

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS  
QUÍMICA ORGÂNICA E BIOLÓGICA

CLARICE ALVES DALE CAIUBY

**Explorando a reatividade de compostos diazocarbonílicos e íídeos de enxofre  
na construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo**

SÃO CARLOS

2022

CLARICE ALVES DALE CAIUBY

**Explorando a reatividade de compostos diazocarbonílicos e ilídeos de enxofre  
na construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo**

Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de doutora em ciências.

Área de concentração: Química Orgânica e  
Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender  
Burtoloso

SÃO CARLOS

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

**Assinatura:**

**Data:**

*Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC*

Caiuby, Clarice Alves Dale

Explorando a reatividade de compostos diazocarbonílicos e ilídeos de enxofre na construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo / Clarice Alves Dale Caiuby. — São Carlos, 2022.

386 f.

Tese (Doutorado em Química Orgânica e Biológica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2022.

Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

1. Síntese orgânica . I. Título.

*Wilneide do C. M. Maiorano - CRB: 3978/8*



Aos meus professores e professoras,  
dentre eles o meu pai



## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade de São Paulo, ao Departamento de Química, ao Programa de Pós-Graduação em Química e à Central de Análises Químicas e Instrumentais do Instituto de Química de São Carlos (IQSC), aos seus docentes e funcionários, por todo o suporte para realizar esse curso de doutorado. Agradeço também ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da UFSCar pela assistência técnica e instrumental durante as restrições do Covid-19.

Ao apoio financeiro e acadêmico da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (nº 2017/23837-4 e 2020/11955-5), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (142237/2017-5) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES.

Ao Prof. Antonio Burtoloso, por todo incentivo e orientação ao longo desses mais de cinco anos de doutorado. Aos colegas do Laboratório Warner Bruce Kover, pelo companheirismo no cotidiano de trabalho: Allan, Anees, Alexander, Bruna, Camila, David, Eduardo, Edson, Evandro, Grazi, João Pedro, João Victor, Jorge, Kauê, Nikolas, Lucas, Márcio, Marília, Matheus, Orlando, Radell, Rafael Gallo, Tharik, Viktor. Em especial, a Patrícia (que também atende por Xuxinha ou Patinha), pela cumplicidade e amizade que será levada para toda a vida. Ao Prof. Christophe Aïssa por ter me recebido em seu laboratório para realizar o BEPE na Universidade de Liverpool, mesmo com todas as dificuldades causadas pela pandemia do Covid-19. Agradeço também a hospitalidade dos membros do seu grupo: Sarah, Lucas, Eva e Beth.

Agradeço a todos os professores e professoras que passaram pela minha vida e que foram meus maiores incentivadores: do ensino fundamental e médio na cidade de Alcobaça-BA, em especial à minha querida Nariman e meu pai Hermas; da Universidade Federal de Viçosa, em especial ao Robson Ricardo; da Universidad Autónoma de Madrid – Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, em especial ao Manuel Sánchez-Sánchez; da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), em especial à Arlene Correa; da McGill University em especial ao C.J Li.

Amigos e amigas, meus presentes dados pela vivência em São Carlos, não irei citar nomes pois essa lista ficaria gigante, mas a vocês eu sou eternamente grata por todo apoio e carinho. À minha mãe Sirlene, madrinha Dionísia, irmã Taiane e todos meus familiares, agradeço pelo apoio e suporte emocional (e algumas vezes financeiro) que foram de suma importância ao longo dessa longa trajetória. Agradeço também à minha tia avó Alexandrina, hoje com quase 100 anos de idade, e (novamente) ao meu pai Hermas, que foram as pessoas que mais acreditaram em mim, mesmo quando tudo isso parecia um sonho longínquo na cabeça de uma criança destemida do interior da Bahia.

*We cannot all succeed when half of us are held back*  
*(MALALA YOUSAFZAI – Her 16th birthday speech at the United Nations)*

## RESUMO

Diazo compostos e íldeos de enxofre consistem em classes químicas que atualmente vem se estabelecendo como versáteis substratos em síntese orgânica, seja devido a suas características estruturais bastante singulares, que lhes atribuem um caráter ambifílico, permitindo reações com diversos eletrófilos e nucleófilos, ou devido a sua habilidade em formar intermediários do tipo carbeno. Neste contexto, no primeiro capítulo dessa tese de doutorado, foi avaliada a nucleofilicidade de compostos diazocarbonílicos e íldeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios frente a metodologias de abertura de epóxidos, visando a construção de álcoois e oxetanos funcionalizados. Embora nenhum sucesso tenha sido obtido na síntese dos produtos de interesse, foram identificados produtos resultantes do rearranjo de Meinwald catalisado por ácido de Lewis em epóxidos que leva a formação de aldeídos. Esses aldeídos formados *in situ* reagiram com o diazocomposto em reações de adição a carbonila para obtenção de compostos dicarbonilados (Reação de Roskamp), de epóxidos (Reação de Darzens) e de compostos 2-diazo-4-hidroxicarbonílicos. No segundo capítulo, íldeos imidoil sulfoxônios foram apresentados como potenciais precursores de espécies do tipo  $\alpha$ -imino metal-carbenos. Nossa hipótese foi suportada a partir da reação de funcionalização C-H intramolecular na presença de catalisador de irídio, levando a obtenção de indóis substituídos em uma única etapa. Para isso, foram sintetizados 24 exemplares inéditos de íldeos *N*-aril-imidoil sulfoxônios com rendimentos de 45 – 89%. Essa série de substratos foi então submetida a presença de catalisador de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (4 mol%) para fornecer 24 indóis funcionalizados com rendimentos de 15 – 70%. No terceiro capítulo, realizado em parceria com Prof. Christophe Aïssa - Universidade de Liverpool, estudamos a obtenção de novos íldeos de enxofre bis-substituídos através de metodologias de acoplamento cruzado catalisada por paládio. Foram sintetizados com sucesso 13 novos íldeos cíclicos do tipo  $\alpha$ -carbonil- $\alpha$ -aril sulfoxônio em bons rendimentos (até 99%) a partir de uma estratégia arilação intramolecular. Esses compostos foram aplicados em reações de inserção X-H e funcionalização C-H. Os íldeos ceto-sulfoxônios cíclicos apresentaram excelente reatividade para reação de funcionalização C-H de indóis catalisada por irídio, fornecendo 15 exemplos de indóis funcionalizados com (1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona) em até 98% de rendimento. Em contraste, para a série éster de substratos, uma abordagem de protonação foi eficaz usando ácido fosfórico. Sob condições de reação organocatalisadas, 10 exemplos de 4-(1*H*-indol-3-il)isocroman-3-onas foram sintetizados em até 82% de rendimento e quando (S)-TRIP foi aplicado como organocatalisador, até 94% de rendimento e até 90% de excesso enantiomérico foi obtido. Por fim, inspirados nessas transformações catalisadas por ácido de Brønsted, foi realizada a síntese de  $\beta$ -amino-tioeteres (28 exemplos, até 99%) a partir da inserção S-H livre de metais de transição em íldeos imidoil sulfoxônios.

## ABSTRACT

Diazo compounds and sulfur ylides are promising substrates in organic synthesis. Their very unique structural features allow reactions with several electrophiles and nucleophiles, as well as the ability to form carbene-type intermediates. In this context, in the first chapter of this PhD thesis, the nucleophilicity of diazocarbonyl compounds and  $\alpha$ -carbonyl sulfoxonium ylides was evaluated in epoxide ring opening methodologies to achieve functionalized alcohols and oxetanes. No success was obtained in the synthesis of the products of interest, since products resulting from the Meinwald rearrangement in epoxides catalyzed by Lewis acid (that leads to the formation of aldehydes) were identified. These aldehydes formed *in situ* reacted with the diazocompound by carbonyl addition reactions to provide dicarbonyl compounds (by Roskamp Reaction), epoxides (by Darzens Reaction) and 2-diazo-4-hydroxycarbonyl compounds. In the second chapter, imidoyl sulfoxonium ylides were presented as potential precursors of  $\alpha$ -imino metal-carbenes species. Our hypothesis was supported by performing an intramolecular C-H functionalization reaction in the presence of an iridium catalyst, leading to the obtention of substituted indoles in a single step. In this case, 24 new examples of *N*-aryl-imidoyl sulfoxonium ylides were synthesized with 45 – 89% yield. This series of substrates was then subjected to the presence of  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  catalyst (4 mol%) to afford 24 functionalized indoles in 15 – 70% yields. In the third chapter, in collaboration with Prof. Christophe Aïssa- University of Liverpool, we studied the synthesis of new bis-substituted sulfur ylides through cross-coupling methodologies catalyzed by palladium. Thirteen new cyclic  $\alpha$ -carbonyl- $\alpha$ -aryl sulfoxonium ylides were successfully synthesized in good yields (up to 99%) using an intramolecular arylation strategy. These compounds were applied in X-H insertion and C-H functionalization reactions. Cyclic ketosulfoxonium ylides showed excellent reactivity for iridium-catalyzed C-H functionalization of indoles, providing 15 examples of functionalized indoles with (1,3-dihydro-2*H*-inden-2-one) in up to 98% yield. In contrast, for the ester series of substrates, a protonation approach was effective using a phosphoric acid. Under organocatalyzed reaction conditions, 10 examples of 4-(1*H*-indol-3-yl) isochroman-3-ones were synthesized in up to 82% yield and when (S)-TRIP was applied as organocatalyst, up to 94% yield and up to 90% enantiomeric excess was obtained. Finally, inspired by these Brønsted acid-catalyzed transformations, the synthesis of  $\beta$ -amino-thioethers (26 examples, up to 99%) was carried out from transition metal-free S-H insertion into imidoyl sulfoxonium ylides.

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Reações de abertura de anel de epóxido.....	19
<b>Esquema 2.</b> Abertura nucleofílica de epóxidos em meio básico e ácido.....	20
<b>Esquema 3.</b> Epóxidos como intermediários na obtenção de quinina e gliocladina C.....	21
<b>Esquema 4.</b> Abordagens para abertura assimétrica de epóxidos.....	23
<b>Esquema 5.</b> Dessimetração de <i>meso</i> -epóxidos e resolução cinética de epóxidos racêmicos.....	24
<b>Esquema 6.</b> Formação de ligação C-C em abertura assimétrica de epóxidos.....	24
<b>Esquema 7.</b> Ácidos de Brønsted como organocatalisadores na abertura de epóxidos.....	25
<b>Esquema 8.</b> Sulfinamina quiral como organocatalisador na abertura de <i>meso</i> -epóxidos. ...	26
<b>Esquema 9.</b> Estrutura e estabilidade de compostos diazo. ....	27
<b>Esquema 10.</b> Aplicações de compostos diazocarbonílicos em síntese orgânica.....	29
<b>Esquema 11.</b> Características estruturais dos íldeos de enxofre .....	31
<b>Esquema 12.</b> Aplicações de íldeos de enxofre em síntese orgânica. ....	32
<b>Esquema 13.</b> Formação de íldeos a partir de metal-carbenos.....	33
<b>Esquema 14.</b> Síntese de 1,4-dioxenos a partir de epóxidos e compostos diazo. ....	35
<b>Esquema 15.</b> Abertura de epóxidos com íldeos de enxofre para síntese de oxetanos e álcoois homoalílicos.....	36
<b>Esquema 16.</b> Planejamento para reação de abertura de epóxidos por compostos diazocarbonílicos .....	38
<b>Esquema 17.</b> Rearranjo de epóxido e formação de <b>4a</b> .....	40
<b>Esquema 18.</b> Reação de Darzen pra formação do composto <b>6a</b> .....	41
<b>Esquema 19.</b> Formação do 2-fenil-acetaldeído e obtenção de <b>4a</b> .....	42
<b>Esquema 20.</b> Avaliação de diferentes substratos epóxidos.....	44
<b>Esquema 21.</b> Desprotonação do diazometano de acila e reação com eletrófilo. ....	46
<b>Esquema 22.</b> Uso de ácido de Lewis e bases para abertura de epóxidos por compostos diazocarbonílicos. ....	46
<b>Esquema 23.</b> Avaliação de outros epóxidos na presença de base.....	49
<b>Esquema 24.</b> Formação de compostos diazo organometálicas e reação com eletrófilos. ...	49
<b>Esquema 25.</b> Síntese do etil 2-diazo-3-hidroxi-3-metilbutanoato.....	51
<b>Esquema 26.</b> Planejamento geral para síntese de oxetanos a partir de epóxidos e íldeos de enxofre.....	52
<b>Esquema 27.</b> Carbenos como intermediários reativos em síntese orgânica.....	55
<b>Esquema 28.</b> Configuração eletrônica, estrutura e reatividades dos carbenos livres. ....	57
<b>Esquema 29.</b> Principais rotas de obtenção de carbenos livres.....	58
<b>Esquema 30.</b> Complexos Metal-Carbene: Carbenos de Fischer e de Schrock.....	60
<b>Esquema 31.</b> Complexos metal-carbene e estabilidade de acordo com substituintes do carbene.....	62
<b>Esquema 32.</b> Efeitos dos ligantes ao redor do centro metálico. ....	62
<b>Esquema 33.</b> Inserção C-H de complexos metal-carbenos.....	63
<b>Esquema 34.</b> Exemplos de inserção X-H em complexos metal-carbene.....	64
<b>Esquema 35.</b> Íldeos de enxofre como equivalentes sintéticos dos compostos diazocarbonílicos.....	65
<b>Esquema 36.</b> Trabalhos seminais de íldeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônios em reações de inserção X-H mediados por metal-carbene .....	66
<b>Esquema 37.</b> Trabalhos mais recentes de inserção X-H mediada por metal-carbene.....	67
<b>Esquema 38.</b> Tentativas de inserção C-H com íldeo ceto sulfoxônio. ....	69
<b>Esquema 39.</b> Formação de pirróis a partir da inserção C-H de íldeos de enxofre. ....	70
<b>Esquema 40.</b> Mecanismo de inserção C-H e de ativação C-H.....	71

<b>Esquema 41.</b> Funcionalização C-H de arenos por inserção migratória de carbenos. ....	72
<b>Esquema 42.</b> Estratégias gerais para obtenção de $\alpha$ -imino metal-carbenos. ....	73
<b>Esquema 43.</b> Rearranjos de Dimroth e tautomerização de triazóis. ....	75
<b>Esquema 44.</b> Algumas aplicações envolvendo espécies $\alpha$ -imino-carbenos ....	76
<b>Esquema 45.</b> $\alpha$ -imino carbenos para obtenção de 3-aril-indóis. ....	77
<b>Esquema 46.</b> Síntese de indóis a partir de <i>N</i> -sulfonil-1,2,3-triazóis. ....	78
<b>Esquema 47.</b> Formação de $\alpha$ -imino ouro-carbenos. ....	79
<b>Esquema 48.</b> Síntese de pirróis catalisada por ouro a partir de homopropargilazidas. ....	80
<b>Esquema 49.</b> Funcionalização C-H em complexos $\alpha$ -imino ouro-carbenos para obtenção de indóis. ....	81
<b>Esquema 50.</b> Formação de $\alpha$ -diazó oximo etéres. ....	82
<b>Esquema 51.</b> Aplicações de $\alpha$ -oximino metal-carbenos na síntese de <i>N</i> -heterociclos. ....	83
<b>Esquema 52.</b> Síntese de 2 <i>H</i> -azirina e pirróis a partir de $\alpha$ -diazó oximo éteres. ....	83
<b>Esquema 53.</b> Síntese de Ilídeos <i>N</i> -aril imidoil sulfoxônios. ....	86
<b>Esquema 54.</b> Síntese de ilídeos <i>N</i> -aril-imidoil sulfoxônios – 3 etapas. ....	90
<b>Esquema 55.</b> Substratos de ilídeos <i>N</i> -aril-imidoil sulfoxônios. ....	91
<b>Esquema 56.</b> Síntese do ilídeo <i>N</i> -( <i>m</i> -metoxifenil) imidoil sulfoxônio. ....	92
<b>Esquema 57.</b> Estudo do escopo para síntese de indóis a partir de ilídeos imidoil sulfoxônios. ....	96
<b>Esquema 58.</b> Formação de núcleo indol <i>versus</i> quinolina. ....	97
<b>Esquema 59.</b> Experimentos controle. ....	100
<b>Esquema 60.</b> Proposta mecanística para funcionalização C-H <i>via</i> $\alpha$ -imino carbeno a partir de ilídeo imidoil sulfoxônio. ....	101
<b>Esquema 61.</b> Rotas sintéticas para ilídeos sulfoxônios. ....	105
<b>Esquema 62.</b> Síntese de estruturas bis-substituídas por subsequente reação de adição. ....	106
<b>Esquema 63.</b> Exemplos de ilídeos bis-susbtituídos pró-quirais. ....	107
<b>Esquema 64.</b> Síntese de ilídeos de enxofre bis-substituídos usando diazo compostos e ilídeos iodônios. ....	108
<b>Esquema 65.</b> Funcionalização de ilídeos sulfoxônios usando química de arinos. ....	109
<b>Esquema 66.</b> Síntese de ilídeos $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -carbonil sulfoxônios catalisada por paládio. ....	110
<b>Esquema 67.</b> Síntese de ilídeos sulfoxônios dicarbonilados. ....	111
<b>Esquema 68.</b> Síntese de ilídeos sulfoxônios cíclicos. ....	112
<b>Esquema 69.</b> Inserção S-H assimétrica catalisada por tioureia. ....	114
<b>Esquema 70.</b> Inserção N-H assimétrica catalisada por cobre e esquaramida quiral. ....	115
<b>Esquema 71.</b> Reações enantiosseletivas organocatalisada por ácidos fosfóricos. ....	116
<b>Esquema 72.</b> Exemplos de ciclopropanação assimétrica. ....	118
<b>Esquema 73.</b> Estruturas de ilídeos sulfoxônios e sítios de ativação catalítica. ....	119
<b>Esquema 74.</b> Síntese de ilídeos de <i>N</i> -alquil e <i>N</i> -aril imidoil sulfoxônios. ....	122
<b>Esquema 75.</b> Avaliação de TiCl <sub>4</sub> para promover a formação de grupo imino entre ilídeo $\alpha$ -fenil- $\alpha'$ -ceto sulfoxônio e anilina. ....	126
<b>Esquema 76.</b> Arilação intramolecular de ilídeos de enxofre. ....	127
<b>Esquema 77.</b> Acoplamento cruzado intramolecular para síntese de ilídeos sulfoxônios cíclicos. ....	128
<b>Esquema 78.</b> Síntese de substratos ilídeos $\alpha$ -éster sulfoxônios <b>14a-l</b> . ....	129
<b>Esquema 79.</b> Síntese de substratos ilídeos $\alpha$ -ceto sulfoxônios <b>14m-o</b> . ....	130
<b>Esquema 80.</b> Síntese de substratos ilídeos $\alpha$ -amida sulfoxônios <b>14p-q</b> . ....	130
<b>Esquema 81.</b> Avaliação do escopo da reação de arilação intramolecular de ilídeos sulfoxônios. ....	132
<b>Esquema 82.</b> Reações <i>via</i> formação de metal-carbeno usando ilídeos sulfoxônios cíclicos. ....	136
<b>Esquema 83.</b> Ilídeos sulfoxônios cíclicos em reações de inserção O-H e S-H. ....	137

<b>Esquema 84.</b> Estrutura e reatividade de <b>15a</b> e <b>15m</b> .....	138
<b>Esquema 85.</b> Reações mediadas por [M(III)] com ilídeos sulfoxônios cíclicos. ....	139
<b>Esquema 86.</b> Reação de ativação de C-H promovida por [Rh(III)]. ....	140
<b>Esquema 87.</b> Estudos iniciais de reações assimétricas de inserção de N-H. ....	142
<b>Esquema 88.</b> Escopo para funcionalização C-H de indóis por ilídeo $\alpha$ -ceto sulfoxônio cíclico. ....	145
<b>Esquema 89.</b> Estrutura e reatividade de indóis. ....	146
<b>Esquema 90.</b> Mecanismo de funcionalização C-H de indóis por ilídeo ceto sulfoxônio cíclico <b>15m</b> mediada por metal-carbeno. ....	148
<b>Esquema 91.</b> Mecanismo geral para funcionalização C-H de indóis por ilídeo sulfoxônio cíclico <b>15a</b> usando ácido fosfórico como catalisador.....	149
<b>Esquema 92.</b> Reações de funcionalização C-H de indóis promovidas por ácido fosfórico. ....	150
<b>Esquema 93.</b> Funcionalização C-H enantiosseletiva de indóis com ilídeos cíclicos. ....	152
<b>Esquema 94.</b> Reações clássicas a partir de ilídeos imidoil sulfoxônios. ....	153
<b>Esquema 95.</b> Estudos iniciais para inserção X-H de ilídeos imidoil sulfoxônios. ....	154
<b>Esquema 96.</b> Avaliação do escopo para inserção S-H frente a diferentes ilídeos imidoil sulfoxônios.....	157
<b>Esquema 97.</b> Avaliação do escopo para inserção S-H frente a diferentes tiofenóis. ....	158
<b>Esquema 98.</b> Formação de aziridinas e derivados de cisteína. ....	161

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>10a</b> . .....	93
<b>Figura 2.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ , $80^\circ\text{C}$ ) de <b>10a</b> . .....	93
<b>Figura 3.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>10a</b> . .....	94
<b>Figura 4.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ , $80^\circ\text{C}$ ) de <b>10a</b> . .....	94
<b>Figura 5.</b> Atribuições de sinais característicos de RNM para <b>10a</b> . .....	95
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>11a</b> . .....	98
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>11a</b> . .....	98
<b>Figura 8.</b> Atribuições de sinais característicos de RMN para <b>11a</b> . .....	99
<b>Figura 9.</b> Aplicações usando ilídeos imidoil sulfoxônios. ....	101
<b>Figura 10.</b> Atribuição dos principais sinais dos espectros de RMN para <b>14a</b> . .....	131
<b>Figura 11.</b> Atribuição dos sinais do espectro de RMN para <b>15a</b> . .....	134
<b>Figura 12.</b> Esquaramidas e tioureias quirais. ....	141
<b>Figura 13.</b> Atribuição de sinais de espectro de RMN para <b>18d</b> . .....	151
<b>Figura 14.</b> Atribuição dos principais sinais dos espectros de RMN para <b>21a</b> . .....	159



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Avaliação de ácidos de Lewis na abertura de epóxidos por compostos diazocarbonílicos. ....	39
<b>Tabela 2.</b> Avaliação de organocatalisadores. ....	43
<b>Tabela 3.</b> Efeito da temperatura e solventes. ....	43
<b>Tabela 4.</b> Avaliação de bases para promover a desprotonação do diazoacetato de etila. ...	47
<b>Tabela 5.</b> Avaliação de catalisadores ácidos de Lewis. ....	48
<b>Tabela 6.</b> Derivados diazo organometálicos como espécies nucleofílicas na abertura de epóxidos. ....	50
<b>Tabela 7.</b> Abertura de epóxidos com ilídeos de enxofre funcionalizados. ....	52
<b>Tabela 8.</b> Ilídeos de enxofre na síntese de indóis <i>via</i> inserção C-H. ....	87
<b>Tabela 9.</b> Reações de Ilídeos de enxofre na síntese de indóis conduzidas em micro-ondas. ....	88
<b>Tabela 10.</b> Inserção C-H intramolecular <i>via</i> metal-carbeno com <b>12e</b> . ....	123
<b>Tabela 11.</b> Inserção C-H intramolecular <i>via</i> metal-carbeno com <b>12f</b> . ....	123
<b>Tabela 12.</b> Síntese de ilídeo $\alpha$ -fenil- $\alpha'$ -imidoil sulfoxônios por acoplamento cruzado. ....	124
<b>Tabela 13.</b> Otimização da condição reacional. ....	128
<b>Tabela 14.</b> Estudos iniciais para inserção N-H assimétrica. ....	142
<b>Tabela 15.</b> Estudos iniciais de reações assimétricas de inserção de S-H. ....	143
<b>Tabela 16.</b> Otimização das condições reacionais para inserção S-H em ilídeo imidoil sulfoxônio. ....	155

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Acetil
AcOEt	Acetato de etila
Ar	Grupo aromático
Bn	Benzil
cod	1,5-ciclooctadieno
DABCO	1,4-Diazabíciclo[2.2.2]octano
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DBU	1,8-Diazabíciclo[5.4.0]undec-7-eno
DG	Grupo diretor
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
(E)	Eletrófilo
equiv.	Equivalentes
EtOH	Etanol
ERG	Grupo doador de elétrons
EWG	Grupo retirador de elétrons
FG	Grupo Funcional
h	Constante de Planck
HA	Ácido de Brønsted
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
Hz	Hertz
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
IR	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
LA	Ácido de Lewis
(LG)	Grupo abandonador
LUMO	Orbital molecular não ocupado de menor energia
[M]	Complexo metálico
MeCN	Acetonitrila
m/z	Razão massa carga
MeOH	Metanol
MHz	Mega-hertz

MW	Micro-ondas
mp	Ponto de fusão
NP	Nenhum produto desejado
NR	Nenhuma reação
(Nu) ou HNu	Nucleófilo
OTf	Triflato
Ph	Fenil
PhMe	Tolueno
pKa	Negativo do logaritmo da constante de dissociação ácida
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
SN1	Substituição nucleofílica uni-molecular
SN2	Substituição nucleofílica bi-molecular
ta	Temperatura ambiente
<i>t</i> BuOK	<i>tert</i> -Butóxido de potássio
TFA	Ácido trifluoro acético
THF	Tetraidrofurano
TLC	Cromatografia de camada delgada
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Tosil
$\Delta$	Aquecimento
$\nu$	Frequência de onda

NOTA: A representação utilizada para a separação decimal nesta tese foi o ponto (.).

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1- Compostos diazocarbonílicos e lídeos de enxofre em reações de abertura de epóxidos para síntese de oxetanos e álcoois funcionalizados.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>19</b>
1.1.1. Reações de abertura assimétrica de epóxidos.....	21
1.1.2. Compostos Diazocarbonílicos.....	26
1.1.3. Lídeos Enxofre.....	29
1.1.4. Abertura de epóxidos usando diazocompostos e lídeos de enxofre.....	33
<b>1.2. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>38</b>
1.3.1. Avaliação de diazocompostos como espécies nucleofílicas em reações de abertura de epóxidos.....	38
1.3.2. Ácidos de Lewis e de Brønsted como catalisadores para reação de abertura de epóxidos por diazoacetato de etila.....	38
1.3.3. Aumento da reatividade do diazoacetato de etila a partir do uso de bases e da formação de derivados metálicos.....	45
1.3.4. Síntese de oxetanos a partir de epóxidos e lídeos de enxofre.....	51
<b>1.4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>CAPÍTULO 2 - lídeos imidoil sulfoxônios como novos precursores de espécies <math>\alpha</math>-imino metal-carbeno em reações de funcionalização C-H.....</b>	<b>54</b>
<b>2.1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>55</b>
2.1.1. Complexos Metal-Carbeno.....	57
2.1.2. lídeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônios como precursores de metal-carbeno.....	65
2.1.3. Carbenos azavinílicos.....	72
<b>2.2. OBJETIVOS.....</b>	<b>85</b>
<b>2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>86</b>
2.3.1. Otimização para reação de funcionalização C-H <i>via</i> metal-carbeno.....	86
2.3.2. Síntese de novos substratos <i>N</i> -aril-imidoil sulfoxônios.....	89
2.3.3. Estudo do escopo de funcionalização C-H para síntese de indóis.....	95
2.3.4. Estudo do mecanismo da reação.....	99
<b>2.4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>102</b>
<b>CAPÍTULO 3 - Síntese de novos lídeos sulfoxônios e aplicações em reações de funcionalização C-H e inserção X-H.....</b>	<b>103</b>
<b>3.1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>104</b>
3.1.1. Síntese de lídeos Sulfoxônios.....	104
3.1.2. Reações assimétricas a partir de lídeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônios.....	112
<b>3.2. OBJETIVOS.....</b>	<b>120</b>
<b>3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>121</b>

3.3.1.	Síntese e aplicação de novos íldeos imidoil sulfoxônios.....	121
3.3.2.	Síntese de íldeos $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -imidoil sulfoxônios.....	124
3.3.3.	Síntese de íldeos sulfoxônios cíclicos.....	127
3.3.4.	Avaliação inicial da aplicação de íldeos sulfoxônios cíclicos em reações de inserção X-H e funcionalização C-H.....	135
3.3.5.	Íldeos sulfoxônios cíclicos em reações de funcionalização C-H catalisadas por [M(III)].....	139
3.3.6.	Inserção X-H assimétrica a partir de íldeos sulfoxônios cíclicos.....	140
3.3.7.	Funcionalização C-H de indóis com íldeos sulfoxônios cíclicos <i>via</i> formação de intermediário metal-carbeno.....	143
	Aplicação de íldeos sulfoxônios cíclicos em reações catalisadas por ácidos fosfóricos.....	148
3.3.8.	Íldeos imidoil sulfoxônios em reações de inserção S-H.....	153
<b>3.4.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>162</b>
<b>4.</b>	<b>SESSÃO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>163</b>
4.1.	Informações Gerais:.....	163
4.2.	Reação de epóxidos com diazoacetado de etila na presença de $\text{In}(\text{OTf})_3$ :.....	165
4.3.	Reação de epóxidos com diazoacetato de etila na presença de base:.....	166
4.4.	Procedimento geral para síntese dos íldeos imidoil-sulfoxônios:.....	167
4.5.	Procedimento geral para funcionalização C-H de íldeos <i>N</i> -aril imidoil sulfoxônios para obtenção de indóis:.....	178
4.6.	Procedimento geral para acoplamento intermolecular catalisado por paládio em íldeos sulfoxônios:.....	184
4.7.	Síntese de nitrocarbonatos ( <b>13a-i</b> ):.....	185
4.8.	Síntese de íldeos $\alpha$ -éster sulfoxônios ( <b>14a-l</b> ):.....	186
4.9.	Síntese de íldeos de $\alpha$ -ceto sulfoxônios ( <b>14m-o</b> ):.....	190
4.10.	Síntese de íldeos $\alpha$ -amido sulfoxônios ( <b>14p-q</b> ):.....	191
4.11.	Procedimento geral para acoplamento cruzado intramolecular de íldeos sulfoxônios catalisado por paládio:.....	192
4.12.	Procedimento geral para inserção N-H ou funcionalização C-H em íldeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônio cíclicos catalisada por irídio:.....	196
4.13.	Procedimento geral para funcionalização C-H organocatalisada de indóis usando íldeos sulfoxônios cíclicos:.....	202
4.14.	Reação de inserção S-H de Íldeos sulfoxônios:.....	207
4.15.	Procedimento geral para a reação em cascata de ativação de C-H/ciclização intramolecular promovido pelo complexo [Rh(III)]:.....	208
4.16.	Procedimento geral para síntese de $\beta$ -amino-tioéteres a partir de íldeos imidoil sulfoxônios:.....	209
<b>5.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>217</b>
<b>6.</b>	<b>ANEXO.....</b>	<b>239</b>
6.1.	Espectros dos produtos de reação de epóxido com diazoacetato de etila.....	239
6.2.	Espectros RMN dos íldeos imidoil sulfoxônios:.....	242
6.3.	Espectro de RMN dos indóis 2-susbtituídos ( <b>11a-y</b> ):.....	271
6.4.	Espectros de RMN dos íldeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônios ( <b>14a-q</b> ).....	295
6.5.	Espectros de RMN dos íldeos sulfoxonios cíclicos ( <b>15a-n</b> ).....	311
6.6.	Espectros de RMN dos produtos de inserção X-H e funcionalização C-H.....	324
6.7.	Cromatogramas – HPLC.....	355
6.8.	Espectros de RMN para $\beta$ -amino-tioéteres ( <b>21a-u</b> e <b>22a-e</b> ):.....	360

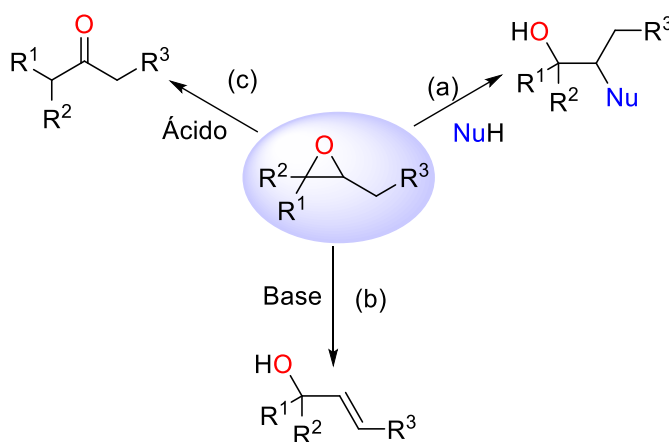
## **CAPÍTULO 1**

**Compostos diazocarbonílicos e ílideos de enxofre em reações de abertura de epóxidos para síntese de oxetanos e álcoois funcionalizados**

## 1.1. INTRODUÇÃO

O reconhecimento de estruturas chaves em produtos de reação permite que um químico sintético encontre espécies estruturalmente simples que possam ser usadas como blocos de construção na obtenção de alvos mais complexo. Para que isso seja possível, é de suma importância que exista um contínuo desenvolvimento de estratégias inovadoras que permitam assegurar a diversidade molecular e estrutural na síntese de novas moléculas.<sup>1,2</sup> Os epóxidos, também denominados oxiranos, consistem em heterociclos oxigenados que exibem algumas dessas características desejáveis em substratos de reação, sendo capazes de atuar de modo eficiente como intermediário em um amplo repertório de transformações. Devido à natureza eletrofílica e tensão do anel de três membros, esses heterociclos estão susceptíveis a reagir através de mecanismos de abertura de anel, tal como exemplificado no **Esquema 1**, para produzir compostos de interesse sintético.<sup>3,4</sup>

**Esquema 1.** Reações de abertura de anel de epóxido.

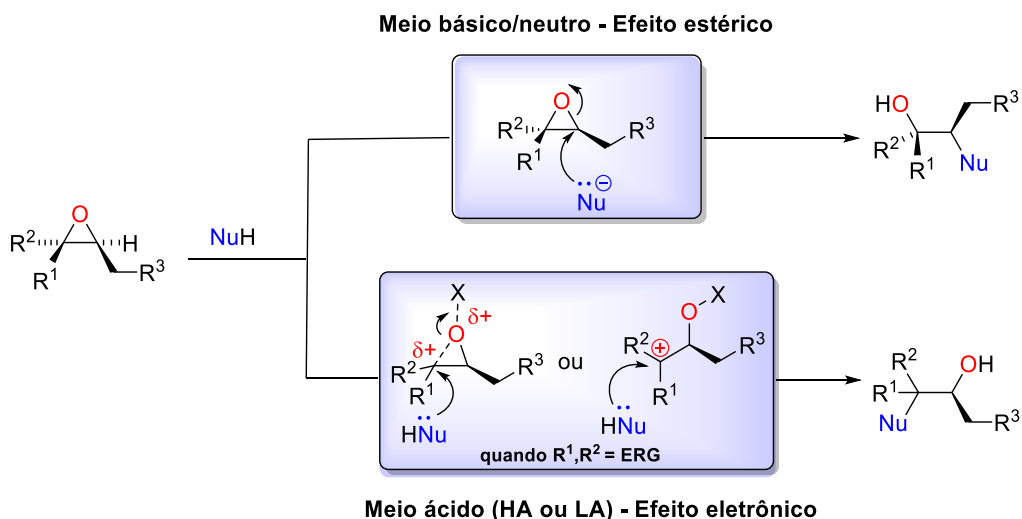


As principais transformações envolvendo abertura de anel de epóxidos podem ser mediadas por: a) ataque nucleofílico, levando a formação de produtos 1,2-funcionalizados; b) β-eliminação catalisada por base forte, fornecendo álcoois alílicos; c) rearranjo de Meinwald catalisado por ácido de Lewis ou Brønsted para produzir aldeídos e cetonas.<sup>5</sup> Dentre essas diferentes abordagens, as reações promovidas por ataque nucleofílico se destacam por resultar na formação de álcoois β-funcionalizados que, embora consistam em valiosos intermediários em síntese orgânica, ainda são de difícil acesso por métodos clássicos.<sup>6-9</sup> Neste caso, o régio e estereocontrole da

clivagem do anel são determinados pelas condições reacionais e pelas propriedades eletrônicas e estéricas dos substituintes no anel oxirano (**Esquema 2**). Em condições básicas ou neutras, o mecanismo de abertura favorecido ocorre através do ataque  $S_N2$  do nucleófilo pelo lado menos impedido do anel. Já quando espécies de ácidos de Brønsted (HA) ou de Lewis (LA) são empregadas no meio reacional, com a finalidade de aumentar o caráter eletrofílico do epóxido pela interação com o átomo de oxigênio, a reação ocorre pela formação de um intermediário carbocátion ou de uma espécie com caráter de carbocátion no estado de transição e, conseqüentemente, a abertura do anel ocorre de modo a gerar uma espécie cuja carga positiva seja melhor estabilizada.<sup>10</sup>

Espécies nucleofílicas amplamente aplicadas na abertura de epóxidos são baseadas em heteroátomos, tais como álcoois, água, aminas, tióis e haletos. Essas reações podem ocorrer de forma intra- ou intermolecular, levando a formação de uma nova ligação X-C. Já no caso de nucleófilos centrados em carbono, esse processo permanece restrito aos poucos relatos usando organometálicos, cianetos e enolatos, que resultam em reações pouco seletivas.<sup>11,12</sup>

**Esquema 2.** Abertura nucleofílica de epóxidos em meio básico e ácido.

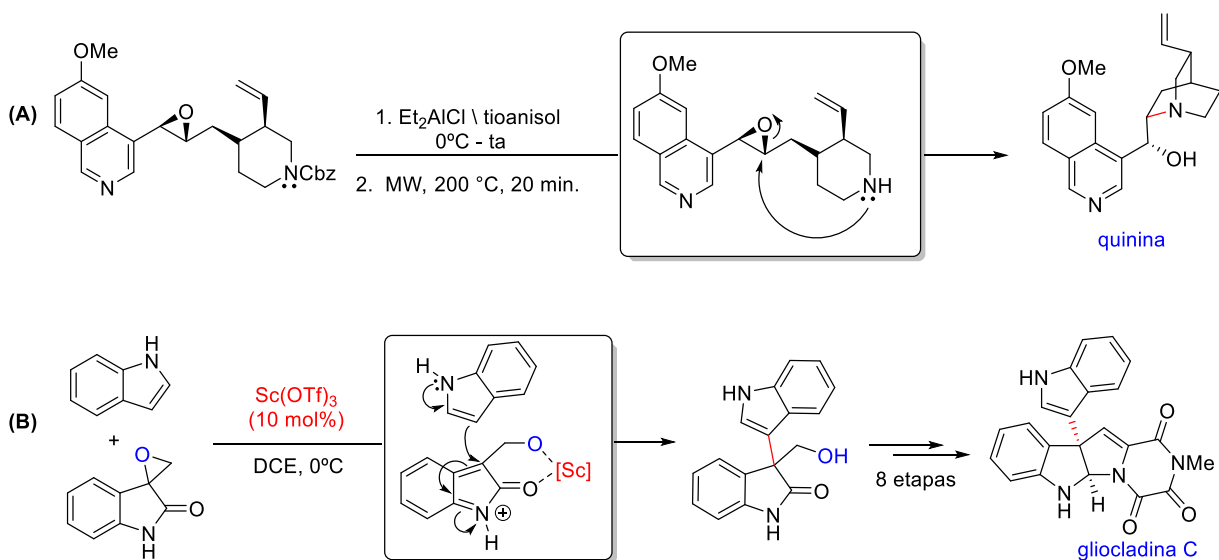


Como exemplo da aplicabilidade desse tipo de transformação em metodologias sintéticas, na rota de síntese assimétrica da quinina apresentada pelo grupo de Jacobsen em 2004, a construção estereoespecífica da estrutura bicíclica da molécula alvo foi realizada através de uma reação  $S_N2$  intramolecular de abertura de epóxido a partir do nitrogênio da piperidina, tal como apresentado no **Esquema 3A**.<sup>13</sup> Outro



exemplo interessante, apresentado em 2015 por Hajra e colaboradores, consiste em uma metodologia eficiente para abertura regioseletiva de espiro-epóxido catalisada por  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , utilizando a posição C(3) de indóis como nucleófilos de carbono. Essa transformação foi aplicada na construção de ligação C-C para formação de um intermediário chave na obtenção do composto natural gliocladina C (**Esquema 3B**).<sup>14</sup> Além desses exemplos representativos, estratégias de abertura de epóxidos são encontradas em inúmeras outras rotas de síntese de produtos naturais biologicamente relevantes.<sup>3</sup>

**Esquema 3.** Epóxidos como intermediários na obtenção de quinina e gliocladina C.



### 1.1.1. Reações de abertura assimétrica de epóxidos

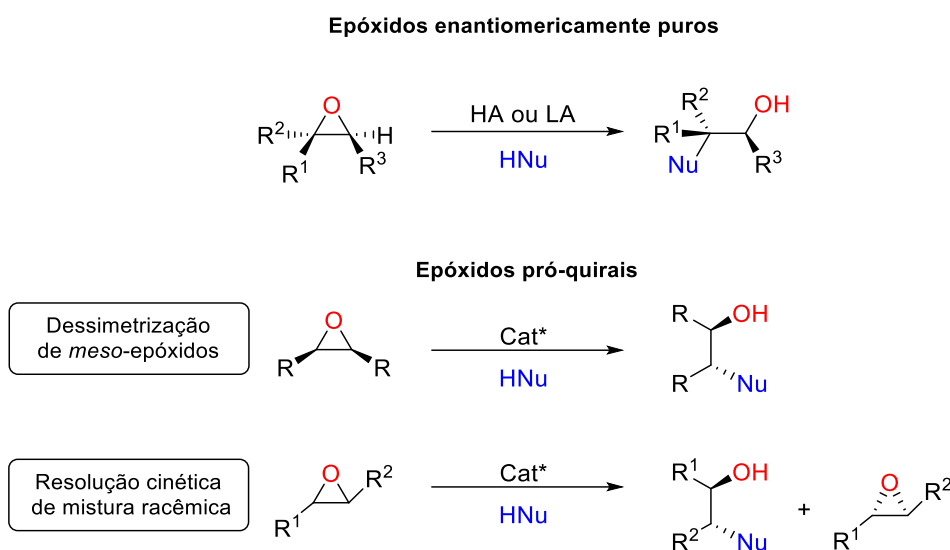
Além da identificação de estruturas altamente versáteis que possam ser aplicadas como substratos em rotas sintéticas, a seletividade de uma reação consiste em outro constante desafio que abrange não apenas transformações orgânicas, mas diversas áreas da química. Em especial, a investigação da quiralidade inerente aos centros de carbono tetraédrico e em como obter compostos químicos de forma enantiosseletiva compõem uma das mais importantes linhas de pesquisa em síntese orgânica. Isso se deve ao fato de que os diferentes enantiômeros de uma determinada molécula podem exibir atividades dramaticamente diferentes, o que tem um impacto direto na natureza e nos sistemas vivos como um todo, atingindo processos primordiais da indústria de fármacos, agroquímicos, fragrâncias e materiais.<sup>15-17</sup>

O empenho da comunidade científica em lograr metodologias catalíticas enantiosseletivas levou a atribuição de dois Prêmios Nobel em Química, em 2001 a Knowles, Sharpless e Noyori, pelo desenvolvimento de métodos de hidrogenação, epoxidação e di-hidroxilação assimétricas, e em 2021 aos pesquisadores List e MacMillan, pelo desenvolvimento da organocatálise assimétrica.<sup>18,19</sup> Como consequência, hoje podemos encontrar de fontes comerciais uma variedade de catalisadores baseados em complexos metálicos e moléculas orgânicas que são capazes de induzir níveis de enantiosseletividade que antes eram atingíveis apenas por reações enzimáticas em meio biológico.

Dentro desse contexto, as reações de abertura de epóxidos por nucleófilos podem também ser acessadas em sua versão assimétrica.<sup>20-22</sup> Uma forma direta de realizar essa transformação se baseia no processo inerente de substituição estereosseletiva a partir de epóxidos não racêmicos. Entretanto, é importante levar em consideração que nessa estratégia os substratos devem ser usados como materiais de partida já na forma enantiomericamente pura. Alternativas sintéticas bastante atraentes envolvem o uso de catalisadores quirais de ácidos de Brønsted e de Lewis em metodologias de dessimetrização de *meso*-epóxidos e de resolução cinética de epóxidos racêmicos pró-quirais (**Esquema 4**).<sup>5</sup>

O processo de dessimetrização consiste na manipulação de um substrato aquiral de modo a resultar na perda de elementos de simetria. Na abertura de epóxidos esse processo é realizado pelo ataque do nucleófilo a um *meso*-epóxido na presença de catalisadores quirais, levando a formação de álcoois assimétricos.<sup>23</sup> Já a resolução cinética pode ser definida como um processo onde um dos constituintes enantioméricos em uma mistura racêmica pode ser mais facilmente transformado em um produto do que outro. Isso ocorre porque os enantiômeros reagem com diferentes taxas de reação com o catalisador quiral, como resultado obtêm-se uma amostra enantioenriquecida do enantiômero menos reativo e o produto desejado com máximo teórico de 50% de rendimento.<sup>3</sup>

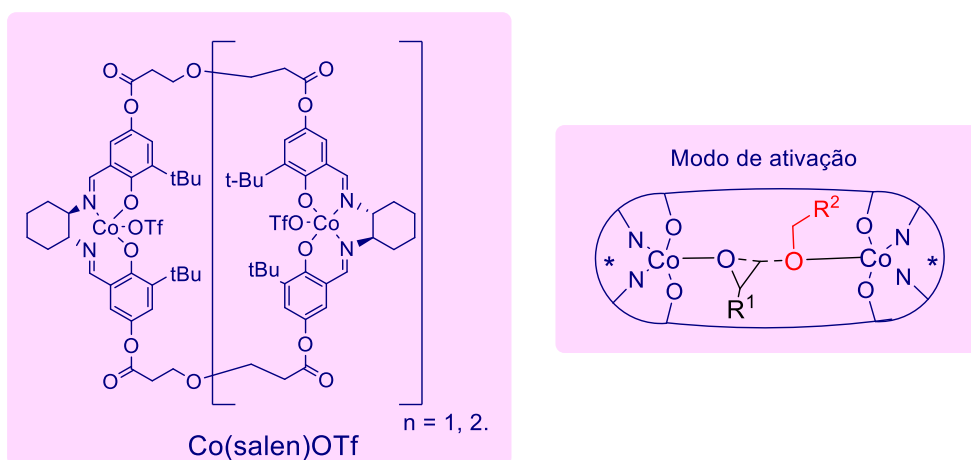
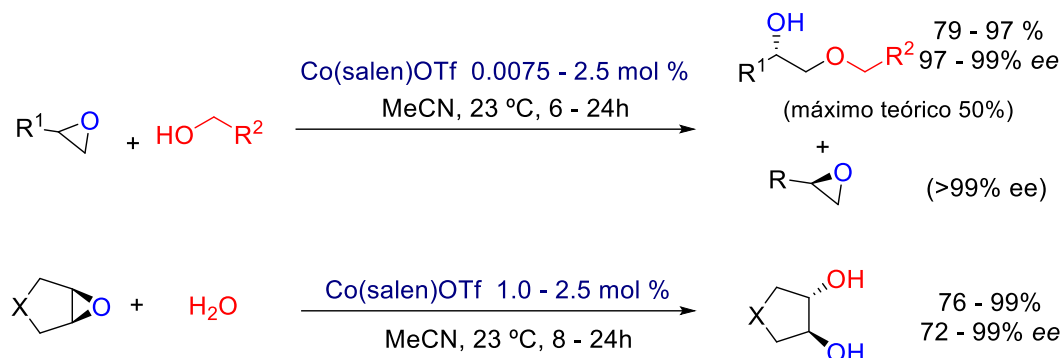
**Esquema 4.** Abordagens para abertura assimétrica de epóxidos.



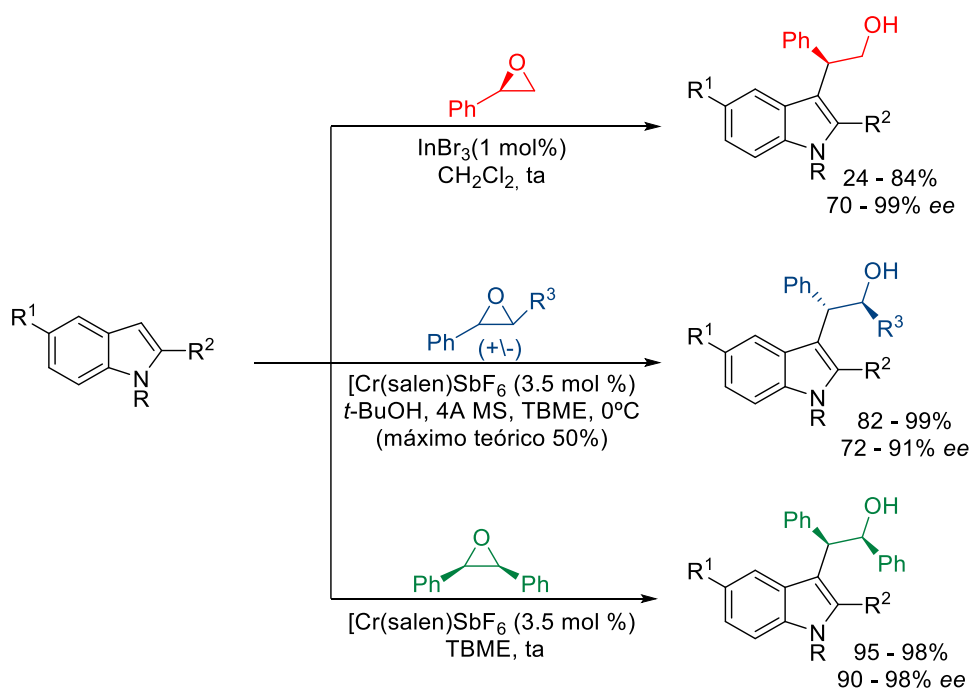
Como exemplo, o grupo de pesquisa de Jacobsen explorou o uso de catalisadores oligoméricos Co(salen) em reações de abertura enantiosseletiva de epóxidos por mecanismo de cooperação bimetálica, onde tanto o epóxido quanto o nucleófilo foram ativados por diferentes sítios no complexo oligomérico na etapa limitante da reação.<sup>20,24</sup> Essa estratégia foi aplicada na abertura de epóxidos monossustituídos usando álcoois alifáticos e aromáticos, promovida por baixas cargas de catalisador [Co(salen)OTf], resultando no produto final com bons rendimentos (79 – 97%) (resolução cinética - máximo teórico 50%) e excelentes excessos enantioméricos (97 – 99% ee). Essa metodologia também se apresentou efetiva para dessimetração de *meso*-epóxidos pelo ataque de água (**Esquema 5**).<sup>25</sup>

Um outro importante trabalho foi desenvolvido por Umani-Ronchi e colaboradores a partir da resolução cinética de epóxidos-1,2-dissubstituídos e da dessimetração de *meso*-epóxidos usando a posição C(3) de indóis como nucleófilos para formação de uma nova ligação C-C catalisada por [Cr(salen)SbF<sub>6</sub>] (3.5 mol%). Esse mesmo grupo de pesquisa também promoveu a abertura de epóxidos enantiomericamente puros por indóis na presença de catalisador InBr<sub>3</sub> (1 mol%). Essas metodologias se mostraram bastante eficientes, com bons rendimentos e excessos enantioméricos (**Esquema 6**).<sup>26,27</sup>

**Esquema 5.** Dessimetização de *meso*-epóxidos e resolução cinética de epóxidos racêmicos.



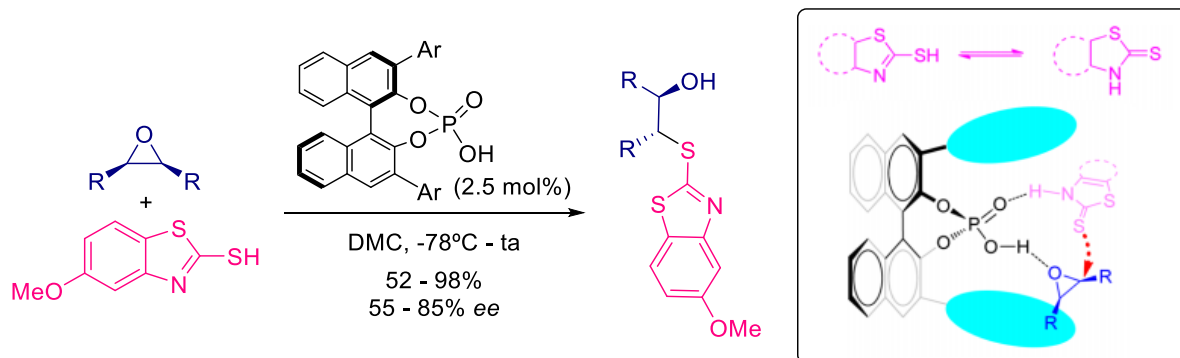
**Esquema 6.** Formação de ligação C-C em abertura assimétrica de epóxidos.



Ambas abordagens, dessimetração e resolução cinética, têm sido bastante exploradas a partir sistemas catalíticos baseados em complexos metálicos quirais, enquanto que estratégias organocatalisadas têm sido menos investigadas. Existem alguns trabalhos que reportam o uso de fosfoamidas, ácidos fosfóricos e derivados de tiourea quirais como organocatalisadores nestes processos de abertura assimétrica de epóxidos, entretanto apenas alguns exemplos forneceram os produtos desejados com bons rendimentos e enantiosseletividades.<sup>5</sup>

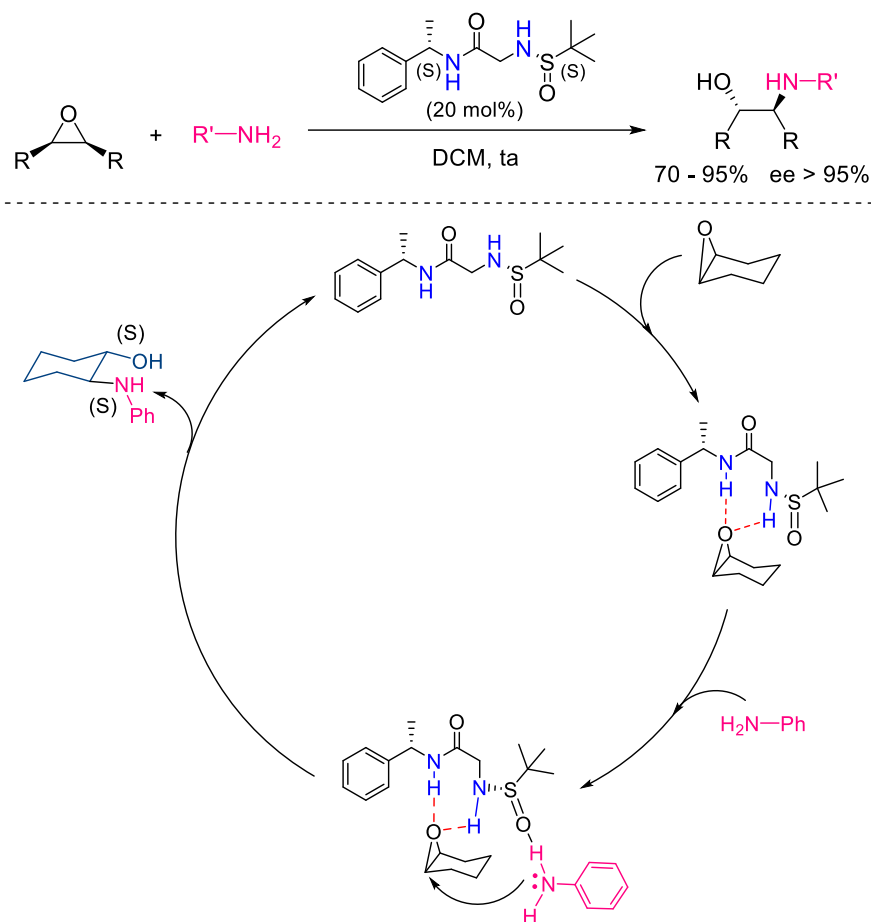
O trabalho seminal nesse âmbito foi reportado pelo grupo de Sun, que realizou a abertura nucleofílica de *meso*-epóxidos por aril-tióis na presença de organocatalisadores de ácidos de Brønsted quirais baseados em ácidos fosfóricos (*TRIP*). Os autores propuseram que a indução quiral ocorre por simultânea ativação dos dois substratos pelo catalisador; o epóxido por ligação de hidrogênio com a hidroxila do ácido fosfórico e a forma tautomérica do nucleófilo com o oxigênio fosforílico básico (**Esquema 7**). Como resultado foram obtidos álcoois funcionalizados com rendimentos e excessos enantioméricos de moderados a bons (52 - 98%, 55 - 85 ee).<sup>28</sup>

**Esquema 7.** Ácidos de Brønsted como organocatalisadores na abertura de epóxidos



Outro protocolo organocatalítico eficiente foi reportado Kureshy e colaboradores utilizando derivados de sulfinaquina quirais como catalisadores em reações de abertura assimétrica de *meso*-epóxidos com anilinas, levando a obtenção de  $\beta$ -amino álcoois com rendimentos de 70 – 95% e alta enantiosseletividade (ee > 95%). A partir dos resultados experimentais de variação estrutural desses organocatalisadores, observou-se que a quiralidade do átomo de enxofre determina a configuração do produto (**Esquema 8**).<sup>29</sup>

**Esquema 8.** Sulfinamina quiral como organocatalisador na abertura de *meso*-epóxidos.



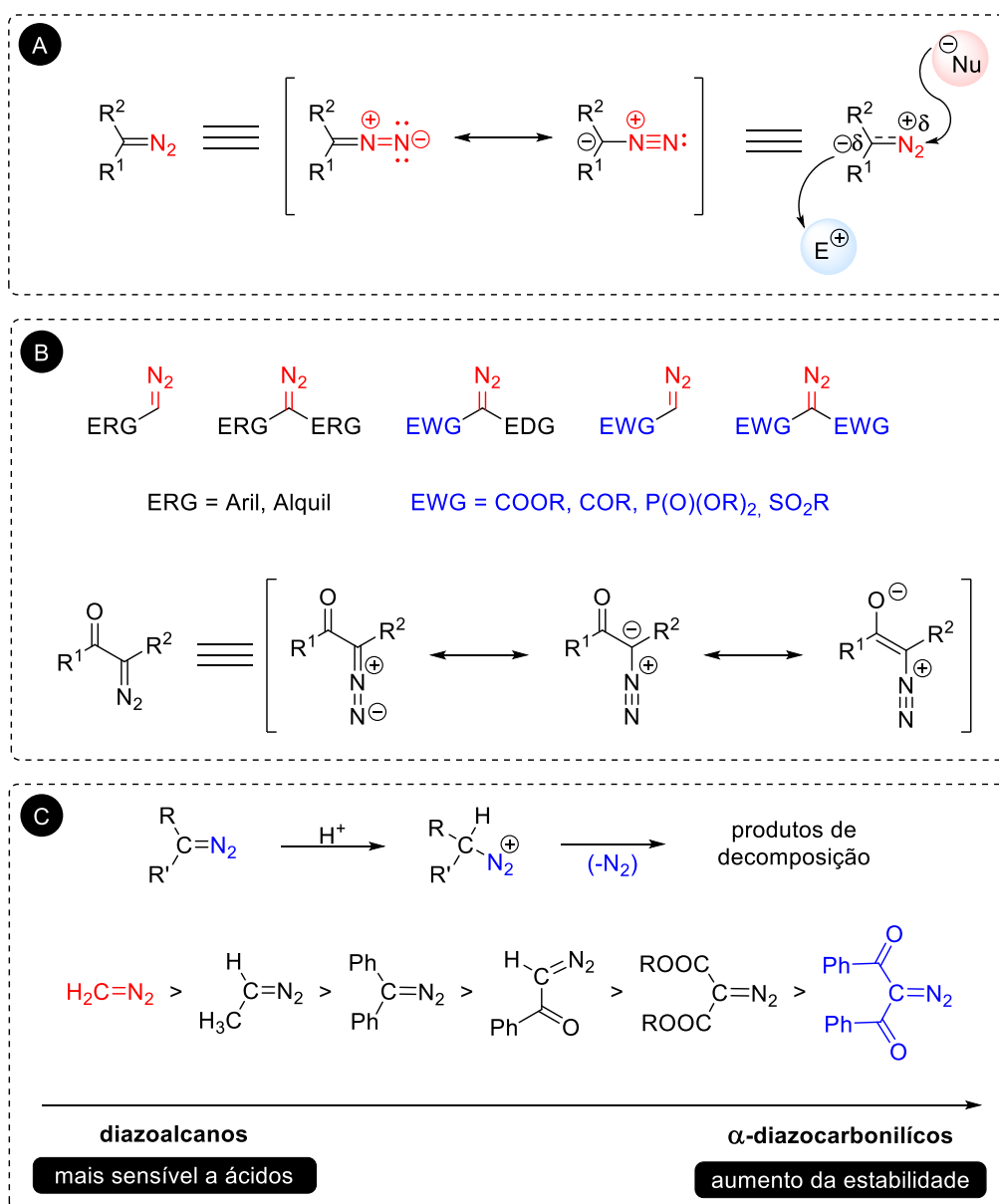
A partir dos exemplos apresentados, é possível ter uma ideia geral de que a abertura de epóxidos por nucleófilos corresponde em uma ferramenta promissora na obtenção blocos de construção quirais, pois podem fornecer acesso direto a produtos funcionalizados com dois centros estereogênicos adjacentes em uma única etapa de síntese e com alta economia atômica. Vale ainda ressaltar que essas reações têm sido bastante exploradas frente a nucleófilos heteroatômicos, muitos avanços ainda precisam ser realizados para ampliar o escopo de nucleófilos centrados em carbono para formação de ligações C-C.

### 1.1.2. Compostos Diazocarbonílicos

Por mais de um século, desde sua primeira síntese reportada por Curtius em 1883, os diazocompostos têm sido reconhecidos como uma importante classe química em síntese orgânica.<sup>30-36</sup> Essas estruturas são compostas por um grupo dinitrogênio

linear conectado a um átomo de carbono, que podem ser representadas por dois principais contribuintes de ressonância, que estão apresentados no **Esquema 9A**. Essa característica estrutural é bastante importante para explicar a reatividade inerente dos diazocompostos, na qual o nitrogênio terminal do grupo diazo pode ser atacado por nucleófilos, enquanto que o carbono conectado ao grupo funcional, que apresenta um caráter de carbânion, pode reagir com eletrófilos. Esses dois centros reativos conferem a esses compostos uma natureza ambifílica, propriedade que contribui para sua ampla aplicação em reações orgânicas.

**Esquema 9.** Estrutura e estabilidade de compostos diazo.



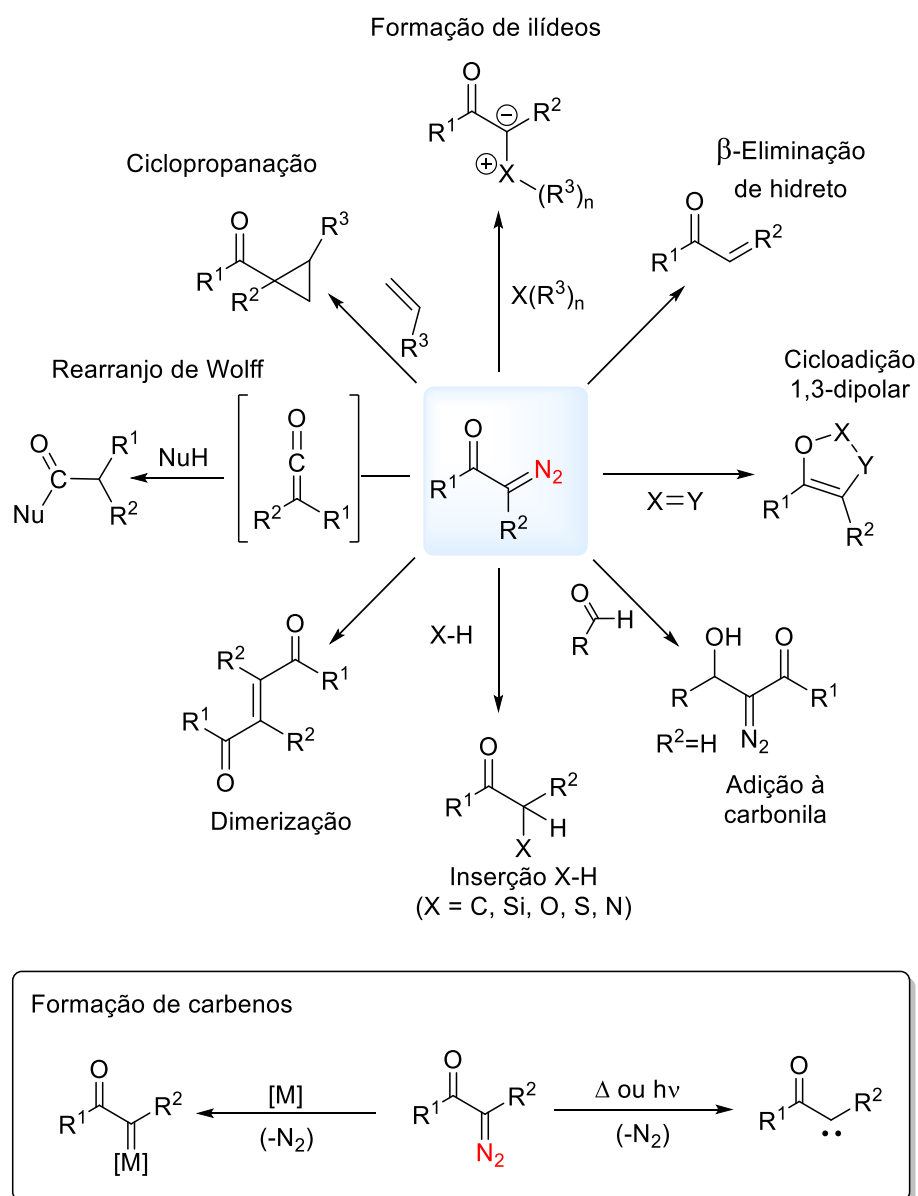
A estabilidade de uma molécula contendo grupo diazo depende fortemente da natureza eletrônica de seus substituintes. Os diazoalcanos são frequentemente considerados instáveis e potencialmente explosivos.<sup>37-39</sup> Um dos principais problemas de estabilidade dessa classe de compostos diazo decorre de sua alta sensibilidade a espécies que atuam como ácidos de Brønsted, uma vez que a protonação do  $\alpha$ -carbono ao diazo leva à formação de uma espécie diazônio, a qual pode liberar nitrogênio molecular resultando em produtos de decomposição. Os diazocompostos substituídos por grupo de retirador de elétrons (EWG) são mais estáveis e menos sensíveis a ácidos quando comparados aos diazoalcanos simples, pois a carga negativa pode ser deslocalizada do carbono  $\alpha$  para esses grupos funcionais vizinhos (**Esquema 9B**).<sup>40-42</sup>

Staudinger e Gaule estabeleceram uma escala de reatividade de alguns compostos diazo medindo suas taxas de decomposição em condições ácidas.<sup>43</sup> Essa escala inicia com diazometano e compostos diazoalcanos menos estáveis, seguindo para derivados de diazometano substituídos por grupos arila e finalizando com os compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos e diazodicarbonílicos, consideravelmente mais estáveis (**Esquema 9C**). Como consequência, os compostos diazocarbonílicos são aplicados em inúmeras transformações químicas, enquanto que o uso de diazoalcanos se encontra ainda bastante limitado.

Os compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos podem ser eficientemente aplicados, por exemplo, em reações de rearranjo de Wolff, ciclopropanação, cicloadição, formação de ilídeos, dimerização,  $\beta$ -eliminação de hidreto, inserção em ligações C-H ou X-H (X= O, N, P, S, Se, Si) e adição nucleofílica à carbonila.<sup>30-36</sup> No **Esquema 10** estão apresentados alguns exemplos gerais de reações com compostos diazo carbonílicos. Essas reações podem ocorrer através de mecanismos de expulsão de nitrogênio molecular por *via* térmica, fotoquímica ou catalisada por metal de transição, fornecendo acesso a química de carbenos a partir de diazocompostos. Alternativamente, devido ao caráter de carbânion do  $\alpha$ -carbono ao grupo diazo, a sua reatividade pode ser modulada para atuar como espécies nucleofílicas em reações de adição e de substituição.



**Esquema 10.** Aplicações de compostos diazocarbonílicos em síntese orgânica.



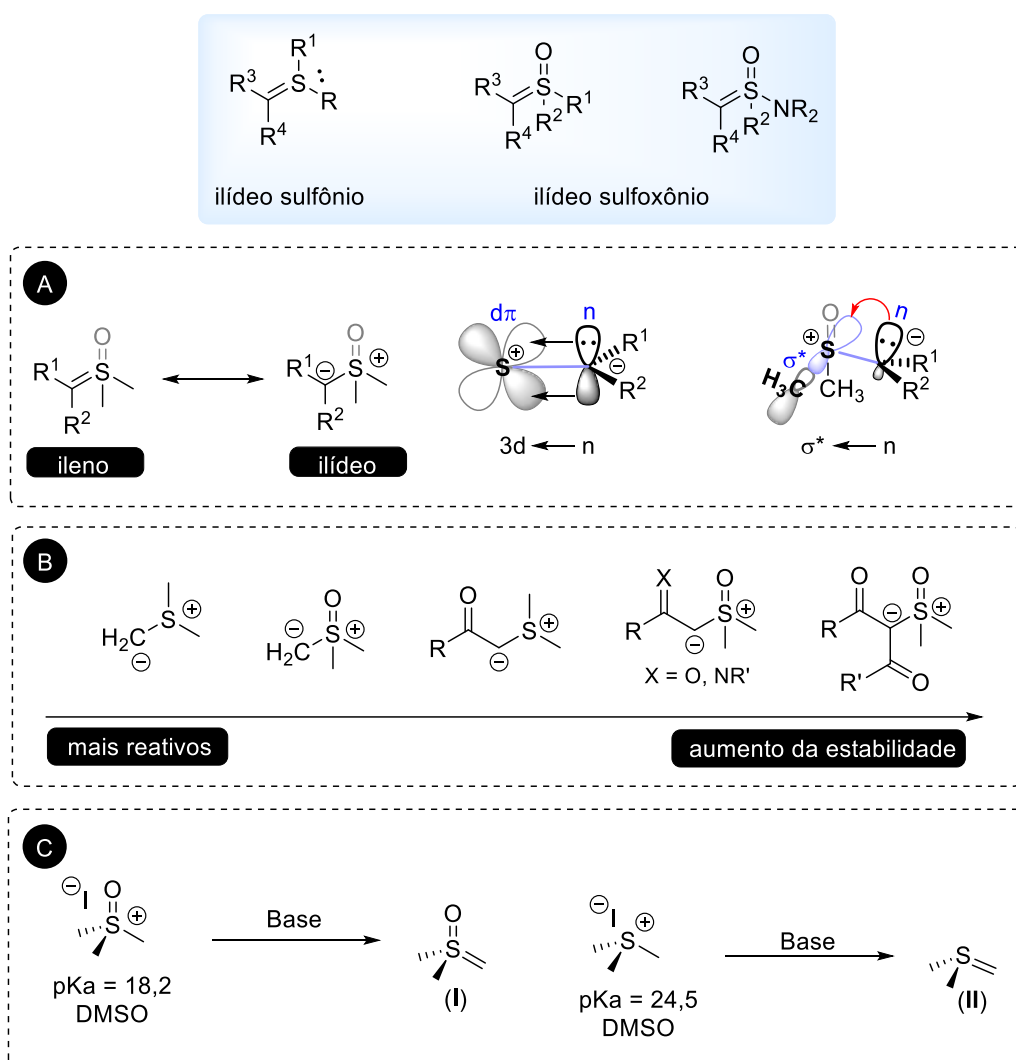
### 1.1.3. Íldeos Enxofre

Na última década, a versatilidade dos íldeos de enxofre em síntese orgânica tem sido intensamente investigada em inúmeras transformações, com aplicações que vão muito além das reações clássicas de Corey-Chaykovsky, geralmente associadas a essa classe química.<sup>44–46</sup> Suas características estruturais e propriedades inerentes altamente desejáveis, tal como estabilidade térmica, baixa toxicidade, facilidade de uso e longa vida útil, tornaram esses compostos adequados para reações em larga escala e muito atraentes para serem aplicados em processos industriais.

A estrutura dessas espécies químicas pode ser descrita através de duas principais formas canônicas, ílideo e ileno, no entanto, a espécie dipolar desempenha um papel mais importante na descrição da estrutura real dos ílideos de enxofre (**Esquema 11A**).<sup>47,48</sup> Diversos estudos teóricos apontam que o caráter de ligação dupla proveniente de interações do tipo  $n \rightarrow 3d\pi$  (orbital  $n$  não ligante do carbânion para orbital de nível  $3d\pi$  vazio do enxofre) é menos significativo, atribuindo o fator principal de estabilização dessas estruturas às interações do tipo  $n \rightarrow \sigma^*$  (orbital  $n$  não ligante do carbânion para orbital anti-ligante  $\sigma^*(\text{S-CH}_3)$ ) e à atração eletrostática entre o átomo de enxofre e de carbono com cargas opostas.<sup>49</sup> Sendo assim, os ílideos de enxofre podem ser principalmente descritos como um átomo de carbono carregado negativamente (carbânion) diretamente ligado a um átomo de enxofre positivo, o que atribui uma maior nucleofilicidade à essas espécies químicas quando comparado aos diazocompostos (que apresentam um maior caráter de dupla ligação ( $sp_2$ ) no carbono diazo).<sup>50,51</sup>

A estabilidade desses ílideos depende tanto da habilidade dos grupos substituintes em estabilizar a carga negativa do carbânion quanto da substituição no átomo de enxofre (**Esquema 11B**). Nos ílideos do tipo sulfoxônio ocorre uma remoção de densidade eletrônica no átomo de enxofre pelo oxigênio, deixando o enxofre mais positivo, o que acarreta em um aumento da atração eletrostática entre enxofre positivo e carbono negativo e numa maior estabilidade quando comparada às espécies do tipo sulfônio. Esse fator pode ser verificado quando analisamos o pKa das espécies protonadas de sulfônio e sulfoxônio (**Esquema 11C**). O sal de iodeto de trimetilsulfoxônio apresenta menor pKa, portanto a espécie ílideo (base conjugada) é mais estável do que a do sulfônio correspondente. Além disso, uma solução de metilídeo de dimetilsulfônio (**II**) se decompõe rapidamente em temperatura ambiente, já o metilídeo de dimetilsulfoxônio (**I**) se apresenta estável por aproximadamente uma semana. Ambos podem ser estocados e mantêm-se estáveis em solução de THF a 0°C. Em relação aos ílideos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios e sulfônios, cuja carga negativa está deslocalizada pelo grupo carbonila, estes normalmente se apresentam como sólidos cristalinos estáveis em bancada. Os ílideos amino sulfoxônios, contendo um substituinte  $-\text{NR}_2$  no átomo de enxofre, demonstram uma estabilidade semelhante ao análogo S-alkil.<sup>52,53</sup>

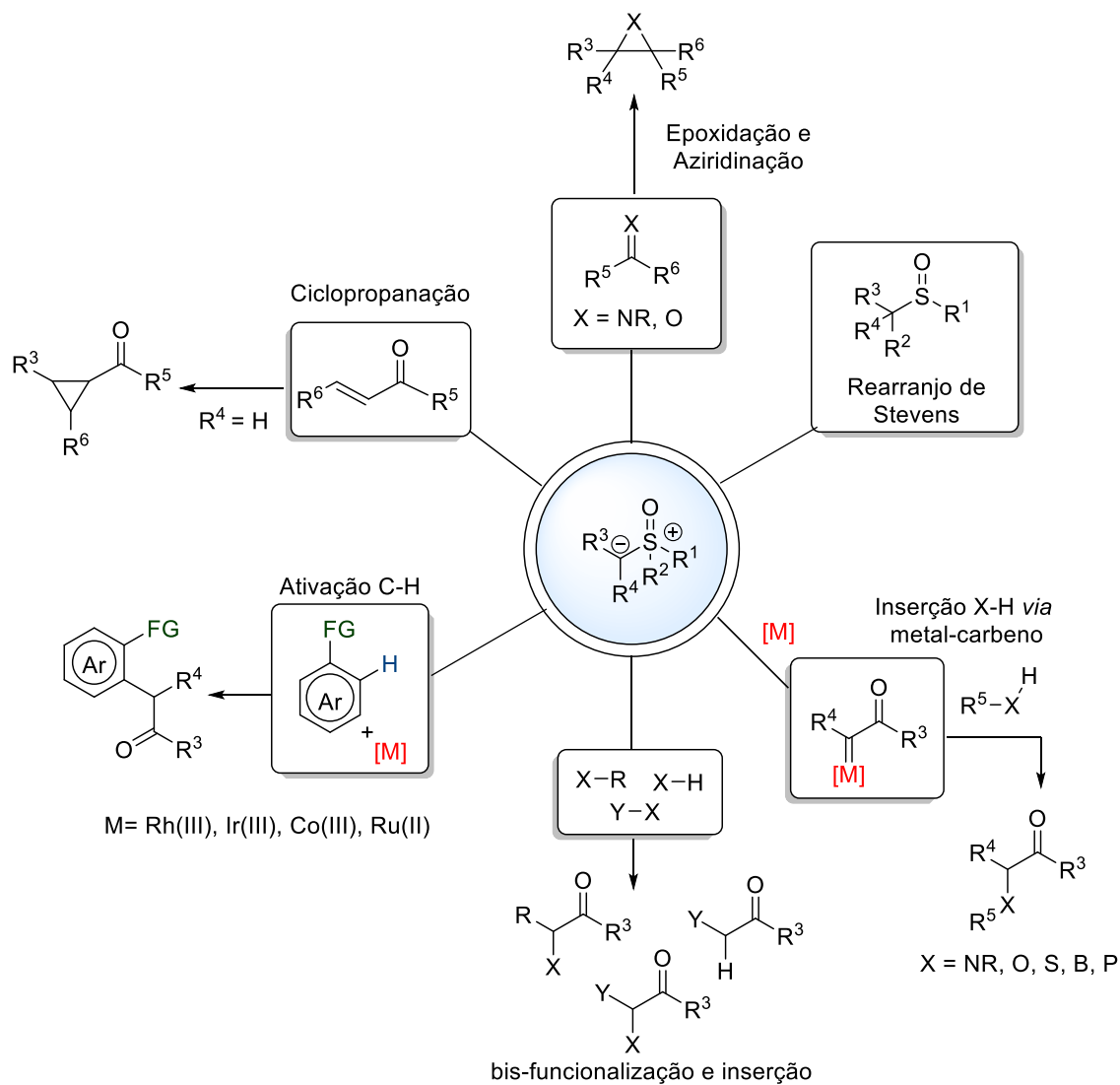
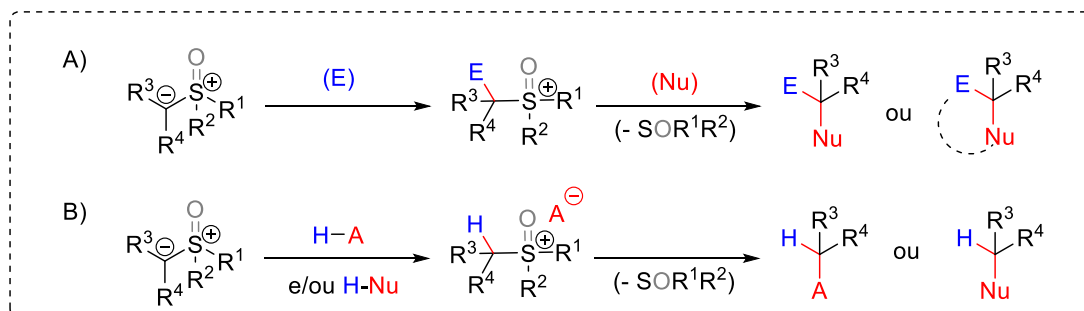
**Esquema 11.** Características estruturais dos íldeos de enxofre



Essas características tornam os íldeos de enxofre valiosos substratos para reações de bis-funcionalização, pois essas espécies contêm um sítio nucleofílico vizinho a um bom grupo abandonador, todos ligados na mesma estrutura química. O mecanismo para essas transformações geralmente ocorre por adição nucleofílica do carbânion do íldeo a um eletrófilo com subsequente deslocamento do grupo enxofre positivo através de uma substituição nucleofílica (**Esquema 12A**). Quando um nucleófilo externo é aplicado, a reação fornece espécies  $\alpha,\alpha$ -bis-funcionalizadas, mas se um nucleófilo interno estiver disponível na estrutura intermediária, o processo resulta em uma ciclização intramolecular. Seguindo esse mesmo raciocínio, os íldeos de enxofre podem também participar de reações tipo ácido-base, onde primeiro ocorre

a protonação do carbono do ílideo, formando um sal correspondente, com posterior deslocamento do grupo de enxofre por um nucleófilo (**Esquema 12B**).<sup>54-59</sup>

**Esquema 12.** Aplicações de ílideos de enxofre em síntese orgânica.

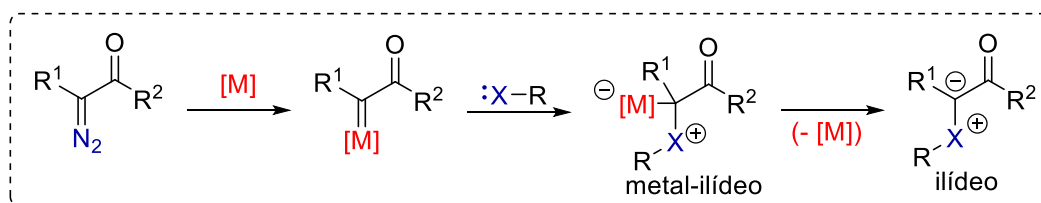


Epoxidação, aziridinação e ciclopropanação (Reações de Corey-Chaykovsky) e rearranjo Stevens são as principais reações clássicas que foram estabelecidas para os íldeos de enxofre (**Esquema 12**).<sup>44–46</sup> De modo semelhante aos diazocompostos, esses íldeos também atuam como precursores de carbenos. Em especial, os íldeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios vêm sendo eficientemente aplicados em protocolos de inserção em ligações X-H (X = N, O, S) e de funcionalização C-H *via* formação de intermediário metal-carbeno, sendo muitas vezes diretamente associados como substitutos sintéticos dos compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos. Importante ainda ressaltar algumas vantagens quanto ao uso de íldeos sulfoxônios, os subprodutos sulfóxidos provenientes das transformações químicas com essa classe de compostos são menos tóxicos, não voláteis e inodoros em comparação com os subprodutos sulfetos, derivados de íldeos sulfônios, além de não resultarem na rápida liberação de gases, tal como ocorre com os análogos diazo.

#### 1.1.4. Abertura de epóxidos usando diazocompostos e íldeos de enxofre

Existem poucos relatos na literatura onde compostos diazocarbonílicos são utilizados nas reações de abertura de epóxidos.<sup>60–62</sup> Nestes trabalhos, a estratégia geral se baseia na interação do oxigênio do epóxido com um complexo metal-carbeno, gerado *in situ* a partir do substrato diazo, levando à formação de um intermediário íldeo oxônio. Isso é possível porque as espécies de carbeno fornecidas pela decomposição de diazo compostos na presença de metal de transição apresentam alta eletrofilicidade, o que permite que interajam com heteroátomos de substratos orgânicos para formar íldeos (**Esquema 13**). Esse intermediário pode dissociar-se da espécie metálica para formar um íldeo livre ou reagir na forma de complexo de metal-íldeo em transformações subsequentes.<sup>63</sup>

**Esquema 13.** Formação de íldeos a partir de metal-carbenos.



Em 2014, Lacour e colaboradores reportaram reações de inserção *via* metal-carbeno entre epóxidos e compostos diazo dicarbonilados, promovidas pelo uso de catalisador de rutênio e fenantrolina (Phen), visando a obtenção de núcleos 1,4-dioxeno substituídos (**Esquema 14**). O mecanismo da reação passa pela formação de um intermediário metal-ilídeo oxônio (**II**), a partir do qual ocorre uma clivagem da ligação C-O do epóxido em direção ao átomo de carbono que estabiliza melhor a carga positiva em desenvolvimento. O carbocátion (**III**) é então trapeado pelo grupo ceto para formar o esqueleto cíclico de 1,4-dioxeno. Os produtos são obtidos com retenção da estereoquímica *syn* (*er* de até 97:3), o que indica que a transformação é tipo S<sub>N</sub>1 e a etapa de (**III**) para (**IV**) deve ser rápida, caso contrário seria observado uma racemização no centro estereogênico. Apesar de eficiente, esse protocolo apresenta algumas desvantagens, tais como a utilização de catalisadores metálicos caros, longos tempos de reação (de até 6 dias) e limitação do escopo ao uso de diazocetoésteres.<sup>61</sup>

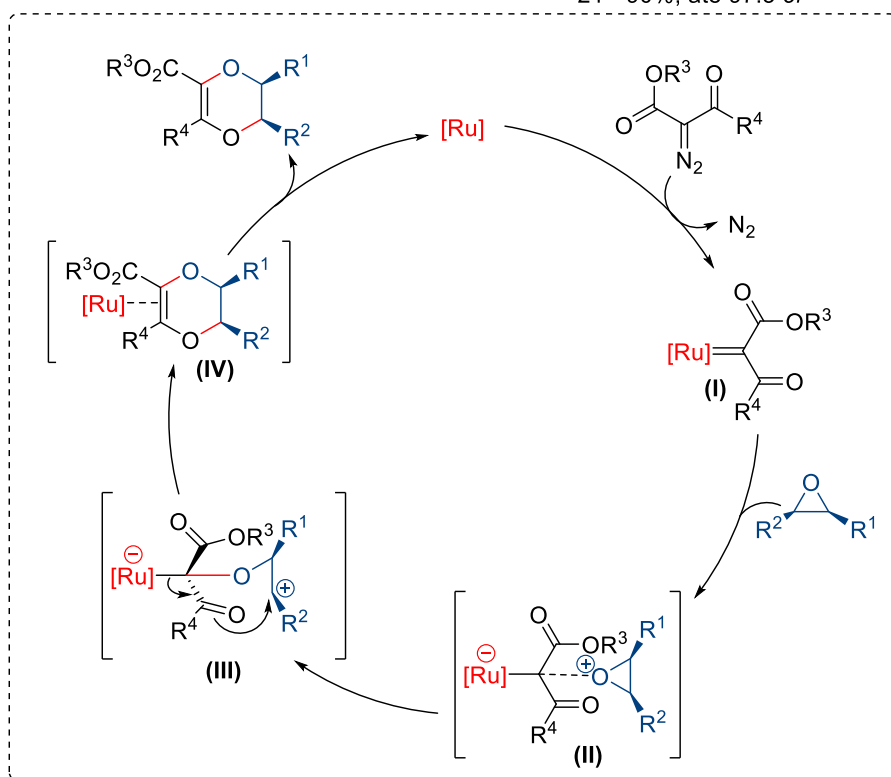
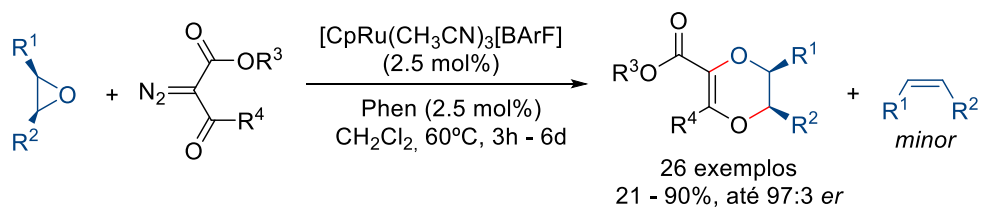
Posteriormente, Xu e colaboradores desenvolveram algumas melhorias frente a essa metodologia. As reações foram catalisadas por complexos de cobre, realizadas em micro-ondas (MW), com tempo de reação de 20 minutos, e o escopo pode ser ampliado tanto para diazocetoésteres quanto para diazodicetonas frente a substratos epóxidos, levando a obtenção de núcleos 1,4-dioxeno. No entanto, essa metodologia foi menos eficiente e forneceu rendimentos de baixos a moderados (até 45%) (**Esquema 14B**).<sup>62</sup>

Os ilídeos sulfoxônios também podem ser aplicados na abertura de epóxidos, porém atuando de fato como nucleófilos centrados em carbono. Em 1983, Okuma e colaboradores reportaram a síntese de oxetanos através da abertura de epóxidos com metilídeo de dimetilsulfônio (**Esquema 15A**).<sup>64</sup> Posteriormente, essa transformação foi reinvestigada por Fokin e colaboradores utilizando epóxidos quirais para obtenção de oxetanos e oxolanos *via* mecanismo S<sub>N</sub>2, tendo DMSO como grupo de saída. A retenção total da pureza enantiomérica e estereoquímica do material de partida é observada nessas expansões nucleofílicas de anel, representando um método eficiente para a preparação de éteres cíclicos opticamente ativos a partir de epóxidos enantiomericamente puros (**Esquema 15B**).<sup>65</sup> Em 2016, Brimble e colaboradores relataram a obtenção de oxetanos e álcoois homoalílicos a partir da reação de abertura de epóxidos quirais com metilídeo de dimetilsulfoxônio catalisada por cobalto.

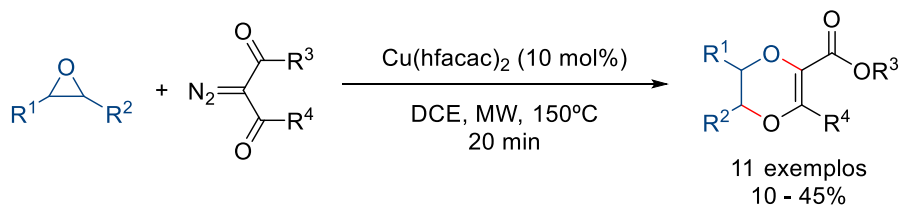
A reação demonstrou ampla abrangência de substrato, com uma gama de substituintes nos epóxidos. Os produtos foram fornecidos com ótimos rendimentos e retenção da estereoquímica do material de partida (**Esquema 15C**).<sup>66,67</sup>

**Esquema 14.** Síntese de 1,4-dioxenos a partir de epóxidos e compostos diazo.

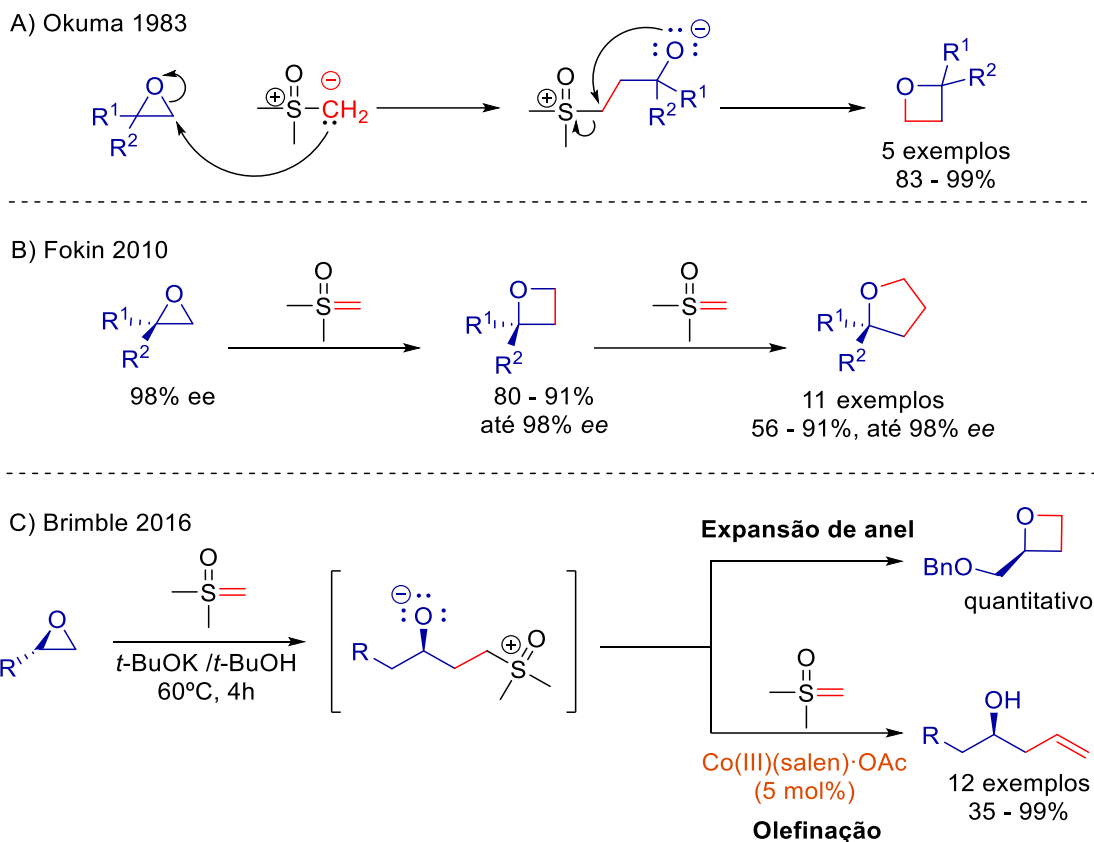
A) Lacour 2014



B) Xu 2019



**Esquema 15.** Abertura de epóxidos com íldeos de enxofre para síntese de oxetanos e álcoois homoaílicos



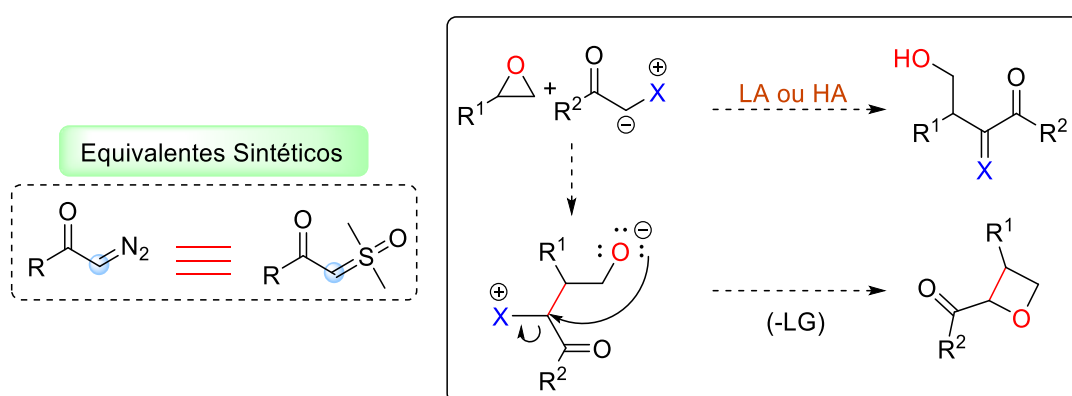
Embora esses protocolos sejam efetivos na obtenção de oxetanos e álcoois quirais a partir da abertura de epóxidos com íldeos de enxofre, o escopo dessas reações encontra-se limitado ao uso de epóxidos enantiomericamente puros como material de partida e ao metilídeo de dimetilsulfoxônio, o qual permite apenas a incorporação de unidades  $-CH_2-$  no substrato. Não existem protocolos que utilize com sucesso íldeos de enxofre funcionalizados, tal como os íldeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios, e tampouco exemplos que aplique íldeos de enxofre na abertura assimétrica de epóxidos racêmicos para obtenção de oxetanos enantiomericamente enriquecidos. Em relação aos diazo compostos, foi visto que a abertura de epóxido é possível a partir de espécies de carbeno metálico provenientes de compostos diazo carbonilados envolvendo a formação de um intermediário lídeo oxônio. Entretanto, no que diz respeito a aplicação dessas espécies como nucleófilos de carbono em síntese orgânica, essas transformações encontram-se limitadas principalmente a reações de adição à carbonila. Com isso, seria interessante explorar também o caráter nucleofílico de diazocompostos frente a abertura de epóxidos.



## 1.2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral o desenvolvimento de novas metodologias de síntese para abertura de epóxidos utilizando nucleófilos de carbono baseados em diazocompostos e íldeos de enxofre, permitindo acesso direto a álcoois funcionalizados e oxetanos quirais, que constituem blocos de construção de grande relevância sintética. As reações serão avaliadas em primeiro momento de modo racêmico e posteriormente aplicadas em abordagens enantiosseletivas. Os objetivos específicos são:

- Desenvolvimento de um protocolo sintético para abertura de epóxidos, utilizando diazocompostos e íldeos de enxofre funcionalizados como nucleófilos e promovidos por catalisadores de ácidos de Lewis e organocatalisadores.
- Avaliação de sistemas catalíticos quirais baseados em complexos de ácidos de Lewis e organocatalisadores com o objetivo de promover uma versão assimétrica das transformações anteriormente desenvolvidas.
- Obtenção de oxetanos de maior complexidade estrutural a partir de reações *one pot* em cascata envolvendo abertura de epóxidos – ciclização intramolecular. As reações serão avaliadas tanto de modo racêmico quanto enantiosseletivo.

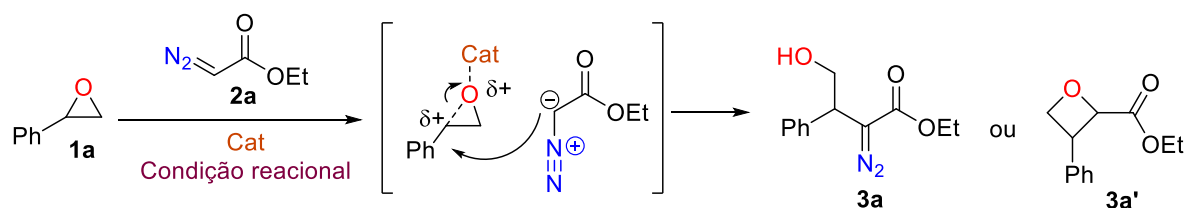


### 1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 1.3.1. Avaliação de diazocompostos como espécies nucleofílicas em reações de abertura de epóxidos

Tendo visto a importância dos diazocompostos e suas diversas aplicações em síntese orgânica, neste trabalho foi explorado a nucleofilicidade de compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos para promover reações de abertura de epóxidos. Em um primeiro momento, essas transformações foram avaliadas de modo racêmico, utilizando diversos ácidos de Lewis e organocatalisadores já reportados como espécies ativadoras de epóxidos em processos de abertura de anel por nucleófilos (**Esquema 16**).<sup>68,69</sup>

**Esquema 16.** Planejamento para reação de abertura de epóxidos por compostos diazocarbonílicos



Cat = Ácidos de Lewis ou Organocatalisadores			
Sc(OTf) <sub>3</sub>	Bi(OAc) <sub>3</sub>		
InCl <sub>3</sub>	Zn(OAc) <sub>2</sub>		
In(OTf) <sub>3</sub>	ZnCl <sub>2</sub>		
Yb(OTf) <sub>3</sub>	Zn(OTf) <sub>2</sub>		
Cu(OTf) <sub>2</sub>	TiCp <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		
AlCl <sub>3</sub>	LiBr		

**Avaliação da Condição Reacional**

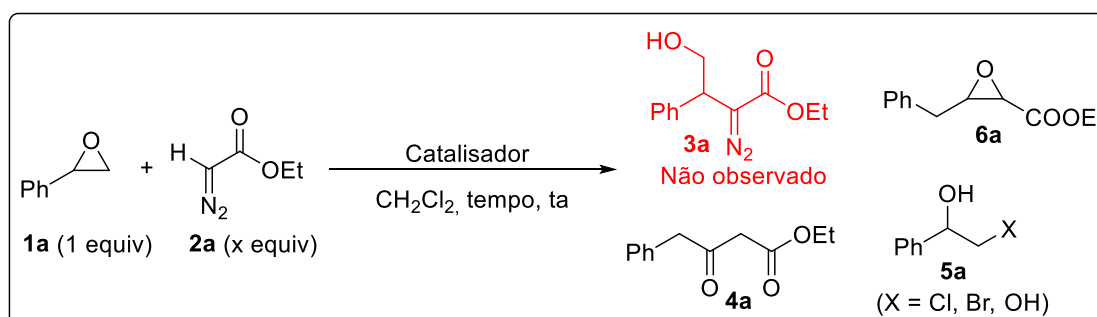
- Temperatura
- Solvente
- Concentração dos substratos
- Aditivos \ co-catalisadores
- Carga de catalisador
- Tempo reacional

#### 1.3.2. Ácidos de Lewis e de Brønsted como catalisadores para reação de abertura de epóxidos por diazoacetato de etila

Os estudos foram iniciados tomando como modelo o substrato óxido de estireno (**1a**) e diazoacetato de etila (**2a**), ambos de fonte comercial. Os ácidos de Lewis

avaliados foram AlCl<sub>3</sub>, Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, InCl<sub>3</sub>, In(OTf)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Bi(OAc)<sub>3</sub>, Zn(OAc)<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub> e LiBr, quanto aos organocatalisadores foram avaliados compostos baseados em ureia, tioureia e (PhO)<sub>2</sub>POOH. Dentre os parâmetros reacionais estudados pode-se destacar a temperatura, solvente, carga do catalisador, estequiometria e tempo reacional (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Avaliação de ácidos de Lewis na abertura de epóxidos por compostos diazocarbonílicos.



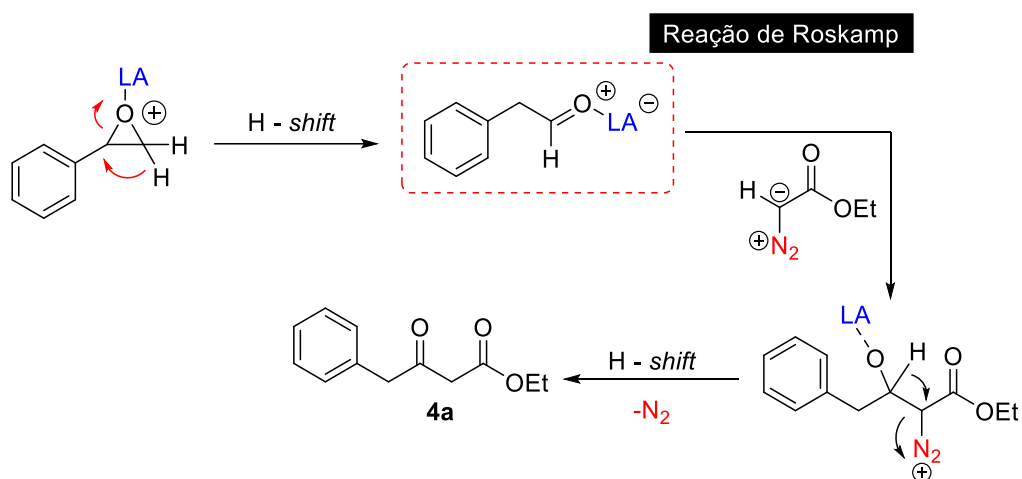
Entrada	x	Condição de reação	4a	6a
1	1.2	ta, 7d		NR
2	2.0	Sc(OTf) <sub>3</sub> (1 mol%), 3d	13%	-
3	2.0	Sc(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%), 3d	20%	-
4 <sup>a</sup>	2.0	In(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%), 3d	10%	8%
5	4.0	In(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%), 3d	17%	12%
6	2.0	In(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%) THF, 15h	20%	12%
7 <sup>b</sup>	2.0	AlCl <sub>3</sub> (15 mol%), 2h	13%	-
8	2.0	Yb(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%), 4d	10%	-
9 <sup>b</sup>	1.2	InCl <sub>3</sub> (5 mol%), 7d	-	-
10 <sup>b</sup>	1.2	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> (5 mol%), 4d	-	-
11 <sup>b</sup>	2.0	ZnCl <sub>2</sub> (5 mol%), 7d	-	-
12 <sup>b</sup>	2.0	LiBr (20 mol%), 5d	-	-
13 <sup>c</sup>	2.0	Cu(OTf) <sub>2</sub> (5 mol%), 0°C – ta, 1h	-	-
14	2.0	Bi(OAc) <sub>3</sub> (5 mol%), 7d		NR
15	2.0	Zn(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%), 7d		NR

Reações foram realizadas na escala de 0.5 mmol de epóxido (**1a**) em 0.5 mL de solvente. A carga do catalisador foi calculada em relação ao epóxido. Rendimentos isolados. [a] Foi observado traços de produto de abertura de epóxido por água **5a**. [b] Foi observado traços do produto de abertura do epóxido por halogênio **5a**. [c] Mistura complexa. NR = Nenhuma reação.

Como ponto de partida, foi avaliado a reação entre o óxido de estireno (0.5 mmol, 1 equiv.) e diazoacetato de etila (0.6 mmol, 1.2 equiv.) na ausência de

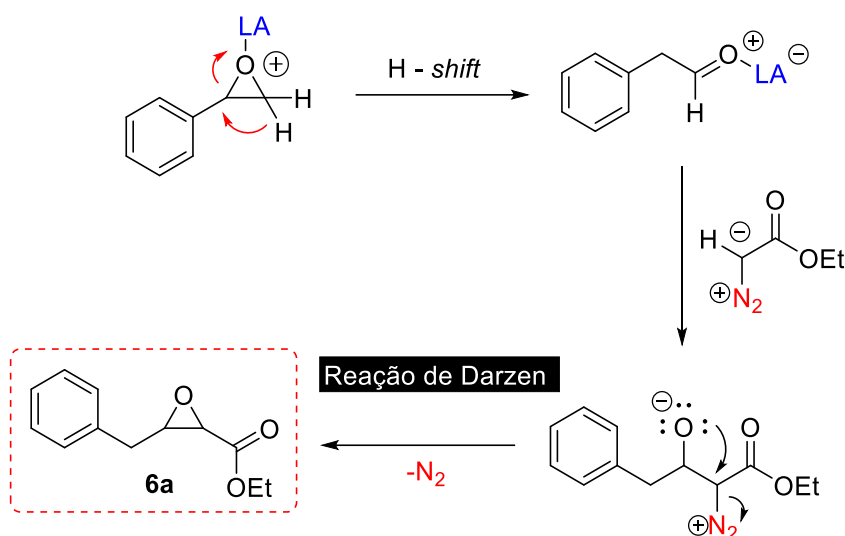
catalisador e nenhuma reação foi observada (**Tabela 1, entrada 1**). Utilizando o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (1 mol%) como catalisador, foi obtido o composto **4a**, oriundo da reação entre 2-fenil-acetaldeído e diazoacetato de etila, em apenas 13% de rendimento após 3 dias (**Tabela 1, entrada 2**). O aumento da carga do catalisador para 5 mol% forneceu **4a** com 20% de rendimento e não foi observada formação do produto de interesse **3a** (**Tabela 1, entrada 3**). Acreditamos que a espécie 2-fenil-acetaldeído possa estar sendo gerada no meio reacional a partir do rearranjo de Meinwald catalisado por ácido de Lewis (**Esquema 17**). Uma vez formado esse intermediário aldeído, que apresenta um caráter mais eletrofílico que o epóxido, ocorre então a Reação de Roskamp por ataque do diazo composto à carbonila e expulsão de nitrogênio molecular, fornecendo o composto **4a**.<sup>35</sup>

**Esquema 17.** Rearranjo de epóxido e formação de **4a**.



Na presença de  $\text{In}(\text{OTf})_3$ , além da reação fornecer o composto **4a** com 10% de rendimento, também foi isolado o epóxido **6a** com 8% de rendimento (**Tabela 1, entrada 4**). Uma possível rota de formação para **6a** está apresentada no **Esquema 18** tendo também o 2-fenil-acetaldeído como espécie intermediária que, após ataque do carbono do diazoacetato de etila, passa por uma reação de Darzens para produzir epóxido.<sup>70</sup> O aumento da quantidade de diazoacetato de etila para 4 equivalentes forneceu **4a** em 17% e **6a** em 12% (**Tabela 1, entrada 5**). Quando o THF foi usado como solvente a reação forneceu **4a** em 20% e **6a** em 12% (**Tabela 1, entrada 6**). Já quando foram utilizados catalisadores de  $\text{AlCl}_3$  e  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , apenas o composto **4a** foi isolado com rendimentos de 13% e 10%, respectivamente (**Tabela 1, entrada 7 e 8**).

**Esquema 18.** Reação de Darzen pra formação do composto **6a**.

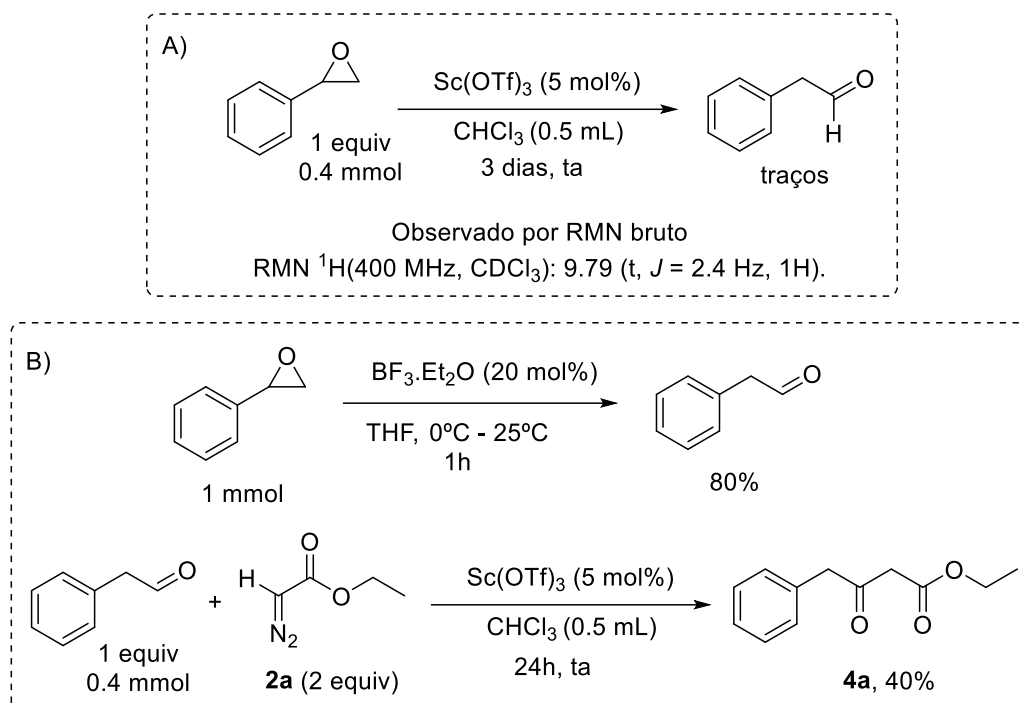


Os catalisadores InCl<sub>3</sub>, Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub> e LiBr também não foram efetivos para promover essa transformação. Para InCl<sub>3</sub>, Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> e ZnCl<sub>2</sub> foram observados apenas traços do produto de abertura de epóxido por halogênio **5a** (X = Cl) (Tabela 1, entradas 9-11). Já com o uso de LiBr (20 mol%) foi observado **5a** (X = Br) com 12% de rendimento (Tabela 1, entrada 12).

Quando o Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol%) foi utilizado como catalisador a 0°C, tanto o epóxido quanto o diazoacetato de etila foram rapidamente consumidos, resultando em uma mistura complexa de produtos (Tabela 1, entrada 13). Já quando foram usados Bi(OAc)<sub>3</sub> e Zn(OAc)<sub>2</sub> não foi observada nenhuma reação (Tabela 1, entrada 14 e 15).

Com a finalidade de melhor entender o mecanismo com o qual se processa a reação apresentada do **Esquema 17**, o óxido de estireno foi mantido sob as mesmas condições reacionais empregadas nos experimentos anteriores na presença de Sc(OTf)<sub>3</sub>, com o intuito de observar a formação do 2-fenil-acetaldeído. No entanto, apenas traços desse aldeído foi observado por RMN <sup>1</sup>H (**Esquema 19A**), o que indica que o rearranjo de Meinwald não ocorre prontamente no meio reacional, necessitando do ataque do diazoacetato de etila para que o equilíbrio seja deslocado em direção a formação de **4a**. Adicionalmente, o 2-fenil-acetaldeído foi sintetizado e testado frente ao ataque nucleofílico do diazoacetato de etila na presença de Sc(OTf)<sub>3</sub>, resultando no composto **4a** com 40% de rendimento após 24h (**Esquema 19B**).

**Esquema 19.** Formação do 2-fenil-acetaldeído e obtenção de **4a**.

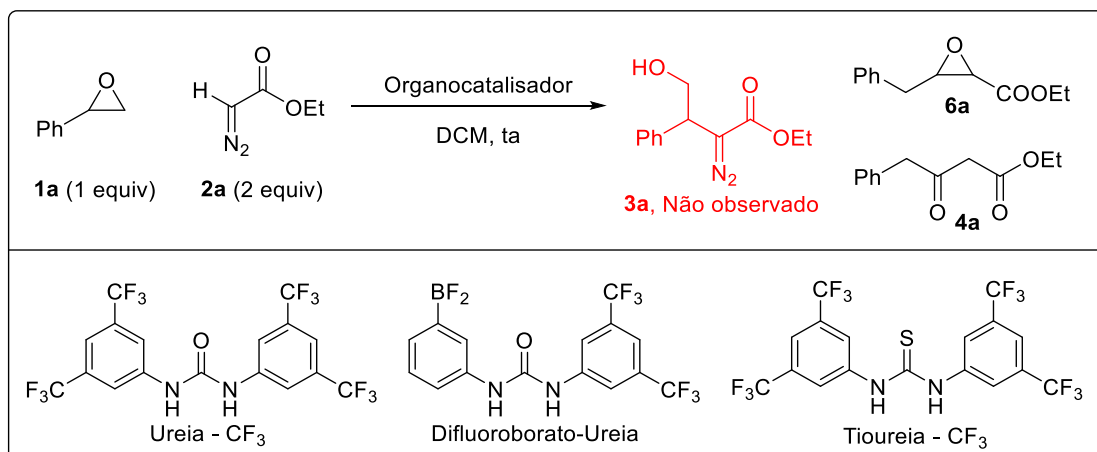


O próximo passo foi buscar espécies orgânicas capazes de ativar epóxido de forma mais branda, sem favorecer o rearranjo Meinwald. Organocatalisadores baseados em ureia, tioureia e ácido fosfórico foram então avaliados como promotores da reação, os resultados obtidos estão dispostos na **Tabela 2**. Esses compostos não foram efetivos como catalisadores para a transformação estudada, onde apenas com o catalisador difluoroborato-ureia a reação ocorreu em uma extensão significativa, levando a formação dos compostos **4a** e **6a** com rendimentos de 20% e 12% respectivamente (**Tabela 2, entrada 1**) e não foi observado a formação de **3a**.

Em um segundo momento foram estudados os efeitos de alguns solventes e do aumento da temperatura do sistema reacional. Com a acetonitrila (MeCN) como solvente, a reação em temperatura ambiente na presença de In(OTf)<sub>3</sub> resultou na formação de apenas 5% do composto **4a** (**Tabela 3, entrada 1**). O aumento da temperatura para 70°C não forneceu uma melhora da efetividade da reação (**Tabela 3, entrada 2**). Posteriormente, o dicloroetano (DCE) foi utilizado como solvente e a reação conduzida a 60°C. Nestas condições, os catalisadores In(OTf)<sub>3</sub> e Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> forneceram o composto **4a** com 14% e 15%, respectivamente (**Tabela 3, entrada 3 e 4**). As reações não forneceram produtos de interesse na presença dos organocatalisadores de ureia, tioureia e ácido fosfórico (**Tabela 3, entradas 7- 9**), até

48h de reação foram observados apenas materiais de partida, o tempo prolongado de reação na temperatura de 70°C resultou em degradação dos substratos e organocatalisadores. Em nenhum dos testes realizados foi observado a formação do composto **3a**.

**Tabela 2.** Avaliação de organocatalisadores.

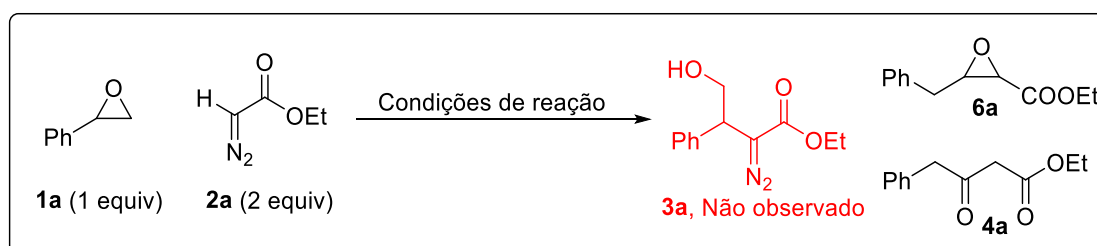


Entrada	Condição de reação	4a	6a
1	Difluoroborato Ureia (5 mol%), 7d	20%	12%
2	(PhO) <sub>2</sub> POOH (10 mol%), 7d	traços	-
3	Tioureia, (15 mol%), 7d	NR	
4	Ureia - CF <sub>3</sub> (5 mol%), 10d	NR	
5	Tioureia - CF <sub>3</sub> (5 mol%), 10d	NR	

Reações foram realizadas na escala de 0.5 mmol de epóxido **1a** em 0.5 mL de solvente.

A carga do catalisador foi calculada em relação ao epóxido. Rendimentos isolados. NR = Nenhuma reação.

**Tabela 3.** Efeito da temperatura e solventes.



Entrada	Condições de reação	4a
1	In(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%), MeCN, ta, 48h	5%
2	In(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%), MeCN, 70°C, 3d	8%
3	In(OTf) <sub>3</sub> (5 mol%), DCE, 60°C, 3d	14%
4	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> (5 mol %), DCE, 60°C, 5d	15%
7	Ureia - CF <sub>3</sub> (5 mol%), DCE, 60°C, 4d	-
8	Tioureia - CF <sub>3</sub> (5 mol%), DCE, 60°C, 4d	-
9	(PhO) <sub>2</sub> POOH (10 mol%), DCE, 60°C, 5d	-

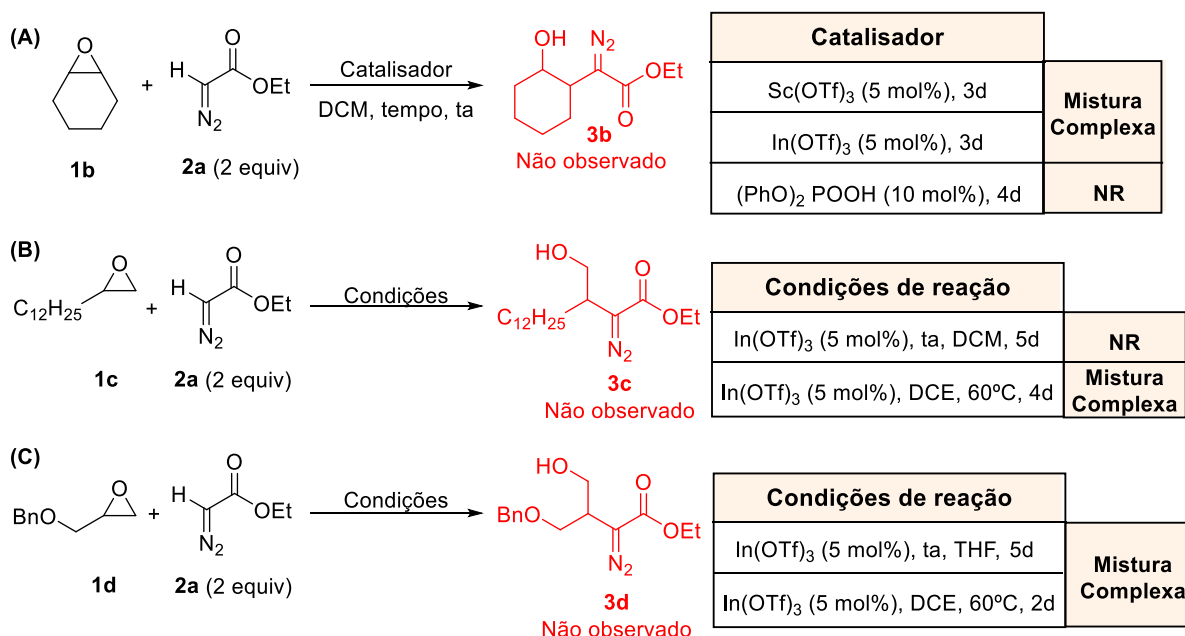
Reações foram realizadas na escala de 0.5 mmol de epóxido **1a** em 1 mL de solvente.

A carga do catalisador foi calculada em relação ao epóxido. Rendimentos isolados.

Através das estratégias apresentadas não foi possível obter o produto de interesse **3a** proveniente da substituição nucleofílica entre epóxido e diazoacetato de etila. Tendo em conta que é de suma importância que os mecanismos apresentados no **Esquema 17 e 18** sejam evitados, alguns substratos epóxidos menos susceptíveis a sofrer rearranjos foram então estudados. Inicialmente, o óxido de cicloexeno (**1b**) foi avaliado como substrato frente aos catalisadores  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$  e  $(\text{PhO})_2\text{POOH}$  (**Esquema 20A**). As reações empregando  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  e  $\text{In}(\text{OTf})_3$  foram pouco seletivas e levaram a formação de uma mistura complexa de produtos. Já quando foi usado o  $(\text{PhO})_2\text{POOH}$  nenhuma reação foi observada.

O 2-dodeciloxirano (**1c**) foi então aplicado como substrato da reação na presença de  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (5 mol%), mas também nenhuma reação foi observada. Quando o sistema foi aquecido a  $60^\circ\text{C}$  observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos (**Esquema 20B**). Por fim, o benzil glicidil éter (**1d**) foi utilizado como substrato. Nas condições reacionais utilizando  $\text{In}(\text{OTf})_3$  a temperatura ambiente e a  $60^\circ\text{C}$  foram observados os materiais de partida e mistura complexa de produtos de degradação (**Esquema 20C**).

**Esquema 20.** Avaliação de diferentes substratos epóxidos.



Reações foram realizadas na escala de 0.5 mmol de epóxido em 0.5 mL de solvente. NR = Nenhuma reação



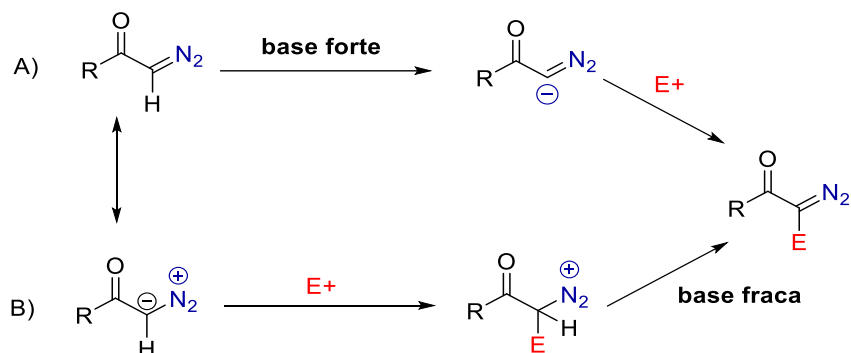
Visto que a partir da abordagem inicial não foi possível a obtenção do produto de substituição nucleofílica entre epóxido e diazoacetato de etila, partimos então para estratégias que permitam a obtenção de espécies derivadas do diazoacetato de etila com uma maior nucleofilicidade. Essas espécies podem ser obtidas por meio do uso de bases para promover a desprotonação do diazometano de acila e ou pela formação *in situ* de derivados diazo organometálicos.

### 1.3.3. Aumento da reatividade do diazoacetato de etila a partir do uso de bases e da formação de derivados metálicos

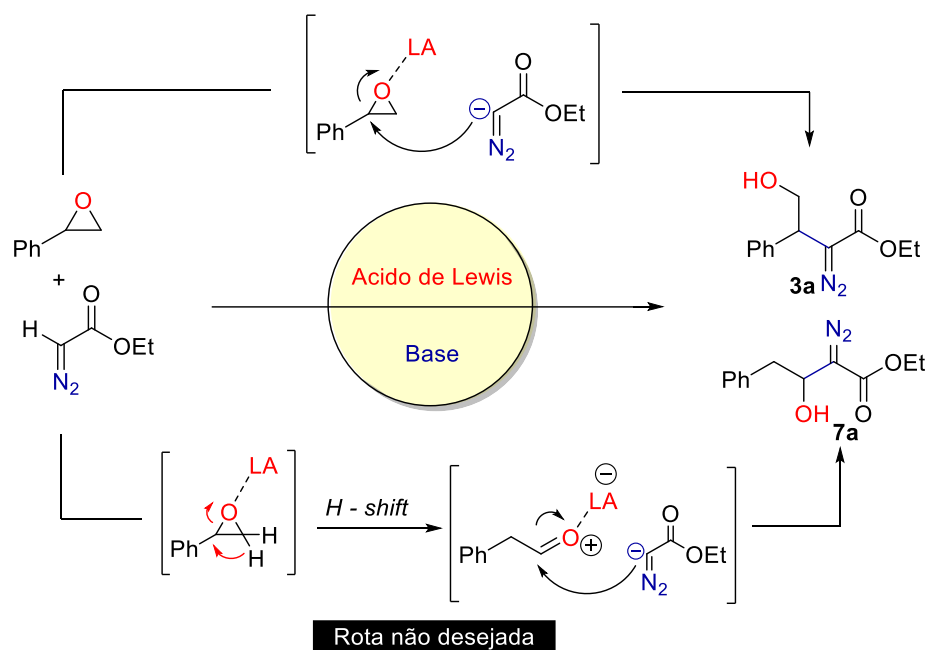
De modo geral, os diazocompostos apresentam uma alta reatividade frente a diversas condições de reação. Como consequência, ao trabalhar com uma molécula orgânica altamente funcionalizada e que contenha um grupo diazo, os químicos sintéticos encontram dificuldades na hora de realizar modificações em outros grupos funcionais sem que isso acarrete degradação da porção diazo da molécula. Contudo, a estabilidade desses compostos pode ser modulada através dos substituintes vizinhos ao grupo diazo. Tal como apresentado anteriormente, os compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos são geralmente estáveis o suficiente para tolerar uma variedade de transformações enquanto a funcionalidade diazo permanece inalterada.<sup>71</sup>

Como exemplo, compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos são relativamente estáveis em meio básico, o que permite realizar a desprotonação do diazometano de acila, formando um ânion no carbono contendo o grupo diazo, uma estratégia que visa o aumento da nucleofilicidade desses compostos frente a reações com eletrófilos (**Esquema 21A**). A etapa de desprotonação pode também ocorrer após o ataque ao eletrófilo, podendo a reação ser promovida por bases mais fracas (**Esquema 21B**). Tendo isso em mente, resolvemos então aplicar essa abordagem na abertura de epóxidos para obtenção de compostos 2-diazo-4-hidroxicarbonílicos (**3a**). Foram utilizados ácidos de Lewis para ativar o epóxido e espécies básicas para desprotonar o substrato diazoacetato de etila. Neste caso, também é indesejável a formação de produtos provenientes da rota de rearranjo de epóxido na presença do ácido de Lewis (**Esquema 22**).

**Esquema 21.** Desprotonação do diazometano de acila e reação com eletrófilo.



**Esquema 22.** Uso de ácido de Lewis e bases para abertura de epóxidos por compostos diazocarbonílicos.

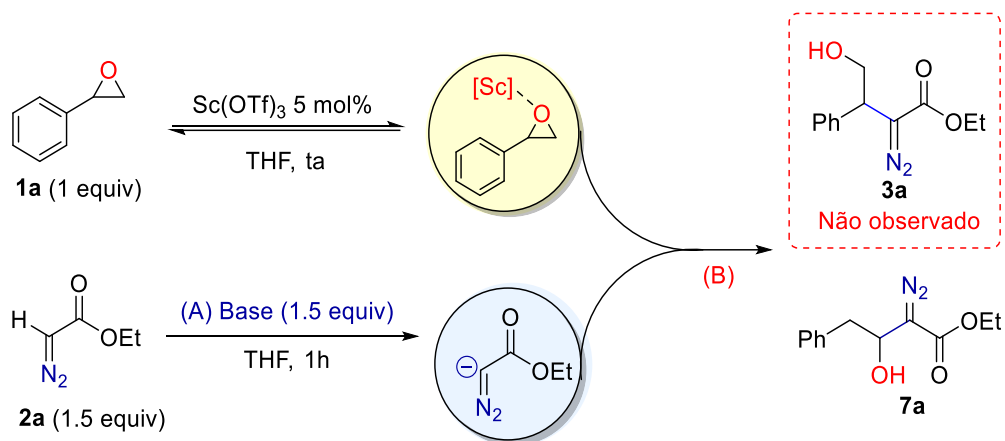


A princípio o potencial das bases DIPEA, imidazol,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e NaH foram avaliados para desprotonação do diazoacetato de etila (**2a**). As reações se processaram com substrato oxido de estireno (**1a**) na presença de triflato de escândio e THF como solvente. Nenhum sucesso foi obtido com o uso das bases mais fracas DIPEA, imidazol e  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , as quais promoveriam a reação pelo caminho apresentado no **Esquema 21B**. Já na presença de NaH (base forte) a reação forneceu o composto **7a** em 26% de rendimento (**Tabela 4, entrada 1**). Para tentar evitar a reação de rearranjo do epóxido, o catalisador foi então inserido no meio reacional após a adição do epóxido sobre a mistura de diazoacetato de etila e base em temperatura de  $-80^\circ\text{C}$ , posteriormente permitiu-se que o meio reacional fosse arrefecido a temperatura

ambiente, mas ainda assim nenhuma reação foi observada (**Tabela 4, entrada 2**). Quando a reação se processou usando NaH na ausência do catalisador, também nenhuma reação foi observada (**Tabela 4, entrada 3**). Já quando a mistura reacional, na ausência de catalisador, foi submetida a refluxo, uma mistura complexa de produtos foi obtida (**Tabela 4, entrada 4**).

A partir desses resultados, o próximo passo foi avaliar diferentes ácidos de Lewis com a finalidade de encontrar uma espécie química que consiga ativar o epóxido o suficiente para que ocorra o ataque nucleofílico sem favorecer o rearranjo indesejado. Utilizando o NaH como base em THF, o In(OTf)<sub>3</sub> forneceu o composto **7a** como produto de reação em rendimento de 25% após 24h de reação (**Tabela 5, entrada 2**). Nenhuma reação foi observada para os demais ácidos de Lewis testados Bi(OAc)<sub>3</sub>, Zn(OAc)<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub>, Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, AgOTf, MgBr<sub>2</sub>·O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> e TiCl<sub>4</sub>, tampouco para organocatalisador difluoroborato-ureia.

**Tabela 4.** Avaliação de bases para promover a desprotonação do diazoacetato de etila.



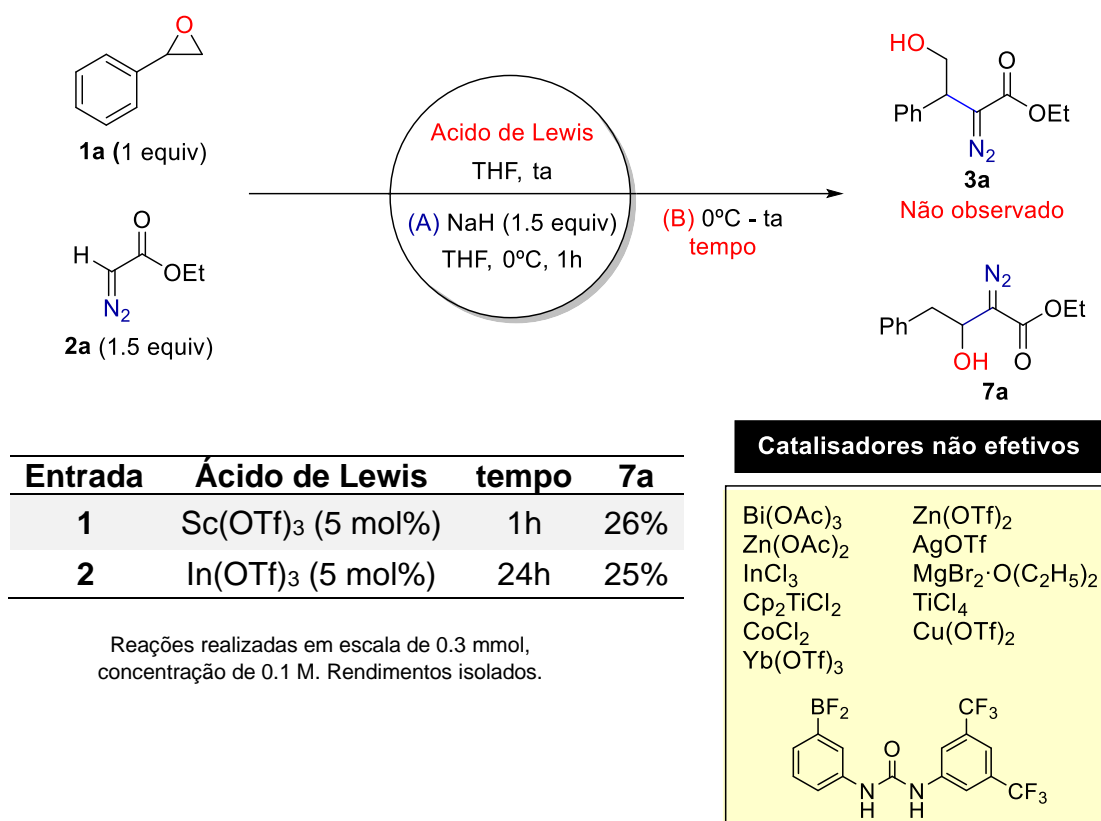
Entrada	(A)	(B)	7a
1	NaH 60%, 0°C - ta	ta, 1h	26%
2 <sup>a</sup>	NaH 60%, -80°C	-80°C(3h) ta (24h)	NR
3 <sup>b</sup>	NaH 60%, 0°C - ta	ta, 48h	NR
4 <sup>b</sup>	NaH 60%, 0°C	refluxo, 24h	-

Bases não efetivas

DIPEA, Imidazol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

Reações realizadas em escala de 0.3 mmol, catalisador 5 mol% e concentração de 0.1 M em relação ao epóxido **1a**. [a] Primeiro foi adicionado o epóxido sobre a mistura (**2a** + base) e depois foi adicionado o catalisador. [b] Epóxido na ausência do ácido de Lewis. NR = Nenhuma reação.

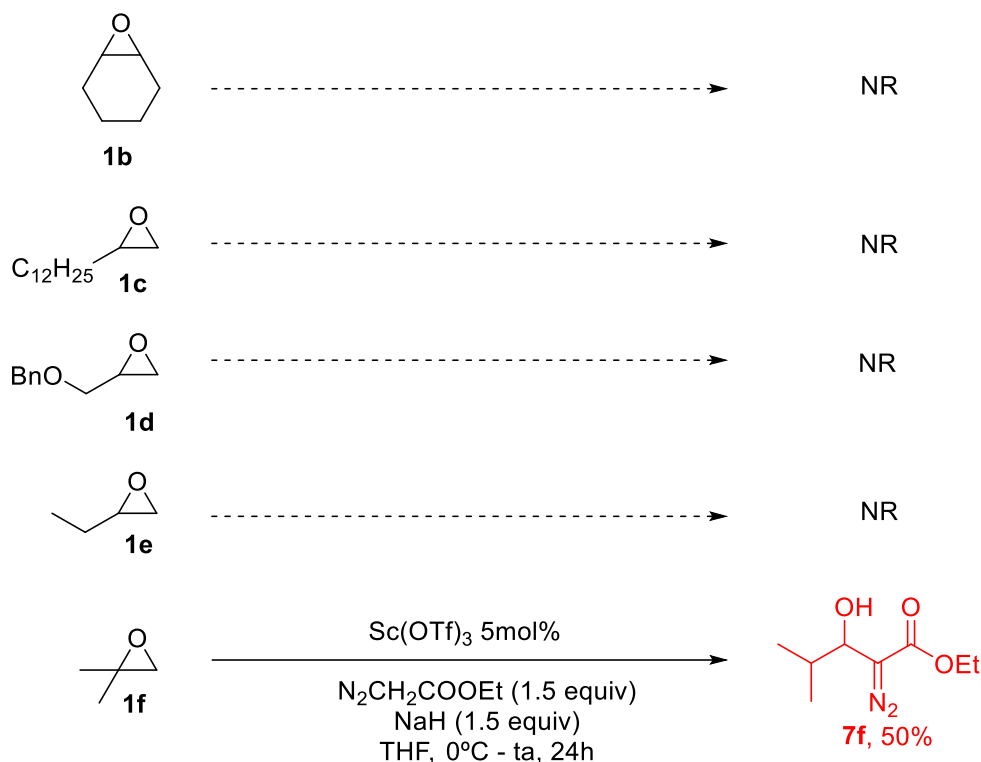
**Tabela 5.** Avaliação de catalisadores ácidos de Lewis.



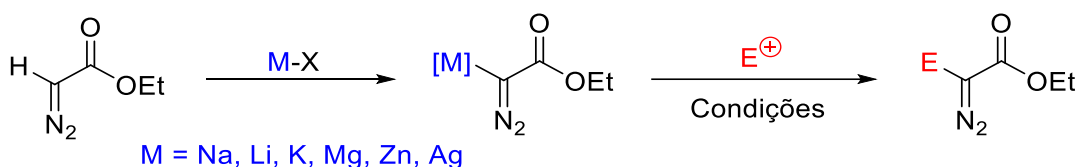
Por fim, essa metodologia foi então aplicada utilizando NaH e triflato de escândio em THF em uma série epóxidos com o objetivo de identificar um substrato que fosse menos susceptível ao rearranjo pelo ácido de Lewis. No caso dos epóxidos **1b**, **1c**, **1d** e **1e** nenhuma reação foi observada. Já para o epóxido **1f** foi obtido o produto **7f** em 50% de rendimento proveniente do rearranjo de epóxido na presença de ácido de Lewis para formar isobutiraldeído seguido pelo ataque do ânion diazometano de acila (**Esquema 23**).

Neste ponto, resolvemos então explorar outros sistemas metálicos que permitam o aumento da nucleofilicidade de compostos diazocarbonílicos pela formação de derivados diazo organometálicos. De modo análogo ao aplicado para uso de NaH, essas espécies são formadas *in situ* no meio reacional e apresentam uma maior reatividade que o diazocomposto parental, podendo então reagir com espécies eletrofílicas para formar diazocompostos funcionalizados (**Esquema 24**).

**Esquema 23.** Avaliação de outros epóxidos na presença de base.



**Esquema 24.** Formação de compostos diazo organometálicas e reação com eletrófilos.

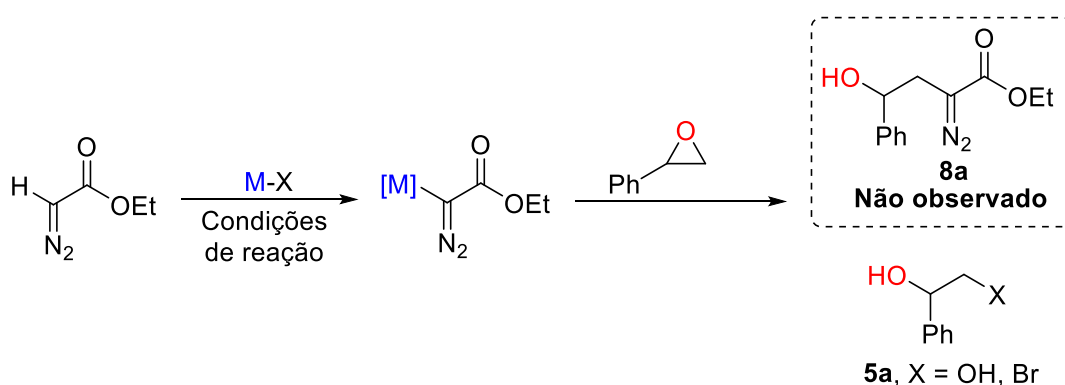


Foram então avaliados derivados metálicos de lítio, magnésio, zinco, potássio e prata a partir do diazoacetato de etila, utilizando condições já descritas na literatura, onde reportam a reação desses intermediários metálicos frente a diferentes eletrófilos.<sup>72-74</sup> Neste caso, os ácidos de Lewis não foram utilizados com o intuito de evitar o rearranjo do epóxido, sendo assim o ataque da espécie nucleofílica poderia ocorrer pelo lado menos impedido do epóxido gerando o produto **8a** (Tabela 6).

As condições de reação utilizadas estão dispostas na Tabela 6, quando foram utilizados ZnEt<sub>2</sub>, *n*-BuLi, LDA, KHMDs e Ag<sub>2</sub>O nenhuma reação foi observada (Tabela 6, entradas 1 - 5). Já na presença de MeMgBr não foi observada a formação do produto de interesse (**8a**), mas sim de compostos provenientes da abertura de epóxidos por água e pelo íon brometo (Tabela 6, entrada 6). O emprego de *n*-BuLi na presença de co-solventes *N,N*-dimetilpropileno ureia (DMPU),

tetrametiletilenodiamina (TMEDA) e hexametilfosforamida (HMPA), capazes de aumentar a reatividade de compostos organometálicos, também não se mostrou eficiente (**Tabela 6, entrada 7-9**). Com o intuito de obter indícios de que a espécie organometálica de lítio estava sendo efetivamente formada em nossas condições reacionais, uma reação modelo foi realizada entre diazoacetato de etila e acetona na presença de *n*-BuLi, resultando em 51% do produto de adição à carbonila esperado (**Esquema 25**).<sup>72</sup>

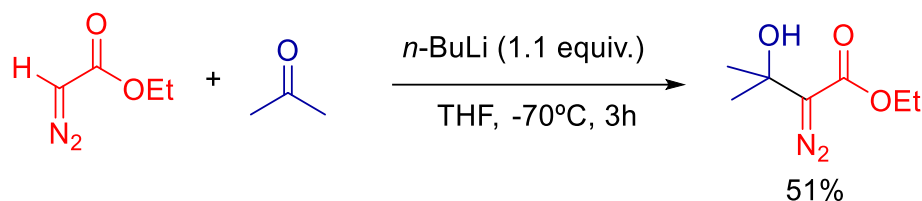
**Tabela 6.** Derivados diazo organometálicos como espécies nucleofílicas na abertura de epóxidos.



Entrada	Condições de reação	8a
1	ZnEt <sub>2</sub> (1 equiv), DCM, -70°C (2h) - ta (20h)	NR
2	<i>n</i> -BuLi (1 equiv), THF, -70°C - ta, 24h	NR
3	LDA, -78°C, 4h	NR
4	KHMDS (1 equiv), THF, -70°C - ta, 24h	NR
5	Ag <sub>2</sub> O (30 mol%), THF, 0°C - ta, 24h	NR
6 <sup>a</sup>	MeMgBr (1 equiv), THF, -70°C - ta, 24h	-
7 <sup>b</sup>	<i>n</i> -BuLi (1.1 equiv), THF/TIMEDA, -70°C - ta, 24h	-
8 <sup>b</sup>	<i>n</i> -BuLi (1.1 equiv), THF/HMPA, -70°C - ta, 24h	-
9 <sup>b</sup>	<i>n</i> -BuLi (1.1 equiv), THF/DMPU, -70°C - ta, 24h	-

Reações realizadas em escala de 0.5 mmol. [a] Foi observada formação dos compostos **5a** (X=OH) e **5a** (X=Br). [b] co-solvente em 25% V/V.

**Esquema 25.** Síntese do etil 2-diazo-3-hidroxi-3-metilbutanoato.

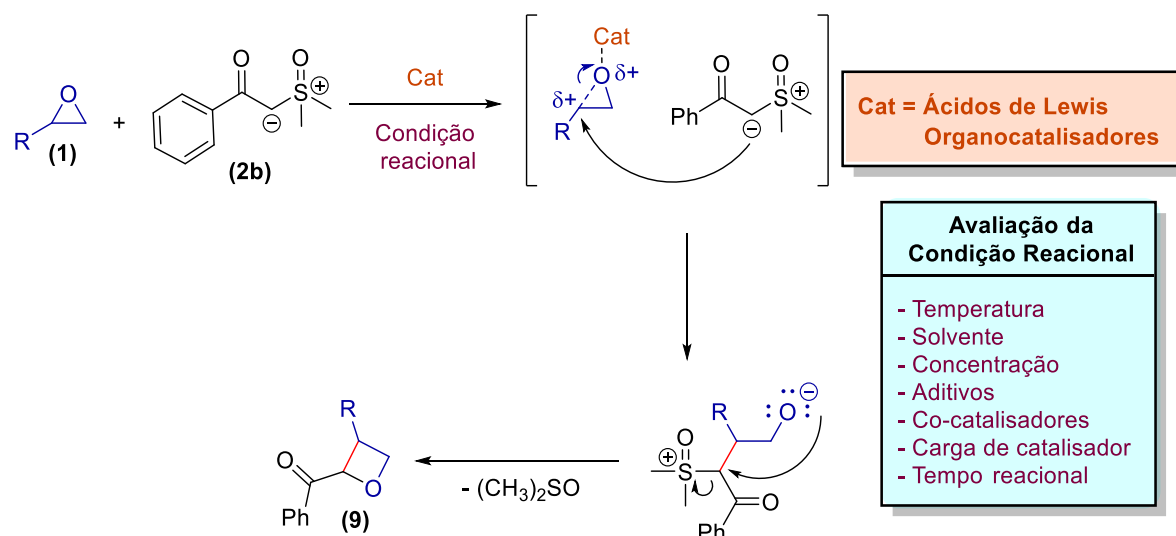


Por meio das estratégias exploradas neste trabalho não foi possível a obtenção de produtos de substituição nucleofílica entre epóxido e diazoacetato de etila (**3a** e **8a**). Aparentemente, o diazoacetato de etila e derivados não foram suficientemente nucleofílicos para promover o ataque de abertura de anel nos epóxidos avaliados.

#### 1.3.4. Síntese de oxetanos a partir de epóxidos e Ilídeos de enxofre

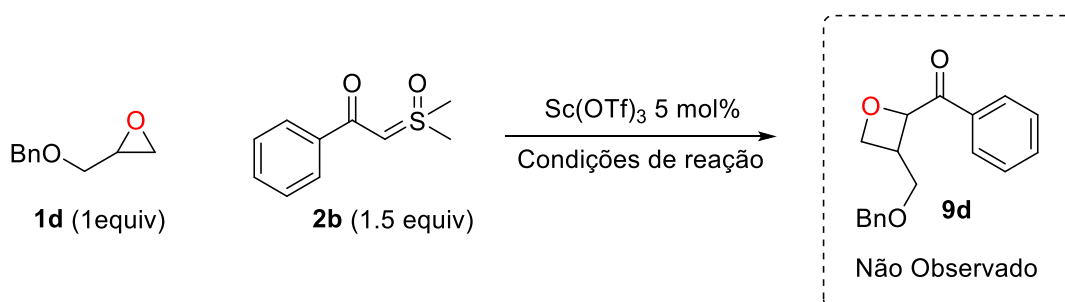
Recentemente, diversos trabalhos relatam que a incorporação de oxetano em compostos orgânicos pode elevar a rigidez estrutural e alterar significativamente algumas propriedades físico-químicas, as quais são responsáveis por melhores propriedades farmacológicas, tal como estabilidade metabólica, biodisponibilidade, lipofilicidade, basicidade de grupos vizinhos e interações proteína-ligante. Conseqüentemente, os oxetanos são encontrados em fragmentos estruturais de muitos compostos naturais ou sintéticos biologicamente ativos.<sup>75-77</sup> Existem poucos relatos de rotas sintéticas que forneçam oxetanos funcionalizados enantioenriquecidos, o que torna mais desafiador o emprego dessas unidades como blocos de construção quirais ou como intermediários em síntese orgânica. Neste contexto, resolvemos também estudar a síntese de oxetanos a partir de uma reação em cascata envolvendo a abertura de epóxidos com ilídeos de enxofre funcionalizados, seguida por ciclização intramolecular com saída do grupo correspondente de enxofre (**Esquema 26**).

**Esquema 26.** Planejamento geral para síntese de oxetanos a partir de epóxidos e íldeos de enxofre.



Alguns testes iniciais foram realizados e os resultados estão dispostos na **Tabela 7**. As reações foram conduzidas na presença de catalisador  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  tomando o benzil glicidil éter (**1e**) e o íldeo ceto sulfoxônio (**2b**) como substratos modelo. Baseado em condições semelhantes às descritas na literatura por Brimble e colaboradores,<sup>66</sup> utilizado *t*-BuOH como solvente a 80°C por 24h, o oxetano de interesse não foi observado e sim o produto resultante da abertura do epóxido pelo próprio solvente (**Tabela 7, entrada 1**). Também não foi obtido sucesso quando o THF foi utilizado como solvente em refluxo ou MW a 80°C (**Tabela 7, entrada 2-3**).

**Tabela 7.** Abertura de epóxidos com íldeos de enxofre funcionalizados.



Entrada	Condições de reação	9d
1 <sup>a</sup>	<i>t</i> -BuOH (2 mL), 80°C, 24h	-
2	THF (2 mL), refluxo, 48h	NR
3	THF (1 mL), MW, 80°C, 1h	NR

Reações realizadas em escala de 0.2 mmol. [a] Foi observada formação de produto de abertura do epóxido pelo *t*-BuOH. NR = Nenhuma reação.



#### 1.4. CONCLUSÃO

Não obtivemos sucesso em promover reações de abertura de epóxidos utilizando diazocompostos e ílideos de enxofre como nucleófilos para obtenção de álcoois funcionalizados ou oxetanos. Nos experimentos realizados, observamos que o diazoacetato de etila, ílideos  $\alpha$ -ceto sulfoxônio e derivados não apresentaram nucleofilicidade suficiente para abrir os epóxidos avaliados. Uma vez que o substrato epóxido encontra-se no meio reacional, ativados por um ácido de Lewis, sem que ocorra o ataque nucleofílico, esse substrato passa por rearranjo de Meinwald para formar aldeído. Esse aldeído formado *in situ* (espécies mais eletrofílica que o epóxido parental) pode então reagir com o diazocomposto em reações de adição à carbonila para obtenção de compostos dicarbonilados (Reação de Roskamp), de epóxidos (Reação de Darzens) e de compostos 2-diazo-4-hidroxi-carbonílicos (quando foram utilizadas bases para desprotonar o substrato diazo). No caso do uso de ílideo sulfoxônio, mesmo na presença de catalisador ácido de Lewis, a reação não ocorreu em extensão significativa.

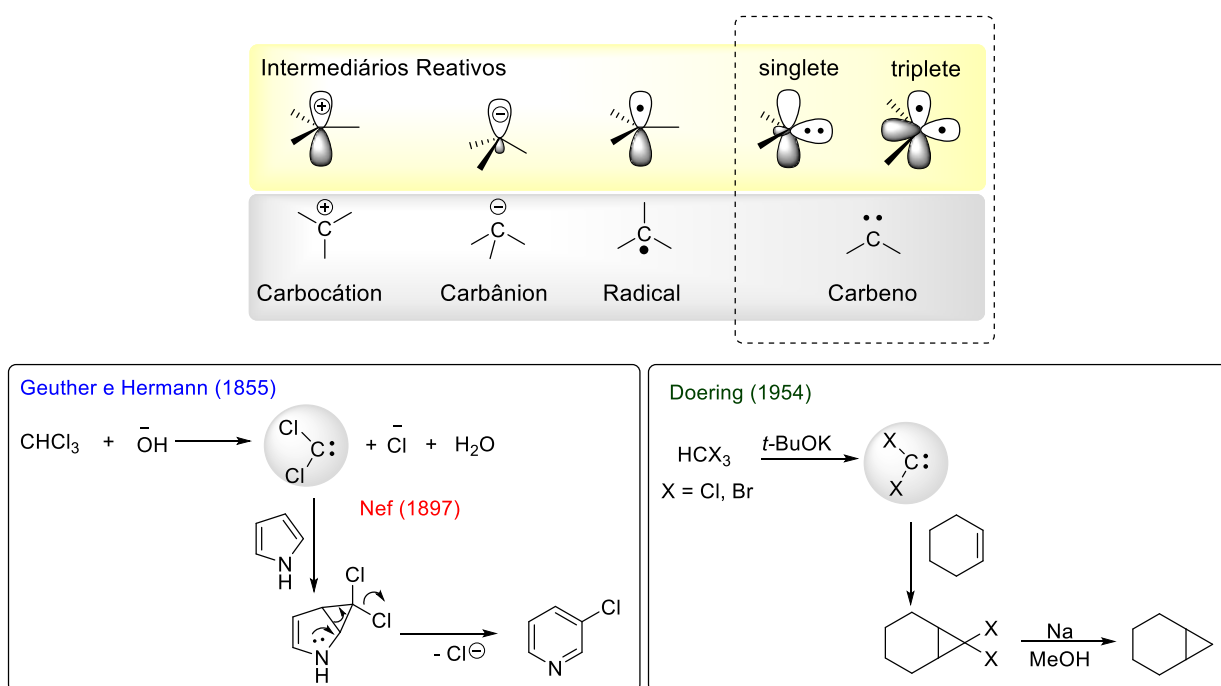
## **CAPÍTULO 2**

**Íldeos imidoil sulfoxônios como novos precursores de espécies  $\alpha$ -imino metal-carbeno em reações de funcionalização C-H**

## 2.1. INTRODUÇÃO

As espécies de carbono possuem a habilidade de formar 4 ligações covalentes, dando origem a estruturas tetravalentes estáveis. A falta de uma ou duas valências em um átomo de carbono geram espécies trivalentes ou divalentes que compõem a classe de intermediários reativos fundamentais em reações orgânicas (**Esquema 27**). Carbonos trivalentes com uma carga positiva são denominados carbocátions, já os que acomodam uma carga negativa são chamados de carbânions. Os radicais apresentam um elétron desemparelhado com total de sete elétrons na camada de valência. As espécies de carbono divalente neutro compõe a classe química dos carbenos, cuja camada de valência é composta por 6 elétrons com um par de elétrons não ligantes. Essas espécies de carbenos podem existir na forma de carbeno singlete (com dois elétrons emparelhados em um orbital) ou tripleto (com dois elétrons desemparelhados em orbitais distintos).<sup>78-80</sup>

**Esquema 27.** Carbenos como intermediários reativos em síntese orgânica.



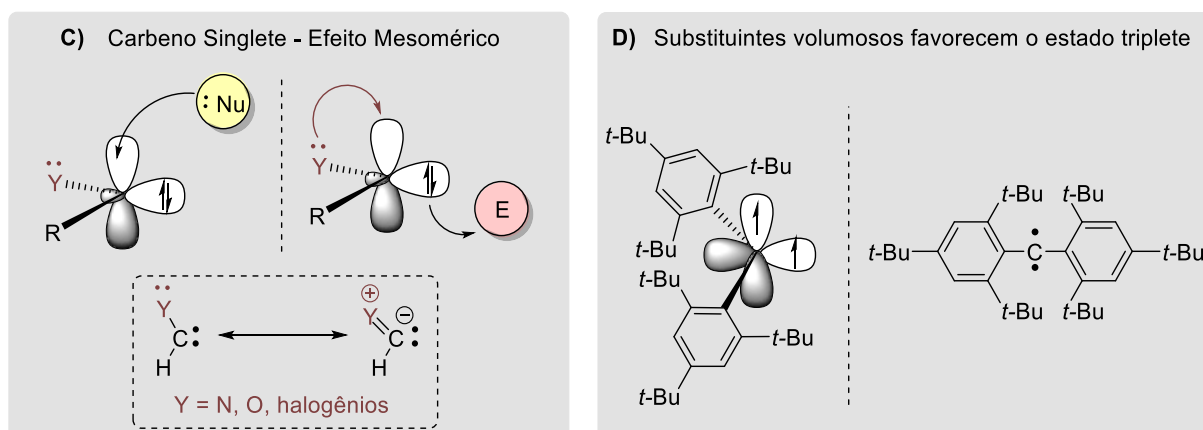
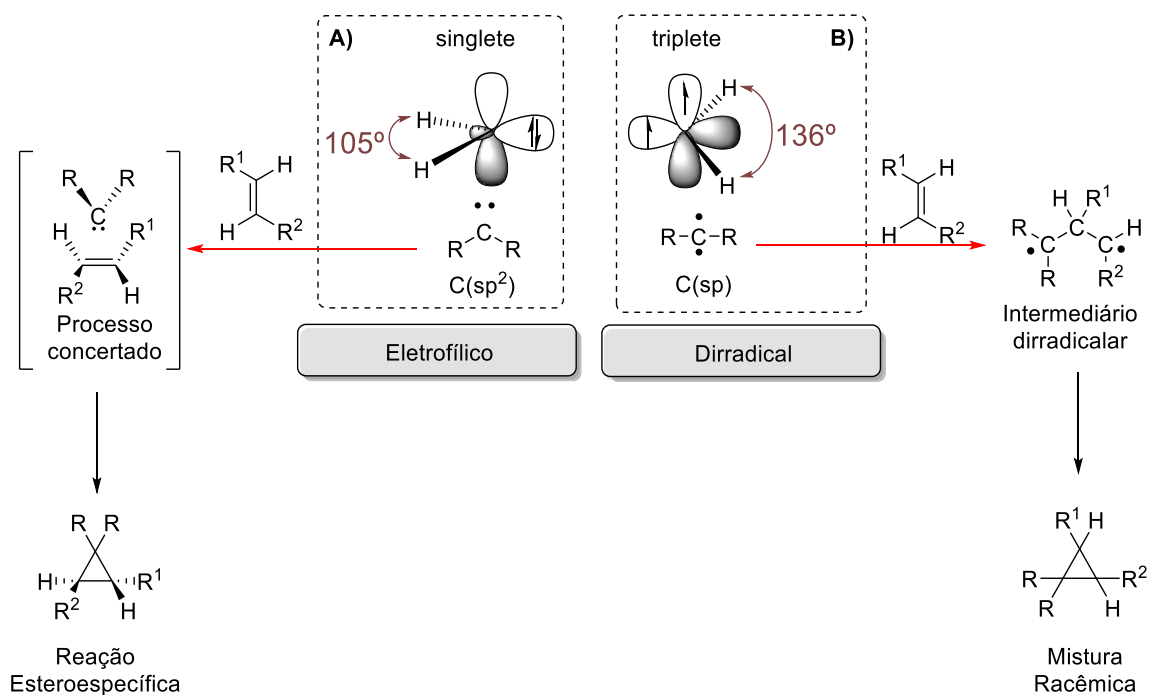
Os carbenos foram propostos pela primeira vez em 1855 por Gauthier e Hermann em um experimento de hidrólise alcalina de clorofórmio, onde os autores sugeriram a formação de uma espécie intermediária de diclorocarbênio.<sup>81</sup> Posteriormente, Nef propôs a formação do mesmo intermediário para a reação de

formação de cloropiridina a partir do pirrol e clorofórmio.<sup>82</sup> Depois disso, o interesse pelos carbenos foi revivido apenas em 1954, quando Doering e colaboradores relataram a primeira reação de ciclopropanação a partir da adição de bromofórmio em alcenos *via* intermediário dibromometileno.<sup>83</sup> Como consequência desse último trabalho, os carbenos passaram ser amplamente estudados e posteriormente aceitos na classe de intermediários reativos de reações orgânicas (**Esquema 27**).<sup>79,84,85</sup>

Espécies de carbeno singlete e triplete apresentam estrutura e reatividades características para cada configuração. Carbenos singlete possuem três orbitais preenchidos (dois ligantes e um não ligante com dois elétrons pareados) e um orbital *p* vazio. São consideradas espécies eletrofílica, uma vez que seu orbital *p* vazio pode receber elétrons (**Esquema 28A**). O estado singlete é favorecido na presença de substituintes doadores com pares de elétrons livres, tal como N, O e halogênios, pois esse tipo de carbeno pode acomodar por ressonância um par de elétrons em seu orbital *p* vazio. Neste último caso, essas espécies estabilizadas por ressonância podem ainda ser consideradas ambifílicas, pois além da inerente habilidade de receber elétrons de um nucleófilo no orbital *p* vazio, o par de elétrons não ligante fica mais disponível para reagir com eletrófilos (**Esquema 28C**). O carbeno no estado triplete possui dois orbitais ligantes e dois orbitais não ligantes *p* ortogonais que estão preenchidos com um elétron não pareado. Consequentemente, essas espécies se comportam como dirradicais e apresentam reatividade similar a dos radicais livres (**Esquema 28B**). De modo geral, a presença de substituintes volumosos favorece o estado triplete, pois os fatores estéricos forçam a molécula a adquirir uma geometria próxima da linear, com maiores ângulos de ligação quando comparado ao estado singlete correspondente (**Esquema 28D**).

Uma forma de exemplificar essa diferença de reatividade entre carbenos singlete e triplete se dá pela reação de ciclopropanação com alcenos, onde o mecanismo para carbenos singlete trata-se de um processo concertado, resultando em reações estereoespecíficas, enquanto que para os carbenos triplete, o mecanismo ocorre em etapas através da formação de um intermediário dirradicalar, que permite a rotação livre da ligação C-C, de modo que a reação não é estereoespecífica e gera uma mistura de isômeros.<sup>80</sup>

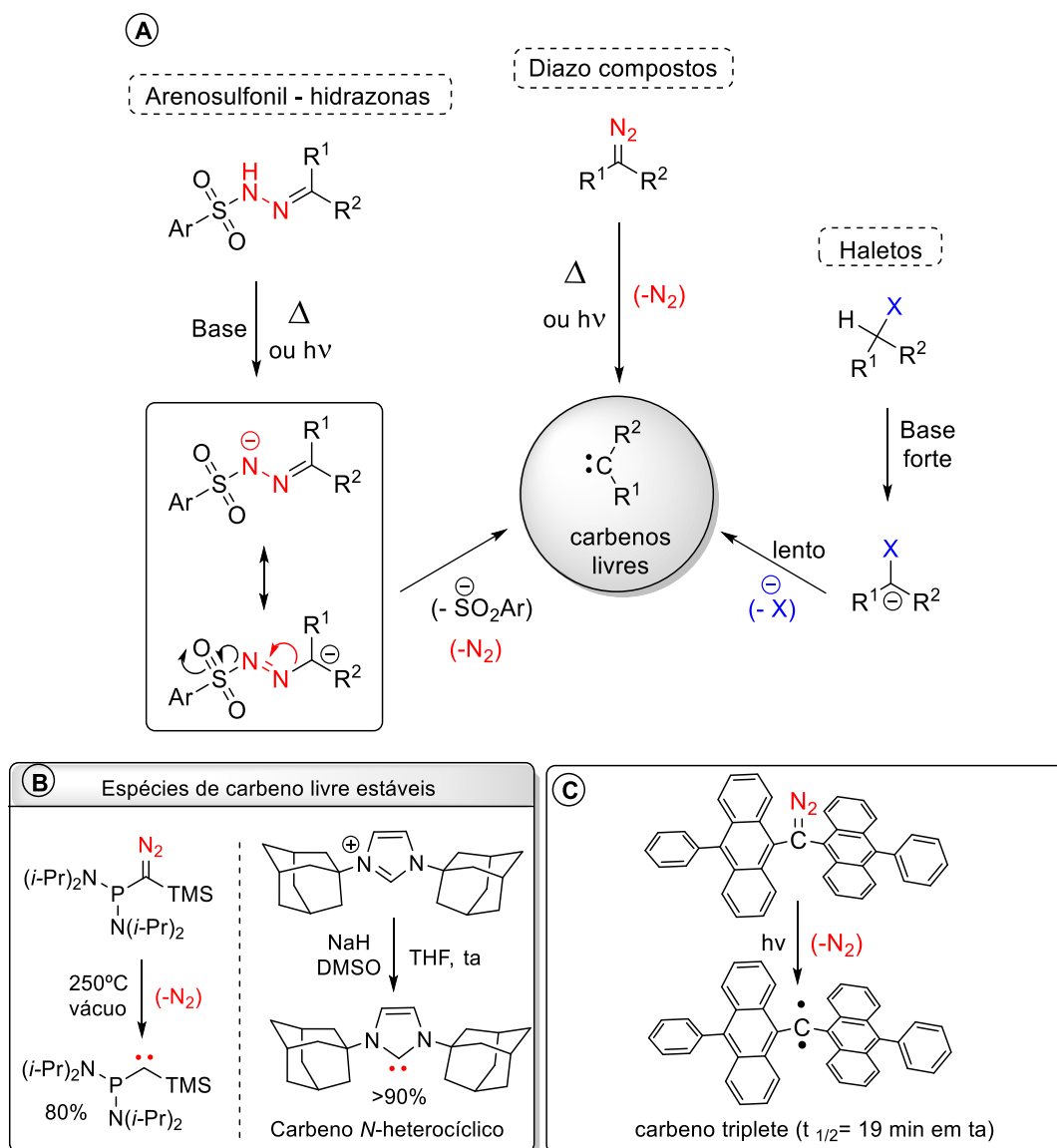
**Esquema 28.** Configuração eletrônica, estrutura e reatividades dos carbenos livres.



### 2.1.1. Complexos Metal-Carbênio

Além da eliminação em haletos de alquila na presença de base, outras metodologias foram desenvolvidas visando a obtenção de espécies de carbênio livres como intermediários reativos (**Esquema 29A**).<sup>79</sup> A decomposição térmica ou fotoquímica de compostos diazo corresponde a uma das abordagens mais exploradas para produção de carbenos livres, tendo como força motriz a liberação de N<sub>2(g)</sub>. De modo análogo, a decomposição de arenosulfonil hidrazonas na presença de base fornece uma rota de obtenção de carbenos *via* uma espécie diazo intermediária por eliminação de areno-sulfinato.

**Esquema 29.** Principais rotas de obtenção de carbenos livres.

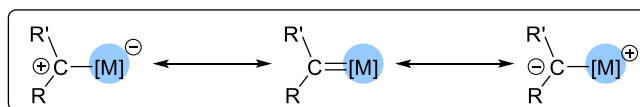


Importante ressaltar que existem espécies de carbenos livres estáveis e que podem ser isoladas e caracterizadas, por exemplo o carbeno estabilizado por substituintes adjacentes de fósforo e silício, obtido por termólise rápida do precursor diazo a 250°C sob vácuo (**Esquema 29B**). Os carbenos N-heterocíclicos (NHC) consistem em uma importante classe de carbenos estáveis, cuja rota de formação pode ser exemplificada pela desprotonação de sais precursores usando base forte. E em relação a carbenos livres no estado triplete, essas espécies, consideradas altamente reativas foram observadas na forma de bis(9-antril)carbenos, obtidos pela fotólise do diazo correspondente e apresentam tempo de meia-vida de apenas 19 minutos em temperatura ambiente (**Esquema 29C**).<sup>79,84,85</sup>

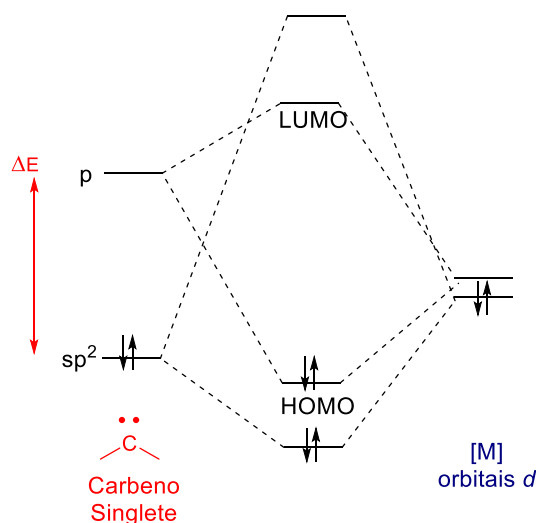
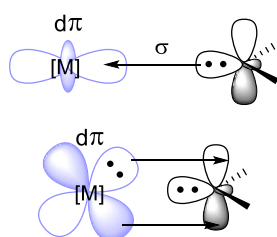
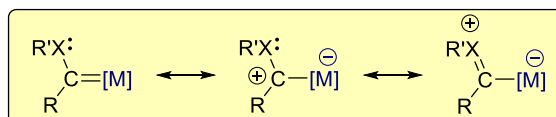
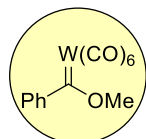
Espécies de carbeno podem ainda existir na forma de ligantes de carbono divalente neutro em complexos organometálicos (metal-carbenos). Essa associação proporciona uma maior estabilidade quando comparada aos carbenos livres, permitindo que sua reatividade seja modulada com a finalidade de proporcionar maior controle químico, regio e estereosseletivo em reações orgânicas. As propriedades físico-químicas dessas estruturas dependem tanto da natureza do metal quanto dos ligantes do metal e dos substituintes no carbeno. Esses fatores serão discutidos em detalhes a seguir.

O primeiro complexo metal-carbeno devidamente sintetizado e caracterizado foi apresentado em 1964 por Fischer, trata-se de um complexo de tungstênio substituído com grupo fenila e metoxila.<sup>86</sup> Atualmente, complexos metal-carbeno com características similares a essas estruturas são denominados de carbenos de Fischer. Esses complexos são formados por metais em baixo estado de oxidação, tal como Fe(0), Mo(0), Cr(0) e W(0), apresentam um substituinte no ligante carbeno com pares de elétrons disponíveis, que estabiliza a estrutura por efeito de ressonância, e são eletrofílicos no carbono carbênico. Essas estruturas são formadas a partir de carbenos no estado singlete, onde o ligante carbeno doa o seu par de elétrons livres ( $\sigma$ ) para um orbital *d* vazio do metal, simultaneamente um orbital *d* preenchido do metal faz a retro doação de densidade eletrônica para o orbital *p* vazio do carbeno singlete (doação tipo  $\pi$ -back) (**Esquema 30A**).<sup>87,88</sup> Já em 1974, Schrock relatou a primeira síntese de alquilcarbeno através da formação de um complexo de tântalo estável.<sup>89</sup> Complexos com propriedades semelhantes a essa estrutura são conhecidos como carbenos de Schrock, os quais são constituídos por metais em alto estado de oxidação, tal como Ti(IV), Ru (IV) e Ta(V), ligante carbeno com substituintes hidrogênio ou alquílicos e apresentam caráter nucleofílico no carbono carbênico. O complexo é formado por um ligante carbeno no estado triplete, cujos dois elétrons desemparelhados interagem com orbitais *d* do metal, formando uma ligação dupla com caráter covalente entre espécie metálica e o carbono carbênico (**Esquema 30B**).<sup>87,88</sup>

**Esquema 30.** Complexos Metal-Carbeno: Carbenos de Fischer e de Schrock.



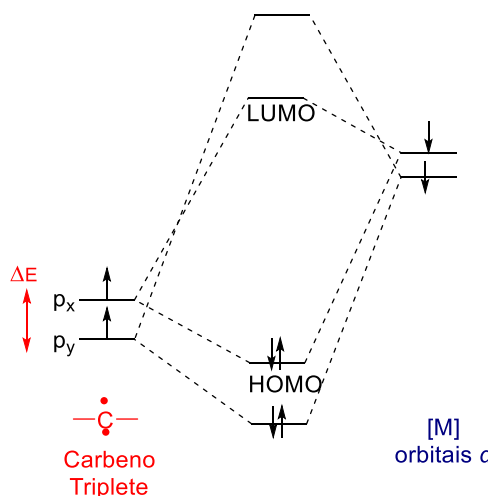
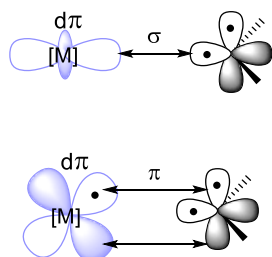
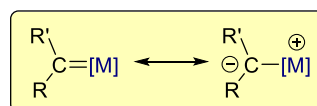
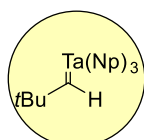
**A) Carbenos de Fischer**



$[R_2C=ML_n]$  - 18 elétrons  
Metal em baixo estado de oxidação  
Estabilizado por heteroátomo  $\alpha$ -C  
Carbena eletrofílico

LUMO próximo em energia ao carbena  
Carbena é mais eletrofílico que o metal

**B) Carbena de Schrock**



$[R_2C=ML_n]$ - 10 - 16 elétrons  
Metal em alto estado de oxidação  
H e grupos alquílicos como substituintes  
Carbena nucleofílico

LUMO próximo em energia ao metal  
O metal é mais eletrofílico que o carbena

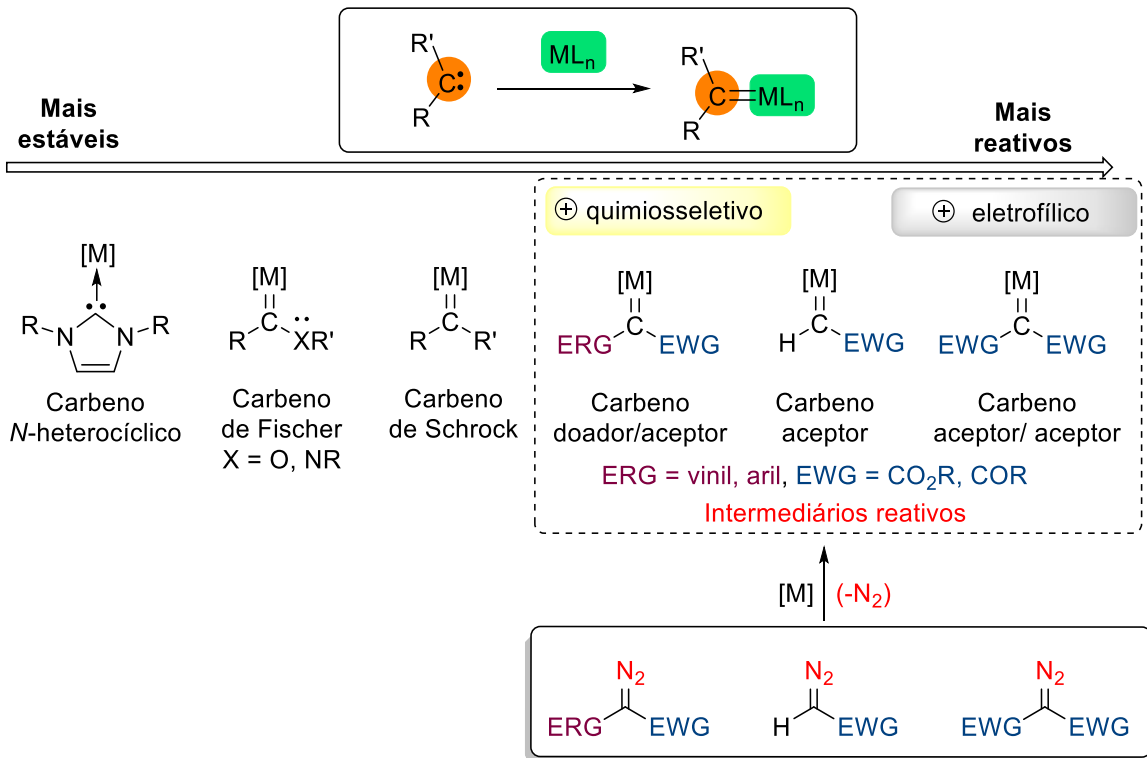
Np = neopentil



Complexos metal-carbeno não estabilizados podem ser gerados *in situ* no meio reacional como intermediários reativos, normalmente a partir da decomposição de diazo compostos, em especial diazocarbonílicos, na presença de um metal de transição como catalisador. Os complexos formados por esse método são geralmente eletrofílico na ligação metal-carbono e a estabilidade é bastante influenciada pelos substituintes na porção carbeno. Carbenos do tipo aceptor/aceptor estão ligados a dois grupos retiradores de elétrons, o que torna esse tipo de carbeno altamente eletrofílico e reativo. Já nos carbenos doador/aceptor, que apresentam um grupo retirador e um grupo doador de elétrons, a combinação dessas forças opostas tornam essas espécies mais quimiosseletivas e relativamente mais estáveis. Essas espécies de metal-carbeno transientes possuem ampla aplicação em reações orgânicas, tal como em reações de ciclopropanação, inserção X-H e C-H, cicloadição, formação de ílides, rearranjos e dimerização.<sup>90-92</sup> No **Esquema 31** está representado a ordem de estabilidade das principais classes de complexos metal-carbeno. Começando pelos complexos formados a partir de carbenos *N*-heterocíclicos, que geralmente apresentam uma alta estabilidade e uma forte ligação entre metal-NHC. Depois, tem-se os carbenos estáveis de Fischer seguidos pelos carbenos de Schrock. Por fim os complexos de metal-carbenos não estabilizados.

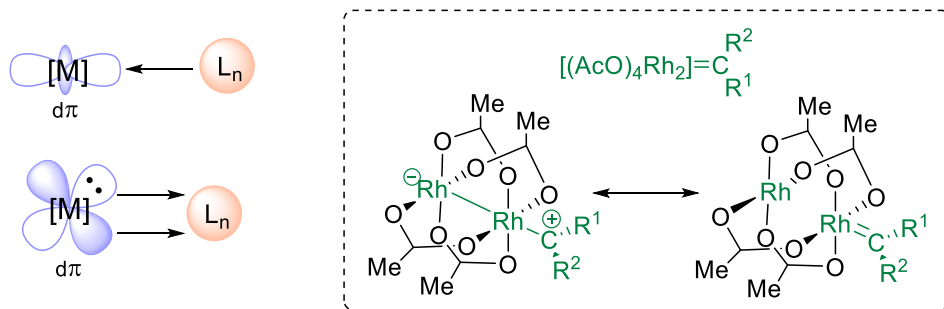
Em relação aos ligantes ao redor do centro metálico (além da porção carbeno), seus fatores estéricos, eletrônicos e suas propriedades químicas também afetam significativamente a reatividade do intermediário metal-carbeno. O ligante pode interagir com os orbitais *d* do metal, doando ou retirando densidade eletrônica, de modo a influenciar na eletrofilicidade do complexo como um todo. Já a presença de ligantes volumosos pode acarretar em melhor seletividade das reações e, no caso em que o ligante induza um ambiente quiral, as transformações podem ocorrer de modo enantiosseletivo. Para isso, deve-se obter um equilíbrio entre os fatores estéricos e eletrônicos, de modo a promover a formação de um enantiômero específico (**Esquema 32**).<sup>93</sup> Nos complexos metal-carbeno gerados a partir de diazo compostos, pode-se destacar alguns catalisadores já bem estabelecidos para esse tipo de transformação, tais como dímeros de ródio e catalisadores de cobre. Mais recentemente já são aplicados efetivamente catalisadores de rutênio e ferro.

**Esquema 31.** Complexos metal-carbênio e estabilidade de acordo com substituintes do carbênio.

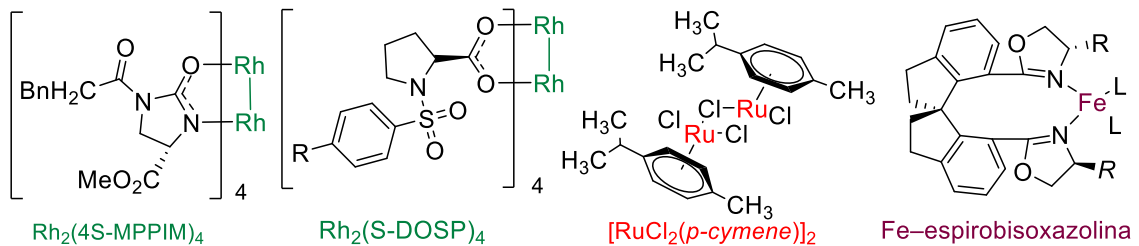


**Esquema 32.** Efeitos dos ligantes ao redor do centro metálico.

a) Fatores eletrônicos – Interações com orbitais  $d\pi$

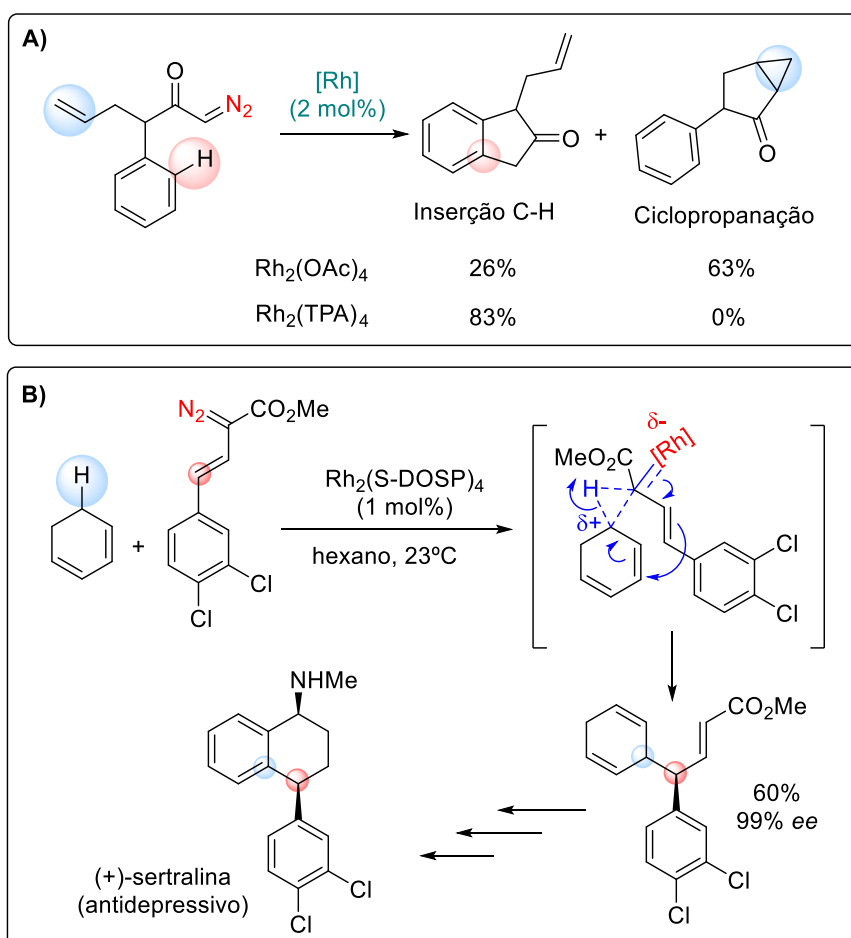


b) Fatores estéricos – Ligantes volumosos ou quirais



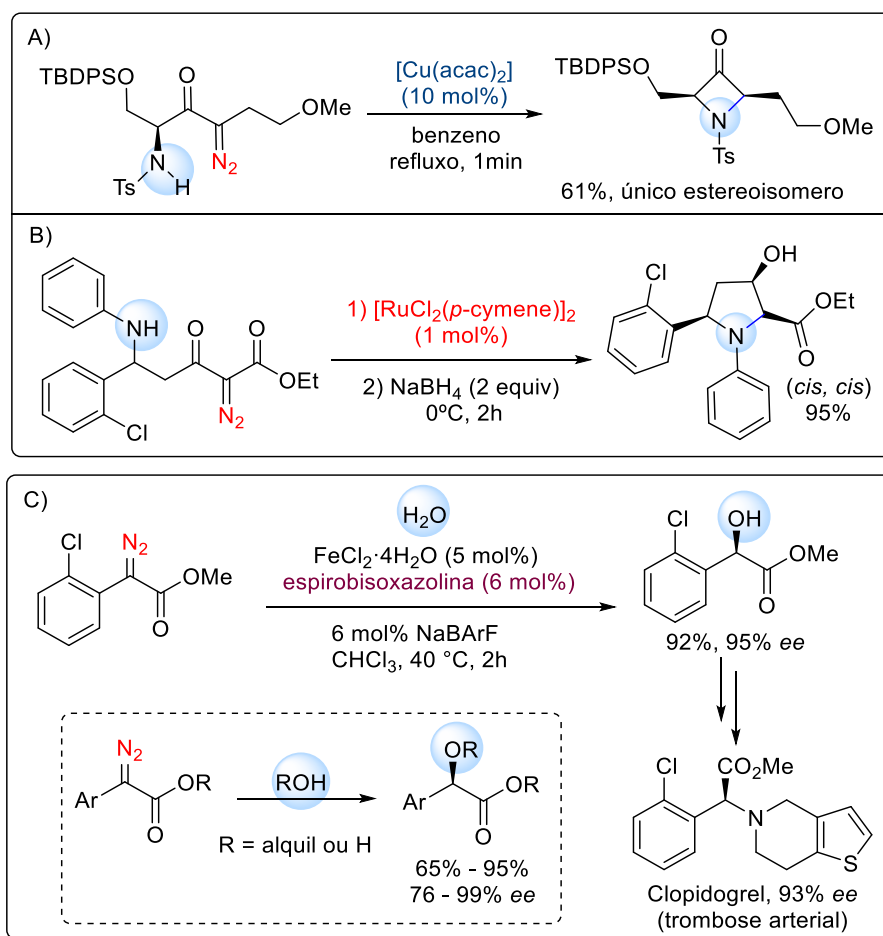
No **Esquema 33** estão apresentados alguns exemplos de reações envolvendo a formação de intermediários metal-carbeno a partir de diazo compostos. Em 1992, Ikegami e colaboradores observaram que era possível obter uma seletividade entre duas reações intramoleculares competitivas, inserção C-H e ciclopropanação, a partir da variação do ligante no catalisador metálico. Neste caso, o uso de catalisador de ródio com ligantes mais volumosos, tal como trifenilacetato (TPA), forneceu seletivamente a reação de inserção C-H intramolecular (**Esquema 33A**).<sup>94</sup> Um importante exemplo de reação de inserção C-H enantiosseletiva foi reportado por Davies e colaboradores, no qual a reação entre substratos vinil-diazoacetatos e ciclohexadienos resultou em uma transformação que formalmente é a combinação de inserção C-H e rearranjo de Cope. A utilidade sintética desse método foi demonstrada por sua aplicação na síntese formal assimétrica de (+)-sertralina (**Esquema 33B**).<sup>95</sup>

**Esquema 33.** Inserção C-H de complexos metal-carbenos.



Reações de inserção em ligações polares X-H (X = S, N, O) também podem ser promovidas de modo estereosseletivo a partir de complexos metal-carbeno (**Esquema 34**). Em 2004, Burtoloso e Correia reportaram um protocolo de inserção N-H intramolecular catalisada por cobre, levando a formação de azetidinas como único estereoisomero (*cis*) com 61% de rendimento (**Esquema 34A**).<sup>96</sup> Já um catalisador de rutênio foi utilizado por Chen e colaboradores para também promover inserção N-H intramolecular em composto diazo dicarbonilados com o objetivo de obter prolinas substituídas com alta diastereosseletividade (*cis-cis*) (**Esquema 34B**).<sup>97</sup> O grupo de pesquisa de Zhou reportou a aplicação de catalisador de Fe(II) com ligantes espirobisoxazolininas para promover a inserção O-H enantiosseletiva de compostos diazocarbonílicos em substratos álcoois e água. O exemplo do escopo reacional apresentado no **Esquema 34C** pode ser aplicado como intermediário na obtenção do fármaco clopidogrel utilizado no tratamento de trombose arterial.<sup>98</sup>

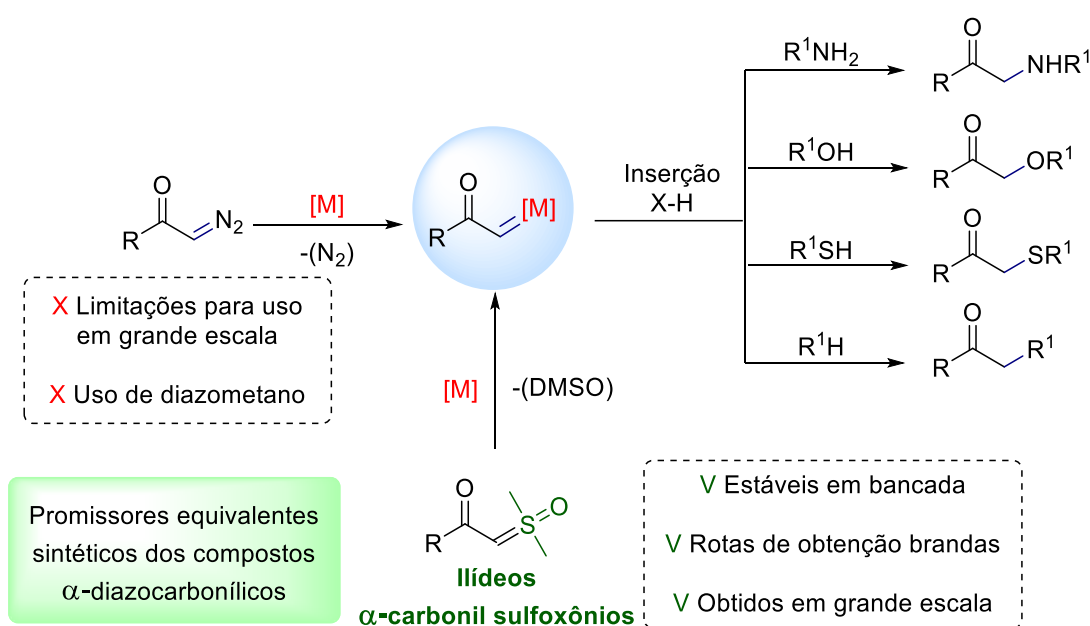
**Esquema 34.** Exemplos de inserção X-H em complexos metal-carbeno.



## 2.1.2. Íldeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônios como precursores de metal-carbeno

Os diazocompostos, sem dúvidas, consistem em precursores chaves para obtenção de carbenos em síntese orgânica. Entretanto, vale ressaltar que existem limitações importantes relacionadas a aplicações desses compostos em larga escala e ao emprego de diazometano, reagente necessário na rota de obtenção de alguns compostos diazocarbonílicos.<sup>91,99</sup> Nos últimos anos, os íldeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios têm se estabelecido como equivalentes sintéticos dos compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos como precursores de espécies metal-carbeno, sendo aplicados em diversas reações de inserção X-H e funcionalização C-H. Esses íldeos de enxofre podem ser obtidos como compostos cristalinos estáveis em bancada através de rotas sintética que envolvem condições de reação mais brandas (**Esquema 35**).<sup>54-57</sup>

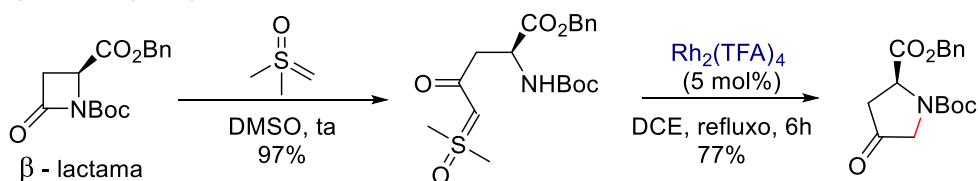
**Esquema 35.** Íldeos de enxofre como equivalentes sintéticos dos compostos diazocarbonílicos.



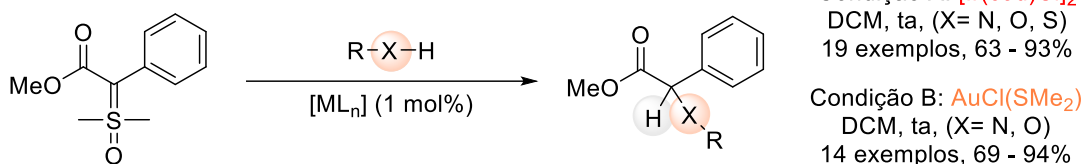
Baldwin e colaboradores foram os primeiros a visualizarem a possibilidade de empregar íldeos  $\alpha$ -ceto sulfoxônios em reações de inserção N-H *via* formação de espécie metal-carbeno.<sup>100</sup> Neste trabalho, o íldeo de enxofre foi obtido por abertura de um substrato  $\beta$ -lactama a partir da espécie simples de íldeo de dimetilsulfoxônio e então submetido a inserção N-H intramolecular na presença de catalisador de ródio, gerando um produto de homologação de uma unidade  $-CH_2-$  no anel heterocíclico (**Esquema 36A**).

**Esquema 36.** Trabalhos seminais de ilídeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios em reações de inserção X-H mediados por metal-carbeno.

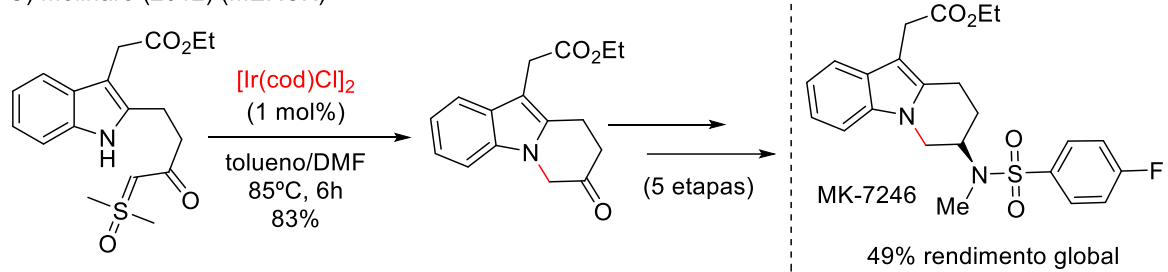
A) Baldwin (1993)



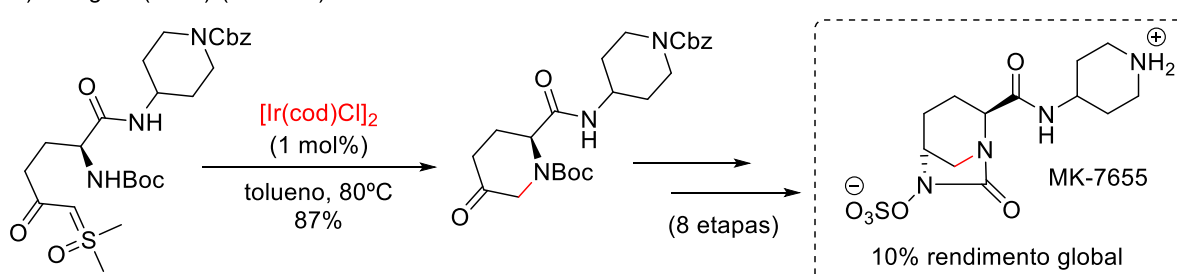
B) Mangion (2009) (MERCK)



C) Molinaro (2012) (MERCK)



D) Mangion (2011) (MERCK)

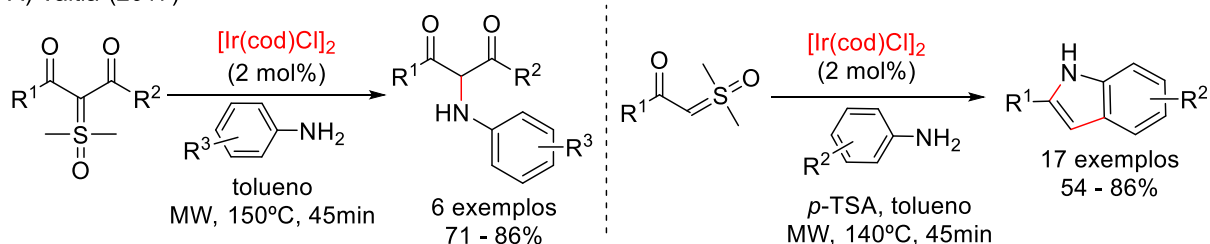


O grupo da MERCK mostrou bastante interesse nestas transformações utilizando ilídeos de enxofre como precursores de espécies metal-carbeno. Em 2009 Mangion e colaboradores desenvolveram protocolos diretos e eficientes para inserção intramolecular de anilinas, tióis e álcoois em ilídeos sulfoxônios funcionalizados na presença de catalisadores de irídio ou ouro.<sup>101,102</sup> A metodologia envolvendo catalisador de irídio foi posteriormente aplicada com sucesso em reações de inserção N-H intramolecular em escala de quilogramas, visando a síntese total de dois candidatos a fármaco, o MK-7246 usado no tratamento de doenças respiratórias, e o MK-7655 que atua em infecções bacterianas (**Esquema 36B-D**).<sup>103,104</sup>

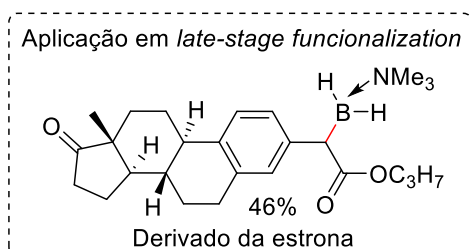
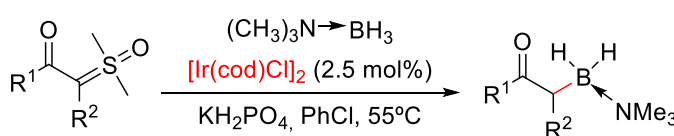
Em 2017, o grupo de Vaitla reportou a inserção N-H *via* espécies metal-carbeno tipo acceptor-acceptor, geradas a partir de íldeos sulfoxônios na presença de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  usando micro-ondas como fonte de energia.<sup>105</sup> Outro protocolo eficiente de inserção N-H, desenvolvido por esse mesmo grupo de pesquisa, propõe a combinação de catalisador de irídio e de ácido de Brønsted na obtenção de indóis funcionalizados (**Esquema 37A**).<sup>106</sup> Reação de inserção B-H de íldeos sulfoxônios em boranas foi reportada em 2020 por Zhang e colaboradores utilizando catalisador de irídio.<sup>107</sup> Essa metodologia forneceu  $\alpha$ -boril cetonas em bons rendimentos e amplo escopo, sendo aplicada de modo efetivo em grande escala (gramas) e em funcionalização (*late-stage functionalization*) de diversos compostos naturais e fármacos (**Esquema 37B**).

**Esquema 37.** Trabalhos mais recentes de inserção X-H mediada por metal-carbeno.

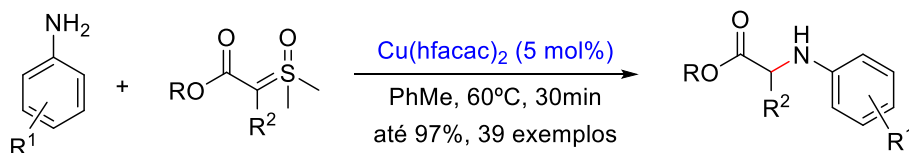
A) Vaitla (2017)



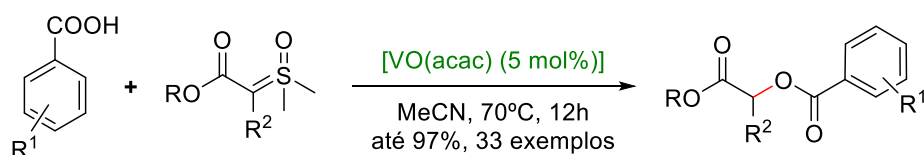
B) Zhang (2020)



C) Burtoloso (2020)



D) Sivasankar 2022



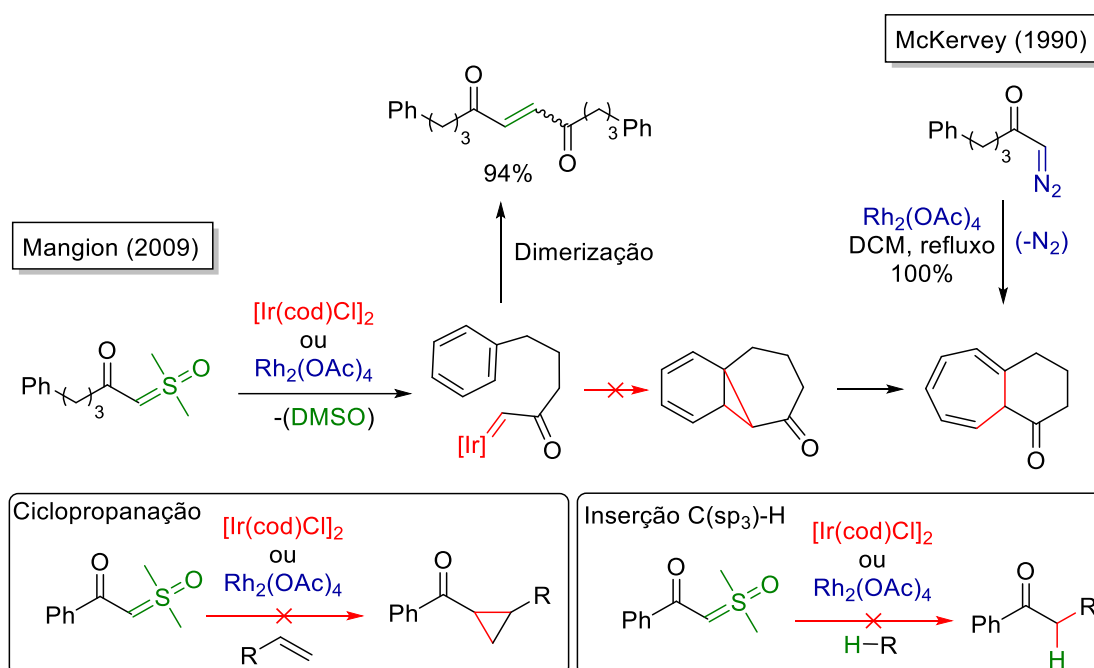
O uso de catalisador de cobre na formação de espécies metal-carbeno tipo aceptor/doador com íldeos  $\alpha$ -carbonil- $\alpha'$ -aril sulfoxônios em reações de inserção de N-H com anilinas foi reportada pelo grupo de Burtoloso (**Esquema 37C**).<sup>108</sup> Esse protocolo forneceu arilglicinas funcionalizadas em apenas 30 min de reação com rendimentos de até 97% através de um catalisador mais disponível e barato quando comparado a espécies de irídio e ródio. Outro exemplo do uso de catalisadores mais acessíveis para formação de metal-carbeno com íldeos de enxofre foi reportado recentemente por Sivasankar e colaboradores para inserção O-H de ácidos carboxílicos na presença de vanádio com rendimentos de até 97% (**Esquema 37D**).<sup>109</sup>

Diversas metodologias de inserção em ligações polares X-H têm sido implementadas de forma efetiva utilizando intermediários de metal-carbeno a partir de íldeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios. Contudo, poucos avanços foram realizados em relação as reações de inserção C-H direta (ligações não polares), tendo em vista que esse tipo de transformação já se encontra amplamente explorada para espécies de metal-carbeno oriundas de diazocompostos.<sup>91,92</sup> Esse fator pode ser explicado como uma consequência da maior nucleofilicidade dos íldeos sulfoxônios quando comparado aos compostos diazo, esses íldeos podem atacar o carbeno metálico gerado no meio reacional, levando a produtos de dimerização em lugar dos de inserção de C-H.<sup>110,111</sup>

Mangion e colaboradores não obtiveram sucesso ao tentar uma reação de funcionalização C-H intramolecular com íldeos sulfoxônios na presença de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  para formar cicloexanonas, a reação forneceu exclusivamente produto de dimerização.<sup>101</sup> Essa transformação é análoga a de um protocolo eficientemente aplicado por McKervey para diazo compostos usando catalisador acetato de ródio.<sup>112</sup> Os autores também não obtiveram sucesso usando alcenos para ciclopropanação ou alcanos para inserção C-H intermolecular (**Esquema 38**).

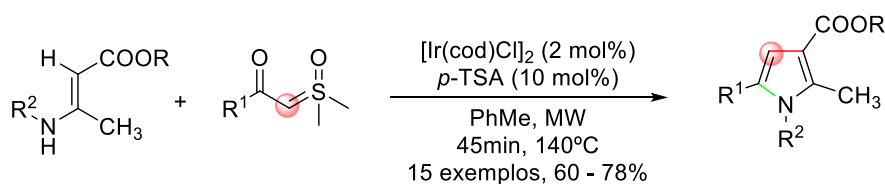


**Esquema 38.** Tentativas de inserção C-H com ílideo ceto sulfoxônio.

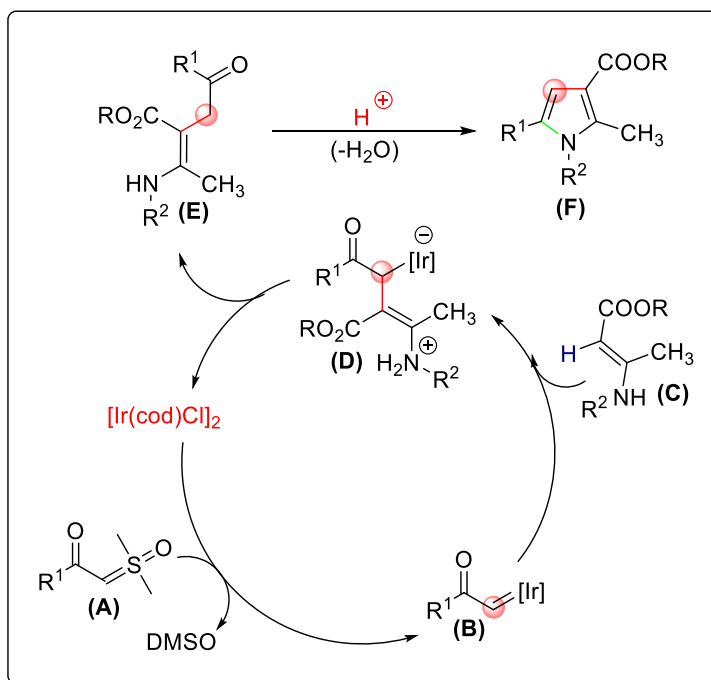
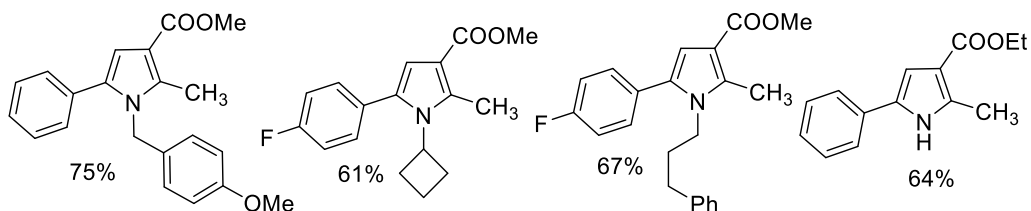


Em 2017, Vaitla e colaboradores foram capazes de contornar parte dessas limitações e desenvolveram uma metodologia para obtenção de pirróis por funcionalização C-H catalisada por complexo de irídio a partir de  $\beta$ -enamino-ésteres e ílideos sulfoxônios (**Esquema 39**).<sup>106</sup> O mecanismo dessa transformação se inicia pela formação da espécie de carbeno de irídio (**B**) derivada do ílideo de enxofre, que passa seletivamente por uma inserção C-H formal com o substrato  $\beta$ -enamino-éster para gerar o intermediário de inserção C-H (**E**). Em seguida, um processo de ciclização catalisada por ácido de Brønsted leva a formação de pirróis substituídos (**F**) em bons rendimentos (58 – 75%). Este trabalho correspondia ao único relato da literatura até o ano de 2020 para inserção C-H direta de intermediário metal-carbeno formado a partir de ílideo  $\alpha$ -ceto sulfoxônio. O sucesso dessa metodologia se baseia na elevada nucleofilicidade dos substratos  $\beta$ -enamino-ésteres.

**Esquema 39.** Formação de pirróis a partir da inserção C-H de íldeos de enxofre.



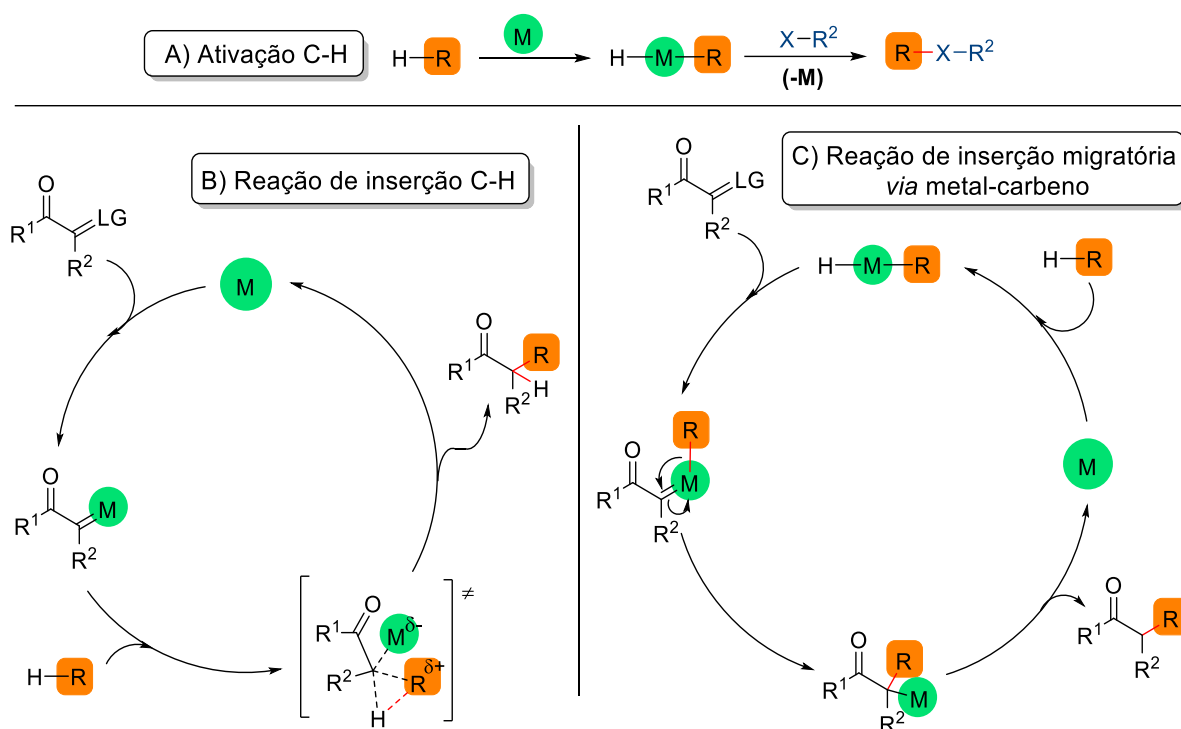
Exemplos selecionados:



Existe uma importante diferença entre o mecanismo para reações de inserção C-H de espécies metal-carbeno e do mecanismo clássico para ativação C-H.<sup>113,114</sup> No primeiro caso, o complexo metal-carbeno se insere em uma ligação C-H através de um estado de transição onde o orbital  $\sigma(\text{C-H})$  no substrato interage com o orbital  $p$  vazio situado no ligante carbeno (mecanismo *outer sphere*), sem que ocorra uma interação direta com a espécie metálica (**Esquema 40B**). Em contrapartida, o mecanismo clássico de ativação C-H envolve a adição oxidativa da espécie de metal de transição na ligação C-H do substrato para gerar um complexo organometálico intermediário (mecanismo *inner sphere*), a ligação C-M nesse intermediário é mais

reativa do que quando comparada a ligação C-H do material de partida, permitindo então a conversão em novos grupos funcionais (**Esquema 40A**).

**Esquema 40.** Mecanismo de inserção C-H e de ativação C-H.

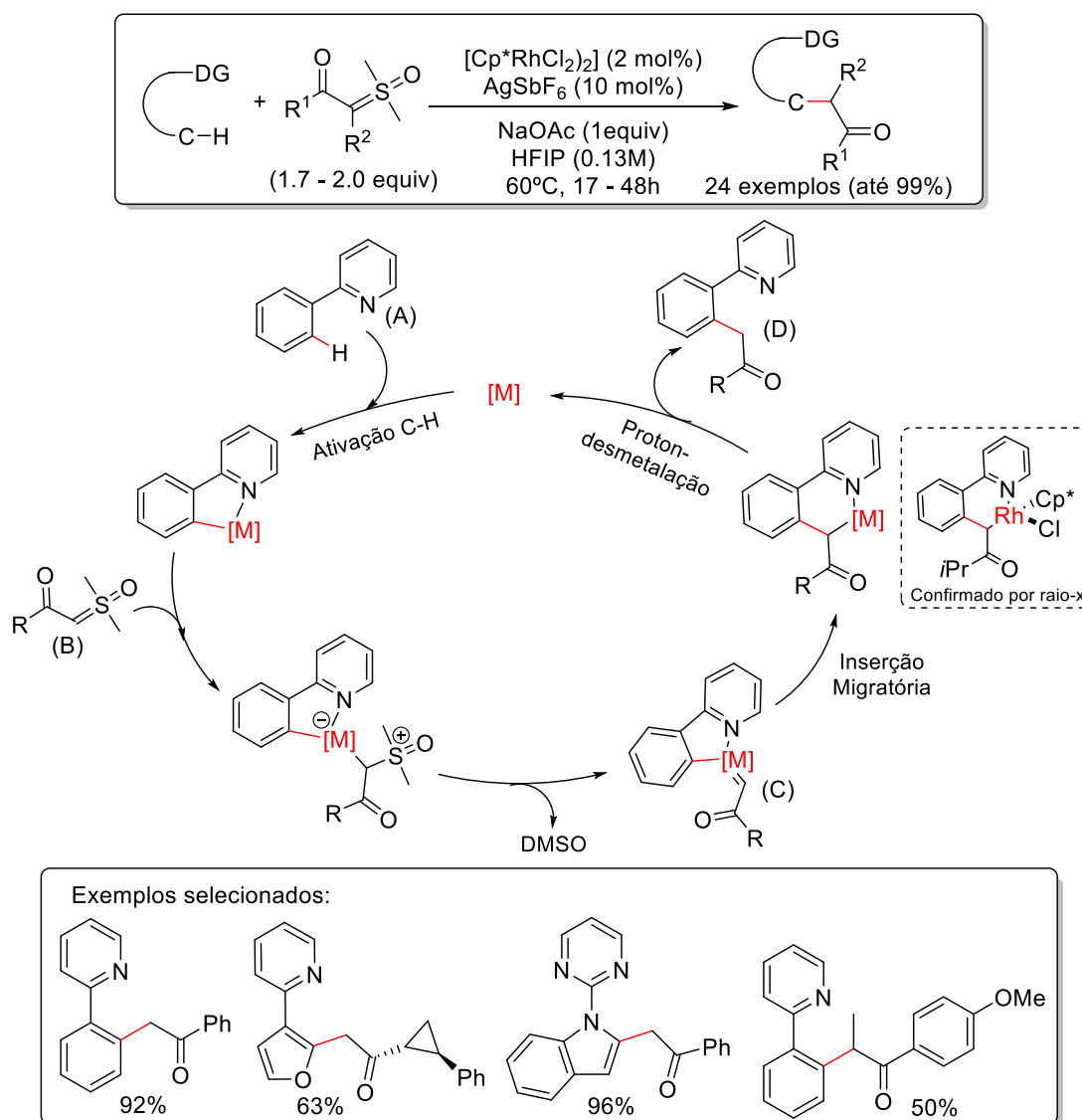


Complexos metal-carbeno podem ainda ser aplicados como intermediários em reações de acoplamento cruzado catalisado por metais de transição e que ocorrem por mecanismo de inserção migratória.<sup>90,115</sup> Neste caso, primeiro acontece a ativação C-H no substrato (**R-H**) pelo metal, depois o precursor de carbeno interage com o metal para formar uma espécie metal-carbeno. Uma vez que o complexo metal-carbeno possui um carbono divalente, o grupo **R** que se encontra coordenado ao centro metálico tende a migrar para o carbeno em um processo de inserção migratória, que é favorecido energeticamente pela formação de ligação C-C estável. Uma etapa final de desmetalacão, normalmente envolvendo ácidos, fornece o produto de funcionalização C-H desejado (**Esquema 40C**).

Recentemente, os ilídeos de enxofre têm encontrado bastante aplicabilidade como precursores de carbeno em abordagens de inserção migratória catalisada por metais de transição.<sup>115,116</sup> Normalmente essas transformações são assistidas por um grupo diretor (DG), que auxilia a etapa inicial de ativação C-H da espécie metálica para posterior introdução do precursor de carbeno. Um dos primeiros trabalhos nesta

área foi reportado por Aïssa e colaboradores, que demonstraram que os íldeos  $\alpha$ -ceto sulfoxônios reagem de forma eficiente em acoplamento cruzado com ligação C(sp<sup>2</sup>)-H de arenos e de heteroarenos na presença de catalisador de Rh(III) (**Esquema 41**). Os autores obtiveram fortes evidências do complexo de inserção migratória através de análises de raios-X.<sup>117</sup>

**Esquema 41.** Funcionalização C-H de arenos por inserção migratória de carbenos.



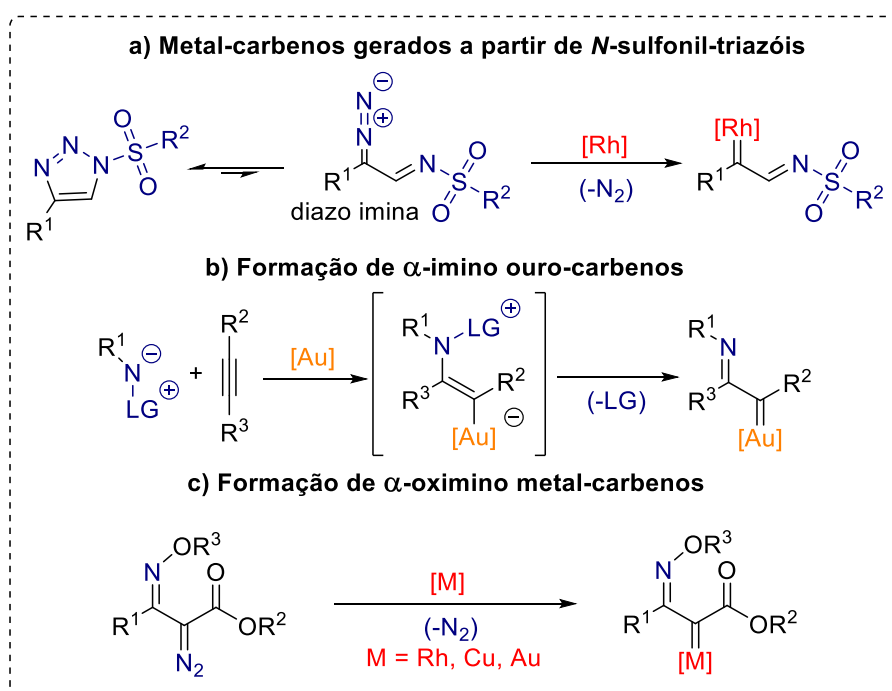
### 2.1.3. Carbenos azavinílicos

Existem na literatura muitas metodologias eficientes para obtenção e aplicação de espécies metal-carbeno com grupo  $\alpha$ -carbonila, tanto envolvendo como precursores de carbeno os compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos, quanto agora os íldeos  $\alpha$ -

carbonil sulfoxônios. Uma classe química que ainda permanece menos explorada consiste nos  $\alpha$ -imino metal-carbenos, também conhecidos como carbenos azavinílicos. Essas espécies podem ser empregadas em reações de ciclopropanação, ciclização e cicloadição, rearranjos, inserção X-H e C-H, atuando principalmente como intermediários na síntese de sistemas *N*-heterocíclicos e produtos naturais.<sup>118–122</sup>

Esses complexos do tipo  $\alpha$ -imino metal-carbeno podem ser gerados no meio reacional através de três principais estratégias (**Esquema 42**): a) a partir de  $\alpha$ -diazoinimas acessadas *in situ* pelo equilíbrio de tautomerização de 1-*N*-sulfonil-1,2,3-triazóis na presença de complexos de ródio;<sup>118,119</sup> b) *N*-nucleófilos e alcinos ativados na presença de catalisadores de ouro.<sup>120,121</sup> Para este método, o *N*-nucleófilo deve portar um bom grupo de saída que permita a formação concomitante de carbeno estabilizado por metal e do grupo imino; c)  $\alpha$ -diazooxime-ésteres como precursores de espécies  $\alpha$ -oximino metal-carbenos.<sup>122</sup> Neste último caso,  $\alpha$ -diazooxime-ésteres consistem no único exemplo de precursor de carbenos metálicos  $\alpha$ -imino obtidos diretamente de diazoinimas isoláveis. A seguir estão apresentadas algumas particularidades e aplicações de cada uma dessas metodologias de acesso a carbenos azavinílicos.

**Esquema 42.** Estratégias gerais para obtenção de  $\alpha$ -imino metal-carbenos.



### a) Metal-carbenos gerados a partir de 1-*N*-sulfonil-1,2,3-triazóis:

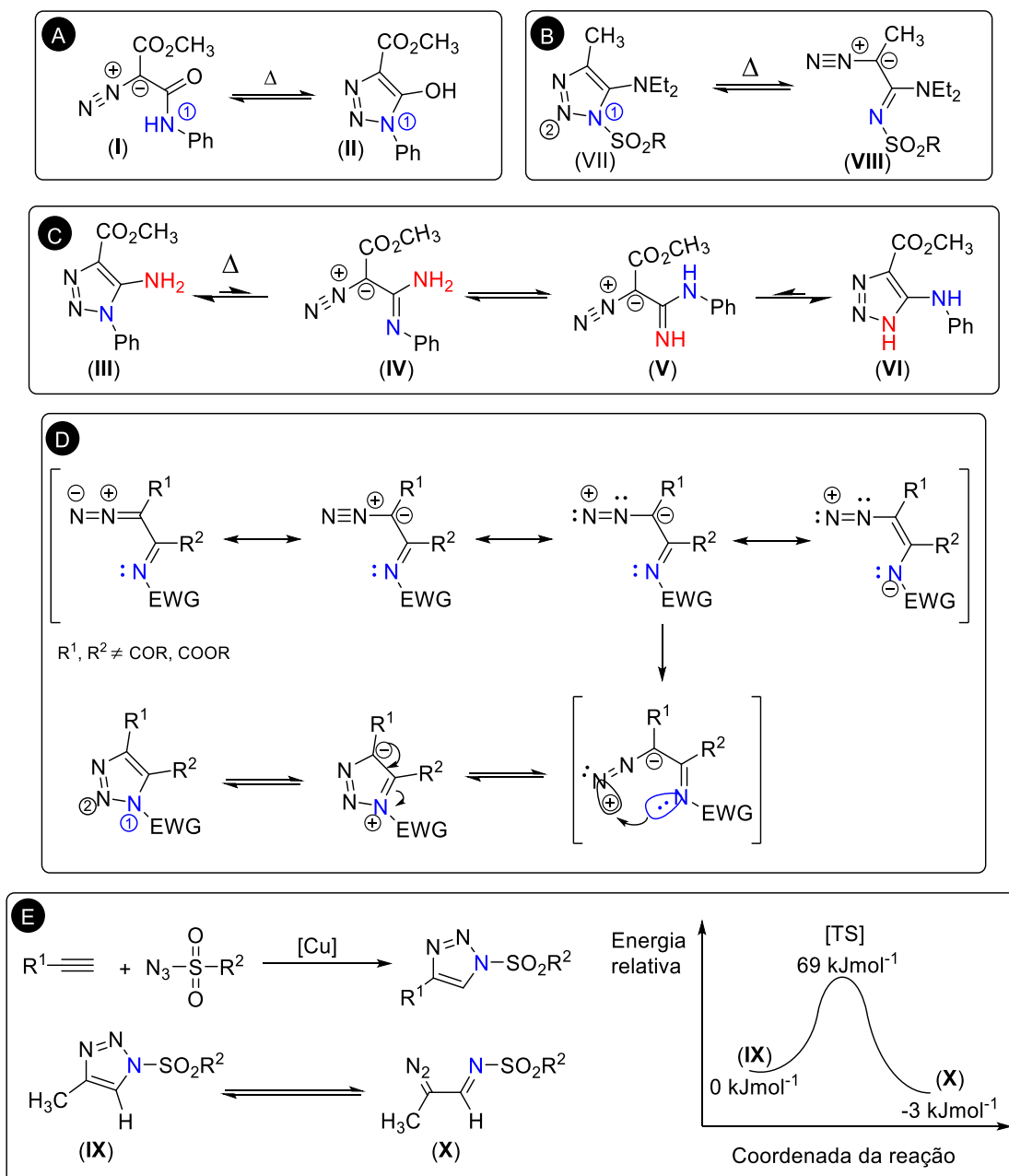
Em 1909 Dimroth propôs a existência de um equilíbrio térmico de tautomerização entre o composto diazo dicarbonilado (I), que apresenta cor amarela, e o éster 5-hidroxitriazol-4-carboxílico (II), que é incolor, através de um processo de rearranjo intramolecular (**Esquema 43A**). Estudos cinéticos referentes à influência do substituinte ligado em *N*1 demonstraram que a presença de grupos fortemente retiradores de elétrons levavam a uma maior concentração do tautômero de cadeia aberta na mistura em equilíbrio. Esse processo, hoje conhecido como rearranjo de Dimroth, pode ser melhor evidenciado analisando o equilíbrio entre triazóis contendo aminas exocíclicas (III) e (VI). Essa transformação ocorre por uma sequência de abertura e fechamento de anel, tendo como intermediários diazo amidinas isoméricas (IV) e (V), que permitem a translocação dos grupos amina (**Esquema 43C**).<sup>123</sup>

Quase 60 anos depois, Hamon e colaboradores propuseram que os compostos *N,N*-dialquilamino-1-*N*-sulfonil-1,2,3-triazóis (VII) encontram-se em espontâneo equilíbrio tautomérico com diazoamidinas correspondentes (VIII) (**Esquema 43B**).<sup>124</sup> Espécies diazoiminas (isômero de cadeia aberta), não estabilizadas por grupos  $\alpha$ -carbonila, são geralmente menos estáveis e, quando geradas no meio reacional, prontamente passam por fechamento de anel para formar 1,2,3-triazóis (isômero cíclico). O mecanismo para o processo de ciclização ( $\alpha$ -iminodiazometano) – (1,2,3-triazol) (**Esquema 43D**) ocorre pela formação de uma nova ligação *N-N* através da interação no plano do par de elétrons livres no átomo de nitrogênio do grupo imino com o orbital vazio localizado no átomo de nitrogênio terminal do grupo diazo, o qual requer uma configuração (*E*) do grupo imino. A presença de grupos retiradores de elétrons (EWG) no *N*1 resulta no enfraquecimento da ligação *N1-N2* e na estabilização da carga negativa do tautômero de cadeia aberta, o que facilita a isomerização, permitindo que a espécie diazo seja observada.<sup>125–127</sup>

Já em 2006, Fokin e colaboradores desenvolveram um protocolo de cicloadição regioseletiva catalisada por cobre para síntese de 1-(*N*-sulfonil)-1,2,3-triazóis substituídos na posição C(4) utilizando sulfonil azidas e alquinos terminais. Neste trabalho os autores estudaram por cálculos teóricos a diferença de energia relativa da espécie sulfonil triazol (IX) e diazo correspondente (X) no processo de abertura de

anel, o qual se apresentou exotérmico em  $3 \text{ kJmol}^{-1}$  com uma energia de ativação de  $69 \text{ kJmol}^{-1}$  (**Esquema 43E**).<sup>128,129</sup>

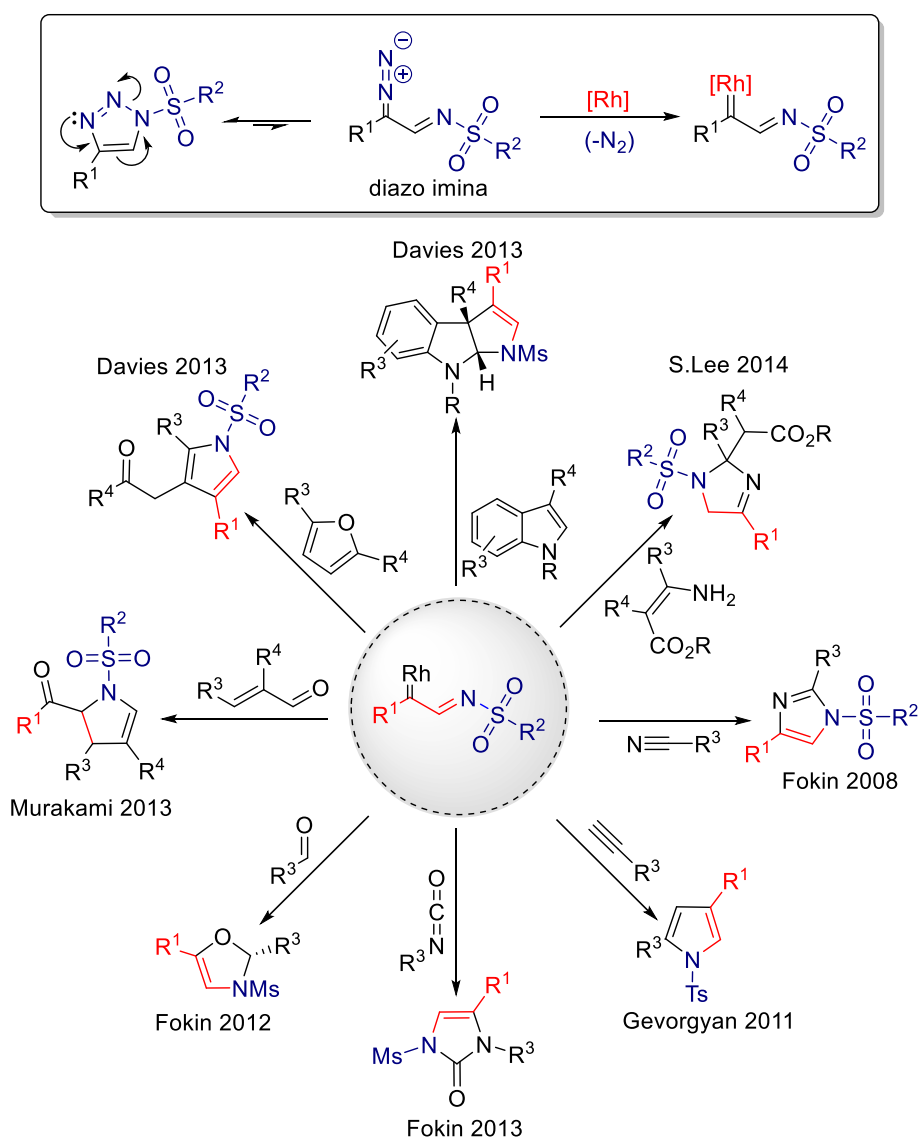
**Esquema 43.** Rearranjos de Dimroth e tautomerização de triazóis.



Esses trabalhos seminais impulsionaram o estudo e aplicação dessas características estruturais de anéis triazóis em síntese orgânica. Atualmente, o equilíbrio de tautomerização anel-cadeia de 1-*N*-sulfonil-1,2,3-triazóis é utilizado para acessar compostos  $\alpha$ -diaz-ou iminas *in situ* no meio reacional, os quais podem então ser eficientemente interceptados por complexos de Rh(II) para gerar intermediários  $\alpha$ -

imino metal-carbenos altamente reativos. A natureza eletrofílica do carbeno, quando combinada com o caráter nucleofílico do átomo de nitrogênio do grupo imino, permite a construção direta de heterocíclicos nitrogenados a partir da reação com nitrilas, alcinos, alenos, isocianatos, aldeídos- $\alpha,\beta$ -insaturados, furanos,  $\beta$ -enamino ésteres, éteres vinílicos, indóis, compostos aromáticos, dentre outros substratos. Exemplos representativos da obtenção de *N*-heterociclos usando esse método estão apresentados no **Esquema 44**.<sup>130–137</sup>

**Esquema 44.** Algumas aplicações envolvendo espécies  $\alpha$ -imino-carbenos.

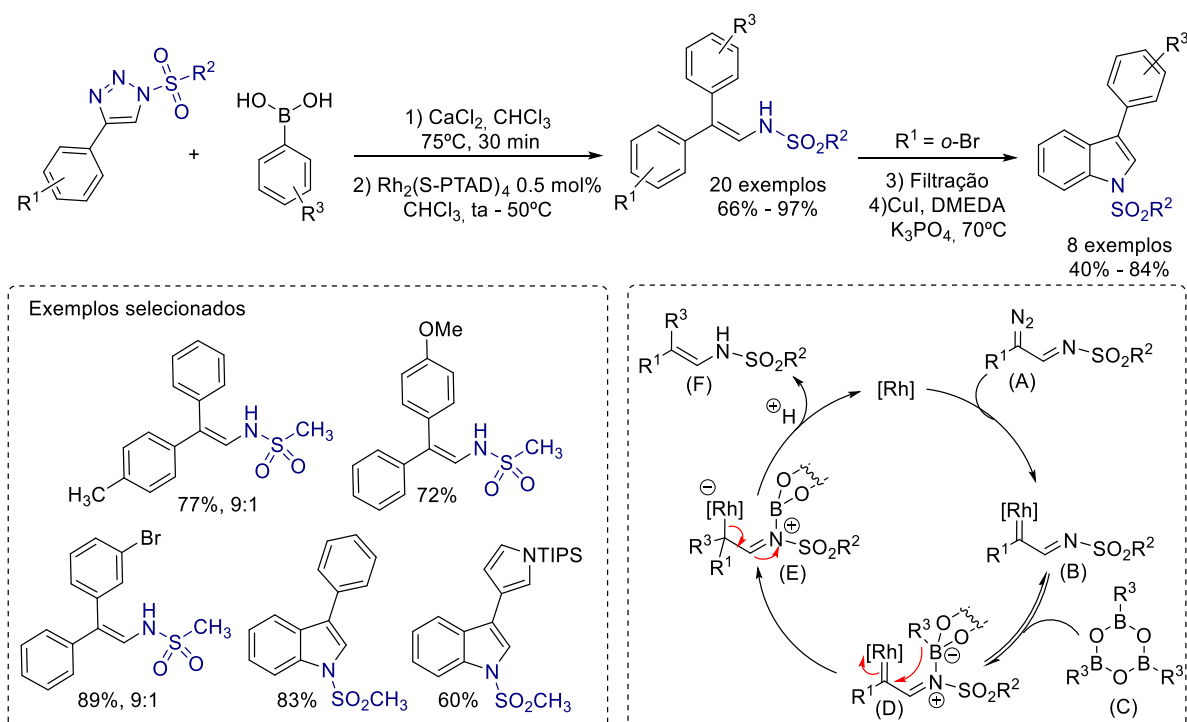


O grupo de Fokin fez importantes contribuições referentes a aplicação de 1-*N*-sulfonil-1,2,3-triazóis como precursores de espécies metal-carbeno. Além de explorar



a versatilidade dos compostos  $\alpha$ -diazo-iminas na construção de *N*-heterociclos, também estudaram transformações envolvendo reações de ciclopropanação, inserção C-H e inserção-1,3 em ligações N-H e O-H.<sup>138-140</sup> Em 2012, esse mesmo grupo de pesquisa reportou uma abordagem eficiente e altamente estereosseletiva para arilação de carbenos azavinílicos utilizando ácidos borônicos para fornecer 2,2-diaril-enaminas com bons rendimentos (**Esquema 45**).<sup>141</sup> A espécie ativa de arilação consiste em um complexo trimérico de aril-boroxina (**C**), formado a partir do ácido borônico na presença de  $\text{CaCl}_2$ . O mecanismo proposto pelos autores ocorre pela coordenação reversível do par de elétrons livres no nitrogênio da sulfonilimina com o orbital vazio  $2p_z$  do átomo de boro para formar um complexo intermediário (**D**). Desse modo, a estereoquímica da reação é ditada pela migração face-seletiva irreversível do grupo arila. A dissociação do catalisador de ródio e protonólise fornece o produto (**F**) desejado. A utilidade sintética desses produtos enaminas foi demonstrada através da obtenção de 3-aryl-indóis em uma etapa final de ciclização catalisada por cobre.

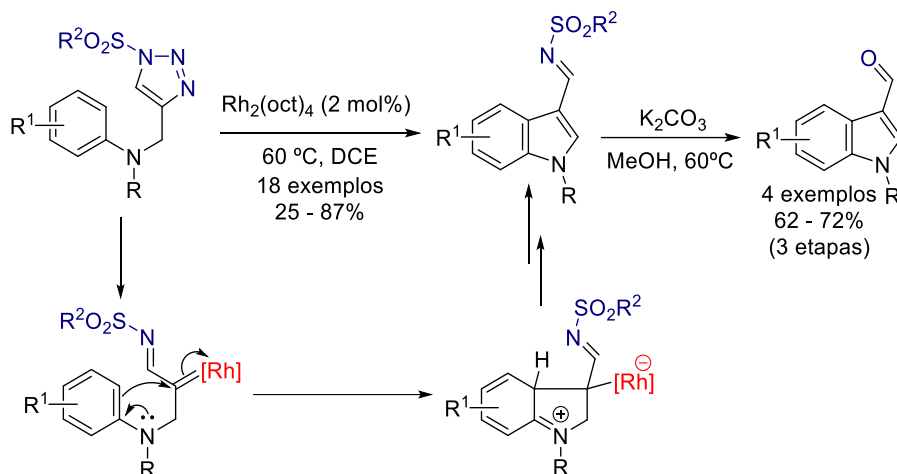
**Esquema 45.**  $\alpha$ -imino carbenos para obtenção de 3-aryl-indóis.



Indóis funcionalizados podem também ser acessados a partir *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis por um processo de ciclização intramolecular catalisada por complexo octanoato de ródio (**Esquema 46**). Neste trabalho, reportado por Lin e colaboradores,

foram obtidos 18 exemplos de 3-indoliminas com rendimentos de 25 a 87%. Esses produtos foram ainda eficientemente derivatizados em processo *one pot* para fornecer indol-3-carboxaldeídos em rendimentos de até 70%.<sup>142</sup>

**Esquema 46.** Síntese de indóis a partir de *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis.

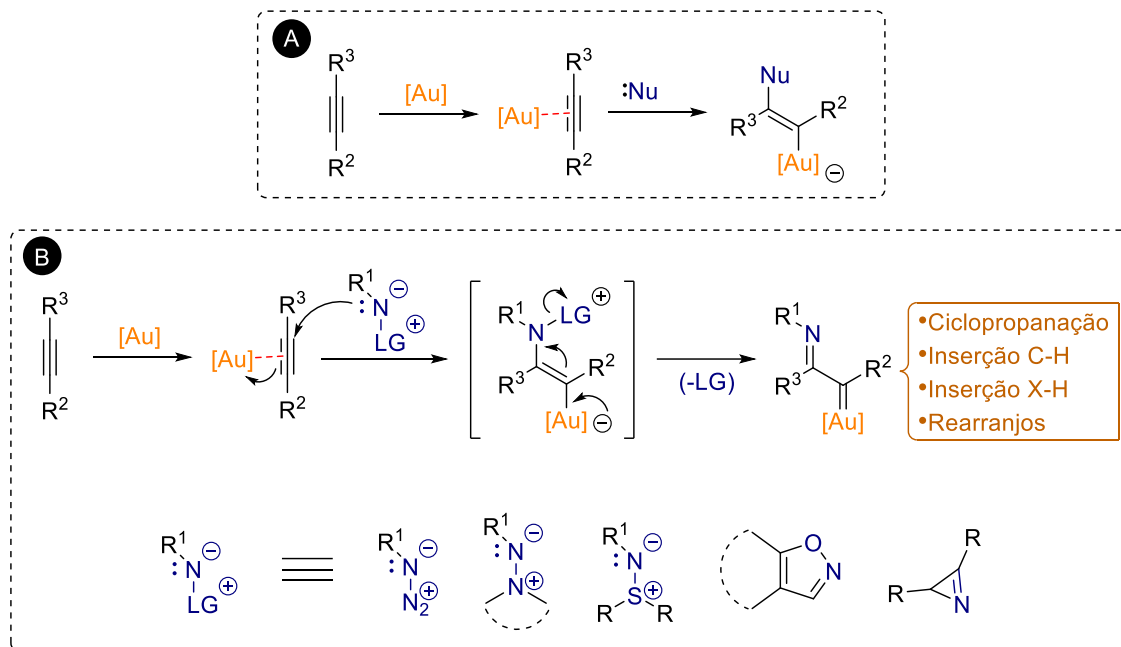


### b) Formação de $\alpha$ -imino ouro-carbenos:

A acidez de Lewis e a capacidade de ativar ligações múltiplas C-C (carbofilicidade), aliados ao potencial para estabilizar intermediários catiônicos, conferem uma reatividade única à catalisadores baseados em ouro, os quais têm sido amplamente explorados no desenvolvimento de novos métodos de catálise homogênea para formação de ligações C-C e C-X.<sup>143,144</sup> Em especial, alquinos podem ser seletivamente ativados por coordenação com complexos eletrofílico de ouro [Au(I)] e [Au(III)].<sup>145,146</sup> Neste caso, a perda líquida de densidade eletrônica no balanço doação-retrodoação entre o sistema de orbitais  $\pi$  de alta energia do alquino e o centro metálico resulta em um aumento da eletrofilicidade desses substratos, deixando-os mais susceptíveis ao ataque por nucleófilos (**Esquema 47A**).<sup>147</sup> Quando esse ataque é protagonizado por *N*-nucleófilos onde o átomo de nitrogênio apresenta uma ligação lábil com um bom grupo abandonador, torna possível o acesso a intermediários de reação do tipo  $\alpha$ -imino ouro-carbenos. Essa estratégia consiste em um processo de transferência de nitreno onde ocorre a formação concomitante do metal-carbeno e do grupo imino (**Esquema 47B**).<sup>148</sup> Espécies de metal-carbeno de ouro são eletrofílicas, o que permite que participem de reações clássicas de carbenos. Dentre os substratos

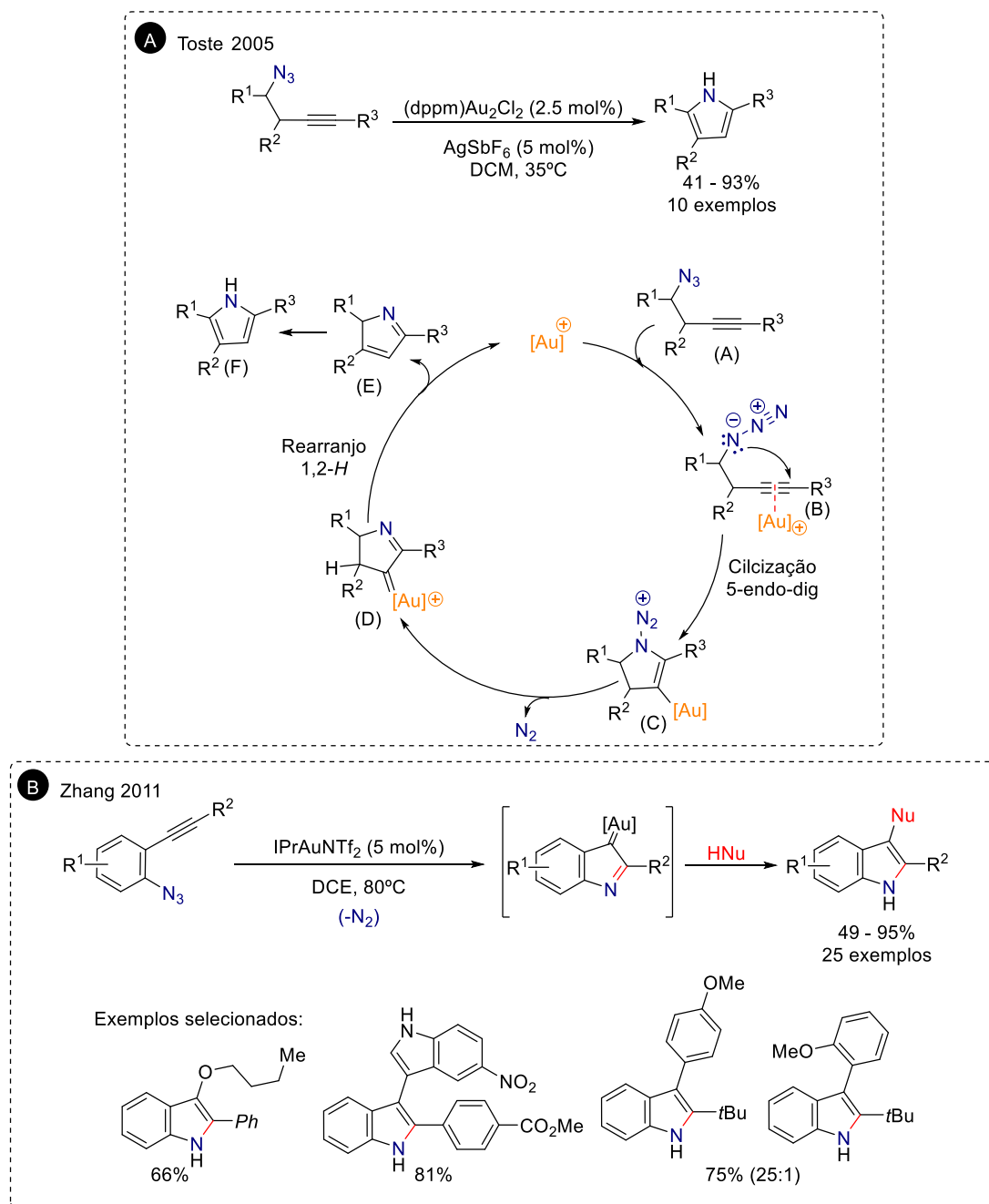
*N*-nucleófilos utilizados podemos citar azidas, oxazóis, aza íldeos, sulfilimas e azirinas.<sup>120,121</sup>

**Esquema 47.** Formação de  $\alpha$ -imino ouro-carbenos.



Toste e colaboradores foram os pioneiros na síntese de heterocíclicos pela formação complexos do tipo  $\alpha$ -imino ouro-carbeno como intermediários (**Esquema 48A**). Neste trabalho, foram utilizados substratos propargilazidas (**A**), de modo que a transformação ocorresse pelo ataque intramolecular do átomo de nitrogênio ao alcino ativado pelo complexo de ouro, levando a formação da espécie alquenil-ouro (**B**). Em seguida, a retro-doação do ouro facilitada pela expulsão da molécula de nitrogênio molecular (grupo abandonador) gerou o intermediário chave  $\alpha$ -imino-ouro-carbeno (**C**). Por fim, rearranjo 1,2-hidrogênio seguido por uma etapa de tautomerização levou a formação de pirróis.<sup>149</sup> Posteriormente, propargilazidas foram também empregadas na síntese de indóis e estruturas policíclicas através de intermediários  $\alpha$ -imino ouro-carbenos pelo ataque intramolecular no nitrogênio ao alcino ativado seguido de um processo de derivatização na porção carbeno. Por exemplo, Zhang e colaboradores promoveram a captura do intermediário  $\alpha$ -imino ouro-carbeno por um nucleófilo externo levando síntese de indóis funcionalizados (**Esquema 48B**).<sup>150</sup>

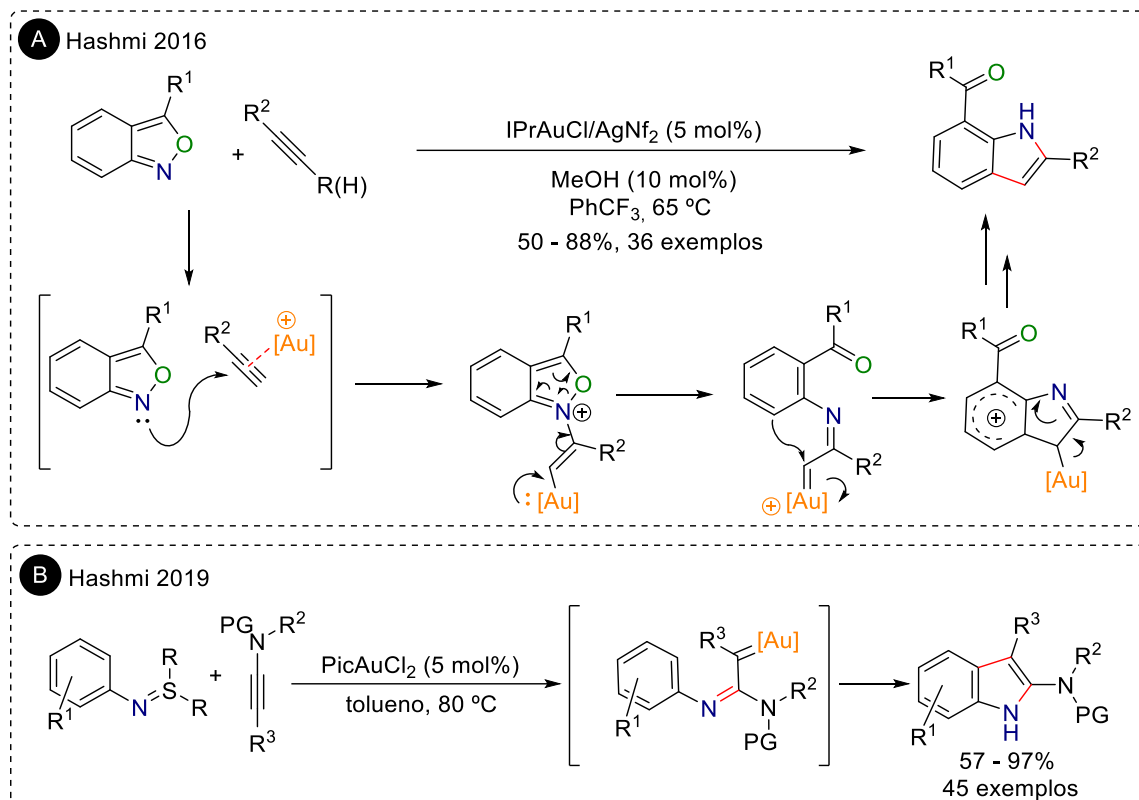
**Esquema 48.** Síntese de pirróis catalisada por ouro a partir de homopropargilazidas.



O grupo de Hashmi estudou processos de funcionalização *ortho*-aril C-H de  $\alpha$ -imino ouro-carbeno para obtenção de indóis utilizando inamidas e dois diferentes agentes de transferência de nitreno: benzisoxazóis e sulfiliminas (**Esquema 49**). Para os substratos do tipo benzisoxazol, a metodologia forneceu 7-acil-indóis com rendimentos de 50 – 88%, com alta economia atômica, pois o grupo abandonador do nitrogênio continua incorporado na estrutura do produto, e amplo escopo reacional (**Esquema 49A**).<sup>151</sup> Em relação ao uso de sulfilimidas, a reação com inamidas

catalisada por ouro forneceu 2-amino indóis funcionalizados com rendimentos de 57 – 97% em 45 exemplos, tendo dialquil ou difenil sulfeto como grupo abandonador (**Esquema 49B**).<sup>152</sup>

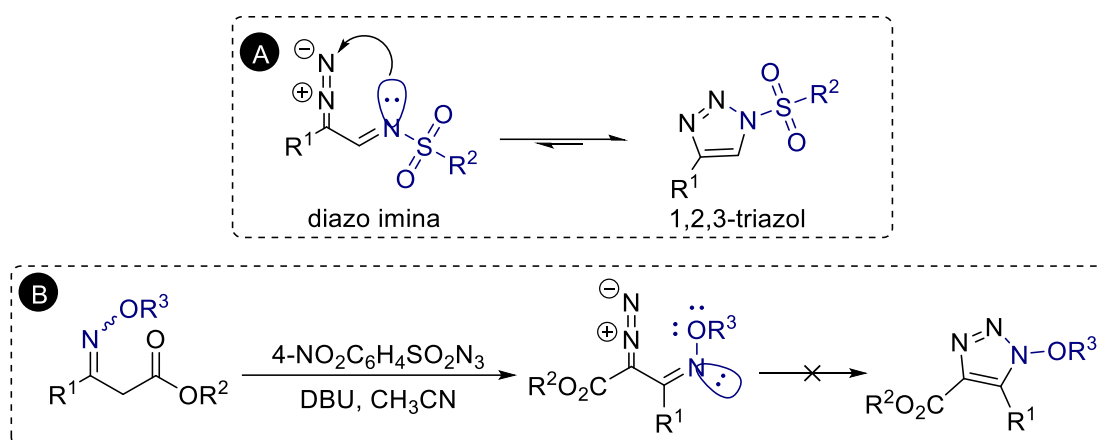
**Esquema 49.** Funcionalização C-H em complexos  $\alpha$ -imino ouro-carbenos para obtenção de indóis.



### c) Formação de $\alpha$ -oximino metal-carbenos a partir de diazo compostos:

Espécies  $\alpha$ -diazó iminas, diferentemente dos análogos carbonílicos, não se apresentam como compostos estáveis. Essas estruturas, quando formadas, passam por uma reação rápida e espontânea de ciclização para produzir 1,2,3-triazóis, por um processo desencadeado devido à disposição do par de elétrons livres no nitrogênio, que se encontra em posição *cis* ao grupo diazo. Desse modo, tal como abordado anteriormente, a disponibilidade de  $\alpha$ -diazó-iminas está limitada ao acesso através do equilíbrio de tautomerização no anel de 1-*N*-sulfonil-1,2,3-triazóis (**Esquema 50A**).<sup>128</sup>

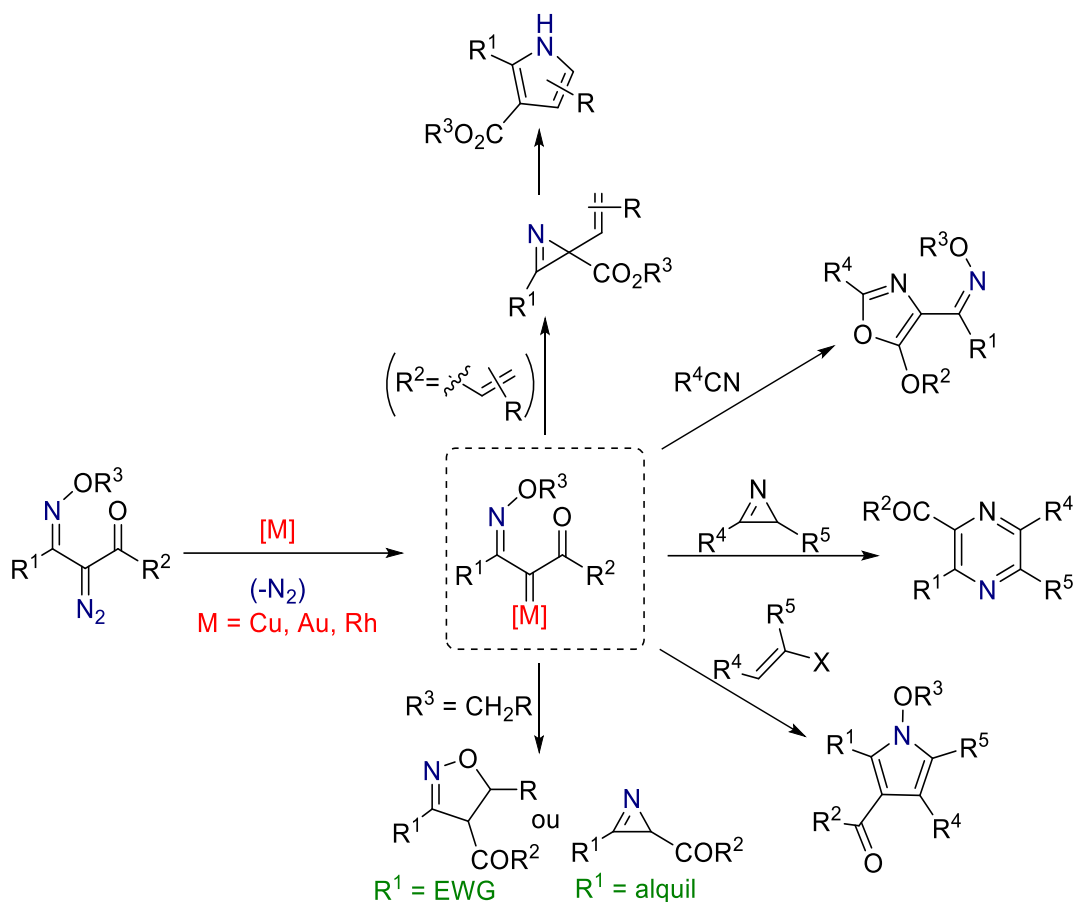
**Esquema 50.** Formação de  $\alpha$ -diazó oximo éteres.



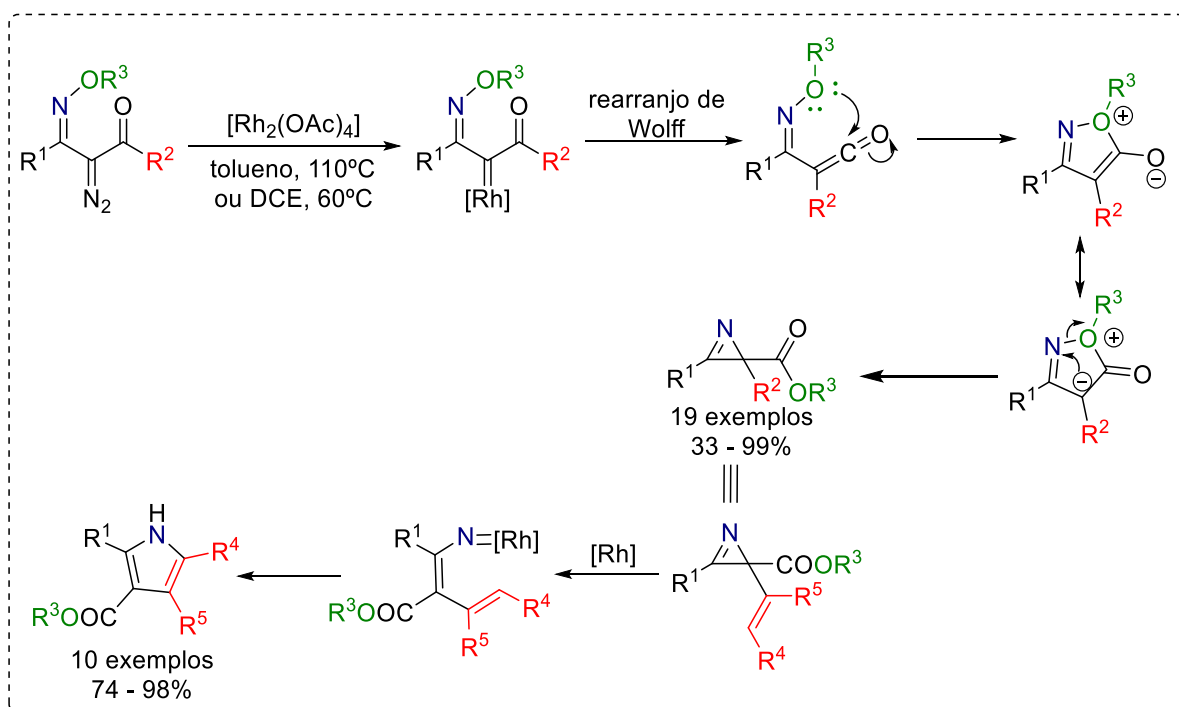
Em 2010 Park e colaboradores visualizaram que se a geometria da imina fosse controlada, obtendo uma relação *trans* entre par de elétrons livres no nitrogênio e o grupo diazo, seria possível evitar a formação do anel triazol e obter preferencialmente  $\alpha$ -diazó iminas livres. Os autores sintetizaram com sucesso uma série de  $\alpha$ -diazó oximo éteres utilizando metodologia de transferência de diazo a partir de 4-nitrobenzenosulfonil azidas (**Esquema 50B**).<sup>122,153</sup> A geometria foi comprovada por análise de raios-x e a estrutura mostrou-se estável e livre de isomerização. Além disso, fatores como basicidade reduzida das oximas, interações dipolo-dipolo entre o átomo de oxigênio da oxima com o átomo de nitrogênio do grupo diazo e a presença de grupos  $\alpha$ -carboxila também contribuem significativamente para maior estabilidade dessas estruturas quando comparados com  $\alpha$ -diazó iminas simples. Em seguida, os autores exploraram a formação de  $\alpha$ -oximino metal-carbenos frente a complexos de [Cu], [Rh], [Ni] e [Au] na obtenção de *N*-heterociclos (**Esquema 51**).<sup>154–158</sup>

Como exemplo, heterociclos *2H*-azirinas foram obtidos a partir de  $\alpha$ -diazó oximo éteres na presença de catalisador de [Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>]. O mecanismo dessa transformação passa primeiro pela formação do complexo metal-carbeno, seguida por um processo de rearranjo de Wolff a partir da porção carbonílica da molécula, gerando um intermediário ceteno. O ataque do átomo de oxigênio da oxima ao ceteno, seguido por rearranjo, leva a formação do anel de 3 membros do produto *2H*-azirina. Substratos contendo grupo ceto-vinílico podem ainda passar por subsequente inserção C-H envolvendo a formação de complexo ródio-nitreno para produzir pirróis (**Esquema 52**).<sup>159</sup>

**Esquema 51.** Aplicações de  $\alpha$ -oximino metal-carbenos na síntese de *N*-heterociclos.



**Esquema 52.** Síntese de 2*H*-azirina e pirróis a partir de  $\alpha$ -diazo oximo éteres.



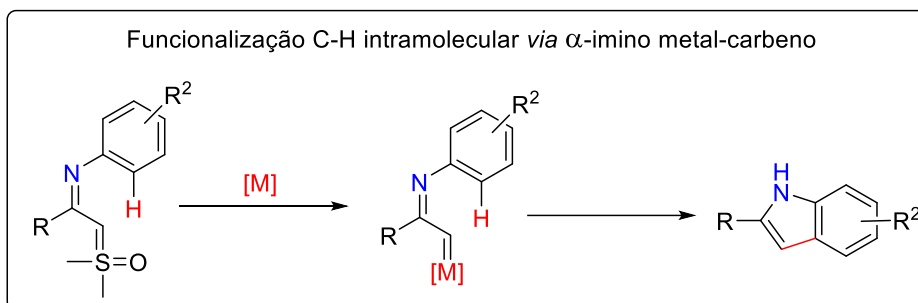
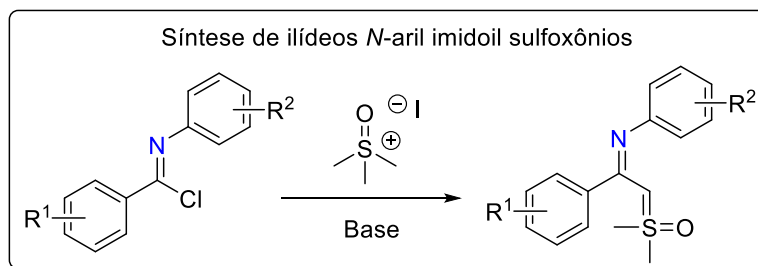
De modo geral, as espécies  $\alpha$ -imino carbenos têm se apresentado como blocos de construção promissores no âmbito da síntese orgânica, em especial na obtenção de heterociclos. Entretanto, a sua versatilidade ainda se encontra pouco explorada quando comparada ao escopo de reações existente para  $\alpha$ -carbonil carbenos. Até o momento, apenas essas três abordagens apresentadas estão descritas para a formação desses intermediários no meio reacional, ainda assim são metodologias aplicáveis a classes restritas de substratos, não permitindo maior variedade estrutural. Muitos avanços ainda podem ser realizados na busca por novos precursores de imino carbenos e, uma vez que esses compostos se encontrem mais disponíveis, novas aplicações poderão também ser desenvolvidas.



## 2.2. OBJETIVOS

Neste trabalho foi estudado o uso de íldeos imidoil sulfoxônios como novos precursores de espécies  $\alpha$ -imino metal-carbenos. Os objetivos específicos são:

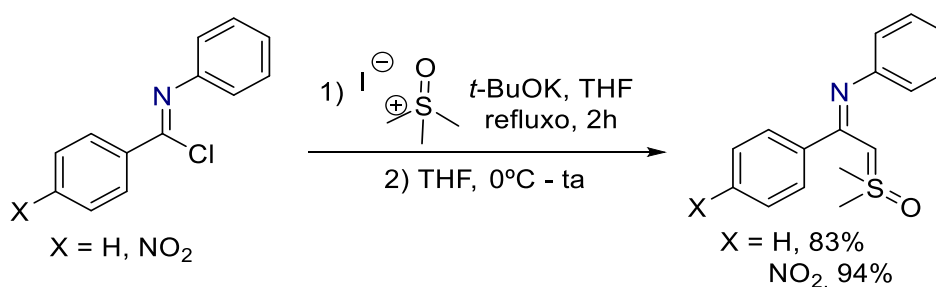
- d) Síntese de uma série de novos íldeos *N*-aril imidoil sulfoxônios com base em protocolo geral descrito na literatura envolvendo a reação de cloretos de imidoíla com metídeo de dimetilsulfoxônio.
- e) Explorar o uso de íldeos *N*-aril imidoil sulfoxônios como novos precursores de espécies do tipo  $\alpha$ -imino metal-carbeno em reação de inserção C-H formal intramolecular para obtenção de indóis.



## 2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em mente que os íldeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios consistem em importantes precursores de espécies  $\alpha$ -carbonil metal-carbeno, visualizamos então a possibilidade de obtenção de  $\alpha$ -imino metal-carbeno a partir de íldeos imidoil sulfoxônios. O primeiro trabalho envolvendo essa classe de íldeos de enxofre foi relatado em 1977 por Gilchrist e colaboradores, no qual apresentaram uma metodologia para síntese de íldeos *N*-aril imidoil sulfoxônios a partir da reação entre cloretos de imidoila e metilídeo de dimetilsulfoxônio. Os autores sintetizaram apenas dois exemplos desses íldeos, contendo substituintes *N*-fenil e *N*-(*p*-NO<sub>2</sub>C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>) em rendimentos de 83% e 94%, respectivamente (**Esquema 53**).<sup>160,161</sup>

**Esquema 53.** Síntese de Íldeos *N*-aril imidoil sulfoxônios.



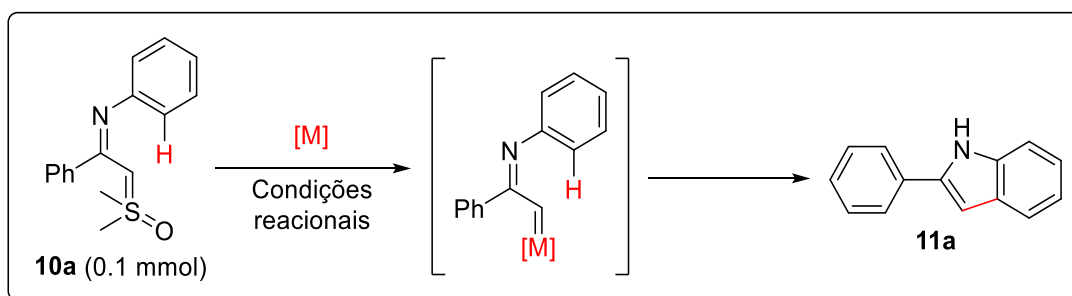
### 2.3.1. Otimização para reação de funcionalização C-H *via* metal-carbeno

Neste primeiro momento voltamos nossa atenção para a possibilidade desses íldeos *N*-aril-imidoil sulfoxônios atuarem como substratos em reações de funcionalização C-H intramolecular para obtenção de indóis funcionalizados. Os estudos foram iniciados testando o substrato modelo 2-fenil-2-fenilimino-etilídeo de dimetilsulfoxônio (**10a**), sintetizado de acordo com o protocolo descrito por Gilchrist,<sup>160</sup> frente a diversos complexos de metais de transição baseados em Rh, Ir, Cu, Au, Ru. Foram analisados efeitos de solventes (tolueno, dicloroetano, diclorometano e dimetilformamida), temperatura em condições de aquecimento convencional e em micro-ondas e concentração do substrato (**Tabelas 8 e 9**).

Os primeiros testes foram baseados nas condições reacionais reportadas por Baldwin e por Mangion, utilizando catalisadores de ródio, irídio e ouro sob aquecimento brando ou refluxo.<sup>100-102</sup> Quando a reação foi realizada na presença de

complexo de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$  (5 mol%) em dicloroetano (DCE) a  $60^\circ\text{C}$ , o produto de reação foi obtido em 10% de rendimento após 24h de reação, sem total consumo do material de partida (**Tabela 8, entrada 1**). Utilizando essas mesmas condições na presença de catalisador de  $\text{AuCl}(\text{SMe})_2$  (5 mol%), apenas traços do produto foi observado (**Tabela 8, entrada 2**). Quando o catalisador de irídio  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (4 mol%) foi aplicado como promotor da reação, obteve-se 10% de rendimento do produto de interesse (**Tabela 8, entrada 3**). A troca do solvente para diclorometano (DCM) resultou em um pequeno aumento do rendimento para 15% (**Tabela 8, entrada 4**). Utilizando tolueno como solvente em temperatura ambiente por 24h, o rendimento aumentou para 25% (**Tabela 8, entrada 5**), já quando a mistura reacional foi levada a refluxo por 3h o rendimento foi de 30% (**Tabela 8, entrada 6**). Não foi observado produto de interesse na presença dos catalisadores de cobre  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  (10 mol%) (**Tabela 8, entrada 7**).

**Tabela 8.** Ilídeos de enxofre na síntese de indóis *via* inserção C-H.



Entrada	Condições Reacionais	11a
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$ (5 mol%), DCE, $60^\circ\text{C}$ , 24h	10%
2 <sup>a</sup>	$\text{AuCl}(\text{SMe})_2$ (5 mol%), DCE, $60^\circ\text{C}$ , 24h	traços
3	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (4 mol%), DCE, $60^\circ\text{C}$ , 24h	10%
4	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (4 mol%), DCM, $60^\circ\text{C}$ , 24h	15%
5	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (4 mol%), tolueno, ta, 24h	25%
6	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (4 mol%), tolueno (0.05M), refluxo, 3h	30%
7	$\text{Cu}(\text{acac})_2$ (10 mol%), DCE, $60^\circ\text{C}$ , 24h	-

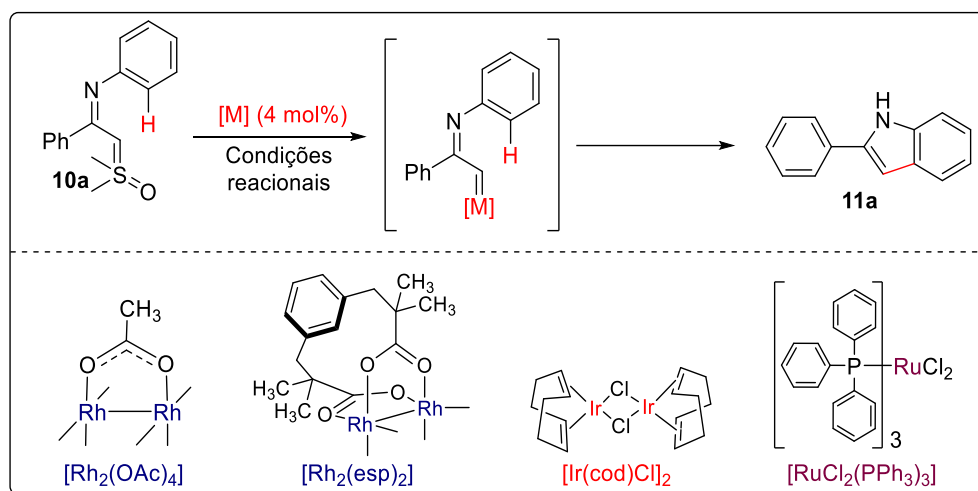
Reações realizadas em tubo selado na escala de 0.1 mmol e concentração de 0.1 M. Rendimentos isolados.

[a] Solvente degaseificado por 3 ciclos de *Freeze-Pump-Thaw*.

Visto que a partir das condições reacionais empregadas anteriormente foram obtidos rendimentos baixos do produto de interesse e que o material de partida não estava sendo completamente consumido, decidimos então avaliar condições reacionais similares às reportadas por Vaitla e colaboradores para promover reações

de funcionalização C-H,<sup>106</sup> utilizando micro-ondas como fonte de energia. Quando a reação se processou na presença de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (4 mol%) em tolueno e micro-ondas a 140°C por 15min, foram obtidos apenas 15% de rendimento do indol de interesse (**Tabela 9, entrada 1**). Com o aumento do tempo da reação em micro-ondas para 45min e 60min, os rendimentos obtidos foram de 40% e 30% respectivamente (**Tabela 9, entrada 2 e 3**).

**Tabela 9.** Reações de Ilídeos de enxofre na síntese de indóis conduzidas em micro-ondas.



Entrada	Condições	11 <sup>a</sup>
1	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , tolueno, MW, 140°C, 15min	15%
2	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , tolueno, MW, 140°C, 45min	40%
3	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , tolueno, MW, 140°C, 60min	30%
4	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , DMF, MW, 140°C, 45min	22%
5	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , tolueno\DMF (3:1), MW, 140°C, 45min	40%
6	<b><math>[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2</math>, tolueno\DMF (1:1), MW, 140°C, 45min</b>	<b>60%</b>
7	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , MeCN\DMF (1:1), MW, 140°C, 45min	50%
8	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , tolueno\DMF (1:1), MW, 140°C, 45min	20%
9	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ , tolueno\DMF (1:1), MW, 140°C, 45min	30%
10	$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ , tolueno\DMF (1:1), MW, 140°C, 45min	traços
11 <sup>a</sup>	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (4 mol%), tolueno\DMF (1:1), 140°C, 24h	30%
12	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (4 mol%), tolueno\DMF (1:1), ta, 24h	35%
13	Sem catalisador, tolueno\DMF (1:1), MW, 140°C, 45min	NR

Reações realizadas em escala de 0.1 mmol e concentração de 0.1 M. Rendimentos isolados. [a] Reação realizadas em tubo selado e aquecimento convencional.

O substrato ilídeo *N*-aril-imidoil sulfoxônio (**10a**) não apresenta completa solubilidade nos solventes tolueno ou DCE em temperatura ambiente. Com isso, ainda

utilizando o catalisador  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (4 mol%), resolvemos testar um solvente que solubilizasse bem todo o substrato, neste caso o solvente inicialmente escolhido foi a dimetilformamida (DMF), que forneceu apenas 22% de rendimento (**Tabela 9, entrada 4**). Entretanto, quando uma mistura de tolueno\DMF (3:1) foi empregada como solvente da reação, o rendimento aumentou para 40% (**Tabela 9, entrada 5**). Com a modificação das proporções dos solventes para tolueno\DMF (1:1), o indol de interesse foi obtido com 60% de rendimento (**Tabela 9, entrada 6**), sendo essa a melhor condição reacional dentre os parâmetros avaliados. O uso da mistura de solventes MeCN\DMF (1:1) forneceu o produto desejado em 50% de rendimento (**Tabela 9, entrada 7**).

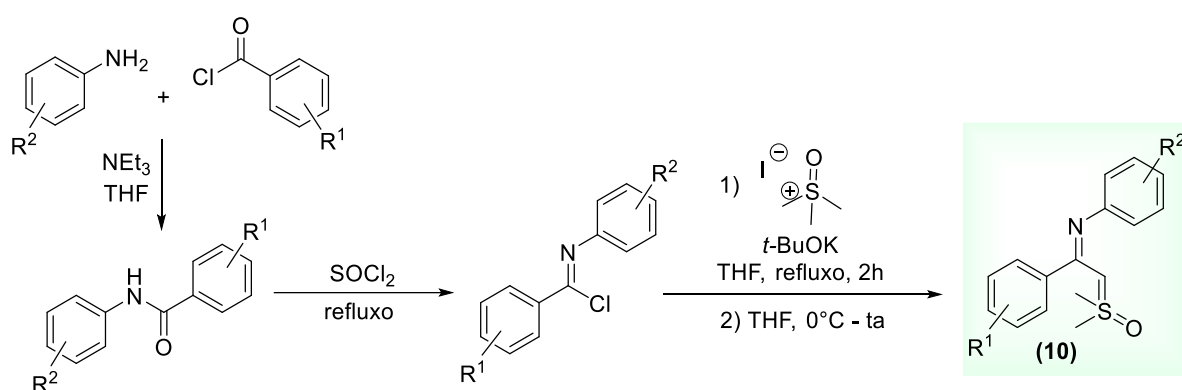
Outros catalisadores também foram avaliados na condição reacional em micro-ondas, tolueno/DMF (1:1), 140°C por 45 min. Na presença de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  foi obtido rendimento de apenas 20% (**Tabela 9, entrada 8**), enquanto que com  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  foi obtido 30% do produto de interesse (**Tabela 9, entrada 9**). Quando foi utilizado o catalisador de rutênio  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  apenas traços do indol foram observados (**Tabela 9, entrada 10**). Por fim, resolvemos reavaliar o uso de aquecimento convencional para a reação promovida por  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (4 mol%) em tolueno/DMF (1:1) a 140°C e também a temperatura ambiente, os rendimentos obtidos foram de 30% e 35%, respectivamente (**Tabela 9, entrada 11 e 12**). Nenhuma reação foi observada quando o substrato foi submetido as condições reacionais em micro-ondas 140°C em tolueno/DMF (1:1) na ausência de catalisador (**Tabela 9, entrada 13**).

### 2.3.2. Síntese de novos substratos *N*-aril-imidoil sulfoxônios

Uma vez estabelecida as condições ótimas para promover a reação de funcionalização C-H intramolecular de ilídeo *N*-aril-imidoil sulfoxônio catalisada pelo complexo  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (**Tabela 9, entrada 6**), iniciamos então um estudo de ampliação do escopo para essa metodologia visando a obtenção de indóis funcionalizados. Para isso, foram sintetizados uma série de 23 novos ilídeos imidoil sulfoxônios em 3 etapas, com rendimentos de 45 – 85% para última etapa (**Esquema 54**). A primeira etapa de síntese desses substratos consiste na formação de uma benzamida a partir das aminas e cloretos de benzoíla correspondentes na presença de trietilamina como base. Em seguida, essa benzamida reage com cloreto de tionila em refluxo, levando a formação do cloreto de imidoíla correspondente, o qual pode ser aplicado na etapa

seguinte sem a necessidade de purificação. Na terceira etapa, o metilídeo de dimetilsulfoxônio é formado a partir do refluxo em THF do sal precursor iodeto de trimetilsulfoxônio na presença de *t*-BuOK por 2h. O cloreto de imidoíla é então adicionado a essa mistura a 0°C, deixando atingir a temperatura ambiente. Os íldeos imidoil sulfoxônios foram então obtidos após precipitação em Hexano/DCM ou por purificação em coluna cromatográfica usando alumina como fase estacionária e DCM/MeOH como eluente.

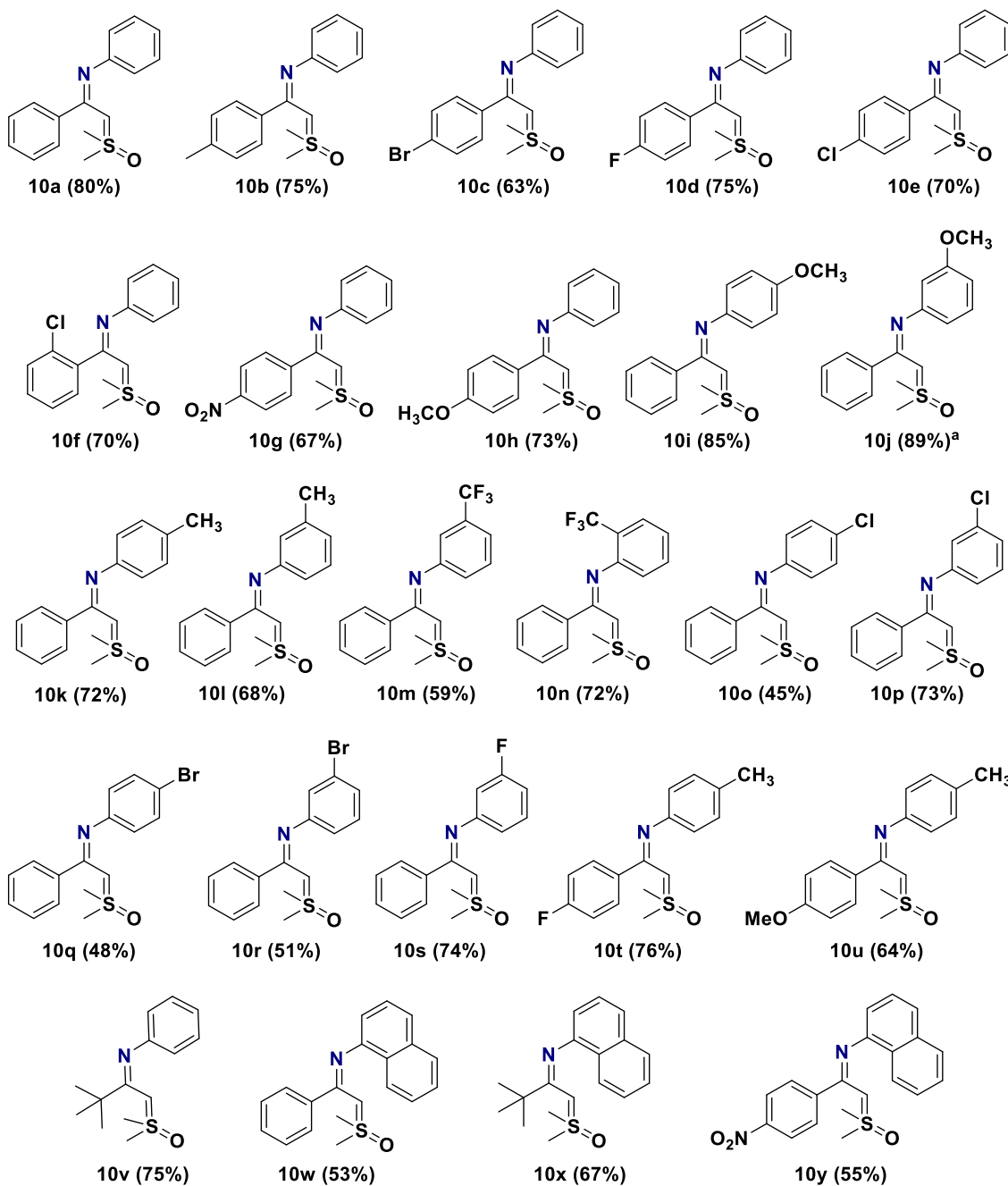
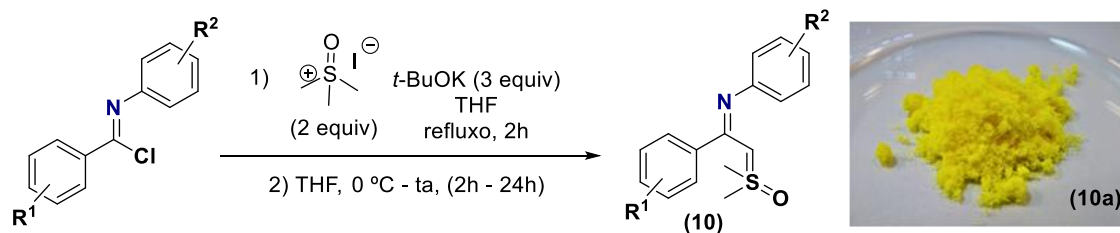
**Esquema 54.** Síntese de íldeos *N*-aril-imidoil sulfoxônios – 3 etapas.



- ✓ Íldeos *N*-aril-imidoil sulfoxônios obtidos como compostos cristalinos estáveis
- ✓ Podem ser sintetizados em escala de gramas
- ✓ Cloretos de imidoíla são usados diretamente na etapa seguinte sem purificação

Primeiramente, avaliamos a síntese de íldeos imidoil sulfoxônios com diferentes substituintes **R**<sup>1</sup>. Substratos com grupos doadores de elétrons, como metil (**10b**) e metoxi (**10h**) foram obtidos com 75% e 73% de rendimento, respectivamente. Também fomos capazes de sintetizar íldeos com substituintes halogenados, incluindo **R**<sup>1</sup> = bromo (**10c**, 63%), flúor (**10d**, 75%) e cloro (**10e** e **10f**, 70%). Além disso, grupos deficientes de elétrons também foram tolerados, produzindo íldeo imidoil sulfoxônio nitro substituído (**10g**) com rendimento de 67% (**Esquema 55**).

**Esquema 55.** Substratos de íldeos *N*-aril-imidoil sulfoxônios.

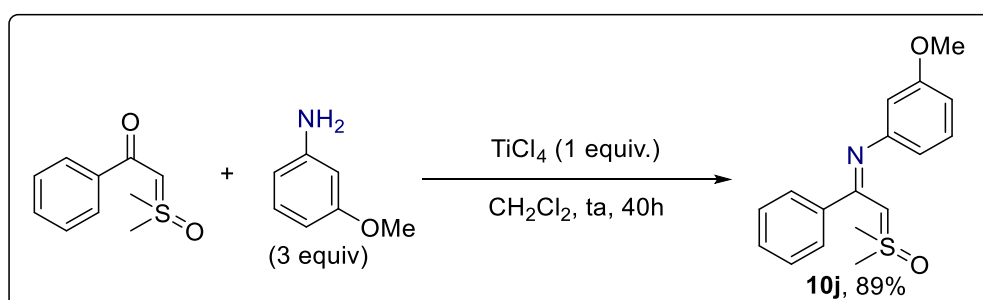


Reações realizadas na escala de 5 mmol. Rendimentos isolados. [a] Obtido a partir de benzoilmetilídeo de dimetilsulfoxônio e *m*-anisidina na presença de  $\text{TiCl}_4$ .

Em seguida, voltamos nossa atenção para a avaliação de íldeos *N*-aril imidoil sulfoxônios com substituintes **R**<sup>2</sup> no anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio do grupo imino. Espécies substituídas com *p*-metoxi (**10i**), *p*-metil (**10k**) e *m*-metil (**10l**) foram fornecidas com 85%, 72% e 68% de rendimento, respectivamente. Íldeos contendo *N*-trifluorometilfenil foram sintetizados em 59% (**10m**, *m*-CF<sub>3</sub>) e 72% de rendimento (**10n**, *o*-CF<sub>3</sub>). Espécies halogenadas em **R**<sup>2</sup> também foram sintetizadas em rendimentos de bons a moderados (**10o** – **10s**, 45 – 74%). Os íldeos imidoil sulfoxônios com substituintes em ambos os anéis aromáticos foram fornecidos com bons rendimentos (**10t**, 76% e **10u**, 64%). Além disso, a metodologia foi eficiente para fornecer Íldeo *N*-aril imidoil sulfoxônio substituído com grupo *t*-butil (**10v**) em 75% e Íldeos *N*-naftil imidoil sulfoxônios (**10w** – **10y**) em rendimentos moderados (52 – 67%).

Em um trabalho de colaboração com um projeto de iniciação científica no nosso grupo de pesquisa foi possível a síntese do íldeo *N*-(*m*-metoxifenil)-imidoil sulfoxônio através da formação do grupo imina pela reação entre o íldeo  $\alpha$ -ceto sulfoxônio correspondente e *m*-anisidina na presença de TiCl<sub>4</sub>. Esse substrato não pode ser sintetizado pelo método de Gilchrist devido a dificuldades na obtenção do intermediário cloreto de imidoíla (**Esquema 56**).

**Esquema 56.** Síntese do íldeo *N*-(*m*-metoxifenil) imidoil sulfoxônio.



A seguir estão apresentados os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do íldeo de enxofre **10a** (**Figuras 1-4**) e as atribuições de sinais característicos (**Figura 5**). Devido à possibilidade de rotâmeros, os espectros de RMN dos íldeos imidoil sulfoxônios em temperatura ambiente apresentam sinais ampliados e de baixa resolução (**Figura 1 e 3**). Uma melhor resolução foi adquirida usando DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente a uma temperatura de 80 °C (**Figura 2 e 4**).



Figura 1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10a**.

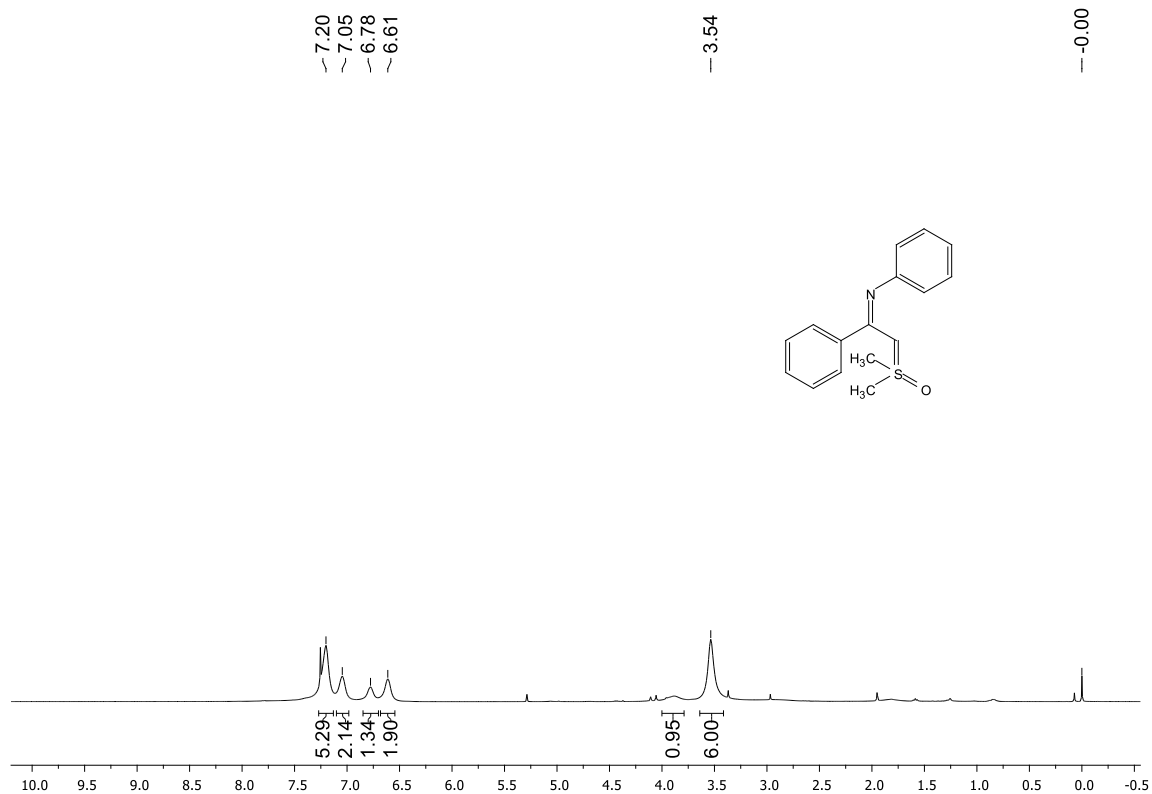
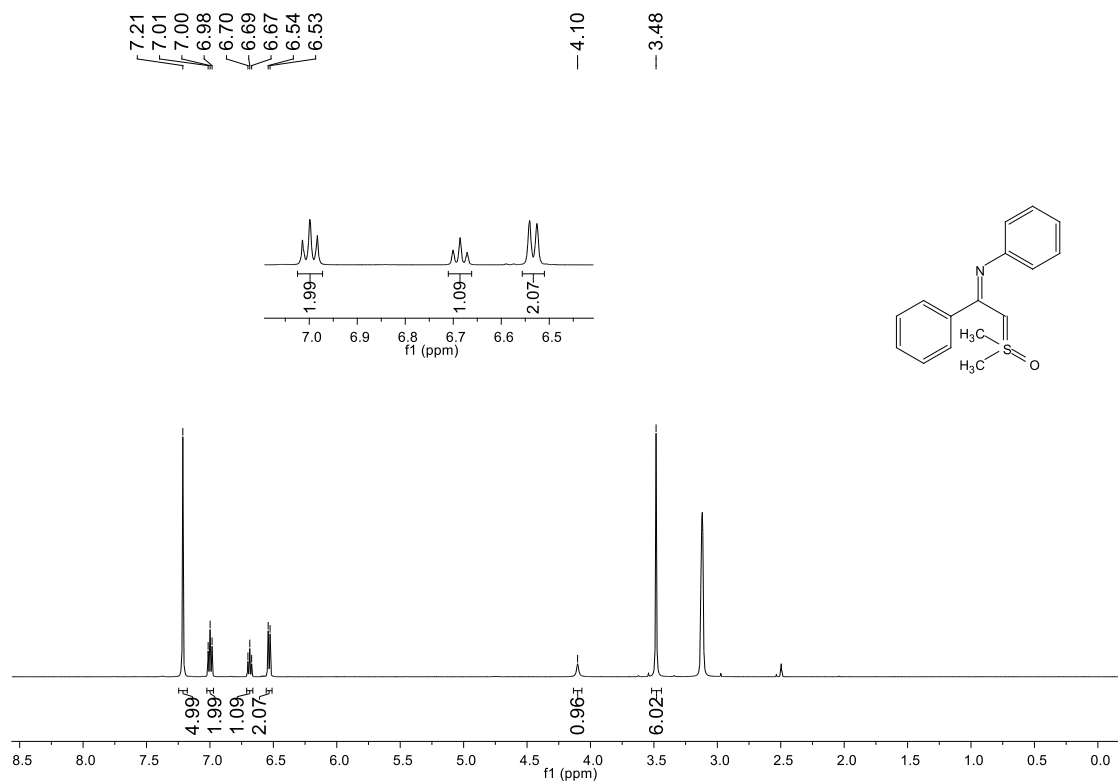
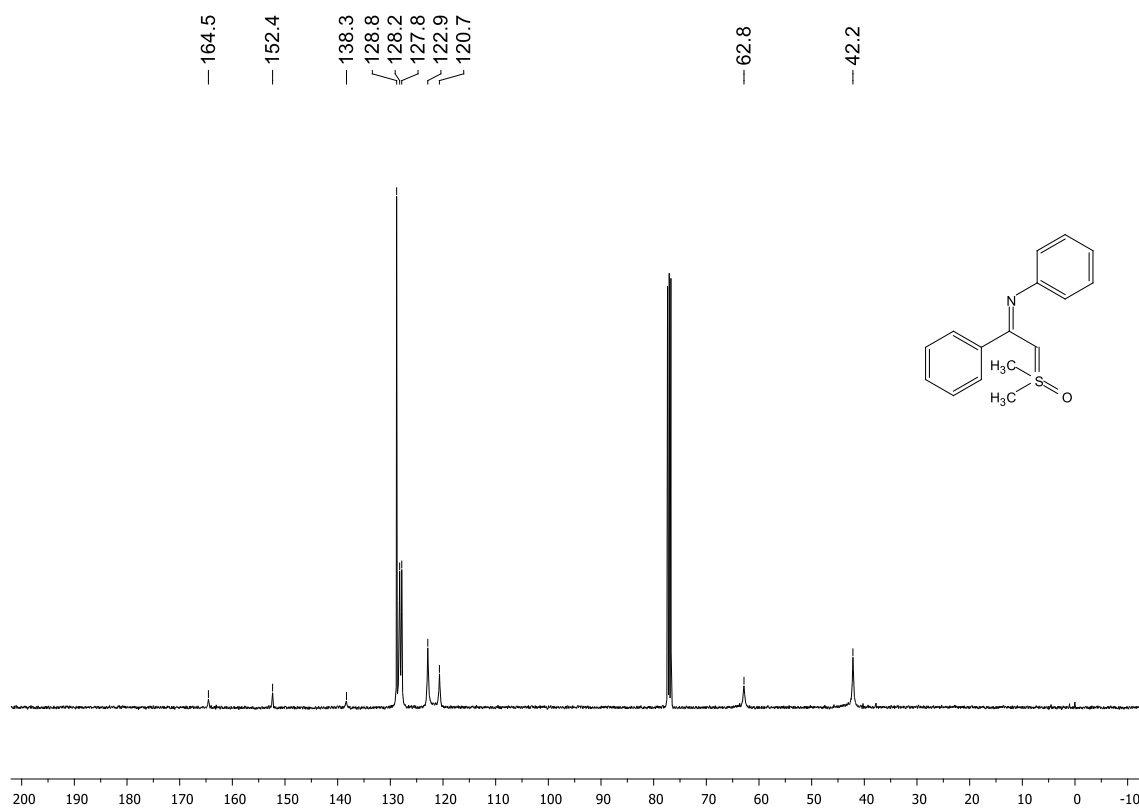


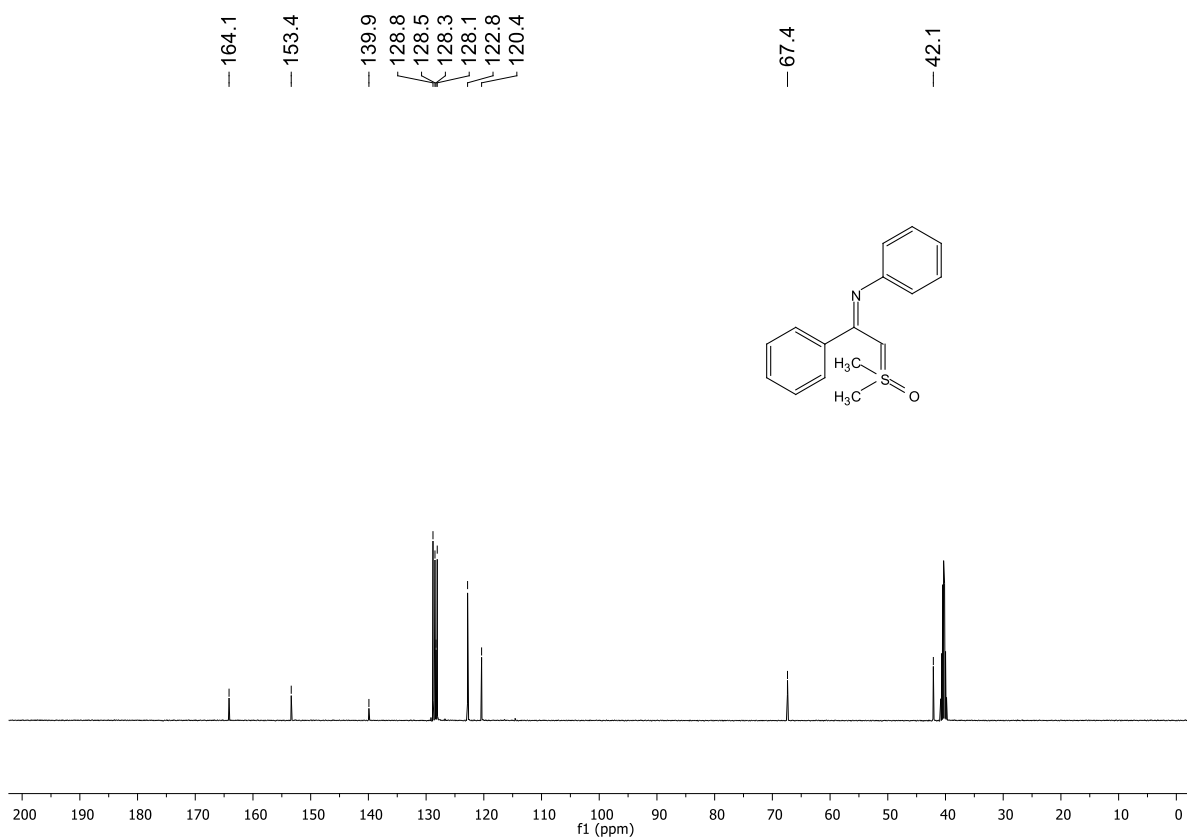
Figura 2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ) de **10a**.



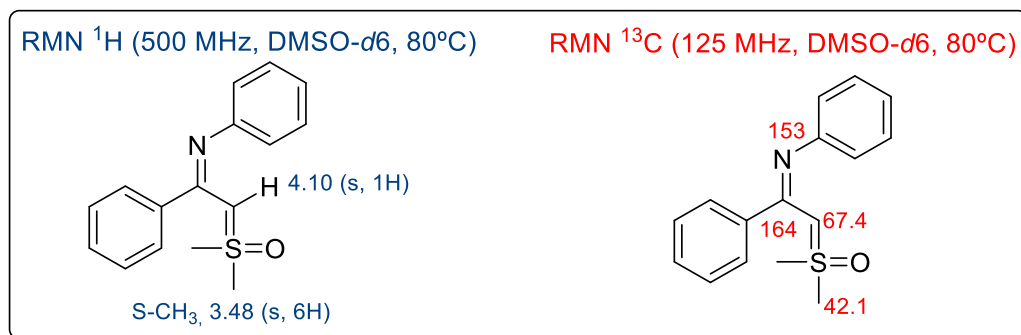
**Figura 3.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10a**.



**Figura 4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ) de **10a**.



**Figura 5.** Atribuições de sinais característicos de RMN para **10a**.

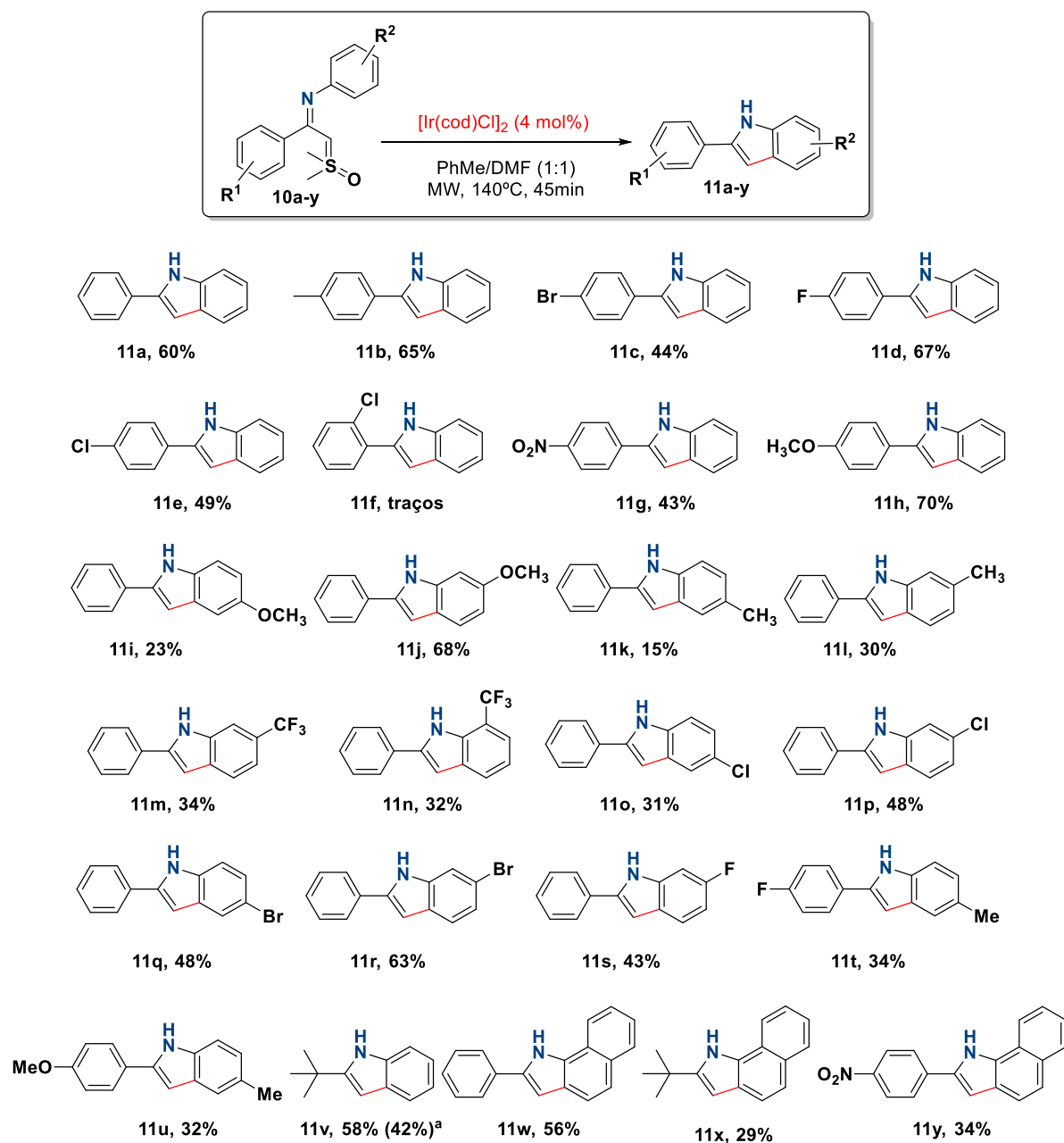


### 2.3.3. Estudo do escopo de funcionalização C-H para síntese de indóis

Com essa série de substratos ilídeos *N*-aril-imidoil sulfoxônios sintetizados, iniciamos então o estudo do escopo da metodologia de funcionalização C-H intramolecular nas condições ótimas de reação (**Tabela 9, entrada 6**) para formação de produtos com núcleo indólico funcionalizado (**11**). Os melhores resultados foram obtidos para a formação de 2-aril-indóis ricos em elétrons com  $\text{R}^1 = p\text{-OCH}_3$  (**11h**, 70%),  $p\text{-CH}_3$  (**11b**, 65%),  $\text{R}^2 = m\text{-OCH}_3$  (**11j**, 68%) e para o produto substituído com flúor  $\text{R}^1 = p\text{-F}$  (**11d**, 67%). Rendimentos menores foram obtidos para produtos contendo grupos retiradores de elétrons, tal como  $\text{R}^1 = \text{NO}_2$  (**11g**, 43%) e  $\text{R}^2 = \text{CF}_3$  (**11m** e **11n**, 34% e 32%) (**Esquema 57**).

Analisando a demanda eletrônica de acordo com a posição de  $\text{R}^2$  no anel aromático ligado ao nitrogênio do grupo imino, os resultados dos produtos com substituintes  $\text{R}^2 =$  metoxi (**11i**, 23%) (**11j**, 68%), metil (**11k**, 15%) (**11l**, 30%), cloro (**11o**, 31%) (**11p**, 48%) e bromo (**11q**, 48%) (**11r**, 63%), mostram que a presença desses grupos na posição *meta* ao nitrogênio nos substratos (**10j**, **10l**, **10p** e **10r**) fornece maiores rendimentos para essa transformação quando comparado ao substrato correspondente substituído na posição *para* (**10i**, **10k**, **10o** e **10q**). Este fato é ainda mais pronunciado quando comparamos a obtenção de indol substituído em  $\text{R}^2 = m\text{-OCH}_3$  (**11j**, 68%) com o análogo correspondente  $p\text{-OCH}_3$  (**11i**, 23%). Também é importante notar que para substratos substituídos com  $\text{R}^2\text{-meta}$  (**10j**, **10l**, **10m**, **10p**, **10r**, **10s**), os indóis foram obtidos como único isômero, exceto para **11l** que foi gerado como uma mistura com <10% do isômero correspondente 4-metil-2-fenil-1*H*-indol (observado por RMN).

**Esquema 57.** Estudo do escopo para síntese de indóis a partir de ilídeos imidoil sulfoxônios.



Reações realizadas na escala de 0.1 mmol e concentração de 1 M. Rendimentos isolados. [a] Escala 1 mmol.

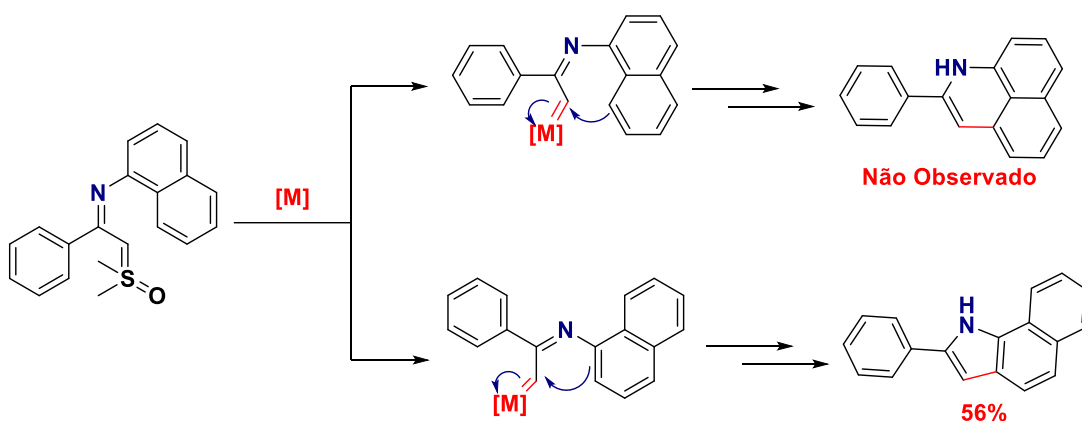
O efeito da eletronegatividade pode ser avaliado através da análise dos resultados para os substratos contendo  $R^2$  = haletos na posição *meta* ao nitrogênio do anel aromático (**10p**, **10r** e **10s**). O substrato com flúor (**10s**) (mais eletronegativo) gerou o produto indol (**11s**) com menor rendimento (43%), enquanto que o derivado clorado forneceu (**11p**) com 48% de rendimento. O melhor resultado foi obtido com o substituinte bromo (menos eletronegativo) (**10r**), obtendo o produto (**11r**) com rendimento de 63%. Seguindo este mesmo raciocínio, o substrato com  $R^2$  = *p*-Br (**10q**)

forneceu o indol correspondente (**11q**) em 48% de rendimento, enquanto que com *p*-Cl (**10o**) o indol (**11o**) foi gerado com 31% de rendimento.

Para nossa surpresa, quando foi testado o substrato com substituinte  $R^1 = o\text{-Cl}$  (**11f**), apenas traços do produto foram observados. Algumas modificações da condição reacional foram avaliadas, tal como maior tempo e temperatura de reação no micro-ondas, entretanto esses testes não acarretaram em melhora do rendimento, sendo que o material de partida não era completamente consumido. Os substratos **10i** e **10k** também não levaram à formação do indol com bons rendimentos, neste caso as reações apresentaram baixa seletividade, resultando em uma mistura complexa de produtos.

Esta metodologia se mostrou eficaz em transformar o ílideo (*t*-butil)-*N*-aril imidoil sulfoxônio (**10v**) em 2-(*t*-butil)-1*H*-indol (**11v**) com 58% de rendimento (42% em escala de 1 mmol). Os ílideos *N*-(1-naftil) imidoil sulfoxônios (**10w-y**) forneceram 1*H*-benzo[*g*]indóis (**11w-y**) em rendimentos de 29 – 56%. Para esses substratos, seria possível a formação de produtos com ciclo de 5 membros (indóis) ou 6 membros (quinolinas), no entanto, a reação de funcionalização de C-H foi seletiva para a formação de indóis (**Esquema 58**).

**Esquema 58.** Formação de núcleo indol versus quinolina.



A seguir estão apresentados os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do 2-fenilindol **11a** (**Figuras 6 e 7**) e as atribuições de sinais característicos (**Figura 8**). Os dados estão de acordo com aqueles reportados na literatura.<sup>162</sup>

Figura 6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 11a.

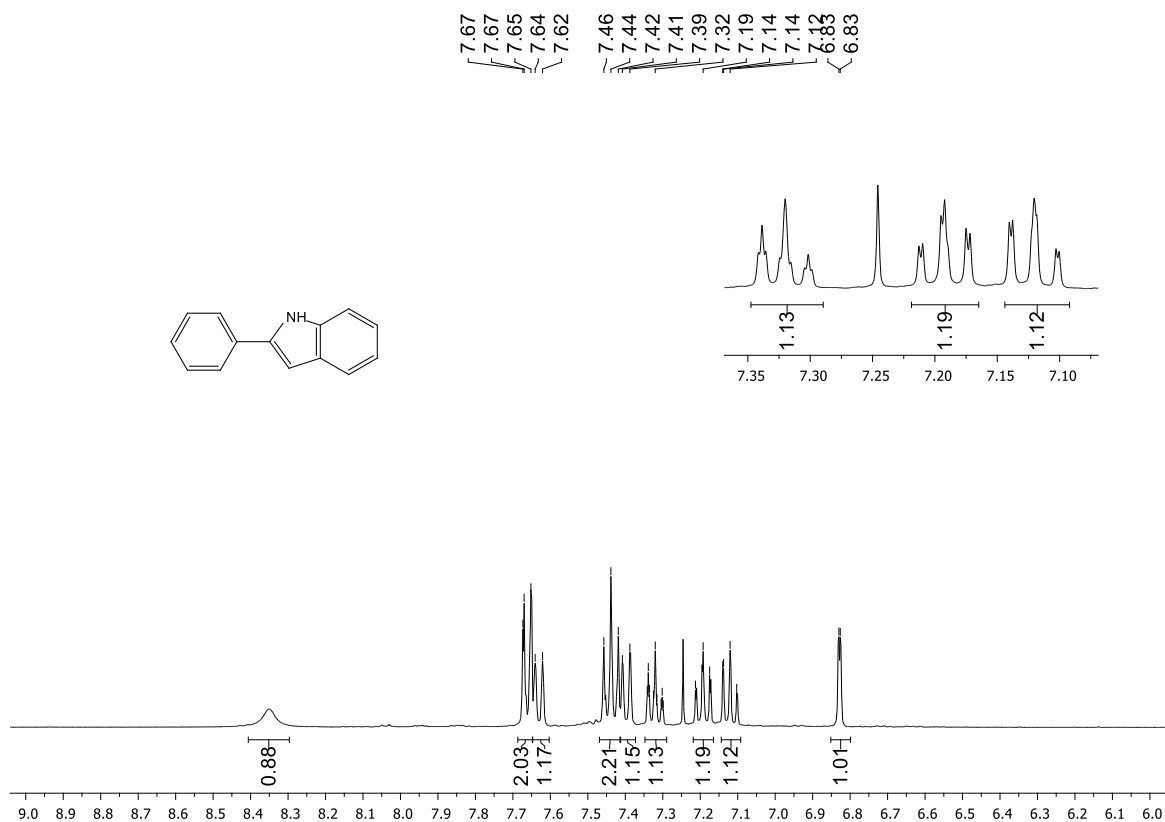
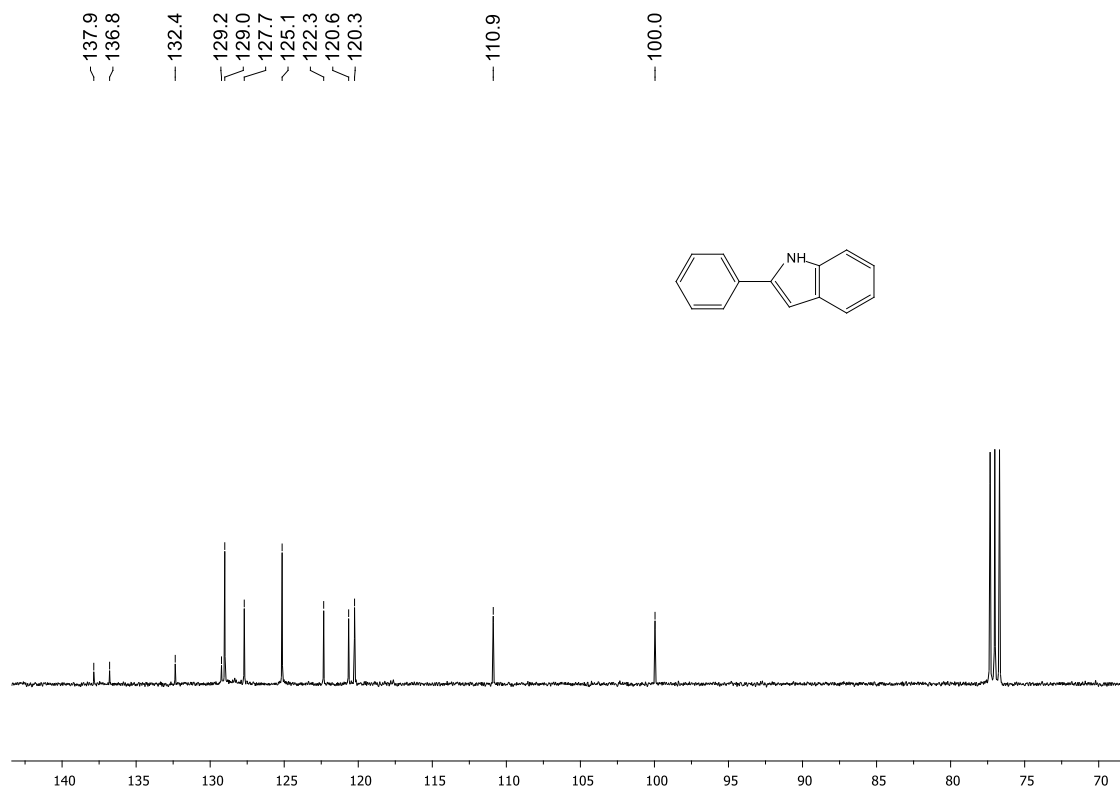
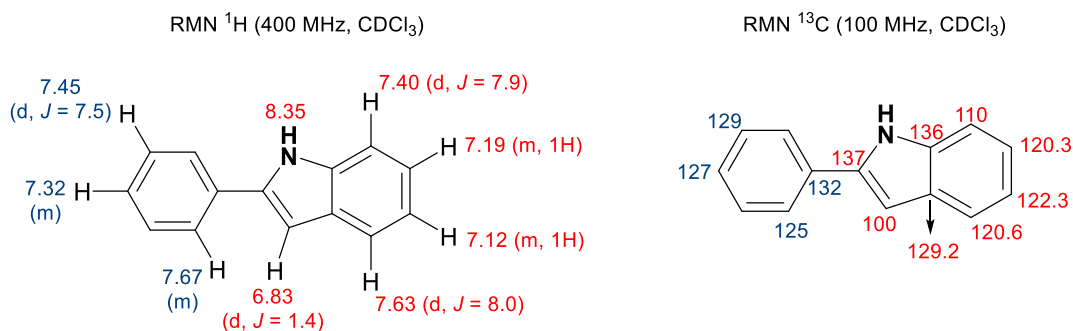


Figura 7. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 11a.



**Figura 8.** Atribuições de sinais característicos de RMN para **11a**.



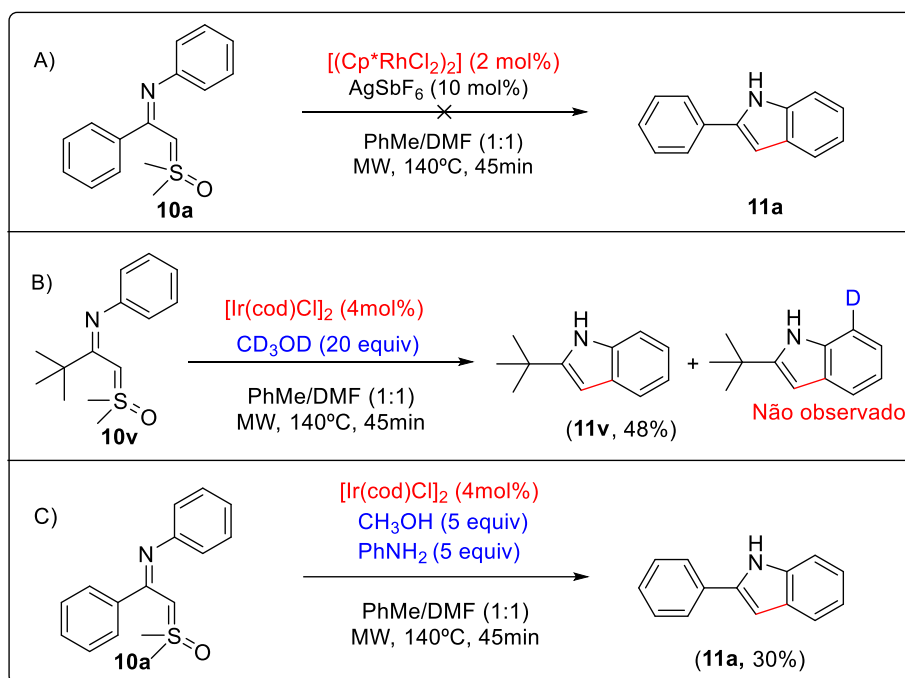
#### 2.3.4. Estudo do mecanismo da reação

Experimentos controle foram realizados para fornecer mais informações sobre o mecanismo e seletividade da reação (**Esquema 59**). Inicialmente, avaliamos o complexo  $[(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2]$  (2 mol%) na presença de  $\text{AgSbF}_6$  (10 mol%) como promotor da reação. Este sistema catalítico é aplicado com sucesso em mecanismo de funcionalização de C-H por inserção migratória de carbeno, onde o carbeno metálico é formado após uma etapa ativação C-H. No entanto, para a transformação estudada, estas condições reacionais se mostraram ineficientes, o material de partida **10a** não foi totalmente consumido e nenhuma formação de indol **11a** foi observada (**Esquema 59A**).

Experimento de incorporação de deutério também foi realizado, submetendo o substrato **10v** às condições otimizadas de reação na presença de  $\text{CD}_3\text{OD}$  (20 equiv) (**Esquema 59B**). Nenhuma incorporação de deutério no anel aromático (posição *ortho* ao nitrogênio) foi observada no indol **11v**. Esses experimentos descartam a possibilidade uma ativação C-H no anel aromático antes da formação do carbeno. Com base nestes resultados, o mecanismo mais plausível para a transformação estudada acontece pela formação de um intermediário  $\alpha$ -imino metal-carbeno antes da funcionalização do C-H por substituição eletrofílica aromática ( $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ).

A seletividade do processo de inserção de C-H contra reações de inserção intermoleculares de X-H foi avaliada submetendo o substrato **10a** à presença de metanol e anilina, o indol **11a** desejado foi obtido com 30% de rendimento e nenhum produto de inserção X-H foi identificado (**Esquema 59C**).

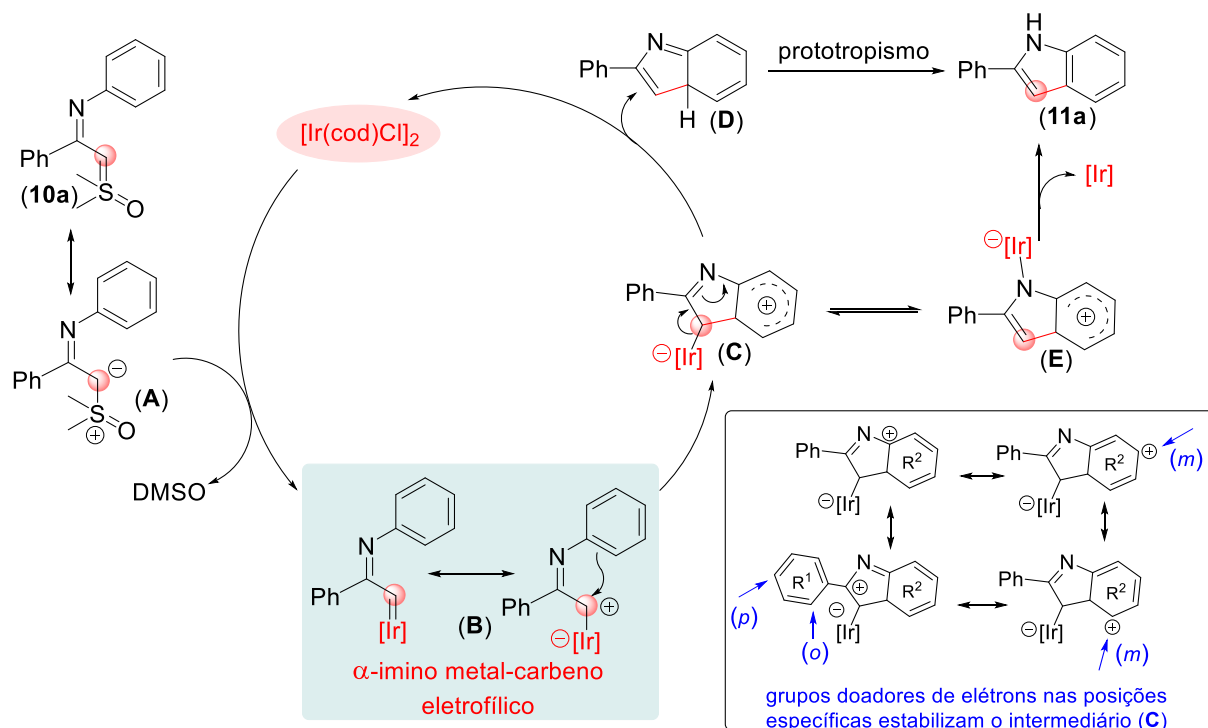
Esquema 59. Experimentos controle.



Desse modo, o mecanismo proposto para essa reação ocorre *via* formação de espécie  $\alpha$ -imino-metal-carbeno (**B**) a partir do substrato ílideo imidoil sulfoxônio (**A**) na presença de catalisador de irídio (**Esquema 60**). Uma vez formado, esse intermediário metal-carbeno eletrofílico passa por um processo de ciclização intramolecular, levando a formação da espécie carbenóide (**C**), cuja carga positiva no anel é estabilizada por ressonância. A inserção (*ortho*-aril)C-H está baseada em mecanismos semelhantes descritos para a formação de indol envolvendo intermediários metal-carbeno.<sup>151,152</sup> A última etapa é a exclusão da espécie metálica e prototropismo para a formação do sistema aromático do indol. Alternativamente, por equilíbrio de tautomerização, a espécie (**E**) pode ser formada pela coordenação do catalisador metálico ao átomo de nitrogênio. Esse intermediário (**E**) pode então liberar o catalisador e após prototropismo gerar o produto desejado. Analisando as estruturas de ressonância para o intermediário **C** é possível observar que a presença de grupos  $R^2$  na posição *meta* e de grupos  $R^1$  em *para* e *ortho* podem estabilizar a carga positiva desse intermediário, favorecendo a transformação, tal como observado nos resultados do estudo do escopo reacional.

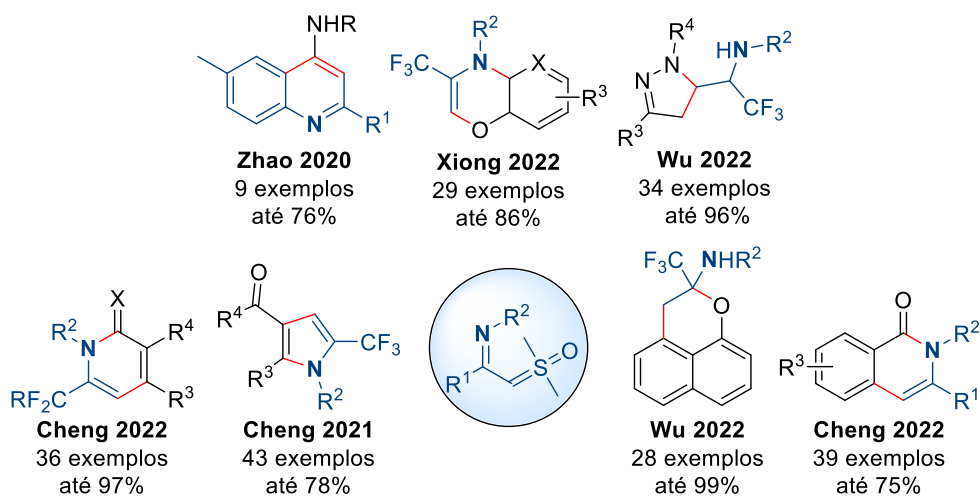


**Esquema 60.** Proposta mecanística para funcionalização C-H *via*  $\alpha$ -imino carbeno a partir de íldeo imidoil sulfoxônio.



Após a publicação desse trabalho,<sup>163</sup> vários grupos de pesquisa se interessaram em estudar ainda mais a aplicabilidade desses íldeos imidoil sulfoxônios para construção de heterociclos (**Figura 9**). Foram reportadas não apenas metodologias que passam pela formação de espécies metal-carbeno, mas principalmente usando o caráter de nucleófilo apresentado pelo carbono do grupo íldeo.<sup>164–169</sup>

**Figura 9.** Aplicações usando íldeos imidoil sulfoxônios.



## 2.4. CONCLUSÃO

Relatamos a síntese de 24 novos íldeos de imidoil sulfoxônios com rendimentos de 45 – 89% e apresentamos pela primeira vez esta classe de íldeos de enxofre como possíveis precursores para obtenção de intermediários reativos do tipo  $\alpha$ -imino metal-carbeno. Para suportar nossa proposta, esses íldeos imidoil sulfoxônios foram aplicados de forma direta em funcionalização C–H intramolecular por substituição eletrofílica aromática ( $S_{E}Ar$ ) na presença de um catalisador de irídio, fornecendo acesso a indóis substituídos em apenas uma etapa. Além disso, o método tolera a incorporação tanto de substituintes ricos quanto de substituintes deficientes em elétrons, situados em várias posições do anel aromático, produzindo 24 exemplos de indóis com rendimentos variando entre 15 e 70%.

Esse trabalho, publicado no *The Journal of Organic Chemistry* (*J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7433–7445),<sup>163</sup> forneceu uma nova metodologia de acesso a complexos  $\alpha$ -imino metal-carbenos, o que abre um leque de possibilidades para aplicações desses intermediários em rotas sintéticas. Adicionalmente, a disponibilização de novos exemplares de íldeos imidoil sulfoxônios torna possível a aplicação desses compostos em novas transformações, para que sejam exploradas todas as demais características estruturais inerentes a íldeos de enxofre e que tornam essa classe química tão versátil em síntese orgânica.

## **CAPÍTULO 3**

**Síntese de novos lídeos sulfoxônios e aplicações em reações de funcionalização C-H e inserção X-H**

### 3.1. INTRODUÇÃO

Desde o final da década de 60, os íldeos de enxofre conquistaram um espaço de destaque na área de síntese orgânica, sendo aplicados como substratos versáteis em inúmeras transformações químicas. Em especial, os íldeos do tipo  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios tem atraído a atenção de muitos pesquisadores na academia e na indústria, principalmente por sua capacidade de gerar espécies de carbeno, um campo que foi por muito tempo dominado por diazocompostos. Tal como apresentado anteriormente, complexos metal-carbeno obtidos a partir de íldeos sulfoxônios podem ser empregados em transformações envolvendo reações de inserção X-H (X= C, N, O, S, B, P) e funcionalização/ativação C-H. Importantes avanços também foram feitos em relação a reações livres de metal ou carbeno, explorando a potencial nucleofilicidade e basicidade desses íldeos sulfoxônios. Como exemplo podemos citar as reações de di-halogenação e halogenação-alquilação,<sup>170-172</sup> expansão de anel,<sup>76</sup> ciclopropanação<sup>173</sup> e de inserção X-H.<sup>174-176</sup>

Esse rápido desenvolvimento dos íldeos sulfoxônios na síntese orgânica foi possível por que, à medida que essa classe de compostos começou a ser extensivamente investigada, os químicos sintéticos logo identificaram a necessidade de aumentar a biblioteca de substratos existentes, de modo a tornar disponível íldeos sulfoxônios estruturalmente diversos e funcionalizados. Como consequência, o desenvolvimento de metodologias para obtenção de novos íldeos de enxofre passou a ser um tema bastante ativo e, com essas novas estruturas acessíveis, foi possível que aplicações autênticas emergissem na literatura.

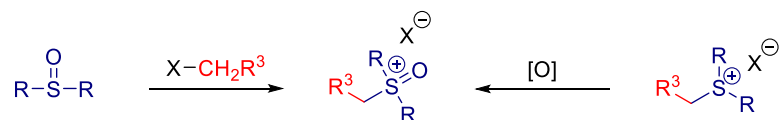
#### 3.1.1. Síntese de Íldeos Sulfoxônios

As primeiras sínteses de íldeos sulfoxônios foram realizadas por desprotonação do sal sulfoxônio correspondente por bases fortes, tal como *t*BuOK ou NaH (**Esquema 61A**).<sup>44-46</sup> Espécies não estabilizadas são normalmente geradas a partir deste protocolo (por exemplo, metídeo de dimetilsulfoxônio) e podem ser usadas imediatamente após a preparação ou armazenadas como solução a baixa temperatura. Partindo da unidade simples de metídeo de dimetilsulfoxônio ( $R^3 = H$ ), estruturas  $\alpha$ -substituídas podem ser obtidas por adição nucleofílica a cloretos de ácido, anidridos, amidas,<sup>177,178</sup> cloretos de imidoíla, cloropiridinas,<sup>160,161</sup> isocianatos,

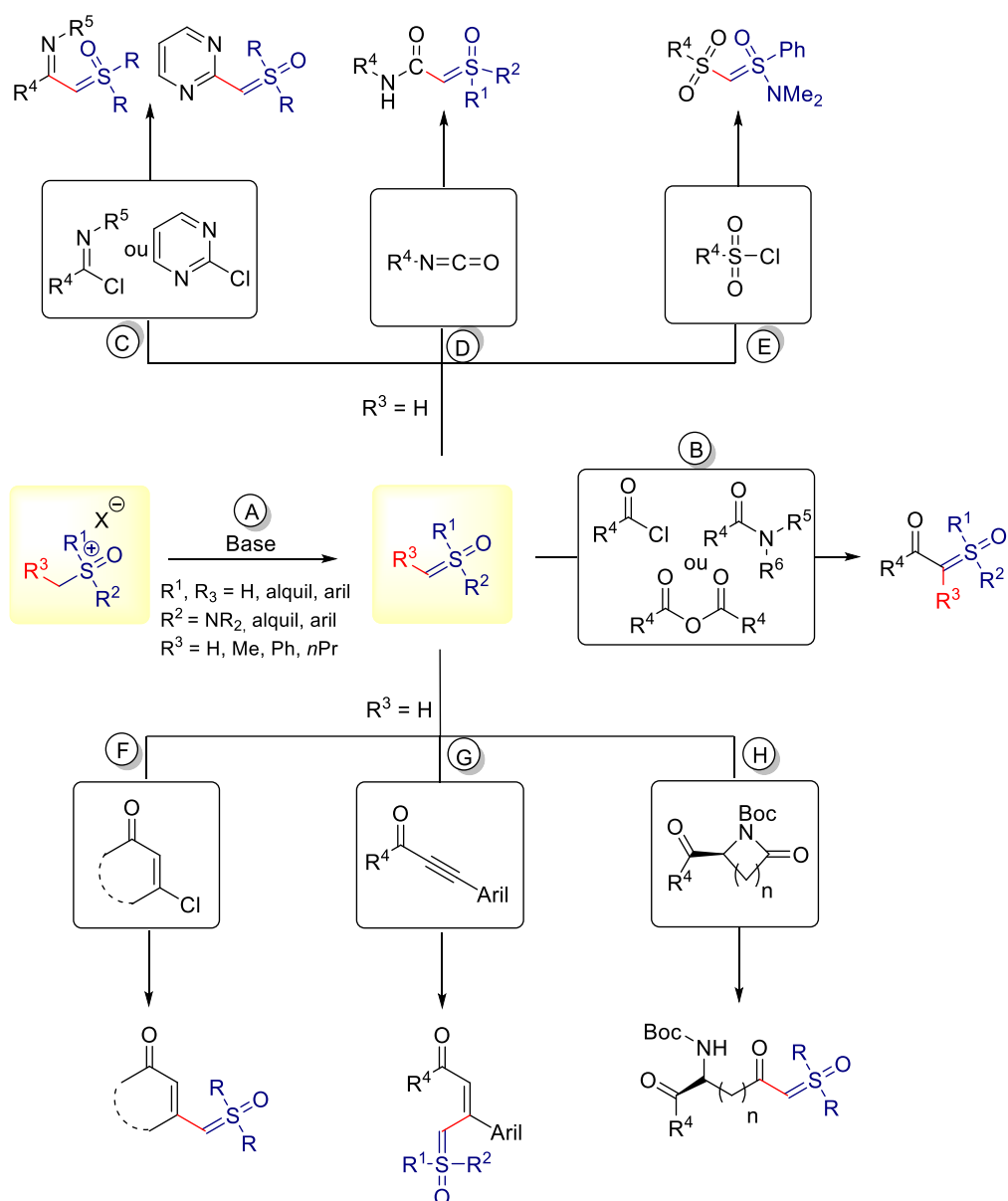
cloretos de sulfonila,<sup>53</sup> β-cloro cetonas insaturadas,<sup>179–181</sup> derivados de propiolatos<sup>182,183</sup> e por abertura de anel de lactamas<sup>100</sup> (**Esquema 61B-H**).

**Esquema 61.** Rotas sintéticas para íldeos sulfoxônios.

Síntese do sal sulfoxônio precursor de íldeo de enxofre

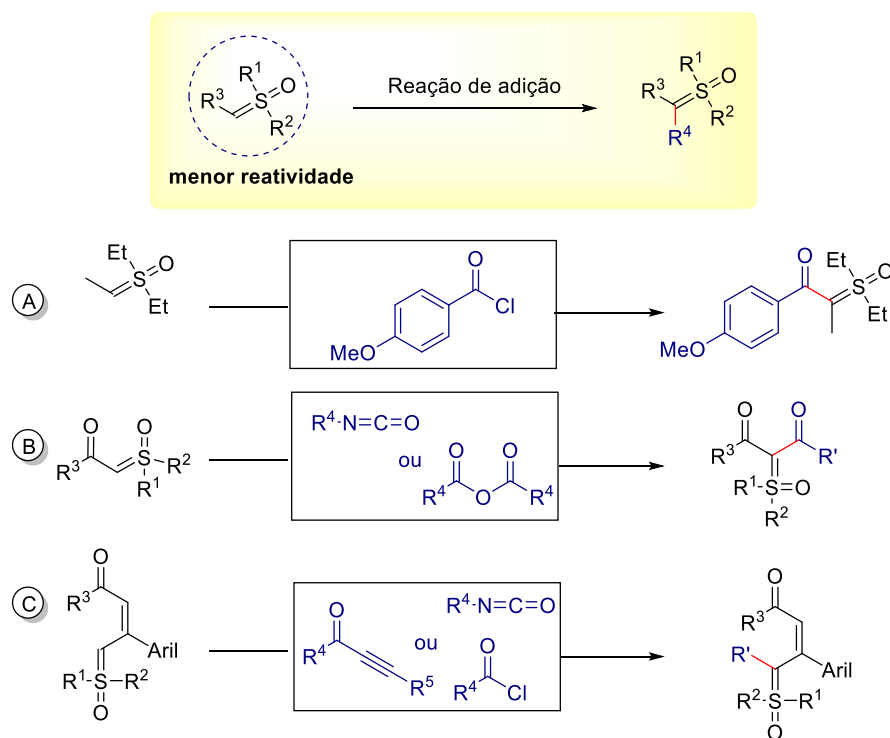


Principais rotas para síntese de íldeos sulfoxônios



Embora esses protocolos já estejam bem estabelecidos em fornecer uma variedade de íldeos sulfoxônios, ainda existem algumas limitações importantes a serem superadas. Um dos maiores desafios consiste na obtenção de sais de sulfoxônio com maior complexidade estrutural. Esses sais, os principais precursores de íldeos de enxofre, são geralmente obtidos por S-funcionalização de sulfóxidos ou por oxidação do sal sulfônio correspondente. No entanto, essas estratégias não correspondem a métodos gerais e apresentam um escopo limitado, apenas íldeos contendo  $R^3 = \text{Me}$ ,  $\text{Ph}$  e  $n\text{Pr}$ , diferentes daqueles da série metilídeo, foram obtidos eficientemente pela desprotonação de sais de trialquil sulfoxônio (**Esquema 61A**).<sup>184,185</sup> Ainda assim, uma vez formados, os íldeos sulfoxônios com  $R^3 \neq \text{H}$  são menos reativos frente a reações subsequentes de adição para gerar compostos bis-substituídos. Até o momento essa transformação está limitada a alguns exemplos com  $R^3 = \text{metila}$ ,<sup>117</sup> carbonila<sup>186,187</sup> ou propiolato<sup>188</sup> (**Esquema 62**).

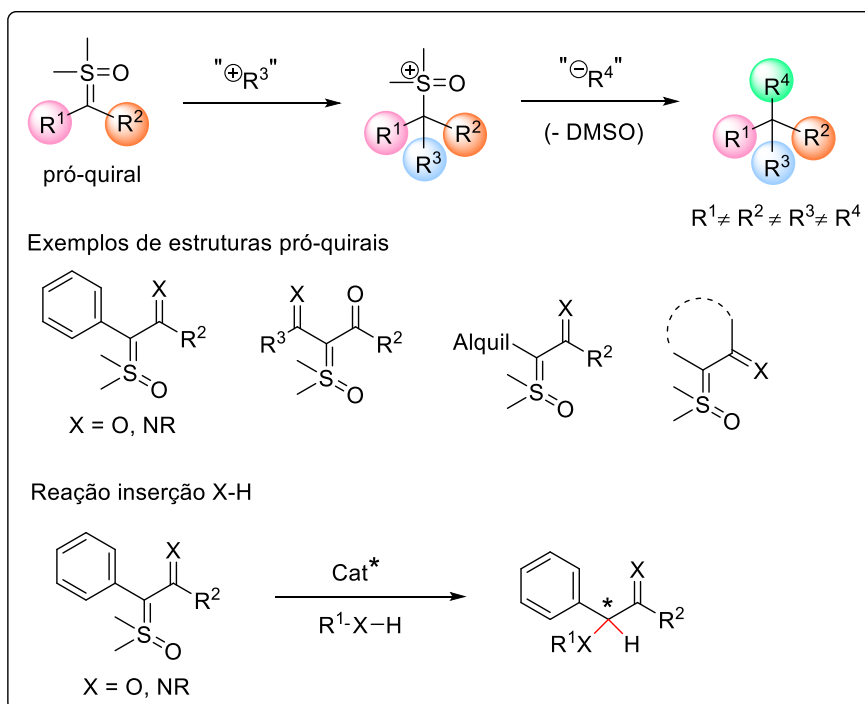
**Esquema 62.** Síntese de estruturas bis-substituídas por subsequente reação de adição.



O acesso direto a um amplo escopo de compostos contendo dois diferentes substituintes (não incluindo H) ligados ao carbono do íldeo é altamente desejável, pois essas estruturas podem atuar como substratos pró-quirais, permitindo transformações enantiosseletivas para gerar produtos sintéticos valiosos. Quando o

termo pró-quiral é associado a uma estrutura de ílideo de enxofre, nos referimos a um substrato bis-subsituído que quando submetido a um processo de adição-substituição geminal no carbono do ílideo resulte na formação de um centro estereogênico (**Esquema 63**). Um exemplo mais comum para esse tipo de transformação é a inserção X-H ou C-H.

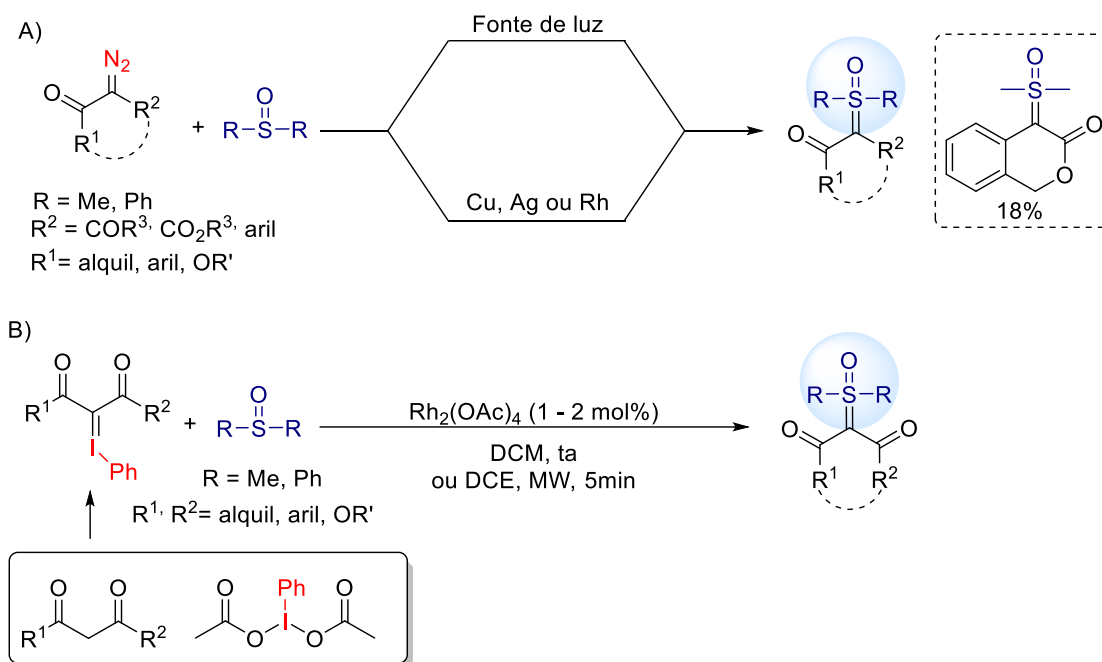
**Esquema 63.** Exemplos de ílideos bis-subsituídos pró-quirais.



Em vista disso, diferentes estratégias voltadas para a síntese de ílideos sulfoxônios bis-subsituídos foram relatadas desde 1964.<sup>186</sup> O primeiro protocolo geral foi desenvolvido usando diazo compostos como reagentes. Esta transformação é baseada na decomposição do substrato diazo para gerar carbenos na presença de sulfóxidos.<sup>189,190</sup> Os intermediários de carbeno foram gerados por duas vias: por fotoquímica, pela exposição do material de partida à radiação UV, e por catálise metálica, usando sais de cobre ou prata. Recentemente, algumas melhorias foram feitas em relação a essa estratégia sintética. O uso de luz visível (LED azul) no lugar de radiação UV mostrou-se muito eficiente para reação *via* fotoquímica.<sup>191,192</sup> Além disso, foram empregadas quantidades catalíticas de cobre ou complexos de ródio, reduzindo a quantidade da espécie metálica necessária para promover a reação (**Esquema 64A**).<sup>193</sup> Substratos contendo substituintes doador-aceptor e aceptor-

aceptor, com acceptor = carbonil e doador = aril, são bem tolerados por este método e os produtos são fornecidos em altos rendimentos. Estratégia semelhante também foi usada para íldeos iodônicos como precursores de carbeno na presença de catalisador de ródio (**Esquema 64B**).<sup>105,194</sup>

**Esquema 64.** Síntese de íldeos de enxofre bis-substituídos usando diazo compostos e íldeos iodônicos.



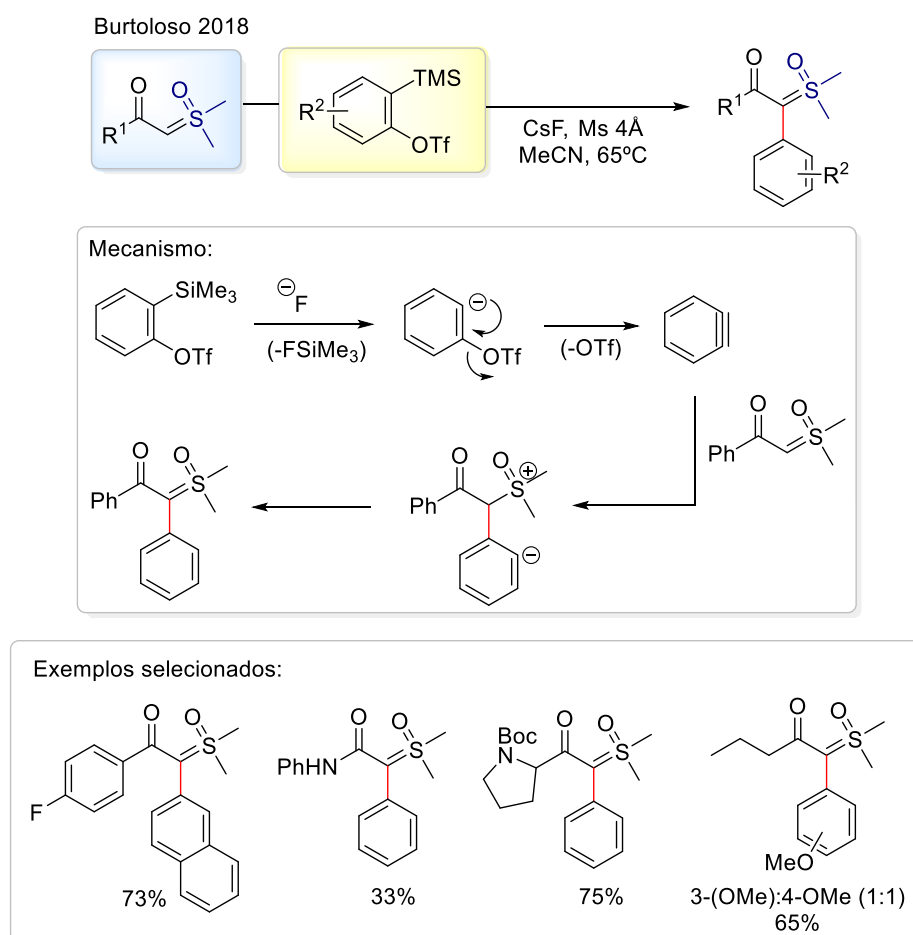
Esses dois protocolos, de modo geral, são bastante eficazes. No entanto, é importante ressaltar a preocupação existente em relação a aplicações de diazo compostos em larga escala em reações orgânicas, principalmente devido a questões de segurança resultantes de reações exotérmicas rápidas e liberação de gás. Os íldeos iodônicos são uma alternativa mais segura ao uso de compostos diazo, porém, o escopo da transformação se restringe à obtenção de íldeos sulfoxônios dicarbonilados. Esse último caso se deve ao fato de que íldeos dicarbonil iodônicos superam os problemas de estabilidade e solubilidade normalmente associados a essa classe de íldeos de iodo, podendo o substrato ser isolado antes do uso ou gerado *in situ* a partir de diacetato de feniliodônio (PhI(OAc)<sub>2</sub>) e compostos com metileno ativo. Essas desvantagens dificultam a escolha de um desses métodos como principal rota para obtenção de íldeos sulfoxônios bis-substituídos. Devido a isso, outros grupos de



pesquisa foram impulsionados a investigar alternativas mais interessantes do ponto de vista sintético.

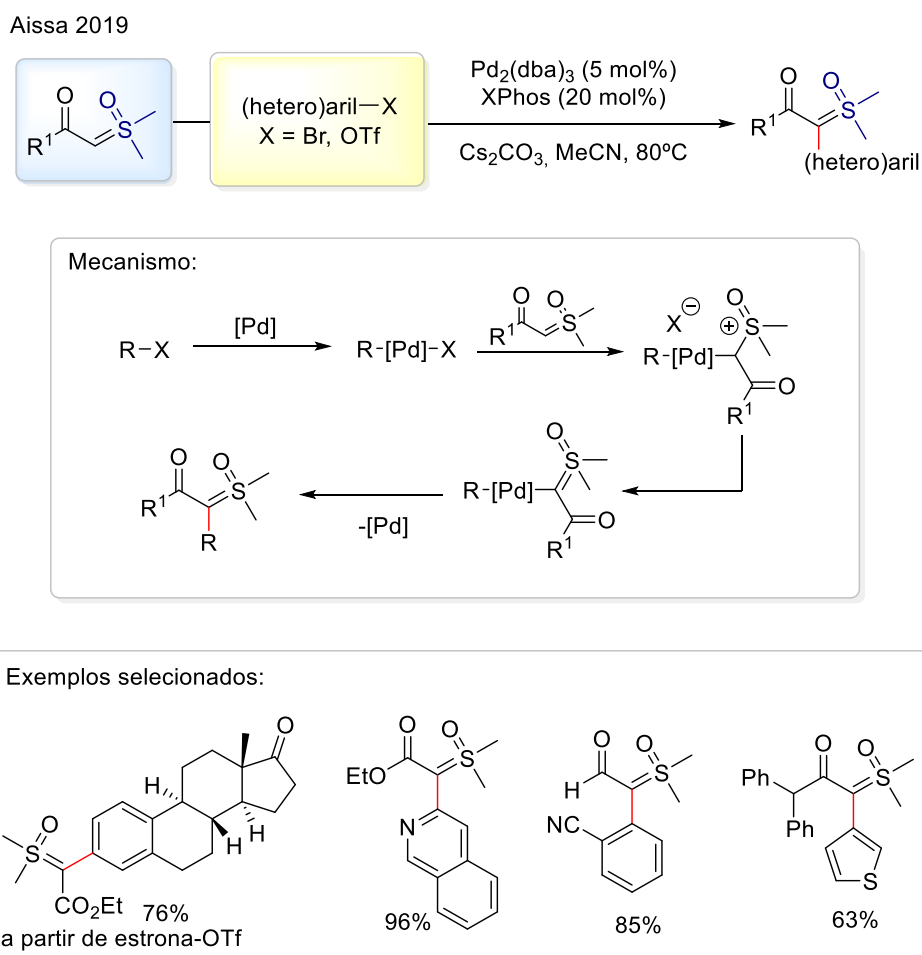
Em 2018, Burtoloso e colaboradores deram o passo inicial em direção a uma rota eficaz para obtenção de íldeos sulfoxônios pró-quirais a partir de substratos prontamente disponíveis e sem o uso de qualquer reagente diazo (**Esquema 65**).<sup>195</sup> A metodologia consiste na reação de arilação de íldeos carbonil sulfoxônios utilizando a química de arinos, fornecendo 40 exemplos de produtos contendo substituintes  $\alpha$ -aryl- $\alpha'$ -carbonil em bons rendimentos (até 85%). O 2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato foi utilizado como precursor de benzino na presença de íons fluoreto, já o íldeo de enxofre atua então como nucleófilo frente ao intermediário reativo de benzino, resultando em um processo de arilação. Os íldeos sulfoxônios obtidos por essa metodologia são estruturalmente dependentes da disponibilidade de precursores de arinos e a reação pode apresentar problemas de regioseletividade com o uso de substratos assimétricos.

**Esquema 65.** Funcionalização de íldeos sulfoxônios usando química de arinos.



Posteriormente, Aïssa e colaboradores desenvolveram uma metodologia versátil de acoplamento cruzado catalisado por paládio a partir de íldeos sulfoxônios e brometos/triflatos de arila para gerar produtos  $\alpha$ -(hetero)aril- $\alpha'$ -carbonil funcionalizados (**Esquema 66**).<sup>196,197</sup> Essa reação funciona com uma diversidade de substratos arila e heteroarila prontamente disponíveis de fontes comerciais, o que superou algumas limitações em relação à metodologia anterior reportada por Burtoloso, podendo ser aplicada inclusive na síntese e pós funcionalização de substratos mais complexos, tal como candidatos a fármacos e análogos de compostos naturais.

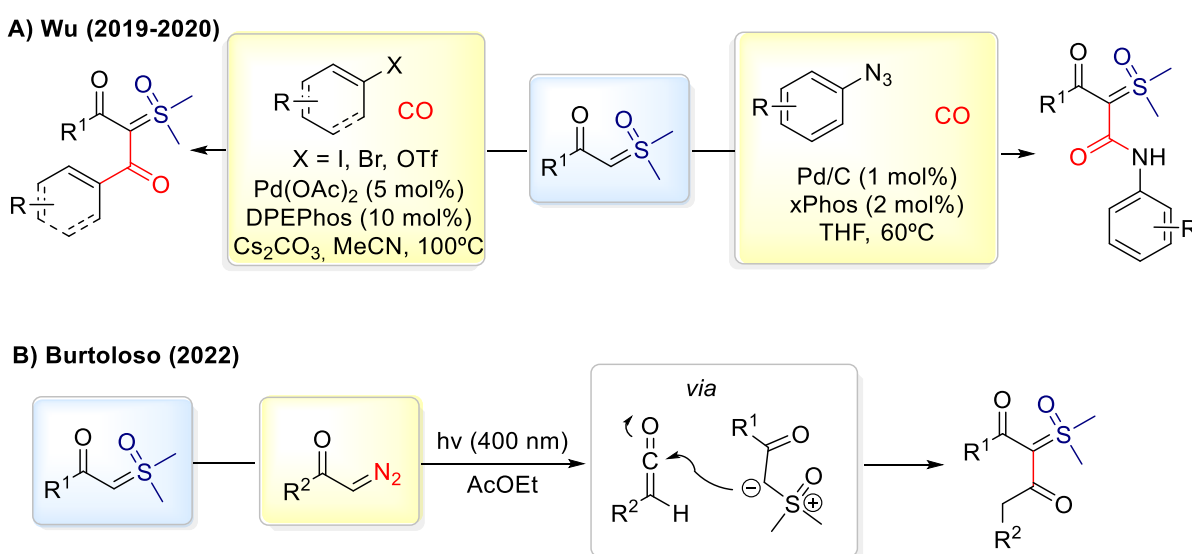
**Esquema 66.** Síntese de íldeos  $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -carbonil sulfoxônios catalisada por paládio.



Reações catalisadas por paládio também são eficientes na produção de íldeos dicarbonil sulfoxônios por carbonilação de haletos de arila ou azidas com íldeos sulfoxônios, conduzidas sob pressão de 5-10 bar de CO(g) (**Esquema 67A**).<sup>198,199</sup> Nesse caso, quando azidas são aplicadas como parceiros de acoplamento, são

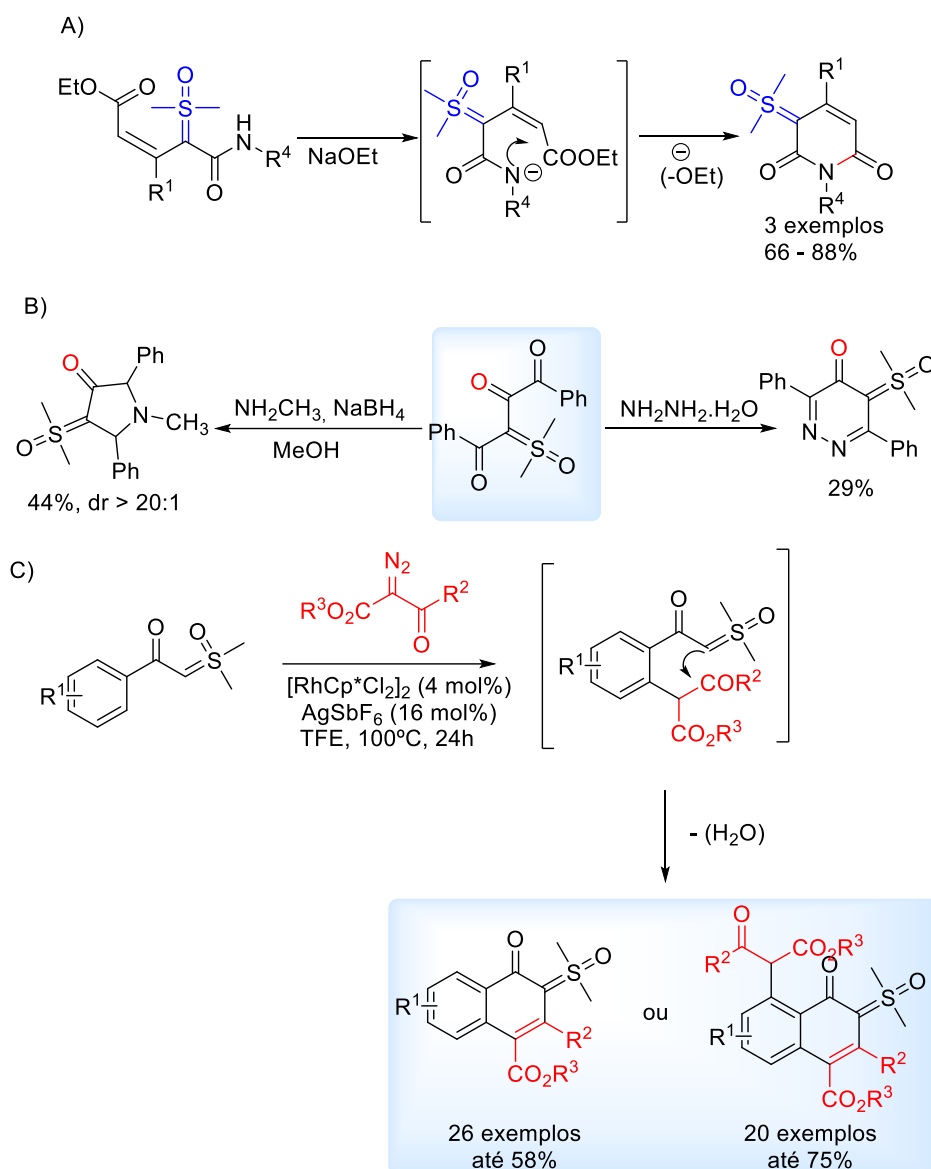
fornechos ilídeos  $\alpha$ -carbonil- $\alpha'$ -amido sulfoxônios. Recentemente, o grupo de Burtoloso reportou o acoplamento promovido por luz visível entre diazocetonas e ilídeos sulfoxônios para obtenção de ilídeos 1,3-dicarbonilsulfoxônios (33 exemplos, 21-85%) (**Esquema 67B**).<sup>200</sup> O mecanismo dessa transformação passa pela formação *in situ* e seletiva de cetenos a partir do diazo composto para então ocorrer o ataque nucleofílico do ilídeo de enxofre a esse intermediário reativo, podendo ser realizado tanto em batelada quanto em fluxo contínuo.

**Esquema 67.** Síntese de ilídeos sulfoxônios dicarbonilados.



Alguns exemplos de ilídeos sulfoxônios cíclicos também podem ser encontrados na literatura (**Esquema 68**). Em 1968, Ide e Kishida relataram a ciclização intramolecular de ilídeos vinil-carbamoil sulfoxônios, resultando na síntese de *N*-heterociclos de 6 membros e preservando o grupo ilídeo em sua estrutura (3 exemplos, 66-88% de rendimento) (**Esquema 68A**).<sup>201</sup> Mais recentemente, Zou e colaboradores realizaram a síntese de ilídeos sulfoxônios *N*-heterocíclicos através da reação entre ilídeos  $\alpha,\alpha,\beta$ -tricarbonil sulfoxônios com metilamina ou hidrazina (**Esquema 68B**).<sup>202</sup> Naftalenonas altamente funcionalizadas contendo grupo ilídeo sulfoxônio foram obtidas usando compostos diazocarbonilílicos *via* mecanismo de ativação C-H catalisada por Rh(III) seguido por ciclização intramolecular (**Esquema 68C**).<sup>203</sup> Além disso, a partir de substrato diazo-dependente, um exemplo de ilídeo sulfoxônio cíclico pode ser sintetizado a partir da decomposição do diazo promovida por LED azul na presença de dimetilsulfóxido em 18% de rendimento (**Esquema 64A**).

### Esquema 68. Síntese de íldeos sulfoxônios cíclicos.



#### 3.1.2. Reações assimétricas a partir de íldeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônios

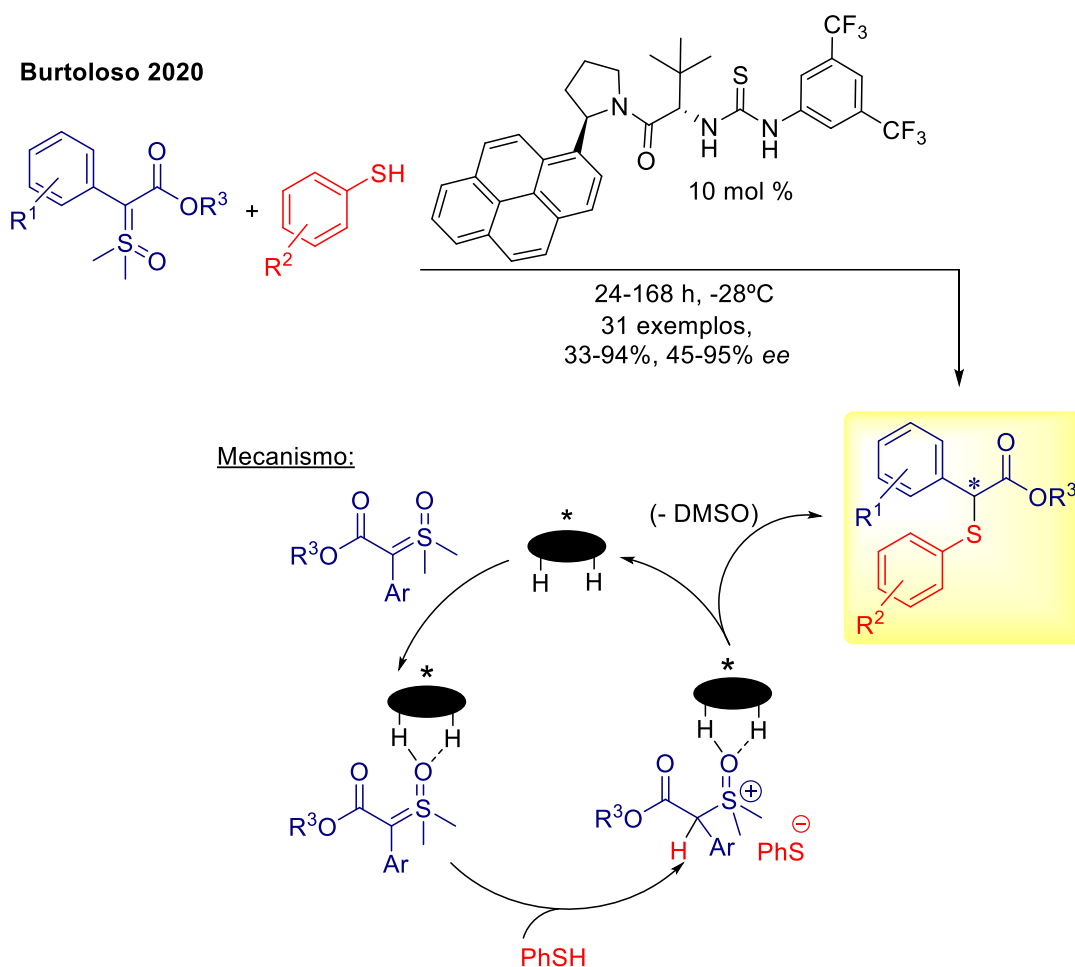
As reações assimétricas a partir de íldeos sulfônios se encontram em estágio bem mais avançado quando comparado aos sulfoxônios. Isso pode ser evidenciado a partir dos diversos trabalhos de revisão existentes na literatura que descrevem as aplicações dos íldeos do tipo sulfônio e suas versões assimétricas.<sup>111,204-207</sup> Um dos principais motivos para essa diferença pode ser atribuído ao fato de que os íldeos sulfônios podem ser preparados com uma ampla diversidade estrutural a partir de sais precursores, os quais são prontamente obtidos pela alquilação de tioéteres. Além disso, esses substratos apresentam bom comportamento na presença de complexos

metálicos e organocatalisadores, sendo aplicados com sucesso em reações assimétricas mediadas por catálise covalente e de ligação H,<sup>208-210</sup> formação de metal-carbeno<sup>211</sup> e catalisadores ácidos de Lewis<sup>212</sup> e Brønsted.<sup>213</sup>

No caso dos ílideos sulfoxônios, um fator que limitou seu uso ao longo dos anos foi justamente a falta de metodologias gerais e atrativas para obtenção desses substratos. Adicionalmente, vale ressaltar que alguns fatores estruturais também influenciaram nessa questão, pois a presença do átomo de oxigênio mais eletronegativo ligado ao enxofre resulta em duas grandes diferenças na reatividade: i) cria um sítio de coordenação de base de Lewis, que pode interferir no ciclo catalítico; ii) o átomo de enxofre mais positivo leva a uma melhor estabilização da carga negativa adjacente por efeito eletrostático, tornando este composto menos reativo, menos C-nucleofílico e menos básico quando comparado ao sulfônio correspondente. À medida que novos exemplares de ílideos sulfoxônios se tornaram acessíveis, em especial os substratos bis-substituídos pró-quirais, essas questões de estrutura e reatividade puderam ser estudadas mais profundamente e com isso diversas aplicações para essa classe de ílideos de enxofre começaram a ser descobertas, assim como seus mecanismos de indução quiral para versões assimétricas.<sup>214</sup>

O primeiro trabalho que explorou a catálise assimétrica em ílideos sulfoxônios bis-substituídos foi reportado por Burtoloso e colaboradores em 2020 (**Esquema 69**).<sup>215</sup> A inserção S-H enantiosseletiva de aril-tióis a ílideos  $\alpha$ -carbonil- $\alpha'$ -aril sulfoxônios organocatalisada por tioureia quiral levou a obtenção de 31 exemplos de  $\alpha$ -carbonil tioéteres com rendimentos e excessos enantioméricos de moderados a excelentes (33 - 94%) (45 - 95% ee). Estudos de ressonância magnética nuclear (RMN) e cálculos de teoria funcional de densidade (DFT) foram realizados para suportar a proposta de mecanismo dessa transformação. Primeiramente, o organocatalisador interage com o oxigênio da ligação S=O do substrato ílideo sulfoxônio, resultando em um complexo ílideo-tiourea, que é então protonado pelo tiol para gerar um par iônico quiral. Na sequência, o tiolato realiza o ataque de substituição nucleofílica liberando DMSO e dando origem ao produto desejado.

**Esquema 69.** Inserção S-H assimétrica catalisada por tiourea.

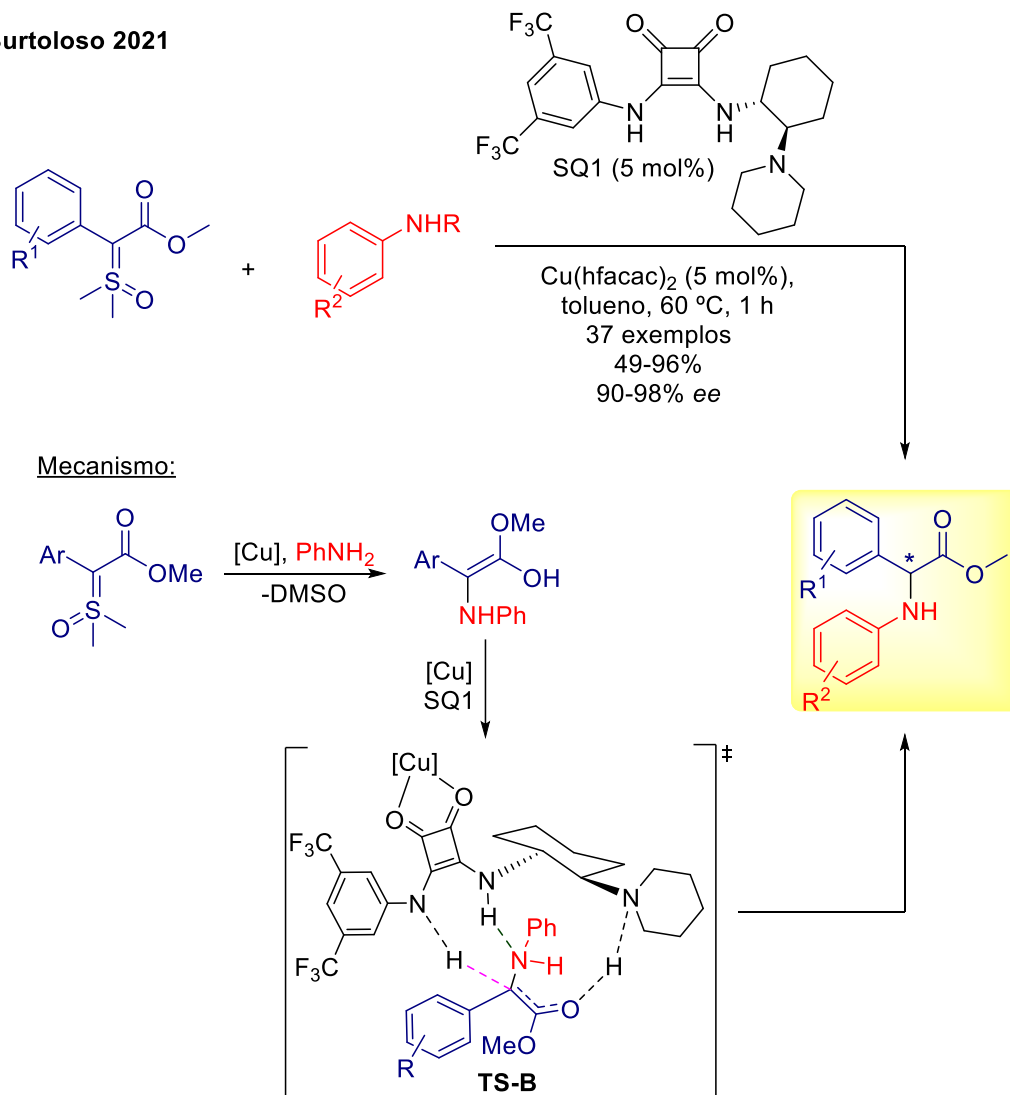


No ano seguinte, o grupo de Burtoloso voltou sua atenção para reações assimétricas de inserção N-H usando ilídeos  $\alpha$ -carbonil- $\alpha'$ -aril sulfoxônios (**Esquema 70**).<sup>216</sup> Neste trabalho os autores usaram uma estratégia de sistema catalítico bifuncional cooperativo de cobre-esquaramida para sintetizar 37  $\alpha$ -arilamino ésteres em rendimentos de 49–96% e 40–84% ee (90–98% ee após uma recristalização). Em contraste com a inserção S-H enantiosseletiva relatada anteriormente, que requer longos períodos de reação e resfriamento prolongado, esta metodologia funciona melhor a 60°C e com um curto tempo reacional de 1h, além de utilizar o cobre metálico que é de baixo custo e não requer condições especiais de reação. O mecanismo dessa transformação passa pela formação do cobre-carbeno eletrofílico, o qual é atacado pela anilina para formar um intermediário enol. O complexo cobre-organocatalisador se coordena então ao intermediário enol, formando o estado de

transição **TS-B**, a partir do qual ocorre a protonação assimétrica, dando origem ao produto enantioenriquecido.

**Esquema 70.** Inserção N-H assimétrica catalisada por cobre e esquamida quiral.

**Burtoloso 2021**

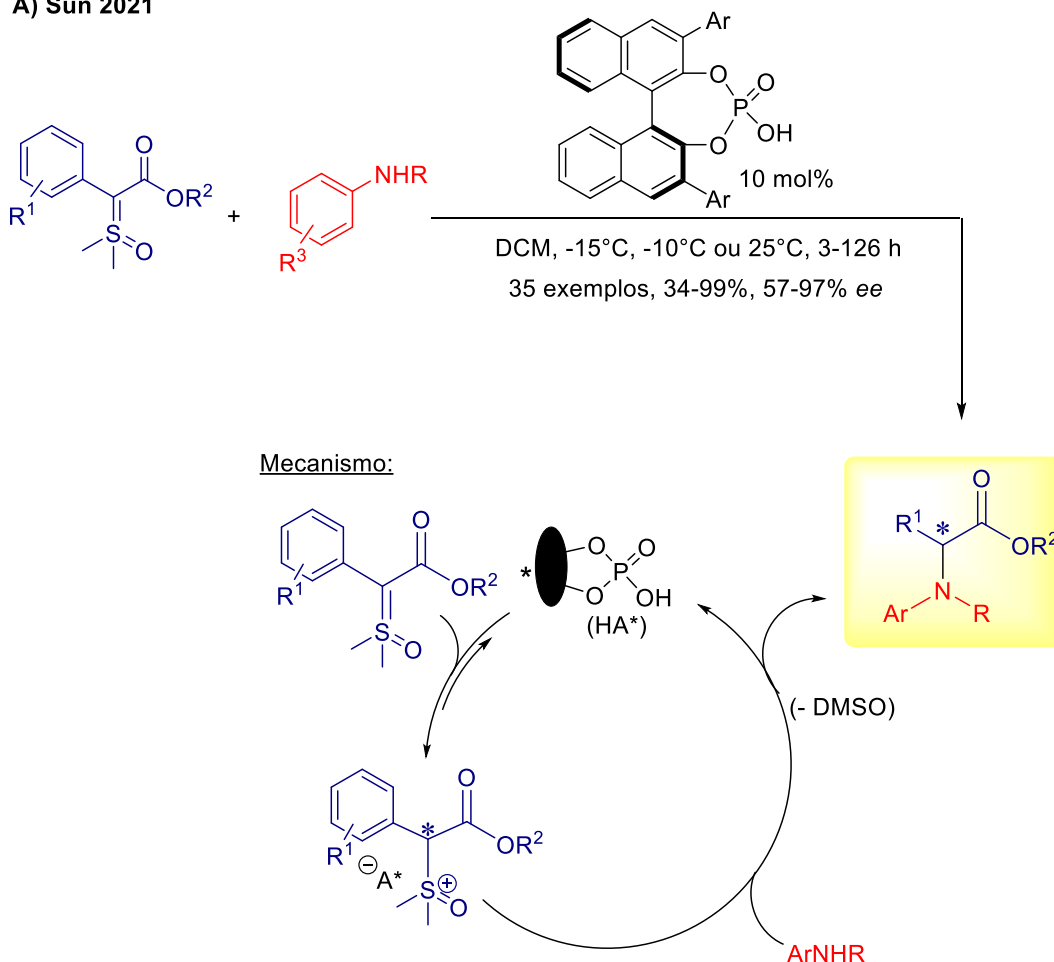


Posteriormente, o grupo de pesquisa liderado por Sun desenvolveu uma metodologia organocatalítica para também acessar  $\alpha$ -arilglicino ésteres (**Esquema 71A**).<sup>217</sup> Usando ácidos fosfóricos quirais, em uma abordagem livre de metais de transição, para inserção N-H assimétrica com ilídeos sulfoxônios, foram obtidos 35 exemplos de  $\alpha$ -arilamino ésteres com bons rendimentos (34 – 99%) e enantiosseletividades (57 – 97% ee). A transformação ocorre por protonação assimétrica do ilídeo sulfoxônio, seguida de um ataque nucleofílico da anilina. O ânion fosfato quiral conduz o resultado da estereoquímica na etapa de formação da ligação

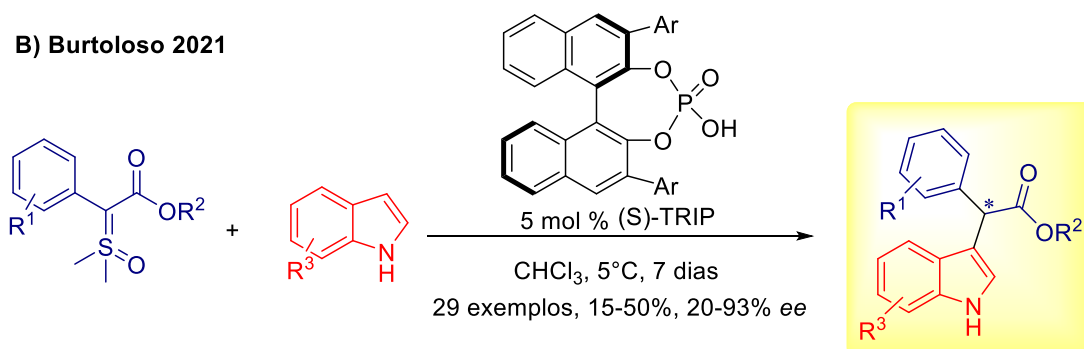
C-N através da resolução cinética dinâmica, uma vez que a etapa de protonação é reversível.

**Esquema 71.** Reações enantiosseletivas organocatalisada por ácidos fosfóricos.

**A) Sun 2021**



**B) Burtoloso 2021**



Também usando uma estratégia baseada em protonação assimétrica, Burtoloso e colaboradores reportaram a reação de funcionalização C-H de indóis usando íldeos  $\alpha$ -aryl- $\alpha'$ -carbonil sulfoxônios (**Esquema 71B**).<sup>218</sup> A partir da reação



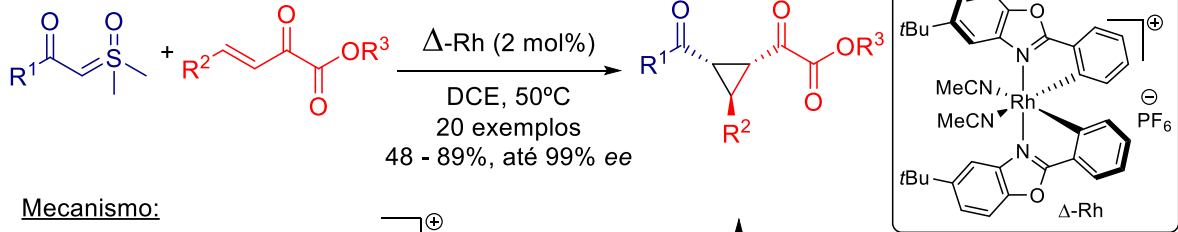
promovida por ácido fosfórico quiral (S)-TRIP foi possível sintetizar 29 produtos de funcionalização na posição C(3) de indóis livres com enantiosseletividades de até 93% ee e rendimentos de 15 - 50%. Para o sucesso da indução assimétrica foi necessário o uso de baixas temperaturas e longo tempo reacional, o que acarretou em baixos rendimentos. Entretanto, a versão racêmica dessa transformação, também inédita a partir de ilídeos sulfoxônios, forneceu rendimentos de 61 – 91% em temperatura reacional de 80°C.

Reações de ciclopropanação assimétrica a partir de ilídeos sulfoxônios também foram desenvolvidas usando diferentes estratégias catalíticas.<sup>173,219–222</sup> Podemos destacar o trabalho recente do grupo de Li onde foi utilizado como catalisador um complexo de Rh(III) quiral para promover a reação frente a cetoésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados (**Esquema 72A**).<sup>220</sup> Essa metodologia forneceu uma variedade de ciclopropanos 1,2,3-trissubstituídos com rendimentos de 48–89% e até 99% ee e *dr* >20:1. Um estudo com reações controle evidenciaram que o substrato cetoéster é ativado por uma fraca coordenação com catalisador  $\Delta$ -Rh, para formar um complexo intermediário (I). A ligação dupla terminal do sistema conjugado dessa espécie (I) é então atacada pelo ilídeo sulfoxônio para fornecer o ânion (II), o qual passa por um processo de ciclização intramolecular com liberação de DMSO para formar o ciclopropano com alta estereosseletividade.

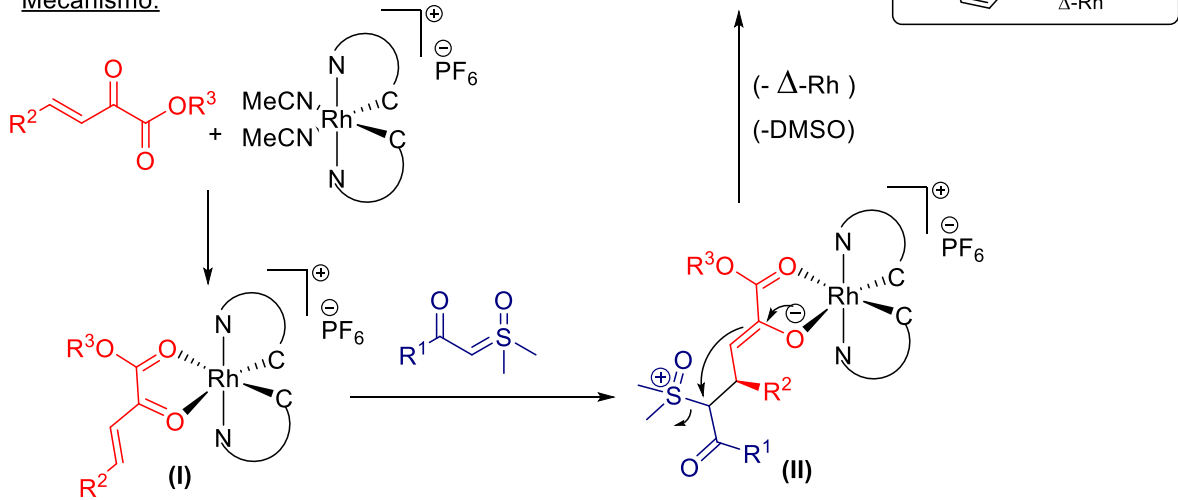
Aïssa e colaboradores reportaram a ciclopropanação intramolecular de ilídeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios (contendo uma dupla ligação interna) catalisada por irídio na presença de um ligante de dieno quiral (**Esquema 72B**).<sup>221</sup> Esse método permite acesso a biclos enantioenriquecidos de lactonas, lactamas e cetonas em até 96% de rendimento e 98% de enantiosseletividade. Cálculos da teoria funcional de densidade (DFT) indicaram que o ataque ortogonal na face *re* da olefina do intermediário irídio-carbeno ocorre preferencialmente através de uma etapa concertada assíncrona, que independe da geometria da olefina. A utilidade sintética dessa metodologia foi demonstrada na síntese de um intermediário chave para obtenção de um candidato a fármaco inibidor da quinase hematopoiética 1.

**Esquema 72.** Exemplos de ciclopropanação assimétrica.

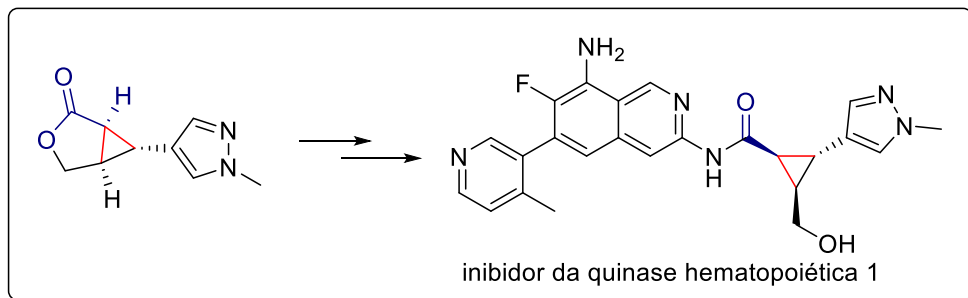
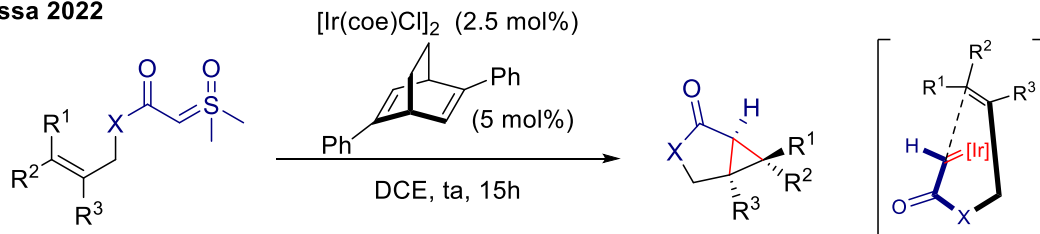
**A) Li 2022**



Mecanismo:



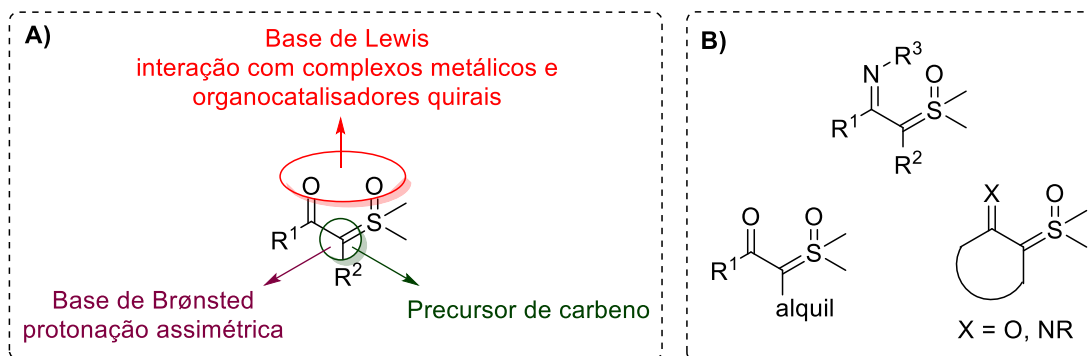
**B) Aissa 2022**



Baseado dos trabalhos apresentados, considerando a estrutura dos íldeos sulfoxônios como substrato onde ocorre a indução quiral, podemos identificar três principais estratégias de catálise enantiosseletiva exploradas até o momento: i) interação com complexos metálicos ou organocatalisadores a partir dos oxigênios situados nos grupos carbonila e na porção sulfóxido do íldeo, os quais atuam como

base de Lewis; ii) formação de complexos metal-carbeno quirais, tendo o ílideo sulfoxônio como precursor da porção carbeno; iii) protonação assimétrica por ácidos de Brønsted quirais usando o caráter básico do carbono do ílideo (**Esquema 73A**).

**Esquema 73.** Estruturas de ílideos sulfoxônios e sítios de ativação catalítica.



Explorar novas estruturas de ílideos sulfoxônios bis-funcionalizados pode contribuir para que também novos modos de indução quiral possam ser desenvolvidos com sucesso, bem como a melhoria na efetividade dos modos já aplicados. Por exemplo, a presença de grupos  $\alpha$ -alquil em ílideos do tipo  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios pode alterar a nucleofilicidade desses substratos e, conseqüentemente, a sua atuação como precursores de metal-carbeno e a sua basicidade frente a reações de protonação. Adicionalmente, não há ainda reações assimétricas a partir de ílideos diferentes da série  $\alpha$ -carbonil, tal como os ílideos imidoil sulfoxônios. A presença de um grupo  $\alpha$ -imino pode influenciar significativamente no sítio de base de Lewis presente, seja por complexação ou ligação de hidrogênio com catalisadores. Nesses dois casos, ílideos bis-substituídos pró-quirais com essas variações estruturais ainda não são acessíveis pelas metodologias existentes. Além disso, estruturas cíclicas de ílideos sulfoxônios ainda foram pouco exploradas, tanto em termos de metodologias de síntese quanto em aplicações como substratos (**Esquema 73B**).

Com isso podemos considerar que os recentes avanços nas reações assimétricas com ílideos de sulfoxônios e o desenvolvimento de metodologias para obtenção desses substratos como exemplares pró-quirais estruturalmente diversos, associados à sua versatilidade sintética e desejáveis características físico-químicas, fazem com que o estudo de reações a partir de ílideos sulfoxônios ainda seja um campo ambicioso e bastante ativo em síntese orgânica.

### 3.2. OBJETIVOS

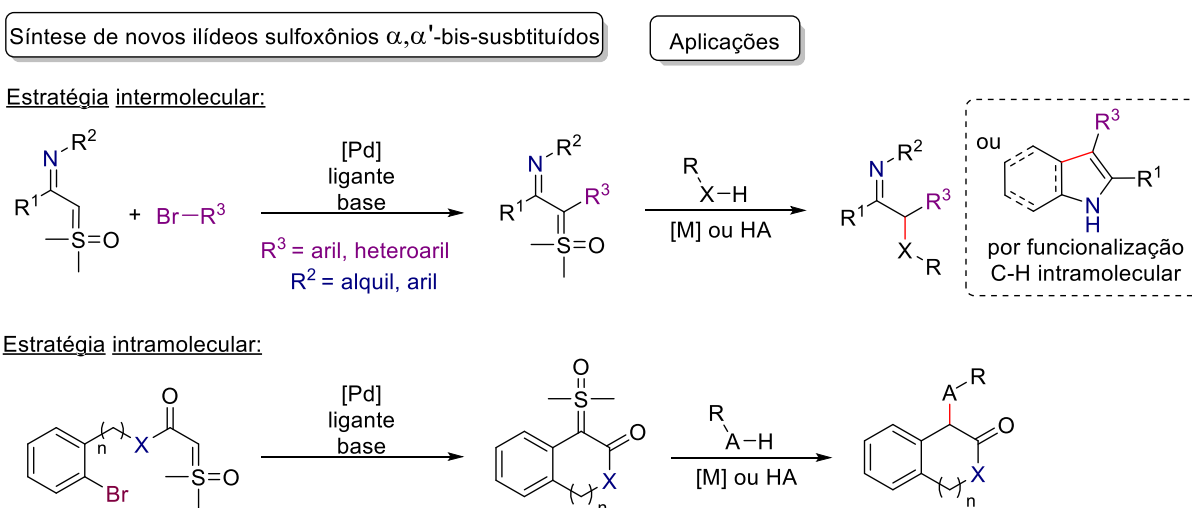
Este trabalho visa explorar uma estratégia de arilação catalisada por paládio para síntese de novos íldeos sulfoxônios bis-susbtituídos, com a finalidade de contribuir com o aumento do arsenal de exemplares pró-quirais de íldeos de enxofre. Uma vez obtidos esses substratos, pretendemos investigar novas aplicações sintéticas, incluindo abordagens enantiosseletivas. Os objetivos específicos são:

a) Síntese de novos íldeos de *N*-aril e *N*-alquil imidoil sulfoxônios a partir de cloretos de imidoíla e metílideo de dimetilsulfoxônio ou por formação de grupo imino na presença de ácido de Lewis.

b) Síntese de novos íldeos sulfoxônios  $\alpha,\alpha'$ -bis-substituídos usando reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.

c) Uso dos íldeos sulfoxônios  $\alpha,\alpha'$ -bis-substituídos sintetizados em reações de inserção X-H e funcionalização C-H mediadas por metal carbeno ou protonação por ácido de Brønsted.

d) Avaliar estratégias para versão assimétrica das reações de aplicação investigadas para os novos íldeos sulfoxônios pró-quirais.



Este projeto de pesquisa foi realizado em colaboração com o grupo do Prof. Christophe Aïssa na Universidade de Liverpool, o qual foi iniciado durante estágio no exterior (BEPE) e concluído no Brasil no grupo do Prof. Antonio Burtoloso.

### 3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.3.1. Síntese e aplicação de novos ílideos imidoil sulfoxônios

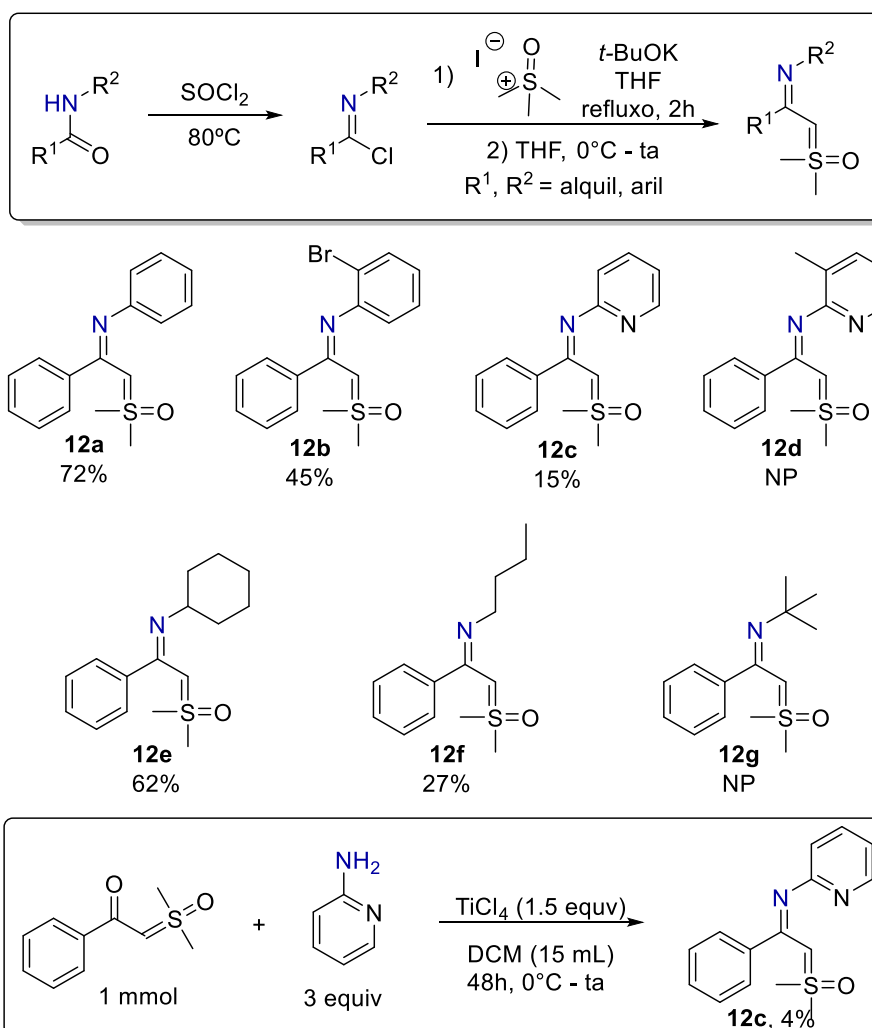
Com base na metodologia reportada em 1977 por Gilchrist e colaboradores, para síntese de ílideos *N*-aril imidoil sulfoxônios a partir de cloretos de imidoíla, preparamos em nosso trabalho anterior 23 novos exemplos de ílideos *N*-aril imidoil sulfoxônios substituídos. Nesse trabalho reportado pelo nosso grupo de pesquisa, também fomos capazes de preparar 9 exemplos desses substratos pela formação de grupos imino a partir dos ílideos ceto sulfoxônios e anilinas na presença de  $\text{TiCl}_4$  como ácido de Lewis. Usamos então essas duas metodologias para a síntese de novos ílideos de *N*-alquil e *N*-aril imidoil sulfoxônios (**Esquema 74**).<sup>163</sup>

Usando o cloreto de imidoíla correspondente, a síntese do substrato modelo **12a** foi reproduzível com 72% de rendimento e o substrato substituído por *o*-Br **12b** foi obtido em rendimento moderado (45%). Esta metodologia não foi eficiente para a síntese de ílideos *N*-(piridin-2-il) imidoil sulfoxônios (**12c** e **12d**), a obtenção do cloreto de imidoíla correspondente em um bom grau de pureza não foi possível, mesmo após a avaliação de diferentes métodos, usando  $\text{PCl}_5$  e também cloreto de oxalíla na presença de 2,6-lutidina. O composto **12c** foi inicialmente obtido com 15% de rendimento, porém o resultado não foi reproduzível. Já na reação de obtenção de **12d**, contendo metila na posição *ortho*, nenhum produto desejado foi observado na mistura complexa resultante. A partir da metodologia de formação do grupo imino na presença de  $\text{TiCl}_4$ , o composto **12c** foi obtido em apenas 4% após 48h de reação e os materiais de partida puderam ser recuperados.

Em relação à aplicação desta metodologia para a síntese de ílideos de *N*-alquil imidoil sulfoxônios, produtos com grupos imino menos impedidos foram obtidos em rendimentos moderados a partir de cloretos de imidoíla contendo *N*-ciclohexil e *N*-butil (**12e** em 67% e **12f** em 27%). O produto **12g** não foi observado quando cloreto de *N*-(*terc*-butil) imidoíla foi usado como material de partida.

Os compostos **12a** e **12b** foram aplicados como material de partida para a síntese de ílideos de  $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -imidoil sulfoxônios, que será apresentado na próxima sessão. Já os substratos substituídos por *N*-alquil **12e** e **12f**, foram testados em reações de inserção C-H intramolecular direta, conforme apresentado a seguir.

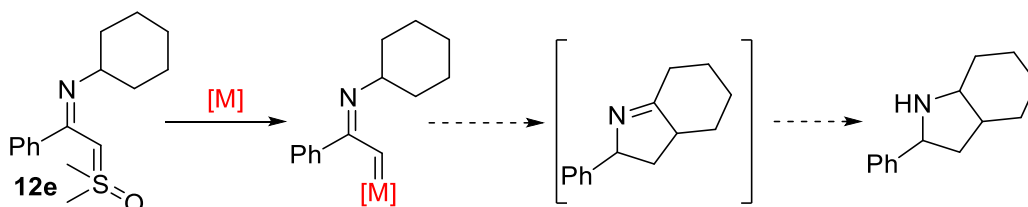
**Esquema 74.** Síntese de íldeos de *N*-alquil e *N*-aril imidoil sulfoxônios.



A reatividade dos novos íldeos *N*-alquil imidoil sulfoxônios sintetizados foi testada frente a reações de funcionalização C-H intramolecular *via* formação de intermediários do tipo  $\alpha$ -imino metal-carbeno, gerados na presença de catalisador metálico, para fornecer *N*-heterociclos substituídos (**Tabela 10** e **11**). Aplicando métodos clássicos para reações de inserção C-H a partir do íldeo sulfoxônio **12e** na presença de catalisadores de Rh e Cu, em condições brandas usando DCM como solvente, nenhuma reação foi observada. Com o aumento da temperatura em PhMe/DMF uma mistura complexa foi formada e, mesmo após vários processos de purificação, nenhum produto desejado foi isolado. A mesma reatividade foi obtida quando o substrato **12f** foi avaliado (**Tabela 11**). Pela análise de RMN de algumas frações isoladas para essas reações, foi possível observar a perda do grupo alifático

ligado ao nitrogênio, o que pode indicar uma instabilidade da estrutura com a saída do grupo sulfóxido para formação do intermediário metal-carbeno.

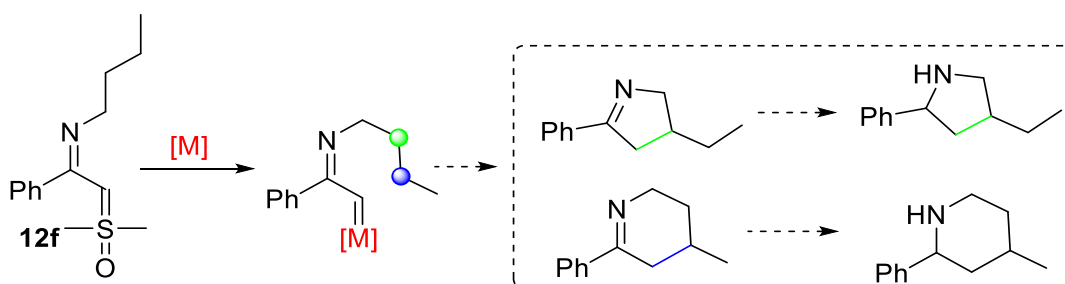
**Tabela 10.** Inserção C-H intramolecular *via* metal-carbeno com **12e**.



Entrada	Condição Reacional	Resultado
1	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (5 mol%) DCM, 40°C, 16h	NR
2	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (5 mol%) MePh/DMF, 120°C, 16h	Mistura complexa
3	Cu(acac) <sub>2</sub> (10 mol%) DCM, 40°C, 16h	NR
4	Cu(acac) <sub>2</sub> (10 mol%) MePh/DMF, 120°C, 16h	Mistura complexa
5	[Rh(cod)Cl] <sub>2</sub> (10 mol%) MePh/DMF, 100°C, 16h	Mistura complexa

NR = Nenhuma reação

**Tabela 11.** Inserção C-H intramolecular *via* metal-carbeno com **12f**.



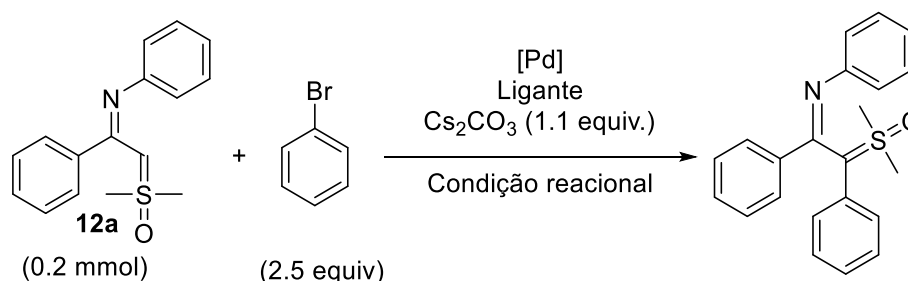
Entrada	Condição Reacional	Resultado
1	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (5 mol%) MePh/DMF, 120°C, 1h	NP
2	Cu(acac) <sub>2</sub> (10 mol%) MePh/DMF, 120°C, 1h	NP

NP = Produto desejado não observado.

### 3.3.2. Síntese de íldeos $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -imidoil sulfoxônios

Os íldeos  $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -imidoil sulfoxônios consistem em estruturas pró-quirais que podem permitir acesso a reações clássicas envolvendo íldeos de enxofre de forma enantiomericamente seletiva. A investigação de um protocolo eficiente para sintetizar esta classe de íldeos imidoil sulfoxônios bis-substituídos foi iniciada submetendo o composto **12a** a condições de reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio usando bromobenzeno e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tal como no protocolo geral relatado por Aïssa e colaboradores (**Tabela 12**).<sup>196,197</sup>

**Tabela 12.** Síntese de íldeo  $\alpha$ -fenil- $\alpha'$ -imidoil sulfoxônios por acoplamento cruzado.



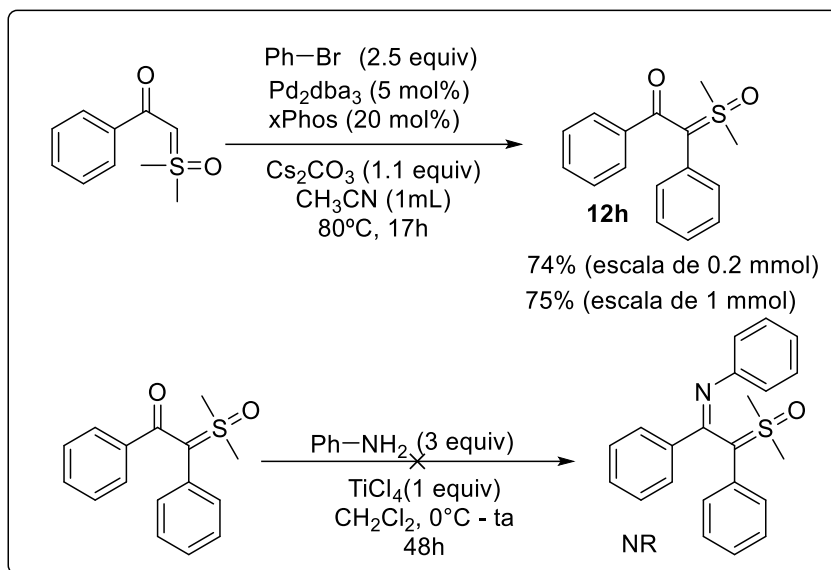
Entrada	Condição reacional	Resultado
1	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (5 mol%), xPhos (20 mol%) MeCN, 80°C, 17h	NR
2	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (5 mol%), xPhos (20 mol%) MePh, 110°C, 17h	NR
3	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (5 mol%), xPhos (20 mol%) MeCN/DMF, 140°C, 20h	NR
4	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (5 mol%), xPhos (20 mol%) MePh/DMF, 140°C, 20h	-
5	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (5 mol%), xPhos (20 mol%) DMF, 140°C, 17h	-
6	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (5 mol%), xPhos (20 mol%) DMF, 80°C, 17h	NR
7	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (5 mol%), xPhos (20 mol%) DCM, ta, 17h	NR
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%), MeCN, 80°C, 17h	NR
9	$\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (5 mol%), $\text{P}(t\text{Bu})_3$ (20 mol%) MeCN, 80°C, 17h	NR



O sistema catalítico composto por Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5 mol%) e xPhos (20 mol%) em acetonitrila (MeCN) a 80 °C resultou em nenhuma reação (NR) após 17h (**Tabela 12, entrada 1**). O mesmo resultado foi obtido trocando o solvente por tolueno (MePh) e por acetonitrila/dimetilformamida (MeCN/DMF 1:1) com simultâneo aumento da temperatura para 110 °C e 140 °C, respectivamente (**Tabela 12, entrada 2 - 3**). Quando MePh/DMF (1:1) e DMF puro foram usados como solvente a 140 °C, observou-se a decomposição parcial do material de partida e formação de uma mistura muito polar, após purificação nenhum produto desejado foi observado (**Tabela 12, entrada 4 - 5**). Utilizando então condições mais brandas de reação, nenhuma reação foi observada a 80°C em DMF (**Tabela 12, entrada 6**) ou a temperatura ambiente em diclorometano (DCM) (**Tabela 12, entrada 7**). Outros dois sistemas de catalisadores também foram avaliados, quando a reação foi realizada em MeCN a 80°C na presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) (**Tabela 12, entrada 8**) ou Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5 mol%) e P(tBu)<sub>3</sub> (20 mol%) (**Tabela 12, entrada 9**), nenhuma reação foi observada.

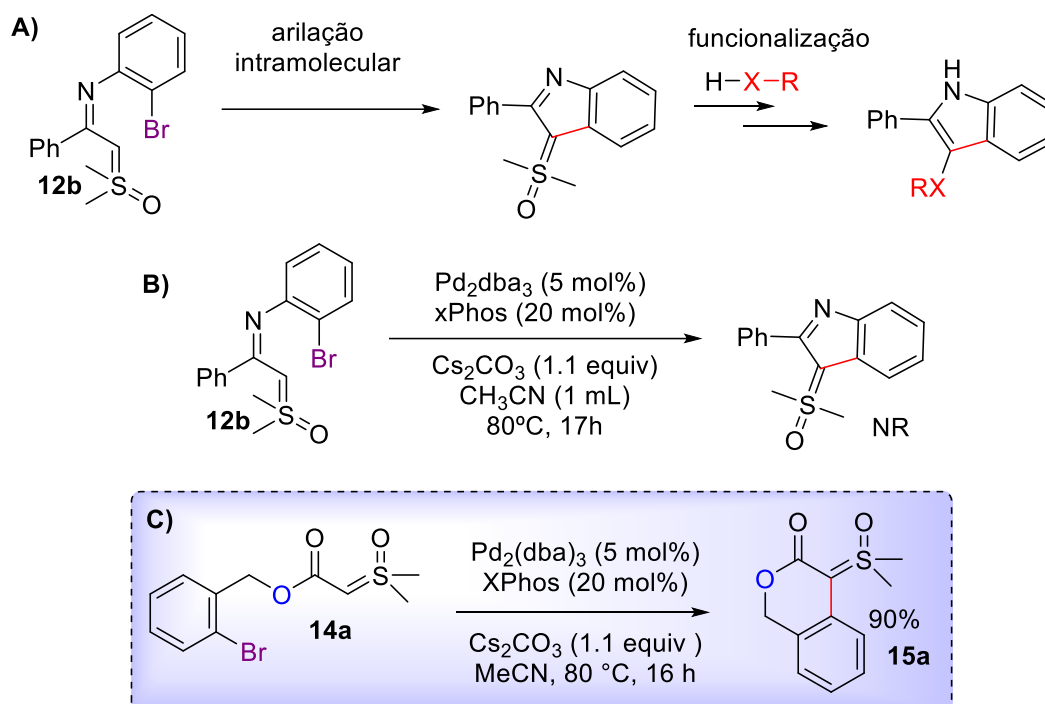
A partir dos resultados apresentados na **Tabela 12** concluímos que ílideo do tipo  $\alpha$ -imino sulfoxônio não é um bom substrato frente as condições de acoplamento cruzado já bem estabelecidas para o análogo  $\alpha$ -carbonil. A segunda estratégia estudada para a síntese de um ílideo  $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -imidoil sulfoxônio foi através da reação de formação do grupo imino na presença de TiCl<sub>4</sub>. Primeiramente, a síntese do ílideo  $\alpha$ -fenil- $\alpha'$ -ceto sulfoxônio foi realizada pela reação de acoplamento cruzado com bromobenzeno em 75% de rendimento. Quando este substrato foi exposto ao TiCl<sub>4</sub> na presença de anilina nenhuma reação foi observada e o material de partida foi completamente recuperado (**Esquema 75**).

**Esquema 75.** Avaliação de  $\text{TiCl}_4$  para promover a formação de grupo imino entre ílideo  $\alpha$ -fenil- $\alpha'$ -ceto sulfoxônio e anilina.



Durante a investigação em busca de uma metodologia eficiente para fornecer íldeos  $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -imidoil sulfoxônios, visualizamos a possibilidade de conduzir esta transformação de forma intramolecular a partir do substrato **12b**, contendo um bromo em posição *ortho* ao grupo imino. Uma vez formado esse ílideo sulfoxônio cíclico, existe a possibilidade de realizar reações subsequentes *in situ* ou de pós-funcionalização para gerar indóis substituídos, tal como exemplificado no **Esquema 76A**. Embora o ílideo imidoil sulfoxônio **12b** tenha se mostrado inerte sob as condições de acoplamento cruzado de paládio (**Esquema 76B**), o ílideo  $\alpha$ -carbonil sulfoxônio **14a** se provou um substrato eficiente para essa transformação intramolecular, fornecendo o composto desejado **15a** com 90% de rendimento (**Esquema 76C**). A partir deste último resultado, decidimos explorar a oportunidade de síntese de novos compostos cíclicos contendo um grupo ílideo sulfoxônio em sua estrutura. Além disso, esses novos compostos também se apresentam como substratos pró-quirais bastante promissores em reações de inserção de X-H e funcionalização C-H. O estudo completo dessa transformação e aplicações de produtos em reações orgânicas são apresentados em detalhes nas sessões seguintes.

**Esquema 76.** Arilação intramolecular de íldeos de enxofre.



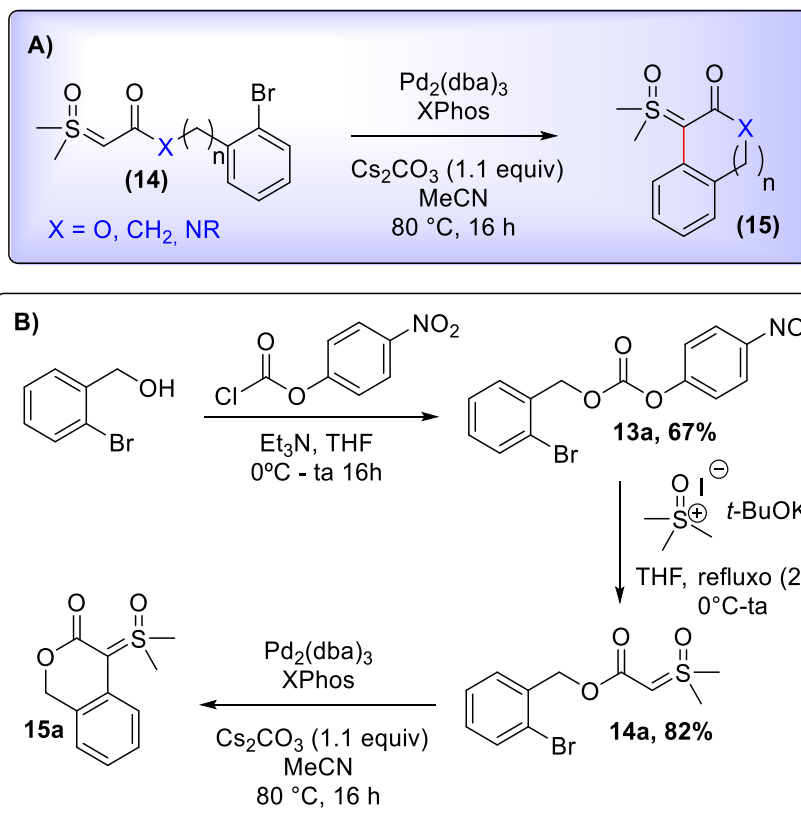
### 3.3.3. Síntese de íldeos sulfoxônios cíclicos

Os protocolos gerais para acessar íldeos sulfoxônios cíclicos ainda são muito limitados. Das estratégias existentes mostradas no **Esquema 68**, a metodologia dependente de diazo reportada em 2019 por Fan e colaboradores (**Esquema 68C**)<sup>203</sup> foi a que apresentou maior escopo (total de 46 exemplos) e bons rendimentos (até 75%).

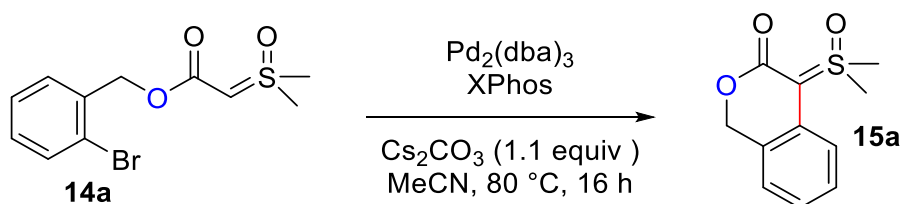
Neste trabalho, usando uma estratégia intramolecular de acoplamento cruzado catalisada por paládio, íldeos sulfoxônios cíclicos (**15**) podem ser obtidos diretamente dos análogos *ortho*-bromo de cadeia aberta (**14**) (**Esquema 77A**). O substrato contendo éster benzílico **14a** foi sintetizado em 2 etapas a partir do álcool benzílico correspondente (**Esquema 77B**). A primeira etapa consiste na formação de um intermediário nitro-carbonato **13a** e na segunda etapa ocorre a formação do íldeo sulfoxônio a partir do sal iodeto de trimetilsulfoxônio na presença de *t*-BuOK, tendo o *p*-nitrofenolato como grupo de saída. A reação de arilação intramolecular catalisada por Pd foi então conduzida a partir de **14a**, seguindo o protocolo geral previamente descrito por Aïssa.<sup>196,197</sup> Após um breve estudo de otimização (**Tabela 13**), o produto desejado foi obtido com 96% de rendimento na presença de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%) e

XPhos (10 mol%), usando metade da quantidade do valioso ligante fosfina e de solvente em comparação com o processo intermolecular (**Tabela 13, entrada 4**).

**Esquema 77.** Acoplamento cruzado intramolecular para síntese de íldeos sulfoxônios cíclicos.



**Tabela 13.** Otimização da condição reacional.



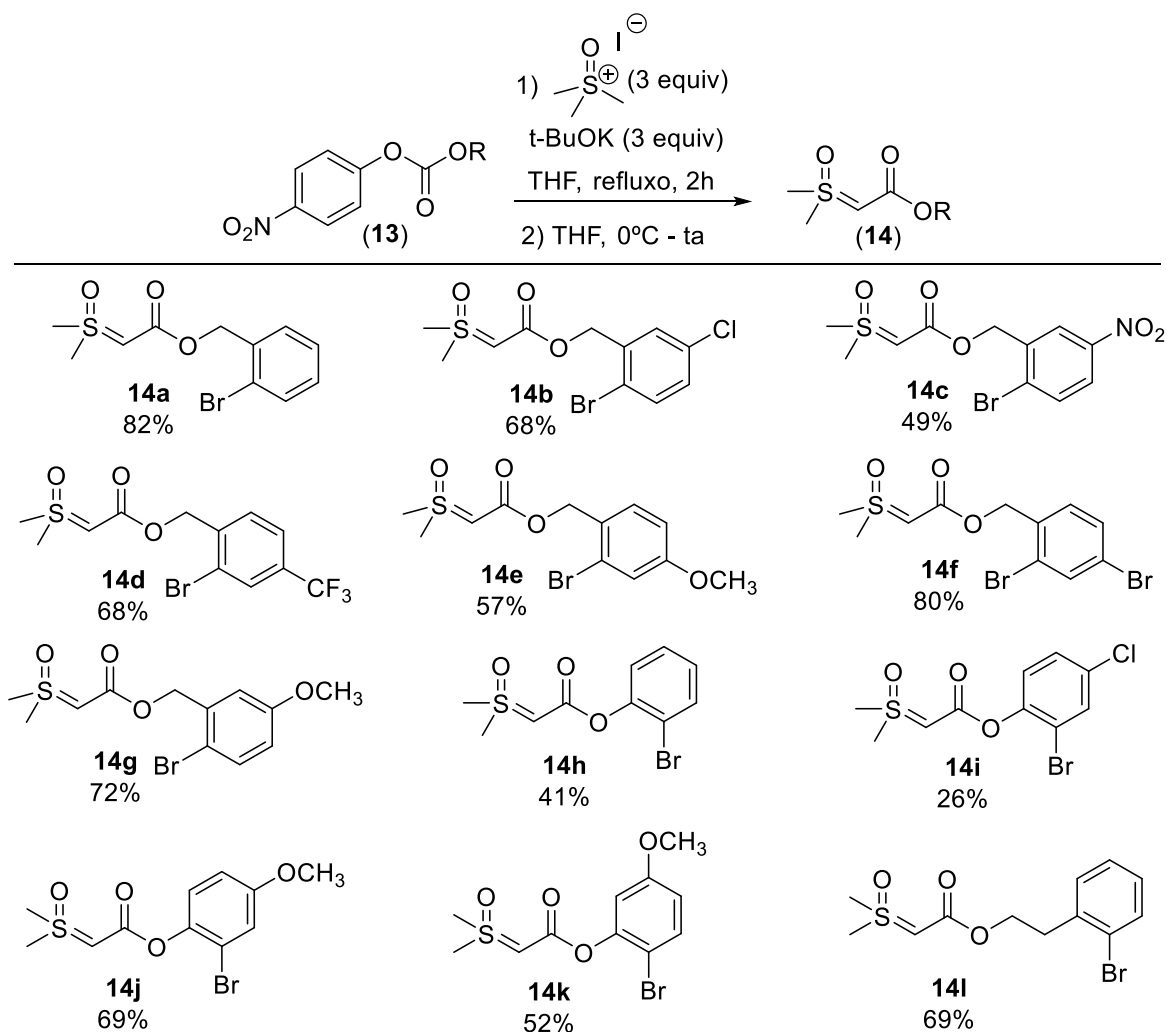
Entrada	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	XPhos	Concentração	15a
1	5 mol%	20 mol%	0.1 M	90%
2	5 mol%	10 mol%	0.1 M	93%
3	2.5 mol%	10 mol%	0.1 M	26%
<b>4</b>	<b>5 mol%</b>	<b>10 mol%</b>	<b>0.2 M</b>	<b>96%</b>

Reações realizadas em 0.2 mmol. Rendimentos isolados.

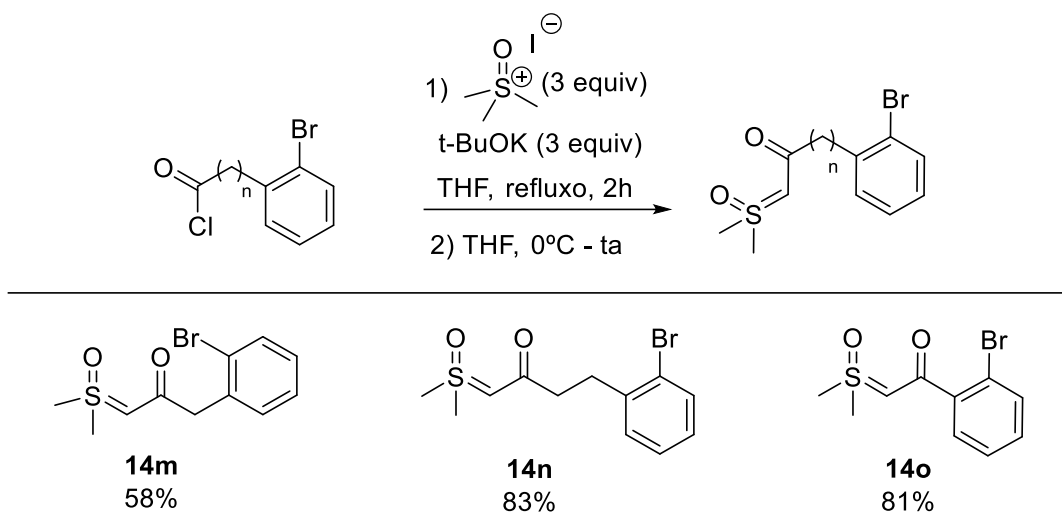
Uma vez estabelecida a condição de reação, obtendo um rendimento quase quantitativo, uma série de íldeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios contendo grupos éster, ceto

e amida foram sintetizados para avaliar o escopo e as limitações desta transformação. A série de substrato éster **14a-l** foi fornecida a partir de *o*-bromofenóis ou álcoois benzílicos, conforme descrito anteriormente, com rendimentos de 26 - 82% para segunda etapa (**Esquema 78**). Os íldeos  $\alpha$ -ceto sulfoxônios foram obtidos a partir de cloretos de acila como material de partida, que possibilitam a síntese dos compostos desejados em uma única etapa **14m-o** com 58 - 83% de rendimento (**Esquema 79**). Os análogos com grupo amida **14p-q** foram sintetizados em uma sequência de 2 etapas através da formação do intermediário carboxamida a partir de *o*-bromo benzilamina e carbonil diimidazol em 47 - 52% de rendimento para a segunda etapa (**Esquema 80**).

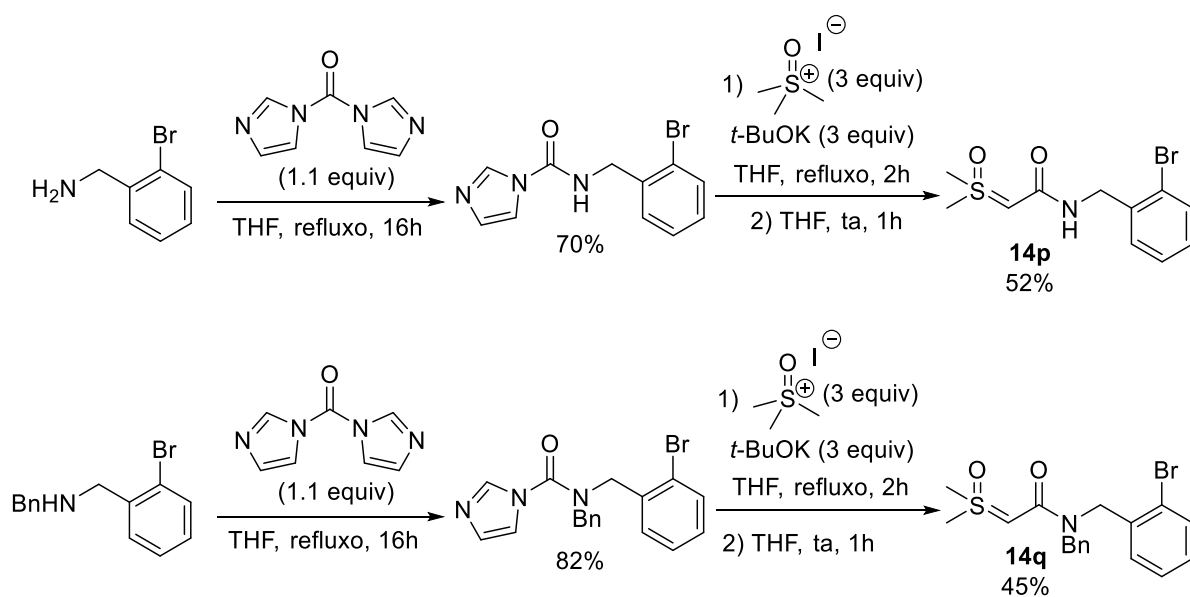
**Esquema 78.** Síntese de substratos íldeos  $\alpha$ -éster sulfoxônios **14a-l**.



**Esquema 79.** Síntese de substratos ilídeos  $\alpha$ -ceto sulfoxônios **14m-o**.

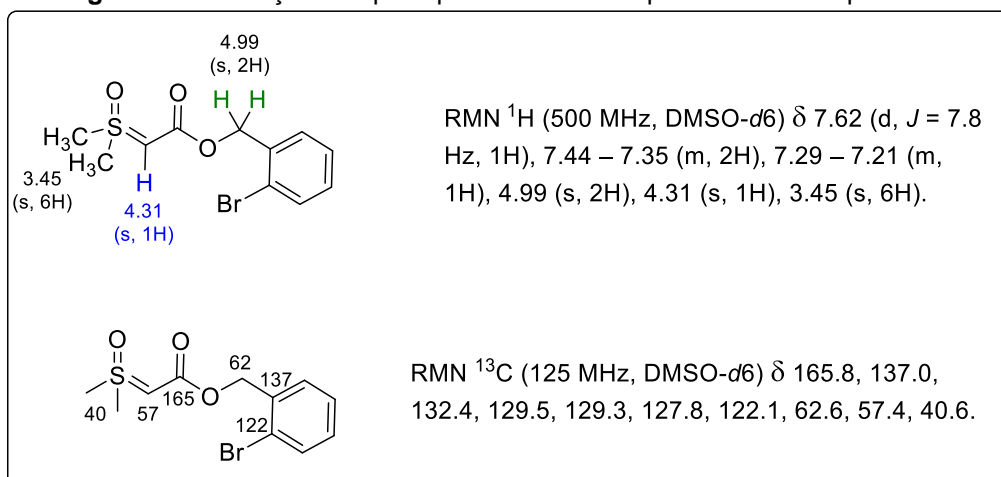


**Esquema 80.** Síntese de substratos ilídeos  $\alpha$ -amida sulfoxônios **14p-q**.



A atribuição dos sinais característicos dos espectros de RMN para **14a** está apresentada na **Figura 10**. Para o espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi observado sinal das metilas conectadas ao enxofre em 3.45 ppm como um singleto integrando para 6H. O sinal do hidrogênio ligado ao carbono do ilídeo apareceu em 4.31 ppm. No espectro de  $^{13}\text{C}$ , o sinal referente a carboxila foi obtido em 165.8 ppm. Em 40.6 ppm foi observado o sinal dos carbonos das metilas ligado ao enxofre e em 57.4 ppm o carbono do grupo ilídeo.

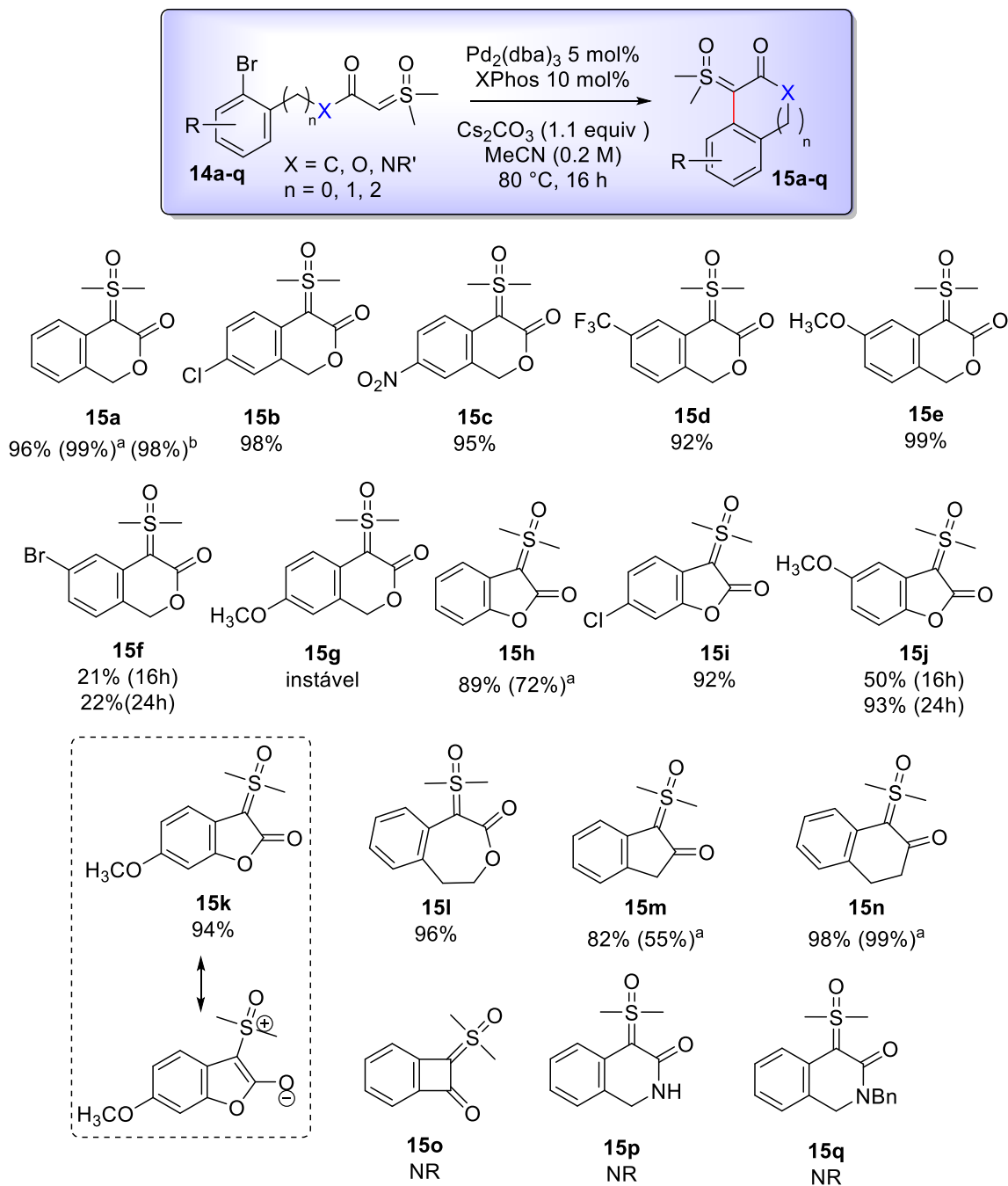
**Figura 10.** Atribuição dos principais sinais dos espectros de RMN para **14a**.



Um total de 17 substratos ilídeos foram sintetizados e submetidos às condições otimizadas para reação de acoplamento cruzado intramolecular catalisada por paládio (**Esquema 81**). Os ilídeos sulfoxônios cíclicos de seis membros da série dos ésteres (**15a-e**), substituídos por grupos retiradores (EWG) ou doadores (ERG) de densidade eletrônica, foram obtidos com excelentes rendimentos (92 – 99%). Uma menor efetividade da transformação foi observada para o substrato **14f** contendo um átomo de bromo adicional, o produto desejado **15f** foi fornecido com 22% de rendimento após 24h de reação sem o consumo total do material de partida. Exemplos de produtos cíclicos de cinco membros **15h-k** também foram sintetizados com altos rendimentos (89 – 94%). O substrato **14j** foi menos reativo e precisou de 24h para completar a reação, o rendimento para **15j** foi de 50% em 16h e 93% em 24h de reação.

De modo geral, a formação de anéis de seis membros (**15a, 15b, 15e**) forneceu resultados ligeiramente superiores aos análogos de cinco membros (**15h, 15i, 15j**), embora os rendimentos tenham sido elevados em ambos os casos. A exceção a essa observação está no produto **15g**, obtido a partir do substrato **14g** contendo um grupo metoxila na posição *meta* no sistema aromático, o qual não pôde ser isolado. A presença do grupo doador de elétrons diretamente conjugado com a porção ilídeo torna esta estrutura muito instável. Em contraste, o éster cíclico de cinco membros com um grupo metoxila conjugado **15k** foi obtido em rendimento quantitativo como um sólido estável em bancada. Neste caso, é possível que essa maior estabilidade seja atribuída à existência de uma estrutura contribuinte de ressonância com caráter aromático para esses ésteres cíclicos de 5 membros. A formação do anel de sete membros também foi muito eficaz para fornecer o desejado **15l** em 96%.

**Esquema 81.** Avaliação do escopo da reação de arilação intramolecular de ilídeos sulfoxônios.



Reações em escala de 0.2 mmol. Rendimentos isolados. [a] Escala de 1 mmol. [b] Escala de 1 grama.

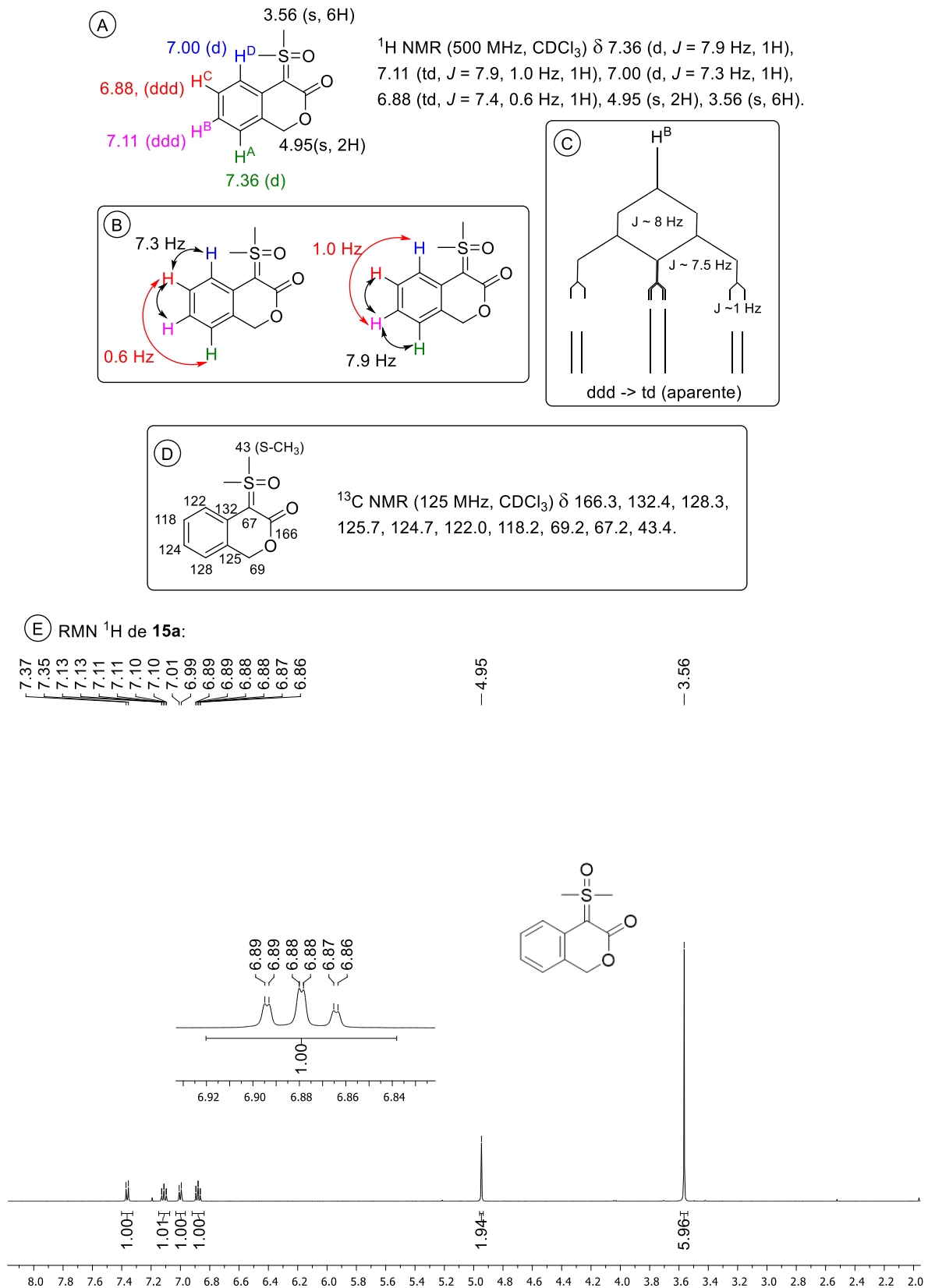
Esta metodologia também foi avaliada para a síntese de ilídeos  $\alpha$ -ceto sulfoxônios cíclicos. Produtos de cinco e seis membros (**15m**, **15n**) foram obtidos com 82% e 98% de rendimento, respectivamente. Nenhuma reação foi observada quando tentamos alcançar uma ciclização mais desafiadora para obter um produto **15o** com anel de 4 membros. Ademais das limitações de escopo já citadas, os substratos amida **14p** e **14q** também se mostraram inertes a essas condições reacionais e nenhuma



reação foi observada. Exemplos selecionados foram efetivamente estendidos para escala de 1 grama (**15a**) e de 1 mmol (**15a**, **15h**, **15m**, **15n**) com bons rendimentos.

Na **Figura 11** está apresentada a atribuição de sinais característicos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o ilídeo cíclico **15a**. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 11E**) é observado o sinal referente às duas metilas conectadas ao enxofre em 3.56 ppm como um singlete integrando para 6H e o sinal referente ao  $-\text{CH}_2\text{-O}-$  no anel lactona em 4.95 ppm integrando para 2H (**Figura 11A**). Os sinais do anel aromático para  $\text{H}^{\text{A}}$  e  $\text{H}^{\text{D}}$  correspondem a dubletos com  $J^3 = 7.3$  e  $7.9$  Hz, respectivamente. O  $\text{H}^{\text{B}}$  tem deslocamento químico de 7.11 ppm e apresenta acoplamento com dois núcleos vicinais ( $\text{H}^{\text{A}}\text{-H}^{\text{B}}$  e  $\text{H}^{\text{B}}\text{-H}^{\text{C}}$ ) de  $J^3 = 7.9$  Hz e um á longa distância ( $\text{H}^{\text{B}}\text{-H}^{\text{D}}$ ) de  $J^4 = 1.0$  Hz, sua multiplicidade seria um ddd (duplete de duplo dubletos), mas se apresenta como um td (tripleto de dubletos), tal como mostrado no diagrama da **Figura 11C**. O mesmo raciocínio pode ser aplicado para  $\text{H}^{\text{C}}$  em 6.88 ppm. Quanto aos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$ , podemos destacar o sinal do carbono da carboxila aparece em 166.3 ppm, do carbono do grupo ilídeo em 67.2 ppm, da metila conectada ao enxofre em 43.4 ppm e do grupo metileno  $-\text{CH}_2\text{-O}-$  em 69.2 (**Figura 11D**).

**Figura 11.** Atribuição dos sinais do espectro de RMN para **15a**.



### 3.3.4. Avaliação inicial da aplicação de ílideos sulfoxônios cíclicos em reações de inserção X-H e funcionalização C-H

O potencial sintético para essa nova classe de ílideos de  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios cíclicos foi testado frente a reações de inserção X-H e funcionalização C-H, usando condições reacionais inspiradas naquelas já reportadas na literatura (**Esquema 82**).<sup>101,163</sup> Para isso, escolhemos os ílideos **15a**, **15h**, **15m** e **15n** (**Esquema 81**) como exemplares representativos para serem avaliados nestas transformações.

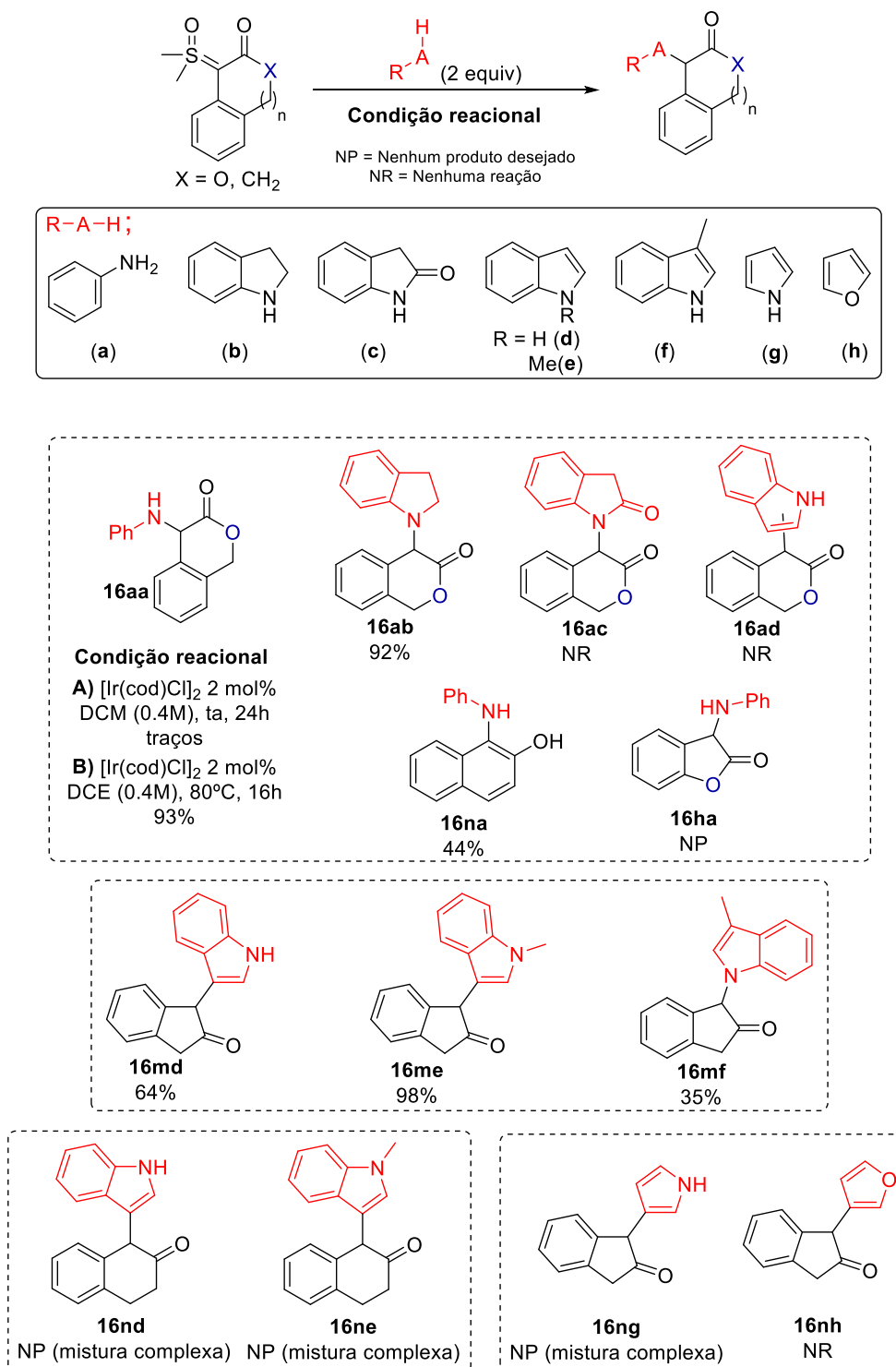
Iniciamos os nossos estudos avaliando o ílideo sulfoxônio derivado de lactona **15a** e anilina (**a**) em uma metodologia de inserção N-H catalisada por  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ . Quando a reação foi realizada em condições mais brandas, usando solvente diclorometano (DCM) e temperatura ambiente (condição reacional **A**), apenas traços do produto **16aa** foram observados. Ao aumentar a temperatura para 80°C em dicloroetano (DCE) (condição reacional **B**) (**Esquema 82**) o produto desejado foi obtido com 93% de rendimento. Avaliamos também o comportamento de derivados indólicos como substratos para essa reação. Mantendo a condição reacional **B**, o uso de indolina (**b**) forneceu o produto de inserção N-H **16ab** com 92% de rendimento. No entanto, nenhuma reação foi observada para formação de **16ac** e **16ad** usando estruturas aromáticas de oxindol (**c**) e indol (**d**).

Em seguida, o substrato ceto-sulfoxônio de seis membros **15n** foi submetido às mesmas condições reacionais na presença de anilina (**a**), levando a formação do  $\alpha$ -amino naftalenol **16na** em 44% de rendimento. Essa transformação ocorreu através da inserção N-H da anilina com posterior aromatização do sistema cíclico. Nenhum produto desejado foi observado quando o ílideo derivado de lactona de 5 membros **15h** foi aplicado como substrato da reação para obtenção de **16ha**. Neste caso, o substrato se apresentou pouco reativo frente a condição reacional testada.

Um resultado interessante foi obtido quando o ílideo  $\alpha$ -ceto sulfoxônio cíclico **15m** foi submetido a presença de indol (**d**). O produto **16md**, resultante da funcionalização C-H do carbono nucleofílico C(3) do indol, foi isolado com 64% de rendimento. A eficácia desta transformação foi melhorada protegendo o *N*-indol com um grupo metila (**e**), fornecendo o produto **16me** com 98% de rendimento. Usando o indol (**f**) substituído com metila em C(3), com o intuito de forçar a reação de inserção de N-H, o produto desejado foi obtido em baixo rendimento (**16mf**, 35%) a partir de uma mistura complexa. Quando essa mesma transformação foi avaliada usando o

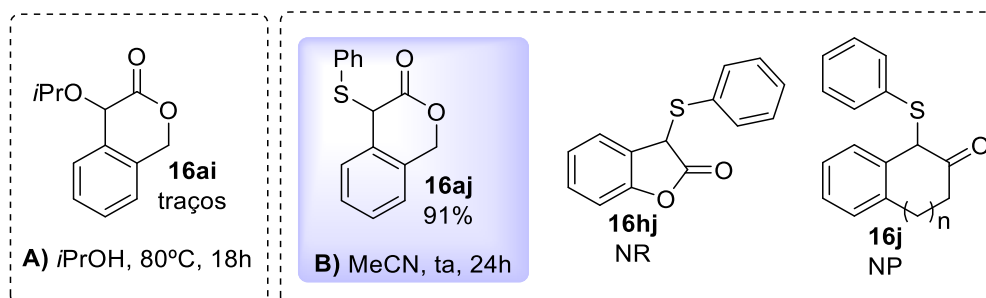
ilídeo ceto-sulfoxônio de seis membros **15n** as reações resultaram em misturas complexas de onde nenhum dos produtos desejados (**16nd** e **16ne**) foram isolados. Também não obtivemos sucesso ao usar pirrol (**g**) e furano (**h**) como substratos de reação.

**Esquema 82.** Reações *via* formação de metal-carbeno usando ilídeos sulfoxônios cíclicos.



Estratégias livre de metal de transição para reações de inserção de O-H e S-H também foram avaliadas neste estudo inicial.<sup>101,174</sup> Na reação de inserção de O-H com **15a**, usando o próprio álcool isopropílico como solvente e reagente a 80°C, foram observados apenas traços do produto desejado **16ai** por RMN do bruto reacional (**Esquema 83A**). A reação de inserção de S-H com tiofenol foi muito eficiente (**Esquema 83B**), resultando no composto **16aj** com 91% de rendimento. Essas condições de reação falharam quando os ilídeos **15h**, **15n** e **15m** foram aplicados como substratos. Para a transformação que levaria a formação de **16hj** a partir do éster **15h**, nenhuma reação foi observada. Já quando foi usando substratos com grupo ceto **15n** e **15m**, a reação ocorreu em alguma extensão e resultou em uma pequena quantidade de uma mistura complexa da qual nenhum produto correspondente a **16j** pôde ser isolado.

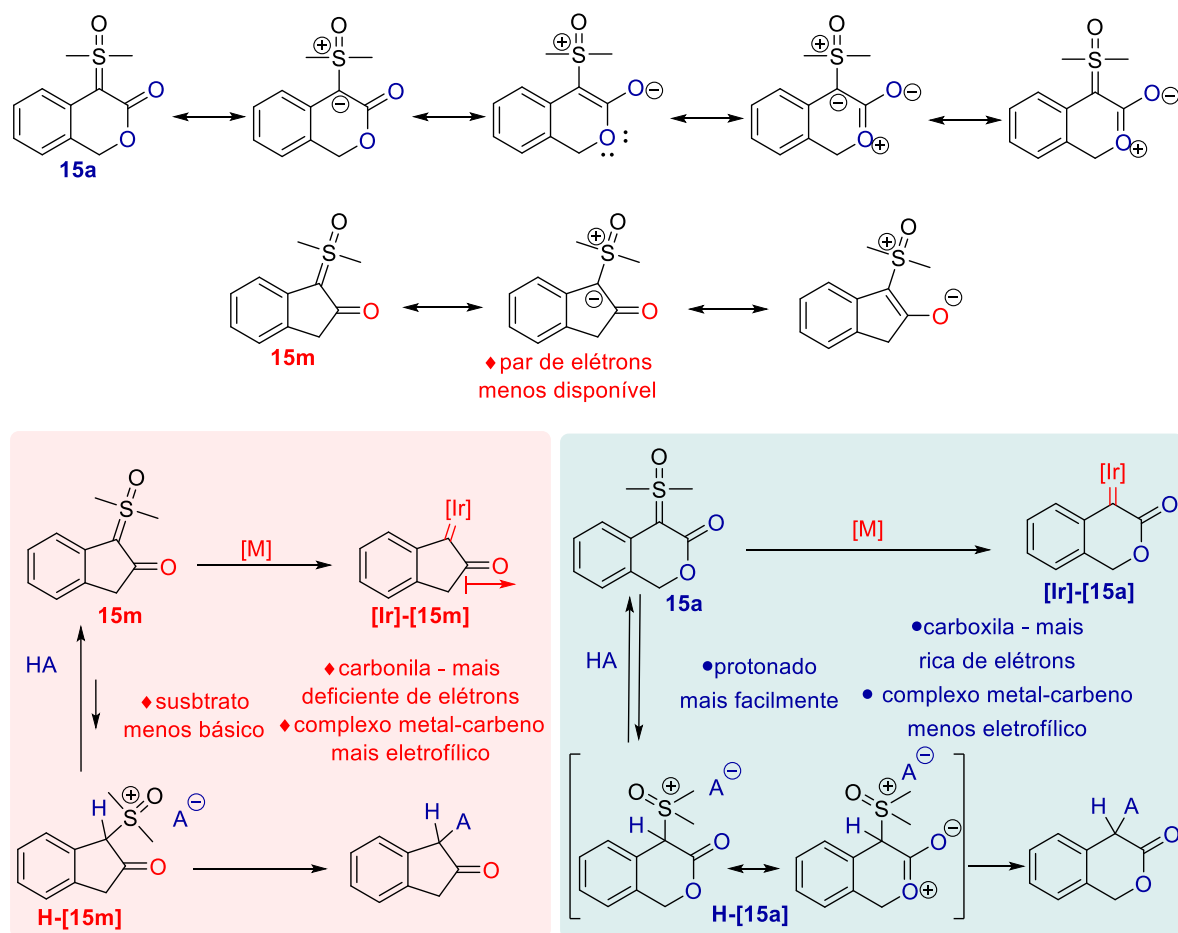
**Esquema 83.** Ilídeos sulfoxônios cíclicos em reações de inserção O-H e S-H.



Uma racionalização dos resultados apresentados no **Esquema 82** pode ser feita através das estruturas de ressonância dos substratos **15a** e **15m** e da reatividade relacionada às correspondentes espécies de metal-carbeno formadas como intermediário reativo (**Esquema 84**). Complexos metal-carbeno **[Ir]-[15a]** derivados de ésteres são menos eletrofílicos quando comparado as espécies derivadas de cetonas **[Ir]-[15m]**, em decorrência da maior eletronegatividade da carbonila quando comparado a carboxila. Com isso, a reação *via* metal-carbeno a partir de **15a**, a princípio, funciona melhor quando ligações polares X-H estão envolvidas no processo, como a de anilinas e indolinas, e é menos reativa frente a ligações não polares, como a C-H em nucleófilos de carbono. Já as reações envolvendo o intermediário **[Ir]-[15m]** mais eletrofílico, de modo geral, foram pouco seletivas, tal como observado para formação de **16md** e **16mf**. Um balanço favorável entre reatividade do sistema frente

a condição reacional foi alcançado com a proteção do substrato indol para obtenção do produto **16me** de funcionalização C-H. Adicionalmente, para essas reações envolvendo substratos com grupo  $\alpha$ -ceto, uma seletividade ainda menor foi observada a partir do ílideo cíclico de seis membros **15n**, com exceção para formação do naftaleno **16na**, que pôde ser isolado ainda que com rendimentos moderados.

**Esquema 84.** Estrutura e reatividade de **15a** e **15m**.

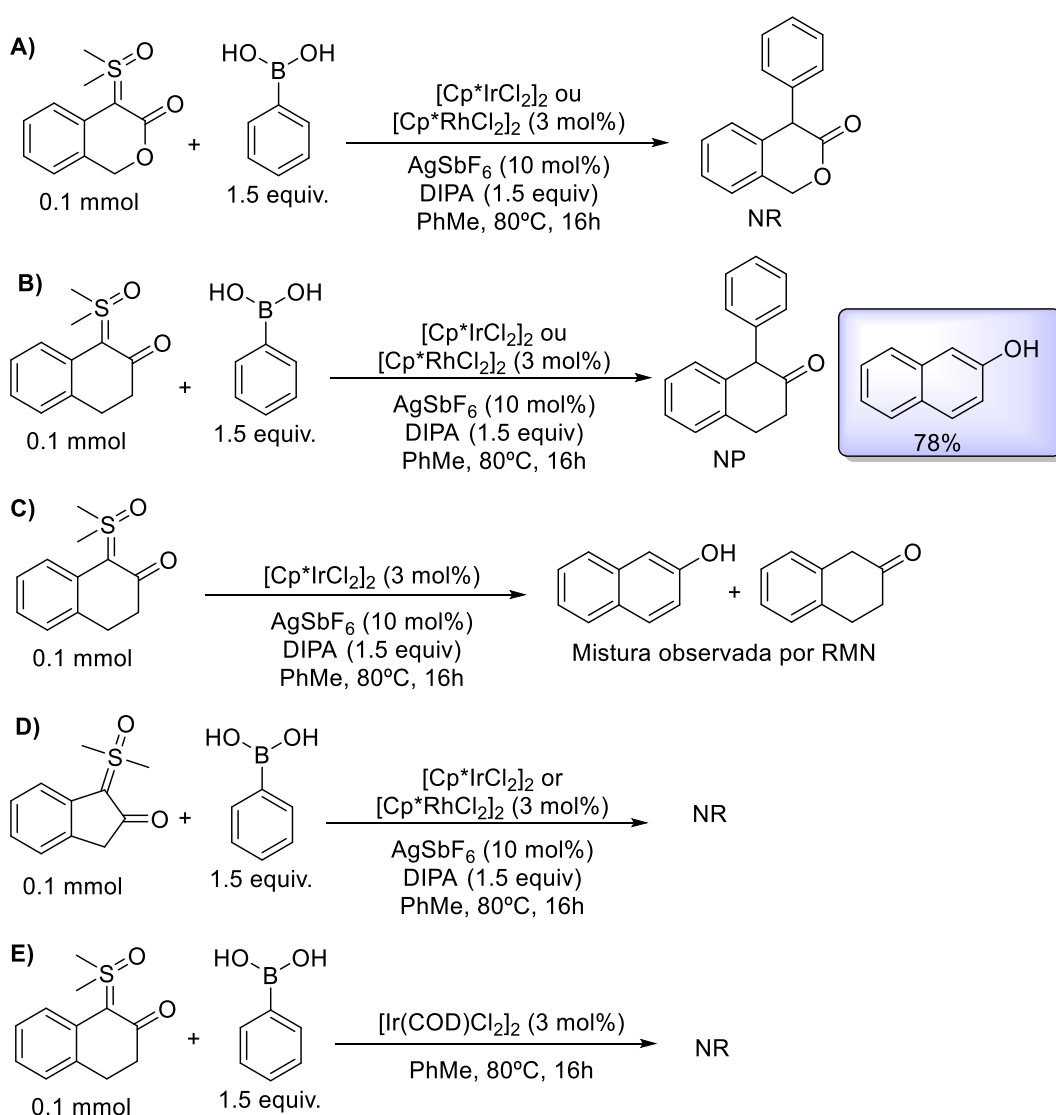


Em relação as reações que ocorrem por mecanismo de protonação por ácido de Brønsted (**Esquema 83**), o sucesso na aplicação do substrato  $\alpha$ -éster **15a** está no seu maior caráter básico. Esse fator está associado a deslocalização de densidade eletrônica que estabiliza a carboxila, deixando o carbânion do grupo ílideo mais disponível para reagir com ácidos de Brønsted. No caso do análogo  $\alpha$ -ceto **15m**, cuja carbonila não tem uma estabilização adicional, o par de elétrons do carbânion que forma o grupo ílideo se encontra mais comprometido por ressonância, logo menos disponível para protonação.

### 3.3.5. Ilídeos sulfoxônios cíclicos em reações de funcionalização C-H catalisadas por [M(III)]

A aplicabilidade destes compostos de ilídeos de enxofre cíclicos também foi estudada frente a reações mediada por catalisadores [M(III)].<sup>223</sup> Avaliando inicialmente a arilação por ácidos borônicos, usando o substrato éster **15a**, nenhuma reação foi observada quando exposto a catalisadores de [Ir(III)] ou [Rh(III)] na presença de ácido fenilborônico (**Esquema 85A**).

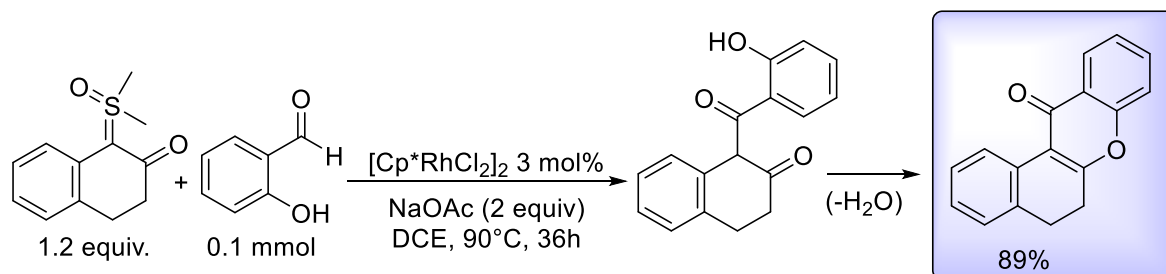
**Esquema 85.** Reações mediadas por [M(III)] com ilídeos sulfoxônios cíclicos.



Quando o composto  $\alpha$ -ceto sulfoxônio cíclico de 6 membros **15n** foi utilizado nessas mesmas condições, a reação levou à perda da porção ilídeo com formação de naftalen-2-ol em 78% (**Esquema 85B**). Na ausência de ácido fenilborônico, uma mistura inseparável de 3,4-dihidronaftalen-2(1*H*)-ona e naftalen-2-ol foi observada por RMN (**Esquema 85C**). Nenhuma reação foi observada com o substrato análogo de 5-membros **15m** (**Esquema 85D**). As condições de reação de inserção direta de carbeno promovidas por [Ir(I)] também resultaram em nenhuma reação (**Esquema 85E**). O mecanismo dessa transformação ainda não está claro e mais investigações são necessárias para entender essa nova reatividade para os ilídeos sulfoxônios.

Um processo em cascata de ativação de C-H/ciclização intramolecular promovido pelo complexo [Rh(III)] foi aplicado com sucesso a partir do ilídeo  $\alpha$ -ceto sulfoxônio cíclico **15m** e salicilaldeído, resultando no composto contendo núcleo de benzoxantenona policíclico com rendimento de 89% (**Esquema 86**).<sup>224</sup> Esta transformação consiste em um resultado interessante, pois este tipo de reação de acoplamento cruzado ainda não foi explorado com ilídeos sulfoxônios bis-substituídos.

**Esquema 86.** Reação de ativação de C-H promovida por [Rh(III)].

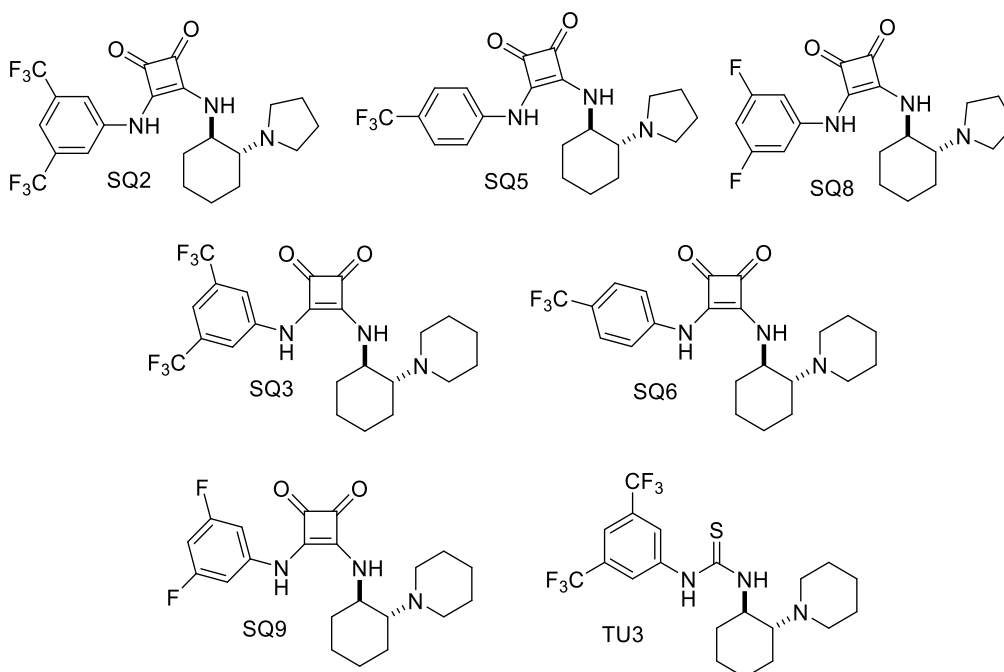


### 3.3.6. Inserção X-H assimétrica a partir de ilídeos sulfoxônios cíclicos

Uma vez realizado um *screening* inicial de possíveis aplicações dos ilídeos sulfoxônios cíclicos, resolvemos então avaliar sua reatividade em reações de inserção X-H assimétrica. Com base nos trabalhos publicados pelo grupo de Burtoloso,<sup>215,216</sup> decidimos avaliar uma série de esquaramidas e tioureias para inserções de N-H *via* formação de metal-carbeno e como organocatalisadores em inserção S-H livre de metal. Esses ligantes/organocatalisadores foram sintetizados em 4 etapas a partir de protocolos disponíveis na literatura,<sup>225–227</sup> as estruturas avaliadas estão apresentadas na **Figura 12**.

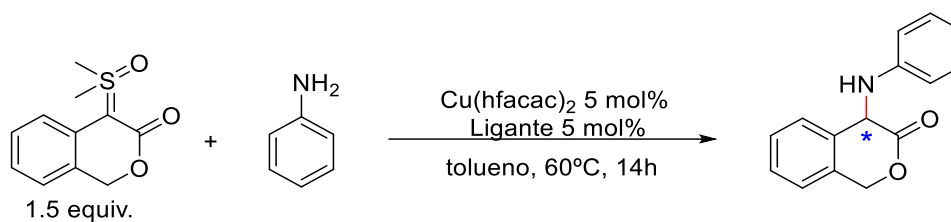


**Figura 12.** Esquaramidas e tioureias quirais.



Para iniciar nosso estudo, as condições reacionais escolhidas partiram do substrato **15a** e anilina na presença de catalisador de cobre [Cu(hfaca)<sub>2</sub>] e esquaramida ou tioureia em tolueno a 60°C. A triagem de ligantes não resultou em indução assimétrica para esta transformação e os produtos foram obtidos como mistura racêmica em rendimentos de moderados a bons (**Tabela 14**). A presença da maioria dos ligantes no sistema reacional resultou em maior rendimento quando comparado à reação controle (**Tabela 14, entrada 1**), exceto para o ligante SQ2, que forneceu o produto em apenas 33% (**Tabela 14, entrada 2**) e com SQ6 nenhum produto foi observado (**Tabela 14, entrada 5**). O mesmo resultado foi obtido quando a indolina foi usada como reagente (**Esquema 87A**). Ao alterar as condições da reação para aquelas semelhantes as aplicadas anteriormente com catalisador de irídio, o produto desejado foi obtido com 98% de rendimento como mistura racêmica (**Esquema 87B**).

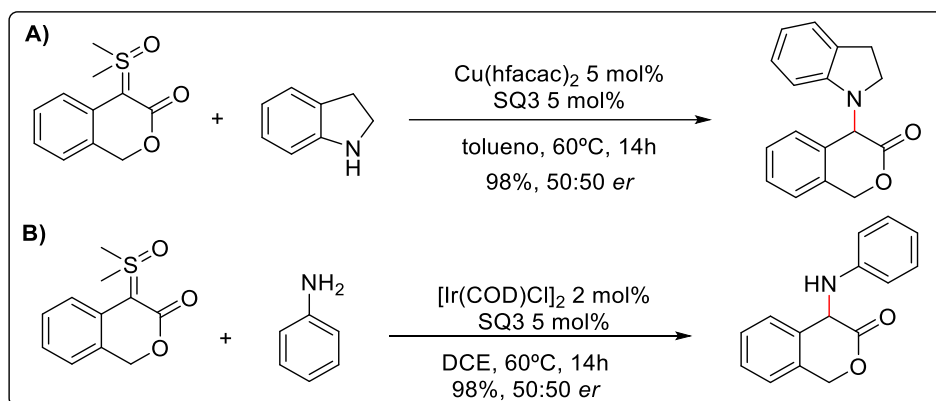
**Tabela 14.** Estudos iniciais para inserção N-H assimétrica



Entrada	Ligante	Rendimento	<i>er</i>
1	-	58%	50:50
2	SQ2	33%	50:50
3	SQ3	75%	52:48
4	SQ5	92%	50:50
5	SQ6	NP	-
6	SQ8	83%	50:50
7	SQ9	79%	50:50
8	TU3	96%	50:50

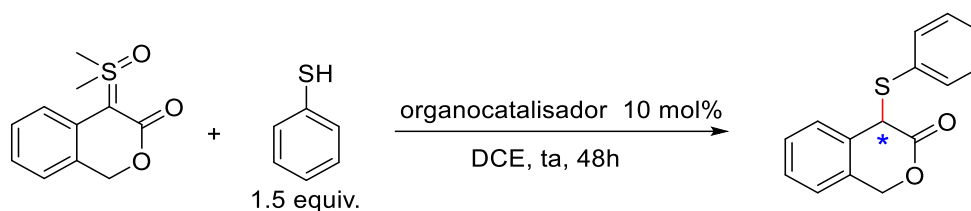
Reações realizadas em escala de 0.1 mmol. Rendimentos isolados.  
Resultados analisados por HPLC OD, hexano/*i*PrOH 80:20, 1mL/min, 25°C.

**Esquema 87.** Estudos iniciais de reações assimétricas de inserção de N-H.



Para reações de inserção de S-H livre de metal de transição, usando o substrato **15a** em DCE a temperatura ambiente, a presença do organocatalisador também não resultou em indução assimétrica e o rendimento da reação caiu significativamente quando comparado a reação sem esquamida ou tioureia, restando ainda material de partida na mistura reacional mesmo após 48h (**Tabela 15**).

**Tabela 15.** Estudos iniciais de reações assimétricas de inserção de S-H.



Entrada	Ligante	Rendimento	<i>er</i>
1	SQ2	38%/59% <sup>a</sup>	50:50
2	SQ3	46%/89% <sup>a</sup>	50:50
3 <sup>b</sup>	SQ3	40%	50:50
4 <sup>b</sup>	TU3	32%	50:50

Reações realizadas em escala de 0.1 mmol. Rendimentos isolados.  
Resultados analisados por HPLC AD-H, hexano/*i*PrOH 80:20, 1mL/min, 25°C.  
[a] Rendimento baseado na recuperação de MP. [b] Solvente = MeCN.

Este estudo inicial mostrou que nas condições aplicadas, a classe selecionada de esquamida e tiourea não foi eficiente em promover a transformação assimétrica de inserção X-H com íldeos sulfoxônios cíclicos. Uma investigação mais profunda deve ser realizada referente a diferentes sistemas catalíticos e classes de ligantes/organocatalisadores capazes de induzir assimetria nestas transformações, assim como uma reavaliação das condições reacionais, para então alcançar o resultado desejado.

### 3.3.7. Funcionalização C-H de indóis com íldeos sulfoxônios cíclicos *via* formação de intermediário metal-carbeno

Com base nos resultados apresentados no **Esquema 82** podemos dizer que o substrato cíclico de íldeo  $\alpha$ -éster sulfoxônio **15a** foi bastante eficiente em reações de inserção N-H de anilina e indolina *via* formação de metal-carbeno e inerte frente a indóis e oxindóis nas mesmas condições reacionais. Em contrapartida, o íldeo  $\alpha$ -ceto sulfoxônio cíclico **15m** se apresentou como bom substrato para funcionalização C-H de indóis catalisada por irídio, resultando em 64% de rendimento com o indol livre e 98% com indol protegido com grupo metil, enquanto que as reações de inserção N-H, tanto com anilinas quanto com indol, foram pouco seletivas e resultaram em misturas reacionais complexas.

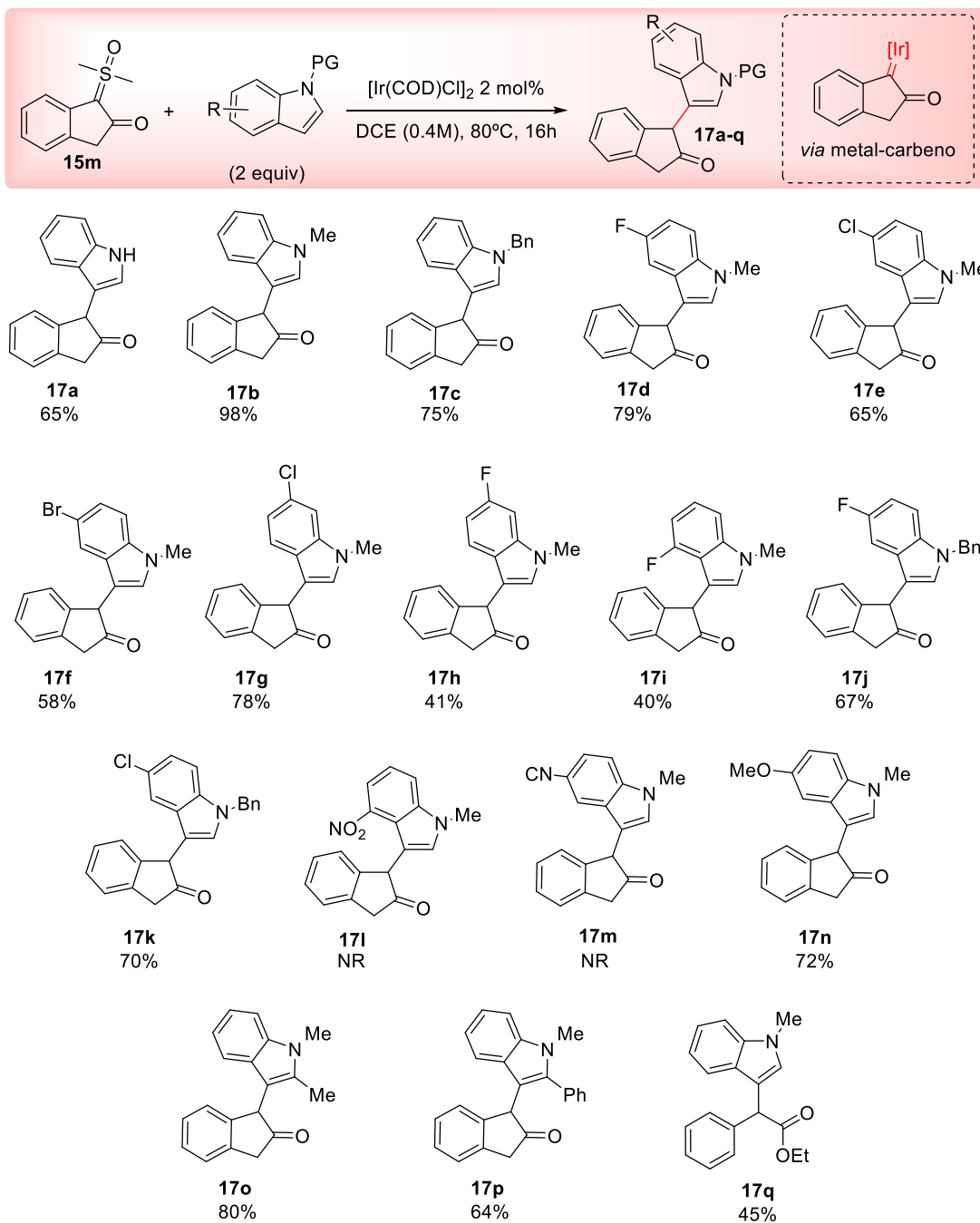
Neste ponto, identificamos que a funcionalização C-H de indóis catalisada por irídio usando íldeo  $\alpha$ -ceto sulfoxônio cíclico para obtenção de núcleos indanona

funcionalizados consiste em uma transformação bastante promissora, pois além da fusão de dois núcleos de alta relevância biológica nessas estruturas inéditas, as reações de funcionalização C-H com íldeos  $\alpha$ -ceto sulfoxônios, passando pela formação de metal-carbeno, são mais desafiadoras quando comparado aos análogos do tipo éster. Neste caso, o desafio da transformação está associado com a maior reatividade tanto do intermediário metal-carbeno formado quanto do próprio substrato, o que normalmente resulta em reações pouco seletivas.

Um estudo do escopo para essa transformação foi então realizado a partir de indóis contendo diferentes substituintes e grupos protetores, os quais foram sintetizados por metodologias de proteção N-H já descritas na literatura.<sup>228,229</sup> Esses substratos foram então submetidos a presença do íldeo de enxofre e do catalisador de irídio, fornecendo 14 exemplos de (1,3-di-hidro-2*H*-indan-2-ona)-indol em 40 - 98% de rendimento (**Esquema 88**). Usando benzil como grupo *N*-protetor do indol, um bom rendimento foi obtido (**17c**, 75%), porém inferior ao substrato *N*-metil parental (**17b**, 98%). A metodologia foi bem tolerada pelos substituintes halogênicos em diferentes posições do sistema aromático (**17d-k**) (40-79%).

Produtos contendo grupos doadores de elétrons metoxila (**17n**) foi obtido com rendimento de 72%. A presença de grupo metila na posição C(2) do indol resultou em 80% de rendimento para o produto desejado (**17o**), enquanto que substituinte fenila nessa mesma posição gerou **17p** em 64% de rendimento. Entre as limitações encontradas, nenhuma reação foi observada a partir de substratos contendo grupos retiradores de elétrons, que são nucleófilos mais fracos, para obtenção de **17l-m**. A nível de comparação, um íldeo  $\alpha$ -éster sulfoxônio (acíclico) foi avaliado sob essas condições reacionais, fornecendo o produto **17q** em 45% de rendimento.

**Esquema 88.** Escopo para funcionalização C-H de indóis por ilídeo  $\alpha$ -ceto sulfoxônio cíclico.

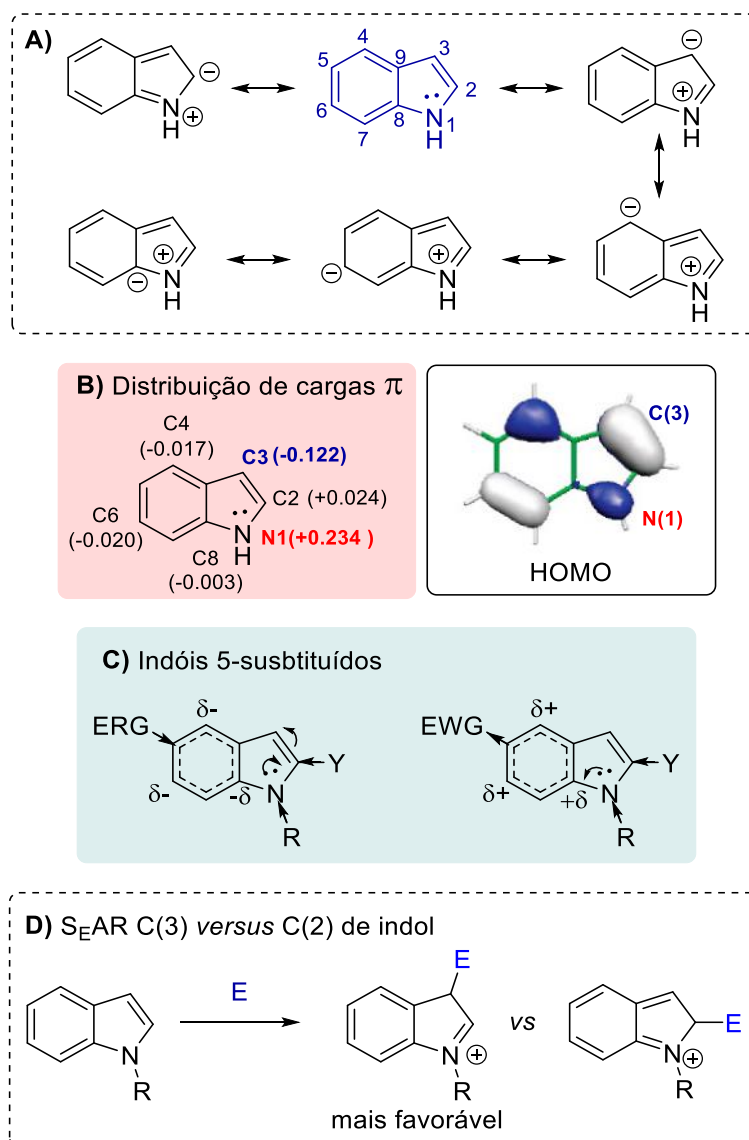


Reações realizadas em escala de 0.1 mmol. Rendimentos isolados.

O núcleo indol faz parte da classe de heteroarenos ricos em elétrons, cujo par de elétrons do nitrogênio participa do sistema  $\pi$ . Ao avaliar os possíveis contribuintes de ressonância para esse tipo de heterociclo (**Esquema 89A**), observa-se que existe uma separação de cargas e uma distribuição não uniforme da densidade eletrônica na molécula neutra, com o sítio mais nucleofílico situado na posição C(3) (carga C3 = -0.122 e com maior contribuição para o HOMO da molécula) (**Esquema 89B**),<sup>230</sup> de

modo que as reações de substituição eletrofílica normalmente ocorrem nesse carbono. Uma vez que a densidade eletrônica do nitrogênio é deslocalizada em direção aos carbonos no anel aromático, esse átomo apresenta uma carga parcial positiva de  $N(1) = +0.234$  e, conseqüentemente, uma menor nucleofilicidade. Reações no nitrogênio do anel podem ser promovidas a partir do ânion indólico correspondente, após desprotonação no N-H ( $pK_a = 21$  para 1*H*-indol) usando base forte. Já a substituição eletrofílica aromática em carbonos do anel benzênico será favorecida quando as posições C(3) e C(2) estiverem mais impedidas.<sup>231</sup> Adicionalmente, o intermediário gerado pela substituição eletrofílica no C(3) do indol é relativamente mais estável quando comparado ao análogo substituído em C(2) (**Esquema 89D**).

**Esquema 89.** Estrutura e reatividade de indóis.



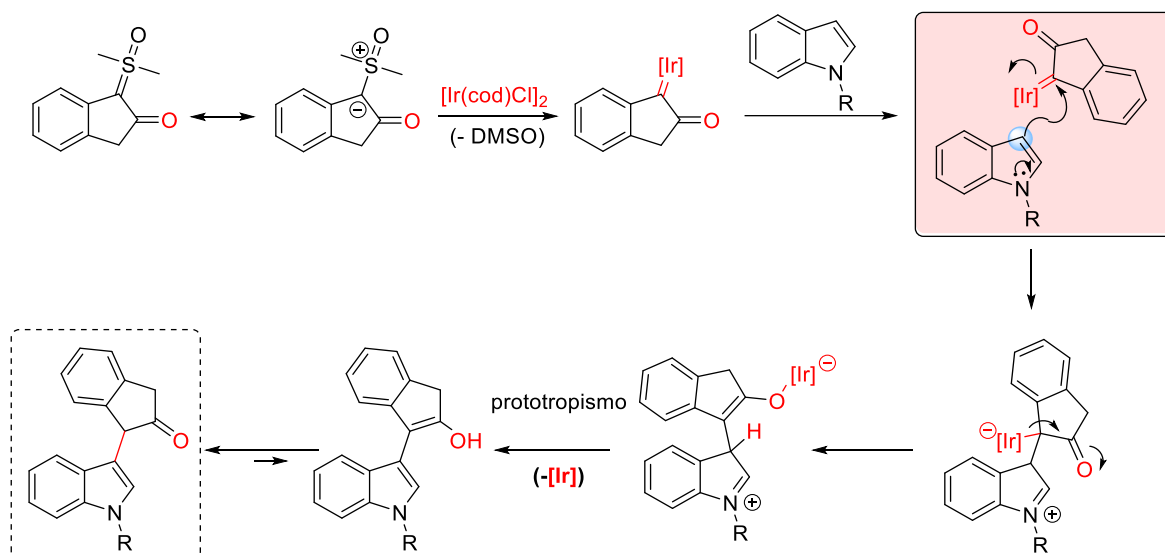
A racionalização do curso de reações polares consiste em um processo de suma importância para compreender uma transformação orgânica, possibilitando que sejam estabelecidas noções de reatividade e regioseletividade. Nesse contexto, diversos modelos qualitativos e quantitativos (teóricos e experimentais) foram desenvolvidos para racionalizar reatividades relativas, no sentido de fornecer escalas abrangentes para categorizar respostas de eletrofilicidade e nucleofilicidade. No que diz respeito aos indóis, os grupos de pesquisa de Mayr e Perez fizeram contribuições bastante relevantes para a construção de uma escala de nucleofilicidade (*N*) dessa classe de substratos.<sup>232,233</sup> A partir dos resultados reportados, foi possível concluir que a presença de grupos doadores de elétrons em C(5) produz um efeito de deslocalização de elétrons que aumenta a disponibilidade do par de elétrons livres no nitrogênio, aumentando também o efeito de ativação polar previsto na porção N(1)–C(2)–C(3) (**Esquema 89C**). A presença do grupo metila nos centros N(1) ou C(2) tem um aumento menos pronunciado na nucleofilicidade, neste caso, os efeitos estéricos dos substituintes em C(2) são mais relevantes frente a reatividade de C(3).

É possível usar essa racionalização para explicar alguns importantes fatores que influenciam nos resultados do escopo apresentado no **Esquema 88**. Indóis mais ricos em elétrons (mais nucleofílicos) levaram à formação dos produtos **17o**, **17n** e **17b** com altos rendimentos de 72 – 98%. Nenhuma reação foi observada para formação de produtos **17l** e **17m** oriundos de indóis deficiente em elétrons (menos nucleofílico). Avaliando a série dos produtos provenientes de indóis contendo halogênios em C(5), melhor resultado foi obtido com substituinte flúor (**17d**, 79%), seguido por cloro (**17e**, 65%) e bromo (**17f**, 58%), prevalecendo a característica dual que os halogênios apresentam em reações de  $S_EAR$ , se comportando como direcionador *ortho-para* por ressonância e sendo retirador de densidade eletrônica por efeito indutivo. Para os indóis contendo halogênios em C(6), posição que não permite a conjugação direta com o nitrogênio do indol, o efeito indutivo desativante foi prevalente, de modo que o produto com flúor (**17h**) foi obtido em apenas 41% e o produto com cloro (**17g**) com 78% de rendimento. Para outros padrões de substituição no anel indólico essa comparação relativa foi menos expressiva nos produtos obtidos.

Por fim, uma proposta de mecanismo para essa transformação ocorre pela formação de um intermediário irídio-carbeno eletrofílico a partir da exposição do substrato ilídeo  $\alpha$ -ceto sulfoxônio cíclico ao complexo  $[Ir(cod)Cl]_2$  (**Esquema 90**). Esse

intermediário é então atacado pelo carbono C(3) do indol pela assistência anquimérica do nitrogênio. Posterior expulsão da espécie de irídio seguida por prototropismo gera o produto de alquilação de Friedel-Crafts desejado.

**Esquema 90.** Mecanismo de funcionalização C-H de indóis por ílideo ceto sulfoxônio cíclico **15m** mediada por metal-carbeno.

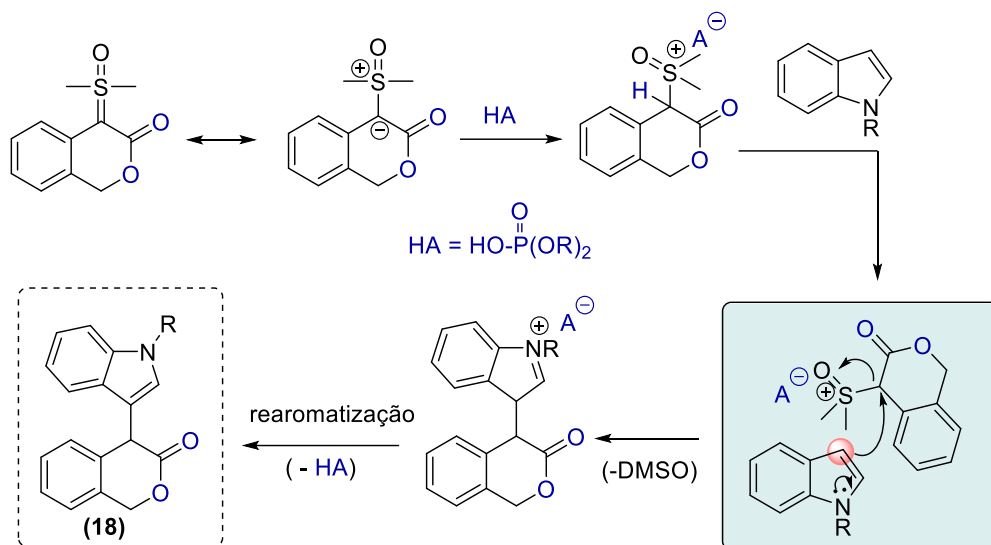


### Aplicação de íldeos sulfoxônios cíclicos em reações catalisadas por ácidos fosfóricos

O ílideo sulfoxônio **15a** foi inerte frente a funcionalização C-H de indóis catalisada por metal. Esse resultado pode ser explicado devido a menor reatividade da espécie metal-carbeno formada quando comparado ao análogo cetona, tal como apresentado anteriormente. Em contrapartida, esses substratos apresentam maior caráter básico, o que tornou possível a reação de inserção S-H *via* protonação por ácido de Brønsted para formação de **16aj** (**Esquema 83**). Baseado nesse resultado e na recente experiência do grupo de Burtoloso com reações de inserção S-H e funcionalização C-H organocatalisadas através de mecanismos de protonação de ílideo de enxofre,<sup>215,218</sup> resolvemos então investigar a aplicação do ílideo  $\alpha$ -éster sulfoxônio cíclico **15a** em funcionalização C-H de indóis usando ácidos fosfórico (**Esquema 91**).



**Esquema 91.** Mecanismo geral para funcionalização C-H de indóis por ílideo sulfoxônio cíclico **15a** usando ácido fosfórico como catalisador.

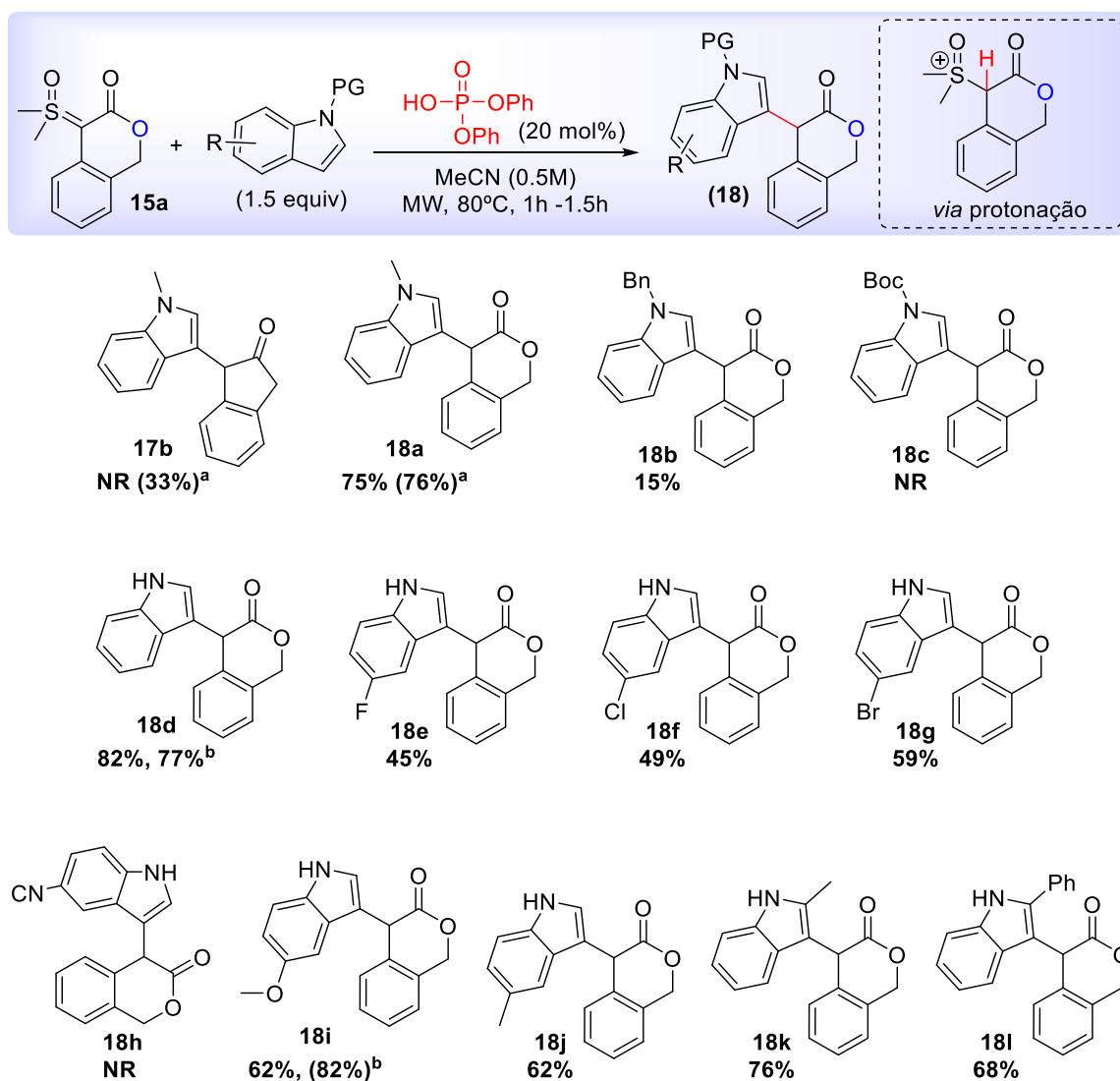


A reação para formação de **18a**, a partir do *N*-metil indol e substrato **15a**, foi avaliada usando difenil fosfato (20 mol%) como catalisador, acetonitrila como solvente e temperatura de 80°C sob duas condições de aquecimento, convencional/banho de óleo por 16h e em micro-ondas por 1h. Valores de rendimento similares foram obtidos para ambos os casos (75-76%), optamos pela condição usando micro-ondas para realizar o estudo do escopo devido à praticidade e menor tempo de reação (**Esquema 92**). Observamos ainda que outros grupos protetores no indol, tal como benzil e Boc, não foram favoráveis para essa transformação (**18b-c**), sendo que um melhor resultado foi obtido com indol livre para obtenção de **18d** em 82%.

A presença de halogênios no indol resultou em produtos com rendimentos moderados (**18e-g**) (45-59%). A presença de grupo retirador de elétrons ciano no indol resultou em nenhuma reação para formação de **18h**. Grupos doadores de elétrons forneceram em 62% de rendimento produtos com metoxila (**18i**) e com metila (**18j**). No caso de **18i** o rendimento pode ser melhorado para 82% mudando a condição reacional para temperatura ambiente em clorofórmio por 24h. Indóis contendo substituintes na posição C(2) também foram bem tolerados, para metila e fenila, foram obtidos os produtos **18k** e **18l** com 76% e 68% de rendimento, respectivamente. O ílideo ceto sulfoxônio cíclico **15m** também foi avaliado frente a esse mecanismo de protonação pelo difenil fosfato. No entanto, usando micro-ondas nenhuma reação foi observada após 1h e em aquecimento convencional por 16h apenas 33% do produto **17b** foi obtido.

Embora os resultados para a transformação catalisada por ácido de Brønsted possam ser elucidados a partir dos mesmos princípios de reatividade de indol apresentados no **Esquema 89**, os resultados referentes aos produtos contendo halogênios obteve um comportamento inverso a aqueles observados pela reação catalisada por irídio. Neste caso, o produto **18g** oriundo do indol contendo bromo foi obtido em maior rendimento 59% comparado aos análogos com cloro (**18f**) e flúor (**18e**) que foram fornecidos em 49% e 45%, respectivamente. O efeito desativante do halogênio desempenhou um papel principal na reatividade do sistema.

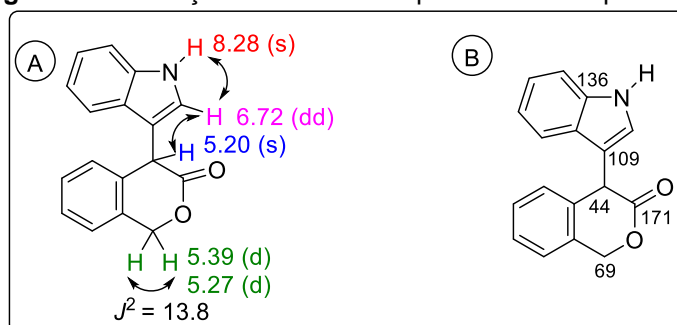
**Esquema 92.** Reações de funcionalização C-H de indóis promovidas por ácido fosfórico.



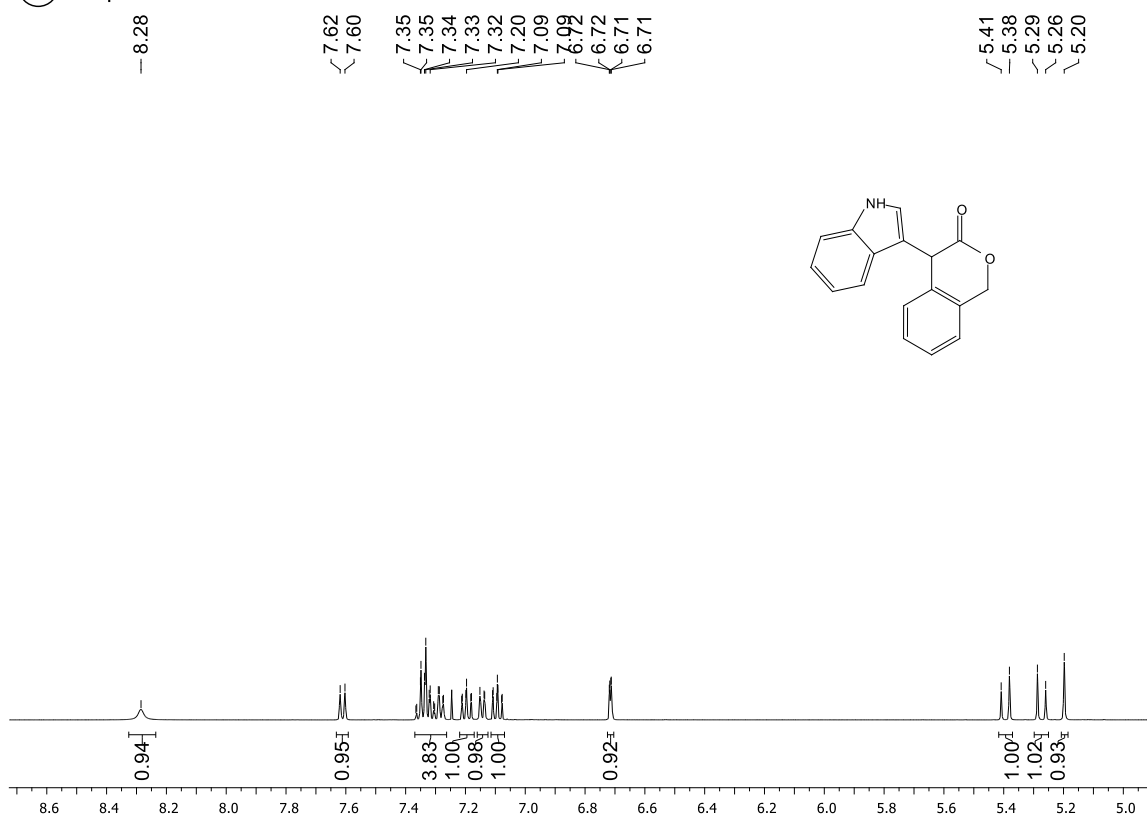
Reações realizadas em escala de 0.1 mmol. Rendimentos isolados. [a] aquecimento convencional por 16h. [b] ta,  $\text{CHCl}_3$ , 24h

Na **Figura 13** está a atribuição dos sinais característicos de RMN de **18d**. Para o espectro de  $^1\text{H}$  o sinal referente ao N-H do indol pode ser visto como um singlete com deslocamento químico de 8.28 ppm. O sinal do carbono C(2) do indol em 6.72 ppm de desdobrou em um duplo dubleto pelo acoplamento  $J^3 = 2.5$  Hz com NH e  $J^4 = 0.8$  Hz com  $\text{C}_{(\text{sp}^3)}\text{H}$  (5.20 ppm). Já os sinais dos hidrogênios diastereotópicos  $-\text{CH}_2-\text{O}$  apareceram em 5.39 e 5.27 ppm com  $J^2 = 13.8$  Hz. Quanto aos sinais de  $^{13}\text{C}$  podemos destacar o sinal da carboxila em 171.1 ppm, do  $\text{C}_{(\text{sp}^3)}\text{H}$  em 44 ppm e do  $-\text{CH}_2-\text{O}$  em 69 ppm.

**Figura 13.** Atribuição de sinais de espectro de RMN para **18d**.

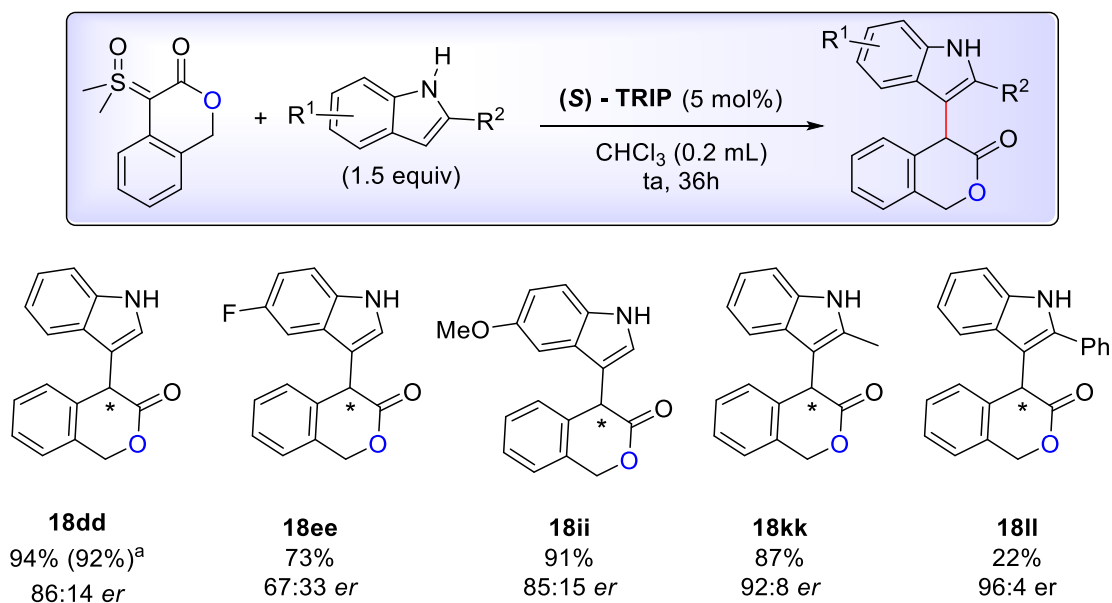


**(C)** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de **18d**



Uma versão enantiosseletiva desta transformação foi brevemente avaliada sob a influência de um ácido fosfórico quiral. Usando (*S*)-TRIP (5 mol%) como catalisador em clorofórmio a temperatura ambiente, a partir do ílideo sulfoxônio **15a** foi obtido o produto de funcionalização de indol **18dd** com 94% de rendimento e 86:14 *er* após 36h (**Esquema 93**). Não foi necessário a redução da temperatura, uma vez que um resultado similar foi obtido a 5°C após 6 dias de reação. Produto contendo metoxila **18ii** foi gerado com resultados semelhantes. O uso de indol substituído com flúor gerou o produto **18ee** com rendimento de 73%, mas com baixa razão enantiomérica de 67:33. Melhores valores de enantiosseletividade foram fornecidos usando indóis com substituintes na posição C(2). O produto com metila em C(2) (**18kk**) foi obtido em 87% com 92:8 *er* e com fenila **18ll** foi obtido em 92% *ee*, embora que com baixo rendimento 22%. Neste último caso, fatores estéricos em C(2) influenciaram fortemente na reatividade de C(3) de modo que a reação não se completou após 36h, restando ainda material de partida no meio reacional.

**Esquema 93.** Funcionalização C-H enantiosseletiva de indóis com ílideos cíclicos.

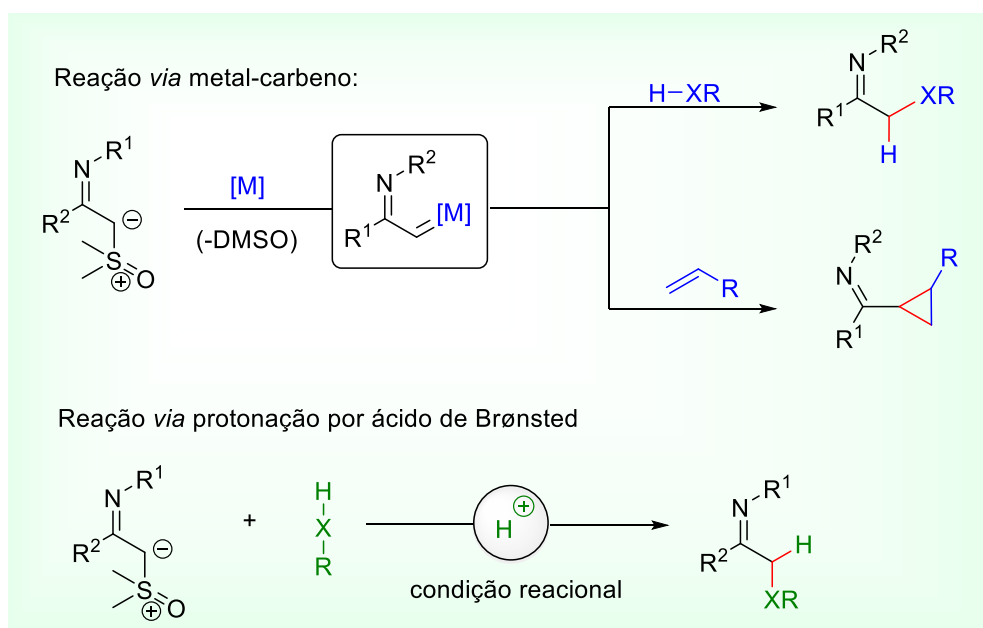


Reações em escala de 0.1 mmol. Rendimentos isolados. [a] 5°C, 6 dias

### 3.3.8. Íldeos imidoil sulfoxônios em reações de inserção S-H

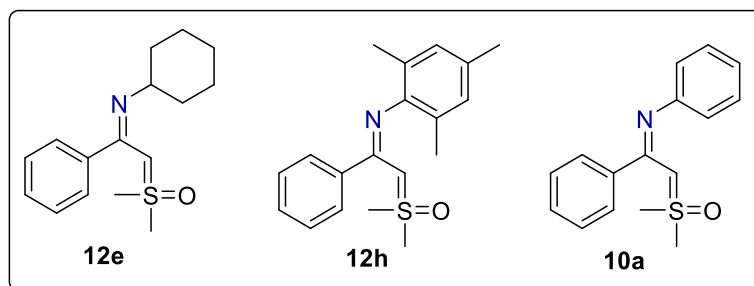
Em 2020, nosso grupo de pesquisa expandiu consideravelmente a biblioteca de íldeos imidoil sulfoxônios reportadas na literatura e demonstrou pela primeira vez que essa classe de íldeo de enxofre poderia atuar como precursor de espécies de  $\alpha$ -imino carbenos ao aplicá-los efetivamente em reações de funcionalização de C-H intramolecular para a síntese de indóis. Posteriormente, os íldeos imidoil sulfoxônios encontraram outras aplicações em reações orgânicas a partir da sua reatividade como nucleófilos, entretanto, reações clássicas de íldeos de enxofre, tal como ciclopropanação e reações de inserção X-H, ainda permanecem inexploradas para esses substratos (**Esquema 94**). Para que essas transformações sejam possíveis, seria também necessário expandir a metodologia existente para síntese desse íldeos visando a obtenção de espécies substituídas com *N*-alquil, de modo a evitar possível competição com reações intramoleculares.

**Esquema 94.** Reações clássicas a partir de íldeos imidoil sulfoxônios.

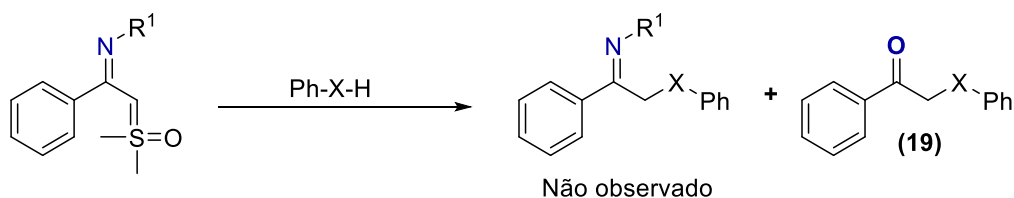


Tendo isso em mente, realizamos a síntese de íldeos imidoil sulfoxônios com *N*-ciclohexil (**12e**, 62%) e *N*-mesitil (**12h**, 72%) e iniciamos alguns testes de inserção X-H na presença ácidos de Brønsted (condição reacional **A-B**) ou de catalisador de irídio (condição reacional **C**) (**Esquema 95**). A princípio, o produto desejado não foi observado em nenhum dos casos. O íldeo de enxofre **12e** se mostrou pouco reativo frente as condições reacionais avaliadas. Quando a reação ocorreu em alguma extensão, foi observado por RMN uma mistura de produtos sem a presença do *N*-ciclohexil, dentre eles o produto (**19**) de inserção X-H seguido de hidrólise do grupo imino. Esse mesmo padrão de reatividade foi observado para o substrato **12h** que, embora seja um íldeo imidoil sulfoxônio do tipo *N*-aril, possui grupos metila que bloqueiam a posição *ortho* ao nitrogênio, evitando a reação intramolecular na presença de irídio. Quando o substrato modelo **10a** foi submetido a condição reacional **B** de inserção S-H na presença de organocatalisador difenil fosfato, 66% do produto de inserção hidrolisado  $\beta$ -cetotioéter (**19a**) foi obtido, o que indica que após a perda da estabilidade provida pelo sistema conjugado com o grupo íldeo a estrutura tende a passar pela hidrólise da imina (**Tabela 16, entrada 1**).

**Esquema 95.** Estudos iniciais para inserção X-H de íldeos imidoil sulfoxônios.



**Testes iniciais:**

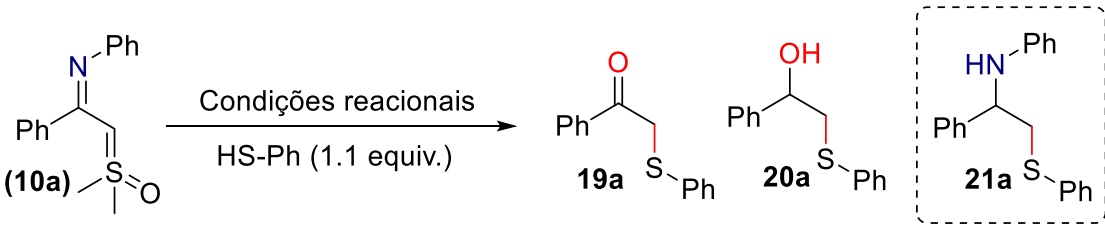


**Condição reacional:**

- A)** HSPh (1.5 equiv), MeCN, ta, 24h
- B)** (PhO)<sub>2</sub>P(O)OH (20 mol%), HSPh (1.5 equiv), MeCN, ta, 20h
- C)** H<sub>2</sub>NPh (1.5 equiv), [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (4 mol%), PhMe/DMF, MW, 140°C, 45min

A partir desses resultados, verificamos então a necessidade de realizar uma derivatização ou redução da imina *in situ*, fornecendo produtos do tipo  $\beta$ -amino-tioéteres. Optamos por seguir nossos estudos usando o substrato **10a**, em meio anidro, diminuindo o tempo reacional para 30 min através do uso de aquecimento em micro-ondas a 80°C e realizar uma reação sequencial de redução do grupo imino com borohidreto de sódio, sem isolar o intermediário de inserção, necessitando apenas da troca de solvente (**Tabela 16, entrada 2**). Neste caso, foi obtido uma mistura de **20a** e **21a** com 46% e 14% de rendimento, respectivamente. Quando a reação foi realizada na ausência do organocatalisador (**Tabela 16, entrada 3**), o produto **20a** foi fornecido com 67% e **21a** com 16% de rendimento. A partir desse resultado da entrada **3**, identificamos que essa reação não precisa do auxílio do ácido fosfórico na etapa de protonação, a acidez inerente do tiol é suficiente para promover a transformação. Com isso, resolvemos retomar aos parâmetros de reação para condições mais brandas em temperatura ambiente e em seguida realizar a redução usando cianoborohidreto de sódio (**Tabela 16, entrada 4**). A reação forneceu 88% do produto **21a** exclusivamente, sendo essa a nossa condição otimizada para a reação.

**Tabela 16.** Otimização das condições reacionais para inserção S-H em ílideo imidoil sulfoxônio.



Entrada	Condições reacionais	19a	20a	21a
<b>1</b>	(PhO) <sub>2</sub> POOH (20 mol%) MeCN (0.1 mL), ta, 15h	66%	-	-
<b>2<sup>a</sup></b>	(PhO) <sub>2</sub> POOH (20 mol%), MeCN (0.5 mL), Ms 4A, MW, 80°C, 30 min NaBH <sub>4</sub> (6 equiv), MeOH (1 mL), 0°C – ta, 15h	-	46%	14%
<b>3<sup>a</sup></b>	Sem catalisador, MeCN (0.5 mL), Ms 4A, MW, 80°C, 30 min NaBH <sub>4</sub> (6 equiv), MeOH (1 mL), 0°C – ta, 15h	-	67%	16%
<b>4<sup>a</sup></b>	Sem catalisador, MeCN (0.5 mL), ta, 1h NaBH <sub>3</sub> CN (4 equiv), MeOH (1 mL) AcOH (1.1 equiv), ta, 1h	-	-	88%

Reação realizada em escala de 0.1 mmol. Rendimentos isolados.

[a] Rendimento do produto isolado após duas etapas consecutivas de reação.

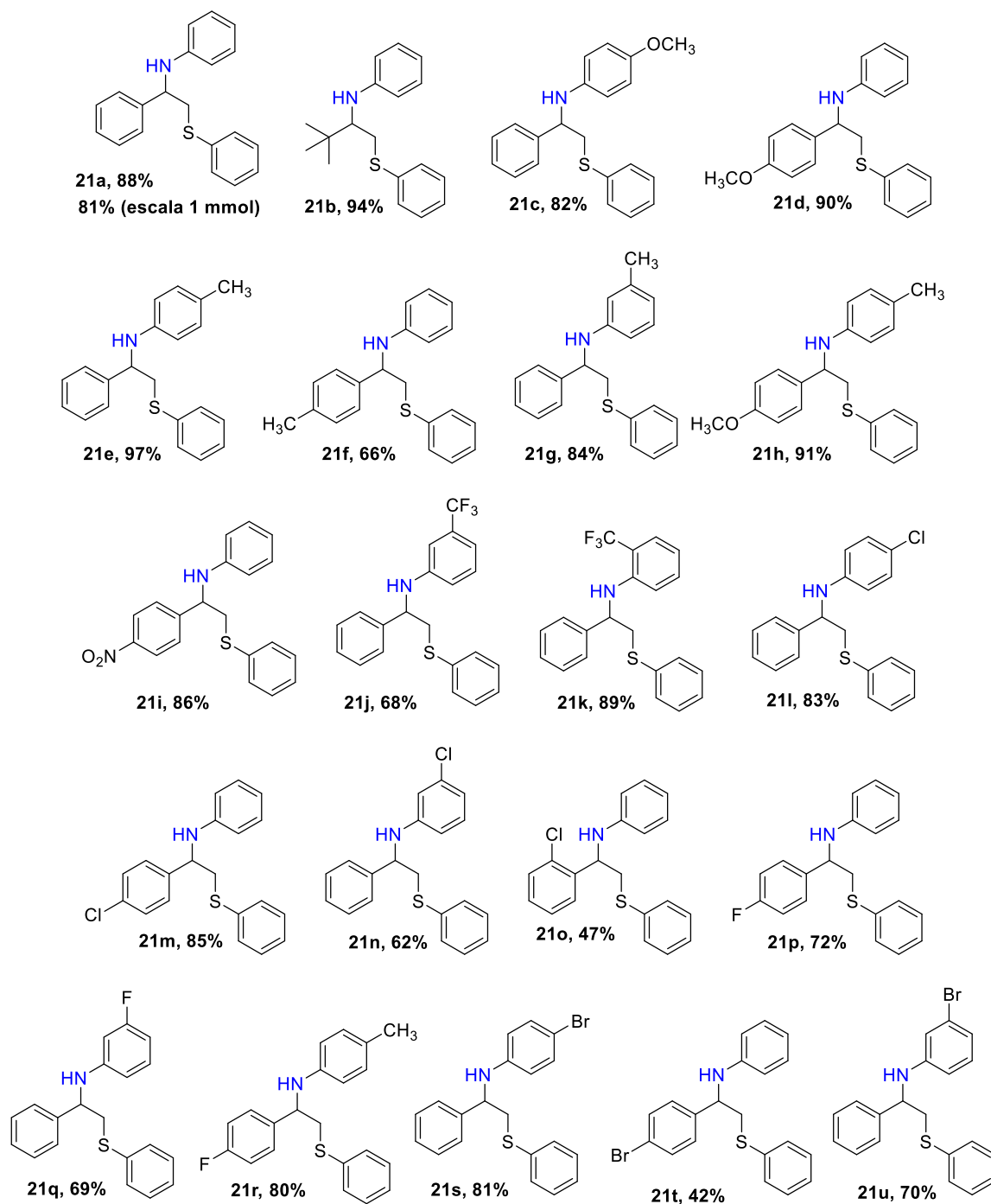
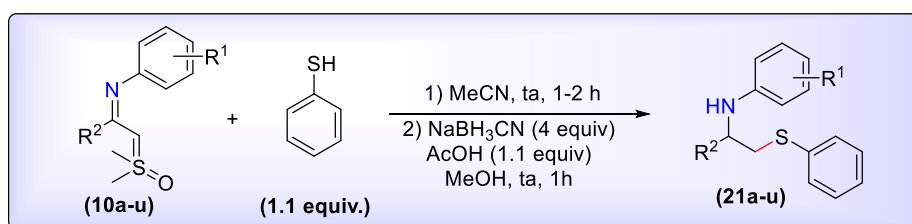
Definida a melhor condição reacional para promover a inserção S-H/redução do grupo imino, realizamos então um amplo estudo do escopo da reação utilizando aril-tióis e diversos íldeos imino sulfoxônios (**10**) com diferentes padrões de substituição, que foram sintetizados previamente (**Esquema 55**). Foram sintetizados 26 exemplos inéditos de  $\beta$ -amino-tioéteres com rendimentos de 42-99% (**Esquema 96 e 97**).

Na presença de tiofenol, a metodologia desenvolvida apresentou ótimos rendimentos a partir de íldeos imidoil sulfoxônios com substituintes doadores e retiradores de elétrons. Utilizando substratos contendo substituintes metoxila e metila, foram obtidos os produtos (**21c-h**) com ótimos rendimentos de 66-97%. A presença dos grupos retiradores de elétrons nitro e trifluometila resultaram em rendimentos de 86% (**21i**) e 68-89% (**21j-k**), respectivamente. Substituintes do grupo dos halogênios também foram bem tolerados por essa metodologia, resultando em produtos contendo cloro em 47-85% (**21l-o**) e flúor em 69-80% (**21p-r**) de rendimento. Substratos substituídos com bromo gerou os produtos desejados (**21s-u**) em 42-81% de rendimento. O íldeo imidoil sulfoxônio com  $R^2$  diferente de arila também foi testado, o substrato com  $R^2 = t$ -butil forneceu o produto **21b** de inserção/redução em 94%. De modo geral, os resultados não indicaram nenhum tipo de demanda eletrônica favorecida por essa transformação.

Avaliando agora diferentes substituintes na posição *para* do substrato tiofenol, foi obtido um rendimento de 81% do produto **22a** com grupo doador metil e 70% para **22b** com grupo mais eletronegativo trifluorometil. Já para os halogênios, tiofenol substituído com fluoro resultou em 75% do produto desejado **22c**, enquanto que o análogo clorado **22d** foi obtido em 65% de rendimento. O maior rendimento para essa classe de compostos foi obtido quando naftalenotiol foi usado como substrato frente a **10a**, fornecendo 99% de rendimento (**22e**).

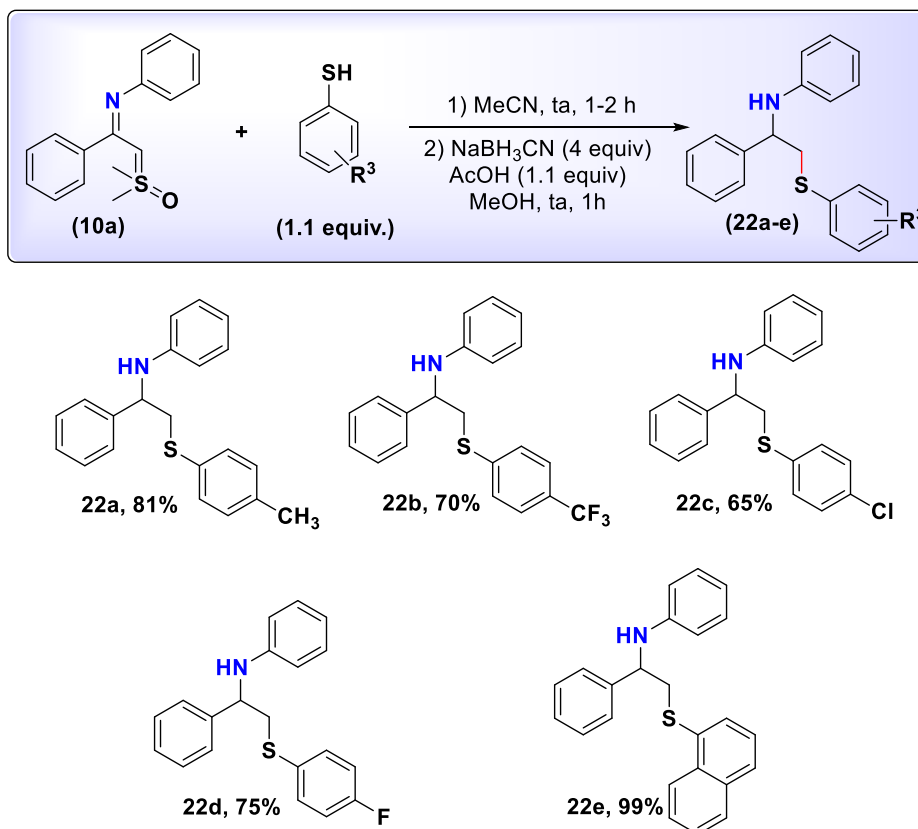


**Esquema 96.** Avaliação do escopo para inserção S-H frente a diferentes íldeos imidoil sulfoxônios.



Reações em escala de 0.1 mmol. Rendimentos isolados.

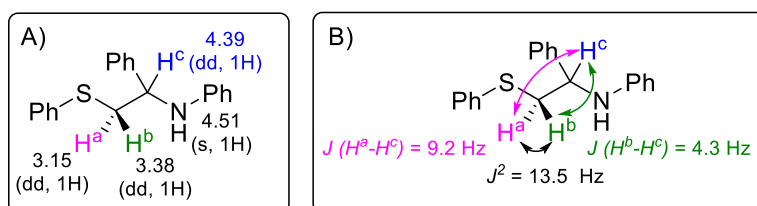
**Esquema 97.** Avaliação do escopo para inserção S-H frente a diferentes tiofenóis.



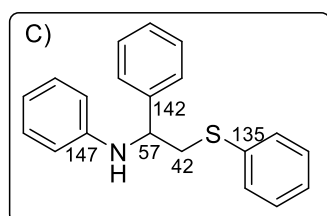
Reações em escala de 0.1 mmol. Rendimentos isolados.

Na **Figura 14** estão apresentadas as principais atribuições de sinais dos espectros de RNM <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para **21a**. Os hidrogênios diastereotópicos H<sup>a</sup> (3.15 ppm) e H<sup>b</sup> (3.38 ppm) acoplam com  $J^2 = 13.5$  Hz. Já o acoplamento com o H<sup>c</sup> (4.39 ppm) ocorre com constante de  $J = 4.6$  Hz com H<sup>b</sup> e 9.2 Hz com H<sup>c</sup>, racionalizados de acordo com o ângulo diedro entre essas ligações. Como consequência os sinais de H<sup>a</sup>, H<sup>b</sup> e H<sup>c</sup> se desdobram em duplo dubletos. Os sinais de <sup>13</sup>C podemos destacar o sinal C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H em 57.4 ppm e do -CH<sub>2</sub>-S em 42.8 ppm.

**Figura 14.** Atribuição dos principais sinais dos espectros de RMN para **21a**.

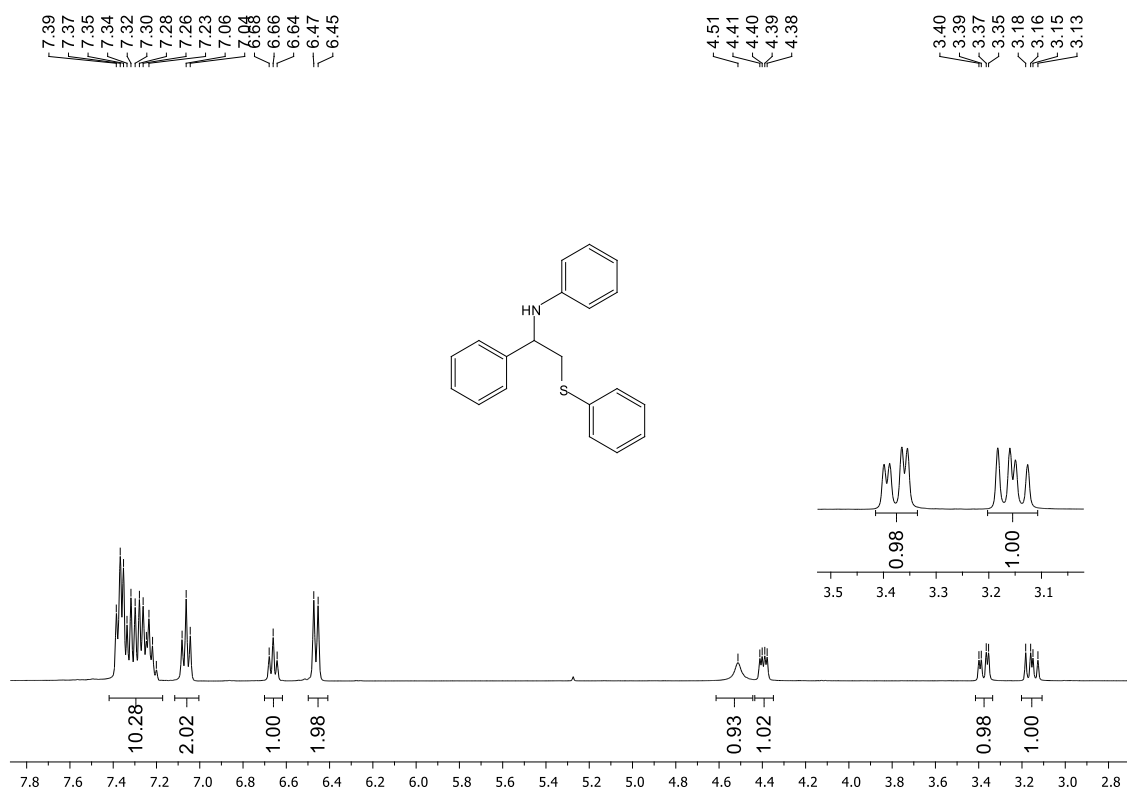


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (m, 10H), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.66 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.39 (dd,  $J = 9.2, 4.3$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 13.5, 4.3$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 13.5, 9.2$  Hz, 1H).



RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.3, 142.5, 135.1, 130.8, 129.3, 129.2, 129.0, 127.7, 127.0, 126.5, 118.0, 113.9, 57.4, 42.8.

D) RMN  $^1\text{H}$  de **21a**:

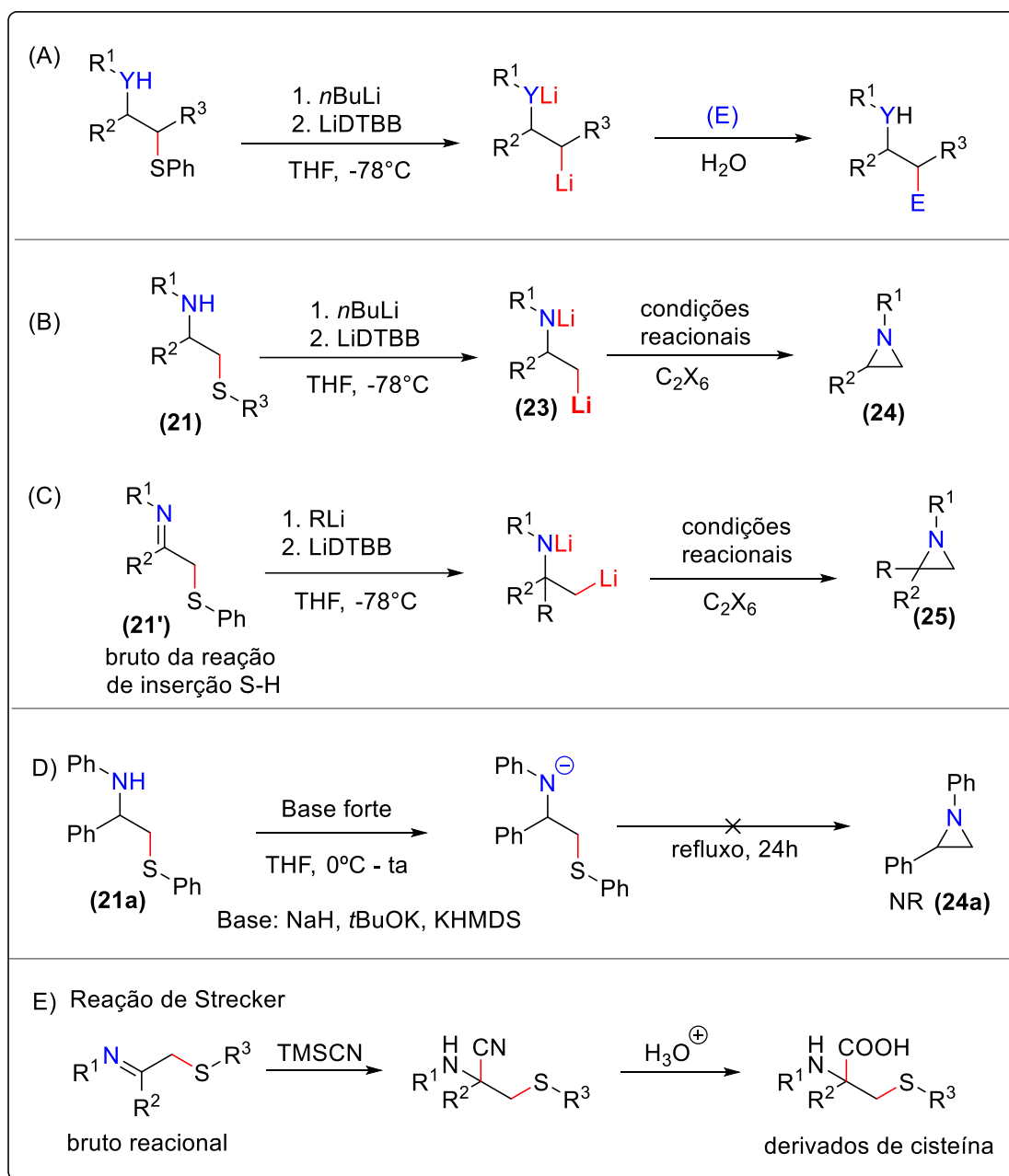


Na sequência, pretendemos avaliar esses compostos do tipo  $\beta$ -amino-tioéteres (**21a-u** e **22a-e**) como potenciais substratos para obtenção de aziridinas e

aminoácidos derivados de cisteína. No primeiro caso, investigaremos a obtenção de intermediários organolítios  $\beta$ -funcionalizados (**23**) (**Esquema 98A**) por reações de troca enxofre-lítio inspiradas nos trabalhos de Yus e colaboradores.<sup>234,235</sup> Compostos de organolítio com um grupo funcional na posição  $\beta$  são considerados espécies instáveis e apresentam grande tendência a passar por processo de  $\beta$ -eliminação para gerar olefinas. Uma maneira de prevenir a rápida decomposição desses compostos consiste em instalar uma carga negativa em um heteroátomo diretamente ligado à posição  $\beta$ . Esse processo pode ser feito a partir de substratos  $\beta$ -amino-tioéteres em duas etapas; desprotonação com *n*-butil-lítio seguida pela troca enxofre-lítio promovida por um excesso de lítio na presença de uma quantidade catalítica de DTBB (4,4'-di-*tert*-butilbifenilida) a -78 °C (**Esquema 98B**). A partir desse intermediário (**23**) diversas transformações subsequentes com eletrófilos podem ser promovidas, neste caso estaremos inicialmente interessados na síntese de aziridinas (**24**) por meio do ataque nucleofílico intramolecular do átomo de nitrogênio.<sup>236</sup>

Alternativamente, uma metodologia *one pot* também será avaliada com o objetivo de iniciar essa reação a partir de produtos brutos de  $\beta$ -imino-tioéteres (**21'**), obtidos pela reação de inserção S-H com íldeos imidoil sulfoxônios (**Esquema 98C**). Neste caso, primeiro será necessária uma etapa de alquilação da imina por R-Li, ocorrendo depois o processo de ciclização intramolecular para gerar aziridinas com uma substituição adicional (**25**). Vale ressaltar que previamente foram testadas metodologias mais diretas para a obtenção de aziridinas a partir da desprotonação por base forte de (**21a**) seguida de aquecimento, para forçar a ciclização intramolecular, entretanto nenhuma reação foi observada e o material de partida pôde ser recuperado (**Esquema 98D**). Outra promissora estratégia que pretendemos avaliar, como aplicação desses produtos brutos (**21'**), consiste na reação de Strecker na presença de TMSCN com subsequente hidrólise do grupo ciano para obtenção de aminoácidos. Considerando que existem estratégias eficientes para promover a reação de Strecker de modo assimétrico, essa transformação também poderá ser avaliada para obtenção de derivados de cisteínas não naturais com pureza enantiomérica.<sup>237</sup>

**Esquema 98.** Formação de aziridinas e derivados de cisteína.



### 3.4. Conclusão

O principal objetivo desse capítulo foi explorar a síntese e aplicações de íldeos tipo *N*-alquil e *N*-aril- $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -imino sulfoxônio. No entanto, os íldeos imidoil sulfoxônios (**12**) se apresentaram inertes em condições reacionais já bem estabelecidas para arilação dos análogos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios, que levariam a obtenção dos substratos bis-subsituídos de interesse. A síntese de íldeos *N*-aril  $\alpha$ -aril- $\alpha'$ -imino sulfoxônios falhou na reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio de modo inter- e intramolecular, o que inviabilizou a intenção de prosseguir com a proposta inicial.

Durante o curso deste projeto, avaliamos também uma versão intramolecular da reação de acoplamento cruzado de paládio com íldeos  $\alpha$ -carbonil sulfoxônios. Foram sintetizados 13 novos íldeos cíclicos com rendimentos de até 99%. Esses novos compostos de enxofre foram eficazes em participar de reações de inserção X-H e de funcionalização C-H, podendo ser vistos como estruturas pró-quirais promissoras para essas transformações em suas versões assimétricas. Em relação a funcionalização C-H de indóis, os substratos da classe dos ésteres e das cetonas apresentaram diferentes reatividades. O íldeo ceto sulfoxônio cíclico **15m** foi um ótimo substrato para reação catalisada por irídio *via* formação de metal-carbeno, fornecendo 15 exemplos de indóis funcionalizados com (1,3-dihidro-2*H*inden-2-ona) em até 98% de rendimento. Em contrapartida, para a série éster de substratos, uma abordagem de protonação usando ácido fosfórico foi mais eficaz a partir de **15a**. Sob essas condições organocatalíticas, 10 exemplos de 4-(1*H*-indol-3-il)isocroman-3-onas foram sintetizados em até 82% de rendimento e quando (S)-TRIP foi aplicado como organocatalisador, até 94% de rendimento e 92% ee foi obtido. Parte desses resultados foi publicado no jornal *ChemCatChem* (DOI:10.1002/cctc.202201643).<sup>253</sup>

Inspirados nas reações de íldeos sulfoxônios por protonação promovida por ácidos de Brønsted, resolvemos explorar também a versatilidade de íldeos *N*-alquil e *N*-aril imidoil sulfoxônios em uma metodologia de inserção S-H de aril-tióis seguida de redução do grupo imino, fornecendo uma ampla biblioteca de compostos do tipo  $\beta$ -amino-tioéteres (**21** e **22**) (26 compostos, até 99% após duas etapas reacionais). Esses compostos serão então estudados como potenciais substratos para síntese de aziridinas funcionalizadas e de derivados de cisteína.

## 4. SESSÃO EXPERIMENTAL

### 4.1. Informações Gerais:

Parâmetros de reação: As reações sensíveis ao ar e à umidade foram conduzidas em vidraria seca em chama ou em estufa, equipada com septos de borracha bem ajustados e sob pressão positiva de nitrogênio seco ou argônio ultra purificado (>99.999%). Os reagentes e solventes foram manuseados usando técnicas de seringa padrão. Reagentes comercialmente disponíveis foram usados sem purificação adicional, salvo quando mencionado o contrário. Todos os solventes foram secos e destilados antes do uso de acordo com procedimentos padrão ou usados após passagem por sistema *Innovative Technology PureSolv MD*. As reações foram agitadas magneticamente e as temperaturas acima da temperatura ambiente foram mantidas pelo uso de um banho de óleo mineral aquecido em uma placa de aquecimento. Os experimentos em micro-ondas foram realizados em um reator de síntese de micro-ondas (AntonPaar Monowave 300), com potências de 0 a 850 W e pressões de 0 a 30 bar, utilizando frascos de vidro selados (4 mL) equipados com tampa de encaixe e septo de silicone. As reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada (TLC) empregando placas pré-revestidas de sílica gel Merck 60 F254 (0.25 mm) ou placas pré-revestidas de óxido de alumínio Fluka F254 e reveladas por radiação UV ou por soluções reveladoras padrão apropriadas. Todos os rendimentos referem-se a produtos isolados obtidos através de técnicas de purificação da mistura reacional resultante (extração líquido-líquido, recristalização e cromatografia em coluna com sílica ou alumina).

Parâmetros de purificação: A cromatografia em coluna foi realizada usando sílica gel Merck 60 (malha 230-400) ou óxido de alumínio neutro ativado Brockmann (tamanho de poro de 58 Å) adquirido da Oakwood Chemical. Acetato de etila, hexano, metanol e diclorometano foram usados como recebidos comercialmente para realizar a cromatografia em coluna e demais procedimentos de purificação. Os compostos orgânicos sintetizados (materiais de partida, intermediários e produtos finais) foram devidamente caracterizados por técnicas analíticas adequadas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , análises de espectroscopia da região do infravermelho (FT-IR), espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e pontos de fusão (mp).

Espectroscopia de RMN: Espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram registrados em espectrômetros de 400, 500 ou 600 MHz, e os desvios químicos ( $\delta$ ) são relatados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano como padrão interno ou solventes residuais de  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm) ou dimetil sulfóxido (DMSO)- $d_6$  (2.50 ppm). Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  foram registrados em espectrômetros de 100 MHz, 125 MHz ou 150 MHz e os desvios químicos ( $\delta$ ) são dados de  $\text{CDCl}_3$  (77.16 ppm) ou DMSO- $d_6$  (39.52 ppm). Os espectros de RMN  $^{19}\text{F}$  foram registrados em espectrômetros de 470 ou 375 MHz. As seguintes abreviações e suas devidas combinações foram utilizadas para explicar as multiplicidades observadas nos espectros de RMN: s (singleto), d (dupleto), t (tripleto), q (quarteto), quint. (quíntuplo), set. (septupleto), m (multipleto), br (largo) constante de acoplamento (J/Hz) e integração.

Espectroscopia de infravermelho: Os espectros de infravermelho foram obtidos usando espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e são relatados em números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Pontos de fusão: Todos os pontos de fusão foram medidos usando um aparelho de ponto de fusão capilar digital e não foram corrigidos.

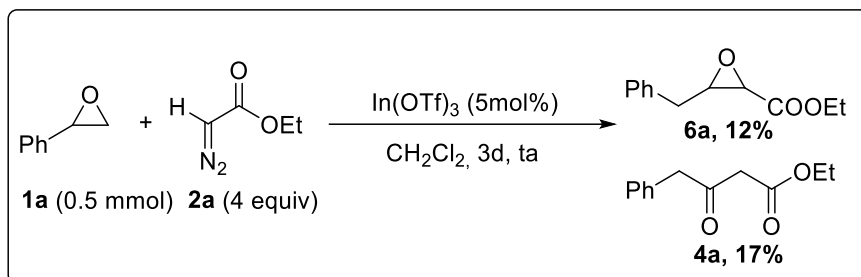
Rotação óptica: As rotações ópticas foram adquiridas em um polarímetro Jasco Digital com uma célula de 1 dm e uma lâmpada de sódio em c (10 ou 5 mg/mL).

HPLC: O excesso enantiomérico foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) usando equipamento Agilent 1260 com detector de arranjo de diodos e LC-20A Prominence Shimadzu.

HRMS: espectros de massa de alta resolução foram adquiridos usando espectrômetro de massa Agilent QTOF 7200 ou Agilent 6520 Q-TOF e ionização por spray de elétrons (ESI) (modelos QqTOF/MS-Microtof-QII).



## 4.2. Reação de epóxidos com diazoacetato de etila na presença de In(OTf)<sub>3</sub>:

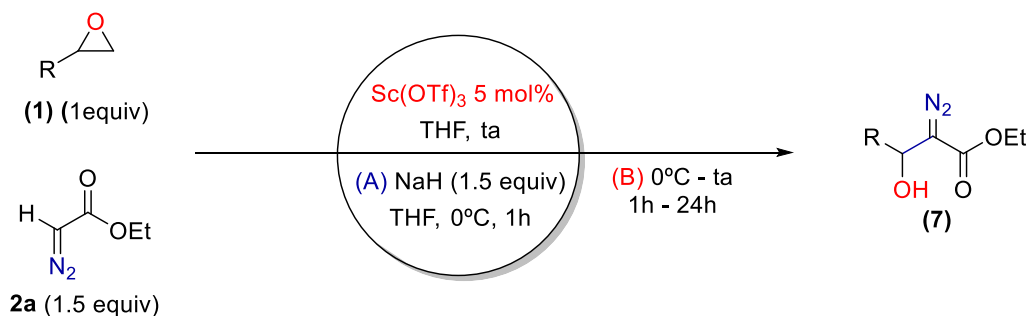


Em um balão de fundo redondo seco foi adicionado o catalisador In(OTf)<sub>3</sub> (5 mol%) e o sistema foi flambado em alto vácuo, arrefecido a temperatura ambiente e preenchido com argônio. Em seguida, foi adicionado o solvente DCM, o substrato epóxido (0.5 mmol, 1 equiv) e por fim o diazoacetato de etila (2 mmol, 2 equiv). A reação permaneceu em agitação por 3 dias a temperatura ambiente. A mistura resultante foi então finalizada com a adição de H<sub>2</sub>O (5 mL) e extraída com DCM (4 x 5 mL), as fases orgânicas foram combinadas, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura resultante foi purificada por coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma combinação adequada de hexano e acetato de etila como eluente.

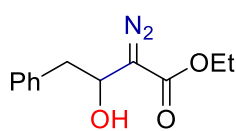
3-oxo-4-fenilbutanoate de etila (**4a**): Sólido branco obtido em 17% (17.2 mg) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.4, 167.1, 133.2, 129.5, 128.8, 127.3, 61.4, 50.0, 48.3, 14.1. Os dados experimentais obtidos estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>238</sup>

3-benziloxirano-2-carboxilato de etila (**6a**): Óleo incolor obtido em 12% (12.4 mg) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.47 – 3.35 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14.7, 6.4 Hz, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 136.6, 128.8, 128.7, 126.8, 61.6, 57.7, 52.8, 33.8, 14.2. Os dados experimentais obtidos estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>70</sup>

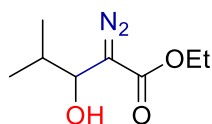
### 4.3. Reação de epóxidos com diazoacetato de etila na presença de base:



Um balão de fundo redondo seco contendo NaH (0.45 mmol, 1.5 equiv.) preenchido com argônio foi adicionado THF (2 mL) e o sistema resfriado a 0°C. O diazoacetato de etila (0.45 mmol, 1.5 equiv.) foi então adicionado gota a gota e a mistura permaneceu em agitação por 1h. Em seguida, uma solução em THF (1 mL) contendo catalisador  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  5 mol% e o epóxido (0.3 mmol, 1 equiv.) foi gotejada sobre a mistura reacional. A reação foi mantida a temperatura ambiente e permaneceu em agitação até o consumo dos substratos observado por análises em TLC. A mistura resultante foi então filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma combinação adequada de hexano e acetato de etila como eluente.

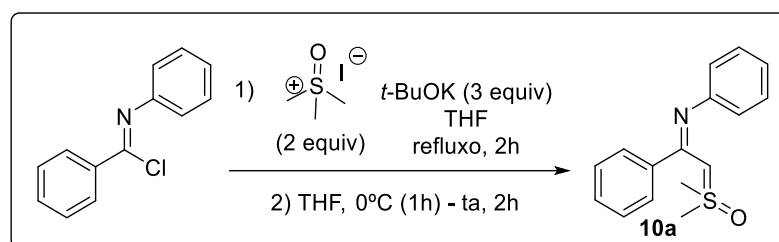
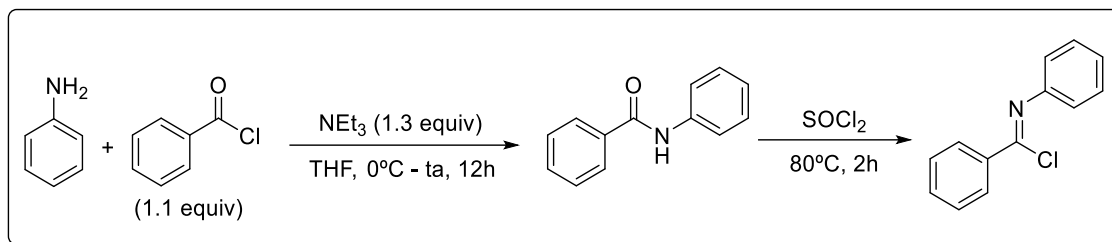


2-diazo-3-hidroxi-4-fenilbutanoato de etila (**7a**): Sólido branco obtido em 26% (18.3mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 4.91 – 4.86 (m,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 2.71 (sl, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 136.6, 129.22, 128.6, 127.0, 67.6, 61.0, 41.0, 14.4. Os dados experimentais obtidos estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>239</sup>



2-diazo-3-hidroxi-4-metilpentanoate de etila (**7f**): Óleo amarelo obtido em 42% (23mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.29 – 4.20 (m, 3H), 2.63 (sl, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). Os dados experimentais obtidos estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>240</sup>

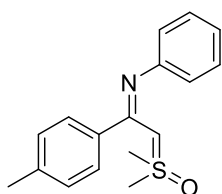
#### 4.4. Procedimento geral para síntese dos íldeos imidoil-sulfoxônios:



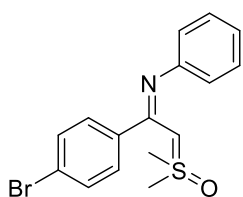
Síntese dos intermediários cloreto de imidoíla: Em balão de fundo redondo seco contendo uma solução de anilina (10 mmol, 1 equiv) em THF (30 mL) foi adicionado trietilamina (13 mmol, 1.3 equiv) e o sistema foi resfriado a 0 °C. O substrato cloreto de benzoíla (11 mmol, 1.1 equiv) foi então adicionado gota a gota e a reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente por 12h. A mistura resultante foi filtrada para remoção de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e o solvente concentrado. O sólido resultante foi lavado com hexano e éter etílico para obtenção do intermediário *N*-fenilbenzamida em rendimento quantitativo. A *N*-fenilbenzamida (5 mmol, 1 equiv) foi então adicionada a um balão acoplado a um sistema de refluxo. Esse substrato foi dissolvido em cloreto de tionila (5 mL) e aquecido a 80°C por 4h. Ao final da reação o cloreto de tionila foi evaporado e a mistura resultante foi lavada com hexano, filtrada e concentrada. O cloreto de *N*-fenilbenzimidóila foi então utilizado diretamente na etapa seguinte sem etapa adicional de purificação.<sup>241</sup>

Síntese dos íldeos imidoil-sulfoxônios: Em um balão acoplado a um sistema de refluxo foi adicionado iodeto de trimetilsulfoxônio (10 mmol, 2 equiv), *t*-butóxido de potássio (15 mmol, 3 equiv) e THF (20 mL), essa mistura foi levada a refluxo por 2h. Em seguida, o sistema foi resfriado a 0°C e uma solução de cloreto de *N*-fenilbenzimidóila (5 mmol, 1 equiv) em THF (5 mL) foi adicionada gota a gota. A reação permaneceu em temperatura ambiente até total consumo do substrato observado por TLC de alumina. A mistura final foi filtrada e o solvente evaporado. O óleo resultante foi dissolvido em diclorometano e em seguida adicionado hexano para precipitação do 2-

fenil-2-feniliminoetilídeo de dimetilsulfoxônio (**10a**) como um sólido amarelo, mp 148-150 °C, com 80% (1,08g) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (s, 5H), 7.05 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 3.92 (sl, 1H), 3.54 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.5, 152.4, 138.3, 128.8, 128.23, 127.8, 122.9, 120.7, 62.8, 42.2. IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3054, 3013, 2924, 1579, 1531, 1489, 1445, 1371, 1299, 1244, 1215, 1163, 1088, 1069, 1022, 983, 941, 923, 872, 770, 734, 698. HRMS m/z: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NOS [M + H]<sup>+</sup> 272.1103; obtido 272.1103. Os dados espectrais obtidos estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>160</sup> Essa metodologia foi então aplicada na obtenção de ilídeos *N*-aril imidoil sulfoxônios funcionalizados tal como descrito a seguir:

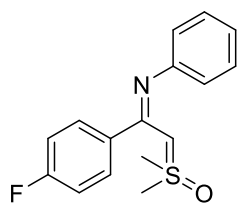


2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-*N*-fenil-1-(*p*-toluil)etan-1-imina (**10b**): sólido amarelo, mp: 125–127 °C, obtido em 75% (745 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C) δ 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.11–7.04 (m, 4H), 6.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (br, 1H), 3.49 (s, 6H), 2.27 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 151.1, 138.9, 135.0, 129.0, 128.8, 128.5, 122.9, 65.4, 42.6, 21.3. IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3011, 2921, 1609, 1591, 1572, 1529, 1506, 1446, 1407, 1370, 1306, 1205, 1162, 1113, 1086, 1070, 1021, 996, 947, 918, 876, 820, 800, 762, 731, 696. HRMS m/z: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NOS [M + H]<sup>+</sup> 286.1260; obtido 286.1264.

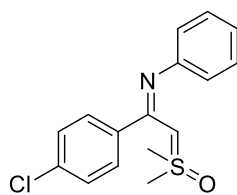


1-(4-Bromofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-*N*-feniletan-1-imina (**10c**): sólido amarelo, mp: 137–139 °C, obtido em 63% (552 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C) δ 7.23 (d, *J* = 22.5 Hz, 4H), 6.98 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.54 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C) δ 160.1, 151.9, 138.4, 130.2, 129.8, 128.7, 128.6, 127.4, 125.9, 121.6, 120.2, 65.8, 41.1. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3072, 3013, 2923, 1587, 1568, 1531, 1484, 1446, 1396, 1370, 1298, 1267, 1241, 1215, 1165, 1086,

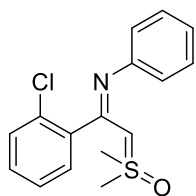
1069, 1023, 1010, 983, 943, 918, 876, 825, 777, 742, 701. HRMS m/z: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrNOS [M + H]<sup>+</sup> 350.0208; obtido 350.0209.



2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-1-(4-fluorofenil)-*N*-pheniletan-1-imina (**10d**): óleo viscoso laranja, obtido em 75% (933 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C) δ 7.27–7.25 (m, 2H), 7.08–6.92 (m, 4H), 6.80–6.62 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.50 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C) δ 163.0, 162.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 245.2 Hz), 153.0, 136.1, 130.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 128.5, 122.8, 120.6, 114.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 67.7, 42.1. RMN <sup>19</sup>F (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -112.46. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3070, 3013, 2925, 1599, 1591, 1531, 1503, 1446, 1406, 1370, 1298, 1274, 1219, 1153, 1083, 1070, 1019, 996, 983, 941, 918, 902, 875, 837, 813, 764, 733, 695, 640, 623, 614. HRMS m/z: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FNOS [M + H]<sup>+</sup> 290.1009; obtido 290.1010.

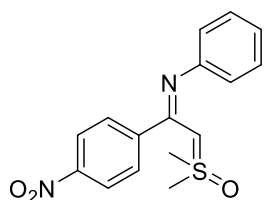


1-(4-Clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-*N*-feniletan-1-imina (**10e**): sólido amarelo, mp: 133–135 °C, obtido em 70% (1.07 g) de rendimento precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (s, 4H), 7.06 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.83 (br, 1H), 3.53 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 152.1, 136.7, 134.0, 130.2, 128.4, 128.1, 122.8, 120.9, 62.8, 42.1. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3072, 3013, 2924, 1591, 1571, 1534, 1488, 1446, 1399, 1371, 1299, 1268, 1244, 1216, 1166, 1091, 1070, 1023, 1014, 983, 943, 876, 829, 779, 747, 731, 697. HRMS m/z: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClNOS [M + H]<sup>+</sup> 306.0713; obtido 306.0714.

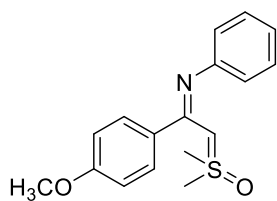


1-(2-Clorofenil)-2-(dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-*N*-feniletan-1-imina (**10f**): sólido amarelo, mp: 145–147 °C, obtido em 70% (856 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24–7.17 (m, 2H), 7.15–7.09 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 7H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 151.7, 138.3, 131.4, 130.0, 129.2, 128.9, 128.0, 126.2, 122.4, 121.3, 62.1, 41.9. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3074, 3014, 2924,

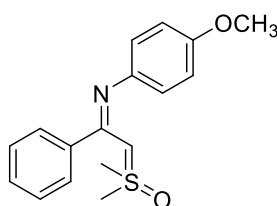
1591, 1541, 1470, 1432, 1368, 1299, 1264, 1242, 1214, 1165, 1098, 1071, 1046, 1021, 982, 944, 919, 903, 877, 861, 779, 757, 744, 732, 696, 655. HRMS m/z: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>CINOS [M + H]<sup>+</sup> 306.0713; obtido 306.0714.



2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-1-(4-nitrofenil)-*N*-feniletan-1-imina (**10g**): sólido marrom, mp: 145–148 °C obtido em 67% (424 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.85 (br, 1H), 3.58 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0, 151.5, 147.3, 145.1, 129.7, 128.5, 123.1, 122.8, 121.4, 63.2, 42.1. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3074, 3014, 2925, 1593, 1517, 1486, 1446, 1407, 1375, 1343, 1298, 1243, 1216, 1165, 1106, 1085, 1070, 1022, 984, 942, 877, 854, 776, 758, 738, 701. HRMS m/z: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 317.0954; obtido 317.0952.

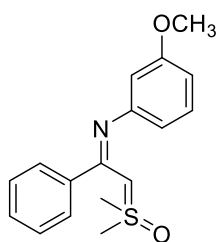


2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-1-(4-metoxifenil)-*N*-feniletan-1-imina (**10h**): sólido amarelo, mp: 125–126 °C, obtido em 73% (880 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.87–6.56 (m, 5H), 3.89 (br, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 159.5, 152.6, 130.4, 128.3, 122.8, 120.6, 113.2, 62.9, 55.1, 42.4. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3071, 3011, 2925, 2837, 1606, 1578, 1533, 1507, 1462, 1446, 1415, 1373, 1298, 1276, 1248, 1217, 1165, 1108, 1087, 1070, 1024, 996, 942, 876, 834, 802, 765, 740, 698. HRMS m/z: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 302.1209; obtido 302.1218.

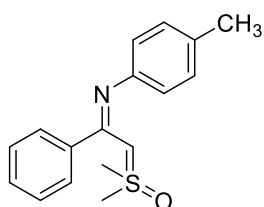


2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-*N*-(4-metoxifenil)-1-feniletan-1-imina (**10i**): sólido amarelo, mp: 148–150 °C, obtido em 85% (1.1 g) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23–7.15 (m, 5H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (br, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 6H).

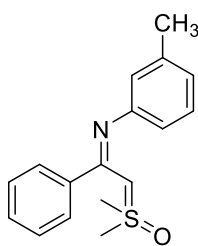
RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.4, 154.0, 145.8, 138.6, 128.8, 128.0, 127.8, 123.6, 113.6, 62.4, 55.4, 42.2. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3011, 2925, 2833, 1603, 1580, 1538, 1500, 1465, 1443, 1415, 1372, 1281, 1237, 1165, 1103, 1088, 1072, 1026, 984, 924, 877, 833, 775, 752, 735, 704, 679, 646. HRMS  $m/z$ : calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  302.1209; found 302.1211.



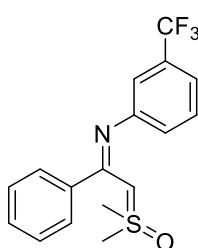
2-(Dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-*N*-(3-metoxifenil)-1-feniletan-1-imina (**10j**): sólido amarelo, mp: 71–73 °C, obtido em 89% (703 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 80 °C)  $\delta$  7.45–7.34 (m, 5H), 7.08 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.57–6.41 (m, 3H), 4.97 (br, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.54 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  162.2, 160.0, 141.9, 139.2, 130.4, 129.4, 129.3, 115.9, 112.1, 109.4, 85.2, 55.4, 42.2. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3053, 2917, 2849, 1599, 1580, 1569, 1524, 1490, 1427, 1372, 1264, 1200, 1160, 1028, 877, 731, 700. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  302.1215; obtido 302.1223.



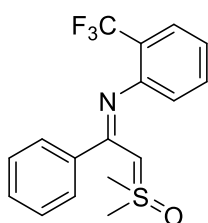
2-(Dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-fenil-*N*-(*p*-toluil)etan-1-imina (**10k**): sólido amarelo, mp: 145–147 °C, obtido em 72% (820 mg) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 80 °C)  $\delta$  7.22 (s, 5H), 6.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.47 (s, 6H), 2.14 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 80 °C)  $\delta$  163.1, 149.8, 139.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.4, 127.2, 121.8, 66.3, 41.3, 19.8. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3015, 2921, 1579, 1531, 1502, 1489, 1443, 1408, 1368, 1297, 1244, 1215, 1161, 1105, 1085, 1071, 1021, 982, 921, 875, 824, 772, 752, 729, 700, 678, 646. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NOS}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  286.1260; obtido 286.1263.



2-(Dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-fenil-*N*-(*m*-toluil)etan-1-imina (**10l**): sólido amarelo, mp: 145–147 °C, obtido em 68% (952 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C)  $\delta$  7.22 (s, 5H), 6.87 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.29 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.12 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C)  $\delta$  163.9, 153.3, 140.0, 139.7, 137.4, 128.7, 128.2, 128.0, 123.5, 121.2, 119.8, 67.1, 42.1, 21.4. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3012, 2922, 1579, 1535, 1489, 1444, 1369, 1299, 1265, 1218, 1163, 1088, 1023, 947, 919, 872, 784, 752, 726, 700, 681. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NOS}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  286.1260; obtido 286.1261.



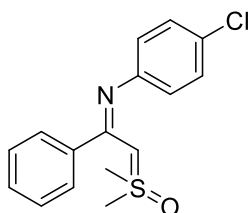
2-(Dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-fenil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-imina (**10m**): sólido amarelo, mp: 83–85 °C, obtido em 59% (800 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (s, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.96 (br, 1H), 3.52 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.6, 152.6, 137.8, 130.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.2$  Hz), 128.7, 128.5, 128.0, 126.0, 124.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 269$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.3, 119.8, 117.1, 64.6, 42.2. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3018, 2925, 1579, 1526, 1489, 1431, 1378, 1324, 1230, 1158, 1116, 1091, 1066, 1023, 996, 940, 910, 888, 869, 797, 774, 753, 733, 700, 654. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NOS}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  340,0977; obtido 340,0979.



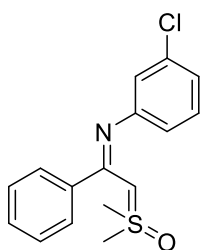
2-(Dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-fenil-*N*-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-imina (**10n**): sólido amarelo, mp: 105–108 °C, obtido em 72% (1.22 g) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.29–7.16 (m, 5H), 7.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.91 (br, 1H), 3.54 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 151.0, 138.1, 131.6, 128.5, 128.0, 125.2 (q,



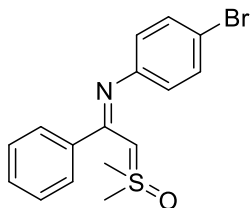
$J_{C-F} = 271$  Hz,  $CF_3$ ), 126.6, 125.9 (q,  $J_{C-F} = 5.0$  Hz), 124.0, 121.8 (d,  $J_{C-F} = 27$  Hz), 119.7, 64.3, 42.3. IR  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 3021, 2927, 1600, 1580, 1523, 1488, 1443, 1374, 1316, 1252, 1219, 1155, 1104, 1086, 1052, 1030, 1018, 982, 921, 875, 859, 779, 756, 732, 700, 672, 645, 616. HRMS m/z: calculado para  $C_{17}H_{17}F_3NOS$   $[M + H]^+$  340.0977; obtido 340.0977.



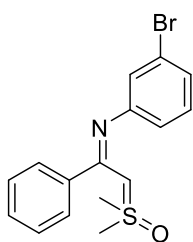
*N*-(4-Clorofenil)-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-feniletan-1-imina (**10o**): sólido amarelo, mp: 145–148 °C, obtido em 45% (413 mg) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.27–7.22 (m, 3H), 7.18 (s, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.52 (s, 6H). RMN  $^{13}C$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.9, 152.3, 139.2, 128.8, 128.6, 128.3, 128.4, 124.5, 124.0, 68.7, 41.3. IR  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 3082, 3019, 2924, 1578, 1526, 1489, 1480, 1444, 1402, 1372, 1299, 1265, 1246, 1217, 1165, 1088, 1021, 983, 922, 874, 832, 774, 764, 734, 719, 701, 671. HRMS m/z: calculado para  $C_{16}H_{17}ClNOS$   $[M + H]^+$  306.0713; obtido 306.0713.



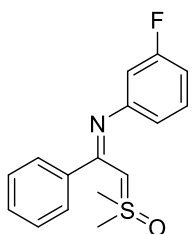
*N*-(3-Clorofenil)-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-feniletan-1-imina (**10p**): sólido amarelo, mp: 142–144 °C, obtido em 73% (1.56 g) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C)  $\delta$  7.31–7.24 (m, 5H), 7.03 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 6.61 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.53 (s, 6H). RMN  $^{13}C$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.4, 152.9, 137.9, 133.2, 130.3, 129.4, 129.0, 128.6, 122.8, 122.0, 73.3, 41.5. IR  $\nu_{max}(cm^{-1})$ : 3056, 3011, 2962, 2922, 1578, 1522, 1488, 1444, 1418, 1373, 1300, 1262, 1208, 1163, 1080, 1023, 992, 932, 905, 862, 775, 733, 701, 683. HRMS m/z: calculado para  $C_{16}H_{17}ClNOS$   $[M + H]^+$  306.0713; obtido 306.0713.



*N*-(4-Bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-feniletan-1-imine (**10q**): sólido amarelo, mp: 114–116 °C, obtido em 48% (841 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C)  $\delta$  7.35–7.15 (m, 7H), 6.54 (s, 2H), 4.44 (br, 1H), 3.52 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C)  $\delta$  164.5, 138.5, 131.4, 128.9, 128.5, 125.2, 70.4, 41.4. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3081, 3017, 2956, 2924, 1577, 1526, 1489, 1477, 1444, 1399, 1373, 1299, 1245, 1215, 1166, 1085, 1071, 1023, 984, 922, 874, 830, 774, 760, 736, 701, 670. HRMS *m/z*: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrNOS [M + H]<sup>+</sup> 350.0208; obtido 350.0207.

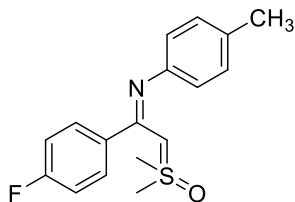


*N*-(3-Bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-feniletan-1-imina (**10r**): sólido amarelo, mp: 118–120 °C, obtido em 51% (906 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 (s, 5H), 6.93–6.80 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 3.97 (br, 1H), 3.50 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.2, 153.6, 137.9, 129.5, 128.7, 128.4, 128.0, 125.8, 123.6, 122.0, 121.4, 64.5, 42.3. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3055, 3015, 2923, 1578, 1519, 1488, 1466, 1444, 1371, 1324, 1298, 1263, 1217, 1164, 1080, 1021, 989, 926, 899, 861, 770, 735, 701, 683, 655. HRMS *m/z*: calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrNOS [M + H]<sup>+</sup> 350.0208; found 350.0198.

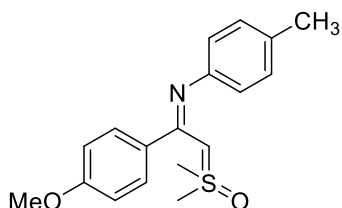


2-(Dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-*N*-(3-fluorofenil)-1-feniletan-1-imino (**10s**): sólido amarelo, mp: 115–118 °C, obtido em 74% (1.328 g) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.32 (s, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.66–6.33 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 3.54 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  164.3, 162.9 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 242.2 Hz), 138.0, 130.04, 129.4, 129.0, 128.8, 128.5, 119.4 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 2.1 Hz), 109.7 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 21.7 Hz), 108.0, 72.2, 41.5.  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -112.46. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3062, 3020, 2925, 1604, 1574, 1529, 1489, 1446, 1373, 1300, 1259, 1219, 1167, 1144, 1083, 1024, 998, 988, 963,

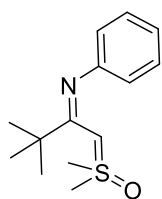
925, 855, 774, 729, 699. HRMS m/z: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FNOS [M + H]<sup>+</sup> 290.1009; obtido 290.1009.



2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-1-(4-fluorofenil)-N-(*p*-toluil)etan-1-imina (**10t**): sólido amarelo, mp: 136–137 °C, obtido em 76% (691 mg) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.17 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.54 (s, 6H), 2.13 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.87, 160.93, 150.55, 135.87, 131.0, 130.9, 129.2, 122.8, 115.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.3 Hz), 67.4, 41.2, 20.8. RMN <sup>19</sup>F (470 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -113.65. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3074, 3015, 2922, 1597, 1534, 1503, 1408, 1369, 1298, 1268, 1219, 1155, 1082, 1021, 983, 941, 919, 878, 836, 809, 792, 735, 698, 678, 644, 626. HRMS m/z: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FNOS [M + H]<sup>+</sup> 304.1165; obtido 304.1165.

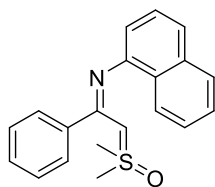


2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-1-(4-metoxifenil)-N-(*p*-toluil)etan-1-imina (**10u**): sólido amarelo, mp: 134–135 °C, obtido em 64% (605 mg) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.10 (s, 2H), 6.89–6.72 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 2.14 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.6, 159.2, 150.9, 130.3, 129.2, 128.5, 122.7, 113.5, 67.1, 55.4, 41.3, 20.8. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3013, 2957, 2923, 2838, 1605, 1578, 1530, 1504, 1462, 1442, 1414, 1365, 1295, 1245, 1216, 1157, 1106, 1083, 1018, 982, 939, 919, 876, 827, 802, 786, 730, 698, 677, 644, 621. HRMS m/z: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 316.1365; obtido 316.1370.



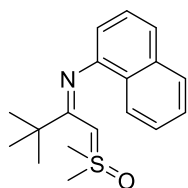
1-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-3,3-dimetil-N-fenilbutan-2-imina (**10v**): sólido cristalino, mp: 130–131 °C, obtido em 75% (942 mg) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20–7.15 (m, 2H), 6.84 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.74–6.71 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.21 (s, 6H), 1.11 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 153.8, 128.4, 120.9, 120.1, 58.3, 43.0, 40.9, 30.5. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3069, 3009, 2962, 2925, 2868, 1566, 1478, 1394, 1355, 1297, 1252, 1201, 1164, 1113, 1069, 1020,

980, 950, 935, 890, 815, 788, 763, 698, 678. HRMS m/z: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NOS [M + H]<sup>+</sup> 252.1416; obtido 252.1419.



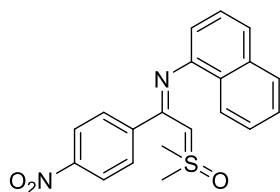
2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-*N*-(naftalen-1-il)-1-feniletan-1-imina (**10w**): sólido amarelo, mp: 60–63 °C, obtido em 53% (418 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação

a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C) δ 8.22–8.16 (m, 1H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21–7.13 (m, 5H), 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.57 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C) δ 164.9, 149.7, 139.7, 134.4, 129.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 126.3, 125.8, 124.8, 124.7, 120.3, 116.7, 68.64, 42.4. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3052, 3008, 2921, 1582, 1567, 1524, 1505, 1490, 1458, 1443, 1393, 1363, 1266, 1203, 1164, 1113, 1071, 1023, 946, 924, 877, 860, 801, 773, 729, 699, 637, 617. HRMS m/z: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NOS [M + H]<sup>+</sup> 322.1260; obtido 322.1260.



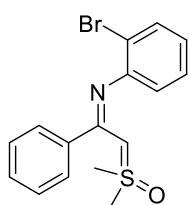
1-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-3,3-dimetil-*N*-(naftalen-1-il) butan-2-imina (**10x**): sólido amarelo, mp: 125–127 °C, 67% (602 mg) de rendimento após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente seguido de precipitação

a partir de diclorometano/hexano e sólido lavado com Et<sub>2</sub>O. RNM <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45–7.26 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.25 (s, 6H), 1.07 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.3, 150.8, 134.4, 127.9, 127.8, 126.6, 125.9, 125.1, 124.6, 119.2, 114.3, 63.03, 42.4, 41.1, 30.6. IR ν<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 2963, 2926, 2871, 1670, 1589, 1569, 1504, 1477, 1391, 1351, 1267, 1244, 1169, 1126, 1073, 1041, 1015, 949, 791, 774, 732, 681. HRMS m/z: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NOS [M + H]<sup>+</sup> 302.1573; obtido 302.1573.



2-(Dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-*N*-(naftalen-1-il)-1-(4-nitrofenil)etan-1-imina (**10y**): óleo viscoso vermelho obtido em 55% (604 mg) após purificação por coluna cromatográfica de alumina e metanol/diclorometano (95:5) como eluente. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 80 °C) δ 8.20–8.14 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76–7.71

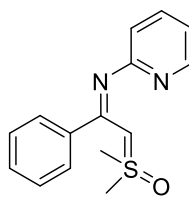
(m, 1H), 7.49–7.31 (m, 4H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.10–7.06 (m, 1H), 6.30 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.61 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162.7, 149.3, 147.2, 146.4, 134.3, 129.6, 129.4, 128.0, 126.4, 126.2, 125.2, 124.6, 123.5, 120.7, 116.9, 69.3, 41.6. IR  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ : 3052, 3011, 2925, 1585, 1520, 1488, 1410, 1366, 1343, 1311, 1295, 1269, 1218, 1167, 1106, 1013, 984, 942, 915, 882, 856, 802, 778, 761, 729, 704, 681, 663, 651. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  367.1110; obtido 367.1117.



*N*-(2-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-feniletan-1-imina

**(12b)**: sólido amarelo, obtido em 45% (730 mg) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.43 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.18 –

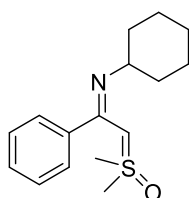
7.12 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 1H), 6.61 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.63 (s, 6H).



2-(Dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-fenil-*N*-(piridin-2-il)etan-1-imina

**(12c)**: sólido amarelo obtido em 15% (110 mg) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (dd,  $J = 4.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.0, 1.9$  Hz,

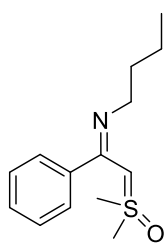
1H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 6.62 (dd,  $J = 6.3, 5.1$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.58 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165.3, 164.2, 147.8, 139.4, 136.2, 128.1, 128.1, 127.7, 117.3, 115.3, 69.6, 40.6.



*N*-ciclohexil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1-feniletan-1-imina **(12e)**:

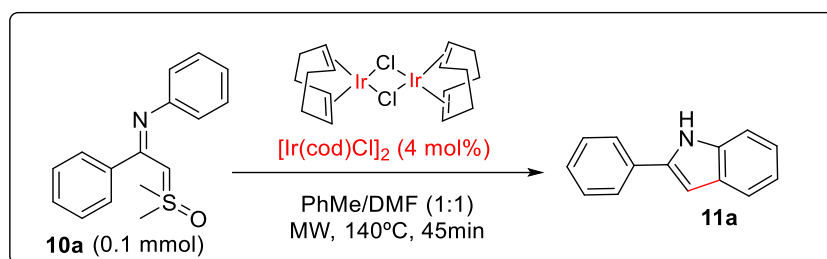
sólido brando obtido em 62% (0.881 g) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.62 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.49 (d,

$J = 7.2$  Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.39 (s, 6H), 1.97 – 1.95 (m, 2H), 1.76 – 1.73 (m, 2H), 1.64 – 1.61 (m, 1H), 1.42 – 1.24 (m, 4H), 1.19 – 1.05 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162.9, 133.1, 131.2, 129.1, 128.5, 79.9, 52.7, 42.6, 31.0, 25.0, 24.4.

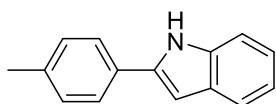


*N*-butil-2-(dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)-1-feniletan-1-imina (**12f**): sólido brando obtido em 27% (0.245 g) de rendimento após precipitação a partir de diclorometano e hexano. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.21 – 3.18 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). NMR <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 164.2, 132.9, 131.3, 129.0, 128.6, 80.2, 43.8, 42.6, 29.1, 19.7, 13.7.

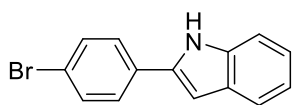
#### 4.5. Procedimento geral para funcionalização C-H de ilídeos *N*-aril imidoil sulfoxônios para obtenção de indóis:



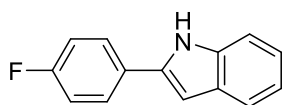
Em um tubo de micro-ondas seco foi adicionado o catalisador  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (4 mol%), o sistema foi flambado em alto vácuo e preenchido com argônio. O substrato ilídeo imidoil sulfoxônio (**10a**) (0.1 mmol) foi rapidamente adicionado e o sistema preenchido novamente com argônio. Os solventes secos DMF (0.5 mL) e tolueno (0.5 mL) foram então adicionados e a mistura reacional levada a micro-ondas em tubo selado por 45 min a 140°C. A mistura resultante foi purificada por coluna cromatográfica utilizando sílica gel e hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O 2-fenil-1*H*-indol (**11a**) foi obtido como um sólido amarelo em 60% (12 mg) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.32 (tt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 2.1, 0.8 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.9, 136.8, 132.4, 129.2, 129.0, 127.7, 125.1, 122.3, 120.6, 120.2, 110.9, 100.90. Os dados experimentais obtidos estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>162</sup> Essa metodologia foi então aplicada frente a diversos substratos ilídeos *N*-aril imidoil sulfoxônios (**10b-y**) para obtenção de indóis substituídos tal como descrito a seguir:



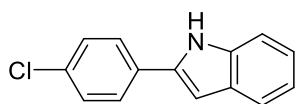
2-(*p*-Toluil)-1*H*-indol (**11b**): Obtido na forma de um sólido branco em 65% (13.5 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.78 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0, 137.6, 136.7, 129.7, 129.6, 129.3, 125.1, 122.1, 120.5, 120.2, 110.8, 99.4, 21.2. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>162</sup>



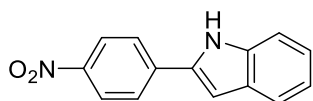
2-(4-Bromofenil)-1*H*-indol (**11c**): Obtido na forma de um sólido amarelo em 44% (12 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.40 (ddd,  $J = 8.1, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.21 (ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.1$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 2.2, 0.9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.9, 136.6, 132.1, 131.3, 129.1, 126.6, 122.7, 121.5, 120.8, 120.5, 110.9, 100.5. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>242</sup>



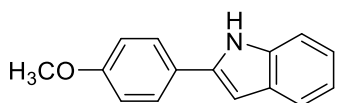
2-(4-Fluorofenil)-1*H*-indol (**11d**): Obtido na forma de um sólido branco em 67% (14.1 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.40 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 6.76 (dd,  $J = 2.1, 0.7$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247.5$  Hz), 137.0, 136.8, 129.2, 128.7, 126.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.1$  Hz), 122.40, 120.62, 120.36, 116.05 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.8$  Hz), 110.9, 99.9. RMN  $^{19}\text{F}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -114.0. Dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>162</sup>



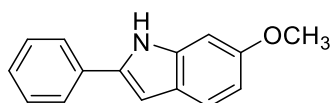
2-(4-Clorofenil)-1*H*-indol (**11e**): Obtido na forma de um sólido branco em 49% (11.3 mg) de rendimento.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.21 (ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.0$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 2.2, 0.9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.9, 136.7, 133.4, 130.9, 129.2, 129.1, 126.3, 122.7, 120.7, 120.4, 110.9, 100.5. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>162</sup>



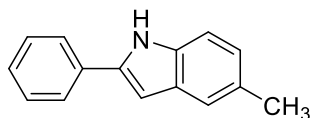
2-(4-Nitrofenil)-1*H*-indol (**11g**): Obtido na forma de um sólido amarelo em 43% (10.5 mg) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 2H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.1, 0.8 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 146.6, 138.4, 137.6, 135.1, 128.9, 125.1, 124.5, 123.9, 121.3, 120.9, 111.3, 103.4. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>242</sup>



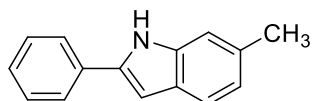
2-(4-Metoxifenil)-1*H*-indol (**11h**): Obtido na forma de um sólido amarelo em 70% (15.3 mg) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.41 (s, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 3H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*6) δ 159.2, 138.2, 137.4, 129.3, 126.8, 125.4, 121.5, 120.1, 119.7, 114.8, 111.5, 97.8, 55.6. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>243</sup>



5-Metoxi-2-fenil-1*H*-indol (**11i**). Obtido na forma de um sólido branco em 23% (10.1 mg) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.78–6.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). The spectral data are in agreement with those reported in the literature.<sup>162</sup>



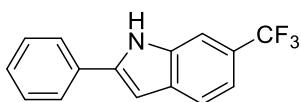
5-Metil-2-fenil-1*H*-indol (**11j**): Obtido na forma de um sólido branco em 15% (6.1 mg) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.31 (dt, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.9, 135.1, 132.5, 129.5, 129.4, 129.0, 127.5, 125.0, 124.0, 120.3, 110.5, 99.5, 21.5. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>162</sup>



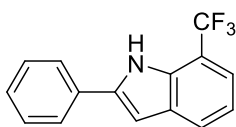
6-Metil-2-fenil-1*H*-indol (**11l**): Obtido na forma de um sólido branco em 30% (6.5 mg) de rendimento. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz,



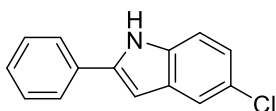
2H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.80–6.75 (m, 1H), 2.46 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.4, 137.4, 132.7, 132.4, 129.1, 127.6, 127.2, 125.1, 122.2, 120.4, 111.0, 100.0, 22.0. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>162</sup>



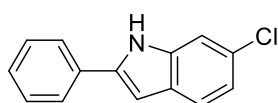
2-Fenil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (**11m**): Obtido na forma de um sólido branco em 34% (8.9 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 4H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 6.87 (dd,  $J = 2.1, 0.9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.6, 135.6, 131.6, 131.6, 129.2, 128.5, 125.4, 125.0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 268.7$  Hz), 124.3, 120.9, 117.0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 4.0$ ), 108.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 4.4$  Hz), 100.0. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>162</sup>



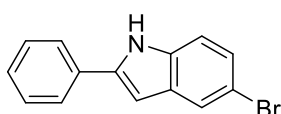
2-Fenil-7-(trifluorometil)-1*H*-indol (**11n**): Obtido na forma de um sólido branco em 34% (8.9 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.9, 0.7$  Hz, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.88 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.3, 132.3, 131.6, 130.8, 129.6, 128.4, 125.5, 125.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 275$  Hz), 124.5, 119.7, 119.6, 113.20 (d,  $J_{\text{C-F}} = 32.6$  Hz), 100.1. RMN  $^{19}\text{F}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -60.19. IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3484, 3071, 2924, 2852, 1601, 1555, 1503, 1486, 1443, 1401, 1350, 1314, 1296, 1261, 1197, 1155, 1104, 1055, 1032, 952, 907, 806, 779, 756, 738, 687, 633. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  262.0844; obtido 262.0846.



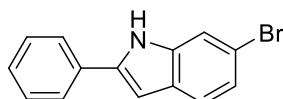
5-Cloro-2-fenil-1*H*-indol (**11o**): Obtido na forma de um sólido branco em 31% (7.1 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.58 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.3, 135.1, 131.9, 130.3, 129.1, 128.1, 125.8, 125.2, 122.6, 120.0, 111.9, 99.5. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>244</sup>



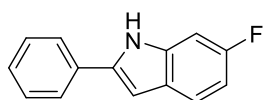
6-Cloro-2-fenil-1H-indol (**11p**): Obtido na forma de um sólido branco em 48% (11 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.40–7.38 (m, 1H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 2.2, 0.9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6, 137.1, 131.9, 129.1, 128.0, 127.8, 125.1, 121.4, 121.0, 110.8, 99.9. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>245</sup>



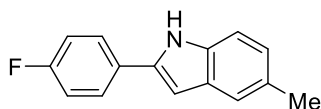
2-Fenil-5-bromo-1H-indol (**11q**): Obtido na forma de um sólido branco em 48% (13 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.1, 135.4, 131.8, 131.0, 129.1, 128.1, 125.2, 125.1, 123.1, 113.4, 112.3, 99.4. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>246</sup>



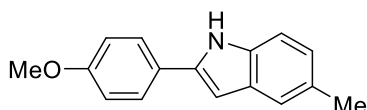
2-Fenil-6-bromo-1H-indol (**11r**): Obtido na forma de um sólido branco em 63% (17 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.75 (s, 1H), 7.74–7.69 (m, 2H), 7.59–7.56 (m, 1H), 7.49–7.39 (m, 3H), 7.34–7.29 (m, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 2.2, 0.9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  138.8, 137.9, 132.1, 128.9, 128.0, 127.7, 125.3, 123.1, 121.6, 115.2, 114.0, 99.3. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>247</sup>



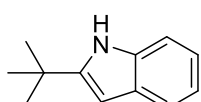
6-Fluoro-2-fenil-1H-indol (**11s**): Obtido na forma de um sólido branco em 43% (9,1 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J = 8.7, 5.4$  Hz, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 1H), 7.08 (dd,  $J = 9.5, 2.3$  Hz, 1H), 6.89 (ddd,  $J = 9.7, 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 2.2, 0.9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.01 (d,  $J_{\text{C-F}} = 238.3$  Hz), 138.37, 138.33, 132.09, 129.06, 127.7, 125.7, 124.95, 121.40, 109.00 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 99.81, 97.30 (d,  $J_{\text{C-F}} = 26.4$  Hz). Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>248</sup>



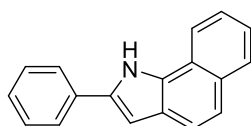
2-(4-Fluorofenil)-5-metil-1H-indol (**11t**). Obtido na forma de um sólido branco em 34% (7.5 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 1.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.16–7.09 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247.3$  Hz), 137.1, 135.1, 129.6, 129.5, 128.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 126.7, 124.0, 120.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.6$  Hz), 116.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 17.4$  Hz), 110.5, 99.4, 21.5. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>249</sup>



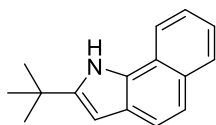
2-(4-metoxifenil)-5-methyl-1H-indol (**11u**): Obtido na forma de um sólido branco em 32% (7.6 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.26 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  159.1, 138.2, 135.7, 129.6, 128.0, 126.7, 125.5, 123.1, 119.8, 114.8, 111.2, 97.3, 55.6, 21.7. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>249</sup>



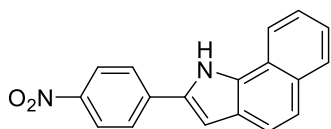
2-(*tert*-Butil)-1H-indol (**11v**): Obtido na forma de um sólido branco em 58% (9.9 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.16–7.00 (m, 2H), 6.24 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 1.37 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8, 135.8, 128.5, 121.0, 119.9, 119.6, 110.3, 96.9, 37.8, 30.3. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>250</sup>



2-Fenil-1H-benzo[g]indol (**11w**): Obtido na forma de um sólido branco em 56% (13.5 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 3H), 7.56 – 7.45 (m, 5H), 7.34 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.2, 132.5, 131.4, 130.6, 129.1, 129.0, 127.4, 125.6, 125.3, 125.0, 123.9, 121.6, 121.2, 120.6, 119.3, 101.7. Os dados espectrais estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>251</sup>

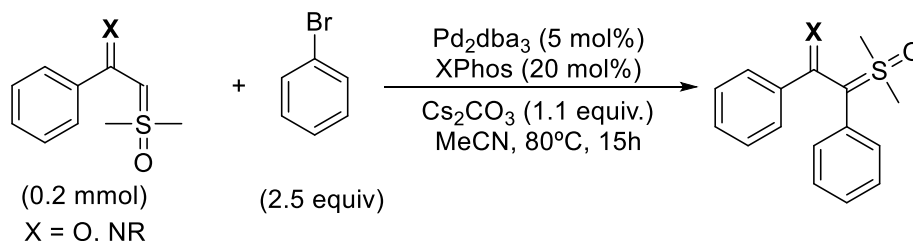


2-(*tert*-Butil)-1*H*-benzo[*g*]indol (**11x**): Obtido na forma de um sólido amarelo em 29% (6.4 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.53–7.44 (m, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 1.46 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.9, 130.0, 129.8, 128.9, 125.2, 124.2, 123.2, 121.4, 120.4, 120.4, 119.0, 98.8, 32.0, 30.6. IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3458, 3388, 3054, 2963, 2929, 2867, 1647, 1574, 1524, 1507, 1459, 1390, 1364, 1345, 1295, 1262, 1223, 1204, 1156, 1143, 1089, 1027, 1015, 938, 856, 808, 773, 739, 684, 612. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  224.1439; obtido 224.1447.



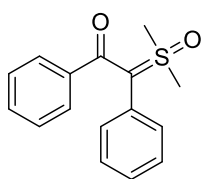
2-(4-Nitrofenil)-1*H*-benzo[*g*]indol (**11s**): Obtido na forma de um sólido branco em 34% (17 mg) de rendimento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.30 (s, 1H), 8.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.35 – 8.30 (m, 2H), 8.24 – 8.19 (m, 2H), 7.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J = 8.2, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.0, 139.1, 134.3, 133.6, 131.1, 129.0, 126.1, 125.8, 125.1, 125.0, 124.8, 122.4, 121.9, 121.5, 121.1, 105.0. IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3398, 2918, 2850, 1597, 1522, 1496, 1454, 1391, 1323, 1304, 1272, 1215, 1191, 1164, 1109, 853, 843, 817, 750, 741, 691. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  289.0977; obtido 289.1000.

#### 4.6. Procedimento geral para acoplamento intermolecular catalisado por paládio em íldeos sulfoxônios:



Sob atmosfera de nitrogênio, em um tubo de *Schlenck J-Young* foi adicionado o XPhos (0.08 mmol, 0.2 equiv),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0.02 mmol, 0.05 equiv),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.44 mmol, 1.1 equiv) e acetonitrila (MeCN) (0.4 mL). A mistura permaneceu em agitação à

temperatura ambiente durante 10 min e em seguida foi adicionado bromobenzeno (2.5 equiv) e ílideo sulfoxônio (0.4 mmol, 1 equiv). Mais acetonitrila (0.4 mL) foi adicionada e o tubo foi então selado, colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 80°C e agitado por 15 h. O produto bruto foi filtrado sobre sílica usando diclorometano para transferir todo o material. Após a evaporação de todos os voláteis, a purificação por cromatografia (sílica gel; acetato de etila) forneceu o ílideo  $\alpha$ -carbonil- $\alpha'$ -aril sulfoxônio desejado.

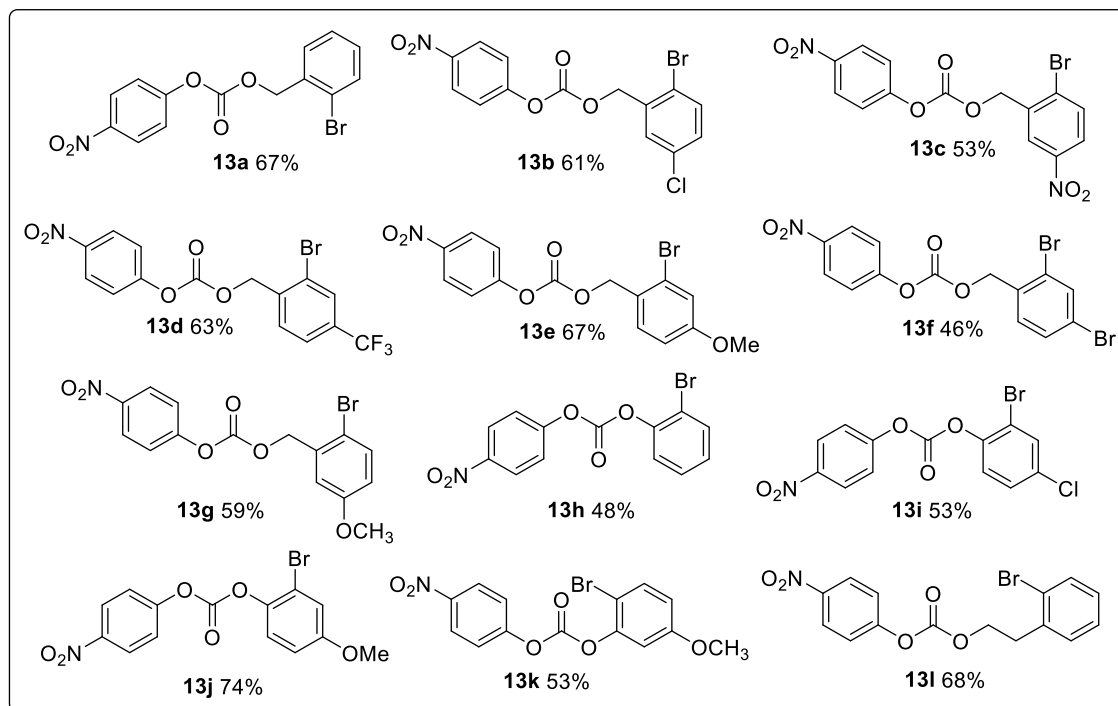
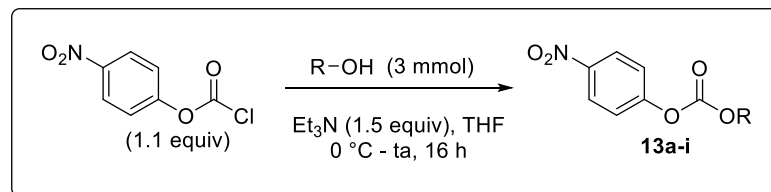


2-(dimetil(oxo)- $\lambda$ 6-sulfanilideno)-1,2-difeniletan-1-ona (**12h**): sólido branco, 74% (81 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 – 7,28 (m, 2H), 7,18 – 7,13 (m, 4H), 7,11 – 7,05 (m, 4H), 3,57 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.2, 140.3, 134.9, 132.2, 129.5, 128.8, 128.4, 127.6, 127.4, 86.9, 43.2.

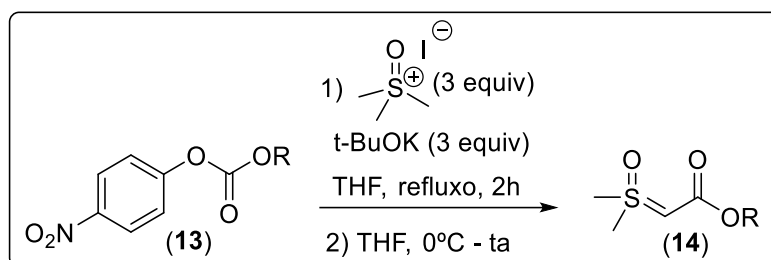
Para as reações com íldeos imidoil sulfoxônios, o mesmo procedimento foi aplicado, exceto que o bruto foi filtrado em alumina neutra usando DCM/MeOH para transferência de todo o material. Após a evaporação de todos os voláteis, a purificação foi realizada por cromatografia de alumina e eluente DCM/MeOH (9:1). Para reações quando DMF foi usado como solvente, uma extração em  $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$  foi realizada antes da cromatografia flash ou análise do bruto por RMN.

#### 4.7. Síntese de nitrocarbonatos (**13a-i**):

Em um balão de fundo redondo seco e purgado com  $\text{N}_2$  foi adicionado o substrato álcool (3 mmol), solvente THF (15 mL) e base trietilamina (3.9 mmol, 1.3 equiv). O sistema foi resfriado a 0 °C e então foi adicionado gota a gota uma solução de 4-nitrofenil cloroformato (3.3 mmol, 1.1 equiv) em THF (5 mL). A temperatura da reação foi aumentada naturalmente até a temperatura ambiente e a reação mantida em agitação por mais 16h. A mistura resultante foi filtrada, para remover o sal  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica gel; hexano/DCM (1:1)) para fornecer o correspondente nitro-carbonato (**13**).

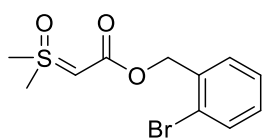


#### 4.8. Síntese de ílideos $\alpha$ -éster sulfoxônios (**14a-l**):

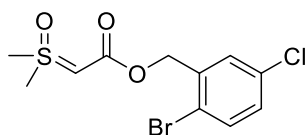


Em um balão de fundo redondo seco, protegido da luz e em atmosfera de  $\text{N}_2$ , foi adicionado o iodeto de trimetilsulfoxônio (3.0 equiv), THF seco (10 mL/mmol) e por último o *t*-butóxido de potássio (3.0 equiv). A mistura foi agitada em refluxo durante 2 horas. Após resfriamento a  $0^\circ\text{C}$ , uma solução de nitrocarbonato (**13**) (1 equiv) em THF (2 mL/mmol) foi adicionada gota a gota à mistura reacional. O sistema foi mantido em agitação a temperatura ambiente durante 1-2 horas. A mistura foi filtrada (eluição com

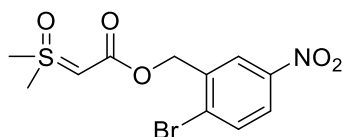
DCM) e o solvente foi evaporado. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e eluente acetato de etila foi obtido o ílideo  $\alpha$ -éster sulfoxônio (**14a-l**).



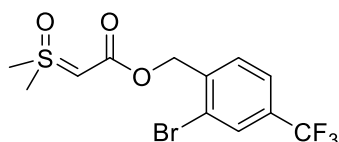
2-bromobenzil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylidene) acetato (**14a**): sólido branco, mp: 63-64 °C, 82% (751 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  7.62 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.45 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  165.8, 137.0, 132.4, 129.5, 129.3, 127.8, 122.1, 62.6, 57.4, 40.6. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrO}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  304.9842; obtido 304.9843.



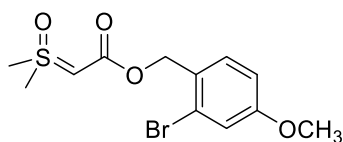
2-bromo-5-clorobenzil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylidene) acetato (**14b**): sólido branco, mp: 124-125 °C, 68% (301 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.45 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  165.5, 139.4, 134.0, 132.5, 129.2, 128.6, 120.2, 62.0, 57.6, 40.6. HRMS  $m/z$ : calculado par  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClO}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  338.9452; obtido 338.9454.



2-bromo-5-nitrobenzil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno) acetato (**14c**): sólido amarelo, mp: 134-135 °C, 49% (170 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.08 (dd,  $J$  = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.46 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  165.9, 147.4, 139.9, 134.4, 129.6, 124.4, 123.4, 62.3, 58.1, 41.1. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrNO}_5\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  349.9692; encontrado 349.9693.

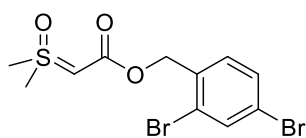


2-bromo-4-(trifluorometil)benzil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno) acetato (**14d**): sólido branco, mp: 58-59 °C, 68% (328.3 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.45 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  165.94, 142.60, 130.09 (q,  $J$  = 32.5 Hz), 129.81, 129.46 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 125.12 (q,  $J$  = 3.6 Hz), 123.67 (q,  $J$  = 272.6 Hz), 122.50, 62.56, 58.05, 41.07. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  372.9715; obtido 372.9715.



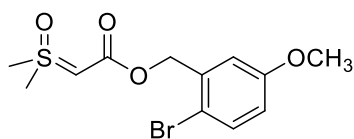
2-bromo-4-metoxibenzil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno) acetato (**14e**): sólido branco, mp: 85-86 °C, 57% (294.8 mg).

NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  7.34 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (dd,  $J$  = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  166.4, 159.9, 131.5, 129.2, 123.7, 118.0, 114.1, 62.9, 57.8, 56.1, 41.1. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrO}_4\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  334.9947; obtido 334.9948.



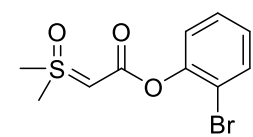
2,4-dibromobenzil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno) acetato (**14f**): sólido amarelo, mp: 90-91 °C, 80% (228.4 mg). RNM  $^1\text{H}$

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.42 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  166.1, 137.1, 134.7, 131.3, 131.2, 123.4, 121.6, 62.51, 58.0, 41.1. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  382.8947; obtido 382.8946.



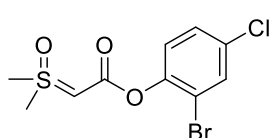
2-bromo-5-metoxibenzil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno) acetato (**14g**): sólido branco, mp: 126-127 °C, 72% (314 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  7.50 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  165.7, 158.7, 138.0, 133.0, 115.1, 114.7, 112.1, 62.5, 57.5, 55.4, 40.6. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrO}_4\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  334.9947; obtido 334.9949.



2-bromofenil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno) acetato (**14h**): sólido branco, mp: 104-105 °C, 41% (155 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7.50 (dd,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.37 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.5, 148.9, 133.1, 128.2, 126.5, 124.6, 117.1, 55.6, 42.3. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrO}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  290.9685; obtido 290.9685.

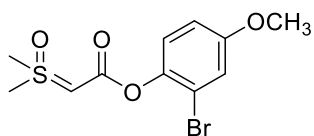


2-bromo-4-clorofenil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno) acetato (**14i**): sólido amarelo, mp: 108-109 °C, 26% (108 mg). RMN  $^1\text{H}$

NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.16

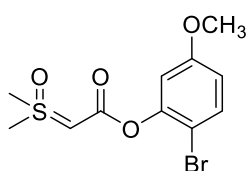


(m, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.37 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.3, 147.8, 132.7, 131.1, 128.4, 125.4, 117.8, 115.7, 55.9, 42.4. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrClO}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  324.9295; obtido 324.9297.



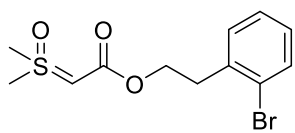
2-bromo-4-metoxifenil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno) acetato (**14j**): sólido branco, mp: 101-102 °C, 69% (268 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.9, 2.9$  Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  163.8, 156.6, 142.3, 125.2, 117.3, 116.8, 114.1, 58.2, 55.8, 40.5. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  320.9791; obtido 320.9791.



2-bromo-5-metoxifenil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno) acetato (**14k**): sólido branco, mp: 113 °C, 52% (168 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.81 – 6.60 (m, 2H),

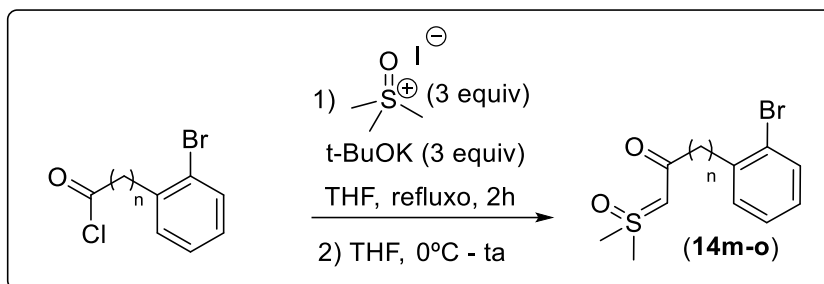
4.52 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  163.2, 159.2, 149.5, 132.6, 112.4, 110.7, 107.0, 58.5, 55.6, 40.5. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  320.9791; obtido 320.9791.



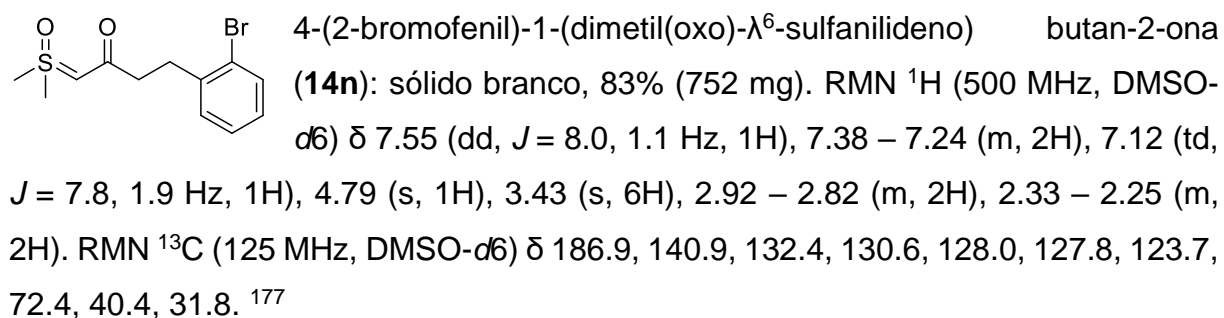
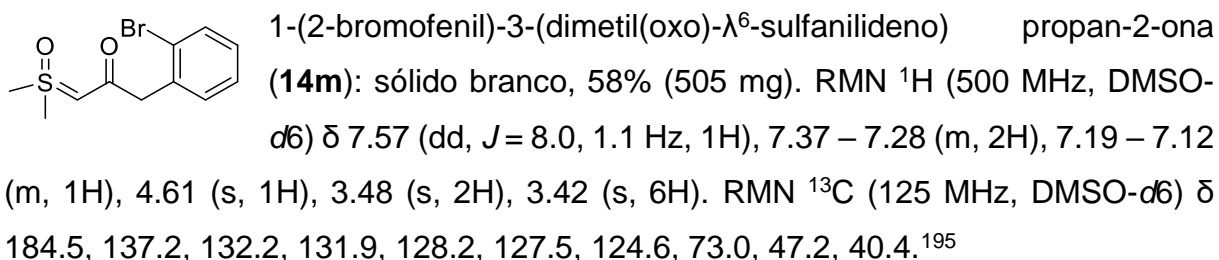
2-bromofenetil-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno) acetato (**14l**): sólido branco, mp: 96-97 °C, 69% (286.4 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.01

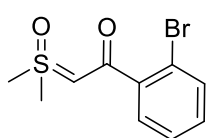
(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.02 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.3, 137.9, 132.8, 131.2, 128.1, 127.4, 124.7, 61.7, 55.0, 42.4, 35.8. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrO}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  318.9998; obtido 319.0000.

#### 4.9. Síntese de íldeos de $\alpha$ -ceto sulfoxônios (**14m-o**):



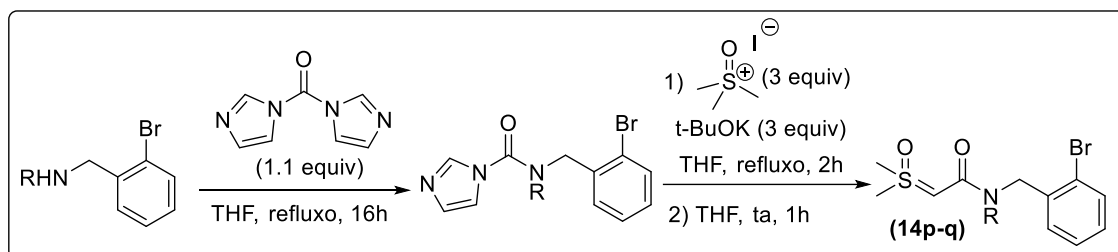
Em um balão de fundo redondo seco, protegido da luz e em atmosfera de  $N_2$ , o iodeto de trimetilsulfoxônio (3.0 equiv) foi suspenso em THF seco (10 mL/mmol). Em seguida o *t*-butóxido de potássio (3.0 equiv) foi adicionado e a mistura foi agitada em refluxo durante 2 horas. Após resfriamento a 0 °C, uma solução de cloreto de ácido (1 equiv) em THF (2 mL/mmol) foi adicionada gota a gota à mistura. Após agitação à temperatura ambiente durante 1-2 horas, a mistura resultante foi filtrada (eluição com DCM) e o solvente foi evaporado. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e eluente acetato de etila forneceu o íldeo de  $\alpha$ -ceto sulfoxônio desejado (**14m-o**).



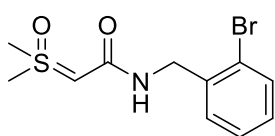


1-(2-bromofenil)-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno) etan-1-ona (**4o**): sólido branco, 81% (1.118 g). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.25 (ddd,  $J = 8.0, 5.8, 3.4$  Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.56 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182.2, 143.5, 132.8, 129.9, 128.4, 127.4, 118.7, 75.2, 40.3. <sup>106</sup>

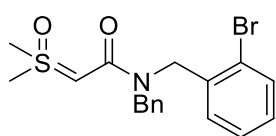
#### 4.10. Síntese de íldeos $\alpha$ -amido sulfoxônios (**14p-q**):



A um balão de duas vias seco contendo uma solução de carbonil diimidazol (1.1 equiv) em THF seco (20 mL), foi adicionado a benzilamina (10 mmol, 1 equiv). A mistura foi agitada em refluxo durante 16 horas. Após resfriamento até temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica gel; acetato de etila) para fornecer o intermediário carboxamida. Em um balão de fundo redondo seco e em atmosfera de  $\text{N}_2$ , o iodeto de trimetilsulfoxônio (3.0 equiv) foi suspenso em THF seco (10 mL/mmol). Em seguida o *t*-butóxido de potássio (3.0 equiv) foi adicionado e a mistura foi agitada em refluxo durante 2 horas. Após resfriamento a temperatura ambiente, uma solução do intermediário carboxamida (1 equiv) em THF (2 mL/mmol) foi adicionada gota a gota à mistura. Após agitação à temperatura ambiente durante 1-2 horas, a mistura resultante foi filtrada (eluição com DCM) e o solvente foi evaporado. Purificação por cromatografia (sílica gel; acetato de etila/metanol (9:1)) forneceu íldeo  $\alpha$ -amido sulfoxônio (**14p-q**).

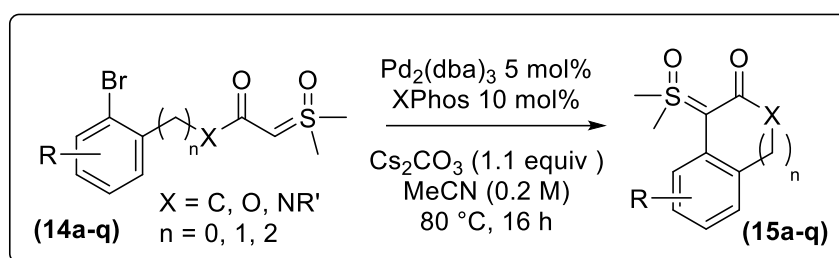


*N*-(2-bromobenzil)-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno) acetamida (**14p**): sólido branco, 81% (312 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.22 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.38 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167.3, 139.8, 132.1, 128.6, 128.4, 127.5, 122.0, 56.8, 41.5.

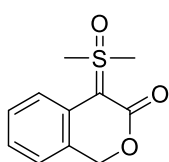


*N*-benzil-*N*-(2-bromobenzil)-2-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno) acetamida (**14q**): sólido branco, 45% (738.2 mg).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.58 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 5H), 4.37 (m, 5H), 3.41 (s, 6H).

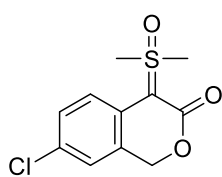
#### 4.11. Procedimento geral para acoplamento cruzado intrarmolecular de ilídeos sulfoxônios catalisado por paládio:



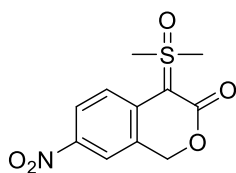
Sob atmosfera de nitrogênio, em um tubo de *Schlenck J-Young* foi adicionado o XPhos (0.02 mmol, 0.1 equiv),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0.01 mmol, 0.05 equiv),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.22 mmol, 1.1 equiv) e acetonitrila (0.5 mL). A mistura permaneceu em agitação à temperatura ambiente durante 10 min e em seguida foi adicionado o ilídeo sulfoxônio (0.2 mmol, 1 equiv). Mais acetonitrila (0.5 mL) foi adicionada e o tubo foi então selado, colocado em um banho de óleo pré-aquecido a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  e agitado por 16 h. O produto bruto foi filtrado sobre celite usando diclorometano para transferir todo o material. Após a evaporação de todos os voláteis, a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e eluente acetato de etila forneceu o produto ilídeo sulfoxônio cíclico (**15**) desejado.



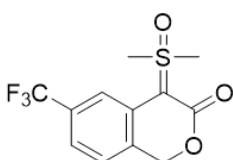
4-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno) isocroman-3-ona (**15a**): sólido branco; 96% (43.2 mg); mp:  $113\text{-}115\text{ }^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (td,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (td,  $J$  = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.56 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 132.4, 128.3, 125.7, 124.7, 122.0, 118.2, 69.2, 67.2, 43.4; IR  $\nu$  = 3707, 3665, 3001, 2921, 2866, 2844, 1747, 1620, 1597, 1483, 1458, 1411, 1381, 1325, 1309, 1294, 1269, 1248, 1231, 1200, 1121, 1059, 1051, 1048, 1019, 991, 948, 937, 828, 764, 751, 737, 704, 683, 636  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}$  225.0580  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 225.0583.



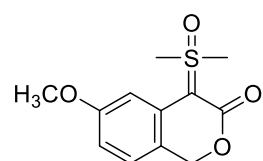
7-cloro-4-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno)isocroman-3-ona (**15b**): sólido brando; 99% (51.1 mg); mp: 86-87 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.57 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 131.0, 128.1, 127.3, 127.2, 124.7, 119.2, 68.6, 66.6, 43.6; IR  $\nu = 3707, 3034, 3002, 2919, 2873, 1752, 1621, 1594, 1516, 1476, 1452, 1406, 1365, 1325, 1312, 1283, 1263, 1244, 1228, 1190, 1137, 1090, 1058, 1055, 1023, 1004, 991, 977, 956, 933, 916, 884, 863, 814, 754, 710, 689, 660, 602$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClO}_3\text{S}$  259.0190  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 259.0191.



4-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno)-7-nitroisocroman-3-ona (**15c**): sólido amarelo; 95% (51.5 mg); mp: 164-165 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  164.1, 141.1, 140.5, 125.9, 123.8, 120.2, 117.5, 73.5, 67.0, 42.0; IR  $\nu = 3707, 3681, 2981, 2923, 2865, 1649, 1597, 1479, 1318, 1298, 1228, 1188, 1054, 1032, 1015, 951, 880, 819, 753, 737, 706, 684, 655$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{S}$  270.0431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 270.0430.

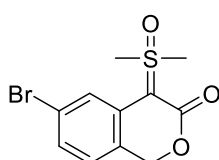


4-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno)-6-(trifluorometil) isocroman-3-ona (**15d**): sólido amarelo; 92% (55.0 mg); mp: 89-90 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.59 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 133.4, 130.5 (q,  $J = 31.8$  Hz), 128.8 (d,  $J = 1.1$  Hz), 124.9, 124.3 (q,  $J = 272.4$  Hz), 118.6 (q,  $J = 3.9$  Hz), 114.5 (q,  $J = 3.9$  Hz), 68.8, 66.9, 43.7; IR  $\nu = 3038, 2935, 1758, 1652, 1611, 1583, 1500, 1435, 1385, 1333, 1272, 1222, 1213, 1154, 1103, 1070, 1058, 1023, 997, 973, 949, 923, 892, 848, 821, 786, 761, 750, 732, 714, 694, 657, 612$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$  293.0454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 293.0456.



4-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanylideno)-6-metoxisocroman-3-ona (**15e**): sólido amarelo; 99% (51.8 mg); mp: 107-109 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125

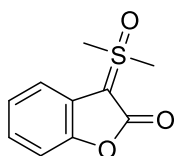
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 159.8, 133.8, 125.5, 118.3, 106.7, 104.7, 68.9, 67.2, 55.4, 43.5; IR ν = 3707, 3681, 2973, 2921, 2865, 2844, 2074, 1630, 1598, 1581, 1498, 1468, 1454, 1432, 1407, 1373, 1321, 1296, 1278, 1240, 1212, 1197, 1177, 1125, 1060, 1049, 1033, 1019, 949, 940, 861, 840, 803, 758, 734, 715, 698, 680, 640, 611 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>S 255.0686 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 255.0683.



6-bromo-4-(dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno)isocroman-3-ona (**15f**):

sólido amarelo; 22% (13.0 mg); mp: 100-101 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.59 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz,

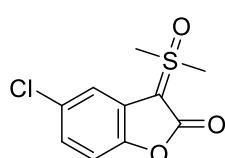
CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2, 134.62, 126.1, 124.8, 124.3, 122.5, 120.7, 68.9, 66.6, 43.8; IR ν = 3008, 2963, 2918, 2870, 1754, 1624, 1587, 1557, 1518, 1476, 1454, 1434, 1405, 1372, 1313, 1292, 1267, 1250, 1225, 1198, 1126, 1079, 1052, 1018, 987, 943, 862, 831, 800, 757, 738, 705, 681, 642, 613 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>S 302.9685 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 302.9683.



3-(dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno) benzofuran-2(3*H*)-ona (**15h**): sólido amarelo; 89% (37.4 mg); mp: 123-124 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 3H), 3.59 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C (125

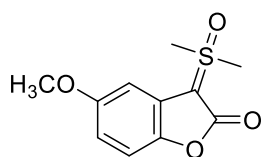
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.9, 147.0, 126.1, 123.0, 122.0, 114.8, 109.8, 65.6, 42.1; IR ν = 3025, 2999, 2918, 1697, 1607, 1584, 1470, 1455, 1356, 1305, 1287, 1246, 1187, 1168, 1031, 954, 904, 858, 752, 745, 681 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>S 211.0429 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 211.0439.



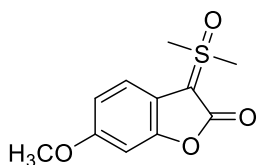
5-chloro-3-(dimetil(oxo)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno) benzofuran-2(3*H*)-ona (**5i**):

sólido branco; 92% (45.2 mg); mp: 185 °C (decomp.); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz,

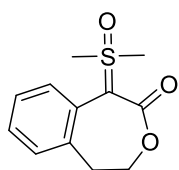
DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.5, 144.4, 128.3, 126.7, 120.1, 114.0, 110.0, 69.0, 40.1; IR ν = 3099, 3017, 1667, 1575, 1459, 1344, 1286, 1247, 1181, 1166, 1105, 1043, 990, 951, 920, 845, 798, 749, 728, 699, 684, 631 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClO<sub>3</sub>S 245.0034 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 245.0048.



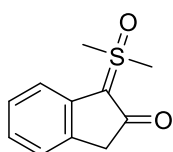
3-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-5-metoxibenzofuran-2(3*H*)-ona (**15j**): sólido branco; 93% (44.9 mg); mp: 160-161 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5, 156.1, 141.5, 127.0, 110.0, 106.9, 101.2, 65.7, 56.1, 42.2; IR  $\nu = 3027, 2931, 1698, 1594, 1480, 1340, 1305, 1293, 1191, 1166, 1038, 1027, 964, 946, 878, 822, 803, 793, 762, 735, 717, 689, 638, 618$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{S}$  241.0529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 241.0528.



3-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-6-metoxibenzofuran-2(3*H*)-ona (**15k**): sólido amarelo; 90% (43.0 mg); mp: 150 °C (decomp.); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.65 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  253.6, 245.1, 236.9, 208.8, 204.0, 197.3, 185.8, 155.4, 144.4, 129.7. IR  $\nu = 3006, 2967, 2921, 2866, 2844, 1703, 1625, 1586, 1487, 1299, 1278, 1196, 1184, 1147, 1118, 1055, 1032, 945, 932, 898, 842, 794, 758, 735, 723, 704, 690, 655, 626$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{S}$  241.0529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 241.0531.

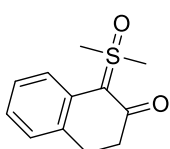


1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-4,5-dihidrobenzo[d]oxepin-2(1*H*)-ona (**15l**): sólido branco; 96% (45.6 mg); mp: 135-136 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 – 7.11 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 2H), 3.55 (s, 6H), 2.99 – 2.88 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 139.0, 131.4, 128.6, 128.2, 126.4, 125.6, 74.6, 69.9, 44.2, 34.6; IR  $\nu = 2981, 2924, 2871, 1624, 1597, 1385, 1329, 1310, 1206, 1150, 1054, 1031, 1018, 756, 695, 667, 618$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}$ ; 239.0736  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 239.0737.



1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**15m**): sólido marrom; 82% (34.0 mg); mp: 82-83 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 0.8$  Hz, 1H), 6.94 (td,  $J =$

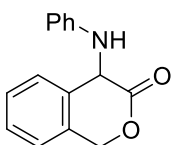
7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.2, 141.4, 131.4, 127.1, 124.1, 121.7, 115.0, 80.3, 44.0, 41.8; IR  $\nu$  = 3004, 2917, 1593, 1570, 1469, 1458, 1421, 1384, 1314, 1270, 1243, 1182, 1028, 969, 943, 823, 743, 711, 662, 611  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}$  209.0631  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 209.0630.



1-(dimetil(oxo)- $\lambda^6$ -sulfanilideno)-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (**15n**): sólido amarelo; 98% (43.3 mg); mp: 102-103  $^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.85 (td,  $J$  = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.34 (dd,  $J$  = 8.1, 6.1 Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.7, 133.3, 132.5, 127.5, 126.4, 122.5, 120.5, 81.4, 43.9, 37.6, 29.1; IR  $\nu$  = 3015, 2839, 1552, 1484, 1355, 1330, 1266, 1243, 1189, 1171, 1111, 1034, 963, 941, 781, 749, 699, 669  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$  223.0787  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 223.0783.

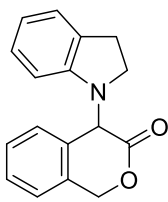
#### 4.12. Procedimento geral para inserção N-H ou funcionalização C-H em ilídeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônio cíclicos catalisada por irídio:

Em um tubo *J-Young Schlenk* previamente seco e sob atmosfera de argônio foi adicionado o ilídeo sulfoxônio (0.1 mmol), solvente dicloroetano seco (0.4 mL) e substrato indol ou anilina (0.2 mmol, 2 equiv). O sistema foi submetido a 3 ciclos de *freeze-pump-thaw* e preenchido novamente com atmosfera de argônio. O catalisador  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (2 mol%) foi rapidamente adicionado, o sistema foi selado e imerso em banho de óleo aquecido a 80 $^\circ\text{C}$  por 16h. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna de sílica usando hexano e hexano/AcOEt (8:2) como eluente para fornecer o produto de inserção N-H ou de funcionalização C-H desejado.

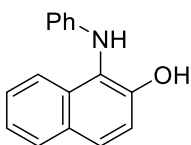


4-(fenilamino)isocroman-3-ona (**16aa**): sólido branco, 93% (44.4 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.22 (m, 4H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 6.75 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 2H), 5.42 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 5.24 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2, 147.1, 134.1, 131.1, 129.6, 129.4, 128.0, 125.5, 125.0, 119.1, 113.8, 69.3, 56.9. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  240.1019; obtido 240.1016.

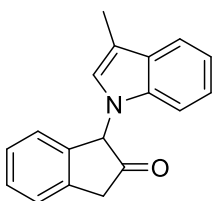




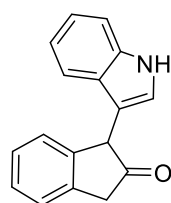
4-(indolin-1-il) isocroman-3-ona (**16ab**): sólido branco, 93% (24.5 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.07 (dd,  $J = 7.2, 0.5$  Hz, 1H), 6.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 10.9, 3.8$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.74 – 3.53 (m, 2H), 3.21 – 2.97 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 149.9, 131.5, 131.3, 130.0, 128.9, 127.2, 127.0, 126.3, 124.9, 124.7, 118.8, 108.0, 69.1, 58.3, 51.0, 28.6. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  266.1176; obtido 266.1178.



1-(fenilamino)naftalen-2-ol (**16na**): sólido branco, 44% (10.6 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (dd,  $J = 17.4, 8.5$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.1, 4.7$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.57 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.2, 146.8, 132.2, 129.8, 129.2, 128.8, 127.2, 123.6, 121.6, 119.9, 118.7, 117.0, 114.4. Dados obtidos estão de acordo com os reportados na literatura.<sup>252</sup>

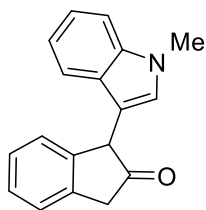


1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**16mf**): óleo amarelo, 35% (9.2 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.95 – 6.93 (m, 1H), 6.60 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.73 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 22.2$  Hz, 1H), 2.22 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.5, 137.5, 136.8, 136.3, 129.4, 129.32, 128.3, 125.5, 125.4, 124.2, 122.0, 119.4, 119.3, 112.1, 109.3, 64.0, 41.6, 9.7.

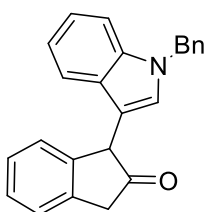


1-(1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17a**) ou (**16md**): óleo amarelo; 64% (16.0 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 6H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.78 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.7, 141.6, 136.8, 136.6, 127.8, 127.7, 126.4, 125.7, 124.8, 123.2, 122.4, 119.9, 119.4, 113.1, 111.3, 51.9, 42.9; IR  $\nu = 3404$  (w), 3054 (w), 2921 (w), 1744 (s), 1613 (w), 1463 (w), 1424 (w), 1344 (w), 1260 (w), 1184 (w), 1138 (w), 1090 (w), 1020 (w),

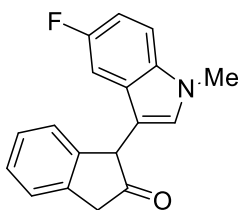
880 (w), 807 (w), 738 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}$  248.1075  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 248.1085.



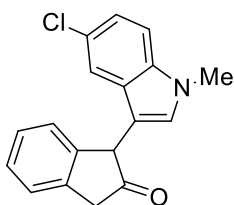
1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17b**) ou (**16me**): óleo amarelo; 98% (25.6 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 5H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.73 – 3.56 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.8, 141.9, 137.5, 136.9, 127.8, 127.0, 125.9, 124.9, 122.1, 119.6, 119.5, 111.6, 109.5, 51.9, 43.0, 32.9; IR  $\nu = 3053, 2925, 1747, 1615, 1540, 1471, 1377, 1334, 1244, 1137, 1065, 1017, 812, 740, 665$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}$  262.1232  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 262.1229.



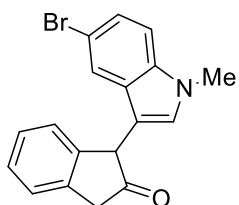
1-(1-benzil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17c**): óleo amarelo; 75% (25.3 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 8H), 7.14 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.26 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.7, 141.8, 137.5, 137.2, 137.0, 128.9, 127.9, 127.7, 127.3, 126.9, 125.9, 124.9, 122.3, 119.8, 119.8, 112.3, 110.0, 52.0, 50.2, 43.0; IR  $\nu = 3040, 2921, 1748, 1614, 1460, 1385, 1343, 1257, 1169, 1070, 1023, 735$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  338.1545; obtido 338.1561.



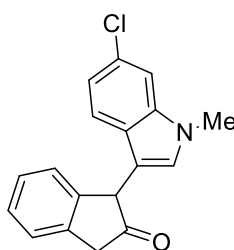
1-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17d**): óleo vermelho; 79% (22.15 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.7, 5.2$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 9.8, 2.2$  Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.72 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.5, 160.0 (d,  $J = 238.3$  Hz), 141.4, 137.4 (d,  $J = 12.0$  Hz), 136.8, 128.0 (d,  $J = 3.6$  Hz), 127.8, 127.8, 125.7, 124.8, 123.4, 120.4 (d,  $J = 10.1$  Hz), 111.8, 108.1 (d,  $J = 24.6$  Hz), 95.8 (d,  $J = 26.1$  Hz), 51.7, 42.8, 32.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.5; IR  $\nu = 3068, 2935, 1750, 1621, 1476, 1376, 1335, 1242, 1173, 1138, 1102, 1066, 923, 828, 801, 738$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FNO}$  280.1138  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 280.1131.



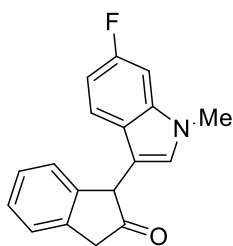
1-(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17e**): óleo vermelho; 65% (19.3 mg); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 214.6, 141.4, 136.9, 135.9, 129.1, 128.1, 128.0, 127.9, 125.7, 125.4, 125.1, 122.5, 119.1, 111.3, 110.6, 51.7, 43.0, 33.1; IR  $\nu$  = 3061, 2923, 1747, 1617, 1528, 1470, 1428, 1376, 1296, 1235, 1139, 1066, 863, 793, 741 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClNO 296.0842 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 296.0830.



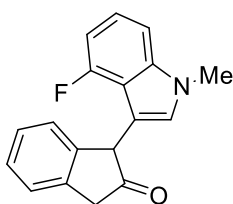
1-(5-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17f**): óleo vermelho; 58% (19.7 mg); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 214.5, 141.4, 136.9, 136.1, 128.9, 128.7, 128.1, 128.0, 125.7, 125.1, 125.0, 122.2, 113.0, 111.3, 111.0, 51.7, 42.9, 33.1; IR  $\nu$  = 3067, 2920, 2852, 1749, 1681, 1472, 1422, 1370, 1238, 1140, 1098, 1069, 792, 735, 665, 631cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrNO 340.0337 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 340.0333.



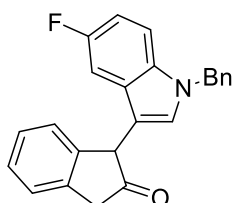
1-(6-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17g**): sólido amarelo; 78% (23.0 mg); mp: 61-62 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 214.5, 141.5, 137.9, 136.9, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 125.8, 125.6, 125.0, 120.6, 120.2, 111.9, 109.6, 51.8, 42.9, 33.0; IR  $\nu$  = 3065, 2922, 1750, 1610, 1524, 1473, 1420, 1368, 1327, 1306, 1263, 1229, 1194, 1135, 803, 734 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClNO 296.0842 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 296.0845.



1-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17h**): sólido amarelo; 41% (11.44 mg); mp: 118-119 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 214.6, 160.2 (d, *J* = 238.2 Hz), 141.6, 137.6 (d, *J* = 12.0 Hz), 137.0 (s), 128.2 (d, *J* = 3.5 Hz), 128.0, 127.9, 125.8, 125.0, 123.5, 120.6 (d, *J* = 10.2 Hz), 111.9, 108.3 (d, *J* = 24.7 Hz), 95.9 (d, *J* = 26.2 Hz), 51.8, 42.9, 33.0; <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -120.5 (s). IR ν = 3068, 2919, 1750, 1622, 1582, 1551, 1525, 1476, 1421, 1376, 1334, 1242, 1173, 1138, 1101, 1065, 922, 827, 800, 737, 694, 661 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FNO 280.1138 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 280.1149.

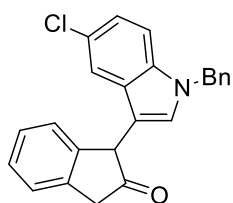


1-(4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17i**): sólido amarelo; 40% (11.2 mg); mp: 59-60 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 11.0, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 215.5, 156.8 (d, *J* = 246.4 Hz), 142.7, 140.3 (d, *J* = 11.8 Hz), 136.9, 128.6, 127.6 (d, *J* = 4.4 Hz), 125.3, 124.8, 122.6 (d, *J* = 7.9 Hz), 115.5 (d, *J* = 20.4 Hz), 109.7 (d, *J* = 3.6 Hz), 105.7 (d, *J* = 3.5 Hz), 104.8, 104.6, 52.4, 43.2 (d, *J* = 2.2 Hz), 33.2; <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -120.5; IR ν = 3067, 2920, 1750, 1628, 1573, 1496, 1470, 1422, 1323, 1233, 1144, 1077, 950, 775, 734 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FNO 280.1138 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 280.1147.

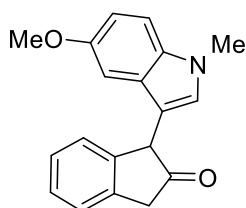


1-(1-benzil-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17j**): sólido vermelho; mp: 70-71 °C; 67% (23.8 mg); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 7H), 7.11 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 214.5, 157.9 (d, *J* = 235.1 Hz), 141.3, 137.1, 137.0, 133.7, 129.0, 128.0, 127.9, 127.9, 126.8, 125.8, 125.1, 112.2 (d, *J* = 4.8 Hz), 110.8 (d, *J* = 4.1 Hz), 110.7, 110.6, 104.8 (d, *J* = 23.8 Hz), 51.9, 50.5, 43.0; RMN

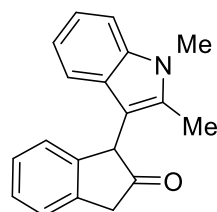
$^{19}\text{F}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.5; IR  $\nu$  = 3065, 3031, 2921, 1750, 1622, 1579, 1482, 1451, 1393, 1303, 1259, 1182, 1141, 1094, 1071, 1025, 917, 852, 794, 734, 701, 639  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FNO}$  356.1451  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 356.1442.



1-(1-benzil-5-cloro-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17k**); óleo amarelo; 70% (26.0 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 6H), 7.24 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.74 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.3, 141.3, 137.0, 137.0, 135.5, 129.0, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 126.8, 125.7, 125.7, 125.1, 122.7, 119.3, 112.0, 111.1, 51.7, 50.5, 43.0; IR  $\nu$  = 3065, 3029, 2920, 2249, 1750, 1607, 1469, 1454, 1391, 1355, 1297, 1171, 1139, 1069, 908, 864, 793, 731, 699, 657  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClNO}$  372.1155  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 372.1165.

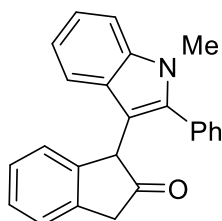


1-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17n**); óleo amarelo, 72% (21.1 mg). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 5H), 3.69 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.8, 154.1, 141.8, 137.0, 132.9, 128.3, 127.9, 127.9, 127.4, 125.9, 124.9, 112.3, 111.0, 110.3, 101.5, 55.9, 51.9, 42.9, 33.1. IR  $\nu$  = 3049, 2918, 2832, 1749, 1676, 1622, 1576, 1488, 1423, 1386, 1261, 1217, 1172, 1137, 1059, 1035, 907, 794, 736, 657  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  292.1338  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 292.1346.

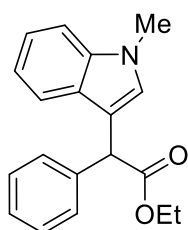


1-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17o**); red oil; 80% (22.0 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.08 – 7.11 (m, 2H), 6.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.80 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.38 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216.1, 142.1, 136.8, 136.5, 135.0, 127.7, 127.5, 127.3, 125.6, 124.7, 120.7, 119.1, 118.0, 108.8, 107.5, 51.7, 43.4, 29.7, 10.7; IR  $\nu$  = 3046, 2917, 2849, 2246, 1749, 1611, 1471,

1403, 1367, 1332, 1231, 1137, 1055, 909, 735, 647  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}$  276.1388  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 276.1390.



1-(1-metil-2-fenil-1*H*-indol-3-il)-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona (**17p**); sólido vermelho; mp: 63 – 64 °C; 64% (21.6 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 – 7.39 (m, 5H), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J = 7.6, 0.5$  Hz, 1H), 6.92 – 6.89 (m, 1H), 6.74 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.72 (d,  $J = 22.6$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 22.4$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216.4, 142.5, 140.8, 137.5, 136.5, 131.3, 131.0, 128.7, 128.6, 127.8, 127.6, 126.2, 125.7, 124.8, 122.0, 119.7, 119.1, 109.7, 109.6, 51.9, 43.6, 31.1; IR  $\nu = 3051, 2918, 2849, 1748, 1606, 1466, 1396, 1362, 1335, 1266, 1135, 1064, 1019, 924, 840, 785, 733, 701, 659$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}$  338.1845  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 338.1852.

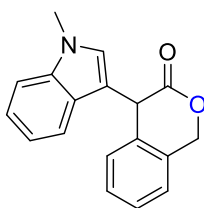


etil 2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-fenilacetato (**17q**); sólido amarelo; 45% (13.2 mg); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 138.9, 137.0, 128.5, 128.3, 127.8, 127.1, 127.0, 121.8, 119.1, 119.06, 112.2, 109.3, 61.1, 48.9, 32.8, 14.2; IR  $\nu = 3058, 3028, 2979, 2932, 1728, 1601, 1546, 1471, 1369, 1330, 1304, 1229, 1148, 1029, 739, 699$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  294.1494  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 294.1496.

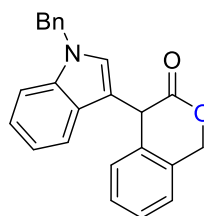
#### 4.13. Procedimento geral para funcionalização C-H organocatalisada de indóis usando ilídeos sulfoxônios cíclicos:

Aquecimento convencional: A um tubo de reação seco e purgado com argônio foi adicionado o ilídeo sulfoxônio (0.10 mmol, 1.0 equiv.), 0.5 mL de acetonitrila, o indol (0.15 mmol, 1.5 equiv.) e difenil fosfato (0.02 mmol, 0.2 equiv.). O frasco foi vedado e a reação foi agitada a 80 °C por 16 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica e uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila como eluente.

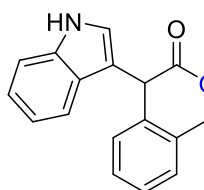
Micro-ondas: A um tubo de reação em microondas de 4 mL seco e purgado com argônio foram adicionados ilídeo sulfoxônio (0.10 mmol, 1.0 equiv), 0.5 mL de acetonitrila, o indol (0.15 mmol, 1.5 equiv) e difenil fosfato (5.0 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv). O tubo foi vedado com uma tampa de Teflon para micro-ondas e a reação foi aquecida por 60-90 min a 80°C em MW. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna usando gel de sílica e uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila como eluente.



4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**18a**); óleo amarelo; 75% (20.8 mg); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.72 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 137.6, 134.9, 132.2, 129.0, 128.1, 127.7, 127.7, 127.1, 124.8, 122.4, 120.1, 119.8, 109.5, 107.6, 69.8, 44.8, 33.0; IR  $\nu$  = 3049, 2929, 2881, 2248, 1739, 1614, 1474, 1388, 1332, 1237, 1177, 1131, 1038, 909, 739 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> 278.1181 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 278.1191.

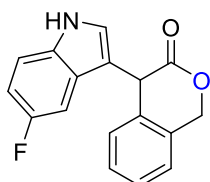


4-(1-benzil-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**18b**); óleo amarelo; 15% (5.3 mg). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 5H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.30 – 5.21 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.8, 137.3, 137.2, 134.8, 132.2, 129.1, 128.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.3, 126.7, 124.9, 122.6, 120.2, 120.1, 110.1, 108.3, 69.8, 50.3, 44.9; IR  $\nu$  = 3055, 2921, 2852, 1739, 1609, 1461, 1386, 1336, 1263, 1236, 1176, 1132, 1034, 805, 732, 697 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> 354.1494 [M+H]<sup>+</sup>; obtido 354.1498.

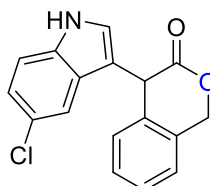


4-(1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**18d**); sólido branco; mp: 73-74 °C; 82% (21.3 mg); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.21

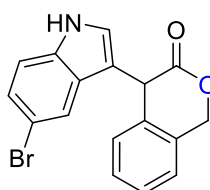
(s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.1, 136.8, 134.7, 132.1, 129.0, 127.7, 126.5, 124.8, 123.8, 122.7, 120.2, 119.9, 69.8, 44.8; IR  $\nu$  = 3396, 3054, 2983, 2923, 1726, 1616, 1489, 1457, 1422, 1386, 1343, 1237, 1182, 1147, 1101, 1032, 964, 867, 818, 735, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$  264.1025  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; encontrado 264.1031.



4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)isocroman-3-ona (**18e**); sólido amarelo; mp: 30-31  $^{\circ}\text{C}$ ; 45% (12.6 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J$  = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 6.95 (td,  $J$  = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 158.0 (d,  $J$  = 235.4 Hz), 134.3, 133.3, 132.0, 129.1, 127.8, 127.6, 126.9 (d,  $J$  = 10.1 Hz), 125.6, 124.9, 112.2 (d,  $J$  = 9.7 Hz), 111.2 (d,  $J$  = 26.5 Hz), 109.2 (d,  $J$  = 4.8 Hz), 104.9 (d,  $J$  = 24.2 Hz), 69.8, 44.6; RMN  $^{19}\text{F}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -123.43; IR  $\nu$  = 3358, 3055, 2957, 2922, 2853, 1727, 1582, 1486, 1458, 1387, 1347, 1262, 1238, 1166, 1033, 938, 851, 798, 733, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  282.0930; obtido 282.0927.



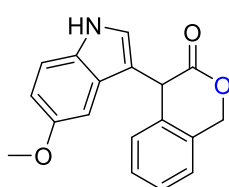
4-(5-cloro-1H-indol-3-yl)isocroman-3-ona (**18f**); óleo amarelo; 49% (14.5 mg); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 5.41 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7, 135.1, 134.3, 132.1, 129.2, 127.9, 127.7, 127.5, 126.2, 125.2, 124.9, 123.3, 119.5, 112.5, 109.2, 69.8, 44.4; IR  $\nu$  = 3350, 2959, 2923, 2853, 1726, 1459, 1386, 1261, 1181, 1141, 1101, 1029, 893, 799, 733, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$  298.0635  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 298.0625.



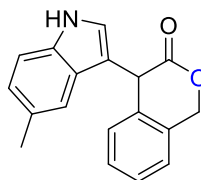
4-(5-bromo-1H-indol-3-yl)isocroman-3-ona (**18g**); óleo amarelo; 59% (20.2 mg); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 7.24 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 135.4, 134.3,



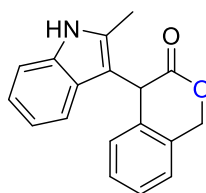
132.1, 129.2, 128.3, 127.9, 127.5, 125.8, 125.1, 124.9, 122.5, 113.7, 112.9, 109.1, 69.8, 44.4. IR  $\nu$  = 3348, 2958, 2923, 2853, 1727, 1457, 1387, 1237, 1182, 1150, 1103, 1032, 884, 798, 735, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$  342.0130  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 342.0135



4-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**18i**); sólido branco; mp: 41-42 °C; 62% (18.2 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J$  = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.78 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 154.4, 134.6, 132.2, 131.8, 129.0, 127.8, 127.7, 126.9, 124.9, 124.3, 113.3, 112.2, 108.7, 101.3, 69.8, 55.9, 44.9; IR  $\nu$  = 3359, 2992, 2936, 2831, 1724, 1625, 1583, 1484, 1457, 1386, 1300, 1237, 1210, 1173, 1104, 1031, 925, 832, 799, 753, 734, 700, 630  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  294.1130  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 294.1143.

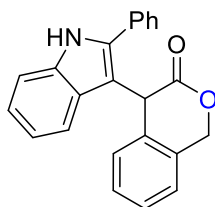


4-(5-metil-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**18j**); óleo amarelo; 62% (17.1 mg); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 5.28 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.41 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 135.1, 134.9, 132.2, 129.6, 129.0, 127.7, 127.7, 126.8, 124.8, 124.4, 123.8, 119.5, 111.1, 108.7, 69.8, 44.8, 21.7; IR  $\nu$  = 3394, 3035, 2920, 2873, 2249, 1730, 1589, 1486, 1387, 1237, 1178, 1147, 1103, 1033, 964, 907, 798, 730, 647  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  278.1181  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 278.1190.



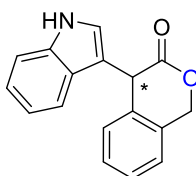
4-(2-metil-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**18k**); sólido branco; mp: 75-76 °C; 76% (21.0 mg); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.54 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 2.23 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 135.6, 134.3, 134.2, 132.1, 128.9, 127.8, 127.4, 127.0, 124.5, 121.4, 119.8, 118.9, 110.7, 104.7, 69.6, 42.7, 12.4; IR  $\nu$  = 3389, 3054, 2922,

2854, 1729, 1604, 1487, 1460, 1383, 1306, 1269, 1238, 1185, 1142, 1033, 903, 867, 735, 697  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  278.1181  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 278.1190.

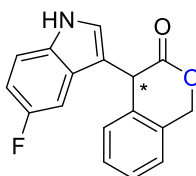


4-(2-fenil-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**18l**); sólido branco; mp: 95-96 °C; 68% (23.1 mg); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 6H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.48 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 5.17 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2, 138.0, 136.3, 134.2, 132.3, 131.6, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 127.2, 127.1, 126.9, 124.3, 122.6, 120.9, 120.0, 111.2, 106.1, 69.4, 42.9; IR (neat)  $\nu = 3387, 3058, 2924, 2872, 2249, 1732, 1605, 1488, 1456, 1383, 1239, 1152, 1035, 907, 735, 700, 648$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  340.1338  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; obtido 340.1355.

Reação assimétrica: Em um frasco de boro silicato de 2 mL previamente seco e purgado com argônio foi adicionado o ílideo sulfoxônio (0.1 mmol, 1.0 equiv.), solvente  $\text{CHCl}_3$  (0.2 mL) e catalisador ácido fosfórico (S)-TRIP (3.76 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv.). A reação foi agitada à temperatura ambiente por vinte minutos antes da adição de indol (0.15 mmol 1.5 equiv.). A reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente durante 1-3 dias até o consumo de todo o substrato do ílideo enxofre observado por TLC. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica e uma mistura adequada de hexano/acetato de etila como eluente. O valor de excesso enantiomérico (ee) e razão enantiomérica (er) foi determinado por análise de HPLC em coluna quiral do produto isolado.

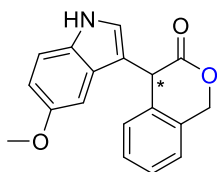


4-(1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**8dd**); 94% (24.7 mg); 86:14 *er*;  $[\alpha]_{\text{D}23} = 105^\circ$  ( $c = 0.01$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC: (AD-H, hexano/isopropanol = 88/12, fluxo = 0.9 mL/min,  $\lambda = 220$  nm)  $t_{\text{R}} = 38.590$  min (major), 44.238 min (minor).

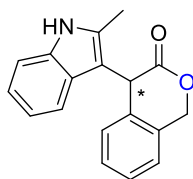


4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**8ee**); 73% (20.60mg); 67:33 *er*;  $[\alpha]_{\text{D}23} = 47^\circ$  ( $c = 0.01$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC: (AD-H,

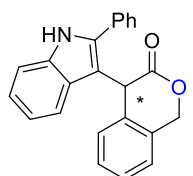
hexano/isopropanol = 90/10, fluxo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm) tR = 42.679 min (major), 47.579 min (minor).



4-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**8ii**); 91% (26.7 mg); 85:15 *er*;  $[\alpha]_D^{23} = 33^\circ$  ( $c = 0.01$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC: (AD-H, hexano/isopropanol = 80/20, fluxo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm) tR = 19.271 min (major), 28.270 min (minor).



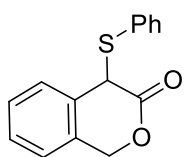
4-(2-metil-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**8kk**); 87% (24.1 mg), 92:8 *er*;  $[\alpha]_D^{23} = 440^\circ$  ( $c = 0.01$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC: (AD-H, hexano/isopropanol = 90/10, fluxo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm) tR = 30.308 min (major), 33.803 min (minor).



4-(2-fenil-1*H*-indol-3-il)isocroman-3-ona (**8ll**); 22% (8.2 mg). 96:4 *er*;  $[\alpha]_D^{23} = -772^\circ$  ( $c = 0.005$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC: (celulose, hexano/isopropanol = 90/10, fluxo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm) tR = 23.926 min (major), 30.715 min (minor).

#### 4.14. Reação de inserção S-H de lídeos sulfoxônios:

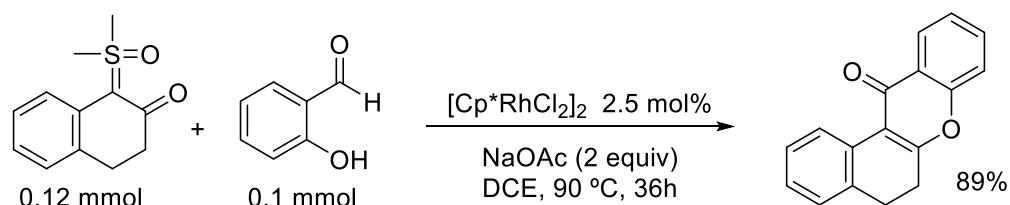
Em um frasco de boro silicato de 4 mL previamente seco e purgado com nitrogênio, foram adicionados o lídeo sulfoxônio (0.1 mmol), o solvente acetonitrila seca (0.5 mL) e o substrato aril-tiol (0.11 mmol, 1.1 equiv.). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura ambiente até ao consumo total do lídeo de enxofre observado por TLC. Após a evaporação de todos os voláteis sob vácuo, a purificação por cromatografia em gel de sílica e eluente hexano/AcOEt forneceu o produto de inserção S-H desejado.



4-(feniltio)isocroman-3-ona (**16aj**): sólido amarelo; 91% (46.4 mg); mp: 76-77 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 5H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 5.59 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.83 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 134.8,

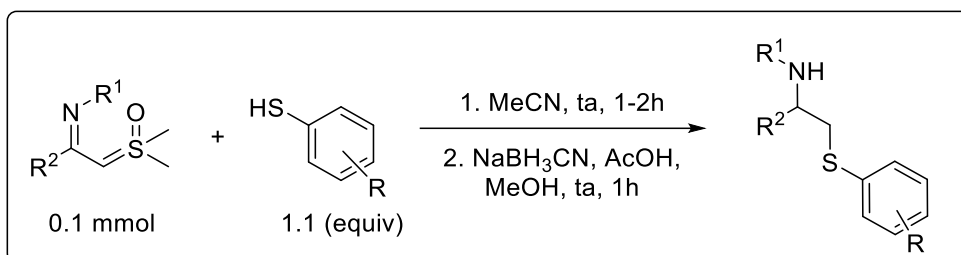
132.4, 131.3, 131.0, 129.5, 129.4, 129.1, 128.8, 128.3, 124.9, 69.9, 50.0. HRMS  $m/z$ : calculado para  $C_{15}H_{13}O_2S$   $[M + H]^+$  257.0631; obtido 257.0625.

#### 4.15. Procedimento geral para a reação em cascata de ativação de C-H/ciclização intramolecular promovido pelo complexo $[Rh(III)]$ :



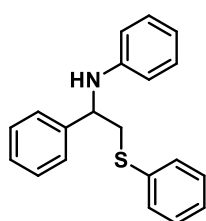
A um tubo de reação previamente seco e purgado com nitrogênio, foi adicionado o substrato ílideo sulfoxônio cíclico (0.12 mmol), salicilaldeído (0.10 mmol), catalisador  $[Cp^*RhCl_2]_2$  (0.0025 mmol, 2.5 mol%), NaOAc (0.20 mmol, 2 equiv.) e DCE (2.0 mL). O tubo foi selado e a reação agitada a 90°C durante 36 h. Em seguida, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e a mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica e eluente hexano/AcOEt 8:2 para obter o produto 5,6-dihidro-12H-benzo[a]xanten-12-ona em 89% (22.1 mg) de rendimento. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J = 8.6, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 2.96 – 2.91 (m, 2H), 2.88 – 2.85 (m, 2H). RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175.7, 167.3, 155.1, 133.7, 133.2, 130.4, 127.4, 127.3, 127.3, 126.9, 126.6, 125.2, 124.8, 117.7, 115.8, 28.4, 27.8.

#### 4.16. Procedimento geral para síntese de $\beta$ -amino-tioéteres a partir de íldeos imidoil sulfoxônios:

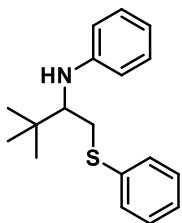


**Inserção S-H:** Em um frasco de boro silicato de 3 mL previamente seco foi adicionado o íldeo imidoil sulfoxônio (0.1 mmol). O sistema foi preenchido com argônio e então o solvente acetonitrila seco (0.5 mL) e o substrato aril-tiol (0.11 mmol, 1.1 equiv.) foram adicionados. A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura ambiente até ao consumo total íldeo de enxofre observado por TLC de alumina. O solvente foi evaporado e a mistura bruta usada diretamente na próxima etapa sem purificação adicional.

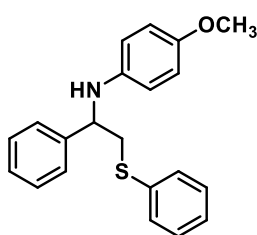
**Redução do grupo imino:** No mesmo frasco contendo o produto bruto da reação de inserção S-H sob atmosfera de argônio foi adicionado o solvente metanol (1 mL) e o ácido acético (0.11 mmol, 1.1 equiv.). O NaBH<sub>3</sub>CN (0.4 mmol, 4 equiv.) foi então adicionado rapidamente. Após agitação em temperatura ambiente por 2 horas, foi adicionado 10 mL de H<sub>2</sub>O e o produto extraído com DCM (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel e hexano/acetato de etila (9:1) como eluente para obtenção dos produtos  $\beta$ -amino-tioéteres (**21a-u**) e (**22a-e**).



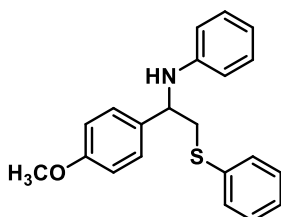
*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21a**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 88% (26 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.20 (m, 10H), 7.06 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 6.66 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.39 (dd,  $J$  = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J$  = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J$  = 13.5, 9.2 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  147.3, 142.5, 135.1, 130.7, 129.3, 129.2, 129.0, 127.7, 127.0, 126.5, 118.0, 113.9, 57.4, 42.8.



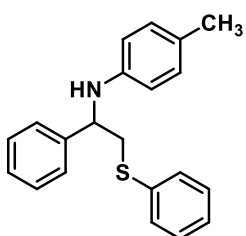
*N*-(3,3-dimetil-1-(feniltio)butan-2-il)anilina (**21b**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 94% (26.2 mg). RMN  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.06 (m, 7H), 6.63 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 0.98 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.2, 137.0, 129.8, 129.3, 129.0, 126.2, 117.0, 113.2, 61.7, 37.9, 36.5, 27.0.



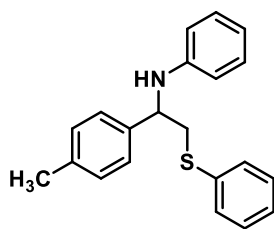
4-metoxi-*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21c**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 82% (27 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.14 (m, 10H), 6.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.31 (bs, 1H), 4.31 (dd,  $J = 9.3, 4.2$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (dd,  $J = 13.5, 4.2$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.4, 9.4$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.5, 142.8, 141.5, 135.1, 130.7, 129.2, 129.0, 127.7, 127.0, 126.5, 115.3, 114.8, 58.1, 55.8, 42.9.



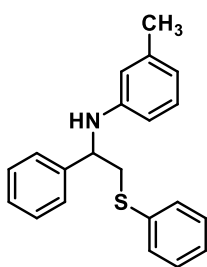
*N*-(1-(4-metoxifenil)-2-(feniltio)etil)anilina (**21d**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 90% (30.1 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 5H), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.66 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.36 (dd,  $J = 8.9, 4.6$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (dd,  $J = 13.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 13.4, 9.0$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 147.3, 135.1, 134.3, 130.6, 129.1, 129.1, 127.5, 126.8, 117.8, 114.2, 113.8, 56.7, 55.3, 42.7.



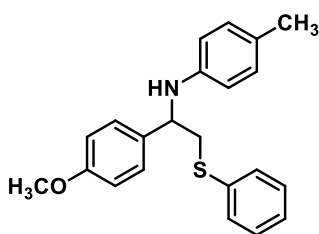
4-metil-*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21e**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 97% (31 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.18 (m, 10H), 6.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.36 (dd,  $J = 9.2, 4.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 13.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.5, 9.2$  Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.0, 142.7, 135.2, 130.7, 129.7, 129.2, 129.0, 127.7, 127.2, 127.0, 126.5, 114.1, 57.6, 42.8, 20.5.



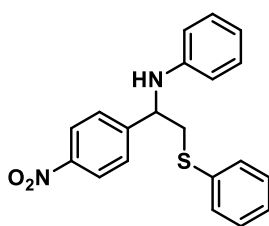
*N*-(2-(feniltio)-1-(*p*-toluiletil)anilina (**21f**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 66% (21.2 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.32 – 7.17 (m, 5H), 7.13 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.65 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.37 (dd,  $J = 9.1, 4.5$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 13.4, 4.4$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 13.4, 9.1$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.4, 139.5, 137.4, 135.2, 130.7, 129.7, 129.2, 129.2, 127.0, 126.4, 117.9, 113.9, 57.1, 42.8, 21.3.



3-metil-*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21g**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 84% (27 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.18 (m, 10H), 6.94 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.24 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.40 (dd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 13.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 13.4, 9.1$  Hz, 1H), 2.19 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.3, 142.6, 138.9, 135.2, 130.7, 129.2, 129.1, 129.0, 127.7, 127.0, 126.5, 118.9, 114.8, 110.9, 57.3, 42.7, 21.7.

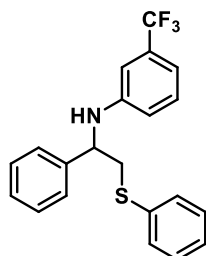


*N*-(1-(4-metoxifenil)-2-(feniltio)etil)-4-metilanilina (**21h**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 91% (32 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 5H), 6.89 – 6.84 (m, 4H), 6.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.33 (bs, 1H), 4.33 (dd,  $J = 8.9, 4.5$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.33 (dd,  $J = 13.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.4, 9.0$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 145.0, 135.3, 134.6, 130.6, 129.7, 129.2, 127.6, 127.1, 126.9, 114.3, 114.1, 56.9, 55.4, 42.8, 20.5.

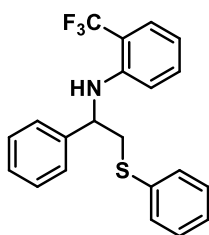


*N*-(1-(4-nitrofenil)-2-(feniltio)etil)anilina (**21i**): Obtido como um óleo laranja com rendimento de 86% (30 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.08 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.71 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.46 (dd,  $J = 8.9, 4.3$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 13.7, 4.3$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 13.7, 8.9$

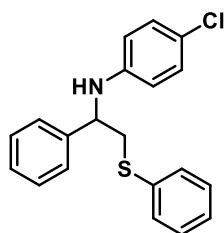
Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.1, 147.5, 146.4, 134.0, 131.2, 129.3, 129.2, 127.5, 127.4, 124.2, 118.6, 113.8, 56.9, 42.6.



*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)-3-(trifluorometil)anilina (**21j**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 68% (25 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.21 (m, 10H), 7.12 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.39 (dd,  $J = 9.2, 4.3$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 13.7, 4.3$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 13.7, 9.3$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.3, 141.6, 134.6, 131.3 (dd,  $J = 63.6, 31.8$  Hz), 130.9, 129.5, 129.2, 129.0, 127.9, 127.2, 126.2, 124.2 (q,  $J = 272.4$  Hz), 116.4, 114.3 (d,  $J = 3.7$  Hz), 110.3 (d,  $J = 3.8$  Hz), 57.2, 42.6. RMN  $^{19}\text{F}$  (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.86.

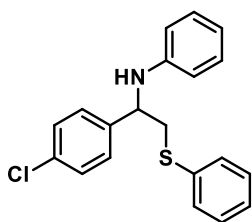


*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)-2-(trifluorometil)anilina (**21k**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 89% (33.2 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.19 (m, 10H), 7.10 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.45 – 4.42 (m, 1H), 3.42 (dd,  $J = 13.6, 4.4$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 13.6, 9.1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.4, 141.5, 134.5, 132.8, 130.9, 129.1, 129.0, 127.8, 127.1, 126.5 (d,  $J = 5.4$  Hz), 126.2, 125.20 (q,  $J = 272.4$  Hz), 116.5, 114.25 (q,  $J = 29.4$  Hz), 113.5, 56.3, 42.9. RMN  $^{19}\text{F}$  (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.20.

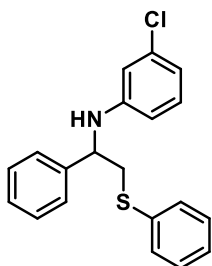


4-cloro-*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21l**): Obtido como um óleo amarelo com rendimento de 83% (28.3 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 7H), 7.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.68 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.35 (dd,  $J = 8.9, 4.2$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 13.6, 4.2$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 13.5, 9.1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.0, 141.1, 134.7, 133.3, 130.9, 129.3, 129.2, 129.1, 127.9, 127.2, 118.3, 114.0, 56.8, 42.8.

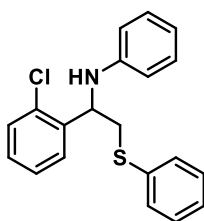




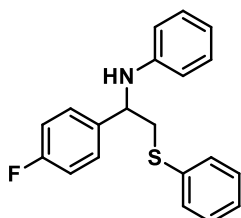
*N*-(1-(4-clorofenil)-2-(feniltio)etil)anilina (**21m**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 85% (28.5 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.20 (m, 10H), 6.99 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.31 (dd,  $J = 9.4, 4.2$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 13.6, 4.2$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 13.6, 9.4$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.9, 142.0, 134.8, 131.0, 129.3, 129.1, 129.0, 127.9, 127.3, 126.4, 122.7, 115.0, 57.4, 42.8.



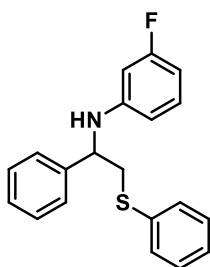
3-cloro-*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21n**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 62% (21 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.21 (m, 10H), 6.95 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.35 (dd,  $J = 9.2, 4.3$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 13.6, 4.3$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.6, 9.3$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4, 141.9, 134.9, 134.8, 131.0, 130.2, 129.4, 129.1, 127.9, 127.3, 126.4, 117.9, 113.7, 112.1, 57.2, 42.7.



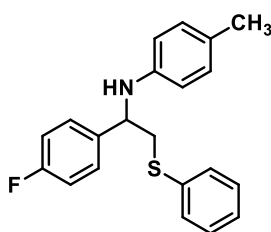
*N*-(1-(2-clorofenil)-2-(feniltio)etil)anilina (**21o**): Obtido como um óleo amarelo com rendimento de 47% (16 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.31 – 7.14 (m, 5H), 7.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.67 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.83 (dd,  $J = 9.3, 3.6$  Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.51 (dd,  $J = 13.7, 3.6$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 13.7, 9.3$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.9, 139.2, 134.6, 132.7, 131.1, 130.0, 129.2, 129.2, 128.8, 128.0, 127.6, 127.2, 118.2, 113.8, 53.9, 40.4.



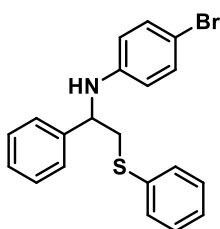
*N*-(1-(4-fluorofenil)-2-(feniltio)etil)anilina (**21p**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 72% (23 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.21 (m, 7H), 7.07 (dd,  $J = 8.4, 7.5$  Hz, 2H), 7.00 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.68 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.38 (dd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 13.6, 4.5$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.6, 9.0$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.3 (d,  $J = 245.6$  Hz), 147.1, 138.2, 134.9, 130.9, 129.3, 129.2, 128.1 (d,  $J = 8.0$  Hz), 127.2, 118.2, 115.8 (d,  $J = 21.5$  Hz), 114.0, 56.8, 42.9.



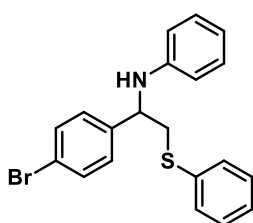
3-fluoro-*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21q**): Obtido como um sólido amarelo com rendimento de 69% (22 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.21 (m, 10H), 6.99 (dd,  $J = 14.9, 8.1$  Hz, 1H), 6.34 (td,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 6.11 (dt,  $J = 11.6, 2.2$  Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.34 (dd,  $J = 9.3, 4.3$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 13.7, 4.4$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.7, 9.3$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.9 (d,  $J = 242.7$  Hz), 149.1 (d,  $J = 10.7$  Hz), 142.0, 134.8, 131.0, 130.2 (d,  $J = 10.2$  Hz), 129.3, 129.1, 127.9, 127.3, 126.4, 109.8, 104.5 (d,  $J = 21.6$  Hz), 100.7 (d,  $J = 25.4$  Hz), 57.4, 42.8.



*N*-(1-(4-fluorofenil)-2-(feniltio)etil)-4-metilanilina (**21r**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 80% (27 mg). RMN  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.19 (m, 7H), 6.99 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.34 (dd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 13.6, 4.5$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 13.6, 9.0$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.2 (d,  $J = 245.4$  Hz), 144.8, 138.4, 135.0, 130.8, 129.7, 129.3, 128.1 (d,  $J = 8.1$  Hz), 127.4, 127.1, 115.8 (d,  $J = 21.6$  Hz), 114.1, 57.0, 42.9, 20.5.

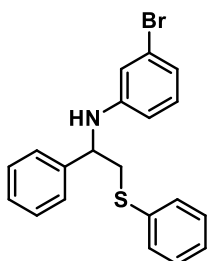


4-bromo-*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21s**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 81% (31.3 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.21 (m, 10H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 6.35 – 6.30 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.31 (dd,  $J = 9.3, 4.3$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 13.7, 4.3$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 13.7, 9.4$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.3, 142.0, 134.7, 131.9, 131.0, 129.3, 129.1, 127.9, 127.3, 126.4, 115.5, 109.8, 57.3, 42.8.

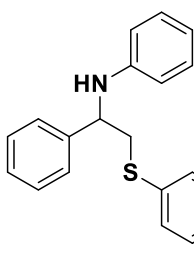


*N*-(1-(4-bromofenil)-2-(feniltio)etil)anilina (**21t**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 42% (16 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 5H), 7.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.67 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.83 (dd,  $J = 9.3, 3.7$  Hz, 1H),

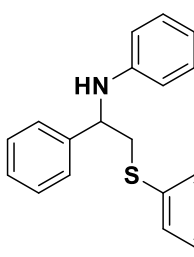
4.62 (s, 1H), 3.51 (dd,  $J = 13.7, 3.7$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 13.7, 9.3$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.9, 139.2, 134.6, 132.7, 131.1, 130.0, 129.2, 129.2, 128.8, 128.0, 127.6, 127.2, 118.2, 113.8, 54.0, 40.4.



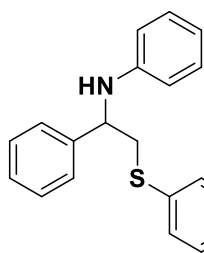
3-bromo-*N*-(1-fenil-2-(feniltio)etil)anilina (**21u**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 70% (26.5 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.20 (m, 10H), 6.89 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.77 (ddd,  $J = 7.9, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 6.62 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.34 (ddd,  $J = 8.2, 2.3, 0.8$  Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.35 (dd,  $J = 9.2, 4.4$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 13.7, 4.4$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 13.7, 9.2$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.6, 141.8, 134.8, 130.9, 130.5, 129.4, 129.1, 127.9, 127.3, 126.4, 123.1, 120.8, 116.7, 112.4, 57.2, 42.7.



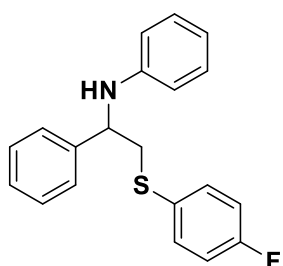
*N*-(1-fenil-2-(*p*-toluiltio)etil)anilina (**22a**): Obtido como um sólido branco com rendimento de 82% (26.3 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.20 (m, 7H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.66 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.33 (dd,  $J = 9.4, 4.3$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 13.6, 4.2$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 13.5, 9.4$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.4, 142.7, 137.4, 131.6, 131.1, 130.2, 129.1, 128.9, 127.6, 126.5, 117.9, 113.9, 57.3, 43.5, 21.2.



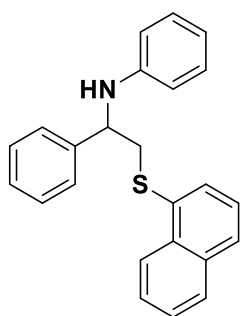
*N*-(1-fenil-2-((4-(trifluorometil)fenil)tio)etil)anilina (**22b**): Obtido como um sólido branco com rendimento de 70% (26 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 – 7.22 (m, 9H), 7.08 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.68 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.51 (dd,  $J = 8.6, 4.7$  Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.44 (dd,  $J = 13.3, 4.7$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 13.3, 8.6$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.9, 142.0, 140.9, 129.3, 129.1, 128.9, 128.39 (d,  $J = 32.6$  Hz), 128.0, 126.5, 125.95 (d,  $J = 3.6$  Hz), 124.2 (q,  $J = 272.1$  Hz), 118.3, 113.9, 57.2, 41.4. RMN  $^{19}\text{F}$  (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.48.



*N*-(2-((4-clorofenil)tio)-1-feniletil)anilina (**22c**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 65% (22.1 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.22 (m, 9H), 7.08 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.68 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.38 (dd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 13.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.5, 9.0$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.1, 142.2, 133.6, 133.1, 132.1, 129.4, 129.2, 129.0, 127.8, 126.5, 118.1, 113.9, 57.2, 43.0.



*N*-(2-((4-fluorofenil)tio)-1-feniletil)anilina (**22d**): Obtido como um sólido branco com rendimento de 75% (24 mg). RMN  $^1\text{H}$  600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.28 (m, 6H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.73 – 6.64 (m, 1H), 6.47 (dd,  $J = 8.6, 0.9$  Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.32 (dd,  $J = 9.2, 4.5$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 13.6, 4.5$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 13.6, 9.2$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.4 (d,  $J = 247.8$  Hz), 147.2, 142.37, 133.9 (d,  $J = 8.2$  Hz), 129.8, 129.2, 129.0, 127.7, 126.5, 118.1, 116.4 (d,  $J = 22.1$  Hz), 113.9, 57.2, 43.9.



*N*-(2-(naftalen-1-iltio)-1-feniletil)anilina (**22e**): Obtido como um óleo incolor com rendimento de 99% (35 mg). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 – 7.20 (m, 12H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.66 (dd,  $J = 11.4, 4.1$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.45 (dd,  $J = 9.1, 4.5$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 13.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J = 13.5, 9.1$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.3, 142.5, 133.8, 132.5, 132.2, 129.2, 129.0, 128.8, 128.3, 127.8, 127.7, 127.4, 126.8, 126.7, 126.5, 126.2, 118.0, 113.9, 57.4, 42.6.

## 5. REFERÊNCIAS

- 1 SCHREIBER, S. L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. **Science**, Washington, p. 1964–1969, mar. 2000.
- 2 RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R.; ORRU, R. V. A. Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, p. 6234–6246, jul. 2011.
- 3 CROTTI, P.; PINESCHI, M. Epoxides in complex molecule synthesis. *In*: YUDIN, A. K. (ed.). **Aziridines and epoxides in organic synthesis**, Weinheim: John Wiley, 2006, p. 71–313.
- 4 HUANG, C. Y.; DOYLE, A. G. The chemistry of transition metals with three-membered ring heterocycles. **Chemical Reviews**, Washington, p. 8153–8198, ago. 2014.
- 5 MENINNO, S.; LATTANZI, A. Organocatalytic asymmetric reactions of epoxides: recent progress. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, p. 3632–3642, mar. 2016.
- 6 MONDAL, S.; ROY, D.; PANDA, G. Critical view on the recent enantioselective synthesis of alcohols, amines and related molecules having tertiary benzylic stereocenter. **Tetrahedron**, Oxford, p. 4619–4703, set. 2018.
- 7 MUKHERJEE, S.; YANG, J. W.; HOFFMANN, S.; LIST, B. Asymmetric enamine catalysis. **Chemical Reviews**, Washington, p. 5471–5569, 2007.
- 8 HAYASHI, T. Catalytic Asymmetric hydrosilylation of olefins-catalytic asymmetric synthesis of alcohols with high enantiomeric purity, **Catalysis Surveys from Japan**, [S.l.], v. 3, 1999.
- 9 XIA, Q.; DONG, J.; SONG, H.; WANG, Q. Visible-light photocatalysis of the ketyl radical coupling reaction. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, p. 2949–2961, fev. 2019.
- 10 PARKER, R. E.; ISAACS, N. S. Mechanisms of epoxide reactions. **Chemical Reviews**, Washington, v. 59, p. 737-799, abr. 1959.
- 11 PINESCHI, M. Asymmetric ring-opening of epoxides and aziridines with carbon nucleophiles. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, p. 4979–4988, nov. 2006.
- 12 FAIZ, S.; ZAHOOR, A. F. ring opening of epoxides with C-nucleophiles. **Molecular Diversity**, Dordrecht, p. 969–987, nov. 2016.
- 13 RAHEEM, I. T.; GOODMAN, S. N.; JACOBSEN, E. N. Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 126, n. 3, p. 706–707, jan. 2004.

- 14 HAJRA, S.; MAITY, S.; MAITY, R. Efficient synthesis of 3,3'-mixed bisindoles *via* lewis acid catalyzed reaction of spiro-epoxyoxindoles and indoles. **Organic Letters**, Washington, v. 17, n. 14, p. 3430–3433, jul. 2015.
- 15 JACOBSEN, E. N.; MACMILLAN, D. W. C. Organocatalysis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, p. 20618–20619, nov. 2010.
- 16 PHIPPS, R. J.; HAMILTON, G. L.; TOSTE, F. D. The progression of chiral anions from concepts to applications in asymmetric catalysis. **Nature Chemistry**, London, p. 603–614, ago. 2012.
- 17 MENINNO, S.; LATTANZI, A. Asymmetric organocatalytic journey into the world of three-membered rings. **Catalysis Today**, Amsterdam, v. 285, p. 39–48, 2017.
- 18 HARGITTAI, I. The 2021 chemistry nobel laureates and asymmetric organocatalysis. **Structural Chemistry**, New York, v. 33, n. 1, p. 303–305, fev. 2022.
- 19 AULT, A. The Nobel Prize in Chemistry for 2001. **Journal of Chemistry Education**, Washington, v. 79, p. 572, 2002.
- 20 NIELSEN, L. P. C.; ZUEND, S. J.; FORD, D. D.; JACOBSEN, E. N. Mechanistic basis for high reactivity of (salen)Co-OTs in the hydrolytic kinetic resolution of terminal epoxides. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 77, n. 5, p. 2486–2495, mar. 2012.
- 21 PASTOR, I. M.; YUS, M. Asymmetric ring opening of epoxides. **Current Organic Chemistry**, Sharjah, v. 9, p. 1-29, 2005.
- 22 PADWA, A.; MURPHREE, S. Epoxides and aziridines - a mini review. **Archive for Organic Chemistry**, Gainesville, v.3, p. 6-33, 2006.
- 23 WANG, P. A. Organocatalyzed enantioselective desymmetrization of aziridines and epoxides. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Frankfurt, v. 9, p. 1677–1695, ago. 2013.
- 24 READY, J. M.; JACOBSEN, E. N. Highly active oligomeric (salen)Co catalysts for asymmetric epoxide ring-opening reactions. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, p. 2687–2688, 2001.
- 25 WHITE, D. E.; TADROSS, P. M.; LU, Z.; JACOBSEN, E. N. A broadly applicable and practical oligomeric (salen)Co catalyst for enantioselective epoxide ring-opening reactions. **Tetrahedron**, Oxford, v. 70, n. 27–28, p. 4165–4180, jul. 2014.
- 26 BANDINI, M.; COZZI, P. G.; MELCHIORRE, P.; UMANI-RONCHI, A. InBr<sub>3</sub>-catalyzed Friedel-Crafts addition of indoles to chiral aromatic epoxides: a facile route to enantiopure indolyl derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 67, n. 15, p. 5386–5389, jul. 2002.

- 27 BANDINI, M.; COZZI, P. G.; MELCHIORRE, P.; UMANI-RONCHI, A. Kinetic resolution of epoxides by a C-C bond-forming reaction: highly enantioselective addition of indoles to *cis*, *trans*, and *meso* aromatic epoxides catalyzed by [Cr(salen)] complexes. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 116, n. 1, p. 86–89, jan. 2004.
- 28 WANG, Z.; LAW, W. K.; SUN, J. Chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective desymmetrization of meso-epoxides by thiols. **Organic Letters**, Washington, v. 15, n. 23, p. 5964–5966, dez. 2013
- 29 KUMAR, M.; KURESHY, R. I.; SARAVANAN, S.; VERMA, S.; JAKHAR, A.; KHAN, N. U. H.; ABDI, S. H. R.; BAJAJ, H. C. Unravelling a new class of chiral organocatalyst for asymmetric ring-opening reaction of meso epoxides with anilines. **Organic Letters**, Washington, v. 16, n. 11, p. 2798–2801, jun. 2014.
- 30 SANTIAGO, J. V.; CAIUBY, C. A. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Synthesis of heterocyclic systems from  $\alpha,\beta$ -unsaturated diazoketones. **Targets in Heterocyclic Systems**, Rome, v. 22, p. 377–408, 2018.
- 31 FORD, A.; MIEL, H.; RING, A.; SLATTERY, C. N.; MAGUIRE, A. R.; MCKERVEY, M. A. Modern organic synthesis with  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds. **Chemical Reviews**, Washington, v. 115, n. 18, p. 9981–10080, set. 2015.
- 32 YE, T.; MCKERVEY, M. A. Organic synthesis with alpha-diazocarbonyl compounds. **Chemical Reviews**, Washington, v. 94, n. 4, p. 1091-1160, 1994.
- 33 BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; BERNARDIM, B.  $\alpha,\beta$ -unsaturated diazoketones as useful platforms in the synthesis of nitrogen heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, Washington, v. 48, n. 4, p. 921–934, abr. 2015.
- 34 MAAS, G. New syntheses of diazo compounds. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, p. 8186–8195, out. 2009.
- 35 ZHANG, Y.; WANG, J. Recent development of reactions with  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds as nucleophiles. **Chemical Communications**, Cambridge, p. 5350–5361, 2009.
- 36 BURTOLOSO, A. C. B.; MOMO, P. B.; NOVAIS, G. L. Traditional and new methods for the preparation of diazocarbonyl compounds. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 859–893, nov. 2018.
- 37 SCHOENTAL, R. Carcinogenic action of diazomethane and of nitroso-N-methyl urethane. **Nature**, London, v.188, p. 420–421, 1960.
- 38 PROCTOR, L. D.; WARR, A. J. Development of a continuous process for the industrial generation of diazomethane. **Organic Process Research and Development**, Washington, v. 6, p. 884–892, 2002.

- 39 FULTON, J. R.; AGGARWAL, V. K.; DE VICENTE, J. The use of tosylhydrazone salts as a safe alternative for handling diazo compounds and their applications in organic synthesis. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, n. 8, p. 1479–1492, abr. 2005.
- 40 CLARK, J. D.; SHAH, A. S.; PETERSON, J. C.; PATELIS, L.; KERSTEN, R. J. A.; HEEMSKERK, A. H.; GROGAN, M.; CAMDEN, S. The Thermal Stability of Ethyl Diazoacetate. **Thermochimica Acta**, Amsterdam, v. 386, n. 1, p. 65-72, 2002.
- 41 CLARK, J. D.; SHAH, A. S.; PETERSON, J. C.; PATELIS, L.; KERSTEN, R. J. A.; HEEMSKERK, A. H. Detonation properties of ethyl diazoacetate. **Thermochimica Acta**, Amsterdam, v. 386, n. 1, p. 73-79, 2002.
- 42 HOSMANE, R. S.; LIEBMAN, J. F. Paradigms and paradoxes: Diazomethane and ethyl diazoacetate: the role of substituent effects on stability. **Structural Chemistry**, New York, v.13, p. 501–503, 2002.
- 43 STAUDINGER, H.; GAULE, A. Diphenylendiazomethan. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, Weinheim, v. 49, p. 1951-1960, 1916.
- 44 COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, M. Dimethyloxosulfonium methylide and dimethylsulfonium methylide. formation and application to organic synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 87, n. 6, p. 1353–1364, mar. 1965.
- 45 COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, MICHAEL. Dimethylsulfonium methylide, a reagent for selective oxirane synthesis from aldehydes and ketones. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 84, n. 19, p. 3782–3783, out. 1962.
- 46 COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, MICHAEL. Dimethylsulfoxonium Methylide. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 84, n. 5, p. 867–868, mar. 1962.
- 47 STANDARD, J. M.; COPACK, B. A.; JOHNSON, T. K.; PRZYBYLA, D. E.; GRAHAM, S. R.; STEIDL, R. J. An *ab initio* and density functional theory study of the structure and bonding of sulfur ylides. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 112, n. 2, p. 336–341, jan. 2008.
- 48 MITRASINOVIC, P. M. Sharing analysis of the behavior of electrons in some simple ylides. **Chemical Physics**, Amsterdam, v. 286, n. 1, p. 1–13, jan. 2003.
- 49 GALLOY, J.; WATSON, W. H.; CRAIG, D.; GUIDRY, C.; MORGAN, M.; MCKELLAR, R.; TERNAY, A. L.; MARTIN, G. The structure of sulfonium ylides stabilized by the malonylide moiety. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, Hoboken, v. 20, n. 2, p. 399–405, mar. 1983.
- 50 ALLEN, F. H.; HARRIS, S. E. Bond length relationships in diazo and diazonium compounds. **Acta Crystallographica Section B** structural science, Malden, v. 51, n. 3, p. 378–381, jun. 1995.



- 51 STUDZINSKII, O. P.; KOROBITSYNA, I. K. The structure of aliphatic diazo-compounds and their isomers. **Russian Chemical Reviews**, London, v. 39, n. 10, p. 834–843, out. 1970.
- 52 JOHNSON, C. R.; HAAKE, M.; SCHROECK, C. W. Preparation and synthetic applications of (dimethylamino)phenyloxosulfonium methylide. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 92, n. 22, p. 6594–6598, nov. 1970.
- 53 JOHNSON, C. R.; ROGERS, P. E. Preparation and applications of (dialkylamino)methyloxosulfonium methylides. synthesis of cyclopropanes and oxiranes. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v.38, n.10, p.1793-1797, 1973.
- 54 BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; LEONARCZYK, I. A. Sulfoxonium and sulfonium ylides as diazocarbonyl equivalents in metal-catalyzed insertion reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, p. 5005–5016, 2013.
- 55 LAKEEV, S. N.; MAYDANOVA, I. O.; GALIN, F. Z.; TOLSTIKOV, G. A. Sulfur ylides in the synthesis of hetero- and carbocyclic compounds. **Uspekhi Khimii**, Moscow, v. 70, n. 8, p. 761–762, 2001.
- 56 WU, X.; SUN, S.; YU, J. T.; CHENG, J. Recent applications of  $\alpha$ -carbonyl sulfoxonium ylides in rhodium- and iridium-catalyzed C-H functionalization. **Synlett**, Stuttgart, v. 30, n. 1, p. 21–29, 2019.
- 57 VAITLA, J.; BAYER, A. Sulfoxonium ylide derived metal carbenoids in organic synthesis. **Synthesis**, Stuttgart, p. 612–628, 2019.
- 58 AGGARWAL, V.; RICHARDSON, J. product class 1: sulfur ylides. *In*: PADWA, A. (ed.). **Science of Synthesis 4**: compounds with two carbon heteroatom bonds. Stuttgart: Thieme, 2005, p.21.
- 59 LU, L. Q.; CHEN, J. R.; XIAO, W. J. Development of cascade reactions for the concise construction of diverse heterocyclic architectures. **Accounts of Chemical Research**, Washington, v. 45, n. 8, p. 1278–1293, ago. 2012.
- 60 NOZAKI, H.; TAKAYA, H.; NOYORI, R. The reaction of ethyl diazoacetate with styrene oxide. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 6, n. 30, p. 2563–2567, jan. 1965.
- 61 ACHARD, T.; TORTORETO, C.; POBLADOR-BAHAMONDE, A. I.; GUÉNÉE, L.; BÜRGI, T.; LACOUR, J. [CpRu]-catalyzed carbene insertions into epoxides: 1,4-dioxene synthesis through SN1-like chemistry with retention of configuration. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 53, n. 24, p. 6140–6144, jun. 2014.
- 62 LI, S.; CHEN, X.; XU, J. Microwave-assisted copper-catalyzed stereoselective ring expansion of three-membered heterocycles with  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -dicarbonyl compounds. **Tetrahedron**, Oxford, v. 74, n. 14, p. 1613–1620, abr. 2018.

- 63 PADWA, A.; HORNBuckle, S. F. Ylide formation from the reaction of carbenes and carbenoids with heteroatom lone pairs. **Chemical Reviews**, Washington, n. 91, n.3, p. 263-309, 1991.
- 64 OKUMA, K.; TANAKA, Y.; KAJI, S.; OHTA, H. Reaction of dimethyloxosulfonium methylide with epoxides. preparation of oxetanes. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 48, n. 25, p. 5133–5134, dez. 1983.
- 65 BUTOVA, E. D.; BARABASH, A. V.; PETROVA, A. A.; KLEINER, C. M.; SCHREINER, P. R.; FOKIN, A. A. Stereospecific consecutive epoxide ring expansion with dimethylsulfoxonium methylide. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 75, n. 18, p. 6229–6235, set. 2010.
- 66 JAMIESON, M. L.; HUME, P. A.; FURKERT, D. P.; BRIMBLE, M. A. Divergent reactivity via cobalt catalysis: An epoxide olefination. **Organic Letters**, Washington, v. 18, n. 3, p. 468–471, fev. 2016.
- 67 JAMIESON, M. L.; BRANT, N. Z.; BRIMBLE, M. A.; FURKERT, D. P. Remarkable influence of cobalt catalysis on epoxide ring-opening with sulfoxonium ylides. **Synthesis**, Stuttgart, v. 49, n. 17, p. 3952–3956, set. 2017.
- 68 SCHNEIDER, C. Synthesis of 1,2-difunctionalized fine chemicals through catalytic, enantioselective ring-opening reactions of epoxides. **Synthesis**, Stuttgart, p. 3919–3944, dez. 2006.
- 69 BANDINI, M.; COZZI, P. G. Nucleophilic substitution on Csp<sup>3</sup> carbon atoms. *in*: BANDINI, M. (ed.) **Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations**. Weinheim: John Wiley, 2009, p. 167.
- 70 LIU, W.-J.; LV, B.-D.; GONG, L.-Z. An Asymmetric catalytic darzens reaction between diazoacetamides and aldehydes generates *cis*-glycidic amides with high enantiomeric purity. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 121, n. 35, p. 6625–6628, ago. 2009.
- 71 ZHAO, Y.; WANG, J. Nucleophilic addition to C=O and C=N bonds by nucleophiles containing a diazo group. **Synlett**, Stuttgart, n. 19, p. 2886–2892, dez. 2005.
- 72 WENKERT, E.; ALLEN MCPHERSON, C. Condensations of acyldiazomethanes with aldehydes, ketones, and their derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 94, n. 23, p. 8084-8090, 1972.
- 73 CUEVAS-YAÑEZ, E.; MUCHOWSKI, J. M.; CRUZ-ALMANZA, R. Metalation of  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds using grignard reagents. a convenient synthesis of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters and mixed esters of  $\alpha$ -diazomalonate. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 45, n. 11, p. 2417–2419, fev. 2004.
- 74 MOODY, C.J. Zinc derivative of ethyl diazoacetate in the synthesis of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -hydroxy esters. **Synthesis**, Stuttgart, n. 7, p. 1039–1042, 1998.

- 75 BURKHARD, J. A.; WUITSCHIK, G.; ROGERS-EVANS, M.; MÜLLER, K.; CARREIRA, E. M. Oxetanes as versatile elements in drug discovery and synthesis. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, p. 9052–9067, nov. 2010.
- 76 YUAN, W.; XIE, W.; XU, J. Strong acid-catalyzed electrophilic ring expansion of oxetanes and sulfoxonium ylides. **Molecular Catalysis**, Amsterdam, v. 510, p.111687, jun. 2021.
- 77 DAVIS, O. A.; BULL, J. A. Synthesis of di-, tri-, and tetrasubstituted oxetanes by rhodium-catalyzed O-H insertion and C-C bond-forming cyclization. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 53, n. 51, p. 14230–14234, dez. 2014.
- 78 ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A. **Modern Physical Organic Chemistry**, Sausalito: University Science Books, 2005, v. 1.
- 79 DE FRÉMONT, P.; MARION, N.; NOLAN, S. P. Carbenes: synthesis, properties, and organometallic chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, p. 862–892, abr. 2009.
- 80 CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry**, part b: reactions and synthesis. 5. ed. New York: Springer, LLC, 2007.
- 81 HERMANN, M. Ueber die bei der technischen Gewinnung des Broms beobachtete flüchtige Bromverbindung. **Annalen der Chemie und Pharmacie**, Weinheim, v. 95, n. 2, p. 211–225, 1855.
- 82 NEF, J. U. Ueber das zweiwerthige Kohlenstoffatom. die chemie des cyans und des isocyans. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, Weinheim, v. 287, n. 3, p. 265–359, 1895.
- 83 VON E. DOERING, W.; HOFFMANN, A. K. The addition of dichlorocarbene to olefins. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 76, n. 23, p. 6162–6165, dez. 1954.
- 84 BOURISSOU, D.; GUERRET, O.; GABBAÏ, F. P.; BERTRAND, G. Stable carbenes. **Chemical Reviews**, Washington, v. 100, n. 1, p. 39–91, 2000.
- 85 HIRAI, K.; ITOH, T.; TOMIOKA, H. Persistent triplet carbenes. **Chemical Reviews**, Washington, v. 109, 3275–3332, ago. 2009.
- 86 FISCHER, E. O.; MAASBÖL, A. On the existence of a tungsten carbonyl carbene complex. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 3, n. 8, p. 580–581, ago. 1964.
- 87 SANTAMARÍA, J.; AGUILAR, E. Beyond Fischer and Schrock carbenes: non-heteroatom-stabilized group 6 metal carbene complexes - a general overview. **Organic Chemistry Frontiers**, Cambridge, p.1561–1588, nov. 2016.

- 88 TAYLOR, T. E.; HALL, M. B. Theoretical comparison between nucleophilic and electrophilic transition metal carbenes using generalized molecular orbital and configuration interaction methods. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 106, n. 6, p. 1576–1584, mar. 1984.
- 89 SCHROCK, R. R. Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular alpha-hydrogen abstraction. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 96, n. 21, p. 6796–6797, out. 1974.
- 90 XIA, Y.; QIU, D.; WANG, J. Transition-metal-catalyzed cross-couplings through carbene migratory insertion. **Chemical Reviews**, Washington, p. 13810–13889, dez. 2017.
- 91 DAVIES, H. M. L.; MANNING, J. R. Catalytic C-H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion. **Nature**, London, p. 417–424, jan. 2008.
- 92 SANTIAGO, J. V.; MACHADO, A. H. L. Enantioselective carbenoid insertion into C(sp<sup>3</sup>)-H bonds. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Frankfurt, p. 882–902, mai. 2016.
- 93 PADWA, A.; AUSTIN, D. J. Ligand effects on the chemoselectivity of transition metal catalyzed reactions of  $\alpha$ -diazo carbonyl compounds. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, p. 1797–1815, set. 1994.
- 94 HASHIMOTO, S.-I.; WATANABE, N.; IKEGAMI, S. Highly selective insertion into aromatic C-H bonds in rhodium(II) triphenylacetate-catalysed decomposition of  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds. **Chemical Communications**, Cambridge, p. 1508–1510, 1992.
- 95 DAVIES, H. M. L.; STAFFORD, D. G.; HANSEN, T. Catalytic asymmetric synthesis of diarylacetates and 4,4-diarylbutanoates. a formal asymmetric synthesis of (+)-sertraline. **Organic Letters**, Washington, v. 1, n. 2, p. 233–236, jul. 1999.
- 96 BURTOLOSO, A. C. B.; CORREIA, C. R. D. Metal carbene N-H insertion of chiral  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -dialkyl  $\alpha$ -diazoketones. a novel and concise method for the stereocontrolled synthesis of fully substituted azetidines. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 45, n. 17, p. 3355–3358, abr. 2004.
- 97 DENG, Q. H.; XU, H. W.; YUEN, A. W. H.; XU, Z. J.; CHE, C. M. Ruthenium-catalyzed one-pot carbenoid N-H insertion reactions and diastereoselective synthesis of prolines. **Organic Letters**, Washington, v. 10, n. 8, p. 1529–1532, abr. 2008.
- 98 ZHU, S. F.; CAI, Y.; MAO, H. X.; XIE, J. H.; ZHOU, Q. L. Enantioselective iron-catalyzed O-H bond insertions. **Nature Chemistry**, London, v. 2, n. 7, p. 546–551, jul. 2010.
- 99 GILLINGHAM, D.; FEI, N. Catalytic X-H insertion reactions based on carbenoids. **Chemical Society Reviews**, Cambridge, v. 42, n. 12, p. 4918–4931, maio 2013.

- 100 BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M.; GODFREY, C. R. A.; GOLLINS, D. W.; VAUGHAN, J. G. A novel entry to carbenoid species via  $\beta$ -ketosulfoxonium ylides. **Chemical Communications**, Cambridge, n. 18, p. 1434–1435, 1993.
- 101 MANGION, I. K.; NWAMBA, I. K.; SHEVLIN, M.; HUFFMAN, M. A. Iridium-catalyzed X-H insertions of sulfoxonium ylides. **Organic Letters**, Washington, v. 11, n. 16, p. 3566–3569, ago. 2009.
- 102 MANGION, I. K.; WEISEL, M. Gold (I) catalysis of X-H bond insertions. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 51, n. 41, p. 5490–5492, out. 2010.
- 103 MANGION, I. K.; RUCK, R. T.; RIVERA, N.; HUFFMAN, M. A.; SHEVLIN, M. A concise synthesis of a  $\beta$ -lactamase inhibitor. **Organic Letters**, Washington, v. 13, n. 20, p. 5480–5483, out. 2011.
- 104 MOLINARO, C.; BULGER, P. G.; LEE, E. E.; KOSJEK, B.; LAU, S.; GAUVREAU, D.; HOWARD, M. E.; WALLACE, D. J.; O'SHEA, P. D. CRTH2 antagonist MK-7246: A synthetic evolution from discovery through development. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 77, n. 5, p. 2299–2309, mar. 2012.
- 105 VAITLA, J.; HOPMANN, K. H.; BAYER, A. Rhodium-catalyzed synthesis of sulfur ylides via in situ generated iodonium ylides. **Organic Letters**, Washington, v. 19, n. 24, p. 6688–6691, dez. 2017.
- 106 VAITLA, J.; BAYER, A.; HOPMANN, K. H. Synthesis of indoles and pyrroles utilizing iridium carbenes generated from sulfoxonium ylides. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 129, n. 15, p. 4341–4345, abr. 2017.
- 107 ZHANG, S. S.; XIE, H.; SHU, B.; CHE, T.; WANG, X. T.; PENG, D.; YANG, F.; ZHANG, L. Iridium-catalyzed B-H insertion of sulfoxonium ylides and borane adducts: a versatile platform to  $\alpha$ -boryl carbonyls. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 56, n. 3, p. 423–426, 2020.
- 108 FURNIEL, L. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Copper-catalyzed N–H insertion reactions from sulfoxonium ylides. **Tetrahedron**, Oxford, v. 76, n. 51, dez. 2020.
- 109 KOOTHRADAN, F. F.; SURESH BABU, A.; PUSHPAKARAN, K. P.; JAYARANI, A.; SIVASANKAR, C. Carboxylic acid functionalization using sulfoxonium ylides as a carbene source. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 87, n. 16, p. 10564–10575, ago. 2022.
- 110 BISAG, G. D.; RUGGIERI, S.; FOCHI, M.; BERNARDI, L. Sulfoxonium ylides: simple compounds with chameleonic reactivity. **Organic and Biomolecular Chemistry**, Cambridge, p. 8793–8809, nov. 2020.
- 111 LU, L. Q.; LI, T. R.; WANG, Q.; XIAO, W. J. Beyond sulfide-centric catalysis: recent advances in the catalytic cyclization reactions of sulfur ylides. **Chemical Society Reviews**, Cambridge, p. 4135–4149, jul. 2017.

- 112 KENNEDY, M.; MCKERVEY, M. A. Pseudoguaianolides from Intramolecular cycloadditions of aryl diazoketones: synthesis of ( $\pm$ )-confertin and an approach to the synthesis of ( $\pm$ )-damsin. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, Cambridge, n. 10, p. 2565–2574, 1991.
- 113 ROUDESLY, F.; OBLE, J.; POLI, G. Metal-catalyzed C-H activation/functionalization: the fundamentals. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, Amsterdam, v. 426, p. 275–296, jan. 2017.
- 114 GALLEGO, D.; BAQUERO, E. A. Recent advances on mechanistic studies on C-H activation catalyzed by base metals. **Open Chemistry**, Berlin, p. 1001–1058, 2018.
- 115 NUNEWAR, S.; KUMAR, S.; TALAKOLA, S.; NANDURI, S.; KANCHUPALLI, V. Co(III), Rh(III) & Ir(III)-catalyzed direct C–H alkylation/alkenylation/arylation with carbene precursors. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, p. 443–459, mar. 2021.
- 116 ZHANG, D.; HE, X.; YANG, T.; LIU, S. Insights into the activation mode of  $\alpha$ -carbonyl sulfoxonium ylides in rhodium-catalyzed C-H activation: a theoretical study. **ChemistryOpen**, Weinheim, v. 11, n. 7, jul. 2022.
- 117 BARDAY, M.; JANOT, C.; HALCOVITCH, N. R.; MUIR, J.; AÏSSA, C. Cross-coupling of  $\alpha$ -carbonyl sulfoxonium ylides with C–H bonds. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 129, n. 42, p. 13297–13301, out. 2017.
- 118 HOCKEY, S. C.; HENDERSON, L. C. Rhodium(II) Azavinyl Carbenes and their recent application to organic synthesis. **Australian Journal of Chemistry**, Clayton, v. 68, n. 12, p. 1796–1800, 2015.
- 119 LI, Y.; YANG, H.; ZHAI, H. The expanding utility of rhodium-iminocarbenes: recent advances in the synthesis of natural products and related scaffolds. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, p. 12757–12766, set. 2018.
- 120 AGUILAR, E.; SANTAMARÍA, J. Gold-catalyzed heterocyclic syntheses through  $\alpha$ -imino gold carbene complexes as intermediates. **Organic Chemistry Frontiers**, Cambridge, p. 1513–1540, mai. 2019.
- 121 TIAN, X.; SONG, L.; HASHMI, A. S. K.  $\alpha$ -Imino gold carbene intermediates from readily accessible sulfilimines: intermolecular access to structural diversity. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, v. 26, n. 15, p. 3197–3204, mar. 2020.
- 122 CHOI, S.; HA, S.; PARK, C. M.  $\alpha$ -Diazo oxime ethers for N-heterocycle synthesis. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 53, n. 45, p. 6054–6064, 2017.
- 123 DIMROTH, O. Ueber intramolekulare umlagerungen. umlagerungen in der reihe des 1, 2, 3-triazols. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, Weinheim, v. 364, n. 2, p. 183–226, 1909.

- 124 HARMON, R. E.; STANLEY, F.; GUPTA, S. K.; JOHNSON, J. N. N-Dialkylamino-1,2,3-triazole- $\alpha$ -diazoamidine tautomers from substituted benzenesulfonyl azides and ynamines. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 35, n. 10, p. 3444–3448, out. 1970.
- 125 HUISGEN, R. 1,5-Electrocyclizations—an important principle of heterocyclic chemistry. **Angewandte Chemie- International Edition**, Weinheim, p. 947–973, 1980.
- 126 GRÜNANGER, P.; FINZI, P. V.; SCOTTI, C. Heterocyclische synthesen mit äthoxyacetylen, iii. über  $\alpha$ -diazo-*n*-sulfonyl-acetimidssäureester. **Chemische Berichte**, Weinheim, v. 98, n. 2, p. 623–628, fev. 1965.
- 127 REGITZ, M.; ARNOLD, B.; DANION, D.; SCHUBERT, H.; FUSSER, G.  $\alpha$ -diazoimine in der heterocyclensynthese. **Bulletin des Sociétés Chimiques Belges**, Weinheim, v. 90, n. 6, p. 615–631, set. 2010.
- 128 RAUSHEL, J.; FOKIN, V. V. Efficient synthesis of 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles. **Organic Letters**, Washington, v. 12, n. 21, p. 4952–4955, nov. 2010.
- 129 YOO, E. J.; AHLQUIST, M.; KIM, S. H.; BAE, I.; FOKIN, V. V.; Sharpless, K. B.; Chang, S. Copper-catalyzed synthesis of N-sulfonyl-1,2,3-triazoles: Controlling selectivity. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 46, n. 10, p. 1730–1733, 2007.
- 130 ZIBINSKY, M.; FOKIN, V. V. Sulfonyl-1,2,3-triazoles: convenient syntheses for heterocyclic compounds. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 52, n. 5, p. 1507–1510, jan. 2013.
- 131 HORNEFF, T.; CHUPRAKOV, S.; CHERNYAK, N.; GEVORGYAN, V.; FOKIN, V. V. Rhodium-catalyzed transannulation of 1,2,3-triazoles with nitriles. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 130, n. 45, p. 14972–14974, nov. 2008.
- 132 CHUPRAKOV, S.; KWOK, S. W.; FOKIN, V. V. Transannulation of 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with heterocumulenes. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 135, n. 12, p. 4652–4655, mar. 2013.
- 133 MIURA, T.; TANAKA, T.; HIRAGA, K.; STEWART, S. G.; MURAKAMI, M. Stereoselective synthesis of 2,3-dihydropyrroles from terminal alkynes, azides, and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes via N-sulfonyl-1,2,3-triazoles. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 135, n. 37, p. 13652–13655, set. 2013.
- 134 JEON, H. J.; JUNG, D. J.; KIM, J. H.; KIM, Y.; BOUFFARD, J.; LEE, S. G. From triazoles to imidazolines through the sequential N-H insertion of  $\alpha$ -imino rhodium-carbenes into  $\beta$ -enamino esters/enamine-imine tautomerization/conjugate addition cascade. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 79, n. 20, p. 9865–9871, out. 2014

- 135 CHATTOPADHYAY, B.; GEVORGYAN, V. Rh-catalyzed transannulation of N-tosyl-1,2,3-triazoles with terminal alkynes. **Organic Letters**, Washington, v. 13, n. 14, p. 3746–3749, jul. 2011.
- 136 SPANGLER, J. E.; DAVIES, H. M. L. Catalytic asymmetric synthesis of pyrroloindolines via a rhodium(II)-catalyzed annulation of indoles. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 135, n. 18, p. 6802–6805, maio 2013.
- 137 PARR, B. T.; GREEN, S. A.; DAVIES, H. M. L. Rhodium-catalyzed conversion of furans to highly functionalized pyrroles. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 135, n. 12, p. 4716–4718, mar. 2013.
- 138 GRIMSTER, N.; ZHANG, L.; FOKIN, V. V. Synthesis and reactivity of rhodium(II) N-triflyl azavinyl carbenes. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 132, n. 8, p. 2510–2511, fev. 2010.
- 139 CHUPRAKOV, S.; MALIK, J. A.; ZIBINSKY, M.; FOKIN, V. V. Catalytic asymmetric C-H insertions of rhodium(II) azavinyl carbenes. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 133, n. 27, p. 10352–10355, jul. 2011.
- 140 CHUPRAKOV, S.; WORRELL, B. T.; SELANDER, N.; SIT, R. K.; FOKIN, V. V. Stereoselective 1,3-insertions of rhodium(II) azavinyl carbenes. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 136, n. 1, p. 195–202, jan. 2014.
- 141 SELANDER, N.; WORRELL, B. T.; CHUPRAKOV, S.; VELAPARTHI, S.; FOKIN, V. V. Arylation of rhodium(II) azavinyl carbenes with boronic acids. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 134, n. 36, p. 14670–14673, set. 2012.
- 142 RAJAGOPAL, B.; CHOU, C.-H.; CHUNG, C.-C.; LIN, P.-C. Synthesis of substituted 3-indolylimines and indole-3-carboxaldehydes by Rhodium(II)-Catalyzed Annulation. **Organic Letters**, Washington, v. 16, n. 14, p. 3752–3755, jul. 2014.
- 143 PFLÄSTERER, D.; HASHMI, A. S. K. Gold catalysis in total synthesis - recent achievements. **Chemical Society Reviews**, Cambridge, p. 1331–1367, mar. 2016.
- 144 HASHMI, A. S. K. Gold-catalyzed organic reactions. **Chemical Reviews**, Washington, p. 3180–3211, jul. 2007.
- 145 JIMÉNEZ-NÚÑEZ, E.; ECHAVARREN, A. M. Molecular diversity through gold catalysis with alkynes. **Chemical Communications**, Cambridge, n. 4, p. 333–346, 2007.
- 146 STEPHEN, A.; HASHMI, K. Homogeneous gold catalysts and alkynes: a successful liaison, **Gold Bulletin**, Heidelberg, v. 36, p. 3-9, 2003.



- 147 GORIN, D. J.; TOSTE, F. D. Relativistic effects in homogeneous gold Catalysis. **Nature**, London, p. 395–403, mar. 2007.
- 148 DAVIES, P. W.; GARZÓN, M. Nucleophilic nitrenoids through  $\pi$ -acid catalysis: providing a common basis for rapid access into diverse nitrogen heterocycles. **Asian Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v.4, n. 8, p. 694-708, 2015.
- 149 GORIN, D. J.; DAVIS, N. R.; TOSTE, F. D. Gold(I)-catalyzed intramolecular acetylenic schmidt reaction. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 127, n. 32, p. 11260–11261, ago. 2005.
- 150 LU, B.; LUO, Y.; LIU, L.; YE, L.; WANG, Y.; ZHANG, L. Umpolung reactivity of indole through gold catalysis. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 50, n. 36, p. 8358–8362, ago. 2011.
- 151 JIN, H.; HUANG, L.; XIE, J.; RUDOLPH, M.; ROMINGER, F.; HASHMI, A. S. K. Goldkatalysierte C-H-anellierung von anthranilen mit alkinen: flexible, atomökonomische synthese ungeschützter 7-acylindole. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 128, n. 2, p. 804–808, jan. 2016.
- 152 TIAN, X.; SONG, L.; RUDOLPH, M.; ROMINGER, F.; OESER, T.; HASHMI, A. S. K. Sulfilimine als vielseitige nitrenttransfer-reagenzien: einfacher zugang zu vielfältigen aza-heterocyclen. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 131, n. 11, p. 3627–3631, mar. 2019.
- 153 LOURDUSAMY, E.; YAO, L.; PARK, C. M. Stereoselective synthesis of  $\alpha$ -Diazo oxime ethers and their application in the synthesis of highly substituted pyrroles through a [3+2] cycloaddition. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 49, n. 43, p. 7963–7967, out. 2010.
- 154 JIANG, Y.; PARK, C. M. A catalyst-controlled selective synthesis of pyridines and pyrroles. **Chemical Science**, Cambridge, v. 5, n. 6, p. 2347–2351, 2014.
- 155 QI, X.; XU, X.; PARK, C. M. Facile synthesis of 2-alkyl/aryloxy-2H-azirines and their application in the synthesis of pyrroles. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 48, n. 33, p. 3996–3998, mar. 2012.
- 156 QI, X.; JIANG, Y.; PARK, C. M. Divergent reactivity of  $\alpha$ -oximino carbenoids: Facile access to 2-isoxazolines and 2H-azirines. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 47, n. 27, p. 7848–7850, 2011.
- 157 LOY, N. S. Y.; KIM, S.; PARK, C. M. Synthesis of unsymmetrical pyrazines based on  $\alpha$ -diazo oxime ethers. **Organic Letters**, Washington, v. 17, n. 3, p. 395–397, fev. 2015.
- 158 LOY, N. S. Y.; CHOI, S.; KIM, S.; PARK, C. M. The synthesis of pyrroles and oxazoles based on gold  $\alpha$ -imino carbene complexes. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 52, n. 46, p. 7336–7339, 2016

- 159 JIANG, Y.; CHAN, W. C.; PARK, C. M. Expedient synthesis of highly substituted pyrroles via tandem rearrangement of  $\alpha$ -diazo oxime ethers. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 134, n. 9, p. 4104–4107, mar. 2012.
- 160 FARAGHER, R.; GILCHRIST, T. L. Imidoyl-substituted oxosulphonium ylides: preparation and reaction with nitrile oxides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, Cambridge, n. 10, p. 1196, 1977.
- 161 FARAGHER, R.; GILCHRIST, T. L.; SOUTHON, I. W. [3,2] Sigmatropic rearrangements of some allylic oxosulphonium ylides. A route to trienes and azatrienes, and their cyclic isomers. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, Cambridge, p. 2352, 1981.
- 162 SHEN, M.; LESLIE, B. E.; DRIVER, T. G. Dirhodium(II)-Catalyzed Intramolecular C-H Amination of Aryl Azides. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 47, n. 27, p. 5056–5059, jun. 2008.
- 163 CAIUBY, C. A. D.; DE JESUS, M. P.; BURTOLOSO, A. C. B.  $\alpha$ -Imino Iridium Carbenes from Imidoyl Sulfoxonium Ylides: Application in the One-Step Synthesis of Indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 85, n. 11, p. 7433–7445, jun. 2020.
- 164 SUN, Y.; YANG, Z.; LU, S. N.; CHEN, Z.; WU, X. F. Formal [4+1] Annulation of Azoalkenes with  $\text{CF}_3$ -Imidoyl Sulfoxonium Ylides and Dual Double Bond Isomerization Cascade: Synthesis of Trifluoromethyl-Containing Pyrazole Derivatives. **Organic Letters**, Washington, v. 24, n. 37, p. 6822–6827, set. 2022.
- 165 YANG, Z.; TANG, J.; CHEN, Z.; WU, X. F. Ruthenium-Catalyzed Hydroxyl-Directed peri-Selective C-H Activation and Annulation of 1-Naphthols with  $\text{CF}_3$ -Imidoyl Sulfoxonium Ylides for the Synthesis of 2-(Trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzo[de]chromen-2-amines. **Organic Letters**, Washington, v. 24, n. 40, p. 7288–7293, out. 2022.
- 166 WEN, S.; CHEN, Y.; TIAN, Q.; ZHANG, Y.; CHENG, G. Transition-Metal-, Additive-, and Solvent-Free [3 + 3] Annulation of  $\text{RCF}_2$ -Imidoyl Sulfoxonium Ylides with Cyclopropanones to Give Multifunctionalized  $\text{CF}_3$ -Pyridones. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 87, n. 2, p. 1124–1132, jan. 2022.
- 167 LIANG, Y. X.; YANG, M.; HE, B. W.; ZHAO, Y. L. Silver-catalyzed cascade cyclization reaction of isocyanides with sulfoxonium ylides: synthesis of 3-Aminofurans and 4-Aminoquinolines. **Organic Letters**, Washington, v. 22, n. 19, p. 7640–7644, out. 2020.
- 168 WEN, S.; TIAN, Q.; CHEN, Y.; ZHANG, Y.; CHENG, G. Annulation of  $\text{CF}_3$ -Imidoyl Sulfoxonium Ylides with 1,3-Dicarbonyl Compounds: Access to 1,2,3-Trisubstituted 5-Trifluoromethylpyrroles. **Organic Letters**, Washington, v. 23, n. 19, p. 7407–7411, out. 2021.

- 169 CHENG, Y.; HAN, X.; LI, J.; ZHOU, Y.; LIU, H. A removable directing group-assisted Rh(iii)-catalyzed direct C-H bond activation/annulation cascade to synthesize highly fused isoquinolines. **Organic Chemistry Frontiers**, Cambridge, v. 7, n. 20, p. 3186–3192, out. 2020.
- 170 WANG, D.; SCHWINDEN, M. D.; RADESCA, L.; PATEL, B.; KRONENTHAL, D.; HUANG, M. H.; NUGENT, W. A. One-Carbon Chain Extension of Esters to  $\alpha$ -Chloroketones: A Safer Route without Diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 69, n. 5, p. 1629–1633, mar. 2004.
- 171 GALLO, R. D. C.; AHMAD, A.; METZKER, G.; BURTOLOSO, A. C. B.  $\alpha,\alpha$ -Alkylation-Halogenation and Dihalogenation of Sulfoxonium Ylides. a direct preparation of geminal difunctionalized ketones. **Chemistry - A European Journal**, Weinheim, v. 23, n. 67, p. 16980–16984, dez. 2017.
- 172 DEGRAW, J. I.; CORY, M.  $\alpha$ -Acetoxy and  $\alpha$ -halomethylketones from acyloxosulfonium ylides. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 9, n. 20, p. 2501–2502, jan. 1968.
- 173 WANG, L.; CAO, W.; MEI, H.; HU, L.; FENG, X. Catalytic asymmetric synthesis of chiral spiro-cyclopropyl oxindoles from 3-alkenyl-oxindoles and sulfoxonium ylides. **Advanced Synthesis and Catalysis**, Weinheim, v. 360, n. 21, p. 4089–4093, nov. 2018.
- 174 DIAS, R. M. P.; BURTOLOSO, A. C. B. Catalyst-free insertion of sulfoxonium ylides into aryl thiols. a direct preparation of  $\beta$ -keto thioethers. **Organic Letters**, Washington, v. 18, n. 12, p. 3034–3037, jun. 2016.
- 175 MOUNTFORD, S. J.; ANDERSON, B. M.; XU, B.; TAY, E. S. V.; SZABO, M.; HOANG, M. L.; DIAO, J.; AURELIO, L.; CAMPDEN, R. I.; LINDSTRÖM, E.; SLOAN, E. K.; YATES, R. M.; BUNNETT, N. W.; THOMPSON, P. E.; EDGINGTON-MITCHELL, L. E. Application of a Sulfoxonium Ylide electrophile to generate Cathepsin X-selective activity-based probes. **ACS Chemical Biology**, Washington, v. 15, n. 3, p. 718–727, mar. 2020.
- 176 HE, H.; YAN, K.; LI, J.; LAI, R.; LUO, Y.; GUAN, M.; WU, Y. Metal-free insertion of sulfoxonium ylides into arylamines in water. **Synthesis**, Stuttgart, v. 52, n. 2, p. 3065–3070, out. 2020.
- 177 RAHMAN, M. M.; SZOSTAK, M. Synthesis of sulfoxonium ylides from amides by selective N-C(O) activation. **Organic Letters**, Washington, v. 23, n. 12, p. 4818–4822, jun. 2021.
- 178 NOZAKI, H.; TUNEMOTO, D.; MATUBARA, S.; KONDÔ, K. Sulphonium and oxosulphonium carbalkoxymethylides. **Tetrahedron**, Oxford, v. 23, n. 2, p. 545–551, jan. 1967.

- 179 MARINO, J. P.; KANEKO, T. New and efficient approach to functionalized hydroazulenes via 2-methylcyclopentenone 3-dimethylsulfoxonium methylide. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 39, n. 21, p. 3175–3176, out. 1974.
- 180 TAMURU, Y.; MIYAMOTO, T.; KIYOKAWA, H.; KITA, Y. Michael addition of dimethyloxosulphonic-(3-oxocyclohex-1-enyl)methanides to  $\alpha\beta$ -unsaturated compounds: preparation of some vinylcyclopropanes. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, Cambridge, v. 87, n. 0, p. 1125–1127, 1974.
- 181 TAMURA, Y.; MIYAMOTO, T.; NISHIMURA, T.; EIHO, J.; KITA, Y. Structure and some reactions of dimethyloxosulphonio-(3-oxocyclohex-1-enyl)methanide. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, Cambridge, p. 102, 1974.
- 182 IDE, J.; KISHIDA, Y. The formation of some stable sulfoxonium ylides from acetylenic compounds and some further reactions of these stable ylides. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 7, n. 16, p. 1787–1796, jan. 1966.
- 183 KAISER, C.; TROST, B. M.; BEESON, J.; WEINSTOCK, J. Preparation of some cyclopropanes and stable sulfoxonium ylides from dimethylsulfoxonium methylide. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 30, n. 11, p. 3972–3975, nov. 1965.
- 184 ZHAO, R.; SHEA, K. J. Gradient methylidene-ethylidene copolymer via C1 polymerization: An ersatz gradient ethylene-propylene copolymer. **ACS Macro Letters**, Washington, v. 4, n. 5, p. 584–587, maio 2015.
- 185 ONUKI, Y.; NAMBU, H.; YAKURA, T. Ring-opening cyclization of spirocyclopropanes using sulfoxonium ylides. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 68, n. 5, p. 479–486, maio 2020.
- 186 KÖNIG, H.; METZGER, H. Über Schwefel-Ylide, X. Über neue, stabile Schwefel-Ylide. **Chemische Berichte**, Weinheim, v. 98, n. 11, p. 3733–3747, nov. 1965.
- 187 KÖNIG, H.; METZGER, H. Über acylierte schwefelylide. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 5, n. 40, p. 3003–3005, jan. 1964.
- 188 IDE, J.; KISHIDA, Y. Studies on acetylenic compounds. xlv. sulfoxonium ylide chemistry. i. formation of stable sulfoxonium ylides from acetylenic compounds. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 16, n. 5, p. 784–792, 1968.
- 189 ANDO, W.; YAGIHARA, T.; TOZUNE, S.; NAKAIDO, S.; MIGITA, T. Synthesis of stable sulfonium and sulfoxonium ylides via thermal- and photo-decomposition of diazo-carbonyl compounds in sulfides and sulfoxides. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 10, n. 24, p. 1979–1982, abr. 1969.
- 190 DOST, F.; GOSSELCK, J. Zur reaktion von  $\alpha$ -carbonyldiazoverbindungen mit dimethyl-sulfoxid. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 11, n. 58, p. 5091–5093, jan. 1970.

- 191 LU, J.; LI, L.; HE, X. K.; XU, G. Y.; XUAN, J. Visible light-promoted sulfoxonium ylides synthesis from aryl diazoacetates and sulfoxides. **Chinese Journal of Chemistry**, Shanghai, v. 39, n. 6, p. 1646–1650, jun. 2021.
- 192 KHADE, V. V.; THUBE, A. S.; WARGHUDE, P. K.; BHAT, R. G. DABCO mediated one pot synthesis of sulfoxonium ylides under blue LED. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 77, ago. 2021.
- 193 RAMAKRISHNA, K.; JAYARANI, A.; KOOTHRADAN, F. F.; SIVASANKAR, C. An efficient method to prepare sulfoxonium ylides and their reactivity studies using copper powder and Sc(III) as catalysts: Molecular and electronic structure analysis. **Applied Organometallic Chemistry**, Oxford, v. 34, n. 9, set. 2020.
- 194 ZHU, C.; YOSHIMURA, A.; JI, L.; WEI, Y.; NEMYKIN, V. N.; ZHDANKIN, V. V. Design, preparation, X-ray crystal structure, and reactivity of o-alkoxyphenyliodonium bis(methoxycarbonyl)methanide, a highly soluble carbene precursor. **Organic Letters**, Washington, v. 14, n. 12, p. 3170–3173, jun. 2012.
- 195 TALERO, A. G.; MARTINS, B. S.; BURTOLOSO, A. C. B. Coupling of Sulfoxonium Ylides with Arynes: A Direct Synthesis of Pro-Chiral Aryl Ketosulfoxonium Ylides and Its Application in the Preparation of  $\alpha$ -Aryl Ketones. **Organic Letters**, Washington, v. 20, n. 22, p. 7206–7211, nov. 2018.
- 196 JANOT, C.; CHAGNOLEAU, J. B.; HALCOVITCH, N. R.; MUIR, J.; AÏSSA, C. Palladium-catalyzed synthesis of  $\alpha$ -carbonyl- $\alpha'$ -(hetero)aryl sulfoxonium ylides: scope and insight into the mechanism. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 85, n. 2, p. 1126–1137, jan. 2020.
- 197 JANOT, C.; PALAMINI, P.; DOBSON, B. C.; MUIR, J.; AÏSSA, C. Palladium-catalyzed synthesis of bis-substituted sulfoxonium ylides. **Organic Letters**, Washington, v. 21, n. 1, p. 296–299, jan. 2019.
- 198 YUAN, Y.; WU, X. F. Direct Access to 1,1-Dicarbonyl sulfoxonium ylides from aryl halides or triflates: palladium-catalyzed carbonylation. **Organic Letters**, Washington, v. 21, n. 13, p. 5310–5314, jul. 2019.
- 199 YUAN, Y.; CHEN, B.; ZHANG, Y.; WU, X. F. Pd/C-Catalyzed Carbonylative Synthesis of  $\alpha$ -Carbonyl- $\alpha'$ -Amide Sulfoxonium Ylides from Azides. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 85, n. 8, p. 5733–5740, abr. 2020.
- 200 ECHEMENDÍA, R.; DE OLIVEIRA, K. T.; BURTOLOSO, A. C. B. Visible-light-promoted synthesis of 1,3-dicarbonyl sulfoxonium ylides. **Organic Letters**, Washington, v. 24, n. 35, p. 6386–6390, set. 2022.
- 201 IDE, J.; KISHIDA, Y. Sulfoxonium Ylide Chemistry. II. reaction of stable sulfoxonium ylides with base. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 16, n. 5, p. 793–798, 1968.

- 202 ZHU, S.; SHI, K.; ZHU, H.; JIA, Z. K.; XIA, X. F.; WANG, D.; ZOU, L. H. Copper-catalyzed annulation or homocoupling of sulfoxonium ylides: Synthesis of 2,3-Diaroylquinolines or  $\alpha,\alpha,\beta$ -Tricarbonyl Sulfoxonium Ylides. **Organic Letters**, Washington, v. 22, n. 4, p. 1504–1509, fev. 2020.
- 203 CHEN, X.; WANG, M.; ZHANG, X.; FAN, X. Rh(III)-catalyzed cascade reactions of sulfoxonium ylides with  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds: an access to highly functionalized naphthalenones. **Organic Letters**, Washington, v. 21, n. 8, p. 2541–2545, abr. 2019.
- 204 LI, P. Sulfur-Mediated reactions through sulfonium salts and ylides. **Synlett**, Stuttgart, v. 32, n. 13, p. 1275–1280, ago. 2021.
- 205 MONDAL, M.; CONNOLLY, S.; CHEN, S.; MITRA, S.; KERRIGAN, N. J. Recent developments in stereoselective reactions of sulfonium ylides. **Organics**, Basel, v. 3, n. 3, p. 320–363, set. 2022.
- 206 ZHU, C.; DING, Y.; YE, L. W. Ylide formal [4 + 1] annulation. **Organic and Biomolecular Chemistry**, Cambridge, p. 2530–2536, mar. 2015.
- 207 KAISER, D.; KLOSE, I.; OOST, R.; NEUHAUS, J.; MAULIDE, N. Bond-Forming and -breaking reactions at sulfur(IV): sulfoxides, sulfonium salts, sulfur ylides, and sulfinate salts. **Chemical Reviews**, Washington, p. 8701–8780, jul. 2019.
- 208 KUNZ, R. K.; MACMILLAN, D. W. C. Enantioselective organocatalytic cyclopropanations. the identification of a new class of iminium catalyst based upon directed electrostatic activation. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 127, n. 10, p. 3240–3241, mar. 2005.
- 209 BISWAS, A.; DE SARKAR, S.; TEBBEN, L.; STUDER, A. Enantioselective cyclopropanation of enals by oxidative N-heterocyclic carbene catalysis. **Chemical Communications**, Cambridge, v. 48, n. 42, p. 5190, 2012.
- 210 LU, L.-Q.; CAO, Y.-J.; LIU, X.-P.; AN, J.; YAO, C.-J.; MING, Z.-H.; XIAO, W.-J. A New entry to cascade organocatalysis: reactions of stable sulfur ylides and nitroolefins sequentially catalyzed by thiourea and DMAP. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 130, n. 22, p. 6946–6948, jun. 2008.
- 211 MÜLLER, P.; FERNANDEZ, D.; NURY, P.; ROSSIER, J.-C. Transition-metal-catalyzed carbenoid reactions of sulfonium ylides. **Helvetica Chimica Acta**, Weinheim, v. 82, n. 6, p. 935–945, jun. 1999.
- 212 MAMAI, A.; MADALENGOITIA, J. S. Lewis acid mediated diastereoselective and enantioselective cyclopropanation of Michael acceptors with sulfur ylides. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 41, n. 47, p. 9009–9014, nov. 2000.

- 213 GUO, W.; LUO, Y.; SUNG, H. H.-Y.; WILLIAMS, I. D.; LI, P.; SUN, J. Chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective synthesis of  $\alpha$ -tertiary amino ketones from sulfonium ylides. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 142, n. 33, p. 14384–14390, ago. 2020.
- 214 CAIUBY, C. A. D.; FURNIEL, L. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Asymmetric transformations from sulfoxonium ylides. **Chemical Science**, Cambridge, v. 13, n. 5, p. 1192–1209, fev. 2022.
- 215 MOMO, P. B.; LEVEILLE, A. N.; FARRAR, E. H. E.; GRAYSON, M. N.; MATTSON, A. E.; BURTOLOSO, A. C. B. Enantioselective S–H insertion reactions of  $\alpha$ -carbonyl sulfoxonium ylides. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 59, n. 36, p. 15554–15559, set. 2020.
- 216 FURNIEL, L. G.; ECHEMENDÍA, R.; BURTOLOSO, A. C. B. Cooperative copper-squaramide catalysis for the enantioselective N–H insertion reaction with sulfoxonium ylides. **Chemical Science**, Cambridge, v. 12, n. 21, p. 7453–7459, jun. 2021.
- 217 GUO, W.; WANG, M.; HAN, Z.; HUANG, H.; SUN, J. Organocatalytic asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino esters from sulfoxonium ylides. **Chemical Science**, Cambridge, v. 12, n. 33, p. 11191–11196, set. 2021.
- 218 LEVEILLE, A. N.; ECHEMENDÍA, R.; MATTSON, A. E.; BURTOLOSO, A. C. B. Enantioselective indole insertion reactions of  $\alpha$ -carbonyl sulfoxonium ylides. **Organic Letters**, Washington, v. 23, n. 24, p. 9446–9450, dez. 2021.
- 219 LV, C.; MENG, X.; WANG, M.; ZHANG, Y.; HU, C.; KIM, C. K.; SU, Z. Mechanism and selectivity of cyclopropanation of 3-alkenyl-oxindoles with sulfoxonium ylides catalyzed by a chiral N, N'-Dioxide-Mg(II) complex. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 86, n. 17, p. 11683–11697, set. 2021.
- 220 PIAN, J.; CHEN, Q.; LUO, Y.; ZHAO, Z.; LIU, J.; HE, L.; LI, S. W. Asymmetric synthesis of chiral cyclopropanes from sulfoxonium ylides catalyzed by a chiral-metal Rh(III) complex. **Organic Letters**, Washington, v. 24, n. 31, p. 5641–5645, ago. 2022.
- 221 VIDAL, L.; CHEN, P.-P.; NICOLAS, E.; HACKETT, A.; ROBERTSON, C. M.; HOUK, K. N.; AÏSSA, C. Enantioselective intramolecular iridium-catalyzed cyclopropanation of  $\alpha$ -carbonyl sulfoxonium ylides. **Organic Letters**, Washington, v. 24, n. 46, p. 8503–8508, nov. 2022.
- 222 BISAG, G. D.; PECCHINI, P.; MANCINELLI, M.; FOCHI, M.; BERNARDI, L. sulfoxonium ylides in aminocatalysis: an enantioselective entry to cyclopropane-fused chromanol structures. **Organic Letters**, Washington, v. 24, n. 29, p. 5468–5473, jul. 2022.

- 223 SHU, B.; WANG, X.-T.; SHEN, Z.-X.; CHE, T.; ZHONG, M.; SONG, J.-L.; KANG, H.-J.; XIE, H.; ZHANG, L.; ZHANG, S.-S. Iridium-catalyzed arylation of sulfoxonium ylides and arylboronic acids: a straightforward preparation of  $\alpha$ -aryl ketones. **Organic Chemistry Frontiers**, Cambridge, v. 7, n. 14, p. 1802–1808, 2020.
- 224 XU, G.; HUANG, K. L.; HUANG, Z. Rh(III)-catalyzed aldehydic C–H functionalization reaction between salicylaldehydes and sulfoxonium ylides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, Weinheim, v. 361, n. 14, p. 3318–3323, jul. 2019.
- 225 YAN, L.; HUANG, G.; WANG, H.; XIONG, F.; PENG, H.; CHEN, F. Squaramide-linked chloramphenicol base hybrid catalysts for the asymmetric Michael addition of 2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylates to nitroolefins. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v. 2018, n. 1, p. 99–103, jan. 2018.
- 226 ERÖKSÜZ, S.; NEUDÖRFL, J.; BERKESSEL, A. Kinetic resolution of 5-substituted oxazinones with bifunctional chiral base/squaramide organocatalysts. **Synlett**, Stuttgart, v. 28, n. 11, p. 1278–1281, jul. 2017.
- 227 KONISHI, H.; LAM, T. Y.; MALERICH, J. P.; RAWAL, V. H. Enantioselective  $\alpha$ -amination of 1,3-dicarbonyl compounds using squaramide derivatives as hydrogen bonding catalysts. **Organic Letters**, Washington, v. 12, n. 9, p. 2028–2031, maio 2010.
- 228 CISZEWSKI, Ł. W.; DURKA, J.; GRYKO, D. Photocatalytic alkylation of pyrroles and indoles with  $\alpha$ -diazo esters. **Organic Letters**, Washington, v. 21, n. 17, p. 7028–7032, set. 2019.
- 229 XU, X.-H.; LIU, G.-K.; AZUMA, A.; TOKUNAGA, E.; SHIBATA, N. Synthesis of indole and biindolyl triflones: trifluoromethanesulfonylation of indoles with Tf<sub>2</sub>O/TTBP (2,4,6-tri-*tert*-butylpyridine) System. **Organic Letters**, Washington, v. 13, n. 18, p. 4854–4857, set. 2011.
- 230 CHROSTOWSKA, A.; XU, S.; MAZIÈRE, A.; BOKNEVITZ, K.; LI, B.; ABBEY, E. R.; DARGELOS, A.; GRACIAA, A.; LIU, S.-Y. UV-Photoelectron Spectroscopy of BN Indoles: Experimental and Computational Electronic Structure Analysis **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v.136, n.33, 11813–11820. 2014
- 231 BUDYLIN, V. A.; YUDIN, L. G.; KOST, A. N. Electrophilic substitution in the benzene ring of indole compounds. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, New York, v. 16, p. 887–903, set. 1980.
- 232 CHAMORRO, E.; DUQUE-NOREÑA, M.; RÍOS-GUTIÉRREZ, M.; DOMINGO, L. R.; PÉREZ, P. Intrinsic relative nucleophilicity of indoles. **Theoretical Chemistry Accounts**, Heidelberg, v. 135, n. 8, p. 202, ago. 2016.



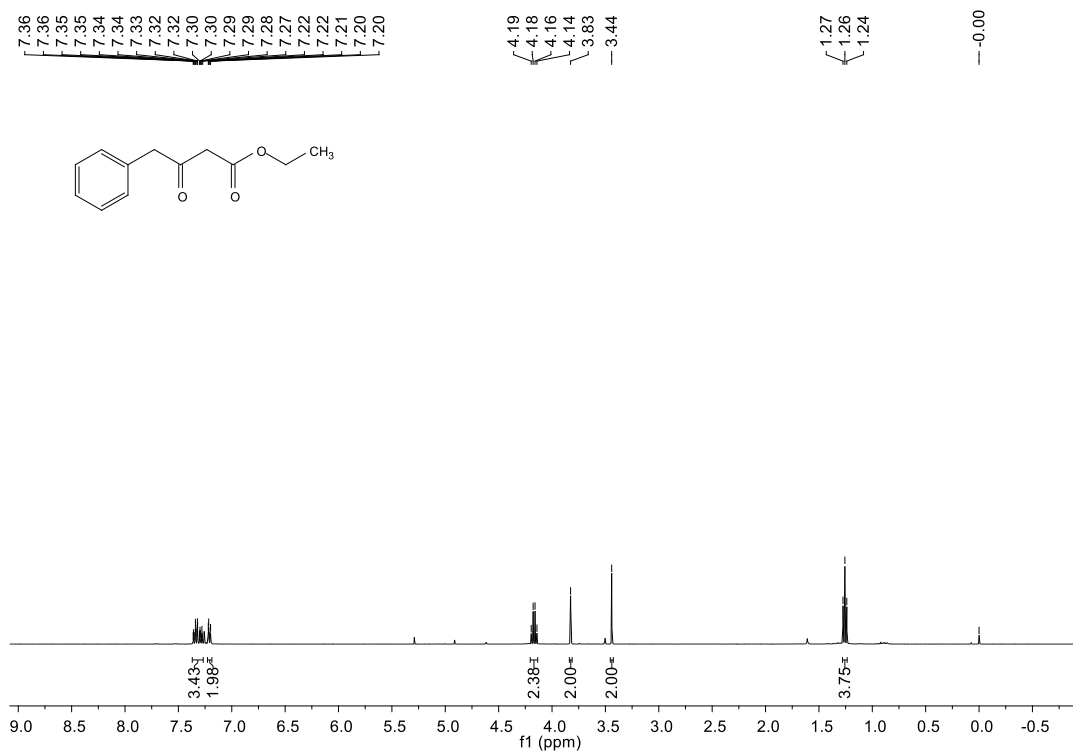
- 233 LAKHDAR, S.; WESTERMAIER, M.; TERRIER, F.; GOUMONT, R.; BOUBAKER, T.; OFIAL, A. R.; MAYR, H. Nucleophilic reactivities of indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 71, n. 24, p. 9088–9095, nov. 2006.
- 234 FOUBELO, F.; YUS, M. Functionalized organolithium compounds by sulfur-lithium exchange. **Chemical Society Reviews**, Cambridge, v. 37, n. 12, p. 2620–2633, dez. 2008.
- 235 FOUBELO, F.; GUTIÉRREZ, A.; YUS, M. 3-Functionalized organolithium compounds through a sulfur-lithium exchanger. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 38, n. 27, p. 4837–4840, jul. 1997.
- 236 ROTH, A.; DENMARK, S. E. Enantioselective, Lewis base-catalyzed, intermolecular sulfenoamination of alkenes. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 141, n. 35, p. 13767–13771, set. 2019.
- 237 WANG, J.; LIU, X.; FENG, X. Asymmetric Strecker reactions. **Chemical Reviews**, Washington, p. 6947–6983, nov. 2011.
- 238 RAO, D. C.; REDDY, D. K.; SHEKHAR, V.; CHINABABU, B.; RAO, C. B.; VENKATESWARLU, Y. Synthesis of aryl  $\beta$ -ketoesters by opening aryl epoxides with ethyl diazoacetate catalyzed by  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ . **Indian Journal of Chemistry**, New Delhi, v. 53(B), p. 356–358, 2014.
- 239 ERHUNMWUNSE, M. O.; STEEL, P. G. A simple one-pot preparation of diazoacetoacetate derivatives from aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 73, n. 21, p. 8675–8677, nov. 2008.
- 240 HASEGAWA, K.; ARAI, S.; NISHIDA, A. Synthesis of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -hydroxyesters through a one-pot protocol by phase-transfer catalysis: application to enantioselective aldol-type reaction and diastereoselective synthesis of  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxyester derivatives. **Tetrahedron**, Oxford, v. 62, n. 7, p. 1390–1401, fev. 2006.
- 241 VAN DIJK, T.; BURCK, S.; RONG, M. K.; ROSENTHAL, A. J.; NIEGER, M.; SLOOTWEG, J. C.; LAMMERTSMA, K. Facile synthesis of phosphamidines and phosphamidinates using nitrilium ions as an imine synthon. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 53, n. 34, p. 9068–9071, ago. 2014.
- 242 RUBIO-MARQUÉS, P.; RIVERO-CRESPO, M. A.; LEYVA-PÉREZ, A.; CORMA, A. Well-defined noble metal single sites in zeolites as an alternative to catalysis by insoluble metal salts. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 137, n. 36, p. 11832–11837, set. 2015.
- 243 YANG, S.-D.; SUN, C.-L.; FANG, Z.; LI, B.-J.; LI, Y.-Z.; SHI, Z.-J. Palladium-catalyzed direct arylation of (hetero)arenes with aryl boronic acids. **Angewandte Chemie - International Edition**, Weinheim, v. 47, n. 8, p. 1473–1476, fev. 2008.

- 244 DU, P.; BROSMER, J. L.; PETERS, D. G. Electrosynthesis of substituted 1*H*-indoles from *o*-nitrostyrenes. **Organic Letters**, Washington, v. 13, n. 15, p. 4072–4075, ago. 2011.
- 245 WANG, H.; LI, Y.; JIANG, L.; ZHANG, R.; JIN, K.; ZHAO, D.; DUAN, C. Ready synthesis of free N-H 2-arylindoles via the copper-catalyzed amination of 2-bromo-arylacetylenes with aqueous ammonia and sequential intramolecular cyclization. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Cambridge, v. 9, n. 13, p. 4983, 2011.
- 246 JOUCLA, L.; BATAIL, N.; DJAKOVITCH, L. “On water” direct and site-selective Pd-catalyzed C-H Arylation of (NH)-Indoles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, Weinheim, v. 352, n. 17, p. 2929–2936, nov. 2010.
- 247 VALOIS-ESCAMILLA, I.; ALVAREZ-HERNANDEZ, A.; RANGEL-RAMOS, L. F.; SUÁREZ-CASTILLO, O. R.; AYALA-MATA, F.; ZEPEDA-VALLEJO, G. Synthesis of 6-bromo-2-arylindoles using 2-iodobenzoic acid as precursor. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 52, n. 29, p. 3726–3728, jul. 2011
- 248 JIN, Z.; GUO, S.-X.; QIU, L.-L.; WU, G.-P.; FANG, J.-X. Well-defined NHC-Pd complex-mediated intermolecular direct annulations for synthesis of functionalized indoles (NHC = N-heterocyclic carbene). **Applied Organometallic Chemistry**, Oxford, v. 25, n. 7, p. 502–507, jul. 2011.
- 249 KAUFMANN, D.; POJAROVÁ, M.; VOGEL, S.; LIEBL, R.; GASTPAR, R.; GROSS, D.; NISHINO, T.; PFALLER, T.; VON ANGERER, E. Antimitotic activities of 2-phenylindole-3-carbaldehydes in human breast cancer cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 15, n. 15, p. 5122–5136, ago. 2007.
- 250 SAKAI, N.; ANNAKA, K.; FUJITA, A.; SATO, A.; KONAKAHARA, T. InBr<sub>3</sub> - Promoted divergent approach to polysubstituted indoles and quinolines from 2-ethynylanilines: switch from an intramolecular cyclization to an intermolecular dimerization by a type of terminal substituent group. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 73, n. 11, p. 4160–4165, jun. 2008.
- 251 WAGAW, S.; YANG, B. H.; BUCHWALD, S. L. A Palladium-Catalyzed Strategy for the preparation of indoles: a novel entry into the Fischer indole synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 120, n. 26, p. 6621–6622, jul. 1998.
- 252 JIA, L.; TANG, Q.; LUO, M.; ZENG, X. Direct *ortho*-selective amination of 2-naphthol and its analogues with hydrazines. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 83, n. 9, p. 5082–5091, maio 2018.
- 253 CAIUBY, C. A. D.; VIDAL, L.; BURTOLOSO, A. C. B.; AÍSSA, C. Cyclic Sulfoxonium Ylides: Synthesis and Chemospecific Reactivity in the Catalytic Alkylation of Indoles. **ChemCatChem**, Weinheim, [2023]. No prelo. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cctc.202201643>>. Acesso em: 10 mar. 2023.

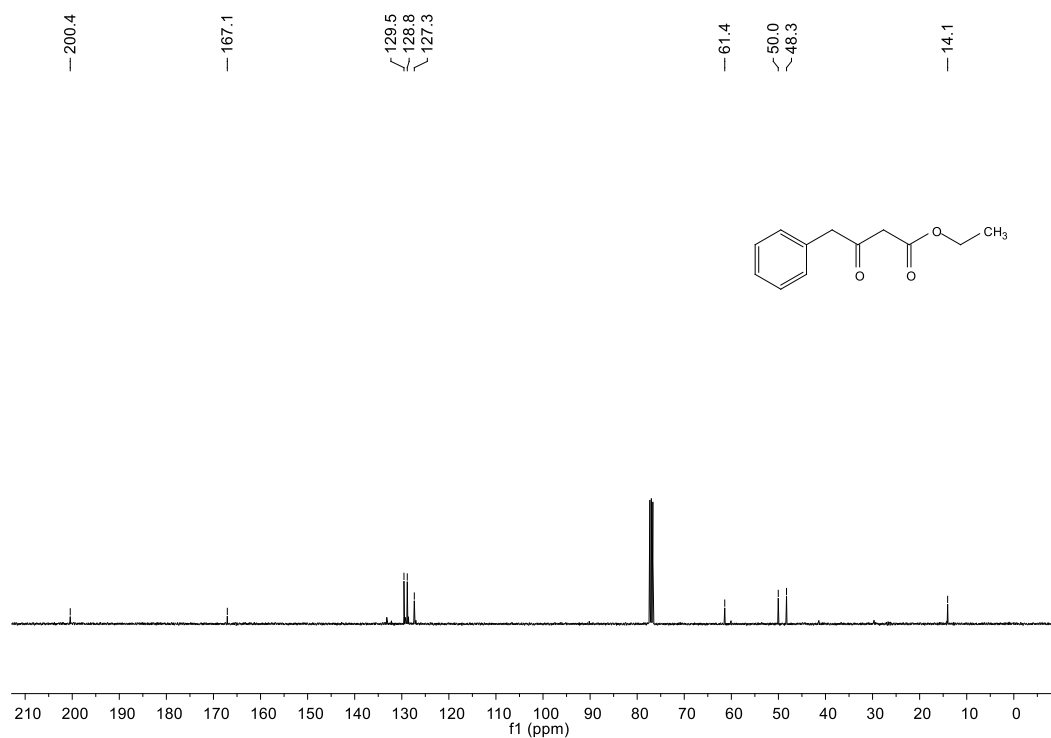
## 6. ANEXO

### 6.1. Espectros dos produtos de reação de epóxido com diazoacetato de etila

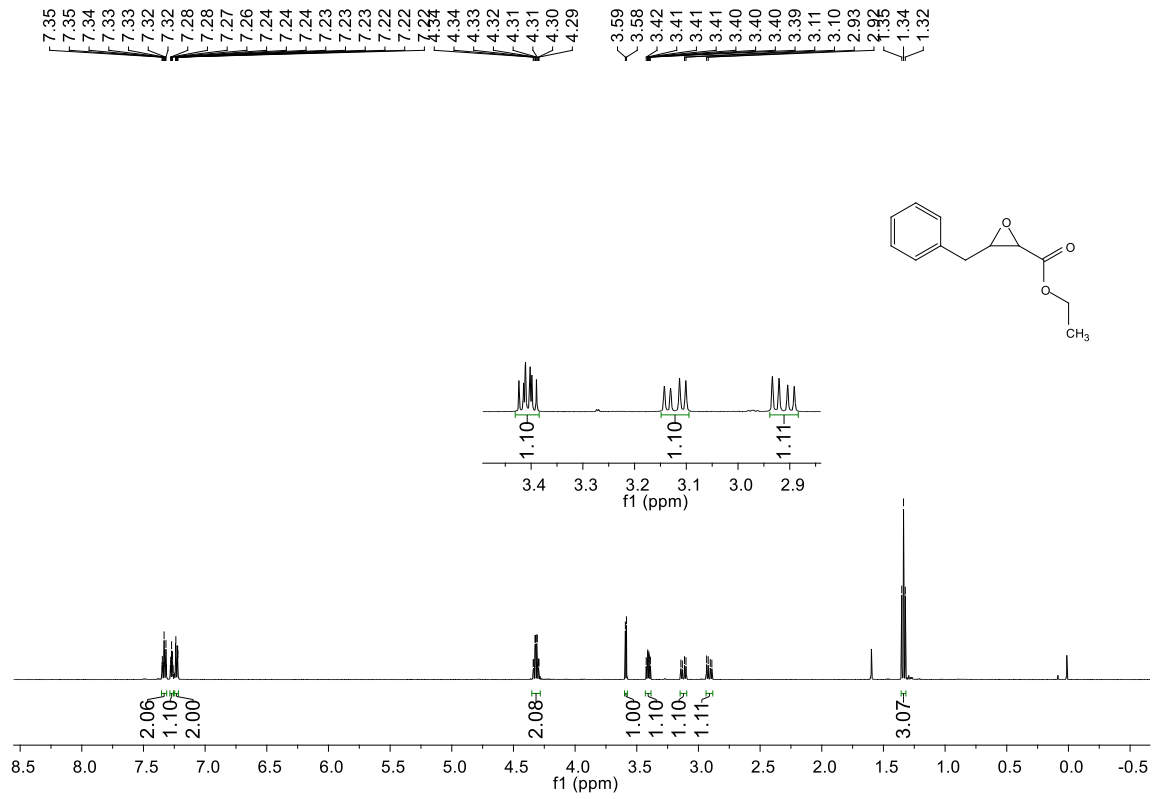
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **4a**.



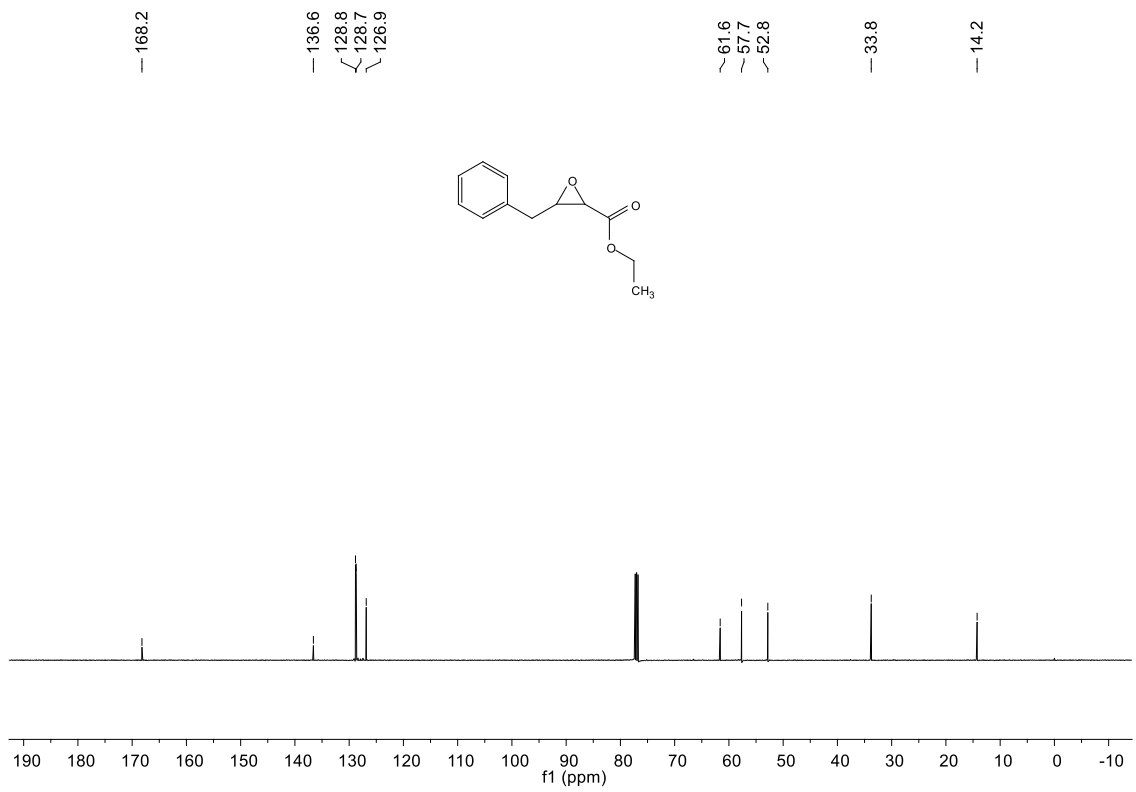
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **4a**.



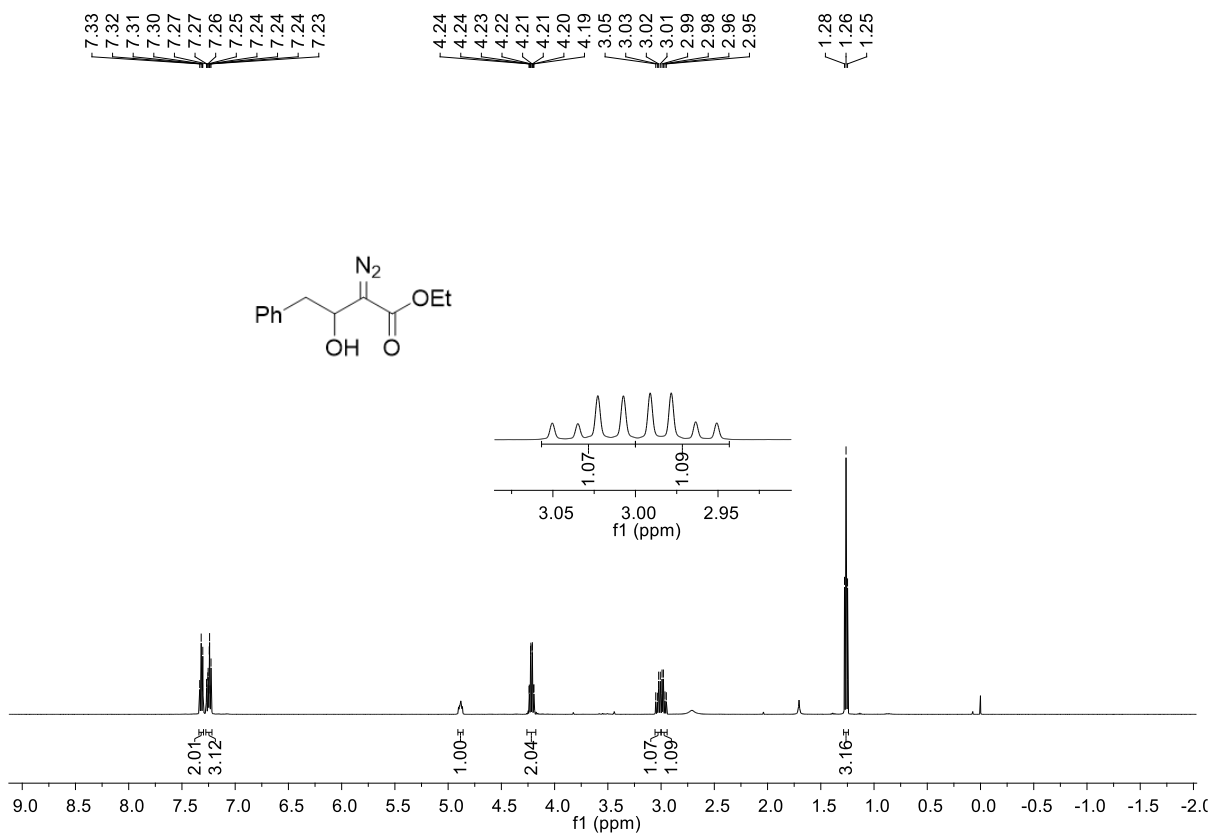
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **6a**.



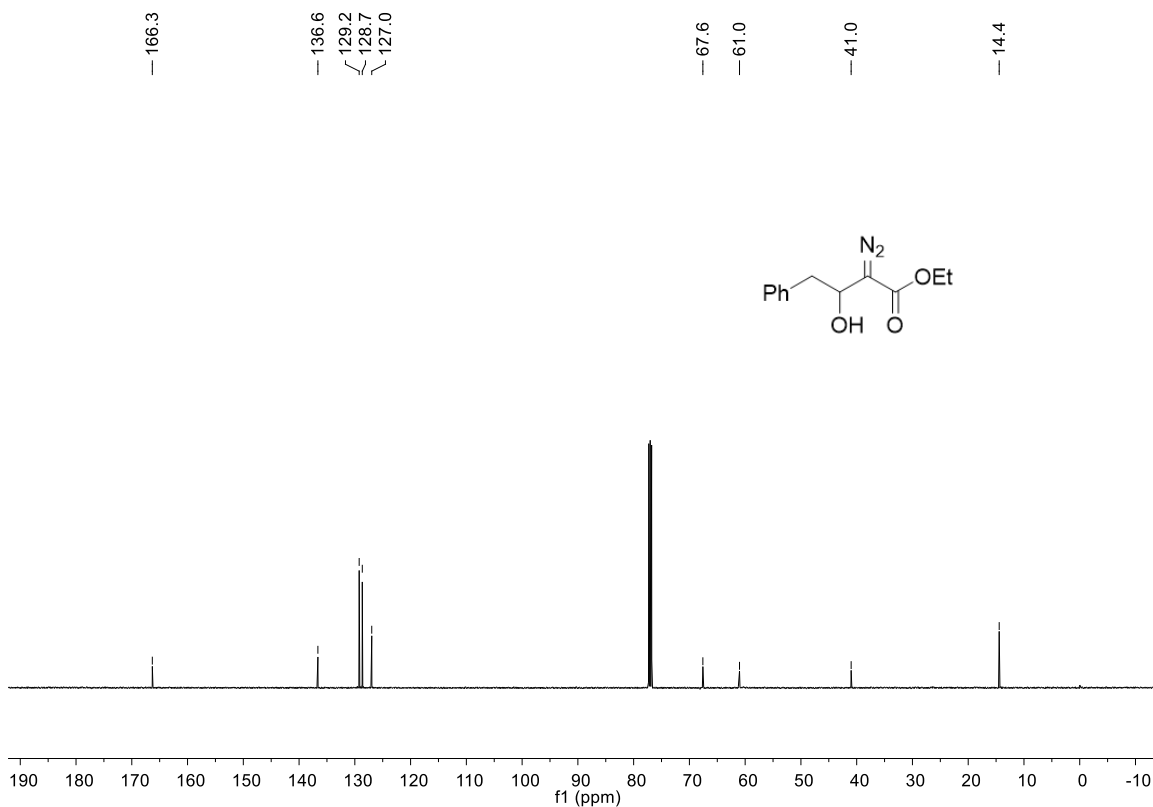
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **6a**.



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **7a**

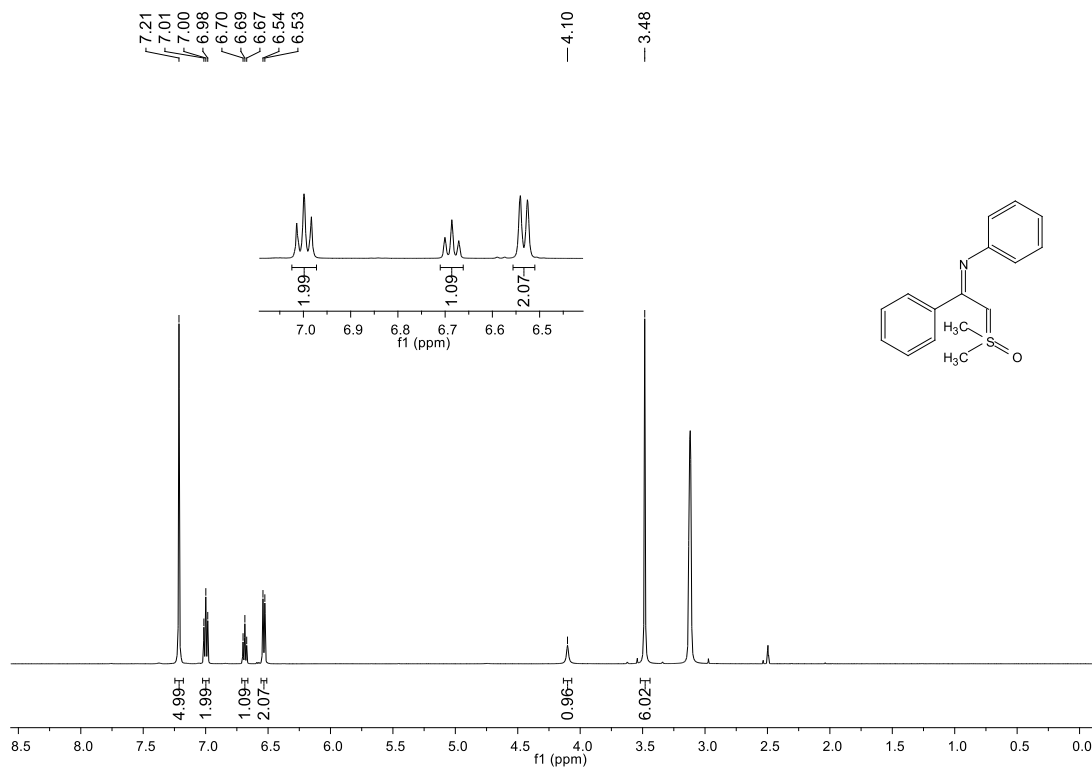


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **7a**.

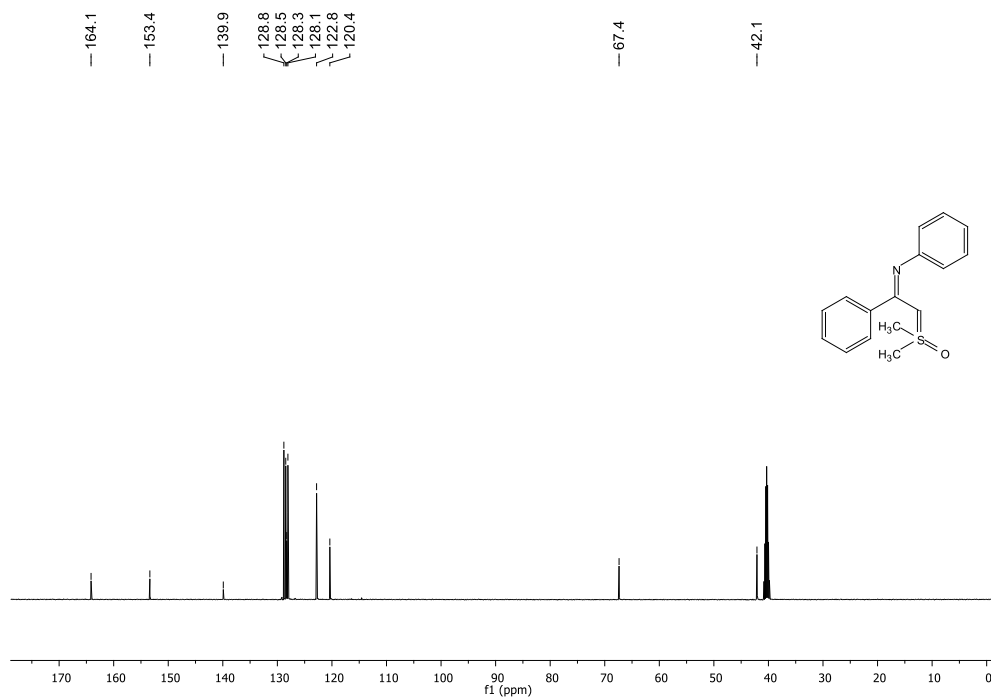


## 6.2. Espectros RMN dos íldeos imidoil sulfoxônios:

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ) de **10a**.



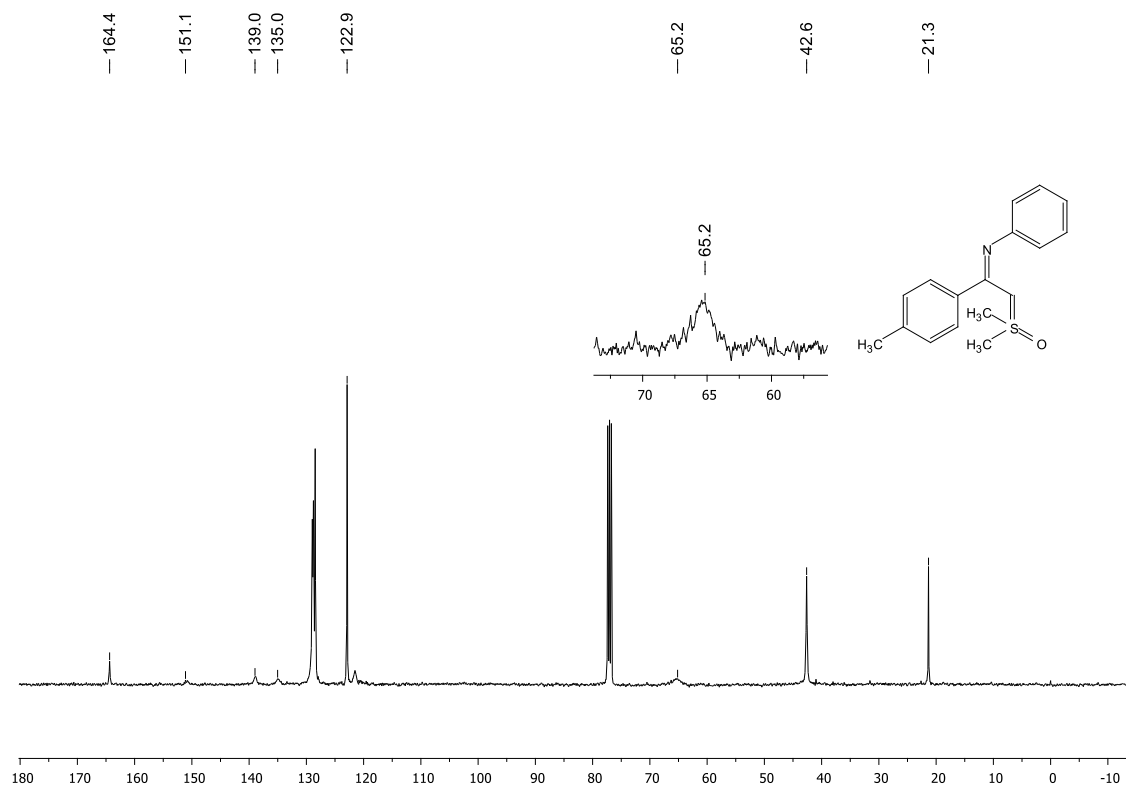
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ) de **10a**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ ) de **10b**.



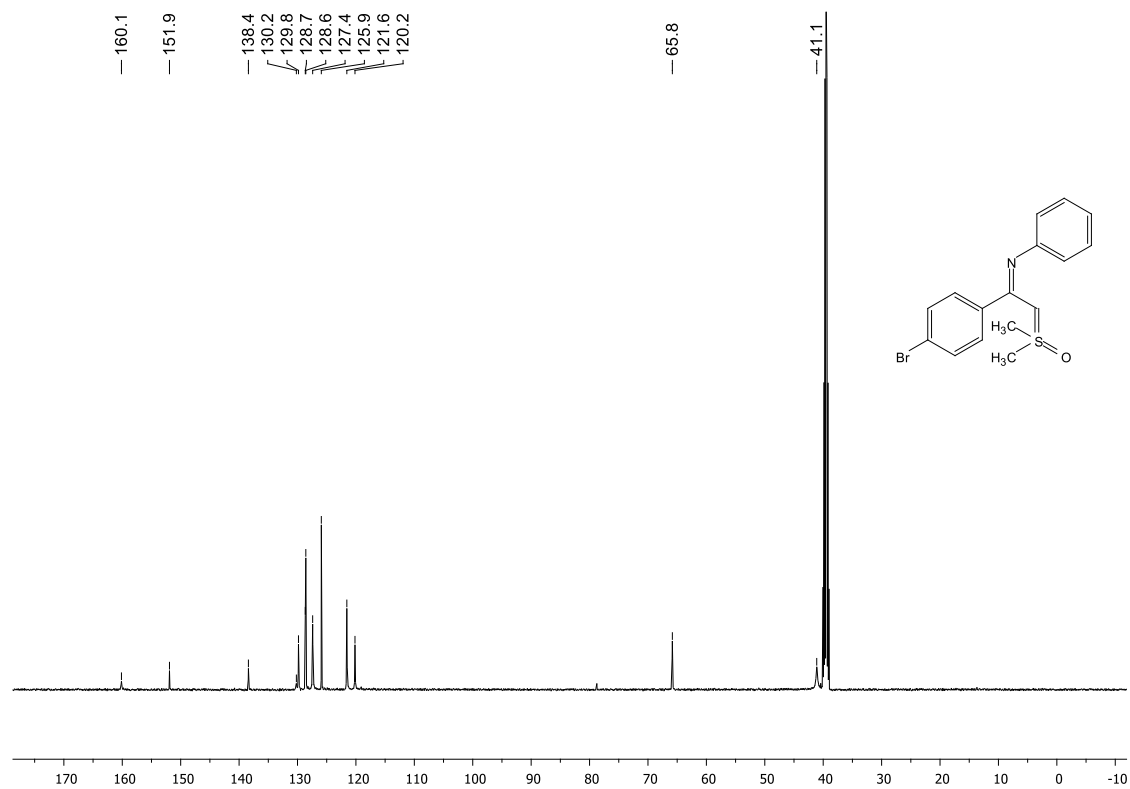
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10b**.



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80° C) de **10c**.

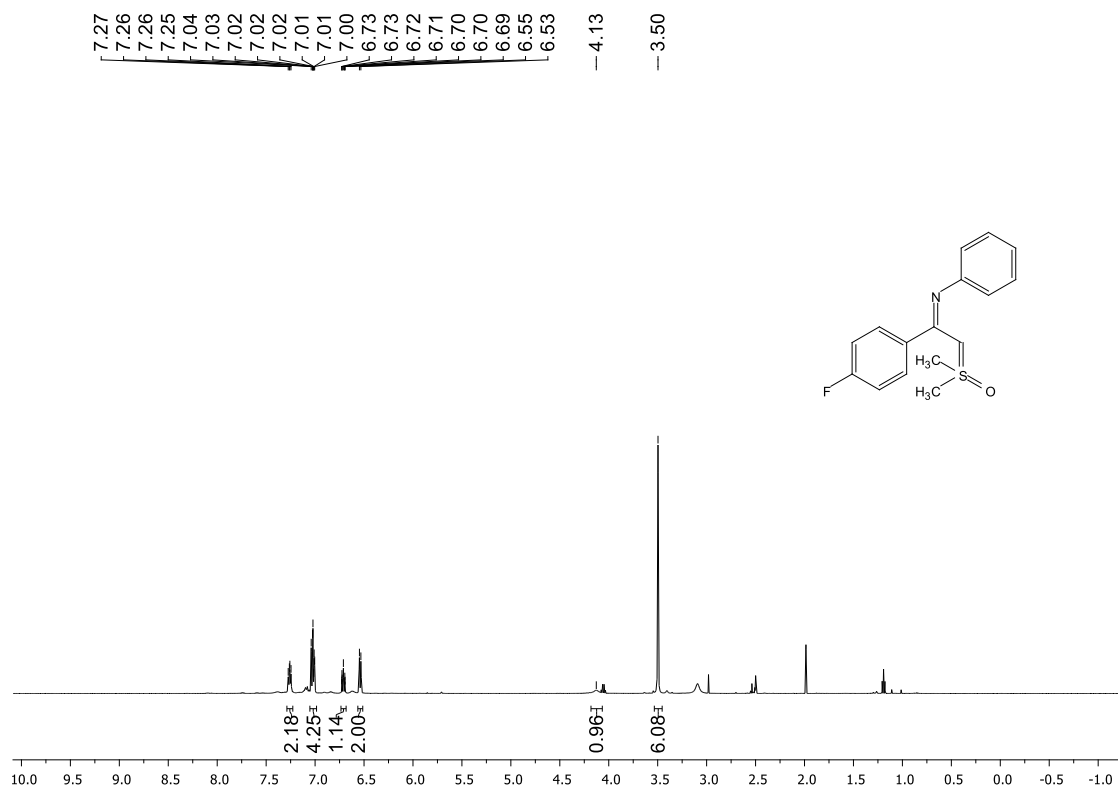


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C) de **10c**.

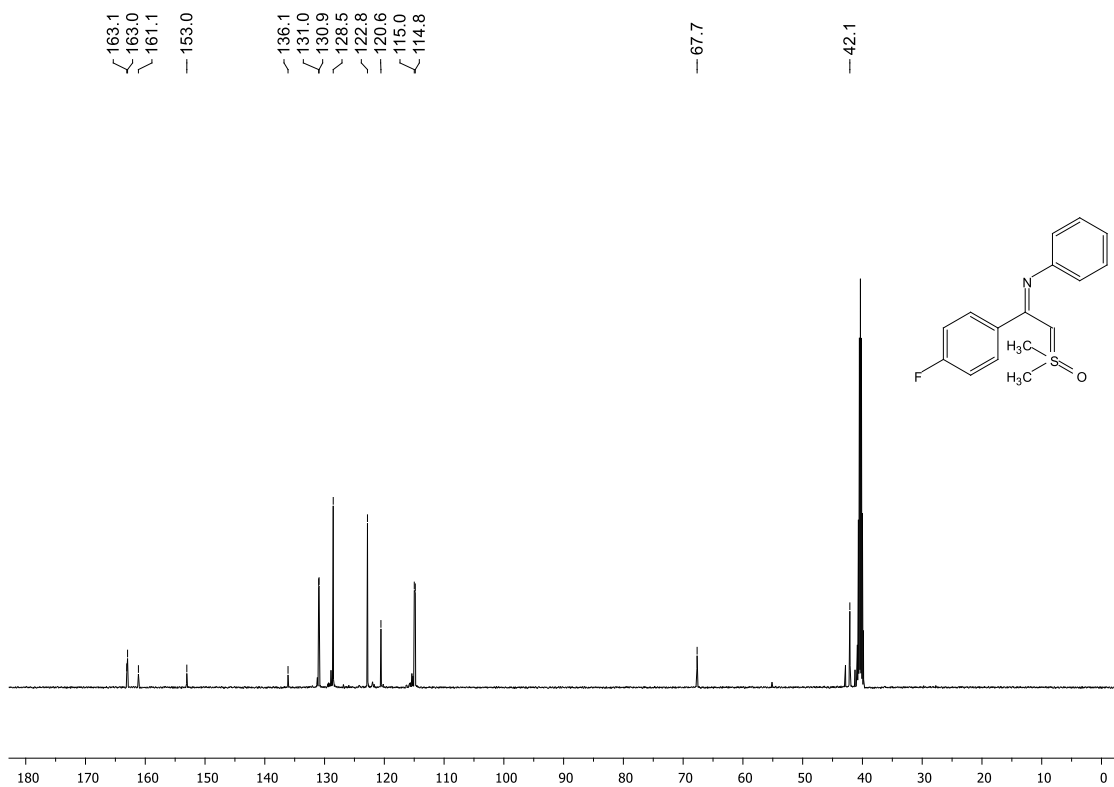




Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) de **10d**.



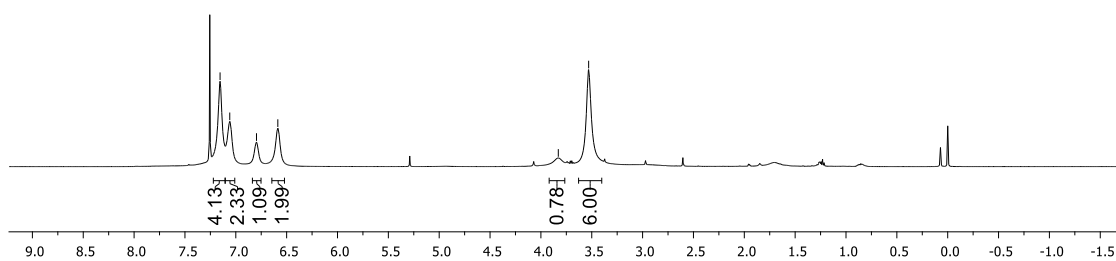
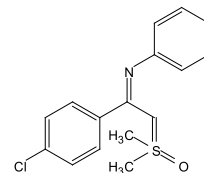
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C) de **10d**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10e**.

~ 7.15  
~ 7.06  
~ 6.80  
~ 6.59

— 3.83  
— 3.53

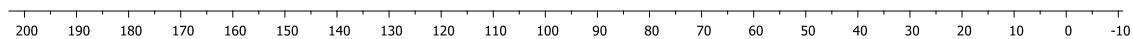
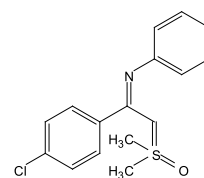


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10e**

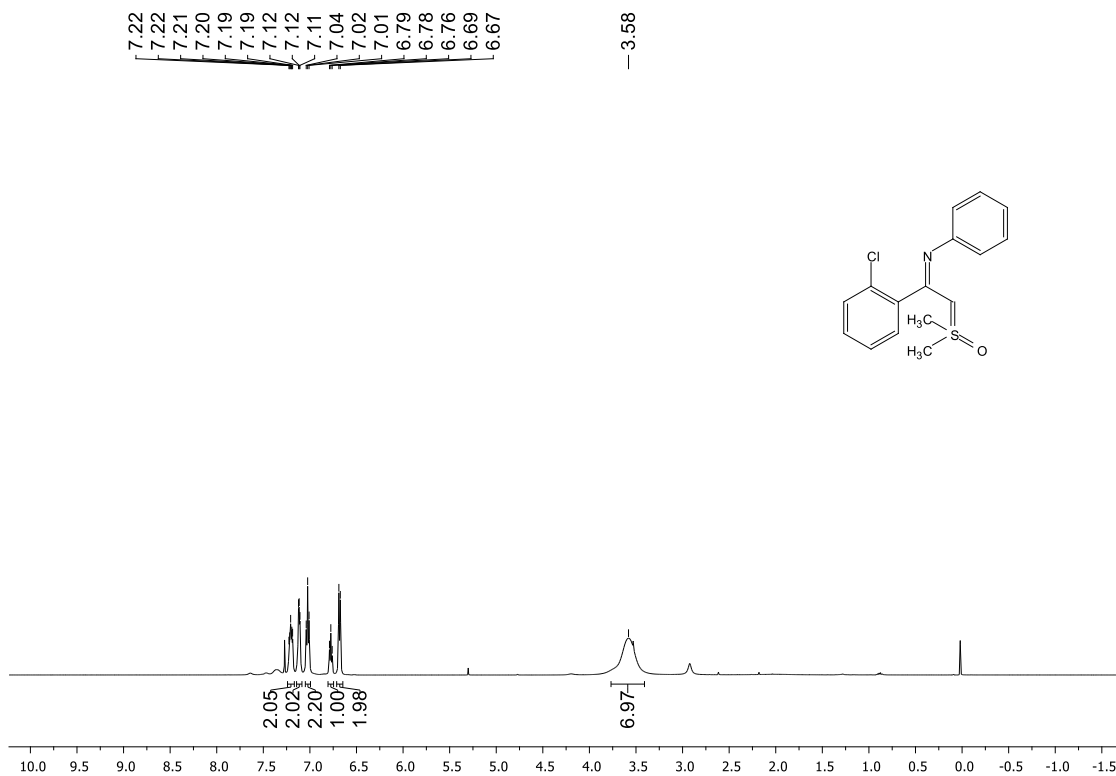
— 163.2  
— 152.1  
~ 136.7  
~ 134.0  
~ 130.2  
~ 128.4  
~ 128.1  
~ 122.8  
~ 120.9

— 62.8

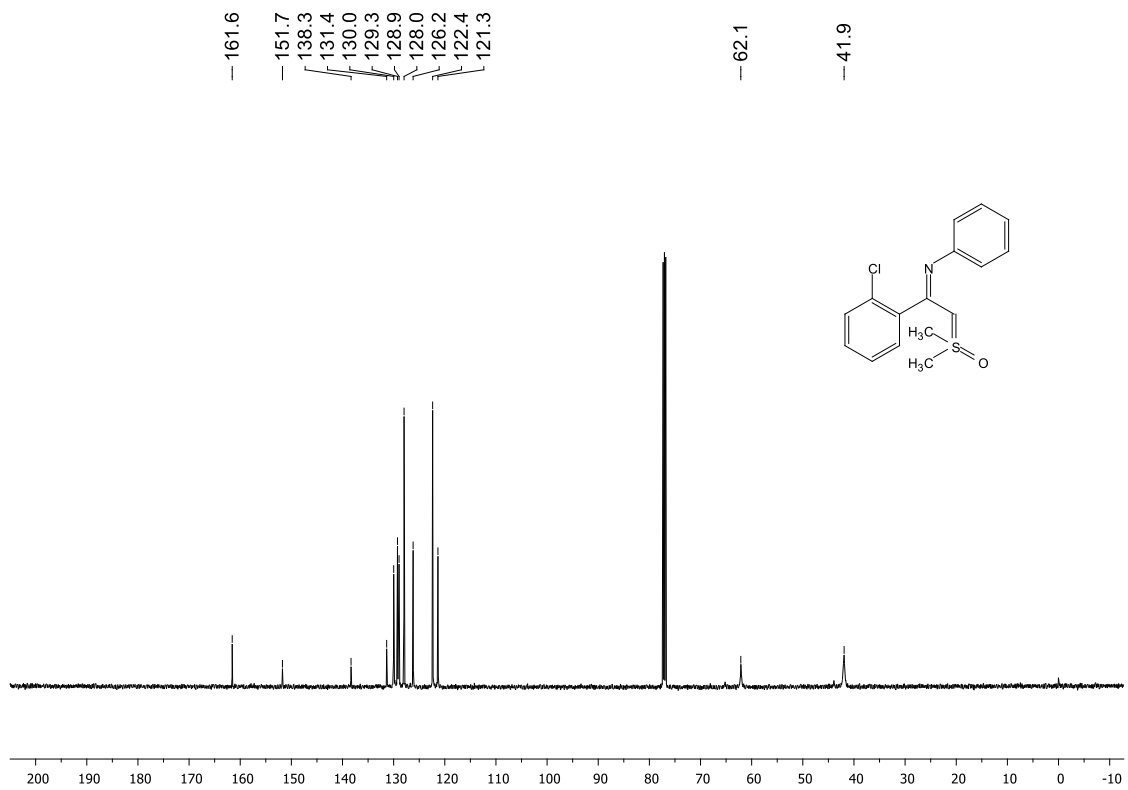
— 42.1



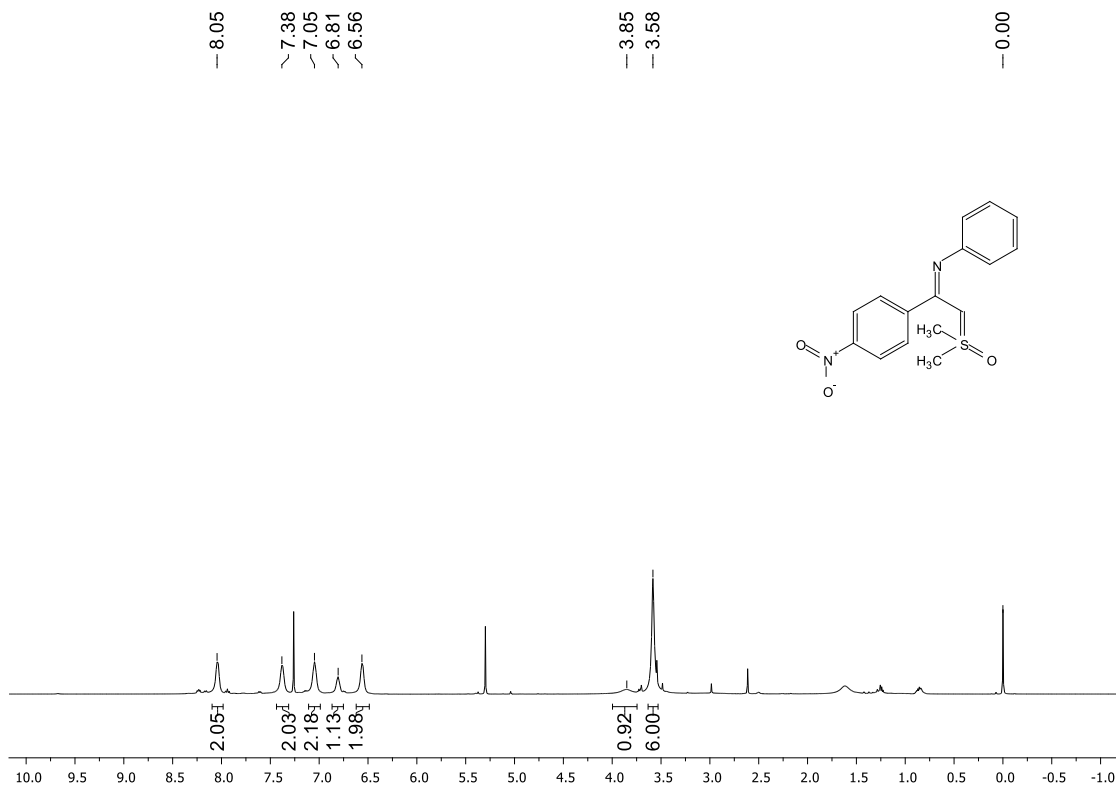
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10f**.



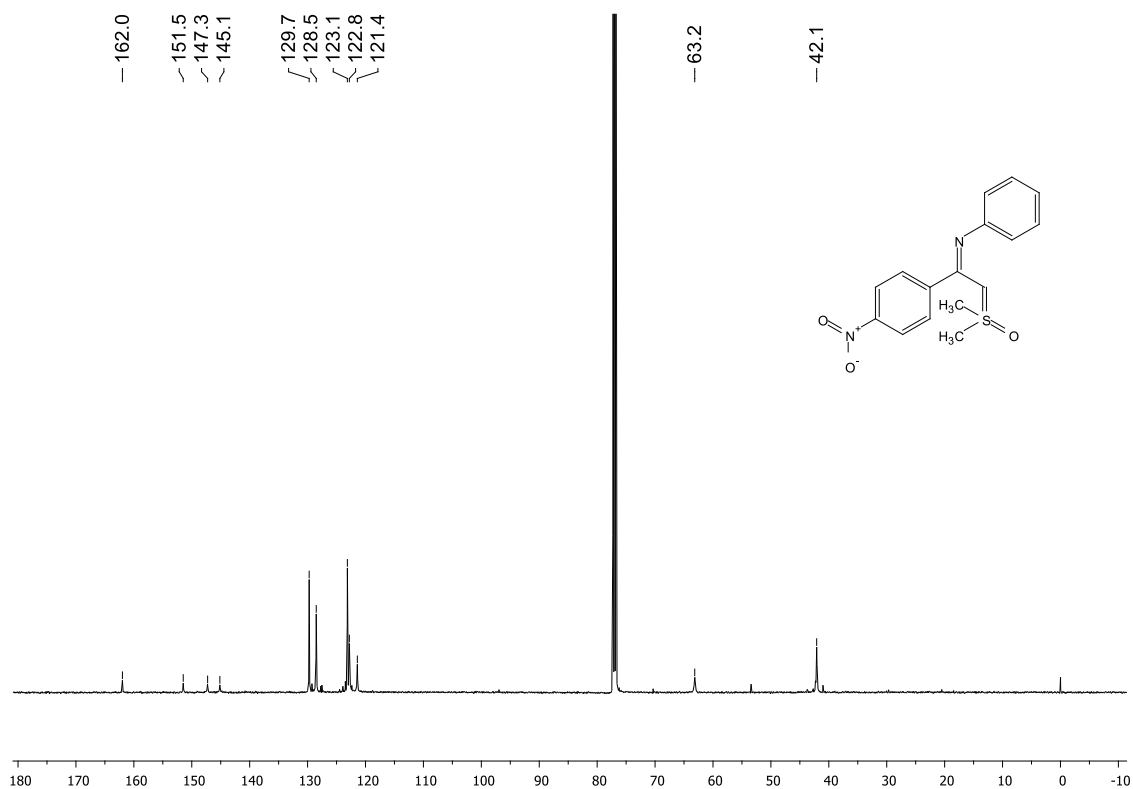
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10f**.



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10g**.



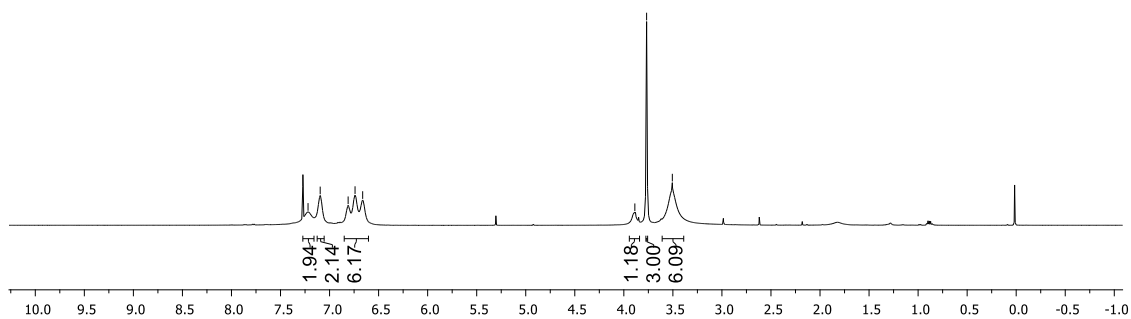
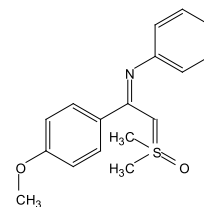
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10g**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10h**.

7.22  
7.10  
6.81  
6.74  
6.66

3.89  
3.77  
3.51

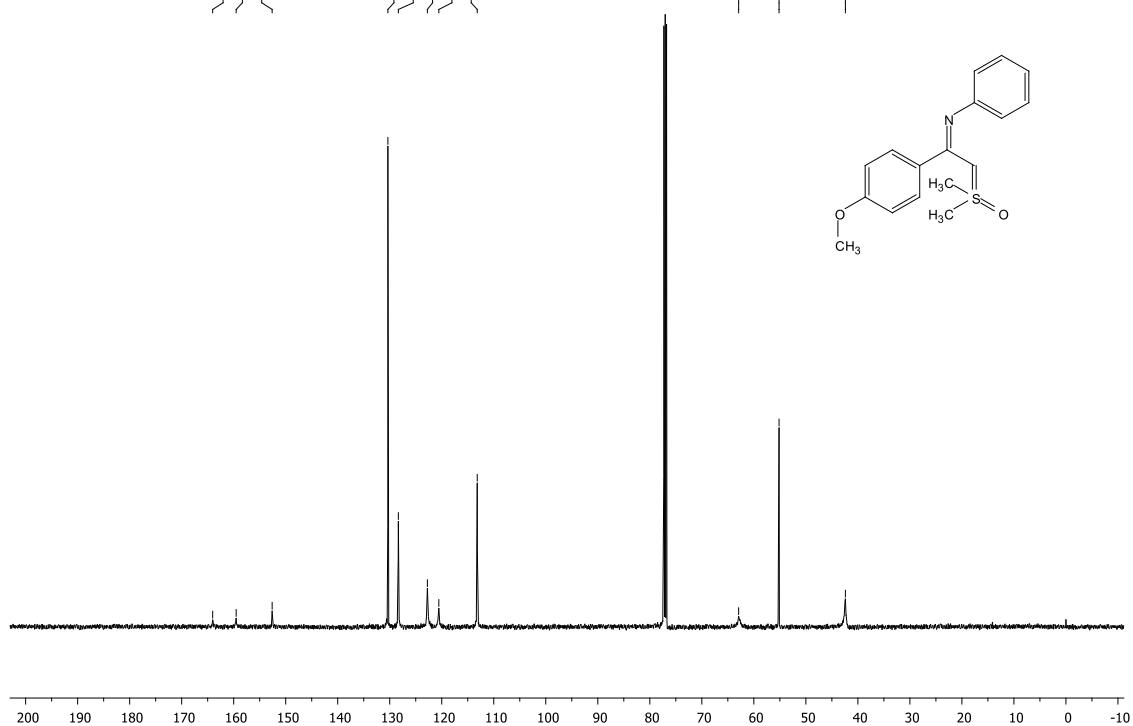
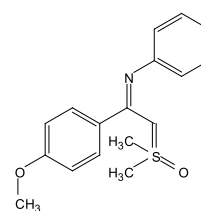


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10h**.

164.0  
159.5  
152.6

130.4  
128.3  
122.8  
120.6  
113.2

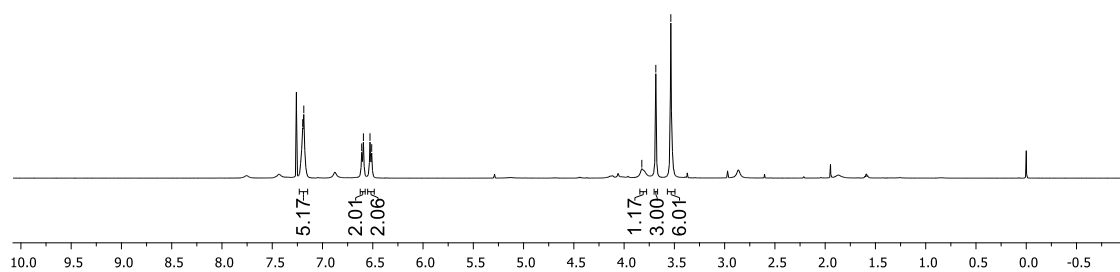
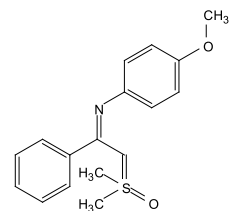
62.9  
55.2  
42.4



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10i**.

7.20  
7.19  
6.61  
6.59  
6.53  
6.51

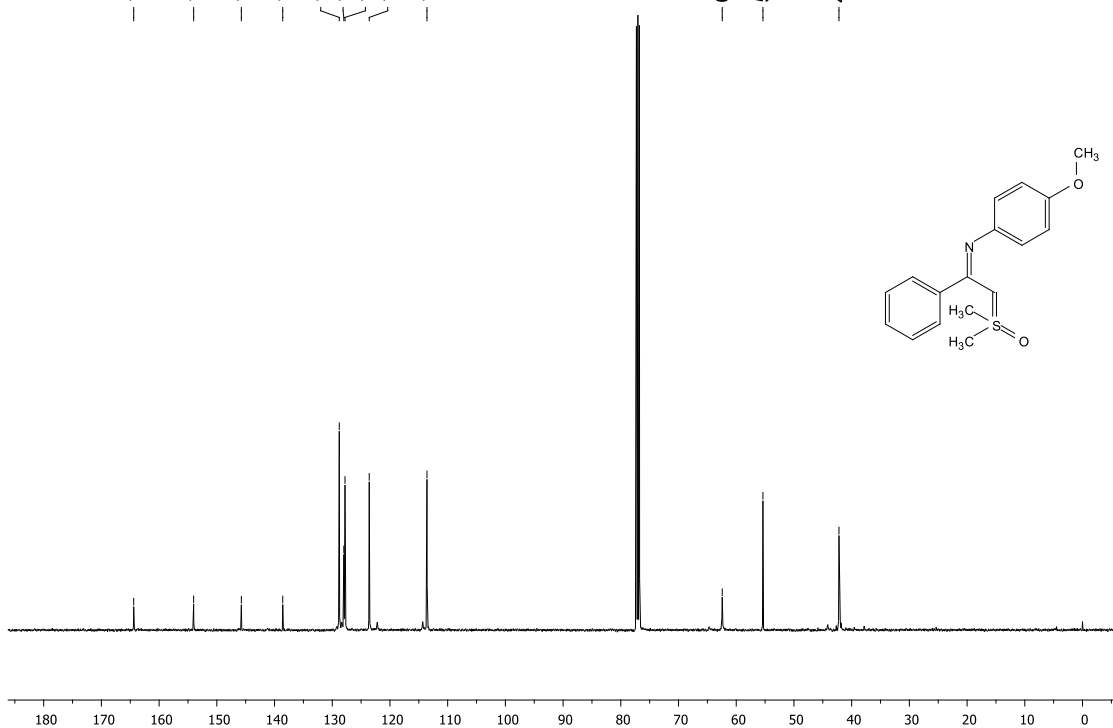
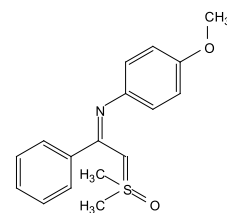
3.82  
3.68  
3.54



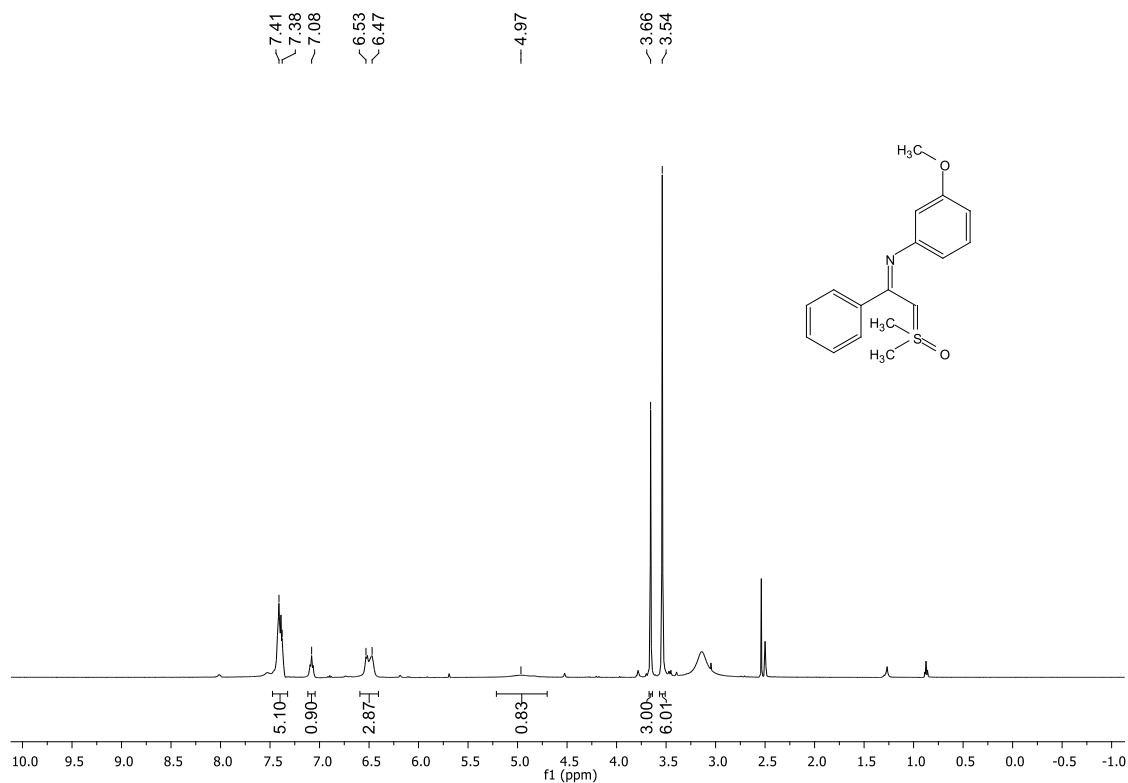
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10i**.

164.4  
154.0  
145.8  
138.6  
128.8  
128.0  
127.8  
123.6  
113.6

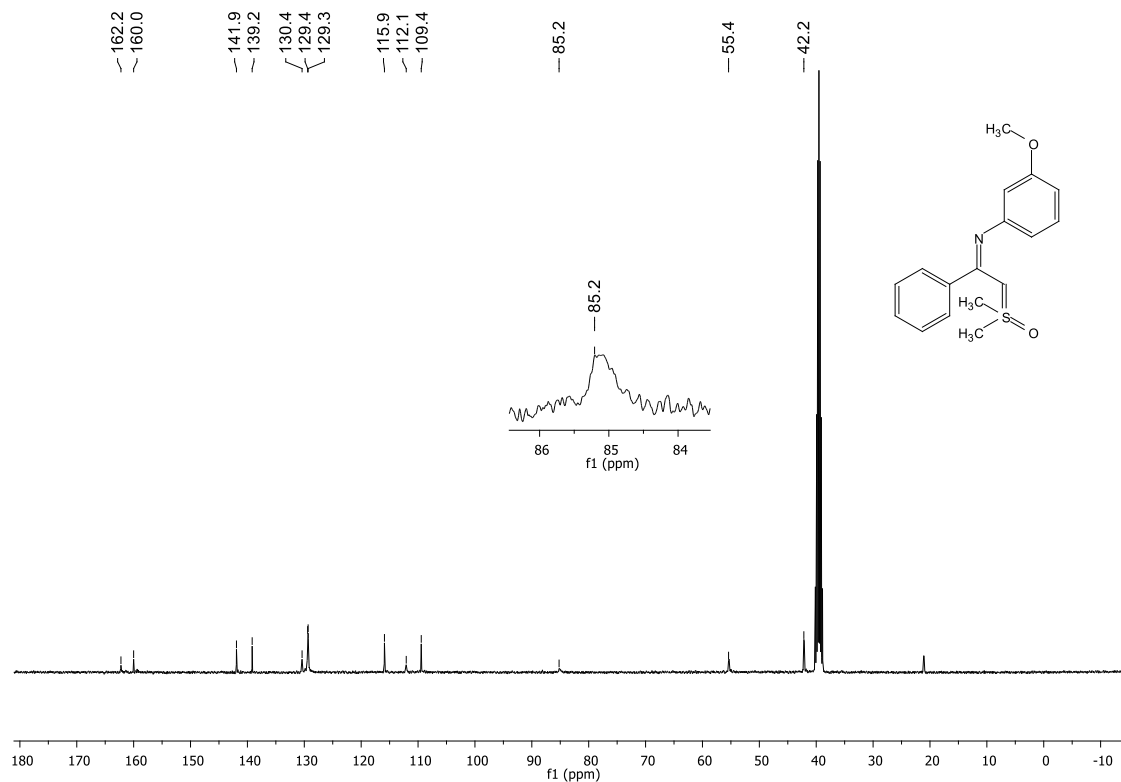
62.4  
55.4  
42.2



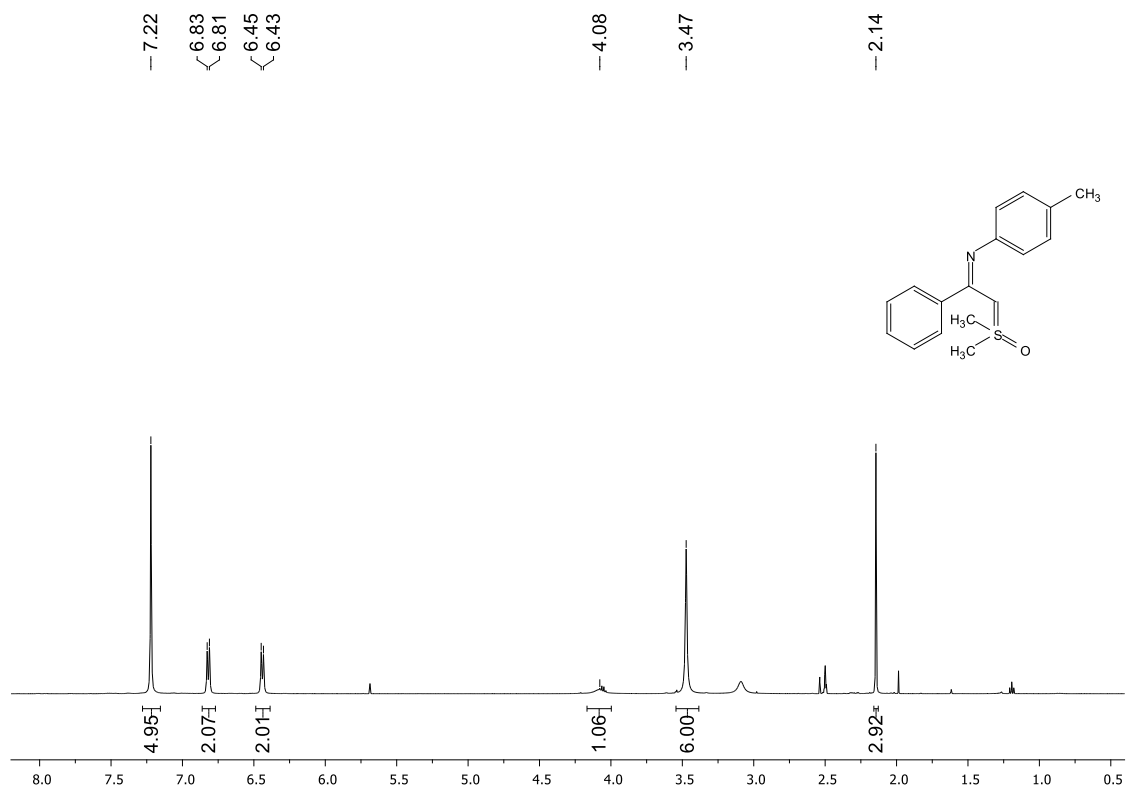
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 80°C) de **10j**.



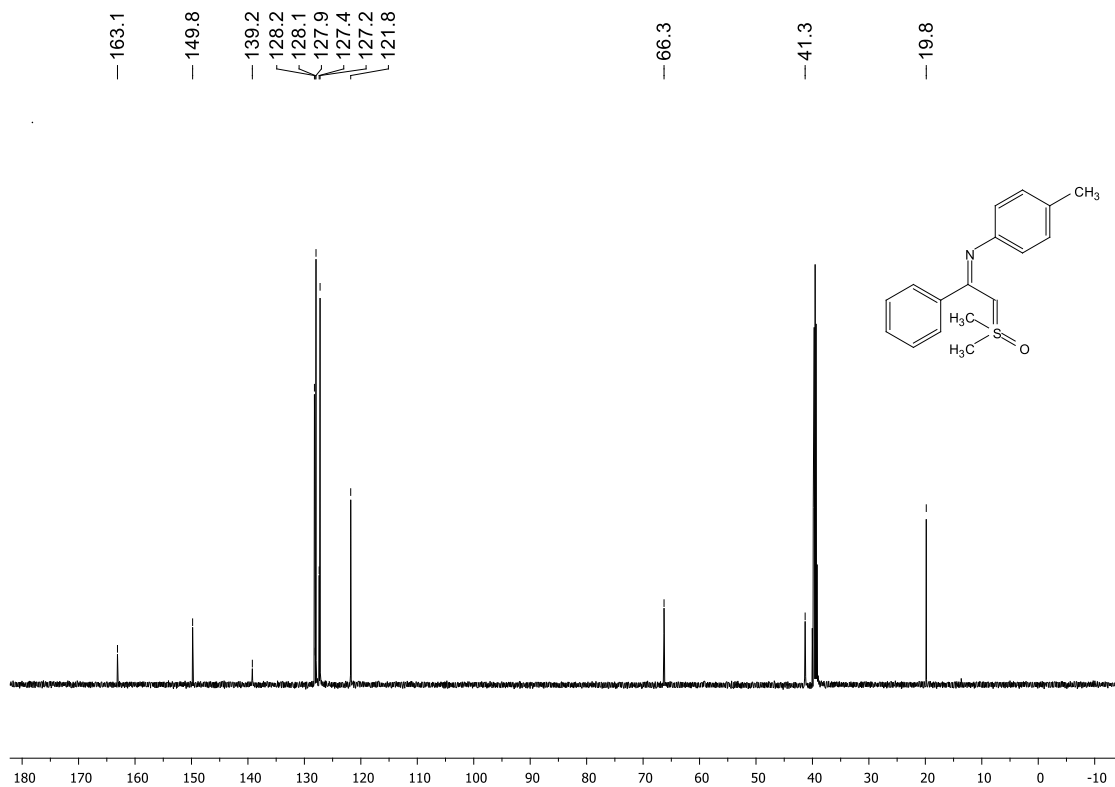
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10j**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 80°C) de **10k**.

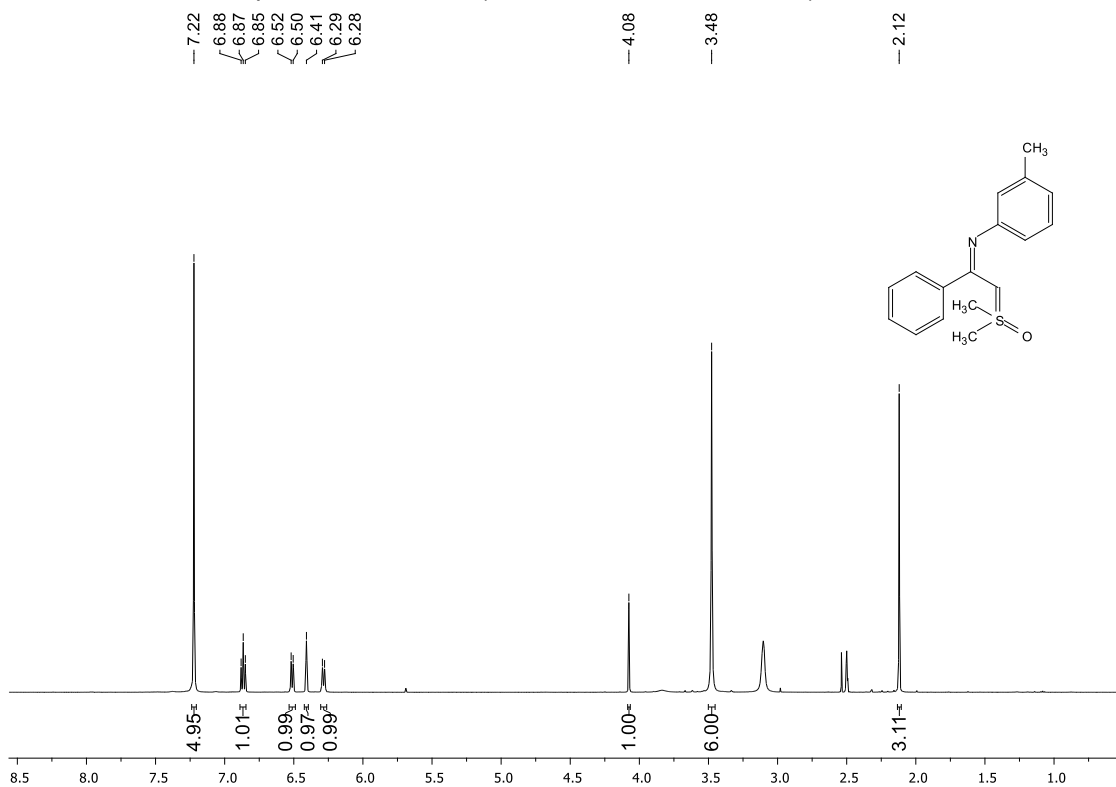


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C) de **10k**.

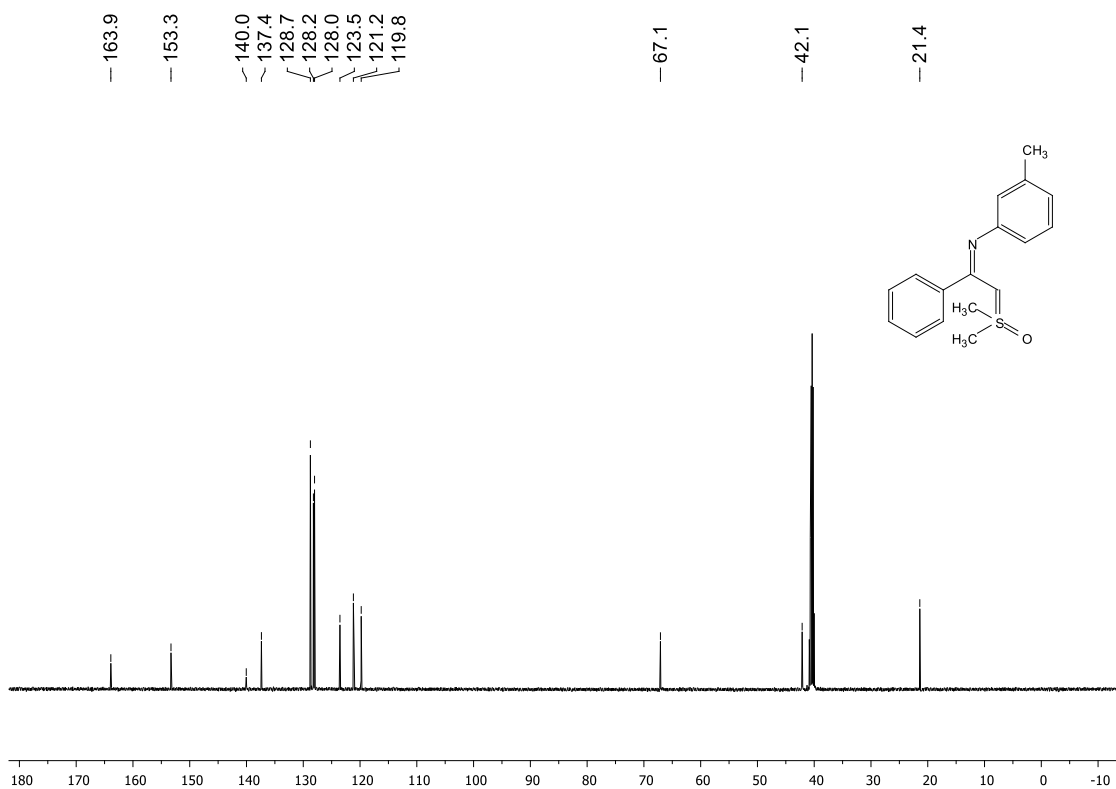




Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C) de **10I**.



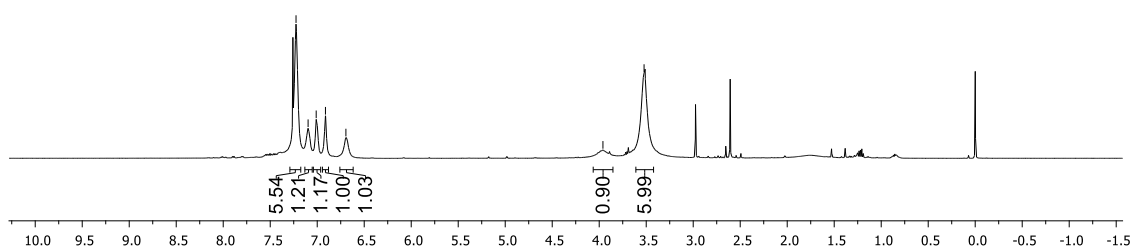
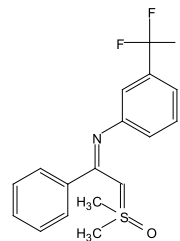
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 80 °C) de **10I**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10m**.

7.23  
7.10  
7.01  
6.91  
6.69

3.96  
3.52

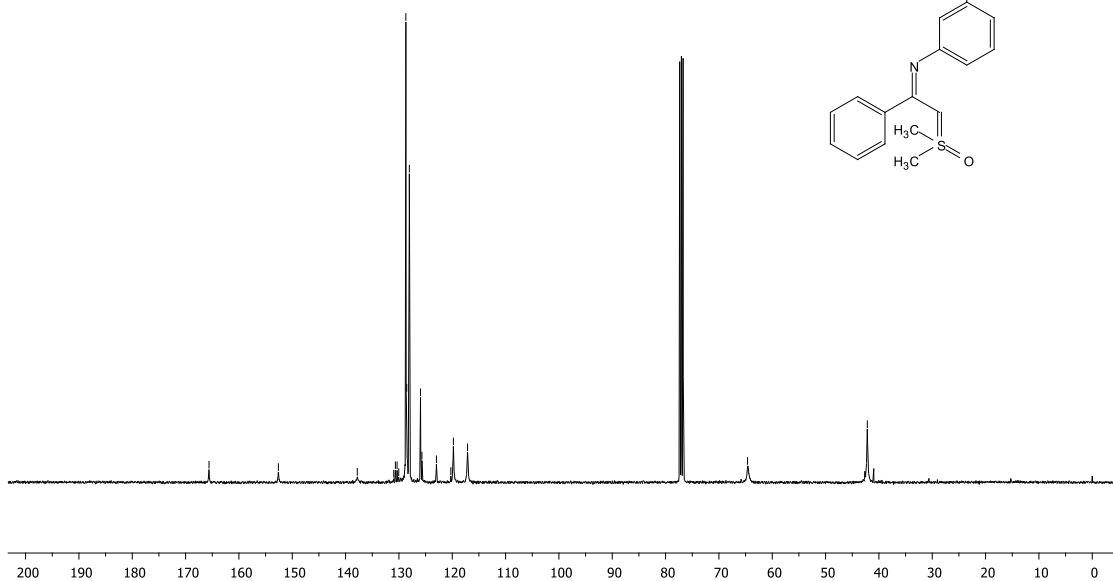
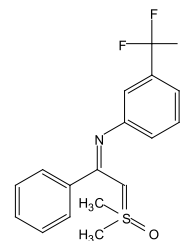


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10m**.

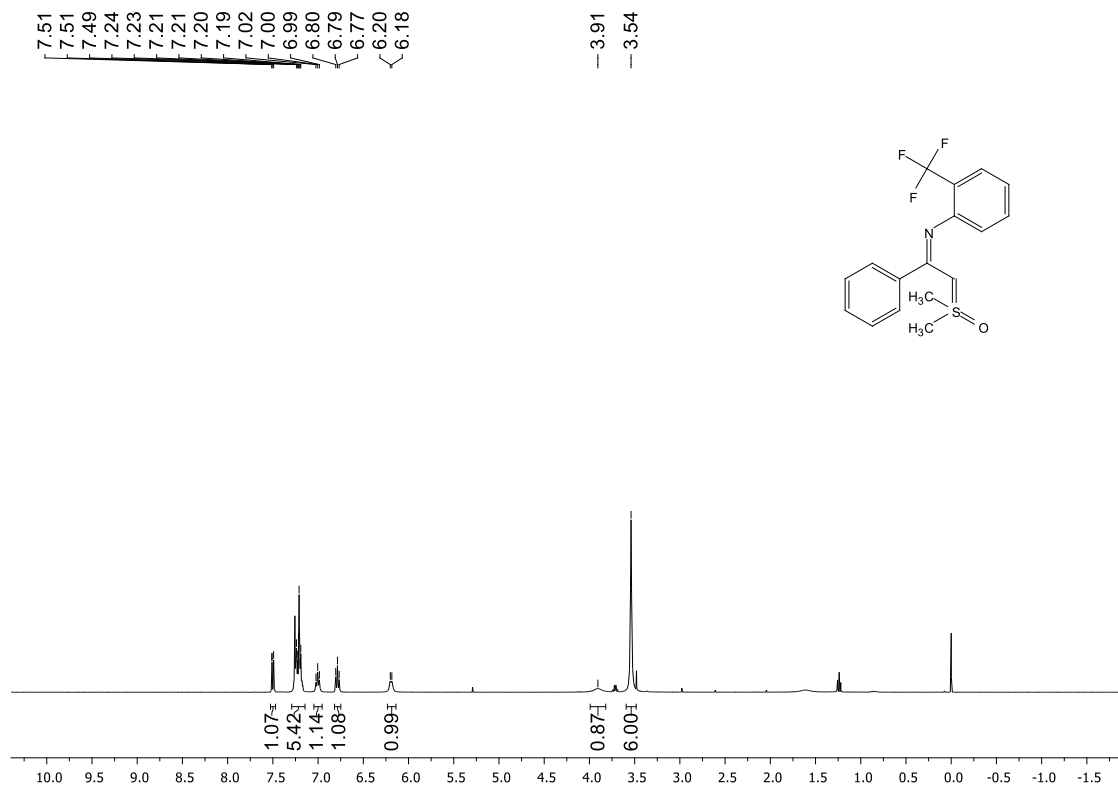
165.61  
152.60  
137.81  
130.97  
130.66  
130.35  
130.03  
128.70  
128.53  
128.05  
125.95  
125.68  
122.97  
120.26  
119.78  
117.13

64.63

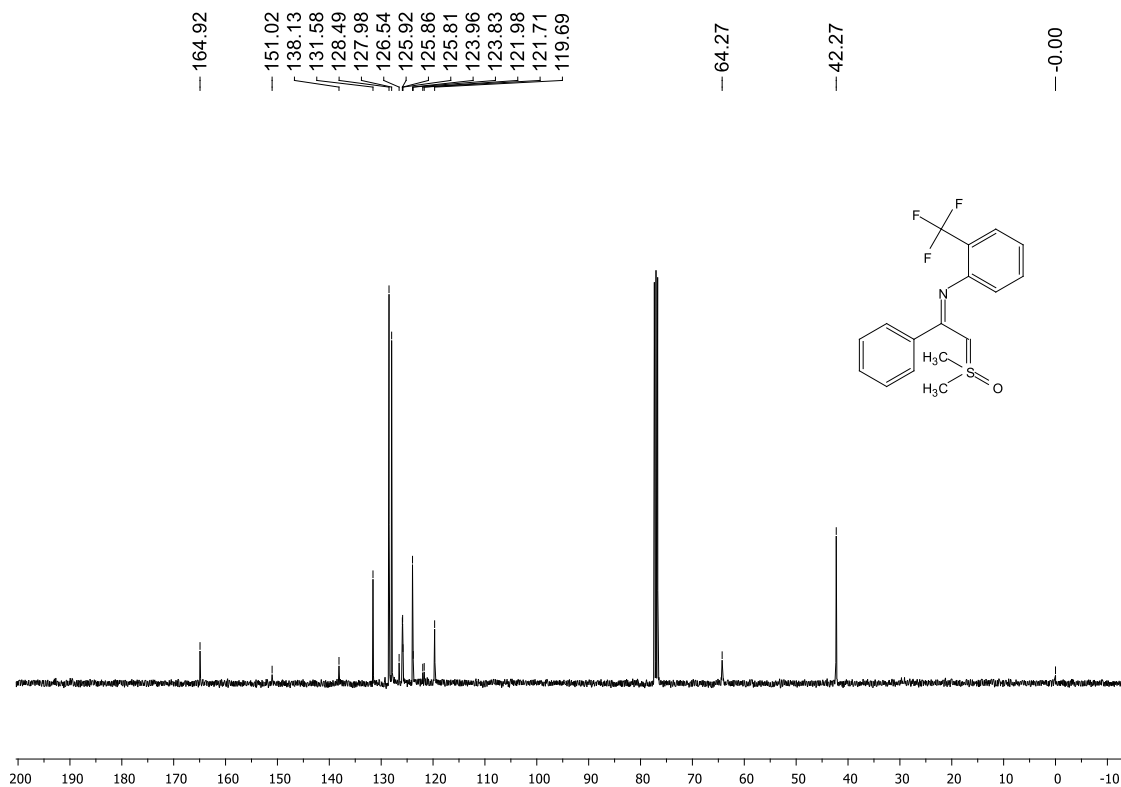
42.18



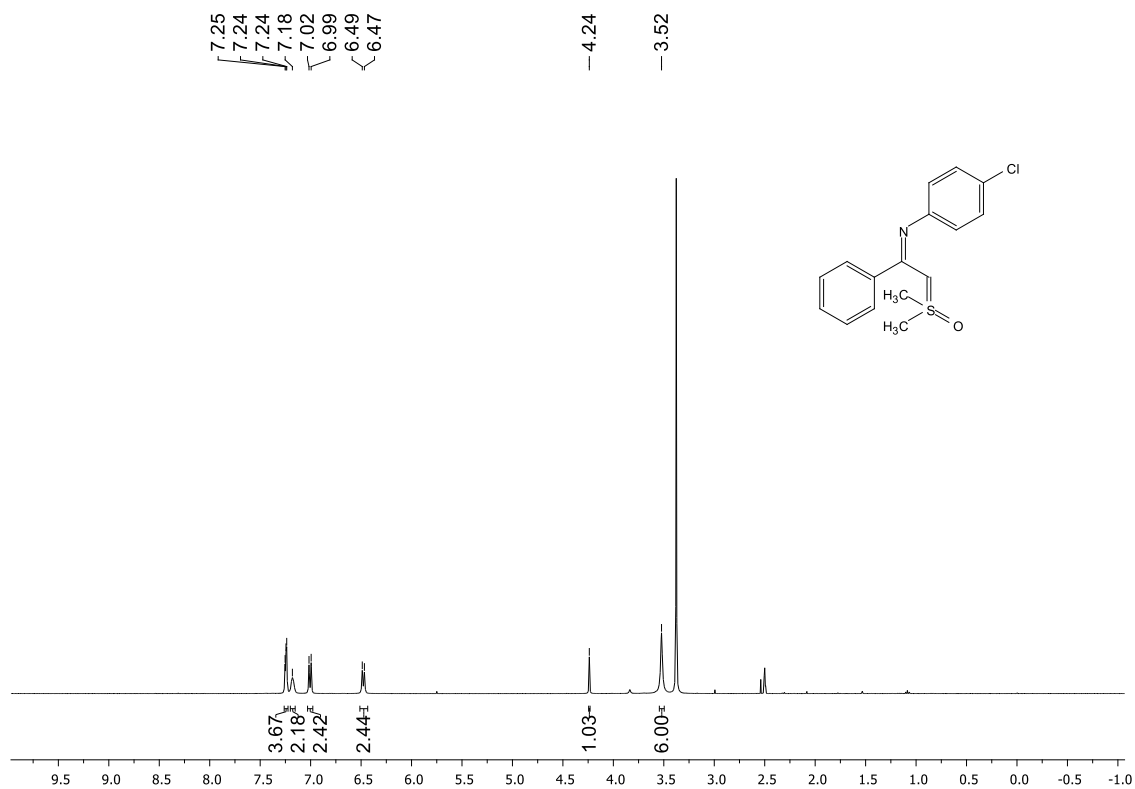
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10n**.



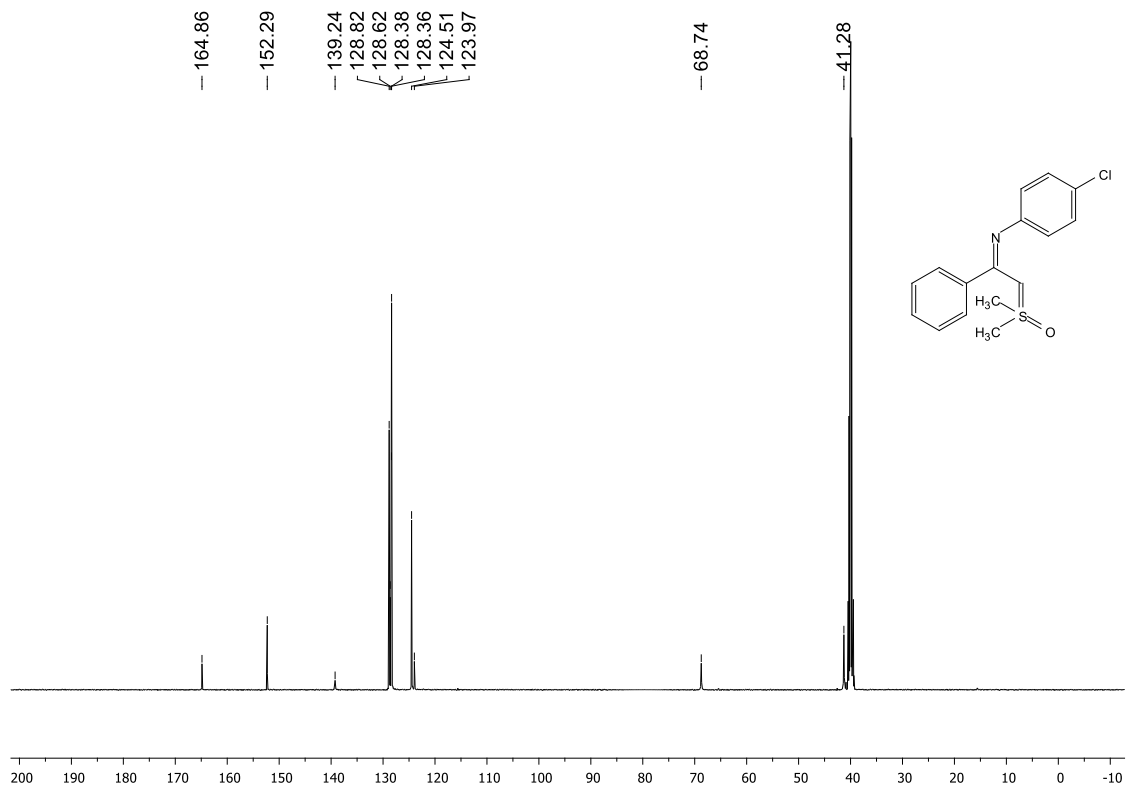
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10n**.



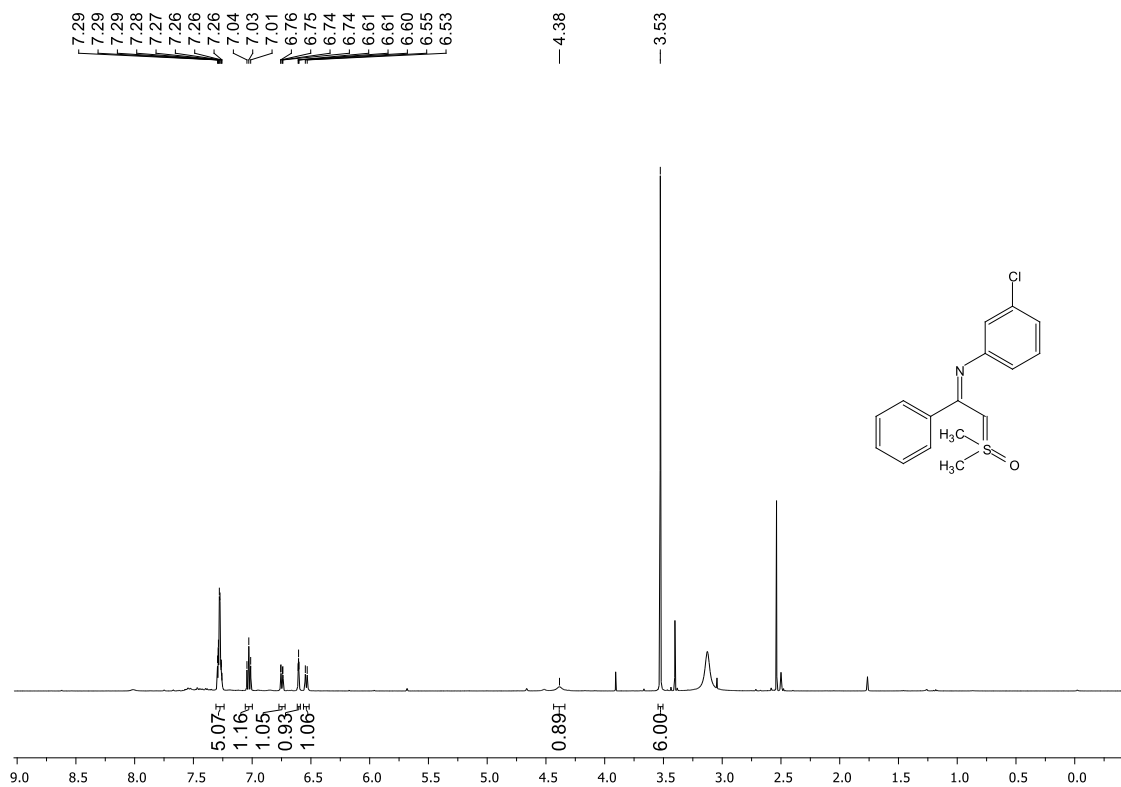
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10o**.



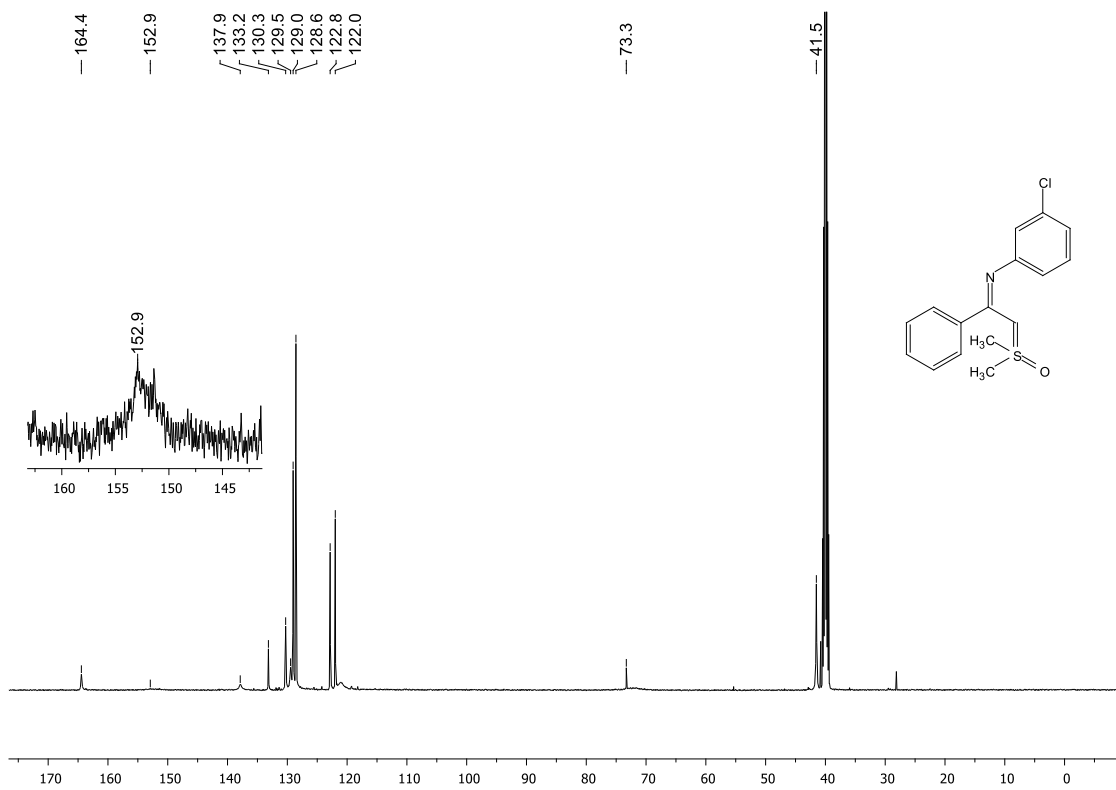
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10o**.



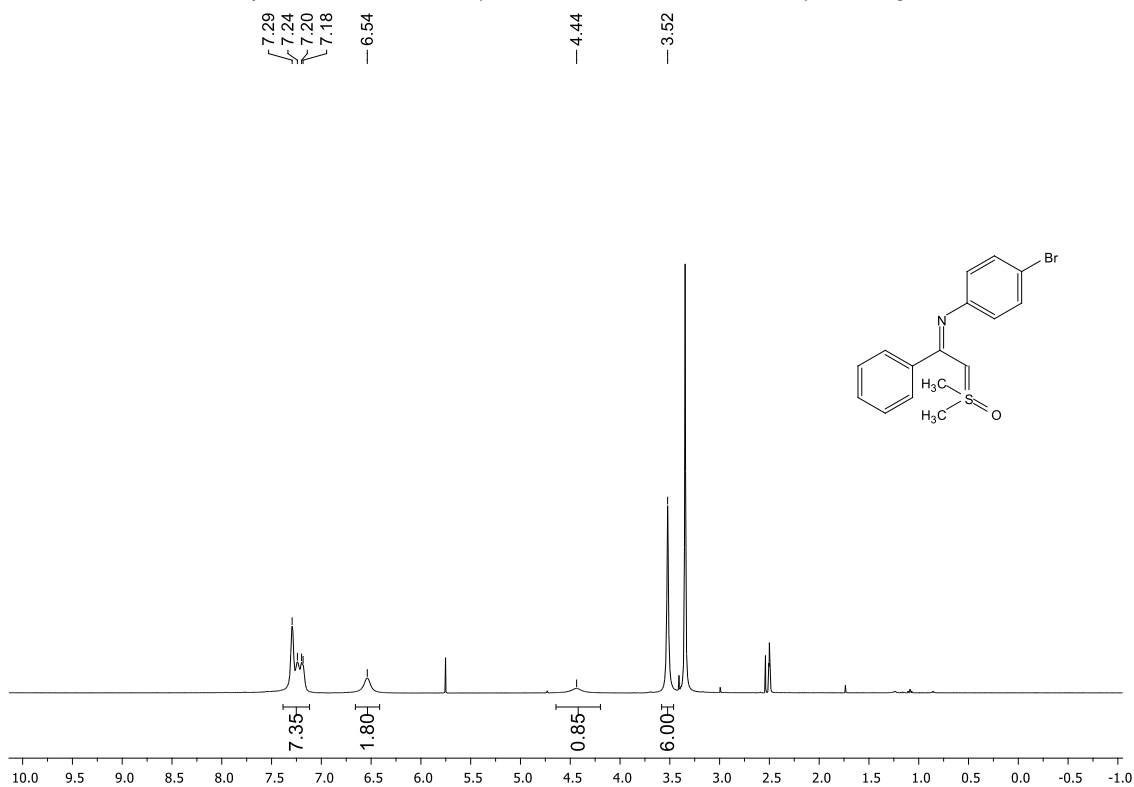
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C) de **10p**.



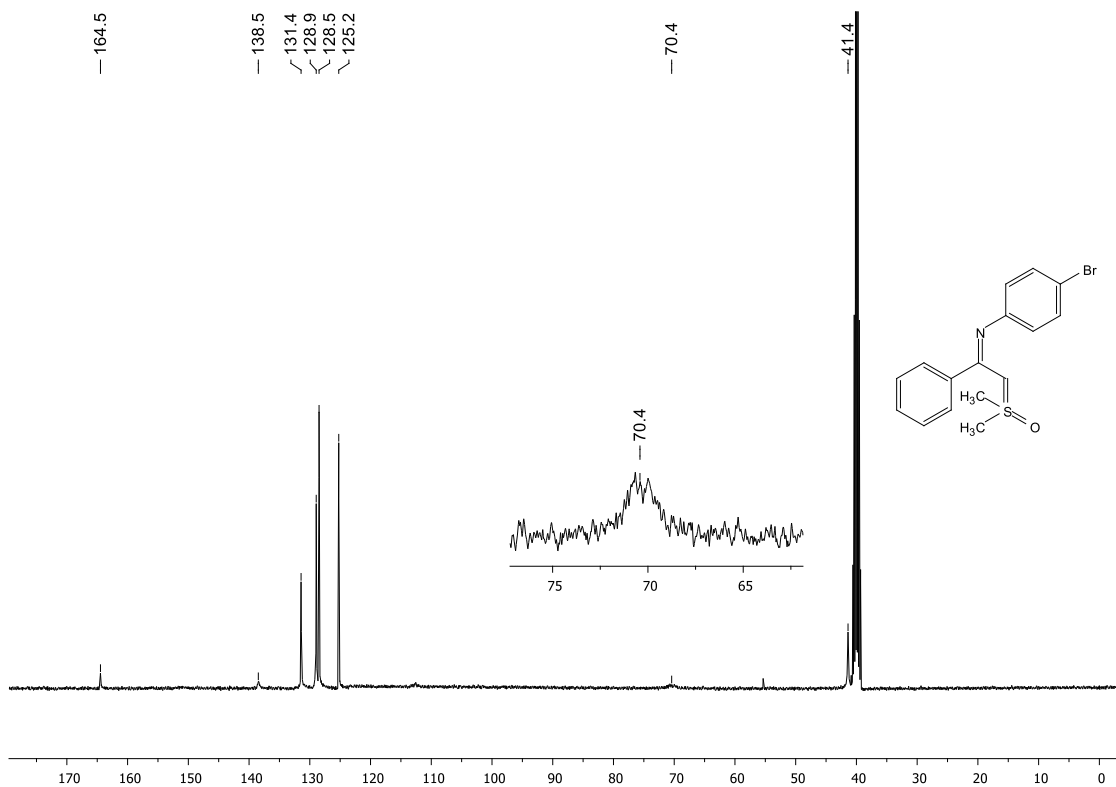
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C) de **10p**.



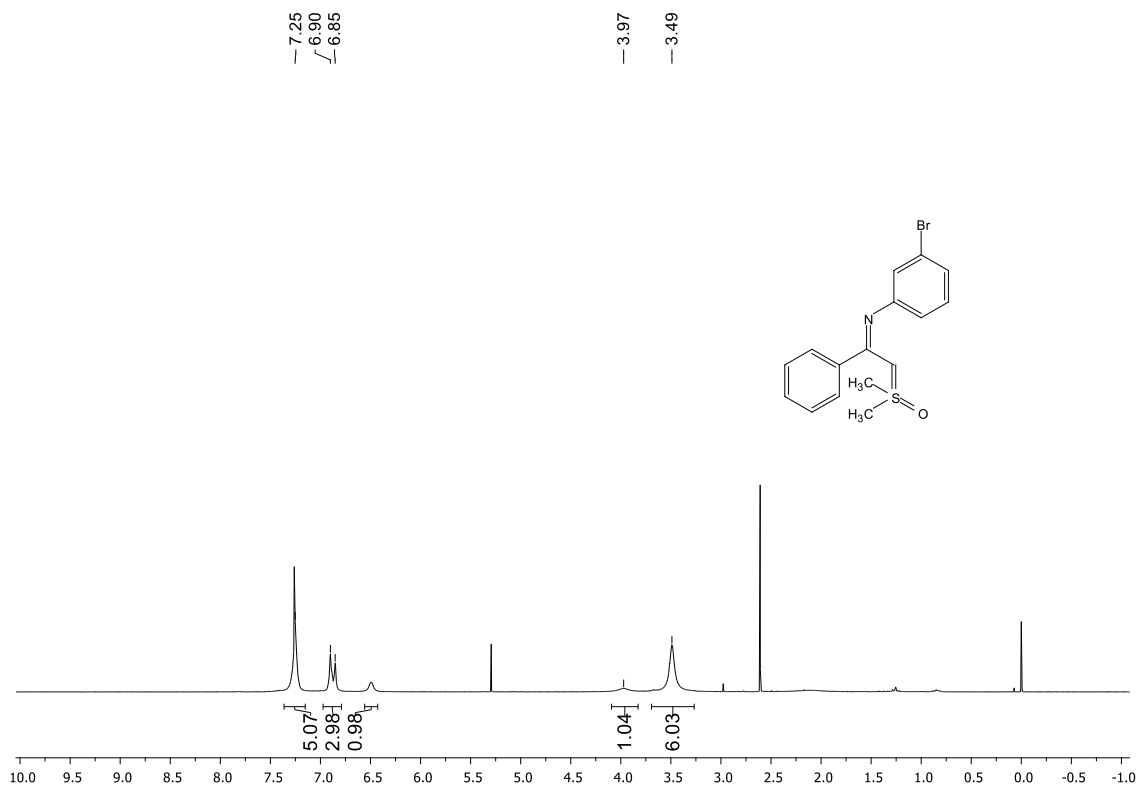
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 80  $^\circ\text{C}$ ) de **10q**.



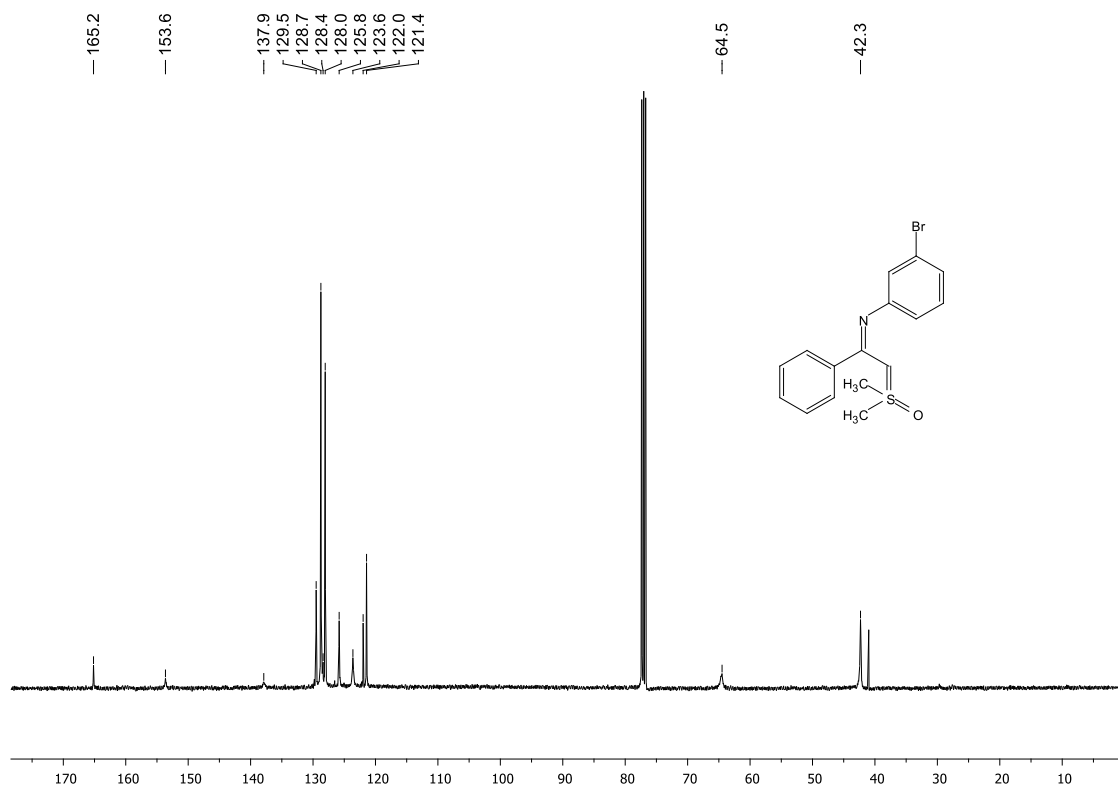
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 80  $^\circ\text{C}$ ) de **10q**.



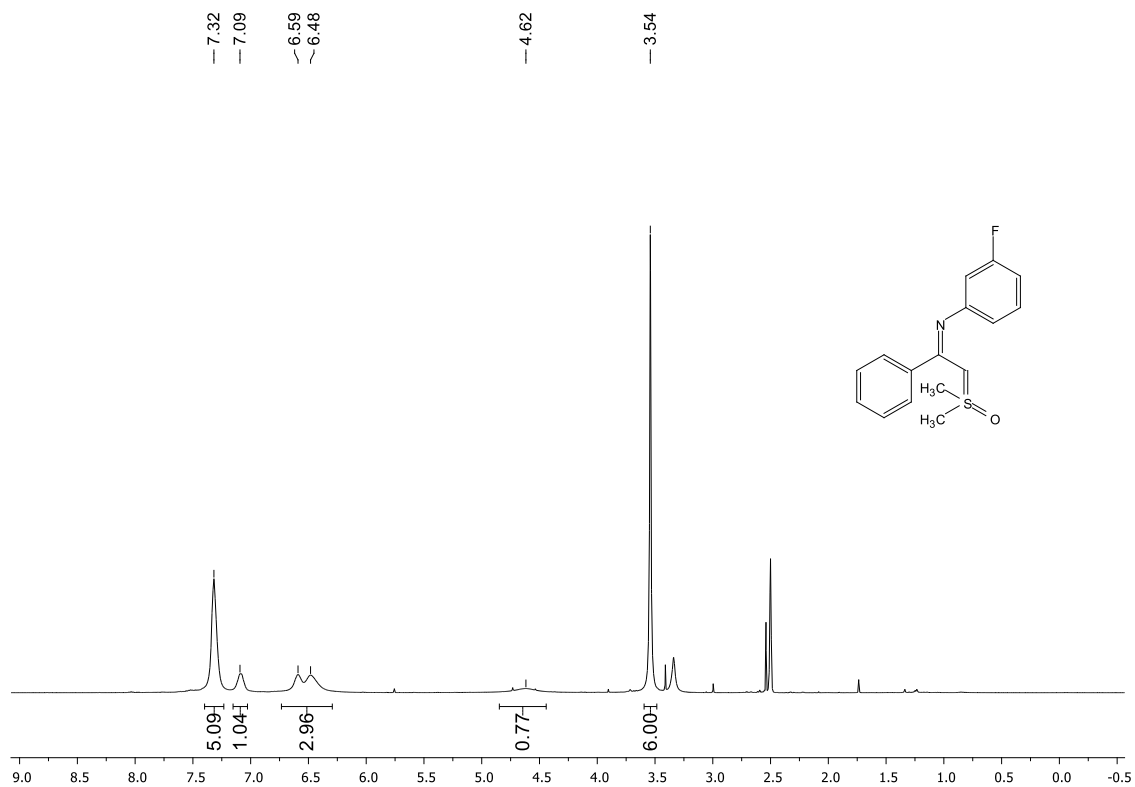
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10r**.



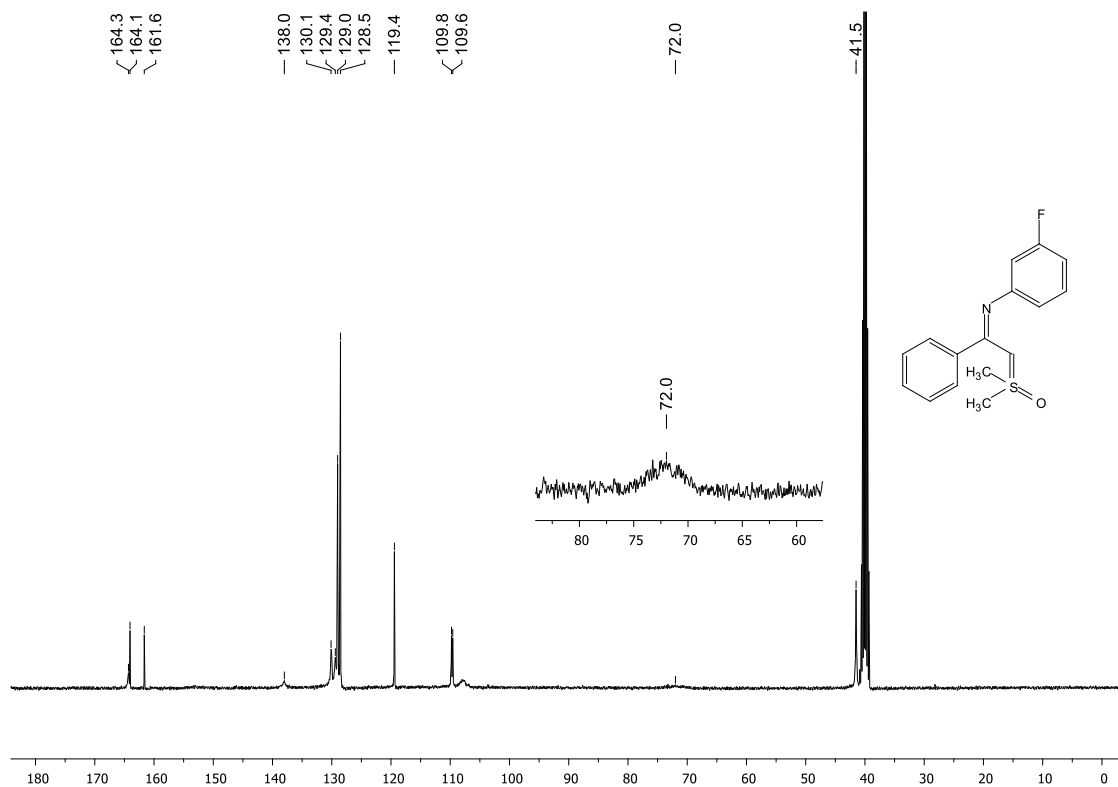
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10r**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10s**.



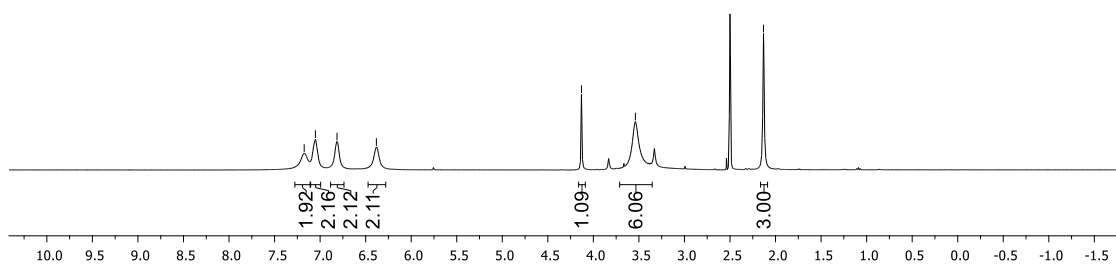
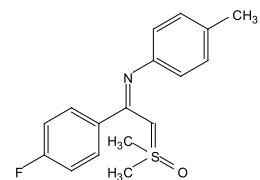
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10s**.





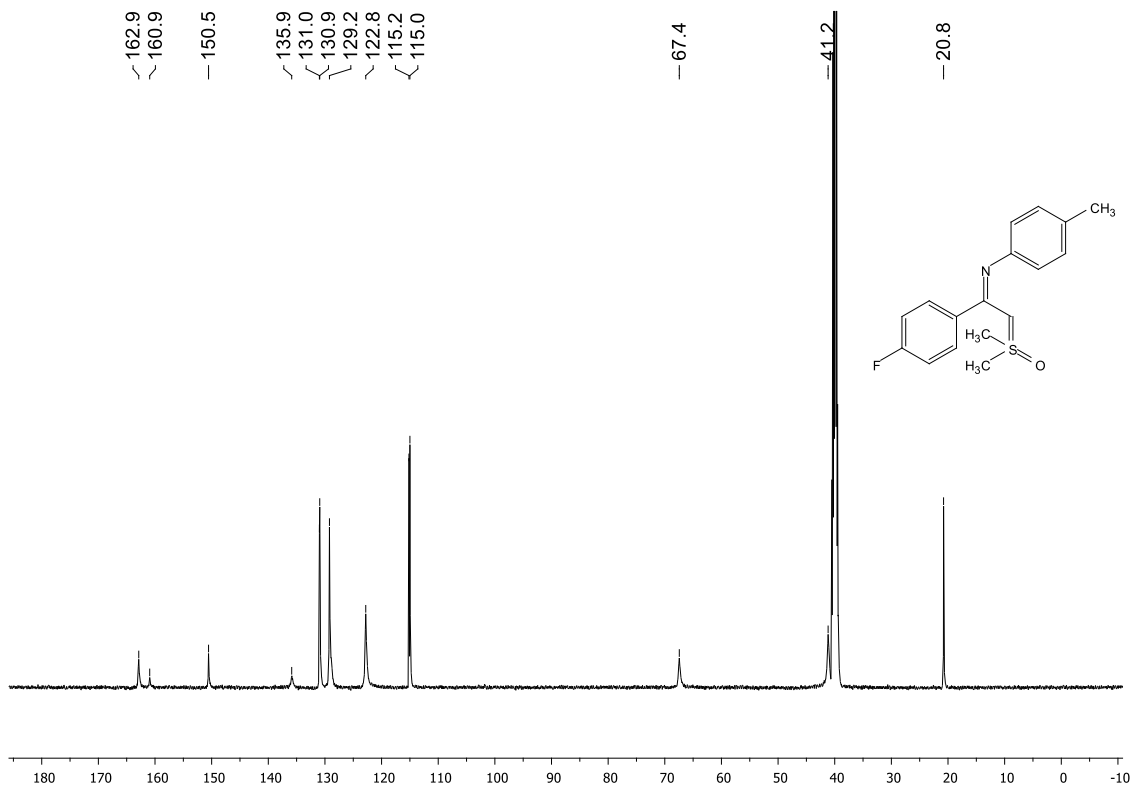
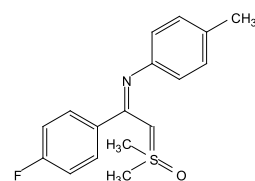
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10t**.

~ 7.17  
 ~ 7.05  
 ~ 6.81  
 ~ 6.38  
 — 4.13  
 — 3.54  
 — 2.13



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10t**.

~ 162.9  
 ~ 160.9  
 — 150.5  
 ~ 135.9  
 ~ 131.0  
 ~ 130.9  
 ~ 129.2  
 ~ 122.8  
 ~ 115.2  
 ~ 115.0  
 — 67.4  
 — 41.2  
 — 20.8

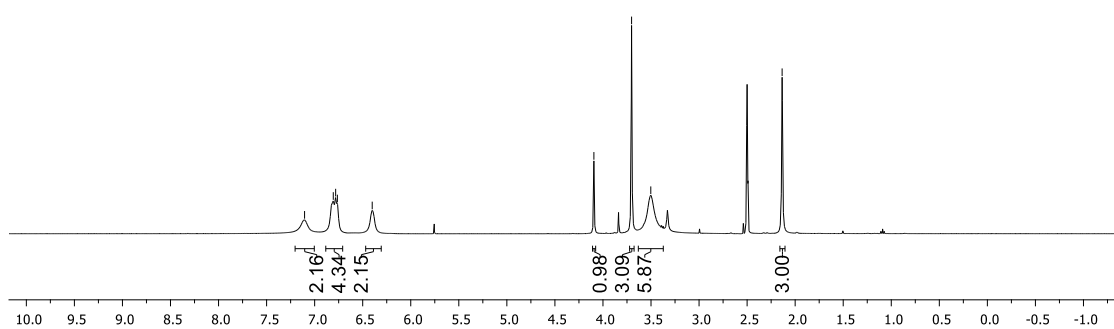
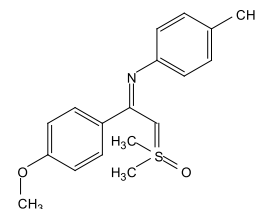


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10u**.

7.10  
6.81  
6.78  
6.76  
6.40

4.09  
3.70  
3.50

2.14



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10u**.

163.6  
159.2  
150.9

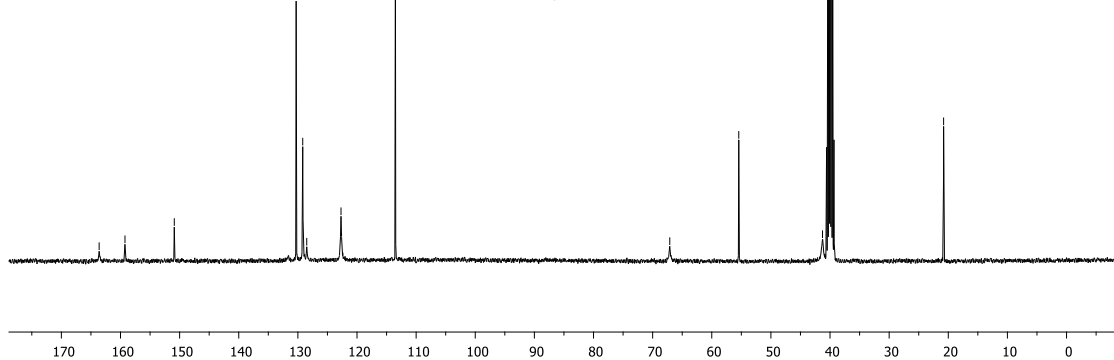
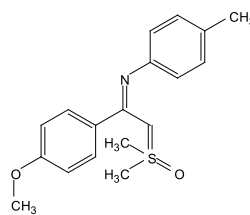
130.3  
129.2  
128.5  
122.7  
113.5

67.1

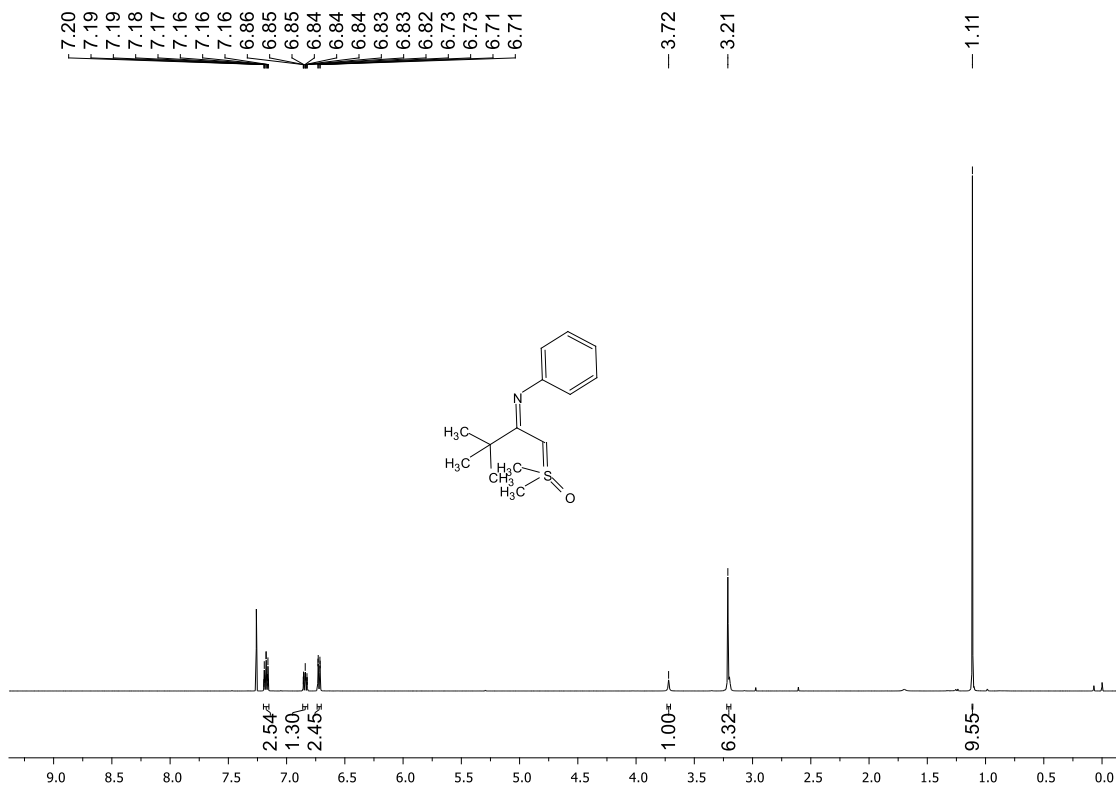
55.4

41.3

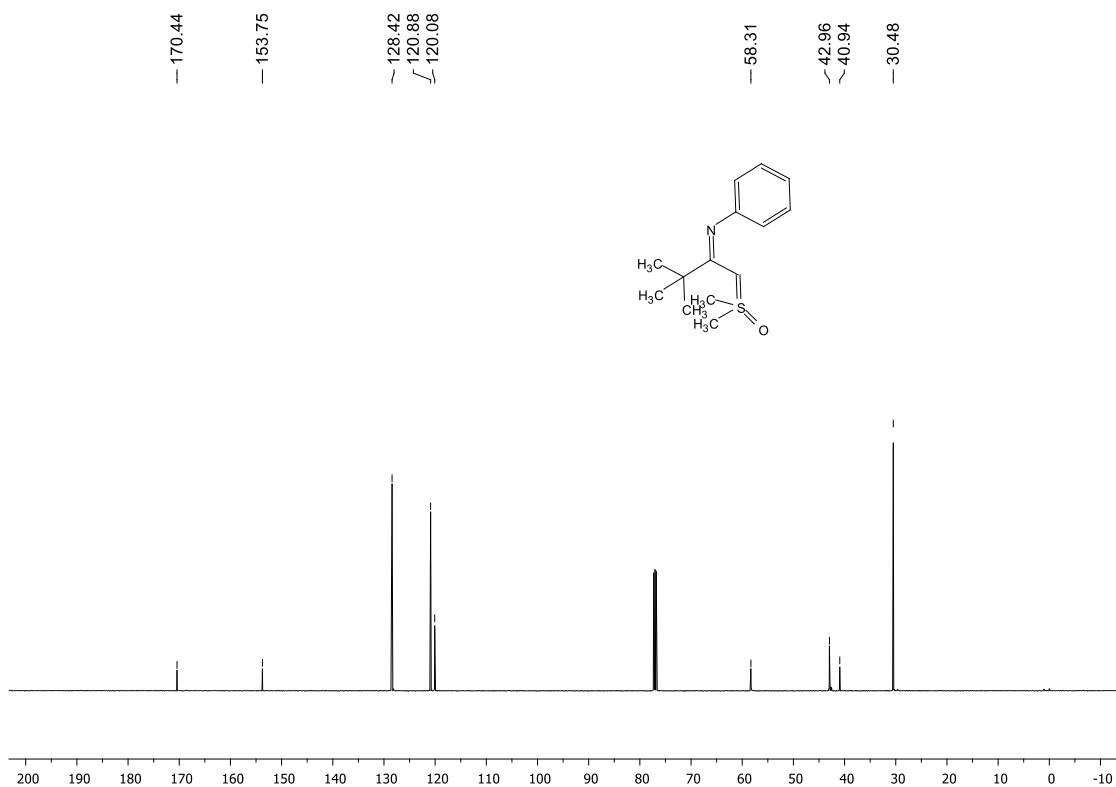
20.8



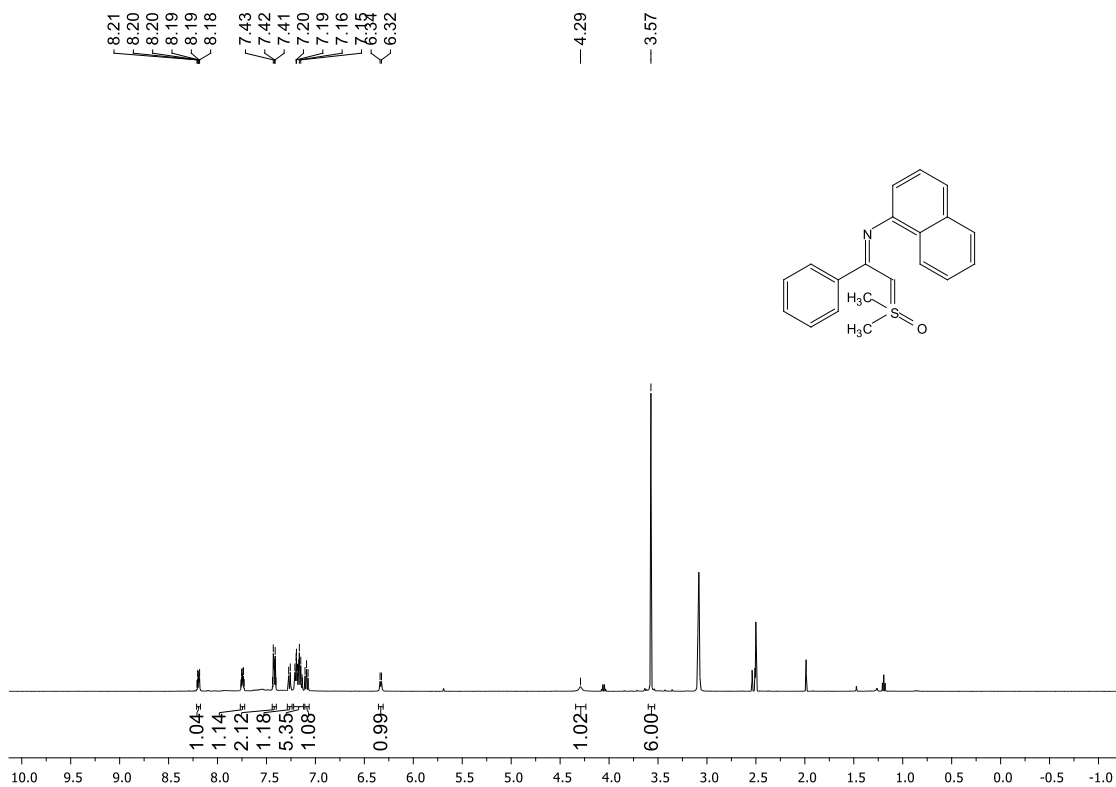
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10v**.



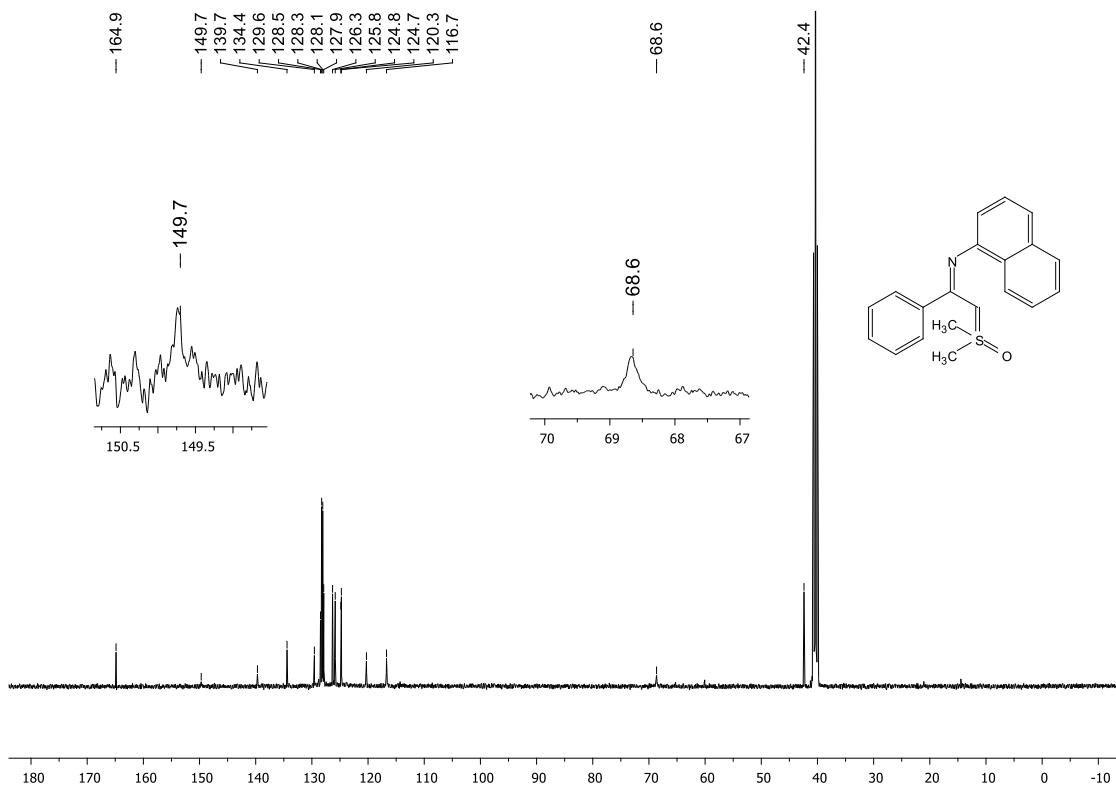
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **10v**.



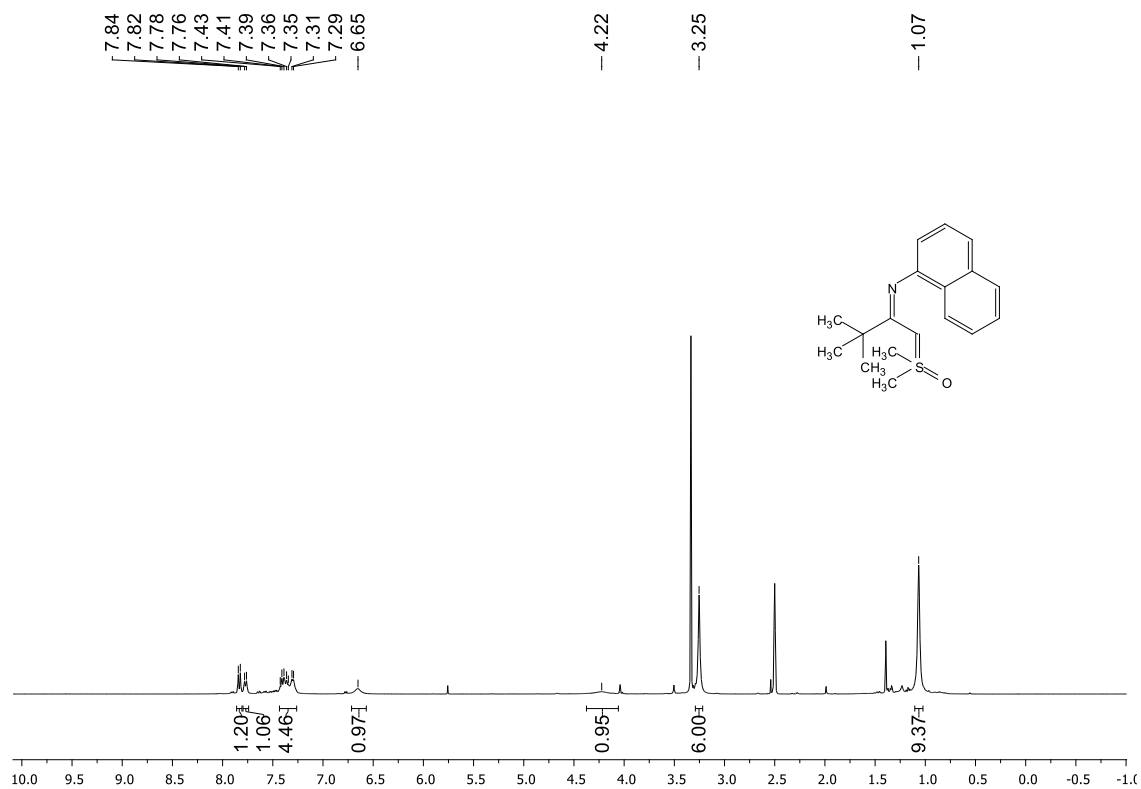
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 80°C) de **10w**.



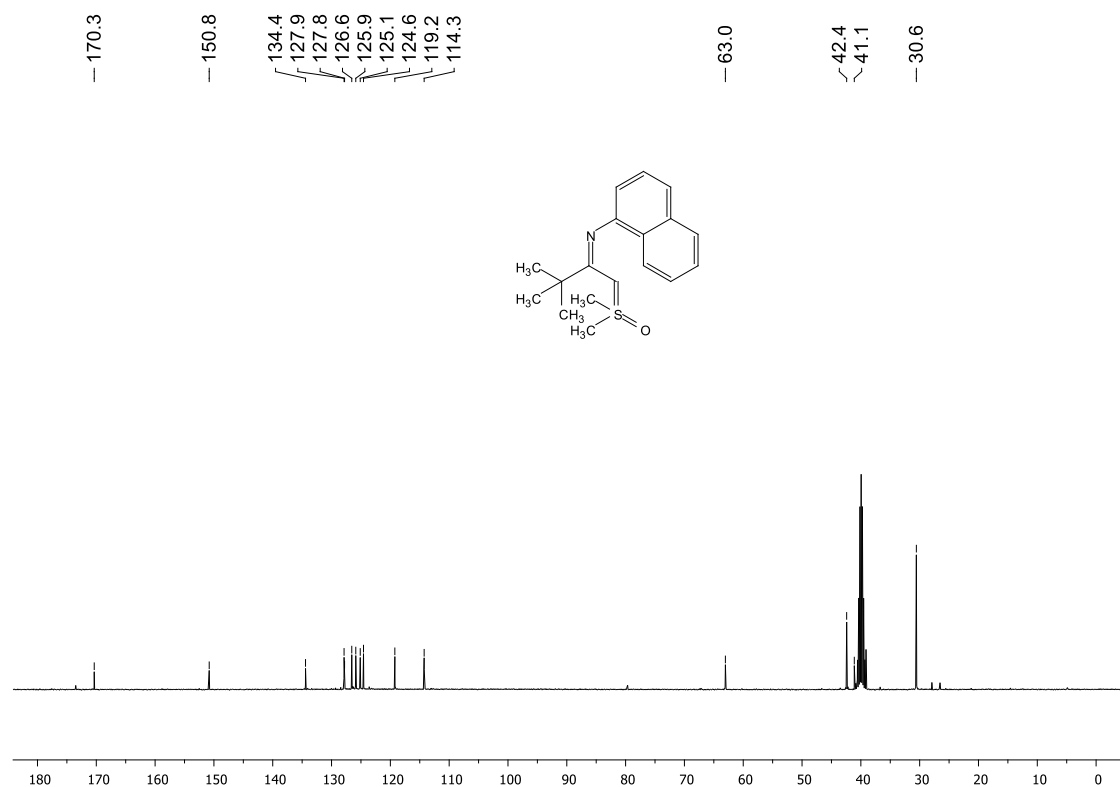
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 80°C) de **10w**.



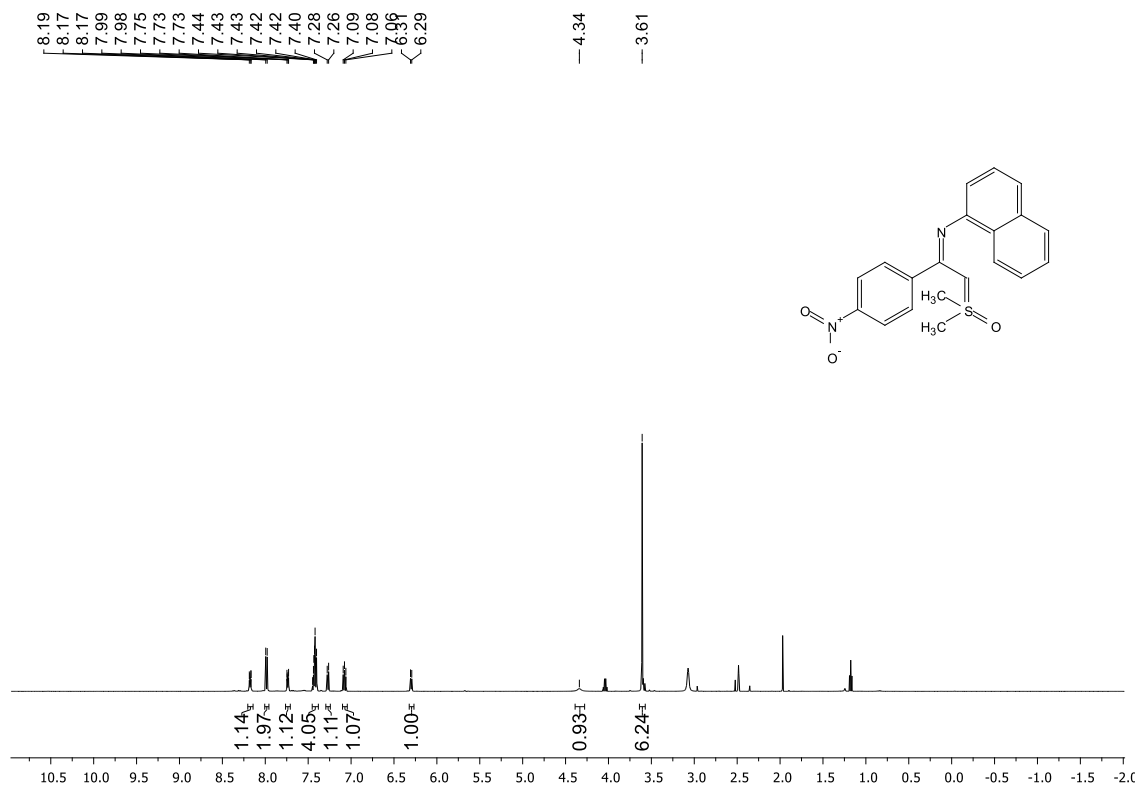
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10x**.



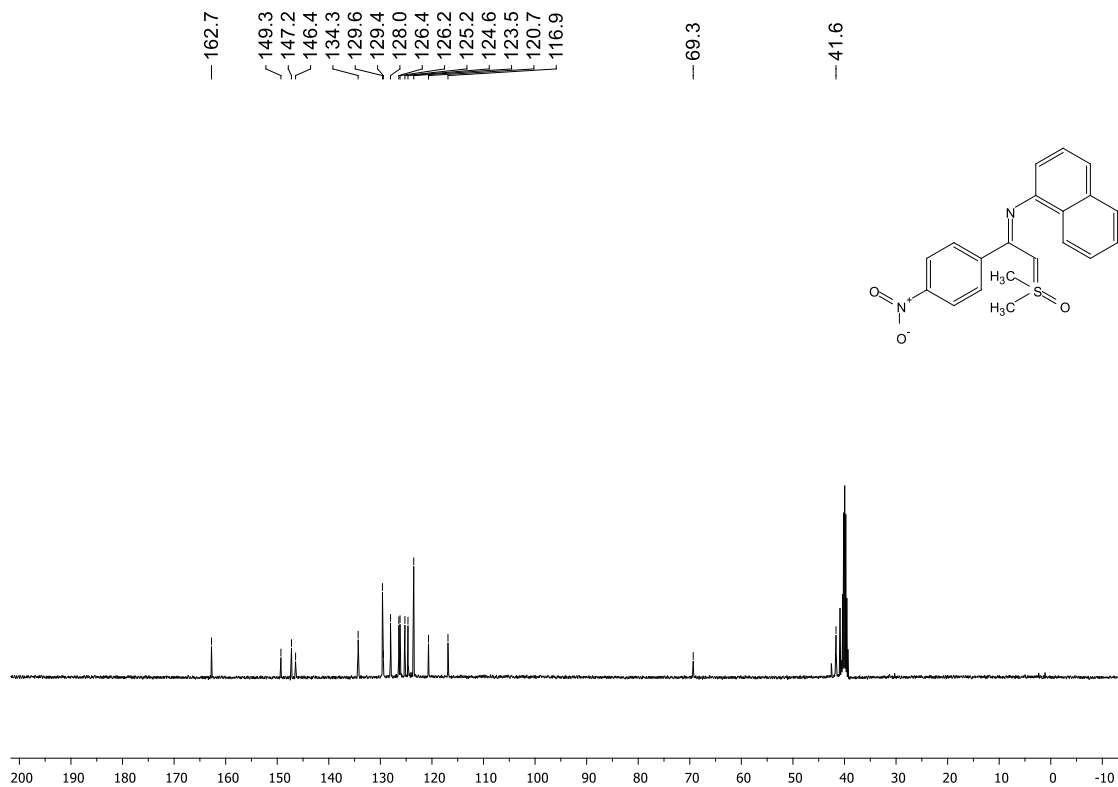
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **10x**.



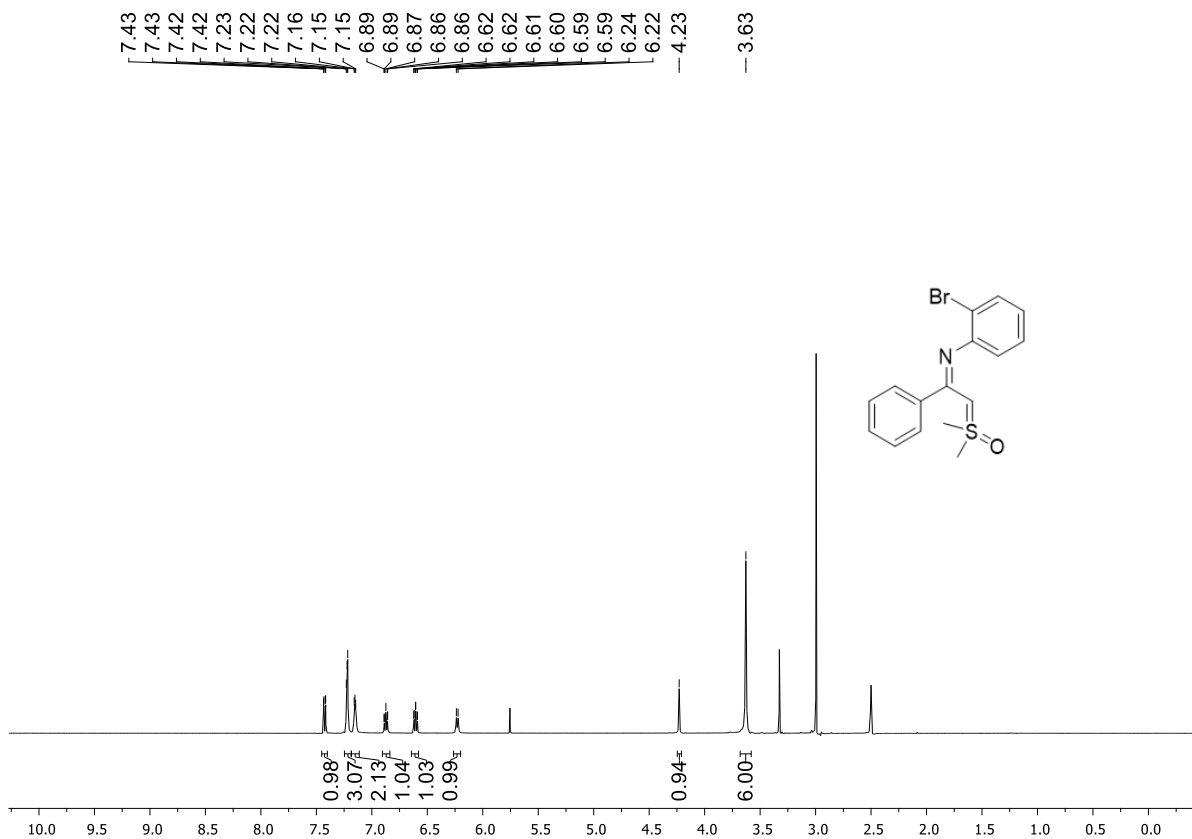
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) de **10y**.



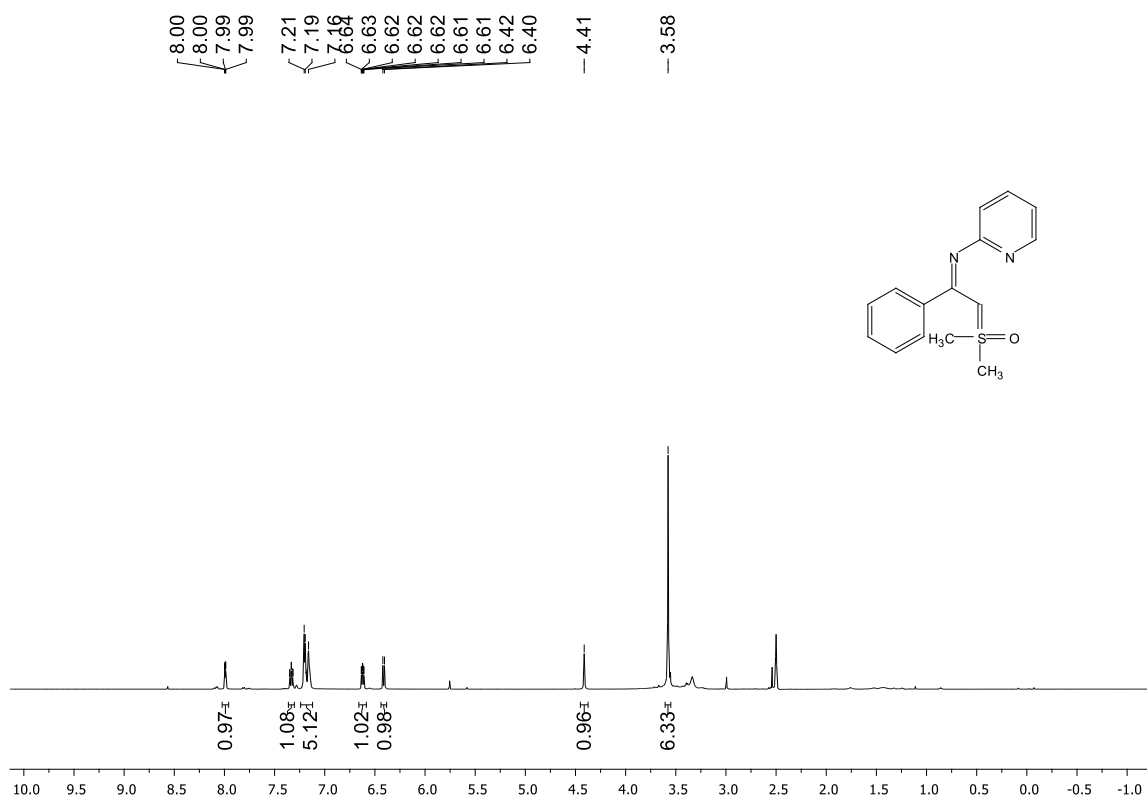
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **10y**.



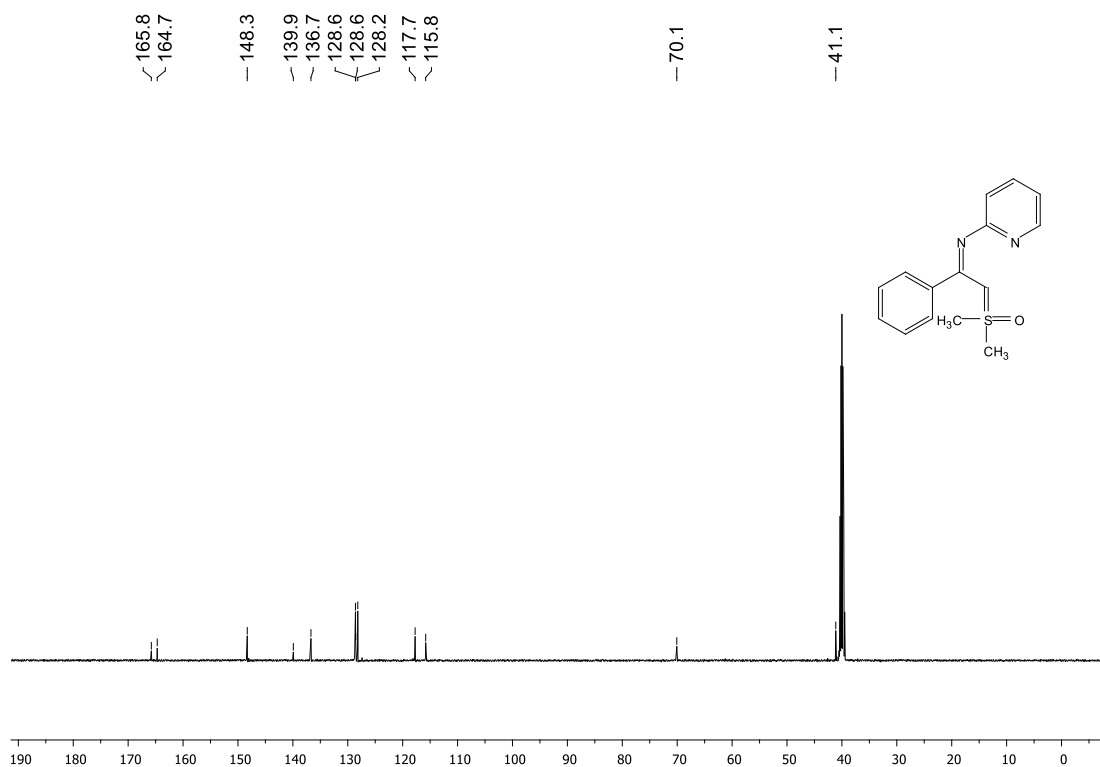
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **12b**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **12c**

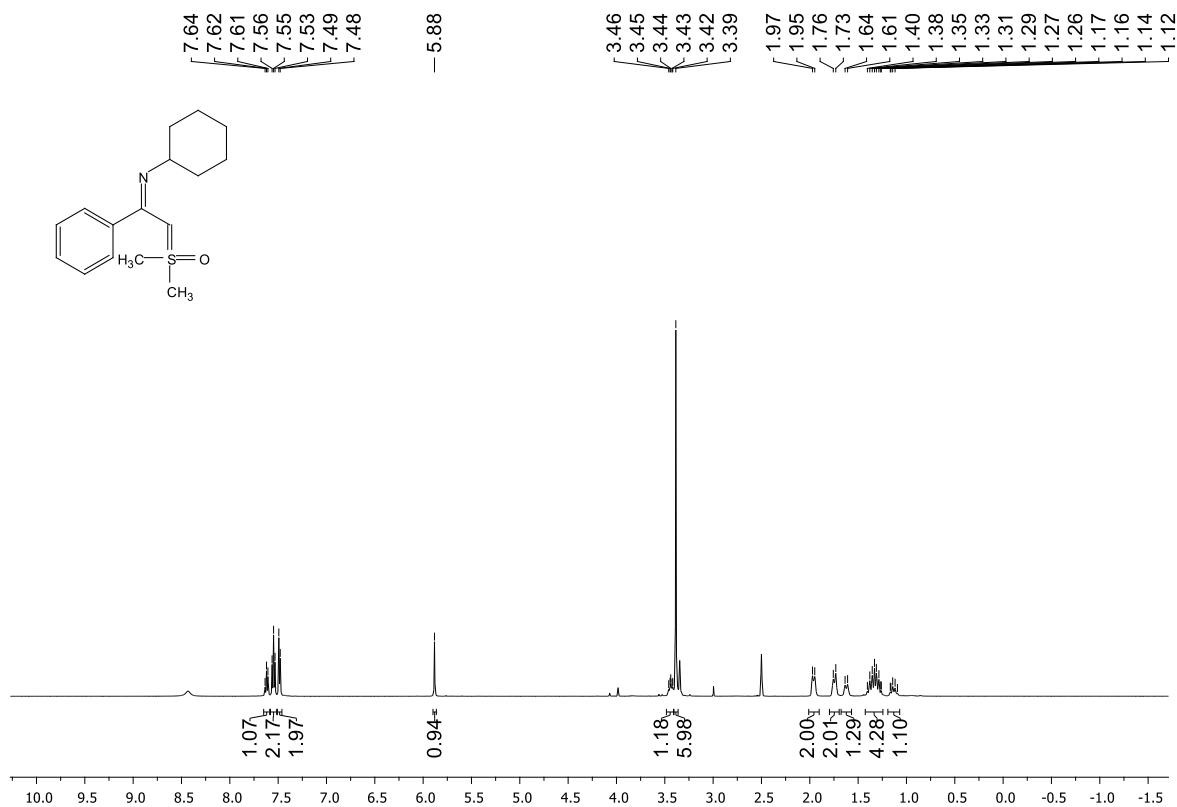


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **12c**

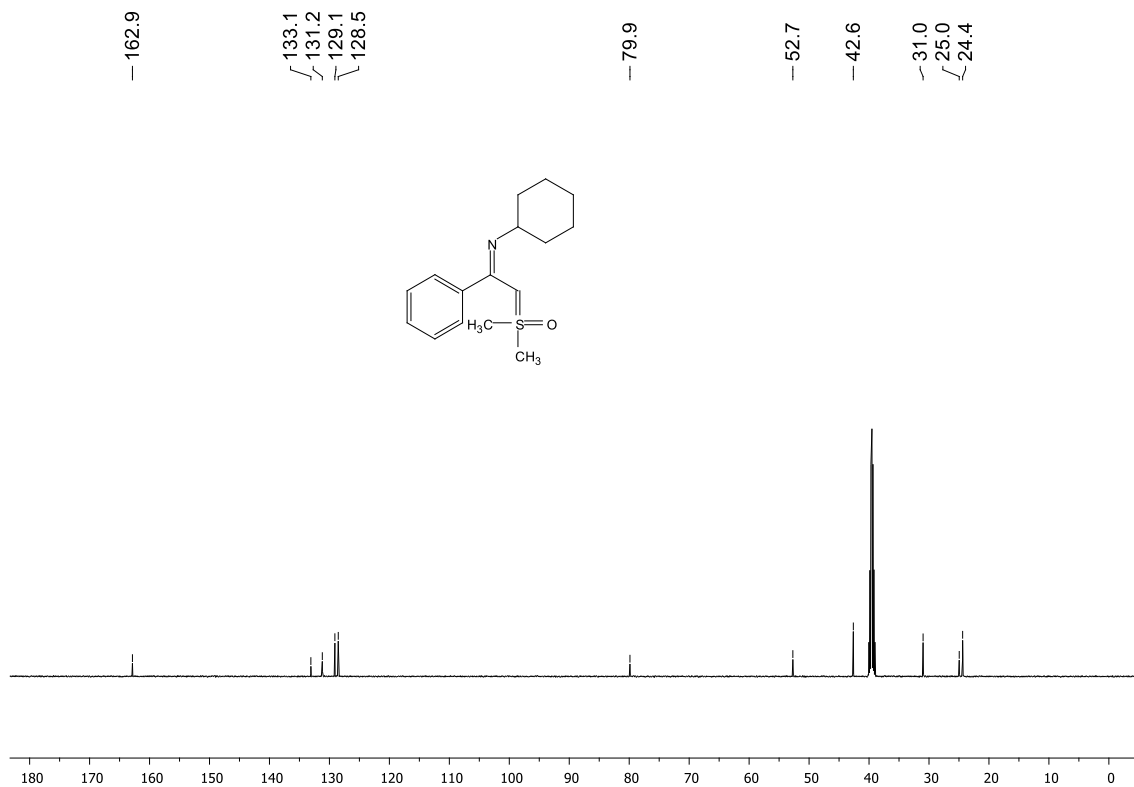




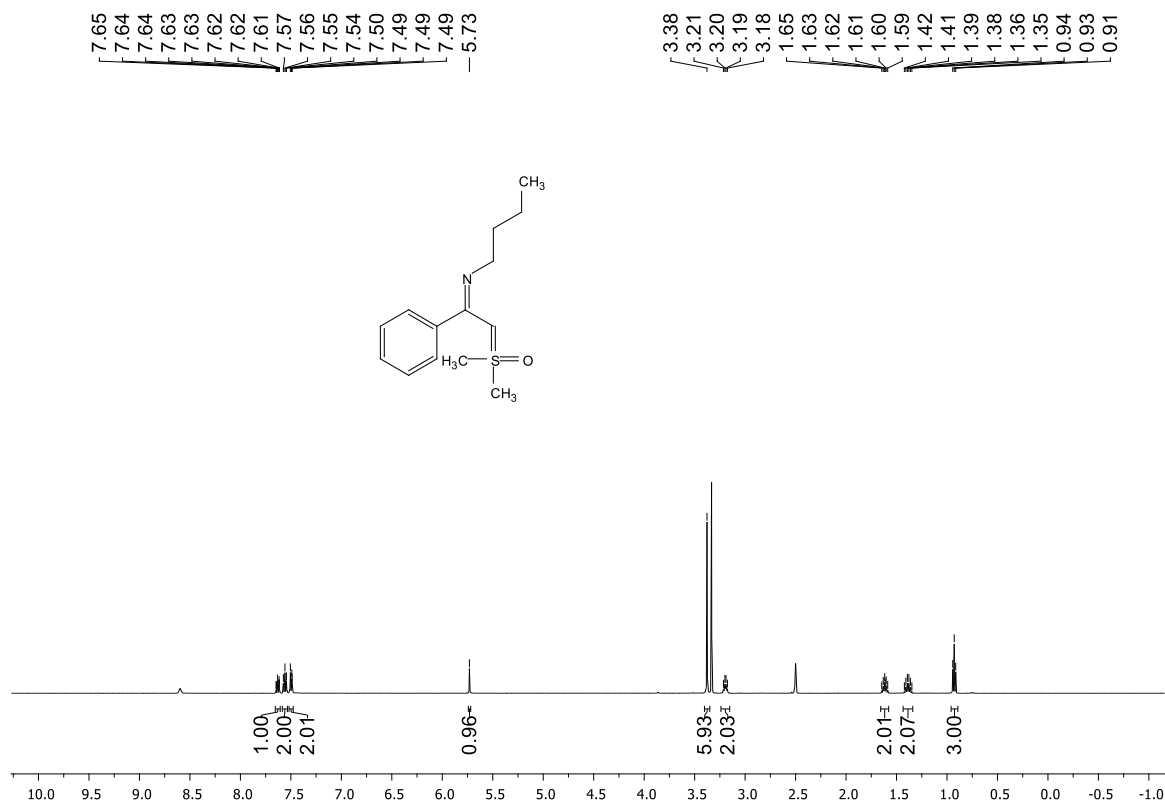
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **12e**



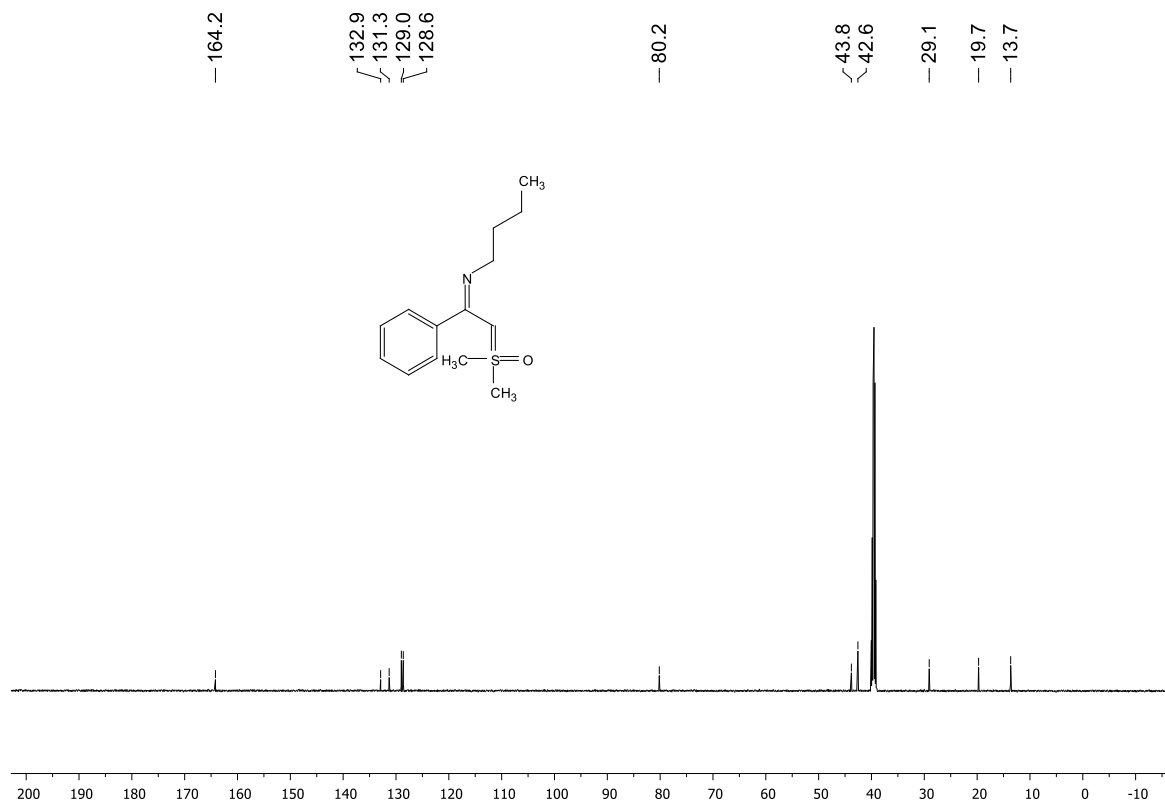
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **12e**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **12f**

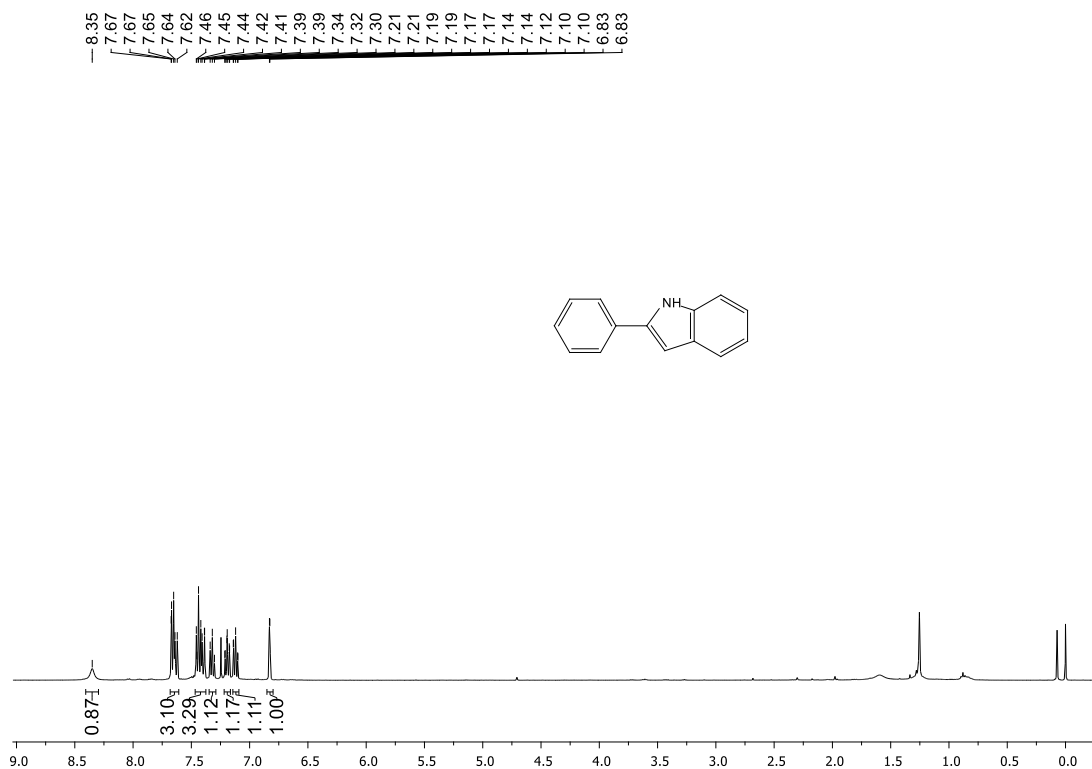


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **12f**

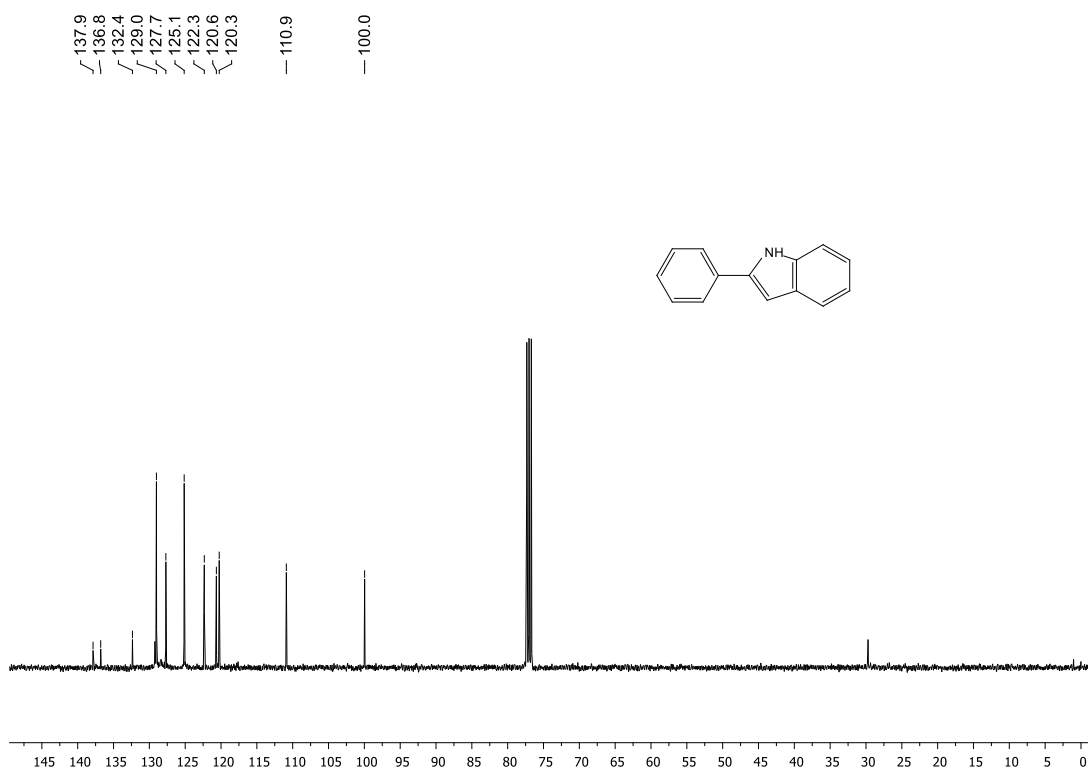


### 6.3. Espectro de RMN dos indóis 2-susbtituídos (11a-y):

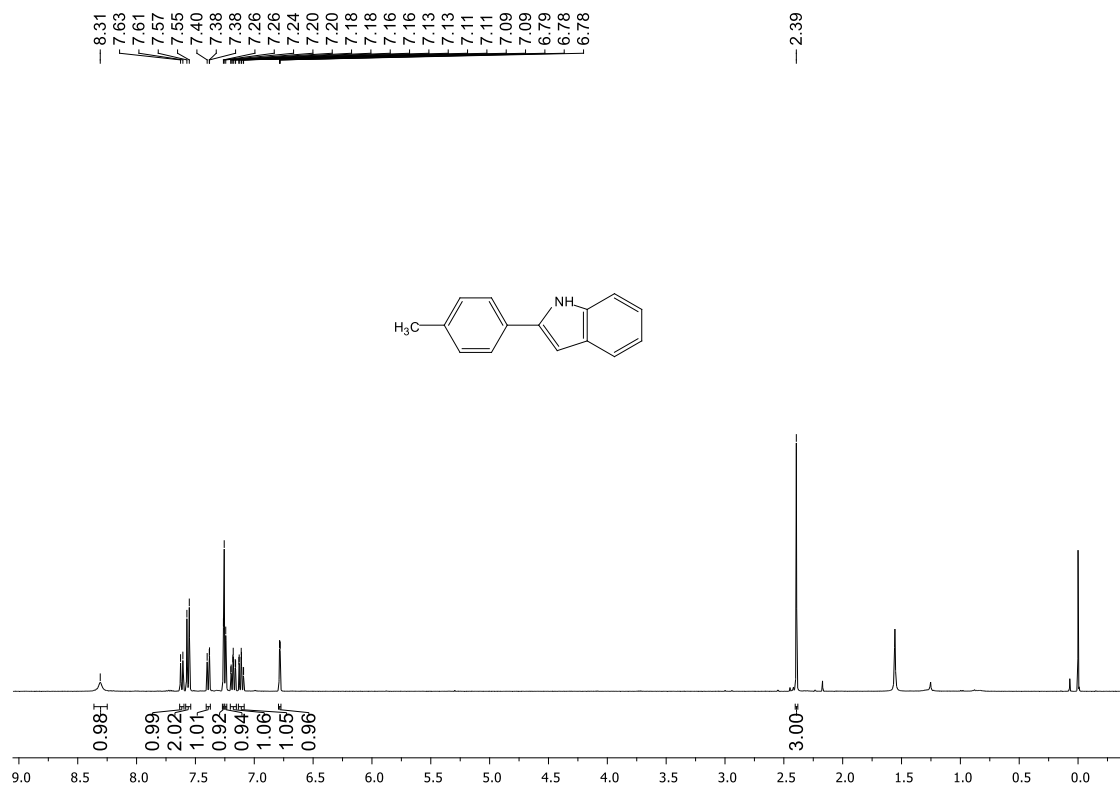
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 11a



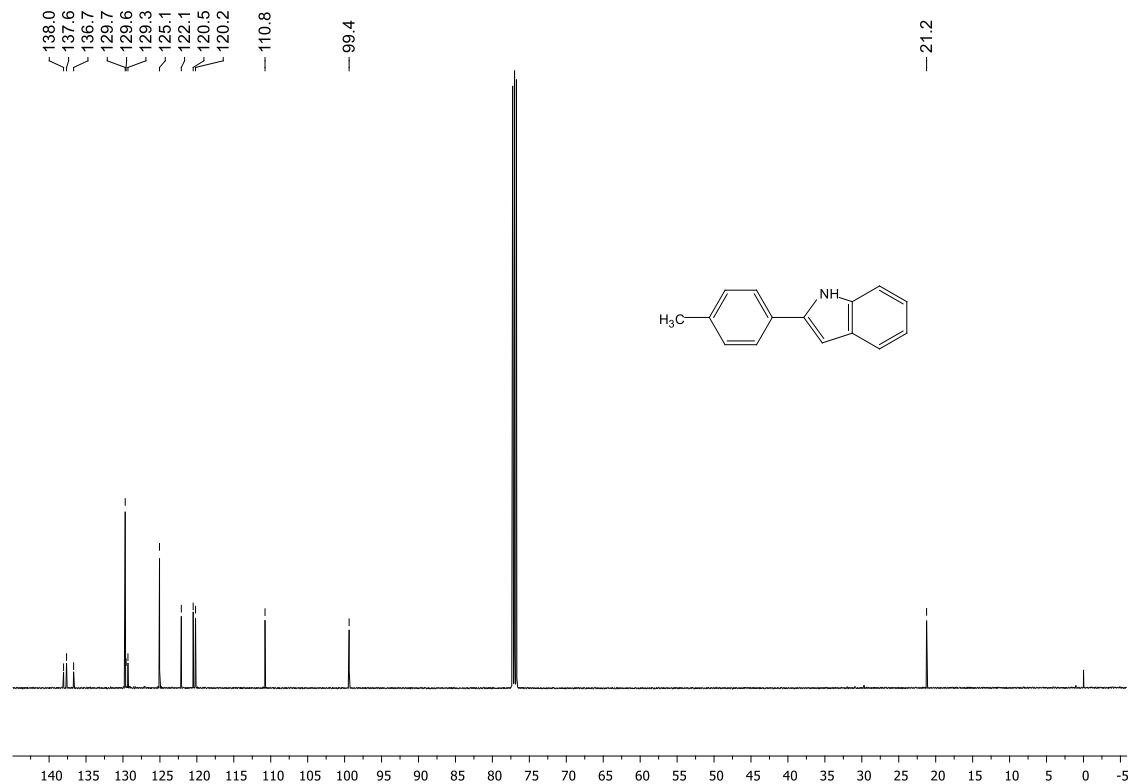
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 11a



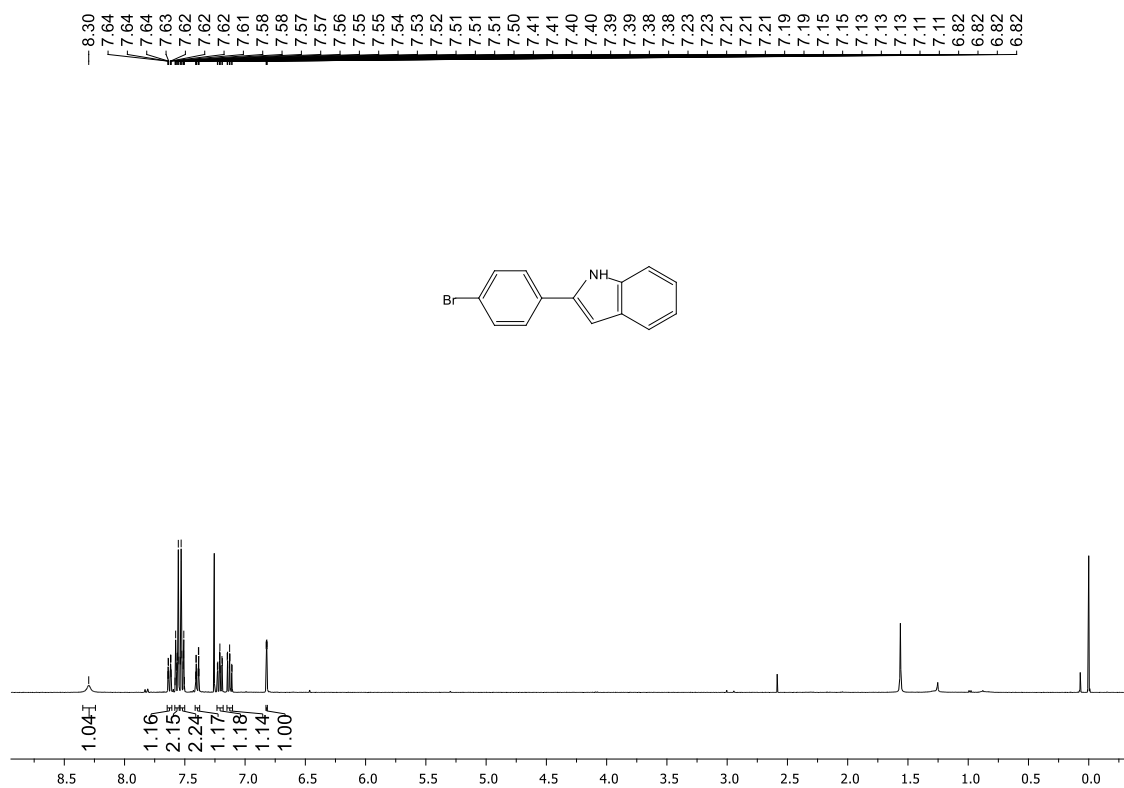
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11b**



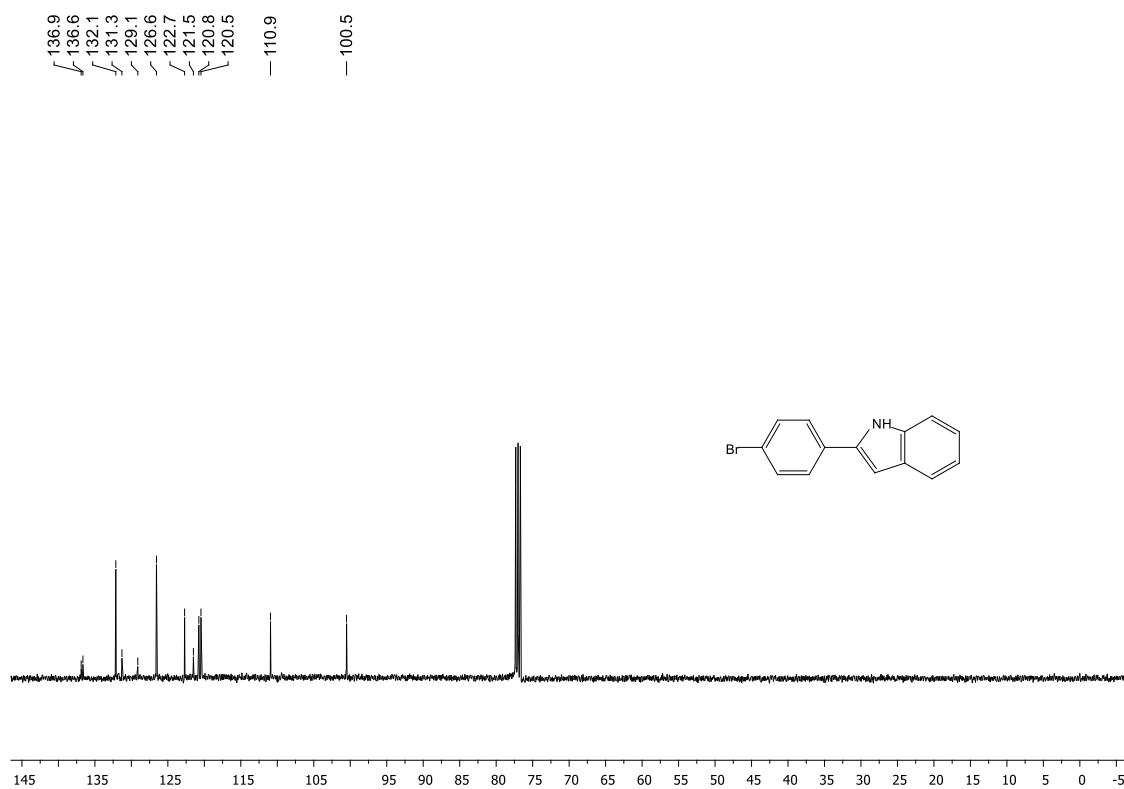
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11b**



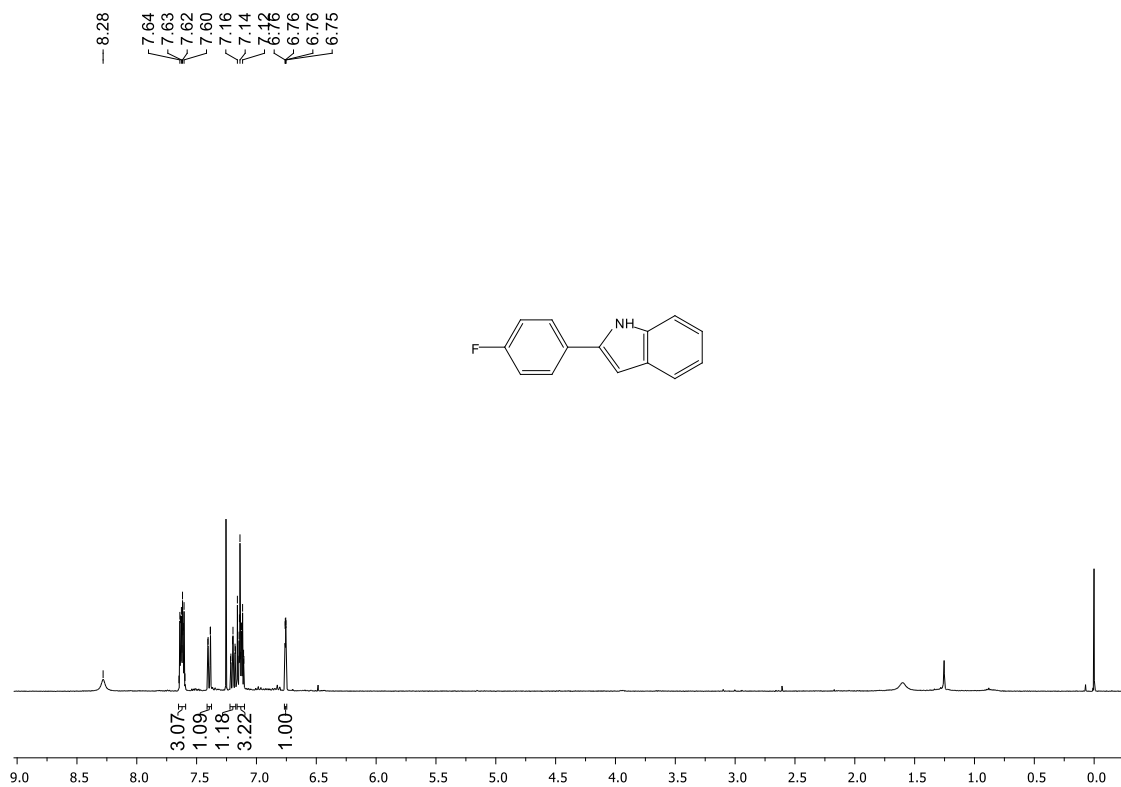
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11c**



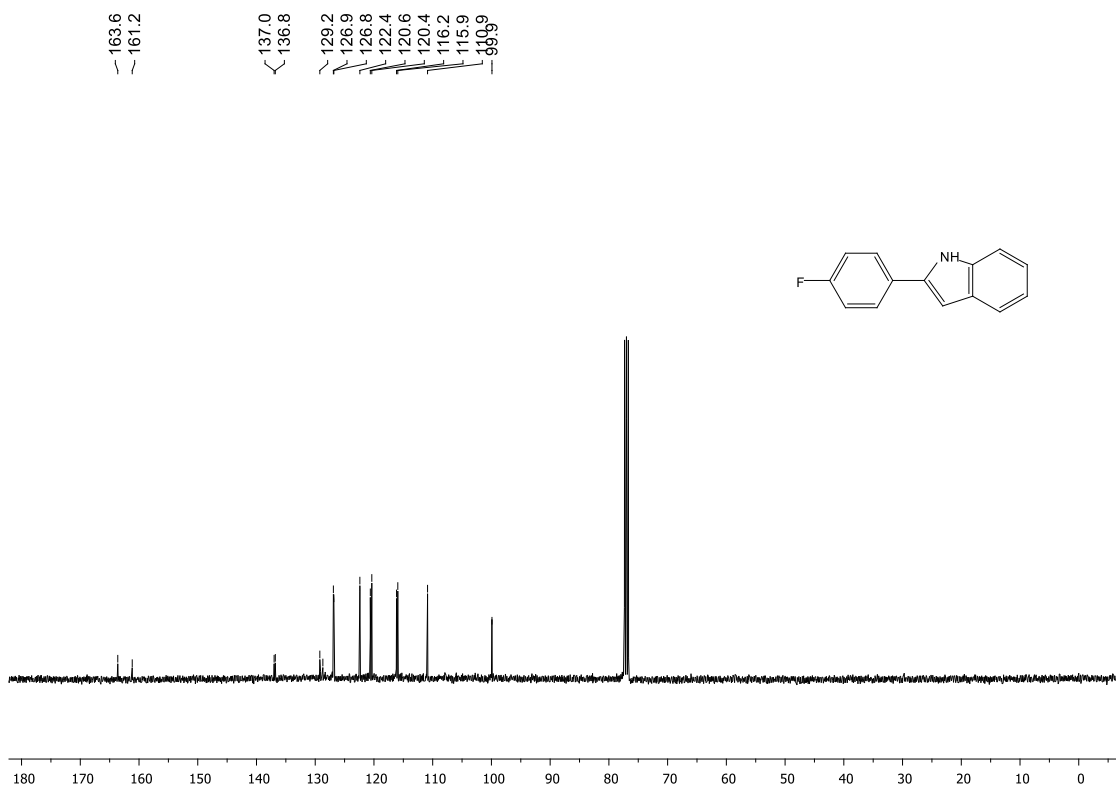
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11c**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11d**

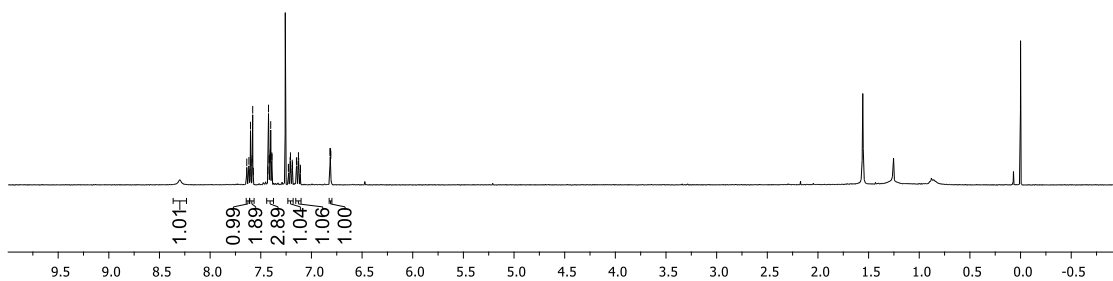
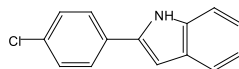


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11d**



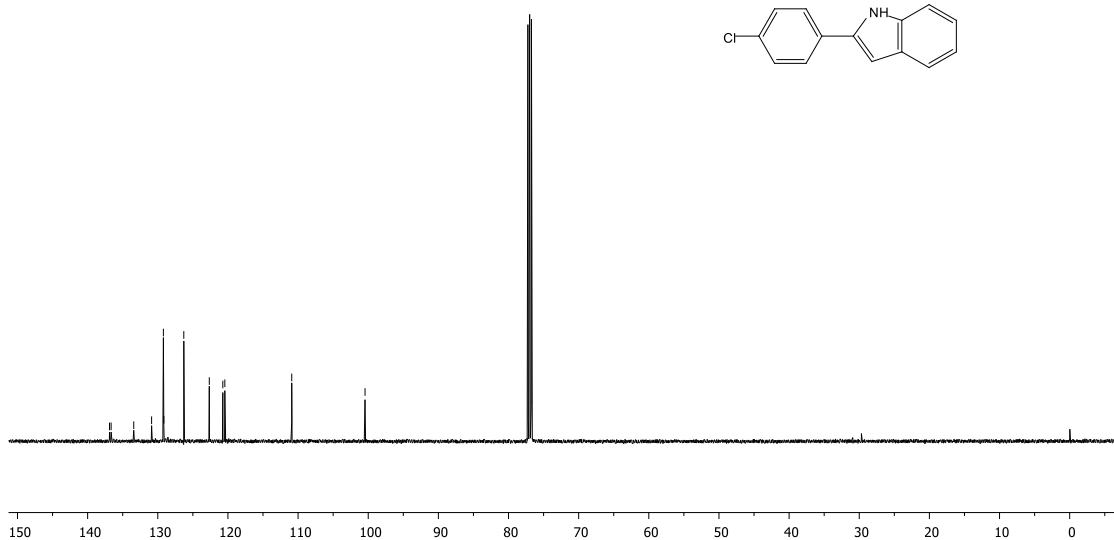
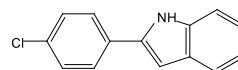
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11e**.

7.64  
7.62  
7.61  
7.60  
7.59  
7.58  
7.57  
7.43  
7.42  
7.42  
7.41  
7.41  
7.41  
7.40  
7.39  
7.39  
7.23  
7.22  
7.21  
7.21  
7.20  
7.19  
7.19  
7.15  
7.13  
7.13  
7.13  
7.11  
7.11  
6.82  
6.81  
6.81

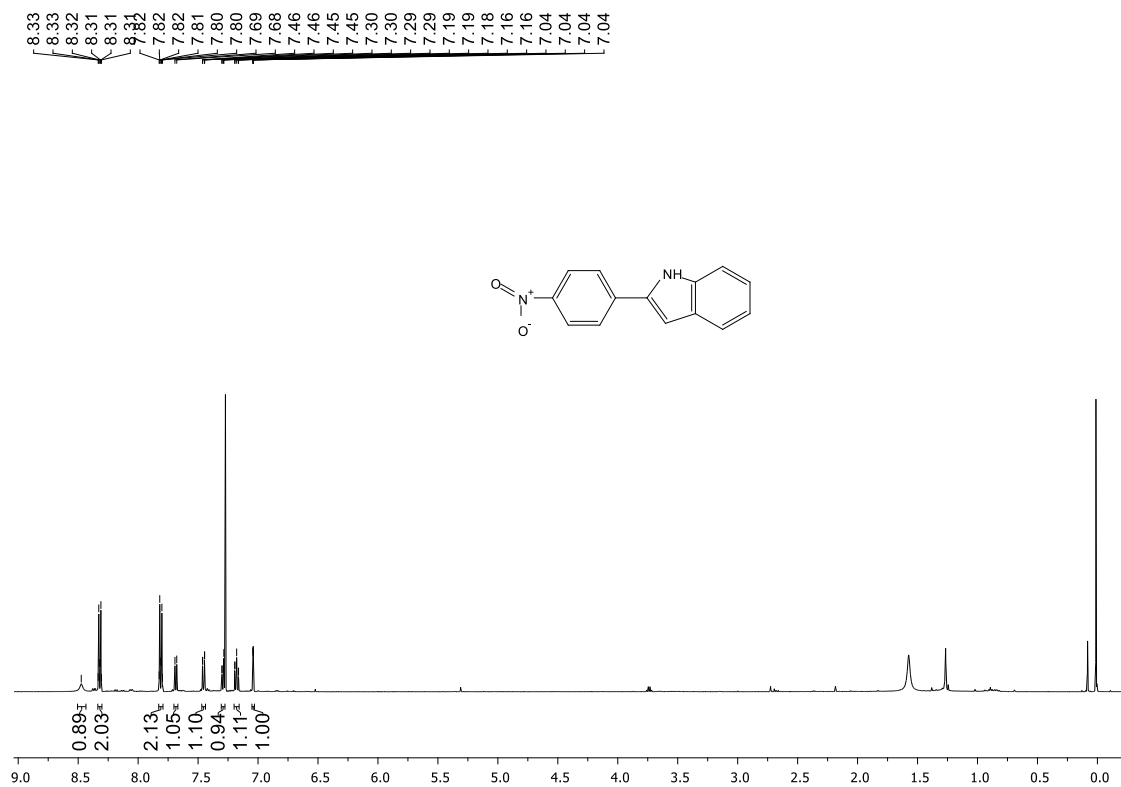


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11e**.

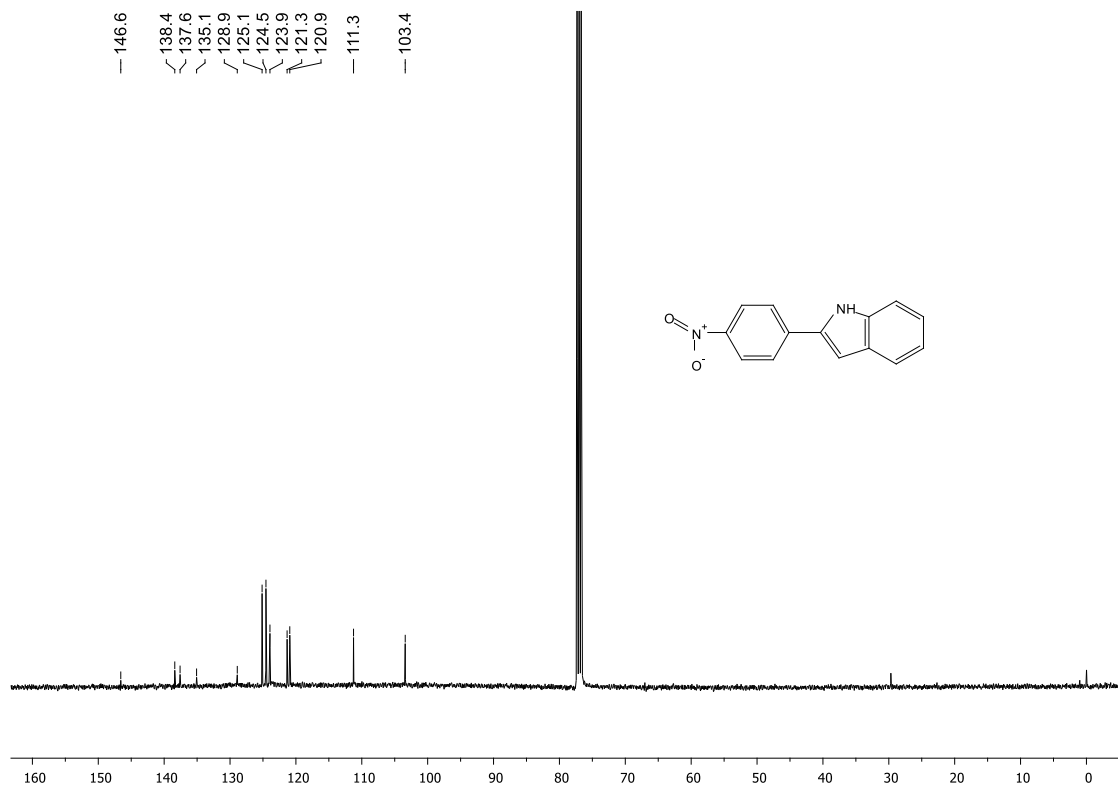
136.9  
136.7  
133.4  
130.9  
129.2  
129.1  
126.3  
122.7  
120.7  
120.4  
— 110.9  
— 100.5



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11g**.

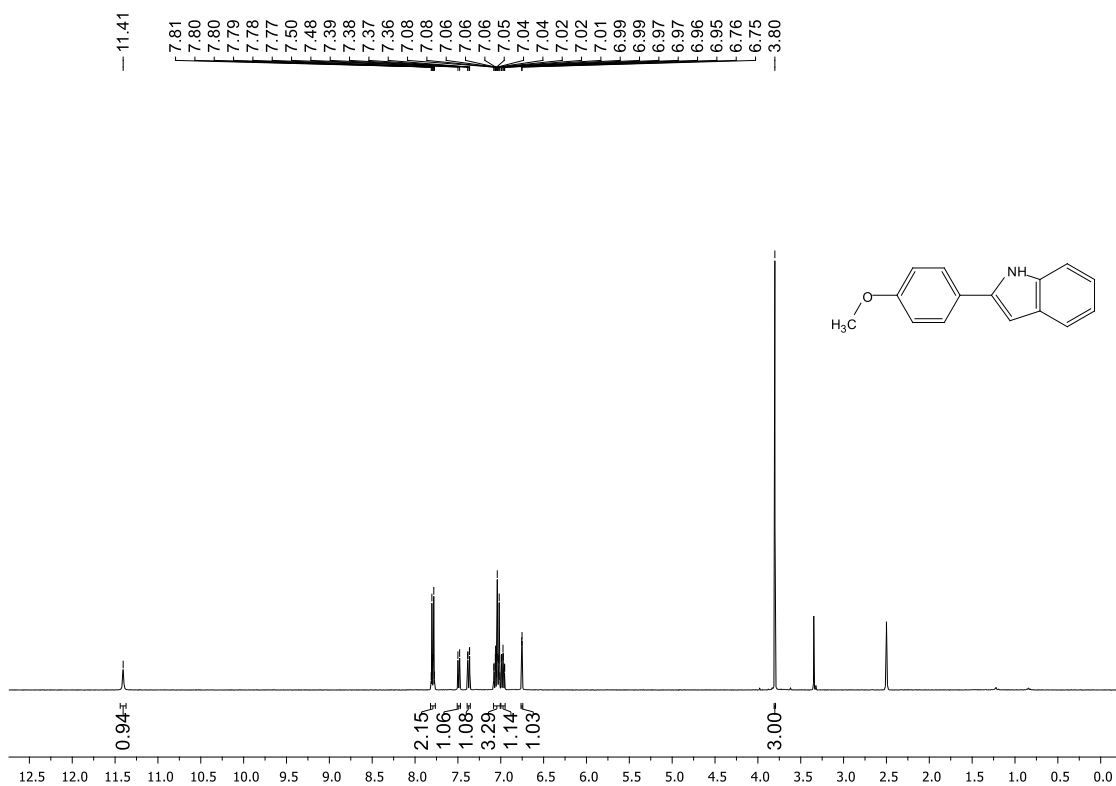


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11g**.

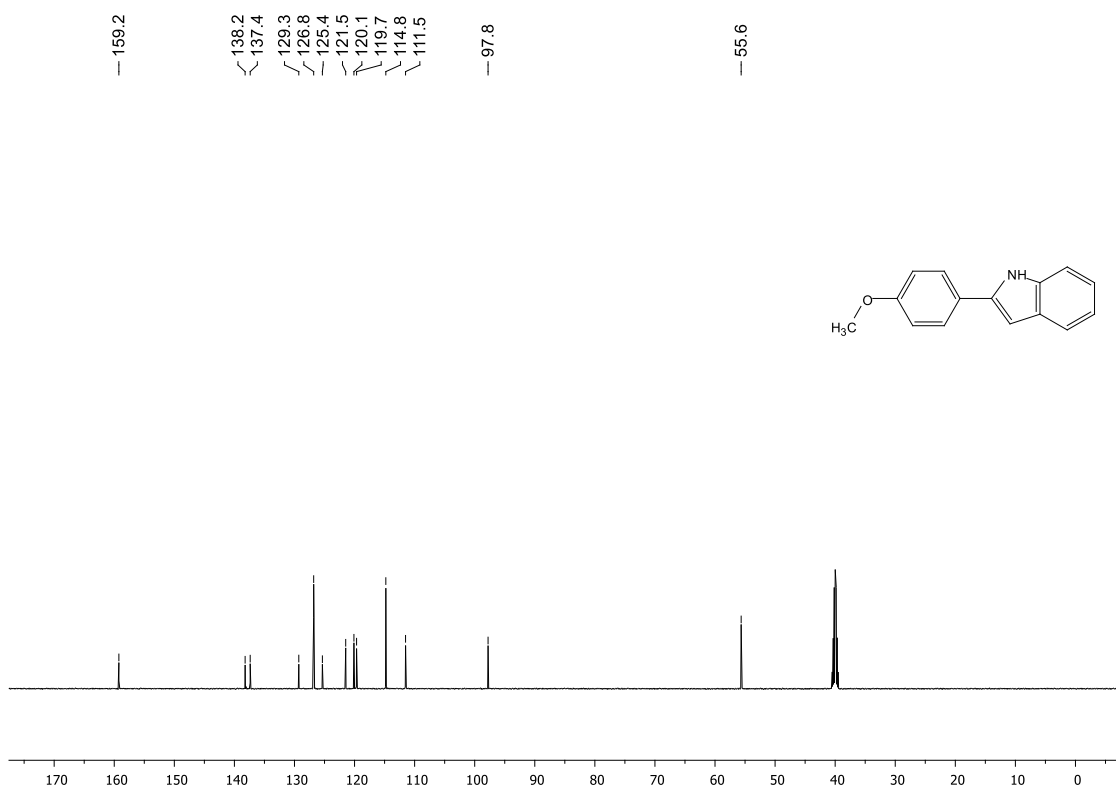




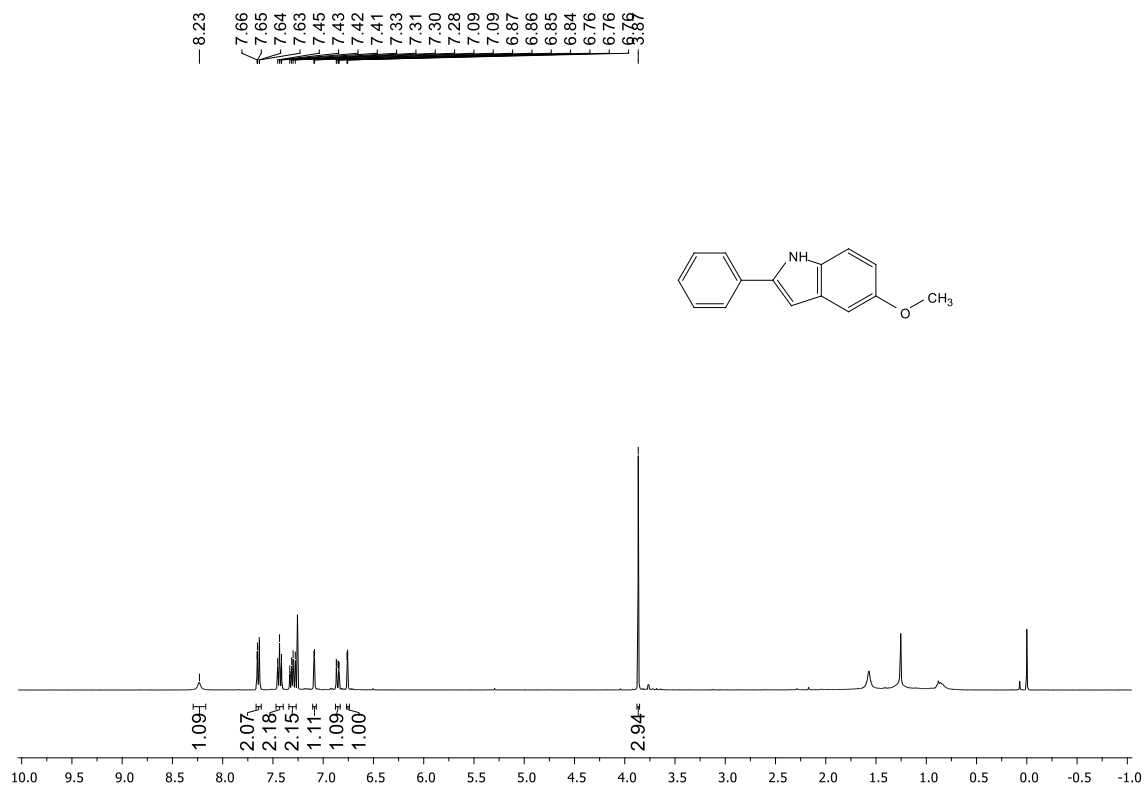
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **11h**.



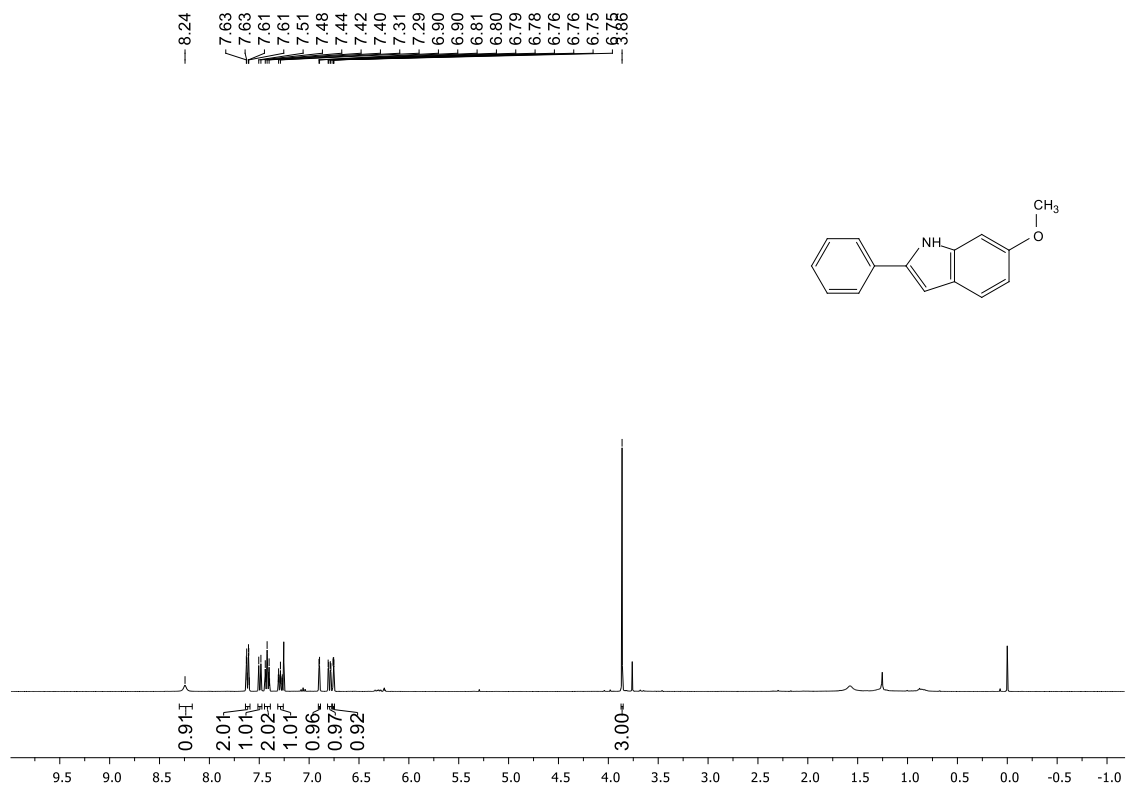
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **11h**.



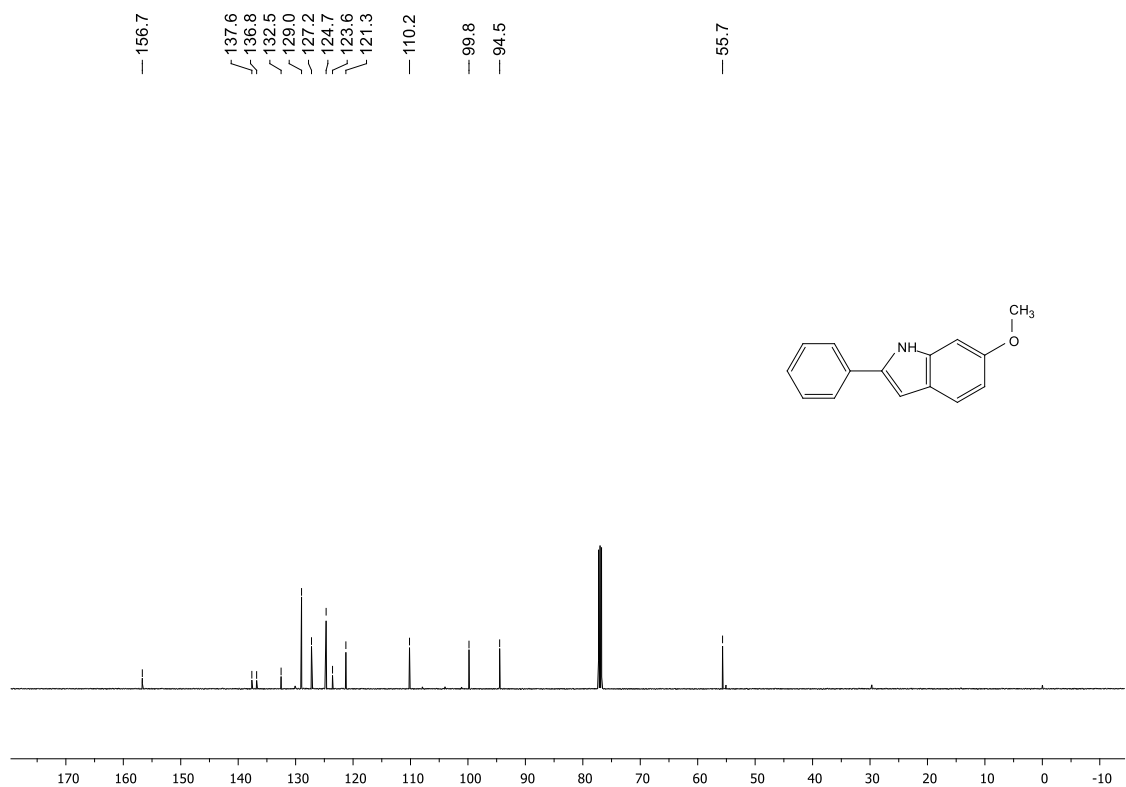
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11i**



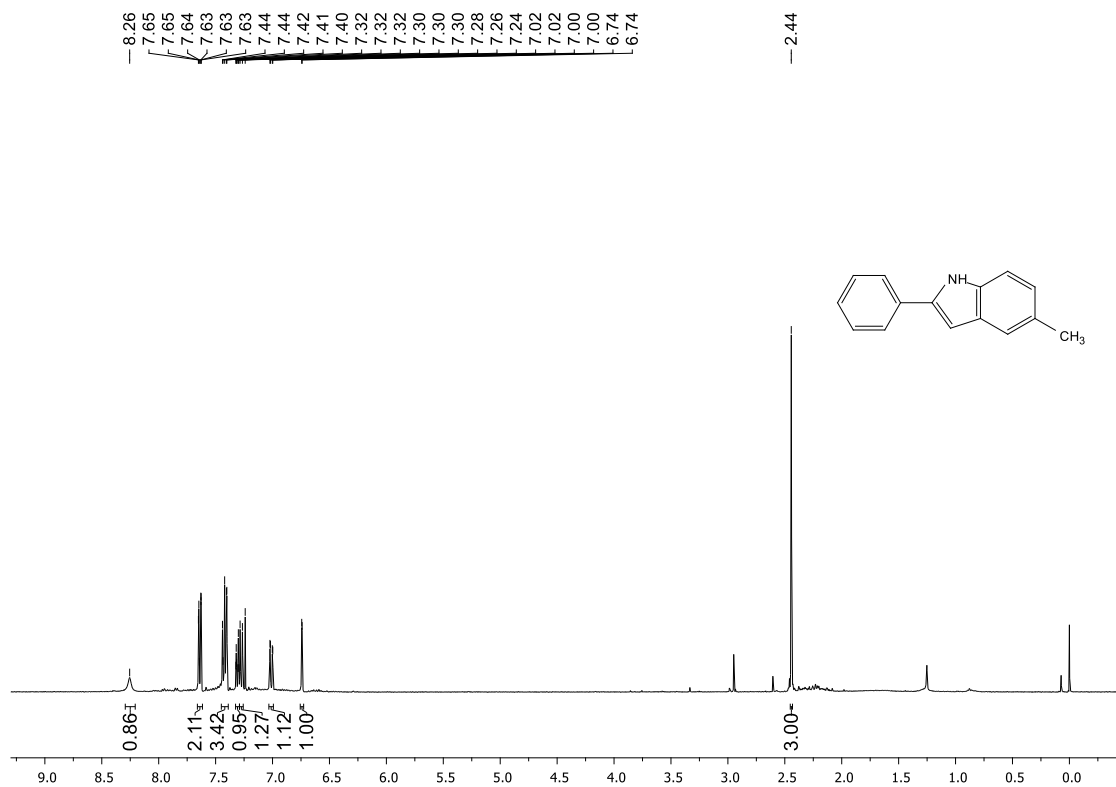
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11j**



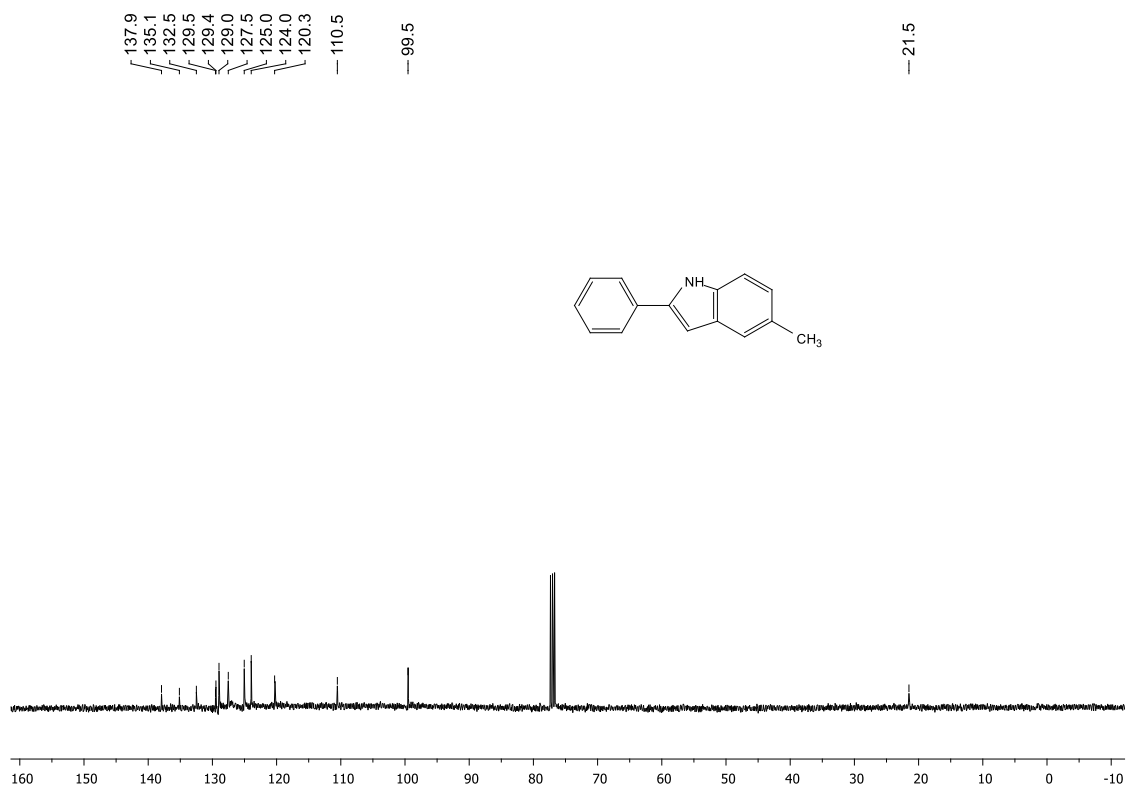
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11j**



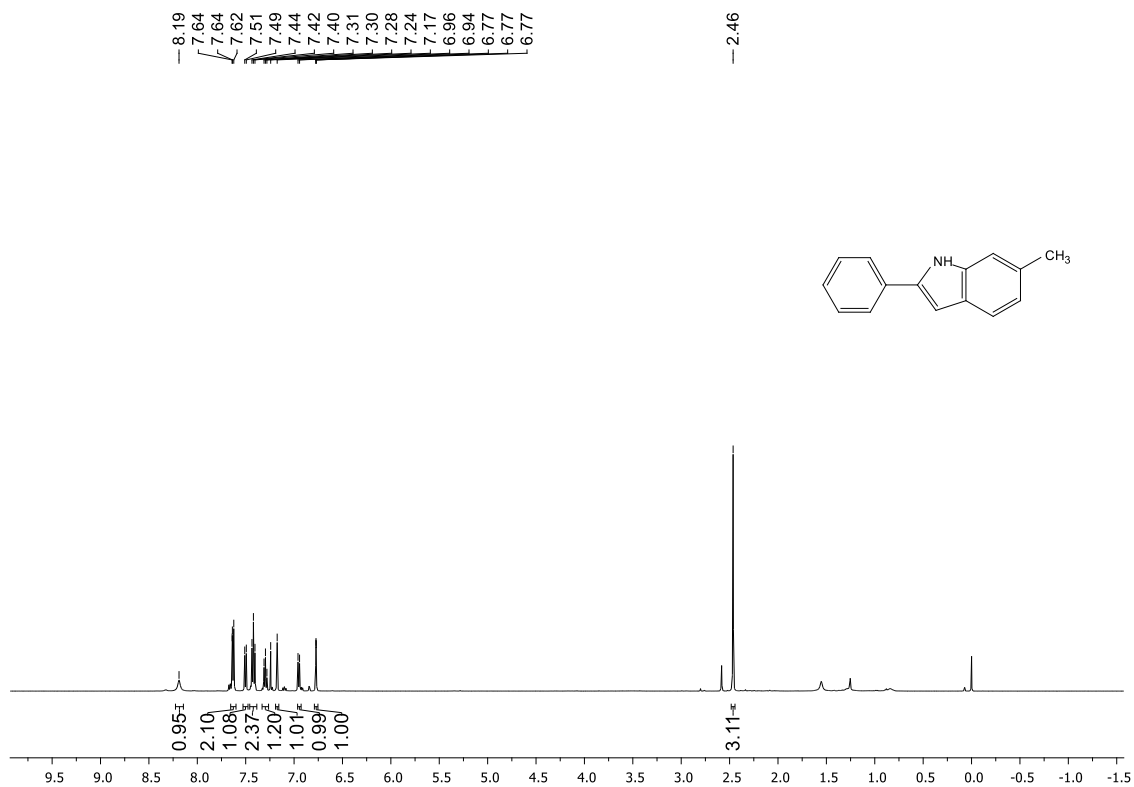
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11k**



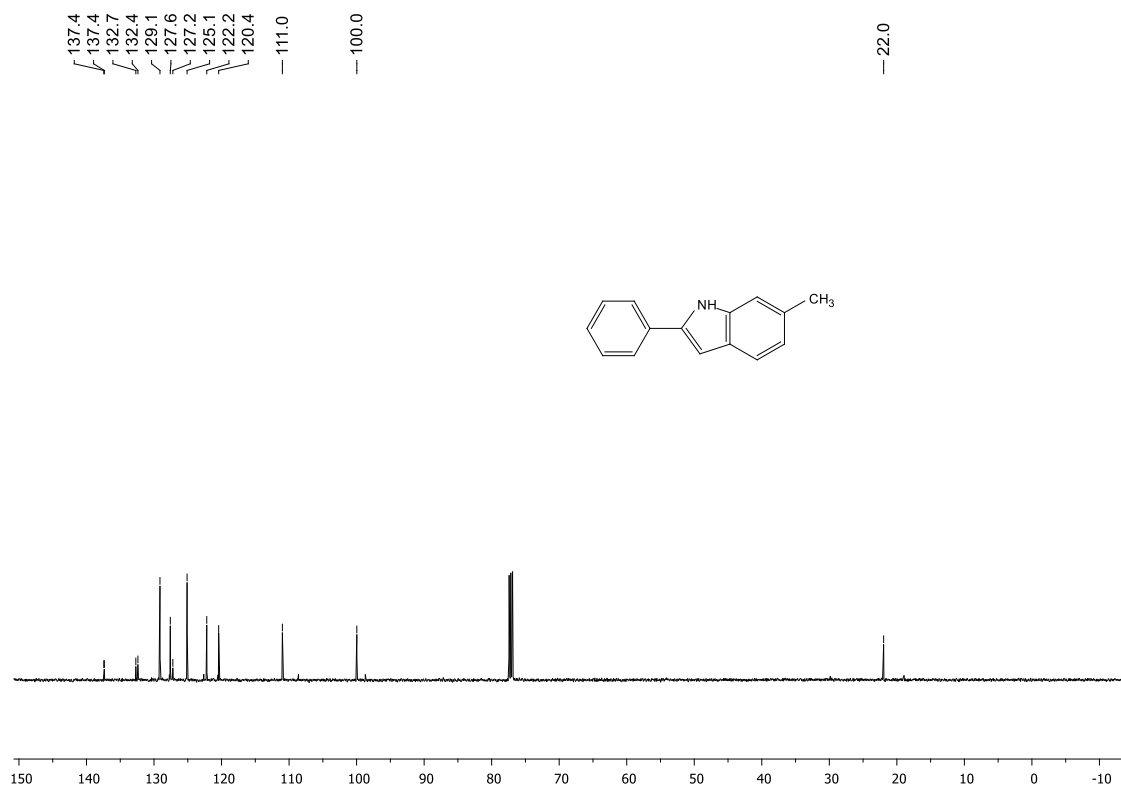
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11k**



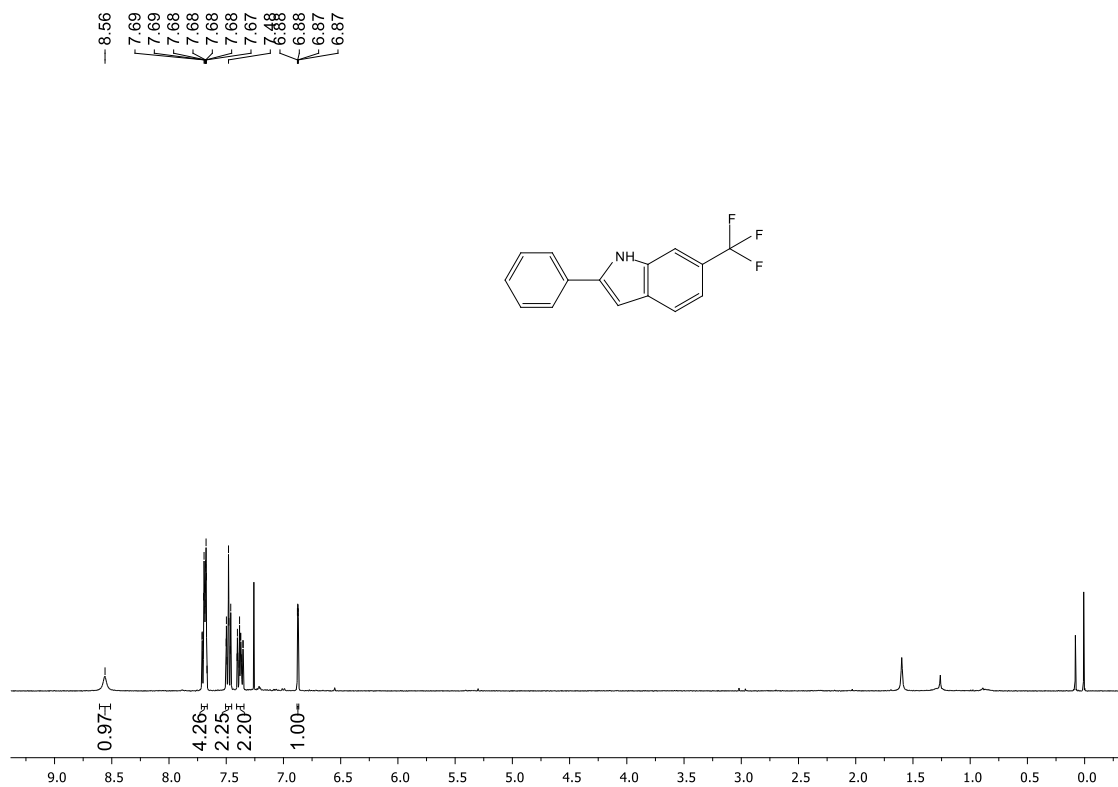
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11I**



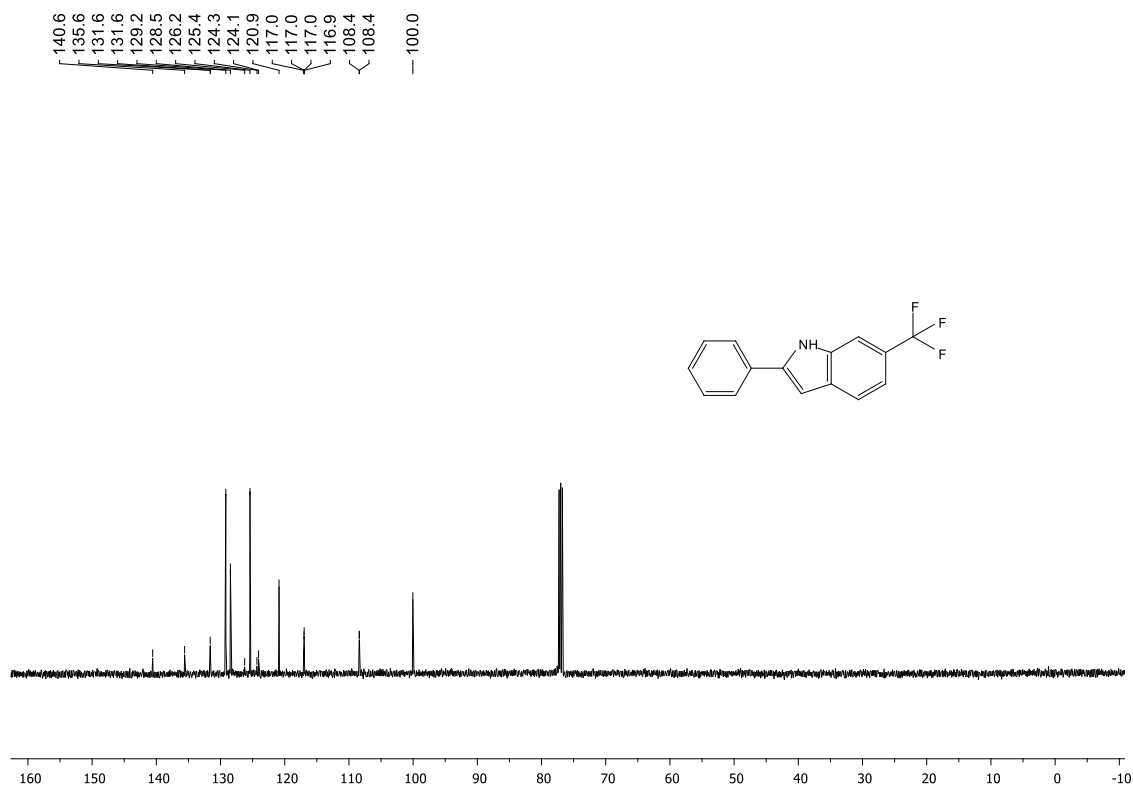
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11I**



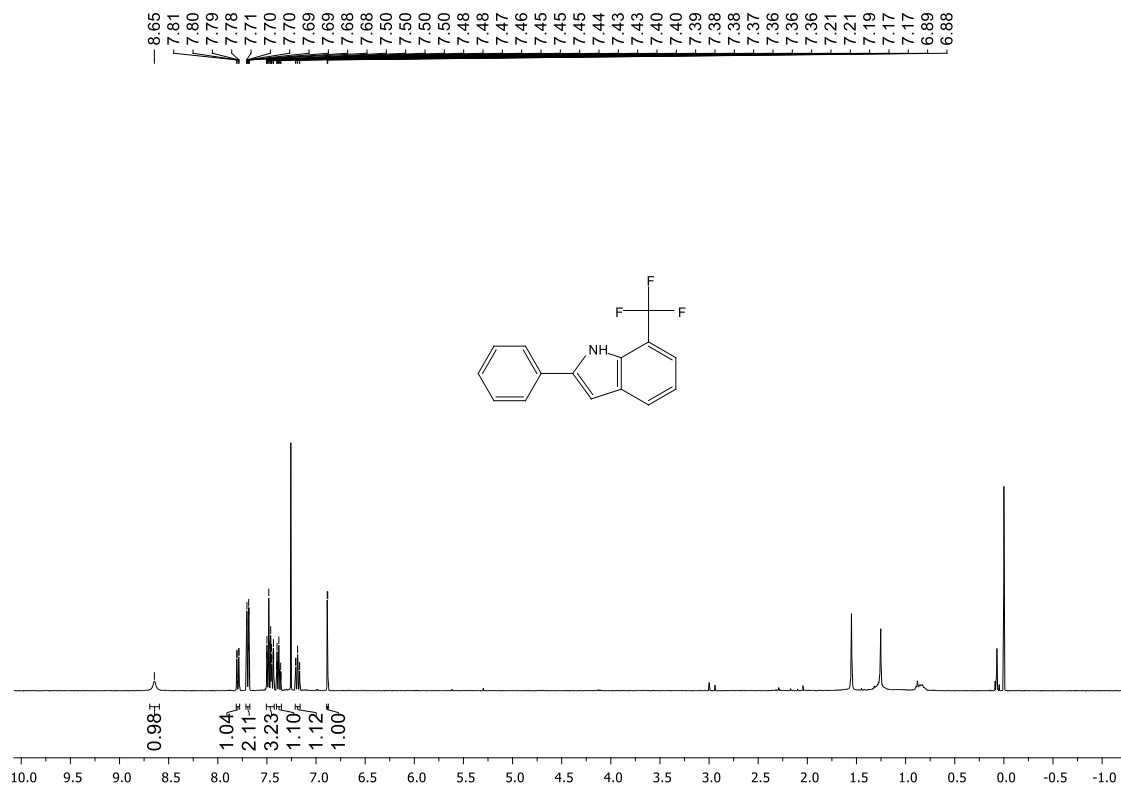
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11m**



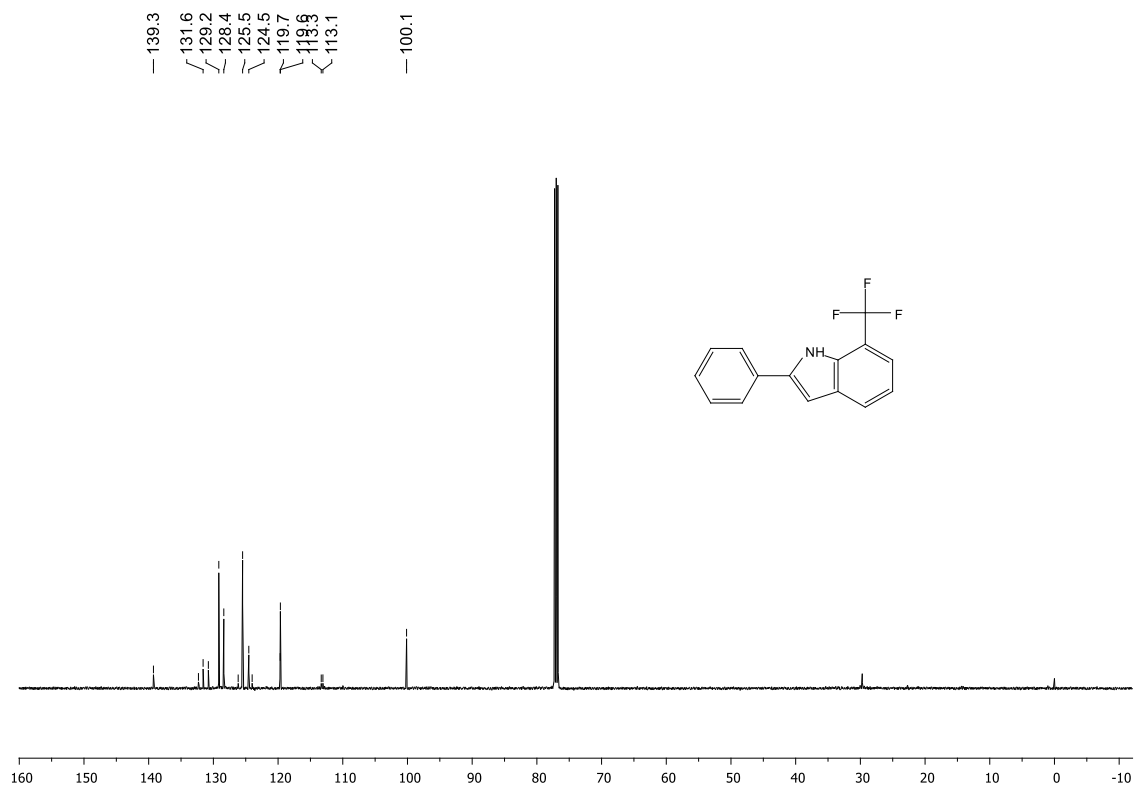
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11m**



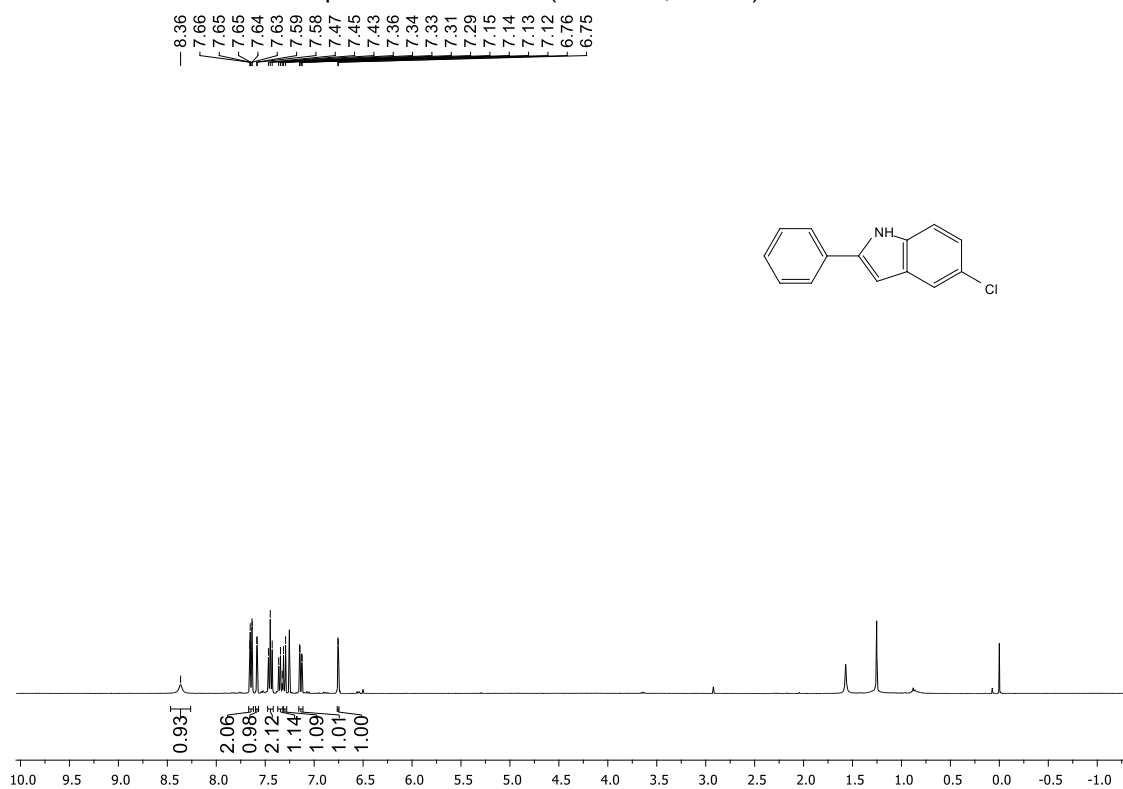
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11n**



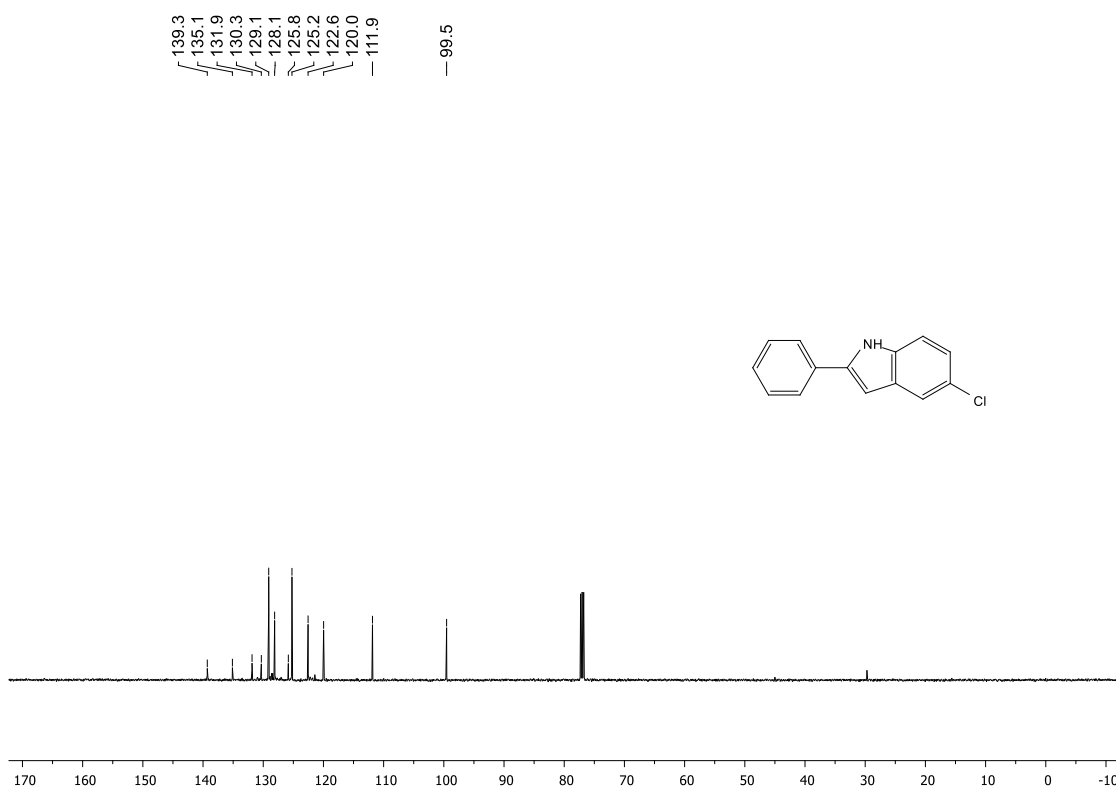
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11n**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11o**

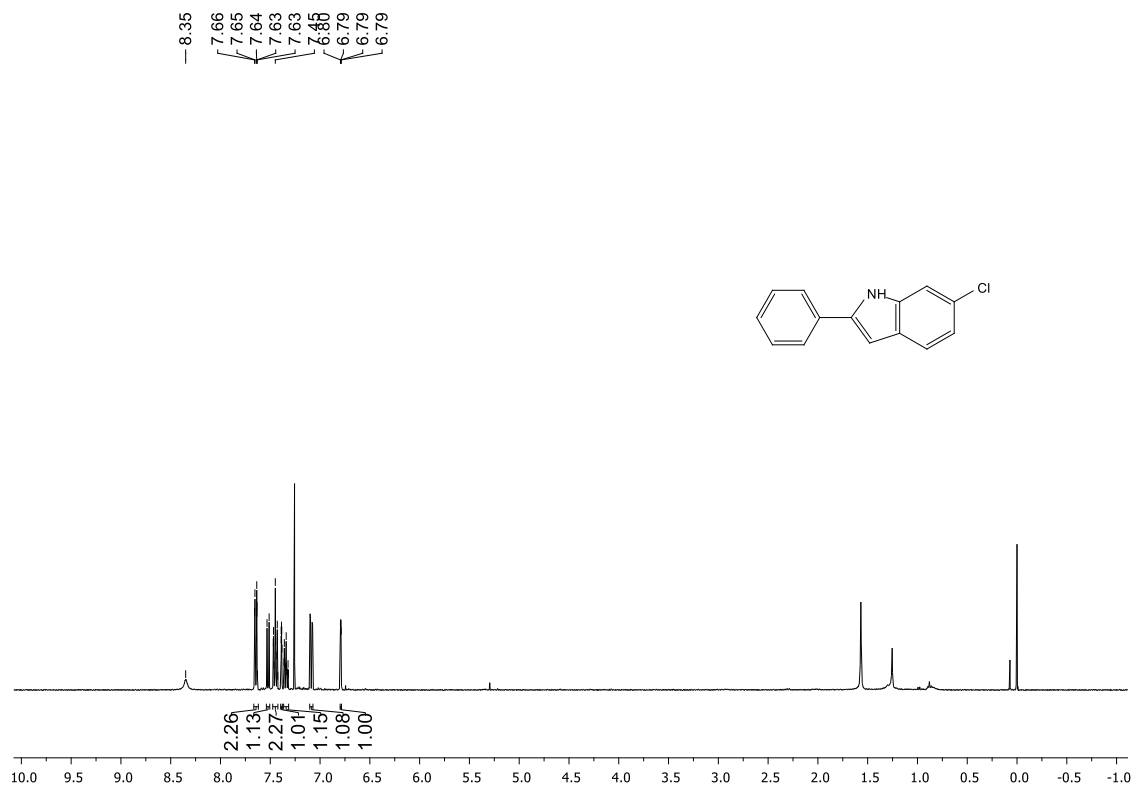


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11o**

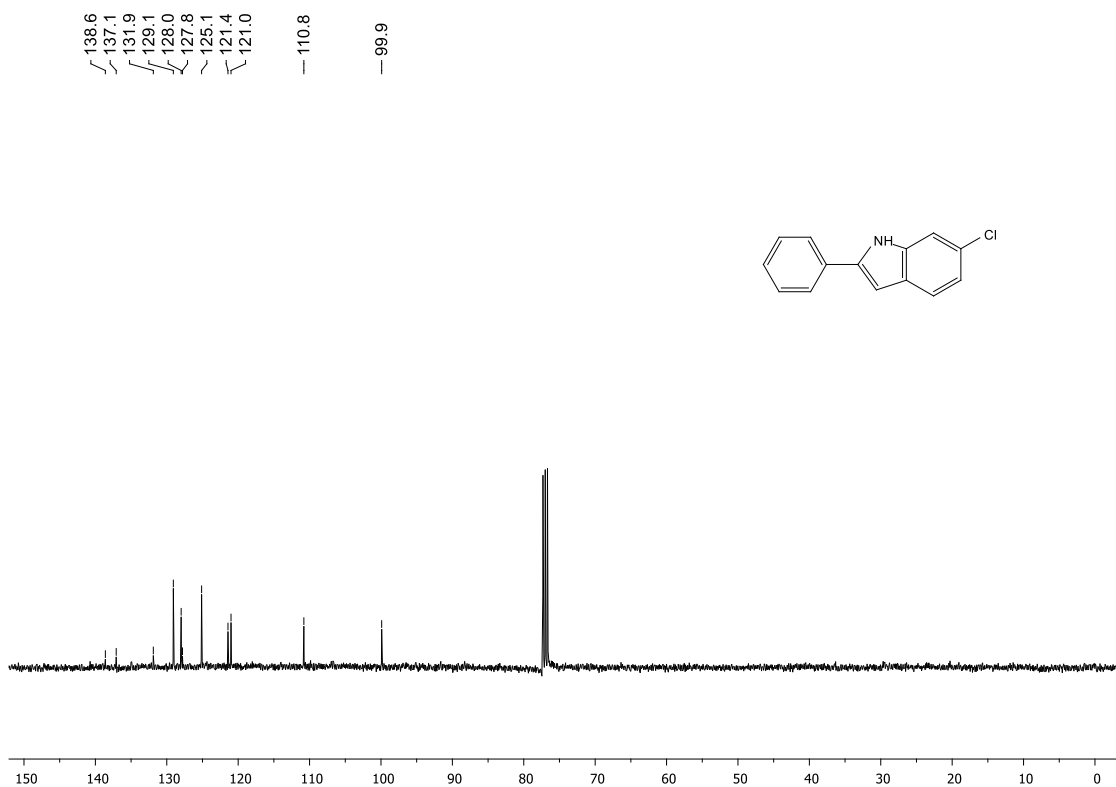




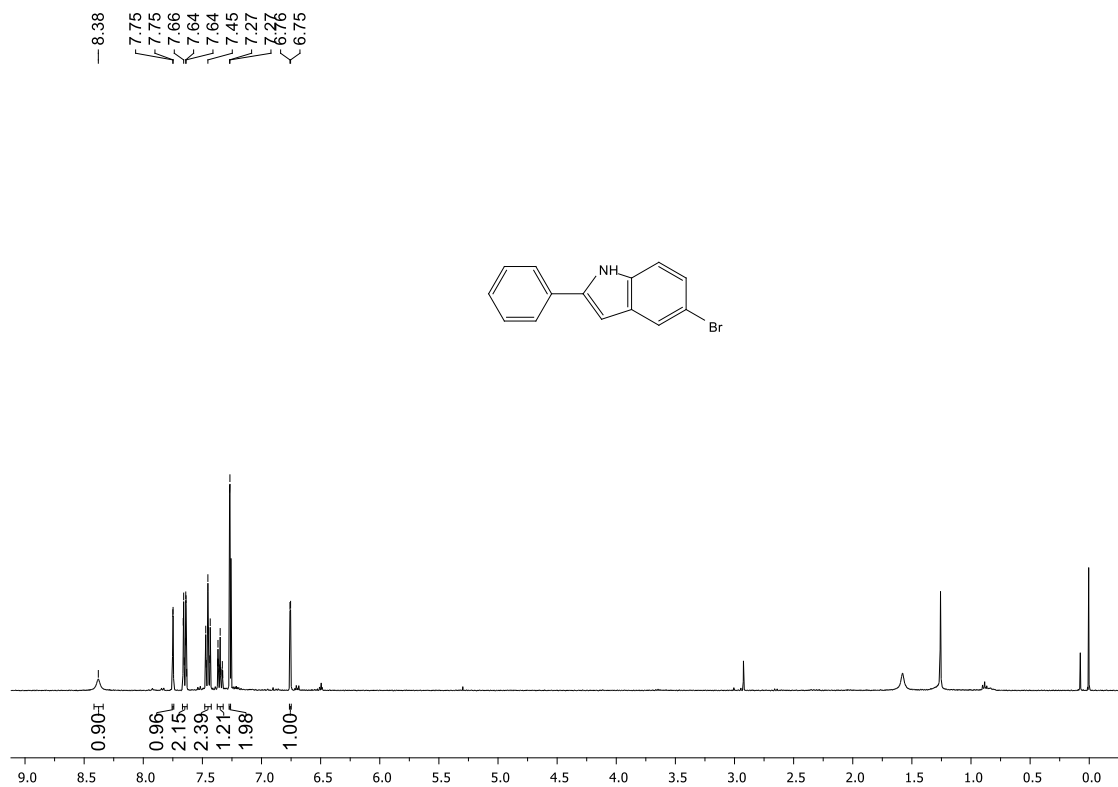
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11p**



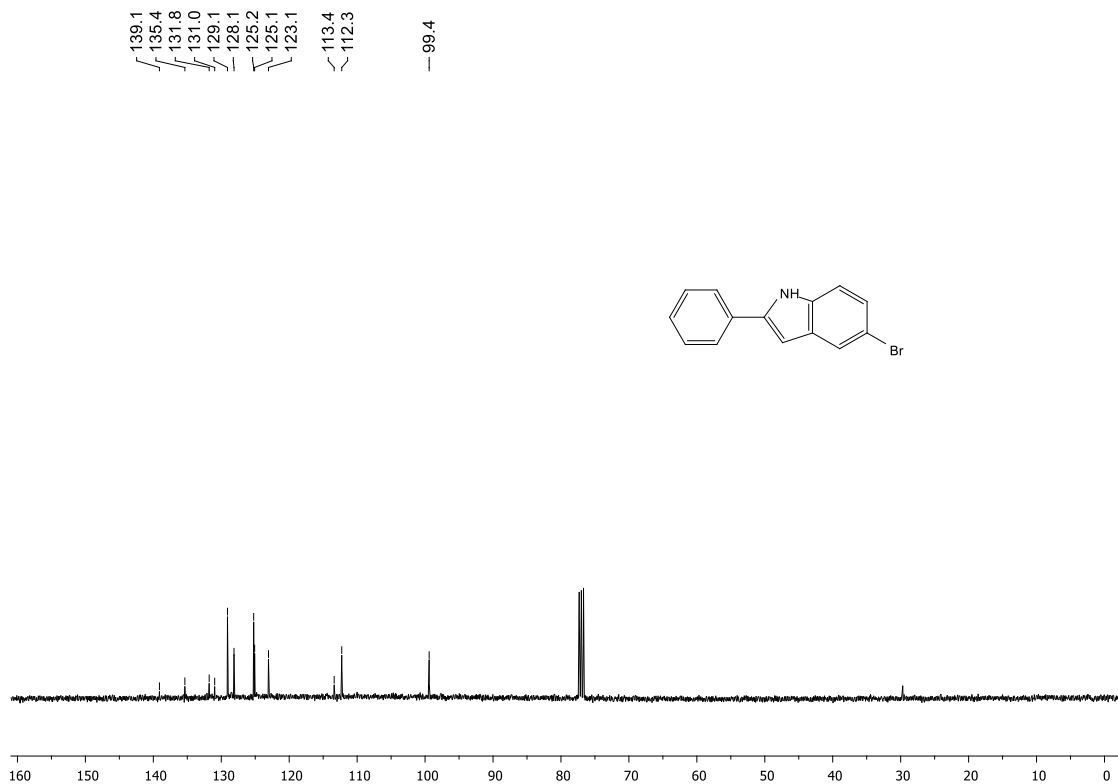
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11p**



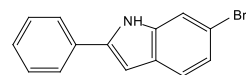
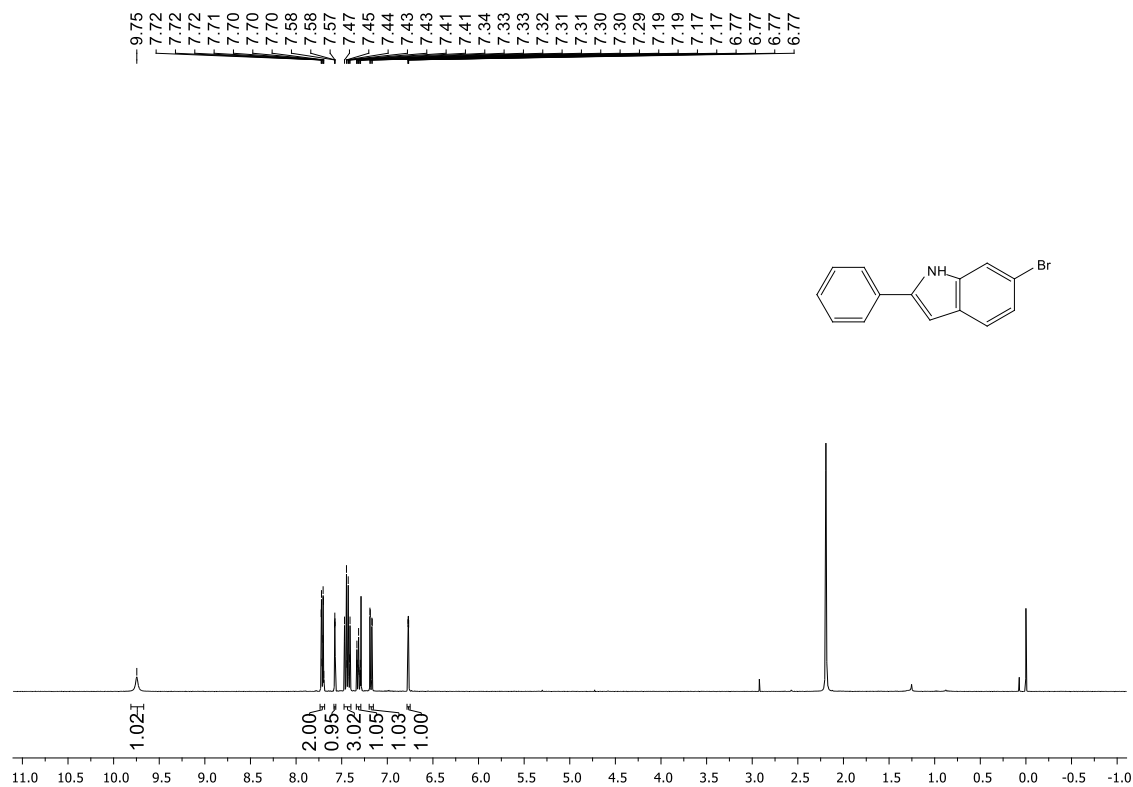
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11q**



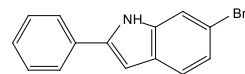
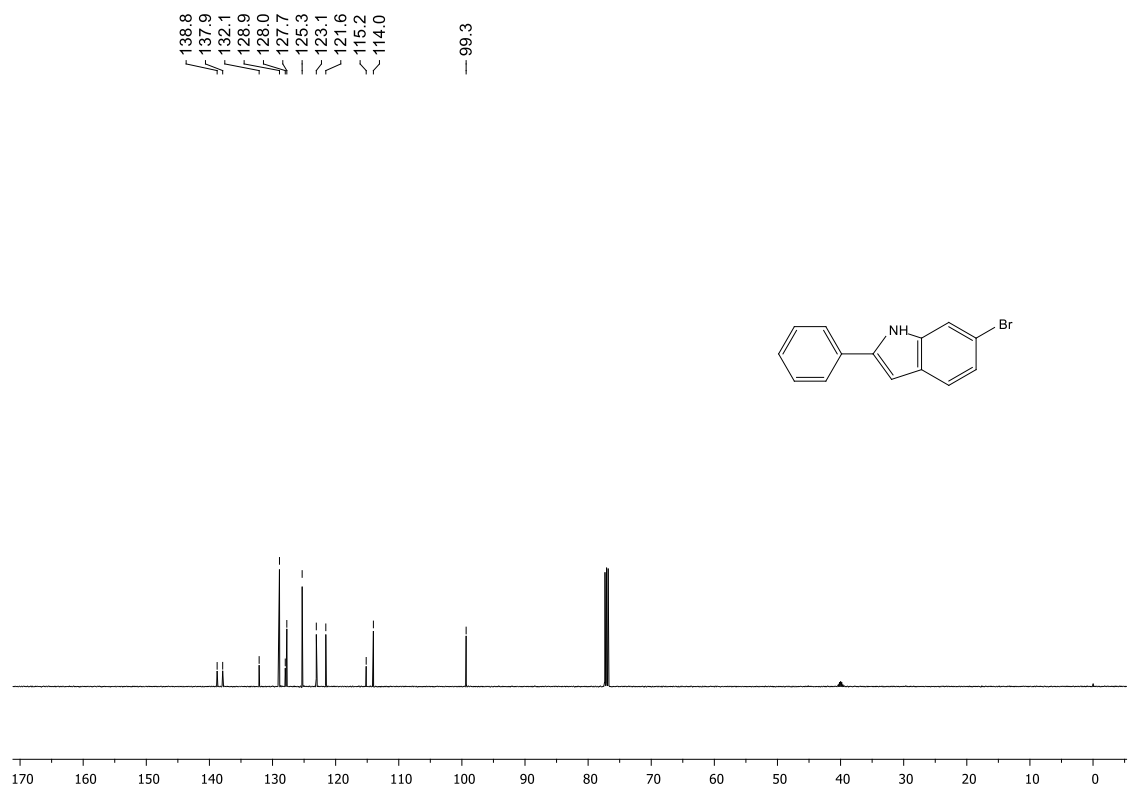
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11q**



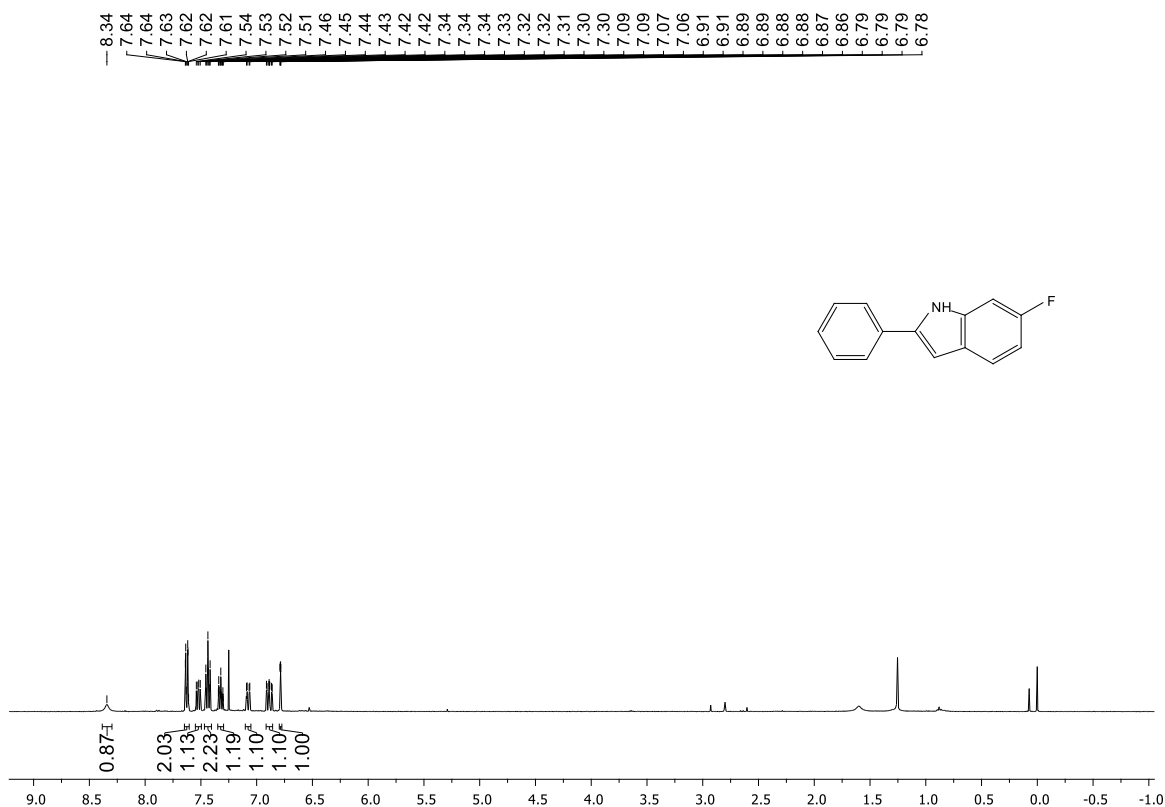
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ ) de **11r**



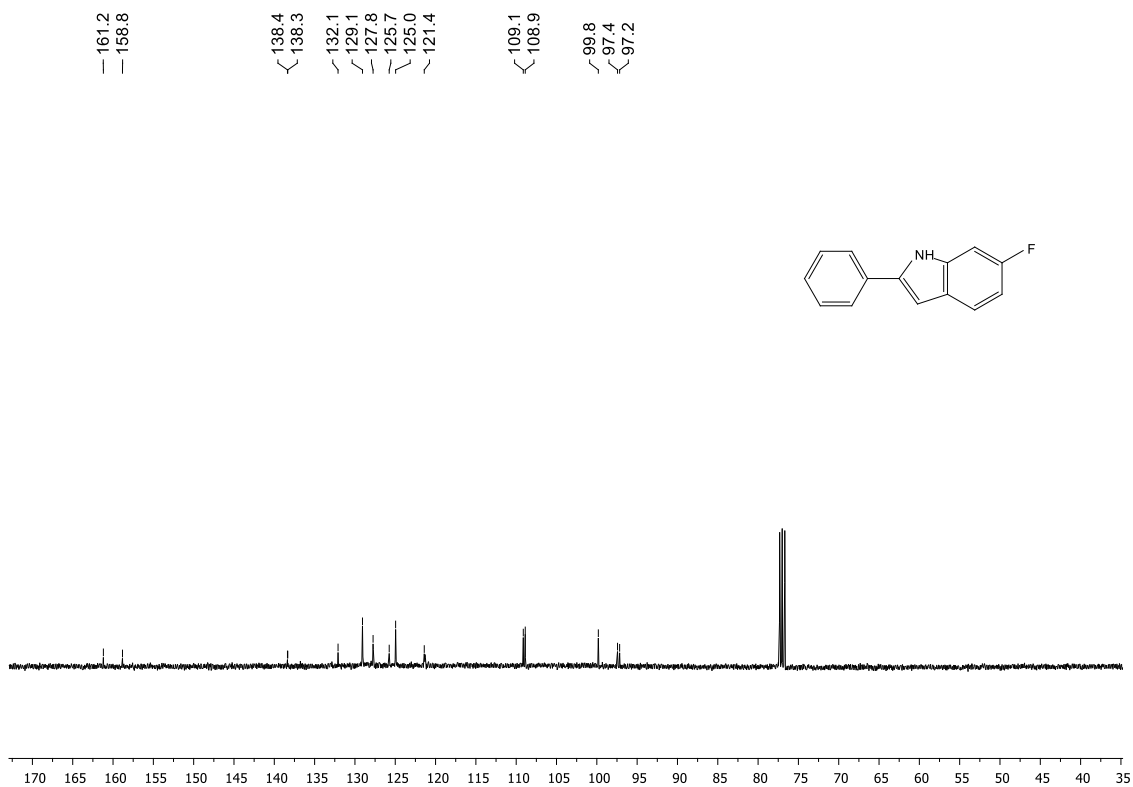
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ ) de **11r**



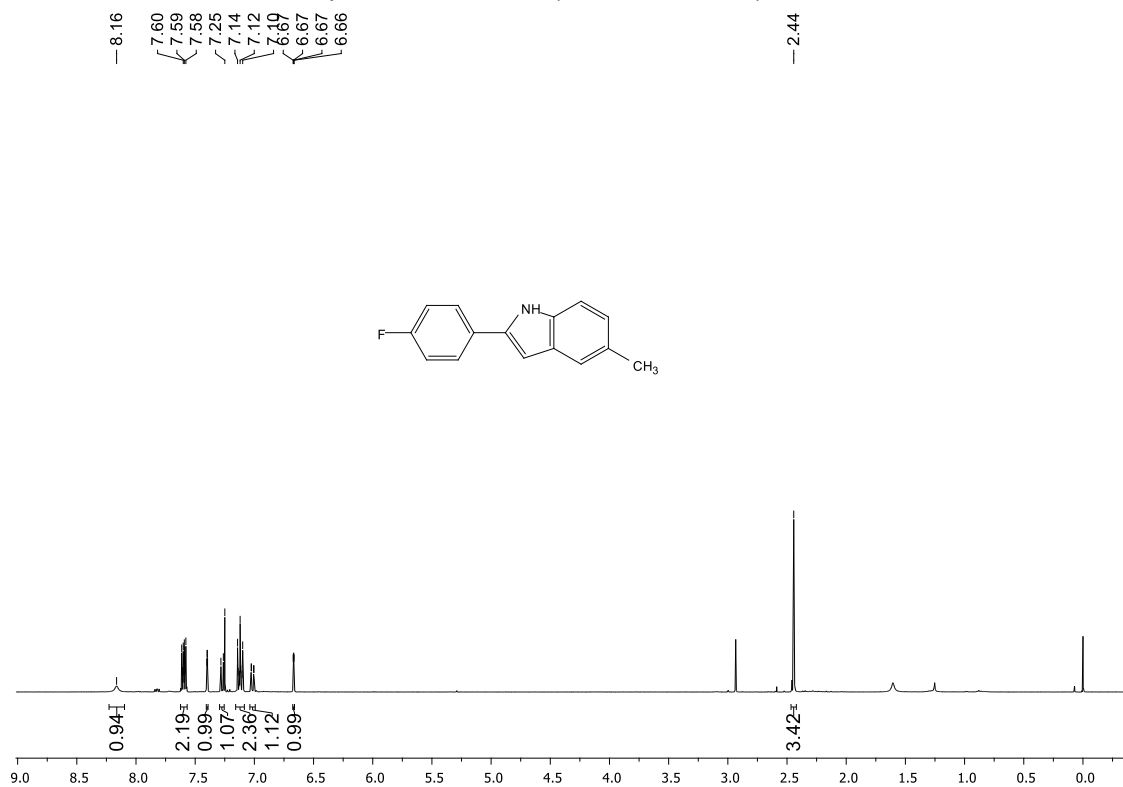
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11s**



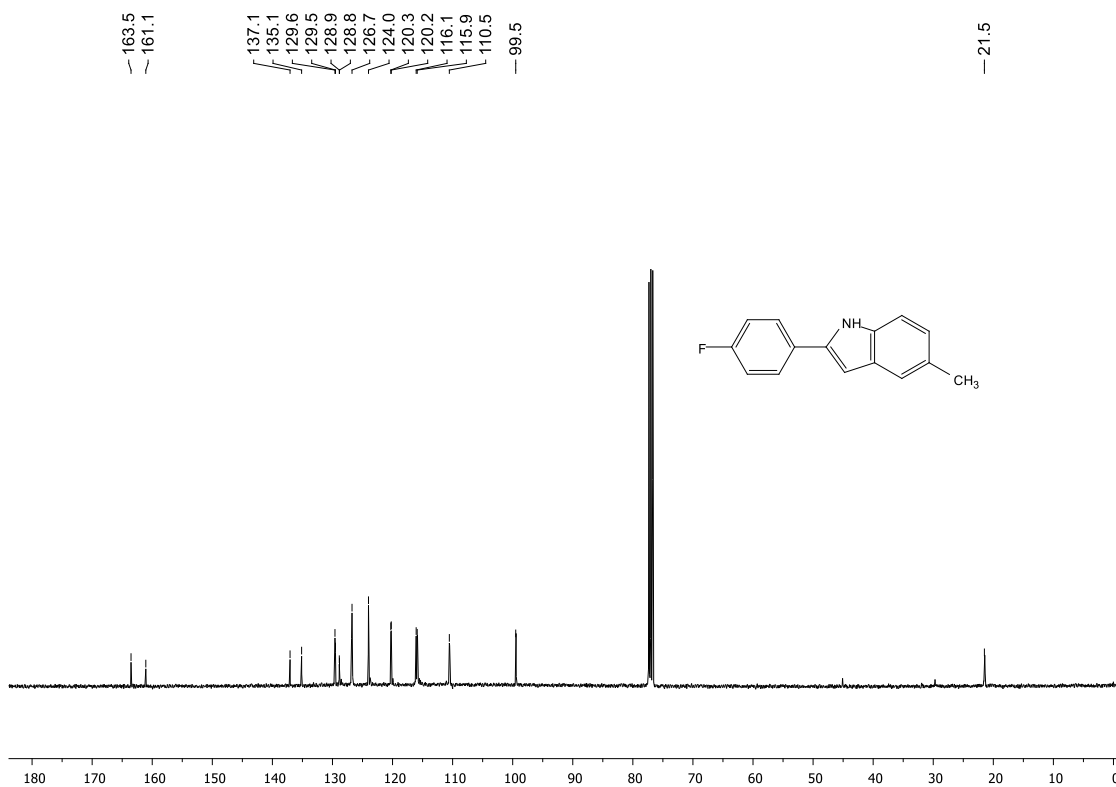
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11s**



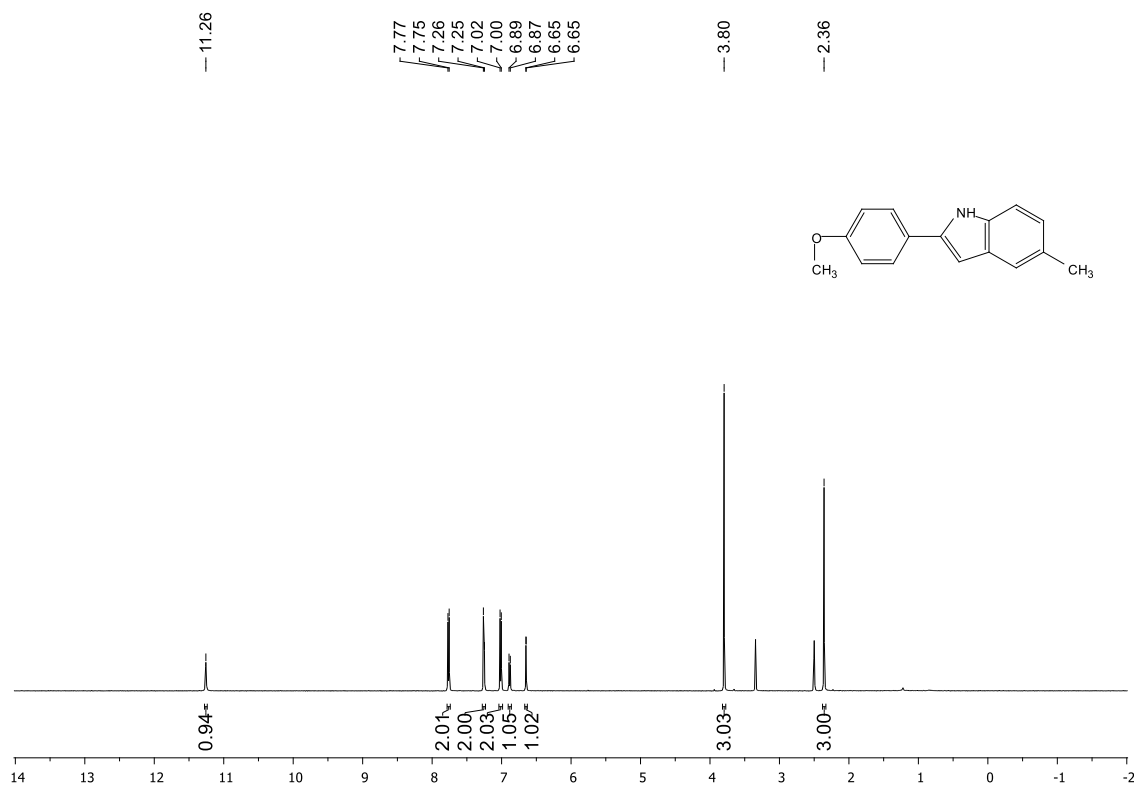
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11t**



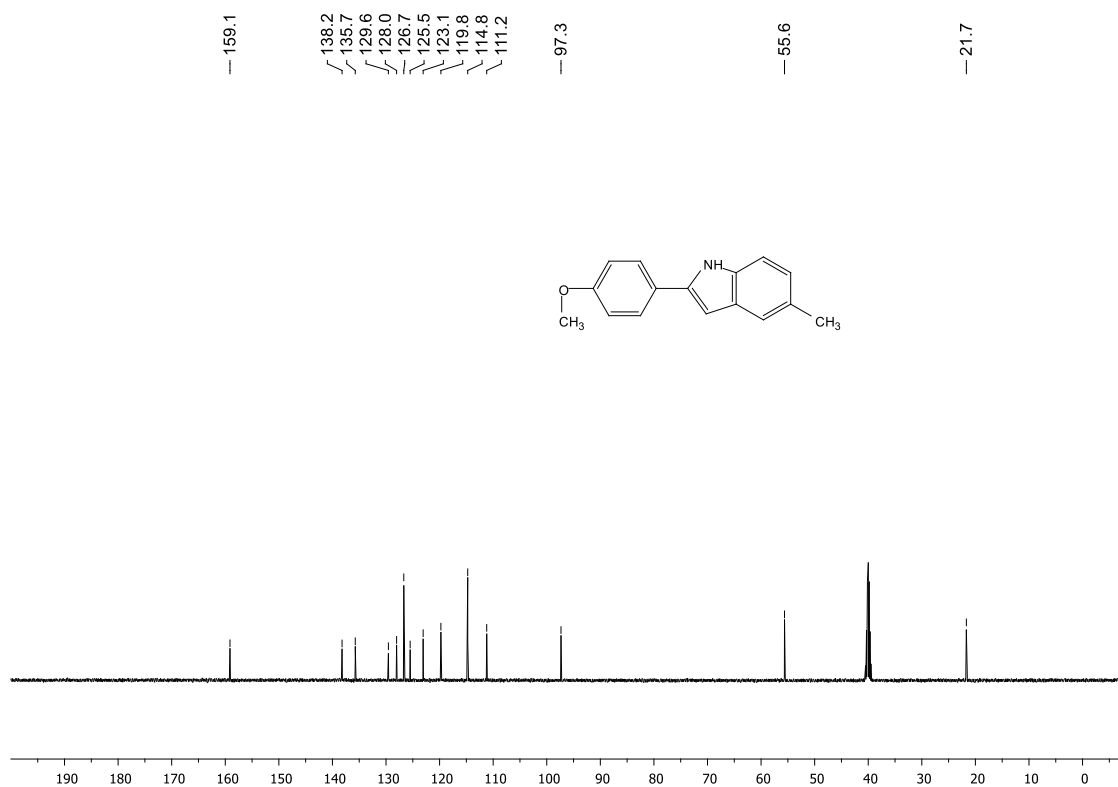
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11t**



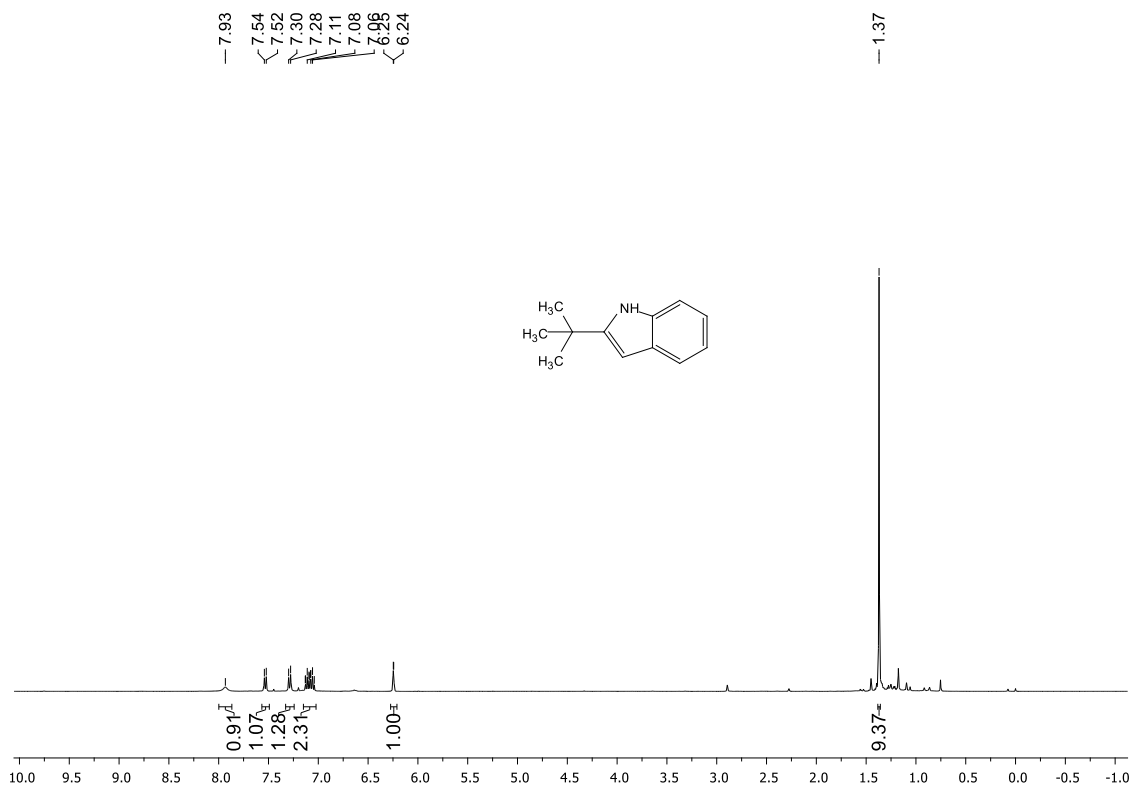
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **11u**



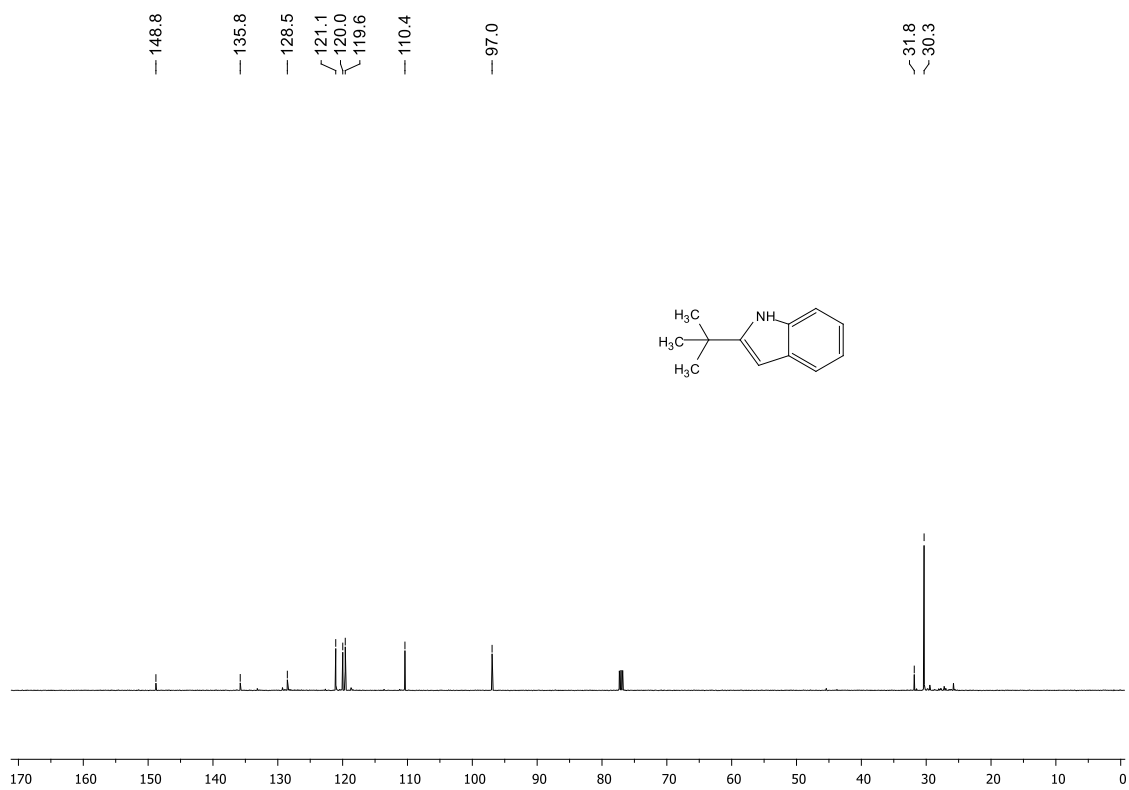
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11u**



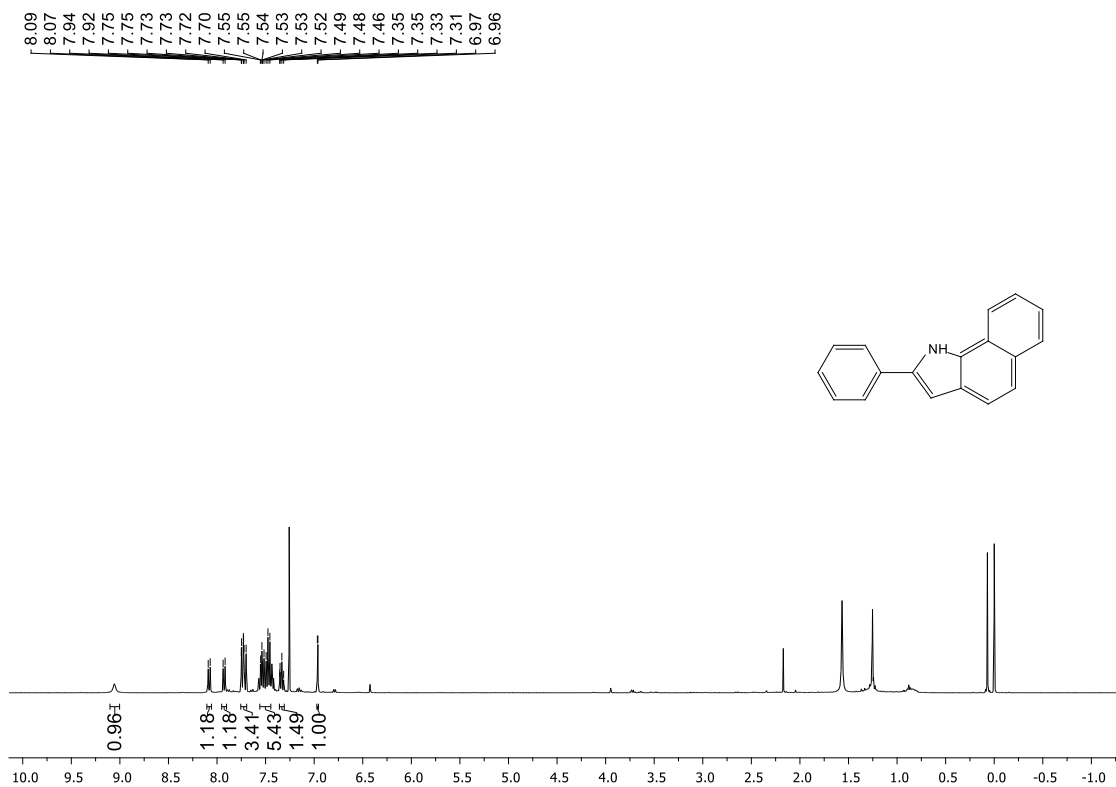
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11v**



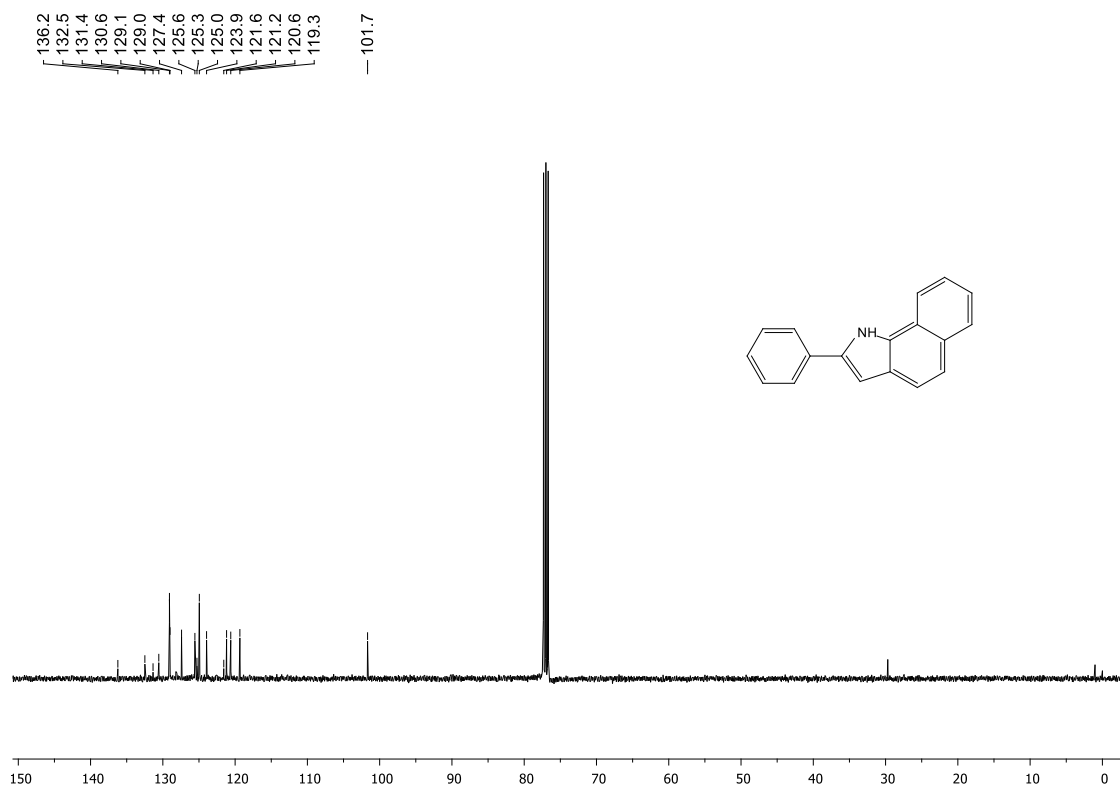
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11v**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11w**

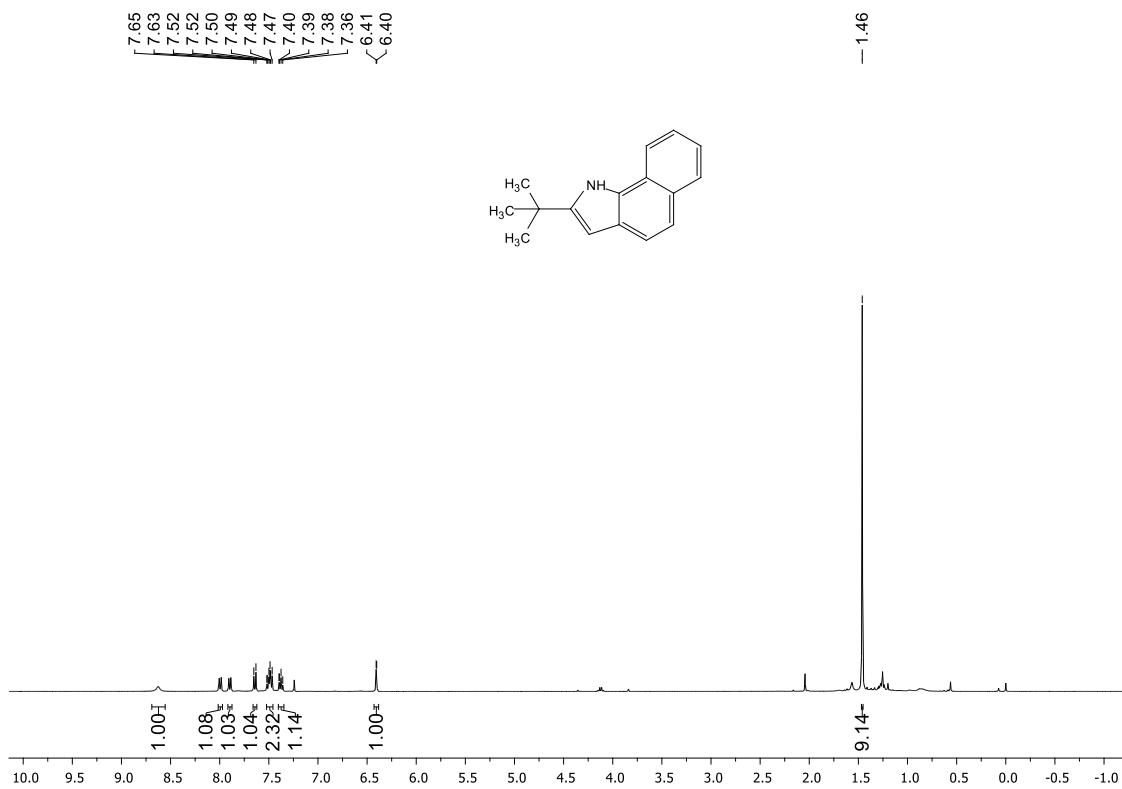


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **11w**

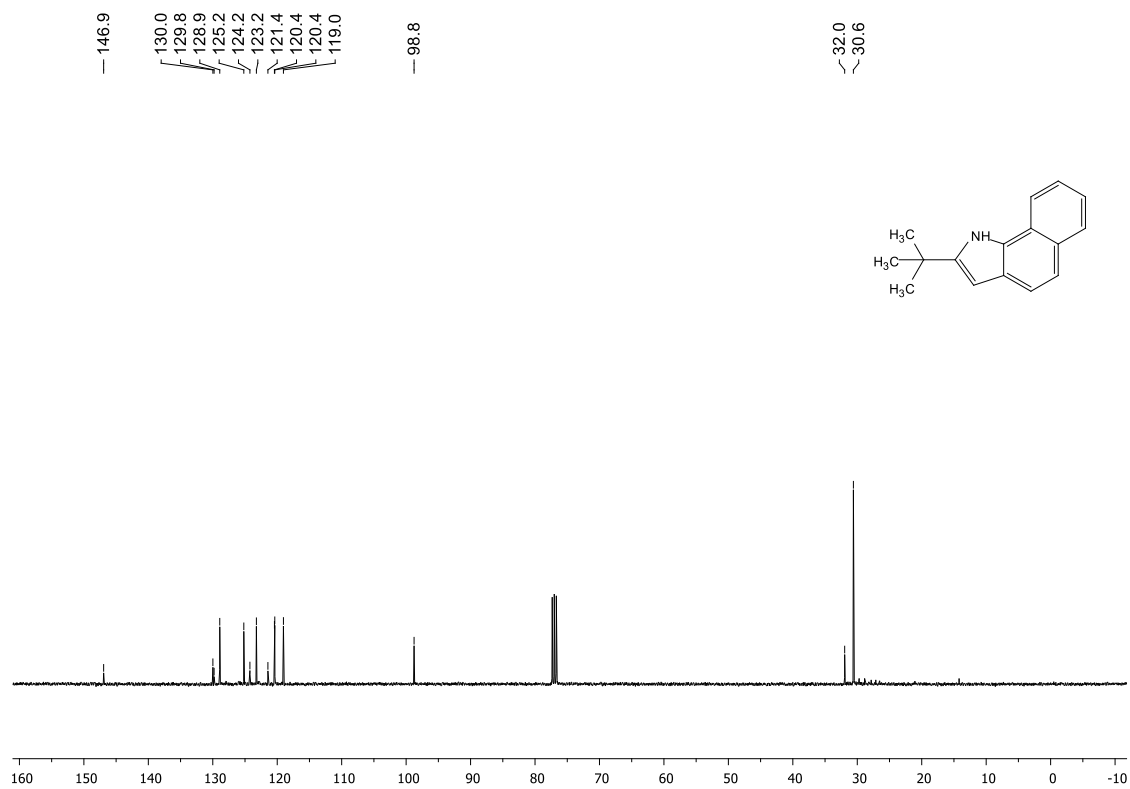




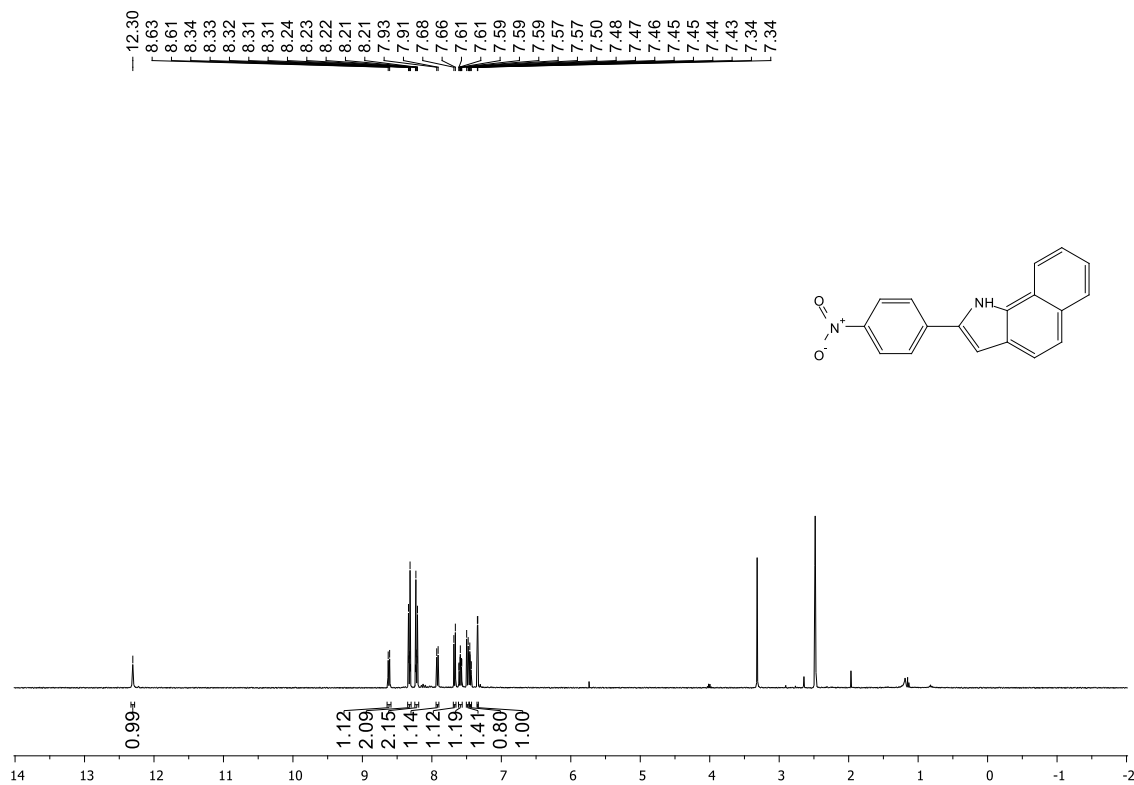
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11x**



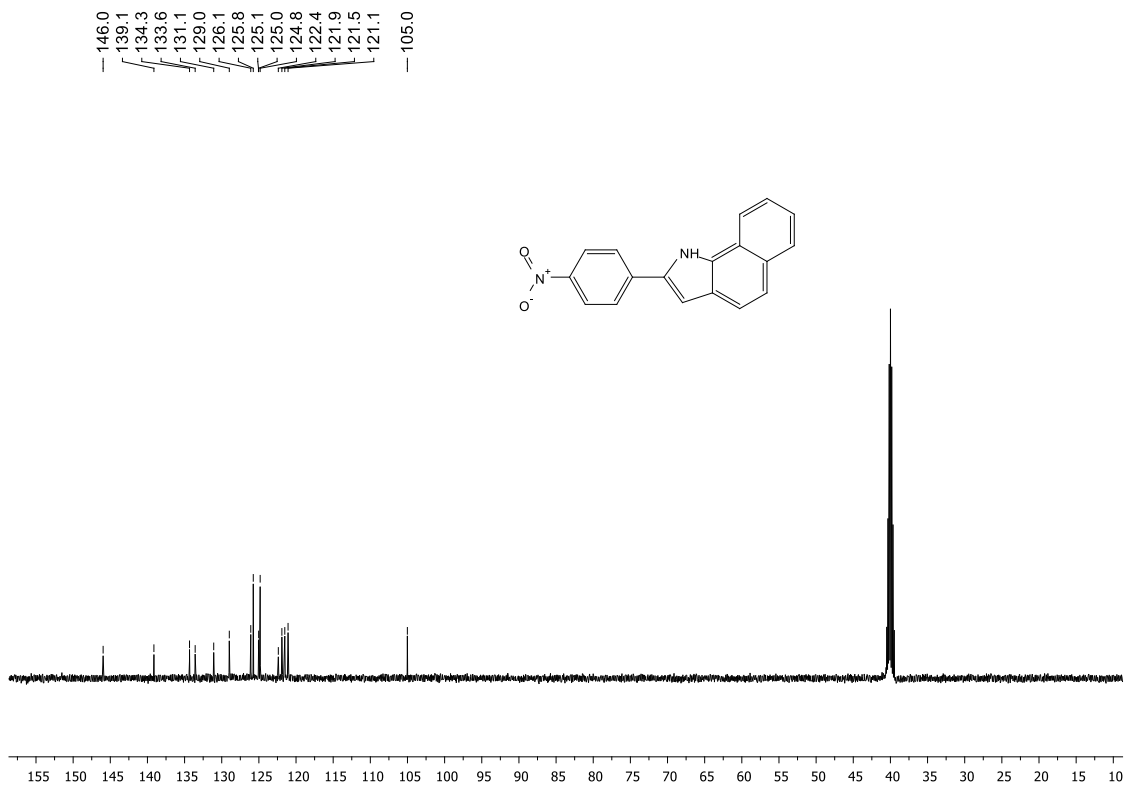
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **11x**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **11y**

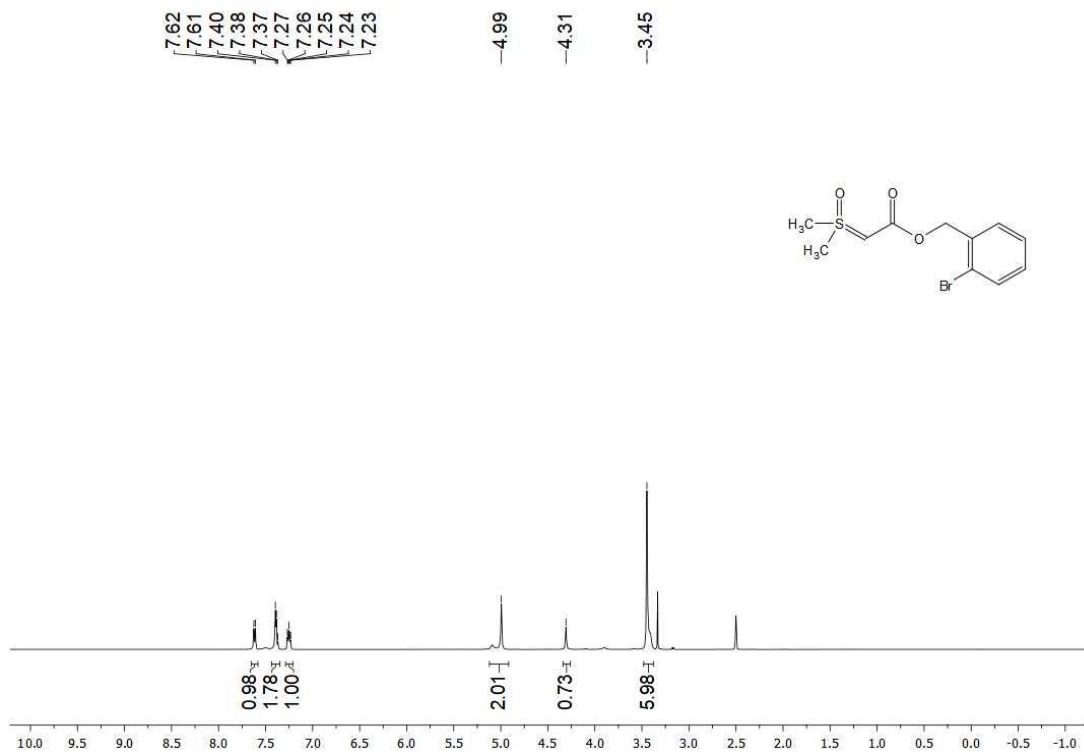


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **11y**

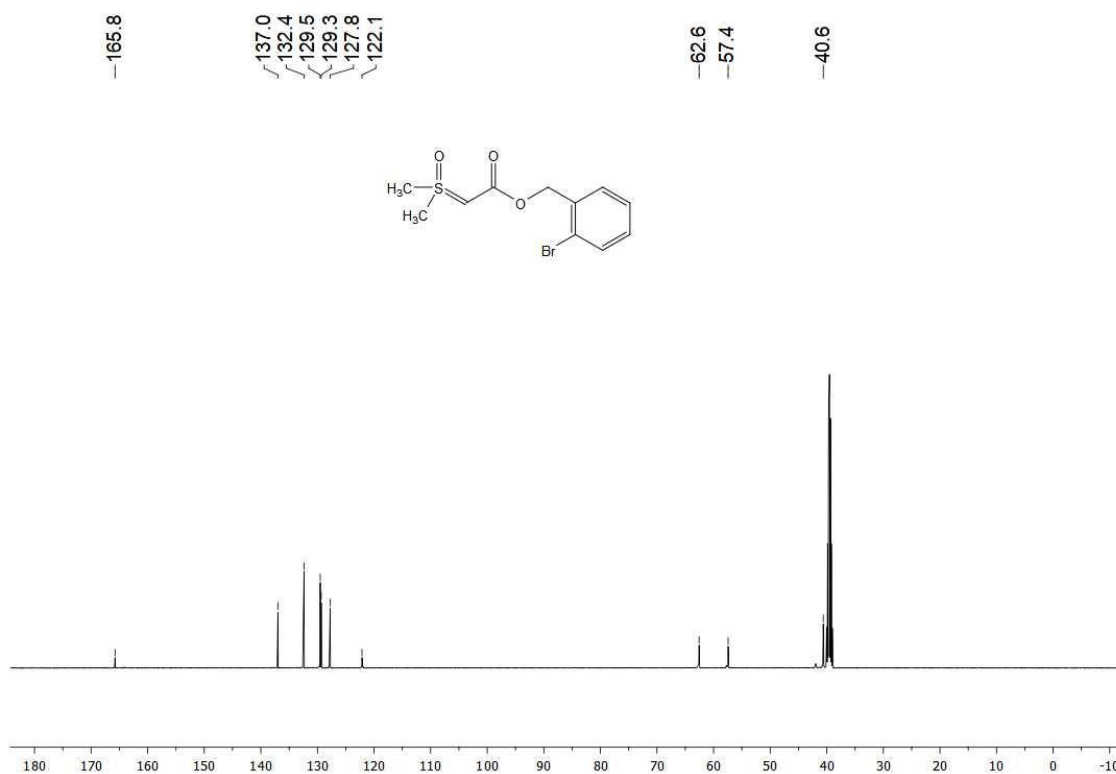


## 6.4. Espectros de RMN dos íldeos $\alpha$ -carbonil sulfoxônios (14a-q)

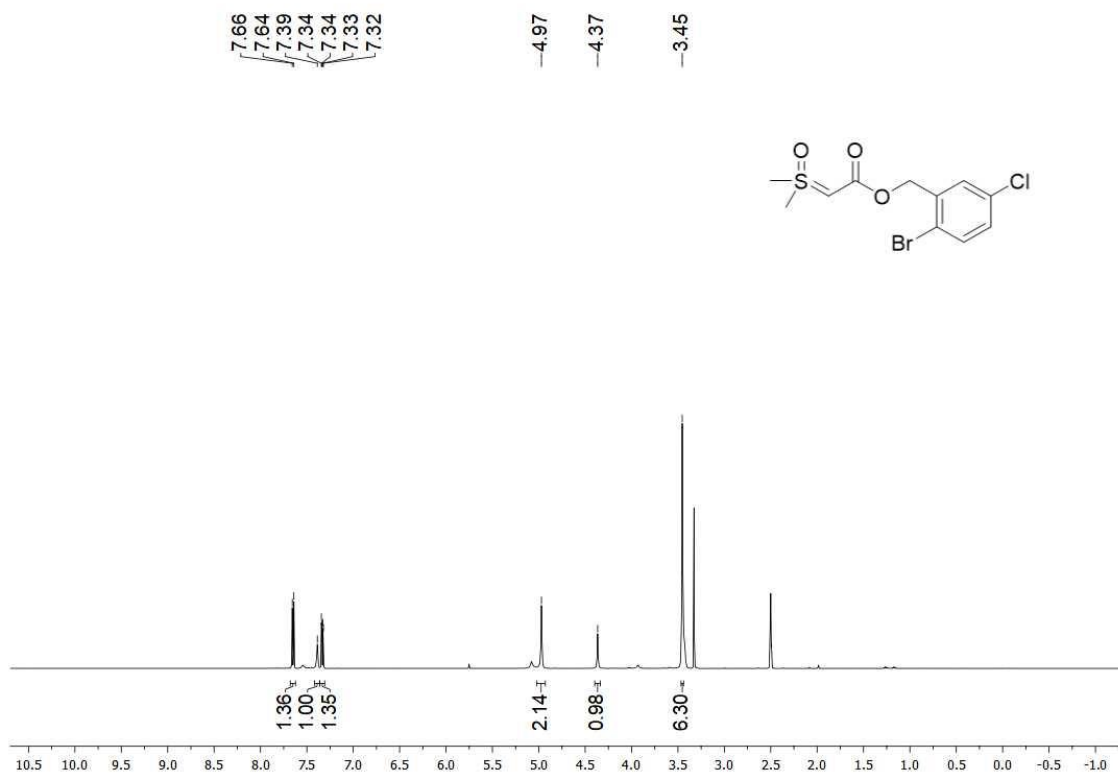
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 14a



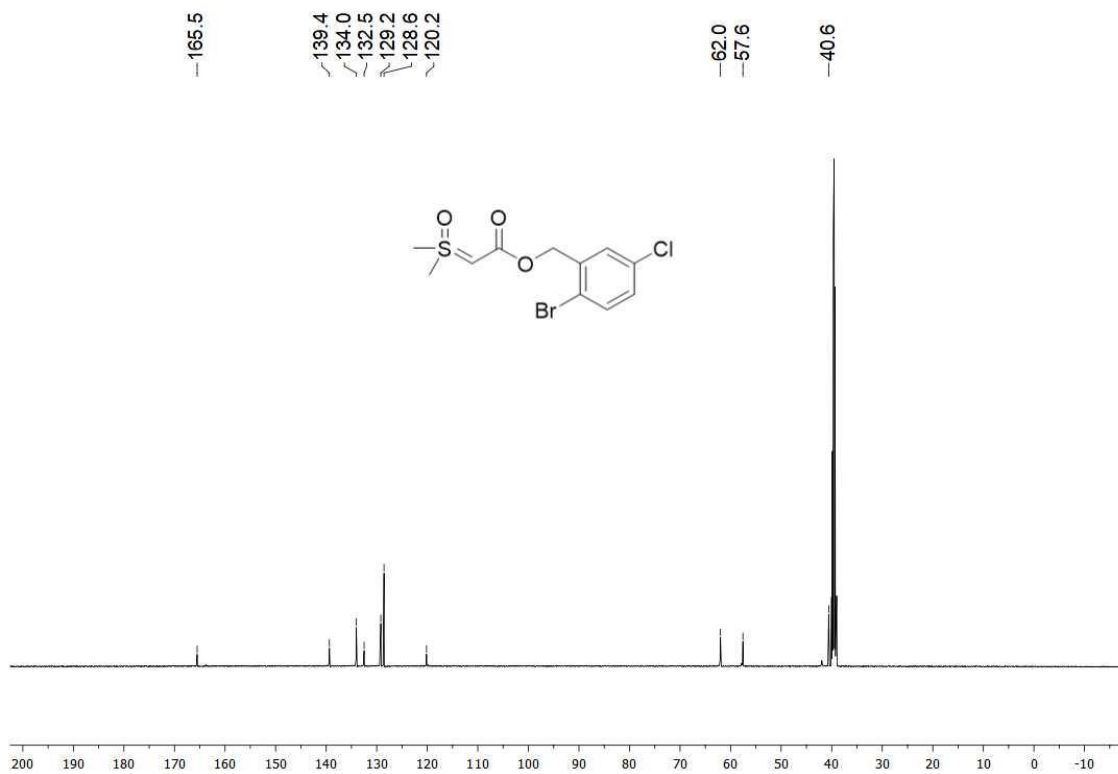
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 14a



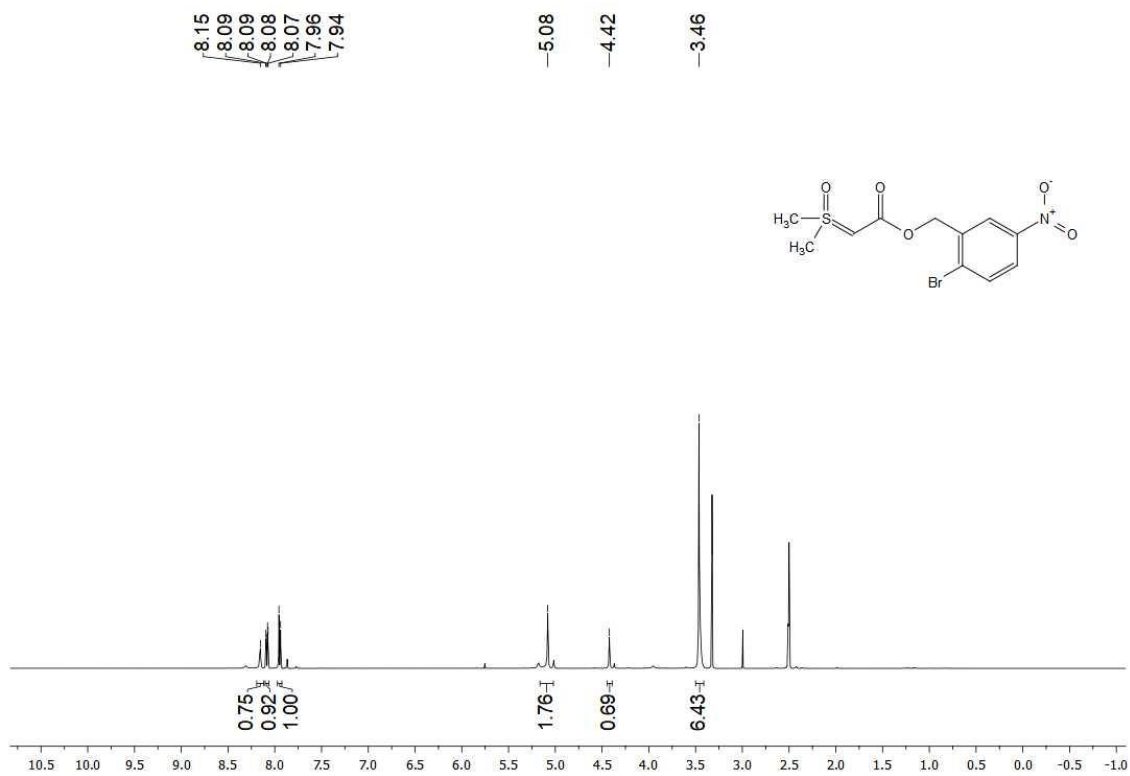
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **14b**



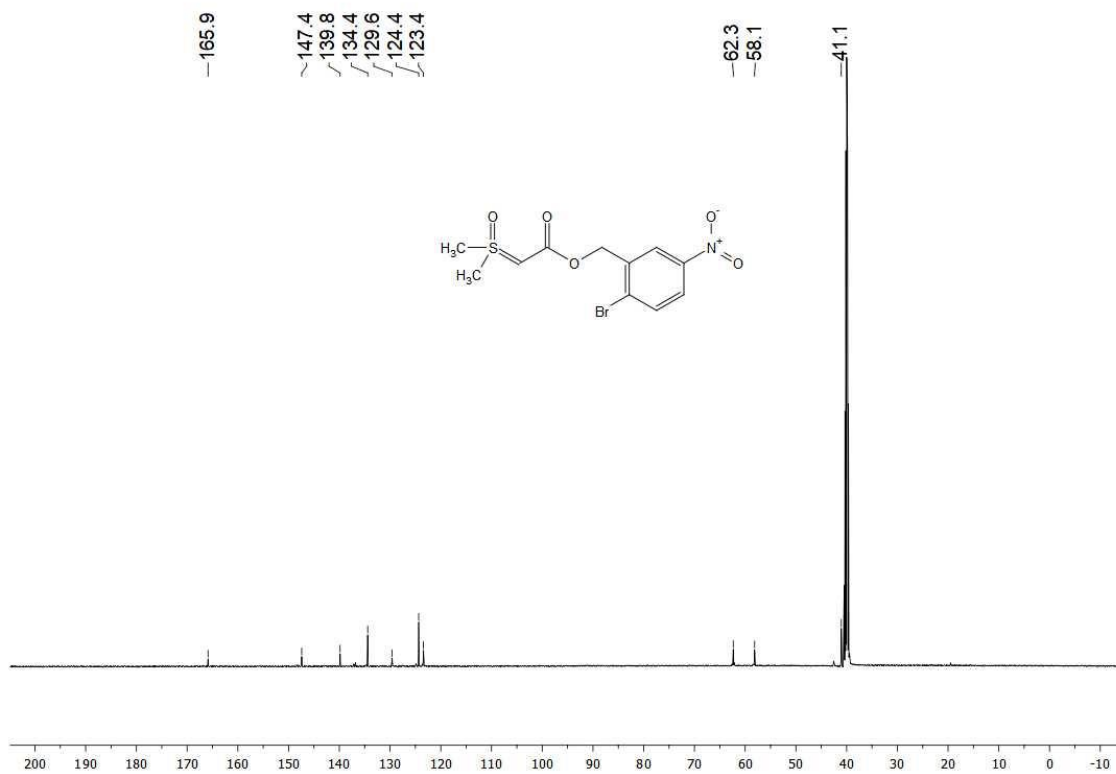
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **14b**



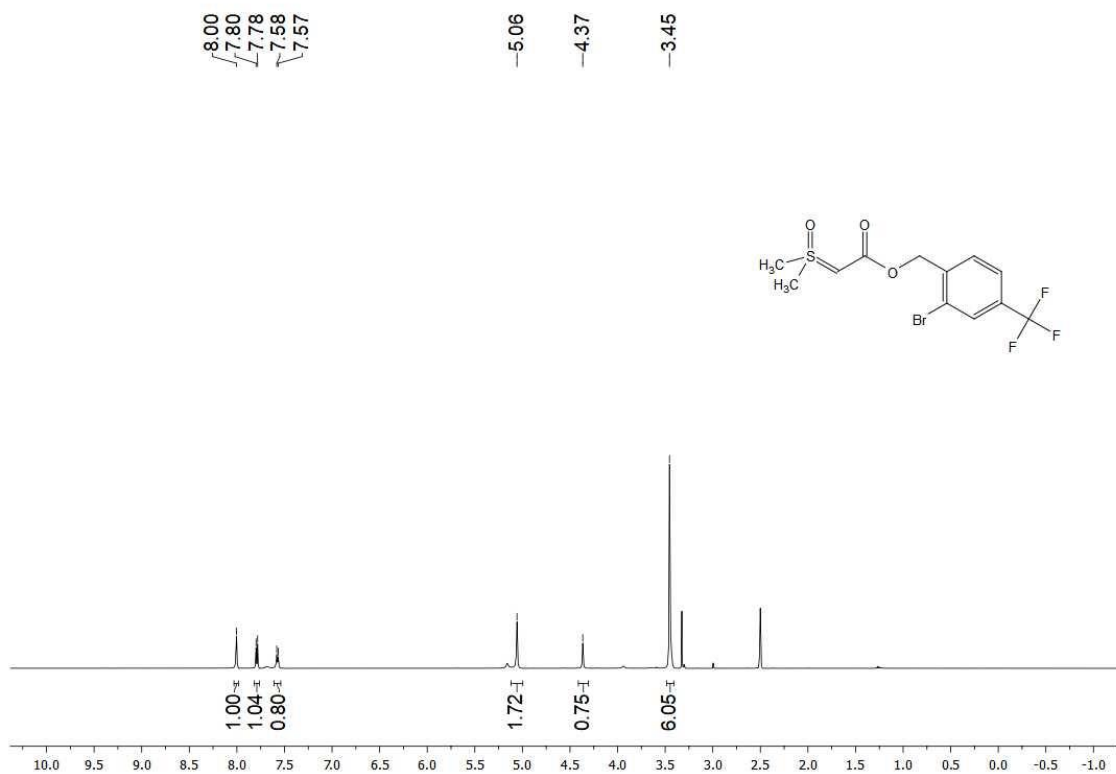
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **14c**



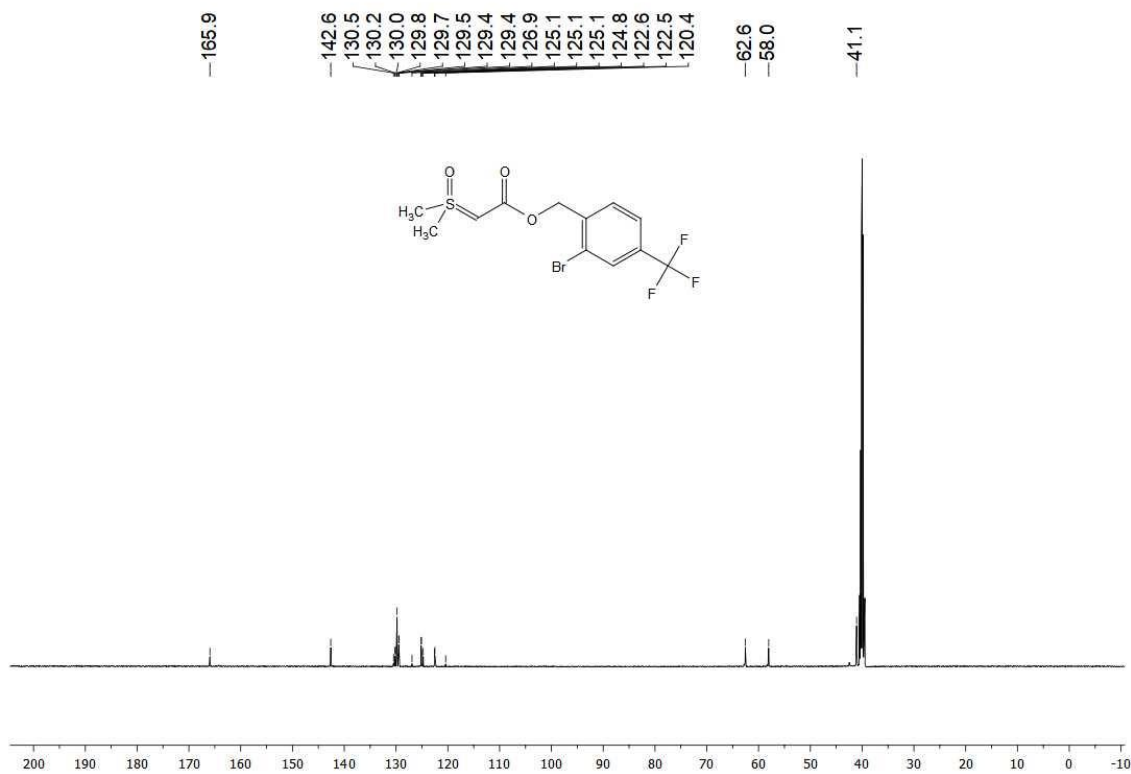
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **14c**



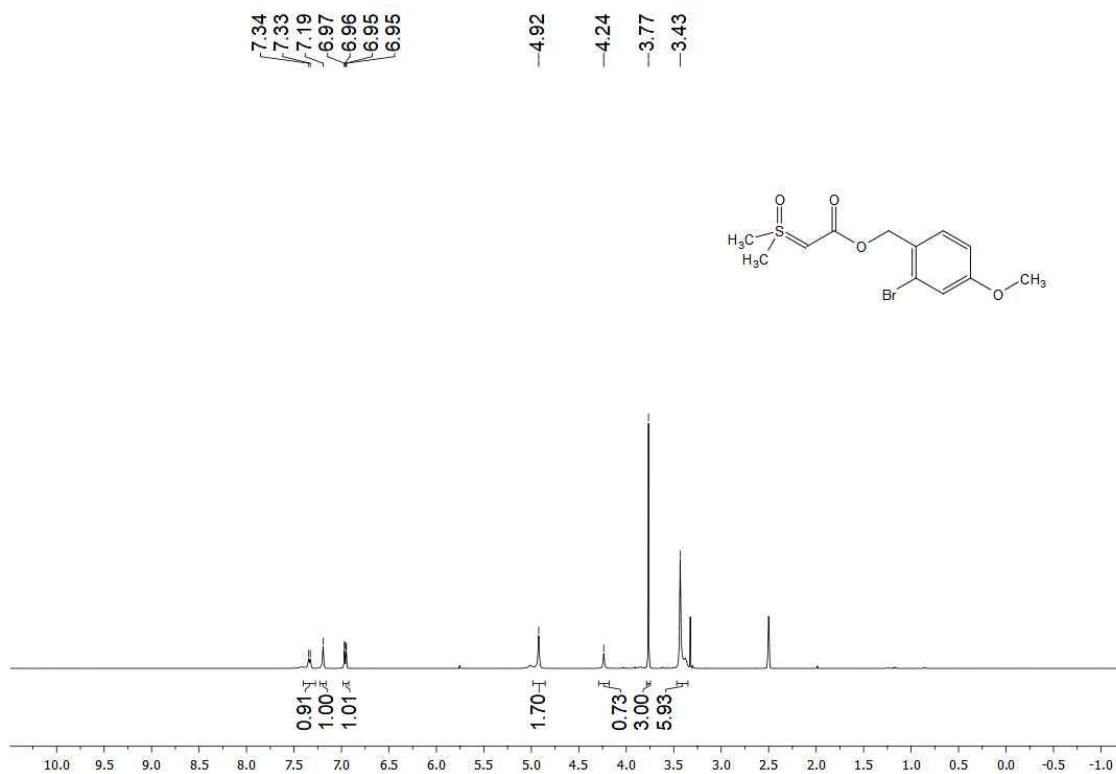
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **14d**



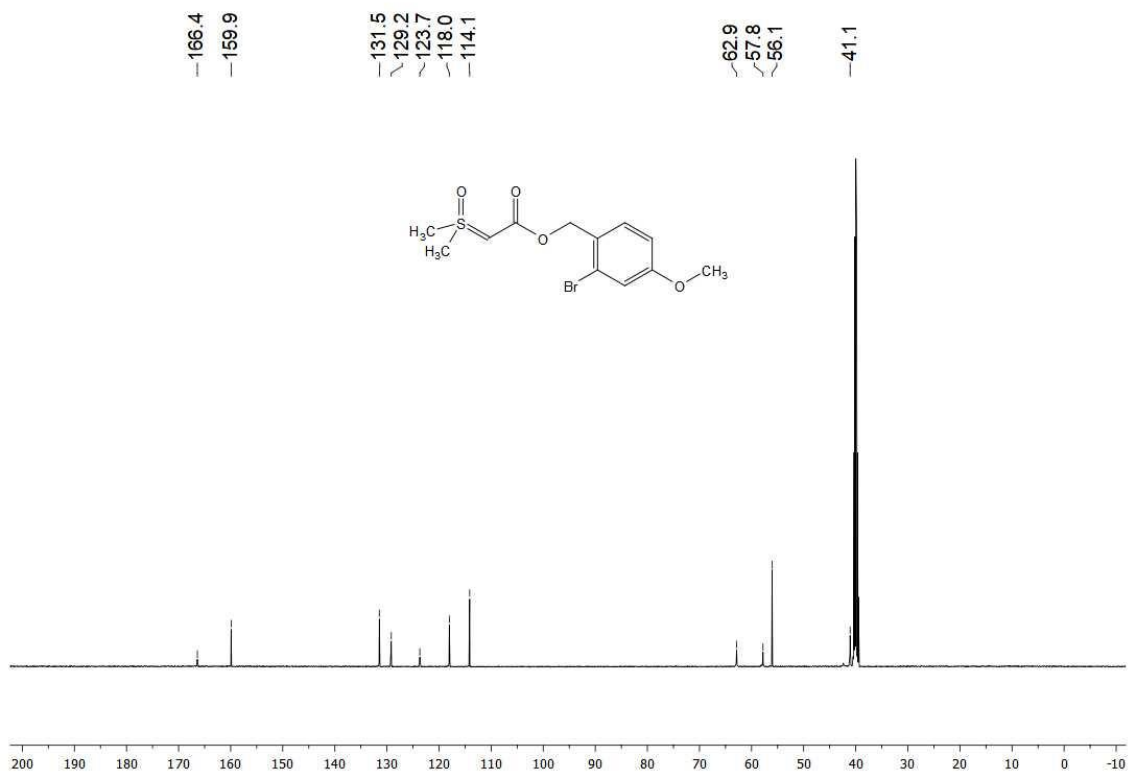
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **14d**



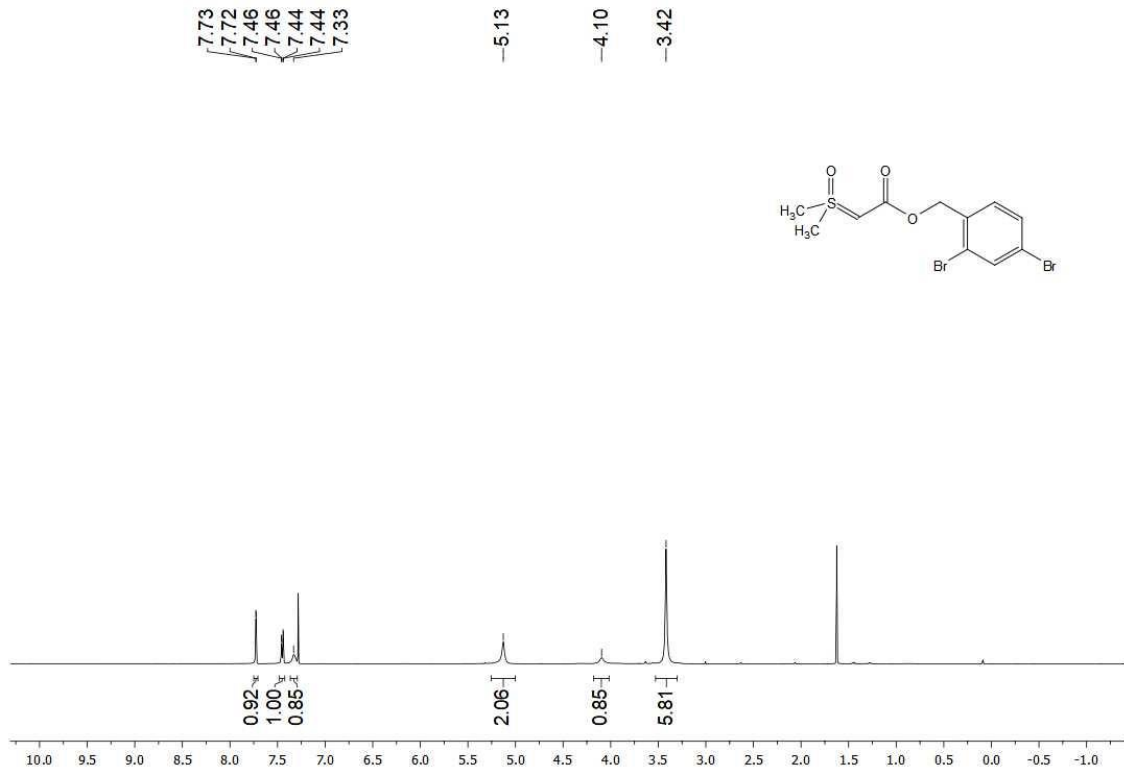
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14e**



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14e**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14f**

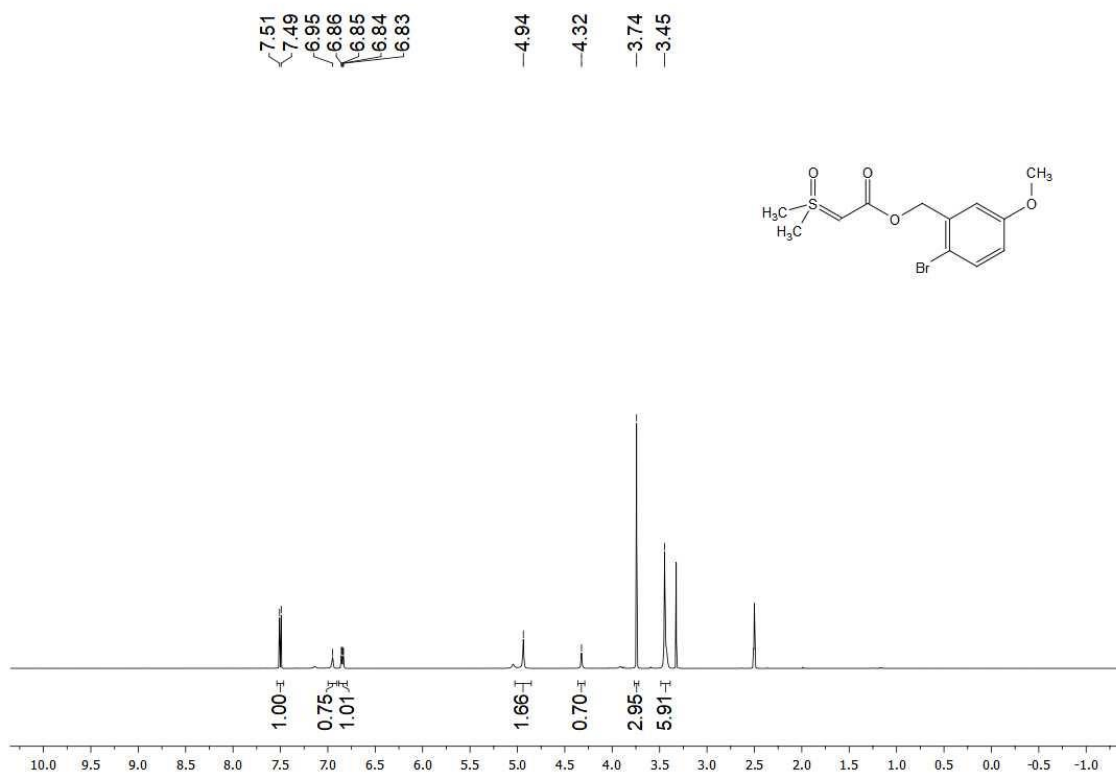


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) de **14f**

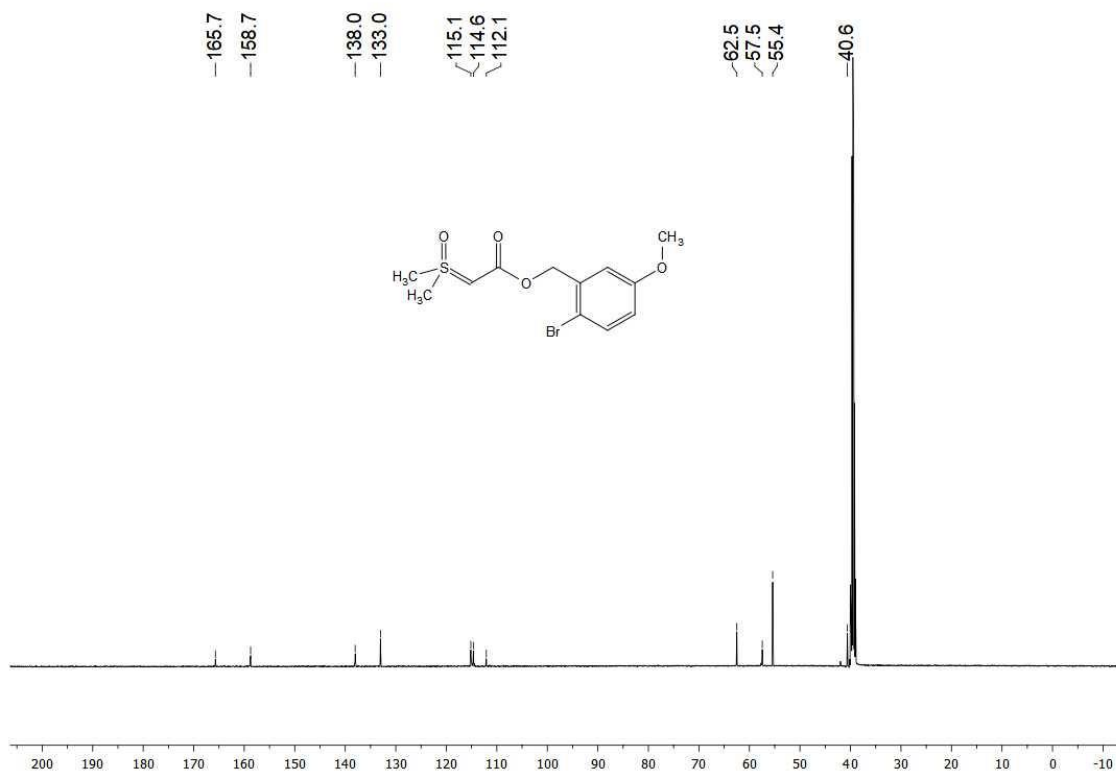




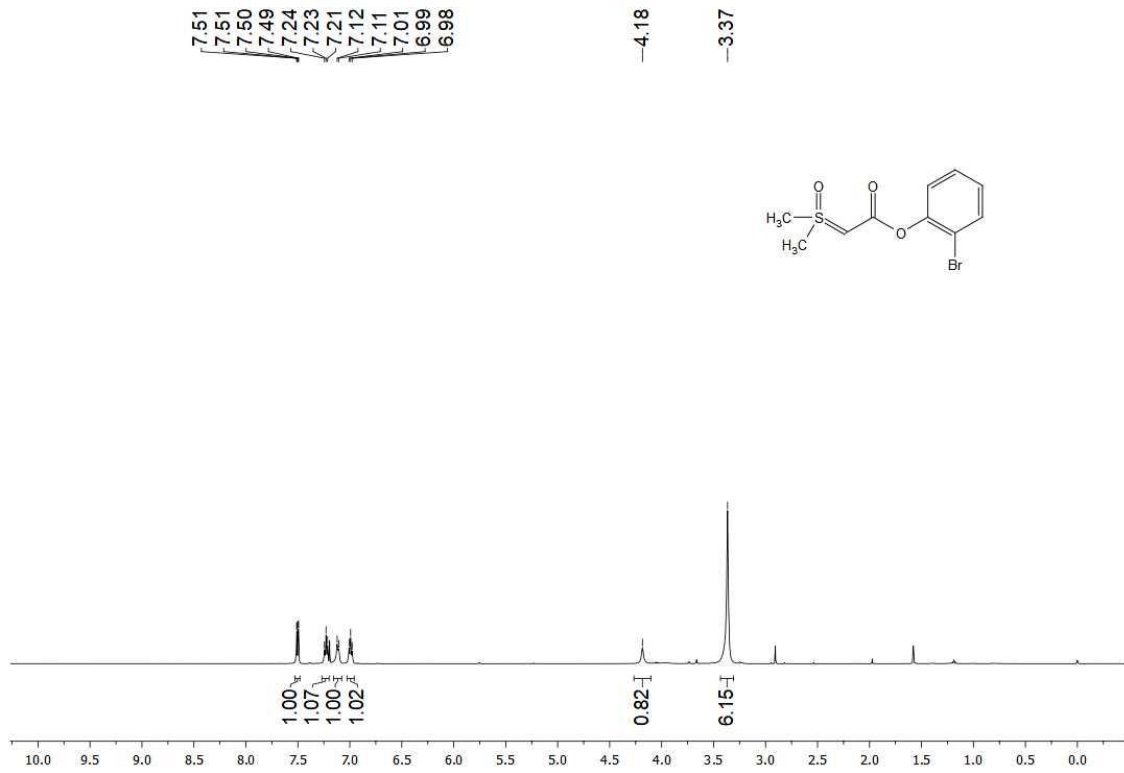
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **14g**



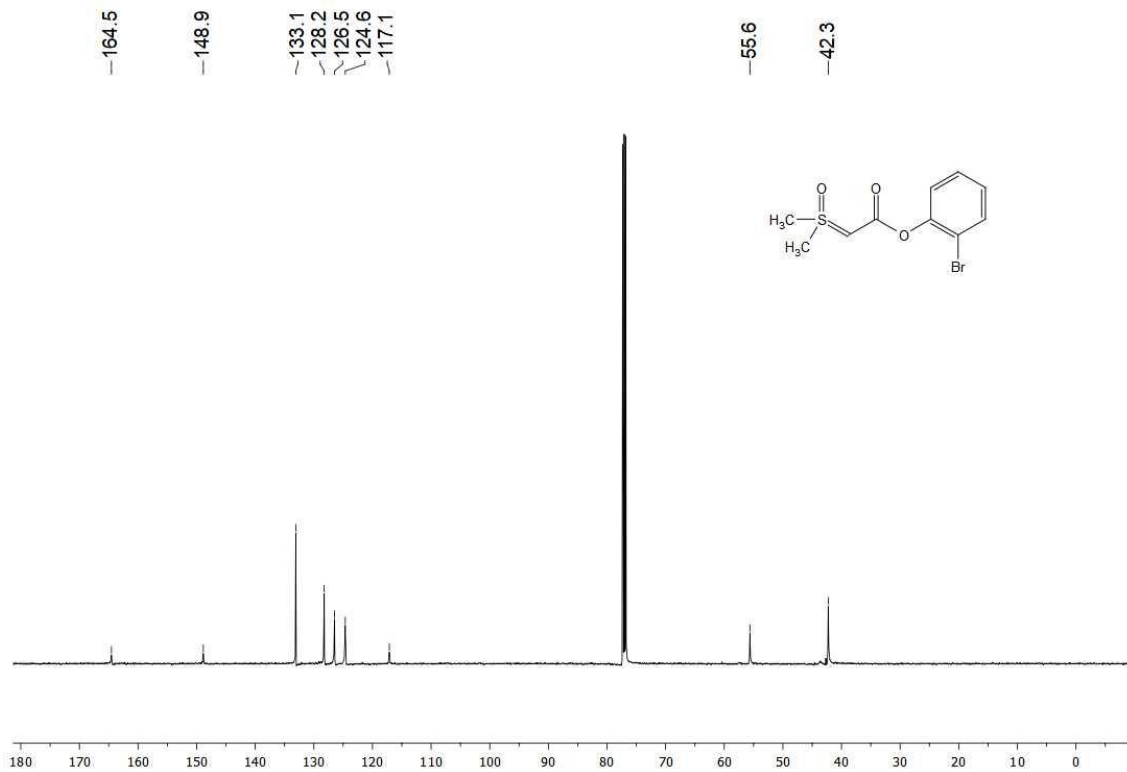
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **14g**



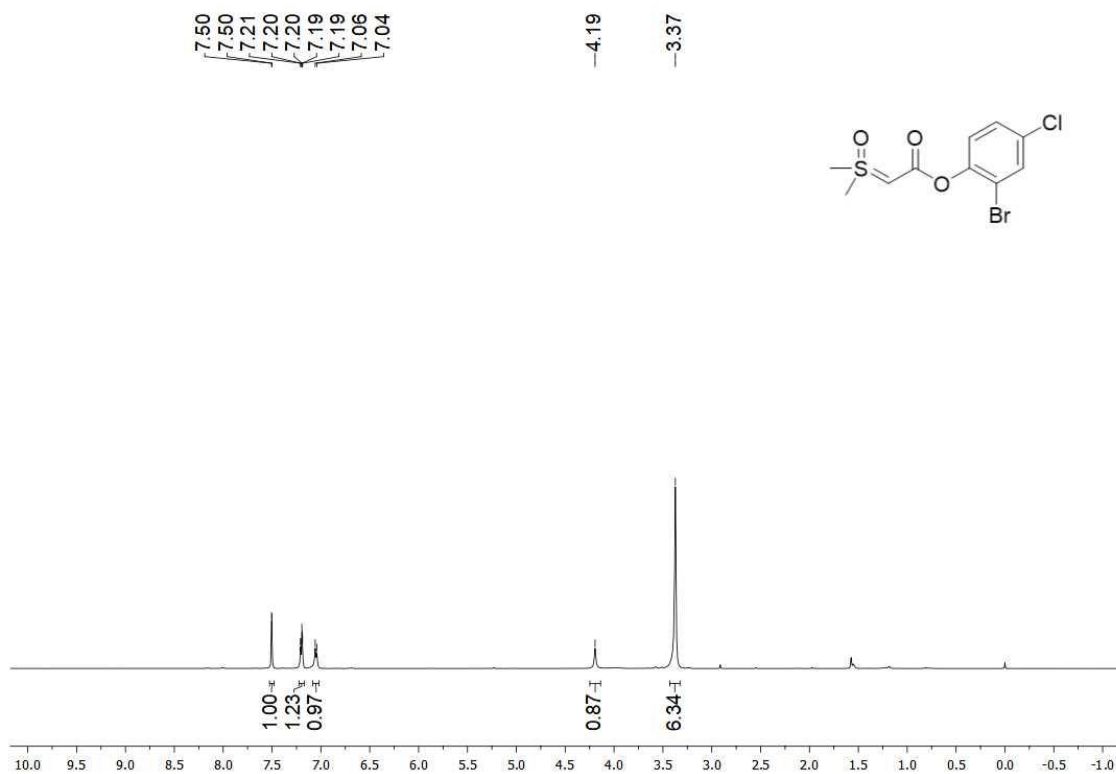
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14h**



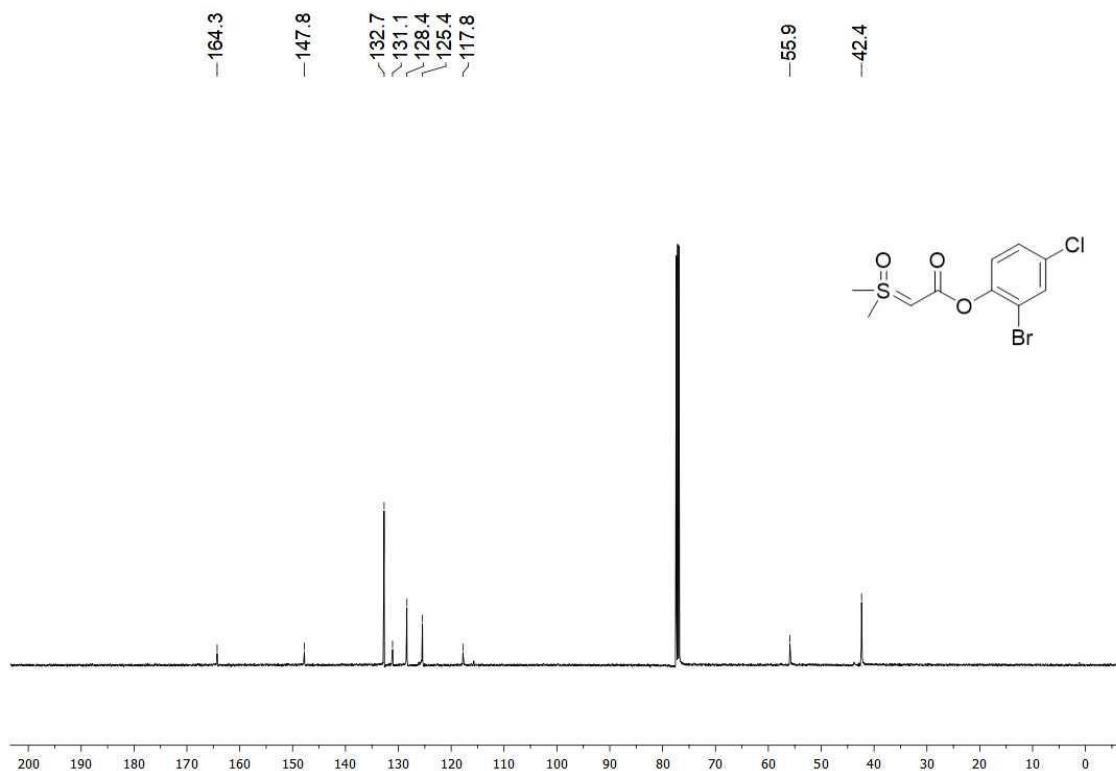
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14h**



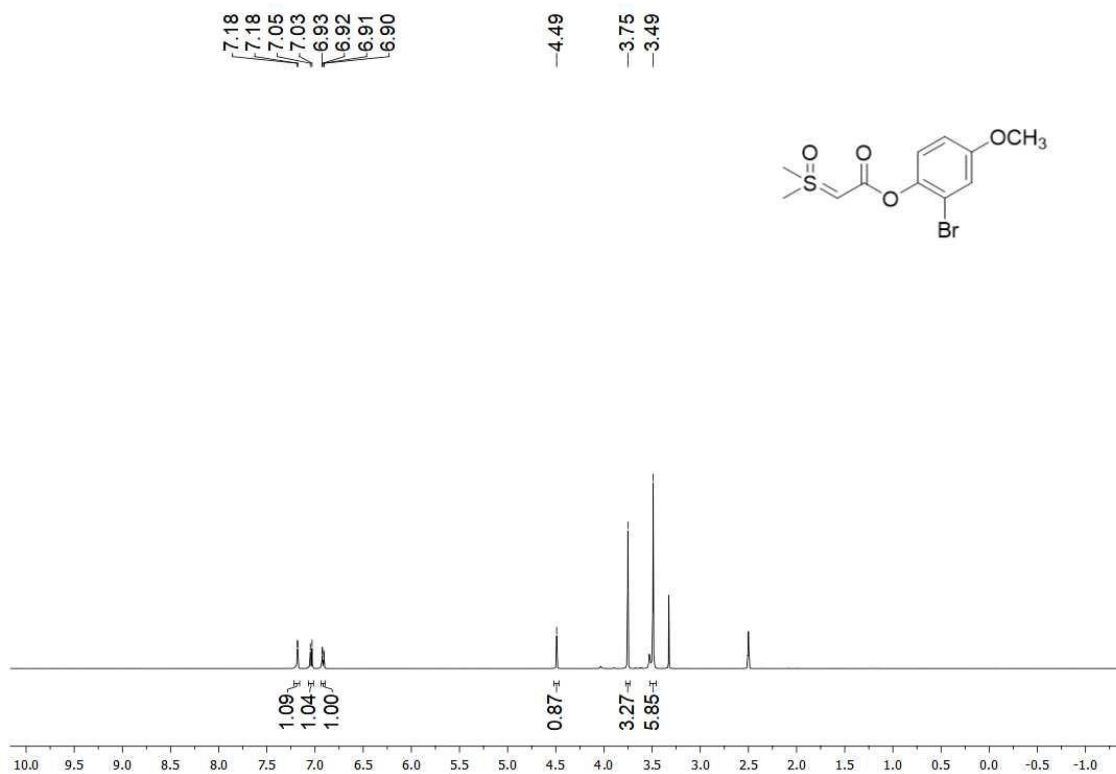
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14i**



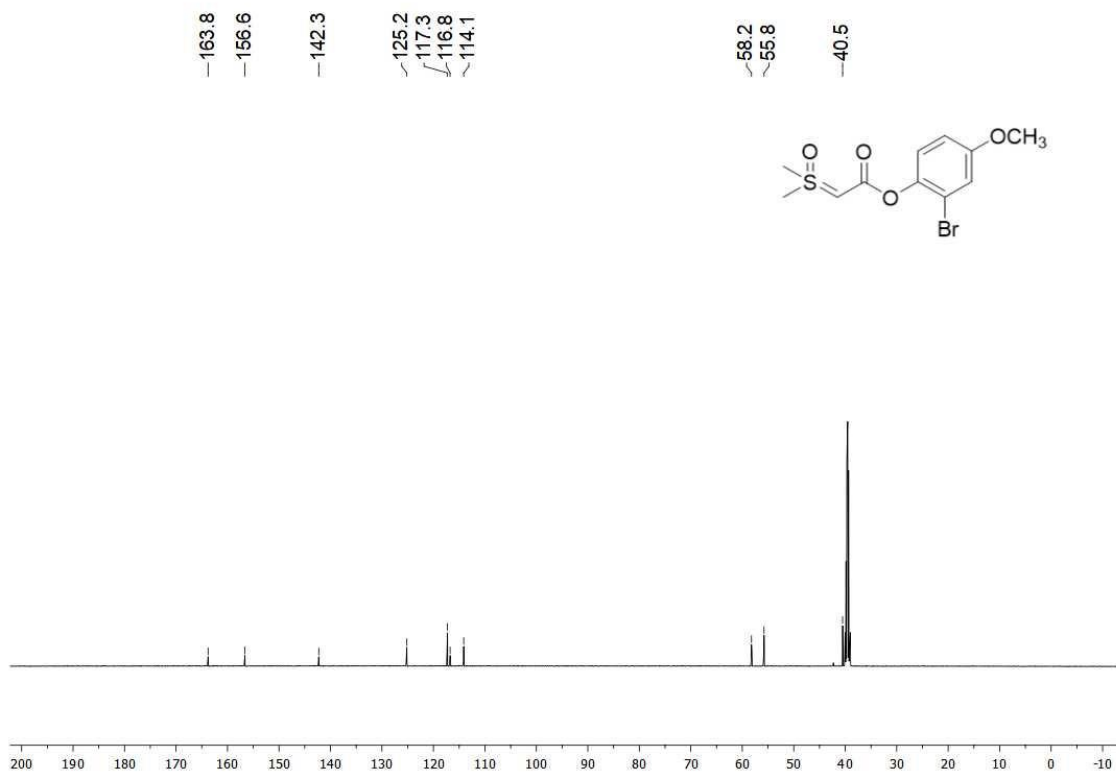
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14i**



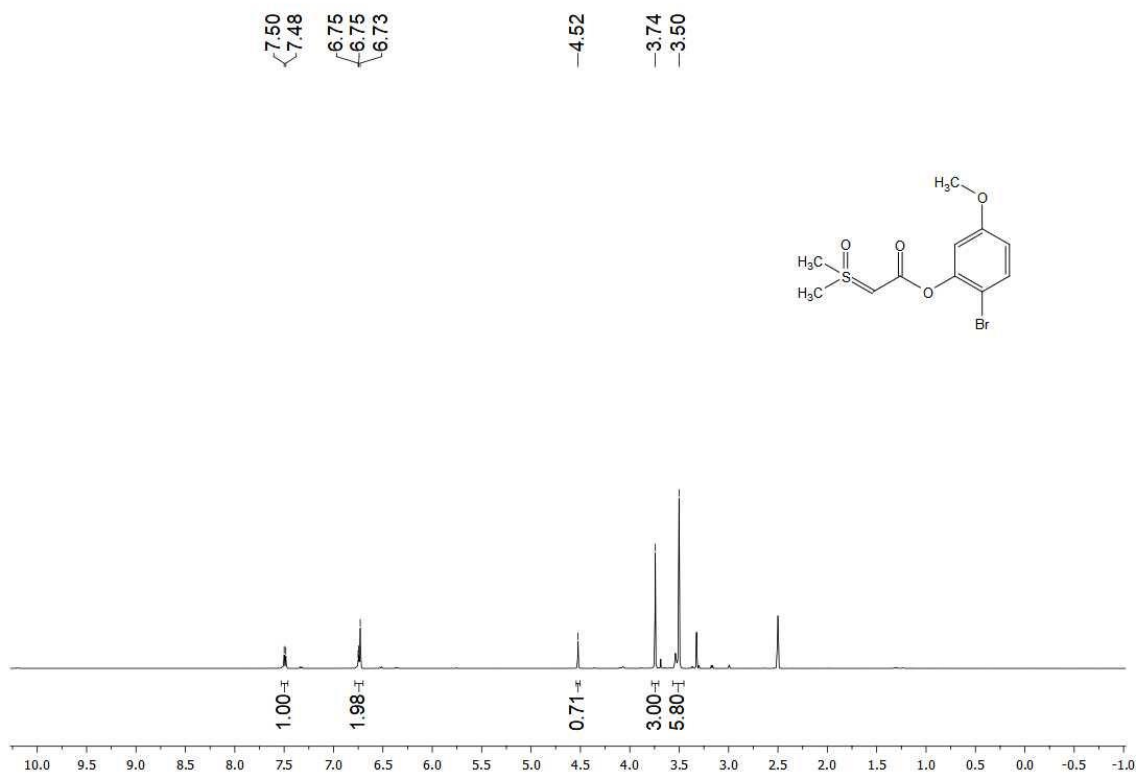
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14j**



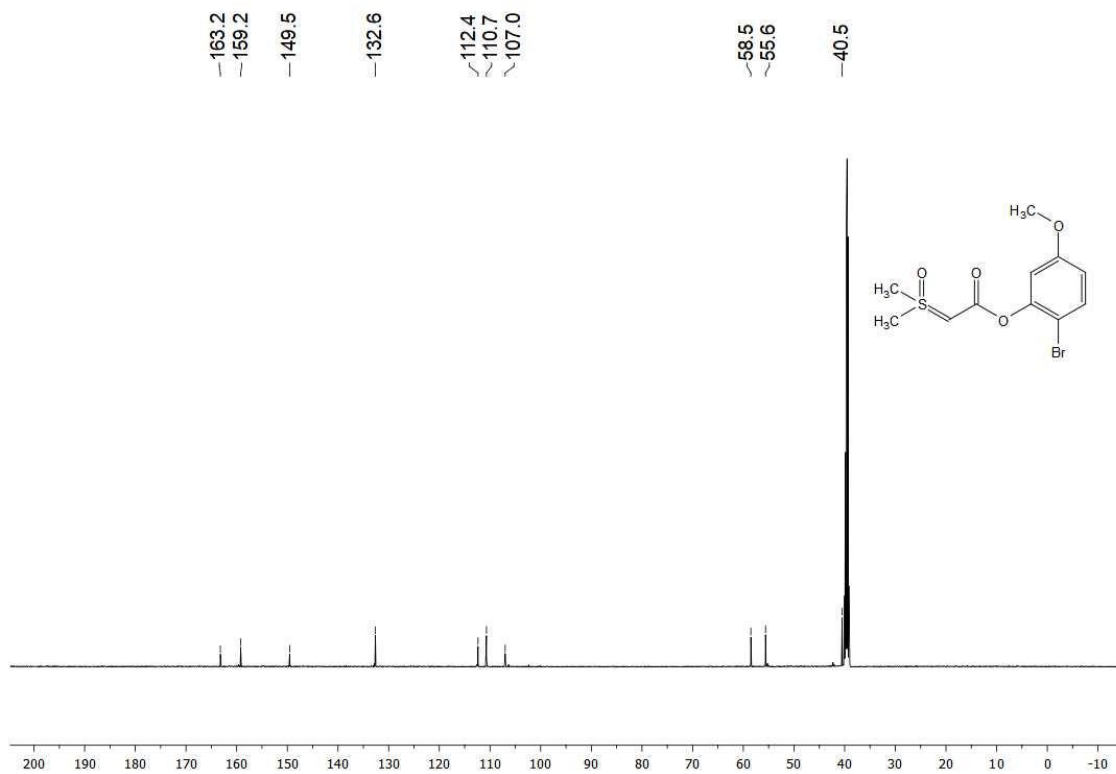
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14j**



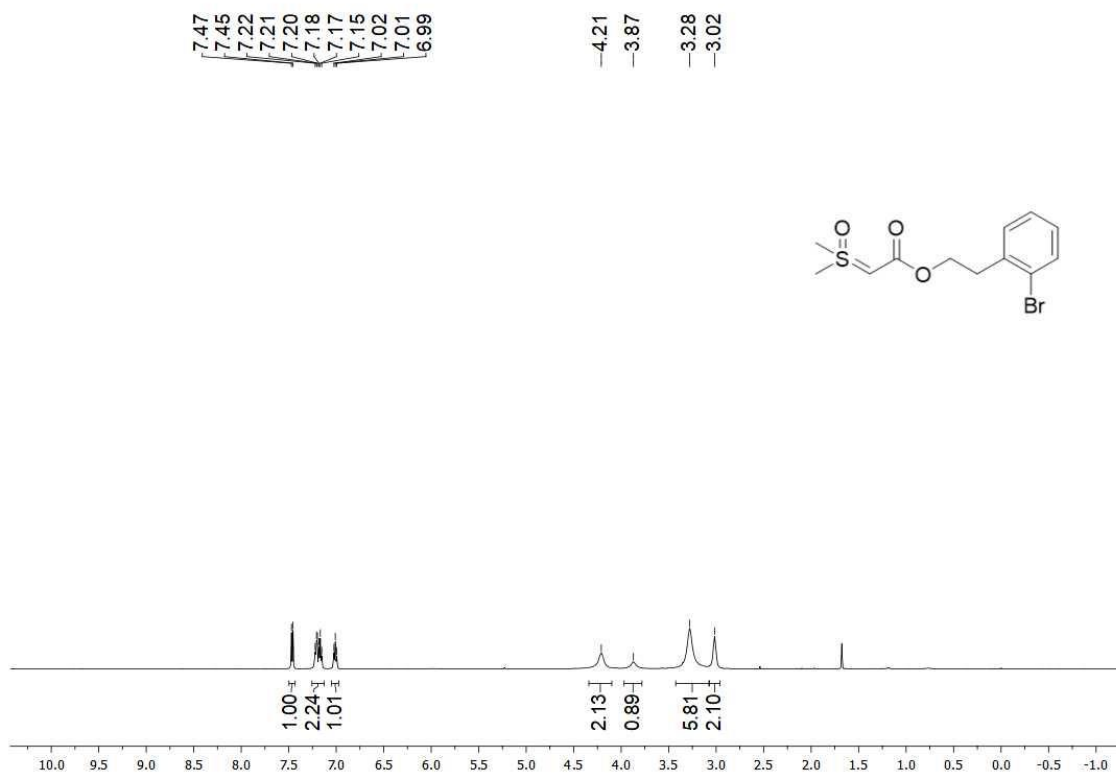
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14K**



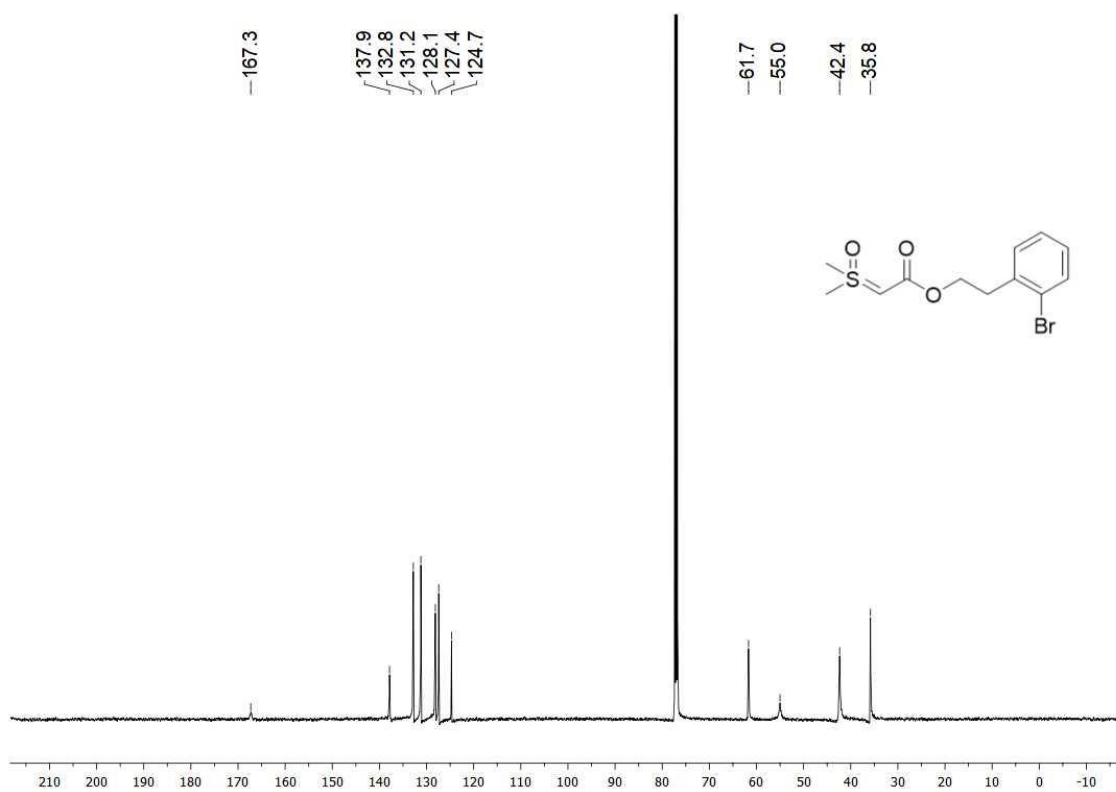
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14k**



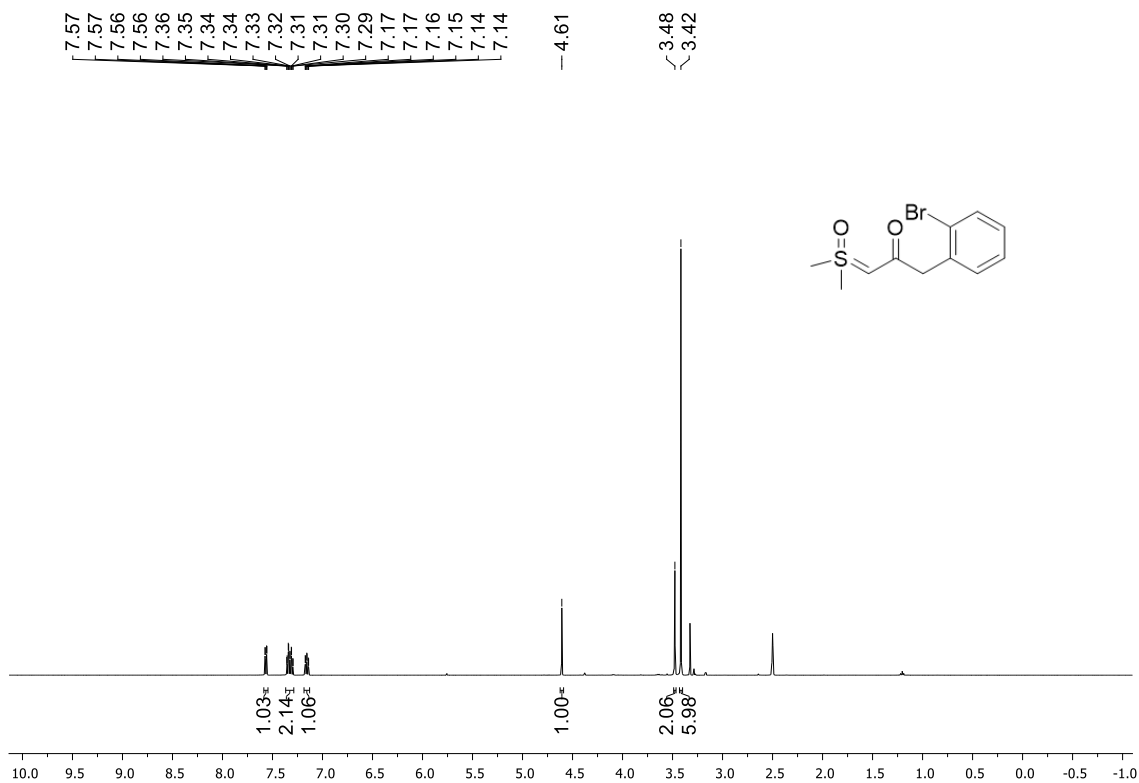
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14I**



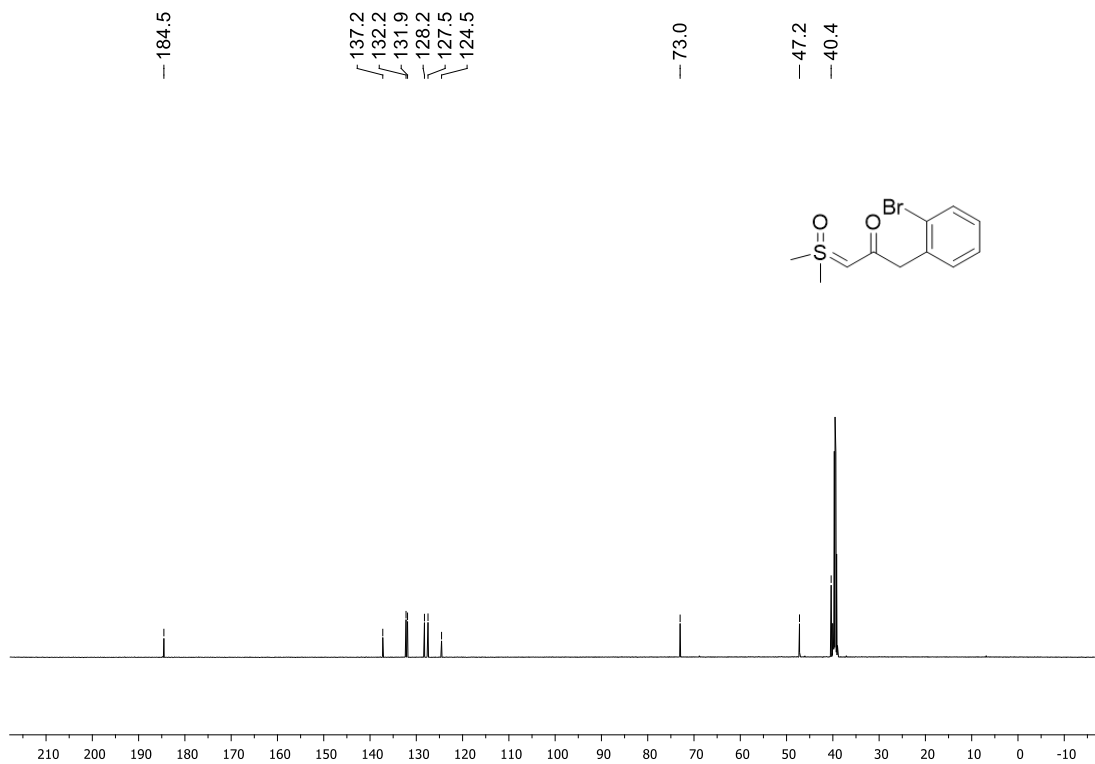
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **14I**



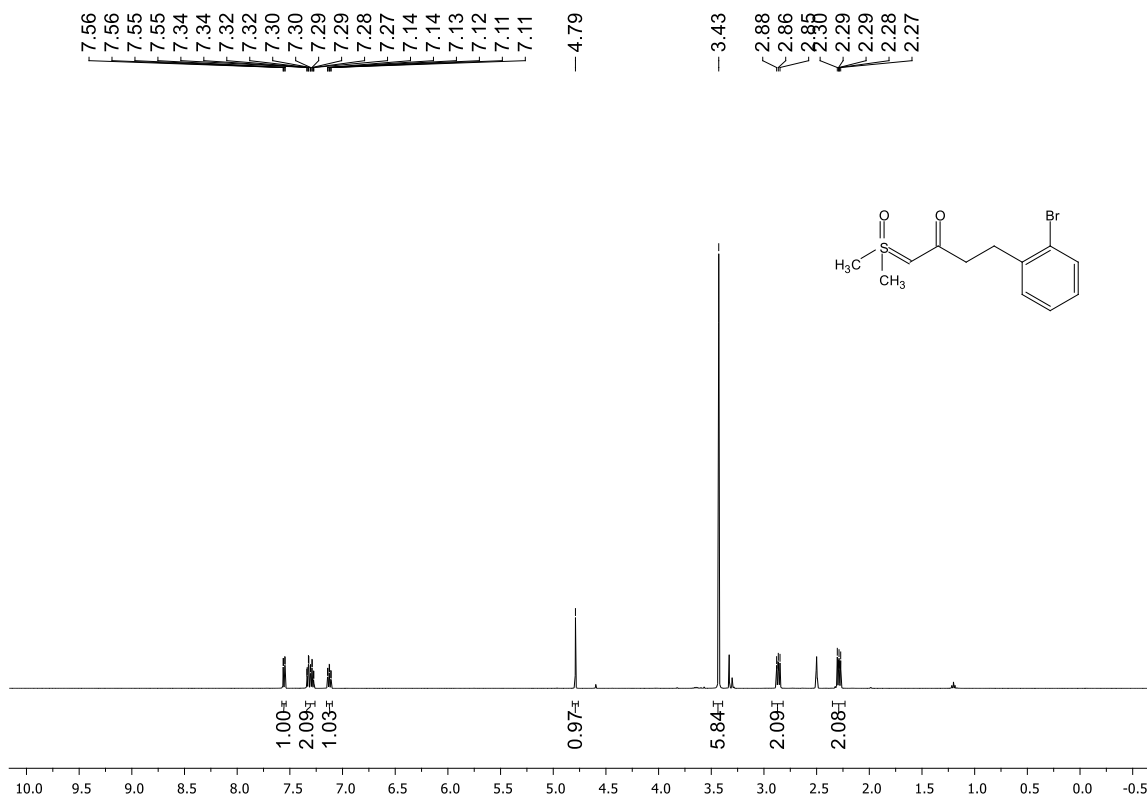
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14m**



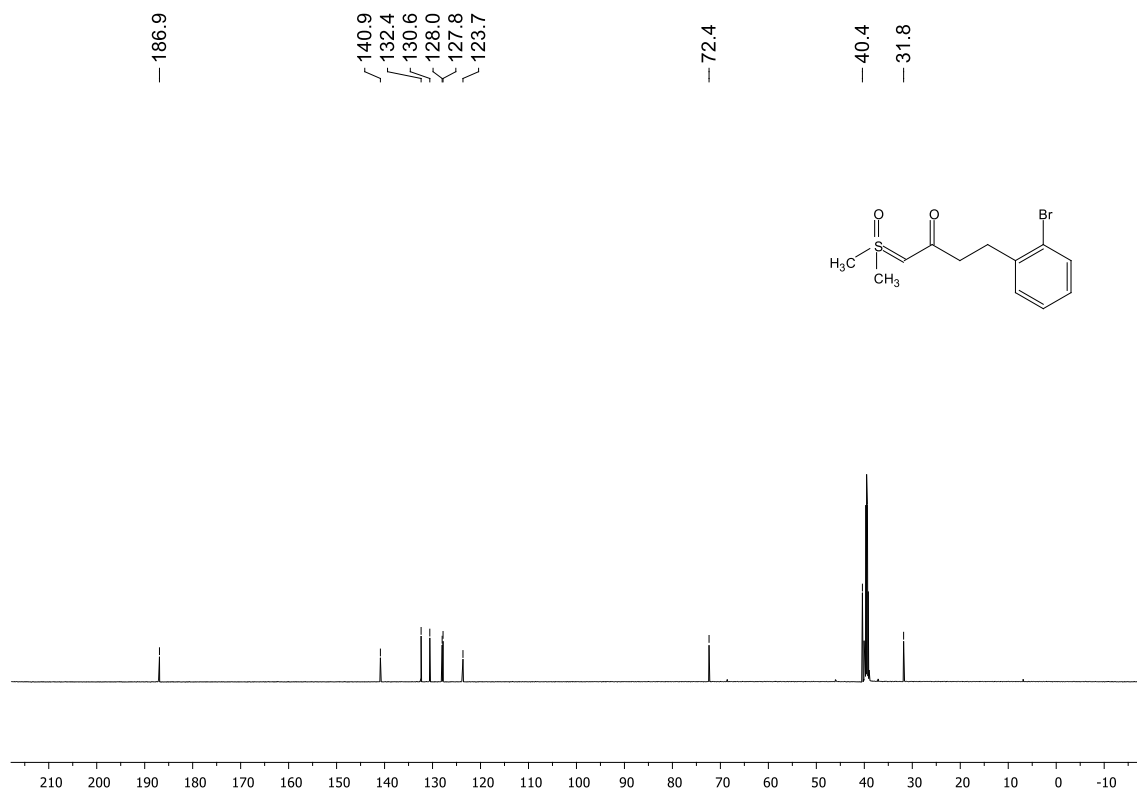
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14m**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14n**

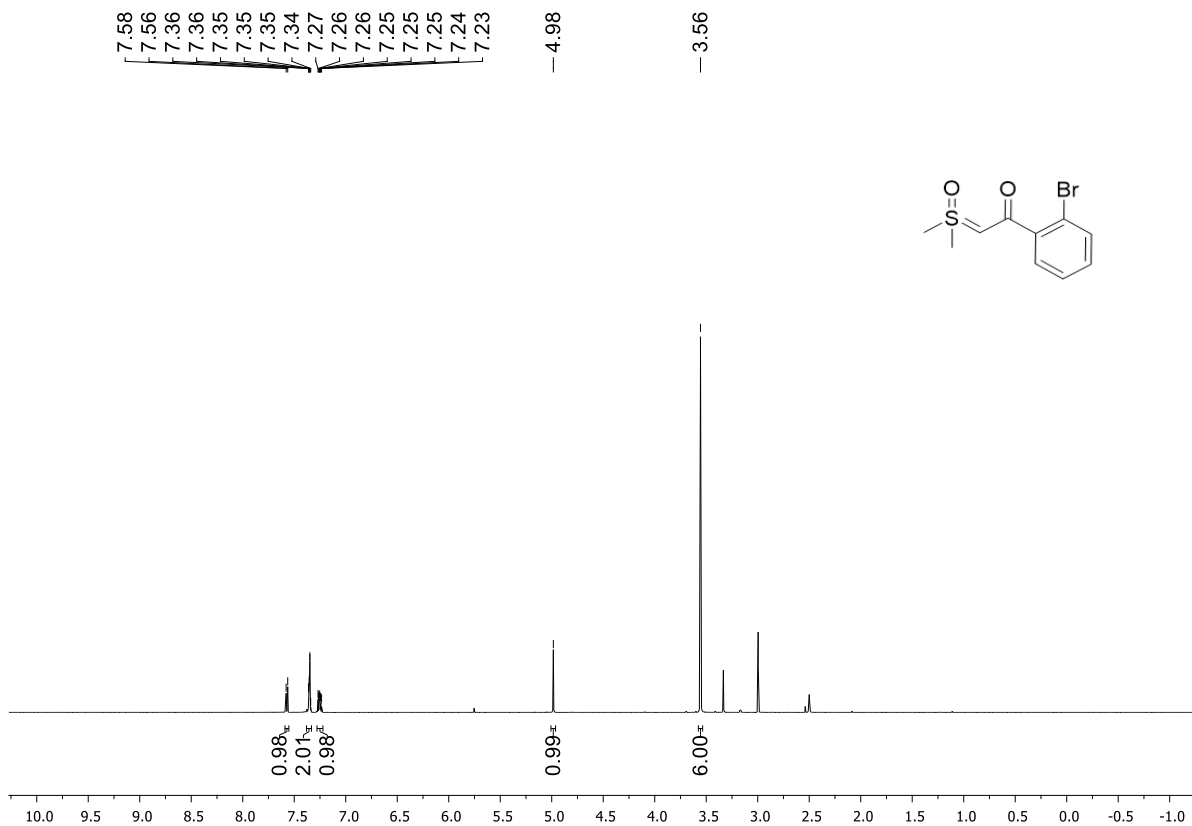


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14n**

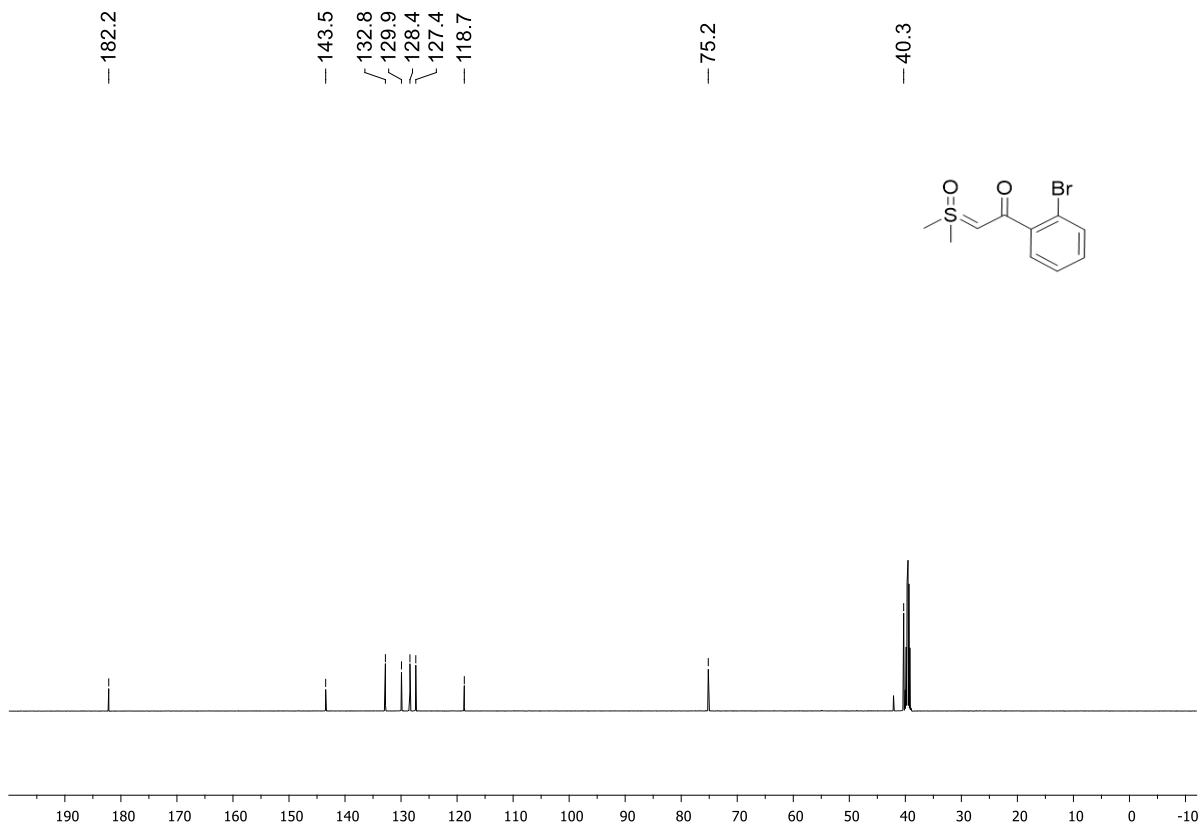




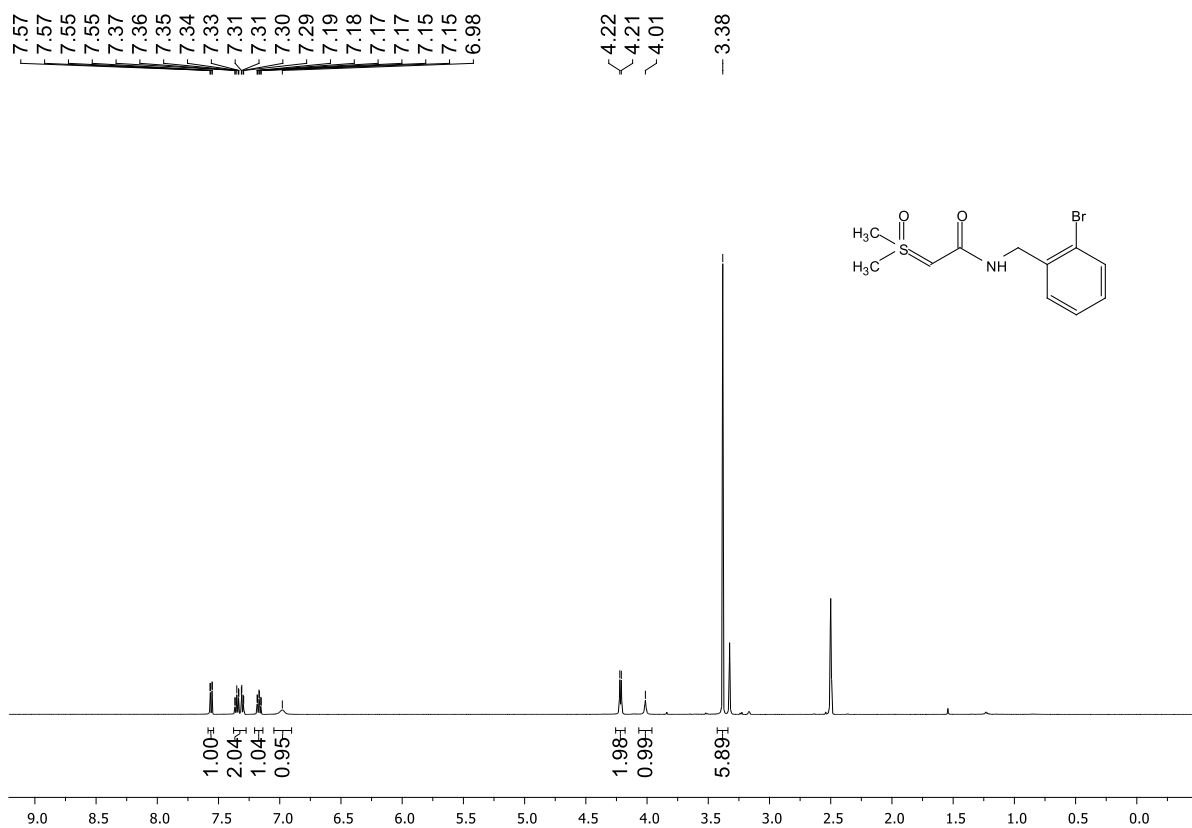
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14o**



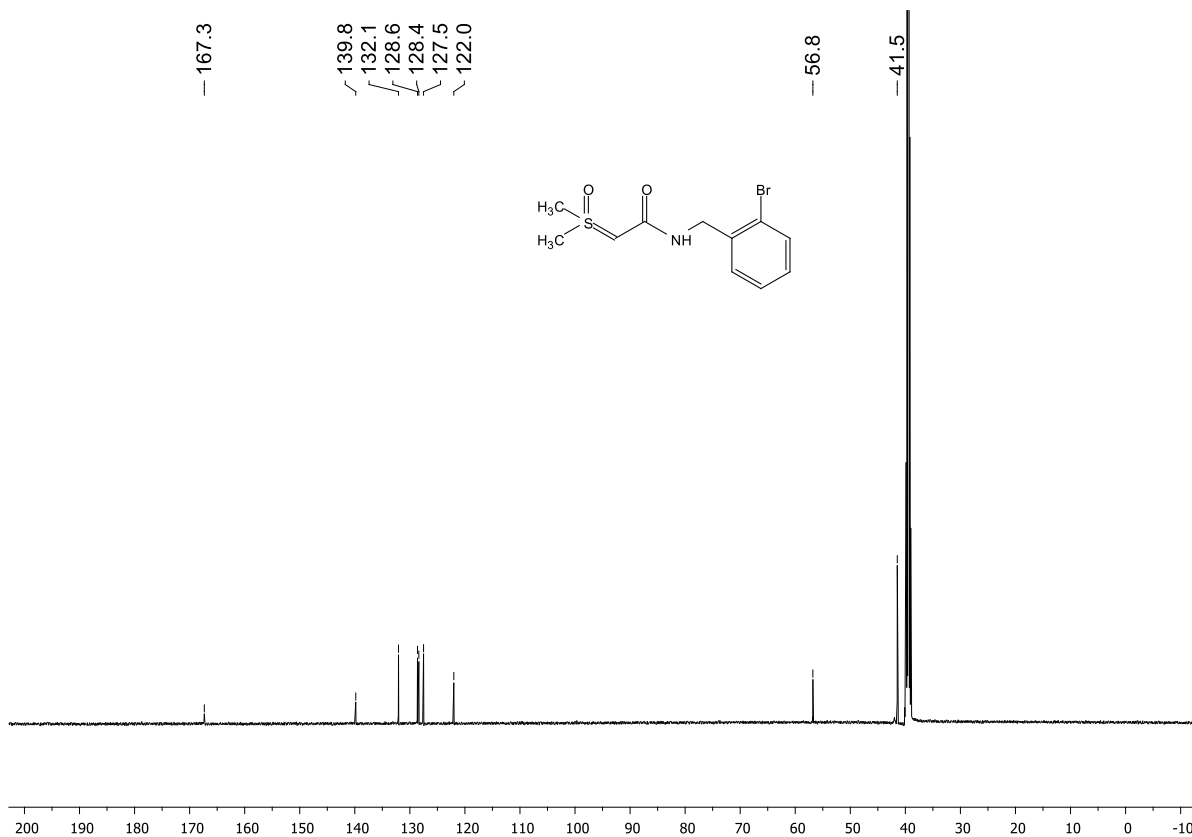
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14o**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14p**

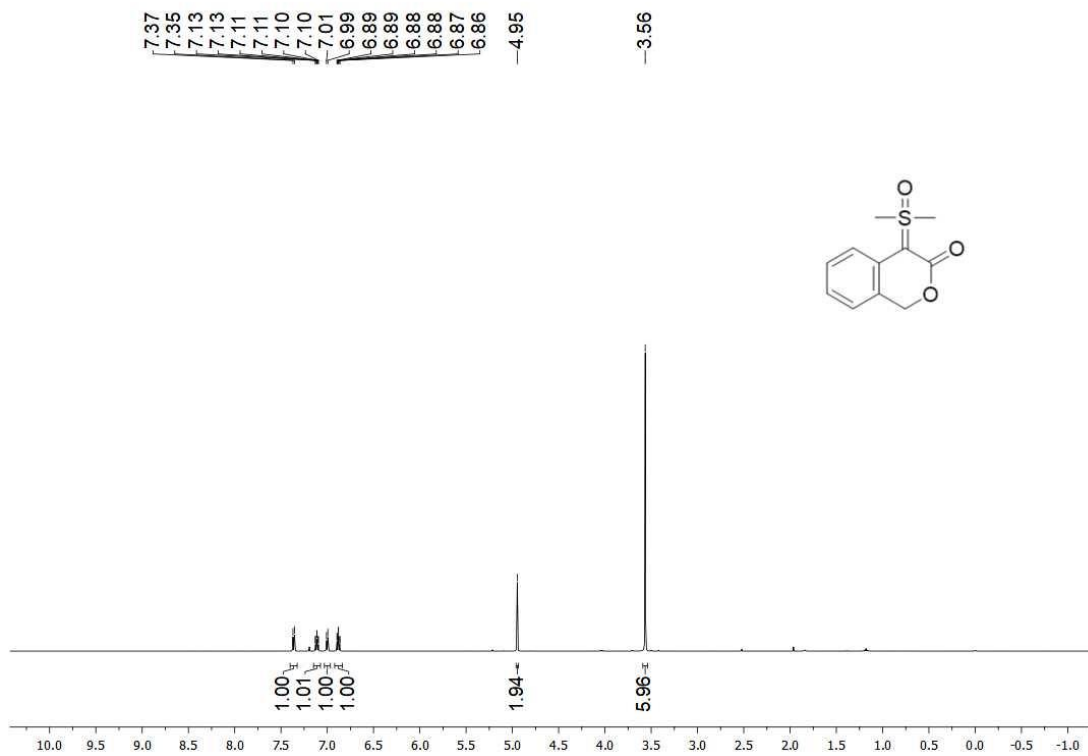


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **14q**

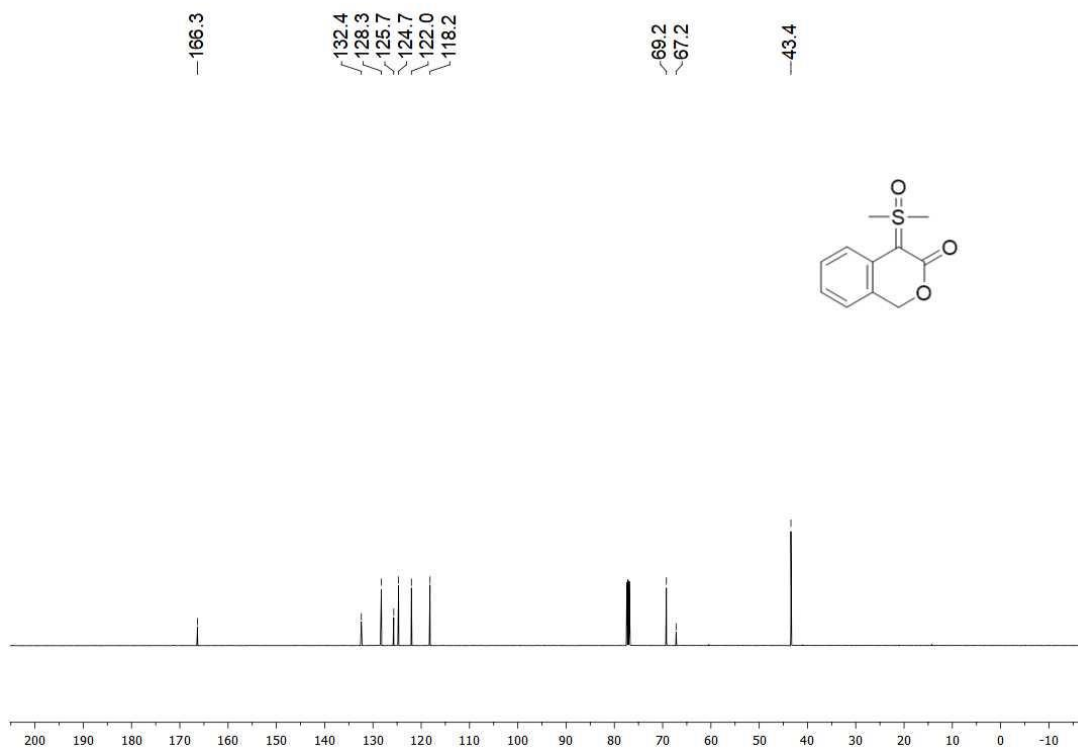


## 6.5. Espectros de RMN dos íldeos sulfoxonios cíclicos (15a-n)

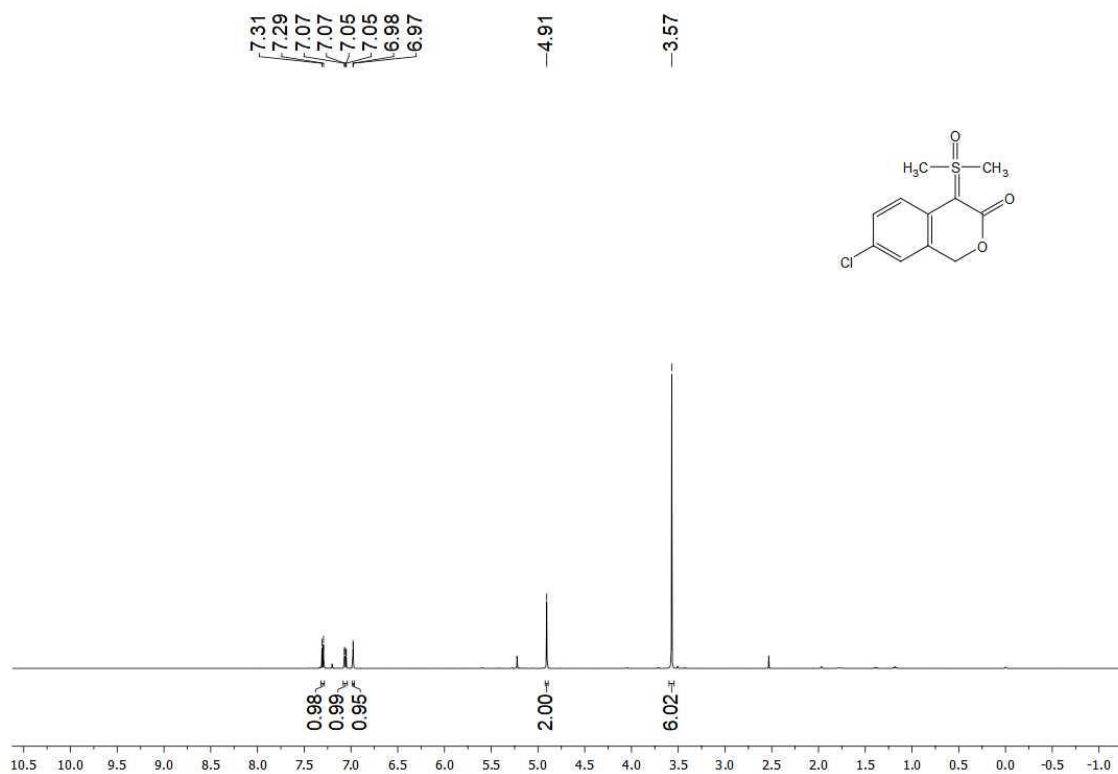
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15a**



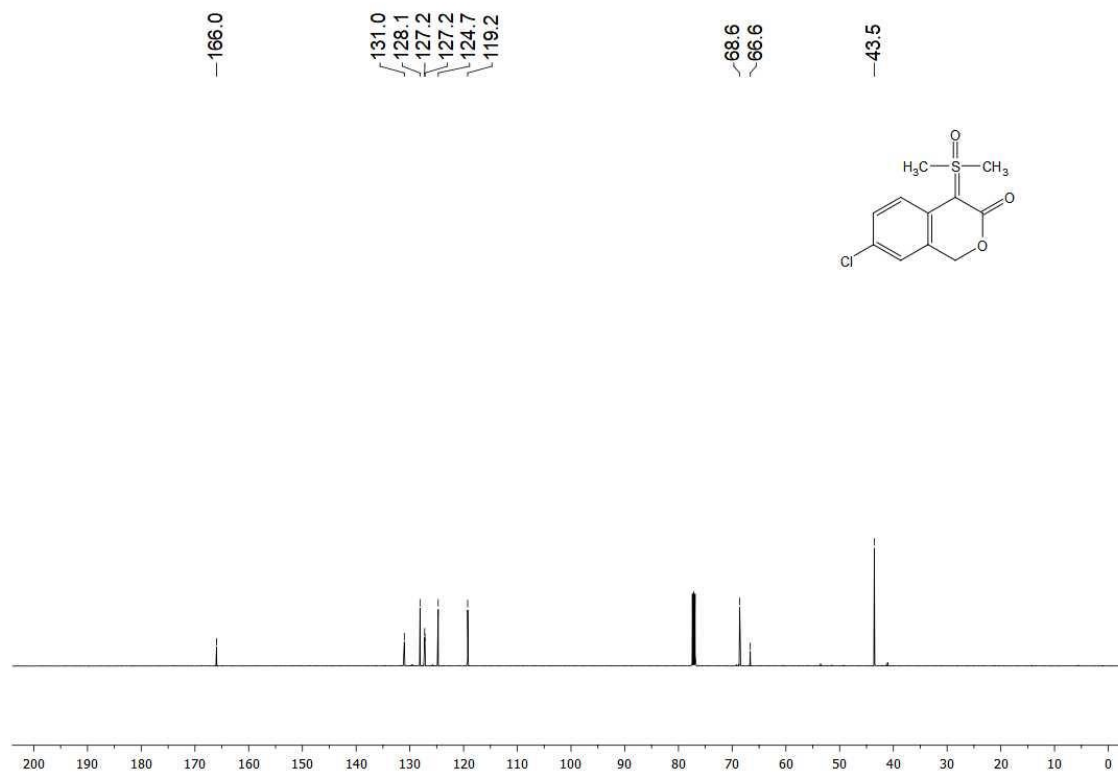
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15a**



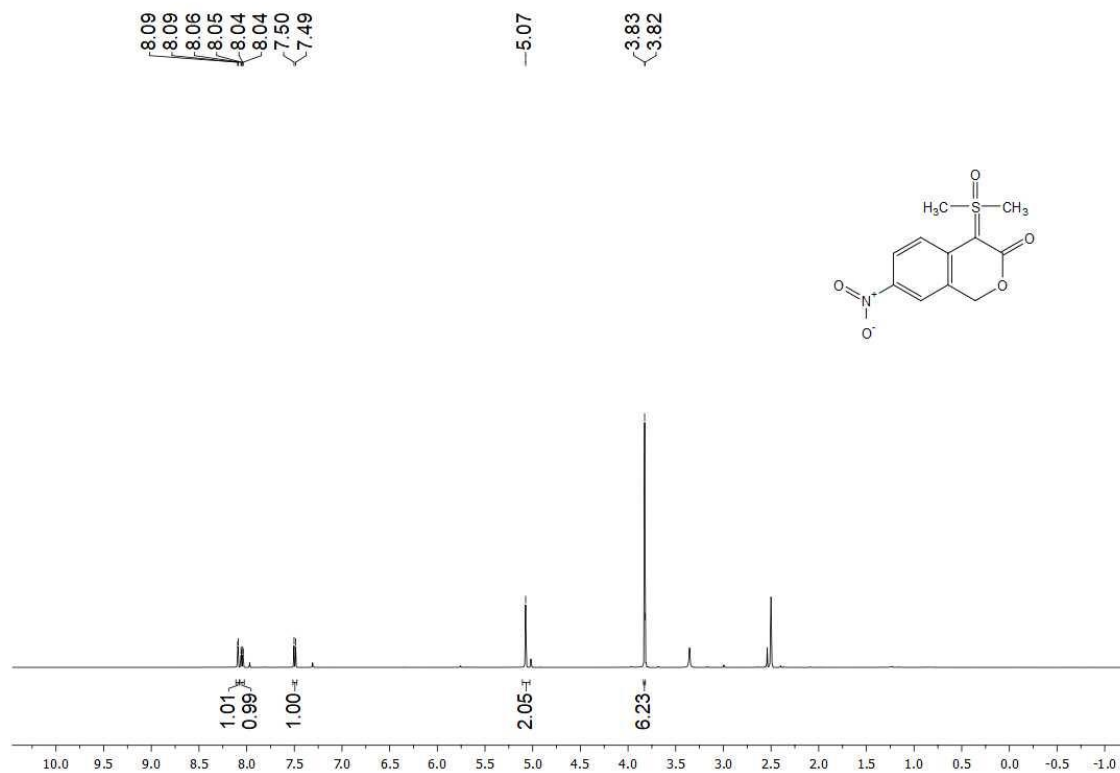
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15b**



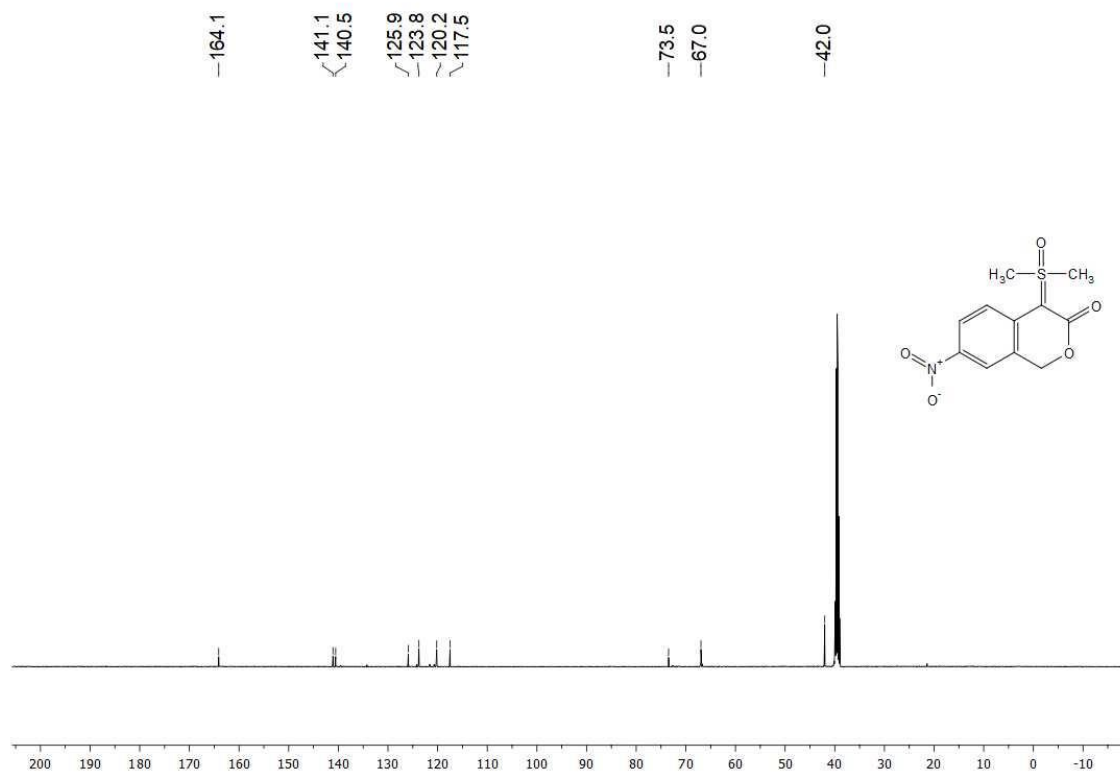
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15b**



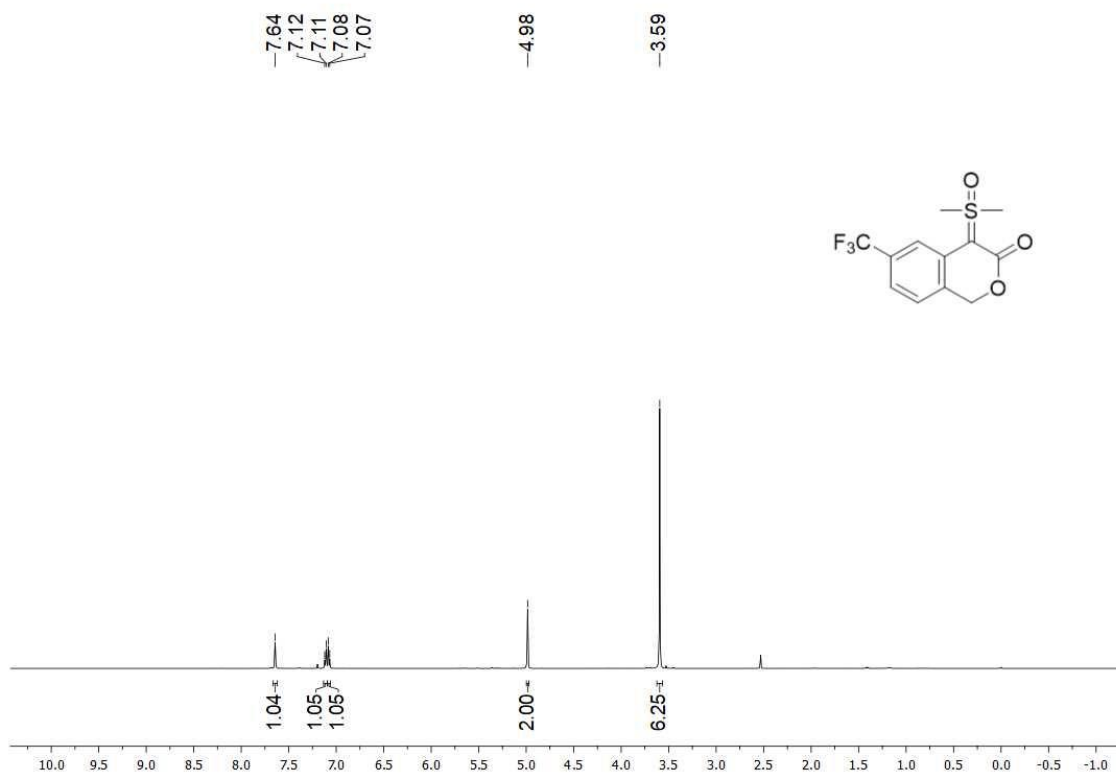
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **15c**



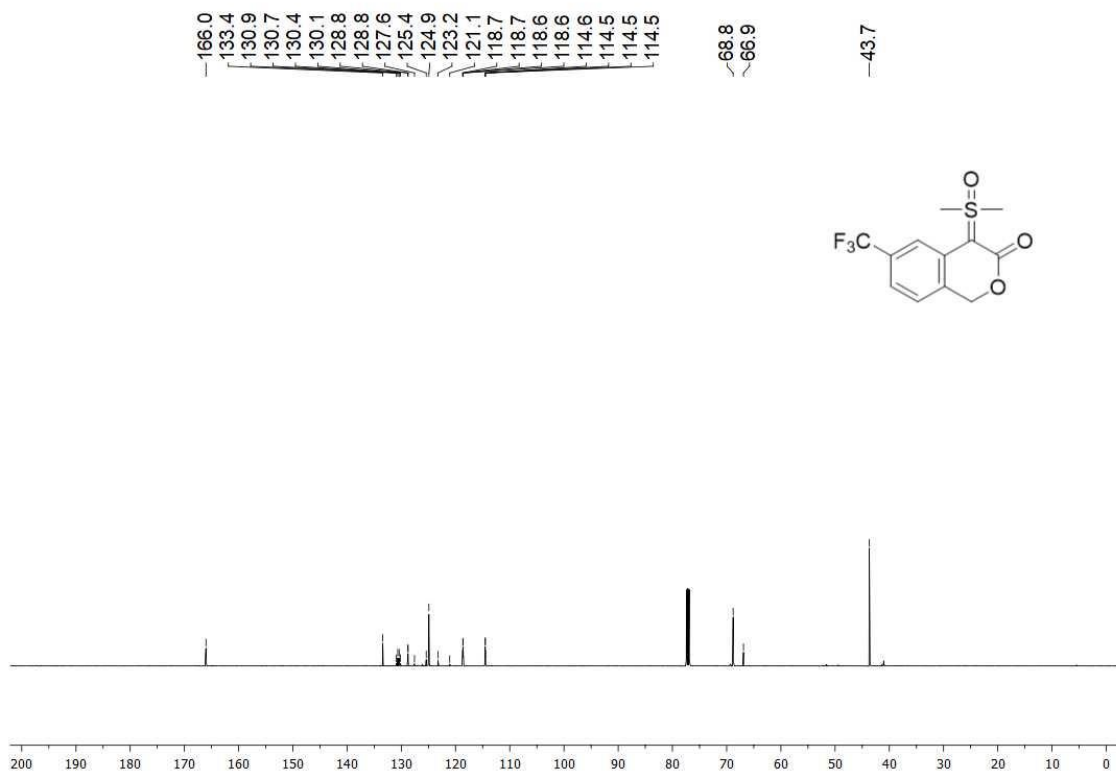
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **15c**



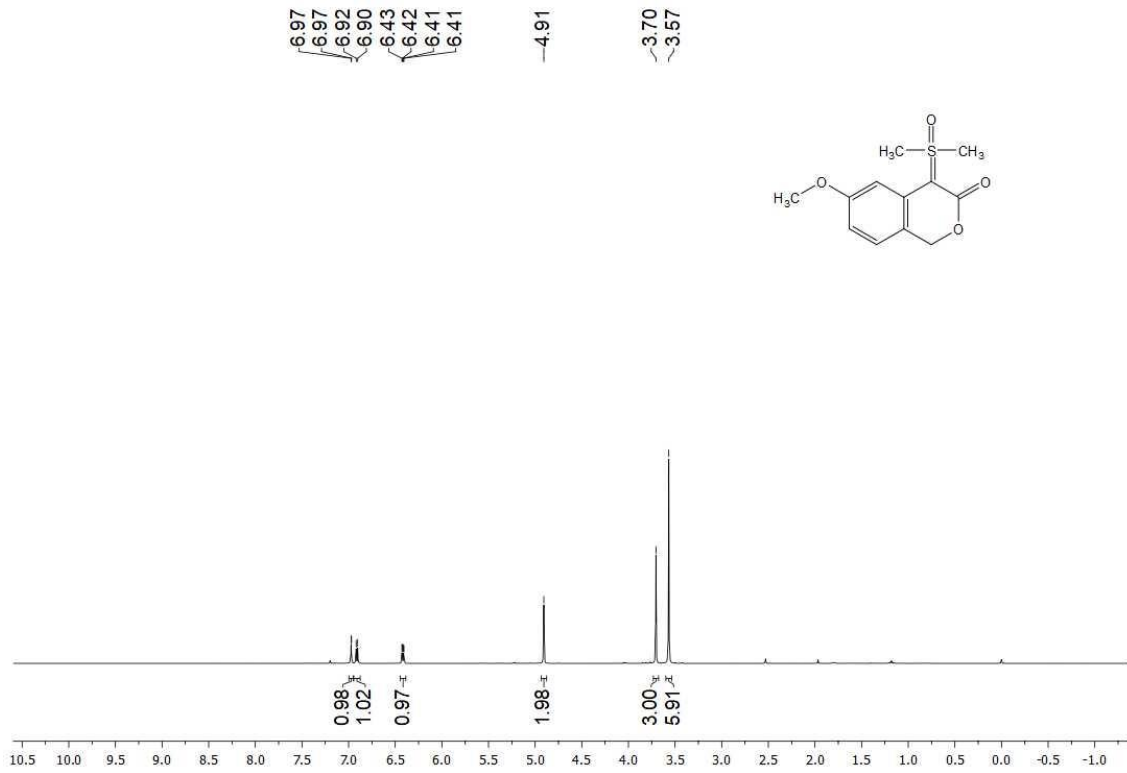
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15d**



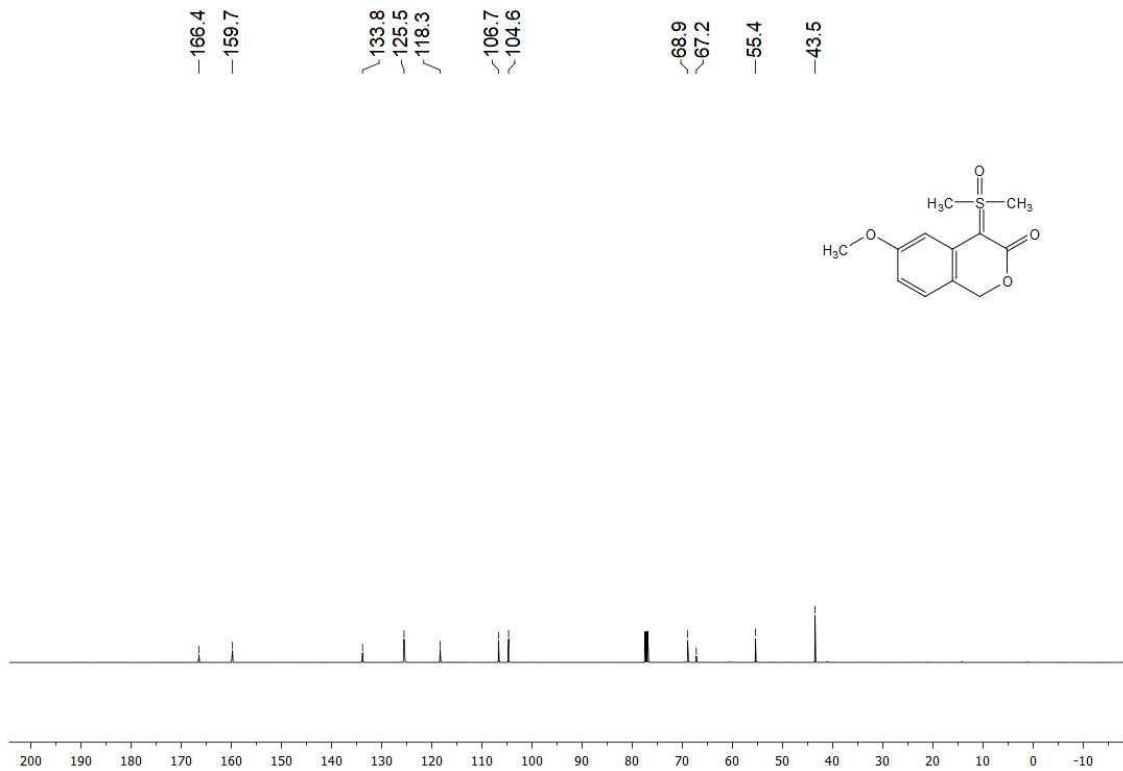
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15d**



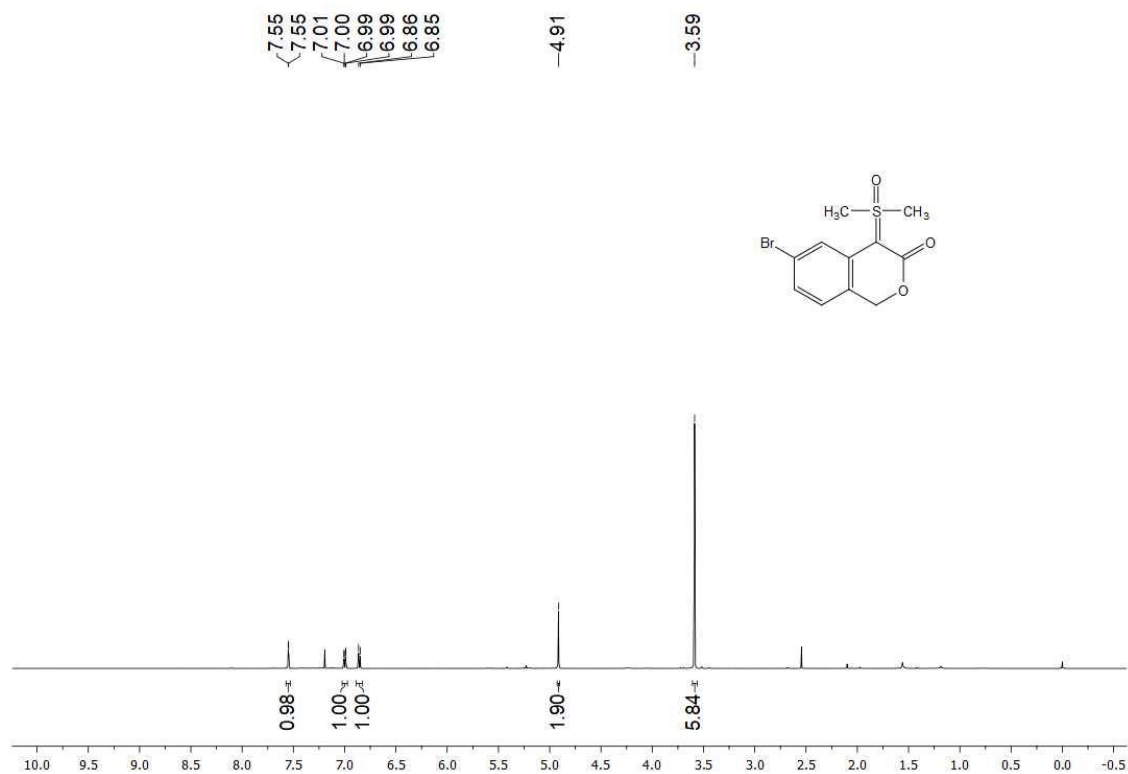
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15e**



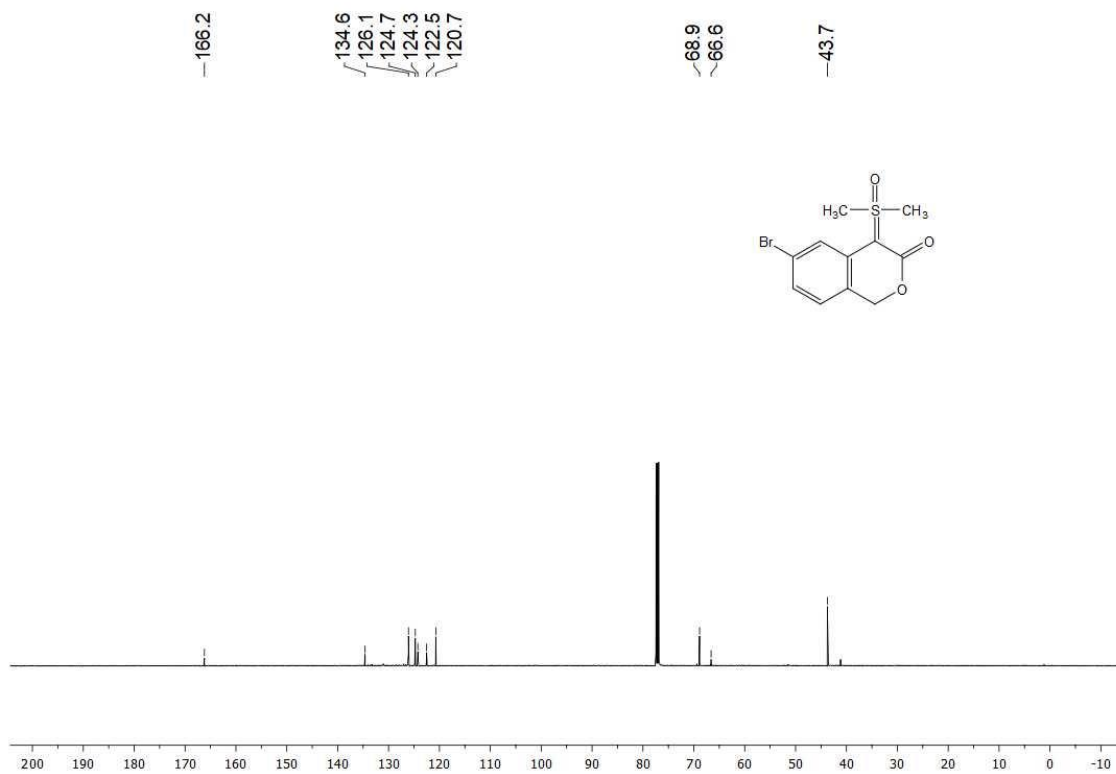
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15e**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **15f**

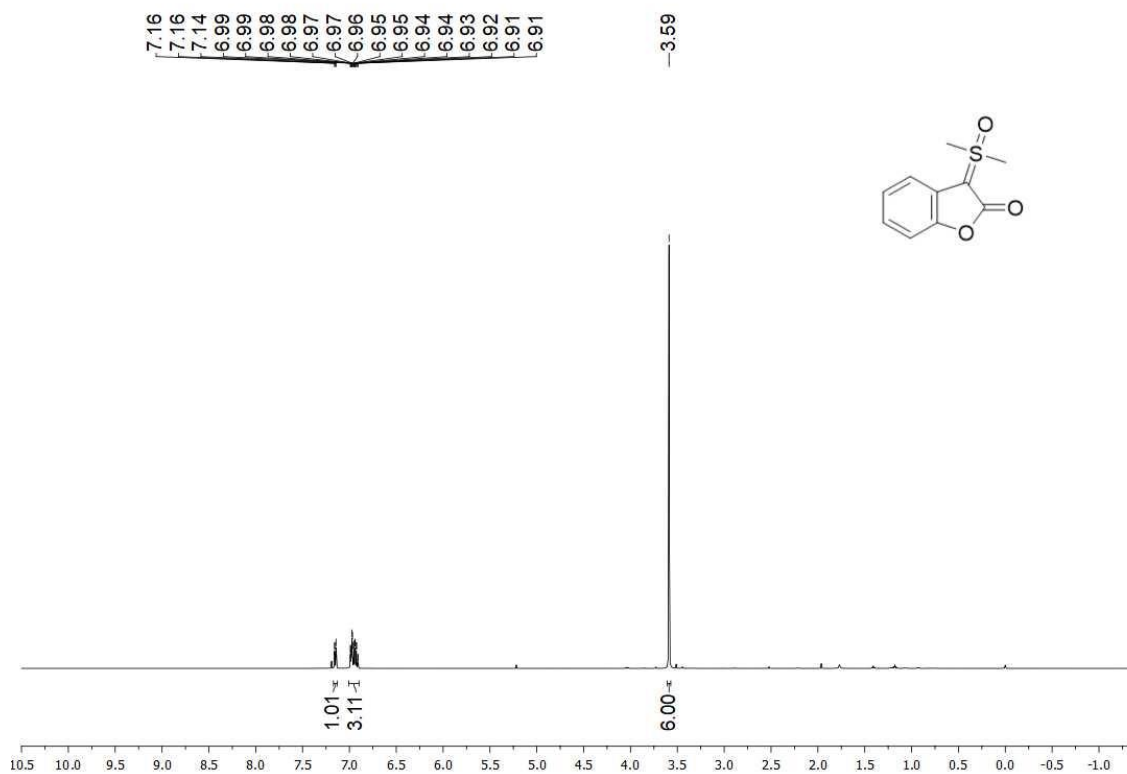


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **15f**

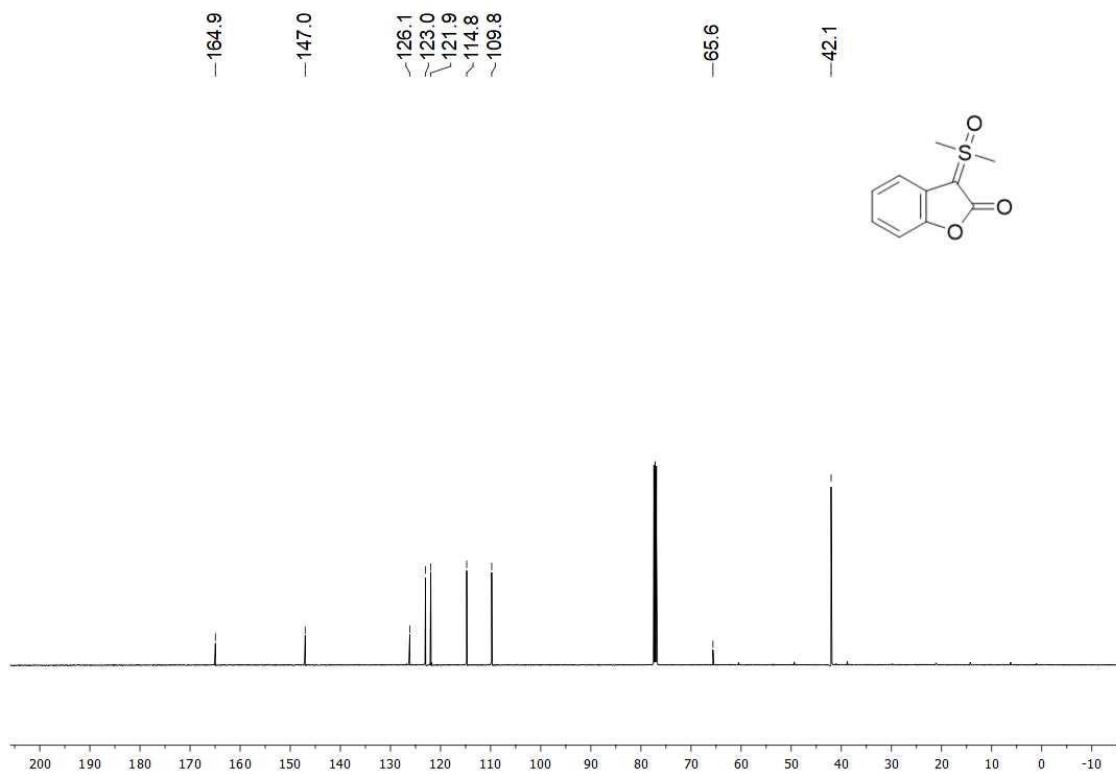




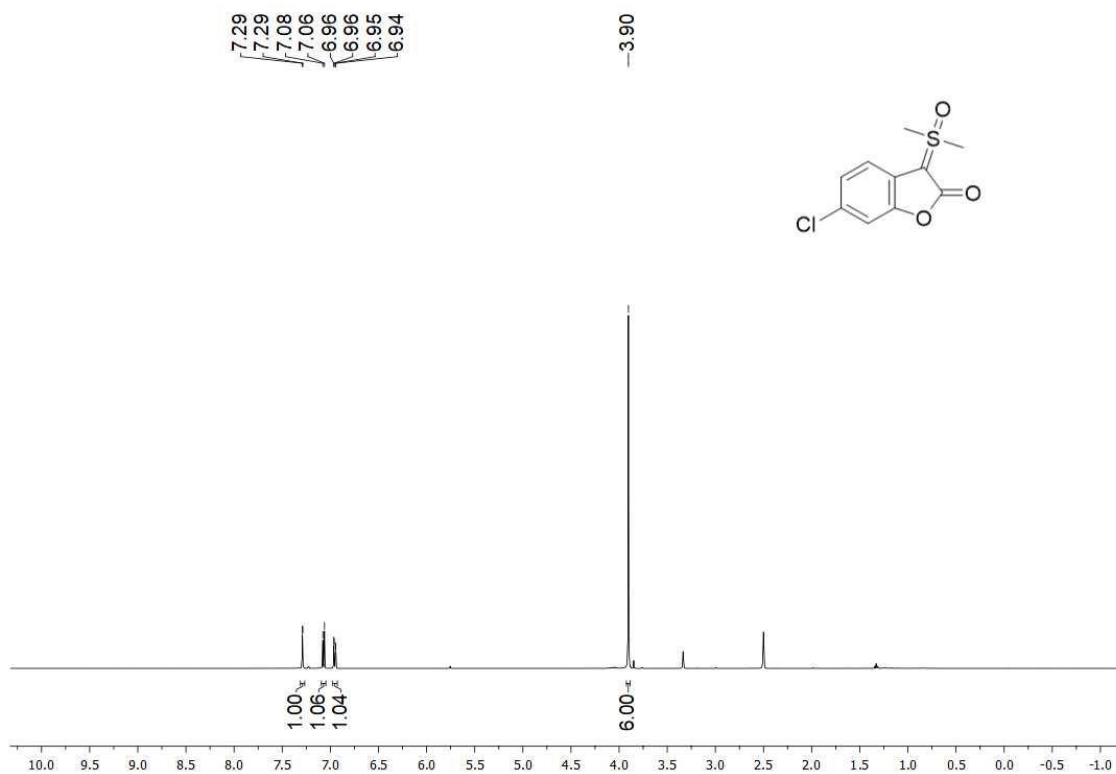
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **15h**



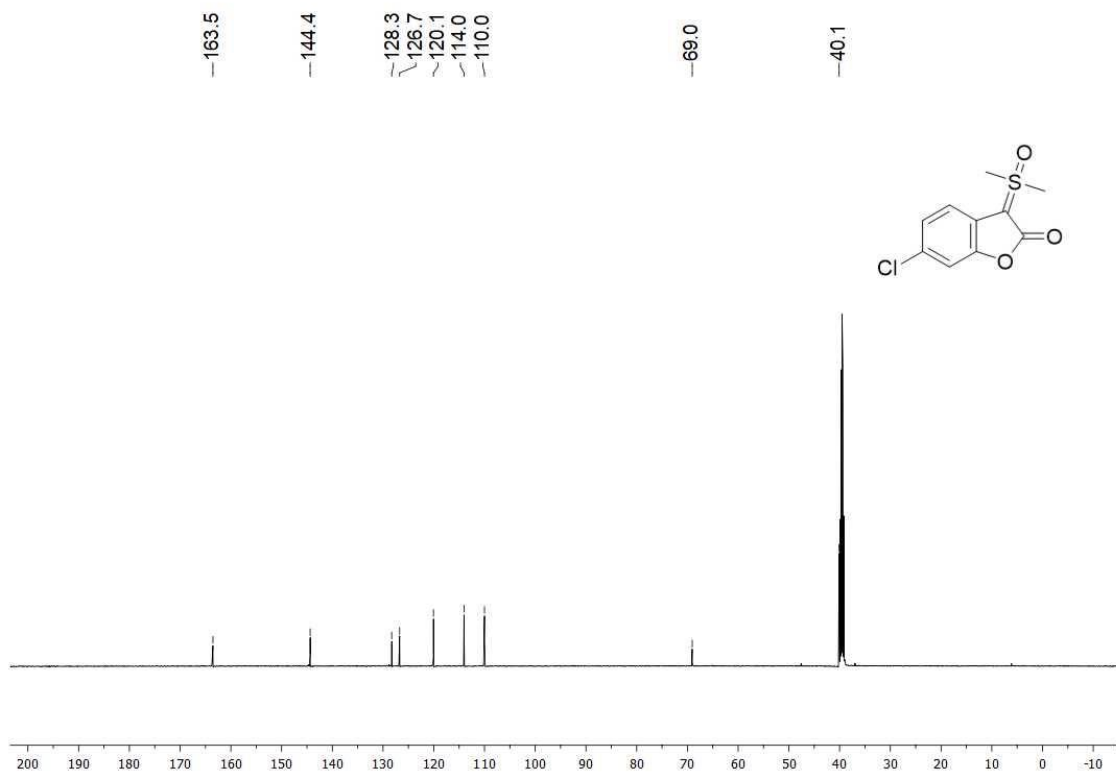
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **15h**



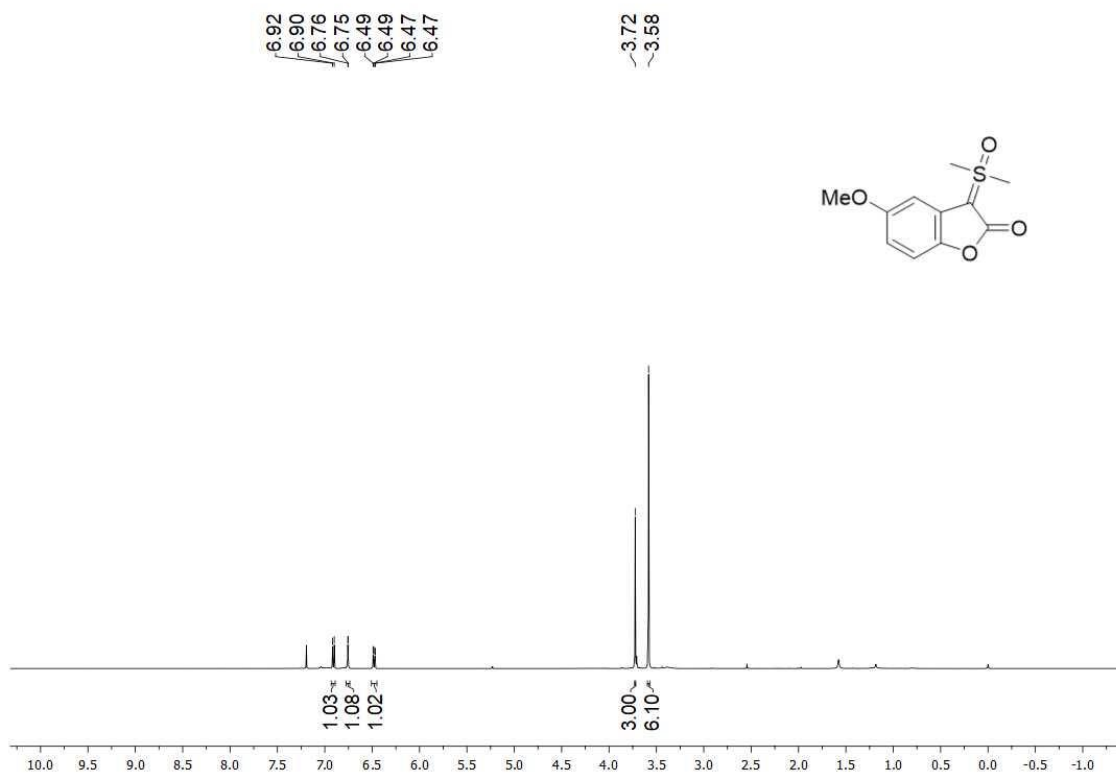
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **15i**



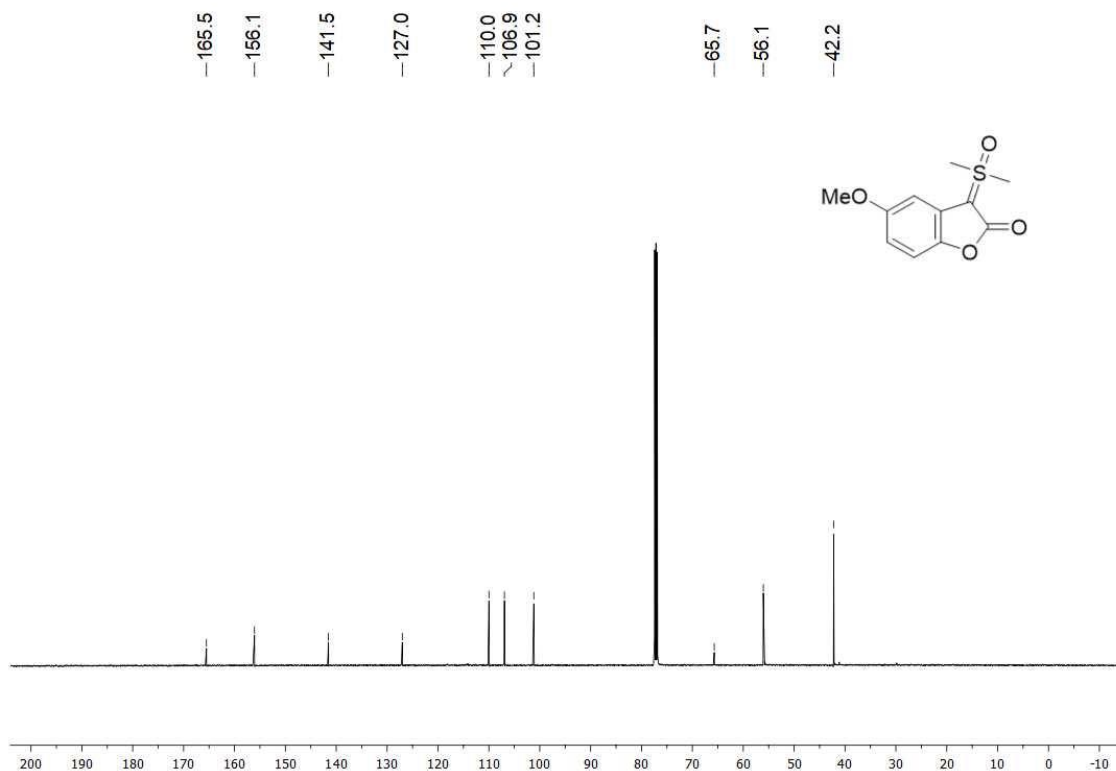
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **15i**



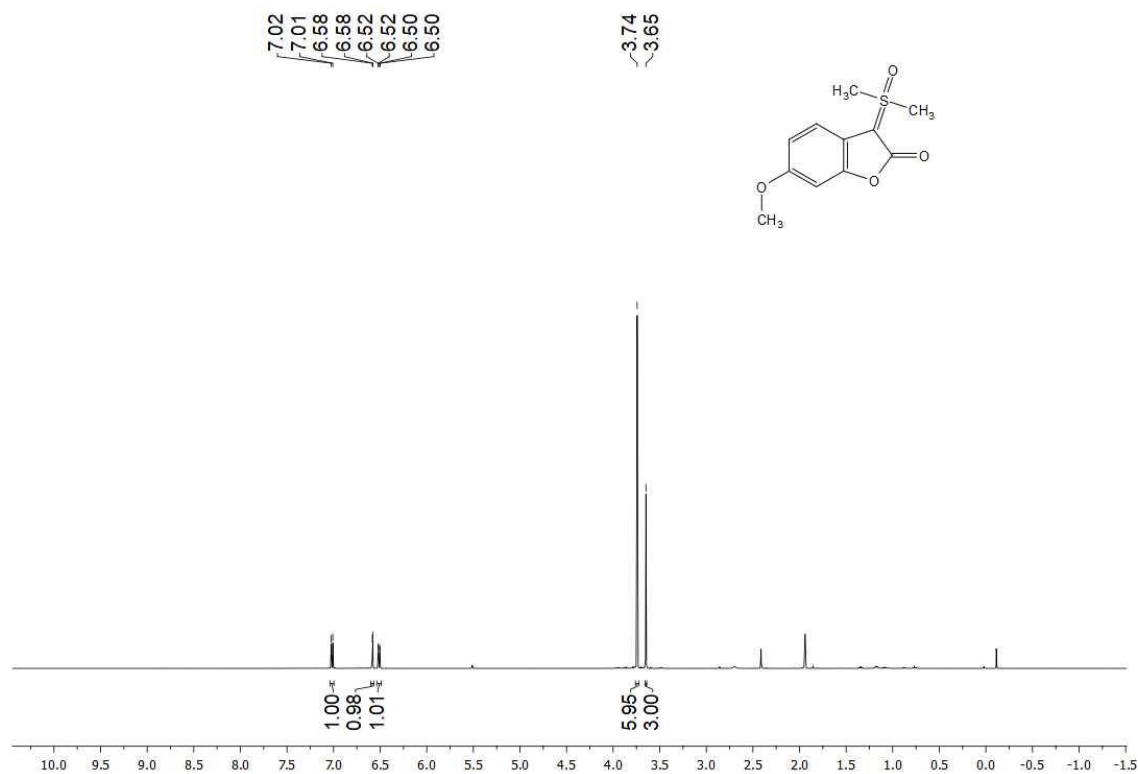
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15j**



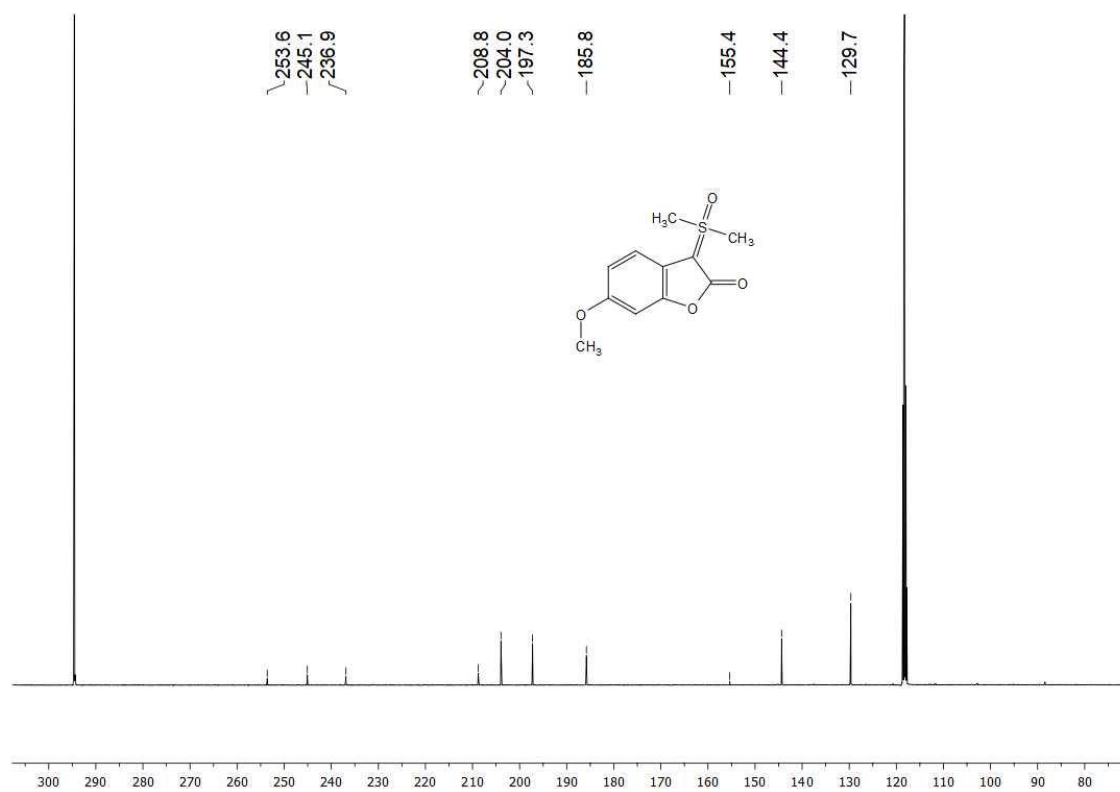
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15j**



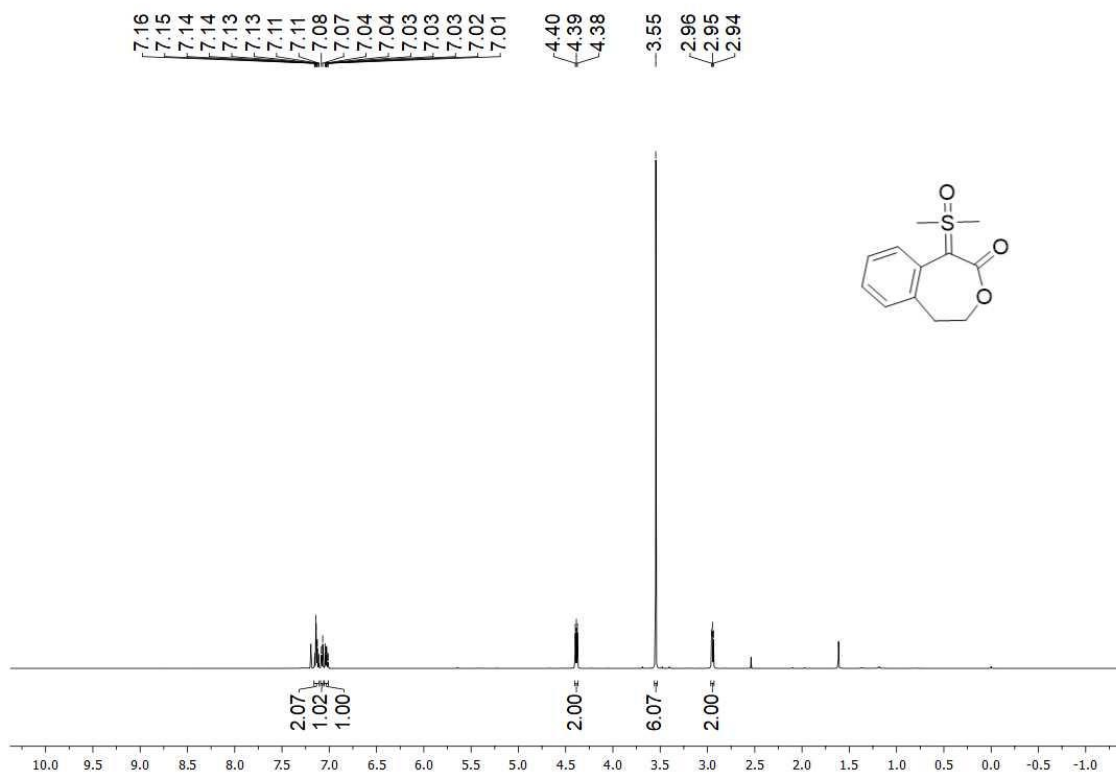
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) de **15k**



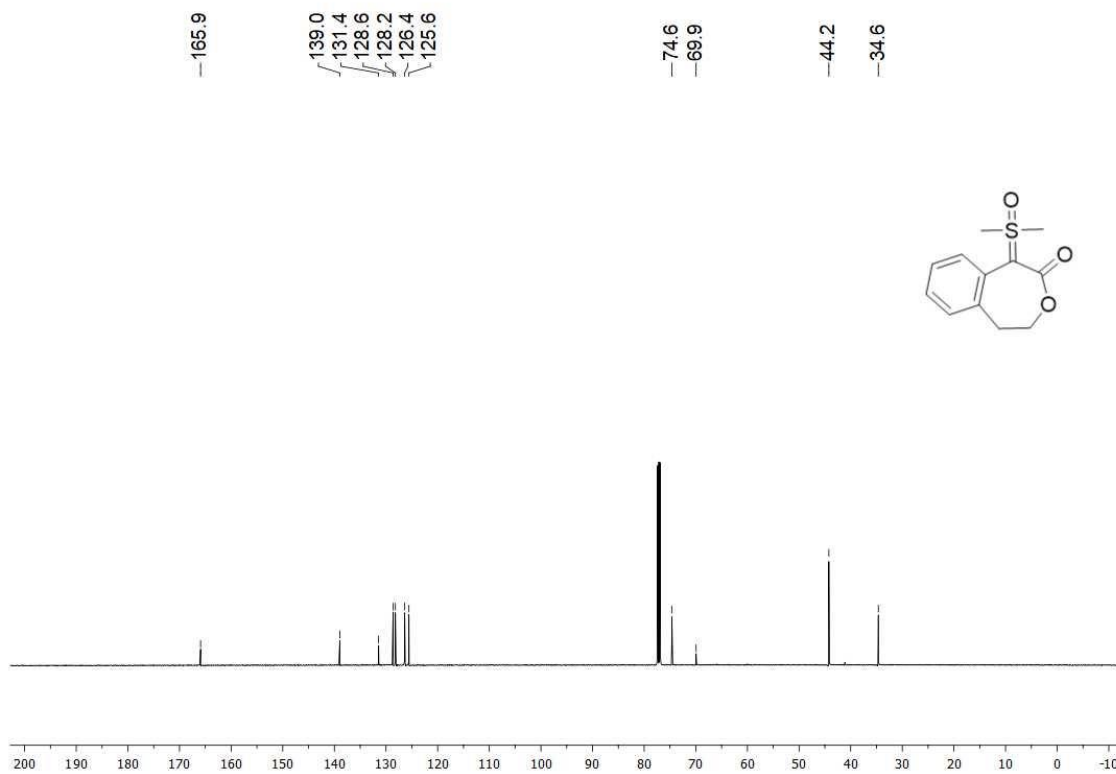
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN) de **15k**



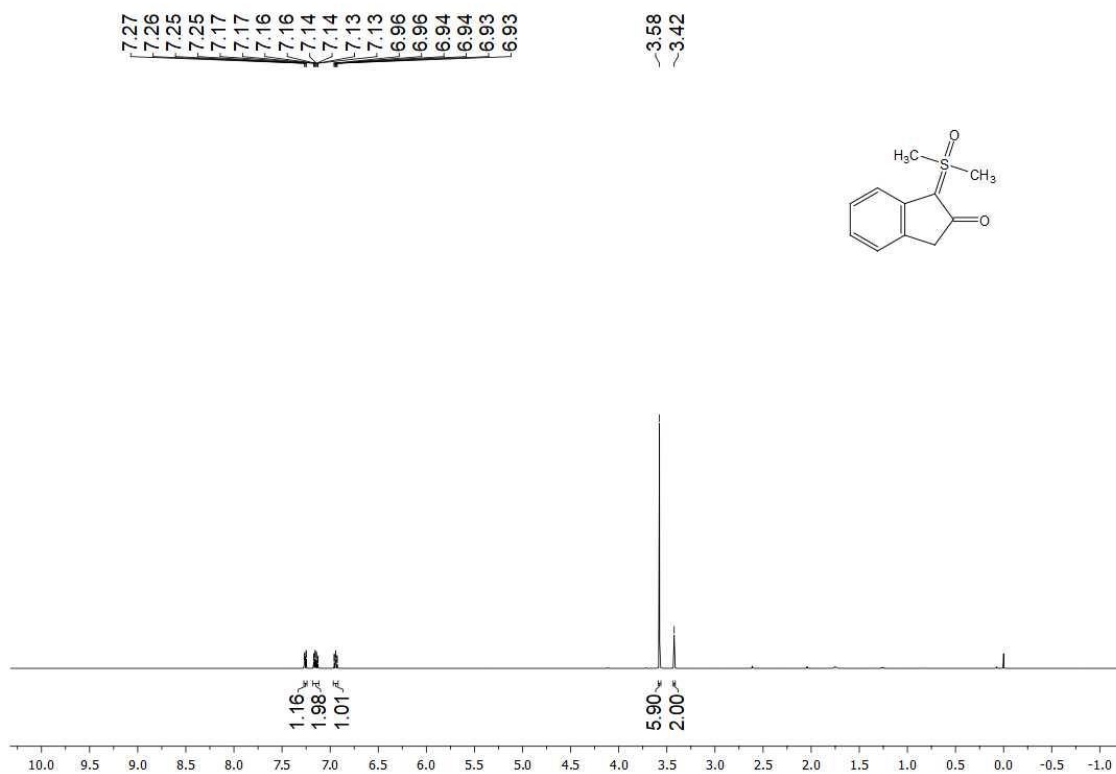
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15I**



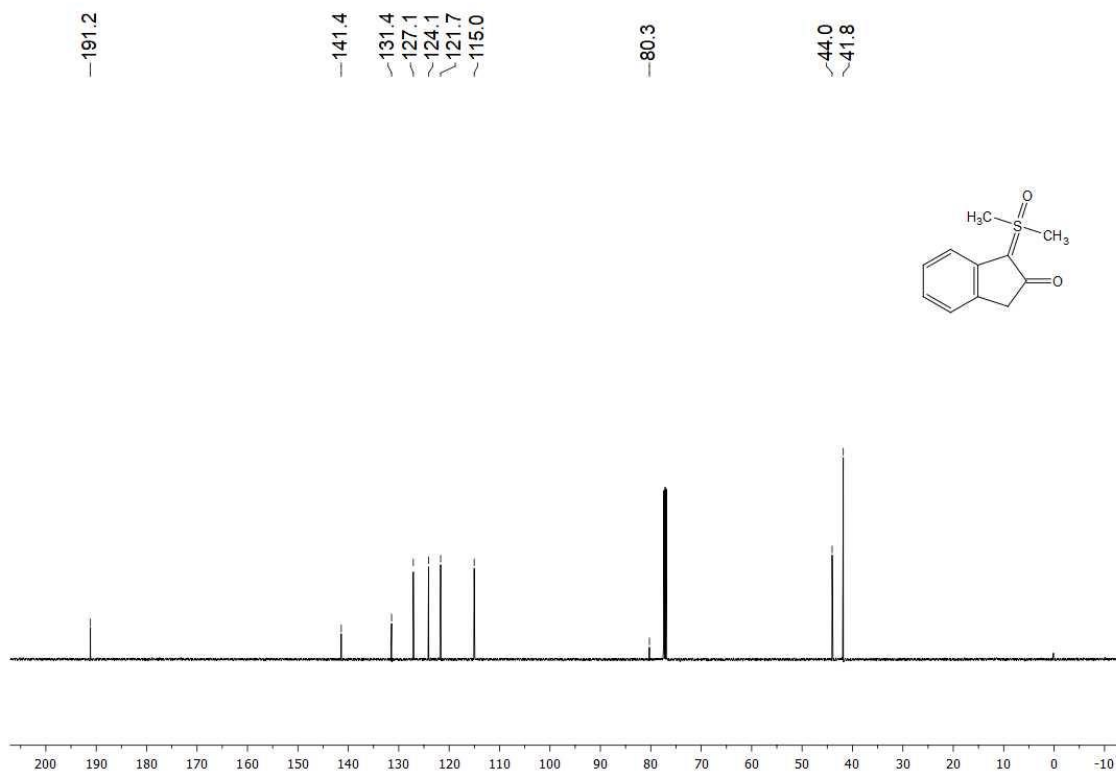
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15I**



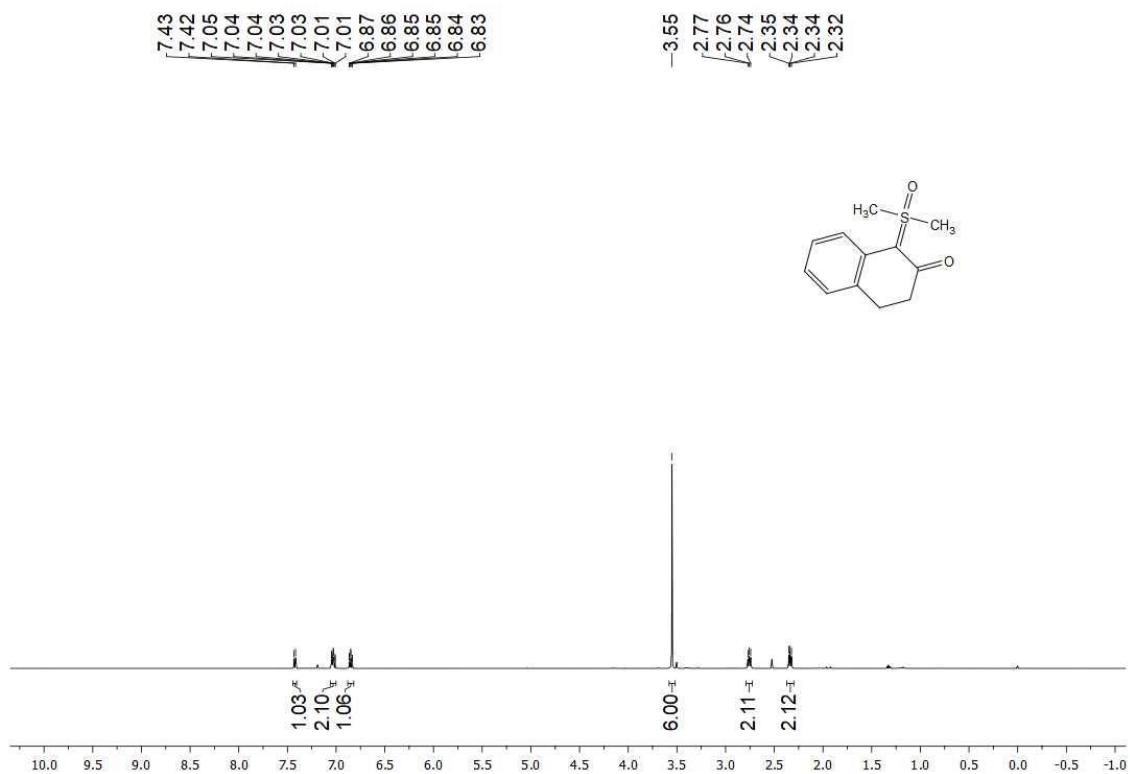
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **15m**



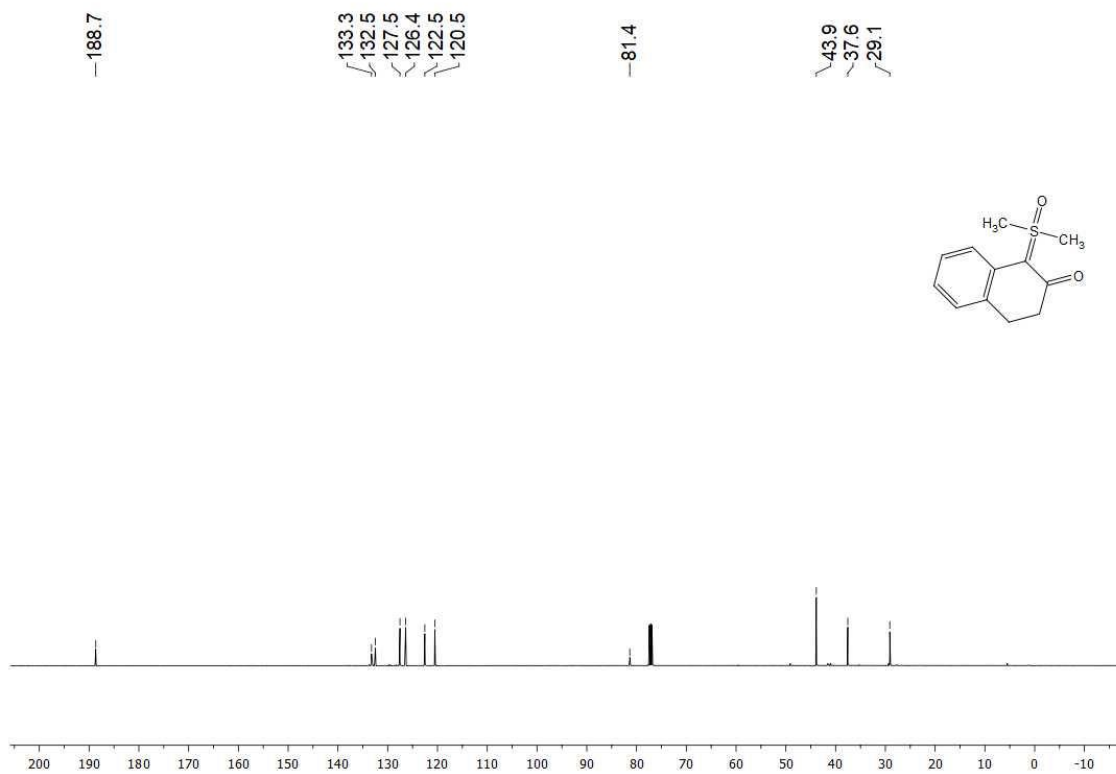
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **15m**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15n**

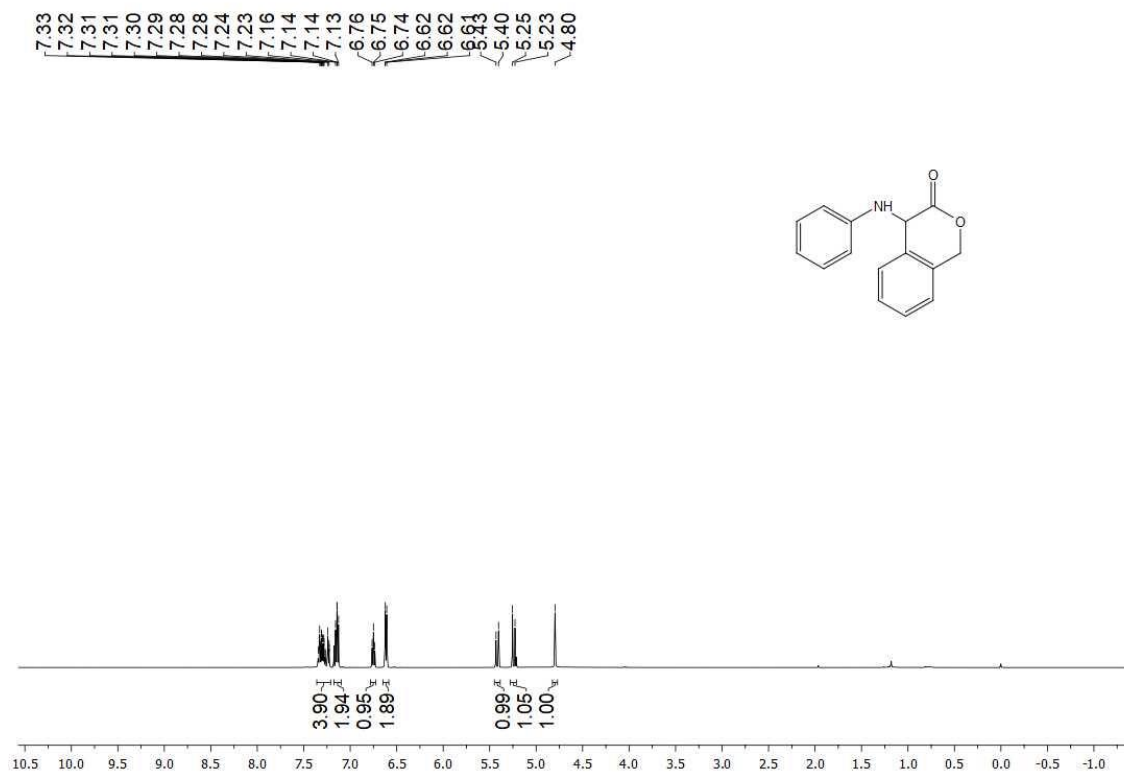


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **15n**

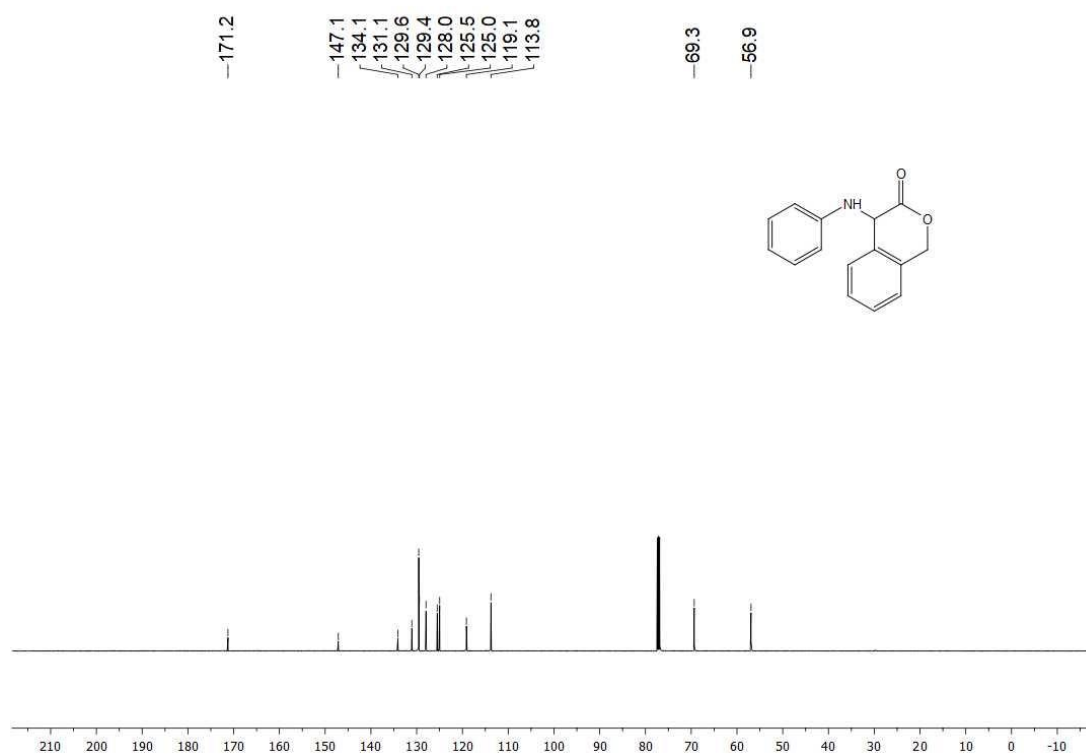


## 6.6. Espectros de RMN dos produtos de inserção X-H e funcionalização C-H

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **16aa**

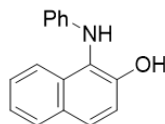
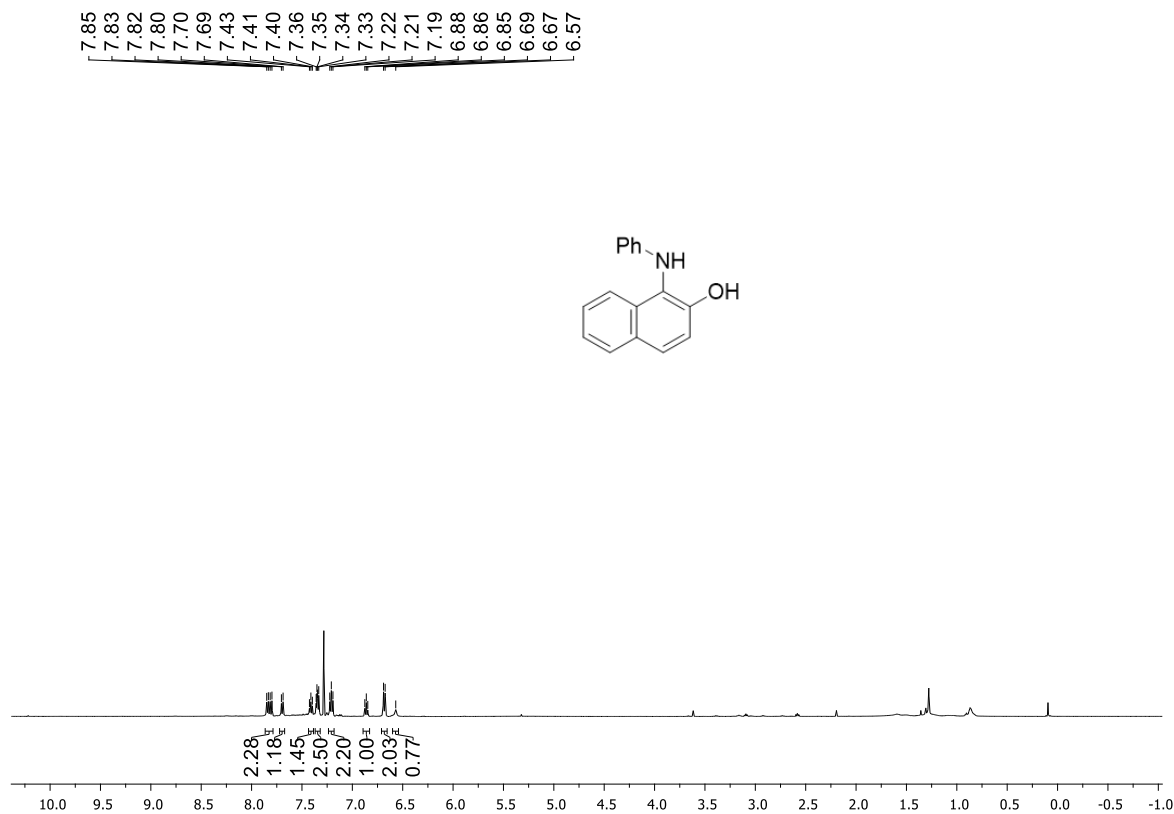


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **16aa**

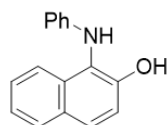
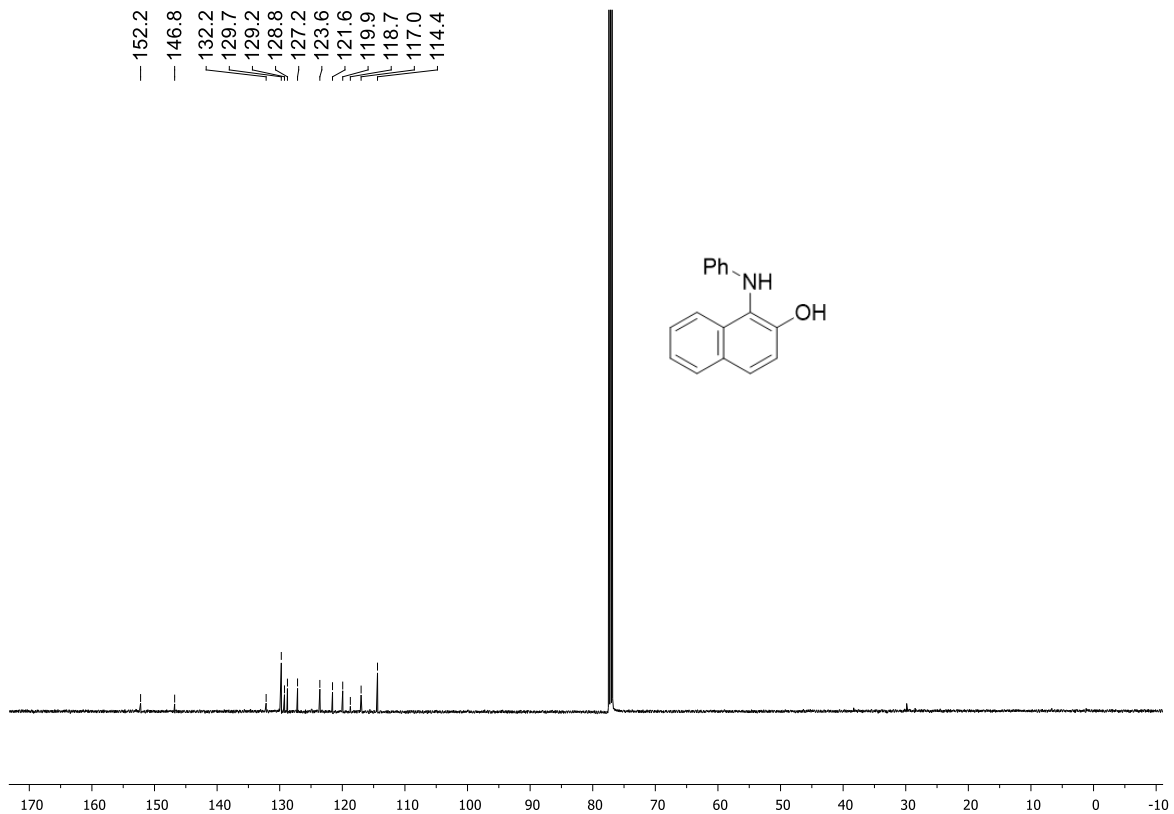




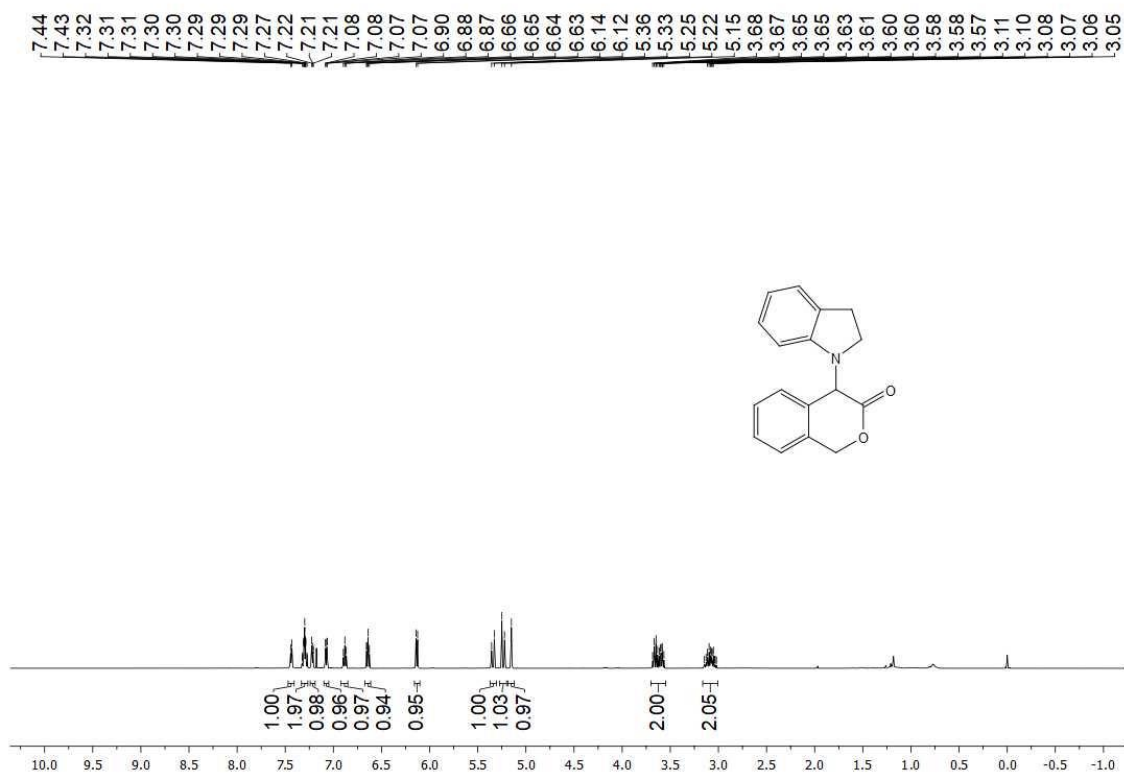
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 16na



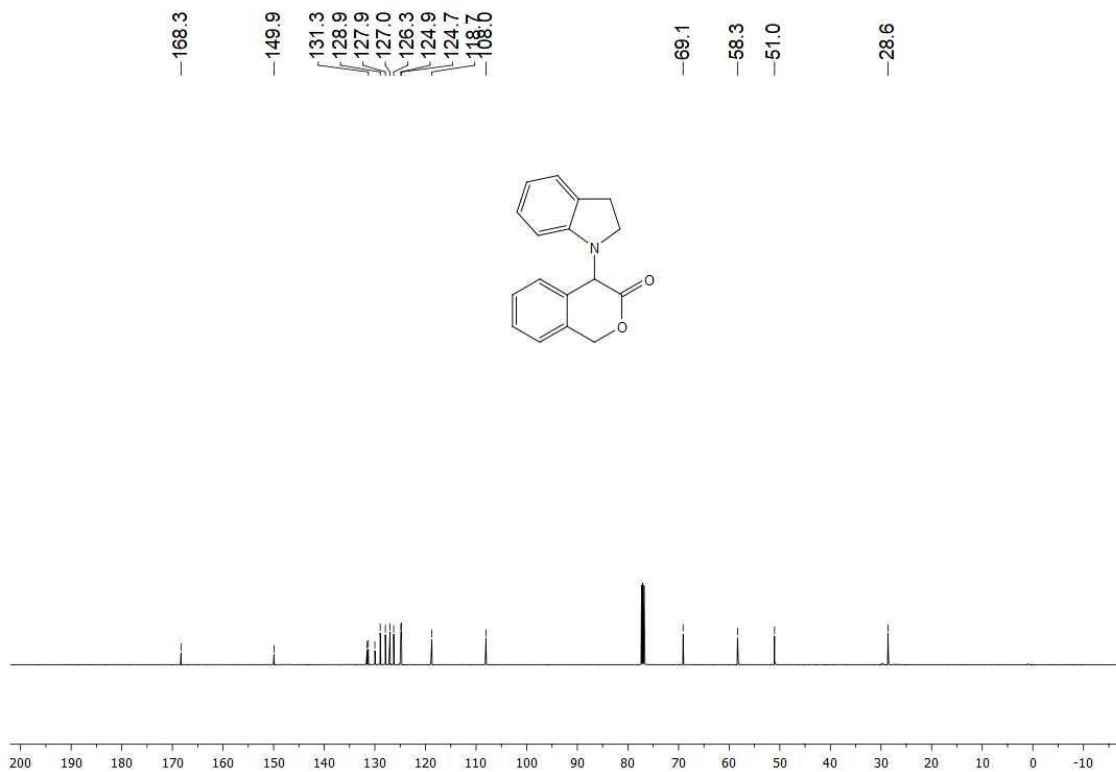
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 16na



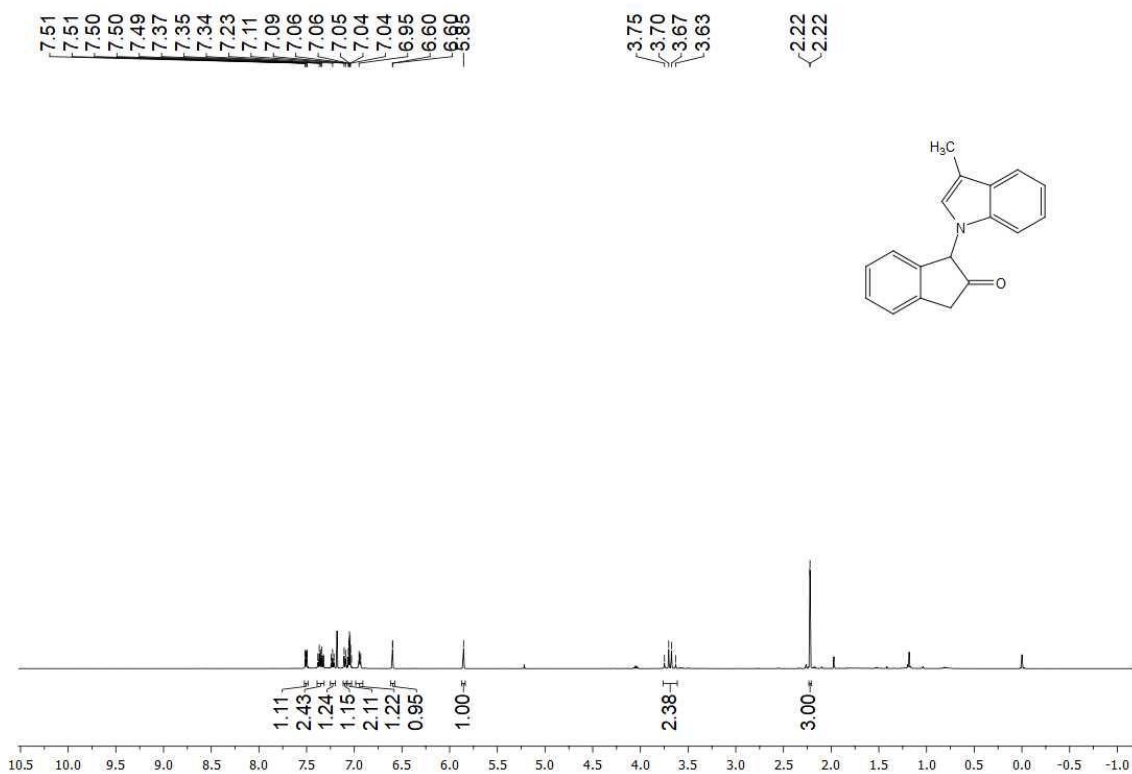
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **16ab**



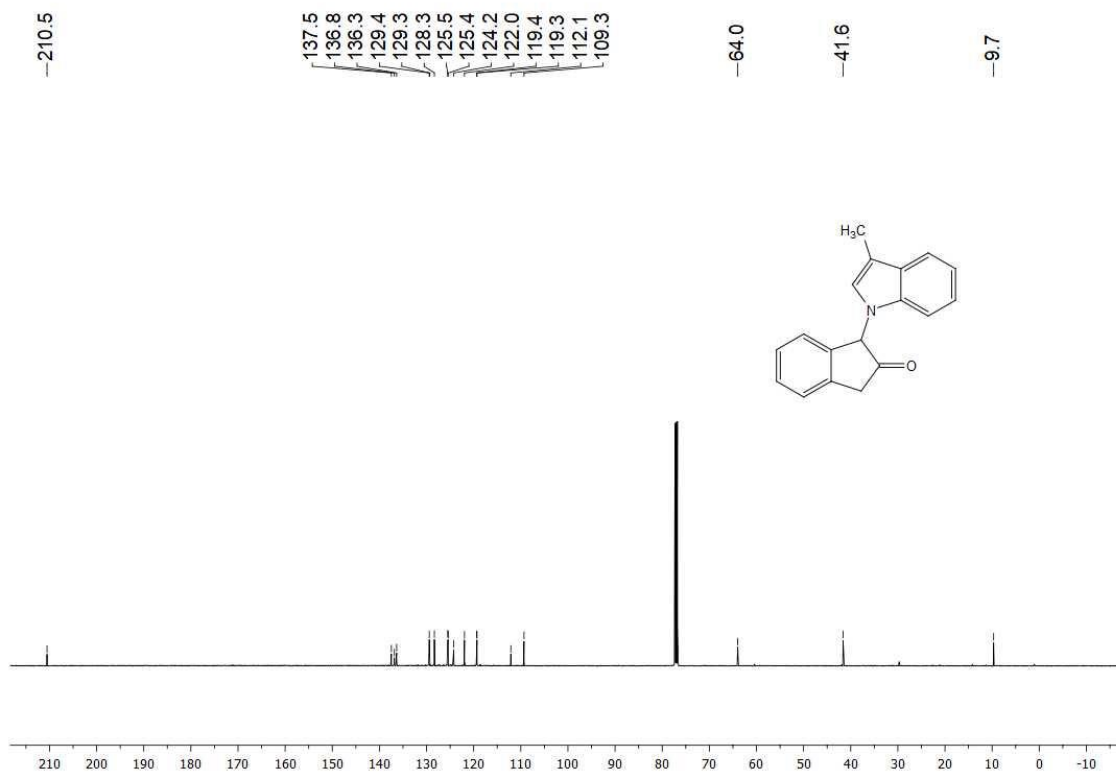
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **16ab**



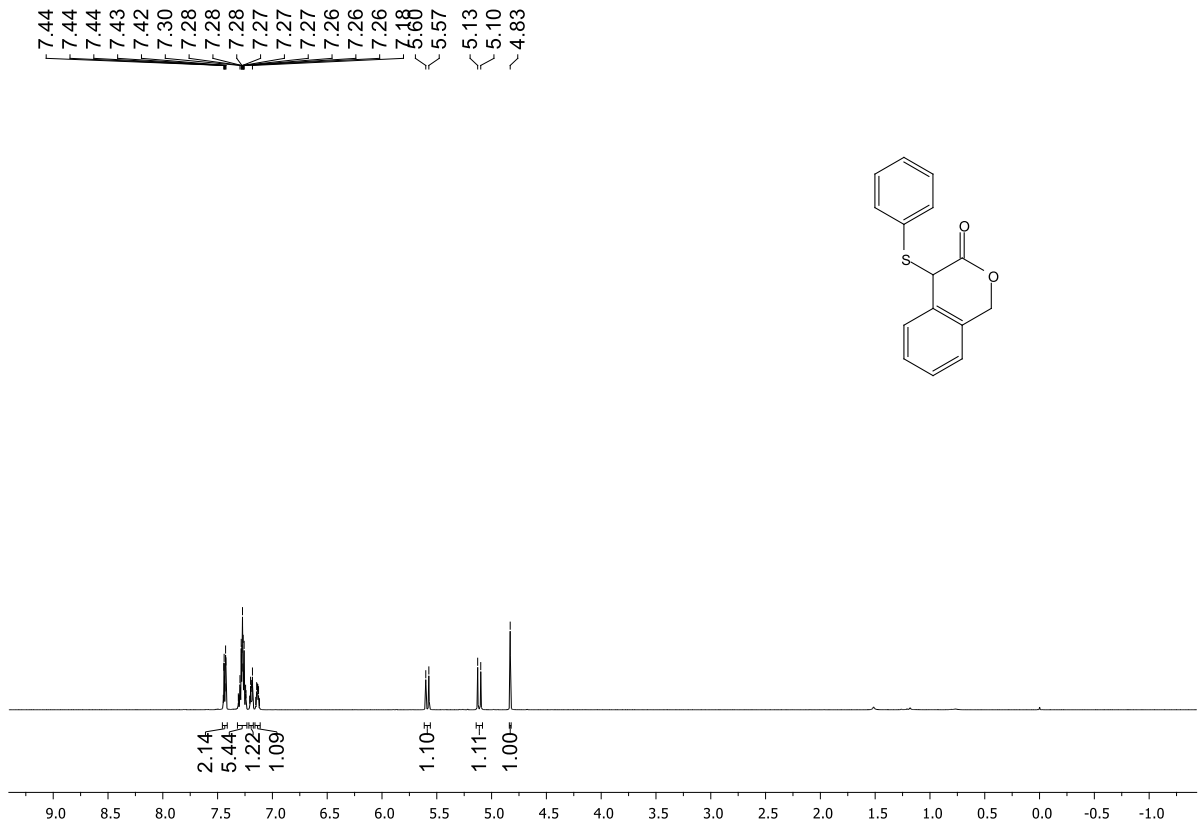
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **16me**



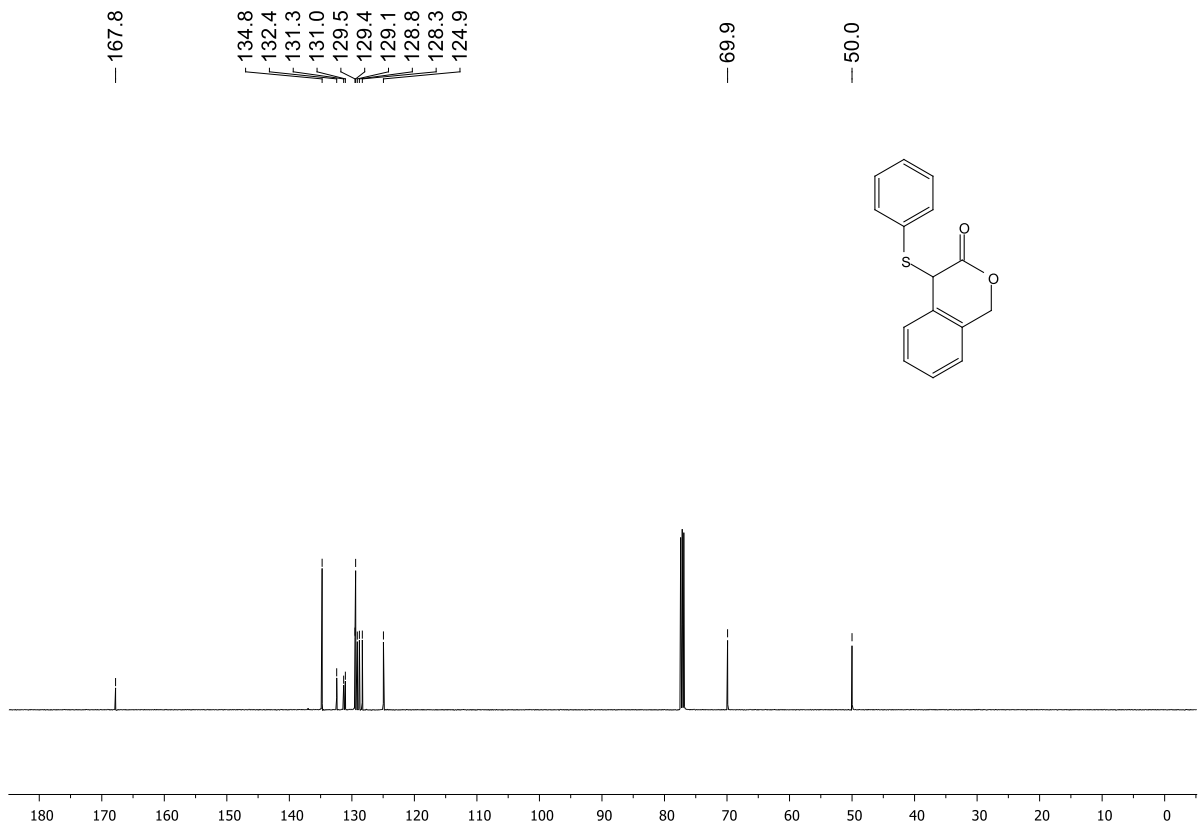
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **16me**



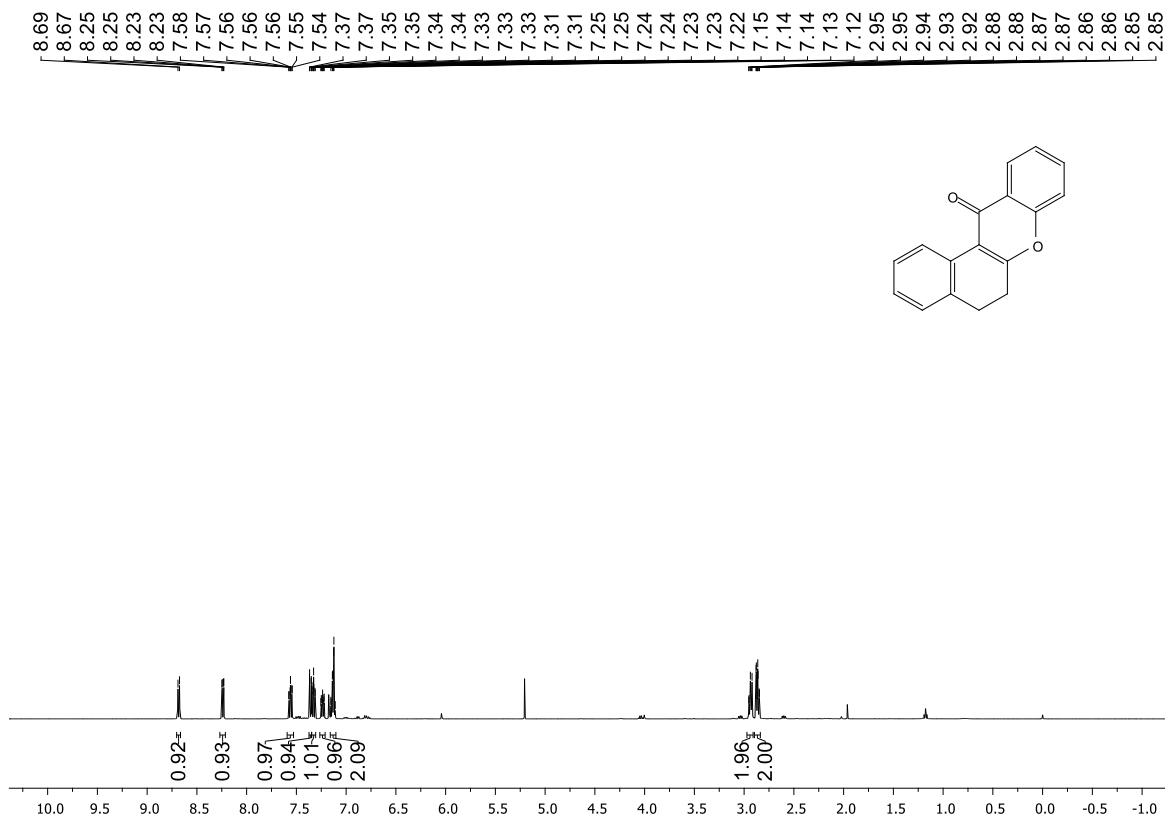
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **16h**



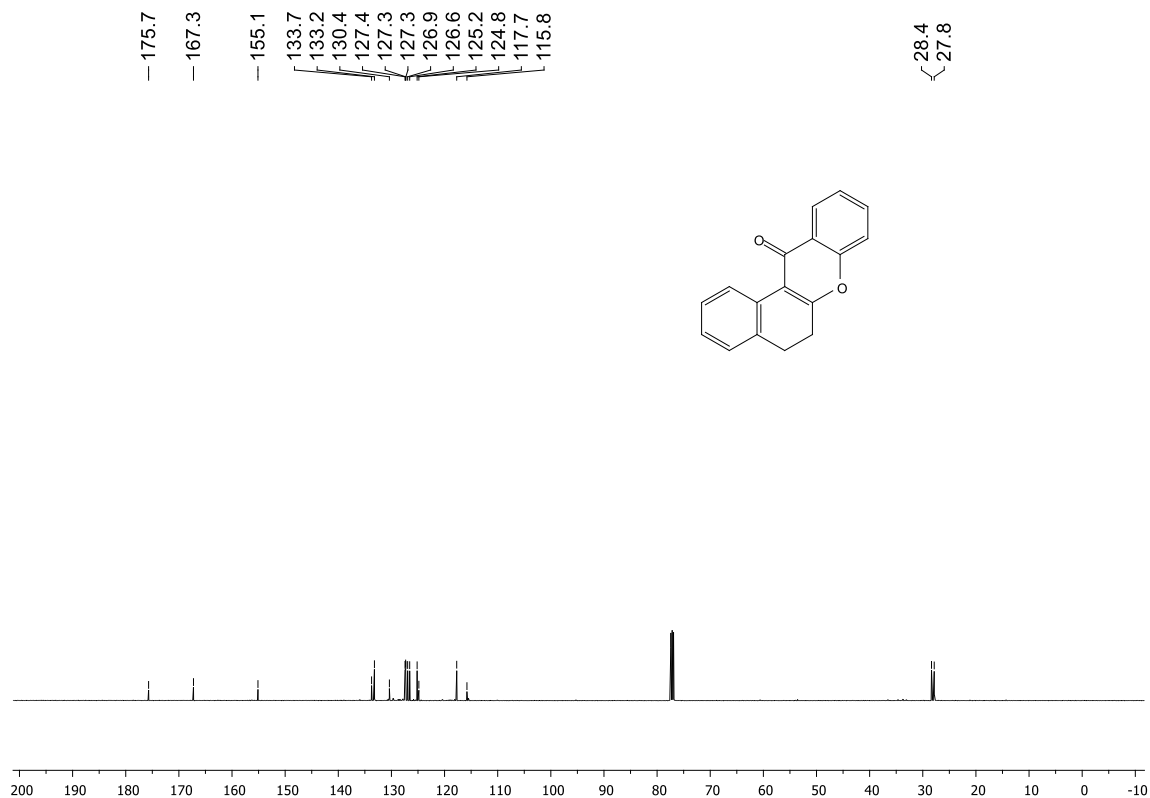
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **16h**



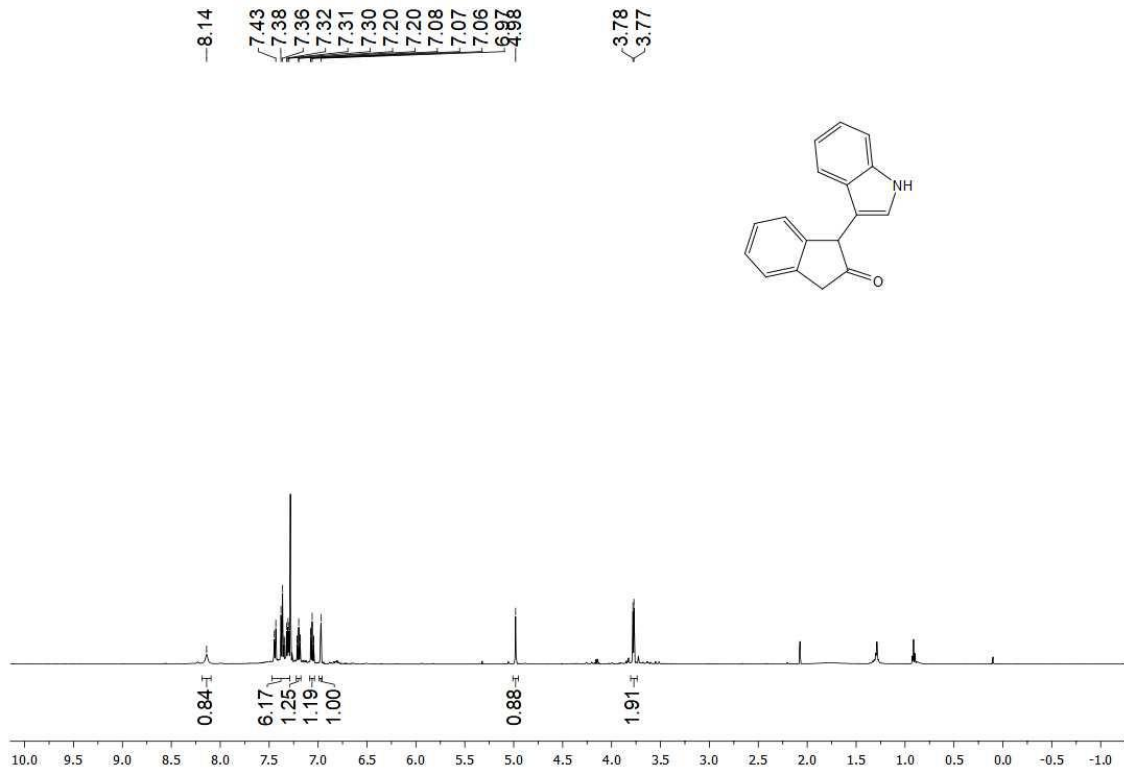
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 5,6-dihidro-12H-benzo[a]xanten-12-ona



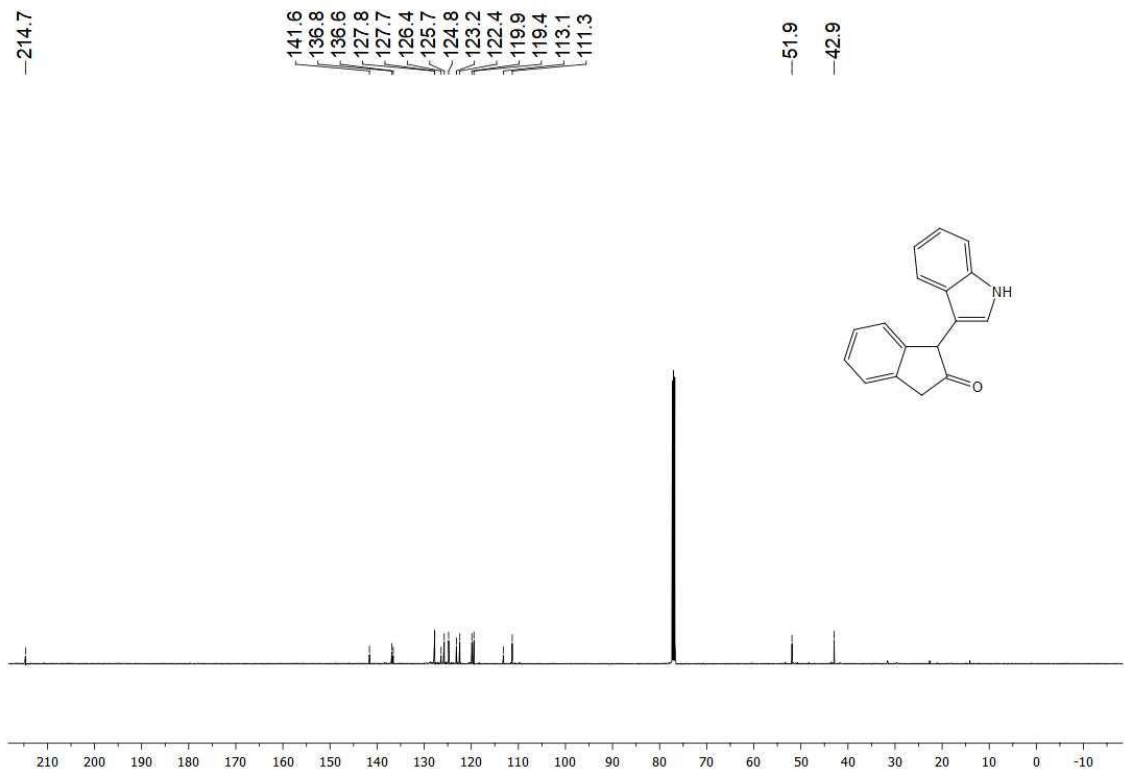
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 5,6-dihidro-12H-benzo[a]xanten-12-ona



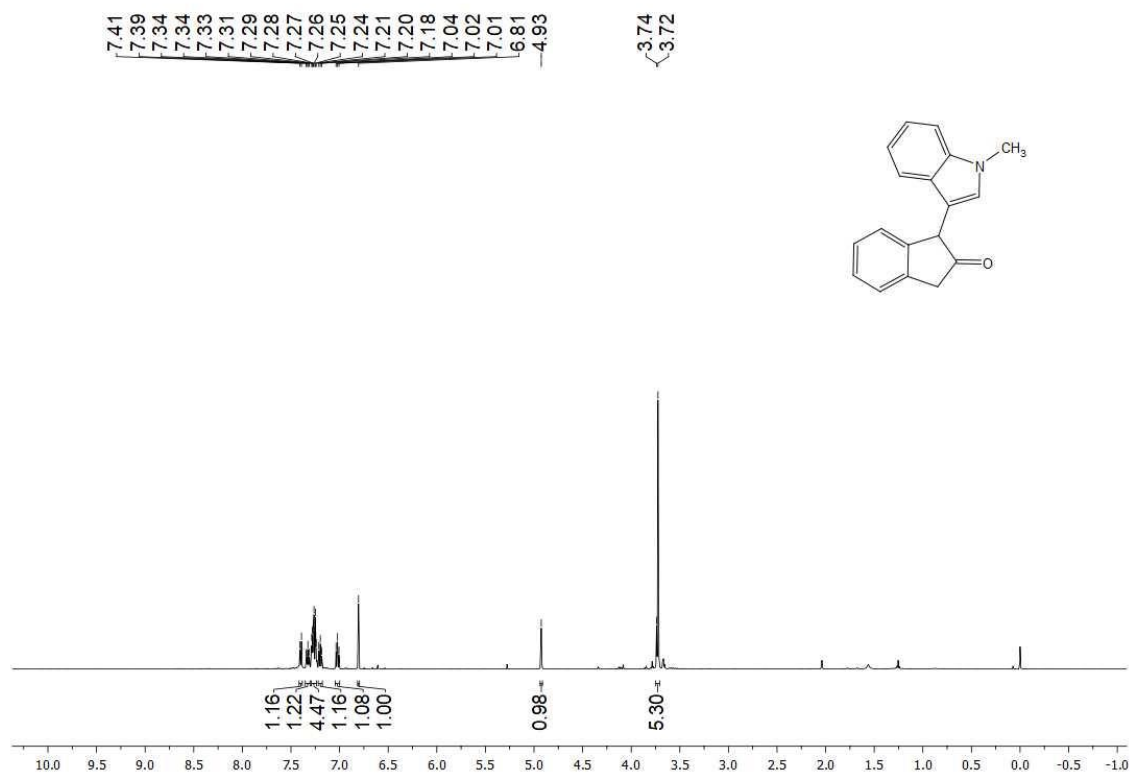
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17a**



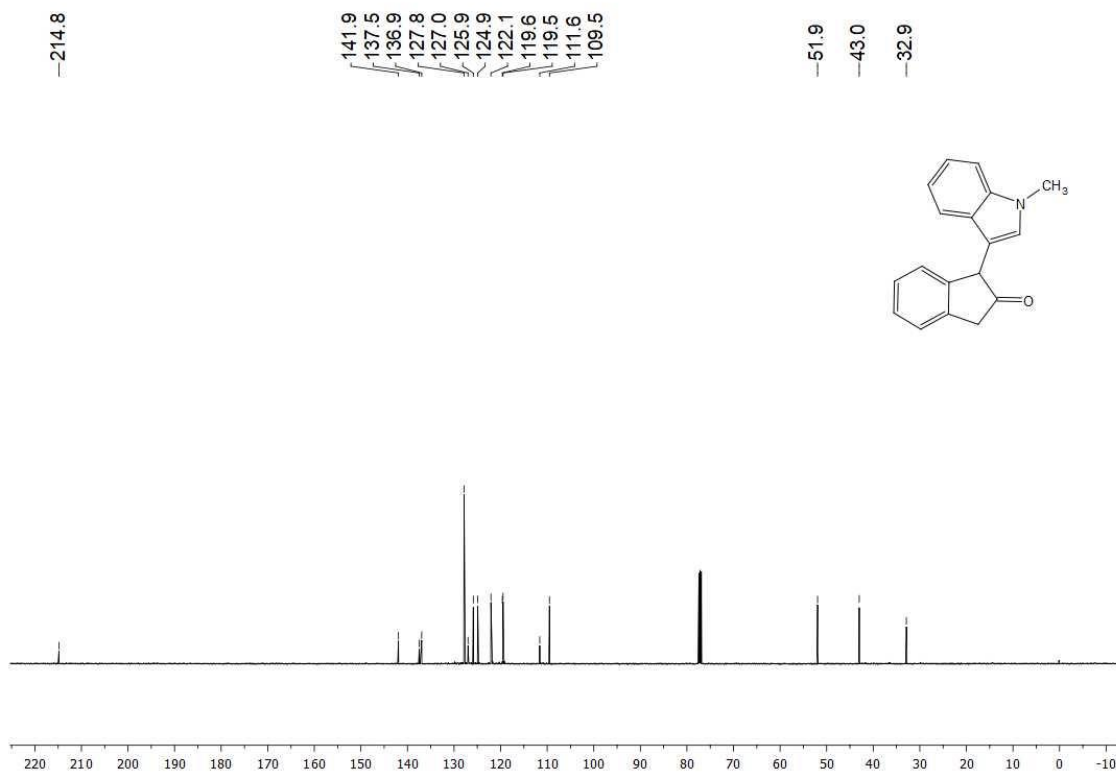
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17a**



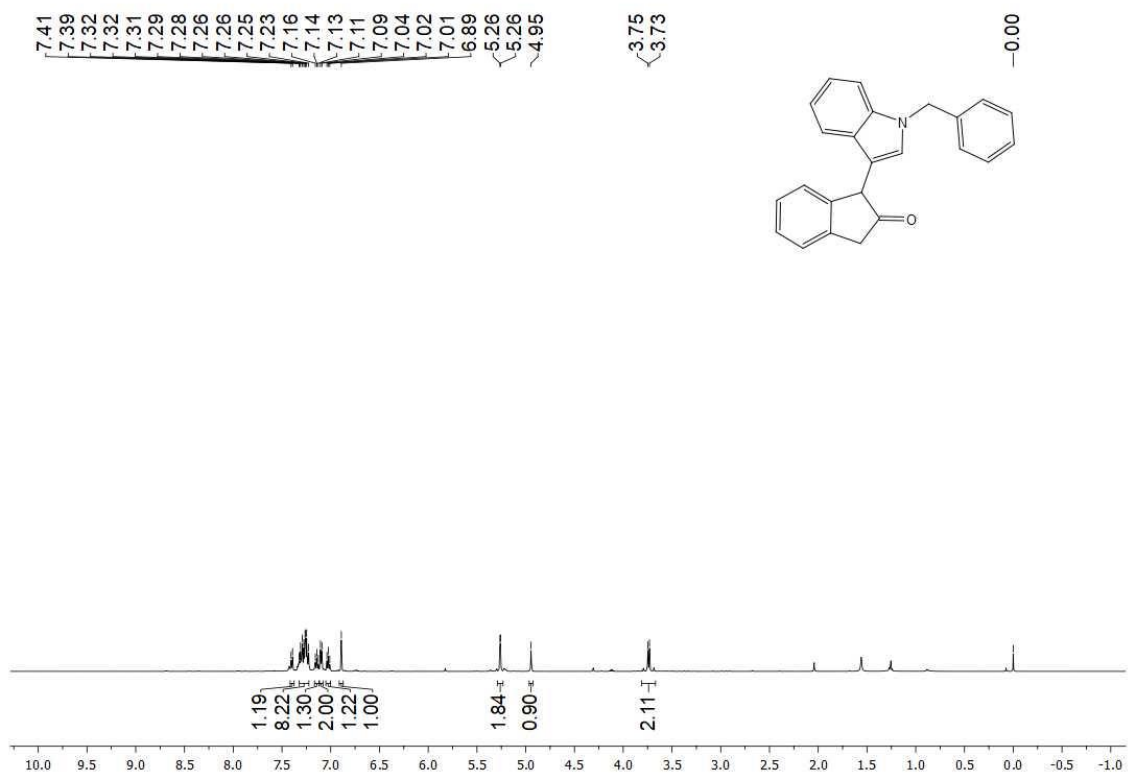
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17b**



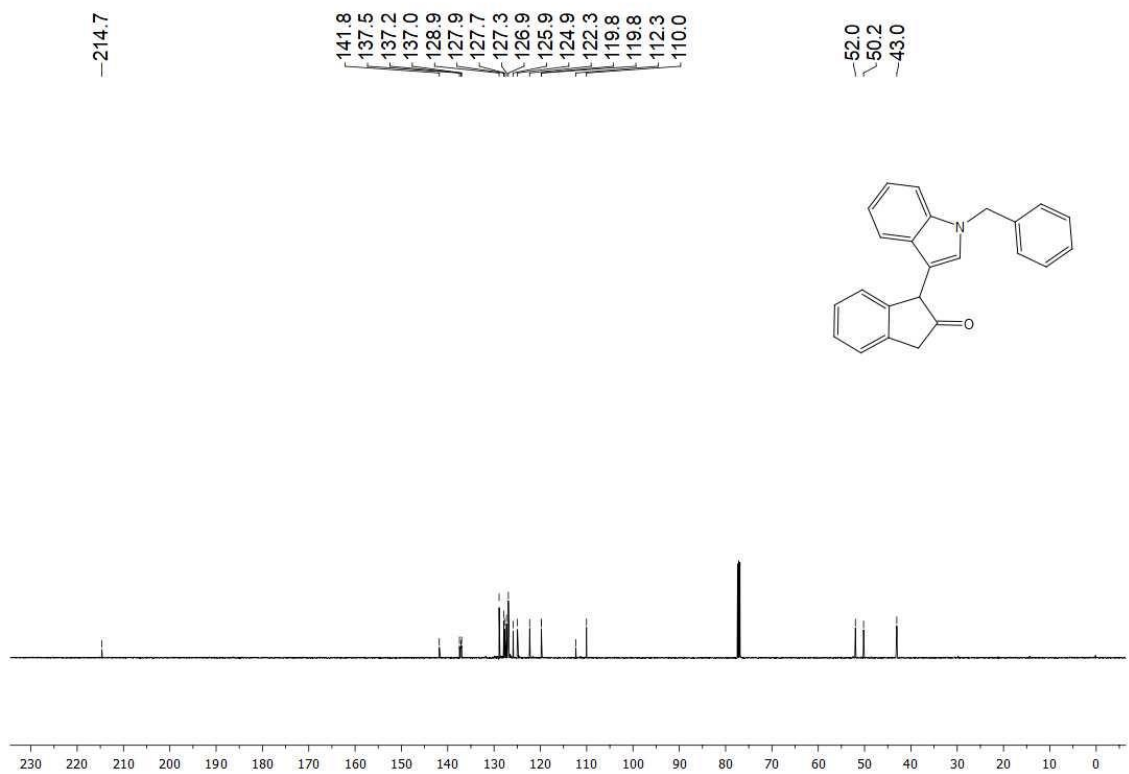
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17b**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17c**

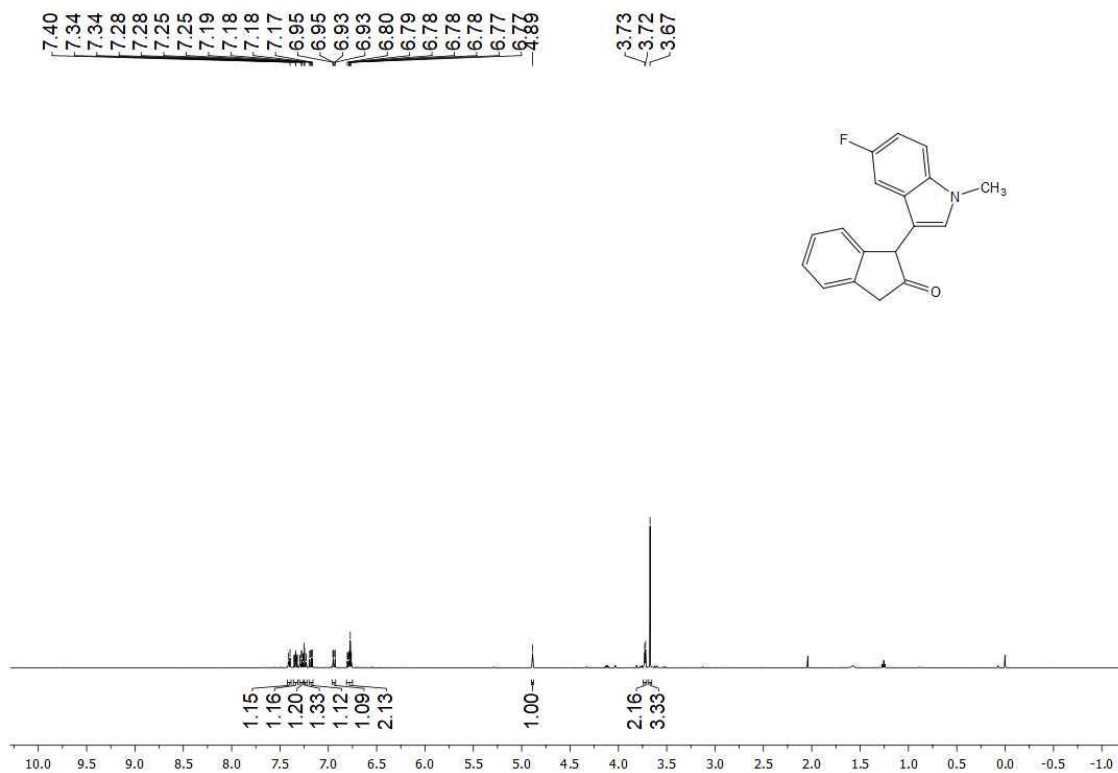


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17c**

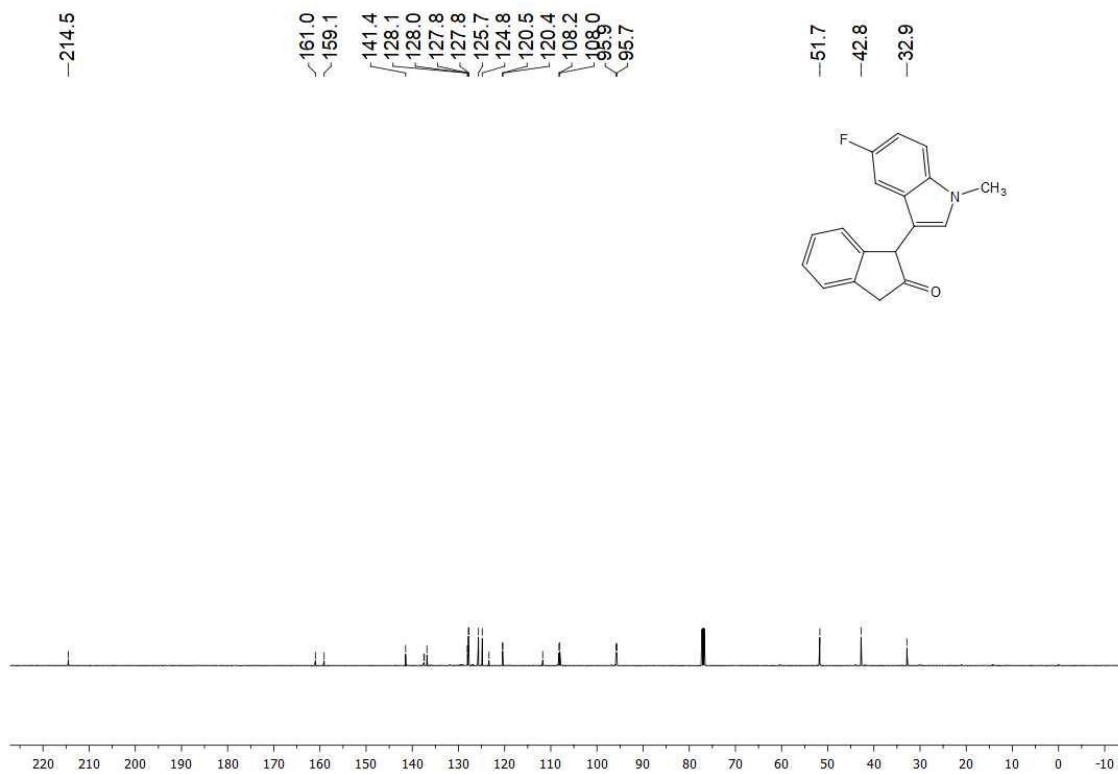




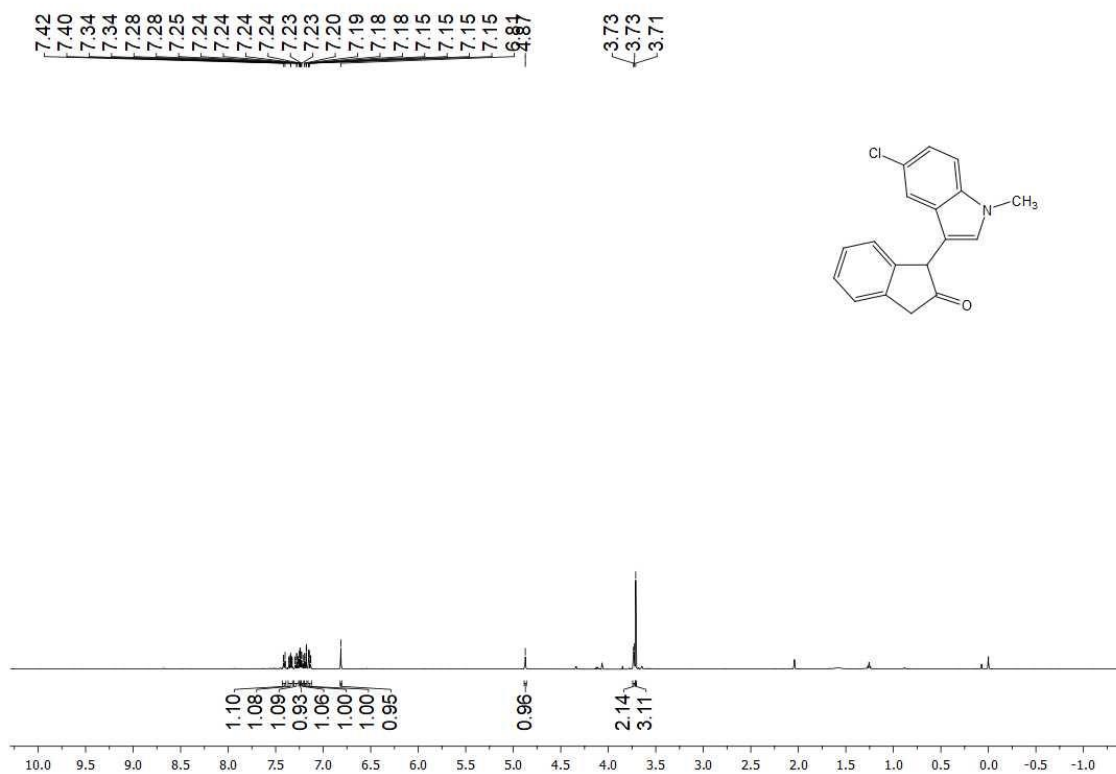
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17d**



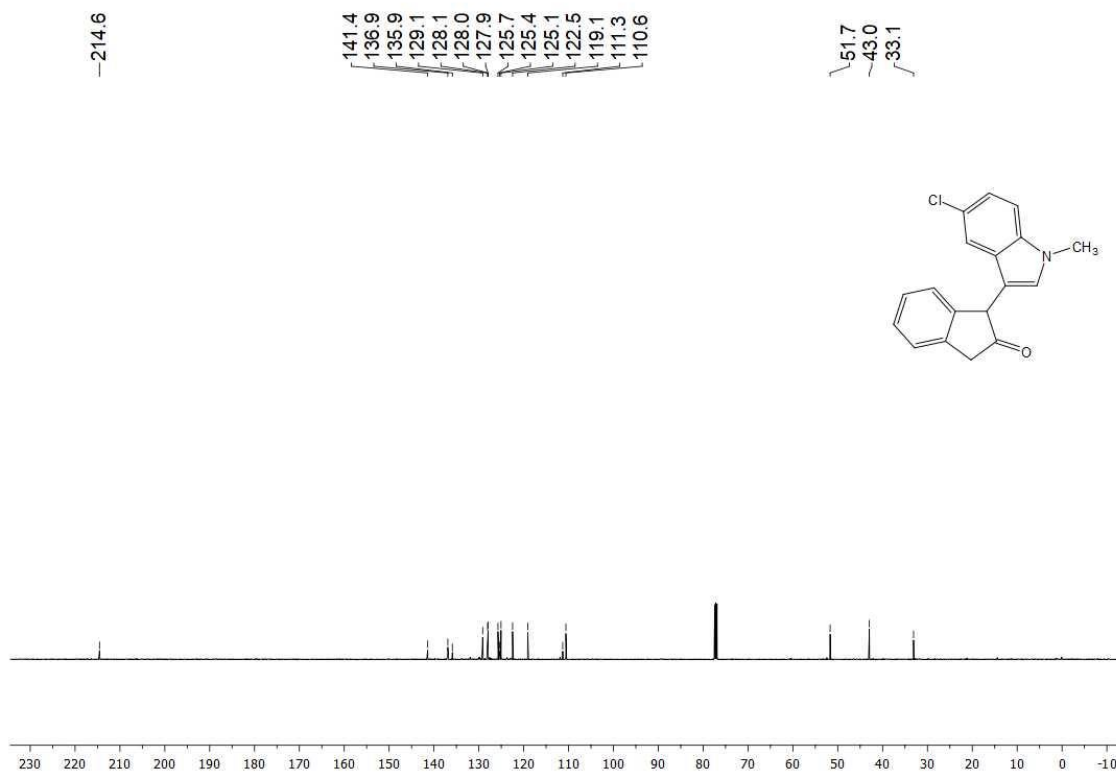
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17d**



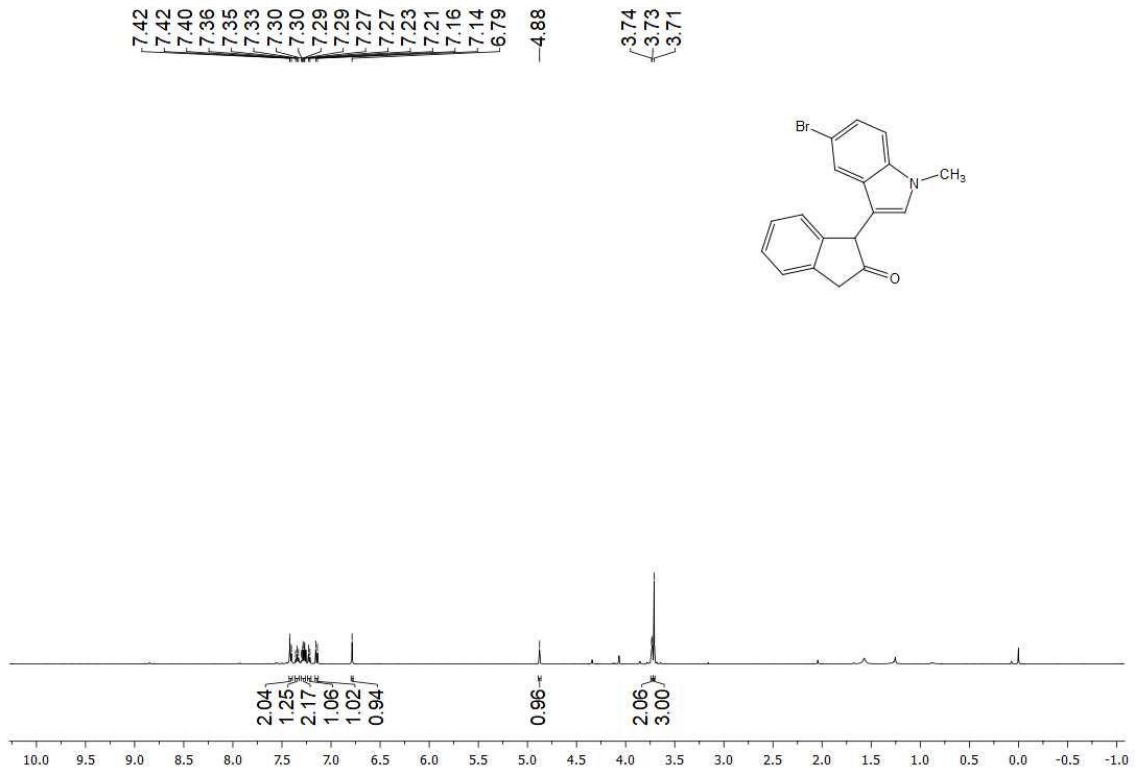
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17e**



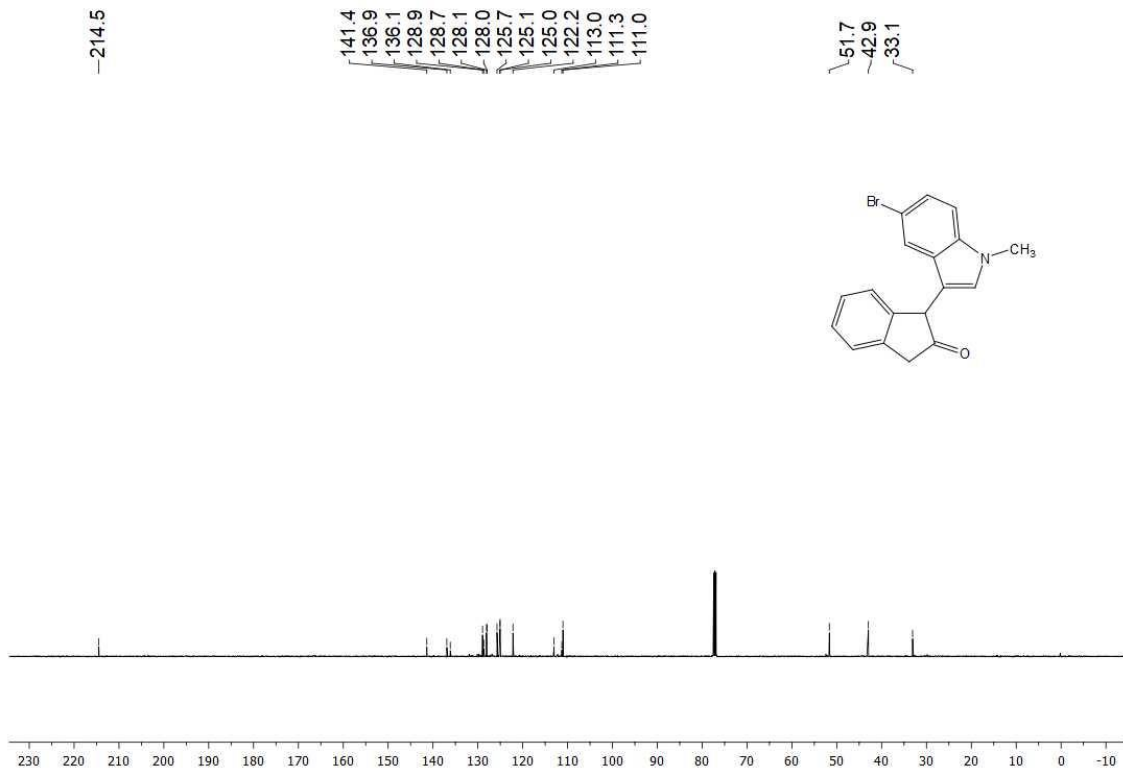
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17e**



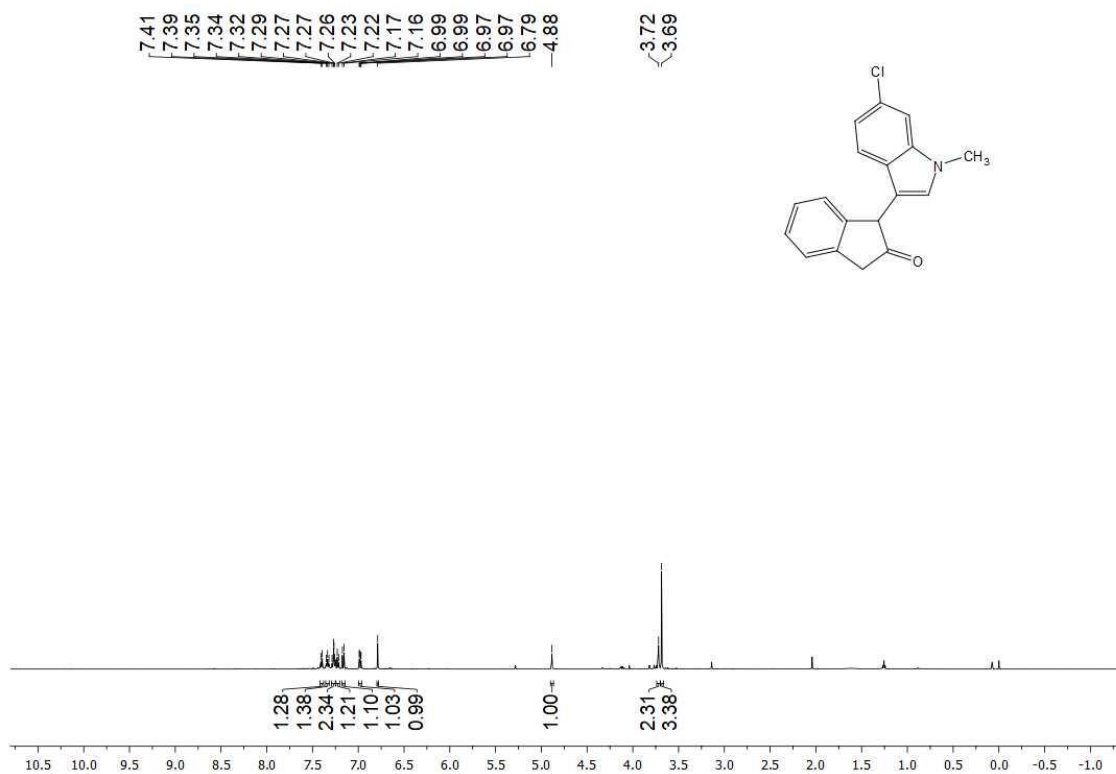
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17f**



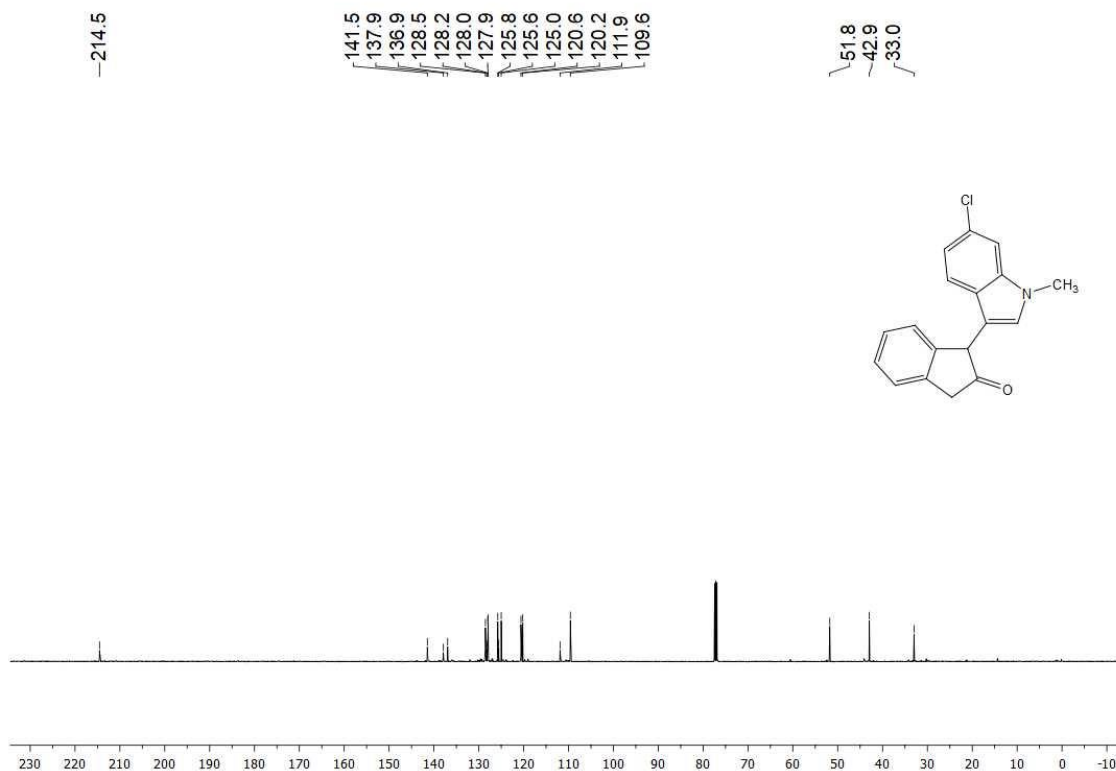
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17f**



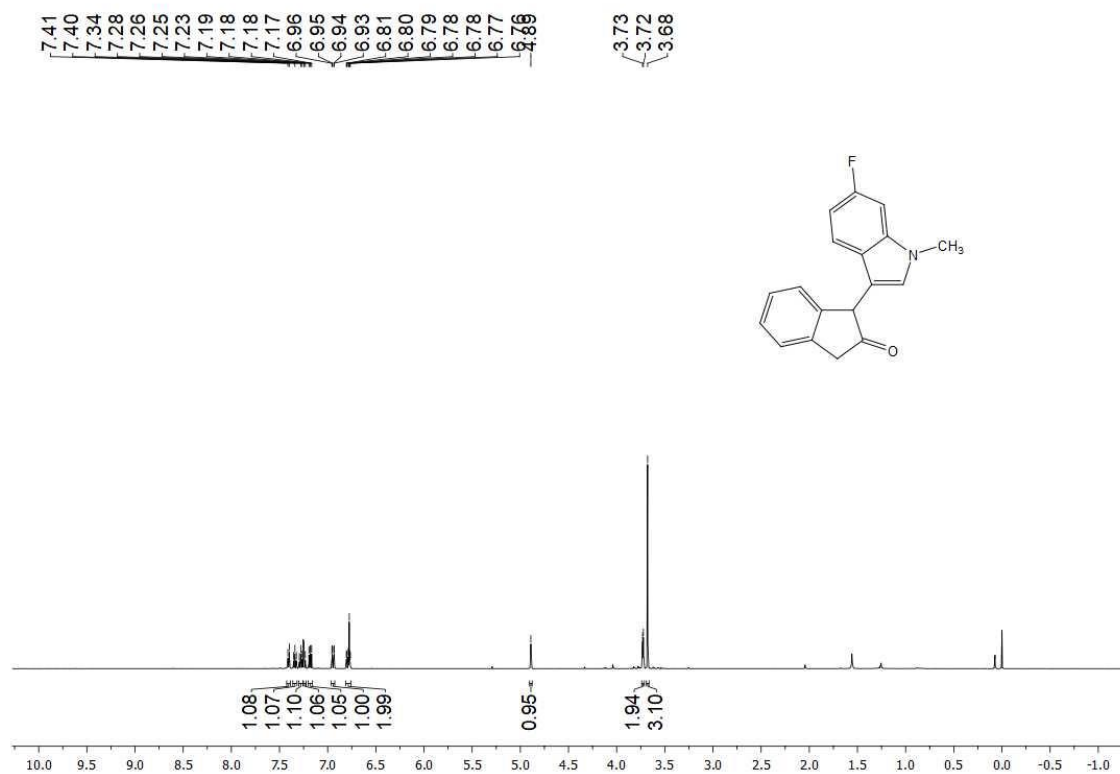
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17g**



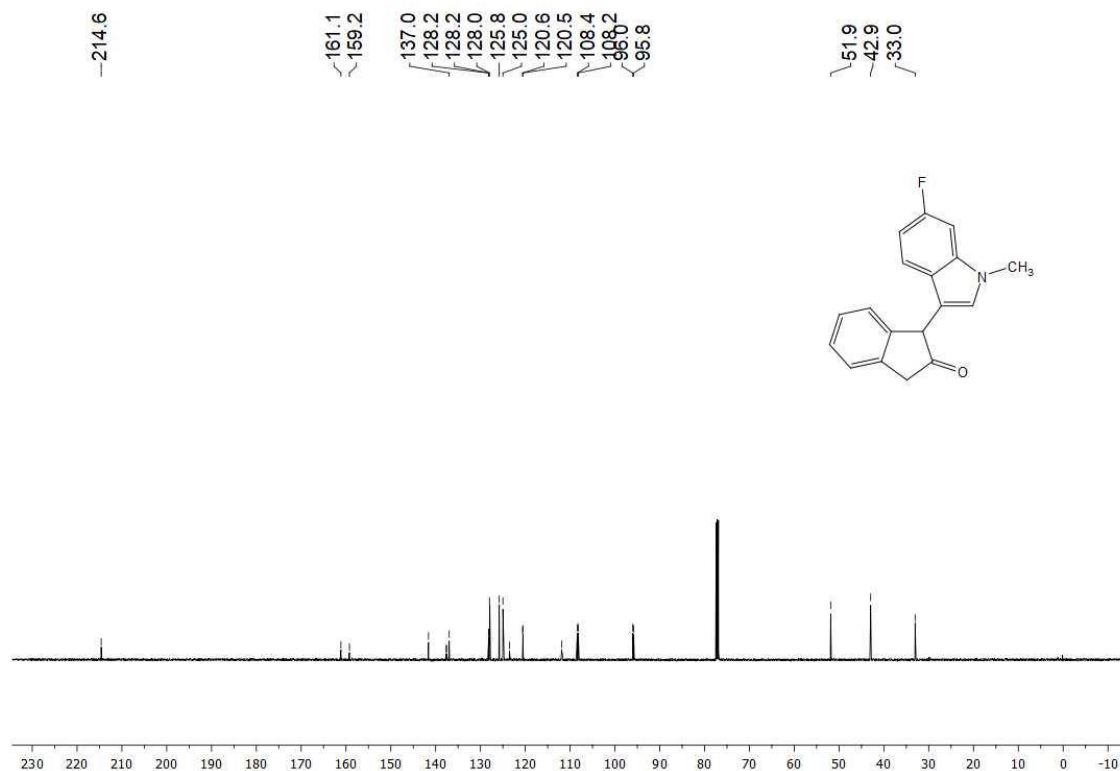
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17g**



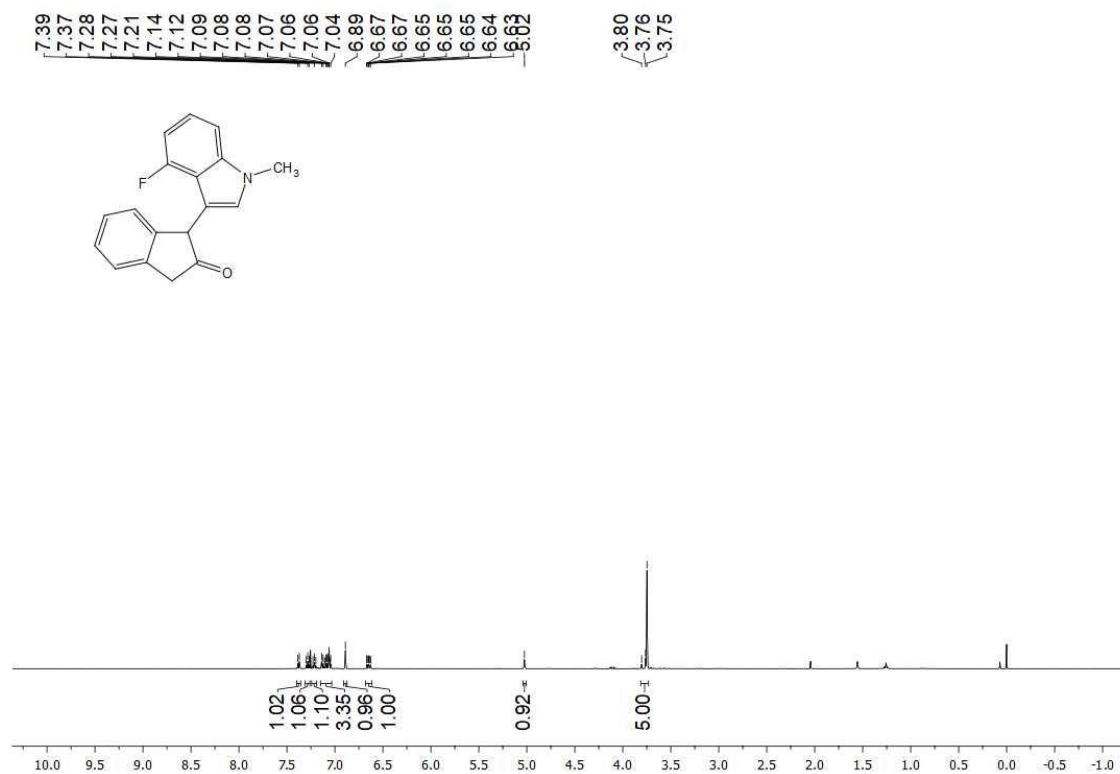
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17h**



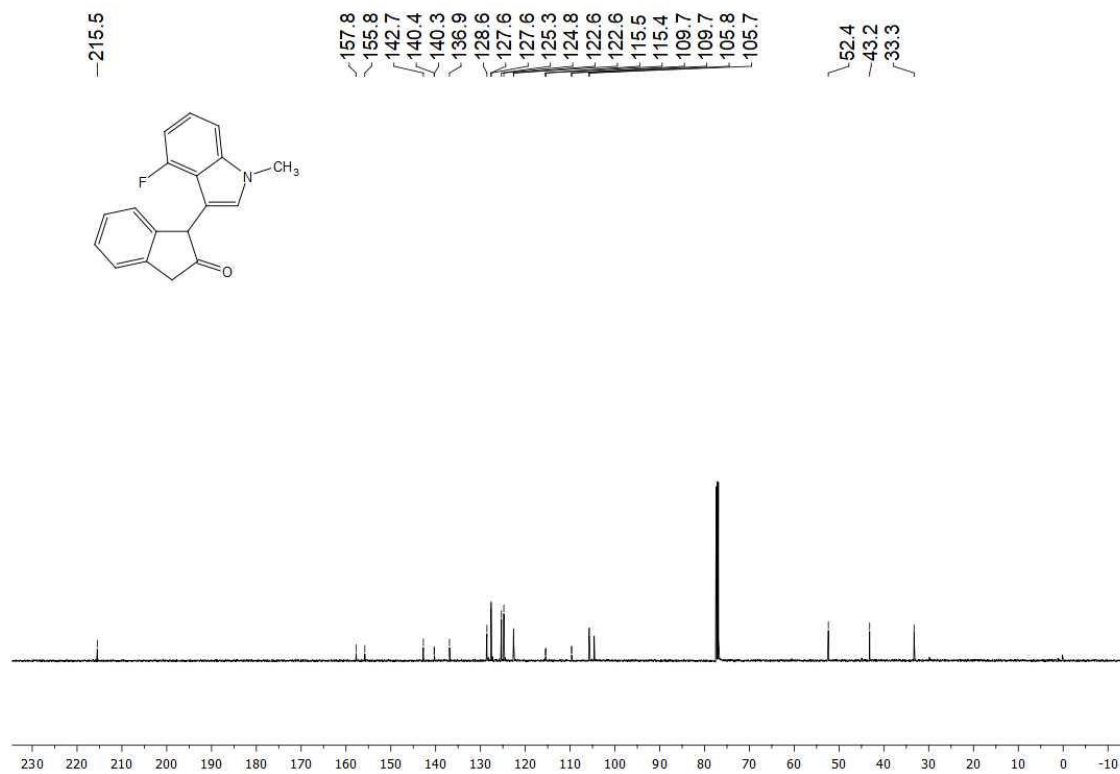
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17h**



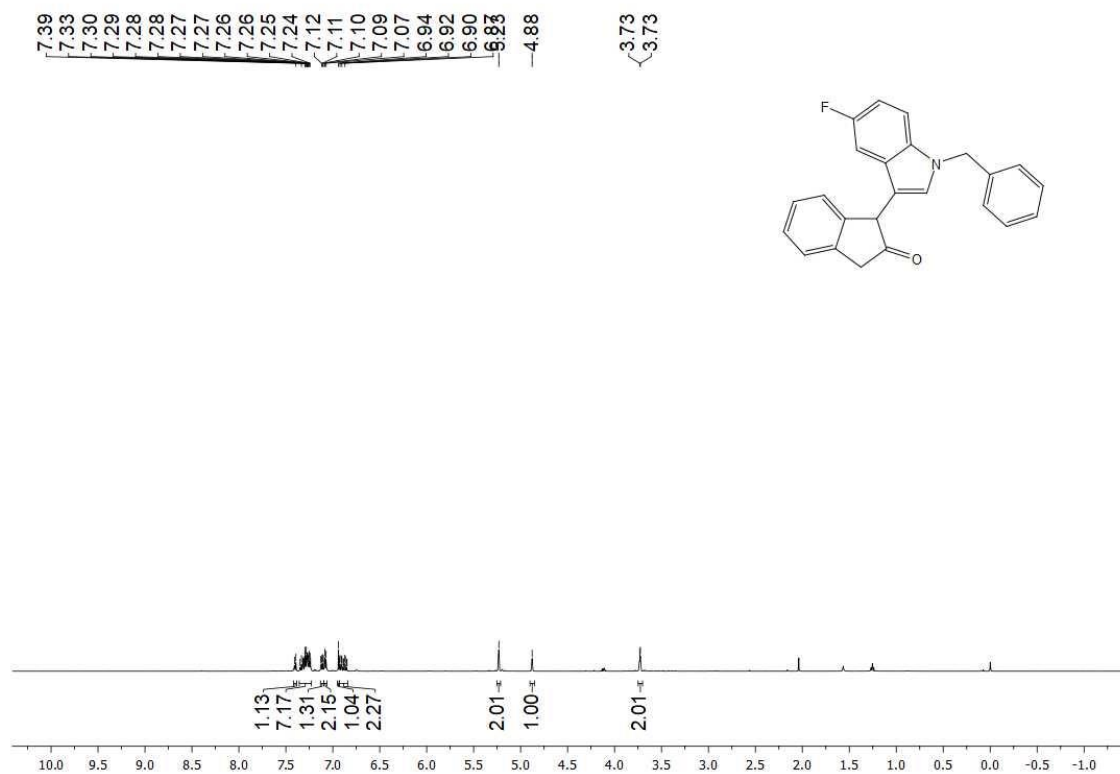
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17i**



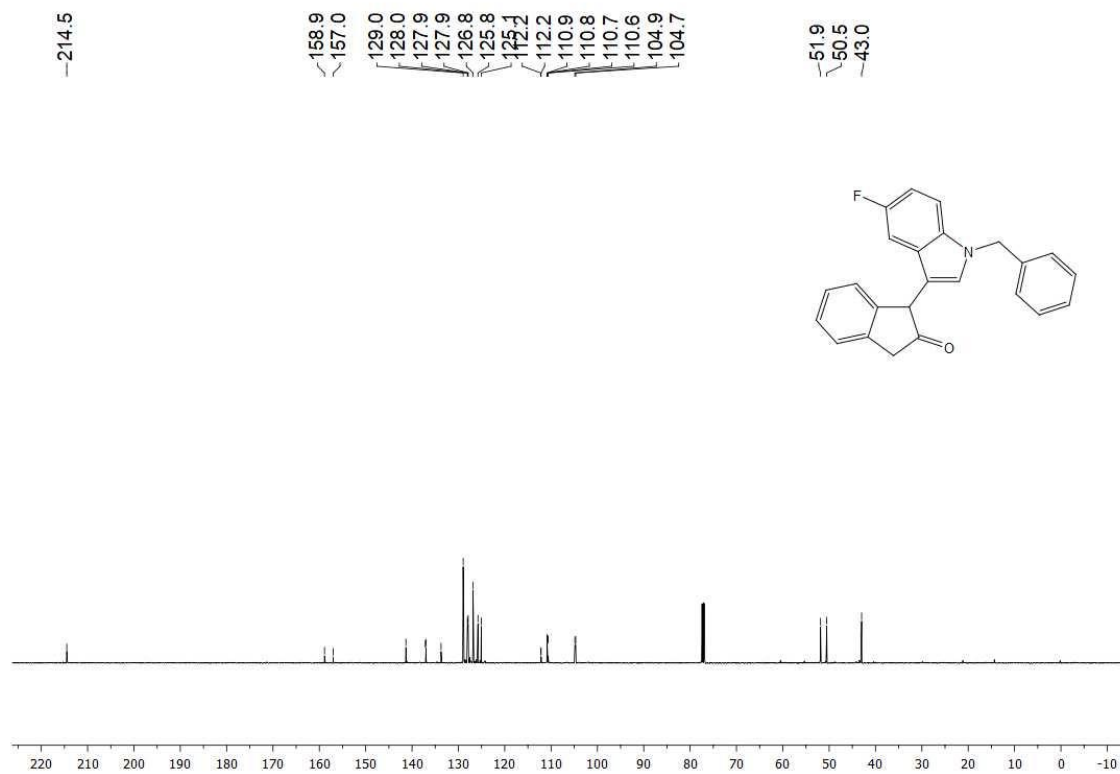
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17i**



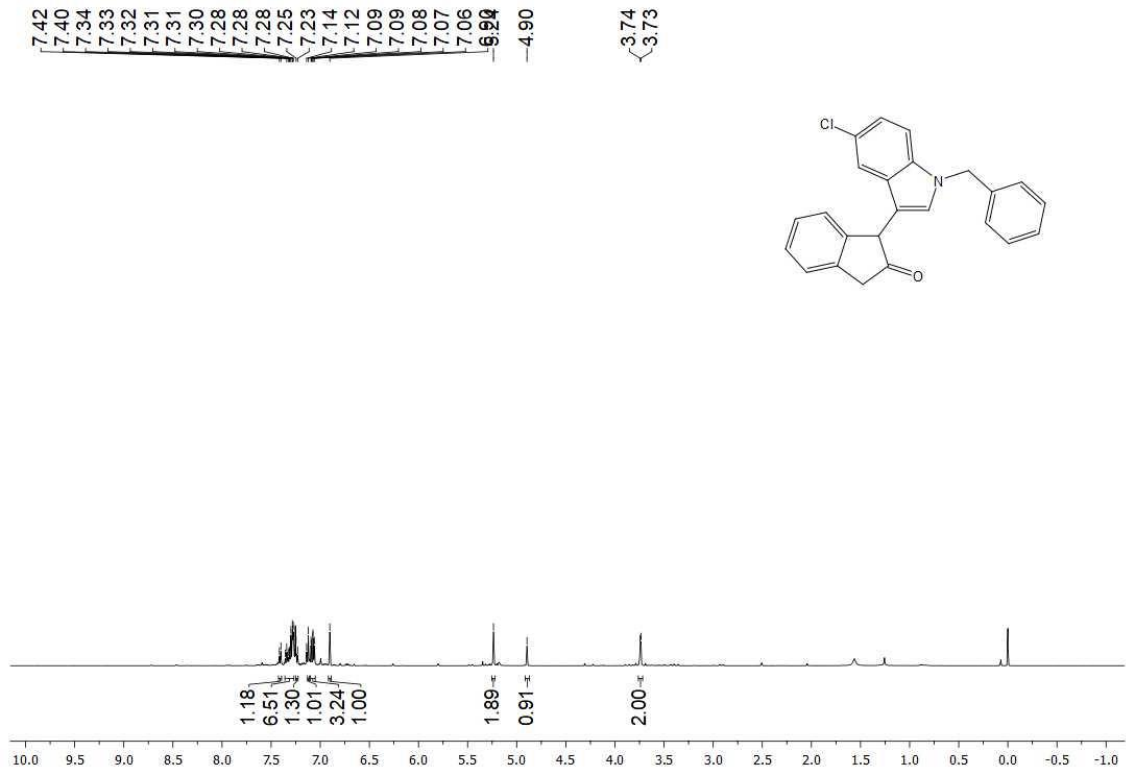
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17j**



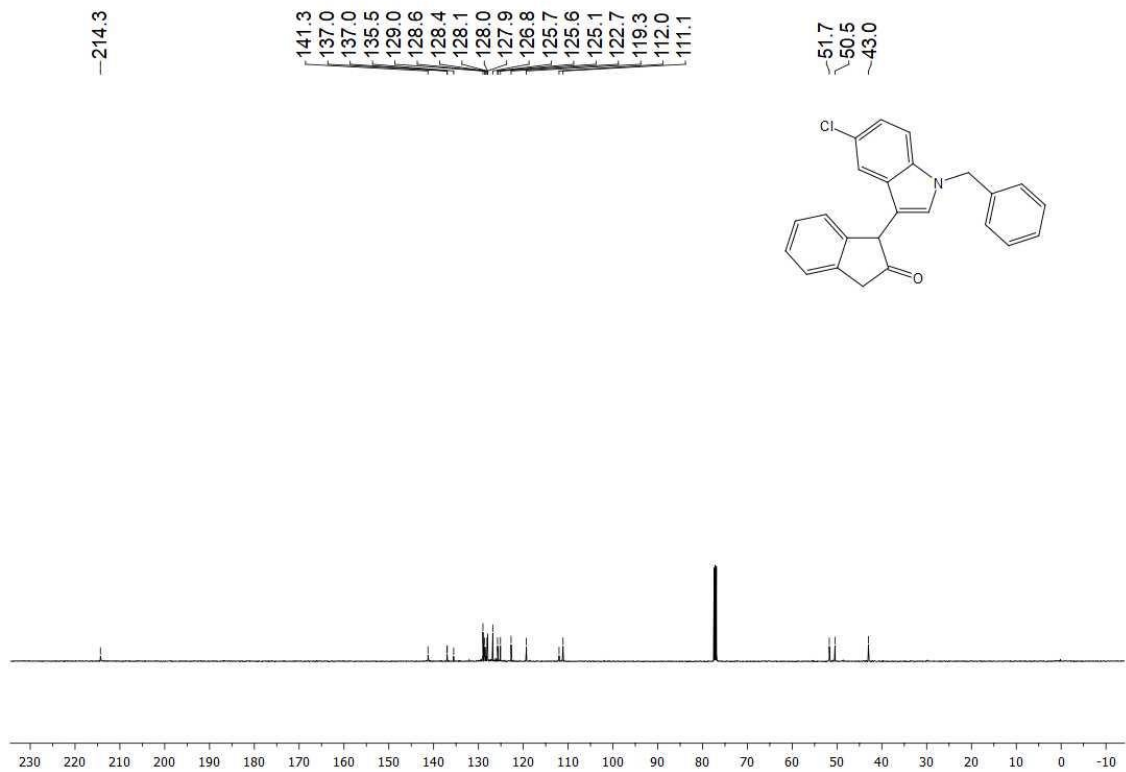
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17j**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17k**

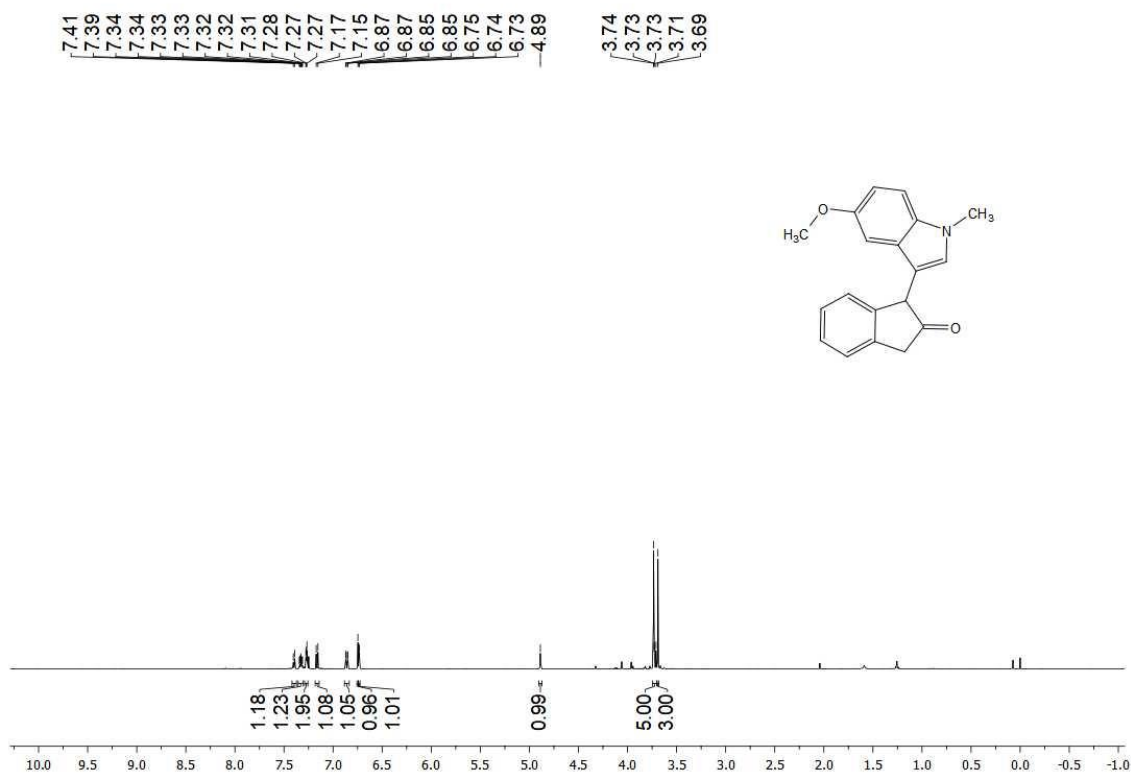


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17k**

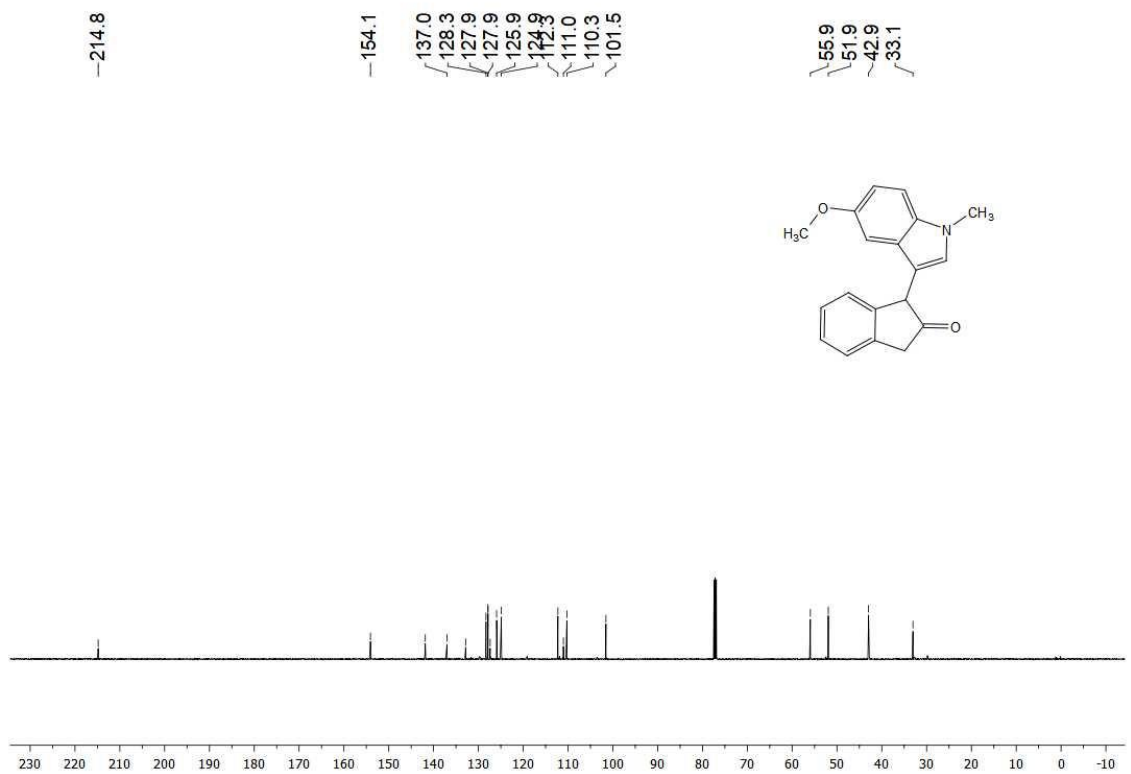




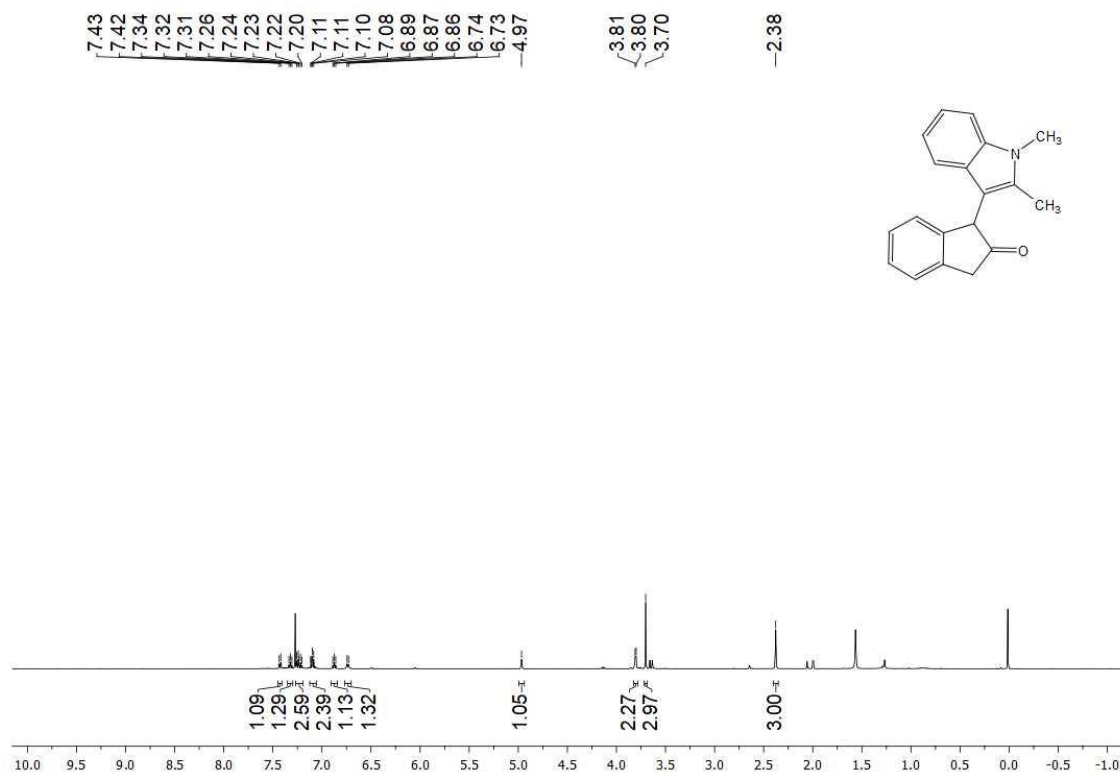
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17n**



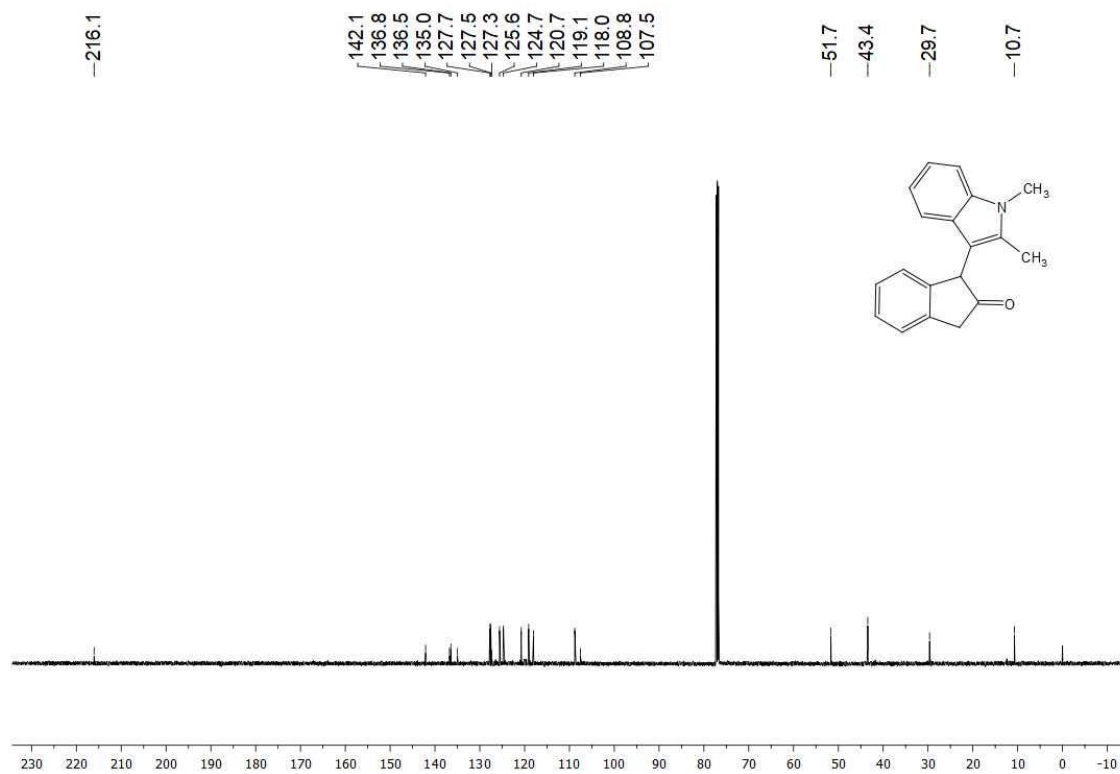
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17n**



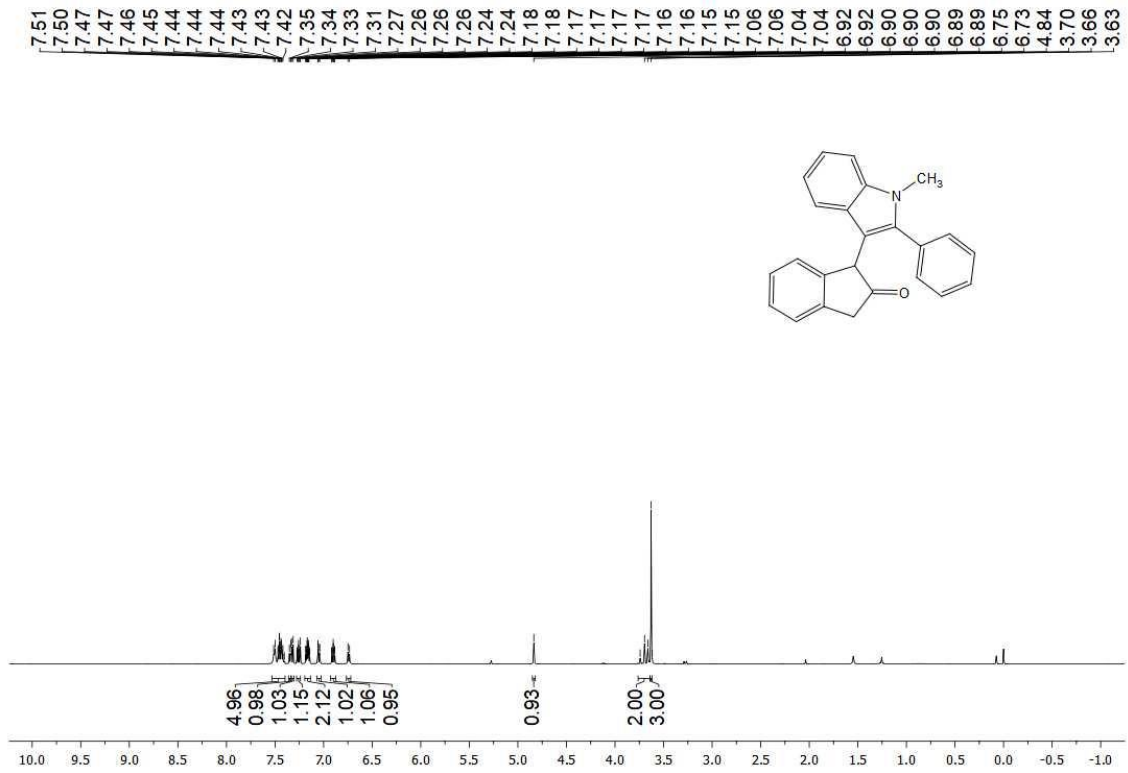
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17o**



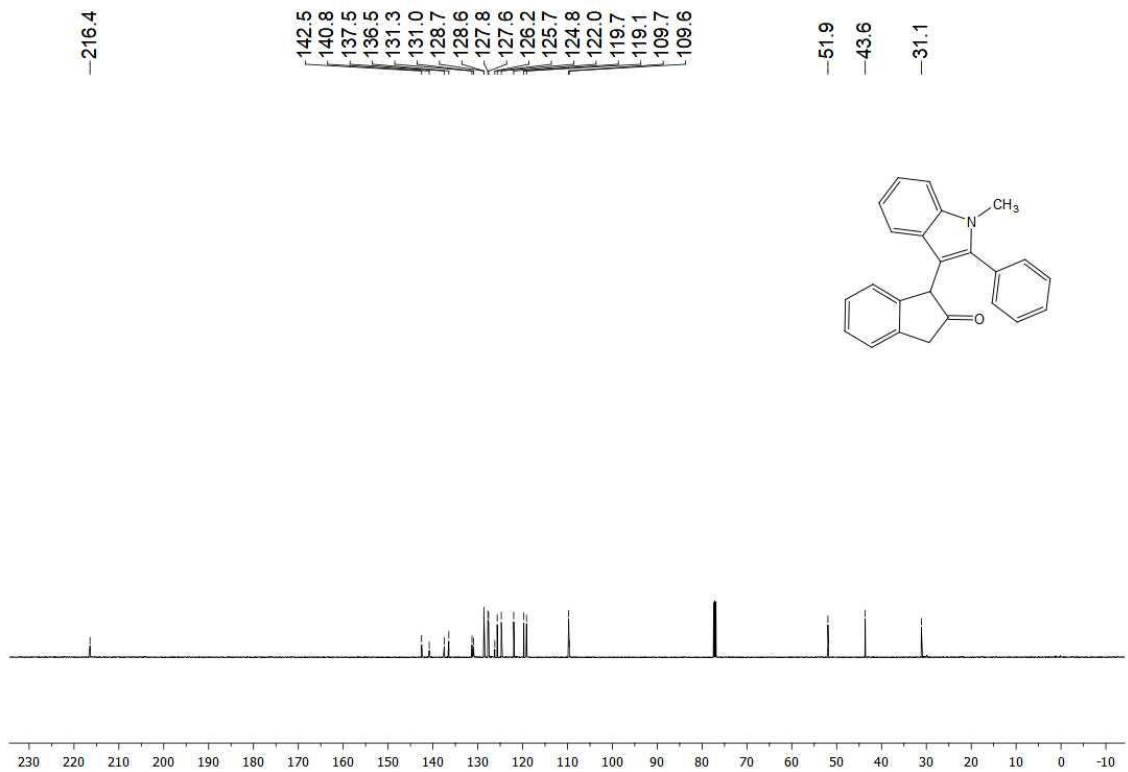
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17o**



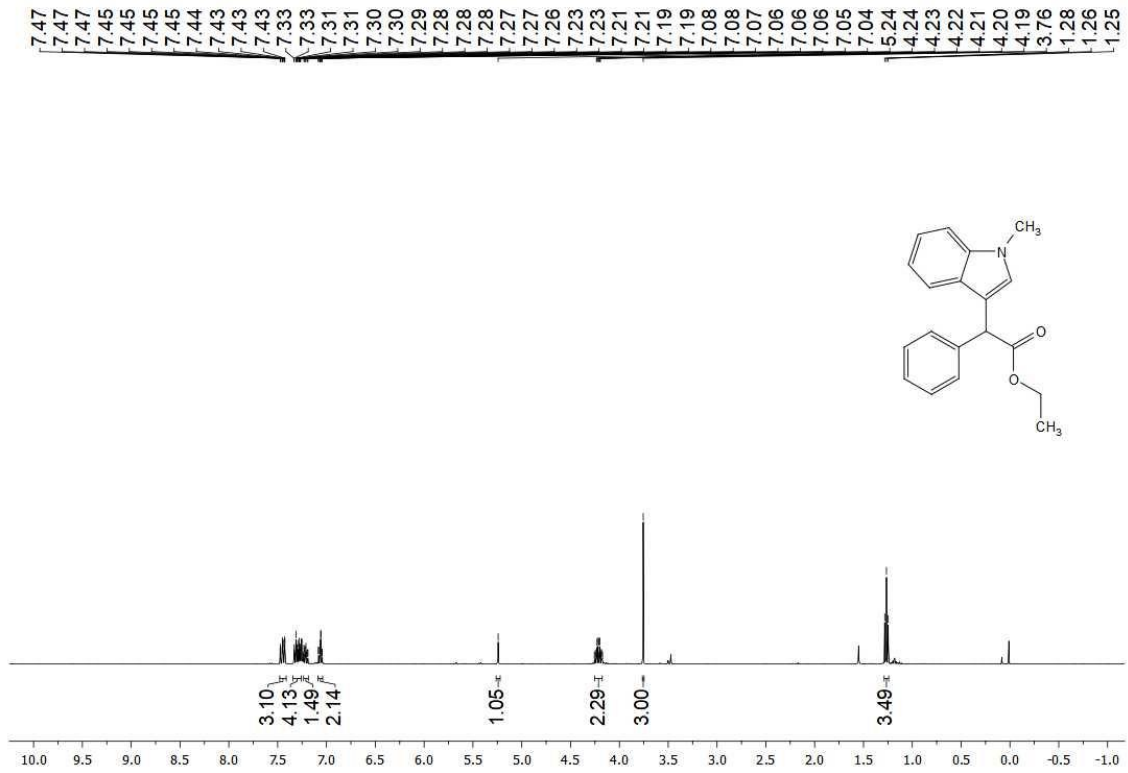
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17p**



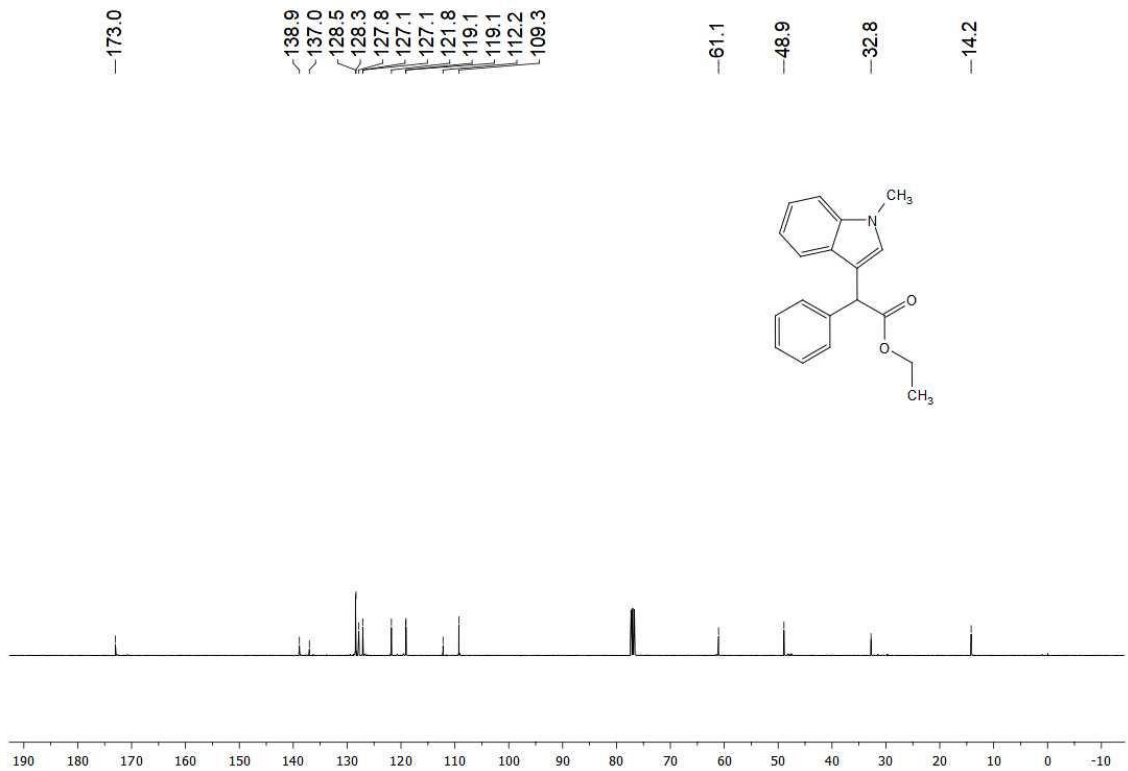
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17p**



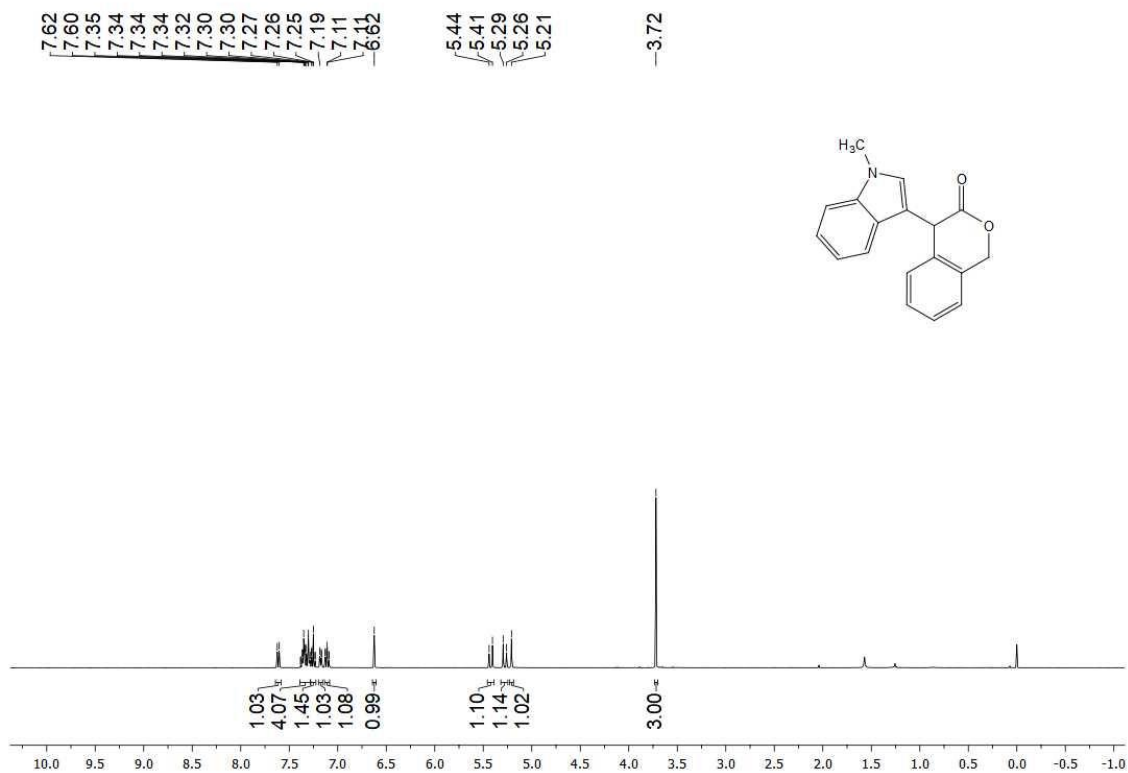
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17q**



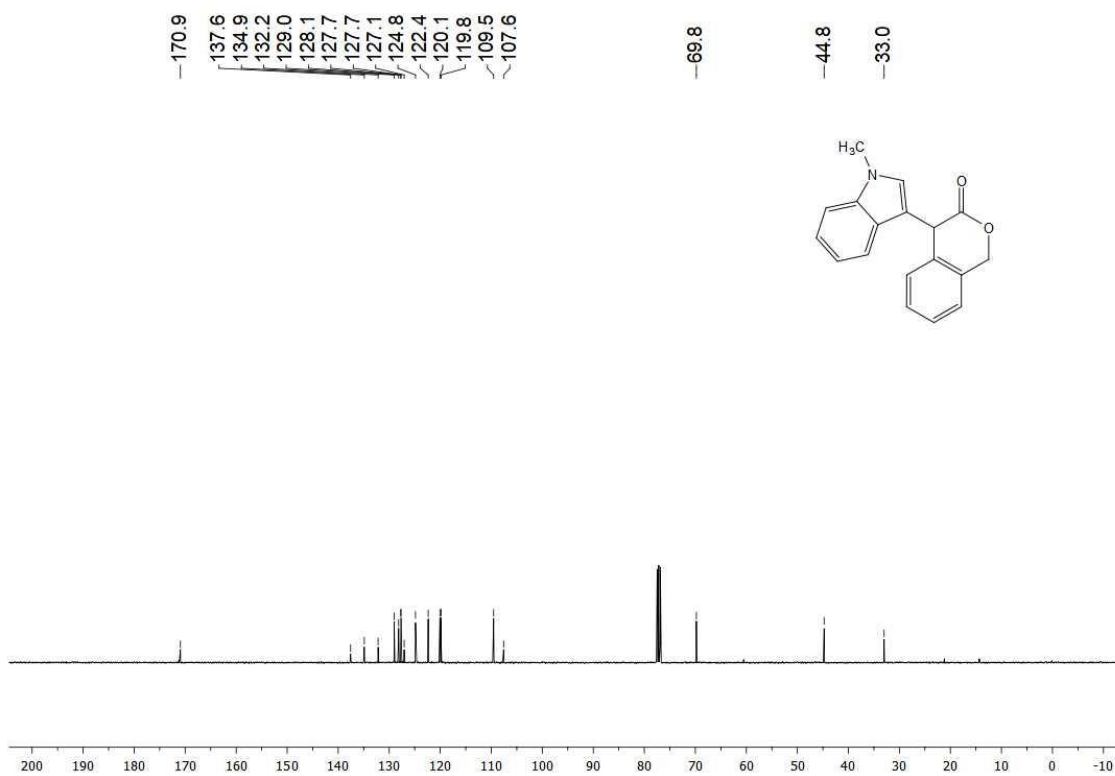
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17q**



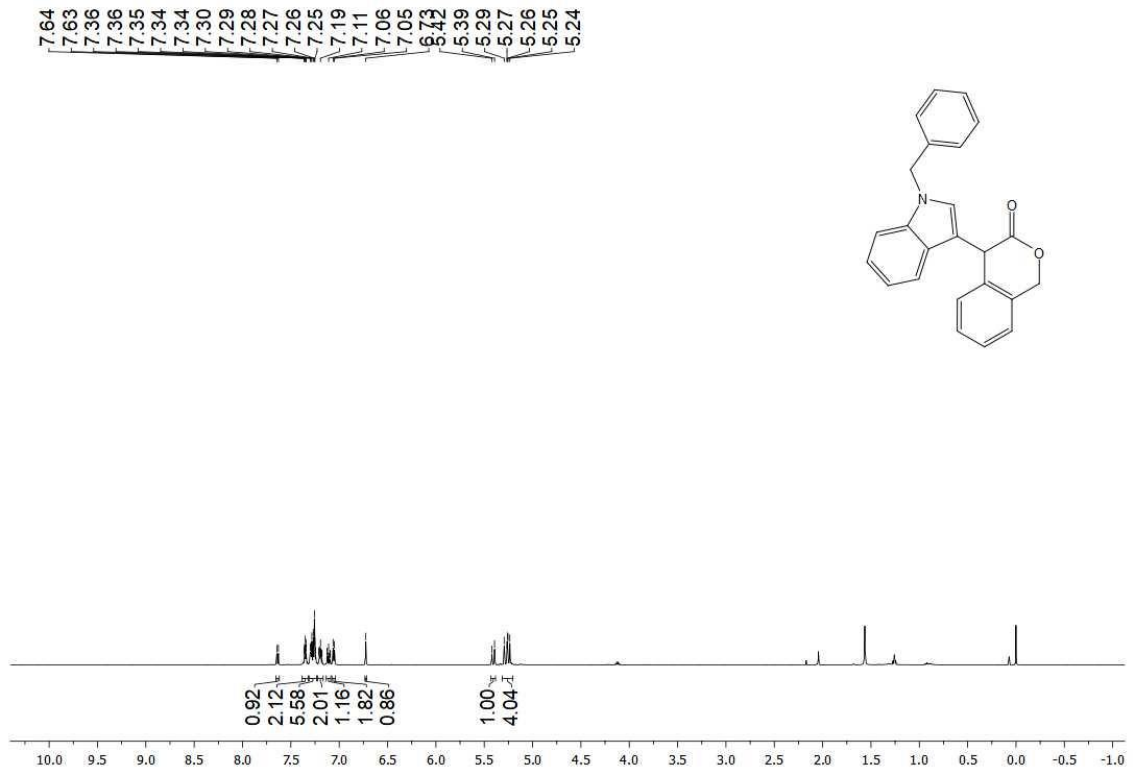
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **18a**



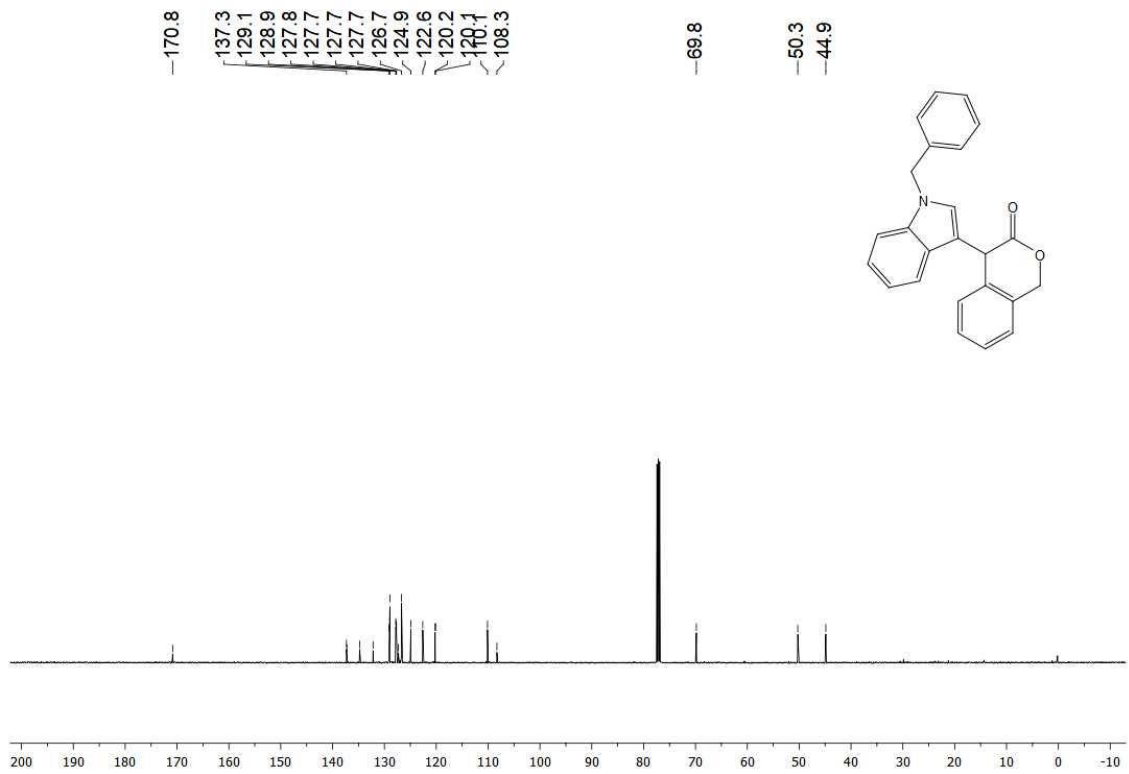
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **18a**



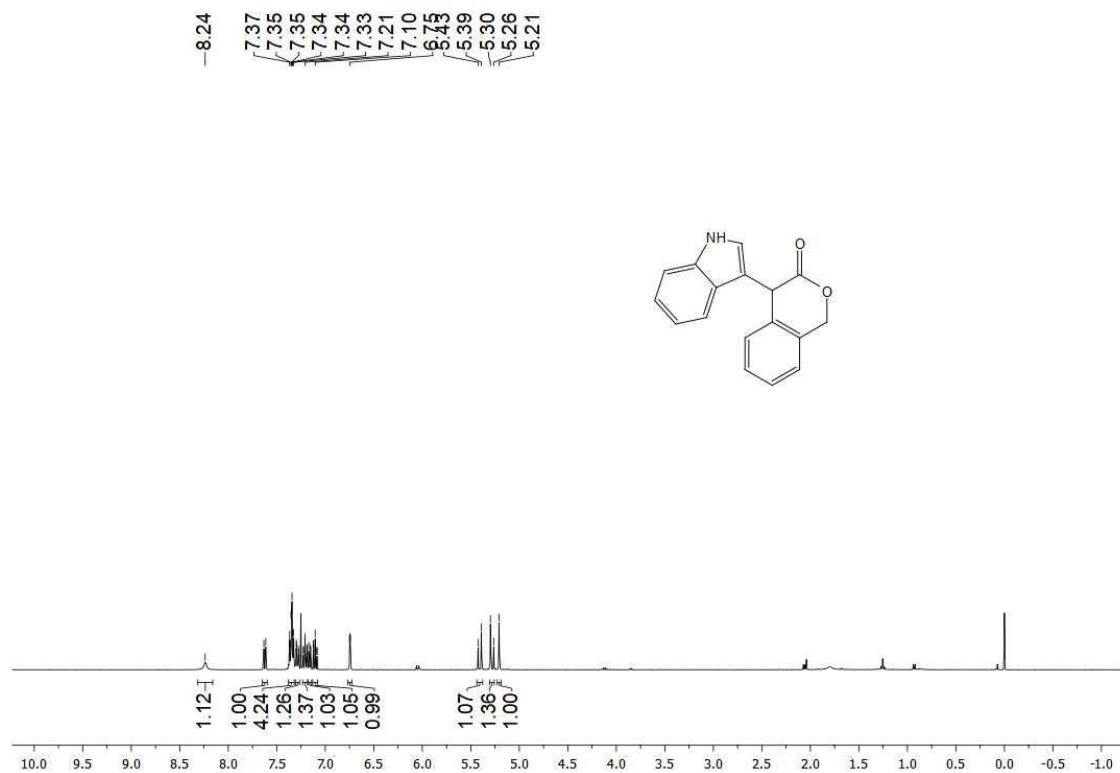
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18b**



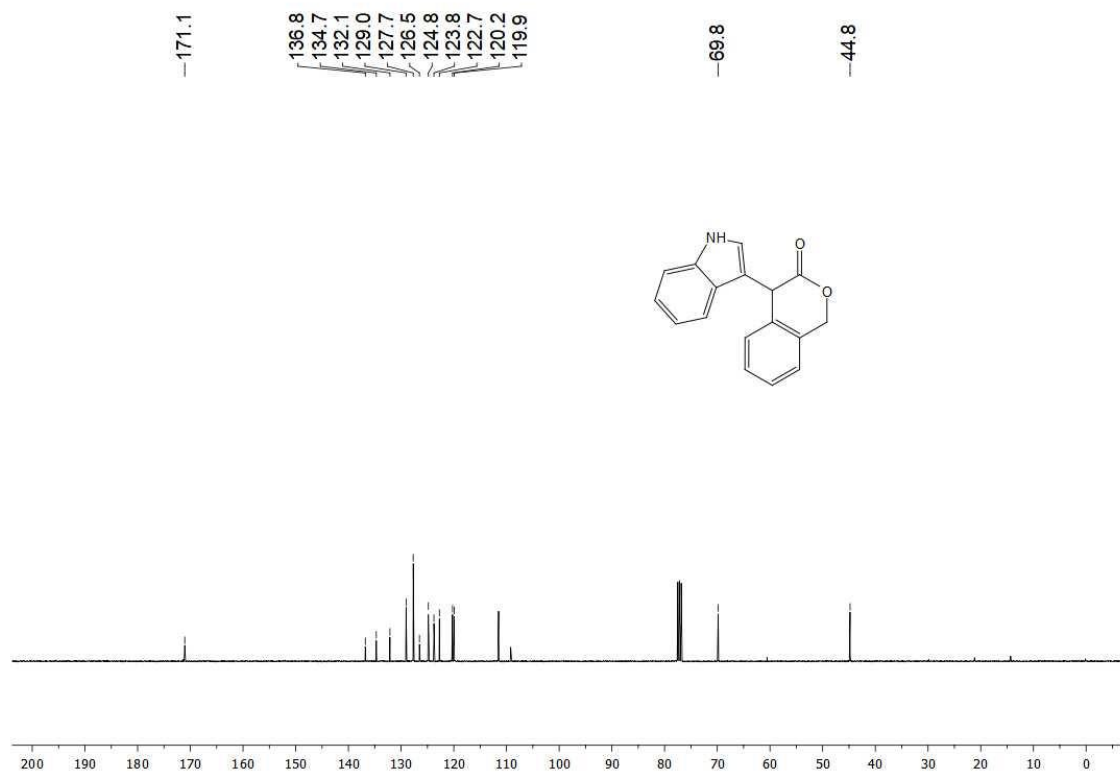
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18b**



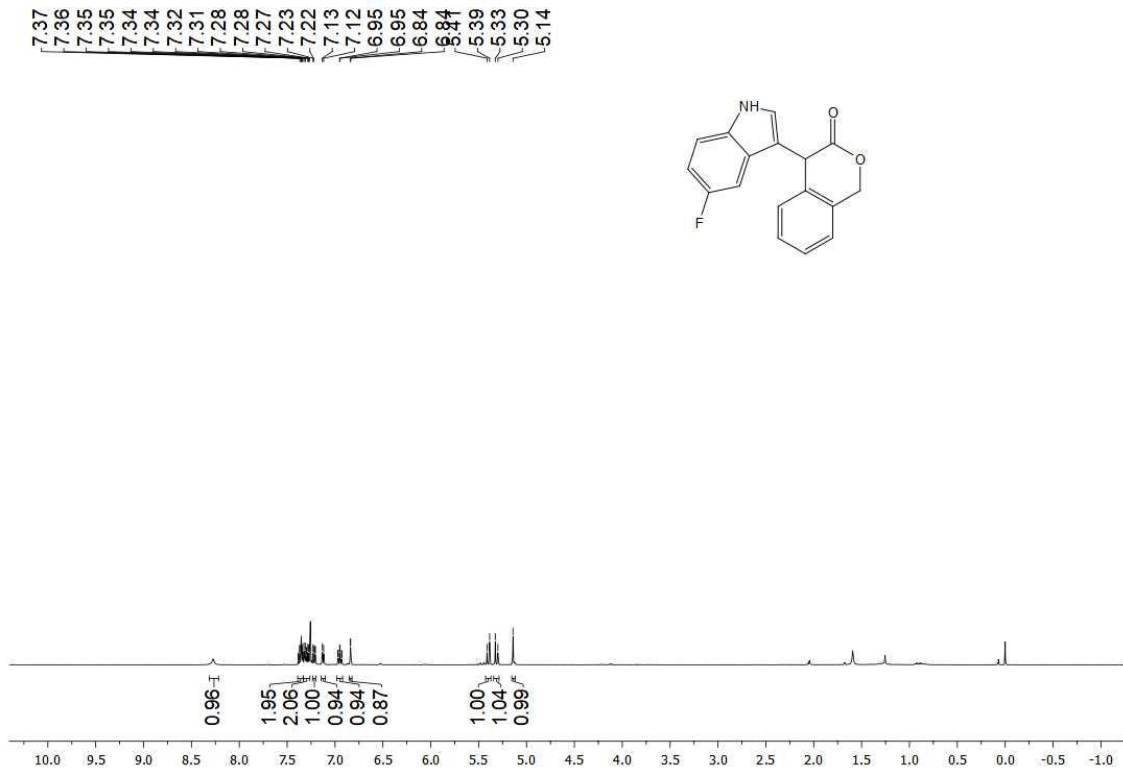
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **18**



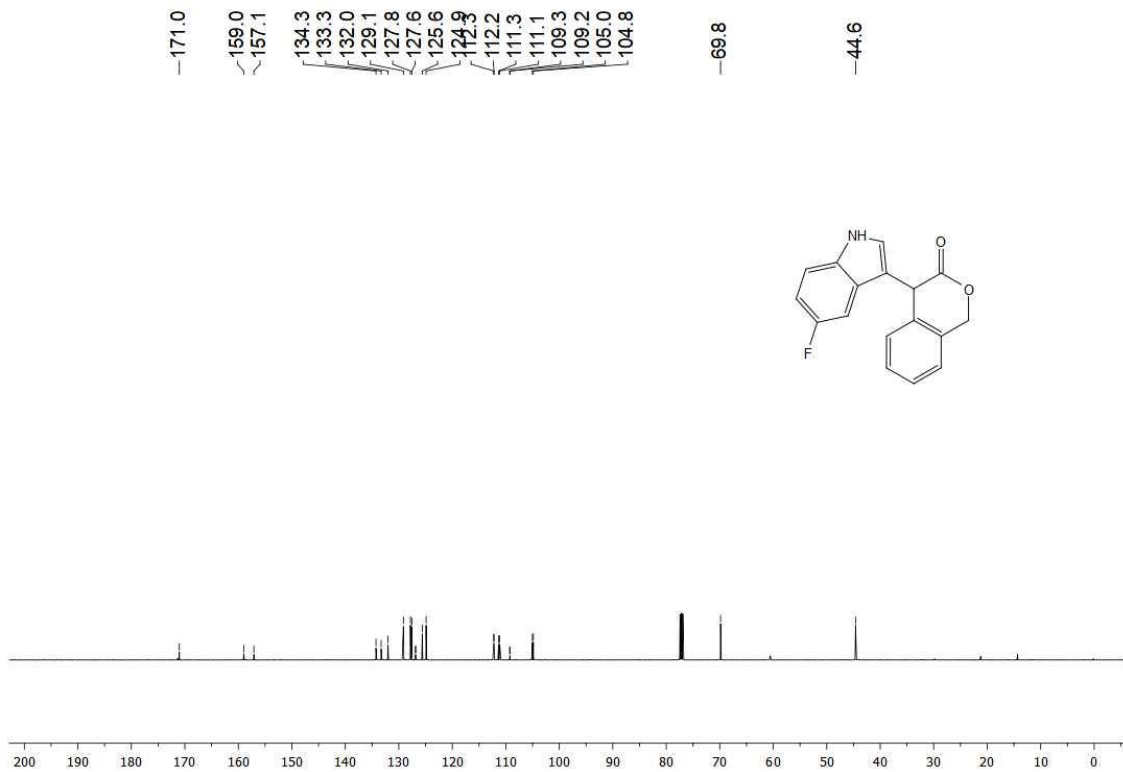
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **18d**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18e**

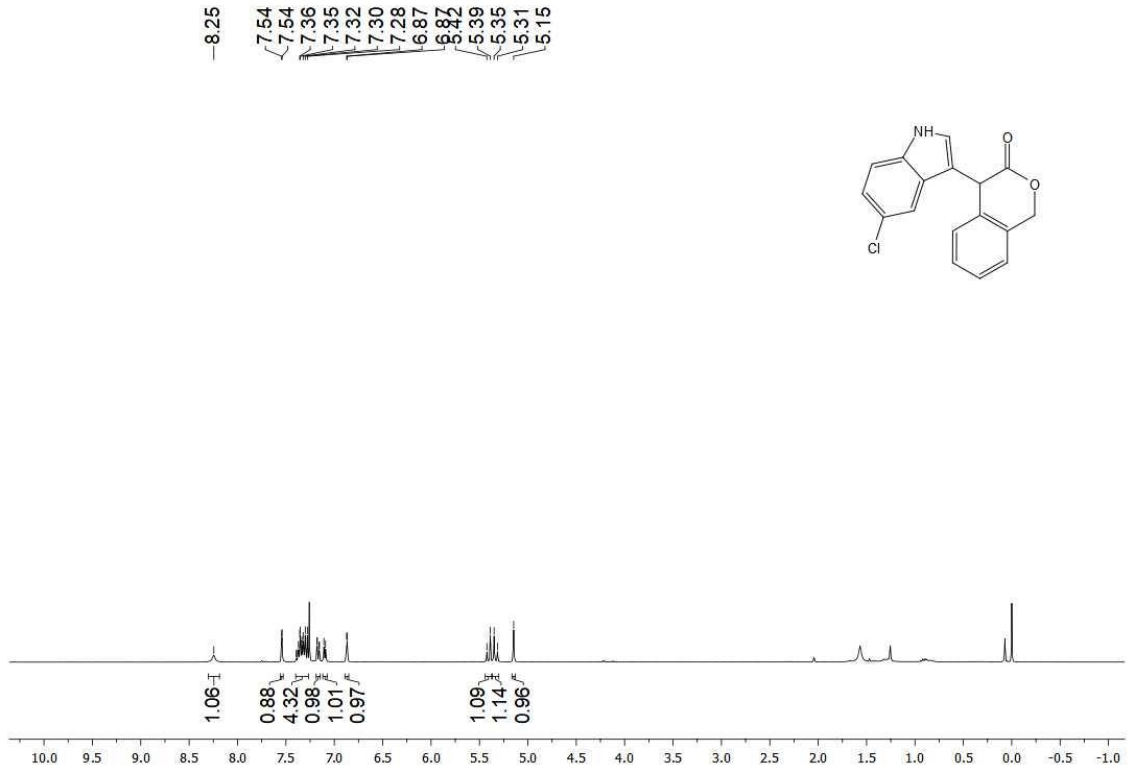


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18e**

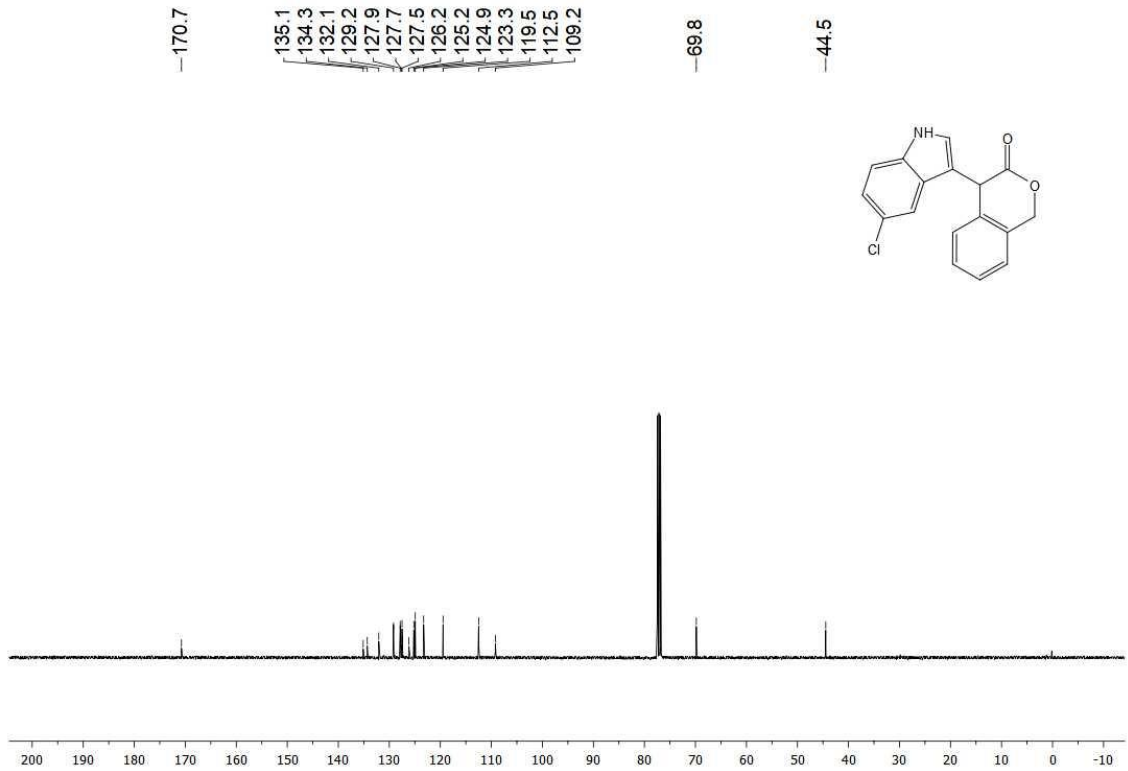




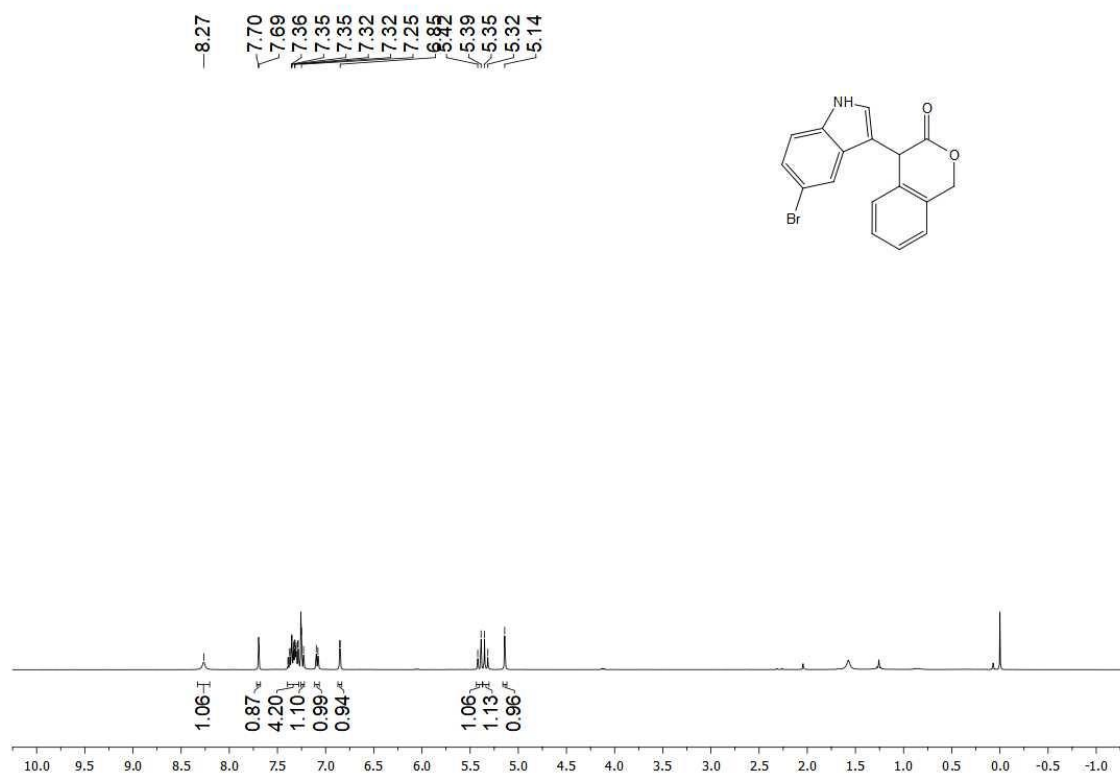
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18f**



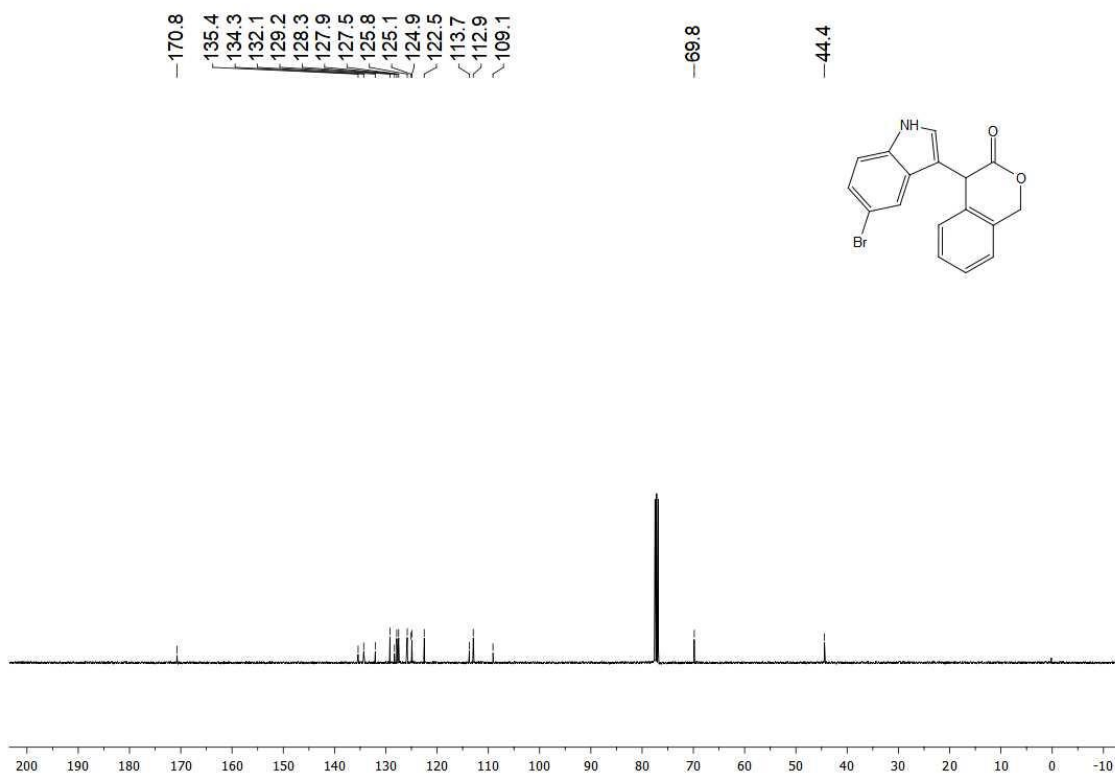
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18f**



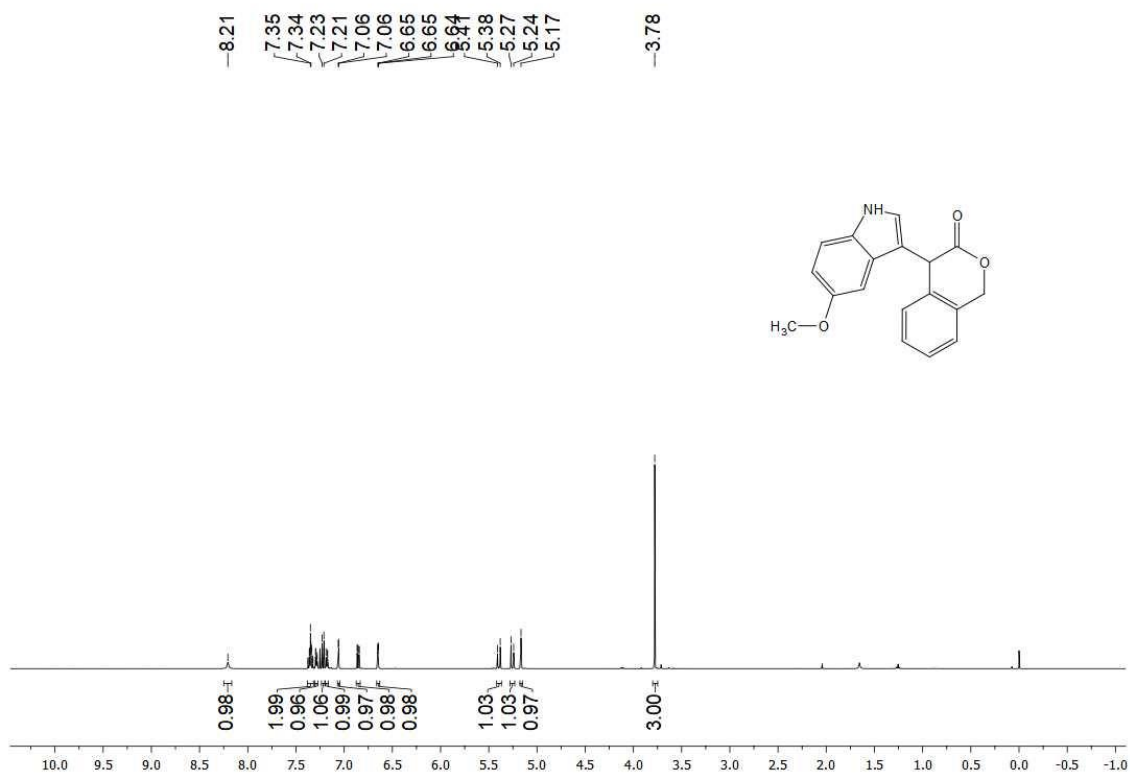
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18g**



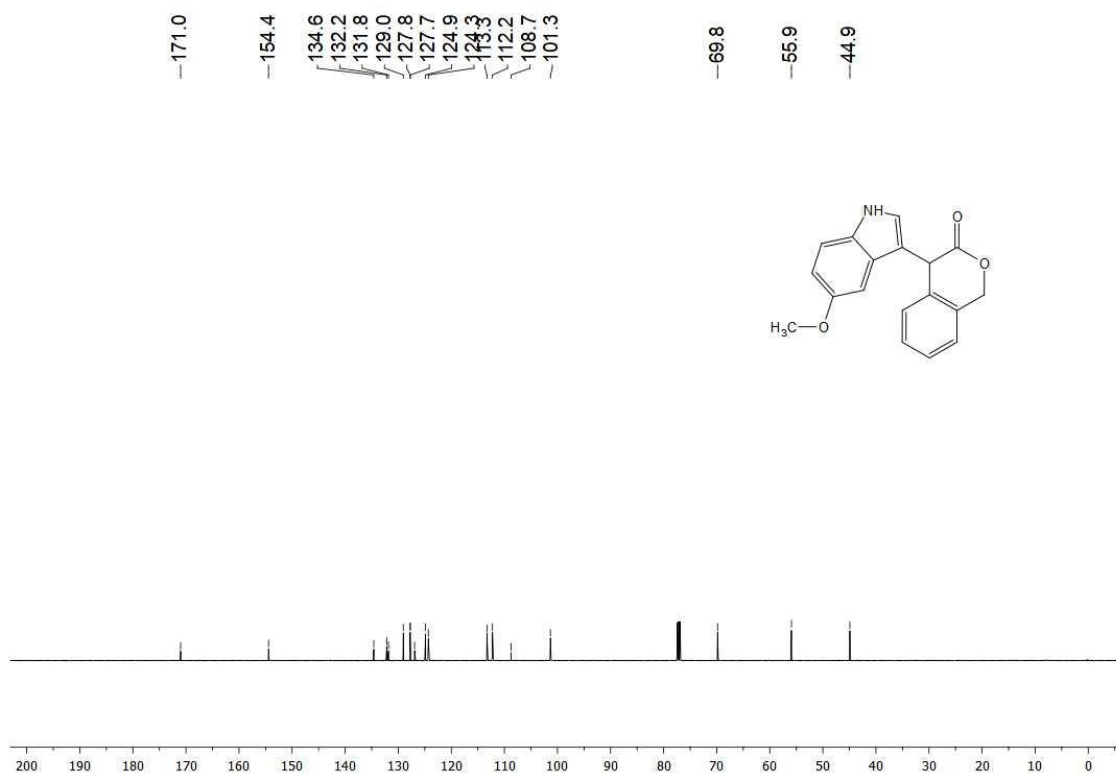
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18g**



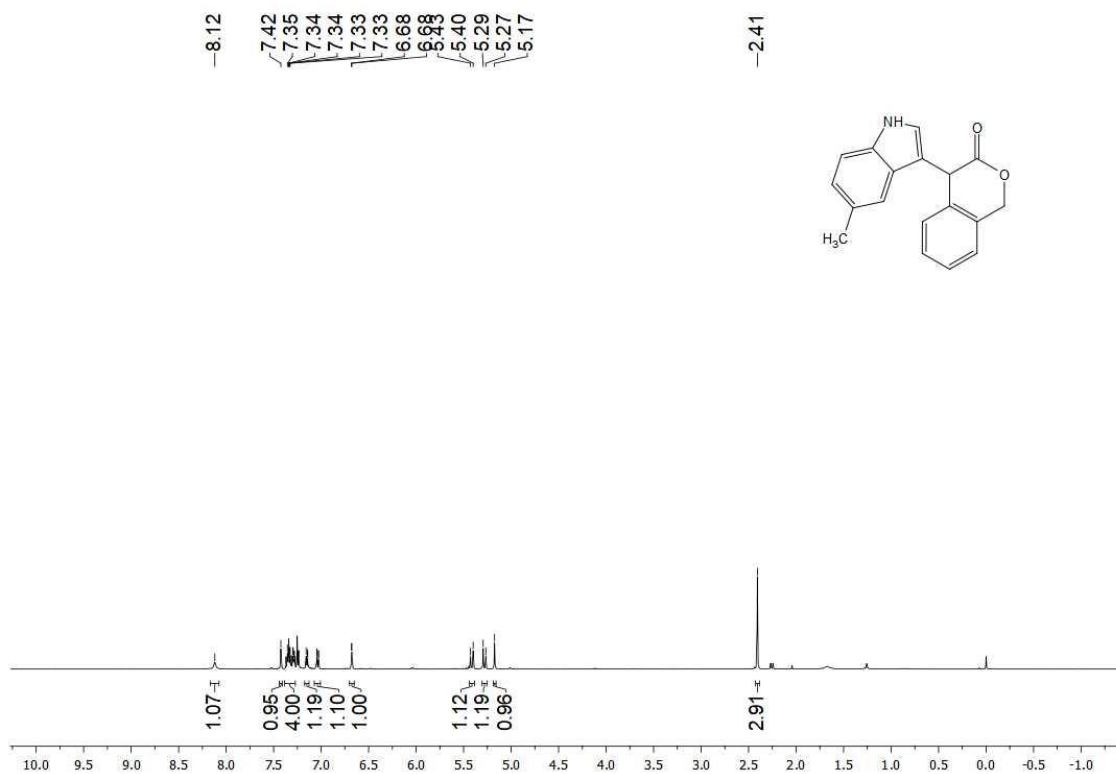
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **18i**



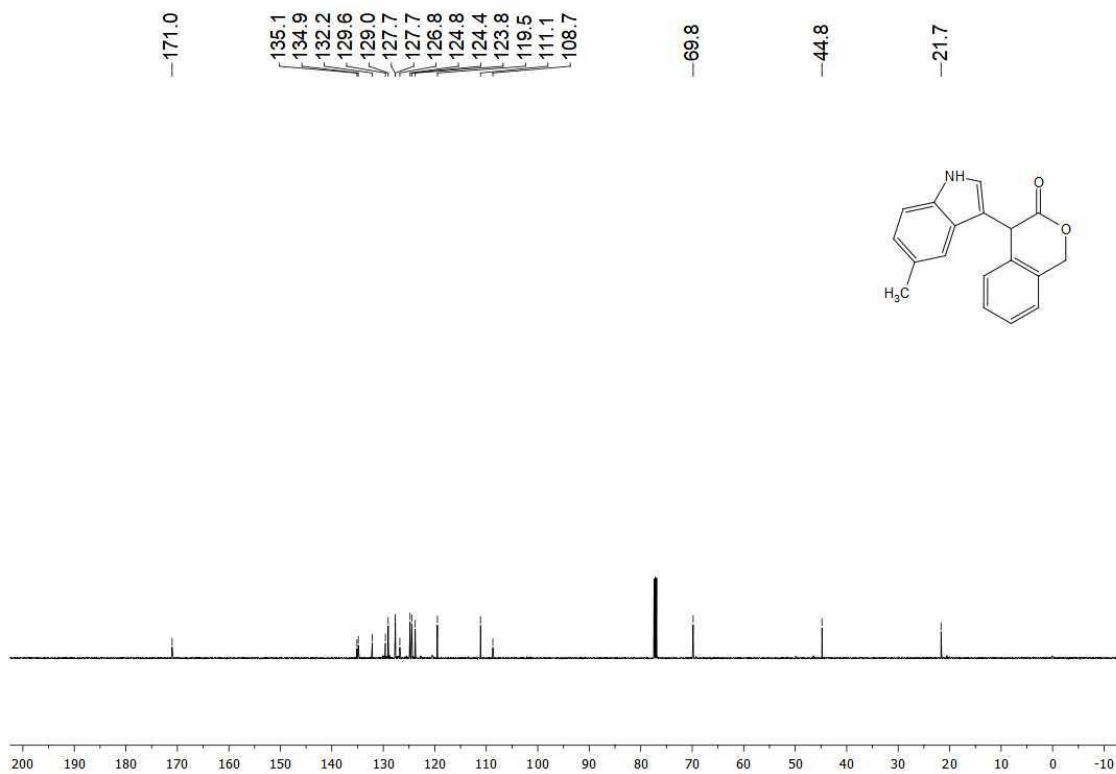
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **18i**



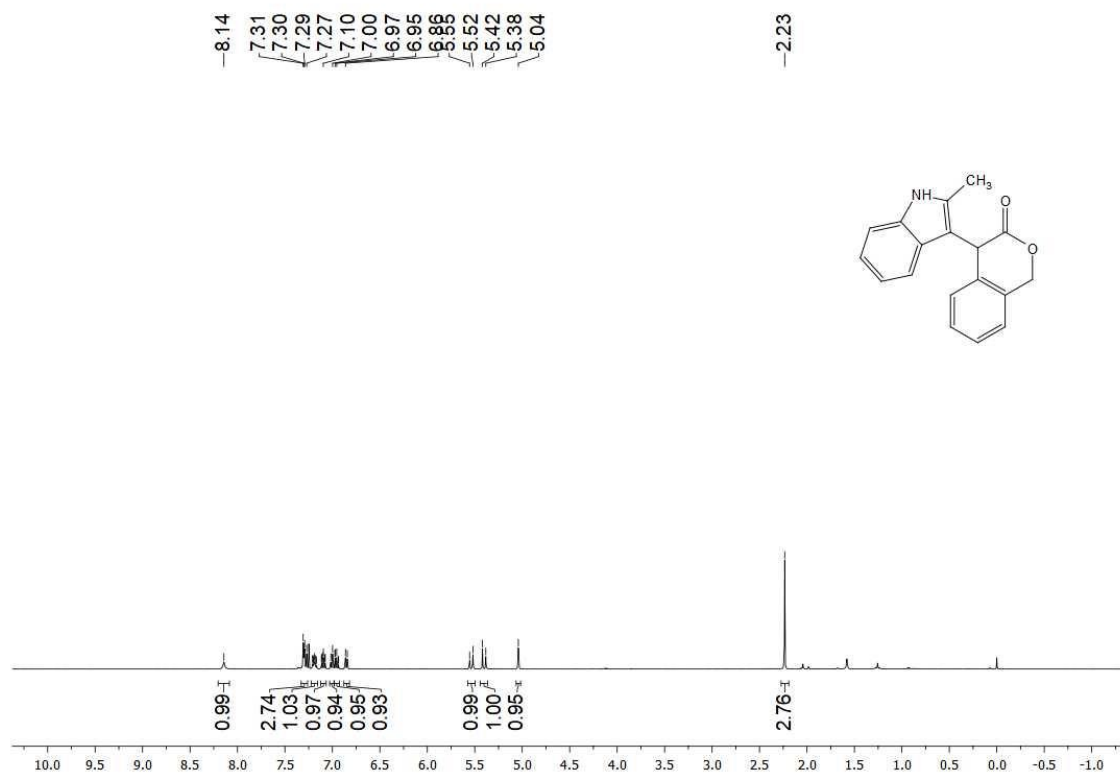
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18j**



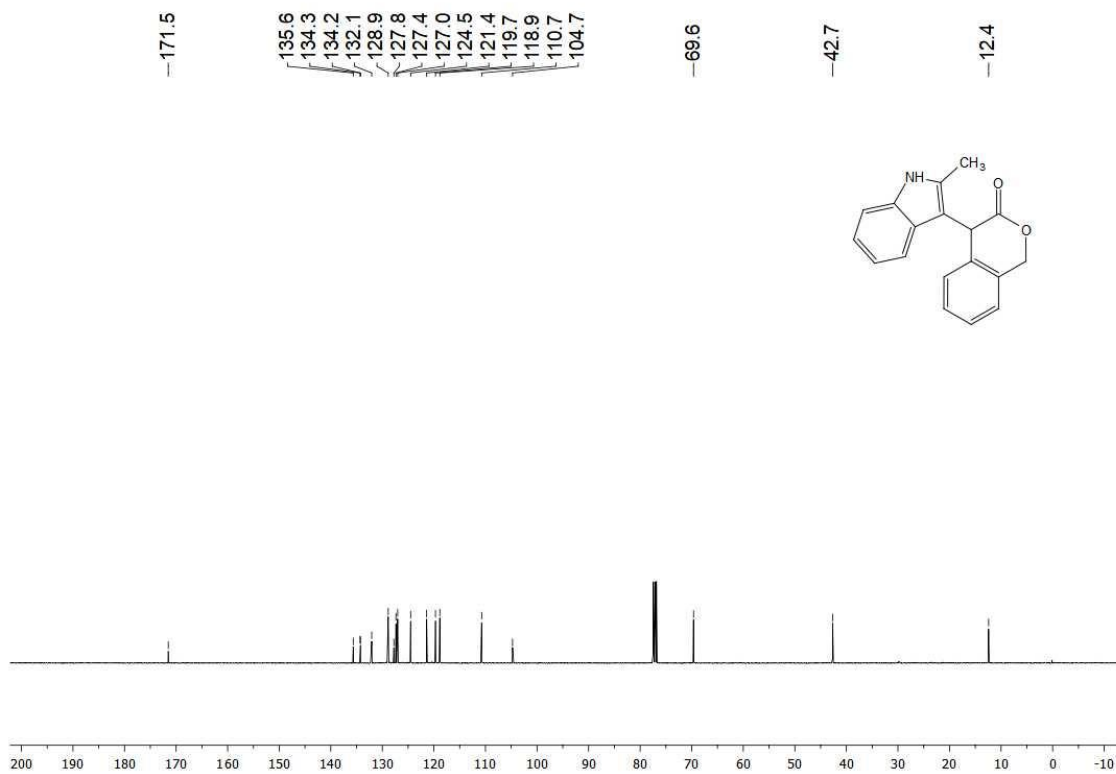
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18j**



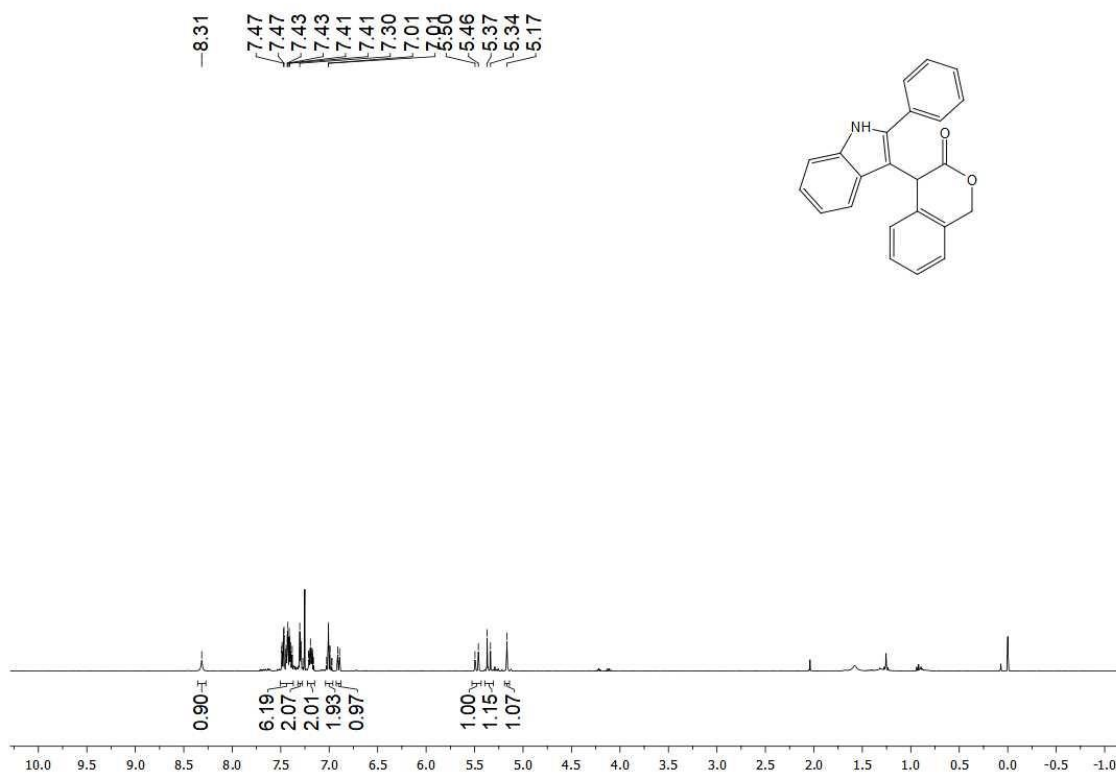
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18k**



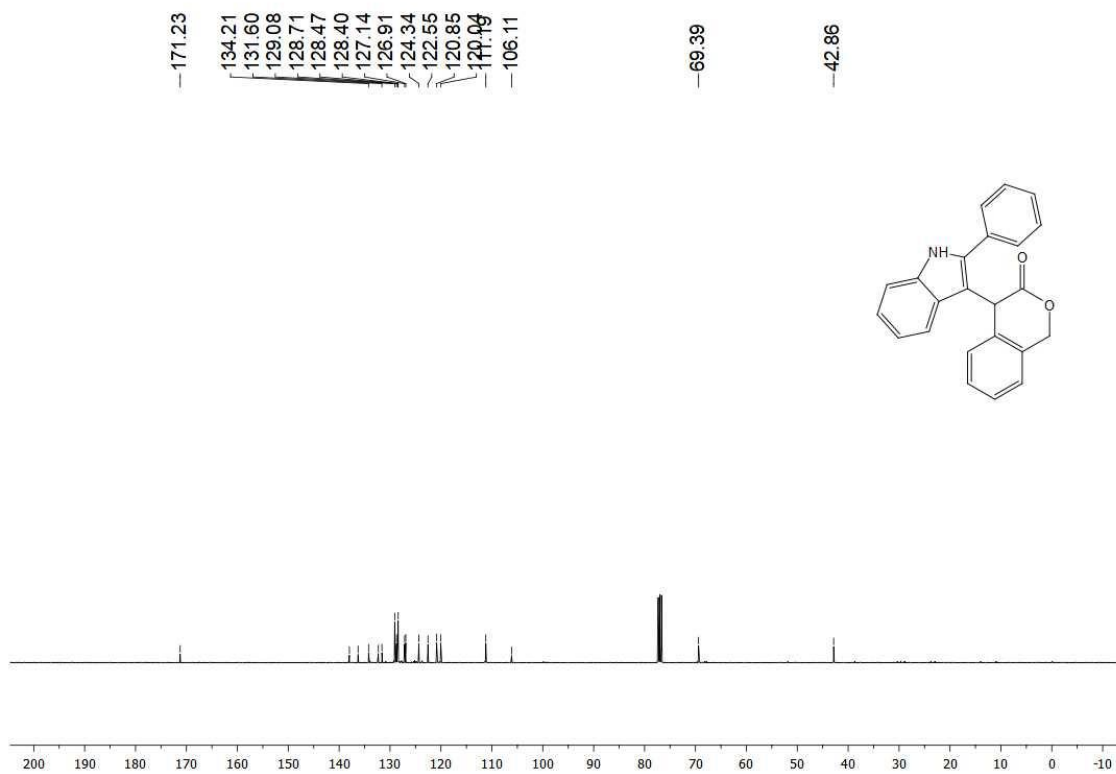
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18k**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18I**



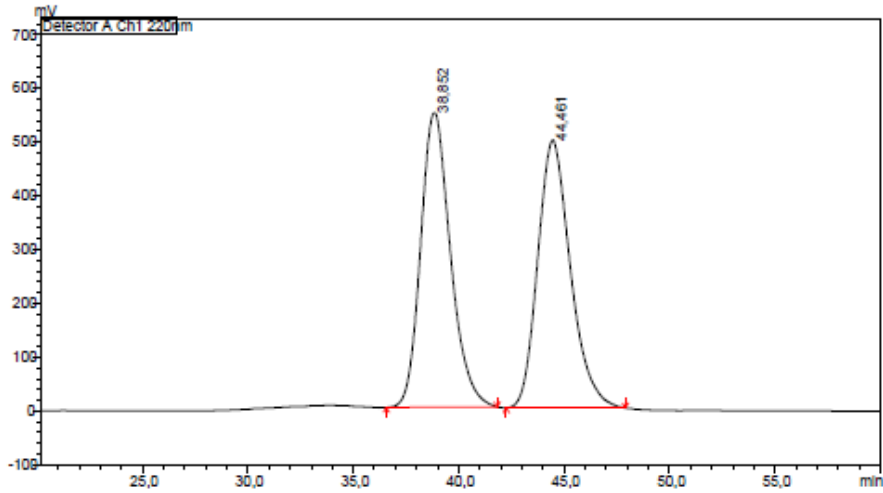
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **18I**



## 6.7. Cromatogramas – HPLC

### HPLC – Cromatograma de 8dd

Datafile Name: C455\_ADH\_HEX-ISO-88-12-0.9mlmin.lod  
 Sample Name: C455\_ADH\_HEX-ISO-88-12-0.9mlmin  
 Sample ID: C455\_ADH\_HEX-ISO-88-12-0.9mlmin



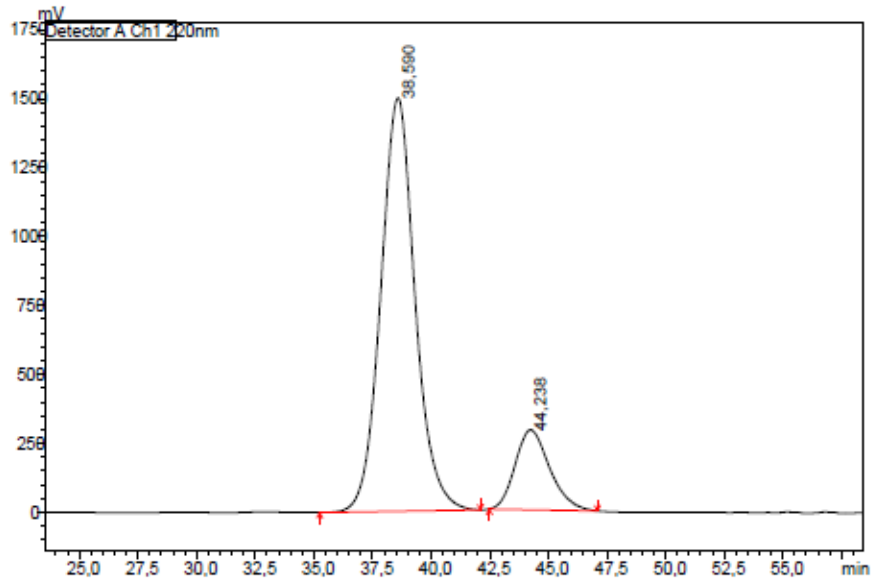
<Peak Table>

Peak Table

Detector A Channel 1 220nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height%
1	38.852	53960806	50.114	52.389
2	44.461	53715686	49.886	47.611
Total		107676492	100.000	100.000

Datafile Name: C468\_ADH\_hex\_iso\_88\_12 0.9mlmin.lod  
 Sample Name: C468\_ADH\_hex\_iso\_88\_12 0.9mlmin  
 Sample ID: C468\_ADH\_hex\_iso\_88\_12 0.9mlmi



<Peak Table>

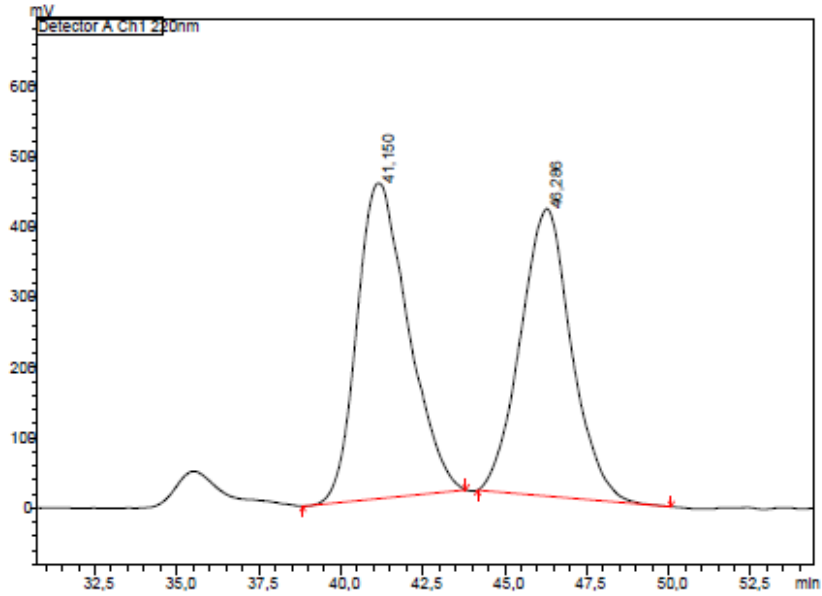
Peak Table

Detector A Channel 1 220nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	38.590	152311449	1497820	83.740	83.827
2	44.238	29574271	288972	16.260	16.173
Total		181885720	1786792	100.000	100.000

### HPLC – Cromatograma de 8ee

Datafile Name: C457\_ADH\_HEX-iso 90-10-1mlmin.lod  
 Sample Name: C457\_ADH\_HEX-iso 90-10-1mlmin  
 Sample ID: C457\_ADH\_HEX-iso 90-10-1mlmin



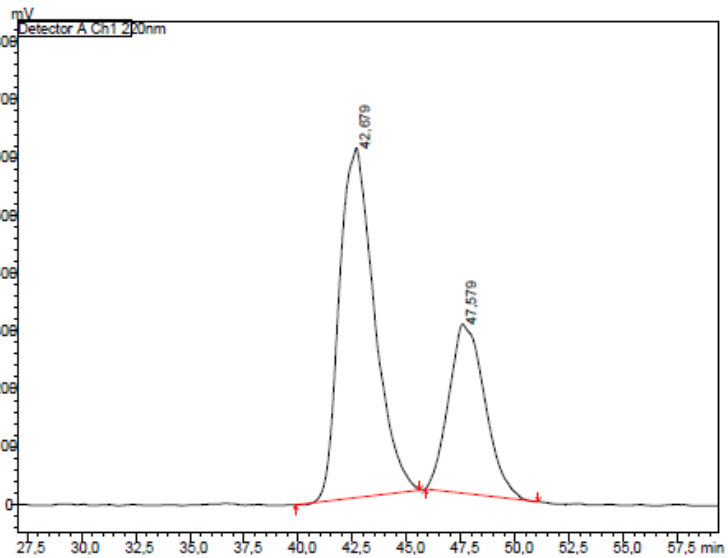
<Peak Table>

Peak Table

Detector A Channel 1 220nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	41.150	48701420	448246	52.413	52.334
2	46.286	44217739	408267	47.587	47.666
Total		92919159	856513	100.000	100.000

Datafile Name: C476\_ADH\_HEX-iso 90-10-1mlmin.lod  
 Sample Name: C476\_ADH\_HEX-iso 90-10-1mlmin  
 Sample ID: C476\_ADH\_HEX-iso 90-10-1mlmin



<Peak Table>

Peak Table

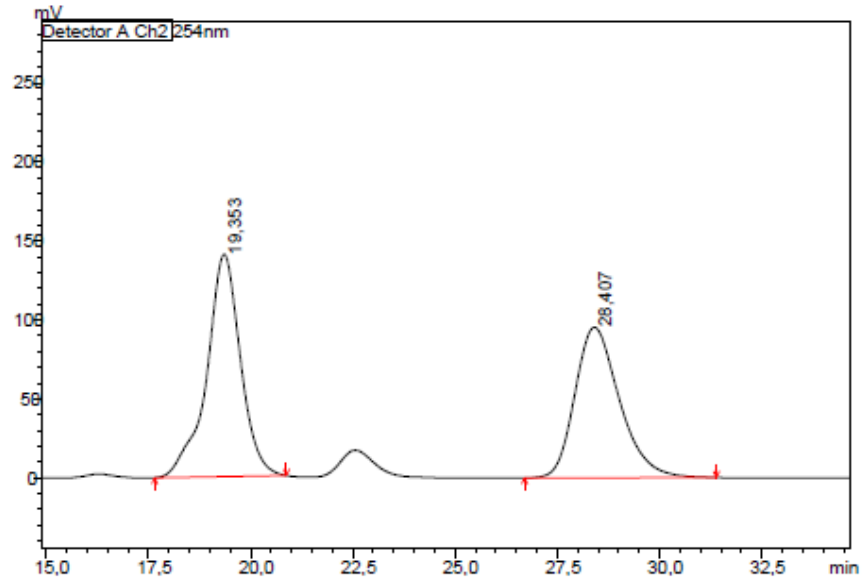
Detector A Channel 1 220nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	42.679	67807840	603827	66.619	67.393
2	47.579	33976459	292148	33.381	32.607
Total		101784299	895974	100.000	100.000



HPLC – Cromatograma de 8ii

Datafile Name:C472\_ADH\_HEX-ISO-80-20 1ml/min.lcd  
 Sample Name:C472\_ADH\_HEX-ISO-80-20 1ml/min  
 Sample ID:C472\_ADH\_HEX-ISO-80-20 1ml/min



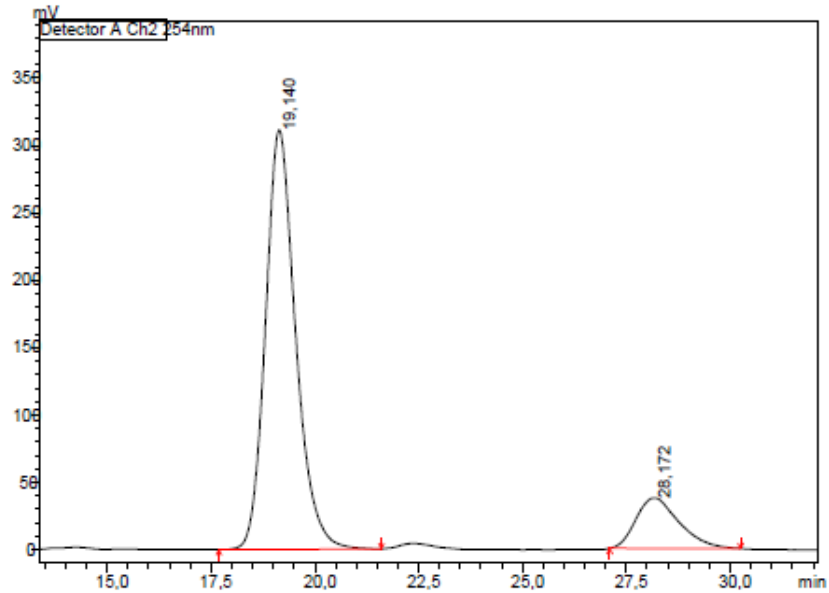
<Peak Table>

Peak Table

Detector A Channel 2 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	19.353	8103058	140605	52.905	59.642
2	28.407	7213179	95145	47.095	40.358
Total		15316236	235749	100.000	100.000

Datafile Name:C470\_ADH\_80-20HEX-ISO-1ML\_MIN 23\_08.lcd  
 Sample Name:C470\_ADH\_80-20HEX-ISO-1ML\_MIN 23\_08  
 Sample ID:C470\_ADH\_80-20HEX-ISO-1ML\_MIN 2



<Peak Table>

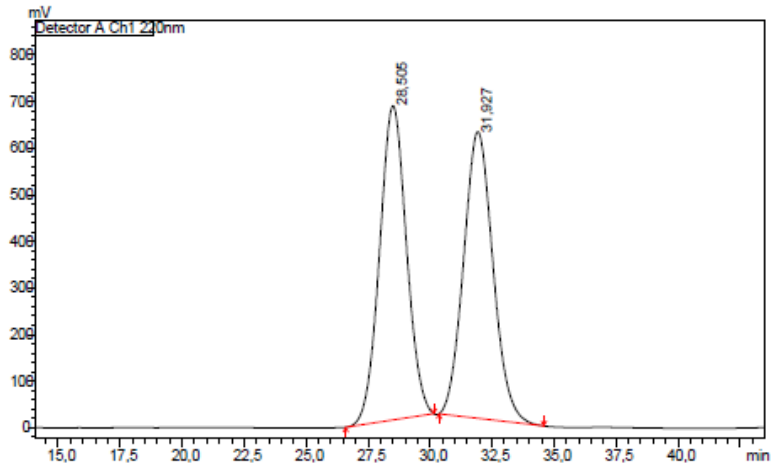
Peak Table

Detector A Channel 2 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Area%	Height%
1	19.140	15690853	311054	85.273	85.273	89.242
2	28.172	2709772	37499	14.727	14.727	10.758
Total		18400624	348553		100.000	100.000

## HPLC – Cromatograma de 8kk

Datafile Name: C460\_ADH\_HEX-ISO-90-10 1mlmin.lcd  
 Sample Name: C460\_ADH\_HEX-ISO-90-10 1mlmin  
 Sample ID: C460\_ADH\_HEX-ISO-90-10 1mlmin



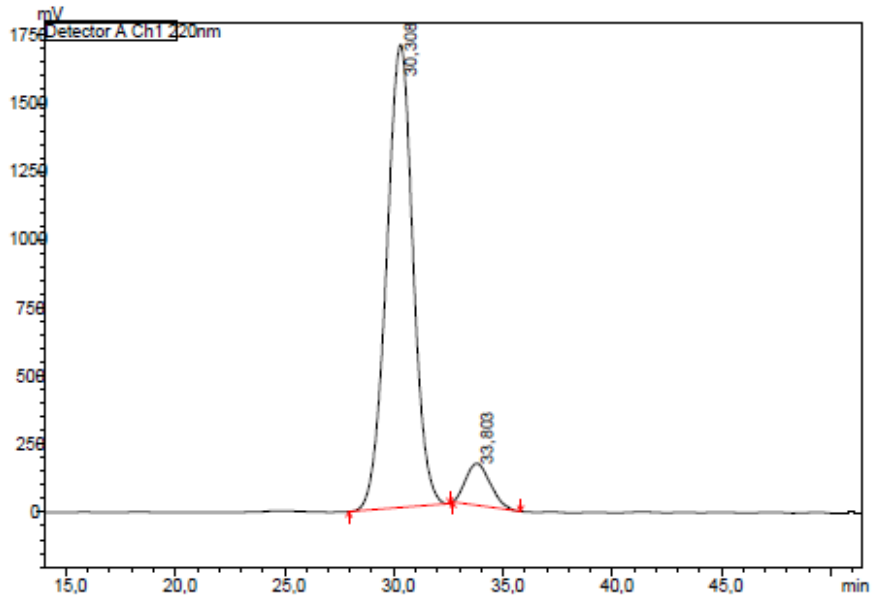
<Peak Table>

Peak Table

Detector A Channel 1 220nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	28.505	50796699	673916	50.084	52.303
2	31.927	50625588	614568	49.916	47.697
Total		101422287	1288483	100.000	100.000

Datafile Name: C471\_ADH\_HEX-ISO-90-10 1mlmin.lcd  
 Sample Name: C471\_ADH\_HEX-ISO-90-10 1mlmin  
 Sample ID: C471\_ADH\_HEX-ISO-90-10 1mlmin



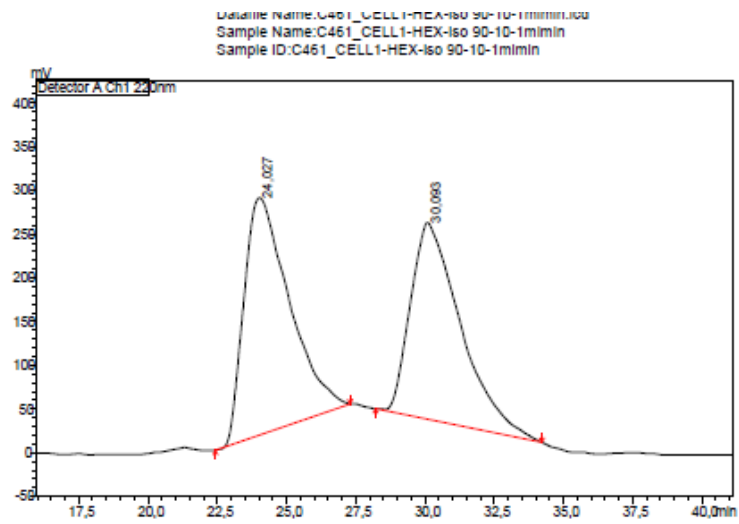
<Peak Table>

Peak Table

Detector A Channel 1 220nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	30.308	142765832	1696512	92.263	91.703
2	33.803	11972522	153489	7.737	8.297
Total		154738354	1850000	100.000	100.000

## HPLC – Cromatograma de 8II

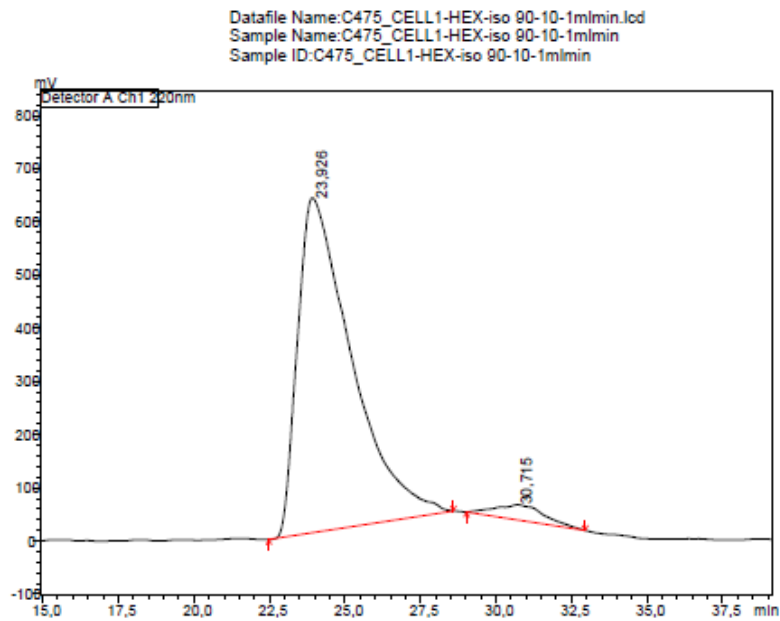


<Peak Table>

Peak Table

Detector A Channel 1 220nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	24.027	30827565	271190	52.156	54.642
2	30.093	28278728	225116	47.844	45.358
Total		59106293	496306	100.000	100.000



<Peak Table>

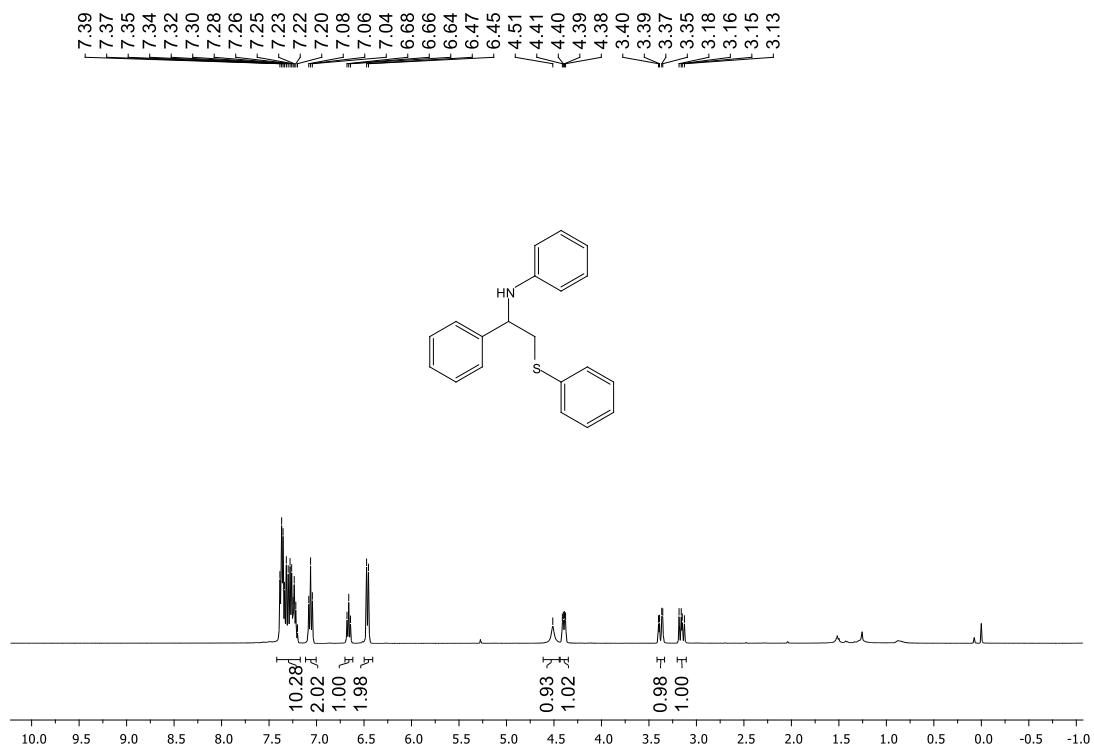
Peak Table

Detector A Channel 1 220nm

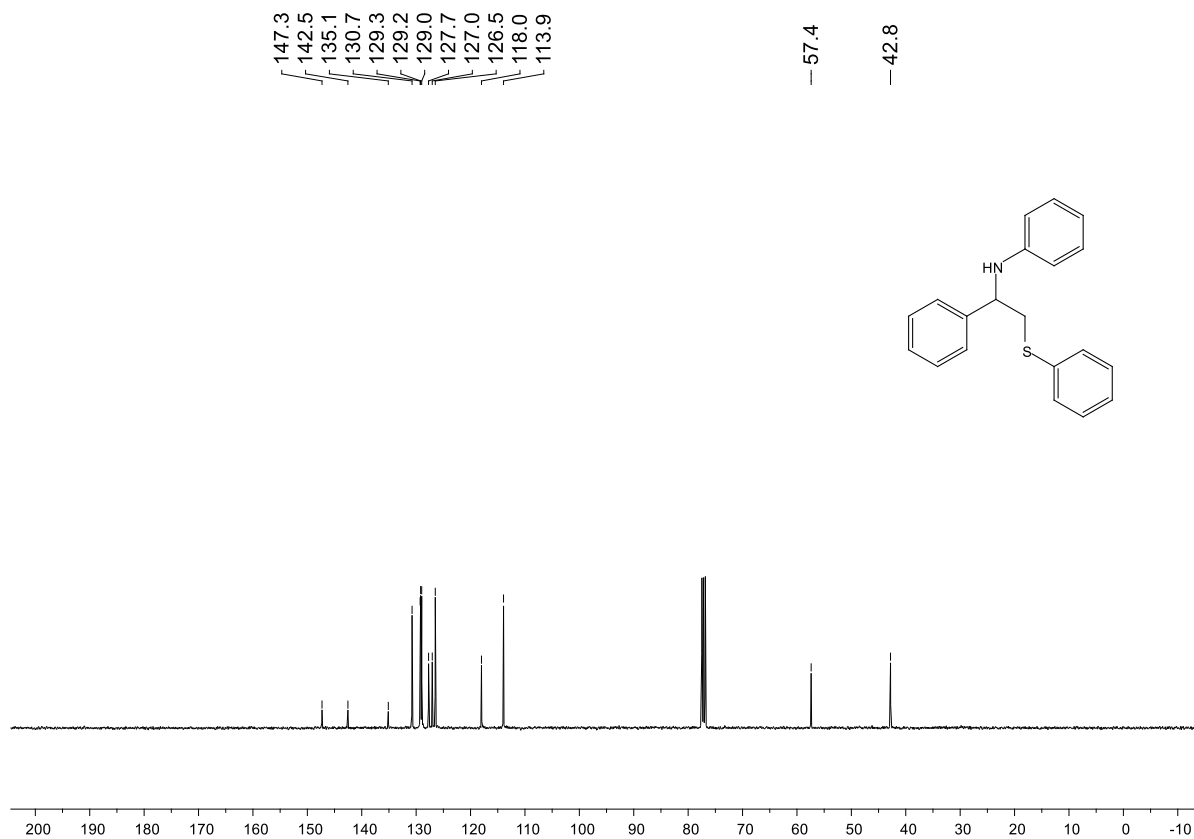
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Height%	Area%
1	23.926	78198775	630048	95.960	95.625	95.960
2	30.715	3292285	28823	4.040	4.375	4.040
Total		81491060	658871		100.000	100.000

## 6.8. Espectros de RMN para $\beta$ -amino-tioéteres (21a-u e 22a-e):

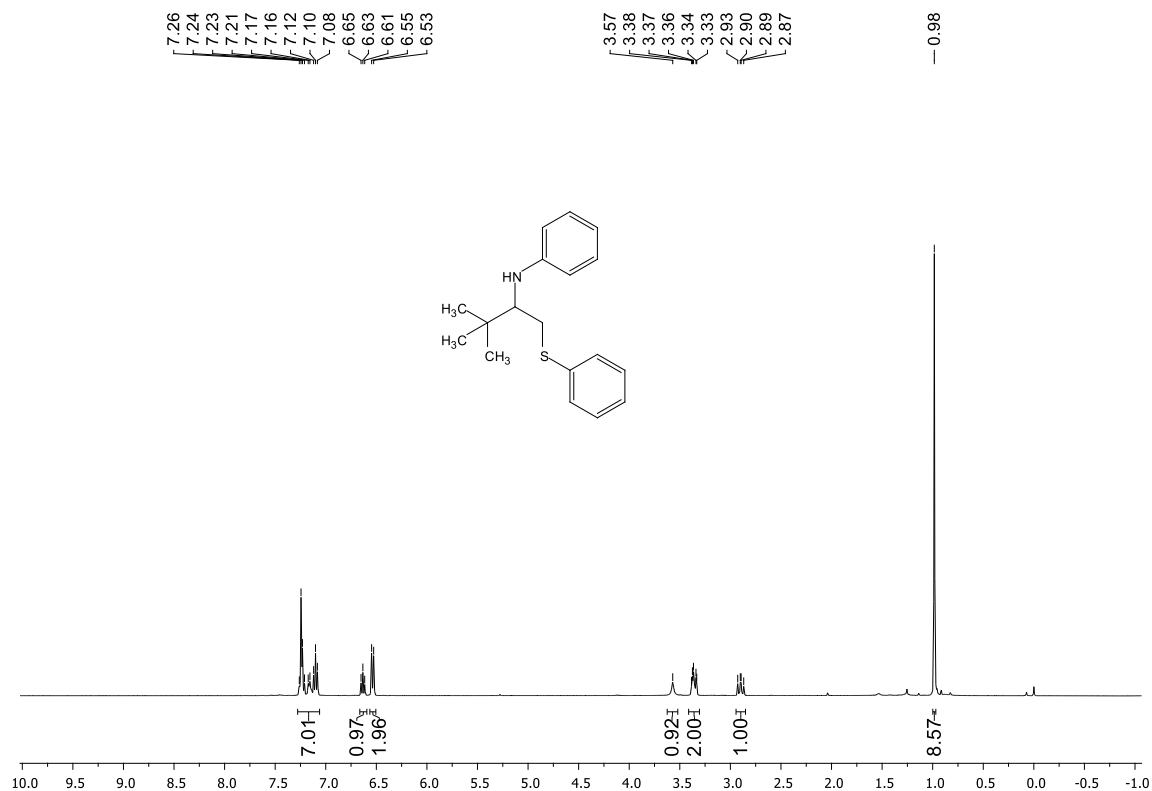
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 21a



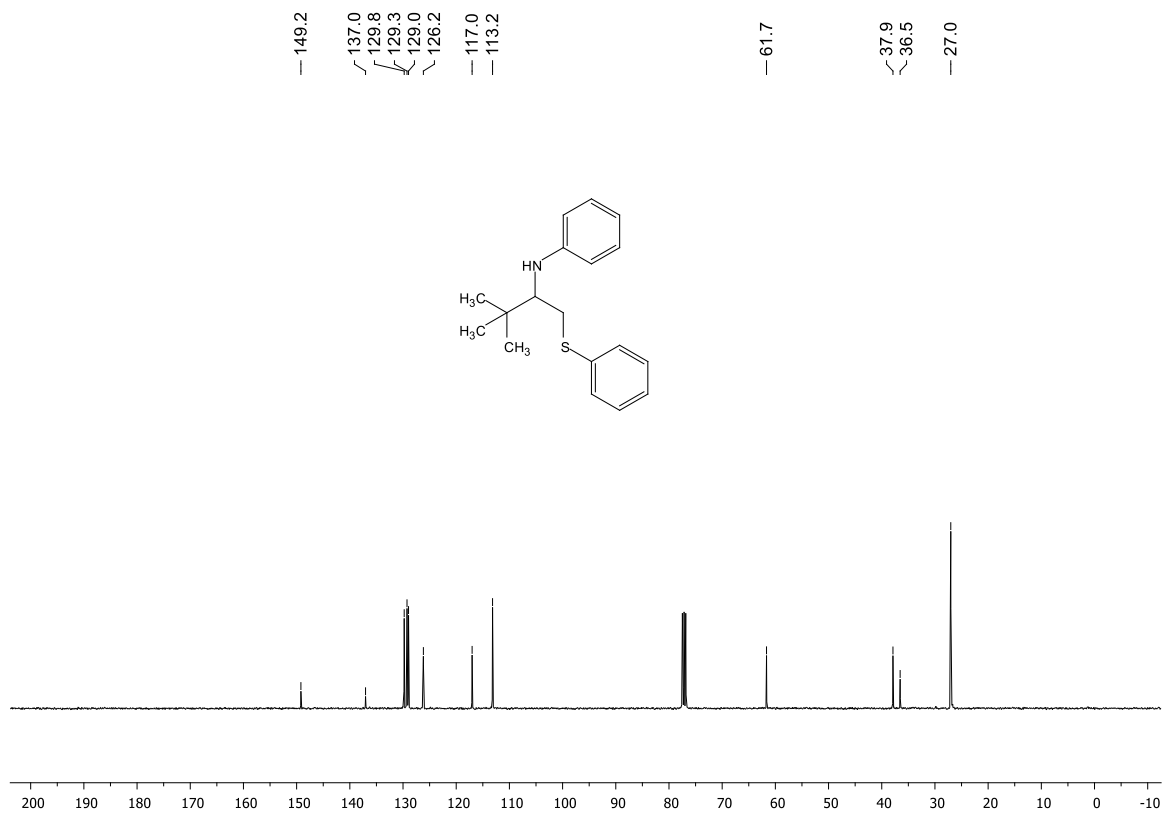
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 21a



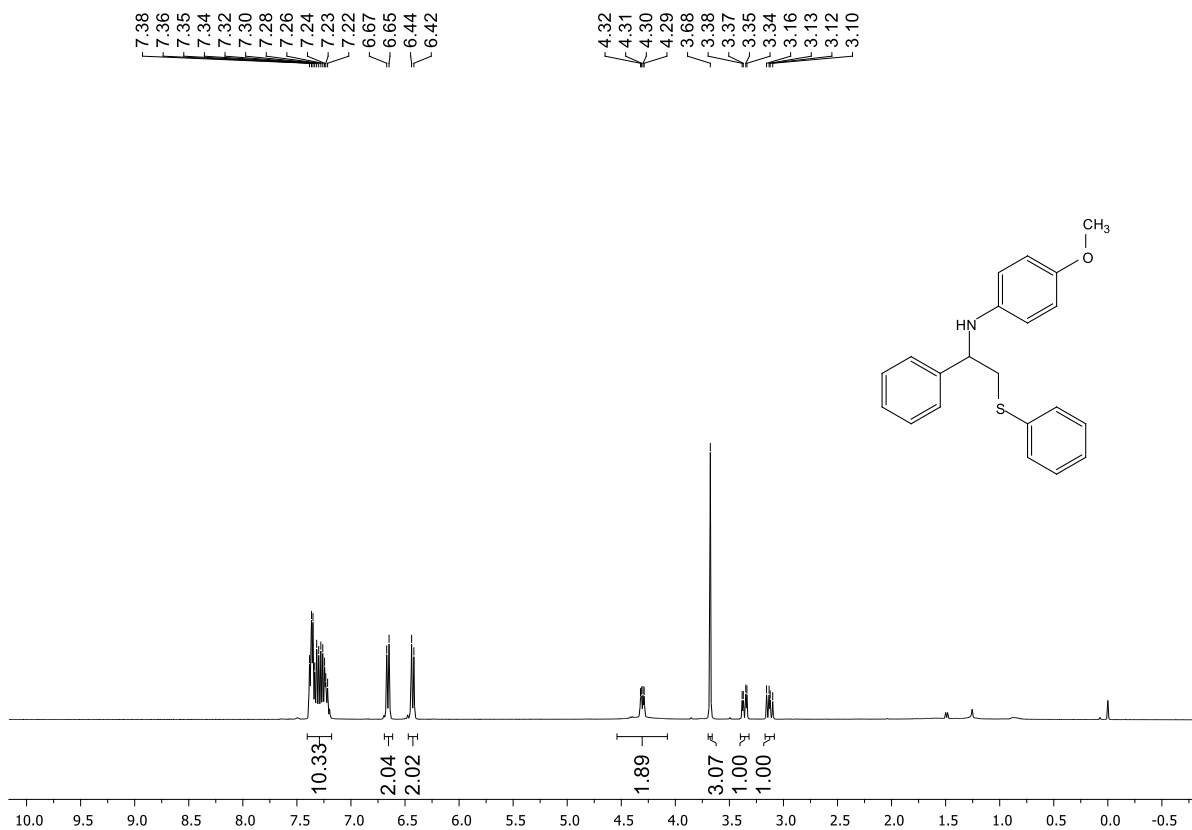
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21b**



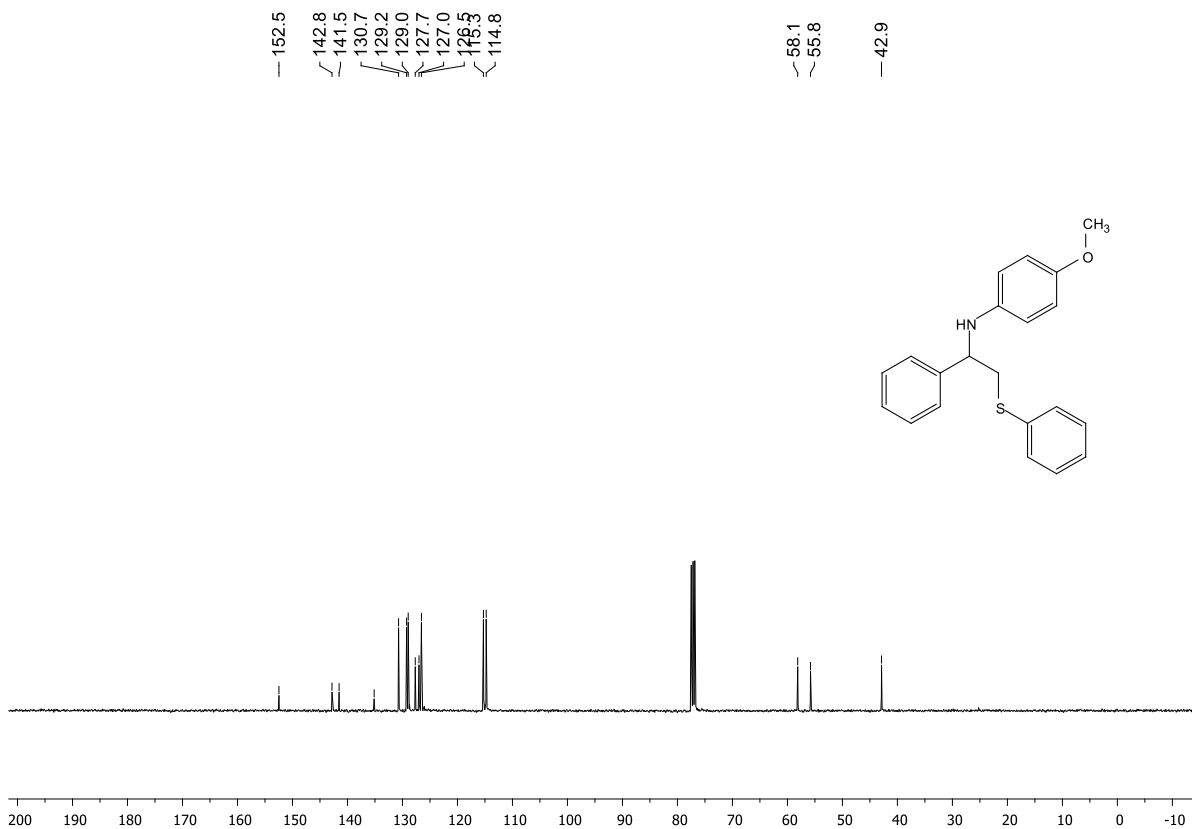
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21b**



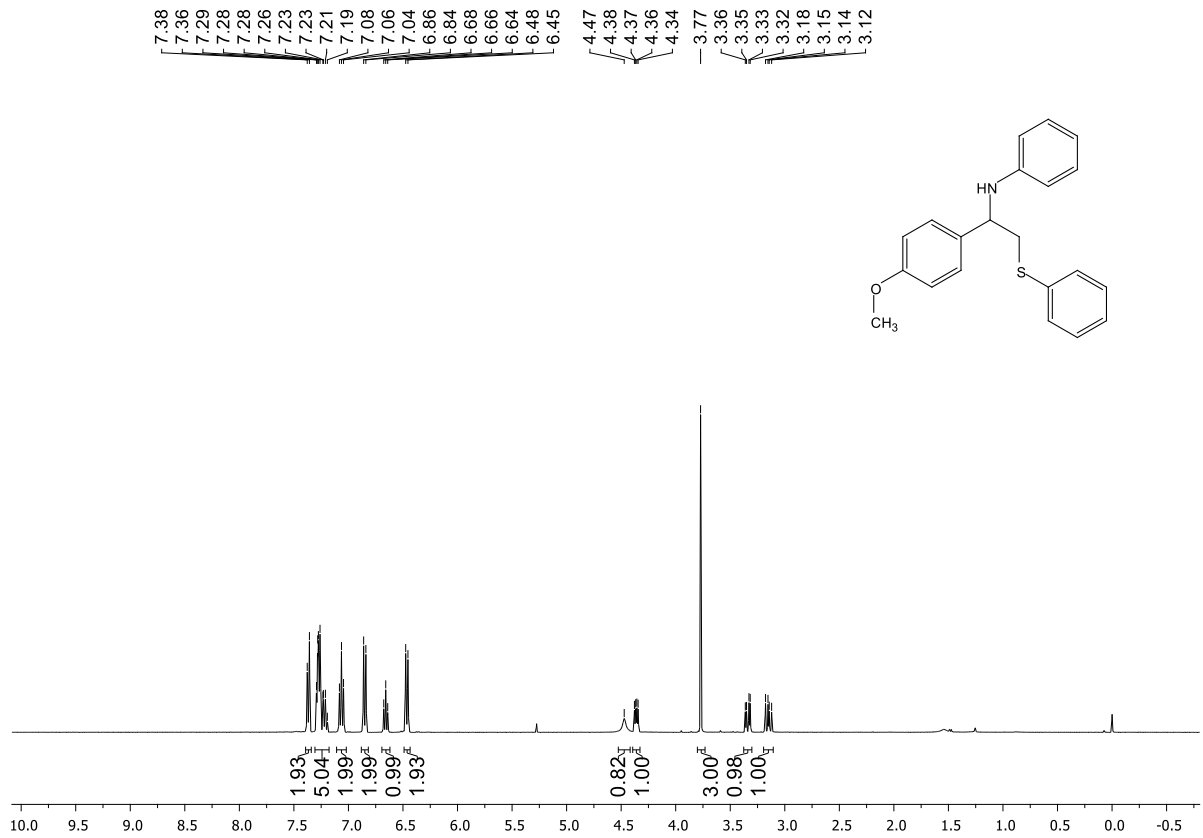
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21c**



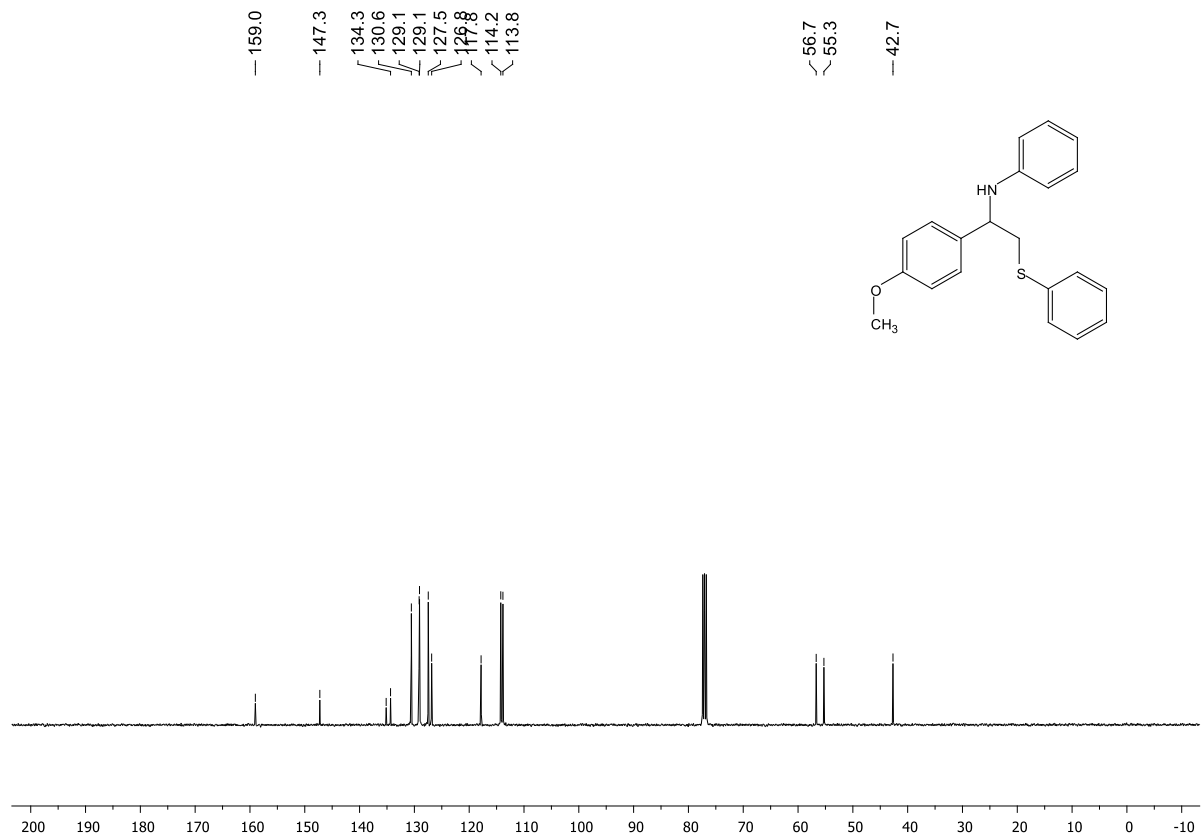
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21c**



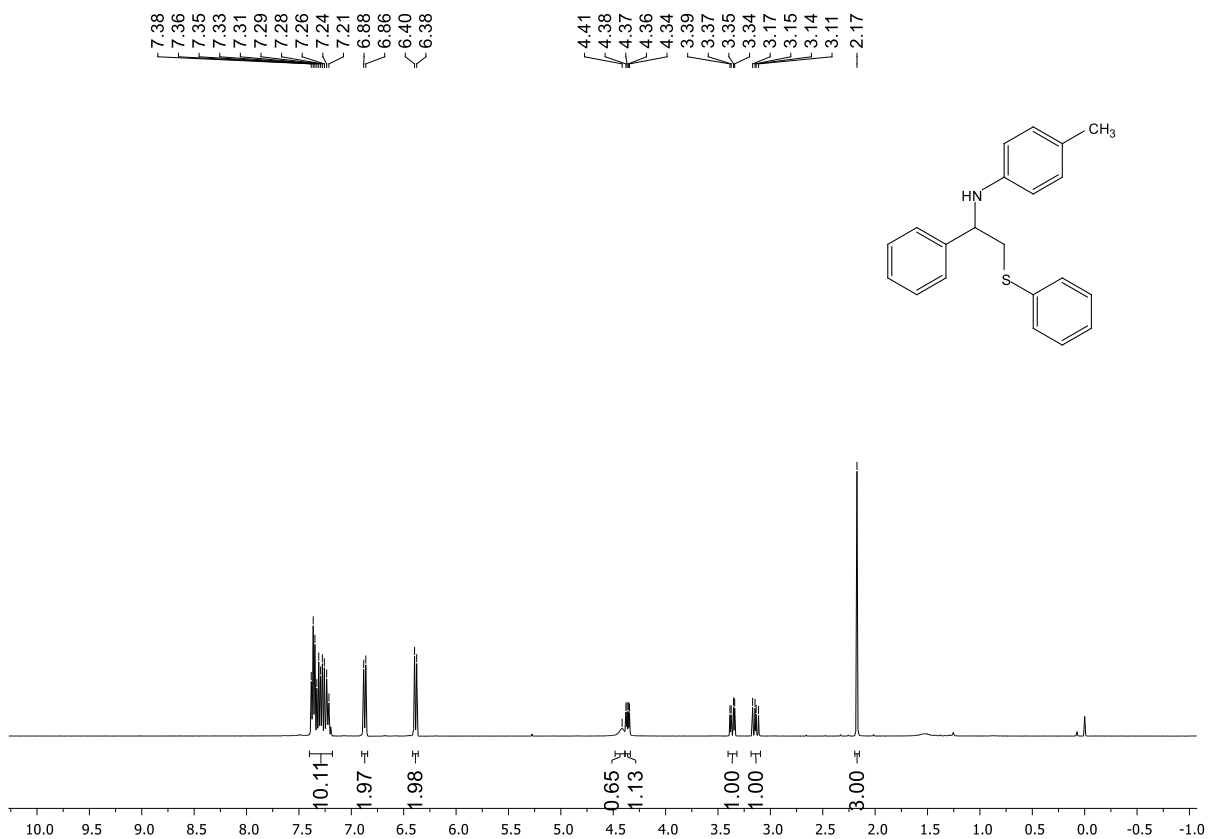
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21d**



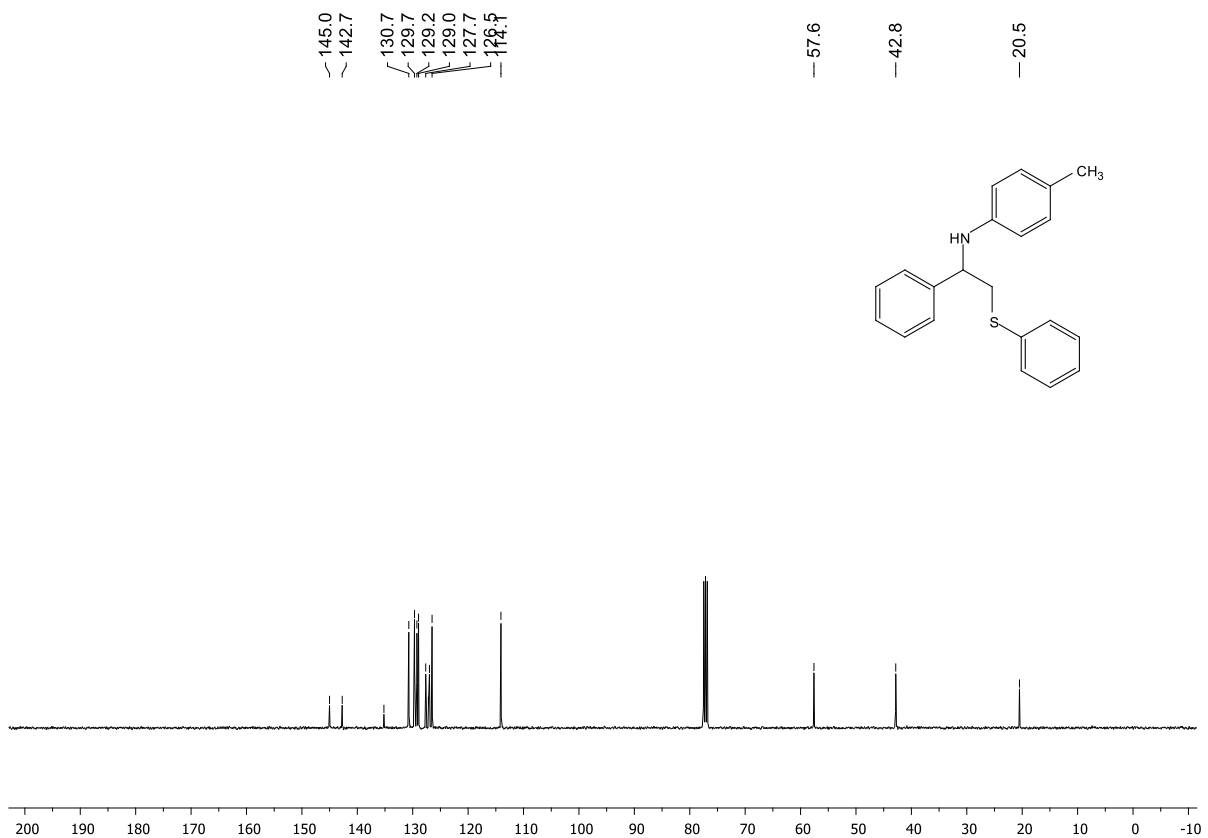
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21d**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21e**

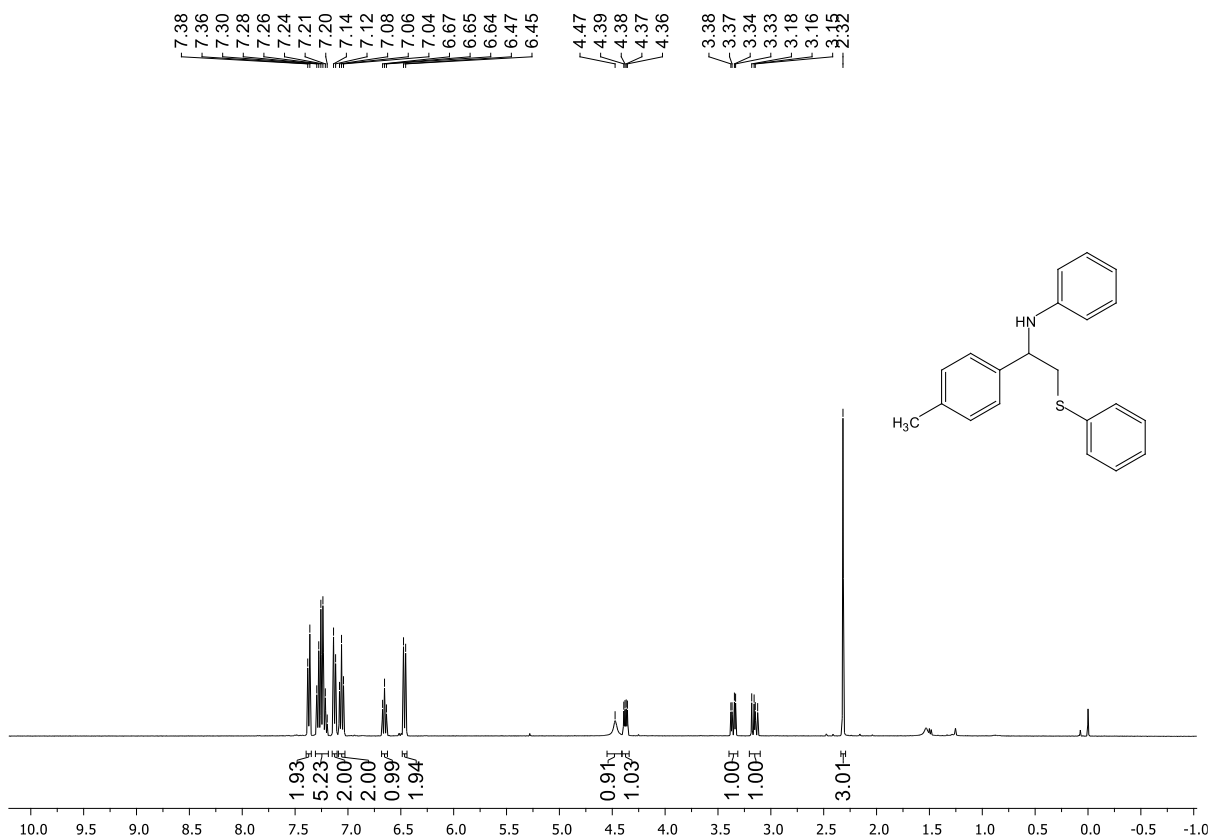


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21e**

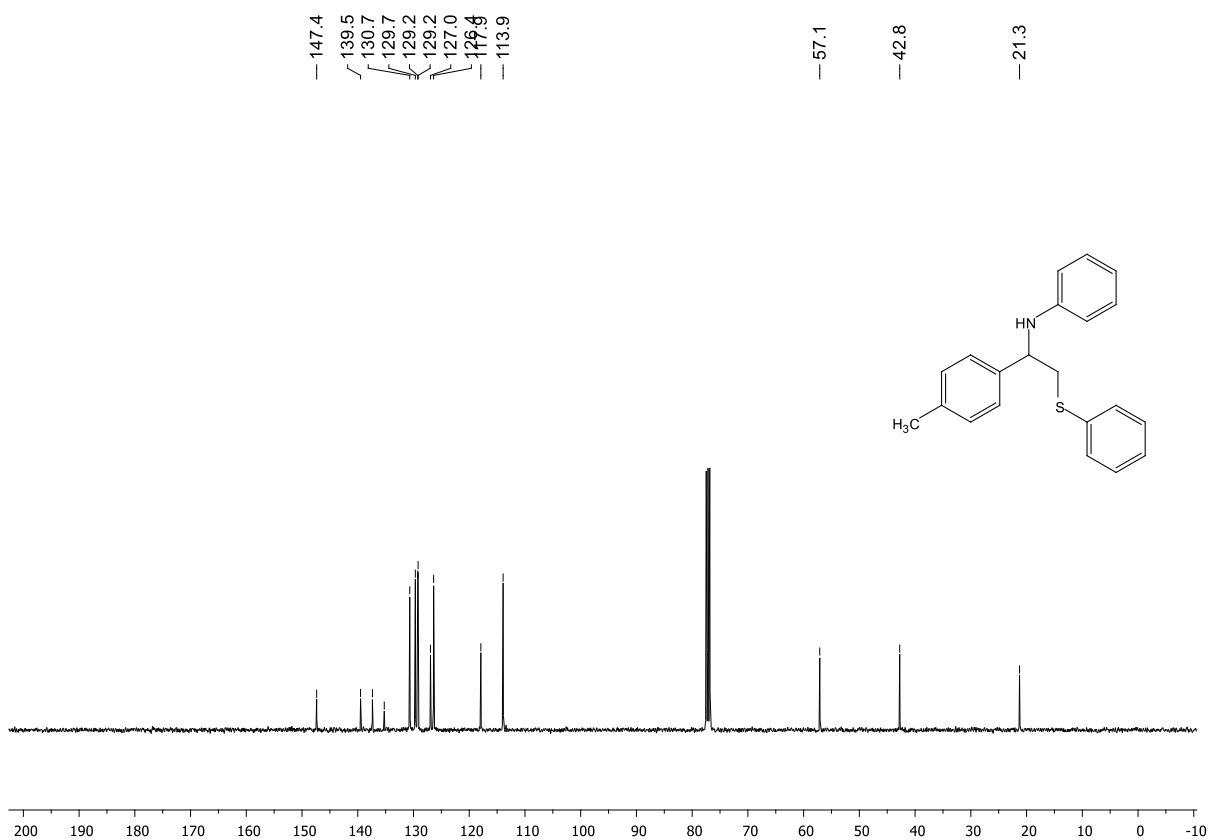




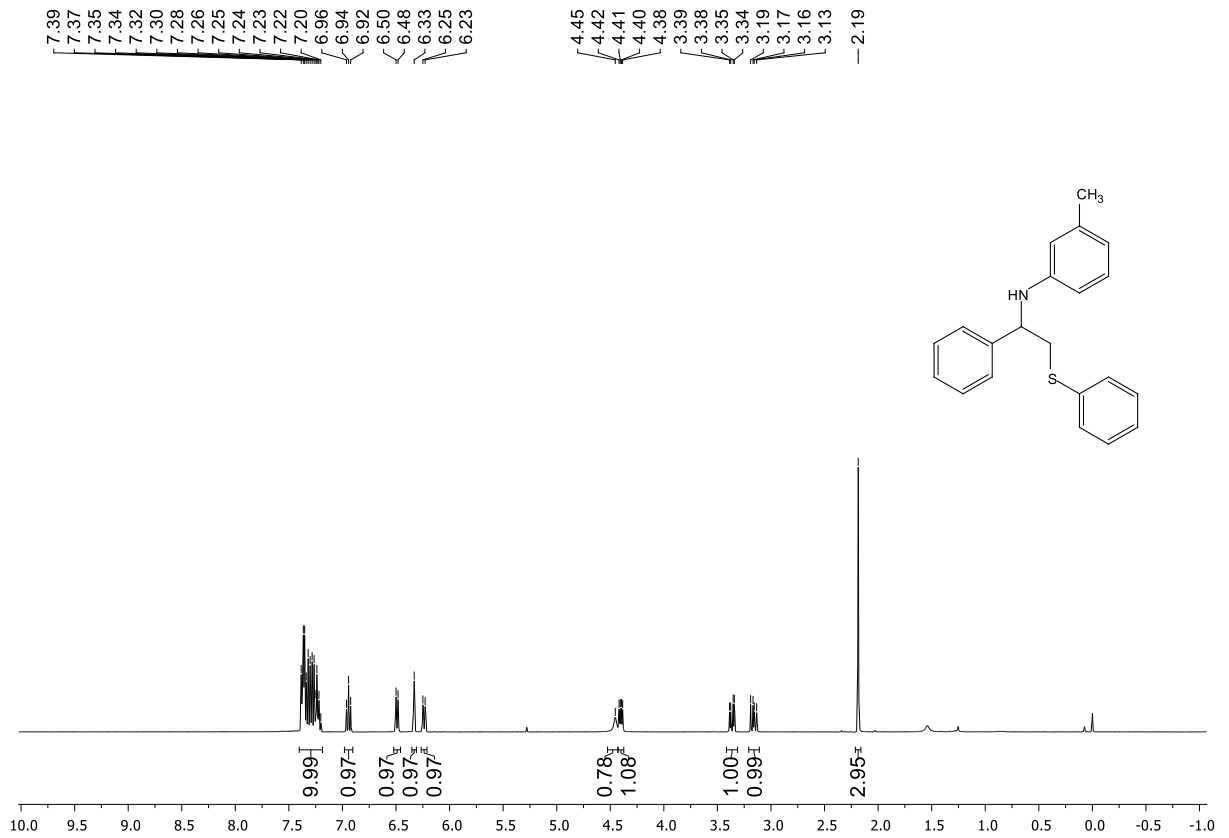
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21f**



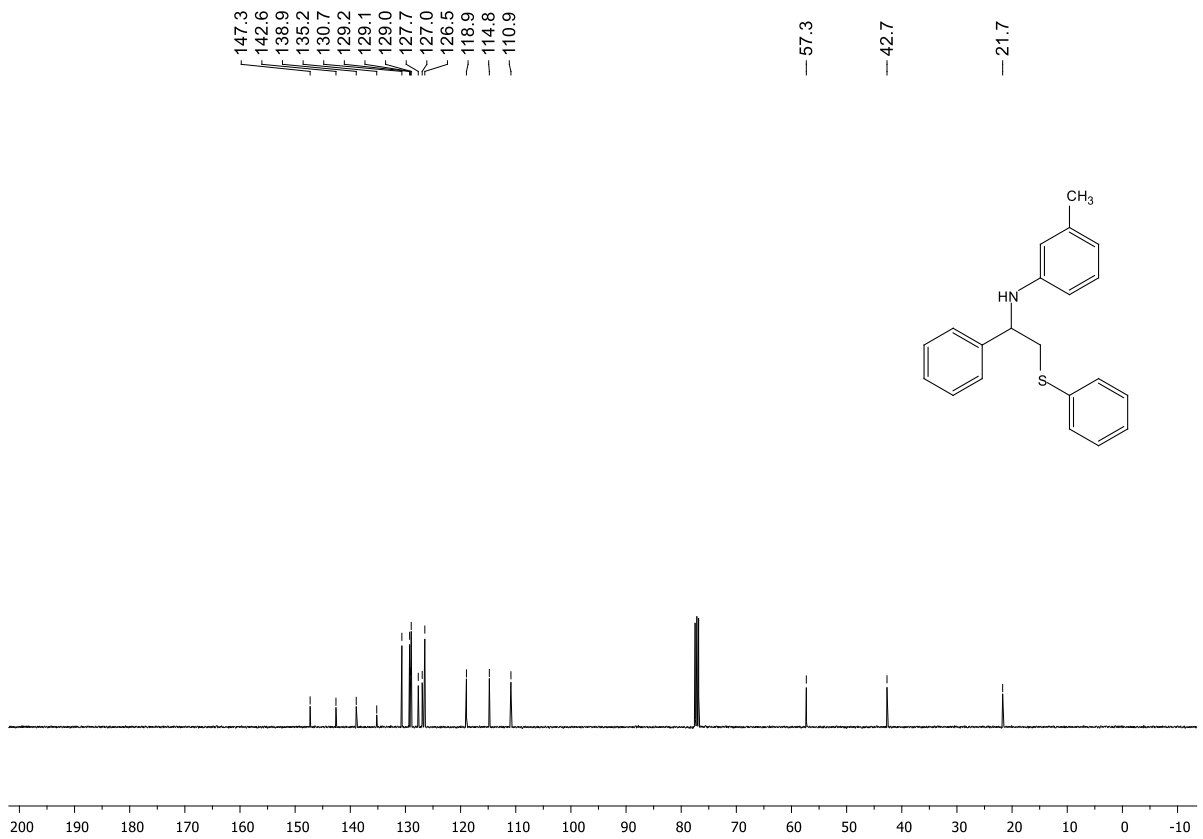
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21f**



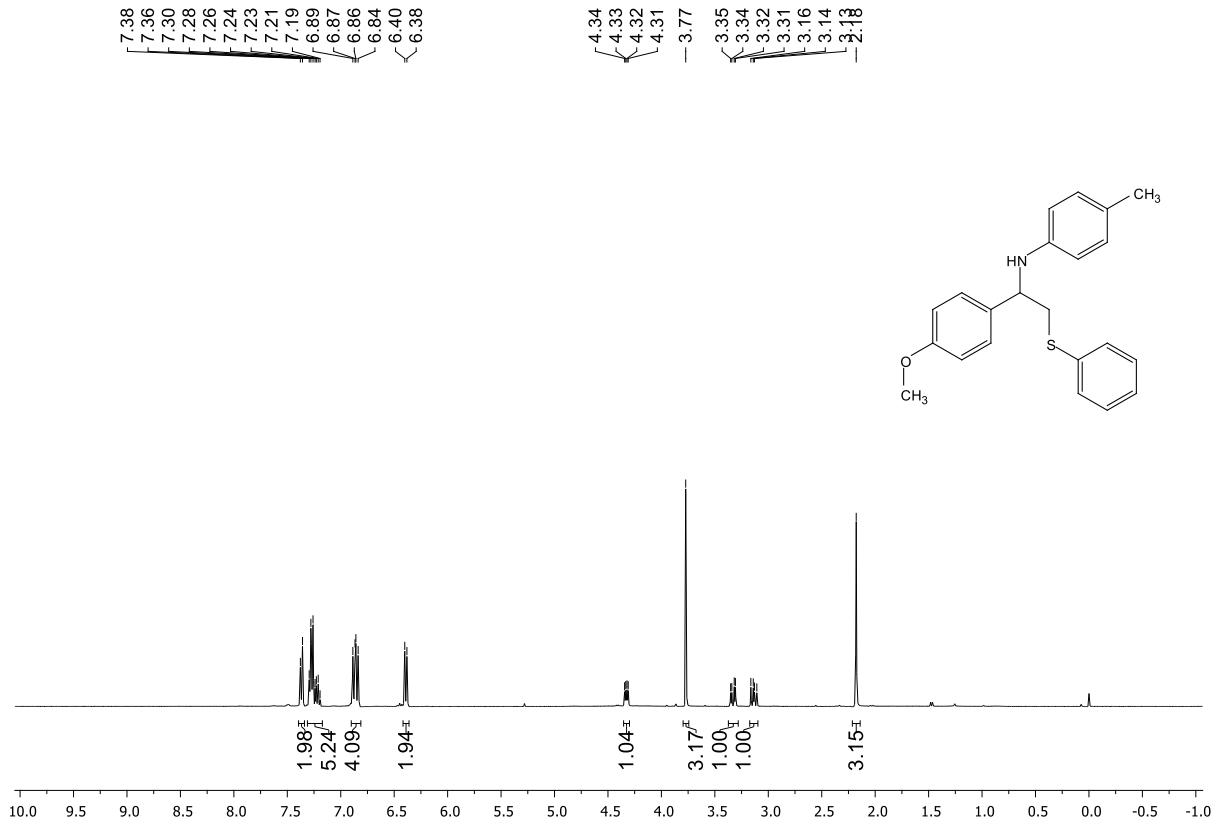
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21g**



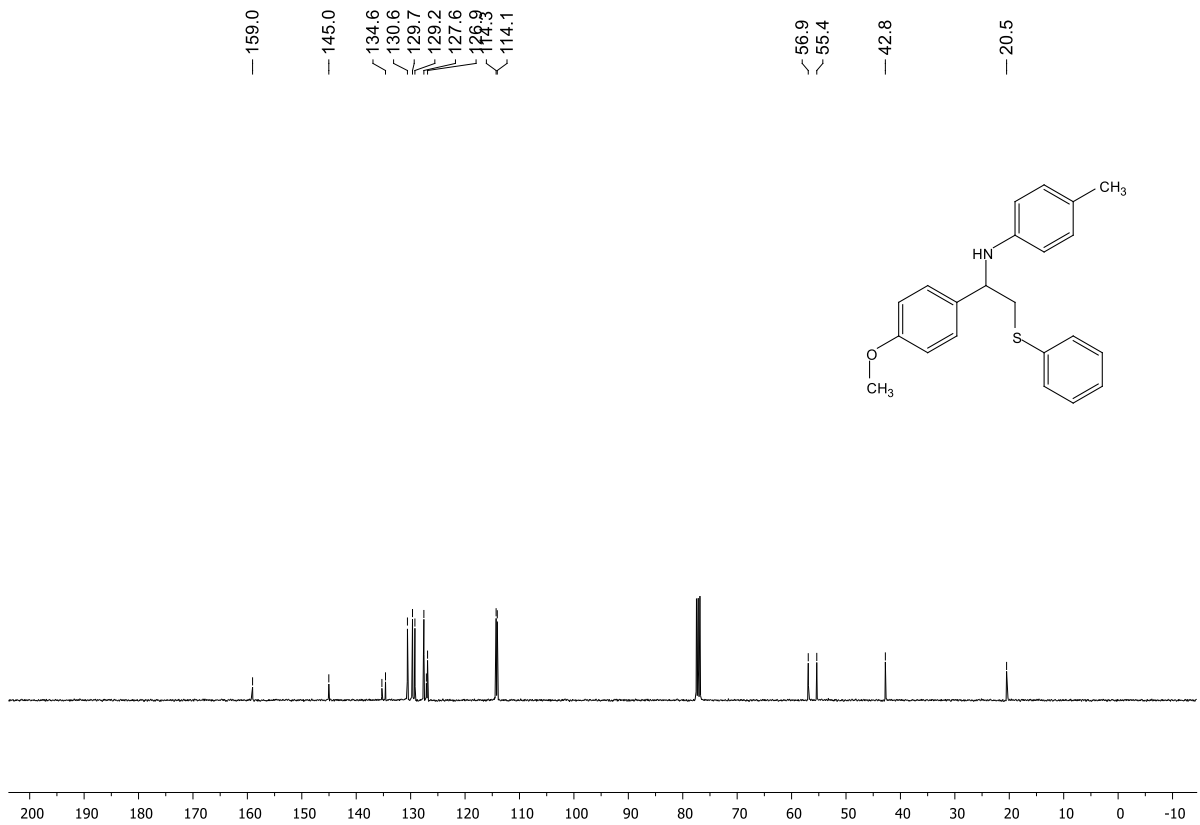
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21g**



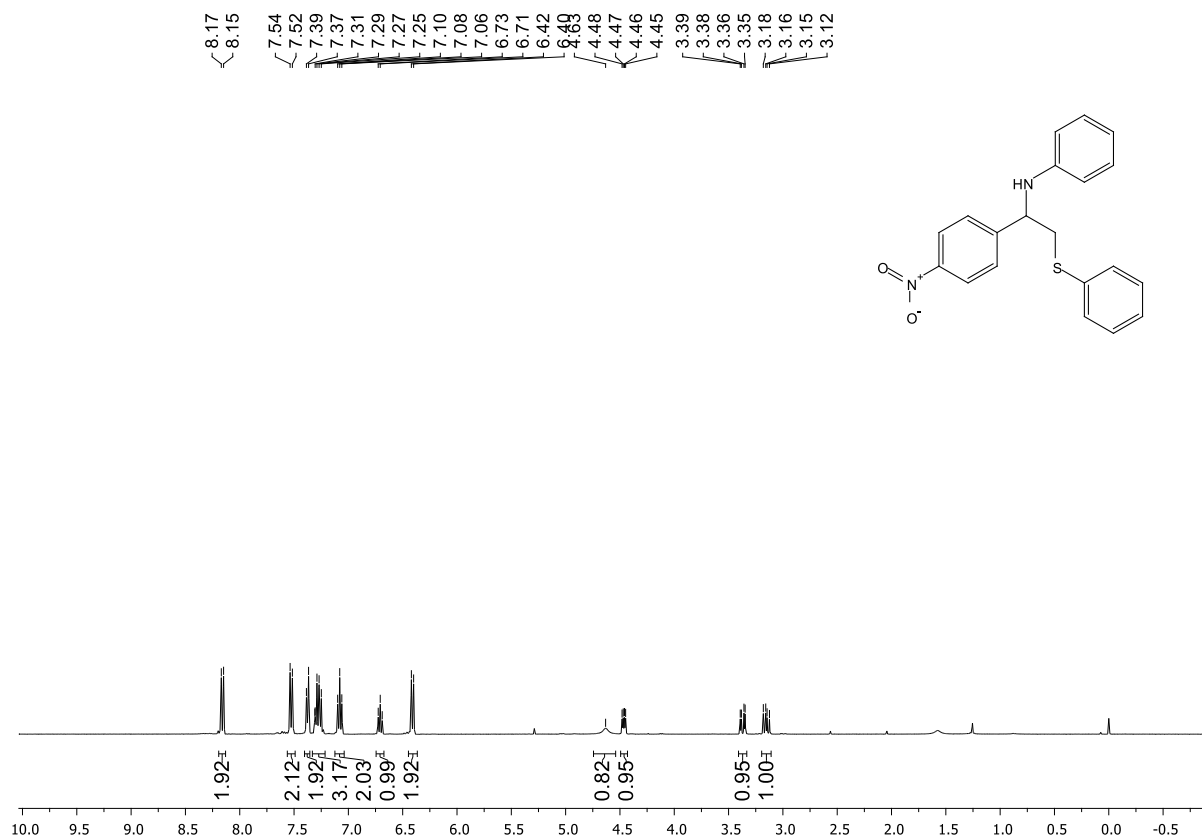
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21h**



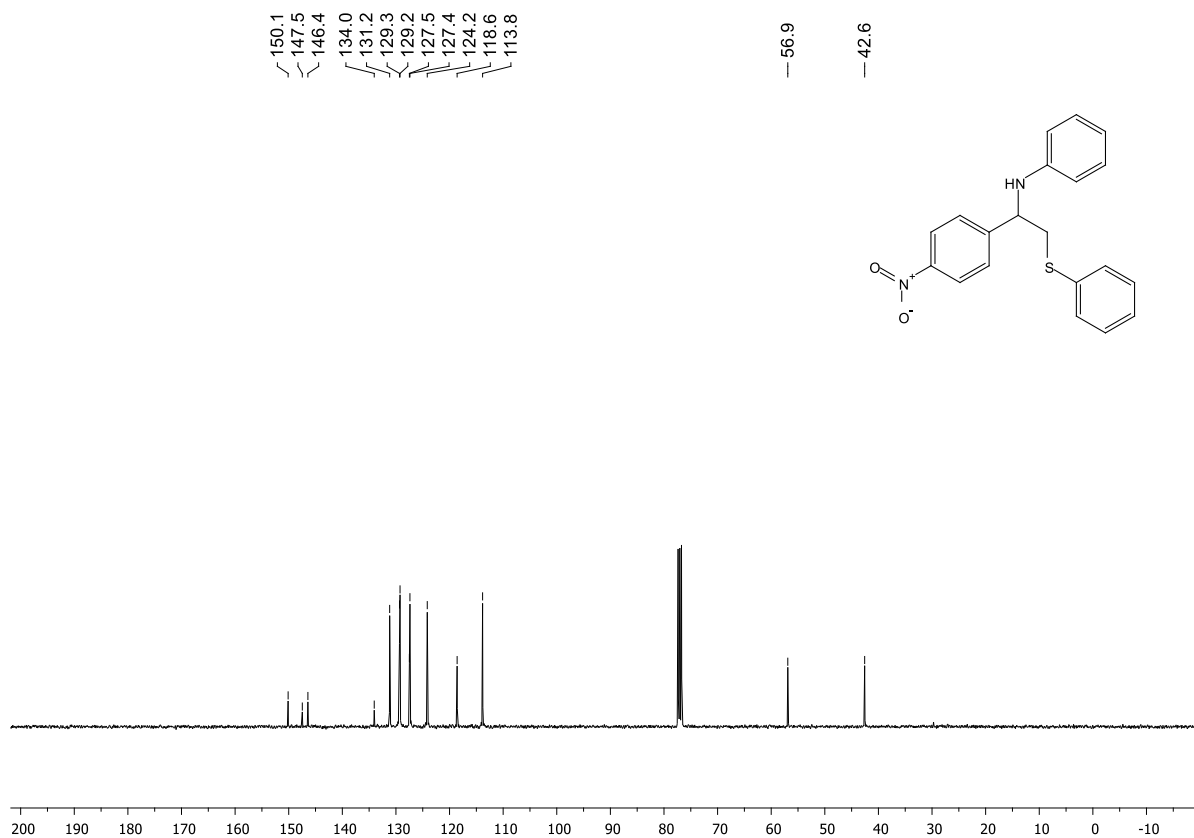
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21h**



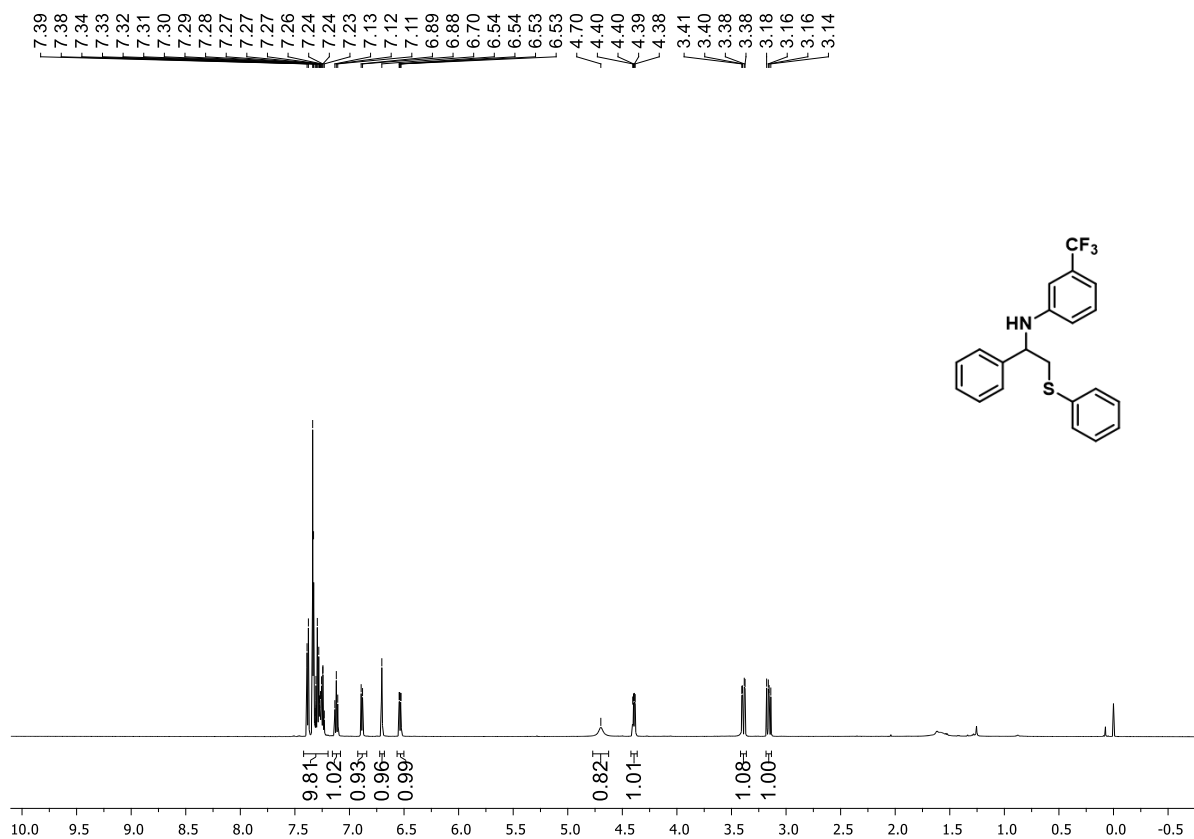
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21i**



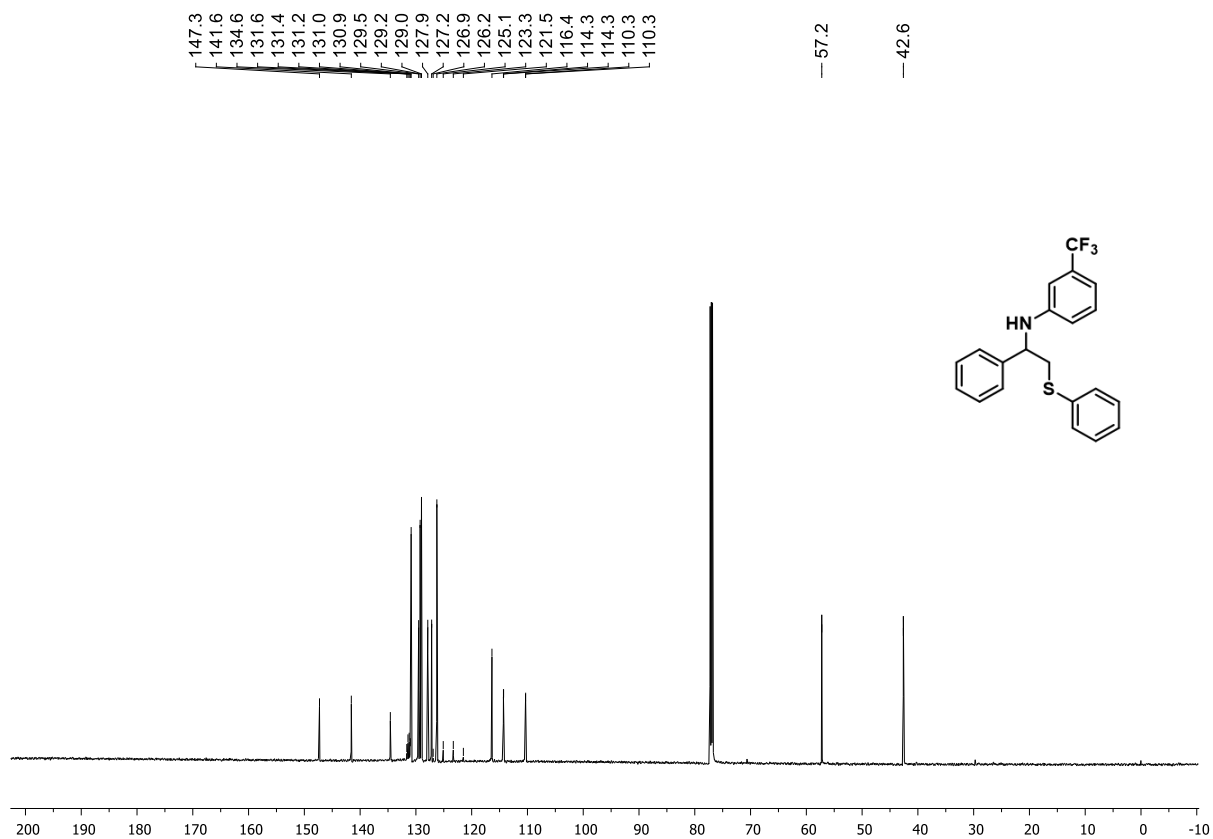
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21i**



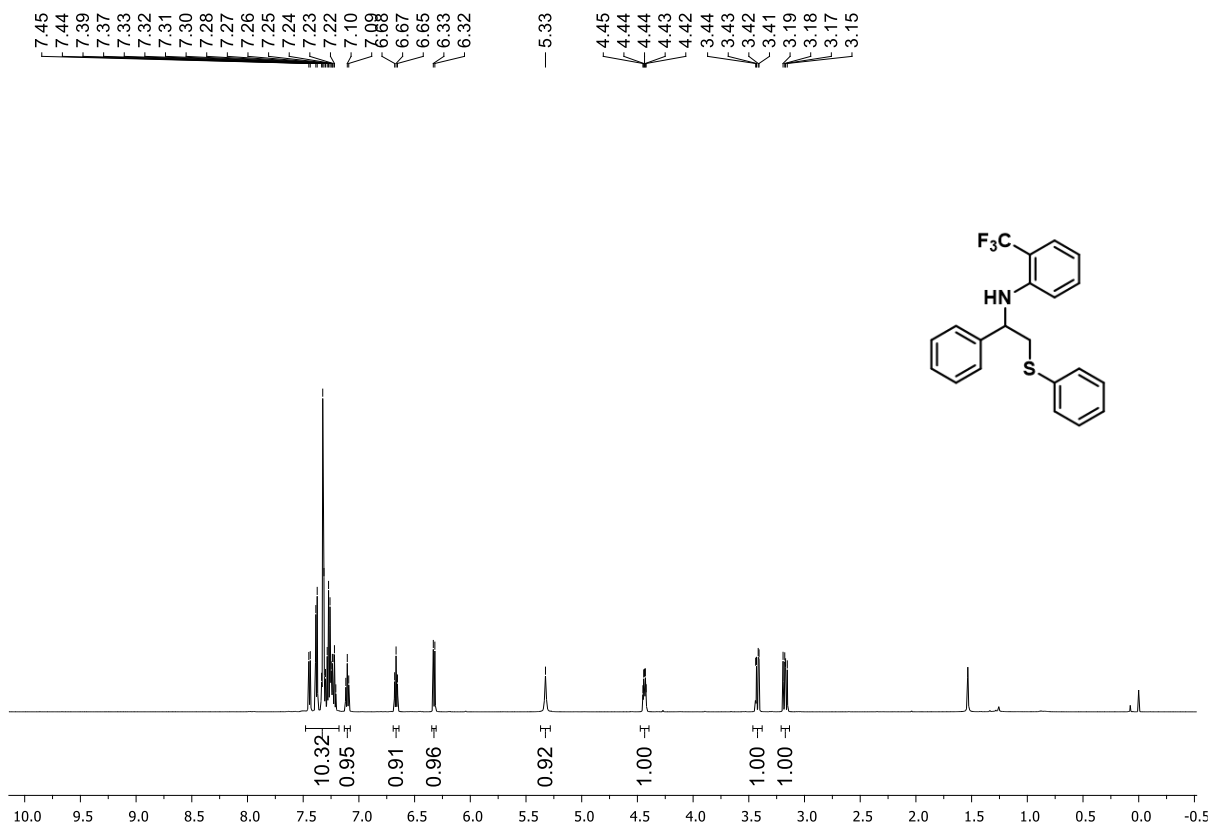
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21j**



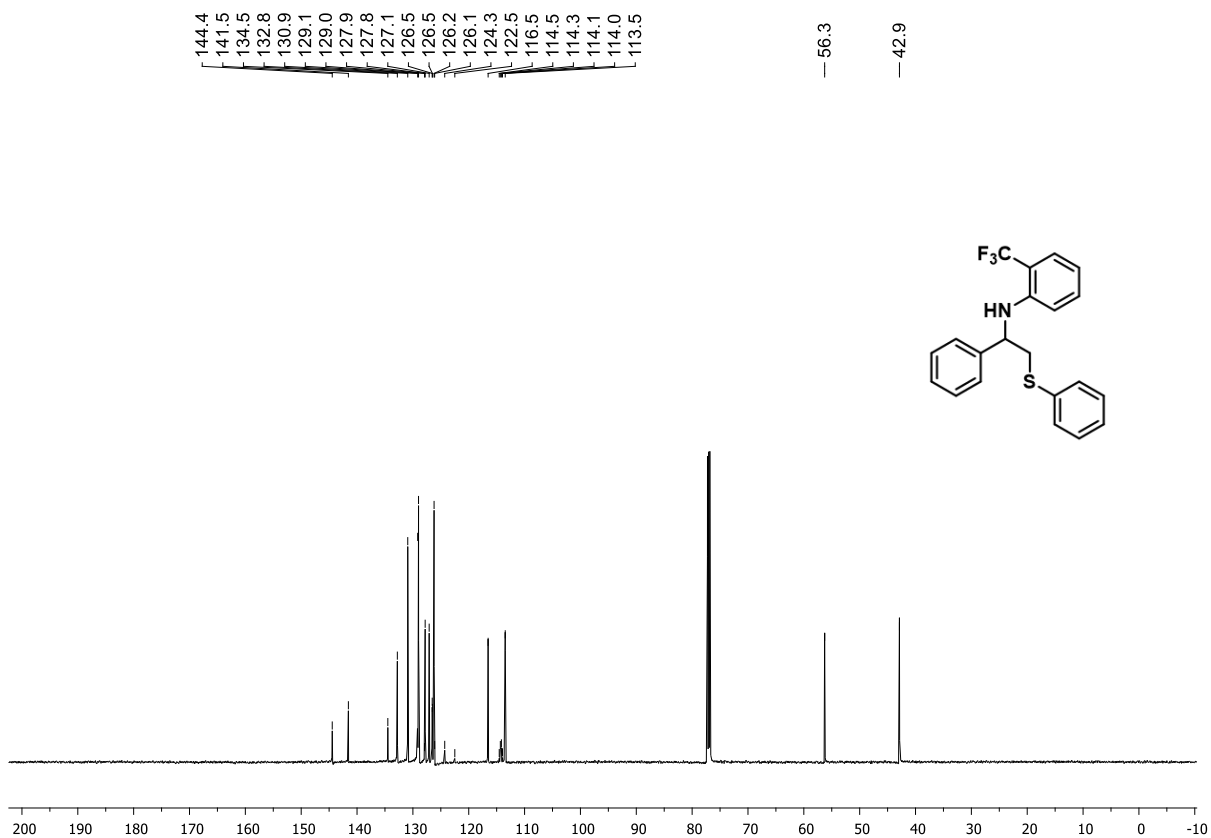
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21j**



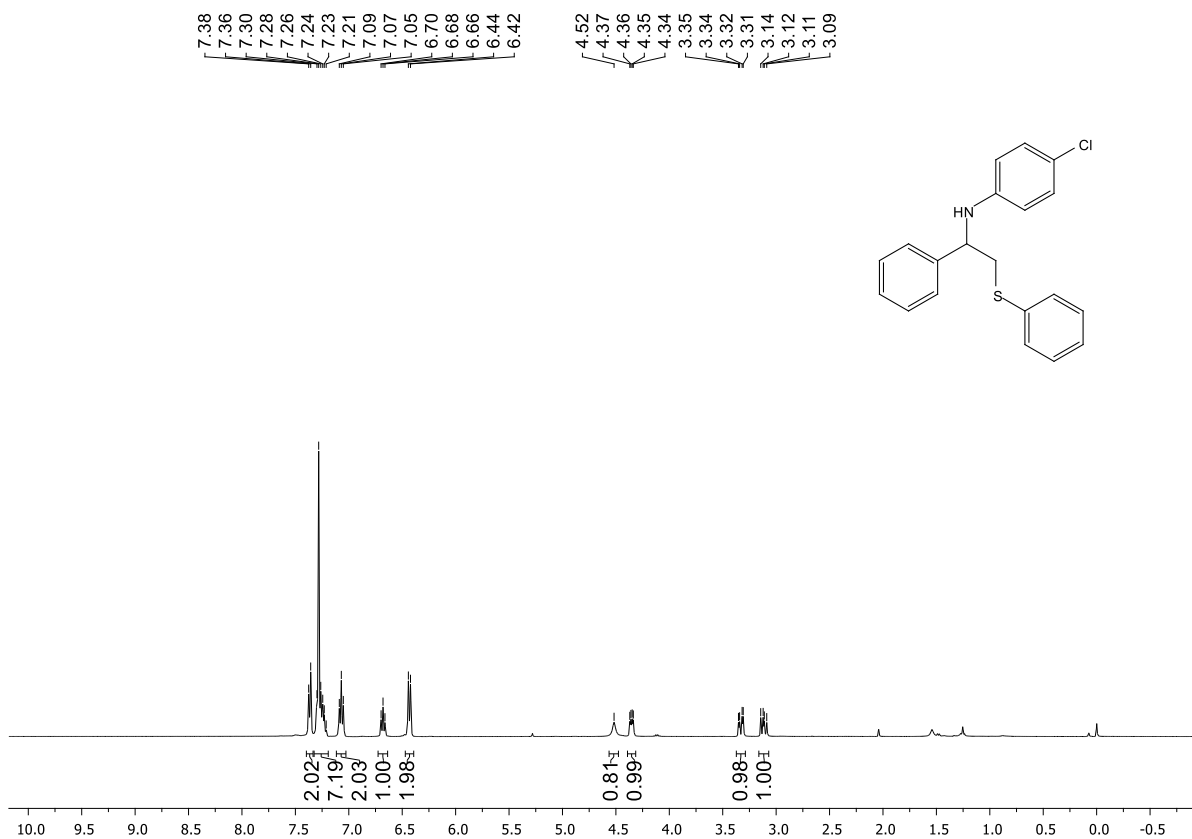
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21k**



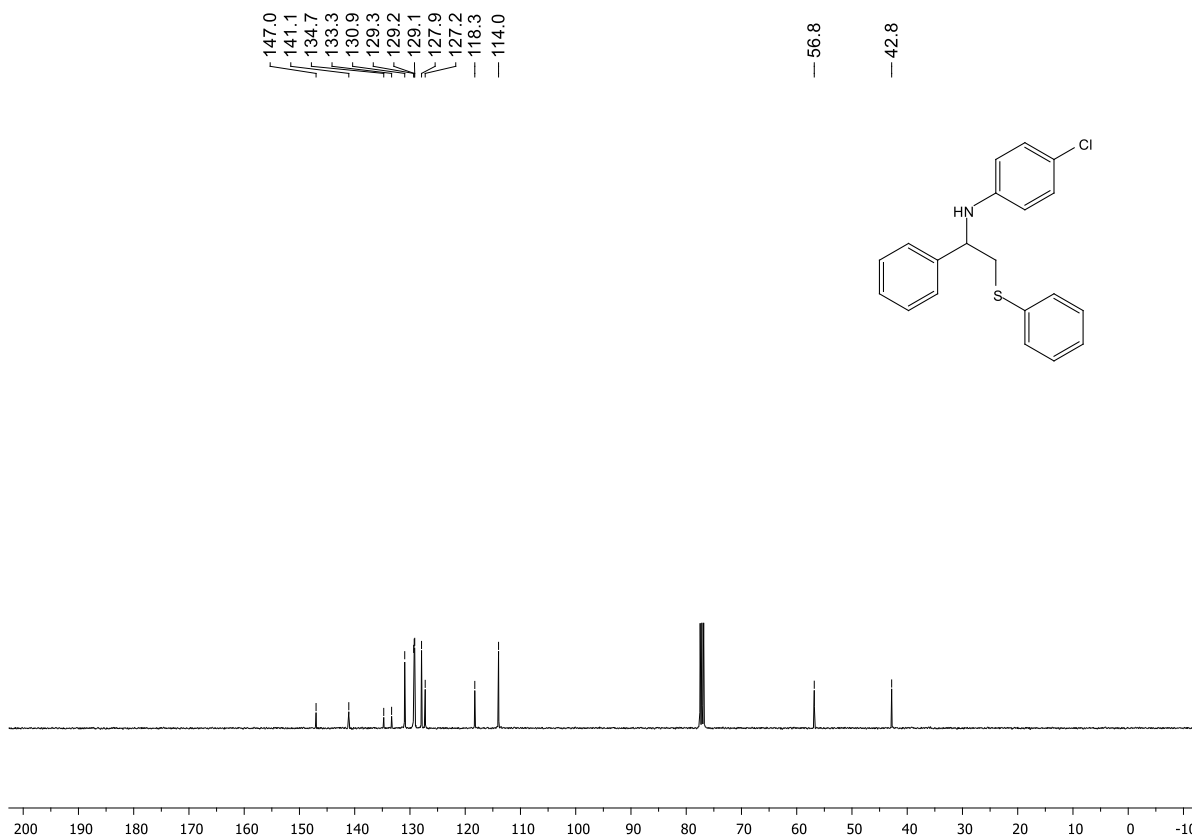
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21k**



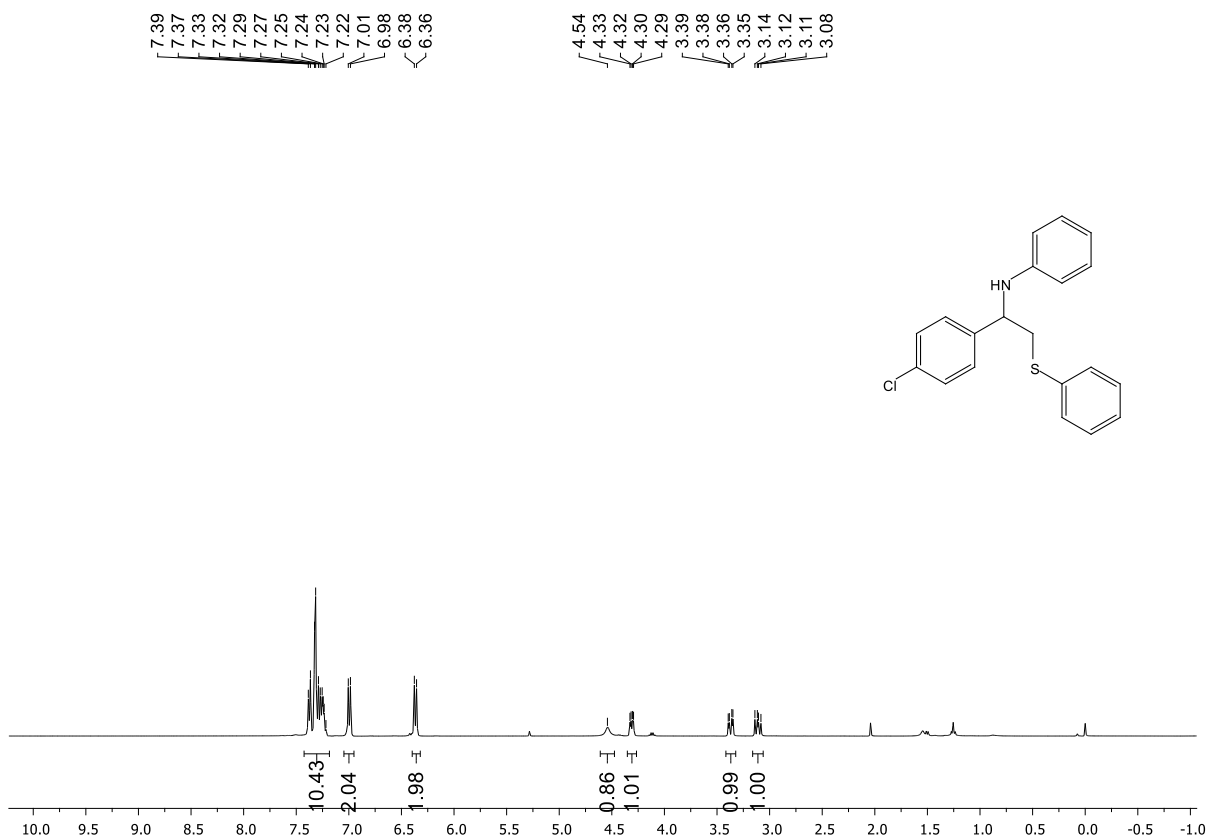
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **21I**



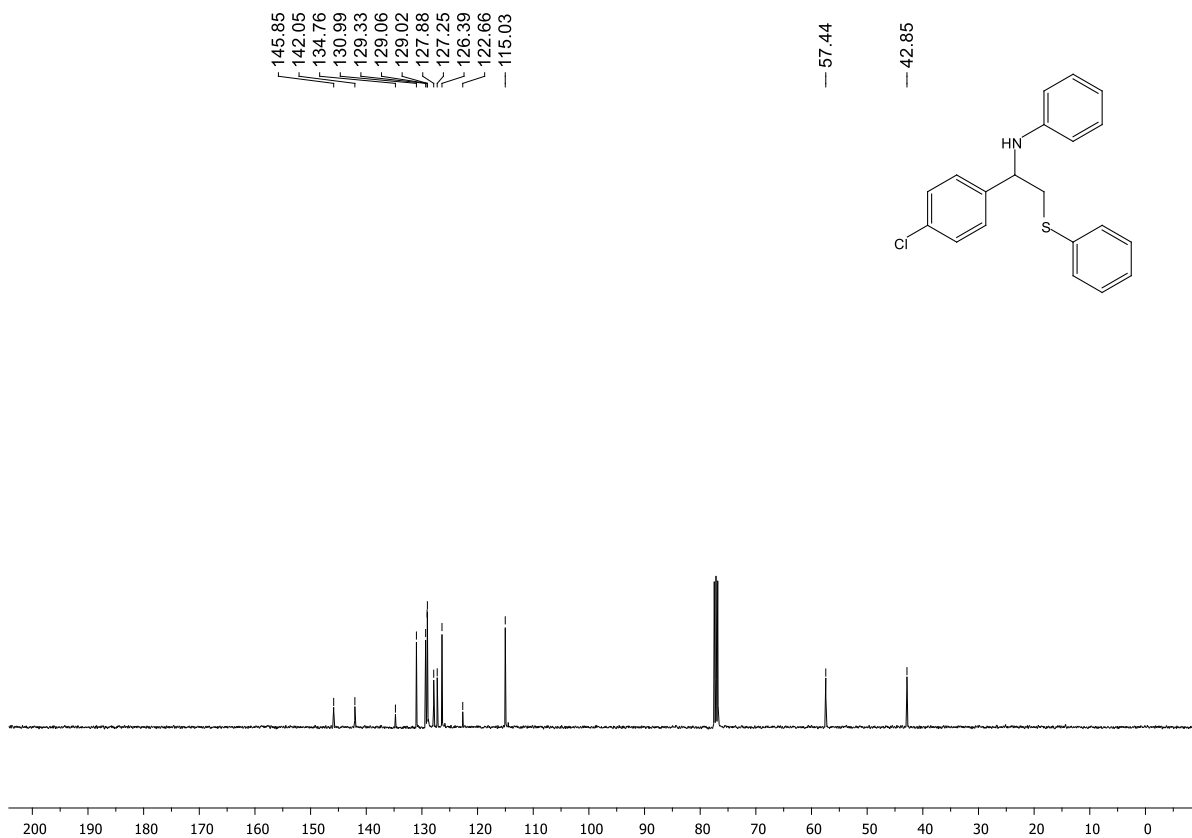
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **21I**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21m**

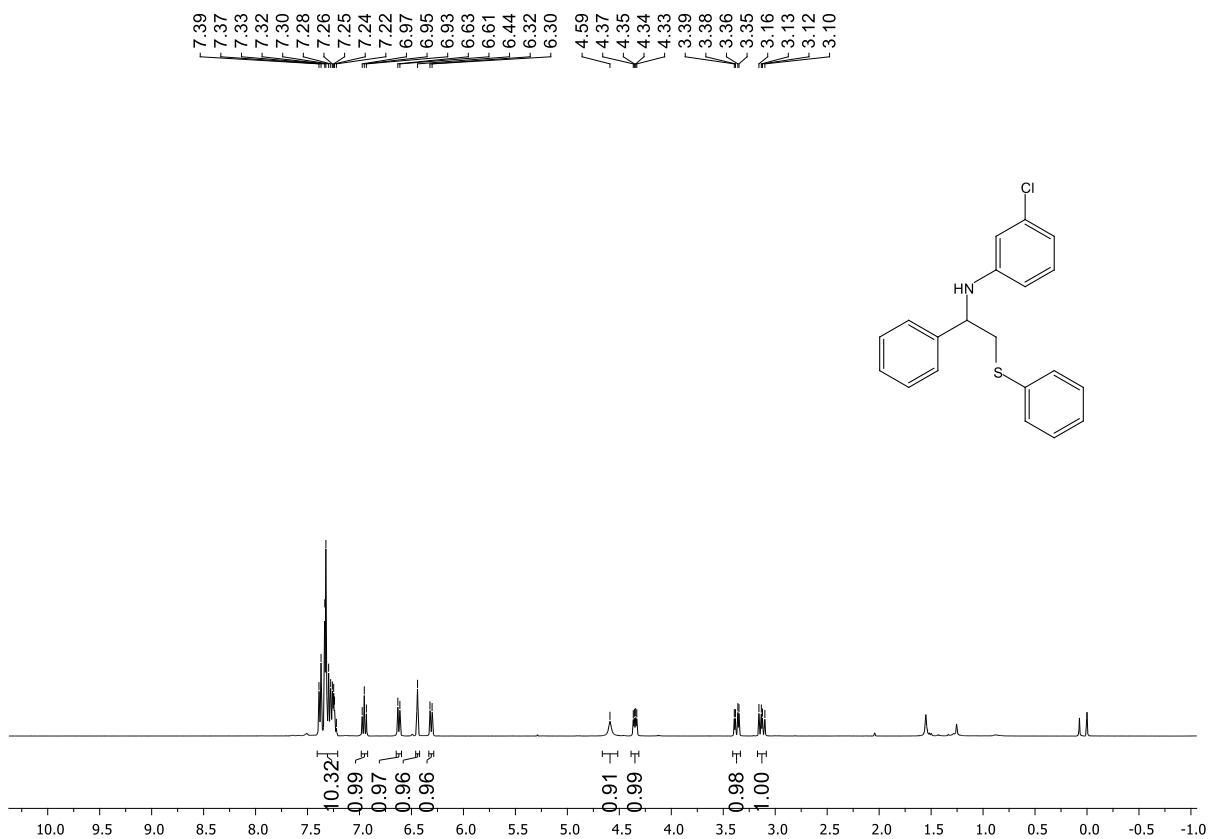


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21m**

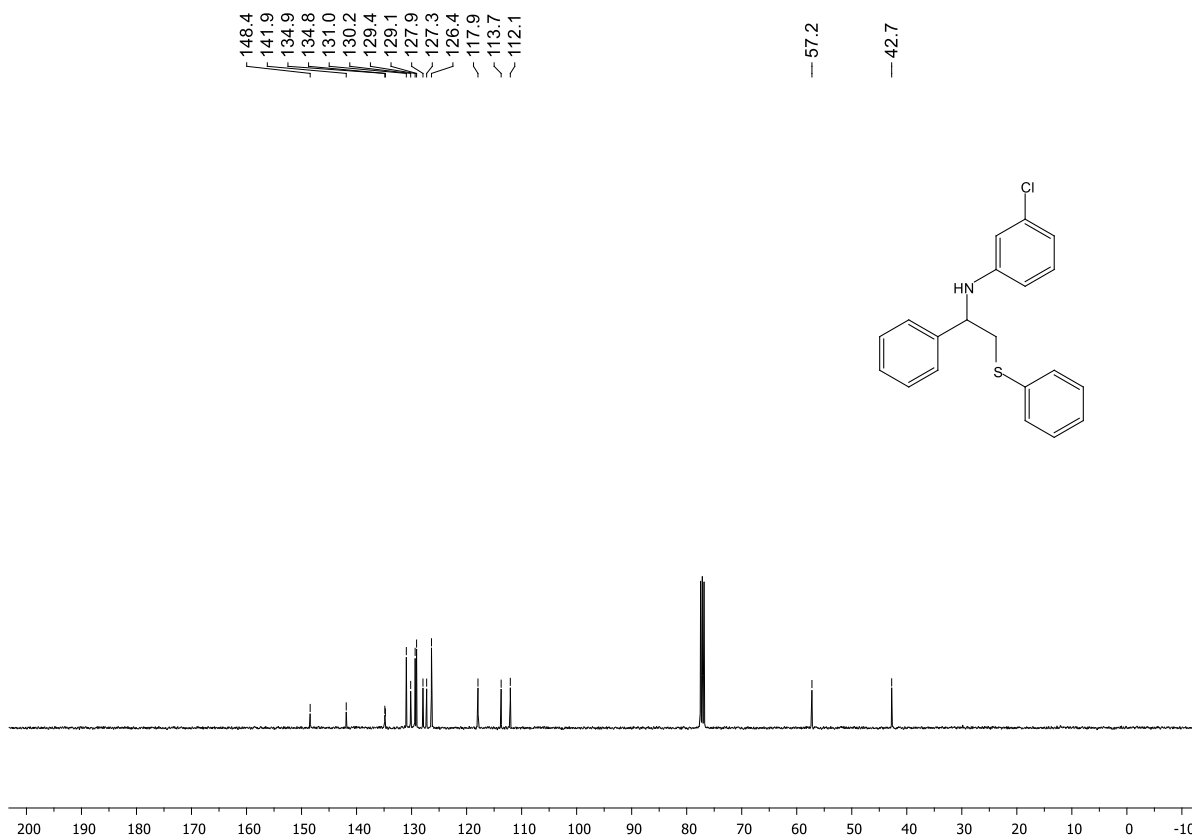




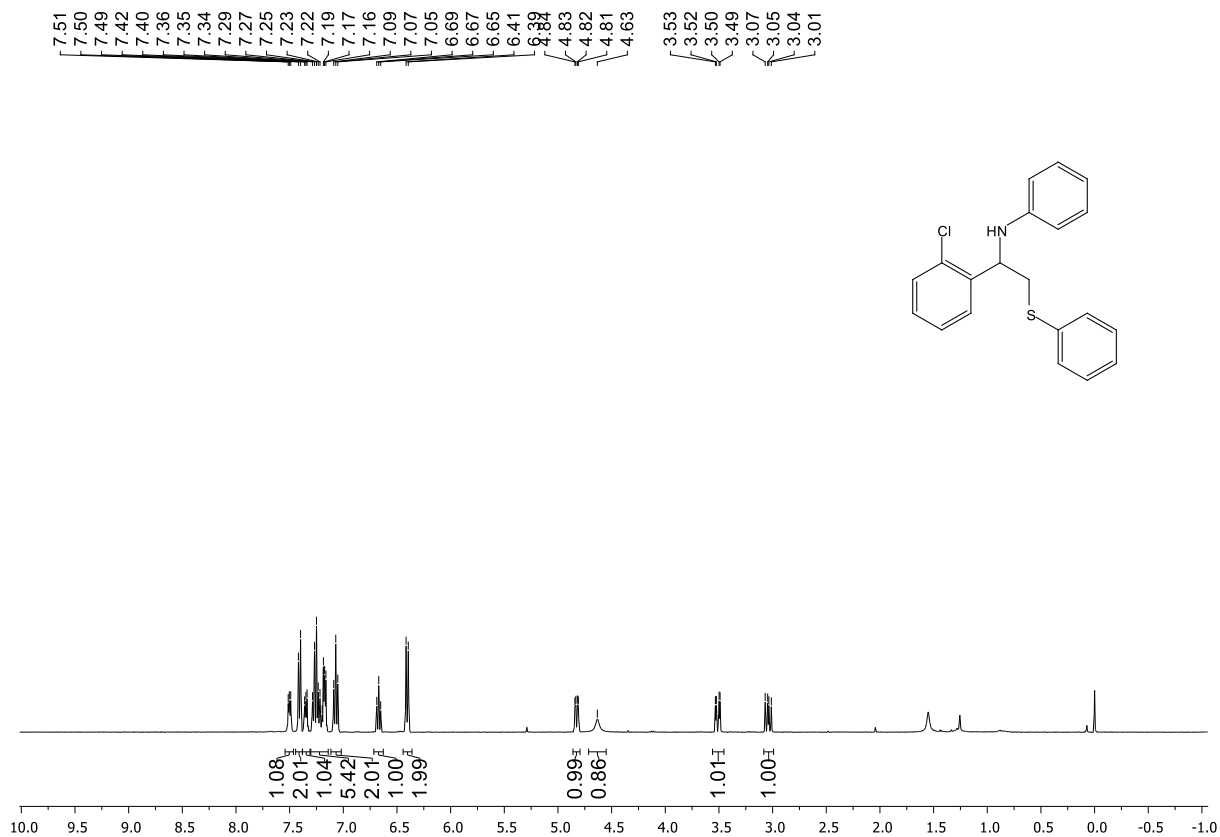
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21n**



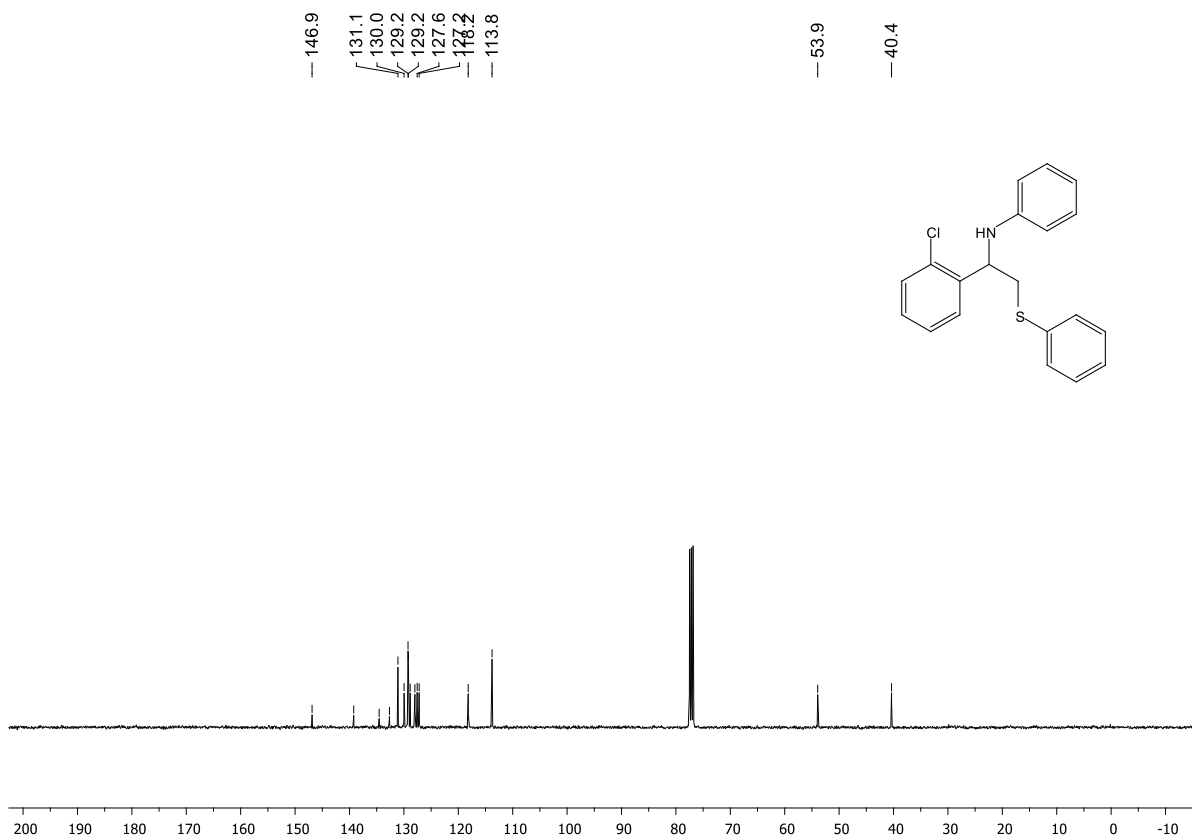
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21n**



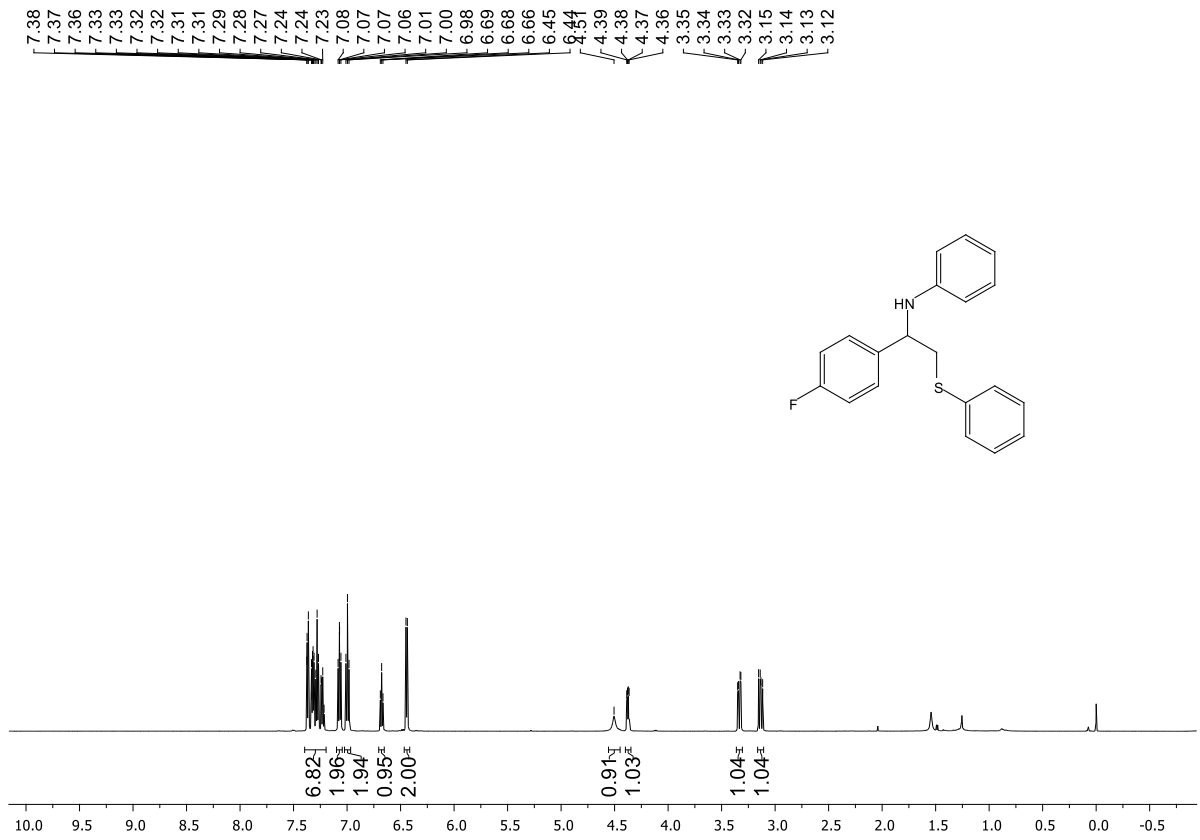
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21o**



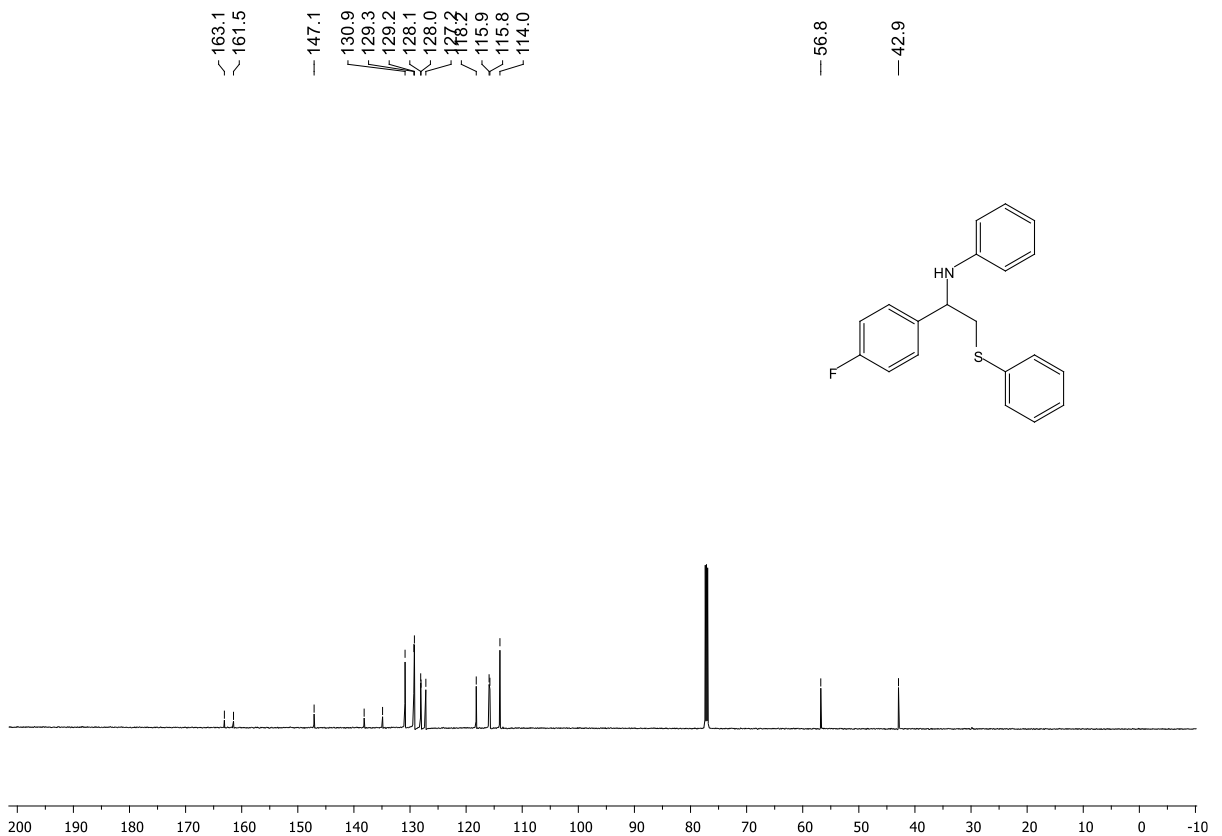
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21o**



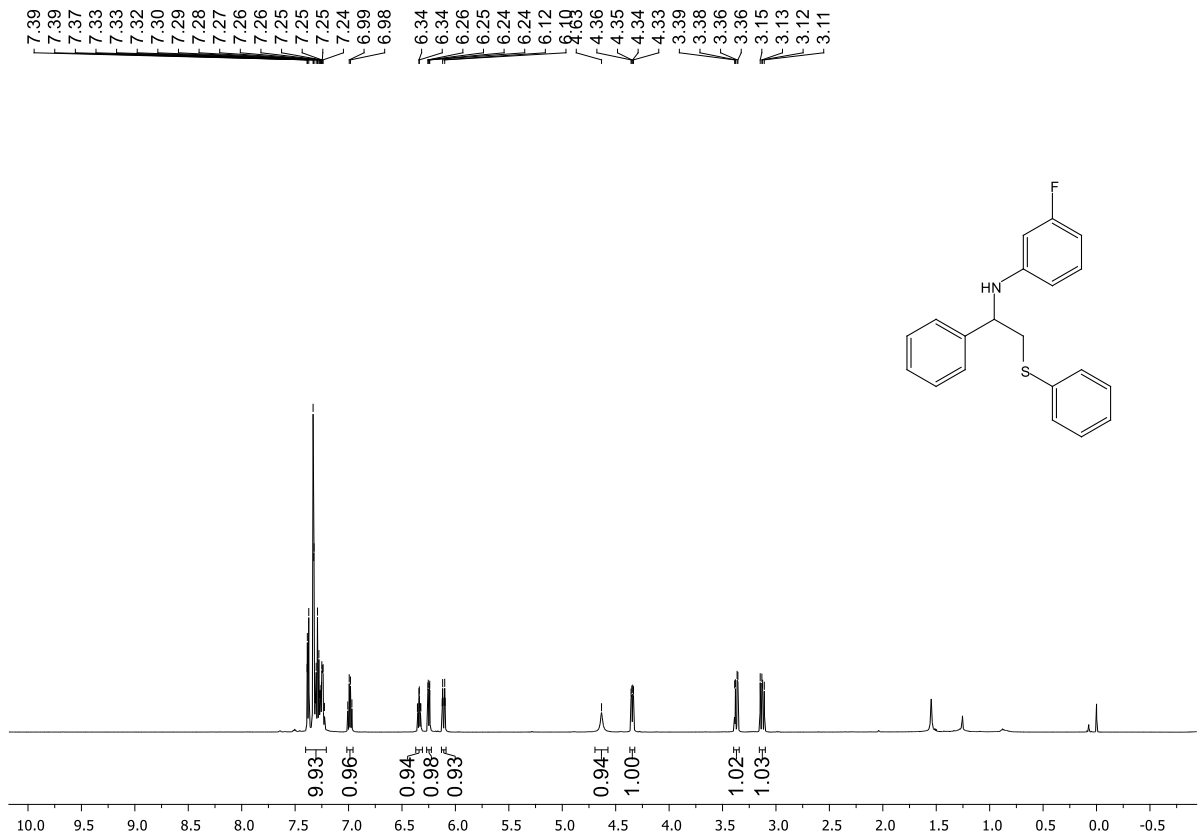
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21p**



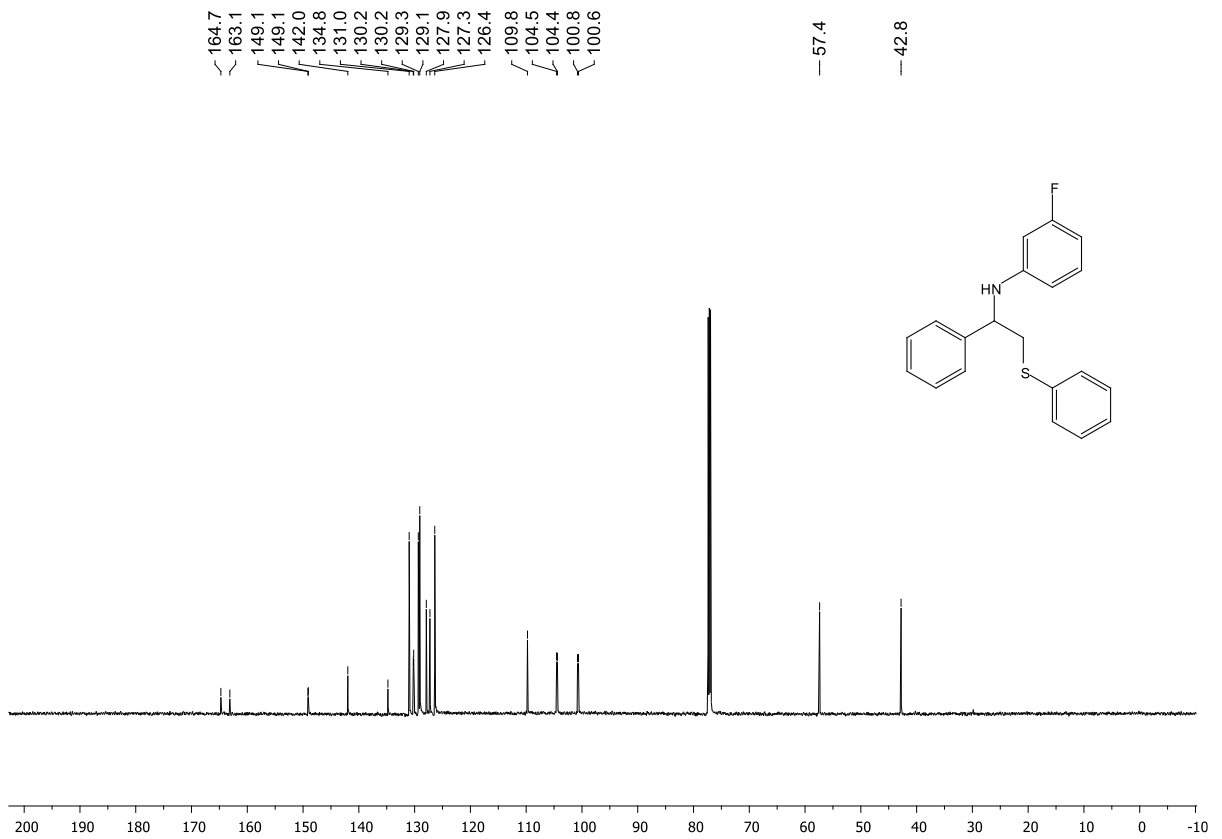
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21p**



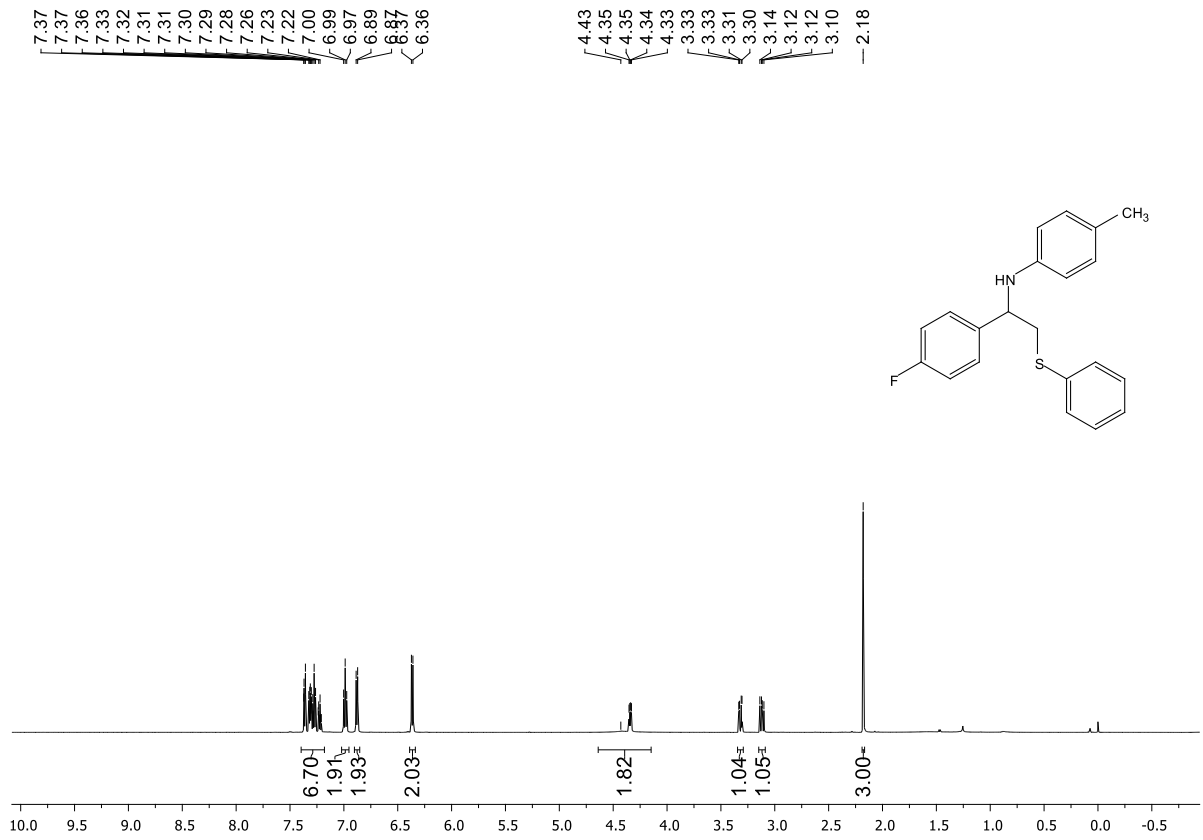
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21q**



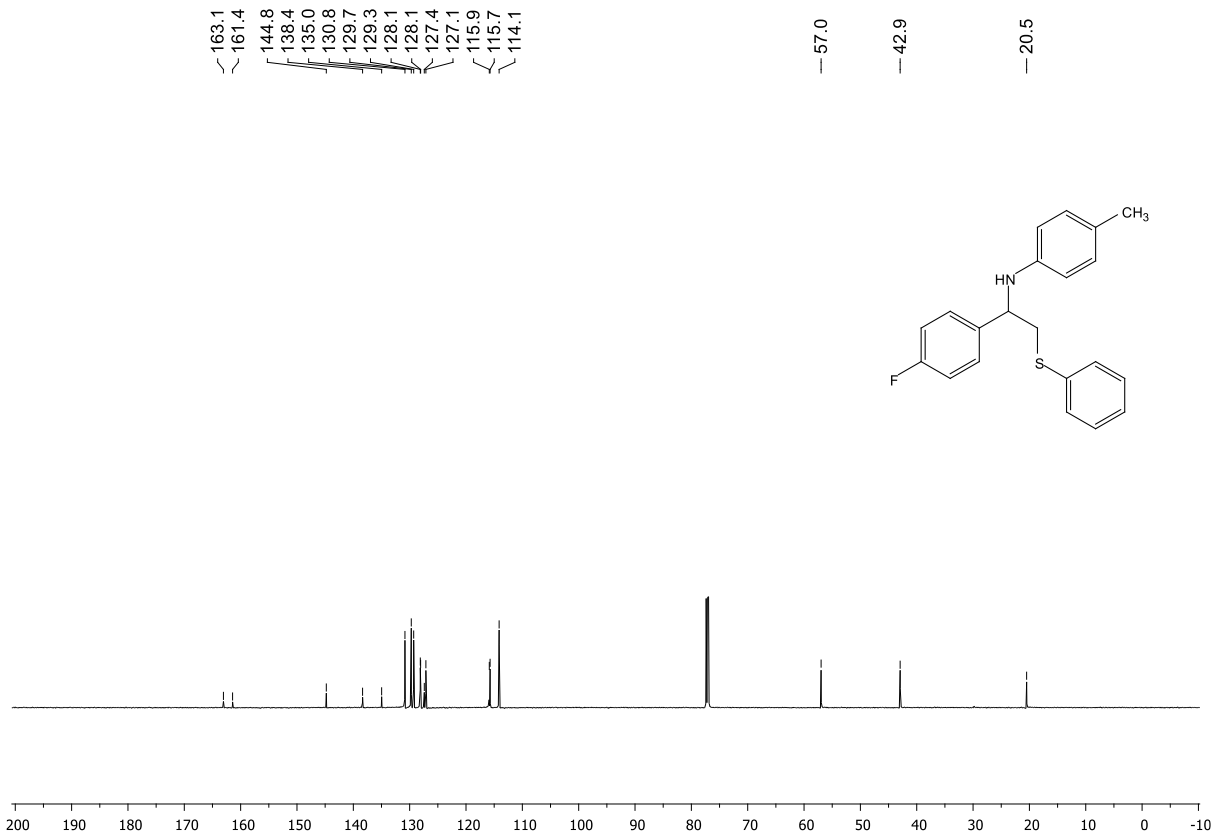
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21q**



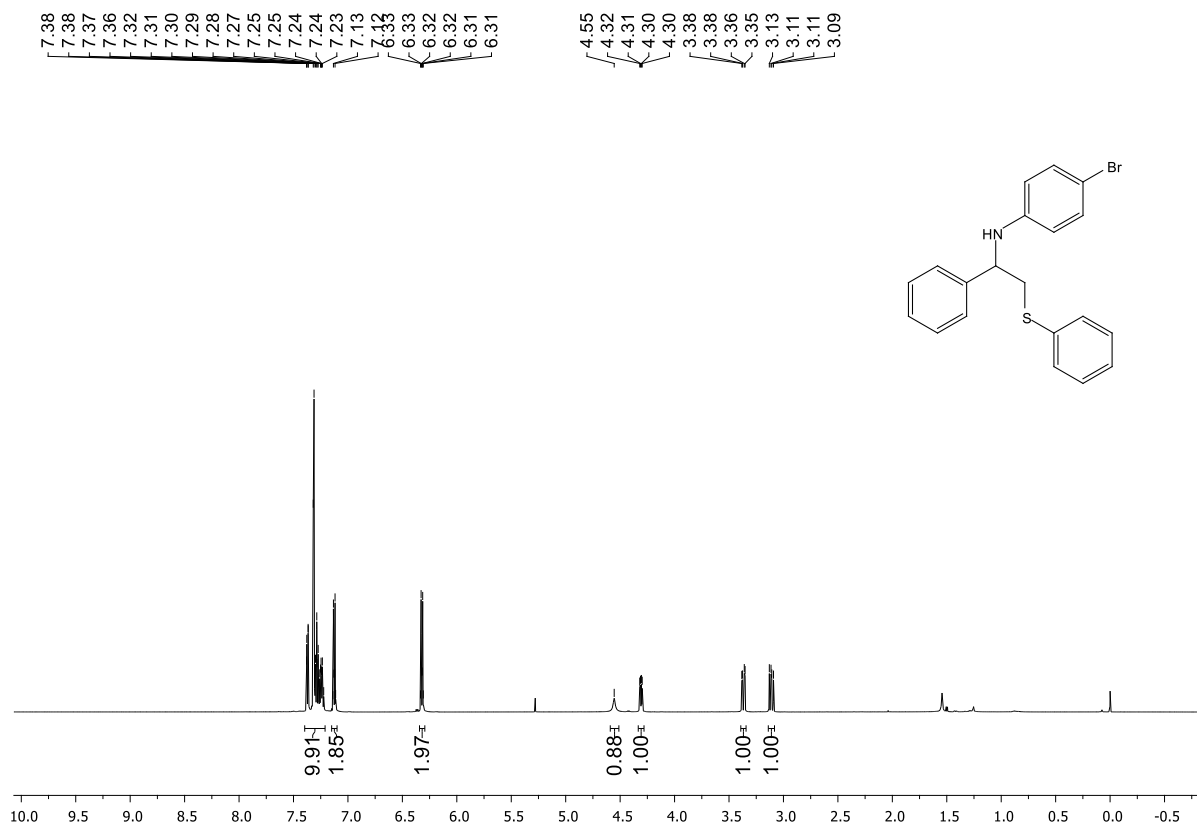
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21r**



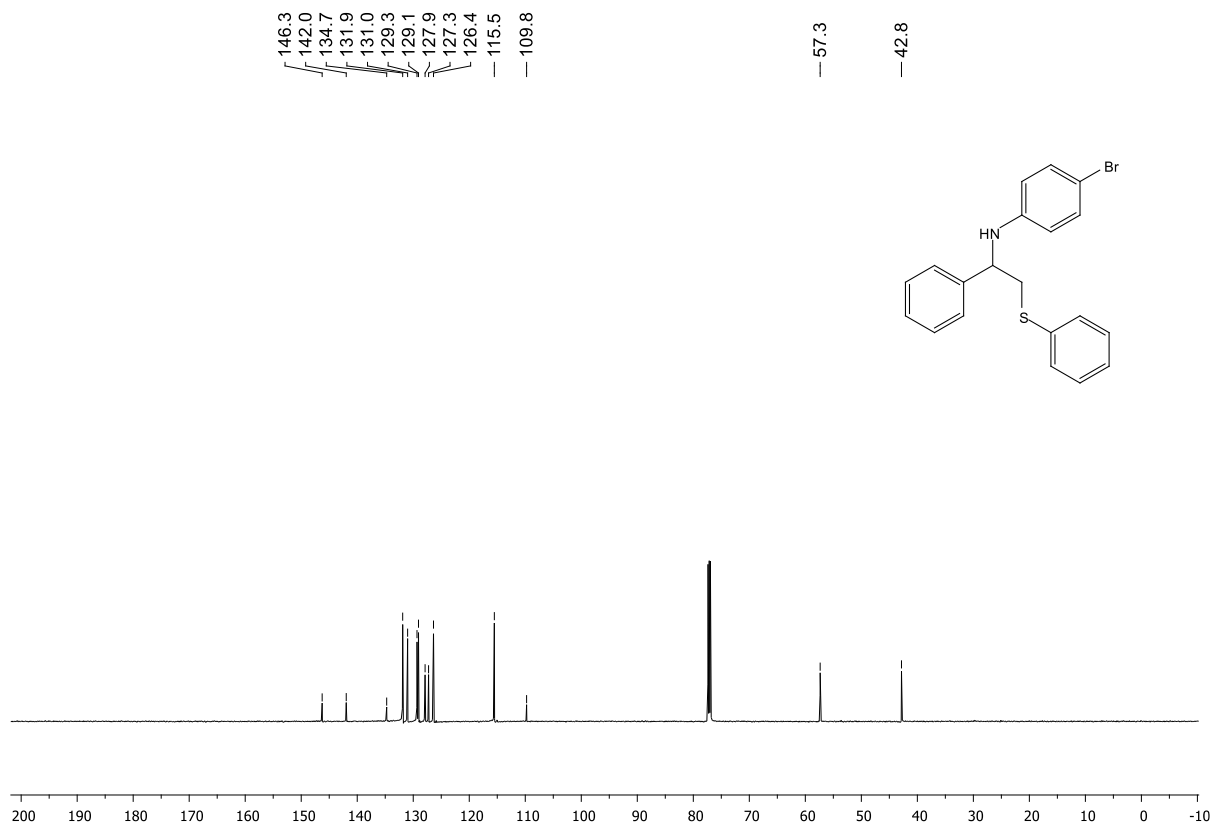
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21r**



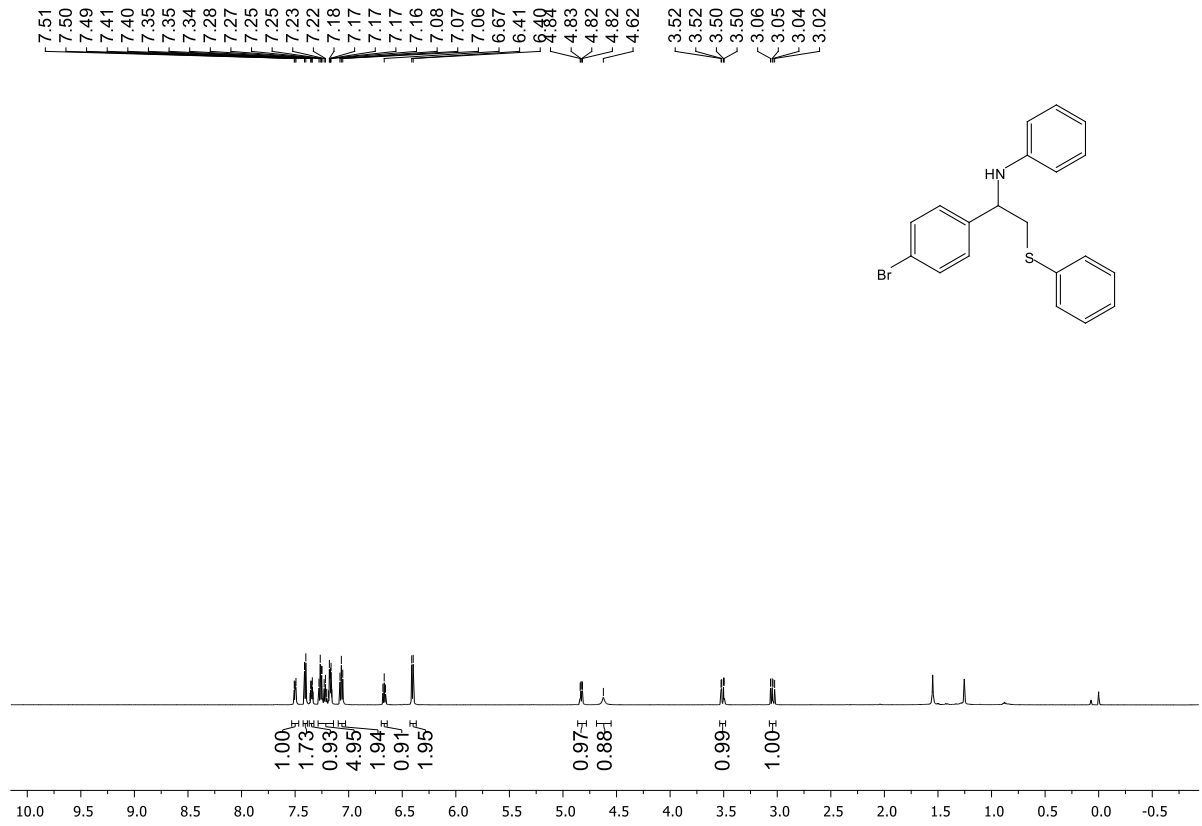
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21s**



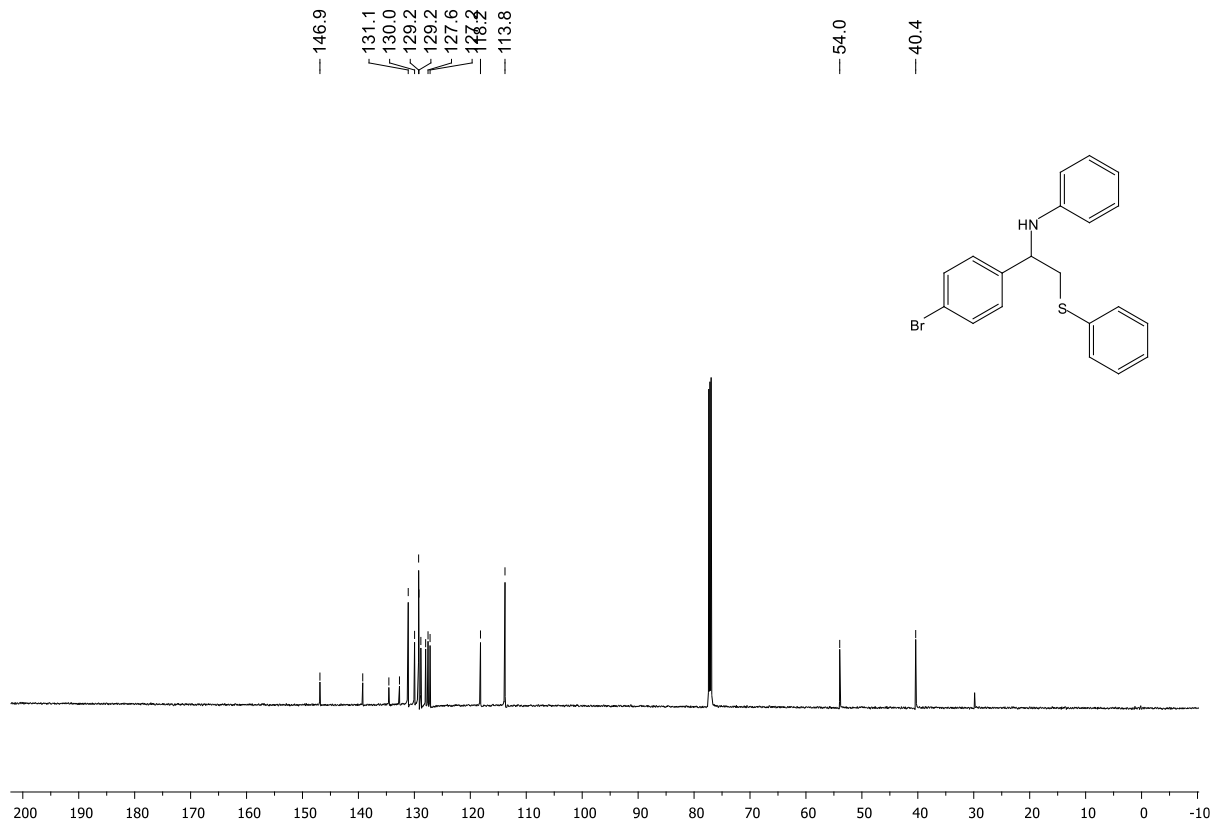
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21s**



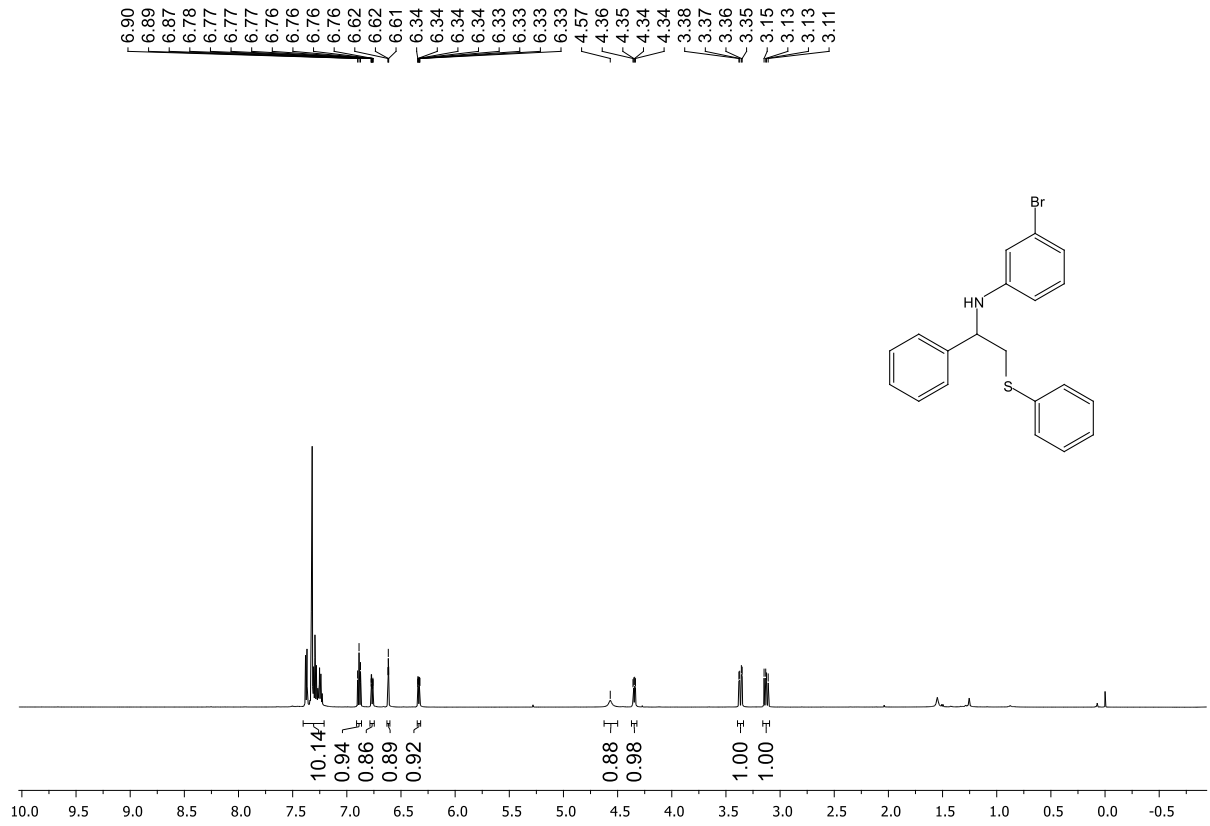
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21t**



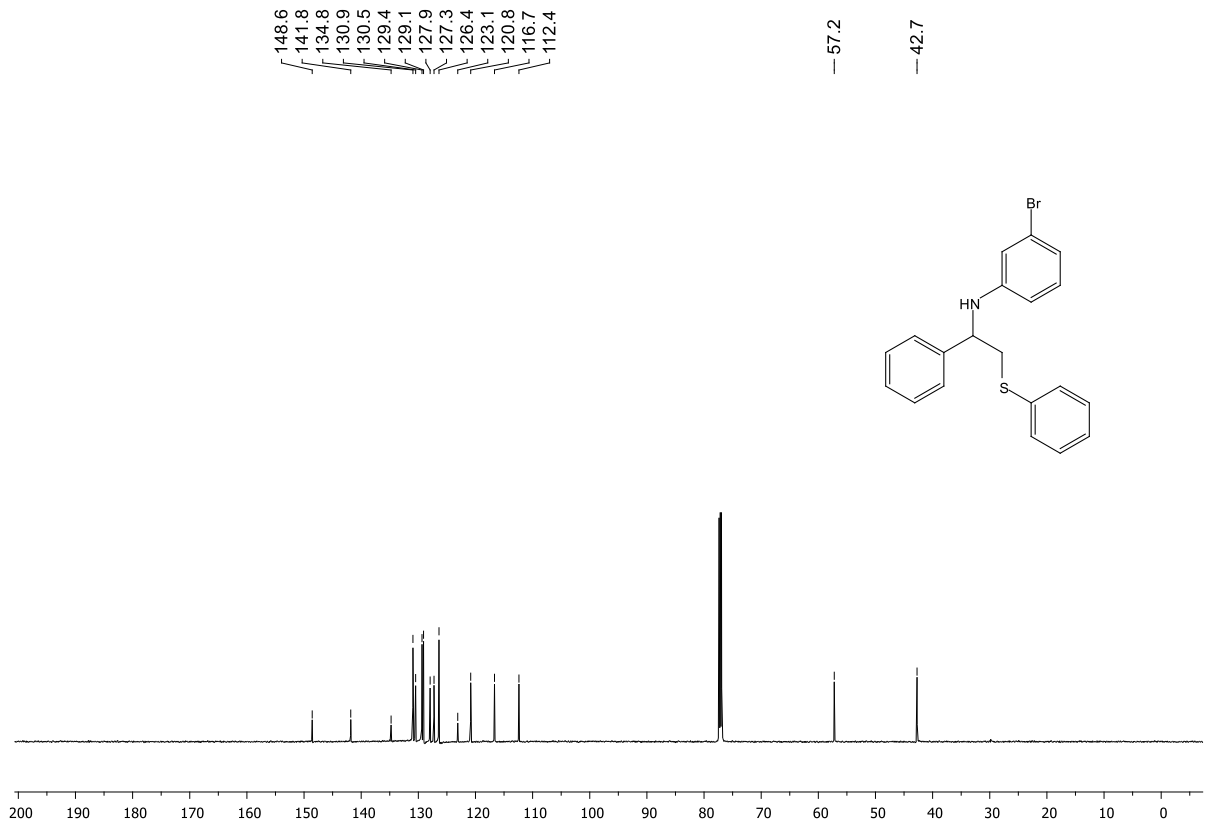
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **21t**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **21u**

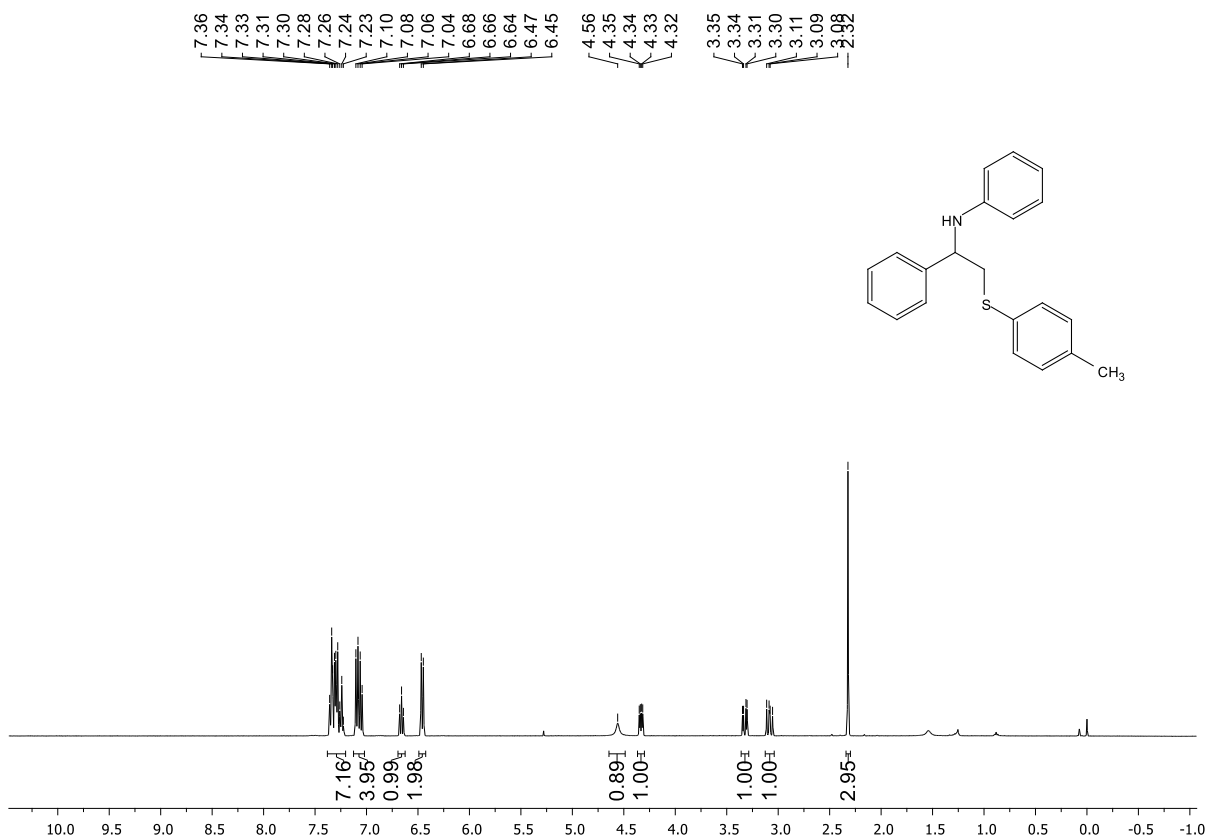


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **21u**

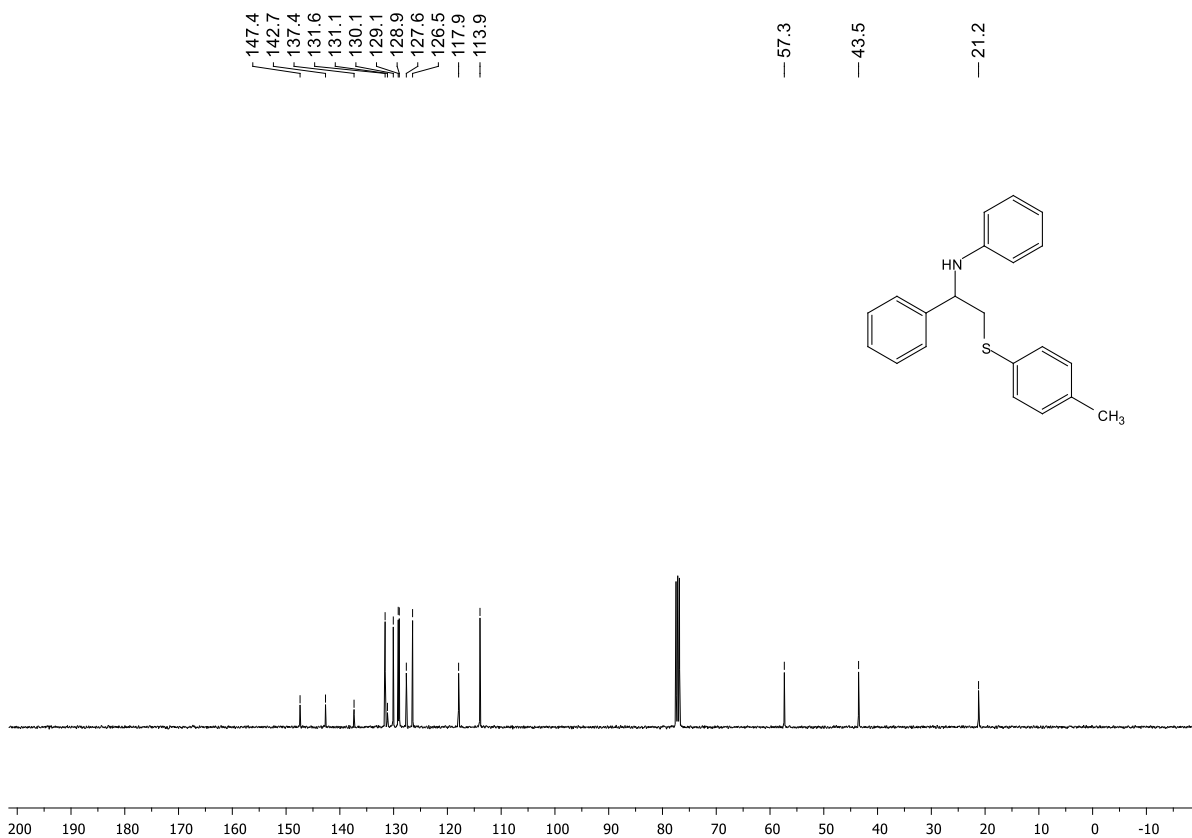




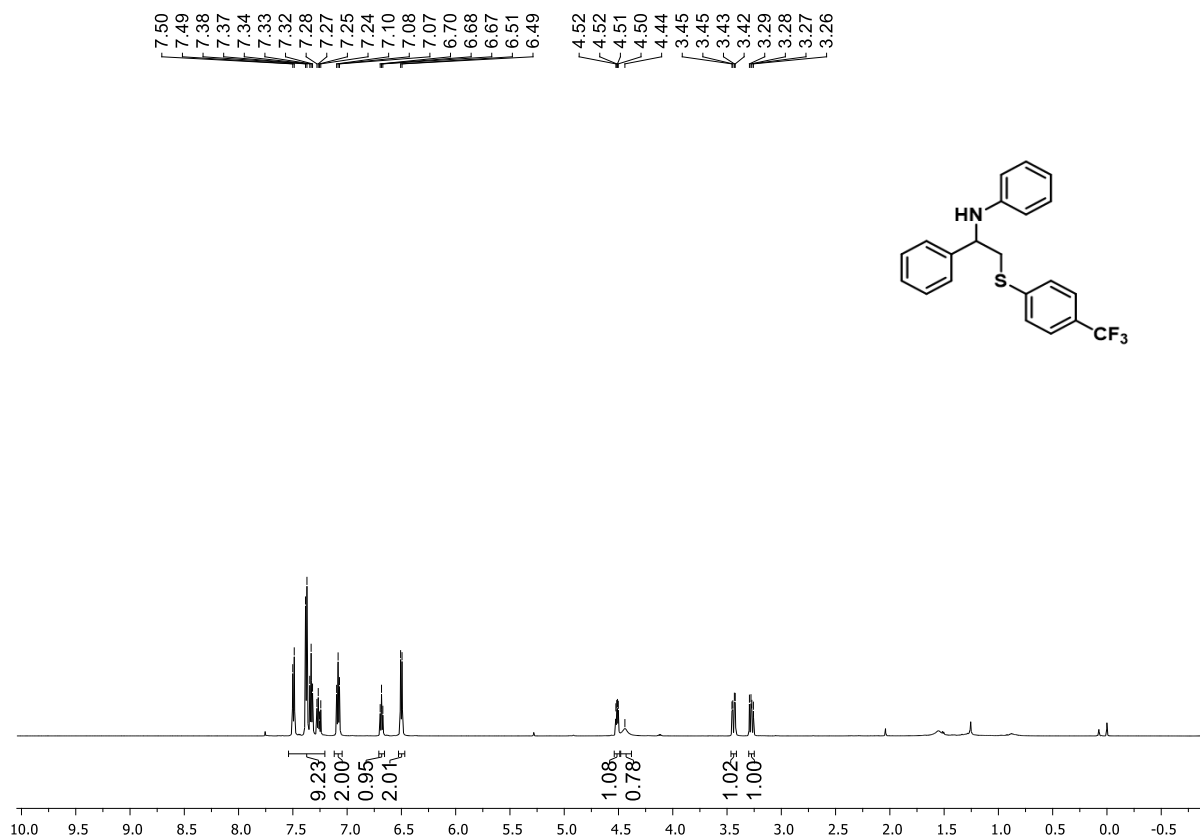
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **22a**



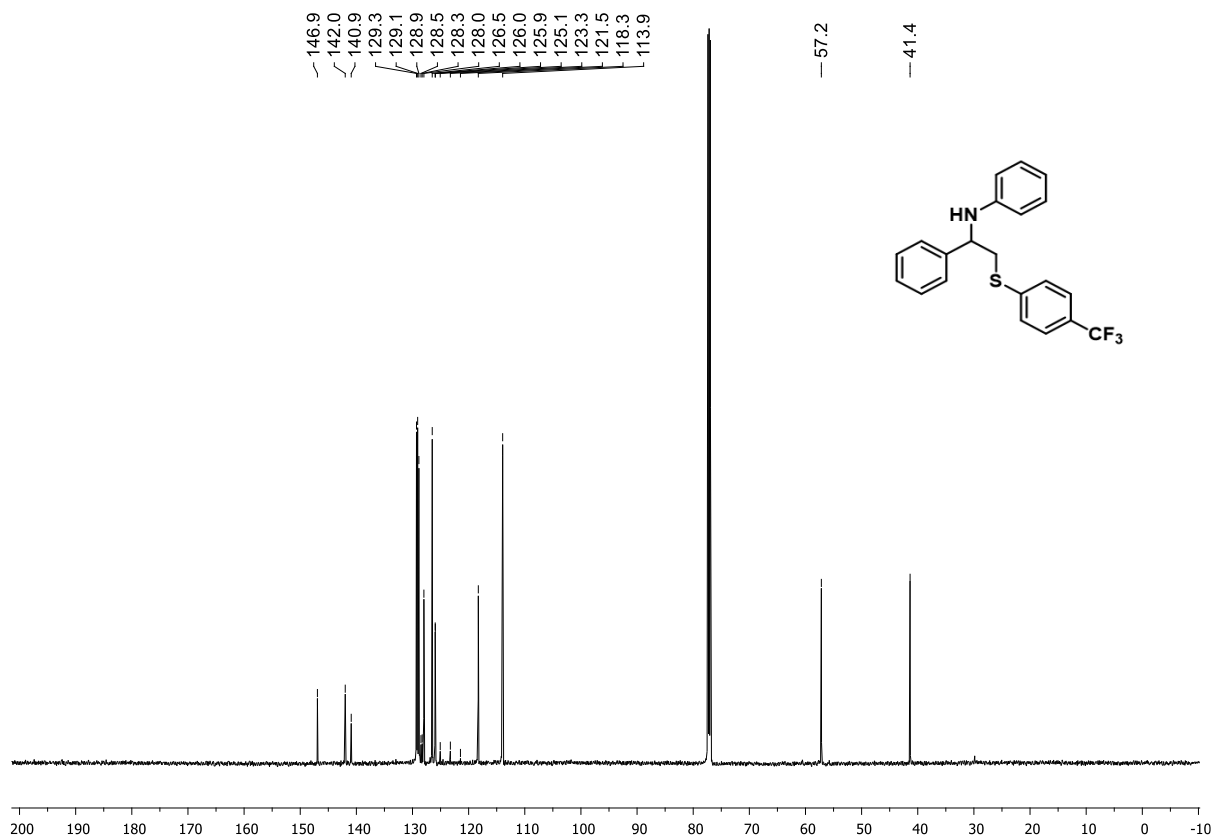
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **22a**



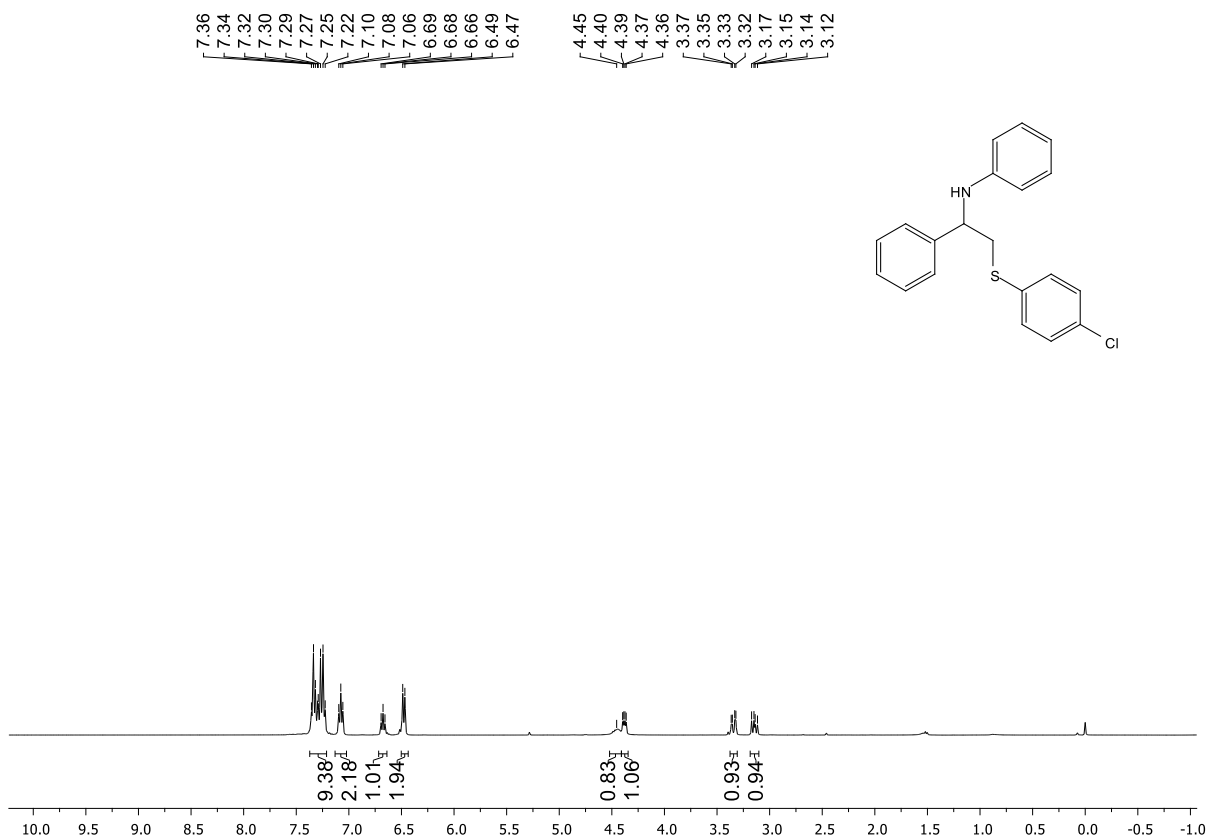
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **22b**



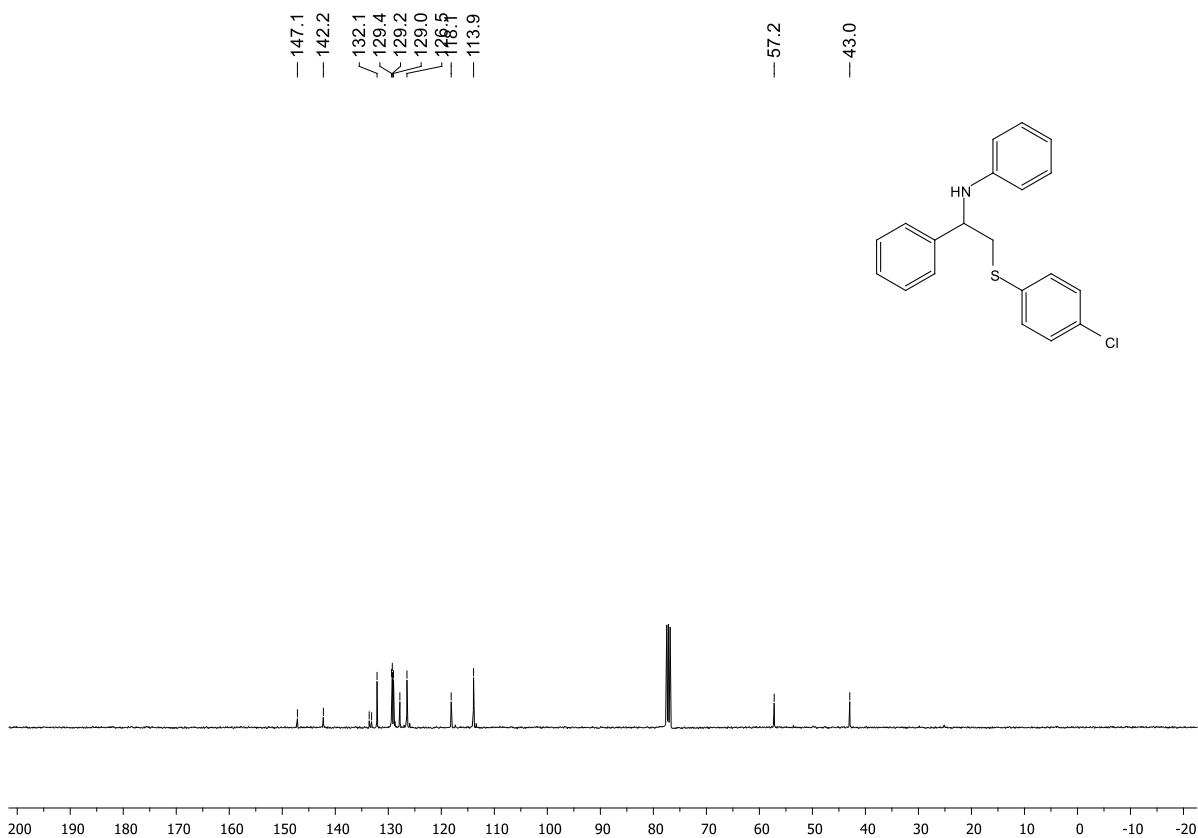
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **22b**



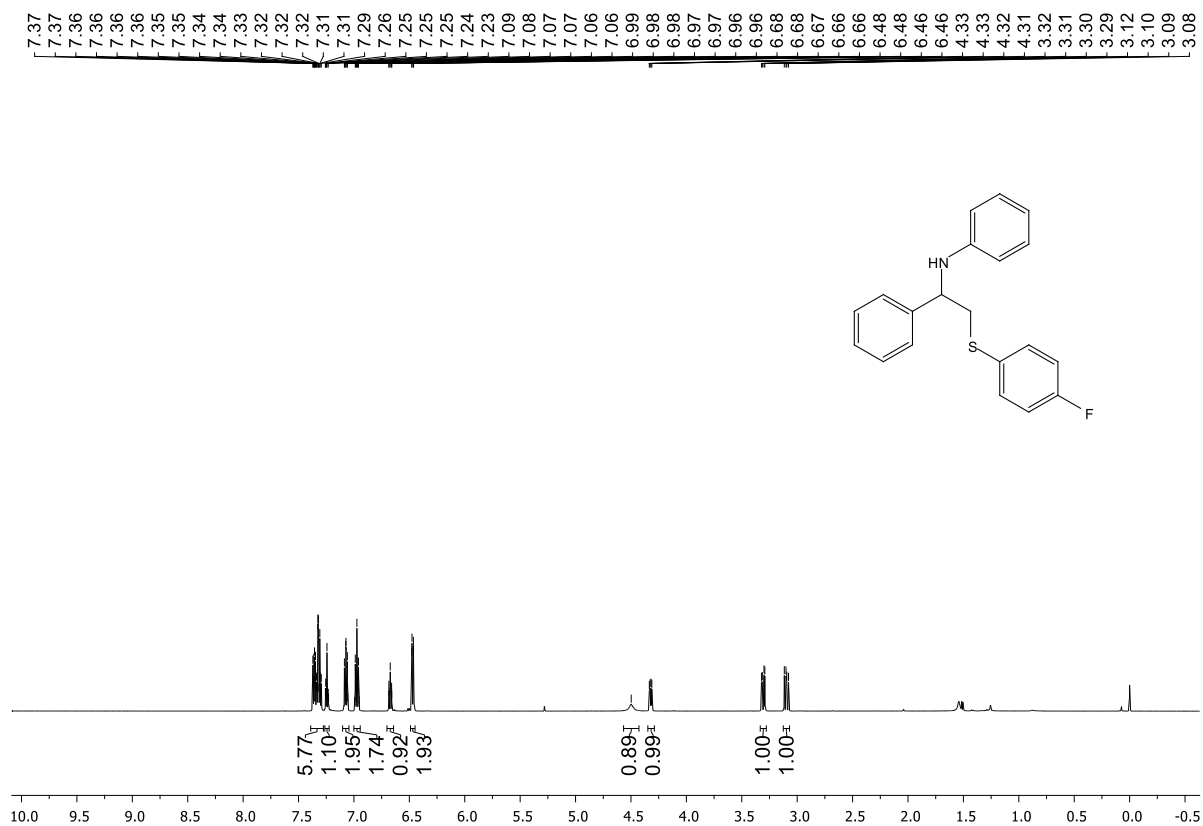
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **22c**



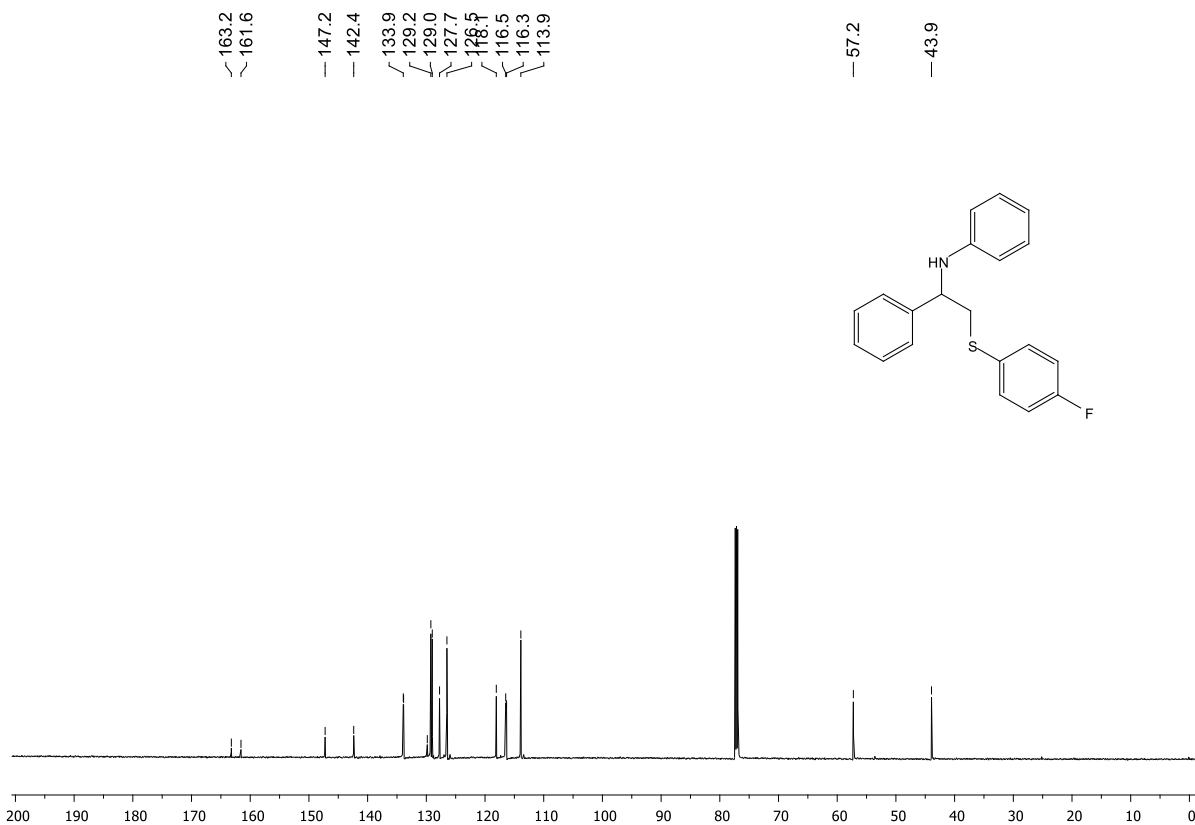
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **22c**



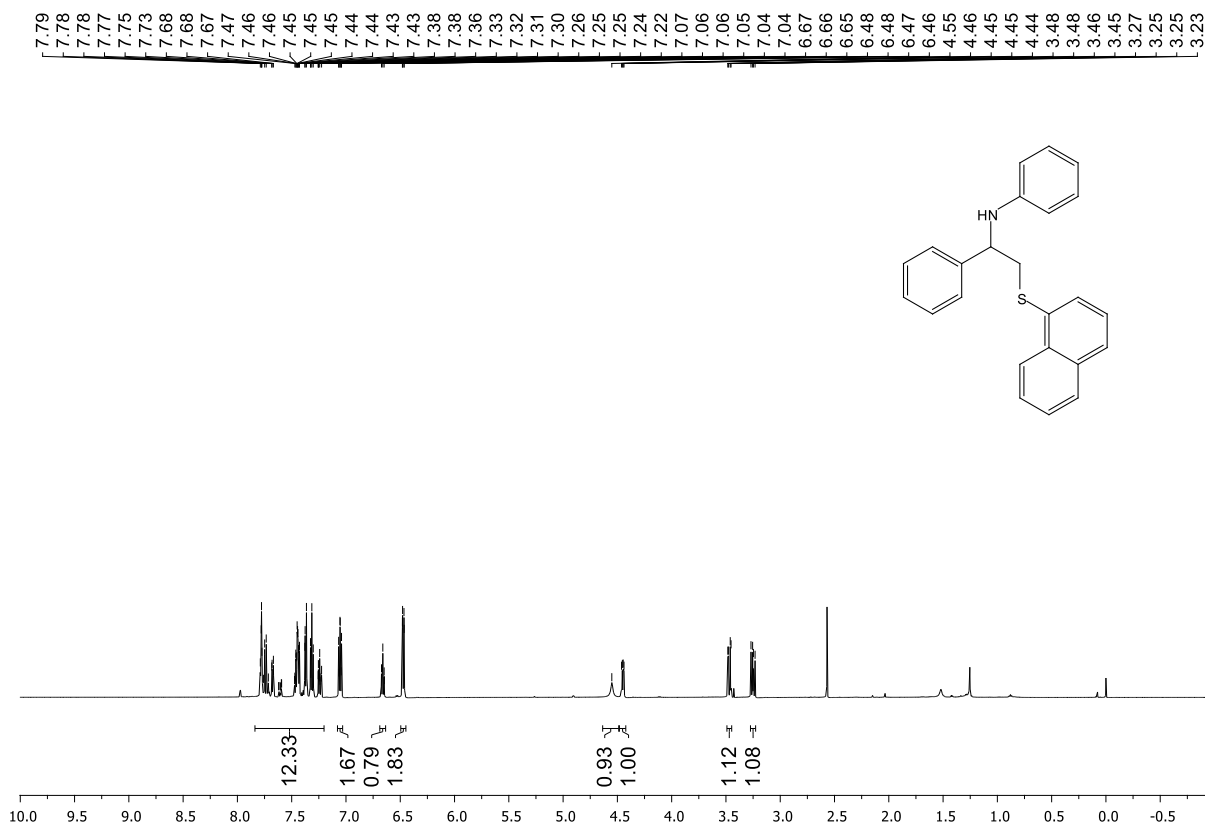
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **22d**



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **22d**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **22e**



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **22e**

