). Em 1978 Kabbe, sintetizou uma série de espiro-croman-4-onas a partir da reação de 2-hidroxiacetofenona com enaminas geradas *in situ* a partir de cetonas cíclicas na presença da base pirrolidina. As espiro cromanonas sintetizadas por Kabbe estão representadas na **Figura 5**.¹⁴

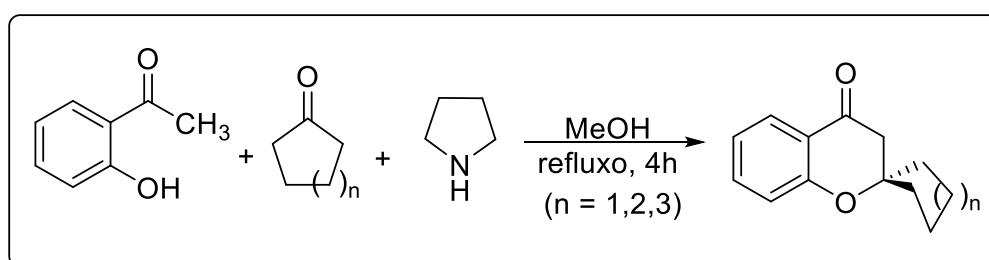
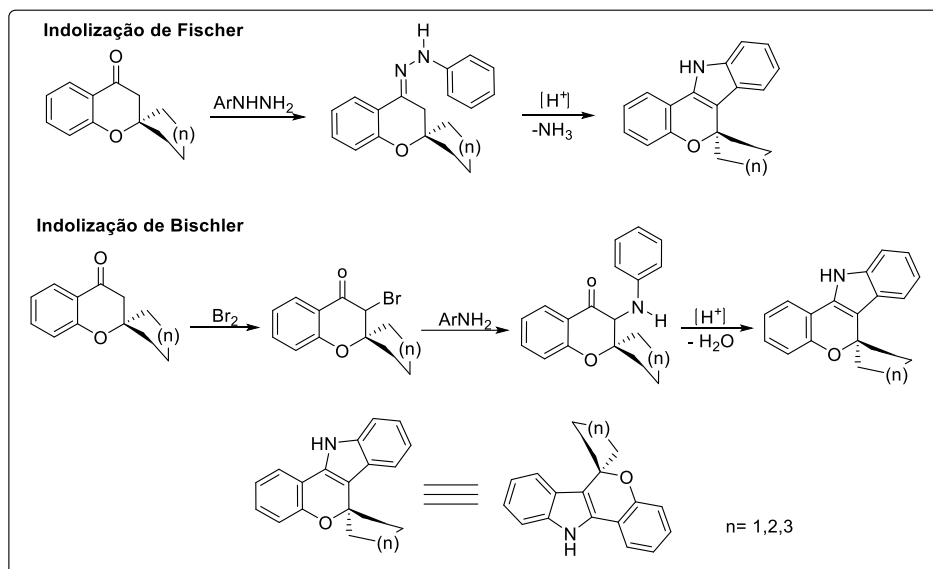


Figura 5. Adutos de Kabbe.

2. OBJETIVOS

Considerando: (i) os aspectos associados à aplicabilidade e aos métodos sintéticos até então desenvolvidos para a obtenção de carbazóis e (ii) a necessidade de construção de carbazóis estruturalmente mais complexos, o objetivo deste trabalho é realizar o estudo da síntese de novos carbazóis espiro pentacíclicos

empregando comparativamente as metodologias conhecidas de indolização de Fischer e de Bischler, em condições ácidas, via adutos de Kabbe (cetonas) e aminas respectivas (**Esquema 3**).



Esquema 3. Objetivos via indolização de Fischer e Bischler.

As moléculas serão verificadas por métodos físicos de separação e de análise orgânica, tais como ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C), ponto de fusão (PF) ou ponto de ebulição (PE), CCD (Rf), Cromatografia gasosa (CG), Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e a pureza avaliada por análise elementar de C, H, N.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.¹⁵ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

3.1.1. Reagentes

- Ácido clorídrico (Vetec e Synth);
- Acetona (Synth);
- Ciclohexanona (Aldrich);
- Cicloheptanona (Aldrich);
- Ciclopentanona (Aldrich);
- Fenil Hidrazina (Merck);
- 2-hidroxi Acetofenona (Aldrich);
- Pirrolidina (Aldrich);
- Sulfato de Sódio Anidro P.A (Vetec);

3.1.2. Solventes

- Ácido acético (Synth);
- Ácido trifluoro acético (Synth);
- Álcool Etílico (Vetec e Synth);
- Álcool Metílico (Vetec e Synth);
- Clorofórmio (Vetec);
- N,N-Dimetilformamida (Aldrich);
- Dimetilsulfóxido
- Hexano (Aldrich): destilado para consumo;
- Tetracloroeto de carbono;

3.2. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

3.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados no Espectrômetro e BRUKER DPX-200 e AVANCE NANOBAIY- 400 (400 MHz para ^1H e 50 ou 100 MHz para ^{13}C) do Departamento de Química – UFSM, Santa Maria. As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) e clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, utilizando tetrametilsilano(TMS) como referência interna. As condições usadas nos espectrômetros foram: SF 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , *lock* interno do

solvente, largura de pulso 8,0 μ s para ^1H e 13,7 μ s para ^{13}C , tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C , janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C , número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C (dependendo do composto), número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de 0,01 ppm.

3.2.2. Cromatografia Gasosa- Espectrometria de Massas (CG-EM)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo a Gás HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS) com Injetor automático HP 6890 e coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram: temperatura máxima de 325°C, coluna (30m x 0.32mm, 0.25 μ m), fluxo de gás hélio de 2mL/min, pressão de 5.05 psi, temperatura do injetor 250°C, seringa de 10 μ L, com injeção de 1 μ L, temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C por min até 280°C. Além disso, para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons de 75 eV no espectrômetro de massas. O cromatógrafo está localizado no Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas (NAPO – Prédio 15 – UFSM, Santa Maria).

3.2.3. PONTO DE FUSÃO

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MQAPF-302-MICRO QUÍMICA, aparelho digital de ponto de fusão no prédio 18 do Departamento de Química, UFSM, Santa Maria.

3.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS

3.3.1. APRESENTAÇÃO DOS COMPOSTOS

Primeiramente, será apresentada a numeração dos compostos envolvidos neste trabalho bem como a nomenclatura segundo a IUPAC (**Tabela 1**).

Tabela 1. Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-10**.

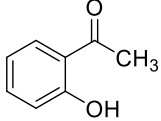

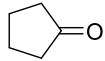
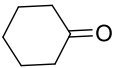
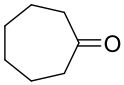
Compostos	Nomenclatura
1 	1-(2-hidroxifenil)etanona
2 	pirrolidina
3a 	ciclopentanona
3b 	ciclohexanona
3c 	cicloheptanona

Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos compostos **1-10** (Continuação)

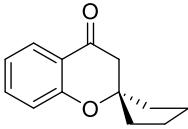
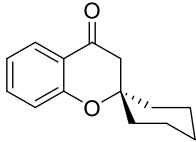
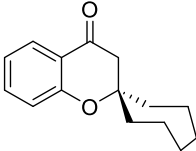
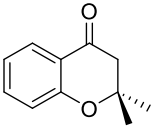
Compostos	Nomenclatura
4a 	espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-ona
4b 	espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona
4c 	espiro[croman-2,1'-cicloheptan]-4-ona
4d 	2,2- dimetilcroman-4-ona

Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos compostos **1-10** (Continuação)

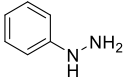
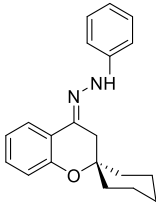
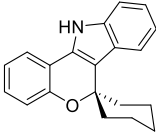
Compostos	Nomenclatura
5 	Fenil hidrazina
6b 	espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona fenil hidrazona
7b 	6b,10a-di-hidro-11H-espiro[cromeno[4,3-b]indol-6,1'-ciclohexano]

Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos compostos **1-10** (Continuação)

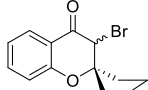
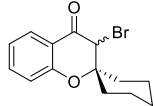
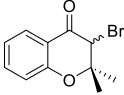

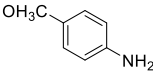
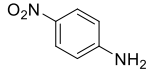
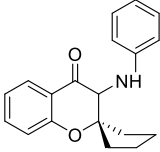
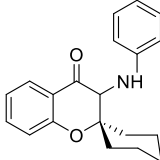
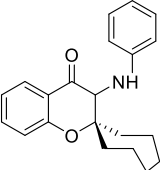
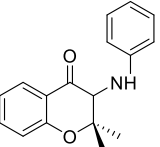
Compostos	Nomenclatura
8a 	3-bromo espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-ona
8b 	3-bromo espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona
8d 	3-bromo-2,2-dimetil croman-4-ona
9a 	anilina
9b 	4-metóxi anilina
9c 	4-nitro anilina

Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos compostos **1-10** (Continuação)

Compostos	Nomenclatura
	3-(fenil amino)espiro[chroman-2,1'-ciclopentan]-4-ona
	3-(fenil amino)espiro[chroman-2,1'-ciclohexan]-4-ona
	3-(fenil amino)espiro[chroman-2,1'-cicloheptan]-4-ona
	2,2-dimetil-3-(fenil amino)croman-4-ona

3.3.2. SÍNTESE DAS ESPIRO-2-CROMAN-4-ONAS (**4a-d**)¹⁶

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo a 2-hidroxiacetofenona (**1**, 100 mmol), foi adicionada a pirrolidina (**2**, 100 mmol) com cetona apropriada (**3a-c**, 100mmol), sem solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 6h, a uma temperatura de 110°C e monitorada por CCD. Através da destilação a pressão reduzida obteve-se as cetonas de interesse (**4a-d**).

Espiro [croman-2,1'ciclopetan]-4-ona (4a): Obtido 15,40 g (71%); óleo alaranjado, P.E. 125°C/3 mbar; (lit. P.E. 100-105 °C/1 mbar); 80% de rendimento; IV $\nu_{C=O}$ 1688 cm^{-1} ; RMN ^{13}C (400 MHz CDCl_3) δ 23,7 (2C), 37,2 (2C), 46,8, 89,7, 118,3, 120,5, 120,8, 126,5, 135,7, 160,1, 192,9.

Espiro [croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona (4b): Obtido 16,0 g (76%); óleo amarelado, P.E. 140°C. RMN ¹H, (400 MHz CDCl₃) δ 7,84 ppm (1H, d, *J*= 7,8 Hz), 7,47 (1H, t, *J*=7,6 Hz), 6,90 – 7,00 (2H, m), 2,71 (2H, s), 1,93 – 2,06 (2H, m), 1,59 – 1,78 (3H, m); 1,43 – 1,56 (4H, m); 1,27 – 1,40 (1H, m).

Espiro [croman-2,1'-cicloheptan]-4-ona (4c): Obtido 9,6 g (43%); óleo alaranjado, RMN ¹³C (400 MHz CDCl₃), δ (ppm): 152,56 (Ar); 143,77 (C9b); 140,15 (Ph, C); 130,17 (Ar); 129,21 (Ph, 1C, m); 129,04 (Ph, 2C, m); 126,06 (q, *J* = 1 Hz, Ph, C-O); 125,39 (C3a); 122,43 (Ar); 121,60 (Ar); 117,85 (Ar); 116,91 (Ar); 81,57 (C4); 39,52 (2CH₂); 27,48 (2CH₂); 21,72 (2CH₂).

2,2-dimetilcroman-4-ona (4d): Obtido 14,43 g (82%); sólido alaranjado, P.F. 88-89 °C (literatura. P.F. 88-89 °C); I.V. νC=O 1690 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) δ 1,49 (6H, s, 2 xCH₃), 2,72 (2H, s, CH₂), 6,90-6,99 (2H, m, 2ArH), 7,40-7,49 (1H, m, ArH), 7,82 (1H, dd, ArH);

3.3.3. INDOLIZAÇÃO DE FISHCER¹⁷

Em um balão de fundo redondo, contendo uma mistura da fenilhidrazina (1), a 4-cromanona correspondente (4a-d) em um solvente apropriado e um catalizador adequado foi mantida sob aquecimento, empregando diferentes temperaturas conforme a **Tabela 3**. As reações foram monitoradas por CCD durante os processos reacionais. Ao final, os solventes utilizados foram rotacionados até a secura e os produtos resultantes, foram dissolvidos em metanol para a cristalização.

Espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona fenil hidrazona (6b): Obtido 0,502 g (49,60%) IV: νNH 2329cm⁻¹, 3215cm⁻¹; νC N 1605 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,16–1,90 (m, 10H, (CH₂)₅), 2,70 (s, 2H, CH₂), 5,35 (s, 2H, NH₂), 7,26–7,32 (m, 3H, ArH), 8,10 ppm (d, *J* = 8,05 Hz, 1H, ArH).

3.3.4. SÍNTESE DAS 3-BROMO [CROMAN-2,1' CICLOALCAN]-4-ONA (**8b** e **8d**)²⁶

Sob agitação magnética e temperatura ambiente, foi colocado em balão de 100 mL a espiro cetona (100mmol, **4a-d**) em tetracloreto de carbono (85mL), e adicionada, gota a gota por 15 minutos, uma solução de bromo (100 mmol) diluída em tetracloreto de carbono (25mL), com auxílio do funil de adição de líquidos. Após, o CCl₄ foi rota evaporado a uma temperatura máxima de 50°C e o resíduo sólido foi recristalizado em MeOH. Após 3 dias, à temperatura ambiente, filtraram-se cristais da respectiva 3-bromoespiro[croman-2,1'-cilcoalcan]-4-ona.

3-bromo-espiro[croman-2,1'ciclohexan]-4-ona(8b): Obtido 5,163 g (91%), cristais alaranjados P.F. 71-74 °C (Lit. 70-73 °C²⁹); NMR ¹H (CDCl₃): δ 1,24–1,94(m, 20H, 2 (CH₂)₅), 2,95 (s, 4H, 2 CH₂), 6,91–7,00(m, 4H, ArH), 7,26–7,36 (m, 2H, ArH), 8,13 ppm (d, *J* = 8,18 Hz, 2H, ArH).

3-bromo 2,2-dimetil croman-4-ona(8d): Obtido 3,782 g (74%), cristais amarelados, P.F. 56-60°C (Lit. 62-63 °C²⁹); ¹H NMR: δ 51,54, 1,63 (2 x s, 2x 3H, 2 CH₃), 4,39 (s, 2H, 3H), 6,98 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H, 8H), 7,05 (m, 1 H, 6H), 7,53 (m, 1H, 7H), 7,92 (d, *J*=7,2; 2H)

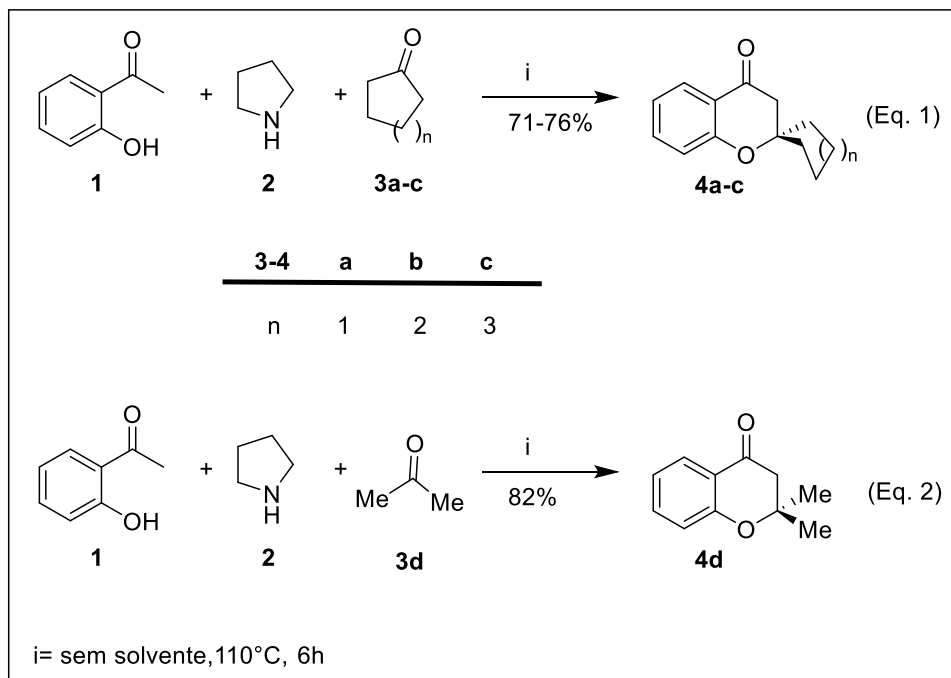
3.3.5. INDOLIZAÇÃO DE BISCHLER^{22,23}

Um balão de 25 mL de capacidade e contendo uma mistura formada pelas 3-bromocetonas correspondentes (1 mmol, **8b**, **8d**) diluídas em DMF (2mL), um excesso de anilina (2mmol, **9a-c**) e HCl 37% (1mL) foi mantido sob refluxo por 6 horas e monitoramento por CCD. Ao término deste tempo reacional, foi adicionado à reação uma solução de AcOEt / H₂O (10 mL, 7:3 v/v). Após, a mistura foi lavada com uma solução saturada de Na₂CO₃ (3x 15 mL). A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada à pressão reduzida. Um óleo escuro resultante foi posteriormente purificado por coluna cromatográfica usando sílica-gel 60.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. SÍNTESE DAS CETONAS (4a-d)

A reação de obtenção das espiros [croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (**4a-d**) (**Esquema 4**) foi realizada de acordo com a reação descrita inicialmente por Kabbe^{14,15} e aprimorada segundo Bonacorso e colaboradores, sem emprego do solvente na reação de síntese das novas cetonas.¹⁶ A reação se inicia pela condensação térmica entre a 2-hidroxiacetofenona (**1**, 50 mmol) e as respectivas cetonas (**3a-d**, 100 mmol) com pirrolidina (**2**, 50mmol). Entretanto, após reações de otimização da reação relatada, quando o procedimento original é modificado e as reações são realizadas a 110°C durante 6 h sem solvente, as espiro 2-croman-4-onas podem ser isoladas por um processo de destilação sob pressão reduzida. Com rendimentos de 71% a 82%, esses compostos se apresentam como óleos amarelados (**4b-c**) e alaranjados (**4a,4d**), estando de acordo com os dados da literatura.^{16,17}



Esquema 4. Síntese geral das 2-croman-4-onas.

As estruturas das espiro 2-croman-4-onas sintetizadas são ilustradas na **Figura 6**.

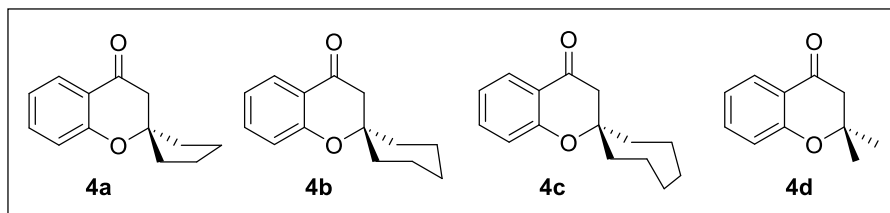


Figura 6. Estruturas das espiros 2-croman-4-onas sintetizadas.

Na **Tabela 2** apresentam-se os resultados dos compostos obtidos (**4a-d**) bem como suas características físicas, as quais estão de acordo com a literatura¹⁶⁻¹⁸.

Tabela 2. Rendimentos e características físicas das espiro 2-croman-4-onas.

Compostos obtidos	Características Físicas	P.E.(°C)/ 2-5 mbar ^b	P.E.(°C)/2-5mbar (Literatura) ¹⁶	Rendimento (%)
4a	Óleo alaranjado	140	138-142	71
4b	Óleo amarelado	147	145-150	76
4c	Óleo amarelado	158	156-161	75
4d	Sólido alaranjado	88-89 ^a	88-89	82

[a] Ponto de fusão, [b] pontos de ebulição da mistura.

Assim, observando-se os dados da **Tabela 2**, confirma-se a obtenção das cetonas necessárias para na utilização da indolização de Fischer.

4.2. INDOLIZAÇÃO DE FISCHER

As indolizações de Fischer foram divididas de acordo com os catalizadores empregados (ácidos de Bronsted e ácidos de Lewis) visando a síntese de carbazóis.

O estudo da indolização de Fischer seguiu-se da seguinte maneira¹⁶: em um balão de 25 mL de uma boca foi adicionada a fenil hidrazina (1 mmol) e as cetonas **4a-d** previamente sintetizadas (1mmol) em 2 mL de solvente (EtOH, DMF, ácido trifluoro acético, ácido acético, ácido sulfúrico) com quantidade catalíticas de (ácido polifosfórico, ácido clorídrico, acetato de cobre (II) hidratado, acetato de paládio(II), cloreto de zinco(II)) sobre refluxo com tempos que variaram de 4 a 24h.

As reações foram monitorados por CCD com $R_f = 0,8$. Os solventes foram evaporados até a secura, obtendo-se assim óleos ou sólidos. Os quais estão representados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Indolizações de Fischer de espiro croman-4-onas.

Entr.	Fenilhidrazina (Equivalentes)	Solventes	Catalisadores ^a	t (h)	T (°C)	Result. (%)
1	1,0	EtOH	HCl	4	Refluxo	-
2	1,5	EtOH	HCl	4	Refluxo	40
3	1,7	EtOH	HCl	4	Refluxo	57
4	2,0	EtOH	HCl	4	Refluxo	-
5	2,3	EtOH	HCl	4	Refluxo	6
6	2,5	EtOH	HCl	4	Refluxo	-
7	1,3	AcOH	-	6	70	-
8	2,5	AcOH	-	6	70	-
9	2,5	TFA	-	6	65	-
10	1,3	H ₂ SO ₄	-	6	80	-
11	1,3	H ₂ SO ₄	-	6	100-150	-
12	1,0	DMF	-	5	100	-
13	1,3	DMF	-	5	115	-
14	1,5	DMF	-	5	120	-
15	1,7	DMF	-	5	130	-
16	2,0	DMF	-	5	140	-
17	1	DMF	Cu(OAc) ₂	6	150	-
18	1	EtOH	Cu(OAc) ₂	6	Refluxo	-
19	1	DMF	Cu(OAc) ₂	6	115	-
20	1,3	EtOH	ZnCl ₂	6	Refluxo	-
21	1,5	DMF	ZnCl ₂	6	115	-
22	1,1	-	PPA-1	5	50	-
23	1,1	-	PPA-1	5	70	-
24	1,3	-	PPA-2	5	115	70-93

Tabela 3. Indolizações de Fischer de espiro croman-4-onas (continuação).

Entr.	Fenilhidrazina (Equivalentes)	Solventes	Catalisadores ^a	t (h)	T (°C)	Result. (%)
25	1,3	-	PPA-3	5	80	-
26	1,3	-	PPA-3	5	130	-
27	1,5	-	PPA-2	5	100	-
28	1,0	-	PPA-2	5	110	-
29	1,5	-	PPA-2	5	120	-
30	1,7	-	PPA-2	5	130	-
31	2,0	-	PPA-2	5	140	-
32	2,3	-	PPA-2	5	150	-
33	2,5	-	PPA-2	5	80	-

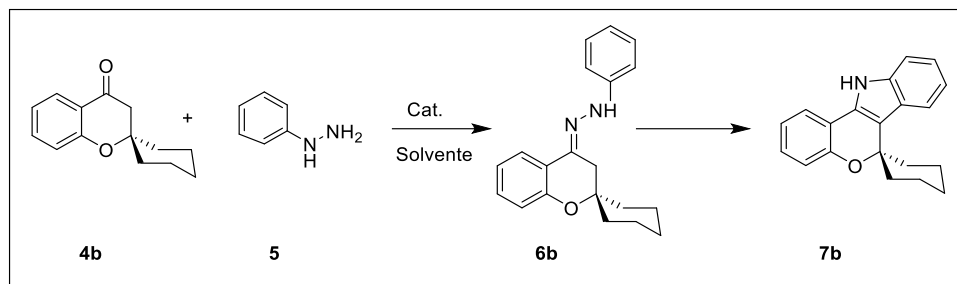
^a PPA-1 (0,6 g P₂O₅/ 0,4 mL H₃PO₄); PPA-2 (1,2 g P₂O₅/ 0,8 mL H₃PO₄); PPA-3 (3,0 P₂O₅/ 2,0 mL H₃PO₄).

Os catalizadores de Lewis, nas entradas 17-21, foram usados em 5mmol %, já nas entradas 1-6 foram utilizados 15mmol % de HCl como catalizador.

Nas entradas 22-33, as indolizações de Fischer com ácido polifosfórico (PPA) foram utilizadas, aplicando a metodologia sintética com o fim de buscar uma rota para a síntese dos novos carbazóis pentacíclicos. Foram adotados da literatura concentrações de ácido polifosfórico. Na **Tabela 3** acima, verifica-se as concentrações usadas da literatura e os resultados das reações com PPA.¹⁹

Na entrada 24, a temperatura empregada foi de 115°C. Todos os resultados obtidos foram sólidos caracterizados como uma hidrazona, um intermediário formando na etapa que antecede o rearranjo para a formação do carbazol.

O **Esquema 5** apresenta a rota de Fischer para a indolização, onde ocorre a formação de um intermediário sólido, caracterizado como fenil hidrazona. Conforme citado na literatura por Hegab et al.²⁸ quando soluções etanólicas de 4-cromanonas são refluxadas com soluções de arilhidrazinas se obtém 4-cromenonasfenil hidrazonas. Auwers e Mauss,²⁹ relatam a preparação de 4-cromenonas fenil hidrazonas em solução etanólica com ácido acético glacial sob refluxo de 3h.



Esquema 5. Resultado da indolização de Fischer.

4.2.1. Identificação estrutural do resultado da reação do esquema 5

Como mencionado anteriormente, a indolização de Fischer para a síntese do carbazol (**7b**) não conduziu ao isolamento da mesma, mas sim, a uma provável fenil hidrazona (**6b**) onde o ponto de fusão observado foi de 73-76°C. No espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ foi observado os sinais dos carbonos aromáticos da porção cromanona aparecendo em 146,48; 135,80; 129,98; 122,16; 119,37; 118,13 ppm. Verificou-se os sinais do espiro ciclo em 29,24; 22,11ppm dos C7a, C7a' e C7b, C7b', respectivamente, e o sinal de 41,09 ppm do C7c, um sinal de 38,60 ppm na forma de singlete C8 que é referente a um CH_2 alfa à ligação $\text{C}=\text{N}$. Já para o carbono C16 da fenilhidrazina, foi observado com um sinal em 113,23 ppm. O aparecimento destes dois sinais evidencia que não ocorreu a indolização de Fischer (**Figura 5**).

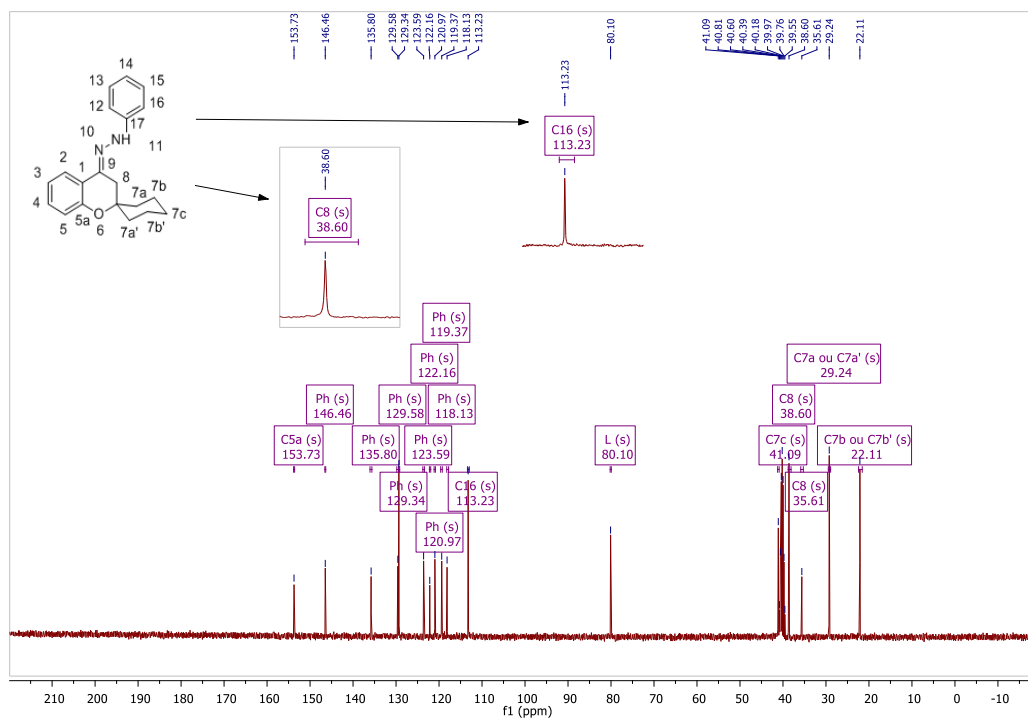


Figura 5. Espectro RMN ^{13}C a 400 MHz de espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona fenil hidrazona em $\text{DMSO-}d_6$.

Para tornar mais clara e indubitável a presença do intermediário, foi realizada espectrometria de massa e confirmada a presença do íon molecular 306, 10 m/z que é referente formação do intermediário na reação de indolização de Fischer.

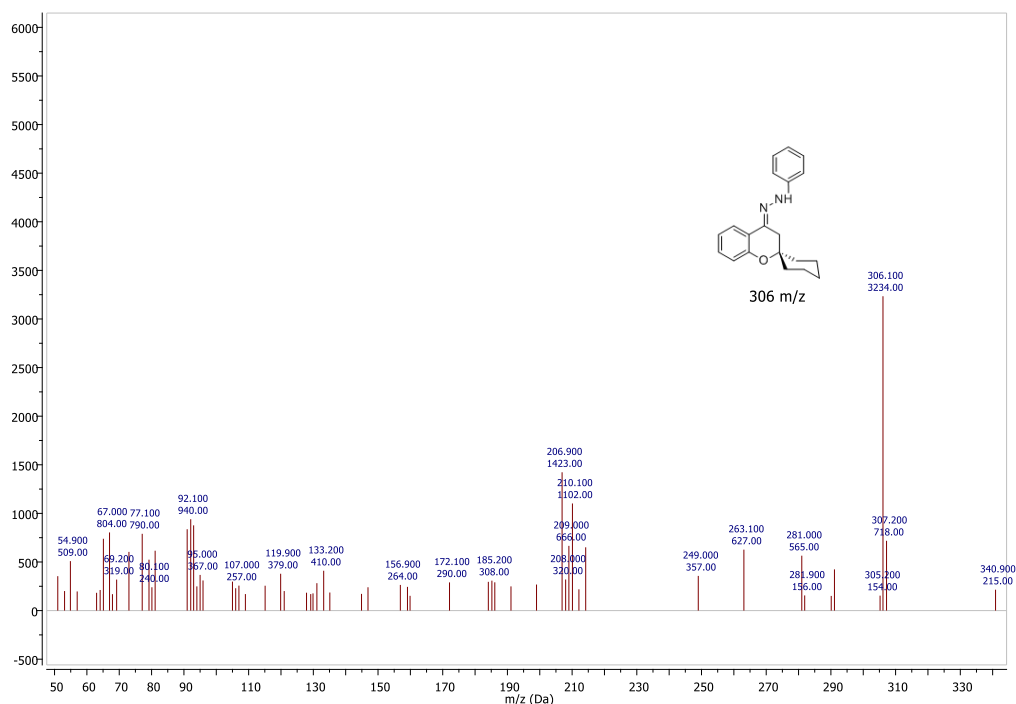


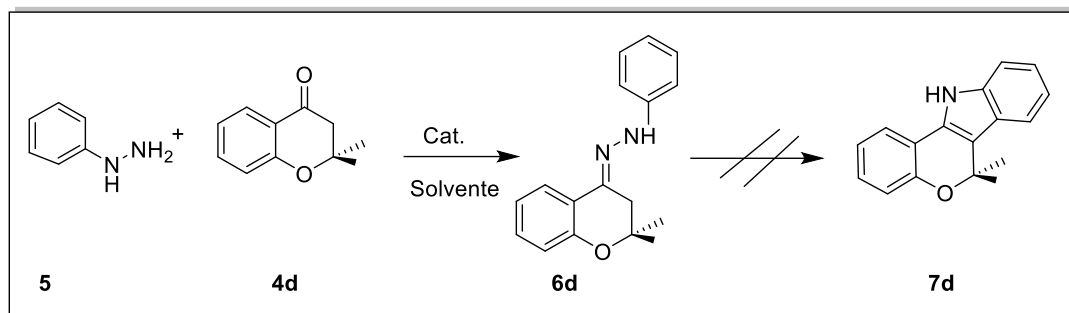
Figura 6. Espectrometria de massa do intermediário **6b**.

4.2.2. INDOLIZAÇÃO DE FISCHER USANDO A 2,2-DIMETILCROMAN-4-ONA

Como as reações de indolização de Fischer não levaram a um resultado satisfatório, além do isolamento de um intermediário da reação (**6b**), foi sintetizada uma cromanona na qual foi adicionada na posição do espiro duas metilas a partir da propanona, formando a cromenona, 2,2-dimetilcroman-4-ona, que foi usada para verificar se a porção espiro cíclicas na posição β -carbonila seria um dificultador na síntese proposta inicialmente para os novos carbazóis pentacíclicos. Segundo a metodologia otimizada de Bonacorso e colaboradores¹⁶, empregou-se a propanona para gerar a cetona correspondente, que foi isolada e utilizada para reagir com a hidrazina.

Continuando o estudo da indolização de Fischer, foi adicionada à 2,2-dimetil croman-4-ona (1mmol) em um balão de 25 mL, a fenilhidrazina (1 mmol) diluída em 3 mL de solvente (EtOH ou DMF) com quantidade catalíticas de (ácido polifosfórico (PPA-2), ácido clorídrico) sob refluxo no caso do etanol e usadas duas faixas de temperatura de aquecimento para o DMF, sendo elas 115°C e 130°C, respectivamente; com tempos reacionais que variaram de 6 a 24h. Os solventes

foram rotas evaporados até a secura, obtendo-se assim óleos. O **Esquema 6**, a seguir, apresenta a rota de indolização de Fischer.



Esquema 6. Reação da 2,2-dimetilcroman-4-ona com a fenilhidrazina.

4.2.3. RESULTADOS DO ESTUDO DA INDOLIZAÇÃO DE FISCHER USANDO A 2,2-DIMETIL CROMAN-4-ONA (4d)

Tabela 4. Resultados dos testes de síntese com a 2,2-dimetil croman-4-ona com catalizador ácido clorídrico^a.

Entradas	Solvente	t (h)	Catalisadores	Rendimento
1	EtOH	6	HCl	-
2	EtOH	8	HCl	-
3	EtOH	12	HCl	-
4	EtOH	24	HCl	-
5	DMF	8	HCl	-
6	DMF	12	HCl	-
7	DMF	18	HCl	-
8	EtOH	6	PPA-2	-
9	EtOH	8	PPA-2	-
10	EtOH	12	PPA-2	-
11	EtOH	18	PPA-2	-
12	DMF	8	PPA-2	-

Tabela 4. Resultados dos testes de síntese com a 2,2-dimetil croman-4-ona com catalizador ácido clorídrico^a (continuação)

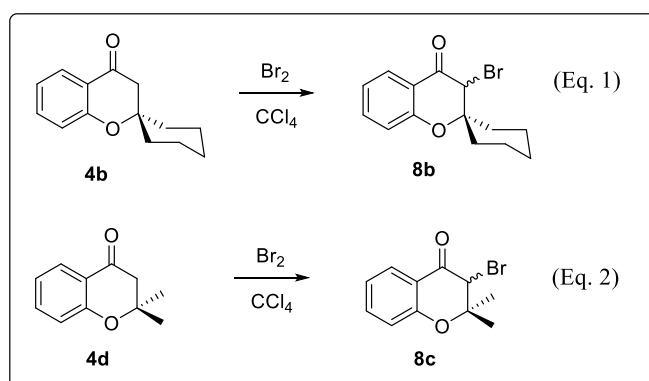
Entradas	Solvente	t (h)	Catalisadores	Rendimento
13	DMF	12	PPA-2	-
14	DMF	18	PPA-2	-
15	DMF	24	PPA-2	-

a Foi utilizado 1,3 equivalentes de fenilhidrazina na reação, HCl (1 mmol%) em todas as reações, EtOH em refluxo, e DMF em 115°C.

Não foi observado o aparecimento de novas manchas por CCD, já na análise por cromatografia gasosa foi observado a presença dos materiais de partida. As tentativas de substituição para indolização de Fischer não apresentaram eficácia nessa metodologia.

4.3. SÍNTESE DAS ESPIRO 3-BROMO-2-CROMAN-4-ONAS (**8b,8d**)

Para a síntese das 3-bromo cromanonas, segundo a metodologia de TietzeL e colaboradores²⁶, foi preparada uma solução de bromo em tetracloreto de carbono, adicionando-a gota a gota por um período de 15 minutos na solução de espiro 2-croman-4-onas, em tetracloreto de carbono. Após essa adição, a solução foi aquecida até 50°C por 30 minutos para a saída de qualquer bromo que não tenha reagido. O solvente foi retirado por rota evaporação e um óleo marrom foi obtido e cristalizado em metanol por três dias (**Esquema 7**). O rendimento experimental de **8b** foi de 76% com uma porção espiro (anel de seis membros), e de **8d** foi 92% com uma cromanona dimetil substituída, sendo que ambas foram usadas para testar a indolização de Bischler. Assim, procura-se verificar a influência do substituinte na posição β-carbonila.

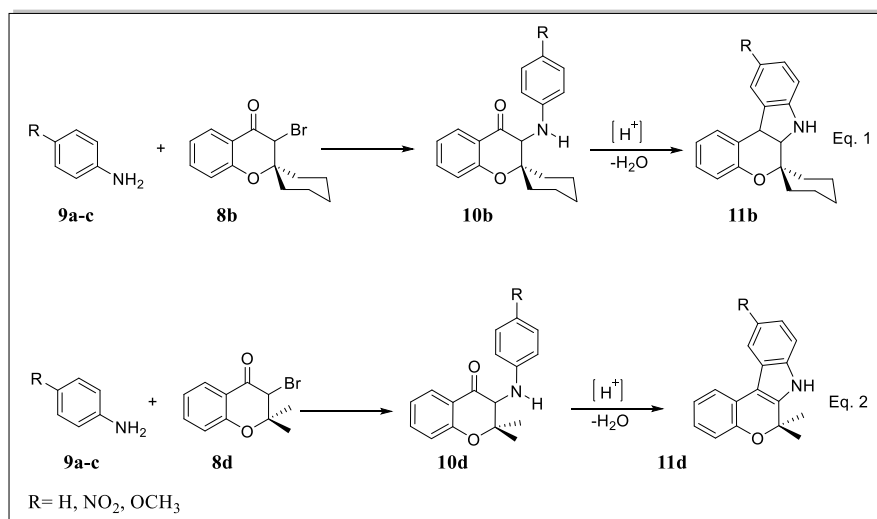


Esquema 7. Síntese geral das 3-Bromo-2-croman-4-onas.

4.4. INDOLIZAÇÃO DE BISCHLER

Inicialmente, para a síntese de Bischler foi necessário prepararmos as cetonas bromando-as conforme a literatura (**Esquema 7**)²⁰⁻²³. Em um balão de fundo redondo de 25 mL de capacidade foi misturado a anilina (1mmol) correspondente (**9a-c**) com a espiro cromanona (1mmol) em EtOH ou DMF, etanol em refluxo e DMF em 115 ou 130°C, e foi mantido sob agitação magnética durante 6h. Após, foi realizada a extração com AcOEt/água (3:1 v/v) de 20mL; a solução foi lavada com H₂O (5x 25mL) para retirar o DMF. O solvente orgânico foi rota evaporado sob pressão reduzida para concentrar o possível produto.

O esquema reacional da síntese de Bischler foi adicionado para ilustrar o caminho reacional esperado (**Esquema 8**).



Esquema 8. Indolização de Bischler.

Os resultados obtidos com as tentativas de indolização de Bischler com os respectivos reagentes foram agrupado na **Tabela 5**.

Tabela 5. Resultados dos testes entre a p-anilinas substituídas e o 3-bromo espiro [croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona.

Entradas ^a	[anilina](R)	Solvente	T(°C)	Resultado
1	H	EtOH	Refluxo	-
2	H	DMF	115	-
3	H	DMF	130	-
4	NO ₂	EtOH	Refluxo	-
5	NO ₂	DMF	115	-
6	CH ₃ O	EtOH	Refluxo	-
7	CH ₃ O	DMF	115	-
8	H	EtOH	Refluxo	-
9	H	DMF	115	-
10	H	DMF	130	-
11	H	DMF	140	-
12	NO ₂	EtOH	Refluxo	-
13	NO ₂	DMF	115	-
14	CH ₃ O	EtOH	Refluxo	-
15	CH ₃ O	DMF	115	-
17	H	DMF	130	-
18	NO ₂	EtOH	Refluxo	-
19	NO ₂	DMF	115	-
20	CH ₃ O	EtOH	Refluxo	-
21	CH ₃ O	DMF	115	-

^a Foram utilizados 1mmol dos compostos, tempo reacional 6h.

Foi usado inicialmente 1 equivalente e, depois, 2 equivalentes das p-anilinas substituídas nos testes. Após o emprego das reações da **Tabela 4**, foi observado a não ocorrência destas reações conforme foi esperado entre as anilinas *p*-substituídas e as α -halo cromanonas **8b** e **8d**.

4.4.1. ESPECTROMETRIA DE MASSA(CG/MS) DA REAÇÃO DA 3-BROMO-2,2-DIMETILCROMAN-4-ONA COM ANILINA

Dados de espectrometria de massas (GC/MS – EI, 75 eV) foram coletados e analisados para a reação 3-bromo-2,2-dimetilcroman-4-ona com anilina. Assim, os dados espectrométricos mostraram características de fragmentação (íons) que conduziram à confirmação de que a reação de indolização de Bischler não ocorreu. Houve o aparecimento do fragmento de 215 m/z de íon molecular da cromanona sem o bromo, um sinal observado em 121 m/z que refere-se à fragmentação da cromanona, e um sinal em 294 m/z onde se confirmou a existência da 3-bromo-2,2-dimetilcroman-4-ona.

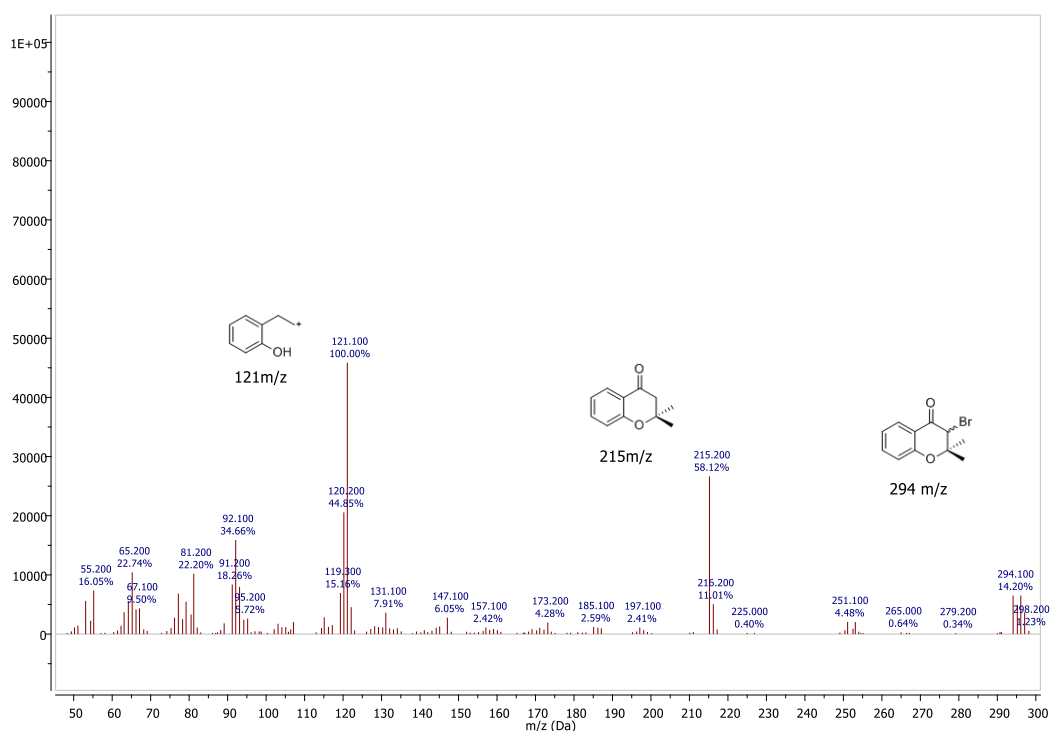


Figura 7. Espectrometria de massa da reação do 3-bromo-2,2-dimetilcroman-4-ona com anilina.

5. CONCLUSÕES

5.1. Via indolização de Fischer

As metodologias empregadas na indolização de Fischer, com base na literatura^{27,28}, a qual usou espiro cromanonas com diferentes substituintes espiro e

uma molécula não espiro, mas com substituinte dimetila, em diferentes condições reacionais, sob o emprego de diferentes solventes e diferentes catalizadores ;mostrou-se ineficaz, sendo apenas alcançado o intermediário da reação, esse motivo deve-se pelo fato de que a substituintes β -carbonila geram um impedimento na reação, dificultando o rearranjo previsto no mecanismo, impossibilitando assim a reação de ciclização e o fechamento de um anel de cinco membros do indol.

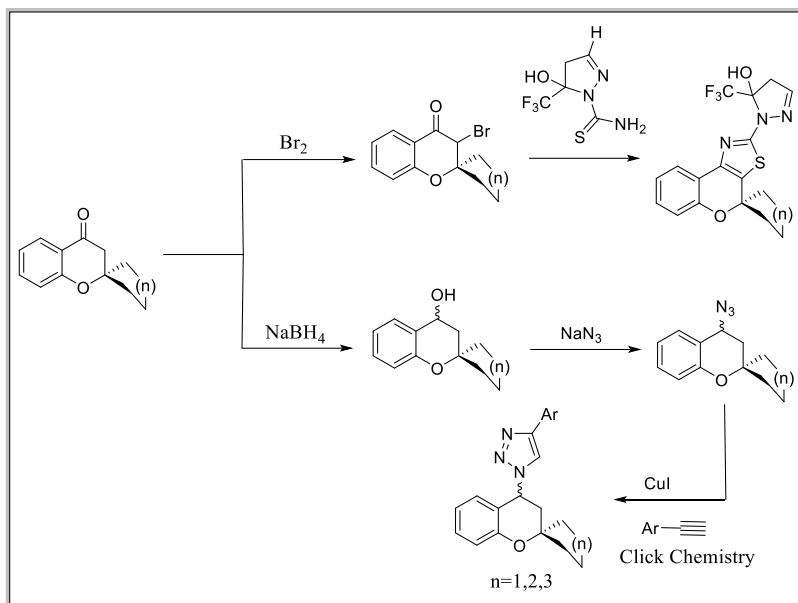
5.2. Via de indolização de Bischler

As metodologias empregas neste trabalho para a síntese das bromocetonas foi bem sucedida criando uma nova rota sintética para as reações. Mas para a realização da indolização de Bischler, na qual usou-se as bromocetonas para que fossem geradas as substituições do halogênio por um nitrogênio de uma anilina de interesse, mostraram-se insatisfatórias mesmo empregando diferentes condições reacionais para a indolização. Assim, obtendo-se como resultados nada além de materiais de partida.

Condensando os resultados obtidos para as indolizações de Fischer e Bischler chegasse a conclusão de que substituintes na posição β -carbonila nas espiro cromanonas provavelmente impedem ambas as reações de indolizações estudadas neste trabalho. Um estudo mais aprofundado das condições se faz necessário para a obtenção de novos indóis.

6. SUGESTÃO

Para a continuidade do trabalho sugere-se que as espiro cetonas (**4a-c**) possam ser utilizadas em reações de derivatização conforme detalhado no **Esquema 9**. Uma primeira sequência reacional empregaria as cromanonas 3-bromo-substituídas em reações de ciclocondensação do tipo [3+2] com tiocarbamoil-1*H*-pirazóis, levando à obtenção de sistemas geminados benzopirano-tiazólicos. Uma segunda sequência reacional envolveria a redução das cetonas precursoras a álcoois, substituição nucleofílica com azida de sódio e finalmente reações de cicloadições do tipo 3+2 com alcinos terminais (click chemistry), conduzindo a sistemas heterocíclicos benzopiranyl-1,2,3-triazólicos.



Esquema 9. Propostas para continuidade do trabalho a partir das 4-cromanonas na síntese de heterociclos derivados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Srinivas, K.; Kumar, C. R.; Reddy, M. A.; Bhanuprakash, K.; Rao, V. J.; Giribabu, L. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 96–105. (b) Barea, E. M.; Zafer, C.; Gultekin, B.; Aydin, B.; Koyuncu, S.; Icli, S.; Santiago, F.F.; Bisquert, J. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 19840–19848.
2. Senthilkumar, N.; Somannavar, Y. S.; Reddy, S. B.; Sinha, B. K.; Narayan, G. K. A. S. S.; Dandala, R.; Mukkanti, K. *Synth. Commun.* **2010**, *41*, 268–276. (b) Faddeeva, M. D.; Beliaeva, T. N. *Tsitologiya* **1997**, *39*, 181–208. (c) Bringmann, G.; Ledermann, A.; Francois, G. *Heterocycles*, **1995**, *40*, 293–300.
3. Roy, J.; Jana, A. K.; Mal, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6099–6121. (b) Knölker, H. *J. Chem. Lett.* **2009**, *38*, 8–13. (c) Knolker, H. J.; Reddy, K. *R. Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303–4427.
4. Robinson, R. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227–250.
5. Bucherer, H. T.; Seyde, F. *J. Prakt. Chem.* **1907**, *77*, 403–413.
6. Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, *5*, 4831–4837.
7. Graebe, C.; Ullmann, F. *JustusLiebig's Ann. Chem.* **1896**, *291*, 16–17.
8. For selected examples, see: (a) Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3739–3741. (b) Kotha, S.; Shah, V. R.; Mandal, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1159–1172. (c) Ackermann, L.; Althammer, A.; Mayer, P. *Synthesis* **2009**, *20*, 3493–3503.
9. Ozaki, K.; Zhang, H.; Ito, H.; Lei, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3416–3420. (b) Verma, A. K.; Danodia, A. K.; Saunthwal, R. K.; Patel, M.; Choudhary, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3658–3661.
10. Qiu, Y.; Kong, W.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6198–6201. (b) Kong, W.; Fu, C.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2009**, 4572–4574. (c) Sureshbabu, R.; Balamurugan, R.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3582–3591. (d) Cikotiene, I.; Buksnaitiene, R.; Sazinas, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 706–717. (e) Jana, A. K.; Mal, D. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4411–4413.

11. Fischer, E.; Jourdan, F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245; (b) (b) Gribble, W., *Contemp. Org. Synth.*, **1994**, *1*, 145 – 172.
12. Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T., *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875 – 2911. (b) Bischler, A.; Brion, H., *Chem. Ber.*, **1892**, *25*, 2860-2879; (c) A. Bischler, P. Firemann, *Chem. Ber.*, **1893**, *26*, 1336-1349. (d) Zhao, D. L.; Hughes, D. L.; Bender, D. R.; De Marco, A. M.; Reider, P. J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3001.
13. Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 779-828.
14. Kabbe, H. J. *Synthesis*, **1978**, *42*, 886.
15. Perrin, D. D.; Amarengo, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, **1996**.
16. Bonaccorso, H. G.; *Tetrahedron Letters* , **2015**, *56*, 7024–7027.
17. Panteleon, V.; Kostakis, I. K.; Marakos, P.; Pouli, N.; Andreadou, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 5781.
18. El-essawry, F. A. G.; Yassin, S. M.; El-Sakka, I. A.; Khattab, A. F.; Sotofte, I.; Madsen, J. O.; Senning, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9840-9845.
19. Broown, B. S.; Koenig, J. R.; Gontsyann, A. R.; Lee, C-H. Antagonists Of The Vanilloid Receptor Subtype 1 (VR1) uses Thereof. Process n. 121299. 12 abr. **2007**.
20. Phillips, R. R. The Japp-Klingemann Reaction. *Org. React.* **1959**, *10*, 1143.
21. Bischler, A.; Brion, H. *Chem. Ber.*, **1892**, *25*, 2860-2879;
22. Bischler, A.; Firemann, P. *Chem. Ber.*, **1893**, *26*, 1336-1349.
23. Nordlander, J. E.; Catalane, D. B.; Kotian, K. D.; Stevens, R. M. Haky, J. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 778-782; Sundberg, R. J.; Laurino, J. P., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 249-254.
24. Moody, C. J.; Swann, E., *Synlett*, **1998**, 135-136; Bashford, K. E.; Cooper, A. Kane, L. P. D.; Moody, C. J.; Muthusamy, S. ; Swann, E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1672-1687; Honey, M. A.; Blake, A. J.; Campbell, I. B.; Judkins, B. D.; Moody, C. J. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8995-9001.

25. Hepworth, J.D.; Livingstone, R., *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 2013.
26. Tietze, L. F.; Eicher, T. L.; **Reaktionen und Synthesen** im organisch-chemischen Praktikum, Stuttgart, N.Y., **1981**.
27. Young, T. E.; Scott, P. H. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3613.
28. Part LI, N. P. Buu-Ho; G. Saint-Ruf, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 924.
29. Hegab, M. I.; Hassan, N. A.; El-Telbani, E. M.; Ahmed Farag, I. S.; Farouk, M. E. A. *Heter. Chem.*, **2003**, *14*, 3.
30. Auwers, K. Von; Mauss, W. *Chem. Ber.* **1928**, *61*, 2545–2549.
31. Livingstone, R. *J. Chem. Soc.* **1962**, *2*, 76-79.
32. Brogden, P. J.; Hepworth, J. D.; *J. Chem. Soc. Perkin trans.* **1983**, *1*, 827-830.