

SÍNTESE DE 3-SULFENIL INDÓIS PROMOVIDA POR LUZ VISÍVEL

CAROLINE SIGNORINI GOMES¹; FILIPE PENTEADO²; EDER JOÃO
LENARDÃO³

¹Universidade Federal de Pelotas – carosigomes@gmail.com

²Universidade Federal de Santa Maria – penteado.filipe@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

O indol é um composto heterocíclico aromático que consiste em um anel benzênico fundido com um pirrol e é encontrado nas estruturas de diversas proteínas e metabólitos vegetais e animais.¹ Ele foi isolado inicialmente do corante índigo, extraído da planta *Indigofera tinctoria* na década de 1960, por Baeyer.² Por outro lado, desde a sua descoberta, em 1869, o indol começou a ser estudado em diversas áreas de pesquisa, como na farmacêutica, agroquímica, química e nas ciências dos materiais.³ Devido às suas diversas aplicações, o indol foi chamado de “o senhor dos anéis” por Bandini e Eichholzer.³

Por outro lado, os compostos organoenxofre são conhecidos por suas aplicações sintéticas e atividades biológicas,⁴ especialmente quando combinados com sistemas heterocíclicos, apresentando por exemplo, atividade anticancerígena,⁵ antiviral,⁶ antitubulina,⁷ e antimicrobiana.⁸

Os compostos contendo um ou mais átomos de nióbio, surgiram como uma alternativa aos catalisadores que agem como ácidos de Lewis e de Bronsted.⁹ Sendo assim, o oxalato de nióbio amoniacal é um precursor do nióbio, barato, de fácil manuseio, não sensível ao ar ou à umidade,¹⁰ a sua toxicidade é relativamente baixa¹¹ e é solúvel em água.¹²

Uma das metodologias para acessar indóis funcionalizados com enxofre é através da reação entre indóis e tióis. Liu e colaboradores¹³ realizaram a tiolação direta no carbono-3 de indolinas para a formação de indóis 3-substituídos com grupos organoenxofre com rendimentos de 64-89%, utilizando óxido de grafeno como catalisador. Recentemente, Tang e colaboradores¹⁴ desenvolveram a síntese de indóis funcionalizados com enxofre utilizando tris(pentafluorofenil)borano como catalisador, sob luz visível emitida por LED com rendimentos que variaram de 55-99%. Porém, para a obtenção seletiva dos produtos, foi necessário o uso de indol substituído na posição 1, 2, e/ou 3.

Tendo em vista a importância farmacológica dos indóis substituídos com compostos organoenxofre, o objetivo desse trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia geral para acessar 3-sulfenil indóis a partir de tióis, utilizando ANO como catalisador, sob luz visível.

2. METODOLOGIA

PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DE 3-(FENILTIO)-1H-INDOL

Em um tubo de ensaio foram adicionados o indol **1a** (0,3 mmol), catalisador ANO (15 mol%), acetonitrila (2 mL) e tiofenol **2a** (0,4 mmol). Desse modo, o sistema foi irradiado com LED azul sob constante agitação. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, foi observado o consumo do indol **1a**. Então, a mistura foi filtrada através um papel filtro, utilizando acetato de etila como solvente. Depois, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e uma pequena quantidade do bruto da reação (2-3 mg) foi colocada em um tubo de eppendorf, para análise por Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, para a obtenção do produto 3-(feniltio)-1*H*-indol **3a**, utilizou-se o indol **1a**, um pequeno excesso do tiofenol **2a** e ANO como catalisador em 10 mol%, levando ao produto **3a** com 65% de conversão (Tabela 1, entrada 1). A fim de diminuir o tempo reacional, utilizou-se 0,5 mmol de tiofenol **2a** e 50 mol% de ANO, variando-se a potência do LED azul (10 W e 30 W), mas o material de partida indol não foi totalmente consumido, diminuindo a conversão de reagente em produto (Tabela 1, entradas 2 e 3). Ao variar a quantidade catalítica do ANO (Tabela 1, entradas 4-7), o material de partida **1a** foi completamente consumido com 3, 5 e 20 mol%, mas com 5 mol% foi formado seletivamente o produto **3a** em 100% de conversão, enquanto com 3 e 20 mol% o produto dissubstituído **4a** foi formado com 15% e 34% de conversão, respectivamente. Ao utilizar diferentes quantidades do tiofenol **2a**, o rendimento de **3a** não aumentou (Tabela 1, entradas 8 e 9). Testando os solventes acetato de etila, dicloroetano e tetraidrofurano, o material de partida não foi totalmente consumido, resultado em conversões menores do produto desejado **3a** (Tabela 1, entradas 10-12). Com os solventes *N,N*-dimetilformamida e dimetilsulfóxido, o material de partida **1a** foi totalmente recuperado no fim da reação, sem formação do produto desejado **3a** (Tabela 1, entradas 13 e 14). Na ausência de luz ou do catalisador, a reação não ocorreu (Tabela 1, entradas 15 e 16). Quando dissulfeto de difenila foi utilizado em vez de tiofenol **2a**, o indol **1a** foi totalmente recuperado após 24 horas de reação (Tabela 1, entrada 17). Então, a melhor condição reacional encontra-se na entrada 5, utilizando 0,3 mmol de **1a** e 0,4 mmol de **2a**, 5 mol% de ANO, em acetonitrila, sob irradiação de LED azul, durante 24 horas, obtendo o produto desejado 3-(feniltio)-1*H*-indol **3a** com 100% de conversão por CG-EM, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.^a

Reaction scheme: Indole **1a** (0,3 mmol) + Thiophenol **2a** (PhSH) $\xrightarrow[\text{solvente, LED, tempo}]{\text{ANO (mol\%)}}$ 3-(phenylthio)-1*H*-indole **3a** + 2,2-bis(phenylthio)-1*H*-indole **4a**.

Entrada	2a (mmol)	ANO (mol%)	Solvente	LED azul (W)	Tempo (h)	Conv. (%)	3a:4a (%)
1	0,4	10	MeCN	50	24	65	100:0
2	0,5	50	MeCN	10	15	5	100:0
3	0,5	50	MeCN	30	15	26	100:0
4	0,4	3	MeCN	50	24	100	85:15
5	0,4	5	MeCN	50	24	100	100:0
6	0,4	15	MeCN	50	24	77	100:0
7	0,4	20	MeCN	50	24	100	66:34
8	0,3	5	MeCN	50	24	49	100:0
9	0,5	5	MeCN	50	24	90	100:0
10	0,4	5	AcOEt	50	24	50	100:0
11	0,4	5	DCE	50	24	61	100:0
12	0,4	5	THF	50	24	15	100:0
13	0,4	5	DMF	50	24	0	-
14	0,4	5	DMSO	50	24	0	-
15 ^b	0,4	5	MeCN	-	24	0	-
16	0,4	-	MeCN	50	24	0	-

17^c - 5 MeCN 50 24 0 -

^a Uma mistura de indol **1a** (0,3 mmol), tiofenol **2a**, ANO e solvente (2,0 mL) foi agitada sob irradiação de luz LED. A conversão do reagente limitante em produtos foi determinada por análise de CG-EM. ^b A reação foi realizada no escuro. ^c Foram utilizados 0,2 mmol de dissulfeto de difenila em vez de tiofenol.

4. CONCLUSÕES

Portanto, foi possível determinar a melhor condição reacional para a síntese de 3-sulfenil indol, utilizando indol e tiofenol como substratos, oxalato de nióbio amoniacal como catalisador, promovida por luz visível azul emitida pelo LED, uma fonte alternativa de energia. Como perspectivas futuras, o produto 3-(feniltio)-1*H*-indol **3a** será isolado para se determinar o seu rendimento, além de caracterizá-lo pelas técnicas de RMN (Ressonância Magnética Nuclear) de ¹H e ¹³C e ampliar o escopo do método usando diferentes tióis e indóis.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. R.J. Sundberg, (2000). Indole. In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, (Ed.). <https://doi.org/10.1002/0471238961.0914041519211404.a01>
2. (a) A. Baeyer, Justus Liebigs *Ann. Chem.* **1866**, 140, 295. (b) A. Baeyer and A. Emmerling, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 679.
3. M. Bandini and A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608.
4. (a) G. Mugesh, H. B. Singh, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 347. (b) C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
5. G. De Martino, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Edler, M. C. Barbera, A. Brancale, E. Wilcox, E. Hamel, M. Artico and R. Silvestri, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6120.
6. M.-Z. Zhang, Q. Chen and G.-F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 89, 421.
7. S. Cai, W. Yuan, Y. Li, X. Huang, Q. Guo, Z. Tang, Z. Fang, H. Lin, W.-L. Wong, K.-Y. Wong, Y.-J. Lu, N. Sun, *Bioorg. & Med. Chem.* **2019**, 27, 1274.
8. P. T. Anastas and J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**, p. 30.
9. V. Lacerda Jr., D. A. dos Santos, L. C. da Silva-Filho, S. J. Greco and R. B. dos Santos, *Aldrichimica Acta*, **2012**, 45, 19; (b) Y. Zhao, X. Zhou, L. Ye and S. C. E. Tsang, *Nano Rev. Lett.*, **2012**, 3, 17631. (c) C. Kleber, Z. Andrade and R. O. Rocha, *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2006**, 3, 271. (d) K. Tanabe, *Catal. Today*, **2003**, 78, 65; (e) I. Nowak and M. Ziolek, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3603. (f) A. M. R. Galletti and G. Pampaloni, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 525.
10. J. A. J. Rodrigues, M. A. Zacharias, W. R. Monteiro, A. T. Pereira, K. A. de Oliveira and R. S. Monteiro, *World Pat*, WO2006045169A2, **2005**.
11. R. Ribas (CBMM, Brazil), personal communication.
12. (a) H. A. Schroeder, M. Mitchener and A. P. Nason, *J. Nutr.*, **1970**, 100, 59; (b) T. J. Haley, N. Komesu and K. Raymond, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1962**, 4, 385; (c) L. C. K. Wong and W. L. Downs, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1966**, 9, 561.
13. C. Liu, X. Peng, D. Hu, F. Shi, P. Huang, J. Luo, Q. Liu, L. Liu, *New J. Chem.*, **2020**, 44, 17245.
14. W. Yuan, J. Huang, X. Xu, L. Wang, Xiang-Ying T. *Org. Lett.* **2021**, 23, 7139.