

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

Nathan Pinto Brites

**SÍNTESE DE NOVOS SULFETOS VINÍLICOS DERIVADOS DE 3-
CARBALDEÍDO INDÓIS VIA REAÇÕES DE WITTIG-HORNER**

**Santa Maria, RS
2023**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Brites, Nathan
SÍNTESE DE NOVOS SULFETOS VINÍLICOS DERIVADOS DE 3
CARBALDEÍDO INDÓIS VIA REAÇÕES DE WITTIG- HORNER / Nathan
Brites.- 2023.
100 p.; 30 cm

Orientador: Ricardo F. Schumacher
Coorientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2023

1. Reações de Wittig-horner 2. 3-carbaldeído-indol 3.
Fosfinóxidos 4. Sulfetos vinílicos 5. Ricardo F.
Schumacher I. F. Schumacher, Ricardo II. Endrigo
Dorneles Rodrigues, Oscar III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, NATHAN BRITES, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Nathan Pinto Brites

SÍNTESE DE NOVOS SULFETOS VINÍLICOS DERIVADOS DE 3-CARBALDEÍDO INDÓIS VIA REAÇÕES DE WITTIG-HORNER

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Ciências**.

Aprovado em 25 de setembro de 2023.

Ricardo F. Schumacher, Dr. (UFSM)
(Presidente /orientador)

Daniela Aline Barancelli, Dr. (UTFPR)

Letiere Cabreira Soares, Dr. (UFFS)

Pamela Taisline Bandeira, Dra. (UFSM)

Filipe Vinicius Penteado Scaranaro, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2023

*“Y cuando el mundo enmudece,
Y las promesas engañan,
Nos revolcamos em el jardín por donde nadie passa...”*

Gustavo Cerati

*“No me verás volar por la ciudad de la fúria,
Donde nadie sabe de mi y yo soy parte de todos,
Nada mudará con un alerta de curva,
Em sus caras veo el temor, Ya no hay fábulas em la
ciudad de la fura...”*

Gustavo Cerati

***A minha mãe Cledi,
à minha vovó Elida (In Memoriam),
Dom Diego (In Memoriam).***

AGRADECIMENTOS

Ao professor Claudio da Cruz Silveira, pela orientação no início do desenvolvimento do trabalho;

Ao professor Ricardo Frederico Schumacher, pela coorientação e principalmente pela orientação na conclusão deste trabalho, muito obrigado pela paciência que teve nos últimos tempos;

Ao professor Teodoro S. Kaufman, pela colaboração neste trabalho;

Aos professores Felipe Pentead, Pamela Bandeira, Daniela Barancelli e Letiere Cabreira, pelas contribuições na Tese;

Agradeço à minha família, minha mãe e minha vó (dona Élide), por tudo que sou e tenho hoje;

Ao meu irmão do coração Letiere, muito obrigado pelas resenhas de todos os dias às 6:10 da matina (kkkkkk), pelos conselhos, por aguentar as minhas lamentações e por não me deixar enfraquecer...Mais uma vez muito obrigado, te amo;

Aos amigos Fay (por ser um bom aluno), Grãnez e Lacerdinha pela companhia e por me aguentarem há anos;

A Pascale por ter me ajuda nos últimos quatro anos, serei sempre grato;

A minha namorada Carol por ser minha parceira para todas as horas e a família Knackuss;

Ao meu querido João Cândido pelos conhecimentos transmitidos, pelo companheirismo, carinho e parceiro para todas as horas, pela grande amizade desde o primeiro dia de aula na graduação;

Aos meus queridos amigos Josimar, Vinicius Machado (Vini) e Adriano (Drika) pela amizade, carinho e por serem meus parceiros para todas as horas;

Aos tantos colegas e ex-colegas de laboratório que se passaram ao longo desses últimos anos: Guilherme Martins (Galina "papai"), agradeço pela paciência, amizade, companheirismo e principalmente pelos puxões de orelha, ao Gustavo (Guguinha), Matias, Jean, pela parceria de sempre. Muito obrigado Marininha por tudo, principalmente pela paciência que teve durante o desenvolvimento deste trabalho;

Ao professor Gilson Zeni e aos seus alunos: Feijão, Leonel e Will;

Ao meu querido amigo Ademir, pelo excelente trabalho à frente da secretária;

Às entidades financiadoras CNPq e CAPES pelos auxílios concedidos.

RESUMO

SÍNTESE DE NOVOS SULFETOS VINÍLICOS DERIVADOS DE 3-CARBALDEÍDO INDÓIS VIA REAÇÕES DE WITTIG-HORNER

AUTOR: Nathan Pinto Brites

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ricardo F. Schumacher

Desenvolveu-se, no presente trabalho, a síntese de 15 novos sulfetos vinílicos derivados de indóis diferentemente substituídos através da reação de Wittig-Horner, obtendo-se rendimentos de 25% a 93%. Primeiramente, reagiu-se 3-carbaldeído-indóis **1a-f** diferentemente substituídos com fosfinóxidos funcionalizados com sulfetos arílicos **2a-b**, empregando-se NaH como base e THF como solvente, à temperatura de refluxo por um período de 3 a 24 horas de reação, para a síntese dos respectivos sulfetos vinílicos **3a-n**. Por outro lado, essa mesma metodologia não foi eficiente para o preparo de sulfetos vinílicos derivados de indóis *N*-Boc e *N*-tosil-substituídos, que levaram a baixos rendimentos e formação de subprodutos. Em um segundo momento, o protocolo previamente estabelecido, foi empregado na síntese de compostos bis-vinílicos não simétricos **4a-c**, utilizando-se NaH como base, THF como solvente e HMPA, à temperatura de refluxo por 5 a 24 horas de reação. Sob essas condições, obteve-se quatro novos produtos com rendimentos entre 70% e 81%. A metodologia desenvolvida forneceu os sulfetos vinílicos como uma mistura isomérica, com formação preferencial dos isômeros geométricos *E* e *E,E*, respectivamente. A partir deste resultado, testou-se a reação utilizando-se como reagentes o derivado de fosfinóxido do sulfeto bis-metilênico **2e** e dois equivalentes do 3-carbaldeído-indol **1a**, para síntese do sulfeto bis-indolil-vinílico **5**. A reação foi conduzida a temperatura de refluxo por 5 horas, fornecendo o produto de interesse em um rendimento de 71%. Posteriormente, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de sulfetos vinílicos funcionalizados com alquinos **6a-b** através da reação de Wittig-Horner. Nesta reação, empregou-se como materiais de partida um derivado de fosfinóxido **2f** funcionalizado com um sulfeto derivado do fenil acetileno e aldeídos derivados de indóis **1**. As reações foram realizadas em THF, utilizando-se NaH como base à uma temperatura de refluxo por 4 horas. Os sulfetos vinílicos foram obtidos com rendimentos de 78% a 89%, e com boa estereosseletividade. A metodologia empregada forneceu dois sulfetos vinílicos funcionalizados com alquinos como uma mistura isomérica, com formação preferencial dos isômeros geométricos de configuração *E*. O sulfeto derivado do indol substituído por *N*-benzila **6a** foi obtido como uma mistura *E:Z* de 91:9, enquanto o derivado de indol substituído por *N*-metila **6b**, foi obtido como uma mistura *E:Z* de 70:30.

Palavras-chave: Reação de acoplamento, 3-carbaldeído-indol, fosfinóxidos, sulfetos vinílicos.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NOVEL VINYL SULFIDES BASED ON INDOLE-3-CARBALDEHYDE VIA WITTIG-HORNER REACTIONS

AUTHOR: Nathan Pinto Brites
ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Ricardo F. Schumacher

This work describes the synthesis of 15 novel vinyl sulfides based on a series of substituted indoles via Wittig-Horner reaction. The synthesized products were obtained in yields ranging from 25% to 93%. Initially, different substituted indole-3-carbaldehydes **1a-f** were reacted with arylsulfide-functionalized phosphine oxides **2a-b**, employing NaH as base and THF as solvent, at reflux temperature for 3 to 24 h, leading to the obtention of vinyl sulfides **3a-n**. On the other hand, this same method was not efficient for obtaining vinyl sulfides based on indoles substituted with *N*-Boc- or *N*-tosyl-groups, leading to low yields and to byproducts formation. Subsequently, the previously developed protocol was employed for the synthesis of non-symmetrical substituted bis-vinyl derivatives **4a-c**, employing NaH as base, THF as solvent and HMPA, at reflux temperature, for 5 to 24 h. Under these conditions, four new products were obtained in 70% to 81% yields. The developed procedure furnished the vinyl sulfides as an isomeric mixture, with preferential formation of, respectively, *E* and *E,E* geometric isomers. From this result, the same reaction conditions were tested by employing bis-methylene sulfide phosphinoyl derivative **2e** and two equivalents of indole-3-carbaldehyde **1a** as reactants to synthesize a bis-indolyl-vinyl sulfide **5**. The reaction was conducted at reflux temperature for 5 h, furnishing the product in 71% yield. Thereafter, a method for the synthesis of alkynyl-functionalized vinyl sulfides **6a-b** via Wittig-Horner reaction was developed. In this reaction, an alkynylsulfide-functionalized phosphinoyl derivative **2f** and indole-3-carbaldehydes **1** were employed as reagents. The reactions were conducted in THF, employing NaH as base at reflux temperature for 4 h. The vinyl sulfides were obtained in 78% to 89% yields, with good stereoselectivity. This method furnished two alkyne-functionalized vinyl sulfides as an isomeric mixture, with preferential formation of geometric isomers with *E*-configuration. *N*-Benzyl-substituted indole derivative **6a** was obtained as a 91:9 *E*:*Z* mixture, while *N*-methyl-substituted indole derivative **6b** was obtained as a 70:30 *E*:*Z* mixture.

Keywords: Coupling reaction, indole-3-carbaldehyde, phosphine oxides, vinyl sulfides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Compostos descritos por Dilelio e colaboradores.....	12
Figura 2 – Potenciais fármacos contendo enxofre	13
Figura 3 – Fármacos comercializados contendo o núcleo indólico.....	15
Figura 4 – Estabilidade do ílideo de fósforo.....	23
Figura 5 – Mecanismo proposto para o aldeído derivado de indol.....	29
Figura 6 – Análise de cromatografia em camada delcada (CCD) da reação.....	31
Figura 7 – Proposta para o estado de transição atrasado de Vedejs.....	42
Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do composto 3a em DMSO- d_6	43
Figura 9 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto 3a em DMSO- d_6 ...	44

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese de olefinas via ilídios de fósforo e compostos carbonilados..	14
Esquema 2 – Síntese de sulfetos vinílicos 3a-o	16
Esquema 3 – Síntese de sulfetos bis-vinílicos assimétricos 4a-c	16
Esquema 4 – Síntese de sulfetos bis-indólico simétricos 5	16
Esquema 5 – Síntese de sulfetos vinílicos funcionalizados com alquinos 6a-b	16
Esquema 6 – Síntese descrita por Green.....	17
Esquema 7 – Obtenção de novos bis[(difenilfosfinoil)metil] sulfetos, selenetos e teluretos através da reação de Wittig-Horner.....	18
Esquema 8 – Obtenção de calcogeneto eninos via reação de Wittig-Horner	18
Esquema 9 – Síntese descrita por Silveira e colaboradores	19
Esquema 10 – Preparação de sulfetos vinílicos via reação de Wittig-Horner.....	20
Esquema 11 – Síntese de novos sulfetos vinílicos.....	20
Esquema 12 – Síntese descrita por Padilha.....	21
Esquema 13 – Síntese descrita por Dilelio e colaboradores.....	22
Esquema 14 – Mecanismo da reação de Wittig-Horner.....	24
Esquema 15 – Síntese desejada neste trabalho 3a-o	25
Esquema 16 – Síntese para obtenção do (difenilfosfinoil) metanol 31	25
Esquema 17 – Síntese para obtenção do derivado tosilato 32	25
Esquema 18 – Síntese dos fosfinóxidos.....	26
Esquema 19 – Síntese dos indóis <i>N</i> -substituídos.....	28
Esquema 20 – Síntese para obtenção dos aldeídos derivados de indóis.....	28
Esquema 21 – Síntese de novos sulfetos vinílicos assimétricos 4a-c e simétrico 5 .	38
Esquema 22 - Síntese de sulfetos vinílicos funcionalizados com alquinos.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para a síntese do sulfeto vinílico 3a via reação do indol 1a com o fosfinóxido 2a	31
Tabela 2 – Síntese dos sulfetos vinílicos 3a-o	32
Tabela 3 – Otimização das condições reacionais para a síntese do sulfeto vinílico empregando o alquinil-fosfinóxido 2f	40

LISTA DE ABREVIações, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
Boc ₂ O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butila
CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupleto
DCM	Diclorometano
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>E</i>	Entgegen, oposto
FDA	Food and Drug Administration – USA
HMPA	Hexametilfosforamida
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
HRMS	Espectrômetro de massas de alta resolução
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multipletos
<i>m/s</i>	Relação massa carga
NH ₄ Cl	Cloreto de Amônio
PFA	Paraformaldeído
p-f	Ponto de fusão
q	Quarteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	singleto
THF	Tetrahidrofurano
TsCl	Cloreto de 4-toluenossulfonila
t	Tripleto
td	Tripletto de tripletos
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
<i>Z</i>	Zusammen, junto
Φf	Rendimento quântico de fluorescência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	Síntese de sulfetos vinílicos através da reação de Horner.....	17
2.1.1	Mecanismo geral da Reação de Wittig-Horner empregando fosfinóxido.....	22
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES	24
3.1.1	Preparação dos materiais de partida: fosfinóxido.....	25
3.1.2	Preparação dos materiais de partida: indóis <i>N</i> -substituídos.....	27
3.1.3	Preparação dos materiais de partida: síntese dos 3-carbaldeído indóis.....	28
3.1.4	Mecanismo proposto para o aldeído derivado de indol.....	29
3.1.5	Síntese e caracterização de sulfetos vinílicos obtidos a partir da reação de Wittig-Horner entre aldeídos e fosfinóxidos.....	29
3.1.6	Síntese e caracterização de sulfetos vinílicos funcionalizados por alquinos através da reação de Wittig-Horner.....	39
3.1.7	Estado de transição atrasado de Vedejs e a formação preferencial do isômero <i>E</i>	41
3.2.1	Determinação da estrutura dos compostos 3a	42
3.2.2	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio de (¹ H) do composto 3a	42
3.2.3	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (¹³ C) do composto 3a	43
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
5	MATERIAIS E MÉTODOS	46
5.1	REAGENTES E EQUIPAMENTOS	46
5.1.1	Ponto de fusão	46
5.1.2	Cromatografia em camada delgada (CCD)	46
5.1.3	Cromatografia em coluna (CC)	46
5.1.4	Cromatografia Gasosa acoplada ao detector de massas (CG-MS)	47
5.1.5	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	47
5.1.6	Solventes e reagentes	47
5.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	48
5.2.1	Procedimento para a síntese do (hidroximetil)difenilfosfinóxido 31	48
5.2.2	Procedimento para a síntese do (difenilfosforoil)metil tosilato 32	49
5.2.3	Procedimento geral para síntese de derivados de fosfinóxido 2a-e	49
5.2.4	Procedimento para síntese de fosfinóxidos 2c-2d	50
5.2.5	Procedimento para a síntese do (tiobis(metileno))bis(difenilfosfinóxido) 2e ..	51

5.2.6	Procedimento para a síntese do 1-metil-1 <i>H</i> -indol 35	52
5.2.7	Procedimento para a síntese do 1-fenil-1 <i>H</i> -indol 36	53
5.2.8	Procedimento para a síntese dos indóis benzil substituídos.....	53
5.2.9	Procedimento para a síntese de <i>terc</i> -butil 3-formil-1 <i>H</i> -indol-1-carboxil 37 ...	54
5.2.10	Síntese de derivados de 1 <i>H</i> -indol-3-carbaldeído 1a-i	54
5.2.11	Procedimento para síntese dos sulfetos de vinila 3a-n	58
5.2.12	Procedimento para síntese dos derivados de bis-vinílicos 4a-c e 5	67
5.2.13	Procedimento para síntese dos sulfetos derivados de eninos 6a-b	69
6	REFERENCIAS	71
	ANEXOS	76
	Espectro de RMN ¹ H do composto 30 em CDCl ₃ (400 MHz)	76
	Espectros de RMN ¹ H do composto 31 em CDCl ₃ (400 MHz)	76
	Espectro de RMN ¹ H do composto 2a em CDCl ₃ (400 MHz)	77
	Espectro de RMN ¹ H do composto 2e em CDCl ₃ (400 MHz)	77
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3a em DMSO- <i>d</i> ₆ (400 MHz e 100 MHz)	78
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3b em DMSO- <i>d</i> ₆ (400 MHz e 100 MHz)	79
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3c em CDCl ₃ (400 MHz e 100 MHz)	80
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3d em CDCl ₃ (400 MHz e 100 MHz)	81
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3e em CDCl ₃ (400 MHz e 100 MHz)	82
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3f em CDCl ₃ (400 MHz e 100 MHz)	83
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3g em DMSO- <i>d</i> ₆ (400 MHz e 100 MHz)	84
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3h em CDCl ₃ (400 MHz e 100 MHz)	85
	Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do composto 3i em DMSO- <i>d</i> ₆ (400 MHz e 100 MHz)	86

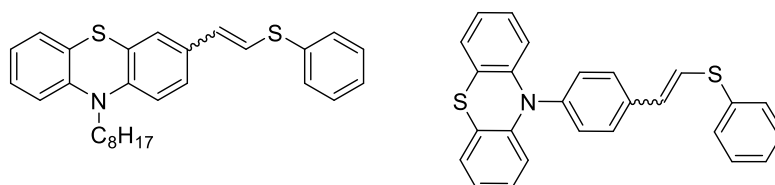
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3j em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz)	87
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 (400 MHz e 100 MHz)	88
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3l em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz)	89
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3m em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz)	90
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3n em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz)	91
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 5 em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz)	92
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 6a em CDCl_3 (400 MHz e 100 MHz)	93
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 6b em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz)	94

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Dentre as diversas classes de compostos organocalcogênios, os calcogenetos vinílicos têm atraído considerável atenção nos últimos anos como precursores sintéticos valiosos na química orgânica (PALOMBA *et al.*, 2016), principalmente por permitirem a formação de novas ligações carbono-carbono, e conseqüentemente a obtenção de olefinas altamente substituídas (ALVAREZ *et al.*, 2010). Os sulfetos vinílicos destacam-se como equivalentes sintéticos de várias funcionalidades. Estes, atuam como materiais versáteis para a síntese de várias substâncias e no preparo de derivados com propriedades eletrônicas e eletroquímicas muito interessantes, que venham a apresentar fenômenos como fotoluminescência e eletroluminescência. Suas propriedades podem ser moduladas através da funcionalização de sua estrutura (WANG *et al.*, 2017).

Tendo em vista a importância das propriedades fotofísicas para o desenvolvimento de novas tecnologias e o interesse na preparação de sulfetos vinílicos fluorescentes pelo nosso grupo de pesquisa (BASSACO *et al.*, 2014), recentemente Dilelio e colaboradores, realizaram uma pesquisa sobre a síntese e o estudo das propriedades fotofísicas e eletroquímicas de calcogenetos vinílicos derivados de fenotiazinas (DILELIO *et al.*, 2022). A síntese desses compostos foi realizada através da reação de Wittig-Horner entre formil-fenotiazinas e fosfinóxidos funcionalizados com calcogênios (Figura 1).

Figura 1 – Compostos descritos por Dilelio e colaboradores.

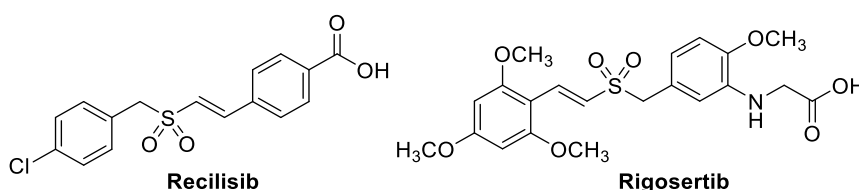


Fonte: (DILELIO *et al.*, 2022).

Além disso, tem se intensificado o interesse em sintetizar moléculas orgânicas que contenham átomos de calcogênio devido as suas propriedades biológicas (ZENI *et al.*, 2006) e a síntese de organocalcogênios tem revelado moléculas orgânicas com um grande potencial farmacológico, principalmente antioxidante (DE OLIVEIRA *et al.*, 2019). Devido a isso, os derivados de enxofre como sulfetos e sulfonas vinílicas tem sido amplamente explorados em aplicações como fármacos. Na Figura 2 são apresentadas duas estruturas de potenciais fármacos, que apresentam um átomo de

enxofre diretamente ligado a um alceno. O Recilisib tem efeito profilático proeminente contra danos da radiação em pacientes que estão realizando tratamento do tipo radioterapia no combate ao câncer. O Rigosertib, por sua vez, está sendo avaliado para o tratamento da leucemia mielomonocítica crônica (AHMADI *et al.*; 2022).

Figura 2- Potenciais fármacos contendo enxofre.



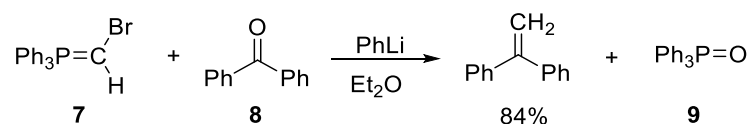
Fonte: (O autor, 2023).

Uma das reações mais importantes para a síntese de olefinas é a reação de Wittig e Wittig-Horner e suas modificações (MIKOLAICZYK *et al.*, 1981). A síntese de olefinas aplicando reações de Wittig foi descrita pela primeira vez em 1953 por Georg Wittig e Georg Geissler (WITTIG *et al.*, 1953), ao utilizarem sais de fosfônio **7** e benzofenona **8** como reagentes (Esquema 1A). Considerando a importância dessa descoberta, Wittig explorou sistematicamente diversos aldeídos e cetonas, obtendo assim, uma série de olefinas diferentemente substituídas. Como principais vantagens se destaca a formação regioseletiva da ligação C=C, com o aumento da cadeia carbônica e a obtenção de novas olefinas com a posição da ligação dupla bem definida, provando ser um método de grande valor para a síntese de alcenos. A reação de Wittig é aplicável para grande variedade de compostos e, apesar de poder resultar em uma mistura de isômeros (*E*) e (*Z*). A reação de Wittig oferece uma grande vantagem sobre a maior parte das outras sínteses de alcenos no sentido de não existir ambiguidade quanto à localização da ligação dupla do produto. Uma das desvantagens do método é a formação do composto insolúvel óxido de trifenilfosfina **9**, o que dificulta a sua separação do meio reacional. Para contornar este problema, uma das modificações da reação de Wittig foi relatada por Leopold Horner em 1958 (HORNER *et al.*, 1958), que descreveu uma modificação na reação de Wittig ao substituir o fosfônio por carbânions derivados de alquil dietoxifosfixido **10** (Esquema 1B), gerando o fosfinato como coproduto, composto que apresenta maior solubilidade em água, passando essa modificação a ser chamada de reação de Wittig-Horner. O método descrito por ele apresentou diversas vantagens, entre elas a alta quimiosseletividade, sendo que os reagentes de fósforo reagem seletivamente com

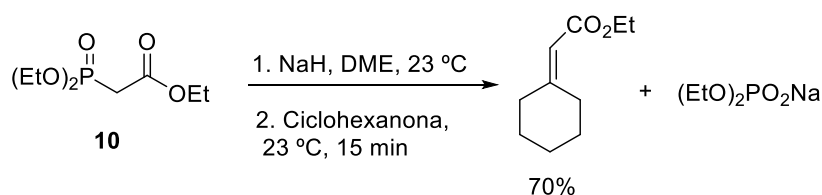
aldeídos e cetonas, deixando outros grupos carbonílicos como ésteres, amidas e ácidos carboxílicos intactos (KÜRTI *et al.*, 2005).

Esquema 1A – Síntese de olefinas via Iídios de fósforo e compostos carbonilados.

Reação de Wittig e Geissler (1953).



Esquema 1B – Modificação de Horner (1958).



Fonte: (O autor, 2023).

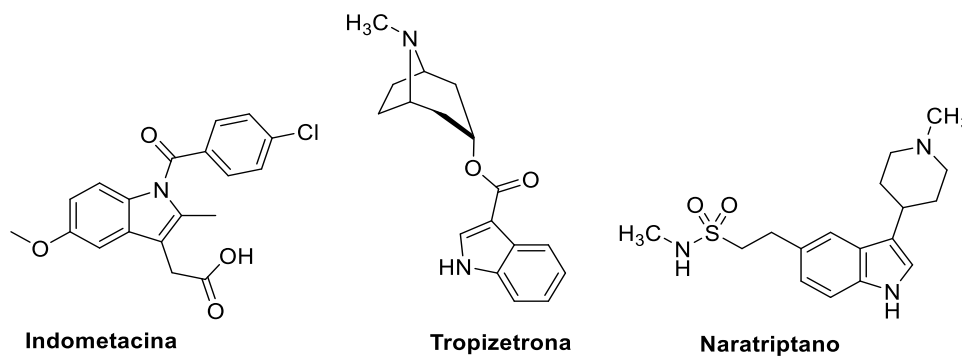
Visando a elaboração de materiais orgânicos de interesse sintético e farmacológico, nosso grupo de pesquisa vem estudando reações do tipo Wittig, aplicadas na síntese de novos compostos organocalcogênios (SILVEIRA *et al.*, 2007). A síntese de sulfetos vinílicos via reações de Wittig vêm sendo bastante utilizada no preparo de compostos altamente conjugados, como polímeros, oligômeros, mas também moléculas de baixo peso molecular, para posterior estudo de suas propriedades físico-químicas, como a fotoluminescência (SILVEIRA *et al.*, 2011), e biológicas.

Por outro lado, um composto heterocíclico derivado de nitrogênio que possui espaço na química orgânica é o indol, que por sua vez, faz parte da estrutura de muitos produtos naturais. Sendo um heterociclo com alta incidência nos compostos isolados da natureza, esta unidade tem despertado grande interesse da comunidade científica. Derivados sintéticos deste núcleo também possuem notáveis aplicações nas áreas de química de materiais, como compostos luminescentes e de química medicinal, em compostos que apresentam atividades farmacológicas interessantes, como por exemplo, antioxidante (LA REGINA *et al.*, 2018). Em 2014, Vitaku e colaboradores realizaram uma pesquisa sobre a frequência de heterociclos nitrogenados em medicamentos aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration – USA), os quais estão presentes em 59% dos fármacos constituídos, por uma única molécula. Dos 25 heterociclos mais frequentemente encontrados, os núcleos indólicos ocupam a nona posição (VITAKU *et al.*, 2014). As propriedades farmacológicas de

derivados de compostos indólicos são descritas a bastante tempo, sendo principalmente anti-inflamatória, antiemética e analgésica, também são frequentemente utilizadas na prática clínica para aliviar náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (TRICCO *et al.*, 2015).

Alguns compostos derivados de indóis comercializados na forma de medicamentos são apresentados na Figura 3. A indometacina atua como anti-inflamatório não esteroidal (AINE), já a tropizetrona e o naratriptano são utilizados para controlar náuseas, vômitos e no tratamento dos sintomas da enxaqueca (CHUA *et al.*, 2000).

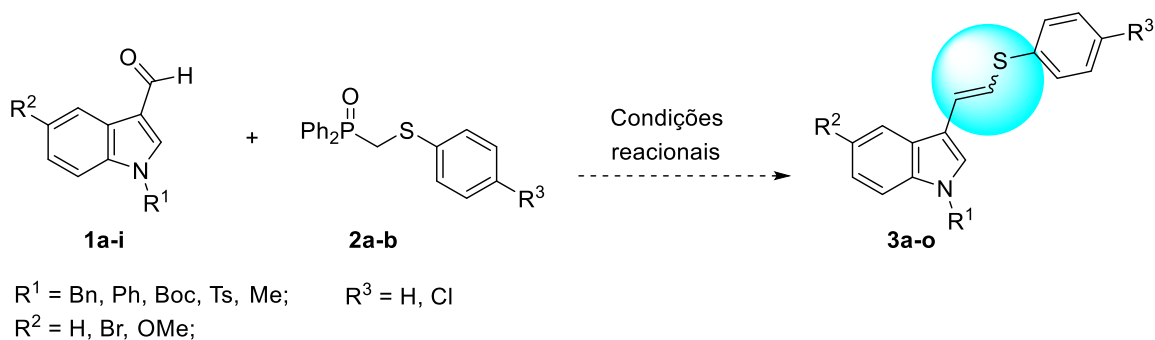
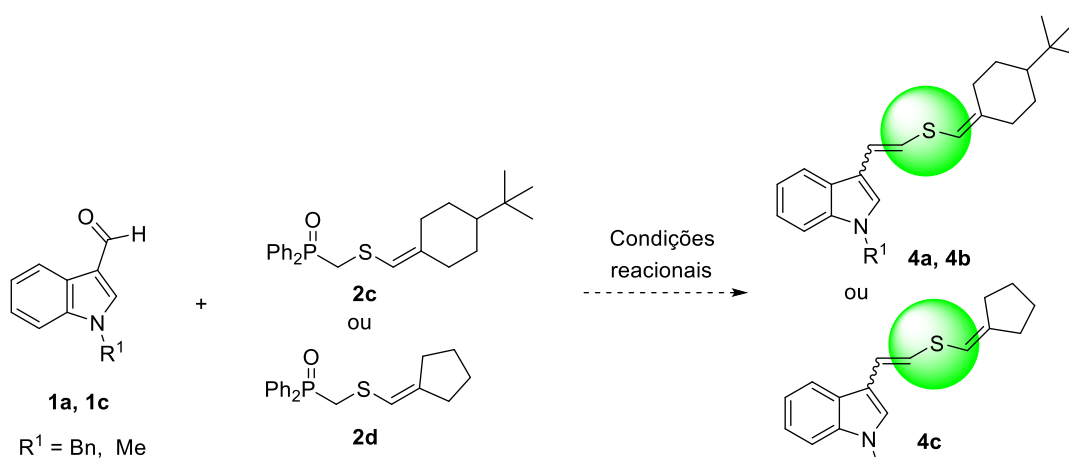
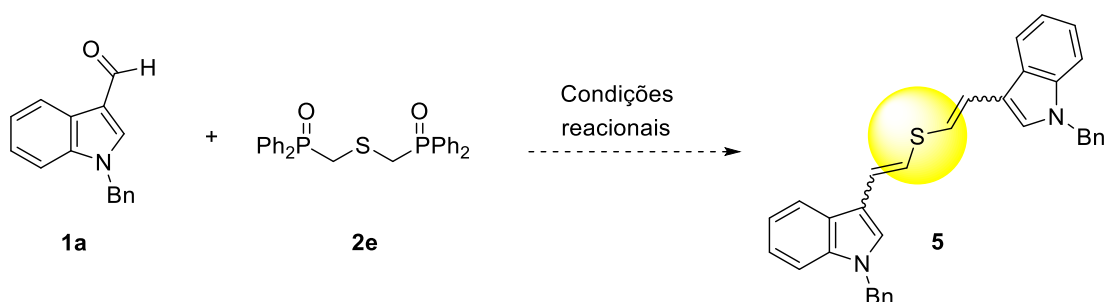
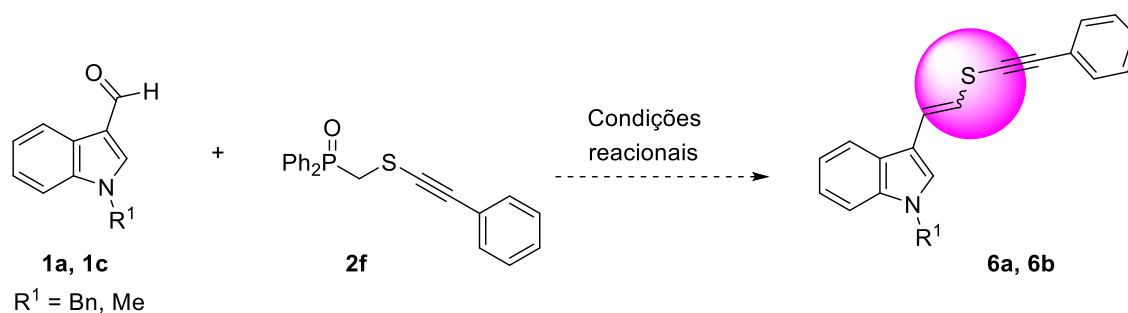
Figura 3– Fármacos comercializados contendo o núcleo indólico.



Fonte: (O autor, 2023).

Neste contexto, e levando-se em consideração os excelentes resultados encontrados pelo nosso grupo de pesquisa para a preparação de sulfetos vinílicos, objetivou-se no presente trabalho, a síntese de novos sulfetos vinílicos derivados de indóis substituídos através da reação de Wittig-Horner.

A síntese proposta para estes compostos ocorre através da reação de Wittig-Horner entre derivados de 3-carbaldeído indóis **1a-i** e fosfinóxidos **2a-b** funcionalizados por sulfetos (Esquema 2). Uma vez estabelecidas as melhores condições para a síntese de sulfetos vinílicos **3a-o**, estendeu-se a metodologia para alqueniltio-fosfinóxidos **4a-c** e a síntese de compostos bis-vinílicos **5** (Esquema 3 e 4). Sob essas condições de reação, obteve-se mais quatro produtos inéditos. Em continuidade a estes estudos, planeja-se também o desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção de sulfetos vinílicos funcionalizados com alquinos **6a-b** (Esquema 5), através da reação de Wittig-Horner empregando o fosfinóxido **2f** substituído por um sulfeto derivado do fenil acetileno. Destaca-se que em todos os casos, os sulfetos vinílicos de interesse são derivados de 3-carbaldeído indol diferentemente substituídos.

Esquema 2 – Síntese de sulfetos vinílicos **3a-o**.Esquema 3 – Síntese de sulfetos bis-vinílicos assimétricos **4a-c**.Esquema 4 – Síntese de sulfetos bis-indólico simétrico **5**.Esquema 5 – Síntese de sulfetos vinílicos funcionalizados com alquino **6a-b**.

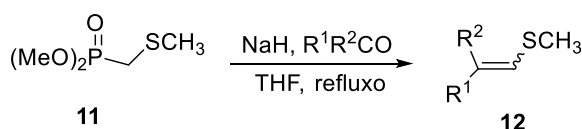
2. REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo, serão revisados os principais métodos para a síntese de sulfetos vinílicos via reações do tipo Wittig e Wittig-Horner, baseados na reação entre tiofosforanas, tiofosfinóxidos ou tiofosfonatos e compostos carbonílicos, fornecendo sulfetos vinílicos de estereoquímica *E* ou *Z* preferencial.

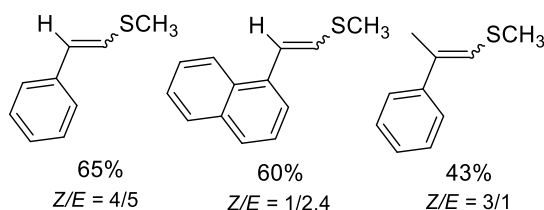
2.1 Síntese de sulfetos vinílicos através da reação de Horner.

A reação de Wittig-Horner é caracterizada pela presença de um grupo que possa estabilizar carbânions gerados no fosfonato, que por sua vez reagem com compostos carbonílicos. Em 1963, Green sugeriu que grupamentos tioalquilícos ou tioarílicos poderiam atuar como grupos ativantes na reação de formação de alcenos. Assim, através da reação entre o metiltiofosfonato **11** com aldeídos ou cetonas, os autores obtiveram os respectivos sulfetos vinílicos **12** (Esquema 6) com rendimentos entre 43% e 65% e como mistura de isômeros de configuração *Z/E* (GREEN *et al.*, 1969).

Esquema 6 – Síntese descrita por Green.



Exemplos selecionados:

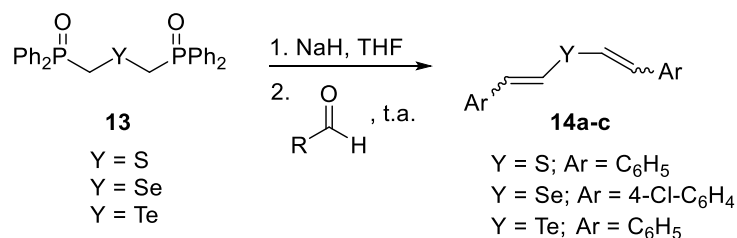


Fonte: (GREEN *et al.*, 1969).

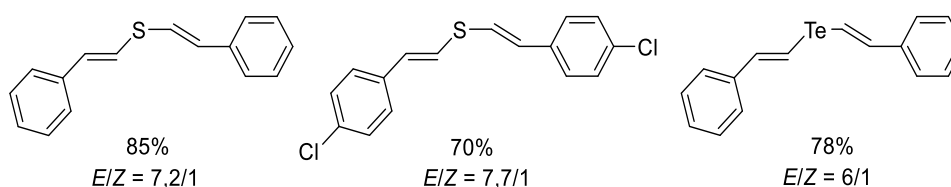
Silveira e colaboradores (2007) realizaram a síntese de novos bis[(difenilfosfinoil)metil] sulfetos, selenetos e teluretos **14**, pela reação de (difenilfosfinoil)metil *p*-toluenossulfonato com calcogenetos de sódio. Através da reação de Wittig Horner entre compostos carbonílicos do tipo aldeído e cetona e o reagente de fosforo **13**, os sulfetos divinílicos **14a-c** foram gerados, com estereoquímica preferencial *E/E*. Foi utilizado NaH como base e THF como solvente

(Esquema 7). Os produtos, foram obtidos em excelentes rendimentos (70-85%) após 3 horas de reação (SILVEIRA *et al.*, 2007).

Esquema 7 – Obtenção de novos bis[(difenilfosfinoil)metil] sulfetos, selenetos e teluretos através da reação de Wittig-Horner.



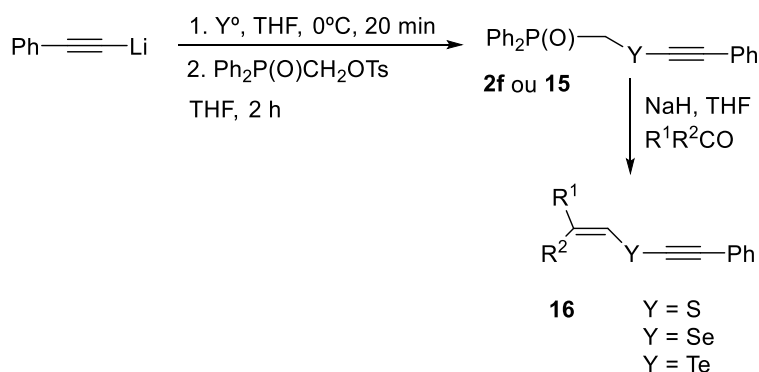
Exemplos selecionados:



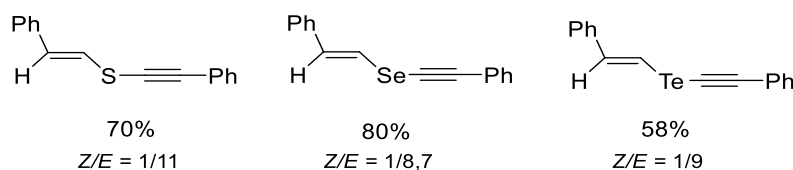
Fonte: (SILVEIRA *et al.*, 2007).

Em outro trabalho, Silveira e colaboradores (2009), descreveram uma metodologia para a obtenção de calcogeno eninos, através da reação de Wittig-Horner. Novos (difenilfosforil)metil feniletinil calcogenetos (se Y = S **2f**, Y = Se, Te **15**) foram preparados pela reação de (difenilfosforil)metil *p*-toluenossulfonato com alquiniltiolatos, -selenolatos ou -telurolatos (Esquema 8). Os (difenilfosforil)metil feniletinil calcogenetos foram submetidos para reagir com aldeídos e cetonas cíclicas, utilizando NaH como base e THF como solvente à temperatura ambiente, obtendo-se os calcogenetos vinílicos **16** com rendimentos entre 23% e 83% e com configuração preferencial *E* (SILVEIRA *et al.*, 2009).

Esquema 8 – Obtenção de calcogeno eninos via reação de Wittig-Horner.



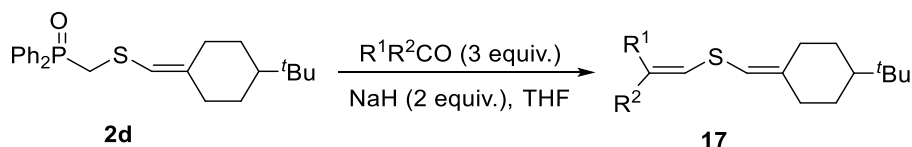
Exemplos selecionados:



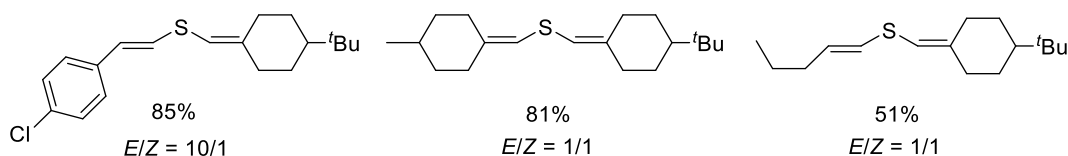
Fonte: (SILVEIRA *et al.*, 2009).

Silveira e colaboradores (SILVEIRA *et al.*, 2011), descreveram também uma metodologia para obter divinil sulfetos substituídos **17** através da reação entre o reagente de fósforo **2e** e um composto carbonílico, utilizando NaH como base e THF como solvente à temperatura ambiente. Os produtos foram sintetizados em bons rendimentos, que variaram entre 51% e 85% após 3 a 24 horas de reação (Esquema 9).

Esquema 9- Síntese descrita por Silveira e colaboradores.



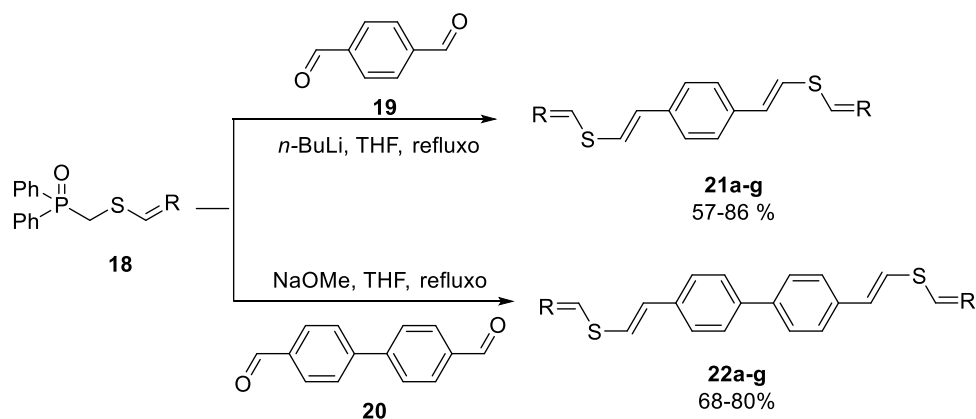
Exemplos selecionados:



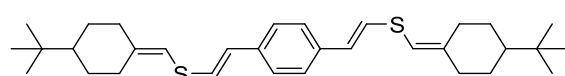
Fonte: (SILVEIRA *et al.*, 2011).

Em 2014, Bassaco e colaboradores, descreveram a preparação de sulfetos vinílicos via reação de Wittig-Horner. Os sulfetos vinílicos **21** e **22**, obtidos a partir da reação dos fosfinóxidos **18** com os aldeídos **19** e **20**, utilizando *n*-BuLi ou NaOMe como base e THF como solvente, tiveram suas propriedades fotofísicas avaliadas (Esquema 10). Todos os exemplos testados foram obtidos em bons rendimentos e alta diastereosseletividade após 3-5 horas de reação sob temperatura de refluxo. Os autores conseguiram preparar os sulfetos vinílicos com rendimentos entre 57% e 86 % e com boa estereosseletividade. Os compostos **19** e **20** apresentaram absorção máxima na faixa de 350 – 366 nm, emissão em 421 – 441 nm e fluorescência com rendimento quântico (Φ_F) de 0,018 a 0,283 (BASSACO *et al.*, 2014).

Esquema 10 - Preparação dos sulfetos vinílicos via reação de Wittig-Horner.

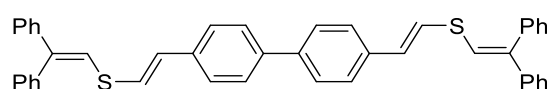


Exemplos selecionados:



21a 73%

$EZ/E = 1/6$



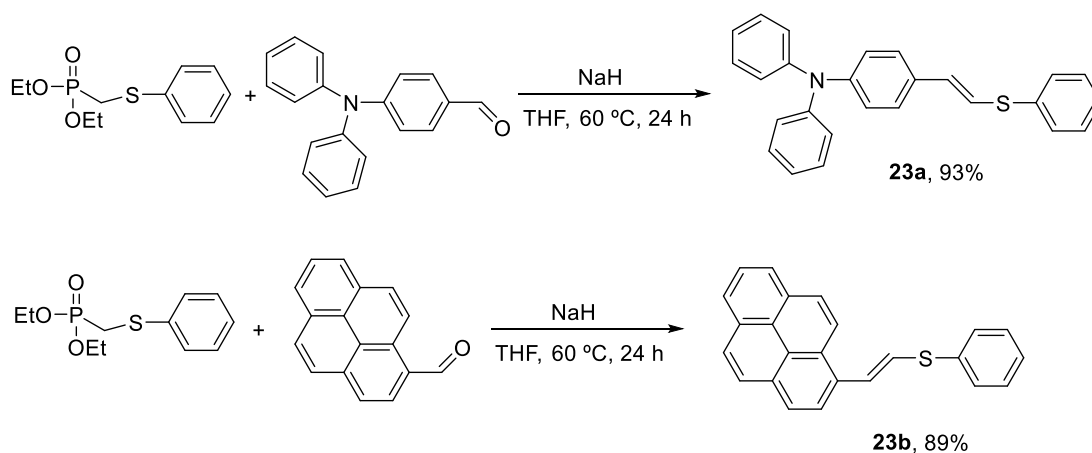
22a 80%

Apenas isômero *E* foi observado

Fonte: (BASSACO *et al.*, 2014).

Monçalves e colaboradores, em 2017, descreveram a síntese de novos sulfetos vinílicos através da reação de Wittig-Horner utilizando um fosfonato como o reagente de fósforo (Esquema 11). Os autores realizaram a reação entre o fosfonato e aldeídos derivados da trifetilamina e do pireno, utilizando NaH como base e THF como solvente. Os produtos do tipo sulfetos vinílicos derivados da amina **23a** e do pireno **23b** foram obtidos em excelentes rendimentos (MONÇALVES *et al.*, 2017).

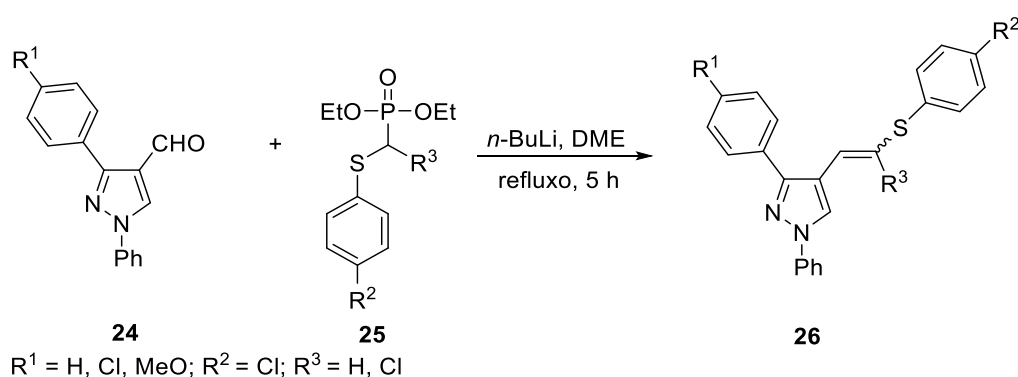
Esquema 11 - Síntese de novos sulfetos vinílicos.



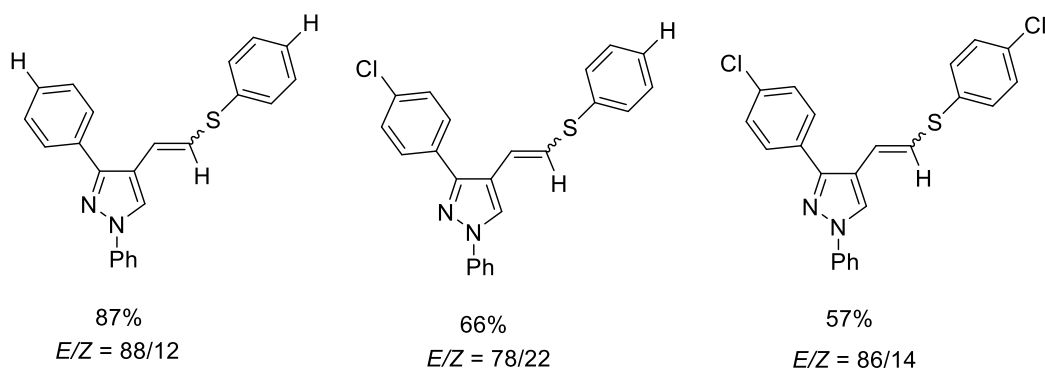
Fonte: (MONÇALVES *et al.*, 2017).

A reação de Wittig-Horner foi utilizada por Padilha e colaboradores, em 2016 (PADILHA *et al.*, 2016), para a síntese de uma série de derivados de 4-vinilsulfetos substituídos por 1,3-diarilpirazóis **26** (Esquema 12). Nesse trabalho, ainda é demonstrada a síntese de sulfóxidos e sulfonas vinílicas funcionalizadas com pirazol. A metodologia descrita corresponde ao uso do éster de fosfônio **25** e de aldeídos derivados do pirazol **24**, na presença de *n*-BuLi como base e DME como solvente a uma temperatura de refluxo por 5 horas. Sob estas condições, os produtos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos, que variaram entre 49% e 87%.

Esquema 12 – Síntese descrita por Padilha.



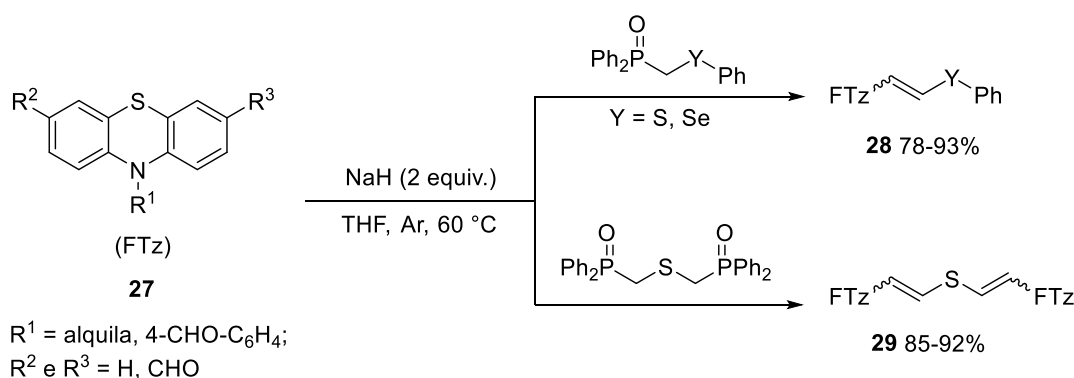
Exemplos selecionados:



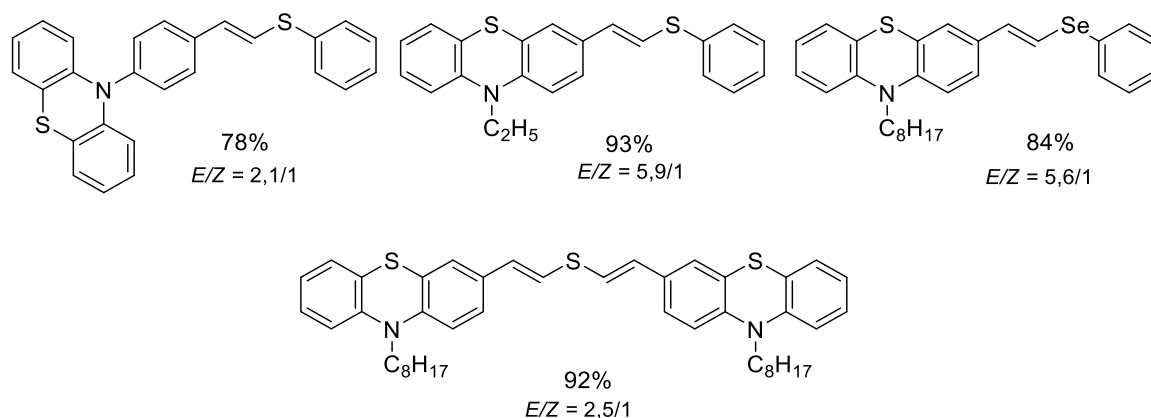
Fonte: (PADILHA *et al.*, 2016).

Mais recentemente, Dilelio e colaboradores (2022), descreveram a síntese e o estudo das propriedades fotofísicas e eletroquímicas de calcogenetos vinílicos derivados de fenotiazinas **27**. A síntese foi realizada através da reação de Wittig-Horner entre calcogenilfosfinóxidos e formil-fenotiazinas, utilizando NaH como base e THF como solvente à temperatura de 60 °C (Esquema 13). Os calcogenetos vinílicos derivados de fenotiazinas **27** foram obtidos com bons rendimentos, que variaram entre 78% e 93% e com misturas de isômeros geométricos com preferência na configuração *E* (DILELIO *et al.*, 2022).

Esquema 13 – Síntese descrita por Dilelio e colaboradores.



Exemplos selecionados:

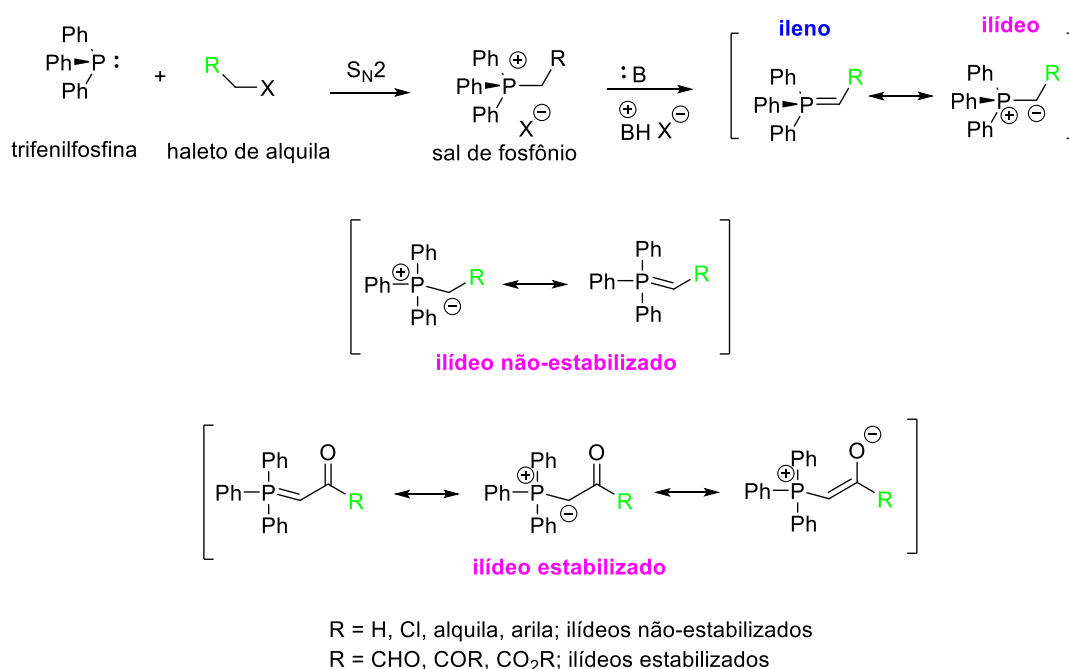
Fonte: (DILELIO *et al.*, 2022).

2.1.1 Mecanismo geral da Reação de Wittig-Horner empregando fosfinóxido.

A síntese das olefinas aplicando reações do tipo Wittig é conhecida desde a década de 50, bem como as respectivas reações de Wittig-Horner e Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), que estão entre os métodos mais importantes para a formação de ligações duplas C=C. Nesse contexto, destaca-se o aumento da cadeia carbônica, a possibilidade de uma grande variedade de alterações estruturais, a obtenção de compostos altamente conjugados e a inserção de ligações duplas com posições muito bem definidas (ALVAREZ *et al.*, 2010). Os sais de fosfônio são formados pela reação de substituição nucleofílica bimolecular entre as fosfinas e os haletos de alquila primários ou secundários. Quando o sal de fósforo é tratado com bases, ocorre a formação de uma fosforana, cuja sua forma canônica chama-se ílideo de fósforo e a forma neutra chama-se ileno. A fosforana pode ser representada nas formas canônicas ílideo ou ileno (Figura 4). A estabilidade do derivado de fósforo está associada à capacidade de utilização do orbital 3d pelo átomo de fósforo, para dispersar o par de elétrons localizado no carbono α . Quando essa é a única forma

canônica que estabiliza o ânion, chama-se *ilídeo*, por convenção, de *ilídeo não-estabilizado*. Por outro lado, quando o grupo R for um grupo atrator de elétrons, a carga negativa também pode ser dispersa por ressonância por esse grupo, e chama-se essas espécies de *ilídeos estabilizados* (COSTA *et al.*, 2003) (Figura 4).

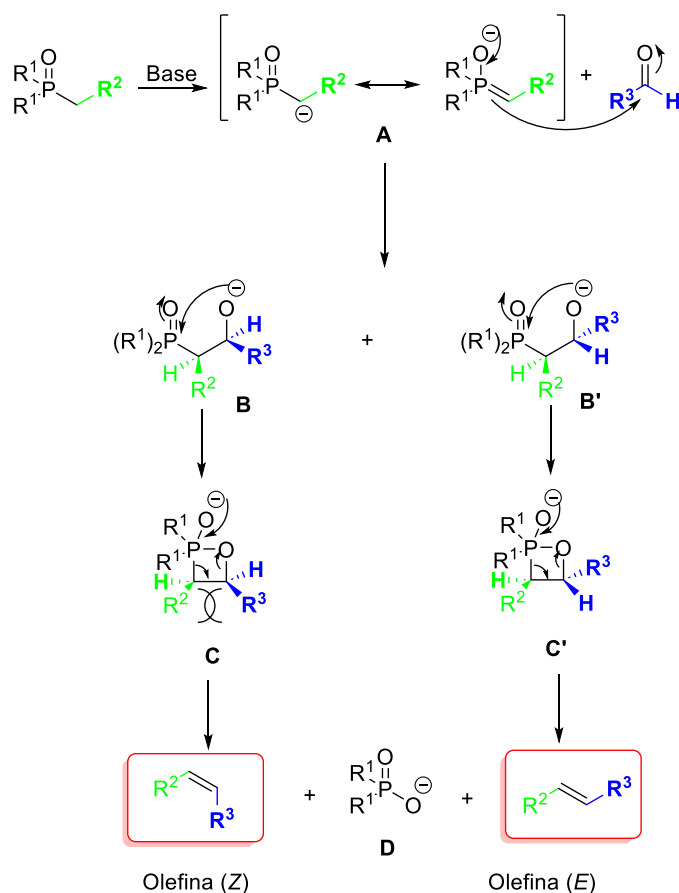
Figura 4 – Estabilidade do *ilídeo* de fósforo.



Fonte: (COSTA *et al.*, 2003, adaptado).

O mecanismo descrito para a reação de Wittig-Horner (Esquema 14) começa com a base removendo um hidrogênio ácido do carbono- α em relação ao átomo de fósforo, fornecendo o *ilídeo* de fósforo **A**. Esta etapa é favorecida devido a estabilização do ânion pelo grupo P=O. A espécie **A** então ataca o carbono eletrofílico do composto carbonílico, formando os alcóxidos **B** e **B'**. Após, o par de elétrons do átomo de oxigênio do alcóxido ataca o átomo de fósforo vizinho, formando os oxafosfetanos **C** e **C'**, intermediários cíclicos instáveis de quatro membros que se rearranjam espontaneamente, formam-se o alceno *cis* e/ou o alceno *trans*. A estereosseletividade da reação depende dos intermediários alcóxidos formados. Caso a face *anti* do fosfinóxido coincida com a face *syn* do aldeído/cetona, forma-se a olefina *E*, (Esquema 14). Porém, fatores como o solvente, temperatura e estabilidade do fosfinóxido também influenciam na estereosseletividade (KÜRTI *et al.*, 2005, p. 212 e 486).

Esquema 14 – Mecanismo da reação de Wittig-Horner.

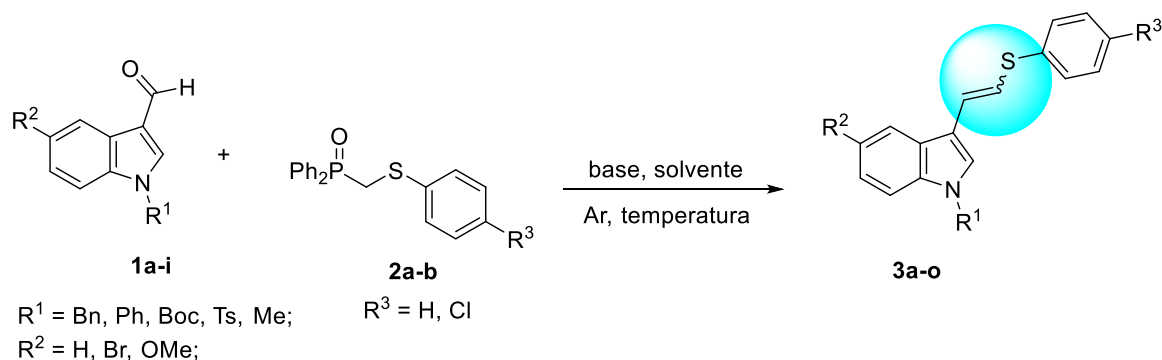


Fonte: (KÜRTI *et al*, 2005; p. 212, adaptado).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na preparação de novos sulfetos vinílicos através das reações do tipo Wittig-Horner. Inicialmente, será apresentada a preparação dos materiais de partida, otimização das condições reacionais e os resultados obtidos. Posteriormente, serão apresentados os dados espectrais que permitiram a elucidação da estrutura dos compostos preparados. Assim, a partir do fosfinóxido **2a-b**, os sulfetos vinílicos foram obtidos através da reação de Wittig-Horner com aldeídos derivados de indol **1a-i** (Esquema 15).

Esquema 15 – Síntese de sulfetos vinílicos **3a-o**.

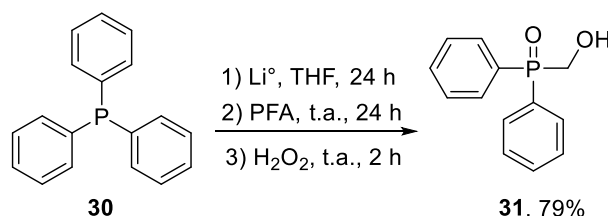


Fonte: (O autor, 2023).

3.1.1 Preparação dos materiais de partida: fosfinóxidos.

Os materiais de partida foram sintetizados a partir de metodologias descritas na literatura. Iniciou-se pela reação entre a trifenilfosfina **30**, lítio metálico, paraformaldeído (PFA) e peróxido de hidrogênio, em THF, resultando na formação do (difenilfosfinoil) metanol **31** (ARAÚJO, 2012; adaptado), com 79% de rendimento (Esquema 16).

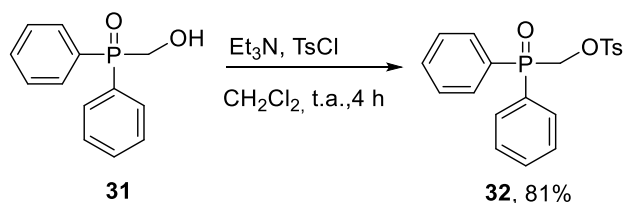
Esquema 16 – Síntese para obtenção do (difenilfosfinoil) metanol **31**.



Fonte: (ARAÚJO, 2012; adaptado).

O (difenilfosfinoil) metanol **31** foi então transformado no seu derivado tosilado **32** (ARAÚJO, 2012, adaptado), após o tratamento de **31** com Et_3N e TsCl em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por 4 horas (Esquema 17). Sob essas condições, o composto **32** foi obtido com 81% de rendimento (ARAÚJO, 2012; adaptado).

Esquema 17 – Síntese para obtenção do derivado tosilado **32**.

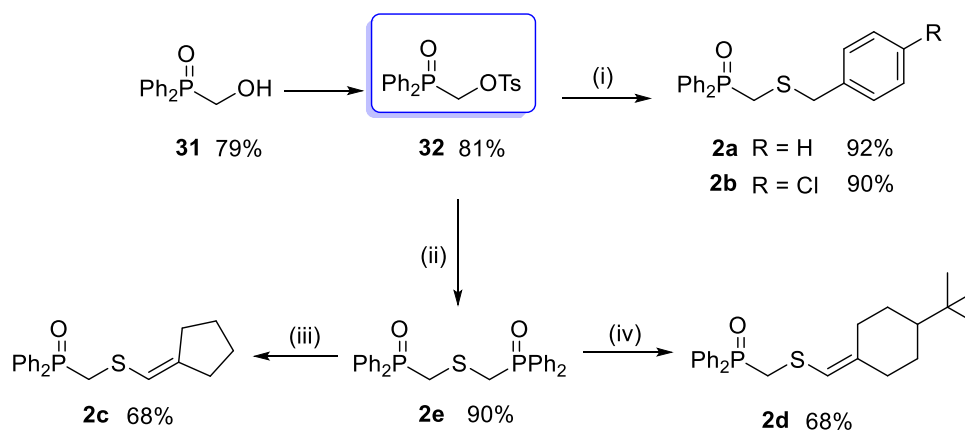


Fonte: (ARAÚJO, 2012, adaptado).

Os fosfinóxidos funcionalizados com enxofre **2a-e** foram obtidos através de diferentes reações como apresentado no (Esquema 18). Inicialmente, pelo tratamento do derivado tosilado **32** com tiofenol, na presença de KOH como base em etanol como solvente, o fosfinóxido **2a** é obtido com 92% de rendimento (BACK *et al.*, 1988; BASSACO *et al.*, 2014; MONÇALVES *et al.*, 2017). Além do fosfinóxido **2a**, utilizando da mesma rota sintética, o composto **2b** é sintetizado pela reação do derivado tosilado **32** com 4-clorobenzenotiol em 90% de rendimento. A síntese dos compostos **2c-d** foi realizada através da reação entre calcogeneto do sulfeto de bis[(difenilfosfinoil)metano] **2e** e diferentes cetonas (ciclopentanona e 4-tercbutilciclohexanona) na presença de NaH como base e THF como solvente. Os compostos **2c** e **2d** foram sintetizados com rendimentos de 60% e 92%, respectivamente (BASSACO *et al.*, 2014). Posteriormente, a síntese do fosfinóxido **2e** foi realizada através da reação do Na₂S anidro com o derivado tosilado **32**, utilizando-se DMF como solvente, obtendo-se um rendimento de 90%.

Os detalhes para cada uma das etapas de obtenção dos fosfinóxidos **2a-e**, bem como para a síntese dos aldeídos utilizados nesse trabalho encontram-se nos *Procedimentos Experimentais*.

Esquema 18 – Síntese dos fosfinóxidos.

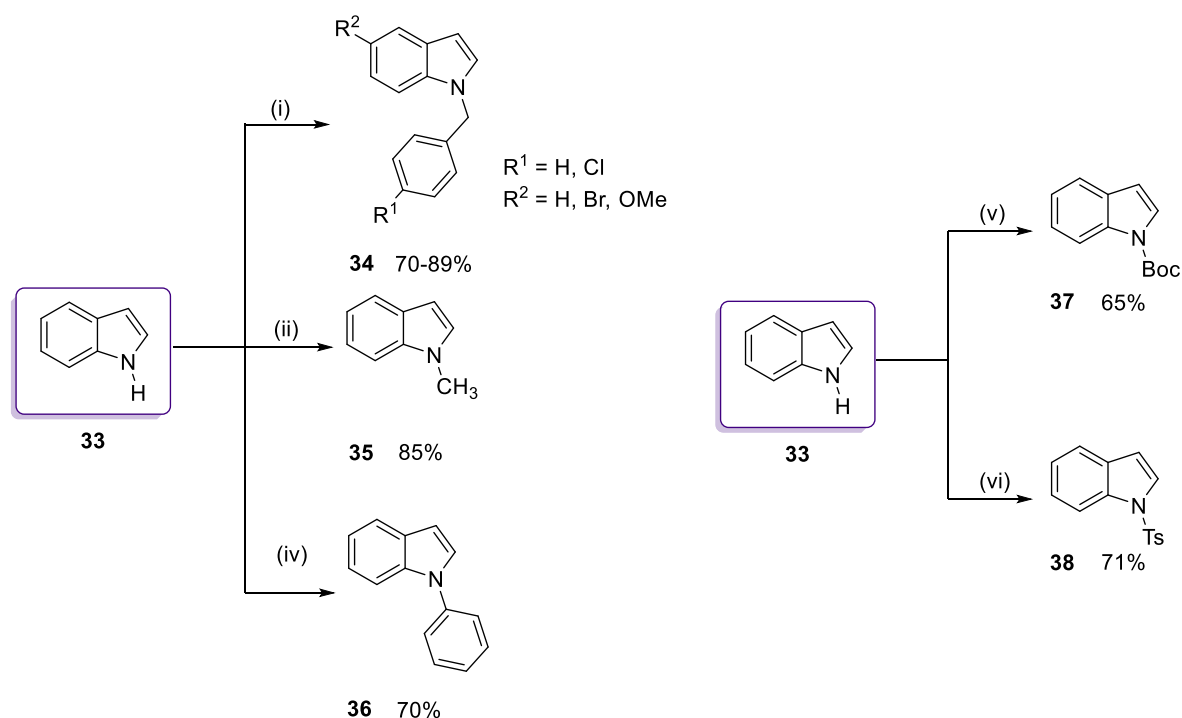


Condições: i) KOH, tiofenol desejado, EtOH, 16 h, t.a.; ii) Na₂S, DMF, 4 h, 70 °C.; iii) e iv) sulfeto de bis[(difenilfosfinoil)metila] **2e**, THF, NaH (60%) e cetona correspondente, 24 h. 60 °C.

3.1.2 Preparação dos materiais de partida: indóis *N*-substituídos.

Neste tópico será apresentada a obtenção dos indóis *N*-substituídos, e a partir destes, a síntese dos aldeídos correspondentes. O indol é um grupo versátil em química orgânica, podendo ser transformado em diversos outros grupos funcionais, principalmente como precursores de heterociclos.

Dentre as inúmeras metodologias para obtenção de indóis *N*-substituídos (Esquema 19), escolheu-se para a síntese dos materiais de partida de interesse, o procedimento de Glasnov e colaboradores (GLASNOV, *et al*, 2012). Inicialmente, conduziu-se a reação do indol **33** com KOH em acetona como solvente, seguido pela adição do cloreto de benzila. Após 18 h de reação a temperatura ambiente, a formação dos indóis benzil substituídos **34** foi observada, com rendimentos que variaram entre 70% e 89%. A síntese do composto 1-metil-1*H*-indol **35**, foi realizada através da reação do indol **33** com KOH, iodeto de metila em acetona, onde o composto **35** foi obtido com 85% de rendimento (ROY *et al*, 2006). A metodologia utilizada na obtenção do 1-fenil-1*H*-indol **36** consistiu da reação do indol **33**, com K₂CO₃ como base, CuI (10 mol%) como catalisador e *L*-prolina (20 mol%) como ligante, em DMSO como solvente. Por fim, adicionou-se o iodobenzeno e elevou-se à temperatura de 100 °C, por um período de 24 h. Sob essas condições o produto desejado foi formado com um rendimento de 70% (ZHANG *et al*, 2005). Por outro, para substituintes retiradores de elétrons no átomo de nitrogênio (Boc **37**) do indol **33**, a síntese foi realizada através do indol **33** com piridina, Boc₂O, DMAP em CH₂Cl₂ como solvente. Após 24 h de reação à temperatura ambiente, a formação do *N*-Boc derivado de indol foi observado, com rendimento de 80%. A metodologia utilizada na obtenção do 1-tosil-1*H*-indol **38** constituiu da reação do indol **33**, com KOH como base, cloreto de 4-toluenossulfonila (TsCl), em DMF como solvente. Após 8 h de reação à temperatura ambiente produto desejado foi formado com um rendimento de 65%.

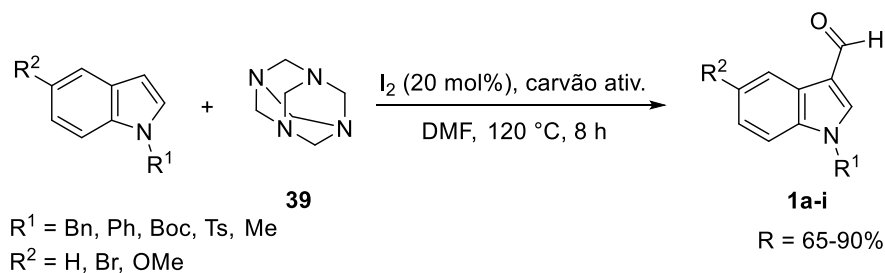
Esquema 19 – Síntese dos indóis *N*-substituídos.

Condições: i) KOH, cloreto de benzila, acetona, 18 h, t.a.; ii) KOH, iodeto de metila, acetona, 18 h, t.a.; iii) K_2CO_3 , CuI (10 mol%), *L*-prolina (20 mol%), DMSO, iodobenzeno, 100 °C, 24 h. (v) Piridina, Boc_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , 24 h, t.a. (vi) KOH, TsCl, DMF, t.a, 8 h.

3.1.3 Preparação dos materiais de partida: síntese dos 3-carbaldeído indóis.

Os aldeídos derivados de indóis foram obtidos através do procedimento de Wang e colaboradores (WANG *et al*, 2017). Nesse protocolo, os indóis *N*-substituídos foram colocados a reagir com hexametilenotetramina (HMTA) **36** na presença de 20 mol% de I_2 e carvão ativado em DMF como solvente. Após 8 h de reação à 120 °C, formou-se os aldeídos **1a-i**, que apresentaram rendimentos que variaram entre 65% e 90% (Esquema 20).

Esquema 20 – Síntese para obtenção dos aldeídos derivados de indóis.

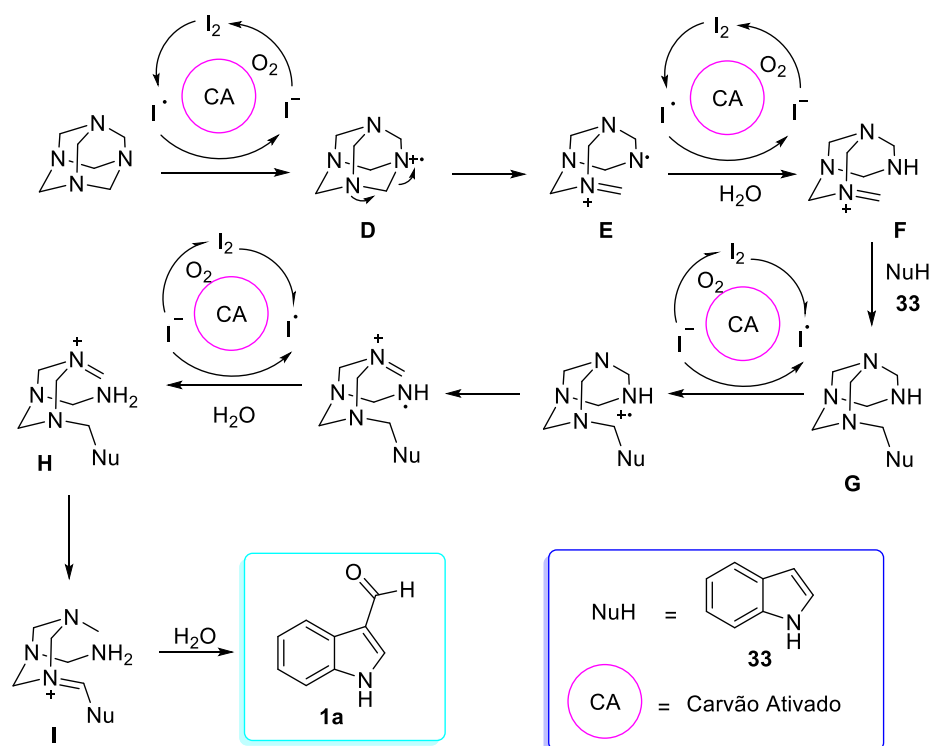


Fonte: (O autor, 2023).

3.1.4 Mecanismo proposto para o aldeído derivado de indol.

Inicialmente, o cátion radical **D** é gerado através da transferência de um elétron da hexametilenotetramina para a espécie radical de iodo gerada pela clivagem homolítica do iodo molecular. O cátion sofre fragmentação e origina o intermediário **E** (um cátion imínio com um radical amino). O intermediário **E** é, então, novamente oxidado para formar o íon imínio **F**. Posteriormente, o indol (núcleofílico) ataca o carbono imínico do intermediário **F**, formando o intermediário **G**, o qual sofre um processo e oxidação semelhante ao anterior para ocorrer a formação do íon imínio **H**, seguido por uma transferência de hidrogênio para fornecer o íon imínio **I**. O intermediário **I** é hidrolisado pela água, formando o produto desejado 1*H*-indol-3-carbaldeído (Figura 5).

Figura 5 – Mecanismo de reação.



Fonte: (WANG *et al.*, 2017, adaptado).

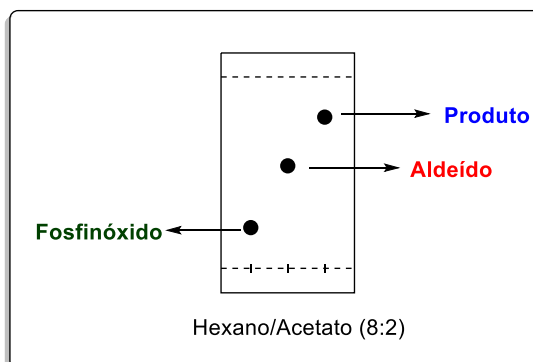
3.1.5 Síntese e caracterização de sulfetos vinílicos obtidos a partir da reação de Wittig-Horner entre aldeídos e fosfinóxidos

Nosso grupo de pesquisa tem estudado amplamente a síntese de sulfetos vinílicos via reação do tipo Wittig, sendo que as condições de reação aqui utilizadas são baseadas em trabalhos anteriores (ARAÚJO *et al.*, 2012).

Em busca das melhores condições reacionais (Tabela 1), inicialmente, otimizou-se a reação de Wittig-Horner utilizando como materiais de partida o fosfinóxido **2a** (0,6 mmol, 1,2 equiv.) e 1-benzil-1*H*-indol-3-carbaldeído (**1a**, 0,5 mmol, 1 equiv.). Foram analisadas diferentes temperaturas, tempos reacionais e bases (Tabela 1), sendo que o solvente escolhido para a formação do 1-benzil-3-(2-(feniltio)vinil)-1*H*-indol **3a** foi o THF, pois este apresenta bons resultados em reações de Wittig-Horner, além de solubilizar completamente os materiais de partidas **1a** e **2a**. Primeiramente, utilizou-se NaH (1,2 mmol, 2 equiv. em relação ao composto **2a**) como base à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, obtendo-se o produto **3a** após 27 h de reação. Observou-se, por cromatografia em camada delgada (CCD), o consumo dos materiais de partida e formação do produto esperado (Figura 6), sendo posteriormente confirmado por espectrometria de massas (CG-MS). Após 27 horas, a análise por CCD mostrou que o 1-benzil-1*H*-indol-3-carbaldeído **1a** havia sido totalmente consumido, formando uma nova mancha com fator de retenção (rf) superior ao dos materiais de partida, a fase móvel empregada foi uma mistura hexano/acetato de etila (80:20) como fase móvel. O produto **3a** foi obtido com um rendimento de 80%, como uma mistura de isômeros (*E:Z* = 67:33) (Tabela 1, linha 1). Quando a reação foi realizada sob temperatura de refluxo, observou-se um pequeno aumento no rendimento, mas uma diminuição significativa no tempo reacional para 4 h, mantendo-se a mistura de isômeros (*E:Z* = 80:20) (Tabela 1, linha 2). Utilizou-se também excesso do carbaldeído **1a** (0,7 mmol) em relação ao fosfinóxido **2a** (0,5 mmol, 1 equiv.), e após 4 h de reação à temperatura de refluxo, obteve-se 71% de rendimento (Tabela 1, linha 3). Trocando-se a base para *t*-BuOK (1,2 mmol, 2 equiv.) à temperatura de refluxo, observou-se um pequeno decréscimo no rendimento e um pequeno aumento do tempo reacional (Tabela 1, linha 4). Quando o EtONa foi utilizado como base, à temperatura ambiente, observou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) que após 1 h de reação os materiais de partida não haviam reagido. Então, deixou-se a reação transcorrer por um total de 24 h, e mesmo assim, não foi observada a formação do produto desejado via CG-MS. Elevando-se a reação à temperatura de refluxo, nas mesmas condições reacionais, após 24 h de reação, também não ocorreu a formação do produto (Tabela 1, linha 5). Por fim, testou-se MeONa como base, tanto na temperatura ambiente quanto na temperatura de refluxo. Porém, após 24 h de reação, não ocorreu a formação do produto (Tabela 1, linha 6). Assim, a condição ideal para a obtenção dos sulfetos vinílicos derivados do indol ficou determinada como o uso de NaH (1,2 mmol, 2 equiv.) como base e THF como solvente em temperatura de refluxo,

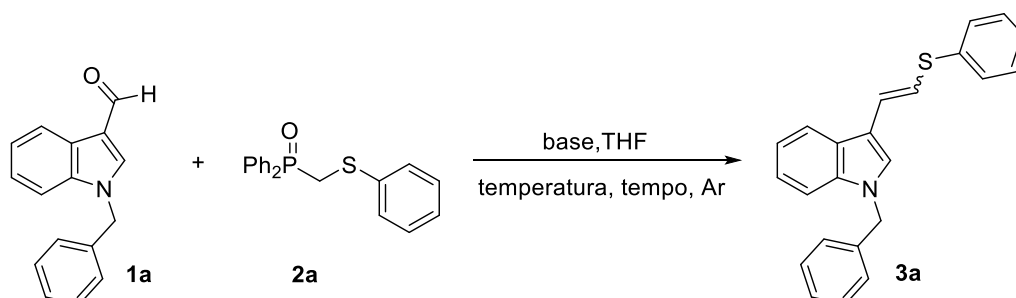
utilizando o aldeído como reagente limitante (Tabela 1, linha 2). Independentemente da base (NaH, *t*-BuOK) e das condições (temperatura ambiente, refluxo) utilizadas, o produto sempre foi obtido como uma mistura de isômeros geométricos (*E*:*Z*).

Figura 6 – Análise de cromatografia em camada delgada (CCD) da reação.



Fonte: (O autor, 2023).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese do sulfeto vinílico **3a** via reação do indol **1a** com o fosfinóxido **2a**.^a



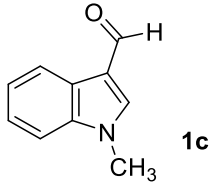
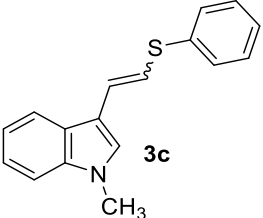
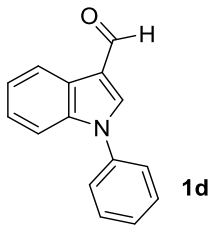
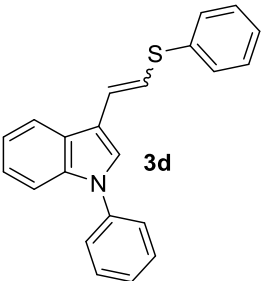
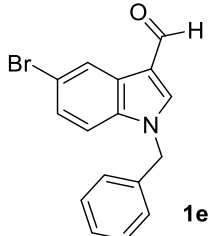
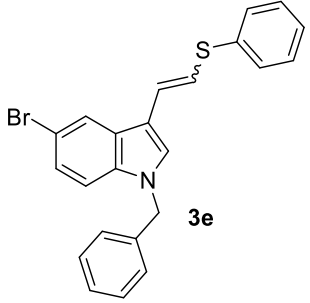
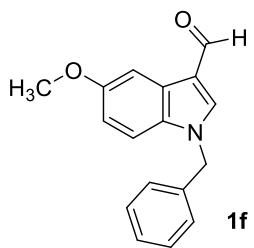
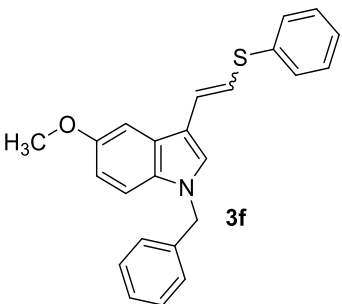
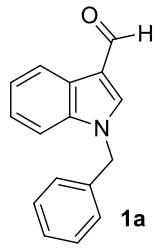
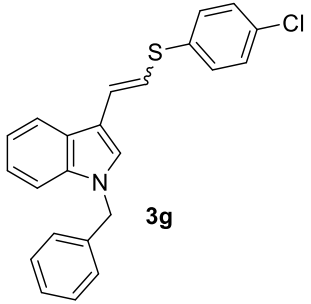
Entrada ^a	Base	Temperatura	Tempo (h)	Rendimento (%)	E/Z
1	NaH	t.a.	27	80	67:33
2	NaH	refluxo	4	84	80:20
3 ^b	NaH	refluxo	4	71	67:33
4	<i>t</i> -BuOK	refluxo	4,5	54	76:24
5	EtONa	refluxo	24	NR	-
6	MeONa	refluxo	24	NR	-

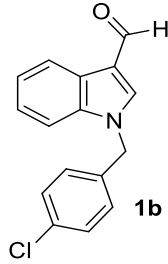
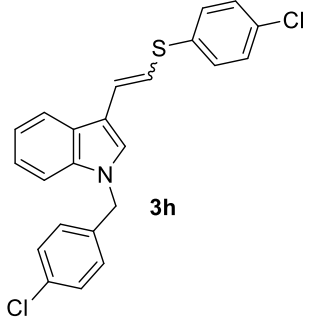
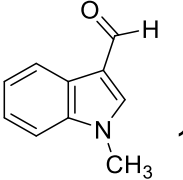
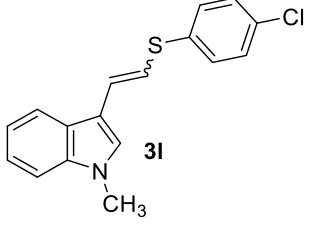
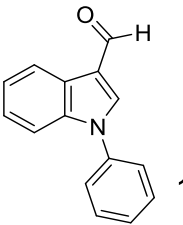
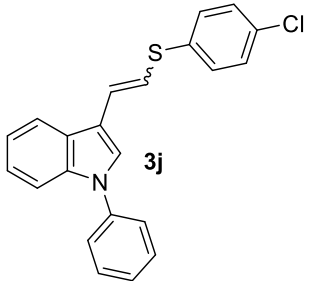
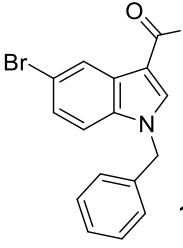
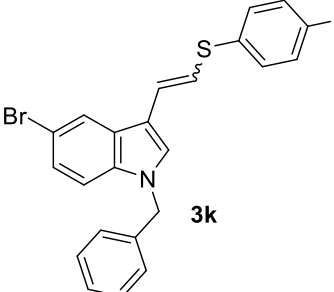
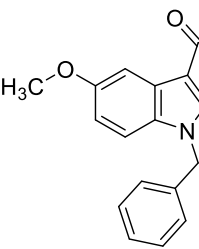
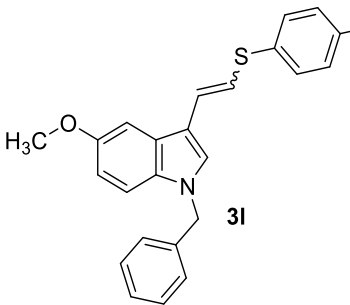
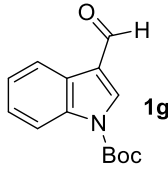
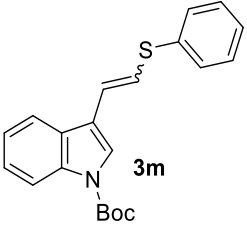
^a Condições reacionais: fosfinóxido **2a** (0,6 mmol), aldeído **1a** (0,5 mmol) em 6 mL de THF como solvente e 1,2 mmol de base, sob atmosfera de Ar. ^b Condições reacionais: fosfinóxido **2a** (0,5 mmol), aldeído **1a** (0,7 mmol) em 6 mL de THF como solvente e 1 mmol de NaH. NR = Não ocorreu a reação.

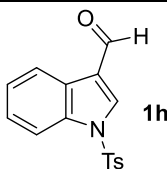
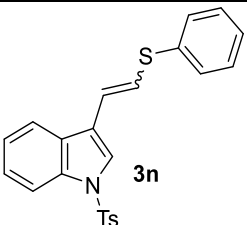
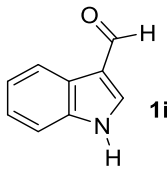
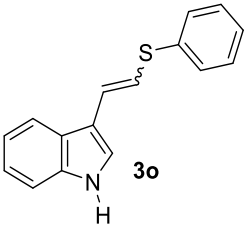
Estabelecidas as melhores condições de reação (Tabela 1, linha 2) para a síntese do sulfeto vinílico **3a**, estendeu-se o método a outros aldeídos derivados de indóis, a fim de verificar a abrangência e a eficácia da presente metodologia (Tabela 2). Como pode ser observado, o tempo reacional variou entre 3 a 24 horas e os produtos foram isolados, em geral, com rendimentos de moderados a excelentes e como produto majoritário, o isômero de configuração *E*. A determinação dos tempos reacionais foi feita pela análise do progresso da reação através de cromatografia em camada delgada (CCD) e confirmada por CG-MS. Para isso, foram feitas micro extrações da mistura reacional, com acetato de etila e solução saturada de NH₄Cl, utilizando uma pequena alíquota da mistura reacional.

Tabela 2. Síntese dos sulfetos vinílicos **3a-o**.^a

Linha	Aldeído	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	<i>E:Z</i> ^c
1			4	84	80:20
2			3	89	81:19

3	 1c	 3c	3	71	72:28
4	 1d	 3d	5	78	64:36
5	 1e	 3e	3	89	86:14
6	 1f	 3f	3,5	90	68:32
7	 1a	 3g	4	93	62:38

8	 1b	 3h	3	92	66:34
9	 1c	 3i	4	85	68:32
10	 1d	 3j	5	80	65:35
11	 1e	 3k	3,5	86	71:29
12	 1f	 3l	3,5	91	73:27
13^d	 1g	 3m	8	41	58:42

14			24	25	58:42
15 ^e			24	NR	-

^a Condições reacionais: Aldeído **1** (0,5 mmol), fosfinóxido **2** (0,6 mmol.), NaH (60% em óleo mineral, 1,2 mmol) e THF (6 mL) sob Ar. ^b Rendimento dos produtos isolados por coluna cromatográfica. ^c Razão *E:Z* determinada por análise CG-MS da amostra bruta, exceto para as entradas 13 e 14 que foram analisadas por RMN ¹H. ^d Condição reacional: Aldeído **1g** (0,5 mmol), fosfinóxido **2a** (0,33 mmol), NaH (60% em óleo mineral, 1,2 mmol) e THF sob Ar. ^e A formação de produto não foi detectada, mesmo usando um maior excesso de NaH (60% em óleo mineral, 2 mmol). NR = Não ocorreu a reação.

Como se pode observar na Tabela 2, os produtos foram obtidos com bons rendimentos em curtos tempo de reação. Para os exemplos testados com aldeídos **1a-f** e fosfinóxido **2a**, houve a formação dos produtos como uma mistura de isômeros geométricos *E:Z*, com formação preferencial do isômero *E*, conforme concluído após análise por CG-MS amostras brutas correspondentes. Para o exemplo **3a**, o produto foi obtido após 4 h de reação com o consumo total do aldeído **1a**, obtendo-se um rendimento de 84% (Tabela 2, linha 1). Já para o sulfeto vinílico **3b**, partindo do 1-(4-clorobenzil)-1*H*-indol-3-carbaldeído **1b**, foi necessário um tempo menor, de 3 horas, para o completo consumo do aldeído, sendo obtido o produto com rendimento de 89% (Tabela 2, linha 2). Utilizando-se 1-metil-1*H*-indol-3-carbaldeído **1c** como material de partida, o respectivo produto **3c** foi obtido com rendimento de 71% após 3 h de reação (Tabela 2, linha 3). Testou-se também a metodologia utilizando-se o 1-fenil-1*H*-indol-3-carbaldeído **1d** como material de partida. Observou-se que, após 5 h de reação, o produto **3d** foi obtido com um rendimento satisfatório de 78% (Tabela 2, linha 4). Além disso, foi observado que substituintes na porção benzênica do indol não afetam o rendimento e a estereoquímica dos correspondentes sulfetos vinílicos. Utilizando-se 1-benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-carbaldeído **1e**, após 3 h de reação, obteve-se o produto **3e** com rendimento de 89% (Tabela 4, linha 5). Por fim, o 1-benzil-5-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldeído **1f** formou o sulfeto vinílico **3f**, após 3,5 h de reação, em um rendimento de 90% (Tabela 2, linha 6).

Em continuação, decidiu-se explorar a reação destas espécies de 1*H*-indol-3-carbaldeídos **1a-f** com o fosfinóxido **2b**, com o objetivo de avaliar a metodologia

desenvolvida frente a diferentes fosfinóxidos. Assim, a partir das reações de formação dos produtos **3g-l**, também houve a formação dos produtos com misturas de isômeros *E* e *Z*, com formação preferencial também do isômero *E*. Como pode-se observar na Tabela 2, esses produtos foram obtidos, na maioria dos casos, com rendimentos que variaram de 80% a 93%, e em tempos reacionais de 2 – 8 h, sob temperatura de refluxo. Para o exemplo **3g**, o produto foi obtido em um rendimento de 93% após 4 h de reação e consumo total do aldeído (Tabela 2, linha 7). Utilizando-se o 1-(4-clorobenzil)-1*H*-indol-3-carbaldeído **1b**, observou-se que após 3 h de reação, o material de partida foi consumido, isolando-se o produto **3h**, como uma mistura 66:34 de estereoisômeros *E:Z*, com um rendimento de 92% (Tabela 2, linha 8). Para o exemplo **3i**, o produto foi obtido após 4 h de reação com o consumo total do aldeído, obtendo-se um rendimento de 85% (Tabela 2, linha 9). Testou-se também a metodologia utilizando 1-fenil-1*H*-indol-3-carbaldeído **1d** como material de partida. Observou-se que, após 5 h de reação, o produto **3j** é obtido com um rendimento satisfatório de 80% (Tabela 4, linha 10).

Testou-se também a metodologia com o aldeído substituído por bromo na posição 5, observando-se que, após 3,5 h de reação, o produto **3k** era obtido com um rendimento satisfatório de 86% (Tabela 2, linha 11). Já para o exemplo **3l**, partindo do aldeído substituído pelo grupo OMe na posição 5, observou-se que no mesmo tempo reacional (3,5 h) o material de partida é totalmente consumido, sendo possível o isolamento do produto **3l** com um rendimento levemente aumentado para 91% (Tabela 2, linha 12).

Os sulfetos vinílicos **3g-l** derivados do fosfinóxido **2b** contendo o grupo *p*-cloro benzílico foram obtidos com uma estereosseletividade inferior (Tabela 2, linhas 7-12) em relação aos sulfetos **3a-f** não substituídos. Também foi observado que a natureza do substituinte diretamente ligado ao nitrogênio do indol (Me, Bn, Ph) não afetou significativamente o rendimento e nem a estereosseletividade da reação. A relação entre os isômeros foi determinada por CG-MS.

Por outro lado, o uso de substituintes retiradores de elétrons no átomo de nitrogênio (Boc **1g** e Ts **1h**) do 1*H*-indol-3-carbaldeído não foi eficaz para o desempenho da reação (Tabela 2, linhas 13-14), uma vez que os sulfetos vinílicos esperados **3m** e **3n** foram obtidos em rendimentos consideravelmente menores de 41% e 25%, respectivamente. Aparentemente, a causa do rendimento baixo observado nesses casos seja a baixa estabilidade dos reagentes e produtos sob as condições da reação. Segundo a literatura científica, o grupamento tosila também

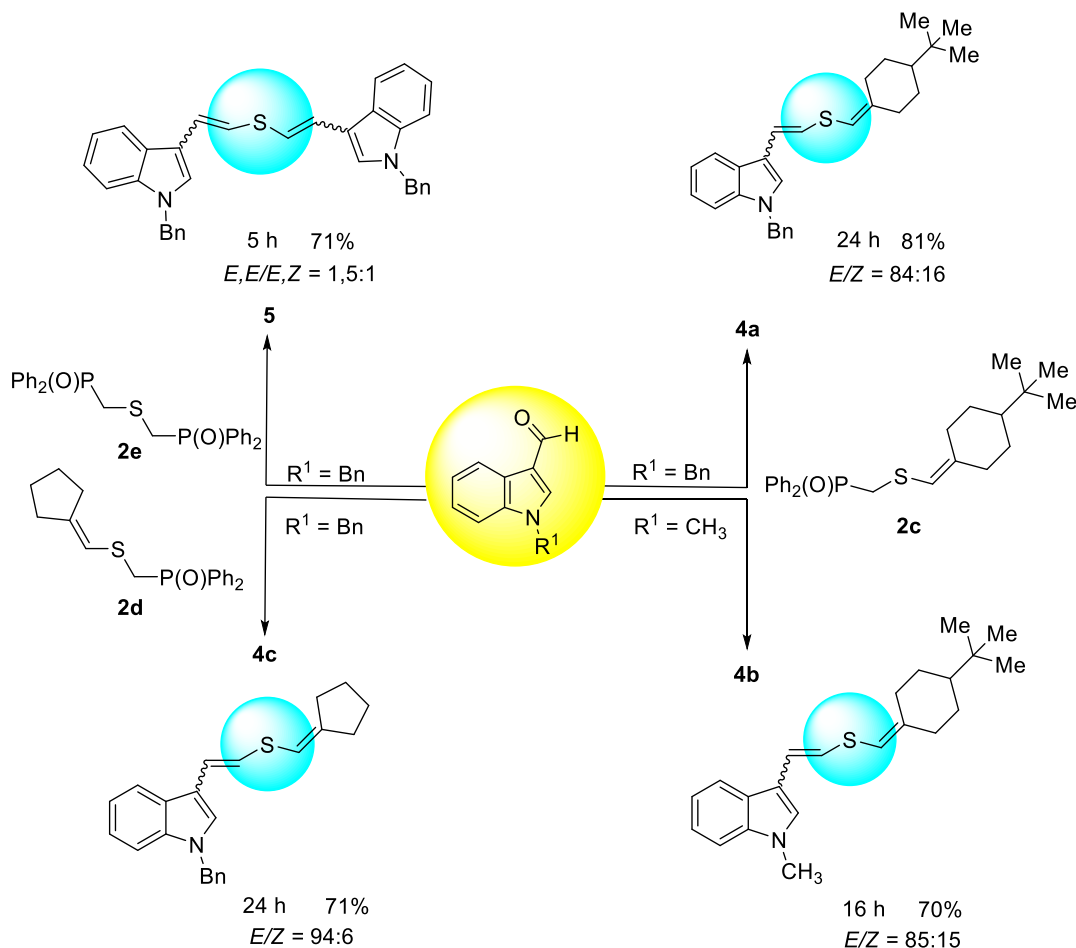
pode ser removido do 1*H*-indol-3-carbaldeído sob condição básica (NaH em DMA à 60 °C ou Et₃N em MeOH sob irradiação de micro-ondas) (SUN *et al.*, 2020; ABE *et al.*, 2017), embora essa característica não tenha sido observada neste trabalho. Notavelmente, os compostos **3m** e **3n** (Tabela 2, linhas 13 e 14) foram obtidos com uma excelente razão *E:Z* (88:12). Nesses casos, a relação entre os isômeros foi determinada por RMN de ¹H. Além disso, notou-se também que estes compostos são comparativamente menos estáveis do que os seus análogos *N*-alquila/ arila. No entanto, não foram obtidos melhores resultados mesmo quando o aldeído foi usado em excesso (1,5 equiv.). O emprego de um substituinte apropriado diretamente ligado ao átomo de nitrogênio do indol é um requisito importante para a eficácia da reação de Wittig-Horner estudada. Além dos compostos já descritos, isso foi também explorado com o uso de 1*H*-indol-3-carbaldeído **1i** como material de partida. Neste caso, o composto esperado **3o** não foi obtido (Tabela 2, linha 15). Uma explicação para este resultado pode ser elaborada a partir da comparação da acidez do próton em N-H ($pK_a = 21,0$) com a acidez dos hidrogênios do grupamento CH₂ do fosfinóxido **2a** ($pK_a = 24,9$) (ORGANIC CHEMISTRY DATA). Sendo de magnitude similar, estas podem resultar em um equilíbrio dinâmico entre as duas espécies desprotonadas, dificultando o ataque nucleofílico do ânion do fosfinóxido no aldeído.

A partir destes resultados, outros sulfetos vinílicos derivados dos fosfinóxidos **2c** e **2d** foram preparados utilizando os aldeídos **1a** e **1c** (Esquema 21). Os compostos **4a**, **4b** e **4c** foram obtidos após 16 a 24 h de reação, com rendimentos que variaram entre 70% e 81% e com boa estereosseletividade para o isômero *E,E*. Nesses casos, utilizou-se 1,2 mmol de NaH, 0,5 mL de HMPA e THF sob temperatura de refluxo e atmosfera de argônio (Esquema 21). Foram sintetizados três sulfetos vinílicos (**4a-c**) variando o fosfinóxido. O composto **4a** foi obtido com rendimento superior, de 81%, e uma menor estereosseletividade quando comparado aos outros dois compostos vinílicos, que apresentaram rendimentos de 70 e 71% para **4b** e **4c**, respectivamente. A partir do espectro de RMN de ¹H do derivado do 1-metil-1*H*-indol-3-carbaldeído **1c**, foi possível verificar a presença da mistura de isômeros *E* e *Z*, em uma proporção de 85:15 e este composto foi obtido com 70% de rendimento em 16 h de reação. Ainda, o composto **4c** foi obtido com 71% de rendimento e com relação *E/Z* de 94:6 (Esquema 21). A utilização do co-solvente hexametilfosforamida (HMPA) levou a um aumento da velocidade da reação descrita anteriormente, condizente com as observações de Comasseto e Petraghani (1978), o que é atribuído à sua capacidade de solvatar o cátion Na⁺, aumentando a reatividade do hidreto como base. Seu uso,

porém, requer moderação e cuidados adicionais devido ao seu potencial carcinogênico (SOLOMONS; FRYHLE, 2013). Por outro lado, a ausência do hexametilfosforamida (HMPA) como co-solvente, aumentou o tempo de reação, o composto **4a** passou de 24 h de reação para 32 horas.

A fim de obter novos sulfetos vinílicos, testou-se a metodologia para a síntese do sulfeto de bisvinila **5**. A condição reacional foi aplicada para verificar a reatividade e a estabilidade do composto via reação de Wittig-Horner. Como se pode observar no Esquema 21, o produto foi obtido com rendimento de 71%. O sulfeto de bisvinila **5** foi sintetizado a partir da reação entre o aldeído **1a** e o bisfosfinóxido **2e**, utilizando-se NaH (60% em óleo mineral) como base, THF como solvente e HMPA como co-solvente, sob temperatura de refluxo. Observou-se a formação do produto **5** após 5 h de reação, utilizando-se 0,83 mmol de aldeído e 0,33 mmol de fosfinóxido, seguido da adição de 1,32 mmol de NaH (60% em óleo mineral) e 0,5 mL de HMPA, em THF, sob temperatura de refluxo. O produto **5** foi obtido como uma mistura de isômeros geométricos *E,E/E,Z* = 1,5/1, conforme mostrado no Esquema 21.

Esquema 21 – Síntese de novos sulfetos vinílicos assimétricos **4a-c** e simétrico **5**.

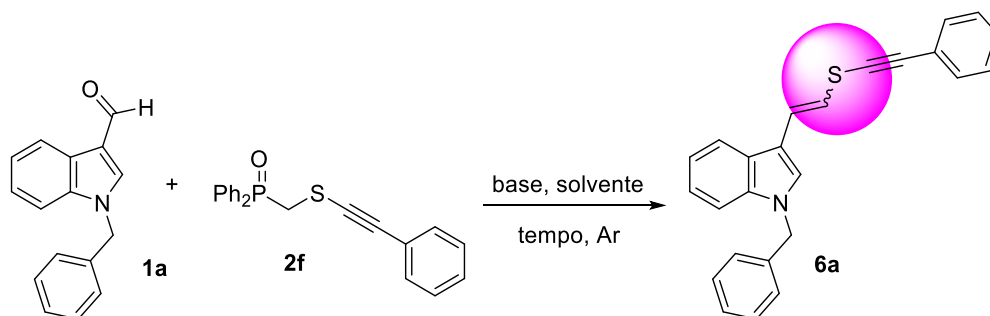


Condições: NaH (1,2 mmol), THF, 0,5 mL de HMPA, sob temperatura de refluxo em atmosfera de Ar.

3.1.6 Síntese e caracterização de sulfetos vinílicos funcionalizado por alquino através da reação de Wittig-Horner.

Visando dar continuidade ao estudo da reação de Wittig-Horner em 1*H*-indol-3-carbaldeídos e ampliar a diversidade estrutural dos produtos obtidos, planejou-se estender o método para o emprego do fosfinóxido **2f** substituído pelo grupo fenilacetileno. Para que isso fosse possível, inicialmente otimizou-se as condições de reação utilizando como materiais de partida o 1-benzil-1*H*-indol-3-carbaldeído **1a** (0,5 mmol, 1 equiv.) e o fosfinóxido **2f** (0,6 mmol, 1,2 equiv.). Somando-se a isso, foram analisadas diferentes temperaturas, tempos reacionais e bases, como demonstrado na Tabela 3. O solvente escolhido para sintetizar o 1-benzil-3-(2-((feniletinil)tio)vinil)-1*H*-indol **6a** foi o THF, pois este apresenta bons resultados em reações de Wittig-Horner, como demonstrado anteriormente, além de solubilizar completamente os sulfetos empregados. Primeiramente, utilizou-se NaH (1,2 mmol, 2 equiv.) como base à temperatura ambiente, obtendo-se o produto **6a** após 18 h de reação. Observou-se, que o 1-benzil-1*H*-indol-3-carbaldeído **1a** foi totalmente consumido, formando uma nova mancha com fator de retenção (rf) superior ao dos materiais de partida. Após isolamento por cromatografia em coluna, obteve-se o produto com um rendimento de 81% (Tabela 3, linha 1). Quando a reação foi realizada sob temperatura de refluxo, observou-se um pequeno aumento no rendimento, e uma diminuição significativa no tempo reacional para 3 h (Tabela 3, linha 2). Utilizou-se também o carbaldeído **1a** em excesso (0,7 mmol), e após 3 h de reação à temperatura de refluxo, obteve-se o produto desejado com 78% de rendimento (Tabela 3, linha 3). Trocando-se a base NaH para *t*-BuOK (1,2 mmol, 2 equiv.), à temperatura de refluxo, observou-se um decréscimo no rendimento e um pequeno aumento do tempo reacional (Tabela 3, linha 4). Quando o EtONa foi utilizado como base, à temperatura de refluxo, observou-se por cromatografia em camada delgada (CCD) que após 24 h de reação os materiais de partida não reagiram (Tabela 3, linha 5). Por fim, testou-se MeONa como base, na temperatura de refluxo. Porém, mesmo após 24 h de reação, não ocorreu a formação do produto (Tabela 3, linha 6). Assim, a condição escolhida para a obtenção dos sulfetos vinílicos funcionalizados por alquinos foi NaH (1,2 mmol, 2 equiv.) e THF em temperatura de refluxo, utilizando o aldeído como reagente limitante (Tabela 3, linha 2).

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese do sulfeto vinílico empregando o alquinil-fosfinóxido **2f**.^a

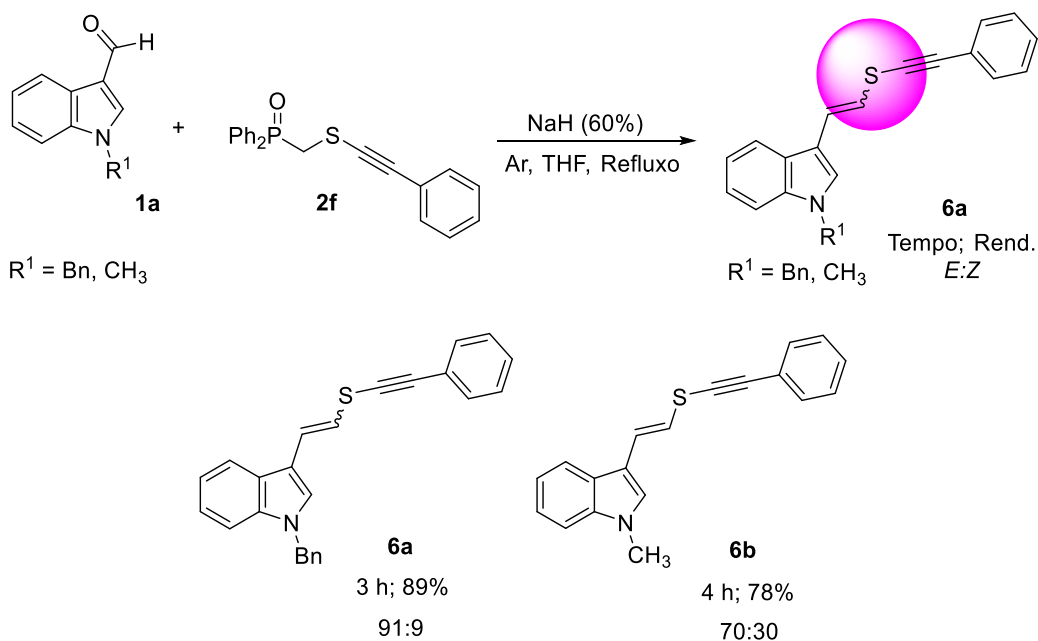


Linha	Base	Temperatura	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	NaH	t.a.	18	81
2	NaH	Refluxo	3	89
3 ^b	NaH	Refluxo	3	78
4	<i>t</i> -BuOK	Refluxo	4	61
5	EtONa	Refluxo	24	NR
6	MeONa	Refluxo	24	NR

^a Condições reacionais: fosfinóxido **2f** (0,6 mmol), aldeído **1a** (0,5 mmol) em 6 mL de THF como solvente e 1,2 mmol de base, sob atmosfera de Ar. ^b Condições reacionais: fosfinóxido **2f** (0,5 mmol), aldeído **1a** (0,7 mmol) em 6 mL de THF como solvente e 1 mmol de NaH. NR = Não ocorreu a reação.

Estabelecidas as melhores condições reacionais (Tabela 3, linha 2) para a síntese do sulfeto vinílico funcionalizado por alquino **6a**, estendeu-se a metodologia para o 1*H*-indol-3-carbaldeído substituído no átomo de nitrogênio pelo grupo CH₃ **1c**. Observou-se que, após 4 horas de reação, o produto **6b** foi obtido com um rendimento satisfatório de 78% (Esquema 22). Ainda, uma mistura de isômeros (*E*:*Z* = 70:30) foi obtida, conforme análise do espectro de RMN de ¹H correspondente. Utilizaram-se 2 equivalentes de NaH e THF como solvente, sob temperatura de refluxo (Esquema 22). A determinação do tempo reacional foi feita pela análise do progresso da reação através de cromatografia em camada delgada (CCD). Para isso, foram feitas micro extrações da mistura reacional, com solução de acetato de etila e solução saturada de NH₄Cl, utilizando uma pequena alíquota da mistura reacional.

Esquema 22 - Síntese de sulfetos vinílicos funcionalizados com alquinos.

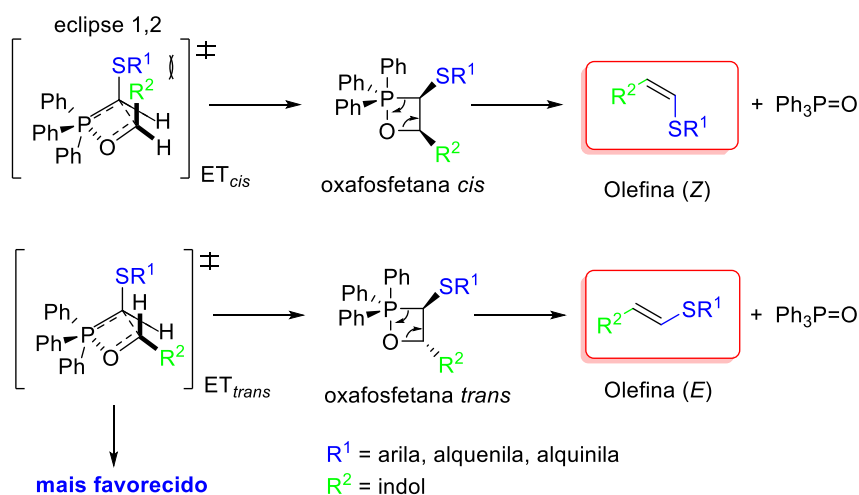


Fonte: (O autor, 2023).

3.1.7 Estado de transição atrasado de Vedejs e a formação preferencial do isômero *E*.

A partir de dados obtidos da literatura científica, acredita-se que a formação dos sulfetos vinílicos de configuração preferencial *E* possa estar relacionada com o modelo mecanístico descrito por Vedejs, chamado estado de transição (*ET*) atrasado. Ílides de fósforo estabilizados são menos reativos, tendo como característica envolver um estado de transição de natureza tardia (atrasada) e, portanto, não flexível. O *ET trans* com geométrica obrigatória da oxafosfetana planar é, portanto, mais favorável, devido à redução das interações estéricas entre o sulfeto orgânico e o núcleo indólico, em comparação com o *ET cis* (Figura 7). Assim, acredita-se que os resultados descritos nesse trabalho vão ao encontro da proposta de Vedejs (VEDEJS, FLECK, HARA, 1987).

Figura 7 - Proposta para o estado de transição atrasado de Vedejs.



Fonte: (Costa *et al*, 2003, p. 139, adaptado).

3.2.1 Determinação da estrutura do composto 3a.

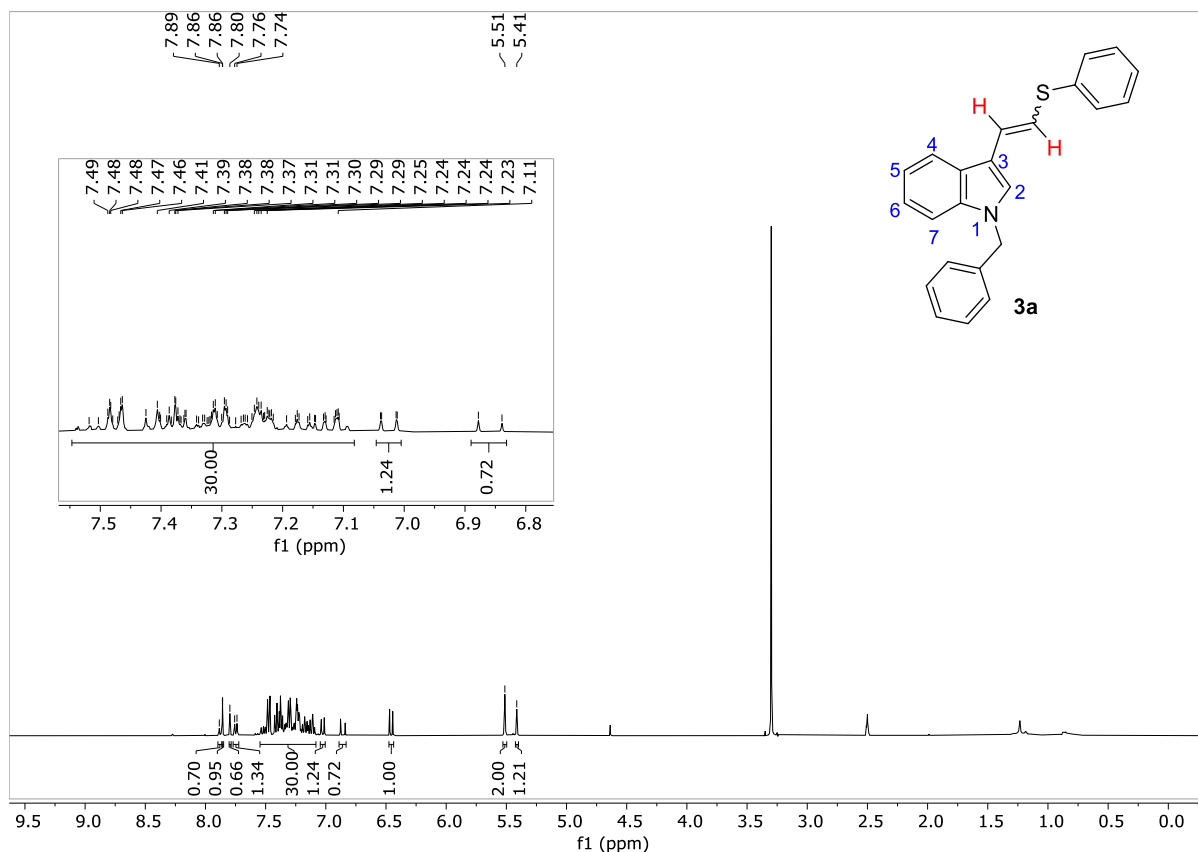
Os novos compostos obtidos foram identificados através da análise dos dados obtidos nos experimentos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. A metodologia utilizada para a síntese dos sulfetos vinílicos levou à formação dos produtos como uma mistura de isômeros *E* e *Z*, com formação preferencial do isômero *E*. Percebeu-se a instabilidade de alguns compostos, devido a presença de sinais indesejados e observados nos espectros de RMN realizados após purificação por coluna cromatográfica, os quais foram atribuídos a decomposição do material. A relação dos isômeros foi determinada por CG-MS ou RMN de ^1H em alguns casos. A seguir, a título de exemplo, o espectro de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C do composto 1-benzil-3-(2-(feniltio)vinil)-1*H*-indol **3a**, será discutido, com o objetivo de elucidar a estrutura do composto preparado (Figuras 8 e 9).

3.2.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H) do composto 3a.

Como pode ser observado na Figura 8, o espectro de RMN ^1H do sulfeto vinílico apresenta entre 7,55 e 7,10 ppm os sinais referentes aos acoplamentos dos hidrogênios dos anéis aromáticos, sobrepostos devido a mistura isomérica. Observa-se, também, dois dupletos centrados em 7,03 e 6,46 ppm, com constante de acoplamento de, 10,2 Hz, referente aos hidrogênios vinílicos do componente majoritário, o isômero *E*. Também, pode-se observar um duplete referente ao hidrogênio, centrado em 6,86 ppm, com constante de acoplamento de 15,5 Hz,

característico do isômero *E*. Observa-se, também dois simpletos em 7,87 (isômero *Z*) e 7,80 (isômero *E*) referentes ao hidrogênio presente no anel do indol na posição 2. Em 5,51 e 5,41 ppm, destacam-se dois simpletos com integração para dois hidrogênios referentes ao CH₂ benzílico do isômero *E* e *Z*, respectivamente.

Figura 8 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **3a** em DMSO-*d*₆.

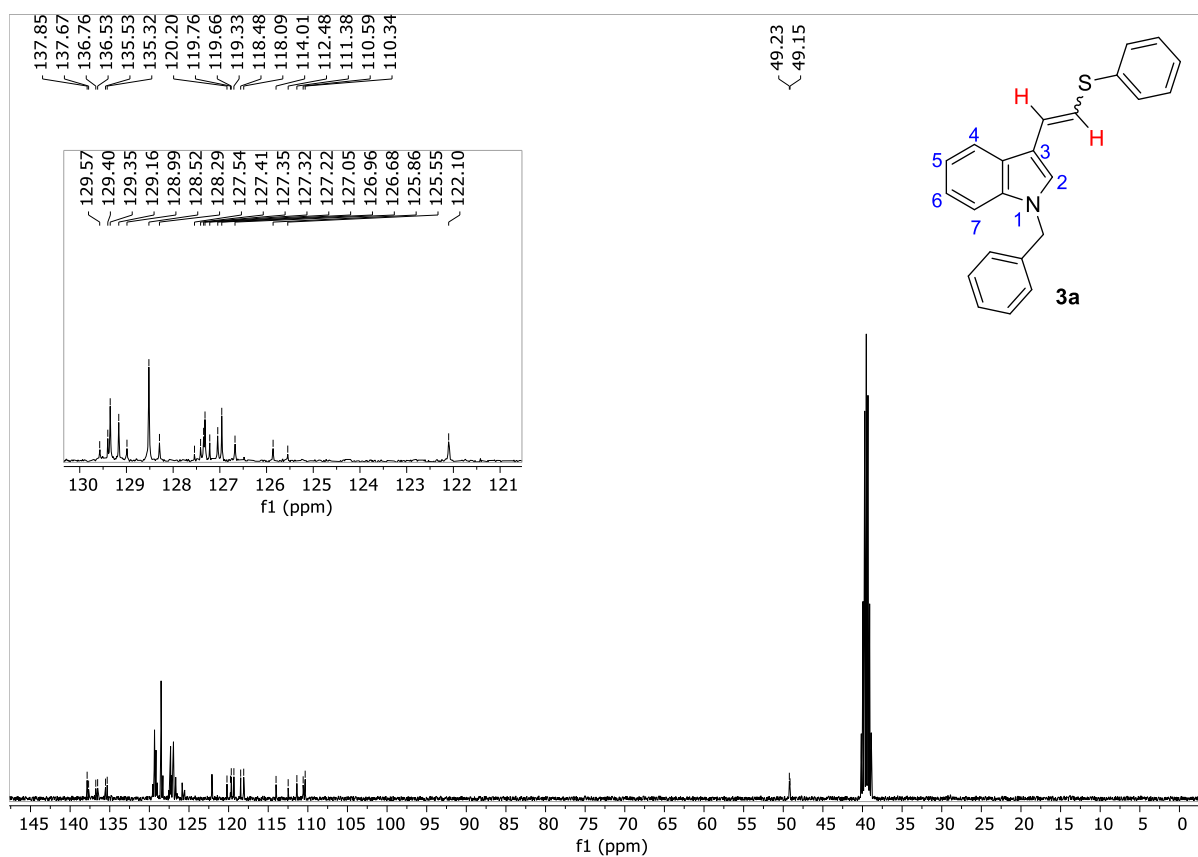


Fonte: (O autor, 2023).

3.2.3 Ressonância Magnética de Nuclear de Carbono (¹³C) do composto **3a**.

O espectro de RMN ¹³C confirma a formação do produto esperado, através da contagem de sinais referentes ao número de carbonos presentes nas moléculas.

O espectro de RMN ¹³C do 1-benzil-3-(2-(feniltio)vinil)-1*H*-indol **3a** apresenta como principais características, sinais em duas regiões: 118 ppm e 137 ppm, relativos aos carbonos vinílicos e aromáticos. Destacam-se os sinais referentes aos carbonos vinílicos, um sinal em 118,3 e outro em 134,3 ppm. Observa-se também, os sinais referentes ao carbono do CH₂ benzílico, estes situados em 49,2 e 49,1 ppm. O espectro apresenta ainda, um sinal referente ao carbono secundário do indol, este situado em aproximadamente 135 ppm (Figura 9).

Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3a** em $\text{DMSO-}d_6$.

Fonte: (O autor, 2023).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se o objetivo proposto para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, sintetizou-se uma nova classe de sulfetos vinílicos derivados de 3-carbaldeídos indóis **1** e fosfinóxidos **2** através de reações de Wittig-Horner. Os compostos de interesse foram obtidos com rendimentos entre 25% e 93% por um período reacional de 3 a 24 horas de reação.

As reações foram realizadas, utilizando-se THF como solvente e NaH como base à temperatura de refluxo. O escopo e as limitações desse protocolo foram examinados com um conjunto de diferentes aldeídos e fosfinóxidos **2a-b**. Enquanto os *N*-alquil- ou *N*-aril-1*H*-indol-3-carbaldeídos se comportaram satisfatoriamente, os indóis contendo substituintes retiradores de elétrons diretamente ligados no átomo de nitrogênio foram instáveis sob as condições reacionais, resultando com rendimentos entre 25% e 41%. Além disso, alguns derivados de bis-vinilsulfetos foram sintetizados com rendimentos entre 70% e 81%. Observou-se que nas reações com os fosfinóxidos **2c**, **2d** e **2e** houve a necessidade de se utilizar uma mistura de solvente (THF/HMPA), e temperatura de refluxo. Os sulfetos vinílicos, sintetizados neste trabalho, são compostos inéditos, apresentam estruturas interessantes e podem ser avaliados quanto às suas propriedades fotofísicas, eletroquímicas e biológicas.

Por fim, neste trabalho estudou-se a metodologia para a síntese de sulfetos vinílicos substituídos por alquinos **6**, a partir do emprego do fosfinóxido **2f** funcionalizado com um sulfeto derivado de fenil acetileno e aldeídos derivados de indóis **1**, através da reação de Wittig-Horner. A melhor condição reacional, testada, para aldeídos derivados de indol foi quando se utilizou NaH como base, THF como solvente, e a reação efetuada a temperatura de refluxo. Através desta rota sintética, os calcogeno eninos foram obtidos em tempo reacional de 3-4 horas. Os calcogeno eninos, contendo enxofre, foram obtidos em excelentes rendimentos entre 78% e 89% por um período de 3 a 4 horas de reação.

Cabe-se destacar ainda que, como calcogenetos vinílicos são importantes intermediários sintéticos, poderão ser realizadas reações do tipo acoplamento catalisada por metal de transição e transmetalção. Por fim, em continuação ao trabalho desenvolvido, poder-se-á variar os substituintes diretamente ligados à ligação tripla dos alquínil-fosfinóxidos, sintetizando, assim, outros compostos inéditos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo serão apresentadas as descrições dos equipamentos e dos métodos utilizados para a síntese e caracterização dos compostos preparados neste trabalho, bem como as metodologias empregadas para a obtenção de reagentes que não foram adquiridos comercialmente.

5.1 REAGENTES E EQUIPAMENTOS

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

5.1.1 Ponto de Fusão.

Os valores de ponto de fusão (P-F.) foram determinados através do aparelho MQAPF-301 – Microquímica.

5.1.2 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, em placas de sílica-gel 60 (Whatman – AL SIL G/UV – com 0,2 mm de espessura) com corante fluorescente F254, as quais foram reveladas sob luz ultravioleta, em cuba de iodo e por aquecimento com solução ácida de vanilina. Como eluentes utilizou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.1.3 Cromatografia em Coluna (CC).

Em procedimentos de purificação em coluna cromatográfica, utilizou-se sílica-gel 40-63 μm (230–400 mesh) e, como eluentes hexano e acetato de etila em diferentes proporções.

5.1.4 Cromatografia Gasosa acoplada ao detector de massas (CG-MS).

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

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS-ESI) foram obtidos em um espectrômetro de massas LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific, Instituto de Química – PUC, Porto Alegre), ou em um espectrômetro de massas Bruker micro TOF-Q IIT (Instituto de Química – USP, São Paulo), utilizando formiato de sódio como referência para calibração.

5.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III Nanobay, operando nas frequências de 400 para ^1H , e 100 e 150 MHz para ^{13}C , respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm), em relação ao CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ ou ao TMS. Entre parênteses, foram colocados a multiplicidade, o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J), expressa em Hertz (Hz).

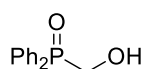
5.1.6 Solventes e reagentes.

Os solventes utilizados nos procedimentos foram purificados e secos conforme técnicas usuais (ARMEREGO & PERRIN, 1980). Os reagentes que não foram obtidos comercialmente foram sintetizados conforme metodologias descritas no item 5.2.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento para a síntese do (hidroximetil)difenilfosfinóxido 31 (ARAÚJO, 2012; adaptado).

Lítio metálico (1,52 g; 66 mmol) e PPh₃ (7,86 g; 30 mmol), foram adicionados a um balão de duas bocas de 250 mL, bem flambado e provido de atmosfera de argônio, contendo THF (40 mL). O sistema foi agitado vigorosamente à temperatura ambiente por 24 h, protegido da luz. A mistura reacional ficou vermelha. Após este tempo, sob - 78 °C, foi adicionado, lentamente, o paraformaldeído (1,98 g; 66 mmol). O banho de gelo foi removido e a agitação foi mantida por mais 24 h, ainda sob argônio, resultando em uma solução pastosa de coloração alaranjada. Então, o sistema foi aberto e foram adicionados 5 mL de etanol, mantendo a agitação por mais ou menos 15 minutos, ou até que todo o lítio tenha sido destruído. O pH foi ajustado para aproximadamente 7 com solução de HCl 3M (~ 20 mL). As duas fases foram separadas em um funil de separação e a fase orgânica foi transferida para um erlenmeyer de 250 mL. Sob agitação, à 0 °C, foi adicionada, lentamente, água oxigenada (200 V; 6 mL), deixando agitar por mais 2 h à temperatura ambiente. Água foi adicionada (20 mL) e os produtos da reação foram extraídos com acetato de etila (3 x 40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH₄Cl, seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O resíduo foi purificado através de uma pré-lavagem com solução de hexano/acetato (80:20) e após, purificou-se o produto por coluna cromatográfica em sílica-gel, com mistura de hexano/ acetato de etila (80:20).



Fórmula molecular: C₂₀H₁₉O₄PS

MM: 386,07 g/mol

Rendimento: 79% (sólido branco).

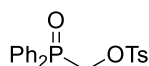
Ponto de Fusão: 136 – 137 °C (Lit.: 136-137 °C) (HELLMANN *et al.*, 1961).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,77 – 7,72 (m, 4H); 7,50 – 7,42 (m, 6H); 5,82 (s, 1H); 4,40 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 60,9 (d, J_{P-C} = 84,1 Hz); 128,4 (d, J_{P-C} = 11,3 Hz); 130,4 (d, J_{P-C} = 96,1 Hz); 131,2 (d, J_{P-C} = 9,2 Hz); 131,9 (d, J_{P-C} = 2,8 Hz).

5.2.2 Procedimento para a síntese do (difenilfosforoil)metil tosilato 32 (ARAÚJO, 2012, adaptado).

Em um balão de duas bocas de 100 mL, equipado de agitação magnética, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o (difenilfosfinoil)metanol (4,64 g, 20 mmol) e CH₂Cl₂ (50 mL), e a 0 °C adicionou-se, Et₃N (2,14 g, 21 mmol). Deixou-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente, por 30 minutos. Após esse tempo resfriou-se o sistema a 0 °C e adicionou-se o cloreto de tosilato (4 g, 21 mmol). O sistema reacional foi mantido a 0 °C por 30 minutos e após a temperatura ambiente por 4 horas. Em seguida, adicionou-se H₂O (50 mL) e extraiu-se com CH₂Cl₂ (50 mL). Secou-se a fase orgânica sob MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica, eluída com uma mistura de hexano/ acetato de etila, aumentando-se gradativamente a polaridade da solução até atingir, aproximadamente, 40% de acetato de etila. Alternativamente o produto pode ser recristalizado com uma mistura de acetato de etila/hexano (1:9).



Fórmula molecular: C₂₀H₁₉O₄PS
MM: 386,07 g/mol

Rendimento: 81% (sólido branco).

Ponto de fusão: 123-125 °C (Lit.: 124-126 °C) (WEGENER, *et al.*, 1971).

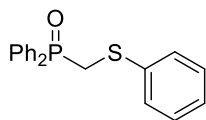
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,42 (s, 3H); 4,62 (d, *J*_{P-H} = 7,0 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,48 – 7,62 (m, 8H); 7,70 – 7,74 (m, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,5; 64,6 (d, *J*_{P-C} = 82,1 Hz); 127,9; 128,6 (d, *J*_{P-C} = 13,0 Hz); 128,8 (d, *J*_{P-C} = 103,8 Hz); 129,8; 130,9; 131,3 (d, *J*_{P-C} = 10,0 Hz); 132,7 (d, *J*_{P-C} = 3,1 Hz); 145,4.

5.2.3 Procedimento geral para síntese de derivados de fosfonóxi 2a-e.

Em um balão de 50 mL, duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o tiofenol (0,605 g, 5,5 mmol) e etanol (15 mL), após adicionou-se o KOH (0,308 g, 5,5 mmol). Agitou-se o meio reacional, à temperatura ambiente, por 10 minutos e adicionou-se uma solução de difenilfosfinoilmetanotosilato (1,93 g, 5 mmol) em etanol (5 mL). Deixou-se overnight a temperatura ambiente o meio reacional, confirmando o consumo do

material de partida por CGMS, visto que por CCD ambas as substâncias possuem o mesmo fator de retenção (RF). Após filtrou-se a reação lavando-a com diclorometano, retirando os precipitados formados e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Diluiu-se a mistura com 25 mL de diclorometano e 15 mL de água. Separaram-se as fases e evaporou-se a fase orgânica sob pressão reduzida e purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando como eluente acetato de etila e hexano em diferentes proporções.



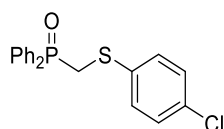
Fórmula molecular: C₁₉H₁₇O₂P
MM: 324,07 g/mol

Rendimento: 92% (sólido branco).

Ponto de fusão: 104-105 °C (Lit.: 105-107 °C) (DILELIO, *et. al.*, 2022).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,83 - 7,74 (m, 4H); 7,56 - 7,43 (m, 6H); 7,32 - 7,27 (m, 2H); 7,24 - 7,15 (m, 3H); 3,74 (d, *J*_{P-H} = 9,3 Hz, 2H).

Derivado de fosfinóxido (2b).



Fórmula molecular: C₁₉H₁₆ClO₂P
MM: 358,03 g/mol

Rendimento: 90% (sólido acastanhado).

Ponto de fusão: 149-150°C.

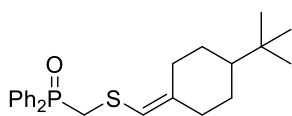
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 7,82 - 7,74 (m, 4H); 7,58 - 7,51 (m, 2H); 7,50 - 7,43 (m, 4H); 7,29 - 7,24 (m, 2H); 7,19 - 7,14 (m, 2H); 3,69 (d, *J*_{P,H} = 8,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 134,3; 133,3; 132,3 (d, *J*_{P-C} = 2,8 Hz); 131,9; 131,7 (d, *J*_{P-C} = 101,7 Hz); 131,3 (d, *J*_{P-C} = 9,0 Hz); 129,2; 128,7 (d, *J*_{P-C} = 11,8 Hz); 34,3 (*J*_{P-C} = 67,9 Hz).

5.2.4 Procedimento para síntese de fosfinóxidos 2c-2d.

Em um balão de duas bocas de 25 mL, provido de agitação magnética e atmosfera inerte, adicionou-se o calcogeneto de bis[(difenilfosfinoil)metila] (0,462 g, 1 mmol), o THF (10 mL) e hidreto de sódio 60% (0,08 g, 2 mmol). Deixou-se a mistura

reacional agitando a temperatura ambiente por 20 minutos e adicionou-se a cetona correspondente (1,1 mmol). Aumentou-se a temperatura para 60 °C por 24 horas. Adicionou-se H₂O (10 mL), à temperatura ambiente e extraiu-se com CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) e solução saturada de NH₄Cl, secou-se com MgSO₄ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, em rotaevaporador. O sólido resultante foi purificado via coluna cromatográfica com gradiente de polaridade.



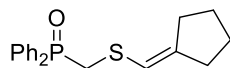
Fórmula molecular: C₂₄H₃₁OPS
MM: 398,18 g/mol

Rendimento: 60% (sólido branco).

Ponto de fusão: 177-179 °C (Lit.: 177-179 °C) (BASSACO *et al*, 2014).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,84 - 7,75 (m, 4H); 7,57 - 7,51 (m, 2H); 7,50 - 7,43(m, 4H); 5,55 (t, *J* = 1,75 Hz, 1H); 3,39 (d, *J*_{P-H} = 8,3 Hz, 2H); 2,77 - 2,67 (m, 1H); 2,21 - 2,07 (m, 1H); 1,96 - 1,85 (m, 1H); 1,81 - 1,72 (m, 2H); 1,67 - 1,55 (m, 1H); 1,13 - 1,03 (m, 1H); 0,99 - 0,84 (m, 2H); 0,82 (s, 9H).

((ciclopentilidenometil)tio)metil)óxido de difenilfosfina (2c).



Fórmula molecular: C₁₉H₂₁OPS
MM: 328,11 g/mol

Rendimento: 68 % (sólido branco).

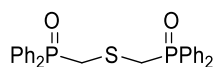
Ponto de fusão: 143-145 °C (Lit.: 143-145 °C) (BASSACO *et al*, 2014).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,77 - 7,82 (m, 4H); 7,52 - 7,56 (m, 2H); 7,45 - 7,49 (m, 4H); 5,70 - 5,71 (m, 1H); 3,39 (d, *J*_{P-H} = 8,1 Hz, 2H); 2,08 - 2,17 (m, 4H); 1,52 - 1,64 (m, 4H).

5.2.5 Procedimento para a síntese do (tiobis(metileno))bis(difenilfosfinóxido) 2e (MONÇALVES; 2012).

Em um balão de duas bocas de 50 mL, provido de agitação magnética e atmosfera inerte, adicionou-se Na₂S anidro (0,78g, 10 mmol) aos poucos a uma solução de difenilfosfinoilmetanotosilato (3,86 g, 10 mmol) em DMF (30 mL), resultando em uma mistura reacional esverdeada. Deixou-se a 60 °C por 3 h e extraiu-

se com acetato de etila e água. O sólido branco resultante foi purificado via coluna cromatográfica com gradiente de solventes hexano e acetato de etila (80:20).



Fórmula molecular: $C_{26}H_{24}O_2P_2S$

MM: 462,10 g/mol

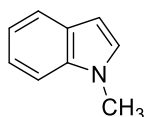
Rendimento: 90% (sólido branco).

Ponto de fusão: 152-153°C (Lit.: 148-152 °C) (BASSACO *et al.*, 2014).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$ / TMS) δ (ppm): 7,78 - 7,71 (m, 8H); 7,55 - 7,49 (m, 4H); 7,48 - 7,42 (m, 8H), 3,58 (d, $J_{P,H} = 5,8$ Hz, 4H),

5.2.6 Procedimento para a síntese do 1-metil-1H-indol 35 (ROY *et al.*, 2006; GLASNOV *et al.*, 2012).

Em um balão de 100 mL, munido de agitação magnética, adicionou-se o indol (0,468 g, 4 mmol) e acetona (20 mL). Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se KOH (1,222 g, 20 mmol), mantendo-se sob agitação a esta temperatura por 15 minutos. Adicionou-se, ainda a 0 °C, o iodeto de metila (1,135 g, 8 mmol) e deixou-se vir à temperatura ambiente. Manteve-se sob agitação e acompanhou-se por CCD até o consumo total do material de partida (18 horas). Ao final da reação, adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 mL), combinando-se os extratos orgânicos. A fase orgânica combinada foi lavada com água (2 x 30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secada sob $MgSO_4$ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificou-se em coluna cromatográfica em sílica-gel, eluída com hexano.



Fórmula molecular: C_9H_9N

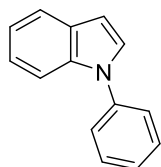
MM: 131,07 g/mol

Rendimento: 85% (óleo amarelo).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$ / TMS) δ (ppm): 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,24 - 7,05 (m, 2H); 7,0 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); 6,47 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); 3,71 (s, 3H).

5.2.7 Procedimento para a síntese do 1-fenil-1*H*-indol 36 (ZHANG *et al.*, 2005; YANG *et al.*, 2012; SWAPNA *et al.*, 2010).

Em balão de 100 mL, duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se indol (1,17 g, 10 mmol), carbonato de potássio (1,93 g, 14 mmol), iodeto de cobre (I) (0,38 g, 1 mmol), *L*-prolina (0,23 g, 2 mmol) e 10 mL de DMSO. Agitou-se, à temperatura ambiente, por 20 minutos e adicionou-se iodobenzeno (1,56 mL, 14 mmol). Aqueceu-se a 100 °C por 24 horas. Adicionou-se 100 mL de acetato de etila, filtrou-se e lavou-se o filtrado com água (2 x 100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL). A fase orgânica foi secada sob MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados em coluna de sílica-gel eluída com hexano.



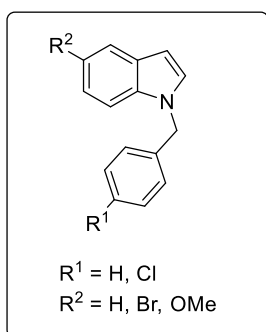
Fórmula molecular: C₁₄H₁₁N

MM: 193,09 g/mol

Rendimento: 70% (óleo amarelo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 7,70 - 7,65 (m, 1H); 7,58 - 7,53 (m, 1H); 7,48 - 7,45 (m, 4H); 7,35 - 7,28 (m, 2H); 7,21 - 7,15 (m, 2H); 6,66 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

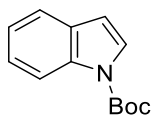
5.2.8 Procedimento para a síntese dos indóis benzil substituídos.



Em um sistema aberto sob agitação magnética, uma solução de indol (0,468g, 4 mmol) em acetona (20 mL) a 0 °C foi adicionado KOH (1,122g, 20 mmol). Após 30 minutos de agitação a esta temperatura foi adicionado, gota-a-gota, cloreto de benzila (8 mmol). Agitou-se a mistura reacional por mais 18 horas, permitindo a elevação da temperatura até a temperatura ambiente. A seguir, extraiu-se com acetato de etila (2 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (30 mL) e com NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel e uma mistura de hexano e acetato de etila como solvente (80:20).

5.2.9 Procedimento para a síntese de *tert*-butil 3-formil-1*H*-indol-1-carboxil 37 (SEGGIO *et al.*, 2009).

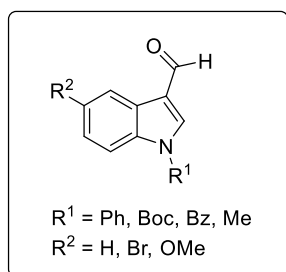
Em um sistema aberto sob agitação magnética, uma solução de indol (1,45 g, 10 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado sucessivamente piridina (1,06 mL, 12,86 mmol), Boc₂O (2,81 g, 12,86 mmol) e DMAP (0,123 g, 1 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 24 horas à temperatura ambiente. A seguir adicionou-se NH₄Cl_(sat) (25 mL) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/ AcOEt, (95:5) para fornecer o *tert*-butil 3-formil-1*H*-indol-1-carboxil **1c**.



Fórmula molecular: C₁₃H₁₅NO₂
MM: 217,11 g/mol

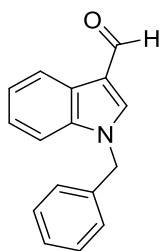
Rendimento: 80% (sólido branco).

5.2.10 Síntese de derivados de 1*H*-indol-3-carbaldeído 1a-i (WANG *et al.*, 2017).



Procedimento geral:

Em um balão de 50 mL, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se indol (0,117 g, 1 mmol), HMTA (0,28g, 2 mmol), I₂ (0,050 g, 20 mol%), DMF (2 mL) e 0,1 g de carvão ativado. Aqueceu-se o meio reacional a 120 °C por 8 horas. Deixou-se a reação vir à temperatura ambiente sob agitação magnética. Após filtrou-se a reação sob celite para remover o carvão. Em seguida, adicionou-se 30 mL de HCl (3 mol.L⁻¹) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 20 mL) e após com 30 mL de NaHCO_{3(sat.)}, combinando-se os extratos orgânicos. A fase orgânica combinada foi lavada duas vezes com água (2 x 30 mL), secada sob MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificou-se por coluna cromatográfica em sílica-gel.

1-benzil-1H-indol-3-carbaldeído (1a).

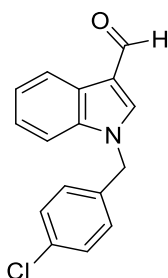
Fórmula molecular: C₁₆H₁₃NO

MM: 235,10 g/mol

Rendimento: 73% (sólido amarelo).

Ponto de fusão: 102-103 °C (Lit.: 106-108 °C) (DUBEY *et al.*, 2010).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 9,98 (s, 1H); 8,35 – 8,29 (m, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,38 – 7,25 (m, 6H); 7,17 (dd, *J* = 7,5; 2,0 Hz, 2H); 5,33 (s, 2H).

1-(4-clorobenzil)-1H-indol-3-carbaldeído (1b).

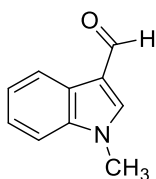
Fórmula molecular: C₁₆H₁₂ClNO

MM: 269,06 g/mol

Rendimento: 80% (sólido amarelo).

Ponto de fusão: 58-60 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 10,02 (s, 1H); 8,35 – 8,30 (m, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,36 – 7,26 (m, 6H); 7,13 – 7,07 (m, 2H); 5,33 (s, 2H).

1-metil-1H-indol-3-carbaldeído (1c).

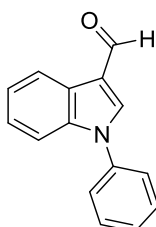
Fórmula molecular: C₁₀H₉NO

MM: 159,07 g/mol

Rendimento: 65% (sólido marrom)

Ponto de fusão: 65-66 °C (Lit.: 69-71°C) (WANG *et al*, 2017).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 9,92 (s, 1H); 8,30 - 8,25 (m, 1H); 7,58 (s, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 3H); 3,79 (s, 3H).

1-fenil-1H-indol-3-carbaldeído (1d).

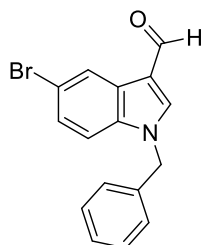
Fórmula molecular: C₁₅H₁₁NO

MM: 221,08 g/mol

Rendimento: 75% (sólido marrom).

Ponto de fusão: 76-77 °C (Lit.: 77-78 °C) (WANG *et al*, 2017).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,05 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,25 - 8,21 (m, 1H); 7,71 - 7,62 (m, 4H); 7,56 - 7,53 (m, 2H); 7,37 - 7,33 (m, 2H).

1-benzil-5-bromo-1H-indol-3-carbaldeído (1e).

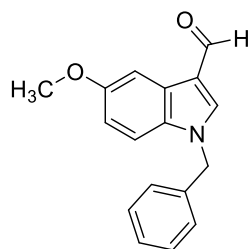
Fórmula molecular: C₁₆H₁₂BrNO

MM: 313,01 g/mol

Rendimento: 83% (sólido amarelo).

Ponto de fusão: 182-185 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 9,90 (s, 1H); 8,45 (d, *J*=2,0 Hz, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,35 – 7,28 (m, 4H); 7,16 – 7,10 (m, 3H); 5,28 (s, 2H).

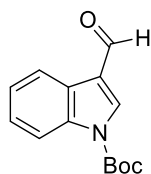
1-benzil-5-methoxi-1H-indol-3-carbaldeído (1f).

Fórmula molecular: C₁₇H₁₅NO₂
MM: 265,11 g/mol

Rendimento: 71% (sólido marrom).

Ponto de fusão: 160-163 °C (Lit.: 163-165 °C) (WANG *et al.*, 2017).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 9,96 (s, 1H); 7,81 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,40 – 7,14 (m, 6H); 6,92 (dd, *J* = 9,0; 2,5 Hz, 1H); 5,31 (s, 2H); 3,88 (s, 3H).

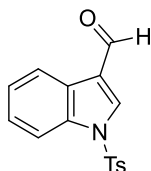
Terc-butil 3-formil-1H-indol-1-carboxilato (1g).

Fórmula molecular: C₁₄H₁₅NO₃
MM: 245,11 g/mol

Rendimento: 65% (sólido branco).

Ponto de fusão: 127-128 °C (Lit.: 127-128 °C) (TARBE *et al.*, 2020).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 10,10 (s, 1H); 8,30 – 8,26 (m, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,15 (dt, *J* = 8,4; 0,9, 1H); 7,44 – 7,34 (m, 2H); 1,71 (s, 9H).

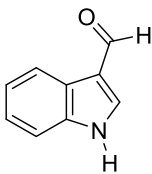
1-Tosil-1H-indol-3-carbaldeído (1h).

Fórmula molecular: C₁₆H₁₃NO₃S
MM: 299,06 g/mol

Rendimento: 71% (sólido amarelo).

Ponto de fusão: 149-150 °C (Lit.: 148-150 °C) (VANGVERAVONG *et al.*, 1995).

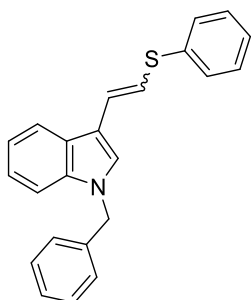
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm): 10,09 (s, 1H); 8,24 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,94 (dt, *J* = 8,3; 0,9 Hz, 1H); 7,86 – 7,82 (m, 2H); 7,42 – 7,32 (m, 2H); 7,30 – 7,26 (m, 2H); 2,36 (s, 3H).

1H-indol-3-carbaldeído (1i).Fórmula molecular: C₉H₇NO

MM: 145,05 g/mol

Rendimento: 90 % (sólido acastanhado).**Ponto de fusão:** 149-150°C (Lit.: 148-150 °C) (WANG *et al*, 2017).**RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ / TMS) δ (ppm):** 9,96 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,14 - 8,09 (m, 1H); 7,54 - 7,50 (m, 1H); 7,29 - 7,19 (m, 2H).**5.2.11 Procedimento para síntese dos sulfetos de vinila 3a-n.**

Em um balão de duas bocas de 25 mL, equipado de agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se o fosfinóxido (0,6 mmol, 1,5 equiv.) e THF (6 mL). Em seguida, adicionou-se o respectivo aldeído (0,5 mmol, 1,2 equiv.) à temperatura ambiente e manteve-se o sistema sob agitação magnética por 3 minutos até solubilizar a mistura reacional. Após, adicionou-se NaH (0,046g, 1,2 mmol) e elevou-se o sistema reacional a temperatura de refluxo. Manteve-se o sistema reacional sob agitação magnética, a temperatura de refluxo até o consumo do respectivo aldeído. Após adicionou-se H₂O (10 mL) e extraiu-se a mistura reacional com CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) e lavou com solução saturada de NH₄Cl. Secou-se a fase orgânica sob MgSO₄ e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto por coluna cromatográfica em sílica-gel (hexano/ AcOEt). Os rendimentos estão apresentados abaixo.

1-benzil-3-(2-(feniltio)vinil)-1H-indol (3a).Fórmula molecular: C₂₃H₁₉NS

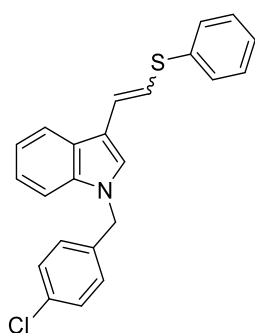
MM: 341,12 g/mol

Rendimento: 84% (sólido acastanhado).**Ponto de fusão:** 75-79 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E:Z*): 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, isômero *E*); 7,87 (s, 1H, isômero *Z*); 7,80 (s, 1H, isômero *E*); 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, isômero *Z*); 7,56 - 7,08 (m, 14 H); 7,03 (dd, *J* = 10,2, 0,7 Hz, 1H, isômero *Z*); 6,86 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, isômero *E*); 6,46 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, isômero *Z*); 5,51 (s, 2H, isômero *Z*); 5,41 (s, 2H, isômero *E*).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E:Z*): 137,9; 137,7; 136,8; 136,5; 135,5; 135,3; 129,6; 129,4; 129,3; 129,2; 129,0; 128,5; 128,3; 127,5; 127,4; 127,3 (2C); 127,2; 127,1; 127,0; 126,7; 125,9; 125,6; 122,1; 120,2; 119,8; 119,7; 119,3; 118,5; 118,1; 114,0; 112,5; 111,4; 110,6; 110,3; 49,2; 49,1.

HRMS: m/s calculado para C₂₃H₂₀NS [(M+H)+]: 342,1311; encontrado: 342,1306.

1-(4-clorobenzil)-3-(2-(feniltiol)vinil)-1H-indol (3b).Fórmula molecular: C₂₃H₁₈ClNS

MM: 375,08 g/mol

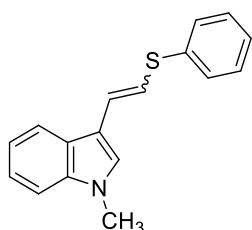
Rendimento: 89% (sólido amarelo escuro).**Ponto de fusão:** 116-118 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E:Z*): 7,91 - 7,86 (m, 2H); 7,80 (s, 1H, isômero *E*); 7,76 - 7,73 (dt, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H, isômero *Z*), 7,50 - 7,09 (m, 12H); 7,07 (dd, *J* = 10,2, 0,7 Hz, 1H, isômero *Z*); 6,85 (d, 15,4 Hz, 1H, isômero *E*); 6,44 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, isômero *Z*); 5,51 (s, 2H, isômero *Z*); 5,42 (s, 2H, isômero *E*).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E:Z*): 136,7; 136,4; 132,6; 129,4; 129,2; 129,1; 128,9; 128,5; 127,4; 125,9; 125,6; 122,2; 120,3; 119,8; 114,3; 112,7; 110,5; 48,4.

HRMS: m/s calculado para C₂₃H₁₉CINS [(M+H)⁺]: 376,0921; encontrado: 376,0926.

1-metil-3-(2-(feniltiol)vinil)-1*H*-indol (3c).



Fórmula molecular: C₁₇H₁₅NS

MM: 265,09 g/mol

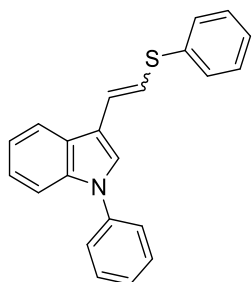
Rendimento: 71% (óleo marrom).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (Isômero *E:Z*): 7,82 (dt, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H, isômero *E*); 7,69 (dt, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H, isômero *Z*); 7,59 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H, isômero *Z*); 7,47 - 7,43 (m, 2H, isômero *Z*); 7,41 - 7,36 (m, 2H, isômero *E*); 7,33 - 7,20 (m, 5H); 7,19 - 7,13 (m, 2H); 7,06 (dd, *J* = 15,4, 0,6 Hz, 1H, isômero *E*); 7,05 (s, 1H, isômero *E*); 6,94 (dd, *J* = 10,2, 0,7 Hz, 1H, isômero *Z*); 6,74 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H, isômero *E*); 6,32 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, isômero *Z*); 3,77 (s, 3H, isômero *Z*); 3,69 (s, 3H, isômero *E*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (Isômero *E:Z*): 137,7; 137,6; 136,5; 136,4; 129,6; 129,5; 129,2; 129,1; 129,0; 128,6; 128,2; 126,75; 126,0; 125,5; 122,3; 120,4; 120,2; 119,8; 119,7; 118,8; 118,7; 115,7; 113,3; 109,7; 109,4; 33,1; 32,9.

HRMS: m/s calculado para C₁₇H₁₆NS [(M+H)⁺]: 266,0998; encontrado: 266,0988.

1-fenil-3-(2-(feniltiol)vinil)-1*H*-indol (3d)



Fórmula molecular: C₂₂H₁₇NS

MM: 327,11 g/mol

Rendimento: 78% (sólido marrom).

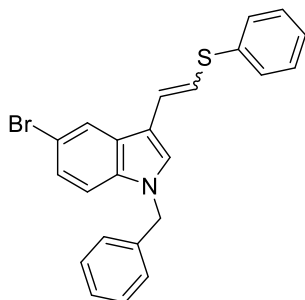
Ponto de fusão: .85-88 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (Isômero *E:Z*): 7,91 - 7,85 (m, 2H); 7,78 - 7,74 (m, 1H, isômero *Z*); 7,58 - 7,16 (m, 14 H); 7,11 (dd, *J* = 15,4, 0,6 Hz, 1H, isômero *E*); 6,97 (dd, *J* = 10,3, 0,8 Hz, 1H, isômero *Z*); 6,87 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H, isômero *E*); 6,45 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, isômero *Z*).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (Isômero *E:Z*): 139,6; 139,2; 137,0; 136,8; 136,2; 135,6; 129,7; 129,6; 129,5; 129,1; 129,0; 128,6; 128,5; 127,9; 127,7; 127,1; 127,0; 126,9; 126,8; 126,7; 126,2; 124,5; 123,2; 123,0; 121,1; 120,9; 120,7; 120,2; 118,9; 118,8; 117,9; 115,4; 114,0; 110,9; 110,6.

HRMS: m/s calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NS}$ [(M+H) $^+$]: 328,1154; encontrado: 328,1162.

1-benzil-5-bromo-3-(2-(feniltio)vinil)-1*H*-indol (3e).



Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNS}$
MM: 419,03 g/mol

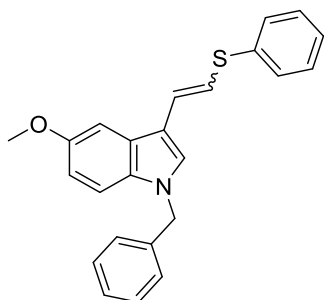
Rendimento: 89% (óleo amarelo escuro).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (Isômero *E:Z*): 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, isômero *E*); 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, isômero *Z*); 7,54 (s, 1H, isômero *Z*); 7,24 – 7,09 (m, 13H); 7,03 - 6,93 (m, 8H); 6,86 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, isômero *E*); 6,73 (d, $J = 10,2$, 0,8 Hz, 1H, isômero *Z*); 6,54 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, isômero *E*); 6,18 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, isômero *Z*); 5,15 (s, 2H, isômero *Z*); 5,07 (s, 2H, isômero *E*).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (Isômero *E:Z*): 135,5; 135,2; 134,7; 134,5; 133,6; 133,5; 131,8; 131,1; 129,6; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 127,9; 127,8; 127,7; 127,6; 127,0; 126,9; 126,7; 125,8; 125,6; 124,5; 124,3; 121,6; 120,5; 118,5; 118,4; 115,6; 113,0; 112,5; 112,2; 110,8; 110,6; 110,4; 49,6; 49,3.

HRMS: m/s calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNNaS}$ [(M+Na) $^+$]: 442, 0236; encontrado: 442,0228.

1-benzil-5-metoxi-3-(2-(feniltio)vinil)-1*H*-indol (3f).



Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NOS}$
MM: 371,13 g/mol

Rendimento: 90% (sólido marrom).

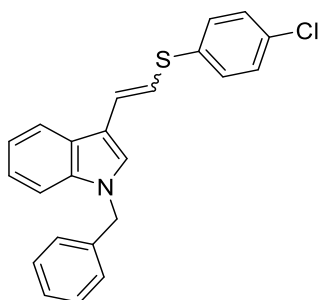
Ponto de fusão: 78-80 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 7,77 (s, 1H); 7,41 – 7,19 (m, 12H); 7,16 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 6,85 – 6,79 (m, 2H); 5,36 (s, 2H); 3,79 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E*): 154,4; 137,7; 137,0; 131,6; 130,1; 129,5; 129,1; 128,5; 127,4; 127,1; 127,0; 126,1; 125,7; 113,2; 112,1; 111,9; 111,3; 101,8; 55,5; 49,3.

HRMS: m/s calculado para C₂₄H₂₁NOS (M⁺):371,1344; encontrado: 371,1339.

1-benzil-3-(2-((4-clorofenil)tiol)vinil)-1*H*-indol (3g).



Fórmula molecular: C₂₃H₁₈ClNS
MM: 375,08 g/mol

Rendimento: 94% (sólido branco).

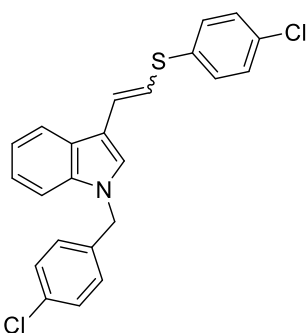
Ponto de fusão: 45-48 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (Isômero *E:Z*): 7,85 - 7,81 (m, 1H, isômero *E*); 7,73 - 7,69 (m, 1H, isômero *Z*); 7,66 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, isômero *Z*); 7,37 - 7,10 (m, 13H); 7,07 (dd, *J* = 15,3, 0,6 Hz, 1H, isômero *E*); 6,99 (dd, *J* = 10,1, 0,8 Hz, 1H, isômero *Z*); 6,71 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, isômero *E*); 6,27 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, isômero *Z*); 5,33 (s, 2H, isômero *Z*); 5,25 (s, 2H, isômero *E*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (Isômero *E:Z*): 137,3; 137,1; 136,8; 136,1; 136,0; 135,0; 132,7; 132,0; 130,6; 130,0; 129,5; 129,2; 129,1; 128,9; 128,8; 128,5; 128,1; 128,0; 127,9; 127,8; 127,0; 126,8; 126,2; 122,7; 122,6; 120,7; 120,6; 120,2; 120,1; 118,8; 118,5; 115,6; 113,8; 112,3; 110,20; 110,0; 50,5; 50,2.

HRMS: m/s calculado para C₂₃H₁₉ClNS [(M+H)⁺]: 376;0921; encontrado: 376;0926.

1-(4-clorobenzil)-3-(2-((4-clorofeil)tio)vinil)-1H-indol (3h).



Fórmula molecular: C₂₃H₁₇Cl₂NS

MM: 409,05 g/mol

Rendimento: 92% (sólido branco).

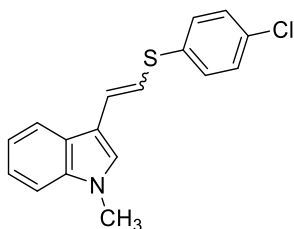
Ponto de fusão: 62-64 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E:Z*): 7.91 – 7.86 (m, 2H); 7.80 (s, 1H, isômero *E*); 7.76 – 7.73 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, isômero *Z*); 7.50 – 7.09 (m, 12H); 7.07 (dd, *J* = 10.2, 0.7 Hz, 1H, isômero *Z*); 6.85 (d, 15.4 Hz, 1H, isômero *E*); 6.44 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, isômero *Z*); 5.51 (s, 2H, isômero *Z*); 5.42 (s, 2H, isômero *E*).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E:Z*): 136,9; 136,7; 136,5; 136,1; 135,2; 134,6; 132,1; 132,0; 131,3; 130,6; 130,4; 130,0; 129,6; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 128,6; 128,5; 128,3; 127,3; 125,5; 122,2; 120,4; 120,3; 119,9; 119,8; 118,5; 117,3; 113,2; 112,5; 111,4; 110,6; 110,3; 48,5; 48,4.

HRMS: m/s calculado para C₂₃H₁₇Cl₂NNaS [(M+Na)+]: 432,0351; encontrado: 432,0358.

3-(2-((4-clorofenil)tiol)vinil)1-metil-1H-indol (3i).



Fórmula molecular: C₁₇H₁₄ClNS

MM: 299,05 g/mol

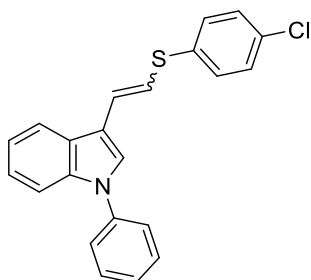
Rendimento: 85% (óleo amarelo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 7,88 (dt, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,47 (dt, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H); 7,43 - 7,34 (m, 4H); 7,23 (ddd, *J* = 8,2, 7,1, 1,0 Hz, 1H); 7,18 - 7,11 (m, 2H); 6,8 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E*): 137,2; 136,3 131,2; 130,3 (2C); 129,0 (2C); 128,6 (2C); 125,2; 121,9; 120,0; 119,6; 112,2; 111,7; 110,1; 32,5.

HRMS: m/s calculado para C₁₇H₁₅ClNS [(M+H)+]: 300,0608; encontrado: 300,0607.

3-(2-((4-clorofenil)tiol)vinil)-1-fenil-1H-indol (3j).



Fórmula molecular: C₂₂H₁₆ClNS
MM: 361,07 g/mol

Rendimento: 95% (sólido marrom).

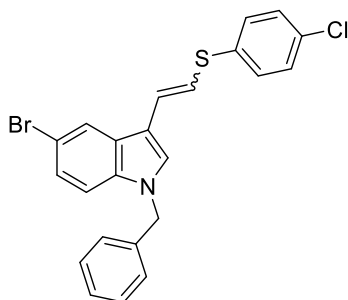
Ponto de fusão: 45-48 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (Isômero E:Z): 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,82 - 7,79 (m, 1H, isômero Z); 7,65 - 7,23 (m, 13H); 7,18 (15,4, 0,6 Hz, 1H, isômero E); 7,05 (dd, 10,2, 0,8 Hz, 1H, isômero Z); 6,85 (d, 15,3 Hz, 1H, isômero E); 6,42 (d, J = 10,2 Hz, 1H, isômero Z).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (Isômero E:Z): 139,6; 139,2; 136,9; 135,8; 135,7; 134,9; 133,0; 132,2; 130,9; 129,9; 129,8; 129,7; 129,4; 129,3; 128,6; 127,9; 127,5; 127,1; 126,9; 126,8; 124,6; 123,4; 123,2; 121,4; 120,9; 120,3; 120,1, 119,8; 119,0; 116,9; 115,3; 113,9; 111,1; 110,8.

HRMS: m/s calculado para C₂₂H₁₇NSCl [(M+H)⁺]: 362,0765; encontrado: 362,0776.

1-benzil-5-bromo-3-(2-((4-clorofenil)tiol)vinil)-1H-indol (3k).



Fórmula molecular: C₂₃H₁₇BrClNS
MM: 453,00 g/mol

Rendimento: 86% (sólido amarelado).

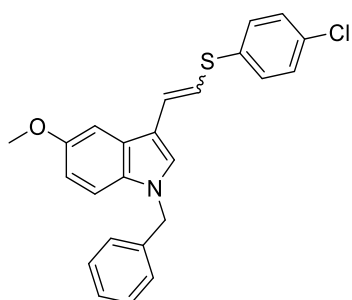
Ponto de fusão: 103-105 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (Isômeros E:Z): 8,11 - 7,82 (m, 4H); 7,75 - 7,57 (m, 2H, isômero Z); 7,52 - 7,18 (m, 20H); 7,14 (d, J = 15,5 Hz, 1H, isômero E); 7,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H, isômero Z); 6,88 (d, 15,4 Hz, 1H, isômero E); 6,43 (d, J = 10,2 Hz, 1H, isômero Z); 5,49 (s, 2H, isômero Z); 5,40 (s, 2H, isômero E).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E:Z*): 137,3; 137,1; 135,7; 135,1; 134,3; 134,0; 131,4; 130,5; 130,2; 130,0; 129,6; 129,1; 129,0; 128,9; 128,4; 127,4; 127,2; 126,9; 126,1; 124,6; 121,9; 121,8; 121,0; 114,5; 113,0; 112,4; 112,3; 112,1; 110,9; 49,3.

HRMS: m/s calculado para C₂₃H₁₇BrClNNaS [(M+Na)+]: 475,9846; encontrado: 475,9841.

1-benzil-3-(2-((4-clorofenil)tio)vinil)-5-metoxi-1*H*-indol (3l).



Fórmula molecular: C₂₄H₂₀ClNOS
MM: 405,10 g/mol

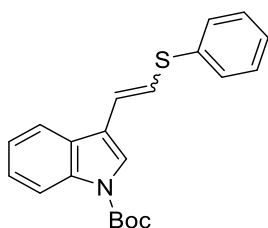
Rendimento: 91% (sólido branco).

Ponto de fusão: 86-88 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 7,74 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H); 7,47 - 7,20 (m, 11 H); 7,17 (dd, *J* = 15,3, 0,6 Hz, 1H); 6,83 (dd, *J* = 8,8,2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H); 5,36 (s, 2H, isômero *E*); 3,80 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E*): 154,4; 137,5; 136,2; 131,6; 130,9; 130,2; 129,8; 129,6; 129,0; 128,8; 128,6; 128,3; 127,2; 126,8; 126,7; 126,1; 112,3; 112,0; 111,8; 111,1; 102,0; 55,5; 49,3.

HRMS: m/s calculado para C₂₄H₂₀ClNNaOS [(M+Na)+]: 428,0846; encontrado: 428,0835.

terc-Butil-3-(2-(feniltiol)vinil)-1H-indol-1-carboxil (3m)

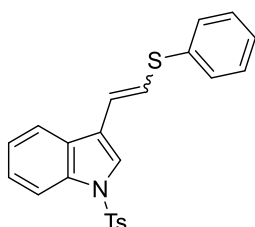
Fórmula molecular: C₂₁H₂₁NO₂S
MM: 351,13 g/mol

Rendimento: 41% (óleo marrom).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E:Z*): 8,13- 8,05 (m, 2H); 7,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, isômero *E*); 7,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, isômero *Z*); 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, isômero *E*); 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, isômero *Z*); 7,54 - 7,24 (m, 7H); 7,20 (d, *J* = 15,7, 1,1 Hz, 1H, isômero *E*); 7,01 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, isômero *E*); 6,93 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, isômero *Z*); 6,76 (dd, *J* = 10,3, 1,1 Hz, 1H, isômero *Z*); 1,66 (s, 9H, isômero *Z*); 1,63 (s, 9H, isômero *E*).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E:Z*): 148,9 148,8; 135,1; 135,0; 134,6; 133,9; 129,4; 129,3; 129,2; 129,1; 128,4; 127,8; 127,3; 126,5; 125,0; 124,8; 124,7; 124,3; 124,2; 123,74; 123,1; 122,9; 121,3; 119,9; 119,0; 117,5; 116,5; 116,4; 114,8; 114,7; 84,2; 84,0; 27,6.

HRMS: m/s calculado para C₂₁H₂₂NO₂S [(M+H)⁺]: 352;1366; encontrado: 352;1375.

3-(2-(feniltiol)vinil)-1-tosil-1H-indol (3n).

Fórmula molecular: C₂₃H₁₉NO₂S₂
MM: 405,09 g/mol

Rendimento: 25% (óleo marrom).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 8,11 (s, 1H); 7,95 (dt, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H); 7,89 - 7,83 (m, 3H); 7,48 - 7,23 (m, 11H); 6,95 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H).

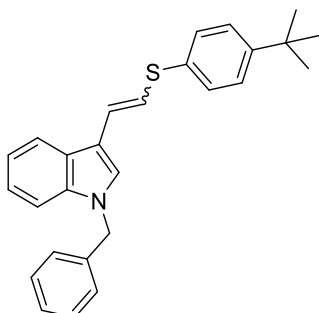
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E*): 145,4; 134,6; 134,5; 133,9; 130,13; 129,3; 128,6; 128,1; 126,7; 126,6; 125,1; 124,4; 123,7; 122,9; 122,6; 120,4; 119,3; 113,2; 20,9.

HRMS: m/s calculado para C₂₃H₁₉NNaO₂S₂ [(M+Na)⁺]: 428,0749; encontrado: 428,0742.

5.2.12 Procedimento para a síntese dos sulfetos bis-vinílicos 4a-c e 5.

Em um balão de duas bocas de 25 mL, equipado de agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se o fosfinóxido (0,5 mmol, 1,5 equiv.) e THF (6 mL). Em seguida, adicionou-se o respectivo aldeído (0,33 mmol, 1equiv.) à temperatura ambiente e manteve-se o sistema sob agitação magnética por 3 minutos até solubilizar a mistura reacional. Após, adicionou-se NaH (0,046g, 1mmol) e elevou-se o sistema reacional a temperatura de refluxo. No caso dos compostos **5b-d**, foi adicionado HMPA (0,5 mL) para que a reação prosseguisse. Manteve-se o sistema reacional sob agitação magnética, a temperatura de refluxo até o consumo do respectivo aldeído. Após adicionou-se H₂O (10 mL) e extraiu-se a mistura reacional com CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) e solução saturada de NH₄Cl. Secou-se a fase orgânica sob MgSO₄ e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto por coluna cromatográfica em sílica-gel (hexano/AcOEt). Os rendimentos estão apresentados abaixo.

1-benzil-3-(2-(((4-(ter-butil)ciclohexilideno)metil)tio)vinil)-1H-indol (4a).



Fórmula molecular: C₂₇H₂₇NS
MM: 397,19 g/mol

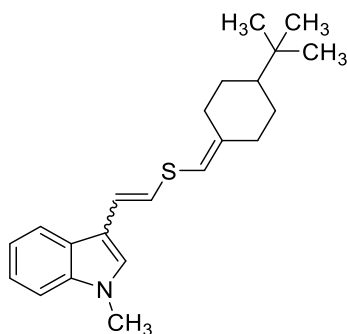
Rendimento: 81% (óleo marrom).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 7,83 (ddd, *J* = 7,8, 1,3, 0,7 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,45 (dt, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H); 7,32 - 7,18 (m, 5H); 7,14 (ddd, *J* = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H); 7,08 (ddd, *J* = 8,0, 7,0, 1,1 Hz, 1H); 6,76 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,72 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 5,98 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H); 5,37 (s, 2H); 2,79 – 2,70 (m, 1H); 2,48 – 2,39 (m, 1H); 2,13 – 2,00 (m, 1H); 1,90 - 1,75 (m, 2H); 1,26 - 1,12 (m, 2H); 1,09 - 0,89 (m, 2H); 0,84 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-*d*₆); δ (Isômeros *E*): 143,0; 137,8; 136,4; 128,5 (2C); 127,6; 127,3; 127,0 (2C); 125,4; 121,8; 121,5; 119,7; 119,6; 117,9; 113,0; 112,4; 110,4; 49,0; 47,2; 35,4; 32,0 (2C); 29,7; 28,4; 27,3 (3C).

HRMS: m/s calculado para C₂₃H₂₄NS [(M+H)⁺]: 416,2406; encontrado: 416,2418.

3-(2-(((4-(terc-butil)ciclohexilideno)methyl)tio)vinil)-1-metil-1*H*-indol (4b).



Fórmula molecular: C₂₂H₂₉NS
MM: 339,20 g/mol

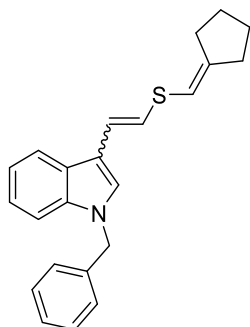
Rendimento: 70% (óleo amarelo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 7,82 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1,2, 1H); 7,46 - 7,39 (m, 2H); 7,19 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,2, 1H); 7,09 (ddd, *J* = 8,0, 7,0, 1,2 Hz, 1H); 6,71 (s, 2H, vinílico); 5,98 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,79 - 2,68 (m, 1H); 2,52 - 2,34 (m, 1H); 2,13 - 2,00 (m, 1H); 1,90 - 1,74 (m, 2H); 1,24 - 1,12 (m, 2H); 1,09 - 0,91 (m, 2H); 0,84 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 142,7; 137,1; 128,4; 125,1; 121,9; 121,7; 119,6; 117,2; 112,7; 112,4; 110,0; 47,2; 35,4; 32,4; 32,2 (2C); 29,8; 28,5; 27,5; 27,4.

HRMS: m/s calculado para C₂₂H₃₀NS [(M+H)⁺]: 416,2406; encontrado: 416,2418.

1-benzil-3-(2-((ciclopentilidenemetil)tio)vinil)-1*H*-indol (4c).



Fórmula molecular: C₂₃H₂₃NS
MM: 345,16 g/mol

Rendimento: 71% (sólido branco).

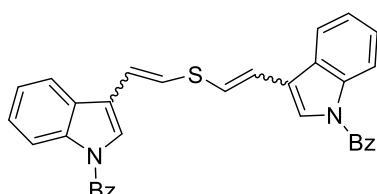
Ponto de Fusão: 66-67 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 7,84 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,46 (dt, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H); 7,33 - 7,18 (m, 5H); 7,14 (ddd, *J* = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H); 7,08 (ddd, *J* = 7,9, 7,0, 1,2 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,72 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,16 (p, *J* = 2,17 Hz, 1H); 5,38 (s, 2H); 2,39 - 2,32 (m, 2H); 2,23 - 2,16 (m, 2H); 1,73 - 1,59 (m, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6); δ (Isômeros *E*): 145,5; 137,9; 136,5; 128,5 (2C); 127,8; 127,4; 127,1 (2C); 126,9; 125,4; 121,9; 121,4; 119,8; 117,8; 113,0; 111,4; 110,5; 49,0; 33,6; 30,5; 26,3; 25,8,

HRMS: m/s calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NS}$ [(M+H) $^+$]: 346,1624; encontrado: 346,1626.

bis(2-(1-benzil-1*H*-indol-3-il)vinil)sulfato (5).



Fórmula molecular: $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
MM: 524,16 g/mol

Rendimento: 71% (sólido branco).

Ponto de Fusão: 89-91 °C.

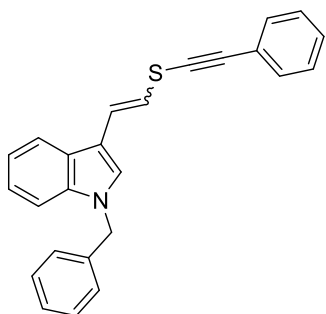
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (Isômeros *E*): 7,81 - 7,84 (m, 2H); 7,34 - 7,36 (m, 18 H); 6,93 (dd, $J = 15,5, 1,7$ Hz, 2H); 6,76 (d, $J = 15,5$ Hz, 2H); 5,25 (s, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6), δ (*E, E* e Isômero *E:Z*): 137,3; 137,1; 136,0; 129,0; 128,9; 128,5; 128,1; 127,9; 127,8; 127,2; 127,0; 126,9; 126,3; 125,0; 124,9; 122,7; 122,6; 122,5; 120,5; 120,3; 120,2; 120,0; 119,9; 118,9; 118,2; 117,9; 117,7; 114,3; 112,7; 110,2; 110,0; 50,6; 50,2.

HRMS: m/s calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 497,2046; encontrado: 497,2047.

5.2.9.3 Procedimento para síntese dos sulfetos derivados de eninos 6a-b.

Em um balão de duas bocas de 25 mL, equipado de agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se o fosfinóxido (0,6 mmol, 1,5 equiv.) e THF (6 mL). Em seguida, adicionou-se o respectivo aldeído (0,5 mmol, 1equiv.) à temperatura ambiente e manteve-se o sistema sob agitação magnética por 3 minutos até solubilizar a mistura reacional. Após, adicionou-se NaH (0,046g, 1mmol) e elevou-se o sistema reacional à temperatura de refluxo. Manteve-se o sistema reacional sob agitação magnética, a temperatura de refluxo até o consumo do respectivo aldeído. Após adicionou-se H_2O (10 mL) e extraiu-se a mistura reacional com CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) e solução saturada de NH_4Cl . Secou-se a fase orgânica sob MgSO_4 e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto por coluna cromatográfica em sílica-gel (hexano/ AcOEt). Os rendimentos estão apresentados abaixo.

1-benzil-3-(2-((feniletinil)tio)vinil)-1H-indol (6a).

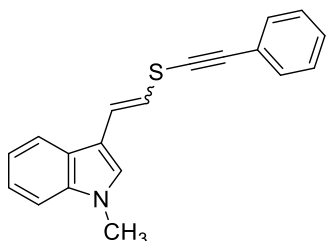
Fórmula molecular: C₂₅H₁₉NS
MM: 365,12 g/mol

Rendimento: 84% (sólido acastanhado).

Ponto de fusão: 75-79 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E*): 7,83 (d, *J* = 7,46 Hz, 1H); 7,51 – 7,47 (m, 2H); 7,34 – 7,15 (m, 10H); 7,11 (d, *J* = 7,28 Hz, 2H); 7,06 (d, *J* = 15,12 Hz, 1H); 6,52 (d, *J* = 15,12 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E:Z*): 137.3, 137.0, 131.8 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 128.5 (2C), 128.0, 127.7, 127.0 (2C), 126.1, 124.7, 123.3, 122.7, 120.6, 120.2, 113.6, 113.1, 110.3, 97.3, 76.3, 50.2.

1-metil-3-(2-((feniletinil)tio)vinil)-1H-indol (6b).

Fórmula molecular: C₁₉H₁₅NS
MM: 289,09 g/mol

Rendimento: 84% (sólido acastanhado).

Ponto de fusão: 85-88 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômeros *E:Z*): 7,83 (dt, *J* = 7,99, 0,97 Hz, 1H); 7,51 – 7,46 (m, 2H); 7,34 – 7,16 (m, 6H); 7,22 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,82 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (Isômero *E:Z*): 137.6, 136.6, 132.6, 131.8, 129.1, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.6, 125.9, 123.5, 123.4, 123.3, 122.7, 122.5, 120.5, 120.1, 119.0, 115.6, 113.5, 112.0, 109.8, 109.6, 108.3, 102.1, 99.7, 70.3, 69.5, 33.3, 33.0.

6. REFERÊNCIAS

1. ABE, T.; HARUYAMA, T.; YAMADA, K. C4 Pictet-Spengler Reactions for the Synthesis of Core Structures in Hyrtiazepine Alkaloid. *Synthesis*. **2017**, *49*, 4141–4150.
2. AHMADI, R.; EMAMI, S. Recent applications of vinyl sulfone motif in drug design and discovery. *Eur J. Med. Chem.* **2022**, *234*, 114255.
3. ALVAREZ, R.; MARTÍNEZ, C.; MADICH, Y.; DENIS, J. G.; AURRECOECHEA, J. M.; DE LERA, A. R. Synthesis of 7-Alkylidene-7,12-dihydroindolo[3,2-d]benzazepine-6-(5H)-ones (7-Alkylidene-Paullones) by N-cyclization-Oxidative Heck Cascade and Characterization as Sirtuin Modulators. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12746–12753.
4. ARAÚJO, M. M. Novos sulfetos e sulfonas fluorescentes: síntese e estudo das propriedades fotofísicas. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, 2012.
5. ARAÚJO, M. M. Novos corantes moleculares derivados de sulfetos vinílicos: síntese e propriedades fotofísicas. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, 2017.
6. ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. Purification of laboratory chemicals. 3 ed. New York: Pergamon Press, 1980.
7. BACK, T. G.; BIRSS, V. I.; EDWARDS, M.; KRISHNA, M. V. Study of the Reductive Cleavage of Selenides with Nickel Boride. A Convenient Deselenization Porcedure. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3815–3822.
8. BASSACO, M. M.; MONÇALVES, M.; RINALDI, F.; KAUFMAN, T. S. SILVEIRA, C. C. Synthesis and photophysical characterization of novel pi-conjugated vinyl sulfides. *J. Photochem. Photobio., A* **2014**, *290*, 1-10.
9. CHUA, D. T. T.; SHAM, J. S. T.; W. KWONG, D. L. W. *et al.* Comparative efficacy of three 5-HT₃ antagonists (granisetron, ondansetron, and tropisetron) plus

dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a randomized crossover study. *Am. J. Clin. Oncol.* **2000**, *23*, 185–191.

10. COMASSETO, J. V.; PETRAGNANI, N. The reaction of selenophosphonates with carbonyl compounds. Vinylic selenides. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *152*, 295-304.

11. COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCE, M. Substâncias Carboniladas e Derivados: Estrutura, Propriedades e Reatividade Química. Bookman, 2003, p.133-139.

12. DE OLIVEIRA, R. L.; VOSS, G. T.; PALTIAN, J. J.; PINZ, M. P.; TORRES, M. L. C. P.; MOREIRA, M. P.; DILELIO, M. C.; SILVEIRA, C. C.; WILHELM, E. A.; LUCHESE, C. Contribution of serotonergic and nitregeric pathways, as well as monoamine oxidase-a and Na⁺, K⁺-ATPase enzymes in antidepressant-like action of ((4-tert-butylcyclohexylidene)methyl)(4- methoxystyryl)sulfide (BMMS). *Metab. Brain Dis.* **2019**, *34*, 1313-1324.

13. DILELIO, M. C.; IGLESIAS, B. A.; KAUFMAN, T. S.; SILVEIRA, C. C. Synthesis and evaluation of photophysical and electrochemical properties of vinyl chalcogenide derivatives of phenothiazines. *Dyes Pigm.* **2022**, *198*, 109982.

14. DUBEY, P. K., VENKATANARAYANA, M. PEG-600: a facile and eco-friendly reaction medium for the synthesis of N-alkyl derivatives of indole-3-carboxyaldehyde. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *4*, 257 -261.

15. GLASNOV, T. N.; HOLBREY, J. D.; KAPPE, C. O.; SEDDON, K. R.; YAN, T. Methylation using dimethylcarbonate catalysed by ionic liquids under continuous flow conditions. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3071.

16. GREEN, M. J. Horner-Wittig Synthesis of α,β -Unsaturated Sulfides and Sulfones. *Synthesis* **1969**, 170-172.

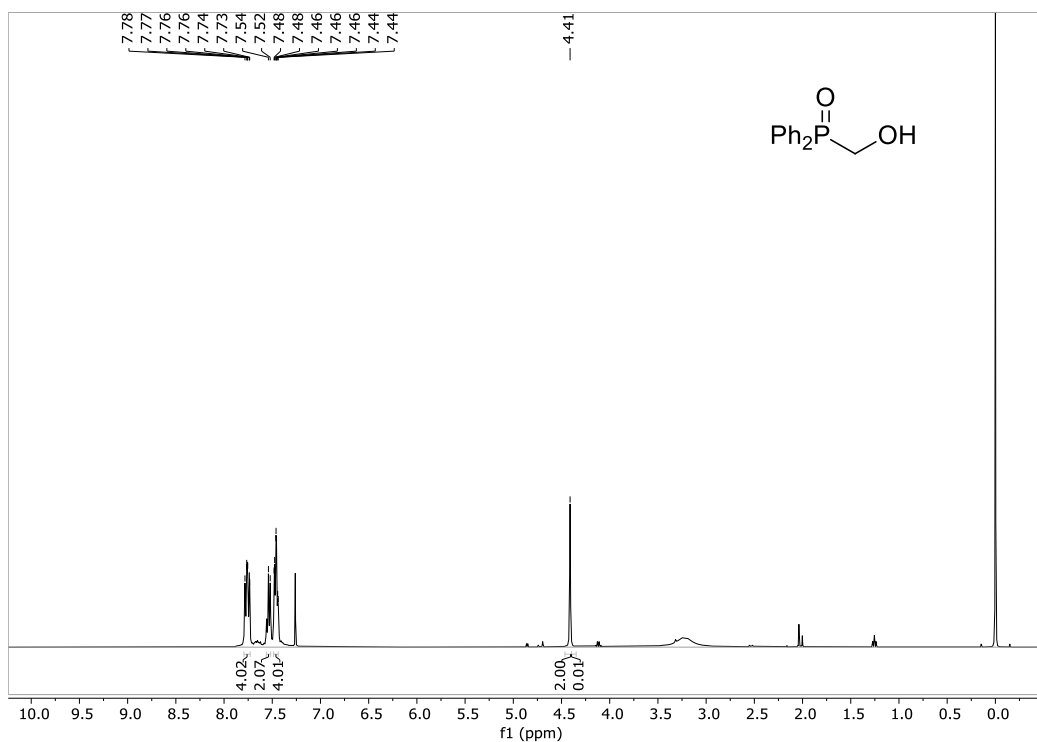
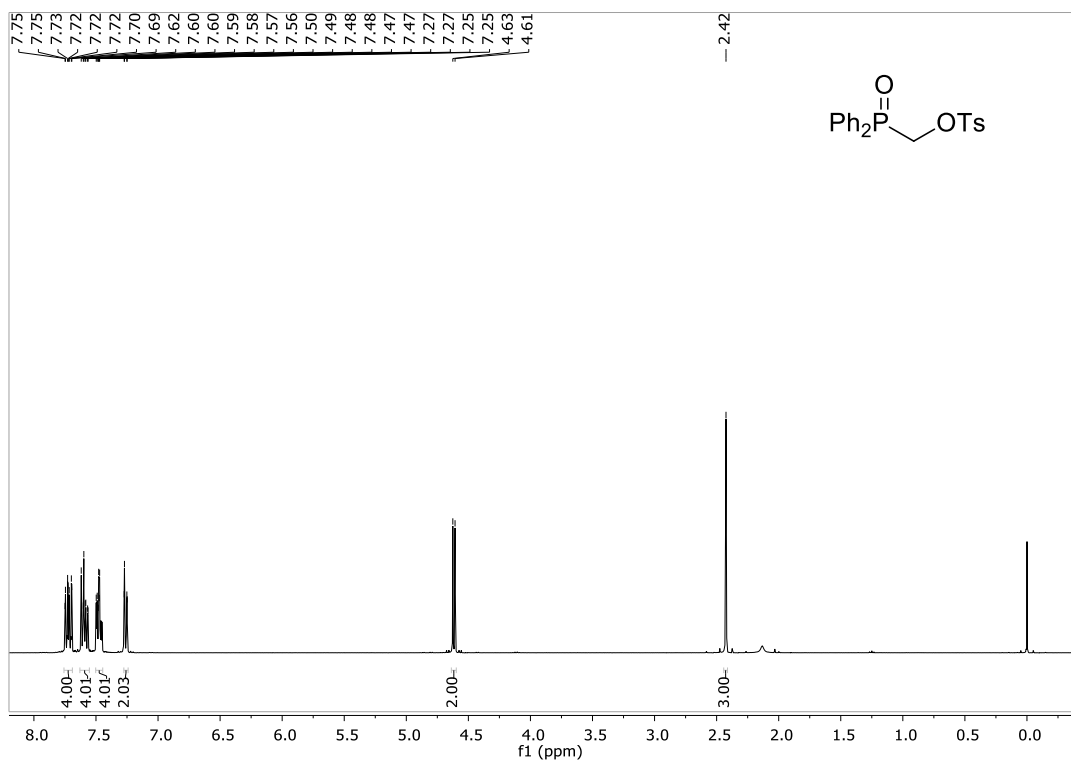
17. HELLMANN, H.; BADER, J. 1,2-Umlagerung von Phosphor zu Kohlenstoff. *Tetrahedron Lett.* 1961, *2*, 724-729.

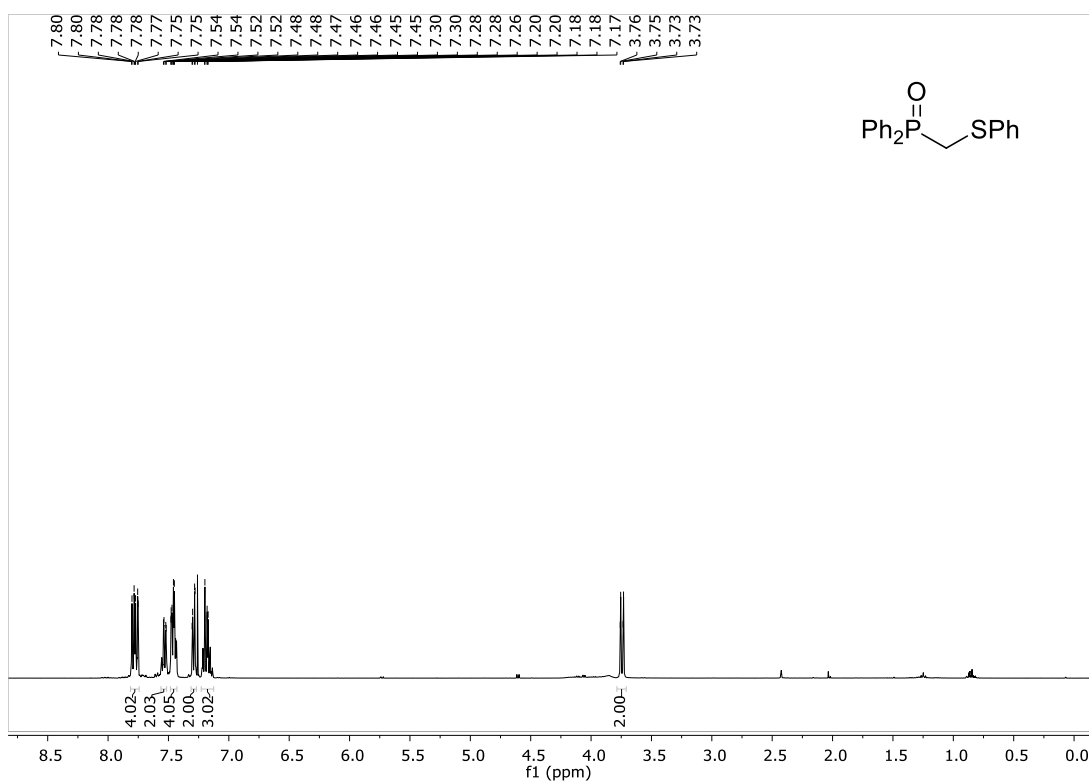
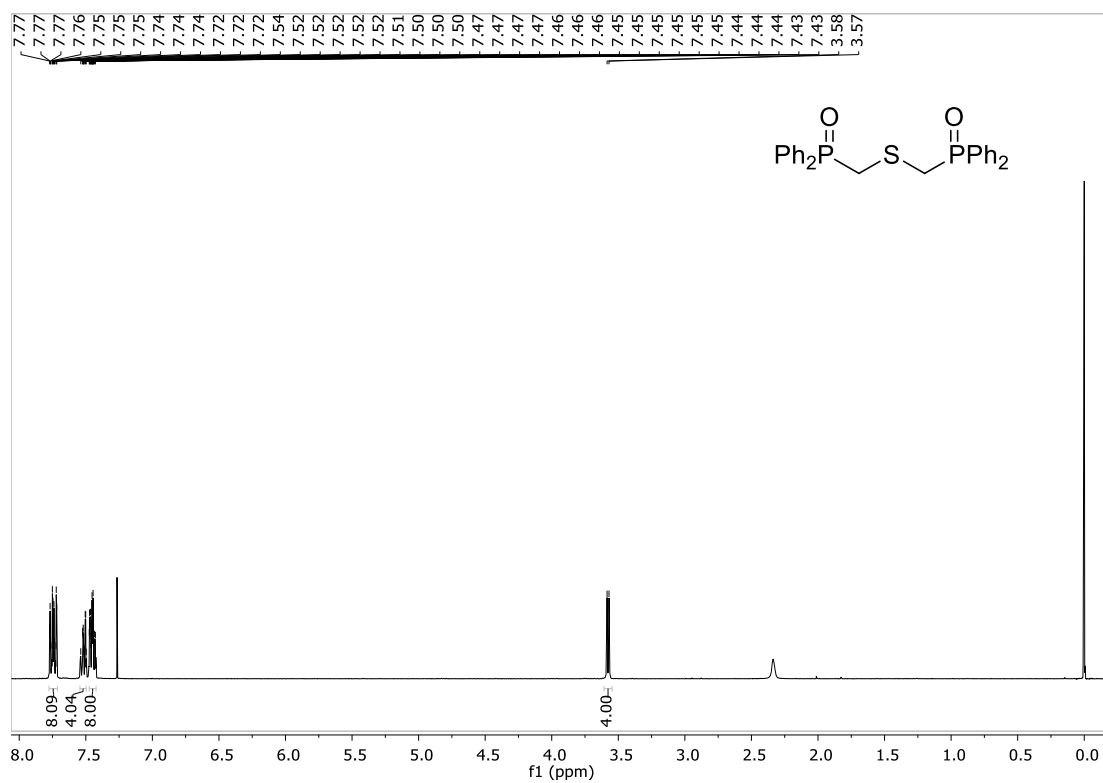
18. HORNER, L.; HOFFMANN, H. M. R.; WIPPEL, H. G. The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthes. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.
19. KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**: Background and detailed Mechanisms. Londres: Elsevier Academic Press, 2005, 1 ed., p.486-487.
20. LA REGINA, R. BAI, A. COLUCCIA, V. NACCARATO, V. FAMIGLINI, M. NALLI, D. MASCI, A. VERRICO, P. ROVELLA, C. MAZZOCOLI, E. DA POZZO, C. CAVALLINI, C. MARTINI, S. VULTAGGIO, G. DONDIO, M. VARASI, C. MERCURIO, E. HAMEL, P. LAVIA, R. SILVESTRI. Toward Highly Potent Cancer Agents by Modulating the C-2 Group of the Arylthioindole Class of Tubulin Polymerization Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *152*, 283–29.
21. MIKOLAJCZYK, M.; POPIELARCZYK, M.; GRZEJSZCZAK, S. Synthesis of distryl sulfides, sulfoxides and sulfones by Horner-Witting reaction in two-phase system. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1981**, *10*, 369–374.
22. MONÇALVES, M.; ZANOTTO, G. M.; TOLDO, J. M.; RAMPON, D. S.; SCHNEIDER, P. H.; GOLÇALVES, P. F. B.; RODEMBUSCH, F. S.; SILVEIRA, C. C. *Dipolar vinyl sulfur fluorescent dyes. Synthesis and photophysics of sulfide, sulfoxide and sulfone based D- π -A compounds.* *RSC Adv.* **2017**, *7*, 8832–8842.
23. ORGANIC CHEMISTRY DATA. **Bordwell pka table**. Disponível em: <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/>. Acesso em: 26 setembro 2023.
24. PALOMBA, M.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; SANTI, C.; SANCINETO, L. Recent advances in the chemistry of vinylchalcogenides. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2016**, *191*, 235–244.
25. ROY, S.; EASTMAN, A.; GRIBBLE, G. W. Synthesis of n-alkyl substituted bioactive indolocarbazoles related to Gö6976. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7838.

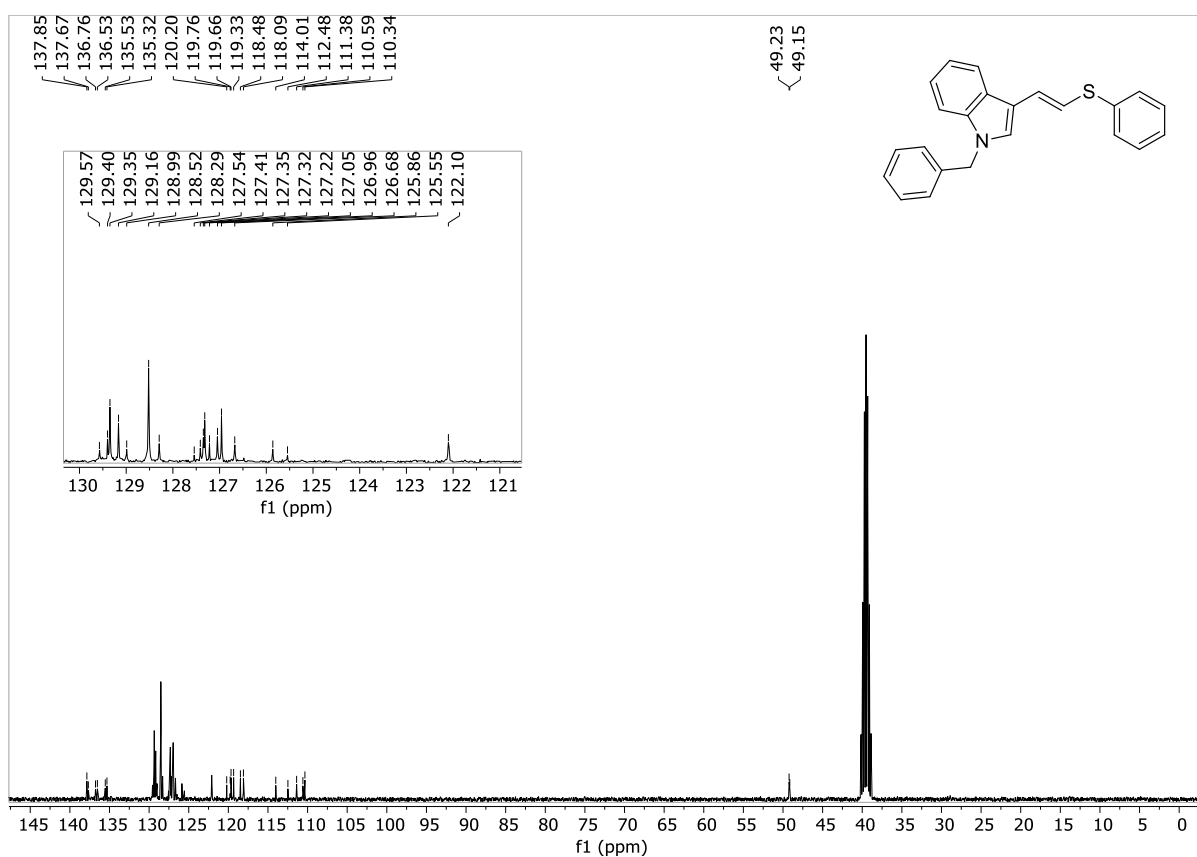
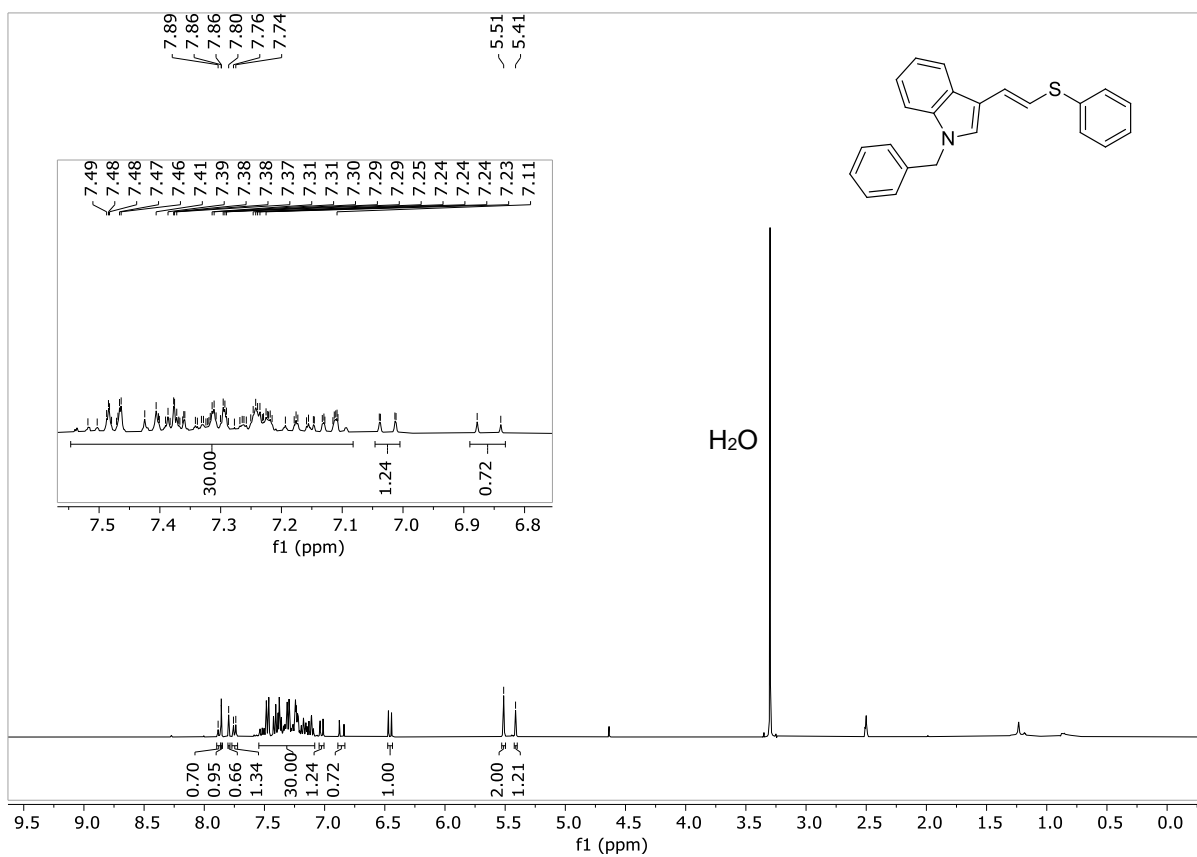
26. SEGGIO, A.; PRIEM, G.; CHEVALLIER, F.; MONGIN, F. Palladium-Catalyzed Cross-couplings of Lithium Arylzincates with Aromatic Halides. Synthesis of Analogues of Isomeridianin G and Evaluation as GSK- 3 β Inhibitors. *Synthesis* **2009**, 3617.
27. SILVEIRA, C. C.; RINALDI, F.; GUADAGNIN, R. C. Preparation and reactivity of chalcogenyl phosphonates and phosphane oxides. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4935–4939.
28. SILVEIRA, C. C.; RINALDI, F.; GUADAGNIN, R. C.; BRAGA, A. L. Stereoselective synthesis of alkynyl vinyl chalcogenides via horner-wittig reaction. *Synthesis* **2009**, 469–473.
29. SILVEIRA, C. C.; RINALDI, F.; BASSACO, M. M.; GUADAGNIN, R. C.; KAUFMAN, T. S. Synthesis of (Diphenylphosphinoyl)methyl Vinyl Sulfides, Symmetric and Asymmetric Divinyl Sulfides from Bis[(diphenylphosphinoyl)methyl] Sulfide. *Synthesis*. **2011**, 1233–1242.
30. SOLOMONS, G.; FRYHLE.; SNYDER, S. Química Orgânica, 2013, 12 ed., Vol 2, p. 354.
31. SUN, W.; CHEN, X.; HU, Y.; GENG, H.; JIANG, Y.; ZHOU, Y.; ZHU, W.; HU, M.; HU, H.; WANG, X.; WANG, X.; ZHANG, S.; HU, Y. A NaH-promoted N-detosylation reaction of diverse p-toluenesulfonamides. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152442.
32. SWAPNA, K.; MURTHY, S. N.; NAGESWAR, Y. V. D. Copper Iodite as a Recyclable Catalyst for Buchwald N-Arylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6678.
33. TARBE, M.; MILES, J. J.; EDWARDS, E. S. J.; MILES, K. M.; SEWELL, A. K.; BAKER, B. M.; QUIDEAU, S. Synthesis and biological evaluation of hapten-clicked analogues of the antigenic peptide Melan-A/MART-1 26(27L)-35 . *ChemMedChem* **2020**, 15, 799-807.
34. TRICCO, A. C.; SOOBIAH, C.; BLONDAL, E. *et al.*, Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network metaanalysis. *BMC Medicine* **2015**, 13, 136.

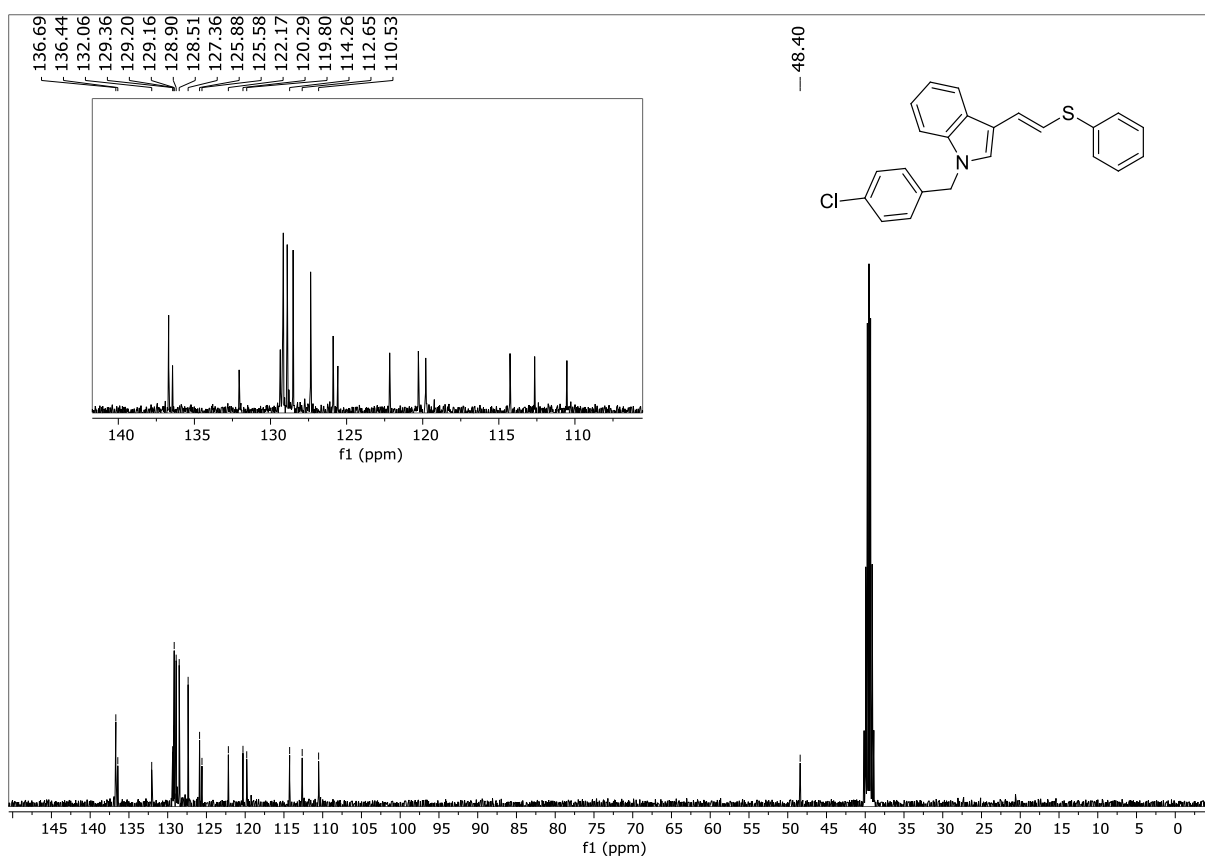
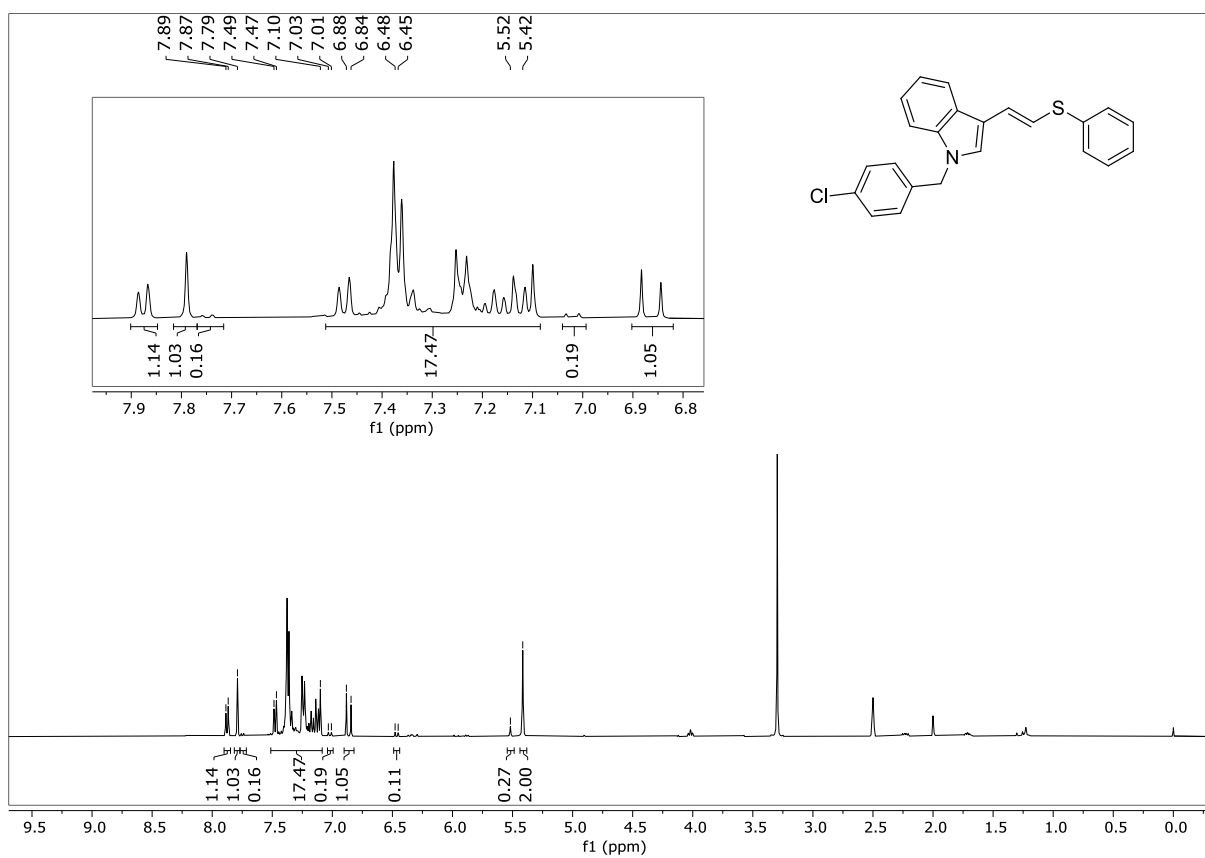
35. VANGVERAVONG, D. E.; NICHOLS, J. Stereoselective Synthesis of trans-2-(Indol-3-yl)cyclopropylamines: Rigid Tryptamine Analogs. *Org.Chem.* 1995, 60, 3409-3413.
36. VEDEJS, E.; FLECK, T.; HARA, S. Evidence against reversible Wittig reaction of a stabilized ylide: high (E)-olefin selectivity under kinetic control. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4637-4639.
37. VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257–10274.
38. WANG, Q.; YANG, J.; FANG, D.; REN, J.; ZENG, B. Iodine-catalyzed C3-formylation of indoles using hexamethylenetetramine and air. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2877 -2880.
39. WITTIG, G.; GEISLER G. Zur reaktionsweise des pentaphenyl-phosphors und einiger derivate. *Liebigs Ann.* **1953**, 580, 44-57.
40. YANG, X.; XING, H.; ZHANG, Y.; LAI, Y.; ZHANG, Y.; JIANG, Y.; MA, D. Amino Acid Promoted CuI-Catalyze C=N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 875.
41. ZENI, G., LUDTKE, D., PANATIERI, R.B., BRAGA, A.L. Vinylic tellurides: from preparation to their applicability in organic synthesis. *Chem.* **2006**, 106, 1076, 2006.
42. ZHANG, H.; CAI, Q.; MA, D. Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C-N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5164-5173.

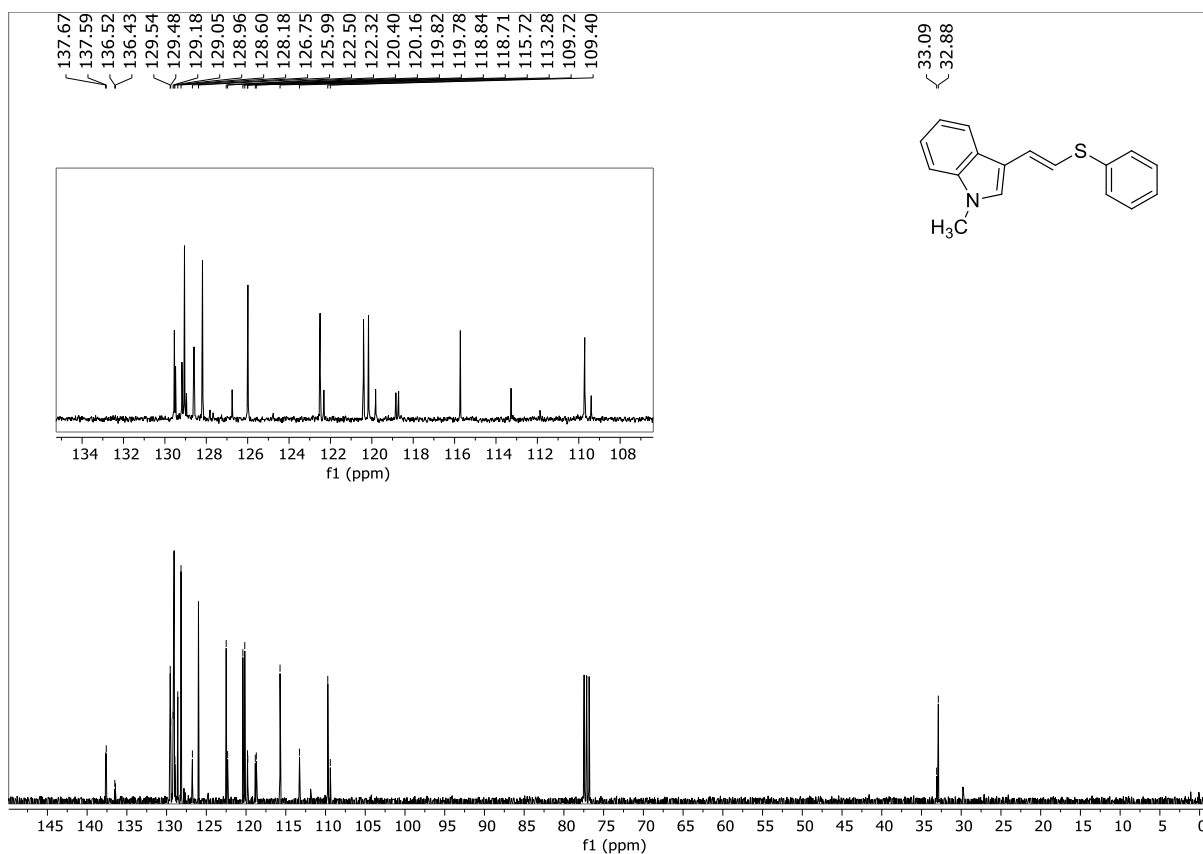
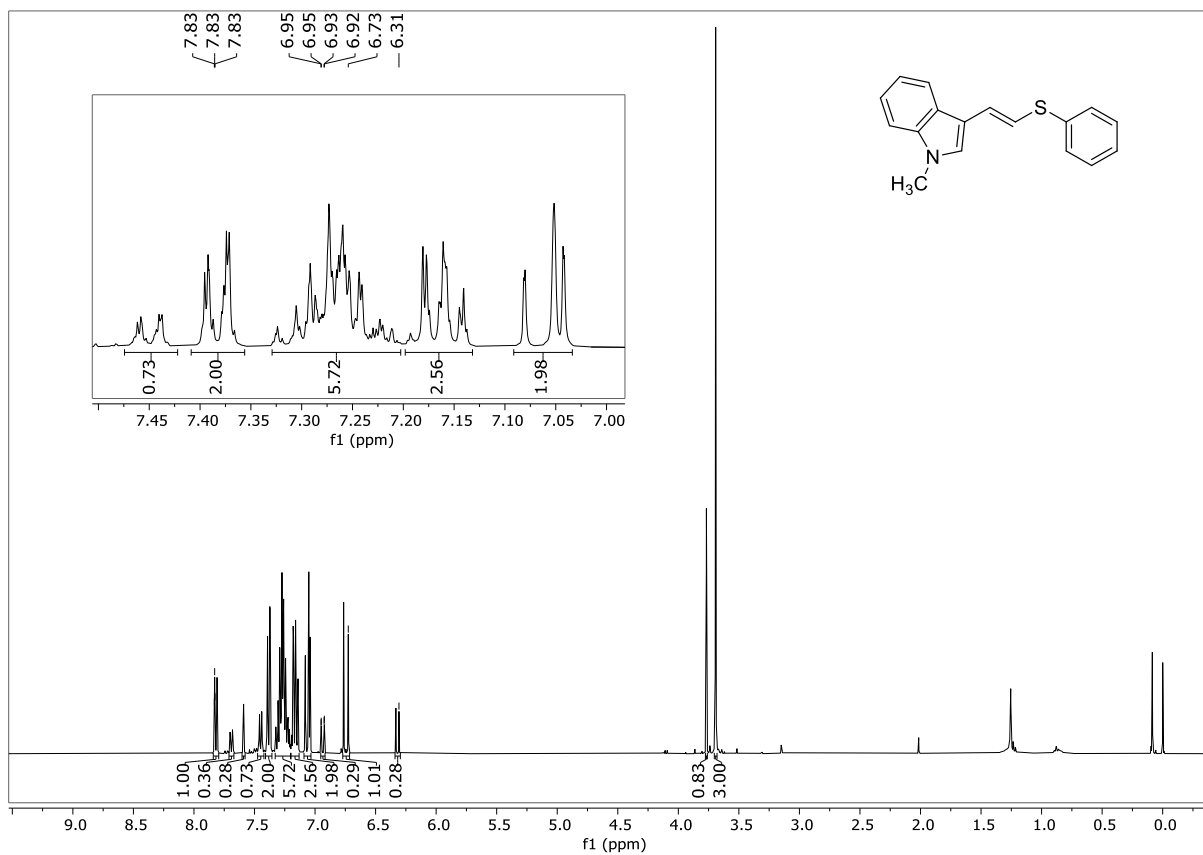
ANEXOS.

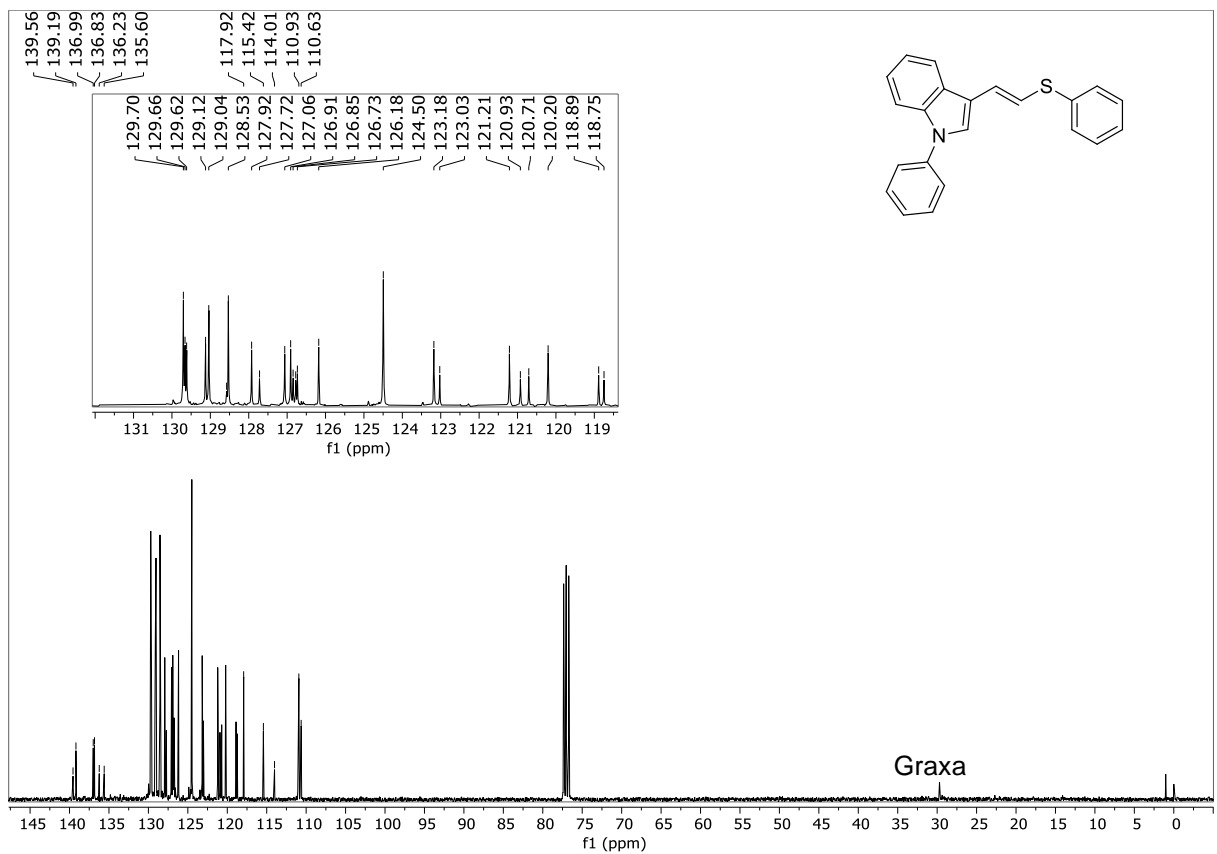
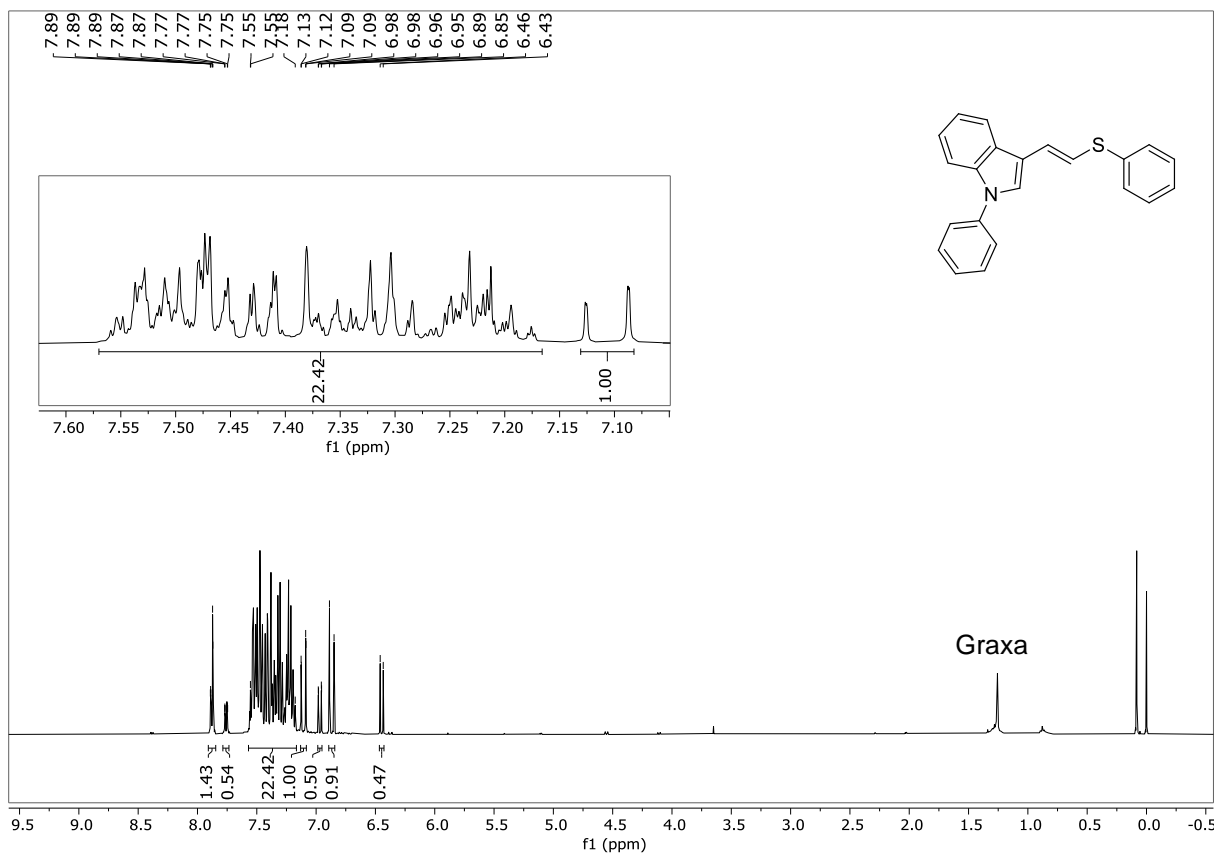
Espectro de RMN ^1H do composto 30 em CDCl_3 (400 MHz).Espectro de RMN ^1H do composto 31 em CDCl_3 (400 MHz).

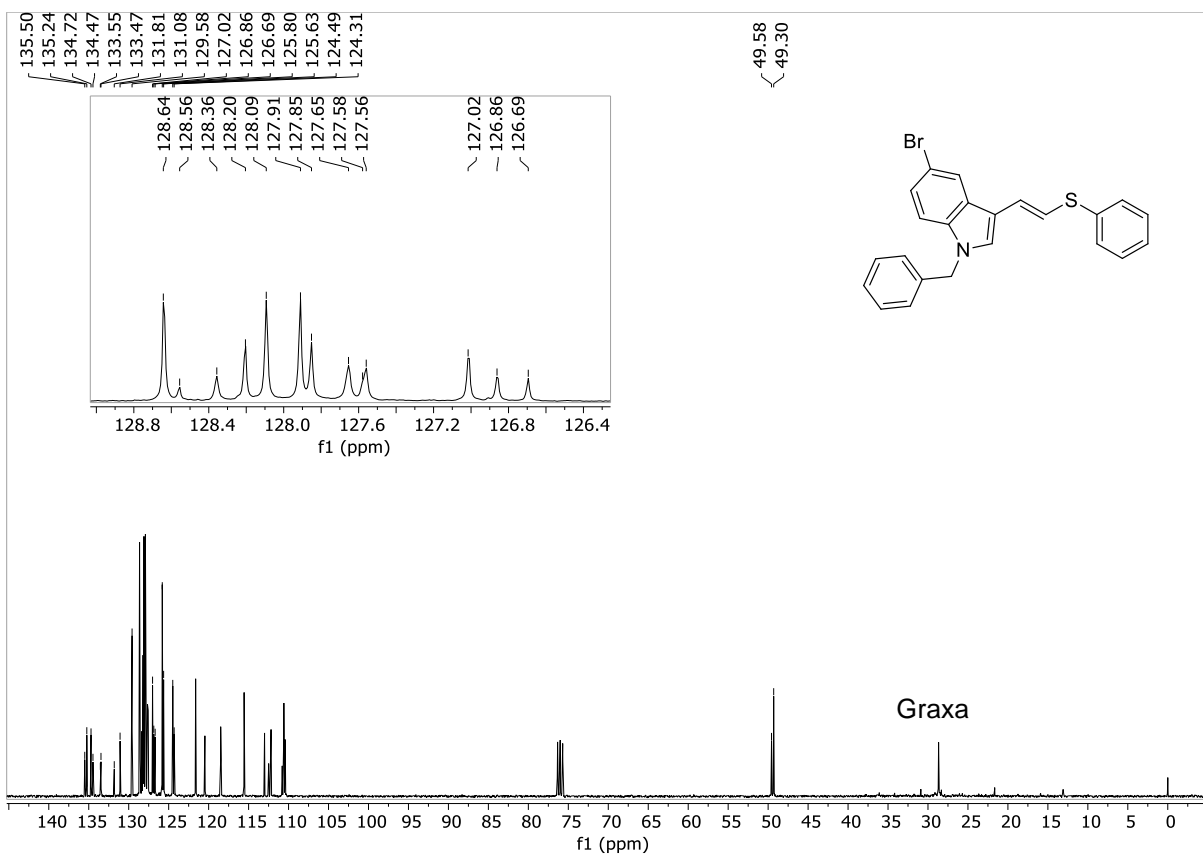
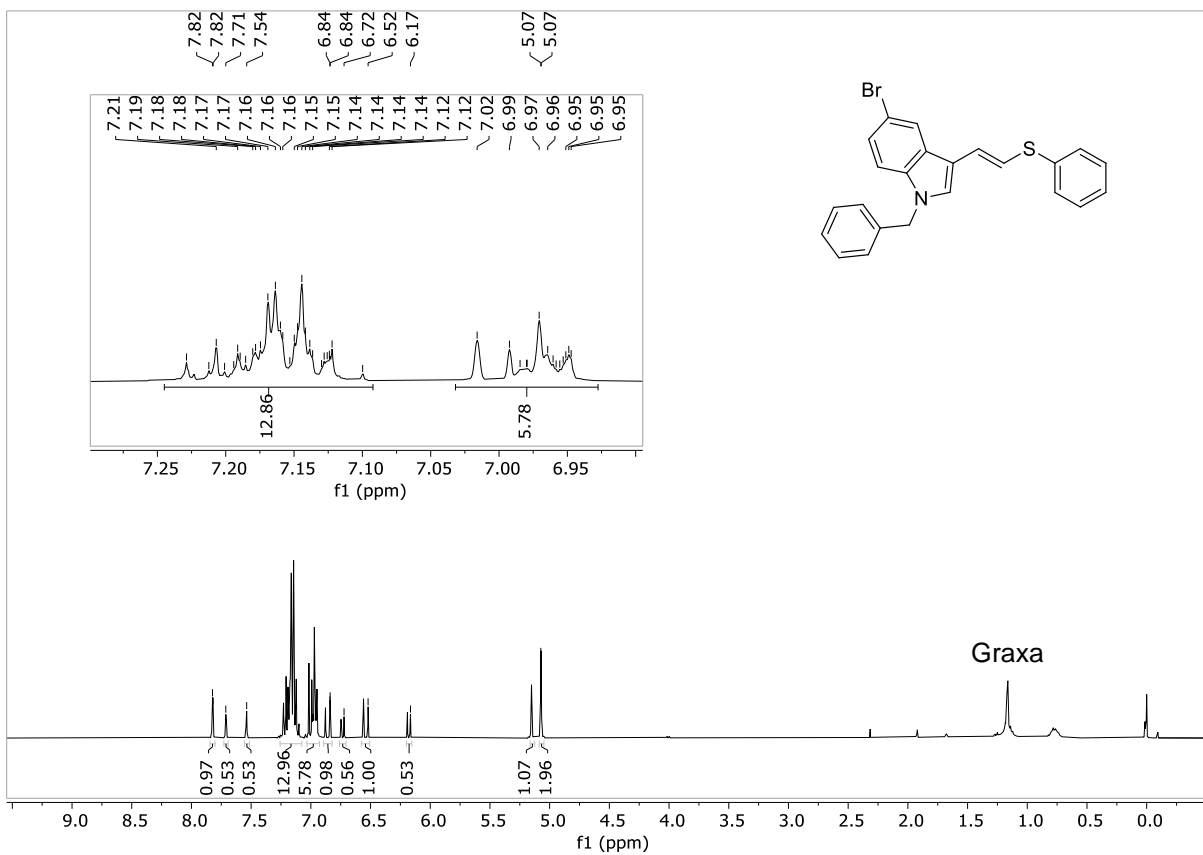
Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 (400 MHz).Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3 (400 MHz).

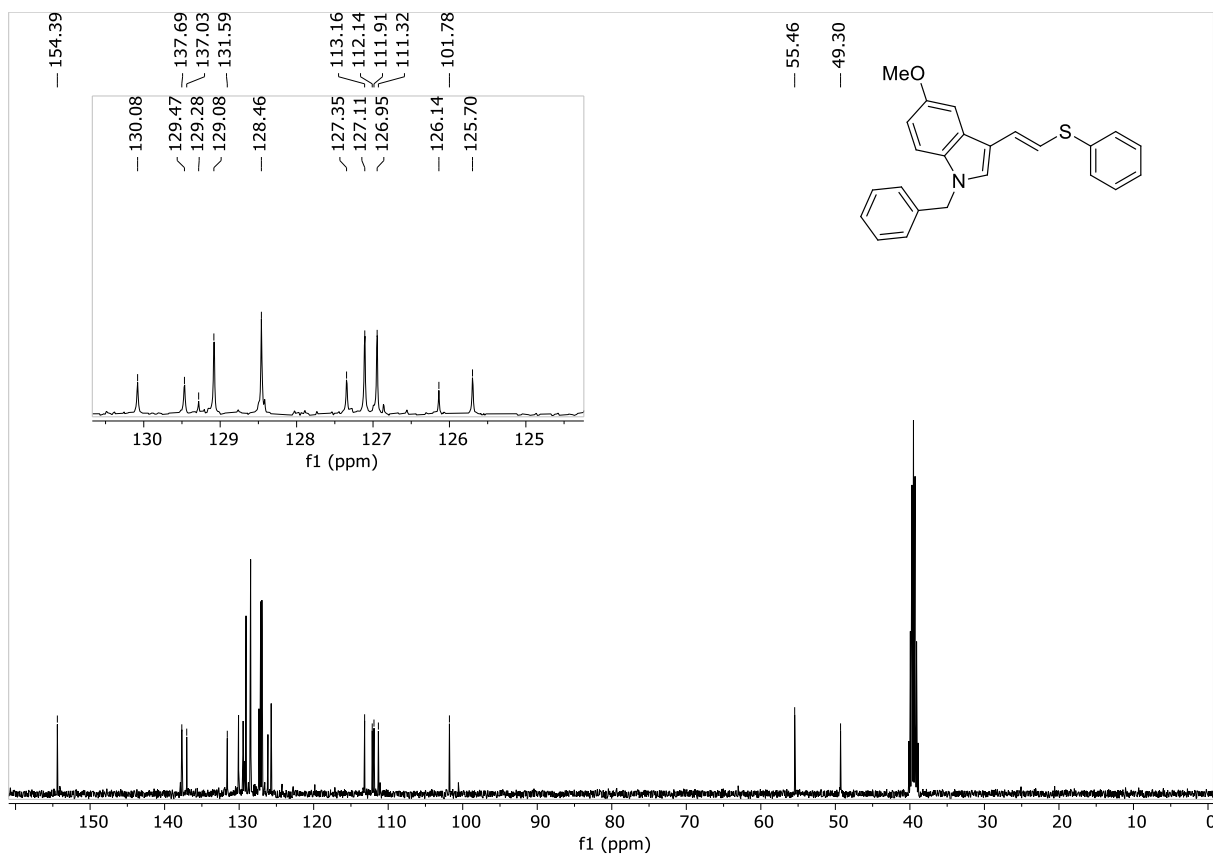
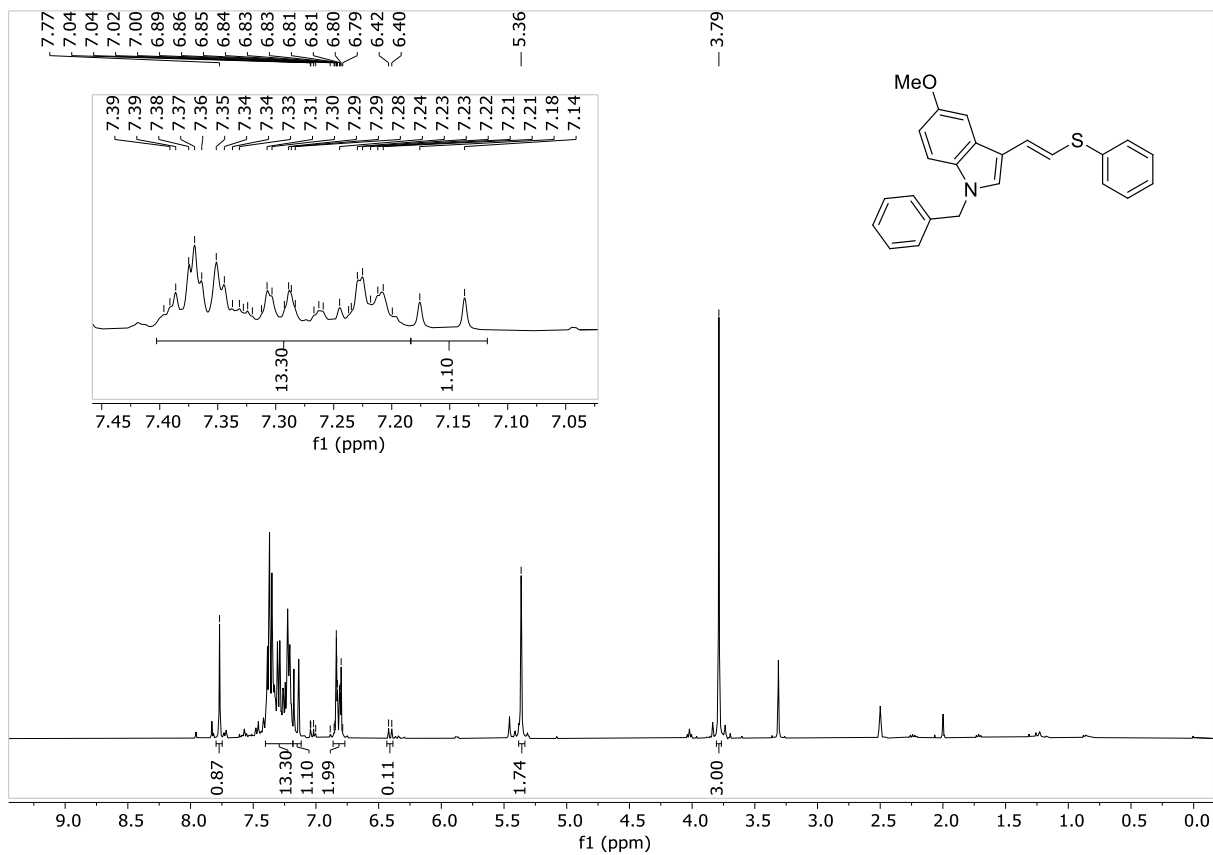
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3a em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3b em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).

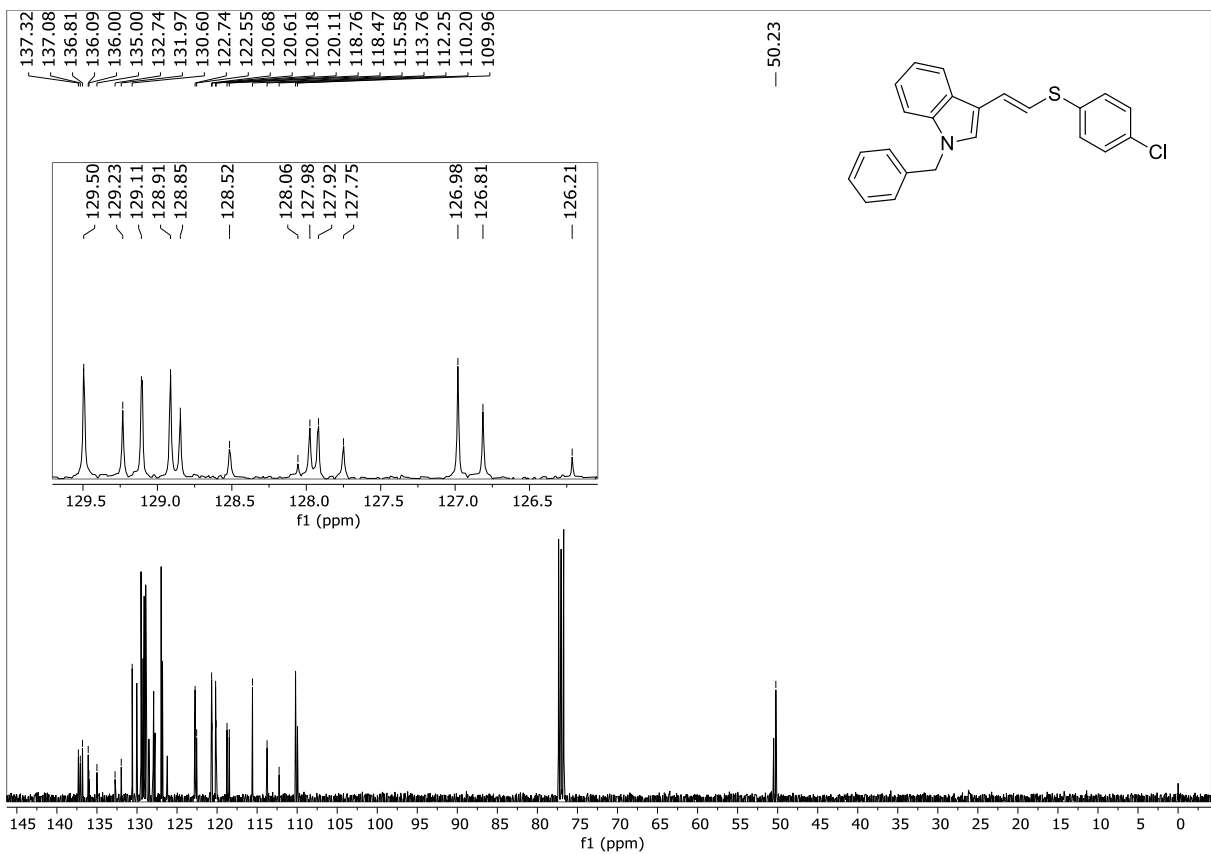
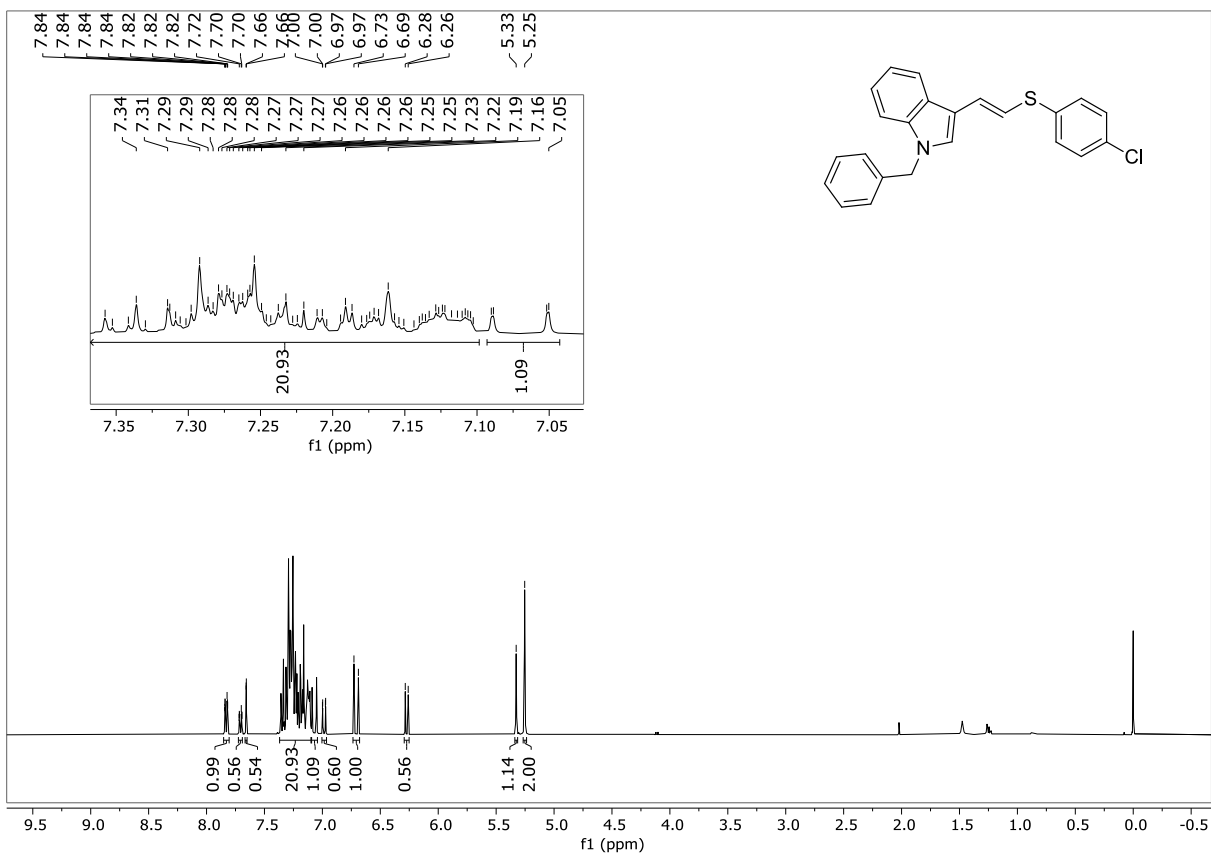
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 (400 MHz e 100 MHz).

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 (400 MHz e 100 MHz).

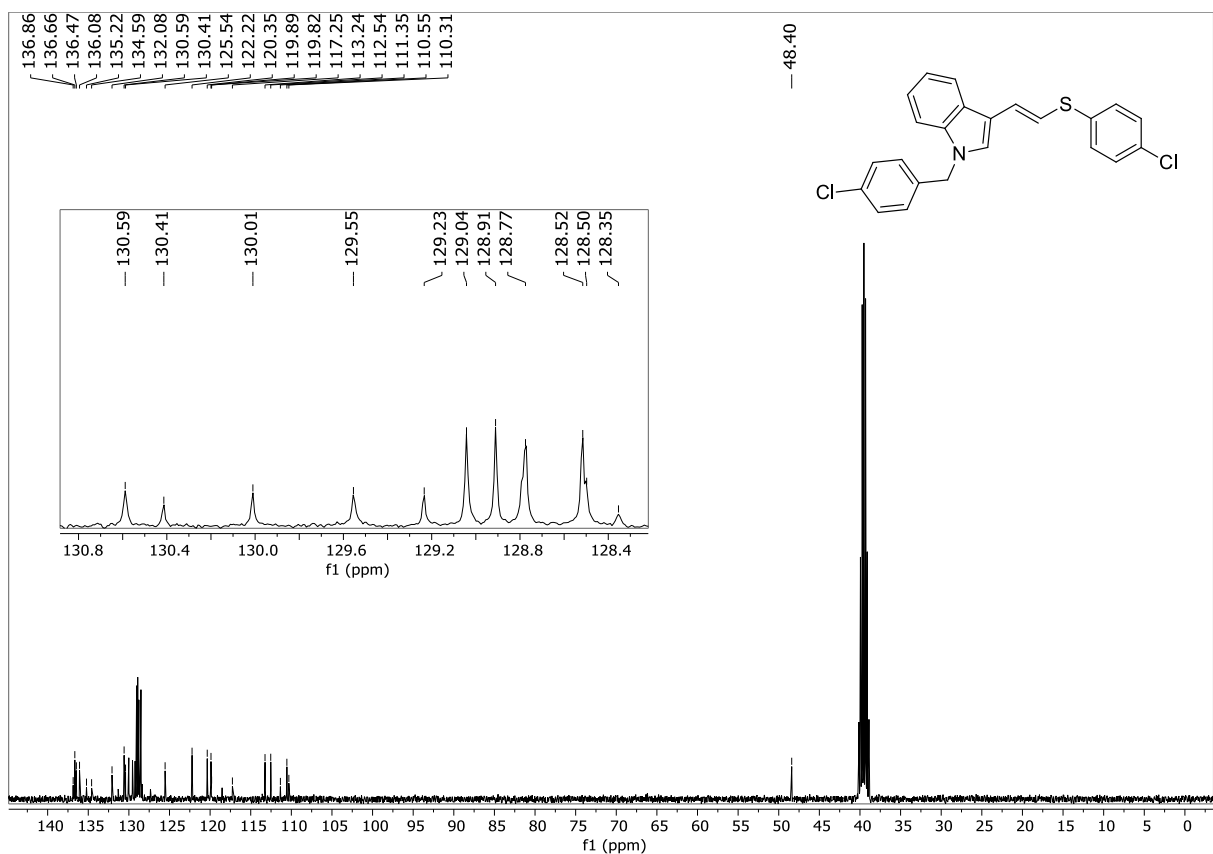
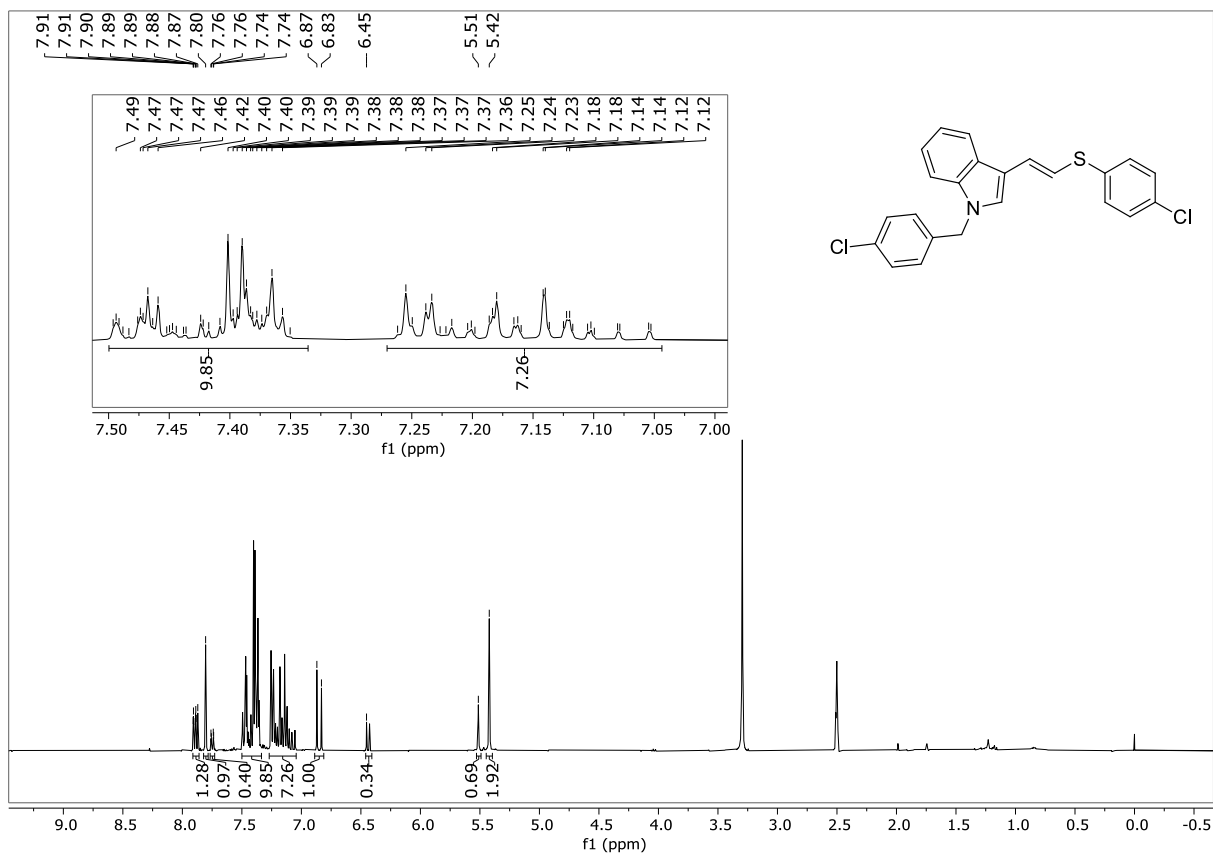
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 (400 MHz e 100 MHz).

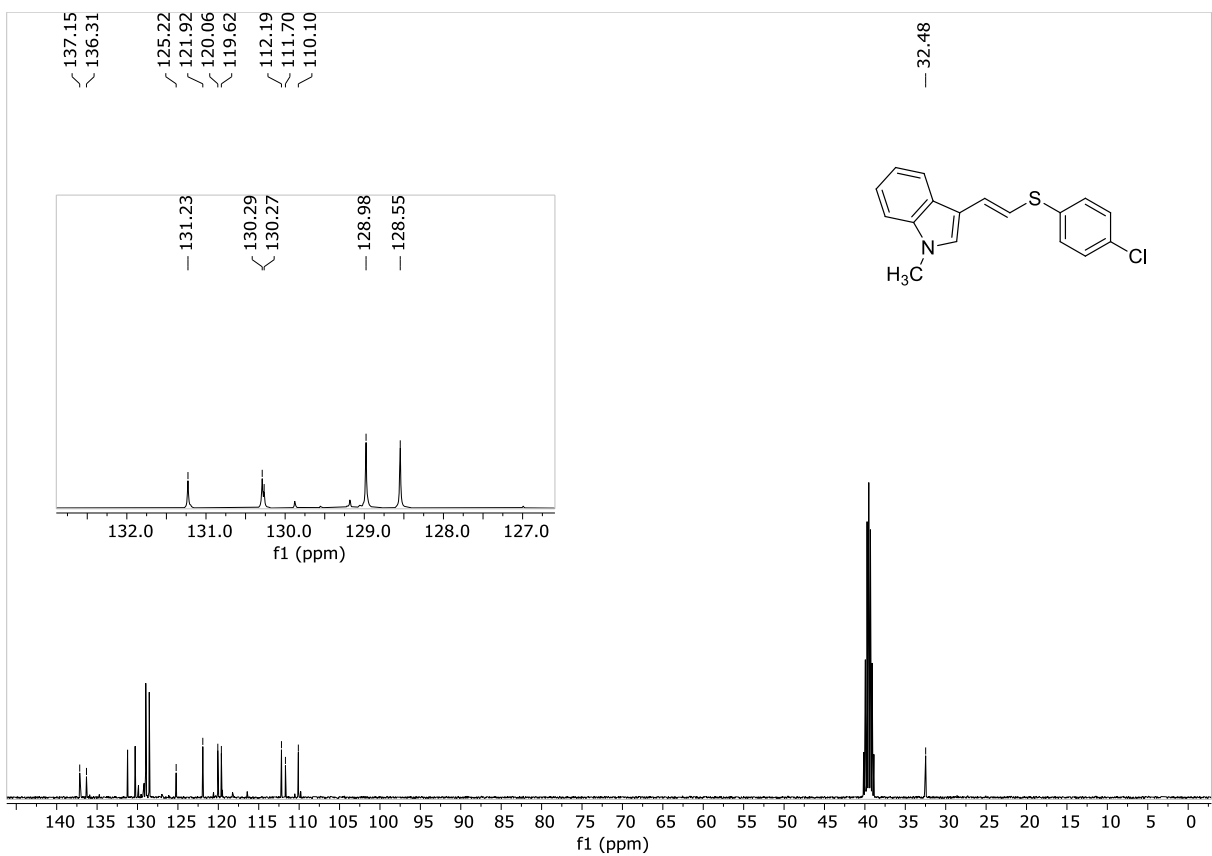
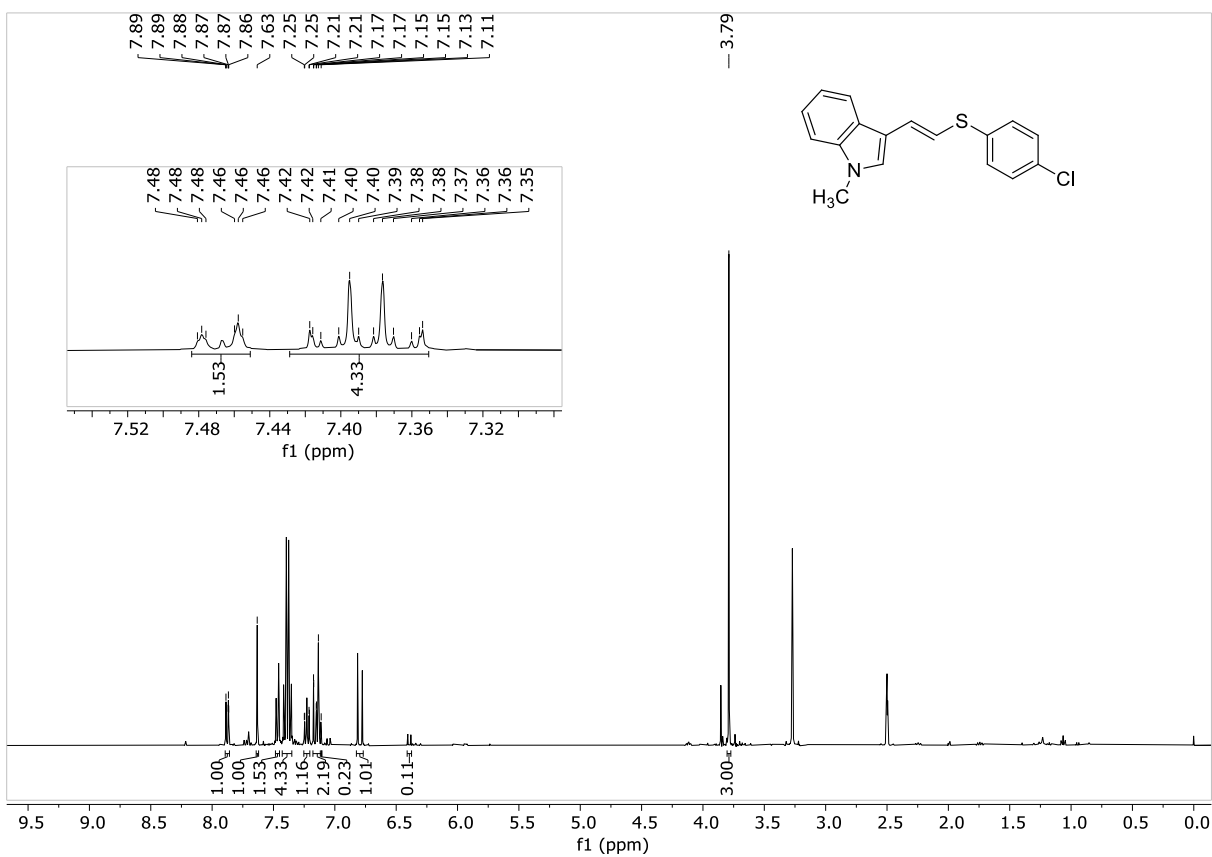
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3f em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).

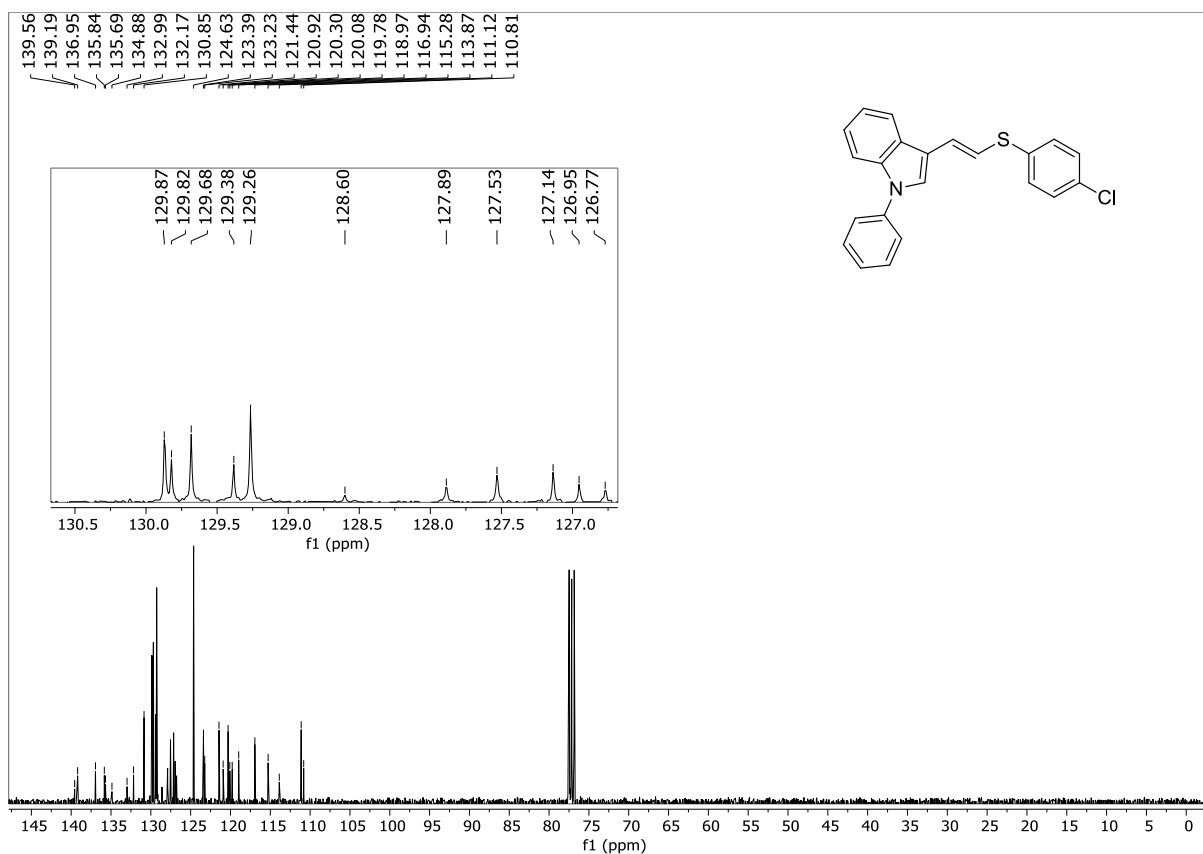
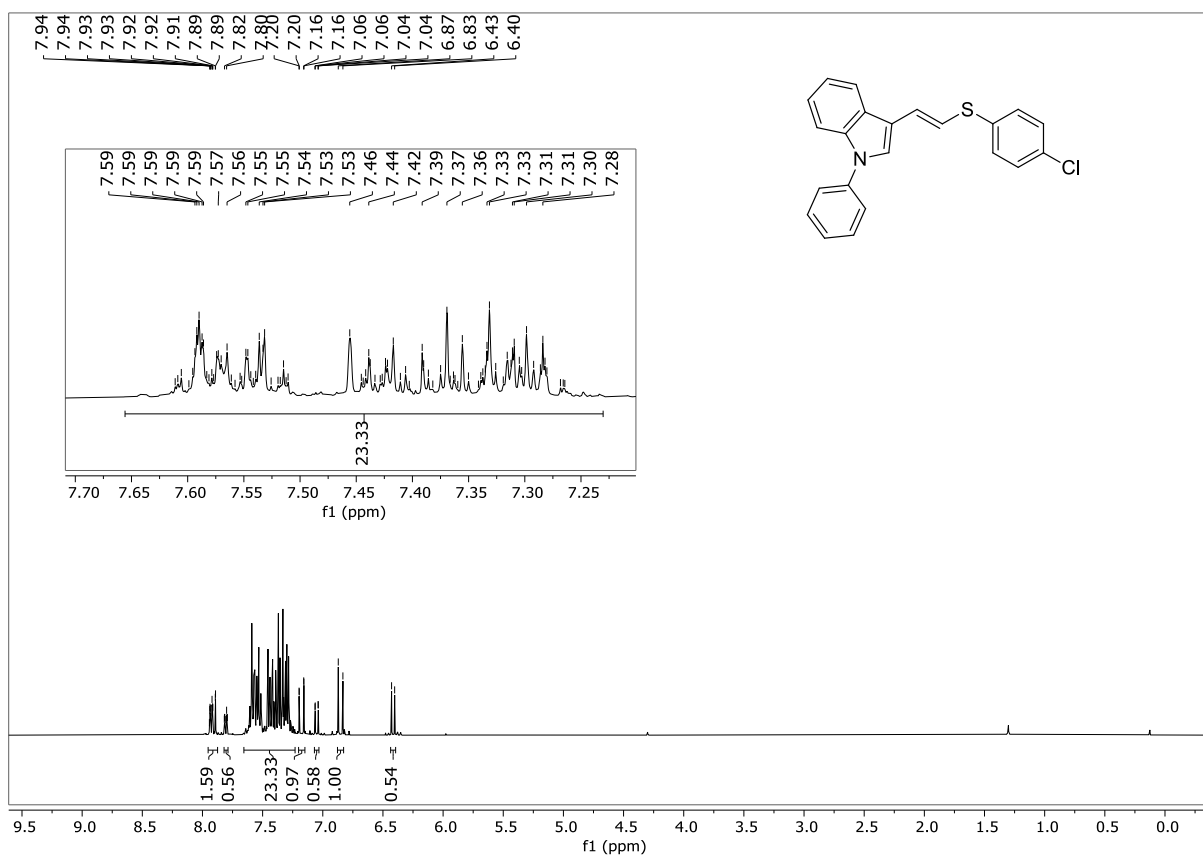
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 (400 MHz e 100 MHz).



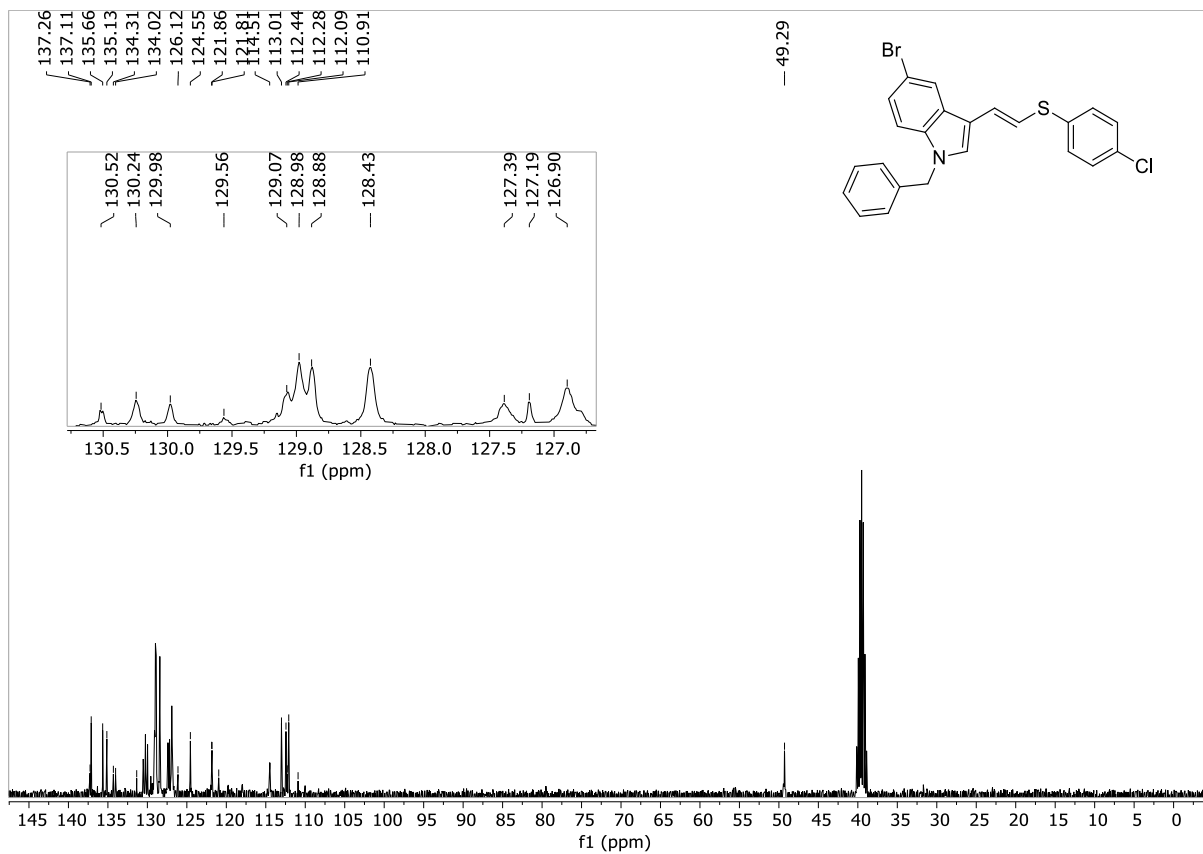
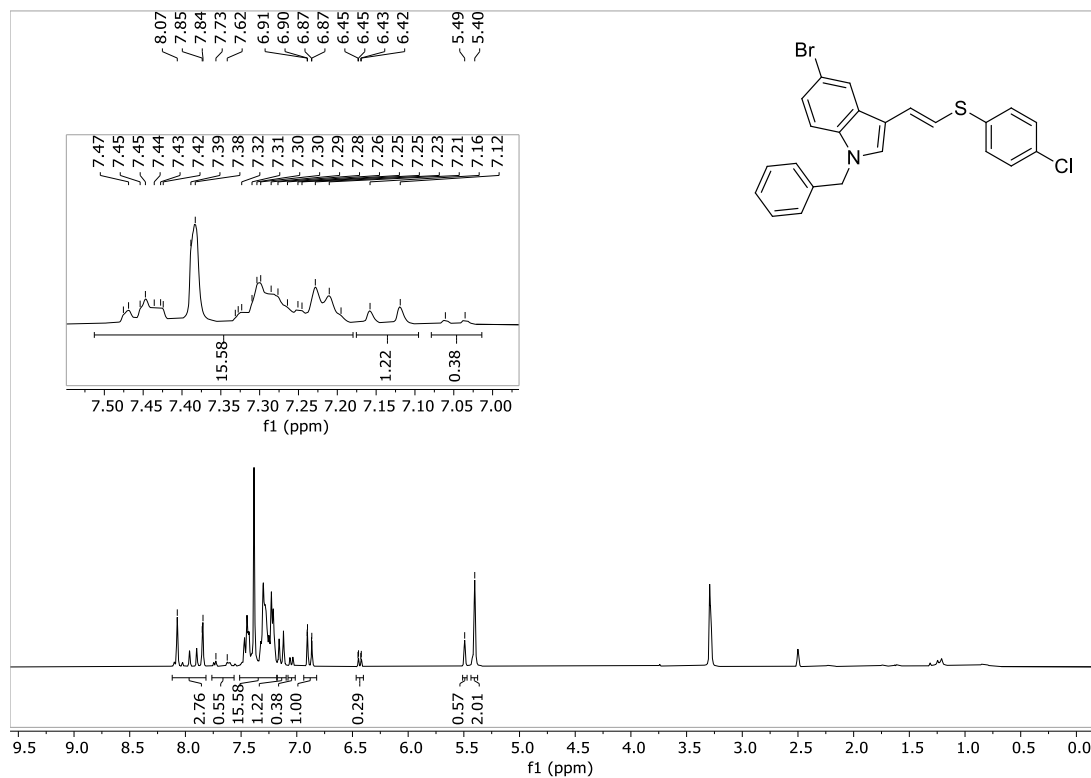
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3h em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).



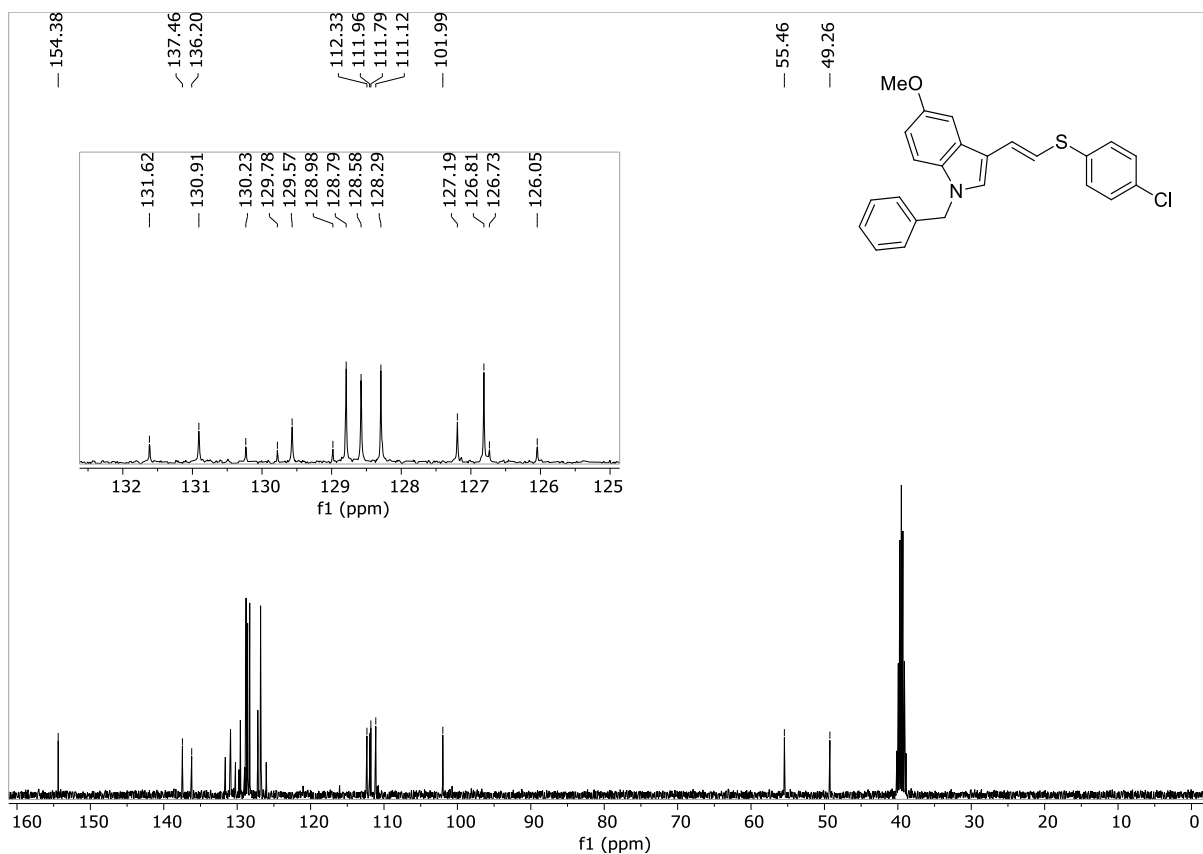
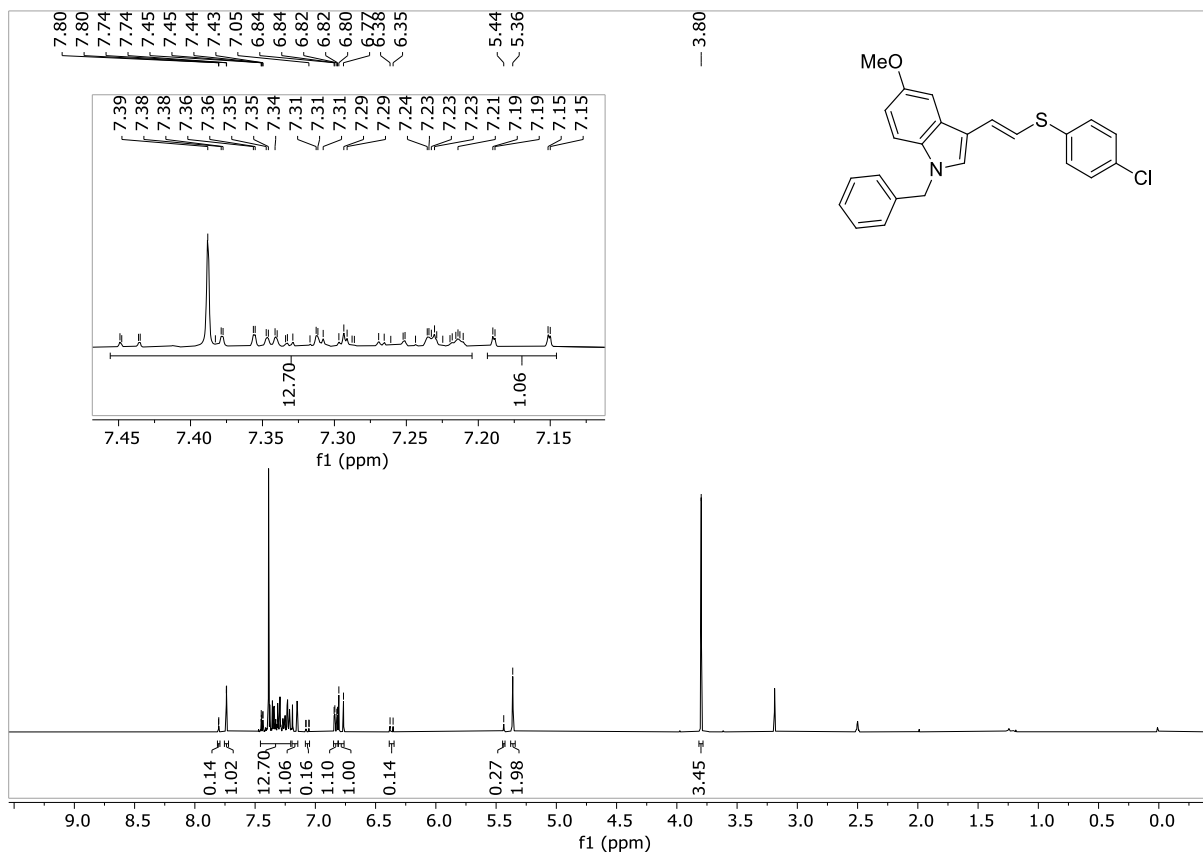
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3i em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 (400 MHz e 100 MHz).

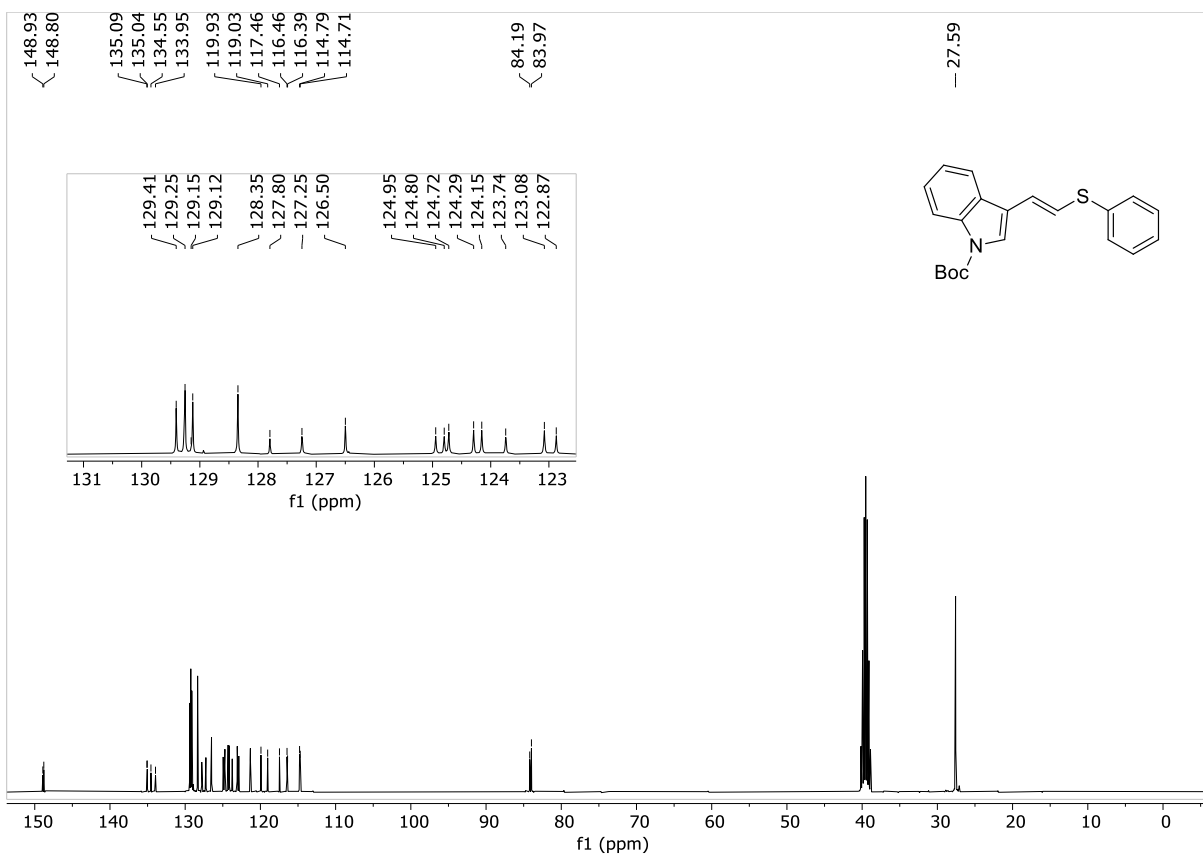
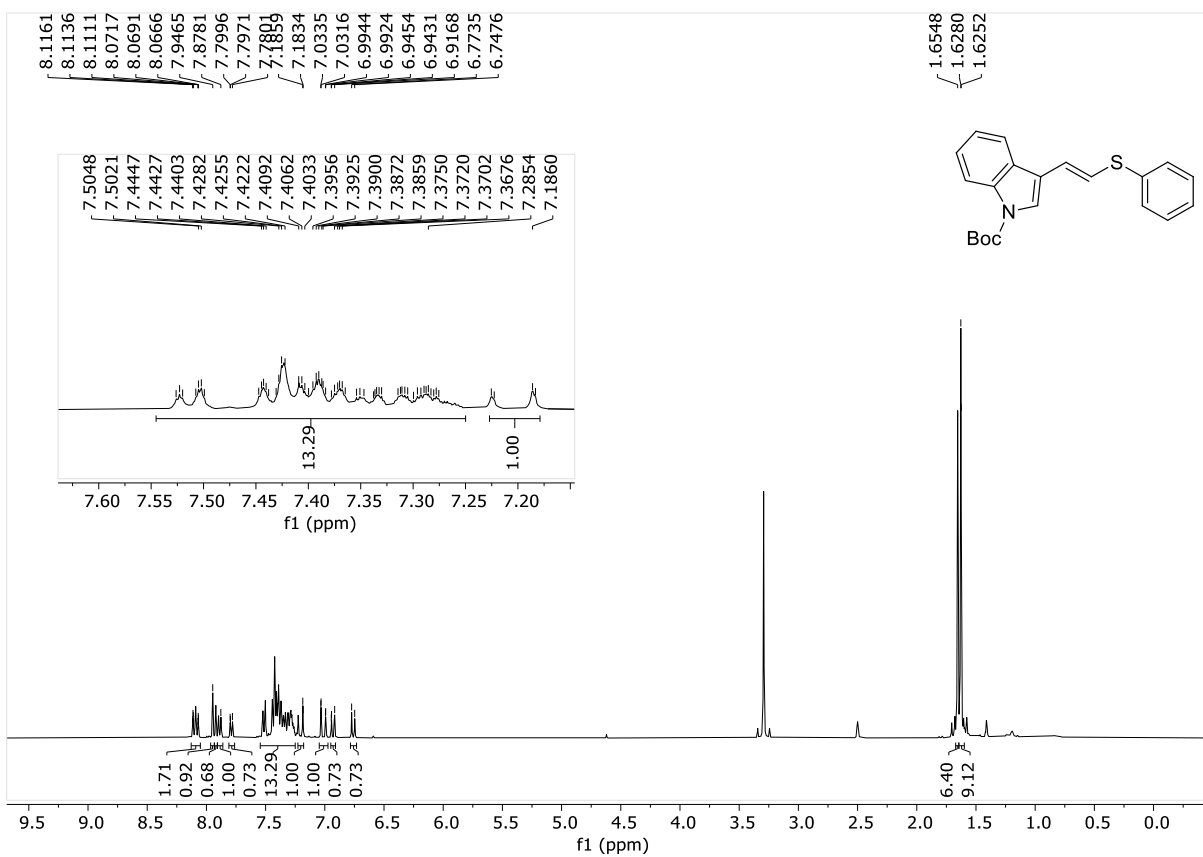
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3k em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).

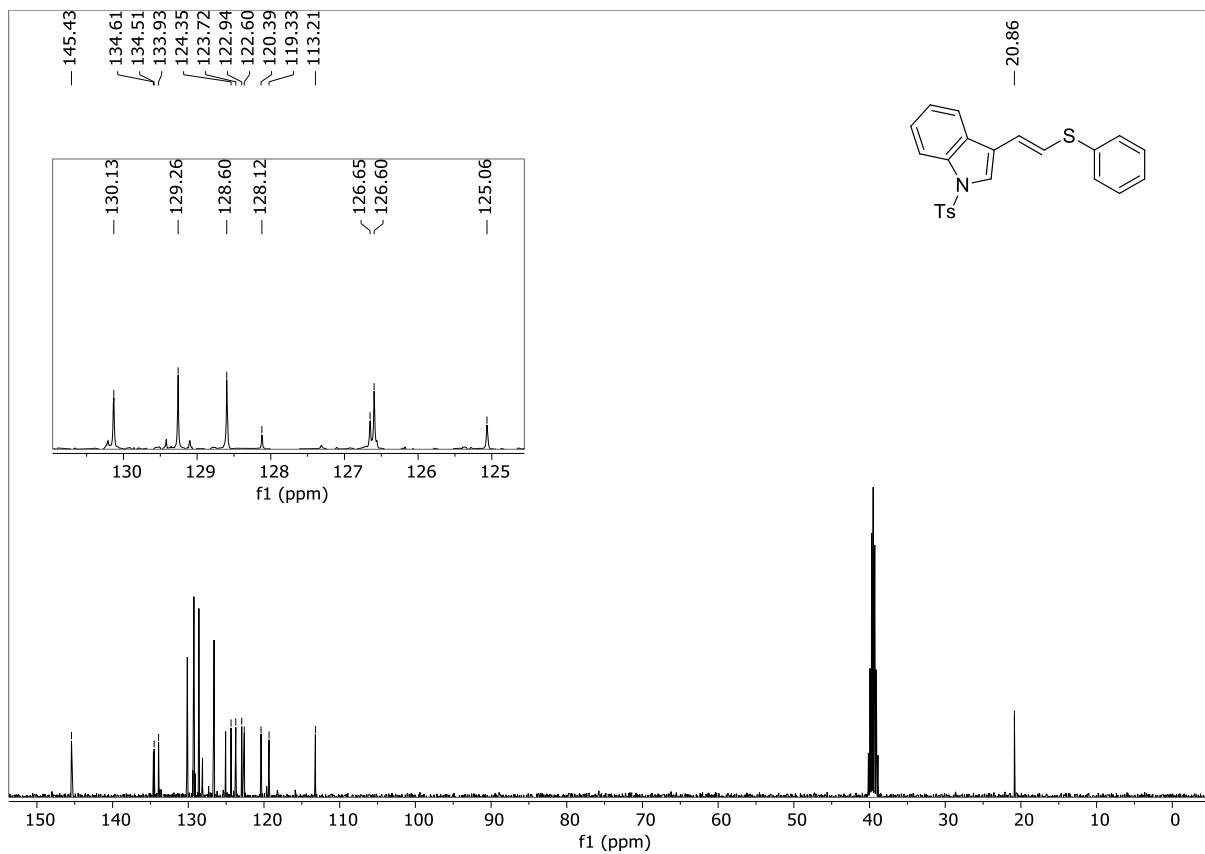
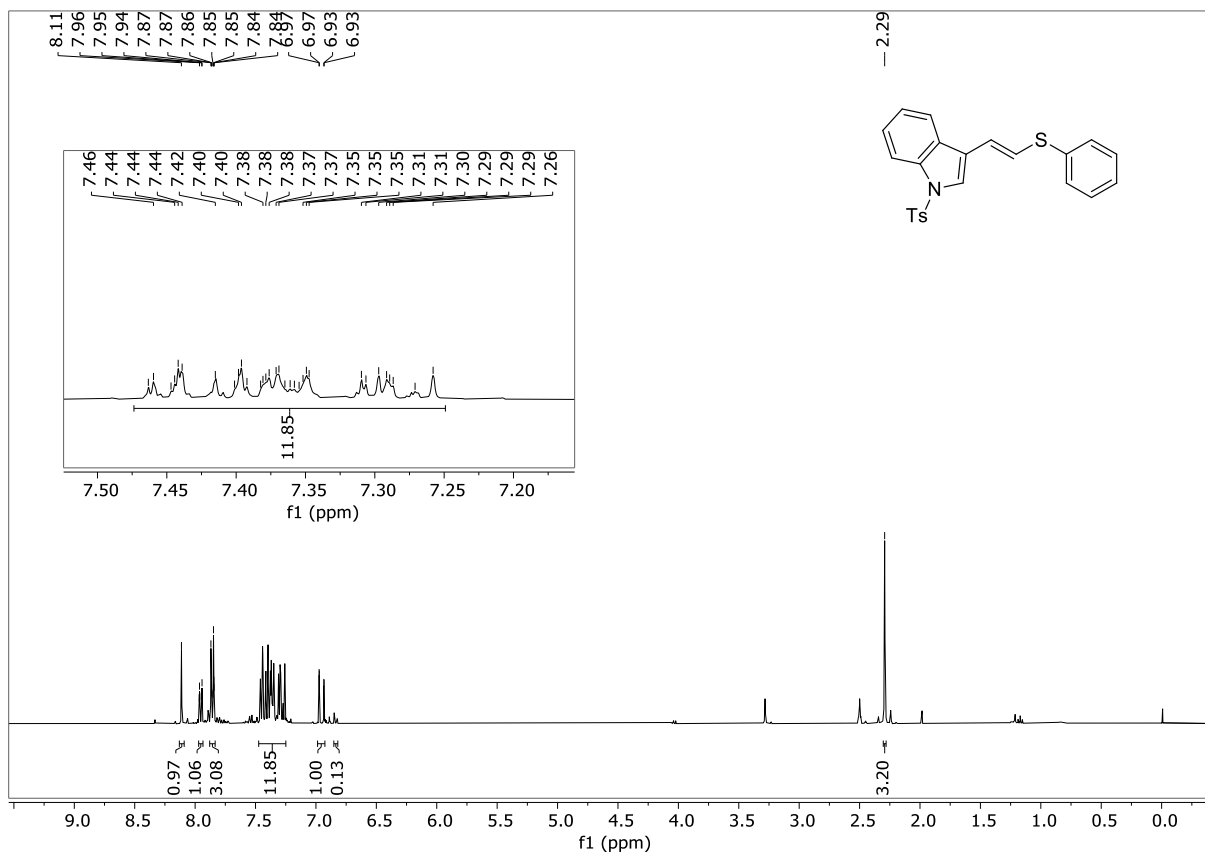


Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3l em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).

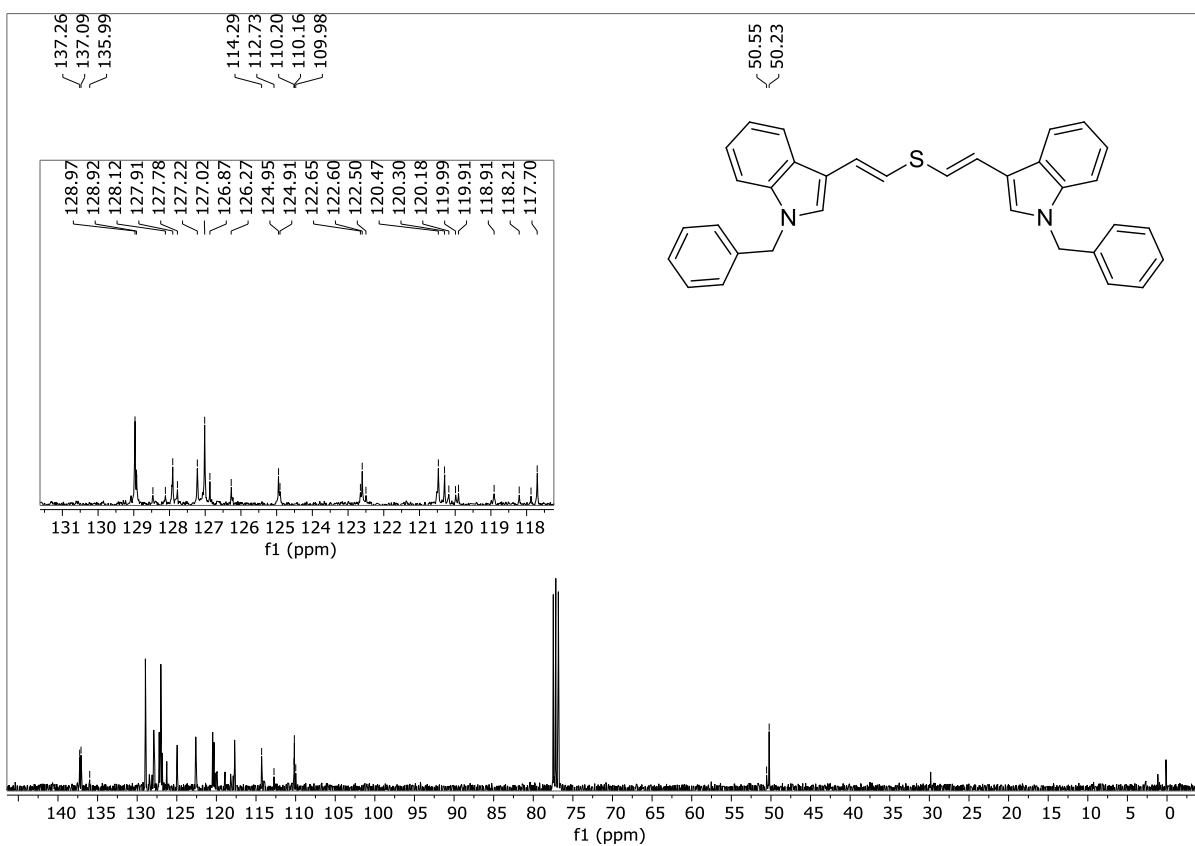
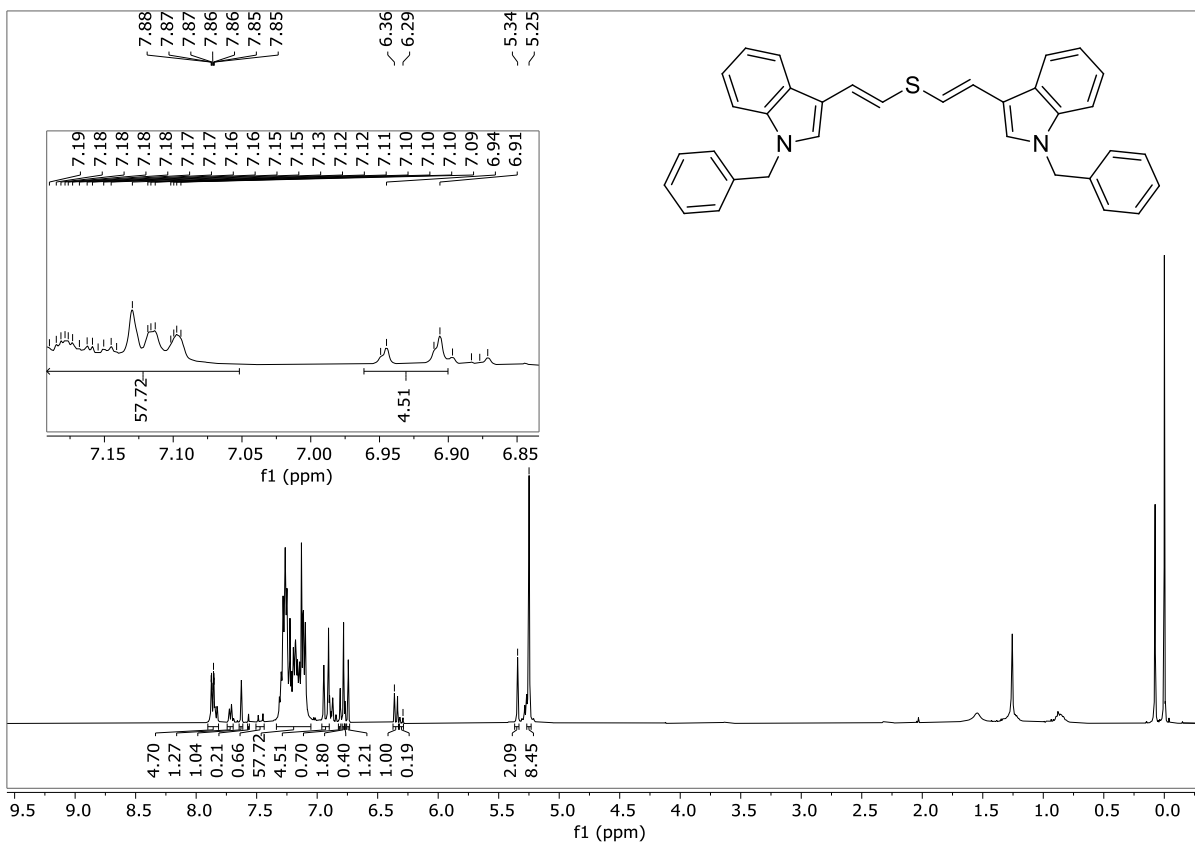


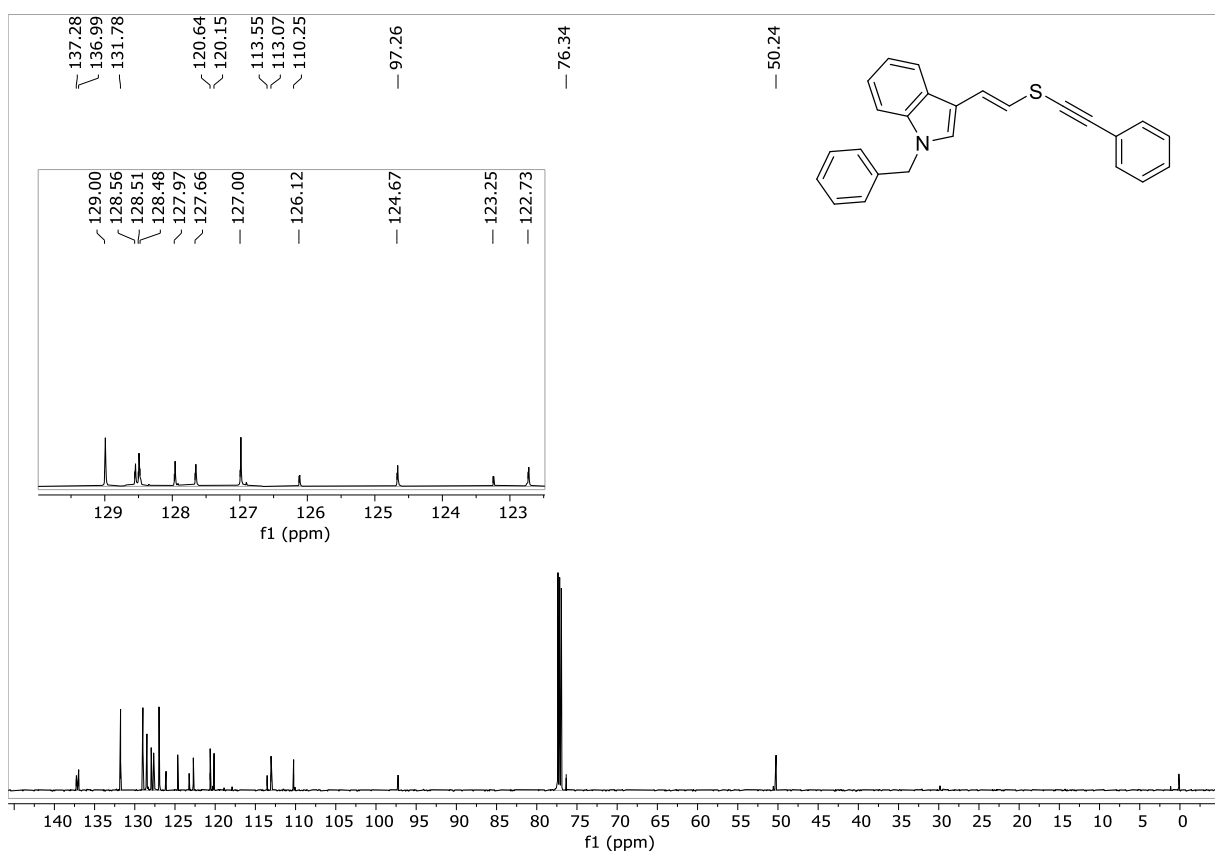
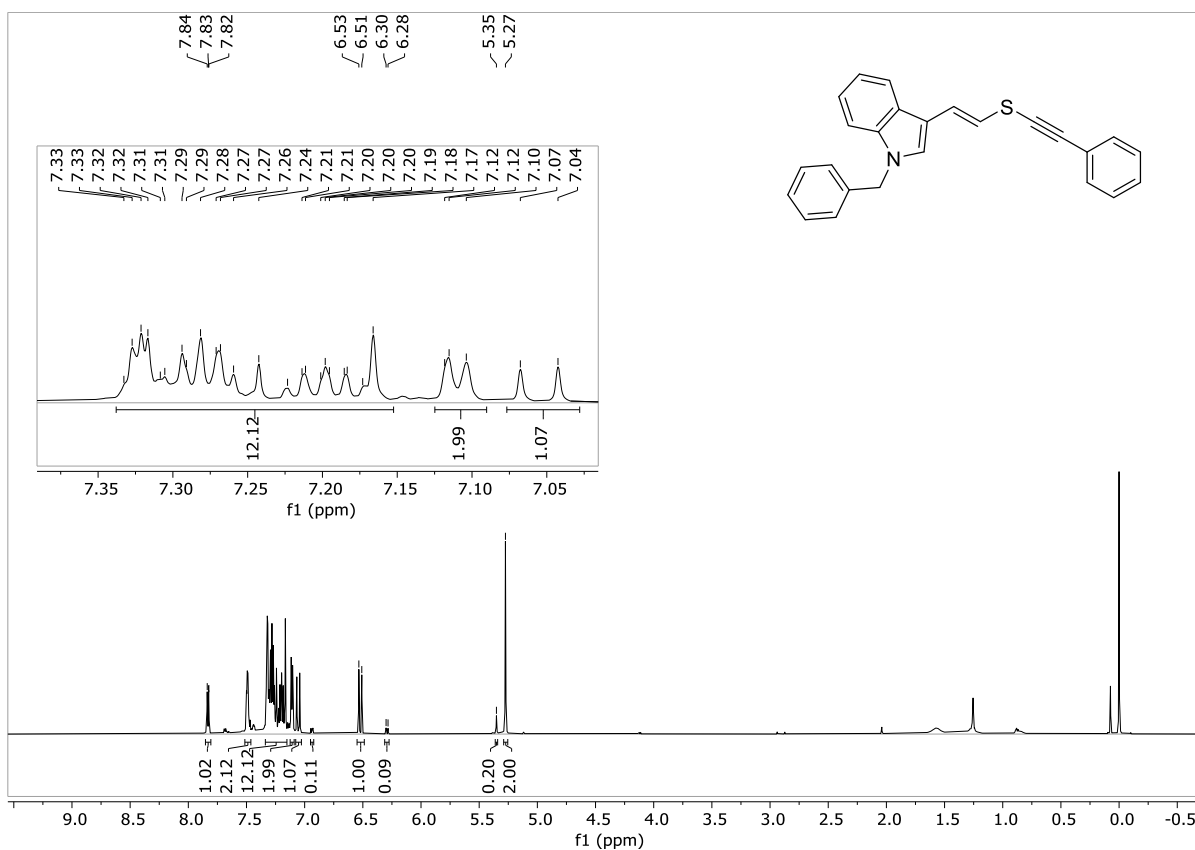
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3m em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).



Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3n em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 5 em CDCl_3 (400 MHz e 100 MHz).



Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 6a em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 6b em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz e 100 MHz).