



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

**REAÇÃO DE CLAUSON-KAAS CATALISADA POR  
CLORETO DE CÉRIO (III).  
SÍNTESE DE *N*-ARILPIRRÓIS E DERIVATIZAÇÕES**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Margiani de Paula Fortes**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2011**

**REAÇÃO DE CLAUSON-KAAS CATALISADA POR CLORETO DE  
CÉRIO (III).**

**SÍNTESE DE N-ARILPIRRÓIS E DERIVATIZAÇÕES**

por

**Margiani de Paula Fortes**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria(UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre 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 Dissertação de Mestrado

**REAÇÃO DE CLAUSON-KAAS CATALISADA POR CLORETO DE CÉRIO (III).  
SÍNTESE DE *N*-ARILPIRRÓIS E DERIVATIZAÇÕES**

elaborada por  
**Margiani de Paula Fortes**

como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Dr. Claudio da Cruz Silveira**  
(Presidente/Orientador)

---

**Dr. Diego da Silva Alves - UFPEL**

---

**Dr. Paulo Henrique Schneider - UFRGS**

Santa Maria, Fevereiro de 2011.

À minha família:

Aos meus pais, pelo amor, carinho e educação.

Aos meus irmãos, pelo amor, amizade e  
pelas lembranças mais lindas.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Claudio, pela orientação, pelos conhecimentos transmitidos e pela paciência.

Ao Diego, pelos abraços, pelo amor, pelo carinho, pelos sorrisos e pela alegria que me causa. “Porque tudo é mais fácil sabendo que tem você.”

À Sinara, pela grande amizade, pelas conversas, pelos conselhos, pela companhia. “Porque sem você, meu amigo, a coisa é feia. Realmente feia.”

Às gurias das jantinhas de quarta-feira, pelas conversas, risadas e pela grande amizade desde a graduação.

Aos amigos Lucas, Mari e Samuel pelo grande companheirismo e amizade, pelas viagens, pelas conversas e pelo apoio nos momentos difíceis.

Aos colegas e ex-colegas de laboratório, pela amizade, parceria e pelos momentos de descontração, que tornam nossos dias mais alegres: Chai, Fabi, Fran, Gabi, Galina, Josemar, Lisandro, Lucas, Mari, Maria, Matias, Samuel e Sheila.

Aos colegas dos laboratórios do professor Braga, Gilson, Luciano e Oscar.

Aos professores Helio e Oscar pelas contribuições no exame de qualificação.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Química pelos conhecimentos transmitidos.

Ao Ademir e à Valéria da coordenação do PPGQ pelo excelente trabalho.

Às entidades financiadoras CNPq e CAPES pelos auxílios concedidos.

A todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho.

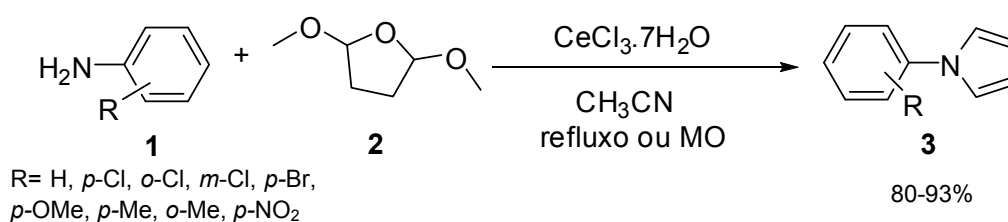
## RESUMO

Título: REAÇÃO DE CLAUSON-KAAS CATALISADA POR CLORETO DE CÉRIO (III).  
SÍNTESE DE *N*-ARILPIRRÓIS E DERIVATIZAÇÕES

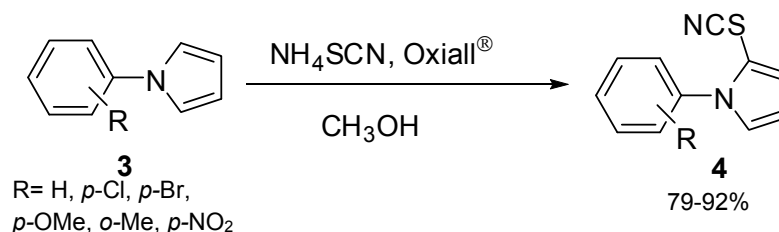
Autora: Margiani de Paula Fortes

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Nesse trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para síntese de *N*-Arilpirróis **3** através da reação de Clauson-Kaas empregando-se cloreto de cério (III) heptaidratado como catalisador. A reação foi realizada sob aquecimento convencional e sob irradiação de microondas.

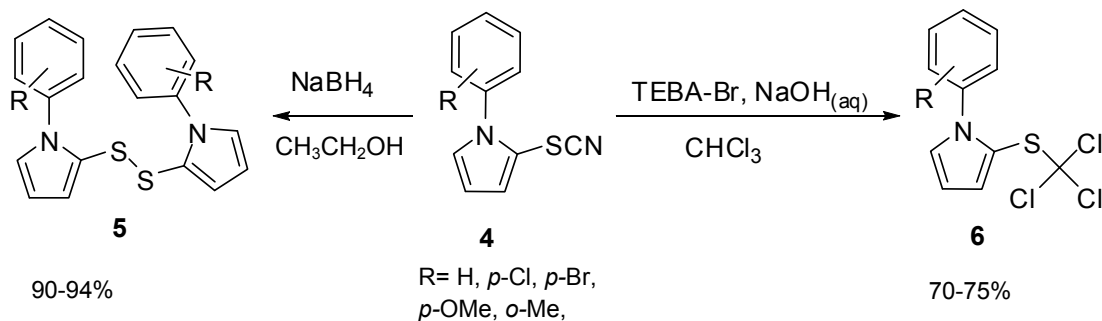


Ao longo deste trabalho, desenvolveu-se também uma importante metodologia para síntese de 1-*aryl*-2-tiocianato-1*H*-pirróis **4**, a partir dos pirróis preparados na primeira etapa. Nessa síntese utilizou-se como oxidante o Oxiall<sup>®</sup>, um produto para tratamento de piscinas a base de monopersulfato de potássio, que pode ser facilmente adquirido e que tem baixo custo.



Por fim, realizou-se a síntese de uma nova classe de dissulfetos **5** derivados dos 1-*aryl*-2-tiocianato-1*H*-pirróis **4**, pela redução do grupo tiocianato com hidreto de boro e sódio. Os 1,2-(bis(1-*aryl*-1*H*-pirrol-2-il))dissulfetos **5** foram obtidos em ótimos rendimentos. Também a partir dos -*aryl*-2-tiocianato-1*H*-pirróis **4**, sintetizou-se 1-*aryl*-

2-(triclorometiltio)-1*H*-pirróis **6**, ainda não descritos na literatura, em bons rendimentos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Santa Maria, Fevereiro de 2011

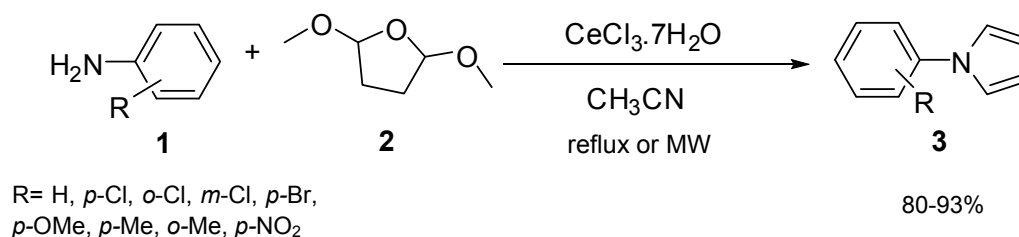
## ABSTRACT

Title: CLAUSON-KAAS REACTION CATALYZED BY CERIUM (III) CHLORIDE. *N*-ARYL PYRROLES SYNTHESIS AND DERIVATIZATION

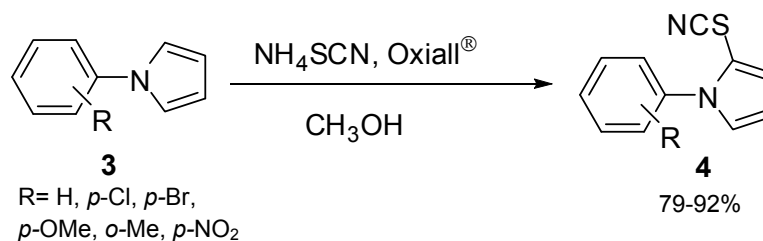
Author: Margiani de Paula Fortes

Academic Advisor: Dr. Claudio da Cruz Silveira

In this work we developed a new methodology for the synthesis of *N*-aryl pyrroles by a Clauson-Kaas reaction employing cerium (III) chloride heptahydrate as a catalyst. The reaction was performed at reflux temperature under normal heating and under microwave irradiation.



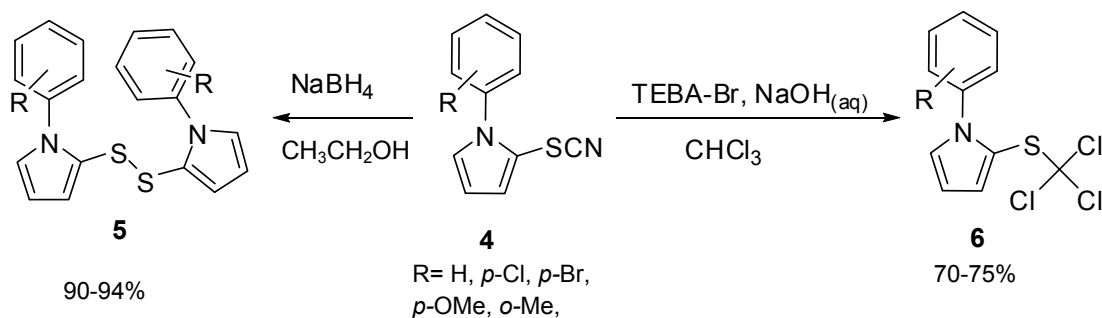
Throughout this work, we also developed an important method for the synthesis of 1-aryl-2-thiocyanate-1*H*-pyrroles **4**. In this synthesis was used Oxiall<sup>®</sup>, a product for the treatment of swimming pools based on monopersulfate potassium, which can easily be acquired and which is inexpensive.



Finally, we carried out the synthesis of a new class of disulfides **5**, derived from aryl-2-thiocyanate-1*H*-pyrroles **4** by reduction of thiocyanate group with sodium borohydride. The 1,2-bis(1-aryl-1*H*-pyrrole-2-yl)disulfides **5** were obtained in good



yields. Also from **4**, 1-aryl-2-(trichloromethylthio)-1*H*-pyrroles **6** were prepared in good yields, by phase transfer conditions.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MSc. Dissertation in Chemistry

Santa Maria, February, 2011.

## ÍNDICE

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE TABELAS .....	xi
LISTA DE FIGURAS .....	xii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiv
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>2</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>5</b>
2.1 <i>Pirróis.....</i>	5
2.2 <i>Cloreto de cério (III) em síntese orgânica.....</i>	18
2.3 <i>Reação de tiocianação de compostos aromáticos e heteroaromáticos.....</i>	24
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
3.1. <i>Síntese de N-Arilpirróis catalisada por CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O.....</i>	28
3.2. <i>Reação de Tiocianação de Pirróis Catalisada por Monopersulfato de Potássio –Oxial<sup>®</sup>.....</i>	34
3.3 <i>Síntese de 1,2-Bis(1-aryl-1H-pirrol-2-il)disulfetos a partir de 2-Tiocianato-1H-pirróis.....</i>	41
3.4 <i>Síntese de 1-aryl-2-(triclorometiltio)-1H-pirróis a partir de 2-tiocianato-1H-pirróis.....</i>	46
<b>4. CONCLUSÕES .....</b>	<b>53</b>
<b>5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....</b>	<b>55</b>
5.1. <i>Materiais e Métodos.....</i>	55
5.2. <i>Procedimentos Gerais .....</i>	57
<b>6. ESPECTROS SELECIONADOS .....</b>	<b>72</b>
6.1 <i>Espectros selecionados de RMN <sup>1</sup>H E <sup>13</sup>C.....</i>	72
6.2 <i>Espectros Selecionados de Espectroscopia no Infravermelho.....</i>	94
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>108</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Otimização das condições reacionais para a síntese de <i>N</i> -arilpirróis. ....	29
<b>Tabela 2.</b> Determinação da temperatura necessária para a síntese de <i>N</i> -arilpirróis sob irradiação de microondas. ....	30
<b>Tabela 3.</b> Síntese de 1-aril-1 <i>H</i> -pirróis <b>3</b> a partir da reação de aminas <b>1</b> com 2,5-dimetóxi THF ( <b>2</b> ) utilizando CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O em acetonitrila. ....	31
<b>Tabela 4.</b> Otimização das condições reacionais para a reação de tiocianação de pirróis. ....	36
<b>Tabela 5.</b> Síntese de 1-aril-2-tiocianato-1 <i>H</i> -pirróis <b>4</b> a partir da reação dos 1-aril-1 <i>H</i> -pirróis com NH <sub>4</sub> SCN utilizando Oxiall <sup>®</sup> em metanol.....	37
<b>Tabela 6.</b> Síntese de 1,2-bis(1-aril-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)disulfetos a partir de 2-tiocianato-1 <i>H</i> -pirróis, utilizando hidreto de boro e sódio em metanol. ....	43
<b>Tabela 7.</b> Síntese de 1-aril-2-(triclorometiltio)-1 <i>H</i> -pirróis a partir de 2-tiocianato-1 <i>H</i> -pirróis, utilizando clorofórmio, TEBA-Br e solução quosa de NaOH.....	48
<b>Tabela 8.</b> Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina do composto <b>5b</b> .....	108
<b>Tabela 9.</b> Comprimentos de ligação selecionados do composto <b>5b</b> . ....	109
<b>Tabela 10.</b> Ângulos de ligação selecionados do composto <b>5b</b> . ....	110

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estruturas da heme e da clorofila.....	5
<b>Figura 2.</b> Compostos naturais que contem núcleos pirrólicos. ....	6
<b>Figura 3.</b> Fármacos contendo a unidade pirrol.....	6
<b>Figura 4.</b> Compostos que contém núcleos pirrólicos com aplicação em química de materiais.....	7
<b>Figura 5.</b> Orbitais que participam do sistema aromático do pirrol.....	7
<b>Figura 6.</b> Híbridos de ressonância do pirrol.....	8
<b>Figura 7.</b> Intermediários de Wheland para substituição eletrofílica no pirrol.....	8
<b>Figura 8.</b> Estrutura do nanoorganocatalisador da glutaciona suportado em ferrita (Nano-FGT 37).....	16
<b>Figura 9.</b> Estrutura do peroximonosulfato de potássio (61).....	25
<b>Figura 10.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ do composto 3c em $\text{CDCl}_3$ . ....	33
<b>Figura 11.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ do composto 3c em $\text{CDCl}_3$ . ....	33
<b>Figura 12.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ do composto 4d em $\text{CDCl}_3$ . ....	41
<b>Figura 13.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ do composto 4d em $\text{CDCl}_3$ . ....	40
<b>Figura 14.</b> Projeção ORTEP do composto 5b. ....	44
<b>Figura 15.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ do composto 5b em $\text{CDCl}_3$ . ....	45
<b>Figura 16.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ do composto 5b em $\text{CDCl}_3$ . ....	46
<b>Figura 17.</b> Espectro de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ do composto 6a em $\text{CDCl}_3$ . ....	50

**Figura 18.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$ . .....50

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
g	Gramas
h	Horas
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multipleteo
Me	Grupo metila
mg	Miligrama
mL	Mililitro
P.F.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Singleto
t	Tripleteo
t.a.	Temperatura ambiente
TEBA-Br	Brometo de Benziltriethylamônio
THF	Tetrahydrofurano
$\delta$	Deslocamento químico
°C	Graus Celcius

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

---

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos são compostos amplamente distribuídos na natureza e são essenciais para a vida, desempenhando papel fundamental no metabolismo de todas as células vivas. Encontramos anéis heterocíclicos em vitaminas, coenzimas, porfirinas (como a hemoglobina), DNA, RNA, e assim por diante. Seus derivados naturais ou sintéticos têm variados usos como herbicidas, fungicidas, inseticidas, corantes, condutores orgânicos e como produtos farmacêuticos. Na prática, o heteroátomo mais comumente encontrado é o nitrogênio, seguido pelo oxigênio e enxofre.<sup>1</sup>

Pirróis constituem uma importante classe de heterociclos que representam não somente blocos construtores úteis na síntese de produtos naturais, mas também unidades estruturais básicas em compostos que exibem notáveis atividades farmacológicas. Pirróis estão entre os mais importantes heterociclos devido a sua ampla distribuição na natureza como constituintes da estrutura de numerosos produtos naturais e também de produtos sintéticos com significativos efeitos biológicos como, por exemplo, antibacterianos, antivirais, antiinflamatórios, antitumorais e antioxidantes.<sup>2</sup>

Em virtude da importância dessas moléculas, inúmeros métodos para a síntese de pirróis *N*-substituídos tem sido descritos nos últimos anos.<sup>3</sup> Contudo, a reação de Clauson-Kaas<sup>4</sup> entre aminas primárias e 2,5-dimetóxi-THF permanece como um método bastante atrativo e tem recebido grande atenção, recentemente. Diferentes catalisadores e condições reacionais para essa transformação foram publicados nos últimos anos.<sup>5</sup> Assim, devido ao interesse de nosso grupo na utilização de sais de cério como catalisadores em síntese orgânica, decidimos

<sup>1</sup> (a)Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry. Importance in the Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, John Wiley and Sons, New Jersey, 2010. (b)Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol 1.

<sup>2</sup> (a)Morales, G. O.; Méndez, F.; Miranda, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515; (b)Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582; (c) Richards, J. J.; Reed, C. S.; Melander, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4325.

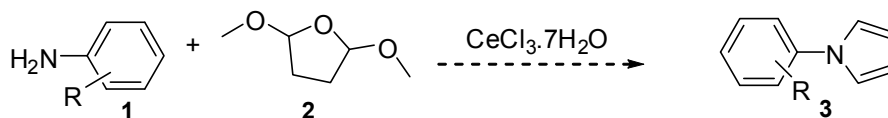
<sup>3</sup> (a)Ma, H. C.; Jiang, X. Z. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8943. (b) Kim, A. Y.; Lee, H. J.; Park, J. C.; Kang, H.; Yang, H.; Song, H.; Kang, H. P. *Molecules* **2009**, *14*, 5169; (c) Yuan, X.; Xu, X.; Zhou, X.; Yuan, J.; Mai, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1510; (d) Martín, R.; Larsen, C. H.; Cuenca, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3379.

<sup>4</sup> (a)Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 667; (b)Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867.

<sup>5</sup> (a) Polshettiwar, V.; Baruwati, B.; Varma, R. S.; *Chem. Commun.* **2009**, 1837. (b) Polshettiwar, V.; Varma, R. S.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1091; (c) Wilson, M.; Filzen, G.; Welkner, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4807; (d) Miles, K. C.; Mays, S. M.; Southerland, B. K.; Auvil, T. J.; Ketcha, D. M. *Arkivoc* **2009**, *xiv*, 181; (e) Bandyopadhyay, D.; Sanghamitra, M.; Banik, B. K. *Molecules*, **2010**, *15*, 2520; (f) Azizi, N.; Amiri, A. K.; Ghafari, H.; Bolourtchian, M.; Saidi, M. R. *Synlett* **2009**, 2245; (g) Abid, M.; Landge, S. M.; Torök, B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2006**, *38*, 495; (h) Rivera, S.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5445.



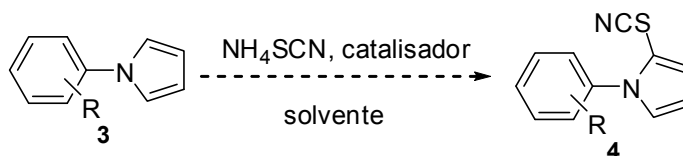
realizar um estudo sobre a aplicabilidade deste sal como catalisador para a reação de Clauson-Kaas na síntese de *N*-Aril Pirróis **3** a partir de anilinas **1**. (Esquema 1)



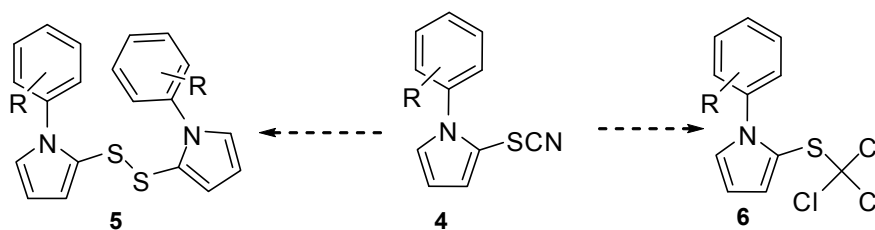
Esquema 1

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. Dessa forma, sua aplicação na síntese de pirróis *N*-substituídos mostra-se como uma boa alternativa aos métodos existentes.

Percebendo-se a importância dos pirróis e compostos derivados, decidimos realizar reações subseqüentes com os pirróis preparados. Objetivou-se sintetizar 1-aryl-2-tiocianato-1*H*-pirróis **4** pela reação com tiocianato de amônio (Esquema 2) e a partir desses sintetizar: os respectivos dissulfetos **5** pela redução do grupo tiocianato e 1-Aril-2-(triclorometílio)-1*H*-pirróis **6** pela reação com clorofórmio, hidróxido de sódio e TEBA-Br.<sup>6</sup> (Esquema 3)



Esquema 2



Esquema 3

<sup>6</sup> Makosza, M.; Fedorynski, M. *Synthesis*, **1974**, 274.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

---

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Pirróis

O pirrol, um dos heterociclos simples mais importantes, faz parte da estrutura de uma ampla gama de produtos naturais e fármacos, servindo também como bloco construtor para síntese destes. Há também um crescente interesse sobre essa estrutura na área de química de materiais.<sup>7</sup>

O núcleo pirrólico é bastante encontrado na natureza e é o constituinte fundamental de moléculas essenciais para a vida, como a heme (**7**) e a clorofila (**8**) (Figura 1). Outros exemplos de compostos naturais que contém núcleos pirrólicos em sua estrutura são o pigmento prodigiosina<sup>8</sup> (**9**) que possui propriedades antibiótica e antitumoral, a pentabromopseudilina<sup>7</sup> (**10**) e a pioluteorina<sup>7</sup> (**11**) sintetizados por bactérias e que possuem propriedades antibacterianas (Figura 2).

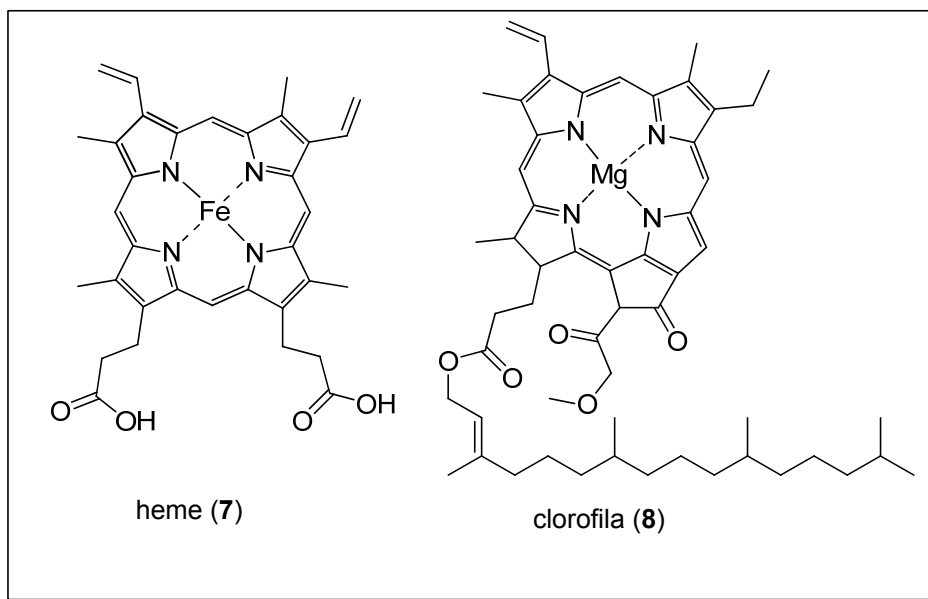
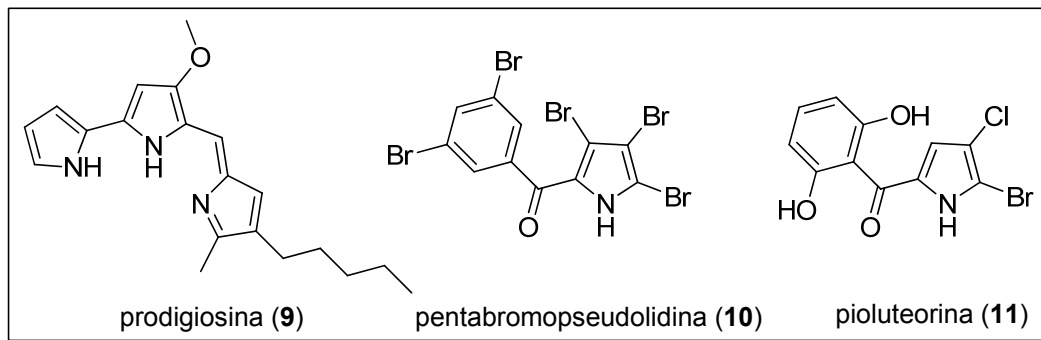


Figura 1. Estruturas da heme e da clorofila.

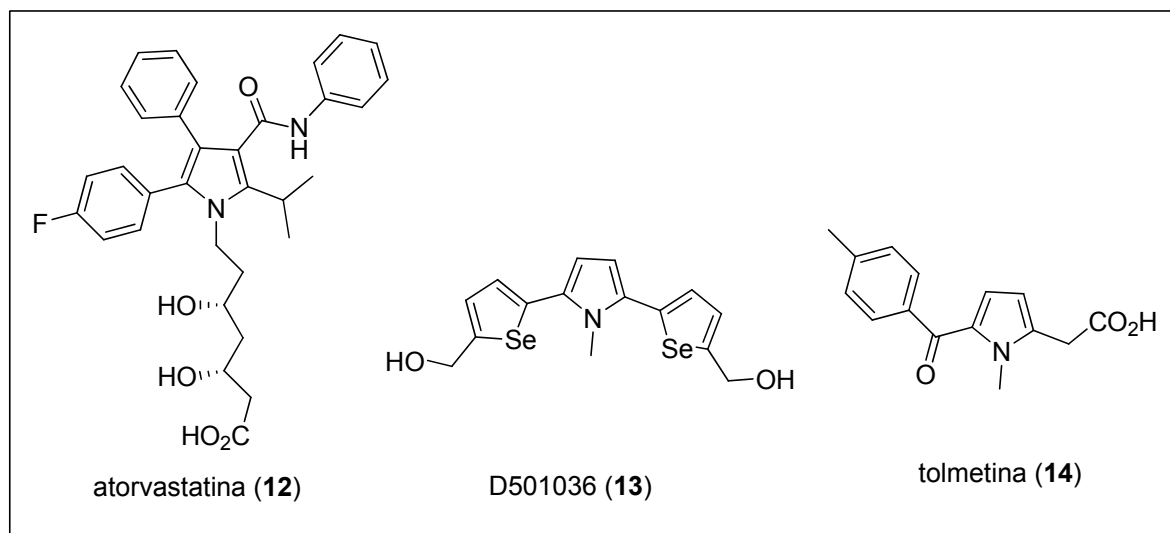
<sup>7</sup> Estéves, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4402.

<sup>8</sup> Williamson, N. R.; Simonsen, H. T.; Ahmed, R. A.; Goldet, G.; Slater, H.; Woodley, H.; Leeper, F. J.; Salmond, G. P. *Mol. Microbiol.* **2005**, 56, 971.



**Figura 2.** Compostos naturais que contem núcleos pirrólicos.

Além disso, o pirrol está presente na estrutura de fármacos conhecidos, como o redutor de colesterol atorvastatina<sup>7</sup> (12), o antitumoral D-501036<sup>9</sup> (13) e o antiinflamatório tolmetina<sup>7</sup> (14) (Figura 3).



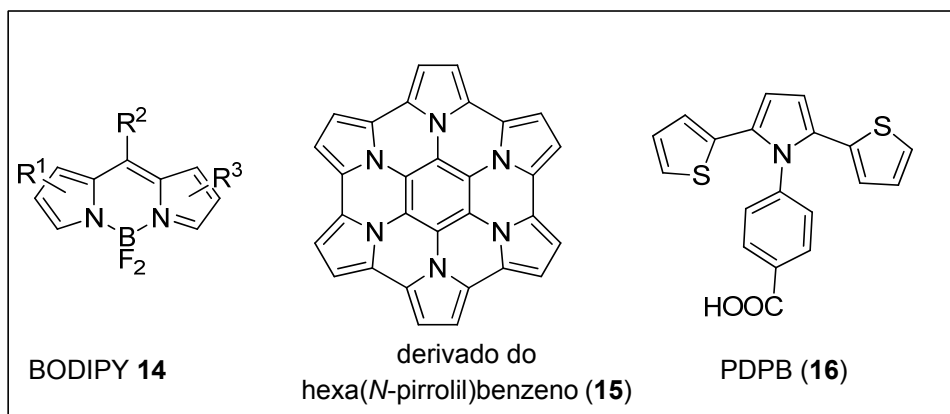
**Figura 3.** Fármacos contendo a unidade pirrol

Na área de química de materiais os compostos derivados de pirróis recebem grande atenção. Entre os muitos exemplos, podemos destacar os derivados de 4,4-difluor-4-boro-3a,4a-diazo-s-indaceno (BODIPY **14**)<sup>10</sup>, que apresentam forte absorção no ultravioleta e apresentam fluorescência intensa, sendo utilizados como quimiosensores, para fabricação de *lasers*, diagnósticos por imagem, etc. Também merecem destaque os materiais semicondutores como, por exemplo, o derivado do

<sup>9</sup> Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 610.

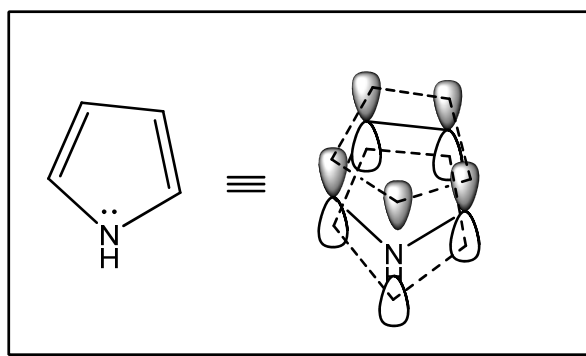
<sup>10</sup> Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.

hexa(*N*-pirrolil)benzeno<sup>11</sup> (**15**) e o poli[2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrol-1-(ácido-*p*-benzóico)]<sup>12</sup> (PDPB **16**), candidato promissor no desenvolvimento de biosensores (Figura 4).



**Figura 4.** Compostos que contém núcleos pirrólicos com aplicação em química de materiais.

O pirrol é um heterociclo aromático e seu sexteto eletrônico é composto pelos quatro orbitais *p* dos carbonos, cada um com um elétron, e o orbital *p* do nitrogênio que contém dois elétrons (Figura 5).<sup>1a</sup>



**Figura 5.** Orbitais que participam do sistema aromático do pirrol.

Como consequência desta deslocalização, o nitrogênio do pirrol não apresenta propriedades básicas.<sup>13</sup>

O pirrol, devido às estruturas de ressonância, é nucleofílico e sofre facilmente substituições eletrofílicas nas posições 2 e 3, o que pode ser previsto pelos híbridos

<sup>11</sup> Lazerges, M.; Chane-Ching, K. I.; Aeiyaeh, S.; Chelli, S.; Peppin-Donnat, B.; Billon, M.; Lombard, C.; Maurel, F.; Jouini, M. *J. Solid State Electrochem.* **2009**, *13*, 231.

<sup>12</sup> Kim, Y. H.; Hwang, J.; Son, J. I.; Shim, Y. B. *Synth. Meth.* **2010**, *160*, 413.

<sup>13</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, New York, 2001.

de ressonância, os quais possuem carga positiva no nitrogênio e cargas negativas nos carbonos, como pode ser visto na Figura 6.<sup>14</sup>

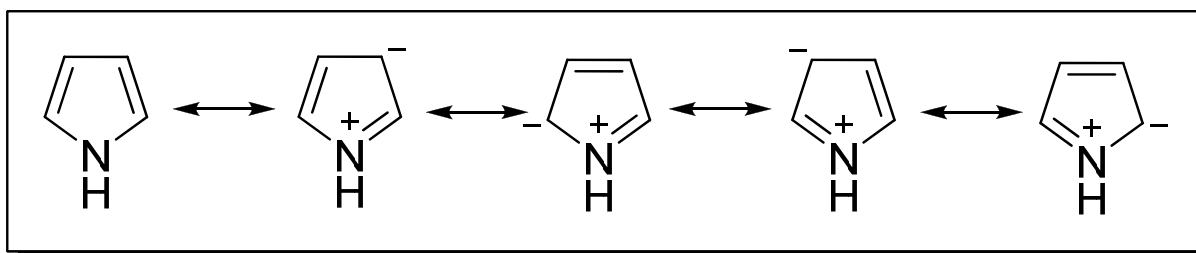


Figura 6. Híbridos de ressonância do pirrol.

No entanto, a substituição eletrofílica é favorecida na posição 2, o que pode ser entendido através dos intermediários de Wheland que levam aos produtos de substituição nas duas posições.<sup>14</sup>

Quando o ataque ocorre na posição 2, o cátion intermediário é estabilizado pelo par de elétron do nitrogênio e pela ligação dupla C=C, apresentando três formas de ressonância, enquanto para o ataque na posição 3, a carga positiva gerada no intermediário só é estabilizada pelos elétrons do nitrogênio, possuindo apenas duas estruturas de ressonância (Figura 7).<sup>14</sup>

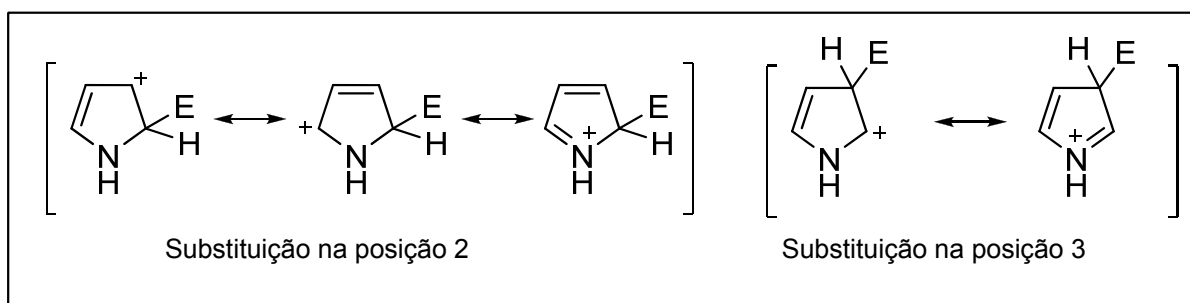


Figura 7. Intermediários de Wheland para substituição eletrofílica no pirrol.

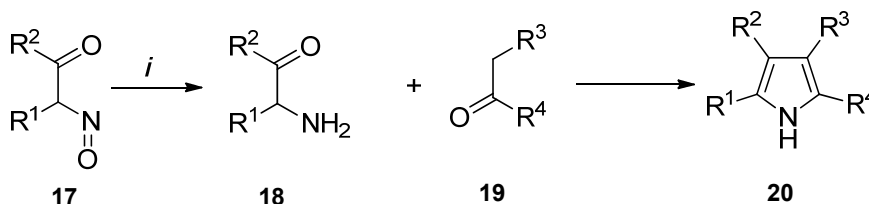
### 2.1.1 Métodos clássicos para síntese de pirróis

As sínteses clássicas de pirróis, geralmente, são caracterizadas por reações de condensação envolvendo interações nucleofílicas-eletrofílicas. As reações clássicas para síntese de pirróis são as de Knorr, Hantzsch e Paal-Knorr.<sup>15</sup>

<sup>14</sup> Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; John Wiley and Sons Ltd, United Kingdom, 5 ed. 2010.

<sup>15</sup> Sundberg, R. J.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 2.

A síntese de Knorr é um exemplo clássico de ciclização do tipo (3+2), e tem como esquema geral a condensação de uma  $\alpha$ -aminocetona **18** e um  $\beta$ -dicarbonílico **19**.<sup>16</sup> A  $\alpha$ -aminocetona pode ser gerada *in situ* a partir da redução da  $\alpha$ -nitrosocetona **17** (Esquema 4).

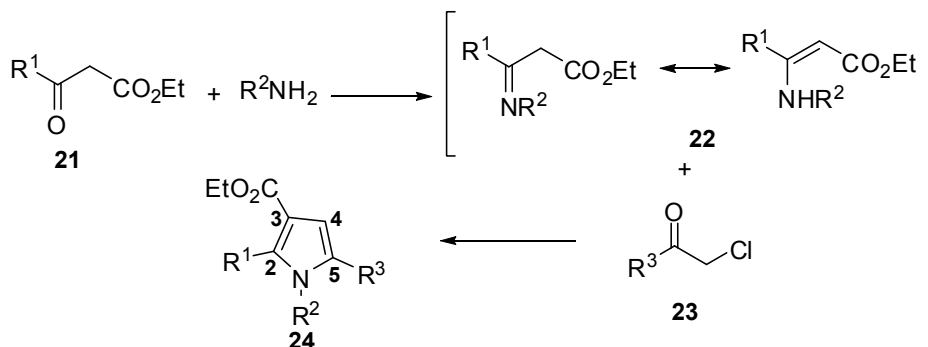


$\text{R}^3 =$  grupo retirador de elétrons = COR,  $\text{CO}_2\text{R}$ , CN,  $\text{SO}_2\text{R}$ ;

$i = \text{Zn/AcOH}$ , aquecimento

Esquema 4

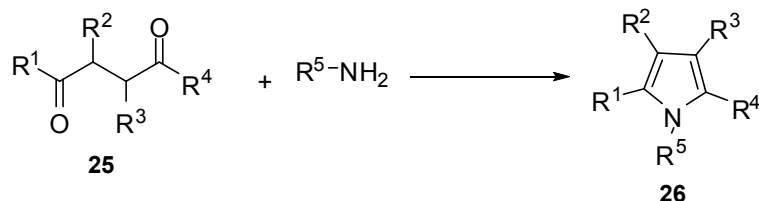
A Síntese de Hantzsch envolve uma reação do tipo (2+2+1) que ocorre entre uma enamina **22** (formada a partir de um  $\beta$ -cetoéster **21** e uma amina), e uma  $\alpha$ -halocetona ou  $\alpha$ -haloaldeído **23**,<sup>1a</sup> resultando em pirróis **24**, com a formação das ligações N-C2, C3-C4, N-C5 (Esquema 5)



Esquema 5

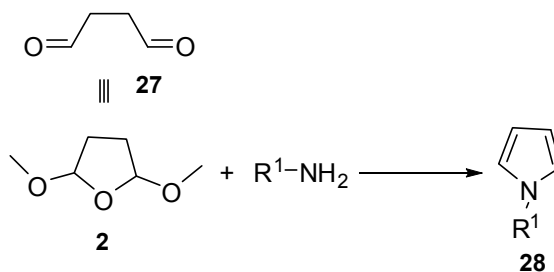
A síntese de Paal-Knorr, um dos métodos mais utilizados para a síntese de pirróis, é realizada via ciclização do tipo (4+1). O esquema geral consiste na reação de 1,4-dicetonas com amônia ou aminas primárias, sob catálise ácida (ácido prótico ou de Lewis) para produzir pirróis substituídos (Esquema 6).<sup>16</sup>

<sup>16</sup> Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press; 2005.



Esquema 6

A reação de Clauson-Kaas é uma variação da Paal-Knorr, a qual utiliza 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (**2**) em substituição ao composto dicarbonílico, reagindo com amônia ou aminas primárias. O 2,5-dimetóxitetrahydrofurano serve como equivalente sintético ao dialdeído succínico (1,4-butanodial **27**), instável, permitindo a síntese de pirróis **28** sem substituintes nos carbonos do anel (Esquema 7).



Esquema 7

Atualmente, numerosos métodos de obtenção de pirróis são encontrados na literatura, tanto com variações das reações citadas anteriormente como novas metodologias, o que pode ser visto em dois artigos de revisão recentemente publicados.<sup>7, 17</sup>

Apesar do grande número de referências envolvendo síntese de pirróis, nessa revisão só será abordada a reação de Clauson-Kaas, a qual foi utilizada no desenvolvimento desse trabalho. Será dada preferência para a literatura mais recente que envolve essa reação na introdução de pirróis em moléculas mais complexas, bem como o desenvolvimento de novas condições reacionais para realização dessa síntese.

### 2.1.2 Síntese de pirróis através da reação de Clauson-Kaas

No método clássico, desenvolvido por Clauson-Kaas e colaboradores em 1952,<sup>4</sup> utiliza-se ácido acético como catalisador e solvente da reação entre 2,5-dimetoxitetrahydrofurano e amônia ou aminas primárias. Posteriormente, esse método

<sup>17</sup> Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced.* **2001**, *33*, 411.



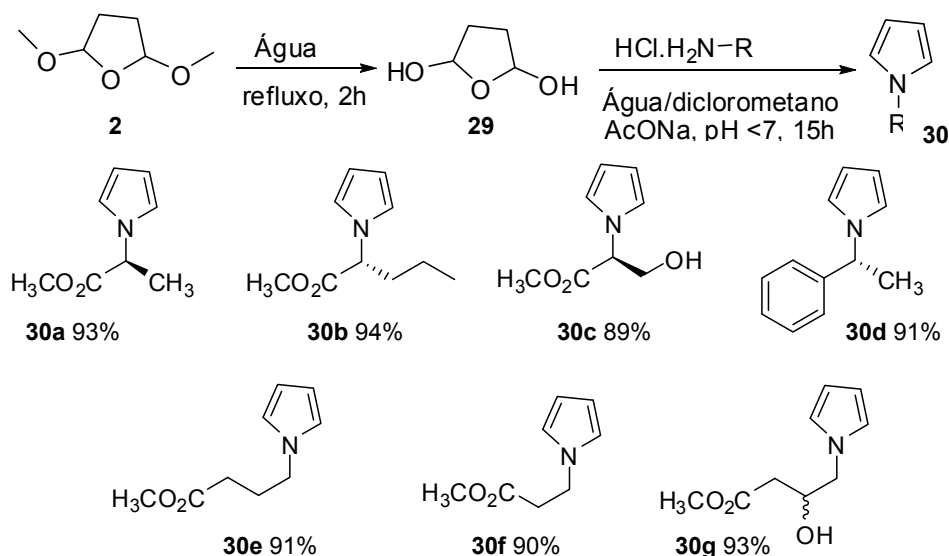
foi estendido para a síntese de *N*-sulfonilpirróis e *N*-Acilpirróis, através da reação de sulfonamidas e amidas primárias com 2,5-dimetoxitetraidrofurano.

Ainda hoje, a reação de Clauson-Kaas recebe muita atenção, seja com o objetivo de introduzir um anel pirrólico em moléculas mais complexas ou através da utilização de novas metodologias que permitem melhores rendimentos e/ou menores tempos reacionais.

Atualmente, variações nas condições clássicas para a reação de Clauson-Kaas são amplamente descritas na literatura e incluem desde a utilização de novos catalisadores até a aplicação de irradiação de microondas para reduzir o tempo reacional.

No ano de 2006, Smith e colaboradores descreveram a síntese de pirróis *N*-substituídos através da reação de Clauson-Kaas, em condições de transferência de fase (água/diclorometano), utilizando 2 equiv. de acetato de sódio.<sup>18</sup>

Os autores desenvolveram uma metodologia para síntese de pirróis sensíveis a aquecimento ou ácidos. Nessa metodologia, o 2,5-dimetoxitetraidrofurano **2** é refluxado em água por duas horas sob atmosfera inerte, gerando o 2,5-diidroxitetraidrofurano **29**. Após resfriamento do sistema a temperatura ambiente, são adicionados o diclorometano, o acetato de sódio e as aminas na forma de cloridrato. A presente metodologia permitiu a obtenção dos pirróis **30 a-d** em ótimos rendimentos e com conservação do centro estereogênico (Esquema 8).

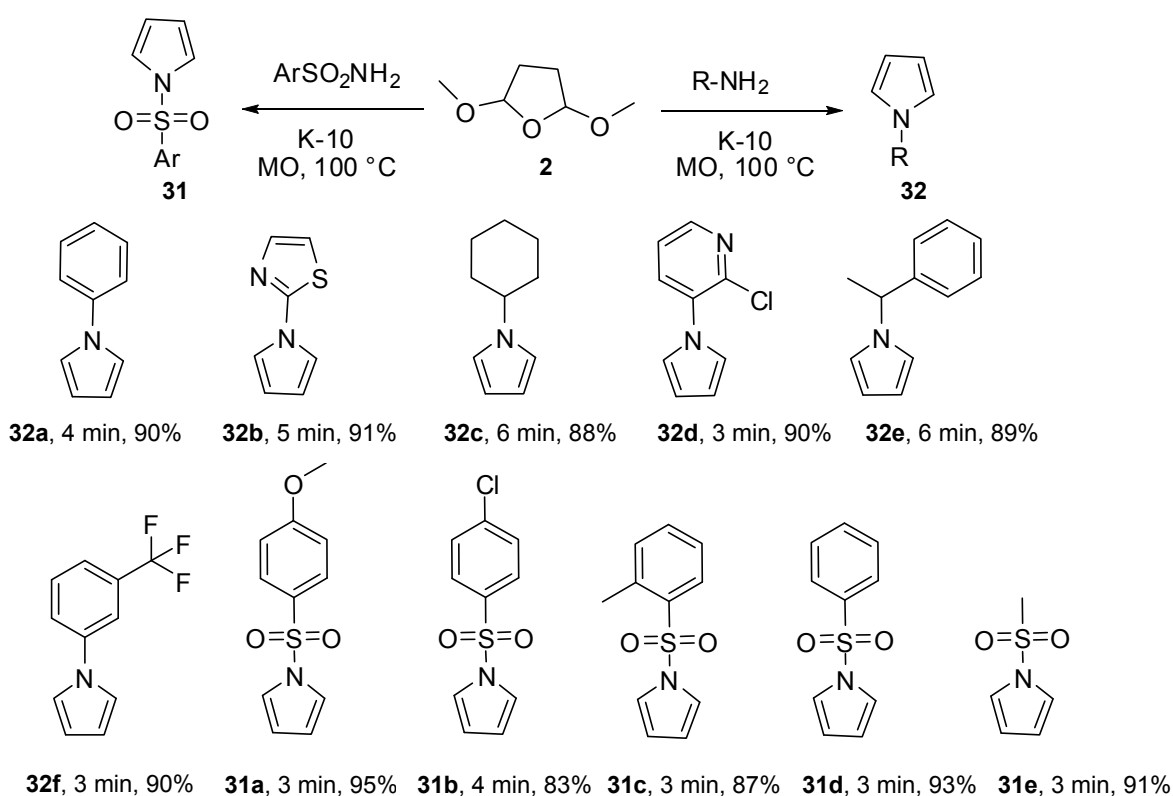


Esquema 8

<sup>18</sup> Gourlay, B. S.; Molesworth, P. P.; Ryan, J. H.; Smith, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 799.

Nas últimas décadas, a utilização de irradiação de microondas tem sido uma ferramenta importante em síntese orgânica, o que pode ser visto pelo grande número de publicações utilizando essa fonte de energia. As microondas atingem diretamente as moléculas da mistura reacional, permitindo um aquecimento mais rápido e homogêneo do sistema, com um controle preciso da temperatura e, assim, proporcionando melhores rendimentos e menores tempos reacionais.<sup>19</sup>

Török e colaboradores, no ano de 2006, descreveram a utilização de catálise ácida sólida para síntese de *N*-alquil, aril e sulfonilpirróis sob irradiação de microondas. A reação ocorre em meio livre de solvente e utiliza Montmorilonita K-10 (500 mg/mmol) como catalisador (Esquema 9).<sup>5g</sup>

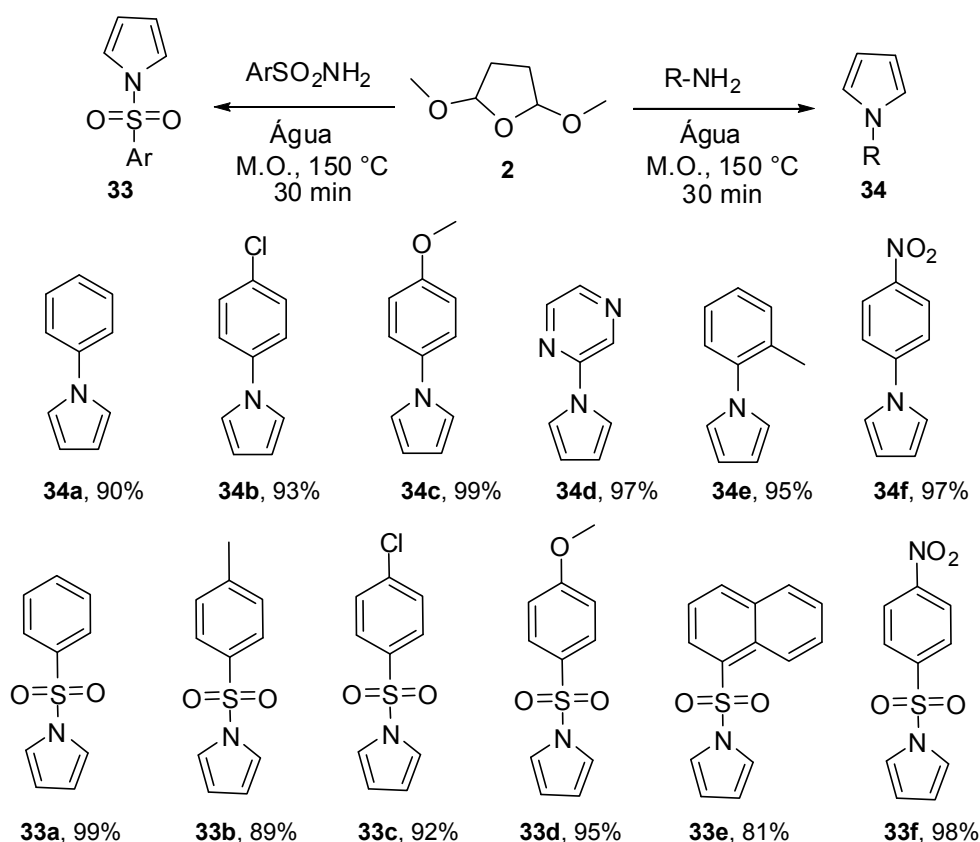


**Esquema 9**

Os *N*-aril e alquilpirróis **32** foram obtidos pela reação com aminas primárias alifáticas e aromáticas. Os *N*-sulfonilpirróis **31** foram obtidos pela reação com sulfonamidas. Todos os produtos foram obtidos em tempos reacionais curtos e em bons rendimentos. Os autores comentam que na reação com amidas obteve-se uma mistura complexa de produtos.

<sup>19</sup> (a)De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164; (b)Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; (c)Dallinger, D.; Kappe, O. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *107*, 2563; (d)Hayes, B. L. *MicrowaVe Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing: Matthews, 2002.

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. Em 2009, Wilson e colaboradores realizaram a síntese de *N*-Arilsulfonilpirróis **33** e *N*-Arlpirróis **34** em meio aquoso, sob irradiação de microondas e na ausência de catalisador. Para isso, foi utilizado excesso de 2,5-dimetoxotetraidrofurano (2,5 eq.) e a reação foi submetida à temperatura de 150 °C por 30 minutos (Esquema 10).<sup>5c</sup>

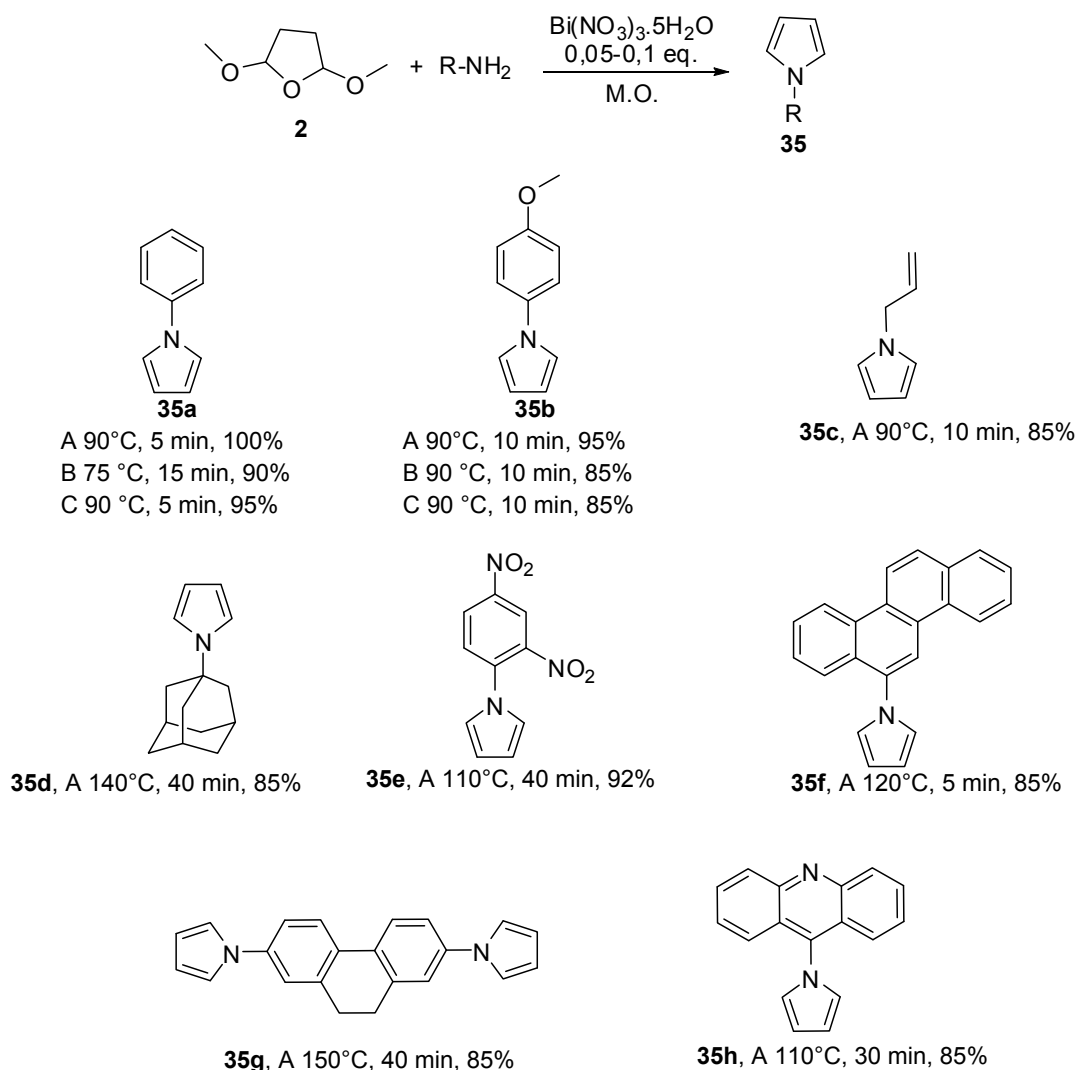


Esquema 10

Os autores relataram também que a reação pode ser realizada na ausência de solvente, contudo, com menores rendimentos e formação de pequenas quantidades de subprodutos. Também destacaram a importância do pKa do substrato, salientando que quando aminas com pKas altos, como a benzilamina, são utilizadas, a reação não ocorre.

No Esquema 11, é apresentada a reação de Clauson-Kaas catalisada por nitrato de bismuto pentaidratado e sob irradiação de microondas, descrita por Banik

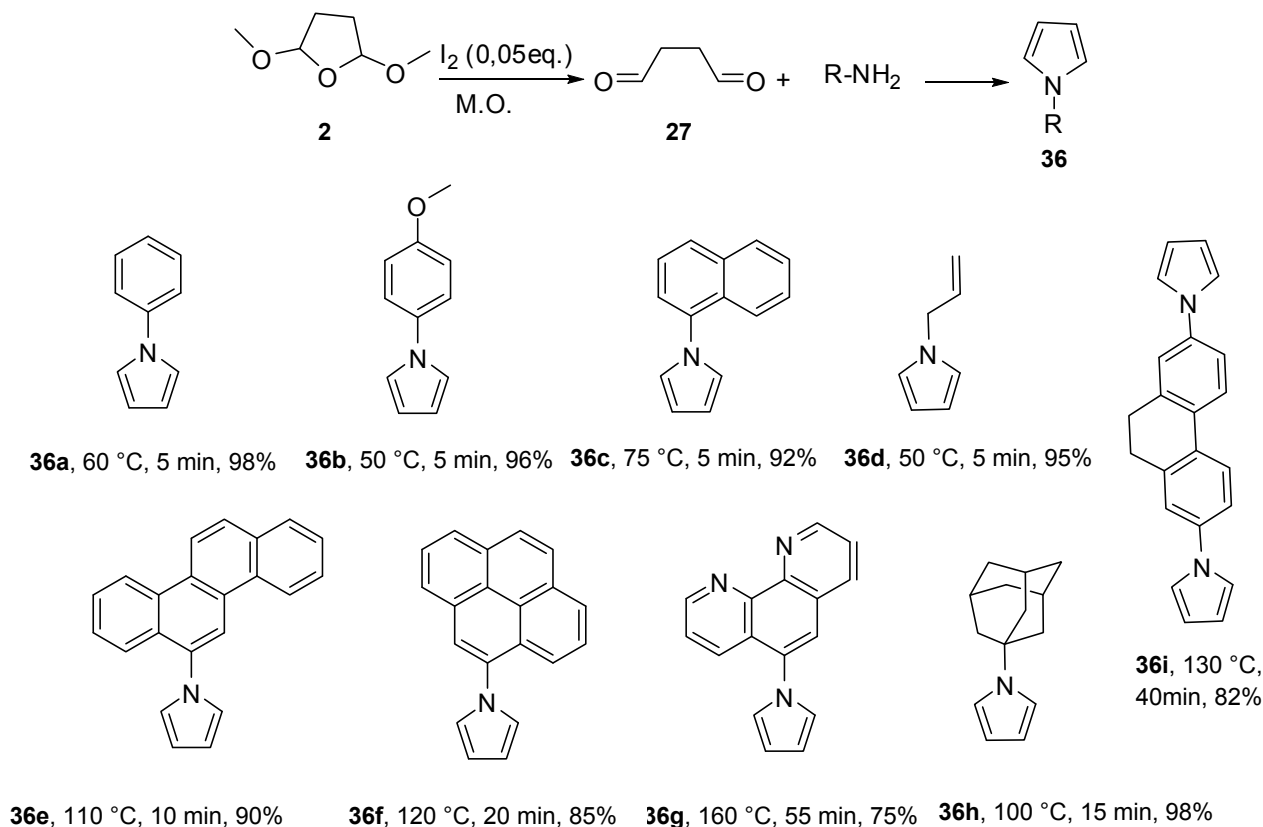
e colaboradores no ano de 2009.<sup>5h</sup> A condição 'A' refere-se à reação realizada sem solvente, 'B' utilizando-se THF, e 'C' utilizando-se água como solvente. Como se pode observar no Esquema 11, quando a reação é realizada na ausência de solvente, os pirróis são obtidos em maiores rendimentos e menores tempos reacionais. No entanto, os autores relatam que para as aminas poliaromáticas é necessária a utilização de THF como solvente, pois as aminas não são solúveis em água e sem solvente a reação fornece os produtos em baixos rendimentos.



### Esquema 11

Os autores também testaram a mesma reação sob aquecimento convencional a 150 °C e relatam que após uma hora os produtos foram obtidos em baixos rendimentos, juntamente com subprodutos não caracterizados, mostrando que há necessidade de irradiação de microondas para esse sistema catalítico.

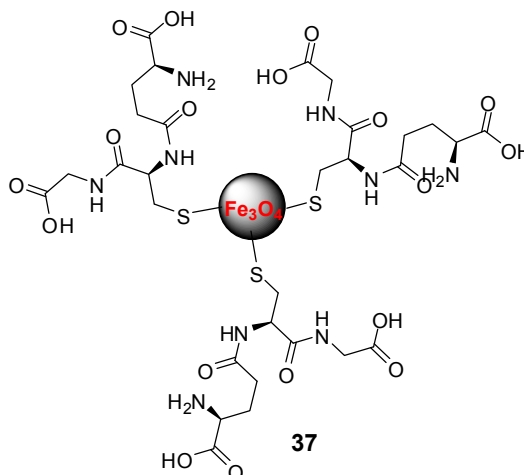
Recentemente, esse mesmo grupo descreveu o emprego de iodo molecular como catalisador da reação de Clauson-Kaas, sob irradiação de microondas e na ausência de solvente.<sup>5e</sup> A fim de elucidar o mecanismo da reação, os autores submeteram a irradiação de microondas, por cinco minutos, uma solução do 2,5-dimetoxitetraidrofurano (**2**) em CDCl<sub>3</sub> na presença de iodo. A análise do espectro de RMN de hidrogênio mostrou que, sob essas condições, há a formação do dialdeído **27** no meio reacional, sendo ele a espécie reativa que sofre o ataque do nitrogênio. Os tempos reacionais, bem como as temperaturas necessárias foram, em geral, menores que para a catálise por nitrato de bismuto (Esquema 11). Os pirróis derivados de aminas policíclicas também foram obtidos em bons rendimentos nesse sistema livre de solvente (Esquema 12).



### Esquema 12

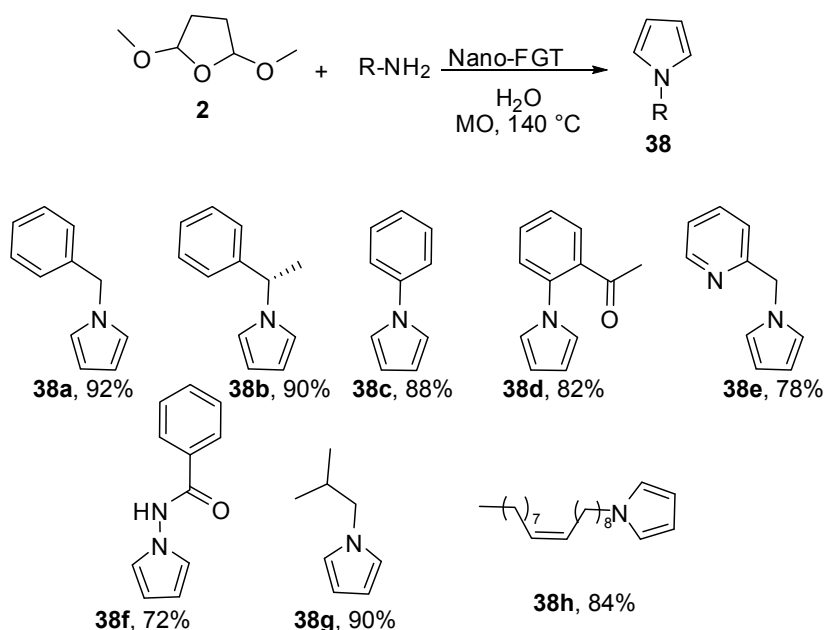
Também no ano de 2010, Varma e colaboradores desenvolveram um organocatalisador magnético nanoparticulado derivado da glutatona (**37**) (Figura 8) que catalisa a reação de Clauson-Kaas em meio aquoso sob irradiação de microondas.<sup>5a,b</sup> Esse é o primeiro exemplo de reação orgânica catalisada por nanopartículas magnéticas.

Na estrutura do organocatalisador, a glutatona está presa à superfície da nanoferrita através do grupo tiol, mantendo os sítios ativos livres para a catálise (Figura 8).



**Figura 8.** Estrutura do nanoorganocatalisador da glutatona suportado em ferrita (Nano-FGT **37**)

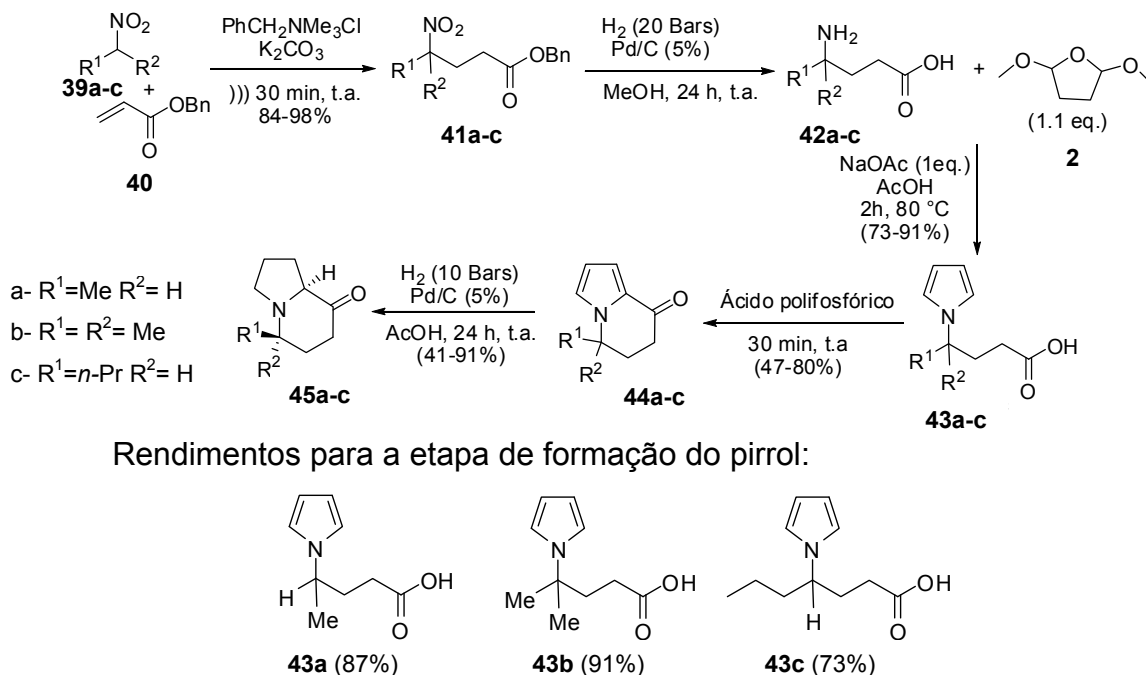
Uma série de pirróis *N*-substituídos foi sintetizada utilizando-se esse catalisador (25 mg/mmol) (Esquema 13).



**Esquema 13**

A vantagem desse método é que o catalisador, depois de cessada a agitação, se deposita na barra magnética e pode ser facilmente removido do meio reacional. Os autores também destacam que o catalisador pode ser diretamente reutilizado por até cinco vezes, sem perda da atividade.

Um exemplo da utilização da reação de Clauson-Kaas no desenvolvimento de moléculas mais complexas é a síntese de alcalóides indolizidínicos, compostos presentes em grande número de produtos naturais, publicada por Pellet-Rostaing e colaboradores em 2010 (Esquema 14).<sup>20</sup>



Esquema 14

Essa é uma metodologia interessante para síntese de indolizidinas, incluindo o composto **45c**, conhecido como Indolizidina 167B que é encontrado nas secreções da pele de sapos e que possui uma ampla gama de propriedades biológicas. É uma síntese realizada em poucas etapas e a partir de reagentes de fácil aquisição. Isso possibilita a preparação de outros diversos alcalóides indolizidínicos com diferentes funcionalidades.

As etapas chaves dessa síntese consistem numa adição de Michael do nitroalcano (**39**) ao benzilacrilato (**40**), para fornecer os compostos **41**, seguida por hidrogenação catalítica, onde ocorre a redução do grupo nitro a amina simultaneamente com a desproteção do éster benzílico. Os  $\gamma$ -aminoácidos **42**, obtidos quantitativamente, são então submetidos à reação de Clauson-Kaas, levando à formação dos compostos **43**, em bons rendimentos. Posterior ciclização e redução, leva aos compostos **45**, na sua forma racêmica.

<sup>20</sup> Gracia, S.; Jerpan, R.; Pellet-Rostaing, S.; Popowicz, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6290.

## 2.2 Cloreto de cério (III) em síntese orgânica

Os lantanídeos, muitas vezes considerados como elementos esquecidos da tabela periódica, nas últimas décadas estão mudando seu *status* de desprestigiados para indispensáveis. A série dos lantanídeos é constituída por 15 elementos também conhecidos como “terras raras”. No entanto, esses elementos não são realmente raros, com exceção do elemento promécio, que é radioativo e não ocorre naturalmente. O elemento cério, o mais abundante dos lantanídeos, é também mais abundante que, por exemplo, cobalto, zinco e estanho.<sup>21</sup>

Os estados de oxidação mais estáveis do cério são +3 e +4. Compostos de cério (IV) têm sido muito utilizados como oxidantes para uma variedade de transformações.<sup>22</sup> No entanto, o estado de oxidação mais comum do cério é o trivalente e sua fonte mais comum é o cloreto de cério heptaidratado ( $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ).

O cério (III), 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.<sup>23</sup>

O cloreto de cério (III) heptaidratado foi introduzido em síntese orgânica por Luche<sup>24</sup> em 1978 na redução seletiva de enonas. Na década de 80, Imamoto e colaboradores<sup>25</sup> 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  $\text{CeCl}_3$  em química orgânica, o qual possui mais de 400 referências, demonstrando a grande aplicabilidade desse reagente.<sup>26</sup> Algumas das principais metodologias desenvolvidas nos últimos anos, que empregam reagentes de cério, serão descritas a seguir.

Derivados indólicos estão presentes em diversos produtos naturais e possuem aplicação em diversas áreas, como por exemplo, química de materiais e bioquímica toxicológica, com diversos compostos apresentando atividade

<sup>21</sup> Imamoto, T. *Lanthanides in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1994.

<sup>22</sup> Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862.

<sup>23</sup> Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533; Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.

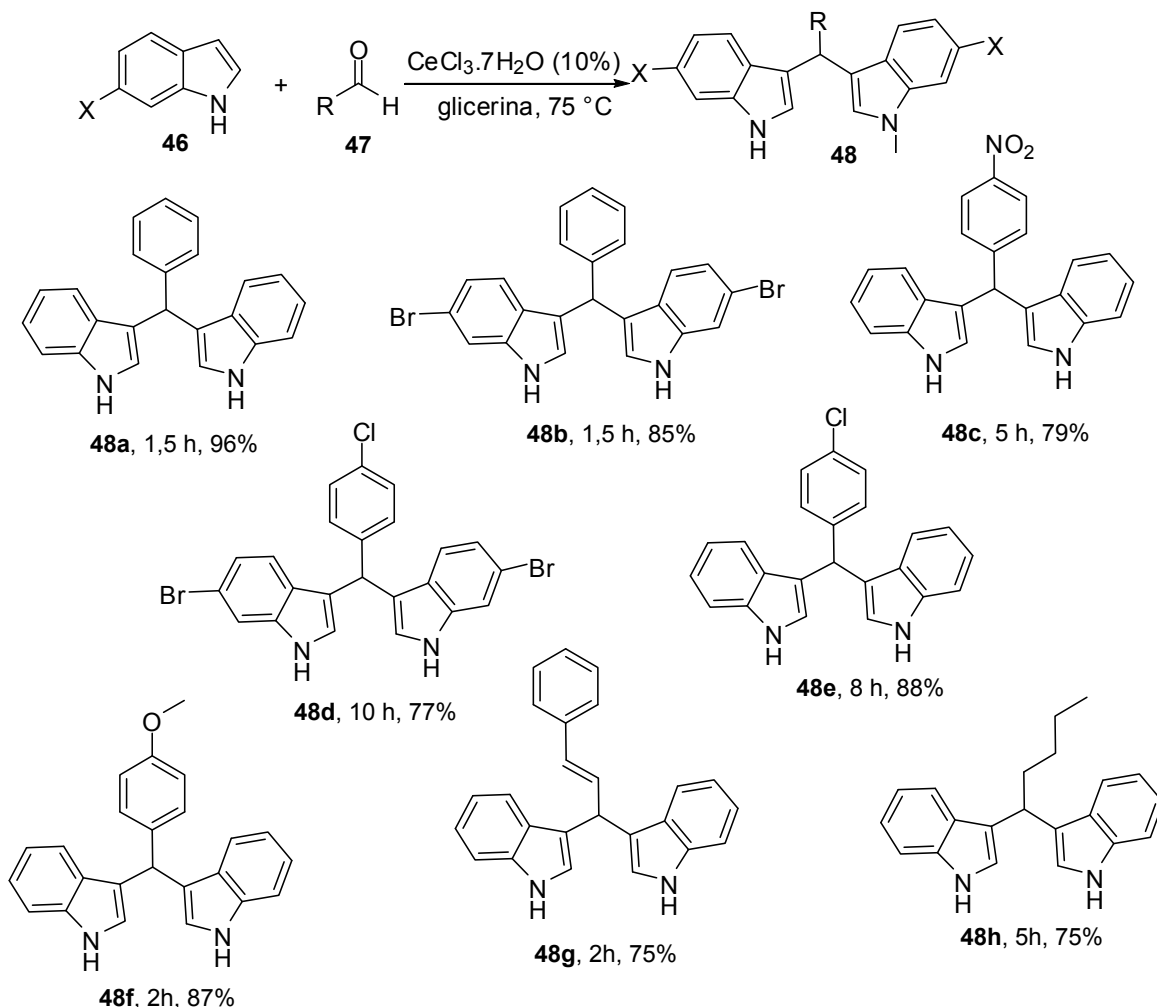
<sup>24</sup> Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.

<sup>25</sup> Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763.

<sup>26</sup> Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Sambri, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6104.



biológica.<sup>27</sup> Em 2009, Silveira e colaboradores descreveram a utilização de cloreto de cério (III) heptaidratado em glicerina para síntese de bis-indolilmetanos **48** através da reação de indóis **46** com aldeídos **47** (Esquema 15).<sup>28</sup>



**Esquema 15**

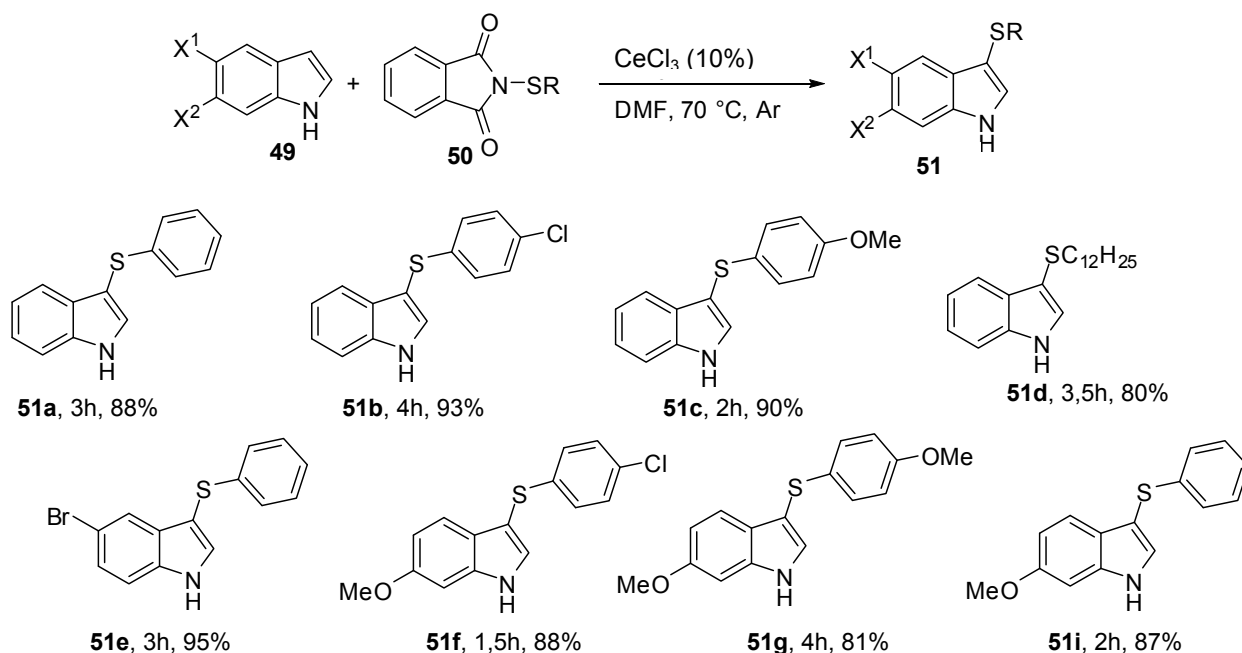
O método é aplicável a aldeídos aromáticos e alifáticos e os produtos são obtidos em rendimentos bons a excelentes. Os autores comprovam a necessidade do sal de cério, pois quando a reação foi realizada na ausência deste, sob as mesmas condições, não houve consumo total dos materiais de partida e o produto **48a** foi obtido em rendimento muito baixo (32%). A grande vantagem desse método

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

<sup>28</sup> Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060.

é que a mistura glicerina/CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O pode ser reutilizada por até cinco vezes, sem nenhum tipo de tratamento e sem diminuição no rendimento.

Esse mesmo grupo, no ano de 2010, realizou a síntese de 3-sulfenil-indóis **51** pela reação de indóis **49** com *N*-alquiltio e *N*-ariltioftalimidias **50**, catalisada por cloreto de cério (III) anidro (Esquema 16).<sup>29</sup>



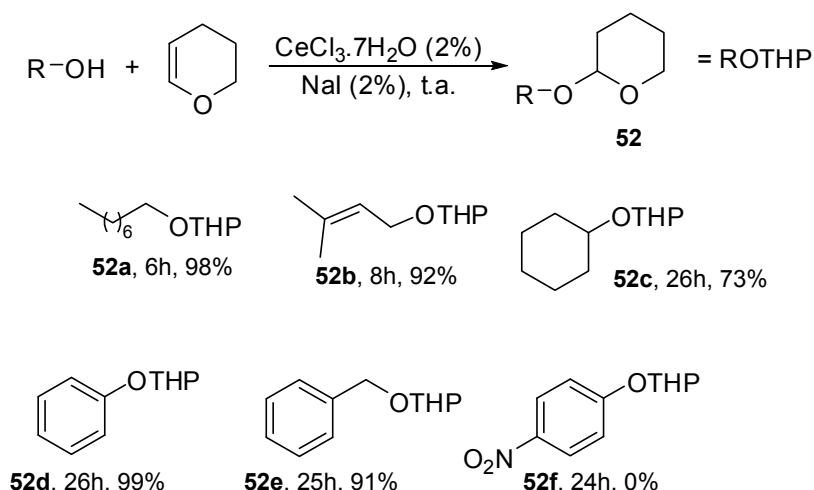
#### Esquema 16

Os 3-sulfenil-indóis **51** foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes. Observando-se o Esquema 16, pode-se perceber que rendimentos dos produtos foram um pouco menores na reação com 5-metoxi-1-*H*-indol e também na reação com a *N*-alquiltioftalimida (**51d**).

A proteção de grupos hidroxila é muito importante na síntese de moléculas polifuncionais. Desta forma, merece destaque o trabalho de Bartoli e colaboradores, que descreveram a proteção de álcoois e fenóis com diidro-2-*H*-pirano (DHP), catalisada por cloreto de cério(III) heptaidratado combinado com iodeto de sódio, na ausência de solvente (Esquema 17).<sup>30</sup>

<sup>29</sup> Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014.

<sup>30</sup> Bartoli, G.; Giovannini, R.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Melchiorre, P.; Paoletti, M.; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1476.



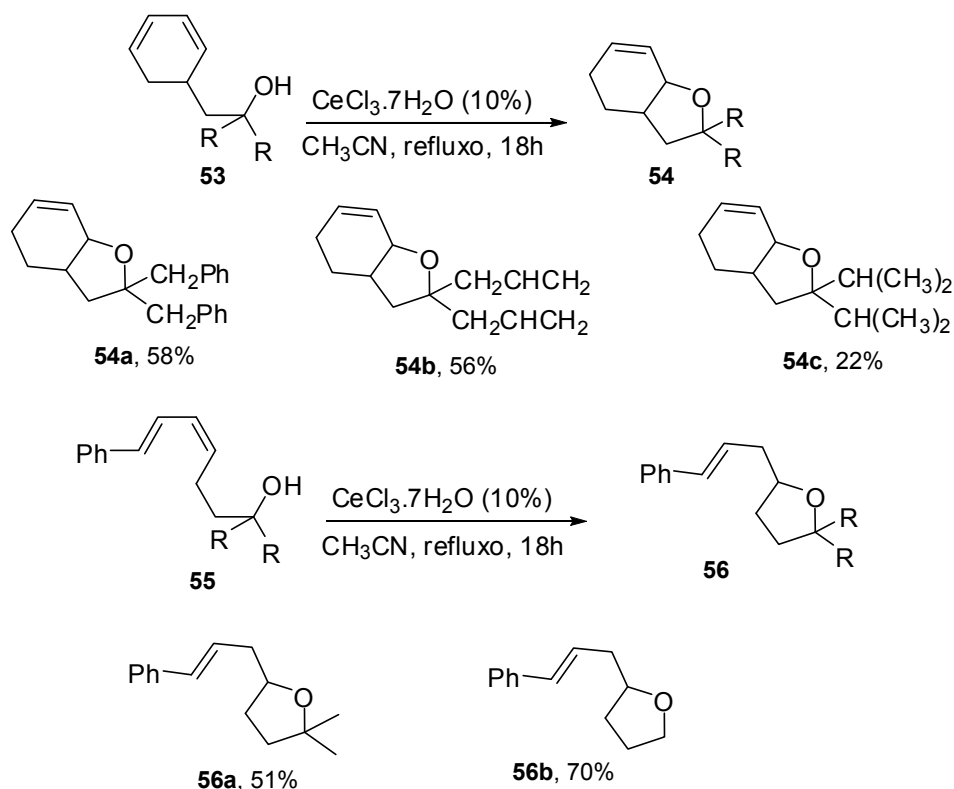
### Esquema 17

Como pode ser visto no Esquema acima, o método é eficiente para álcoois primários, secundários, alílicos, benzílicos e também para fenóis. No entanto, não é aplicável a fenóis com grupos retiradores de elétrons ligados ao anel, como em **52f**. Os autores ressaltam, ainda, a proteção de álcoois em presença de outros grupos protetores na mesma molécula, como por exemplo, TBDMS, BOC, TIPS, etc., fornecendo os correspondentes éteres-THP, sem prejuízo dos outros grupos presentes.

Yeh e colaboradores descreveram a ciclização intramolecular de 7-hidróxi-1,3-dienos **53** e **55**, catalisada por  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$  (10 mol%), fornecendo os respectivos hexaidrobenzofuranos **54** e tetraidrofuranos **56** (Esquema 18).<sup>31</sup>

Os rendimentos relativamente baixos podem ser justificados pelo fato de que  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$  é um reagente que pode também converter álcoois terciários a iodetos de alquila, competindo, desta forma, com a reação de ciclização. Esta hipótese é reforçada pelo melhor rendimento obtido na formação do produto **56b**, derivado de um álcool primário.

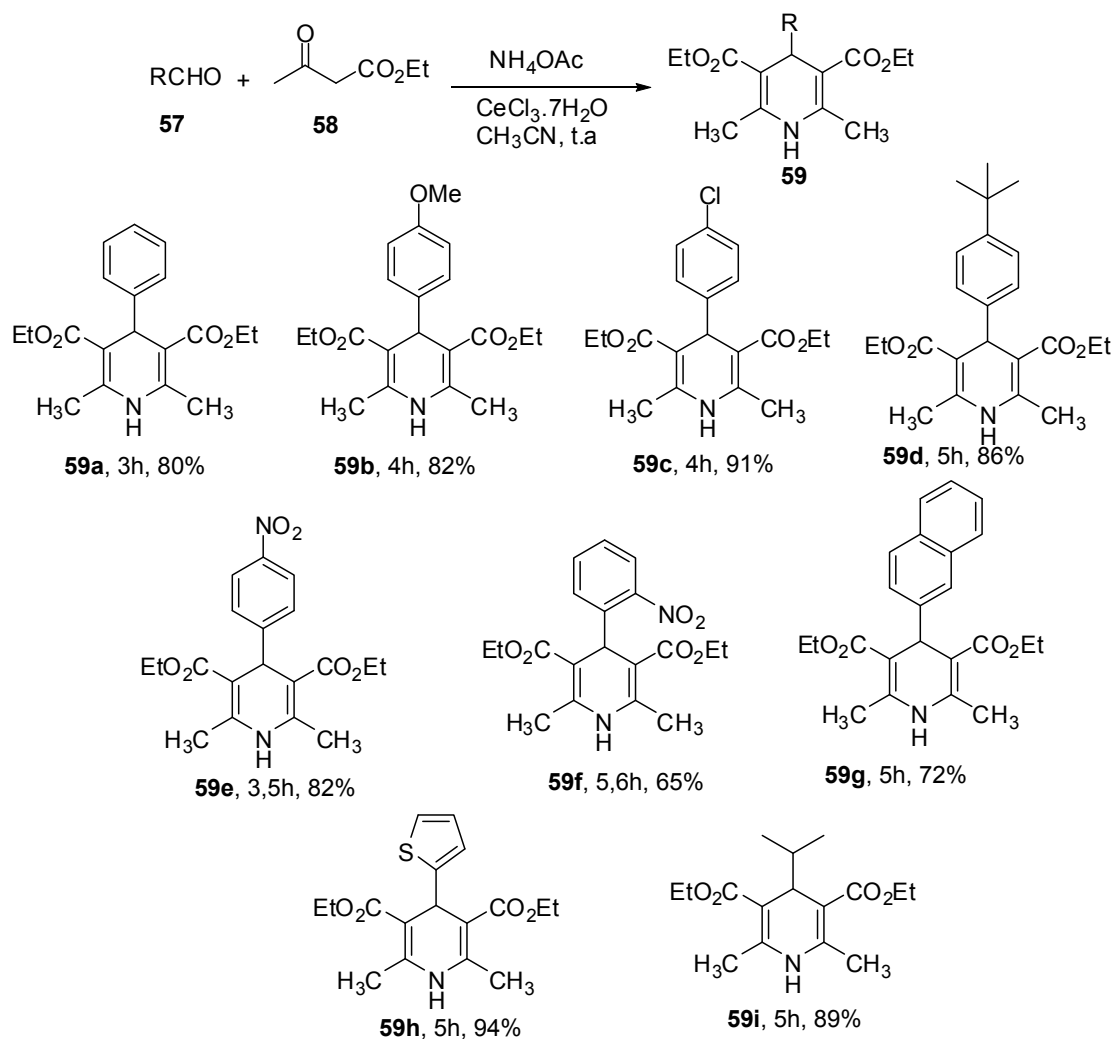
<sup>31</sup> Yeh, M. C. P.; Yeh, W.J.; Tu, L. H.; Wu, J. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7466.



Esquema 18

As 1,4-diidropiridinas constituem a classe mais importante de reguladores do canal de cálcio no organismo e vem sendo introduzidas como medicamentos para insuficiência cardíaca congestiva. Sendo assim, métodos para síntese desses compostos merecem destaque, como no trabalho desenvolvido por Sabitha e colaboradores, no ano de 2009, onde emprega-se cloreto de cério(III) heptaidratado como catalisador na síntese de Hantzsch, para formar 1,4-diidropiridinas **59**, pela reação de aldeídos **57** com acetato de amônio e acetoacetato de etila (**58**). A reação é conduzida a temperatura ambiente e utiliza-se acetonitrila como solvente (Esquema 19).<sup>32</sup>

<sup>32</sup> Sabitha, G.; Arundhathi, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B. S.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2843.



### Esquema 19

Como pode ser visto no Esquema 19, a reação ocorre eficientemente para aldeídos aromáticos com grupos retiradores e doadores de elétrons, bem como para aldeídos alifáticos e heteroaromáticos, fornecendo as 1,4-diidropiridinas de Hantzsch em bons rendimentos.

### 2.3 Reação de tiocianação de compostos aromáticos e heteroaromáticos

Compostos substituídos com um grupo tiocianato são importantes intermediários em síntese orgânica, pois podem ser facilmente transformados em vários grupos funcionais de enxofre como sulfetos,<sup>33</sup> tioésteres,<sup>33a</sup> dissulfetos<sup>33b,c</sup>, tióis,<sup>33c</sup> tiocarbamatos<sup>34</sup> e compostos cianotiolados.<sup>35</sup> Também podem transferir a nitrila em reações de acoplamento.<sup>36</sup> Tiocianatos de arila e heteroarila são intermediários úteis na síntese de heterociclos contendo enxofre, principalmente como precursores na produção de produtos agrícolas e medicamentos.<sup>37</sup>

Dessa forma, reações de tiocianação de compostos aromáticos e heteroaromáticos são de grande utilidade em síntese orgânica, sendo uma via direta para formar ligações carbono-enxofre. Nos últimos anos, diversos métodos para essa reação foram desenvolvidos. Entre os mais recentemente publicados para tiocianação de compostos heteroaromáticos, destacam-se a utilização de tiocianato de amônio em combinação com uma grande variedade de catalisadores como, por exemplo, FeCl<sub>3</sub>,<sup>38</sup> I<sub>2</sub>/MeOH,<sup>39</sup> nitrato de cério amoniacal (CAN),<sup>40</sup> BDMS (brometo de bromodimetilsulfônio),<sup>41</sup> DEAD (dietil azodicarboxilato),<sup>42</sup> I<sub>2</sub>O<sub>5</sub>,<sup>43</sup> DDQ<sup>44</sup> e Oxone<sup>®</sup>.<sup>45</sup> No entanto, esses métodos concentram-se em compostos indólicos e em apenas alguns deles a reação foi feita com um exemplo de pirrol, ainda assim não substituído.

Dentre esses métodos, merece destaque a reação realizada por Wu e colaboradores no ano de 2005.<sup>45</sup> Nesse trabalho, foi realizada a tiocianação de indóis, aminas aromáticas e pirrol, utilizando tiocianato de amônio e Oxone<sup>®</sup> como oxidante, em metanol a temperatura ambiente (Esquema 20).

<sup>33</sup>(a)Toste, F. D.; LaRonde, F.; Still, I. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2949; (b) Pilyugin, V. S.; Sapozhnikov, Y. E.; Shitov, G. P. *Russ. J. Org. Chem.*, **2003**, *39*, 1040; (c) Tarbell, D. S.; Harnish, D. P. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 1.

<sup>34</sup>(a)Riemschneider, R.; Whojan, F.; Orlick, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5905. (b)Riemschneider, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 844.

<sup>35</sup> Lee, Y. T.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5673.

<sup>36</sup> Zhang, Z. H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4331.

<sup>37</sup> Newman, A. A. *Chemistry and Biochemistry of Thiocyanic acid and its derivatives*, 1ed., Academic Press, USA, 1975.

<sup>38</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Krishna, A. D.; Reddy, C. S.; Narsaiah, A. V. *Synthesis*, **2005**, 961.

<sup>39</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2951.

<sup>40</sup> Nair, V.; George, T. G.; Nair, L. G.; Panicker, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1195.

<sup>41</sup> Bhalerao, D. S.; Akamanchi, K. G. *Synlett* **2007**, 2952.

<sup>42</sup> Iranpoor, N.; Firouzabadi, F.; Khalili, D.; Shahin, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3508.

<sup>43</sup> Wu, J.; Wu, G.; Wu, L. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 2367.

<sup>44</sup> Memarian, H. R.; Baltork, I. M.; Nikoofar, K. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 456.

<sup>45</sup> Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, W.; Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5831.

O Oxone<sup>®</sup> é um sal triplo de fórmula  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ , cujo componente ativo é o peroximonossulfato de potássio –  $\text{KHSO}_5$  (**60**). Seu poder oxidante é devido a sua estrutura de perácido, onde o oxigênio em negrito é o oxigênio ativo (Figura 9).

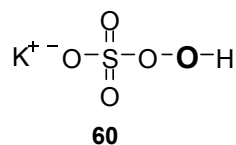
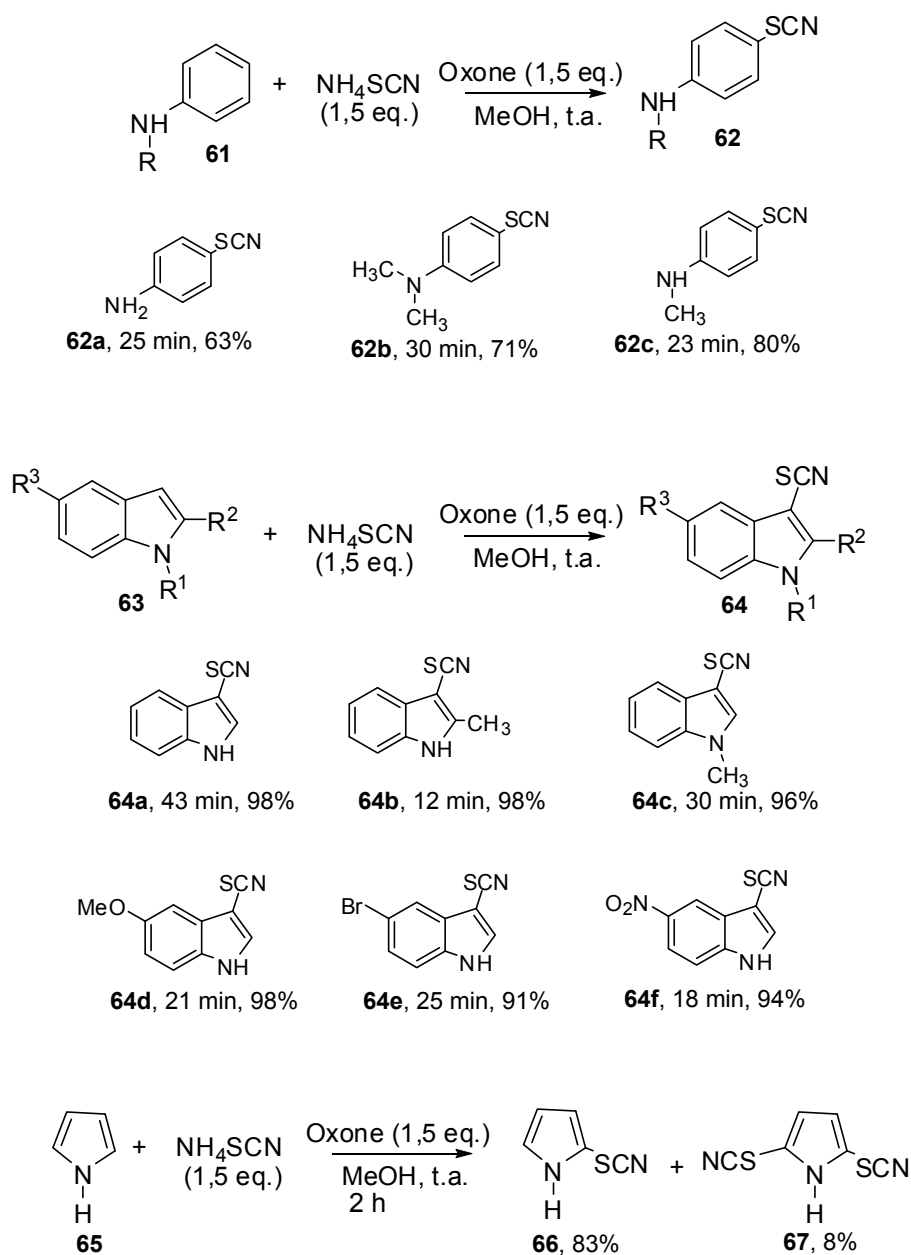


Figura 9. Estrutura do peroximonossulfato de potássio (**61**)



Os indóis reagem eficientemente para formar os respectivos 3-tiocianatoindóis, em excelentes rendimentos. No caso das arilaminas, os produtos foram obtidos em alta seletividade na posição *para*. No caso dos pirróis, uma pequena quantidade (8%) do produto ditiocianado foi formada, juntamente com o 2-tiocinatopirrol.



**APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO  
DOS RESULTADOS**

---

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no estudo de reações de síntese de pirróis e reações feitas a partir destes. 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.

#### 3.1. Síntese de *N*-Arlpirróis catalisada por $CeCl_3 \cdot 7H_2O$

Devido à grande importância dos pirróis como blocos construtores na síntese de muitos produtos naturais e por estarem presentes na estrutura de muitos compostos com atividade farmacológica, houve um crescente interesse por novas metodologias sintéticas visando à sua obtenção.<sup>3,5</sup>

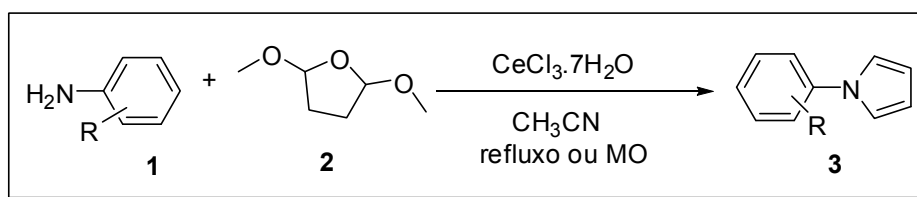
A reação de Clauson-Kaas é ainda uma das mais utilizadas para a síntese de pirróis, com diversos catalisadores e condições reacionais publicados nos últimos anos.

Devido ao interesse de nosso grupo em novas aplicações para sais de cério (III) em síntese orgânica, decidiu-se estudar o emprego deste como catalisador para a reação de Clauson-Kaas. Levando-se em consideração que a maioria dos métodos descritos utiliza irradiação de microondas, resolvemos também testar nosso método sob essa condição (Esquema 21, Tabelas 1, 2, 3).

##### 3.1.1. Otimização das Condições Reacionais

Inicialmente, utilizou-se como material de partida anilina (**1a**, 2,5 mmol) e 2,5-dimetóxi THF (**2**, 3 mmol) para estabelecer as melhores condições reacionais. Foi analisado o solvente, a temperatura e a quantidade de catalisador (Tabela 1). Utilizando-se acetonitrila como solvente e 0,25 equiv. de  $CeCl_3$  a 60 °C, a reação ocorreu em 4 horas e obteve-se 1-fenil-1*H*-pirrol (**3a**) em 91% de rendimento (Tabela 1, linha 1). Outros solventes foram analisados sob as mesmas condições reacionais. Empregando-se água como solvente, a reação ocorreu lentamente e obteve-se o produto em 88% de rendimento após 24 horas (Tabela 1, linha 3). Quando se utilizou isopropanol, a reação ocorreu lentamente e obteve-se o produto com 90% de

rendimento após 24 horas (Tabela 1, linha 2). A reação também foi testada em meio livre de solvente, no entanto, obteve-se o produto em apenas 51% de rendimento após 24 horas (Tabela 1, linha 4). Devido a isso, escolheu-se acetonitrila como melhor solvente. Quando a reação foi realizada a temperatura de refluxo houve uma diminuição do tempo reacional para 1 hora (Tabela 1, linha 5). O efeito do catalisador também foi avaliado. Trocando-se  $\text{CeCl}_3$  (anidro) por  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  não houve alteração no tempo ou rendimento da reação (Tabela 1, linha 6) e então preferiu-se utilizar o catalisador na forma hidratada por não necessitar da etapa de desidratação. Quando foi utilizada uma maior quantidade de catalisador não se observou aumento no rendimento ou diminuição do tempo reacional (Tabela 1, linha 7). Diminuindo-se a quantidade de catalisador para 0,12 e 0,06 equiv., houve um pequeno aumento no tempo reacional sem diminuição no rendimento (Tabela 1, linhas 8 e 9). Diminuindo-se ainda mais a quantidade do catalisador, para 0,025 equiv., houve um aumento significativo no tempo reacional (Tabela 1, linha 10).



Esquema 21

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese de *N*-arilpirróis.<sup>a</sup>

Linha	Solvente	Catalisador (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	Acetonitrila	$\text{CeCl}_3$ (0,25)	60 °C	4	91
2	Isopropanol	$\text{CeCl}_3$ (0,25)	60 °C	24	90
3	Água	$\text{CeCl}_3$ (0,25)	60 °C	24	88
4	-	$\text{CeCl}_3$ (0,25)	60 °C	24	52
5	Acetonitrila	$\text{CeCl}_3$ (0,25)	Refluxo	1	90
6	Acetonitrila	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,25)	Refluxo	1	92
7	Acetonitrila	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,5)	Refluxo	1	91
8	Acetonitrila	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,12)	Refluxo	1,5	90
9	Acetonitrila	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,06)	Refluxo	1,5	93
10	Acetonitrila	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,025)	Refluxo	4	92

<sup>a</sup> Condições reacionais: anilina (**1a**, 2,5 mmol), dimetóxi THF (**2a**, 3mmol). <sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados

A partir desses resultados, considerou-se como condição ideal para a reação o emprego de 0,06 equivalentes de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e acetonitrila como solvente a temperatura de refluxo (Tabela 1, linha 9).

A reação também foi testada sob irradiação de microondas, utilizando-se o mesmo solvente e quantidade de catalisador. Para isso estudou-se a temperatura necessária para a reação e a potência máxima necessária para atingir essas temperaturas (Tabela 2).

**Tabela 2.** Determinação da temperatura necessária para a síntese de *N*-arilpirróis sob irradiação de microondas.<sup>a</sup>

Linha	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Conversão <sup>b</sup>
1	80	2,5	76
2	90	2,5	99
3	90	1	71


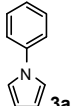
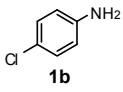
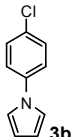
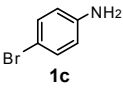
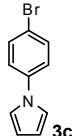

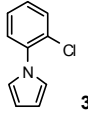
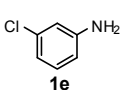
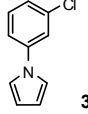
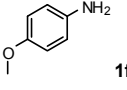
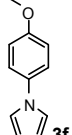
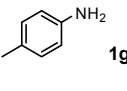
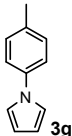
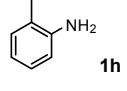
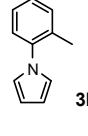
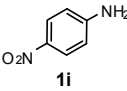
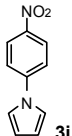
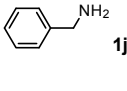
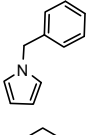
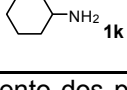
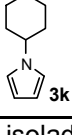
<sup>a</sup> Condições reacionais: anilina (**1a**, 2,5 mmol); dimetóxi THF (**2a**, 3mmol),  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,15 mmol), acetonitrila (3 ml). <sup>b</sup> Conversão calculada por cromatografia gasosa.

Analisando-se os resultados da tabela, escolheu-se a temperatura de 90 °C para realizar as reações em microondas. A potência máxima necessária para atingir essa temperatura foi de 50 Watts.

### 3.1.2. Discussão dos Resultados Obtidos

Após a otimização da reação (Tabela 1, linha 9), estendeu-se o método a outras aminas (Tabela 3, Esquema 21). Para as aminas aromáticas, todos os pirróis **3** foram obtidos em bons a excelentes rendimentos após 1-7,5 h de reação a refluxo e 2,5-20 minutos de reação em microondas. Porém, essa metodologia apresentou limitações quanto à utilização de aminas alifáticas. Para a benzilamina e cicloexilamina, não se observou a formação do produto mesmo após longos tempos reacionais (Tabela 3, linhas 10 e 11).

**Tabela 3.** Síntese de 1-*aril-1H*-pirróis **3** a partir da reação de aminas **1** com 2,5- dimetóxi THF (**2**) utilizando  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  em acetonitrila.

Linha	Aminas <b>1</b>	Produtos <b>3</b>	Aquecimento Convencional		Microondas	
			Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Tempo (min)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	 <b>1a</b>	 <b>3a</b>	1,5	93	2,5	90
2	 <b>1b</b>	 <b>3b</b>	1,5	84	2,5	89
3	 <b>1c</b>	 <b>3c</b>	2	83	2,5	92
4	 <b>1d</b>	 <b>3d</b>	1,5	93	2,5	94
5	 <b>1e</b>	 <b>3e</b>	1	92	2,5	97
6	 <b>1f</b>	 <b>3f</b>	7,5	82	20	84
7	 <b>1g</b>	 <b>3g</b>	5	86	12,5	85
8	 <b>1h</b>	 <b>3h</b>	4	87	10	88
9	 <b>1i</b>	 <b>3i</b>	1,5	80	5	93
10	 <b>1j</b>	 <b>3j</b>	24	- <sup>b</sup>	60	- <sup>b</sup>
11	 <b>1k</b>	 <b>3k</b>	24	- <sup>b</sup>	60	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendimento dos produtos isolados; <sup>b</sup> Não houve formação do produto, com recuperação total dos materiais de partida.

Analisando-se a Tabela 3, pode-se observar que nas reações das anilinas com substituintes doadores de densidade eletrônica como metóxi e metil, foram necessários maiores tempos reacionais com relação à anilina (Tabela 3, linhas 6, 7 e 8). Para as demais anilinas, os tempos reacionais apresentaram pequenas variações.

Como pode ser observado na Tabela 3, quando as reações foram conduzidas sob microondas os tempos reacionais foram reduzidos drasticamente com relação ao aquecimento convencional, de horas para poucos minutos. Os rendimentos também foram um pouco melhores na maioria dos exemplos.

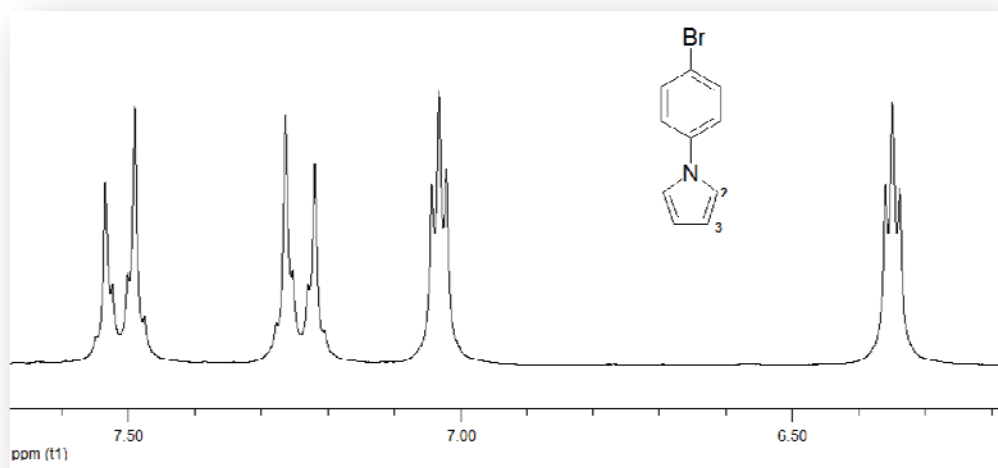
### 3.1.3. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

Os compostos obtidos tiveram suas estruturas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, espectrometria de massas e comparação com os pontos de fusão descritos na literatura.

#### 3.1.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1\text{H}$ )

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (item 5.2.1) apresentaram como principais características: sinais entre 8,50 e 7,00 ppm relativos aos hidrogênios do anel benzênico e dois multipletos entre 6,30 e 7,10 ppm relativos aos hidrogênios do anel pirrólico.

Como se pode observar na Figura 10, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1-(4-bromofenil)-1*H*-pirrol (**3c**), proveniente da reação entre *p*-bromo anilina (**1c**) e 2,5-dimetóxi THF, apresenta dois dubletos em 7,44 e 7,17 ppm com constantes de acoplamento de 8,9 Hz, pertencentes aos hidrogênios do anel benzênico *p*-dissubstituído (integral relativa a 2H, cada dubleto) e dois multipletos em 7,04-7,02 e 6,36-6,34, pertencentes aos hidrogênios H-2 (integral relativa a 2H) e H-3 (integral relativa a 2H) do anel pirrólico, respectivamente.

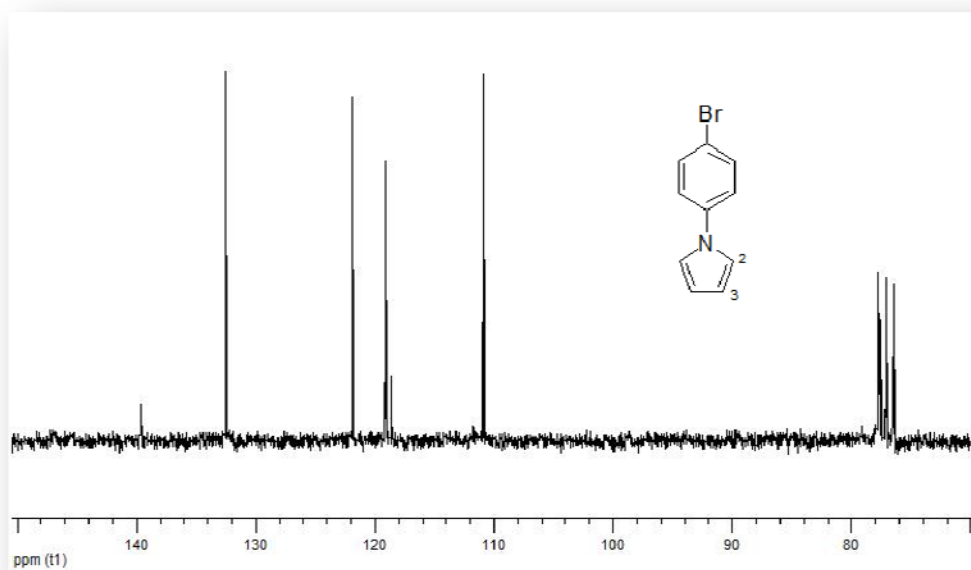


**Figura 10.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.1.3.2. Ressonância Magnética Nuclear de Carbono ( $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ )

Os espectros de  $\text{RMN } ^{13}\text{C}$  apresentaram como principais características sinais na região de aromáticos, entre 140 e 110 ppm.

Na Figura 11 observa-se o espectro de  $\text{RMN } ^{13}\text{C}$  do composto **3c**, com sinais presentes somente na região de aromáticos. Destacam-se o sinal em 139,64 ppm correspondente ao carbono do anel benzênico ligado ao nitrogênio, o sinal em 118,60 ppm, correspondente ao carbono ligado ao bromo e os sinais em 119,11 e 110,83 ppm, correspondentes aos C-2 e C-3 do anel pirrólico.

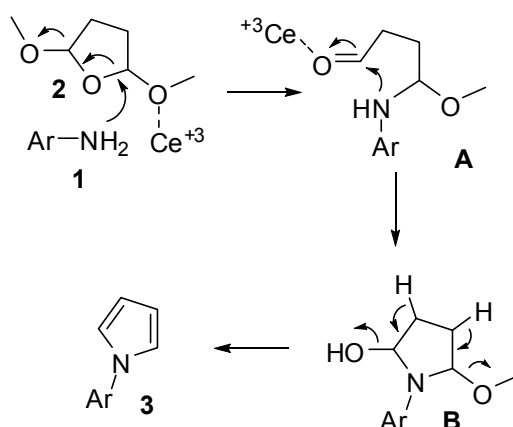


**Figura 11.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$ .

Os demais compostos apresentam espectros bastante semelhantes ao composto discutido acima, ocorrendo apenas algumas diferenças decorrentes da presença de sinais na região dos alifáticos, devido aos diferentes substituintes presentes nas anilinas.

### 3.1.4. Mecanismo proposto

Primeiramente, aconteceria uma complexação do  $Ce^{+3}$  com os oxigênios do 2,5-dimetóxi-THF e então ocorreria um ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono do acetal. Com a perda de uma molécula de metanol, gera-se o intermediário **A**, que também sofre uma adição nucleofílica do nitrogênio, gerando o intermediário **B**, que após duas reações de eliminação, gera o sistema aromático. (Esquema 22).



Esquema 22

### 3.2. Reação de Tioctiação de Pirróis Catalisada por Monopersulfato de Potássio –Oxiall<sup>®</sup>

Levando-se em conta a freqüente presença dos pirróis na estrutura de produtos naturais, sua importância no desenvolvimento de estruturas com atividades biológicas e a versatilidade do grupo  $SCN^{33-37}$ , o desenvolvimento de novos métodos para síntese regioseletiva de 2-tiocianato-1H-pirróis é de grande importância sintética.



Nessa etapa do trabalho, objetivou-se sintetizar 1-*aril*-2-tiocianato-1*H*-pirróis **4**, a partir dos 1-*aril*-1*H*-pirróis **3** preparados na primeira etapa do trabalho (Esquema 23, Tabelas 4 e 5).

### 3.2.1. Otimização das Condições Reacionais

Inicialmente, nosso interesse era utilizar CeCl<sub>3</sub> como catalisador para a reação de tiocianação do 1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrol (**3b**) com tiocianato de amônio. Utilizou-se 1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrol (**3b**, 1 mmol) e tiocianato de amônio (1 mmol) empregando-se diferentes solventes e temperaturas na tentativa de obter o produto **4b** (Tabela 4). No entanto, como pode ser visto na Tabela 4 (Linhas 1 a 8) o produto **4b** não foi obtido mesmo após longos tempos reacionais.

Analisando-se a literatura, observou-se que com a utilização de um oxidante como o Oxone<sup>®</sup> e tiocianato de amônio (1,5 equiv.) em metanol, a reação de tiocianação de compostos indólicos e aminas aromáticas é conduzida regioseletivamente e em curtos tempos reacionais. Contudo, somente um derivado tiocianado de pirrol, não substituído, foi sintetizado e obteve-se uma mistura do produto mono e di-tiocianado.<sup>45</sup> Dessa forma, decidiu-se preparar os 1-*aril*-2-tiocianato-1*H*-pirróis (**4**), pela reação dos 1-*aril*-1*H*-pirróis com tiocianato de amônio. Mas, como método alternativo, propôs-se a utilização de Oxiall<sup>®</sup> em substituição ao Oxone<sup>®</sup>.

O Oxiall<sup>®</sup> é um oxidante para piscinas, composto de peroximonosulfato de potássio (KHSO<sub>5</sub>), sulfato de potássio (K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), bisulfato de potássio (K<sub>2</sub>HSO<sub>4</sub>), peroxidissulfato de potássio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) e carbonato de magnésio (MgCO<sub>3</sub>). Esse reagente pode ser adquirido facilmente em lojas de materiais de construção/manutenção de piscinas e tem um custo muito baixo quando comparado com os reagentes comumente utilizados em laboratório para oxidação.

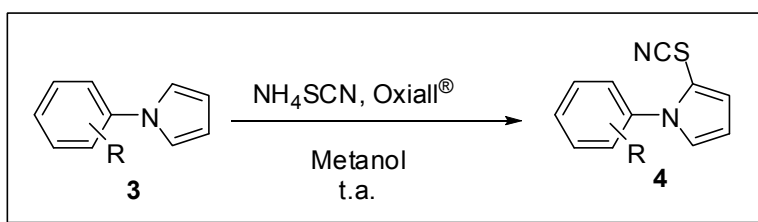
Inicialmente, a reação foi feita em metanol, a partir do 1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrol (**3b**) reagindo com tiocianato de amônio (1 mmol) e Oxiall<sup>®</sup> (600 mg) obtendo-se 1-(4-clorofenil)-2-tiocianato-1*H*-pirrol (**4b**) com um rendimento de 92% após 1,5 horas a temperatura ambiente (Tabela 4, linha 9), sem formação do produto di-tiocianado. Optou-se por fazer a reação em etanol devido a sua toxicidade ser mais baixa em relação ao metanol, mas houve um grande aumento no tempo necessário para que a reação se completasse, de 1,5 para 16 horas (Tabela 4, linha 10). Quando se

utilizou água houve uma solubilização muito pequena do material de partida **3b**, e não se observou progresso na reação após 24 horas (Tabela 4, Linha 11).

A quantidade necessária de oxidante também foi testada. Diminuiu-se a quantidade de 600 para 400 mg por mmol do material de partida e houve uma grande diminuição na velocidade da reação (Tabela 4, linha 12).

A partir desses resultados, considerou-se como condição ideal para a reação de tiocianação dos pirróis **3**, o emprego de 600 mg de Oxiall<sup>®</sup> por mmol do material de partida e metanol como solvente a t.a. (Tabela 4, linha 9).

Para fins de comparação, testou-se a reação com a utilização de Oxone<sup>®</sup> em metanol. Utilizou-se a mesma quantidade (600 mg) de catalisador e a reação completou-se no mesmo tempo com rendimento muito próximo ao obtido com o Oxiall<sup>®</sup> (Tabela 4, linha 13).



Esquema 23

Tabela 4. Otimização das condições reacionais para a reação de tiocianação de pirróis.<sup>a</sup>

Linha	Solvente	Catalisador	Temperatura	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Metanol	CeCl <sub>3</sub> (0,5 equiv.)	t.a.	6	-
2	Metanol	CeCl <sub>3</sub> (0,5 equiv.)	refluxo	6	-
3	Acetonitrila	CeCl <sub>3</sub> (0,5 equiv.)	t.a.	6	-
4	Acetonitrila	CeCl <sub>3</sub> (0,5 equiv.)	refluxo	6	-
5	Isopropanol	CeCl <sub>3</sub> (0,5 equiv.)	t.a.	4	-
6	Isopropanol	CeCl <sub>3</sub> (0,5 equiv.)	refluxo	12	-
7	Isopropanol	CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O (0,5 equiv.)	t.a.	4	-
8	Isopropanol	CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O (0,5 equiv.)	refluxo	12	-
9	Metanol	Oxiall <sup>®</sup> (600 mg)	t.a.	1,5	92
10	Etanol	Oxiall <sup>®</sup> (600 mg)	t.a.	16	90
11	Água	Oxiall <sup>®</sup> (600 mg)	t.a.	24	-
12	Metanol	Oxiall <sup>®</sup> (400 mg)	t.a.	24	78
13	Metanol	Oxone <sup>®</sup> (600 mg)	t.a.	1,5	89

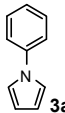
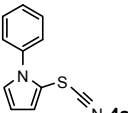
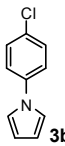
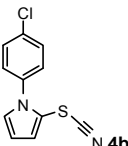
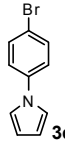
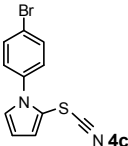
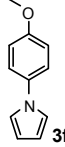
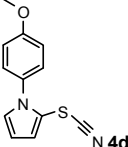
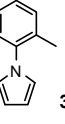
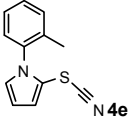
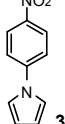
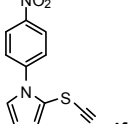
<sup>a</sup> Condições reacionais: *N*-(*p*-clorofenil) pirrol (**3b**, 1 mmol), tiocianato de amônio (1 mmol).

### 3.2.2. Discussão dos Resultados Obtidos

Após a otimização da reação (Tabela 4, linha 9), estendeu-se o método a outros 1-aryl-1*H*-pirróis **3** (Tabela 5, Esquema 23). Todos os produtos foram obtidos com ótimos rendimentos em curtos tempos reacionais, mostrando que o presente método é efetivo para tiocianação de 1-aryl-1*H*-pirróis e que o Oxiall<sup>®</sup> pode ser usado em substituição ao Oxone<sup>®</sup> nesse tipo de reação.

Dos 1-aryl-2-tiocianato-1*H*-pirróis (**4a-f**) preparados, apenas o composto **4a** está descrito na literatura.<sup>46</sup>

**Tabela 5.** Síntese de 1-aryl-2-tiocianato-1*H*-pirróis **4** a partir da reação dos 1-aryl-1*H*-pirróis com NH<sub>4</sub>SCN utilizando Oxiall<sup>®</sup> em metanol.

Linha	1-aryl-1 <i>H</i> -pirróis ( <b>3</b> )	Produtos <b>4</b>	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	 <b>3a</b>	 <b>4a</b>	2	89
2	 <b>3b</b>	 <b>4b</b>	1,5	92
3	 <b>3c</b>	 <b>4c</b>	2	88
4	 <b>3f</b>	 <b>4d</b>	0,5	92
5	 <b>3h</b>	 <b>4e</b>	1,2	90
6	 <b>3i</b>	 <b>4f</b>	2	79

<sup>a</sup> Rendimento dos produtos isolados

<sup>46</sup> Cheeseman, G. W. H.; Hawi, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 585.

Os compostos obtidos tiveram suas estruturas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, espectrometria de massas, espectroscopia no infravermelho e, em alguns casos, análise elementar.

### 3.2.3. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

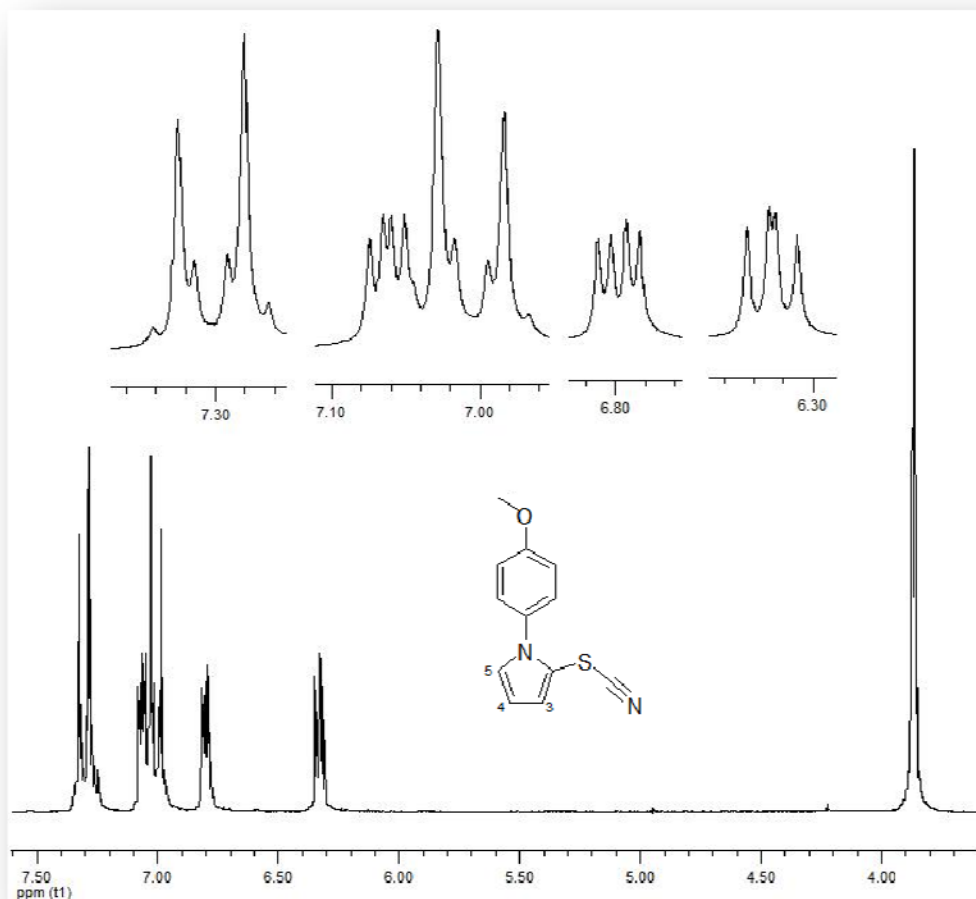
Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comprovam as estruturas dos compostos formados, através dos deslocamentos e multiplicidades dos sinais (RMN  $^1\text{H}$ ) e confirmação do número de carbonos presentes nas moléculas (RMN  $^{13}\text{C}$ ). Nos espectros de massas, os valores dos respectivos íons moleculares e de outros fragmentos característicos confirmam a formação dos produtos esperados. Além disso, a presença, no espectro de infravermelho, de uma banda na região de  $2200\text{ cm}^{-1}$ , resultado da deformação axial da ligação tripla  $\text{C}\equiv\text{N}$  também indica a formação do produto.

#### 3.2.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1\text{H}$ )

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (item 5.2.2) apresentaram como principais características: sinais na região entre 8,50 e 7,00 ppm relativos aos hidrogênios do anel benzênico e três doubletos de doubletos entre 6,00 e 7,10 ppm relativos aos hidrogênios do anel pirrólico substituído pelo tiocianato no C-2.

Como se pode observar na Figura 12, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1-(4-metoxifenil)-2-tiocianato-1H-pirrol (**4d**) apresenta dois doubletos centrados em 7,30 e 7,01 ppm com constantes de acoplamento de 8,9 Hz, pertencentes aos hidrogênios do anel benzênico (integral relativa a 2H, cada doubleto), característicos de anel *p*-dissubstituído. Centrado em 7,06 ppm encontra-se um doubleto de doubletos, pertencente ao hidrogênio H-5 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 2,95 Hz (acoplamento com o H-4) e 1,80 Hz (acoplamento com o H-3). Em 6,80 ppm, pode-se ver um doubleto de doubletos pertencente ao hidrogênio H-3 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 3,82 Hz (acoplamento com o H-4) e 1,80 Hz (acoplamento com o H-5). Centrado em 6,33 ppm, encontra-se um doubleto de doubletos pertencente ao hidrogênio H-4 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 3,82 Hz (acoplamento com o H-3) e 2,95 Hz (acoplamento com o H-

5). Cada dubleto de dubletos apresenta integral relativa a 1H. Em 3,87 Hz, observa-se um singlete com integral relativa a 3 hidrogênios, pertencente aos hidrogênios do grupo metoxi ligado ao anel benzênico.

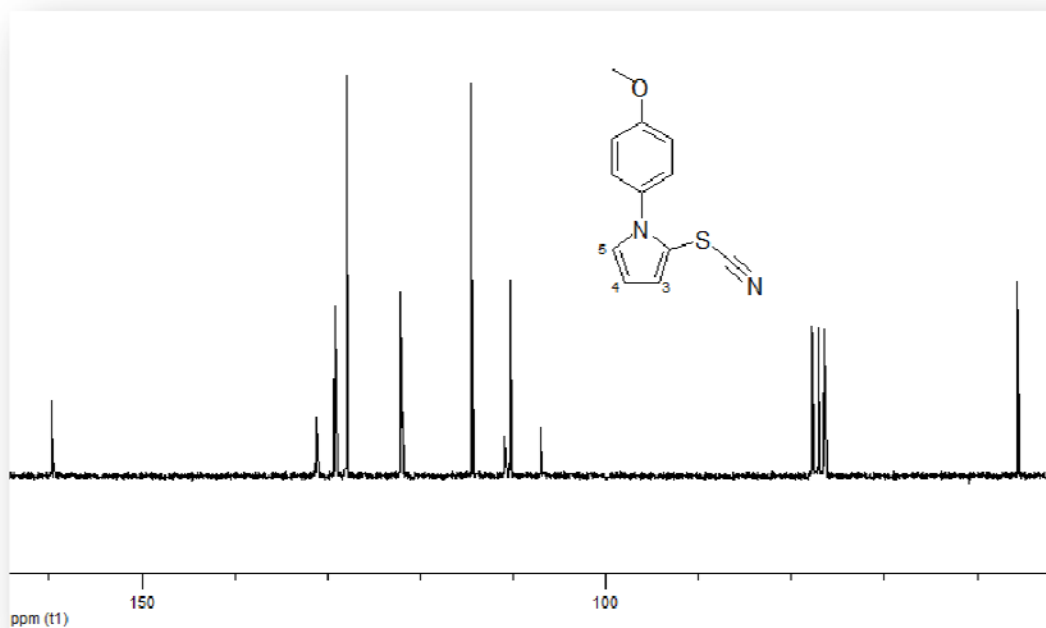


**Figura 12.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.2.3.2. Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN $^{13}\text{C}$ )

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  apresentaram como principais características sinais na região de aromáticos, entre 140 e 110 ppm além do sinal característico do carbono do grupo tiocianato, na região de 106-107 ppm.

Na Figura 13 apresentamos o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4d**. Destacam-se o sinal em 159,55 ppm corresponde ao carbono do anel benzênico ligado ao grupo metóxi, o sinal em 131,10 ppm, correspondente ao carbono do anel benzênico ligado ao nitrogênio, o sinal em 110,80, correspondente ao carbono do anel pirrólico ligado ao grupamento  $-\text{SCN}$ , o sinal em 106,88 pertencente ao carbono da nitrila e o sinal em 55.49 correspondente ao grupo metóxi.



**Figura 13.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$ .

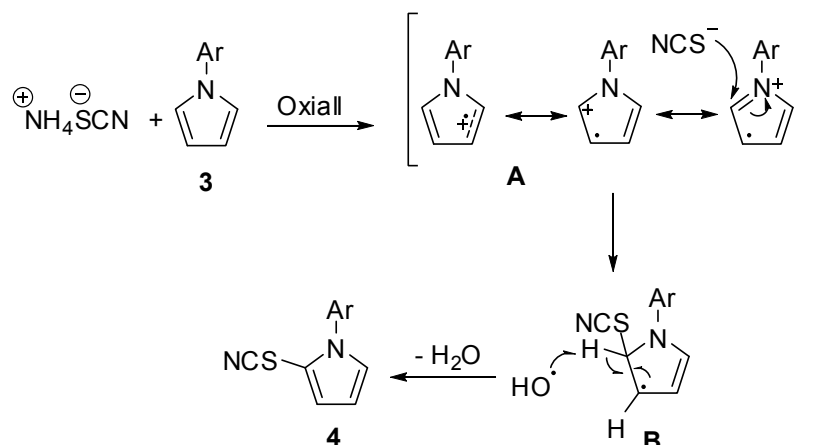
Os demais compostos apresentam espectros bastante semelhantes ao composto discutido acima, ocorrendo apenas algumas diferenças decorrentes da presença de sinais na região dos alifáticos, devido aos diferentes substituintes presentes nos materiais de partida.

### 3.2.4. Mecanismo

Em seu trabalho, publicado em 2005, Guaile Wu e colaboradores, a fim de elucidar o mecanismo de tiocianação do indol usando Oxone<sup>®</sup> como agente oxidante, determinaram os potenciais de oxidação do tiocianato de amônio e indol e o potencial de redução do Oxone<sup>®</sup>. Em seus resultados, obtiveram os potenciais de oxidação e redução para o indol e Oxone<sup>®</sup> de -1,050 V e +0,325 V, respectivamente e observaram que o tiocianato de amônio não exibiu potencial de oxidação, o que leva a concluir que a espécie heteroaromática é oxidada mais rápido que o tiocianato.<sup>45</sup>

Em virtude da composição básica do Oxiall<sup>®</sup> ser a mesma do Oxone<sup>®</sup> (monopersulfato de potássio), o curso da reação deve seguir o mesmo mecanismo proposto por Wu e colaboradores (Esquema 24).<sup>45</sup>

A oxidação ocorre na ligação dupla C-C do heterociclo, gerando o cátion radical **A**, estabilizado por ressonância. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do tiocianato no carbono 2, formando o radical **B**, que perde um hidrogênio do carbono 2, removido pelo radical  $\text{OH}\cdot$ , formado a partir do Oxiall<sup>®</sup>, fornecendo o produto **4**.



Esquema 24

### 3.3 Síntese de 1,2-Bis(1-fenil-1H-pirrol-2-il)disulfetos a Partir de 2-Tiocianato-1H-pirróis

Dissulfetos têm importante papel em processos químicos e biológicos e servem como reagentes versáteis em síntese orgânica.<sup>47</sup> A porção dissulfeto está presente nas estruturas das proteínas e outras pequenas moléculas de produtos naturais além de compostos com atividade biológica<sup>48</sup> como agentes anticâncer,<sup>49</sup> e antivirais.<sup>50</sup>

Diversos métodos para síntese de dissulfetos são descritos na literatura. A síntese de dissulfetos acíclicos geralmente é feita através da oxidação de tióis.<sup>47, 51</sup> Esses compostos também podem ser sintetizados a partir de tiocianatos orgânicos.<sup>33c</sup> Diversos reagentes estão publicados para realizar essa transformação,

<sup>47</sup> Ghafuri, H.; Hashemi, M. M. *J. Sulfur Chem.* **2009**, *30*, 578.

<sup>48</sup> (a)Folkins, P. L.; Harpp, D. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2013; (b)Tóth, M.; Csutorás, C.; Gyulai, Z.; Berényi, S. *Arkivoc* **2004**, *vii*, 60.

<sup>49</sup> Gerland, B.; Désiré, J.; Lepoivre, M.; Décout, J. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3021.

<sup>50</sup> Gerland, B.; Désiré, M.; Balzarini, J.; Décout, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6824.

<sup>51</sup>(a)Khan, K. M.; Taha, M.; Ali, M.; Perveen, S. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 319; (b)Ding, Y.; Hay, A. S. *Macromolecules* **1996**, *29*, 6386; (c)Priefer, R.; Lee, Y. J.; Barrios, F.; Wosnick, J. H.; Lebus, A. M.; Farrell, P. G.; Harpp, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5626; (d)Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469.

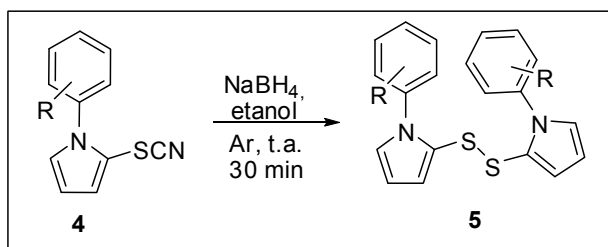
entre eles estão o sistema  $\text{TiCl}_4/\text{Sm}$ ,<sup>52</sup>  $\text{SmI}_2$ ,<sup>53</sup> hidreto de boro e sódio em THF/água<sup>54</sup>, hidreto de alumínio e lítio em THF,<sup>48a</sup> fluoreto de tetrabutylamônio em THF<sup>55</sup> e carbonato de potássio em água.<sup>56</sup>

Dando continuidade ao trabalho, objetivou-se sintetizar dissulfetos, ainda não descritos na literatura, a partir dos 2-tiocianato-1*H*-pirróis **4** preparados na etapa anterior, utilizando-se como método a redução do grupo tiocianato por hidreto de boro e sódio (Esquema 25, Tabela 6). Escolheu-se esse método pela disponibilidade, baixo custo e fácil manipulação dos reagentes. O sistema carbonato de potássio em água não pode ser aplicado devido à baixa solubilidade dos 2-tiocianato-1*H*-pirróis em água.

### 3.3.1. Otimização das Condições Reacionais

Inicialmente, seguiu-se o método descrito na literatura.<sup>54</sup> Reagiu-se o 1-(4-clorofenil)-2-tiocianato-1*H*-pirrol (**4b**, 1 mmol) com hidreto de sódio e boro (1 mmol) em uma solução de THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (20:1, 2 mL) sob atmosfera inerte. Obteve-se o 1,2-bis(1-(4-clorofenil)-1*H*-pirrol-2-il)dissulfeto (**5b**) em 82% de rendimento após 30 minutos de reação a temperatura ambiente.

Levando-se em consideração que reações com hidreto de boro e sódio exigem a presença de solventes hidroxilados, resolveu-se testar a reação sob as mesmas condições, utilizando-se etanol como solvente e obteve-se o produto com 90% de rendimento no mesmo tempo reacional. Assim, escolheu-se realizar a reação em etanol, devido ao maior rendimento e, principalmente, ao menor custo e menor toxicidade deste solvente (Esquema 25).



Esquema 25

<sup>52</sup> Guo, H; Zhan, Z.; Zhang, Y. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 2721.

<sup>53</sup> Zhan, Z. P.; Lang, K.; Liu, F.; Hu, L. *Synth. Comm.* **2004**, *34*, 3203.

<sup>54</sup> Zong, K.; Chen, W.; Cava, M. P.; Rogers, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8117.

<sup>55</sup> Burna, C. J.; Field, L. D.; Morgan, J.; Ridley, D.D.; Vigneovich, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6489.

<sup>56</sup> Finazzo, C.; Harmer, J.; Bauer, C.; Jaun, B.; Duin, E. C.; Mahler, F.; Goenrich, M.; Thauer, R. K.; Dooslaer, S. V.; Schweiger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4988.



### 3.3.2. Discussão dos resultados obtidos

Estendeu-se o método para os demais exemplos e, como pode ser observado na Tabela 6, todos os produtos foram obtidos em ótimos rendimentos em 30 minutos de reação.

**Tabela 6.** Síntese de 1,2-bis(1-fenil-1*H*-pirrol-2-il)disulfetos a partir de 2-tiocianato-1*H*-pirróis, utilizando hidreto de boro e sódio em metanol.

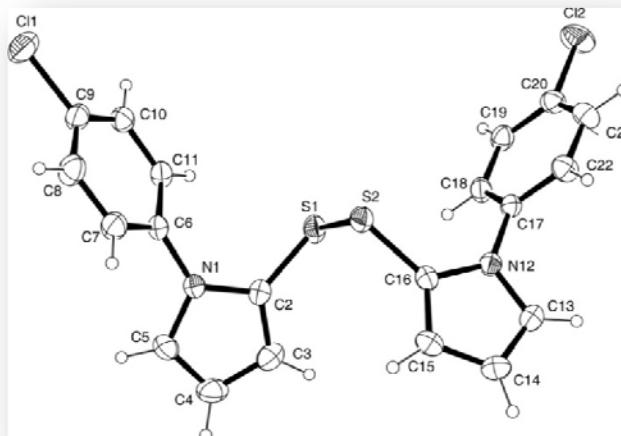
Linha	2-tiocianato-1 <i>H</i> -pirrol (4)	Dissulfeto 5	Rend. (%) <sup>a</sup>
1			90
2			90
3			92
4			94
5			93

<sup>a</sup> Rendimentos dos produtos isolados

O método mostrou-se eficiente para a síntese dos 1,2-bis(1-fenil-1*H*-pirrol-2-il)disulfetos a partir dos 2-tiocianato-1*H*-pirróis, fornecendo os produtos em ótimos rendimentos num curto tempo reacional, sob condições reacionais brandas. Observa-se, também, que a reação não é sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes do anel aromático.

Todos os dissulfetos sintetizados são inéditos e tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, espectrometria de massas, espectroscopia no infravermelho e, em

alguns casos, análise elementar. O composto **5b** teve ainda sua estrutura comprovada por difração de raios-X em monocristal (Figura 14).



**Figura 14.** Projeção ORTEP do composto **5b**. (Os dados de raios-X encontram-se em anexo)

### 3.3.3. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

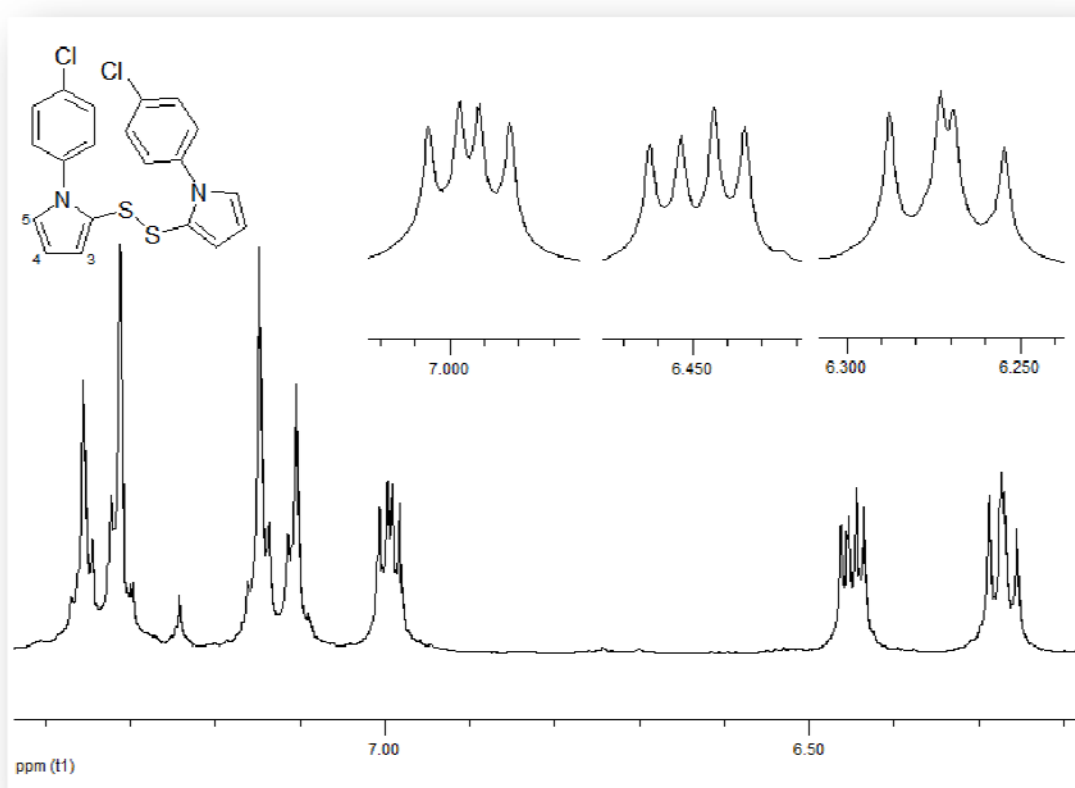
Os deslocamentos e multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , bem como os valores dos respectivos íons moleculares e de outros fragmentos característicos, nos espectros de massas, confirmam a formação dos produtos esperados. Além disso, ausência, no espectro de infravermelho, da banda pertencente ao SCN ( $\sim 2200\text{ cm}^{-1}$ ) também indica a formação do produto.

#### 3.3.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1\text{H}$ )

Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (item 5.2.3) observa-se, em geral, sinais na região entre 8,50 e 7,00 ppm relativos aos hidrogênios do anel benzênico e três dupletos de dupletos entre 6,00 e 7,10 ppm relativos aos hidrogênios do anel pirrólico.

Como se pode observar na Figura 15, espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1,2-bis(1-(4-chlorofenil)-1*H*-pirrol-2-il)dissulfeto (**5b**), o espectro apresenta dois dupletos centrados em 7,33 e 7,13 ppm com constantes de acoplamento de 8,8 Hz, pertencentes aos hidrogênios do anel benzênico (integral relativa a 4H, cada dupletos), característicos de anel *p*-dissubstituído. Centrado em 6,99 ppm encontra-se

um dubleto de dubletos, pertencente ao hidrogênio H-5 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 2,93 Hz (acoplamento com o H-4) e 1,79 Hz (acoplamento com o H-3). Em 6,45 ppm, pode-se ver um dubleto de dubletos pertencente ao hidrogênio H-3 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 3,69 Hz (acoplamento com o H-4) e 1,79 Hz (acoplamento com o H-5). Centrado em 6,27 ppm, encontra-se um dubleto de dubletos pertencente ao hidrogênio H-4 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 3,69 Hz (acoplamento com o H-3) e 2,93 Hz (acoplamento com o H-5). Cada dubleto de dubletos apresenta integral relativa a 2H.

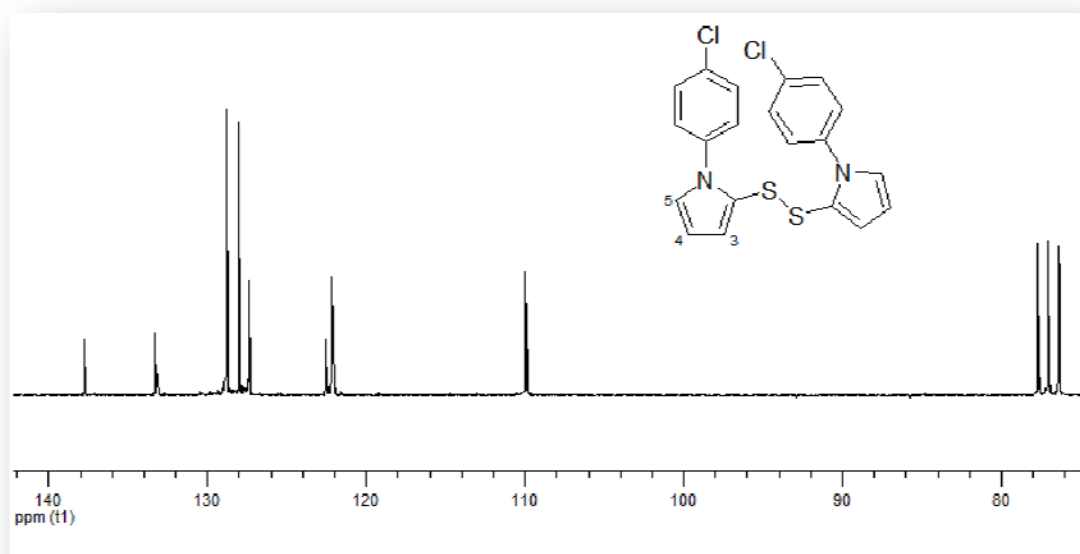


**Figura 15.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.3.3.2. Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN $^{13}\text{C}$ )

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  apresentaram como principais características sinais na região de aromáticos, entre 140 e 110 ppm. Nesses espectros também temos a confirmação da formação do dissulfeto, pela ausência do sinal na região de 106 ppm, pertencente ao carbono do grupo tiocianato do material de partida.

Na Figura 16 apresentamos o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5b**, com sinais presentes somente na região de aromáticos. O sinal em 137,7 ppm corresponde ao carbono do anel benzênico ligado ao nitrogênio, o sinal em 133,2 ppm, correspondente ao carbono ligado ao cloro e o sinal em 122,5, correspondente ao carbono do anel pirrólico ligado ao S. Os demais sinais pertencem aos carbonos hidrogenados dos anéis pirrólico e benzênico.



**Figura 16.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$ .

Os demais compostos apresentam espectros bastante semelhantes ao composto discutido acima, ocorrendo apenas algumas diferenças, geralmente decorrentes da presença de sinais na região dos alifáticos, devido aos diferentes substituintes presentes no anel benzênico.

### **3.4 Síntese de 1-aryl-2-(triclорometiltio)-1H-pirróis a partir de 2-tiocianato-1H-pirróis**

Grupamentos tiocianatos reagem com carbânions para fornecer derivados tiolados. Nos tiocianatos orgânicos uma carga parcial positiva está distribuída entre o carbono da nitrila, o átomo de enxofre e o carbono  $\alpha$ , possibilitando que o ataque nucleofílico ocorra nas três posições. No caso de carbânions que são nucleófilos moles, o átomo de enxofre é o sítio preferido para o ataque. Além disso, o ataque no

enxofre é favorecido devido à habilidade deste átomo de estabilizar a carga negativa através de seus orbitais 3d vazios.<sup>6</sup>

No entanto, como os tiocianatos orgânicos são convertidos a dissulfetos por reação com base,<sup>33c</sup> a geração do carbânion, preferencialmente, deve ser feita num sistema de transferência de fase, onde a base não está presente na fase orgânica. Esse sistema é utilizado para geração de ânions triclorometil a partir de clorofórmio.<sup>6</sup>

Com o objetivo de demonstrar o potencial sintético dos 2-tiocianato-1*H*-pirróis **4**, planejamos substituir o grupo CN, por reação com nucleófilos. Uma das alternativas é decorrente da substituição do grupo CN por um grupo CX<sub>3</sub>, em vista das possibilidades que a presença desse grupo poderia conferir aos compostos. A substituição por um grupo trialometil muda significativamente a reatividade/propriedades da molécula. A alta eletronegatividade dos halogênios leva o grupo CX<sub>3</sub> a uma diminuição da densidade eletrônica e da basicidade, desta forma aumentando a eletrofilicidade de grupos funcionais vizinhos.<sup>57</sup> Além disso, o grupo triclorometil pode ser facilmente transformado em trifluormetil, pela troca cloro-flúor.<sup>58</sup> O grupo trifluormetil aumenta a lipofilicidade das moléculas, o que facilita a absorção e transporte dentro dos sistemas biológicos, causando um aumento nas suas propriedades biológicas.<sup>57</sup>

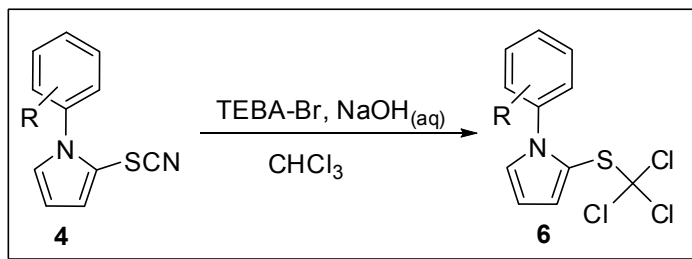
Desta forma, planejou-se a transformação dos 2-tiocianato-1*H*-pirróis **4** em 1-*aryl*-2-(triclorometiltio)-1*H*-pirróis **6**, através da substituição do CN por CCl<sub>3</sub>, por reação em condições de transferência de fase.

### 3.4.1. Discussão dos resultados obtidos

A transformação dos 2-tiocianato-1*H*-pirróis **4** em 1-*aryl*-2-(triclorometiltio)-1*H*-pirróis **6** foi feita pela reação com clorofórmio na presença de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 50% e 0,05 equiv. de TEBA-Br.<sup>6</sup> Sintetizou-se quatro exemplos de 1-*aryl*-2-(triclorometiltio)-1*H*-pirróis **6a-d** (Esquema 26, Tabela 7).

<sup>57</sup> Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.

<sup>58</sup> Saint-Jalmes, L. J. *Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 85.



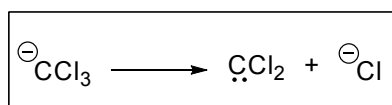
Esquema 26

**Tabela 7.** Síntese de 1-aryl-2-(triclorometiltio)-1H-pirróis a partir de 2-tiocianato-1H-pirróis, utilizando clorofórmio, TEBA-Br e solução quosa de NaOH.<sup>a</sup>

Linha	2-tiocianato-1H-pirróis 4	Produtos 6	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1			2	72
2			1,5	73
3			2	75
4			2	70

<sup>a</sup> Condições reacionais: 2-tiocianato-1H-pirróis (**3**, 1 mmol), TEBA-Br (0,05 mmol), HCCl<sub>3</sub> (4 mL), NaOH (aq. 50%, 2 mL) <sup>b</sup>Rendimentos dos produtos isolados

Os produtos foram obtidos através de um procedimento simples, em curtos tempos reacionais e os rendimentos podem ser considerados bons, levando-se em conta a curta vida do ânion Cl<sub>3</sub>C<sup>-</sup>, que sofrem rápida dissociação ao diclorocarbeno e íon cloreto (Esquema 27).<sup>6</sup>



Esquema 27

Os produtos obtidos são inéditos e tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, espectrometria de massas, espectroscopia no infravermelho e, em alguns casos, análise elementar.

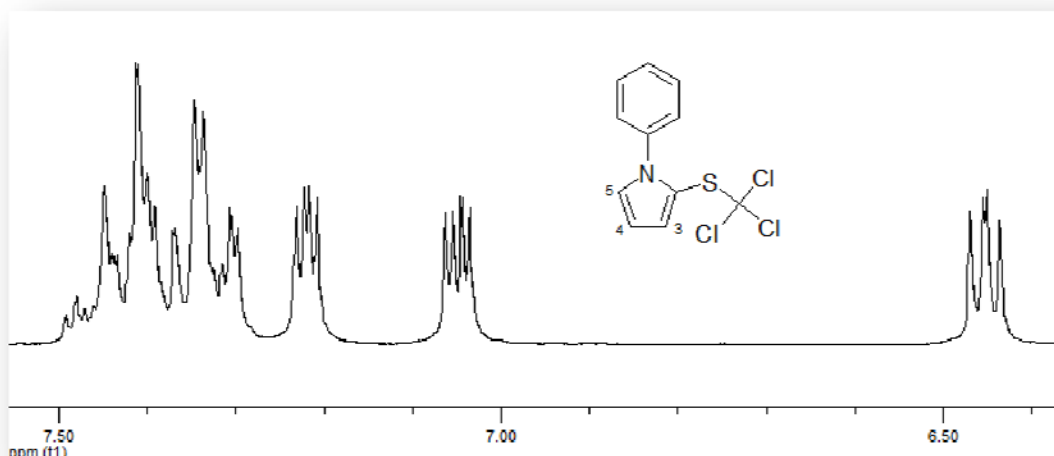
### 3.4.2. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comprovam as estruturas dos compostos formados, através dos deslocamentos e multiplicidades dos sinais (RMN  $^1\text{H}$ ) e confirmação do número de carbonos presentes nas moléculas (RMN  $^{13}\text{C}$ ). Nos espectros de massas, os valores dos respectivos íons moleculares e de outros fragmentos característicos confirmam a formação dos produtos esperados. Adicionalmente, no espectro de infravermelho, a ausência da banda pertencente ao SCN ( $\sim 2200\text{ cm}^{-1}$ ) e a presença banda de estiramento da ligação C-Cl, em  $600\text{-}800\text{ cm}^{-1}$ , também indicam que o produto foi formado.

#### 3.4.2.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN $^1\text{H}$ )

Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (item 5.2.4) observa-se, em geral, sinais na região entre 8,50 e 7,00 ppm relativos aos hidrogênios do anel benzênico e três dubletos de dubletos entre 6,00 e 7,30 ppm relativos aos hidrogênios do anel pirrólico.

Como se pode observar na Figura 17, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1-fenil-2-(triclorometiltio)-1*H*-pirrol (**6a**) apresenta um multipletto entre 7,49-7,29 ppm, pertencentes aos hidrogênios do anel benzênico (integral relativa a 5H). Centrado em 7,22 ppm encontra-se um dubleto de dubletos, pertencente ao hidrogênio H-5 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 2,92 Hz (acoplamento com o H-4) e 1,79 Hz (acoplamento com o H-3). Em 7,05 ppm, pode-se ver um dubleto de dubletos pertencente ao hidrogênio H-3 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 3,82 Hz (acoplamento com o H-4) e 1,79 Hz (acoplamento com o H-5). Centrado em 6,45 ppm, encontra-se um dubleto de dubletos pertencente ao hidrogênio H-4 do anel pirrólico com constantes de acoplamento de 3,82 Hz (acoplamento com o H-3) e 2,92 Hz (acoplamento com o H-5). Cada dubleto de dubletos apresenta integral relativa a 1H.

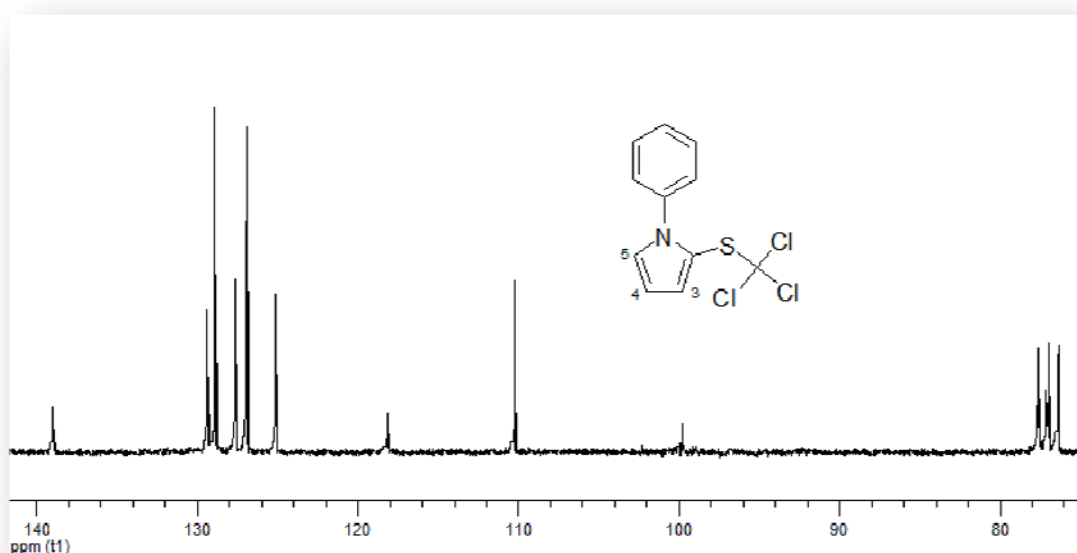


**Figura 17.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.4.2.1. Ressonância Magnética Nuclear de Carbono ( $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ )

Os espectros de  $\text{RMN } ^{13}\text{C}$  apresentaram como principais características sinais na região de aromáticos, entre 140 e 110 ppm e um sinal na região de 100 ppm, pertencente ao carbono ligado aos três átomos de cloro.

Na Figura 18, apresentamos o espectro de  $\text{RMN } ^{13}\text{C}$  do composto **6a**.



**Figura 18.** Espectro de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$ .

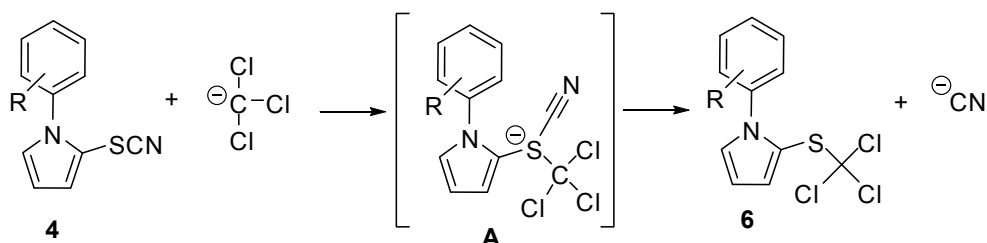


Destacam-se os sinais em 138,9 ppm correspondente ao carbono do anel benzênico ligado ao nitrogênio, o sinal em 118,2 ppm pertencente ao carbono do anel pirrólico ligado ao enxofre e o sinal em 99,9 ppm correspondente ao carbono ligado aos cloros.

Os demais espectros dessa série de compostos apresentam características bastante semelhantes ao do composto discutido acima, ocorrendo apenas algumas diferenças, geralmente decorrentes da presença de sinais na região dos alifáticos, devido aos diferentes substituintes presentes no anel benzênico.

### 3.4.3. Mecanismo

O mecanismo para essa transformação foi proposto por Makosza e Fedorynski em 1974, Esquema 28.<sup>6</sup> O ânion triclorometil ataca o átomo de enxofre, formando um aduto aniônico intermediário **A**, seguido pela saída do íon cianeto, gerando os respectivos 1-aryl-2-(triclorometiltio)-1*H*-pirróis. Outra possibilidade sugerida pelos autores é o ataque ao enxofre ocorrer simultaneamente com a saída do cianeto, numa reação tipo S<sub>N</sub>2, onde **A** representa o estado de transição (Esquema 28).



Esquema 28

**CONCLUSÕES**

---

## 4. CONCLUSÕES

Baseando-se nos objetivos propostos inicialmente para este trabalho e a partir da análise dos resultados obtidos, pode-se fazer algumas considerações.

A aplicação de cloreto de cério (III) heptaidratado como catalisador na síntese de pirróis através da reação de Clauson-Kaas, mostrou-se como uma boa alternativa para os métodos descritos, já que esse sal é um reagente barato, não tóxico e de fácil aquisição e manipulação. A metodologia desenvolvida é ainda mais interessante quando conduzida sob irradiação de microondas, na qual os produtos são obtidos em tempos reacionais muito curtos (2-20 min).

Ao longo deste trabalho, também se desenvolveu uma importante metodologia para síntese de 1-aryl-2-tiocianato-1*H*-pirróis, a partir dos pirróis preparados na primeira etapa, utilizando-se como oxidante na reação o Oxiall<sup>®</sup>, um produto para tratamento de piscinas a base de monopersulfato de potássio, que pode ser facilmente adquirido e que tem um custo muito baixo.

Por fim, levando-se em consideração a importância de compostos derivados de pirróis, deu-se continuidade ao trabalho, realizando-se a síntese de dissulfetos e 1-aryl-2-(triclorometiltio)-1*H*-pirróis, derivados dos 1-aryl-2-tiocianato-1*H*-pirróis; todos inéditos, segundo pesquisa detalhada na literatura disponível e obtidos em bons rendimentos.

## **PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

---

## 5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

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

### 5.1. *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 rotaevaporador 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.

#### 5.1.1. Ponto de fusão

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

#### 5.1.2. Cromatografia em camada delgada (CCD)

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

#### 5.1.3. Cromatografia em coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se silicagel 40-63  $\mu\text{m}$  (230-400 mesh) ou alumina neutra 0.063-0.2 mm

(70-230 mesh). Como eluente empregou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

#### **5.1.4. 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).

#### **5.1.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200 e DPX-400, operando nas frequências de 200 MHz e 400 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ) e  $\text{CDCl}_3$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade, o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ), expressa em Hertz (Hz).

#### **5.1.6. 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 (%).

#### **5.1.7. 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  $1601\text{ cm}^{-1}$ , utilizando o seguinte aparelho: espectrofotômetro Shimadzu IRPrestige-21.

### 5.1.8. 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 $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ).

### 5.1.9. Análise Elementar

As Análises Elementares dos produtos obtidos foram realizadas utilizando um analisador Perkin-Elmer modelo 2400 (Central Analítica-IQ-USP-SP).

### 5.1.10. Aparelho de microondas

As reações em microondas foram realizadas em aparelho de microondas modelo CEM Discover.

### 5.1.11. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.<sup>59</sup>

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. A acetonitrila foi destilada de CaH<sub>2</sub> sob argônio e mantida sob peneira molecular. Os álcoois utilizados como solventes foram previamente destilados.

Os demais reagentes foram obtidos comercialmente

## 5.2. Procedimentos Gerais

### 5.2.1. Procedimento para síntese dos *N*-Arlpirróis

*Método com aquecimento convencional:*

A uma mistura de anilina (**1**, 2,5 mmol) e 2,5-dimetóxi THF (**2**, 3 mmol) em acetonitrila (3 mL), adicionou-se 0,06 equiv. de CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,040 g, 0,15 mmol) a

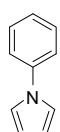
<sup>59</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals", 3ª Edição. Pergamon Press, New York, 1980.

temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo, sob agitação magnética. O progresso reacional foi monitorado por CCD e, após o consumo da anilina deixou-se a temperatura voltar até a temperatura ambiente. Adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada sob sulfato de magnésio anidro e após filtração o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato (99:1).

*Método por irradiação de microondas:*

A uma mistura de anilina (**1**, 2,5 mmol) e 2,5-dimetóxi THF (**2**, 3 mmol) em acetonitrila (3 mL), adicionou-se 0,06 equiv. de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,040 g, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi submetida à irradiação de microondas a uma temperatura de 90 °C, em equipamento fechado. A potência máxima programada foi de 50 Watts. A mistura reacional foi irradiada pelo tempo necessário para consumo total da anilina (Tabela 1) e então adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada sob sulfato de magnésio anidro e após filtração o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato (99:1).

**1-fenil-1H-pirrol (3a)**



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$

**PM:** 143,18

**P.F.:** 55-57 °C (Lit, 56-58 °C).<sup>5d</sup>

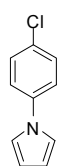
**$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 400MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,38-7,35 (m, 4H); 7,24-7,17 (m, 1H); 7,08 (m, 2H); 6,35-6,33 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 140,70; 129,46; 125,51; 120,424; 119,22; 110,35.

**EM (m/z) (intensidade relativa %):** 144 [(M+1)<sup>+</sup> 11]; 143 (M<sup>+</sup> 100); 115 (62); 104 (6).



**1-(4-clorofenil)-1H-pirrol (3b)**



$C_{10}H_8ClN$

**PM:** 177,63

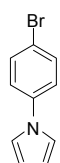
**P.F.:** 86-88 °C (Lit, 88-89 °C).<sup>60</sup>

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,39 (d,  $J= 9,17$  Hz, 2H); 7,31 (d,  $J= 9,17$  Hz, 2H); 7,04 (m, 2H); 6,35 (m, 2H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 139,21; 130,93; 129,54; 121,50; 119,18; 110,77.

**EM (m/z) (intensidade relativa %):** 179 [(M+2)<sup>+</sup> 32]; 178 [(M+1)<sup>+</sup> 12]; 177 (M<sup>+</sup> 100); 142 (19); 115 (73); 75 (12).

**1-(4-bromofenil)-1H-pirrol (3c)**



$C_{10}H_8BrN$

**PM:** 222,08

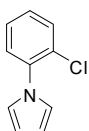
**P.F.:** 92 °C (Lit, 91-92 °C).<sup>61</sup>

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,51 (d,  $J= 8,9$  Hz, 2H); 7,24 (d,  $J= 8,9$  Hz, 2H); 7,04-7,02 (m; 2H); 6,36-6,34 (m, 2H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 139,64; 132,50; 121,82; 119,11; 118,60; 110,83.

**EM (m/z) (intensidade relativa %):** 223 [(M+2)<sup>+</sup> 78]; 221 (M<sup>+</sup> 82); 142 (44); 115 (100).

**1-(2-clorofenil)-1H-pirrol (3d)**



$C_{10}H_8ClN$

**PM:** 177,63

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,51-7,46 (m, 1H); 7,34-7,19 (m, 3H); 6,91-6,89 (m, 2H); 6,34-6,32 (m, 2H).

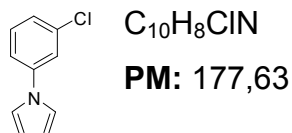
<sup>60</sup> Zuo, B.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H.; Su, W. J. of Chem. Res. **2009**, 14.

<sup>61</sup> Jones, R. A. *Austr. Journ. of Chem.* **1966**, 19, 289.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/ 50\text{MHz}$ )  $\delta$  (ppm): 138,62; 130,60; 129,46; 128,125; 127,72; 127,48; 122,07; 109,21.

EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %): 179  $[(M+2)^+ 33]$ ; 178  $[(M+1)^+ 13]$ ; 177 ( $M^+ 100$ ); 142 (40); 115 (76).

### 1-(3-clorofenil)-1H-pirrol (3e)



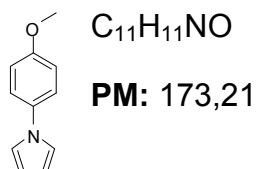
P.F.: 52-53 °C (Lit, 52-53 °C).<sup>62</sup>

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3/ \text{TMS}/ 400\text{MHz}$ )  $\delta$  (ppm): 7,39-7,19 (m, 4H); 7,06-7,05 (m, 2H); 6,35-6,34 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/ 50\text{MHz}$ )  $\delta$  (ppm): 141,67; 135,13; 130,54; 125,52; 120,55; 119,14; 118,36; 110,96.

EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %): 179  $[(M+2)^+ 33]$ ; 178  $[(M+1)^+ 13]$ ; 177 ( $M^+ 100$ ); 142 (22); 115 (82).

### 1-(4-metoxifenil)-1H-pirrol (3f)



P.F.: 109-111 °C (Lit, 110-113 °C).<sup>5d</sup>

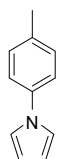
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3/ \text{TMS}/ 400\text{MHz}$ )  $\delta$  (ppm): 7,30 (d,  $J= 9,05$ , 2H); 6,94 (d,  $J= 9,05$ , 2H); 7,1-6,99 (m, 2H); 6,33-6,31 (m, 2H); 3,82 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/ 50\text{MHz}$ )  $\delta$  (ppm): 157,58; 134,43; 122,08; 119,601; 114,56; 109,79; 55,45.

EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %): 174  $[(M+1)^+ 14]$ ; 173 ( $M^+ 100$ ); 158 (99); 130 (32).

<sup>62</sup> Wibaut, J. P. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1943**, 62, 272.

**1-*p*-toluil-1*H*-pirrol (3g)**



$C_{11}H_{11}N$

**PM:** 157,21

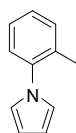
**P.F.:** 80 °C (Lit, 80-81 °C).<sup>60</sup>

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz) δ (ppm):** 7,27 (d, *J*= 8,39 Hz, 2H); 7,19 (d, *J*= 8,39 Hz, 2H); 7,06-7,04 (m, 2H); 6,34-6,32 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz) δ (ppm):** 138,39; 135,25; 129,96; 120,42; 119,29; 119,01; 20,77.

**EM (*m/z*) (intensidade relativa %):** 158 [(*M*+1)<sup>+</sup> 13]; 157 (*M*<sup>+</sup> 100); 142 (5); 129 (21); 115 (17).

**1-*o*-toluil-1*H*-pirrol (3h)**



$C_{11}H_{11}N$

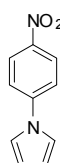
**PM:** 157,21

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz) δ (ppm):** 7,28-7,23 (m, 4H); 6,79-6,77 (m, 2H); 6,32-6,29 (m, 2H); 2,20 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz) δ (ppm):** 140,49; 133,67; 130,94; 127,37; 126,51; 126,43; 121,91; 108,64; 17,77.

**EM (*m/z*) (intensidade relativa %):** 157 (*M*<sup>+</sup> 98); 156 (100); 129 (26); 115 (5); 77 (9).

**1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol (3i)**



$C_{10}H_8N_2O_2$

**PM:** 188,18

**P.F.:** 182-183 °C (Lit, 181-185 °C).<sup>5d</sup>

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 400MHz) δ (ppm):** 8,31 (d, *J*= 9,12 Hz, 2H); 7,51 (d, *J*= 9,12 Hz, 2H); 7,18-7,17 (m, 2H); 6,43-6,42 (m, 2H).

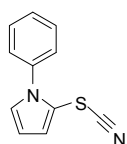
**<sup>13</sup>C RMN (DMSO/TMS/ 100MHz) δ (ppm):** 144,52; 143,78; 125,41; 119,34; 118,84; 112,19.

**EM (*m/z*) (intensidade relativa %):** 189 [(*M*+1)<sup>+</sup> 12]; 188 (*M*<sup>+</sup> 100); 158 (13); 141 (44); 130 (14); 115 (55).

### 5.2.2. Procedimento para síntese dos 1-aryl-2-tiocianato-1H-pirróis

A uma mistura de *N*-arilpirrol (**3**, 1 mmol) e tiocianato de amônio (0,076 g, 1 mmol) em metanol (3 mL), adicionou-se Oxiall<sup>®</sup> (600 mg), sob agitação magnética. A reação foi mantida a temperatura ambiente pelo tempo necessário para consumo total do material de partida, monitorado por CCD. Adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 10 ml). A fase orgânica foi secada sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato (98:2).

#### 1-fenil-2-tiocianato-1H-pirrol (**4a**)



$C_{11}H_8N_2S$

**PM:** 200,26

**P.F.:** 92,8 °C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 400MHz) δ (ppm):** 7,53-7,46 (m, 3H); 7,42-7,37 (m, 2H); 7,11 (dd, *J*= 2,97 e 1,80 Hz, 1H); 6,84 (dd, *J*= 3,83 e 1,80 Hz, 1H); 6,37 (dd, *J*= 3,83 e 2,97 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz) δ (ppm):** 138,25; 129,31; 128,90; 128,574; 126,64; 122,55; 110,73; 110,53; 106,60.

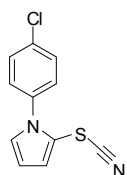
**I.V. ν (cm<sup>-1</sup>):** 3124; 2152; 1593; 1492; 1442; 1319; 1084; 771; 737; 694.

**EM (m/z) (intensidade relativa %):** 202 [(M+2)<sup>+</sup> 5]; 201 [(M+1)<sup>+</sup> 15]; 200 (M<sup>+</sup>;100); 173 (30); 155 (8).

**Análise Elementar (%) Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S:** C 65,97; N 13,99; H 4,03.

**Encontrado:** C 65,50; N 13,69; H 4,36.

**1-(4-clorofenil)-2-tiocianato-1H-pirrol (4b)**



$C_{11}H_7ClN_2S$

**PM:** 234,7047

**P.F.:** 67,4-68 °C.

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,49 (d,  $J$ = 8,73 Hz, 2H); 7,34 (d,  $J$ = 8,73 Hz, 2H); 7,08 (dd,  $J$ = 3,05 e 1,77 Hz, 1H); 6,84 (dd,  $J$ = 3,75 e 1,77 Hz, 1H); 6,37 (dd,  $J$ = 3,75 e 3,05 Hz, 1H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 136,66; 134,56; 129,51; 128,83; 127,86; 122,88; 110,84; 110,45; 106,69.

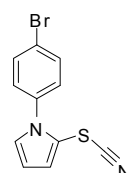
**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3105; 2149; 1597; 1493; 1323; 1091; 833; 737.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 236 [(M+2)<sup>+</sup> 34%]; 235 [(M+1)<sup>+</sup> 19%]; 234 (M<sup>+</sup> 100%); 199 (45%); 173 (36%); 111 (28%); 75 (45%).

**Análise Elementar (%) Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S:** C 56,29; N 11,94; H 3,01.

**Encontrado:** C 56,44; N 11,73; H 3,03.

**1-(4-bromofenil)-2-tiocianato-1H-pirrol (4c)**



$C_{11}H_7BrN_2S$

**PM:** 279,16

**P.F.:** 78,6-79,4 °C.

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,65 (d,  $J$ = 8,78, 2H); 7,28 (d,  $J$ = 8,78, 2H); 7,08 (dd,  $J$ = 3,00 e 1,79 Hz, 1H); 6,85 (dd,  $J$ = 3,84 e 1,79 Hz, 1H); 6,37 (dd,  $J$ = 3,84 e 3,00 Hz, 1H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 137,20; 132,53; 128,79; 128,16; 122,96; 122,59; 110,910; 110,45; 106,69.

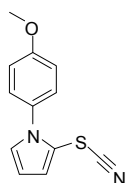
**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3116; 2149; 1589; 1489; 1323; 1072; 829; 736.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 281 (11); 280 [(M+2)<sup>+</sup> 65]; 278 (M<sup>+</sup>,70); 220 (6); 199 (100); 173 (46); 155 (27).

**Análise Elementar (%) Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>S:** C 47,33; N 10,04; H 2,53.

**Encontrado:** C 47,49; N 10,03; H 2,53.

**1-(4-metoxifenil)-2-tiocianato-1H-pirrol (4d)**



$C_{12}H_{10}N_2OS$

**PM:** 230,29

**P.F.:** 60,3-60,9 °C.

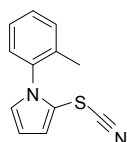
**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,30 (d,  $J$ = 8,9 Hz, 2H); 7,06 (dd,  $J$ = 2,95 e 1,80 Hz, 1H); 7,01 (d,  $J$ = 8,9 Hz, 2H); 6,80 (dd,  $J$ = 3,82 e 1,80 Hz, 1H); 6,33 (dd,  $J$ = 3,82 e 2,95 Hz, 1H) 3,87 (s, 3H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 159,55; 131,10; 129,10; 127,92; 121,95; 114,31; 110,80; 110,18; 106,88; 55,49.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3120; 2152; 1609; 1516; 1524; 1026; 837; 744.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 232 [(M+2)<sup>+</sup>; 6]; 231 [(M+1)<sup>+</sup>,15]; 230 (M<sup>+</sup>,100); 215 (18); 197 (14); 189 (8); 172 (56).

**2-tiocianato-1-o-toluil-1H-pirrol (4e)**



$C_{12}H_{10}N_2S$

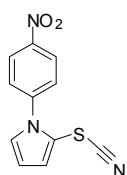
**PM:** 214,29

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,46-7,24 (m, 4H); 6,97 (dd,  $J$ = 2,92 e 1,74 Hz, 1H); 6,81 (dd,  $J$ = 3,83 e 1,74 Hz, 1H); 6,37 (dd,  $J$ = 3,83 e 2,92 Hz, 1H); 2,03 (s, 3H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 137,21; 136,22; 130,91; 129,48; 128,68; 128,53; 126,61; 121,09; 110,37; 110,02; 106,77; 17,16.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3200; 2156; 1497; 1462; 1388; 1319; 1080; 1030; 721; 671.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 216[(M+2)<sup>+</sup>, 6]; 215 [(M+1)<sup>+</sup>, 5]; 214 (M<sup>+</sup>, 100); 199 (7); 188 (19); 174 (30); 154 (62); 129 (33).

**1-(4-nitrofenil)-2-tiocianato-1H-pirrol (4f)**C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

PM: 245,26

P.F.: 91,5-92,3 °C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz) δ (ppm):** 8,41 (d, *J*= 9,02 Hz, 2H); 7,63 (d, *J*= 9,02 Hz, 2H); 7,19 (dd, *J*= 3,12 e 1,74 Hz, 1H); 6,94 (dd, *J*= 3,76 e 1,74 Hz, 1H); 6,46 (dd, *J*= 3,76 e 3,12 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz) δ (ppm):** 147,15; 142,26; 128,71; 126,99; 124,90; 124,38; 111,88; 110,01; 106,83.

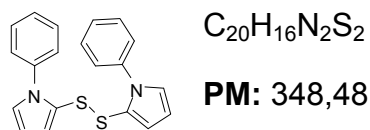
**I.V. ν (cm<sup>-1</sup>):** 3100; 2166; 1539; 1523; 1496; 1453; 1346; 1323; 1138; 860; 741; 694.

**EM (m/z) (intensidade relativa %):** 247[(M+2)<sup>+</sup>, 5]; 246 [(M+1)<sup>+</sup>, 14]; 245 (M<sup>+</sup>, 100); 228 (10); 215 (6); 198 (32); 172 (24).

### 5.2.3. Procedimento para síntese dos 1,2-bis(1-fenil-1H-pirrol-2-il)disulfetos a partir de 1-aryl-2-tiocianato-1H-pirróis

Sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se hidreto de boro e sódio (0,037 g, 1 mmol) sobre uma solução de 1-aryl-2-tiocianato-1H-pirrol (**4**, 1 mmol) em etanol (2 mL). Manteve-se a temperatura ambiente por 30 minutos, quando a reação foi completada (monitoramento por CCD). Adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano ou mistura hexano/acetato.

**1,2-bis(1-fenil-1H-pirrol-2-il)dissulfeto (5a)**



**P.F.:** 127,6-129,4 °C.

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 400MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,37-7,31 (m, 6H); 7,22-7,20 (m, 4H); 7,03-7,02 (m, 2H); 6,46 (dd,  $J= 3,61$  e  $1,68$  Hz, 2H); 6,28-6,26 (m, 2H).

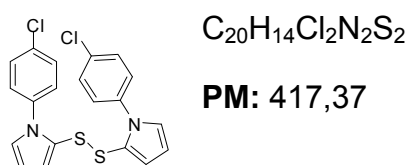
**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 139,29; 128,54; 127,47; 127,32; 126,86; 122,69; 121,67; 109,54.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 1593; 1496; 1431; 1382; 1315; 1033; 760; 729; 482.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 350[(M+2)<sup>+</sup>, 3]; 349 [(M+1)<sup>+</sup>, 5]; 348 (M<sup>+</sup>, 22); 174 (100); 173 (25).

**Análise Elementar (%) Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:** C 68,93; N 8,04; H 4,63.  
**Encontrado:** C 68,67; N 7,91; H 4,77.

**1,2-bis(1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)dissulfeto (5b)**



**P.F.:** 133,5-134,7 °C.

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,33 (d,  $J= 8,85$  Hz, 4H); 7,13 (d,  $J= 8,85$  Hz, 4 H); 6,99 (dd,  $J= 2,93$  e  $1,79$  Hz, 2H); 6,45 (dd,  $J= 3,69$  e  $1,79$  Hz, 2H); 6,27 (dd,  $J= 3,69$  e  $2,93$  Hz, 2H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 137,70; 133,19; 128,78; 127,95; 127,38; 122,54; 122,09; 109,96.

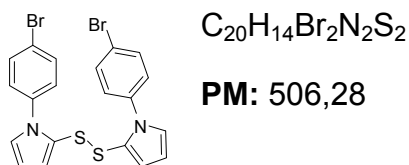
**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 1489; 1319; 1088; 833; 729; 555; 525; 459.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 418 [(M+2)<sup>+</sup>, 9]; 417 [(M+1)<sup>+</sup>, 3]; 416 (M<sup>+</sup>, 12); 208 (46); 173 (100); 111 (12); 75 (14).

**Análise Elementar (%) Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:** C 57,55; N 6,71; H 3,38.  
**Encontrado:** C 57,70; N 6,53; H 3,48.



**1,2-bis(1-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il)dissulfeto (5c)**



**P.F.:** 153-153,3 °C.

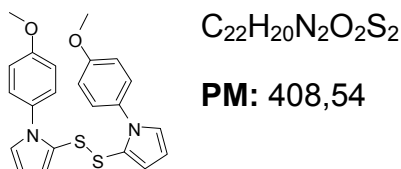
**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,48 (d,  $J$ = 8,79 Hz, 4H); 7,06 (d,  $J$ = 8,79 Hz, 4H); 6,98 (dd,  $J$ = 2,93 e 1,78 Hz, 2H); 6,44 (dd,  $J$ = 3,70 e 1,78 Hz, 2H); 6,26 (dd,  $J$ = 3,69 e 2,93 Hz, 2H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 138,31; 131,80; 128,32; 127,34; 122,62; 122,21; 121,24; 110,06.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3433; 1585; 1485; 1427; 1385; 1319; 833; 733; 494.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 506 (M<sup>+</sup>, 2); 255 (24); 254 (17); 253 (24); 252 (14); 174 (26); 173 (100).

**1,2-bis(1-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)dissulfeto (5d)**



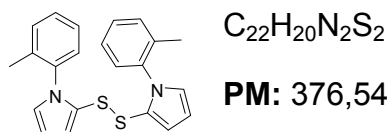
**P.F.:** 132,6-133 °C.

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,12 (d,  $J$ = 8,95 Hz, 4H); 6,99 (dd,  $J$ = 2,87 e 1,81 Hz, 2H); 6,86 (d,  $J$ = 8,95 Hz, 4H); 6,45 (dd,  $J$ = 3,67 e 1,81 Hz, 2H); 6,25 (dd,  $J$ = 3,67 e 2,87, 2H), 3,80 (s, 6H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 158,78; 132,48; 128,10; 127,62; 123,19; 121,13; 113,71; 109,22; 55,43.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3410; 3026; 2951; 1753; 1577; 1489; 1338; 1238; 1157; 1014; 784.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 410 [(M+2)<sup>+</sup>, 1]; 409 [(M+1)<sup>+</sup>, 2]; 408 (M<sup>+</sup>, 9); 205 (30); 204 (100); 189 (31); 173 (23).

**1,2-bis(1-o-toluil-1H-pirrol-2-il)dissulfeto (5e)**

P.F.: 100,6-102,5 °C.

$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm): 7,28-7,15 (m, 8H); 6,88-6,86 (m, 2H); 6,47-6,45 (m, 2H); 6,30-6,28 (m, 2H); 1,96 (s, 6H).

$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm): 138,53; 136,25; 130,22; 129,03; 128,41; 127,23; 125,87; 123,23; 119,87; 109,21; 17,43.

I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2920; 1497; 1485; 1432; 1385; 1315; 1146; 1080; 1026; 764; 721; 613.

EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %): 378 [(M+2)<sup>+</sup>, 3]; 377 [(M+1)<sup>+</sup>, 6]; 376 (M<sup>+</sup>, 21); 189 (16); 188 (100); 173 (24); 154 (26).

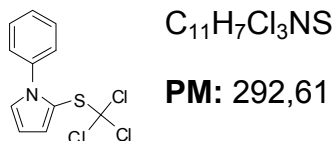
**Análise Elementar (%) Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:** C 70,18; N 7,44; H 5,35.

**Encontrado:** C 69,97; N 7,53; H 5,43.

#### 5.2.4. Procedimento para síntese dos 1-aryl-2-(triclorometiltio)-1H-pirróis a partir de 2-tiocianato-1H-pirróis

A uma mistura de 2-tiocianato-1H-pirrol (**1**, 1 mmol) e TEBA-Br (0,014 g, 0,05 mmol), em clorofórmio (4 mL), a t.a., adicionou-se, lentamente, uma solução aquosa de NaOH (50%, 2 mL). Manteve-se a temperatura ambiente até consumo total do material de partida (acompanhado por CCD). Separou-se as fases, secou-se a fase orgânica sob sulfato de magnésio anidro e, após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de alumina neutra eluída com hexano ou mistura hexano/acetato.

**1-fenil-2-(triclorometiltio)-1H-pirrol (6a)**



**P.F.:** 66,5-67,1 °C.

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,49-7,29 (m, 5H); 7,22 (dd,  $J$ = 2,92 e 1,79 Hz, 1H); 7,05 (dd,  $J$ = 3,82 e 1,79 Hz, 1H); 6,45 (dd,  $J$ = 3,82 e 2,92 Hz, 1H).

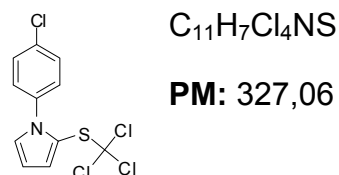
**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 138,90; 129,30; 128,83; 127,64; 126,86; 125,11; 118,17; 110,20; 99,91.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3055; 1747; 1585; 1593; 1496; 1431; 1392; 1319; 1145; 1072; 1038; 779; 763; 732; 690; 613.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 295 (5); 293 [(M+2)<sup>+</sup> 15]; 291 (M<sup>+</sup>, 14); 220 (18); 174 (100).

**Análise Elementar (%) Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>NS:** C 45,15; N 4,79; H 2,76.  
**Encontrado:** C 45,40; N 4,81; H 3,03.

**1-(4-clorofenil)-2-(triclorometiltio)-1H-pirrol (6b)**



**P.F.:** 72,2-72,9 °C.

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,42 (d,  $J$ = 8,78 Hz, 2H); 7,26 (d,  $J$ = 8,78 Hz, 2H); 7,18 (dd,  $J$ = 2,95 e 1,77 Hz, 1H); 7,048 (dd,  $J$ = 3,78 e 1,77 Hz, 1H); 6,46 (dd,  $J_1$ =3,78,  $J_2$ = 2,95, 1H).

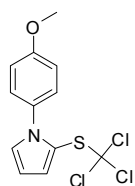
**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 137,54; 133,52; 129,20; 129,08; 128,04; 125,46; 118,33; 110,56; 99,60.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 1489; 1435; 1388; 1319; 1091; 1029; 833; 744; 725; 617.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 329 [(M+2)<sup>+</sup> 4]; 327 (M<sup>+</sup>, 7); 325 (5); 208 (43); 173 (100).

**Análise Elementar (%) Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub>NS:** C 40,40; N 4,28; H 2,16.  
**Encontrado:** C 40,64; N 4,41; H 2,31.

**1-(4-metoxifenil)-2-(triclorometiltio)-1H-pirrol (6c)**



$C_{12}H_{10}Cl_3NOS$

**PM:** 322,64

**P.F.:** 42-42,4 °C.

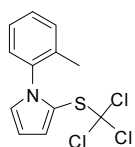
**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,23 (d,  $J$ = 9,00 Hz, 2H); 7,16 (dd,  $J$ = 2,86 e 1,80 Hz, 1H); 7,01 (dd,  $J$ = 3,83 e 1,80 Hz, 1H); 6,94 (d,  $J$ = 8,78 Hz, 2H); 6,46 (dd,  $J$ = 3,83 e 2,86 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 158,88;132,04; 129,42; 128,08; 124,53; 118,48; 113,87; 109,88; 99,70; 55,45.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2924; 1516; 1442; 1388; 1250; 1037; 1026; 833; 783; 736; 617.

**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 323 [(M+2)<sup>+</sup> 6]; 321 (M<sup>+</sup>, 5); 250 (12); 204 (100); 189 (26); 173 (17).

**1-o-toluil-2-(triclorometiltio)-1H-pirrol (6d)**



$C_{12}H_{10}Cl_3NS$

**PM:** 306,64

**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/ TMS/ 200MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,35-7,23 (m, 4H); 7,04-7,01 (m, 2H); 6,46-6,43 (m, 1H); 2,01 (s, 3H).

**$^{13}C$  RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS/ 50MHz)  $\delta$  (ppm):** 137,91; 135,60; 130,61; 129,16; 129,03; 128,58; 126,03; 123,99; 118,93; 110,07; 99,66.

**I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3047; 2920; 1496; 1458; 1392; 1315; 1207; 1083; 1029; 738; 733; 640.

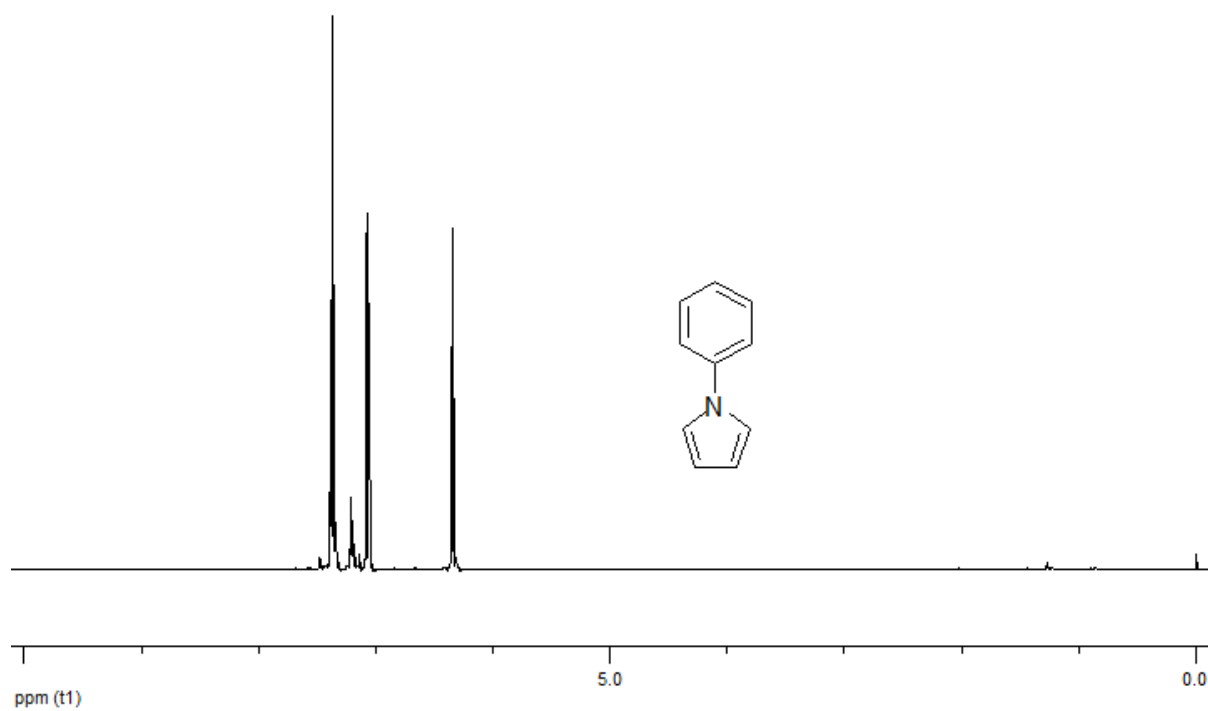
**EM ( $m/z$ ) (intensidade relativa %):** 309 [(M+2)<sup>+</sup> 5]; 307 (M<sup>+</sup>, 16); 305 (15); 210 (7); 234 (7); 188 (100); 173 (17); 154 (16).

**ESPECTROS SELECCIONADOS**

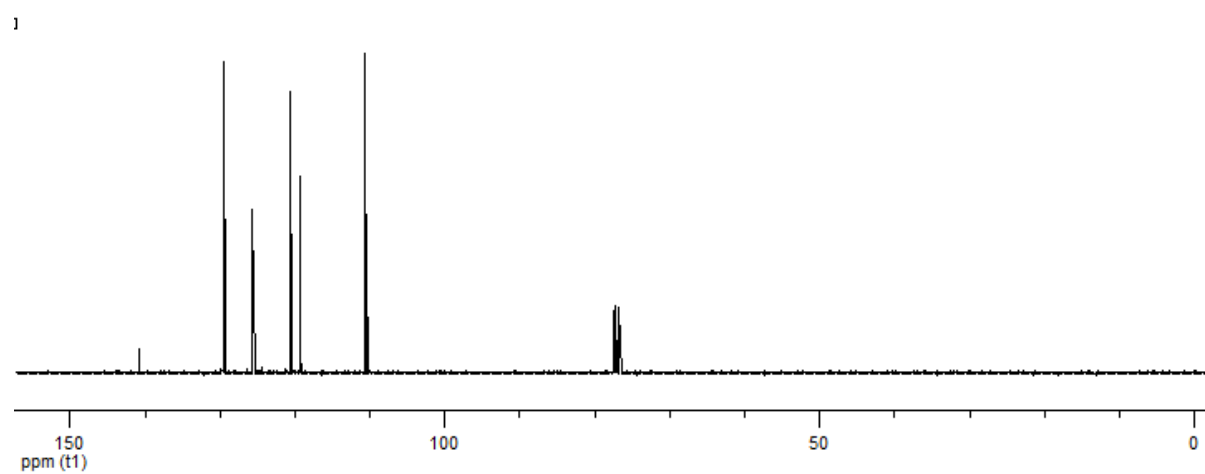
---

## 6. ESPECTROS SELECIONADOS DE RMN $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$

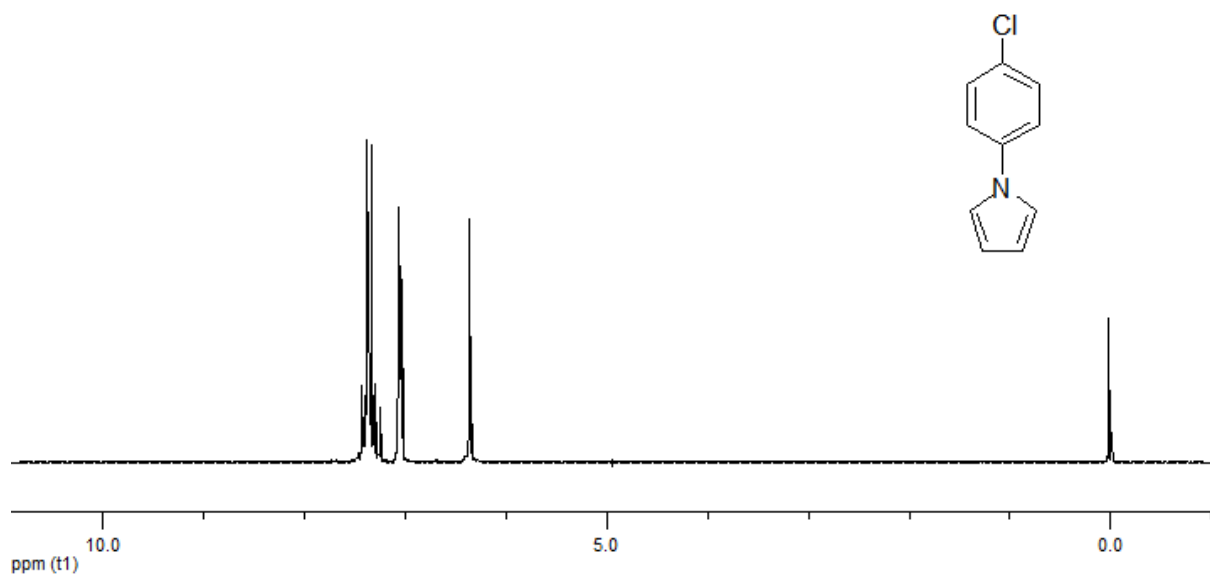
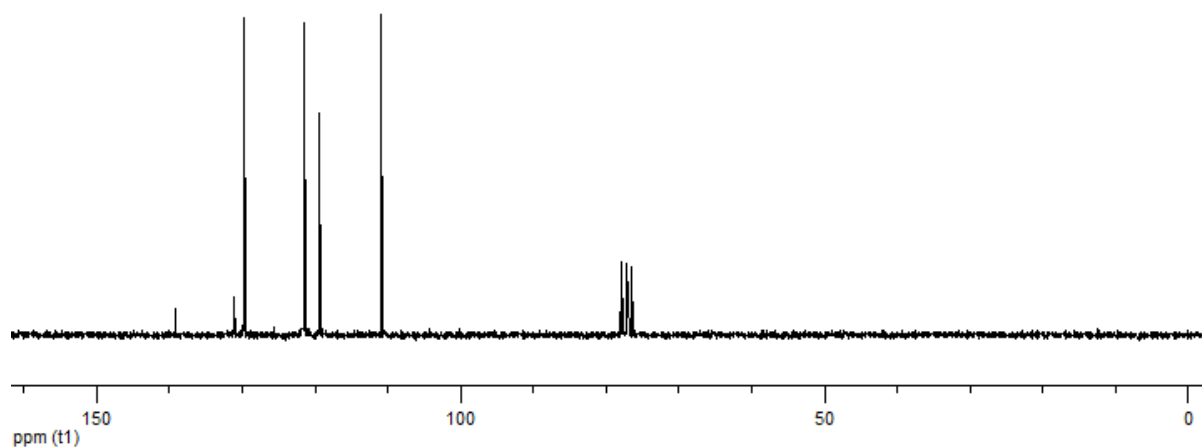
### 6.1. Espectros selecionados de RMN $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$

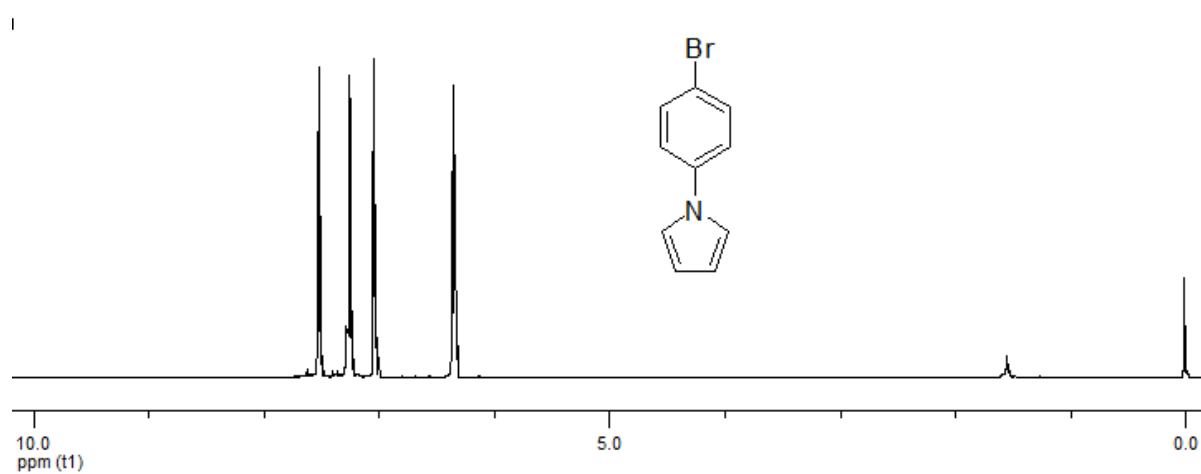
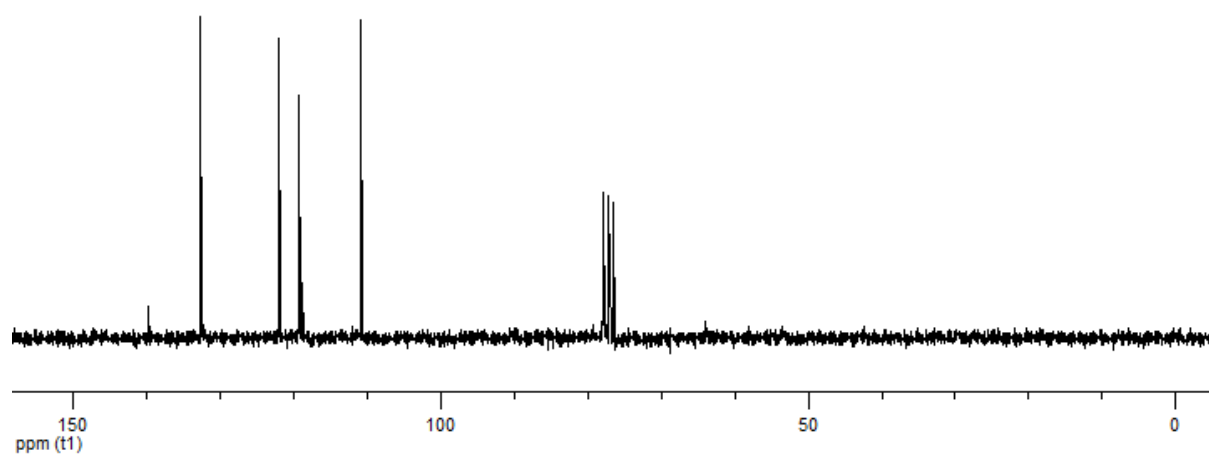


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

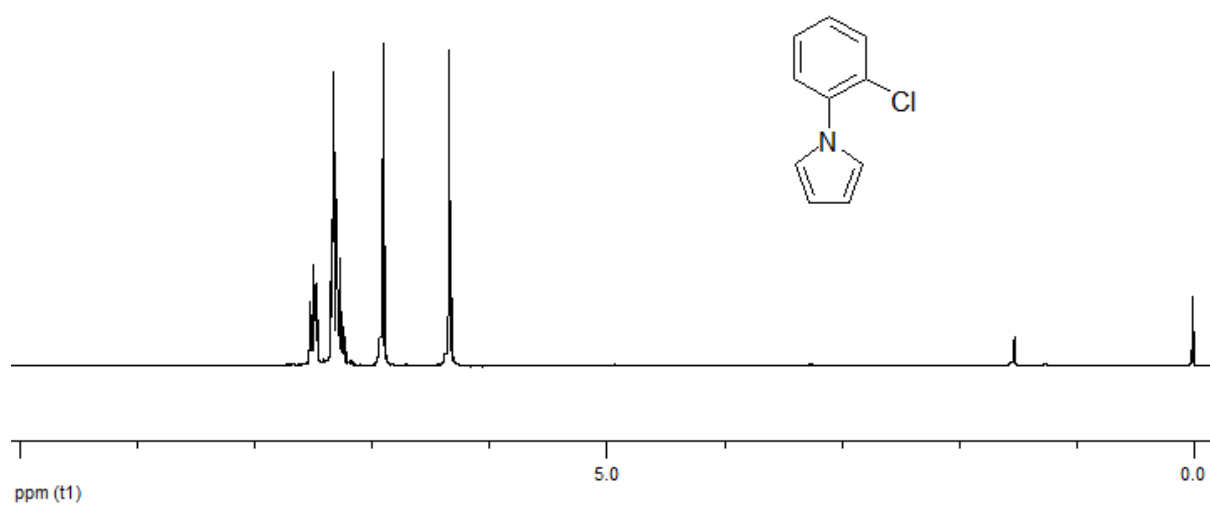
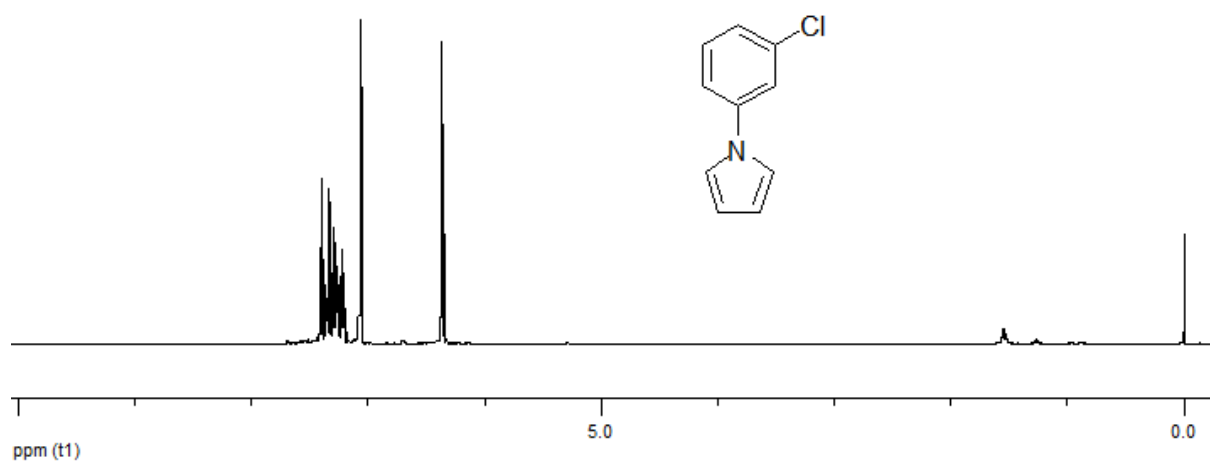


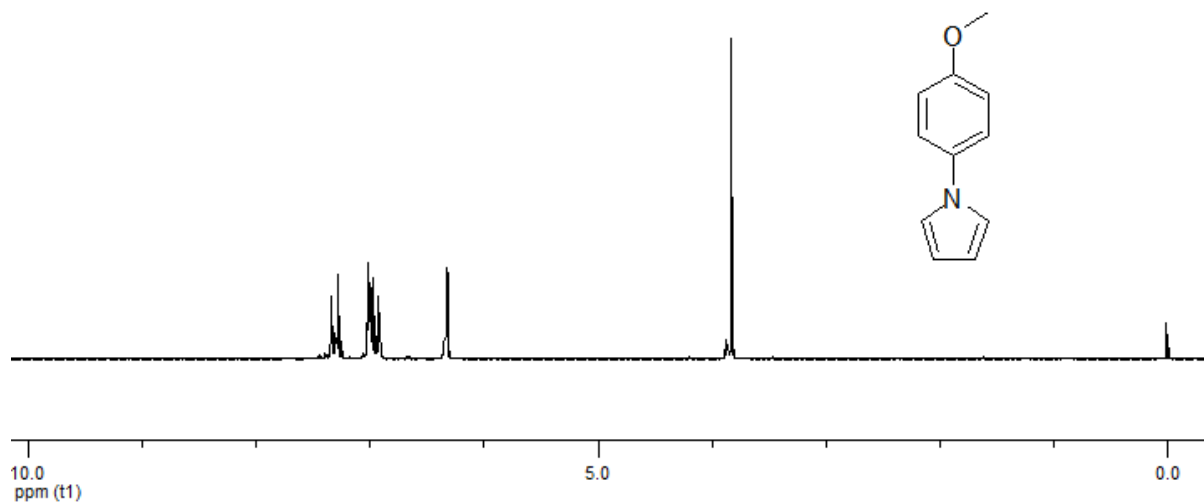
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

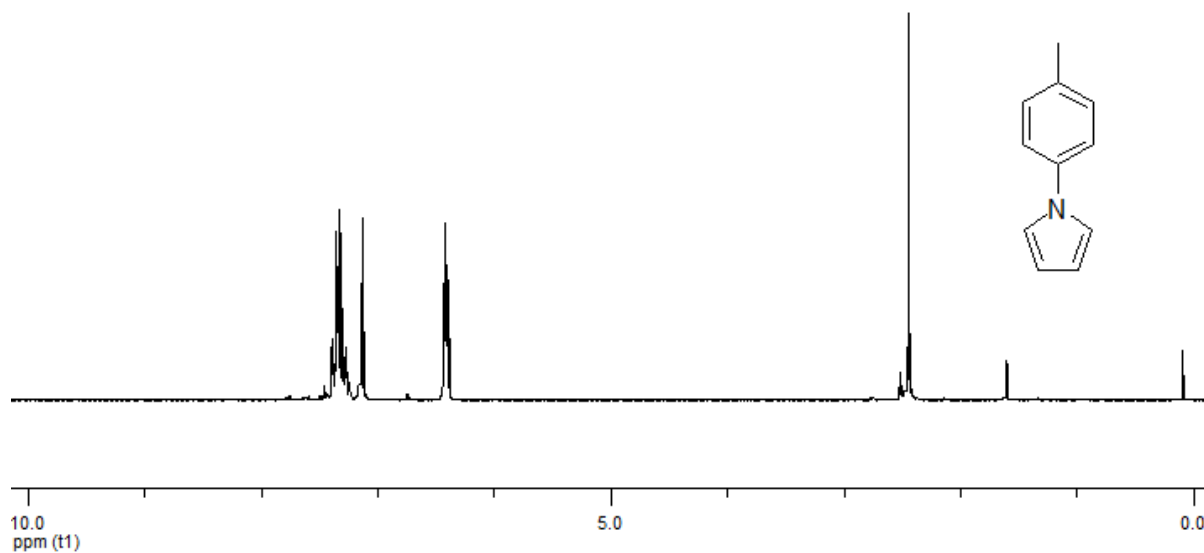
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



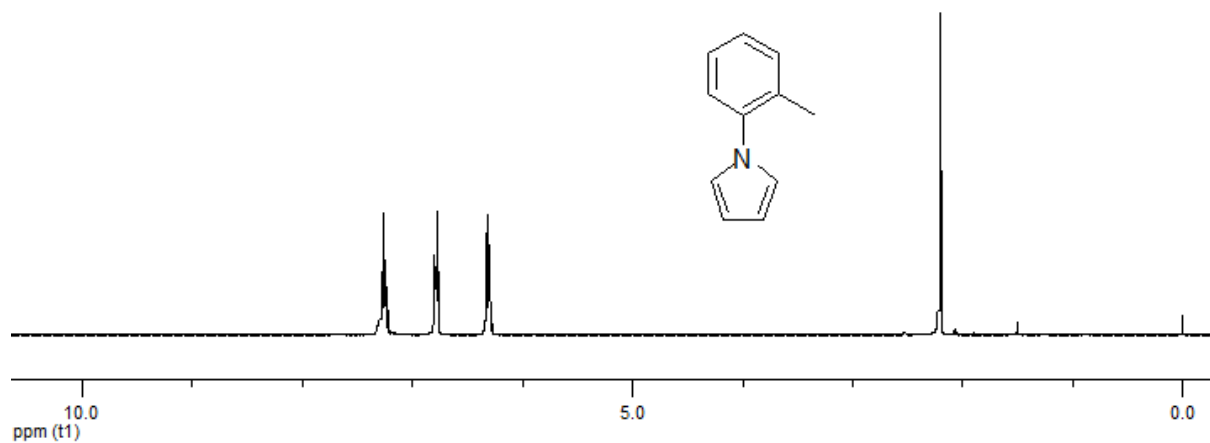
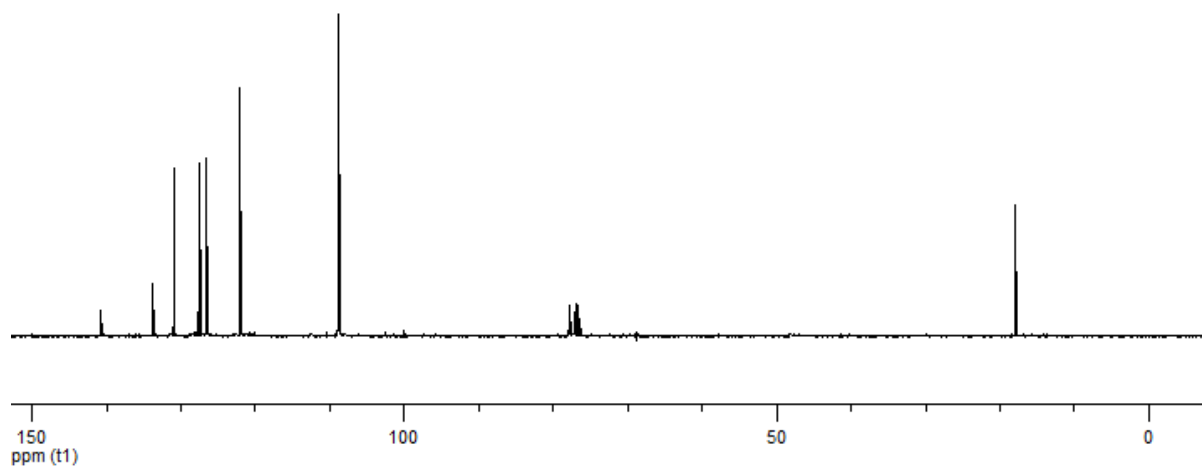
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

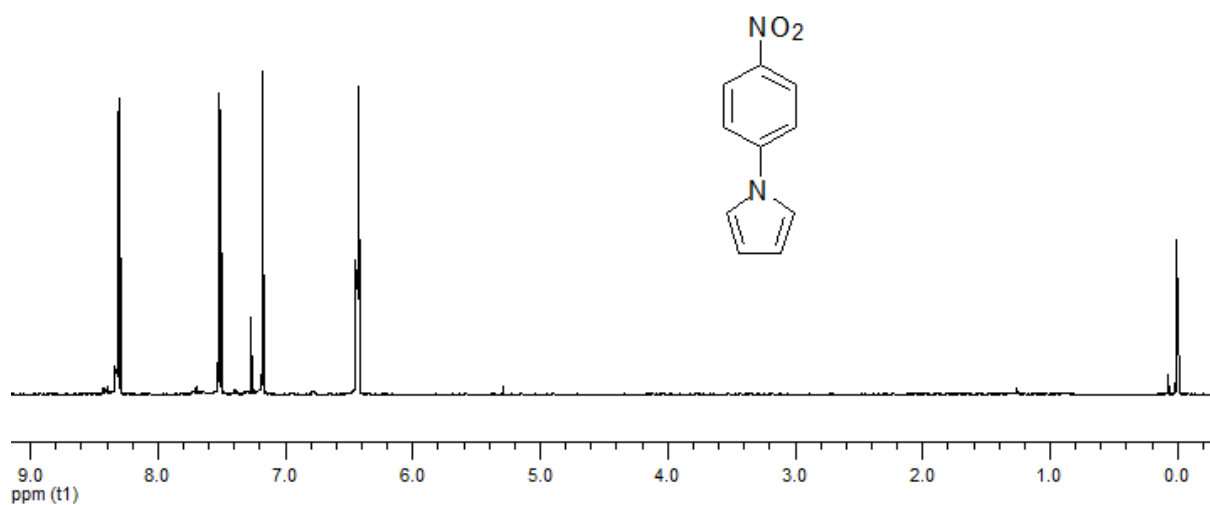
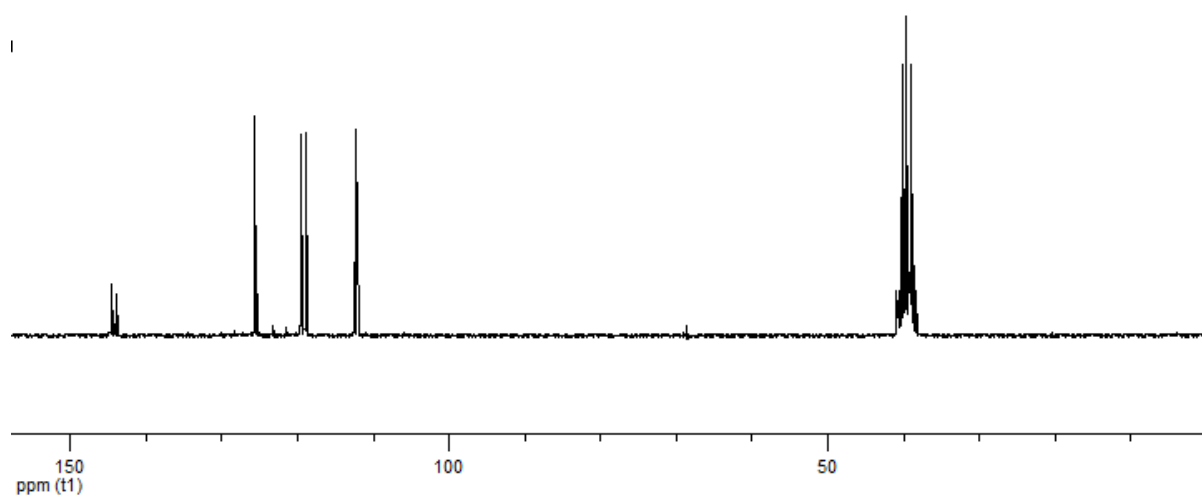


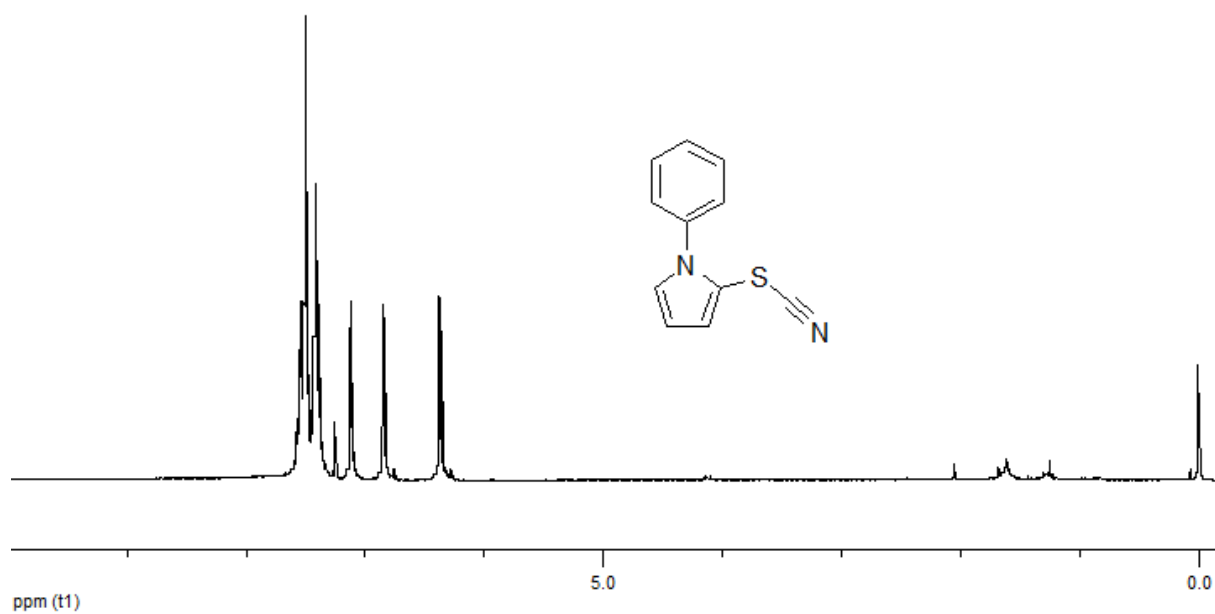
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



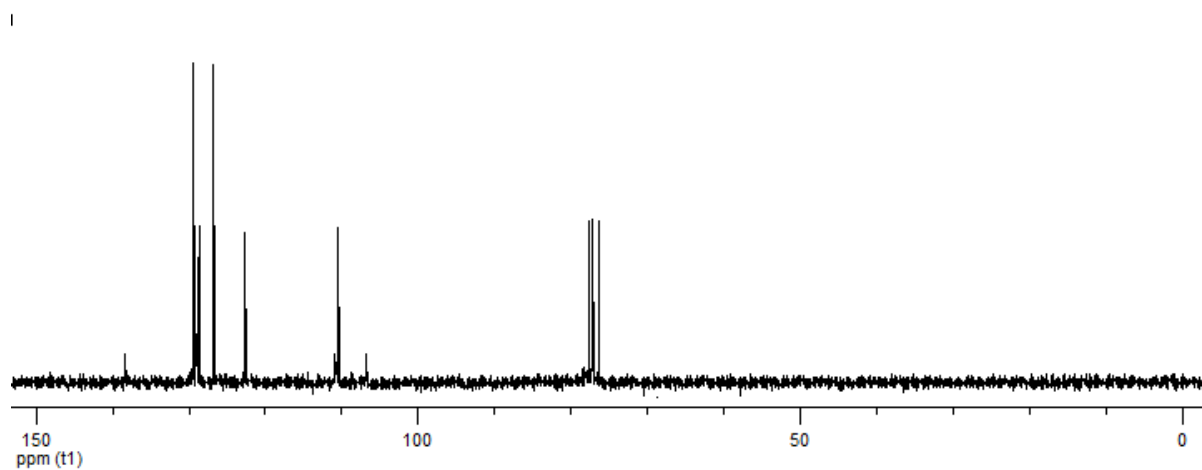
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

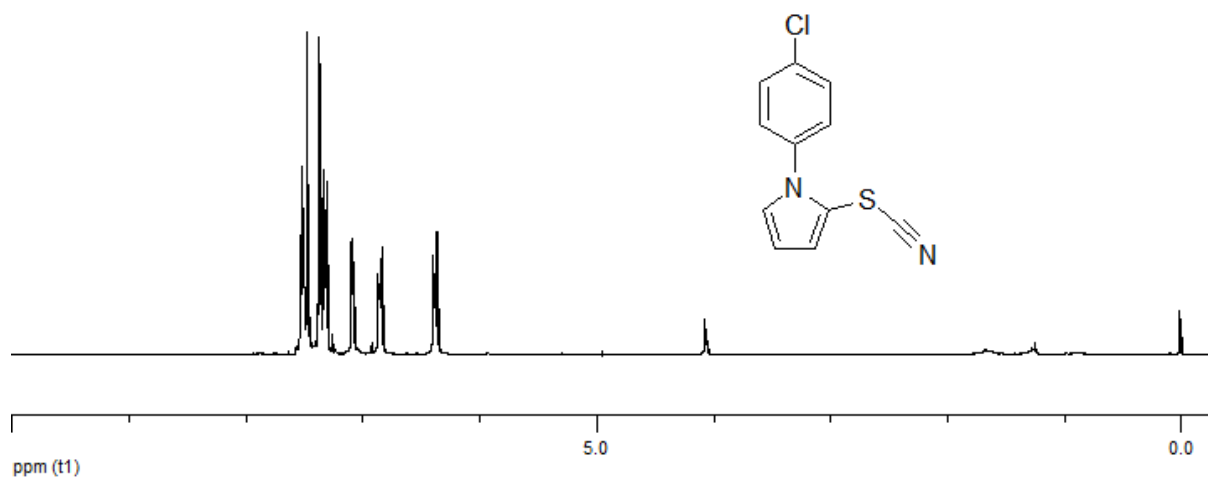
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3i** em  $\text{DMSO-}d$  a 50 MHz.



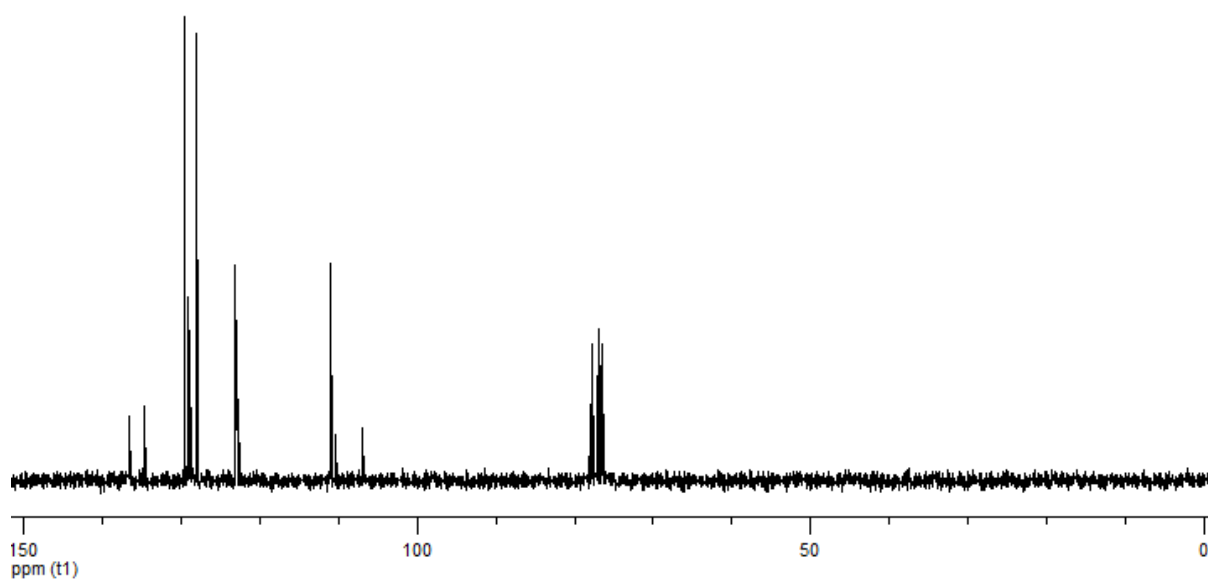
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **4a** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.



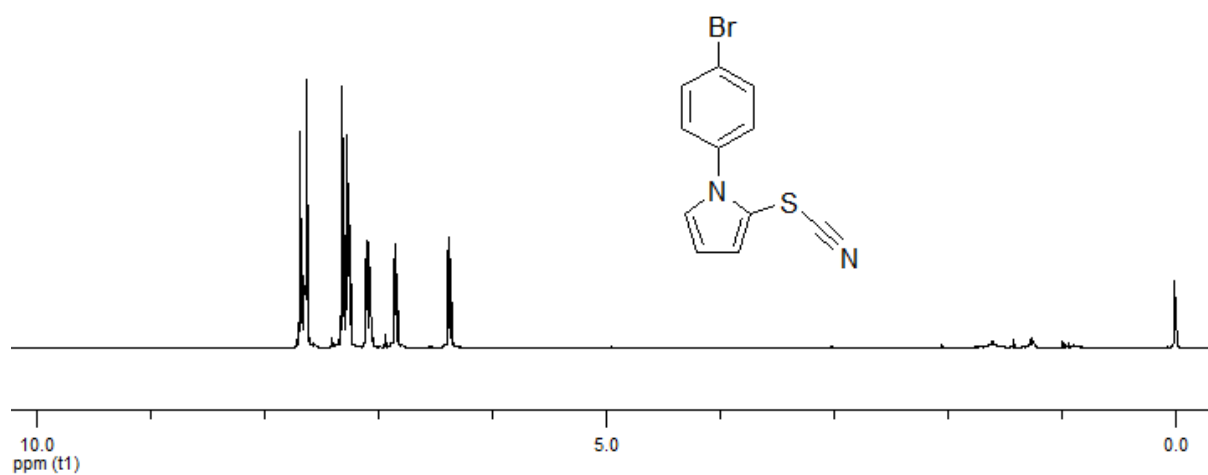
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4a** em CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz.



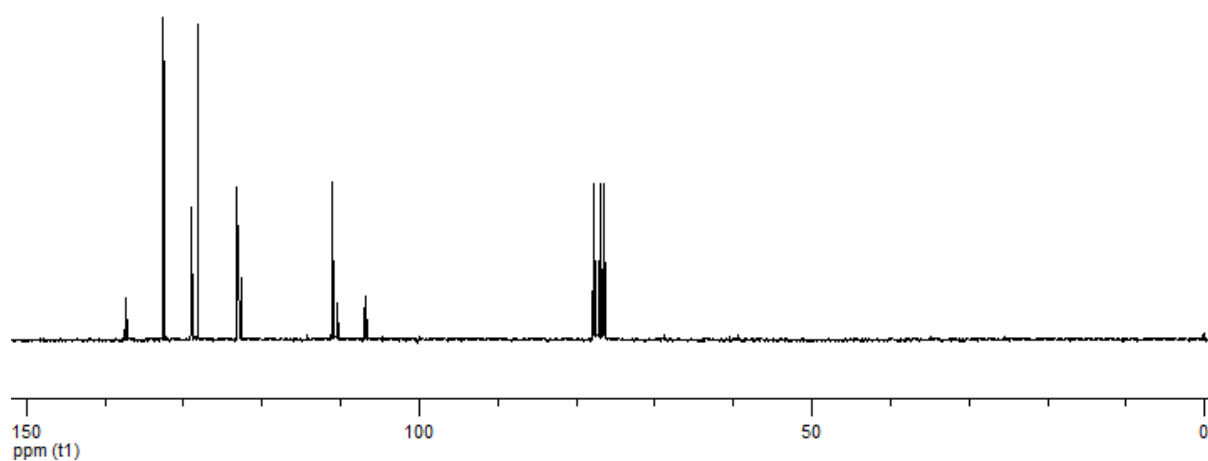
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



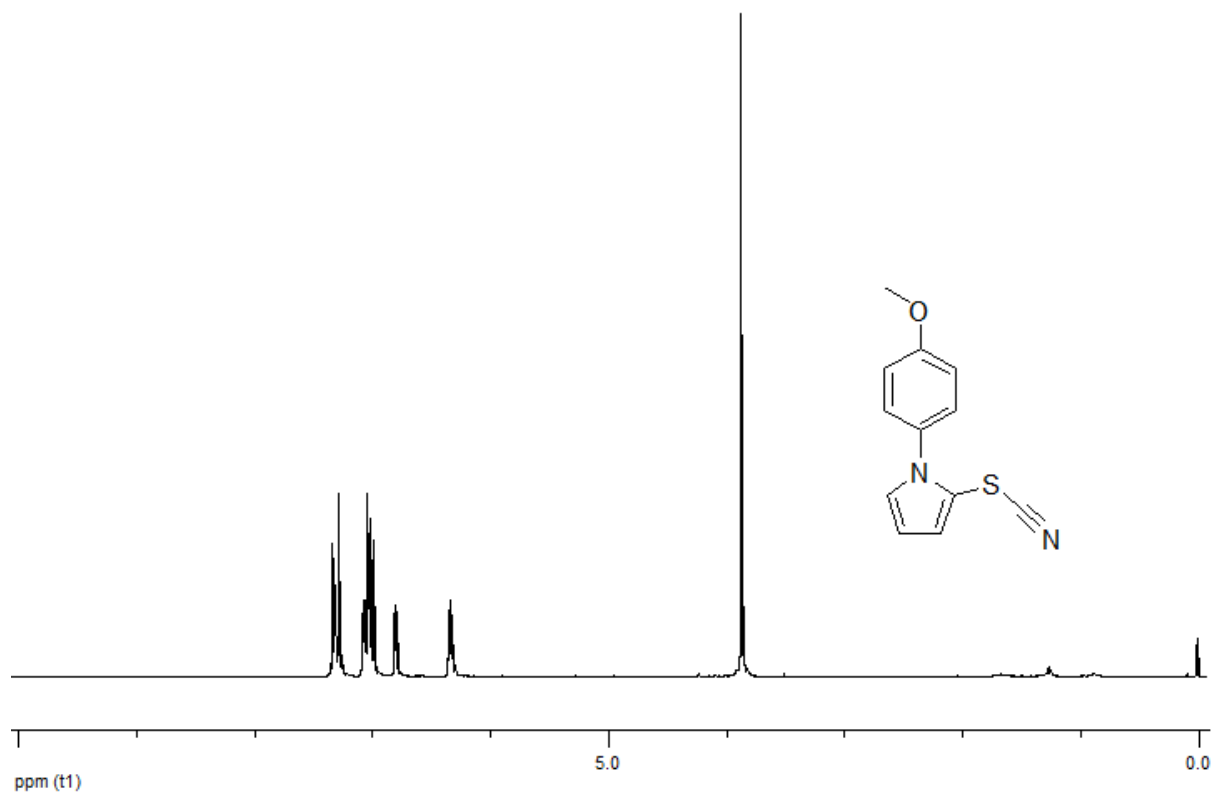
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



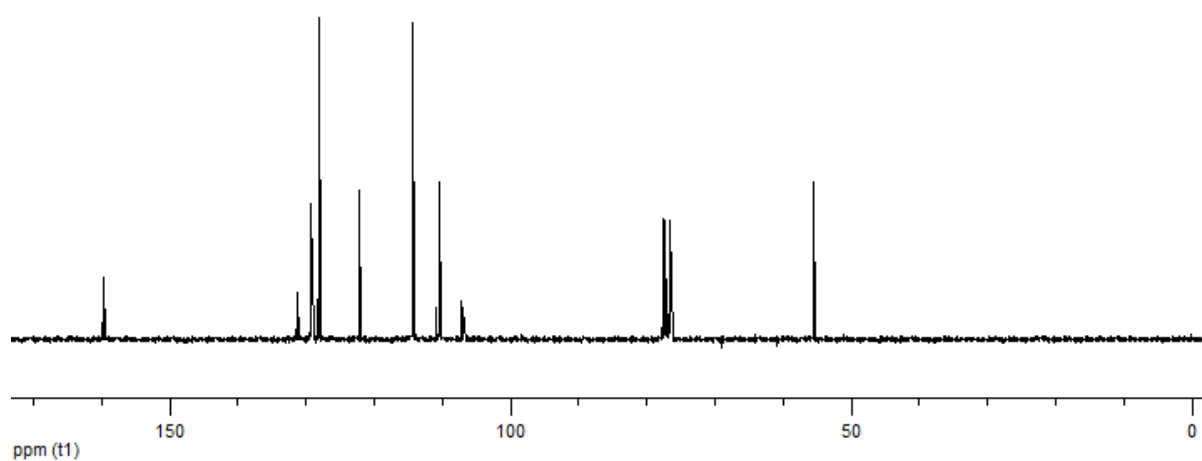
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

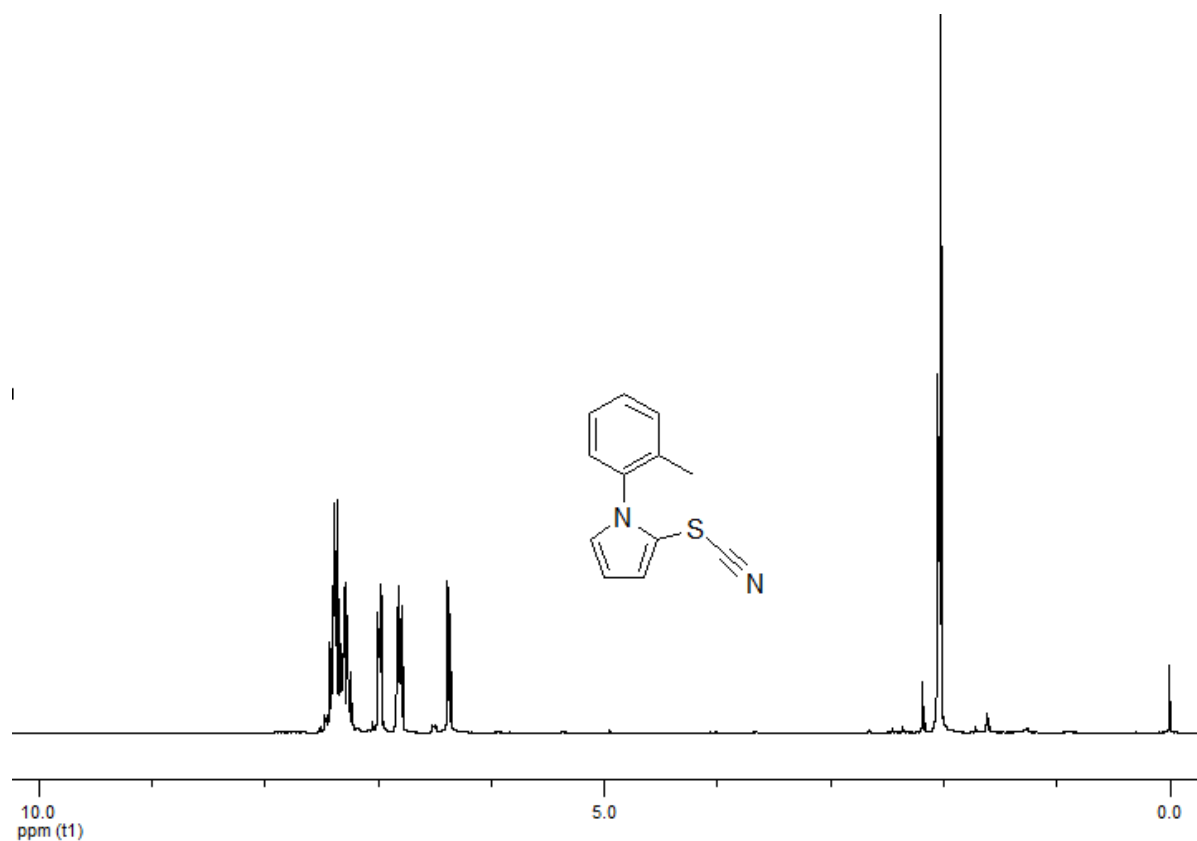


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

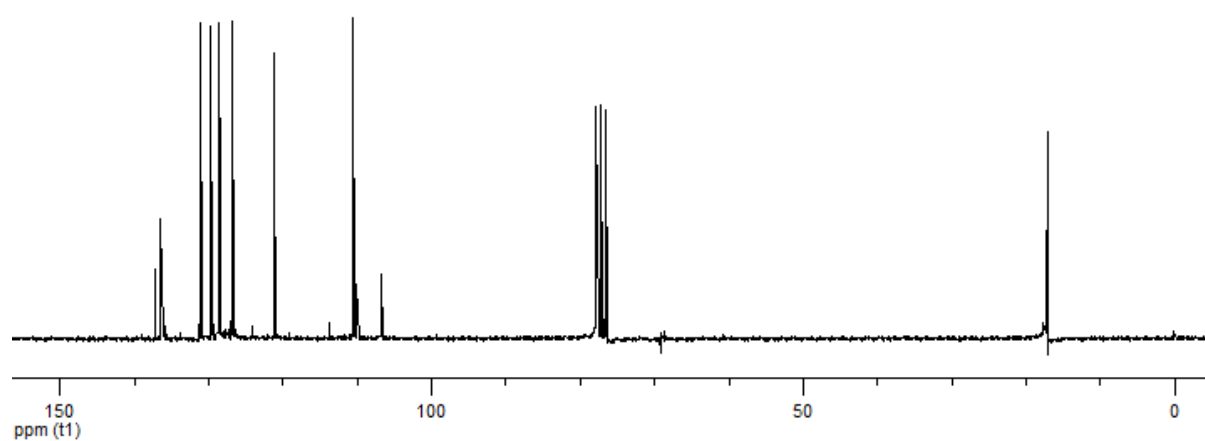


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

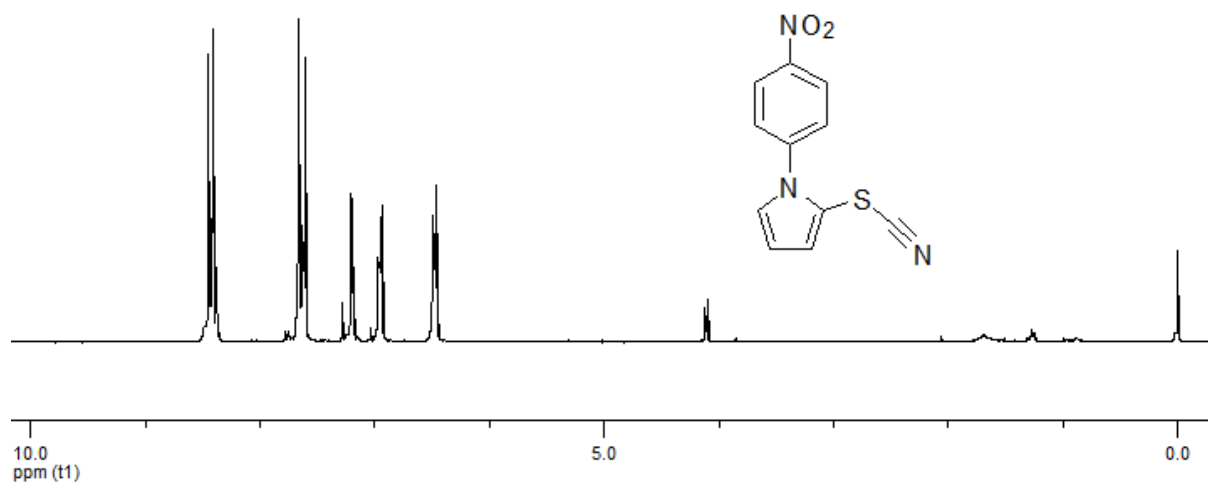




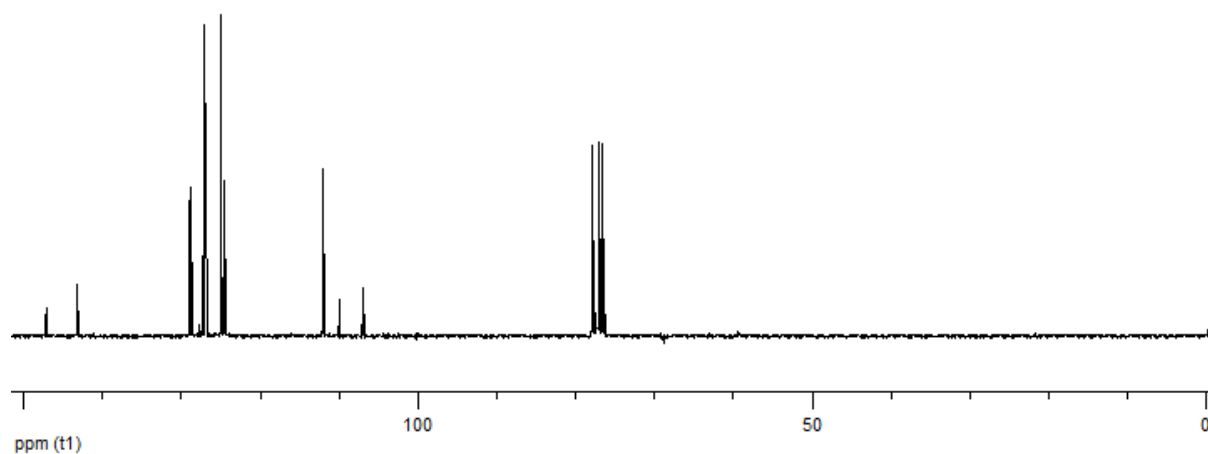
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



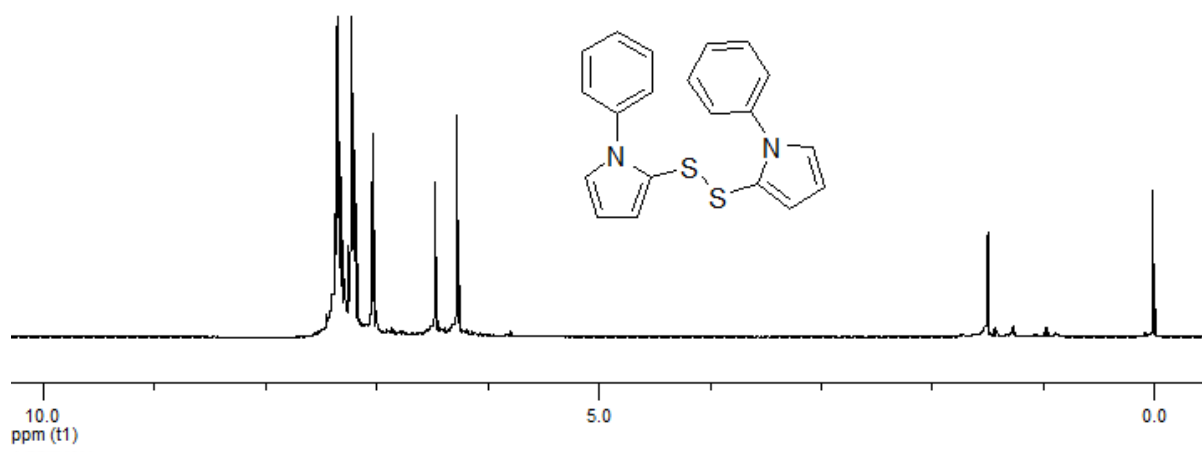
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



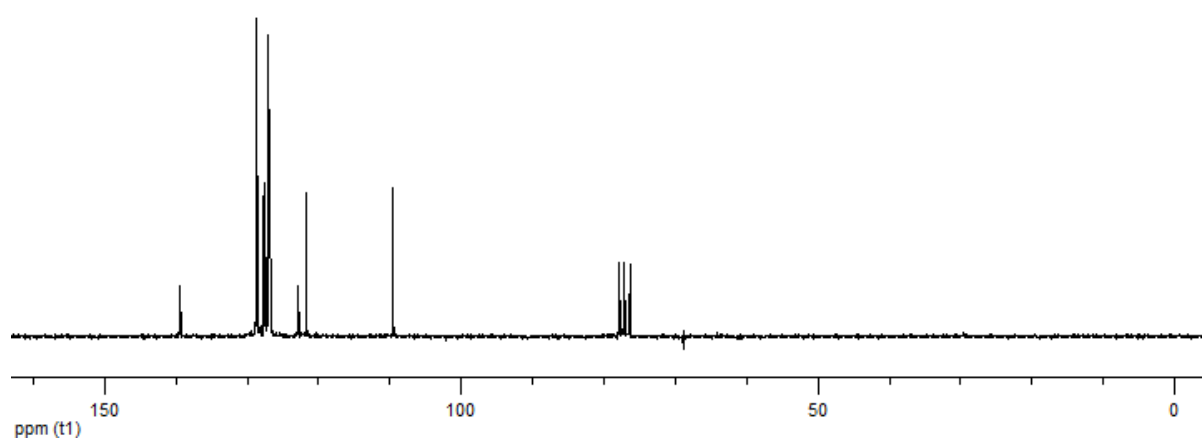
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



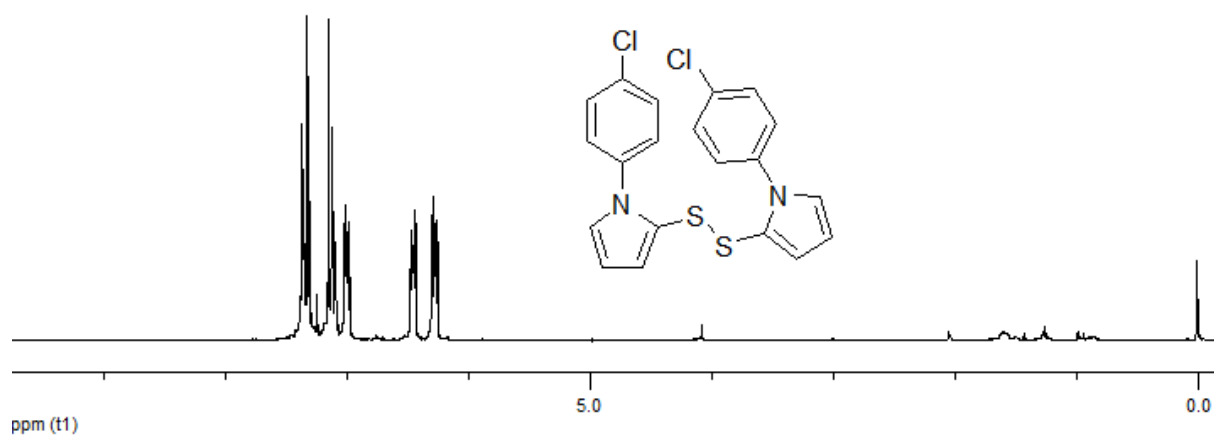
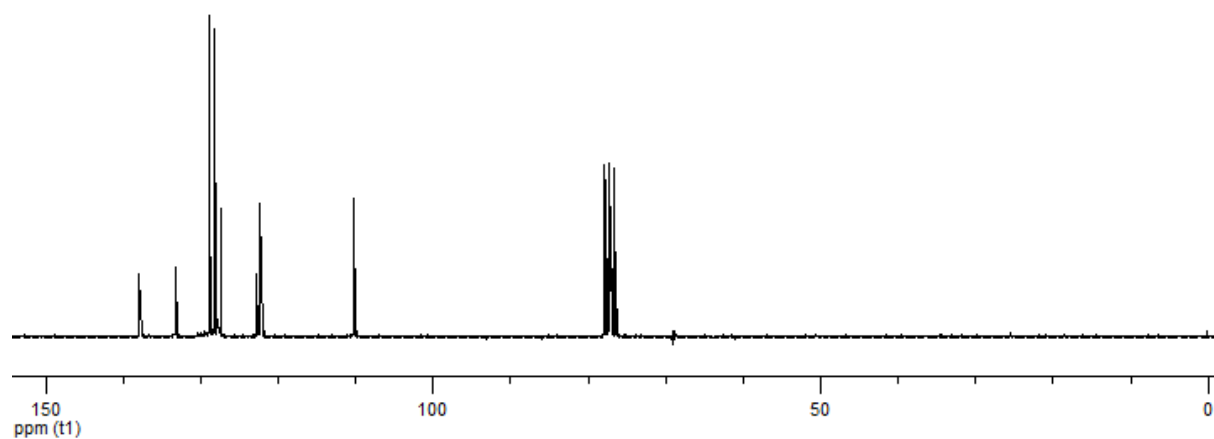
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

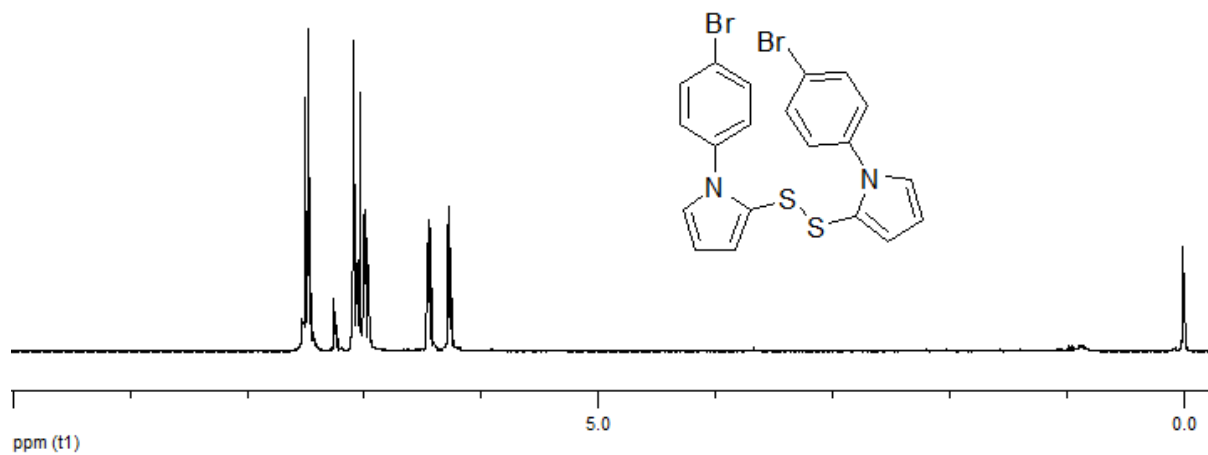
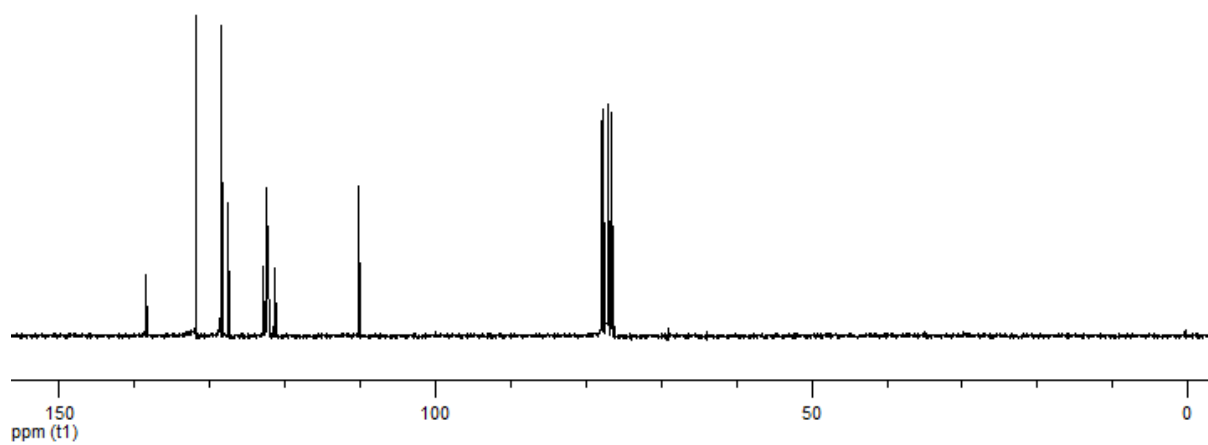


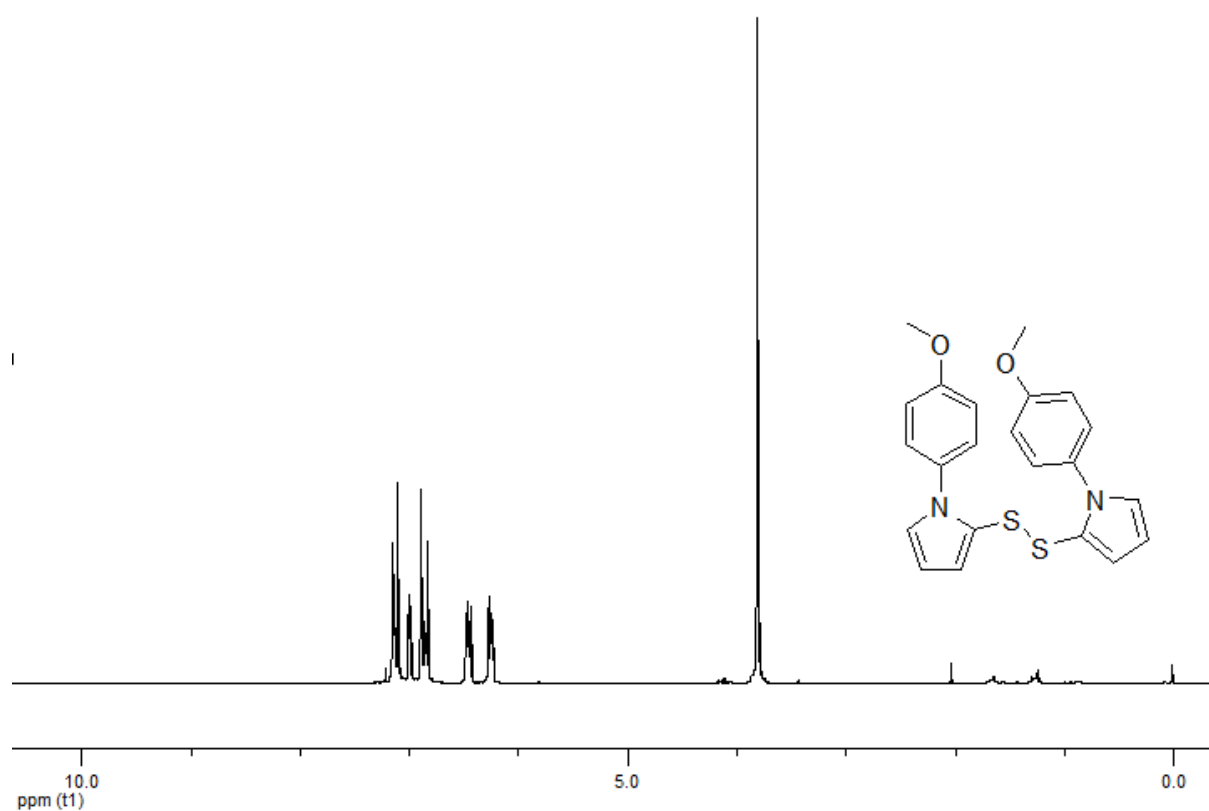
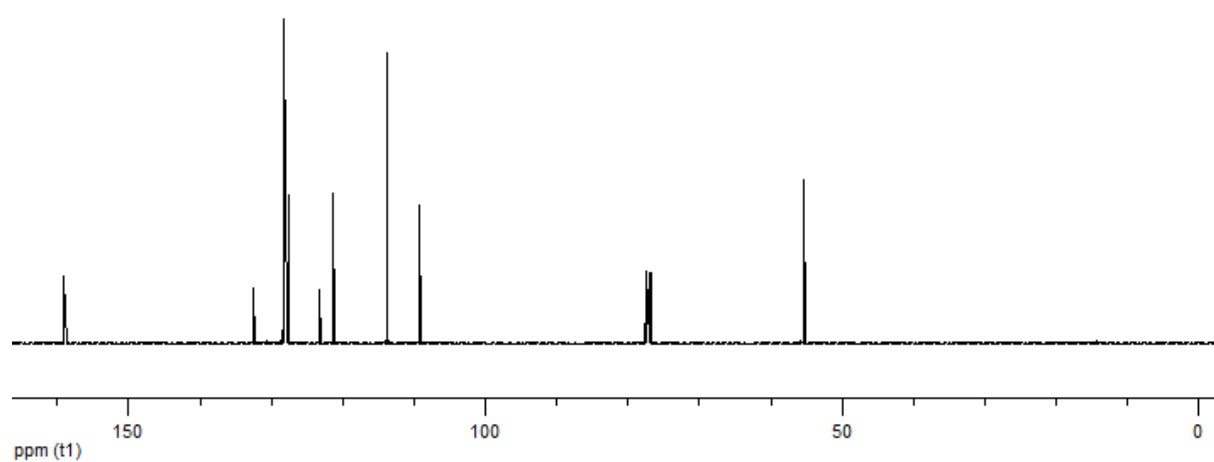
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

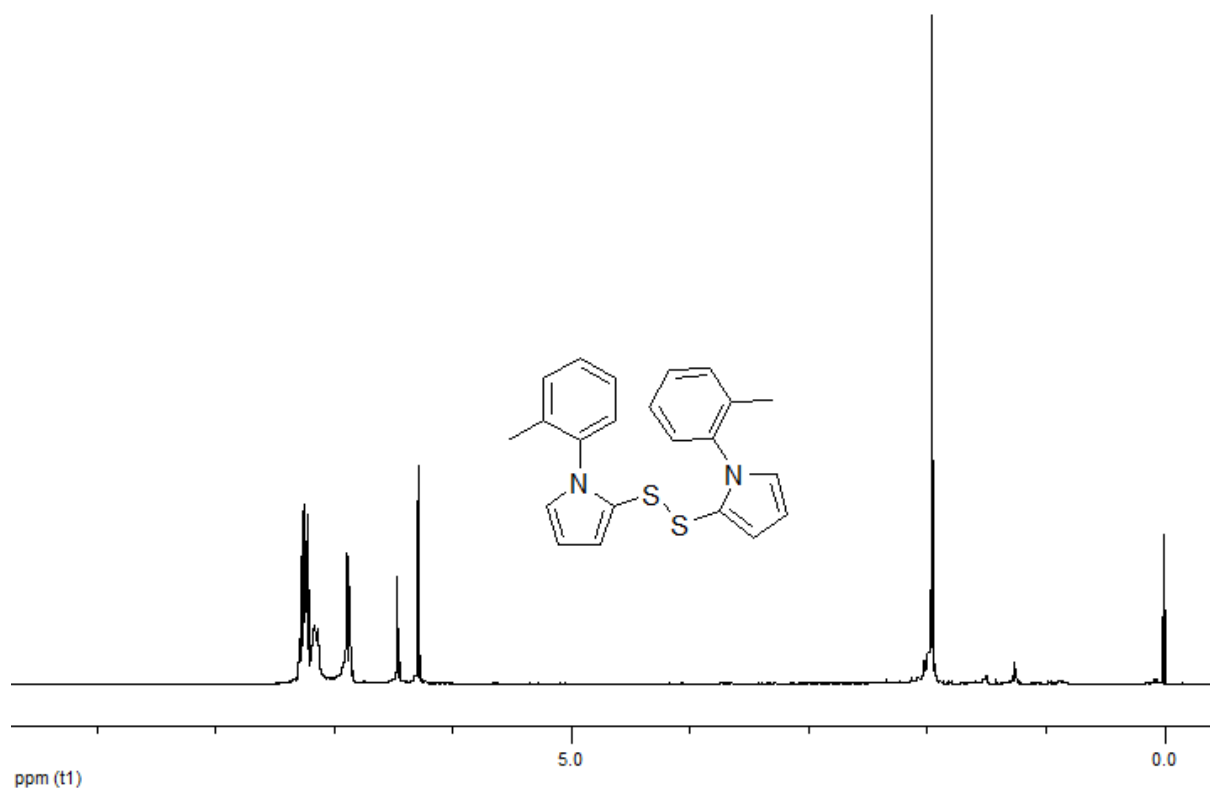


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

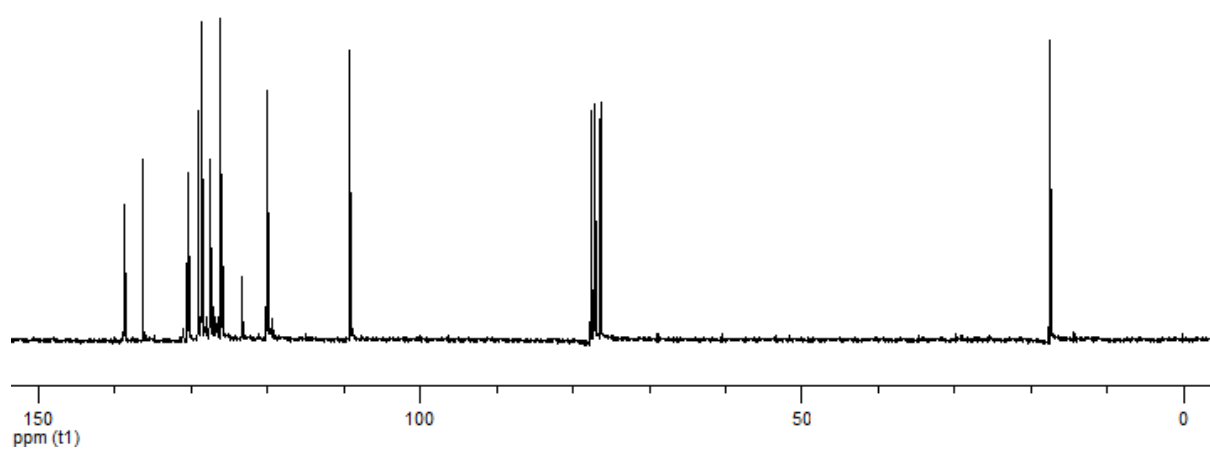
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

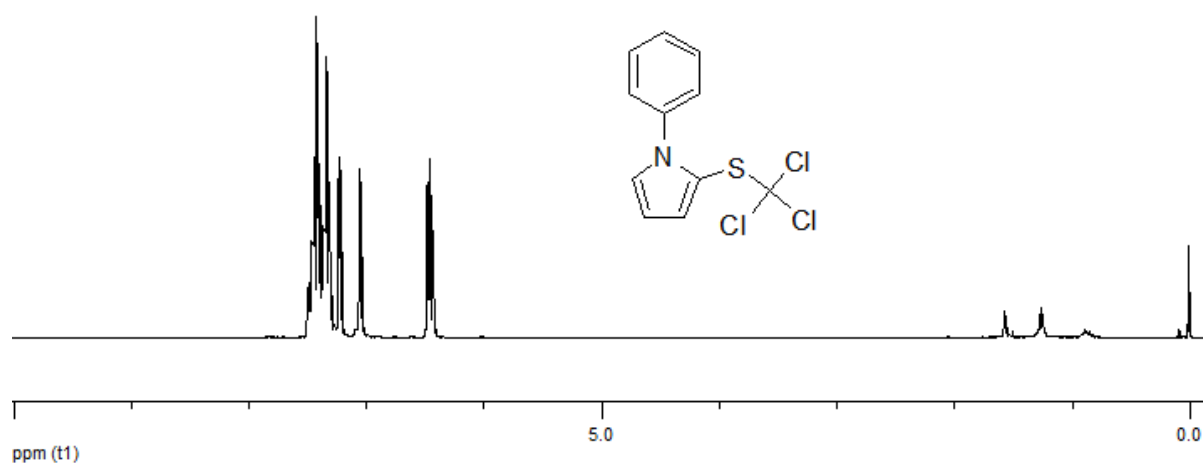
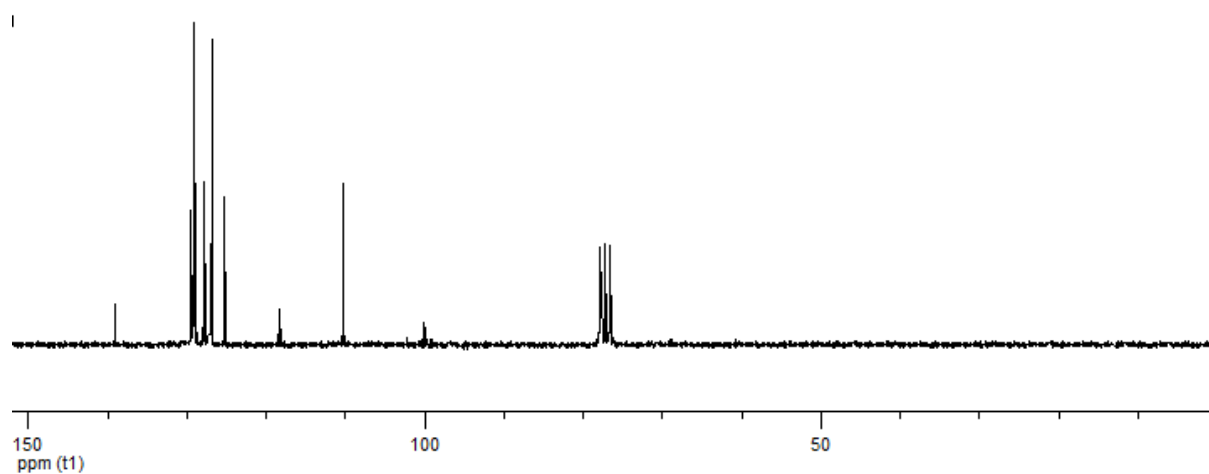
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



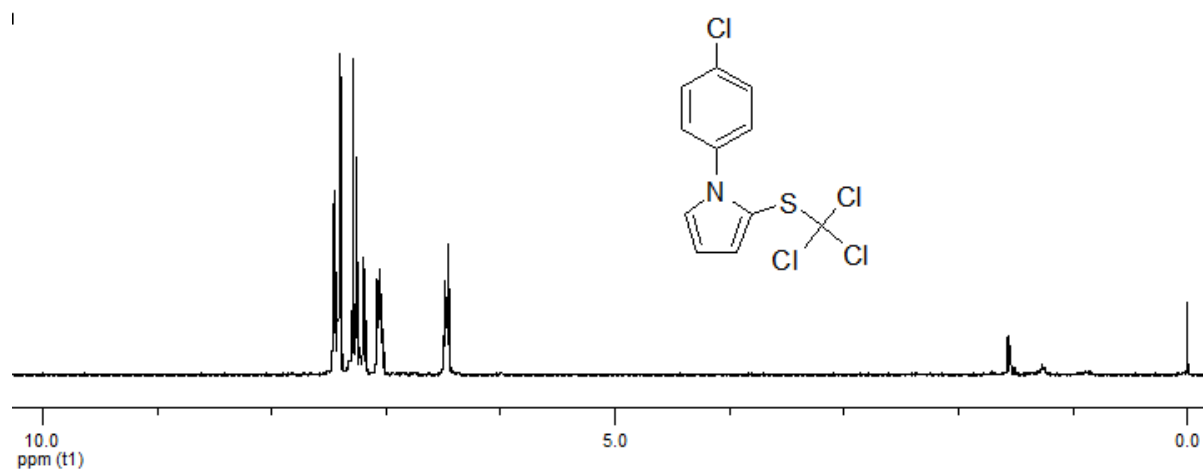
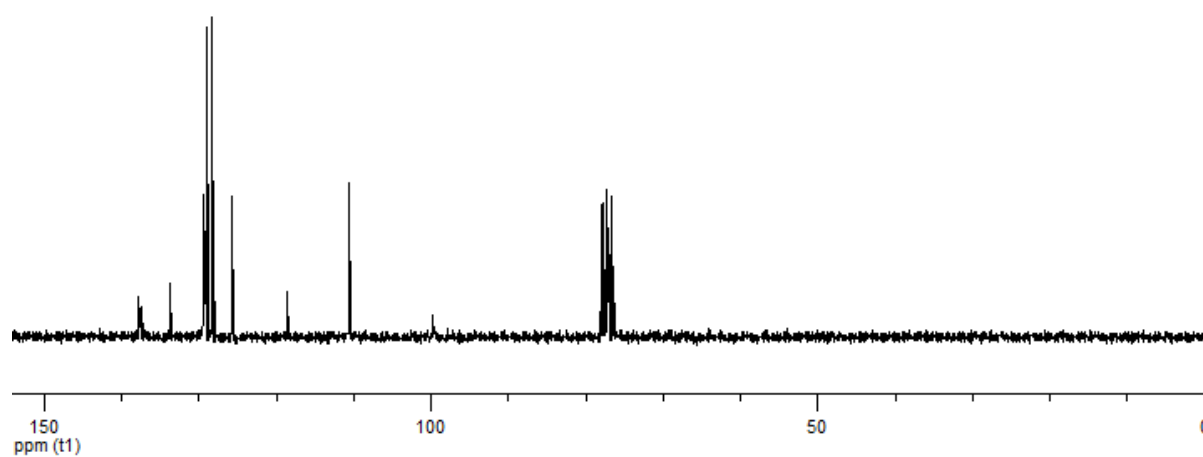
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

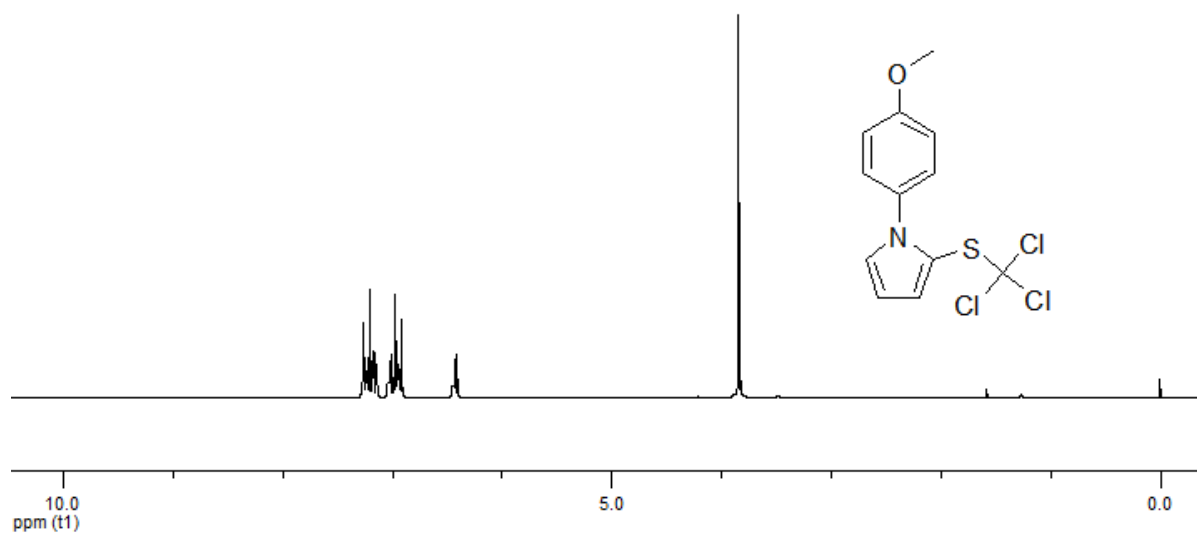
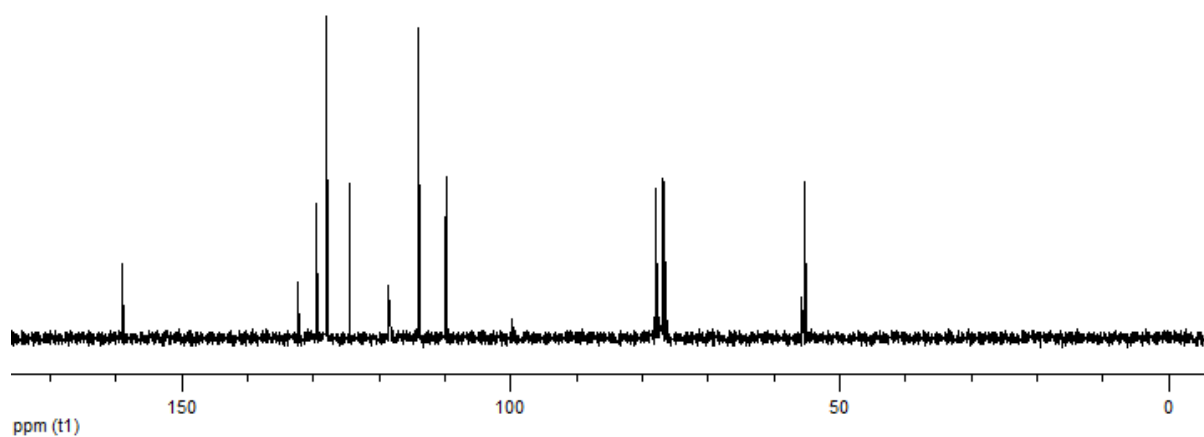


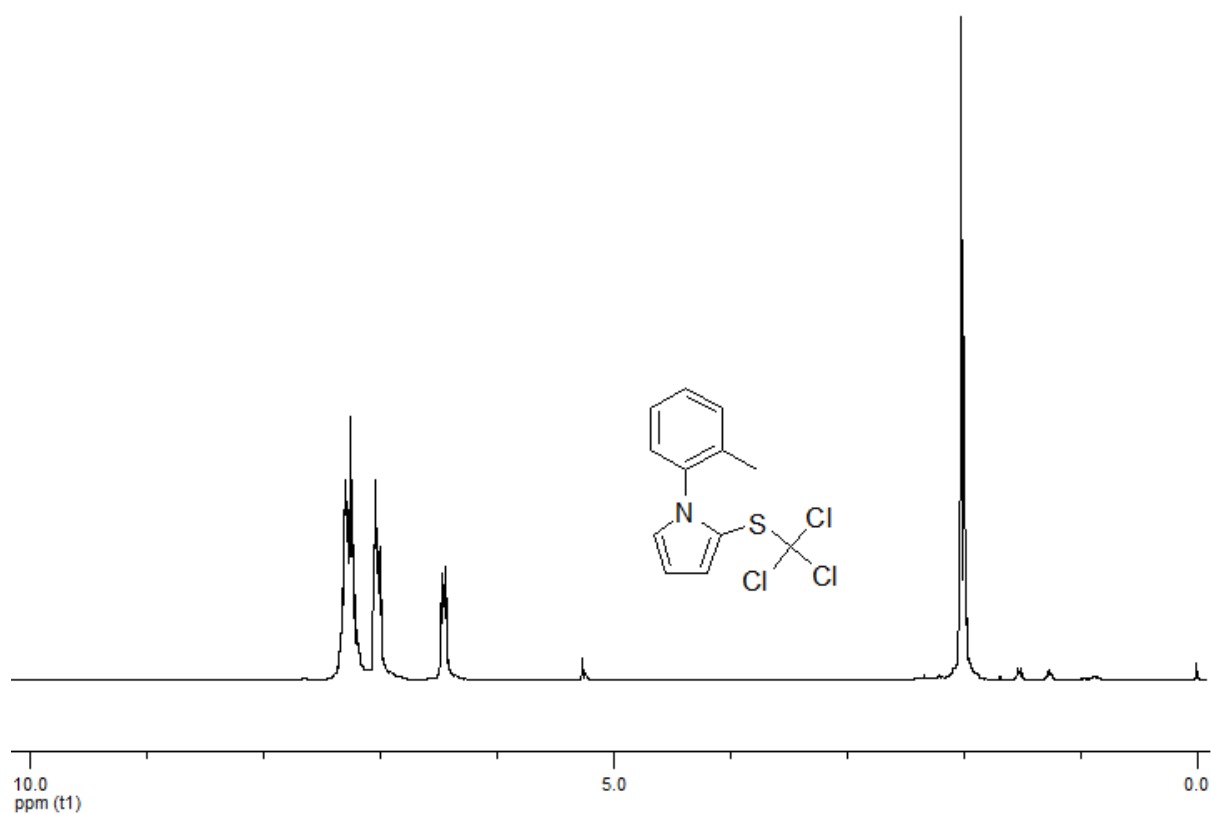
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

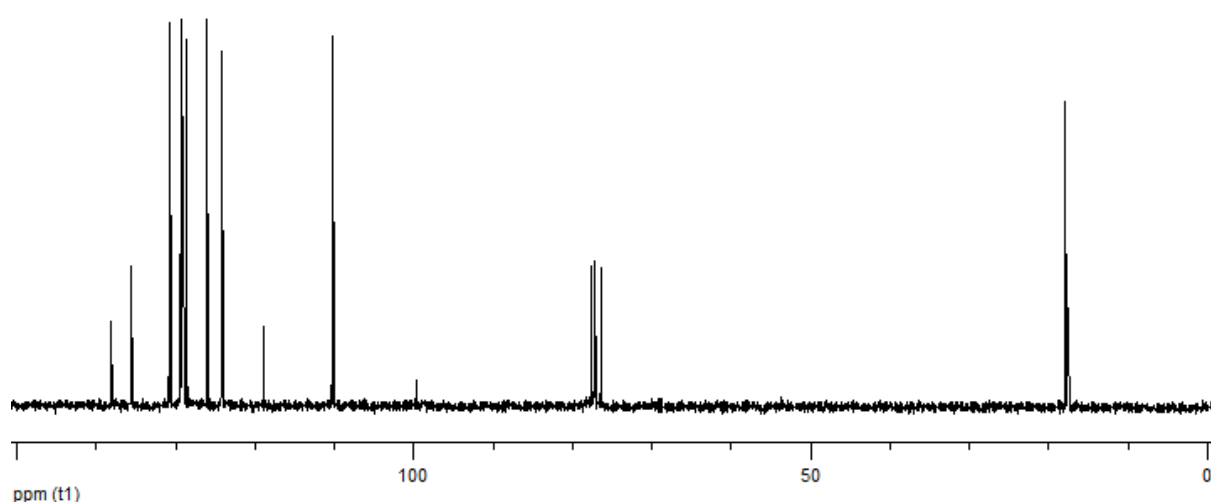


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

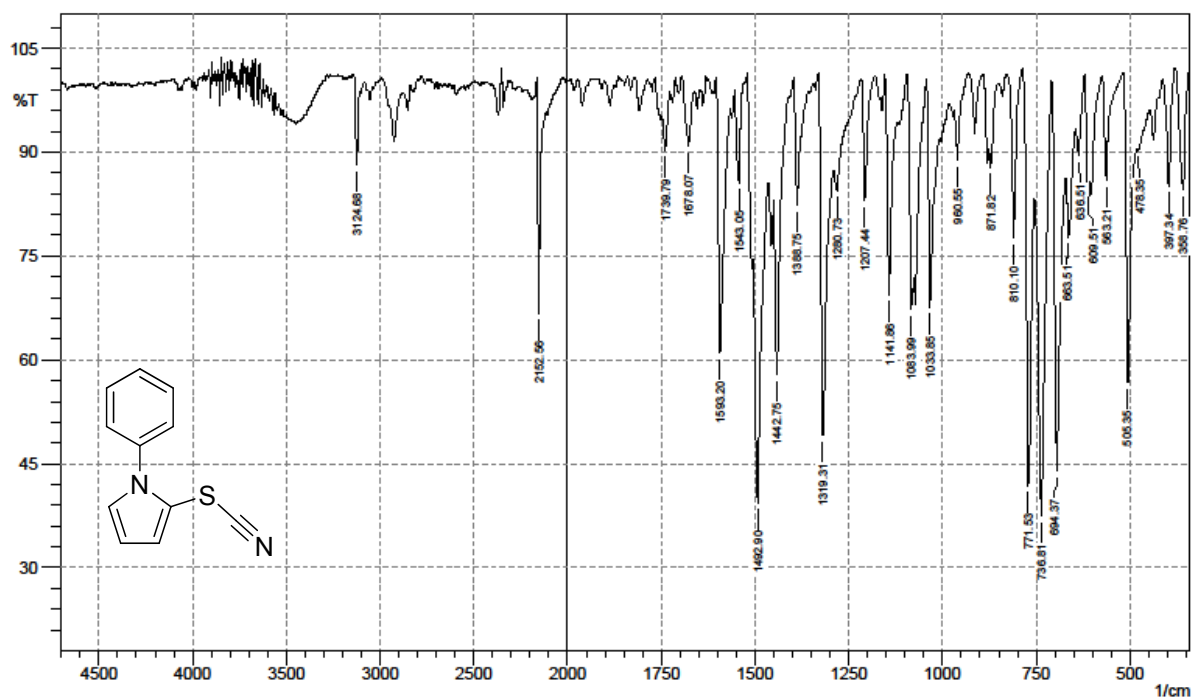


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

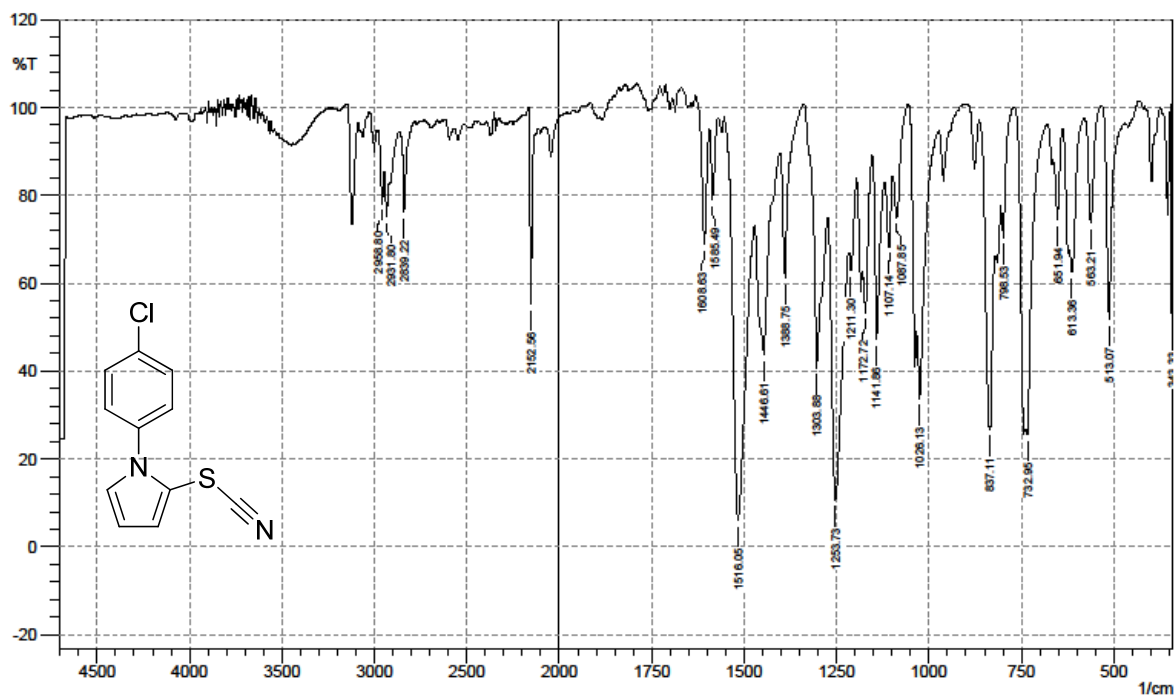


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

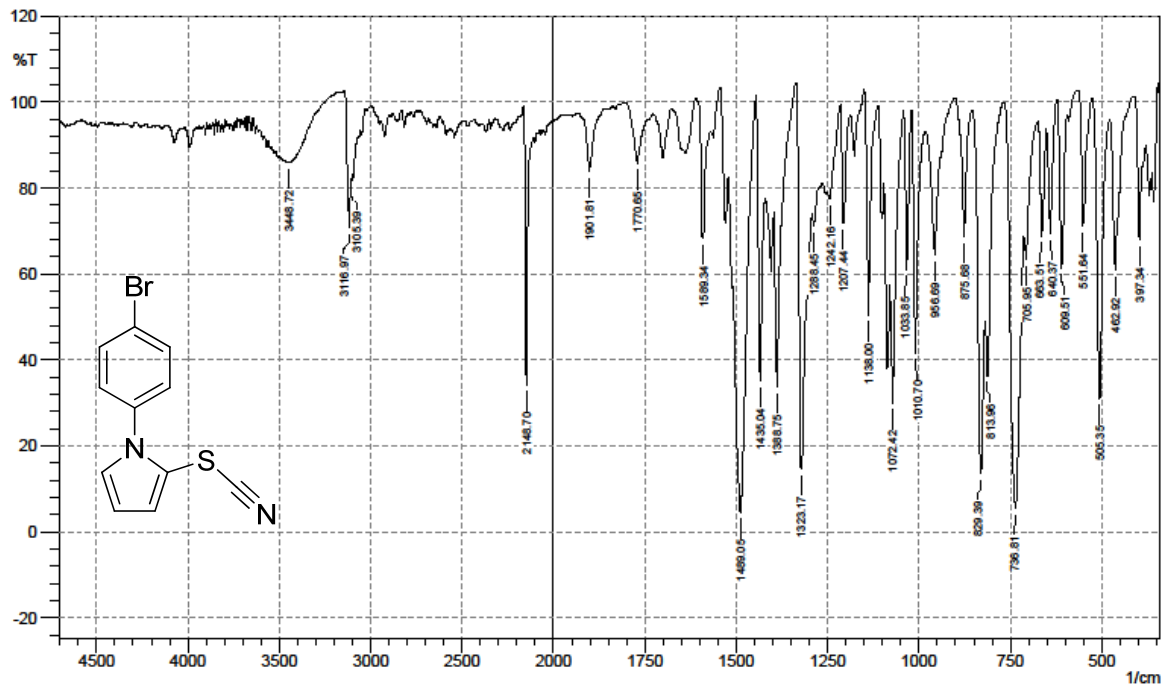
## 6.2. Espectros Selecionados de Espectroscopia no Infravermelho



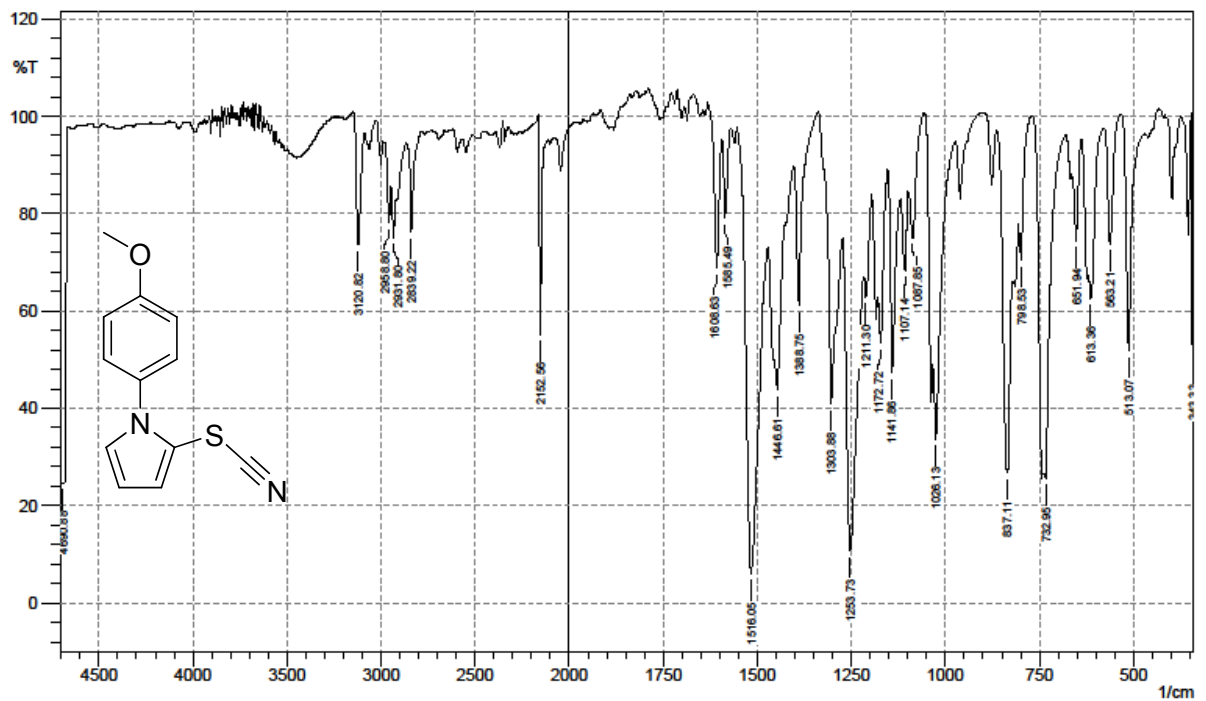
Espectro de I.V. do composto 4a



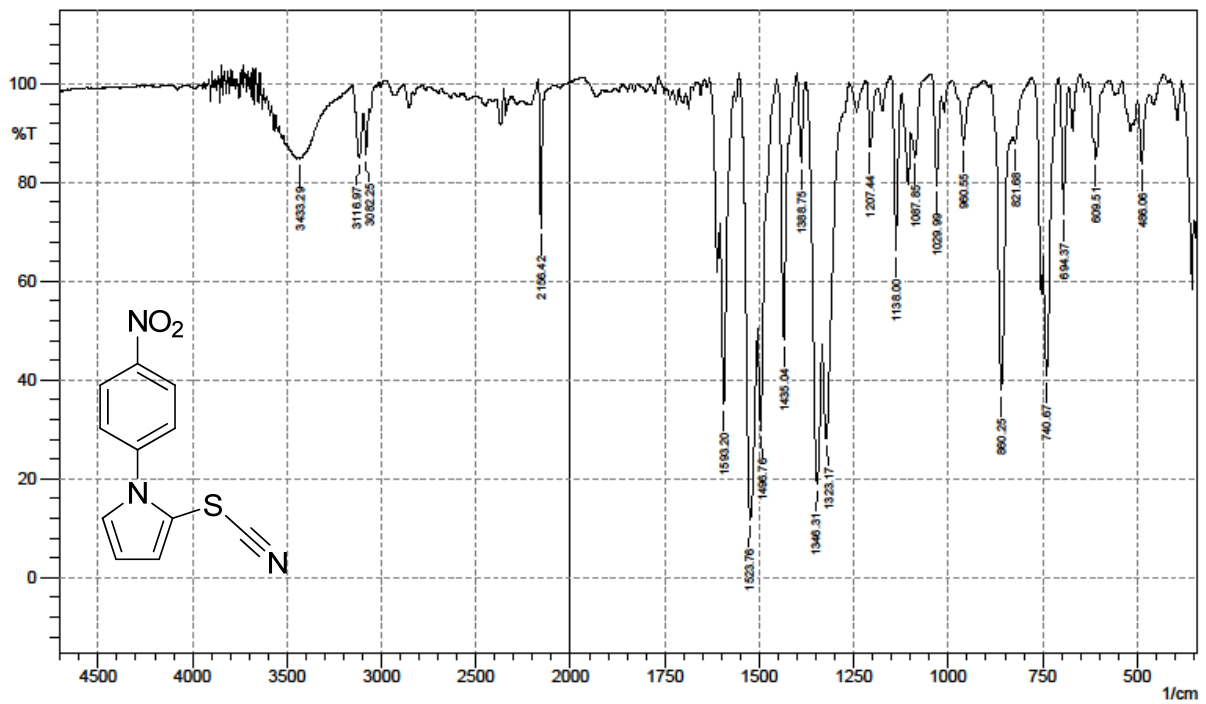
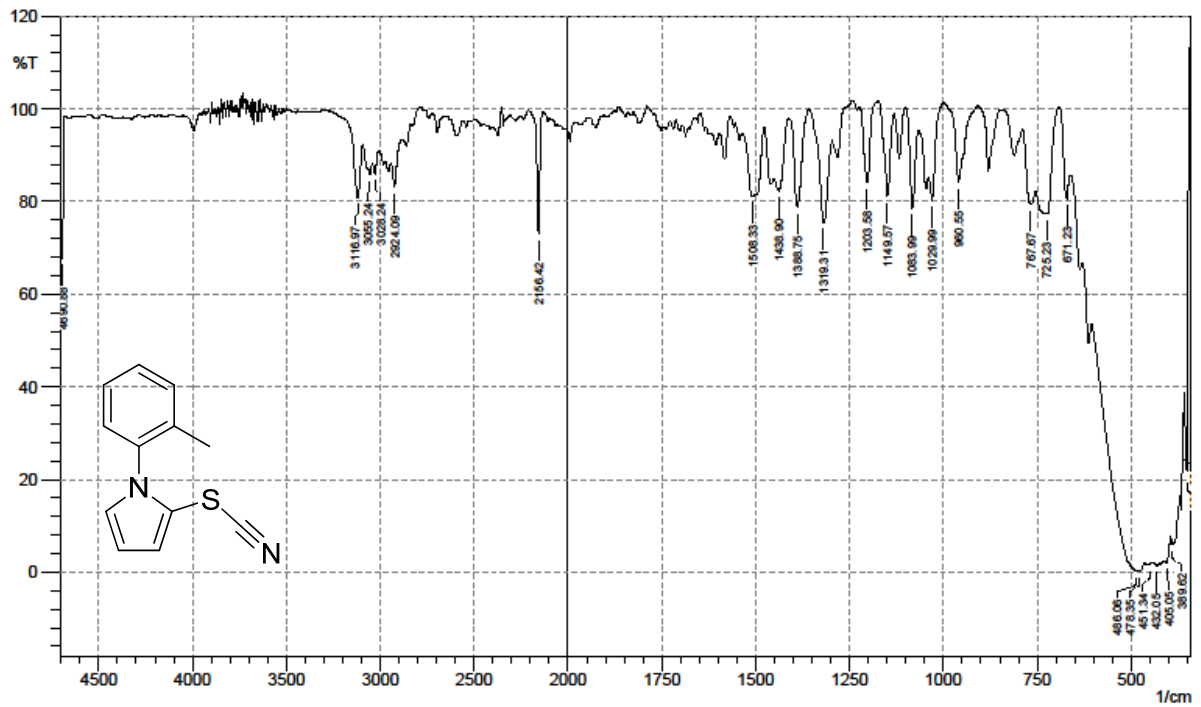
Espectro de I.V. do composto 4b

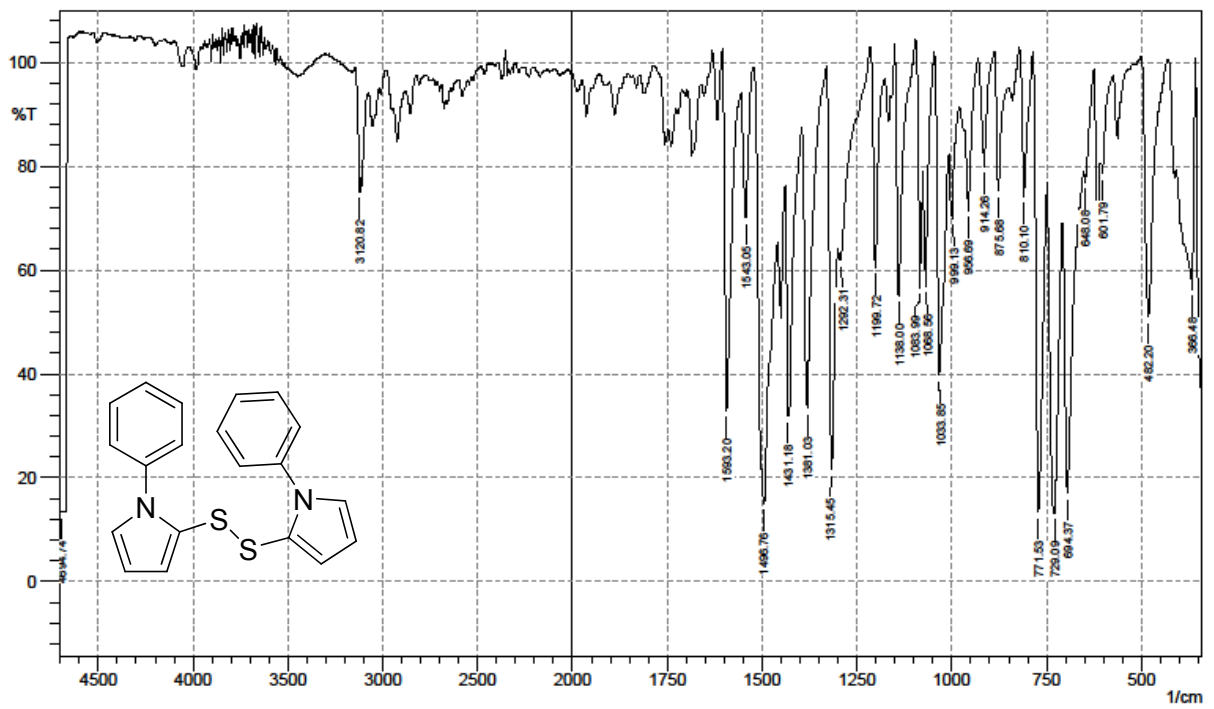


Espectro de I.V. do composto 4c

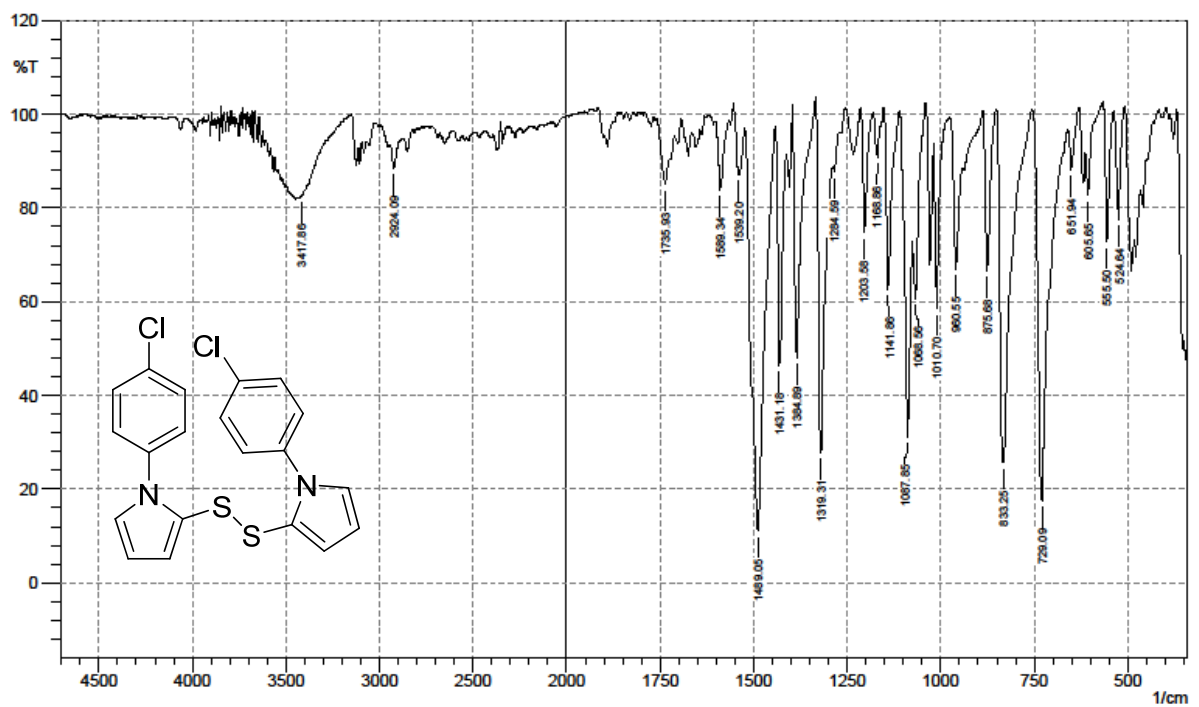


Espectro de I.V. do composto 4d

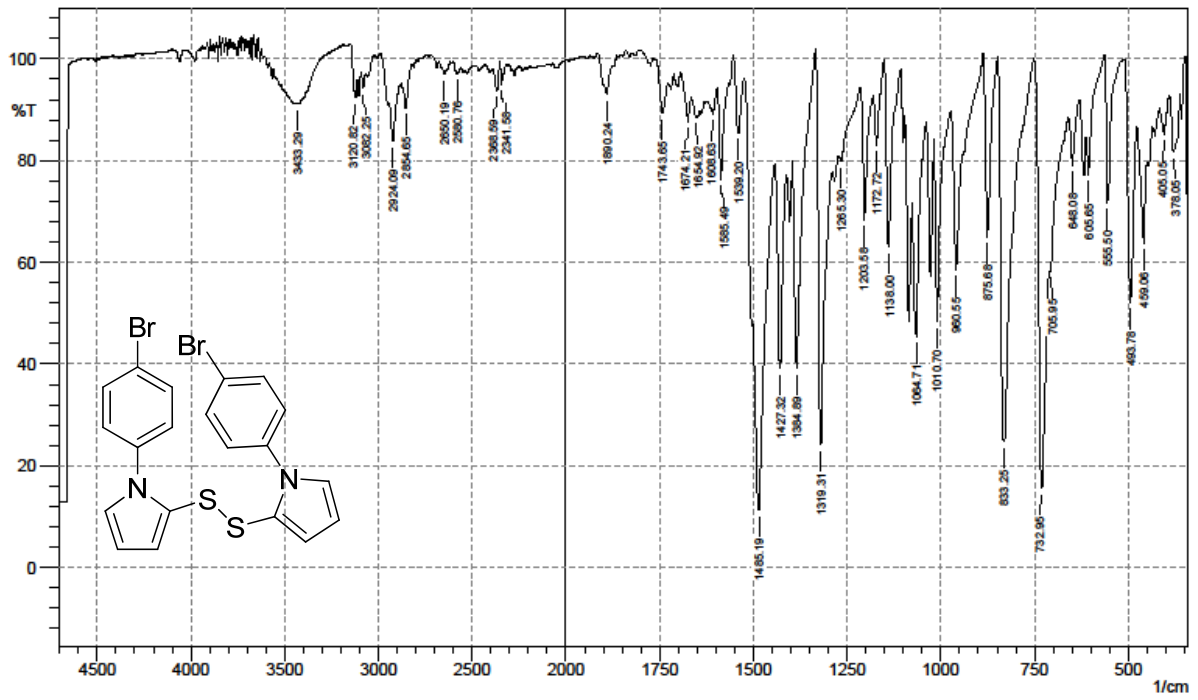




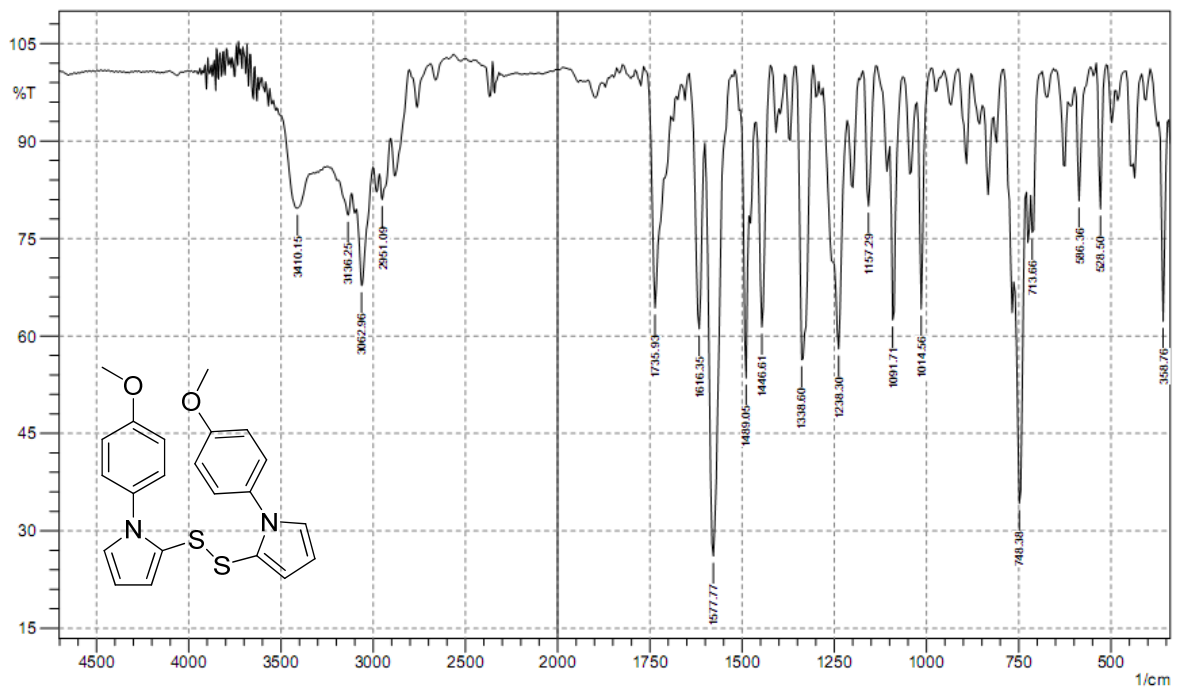
Espectro de I.V. do composto 5a



Espectro de I.V. do composto 5b

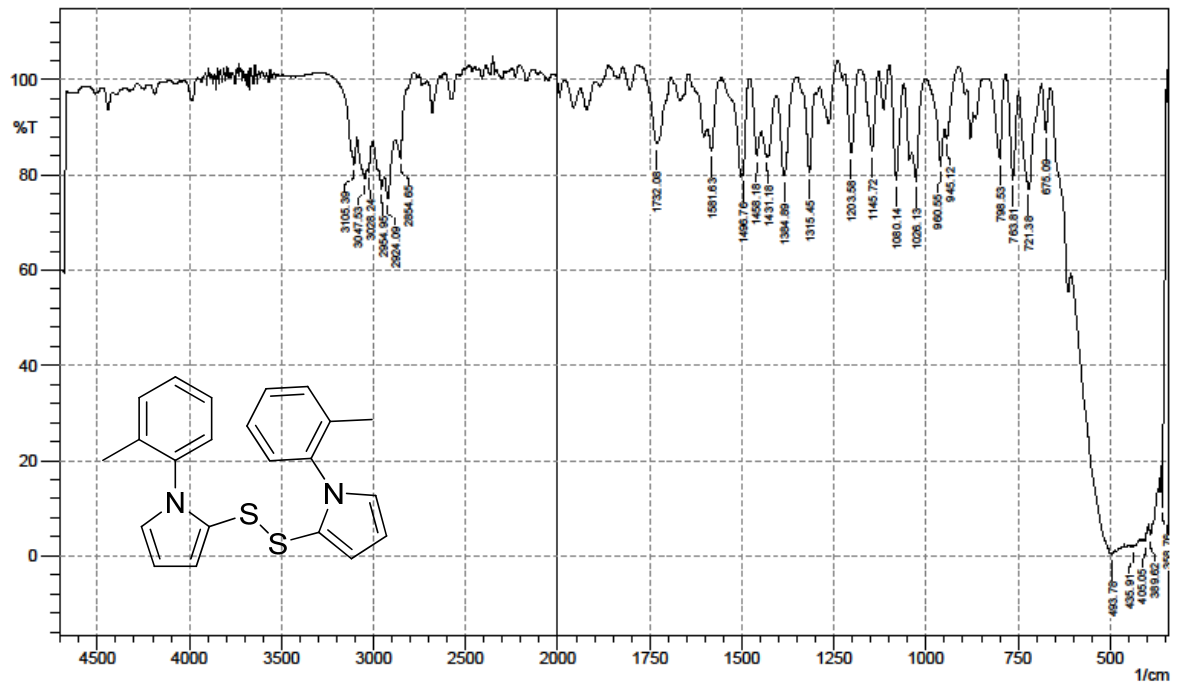


Espectro de I.V. do composto **5c**

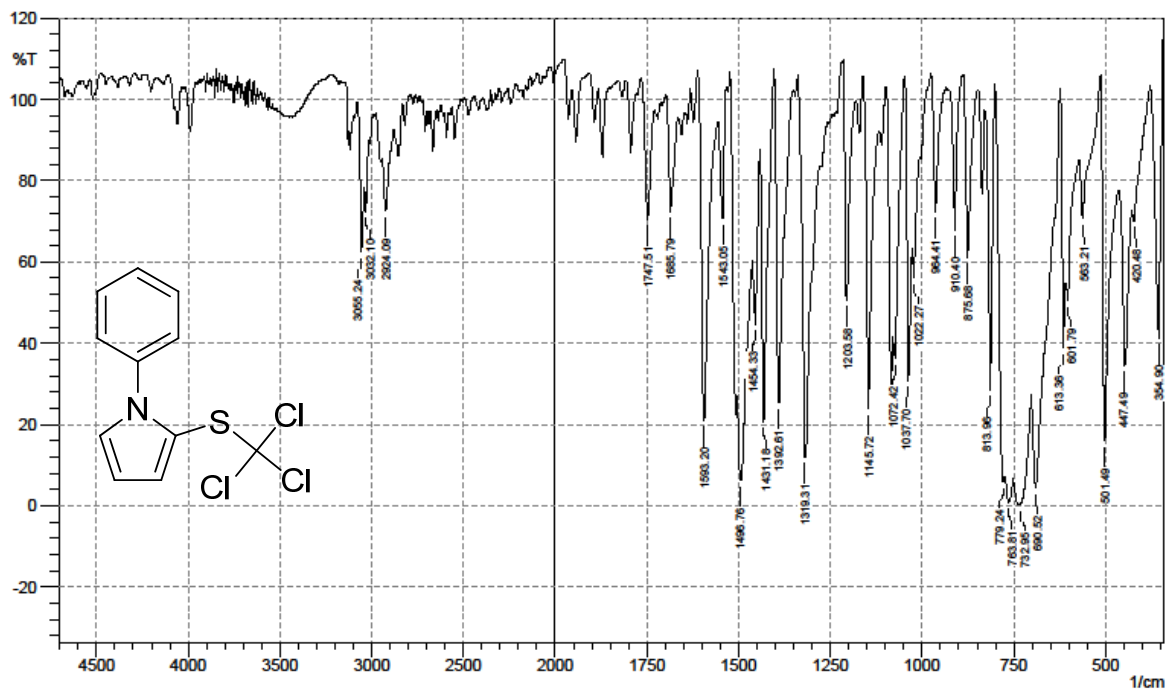


Espectro de I.V. do composto **5c**

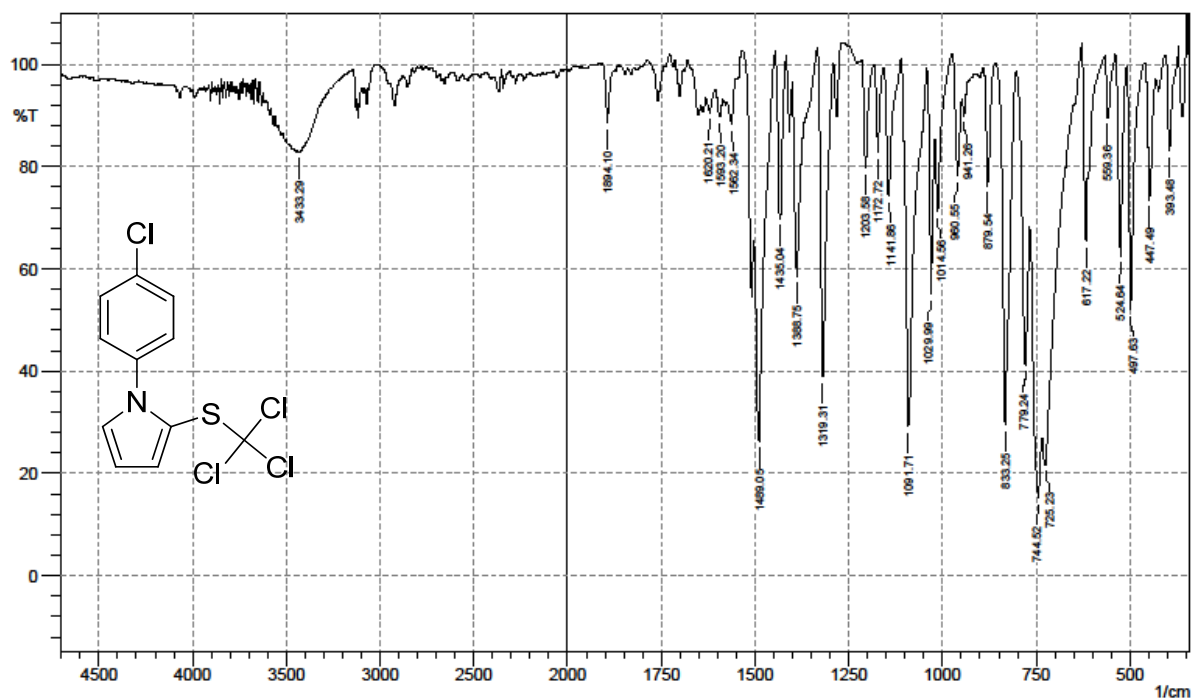
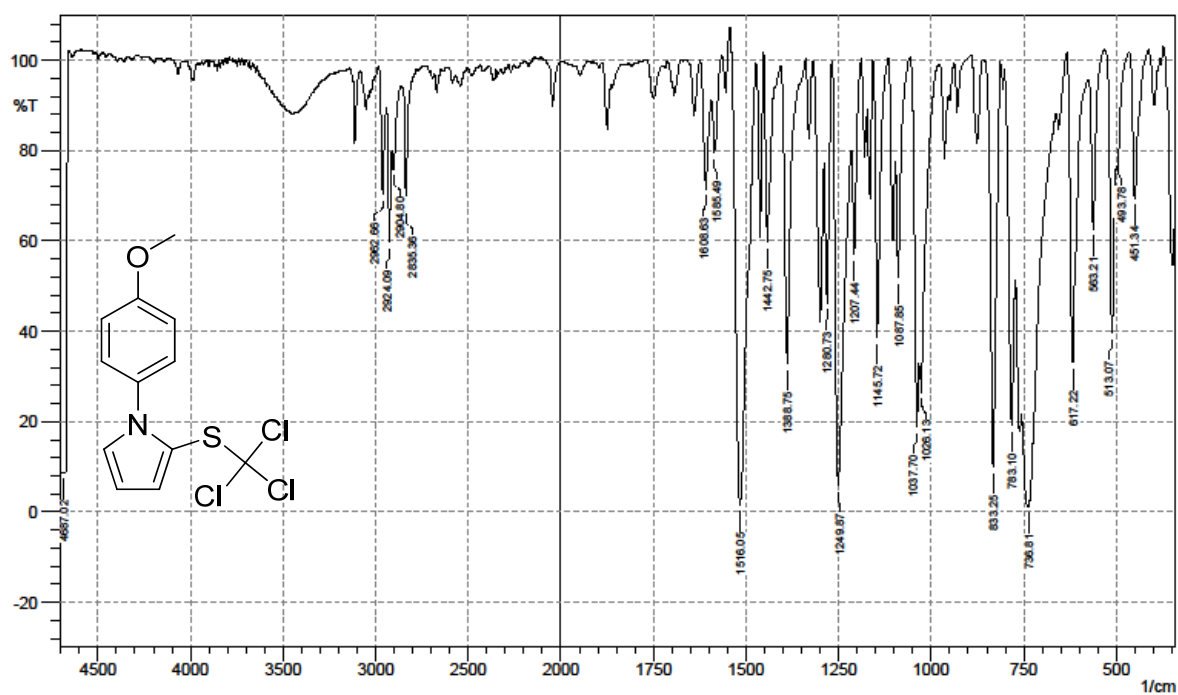


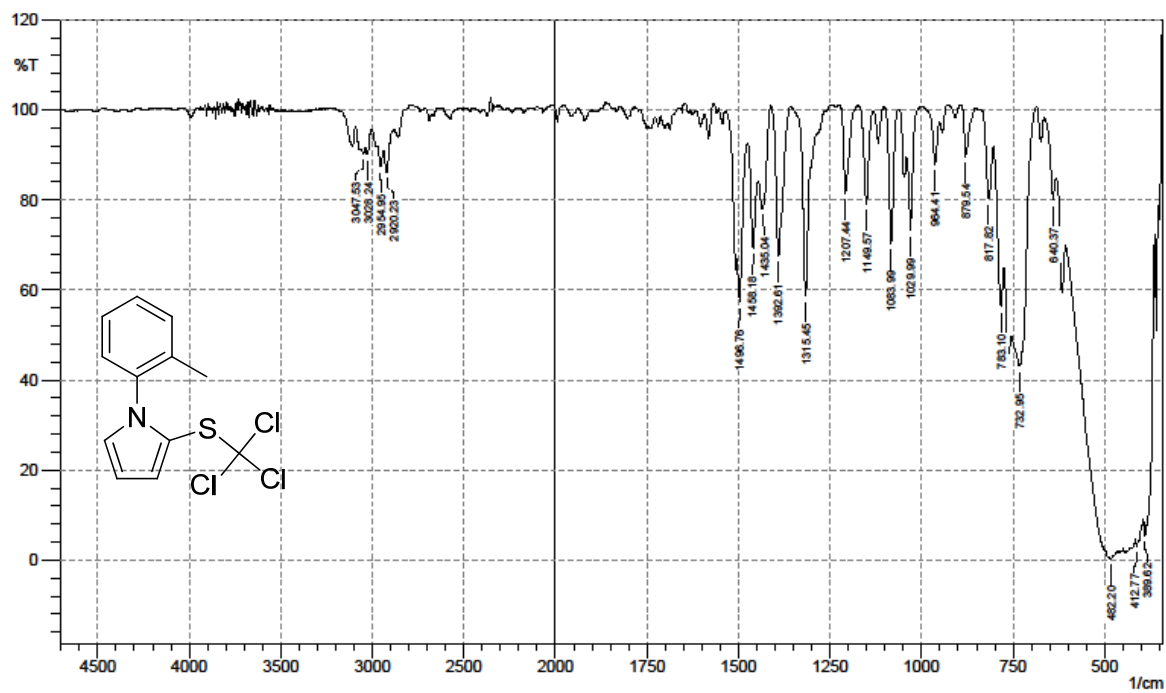


Espectro de I.V. do composto 5e



Espectro de I.V. do composto 6a

Espectro de I.V. do composto **6b**Espectro de I.V. do composto **6c**

Espectro de I.V. do composto **6d**

## **REFERÊNCIAS**

---

## 7. REFERÊNCIAS

1. (a)Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry. Importance in the Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, John Wiley and Sons, New Jersey, 2010. (b)Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol 1.
2. (a)Morales, G. O.; Méndez, F.; Miranda, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515; (b)Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582; (c) Richards, J. J.; Reed, C. S.; Melander, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4325.
3. (a)Ma, H. C.; Jiang, X. Z. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8943. (b) Kim, A. Y.; Lee, H. J.; Park, J. C.; Kang, H.; Yang, H.; Song, H.; Kang, H. P. *Molecules* **2009**, *14*, 5169; (c) Yuan, X.; Xu, X.; Zhou, X.; Yuan, J.; Mai, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1510; (d) Martín, R.; Larsen, C. H.; Cuenca, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3379.
4. (a)Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 667; (b)Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867.
5. (a)Polshettiwar, V.; Baruwati, B.; Varma, R. S.; *Chem. Commun.* **2009**, 1837. (b) Polshettiwar, V.; Varma, R. S.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1091; (c) Wilson, M.; Filzen, G.; Welkemaker, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4807; (d) Miles, K. C.; Mays, S. M.; Southerland, B. K.; Auvil, T. J.; Ketcha, D. M. *Arkivoc* **2009**, *xiv*, 181; (e) Bandyopadhyay, D.; Sanghamitra, M.; Banik, B. K. *Molecules*, **2010**, *15*, 2520; (f) Azizi, N.; Amiri, A. K.; Ghafuri, H.; Bolourtchian, M.; Saidi, M. R. *Synlett* **2009**, 2245; (g) Abid, M.; Landge, S. M.; Torök, B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2006**, *38*, 495; (h) Rivera, S.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5445.
6. Makosza, M.; Fedorynski, M. *Synthesis*, **1974**, 274.
7. Estéves, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402.
8. Williamson, N. R.; Simonsen, H. T.; Ahmed, R. A.; Goldet, G.; Slater, H.; Woodley, H.; Leeper, F. J.; Salmond, G. P. *Mol. Microbiol.* **2005**, *56*, 971.
9. Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 610.
10. Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.

11. Lazerges, M.; Chane-Ching, K. I.; Aeiyaich, S.; Chelli, S.; Peppin-Donnat, B.; Billon, M.; Lombard, C.; Maurel, F.; Jouini, M. *J. Solid State Electrochem.* **2009**, *13*, 231.
12. Kim, Y. H.; Hwang, J.; Son, J. I.; Shim, Y. B. *Synth. Meth.* **2010**, *160*, 413.
13. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, New York, 2001.
14. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; John Wiley and Sons Ltd, United Kingdom, 5 ed. 2010.
15. Sundberg, R. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 2.
16. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press; 2005.
17. Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced.* **2001**, *33*, 411.
18. Gourlay, B. S.; Molesworth, P. P.; Ryan, J. H.; Smith, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 799.
19. (a) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164; (b) Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; (c) Dallinger, D.; Kappe, O. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *107*, 2563; (d) Hayes, B. L. *MicrowaVe Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing: Matthews, 2002.
20. Gracia, S.; Jerpan, R.; Pellet-Rostaing, S.; Popowicz, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6290.
21. Imamoto, T. *Lanthanides in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1994.
22. Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862.
23. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533; Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
24. Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
25. Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763.
26. Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Sambri, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6104.
27. (a) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; Fabrizi, G.; Cacchi, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; (b) Bandini, M.; Melloni, A.;

- Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199; (c)Grible, G. W. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1417.
28. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060.
29. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014.
30. Bartoli, G.; Giovannini, R.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Melchiorre, P.; Paoletti, M.; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1476.
31. Yeh, M. C. P.; Yeh, W. J.; Tu, L. H.; Wu, J. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7466.
32. Sabitha, G.; Arundhathi, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B. S.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2843.
33. (a) Toste, F. D.; LaRonde, F.; Still, I. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2949; (b) Pilyugin, V. S.; Sapozhnikov, Y. E.; Shitov, G. P. *Russ. J. Org. Chem.*, **2003**, *39*, 1040; (c) Tarbell, D. S.; Harnish, D. P. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 1.
34. (a) Riemschneider, R.; Whojan, F.; Orlick, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5905. (b) Riemschneider, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 844.
35. Lee, Y. T.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5673.
36. Zhang, Z. H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4331.
37. Newman, A. A. *Chemistry and Biochemistry of Thiocyanic acid an its derivatives*, 1ed., Academic Press, USA, 1975.
38. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Krishna, A. D.; Reddy, C. S.; Narsaiah, A. V. *Synthesis*, **2005**, 961.
39. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2951.
40. Nair, V.; George, T. G.; Nair, L. G.; Panicker, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1195.
41. Bhalerao, D. S.; Akamanchi, K. G. *Synlett* **2007**, 2952.
42. Iranpoor, N.; Firouzabadi, F.; Khalili, D.; Shahin, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3508.
43. Wu, J.; Wu, G.; Wu, L. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 2367.
44. Memarian, H. R.; Baltork, I. M.; Nikoofar, K. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 456.
45. Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, W.; Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5831.

46. Cheeseman, G. W. H.; Hawi, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 585.
47. Ghafuri, H.; Hashemi, M. M. *J. Sulfur Chem.* **2009**, *30*, 578.
48. (a) Folkins, P. L.; Harpp, D. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2013; (b) Tóth, M.; Csutorás, C.; Gyulai, Z.; Berényi, S. *Arkivoc* **2004**, *vii*, 60.
49. Gerland, B.; Désiré, J.; Lepoivre, M.; Décout, J. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3021.
50. Gerland, B.; Désiré, M.; Balzarini, J.; Décout, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6824.
51. (a) Khan, K. M.; Taha, M.; Ali, M.; Perveen, S. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 319; (b) Ding, Y.; Hay, A. S. *Macromolecules* **1996**, *29*, 6386; (c) Prierer, R.; Lee, Y. J.; Barrios, F.; Wosnick, J. H.; Lebus, A. M.; Farrell, P. G.; Harpp, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5626; (d) Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469.
52. Guo, H.; Zhan, Z.; Zhang, Y. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 2721.
53. Zhan, Z. P.; Lang, K.; Liu, F.; Hu, L. *Synth. Comm.* **2004**, *34*, 3203.
54. Zong, K.; Chen, W.; Cava, M. P.; Rogers, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8117.
55. Burna, C. J.; Field, L. D.; Morgan, J.; Ridley, D. D.; Vigneich, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6489.
56. Finazzo, C.; Harmer, J.; Bauer, C.; Jaun, B.; Duin, E. C.; Mahlert, F.; Goenrich, M.; Thauer, R. K.; Dooslaer, S. V.; Schweiger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4988.
57. Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
58. Saint-Jalmes, L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 85.
59. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals", 3<sup>a</sup> Edição. Pergamon Press, New York, 1980.
60. Zuo, B.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H.; Su, W. *J. of Chem. Res.* **2009**, *14*.
61. Jones, R. A. *Austr. Journ. of Chem.* **1966**, *19*, 289.
62. Wibaut, J. P. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1943**, *62*, 272.



**ANEXOS**

---

## DADOS DA ANÁLISE DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X DO COMPOSTO 5b

**Tabela 8.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina do composto **5b**.

Fórmula empírica	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> C <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	
Massa molar	417,35	
Temperatura (K)	296(2) K	
Radiação; $\lambda$ (Å)	0.71073 Å	
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico P-1	
Dimensões da célula unitária	a = 7.5216(3) Å	$\alpha = 103.814(3)^\circ$ .
	b = 9.9794(4) Å	$\beta = 99.639(2)^\circ$ .
	c = 14.2854(5) Å	$\gamma = 107.286(2)^\circ$ .
Volume (Å <sup>3</sup> )	960.81(6)	
Z, densidade calculada (mg/m <sup>3</sup> )	2, 1.443	
Coefficiente de absorção linear (mm <sup>-1</sup> )	0.562	
F(000)	428	
Tamanho do cristal (mm <sup>3</sup> )	0.37 x 0.294 x 0.068	
Região de varredura angular $\theta$ (°)	1.52 to 29.67	
Index ranges	-10 $\leq$ h $\leq$ 10,	
	-13 $\leq$ k $\leq$ 13,	
	-19 $\leq$ l $\leq$ 19	
Número de reflexos coletados	20081	
Número de reflexos independentes	5426 [R(int) = 0.0349]	
Integralidade da medida	99.7 %	
Correção da absorção	Gaussiana	
Dados / restrições / parâmetros	5426 / 0 / 235	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.017	
Índices R finais [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0404, wR2 = 0.0876	
Índices R (todos os dados)	R1 = 0.0753, wR2 = 0.1016	
Densidade eletrônica residual (e.Å <sup>-3</sup> )	0.305 e -0.311	

**Tabela 9.** Comprimentos de ligação selecionados do composto **5b**.

<b>Ligação</b>	<b>Comprimento (Å) (desvio padrão)</b>
Cl(1)-C(9)	1.741(2)
Cl(2)-C(20)	1.7409(19)
S(1)-C(2)	1.724(2)
S(1)-S(2)	2.0808(8)
S(2)-C(16)	1.7320(19)
N(1)-C(5)	1.370(2)
N(1)-C(2)	1.385(2)
N(1)-C(6)	1.423(2)
N(12)-C(13)	1.361(2)
N(12)-C(16)	1.389(2)
N(12)-C(17)	1.428(2)
C(9)-C(8)	1.373(3)
C(9)-C(10)	1.374(3)
C(8)-C(7)	1.379(3)
C(7)-C(6)	1.381(3)
C(6)-C(11)	1.385(3)
C(2)-C(3)	1.371(3)
C(16)-C(15)	1.374(3)
C(17)-C(18)	1.378(2)
C(17)-C(22)	1.381(3)
C(22)-C(21)	1.384(3)
C(21)-C(20)	1.375(3)
C(20)-C(19)	1.371(3)
C(10)-C(11)	1.381(3)
C(5)-C(4)	1.357(3)
C(4)-C(3)	1.385(3)
C(13)-C(14)	1.361(3)
C(14)-C(15)	1.389(3)
C(18)-C(19)	1.381(2)

Tabela 10. Ângulos de ligação selecionados do composto 5b.

Ligações	Ângulo (°) (desvio padrão)
C(2)-S(1)-S(2)	106.03(7)
C(16)-S(2)-S(1)	105.90(6)
C(5)-N(1)-C(2)	107.74(17)
C(5)-N(1)-C(6)	123.33(16)
C(2)-N(1)-C(6)	128.82(15)
C(13)-N(12)-C(16)	108.45(15)
C(13)-N(12)-C(17)	123.70(15)
C(16)-N(12)-C(17)	127.83(15)
C(8)-C(9)-C(10)	121.18(19)
C(8)-C(9)-Cl(1)	119.35(16)
C(10)-C(9)-Cl(1)	119.45(16)
C(9)-C(8)-C(7)	119.20(19)
C(8)-C(7)-C(6)	120.50(19)
C(7)-C(6)-C(11)	119.60(18)
C(7)-C(6)-N(1)	118.98(17)
C(11)-C(6)-N(1)	121.30(17)
C(3)-C(2)-N(1)	107.46(17)
C(3)-C(2)-S(1)	127.95(16)
N(1)-C(2)-S(1)	124.59(14)
C(15)-C(16)-N(12)	106.79(17)
C(15)-C(16)-S(2)	128.93(15)
N(12)-C(16)-S(2)	123.71(13)
C(18)-C(17)-C(22)	120.24(16)
C(18)-C(17)-N(12)	120.42(16)
C(22)-C(17)-N(12)	119.24(16)
C(17)-C(22)-C(21)	120.05(18)
C(20)-C(21)-C(22)	118.99(19)
C(19)-C(20)-C(21)	121.37(18)
C(19)-C(20)-Cl(2)	118.99(16)
C(21)-C(20)-Cl(2)	119.64(16)
C(9)-C(10)-C(11)	119.47(18)
C(10)-C(11)-C(6)	120.00(18)
C(4)-C(5)-N(1)	108.92(19)
C(5)-C(4)-C(3)	107.70(19)
C(2)-C(3)-C(4)	108.2(2)

---

N(12)-C(13)-C(14)	108.87(18)
C(13)-C(14)-C(15)	107.45(18)
C(16)-C(15)-C(14)	108.43(17)
C(17)-C(18)-C(19)	119.81(18)
C(20)-C(19)-C(18)	119.52(18)

---