



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS INDÓLICOS
CATALISADA POR CLORETO DE CÉRIO (III)**

TESE DE DOUTORADO

Samuel Rodrigues Mendes

**Santa Maria, RS, Brasil
2011**

SÍNTESE DE COMPOSTOS INDÓLICOS CATALISADA POR CLORETO DE CÉRIO (III)

por

Samuel Rodrigues Mendes

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Santa Maria, RS, Brasil

2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE COMPOSTOS INDÓLICOS CATALISADA POR
CLORETO DE CÉRIO (III)**

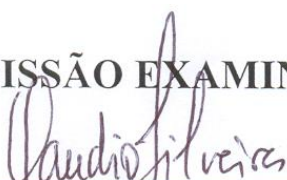
elaborada por

Samuel Rodrigues Mendes

como requisito parcial para obtenção do grau de

Doutor em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:



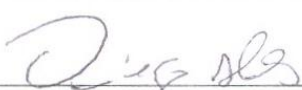
Dr. Claudio da Cruz Silveira – UFSM
(Presidente/Orientador)



Dr. Ademir Farias Morel – UFSM



Dr. Aloir Antonio Merlo – UFRGS



Dr. Diego da Silva Alves – UFPEL



Dr. Eduardo Rolim de Oliveira – UFRGS

Santa Maria, Fevereiro de 2011.

*Aos meus pais,
pelo amor, carinho e educação.
Meus eternos orientadores.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira pelos conhecimentos transmitidos, pela orientação durante o desenvolvimento deste trabalho, pela oportunidade concedida e pela contribuição para o meu crescimento científico – *E ai jovem???*

Ao professor Teodoro S. Kaufman - UNR pela oportunidade concedida em seu laboratório e pelos conhecimentos transmitidos – *Sólo necesito 2,5 mg para todos los análisis!!!*

Ao professor Marcos Villetti pela colaboração e análises realizadas – *Só mais uma diluição!!!*

Ao professor Davi Fernando Back pelas análises por difração de raios-X – *Vais ter que recristalizar novamente!!!*

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Química pelos conhecimentos transmitidos – *Eu que sei tudo tenho dúvidas!!!*

Aos alunos de iniciação científica que trabalharam no laboratório durante este período, pela convivência, amizade, parceria, colunas cromatográficas realizadas e muita vidraria lavada: Chaiene, Francieli, Guilherme, Lisandro, Maria, Marinice, Onésimo e Sheila – *Só tem mais 7 colunas para fazer e aquela vidraria para lavar!!!*

Aos meus colegas e ex-colegas de laboratório pela colaboração e companheirismo: Fabiana, Francieli, Josemar, Lucas, Margiani, Mariana, Matias e PC – *Não fui eu!!!*

Ao pessoal dos laboratórios dos professores Braga, Gilson, Luciano e Oscar – *Vôlei hoje???*

Ao Ademir e à Valéria da coordenação do PPGQ pelo excelente trabalho – *Desculpe-me pelo incomodo, mas é só uma pergunta, bem rápido...*

Às entidades financiadoras CNPq e CAPES pelos auxílios concedidos – *Quinto dia útil!!!*

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho – *Será que poderiam me emprestar um reagente???*

RESUMO

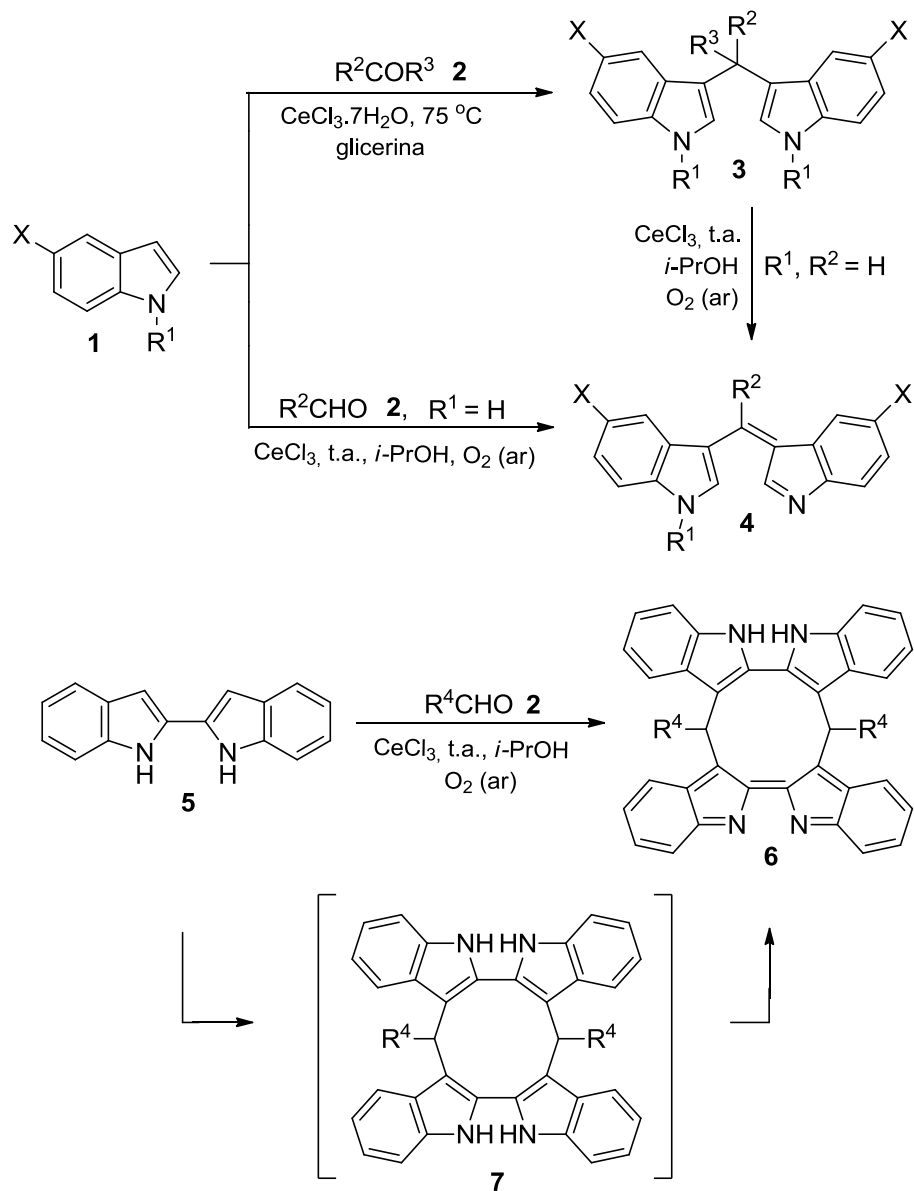
Título: SÍNTESE DE COMPOSTOS INDÓLICOS CATALISADA POR CLORETO DE CÉRIO (III)

Autor: Samuel Rodrigues Mendes

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Neste trabalho, inicialmente, foi desenvolvida uma nova metodologia para síntese de bis(indolil)metanos **3** empregando-se um sistema reciclável que utiliza glicerina como solvente e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como catalisador. Este método, por empregar glicerina como solvente, juntamente com a possibilidade da reutilização direta do sistema catalítico em vários ciclos reacionais sem perda significativa de rendimento, é particularmente relevante para o conceito da química verde.

Ao longo deste trabalho, desenvolveu-se uma importante metodologia para a síntese de bis(indolil)metanos oxidados **4**, através do emprego de cloreto de cério anidro como catalisador e isopropanol como solvente na presença de oxigênio atmosférico. Foi realizada também a oxidação dos bis(indolil)metanos **3** com o sistema $\text{CeCl}_3/\text{i-PrOH}/\text{O}_2$, sendo os produtos de oxidação **4** obtidos em curto tempo reacional e em excelentes rendimentos. Ainda com o uso deste sistema foi possível sintetizar os tetra(indolil)metanos oxidados **6**, que apresentam um ciclo de 10 membros, com duas unidades provenientes do bis-indol e duas de aldeído, através da reação entre 2,2-bis-indol e aldeídos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado em Química

Santa Maria, Fevereiro de 2011

ABSTRACT

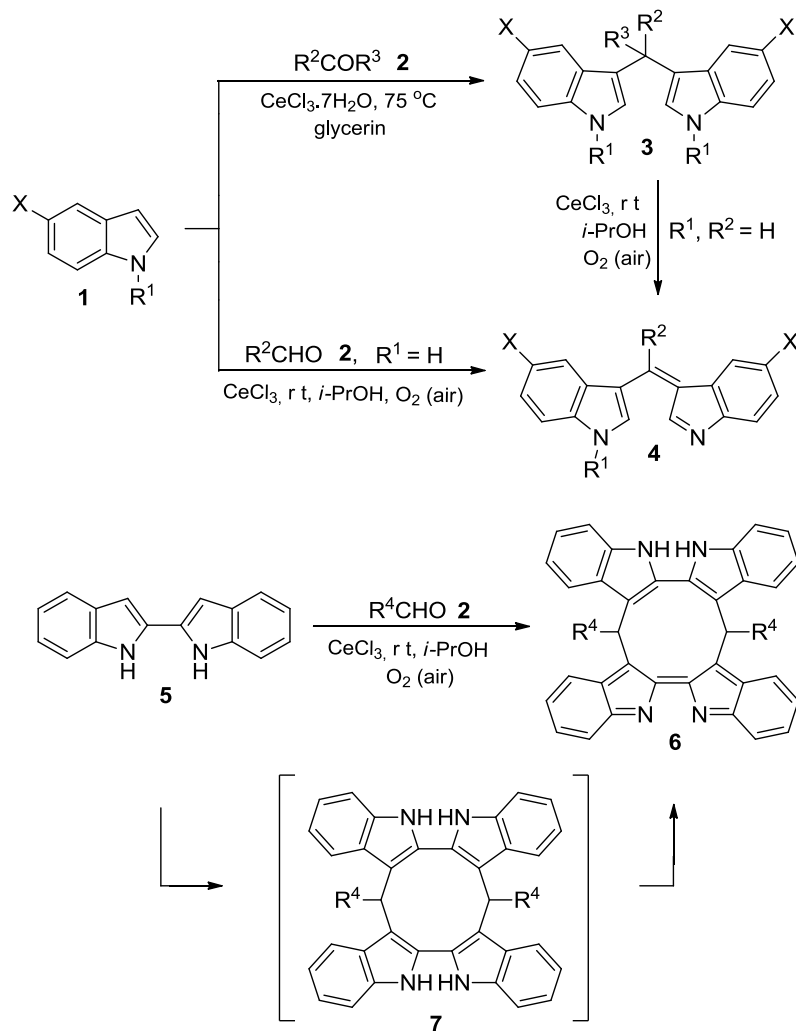
Title: SYNTHESIS OF INDOLE COMPOUNDS CATALYSED BY CERIUM (III) CHLORIDE

Author: Samuel Rodrigues Mendes

Academic Advisor: Dr. Claudio da Cruz Silveira

In the present study a new methodology for the synthesis of several bis(indolyl)methanes **3** was developed. Glycerin and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ were successfully used as a recyclable catalytic system. The mixture of glycerin and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ can be re-used in multiple reaction cycles with comparable yields, which is particularly relevant to the concept of green chemistry.

Another important methodology for the synthesis of oxidized bis(indolyl)methanes **4** was developed using anhydrous cerium chloride as catalyst and isopropanol as solvent in the presence of atmospheric oxygen. We also carried out the oxidation of bis(indolyl)methanes **3** with $\text{CeCl}_3/\text{i-PrOH}/\text{O}_2$ system. The oxidation products were obtained in short reaction times and high yields. With the $\text{CeCl}_3/\text{i-PrOH}/\text{O}_2$ system it was also possible to synthesize the oxidized tetra(indolyl)methanes **6**, which were prepared by the reaction of 2,2-bis-indole with aldehydes. These molecules are constituted by a 10 members cycle, with two units from bis-indole and two from aldehyde.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Doctorate Thesis in Chemistry
 Santa Maria, February, 2011.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS.....	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	XIII
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	2
2. CLORETO DE CÉRIO (III) EM SÍNTESE ORGÂNICA	5
2.1. Cloreto de cério (III) em reações de redução	5
2.2. Cloreto de cério (III) em reações de oxidação	6
2.3. Reações catalisadas por $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ / NaI.....	8
2.4. Reações catalisadas por $CeCl_3 \cdot 7H_2O/LiI$	10
2.5.Outras aplicações de cloreto de cério em síntese orgânica	12
3. BIS(INDOLIL)METANOS	16
3.1.Síntese de bis(indolil)metanos	19
3.2. Aplicações dos bis(indolil)metanos	25
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	29
4.1. Síntese de bis(indolil)metanos catalisada por $CeCl_3 \cdot 7H_2O$	29
4.2. Síntese de bis(indolil)metanos oxidados catalisada por $CeCl_3$	39
4.3. Síntese de tetra(indolil)metanos oxidados a partir de 2,2'-bis-indóis catalisada por $CeCl_3$	51
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	65
6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	68
6.1. Materiais e Métodos.....	68
6.2. Procedimentos Gerais	72
7. ESPECTROS SELECIONADOS	88
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
9. ANEXOS.....	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese de bis(indolil)metanos.	31
Tabela 2. Síntese de bis(indolil)metanos 3 utilizando a mistura glicerina/CeCl ₃ ·7H ₂ O.	33
Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese de bis(indolil)metanos oxidados.....	41
Tabela 4. Síntese de bis(indolil)metanos oxidados 4 utilizando isopropanol/CeCl ₃ /O ₂	43
Tabela 6. Dados de Fluorescência dos compostos 4	48
Tabela 7. Otimização das condições reacionais para a síntese dos tetra(indolil)metanos oxidados 6 .	53
Tabela 8. Síntese de tetra(indolil)metanos oxidados 6 utilizando isopropanol/CeCl ₃ /O ₂	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Híbrido de ressonância do indol.	2
Figura 2. Compostos indólicos isolados de fontes naturais.....	16
Figura 3. Compostos indólicos recentemente sintetizados.....	18
Figura 4. Síntese de derivados de indol através da reação de Friedel-Crafts.....	17
Figura 5. Estrutura básica dos bis(indolil)metanos.	18
Figura 6. Rendimento da reação de obtenção de 2a após sucessivos ciclos reacionais.	32
Figura 7. Espectro de RMN ¹ H do composto 3q em CDCl ₃	35
Figura 8. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3q em CDCl ₃	36
Figura 9. Projeção ORTEP do composto 3q	37
Figura 10. Possíveis estruturas do produto da reação entre indol e benzaldeído catalisada por CeCl ₃ anidro.....	39
Figura 11. Projeção ORTEP do composto 4a	40
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H do composto 4d em DMSO- <i>d</i>	44
Figura 13. Espectro de RMN ¹³ C do composto 4d em DMSO - <i>d</i>	46
Figura 14. Ampliação do espectro de HETCOR do composto 4d em DMSO - <i>d</i>	47
Figura 15. Gráfico emissão do composto 4a em diversos comprimentos de onda.	50
Figura 16. CCD da reação entre bis-indol e tolualdeído catalisada por CeCl ₃	52
Figura 17. Projeção ORTEP do composto intermediário 7b1	53
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H do composto 6b	56
Figura 19. Ampliação do espectro de COSY do composto 6b	57
Figura 20. Espectro de RMN ¹³ C do composto 6c	59
Figura 21. Ampliação do espectro de HETCOR do composto 6c	60
Figura 22. Ampliação do espectro de HMBC do composto 6c	61
Figura 23. Gráfico de emissão do composto 6a em diversos comprimentos de onda.	62

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABS	Ácido dodecilbenzenosulfônico
BIM	Bis(indolil)metanos
BOC	<i>t</i> -butoxicarbonil
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Correlated spectroscopy</i>
CTAB	Brometo de <i>N</i> -cetil- <i>N,N,N</i> -trimetilamônio
d	Dubleto
dd	Dubleto de dubletos
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Dubleto de tripletos
ee	Excesso enantiomérico
EM	Espectrometria de massas
HETCOR	<i>Heteronuclear chemical shift correlation</i>
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond coherence</i>
<i>J</i>	Constante de acoplamento (Hz)
m	Multipleteo
M. O.	Microondas
NOE	<i>Nuclear overhauser enhancement</i>
OLED	<i>Organic light emitting diode</i>
PEG	Polietilenoglicol
P.F.	Ponto de fusão
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singleto
sh	<i>Shoulder</i>
t	Tripleteo
t.a.	Temperatura ambiente
UV	Ultra-violeta
δ	Deslocamento químico

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos estão presentes em diversos processos biológicos indispensáveis a vida em nosso planeta. Por isso, a síntese destes compostos tem recebido grande atenção nos últimos anos. Dos fármacos de origem sintética, mais de 50% são heterocíclicos e destes a grande maioria contem um nitrogênio em seu núcleo base.¹

Entre os compostos heterocíclicos, destacam-se os compostos indólicos, que estão presentes em diversos produtos naturais, farmacêuticos e agroquímicos.² A palavra indol, como é conhecido o benzo[*b*]pirrol, origina-se do termo em inglês *indole*, que vem da combinação de outras duas palavras: *indigo* e *oleum*, estas devido a metodologia para o isolamento de compostos aromáticos a partir do indigo.

O indol, apesar de ser uma molécula neutra, possui um átomo de carbono nucleofílico na posição C-3. Esse efeito se deve à deslocalização do par de elétrons não-ligante do nitrogênio pelos anéis aromáticos. Como resultado dessa deslocalização, o híbrido de ressonância possui uma acentuada densidade eletrônica na posição C-3 do indol, tornando-o nucleofílico nesta posição, Figura 1.

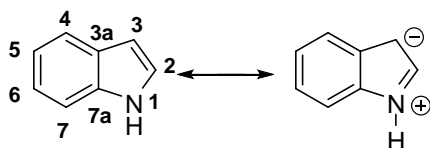


Figura 1. Híbrido de ressonância do indol.

A nucleofilicidade do indol em reações de Friedel-Crafts pode ser incrementada através da adição de um ácido de Lewis no meio reacional, sendo este um poderoso método para formação da ligação C-C em química orgânica. Assim, devido à nossa experiência utilizando sais de cério como catalisadores em síntese orgânica, decidimos realizar um estudo sobre a aplicabilidade deste sal como catalisador em reações envolvendo compostos indólicos.

Nosso grupo de pesquisa iniciou os estudos da aplicação de sais de cério em síntese orgânica no ano de 2007. Neste mesmo ano tivemos nosso primeiro trabalho publicado, pelo emprego de cloreto de cério em reações de oxidação de tióis a dissulfetos.³ Desde então,

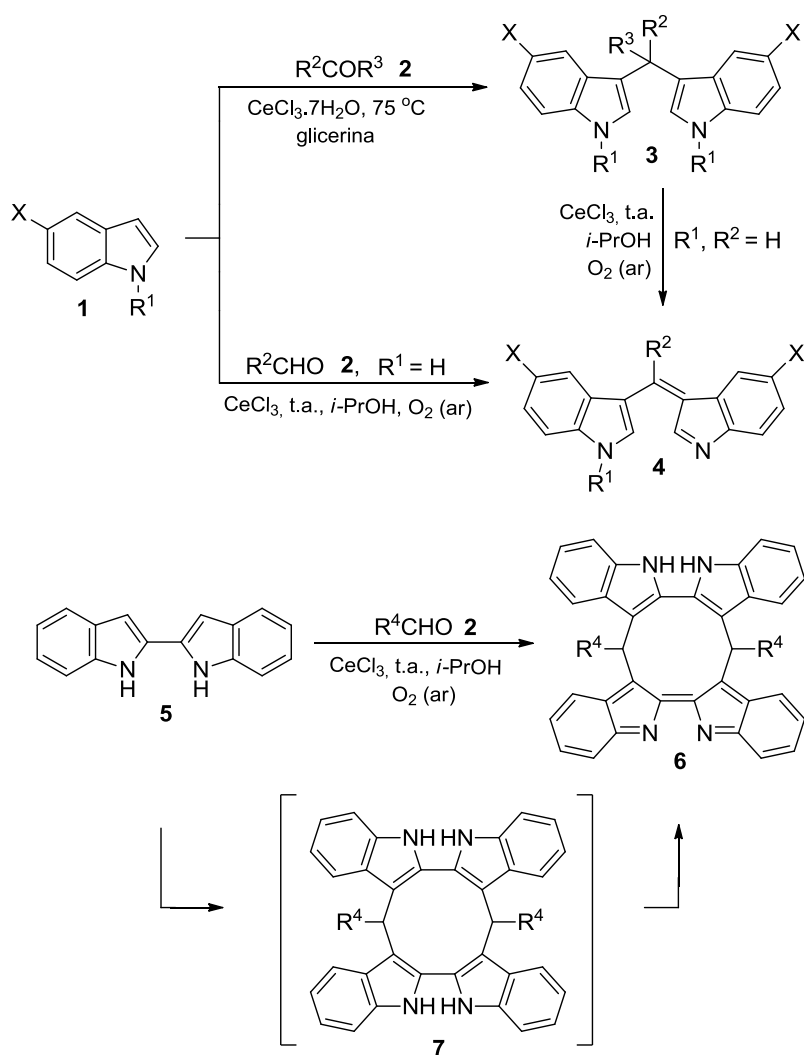
¹ Gribble, G. W.; Joule, J. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Oxford, 2007, Vol. 18, 150.

² Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875; Eichholzer, A.; Bandini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. *Chem Rev.* **2010**, *110*, 2250.

³ Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469.

publicamos diversos trabalhos empregando este sal como catalisador, principalmente na sua forma anidra, os quais se encontram anexados a tese.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver novas metodologias empregando cloreto de cério (III) como catalisador em reações envolvendo compostos indólicos. Foram estudadas diversas reações, sendo nesta tese apresentados apenas parte dos resultados obtidos (Esquema 1). Os demais foram publicados em periódicos científicos e encontram-se anexados ao final desta tese.



Esquema 1

**CLORETO DE CÉRIO (III) EM
SÍNTESE ORGÂNICA**

2. CLORETO DE CÉRIO (III) EM SÍNTESE ORGÂNICA

O elemento cério, de número atômico 58 e de configuração eletrônica $[\text{Xe}] 4f^1 5d^1 6s^2$, pertence à família dos lantanídeos, constituída de 15 elementos, os quais são comumente conhecidos como “terras raras”. No entanto, o átomo de cério é mais abundante do que, por exemplo, cobalto, zinco e estanho.⁴ O seu íon trivalente, segundo a classificação de Pearson, é um “cátion duro”; logo, apresenta uma forte afinidade com “bases duras”, como oxigênio e nitrogênio presentes em moléculas orgânicas.⁵

O cloreto de cério (III) heptaidratado é um reagente tolerante à água, não tóxico, facilmente adquirido, barato e que pode ser utilizado sem prévia purificação.⁶ Este reagente foi introduzido por Luche⁷ em 1978 na redução seletiva de enonas. Na década de 80, Imamoto e colaboradores⁸ descreveram a preparação de compostos organocério, que atualmente são utilizados em reações de adição nucleofílica.

No ano de 2010 foi publicado um artigo de revisão sobre o uso de CeCl_3 em química orgânica, o qual possui mais de 400 referências, demonstrando a grande aplicabilidade desse reagente.⁹ A seguir, serão descritas algumas das principais metodologias desenvolvidas nos últimos anos que empregam cloreto de cério, principalmente as que o utilizam aliado a outros reagentes em diferentes transformações químicas.

2.1. Cloreto de Cério (III) em Reações de Redução

Reações de redução de compostos orgânicos por hidretos metálicos são extremamente utilizadas em síntese orgânica. Usualmente, redução significa a remoção de oxigênio ou a adição de hidrogênio a uma molécula. Como destacado anteriormente, o uso de cloreto de cério juntamente com hidreto de boro e sódio em reações de redução já é conhecido desde 1978.⁷ No ano de 2010, Xu e Wei descreveram uma nova metodologia utilizando esses reagentes para a redução de ésteres metílicos, Esquema 2.¹⁰

⁴ Imamoto, T. *Lanthanides in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1994.

⁵ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533; Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.

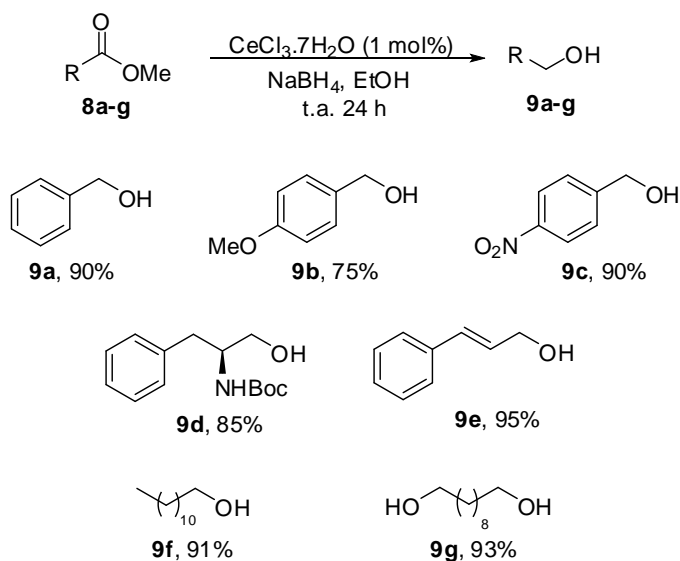
⁶ Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1995, 1031.

⁷ Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226.

⁸ Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763.

⁹ Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Sambri, L. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6104.

¹⁰ Xu, Y.; Wei, Y. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 3423.



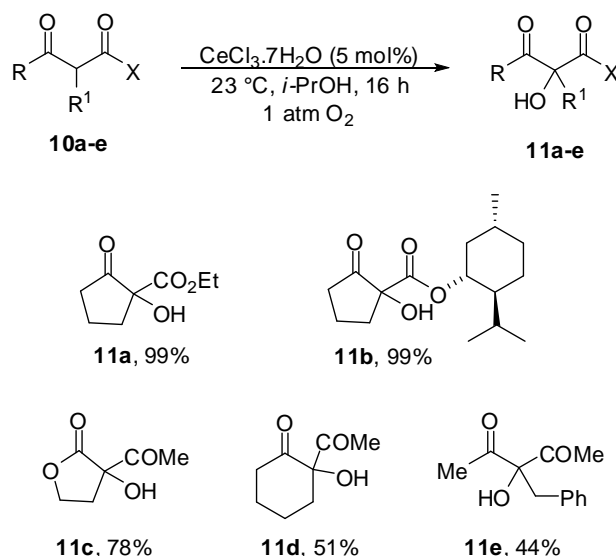
Esquema 2

Como pode ser observado acima, ésteres aromáticos, alifáticos, vinílicos e até mesmo derivado de aminoácido são reduzidos aos respectivos álcoois em bons rendimentos após 24 h de reação a temperatura ambiente. Nota-se também que o composto **9b**, que possui uma metoxila na posição 4, foi obtido em menor rendimento, demonstrando assim que a reação é inibida pela presença de grupos doadores de elétrons. Os autores salientam ainda que ao realizar a reação para obtenção de **9a** a partir de benzoato de etila, obtiveram o produto em apenas 30% de rendimento após 48 h de reação. Resultado que demonstra que a presente metodologia é restrita a ésteres metílicos.

2.2. Cloreto de Cério (III) em Reações de Oxidação

Cloreto de Cério também é empregado em reações de oxidação em química orgânica. Um exemplo é o seu uso na α -hidroxilação de compostos β -dicarbonílicos, descrita por Christoffers e Werner no ano de 2002, Esquema 3.¹¹

¹¹ Christoffers, J.; Werner, T. *Synlett* **2002**, 119.

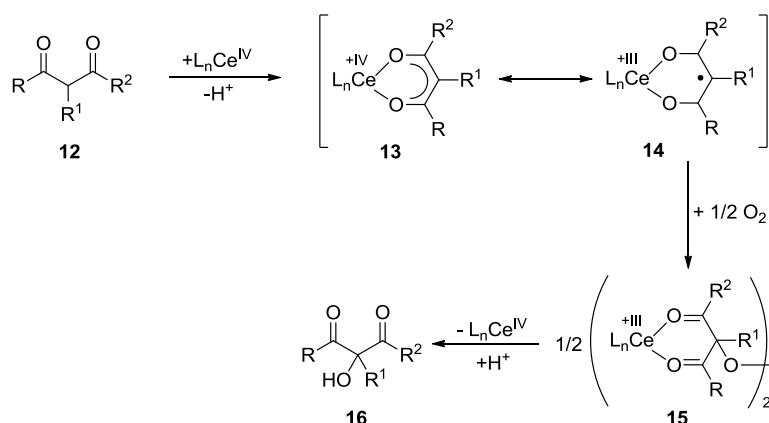


Esquema 3

A grande vantagem desta reação é o emprego do oxigênio do ar como agente oxidante. A reação completa-se após 16 h e os compostos **11** são obtidos em rendimentos satisfatórios. No caso dos produtos **11d** e **11e**, que apresentaram rendimento bastante inferior aos demais, foi observada a formação dos respectivos derivados clorados, o que justifica tais rendimentos.

Estes pesquisadores publicaram, em anos posteriores, outras reações análogas utilizando a mesma metodologia.¹²

O mecanismo desta reação ainda não está bem definido. No entanto, no ano de 2009, Christoffers e Rössle publicaram um estudo que identificou a fonte de oxigênio do grupo hidroxila, colaborando para um melhor entendimento do presente mecanismo, Esquema 4.¹³



Esquema 4

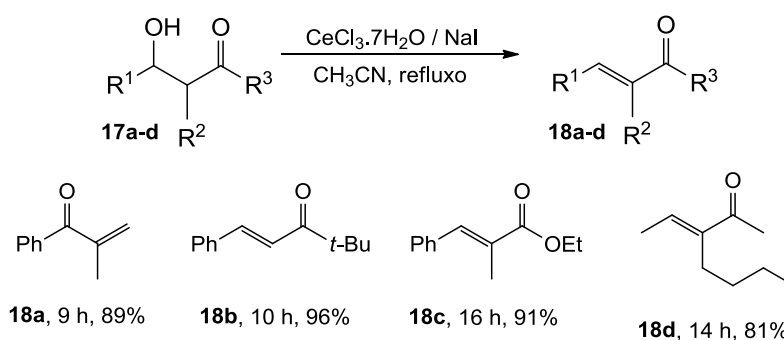
¹² (a) Christoffers, J.; Werner, T.; Rössle, M. *Catalysis Today* **2007**, 121, 22; (b) Christoffers, J.; Werner, T.; Frey, W.; Baro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4879; (c) Christoffers, J.; Werner, T.; Unger, S.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 425; (d) Rössle, M.; Werner, T.; Frey, W.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5031; (e) Christoffers, J.; Kauf, T.; Werner, T.; Rössle, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2601.

¹³ Christoffers, J.; Rössle, M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10941.

O cério (III) não pode ser diretamente oxidado, a sua oxidação para cério (IV) só é possível através da sua coordenação com o composto β -dicarbonílico. Os autores relataram que a identificação da fonte de oxigênio da hidroxila foi comprovada após realizarem a reação sob atmosfera de $^{18}\text{O}_2$ e verificarem que o oxigênio da hidroxila presente no produto era proveniente do $^{18}\text{O}_2$. Assim, foi proposto o presente mecanismo (Esquema 4), onde inicialmente ocorre a coordenação do cério (IV) com o composto dicarbonílico **13**, a seguir ocorre a transferência de um elétron do átomo de cério para o carbono α do composto dicarbonílico **14**, que por sua vez reage com o oxigênio do ar formando o peróxido **15**, o qual posteriormente re-oxida o Ce (III) e forma o produto α -hidroxilado **16**.

2.3. Reações Catalisadas por $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / NaI

Outra aplicação do cloreto de cério é a sua utilização associada a iodeto de sódio, tal como na desidratação de β -hidróxi cetonas e β -hidróxi ésteres, descrita por Bartoli e colaboradores no ano de 2000, Esquema 5.¹⁴ Neste trabalho, a combinação do cloreto de cério hidratado com o iodeto de sódio se mostrou uma ótima alternativa a outros ácidos de Lewis, como por exemplo, o tetracloreto de titânio, para realizar tal desidratação. Esta transformação é importante devido aos compostos β -hidroxycarbonílicos **17** serem convertidos nos produtos correspondentes α,β -insaturados **18**, os quais são intermediários sintéticos de grande interesse em síntese orgânica.

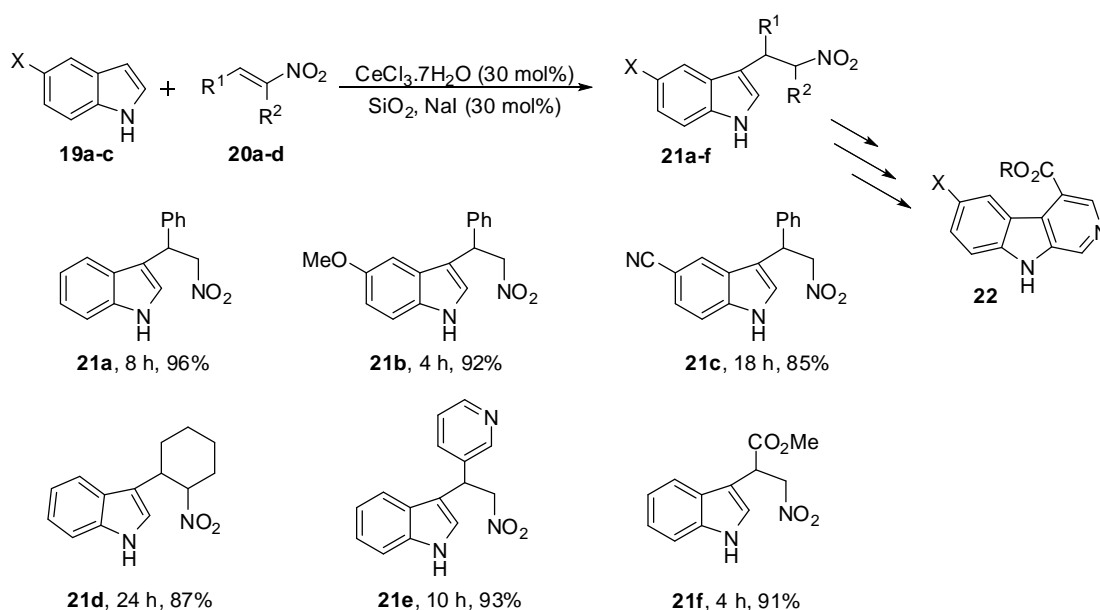


Esquema 5

¹⁴ Bartoli, G.; Bellucci, M. C.; Petrini, M.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1791.

Todos os compostos foram obtidos em bons rendimentos e apresentaram a configuração *E*, sendo esta determinada por RMN ^1H e NOE. O mecanismo desta reação não é conhecido. No entanto, segundo os autores, a presença de iodeto de sódio é indispensável para a reação acontecer. Este grupo também publicou, utilizando esta mesma metodologia, a preparação de (*S*)-(-)-pulegonas.¹⁵

O sistema catalítico $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ também mostrou-se efetivo para a síntese de 2-indolil-1-nitroalcanos, neste caso, sendo empregado suportado em sílica gel, Esquema 6.¹⁶



Esquema 6

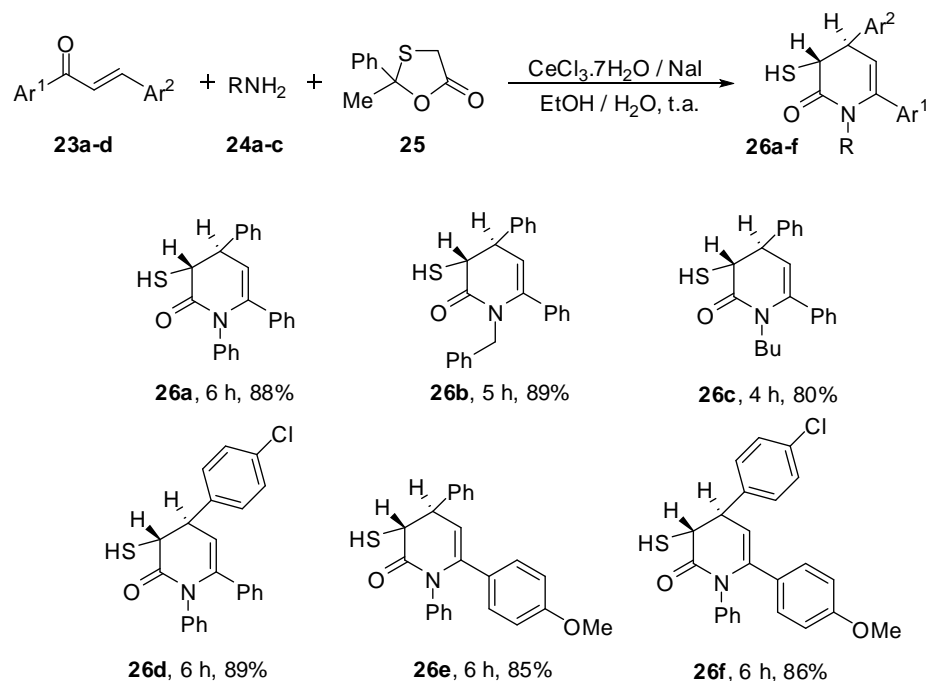
Esta metodologia sintética é importante devido a possibilitar a introdução do substituinte 2-nitroetil na posição C-3 do indol, compostos **21**, que podem ser utilizados como matéria-prima para a síntese dos correspondentes amino-derivados, os quais são valiosos intermediários sintéticos para a preparação de moléculas de interesse biológico, como a β -carbolina **22**.¹⁷ Como pode ser observado no Esquema 6, a combinação $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}/\text{SiO}_2$ possibilitou a síntese dos respectivos produtos **21** em bons rendimentos, demonstrando ser um sistema catalítico viável para a adição de Michael de indóis a nitroalquenos.

¹⁵ Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9111.

¹⁶ Bartoli, G.; Bosco, M.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Lucarelli, L.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1941.

¹⁷ (a) McNulty, J.; Mo, R. *Chem. Commun.* **1998**, 933; (b) Weller, T.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 935; (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3843; (d) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7048.

Outra aplicação para a combinação $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$ foi publicada no ano de 2008 por Yadav e Kapoor, na síntese de 3-mercapto-2(1*H*)-piridinonas, Esquema 7.¹⁸



Esquema 7

As reações multi-componentes são importantes tanto econômica como ecologicamente, devido a contemplarem os princípios da química verde.¹⁹ A presente metodologia, além de ser multi-componentes, apresenta outra importante vantagem: é realizada *one-pot*. As piridinonas **26** foram obtidas com bons rendimentos e com alta diastereoseletividade (95:5, *anti/syn*) a temperatura ambiente.

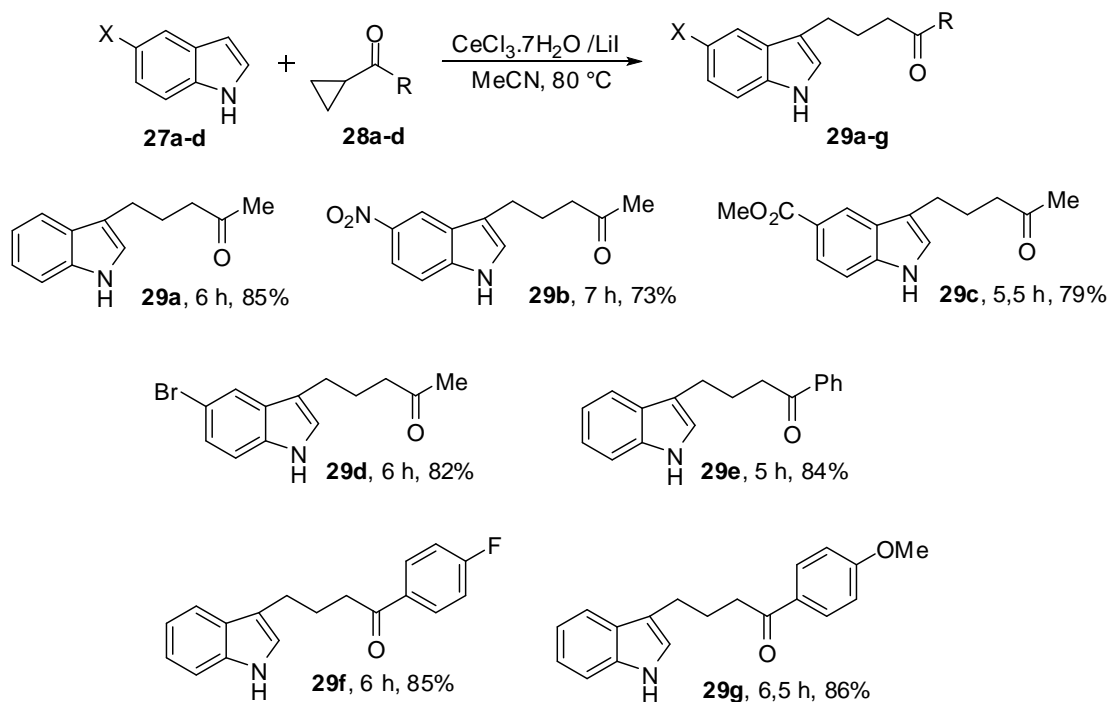
2.4. Reações Catalisadas por $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{LiI}$

De maneira similar ao uso do sistema catalítico $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$, Yadav e colaboradores descreveram o uso de cloreto de cério (III) associado a iodeto de lítio como catalisador para a reação de alquilação de indóis na posição C-3 com ciclopropilcetonas, Esquema 8.²⁰

¹⁸ Yadav, L. D.; Kapoor, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4840.

¹⁹ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123.

²⁰ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chandrakanth, D.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8040.

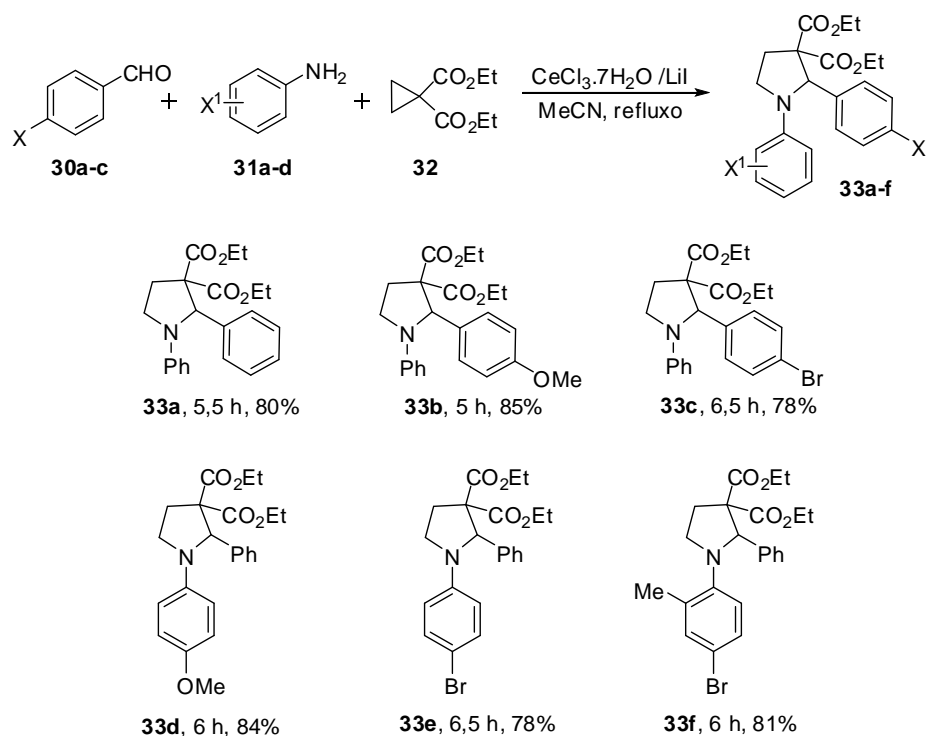


Esquema 8

De maneira geral, os produtos **29a-g** foram obtidos em bons rendimentos. No entanto, quando a reação foi realizada com indóis substituídos observou-se um pequeno decréscimo no rendimento. Apesar dos autores não discutirem o mecanismo da reação, enfatizaram a importância da presença do LiI, já que durante o estudo da reação o produto **29a** foi obtido em apenas 35% de rendimento na ausência deste.

Este mesmo grupo, no ano de 2009, publicou a utilização deste sistema catalítico para a síntese de *N*-arilpirrolidinas, Esquema 9.²¹

²¹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Narasimhulu, G.; Chandrakanth, D.; Satheesh, G. *Synthesis* **2009**, 3443.



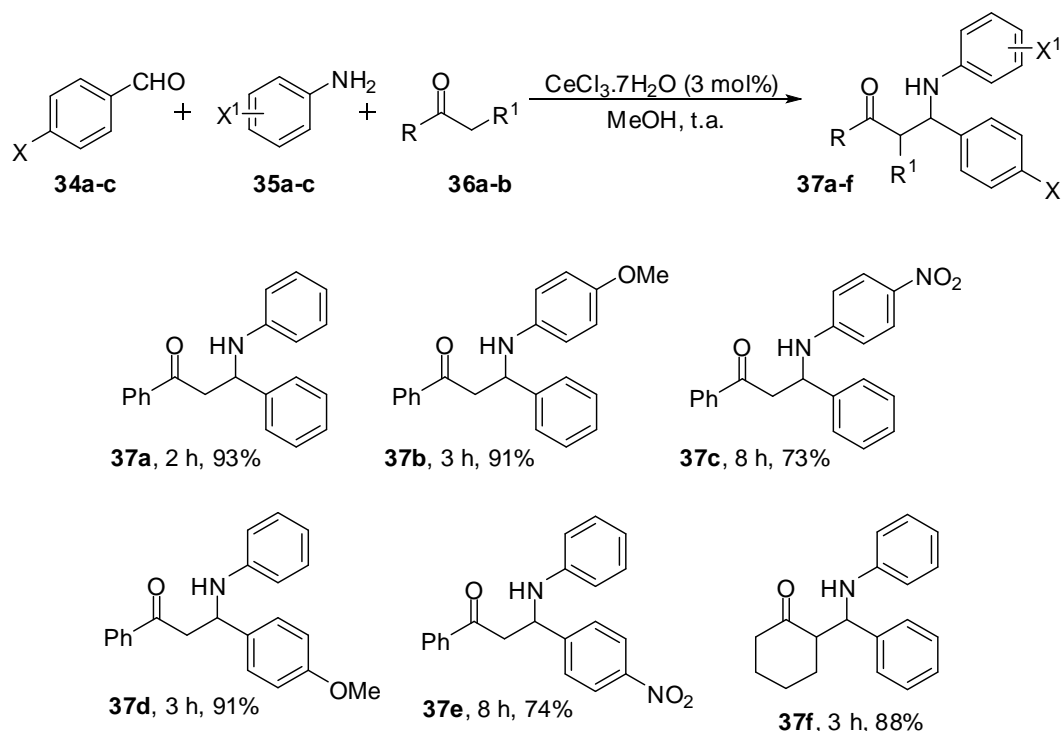
Esquema 9

A síntese de *N*-arilpirrolidinas **33** passa, inicialmente, pela formação das respectivas iminas e posterior cicloadição com o ciclopropano **32**. O procedimento relatado pelos autores tem início com a adição dos aldeídos **30** e das aminas **31**, seguido da adição do catalisador e do ciclopropano. Uma desvantagem apresentada por esta metodologia é a impossibilidade do uso de aminas e aldeídos alifáticos. No entanto, para substratos aromáticos, com substituintes doadores e retiradores de elétrons, os produtos **33** foram obtidos em bons rendimentos.

2.5. Outras Aplicações de Cloro de Cério em Síntese Orgânica

Existem muitos tipos de reações multi-componentes descritas na literatura. Destas, a reação de Mannich é uma das mais importantes para a formação de ligação carbono-carbono. No ano de 2010, Kidway e Jahan demonstraram o uso de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como catalisador para este tipo de reação, Esquema 10.²²

²² Kidway, M.; Jahan, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2175.



Esquema 10

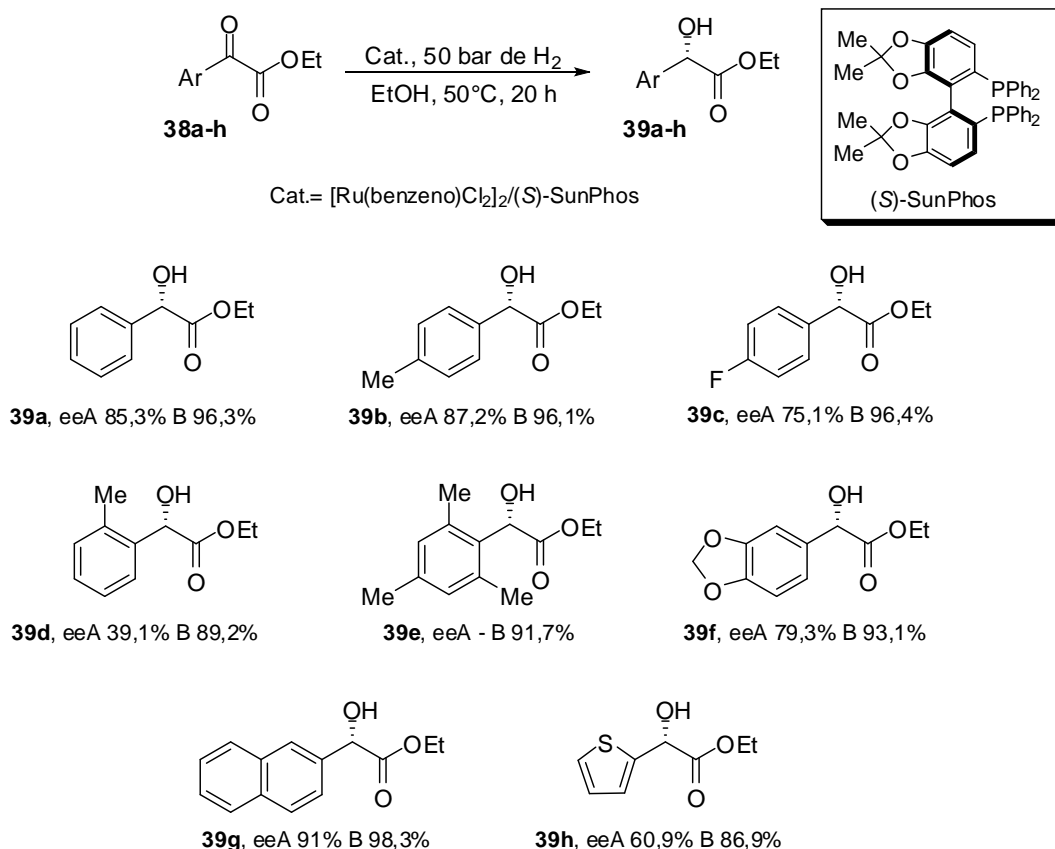
Como pode ser observado no Esquema 10, os produtos **37** foram obtidos em bons rendimentos, sendo os melhores obtidos com a presença de substituintes doadores de elétrons, tanto no anel do aldeído como no da amina. A reação ainda mostrou-se efetiva quando utilizado uma cetona cíclica, sendo o produto **37f** obtido em bom rendimento após três horas de reação. No entanto, a reação apresenta uma limitação, aplica-se somente a aminas e aldeídos aromáticos.

Neste mesmo ano, quase que simultaneamente, Lü e colaboradores também publicaram a utilização de cloreto de cério (III) como catalisador para a reação de Mannich.²³ Estes autores descreveram a síntese de produtos similares e obtidos na mesma faixa de rendimento, sendo que a única diferença foi o solvente utilizado, etanol ao invés de metanol.

O cloreto de cério (III) também foi empregado como aditivo na redução enantiosseletiva de α -cetoésteres aromáticos, reportado por Zhang e colaboradores no ano de 2008, Esquema 11.²⁴

²³ Daí, Y.; Li, B. D.; Quan, H. D.; Lü, C. X. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 31.

²⁴ Meng, Q.; Sun, Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3842.



Esquema 11

Através do Esquema 11, pode-se observar a importância do aditivo, o excesso enantiomérico A (eeA) refere-se à reação sem o uso deste e o excesso enantiomérico B (eeB) ao uso de cloreto de cério. A proporção utilizada de substrato/ $[\text{Ru}(\text{benzene})\text{Cl}_2]_2/(\text{S})\text{-SunPhos}/\text{aditivo}$ na reação foi de 100:0,5:1,1:5. Os autores ressaltaram que além de aumentar a enantiosseletividade, o emprego de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ também melhorou a estabilidade do catalisador.

BIS(INDOLIL)METANOS

3. Bis(indolil)metanos

Os compostos indólicos são provavelmente um dos heterocíclicos com maior incidência em compostos isolados de fontes naturais.²⁵ Os compostos que apresentam um núcleo indólico, como os apresentados na Figura 2, são classificados como alcalóides. São exemplos destes o monaspiloindol (**40**) e o monaspiranoindol (**41**), isolados do micélio do *Monascus pilosus*; o cefalandol A (**42**), o cefatrindol A (**43**) e B (**44**), isolados a partir da orquídea *Cephalantheropsis gracilis*.²⁶

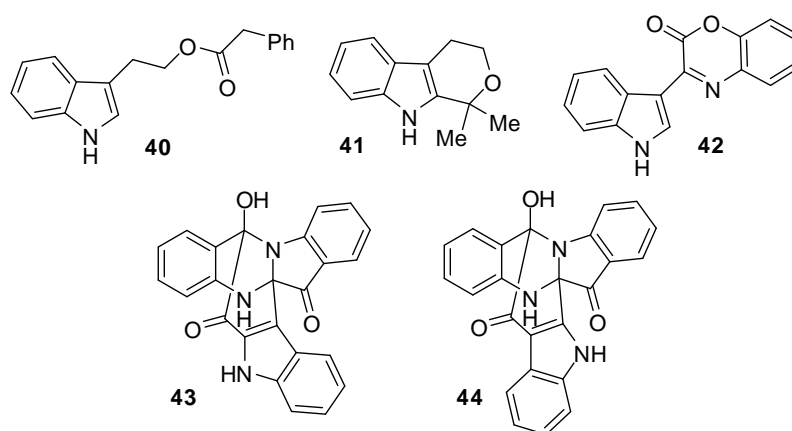


Figura 2. Compostos indólicos isolados de fontes naturais.

Por estarem presentes em diversos compostos de origem natural, como demonstrado na Figura 2, inúmeros artigos e revisões sobre compostos indólicos tem sido publicados nos últimos anos.^{25, 26, 27} Compostos contendo um ou mais núcleos indólicos em sua estrutura tem sido aplicados em diversas áreas. Destas, destacam-se em duas principais, na de química de materiais, como compostos luminescentes, e na de bioquímica, com diversos compostos apresentando atividade biológica. Na Figura 3 são apresentados alguns dos compostos indólicos que tiveram sua síntese publicada recentemente e que apresentam tais aplicações. Os derivados de indol **45** são antioxidantes,²⁸ os **46** antifúngicos e antibacterianos,²⁹ os **47**

²⁵ Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.

²⁶ Ishikura, M.; Yamada, K.; Abe, T. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1630.

²⁷ (a) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; (b) Fabrizi, G.; Cacchi, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; (c) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umami-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199; (d) Gribble, G. W. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1417.

²⁸ Biradar, J. S.; Sasidhar, B. S.; Parveen, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4074.

²⁹ Reddy, B. V. S.; Reddy, M. R.; Madan, Ch.; Kumar, K. P.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7507.

combatem o vírus da hepatite C³⁰ e o bis(indolil)metano **48** tem atividade antimicrobiana conhecida.³¹ Os demais compostos (**49**, **50** e **51**) apresentam fluorescência, um dos principais requisitos para serem empregados na química de materiais.³²

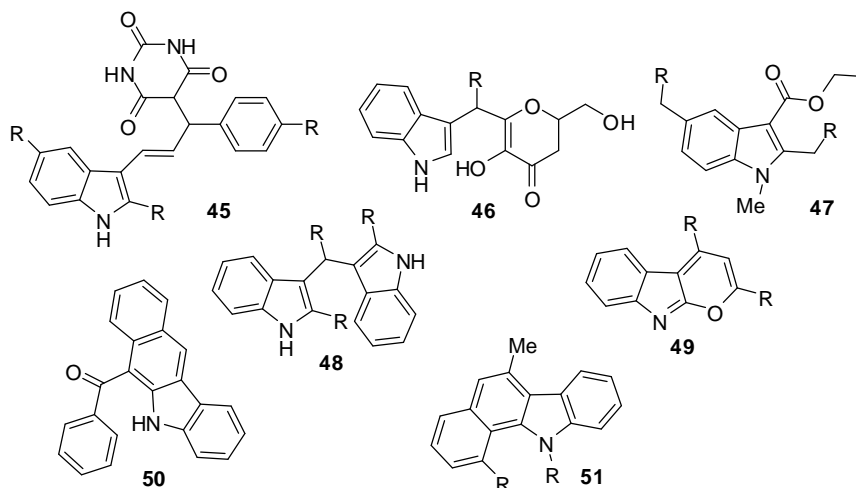


Figura 3. Compostos indólicos recentemente sintetizados.

Indóis são conhecidos como um sistema heteroaromático rico em elétrons, sendo mais reativos em reações de substituição eletrofílica aromática do que o benzeno. A sua posição mais reativa para este tipo de reação é a C-3, que é aproximadamente 10^{13} vezes mais reativa que o benzeno.³³ Isso faz com que a maioria das reações com os compostos indólicos ocorra nesta posição.

Existem diferentes substratos para a reação de alquilação de compostos indólicos, a Figura 4 apresenta um resumo dos principais eletrófilos utilizados na reação de Friedel-Crafts.^{27c}

³⁰ Sellito, G.; Faruolo, A.; Caprariis, P.; Altamura, S.; Paonessa, G.; Ciliberto, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6143.

³¹ Tiwari, A.; Jain, M. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2009**, *184*, 2835.

³² (a) Schönhaber, J.; Frank, W.; Müller, T. J. J. *Org. Lett.* **2010**, *18*, 4122; (b) Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4733.

³³ Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088.

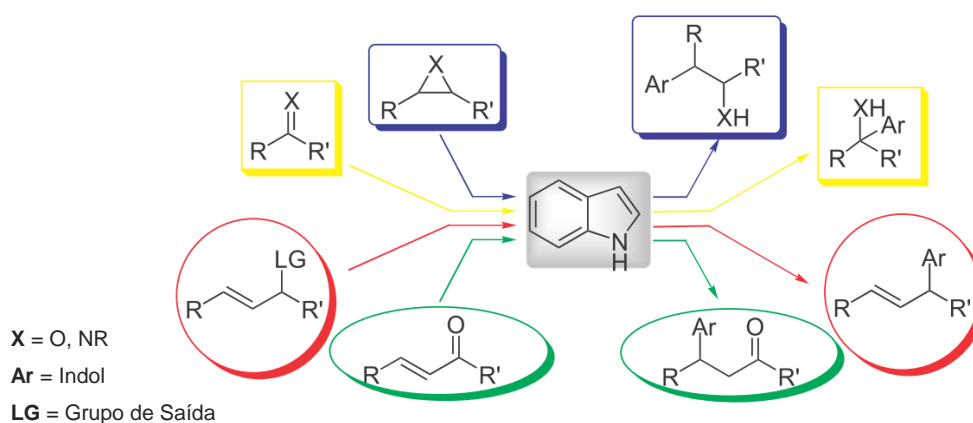


Figura 4. Síntese de derivados de indol através da reação de Friedel-Crafts.

Dentre os compostos com núcleos indólicos, merecem destaque os bis(indolil)metanos (BIMs), os quais apresentam duas unidades de indol conectados a um mesmo átomo de carbono. A exemplo dos demais compostos indólicos, os BIMs também são isolados de diversas fontes naturais.³⁴ Estes compostos podem apresentar diversos substituintes em sua estrutura básica, sendo o composto de estrutura mais simples, o bis(3-indolil)metano (**52**), apresentado na Figura 5. Este composto foi recentemente aplicado como quimioterápico no tratamento do câncer.³⁵

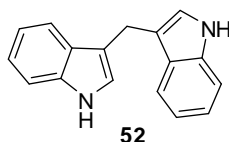


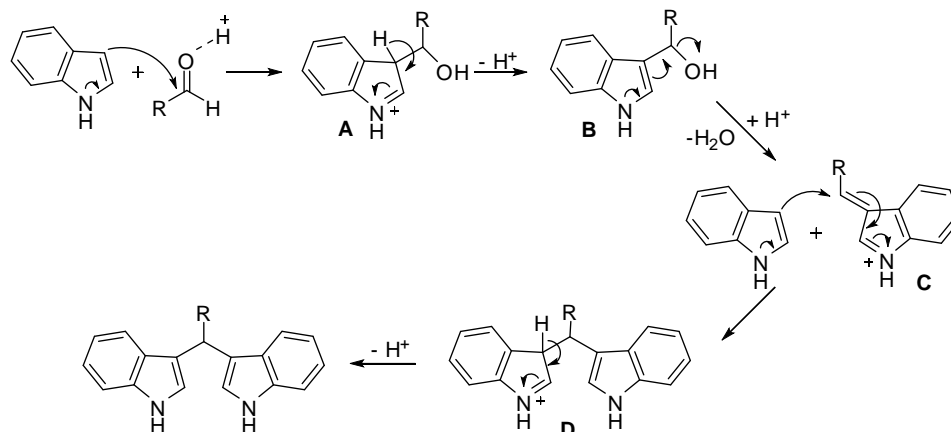
Figura 5. Estrutura básica dos bis(indolil)metanos.

Como já relatado anteriormente, o indol é mais reativo na posição C-3, devido a isto a maioria dos BIMs descritos na literatura são os 3,3'-bis(indolil)metanos. Os 3,3'-BIMs foram preparados pela primeira vez por Fischer em 1886.³⁶ O método mais utilizado para a síntese destes compostos é a reação de Friedel-Crafts entre indóis e compostos carbonílicos em presença de um ácido. O mecanismo geral para a reação de formação dos BIMs é apresentado no Esquema 12.³⁴

³⁴ Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250.

³⁵ Safe, S.; Papineni, S.; Chintharlapalli, S. *Cancer Lett.* **2008**, *269*, 326.

³⁶ Fischer, H. E. *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 2988.



Esquema 12

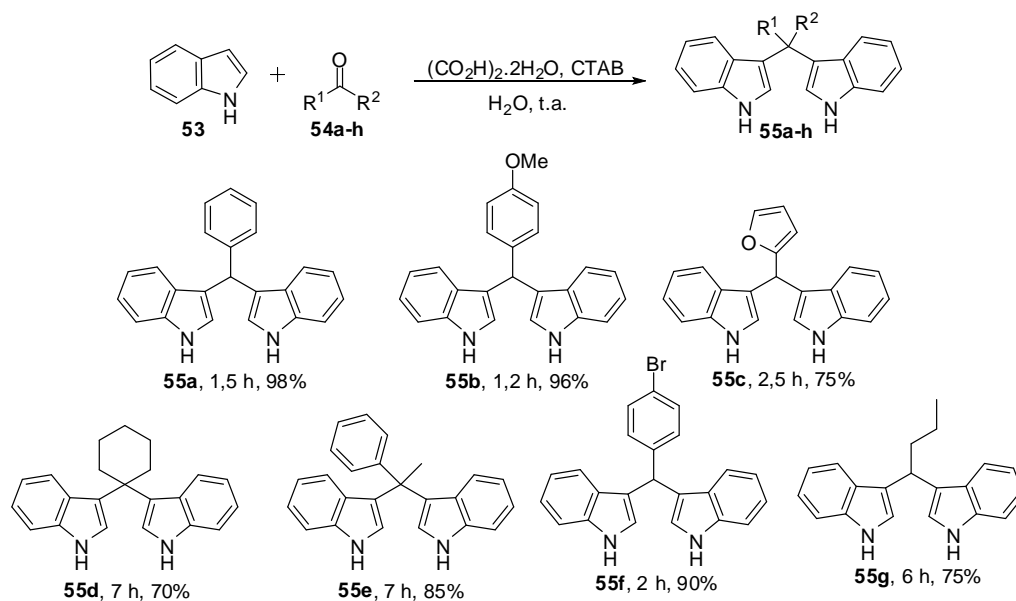
Inicialmente, o composto carbonílico é ativado pela complexação do oxigênio com o próton proveniente do ácido. A seguir, ocorre o ataque do indol a carbonila, levando a formação do intermediário **A**, que logo após, pela perda de uma molécula de água, gera o derivado do azafulveno **C**, o qual reage com uma segunda molécula de indol para formar o bis(1*H*-indol-3-il)alcano.

A seguir será apresentada uma breve revisão da literatura sobre as diferentes metodologias utilizadas para a síntese dos bis(indolil)metanos. Desde a utilização de água como solvente, até o emprego de ultra-som para diminuir o tempo reacional. Esta revisão não tem por objetivo esgotar o tema, já que existem centenas de artigos sobre a preparação dos BIMs, como pode ser visto no artigo de revisão publicado no ano de 2010, o qual possui mais de 600 referências.³⁴

3.1. Síntese de Bis(indolil)metanos

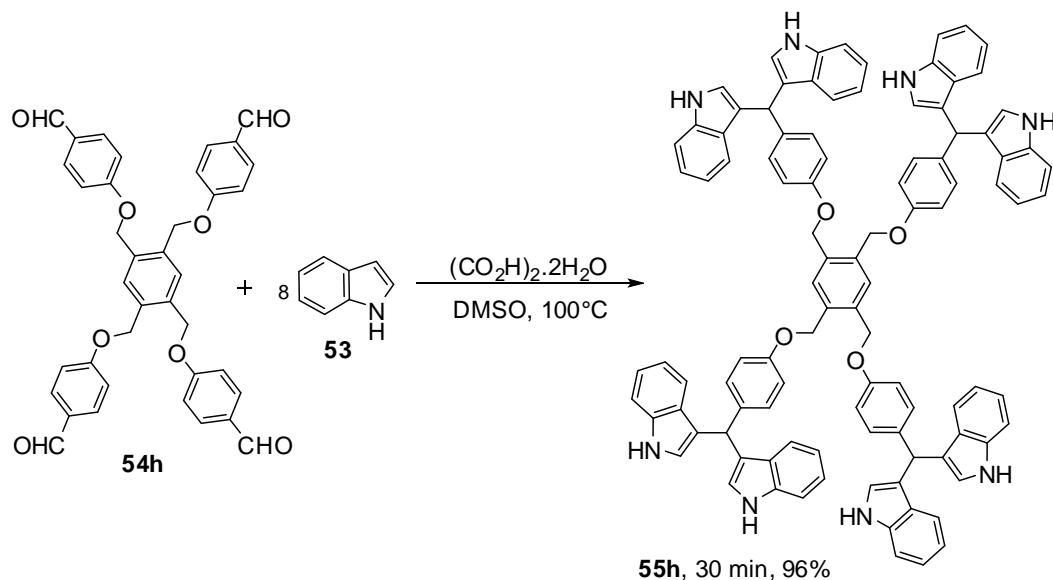
Reações realizadas em meio aquoso tem atraído grande atenção devido à água ser não-tóxica, ambientalmente correta e barata quando comparada a outros solventes orgânicos. Recentemente, Ghorbani-Vaghei e colaboradores descreveram a síntese de bis(indolil)metanos em meio aquoso, tendo ácido oxálico di-hidratado como catalisador e brometo de *N*-cetil-*N,N,N*-trimetilamônio (CTAB) como surfactante, Esquema 13.³⁷

³⁷ Ghorbani-Vaghei, R.; Veisi, H.; Keypour, H.; Dehghani-Firouzabadi, A. A. *Mol.Divers.* **2010**, *14*, 87.



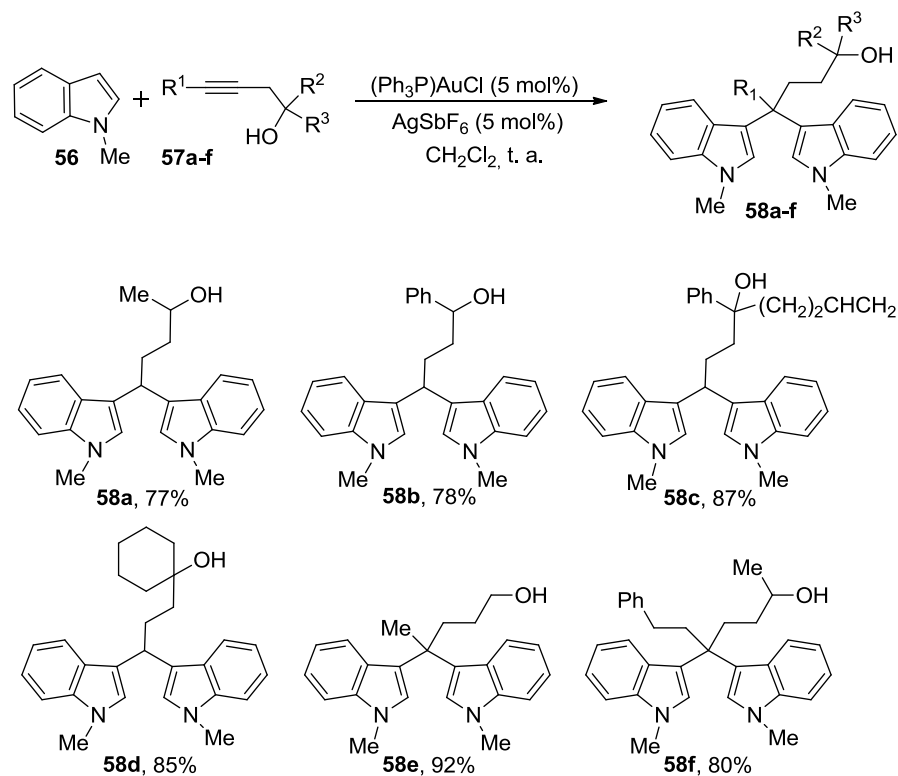
Esquema 13

Os BIMs **55** foram obtidos em bons rendimentos e em um tempo reacional baixo, com exceção dos produtos **55d**, **55e** e **55g**, derivados de duas cetonas e de um aldeído alifático, respectivamente. Neste mesmo artigo, os autores utilizando DMSO como solvente e aquecimento de 100 °C realizaram a síntese do tetra[bis(indolil)metano] **55h** em ótimo rendimento e baixo tempo reacional, Esquema 14.



Esquema 14

Uma nova metodologia para a síntese de bis(indolil)metanos a partir de álcoois homopropargílicos foi descrita por Barluenga e colaboradores no ano de 2009, Esquema 15.³⁸



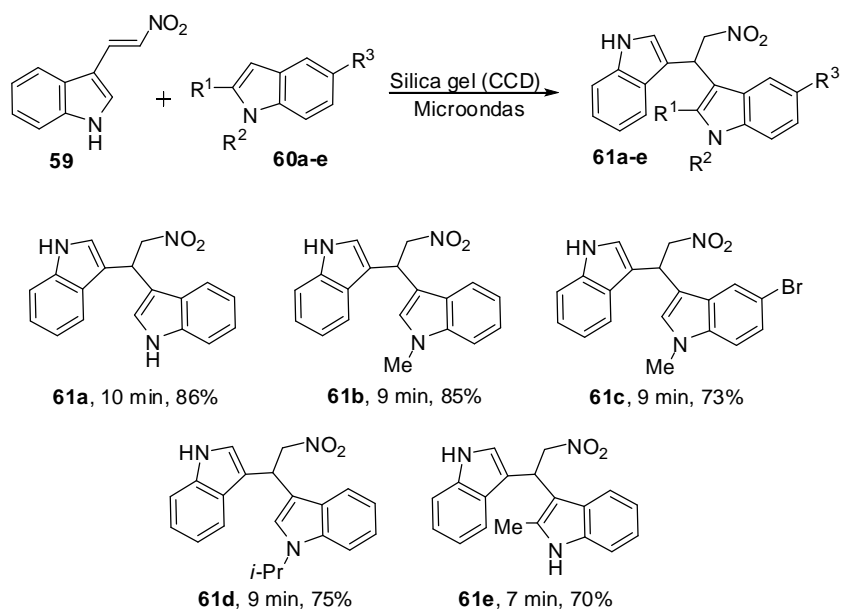
Esquema 15

Como pode ser observado no Esquema acima, trata-se de uma reação de hidroarilação de alquinos catalisada por um complexo de ouro, que é formado *in situ* pela reação de 5 mol% de $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ e 5 mol% de AgSbF_6 . A reação leva aos produtos **58** em bons rendimentos. Particularmente interessante é que as reações, tanto com alquinos terminais como com internos, ocorre regioseletivamente no carbono da tripla mais afastado da hidroxila.

Chakrabarty e colaboradores, no ano de 2001, descreveram, pela primeira vez, a síntese dos 2,2-bis(indol-3-il)nitroetanos **61** através da reação de Michael a partir de nitrovinilindol e indol, Esquema 16.³⁹

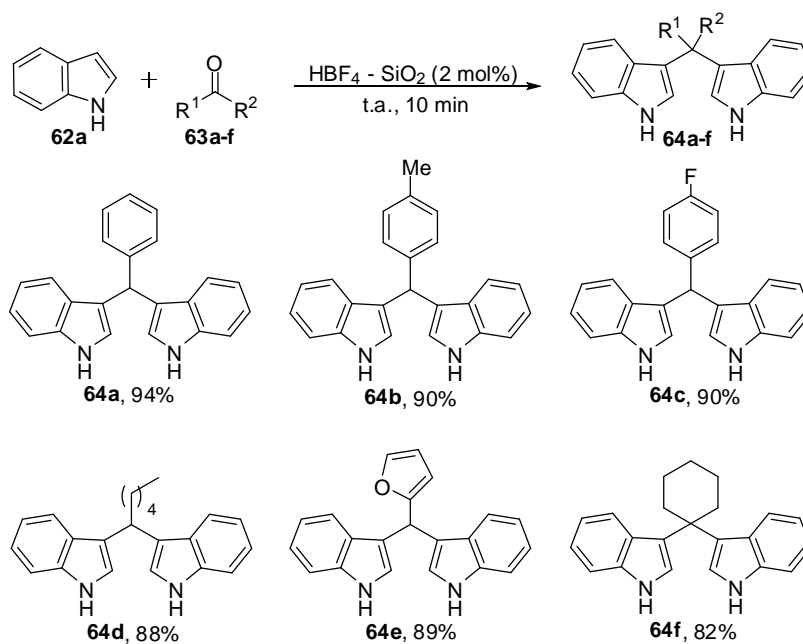
³⁸ Barluenga, J.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 546.

³⁹ Chakrabarty, M.; Basak, R.; Ghosh, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3913.



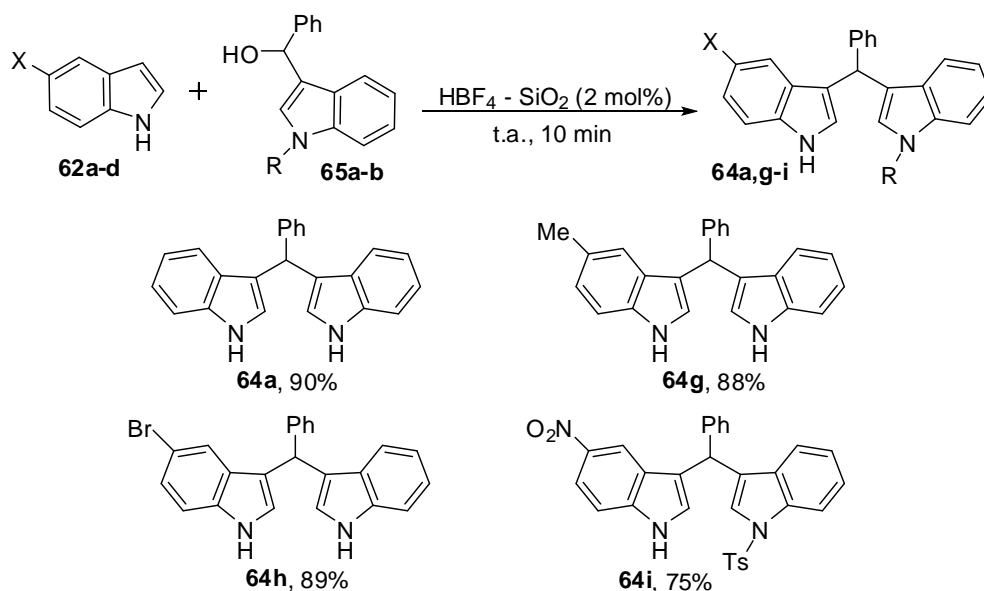
Esquema 16

A presente metodologia, utilizando microondas, permitiu a obtenção dos produtos **61** em bons rendimentos e em um tempo reacional bastante reduzido, possibilitando ainda a síntese de 2,2-bis(indol-3-il)nitroetanos simétricos (**61a**) e não simétricos (**61b-e**). Outra vantagem deste protocolo é que o grupo nitro pode ser convertido em outros grupos funcionais, ampliando ainda mais a aplicação destes compostos.



Esquema 17

Os Esquemas 17 e 18 apresentam a síntese de BIMs simétricos e não simétricos, respectivamente. A reação ocorre em meio livre de solvente e utiliza HBF_4 como catalisador suportado em sílica.⁴⁰



Esquema 18

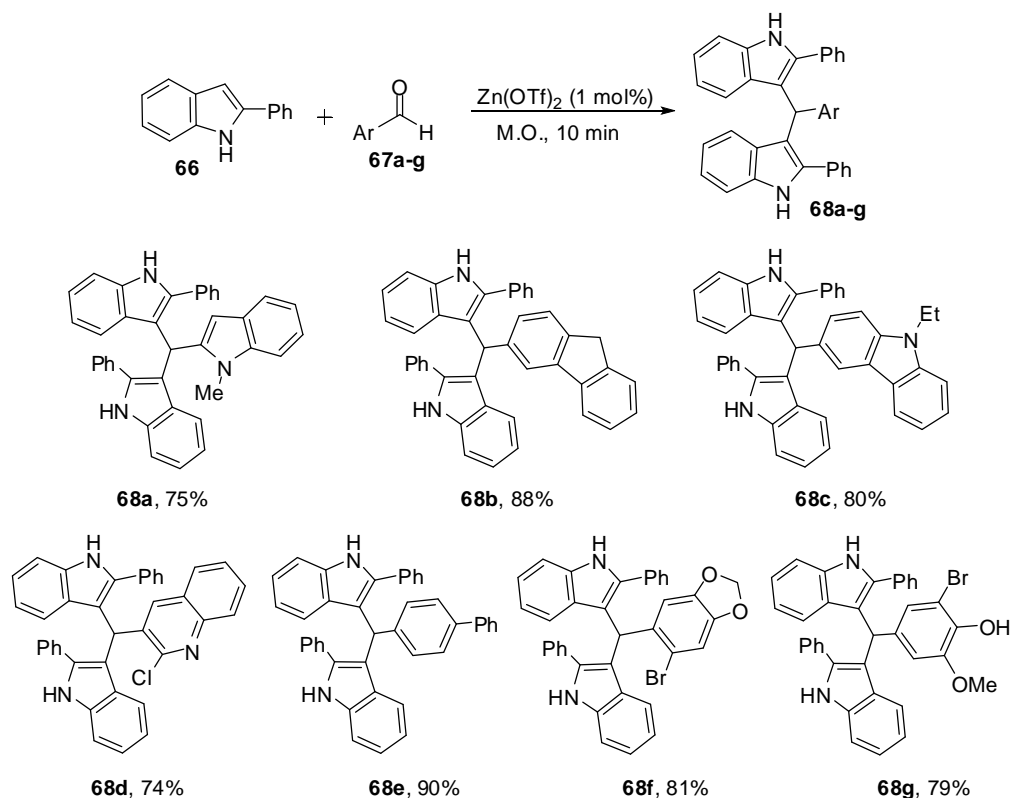
Os produtos simétricos **64a-f** são obtidos através da reação entre um composto carbonílico **63a-f** e indol (**62a**), obtendo-se os respectivos produtos em bons rendimentos. Já os compostos não simétricos **64g-i** foram obtidos a partir da reação de diferentes indóis **62b-d** com 1*H*-indol-3-il-(fenil)metanóis **65a-b**. Os BIMs não simétricos também foram obtidos em bons rendimentos. Uma importante vantagem da presente metodologia, além do baixo tempo reacional, é permitir a reutilização do sistema catalítico. Ao final da reação o produto é removido por filtração com o auxílio de éter etílico e o catalisador pode ser diretamente reutilizado sem perda significativa de rendimento até o terceiro ciclo catalítico.

Recentemente, Perumal e colaboradores também descreveram uma metodologia para a síntese de bis(indolil)metanos em meio livre de solvente, Esquema 19.⁴¹ A reação é realizada sob microondas e utiliza $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ como catalisador, sendo os BIMs **68** obtidos em bons rendimentos. Uma particularidade desses bis(indolil)metanos é a presença de uma fenila na

⁴⁰ Bandgar, B. P.; Patil, A. V.; Kamble, V. T. *ARKIVOC* **2007**, xvi, 252.

⁴¹ Praveen, C.; DheenKumar, P.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7292.

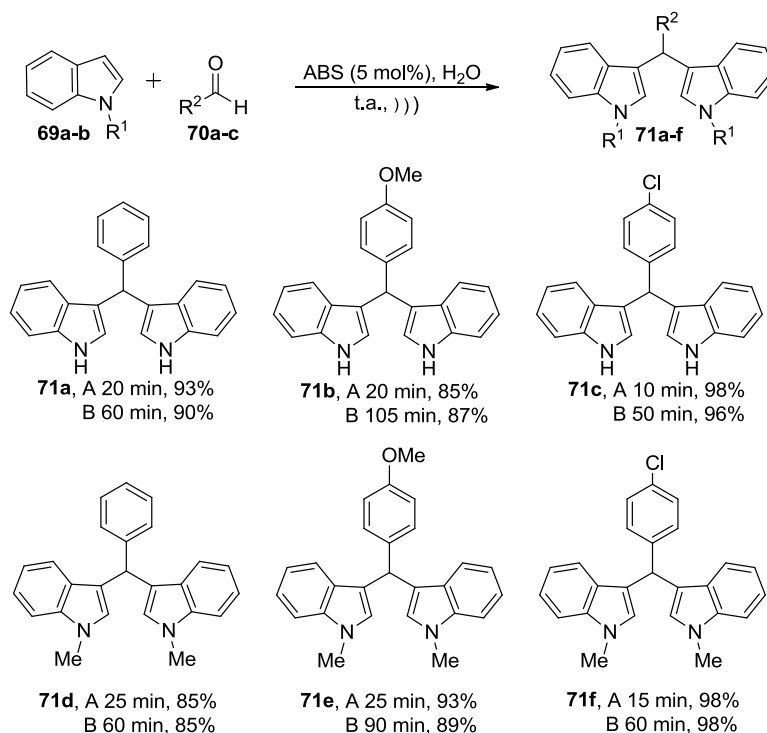
posição C-2 dos núcleos indólicos. Os autores, após os testes para verificar se os compostos possuíam atividade biológica, relataram que os BIMs **68** atuam como antioxidantes.



Esquema 19

Irradiação de ultra-som é considerada como uma metodologia limpa e mais conveniente, devido à redução do tempo reacional, em relação a metodologias convencionais em síntese orgânica. O que pode ser observado no Esquema 20, que apresenta a utilização de ultra-som para a síntese de bis(indolil)metanos, sendo empregado ácido dodecilbenzenosulfônico (ABS) como catalisador e água como solvente.⁴² O tempo reacional e o rendimento A referem-se à reação realizada sob ultra-som e B à reação somente sob agitação, ambos a temperatura ambiente. Pode-se perceber que o tempo reacional foi reduzido em até 5 vezes quando a reação é realizada sob ultra-som, como no caso do produto **71b**, e o rendimento, de maneira geral, foi mantido.

⁴² Li, J.-T.; Sun, M.-X.; He, G.-Y.; Xu, X.-Y. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 412.



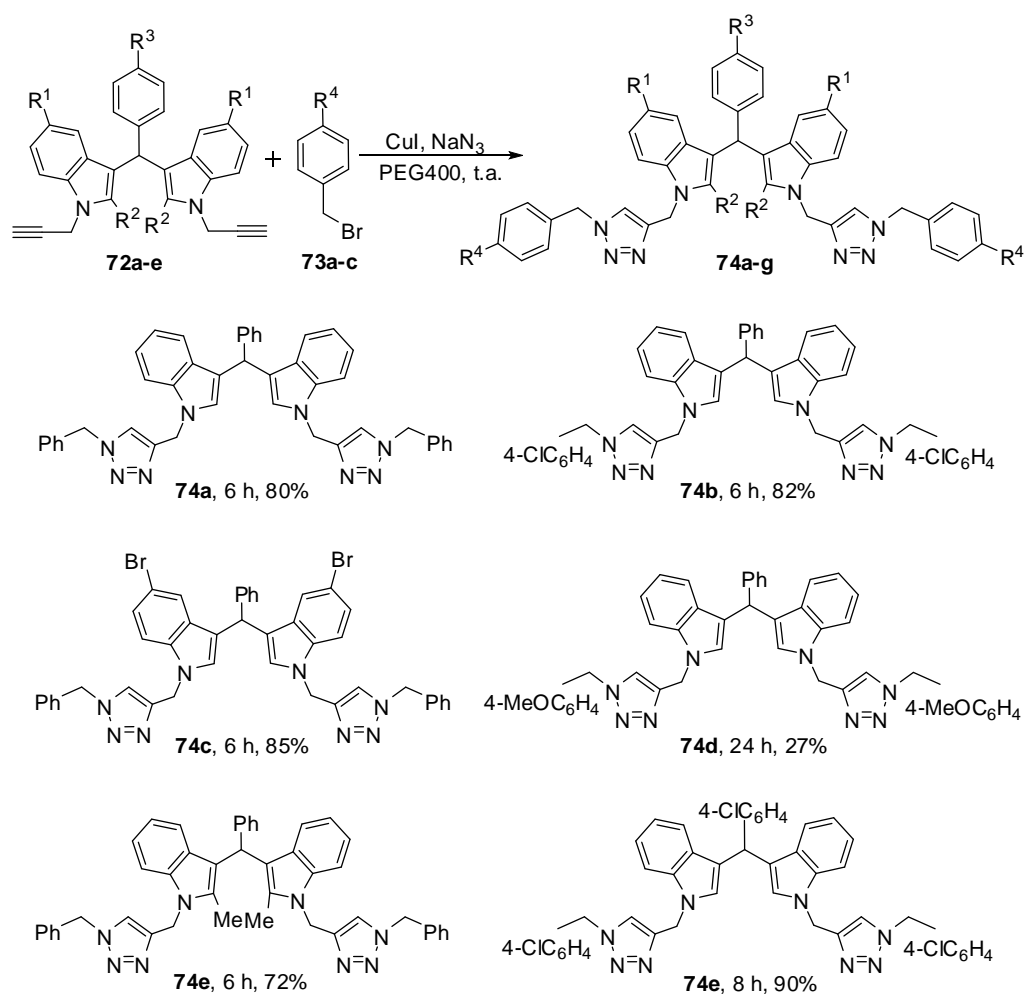
Esquema 20

3.2. Aplicações dos Bis(indolil)metanos

Muitos bis(indolil)metanos são aplicados diretamente, seja na área de química de materiais ou na de bioquímica, como os compostos **68** que apresentaram atividade antioxidante. No entanto, os BIMs também são utilizados como materiais de partida para a síntese de outros compostos ou, ainda, são realizadas reações de funcionalização destes para incrementar uma característica já conhecida. A seguir, serão descritas duas sínteses de compostos a partir de BIMs, sendo que um derivado apresentou atividade biológica e o outro fluorescência.

No Esquema 21, é apresentada a síntese de 1,2,3-bistriazóis 1,4-dissubstituídos **74**, sintetizados a partir de *N*-propargil bis(indolil)metanos **72**.⁴³

⁴³ Damodiran, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3611.



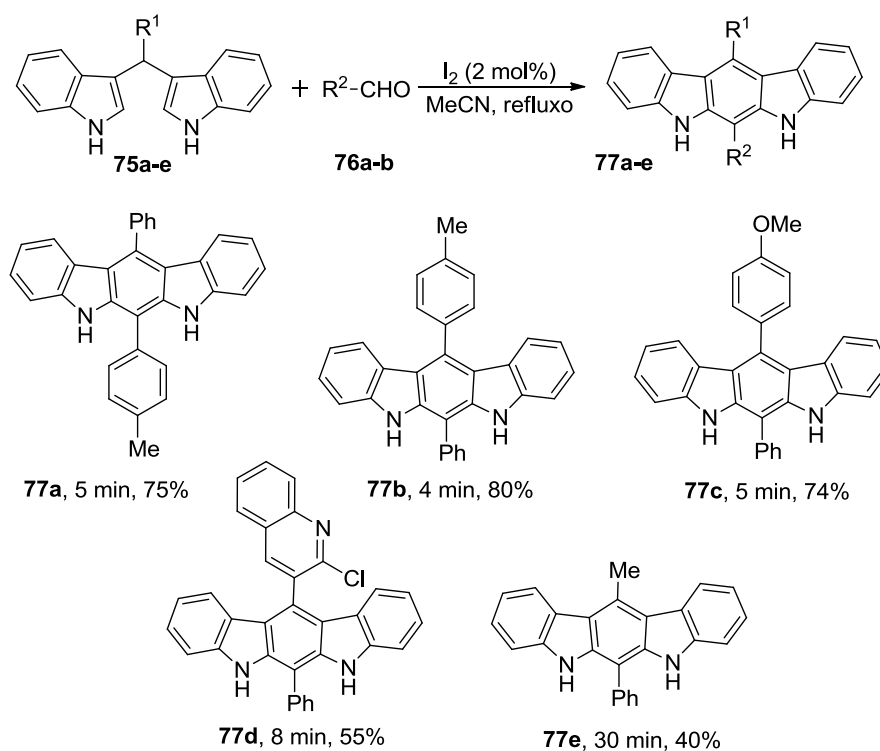
Esquema 21

A reação para a formação dos compostos **74** é realizada em PEG-400. O polietileno glicol tem recebido considerável atenção em síntese orgânica por possuir importantes propriedades que o caracterizam como um solvente verde, destas pode-se citar: estabilidade térmica, baixa volatilidade, baixa toxicidade e fácil degradabilidade.⁴⁴

A reação de cicloadição dipolar 1,3 com azidas alquílicas, catalisada por CuI, em *N*-propargil bis(indolil)metanos ocorreu de maneira regioseletiva, sendo os compostos **74** obtidos em ótimos rendimentos. Os bistriazóis **74** foram testados para verificar sua aplicação como antibacterianos e antifúngicos, apresentando atividade frente à bactéria *Staphylococcus aureus* e o fungo *Candida albicans*.

⁴⁴ Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2005**, *7*, 64.

Bhuyan e colaboradores relataram a síntese de carbazóis não simétricos **77** a partir de bis(indolil)metanos, utilizando iodo como catalisador e acetonitrila como solvente, sob temperatura de refluxo, Esquema 22.⁴⁵ Os carbazóis são conhecidos por apresentarem fluorescência e, por isso, esta é uma classe de compostos de grande interesse para a química de materiais. A presente metodologia possibilitou a síntese de diversos carbazóis não simétricos em bons rendimentos, criando assim a possibilidade da síntese de uma molécula que pode apresentar diferentes grupamentos funcionais, o que é essencial para o desenvolvimento de novos compostos aplicáveis a diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs – *organic light emitting diode*).



Esquema 22

⁴⁵ Deb, M. L.; Baruah, B.; Bhuyan, P. J. *Synthesis* **2008**, 286.

**APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO
DOS RESULTADOS**

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no estudo das reações empregando cloreto de cério (III) como catalisador. Inicialmente, será apresentada a otimização das condições reacionais, seguida da apresentação e discussão dos resultados e dos dados espectroscópicos que permitiram a elucidação da estrutura dos compostos preparados.

4.1. Síntese de bis(indolil)metanos catalisada por $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Índóis substituídos são de grande interesse, devido a estes serem utilizados como blocos de construção na síntese de muitos produtos naturais e também por possuírem importantes aplicações.⁴⁶ Estudos recentes tem mostrado que bis(indolil)metanos podem agir como sensores fluorescentes para cátions Cu^{2+} ⁴⁷ e também como inibidores do crescimento de tumores e células de câncer de cólon.⁴⁸ Devido a possuir atividade biológica, em particular farmacológica, diversos métodos de preparação destes compostos são mencionados na literatura. Os mais comuns utilizam ácidos próticos ou de Lewis para promover a reação de substituição eletrofílica de índóis com compostos carbonílicos.⁴⁹ Apesar da alta eficiência atômica desta reação, uma desvantagem da maioria dos métodos descritos é o uso de reagentes caros e tóxicos e solventes voláteis. Recentemente, algumas melhorias no método de preparação dos bis(indolil)metanos foram descritas.⁵⁰ Estas incluem a utilização de I_2 ,^{50a} $\text{HBF}_4/\text{SiO}_2$,^{50c} ZnO ,^{50d} ácido oxálico,^{50e} e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}/\text{SiO}_2$,^{50g}, ácido dodecanosulfônico

⁴⁶ Sundberg, R. J. *Indoles*; Academic Press: San Diego, 1996.

⁴⁷ Martínez, R.; Espinosa, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2184.

⁴⁸ (a) Lei, P.; Abdelrahim, M.; Cho, S. D.; Liu, S.; Chintharlapalli, S.; Safe, S. *Carcinogenesis* **2008**, *29*, 1139. (b) Diana, P.; Carbone, A.; Baraja, P.; Montalbano, A.; Martorana, A.; Dattolo, G.; Gia, O.; Via, L. D.; Cirrincione, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2342; (c) Zhang, H.-C.; Bonaga, L. V. R.; Ye, H.; Derian, C. K.; Damiano, B. P.; Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2863.

⁴⁹ (a) Nagarajan R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1229; (b) Chakrabarty, M.; Ghosh, N.; Basak, R.; Harigaya, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4075; (c) Chen, D.; Yu, L.; Wang, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4467; (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Murthy, C. V. S. R.; Kumar, G. M.; Madan, C. *Synthesis* **2001**, 783; (e) Deb, M. L.; Bhuyan, P. J. *Synlett* **2008**, 325; (f) Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250.

⁵⁰ (a) Ji, S.-J.; Wang, S.-Y.; Zhang, Y.; Loh, T.-P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2051; (b) Nadkarni, S. V.; Gawande, M. B.; Jayaram, R. V.; Nagarkar, J. M. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1728; (c) Bandgar, B. P.; Patil, A. V.; Kamble, V. T. *ARKIVOC* **2007**, *16*, 252; (d) Mona, H.-S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 832; (e) Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.; Azimi, S. C.; Ahmadzadeh-Asi, S.; Ardestani, R. R. *Letters Org. Chem.* **2008**, *5*, 490; (f) Khalafi-Nezhad, A.; Parhami, A.; Zare, A.; Zare, A. R. M.; Hasaninejad, A.; Panahi, F. *Synthesis* **2008**, 617; (g) Bartoli, G.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *Synthesis* **2004**, 895; (h) Sheng, S.-R.; Wang, Q.-Y.; Ding, Y.; Liu, X.-L.; Cai, M.-Z. *Catal. Lett.* **2009**, *128*, 418; (i) Chakraborti, A. K.; Roy, S. R.; Kumar, D.; Chopra, P. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1111.

em presença de água,¹¹ ácido sulfônico suportado em PEG,^{50h} catalisadores juntamente com líquidos iônicos ou utilizando este na ausência de qualquer catalisador.⁵⁰ⁱ Em geral, estas reações ocorrem sob condições brandas, são simples e com rendimentos comparáveis aos métodos convencionais. Apesar destas vantagens, a reutilização direta do sistema reacional não é possível na maioria dos métodos descritos.

Atualmente, a glicerina, disponível facilmente como um co-produto na produção de biodiesel, tem atraído a atenção como uma matéria-prima versátil, barata e renovável para a química orgânica sintética.⁵¹ Assim, devido o interesse do grupo na utilização desta como solvente e em novas aplicações para sais de cério (III) em síntese orgânica, decidiu-se estudar a reação de substituição eletrofilica de indóis **1** com compostos carbonílicos **2** para a obtenção de bis(indolil)metanos **3** (Esquema 23, Tabelas 1 e 2).

4.1.1. Otimização das Condições Reacionais

Inicialmente, utilizou-se como materiais de partida indol (**1a**, 1 mmol) e benzaldeído (**2a**, 0.5 mmol) para estabelecer as melhores condições reacionais. Foi examinada a temperatura, a quantidade de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e o tempo reacional. Utilizou-se, inicialmente, glicerina como solvente (Tabela 1, linhas 1-8). Empregando-se 0.5 equiv. de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e 2.0 mL de glicerina a temperatura ambiente, a reação ocorreu lentamente e obteve-se o produto em 95% de rendimento após 24 horas (Tabela 1, linha 1). No entanto, quando a mistura reacional foi aquecida a 60 e 75 °C, o produto **3a** foi obtido em rendimento similar após 3 e 1,5 horas, respectivamente (Tabela 1, linhas 2 e 3). Em temperaturas mais altas, não foi possível isolar **3a** devido à formação de uma mistura complexa de produtos, possivelmente devido a reações paralelas com a glicerina (Tabela 1, linha 4). O efeito da quantidade do catalisador também foi avaliado. Quando utilizou-se 0.1 equiv. de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, **3a** foi obtido em excelente rendimento após 1,5 h de reação a 75 °C (Tabela 1, linha 5). Por outro lado, empregando-se 1.0 equiv. de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, não foi observado nenhum aumento no rendimento ou diminuição do tempo reacional (Tabela 1, linha 6). Quando a reação foi realizada sem o catalisador em glicerina a temperatura ambiente ou a 75°C, foi observado o consumo incompleto dos materiais de partida e baixos rendimentos (Tabela 1, linhas 7 e 8). Também foram utilizados outros solventes ao invés de glicerina, tais como CH_3CN , CH_3NO_2 , *i*-PrOH e

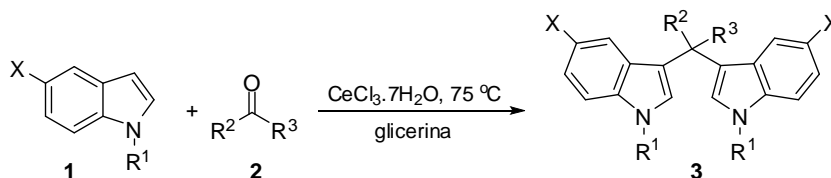
⁵¹ (a) Zhou, C.-H. C.; Beltramini, J. N.; Fana, Y.-X.; Lu, G. Q. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 527; (b) Zheng, Y.; Chen, X.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5253; (c) Pagliaro, M; Rossi, M. *The Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*; Clark, J. H.; Kraus, G. A. Ed.; RSC Green Chemistry Series, Cambridge, 2008.

PEG-400. No entanto, somente PEG-400 levou a formação do produto esperado, mas em rendimento modesto (30%), mesmo após 24 horas de reação (Tabela 1, linha 10).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese de bis(indolil)metanos.^a

Linha	Solvente	CeCl ₃ ·7H ₂ O (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Glicerina	0.5	t.a.	24	95
2	Glicerina	0.5	60	3	95
3	Glicerina	0.5	75	1.5	94
4	Glicerina	0.5	100	24	- ^b
5	Glicerina	0.1	75	1.5	96
6	Glicerina	1.0	75	1.5	94
7	Glicerina	0	t.a.	24	31
8	Glicerina	0	75	24	32
9	CH ₃ CN	0.5	t.a.	24	- ^c
10	PEG-400	0.5	t.a.	24	30
11	PEG-400	0	t.a.	24	- ^c
12	ⁱ C ₃ H ₇ OH	0.5	t.a.	24	- ^d
13	CH ₃ NO ₂	0.5	t.a.	24	- ^c

^a Condições reacionais: Indol (**1a**, 1.0 mmol); Benzaldeído (**2a**, 0.5 mmol). ^b Uma complexa mistura foi obtida. ^c O produto não foi formado. ^d CCD apresenta a formação de um composto mais polar que o produto esperado.



Esquema 23

4.1.2. Discussão dos Resultados Obtidos

Após a otimização da reação (Tabela 1, linha 5), estendeu-se o método a outros aldeídos e cetonas, aromáticos e alifáticos, reagindo-os com indol e 5-bromoindol (Tabela 2, Esquema 23). Para todos os exemplos testados, os bis(indolil)metanos **3** foram obtidos em bons a excelentes rendimentos após 1,5-5 h de reação a 75 °C, com exceção dos produtos obtidos a partir do *p*-clorobenzaldeído (**2c**), o qual demandou de 8 a 10 horas de reação (Tabela 2, linhas 5, 6 e 9). Para benzaldeídos substituídos com o grupo nitro (**2b**, linhas 3 e 4) também foi necessário um maior tempo reacional para o consumo completo dos materiais de

partida. Quando 5-bromo-1*H*-indol (**1b**) foi utilizado, os respectivos produtos bromados foram obtidos em rendimentos um pouco menores comparados aos análogos não bromados (Tabela 2, linhas 2, 4, 6 e 8). O aldeído alifático pentanal (**2j**), reagiu com indol **1a** sob as condições já citadas para fornecer, após 5 horas, o 3,3'-pentano-1,1-diilbis-1*H*-indol (**3n**) em 75% de rendimento (Tabela 2, linha 14). Mesmo quando o nitrogênio estava protegido com o grupo metila a reação ocorreu normalmente, sendo o composto **3q** obtido em 77% de rendimento após 5 h de reação (Tabela 2, linha 17).

É importante salientar que a mistura glicerina/CeCl₃·7H₂O pode ser reutilizada com sucesso por até 5 vezes sem nenhum tipo de tratamento, com excelentes resultados. Assim, por exemplo, após a conclusão da reação do indol **1a** com benzaldeído **2a** (Tabela 2, linha 1), o produto **3a** foi simplesmente extraído com acetato de etila (3 × 5 mL) e a mistura glicerina/catalisador, após o solvente de extração ter sido totalmente removido sob alto vácuo, foi reutilizada em uma nova reação de substituição eletrofílica. O produto foi obtido em 95, 94, 96, 94 e 95 % de rendimento após sucessivos ciclos de reação, Figura 6. No entanto, após o quinto ciclo reacional o rendimento começa a diminuir, obtendo-se **3a** em apenas 86% no sexto ciclo reacional.

Desta forma, podemos concluir que a mistura glicerina/CeCl₃·7H₂O provou ser um sistema efetivo e reciclável para a síntese de bis(indolil)metanos. O método desenvolvido é simples, limpo e geral para a reação de aldeídos e cetonas com indóis. O presente trabalho foi publicado no ano de 2009 na revista *Tetrahedron Letters*.⁵²

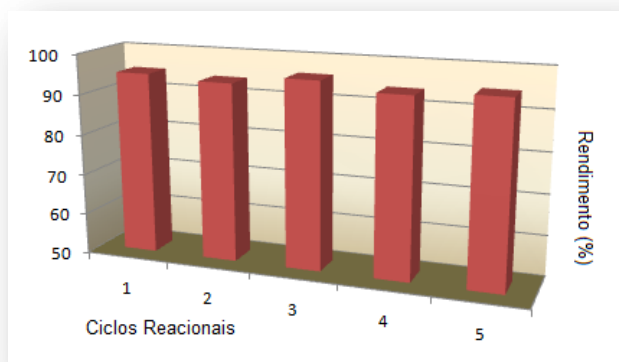


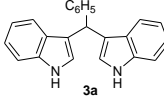
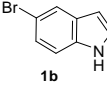

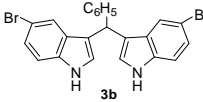

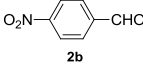
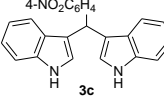


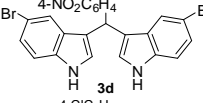

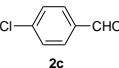
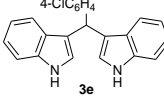


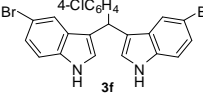

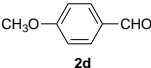
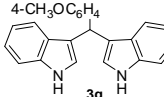


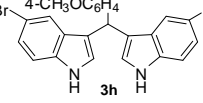

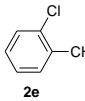
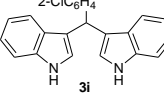

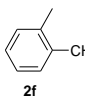
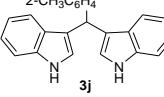

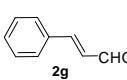
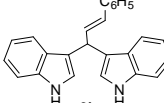

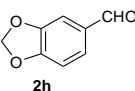
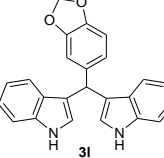

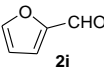
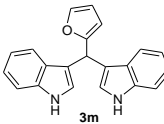

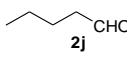
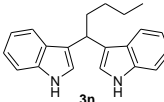


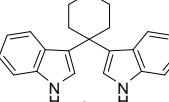
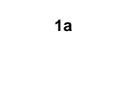

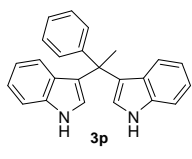
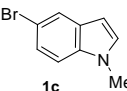

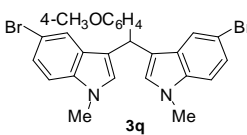


Figura 6. Rendimento da reação de obtenção de **3a** após sucessivos ciclos reacionais.

⁵² Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Libero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060.

Tabela 2. Síntese de bis(indolil)metanos **3** utilizando a mistura glicerina/CeCl₃·7H₂O.

Linha	Indol 1	Aldeídos 2	Produtos 3	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1				1,5	96
2				1,5	85
3				5	79
4				5	73
5				8	88
6				10	77
7				2	87
8				4	73
9				5	84
10				2	96
11				2	75
12				5	72
13				2	86
14				5	75
15				4	75

16				4,5	71
17				5	77

^aRendimentos dos produtos isolados.

4.1.3. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

4.1.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H)

Os espectros de RMN ¹H (item 6.2.2) apresentaram como principais características: sinais na região de 8 ppm – quando o nitrogênio do indol estava hidrogenado – um singlete largo característico destes hidrogênios; sinais entre 7,50 e 6,50 ppm relativos aos hidrogênios aromáticos e um sinal próximo de 5,50 ppm, pertencente ao hidrogênio H-8. Outro indício da formação dos produtos é a ausência do sinal do hidrogênio H-3 do indol, que normalmente ocorre próximo de 6 ppm.

Como se pode observar na Figura 7, espectro de RMN ¹H do composto **3q** – proveniente da reação entre 5-bromo-*N*-metilindol e anisaldeído, o espectro apresenta dois singletos em 3,63 e 3,78 ppm, pertencentes as metilas ligadas aos nitrogênios (integral relativa a 6H) e a metila do grupo metóxi proveniente do aldeído (integral relativa a 3H), respectivamente. Na região próxima de 5,70 ppm um singlete com integral relativa a 1H, pertencente ao hidrogênio H-8. Por fim, um singlete próximo de 6,50 ppm com integral relativa a 2H, pertencente aos hidrogênios H-2 dos anéis heteroaromáticos, e os demais sinais dos hidrogênios aromáticos entre 6,70 e 7,50 ppm, sendo que destes pode-se destacar ainda os dois dubletos (2H) pertencentes ao anel aromático proveniente do aldeído, um próximo de 7,25 ppm (H-10) e outro de 6,80 ppm (H-11).

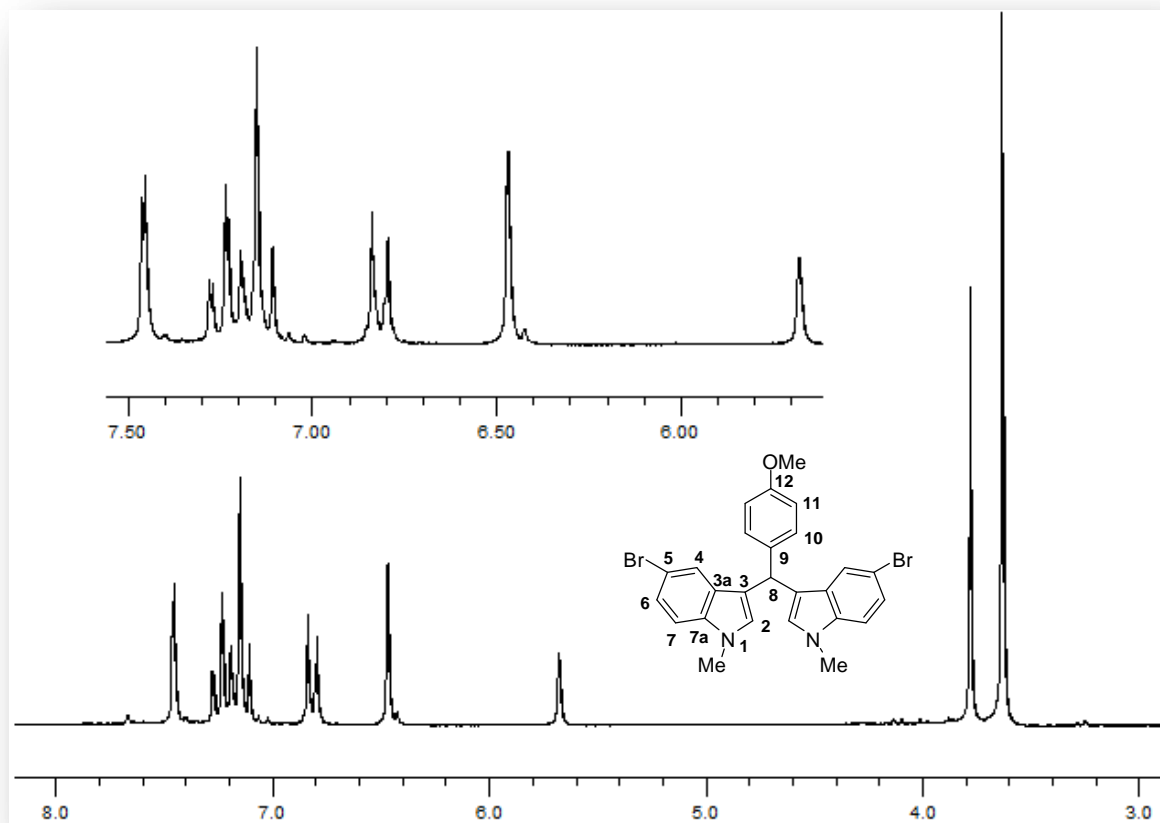


Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto **3q** em CDCl_3 a 400 MHz.

4.1.3.2. Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C)

Os espectros de RMN ^{13}C e ponto de fusão (item 6.2.2) comprovam a formação dos produtos esperados, através da confirmação do número de carbonos presentes nas moléculas (RMN ^{13}C) e da comparação do ponto de fusão dos compostos obtidos com os descritos na literatura.

Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram como principais características, sinais em duas regiões: entre 140 e 110 ppm, relativos aos carbonos aromáticos e, abaixo de 70 ppm, referentes aos carbonos metilênicos, benzílicos e alifáticos.

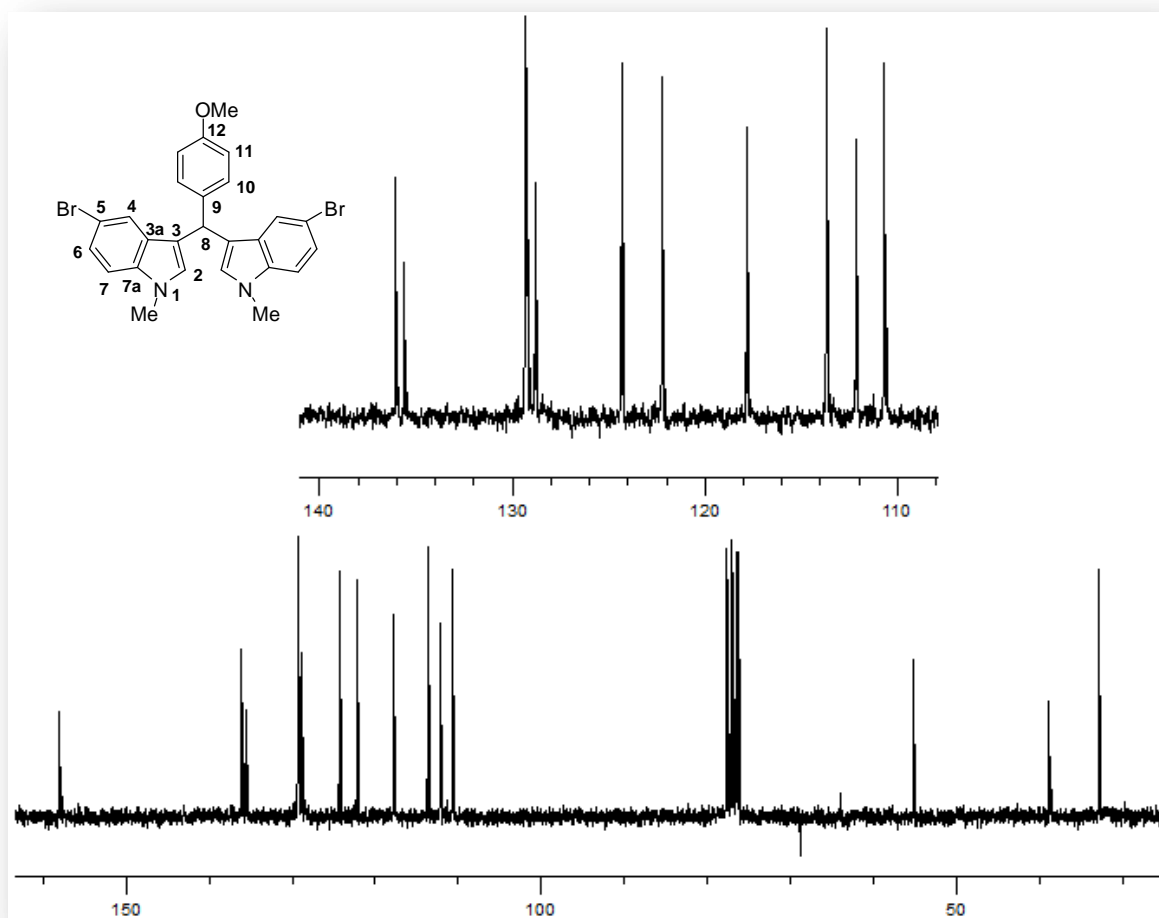


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q** em CDCl_3 a 100 MHz.

Na Figura 8 observa-se o espectro de RMN ^{13}C do composto **3q**. Destacam-se os sinais presentes na região dos alifáticos – em 32 ppm, referente as metilas ligadas aos nitrogênios, em 38 ppm ao carbono C-8 e em 55 ppm pertencente ao carbono do grupo metóxi – e um sinal em particular na região dos aromáticos, em 157 ppm, relativo ao carbono C-12. A estrutura do composto **3q** também foi confirmada por difração de raios-X, Figura 9.

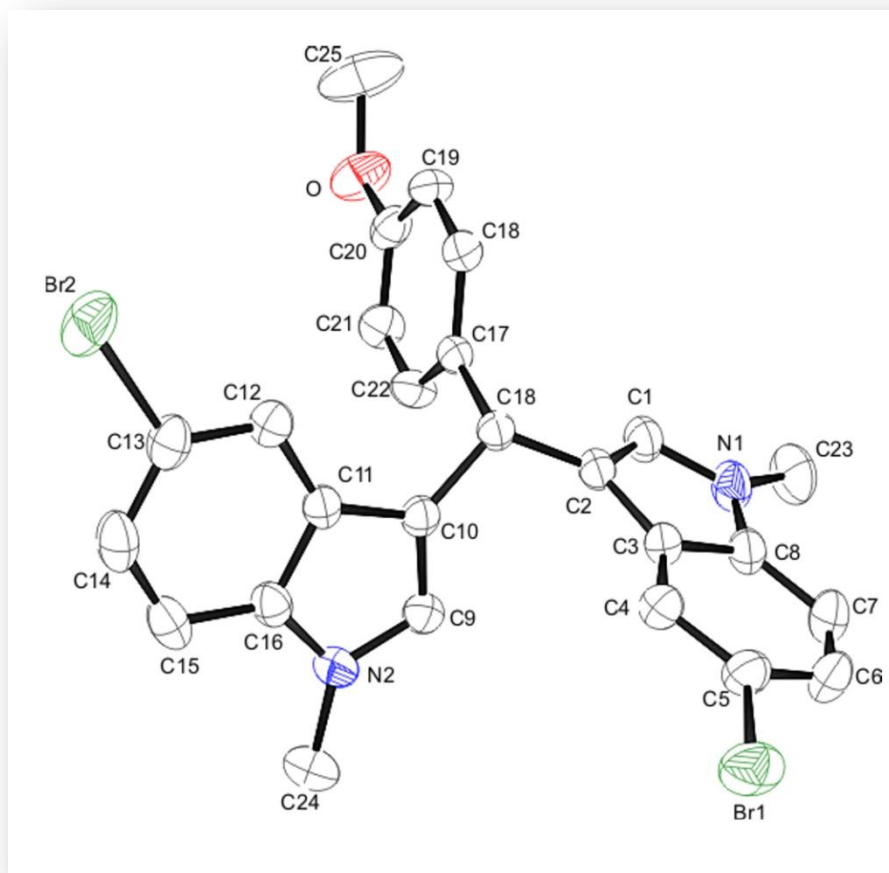
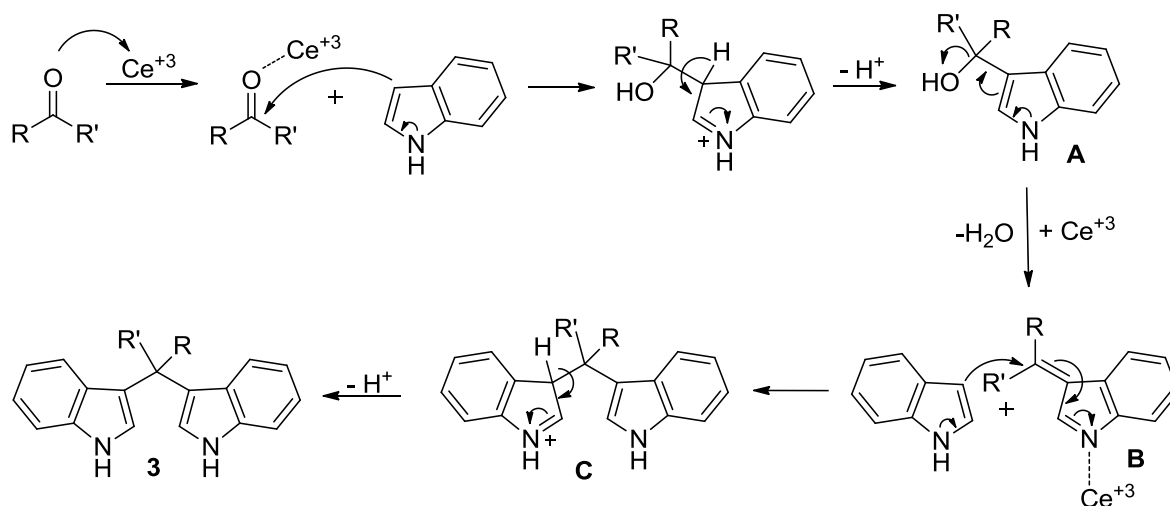


Figura 9. Projeção ORTEP do composto **3q** (Os dados de raio-X encontram-se anexados à tese). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Os demais compostos apresentam espectros bastante semelhantes ao composto discutido acima, ocorrendo apenas algumas diferenças, geralmente, na região dos alifáticos, devido aos diferentes substituintes presentes nos demais materiais de partida.

4.1.4. Mecanismo

O mecanismo para esta reação é bastante similar ao mecanismo geral de obtenção de BIMs (Esquema 12) e foi proposto por Bartoli e colaboradores no ano de 2004, Esquema 24.^{50g} Inicialmente, o composto carbonílico é ativado pela complexação do átomo de cério com o oxigênio. A seguir, ocorre uma reação de adição eletrofílica do C-3 do indol a carbonila, levando a formação do intermediário **A**. Após, pela perda de uma molécula de água, é gerado o derivado do azafulveno **B**, o qual reage com uma segunda molécula de indol, levando a formação do intermediário **C**, o qual pela perda de um próton forma o bis(1*H*-indol-3-il) alceno **3**.



Esquema 24

4.2. Síntese de bis(indolil)metanos oxidados catalisada por CeCl_3

Durante a otimização das condições reacionais para a preparação dos bis(indolil)metanos verificou-se a formação de um subproduto mais polar em relação ao produto esperado, na reação entre indol e benzaldeído quando utilizado isopropanol como solvente (Tabela 1, linha 12). Este subproduto foi isolado e posteriormente identificado como sendo um bis(indolil)metano na forma oxidada, o qual possui dois hidrogênios a menos na sua estrutura, um do nitrogênio e outro do carbono metilênico.

4.2.1. Otimização das Condições Reacionais

Inicialmente, através dos dados de RMN ^1H e espectroscopia de massas, acreditou-se na formação de um produto cíclico como apresentado na Figura 10-A. No entanto, quando realizada a reação entre indol (**1a**) e acetofenona (**2l**), nas mesmas condições, observou-se, após 10 h de reação, somente a formação do BIM **3p**, indicando que a reação com uma cetona por algum motivo não formava o produto similar ao da reação com o aldeído. Após uma revisão da literatura e através do raio-X do co-cristal do produto da reação entre o indol (**1a**) e benzaldeído (**2a**) (Figura 11), verificou-se que a estrutura correta do composto obtido é a da Figura 10-B, um bis(indolil)metano na forma oxidada.⁵³ Elucidada a estrutura do composto e sendo este de grande interesse devido às suas propriedades fluorescentes, decidiu-se dar continuidade ao estudo desta reação.

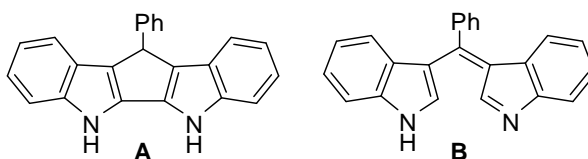


Figura 10. Possíveis estruturas do produto da reação entre indol e benzaldeído catalisada por CeCl_3 anidro.

⁵³ He, X.; Hu, S.; Liu, K.; Guo, Y.; Xu, J.; Shao, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 333.

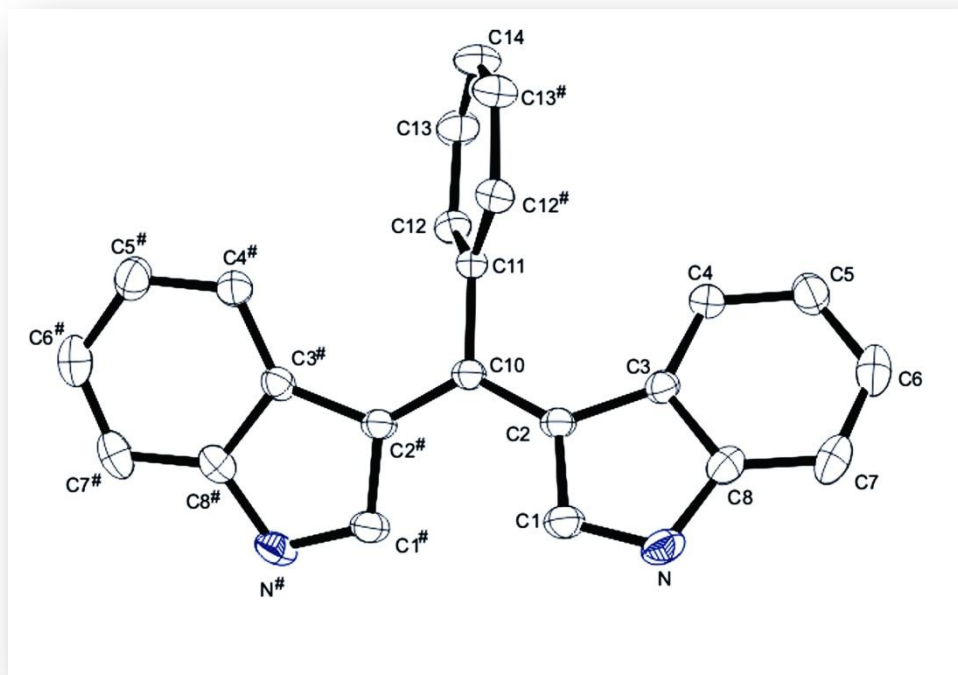
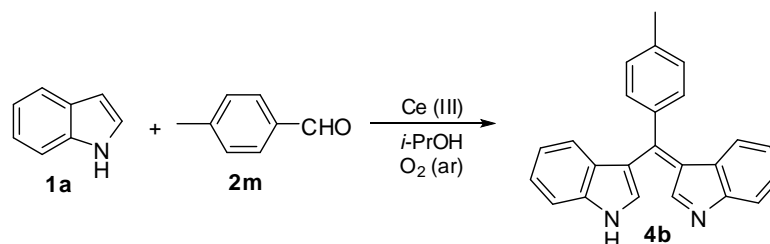


Figura 11. Projeção ORTEP do composto **4a** (Os dados de raio-X estão anexados à tese). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Durante a otimização das condições reacionais para a síntese dos bis(indolil)metanos, pode-se verificar que a condição que levava a formação do produto oxidado era o uso de isopropanol como solvente e cloreto de cério (III) hidratado como catalisador, sendo que os demais solventes conduziam somente a formação do produto não oxidado. Após uma revisão mais detalhada da literatura sobre a mistura isopropanol/CeCl₃·7H₂O, verificou-se que este sistema já havia sido utilizado na oxidação de compostos β-dicarbonílicos na presença de oxigênio atmosférico.¹¹



Esquema 25

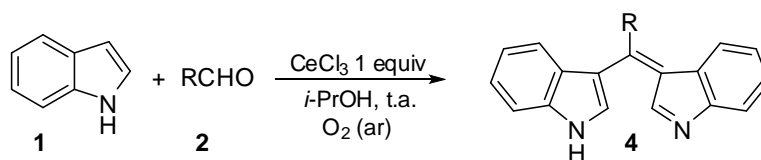
Desta forma, repetiram-se as condições do estudo anterior, ou seja, realizou-se a reação entre tolualdeído e indol, utilizando-se $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como catalisador e isopropanol como solvente em sistema aberto. O produto **4b** foi obtido em 72% após 5 h de reação (Tabela 3, linha 1, Esquema 25). A seguir, substituiu-se o catalisador hidratado pelo anidro e verificou-se uma diminuição no tempo reacional de 5 h para 1,5 h (Tabela 3, linha 2). Assim optou-se por utilizar o catalisador na forma anidra. O próximo passo foi avaliar a quantidade necessária de catalisador à reação, sendo observado que esta tem uma influência direta no tempo reacional, optando-se por utilizar 1 equiv., já que uma quantidade superior a esta não levou ao decréscimo do tempo reacional (Tabela 3, linhas 2-5). Por fim, realizou-se a reação sob atmosfera de oxigênio puro, já que este é necessário na etapa de oxidação dos bis(indolil)metanos. No entanto, observou-se somente uma pequena diminuição no tempo reacional (Tabela 3, linha 6). Desta forma, foi definida como melhor condição o uso de 1 equiv. de CeCl_3 anidro e isopropanol como solvente, a t. a. e na presença de oxigênio atmosférico (Tabela 3, linha 2, Esquema 26).

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese de bis(indolil)metanos oxidados.^a

Linha	CeCl_3 (equiv.)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1,0 ^b	5,0	72
2	1,0	1,5	98
3	0,5	5,0	69
4	0,1	5,0	49
5	2,0	1,5	98
6	1,0	1,25	97 ^c

^a Condições reacionais: Indol (**1a**, 1.0 mmol); Tolualdeído (**2m**, 0.5 mmol); 3 mL de isopropanol. ^b Utilizado $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, nas demais reações CeCl_3 anidro.

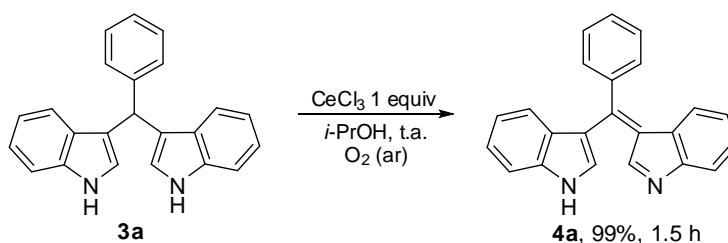
^c Reação realizada sob atmosfera de oxigênio.



Esquema 26

4.2.2. Discussão dos Resultados Obtidos

Após a determinação das condições reacionais, foi testada também a oxidação direta dos bis(indolil)metanos pela mistura $\text{CeCl}_3/i\text{-PrOH}/\text{O}_2$, pois na literatura está descrito apenas sua oxidação com DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona) em acetonitrila.⁵³ Assim, o 3,3'-(fenilmetileno)bis(1*H*-indol) (**3a**) foi submetido às condições reacionais anteriormente determinadas, sendo oxidado ao (*Z*)-3-((1*H*-indol-3-il)(fenil)metileno)-3*H*-indol (**4a**) em 1,5 h e com rendimento de 99%, Esquema 27. Desta forma, o presente método também mostrou-se efetivo para reações de oxidação de bis(indolil)metanos em substituição ao uso de DDQ. Isto indica que o mecanismo da reação passa pela formação dos bis(indolil)metanos **3**, seguida de uma etapa de oxidação, o que também pode ser observado através de CCD.



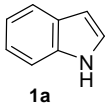
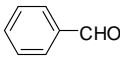
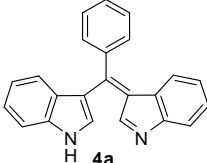
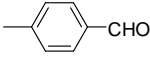
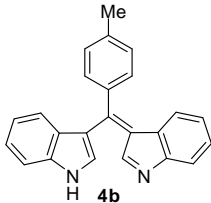
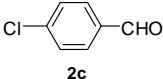
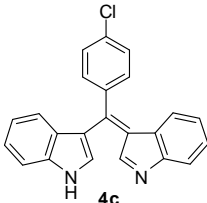
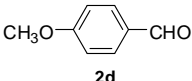
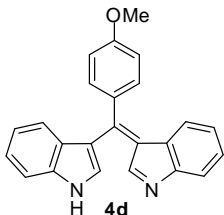
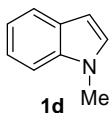
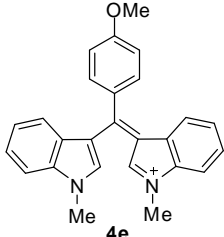
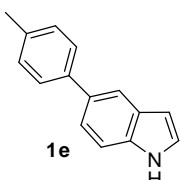
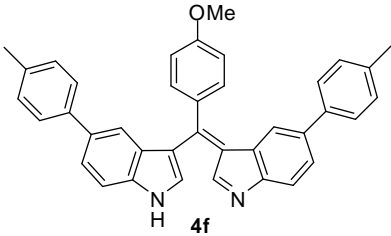
Esquema 27

A seguir, foi realizada a preparação dos demais exemplos necessários a comprovação da abrangência e eficácia do método, Tabela 4. Como pode ser visto, o tempo reacional foi de 2,0 – 5,0 h e os rendimentos variaram de 89 a 98%.

Observa-se que o maior tempo reacional foi obtido quando o anel aromático proveniente do aldeído tem um átomo de cloro como substituinte (Tabela 4, linha 3). Através do acompanhamento da reação por CCD, observou-se que a formação do bis(indolil)metano **3e** era rápida, no entanto a etapa de oxidação deste era mais lenta do que a dos demais.

O presente método mostrou-se eficaz para a síntese dos bis(indolil)metano oxidados, fornecendo-os em ótimos rendimentos e curto tempo reacional. O presente método ainda mostrou-se efetivo para reação de oxidação de bis(indolil)metanos e, desta forma, possivelmente podendo substituir o sistema DDQ/MeCN em outras reações, o que já está sendo estudado em nosso laboratório. Uma importante vantagem desta metodologia é o emprego do oxigênio atmosférico como agente oxidante.

Tabela 4. Síntese de bis(indolil)metanos oxidados (4) utilizando isopropanol/CeCl₃/O₂.

Linha	Indol 1	Aldeídos 2	Produtos 4	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	 1a	 2a	 4a	2,5	96
2	1a	 2m	 4b	2,0	98
3	1a	 2c	 4c	5,0	93
4	1a	 2d	 4d	2,0	97
5	 1d	2d	 4e	3,0	91
6	 1e	2d	 4f	4,0	89

^a Rendimentos dos produtos isolados.

4.2.3. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

4.2.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H)

Os espectros de RMN ^1H (item 6.2.6) apresentaram, como principais características, sinais nas regiões entre 8 e 6 ppm – relativo aos hidrogênios aromáticos – e entre 4 e 2 ppm, pertencentes aos substituintes dos anéis aromáticos e do nitrogênio. Outro indício da formação dos produtos oxidados é a ausência do sinal do hidrogênio do carbono C-8, que normalmente ocorre próximo de 5,5 ppm, e a diminuição do valor da integral para 1H do sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio, que no espectro obtido em DMSO-*d* apresenta-se próximo de 15 ppm.

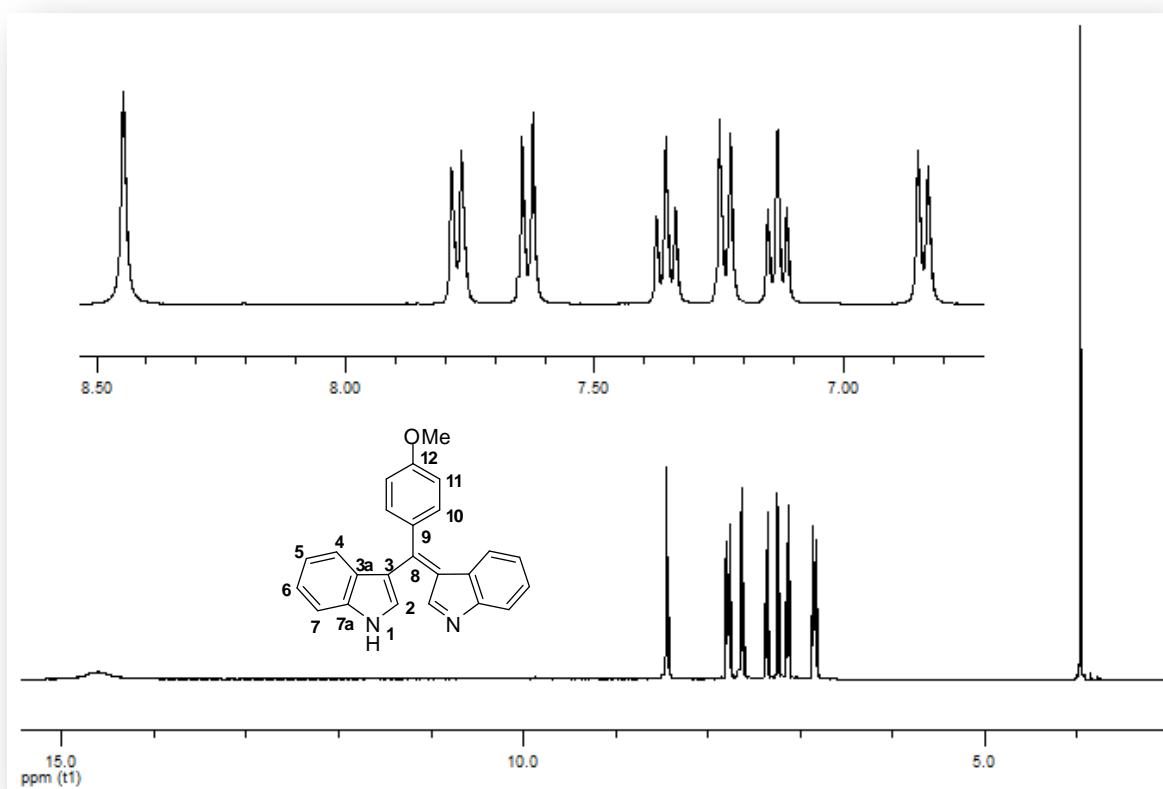


Figura 12. Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em DMSO-*d* a 400 MHz.

Como se pode observar na Figura 12, espectro de RMN ^1H do composto **4d** realizado em DMSO-*d*, proveniente da reação entre indol e anisaldeído, o espectro apresenta como principais sinais: um singlete em 3,63 ppm, pertencente a metila do grupo metoxila

proveniente do aldeído (integral relativa a 3H); os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos do anel proveniente do anisaldeído, dois dubletos com integral relativa a 2H (em 7,24 ppm H-11 e 7,63 ppm H-10) e os sinais dos grupos indólicos, dois dubletos com integral relativa a 2H (em 6,84 e 7,78 ppm), dois tripletos (em 7,13 e 7,36 ppm), um singleto em 8,45 ppm com integral relativa a 2H pertencente aos hidrogênios H-2 dos anéis heteroaromáticos e um singleto largo próximo de 14,5 ppm, com integral relativa a 1H, pertencente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

4.2.3.2. Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C)

Os espectros de RMN ^{13}C , infravermelho, de massas e de massas de alta resolução (item 6.2.6) ratificam as estruturas dos compostos que ainda não estavam descritos na literatura, através da confirmação do número de carbonos presentes nas moléculas (RMN ^{13}C), bem como pela constatação dos sinais dos respectivos íons moleculares e de outros fragmentos característicos (E.M.).

Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram como principais características, sinais em duas regiões: entre 170 e 110 ppm, relativos aos carbonos aromáticos e abaixo de 70 ppm, referentes a carbonos dos substituintes ligados aos anéis aromáticos e ao nitrogênio.

Na Figura 13, observa-se o espectro de RMN ^{13}C do composto **4d**. Destacam-se o sinal presente na região dos alifáticos – em 55,8 ppm, referente a metila do grupo metóxi – e dois sinais em particular na região dos aromáticos, em 168 ppm, relativo ao carbono C-7a do anel heteroaromático e em 165 ppm relativo ao carbono C-12.

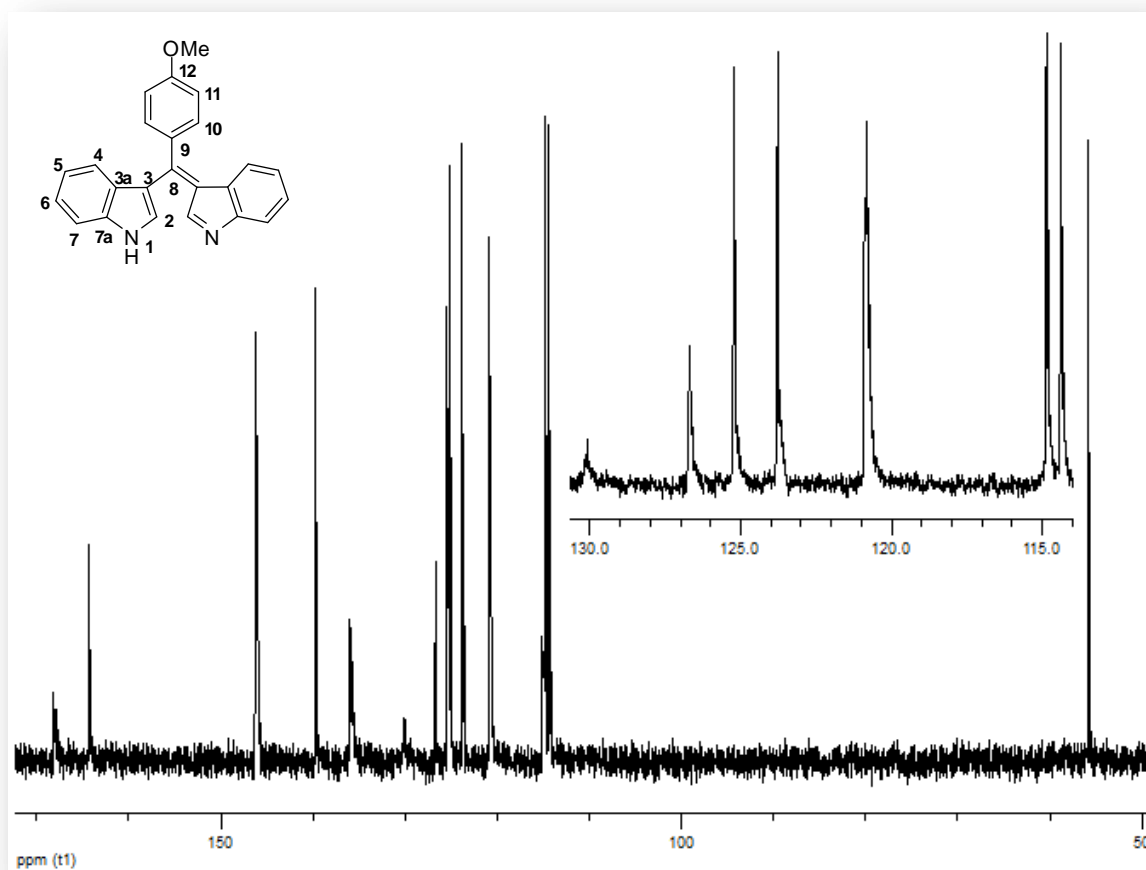


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

Através do HETCOR do composto **4d** e de sua ampliação (Figura 14), pode-se determinar os sinais referentes aos carbonos hidrogenados deste composto. Os sinais em 135,8 e 114,8 ppm são referentes aos carbonos aromáticos provenientes do anisaldeído. Os sinais dos carbonos hidrogenados dos grupos indólicos apresentam-se em 146,1; 125,2; 123,6; 120,8 e 114,4 ppm. Os demais sinais pertencem aos carbonos quaternários presentes na molécula.

Os demais compostos apresentam espectros bastante semelhantes ao composto discutido acima, ocorrendo apenas algumas diferenças, geralmente, na região dos alifáticos, devido aos diferentes substituintes presentes nos demais materiais de partida.

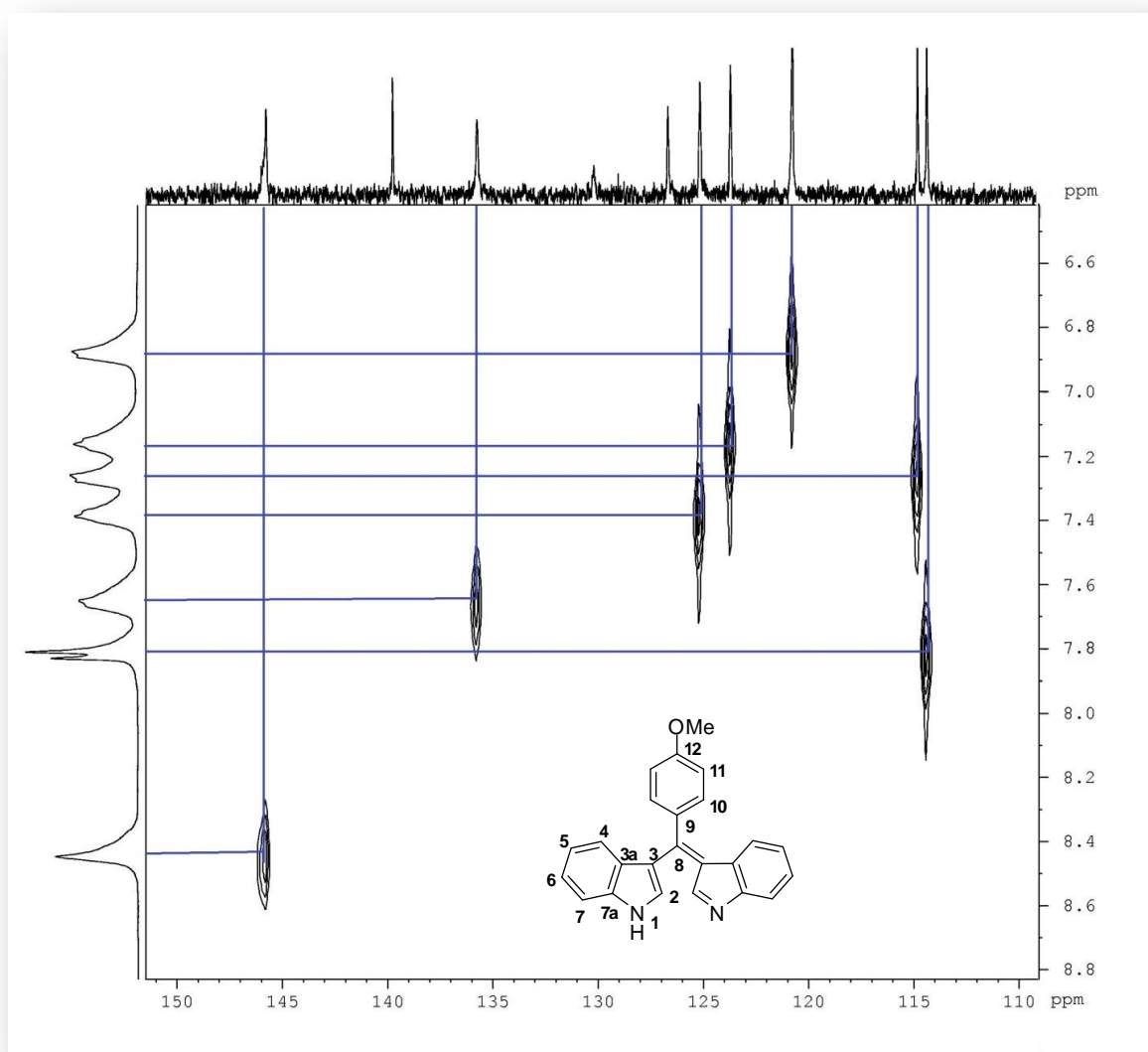


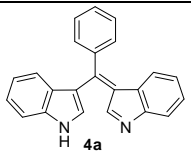
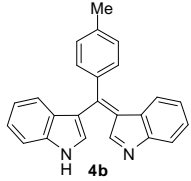
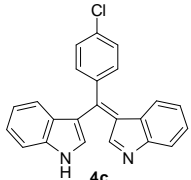
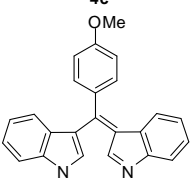
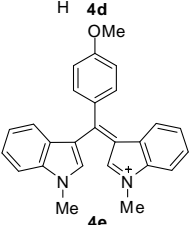
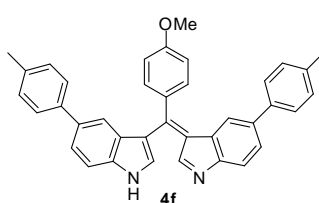
Figura 14. Ampliação do espectro de HETCOR do composto **4d** em DMSO-*d*.

4.2.3.3. Fluorescência

Durante a absorção de radiação eletromagnética UV/Vis, as moléculas são elevadas a um estado eletrônico excitado. A maioria das moléculas dissipa este excesso de energia na forma de calor pela colisão com outras moléculas. Mas algumas emitem parte deste excesso energético como luz em um comprimento de onda diferente daquele correspondente à radiação absorvida. Quando a luz emitida pelo decaimento para o estado eletrônico fundamental é proveniente de uma transição entre estados eletrônicos de mesma

multiplicidade tem-se o fenômeno da fluorescência.⁵⁴ Devido aos compostos **4** apresentarem ligações duplas conjugadas e ao composto **4a** já ter sido descrito como cromóforo na literatura, decidiu-se estudar as propriedades fotoluminescentes dessa classe de compostos. Os resultados deste estudo estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados de Fluorescência dos compostos **4**.

Linha	Produtos 4	UV λ_{max} / nm (log ϵ) ^a	Fluorescência	
			Excitação (λ_{max} / nm)	Emissão (λ_{max} / nm)
1	 4a	286 (3,92)	272	345; 406sh
2	 4b	288 (3,82)	271	347
3	 4c	288 (3,70)	271	-
4	 4d	285 (3,93)	273	345 ^b
5	 4e	286 (3,85)	296	353
6	 4f	301 (3,93)	271	363

^a DMSO foi utilizado como solvente para UV ($1,5 \times 10^{-4}$ M) e Fluorescência ($1,5 \times 10^{-5}$ M). ^b Excitado a 292 nm.

⁵⁴ Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.

As propriedades fluorescentes citadas acima foram investigadas utilizando DMSO como solvente, devido à maior solubilidade dos compostos e por não ter sido observada alterações nos comprimentos de onda de excitação e emissão quando este foi substituído por diclorometano e acetato de etila. Os espectros foram registrados a temperatura ambiente.

Os espectros UV-visível dos compostos **4** apresentam bandas de absorção no intervalo de 280 a 300 nm que podem ser atribuídas as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ devido a presença das instaurações nos anéis aromáticos. O valor relativamente alto do coeficiente de absorvidade molar e a inexistência do efeito do solvente empregado sobre a fluorescência confirma que ocorre excitação dos elétrons dos estados π para π^* e não do estado n para π^* (pela presença do átomo de nitrogênio).

Os compostos **4a-e** apresentam máximo de excitação próximo a 285 nm, enquanto o composto **4f** apresenta um deslocamento para o vermelho de 16 nm ($\lambda_{exc} = 301$ nm). Os compostos **4a**, **4b** e **4d** apresentam um máximo de emissão em torno de 345 nm. Além disso, o composto **4a** apresenta um pico menos intenso (ombro - sh) próximo a 406 nm. O máximo do espectro de emissão dos compostos **4e** e **4f** são deslocados para o vermelho, apresentando λ_{max} de 353 e 363 nm, respectivamente. O composto **4c** apresentou comportamento diferenciado em relação aos demais, já que para este composto não foi observado fluorescência, possivelmente devido à presença do átomo de cloro na estrutura.

Como se pode observar também na Tabela 6, todos os compostos testados, que apresentam fluorescência, seguem a lei de Stokes, que estabelece que o comprimento de onda de uma emissão fluorescente é sempre maior que o da excitação.⁵⁴ A fluorescência é um indicativo de que os compostos **4** podem possuir propriedades eletroluminescentes (emissão de luz pela passagem de corrente elétrica) e, desta forma, poderiam ser aplicados em diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs).

A Figura 15 apresenta um gráfico tridimensional de emissão do composto **4a** em diversos comprimentos de onda, demonstrando que a intensidade de emissão é maior quando excitado com comprimentos de onda entre 250 e 270 nm, sendo que os comprimentos de onda de emissão apresentaram-se na região próxima de 350 nm.

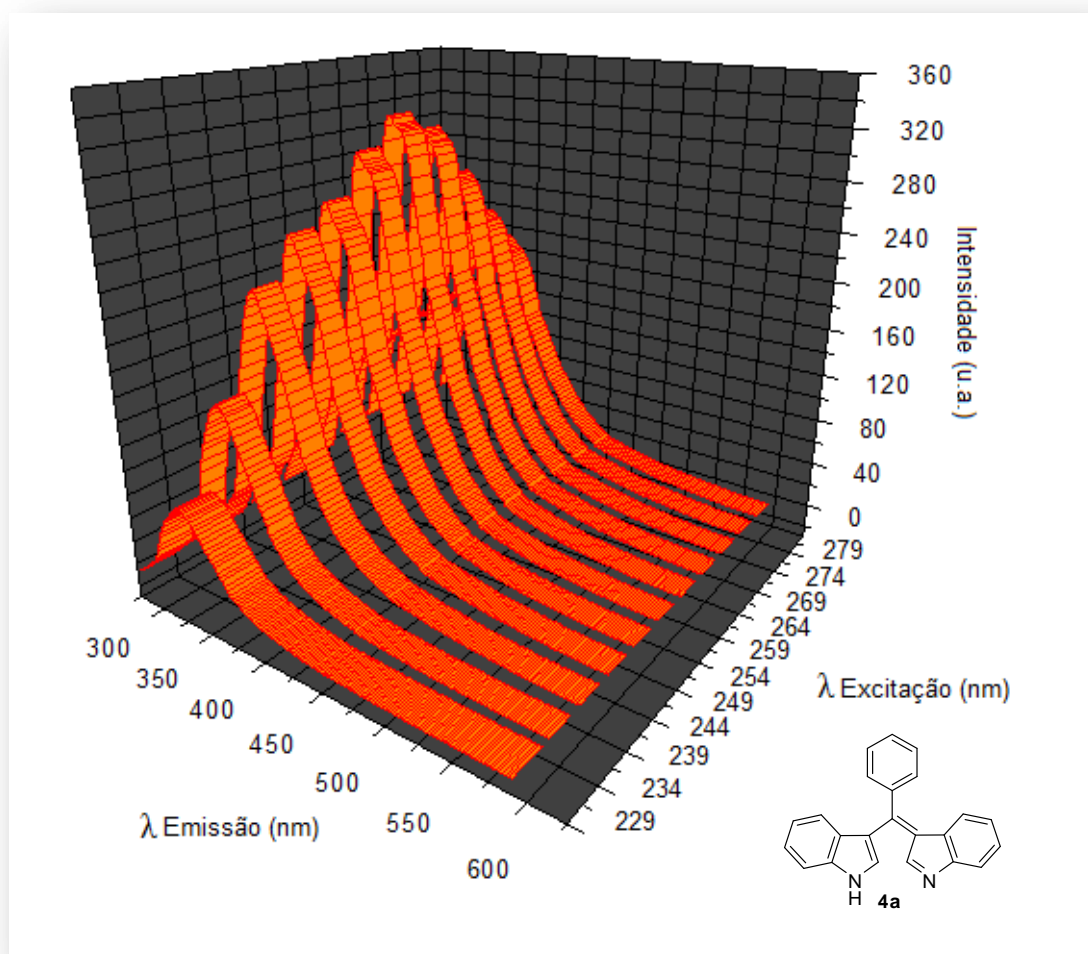
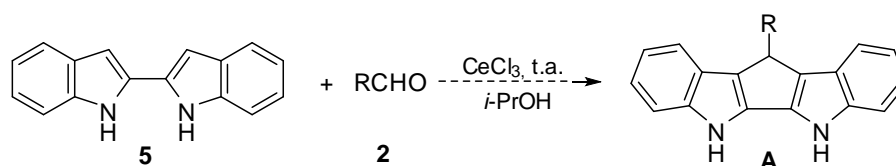


Figura 15. Gráfico de emissão do composto **4a** em diversos comprimentos de onda.

4.3. Síntese de tetra(indolil)metanos oxidados a partir de 2,2'-bis-indóis catalisada por CeCl_3

Com o objetivo de sintetizar compostos com a estrutura proposta na Figura 10-A, decidiu-se utilizar como material de partida o 2,2'-bis-indol, o qual foi sintetizado a partir do *N*-Boc-Indol (item 6.2.8 e 6.2.9). Desta forma, bastaria a reação deste com um aldeído, como em um dos dois casos anteriores, que seria obtido o composto com estrutura esperada, Esquema 28. No entanto, após realizar a reação entre o bis-indol e tolualdeído, observou-se que a reação não havia ocorrido como esperado. A análise por espectrometria de massas revelou a formação de um produto com massa correspondente a duas vezes o valor da esperada para o produto desejado.



Esquema 28

4.3.1. Otimização das Condições Reacionais

As primeiras reações foram realizadas utilizando 2,2'-bis-indol e tolualdeído, sob as condições anteriormente otimizadas para a formação dos bis(indolil)metanos oxidados, ou seja, isopropanol como solvente e cloreto de cério (III) anidro como catalisador na presença de O_2 atmosférico (Tabela 7, linha 1). Nestas condições, observou-se por CCD após 12 horas a formação de um produto principal que revelava amarelo com solução ácida de vanilina próximo da origem (Figura 16, 6b). Durante o acompanhamento da reação, observou-se também a formação de outros dois intermediários, sendo que ambos revelavam verde escuro com solução de vanilina, um na mesma linha do material de partida e outro um pouco acima deste, sendo que este último formava-se em menor quantidade (Figura 16, 7b1, 7b2). Durante a reação realizou-se uma mini-extração e analisou-se por espectroscopia de massas.

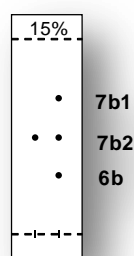


Figura 16. CCD da reação entre bis-indol e tolualdeído catalisada por CeCl_3 (direita) comparativamente ao bis-indol (esquerda) após 1 hora (Hexano:AcOEt, 85:15).

Observou-se que os dois produtos intermediários possuíam o mesmo peso molecular, além de espectros bastante similares, sendo assim possivelmente isômeros. Já o produto principal apresentou peso molecular inferior a estes em duas unidades, sendo possivelmente fruto da perda de dois átomos de hidrogênio, de maneira similar ao que acontece com os bis(indolil)metanos sob as mesmas condições. No decorrer do estudo da reação, ao realizar-se a reação sob atmosfera de argônio (Tabela 7, linha 2), foi possível isolar uma quantidade maior dos intermediários antes de serem consumidos, sendo possível identificá-los. No caso de **7b1** obteve-se, ainda, um co-cristal que possibilitou a sua análise por difração de raio-X, sendo este um macrociclo de dez membros, formado por duas moléculas de bis-indol e duas unidades provindas do aldeído, conforme pode ser observado na Figura 17. Como a molécula é similar aos bis(indolil)metanos acreditou-se que o produto principal formado **6b** poderia ser fruto de sua oxidação, o que foi confirmado por RMN e será discutido posteriormente.

Durante o estudo da reação, foram analisados diferentes solventes, a possibilidade de utilizar $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e por fim a quantidade necessária de catalisador. Sendo **6b** de estrutura similar aos compostos **3**, inicialmente, foi testado como meio reacional a mistura glicerina/ $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. No entanto, nestas condições não houve consumo dos materiais de partida (Tabela 7, linha 3). A seguir, realizou-se a reação fazendo uso de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como catalisador e, novamente, *i*-PrOH como solvente. Todavia, nestas condições, observou-se um decréscimo no rendimento comparativamente ao uso do sal anidro (linha 4). Posteriormente, foram utilizados outros solventes, mas os rendimentos apresentados não foram satisfatórios (linhas 5 e 6).

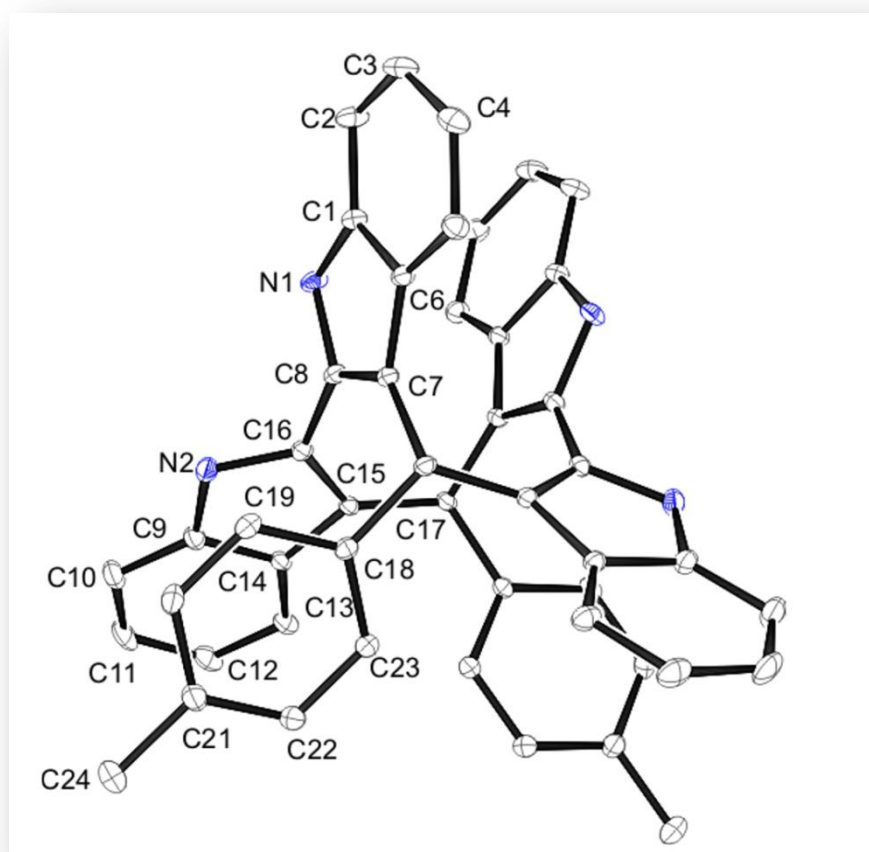


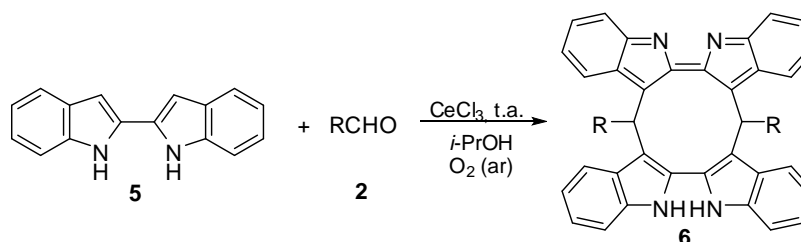
Figura 17. Projeção ORTEP do composto intermediário **7b1** (Os dados de raio-X encontram-se anexados a tese). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Tabela 7. Otimização das condições reacionais para a síntese dos tetra(indolil)metanos oxidados **6**.^a

Linha	CeCl ₃ (equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1,0	<i>i</i> - PrOH	12	62
2	1,0 ^b	<i>i</i> - PrOH	2,0	29
3	1,0 ^c	Glicerina	12	-
4	1,0 ^d	<i>i</i> - PrOH	12	48
5	1,0	MeNO ₂	12	23
6	1,0	MeCN	12	28
7	0,5	<i>i</i> - PrOH	12	41
8	2,0	<i>i</i> - PrOH	12	63

^a Condições reacionais: 2,2'-bis-Indol (**5**, 1,0 mmol); Tolualdeído (**2b**, 1,1 mmol); 3 mL de isopropanol. ^b Reação realizada sob atmosfera de argônio. ^c Utilizado o sistema glicerina/CeCl₃·7H₂O. ^d Utilizado CeCl₃·7H₂O como catalisador.

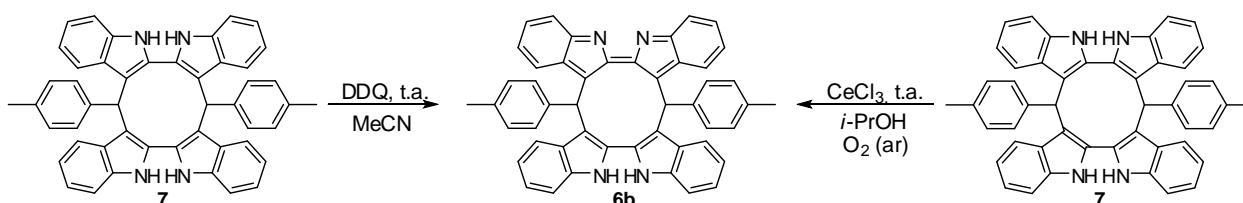
Assim, ratificou-se o uso de *i*-PrOH como solvente e avaliou-se a quantidade necessária de catalisador, sendo que os melhores resultados foram obtidos com o uso de 1 equivalente de CeCl_3 (Tabela 7, linha 1; Esquema 29).



Esquema 29

4.3.2. Discussão dos Resultados Obtidos

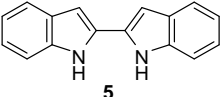
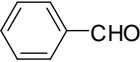
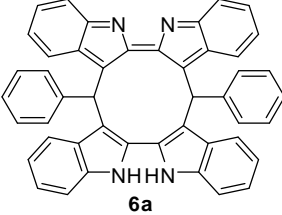
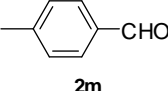
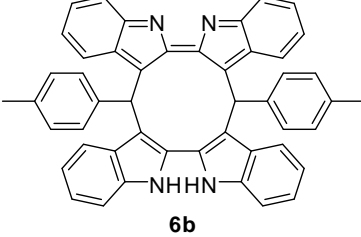
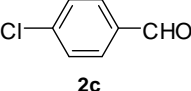
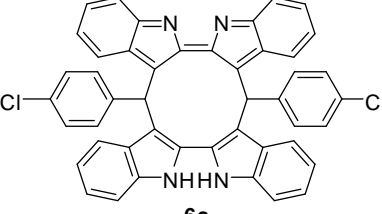
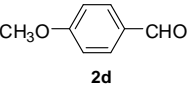
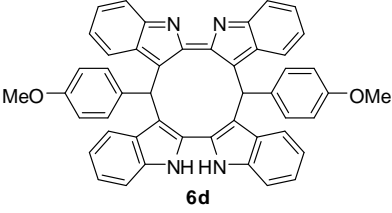
Como pode ser observado no Esquema 29, o produto **6** ainda poderia perder mais dois hidrogênios, levando a formação de uma molécula simétrica. Assim, o composto **6b** foi submetido novamente as mesmas condições (*i*-PrOH/ CeCl_3/O_2), mas não houve consumo deste mesmo sob temperatura de refluxo. Então, testou-se a oxidação com um sistema já descrito para este tipo de reação, DDQ/MeCN, conforme oxidação de bis(indolil)metanos realizada por Shao e colaboradores.⁵³ Todavia, mesmo sob estas condições não houve o consumo do material de partida. A seguir, decidiu-se tentar a oxidação a partir dos intermediários **7**, mas ambos os métodos levaram apenas a formação do composto **6b**, sendo possivelmente esta uma forma bastante estável e por isso de difícil oxidação, Esquema 30. Assim, iniciou-se a preparação de seus análogos, necessários a comprovação da abrangência e eficácia do método.



Esquema 30

Durante a síntese dos exemplos, observou-se a formação de um isômero dos compostos **6**, analogamente ao que ocorria com os intermediários **7b1** e **7b2**. Sendo os isômeros de cada composto formados em pequena proporção (<10%) e facilmente isolados por coluna cromatográfica, foram somente identificados por espectroscopia de massas e não foram incluídos no presente estudo.

Tabela 8. Síntese dos Tetra(indolil)metanos oxidados **6** utilizando isopropanol/CeCl₃/O₂.

Linha	bis-Indol 5	Aldeídos 2	Produtos 6	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1				9,0	62
2	5			8,0	67
3	5			11,0	53
4	5			7,5	69

^a Rendimentos de produtos isolados.

Observa-se na Tabela 8 que os rendimentos foram baixos comparativamente aos das reações anteriores, mas devido à complexidade da molécula, podem ser considerados satisfatórios. Os melhores rendimentos foram obtidos com a presença de grupos ativantes ligado ao anel do aldeído, sendo o melhor rendimento obtido a partir da reação com anisaldeído e o menor quando a reação foi realizada com *p*-clorobenzaldeído.

Durante o acompanhamento da reação por CCD pode-se observar que, assim como no caso dos bis(indolil)metano oxidados, quando a reação foi realizada com *p*-clorobenzaldeído, os intermediários **7** eram formados rapidamente comparativamente aos demais, no entanto o consumo destes para formar o produto **6** era mais lento.

4.3.3. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

4.3.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H)

Os espectros de RMN ^1H (item 6.2.10) foram essenciais para a elucidação da estrutura destes compostos, já que não foi possível obter um cristal com qualidade suficiente para realizar análise por difração de raio-X.

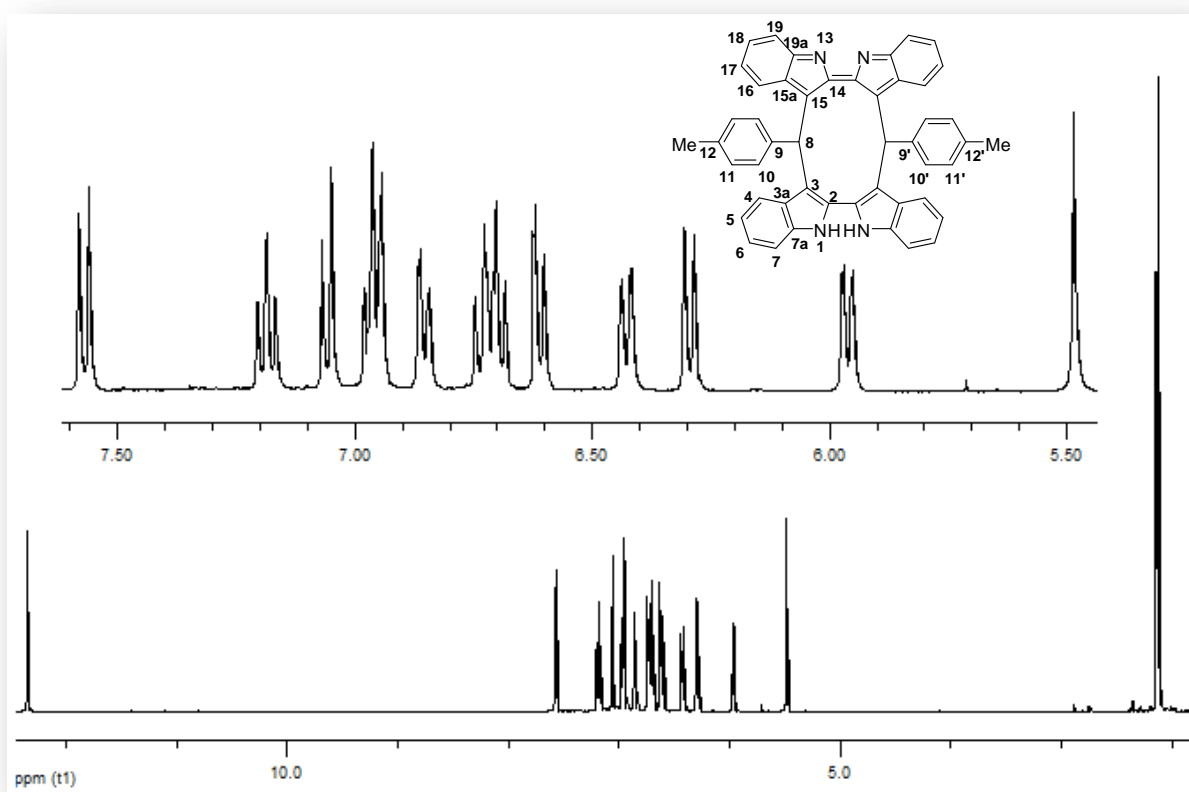


Figura 18. Espectro de RMN ^1H do composto **6b** a 400 MHz.

Sendo a estrutura do intermediário **7b1** conhecida (confirmada por raio-X) e sabendo-se através de espectroscopia de massas de alta resolução que o composto **6b** apresentava massa inferior a este intermediário em duas unidades, foi possível determinar sua estrutura através de RMN ^1H .

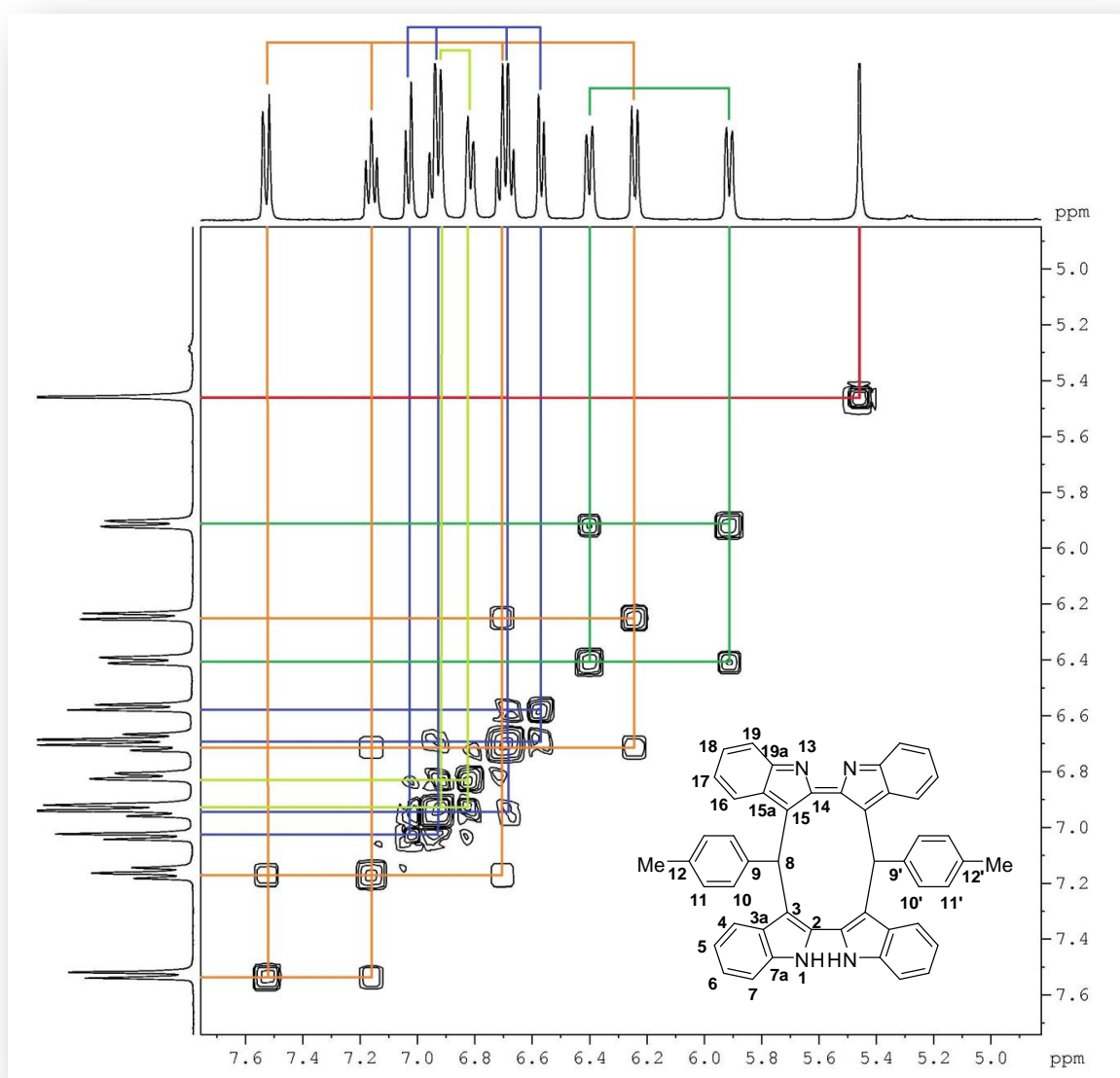


Figura 19. Ampliação do espectro de COSY do composto **6b**.

Primeiramente, observou-se que os dois hidrogênios perdidos na reação de oxidação estavam ligados a nitrogênios, pois no espectro do intermediário **7b1** existem dois sinais típicos de aminas próximos de 12,5 ppm com integral relativa a 2H para cada sinal. Já no espectro do composto **6b** há somente um sinal nesta região e com integral relativa à 2H (Figura 18). Considerando-se o sinal pertencente às metilas provenientes do tolualdeído

(singlete próximo de 2,10 ppm, 6H) como referência, a molécula apresenta 34 hidrogênios, o que é condizente com a espectrometria de massas. Na região entre 5,0 e 8,0 ppm observa-se a presença de 13 sinais (1 singlete, 4 tripletos e 8 dubletos), cada sinal com integral relativa a 2H, sendo no total 26H. O singlete encontra-se próximo a 5,5 ppm e integral relativa a 2H, similar ao sinal do H-8 dos bis(indolil)metanos **3**, sendo assim, pertencente aos hidrogênios H-8. Os quatro tripletos indicam que na molécula distinguem-se apenas duas unidades de indol, o que é explicado pela perda dos dois hidrogênios ligados a nitrogênios, e devido a isso a molécula apresenta duas unidades de indol com nitrogênio hidrogenado e duas com nitrogênio desidrogenado. Outros 4 dubletos completam os sinais das unidades indólicas. Por fim, os 4 dubletos restantes pertencem aos anéis aromáticos do aldeído de partida, demonstrando que estes anéis estão em ambientes químicos distintos, já que em uma molécula simétrica observar-se-ia apenas dois dubletos referentes a estes anéis.

Isto é confirmado através do espectro de COSY (*correlation spectroscopy*), o qual apresenta quatro diferentes sistemas de spins (Figura 19), dois provenientes de unidades indólicas (cores laranja e azul) e dois de unidades aromáticas dos aldeídos de partida (verde claro e verde escuro).

4.3.3.2. Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ¹³C)

Os espectros de RMN ¹³C e de massas de baixa e alta resolução (item 6.2.10) ratificam as estruturas dos compostos, através da confirmação do número de carbonos presentes nas moléculas (RMN ¹³C) e pela constatação dos sinais dos respectivos íons moleculares e de outros fragmentos característicos (E.M.).

Os espectros de RMN ¹³C apresentaram, como principais características, sinais em duas regiões: entre 45 e 70 ppm e entre 110 e 170 ppm.

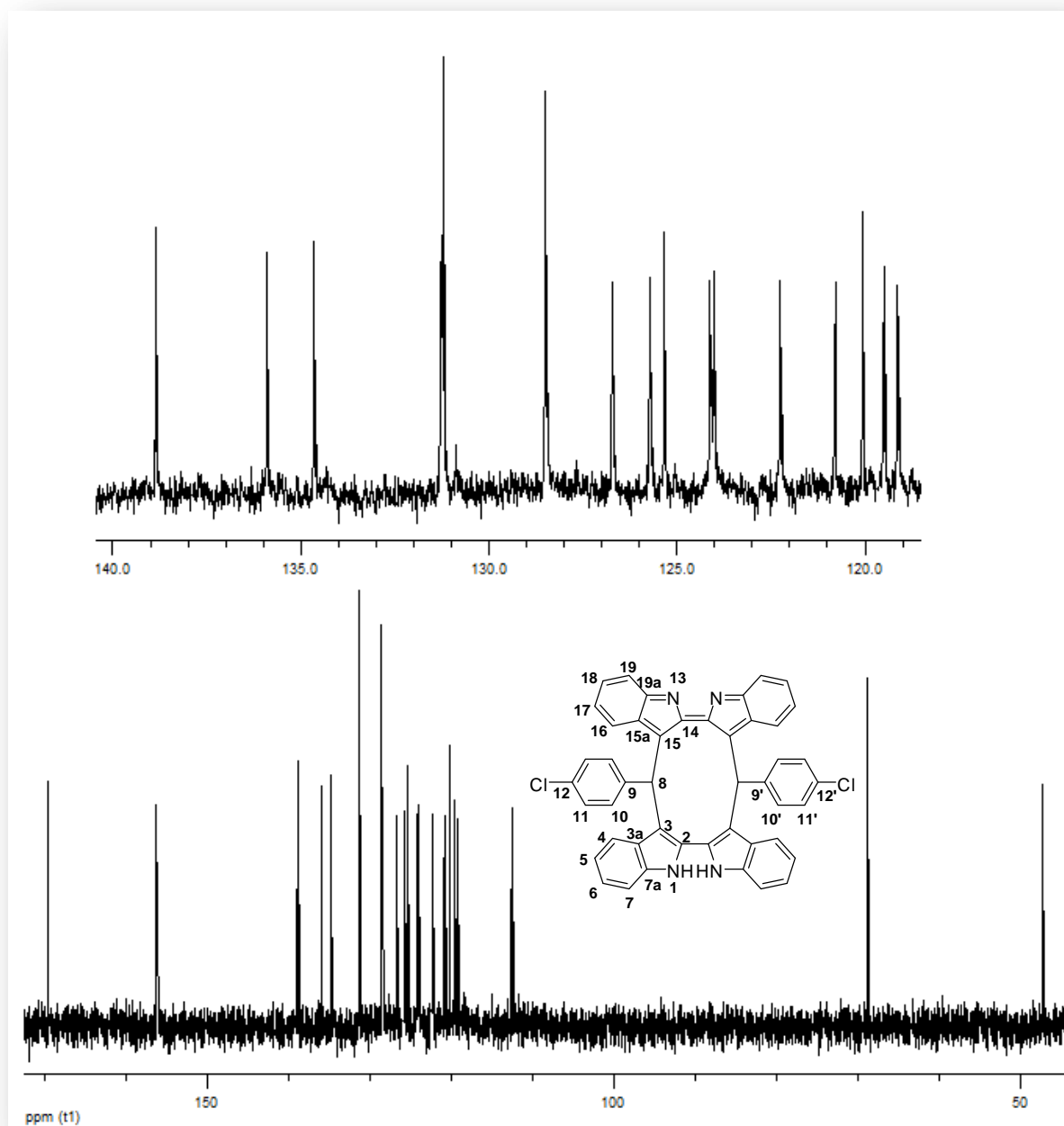


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6c** a 100 MHz.

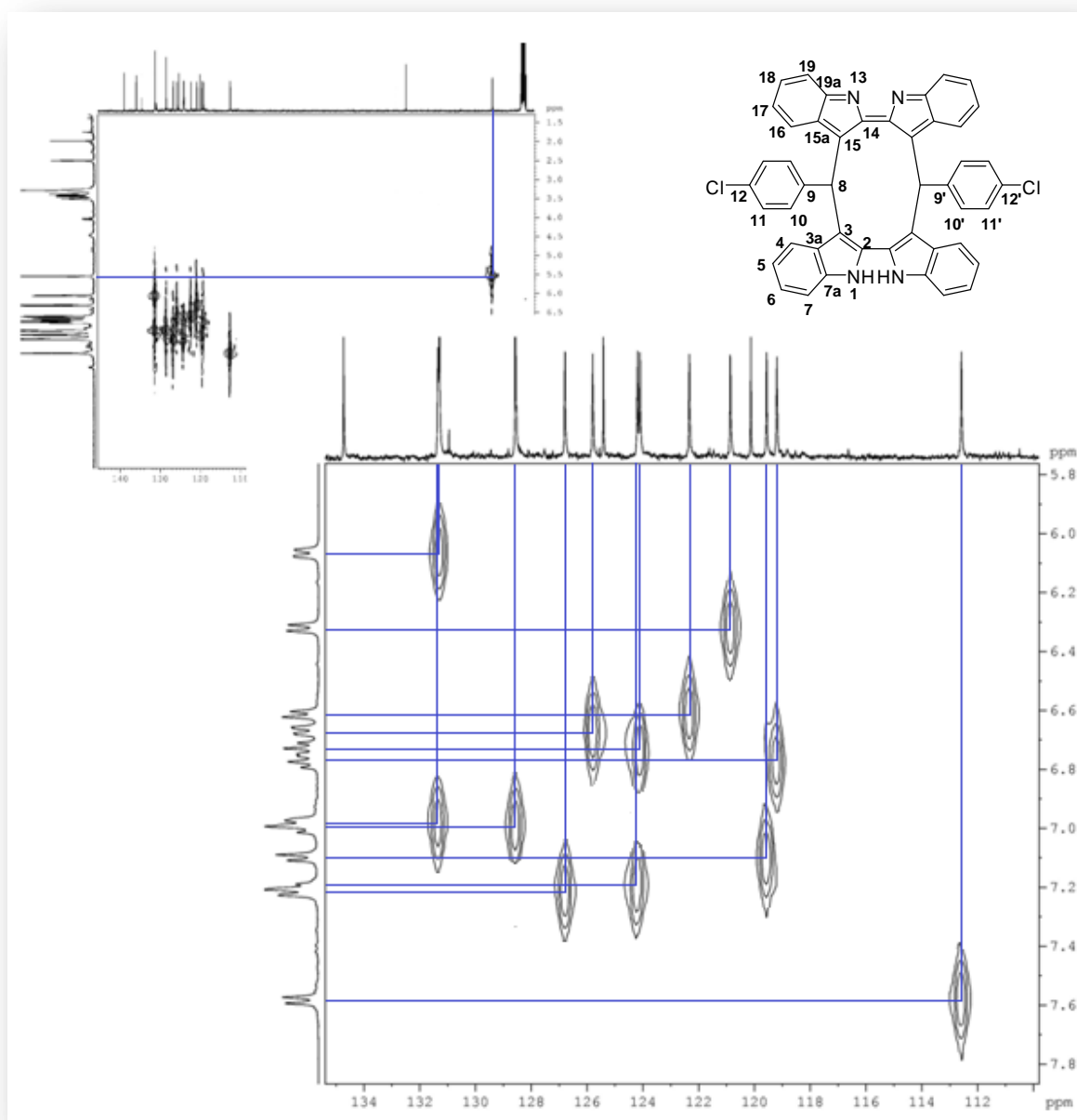


Figura 21. Ampliação do espectro de HETCOR do composto **6c**.

Analisando-se os espectros de RMN ^{13}C e HETCOR do composto **6c** (Figuras 20 e 21, respectivamente) pode-se identificar os carbonos quaternários e outros característicos dessa molécula, como por exemplo, o carbono C-8, que através do HETCOR é relacionado com os respectivos hidrogênios H-8 e aparece na região próxima de 47 ppm. Já os carbonos quaternários apresentam-se em 169, 156, 138, 135, 134, 125, 120 e 68 ppm. Merece destaque este último sinal em 68 ppm, que, inicialmente, pensava-se ser um sinal de um contaminante, já que a molécula, aparentemente, não possuiria carbonos quaternários que apresentar-se-iam nesta região. Mas, através do espectro de HMBC do composto **6c** (Figura 22) observou-se que

este sinal apresenta correlação ${}^2J_{C-H}$ e ${}^3J_{C-H}$ com os hidrogênios presentes na molécula. A principal interação (${}^2J_{C-H}$) correlaciona este sinal ao hidrogênio H-8 e a ${}^3J_{C-H}$ ao hidrogênio H-16, o que indica que este sinal pertence ao carbono C-15.

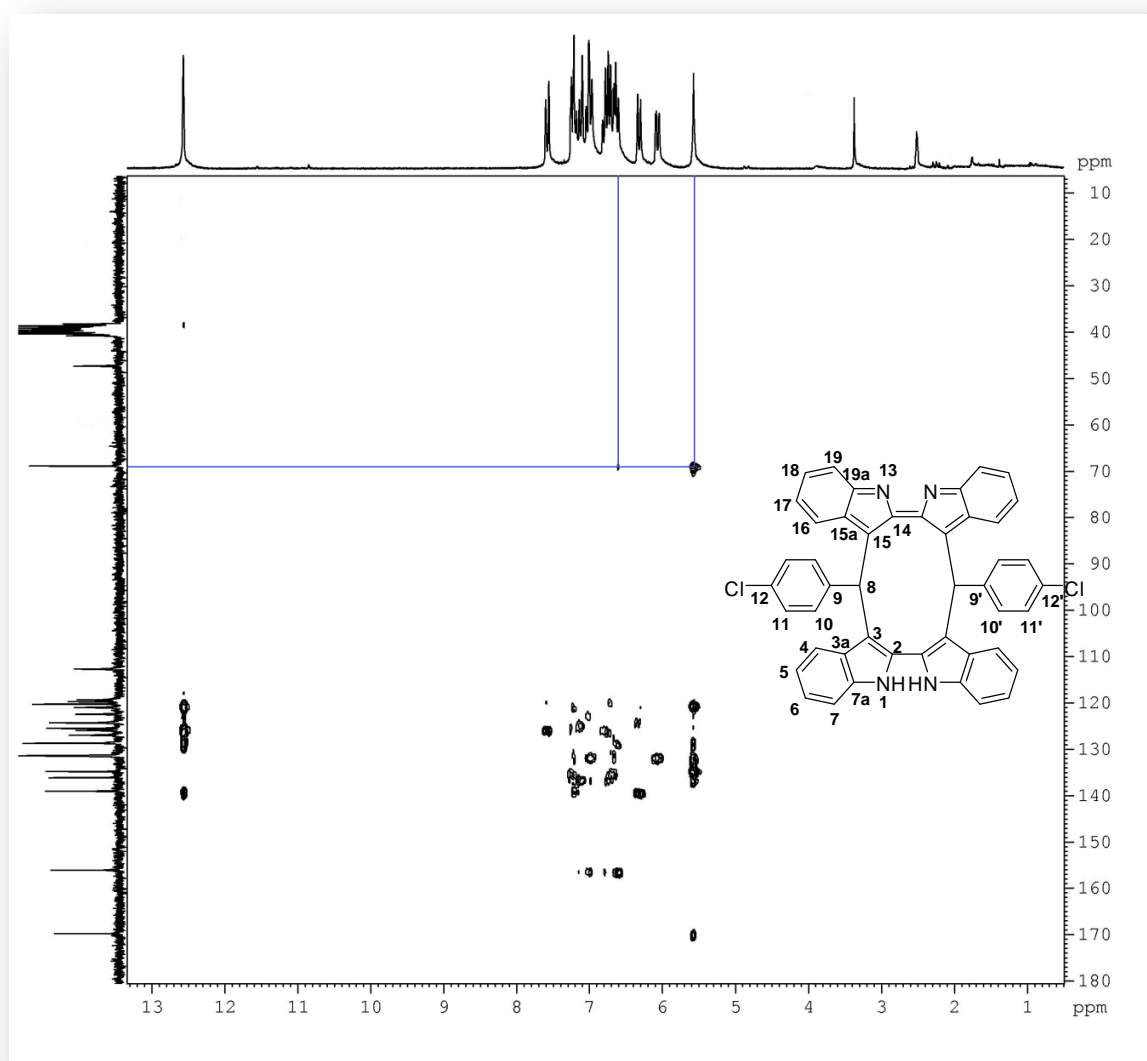


Figura 22. Espectro de HMBC do composto **6c**.

Os demais compostos apresentam espectros bastante semelhantes aos compostos discutidos acima, ocorrendo apenas algumas diferenças, geralmente, na região dos alifáticos, devido aos diferentes substituintes presentes nos demais materiais de partida.

4.3.3.3. Fluorescência

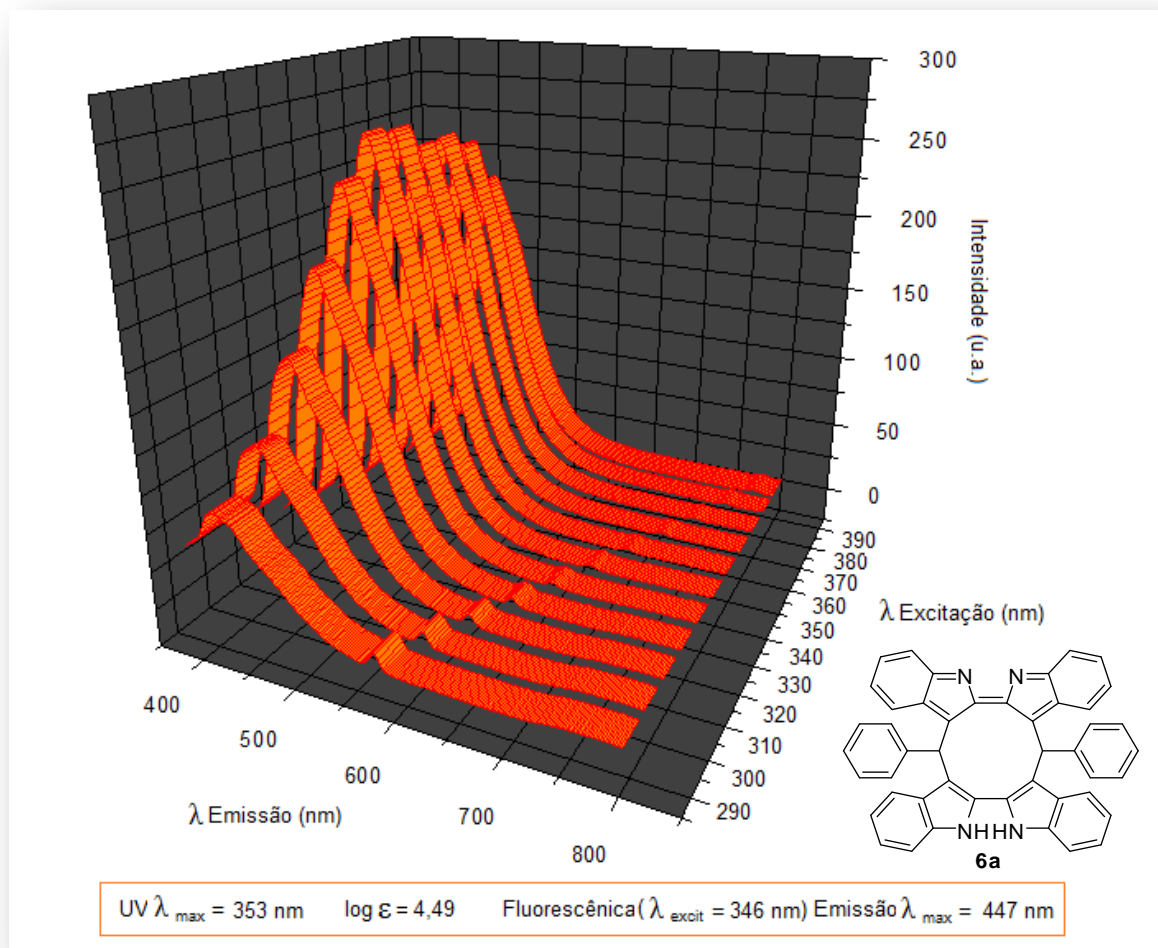


Figura 23. Gráfico de emissão do composto **6a** em diversos comprimentos de onda.

Desta série de compostos, selecionou-se o produto **6a** para verificar suas propriedades luminescentes. Este composto apresentou no espectro de UV-visível uma banda de absorção em torno de 353 nm, atribuída às transições $\pi \rightarrow \pi^*$, devido à presença de instaurações nos anéis aromáticos. O coeficiente de absortividade molar para o composto **6a** foi superior aos dos compostos **4**, o que ratifica o tipo de transição eletrônica ($\pi \rightarrow \pi^*$). Também para este composto as propriedades fluorescentes foram investigadas utilizando DMSO como solvente e os espectros de excitação e emissão foram registrados a temperatura ambiente. Como pode ser visto na Figura 23, o composto **6a** apresenta o máximo de excitação próximo a 350 nm e o de emissão a 450 nm, o que demonstra que este composto, a exemplo dos anteriores, também

segue a lei de Stokes, que estabelece que o comprimento de onda de uma emissão fluorescente é sempre maior que o da excitação.⁵⁴ Observa-se para este composto que o comprimento de onda de emissão apresentou-se dentro da região do visível do espectro eletromagnético, mais especificamente na região do azul (440-485 nm), o que aumenta a possibilidade de ser empregado em um OLED.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se o objetivo inicial do presente trabalho, que era desenvolver novas metodologias empregando cloreto de cério (III) como catalisador em reações envolvendo compostos indólicos, pode-se fazer algumas considerações.

Inicialmente, foi desenvolvida uma nova metodologia para síntese de bis(indolil)metanos, esta emprega um sistema reciclável que utiliza glicerina como solvente e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como catalisador. Este método, por empregar glicerina – uma matéria-prima renovável – como solvente, uma pequena quantidade do catalisador e pela possibilidade de reutilização do sistema catalítico, é particularmente relevante para o conceito da química verde.

Ao longo deste trabalho, desenvolveu-se ainda outra importante metodologia, o emprego de cloreto de cério anidro como catalisador e isopropanol como solvente em presença de oxigênio atmosférico para a síntese de bis(indolil)metanos oxidados. Somente o composto **4a** havia sido descrito na literatura e era sintetizado em duas etapas – primeiramente a síntese do correspondente bis(indolil)metano, a partir do indol e benzaldeído, e posterior oxidação com DDQ em MeCN. Já com o uso desta nova metodologia pode-se sintetizá-lo diretamente a partir do indol em ótimos rendimentos. Foi realizada também a oxidação do bis(indolil)metano **3a** com o sistema $\text{CeCl}_3/i\text{-PrOH/O}_2$ em substituição ao DDQ/MeCN, sendo o produto de oxidação **4a** obtido em curto tempo reacional e em rendimento superior ao descrito na literatura para este último método. Devido a isto e por esta metodologia utilizar oxigênio atmosférico como oxidante, está sendo realizado um novo estudo para descobrir outras aplicações para o sistema $\text{CeCl}_3/i\text{-PrOH/O}_2$ como oxidante.

Ainda com o uso deste sistema foi possível sintetizar os tetra(indolil)metanos oxidados **6** que apresentam um ciclo de 10 membros, com 2 unidades provenientes de bis-indol e duas de aldeído, através da reação entre 2,2-bis-indol e diferentes aldeídos. Estas moléculas, possivelmente, possam complexar com um metal em sua estrutura. Assim, realizar-se-á um estudo para complexação de diversos metais com estas moléculas.

Ao final, cabe ainda citar que foram desenvolvidas outras metodologias durante o período do doutorado que não foram relatadas nesta tese e que também empregam sais de cério como catalisador, algumas já publicadas e outras em fase de redação:

- Síntese de sulfetos de diorganoila catalisada por CeCl_3 em meio livre de solvente (anexo);
- Síntese de 3-sulfenil-indóis catalisada por CeCl_3 (anexo);
- Propargilação seletiva de indóis catalisada por CeCl_3 (anexo);
- Acetalização de aldeídos e cetonas catalisada por CeCl_3 em meio livre de solvente (anexo);
- Adição de tióis a tripla ligação de álcoois propargílicos catalisada por cloreto de cério em meio livre de solvente (redação);
- Síntese de pirróis a partir de 2,5-dimetóxi-tetrahidrofuranos catalisada por $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (redação).

**PROCEDIMENTOS
EXPERIMENTAIS**

6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo, será apresentada a descrição dos equipamentos e dos métodos utilizados para a síntese e caracterização dos compostos apresentados neste trabalho, bem como as metodologias empregadas para a obtenção de reagentes que não foram obtidos comercialmente.

6.1. Materiais e Métodos

A vidraria utilizada, quando necessário, foi flambada sob corrente de argônio seco. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Heidolph VV2000 ou rotaevaporadores Büchi, modelos EL-131 e R-114, ambos aparelhos operando à pressão reduzida (~30 mmHg), sendo que o solvente remanescente foi eliminado em uma linha de vácuo, equipada com uma bomba de alto-vácuo Edwards, modelo E2M8.

6.1.1. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho MQAPF-301 - Microquímica.

6.1.2. Cromatografia em camada delgada (CCD)

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, utilizando-se cromatofolhas de sílicagel 60 (Whatman – AL SIL G/UV – N° 4420222 com 0,2 mm de espessura) sobre lâminas de alumínio. Como eluente, utilizou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila e acetato de etila/metanol em diferentes proporções. Os reveladores utilizados foram: luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

6.1.3. Cromatografia em coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se silicagel 40-63 μm (230-400 mesh) e, como eluente, empregou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila e acetato de etila/metanol em diferentes proporções.

6.1.4. Cromatografia gasosa (CG)

A pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos obtidos, foi determinada no aparelho de cromatografia em fase gasosa GC 14B Shimadzu, equipado com detector de ionização de chamas e software MQI 12/8PCA – Microquímica (integrador).

6.1.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200 e DPX-400, operando nas frequências de 200 MHz e 400 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 e $\text{DMSO-}d$ (para os espectros de RMN ^{13}C). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade, o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J), expressa em Hertz (Hz).

6.1.6. Espectrometria de Massas

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas Shimadzu GCMS-QP2010 Plus. Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um aparelho Bruker microTOF-Q IIT utilizando formiato de sódio como referência.

6.1.7. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido ou pastilha de KBr. Foram calibrados com filme de poliestireno de 0,05 mm de espessura, na absorção de 1601 cm^{-1} , utilizando o seguinte aparelho: espectrofotômetro Shimadzu IRPrestige-21.

6.1.8. Difração de Raio-X

Para a coleta dos dados de Difração de Raios-X foi utilizado um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda=0,71073\text{ \AA}$).

6.1.9. Espectrofluorimetria

Os espectros de fluorescência foram obtidos em um espectrofluorímetro Varian Cary Eclipse Fluorescence utilizando cubetas de quartzo de 1 cm.

6.1.10. Espectroscopia de UV-Visível

Os espectros de UV-Visível foram obtidos em um espectrômetro Cary 50 Bio UV-visível utilizando cubetas de quartzo de 1 cm.

6.1.11. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.⁵⁵

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. O diclorometano foi destilado de CaH_2 sob argônio e mantidos sob peneira molecular. O CeCl_3 foi obtido através da desidratação do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ obtido comercialmente conforme procedimento descrito no item 4.2.3. Os álcoois utilizados como solventes foram previamente destilados.

Os materiais de partida foram obtidos comercialmente ou sintetizados no laboratório e convenientemente purificados.

⁵⁵ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *"Purification of Laboratory Chemicals"*, 3ª Edição. Pergamon Press, New York, 1980.

6.2. Procedimentos Gerais

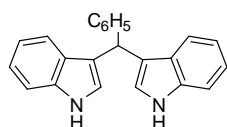
6.2.1. *N*-metil-5-bromoindol ⁵⁶

A uma solução de 5-bromoindol (0,783 g, 4 mmol) em acetona (20 mL) a 0 °C foi adicionado KOH (1,122g, 20 mmol). Após 30 min de agitação a esta temperatura foi adicionado, gota-a-gota, iodeto de metila (1,135 g, 8 mmol). Agitou-se a mistura reacional por mais 18 h, permitindo a elevação da temperatura até a t.a. A seguir, extraiu-se com AcOEt (2 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (30 mL) e NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 95:5) para fornecer o *N*-metilindol (0,798 g, 95 %). RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 3.74 (s, 3H); 6.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H); 7.02 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H); 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.23-7.30 (m, 1H); 7.72-7.73 (m, 1H).

6.2.2. Procedimento para a síntese de bis(indolil)metanos

Em uma mistura de glicerina (2 mL), indol (**1**, 1,0 mmol) e aldeído (**2**, 0,5 mmol) foi adicionado 0,1 equiv. de CeCl₃·7H₂O (0,0186 g, 0,05 mmol) a temperatura ambiente. A temperatura foi elevada para 75 °C sob agitação magnética. O progresso da reação foi acompanhado por TLC e após o consumo dos materiais de partida o banho de óleo foi removido. Então, à temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado (3 × 5 mL) e a fase orgânica superior foi separada da mistura catalisador/glicerina e seca sob MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano, 10:90).

3,3'-(fenilmetileno)bis(1*H*-indol) (**3a**) ⁵⁷



C₂₃H₁₈N₂
PM: 322,40

P.F.: 123-125 °C (Lit. 124-125°C)

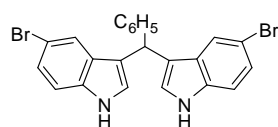
RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 5.90 (s, 1H); 6.65 (s, 2H); 7.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); 7.14-7.41 (m, 11H); 7.89 (br, s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 31.6, 110.9, 111.9, 118.4, 119.5, 121.2, 124.0, 126.3, 127.1, 128.5, 128.6, 137.0, 145.2.

⁵⁶ Roy, S.; Eastman, A.; Gribble, G. W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7838.

⁵⁷ Ghorbani-Vaghei, R.; Veisi, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 193.

3,3'-(fenilmetileno)bis(6-bromo-1H-indol) (3b)⁵⁸

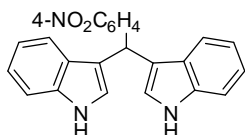


$C_{23}H_{16}Br_2N_2$
PM: 480,19

P.F.: 250-252 °C (Lit. 251 °C)

RMN ¹H (200MHz / DMSO / TMS) δ (ppm): 5.89 (s, 1H); 6.91 (s, 2H); 7.20–7.29 (m, 11H); 11.12 (br, s, 2H).

3,3'-((4-nitrofenil)metileno)bis(1H-indol) (3c)⁵⁹



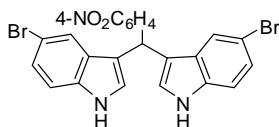
$C_{23}H_{17}N_3O_2$
PM: 367,40

P.F.: 217-219 °C (Lit. 217-219 °C)

RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 6.04 (s, 1H) ; 6.91 (s, 2H); 6.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H); 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 10.90 (br, s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 44.5, 110.0, 112.1, 119.6, 119.8, 120.9, 121.3, 121.9, 130.2, 133.8, 136.2, 143.1, 145.2.

3,3'-((4-nitrofenil)metileno)bis(5-bromo-1H-indol) (3d)⁶⁰



$C_{23}H_{15}Br_2N_3O_2$
PM: 525,19

P.F.: 134 -135 °C (Lit. 135-136 °C)

RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 5.80 (s, 1H); 6.66 (d, *J* = 1.58 Hz, 2H); 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); 7.44 (s, 2H); 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); 8.07–8.13 (m, 4H); 8.4 (br, s, 2H).

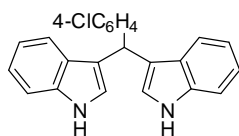
RMN ¹³C (50 MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 40.2, 113.2, 113.4, 117.8, 122.3, 124.2, 125.2, 125.8, 128.6, 129.8, 135.7, 147.2, 151.2.

⁵⁸ Sobhani, S.; Safaei, E.; Hasaninejad, A.-R.; Rezazadeh, S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3027.

⁵⁹ Ji, S.-J.; Wang, S.-Y.; Zhang, Y.; Loh, T.-P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2051.

⁶⁰ Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Fatehi, A.; Bamoharram, F. F. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 289.

3,3'-((4-clorofenil)metileno)bis(1*H*-indol) (3e)⁵⁹



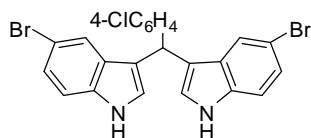
$C_{23}H_{17}ClN_2$
PM: 356,85

P.F.: 75-77 °C (Lit. 76-77 °C)

RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 5.86 (s, 1H); 6.66 (s, 2H); 7.02 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H); 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); 7.26–7.38 (m, 8H); 7.98 (br, s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 39.6, 111.1, 119.1, 119.3, 119.8, 122.0, 123.6, 126.8, 128.3, 130.0, 131.7, 136.6, 142.5.

3,3'-((4-clorofenil)metileno)bis(5-bromo-1*H*-indol) (3f)⁶¹

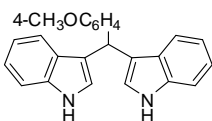


$C_{23}H_{15}Br_2ClN_2$
PM: 514,64

RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 5.73 (s, 1H); 6.63 (s, 2H); 7.18-7.29 (m, 8H); 7.43–7.46 (m, 2H); 8.02 (br, s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 39.29, 112.6, 112.8, 118.5, 122.1, 124.7, 125.1, 128.5, 128.6, 129.9, 132.2, 135.3, 141.6.

3,3'-((4-metoxifenil)metileno)bis(1*H*-indol) (3g)⁵⁹



$C_{24}H_{20}N_2O$
PM: 352,43

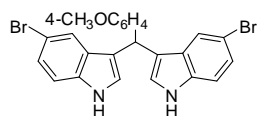
P.F.: 188-190 °C (Lit. 187-189 °C)

RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 3.84 (s, 3H); 5.90 (s, 1H); 6.64-7.65 (m, 14H); 7.80 (br, s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 39.7, 55.6, 111.5, 114.0, 119.6, 120.4, 120.4, 122.3, 123.9, 127.5, 130.0, 136.7, 137.1, 158.3.

⁶¹ Lin, X.-F.; Cui, S.-L.; Wang, Y.-G. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3153.

3,3'-((4-metoxifenil)metileno)bis(5-bromo-1H-indol) (3h) ⁶²



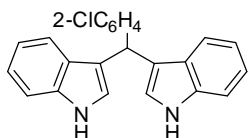
$C_{24}H_{18}Br_2N_2O$
PM: 510,22

P.F.: 247 °C decomp. (Lit. 250 °C decomp.)

RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 3.80 (s, 3H); 5.70 (s, 1H); 6.63 (s, 2H); 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); 7.17-7.26 (m, 8H); 7.47 (br, s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 38.9, 55.8, 111.7, 114.4, 114.4, 118.8, 122.0, 124.2, 125.9, 129.2, 129.9, 136.1, 137.1, 158.3.

3,3'-((2-clorofenil)metileno)bis(1H-indol) (3i) ⁵⁹

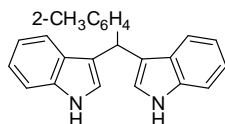


$C_{23}H_{17}ClN_2$
PM: 356,85

P.F.: 73-76 °C (Lit. 72-74 °C)

RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 5.87 (s, 1H); 6.63 (s, 2H); 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7.11-7.23 (m, 6H); 7.36-7.43 (m, 4H); 7.94 (br, s, 2H).

3,3'-(2-tolilmetileno)bis(1H-indol) (3j) ⁶¹

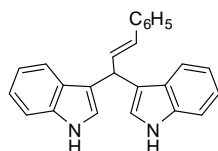


$C_{24}H_{20}N_2$

P.F.: 101-102 °C (Lit. PM: 336,43)

RMN ¹H (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 2.05 (s, 3H); 5.87 (s, 1H); 6.68 (s, 2H); 7.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); 7.16-7.21 (m, 6H); 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H); 7.94 (br, s, 2H).

(E)-3,3'-(3-fenilprop-2-eno-1,1-diil)bis(1H-indol) (3k) ⁶³



$C_{25}H_{20}N_2$
PM: 348,44

P.F.: 98-100 °C (Lit. 99-101 °C)

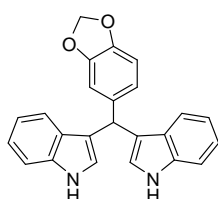
⁶² Chakrabarty, M.; Mukherji, A.; Karmakar, S.; Arima, S.; Harigaya, Y. *Heterocycles* **2006**, *68*, 331.

⁶³ Zare, A.; Parhami, A.; Moosavi-Zare, A. R.; Hasaninejad, A.; Khalafi-Nezhad, A.; Beyzavi, M. H. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 416.

RMN ^1H (400MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 5.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H); 6.54 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H); 6.80 (dd, $J = 15.7$ e 7.1 Hz, 1H); 6.71 (s, 2H); 7.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 7.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 7.24-7.28 (m, 3H); 7.35-7.38 (m, 4H); 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); 7.94 (br, s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 43.1, 111.3, 117.4, 118.7, 120.0, 121.8, 122.3, 123.6, 126.8, 127.2, 128.4, 128.9, 129.3, 134.3, 136.7.

3,3'-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetileno)bis(1*H*-indol) (3l)⁵⁹

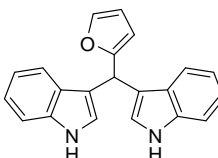


$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$
PM: 366,41

P.F.: 88-91 °C (Lit. 89-91 °C)

RMN ^1H (200MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 5.82 (s, 1H); 5.92 (s, 2H); 6.66 (s, 2H); 6.70-6.84 (m, 3H); 7.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H); 7.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H); 7.33-7.42 (m, 4H); 7.92 (br, s, 2H).

3,3'-(furan-2-ilmetileno)bis(1*H*-indol) (3m)⁵⁹



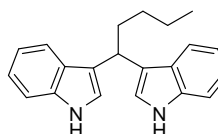
$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$
PM: 312,36

P.F.: 322-326 °C (Lit. 322-325 °C)

RMN ^1H (200MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 5.92 (s, 1H); 6.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H); 6.29 (dd, $J = 3.2$ e 1.9 Hz, 1H); 6.82 (s, 2H); 7.02-7.34 (m, 7H); 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H); 7.90 (br, s, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 41.2, 102.1, 110.3, 111.8, 112.6, 119.4, 120.3, 121.5, 122.6, 131.0, 136.4, 141.2, 152.0.

3,3'-(pentano-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (3n)⁶⁴



$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$
PM: 302,41

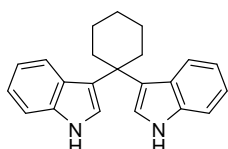
P.F.: 80-83 °C (Lit. 80-82 °C)

⁶⁴ Hasaninejad, A.; Zare, A.; Sharghi, H.; Shekouhy, M.;Khalifeh, R.; Beni, A. S.;Moosavi Zare; A. R. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 416.

RMN ^1H (200MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 0.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); 1.25-1.29 (m, 6H); 4.62 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H); 6.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H); 6.89-7.68 (m, 8H); 8.12 (br, s, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 14.64, 23.33, 31.03, 34.42, 36.09, 111.59, 119.44, 120.14, 120.97, 121.93, 122.16, 127.63, 137.02.

3,3'-(ciclohexano-1,1-diil)bis(1H-indol) (3o) ⁶⁵



$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2$

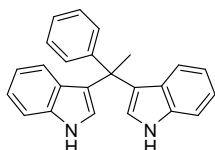
PM: 314,42

P.F.: 117-120 °C (Lit. 117-119 °C)

RMN ^1H (200 MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 1.50-1.65 (m, 6H); 2.44–2.55 (m, 4H); 6.83-6.90 (m, 4H); 6.99–7.20 (m, 4H); 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.62 (br, s, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 22.9, 26.7, 36.7, 39.5, 111.1, 118.5, 121.2, 121.5, 122.1, 123.7, 126.4, 137.1.

3,3'-(1-feniletano-1,1-diil)bis(1H-indol) (3p) ⁶⁶



$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2$

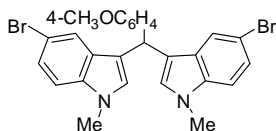
PM: 336,43

P.F.: 188-191 °C (Lit. 188-190 °C)

RMN ^1H (200MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 2.19 (s, 3H); 6.29 (s, 2H); 6.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 6.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.03–7.25 (m, 7H); 7.34–7.40 (m, 2H); 7.78 (br, s, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 28.8, 43.7, 111.2, 118.9, 121.5, 122.1, 123.4, 124.7, 125.8, 126.5, 127.8, 128.1, 137.1, 148.1.

3,3'-((4-metoxifenil)metileno)bis(5-bromo-1-metil-1H-indol) (3q)



$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$

PM: 538,27

P.F.: 228-229 °C

RMN ^1H (400MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 3.63 (s, 6H); 3.78 (s, 3H); 5.68 (s, 1H); 6.47 (s, 2H); 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.10–7.28 (m, 6H); 7.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H).

⁶⁵ Liao, B.-S.; Chen, J.-T.; Liu, S.-T. *Synthesis* **2007**, 3125.

⁶⁶ Azizian, J.; Teimouri, F.; Mohammadzadeh, M. R. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1117.

RMN ¹³C (100 MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 32.8, 38.8, 55.2, 110.7, 112.2, 113.7, 117.8, 122.2, 124.3, 128.8, 129.2, 129.3, 135.6, 136.05, 158.0.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 538 (M⁺,100), 431 (39), 329 (40), 228 (16), 181 (20), 97 (16).

6.2.3. Preparação do Cloreto de Cério (III) Anidro ⁶⁷

Em um balão de 100 mL adicionou-se 10 g de CeCl₃.7H₂O e 50 mL de tolueno, a seguir evaporou-se o solvente em rota-evaporador (repetiu-se o processo cinco vezes). Após, colocou-se o balão em um banho de óleo a 140 °C, conectando-o à bomba de alto-vácuo durante 24 h, resultando em um pó branco.

6.2.4. *N*-metilindol ⁵⁶

A uma solução de indol (0,468 g, 4 mmol) em acetona (20 mL) a 0 °C foi adicionado KOH (1,122 g, 20 mmol). Após 30 min de agitação a esta temperatura foi adicionado, gota-a-gota, iodeto de metila (1,135 g, 8 mmol). Agitou-se a mistura reacional por mais 18 h, permitindo a elevação da temperatura até a t.a. A seguir, extraiu-se com AcOEt (2 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (30 mL) e com NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 95:5) para fornecer o *N*-metilindol (0,472 g, 90 %). RMN H¹ (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 3.86 (s, 3H); 6.69-6.67 (m, 1H); 7.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); 7.35-7.29 (m, 1H); 7.49-7.39 (m, 2H); 7.86-7.83 (m, 1H).

6.2.5. 5-(*p*-toluila)indol ⁶⁸

Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 5-bromoindol (2,0 g, 10.2 mmol), tolueno seco (20 mL) e Pd(PPh₃)₄ (10 mol%). Após 30 min de agitação, foi adicionado uma solução de ácido *p*-toluenoborônico (2.08 g, 15.3 mmol) em etanol anidro (10 mL) e NaHCO_{3(sat)} (6 mL). Forma-se uma mistura bifásica que é então agitada sob refluxo por 24 h. A seguir, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente, adicionou-se NaCl_(sat) e extraiu-se com AcOEt (2 x 30 mL)

⁶⁷ Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.

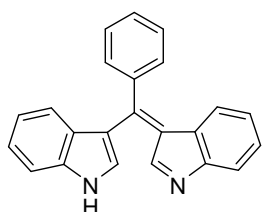
⁶⁸ Prieto, M.; Zurita, E.; Rosa, E.; Muñoz, L.; Lloyd-Williams, P.; Giral, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812.

e água (30 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/ CH_2Cl_2 , 50:50) para fornecer o 5-(*p*-toluol)indol (1.161 g, 55 %). RMN ^1H (200MHz / CDCl_3 / TMS) δ (ppm): 2.39 (s, 3H); 6.57-6.59 (m, 1H); 7.17-7.26 (m, 3H); 7.41-7.42 (m, 2H); 7.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); 7.83-7.84 (m, 1H), 8.11 (br, s, 1H).

6.2.6. Procedimento para a síntese de bis(indolil)metanos oxidados

Em uma solução de indol (**1**, 1.0 mmol) e aldeído (**2**, 0,55 mmol) em isopropanol (3 mL) foi adicionado 1 equiv. de CeCl_3 (0,246 g, 1,0 mmol) e agitou-se a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo foi diretamente purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/metanol, 90:10).

(*Z*)-3-((1*H*-indol-3-il)(fenil)metileno)-3*H*-indol (**4a**)⁵³



$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2$
PM: 320,39

P.F.: 210 °C decomp.

RMN ^1H (400MHz / $\text{DMSO}-d_6$ / TMS) δ (ppm): 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); 7.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H); 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H); 8.36 (s, 2H).

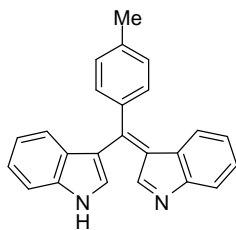
RMN ^{13}C (100 MHz / $\text{DMSO}-d_6$ / TMS) δ (ppm): 115.7, 121.4, 122.6, 123.9, 125.7, 127.8, 129.5, 132.2, 132.6, 139.2, 143.0, 147.4, 162.8.

I.V. ν (cm^{-1}): 3417, 1543, 1485, 1411, 1199, 1122, 744, 702, 424, 360.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 320 (M^+ , 33), 291 (7), 243 (5), 158 (8), 84 (70), 66 (100), 46 (22).

HRMS: Calcd.: ($\text{M}+\text{H}^+$) 321.13862 **Encontrado:** 321.13794

(Z)-3-((1H-indol-3-il)(p-tolil)metileno)-3H-indol (4b)



$C_{24}H_{18}N_2$
PM: 334,41

P.F.: 202 °C decomp.

RMN 1H (400MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 2.53 (s, 3H); 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 8.51 (s, 2H); 14.64 (s, 1H).

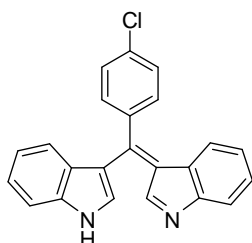
RMN ^{13}C (100 MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 21.8, 115.0, 121.5, 121.7, 124.5, 125.9, 127.2, 130.4, 133.4, 135.8, 140.4, 144.8, 147.0, 169.3.

I.V. v (cm^{-1}): 3390, 1628, 1481, 1408, 1199, 1123, 752, 354.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 334 (M^+ , 70), 333 (100), 317 (7), 291 (9), 243 (10), 159 (14), 132 (7).

HRMS: Calcd.: ($M+H^+$) 335.15428 **Encontrado:** 335.15453

(Z)-3-((p-clorofenil)(1H-indol-3-il)metileno)-3H-indol (4c)



$C_{23}H_{15}ClN_2$
PM: 354,83

P.F.: 148 °C decomp.

RMN 1H (400MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 8.51 (s, 2H).

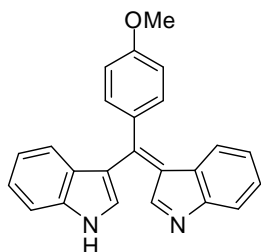
RMN ^{13}C (100 MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 114.7, 120.8, 121.3, 123.9, 125.3, 126.5, 129.2, 133.9, 136.9, 137.8, 140.6, 146.8, 164.6.

I.V. v (cm^{-1}): 3360, 1632, 1481, 1408, 1199, 1123, 752, 590, 358.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 356 ($M+2$, 22), 354 (64), 353 (100), 317 (11), 291 (17), 243 (15), 159 (35), 132 (19).

HRMS: Calcd.: ($M+H^+$) 355.09965 **Encontrado:** 355.10034

(Z)-3-((1H-indol-3-il)(p-metoxifenil)metileno)-3H-indol (4d)



$C_{24}H_{18}N_2O$
PM: 350,41

P.F.: 213 °C decomp.

RMN 1H (400MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 3.96 (s, 3H); 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 8.45 (s, 2H), 14.58 (s, 1H).

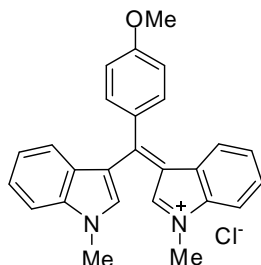
RMN ^{13}C (100 MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 55.8, 114.4, 114.8, 120.8, 120.8, 123.6, 125.2, 126.7, 130.0, 135.8, 139.8, 146.1, 164.2, 167.9.

I.V. ν (cm^{-1}): 3394, 1597, 1481, 1411, 1203, 1126, 752, 358.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 350 (M^+ ,88), 349 (100), 334 (15), 305 (55), 278 (12), 243 (12), 159 (10), 91 (30), 43 (73).

HRMS: Calcd.: ($M+H^+$) 351.14919 **Encontrado:** 351.14886

Cloreto de (Z)-3-((p-metoxifenil)(1-metil-1H-indol-3-il)metileno)-1-metil-3H-indólio (4e)



$C_{26}H_{23}ClN_2O$
PM: 414,93

$C_{26}H_{23}N_2O^+$
PM: 379,47

P.F.: 112 °C decomp.

RMN 1H (400MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 3.98 (s, 3H); 4.13 (s, 6H); 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 8.68 (s, 2H).

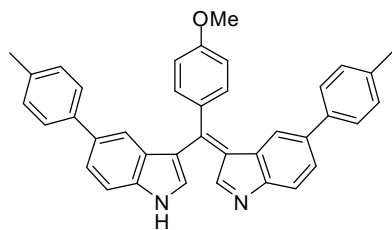
RMN ^{13}C (100 MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 34.5, 55.8, 112.7, 114.9, 119.3, 120.8, 124.2, 125.3, 126.8, 129.9, 135.6, 140.0, 148.7, 164.3, 166.6.

I.V. ν (cm^{-1}): 3417, 1655, 1608, 1508, 1462, 1369, 1327, 1242, 1119, 741, 467, 428.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 379 (M^+ ,57), 378 (100), 364 (24), 319 (11), 271 (58), 249 (12), 159 (11), 77 (5).

HRMS: Calcd.: (M^+) 379.18049 **Encontrado:** 379.17990

(Z)-3-((p-metoxifenil)(5-p-tolil-1H-indol-3-il)metileno)-5-p-tolil-3H-indol (4f)



$C_{38}H_{30}N_2O$
PM: 530,66

P.F.: 115 °C decomp.

RMN 1H (400MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 2.24 (s, 6H); 3.98 (s, 3H); 6.96 (s, 2H); 7.05-7.10 (m, 8H); 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 8.38 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 20.2, 55.9, 114.6, 114.7, 119.6, 120.8, 124.0, 126.2, 126.6, 129.1, 131.0, 136.1, 136.2, 136.4, 137.5, 138.9, 146.1, 164.32, 166.2.

I.V. ν (cm^{-1}): 3399, 1627, 1600, 1504, 1450, 1396, 1207, 1168, 1134, 810.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 530 (M^+ , 100), 485 (9), 439 (50), 395 (14), 257 (11), 149 (10), 97 (14), 43 (50).

HRMS: Calcd.: ($M+H^+$) 531.24309 **Encontrado:** 531.24198

6.2.7. *N*-Boc-indol ⁶⁹

A uma solução de indol (1,17 g, 10 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado sucessivamente piridina (1,06 mL, 12,86 mmol), Boc_2O (2,81 g, 12,86 mmol) e DMAP (0,123g, 1 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 24 h a t.a. A seguir adicionou-se $NH_4Cl_{(sat)}$ (25 mL) e extraiu-se com AcOEt (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sob $MgSO_4$, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 95:5) para fornecer o *N*-Boc-indol (1.724 g, 80 %). RMN H^1 (200MHz / $CDCl_3$ / TMS) δ (ppm): 1.67 (s, 9H); 6.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); 7.17-7.40 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

⁶⁹ Seggio, A.; Priem, G.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Synthesis* **2009**, 3617.

6.2.8. Bis-*N*-Boc-indol

Em um balão de duas bocas, previamente flambado, adicionou-se *n*-BuLi (2.5 M em hexano, 14.4 mL, 36 mmol) gota-a-gota em uma solução de diisopropilamina (3.53 g, 35 mmol) em 50 mL de THF, a -30°C sob atmosfera de argônio. Após 30 min, baixou-se a temperatura para -78°C e adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de *N*-Boc-Indol (7.595 g, 35 mmol) em 30 mL de THF. Agitou-se por 2 horas a esta temperatura e a seguir foi adicionado CuCN (1,57 g, 17,5 mmol). A mistura foi agitada a t.a. até todo o cianeto de cobre ser dissolvido, a seguir adicionou-se benzoquinona (5,67 g, 52,5 mmol) e manteve-se a agitação por mais 4h. Então, foi adicionado HCl 2M e a mistura reacional foi extraída com AcOEt (2 x 100 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (100 mL), a seguir secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 75:25) para fornecer o bis-*N*-Boc-indol (5.82 g, 77 %). P.F. 151°C (Lit.⁷⁰ 150-152 °C); RMN H¹ (200MHz / CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 1.23 (s, 18H); 6.64 (s, 2H); 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); 8.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

6.2.9. 2,2'-Bis-indol⁶⁹

A uma solução de bis-*N*-Boc-indol (1,728 g, 4.0 mmol) em CH₂Cl₂ (60 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (10 mL). A seguir aqueceu-se sob refluxo durante 2 h. Logo após, resfriou-se o sistema a t.a. e adicionou-se NaHCO_{3(sat)} (mL). Extraiu-se com AcOEt (2 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 50 mL) e NaCl_(sat) (50 mL), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 85:15) para fornecer o 2,2'-bis-indol (0,752 g, 81 %). P.F. 290 °C decomp. (Lit.⁷¹ 292-294 °C decomp.); RMN H¹ (200MHz / DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm): 6.92 (d, *J* = 1.34 Hz, 2H); 6.96-7.15 (m, 6H); 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); 11.54 (br, s, 2H).

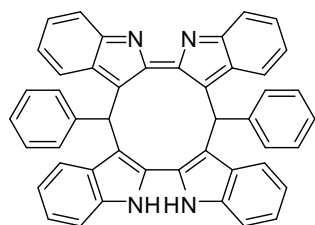
⁷⁰ Johnson, C. N.; Stemp, G.; Anand, N.; Stephen, S. C.; Gallagher, T. *Synlett* **1998**, 1025.

⁷¹ Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571.

6.2.10. Procedimento para a síntese dos tetra(indolil)metanos oxidados 6

Em uma solução de 2,2'-bis-indol (5a, 0,232 g, 1.0 mmol) e o respectivo aldeído (2, 1.1 mmol) em isopropanol (3 mL) foi adicionado 1 equiv. de CeCl₃ (0,246 g, 1,0 mmol) e agitou-se a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação adicionou-se água (10 mL) e extraiu-se com AcOEt, secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 85:15) obtendo-se o respectivo produto 6.

Composto 6a



C₄₆H₃₀N₄
PM: 638,76

P.F.: 235-238 °C decomp.

RMN ¹H (400MHz / DMSO-d / TMS) δ (ppm): 5.52 (s, 2H); 6.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6.58–6.64 (m, 4H); 6.68–6.74 (m, 4H); 6.93–7.04 (m, 8H); 7.13–7.20 (m, 4H); 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 12.40 (s, 2H).

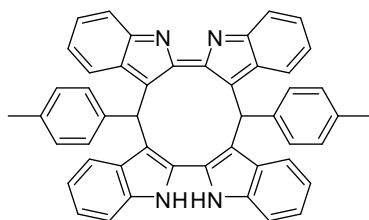
RMN ¹³C (100 MHz / DMSO-d / TMS) δ (ppm): 47.9, 68.9, 112.3, 118.8, 119.3, 120.5, 120.9, 122.2, 123.7, 123.9, 125.5, 125.6, 126.3, 126.7, 128.1, 128.6, 129.6, 129.6, 135.6, 136.2, 138.8, 156.1, 169.8.

I.V. v (cm⁻¹): 3421, 1612, 1577, 1512, 1446, 1338, 1249, 1176, 1033, 748.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 638 (M⁺,100), 561 (11), 434 (17), 344 (9), 319 (19), 231 (3), 77 (2).

HRMS: Calcd.: (M+H⁺) 639.2543 **Encontrado:** 639.2546.

Composto 6b



$C_{48}H_{34}N_4$
PM: 666,81

P.F.: 241-243 °C decomp.

RMN 1H (400MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 2.13 (s, 6H); 5.49 (s, 2H); 5.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 6.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 6.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 6.68–6.74 (m, 4H); 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 6.94–6.98 (m, 4H); 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 12.35 (s, 2H).

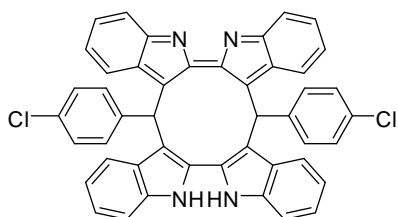
RMN ^{13}C (100 MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 20.3, 47.5, 69.0, 112.3, 118.8, 119.3, 120.7, 120.9, 122.2, 123.7, 123.9, 125.5, 126.4, 127.3, 128.2, 128.6, 129.4, 129.6, 132.7, 135.3, 136.3, 138.7, 156.2, 170.0.

I.V. ν (cm^{-1}): 3305, 2866, 1616, 1581, 1446, 1334, 1238, 1157, 748.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 666 (M^+ , 100), 575 (8), 448 (15), 333 (21), 230 (3).

HRMS: Calcd.: ($M+H^+$) 667.28562 **Encontrado:** 667.28427.

Composto 6c



$C_{46}H_{28}Cl_2N_4$
PM: 707,65

P.F.: 243-245 °C decomp.

RMN 1H (400MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 5.55 (s, 2H); 6.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.71–6.79 (m, 4H); 6.97–7.01 (m, 4H); 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 7.19–7.23 (m, 4H); 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 12.47 (s, 2H).

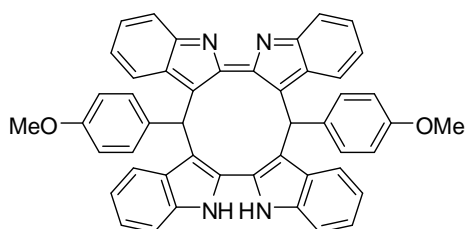
RMN ¹³C (100 MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 47.2, 68.7, 112.5, 119.1, 119.5, 120.1, 120.8, 122.2, 124.0, 124.1, 125.3, 125.7, 126.7, 128.4, 128.5, 131.2 (3C), 134.7, 135.9, 138.9, 156.0, 169.6.

I.V. ν (cm⁻¹): 3421, 1620, 1581, 1446, 1334, 1238, 1010, 744.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 710 (M+2, 22), 708 (M⁺,75), 706 (100), 597 (19), 468 (27), 344 (16), 242 (6).

HRMS: Calcd.: (M+H⁺) 707.1764 **Encontrado:** 707.1768

Composto 6d



C₄₈H₃₄N₄O₂
PM: 698,81

P.F.: 237-238 °C decomp.

RMN ¹H (400MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 3.61 (s, 6H); 5.46 (s, 2H); 5.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 6.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 6.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 6.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); 6.68–6.76 (m, 6H); 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 12.34 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz / DMSO-*d* / TMS) δ (ppm): 47.1, 54.6, 69.1, 111.3, 112.0, 112.3, 118.8, 119.3, 120.9, 120.9, 122.1, 123.6, 123.8, 125.5, 127.7, 128.1, 128.5, 130.4, 130.7, 136.4, 138.7, 156.2, 157.6, 170.0.

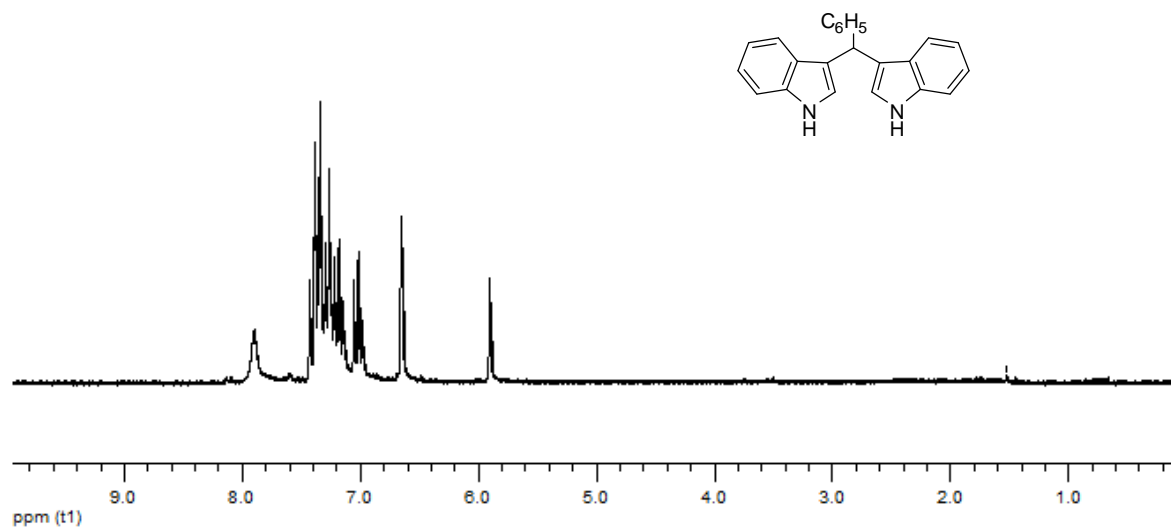
I.V. ν (cm⁻¹): 3410, 3062, 2951, 1735, 1616, 1575, 1489, 1338, 1238, 1091, 1014, 748.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 699 (M⁺,57), 698 (100), 593 (52), (49), 349 (24), 232 (6), 77 (8).

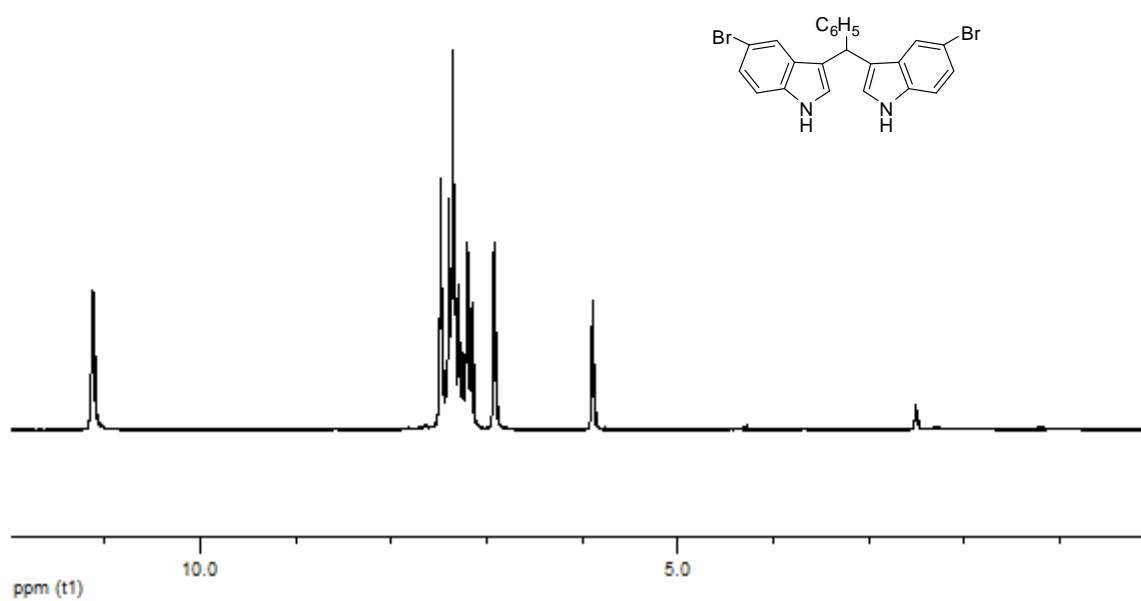
HRMS: Calcd.: (M+H⁺) 699.2754 **Encontrado:** 699.2753.

ESPECTROS SELECCIONADOS

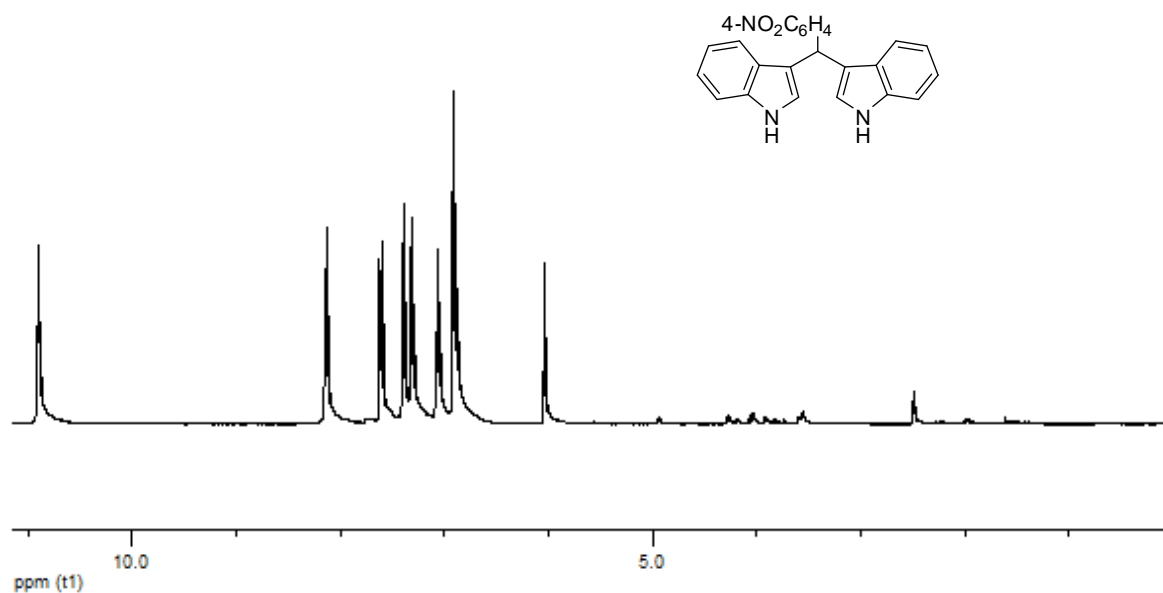
7. ESPECTROS SELECCIONADOS



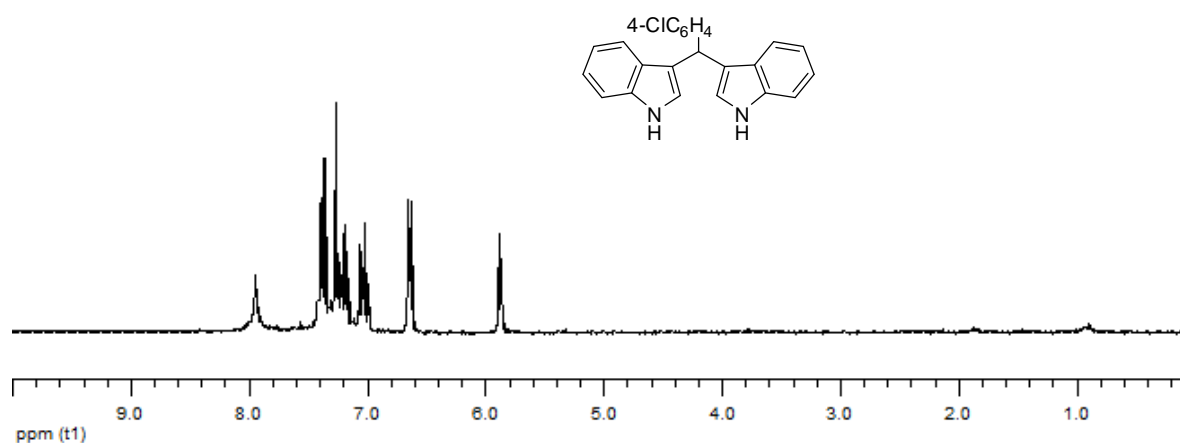
Espectro de RMN ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 200 MHz.



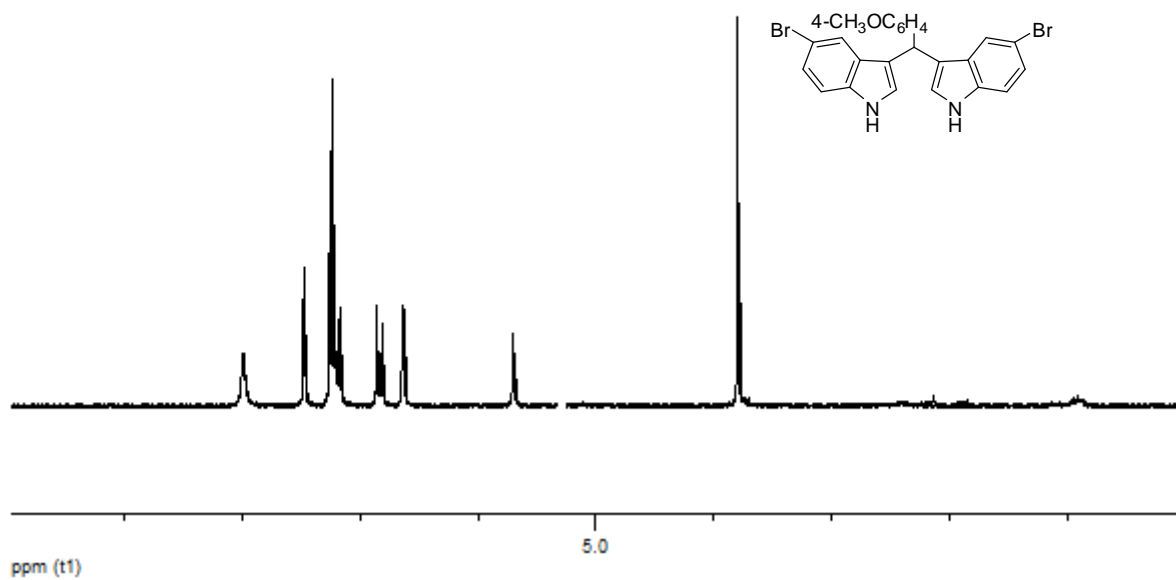
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em DMSO-*d* a 200 MHz.



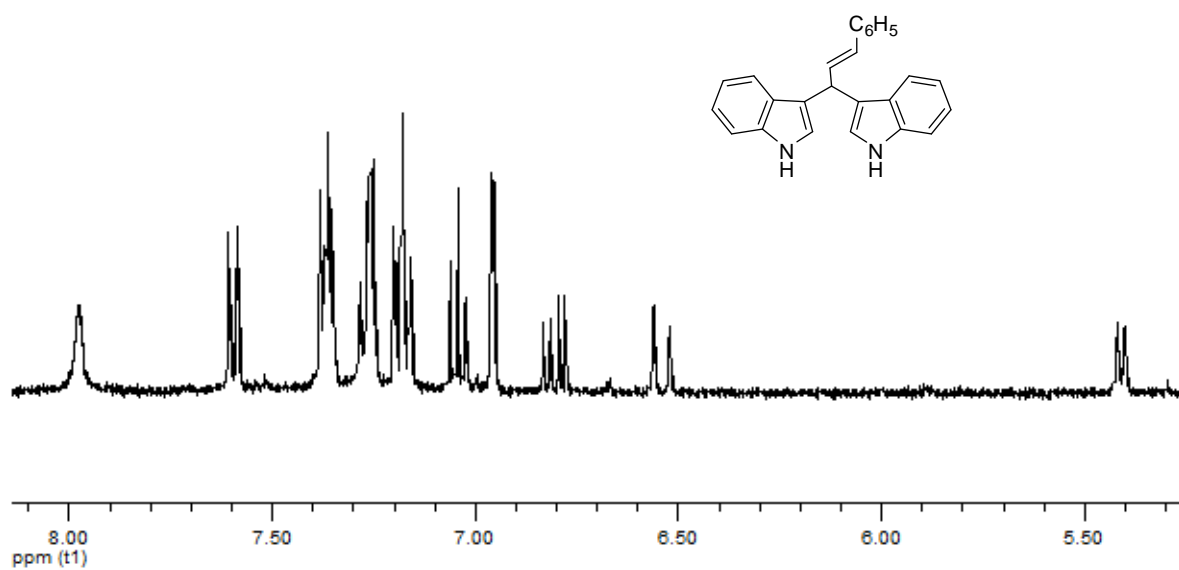
Espectro de RMN ¹H do composto **3c** em DMSO-*d* a 200 MHz.



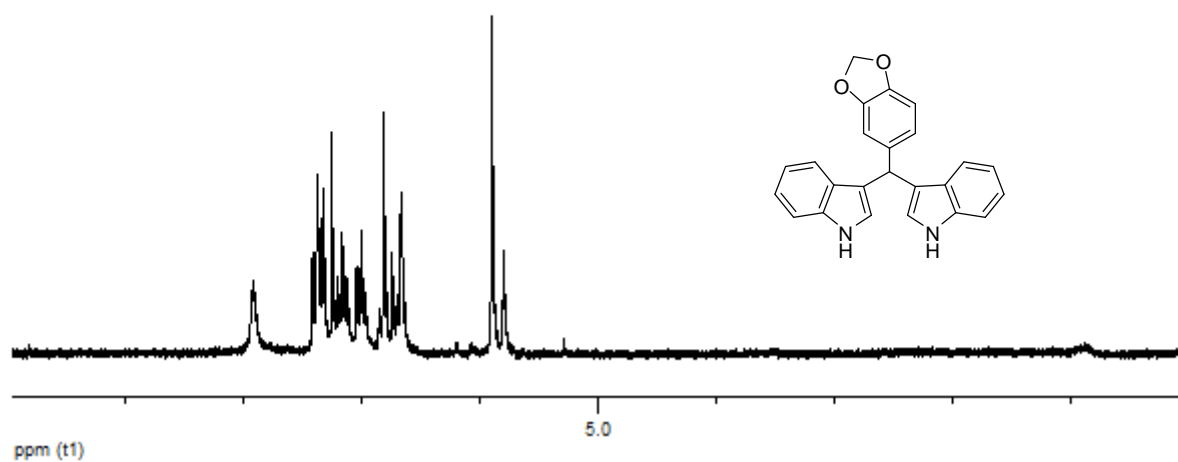
Espectro de RMN ¹H do composto **3e** em CDCl₃ a 200 MHz.



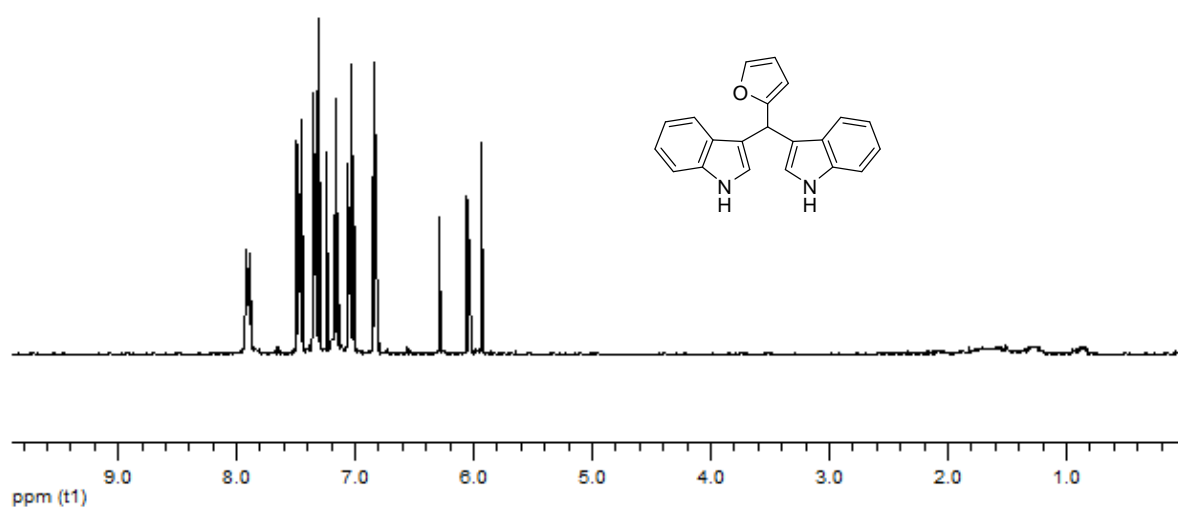
Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 200 MHz.



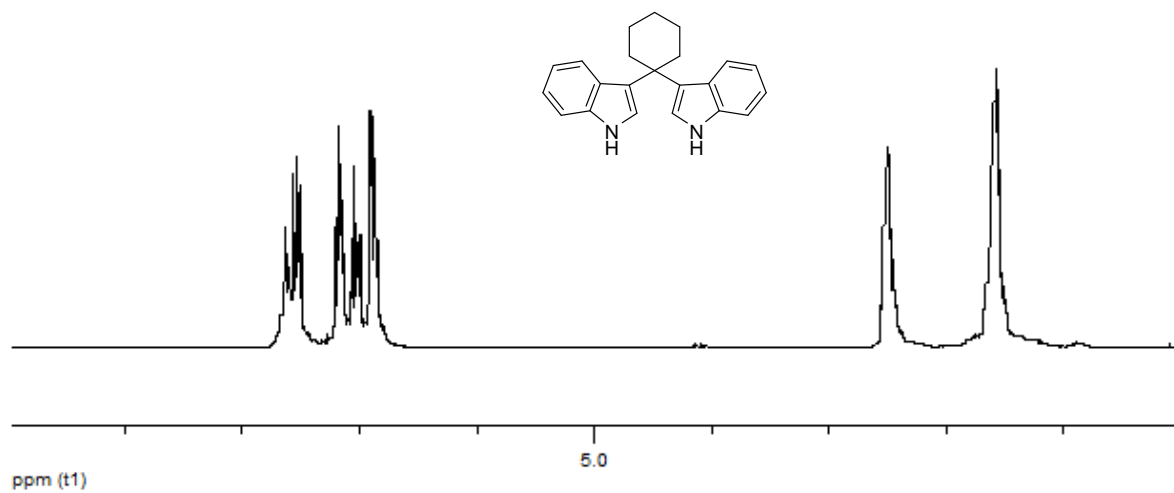
Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHz.



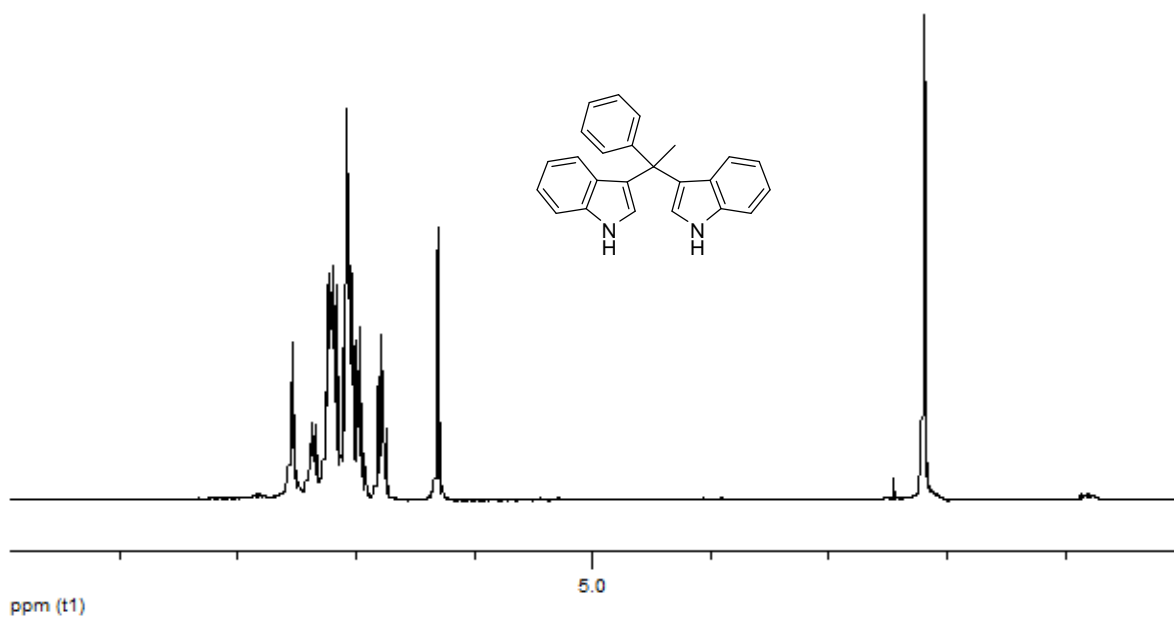
Espectro de RMN ¹H ampliado do composto **3l** em CDCl₃ a 200 MHz.



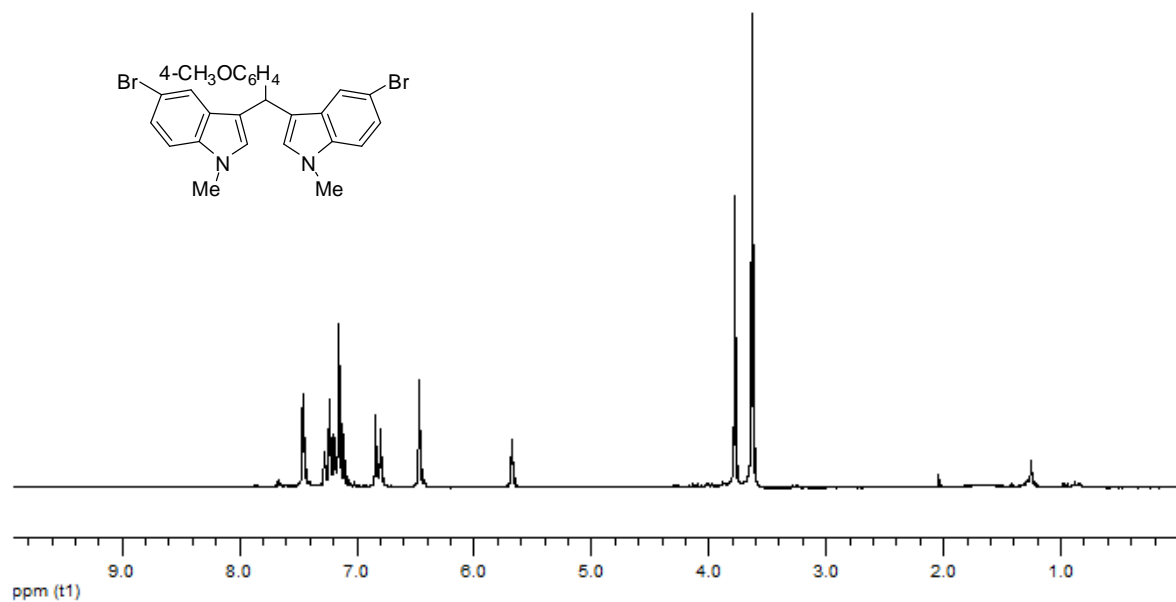
Espectro de RMN ¹H ampliado do composto **3m** em CDCl₃ a 200 MHz.



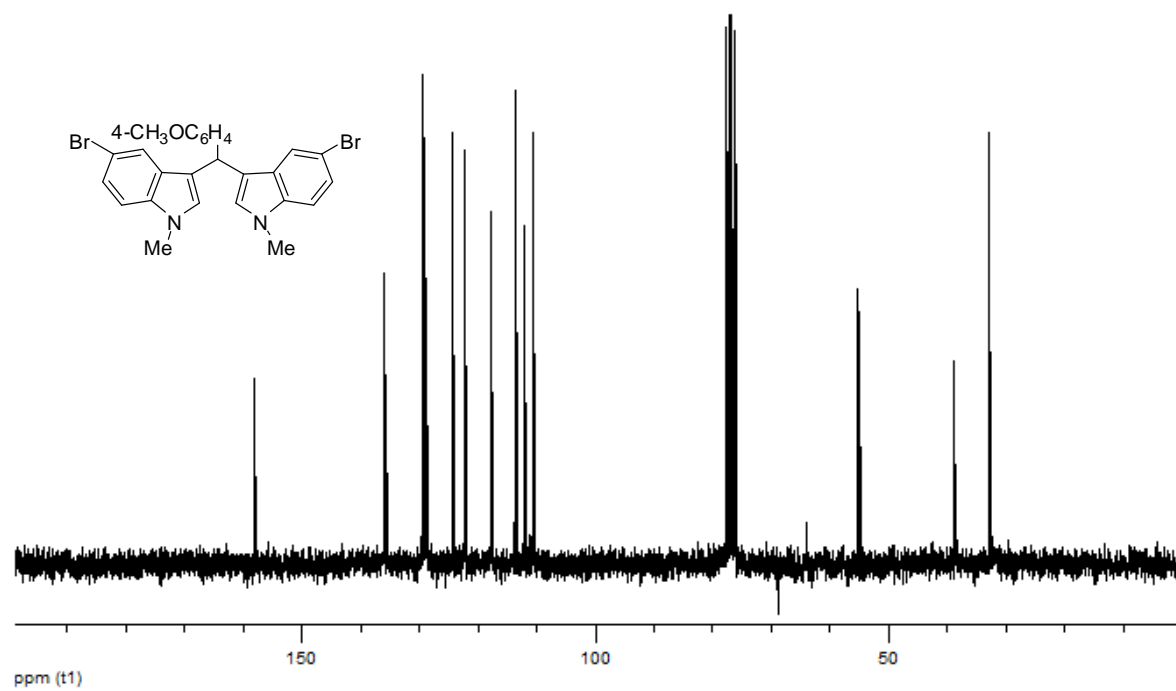
Espectro de RMN ¹H do composto **3o** em CDCl₃ a 200 MHz.



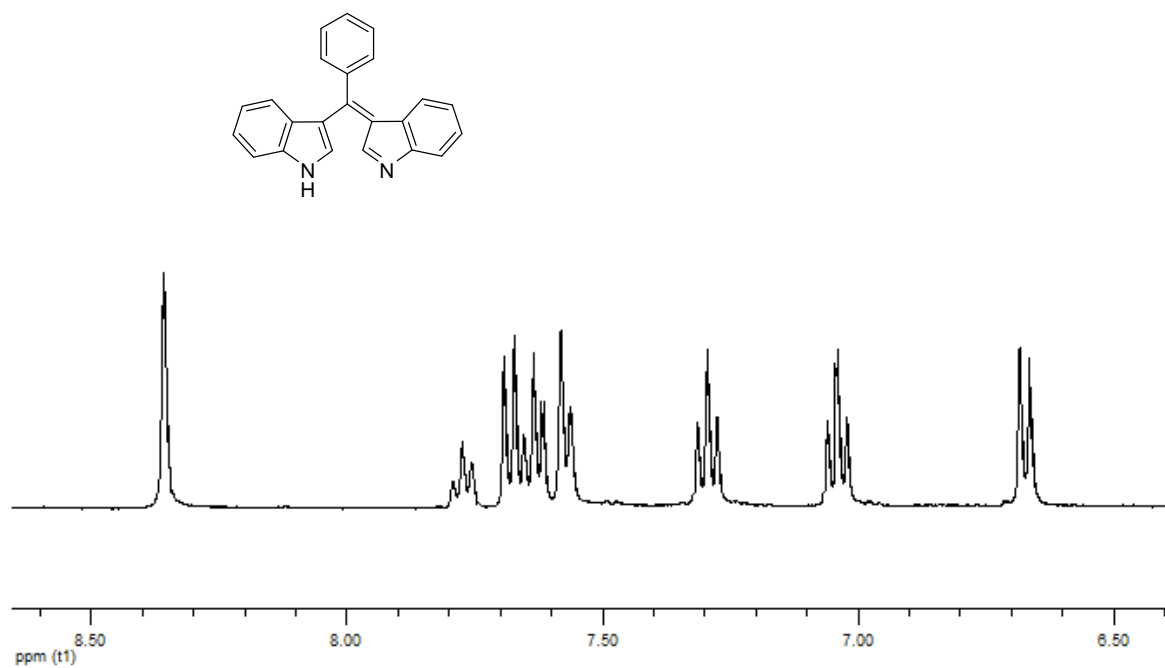
Espectro de RMN ¹H do composto **3p** em CDCl₃ a 200 MHz.



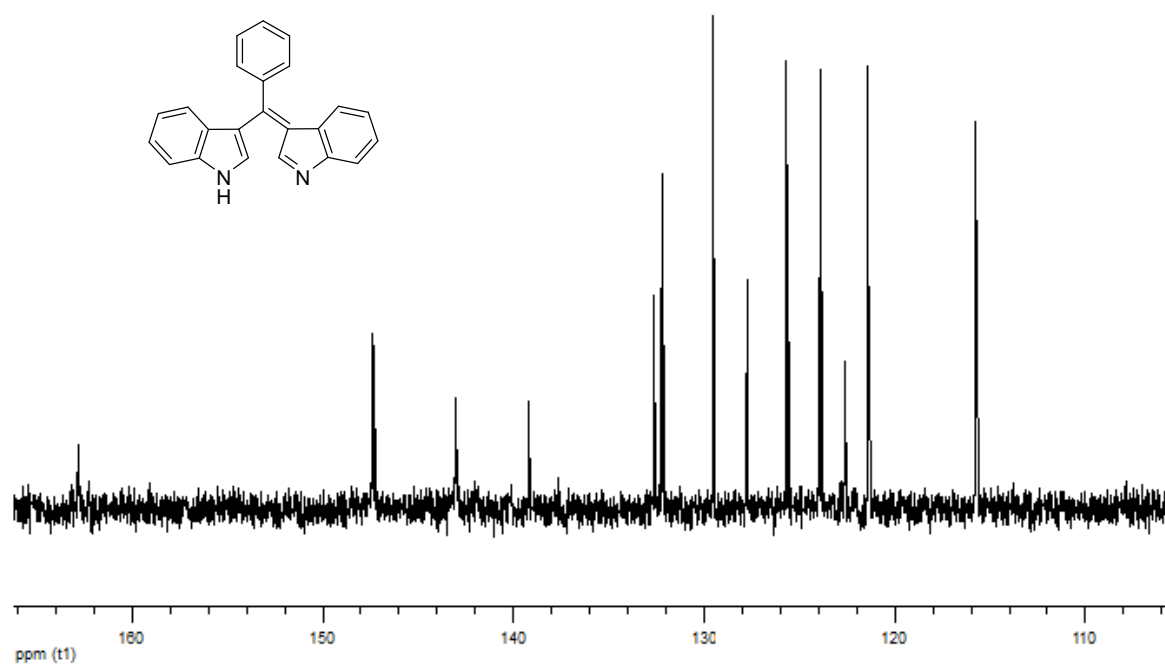
Espectro de RMN ^1H do composto **3q** em CDCl_3 a 400 MHz.



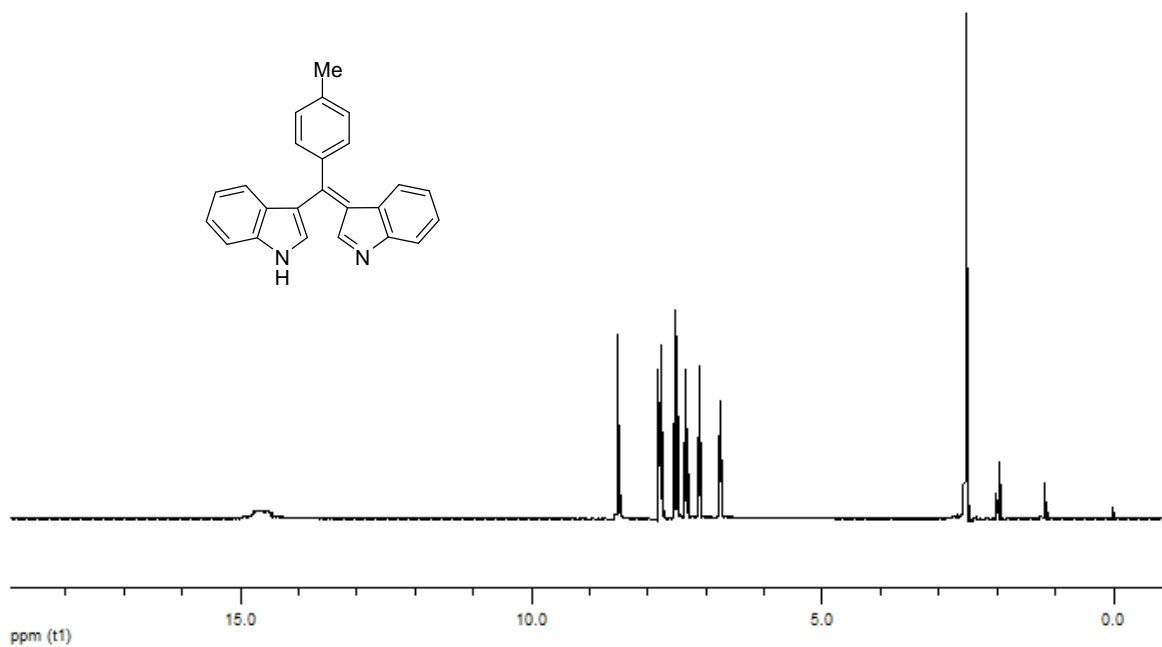
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q** em CDCl_3 a 100 MHz



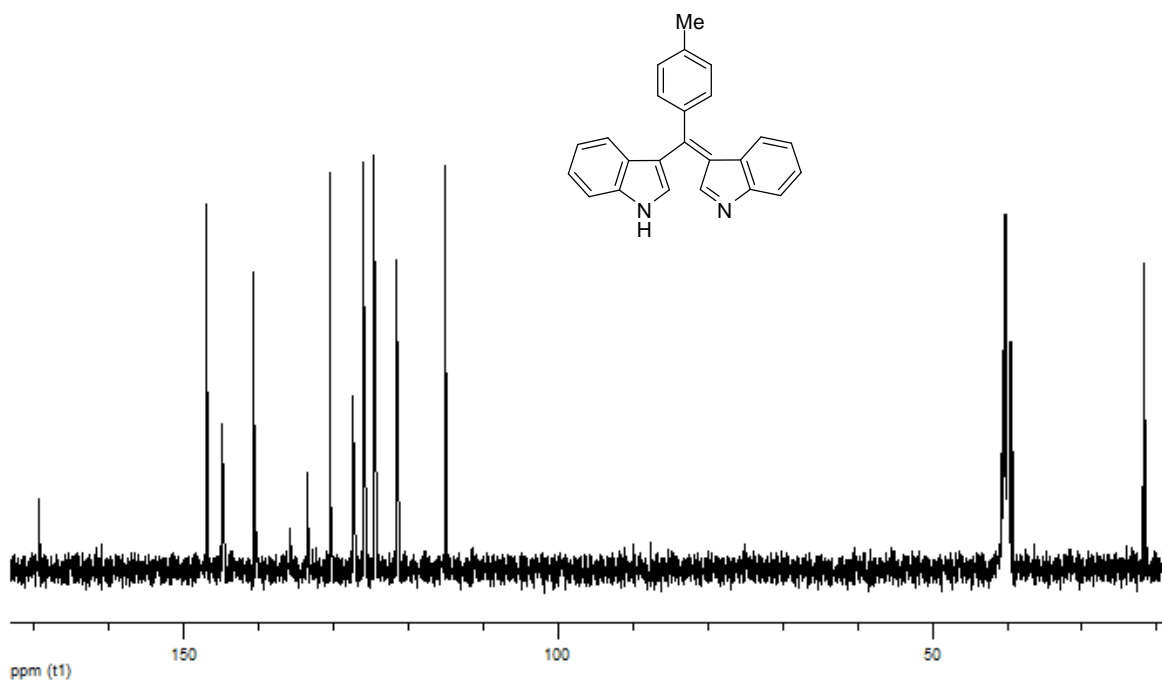
Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.



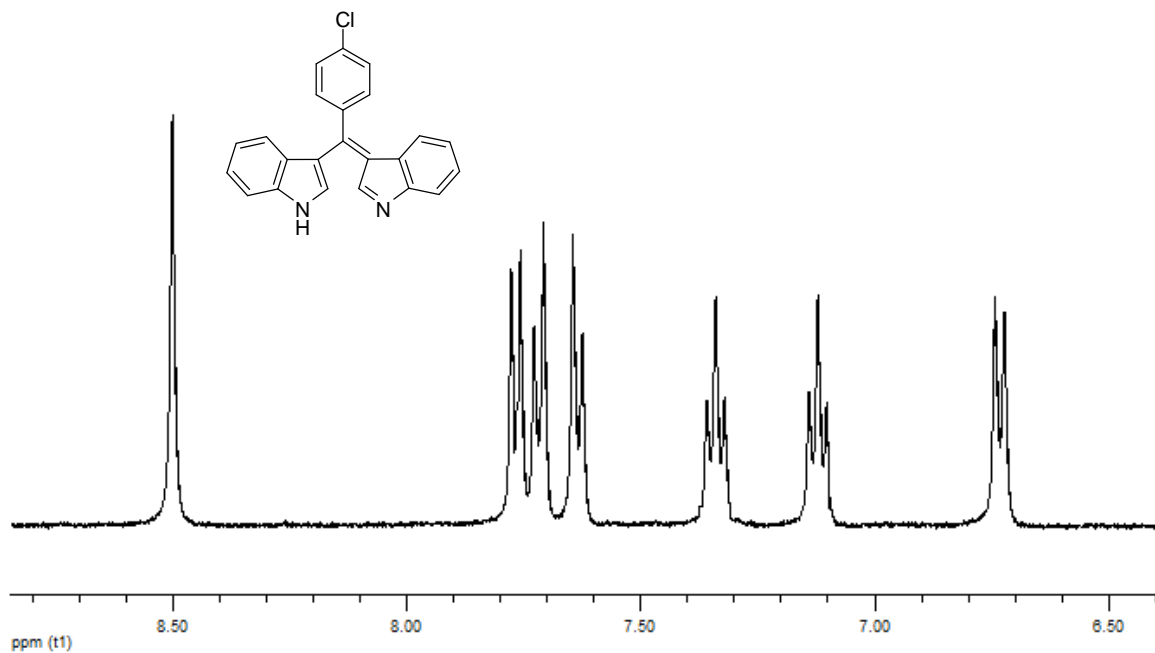
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.



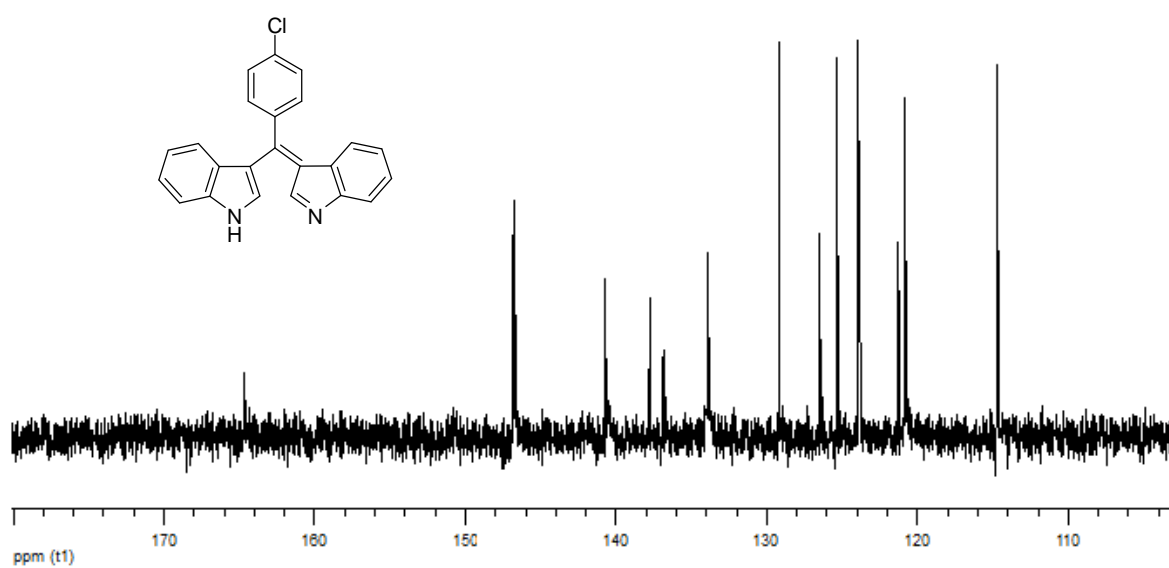
Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em DMSO-*d* a 400 MHz.



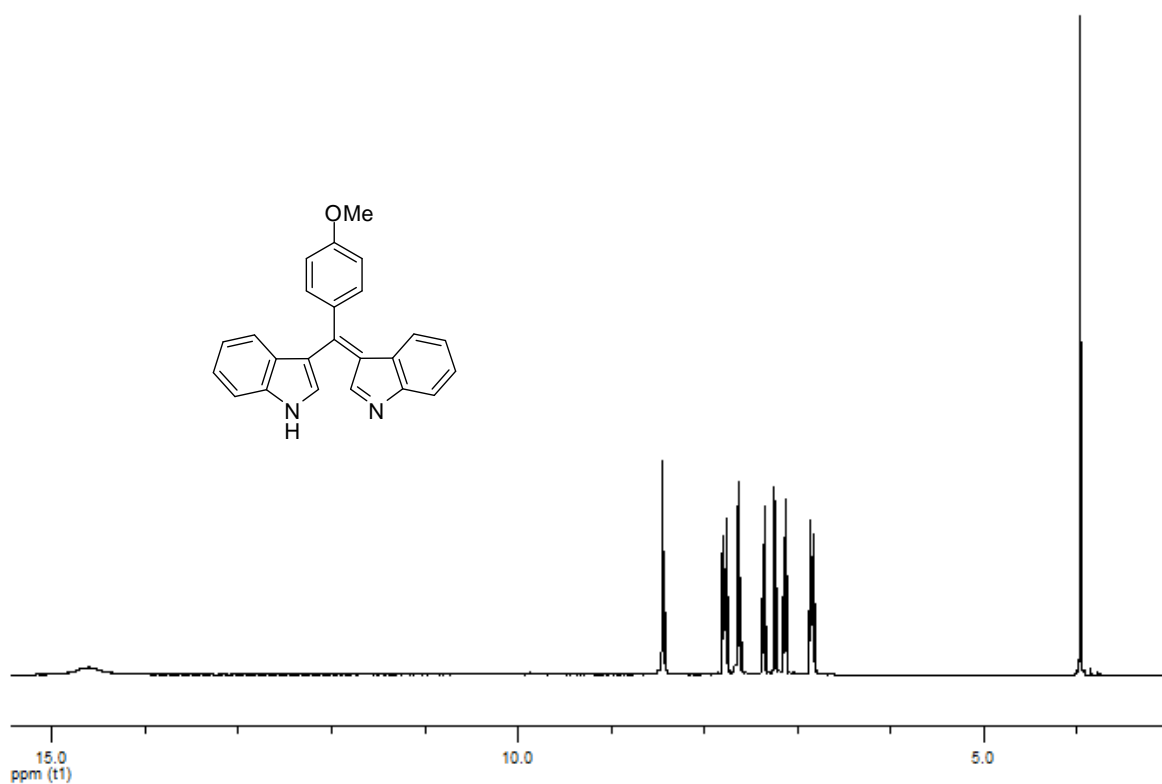
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em DMSO-*d* a 100 MHz.



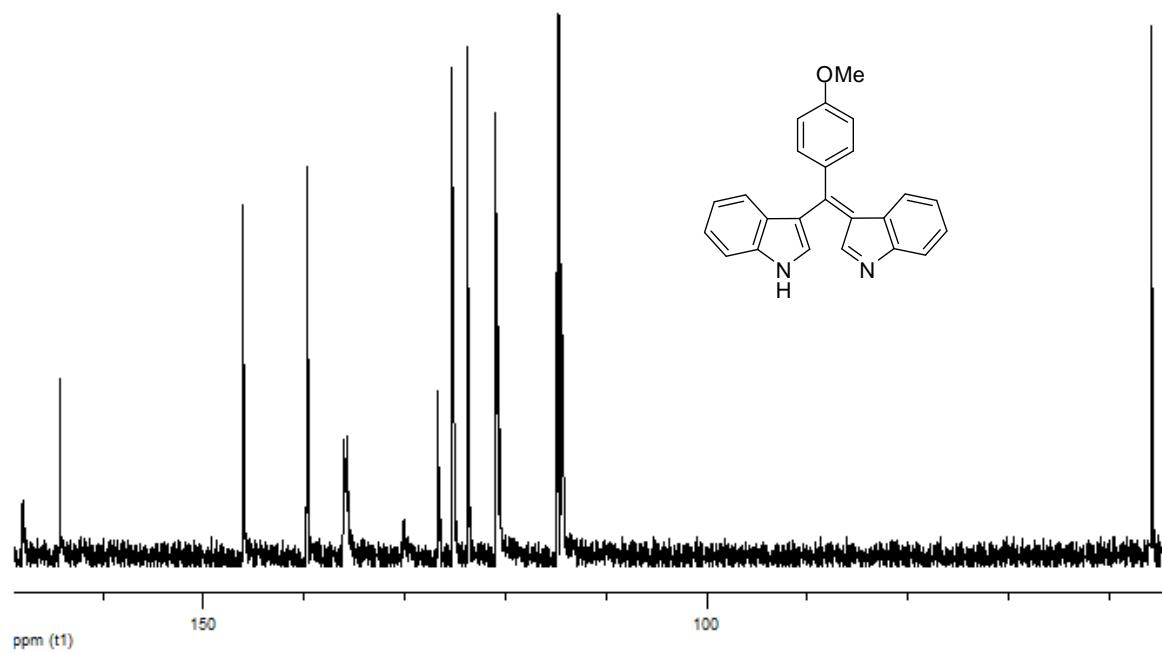
Espectro de RMN ¹H do composto **4c** em DMSO-*d* a 400 MHz.



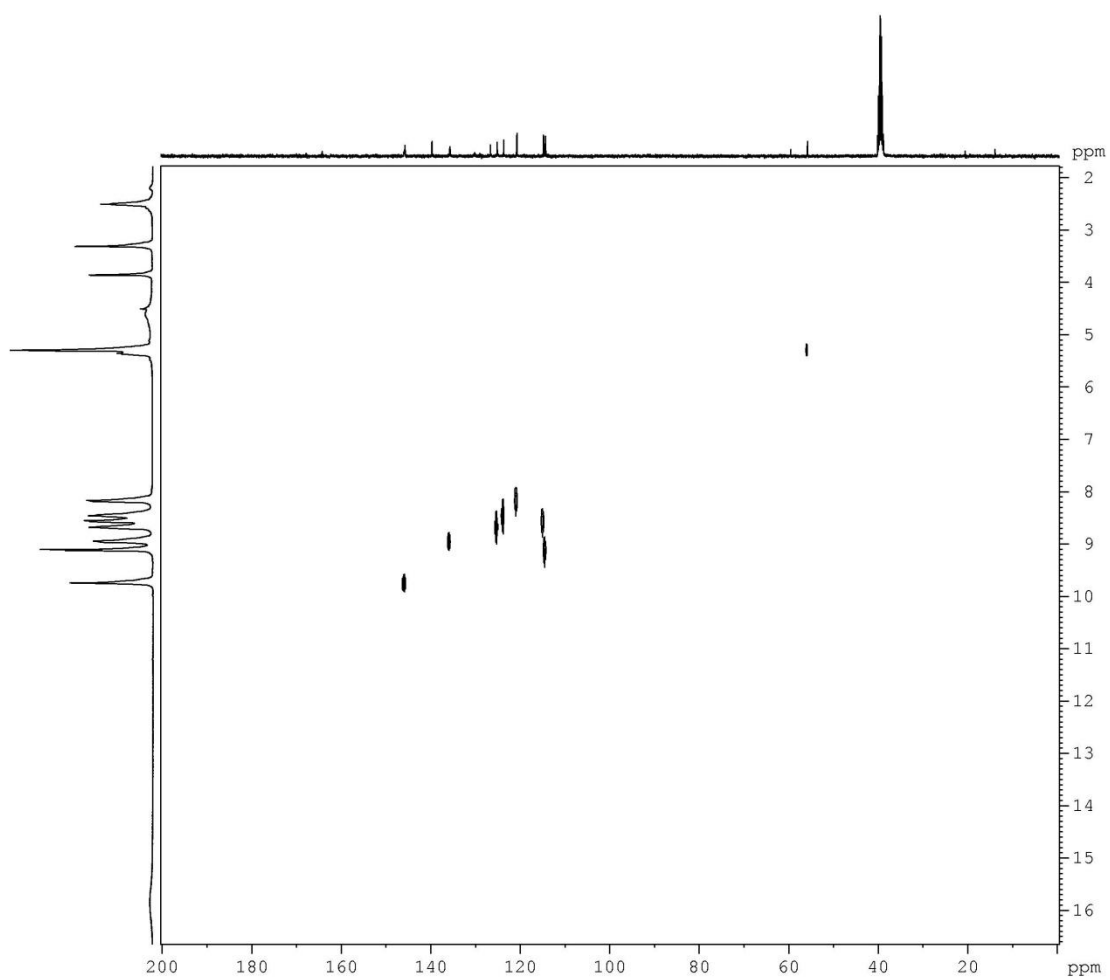
Espectro de RMN ¹³C do composto **4c** em DMSO-*d* a 100 MHz.



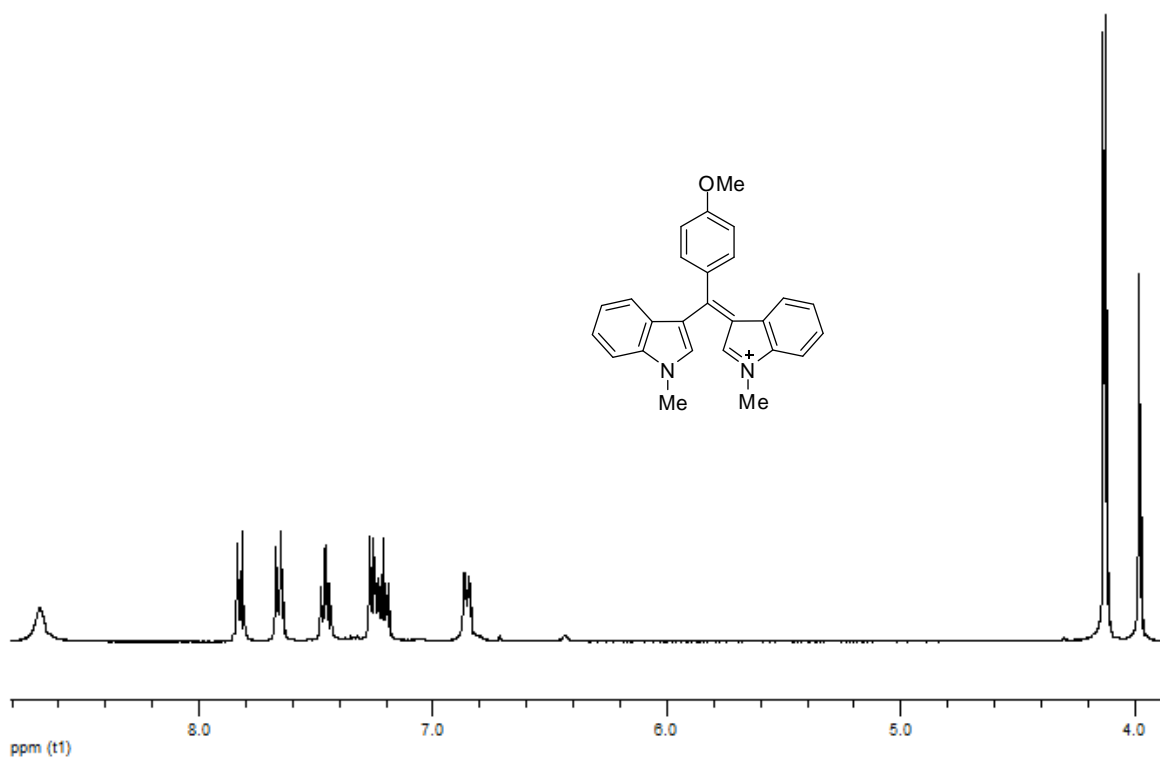
Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em DMSO-*d* a 400 MHz.



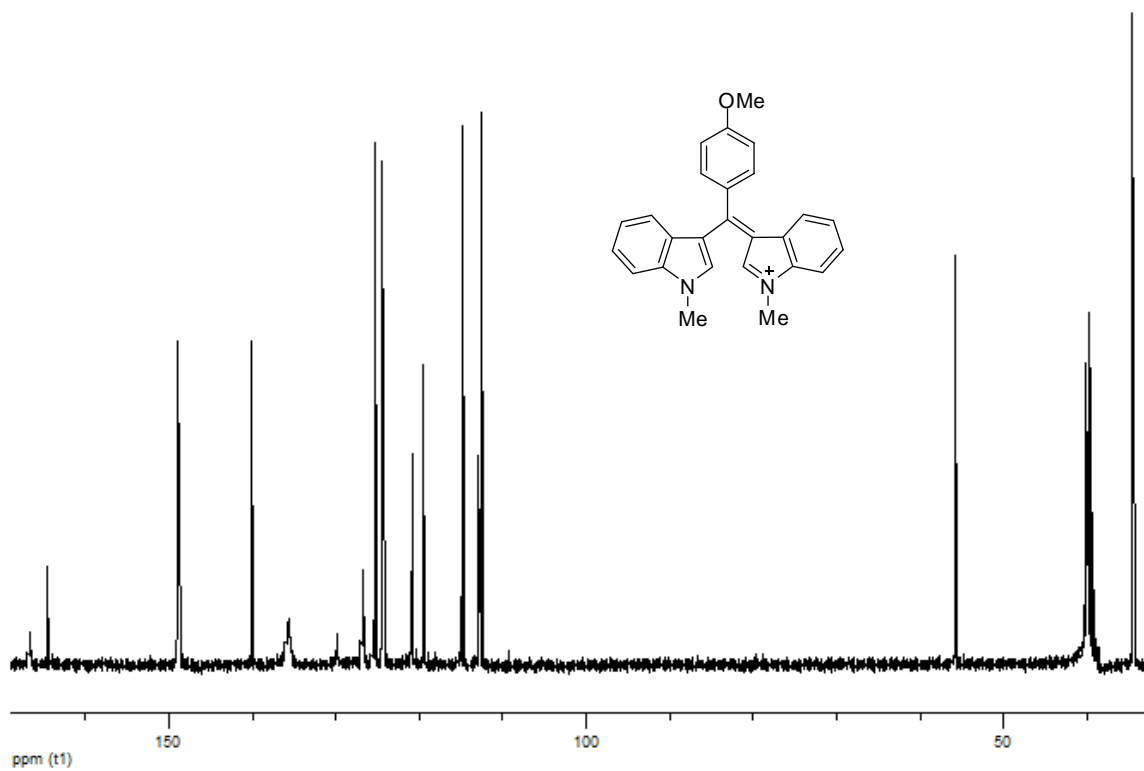
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em DMSO-*d* a 100 MHz.



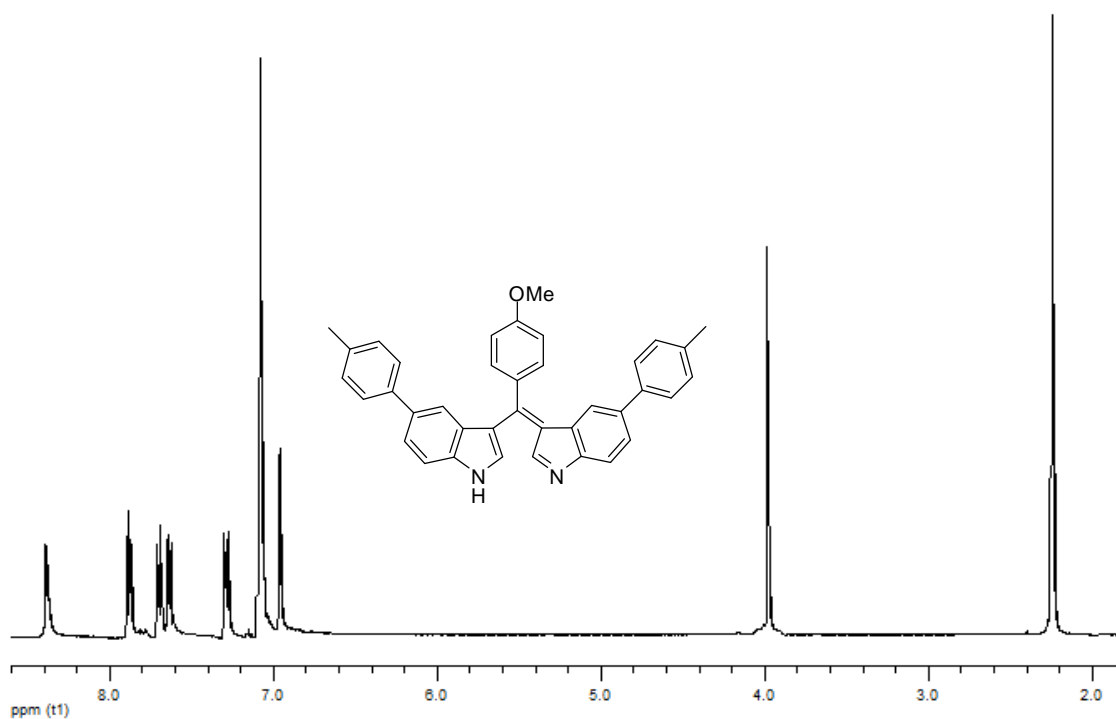
Espectro de HETCOR do composto **4d** em DMSO-*d*



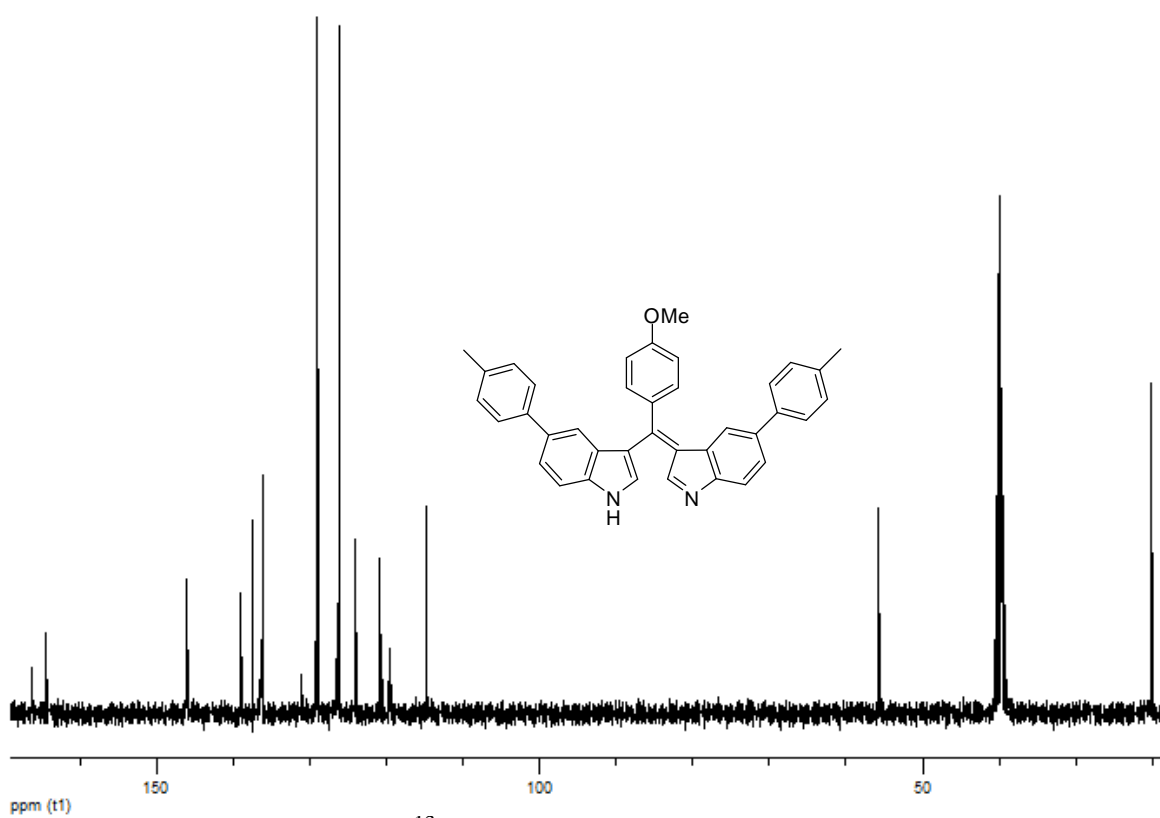
Espectro de RMN ^1H do composto **4e** em DMSO-*d* a 400 MHz.



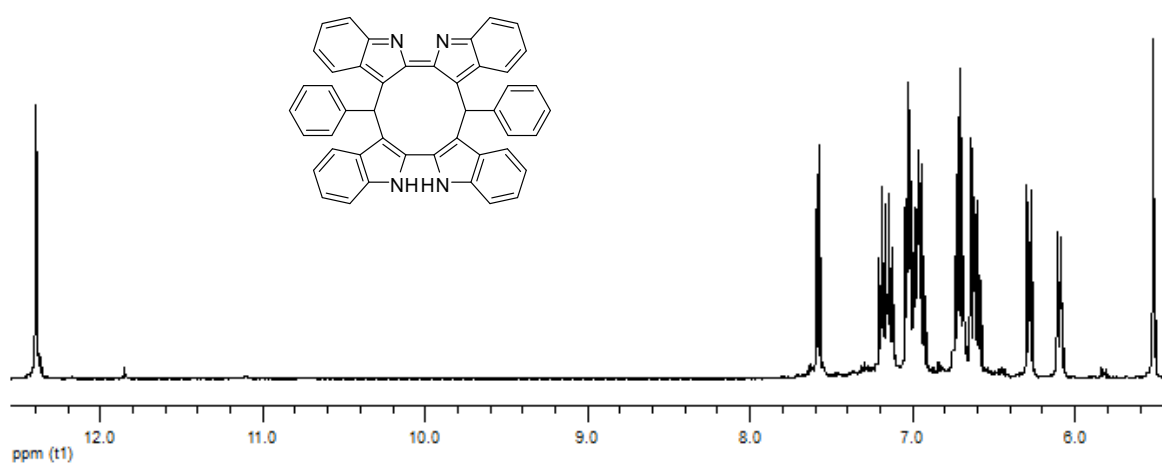
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em DMSO-*d* a 100 MHz.



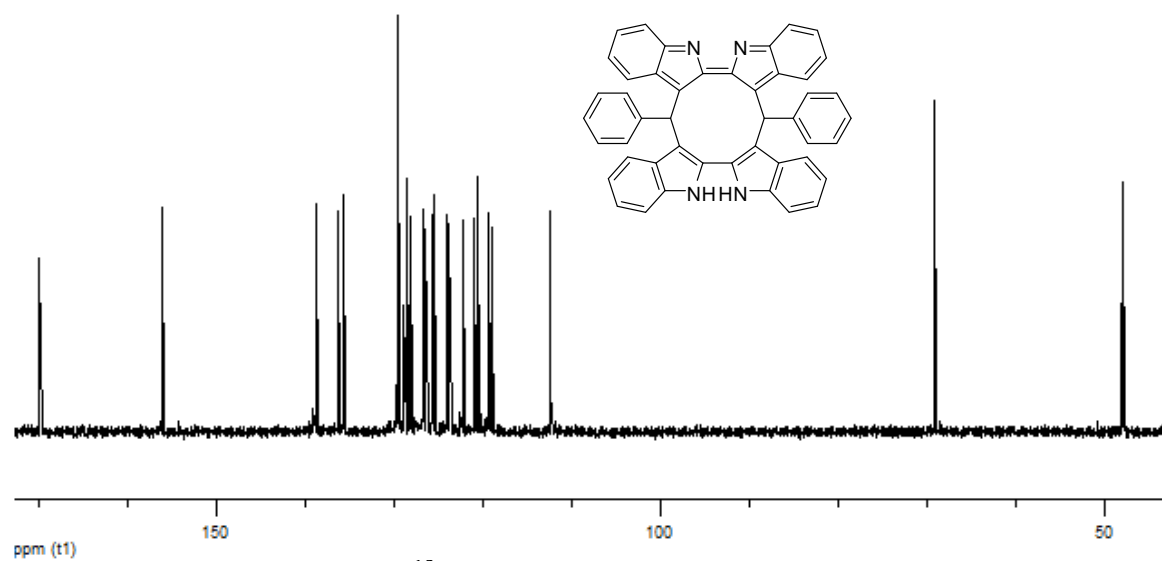
Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em DMSO-*d* a 400 MHz.



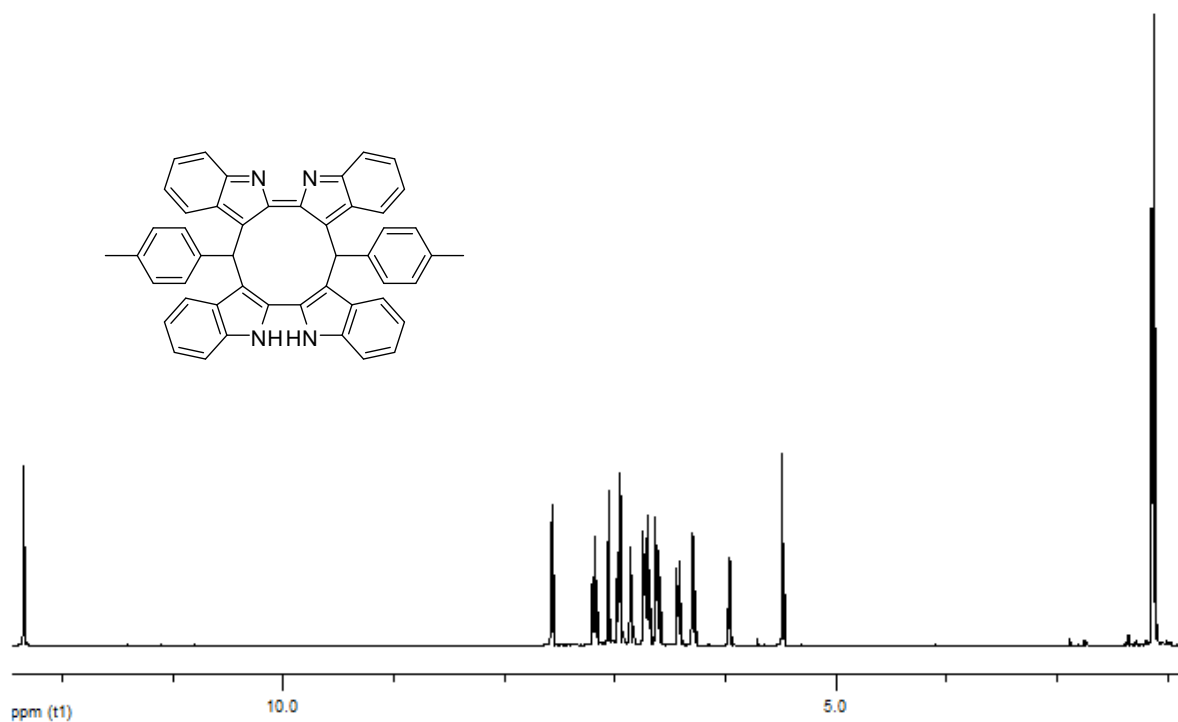
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** em DMSO-*d* a 100 MHz.



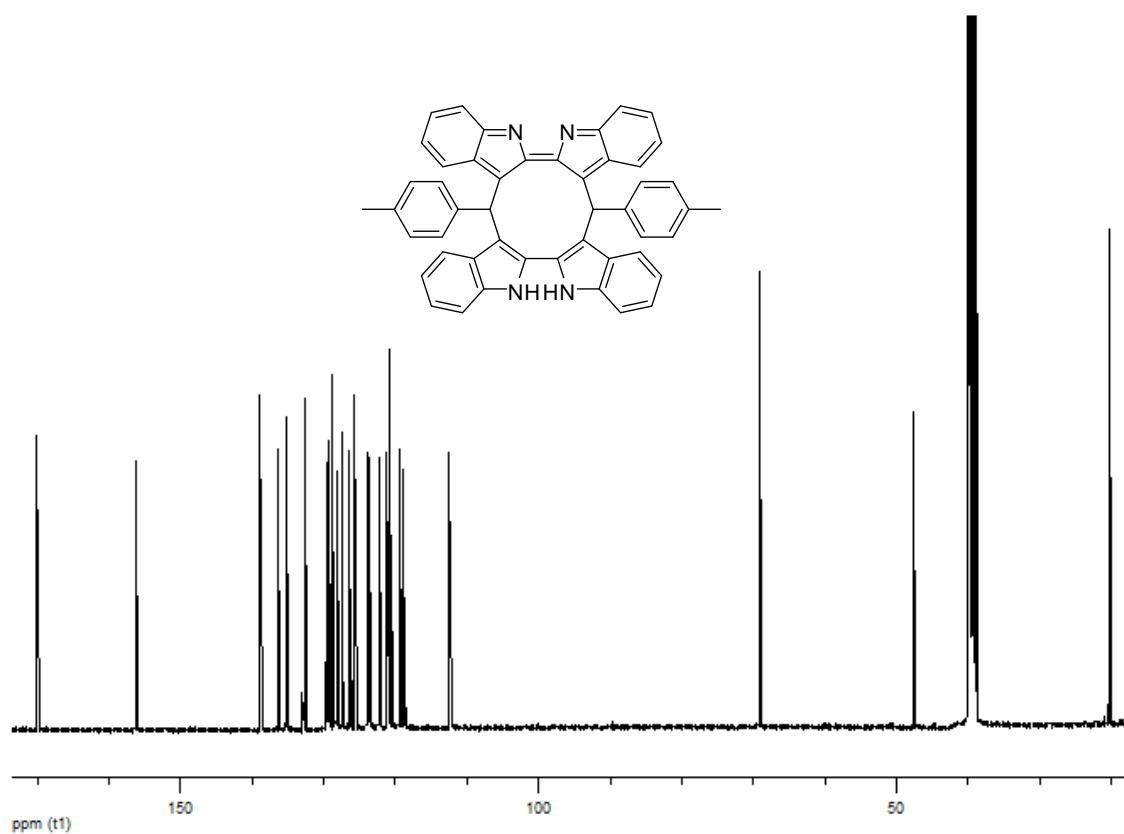
Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em DMSO-*d* a 400 MHz.



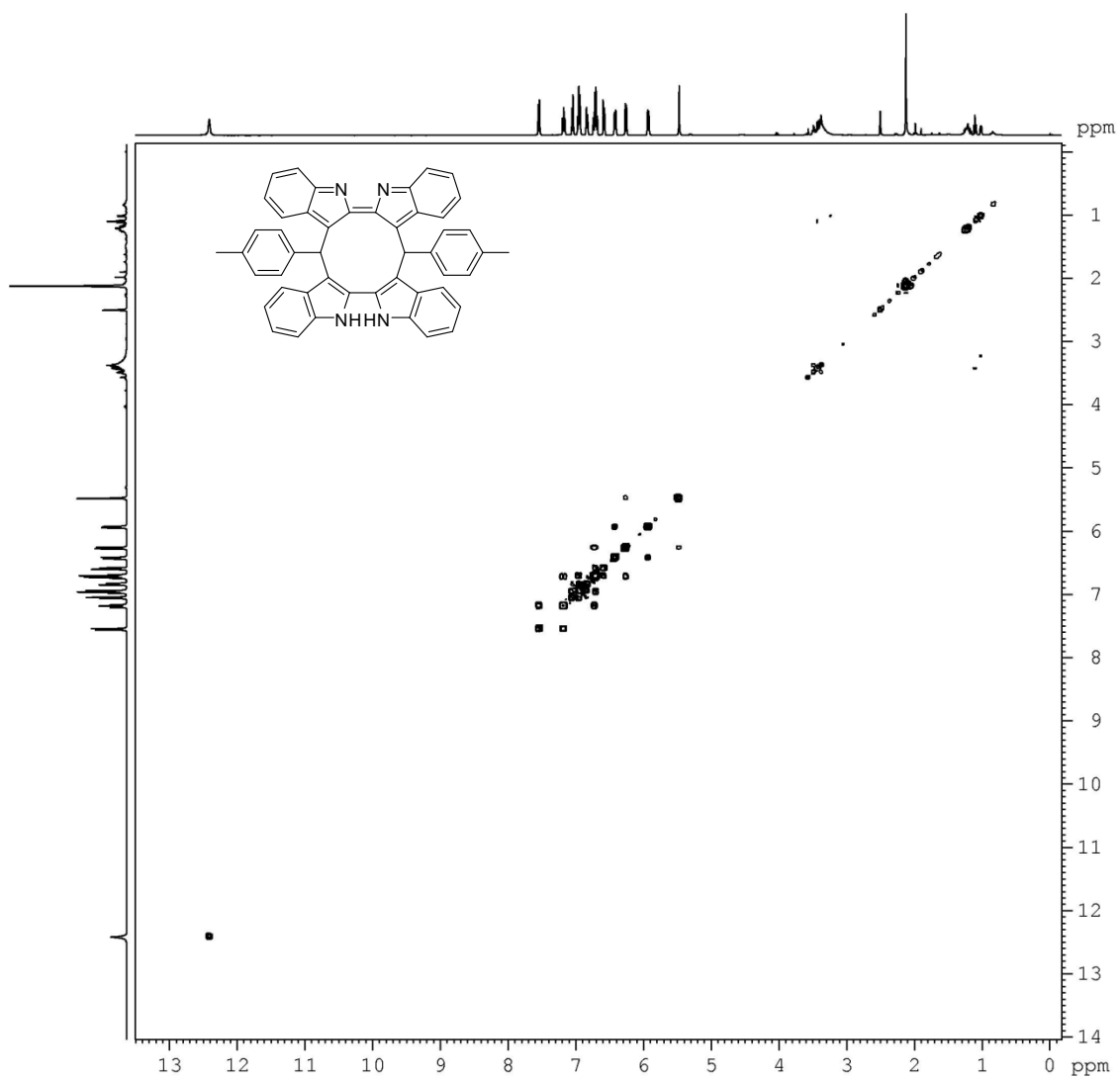
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em DMSO-*d* a 100 MHz.



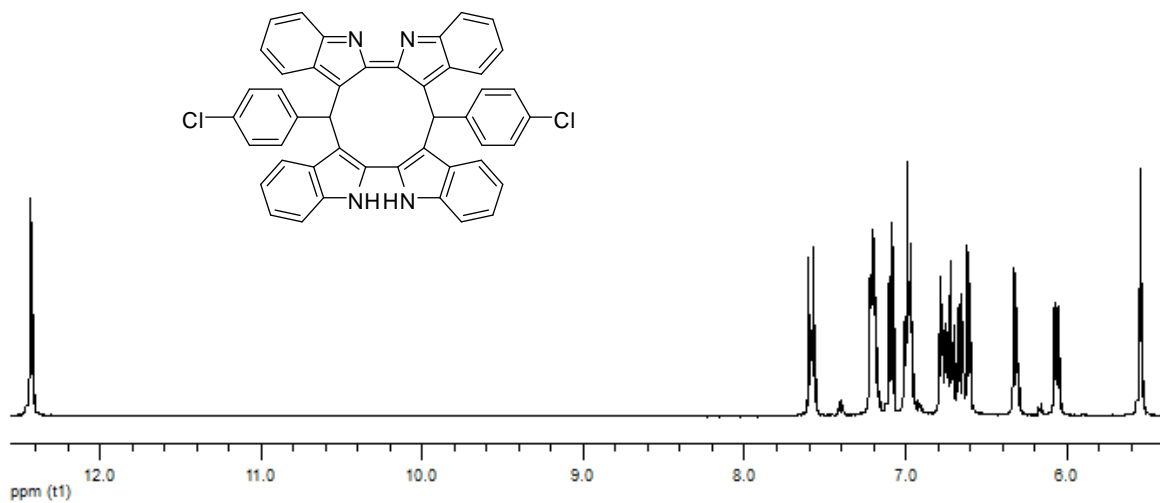
Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em DMSO-*d* a 400 MHz.



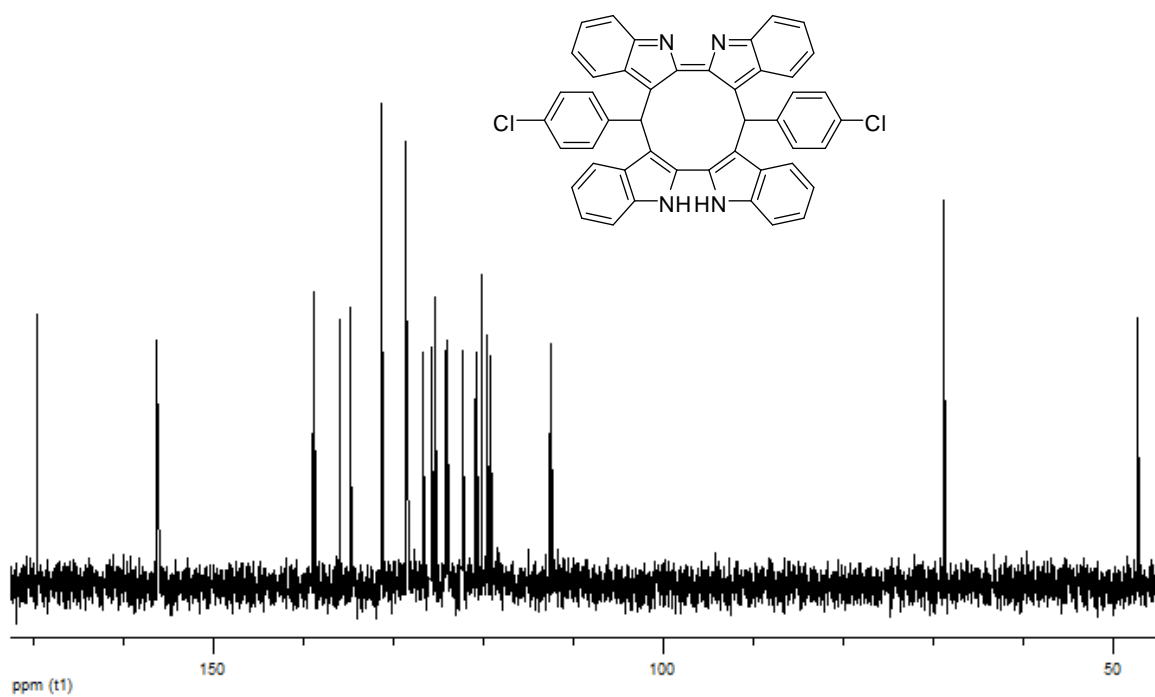
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em DMSO-*d* a 100 MHz.



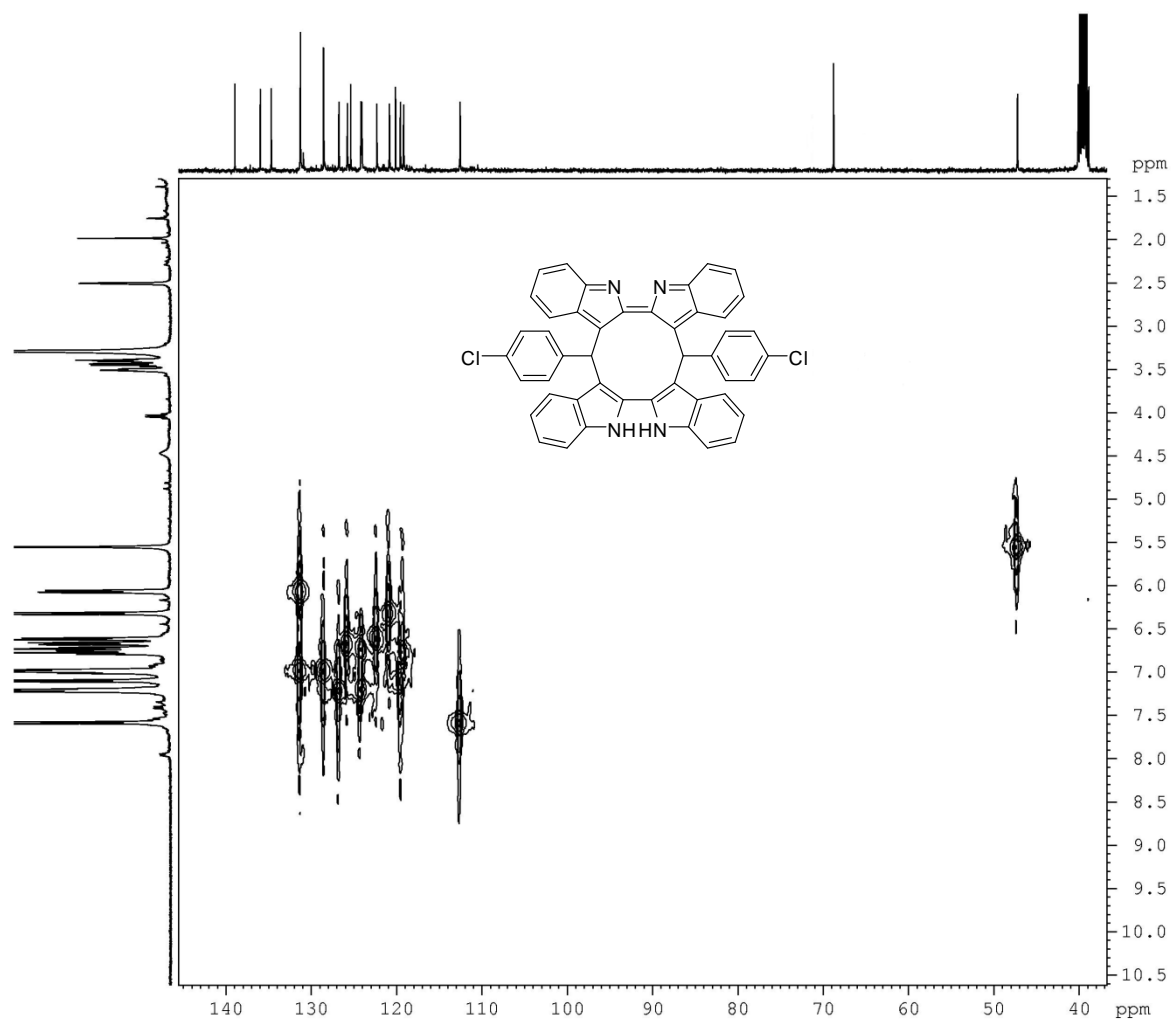
Espectro de COSY do composto **6b** em DMSO-*d*



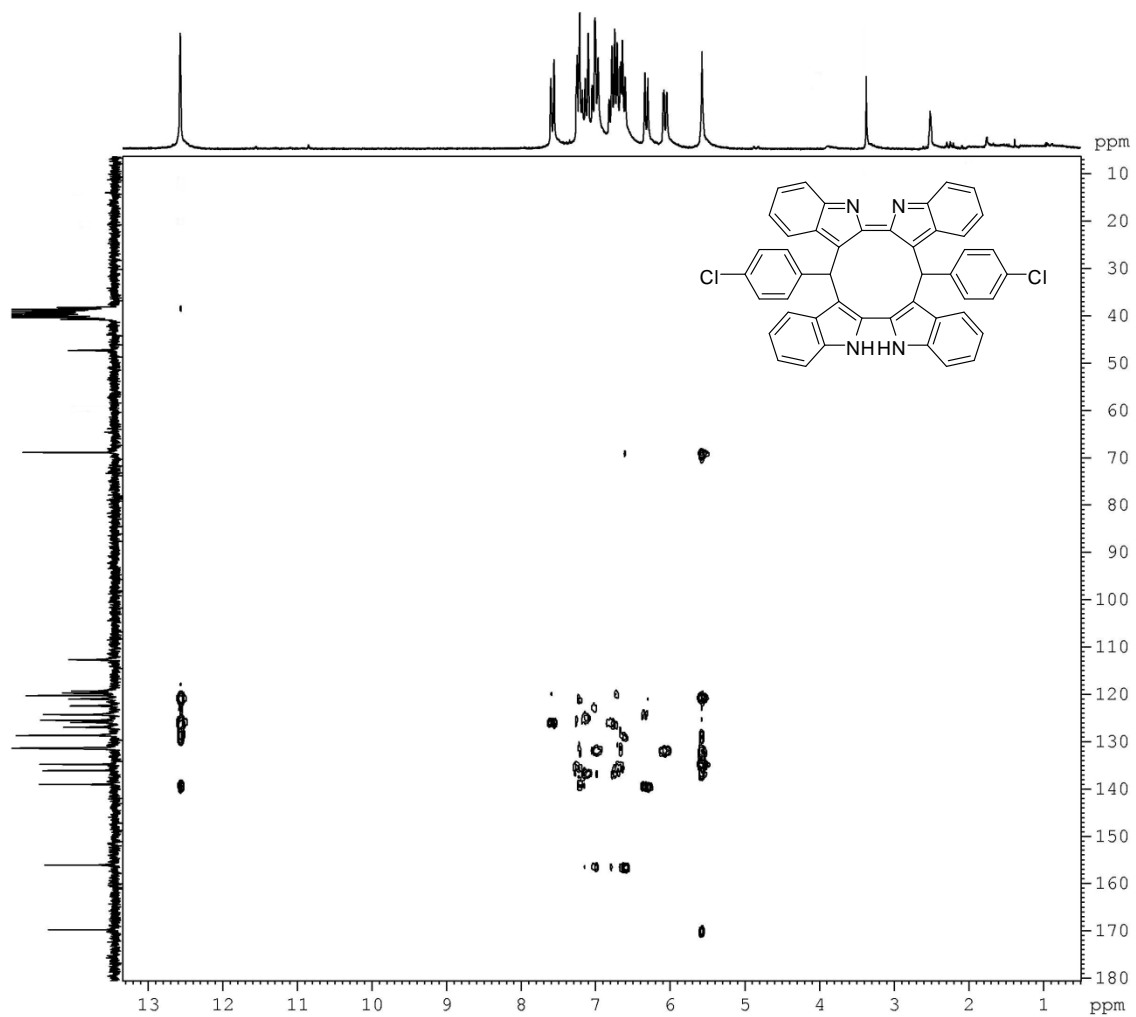
Espectro de RMN ^1H do composto **6c** em DMSO-*d* a 400 MHz.



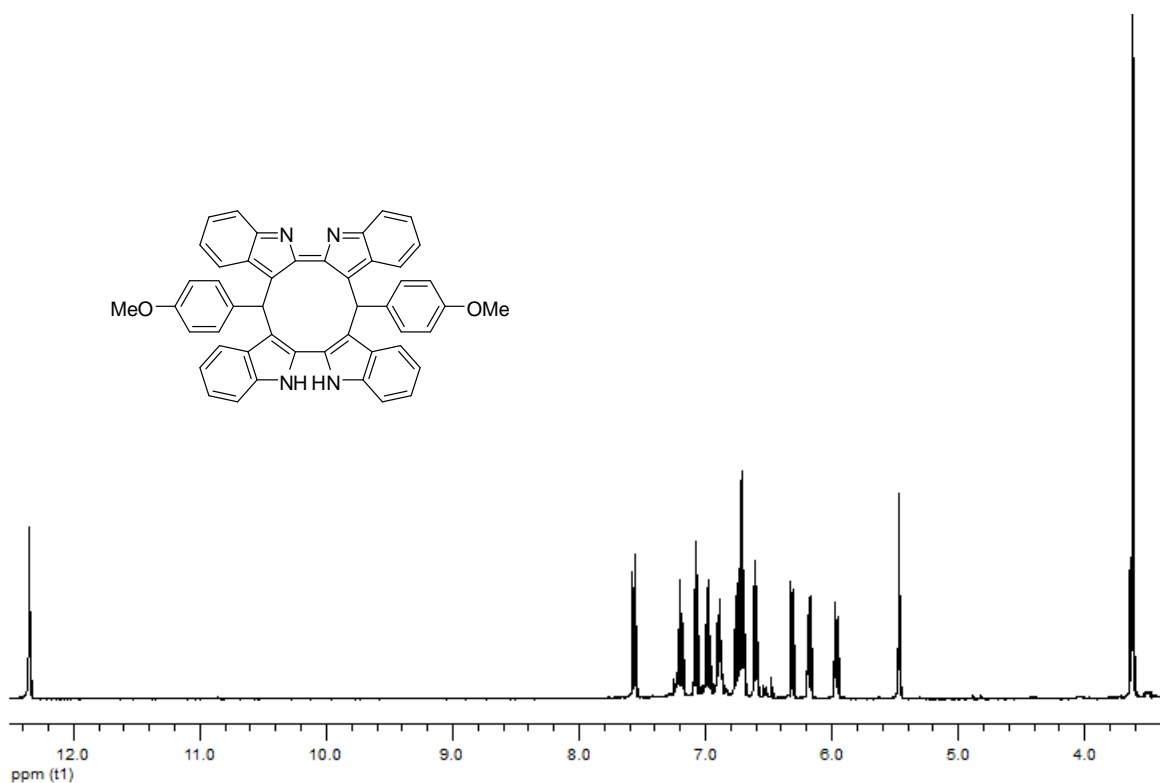
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6c** em DMSO-*d* a 100 MHz.



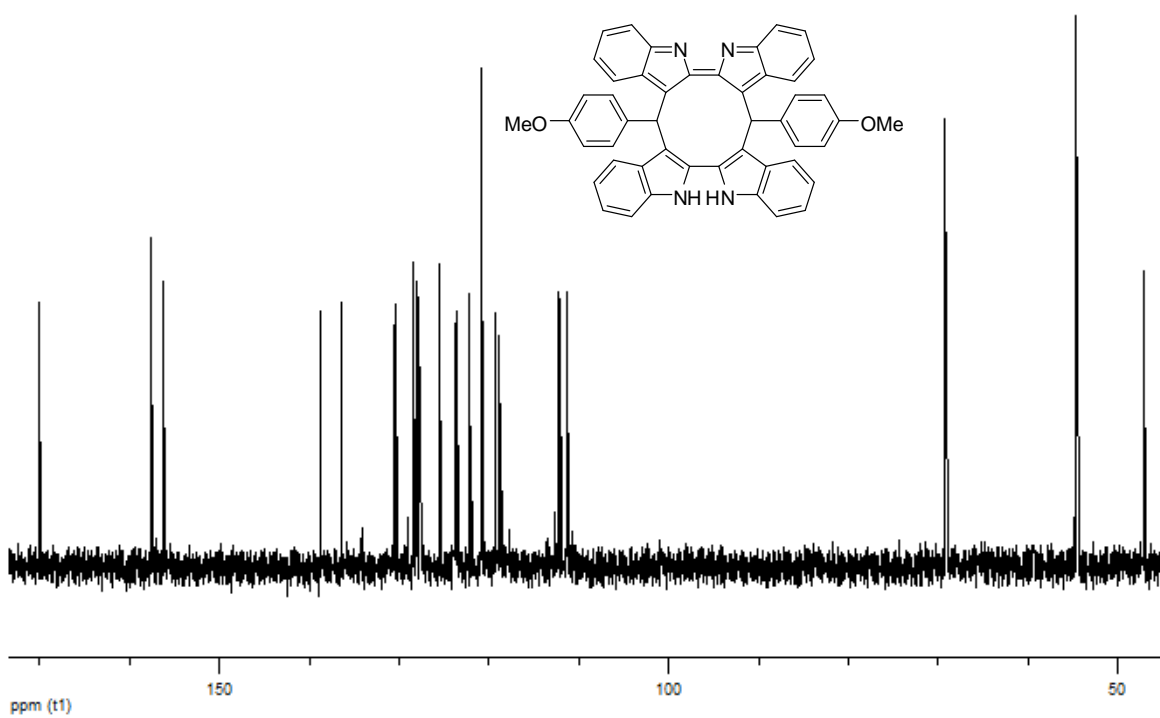
Espectro de HETCOR do composto **6c** em DMSO-*d*



Espectro de HMBC do composto **6c** em DMSO-*d*



Espectro de RMN ^1H do composto **6d** em DMSO-*d* a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **6d** em DMSO-*d* a 100 MHz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gribble, G. W.; Joule, J. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Oxford, 2007, Vol. 18, 150.
2. Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875; Eichholzer, A.; Bandini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250.
3. Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469.
4. Imamoto, T. *Lanthanides in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, **1994**.
5. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533; Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
6. Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1995**, 1031.
7. Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
8. Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763.
9. Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Sambri, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6104.
10. Xu, Y.; Wei, Y. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3423.
11. Christoffers, J.; Werner, T. *Synlett* **2002**, 119.
12. (a) Christoffers, J.; Werner, T.; Rössle, M. *Catalysis Today* **2007**, *121*, 22; (b) Christoffers, J.; Werner, T.; Frey, W.; Baro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4879; (c) Christoffers, J.; Werner, T.; Unger, S.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 425; (d) Rössle, M.; Werner, T.; Frey, W.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5031; (e) Christoffers, J.; Kauf, T.; Werner, T.; Rössle, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2601.
13. Christoffers, J.; Rössle, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10941.
14. Bartoli, G.; Bellucci, M. C.; Petrini, M.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1791.
15. Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9111.
16. Bartoli, G.; Bosco, M.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Lucarelli, L.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1941.

17. (a) McNulty, J.; Mo, R. *Chem. Commun.* **1998**, 933; (b) Weller, T.; Seebach, D. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 935; (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3843; (d) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7048.
18. Yadav, L. D.; Kapoor, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4840.
19. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.
20. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chandrakanth, D.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8040.
21. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Narasimhulu, G.; Chandrakanth, D.; Satheesh, G. *Synthesis* **2009**, 3443.
22. Kidway, M.; Jahan, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2175.
23. Daí, Y.; Li, B. D.; Quan, H. D.; Lü, C. X. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 31.
24. Meng, Q.; Sun, Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3842.
25. Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875.
26. Ishikura, M.; Yamada, K.; Abe, T. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1630.
27. (a) Bandini, M.; Eichholzer, A. **2009**, 48, 9608; (b) Fabrizi, G.; Cacchi, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873; (c) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199; (d) Gribble, G. W. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 1417.
28. Biradar, J. S.; Sasidhar, B. S.; Parveen, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4074.
29. Reddy, B. V. S.; Reddy, M. R.; Madan, Ch.; Kumar, K. P.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7507.
30. Sellito, G.; Faruolo, A.; Caprariis, P.; Altamura, S.; Paonessa, G.; Ciliberto, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6143.
31. Tiwari, A.; Jain, M. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2009**, 184, 2835.
32. (a) Schönhaber, J.; Frank, W.; Müller, T. J. *J. Org. Lett.* **2010**, 18, 4122; (b) Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4733.
33. Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9088.
34. Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2250.
35. Safe, S.; Papineni, S.; Chintharlapalli, S. *Cancer Lett.* **2008**, 269, 326.
36. Fischer, H. E. *Chem. Ber.* **1886**, 19, 2988.

37. Ghorbani-Vaghei, R.; Veisi, H.; Keypour, H.; Dehghani-Firouzabadi, A. A. *Mol.Divers.* **2010**, *14*, 87.
38. Barluenga, J.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 546.
39. Chakrabarty, M.; Basak, R.; Ghosh, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3913.
40. Bandgar, B. P.; Patil, A. V.; Kamble, V. T. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 252.
41. Praveen, C.; DheenKumar, P.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7292.
42. Li, J.-T.; Sun, M.-X.; He, G.-Y.; Xu, X.-Y. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 412.
43. Damodiran, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3611.
44. Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2005**, *7*, 64.
45. Deb, M. L.; Baruah, B.; Bhuyan, P. J. *Synthesis* **2008**, 286.
46. Sundberg, R. J. *Indoles*; Academic Press: San Diego, 1996.
47. Martínez, R.; Espinosa, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2184.
48. (a) Lei, P.; Abdelrahim, M.; Cho, S. D.; Liu, S.; Chintharlapalli, S.; Safe, S. *Carcinogenesis* **2008**, *29*, 1139. (b) Diana, P.; Carbone, A.; Baraja, P.; Montalbano, A.; Martorana, A.; Dattolo, G.; Gia, O.; Via, L. D.; Cirrincione, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2342; (c) Zhang, H.-C.; Bonaga, L. V. R.; Ye, H.; Derian, C. K.; Damiano, B. P.; Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2863.
49. (a) Nagarajan R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1229; (b) Chakrabarty, M.; Ghosh, N.; Basak, R.; Harigaya, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4075; (c) Chen, D.; Yu, L.; Wang, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4467; (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Murthy, C. V. S. R.; Kumar, G. M.; Madan, C. *Synthesis* **2001**, 783; (e) Deb, M. L.; Bhuyan, P. J. *Synlett* **2008**, 325; (f) Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250.
50. (a) Ji, S.-J.; Wang, S.-Y.; Zhang, Y.; Loh, T.-P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2051; (b) Nadkarni, S. V.; Gawande, M. B.; Jayaram, R. V.; Nagarkar, J. M. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1728; (c) Bandgar, B. P.; Patil, A. V.; Kamble, V. T. *ARKIVOC* **2007**, *16*, 252; (d) Mona, H.-S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 832; (e) Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.; Azimi, S. C.; Ahmadzadeh-Asi, S.; Ardestani, R. R. *Letters Org. Chem.* **2008**, *5*, 490; (f) Khalafi-Nezhad, A.; Parhami, A.; Zare, A.; Zare, A. R. M.; Hasaninejad, A.; Panahi, F. *Synthesis* **2008**, 617; (g) Bartoli, G.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *Synthesis* **2004**, 895; (h) Sheng, S.-R.; Wang, Q.-Y.; Ding,

- Y.; Liu, X.-L.; Cai, M.-Z. *Catal. Lett.* **2009**, *128*, 418; (i) Chakraborti, A. K.; Roy, S. R.; Kumar, D.; Chopra, P. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1111.
51. (a) Zhou, C.-H. C.; Beltramini, J. N.; Fana, Y.-X.; Lu, G. Q. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 527; (b) Zheng, Y.; Chen, X.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5253; (c) Pagliaro, M.; Rossi, M. *The Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*; Clark, J. H.; Kraus, G. A. Ed.; RSC Green Chemistry Series, Cambridge, 2008.
52. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Libero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060.
53. He, X.; Hu, S.; Liu, K.; Guo, Y.; Xu, J.; Shao, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 333.
54. Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.
55. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals", 3^a Edição. Pergamon Press, New York, 1980.
56. Roy, S.; Eastman, A.; Gribble, G. W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7838.
57. Ghorbani-Vaghei, R.; Veisi, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 193.
58. Sobhani, S.; Safaei, E.; Hasaninejad, A.-R.; Rezazadeh, S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3027.
59. Ji, S.-J.; Wang, S.-Y.; Zhang, Y.; Loh, T.-P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2051.
60. Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Fatehi, A.; Bamoharram, F. F. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 289.
61. Lin, X.-F.; Cui, S.-L.; Wang, Y.-G. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3153.
62. Chakrabarty, M.; Mukherji, A.; Karmakar, S.; Arima, S.; Harigaya, Y. *Heterocycles* **2006**, *68*, 331.
63. Zare, A.; Parhami, A.; Moosavi-Zare, A. R.; Hasaninejad, A.; Khalafi-Nezhad, A.; Beyzavi, M. H. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 416.
64. Hasaninejad, A.; Zare, A.; Sharghi, H.; Shekouhy, M.; Khalifeh, R.; Beni, A. S.; Moosavi Zare; A. R. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 416.
65. Liao, B.-S.; Chen, J.-T.; Liu, S.-T. *Synthesis* **2007**, 3125.
66. Azizian, J.; Teimouri, F.; Mohammadizadeh, M. R. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1117.
67. Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.
68. Prieto, M.; Zurita, E.; Rosa, E.; Muñoz, L.; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812.
69. Seggio, A.; Priem, G.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Synthesis* **2009**, 3617.

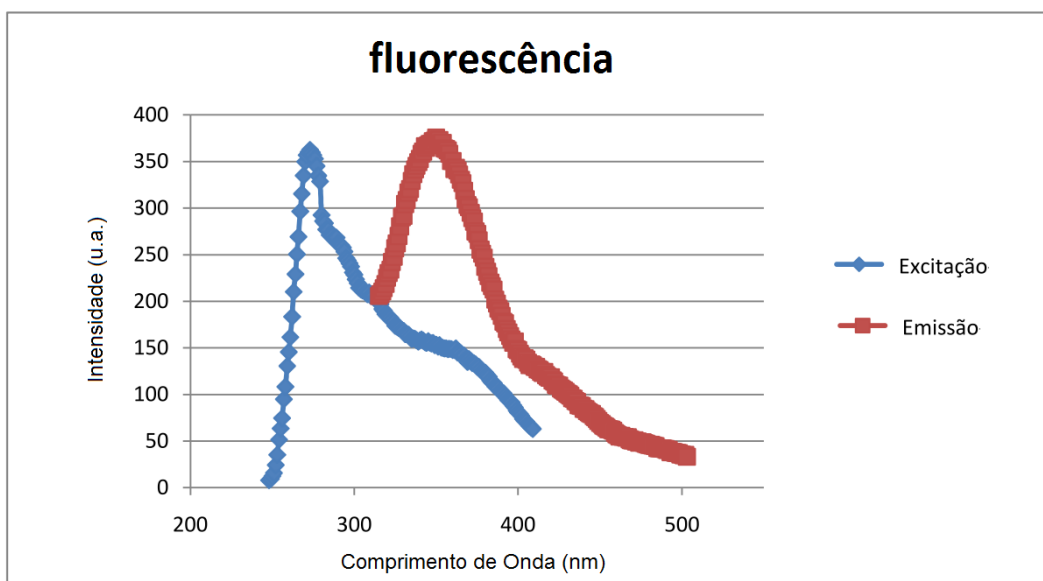
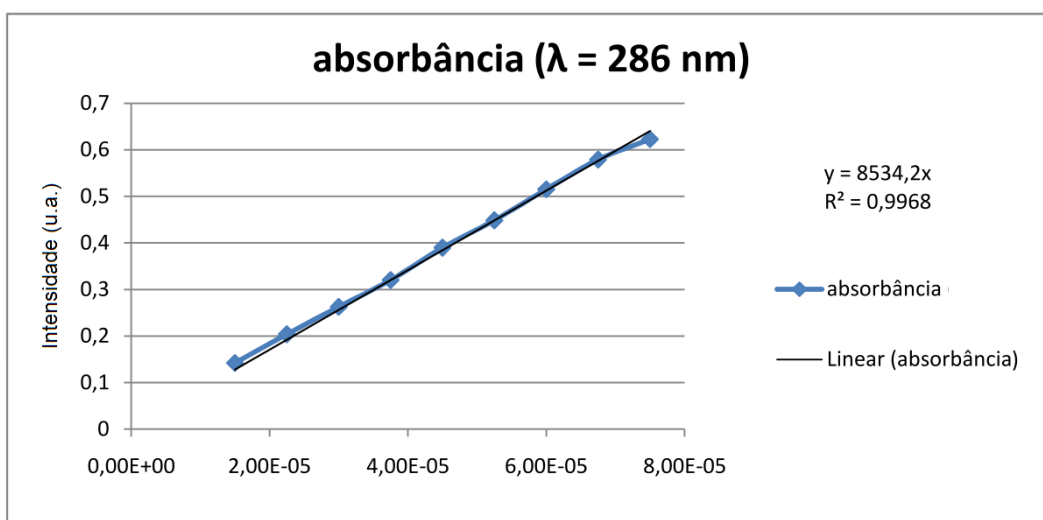
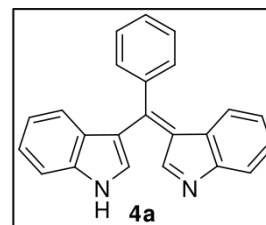
70. Johnson, C. N.; Stemp, G.; Anand, N.; Stephen, S. C.; Gallagher, T. *Synlett* **1998**, 1025.
71. Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1571.

ANEXOS

DADOS DAS ANÁLISES DE FLUORESCÊNCIA E UV-VISÍVEL

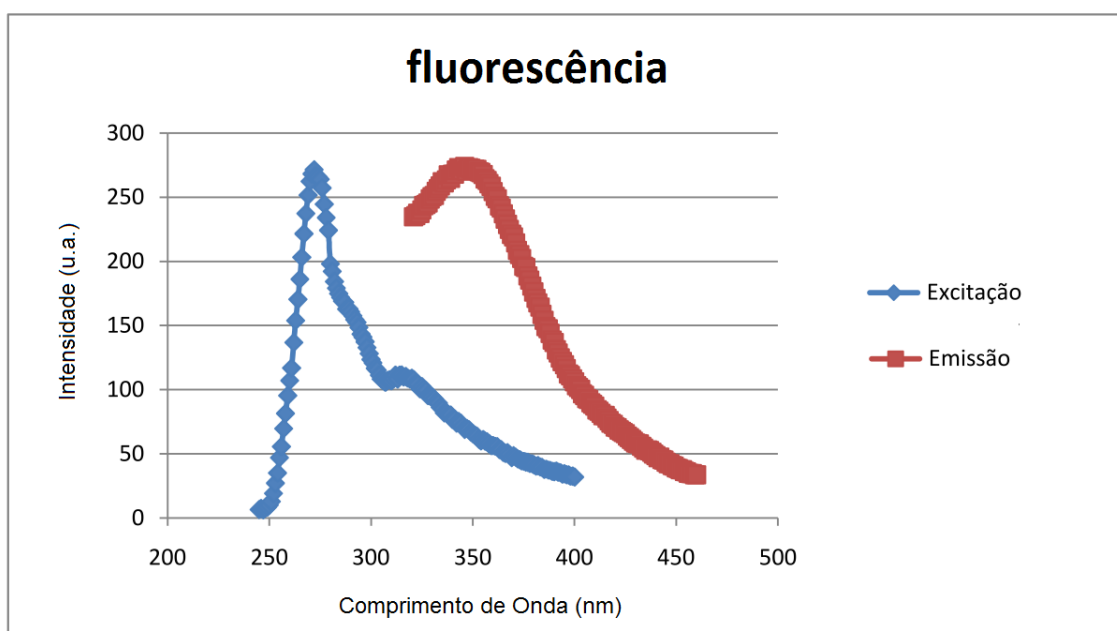
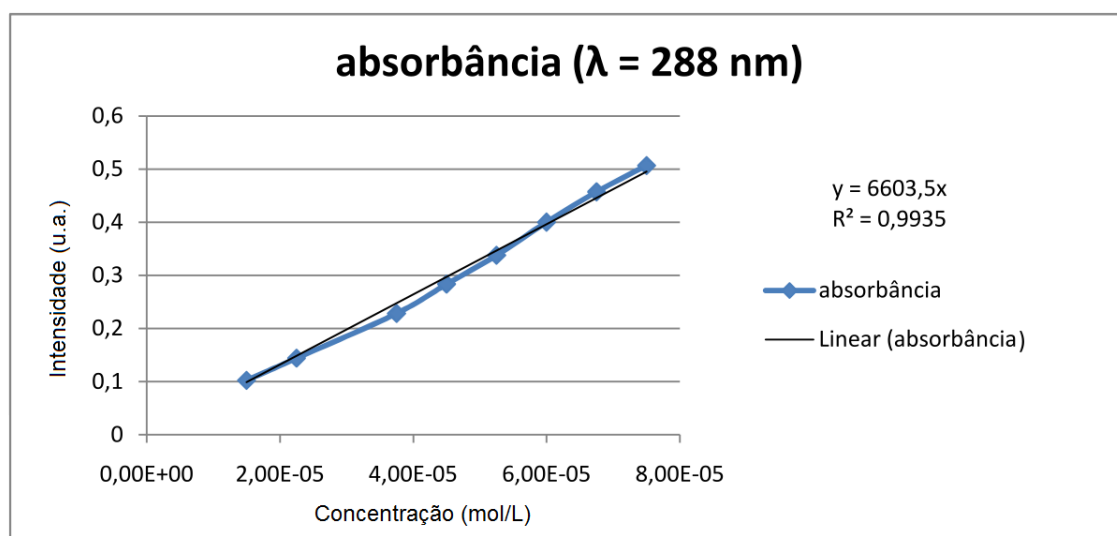
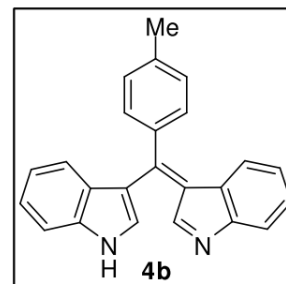
Amostra 4a

concentração (mol/L)	absorbância ($\lambda = 286$ nm)
1,50E-05	0,14196
2,25E-05	0,20361
3,00E-05	0,26237
3,75E-05	0,32009
4,50E-05	0,3896
5,25E-05	0,44841
6,00E-05	0,51498
6,75E-05	0,579
7,50E-05	0,62264



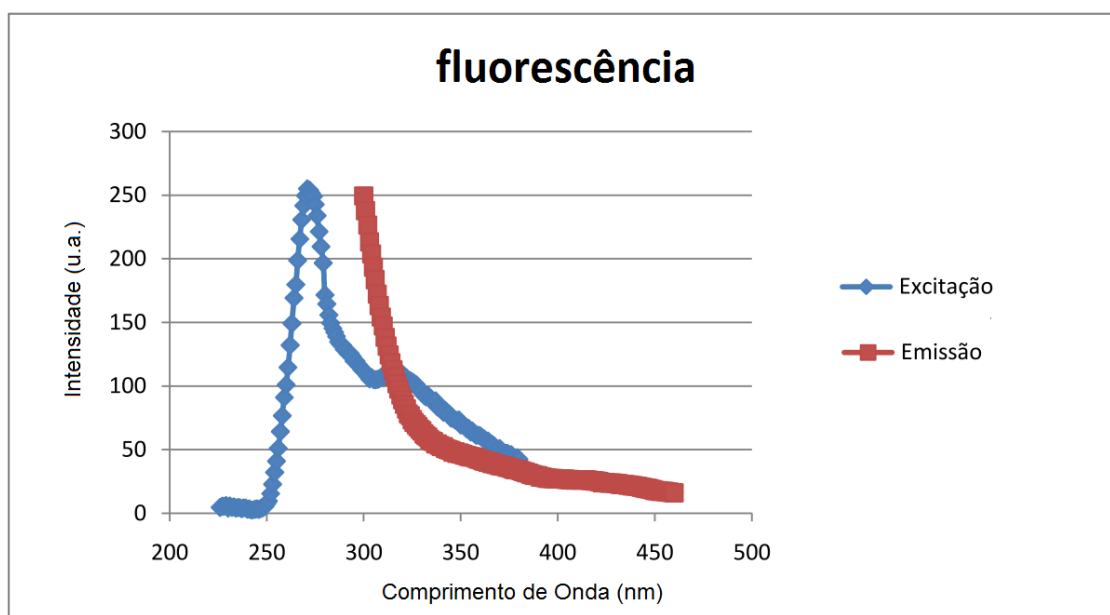
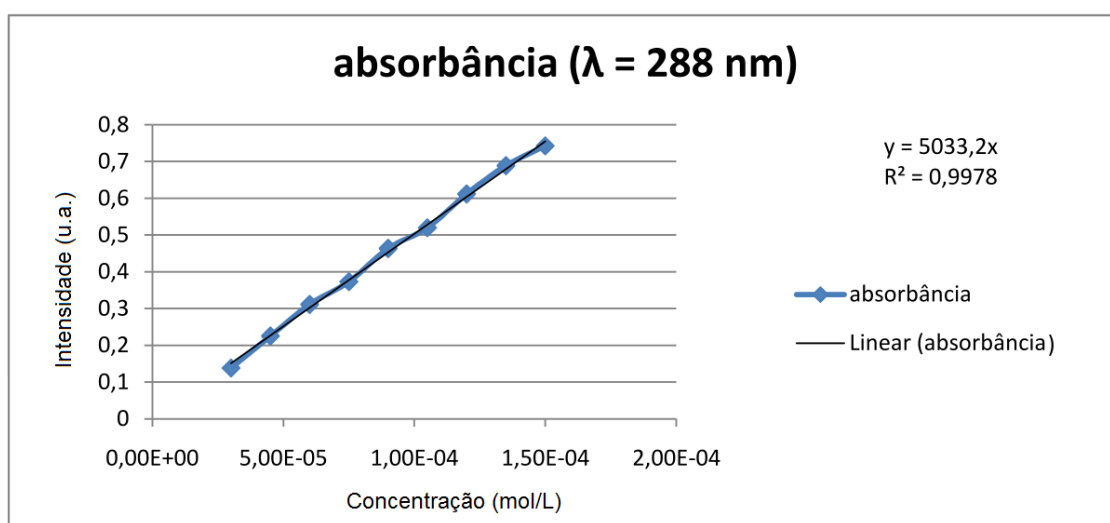
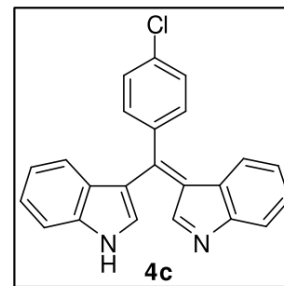
Amostra 4b

concentração (mol/L)	absorbância ($\lambda = 288 \text{ nm}$)
1,50E-05	0,10235
2,25E-05	0,14403
3,75E-05	0,228236
4,50E-05	0,283509
5,25E-05	0,33771
6,00E-05	0,40013
6,75E-05	0,457279
7,50E-05	0,5066



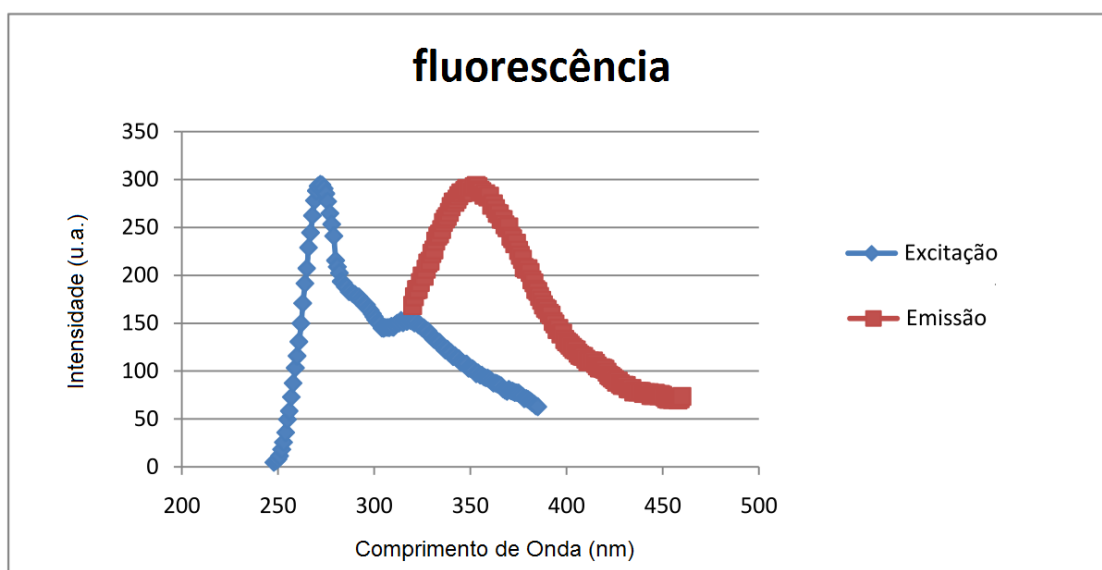
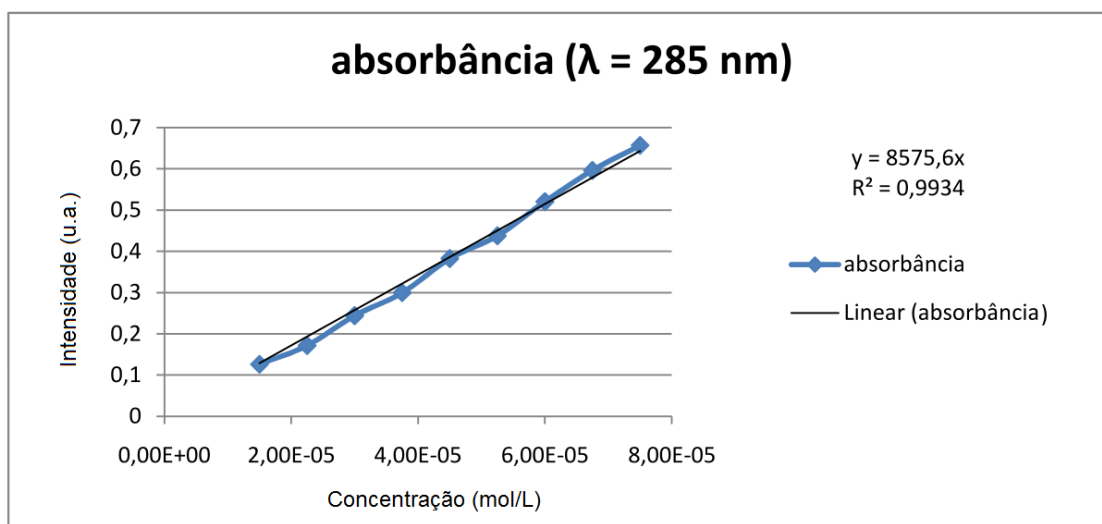
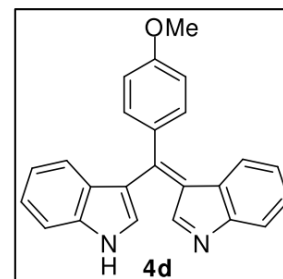
Amostra 4c

concentração (mol/L)	absorbância ($\lambda = 288$ nm)
3,00E-05	0,138477
4,50E-05	0,22528
6,00E-05	0,31114
7,50E-05	0,3731
9,00E-05	0,46347
1,05E-04	0,519545
1,20E-04	0,611621
1,35E-04	0,688454
1,50E-04	0,74216



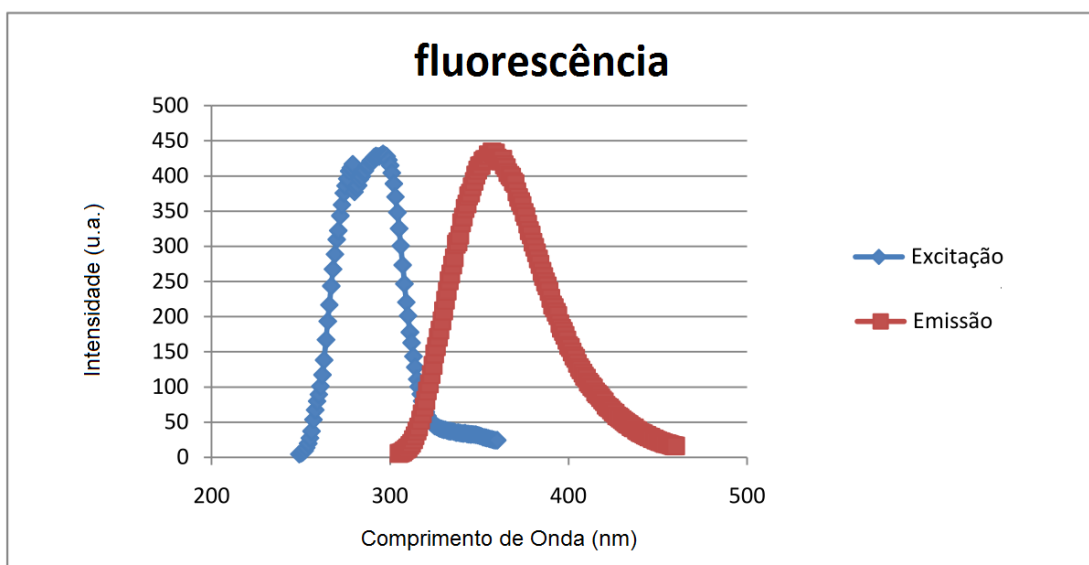
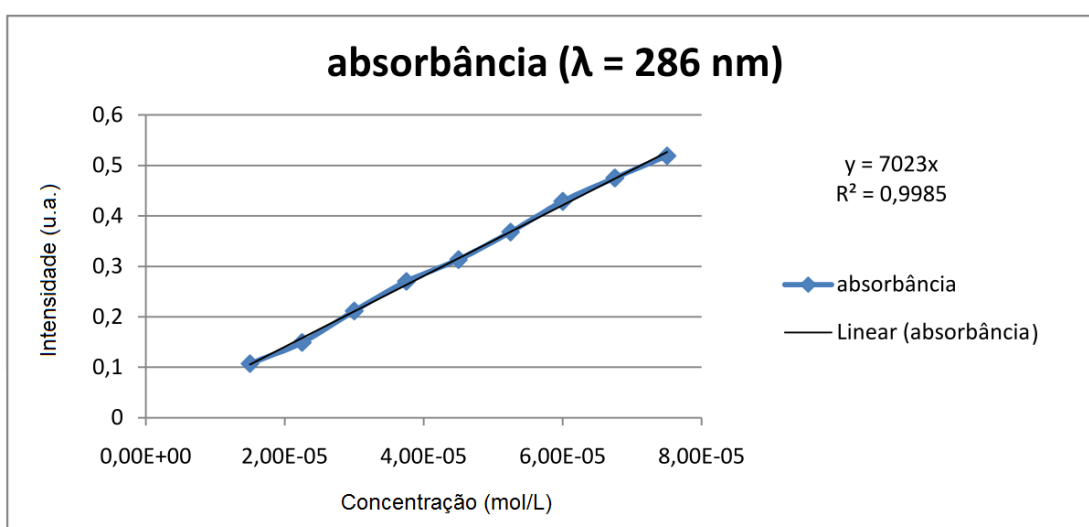
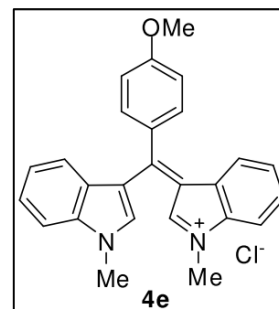
Amostra 4d

concentração (mol/L)	absorbância ($\lambda = 285$ nm)
1,50E-05	0,125934
2,25E-05	0,17148
3,00E-05	0,243896
3,75E-05	0,2994593
4,50E-05	0,38241
5,25E-05	0,437645
6,00E-05	0,520514
6,75E-05	0,596266
7,50E-05	0,657005



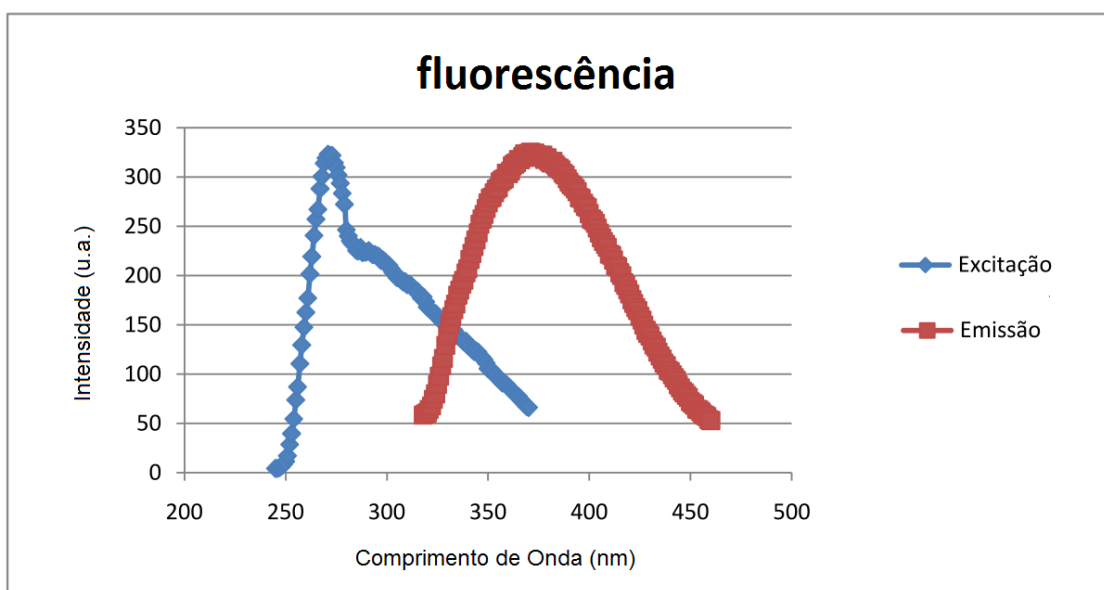
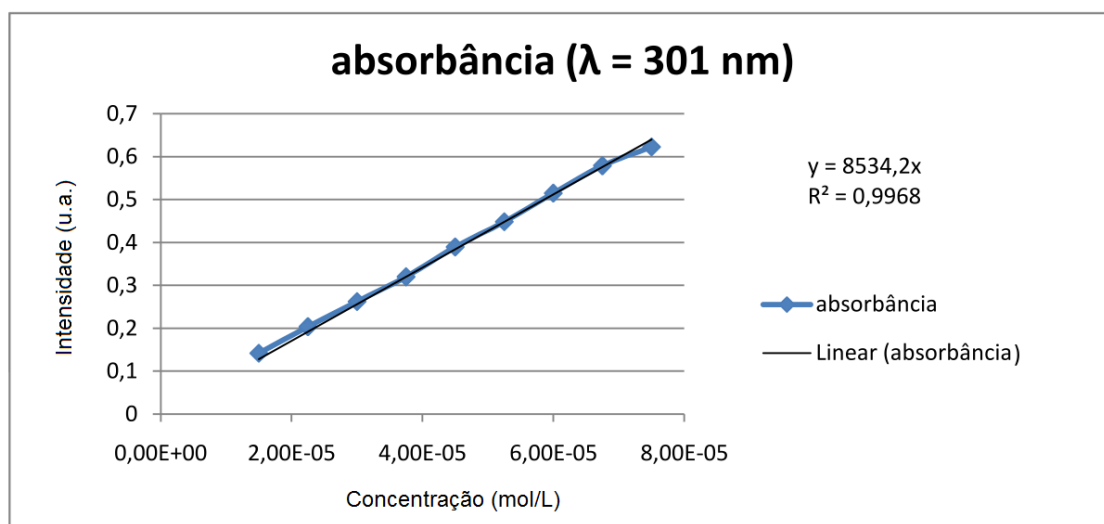
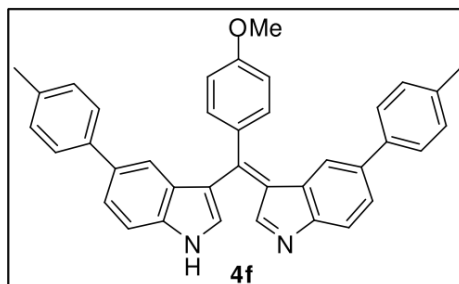
Amostra 4e

concentração (mol/L)	absorbância ($\lambda = 286 \text{ nm}$)
1,50E-05	0,10745
2,25E-05	0,149417
3,00E-05	0,2118547
3,75E-05	0,270456
4,50E-05	0,313626
5,25E-05	0,36827
6,00E-05	0,429142
6,75E-05	0,475459
7,50E-05	0,5191576



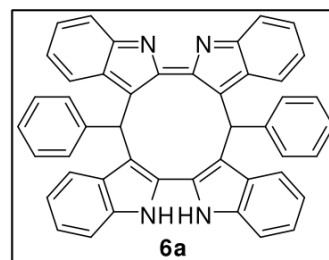
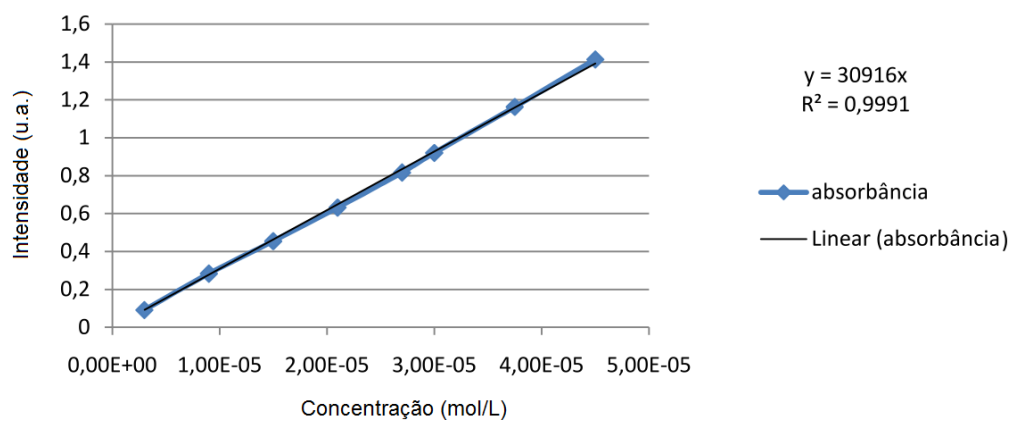
Amostra 4f

concentração (mol/L)	absorbância ($\lambda = 301$ nm)
1,50E-05	0,14196
2,25E-05	0,20361
3,00E-05	0,26237
3,75E-05	0,32009
4,50E-05	0,3896
5,25E-05	0,44841
6,00E-05	0,51498
6,75E-05	0,579
7,50E-05	0,62264

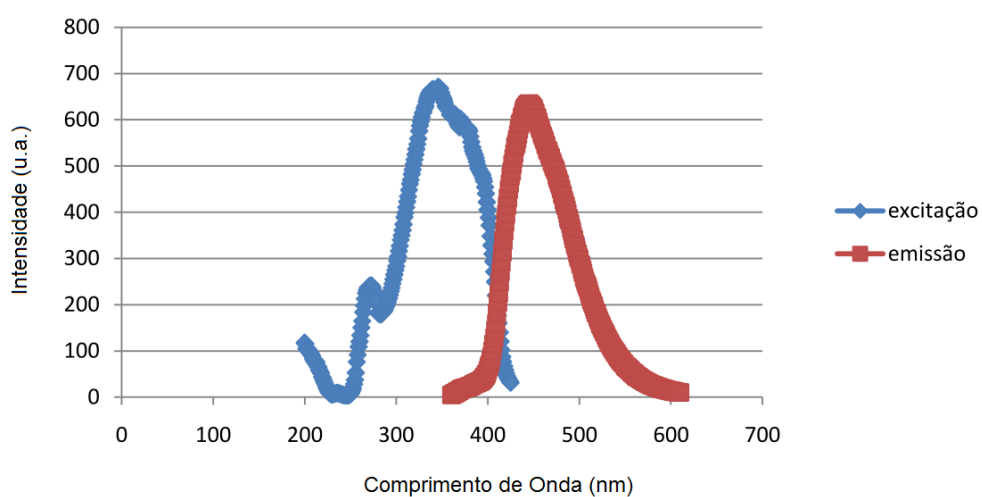


Composto 6a

Concentração (mol/L)	Absorbância ($\lambda = 353$ nm)
3,00E-06	0,09163
9,00E-06	0,28341
1,50E-05	0,45463
2,10E-05	0,63219
2,70E-05	0,81698
3,00E-05	0,92058
3,75E-05	1,16319
4,50E-05	1,41326

Absorbância ($\lambda = 353$ nm)

fluorescência



DADOS DAS ANÁLISES DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Tabela 9. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina dos compostos.

Composto	3q	4a	7b1
Fórmula empírica	C ₂₆ H ₂₂ Br ₂ N ₂ O	C ₂₃ H ₂₂ Cl N ₂ O ₂	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂ S ₂
Massa molar	538.28	393.88	490.66
Temperatura(K)	293(2)	293(2)	293(2)
Radiação; λ (Å)	Mo K α ; 0,71073	Mo K α ; 0,71073	Mo K α ; 0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/n$	Monoclínico, $C2/c$	Monoclínico, $C2/c$
Dimensões da cela unitária			
a (Å)	7.57730(10)	11.9856(3)	20.7040(5)
b (Å)	30.7323(5)	18.2571(3)	12.3263(3)
c (Å)	10.1716(2)	9.0361(2)	21.8634(5)
α (°)	90	90	90
β (°)	104.0900(10)	94.4630(10)	113.4630(10)
γ (°)	90	90	90
Volume (Å ³)	2297.38(7)	1971.30(7)	5118.3(2)
Z, densidade calculada (g cm ⁻³)	4, 1.556	4, 1.327	8, 1.273
Coefficiente de absorção linear (mm ⁻¹)	3.549	0.215	0.236
$F(000)$	1080	828	2080
Tamanho do cristal (mm)	0.300 x 0.270 x 0.130	0.332 x 0.198 x 0.090	0.33 x 0.28 x 0.18
Região de varredura angular θ (°)	2.17 a 27.92	2.23 a 27.87	1.97 a 27.15
Região de varredura dos índices	$-9 \leq h \leq 9$ $-40 \leq k \leq 40$ $-13 \leq l \leq 13$	$-15 \leq h \leq 15$ $-24 \leq k \leq 24$ $-11 \leq l \leq 11$	$-26 \leq h \leq 26$ $-14 \leq k \leq 15$ $-27 \leq l \leq 27$
Número de reflexos coletados	40187	16042	28434
Número de reflexos independentes	5484	2343	5654
Integralidade da medida	99.9%	99.4%	99.5%
Correção de absorção	Gaussiana	Gaussiana	Gaussiana
Dados/restrições/parâmetros	5484 / 0 / 280	2343 / 1 / 129	5654 / 0 / 311
Goodness-of-fit em F^2	1.048	1.064	1.049
Índice R (int)	0.0260	0.0191	0.0344
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1=0.0366$ $wR_2=0.0870$	$R_1=0.0542$ $wR_2=0.1594$	$R_1=0.0504$ $wR_2=0.1393$
Índices R (todos os dados)*	$R_1=0.0517$ $wR_2=0.026$	$R_1=0.0642$ $wR_2=0.1703$	$R_1=0.0662$ $wR_2=0.1510$
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	0.615 e -0.476	0.268 e -0.464	1.542 -0.568

Tabela 10. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides, $U(\text{eq})^a$ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **3q**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
Br(1)	-1225(1)	825(1)	6764(1)	72(1)
Br(2)	5314(1)	2839(1)	13538(1)	71(1)
O	13551(3)	1220(1)	13540(2)	75(1)
N(2)	5273(3)	2112(1)	8065(2)	45(1)
C(12)	5507(3)	2184(1)	11601(2)	42(1)
C(2)	5866(3)	800(1)	9674(2)	39(1)
C(22)	9515(3)	1352(1)	10843(2)	46(1)
N(1)	6377(3)	157(1)	8769(2)	52(1)
C(9)	5555(3)	1682(1)	8401(2)	43(1)
C(10)	5692(3)	1616(1)	9748(2)	37(1)
C(21)	11294(3)	1356(1)	11576(3)	50(1)
C(3)	4227(3)	665(1)	8723(2)	41(1)
C(1)	7110(3)	482(1)	9656(3)	47(1)
C(11)	5486(3)	2037(1)	10302(2)	37(1)
C(7)	3305(4)	35(1)	7228(3)	62(1)
C(17)	8113(3)	1218(1)	11411(2)	36(1)
C(8)	4615(4)	262(1)	8179(3)	46(1)
C(018)	6156(3)	1203(1)	10553(2)	35(1)
C(16)	5234(3)	2336(1)	9213(2)	41(1)
C(4)	2472(3)	839(1)	8294(2)	45(1)
C(14)	5025(4)	2918(1)	10696(3)	58(1)
C(19)	10375(4)	1079(1)	13498(2)	50(1)
C(15)	5002(4)	2781(1)	9414(3)	53(1)
C(23)	7340(5)	-223(1)	8461(4)	72(1)
C(5)	1208(4)	603(1)	7369(3)	53(1)
C(13)	5276(3)	2621(1)	11761(3)	49(1)
C(20)	11730(3)	1215(1)	12906(3)	49(1)
C(6)	1598(4)	207(1)	6844(3)	65(1)
C(18)	8583(3)	1085(1)	12746(2)	44(1)
C(24)	5162(4)	2303(1)	6739(3)	60(1)
C(25)	14040(6)	1114(2)	14923(4)	121(2)

^a $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço tensor U_{ij} ortogonalizado.

Tabela 11. Comprimentos de ligação selecionados do composto **3q**.

Ligação	Comprimento (Å) (desvio padrão)
C(2)-C(1)	1.360(3)
C(2)-C(3)	1.437(3)
C(2)-C(018)	1.513(3)
N(1)-C(8)	1.363(3)
N(1)-C(1)	1.370(3)
C(3)-C(4)	1.400(3)
C(3)-C(8)	1.415(3)
C(7)-C(6)	1.363(4)
C(7)-C(8)	1.393(4)
C(4)-C(5)	1.374(3)
C(5)-C(6)	1.391(4)

Tabela 12. Ângulos de ligação selecionados do composto **3q**.

Ligações	Ângulo (°) (desvio padrão)
C(1)-C(2)-C(3)	105.8(2)
C(1)-C(2)-C(018)	126.5(2)
C(3)-C(2)-C(018)	127.7(2)
C(8)-N(1)-C(1)	108.24(19)
C(4)-C(3)-C(8)	118.9(2)
C(4)-C(3)-C(2)	134.4(2)
C(8)-C(3)-C(2)	106.7(2)
C(2)-C(1)-N(1)	111.2(2)
C(6)-C(7)-C(8)	118.1(3)
N(1)-C(8)-C(7)	130.0(2)
N(1)-C(8)-C(3)	108.1(2)
C(7)-C(8)-C(3)	121.9(2)
C(5)-C(4)-C(3)	117.6(2)
C(4)-C(5)-C(6)	123.1(3)
C(7)-C(6)-C(5)	120.3(2)

Tabela 13. Coordenadas atômicas (10^{-4}) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides, $U(\text{eq})^a$ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **4a**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
N	5506(2)	6506(1)	5537(2)	48(1)
C(11)	5000	8575(1)	2500	35(1)
C(8)	6075(2)	7105(1)	6174(2)	43(1)
C(3)	5974(1)	7683(1)	5153(2)	37(1)
C(4)	6515(2)	8344(1)	5529(2)	43(1)
C(12)	5670(2)	8959(1)	1577(2)	43(1)
C(2)	5320(1)	7403(1)	3844(2)	37(1)
C(1)	5058(2)	6673(1)	4190(2)	44(1)
C(6)	7153(2)	7826(2)	7919(2)	58(1)
C(5)	7088(2)	8409(1)	6909(2)	53(1)
C(13)	5683(2)	9714(1)	1611(3)	56(1)
C(14)	5000	10087(2)	2500	62(1)
C(7)	6660(2)	7161(1)	7563(2)	55(1)
C(10)	5000	7762(1)	2500	34(1)

^a $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço tensor U_{ij} ortogonalizado.

Tabela 14. Comprimentos de ligação selecionados do composto **4a**.

Ligação	Comprimento (Å) (desvio padrão)
N-C(1)	1.328(2)
N-C(8)	1.390(3)
C(8)-C(7)	1.393(3)
C(8)-C(3)	1.401(2)
C(3)-C(4)	1.400(2)
C(3)-C(2)	1.459(2)
C(4)-C(5)	1.381(3)
C(2)-C(10)	1.4076(19)
C(2)-C(1)	1.409(2)
C(6)-C(7)	1.377(4)
C(6)-C(5)	1.400(3)

Tabela 15. Ângulos de ligação selecionados do composto **4a**.

Ligações	Ângulo (°) (desvio padrão)
C(1)-N-C(8)	110.44(15)
N-C(8)-C(7)	128.80(18)
N-C(8)-C(3)	107.80(16)
C(7)-C(8)-C(3)	123.40(19)
C(4)-C(3)-C(8)	118.33(16)
C(4)-C(3)-C(2)	135.15(15)
C(8)-C(3)-C(2)	106.44(15)
C(5)-C(4)-C(3)	118.79(18)
C(10)-C(2)-C(1)	125.58(16)
C(10)-C(2)-C(3)	128.93(16)
C(1)-C(2)-C(3)	105.49(14)
N-C(1)-C(2)	109.83(16)
C(7)-C(6)-C(5)	121.15(18)
C(4)-C(5)-C(6)	121.5(2)
C(6)-C(7)-C(8)	116.82(19)
C(2)-C(10)-C(11)	117.82(10)

Tabela 16. Coordenadas atômicas (10^4) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides, $U(\text{eq})^a$ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **7b1**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
S(2)	1949(1)	7477(1)	637(1)	36(1)
S(1)	993(1)	411(1)	9511(1)	38(1)
N(1)	1009(1)	8226(1)	8133(1)	20(1)
O(2)	2160(1)	8598(1)	931(1)	42(1)
O(1)	1386(1)	-307(2)	9226(1)	48(1)
C(17)	524(1)	6045(2)	6851(1)	16(1)
C(8)	830(1)	7162(2)	7936(1)	17(1)
N(2)	1439(1)	6028(1)	8925(1)	22(1)
C(28)	1023(2)	7516(2)	201(2)	46(1)
C(24)	2298(1)	2378(2)	8247(1)	38(1)
C(21)	1831(1)	3311(2)	7891(1)	24(1)
C(22)	1104(1)	3197(2)	7579(1)	22(1)
C(23)	675(1)	4059(2)	7242(1)	18(1)
C(18)	964(1)	5068(2)	7220(1)	16(1)
C(15)	256(1)	5845(1)	8502(1)	16(1)
C(16)	813(1)	6351(2)	8423(1)	18(1)
C(7)	705(1)	7052(1)	7274(1)	16(1)
C(19)	1691(1)	5179(2)	7534(1)	24(1)
C(20)	2117(1)	4320(2)	7864(1)	27(1)
C(14)	564(1)	5157(2)	9079(1)	17(1)
C(9)	1299(1)	5295(2)	9326(1)	21(1)
C(10)	1757(1)	4796(2)	9914(1)	28(1)
C(11)	1457(1)	4133(2)	10237(1)	32(1)
C(12)	730(1)	3968(2)	9993(1)	29(1)
C(13)	278(1)	4475(2)	9417(1)	22(1)
C(1)	981(1)	8819(2)	7591(1)	19(1)
C(6)	789(1)	8109(2)	7042(1)	17(1)
C(5)	720(1)	8524(2)	6422(1)	22(1)
C(4)	856(1)	9612(2)	6371(1)	27(1)
C(3)	1059(1)	10298(2)	6928(1)	29(1)
C(2)	1121(1)	9917(2)	7542(1)	26(1)
C(27)	1996(2)	6645(3)	1315(2)	54(1)
C(26)	1636(2)	1126(2)	10181(1)	40(1)
C(25)	676(2)	1521(3)	8947(2)	53(1)

^a $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço tensor U_{ij} ortogonalizado.

Tabela 17. Comprimentos de ligação selecionados do composto **7b1**.

Ligação	Comprimento (Å) (desvio padrão)
N(1)-C(1)	1.373(3)
N(1)-C(8)	1.383(2)
N(1)-H(1)	0.8800
C(17)-C(7)	1.504(2)
C(17)-C(15)#1	1.508(3)
C(17)-C(18)	1.531(3)
C(8)-C(7)	1.372(3)
C(8)-C(16)	1.471(3)
N(2)-C(9)	1.368(3)
N(2)-C(16)	1.383(3)
C(15)-C(16)	1.380(3)
C(15)-C(14)	1.441(3)
C(15)-C(17)#1	1.508(3)
C(7)-C(6)	1.433(2)
C(14)-C(13)	1.397(3)
C(14)-C(9)	1.409(3)
C(9)-C(10)	1.400(3)
C(10)-C(11)	1.380(3)
C(11)-C(12)	1.397(3)
C(12)-C(13)	1.384(3)
C(1)-C(2)	1.397(3)
C(1)-C(6)	1.409(3)
C(6)-C(5)	1.403(3)
C(5)-C(4)	1.384(3)
C(4)-C(3)	1.403(3)
C(3)-C(2)	1.379(3)

Tabela 18. Ângulos de ligação selecionados do composto **7b1**.

Ligações	Ângulo (°) (desvio padrão)
C(1)-N(1)-C(8)	108.84(16)
C(1)-N(1)-H(1)	125.6
C(8)-N(1)-H(1)	125.6
C(7)-C(17)-C(15)#1	113.73(16)
C(7)-C(17)-C(18)	112.06(15)
C(15)#1-C(17)-C(18)	115.59(15)
C(7)-C(17)-H(17A)	106.1(14)
C(15)#1-C(17)-H(17A)	103.1(14)
C(18)-C(17)-H(17A)	104.9(14)
C(7)-C(8)-N(1)	109.62(16)
C(7)-C(8)-C(16)	130.36(17)
N(1)-C(8)-C(16)	120.01(17)
C(9)-N(2)-C(16)	109.11(17)
C(19)-C(18)-C(17)	118.80(17)
C(16)-C(15)-C(14)	105.98(17)
C(16)-C(15)-C(17)#1	129.79(17)
C(14)-C(15)-C(17)#1	123.65(17)
C(15)-C(16)-N(2)	109.68(17)
C(15)-C(16)-C(8)	131.31(18)
N(2)-C(16)-C(8)	118.95(17)
C(8)-C(7)-C(6)	106.59(16)
C(8)-C(7)-C(17)	128.79(17)
C(6)-C(7)-C(17)	124.62(16)
C(13)-C(14)-C(9)	119.42(18)
C(13)-C(14)-C(15)	133.19(19)
C(9)-C(14)-C(15)	107.33(17)
N(2)-C(9)-C(10)	129.8(2)
N(2)-C(9)-C(14)	107.89(17)
C(10)-C(9)-C(14)	122.18(19)
C(11)-C(10)-C(9)	116.8(2)
C(10)-C(11)-C(12)	121.9(2)
C(13)-C(12)-C(11)	121.2(2)
C(12)-C(13)-C(14)	118.5(2)
N(1)-C(1)-C(2)	130.05(19)
N(1)-C(1)-C(6)	107.73(16)
C(2)-C(1)-C(6)	122.20(19)
C(5)-C(6)-C(1)	118.89(17)
C(5)-C(6)-C(7)	133.93(18)
C(1)-C(6)-C(7)	107.18(16)
C(4)-C(5)-C(6)	119.00(19)
C(5)-C(4)-C(3)	121.0(2)
C(2)-C(3)-C(4)	121.24(19)
C(3)-C(2)-C(1)	117.62(19)

PUBLICAÇÕES COM O EMPREGO DE CLORETO DE CÉRIO (III) COMO CATALISADOR

Tetrahedron Letters 50 (2009) 6060–6063



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet



Glycerin and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: a new and efficient recyclable medium for the synthesis of bis(indolyl)methanes

Claudio C. Silveira^{a,*}, Samuel R. Mendes^a, Francieli M. Líbero^a, Eder J. Lenardão^b, Gelson Perin^b^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil^b Instituto de Química e Geociências, LASOL, Universidade Federal de Pelotas, UFPel, P.O. Box 354, 96010-900 Pelotas, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 May 2009

Revised 18 August 2009

Accepted 19 August 2009

Available online 23 August 2009

Keywords:

Glycerin

Bis(indolyl)methanes

Cerium(III) chloride

ABSTRACT

Glycerin and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ were successfully used in recyclable catalytic system for the synthesis of several bis(indolyl)methanes in good to excellent yields through the reaction of indoles with aldehydes. The method is applicable to aliphatic and aromatic aldehydes, and the mixture of glycerin and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ can be reused up to five times without special treatment and with comparable yields.

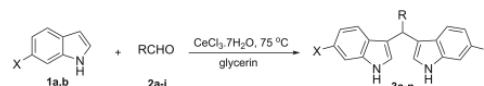
© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Indoles and their derivatives are widely present in bioactive metabolites of compounds of both terrestrial and marine origin.¹ Recent studies have shown that bis(indolyl)methanes can act as highly selective fluorescent molecular sensors for Cu^{2+} cations² and also as colon cancer cell and tumor growth inhibitors.³ Because of their versatile biological activities, in particular the pharmacological activity, various methods are mentioned for the preparation of bis(indolyl)methanes. The most common protocol involves the Lewis or protic acid-promoted electrophilic substitution reaction of indoles with carbonyl compounds.⁴ Despite the high atomic efficiency of these reactions, a drawback of most of the described methods is the use of expensive and toxic reagents and volatile solvents. Recently, some improvements on the preparation of bis(indolyl)methanes have been described.⁵ These comprise the use of I_2 ,^{5a} modified zirconia,^{5b} $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$,^{5c} ZnO ,^{5d} oxalic acid,^{5e} trityl chloride,^{5f} and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI} \cdot \text{SiO}_2$ ^{5g} under solvent-free conditions, dodecylsulfonic acid in the presence of water,^{5h} PEG-supported sulfonic acid,⁵ⁱ catalytic $[\text{bmim}][\text{MeSO}_4]$,^{5j} or ionic liquid in the absence of any catalyst.^{5k} In general, these reactions occur under mild conditions, are simple and clean, and give yields comparable to the conventional methods. In spite of these advantages, the direct reuse of the catalytic system is not possible in most of the described methods.

Recently, glycerin, which is easily available as a co-product in the biodiesel production, has attracted attention as it is a versatile, cheap, and renewable feedstock in synthetic organic chemistry.⁶ Because of our interest in the use of glycerin as a solvent,⁷ and in new applications of cerium(III) in organic synthesis,⁸ we decided

to study the electrophilic substitution reaction of indoles **1** with carbonyl compounds **2** to obtain bis(indolyl)methanes **3** (Scheme 1, Tables 1 and 2).

Initially, we chose indole (**1a**, 1 mmol) and benzaldehyde (**2a**, 0.5 mmol) as standard starting materials to establish the best conditions for the reaction. We examined the temperature, amount of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, and reaction time using glycerin as a recyclable solvent (Table 1). It was found that by using 0.5 equiv of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ and 2.0 mL of glycerin at room temperature, the reaction proceeded slowly and in 95% yield after stirring for 24 h (Table 1, entry 1). However, when the mixture was heated at 60 and 75 °C, the desired product **3a** was obtained in similar yields, after 3 and 1.5 h, respectively (entries 2 and 3). At higher temperatures no products were isolated, even after stirring for several hours (entry 4). The effect of the amount of the catalyst was also evaluated. When only 0.1 equiv of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ was used, **3a** was obtained in excellent yield after stirring at 75 °C for 1.5 h (entry 5). On the other hand, by using 1.0 equiv of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, no increase in yield or reduction in time was observed (entry 6).



1 X = (a) H, (b) Br

2 R = (a) C_6H_5 , (b) $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, (c) $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, (d) $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, (e) $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, (f) $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, (g) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$, (h) $3,4\text{-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$, (i) 2-furyl, (j) C_4H_9 .

Scheme 1.

* Corresponding author. Tel./fax: +11 55 55 220 8754.

E-mail address: silveira@quimica.ufsm.br (C.C. Silveira).

Table 1
Optimization of the synthesis of bis(indolyl)methanes according to Scheme 1^a

Entry	Solvent	CeCl ₃ ·7H ₂ O (equiv)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	Glycerin	0.5	rt	24	95
2	Glycerin	0.5	60	3	95
3	Glycerin	0.5	75	1.5	94
4	Glycerin	0.5	100	24	— ^b
5	Glycerin	0.1	75	1.5	96
6	Glycerin	1.0	75	1.5	94
7	Glycerin	0	rt	24	31
8	Glycerin	0	75	24	32
9	CH ₃ CN	0.5	rt	24	N.R. ^c
10	PEG-400	0.5	rt	24	30
11	PEG-400	0	rt	24	N.R. ^c
12	ⁱ C ₃ H ₇ OH	0.5	rt	24	N.R. ^c
13	CH ₃ NO ₂	0.5	rt	24	N.R. ^c

^a Reaction conditions: indole (**1a**, 1.0 mmol); benzaldehyde (**2a**, 0.5 mmol).

^b A complex mixture was obtained.



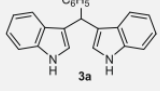

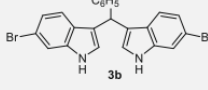
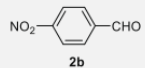
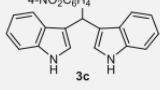
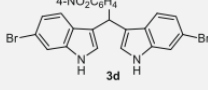
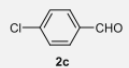
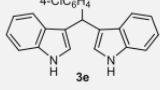
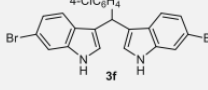
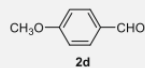
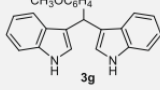
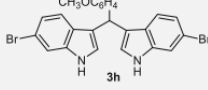
^c No reaction.

When the reaction was performed in glycerin, without CeCl₃·7H₂O, at room temperature or by heating (75 °C), incomplete consumption of the starting materials and poor yields were observed (entries 7 and 8). We also used other solvents instead of glycerin, such as CH₃CN, CH₃NO₂, ⁱPrOH, and PEG-400. However, only PEG-400 afforded the product, but in modest yield (30%), even after 24 h (Table 1, entry 10).

Since the best conditions were established (Table 1, entry 5), the protocol was extended to other aromatic and aliphatic aldehydes, reacting with indole and 6-bromoindole (Table 2, Scheme 1).⁹


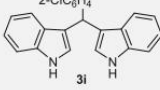

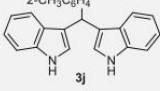

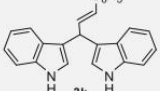
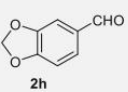
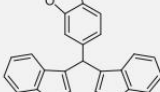

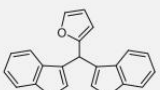

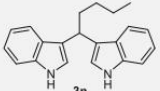
For all the tested examples, the bis(indolyl)methanes **3** were obtained in good to excellent yields after stirring at 75 °C for 1.5–5 h, except for *p*-chlorobenzaldehyde (**2c**), which needed 8–10 h of reaction (Table 2). When 6-bromo-1*H*-indole (**1b**) was used, the respective brominated products were obtained in slightly lower yields, compared to **1a** (entries 2, 4, 6 and 8, Table 2). For substituted benzaldehydes containing either NO₂ (**2b**, entries 3 and 4) or

Table 2
Synthesis of bis(indolyl)methanes **3** using the mixture of glycerin/CeCl₃·7H₂O

Entry	Indoles 1	Aldehydes 2	Product 3	Time (h)	Yield ^a (%)
1				1.5	96
2		2a		1.5	85
3	1a			5	79
4	1b	2b		5	73
5	1a			8	88
6	1b	2c		10	77
7	1a			2	87
8	1b	2d		4	73

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Entry	Indoles 1	Aldehydes 2	Product 3	Time (h)	Yield ^a (%)
9	1a	 2e	 3i	5	84
10	1a	 2f	 3j	2	96
11	1a	 2g	 3k	2	75
12	1a	 2h	 3l	5	72
13	1a	 2i	 3m	2	86
14	1a	 2j	 3n	5	75

^a Yields of pure products isolated by column chromatography (hexanes/AcOEt) and identified by mass spectrometry, ¹H and ¹³C NMR, Refs. 4 and 5.

Cl (**2c**, entries 5 and 6; and **2e**, entry 9), longer reaction times were needed to completely consume the starting materials. The aliphatic aldehyde pentanal (**2j**) reacted with indole **1a** under our conditions to afford, after 5 h, 3,3'-pentane-1,1-diylbis-1H-indole (**3n**) in 75% (entry 14).

The glycerin/CeCl₃·7H₂O mixture can be successfully reused up to five times without any treatment with excellent results. Thus, for example, after the completion of the reaction of indole **1a** and benzaldehyde **2a** (Table 2, entry 1), the product **3a** was simply extracted with ethyl acetate (3 × 5 mL) and the glycerin/catalyst mixture was reused in a new electrophilic substitution. The product was obtained in 95%, 94%, 96%, 94%, and 95% yields after successive cycles.

In conclusion, the mixture of glycerin/CeCl₃·7H₂O has proved to be an effective, recyclable catalytic system for the synthesis of bis(indolyl)methanes. The method is simple, clean, and general for the reaction of aromatic and aliphatic aldehydes with indole. The use of low-cost, renewable feedstock glycerin as a solvent and of a small amount of the catalyst, together with the possibility of their direct reuse for several cycles, is particularly relevant to the green chemistry concept.

Acknowledgments

This project is funded by MCT/CNPq, CAPES and FAPERGS.

References and notes

- (a) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1996; (b) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447; (c) Garbe, T. R.; Kobayashi, M.; Shimizu, N.; Takesue, N.; Ozawa, M.; Yukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 596; (d) Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711.
- Martinez, R.; Espinosa, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2184.
- (a) Lei, P.; Abdelrahim, M.; Cho, S. D.; Liu, S.; Chintharlapalli, S.; Safe, S. *Carcinogenesis* **2008**, *29*, 1139; (b) Diana, P.; Carbone, A.; Baraja, P.; Montalbano, A.; Martorana, A.; Dattolo, G.; Gia, O.; Via, L. D.; Cirrincione, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2342; (c) Zhang, H.-C.; Bonaga, L. V. R.; Ye, H.; Derian, C. K.; Damiano, B. P.; Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2863.
- (a) Perumal, P. T.; Nagarajan, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1229; (b) Chakrabarty, M.; Ghosh, N.; Basak, R.; Harigaya, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4075; (c) Chen, D.; Yu, L.; Wang, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4467; (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Murthy, C. V. S. R.; Kumar, G. M.; Madan, C. *Synthesis* **2001**, 783; (e) Deb, M. L.; Bhuyan, P. J. *Synlett* **2008**, 325.
- (a) Ji, S.-J.; Wang, S.-Y.; Zhang, Y.; Loh, T.-P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2051; (b) Nadkarni, S. V.; Gawande, M. B.; Jayaram, R. V.; Nagarkar, J. M. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1728; (c) Bandgar, B. P.; Patil, A. V.; Kamble, V. T. *Arkivoc* **2007**, 16, 252; (d) Mona, H.-S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 832; (e) Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.;

- Azimi, S. C.; Ahmadzadeh-Asi, S.; Ardestani, R. R. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 490; (f) Khalafi-Nezhad, A.; Parhami, A.; Zare, A.; Zare, A. R. M.; Hasaninejad, A.; Panahi, F. *Synthesis* **2008**, 617; (g) Bartoli, G.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *Synthesis* **2004**, 895; (h) Hazarika, P.; Sharma, S. D.; Konwar, D. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2870; (i) Sheng, S.-R.; Wang, Q.-Y.; Ding, Y.; Liu, X.-L.; Cai, M.-Z. *Catal. Lett.* **2009**, *128*, 418; (j) Chakraborti, A. K.; Roy, S. R.; Kumar, D.; Chopra, P. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1111; (k) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sunitha, S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 349.
6. (a) Zhou, C.-H. C.; Beltramini, J. N.; Fana, Y.-X.; Lu, G. Q. *M. Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 527; (b) Zheng, Y.; Chen, X.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5253; Pagliaro, M.; Rossi, M. In *The Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*; Clark, J. H., Kraus, G. A., Eds.; RSC Green Chemistry Series; Cambridge, 2008.
7. Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 93.
8. Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469.
9. *General procedure for the synthesis of bis(indolyl)methanes*: To a mixture of glycerin (2 mL), indole (**1a**, 0.117 g, 1.0 mmol), and benzaldehyde (**2a**, 0.053 g, 0.5 mmol) was added 0.1 equiv of CeCl₃·7H₂O (0.0186 g, 0.05 mmol) at room temperature. The temperature was slowly raised to 75 °C, under magnetic stirring. The reaction progress was followed by TLC, and after 1.5 h (see Table 2) the oil bath was removed. Then, at room temperature, ethyl acetate (3 × 5 mL) was added and the upper organic phase was separated from the glycerin/catalyst mixture, dried with MgSO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (ethyl acetate:hexanes, 1:9) yielding **3a** as a light pink solid (0.155 g, 96%). Mp 123–125 °C (Lit.^{4a} 124–125 °C); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (br s, 2H); 7.40–7.30 (m, 6H); 7.28–7.23 (m, 2H); 7.23–7.12 (m, 3H); 6.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 6.64 (s, 2H); 5.87 (s, 1H).

Solvent-Free Anti-Markovnikov Addition of Thiols to Alkenes Using Anhydrous Cerium(III) Chloride as Catalyst

Claudio C. Silveira,* Samuel R. Mendes, Francieli M. Líbero

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil
Fax +55(55)32208754; E-mail: silveira@quimica.ufsm.br

Received 18 September 2009

Abstract: The anti-Markovnikov addition of thiols to alkenes using CeCl_3 as catalyst is described. The products were obtained in good to excellent yields. The reaction occurred under solvent-free conditions at room temperature.

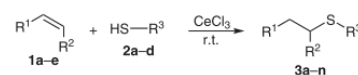
Key words: anti-Markovnikov addition, cerium(III) chloride, solvent free reaction, green chemistry

Diorganyl sulfides are very useful building blocks for the synthesis of various organosulfur compounds¹ and also play important roles in a number of biological and chemical processes.² The reaction that provides these compounds may proceed either through an electrophilic pathway or can involve a free radical pathway.³ The electrophilic addition is catalyzed by either protic⁴ or Lewis acids⁵ to give Markovnikov products. Electrophilic anti-Markovnikov addition can be achieved by the use of H-Rho-zeolite,⁶ silica nanoparticles,⁷ and by performing the reaction in aqueous media.⁸ Usually, the free radical course promotes anti-Markovnikov addition.⁹ The use of *N*-phenyltriazolinedione was introduced recently for the radical addition of thiophenol to alkenes, albeit in very low yield.¹⁰

Cerium chloride has emerged as a very useful Lewis acid over the past few years, as a cheap, nontoxic and water-tolerant catalyst that imparts high regio- and chemoselectivity to various chemical transformations. It has been used in several different forms, such as its heptahydrate, anhydrous, and in combination with NaI.¹¹ In view of our interest in the development of new, cleaner methods for classical reactions and in the synthesis of organyl sulfides, we decided to study the reaction of thiols with inactivated alkenes.¹²

Initially, we chose cyclohexene (**1a**; 1.0 mmol) and thiophenol (1.1 mmol) as model substrates to establish the best conditions for the reaction. We examined the solvent, amount of CeCl_3 and the reaction time (Table 1). It was found that by using 0.5 mmol of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, the diorganyl sulfide **3a** was obtained in 65% yield after stirring at room temperature for six hours (Table 1, entry 1). We also tested the effect of solvents, such as MeCN, EtOAc and H_2O , on the reaction (entries 2–4). The results revealed that the reaction does not significantly depend on the sol-

vent. In a search for a better yield, we found that when $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ was replaced by anhydrous CeCl_3 ,¹³ a very high yield was observed (0.5 mmol of CeCl_3 , Table 1, entry 5). The effect of the amount of the catalyst was also evaluated. When 0.05 mmol of CeCl_3 was used, **3a** was obtained in quantitative yield (GC) after stirring at room temperature for six hours (Table 1, entry 10). The use of larger amounts of CeCl_3 , either in the presence or absence of solvent, gave unsatisfactory results (entries 6–9). We also performed the reaction without CeCl_3 in the presence of H_2O as the solvent and found that, after six hours of reaction,⁸ a modest 8% yield was obtained (Table 1, entry 11).



Scheme 1

Table 1 Effect of Solvent and Catalyst Amount on the Reaction of Cyclohexene with Thiophenol^a

Entry	Solvent	Catalyst (mmol)	Time (h)	Yield (%) ^b
1	–	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	6	65
2	H_2O	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	6	27
3	EtOAc	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	6	32
4	MeCN	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	6	5
5	–	CeCl_3 (0.5)	6	89
6	EtOAc	CeCl_3 (0.5)	6	80
7	MeCN	CeCl_3 (0.5)	6	15
8	–	CeCl_3 (1.0)	6	58
9	–	CeCl_3 (0.1)	6	100
10	–	CeCl_3 (0.05)	6	100
11	H_2O	–	6	8

^a Reaction performed at r.t. with cyclohexene **1a** (1 mmol) and PhSH (1 mmol).

^b Determined by GC, based on the amount of PhSH.

Once the best conditions had been established, a range of inactivated alkenes (1 mmol) were reacted with various thiols (1 mmol) in the presence of a catalytic amount of anhydrous CeCl_3 (0.05 mmol) (Scheme 1).¹⁴ The reaction

was stirred at room temperature for the time given in Table 2. The addition of thiols onto the carbon–carbon double bond took place in five to nine hours, and provided good to excellent yields of the desired product (78–97%, Table 2). The versatility of this process was demonstrated with respect to diverse cyclic and acyclic alkenes, and for a wide range of aromatic and aliphatic thiols.

It is important to point out that this route allowed the preparation of tetrahydropyranyl thiol ethers in very good yields using dihydropyran as substrate (entries 8–11, Table 2). Regarding the regiochemistry, the only product obtained during the course of this reaction was the anti-Markovnikov product; this was determined by GC and ^1H NMR of the crude reaction mixture.

To conclude, we have developed a very simple, efficient and green methodology for the synthesis of diorganyl sulfides in an anti-Markovnikov fashion through a new application of cerium(III) as catalyst. The reactions occur under solvent-free conditions at room temperature. The significant advantages offered by this method are simple operation, environmentally friendly experimental conditions, high yields of isolated products and cost effectiveness.


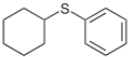

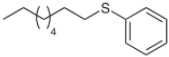

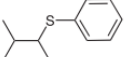

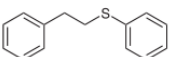

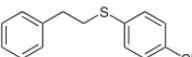

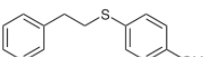

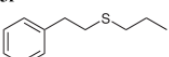

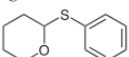

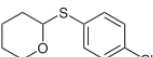

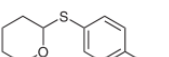

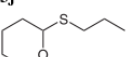
Acknowledgment

The authors thank FAPERGS, CAPES, and MCT/CNPq for financial support.

References and Notes

- (1) (a) Peach, M. E. *Thiols as Nucleophiles*, In *The Chemistry of the Thiol Group*; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: London, **1979**, 721. (b) *Organic Sulfur Chemistry*; Oae, S., Ed.; CRC Press: Boca Raton, **1991**.
- (2) Cremlyn, R. J. *An Introduction to Organo-Sulfur Chemistry*; Wiley & Sons: New York, **1996**.
- (3) Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: New York, **1991**, 715.
- (4) Protic acids: (a) Posner, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 646. (b) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713. (c) Wolf, F.; Finke, H. *Z. Chem.* **1972**, *12*, 180.
- (5) Lewis acids: (a) Mukaiyama, T.; Izawa, T.; Saigo, K.; Takai, H. *Chem. Lett.* **1973**, 355. (b) Belley, M.; Zamboni, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1230. (c) Kanagasabapathy, S.; Sudalai, A.; Benicewicz, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3791.
- (6) Kumar, P.; Pandey, R. K.; Hedge, V. R. *Synlett* **1999**, 1921.
- (7) Banerjee, S.; Das, J.; Santra, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 124.
- (8) Ranu, B. C.; Mandal, T. *Synlett* **2007**, 925.
- (9) Griesbaum, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 273.
- (10) Nicolaou, G.; Elemen, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6324.
- (11) (a) Sabitha, G.; Yadav, J. S. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**. (b) Bartoli, G.; Di Antonio, G.; Giovannini, R.; Giuli, S.; Lanari, S.; Paoletti, M.; Marcantoni, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1919. (c) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Suresh Reddy, Ch.; Krishna, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2029. (d) Meng, Q.; Sun,

Table 2 Synthesis of Diorganyl Sulfides Catalyzed by Anhydrous CeCl_3

Entry	Alkene 1	Product	Time (h)	Yield (%) ^a
1			5	96
2			9	81
3			6	94
4			6	93
5			5	89
6			6	97
7			7	78
8			8	86
9			7	81
10			8	88
11			9	83

^a Isolated yield.

Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3842.

- (12) (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Libero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060. (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469. (c) Silveira, C. C.; Felix, L. A.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3701. (d) Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6137.

- (13) Cerium chloride was dried according to: Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.
- (14) **Typical procedure for the synthesis of diorganyl sulfides 3:** To a mixture of alkene **1** (1.0 mmol) and CeCl_3 (0.0123 g, 0.05 mmol), was added thiol **2** (1.1 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for the time indicated in Table 2 (progress of the reaction was followed by GC). The resulting reaction mixture was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the organic phase was washed with water, NaOH solution (2%) and then brine and dried over anhydrous MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc–hexanes, 5:95). Spectral data of selected compounds: **3a**:¹⁵ $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ – 2.10 (m, 10 H), 3.05–3.13 (m, 1 H), 7.16–7.51 (m, 5 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.67$, 25.92, 33.24, 46.42, 126.42, 128.60, 131.73, 135.12. **3b**:¹⁶ $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.25–1.54 (m, 10 H), 1.63 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.13–7.33 (m, 5 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.06$, 22.61, 28.81, 29.10 (2C), 29.13, 31.76, 33.50, 125.54, 128.74 (2C), 137.03. **3e**:¹⁷ $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.84$ (t, $J = 7.48$ Hz, 2 H), 3.04 (t, $J = 7.48$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.13–7.38 (m, 7 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.85$, 37.16, 55.26, 114.55, 126.26, 128.38, 128.45, 133.18 (2C), 140.31, 158.89. **3i**:¹⁸ $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.61$ – 2.07 (m, 6 H), 3.57 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 5.17 (m, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.62$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.62$ Hz, H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.45$, 25.36, 31.36, 64.36, 85.23, 128.81, 132.11, 132.71, 133.81.
- (15) Verma, A. K.; Singh, J.; Chaudhary, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7199.
- (16) Fernández-Rodríguez, M. A.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1663.
- (17) Movassagh, B.; Navidi, M. *ARKIVOC* **2008**, (xv), 47.
- (18) Gajare, A. S.; Sabde, D. P.; Shingare, M. S.; Wakharkar, R. D. *Synth. Commun.* **2007**, *32*, 1549.



The use of anhydrous CeCl₃ as a catalyst for the synthesis of 3-sulfenyl indoles

Claudio C. Silveira^{*}, Samuel R. Mendes, Lucas Wolf, Guilherme M. Martins

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 November 2009

Revised 3 February 2010

Accepted 5 February 2010

Available online 11 February 2010

Keywords:

Indole

3-Sulfenyl indoles

Cerium(III) chloride

ABSTRACT

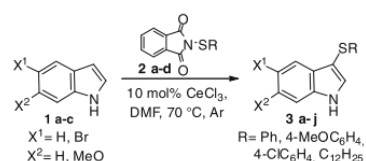
Anhydrous CeCl₃ was successfully used as a catalyst for the synthesis of several 3-sulfenyl indoles in good to excellent yields through the reaction of indole with *N*-(alkylthio) and *N*-(arylthio)phthalimides in DMF. © 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Indole and its derivatives are widely present in bioactive metabolites of numerous compounds isolated from natural sources.¹ Sulfenyl indoles are an important class of compounds due to their activity towards the treatment of several diseases, such as bacterial infection, HIV, obesity, heart diseases, and allergies.² They are also very useful as COX-2 inhibitors in medicinal chemistry³ and potent inhibitors of tubulin polymerization.⁴

Several approaches for the preparation of 3-sulfenyl indoles were described in the recent years. Most of methods are based on electrophilic aromatic sulfenylation reaction.⁵ Nucleophilic substitution on the indole system⁶ and electrophilic sulfur cyclization⁷ are also known. However, major drawbacks are still present such as accessibility, substrate compatibility, and stability of these reagents. Hence, a mild general approach for the 3-arylation of indoles is still necessary.

Cerium chloride has emerged as a very useful Lewis acid imparting high regio- and chemoselectivity in various chemical transformations over the past few years, as a cheap, nontoxic, and water-tolerant catalyst. It has been used in several different forms, such as heptahydrate, anhydrous, and in combination with NaI.⁸ In view of our interest in the development of new, cleaner methods for classical reactions promoted by cerium(III) species and in the organosulfur chemistry,⁹ we decide to study the electrophilic substitution reaction of indoles **1** with *N*-(alkylthio) and *N*-(arylthio)phthalimides **2** to obtain 3-sulfenyl indoles **3** (Scheme 1, Tables 1 and 2).



Scheme 1.

Table 1
Optimization of conversion of **1a-3a**^a

Entry	Solvent	CeCl ₃ (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	MeCN	0.1	Reflux	4	43
2	CH ₂ Cl ₂	0.1	Reflux	4	– ^b
3	DMA	0.1	70	3	68
4	DMF	0.1	70	3	88
5	NMP	0.1	70	3	73
6	DMF	0.05	70	3	79
7	DMF	0.2	70	3	88
8	DMF	0.1	rt	10	21
9	DMF	0.1	90	3	88
10	DMF	0.1 ^c	70	3	61

^a Reaction conditions: indole (**1a**, 1.0 mmol); *N*-(phenylthio)phthalimide (**2a**, 1.1 mmol).

^b No reaction.

^c Reaction performed with CeCl₃·7H₂O.


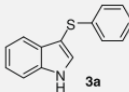
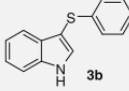
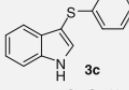
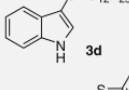

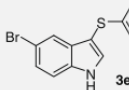
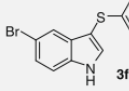
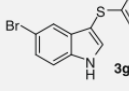

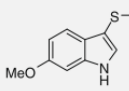
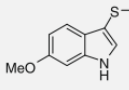
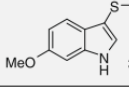
2. Results and discussion

Initially, we chose indole (**1a**) and the commercially available *N*-(phenylthio)phthalimide (**2a**) as starting materials to establish

^{*} Corresponding author. Tel./fax: +55 55 220 8754.

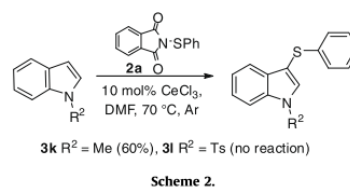
E-mail address: silveira@quimica.ufsm.br (C.C. Silveira).

Table 2
Synthesis of 3-sulfenyl indoles **3**

Entry	Indoles 1	R	Product 3	Time (h)	Yield ^a (%)
1		Ph		3.0	88
2	1a	4-ClC ₆ H ₄		4.0	93
3	1a	4-MeOC ₆ H ₄		2.0	90
4	1a	C ₁₂ H ₂₅		3.5	80
5		Ph		3.0	95
6	1b	4-ClC ₆ H ₄		4.0	95 ^b
7	1b	4-MeOC ₆ H ₄		3.5	90 ^b
8		Ph		2.0	87
9	1c	4-ClC ₆ H ₄		1.5	88
10	1c	4-MeOC ₆ H ₄		4.0	81

^a Yields of pure products isolated by column chromatography (hexanes/AcOEt) and identified by mp, GC-MS, ¹H and ¹³C NMR.^b Reaction performed in DMA as the solvent.

the best conditions for the reaction. We examined the solvent, amount of CeCl₃, and the reaction temperature (Table 1). At first, we found that by using 0.1 equiv of CeCl₃ in MeCN, the 3-sulfenyl indole (**3a**) was obtained in 43% yield after stirring under reflux for 4 h (Table 1, entry 1). We also used other solvents, such as dichloromethane, DMF, DMA, and NMP (Table 1, entries 2–5). The best yield was obtained when DMF was used as a solvent (88% isolated yield; Table 1, entry 4). In a search for even higher yield, we replaced anhydrous CeCl₃ by CeCl₃·7H₂O; however, it was observed a reduction in the yield to 61% (Table 1, entry 10). The effect of the amount of the catalyst was also evaluated. When 0.05 equiv of dry CeCl₃ was used, **3a** was obtained in 79% yield (Table 1, entry



6). The use of larger amounts of CeCl₃ had no effect on the yield of reaction and the time to completion of reaction was the same (Ta-

ble 1, entry 7). Finally, the reaction was performed at both 90 °C and room temperature. The reaction carried out at 90 °C led to the formation of the desired product in very similar yield to 70 °C. By contrast, a significant decrease in the yield of 3-sulfenyl indole was observed when the reaction was performed at room temperature, even after long reaction time (Table 1, entry 8).

Since the best conditions were established (Table 1, entry 4), the protocol was extended to other *N*-(alkylthio) and *N*-(arylthio)phthalimides,¹¹ reacting with indole, 5-bromoindole and 6-methoxyindole (Table 2, Scheme 1).¹² For all the studied examples, the 3-sulfenyl indoles **3** were obtained in good to excellent yields after stirring at 70 °C for 1.5–4.0 h (Table 2). When 5-bromo-1*H*-indole (**1b**) was used, the respective brominated products were obtained in slightly higher yields, compared to **1a** (Table 2, entries 5–7). However, when 5-methoxy-1*H*-indole (**1c**) was used, the indole derivatives were obtained in slightly lower yields, compared to **1a** and **1b** (Table 2, entries 8–10). The *N*-(dodecylthio)phthalimide (**2d**) reacted with indole **1a** under the established standard condition to afford, after 3.5 h, 3-(dodecylthio)-1*H*-indole (**3d**) in 80% yield (Table 2, entry 4).

It is worth mentioning that the indole nitrogen need not be protected. In fact, when the reaction was performed with 1-methyl-1*H*-indole and *N*-(phenylthio)phthalimide (**2a**) the corresponding product **3k** was obtained in 60% yield after 5 h, and no reaction was observed when 1-tosyl-1*H*-indole was used even after several hours of reaction (Scheme 2).

In conclusion, we have been able to show that CeCl₃ is an effective catalyst for the synthesis of 3-sulfenyl indoles. The method is simple and general for the reaction of *N*-(arylthio)phthalimides with indoles.

Acknowledgments

This project is funded by MCT/CNPq, CAPES and FAPERGS.

References and notes

- (a) Sundberg, R. J. In *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1996; (b) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447; (c) Garbe, T. R.; Kobayashi, M.; Shimizu, N.; Takesue, N.; Ozawa, M.; Yukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 596; (d) Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711.
- (a) Williams, T. M.; Ciccarone, T. M.; MacTough, S. C.; Rooney, C. S.; Balani, S. K.; Condra, J. H.; Emini, E. A.; Goldman, M. E.; Greenlee, W. J.; Kauffman, L. R.; O'Brien, J. A.; Sardana, V. V.; Schleif, W. A.; Theoharides, A. D.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1291; (b) Hamel, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2854; (c) Silvestri, R.; De Martino, G.; La Regina, G.; Artico, M.; Massa, S.; Vargiu, L.; Mura, M.; Loi, A. G.; Marceddu, T.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2482; (d) Avis, I.; Martinez, A.; Tauler, J.; Zudaine, E.; Mayburd, A.; Abu-Ghazaleh, R.; Obndrey, F.; Mulshine, J. L. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 4181; (e) Funk, C. D. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2005**, *4*, 664.
- (a) Maeda, Y.; Koyabu, M.; Nishimura, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7688; (b) Campbell, J. A.; Broka, C. A.; Gong, L.; Walker, K. A. M.; Wang, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4073.
- (a) De Martino, G.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120; (b) De Martino, G.; Edler, M. C.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947.
- (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J.; Praneeth, K. *Synthesis* **2009**, 1520; (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7034; (c) Tudge, M.; Tamiya, M.; Savarin, C.; Humphrey, G. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 565; (d) Matsugi, M.; Murata, K.; Gotanda, K.; Nambu, H.; Anilkumar, G.; Matsumoto, K.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2434; (e) Wu, G.; Wu, J.; Wu, L. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1036; (f) Schlosser, K. M.; Krasutsky, A. P.; Hamilton, H. W.; Reed, J. E.; Sexton, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 819.
- Barraja, P.; Diana, P.; Carbone, A.; Cirrincione, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11625.
- Chen, Y.; Cho, C. H.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 173.
- (a) Sabitha, G.; Yadav, J. S. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006; (b) Bartoli, G.; Di Antonio, G.; Giovannini, R.; Giuli, S.; Lanari, S.; Paoletti, M.; Marcantoni, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1919; (c) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Suresh Reddy, C.; Krishna, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2029; (d) Meng, Q.; Sun, Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3842.
- (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Libero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060; (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469; (c) Silveira, C. C.; Felix, L. A.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3701; (d) Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6137.
- Tomita, K.; Terada, A.; Tachikawa, R. *Heterocycles* **1976**, *4*, 729.
- The *N*-(thio)phthalimides **2b–d** were prepared according to: Gillis, H. M.; Greene, L.; Thompson, A. *Synlett* **2009**, 112.
- General procedure for the synthesis of 3-sulfenyl indoles*: To a mixture of DMF (5 mL), indole (**1**, 1.0 mmol), and *N*-thioarylphthalimides (**2**, 1.1 mmol), under Ar, was added dry CeCl₃ (0.0246 g, 0.1 mmol) at room temperature. The reaction mixture was followed by TLC and stirred at 70 °C for the time indicated on Table 2 and cooled to rt. Water (20 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL). The organic phase was washed with water, aqueous 2% NaOH solution, and then brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate–hexanes, 5:95) to afford pure products (**3a–j**). Spectral data of selected compounds: **3a** mp 152–154 °C (lit.¹⁰ 151–153 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (br s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27–7.23 (m, 1H), 7.17–7.03 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.17, 136.42, 130.67, 129.04, 128.66, 125.76, 124.73, 123.01, 120.87, 119.62, 111.56, 102.70. MS: *m/z* (%) = 225 (M⁺, 100), 193 (25), 165 (13), 148 (15), 112 (10), 77 (13); **3b** mp 127–129 °C (lit.^{2a} 127.5–128.3 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.18–7.14 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.81, 136.51, 130.65, 128.73 (2C), 127.12 (2C), 123.21, 121.05, 119.51, 111.63, 102.52. MS: *m/z* (%) = 259 (M⁺, 100), 224 (55), 148 (22), 112 (39), 77 (16).



Anhydrous CeCl₃ catalyzed C3-selective propargylation of indoles with tertiary alcohols

Claudio C. Silveira^{*}, Samuel R. Mendes, Lucas Wolf, Guilherme M. Martins

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 May 2010

Revised 21 June 2010

Accepted 23 June 2010

Available online 27 June 2010

Keywords:

Indole

3-Propargyl indoles

Cerium(III) chloride

ABSTRACT

Anhydrous CeCl₃ was successfully used as catalyst for the synthesis of several 3-propargyl indoles in good yields through the reaction of indole with propargyl alcohols in nitromethane.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Facile access to indole and their derivatives is of general interest since they are widely present in bioactive metabolites of numerous compounds isolated from natural sources.¹ Thus, the selective functionalization of indoles has attracted considerable attention.² From the synthetic point of view, the direct catalytic substitution of indoles with propargyl alcohols is a very interesting reaction due to the fact that water is the only by-product of the process.

Thus, several approaches for the preparation of 3-propargyl indoles have been described in recent years. The most useful approaches are based on transition-metal,³ Lewis⁴ and Brønsted acid⁵ catalyzed methodologies for the direct substitution reaction of alcohols with indoles. However, major drawbacks are still present such as accessibility, substrate compatibility and stability of these reagents. Hence, a mild general approach for the 3-propargylation of indoles is still necessary.

Cerium(III) chloride has emerged as a very useful Lewis acid imparting high regio- and chemoselectivity in various chemical transformations over the past few years. It is an inexpensive, nontoxic and water-tolerant catalyst and has been used in several different forms, alone as heptahydrate, anhydrous, and in combination with NaI.⁶ The salt has also been used in solid supports,⁷ which modify its reactivity. Organocerium compounds also find extensive use in organic synthesis.⁸

In view of our interest in the development of new, cleaner methods for classical reactions promoted by cerium(III) species,⁹

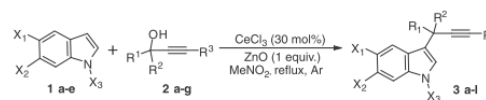
we decided to study the electrophilic substitution reaction of indoles (**1**) with propargyl alcohols (**2**) to obtain 3-propargyl indoles (**3**, Scheme 1).

2. Results and discussion

Initially, we chose indole and 2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol (**2a**) as the starting materials to establish the best conditions for the reaction. At first, we found that by using 0.3 equiv of CeCl₃ in MeCN, the 3-propargyl indole (**3a**) was obtained in 10% yield after stirring under reflux for 5 h (Table 1, entry 1). We employed other solvents, such as glycerin, DMA, *i*-PrOH and MeNO₂ (Table 1, entries 2–5). The best yield was obtained with MeNO₂ (60% isolated yield; Table 1, entry 5).

The use of larger amounts of CeCl₃ had no effect on the yield of the reaction and the time to completion of the reaction was the same (Table 1, entry 6). However, when 0.1 equiv of dry CeCl₃ was used, 25% of **3a** was obtained (Table 1, entry 7). Replacing anhydrous CeCl₃ with CeCl₃·7H₂O, gave no product (Table 1, entry 8).

In a search for an even higher yield, we decided to employ ZnO as an additive, due to the fact that metal-oxides were described as a convenient and practical base that forms a strong metal–nitrogen



Scheme 1.

^{*} Corresponding author. Tel./fax: +55 55 32208754.

E-mail address: silveira@quimica.ufsm.br (C.C. Silveira).

Table 1
Optimization of conversion of **1a–3a**^a

Entry	Solvent	CeCl ₃ (equiv)	ZnO (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	MeCN	0.3	–	Reflux	5	10
2	Glycerin	0.3	–	90	5	– ^b
3	DMA	0.3	–	100	5	– ^b
4	<i>i</i> -PrOH	0.3	–	Reflux	3	49
5	MeNO ₂	0.3	–	Reflux	3	60
6	MeNO ₂	0.5	–	Reflux	3	60
7	MeNO ₂	0.1	–	Reflux	3	25
8	MeNO ₂	0.3 ^c	–	Reflux	5	– ^b
9	MeNO ₂	0.3	1.0	Reflux	2	87
10	MeNO ₂	0.2	1.0	Reflux	5	68
11	MeNO ₂	0.5	1.0	Reflux	2	86
12	MeNO ₂	–	1.0	Reflux	5	– ^b
13	MeNO ₂	0.3	0.5	Reflux	3	69
14	MeNO ₂	0.3	1.0	65	6	84

^a Reaction conditions: indole (**1a**, 1.0 mmol); 2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol (**2a**, 1.1 mmol), and solvent (2 mL).

^b No reaction.

^c Reaction performed with CeCl₃·7H₂O.

bond and may increase the nucleophilicity of the annular carbon centers of the heteroarene.¹⁰ The reaction was carried out with

ZnO (1 equiv) and CeCl₃ (30 mol %) in MeNO₂, which increased the product yield to 87% after 2 h (Table 1, entry 9).

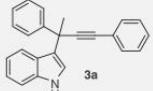
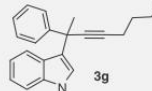
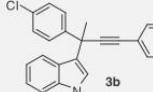
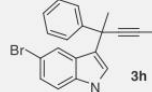
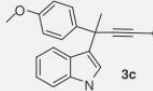
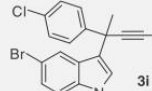
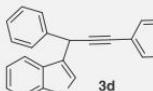
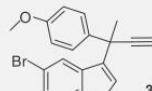
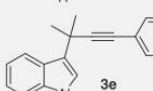
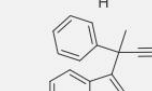

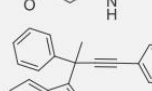
Then, the effect of the amounts of the zinc oxide and cerium chloride was evaluated. When the reaction was performed with 1 equiv of ZnO in the absence of CeCl₃, no product was obtained (Table 1, entry 12); however, employing 30 mol % of CeCl₃ gave the best conversions. Lowering the reaction temperature to 65 °C (oil bath temperature) furnished very similar product yields, but a longer reaction time was required (6 h, Table 1, entry 14).

Thus, the best conditions for the C3-selective propargylation of indoles with tertiary alcohols were the use of CeCl₃ (0.3 mmol), ZnO (1.0 mmol), indole (1.0 mmol), propargyl alcohol (1.1 mmol), in refluxing MeNO₂ (2 mL), under argon (Scheme 1).¹¹

With these optimized conditions in hand, we next extended the transformation to some other examples in order to find out the scope and limitations of the present method. (Table 2, Scheme 1).¹¹ For almost all the studied examples, the 3-propargyl indoles **3** were obtained in good yields after stirring at reflux temperature for 2–3 h (Table 2).

The exceptions were observed when secondary and dimethyl alcohols were used, which furnished the products **3d** and **3e** in lower yields (Table 2, entries 4 and 5). Also, the use of an hexyne derivative gave lower yield of product **3g** which was observed, as a consequence of the lower stabilization of the charged intermedi-

Table 2
Synthesis of 3-propargyl indoles **3**

Entry	Product 3	Time (h)	Yield ^a (%)	Entry	Product 3	Time (h)	Yield ^a (%)
1		2	87	7		3	55
2		2	78	8		2	88
3		2	85	9		2	80
4		12	41	10		2	82
5		12	28	11		2	79
6		2	72	12		3	71

^a Yields of pure products isolated by column chromatography (hexanes/AcOEt, 98:2) and identified by GC-MS, ¹H and ¹³C NMR.

ate compared to a phenyl group on the propargylic alcohol. When 5-bromo-1*H*-indole was used, the respective brominated products were obtained with yields compared to indole (Table 2, entries 8–10).

It is worth mentioning that the indole nitrogen does not require protection. Nevertheless, we also performed the transformation with a nitrogen protected indole derivative. When the reaction was carried out with 1-methyl-1*H*-indole and 2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol and in the presence of ZnO, the corresponding product **3I** was obtained in 71% yield after 3 h. Since in this case no N–H bond is present, the same reaction was also performed in the absence of ZnO. However, reduced yields were observed (64%, mean of three reactions), indicating that the beneficial effect of ZnO is still present. However, when 1-tosyl-1*H*-indole was used, no reaction was observed even after several hours of reaction, presumably as a consequence of the deactivation effect of the tosyl group.

In conclusion, we have described a convenient method for the preparation of 3-propargyl indoles from the propargyl alcohols in a reaction mediated by cerium(III) chloride. The method is simple, general and the products are obtained in good yields.

Acknowledgments

This project was funded by MCT/CNPq, and CAPES. G.M.M. thanks FAPERGS for an undergraduate fellowship.

References and notes

- (a) Sundberg, R. J. In *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1996; (b) Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711; (c) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447; (d) Garbe, T. R.; Kobayashi, M.; Shimizu, N.; Takesue, N.; Ozawa, M.; Yukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 596.
- (a) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; (b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875; (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; (d) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199.
- (a) Georgy, M.; Boucard, V.; Debleds, O.; Dal Zotto, C.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1758; (b) Kanao, K.; Matsuzawa, H.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Synthesis* **2008**, 3869; (c) Zaitsev, A. B.; Gruber, S.; Pregosin, P. S. *Chem. Commun.* **2007**, 4692; (d) Whithney, S.; Grigg, R.; Derrick, A.; Keep, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3299; (e) Matsuzawa, H.; Kanao, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5561; (f) Inada, Y.; Yoshikawa, M.; Milton, M. D.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 881; (g) Kennedy-Smith, J. J.; Young, L. A.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1325.
- (a) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Raghavendra Rao, K. V.; Narayana Kumar, G. K. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5573; (b) Jana, U.; Maiti, S.; Biswas, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7160; (c) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Raghavendra Rao, K. V.; Narayana Kumar, G. K. S. *Synthesis* **2007**, 3205; (d) Srihari, P.; Bhunia, D. C.; Sreedhar, P.; Mandal, S. S.; Shyam Sunder Reddy, J.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8120.
- (a) Sanz, R.; Gohain, M.; Miguel, D.; Martínez, A.; Rodríguez, F. *Synlett* **2009**, 1985; (b) Sanz, R.; Miguel, D.; Álvarez-Gutiérrez, J. M.; Rodríguez, F. *Synlett* **2008**, 975; (c) Shirakawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 311; (d) Motokura, K.; Nakagiri, N.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6006; (e) Le Bras, J.; Muzart, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7942.
- (a) Sabitha, G.; Yadav, J. S. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006; (b) Bartoli, G.; Di Antonio, G.; Giovannini, R.; Giuli, S.; Lanari, S.; Paoletti, M.; Marcantoni, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1919; (c) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Suresh Reddy, Ch.; Krishna, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2029; (d) Meng, Q.; Sun, Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3842.
- (a) Ahmed, N.; Van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 13; (b) Bartoli, G.; Bosco, M.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Lucarelli, L.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1941; (c) Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 169; (d) Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4594.
- (a) Bartoli, G.; Belluci, M. C.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Sambri, L.; Tagarelli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 99; (b) Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803.
- (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014; (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Libero, F. M. *Synlett* **2010**, 790; (c) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Ziembowicz, F. I.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 371; (d) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Libero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060; (e) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Rosa, D. D.; Zeni, G. *Synthesis* **2009**, 4015; (f) Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469.
- (a) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050; (b) Sezen, B.; Sames, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10580; (c) Sezen, B.; Sames, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5274.
- General procedure for the synthesis of 3-propargyl indoles:** To a mixture of MeNO₂ (2 mL), indole (**1**, 1.0 mmol) and propargyl alcohol (**2**, 1.1 mmol), under Ar, was added anhydrous CeCl₃ (0.072 g, 0.3 mmol) and ZnO (0.081 g, 1.0 mmol). The reaction mixture was then heated under reflux for the time indicated in Table 2. The reaction mixture was followed by TLC. Next, the reaction mixture was cooled to rt and water (20 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL), the organic phase was washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate–hexanes, 02:98) to afford pure products (**3a–I**). Spectral data of selected compounds: **3a**: mp 32–35 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (br s, 1H), 7.60–6.92 (m, 15 H), 2.07 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 146.1, 137.0, 131.6, 128.1, 127.7, 126.5, 126.4, 125.9, 125.6, 123.7, 121.9, 121.5, 121.0, 119.2, 111.1, 95.0, 83.0, 68.9, 39.8, 31.0. MS: m/z (%) 321 (M⁺, 69), 306 (100), 244 (18), 152 (19); **3I**: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.62–6.92 (m, 15H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 146.2, 137.8, 131.6, 129.0 (2C), 127.6, 126.6, 126.4, 126.1, 126.1, 123.9, 121.5, 121.2, 120.2, 118.8, 109.1, 95.2, 83.0, 39.8, 32.7, 31.0. MS: m/z (%) = (M⁺, 60), 320 (100), 258 (17), 159 (18), 127 (7), 77 (4).

The use of Anhydrous CeCl_3 as a Recyclable and Selective Catalyst for the Acetalization of Aldehydes and Ketones

Claudio C. Silveira,^{*a} Samuel R. Mendes,^a Francieli I. Ziembowicz,^a
Eder J. Lenardão^b and Gelson Perin^b

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria,
CP 5001, 97105-970 Santa Maria-RS, Brazil

^bInstituto de Química e Geociências, LASOL, Universidade Federal de Pelotas,
CP 354, 96010-900 Pelotas-RS, Brazil

Um método eficiente, limpo, quimiosseletivo e sem a utilização de solventes para a síntese de dimetil acetais de aldeídos e cetonas foi desenvolvido usando ortoformato de trimetila e CeCl_3 anidro como catalisador. O método é geral e, sob condições reacionais brandas, fornece compostos carbonílicos protegidos em bons rendimentos, incluindo aril e alquil cetonas e aldeídos. O catalisador pode ser reutilizado diretamente, três vezes, sem perda significativa da atividade.

An efficient, clean, chemoselective and solvent-free method for the synthesis of ketone and aldehyde dimethyl acetals was developed using trimethyl orthoformate and commercially available anhydrous CeCl_3 as a recyclable catalyst. The method is general and affords the protected carbonyl compounds in good yields and under mild conditions, including aryl and alkyl ketones and activated aldehydes. The catalyst could be utilised directly for 3 cycles, without significant loss of activity.

Keywords: cerium(III) chloride, acetals, trimethyl orthoformate, aldehydes, ketones

Introduction

Acetalization of aldehydes and ketones is the most frequently used strategy for protection of carbonyl groups against nucleophilic reagents.¹ Besides being very useful derivatives in total synthesis, acetals can be easily transformed into several utile functional groups.² Because of the versatility and usefulness of acetals in organic synthesis, several methods for the protection³⁻²⁰ and the selective, mild deprotection²¹ of aldehydes and ketones have been described. The classical procedure for protection involves the Lewis³⁻¹⁵ or protic acid-catalyzed¹⁶⁻²⁰ reaction of a carbonyl compound with a large excess of an alcohol in the presence of a water scavenger. Among the employed Lewis acids are metal triflates,³⁻⁸ lanthanoid chlorides,^{9,10} SnCl_4 ,¹¹ FeCl_3 ,¹² LiBF_4 ,¹³ ZnCl_2 ,¹⁴ and pyridinium ions¹⁵ while HCl ,¹⁶ *p*- TsOH ,¹⁷ HBF_4 ,¹⁸ 2,6-pyridinedicarboxylic acid¹⁹ and silica-supported HClO_4 ²⁰ have been used as protic acids. Despite the advocated advantages of several recently described methods for the acetalization reaction, they

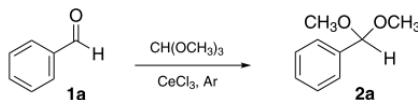
have some drawbacks, such as the use of toxic, strong and corrosive acids, non-recyclable catalysts, volatile organic solvents (VOCs) and, in some cases, non-commercially available catalysts. A greener, atom efficient approach to acetals is the use of trialkyl orthoesters instead of alcohols, because they provide both alkoxy groups while scavenging the water produced in the reaction.^{3,4,9,10,13,14}

In view of our interest in the development of new, cleaner methods for classical reactions²² and new applications of cerium(III) in organic synthesis,²³ we decide to study the reaction of carbonyl compounds **1** with trimethyl orthoformate to obtain dimethyl acetals **2** (Tables 1 and 2).²⁴

Results and Discussion

Initially, we chose benzaldehyde **1a** (2.0 mmol) and trimethyl orthoformate (2.2 mmol) as standard starting materials to establish the best conditions for the reaction under solvent-free media. We examined the temperature, amount of anhydrous CeCl_3 ²⁵ and the reaction time (Table 1).

*e-mail: silveira@quimica.ufsm.br

Table 1. Acetalization^a of benzaldehyde using CeCl₃

Entry	CeCl ₃ / (mol%) ^b	Solvent	Temperature / °C	time / h	Yield / (%)
1	10	-	r.t.	6	83
2	10	-	0	1	85
3	10	-	-20	3	70
4	10	-	-78	5	22
5	5	-	0	1	95
6	1	-	0	6	77
7	2	-	0	6	87
8	10	CH ₃ NO ₂	r.t.	10	50
9	10	CH ₃ CN	r.t.	24	45
10	10	CH ₃ OH	r.t.	6	75
11	10	CH ₃ OH	0	5	65

^aReaction conditions: trimethyl orthoformate (2.2 mmol); benzaldehyde **1a** (2.0 mmol) and solvent (2 mL) when mentioned. ^bAnhydrous cerium (III) chloride.²⁵

It was found that using 10 mol% of dry CeCl₃ the acetal **2a** was obtained in 83% yield after stirring at room temperature for 6 hours (Table 1, entry 1). The reaction time was reduced to 1 hour when the mixture was stirred at 0 °C, affording the same result (Table 1, entry 2). By stirring at lower temperatures, such as -20 and -78 °C, the product was obtained only in modest yields (entries 3 and 4). The effect of the amount of the catalyst was also evaluated. When 5 mol% of CeCl₃ was used, **2a** was obtained in excellent yield (95%) after stirring at 0 °C for 1 hour (Table 1, entry 5). The use of lower amounts of CeCl₃ did not presented satisfactory results (entries 6 and 7). We also tested the effect of the solvent in the reaction, such as CH₃CN, CH₃NO₂ and CH₃OH (entries 8-11). When CH₃OH (2 mL) was used, **2a** was obtained in 75% yield after stirring for 6 hours at room temperature (entry 10) and in 65% yield after 5 hours at 0 °C (entry 11). The lower yields observed in these cases are probably due to the reduction of the catalytic activity of CeCl₃ in view of a competition between the heteroatom of the solvent and the carbonyl group of the aldehyde for the cerium metal centre.³

Since the best conditions were established, the protocol was extended to other aromatic and aliphatic aldehydes and ketones (Table 2).

The dimethyl acetals **2** were obtained in good to excellent yields under solvent-free conditions after stirring at 0 °C for 1-4 hours in all but three tested examples. In the case of solid *p*-chlorobenzaldehyde (entry 4) and the less reactive ketones acetophenone and heptan-2-one (entries 11 and 12), it was necessary the use of methanol (2 mL) as

solvent under reflux. Besides, a longer reaction time (8-10 h) was required to obtain satisfactory yields from ketones. The chemoselectivity of the reaction was also investigated. Thus, when an equimolar mixture of benzaldehyde **1a**, cyclohexanone **1h** and trimethylorthoformate was subjected to acetalization reaction in presence of CeCl₃, only the acetal of benzaldehyde **2a** was isolated after stirring for 4 hours, while the cyclohexanone was completely recovered, along with a small amount of **1a**. This result shows the high selectivity of our method. In addition, citral **1g**, which is a mixture of *trans*- and *cis*-3,7-dimethylocta-2,6-dienal (*Z*:*E* = 40:60), was selectively converted to the respective dimethyl acetal in 78% yield after 4 hours without any isomerization of the double bonds (*Z*:*E* = 40:60; entry 7). To extend the scope of CeCl₃-catalyzed acetalization of carbonyl compounds we sought to explore the use of triethyl orthoformate for the synthesis of diethyl acetals, under the same conditions employed to methyl acetals. In this way, the reaction was performed with benzaldehyde and cyclohexanone, and the corresponding diethyl acetals were obtained in 93 and 86% isolated yield, respectively.

It was observed that the CeCl₃ can be successfully reused up to 2 times without any treatment, with good results. Thus, for example, after the completion of the acetalization of benzaldehyde **1a** (in 10.0 mmol scale), the crude product **2a** was simply separated by decantation from the insoluble catalyst and a small amount of CeCl₃ (0.05 mmol; 0.5 mol % each time) was added each time before repeating the reaction. Under these conditions, **2a** was obtained with similar yield (2 runs, 93 and 94% yield

Table 2. Acetalization of aldehydes and ketones using CeCl₃

Entry	Substrate 1	Product 2 ^a	time / h	Yield / (%) ^b
1		2a	1	95
2		2b	2	90
3		2c	3	88
4		2d	2.5	95 ^c
5		2e	1.5	93
6		2f	4	91
7		2g	4	78 ^d
8		2h	3	95
9		2i	3	82
10		2j	4	85
11		2k	10	86 ^e
12		2l	8	77 ^e

^aThe products were identified by ¹H and ¹³C NMR and compared with literature data.^{3,20} ^bYields of pure products isolated. ^cThe reaction was carried out in the presence of methanol (2 mL) under reflux. ^dZ:E = 40:60.

after 1 hour reaction). Without adding this extra amount of CeCl₃, the yield was reduced to 89 and 75% on runs 2 and 3, respectively.

Conclusions

In summary, anhydrous CeCl₃ has proved to be an effective, robust and recyclable catalyst for the acetalization of aryl and alkyl carbonyl compounds. The method is simple, clean and general and the catalyst can be reused directly for 2 times without loss of activity. For almost all the examples studied, this new, green methodology eliminates completely the necessity of using organic solvents in the reaction.

Acknowledgments

This project is funded by MCT/CNPq, CAPES and FAPERGS.

References

- Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley: New York, 2007, ch. 4; Kocienski, P. J. In *Protective Groups*, 3rd ed.; Thieme: New York, 2004, ch. 2.
- Yoshioka, S.; Oshita, M.; Tobisu, M.; Chatani, N.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3697; Lemiègre, L.; Stevens, R. L.; Combret, J.-C.; Maddaluno, J.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1308; Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337; Li, L.-S.; Das, S.; Sinha, S. C.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 127.
- Williams, D. B. G.; Lawton, M. C.; *Green Chem.* **2008**, *10*, 914.
- Leonard, N. M.; Oswald, M. C.; Freiberg, D. A.; Nattier, B. A.; Smith, R. C.; Mohan, R. S.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5202.
- Smith, B. M.; Graham, A. E.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9317.
- Borujeni, K. P.; Massah, A. R.; *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 1126.
- Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.
- Ono, F.; Inatomi, Y.; Tada, Y.; Mori, M.; Sato, T.; *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 96.
- Luche, J.-L.; Gemal, A. L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 976.
- Gemal, A. L.; Luche, J.-L.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4187.
- Anderson, S. H.; Uh, H.-S.; *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 125.
- Bornstein, J.; Bedell, S. F.; Drummond, P. E.; Kopsloski, C. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 83.
- Hamada, N.; Kazahaya, K.; Shimizu, H.; Sato, T.; *Synlett* **2004**, 1074.
- Roy, A.; Rahman, M.; Das, S.; Kundu, D.; Kundu, S. K.; Majee, A.; Hajra, A.; *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 590.
- Procuranti, B.; Connon, S. J.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4935.
- Cameron, A. F. B.; Hunt, J. S.; Oughton, J. F.; Wilkinson, P. A.; Wilson, B. M.; *J. Chem. Soc.* **1953**, 3864.

17. Wenkert, E.; Goodwin, T. E.; *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 409.
18. Kumar, D.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K.; *Synthesis* **2008**, 1249.
19. Zhou, W.; Xu, L.-W.; Yang, L.; Zhao, P.-Q.; Xia, C.-G.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *249*, 129.
20. Kumar, R.; Kumar, D.; Chakraborti, A. K.; *Synthesis* **2007**, 299.
21. Kantam, M. L.; Neeraja, V.; Sreekanth, P.; *Catal. Commun.* **2001**, *2*, 301; Bailey, A. D.; Cherney, S. M.; Anzalone, P. W.; Anderson E. D.; Ernat, J. J.; Mohan, R. S.; *Synlett* **2006**, 215; Krishnaveni, N. S.; Surendra, K.; Reddy, M. A.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2018; Bailey, A. D.; Baru, A. R.; Tasche, K. K.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 691.
22. Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 93; Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 935; Lenardão, E. J.; Dutra, L. G.; Saraiva, M. T.; Jacob, R. G.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8011; Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439.
23. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469.
24. *Typical procedure for the synthesis of dimethyl acetals 2*. To a mixture of trimethyl orthoformate (0.254 g, 2.2 mmol) and anhydrous CeCl₃ (0.025 g, 0.1 mmol) at 0 °C under argon, was added benzaldehyde **1a** (0.212 g, 2.0 mmol). The reaction progress was followed by TLC, and after stirring at 0 °C for 1.0 h (see Table 2) the starting materials were completely consumed. The resulting reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution followed by extraction with ethyl acetate (3 × 5 mL). After drying the organic phase over anhydrous MgSO₄, the solvent was removed under reduced pressure to give the pure acetal **2a** as a colorless oil (0.323g, 95%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 3.31 (s, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 52.56, 103.09, 126.60, 128.08, 128.34, 137.99. When necessary, the residue was purified by column chromatography (ethyl acetate/hexanes 5/95).
25. Cerium chloride was dried according to: Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.

Received: July 3, 2009

Web Release Date: November 26, 2009