



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

**SÍNTESE DE 3-TRIFLUORACETIL-1*H*-PIRRÓIS *N*-ARIL
SUBSTITUÍDOS**

Santa Maria, RS, Brasil

Julho de 2011



ESTEFANIA DA COSTA AQUINO

**SINTESE DE 3-TRIFLUORACETIL-1*H*-PIRRÓIS *N*-ARIL
SUBSTITUÍDOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UFSM

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2011

**SINTESE DE 3-TRIFLUORACETIL-1*H*-PIRRÓIS *N*-ARIL
SUBSTITUÍDOS**

por

Estefania da Costa Aquino

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 para obtenção do grau de **Mestre em Química**

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

**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

**SINTESE DE 3-TRIFLUORACETIL-1H-PIRRÓIS N-ARIL
SUBSTITUÍDOS**

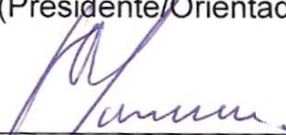
elaborada por
Estefania da Costa Aquino

Como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Química

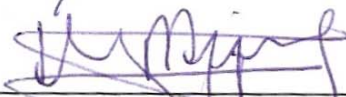
COMISSÃO EXAMINADORA:



Nilo Zanatta, Dr.
(Presidente/Orientador)



Helio Gauze Bonacorso, Dr. (UFSM)



Helmoz Roseniaim Appelt, Dr. (UNIPAMPA)

Santa Maria, 29 de Julho de 2011.

“As palavras nunca serão
suficientes para expressar
a gratidão e o respeito que tenho
para com vocês, que não só
me deram a vida, como também
orientaram meus passos.
Foi por vocês que cheguei até aqui
e por vocês que seguirei em frente.”

*Aos meus pais José Nilo e Honorina, dedico este
trabalho. Por todo amor, compreensão e paciência...*

*“Agradeço a Deus a cada
momento que passo com você,
Agradeço a Deus por ter conhecido
a melhor pessoa do mundo,
Agradeço a Deus por amar e sonhar a cada
momento que passamos juntos,
a cada momento que parecia ser eterno;
pois estava contigo,
Agradeço a Deus por ser a pessoa
mais feliz do mundo,
Pois tenho VOCÊ ao meu lado...
Mas porque agradecer somente a Deus?
Se a pessoa a quem me refiro é você?
Por isso
Agradeço muito mais a você, meu amor, que
esteve comigo quando mais eu precisei...
Te amo e te agradeço por não ter me abandonado.”*

*“Nunca se esqueça, nem um segundo
Que eu tenho o amor maior do mundo
Como é grande o meu amor por você”
(Roberto Carlos)*

*Ao meu namorado, Fabrício, pelo amor, carinho,
companheirismo em todos os momentos.*

*“Ser mestre não é apenas lecionar.
Ensinar não é só transmitir matéria; é crer,
acreditar que se pode contribuir para a formação de
um caráter, é compartilhar suas próprias experiências.
Ser mestre é ser instrutor e amigo, guia e
companheiro, é caminhar com o aluno.
É ser exemplo de dedicação, dignidade e amizade.”*

*Ao professor Dr. Nilo Zanatta o meu
agradecimento pela excelente orientação concedida
durante a realização deste trabalho e minha
admiração quanto sua competência, sabedoria e ética.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

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

A Deus por eu ter conseguido concluir mais esta etapa importante da minha caminhada profissional.

Aos professores Oscar Endrigo Dorneles, Helio G. Bonacorso e Helmoz R. Appelt, pelas valiosas colaborações nos processos de qualificação e defesa desta dissertação.

Aos funcionários da coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química Ademir e Valéria e aos demais funcionários do Departamento de Química pela competência nos serviços prestados e amizade.

Agradeço aos colegas de laboratório Carlos, Andressa, Andréia, Josiane, Márcio, Débora, Mário, Adriano, Cássio, Valquíria, Laura, Leida, Letícia pela amizade, coleguismo e momentos de descontração proporcionados.

Ao Fabio M. da Silva meu agradecimento especial pelos ensinamentos durante a Iniciação Científica, sobretudo por sua amizade.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Marcos, Helio e Ademir pelos empréstimos de reagentes e acima de tudo pela convivência e amizade.

Aos meus pais pelo apoio sentimental, afetivo e financeiro, que sem eles nada seria possível, foi em vocês que eu busquei inspiração para chegar até aqui.

Aos demais familiares, irmãos, tios, vó e Rosa pela união, amor, carinho e apoio concedidos, pelos momentos maravilhosos que passamos juntos e que continuaremos a passar.

RESUMO

Título: “Síntese de 3-Trifluoracetil-1*H*-pirróis *N*-Aril Substituídos.”

Autora: Estefania da Costa Aquino

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta uma nova estratégia sintética simples e versátil para a preparação de uma série inédita de 3-trifluoracetil-1*H*-pirróis *N*-aril substituídos.

Os pirróis foram obtidos a partir da reação do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano com aril aminas de fórmula geral ArNH₂, sendo Ar= C₆H₄, 2-MeO(C₆H₄), 3-MeO(C₆H₄), 4-MeO(C₆H₄), 2-Me(C₆H₄), 3-Me(C₆H₄), 4-Me(C₆H₄), 3-F(C₆H₄), 4-F(C₆H₄), 3-Cl(C₆H₄), 4-Cl(C₆H₄), 4-OH(C₆H₄), 2-OH-5-Me(C₆H₃), 3-OH-4-Me(C₆H₃), 4-Br(C₆H₄) gerando os intermediários 1,1,1-trifluoro-3-(2-hidroxietil)-4-arilamino-3-buten-2-onas, que não foram isolados. Esses intermediários foram submetidos a reação de oxidação de Swern produzindo 1,1,1-trifluoro-3-(2-etanal)-4-arilamino-3-buten-2-onas que sofreram reação de ciclização intramolecular, seguido de aromatização com a perda de uma molécula de água produzindo os 3-trifluoracetil-1*H*-pirróis *N*-aril substituídos, com rendimentos reacionais (30-56%). Os pirróis obtidos neste trabalho foram identificados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 e Espectroscopia de Massas.

Palavras chave: pirróis, pirróis *N*-arilsubstituídos, trifluoracetilpirróis, enonas trifluormetiladas, aril aminas, oxidação de Swern.

UNIVERSIDADE FEERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Autora: Estefania da Costa Aquino

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Título: “Síntese de 3-trifluoracetil-1*H*-pirróis *N*-aril substituídos.”

Dissertação de Mestrado em Química

Santa Maria, 29 de Julho de 2011.

ABSTRACT

Title: "Synthesis of *N*-Aryl Substituted 3-Trifluoroacetyl-1*H*-pyrroles"

Author: Estefania da Costa Aquino

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

This work presents a new, simple and versatile strategy for the synthesis of new *N*-aryl substituted 3-trifluoroacetyl-1*H*-pyrroles.

The pyrroles were obtained by the reaction of 3-trifluoroacetyl-4,5-dihydrofuran with aryl amines of general formula ArNH₂, and Ar= C₆H₄, 2-MeO(C₆H₄), 3-MeO(C₆H₄), 4-MeO(C₆H₄), 2-Me(C₆H₄), 3-Me(C₆H₄), 4-Me(C₆H₄), 3-F(C₆H₄), 4-F(C₆H₄), 3-Cl(C₆H₄), 4-Cl(C₆H₄), 4-OH(C₆H₄), 2-OH-5-Me(C₆H₃), 3-OH-4-Me(C₆H₃), 4-Br(C₆H₄) generating 1,1,1-trifluoro-3-(2-hydroxyethyl)-4-arylamino-3-buten-2-ones intermediates that could not be isolated. These intermediaries were submitted to Swern oxidation reaction producing 1,1,1-trifluoro-3-(2-ethanal)-4-arylamino-3-buten-2-ones that underwent intramolecular cyclization followed by aromatization by dehydration, producing *N*-aryl substituted 3-trifluoroacetyl-1*H*-pyrroles in 30-56% yield. The pyrroles obtained in this study were identified by ¹H NMR, ¹³C NMR, and GC-Mass Spectroscopy.

Keywords: pyrroles, pyrroles *N*-aryl substituted, trifluoroacetylpyrroles, trifluoromethyl enones, aryl amines, Swern oxidation.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA

GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY

Author: Estefania da Costa Aquino

Academic Advisor: Nilo Zanatta

Title: "Synthesis of *N*-Aryl Substituted 3-Trifluoroacetyl-1*H*-pyrroles"

Master Dissertation in Chemistry

Santa Maria, July 29, 2011.

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| AGRADECIMENTOS | <i>vi</i> |
| RESUMO | <i>vii</i> |
| ABSTRACT | <i>viii</i> |
| LISTA DE TABELAS | <i>xi</i> |
| LISTA DE FIGURA | <i>xii</i> |
| LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS | <i>xvi</i> |
| 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 1 |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 6 |
| 2.1 3-Trifluoracetil-4,5-diidrofurano | 7 |
| 2.2 Pirróis | 9 |
| 2.2.1 Síntese de Pirróis..... | 11 |
| 2.3 Reações de Oxidação | 22 |
| 2.3.1 Oxidação de Swern..... | 22 |
| 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS | 26 |
| 3.1 Nomenclatura dos Compostos Obtidos | 27 |
| 3.2 Acilação do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano | 30 |
| 3.3 Obtenção dos 3-Trifluoracetilpirróis N-aril Substituídos | 31 |
| 3.3.1 Obtenção do intermediário 3 (enaminona)..... | 32 |
| 3.3.2 Oxidação de Swern..... | 34 |
| 3.4 Identificação dos 3-Trifluoracetilpirróis N-aril Substituídos | 42 |
| 4 CONCLUSÕES | 54 |
| 5 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS | 56 |
| 5.1 Equipamentos utilizados na caracterização química e espectroscópica dos compostos | 57 |
| 5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)..... | 57 |
| 5.1.2 Espectrometria de Massas..... | 58 |
| 5.1.3 Análise Elementar..... | 58 |

| | |
|---|-----------|
| 5.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução..... | 58 |
| 5.1.5 Ponto de Fusão..... | 58 |
| 5.2 Reagentes e Solventes..... | 58 |
| 5.3 Parte Experimental..... | 59 |
| 5.3.1 Procedimento Geral de Síntese do 3-Trifluoracetil-4,5-diidrofurano..... | 59 |
| 5.3.2 Procedimento Geral de Síntese de 3-Trifluoracetilpirróis <i>N</i> -aril Substituídos..... | 60 |
| 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 69 |
| APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ¹H E ¹³C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS..... | 75 |
| APÊNDICE B - ESPECTROS DE MASSAS 6.3 Procedimentos experimentais..... | 91 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tabela 1 | – Nomenclatura dos compostos 5a-o | 27 |
| Tabela 2 | – Catalisadores utilizados na reação entre o 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano e a anilina 3g | 33 |
| Tabela 3 | – Resultados obtidos com a oxidação com PCC..... | 34 |
| Tabela 4 | – Reagentes eletrofílicos utilizados na reação de oxidação do intermediário 3g | 35 |
| Tabela 5 | – Características, rendimentos e ponto de fusão dos compostos 5a-o | 38 |
| Tabela 6 | – Fórmula molecular e dados de CG-EM, HRMS e AE dos compostos 5a-o | 40 |
| Tabela 7 | – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série 5a-o .. | 43 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|--|----|
| Figura 1 | – Exemplos de aminoácidos..... | 2 |
| Figura 2 | – Exemplos de alcalóides..... | 2 |
| Figura 3 | – Exemplos de pirróis N-aril substituídos..... | 4 |
| Figura 4 | – Estrutura do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano..... | 7 |
| Figura 5 | – Estrutura do pirrol..... | 9 |
| Figura 6 | – Estrutura da clorofila e da heme..... | 9 |
| Figura 7 | – Compostos naturais que contém núcleo pirrólico..... | 10 |
| Figura 8 | – Fármacos contendo a unidade pirrol..... | 10 |
| Figura 9 | – Cromatograma de íons totais da mistura de pirrol e diidropirrol..... | 36 |
| Figura 10 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do pirrol..... | 36 |
| Figura 11 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do diidropirrol..... | 37 |
| Figura 12 | – Cromatograma de íons totais do composto 5b | 48 |
| Figura 13 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5b | 49 |
| Figura 14 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5b em CDCl_3 | 50 |
| Figura 15 | – Espectro bidimensional (2D) Hetcor (^1H - ^{13}C) do composto 5b registrado em CDCl_3 | 51 |
| Figura 16 | – Espectro bidimensional (2D) Hetcor (^1H - ^{13}C) do composto 5b registrado em CDCl_3 . Expansão da região de 7,90 a 6,70 ppm..... | 52 |
| Figura 17 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5b em CDCl_3 | 53 |
| Figura 18 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5b em CDCl_3 . Expansão da região de 131,0 a 110,0 ppm..... | 53 |
| Figura 19 | – Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5a em CDCl_3 | 76 |
| Figura 20 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto 5a em CDCl_3 | 76 |

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 21 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5b em CDCl_3 | 77 |
| Figura 22 | – Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5b em CDCl_3 | 77 |
| Figura 23 | – Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5c em CDCl_3 | 78 |
| Figura 24 | – Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto 5c em CDCl_3 | 78 |
| Figura 25 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5d em CDCl_3 | 79 |
| Figura 26 | – Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5d em CDCl_3 | 79 |
| Figura 27 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5e em CDCl_3 | 80 |
| Figura 28 | – Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5e em CDCl_3 | 80 |
| Figura 29 | – Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5f em CDCl_3 | 81 |
| Figura 30 | – Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5f em CDCl_3 | 81 |
| Figura 31 | – Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5g em CDCl_3 | 82 |
| Figura 32 | – Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5g em CDCl_3 | 82 |
| Figura 33 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5h em CDCl_3 | 83 |
| Figura 34 | – Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5h em CDCl_3 | 83 |
| Figura 35 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5i em CDCl_3 | 84 |
| Figura 36 | – Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5i em CDCl_3 | 84 |
| Figura 37 | – Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5j em CDCl_3 | 85 |

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 38 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5j em CDCl_3 | 85 |
| Figura 39 | – Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5k em CDCl_3 | 86 |
| Figura 40 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5k em CDCl_3 | 86 |
| Figura 41 | – Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5l em CDCl_3 | 87 |
| Figura 42 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5l em CDCl_3 | 87 |
| Figura 43 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5m em $\text{DMSO-}d_6$ | 88 |
| Figura 44 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5m em $\text{DMSO-}d_6$ | 88 |
| Figura 45 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5n em $\text{DMSO-}d_6$ | 89 |
| Figura 46 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5n em $\text{DMSO-}d_6$ | 89 |
| Figura 47 | – Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5o em $\text{DMSO-}d_6$ | 90 |
| Figura 48 | – Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 5o em $\text{DMSO-}d_6$ | 90 |
| Figura 49 | – Cromatograma de íons totais do composto 5a | 92 |
| Figura 50 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5a | 92 |
| Figura 51 | – Cromatograma de íons totais do composto 5b | 93 |
| Figura 52 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5b | 93 |
| Figura 53 | – Cromatograma de íons totais do composto 5c | 94 |
| Figura 54 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5c | 94 |
| Figura 55 | – Cromatograma de íons totais do composto 5d | 95 |
| Figura 56 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5d | 95 |

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 57 | – Cromatograma de íons totais do composto 5e | 96 |
| Figura 58 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5e | 96 |
| Figura 59 | – Cromatograma de íons totais do composto 5f | 97 |
| Figura 60 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5f | 97 |
| Figura 61 | – Cromatograma de íons totais do composto 5g | 98 |
| Figura 62 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5g | 98 |
| Figura 63 | – Cromatograma de íons totais do composto 5h | 99 |
| Figura 64 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5h | 99 |
| Figura 65 | – Cromatograma de íons totais do composto 5i | 100 |
| Figura 66 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5i | 100 |
| Figura 67 | – Cromatograma de íons totais do composto 5j | 101 |
| Figura 68 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5j | 101 |
| Figura 69 | – Cromatograma de íons totais do composto 5k | 102 |
| Figura 70 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5k | 102 |
| Figura 71 | – Cromatograma de íons totais do composto 5l | 103 |
| Figura 72 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5l | 103 |
| Figura 73 | – Cromatograma de íons totais do composto 5m | 104 |
| Figura 74 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5m | 104 |
| Figura 75 | – Cromatograma de íons totais do composto 5n | 105 |
| Figura 76 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5n | 105 |
| Figura 77 | – Cromatograma de íons totais do composto 5o | 106 |
| Figura 78 | – Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5o | 106 |

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AE – Análise Elementar

Ar – Arila

Calc - Calculado

CG-EM - Cromatografia Gasosa-Espectroscopia de Massas

DBU – 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undec-7-eno

HRMS – Espectrometria de Massas de Alta Resolução

PCC - Cloro cromato de piridina

ppm – Partes por milhão

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

t.a. - Temperatura ambiente

TES - Trietilsilil

THF - Tetrahydrofurano

TMS – Tetrametilsilano

δ - Deslocamento químico

J - Constante de acoplamento

M⁺ - Íon molecular

s - Singleto

d - Dubleto

q - Quarteto

m – Multipleteo

m - Multiplicidade

Py- Piridina

Et₃N- Trietilamina

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos são compostos orgânicos que apresentam uma estrutura cíclica contendo um ou mais heteroátomos. Estes compostos são largamente distribuídos na natureza e essenciais à vida em muitos aspectos, pois constituem muitos dos açúcares, vitaminas, aminoácidos (**Figura 1**) e produtos naturais, como os alcalóides (**Figura 2**). Além disso, muitos compostos heterocíclicos sintéticos apresentam propriedades como agentes quimioterapêuticos, corantes, polímeros, herbicidas, fungicidas, etc.¹ Os heterociclos representam uma grande família de compostos, da qual os heterociclos pirrólicos fazem parte.

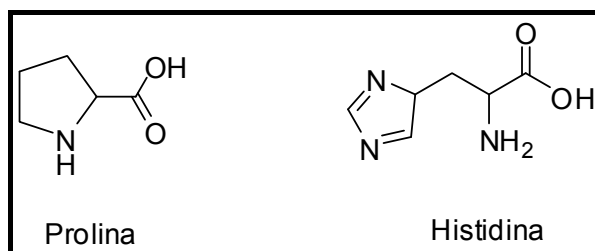


Figura 1 - Exemplos de aminoácidos.

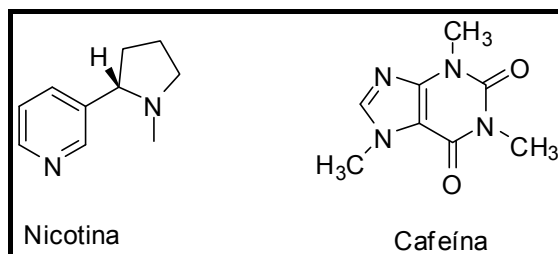


Figura 2 - Exemplos de alcalóides.

Os pirróis devido a sua ampla distribuição na natureza como componente de uma série de produtos naturais, e também de produtos sintéticos com importantes atividades farmacológicas, são considerados um dos sistemas heterocíclicos mais importantes. Os pirróis apresentam um amplo leque de propriedades biológicas incluindo atividade antiviral, antibacteriana, antitumoral, antiinflamatória e

¹ Acheson, R. M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Third Edition. Canada: John Wiley & Sons, 1977, p. 501.

antioxidante. Pirróis, também são utilizados como blocos construtores na síntese orgânica.²

Muitos métodos para a obtenção de pirróis C-substituídos³ têm sido descritos nos últimos anos, contudo, são encontrados poucos métodos para a produção de pirróis N-substituídos.⁴ Devido a isso, muita atenção tem sido direcionada ao desenvolvimento de metodologias eficientes para preparação desses compostos.

A introdução de substituintes na posição 3 de pirróis é de grande importância para a obtenção de intermediários úteis na síntese de produtos naturais e polímeros. É de conhecimento científico que pirróis tendem a reações de substituição eletrofílica predominantemente na posição 2. Pirróis com substituintes na posição 3 são menos acessíveis.⁵

Da mesma forma, nos últimos anos tem se observado crescente interesse em heterociclos trifluormetil substituídos, principalmente como agroquímicos e fármacos, ilustrando a necessidade de novas estratégias sintéticas para a obtenção destes heterociclos.⁶ Neste aspecto, β -alcoxivinil trifluormetil cetonas surgem como materiais de partida versáteis para a produção dos mais variados heterociclos contendo o grupo trifluormetil.⁷

No Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) foi desenvolvida uma metodologia para obtenção de 3-trifluoracetilpirróis N-substituídos em uma reação “one pot” que envolve 4 etapas.⁸ Esta metodologia apresentou-se eficaz, quando aminas reativas foram utilizadas, mas a obtenção de pirróis N-aril substituídos não foi evidenciada, provavelmente pela menor reatividade das arilaminas.

A síntese de pirróis N-aril substituídos tem recebido atenção considerável nas áreas da química, pelo desafio sintético de sua obtenção e seu uso como material

² (a) Morales, G. O.; Méndez, F.; Miranda, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515; (b) Davis, F. A.; Bowen, K. A.; Xu, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4174.

³ (a) Das, B.; Chowdhury, N.; Damodar, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2867; (b) Misra, N. C.; Panda, K.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1246; (c) McLeod, M.; Boudreault, N.; Leblanc, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1180; (d) Huang, X.; Shen, R.; Zhang, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1534.

⁴ (a) Binder, J.; Kirsch, F. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2151; (b) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277; (c) Dieter, R. K.; Yu, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2283.

⁵ Pavri, N. P.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649.

⁶ (a) Kondratov, S.; Gerus, I. I.; Furmanova, M. V.; Vdovenko, S. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7246; (b) Andrew, R.; Mellor, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7267.

⁷ (a) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753; (b) Koldobskii, A. B.; Solodova, E. V.; Godovikov, I. A.; Verteletskii, P. V.; Kalinin, V. N. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 873.

⁸ Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L.; Da Silva, F. M.; Barichello, R.; Da Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2009**, *5*, 755.

de partida para a síntese de outras moléculas mais complexas, ciências farmacêuticas, por apresentar inúmeras atividades biológicas como, por exemplo, o Cloripac - **Figura 3** – que é um antiinflamatório não esteroidal e de materiais, por poderem ser utilizados como biosensores, como o poli[2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrol-1-(ácido-pbenzóico)] – PDPB – e como semicondutores, como hexa(*N*-pirróil)benzeno – (**Figura 3**).⁹

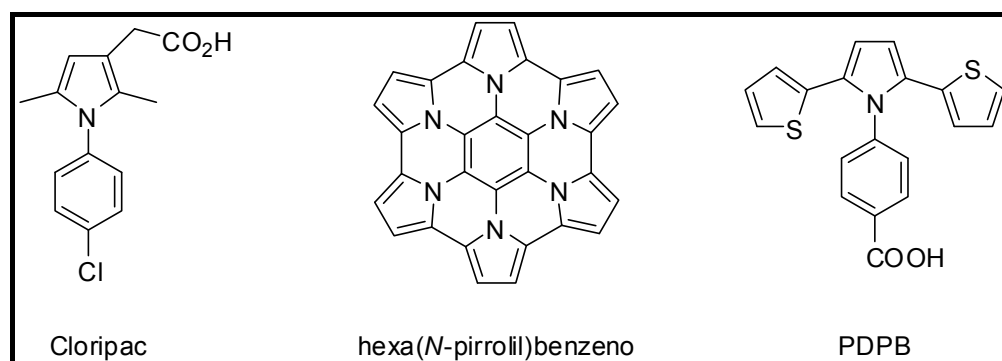


Figura 3 – Exemplos de pirróis *N*-aril substituídos.

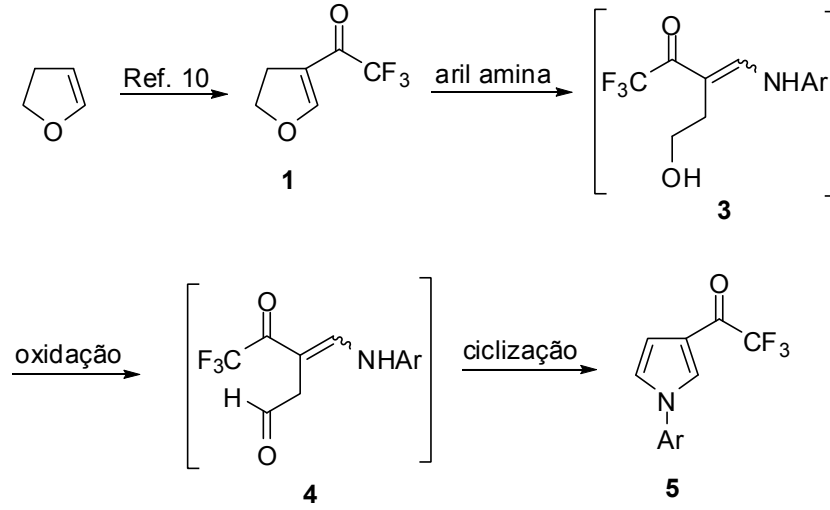
Considerando os aspectos citados, o potencial químico dos pirróis como intermediário reacional na síntese de compostos farmacologicamente promissores e, a possibilidade dos mesmos apresentarem alguma atividade biológica, despertou nosso interesse em sua obtenção.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é propor uma nova metodologia para a síntese de uma serie inédita de 3-trifluoracetil-1*H*-pirróis *N*-aril substituídos, a partir da reação do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**1**)¹⁰ com aril aminas (**2**), empregando a reações de oxidação, conforme apresentado no **Esquema 1**;

⁹ (a) Haldar, P.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8229; (b) Barman, G.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 297; (c) Chang, J. W. W.; Xu, X.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 245; (d) Danks, T. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3957; (e) Biava, M.; Porretta, G. C.; Giorgi, G.; Sleiter, G. *Arkivoc* **2004**, *v*, 325; (f) Deng, W.; Wang, Y. F.; Zhang, C.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 313; (g) Kim, A. Y.; Lee, H. J.; Park, J. C.; Kang, H.; Yang, H.; Song, H.; Kang, H. P. *Molecules* **2009**, *14*, 5169.

¹⁰ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.

Esquema 1



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão da literatura objetiva evidenciar as principais referências relacionadas à síntese de pirróis. Primeiro será discutida, resumidamente, a importância do grupo CF_3 e do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano como precursor em síntese. Posteriormente, serão abordados os principais métodos para a síntese de pirróis, e por fim uma breve discussão sobre o uso da oxidação de Swern.

2.1 3-Trifluoracetil-4,5-diidrofurano

As β -Alcoxivinil trifluormetil cetonas (por exemplo, 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (1) – **Figura 4**), formam um importante bloco de precursores reacionais com grande aplicação na síntese de diversos compostos heterocíclicos, muitas vezes biologicamente ativos. Seu grande potencial sintético explica-se, em parte, pela ocorrência de diferente reatividade em seus centros eletrofílicos: a carbonila e o carbono β (maior eletrofilicidade). Esta diferença de reatividade conduz a reações regioseletivas quando comparado a sistemas 1,3-dicarbonílicos. Quando comparadas às cetonas α,β -insaturadas, β -alcoxivinil trifluormetil cetonas apresentam maior reatividade devido a presença do grupo alcoxila na posição β que auxilia na polarização da nuvem eletrônica no sentido da carbonila.¹¹

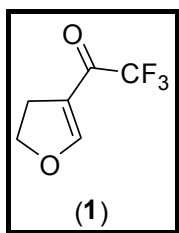
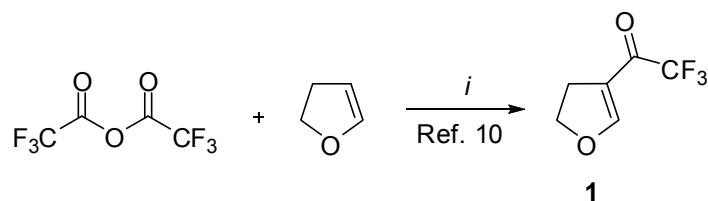


Figura 4 – Estrutura do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano.

O 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano é obtido facilmente pela reação de acilação de enoléter com anidrido trifluoracético conforme descrito por Colla e col.¹⁰ e demonstrado no **Esquema 2**.

¹¹ (a) Nenaidenko, V.G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *6*, 437; (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753; (c) Nenajenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Arkivoc* **2011**, *i*, 246.

Esquema 2



Condições: (i) Py, -10°C a 0°C, 15 min., t.a., 16 h, 95%

Recentemente compostos contendo o grupo trifluormetil em sua estrutura tem despertado grande interesse dos químicos sintéticos nas áreas da química dos materiais e farmacêutica. A introdução de um grupo CF₃ em compostos orgânicos pode causar mudanças notáveis nos aspectos físicos e nas propriedades químicas e biológicas como reforço na ligação hidrofóbica, aumento da permeabilidade da membrana, estabilidade metabólica, reatividade seletiva, influencia na polaridade e solubilidade.¹²

A presença do grupo trifluormetil em compostos como as β-Alcoxivinil trifluormetil cetonas aumenta a eletrofilicidade do átomo de carbono da carbonila devido o efeito retirador de elétrons do grupo CF₃.

Hoje em dia, muitas moléculas trifluormetiladas foram desenvolvidas e são medicamentos bem conhecidos, tais como Prozac[®] (antidepressivo), Casodex[®] (agente antitumoral), Desflurano, Sevoflurano e Isoflurano (anestésicos por inalação).¹³

¹² (a) Obinata, R.; Kawasaki-Takasuka, T.; Yamazaki, T. *Org. Lett.* **2010**, 12 (19), 4316; (b) Zhu, L.; Miao, Z.; Sheng, C.; Yao, J.; Zhuang, C.; Zhang, W. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 800; (c) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 15, 4359; (d) Mitsudera, H.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1898; (e) Büttner, S.; Riahi, A.; Hussain, I.; Yawer, M. A.; Lubbe, M.; Villinger, A.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2124.

¹³ Abid, M.; Török, B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1797.

2.2 Pirróis

Os heterocíclios aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol, pois apresenta em sua estrutura apenas um nitrogênio como heteroátomo (**Figura 5**).¹⁴

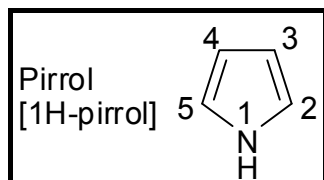


Figura 5 – Estrutura do pirrol.

O pirrol e seus derivados são importantes compostos biológicos e podem ser encontrados como subestrutura em muitos produtos naturais essenciais a vida como a heme e a clorofila¹⁵ (**Figura 6**).

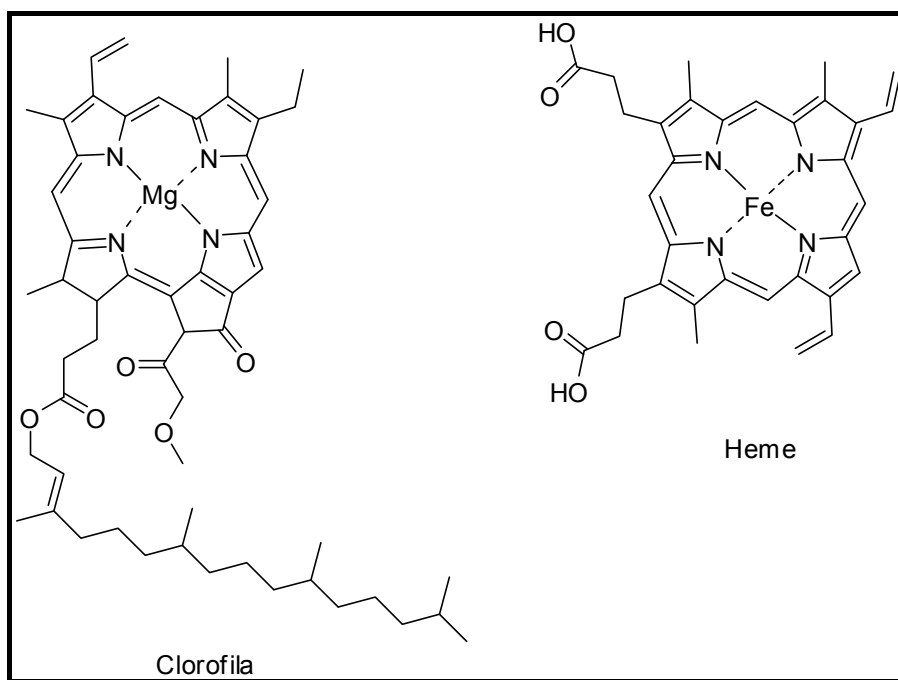


Figura 6 – Estrutura da clorofila e da heme.

¹⁴ Mello, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova* **2006**, 29, 3, 569.

¹⁵ Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369.

O núcleo pirrólico também está presente em outros compostos naturais como o pigmento prodigiosina¹⁶ que possui propriedades antibiótica e antitumoral, a pentabromopseudilina¹⁷ e a pioluteorina¹⁵ sintetizados por bactérias e que possuem propriedades antibacterianas (**Figura 7**).

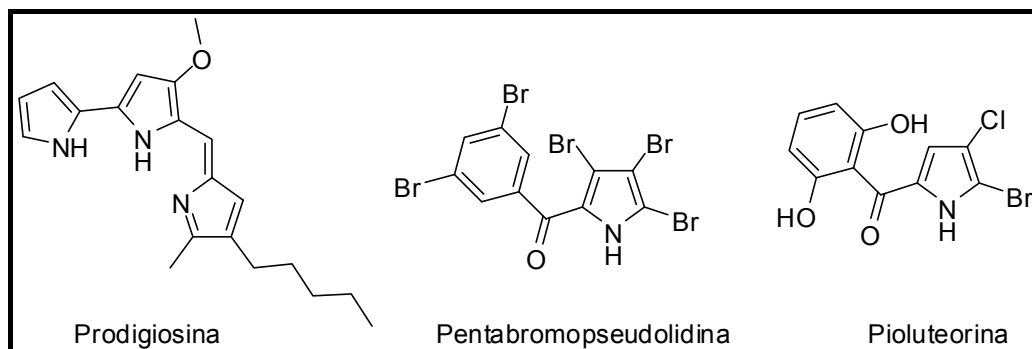


Figura 7 – Compostos naturais que contém núcleo pirrólico.

Além disso, a estrutura do pirrol também está presente em um grande número de moléculas bioativas, incluindo inibidores de fusão do HIV e antituberculose, entre muitos outros. Como exemplos, o antiinflamatório tolmetina¹⁵, o agente redutor do colesterol atorvastatina¹⁵, um dos medicamentos mais vendidos em todo o mundo (**Figura 8**).

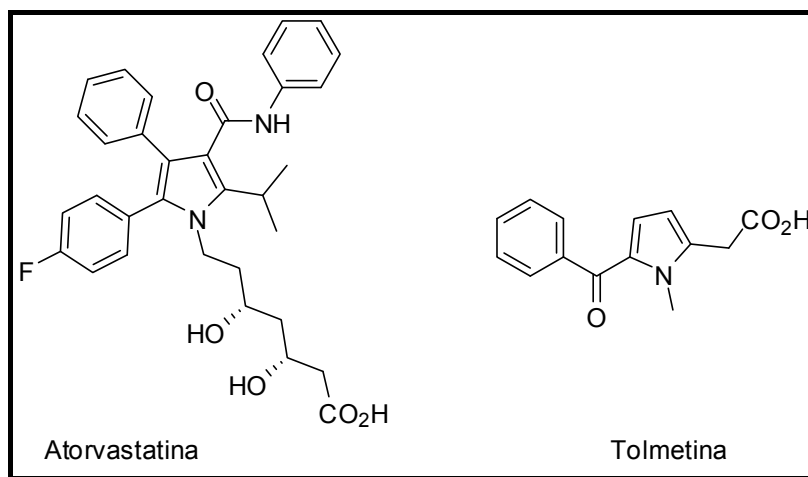


Figura 8 – Fármacos contendo a unidade pirrol.

¹⁶ 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.

¹⁷ Estéves, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402.

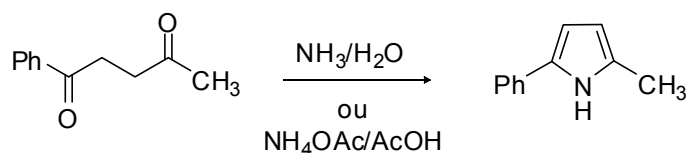
2.2.1 Síntese de Pirróis

Os métodos clássicos para a síntese de pirróis substituídos inclui a reação de Knorr, reação de Hantzsch e a reação de condensação de Paal-Knorr.¹⁸

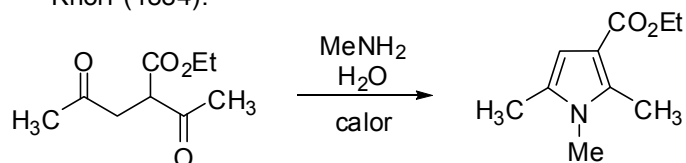
Em 1884, C. Paal e L. Knorr relataram quase que simultaneamente que o tratamento de 1,4-dicetonas com solução de amônia concentrada ou acetato de amônio em ácido acético glacial deu origem a 2,5-pirróis disubstituídos em bons rendimentos. Os autores também demonstraram que, além de amônia, aminas primárias reagem com 1,4-dicetonas formando pirróis N-alkil substituídos¹⁹ (**Esquema 3**).

Esquema 3

Paal (1884):



Knorr (1884):



A síntese de Paal-Knorr, e suas variações, é um dos métodos mais utilizados para a síntese de pirróis e é realizada via ciclização do tipo (4+1). A ciclização ocorre com ataques sucessivos do nitrogênio ao carbono carbonílico, seguindo-se de desidratação para a aromatização do sistema.¹⁷

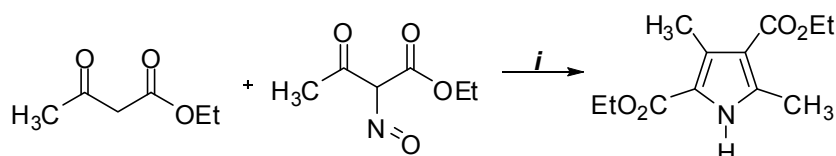
Em 1886, L. Knorr relatou que o aquecimento de uma mistura de α -nitroso-acetoacetato de etila e acetoacetato de etila em ácido acético glacial com zinco em pó, gerava um pirrol tetrasubstituído (**Esquema 4**). Sob tais condições o grupo nitro

¹⁸ Yan, R.; Luo, J.; Wang, C.; Ma, C.; Huang, G.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5395.

¹⁹ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. London: Elsevier Academic Press, **2005**, p. 328.

é reduzido, gerando um α -amino- β -cetoéster que reage como acetoacetato de etila para produzir um pirrol altamente substituído.²⁰ A síntese de Knorr é um exemplo clássico de ciclização do tipo (3+2), e tem como esquema geral a condensação de uma α -aminocetona e um β -dicarbonílico.

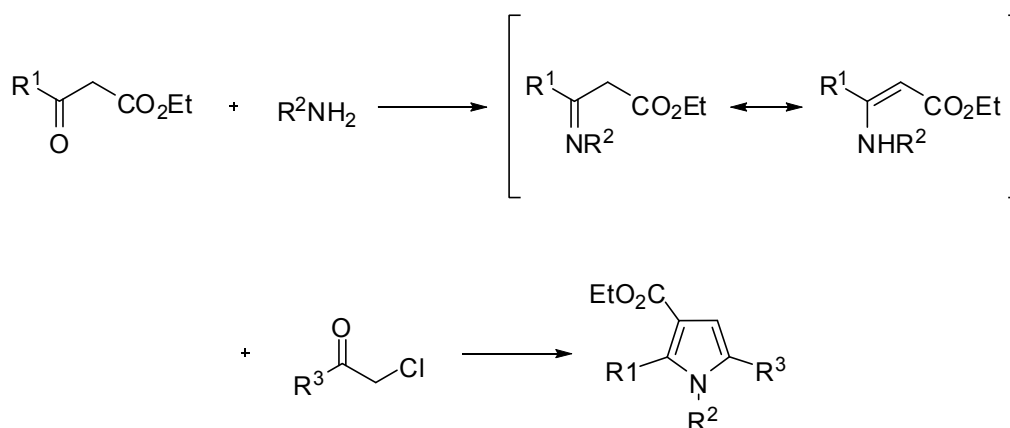
Esquema 4



Condições: (i) Ácido acético glacial, zinco em pó, refluxo.

A síntese de Hantzsch, publicada em 1890, é uma reação de alquilação-ciclocondensação envolvendo uma amina primária, um β -cetoéster e uma α -halocetona ou α -haloaldeído. A reação é realizada através do tratamento de uma amina primária com um β -cetoéster para obter uma enaminona, seguido por uma reação com uma α -halocetona para conceder a formação do anel pirrólico. Esta reação é do tipo (2+2+1) (**Esquema 5**).²¹

Esquema 5



²⁰ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; London: Elsevier Academic Press, **2005**, p. 244.

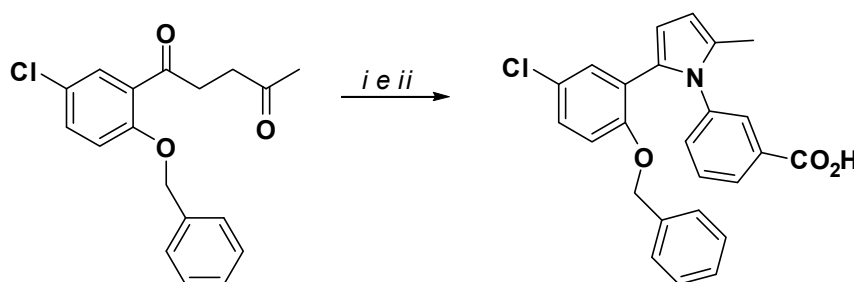
²¹ (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474; (b) Trautwein, A. W.; Sübmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2381.

Existe ainda uma variedade de métodos para a síntese de pirróis substituídos como a síntese de Piloty-Robinson,²² cicloadição 1,3-dipolar,²³ reação de acoplamento de Buchwald-Hartwig,²⁴ ciclização catalisada por metais,²⁵ rearranjo aza-Claisen²⁶ e substituição de heterociclos pré-formados.²⁷

Atualmente variações das metodologias clássicas desenvolvidas há mais de um século ainda são amplamente usadas e descritas em muitas literaturas. Algumas dessas variações serão descritas a seguir, além de novas metodologias desenvolvidas recentemente para a síntese de pirróis.

Utilizando a metodologia de condensação de Paal-Knorr, Hall e col.²⁸ sintetizaram compostos com núcleos pirrólicos com ação antagonista de receptores EP₁, apresentando ação antiinflamatória (**Esquema 6**).

Esquema 6



Condições: (i) 3-aminobenzoato de etila, PhMe, *p*-TsOH, refluxo, 60%;
(ii) 2M NaOH, EtOH, refluxo, 100%.

²² Milgram, B. C.; Eskildsen, K.; Richter, S. M.; Scheidt, W. R.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3941.

²³ (a) St. Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12366; (b) Nair, V.; Vinod, A. U.; Rajesh, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4427; (c) Katritzky, A. R.; Huang, T.-B.; Voronkov, M. V.; Wang, M.; Kolb, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8819.

²⁴ (a) Rivero, M. R.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 973; (b) Yuan, X.; Xu, X.; Zhou, X.; Yuan, J.; Mai, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1510.

²⁵ (a) Davies, P. W.; Martin, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293; (b) Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002.

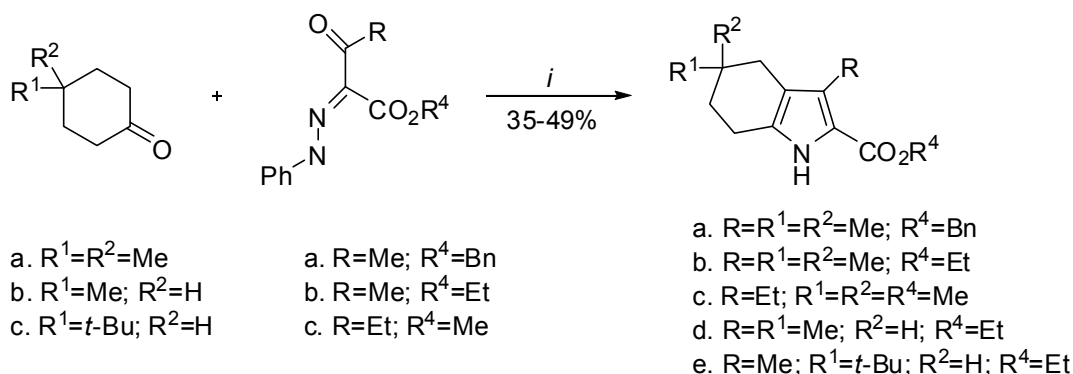
²⁶ Bremner, W. S.; Organ, M. G. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 142.

²⁷ (a) Setsune, J.-I.; Watanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2404; (b) Wen, J.; Qin, S.; Ma, L.-F.; Dong, L.; Zhang, J.; Liu, S.-S.; Duan, Y.-S.; Chen, S.-Y.; Hu, C.-W.; Yu, X.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2694; (c) Nakao, A.; Ohkawa, N.; Nagasaki, T.; Kagari, T.; Doi, H.; Shimozato, T.; Ushiyama, S.; Aoki, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4607.

²⁸ Hall, A.; Atkinson, S.; Brown, S. H.; Chessell, I. P.; Chowdhury, A.; Giblin, G. M. P.; Goldsmith, P.; Healy, M. P.; Jandu, K. S.; Johnson, M. R.; Michel, A. D.; Naylor, A.; Sweeting, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1200.

Através da metodologia de Knorr, Shiner e col.²⁹ sintetizaram facilmente tetrahydro indoles a partir da reação de ciclohexanona com fenilhidrazonas na presença de zinco em pó e acetato de sódio em ácido acético glacial gerando o produto pirrólico (**Esquema 7**) com rendimentos de 35-49%.

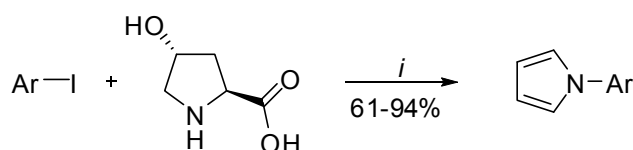
Esquema 7



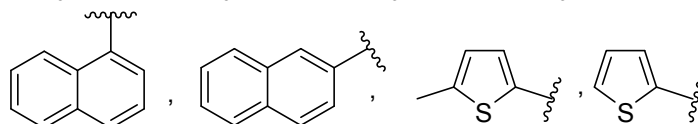
Condições: (i) Zn, AcOH, 80°C.

Reddy e col.³⁰ utilizaram pela primeira vez a *trans*-4-hidróxi-*L*-prolina como um efetivo parceiro nucleofílico no acoplamento cruzado C-N com haletos de arila mediada por CuI com carbonato de céσιο (Cs₂CO₃) como base e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente (**Esquema 8**). Através deste protocolo os autores utilizaram uma grande variedade de haletos de arila substituídos para produzir os pirróis *N*-aril com rendimentos de 61-94%.

Esquema 8



Ar: C₆H₅, 4-CH₃(C₆H₄), 4-Et(C₆H₄), 4-*tert*-butil(C₆H₄), 4-CH₃O(C₆H₄), 3-CH₃O(C₆H₄), 2-CH₃O(C₆H₄), 4-OCH₂Ph(C₆H₄), 4-Cl(C₆H₄), 4-F(C₆H₄), 4-I(C₆H₄), 4-NO₂(C₆H₄), 3-NO₂(C₆H₄), 2-NO₂(C₆H₄), 4-Ph(C₆H₄)



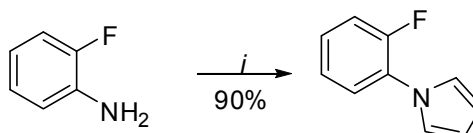
Condições: (i) CuI (20mol%), Cs₂CO₃ (2,5 equiv.), DMSO, 110°C, 24 h.

²⁹ Shiner, C. N.; Lash, T. D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11628.

³⁰ Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 777.

Harrak e col.³¹ relataram a síntese de pirróis *N*-aril substituídos através da reação de anilinas e 2,5-dimetoxitetrahydrofurano em meio ácido (**Esquema 9**), obtendo assim compostos pirrólicos providos de atividade antiinflamatória.

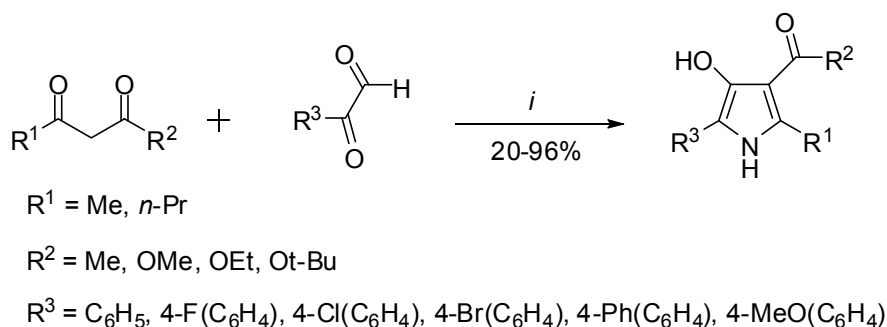
Esquema 9



Condições: (i) 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, ácido acético.

Em 2008, Khalili e col.³² sintetizaram 2-Alquil-5-aril-(1*H*)-pirrol-4-ol através da reação de compostos β-dicarbonílicos com aril glicoxais na presença de acetato de amônio e água a temperatura ambiente, representando uma metodologia simples sem a utilização de catalisadores metálicos (**Esquema 10**).

Esquema 10



Condições: NH₄OAc, H₂O, 30-45 min., t.a.

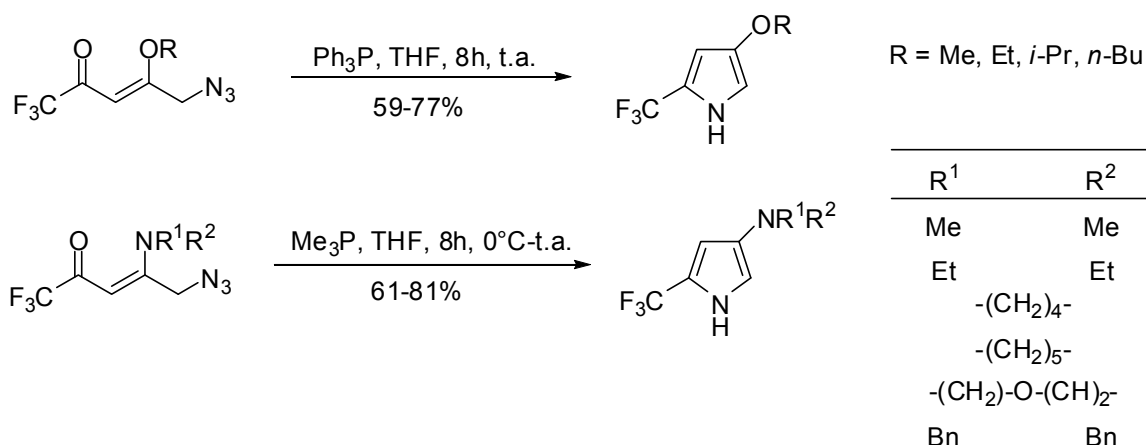
No NUQUIMHE foram desenvolvidas apenas duas metodologias para obtenção de pirróis. Em 2006, Zanatta e col.³³ demonstraram uma metodologia simples e regioespecífica para obtenção de 4-alcóxi(amino)-2-trifluormetil pirróis através da reação de 5-azido-4-alcóxi(amino)-1,1,1-trifluor-3-penten-2-onas com trifenil ou trimetil fosfina via ciclização intramolecular aza-Wittig (**Esquema 11**).

³¹ Harrak, Y.; Rosell, G.; Daidone, G.; Plescia, S.; Schillaci, D.; Pujol, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4876.

³² Khalili, B.; Jajarmi, P.; Eftekhari-Sis, B.; Hashemi, M. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2090.

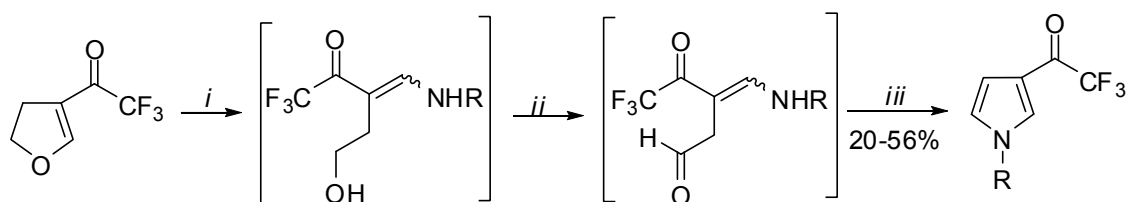
³³ Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.

Esquema 11



Em 2008, Zanatta e col.⁸ desenvolveram um simples e eficiente procedimento “one-pot” para preparação de 3-trifluoroacetil pirróis *N*-substituídos através da reação do 3-trifluoroacetil-4,5-diidrofurano com aminas primárias, o que resultou na formação de uma enaminona. Esta sofreu oxidação com PCC e, com posterior aquecimento, ciclizou formando os pirróis esperados com rendimentos de 20-56% (**Esquema 12**). Quando os autores utilizaram aminas como alilamina (R=CH₂CH=CH₂), propan-1-ol-3-amina (R=CH₂CH₂CH₂OH), 2,2-dimetil-etanolamina (R=CH(CH₃)₂CH₂OH) e benzilamina (R=Bn) os pirróis formados apresentaram atividade antimicrobiana *in vitro* contra o *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv e isolados clínicos INH e cepas resistentes-RMP.

Esquema 12

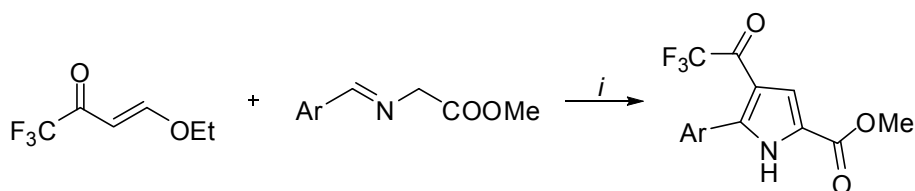


R = alquil, benzil e fenetil.

Condições: (i) RNH₂, CH₂Cl₂, 0,5 h, t.a.; (ii) PCC, CH₂Cl₂; (iii) refluxo, 3 h.

Outra β -alcoxivinil trifluormetil cetona utilizada na síntese de pirróis é a 1,1,1-trifluormetil-4-etóxi-propen-2-ona, a qual sofre reação de cicloadição-oxidação com *N*-alquilideno-2-amino-éster em presença de brometo de lítio (LiBr) e trietilamina (Et_3N) (**Esquema 13**).³⁴ Este procedimento possibilitou a síntese de pirróis 3-trifluoracetil com rendimentos de 47-81%.

Esquema 13



Condições: (i) LiBr.H₂O, Et₃N, THF, t.a.

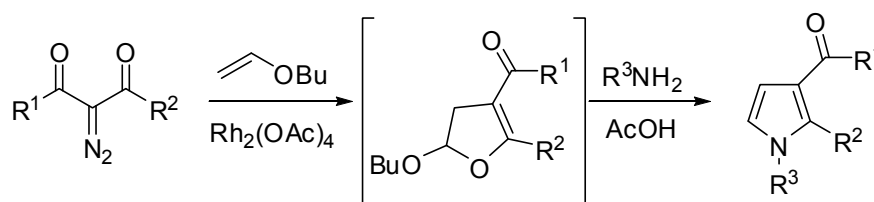
| Ar | tempo (h) |
|--------------------------------|-----------|
| 4-MeO-Ph | 18 |
| 4-Br-Ph | 12 |
| 4-Cl-Ph | 3 |
| 4-F-Ph | 3 |
| 2-F-Ph | 10 |
| 3-F-Ph | 4 |
| 4-CF ₃ -Ph | 4 |
| 4- <i>N,N</i> -dimetilamino-Ph | 20 |

Através da utilização de compostos α -diazocarbonil, da Silva e col.³⁵ realizaram um procedimento “*one pot*” para a síntese de pirróis substituídos. O protocolo reacional envolve a formação *in situ* do 3-carbonil-diidrofurano através da reação do composto α -diazocarbonil e butil vinil éter catalisada com acetato de ródio (II). O intermediário diidrofurano reage com excesso de amina primarias na presença de ácido acético glacial na qual deu origem aos pirróis substituídos (**Esquema 14**).

³⁴ Xin, Y.; Zhao, J.; Han, J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 642.

³⁵ Da Silva, F. de C.; Fonseca, M. G.; Rianelli, R. de S.; Cunha, A. C.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4, 45.

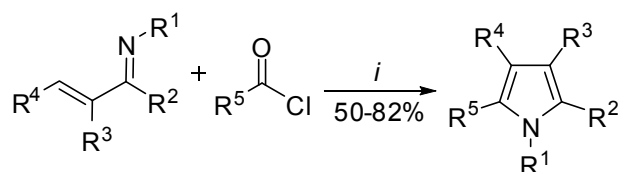
Esquema 14



| R ¹ | R ² | R ³ | tempo(h) | rend.(%) |
|----------------|----------------|----------------|----------|----------|
| OEt | Me | benzil | 52 | 72 |
| OEt | Me | decil | 60 | 79 |
| OEt | Me | ciclohexil | 72 | 74 |
| OEt | Me | isopropil | 76 | 21 |
| OEt | Me | butil | 48 | 69 |
| Me | Me | decil | 44 | 66 |
| Me | Me | benzil | 61 | 73 |
| Me | Me | ciclohexil | 56 | 64 |
| Me | Me | isopropil | 54 | 23 |
| Me | Me | butil | 51 | 62 |
| H | H | benzil | 48 | 86 |
| H | H | butil | 48 | 83 |
| H | H | propil | 48 | 85 |
| H | H | H | 24 | 65 |

Em 2009, Lu e col.³⁶ realizaram uma nova síntese de pirróis a partir de iminas α,β -insaturadas com cloretos ácidos, mediada por trifenilfosfina, através de uma reação de Wittig intramolecular (**Esquema 15**).

Esquema 15



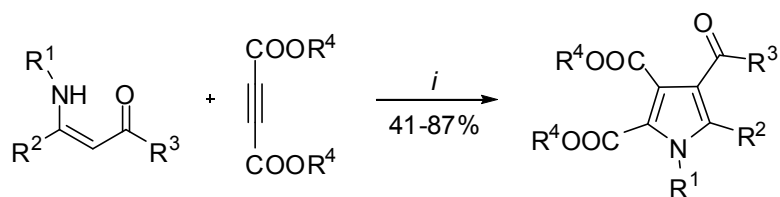
Condições: (i) PPh₃, DBU, Bu₄NI, CH₃CN, t.a., 18 h.

Em 2010, Yan e col.³⁷ Apresentaram uma metodologia simples na qual sintetizaram facilmente pirróis polisubstituídos através da ciclização oxidativa de β -enamino cetonas ou ésteres e alcinos catalisada por iodeto de cobre (CuI), na presença de O₂ (**Esquema 16**). Por intermédio deste procedimento os autores obtiveram 14 exemplos de pirróis polisubstituídos com rendimentos entre 41-87%.

³⁶ Lu, Y.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 6, 1369.

³⁷ Yan, R.; Luo, J.; Wang, C.; Ma, C.; Huang, G.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5395.

Esquema 16

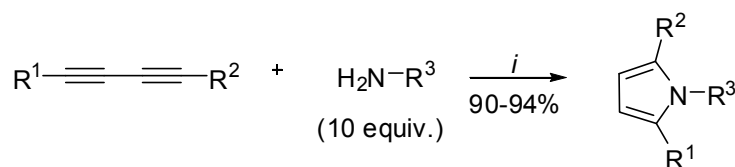


R¹, R², R³: aril, alquil, OEt
R⁴: Me, Et

Condições: (i) CuI (10mol%), O₂ (1 atm), DMF, 80°C, 4 h.

Também em 2010, Zheng e col.³⁸ sintetizaram pirróis através da hidroaminação intra e intermolecular de 1,3-butadiinos em presença de cloreto de cobre (CuCl) (**Esquema 17**). Este procedimento apresenta vantagens visíveis como matérias de partida facilmente disponíveis, condições moderadas de reações, catalisador de baixo custo e alto rendimento reacional.

Esquema 17



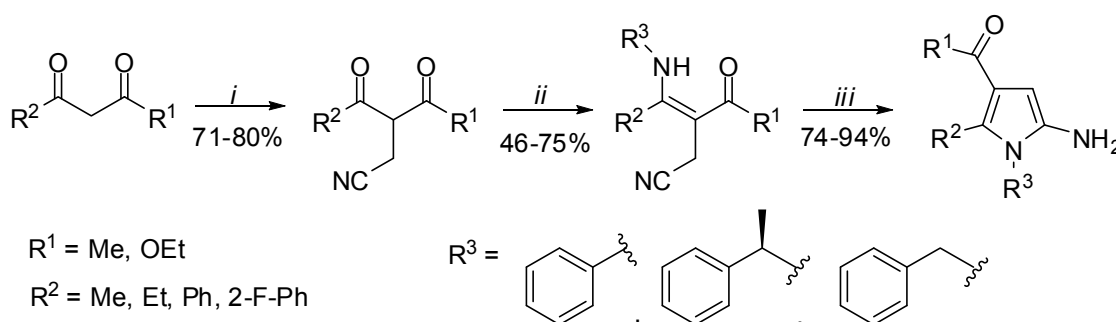
Condições: (i) CuCl (10 mol%), 100°C, 24 h.

| R ¹ , R ² | R ³ | Rend. Isolado(%) | R ¹ | R ² | R ³ | Rend. Isolado(%) |
|--------------------------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Ph | 4-Me(C ₆ H ₄) | 93 | 4-OMe(C ₆ H ₄) | Ph | Ph | 92 |
| Ph | 4-OMe(C ₆ H ₄) | 95 | 3,4-F(C ₆ H ₃) | Ph | Ph | 90 |
| Ph | 3-Me(C ₆ H ₄) | 96 | 4-Et(C ₆ H ₄) | 4-F(C ₆ H ₄) | 4-F(C ₆ H ₄) | 93 |
| Ph | 3-Cl(C ₆ H ₄) | 95 | 4-OMe(C ₆ H ₄) | 3-Me(C ₆ H ₄) | 3-Me(C ₆ H ₄) | 94 |
| Ph | 3-CF ₃ (C ₆ H ₄) | 92 | | | | |
| Ph | 3-Cl-4-Me(C ₆ H ₃) | 94 | C ₆ H ₅ | | Ph | 91 |
| Ph | 2-Cl(C ₆ H ₄) | 73 | | | | |
| Ph | 2,3-Cl(C ₆ H ₃) | 72 | | | | |
| Ph | <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ | 85 | | | Ph | 93 |
| 4-Et(C ₆ H ₄) | Ph | 95 | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ | | Ph | 90 |

³⁸ Zheng, Q.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4512.

Demir e col.³⁹ sintetizaram derivados 2-aminopirróis, análogos do ácido δ -aminobutírico (GABA). Estes foram obtidos através da alquilação de compostos β -dicarbonílicos com bromoacetnitrila, fornecendo intermediários α -cianometil- β -dicarbonílicos que, após reação de condensação com aminas e ácido *p*-tolueno sulfônico (TsOH), resultou na formação das enaminas correspondentes. Finalmente, a ciclização ocorreu via adição da amina à tripla ligação do carbono (**Esquema 18**).

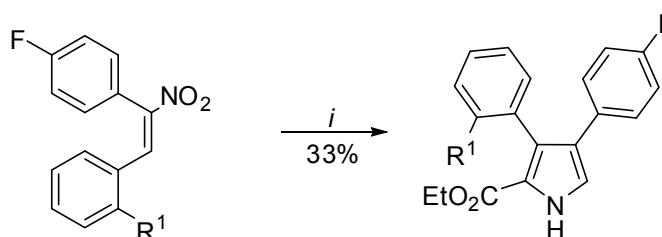
Esquema 18



Condições: (i) NaH, THF, BrCH₂CN; (ii) R³NH₂, TsOH, benzeno, refluxo; (iii) KOEt, EtOH, t.a.

Compostos contendo núcleo pirrólico potencialmente inibidores da síntese de colesterol, resultante do bloqueio da HMG-CoA redutase foram sintetizados por Pfefferkorn e col.⁴⁰ via metodologia de Barton-Zard, que consiste na reação de nitroalceno e isociano acetato de etila, na presença de DBU resultando na formação de diferentes pirróis (**Esquema 19**).

Esquema 19



R¹: Me, Br

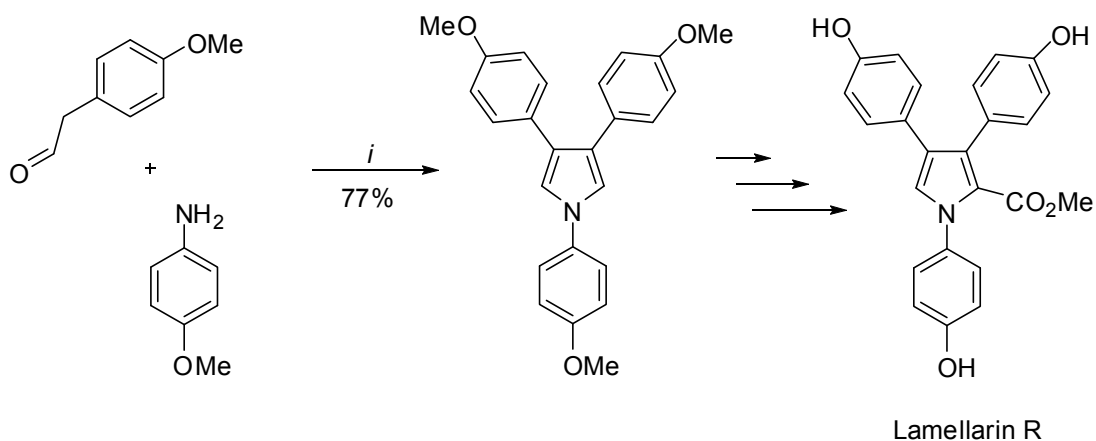
Condições: (i) DBU, isociano acetato de etila, THF, 25 °C, 8 h.

³⁹ Demir, A. S.; Emrullahoglu, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10482.

⁴⁰ Pfefferkorn, J. A.; Choi, C.; Song, Y.; Trivedi, B. K.; Larsen, S. D.; Askew, V.; Dillon, L.; Hanselman, J. C.; Lin, Z.; Lu, G.; Robertson, A.; Sekerke, C.; Auerbach, B.; Pavlovskyy, A.; Harris, M. S.; Bainbridge, G.; Caspers, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4531.

Em 2011, Li e col.⁴¹ fizeram a síntese total do Lamellarin R que apresenta atividades biológicas promissoras, tais como atividade antitumoral, reversão da multiresistência (MDR) e atividade de inibição da HIV-1 integrase. A síntese começa com a formação de um composto pirrólico *N*-aril através de uma reação de acoplamento oxidativo de um aldeído e uma amina através da utilização de AgOAc (**Esquema 20**).

Esquema 20



Condições: (i) AgOAc, NaOAc, THF, 60°C.

⁴¹ Li, Q.; Jiang, J.; Fan, A.; Cui, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2, 312.

2.3 Reações de Oxidação

Reações de oxidação para obter aldeídos, cetonas ou ácidos carboxílicos são reações de fundamental importância em síntese orgânica. Muitos reagentes são capazes de realizar estas transformações como, por exemplo, os oxidantes à base de óxidos de cromo (VI) (como exemplo a oxidação com PCC), dióxido de manganês, oxidação de Oppenauer (que utiliza alumínio-terc-butilato – $\text{Al}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$), sais de prata, dentre outros. No entanto, devido ao seu desenvolvimento e complexidade, a química orgânica sintética atual requer reagentes seletivos, capazes de oxidar alcoóis em condições reacionais brandas. Dessa forma, importantes reagentes foram desenvolvidos para este fim, entre eles cita-se o reagente de Dess-Martin, perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP) e reagentes à base de dimetilsulfóxido, sendo a oxidação de Swern a mais conhecida e utilizada.⁴²

2.3.1 Oxidação de Swern⁴³

Oxidação de alcoóis primários ou secundários a aldeídos e cetonas utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) ativado está entre as reações mais utilizadas em síntese orgânica.⁴⁴

O método utiliza o DMSO e um reagente eletrofílico para ativação do mesmo. Os reagentes eletrofílicos mais usados são cloreto de oxalila, cloreto cianúrico, anidrido acético, anidrido trifluoracético, cloreto de tionila, anidrido metanossulfônico, pentóxido de fósforo e complexo de trióxido de enxofre-piridina.⁴⁵

A combinação de DMSO com um reagente eletrofílico para formar o DMSO “ativado” tem sido amplamente explorada para a oxidação de alcoóis aos seus respectivos compostos carbonílicos. A Investigação de Daniel Swern demonstrou que o cloreto de oxalila foi particularmente adequado para uso como reagente eletrofílico. A combinação de cloreto de oxalila e DMSO geralmente proporciona alta conversão do álcool para o composto carbonílico. Na oxidação de Swern, o DMSO é

⁴² De Souza, M. V. N. *Quím. Nova* **2004**, 27, 2, 287.

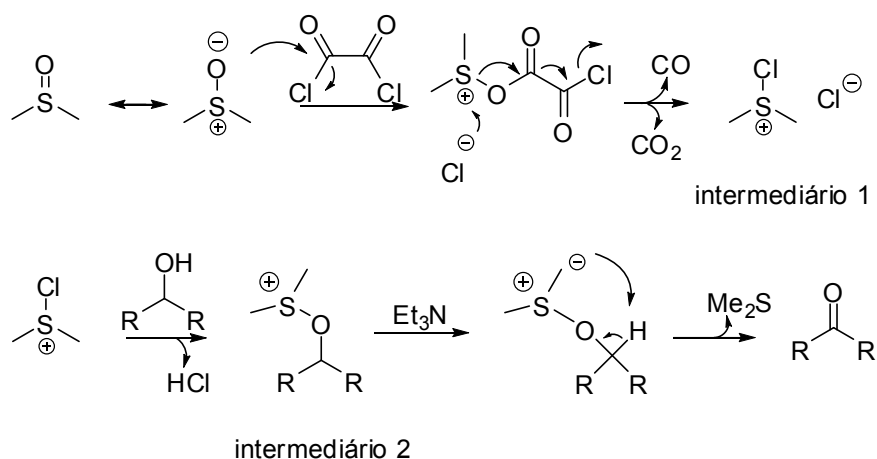
⁴³ Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 957.

⁴⁴ (a) Liu, Y.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7856; (b) Giagou, T.; Meyer, M. P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8088.

⁴⁵ (a) Cunha, A. C.; Da Paixão, F. M.; De Souza M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **2006**, 29, 3, 520; (b) Seyedi, S. M.; Sadeghian, H. Safari, Z. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2009**, 184, 2297.

adicionado a uma solução fria ($<-50^{\circ}\text{C}$) de cloreto de oxalila em um solvente inerte. Isso resulta na rápida formação do dióxido e monóxido de carbono e à formação do DMSO “ativado”, intermediário 1. A adição do álcool resulta na formação do íon sulfônio, intermediário 2, que é convertido no composto carbonílico mediante tratamento com uma amina terciária, comumente trietilamina (**Esquema 21**).⁴⁶

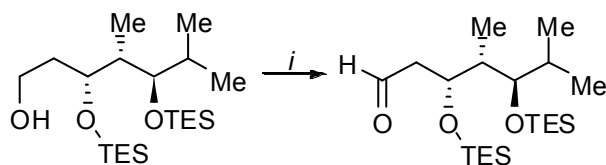
Esquema 21



A oxidação de Swern é muito útil principalmente para a oxidação de alcoóis polifuncionais, pois é compatível com a presença de vários grupos funcionais. Os subprodutos da reação são voláteis (Me_2S , CO , CO_2 e HCl), o que facilita bastante o isolamento do produto.⁴⁷

Em 2002, Sousa, M. A.⁴⁸ apresentou uma metodologia para a oxidação de Swern, onde fez a oxidação de um álcool primário a aldeído com bons rendimentos, sem necessidade de purificação (**Esquema 22**).

Esquema 22



Condições: (i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 99%

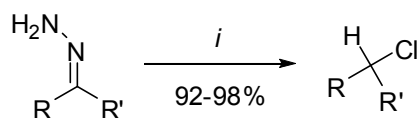
⁴⁶ McConnell, J. R.; Hitt, J. E.; Daus, E. D.; Rey, T. A. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 940.

⁴⁷ Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Série Química Orgânica: Substâncias Carboniladas e Derivados*. Porto Alegre: Bookman, **2003**, p. 279.

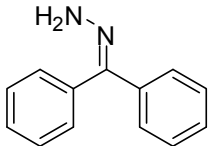
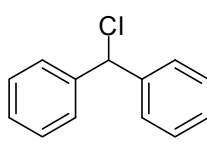
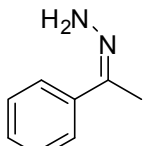
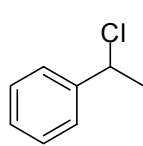
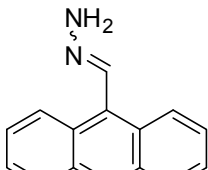
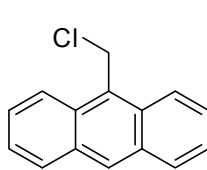
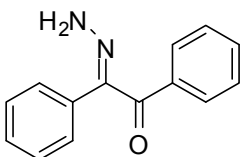
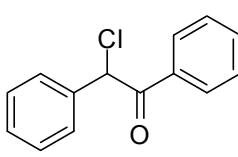
⁴⁸ Sousa, M. A. Dissertação (Doutorado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, **2002**, 139.

Através da oxidação de Swern, Brewer⁴⁹ fez a conversão de hidrazonas a cloretos de alquila. Várias hidrazonas foram submetidas as tais condições e foram eficientemente convertidas em cloreto de alquila em rendimentos altos conforme demonstrado no **Esquema 23**.

Esquema 23



Condições: (i) DMSO (1,1 eq), (COCl)₂ (1,5 eq), Et₃N (1 eq), CH₂Cl₂, -78°C a t.a.

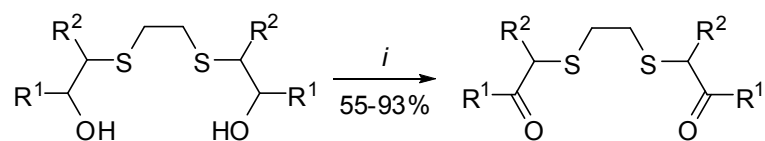
| Hidrazona | Cloreto | Rend. % |
|---|---|-----------------|
|  |  | 93 |
|  |  | 92 ^a |
|  |  | 98 |
|  |  | 95 |

^a 6% de estireno foi obtido como produto secundário.

Em 2009, Seyedi, S. M. e col.^{45b} relataram a oxidação de β,β' -dihidroxitioéteres através da oxidação de Swern, onde puderam observar que a função sulfeto permaneceu intacta, com rendimentos reacionais de 55-93% (**Esquema 24**).

⁴⁹ Brewer, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7731.

Esquema 24



Condições: (i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -60°C .

| R ¹ | R ² |
|--|----------------|
| H | H |
| -CH ₃ | H |
| -CH ₂ CH ₃ | H |
| -Ph | H |
| -CH ₂ OCH ₂ CHCH ₂ | H |
| -CH ₂ OCH(CH ₃) ₂ | H |
| -CH ₂ O- <i>n</i> -C ₄ H ₉ | H |
| -CH ₂ O- <i>terc</i> -C ₄ H ₉ | H |
| -CH ₂ OPh | H |
| -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | |

***APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS***

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Nomenclatura dos compostos obtidos

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho está descrita na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos 5a-o:

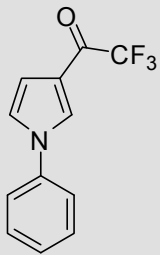
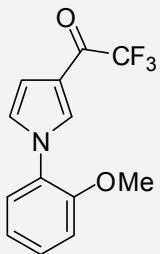
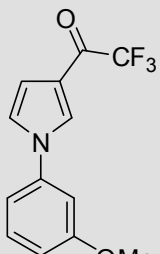
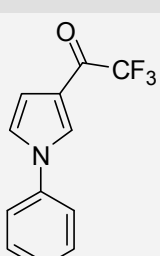
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 5a |  | 1-Fenil-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |
| 5b |  | 1-(2-Metoxifenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |
| 5c |  | 1-(3-Metoxifenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |
| 5d |  | 1-(4-Metoxifenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos 5a-o (continuação):

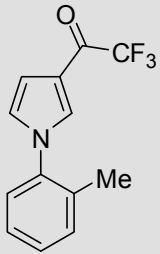
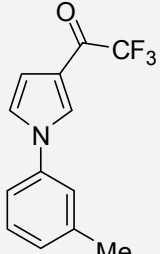
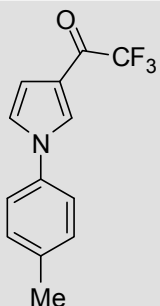
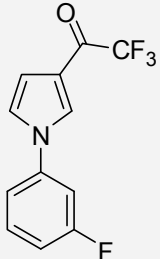
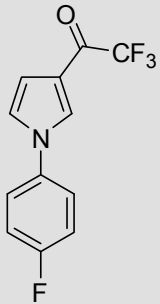
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 5e |  <p>The structure shows a pyrrole ring with a trifluoroacetyl group (-C(=O)CF₃) at the 3-position and a 2-methylphenyl group attached to the nitrogen atom.</p> | 1-(2-Metilfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol |
| 5f |  <p>The structure shows a pyrrole ring with a trifluoroacetyl group (-C(=O)CF₃) at the 3-position and a 3-methylphenyl group attached to the nitrogen atom.</p> | 1-(3-Metilfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol |
| 5g |  <p>The structure shows a pyrrole ring with a trifluoroacetyl group (-C(=O)CF₃) at the 3-position and a 4-methylphenyl group attached to the nitrogen atom.</p> | 1-(4-Metilfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol |
| 5h |  <p>The structure shows a pyrrole ring with a trifluoroacetyl group (-C(=O)CF₃) at the 3-position and a 3-fluorophenyl group attached to the nitrogen atom.</p> | 1-(3-Fluorfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol |
| 5i |  <p>The structure shows a pyrrole ring with a trifluoroacetyl group (-C(=O)CF₃) at the 3-position and a 4-fluorophenyl group attached to the nitrogen atom.</p> | 1-(4-Fluorfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol |

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos 5a-o (continuação):

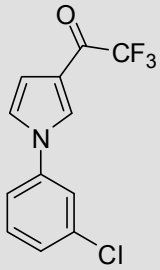
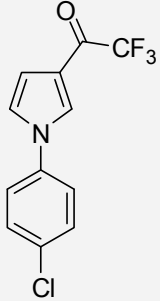
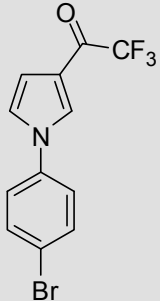
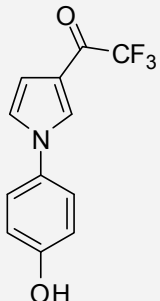
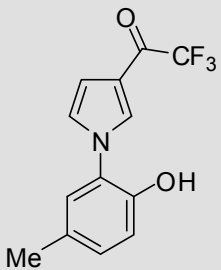
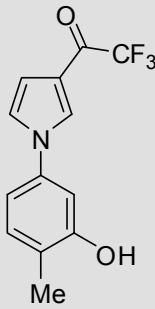
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|--|
| 5j |  | 1-(3-Clorofenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |
| 5k |  | 1-(4-Clorofenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |
| 5l |  | 1-(4-Bromofenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |
| 5m |  | 1-(4-Hidroxifenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |
| 5n |  | 1-(2-Hidróxi-5-metilfenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |

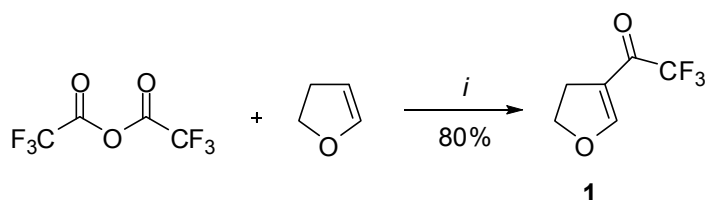
Tabela 1: Nomenclatura dos compostos **5a-o** (continuação):

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|-----------|---|--|
| 5o |  | 1-(3-Hidróxi-4-metilfenil)-3-trifluoracetil-1 <i>H</i> -pirrol |

3.2 Acilação do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano

O 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**1**) utilizado como reagente de partida foi obtido através da acilação do 2,3-diidrofurano com anidrido trifluoracético conforme as condições desenvolvidas por Colla e col,¹⁰ e é amplamente usada em nosso grupo de pesquisa (**Esquema 25**).

Esquema 25



Condições: (i) Py, CH₂Cl₂, 0°C, 15 min., t.a., 16 h.

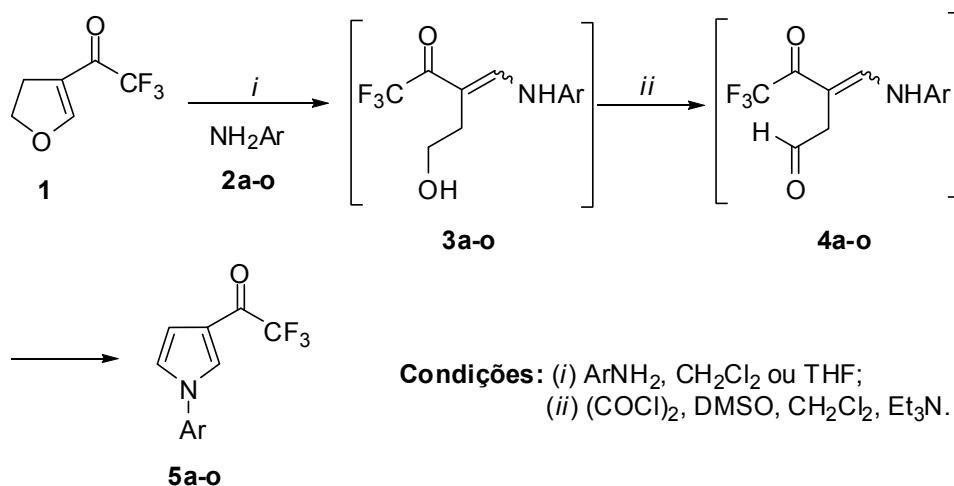
Para este procedimento devem-se observar alguns cuidados relativos à umidade, pois durante o desenvolvimento da metodologia de acilação foi observado pelos autores a ocorrência de polimerização promovida pela umidade presente durante a reação, e desta maneira, ocorrendo grande perda de rendimento do produto. Por este motivo, deve-se utilizar vidraria bem seca em estufa ou flambada e os solventes utilizados devem estar purificados e secos.

O 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano foi obtido na forma de óleo incolor com rendimento de 80% sem necessidade de destilação para purificação. A pureza deste composto foi observada nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C.

3.3 Obtenção dos 3-trifluoracetil-1*H*-pirróis *N*-aril substituídos

A obtenção dos 3-trifluoracetil-1*H*-pirróis *N*-aril substituídos foi realizada conforme demonstrado no **Esquema 26**.

Esquema 26



| Compostos 2, 3, 4, 5 | Ar | Compostos 2, 3, 4, 5 | Ar |
|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--|
| a | C ₆ H ₄ | h | 3-F(C ₆ H ₄) |
| b | 2-MeO(C ₆ H ₄) | i | 4-F(C ₆ H ₄) |
| c | 3-MeO(C ₆ H ₄) | j | 3-Cl(C ₆ H ₄) |
| d | 4-MeO(C ₆ H ₄) | k | 4-Cl(C ₆ H ₄) |
| e | 2-Me(C ₆ H ₄) | l | 4-Br(C ₆ H ₄) |
| f | 3-Me(C ₆ H ₄) | m | 4-OH(C ₆ H ₄) ^a |
| g | 4-Me(C ₆ H ₄) | n | 2-OH-5-Me(C ₆ H ₃) ^a |
| | | o | 3-OH-4-CH ₃ (C ₆ H ₃) ^a |

^a Reação conduzida em THF.

3.3.1 Obtenção do intermediário 3 (enaminona)

A construção de ligações C-N é muito importante e frequentemente uma etapa sintética desafiante. A adição inter ou intramolecular de amins secundárias, primárias e amônia a duplas ou triplas ligações e a outros centros eletrofílicos tem atraído grande atenção em síntese orgânica devido a sua habilidade e versatilidade na formação de tais ligações.⁵⁰

A obtenção dos compostos da série **3**, obtidos através da adição de amins primárias ao 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano, tem sido alvo de estudo de nosso grupo de pesquisa há alguns anos e sua produção foi otimizada por Barichello.⁵¹

Os intermediários **3a-o** foram obtidos mediante reação entre o 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano **1** com diversas anilinas **2a-o** e não puderam ser isolados, pois são instáveis e decompõem-se em poucas horas como estudado e descrito por Zanatta e col.⁸

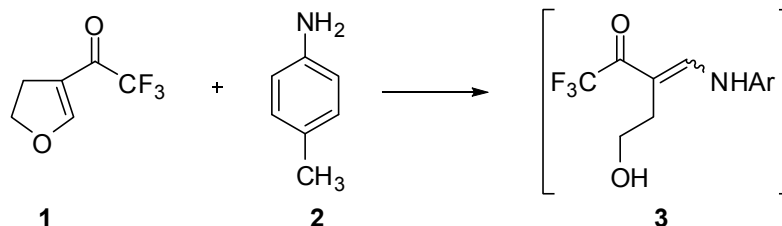
O solvente utilizado foi CH₂Cl₂, porque ele se mostrou apropriado tanto para a etapa de adição de Michael como para a etapa de oxidação. Para as amins **2m-o**, as quais não foram solúveis em CH₂Cl₂, optou-se em utilizar THF como solvente para estas reações.

As amins utilizadas neste trabalho foram as anilinas. Estas amins são menos reativas que amins primárias alifáticas como metilamina, etilamina, propilamina, dentre outras, o que pode ser observado quando comparado o tempo reacional para formação das enaminonas descrito por Zanatta e col.⁸ que foi de 30 min., para as anilinas utilizadas neste trabalho, que levaram em torno de 6 horas ou mais para reagirem. Com isto, foram testados alguns catalisadores com a finalidade de diminuir este tempo reacional, os catalisadores testados estão listados na **Tabela 2**.

⁵⁰ Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 411.

⁵¹ Barichello, R. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2003**, p. 26.

Tabela 2: Catalisadores utilizados na reação entre o 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano e a anilina **3g**^a.



| Entrada | Catalisador | Tempo Reacional (h) ^b | Conversão ^c |
|---------|---|----------------------------------|------------------------|
| 1 | BF ₃ .OEt ₂ ^d | - | - |
| 2 | CeCl ₃ .7H ₂ O ^e | 5 | 83 |
| 3 | AlCl ₃ ^f | 3 | 71 |
| 4 | Et ₃ N ^g | 2 | 92 |

^a Condições reacionais: 4-metilanilina (1mmol), 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (1mmol), CH₂Cl₂, t.a;

^b Reação acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica, usando como eluente uma mistura de 50% hexano/CH₂Cl₂; ^c Conversão calculada por cromatografia gasosa na formação do pirrol, após oxidação de Swern do intermediário **3**; ^d 2 mmol; ^e 10 mol%, extração com água; ^f 10 mol%, extração com água; ^g 1 mmol.

Como demonstrado na **Tabela 2**, quando utilizou-se trifluorboroeterato de etila (BF₃.OEt₂) não foi observado a formação do produto, já com os demais catalisadores observou-se a formação do intermediário **3** em tempos reacionais diferentes. Quando foram utilizados cloreto de cério heptahidratado (CeCl₃.7H₂O) e cloreto de alumínio (AlCl₃) foi necessário realizar uma extração da mistura reacional. No entanto, quando utilizada trietilamina (Et₃N) a mistura reacional pode ser adicionada diretamente na etapa de oxidação. Assim, pelo o fato de poder adicionar direto na etapa de oxidação, ter reagido mais rapidamente e ter feito quase conversão total no pirrol desejado após a oxidação, foi escolhido a Et₃N como catalisador da reação.

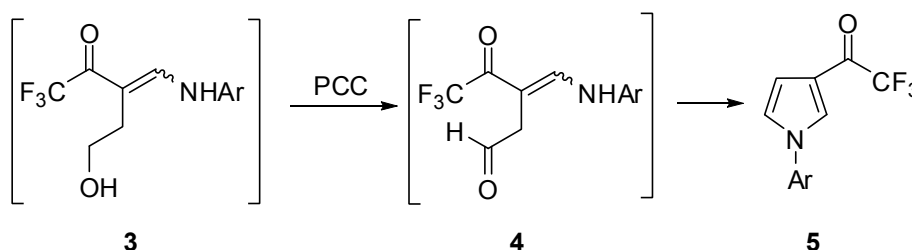
Em vista das condições de otimização, o procedimento para obtenção das enamionas **3a-o** foi realizado através da adição da anilina no 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano dissolvido no solvente anidro adequado (CH₂Cl₂ para anilinas **2a-i** e THF para anilinas **2m-o**), após adiciona a Et₃N anidra, a mistura reacional é mantida a temperatura ambiente e acompanhada por cromatografia em camada delgada. Para as anilinas com grupos doares como metóxi e metil, o tempo reacional foi menor (1,5 h e 2 h respectivamente), enquanto que as demais anilinas necessitam de tempos

reacionais um pouco maiores. Em vista disto, optou-se por deixar a mistura reacional reagir por 4-5 horas, que foi o tempo reacional necessário para obtenção dos intermediários **3a-o**. Estes intermediários não puderam ser isolados, como já citado anteriormente e foram adicionados diretamente na etapa de oxidação.

3.3.2 Oxidação de Swern

No trabalho descrito por Zanatta e col.,⁸ os autores sintetizaram pirróis a partir da oxidação com PCC. Neste trabalho realizamos o mesmo procedimento de oxidação com os intermediários **3c,d,g,k**, o produto foi obtido com bom grau de pureza, mas os rendimentos foram baixos como demonstrados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Resultados obtidos com a oxidação com PCC^a.



| Entrada | Intermediário ^b | Anilina | Rendimento (%) |
|---------|----------------------------|-----------------|----------------|
| 1 | 3c | 3-metoxianilina | 8 |
| 2 | 3d | 4-metoxianilina | 13 |
| 3 | 3g | 4-metilnilina | 25 |
| 4 | 3k | 4-cloroanilina | 15 |

^a Condições reacionais: Intermediário **3** (1mmol da anilina), PCC (1,5mmol), $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, refluxo, 3h.

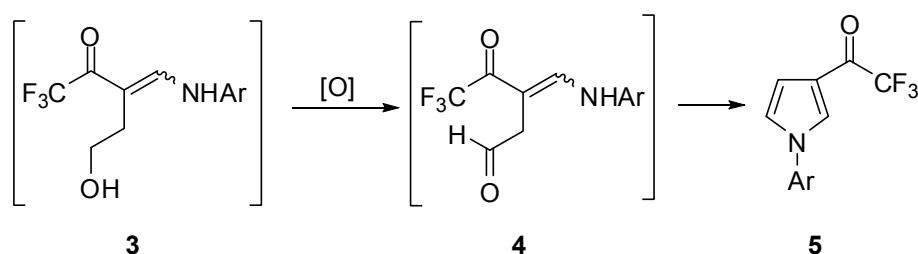
^b Condições reacionais: anilina (1mmol), 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (1mmol), 2h, t.a.

A oxidação com PCC além de resultar em baixos rendimentos, gera resíduos de cromo tóxicos e o processo de *workup* é complicado e demorado.

Assim neste trabalho optamos por utilizar os procedimentos à base de DMSO “ativado”, como exemplo a oxidação de Swern, que evita a geração de resíduos tóxicos.

Como já foi dito anteriormente, a técnica de oxidação consiste na ativação do DMSO por um agente eletrofílico, como por exemplo, cloreto de oxalila, anidrido acético, anidrido trifluoracético, cloreto de tionila, cloreto cianúrico, dentre outros. Neste trabalho foram testados o cloreto de oxalila, cloreto cianúrico, cloreto de tionila e anidrido trifluoracético. Para os dois últimos reagentes, a conversão no produto foi muito baixa e o produto obtido apresentou muitas impurezas no espectro de RMN ^1H , os cloretos de oxalila e cianúrico apresentaram bons resultados conforme descritos na **Tabela 4**.

Tabela 4: Reagentes eletrofílicos utilizados na reação de oxidação do intermediário **3g**^a.



| Entrada | Reagente eletrofílico ^b | Temperatura (°C) ^c | Conversão ^d | Rend. (%) ^e |
|---------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| 1 | Cloreto de Oxalila | -78 | 90 | 75 |
| 2 | Cloreto cianúrico | -30 | 89 | 69 |
| 3 | Cloreto de Tionila | -60 | 36 | 80 ^f |
| 4 | Anidrido Trifluoracético | -60 | 12 | 79 ^f |

^a Condições reacionais: 4-metilnilina (1mmol), 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (1mmol), Et₃N (1mmol), CH₂Cl₂, 4h, t.a;

^b Relação molar amina:reagente (1:1,2); ^c Temperatura gerada através de um banho de gelo seco e acetona; ^d Conversão calculada por cromatografia gasosa; ^e Rendimento do produto sem purificação;

^f Apresentaram muitas impurezas no espectro de RMN ^1H .

Ao longo dos testes reacionais o produto obtido a partir da oxidação com cloreto cianúrico formou uma mistura de compostos contendo o pirrol desejado e o respectivo diidropirrol, que foram observados nos espectros de massas demonstrados nas **Figuras 9, 10,11**.

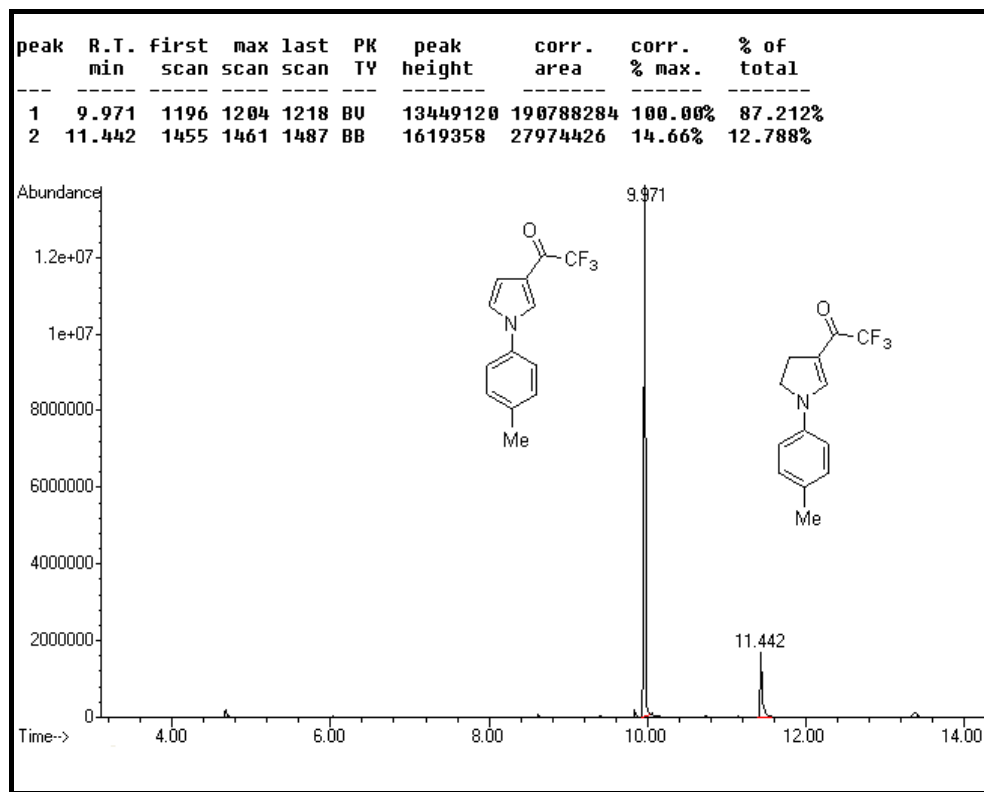


Figura 9: Cromatograma de íons totais da mistura de pirrol e diidropirrol.

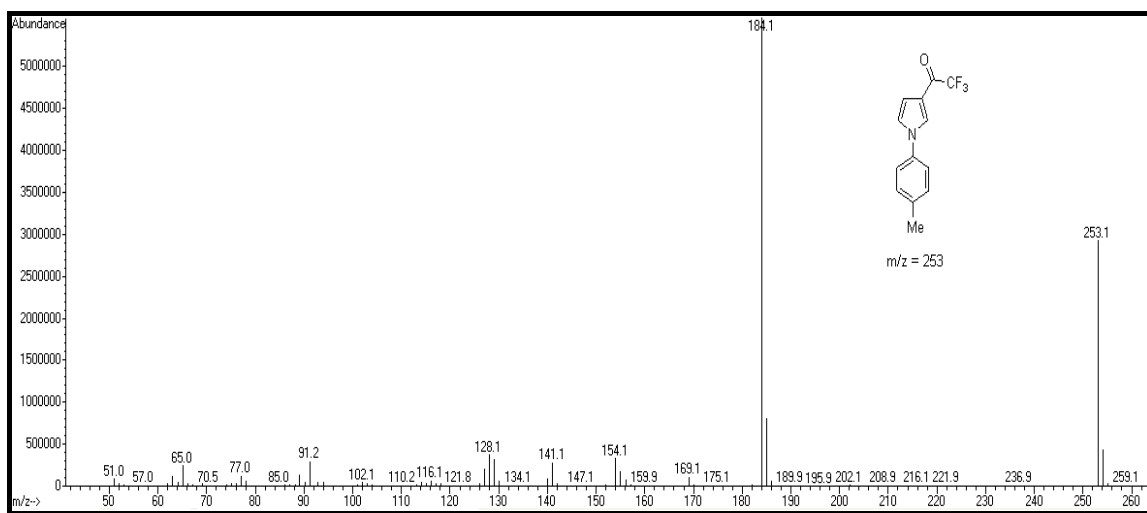


Figura 10: Espectro de massas (IE, 70 eV) do pirrol.

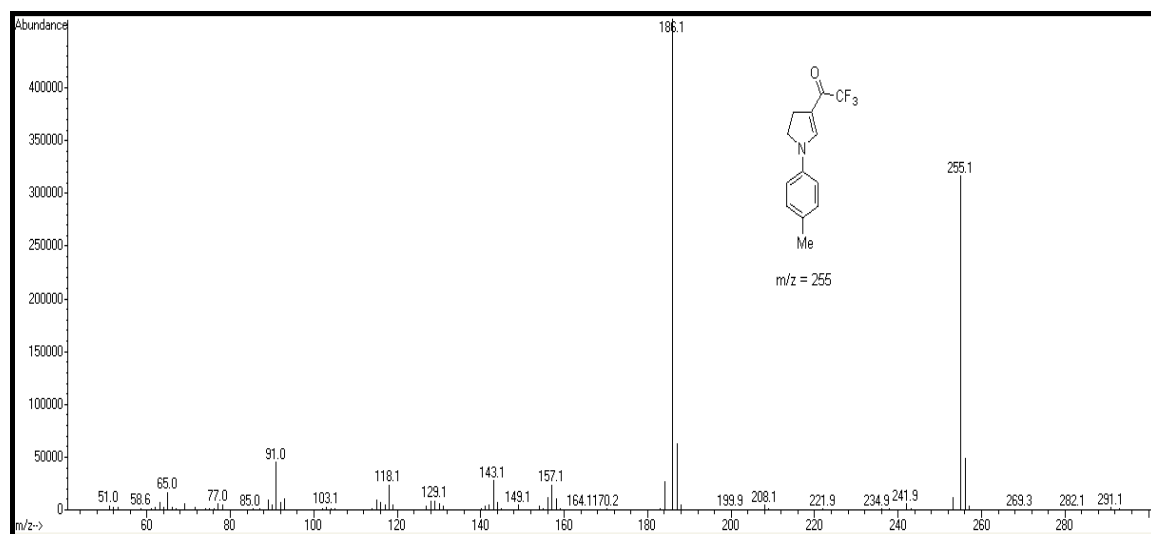
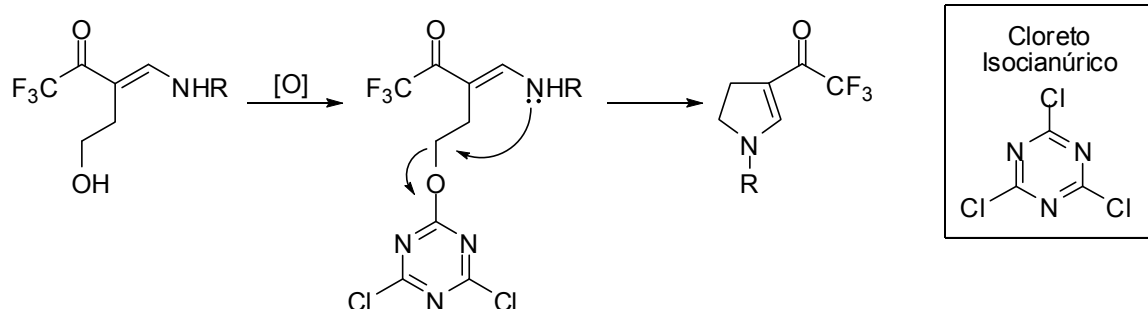


Figura 11: Espectro de massas (IE, 70 eV) do diidropirrol.

O mecanismo de formação deste diidropirrol é muito complexo, pois o mesmo não apresenta a hidroxila no carbono 5 do anel, a qual quando é eliminada faz a aromatização do pirrol. Uma possibilidade de mecanismo seria uma proteção do álcool presente na enaminona ao invés da oxidação, e posterior ciclização com eliminação de um bom grupo abandonador como demonstrado no **Esquema 27**.

Esquema 27



Devido à formação do diidropirrol, quando a reação foi conduzida com cloreto isocianúrico, a etapa de oxidação deste trabalho foi realizada com cloreto de oxalila, o qual é o reagente mais utilizado nas reações de oxidação de Swern.

O procedimento de oxidação utilizado é uma modificação de dois protocolos descritos na literatura (Sousa, M. A.⁴⁸ e Pereira, J. M.⁵²). O método primeiramente exige a ativação do DMSO, onde uma solução de CH_2Cl_2 com cloreto de oxalila foi mantida a uma temperatura de -78°C . Sobre essa solução adiciona-se o DMSO gota-a-gota. Após 30 min., adicionou-se a solução da enaminona em CH_2Cl_2 permanecendo, sob agitação magnética, por 30 min. Transcorrido este período, adicionou-se gota-a-gota a trietilamina e a suspensão resultante foi elevada a 0°C , permanecendo sob agitação nesta temperatura, por 30 min. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional permaneceu em repouso até atingir temperatura ambiente. O solvente da mistura reacional é evaporado no rotaevaporador à pressão reduzida e o sólido resultante foi dissolvido em acetato de etila, após foi realizada a extração com água ácida 3% e posteriormente com solução 1M de bicarbonato de sódio (NaHCO_3). A fase orgânica, depois de seca com sulfato de sódio anidro, foi concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. Os compostos **5a-o** foram purificados em coluna cromatográfica, utilizando-se sílica gel. Como eluente empregou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções para todos os compostos. Nas **Tabelas 5 e 6** encontram-se os dados dos compostos da série **5**.

Tabela 5: Características, rendimentos e ponto de fusão dos compostos **5a-o**.

| Composto | Característica | Rendimento ^a | Ponto de Fusão ($^\circ\text{C}$) |
|-----------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| 5a | Sólido amarelo | 41 | 60-64 |
| 5b | Óleo amarelo | 38 | - |
| 5c | Óleo amarelo | 50 | - |
| 5d | Óleo amarelo | 40 | - |
| 5e | Óleo amarelo | 30 | - |
| 5f | Óleo amarelo | 35 | - |
| 5g | Sólido amarelo higroscópico | 45 | - |

^a Rendimento do produto após purificação por coluna cromatográfica.

⁵² Pereira, J. M. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, **2007**, 119.

Tabela 5: Características, rendimentos e ponto de fusão dos compostos **5a-o** (continuação).

| Composto | Característica | Rendimento^a | Ponto de Fusão (°C) |
|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 5h | Sólido amarelo higroscópico | 32 | - |
| 5i | Sólido branco | 40 | 79-82 |
| 5j | Óleo amarelo | 45 | - |
| 5k | Sólido amarelo | 43 | 102-106 |
| 5l | Sólido marrom higroscópico | 56 | - |
| 5m | Sólido marrom | 39 | 125-129 |
| 5n | Sólido marrom higroscópico | 49 | - |
| 5o | Sólido marrom higroscópico | 34 | - |

^a Rendimento do produto após purificação por coluna cromatográfica.

Os rendimentos moderados se devem ao fato que os produtos foram purificados em coluna cromatográfica e a sua total eluição em apenas uma fração não foi possível, nas demais frações da coluna foi observada a presença do produto juntamente com as impurezas, isso pode ser observado através da análise em cromatografia em camada delgada e também nos espectros de CG-EM.

Tabela 6: Fórmula molecular, dados de CG-EM, HRMS e AE dos compostos **5a-o**.

| Composto | Fórmula Molecular (g/mol) | CG-EM IE 70eV [m/z(%)] | HRMS-ESI (m/z) ou AE ^a |
|----------------------|--|--|---|
| 5^a | C ₁₂ H ₈ F ₃ NO (239,06) | 239 (M ⁺ , 53); 170(100). | Calc. para C ₁₂ H ₈ F ₃ NO: [M+H] ⁺ 240,0636 Encontrado: 240,0627 |
| 5b | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ (269,07) | 269 (M ⁺ , 100); 200(100); 185(90); 157 (24). | Calc. para C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ : [M+H] ⁺ 270,0742 Encontrado: 270,0735 |
| 5c | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ (269,07) | 269 (M ⁺ , 55); 200(100); 185(15). | Calc. para C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ : [M+H] ⁺ 270,0742 Encontrado: 270,0740 |
| 5d | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ (269,07) | 269 (M ⁺ , 100); 200(100); 185(37). | Calc. para C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ : [M+H] ⁺ 270,0742 Encontrado: 270,0741 |
| 5e | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO (253,08) | 253 (M ⁺ , 70); 184(100); 154(10). | Calc. para C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO: [M+H] ⁺ 254,0792 Encontrado: 254,0786 |
| 5f | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO (253,08) | 253 (M ⁺ , 100); 184(100); 154(16). | Calc. para C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO: [M+H] ⁺ 254,0792 Encontrado: 254,0789 |
| 5g | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO (253,08) | 253 (M ⁺ , 95); 184(100); 169(10). | Calc. para C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO: [M+H] ⁺ 254,0792 Encontrado: 254,0794 |
| 5h | C ₁₂ H ₇ F ₄ NO (257,05) | 257 (M ⁺ , 56); 188(100); 133(22). | Calc. para C ₁₂ H ₇ F ₄ NO: [M+H] ⁺ 258,0542 Encontrado: 258,0539 |
| 5i | C ₁₂ H ₇ F ₄ NO (257,05) | 257 (M ⁺ , 55); 188(100); 133(25). | Calc. para C ₁₂ H ₇ F ₄ NO: C:56.04, H:2.74, N:5.45% Encontrado: C:55.98, H:2.61, N:5.55% |

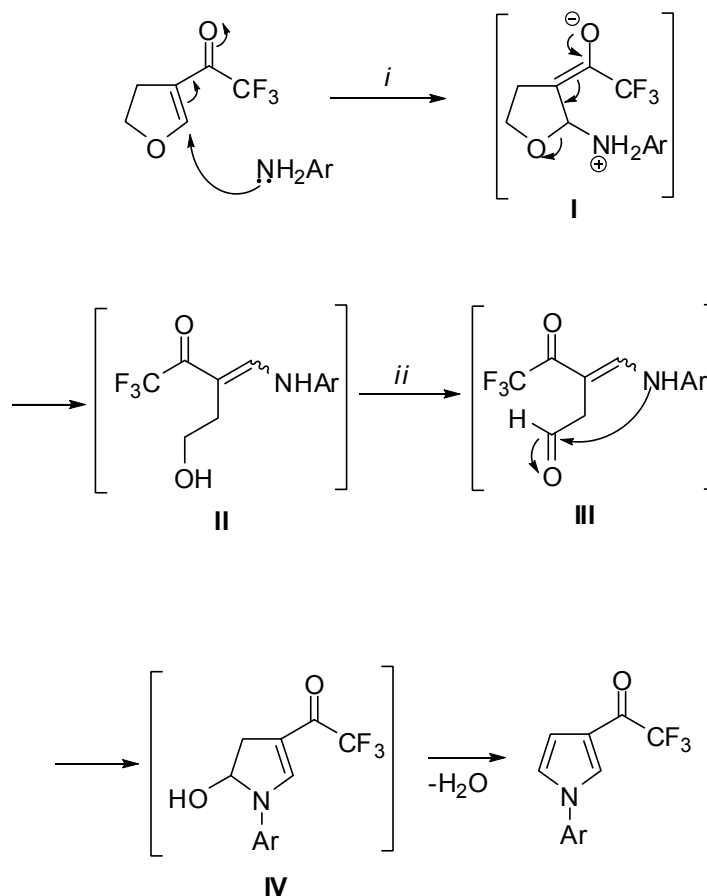
Tabela 6: Fórmula molecular, dados de CG-EM e HRMS e AE dos compostos **5a-o** (continuação).

| Composto | Fórmula Molecular (g/mol) | CG-EM IE 70eV [m/z(%)] | HRMS-ESI (m/z) ou AE |
|-----------|--|---|---|
| 5j | C ₁₂ H ₇ ClF ₃ NO (273,02) | 273 (M ⁺ , 21); 204(100); 169 (16). | Calc. para C ₁₂ H ₇ ClF ₃ NO: [M+H] ⁺ 274,0246 Encontrado: 274,0239 |
| 5k | C ₁₂ H ₇ ClF ₃ NO (273,02) | 273 (M ⁺ , 69); 204(100); 169 (26). | Calc. para C ₁₂ H ₇ ClF ₃ NO: [M+H] ⁺ 274,0246 Encontrado: 274,0249 |
| 5l | C ₁₂ H ₇ BrF ₃ NO (316,96) | 317 (M ⁺ , 26); 248(100); 169(57); 141 (26). | Calc. para C ₁₂ H ₇ BrF ₃ NO: [M+Na] ⁺ 339,9561 Encontrado: 339,9559 |
| 5m | C ₁₂ H ₈ F ₃ NO ₂ (255,05) | 255 (M ⁺ , 70); 186(100). | Calc. para C ₁₂ H ₈ F ₃ NO ₂ : C:56.48, H:3.16, N:5.49% Encontrado: C:56.30, H:3.22, N:5.60% |
| 5n | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ (269,07) | 269 (M ⁺ , 68); 200(100). | Calc. para C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ : [M+H] ⁺ 270,0742 Encontrado: 270,0738 |
| 5o | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ (269,07) | 269 (M ⁺ , 59); 200(100). | Calc. para C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₂ : [M+H] ⁺ 270,0742 Encontrado: 270,0743 |

O mecanismo proposto para a formação dos pirróis consiste no ataque nucleofílico da amina a posição β do 3-trifluoracetil-4,5-dihidrofurano. A deslocalização dos elétrons leva a formação da estrutura **I**, que após reconstituição da carbonila conduz a abertura do anel gerando o intermediário acíclico **II**. Sob condições de oxidação **II** é convertido no intermediário **III** (o mecanismo da reação de oxidação de Swern esta descrito no **Esquema 21**). A presença de um centro nucleofílico no meio reacional leva a ciclização intramolecular gerando a estrutura **IV** que sofre aromatização com a perda de uma molécula de água, ocorrendo à formação dos pirróis desejados, conforme demonstrado no **Esquema 28**. Acredita-se que possa ocorrer protonação da aril amina após adição no 3-trifluoracetil-4,5-

diidrofurano impedindo que parte desta reaja, e o uso da trietilamina pode impedir esta protonação.

Esquema 28



Condições:(i) CH_2Cl_2 ou THF, t.a., 4-5h; (ii) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , Et_3N , -78°C - 0°C .

3.4 Identificação dos 3-Trifluoracetilpirróis N-aril Substituídos

A identificação dos compostos **5a-o** foi realizada a partir dos dados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , e por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (CG-EM), os dados de RMN dos compostos **5a-o** estão listados na **Tabela 7**.

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **5a-o**.

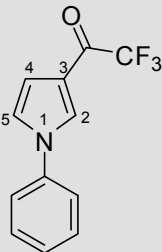
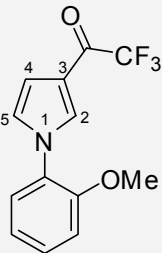
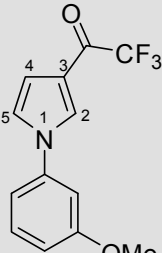
| Composto | RMN ^1H : δ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação) | RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação) |
|--|---|--|
|  <p>5a</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 200MHz): 7,84 (s, 1H, H2); 7,54-7,36 (m, 5H, Ar); 7,11-7,09 (m, 1H, H5); 6,92 (s, 1H, H4).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 50MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 139,1, 129,9, 127,9, 121,4 (6C, Ar); 127,4 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,5 (C5); 119,5 (C3); 116,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 111,9 (C4).</p> |
|  <p>5b</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400MHz): 7,7 (m, 1H, H2); 7,4-7,0 (m, 4H, Ar); 6,9 (m, 1H, H5); 6,8 (s, 1H, H4); 3,8 (s, 3H, MeO).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 152,7, 129,5, 128,3, 125,7, 121,1, 112,5 (6C, Ar); 130,7 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 124,9 (C5); 118,5 (C3); 117,0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 110,4 (C4); 55,9 (MeO).</p> |
|  <p>5c</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 200MHz): 7,8 (m, 1H, H2); 7,4 (m, 1H, Ar); 7,1 (m, 1H, H5); 7,0 (m, 1H, Ar); 6,9 (m, 3H, Ar e H4); 3,9 (s, 3H, MeO).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 50MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 160,7, 140,2, 130,8, 113,6, 113,4, 107,4 (6C, Ar); 127,5 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,5 (C5); 119,4 (C3); 117,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 111,8 (C4); 55,5 (MeO).</p> |

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **5a-o** (continuação).

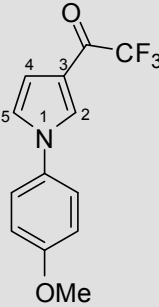
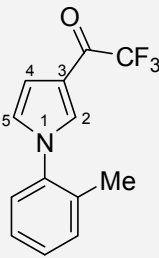
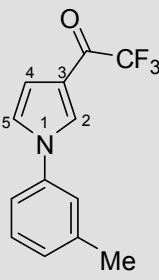
| Composto | RMN ^1H , δ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação) | RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação) |
|--|--|--|
|  <p>5d</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400MHz): 7,75 (m, 1H, H2); 7,34 (m, 2H, Ar); 6,99 (m, 3H, Ar e H5); 6,89 (s, 1H, H4); 3,85 (s, 3H, MeO).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 159,2, 132,5, 123,0, 114,9 (6C, Ar); 127,7 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,9 (C5); 119,2 (C3); 116,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 111,6 (C4); 55,6 (MeO).</p> |
|  <p>5e</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400MHz): 7,57 (s, 1H, H2); 7,37-7,26 (m, 4H, Ar); 6,89 (s, 1H, H4); 6,81 (m, 1H, H5); 2,20 (s, 3H, Me).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 138,7, 133,6, 131,4, 129,1, 126,9, 126,3 (6C, Ar); 130,1 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 124,9 (C5); 118,7 (C3); 116,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 110,8 (C4); 17,5 (Me).</p> |
|  <p>5f</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 200MHz): 7,82 (m, 1H, H2); 7,41-7,19 (m, 4H, Ar); 7,08 (m, 1H, H5); 7 (d, 2H, H8); 6,91 (m, 1H, H4); 2,44 (s, 3H, Me).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 140,2, 139,1, 129,7, 128,7, 122,1, 118,6 (6C, Ar); 127,5 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,6 (C5); 119,5 (C3); 116,9 (q, $^3J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 111,8 (C4); 21,4 (Me).</p> |

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **5a-o** (continuação).

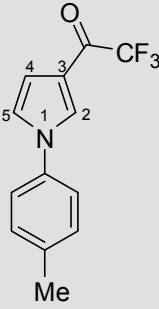
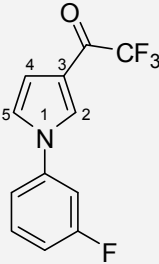
| Composto | RMN ^1H , δ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação) | RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação) |
|---|---|--|
|  <p>5g</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 200MHz): 7,81 (m, 1H, H2); 7,30 (s, 4H, Ar); 7,07 (m, 1H, H5); 6,90 (m, 1H, H4); 2,41 (s, 3H, Me).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 138,0, 136,7, 130,5, 121,5 (6C, Ar); 127,5 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,6 (C5); 119,6 (C3); 117,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 111,8 (C4); 20,9 (Me).</p> |
|  <p>5h</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400MHz): 7,82 (s, 1H, H2); 7,50-7,44 (m, 1H, Ar); 7,25-7,23 (m, 1H, Ar); 7,18-7,08 (m, 3H, H5 e Ar); 6,92 (s, 1H, H4).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 163,3 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249$, Ar); 140,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10$, Ar); 131,4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9$, Ar); 117,0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$, Ar); 114,9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$, Ar); 109,2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25$, Ar); 127,2 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,4 (C5); 120,1 (C3); 116,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 112,3 (C4).</p> |

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **5a-o** (continuação).

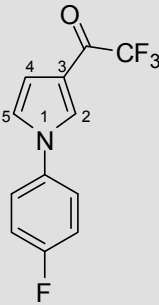
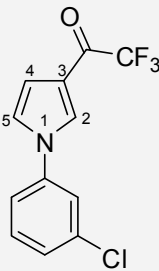
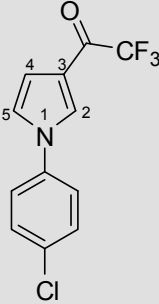
| Composto | RMN ^1H , δ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação) | RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação) |
|--|--|---|
|  <p>5i</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400MHz): 7,76 (s, 1H, H2); 7,42-7,39 (m, 2H, Ar); 7,21-7,17 (m, 2H, Ar); 7,02 (m, 1H, H5); 6,91 (s, 1H, H4).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 161,9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 249$, Ar); 135,4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$, Ar); 123,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$, 2C, Ar); 116,8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$, 2C, Ar); 127,6 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,8 (C5); 119,6 (C3); 116,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 112,0 (C4).</p> |
|  <p>5j</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 200MHz): 7,82 (m, 1H, H2); 7,45-7,30 (m, 4H, Ar); 7,01 (m, 1H, H5); 6,93 (m, 1H, H4).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 140,2, 135,8, 131,0, 128,1, 121,9, 119,6 (6C, Ar); 127,2 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,4 (C5); 120,1 (C3); 116,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 111,2 (C4).</p> |
|  <p>5k</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 200MHz): 7,80 (s, 1H, H2); 7,50-7,35 (m, 4H, Ar); 7,06 (m, 1H, H5); 6,93 (s, 1H, H4).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$, C=O); 137,8, 133,9, 130,2, 122,8 (6C, Ar); 127,3 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 122,5 (C5); 120,1 (C3); 116,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 112,3 (C4).</p> |

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **5a-o** (continuação).

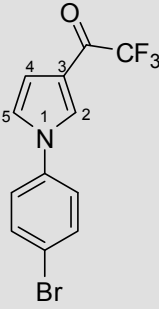
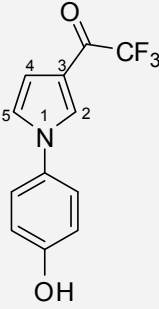
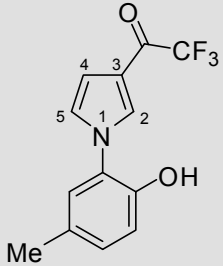
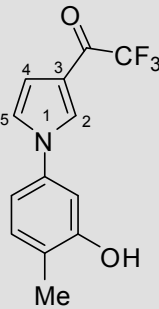
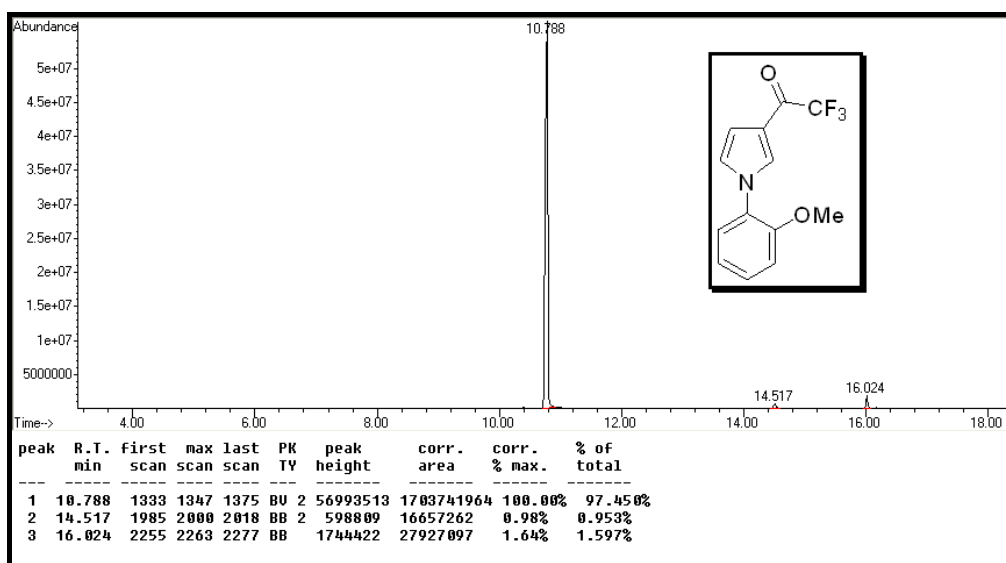
| Composto | RMN ^1H , δ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação) | RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação) |
|--|--|---|
|  <p>5l</p> | <p>RMN ^1H (CDCl_3, 200MHz): 7,80 (m, 1H, H2); 7,65-7,59 (m, 2H, Ar); 7,34-7,26 (m, 2H, Ar), 7,06 (m, 1H, H5); 6,93 (m, 1H, H4).</p> | <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100MHz): 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35$ Hz, C=O); 138,2, 133,1, 123,0, 121,5 (6C, Ar); 127,1 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz, C2); 122,4 (C5); 119,9 (C3); 116,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$ Hz, CF_3); 112,3 (C4).</p> |
|  <p>5m</p> | <p>RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400MHz): 9,82 (s, 1H, OH), 8,17 (s, 1H, H2); 7,52 (d, 2H, $J = 9$, Ar); 7,47 (m, 1H, H5); 7,90 (d, 2H, $J = 9$, Ar); 6,83 (s, 1H, H4).</p> | <p>RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100MHz): 174,2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$, C=O); 156,9, 130,3, 122,5, 115,9 (6C, Ar); 127,8 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3$, C2); 123,6 (C5); 117,8 (C3); 116,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 110,7 (C4).</p> |
|  <p>5n</p> | <p>RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400MHz): 9,98 (s, 1H, OH); 8,02 (m, 1H, H2); 7,28 (m, 1H, H5); 7,22-6,95 (m, 3H, Ar); 6,78 (s, 1H, H4); 2,26 (s, 3H, Me).</p> | <p>RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100MHz): 174,2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$, C=O); 147,8, 129,5, 128,6, 125,7 125,6, 116,8 (6C, Ar); 130,8 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3$, C2); 125,8 (C5); 117,0 (C3); 116,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291$, CF_3); 109,5 (C4); 19,7 (Me).</p> |

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **5a-o** (continuação).

| Composto | RMN ^1H , δ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação) | RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação) |
|--|---|---|
|  <p>5o</p> | RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz): 9,66 (s, 1H, OH); 8,09 (s, 1H, H2); 7,43 (m, 1H, H5); 7,21-7,00 (m, 3H, Ar); 6,83 (s, 1H, H4); 2,17 (s, 3H, Me). | RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100MHz): 174,2 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 35, C=O); 156,0, 136,9, 131,2, 123,9, 111,4, 107,5 (6C, Ar); 127,5 (q, $^4J_{\text{CF}}$ = 3, C2); 123,3 (C5); 117,9 (C3); 116,5 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 291, CF_3); 110,8 (C4); 15,2 (Me). |

Os espectros de CG-EM, RMN de ^1H e ^{13}C , apresentam sinais característicos do pirrol e do anel aromático presente nos compostos da série **5**, com isso, selecionamos o composto **5b** para fazer a análise dos espectros. Na **Figura 12** pode ser observado o cromatograma de íons totais. O espectro de massas para o composto (**Figura 13**) apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70eV. Os principais fragmentos para o composto são: o íon molecular (M^+ 269), o pico base relativo à perda do grupo trifluormetil (M^+ -69), um pico relativo a perda do grupo metila (M^+ -15) e um pico relativo a perda do grupo trifluoracetil (M^+ -97) (**Esquema 29**).

**Figura 12:** Cromatograma de íons totais do composto **5b**.

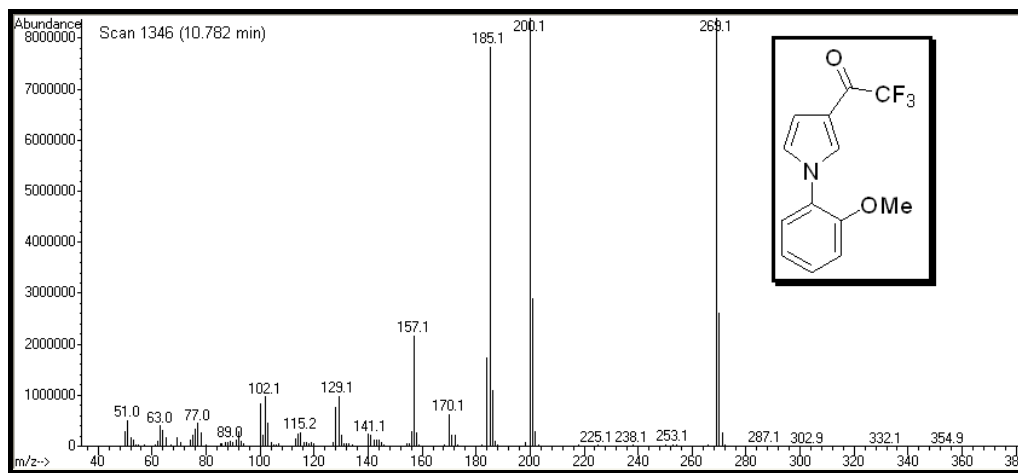
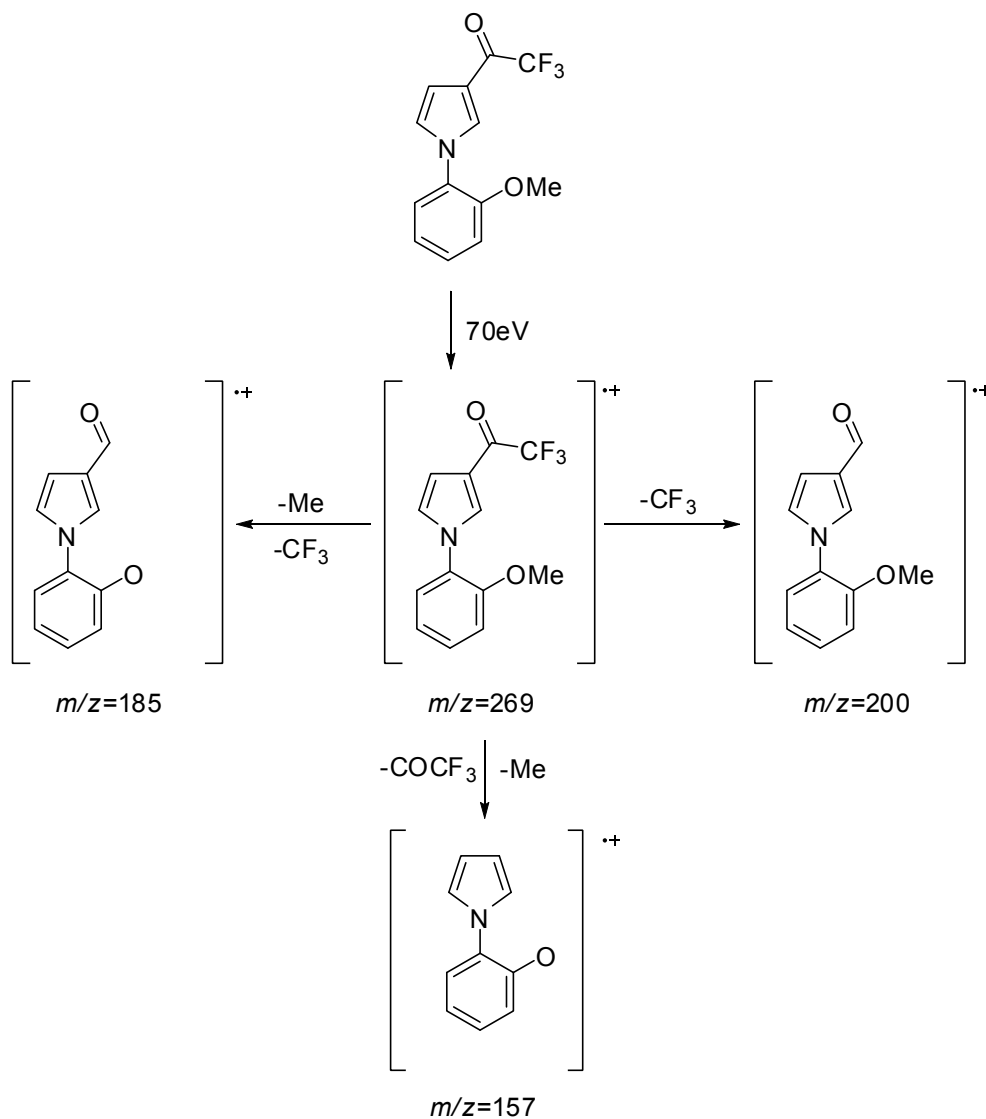


Figura 13: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5b.

Esquema 29



Para uma atribuição correta dos sinais nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C foi realizado um experimento bidimensional de *Hetcor* que relaciona cada hidrogênio ao seu respectivo carbono como demonstrado na **Figura 15 e 16**.

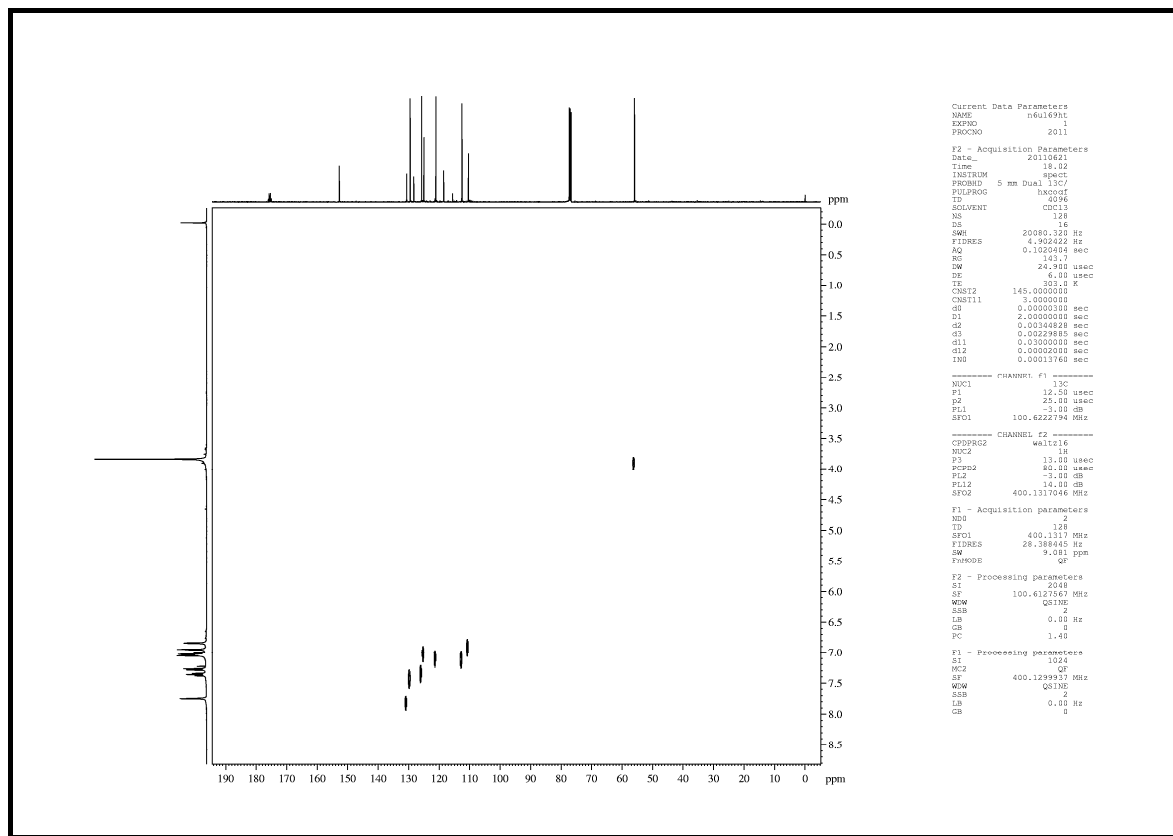


Figura 15: Espectro bidimensional (2D) Hetcor (^1H - ^{13}C) do composto **5b** registrado em CDCl_3 .

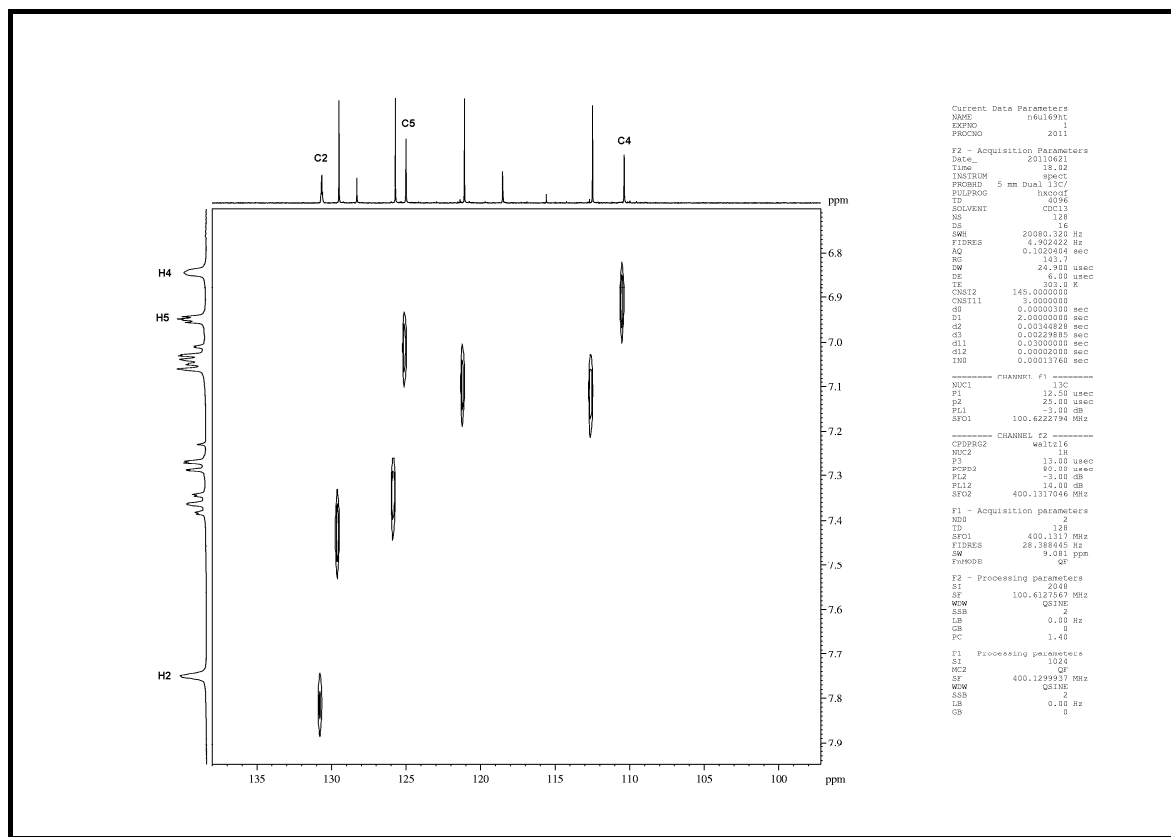


Figura 16: Espectro bidimensional (2D) Hetcor (^1H - ^{13}C) do composto **5b** registrado em CDCl_3 . Expansão da região de 7,90 a 6,70 ppm.

O espectro de RMN ^{13}C do mesmo composto (**Figura 17**) apresenta um sinal em 175,6 ppm referente ao carbono carbonílico, este sinal apresenta-se como um quarteto devido ao acoplamento $^2J_{\text{CF}} = 35,2$ Hz entre o carbono carbonílico e os átomos de flúor. Os carbonos do anel pirrólico C2, C3, C4 e C5 encontram-se entre 110,4 e 130,7 ppm. Os carbonos do anel aromático encontram-se entre 107,4 a 152,7 ppm sendo o carbono ligado a metoxila em 152,7 e em 129,5 o carbono ligado ao nitrogênio. O sinal do carbono do grupo trifluormetil pode ser observado como um quarteto na região de 117,0 ppm e o acoplamento $^1J_{\text{CF}}$ é de 290,8 Hz. Em campo mais alto em 55,9 ppm nota-se o sinal do carbono da metoxila.

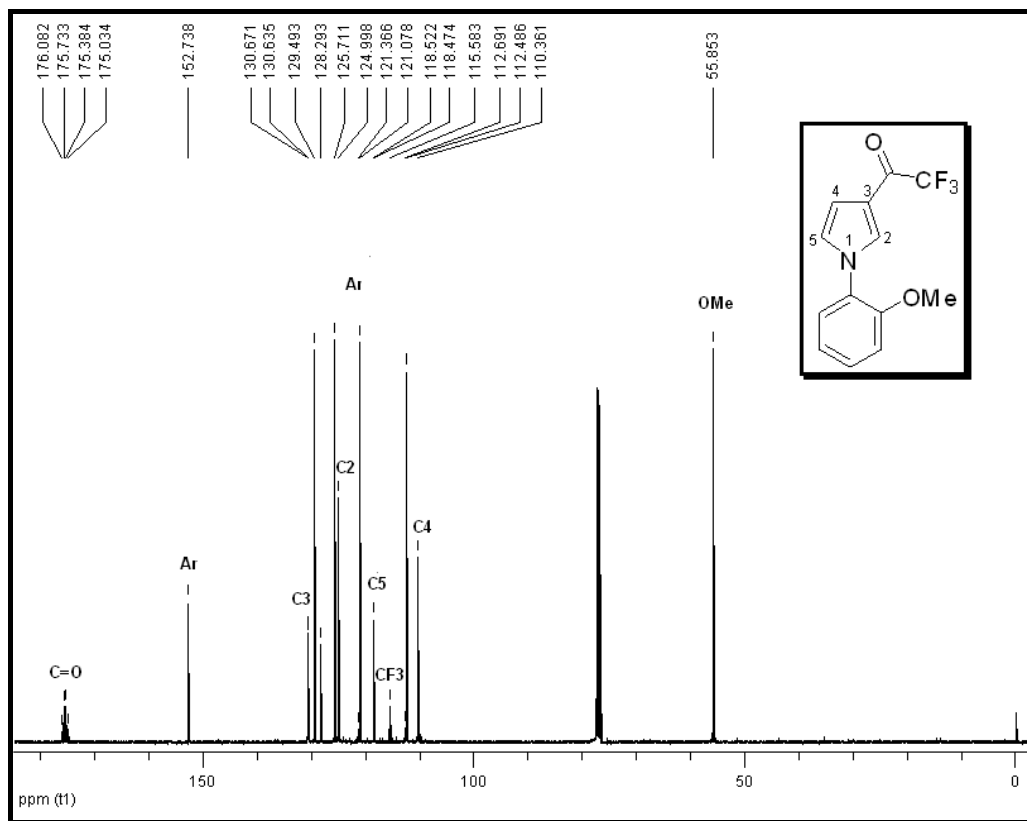


Figura 17: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5b** em CDCl_3 .

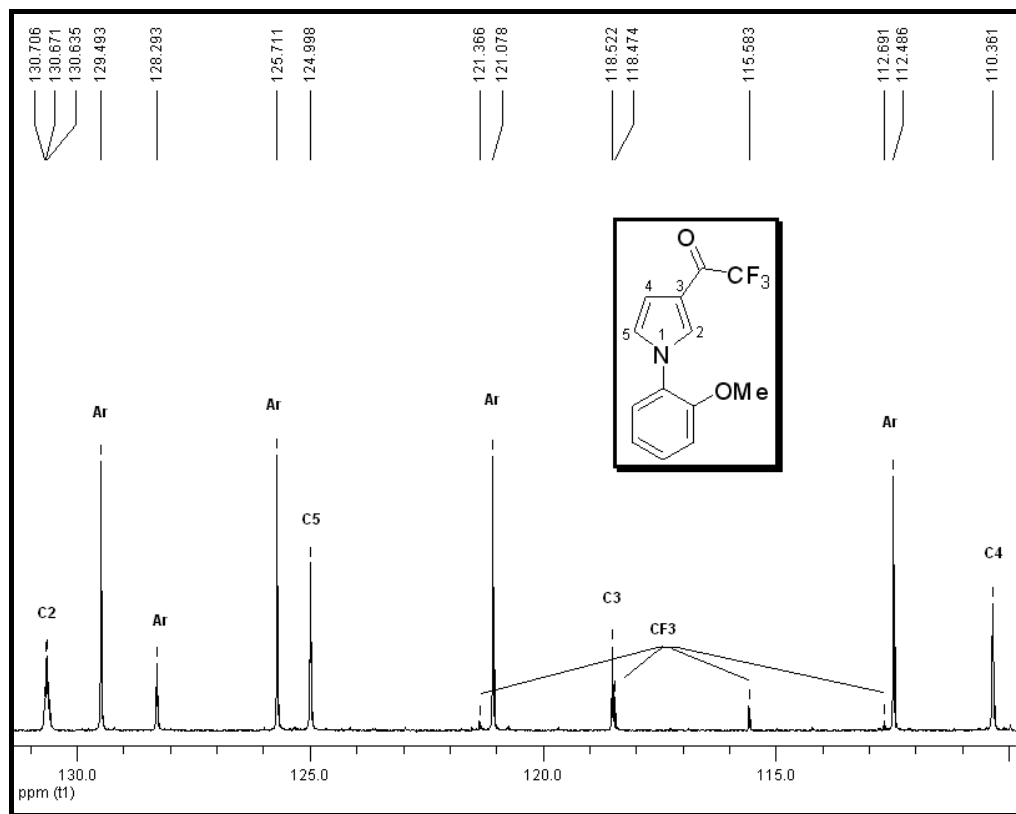


Figura 18: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5b** em CDCl_3 . Expansão da região de 131,0 a 110,0 ppm.

CONCLUSÕES

4 CONCLUSÕES

Baseado-se nos objetivos propostos inicialmente para este trabalho e a partir da análise da Apresentação e Discussão dos Resultados foi concluído que:

- Este trabalho mostrou um novo procedimento para obtenção de 3-trifluoracetilpirróis *N*-aril substituídos, a partir da oxidação de Swern.
- Os 3-trifluoracetilpirróis *N*-aril substituídos são compostos inéditos e foram obtidos de maneira fácil, com rendimentos globais (30 – 56%). Estes rendimentos são considerados bons quando levado em consideração que a reação se processa em quatro etapas, sem o isolamento dos intermediários.
- Para obtenção do intermediário **3** (enaminona) foi necessário uma catálise básica para deslocar o equilíbrio da primeira etapa da reação favorecendo a formação da enaminona **3**.
- Através da metodologia de oxidação com PCC foi possível a síntese dos pirróis desejados, porém, os rendimentos obtidos foram baixos devido, provavelmente, pela dificuldade no isolamento dos produtos do meio reacional.
- A utilização de cloreto de oxalila como reagente eletrofílico foi mais eficiente quando comparado com cloreto cianúrico, cloreto de tionila e anidrido trifluoracético, pois resultou em alta conversão no produto e alto rendimento reacional. O produto da reação de oxidação com cloreto cianúrico apresentou uma mistura de produtos, o pirrol e o respectivo diidropirrol. O cloreto de tionila e anidrido trifluoracético resultaram em baixa conversão e muitas impurezas no espectro de RMN de ^1H .
- O procedimento de oxidação de Swern utilizado permitiu que o isolamento do produto fosse realizado com maior facilidade, além de não produzir resíduos tóxicos como no caso da utilização do PCC.

***EQUIPAMENTOS E
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS***

5 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 Equipamentos utilizados na caracterização química e espectroscópica dos compostos sintetizados

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C e os espectros de RMN bidimensionais cosy H-H e HMQC foram registrados em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400. Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao Tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno), e utilizando como solventes deuterados clorofórmio (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido (DMSO-d_6).

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de ^1H e 50,32 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 9,0 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 965 Hz (^1H) 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,1790994 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300 K.

- Espectrômetro Bruker DPX-400: SF 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 6,5s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 965 Hz (^1H) 5000 Hz (^{13}C); numero de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID Hz/ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,1790994 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300 K.

5.1.2 Espectroscopia de massas

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890 com coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0,3 mm x 0,25 µm) sendo o fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250°C. Seringa de 10 µL com injeção 1 µL. temperatura inicial do forno 70°C/min. E após aquecimento de 12°C/min até 280°C e para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

5.1.3 Análises elementares

As análises elementares foram determinadas em aparelho analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

5.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram determinados em um equipamento LC-MS-Bruker Daltonics Micro TOF Ic, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

5.1.5 Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER- REICHERT-THERMOVAR (pontos de fusão não foram corrigidos).

5.2 Reagentes e Solventes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.⁵³

⁵³ Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Edition, New York, N. Y., 1996.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. O DMSO foi destilado com CaH_2 sob pressão reduzida e armazenado sob peneira molecular.

O CH_2Cl_2 e o $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ foram pré-secos com CaCl_2 durante 24h, após filtrados e destilados com P_2O_5 . Foram armazenados sobre peneira molecular.

Os demais reagentes foram obtidos comercialmente e foram utilizados sem purificação.

Foram utilizadas cromatofolhas de sílica gel 60 (Whatman – AL SIL G/UV – N° 4420222) sobre folhas de alumínio para cromatografia em camada delgada. Como métodos de revelação foram utilizados cuba de iodo e luz ultravioleta.

As colunas cromatográficas para purificação dos compostos obtidos foram realizadas com sílica gel 40-63 μm (230-400 mesh), usando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

5.3 Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento geral de Síntese do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano(1)¹⁰:

Importante ressaltar que todo material utilizado foi cuidadosamente seco em estufa por várias horas, ou flambado para evitar a formação de vapores ácidos que induzem a polimerização.

Uma mistura de enoléter, neste caso, 2,3-diidrofurano com piridina previamente seca foi adicionada lentamente sobre uma mistura de anidrido trifluoracético em diclorometano seco, resfriada a 0°C com banho de gelo, e sob forte agitação. Após término da adição, a reação foi deixada sob agitação por 16 horas. Adicionou-se água ácida (3% HCl) (3 x 15 mL) a mistura reacional. As fases foram separadas em funil de extração, sendo que se lavou a fase orgânica com água destilada (3 x 15 mL). As fases aquosas foram extraídas com diclorometano (2 x 20 mL). Esta última foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador.

O produto foi obtido como um óleo incolor, não havendo necessidade de purificação.

3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (1): Rendimento 90-95%

5.2.2 Procedimento geral de Síntese de 3-Trifluoracetilpirróis *N*-aril Substituídos

Em um balão de uma boca (10 mL), a temperatura ambiente e sob agitação magnética, foi dissolvido o 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**1**, 0,332 g, 2 mmol) em diclorometano (6 mL) para anilinas **2a-l** ou tetraidrofurano (6 mL) para anilinas **2m-n**. Foi adicionado a amina (**2**, 2 mmol) e logo após a Et₃N (2 mmol), e a reação permaneceu sob agitação por um período de 4-5 horas. Em um balão de duas bocas (100 mL), previamente flambado, foi adicionado o cloreto de oxalila (0,2 mL, 2,4 mmol) sob diclorometano (10 mL), a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a uma temperatura de -78°C. Após a temperatura estar estabilizada, foi adicionado gota-a-gota uma solução de DMSO (0,33 mL, 4,47 mmol) em diclorometano (1 mL). Após 30 minutos, adicionou-se a solução da enaminona preparada anteriormente, permanecendo sob agitação magnética por 30 minutos. Transcorrido este período, adicionou-se, gota-a-gota a trietilamina (1,36 mL, 9,94 mmol) e a suspensão resultante foi elevada a 0°C, permanecendo sob agitação nesta temperatura, por 30 min. O banho de gelo é removido e a mistura reacional permaneceu em repouso até atingir temperatura ambiente. O solvente reacional foi evaporado em rotaevaporador a pressão reduzida, o sólido resultante diluído em acetato de etila (30 mL) e extraído com solução de água ácida 3% (1x10mL) e posteriormente com solução 1M de NaHCO₃ (1x10mL). A fase orgânica, depois de seca com sulfato de sódio anidro foi concentrada no rotaevaporador. Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica de sílica gel. Como eluente, foi utilizado uma mistura de hexano em acetato de etila em diferentes proporções. Os compostos **5a-o** foram obtido com rendimentos de 30-56%.

A metodol3gia de oxida33o com cloreto cian3rico foi conforme descrito por De Luca e col.⁵⁴

⁵⁴ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7907.

1-Fenil-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5a)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 41%, sólido amarelo, P.F.: 60-64°C

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,84 (s, 1H, H2); 7,54-7,36 (m, 5H, Ar); 7,11-7,09 (m, 1H, H5); 6,92 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,1 Hz, C=O); 139,1, 129,9, 127,9, 121,4 (6C, Ar); 127,4 (q, ⁴J_{CF} = 3,5 Hz, C2); 122,5 (C5); 119,5 (C3); 116,9 (q, ¹J_{CF} = 290,7 Hz, CF₃); 111,9 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 239 (M⁺, 53); 170(100).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₂H₈F₃NO: [M+H]⁺ 240,0636. Encontrado 240.0627.

1-(2-Metoxifenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5b)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 10% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 38%, óleo amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) = 7,7 (m, 1H, H2); 7,4-7,0 (m, 4H, Ar); 6,9 (m, 1H, H5); 6,8 (s, 1H, H4); 3,8 (s, 3H, MeO).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,2 Hz, C=O); 152,7, 129,5, 128,3, 125,7, 121,1, 112,5 (6C, Ar); 130,7 (q, ⁴J_{CF} = 3,6 Hz, C2); 124,9 (C5); 118,5 (C3); 117,0 (q, ¹J_{CF} = 290,8 Hz, CF₃); 110,4 (C4); 55,9 (MeO).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 269 (M⁺, 100); 200(100); 185(90); 157 (24).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₀F₃NO₂: [M+H]⁺ 270,0742. Encontrado 270,0735.

1-(3-Metoxifenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5c)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 50%, óleo amarelo.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) = 7,8 (m, 1H, H2); 7,4 (m, 1H, Ar); 7,1 (m, 1H, H5); 7,0 (m, 1H, Ar); 6,9 (m, 3H, Ar e H4); 3,9 (s, 3H, MeO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35,4$ Hz, C=O); 160,7, 140,2, 130,8, 113,6, 113,4, 107,4 (6C, Ar); 127,5 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz, C2); 122,5 (C5); 119,4 (C3); 117,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 290,7$ Hz, CF_3); 111,8 (C4); 55,5 (MeO).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 269 (M^+ , 55); 200(100); 185(15).

HRMS-ESI: m/z calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,0742. Encontrado 270,0740.

1-(4-Metoxifenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5d)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 10% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 40%, óleo amarelo.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) = 7,75 (m, 1H, H2); 7,34 (m, 2H, Ar); 6,99 (m, 3H, Ar e H5); 6,89 (s, 1H, H4); 3,85 (s, 3H, MeO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 175,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35,3$ Hz, C=O); 159,2, 132,5, 123,0, 114,9 (6C, Ar); 127,7 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz, C2); 122,9 (C5); 119,2 (C3); 116,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 290,9$ Hz, CF_3); 111,6 (C4); 55,6 (MeO).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 269 (M^+ , 100); 200(100); 185(37).

HRMS-ESI: m/z calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,0742. Encontrado 270,0741.

1-(2-Metilfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5e)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 10% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 30%, óleo amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) = 7,57 (s, 1H, H2); 7,37-7,26 (m, 4H, Ar); 6,89 (s, 1H, H4); 6,81 (m, 1H, H5); 2,20 (s, 3H, Me).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,4 Hz, C=O); 138,7, 133,6, 131,4, 129,1, 126,9, 126,3 (6C, Ar); 130,1 (q, ⁴J_{CF} = 3,3 Hz, C2); 124,9 (C5); 118,7 (C3); 116,9 (q, ¹J_{CF} = 290,9 Hz, CF₃); 110,8 (C4); 17,5 (Me).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 253 (M⁺, 70); 184(100); 154(10).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₀F₃NO: [M+H]⁺ 254,0792. Encontrado 254,0786.

1-(3-Metilfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5f)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 35%, óleo amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,82 (m, 1H, H2); 7,41-7,19 (m, 4H, Ar); 7,08 (m, 1H, H5); 7 (d, 2H, H8); 6,91 (m, 1H, H4); 2,44 (s, 3H, Me).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,5 Hz, C=O); 140,2, 139,1, 129,7, 128,7, 122,1, 118,6 (6C, Ar); 127,5 (q, ⁴J_{CF} = 3,4 Hz, C2); 122,6 (C5); 119,5 (C3); 116,9 (q, ³J_{CF} = 290,7 Hz, CF₃); 111,8 (C4); 21,4 (Me).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 253 (M⁺, 100); 184(100); 154(16).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₀F₃NO: [M+H]⁺ 254,0792. Encontrado 254,0789.

1-(4-Metilfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5g)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 45%, sólido amarelo higroscópico.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,81 (m, 1H, H2); 7,30 (s, 4H, Ar); 7,07 (m, 1H, H5); 6,90 (m, 1H, H4); 2,41 (s, 3H, Me).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,5 Hz, C=O); 138,0, 136,7, 130,5, 121,5 (6C, Ar); 127,5 (q, ⁴J_{CF} = 3,7 Hz, C2); 122,6 (C5); 119,6 (C3); 117,1 (q, ¹J_{CF} = 290,7 Hz, CF₃); 111,8 (C4); 20,9 (Me).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 253 (M⁺, 95); 184(100); 169(10).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₀F₃NO: [M+H]⁺ 254,0792. Encontrado 254,0794.

1-(3-Fluorfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5h)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 32%, sólido amarelo higroscópico.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) = 7,82 (s, 1H, H2); 7,50-7,44 (m, 1H, Ar); 7,25-7,23 (m, 1H, Ar); 7,18-7,08 (m, 3H, H5 e Ar); 6,92 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,7 Hz, C=O); 163,3 (d, ¹J_{CF} = 249,1 Hz, Ar); 140,5 (d, ³J_{CF} = 9,8 Hz, Ar); 131,4 (d, ³J_{CF} = 9,3 Hz, Ar); 117,0 (d, ⁴J_{CF} = 3,1 Hz, Ar); 114,9 (d, ²J_{CF} = 21,2 Hz, Ar); 109,2 (d, ²J_{CF} = 25,4 Hz, Ar); 127,2 (q, ⁴J_{CF} = 3,5 Hz, C2); 122,4 (C5); 120,1 (C3); 116,9 (q, ¹J_{CF} = 290,7 Hz, CF₃); 112,3 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 257 (M⁺, 56); 188(100); 133(22).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₂H₇F₄NO: [M+H]⁺ 258,0542. Encontrado 258,0539.

1-(4-Fluorfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5i)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 40%, sólido branco, P.F.: 79-82°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) = 7,76 (s, 1H, H2); 7,42-7,39 (m, 2H, Ar); 7,21-7,17 (m, 2H, Ar); 7,02 (m, 1H, H5); 6,91 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,4 Hz, C=O); 161,9 (d, ¹J_{CF} = 248,7 Hz, Ar); 135,4 (d, ⁴J_{CF} = 2,9 Hz, Ar); 123,5 (d, ³J_{CF} = 8,4 Hz, 2C, Ar); 116,8 (d, ²J_{CF} = 23,1 Hz, 2C, Ar); 127,6 (q, ⁴J_{CF} = 3,5 Hz, C2); 122,8 (C5); 119,6 (C3); 116,9 (q, ¹J_{CF} = 290,9 Hz, CF₃); 112,0 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 257 (M⁺, 55); 188(100); 133(25).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₂H₇F₄NO: [M+H]⁺ 258,0542. Encontrado 258,0535.

AE: Calc. para C₁₂H₇F₄NO: C: 56.04, H: 2.74, N: 5.45. Encontrado: C: 55.98, H: 2.61, N: 5.55.

1-(3-Clorofenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5j)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 45%, óleo amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,82 (m, 1H, H2); 7,45-7,30 (m, 4H, Ar); 7,01 (m, 1H, H5); 6,93 (m, 1H, H4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,3 Hz, C=O); 140,2, 135,8, 131,0, 128,1, 121,9, 119,6 (6C, Ar); 127,2 (q, ⁴J_{CF} = 3,5 Hz, C2); 122,4 (C5); 120,1 (C3); 116,8 (q, ¹J_{CF} = 290,7 Hz, CF₃); 111,2 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 273 (M⁺, 21); 204(100); 169 (16).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₂H₇ClF₃NO: [M+H]⁺ 274,0246. Encontrado 274,0239.

1-(4-Clorofenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5k)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 43%, sólido amarelo, P.F.: 102-106°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,80 (s, 1H, H2); 7,50-7,35 (m, 4H, Ar); 7,06 (m, 1H, H5); 6,93 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,6 Hz, C=O); 137,8, 133,9, 130,2, 122,8 (6C, Ar); 127,3 (q, ⁴J_{CF} = 3,5 Hz, C2); 122,5 (C5); 120,1 (C3); 116,8 (q, ¹J_{CF} = 290,7 Hz, CF₃); 112,3 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 273 (M⁺, 69); 204(100); 169 (26).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₂H₇ClF₃NO: [M+H]⁺ 274,0246. Encontrado 274,0249.

1-(4-Bromofenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5l)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 10% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 56%, sólido marrom higroscópico.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,80 (m, 1H, H2); 7,65-7,59 (m, 2H, Ar); 7,34-7,26 (m, 2H, Ar), 7,06 (m, 1H, H5); 6,93 (m, 1H, H4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 175,6 (q, ²J_{CF} = 35,5 Hz, C=O); 138,2, 133,1, 123,0, 121,5 (6C, Ar); 127,1 (q, ⁴J_{CF} = 3,5 Hz, C2); 122,4 (C5); 119,9 (C3); 116,9 (q, ¹J_{CF} = 290,9 Hz, CF₃); 112,3 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 317 (M⁺, 26); 248(100); 169(57); 141 (26).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₂H₇BrF₃NO: [M+Na]⁺ 339,9561. Encontrado 339,9559.

1-(4-Hidroxifenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5m)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 10% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 39%, sólido marrom, P.F.: 125-129°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ (ppm) = 9,82 (s, 1H, OH), 8,17 (s, 1H, H2); 7,52 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ar); 7,47 (m, 1H, H5); 7,90 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ar); 6,83 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100MHz): δ (ppm) = 174,2 (q, ²*J*_{CF} = 34,4 Hz, C=O); 156,9, 130,3, 122,5, 115,9 (6C, Ar); 127,8 (q, ⁴*J*_{CF} = 3,4 Hz, C2); 123,6 (C5); 117,8 (C3); 116,6 (q, ¹*J*_{CF} = 291,4 Hz, CF₃); 110,7 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 255 (M⁺, 70); 186(100).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₂H₈F₃NO₂: [M+H]⁺ 256,0585. Encontrado 256, 0580.

AE: Calc. para C₁₂H₈F₃NO₂: C: 56.48, H: 3.16, N: 5.49. Encontrado: C: 56.30, H: 3.22, N: 5.60.

1-(2-Hidróxi-5-metilfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5n)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 49%, sólido marrom higroscópico.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ (ppm) = 9,98 (s, 1H, OH); 8,02 (m, 1H, H2); 7,28 (m, 1H, H5); 7,22-6,95 (m, 3H, Ar); 6,78 (s, 1H, H4); 2,26 (s, 3H, Me).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100MHz): δ (ppm) = 174,2 (q, ²*J*_{CF} = 34,3 Hz, C=O); 147,8, 129,5, 128,6, 125,7 125,6, 116,8 (6C, Ar); 130,8 (q, ³*J*_{CF} = 3,6 Hz, C2); 125,8 (C5); 117,0 (C3); 116,7 (q, ¹*J*_{CF} = 291,4 Hz, CF₃); 109,5 (C4); 19,7 (Me).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 269 (M⁺, 68); 200(100).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₀F₃NO₂: [M+H]⁺ 270,0742. Encontrado 270,0738.

1-(3-Hidróxi-4-metilfenil)-3-trifluoracetil-1H-pirrol (5o)

O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica em um sistema solvente 5% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 34%, sólido marrom higroscópico.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ (ppm) = 9,66 (s, 1H, OH); 8,09 (s, 1H, H2); 7,43 (m, 1H, H5); 7,21-7,00 (m, 3H, Ar); 6,83 (s, 1H, H4); 2,17 (s, 3H, Me).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100MHz): δ (ppm) = 174,2 (q, ²J_{CF} = 34,6 Hz, C=O); 156,0, 136,9, 131,2, 123,9, 111,4, 107,5 (6C, Ar); 127,5 (q, ⁴J_{CF} = 3,4 Hz, C2); 123,3 (C5); 117,9 (C3); 116,5 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃); 110,8 (C4); 15,2 (Me).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 269 (M⁺, 59); 200(100).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₀F₃NO₂: [M+H]⁺ 270,0742. Encontrado 270,0743.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acheson, R. M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Third Edition. Canada: John Wiley & Sons, **1977**, p. 501.
2. (a) Morales, G. O.; Méndez, F.; Miranda, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515; (b) Davis, F. A.; Bowen, K. A.; Xu, H. Velvadapu, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4174.
3. (a) Das, B.; Chowdhury, N.; Damodar, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2867; (b) Misra, N. C.; Panda, K.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1246; (c) McLeod, M.; Boudreault, N.; Leblanc, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1180; (d) Huang, X.; Shen, R.; Zhang, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1534.
4. (a) Binder, J.; Kirsch, F. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2151; (b) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277; (c) Dieter, R. K.; Yu, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2283.
5. Pavri, N. P.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649.
6. (a) Kondratov, S.; Gerus, I. I.; Furmanova, M. V.; Vdovenko, S. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7246; (b) Andrew, R.; Mellor, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7267.
7. (a) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753; (b) Koldobskii, A. B.; Solodova, E. V.; Godovikov, I. A.; Verteletskii, P. V.; Kalinin, V. N. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 873.
8. Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L.; Da Silva, F. M.; Barichello, R.; Da Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2009**, *5*, 755.
9. (a) Haldar, P.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8229; (b) Barman, G.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 297; (c) Chang, J. W. W.; Xu, X.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 245; (d) Danks, T. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3957; (e) Biava, M.; Porretta, G. C.; Giorgi, G.; Sleiter, G. *Arkivoc* **2004**, *v*, 325; (f) Deng, W.; Wang, Y. F.; Zhang, C.; Liu,

- L.; Guo, Q. X. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 313; (g) Kim, A. Y.; Lee, H. J.; Park, J. C.; Kang, H.; Yang, H.; Song, H.; Kang, H. P. *Molecules* **2009**, *14*, 5169.
10. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
11. (a) Nenaidenko, V.G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *6*, 437; (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753; (c) Nenajenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Arkivoc* **2011**, *i*, 246.
12. (a) Obinata, R.; Kawasaki-Takasuka, T.; Yamazaki, T. *Org. Lett.* **2010**, *12* (19), 4316; (b) Zhu, L.; Miao, Z.; Sheng, C.; Yao, J.; Zhuang, C.; Zhang, W. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 800; (c) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 15, 4359; (d) Mitsudera, H.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1898; (e) Büttner, S.; Riahi, A.; Hussain, I.; Yawer, M. A.; Lubbe, M.; Villinger, A.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2124.
13. Abid, M.; Török, B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1797.
14. Mello, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 3, 569.
15. Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369.
16. 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.
17. Estéves, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402.
18. Yan, R.; Luo, J.; Wang, C.; Ma, C.; Huang, G.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5395.
19. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. London: Elsevier Academic Press, **2005**, p. 328.

20. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. London: Elsevier Academic Press, **2005**, p. 244.
21. (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474; (b) Trautwein, A. W.; Sübmuth, R. D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2381.
22. Milgram, B. C.; Eskildsen, K.; Richter, S. M.; Scheidt, W. R.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3941.
23. (a) St. Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12366; (b) Nair, V.; Vinod, A. U.; Rajesh, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4427; (c) Katritzky, A. R.; Huang, T.-B.; Voronkov, M. V.; Wang, M.; Kolb, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8819.
24. (a) Rivero, M. R.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 973; (b) Yuan, X.; Xu, X.; Zhou, X.; Yuan, J.; Mai, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1510.
25. (a) Davies, P. W.; Martin, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293; (b) Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002.
26. Bremner, W. S.; Organ, M. G. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 142.
27. (a) Setsune, J.-I.; Watanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2404; (b) Wen, J.; Qin, S.; Ma, L.-F.; Dong, L.; Zhang, J.; Liu, S.-S.; Duan, Y.-S.; Chen, S.-Y.; Hu, C.-W.; Yu, X.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2694; (c) Nakao, A.; Ohkawa, N.; Nagasaki, T.; Kagari, T.; Doi, H.; Shimozato, T.; Ushiyama, S.; Aoki, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4607.
28. Hall, A.; Atkinson, S.; Brown, S. H.; Chessell, I. P.; Chowdhury, A.; Giblin, G. M. P.; Goldsmith, P.; Healy, M. P.; Jandu, K. S.; Johnson, M. R.; Michel, A. D.; Naylor, A.; Sweeting, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1200.
29. Shiner, C. N.; Lash, T. D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11628.
30. Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 777.
31. Harrak, Y.; Rosell, G.; Daidone, G.; Plescia, S.; Schillaci, D.; Pujol, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4876.

32. Khalili, B.; Jajarmi, P.; Eftekhari-Sis, B.; Hashemi, M. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2090.
33. Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
34. Xin, Y.; Zhao, J.; Han, J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 642.
35. Da Silva, F. de C.; Fonseca, M. G.; Rianelli, R. de S.; Cunha, A. C.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 45.
36. Lu, Y.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 6, 1369.
37. Yan, R.; Luo, J.; Wang, C.; Ma, C.; Huang, G.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5395.
38. Zheng, Q.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4512.
39. Demir, A. S.; Emrullahoglu, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10482.
40. Pfefferkorn, J. A.; Choi, C.; Song, Y.; Trivedi, B. K.; Larsen, S. D.; Askew, V.; Dillon, L.; Hanselman, J. C.; Lin, Z.; Lu, G.; Robertson, A.; Sekerke, C.; Auerbach, B.; Pavlovskyy, A.; Harris, M. S.; Bainbridge, G.; Caspers, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4531.
41. Li, Q.; Jiang, J.; Fan, A.; Cui, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2, 312.
42. De Souza, M. V. N. *Quím. Nova* **2004**, *27*, 2, 287.
43. Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957.
44. (a) Liu, Y.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7856; (b) Giagou, T.; Meyer, M. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8088.
45. (a) Cunha, A. C.; Da Paixão, F. M.; De Souza M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Quím. Nova* **2006**, *29*, 3, 520; (b) Seyedi, S. M.; Sadeghian, H. Safari, Z. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2009**, *184*, 2297.
46. McConnell, J. R.; Hitt, J. E.; Dausgs. E. D.; Rey, T. A. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 940.

-
47. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Série Química Orgânica: Substâncias Carboniladas e Derivados*. Porto Alegre: Bookman, **2003**, p. 279.
 48. Sousa, M. A. Dissertação (Doutorado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, **2002**, 139.
 49. Brewer, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7731.
 50. Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 411.
 51. Barichello, R. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2003**, p. 26.
 52. Pereira, J. M. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, **2007**, 119.
 53. Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3rd Edition. Ed. Pergamon Press, New York, N. Y., **1996**.
 54. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7907.

**APÊNDICE A – ESPECTROS DE
RMN DE ^1H E ^{13}C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS**

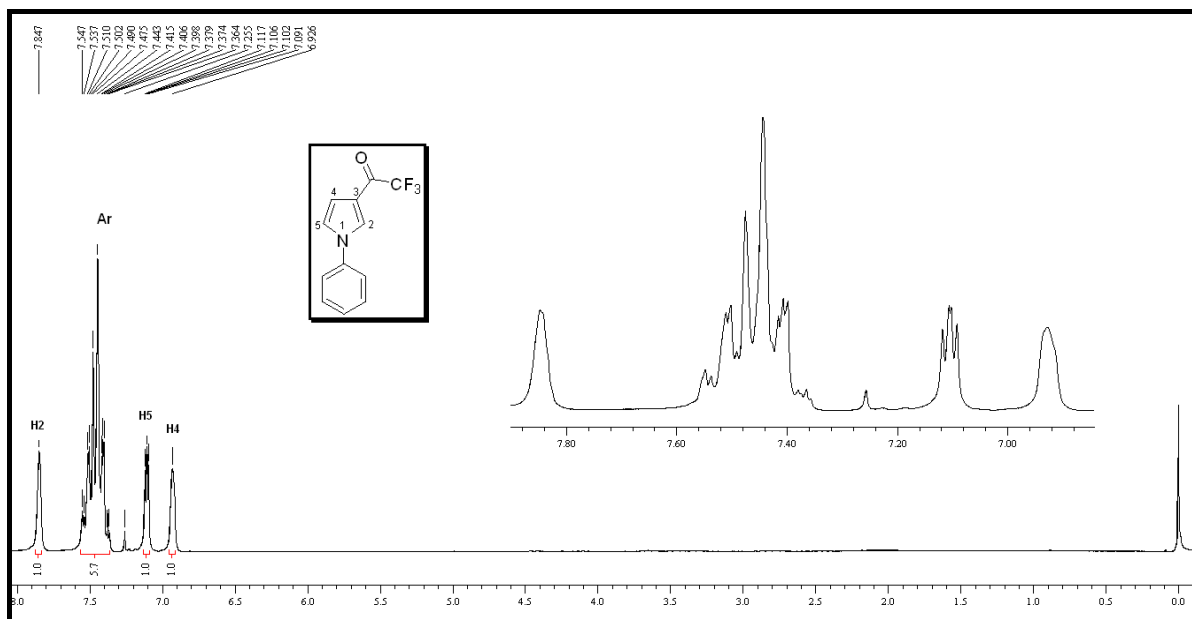


Figura 19: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **5a** em CDCl_3 .

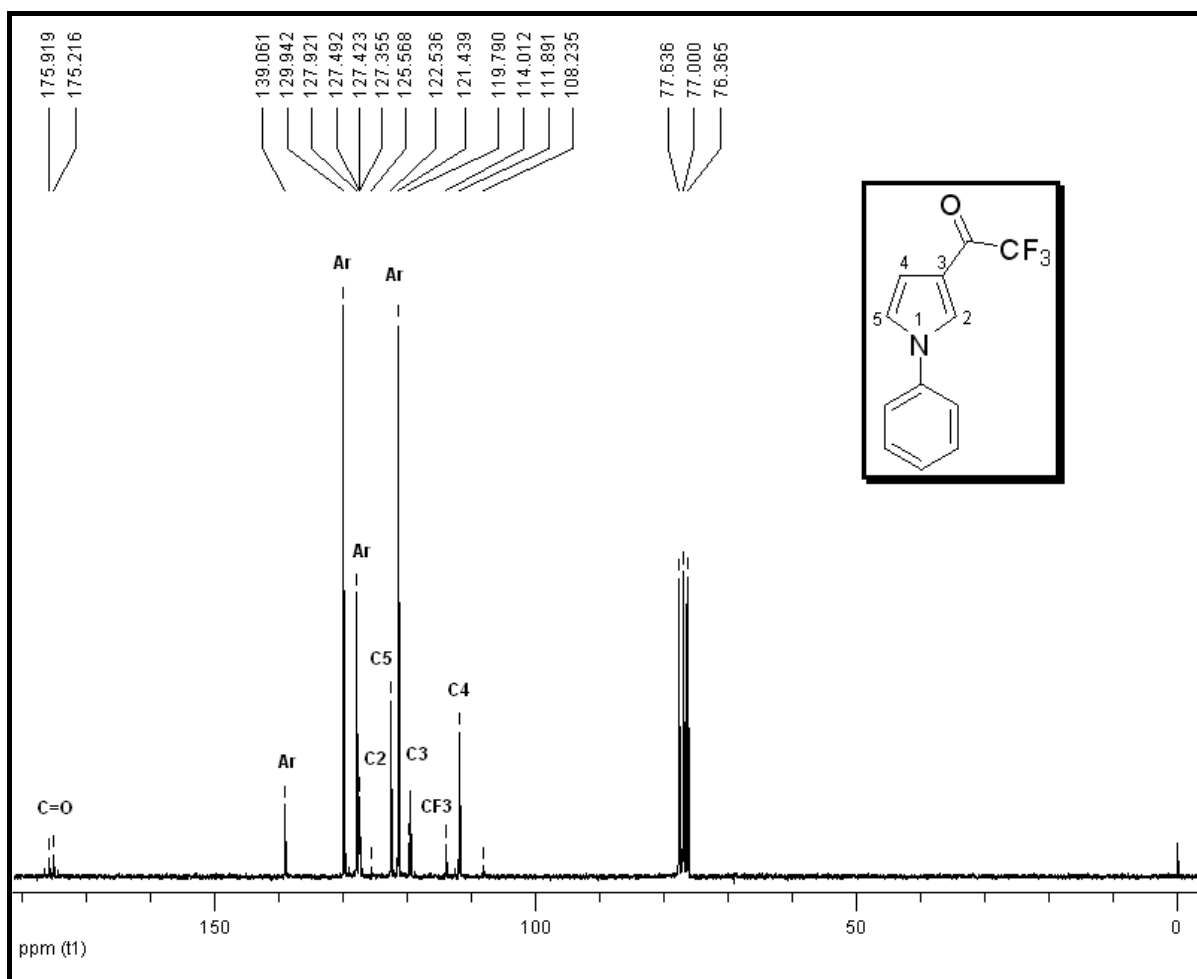


Figura 20: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto **5a** em CDCl_3 .

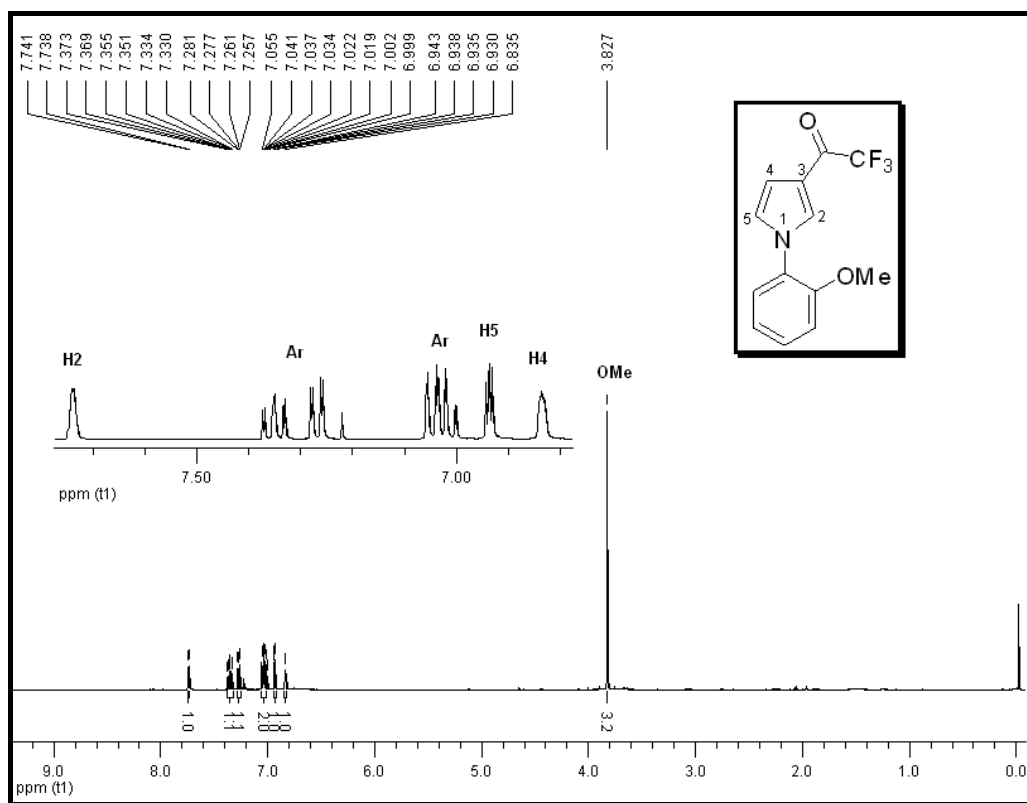


Figura 21: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **5b** em CDCl_3 .

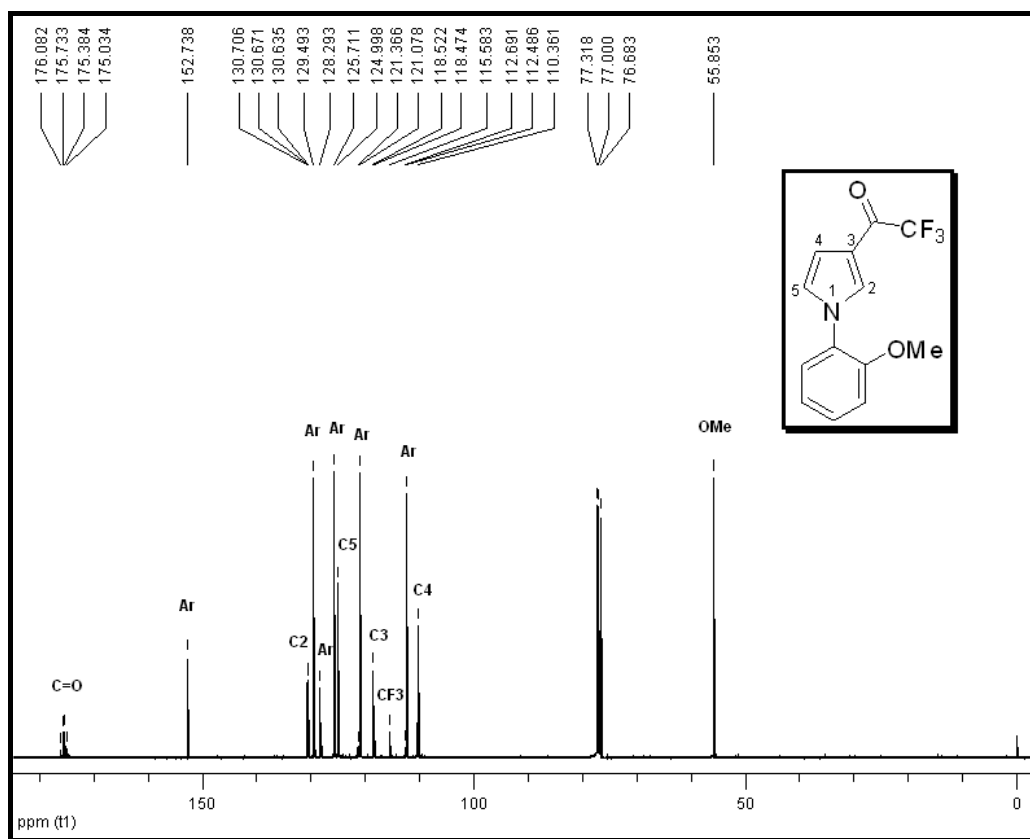


Figura 22: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5b** em CDCl_3 .

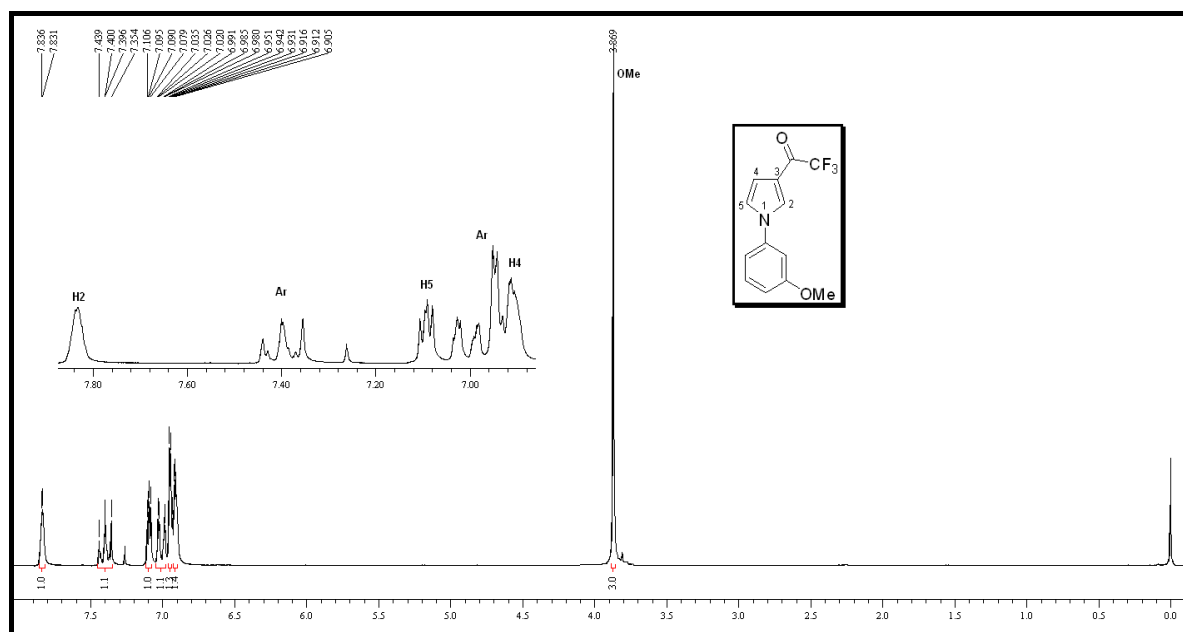


Figura 23: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **5c** em CDCl_3 .

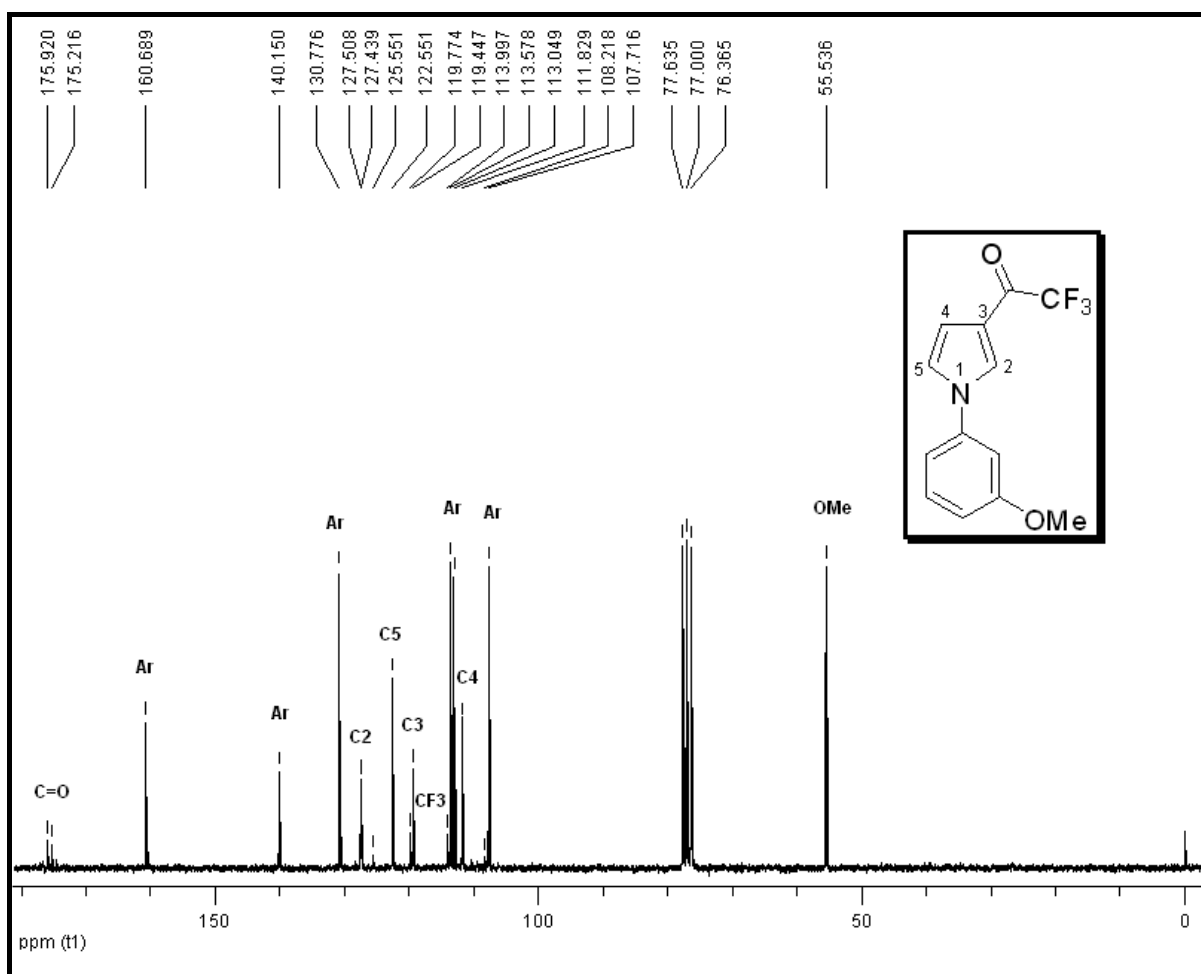


Figura 24: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto **5c** em CDCl_3 .

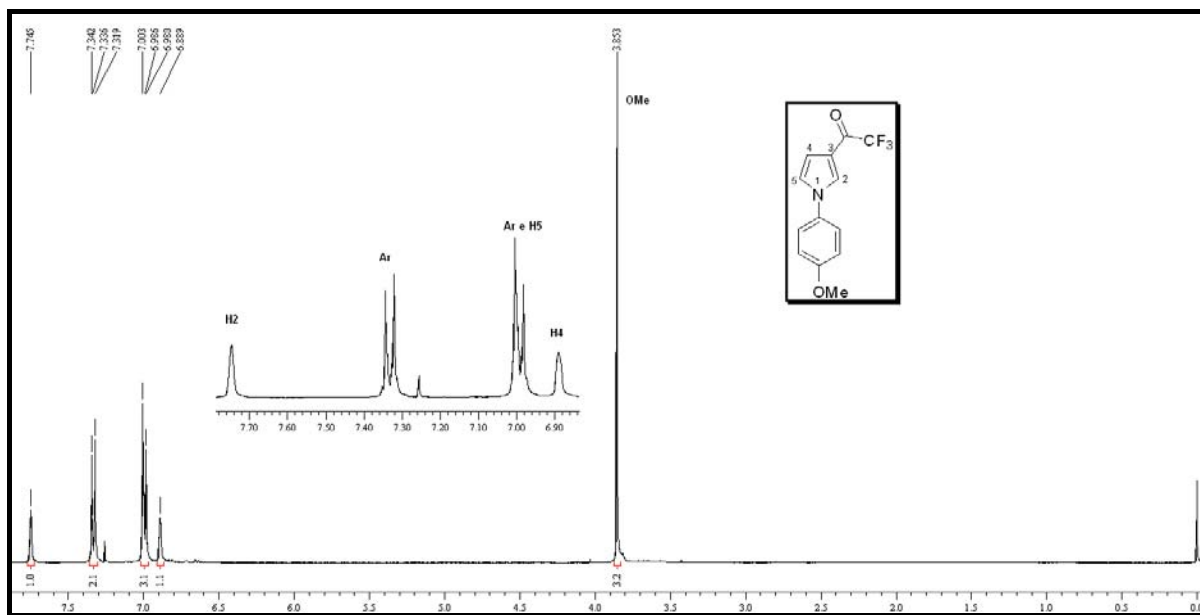


Figura 25: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **5d** em CDCl_3 .

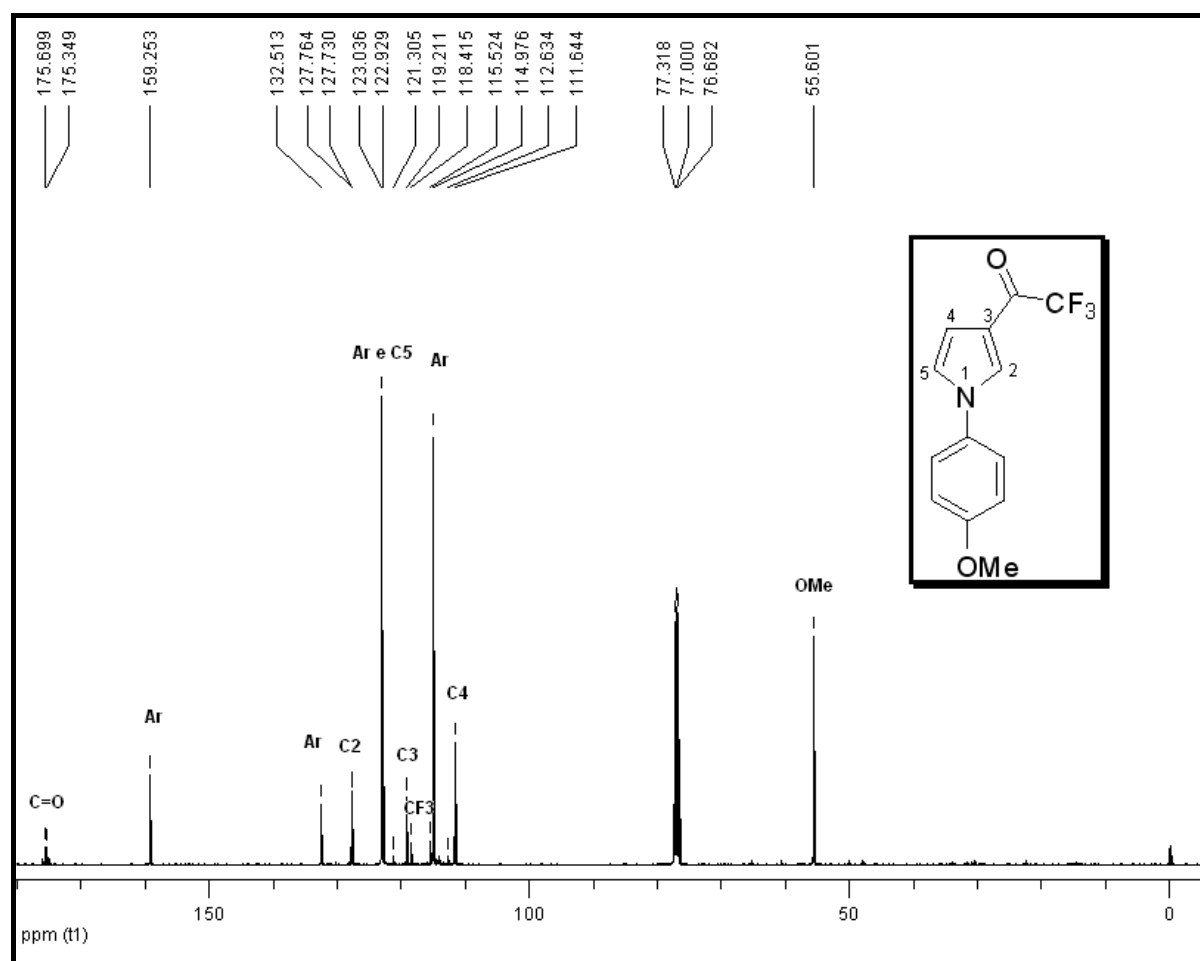


Figura 26: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5d** em CDCl_3 .

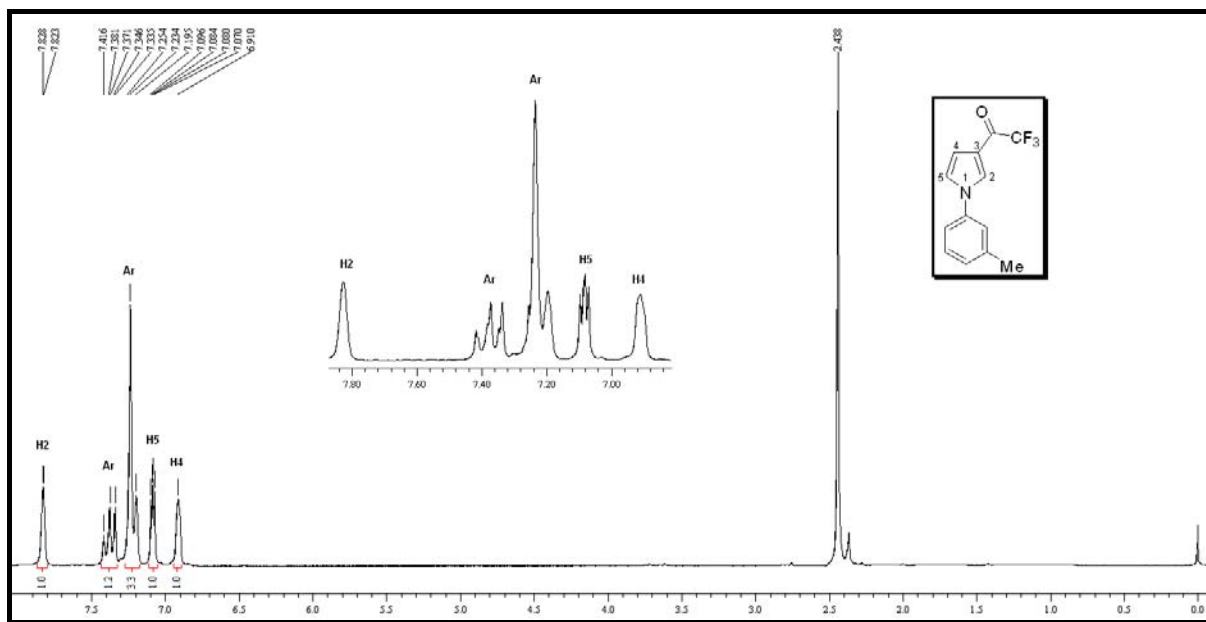


Figura 29: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **5f** em CDCl_3 .

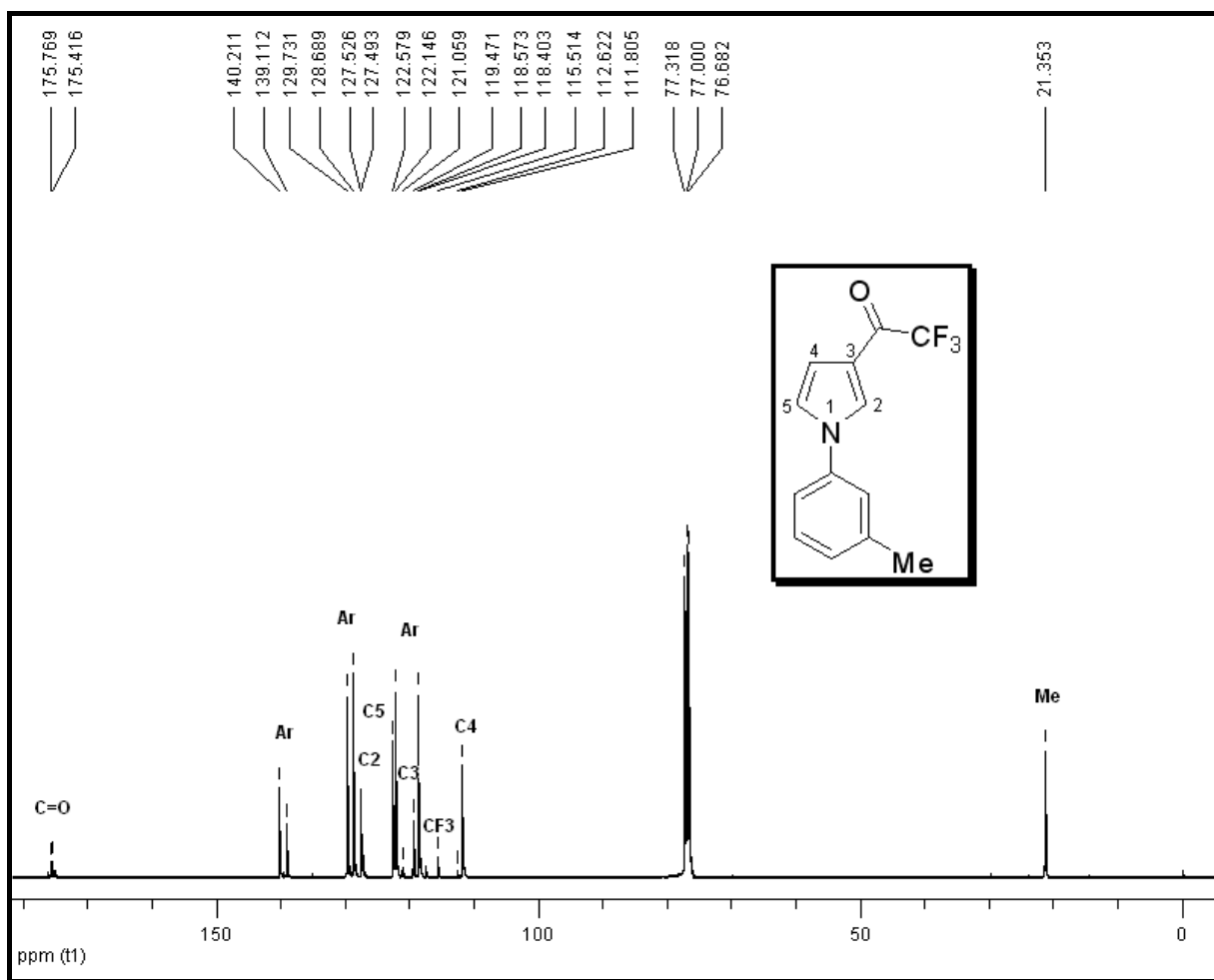


Figura 30: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5f** em CDCl_3 .

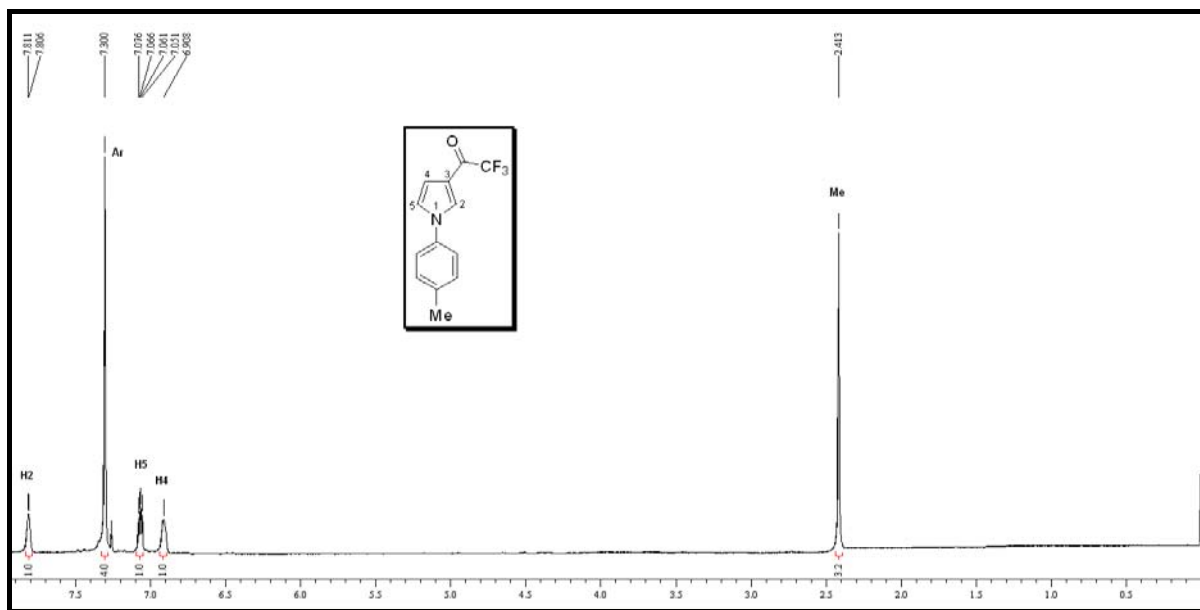


Figura 31: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **5g** em CDCl_3 .

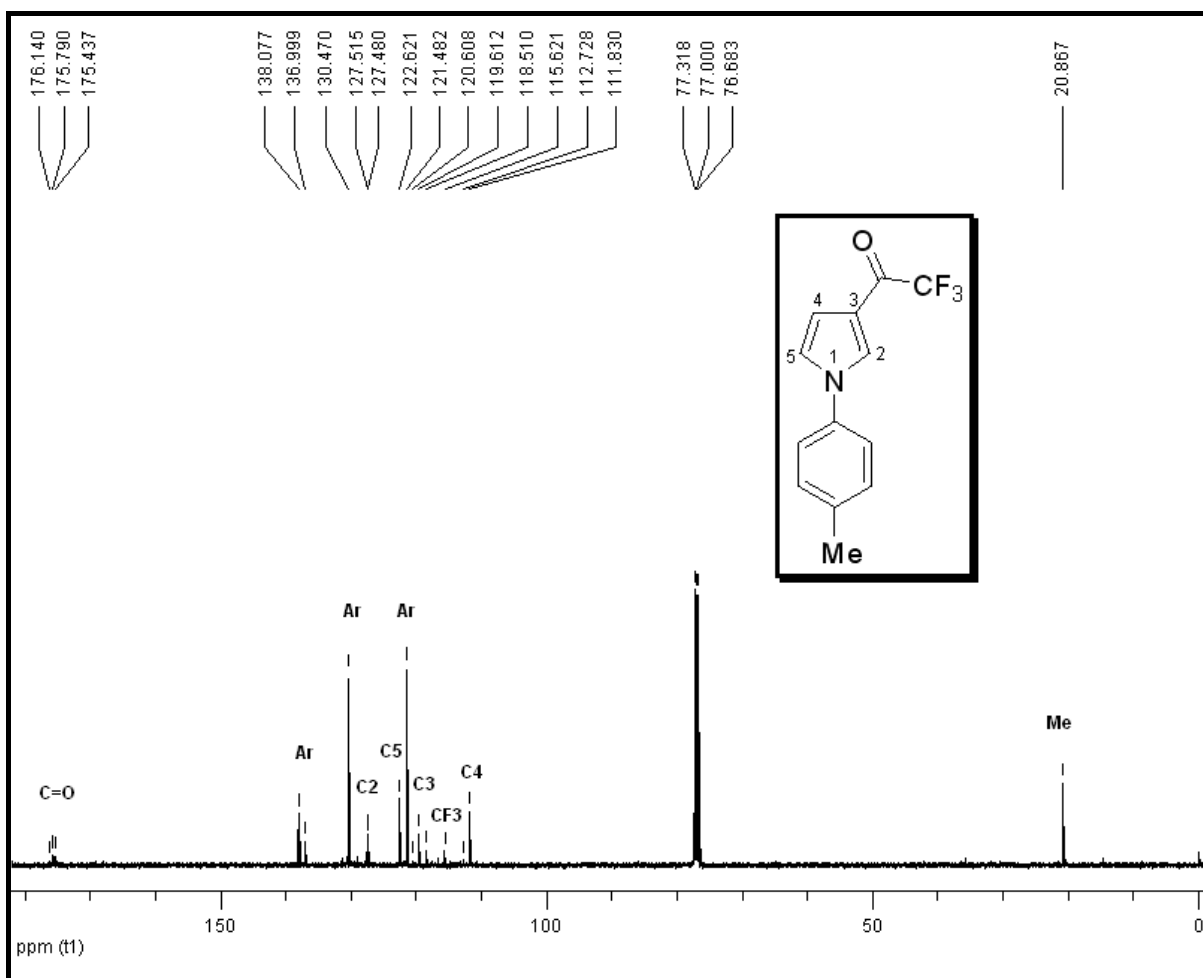


Figura 32: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5g** em CDCl_3 .

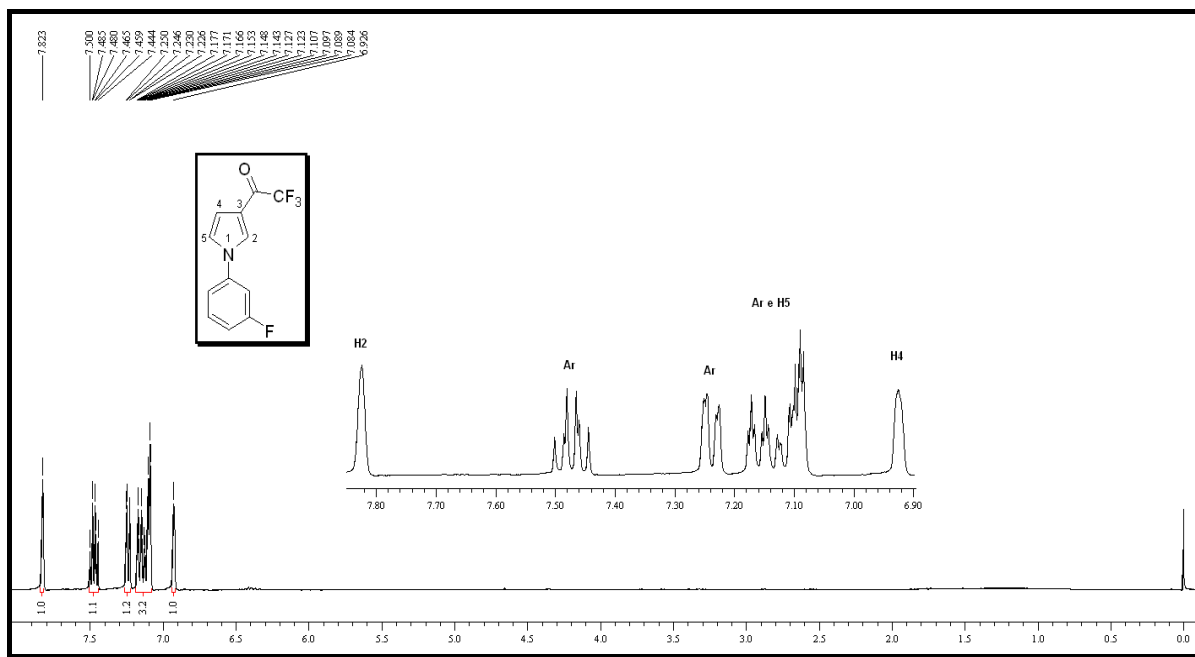


Figura 33: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **5h** em CDCl_3 .

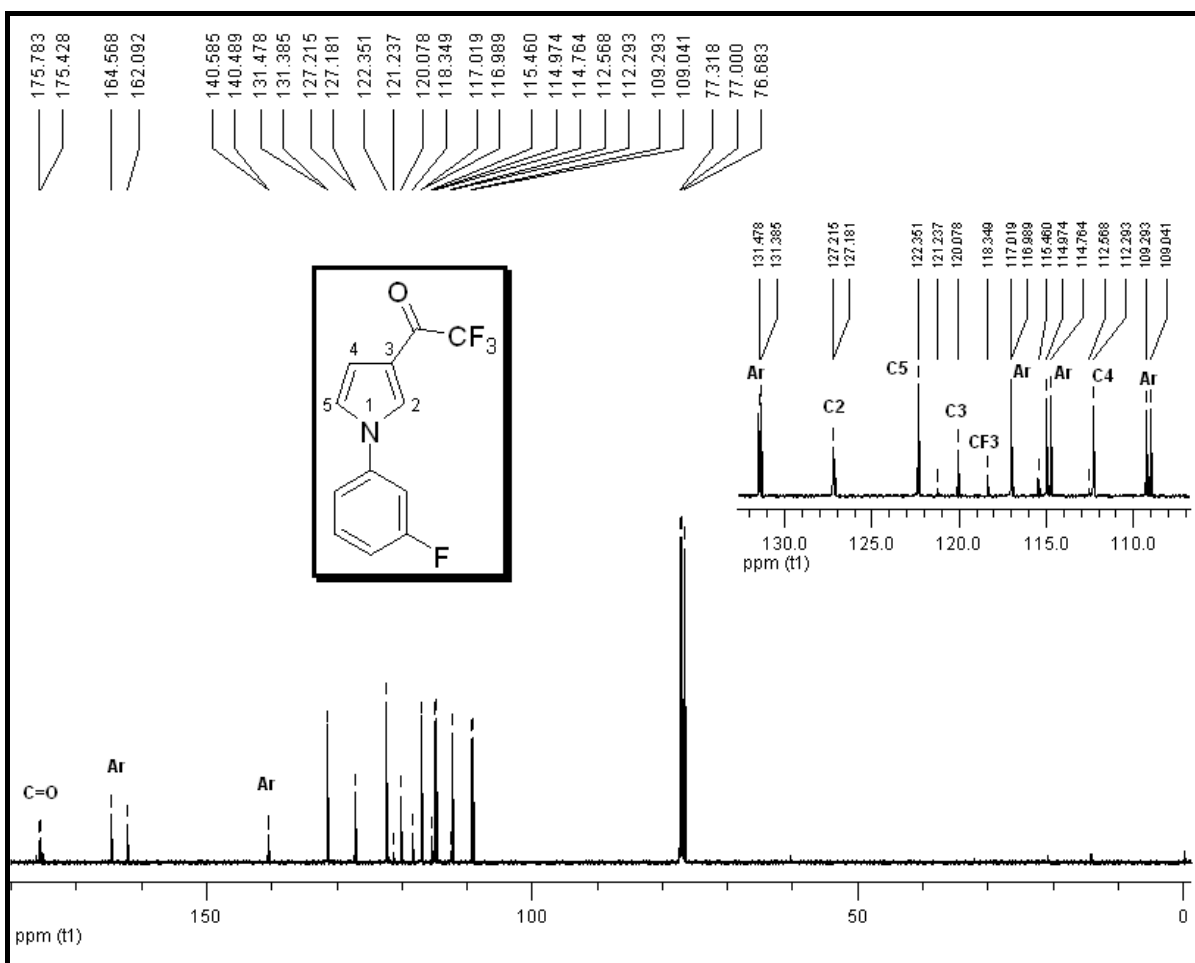


Figura 34: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5h** em CDCl_3 .

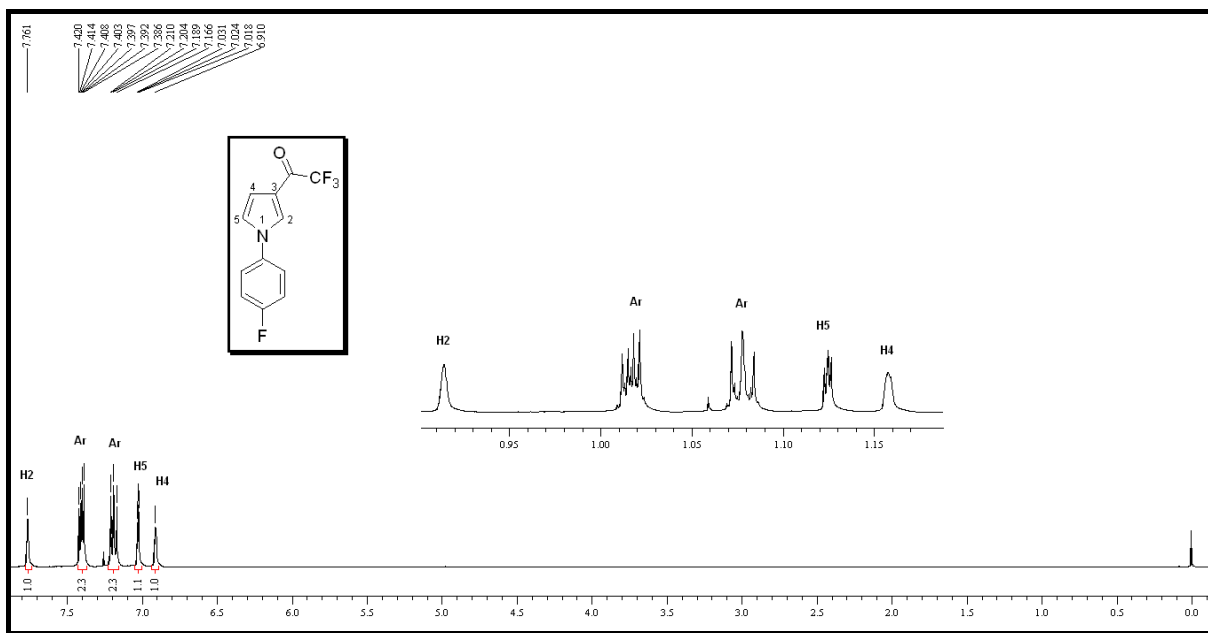


Figura 35: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **5i** em CDCl_3 .

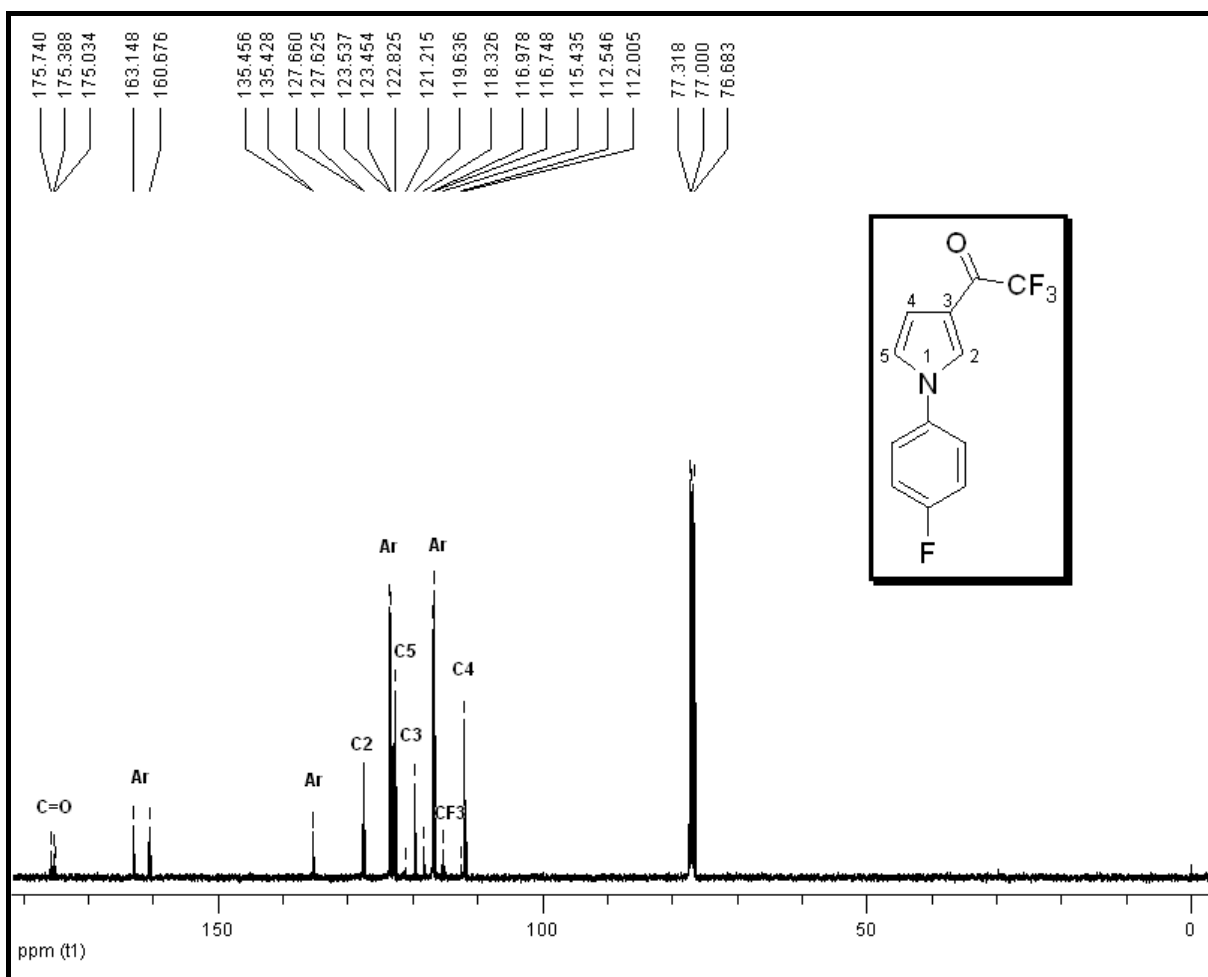


Figura 36: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5i** em CDCl_3 .

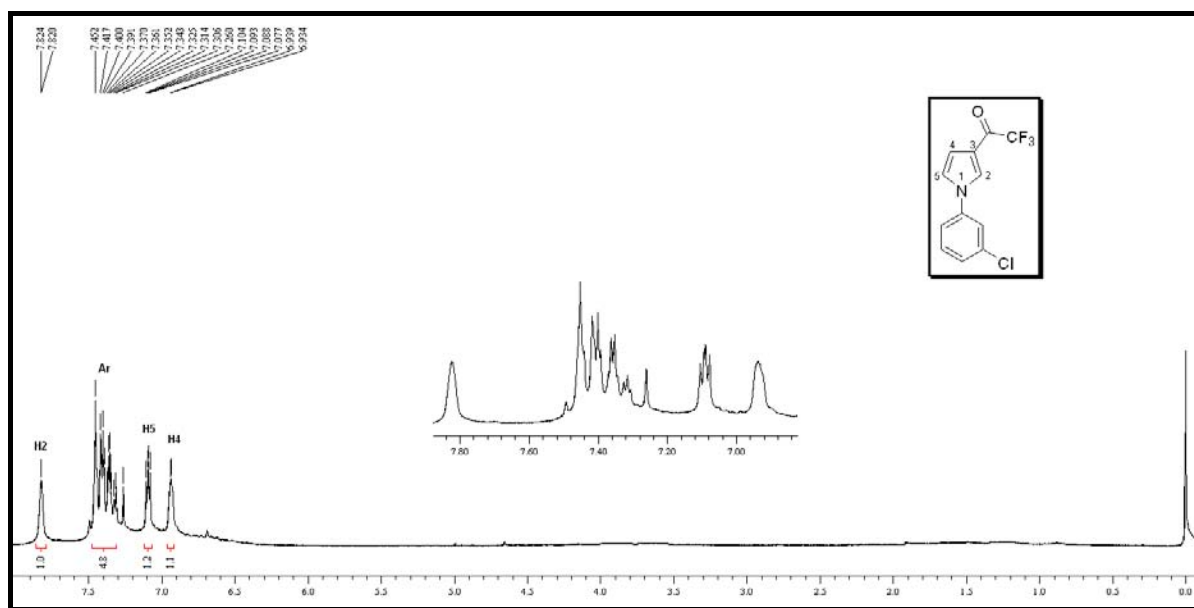


Figura 37: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **5j** em CDCl_3 .

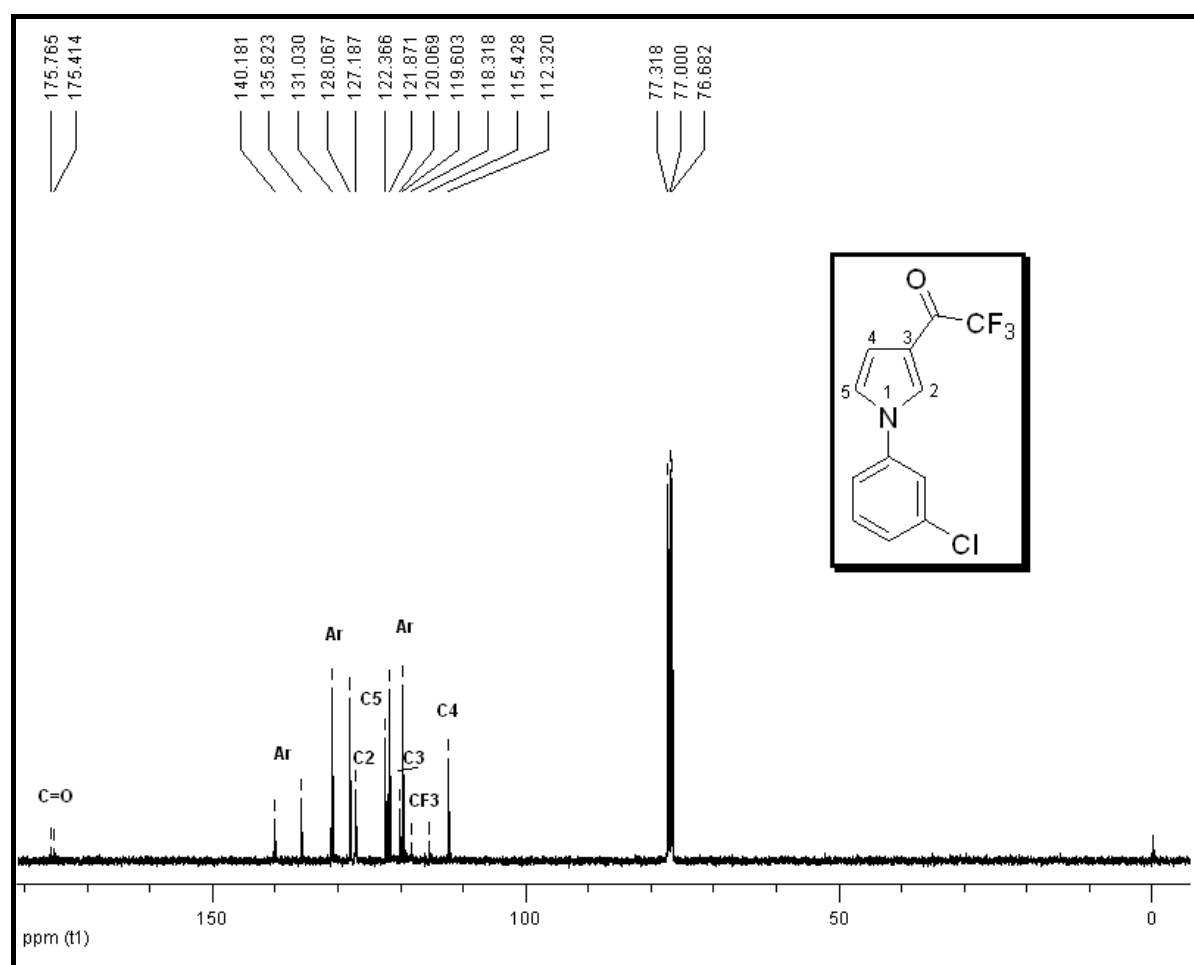


Figura 38: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5j** em CDCl_3 .

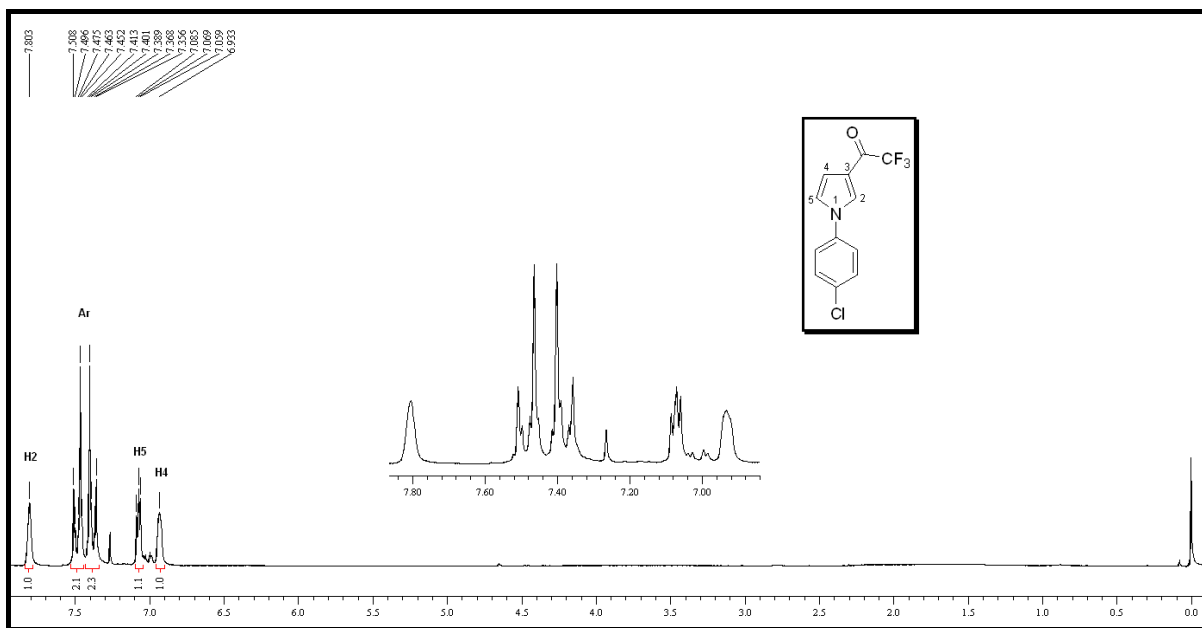


Figura 39: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **5k** em CDCl_3 .

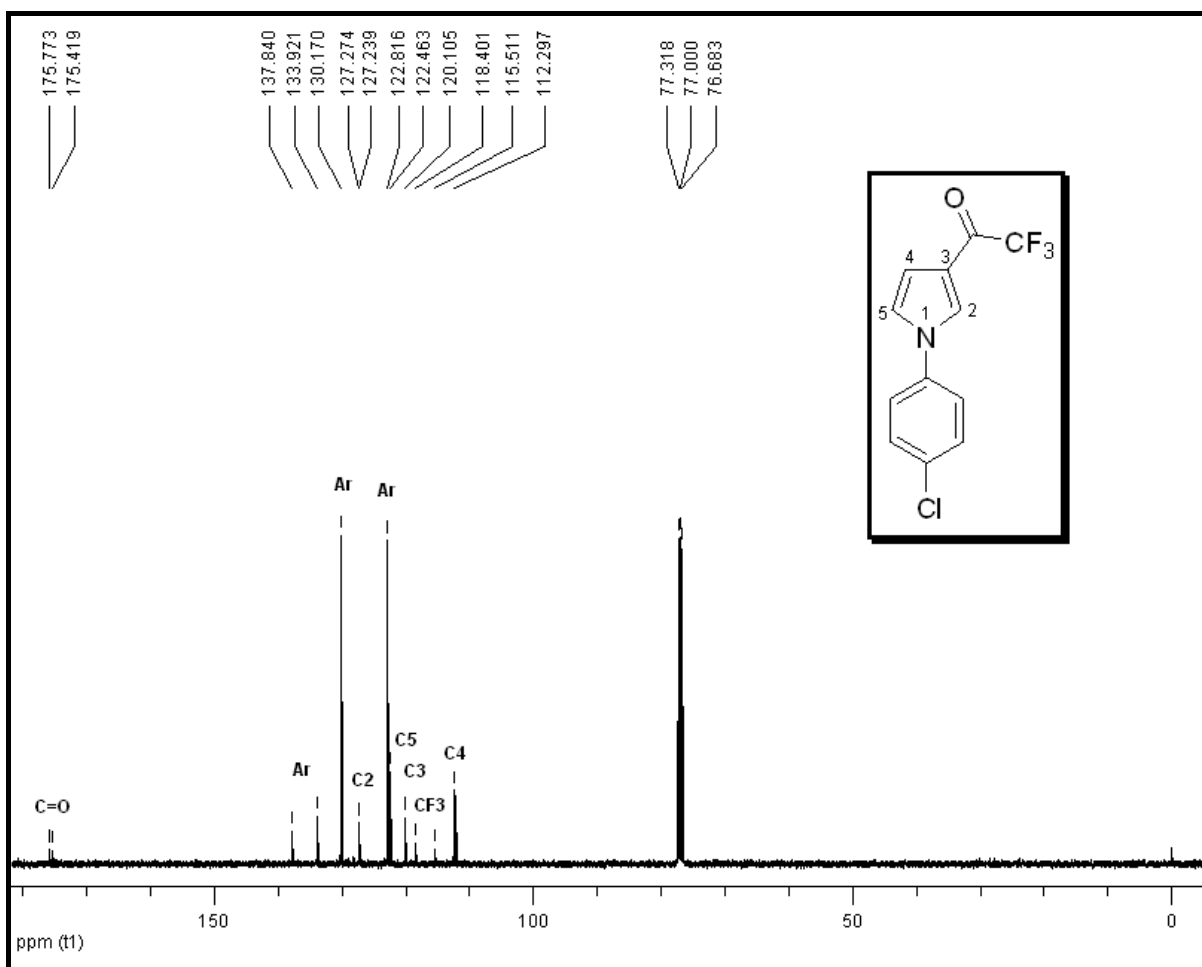


Figura 40: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5k** em CDCl_3 .

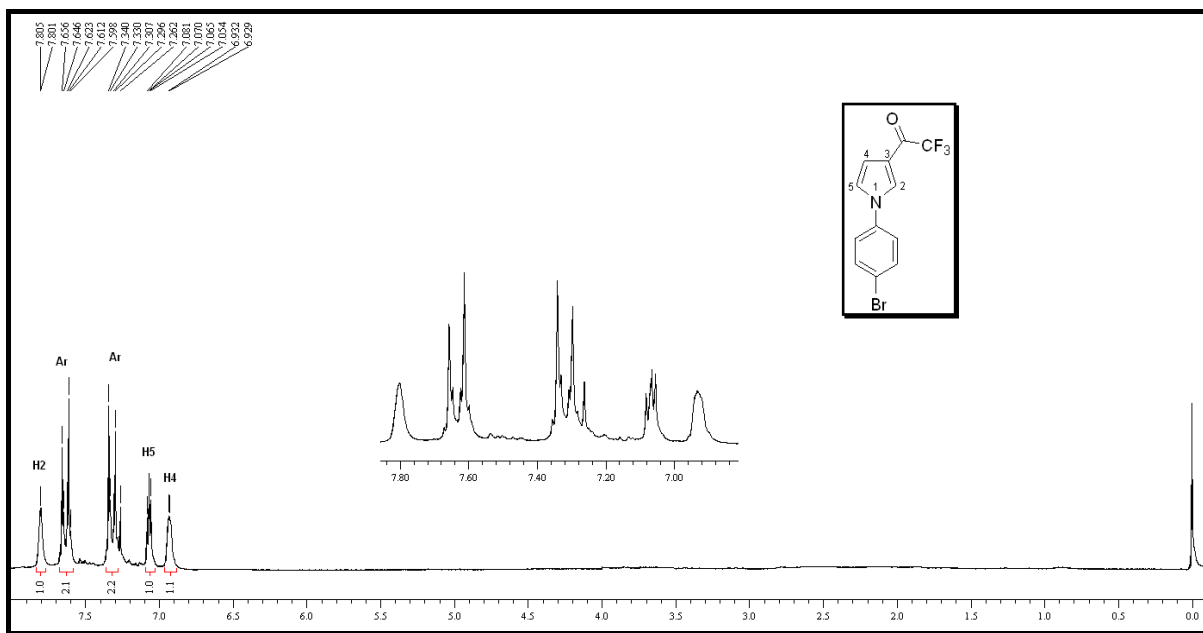


Figura 41: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **5I** em CDCl_3 .

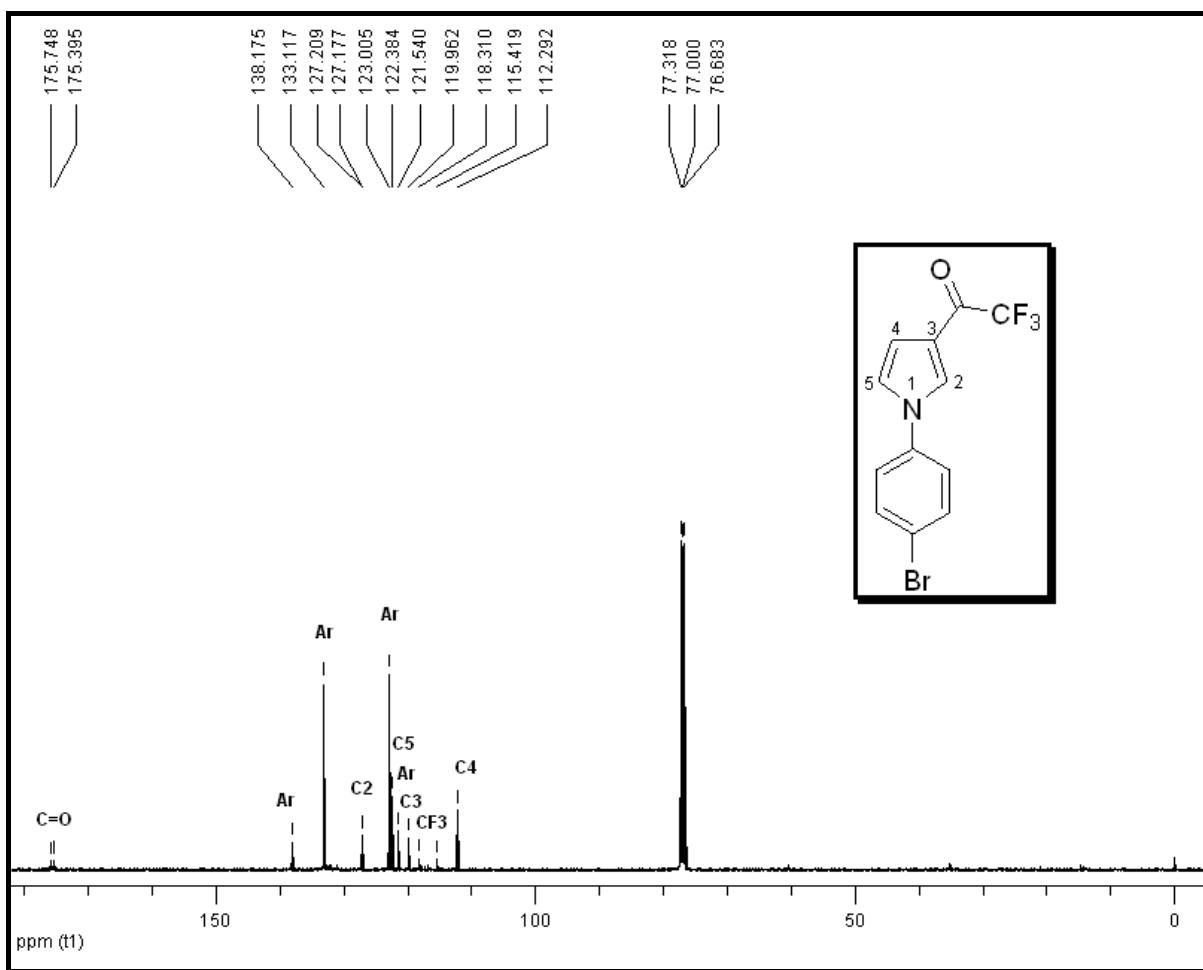


Figura 42: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5I** em CDCl_3 .

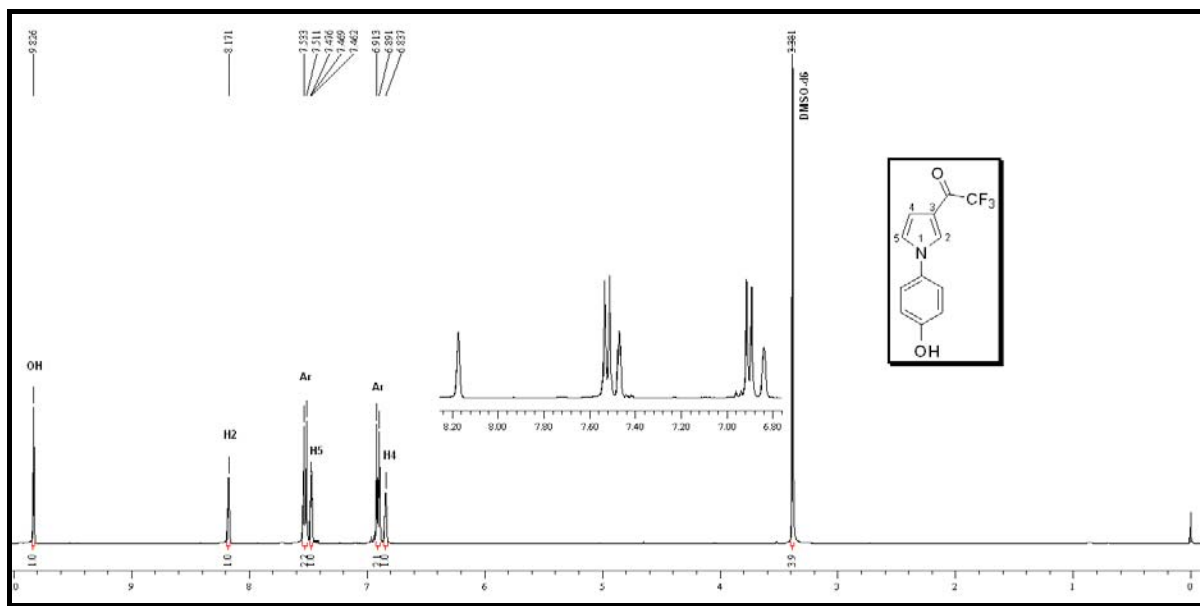


Figura 43: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **5m** em $\text{DMSO-}d_6$.

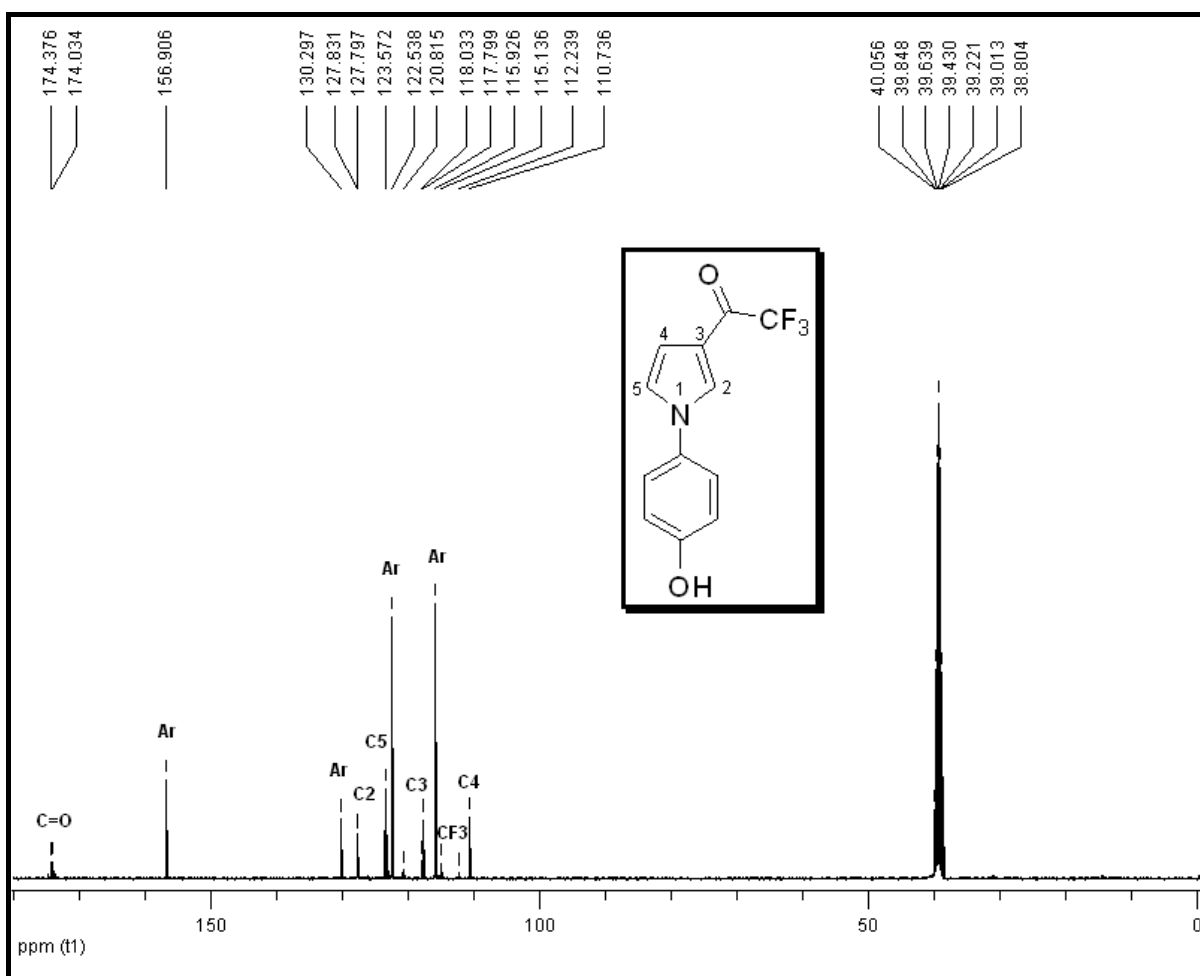


Figura 44: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5m** em $\text{DMSO-}d_6$.

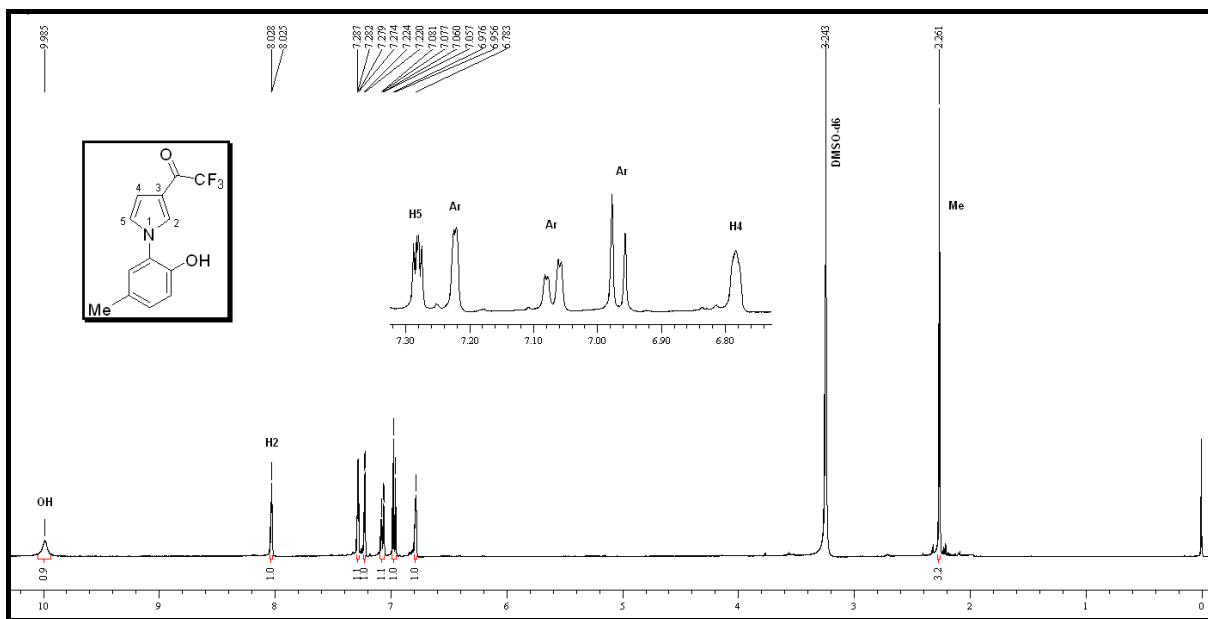


Figura 45: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **5n** em $\text{DMSO-}d_6$.

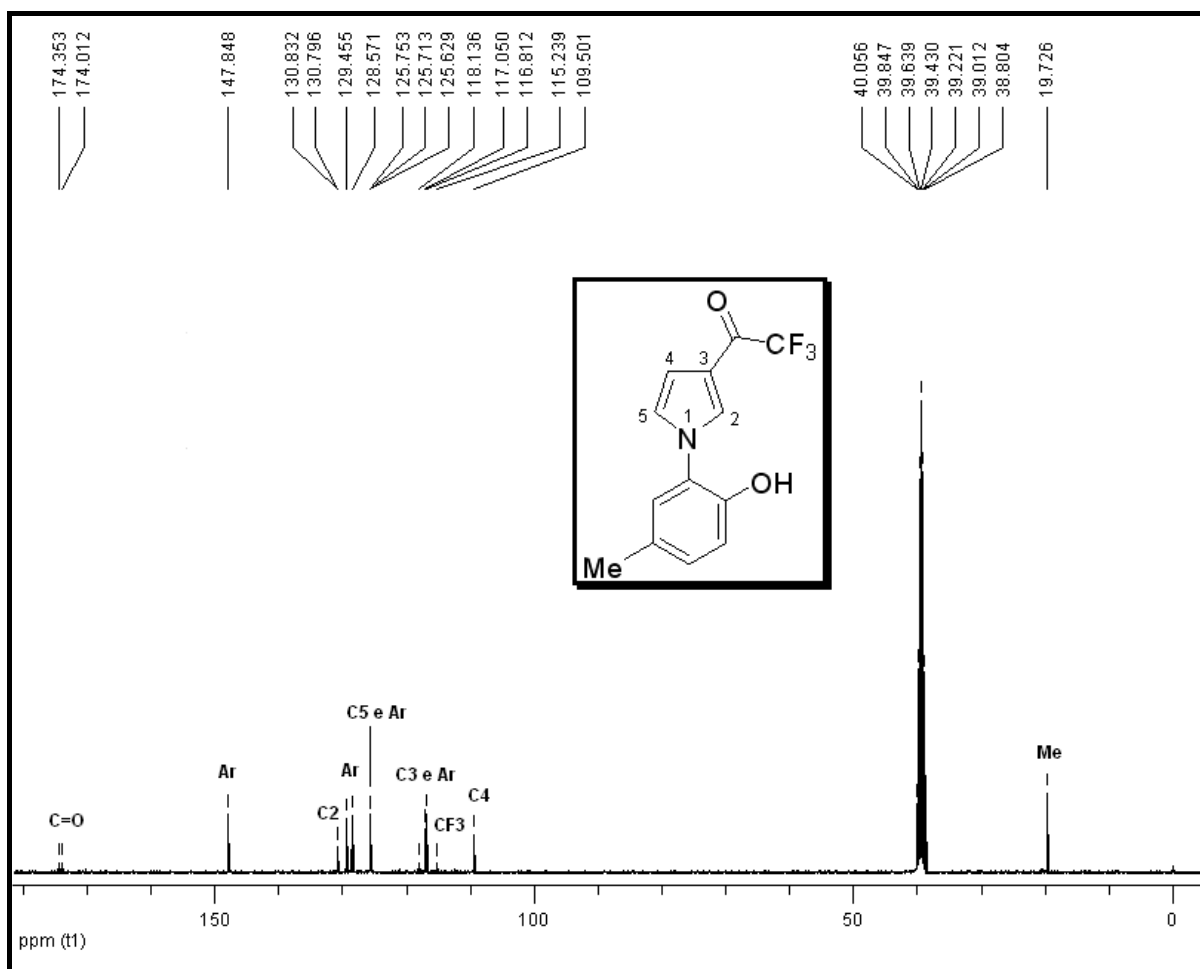


Figura 46: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5n** em $\text{DMSO-}d_6$.

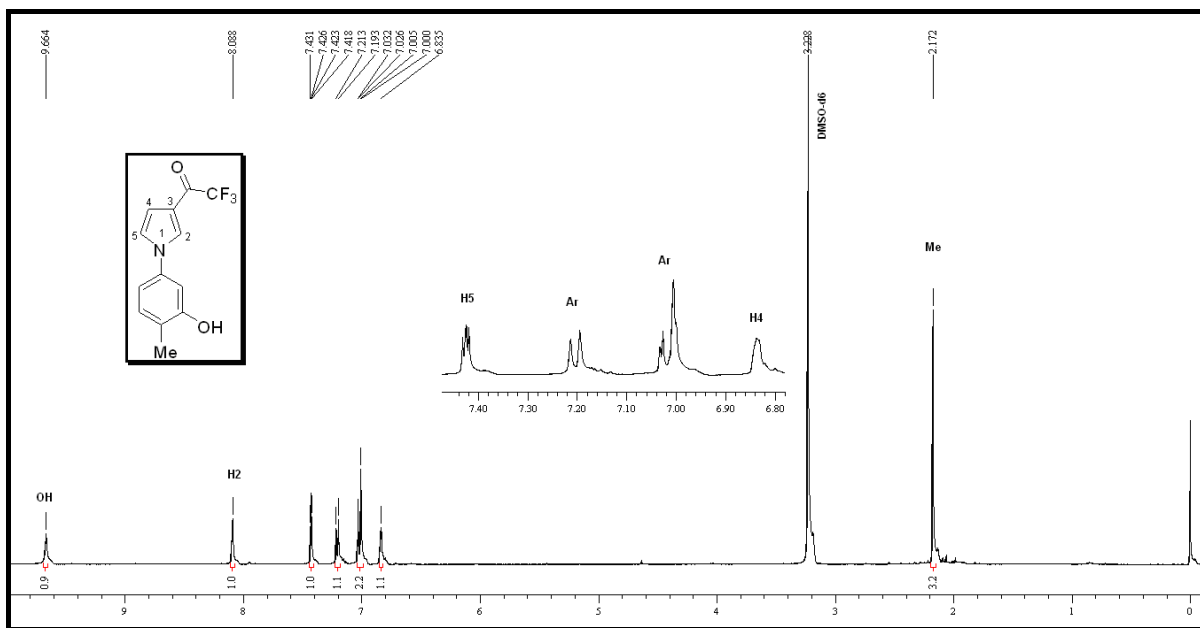


Figura 47: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **5o** em $\text{DMSO-}d_6$.

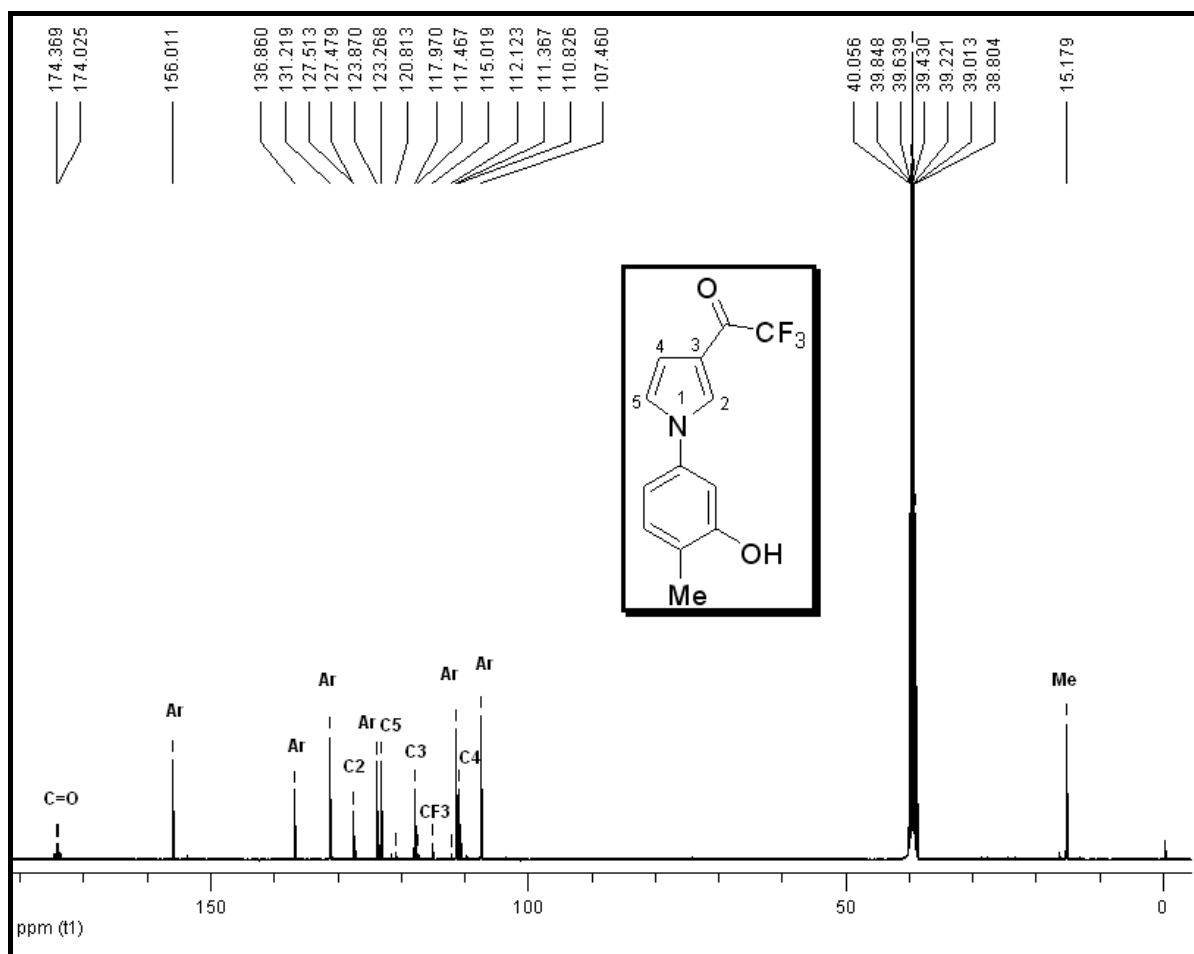


Figura 48: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **5o** em $\text{DMSO-}d_6$.

***APÊNDICE B – ESPECTROS DE
MASSA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS***

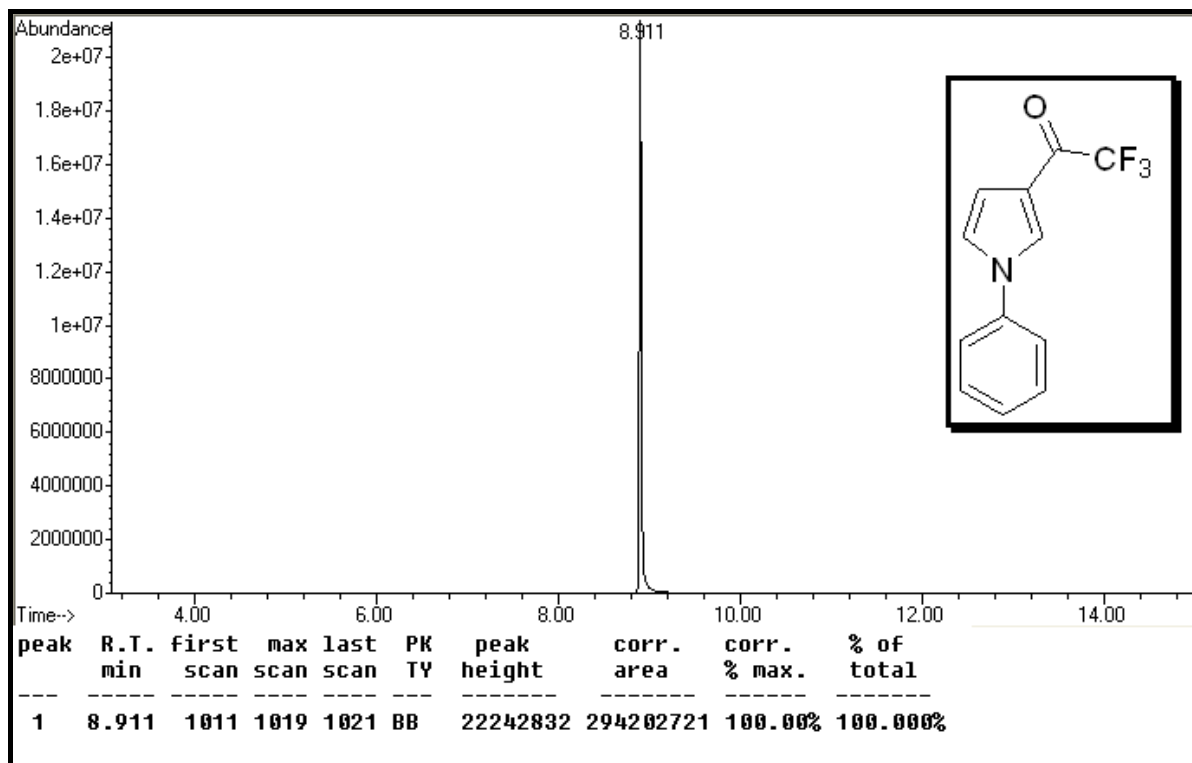


Figura 49: Cromatograma de íons totais do composto 5a.

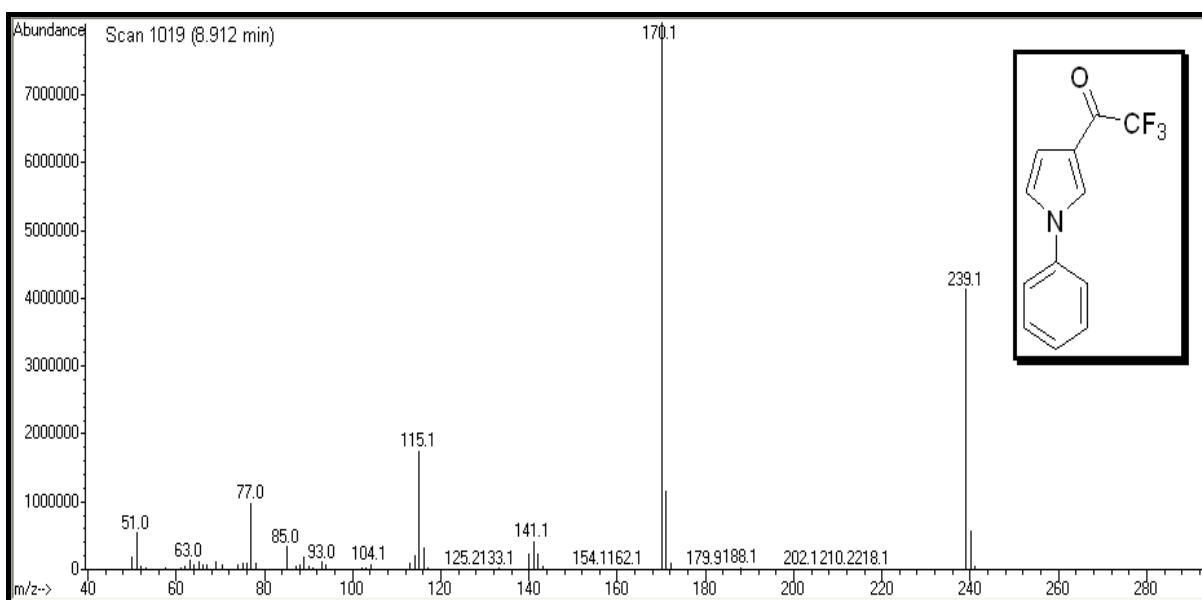


Figura 50: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5a.

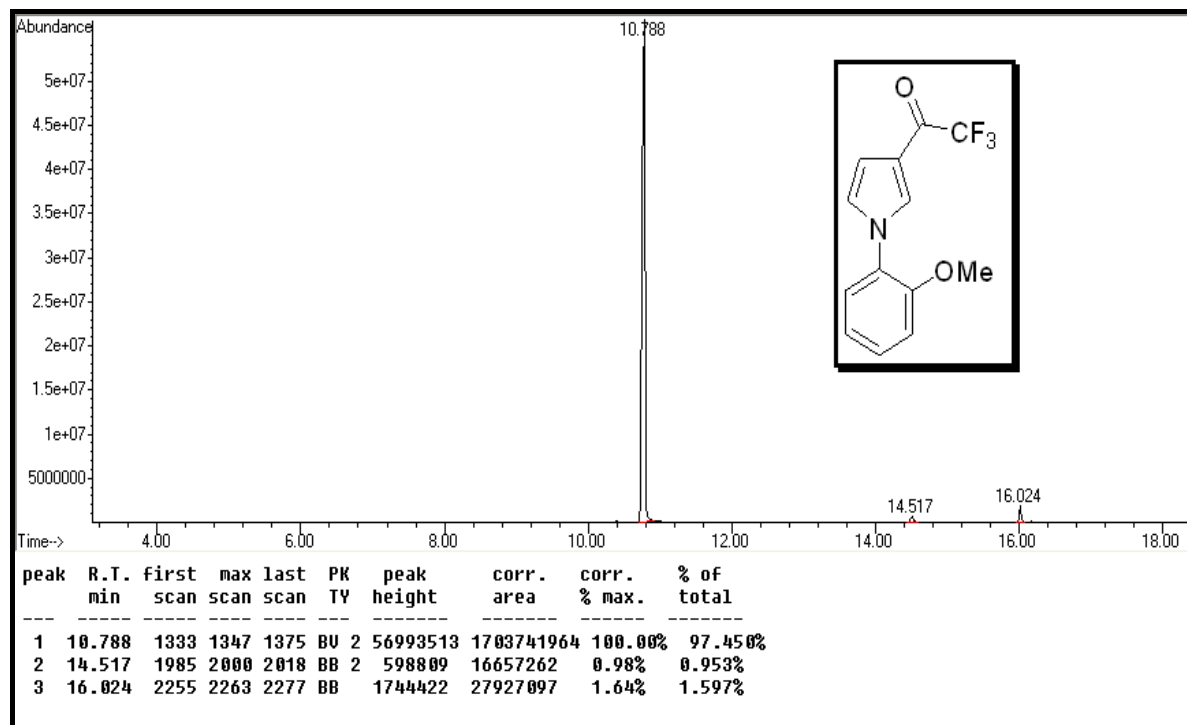


Figura 51: Cromatograma de íons totais do composto **5b**.

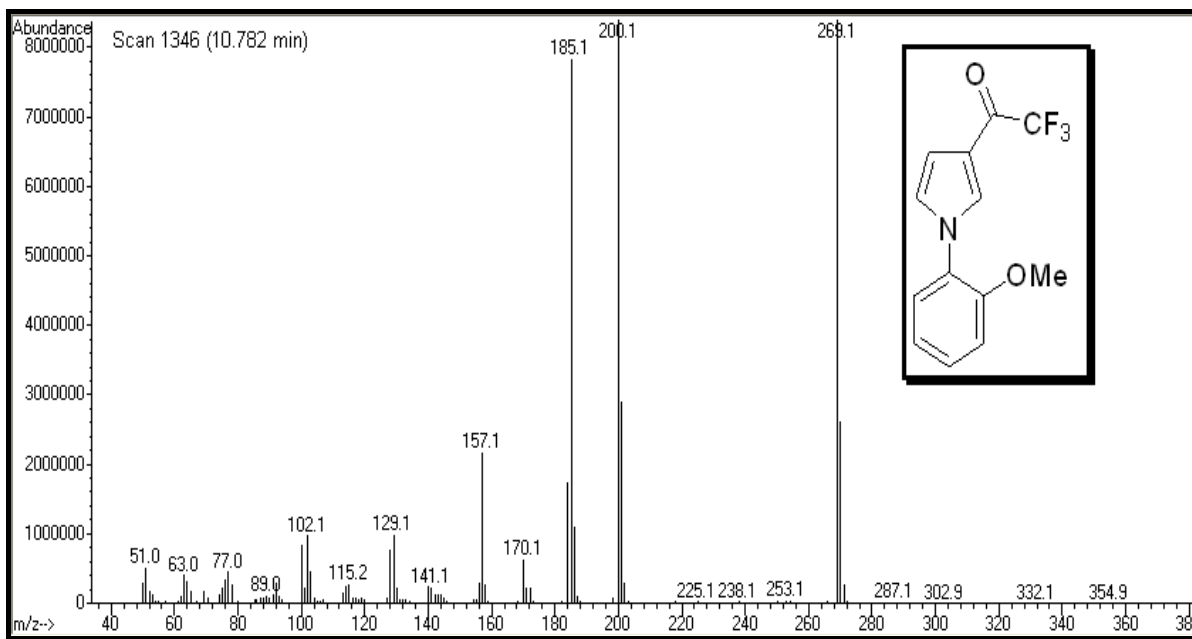


Figura 52: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5b**.

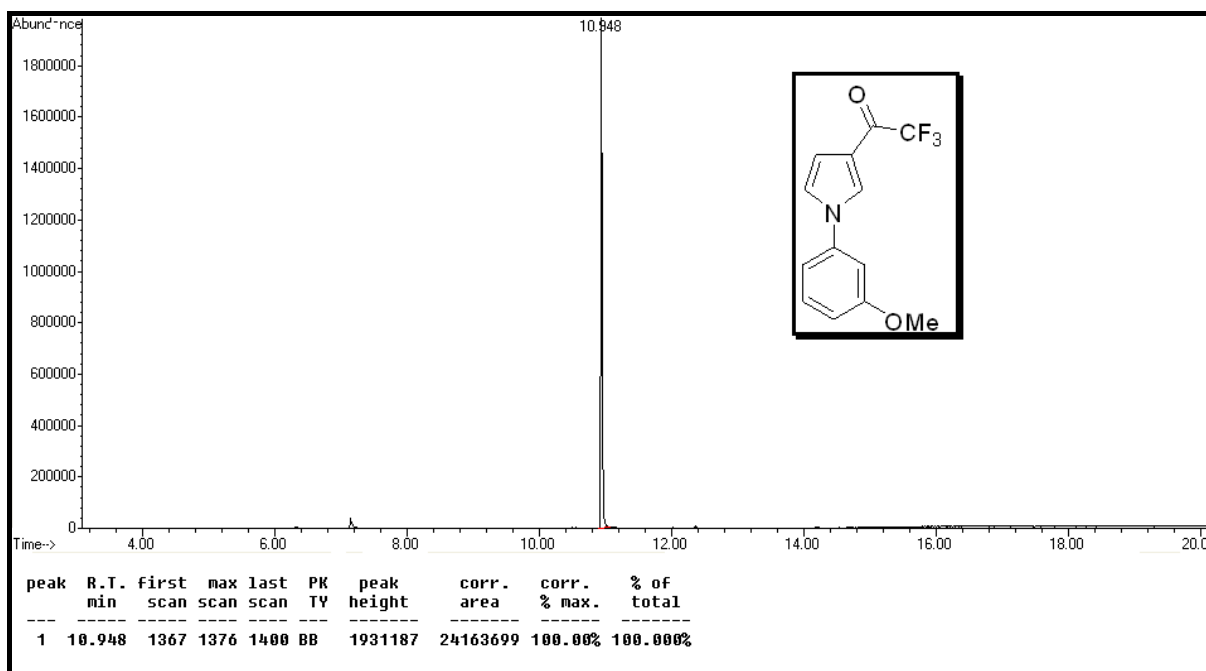


Figura 53: Cromatograma de íons totais do composto 5c.

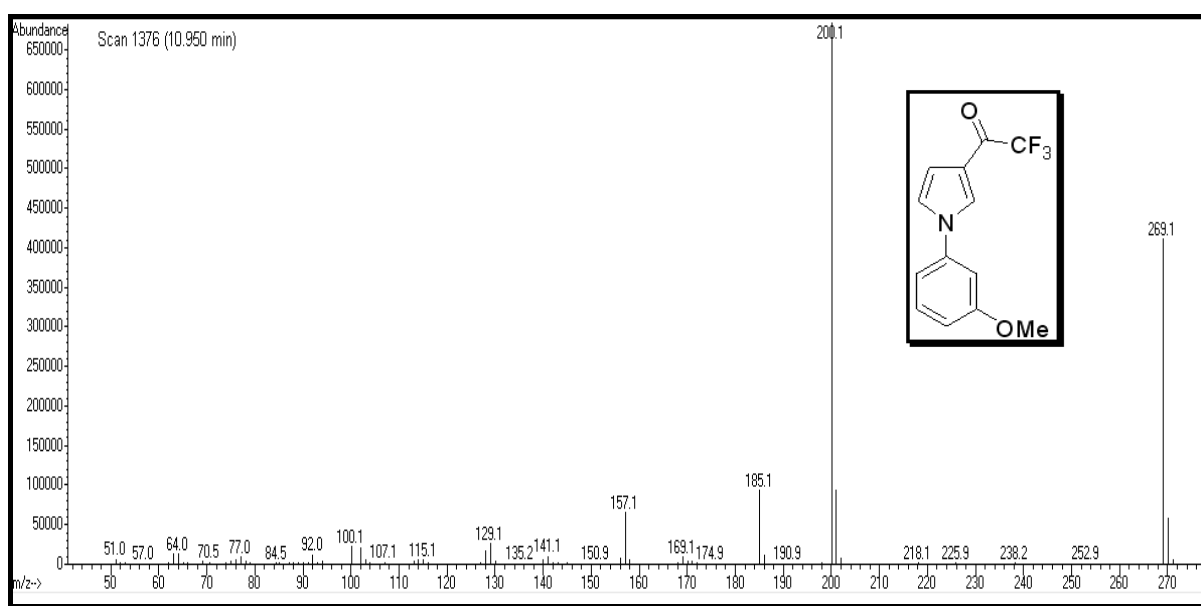


Figura 54: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5c.

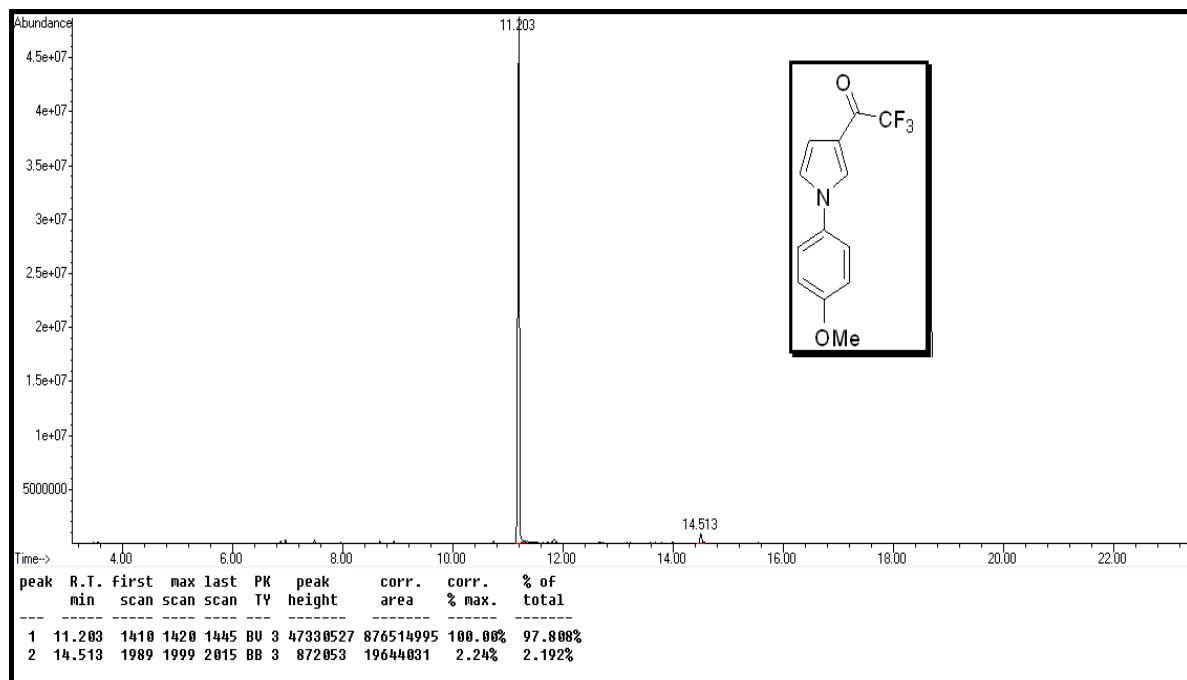


Figura 55: Cromatograma de íons totais do composto 5d.

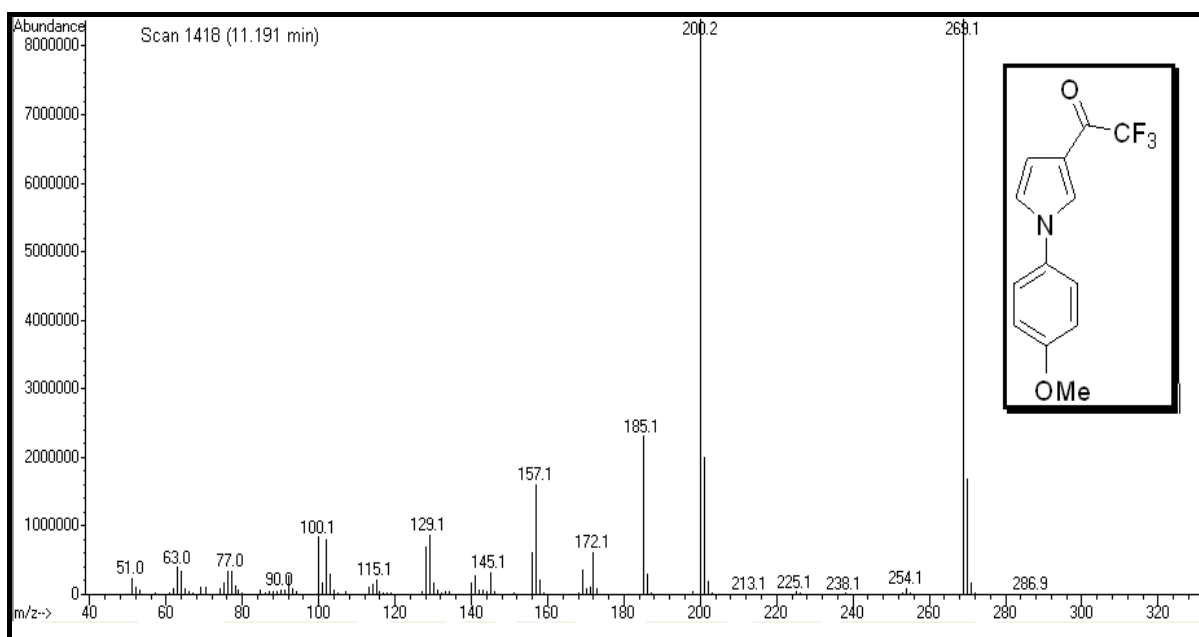


Figura 56: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5d.

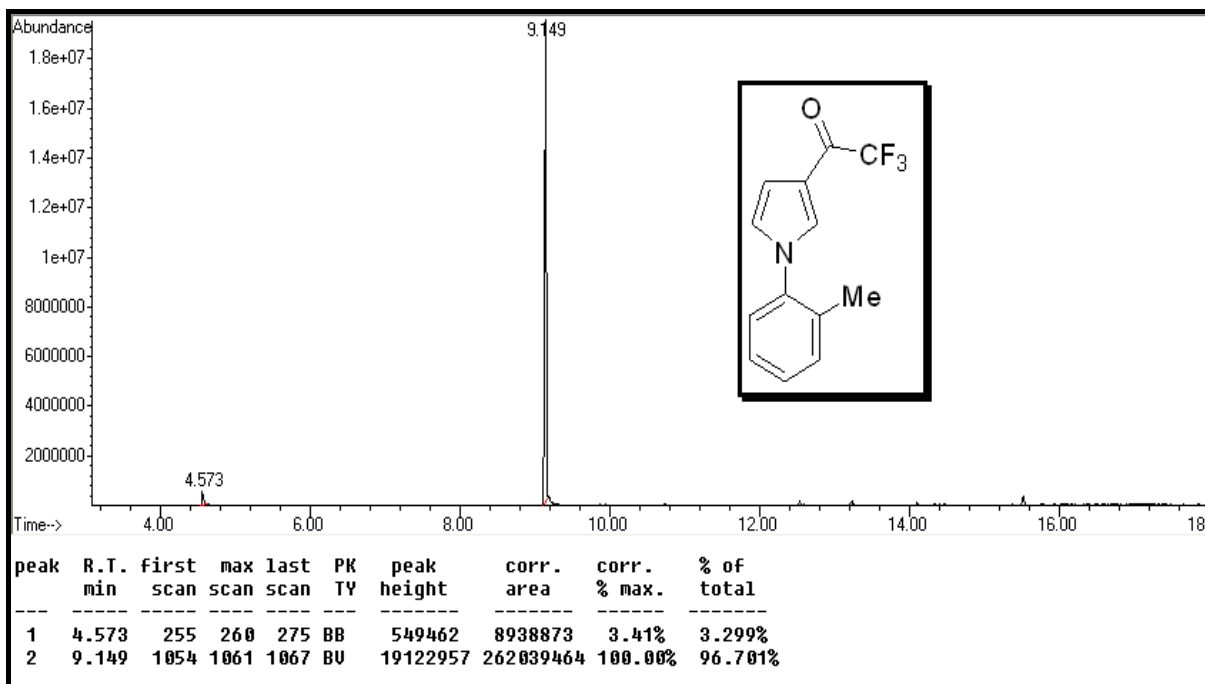


Figura 57: Cromatograma de íons totais do composto **5e**.

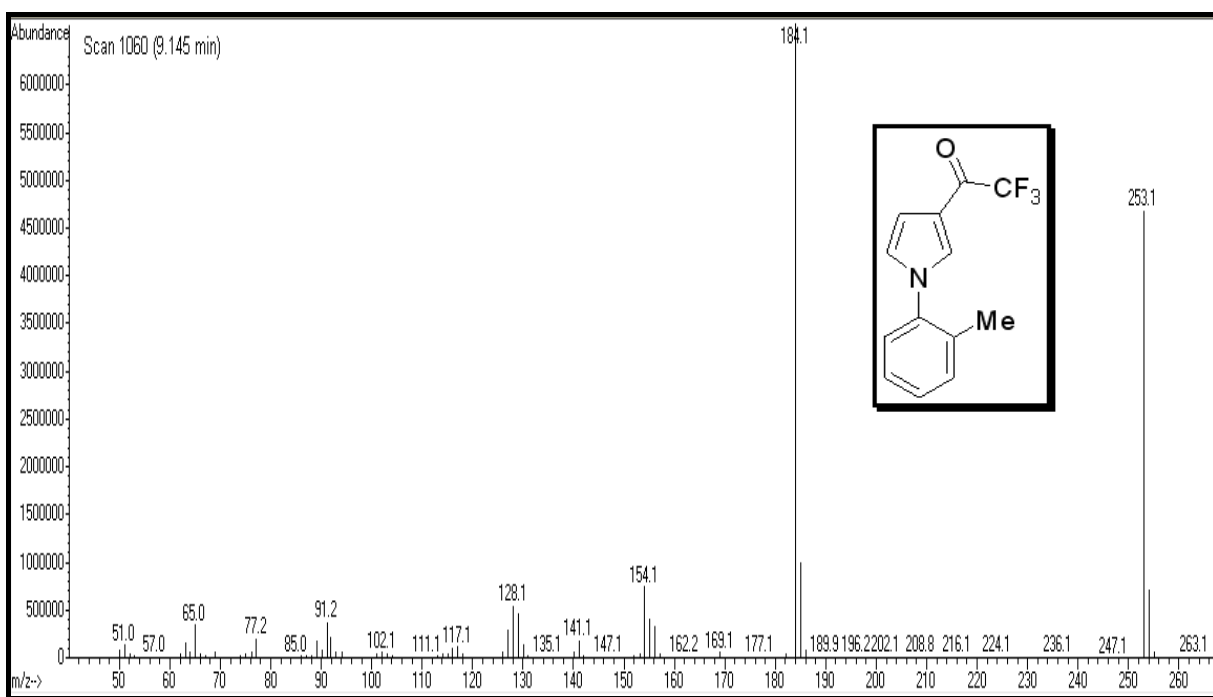


Figura 58: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5e**.

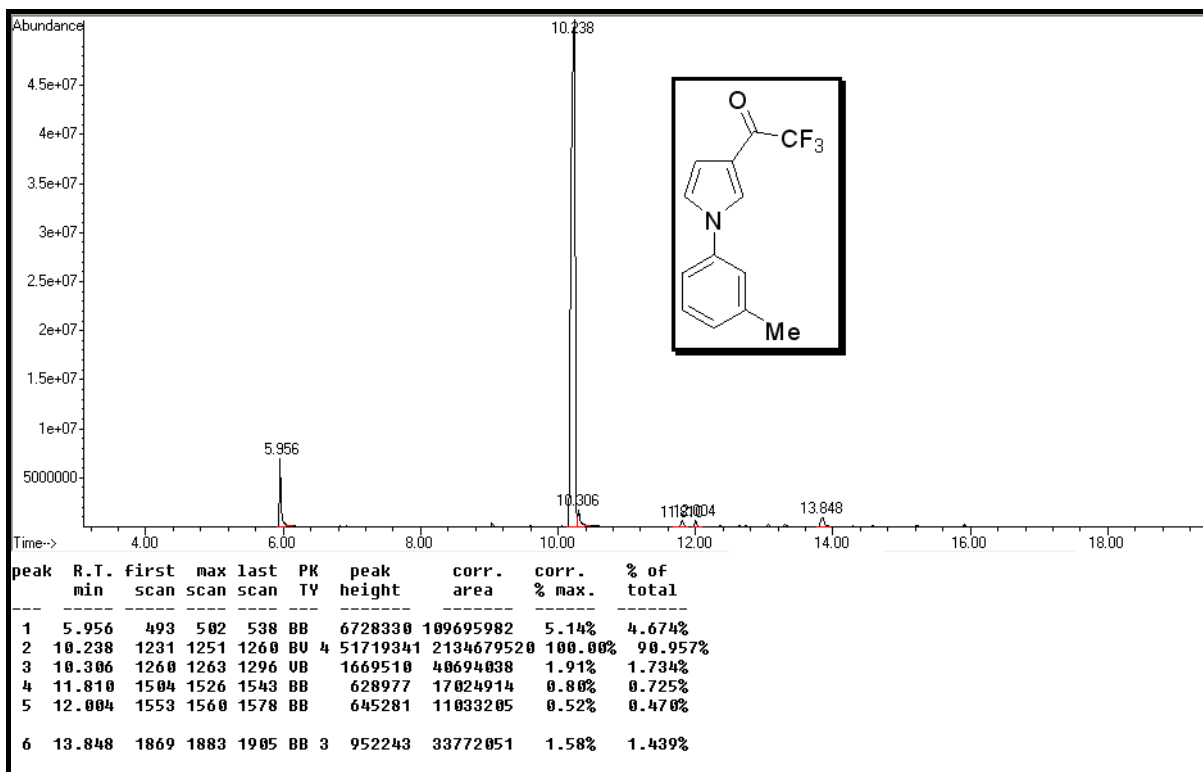


Figura 59: Cromatograma de íons totais do composto 5f.

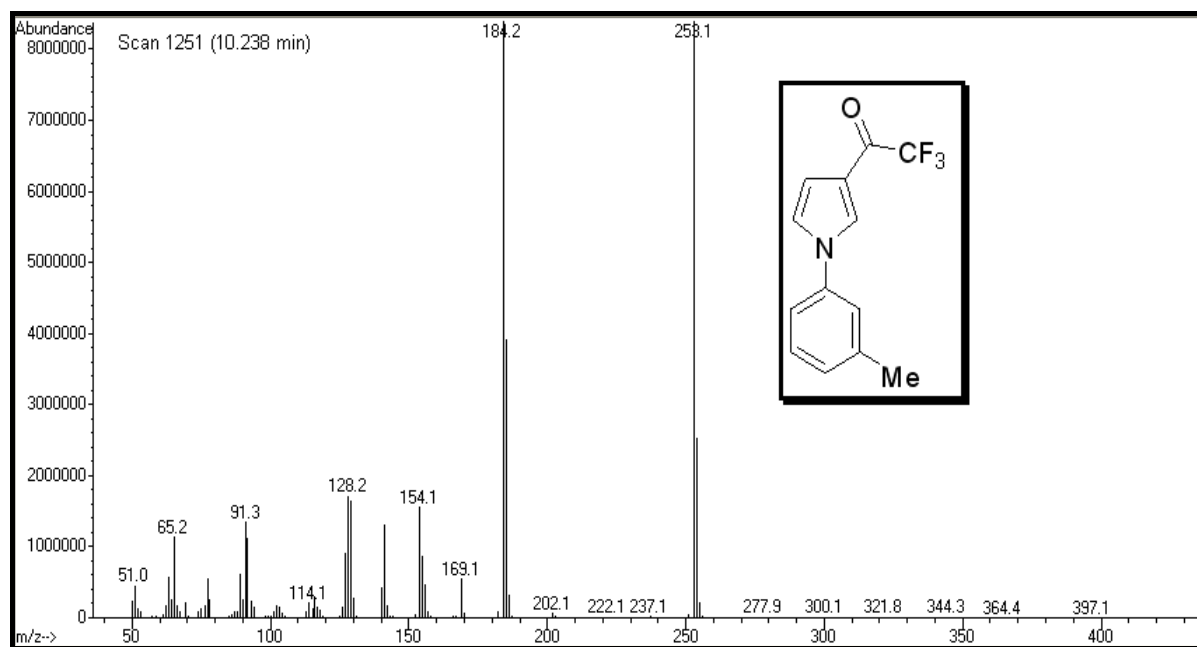


Figura 60: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5f.

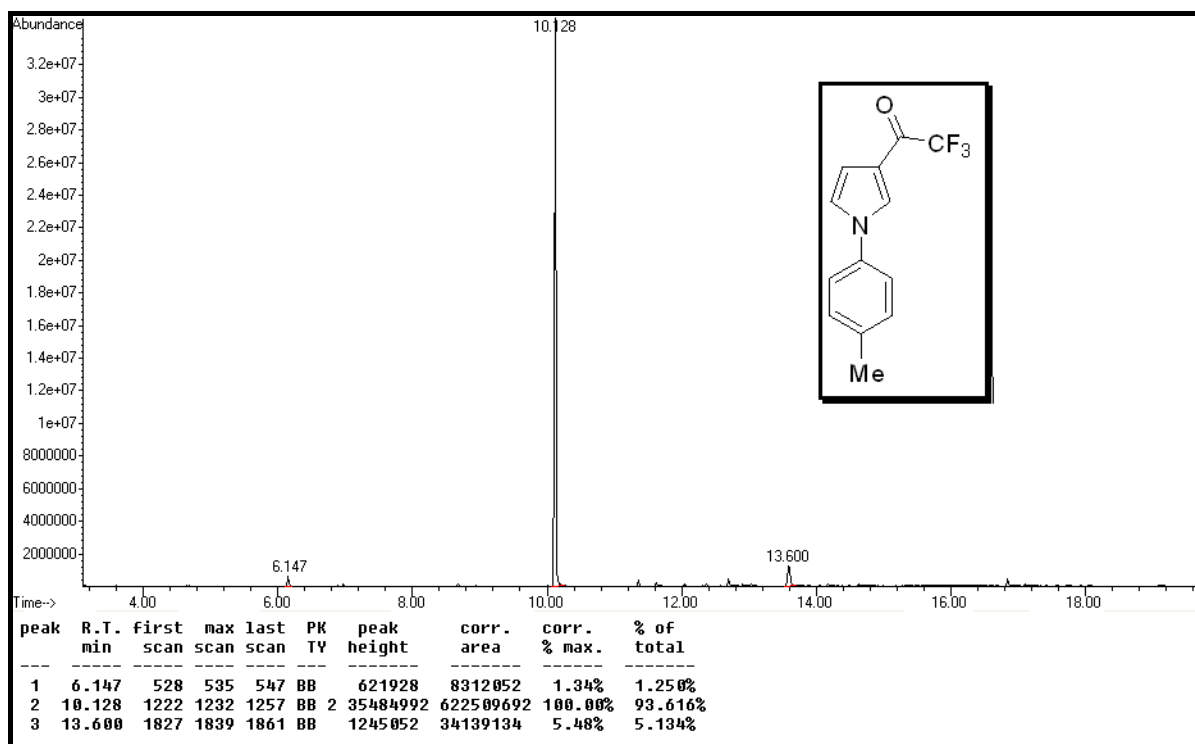


Figura 61: Cromatograma de íons totais do composto **5g**.

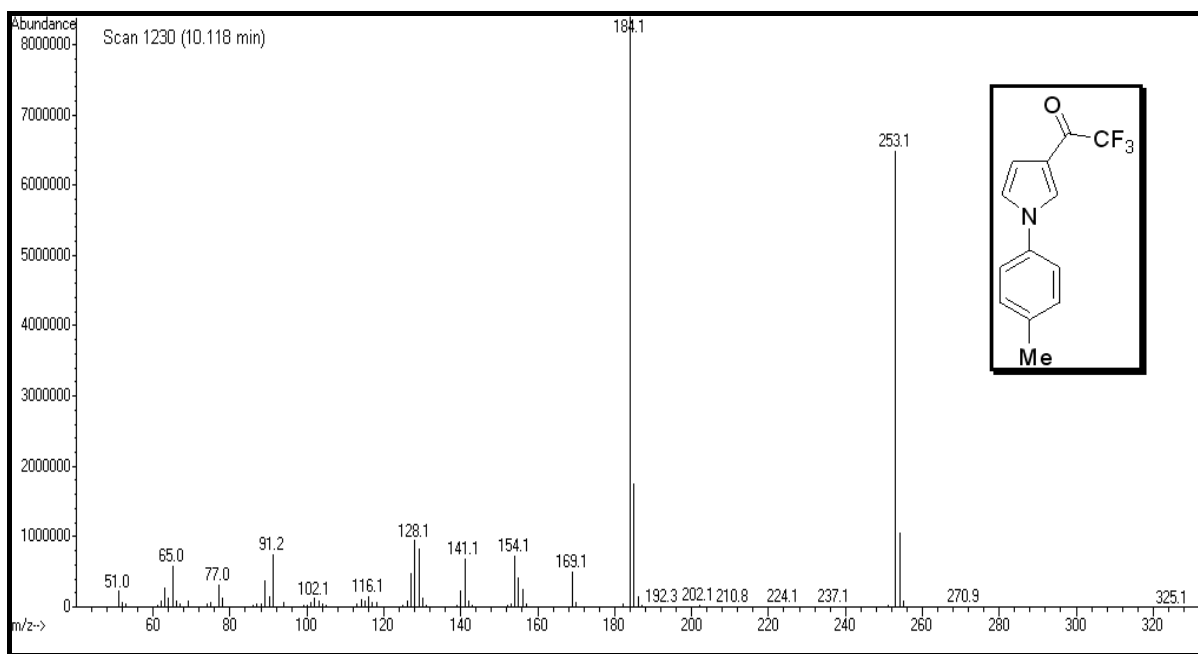


Figura 62: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5g**.

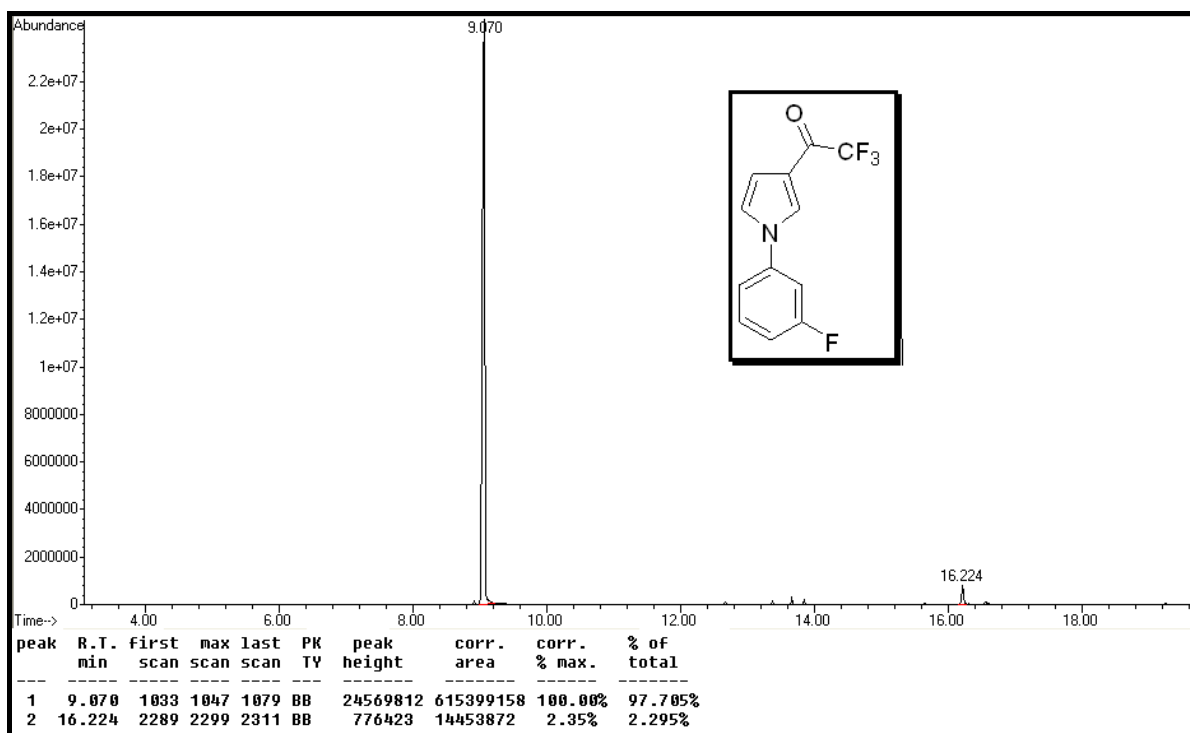


Figura 63: Cromatograma de íons totais do composto 5h.

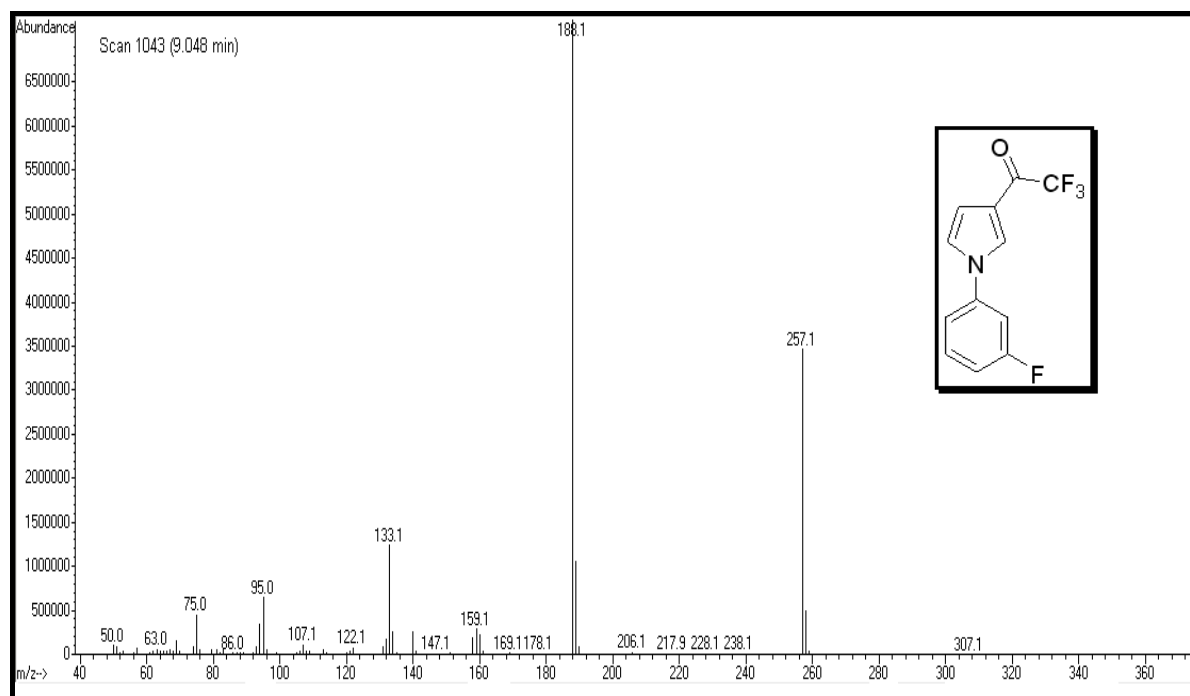


Figura 64: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5h.

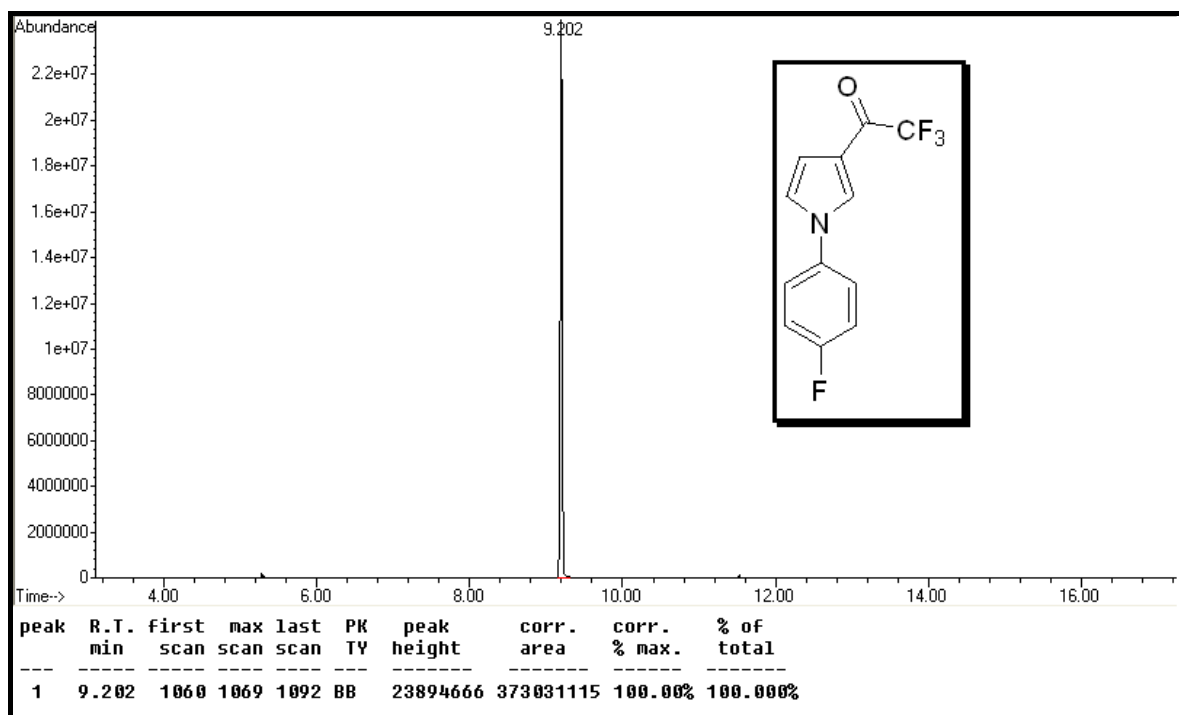


Figura 65: Cromatograma de íons totais do composto 5i.

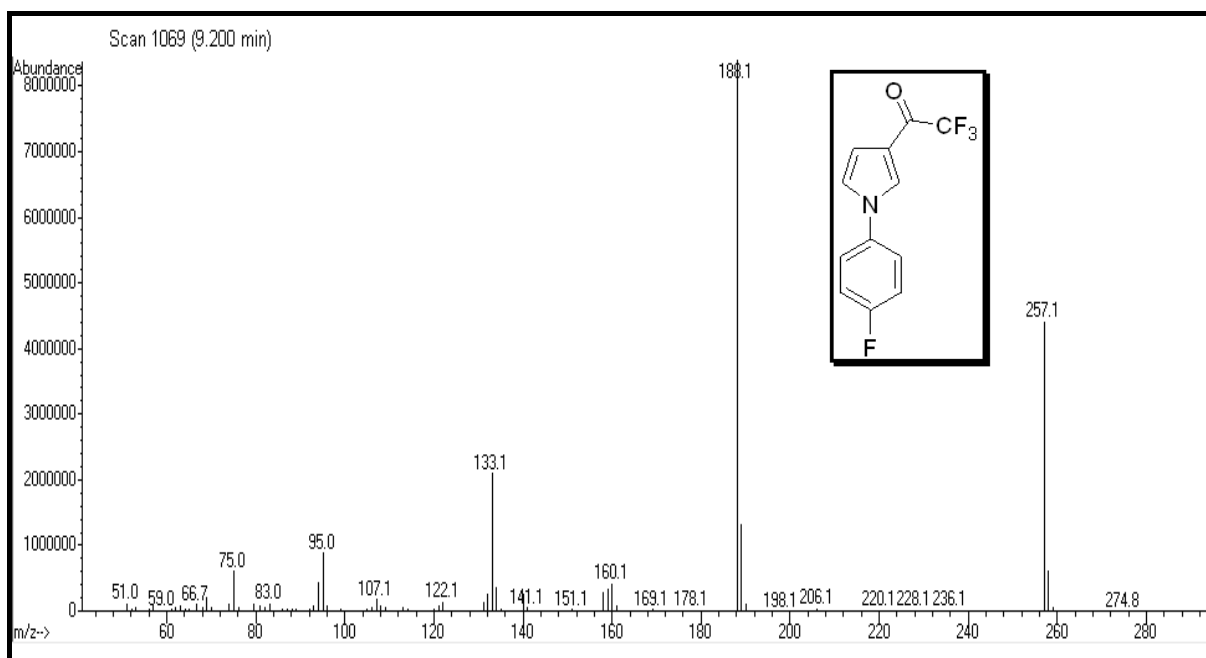


Figura 66: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5i.

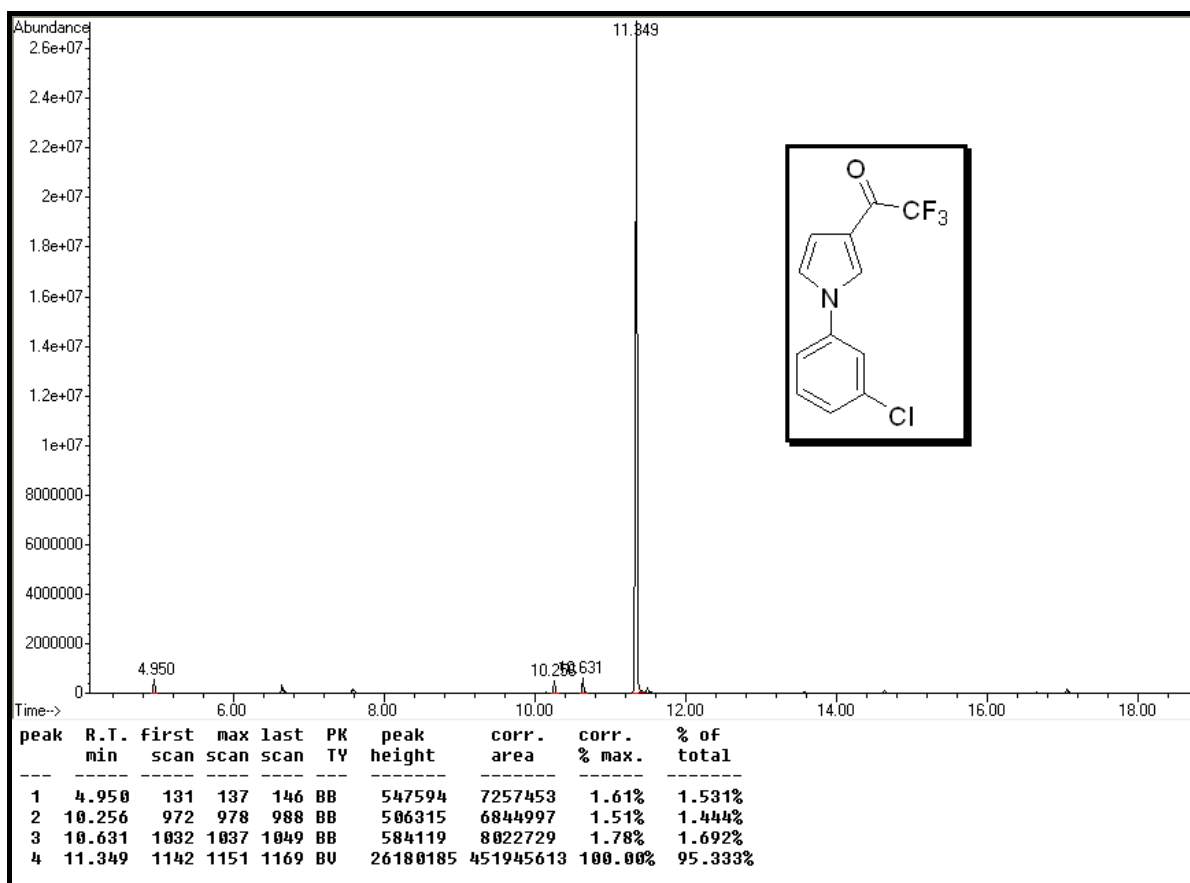


Figura 67: Cromatograma de íons totais do composto 5j.

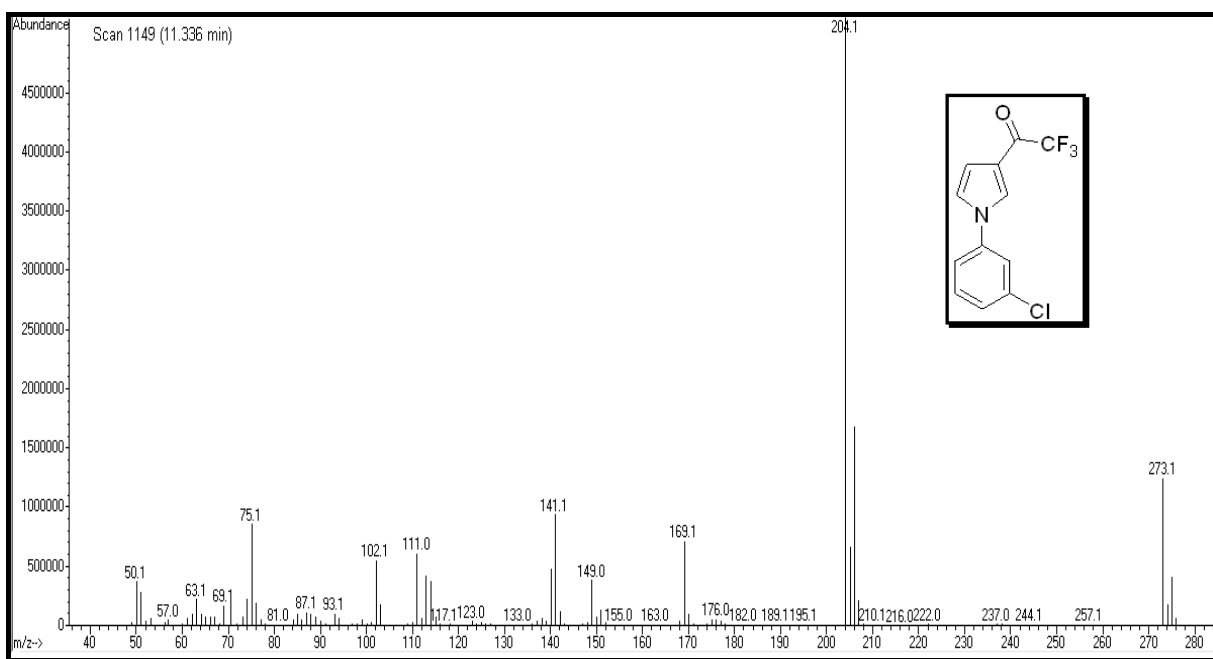


Figura 68: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5j.

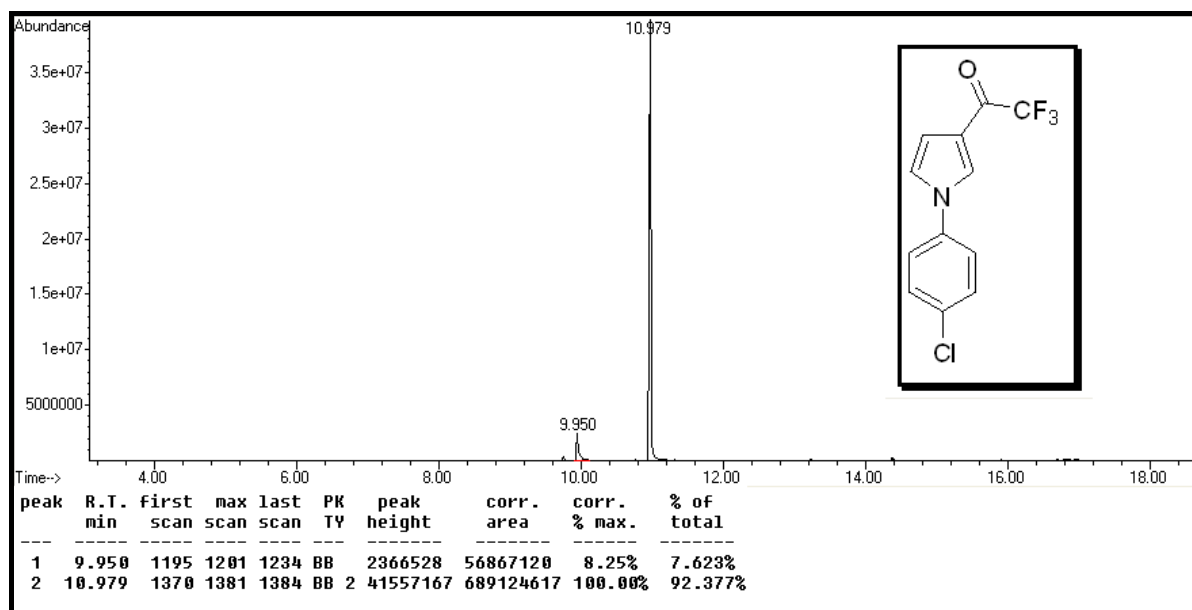


Figura 69: Cromatograma de íons totais do composto 5k.

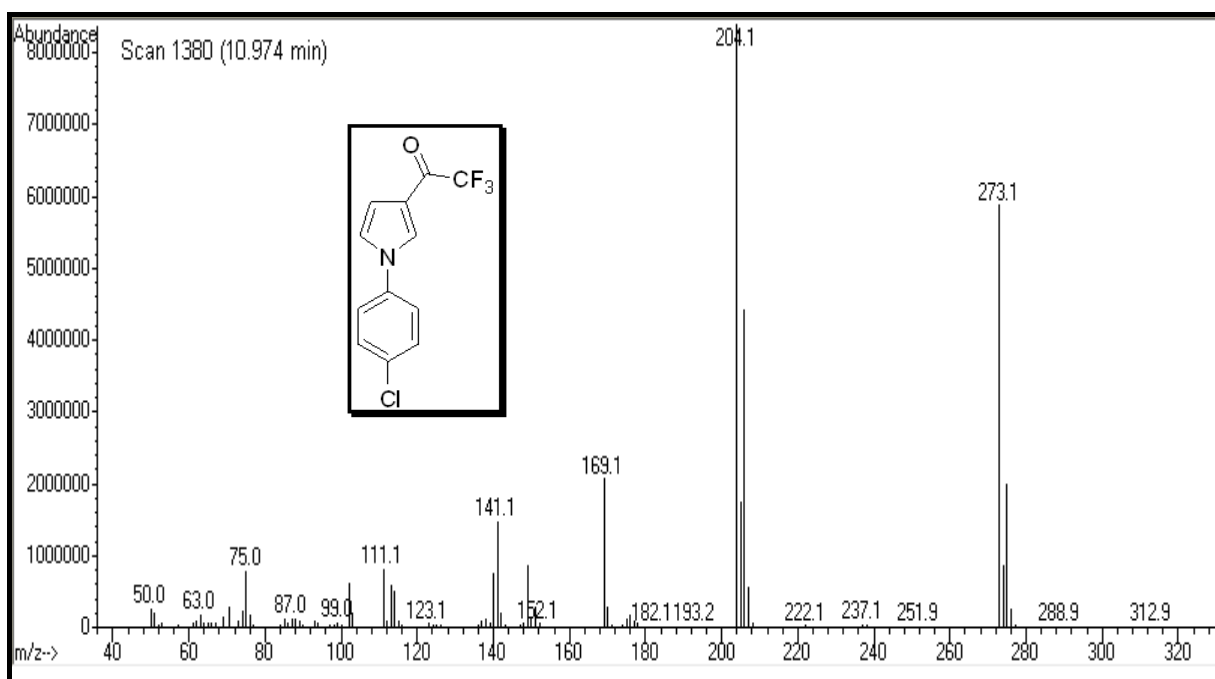


Figura 70: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5k.

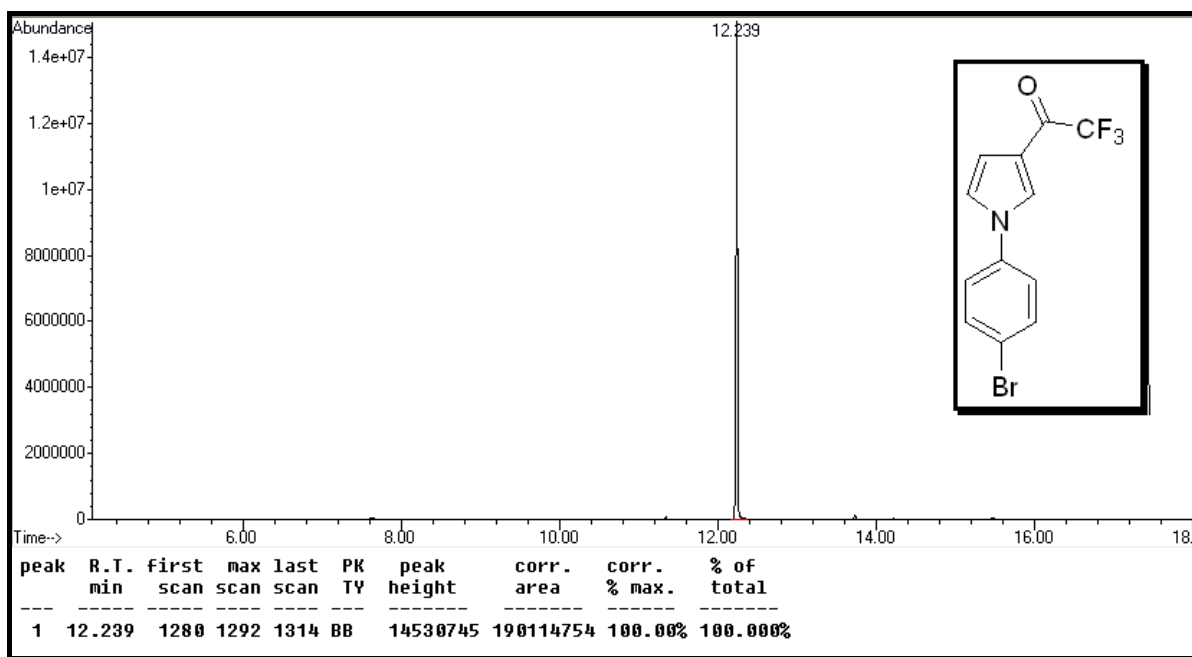


Figura 71: Cromatograma de íons totais do composto 5I.

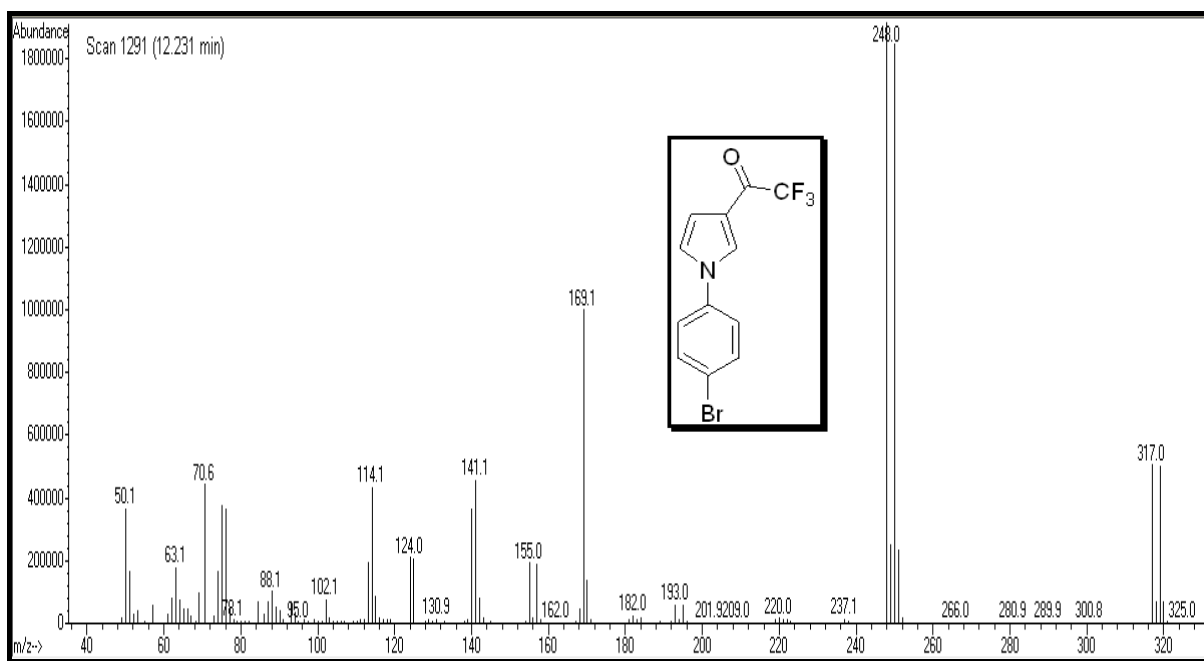


Figura 72: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5I.

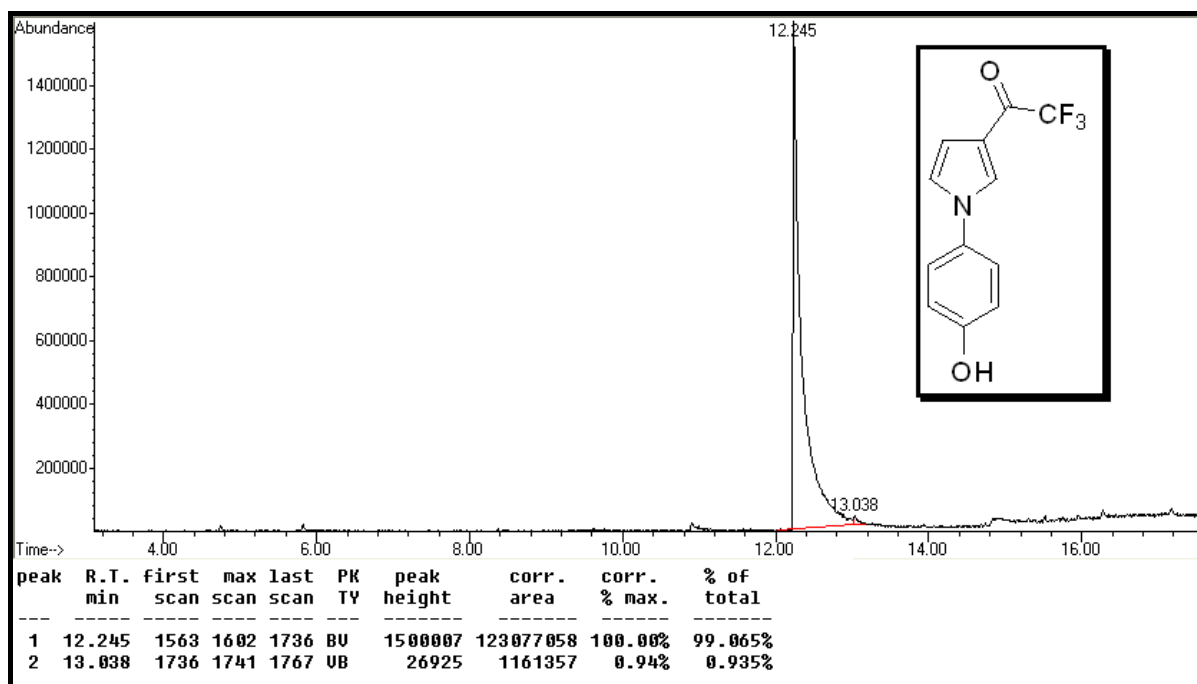


Figura 73: Cromatograma de íons totais do composto 5m.

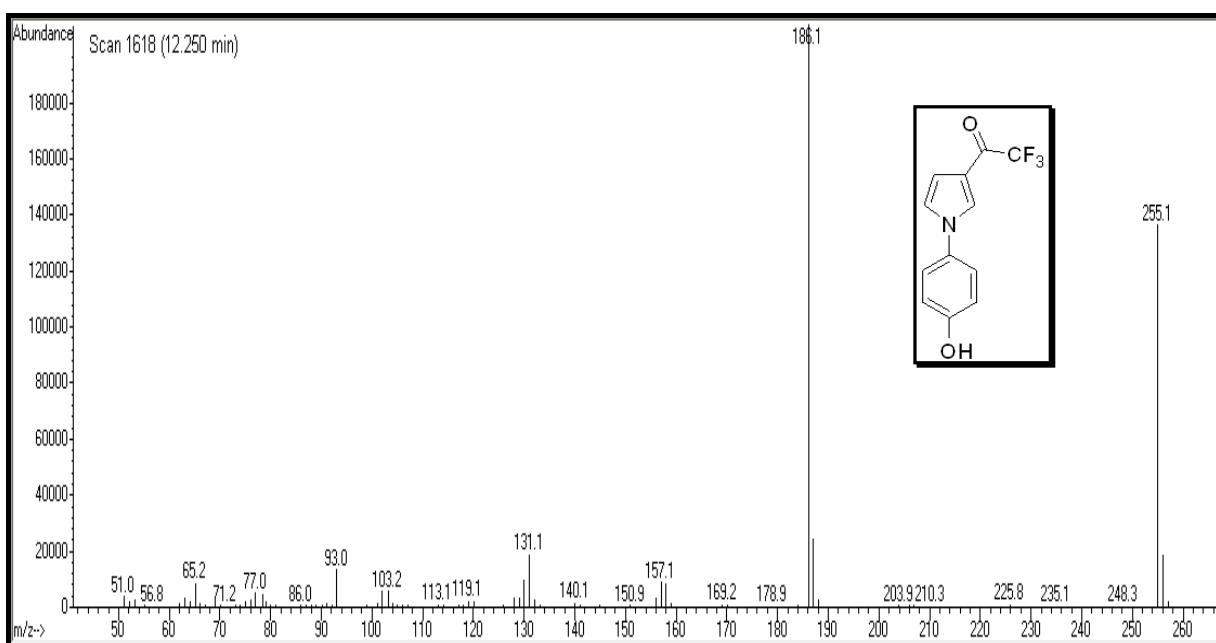


Figura 74: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5m.

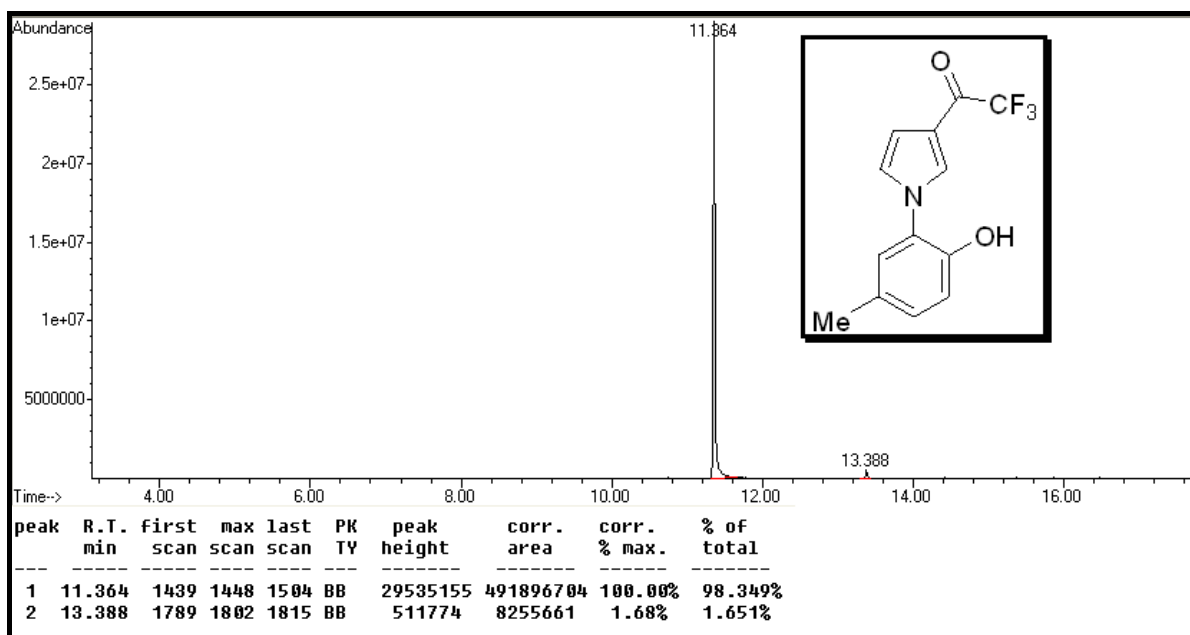


Figura 75: Cromatograma de íons totais do composto 5n.

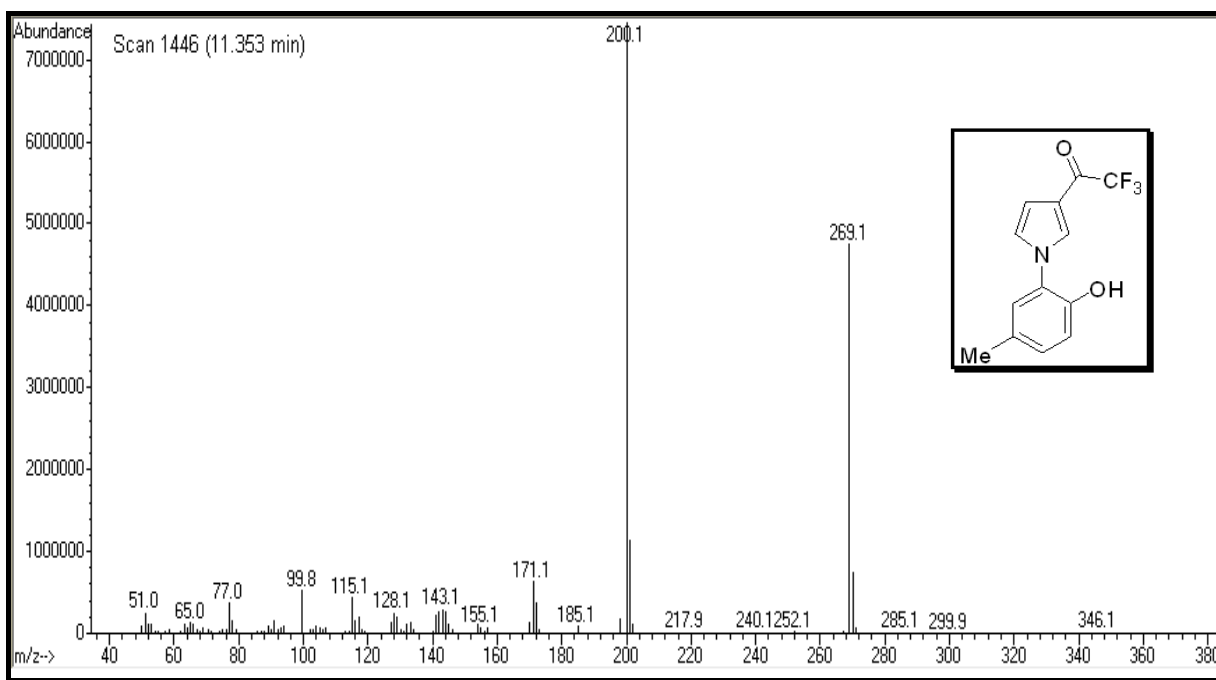


Figura 76: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5n.

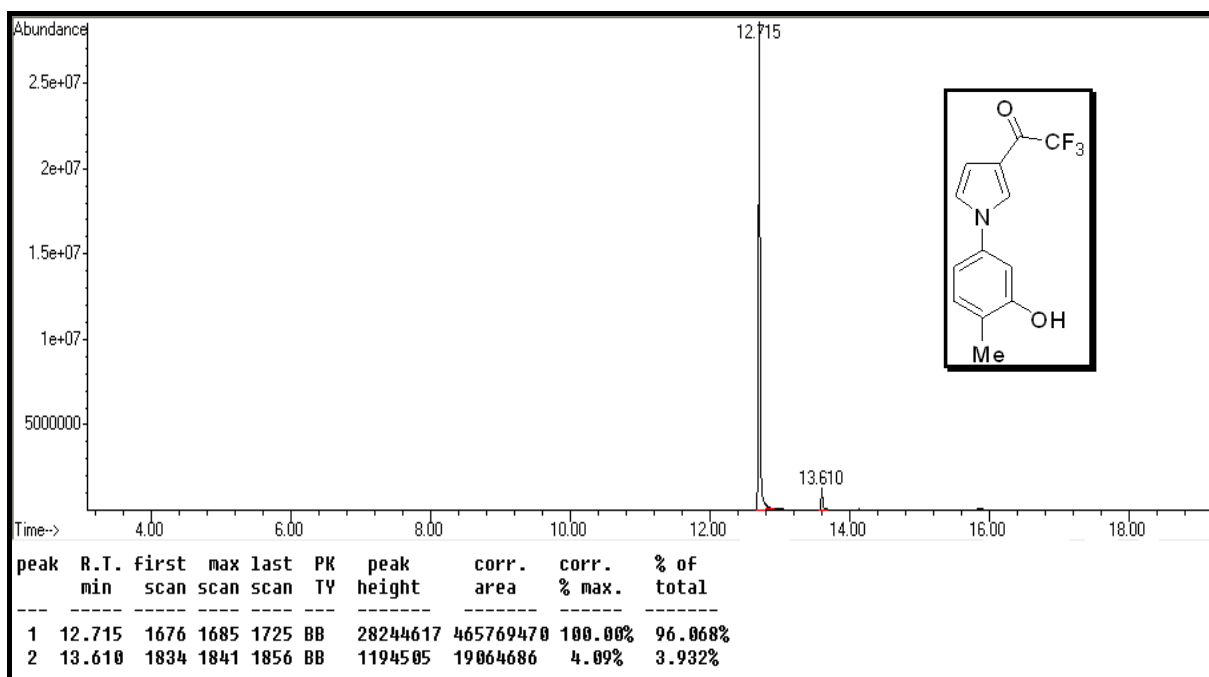


Figura 77: Cromatograma de íons totais do composto 5o.

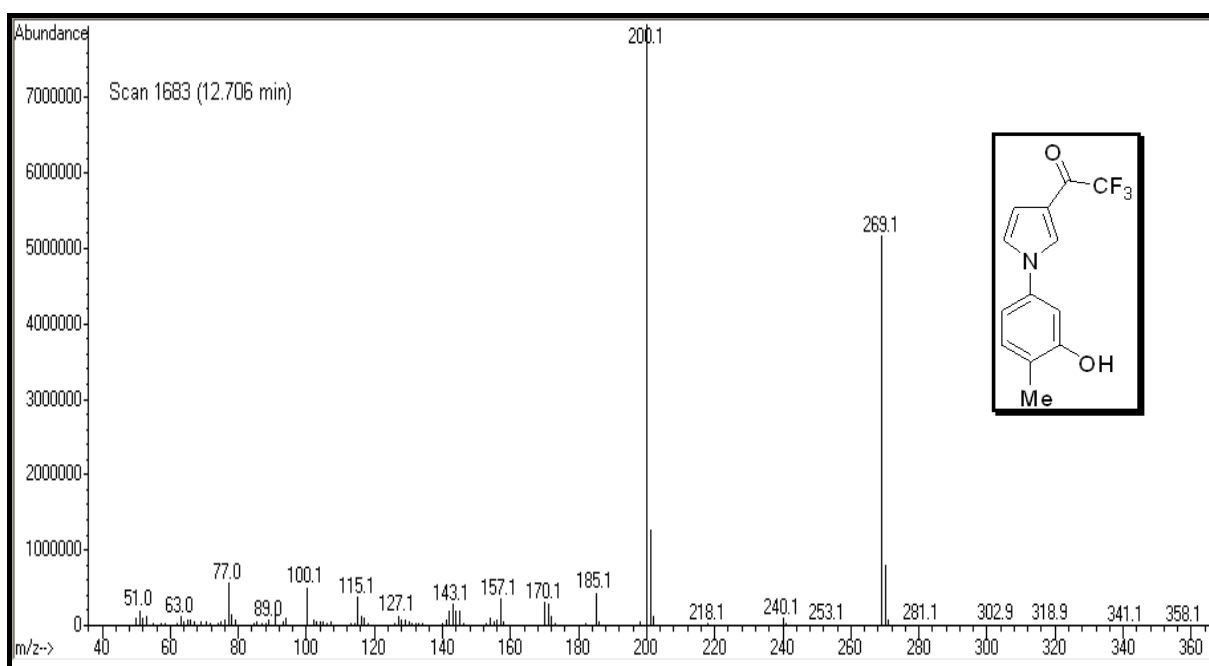


Figura 78: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5o.

