



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

Manuela Santos Teixeira Rocha

**SÍNTESE DE SULFETOS VINÍLICOS SEM SOLVENTE
CATALISADA POR ÓXIDO DE FERRO NANOPARTICULADO**

**Florianópolis
2016**

Manuela Santos Teixeira Rocha

**SÍNTESE DE SULFETOS VINÍLICOS SEM SOLVENTE
CATALISADA POR ÓXIDO DE FERRO NANOPARTICULADO**

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de
Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Godoi

Florianópolis

2016

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca
Universitária da UFSC.**

Rocha, Manuela Santos Teixeira

Síntese de Sulfetos Vinílicos sem solvente catalisada por
óxido de ferro nanoparticulado / Manuela Santos Teixeira
Rocha ; orientador, Antonio Luiz Braga ; coorientador,
Marcelo Godoi. - Florianópolis, SC, 2016.
132 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Sulfetos vinílicos. 3. Óxido de ferro
nanoparticulado. 4. Reação sem solvente. 5. Química verde.
I. Braga, Antonio Luiz. II. Godoi, Marcelo. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Química. IV. Título.

Manuela Santos Teixeira Rocha

**SÍNTESE DE SULFETOS VINÍLICOS SEM SOLVENTE
CATALISADA POR ÓXIDO DE FERRO NANOPARTICULADO**

Esta Dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de Mestre em Química no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis-SC, 19 de Fevereiro de 2016.

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coordenador do Programa

Banca examinadora:

Prof. Dr. Giancarlo Di Vaccari Botteselle -Unioeste

Prof. Dr. Ricardo José Nunes- UFSC

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado - UFSC

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga (Orientador)

Dedico este trabalho aos meus pais, Moacyr e Cirlene e ao meu irmão Guilherme, que são a minha base e que sempre me fizeram acreditar na realização dos meus sonhos, batalhando junto para que eu os pudesse realizar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Braga a oportunidade oferecida, disposição e todo aprendizado concedido ao longo desses anos, sua orientação e contribuição para o meu amadurecimento científico.

Ao Marcelo (Cabelo), parte fundamental no desenvolvimento desse trabalho e, principalmente, todo ensinamento transmitido, agradeço sua paciência e a grande amizade desde os tempos de iniciação científica.

Aos colegas e amigos do laboratório LabSelen (Departamento de Química, UFSC) a companhia no cotidiano do laboratório, os momentos divertidos, os conselhos e amizade. Sem dúvida levarei grandes amizades para vida.

Aos colegas e amigos dos laboratórios dos professores Antonio C. Joussef, Marcus M. Sá, Hugo Gallardo, Vanderlei G. Machado, Josiel B. Domingos, Gustavo A. Micke, Faruk Nome e Prof.^a Maria da Graça a boa convivência e por todo auxílio científico.

Aos funcionários da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC e ao CEBIME. Ao INCT-Catálise que possibilitou a pesquisa de qualidade, disponibilizando equipamentos e reagentes, fundamentais para realização deste trabalho. Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e FAPESC, o auxílio financeiro. À UFSC todo amparo acadêmico e infraestrutura.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Giancarlo Di Vaccari Botteselle, Prof. Dr. Ricardo José Nunes, Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado e Prof. Dr. Gianluca Ciancaleoni que se prontificaram em ler este trabalho, discuti-lo e contribuir para sua concretização como dissertação de mestrado.

Cabe aqui, fazer um agradecimento a todos os professores que ajudaram no desenvolvimento do trabalho, seja em discussões informais ou disciplinas ministradas.

Aos queridos funcionários da Secretaria da Pós-Graduação em Química (UFSC) que sempre foram muito prestativos na resolução de assuntos acadêmicos.

Aos meus amigos de Florianópolis que compartilharam as alegrias e angústias desde o tempo da graduação. Em especial a Thaís, sempre ao meu lado. Aos meus amigos de longa data de Joinville todo amparo, mesmo à distância, e renovação das minhas energias com momentos de alegria e descontração. Em especial Morgana, Carol, Ana e Ilana.

À minha família, faço um agradecimento mais do que especial, principalmente aos meus pais Moacyr e Cirlene, meus exemplos de vida, agradeço a educação exemplar, sempre proporcionando as melhores condições para meu bem-estar e formação acadêmica e seu amor incondicional. Ao meu irmão, Guilherme, todo apoio, amor e companheirismo, que foram fundamentais para que eu pudesse atingir meus objetivos.

A todos que de alguma forma estiveram presente e me ajudaram a concretizar mais essa etapa importante da minha vida, meu muito obrigada!

A Deus, tudo...

Não existe um caminho para a felicidade.
A felicidade é o caminho.
(Mahatma Gandhi)

RESUMO

Sulfetos vinílicos são substâncias orgânicas que apresentam um átomo de enxofre ligado diretamente a um carbono vinílico. Esses compostos desempenham importante papel em química orgânica, atuando como intermediários e/ou blocos construtores em diversas transformações. Tendo em vista a notável aplicação desses compostos sulfurados, planejou-se uma metodologia mais simples, rápida e ambientalmente adequada para sua preparação.

Efetivamente, desenvolveu-se um novo método sintético para a obtenção de sulfetos vinílicos a partir da reação de tíois com alcinos terminais utilizando óxido de ferro (II, III) nanoparticulado como catalisador, através de uma reação sem solvente. Além disso, após a otimização das condições reacionais, o método permitiu a preparação de diferentes tipos de sulfetos vinílicos com alta seletividade e com rendimentos de até 99 %.

Cabe salientar ainda que a utilização de Fe_3O_4 nanoestruturados como catalisador torna a metodologia atraente pelo fato de ser um composto facilmente acessível e pelo seu alto poder de recuperação por separação magnética, o que facilita a reutilização dos mesmos em reações posteriores. Estudos específicos realizados mostram que o catalisador pode ser recuperado e reutilizado sem perda significativa no rendimento e na seletividade até o 5º ciclo de reação.

Palavras-chave: Sulfetos vinílicos. Óxido de ferro nanoparticulado. Reação sem solvente. Química verde.

ABSTRACT

Vinyl thioethers are organic substances which contain a sulfur atom attached directly to a vinyl carbon. These compounds are of unique biological and pharmaceutical importance and have been used as powerful intermediates and building blocks in synthetic organic chemistry. Considering the wide application of vinyl thioethers in several transformations, we developed a new methodology that could be fast, simple, more eco-friendly and efficient for the preparation of vinyl thioethers from terminal alkynes and thiols.

In this work we developed a new protocol employing Fe_3O_4 nanoparticles as a recyclable catalyst under solvent-free conditions. In fact, this greener method enabled us to prepare the desired vinyl thioethers in very good yields (up to 99 %) and with high stereoselectivity.

It is also worth mentioning that the above methodology is very attractive because uses Fe_3O_4 nanoparticles which are readily available and can be recovered by means of an external magnet. In addition, the catalyst was easily recovered and reused in up to five cycles without significant loss of activity.

Keywords: Vinyl thioethers. Iron oxide nanoparticle. Solvent-free reaction. Green chemistry

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de sulfetos vinílicos catalisada por ferro nanoparticulado.	30
Esquema 2 - Síntese de sulfetos vinílicos catalisado por óxido de cobre nanoparticulado.	37
Esquema 3 - Síntese de diversos compostos orgânicos catalisados por ferro nanoparticulado.	39
Esquema 4 - Metodologia para abertura de epóxidos.	40
Esquema 5 - Síntese sem solvente de derivados de benzimidazóis.....	40
Esquema 6 - Síntese de olefinas dissustituídas.....	42
Esquema 7 - Síntese de sulfonas vinílicas.....	42
Esquema 8 - Hidrotiolação de alcinos.....	44
Esquema 9 - Síntese dos produtos 25 e 26	44
Esquema 10 - Hidrotiolação de alcinos terminais catalisada por ródio.	45
Esquema 11 - Síntese de sulfetos vinílicos catalisada por índio.	45
Esquema 12 - Reação entre alcinos terminais e dissulfetos de diorganoíla.....	45
Esquema 13 - Reação entre ácidos carboxílicos e tióis catalisada por cobre.....	46
Esquema 14 - Acoplamento de alcinos terminais com tióis.....	46
Esquema 15 - Acoplamento de haletos vinílicos com tióis catalisada por CuI.....	46
Esquema 16 - Preparação de sulfetos vinílicos.	47
Esquema 17 - Síntese de isômeros <i>Z</i> e <i>E</i> de sulfetos vinílicos.	47
Esquema 18 - Sulfenilação de alcenos terminais com dissulfetos de diarila.	48

Esquema 19 - Reação teste para se determinar as melhores condições reacionais.	51
Esquema 20 - Melhor condição reacional determinada.	54
Esquema 21 - Reação com alcino interno.	60
Esquema 22 - Reação numa escala 10 vezes maior.	60
Esquema 23 - Reação com estireno.	61
Esquema 24 - Reação na ausência do tiol.	65
Esquema 25 - Reação na ausência do alcino terminal.	66
Esquema 26 - Reação do sulfeto vinílico 39a com tiol 37.	66
Esquema 27 - Reação teste para síntese do sulfeto vinílico 39a utilizando hidroquinona.	67
Esquema 28 - Reação teste para síntese do sulfeto vinílico 39a utilizando TEMPO.	67
Esquema 29 - Síntese da sulfona vinílica 45	69

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura geral de um sulfeto vinílico.	29
Figura 2 – Nanopartículas de ferro expostas a um ímã.	38
Figura 3 - Estruturas de aminoácidos contendo enxofre.	41
Figura 4 - Fármacos contendo a porção sulfona em sua estrutura.	43
Figura 5 - Espectro de RMN ^1H do composto 39a em CDCl_3 a 200 MHz.	62
Figura 6 - Ampliação do espectro de RMN ^1H do sulfeto vinílico 39a e cálculo da proporção (<i>Z/E</i>).	63
Figura 7 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 39a em CDCl_3 a 50 MHz.	64
Figura 8 - Estrutura molecular do composto 39a com elipsoides térmicas de 40 % de probabilidade ocupacional.	65
Figura 9 - Mecanismo geral proposto para a formação de sulfetos vinílicos.	68
Figura 10 - Imagens de MET das nanopartículas Fe_3O_4 . (a) Nanopartícula de Fe_3O_4 comercial. (b) Nanopartícula de Fe_3O_4 recuperado após sexto ciclo reacional.	71
Figura 11. Recuperação do catalisador Fe_3O_4 nano.	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudo da variação do catalisador.....	52
Tabela 2. Estudo dos parâmetros reacionais: temperatura e tempo.	54
Tabela 3. Sulfetos vinílicos sintetizados variando-se o tiol.....	57
Tabela 4. Sulfetos vinílicos sintetizados variando-se o alcino terminal.	59
Tabela 6. Estudo da recuperação do Fe ₃ O ₄ nano.....	70

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Bn	Benzil
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
d	Dupleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
δ	Deslocamento químico
<i>E</i>	Da palavra alemã Entgegen que significa “opostos”
<i>Z</i>	Da palavra alemã Zusammen que significa “juntos”
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
HRMS	Espectroscopia de massas de alta resolução
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
m/z	Razão massa/carga
MHz	Mega Hertz
μ	Micro
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
ppm	Partes por milhão
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
THF	Tetrahidrofurano
MET	Microscopia eletrônica de transmissão

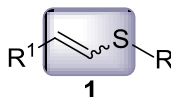
SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	29
2. OBJETIVOS	33
2.1. OBJETIVO GERAL	33
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3. REVISÃO DA LITERATURA	37
3.1. NANOCATALISADORES	37
3.2. REAÇÕES SEM SOLVENTE	39
3.3. COMPOSTOS ORGÂNICOS DE ENXOFRE	40
3.4. APLICAÇÕES DOS SULFETOS VINÍLICOS	41
3.5. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE SULFETOS VINÍLICOS	43
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
4.1. DETERMINAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS	51
4.2. ESTUDOS ADICIONAIS E PROPOSTA MECANÍSTICA	65
4.3. APLICAÇÃO DO SULFETO VINÍLICO COMO MATERIAL DE PARTIDA PARA FORMAÇÃO DE SULFONA VINÍLICA	68
4.4. ESTUDO DA RECUPERAÇÃO DO Fe ₃ O ₄ NANO	69
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	75
6. METODOLOGIA	79
6.1. INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES	79
6.2. SEÇÃO EXPERIMENTAL	80
6.2.1. Procedimento geral para preparação dos sulfetos vinílicos	80
6.2.2. Procedimento para preparação da sulfona vinílica	45..... 81
6.2.3. Caracterização dos sulfetos vinílicos sintetizados	81
6.2.4. Procedimento geral para recuperação do catalisador	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
SEÇÃO DE ANEXOS	105

1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos a crescente busca por novos compostos que possuam propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para avanços na Síntese Orgânica. Dentre esses, os compostos sulfurados se destacam por apresentarem diversas aplicações biológicas e sintéticas.¹ Uma importante classe de compostos sulfurados são os sulfetos vinílicos, que são substâncias que possuem um átomo de enxofre ligado diretamente a uma dupla ligação (Figura 1).

Figura 1 – Estrutura geral de um sulfeto vinílico.



Tais substâncias se destacam principalmente por sua versatilidade como intermediários e/ou blocos construtores em diversas transformações. Por exemplo, como precursores de sulfonas vinílicas, em síntese total de compostos biologicamente ativos, bem como em reações de acoplamento cruzado.²

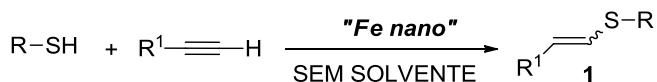
Esses compostos sulfurados são geralmente preparados por meio da adição de tióis a alcinos terminais, podendo ser obtidos em bons rendimentos, empregando catalisadores metálicos na presença de solventes orgânicos.³ No entanto, a maioria das metodologias descritas para a síntese desses compostos envolvem o uso de solventes tóxicos ou carcinogênicos e longos tempos reacionais.

Por outro lado, reações sob condições livres de solvente têm atraído especial atenção, uma vez que agridem menos o meio ambiente e evitam riscos de acidentes relacionados à inflamabilidade e à toxicidade.⁴

De maneira similar, catalisadores de ferro nanoparticulado vêm sendo explorados, pois além do ferro ser um metal abundante e de baixo custo, esses compostos podem ser recuperados do meio reacional e reutilizados em reações posteriores, devido as suas propriedades magnéticas.⁵ Isso contribui para uma síntese menos agressiva

ambientalmente, pois além de evitar desperdícios elimina a necessidade da adição de outros reagentes para realizar a etapa de recuperação e reutilização do catalisador.

Dessa forma, haja vista a importância dos sulfetos vinílicos e das reações sem solvente, assim como a relevância econômica e ambiental apresentada pelo uso de ferro nanoparticulado como catalisador, planejou-se o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de sulfetos vinílicos. A metodologia consiste em utilizar tióis e alcinos terminais como materiais de partida na ausência de solvente para a síntese regioespecífica de sulfetos vinílicos catalisada por ferro nanoparticulado (Esquema 1).



Esquema 1 - Síntese de sulfetos vinílicos catalisada por ferro nanoparticulado.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho apresenta como objetivo principal a síntese de diferentes sulfetos vinílicos, por reação de alcinos terminais com tióis, catalisada por óxido de ferro nanoparticulado em um processo sem solvente, ambientalmente adequado.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar uma série de catalisadores de ferro nanoparticulados, tais como Fe_3O_4 nano e Fe_2O_3 nano.
- Avaliar a reação com catalisadores convencionais, como Fe_3O_4 , Fe_2O_3 , entre outros, com o intuito de comparar o potencial catalítico desses óxidos com os óxidos nanoparticulados.
- Otimizar as condições reacionais, tais como tempo e temperatura.
- Realizar a síntese sem a utilização de solvente e sem ligante.
- Sintetizar uma série de sulfetos vinílicos através da metodologia proposta otimizada.
- Identificar todos os compostos sintetizados através de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e outras técnicas, quando necessário.
- Avaliar a estereosseletividade da adição de tióis a alcinos terminais.
- Utilizar o composto alvo (sulfeto vinílico) como material de partida para a síntese de sulfona vinílica.
- Realizar o estudo da reciclabilidade do catalisador nanoparticulado.

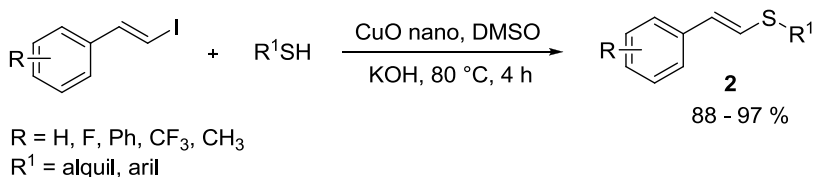
3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. NANOCATALISADORES

A nanotecnologia é a ciência que estuda partículas e interfaces com dimensões extremamente pequenas, na ordem de um a cem nanômetros, isso proporciona uma grande área superficial. Devido a essas características, nanopartículas podem apresentar propriedades mecânicas, ópticas ou químicas distintas de partículas de superfícies macroscópicas.⁶

Dessa forma, substâncias nanoparticuladas derivadas de metais de transição vêm emergindo como uma alternativa eficaz no campo da catálise, sendo utilizados principalmente na formação de novas ligações carbono/carbono⁷ e carbono/heteroátomo.⁸ Esse destaque provém da sua maior superfície de contato e estrutura morfológica, proporcionando uma melhor atividade catalítica quando comparada aos catalisadores convencionais.⁹

Dentre os nano catalisadores mais conhecidos, pode-se citar os catalisadores de cobre, que são comumente empregados em síntese orgânica em inúmeras transformações.¹⁰ Nesse contexto, sulfetos vinílicos foram preparados através de uma reação de acoplamento cruzado entre tíois e haletos vinílicos, utilizando óxido de cobre nano (1,5 mol%) e DMSO como solvente, na presença de KOH (1,5 equivalente) em 4 horas de reação. (Esquema 2).¹¹

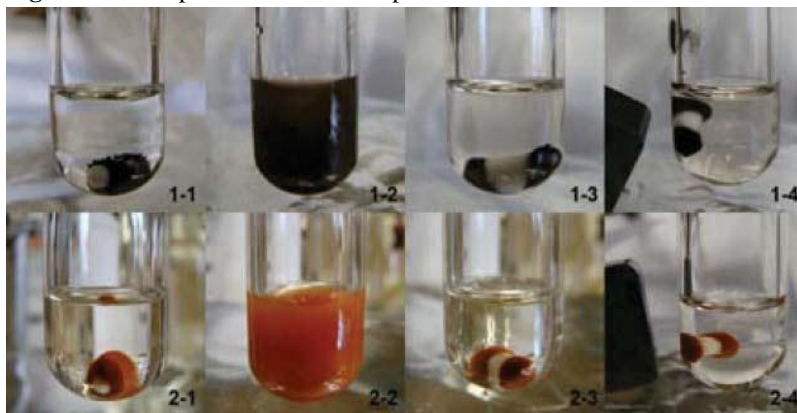


Esquema 2 - Síntese de sulfetos vinílicos catalisado por óxido de cobre nanoparticulado.

Em uma abordagem mais recente, óxidos de ferro nanoparticulados surgem como uma excelente alternativa em reações de

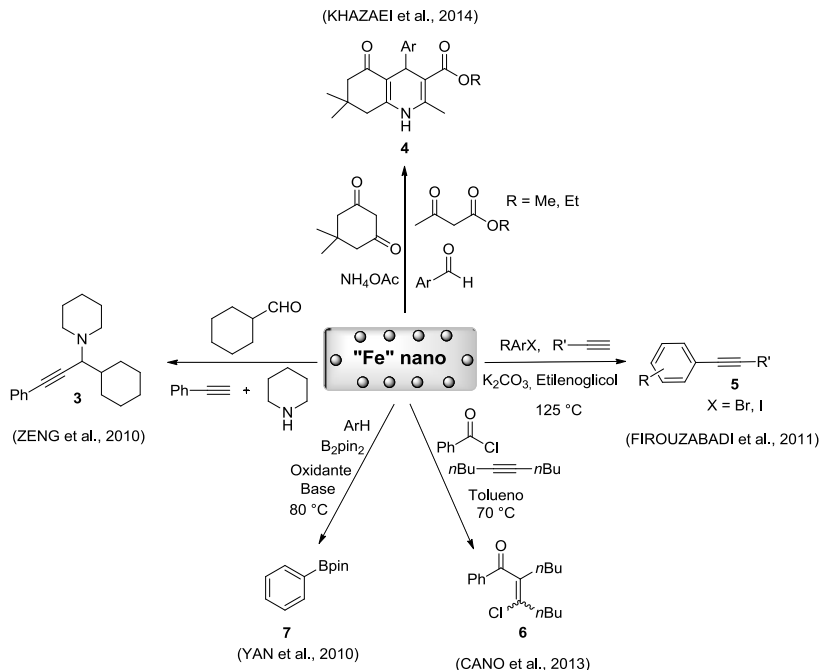
catálise, pois o ferro é um metal abundante, barato e pouco tóxico.¹² Uma das grandes vantagens das transformações catalisadas por metais nanoparticulados magnéticos é a possibilidade da recuperação dos mesmos através da propriedade magnética e utilização em reações posteriores sem perda significativa no rendimento. Normalmente, o processo ocorre com a aproximação de um ímã ao sistema reacional e, então, as partículas de ferro são atraídas para tal magneto, possibilitando a separação de maneira fácil. Na Figura 2 se pode observar na parte superior (1-1 até 1-4) o comportamento da uma nanopartícula de Fe_3O_4 em THF e, na parte inferior (2-1 até 2-4), observa-se o comportamento de uma nanopartícula de Fe_2O_3 em THF.¹³

Figura 2 – Nanopartículas de ferro expostas a um ímã.



Fonte: *Green Chem.*, v. 12, p. 570-573, 2010.

Devido a esse grande avanço do ponto de vista sintético e ambiental, catalisadores metálicos nanoparticulados de ferro têm sido empregados com sucesso em inúmeras reações, conforme ilustrado no Esquema 3.^{5,13}



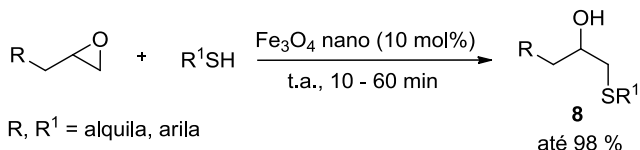
Esquema 3 - Síntese de diversos compostos orgânicos catalisada por ferro nanoparticulado.

3.2. REAÇÕES SEM SOLVENTE

Ao longo dos anos, a comunidade científica almeja por progresso baseado no desenvolvimento sustentável. Como uma estratégia neste sentido, tem-se a Química Verde (*Green Chemistry*). Os princípios de Química Verde vêm sendo introduzidos a fim de extinguir ou reduzir o impacto de produtos químicos, nocivos à saúde humana, no meio ambiente.¹⁴ Um dos 12 princípios da química verde está relacionado à exclusão do uso de solventes na síntese ou da substituição de solventes agressivos ao meio ambiente por outros que tenham um impacto menor. Reações sem solvente tornam a síntese mais simples, economizam energia e previnem desperdício, evitando riscos de explosão e toxicidade. Desse modo, uma reação nessas condições é uma excelente alternativa, pois elimina a utilização de suporte sólido e

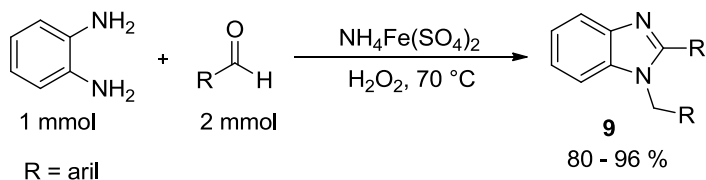
também de solventes orgânicos, sendo uma interessante estratégia para a diminuição de resíduos.¹⁵

Nesse contexto, Mojtahedi et al. (2012) descreveram um método eficiente de abertura de epóxidos envolvendo a combinação reação sem solvente e catalisador ferro nanoparticulado. Através dessa metodologia, o tratamento de epóxidos com uma série de tióis, em presença de 10 mol% de óxido de ferro nanoparticulado levou à formação dos produtos desejados em até 98 % de rendimento (Esquema 4).¹⁶



Esquema 4 - Metodologia para abertura de epóxidos.

Recentemente, Khazaei et al. (2015) descreveram uma metodologia livre de solvente para síntese de derivados de benzimidazóis utilizando sulfato férrico de amônio como catalisador (80 mg) em um meio reacional contendo peróxido de hidrogênio (1 mmol) a 70 °C. Os produtos foram obtidos em até 96 % de rendimento (Esquema 5).¹⁷



Esquema 5 - Síntese sem solvente de derivados de benzimidazóis.

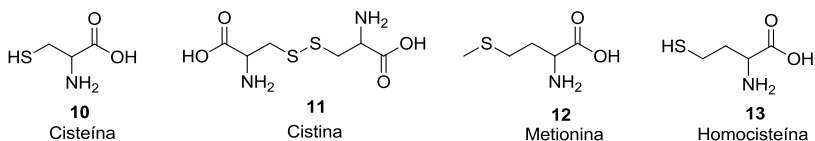
3.3. COMPOSTOS ORGÂNICOS DE ENXOFRE

O enxofre é conhecido desde a antiguidade, porém só foi classificado como elemento químico em 1777, pelo químico francês Antoine Lavoisier.¹⁸ Esse calcogênio é encontrado em muitas substâncias naturais como, por exemplo, em alimentos de origem animal

e frutas secas.¹⁹ Este fato despertou o interesse dos químicos para o desenvolvimento de compostos com esse elemento e com isso foram descobertas várias propriedades importantes dos compostos sulfurados. Dentre essas propriedades, pode-se destacar a relativa facilidade com que o átomo de enxofre estabiliza carga negativa,²⁰ bem como a carga positiva em um átomo de carbono em posição α .²¹

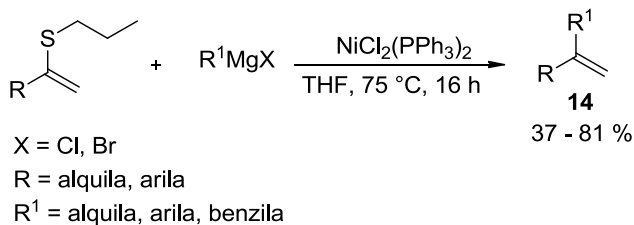
Além disso, os aminoácidos cisteína, cistina, metionina e homocisteína contêm enxofre em suas estruturas moleculares (Figura 3). O enxofre contido nos alimentos não é tóxico, seu excesso é eliminado pela urina e a sua deficiência retarda o crescimento.¹⁹

Figura 3 - Estruturas de aminoácidos contendo enxofre.



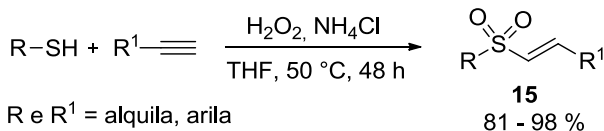
3.4. APLICAÇÕES DOS SULFETOS VINÍLICOS

Sulfetos vinílicos têm grande notoriedade devido a sua versatilidade sintética, podendo ser aplicados como importantes intermediários e/ou blocos de construção em várias transformações. Assim, pode-se destacar a sua utilização na formação de olefinas dissustituídas, que podem ser obtidas através de uma reação conhecida por acoplamento de Kumada, conforme Sabarre e Love (2008) descreveram. A partir do sulfeto vinílico (1 equivalente) e do reagente de Grignard (4 equivalentes), após 16 h de reação, é possível se obter as olefinas desejadas em até 81% de rendimento utilizando um sistema catalisado por um complexo de níquel (10 mol%) em THF, a 75 °C. (Esquema 6). Cabe salientar que muitas dessas olefinas estão presentes em moléculas biologicamente ativas e/ou são empregados como intermediários sintéticos em várias transformações.²²



Esquema 6 - Síntese de olefinas dissustituídas.

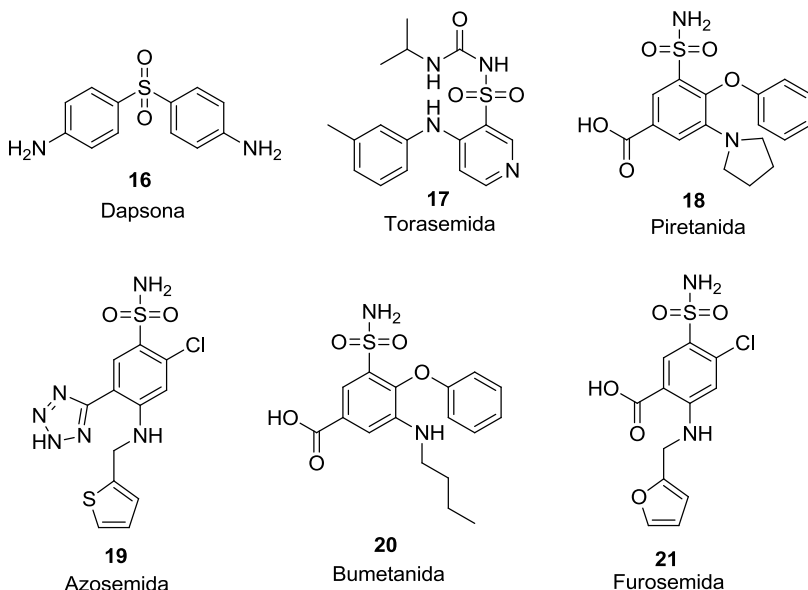
Outra aplicação dos sulfetos vinílicos é como precursores sintéticos de vinil sulfonas, as quais são importantes intermediários de compostos biologicamente ativos, tais como as proteases de cisteína. Nesse contexto Xue et al. (2012) descreveram uma metodologia para síntese de sulfonas vinílicas utilizando peróxido de hidrogênio, cloreto de amônio em THF a 50 °C como sistema reacional e após 48 h obtiveram os produtos desejados em até 98 % de rendimento (Esquema 7).²



Esquema 7 - Síntese de sulfonas vinílicas.

Além do interesse sintético na química de compostos orgânicos de enxofre, percebe-se a notoriedade nos últimos anos da importância de seus derivados em farmacologia, uma vez que muitos destes compostos vêm sendo empregados como precursores na síntese de moléculas biologicamente ativas.²³ Neste contexto, inúmeros compostos sulfurados têm sido testados em modelos experimentais de doenças neurodegenerativas, sendo os efeitos dessas moléculas atribuídos à atividade antioxidante das mesmas.²⁴ Alguns exemplos de fármacos já comercializados contendo a porção sulfona em sua estrutura molecular podem ser observados na Figura 4.

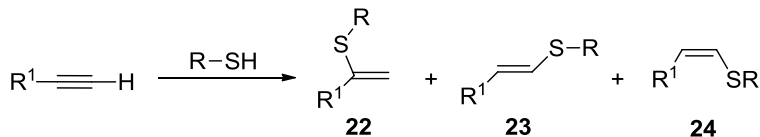
Figura 4 - Fármacos contendo o grupamento sulfona em sua estrutura.



Assim, torna-se de grande interesse o desenvolvimento de novos compostos sulfurados com potencial farmacológico.

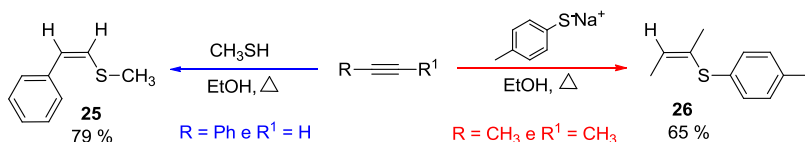
3.5. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE SULFETOS VINÍLICOS

Com base na importância dos sulfetos vinílicos, diversos métodos têm sido descritos para síntese desses organocalcogênicos. A metodologia mais comumente empregada com sucesso para a preparação desses compostos sulfurados é a hidrotiolação de alcinos (Esquema 8). Essa reação consiste na adição de tióis a alcinos, podendo gerar produtos com regioquímica seguindo a regra de Markovnikov (composto **22**) ou anti-Markovnikov (compostos **23** e **24**), dependendo das condições reacionais utilizadas.



Esquema 8 - Hidrotiolação de alcinos.

Essa adição de tióis a alcinos é conhecida e aplicada há muitos anos, sendo que o primeiro trabalho foi desenvolvido por Truce e Simms (1956), em que os autores obtiveram apenas os produtos de adição anti-Markovnikov e também realizaram o estudo da estereoquímica dessas reações. Nas reações de fenilacetileno e 2-butino com as espécies de enxofre apenas os isômeros resultantes de adição *trans* foram produzidos em bons rendimentos (Esquema 9).²⁵

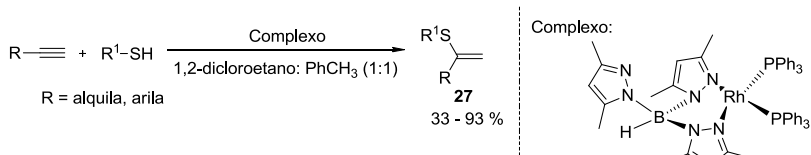


Esquema 9 - Síntese dos produtos **25** e **26**.

Inúmeros estudos vêm sendo realizados visando o estabelecimento de melhores condições reacionais a fim de obter os sulfetos vinílicos em bons rendimentos e seletividade. Devido ao grande volume de trabalhos descritos na literatura, haja a vista a relevância da pesquisa científica nesse campo da síntese orgânica, descreve-se em detalhes somente alguns artigos diretamente relacionados com o presente trabalho.

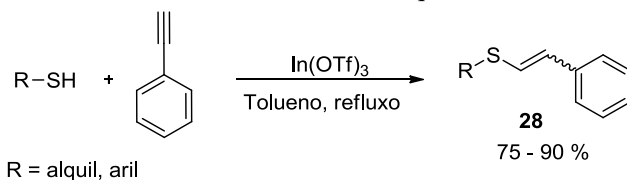
Uma série de reações de hidrotiolação tem fornecido produtos de adição Markovnikov empregando diferentes catalisadores de metais de transição,²⁶ incluindo níquel,²⁷ paládio²⁸ e ródio.²⁹

Neste contexto, Yang et al. (2009) realizaram a síntese de sulfetos vinílicos utilizando alcinos terminais e tióis catalisada por um complexo de ródio e boro na presença de uma mistura de 1,2-dicloroetano e tolueno como solventes. Essa metodologia permitiu a formação do produto de adição Markovnikov **27** em até 93 % de rendimento (Esquema 10).³⁰



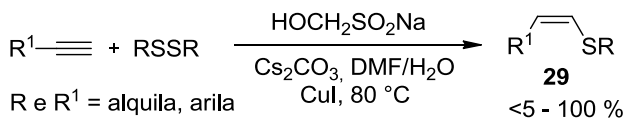
Esquema 10 - Hidrotioação de alcinos terminais catalisada por ródio.

Notavelmente, a formação seletiva de sulfetos vinílicos via adição anti-Markovnikov sob diferentes condições reacionais emergiram nos últimos anos.³¹ Por exemplo, estes compostos têm sido preparados convencionalmente empregando tanto inibidores radiculares³² quanto por meio de processos de catálise de metal usando cobre,^{3a} paládio,³³ ouro³⁴ e índio,³⁵ conforme ilustrado no Esquema 11:



Esquema 11 - Síntese de sulfetos vinílicos catalisada por índio.

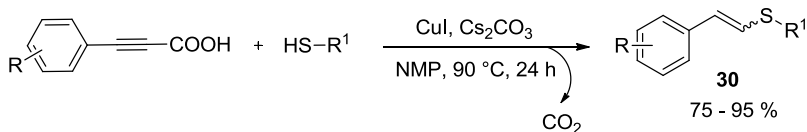
Outro método descrito para a síntese de sulfetos vinílicos foi desenvolvido por Wang et al. (2008). Neste trabalho, os autores descreveram um método estereosseletivo para a hidrotioação de alcinos com dissulfetos de diorganofila. Na presença de CuI (2 mol%), Rongalite (4 equivalentes), e Cs₂CO₃ (1 equivalente), uma variedade de dissulfetos foram submetidos às condições reacionais para originarem os produtos desejados com rendimentos de até 100 % (Esquema 12).³⁶



Esquema 12 - Reação entre alcinos terminais e dissulfetos de diorganofila.

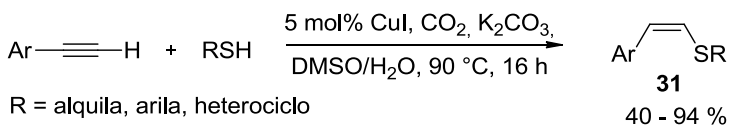
Ranjit et al. (2010) desenvolveram uma metodologia para síntese de sulfetos vinílicos a partir de ácidos carboxílicos e tióis através de um acoplamento cruzado descarboxilativo. Na presença de CuI (4

mol%), Cs₂CO₃ (1,2 equivalentes) e *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) a 90 °C, após 24 h os produtos desejados foram obtidos em até 95 % de rendimento (Esquema 13).³⁷



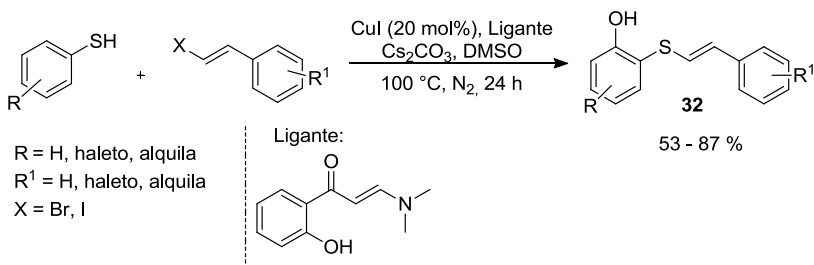
Esquema 13 - Reação entre ácidos carboxílicos e tióis catalisada por cobre.

Posteriormente, Riduan et al. (2012), descreveram um método simples para a hidrotioação estereosseletiva de alcinos, catalisada por cobre, sob uma atmosfera de CO₂, em que os produtos desejados foram obtidos em até 94 % de rendimento (Esquema 14).^{3a}



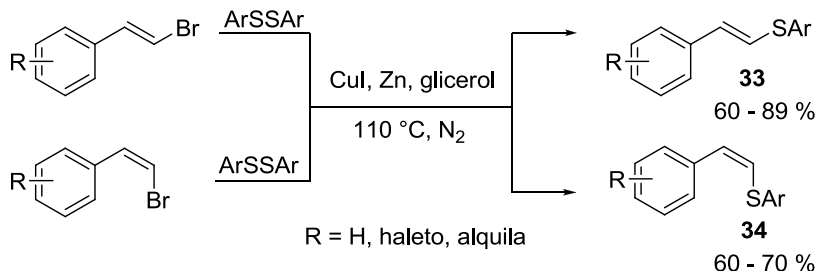
Esquema 14 - Acoplamento de alcinos terminais com tióis.

Paralelamente, Xu et al. (2012) apresentaram um método regioseletivo para preparação de sulfetos vinílicos partindo-se de haletos vinílicos e tióis, formando os produtos desejados com rendimento de até 87 % (Esquema 15).³⁸



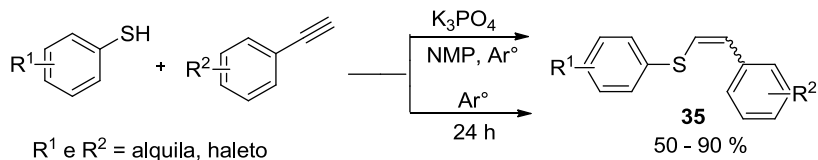
Esquema 15 - Acoplamento de haletos vinílicos com tióis catalisada por CuI.

Em 2013, Gonçalves et al. (2013) descreveram a preparação de tioéteres vinílicos via acoplamento cruzado de brometos de vinila com dissulfeto de diarila catalisada por cobre, utilizando glicerol como um solvente alternativo. Neste trabalho, os produtos desejados foram preparados em bons rendimentos e o catalisador foi recuperado após o término da reação e reutilizado (Esquema 16).³⁹



Esquema 16 - Preparação de sulfetos vinílicos.

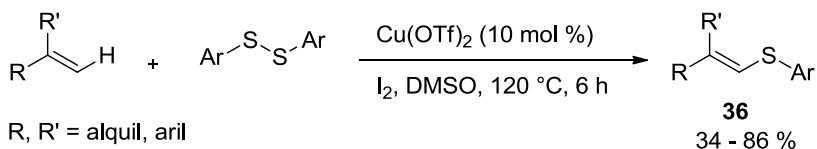
Outro trabalho, desenvolvido por Liao et al. (2013), descreve a síntese de uma variedade de sulfetos vinílicos utilizando duas metodologias diferentes sob atmosfera de argônio. Uma empregou fosfato de potássio como base em *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), gerando como produto principal o isômero *Z*, e outra livre de base e solvente, a qual formou o isômero *E* como principal produto. Os produtos desejados foram obtidos após 24 h em bons rendimentos e estereosseletividade (Esquema 17).⁴⁰



Esquema 17 - Síntese de isômeros *Z* e *E* de sulfetos vinílicos.

Mais recentemente, Tu et al. (2015) reportaram-se à sulfenilação oxidativa de olefinas terminais com dissulfetos de diarila. Neste trabalho os autores desenvolveram uma síntese estereoespecífica

do isômero *E* utilizando um sistema composto por cobre, iodo e DMSO como solvente (Esquema 18).⁴¹



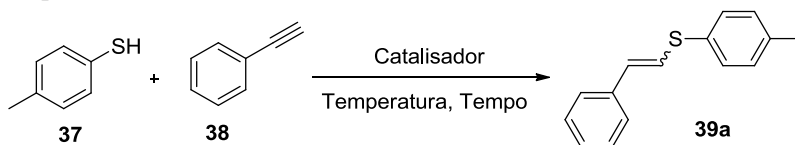
Esquema 18 - Sulfenilação de alcenos terminais com dissulfetos de diarila.

Através da revisão da literatura, percebe-se que é crescente o desenvolvimento de novas metodologias para a preparação de sulfetos vinílicos, tendo em vista a importância tanto sintética quanto biológica desses compostos. Dessa forma, torna-se evidente o interesse da comunidade científica ao desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a obtenção de compostos orgânicos de enxofre. Principalmente, porque ainda existe uma lacuna no que diz respeito à síntese de sulfetos vinílicos empregando a combinação de reações sem solvente e catalisadores de ferro nanoparticulados. Portanto, seria interessante o emprego dessa química para o desenvolvimento de um novo trabalho sinteticamente importante.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. DETERMINAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS

De acordo com o interesse na obtenção de sulfetos vinílicos, primeiramente realizou-se o desenvolvimento metodológico a fim de se estabelecer as melhores condições reacionais. Dessa forma, selecionou-se o 4-metilbenzenotiol (**37**) e o fenilacetileno (**38**) como substratos em um sistema padrão para investigação de alguns parâmetros reacionais (Esquema 19).



Esquema 19 - Reação teste para se determinar as melhores condições reacionais.

Inicialmente as reações foram realizadas a fim de estudar a melhor quantidade de catalisador para o sistema reacional. Sendo assim, utilizando-se 2,5 mol% de Fe_3O_4 nano, obteve-se o produto desejado em 50 % de rendimento e proporção (Z/E) = 77/23. Contudo, quando se empregou 5 mol% do mesmo catalisador, o produto da reação foi obtido em 85 % de rendimento sem mudança significativa na estereosseletividade. Entretanto, um decréscimo no rendimento foi observado quando se utilizou 10 mol% do catalisador (Tabela 1, # 1, 2 e 3).

Posteriormente, a reação foi realizada aplicando como catalisador Fe_2O_3 nano em que o produto desejado foi obtido em 54 % de rendimento e proporção (Z/E) = 75/25 (Tabela 1, # 4).

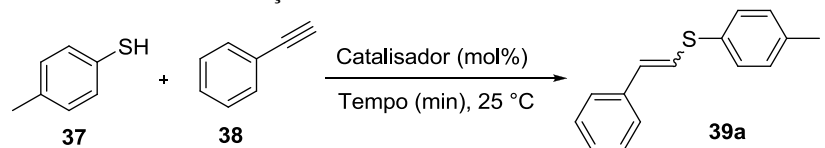
Por outro lado, quando se fez uso de óxidos de ferro convencionais, tais como as espécies Fe_3O_4 e Fe_2O_3 , observou-se a formação do sulfeto vinílico **39a** em 57 % e 21 % de rendimento, respectivamente e boas estereosseletividades (Tabela 1, # 5 e 6).

Testaram-se também outros catalisadores de ferro, tais como Fe° , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e FeCl_3 , e mesmo com 50 minutos de reação, esses

catalisadores não se mostraram tão eficientes para formação do produto desejado (Tabela 1, # 7, 8 e 9).

Cabe salientar que a reação se procedeu mesmo na ausência de catalisador, porém um tempo maior foi necessário para que a mesma ocorresse. Nesse caso, contudo, um decréscimo significativo na estereosseletividade foi observado, sendo que o composto **39a** foi obtido somente com uma proporção (*Z/E*) = 47/53 (Tabela 1, # 10). Sendo assim, o melhor resultado foi obtido com o Fe₃O₄ nano como catalisador, e este foi utilizado nas etapas seguintes do trabalho.

Tabela 1. Estudo da variação do catalisador.^a



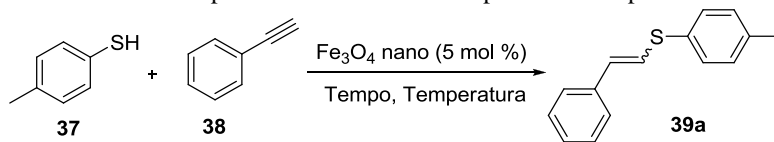
#	Catalisador	Quantidade (mol%)	Tempo (min)	Rend. (%) ^b	Proporção (<i>Z/E</i>) ^c
1	Fe ₃ O ₄ nano	2,5	10	50	77/23
2	Fe ₃ O ₄ nano	5	10	85	70/30
3	Fe ₃ O ₄ nano	10	10	64	70/30
4	Fe ₂ O ₃ nano	5	10	54	75/25
5	Fe ₃ O ₄	5	10	57	80/20
6	Fe ₂ O ₃	5	10	21	84/16
7	Fe ^o	5	50	30	73/27
8	FeCl ₃ ·6H ₂ O	5	50	27	85/15
9	FeCl ₃	5	50	13	64/36
10	----	5	30	81	47/53

^a Condições reacionais: **37** (0,5 mmol), **38** (0,6 mmol) a 25 °C. ^b Rendimento isolado. ^c Proporção calculada por RMN de ¹H.

Após estabelecer o melhor catalisador, bem como a quantidade do mesmo, partiu-se para a investigação de outros parâmetros reacionais, tais como temperatura e tempo reacionais (Tabela 2).

Primeiramente, variou-se a temperatura do sistema entre 0 °C e 80 °C. Quando a reação foi conduzida a temperaturas inferiores a 25 °C um decréscimo no rendimento foi observado de 85 % (25 °C) para 56 % (0 °C) e 64 % (10 °C) (Tabela 2, # 1, 2 e 3). No entanto, aumentando a temperatura para 80 °C não se percebeu uma mudança significativa no rendimento, porém o produto **39a** foi obtido com menor estereosseletividade, sendo a proporção (*Z/E*) = 63/37 (Tabela 2, # 4).

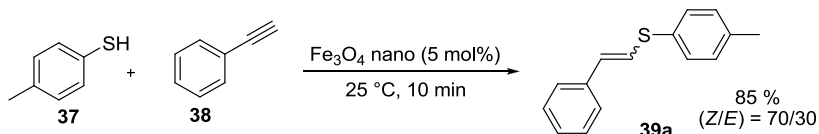
Posteriormente, investigou-se o tempo reacional e se pode perceber que a reação com um tempo menor do que 10 minutos diminuía o rendimento para 46 % e a proporção (*Z/E*) = 64/36 (Tabela 2, # 5). Já em 15 minutos de reação não se observou mudanças significativas no rendimento, bem como na estereosseletividade (Tabela 2, # 6). Sendo assim, manteve-se o tempo reacional de 10 minutos para esse sistema reacional padrão.

Tabela 2. Estudo dos parâmetros reacionais: temperatura e tempo.^a

#	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rend. (%) ^b	Proporção (Z/E) ^c
1	0	10	56	75/25
2	10	10	64	64/36
3	25	10	85	70/30
4	80	10	81	63/37
5	25	5	46	64/36
6	25	15	78	75/25
7 ^d	25	10	54	70/30
8 ^e	25	10	59	62/38

^a Condições reacionais: **37** (0,5 mmol), **38** (0,6 mmol), Fe₃O₄ nano (5 mol%). ^b Rendimento isolado. ^c Proporção calculada por RMN de ¹H. ^d 0,2 mL de [bmim]NTf₂. ^e 20 mol% de THF.

Com o objetivo de melhorar a estereosseletividade da reação, alguns testes adicionais foram realizados utilizando THF (20 mol%) e líquido iônico como aditivos. Entretanto, os rendimentos não foram satisfatórios e não se constatou melhora significativa na proporção (Z/E) (Tabela 2, # 7 e 8). Dessa forma, estabeleceu-se a utilização de 5 mol% de Fe₃O₄ nano a uma temperatura de 25 °C, durante 10 minutos como a melhor condição reacional para esse sistema, em que o produto desejado foi obtido em 85 % de rendimento e proporção (Z/E) = 70/30 (Esquema 20).

**Esquema 20** - Melhor condição reacional determinada.

Tendo estabelecido a melhor condição reacional, esta foi aplicada para a síntese de uma série de sulfetos vinílicos (**39a-g**), variando-se o grupamento R do tiol e fixando-se o fenilacetileno (**38**) como alcino terminal (Tabela 3).

Primeiramente, avaliou-se o efeito eletrônico dos grupamentos na posição *para* do anel aromático. Observou-se que ao realizar a reação com o tiofenol como material de partida, o produto desejado foi obtido em 78 % de rendimento e proporção (*Z/E*) = 70/30 (Tabela 3, # 2).

Verificou-se que as reações em que se empregaram 4-metilbenzenotiol, 4-metoxibenzenotiol e 4-(*tert*-butil)benzenotiol, contendo grupos doadores de elétrons, provaram ser eficientes na síntese dos sulfetos vinílicos, gerando os produtos **39a**, **39c** e **39d** em baixos tempos reacionais (5-10 min) em 85 %, 71 % e 55 % de rendimento, respectivamente e boas seletividades (Tabela 3, # 1, 3 e 4).

Da mesma maneira, quando se empregou um tiol com grupamento retirador de elétrons, a reação se procedeu em baixo tempo reacional (8 min), gerando o produto **39e** em 56 % de rendimento e uma proporção (*Z/E*) = 83/17 (Tabela 3, # 5). Cabe salientar que, para os exemplos **39c** e **39e**, se utilizou um tempo de reação menor porque em ambos os casos houve completa solidificação da mistura reacional.

Empregando-se tiol com substituinte metila na posição *orto* do anel aromático (*o*-MePh), obteve-se o produto **39f** em 68 % de rendimento e proporção (*Z/E*) = 76/24 (Tabela 3, # 6). Entretanto, quando se utilizou um grupamento retirador de elétrons, como CF₃ na mesma posição do anel aromático (*o*-CF₃Ph) foi necessário um tempo de reação maior para que se obtivesse o produto **39g** (inérito) em 60 % de rendimento e proporção (*Z/E*) = 73/27 (Tabela 3, # 7).

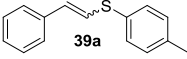
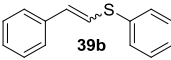
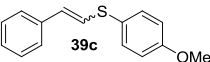
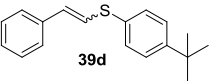
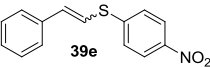
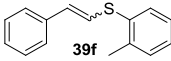
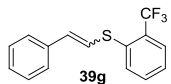
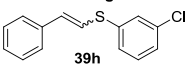
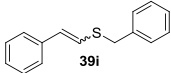
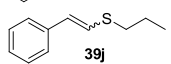
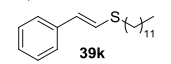
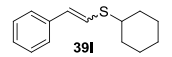
Ao realizar a reação com substituinte Cl na posição *meta* do anel aromático, o produto **39h** (inérito) foi obtido em 99 % de rendimento, porém não foi viável determinar através da análise de RMN de ¹H a proporção dos isômeros *Z* e *E*, pois só é possível observar os sinais correspondentes ao isômero *Z* (Tabela 3, # 8).

Verificou-se também que empregando um tiol benzílico a reação se procede bem, gerando o produto **39i** em 66 % de rendimento e proporção (*Z/E*) = 71/29 (Tabela 3, # 9).

Quando foram utilizados 1-propanotiol e 1-dodecanotiol como materiais de partida, observou-se um decréscimo no rendimento, obtendo-se os produtos desejados em 36 % e 47 % de rendimento, respectivamente e boas seletividades (Tabela 3, # 10 e 11). Já quando se utilizou o ciclohexanotiol, o produto **39I** foi obtido em 63 % de rendimento e proporção (*Z/E*) = 75/25 (Tabela 3, # 12).

Tabela 3. Sulfetos vinílicos sintetizados variando-se o tiol.^a

$$\text{R-SH} + \text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[25\text{ }^\circ\text{C}]{\text{Fe}_3\text{O}_4 \text{ nano (5 mol\%)}} \text{Ph}-\text{C}=\text{C}-\text{S-R} \quad \mathbf{39a-l}$$

#	R	Produtos	Tempo (min)	Rend. (%) ^b	Proporção (Z/E) ^c
1	<i>p</i> -MePh		10	85	70/30
2	Ph		10	78	70/30
3	<i>p</i> -MeOPh		7	71	80/20
4	<i>p</i> -tBuPh		5	55	86/14
5	<i>p</i> -NO ₂ Ph		8	56	83/17
6	<i>o</i> -MePh		25	68	76/24
7	<i>o</i> -CF ₃ Ph		120	60	73/27 ^d
8	<i>m</i> -ClPh		60	99	90/10 ^{d,e}
9	Bn		15	66	71/29
10	<i>n</i> -C ₃ H ₇		25	36	80/20
11	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅		120	47	80/20
12	Ciclo-hex		120	63	75/25

^a Condições reacionais: Tiol (0,5 mmol), fenilacetileno (0,6 mmol), Fe₃O₄ nano (5 mol%) a 25 °C. ^b Rendimento isolado. ^c Proporção calculada por RMN de ¹H. ^d Composto inédito. ^e Proporção calculada por GC-MS.

Para analisar ainda mais o escopo e as limitações da reação, vários alcinos terminais foram acoplados com 4-metilbenzenotiol (**37**),

sob as condições previamente otimizadas de modo a preparar os sulfetos vinílicos **39m-s** (Tabela 4).

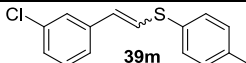
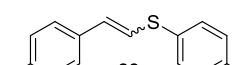
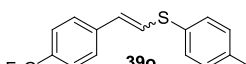
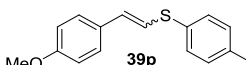
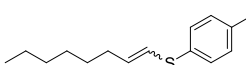
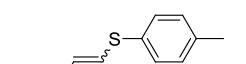
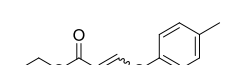
Quando empregado o alcino tendo como substituinte R¹ o *m*-ClPh, o sistema solidificou em apenas 6 minutos de reação e o produto **39m** (inérito) foi obtido em 87 % de rendimento e estereosseletividade (*Z/E*) = 77/23 (Tabela 4, # 1). De maneira similar, quando se utilizou o substituinte *p*-MePh, grupo doador de elétrons, a reação solidificou em 8 minutos e gerou o produto desejado **39n** em 66 % de rendimento e proporção (*Z/E*) = 77/23 (Tabela 4, # 2). Assim como ocorreu quando se aplicou como substituinte um grupo retirador de elétrons, *p*-CF₃Ph, em que a reação solidificou em apenas 5 minutos e o produto foi obtido em 88 % de rendimento e estereosseletividade (*Z/E*) = 68/32 (Tabela 4, # 3). No entanto, empregando-se *p*-MeOPh, foi necessário manter o sistema em aquecimento de 40 °C a fim de preparar o respectivo produto **39p** com bom rendimento e estereosseletividade (Tabela 4, # 4).

Por outro lado, alcinos alifáticos não se mostraram substratos apropriados para este tipo de transformação. Apenas traços dos produtos desejados foram detectados quando 1-octino e álcool propargílico foram utilizados (Tabela 4, # 5 e 6). Entretanto, quando aplicado substrato com substituinte éster (propiolato de etila), o produto desejado foi obtido em 57 % de rendimento e proporção (*Z/E*) = 80/20 (Tabela 4, # 7).

Tabela 4. Sulfetos vinílicos sintetizados variando-se o alcino terminal.^a

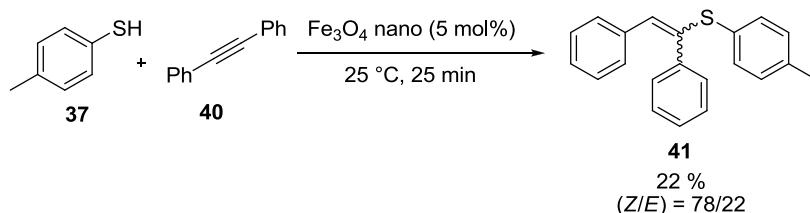
c1ccc(S)cc1 + R1-C#C-H $\xrightarrow[25\text{ }^\circ\text{C}]{\text{Fe}_3\text{O}_4 \text{ nano (5 mol\%)}}$ R1-CH=CH-S-C6H4-

39m-s

#	R ¹	Produtos	Tempo (min)	Rend. (%) ^b	Proporção (Z/E) ^c
1	<i>m</i> -ClPh	 39m	6	87	77/23 ^d
2	<i>p</i> -MePh	 39n	8	66	77/23
3	<i>p</i> -CF ₃	 39o	5	88	68/32
4	<i>p</i> -MeOPh	 39p	36	82	73/27 ^e
5	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	 39q	90	---	---
6	CH ₂ OH	 39r	60	---	---
7	EtOCO	 39s	30	57	80/20

^a Condições reacionais: 4-metilbenzenotiol (0,5 mmol), alcino terminal (0,6 mmol), Fe₃O₄ nano (5 mol%). ^b Rendimento isolado. ^c Proporção calculada por RMN de ¹H. ^d Composto inédito. ^e Temperatura: 40 °C.

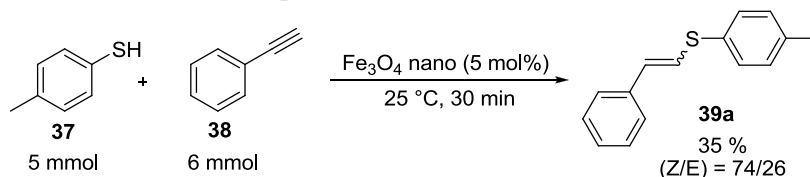
A fim de expandir a aplicação da nova metodologia desenvolvida, realizou-se a reação com um alcino interno, difenilacetileno (**40**), e em 25 min o produto desejado foi obtido em 22 % de rendimento e proporção (Z/E) = 78/22 (Esquema 21).



Esquema 21 - Reação com alcino interno.

É de conhecimento científico que, em um processo industrial, há a necessidade de se ampliar a escala de produção, principalmente pelo ponto de vista econômico, uma vez que o custo médio de um determinado produto tende a ser menor com o aumento da produção.

Tendo em vista a importância da ampliação da escala reacional, realizou-se a reação entre o tiol **37** e o alcino **38** em uma escala reacional 10 vezes maior do que o aplicado no sistema padrão. Após 30 min percebeu-se que houve um decréscimo no rendimento do produto para 35 %, mas o produto desejado foi obtido com alta estereosseletividade (Esquema 22).

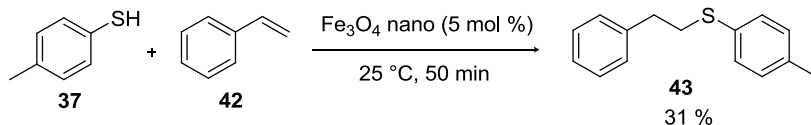


Esquema 22 - Reação numa escala 10 vezes maior.

Este grupo de pesquisa também vem atuando na síntese de outros organocalcogênicos como, por exemplo, calcogenoacetilenos⁴² e calcogenetos arílicos⁴³ sob diferentes condições reacionais. Assim, o sucesso obtido na preparação dos sulfetos vinílicos **39a-s** foi um estímulo para se estender a metodologia para síntese de sulfetos alquílicos.

Dessa forma, aplicou-se a metodologia desenvolvida para a reação com um alceno, estireno (**42**), e em 50 min de reação, obteve-se o sulfeto de interesse em 31 % de rendimento (Esquema 23). É válido ressaltar que os sulfetos alquílicos têm sido empregados como

interessantes intermediários em muitas reações como, por exemplo, na síntese de carbamatos de sulfoximinas.⁴⁴ Além de esses sulfetos alquílicos poderem ser utilizados como agentes de ligação em fármacos e estarem presentes em estruturas de medicamentos já comercializados.⁴⁵ Portanto, a obtenção desses sulfetos empregando o presente método torna o trabalho bastante atraente no ponto de vista sintético e farmacológico.

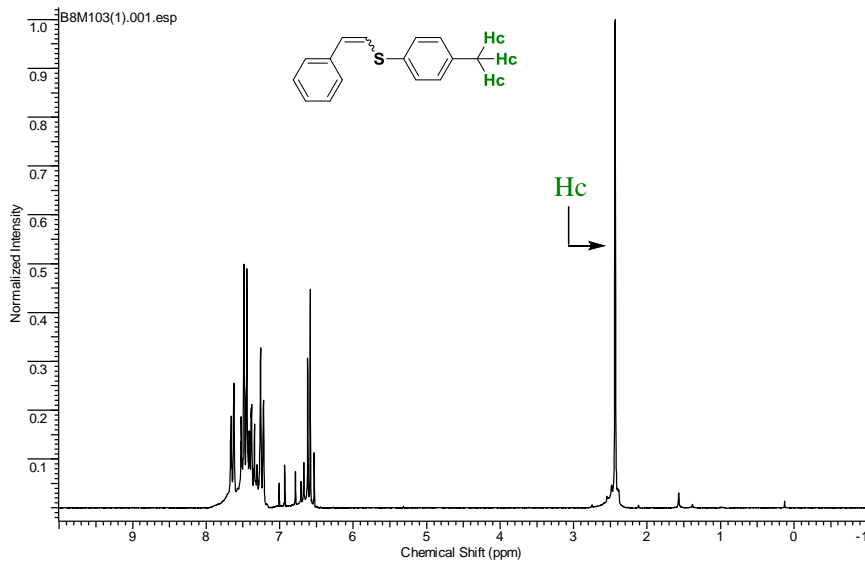


Esquema 23 - Reação com estireno.

Cabe salientar ainda que a caracterização de todos os sulfetos vinílicos sintetizados foi realizada com base em seus dados de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C).

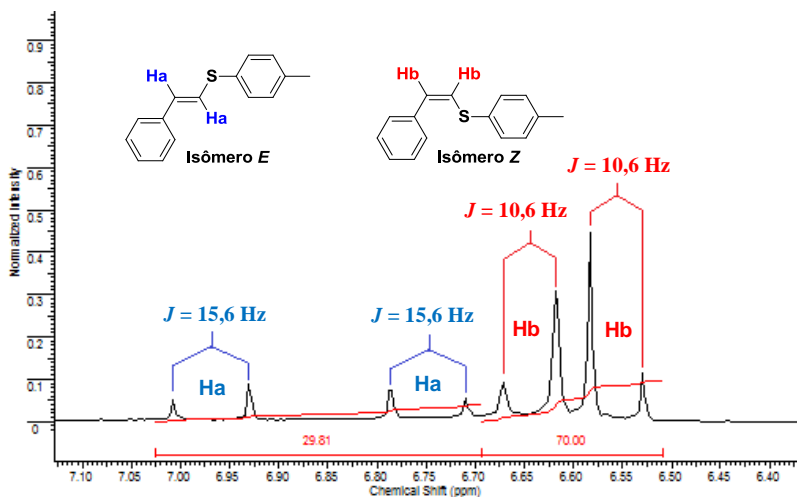
A título de exemplo, serão discutidas a seguir as atribuições dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **39a** como representante dessa classe de compostos. A Figura 5 mostra o espectro de RMN de ^1H , obtido na frequência de 200 MHz utilizando CDCl_3 como solvente.

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



No espectro de RMN de ^1H é possível observar entre 7,64-7,22 ppm um multipeto referente aos hidrogênios aromáticos da molécula, tendo integral relativa a 9H. Para melhor visualização e discussão dos dados espectrais para a determinação da estereosseletividade dos compostos obtidos, foi expandida a região compreendida entre 6,97 e 6,55 ppm (Figura 6).

Figura 6 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H do sulfeto vinílico **39a** e cálculo da proporção (*Z/E*).



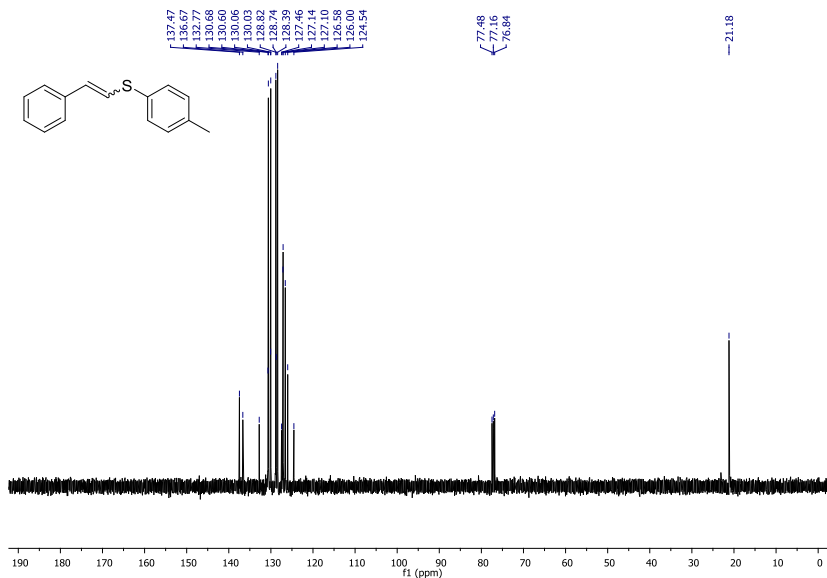
Na região de 6,97 ppm se observa um duplete com $J = 15,6$ Hz que pode ser atribuído a um dos hidrogênios vinílicos Ha do isômero *E*. Em campo mais alto, 6,75 ppm, encontra-se outro hidrogênio vinílico com $J = 15,6$ Hz, também correspondente ao isômero *E*. Por outro lado, em 6,64 ppm visualiza-se um duplete com $J = 10,6$ Hz referente a um dos hidrogênios Hb do isômero *Z*. Na região de 6,55 ppm denota-se o outro hidrogênio vinílico Hb, do isômero *Z*, com constante de acoplamento igual a 10,6 Hz (Figura 6).

Adicionalmente, em 2,43 ppm se observa um simpleto em 2,43 ppm com uma integração para 3H, que pode ser atribuído aos hidrogênios do grupamento metila na posição *para* do anel aromático (Hc) (Figura 5).

Cabe ressaltar ainda que o cálculo da diastereosseletividade (proporção *Z/E*) foi realizado a partir do espectro de RMN de ^1H , integrando-se a região correspondente aos hidrogênios vinílicos de cada diastereoisômero, conforme ilustrado na Figura 6.

No espectro de RMN de ^{13}C , por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos do composto **39a** (Figura 7).

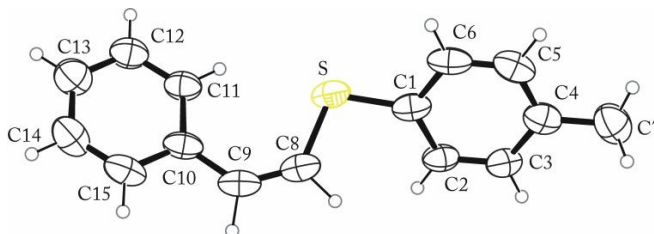
Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39a** em CDCl_3 a 50 MHz.



Na região compreendida entre 137,5 e 124,5 ppm encontram-se 16 sinais referentes aos carbonos aromáticos e aos carbonos vinílicos presentes na estrutura. O sinal em campo mais alto, em 21,2 ppm, pode ser atribuído ao carbono metílico. O número de sinais observados ser um valor intermediário entre o máximo e mínimo de sinais previstos, possivelmente é devido a presença dos dois isômeros *Z* e *E*. Sendo que alguns carbonos desses dois isômeros se encontram em ambientes químicos semelhantes e, portanto, não possuem sinais diferenciados.

Em complemento, a estrutura do sulfeto vinílico **39a** foi determinada pela análise de um monocristal através da técnica de cristalografia de raios-X. A difração de raio-X permite determinar com notável precisão a conformação mais estável do estado sólido. Dessa maneira, a análise revelou a configuração *zusammen* (*Z*) para o composto **39a**, conforme pode ser observado na Figura 8.

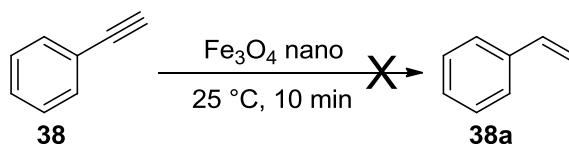
Figura 8 - Estrutura molecular do composto **39a** com elipsoides térmicas de 40 % de probabilidade ocupacional.



4.2. ESTUDOS ADICIONAIS E PROPOSTA MECANÍSTICA

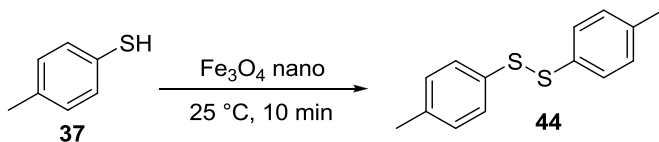
A fim de elucidar um pouco melhor as interações que podem estar ocorrendo no meio reacional, efetuaram-se alguns experimentos adicionais.

Primeiramente realizou-se a reação do fenilacetileno **38** (0,6 mmol) com Fe_3O_4 nano (5,78 mg) na ausência do tiol a 25 °C e após 10 min de reação, observou-se apenas o material de partida **38** em uma análise de GC-MS. Esse resultado pode ser um indicativo de que a redução da tripla ligação do alcino não está sendo ocasionada pelo catalisador de ferro nanoparticulado (Esquema 24):



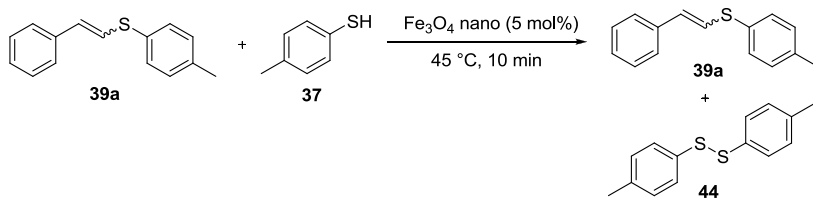
Esquema 24 - Reação na ausência do tiol.

Paralelamente, reagiu-se o 4-metilbenzenotiol **37** (0,5 mmol) com Fe_3O_4 nano (5 mol%) na ausência do alcino terminal a 25 °C (Esquema 26). Após 10 min de reação, observou-se a formação do dissulfeto correspondente à oxidação do material de partida em uma proporção de conversão de 92/8 (tiol/dissulfeto), determinada por análise de GC-MS.



Esquema 25 - Reação na ausência do alcino terminal.

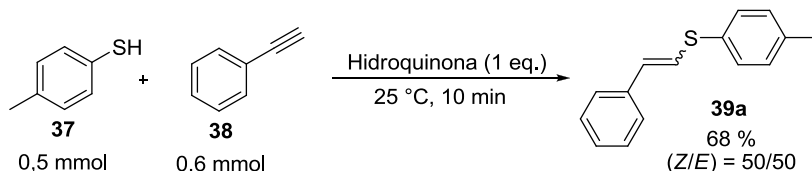
Em outra abordagem, verificou-se a possibilidade da ocorrência de uma reação de adição/eliminação. Para este fim, realizou-se uma reação do sulfeto vinílico **39a** (1 equivalente) com o tiol **37** (3 equivalentes) na presença de Fe_3O_4 nano (5 mol%) como catalisador a $45\text{ }^\circ\text{C}$. Após 10 min de reação, observou-se retenção do sulfeto vinílico **39a** de partida e um pouco da formação de dissulfeto devido à oxidação do tiol. Foi determinada a proporção de conversão por GC-MS de 94/6 (sulfeto vinílico/dissulfeto). Esse resultado fez com que se eliminasse a possibilidade do mecanismo reacional estar passando por uma etapa de adição/eliminação de tiol ao sulfeto vinílico, pois o sulfeto vinílico **39a** permaneceu intacto mesmo na presença de excesso de tiol. Vale ressaltar que foi necessário utilizar temperatura de $45\text{ }^\circ\text{C}$ devido aos materiais de partida permanecerem sólidos a $25\text{ }^\circ\text{C}$ e com isso não seria possível realizar agitação para o desenvolvimento apropriado da reação (Esquema 26).



Esquema 26 – Reação do sulfeto vinílico **39a** com tiol **37**.

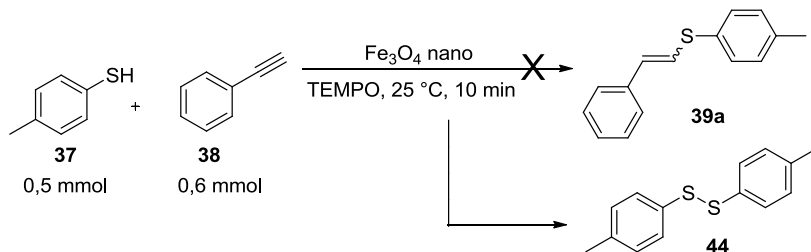
Na sequência, avaliou-se a hipótese de a reação ocorrer por um mecanismo radicalar. Para analisar essa possibilidade, reagiu-se o 4-metilbenzenotiol **37** com fenilacetileno **38** nas condições ótimas de reação juntamente com 1 equivalente de hidroquinona como inibidor radicalar. Após o término da reação, obteve-se o sulfeto vinílico **39a** em 68 % de rendimento e proporção (Z/E) = 50/50 (Esquema 27). Esse

resultado poderia ser um indício de que a reação não ocorresse por um mecanismo radicalar, porém, é importante ressaltar que o produto desejado pode ter sido obtido, pois a hidroquinona não foi totalmente solúvel no meio reacional, fato que foi observado experimentalmente.



Esquema 27 - Reação teste para síntese do sulfeto vinílico **39a** utilizando hidroquinona.

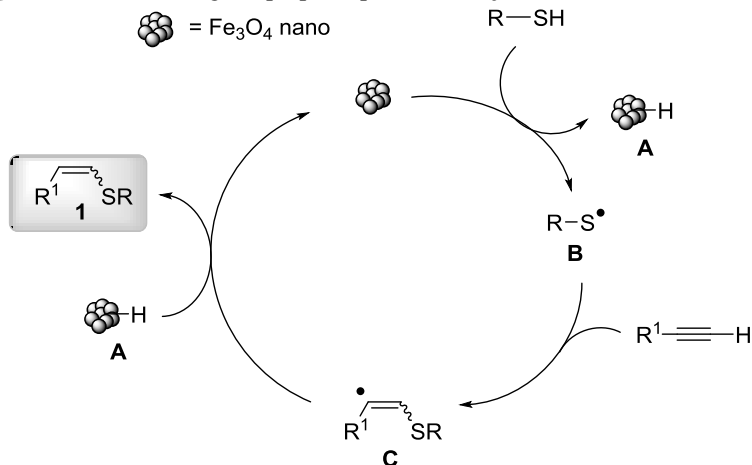
Posteriormente, realizou-se então uma reação na presença de outro inibidor radicalar, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO), na quantidade de um equivalente. Após o término da reação, o sulfeto vinílico esperado (**39a**) não foi obtido, e o que se observou foi a formação do dissulfeto (**44**) correspondente à oxidação do tiol de partida (Esquema 28).



Esquema 28 - Reação teste para síntese do sulfeto vinílico **39a** utilizando TEMPO.

Embora o mecanismo reacional não esteja totalmente elucidado, os resultados obtidos anteriormente sugerem que a reação ocorra por meio de um mecanismo radicalar. Dessa forma, propôs-se um possível mecanismo para a metodologia desenvolvida no presente trabalho (Figura 9). Esta proposta mecanística foi fundamentada em outros trabalhos já descritos na literatura.⁴⁶

Figura 9 - Mecanismo geral proposto para a formação de sulfetos vinílicos.

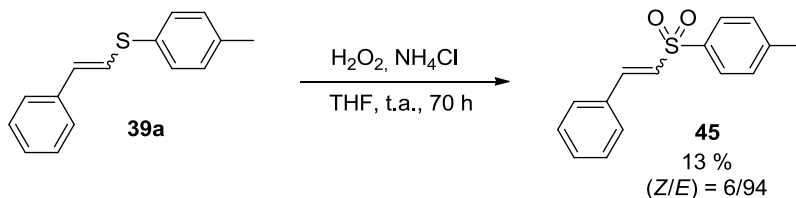


Acredita-se que primeiramente ocorra a formação do radical de enxofre **B**, por meio de uma quebra homolítica da ligação S-H do tiorol, na presença do catalisador de ferro nanoparticulado. Esse radical, por sua vez, reagiria com o alcino terminal gerando o radical vinílico **C**. Em seguida, o radical **C** reagiria com a espécie **A** levando à formação do produto desejado e regenerando o catalisador.⁴⁷

4.3. APLICAÇÃO DO SULFETO VINÍLICO COMO MATERIAL DE PARTIDA PARA FORMAÇÃO DE SULFONA VINÍLICA

Como estudo posterior da presente metodologia, decidiu-se realizar a preparação de um exemplo de sulfona vinílica a partir do sulfeto vinílico **39a**, sintetizado previamente através da metodologia desenvolvida no presente trabalho. Conforme já mencionado anteriormente na revisão da literatura, compostos que contêm a função sulfona em sua estrutura são extremamente interessantes tanto na área sintética quanto na farmacologia. Para tal síntese, aplicou-se uma metodologia descrita na literatura,² em que se submete o sulfeto vinílico (2 equivalentes) a um sistema contendo peróxido de hidrogênio (0,2 mL) como oxidante na presença de NH_4Cl (1 equivalente) e THF (1,0

mL). Após 70 h de reação, obteve-se a sulfona desejada **45** em 13 % de rendimento e estereosseletividade (Z/E) = 6/94 (Esquema 29).



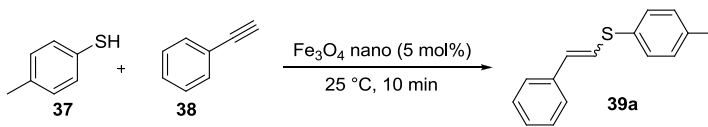
Esquema 29 - Síntese da sulfona vinílica **45**.

4.4. ESTUDO DA RECUPERAÇÃO DO Fe_3O_4 NANO

Reações catalíticas são ótimas do ponto de vista ambiental pelo fato de envolverem uma menor quantidade de substâncias na reação, e com isso, gerarem menos resíduos. Sistemas reacionais que possam ser recuperados e reutilizados se tornam uma excelente alternativa devido ao crescente apelo pela diminuição de geração de resíduos e, conseqüentemente, diminuição dos impactos no meio ambiente provocados por processos químicos.

Tendo em vista esse fato, promoveu-se a recuperação do catalisador Fe_3O_4 nano com intuito de estimar seu desempenho catalítico na síntese dos sulfetos vinílicos.

Para isso, selecionou-se a reação entre 4-metilbenzenotiol **37** e fenilacetileno **38** para se avaliar a reciclabilidade do catalisador. Dessa forma, o mesmo catalisador utilizado na 1ª reação foi recuperado e reutilizado em outras 6 reações subseqüentes (Tabela 5), conforme descrito na metodologia.

Tabela 5. Estudo da recuperação do Fe₃O₄ nano.^a

Ciclo	Rendimento (%) ^b	Proporção (Z/E) ^c
1	82	78/22
2	85	73/27
3	74	75/25
4	75	77/23
5	74	76/24
6	65	82/18

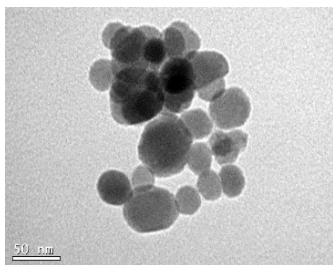
^a Condições reacionais: **37** (0,5 mmol), **38** (0,6 mmol), Fe₃O₄ nano (5 mol%) a 25°C por 10 min. ^b Rendimento isolado. ^c Proporção calculada por RMN de ¹H.

De acordo com os resultados obtidos é possível perceber que após o primeiro ciclo de recuperação, o sulfeto vinílico **39a** foi obtido em 82 % de rendimento e uma proporção (Z/E) = 78/22. No 2º ciclo de recuperação, o rendimento foi de 85 % e no 3º ciclo, de 74 %. Dessa forma, constatou-se que os rendimentos diminuem em função dos ciclos de reciclagem do Fe₃O₄ nano. Observou-se, também, que a estereosseletividade aumentou no 6º ciclo reacional, porém com um decréscimo no rendimento da reação. Isso pode ser justificado pela provável agregação das partículas de Fe₃O₄ nano, fazendo com que o catalisador tenha características mais próximas do Fe₃O₄ convencional, conforme exposto anteriormente na Tabela 1, #5. Por essa abordagem, o catalisador Fe₃O₄ nano apresentou eficiência catalítica até o 5º ciclo reacional.

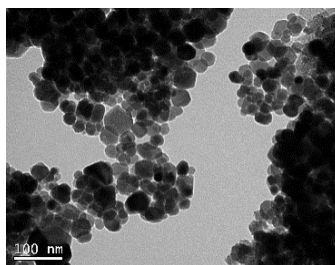
Com o objetivo de verificar o comportamento das nanopartículas de Fe₃O₄ ao longo dos ciclos reacionais, realizou-se uma análise de microscopia eletrônica de transmissão (MET) antes da sua utilização e após um período adicional de seis ciclos de reação (Figura 10). Os resultados experimentais obtidos sugerem agregação das

nanopartículas de ferro após o sexto ciclo de reação. Esse fato pode justificar os resultados obtidos referentes a rendimento e estereosseletividade (Tabela 5, #6), os quais se assemelham mais aos resultados de um catalisador convencional de ferro do que ao Fe_3O_4 nanoparticulado.

Figura 10 - Imagens de MET das nanopartículas Fe_3O_4 . (a) Nanopartícula de Fe_3O_4 comercial. (b) Nanopartícula de Fe_3O_4 recuperado após sexto ciclo reacional.



(a)



(b)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, algumas conclusões e considerações relevantes podem ser feitas.

O trabalho teve como foco principal o desenvolvimento de uma metodologia que permitisse a síntese de uma variedade de sulfetos vinílicos, a partir da reação entre tióis e alcinos terminais de forma mais simples, rápida e ambientalmente adequada.

Nesse contexto, pode-se considerar que o projeto foi realizado com sucesso, pois foi desenvolvida uma nova metodologia regioespecífica e estereosseletiva de preparação de sulfetos vinílicos na ausência de solvente e utilizando Fe_3O_4 nanoparticulado como catalisador. Adicionalmente, foi possível estender o presente método para a reação de tiol com um alcino interno e um alceno terminal, onde obteve-se os produtos desejados com moderados rendimentos, tornando a metodologia mais abrangente.

Outro aspecto importante do presente trabalho foi a recuperação do catalisador de ferro nanoparticulado e sua reutilização em reações posteriores até o 5º ciclo reacional. Esse fato torna a metodologia bastante atraente do ponto de vista ambiental e econômico.

Como futuras perspectivas deste trabalho poderiam ser realizadas variações do organocalcogênio de partida, utilizando Se e Te. Conforme foi relatado, há evidências que derivados desses compostos possuem propriedades farmacológicas. Então poderiam ser realizados testes para obter informações sobre possíveis propriedades que estes sulfetos vinílicos sintetizados poderiam apresentar.

Cabe salientar ainda que os resultados aqui apresentados estão sendo redigidos na forma de um artigo científico específico da área.

6. METODOLOGIA

6.1. INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES

- Os materiais de partida (acetilenos terminais e tíóis) e catalisadores foram provenientes de fontes comerciais (Aldrich e Acros).

- O catalisador Fe_3O_4 nano utilizado é de fonte comercial (Aldrich) com partículas no tamanho 50-100 nm.

- Os solventes orgânicos usados para isolamento e purificação dos produtos foram de fontes comerciais (Vetec e Synth).

- As purificações foram realizadas por cromatografia em coluna utilizando fase estacionária de sílica gel 0,063 - 0,2 *mesh*. As frações purificadas foram identificadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de alumínio recobertas por sílica gel de marca Whatman, com 0,25 mm de espessura.

- Para identificação dos produtos utilizando CCD, alguns métodos foram empregados, como revelação em câmara de iodo, revelação em câmara de luz ultravioleta e revelação com reagente de vanilina ácida com posterior aquecimento a 110 °C.

- Os evaporadores rotativos utilizados para a remoção dos solventes são do tipo M Büchi HB -140.

- A linha de vácuo utilizada para a secagem final dos produtos, é equipada com uma bomba de alto vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/h.

- Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho Microquímica MQPF301.

- As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 foram realizadas em um espectrômetro Varian AS-400, operando em 400 MHz e 100 MHz, e também pelo espectrômetro Bruker operando em 200 MHz e 50 MHz, sendo ambos os equipamentos localizados na Central de Análise do DQ-UFSC.

- As análises espectrométricas foram realizadas através de um cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas de baixa

resolução (CG-MS) marca Shimadzu modelo QP5050A operando com uma coluna DB-5, pertencente ao INCT-Catálise.

- Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker MicrOTOF-Q II (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) operando em modo APPI (Fotoionização à Pressão Atmosférica) no CEBIME – Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural.

- A análise de difratometria de raios-X foi realizada na Universidade Federal de Santa Maria em um equipamento APEX II CCD da Bruker. Os cristais foram analisados a 173 K, com o feixe de Mo de $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$. A coleta foi realizada através do pacote de softwares próprio da Bruker, o refinamento e a checagem foram feitos com o auxílio do programa SHELX e as figuras com o programa PLATON.

6.2. SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.2.1. Procedimento geral para preparação dos sulfetos vinílicos

Em um tubo de Schlenk, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se Fe_3O_4 nanoparticulado (5 mol%; 0,025 mmol; 5,78 mg), o tiol (0,5 mmol; 62 mg) e o alcino desejado (0,6 mmol; 66 μL). O tubo foi mantido à temperatura ambiente e sob agitação magnética durante o tempo determinado para cada substrato. Após o término da reação, o meio foi lavado com éter dietílico, transferido para um balão e, posteriormente, concentrado sob pressão reduzida.

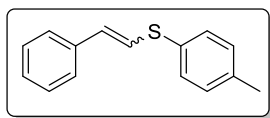
A purificação dos compostos foi realizada através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano como eluente. A remoção posterior do solvente foi feita sob vácuo levando aos produtos desejados com alto grau de pureza.

6.2.2. Procedimento para preparação da sulfona vinílica 45

Em um tubo de Schlenk, munido de uma barra de agitação magnética, contendo THF (1,0 mL), adicionou-se o sulfeto vinílico **39a** (0,5 mmol), NH₄Cl (0,25 mmol; 13,4 mg) e H₂O₂ 30 % (0,2 mL). O tubo foi mantido à temperatura ambiente e sob agitação magnética durante 70 h. Após o término da reação, adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido sob vácuo.

A purificação do composto foi realizada através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila. A remoção posterior do solvente foi feita sob vácuo levando ao produto desejado com alto grau de pureza.

6.2.3. Caracterização dos sulfetos vinílicos sintetizados



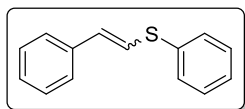
Estiril(*p*-toluil)sulfano^{3a} (39a**):**

Rendimento: 85 %

Proporção (*Z/E*) = 70/30

Características físicas: Sólido amarelo claro (p.f. = 50 – 52 °C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 7,64-7,22 (m, 9H); 6,97 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,30 x 1H); 6,75 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,30 x 1H); 6,64 (d, *J* = 10,6 Hz, 0,70 x 1H); 6,55 (d, *J* = 10,6 Hz, 0,70 x 1H); 2,43 (s, 3H) ppm. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 137,5; 136,7; 132,8; 130,7; 130,6; 130,1; 130,0; 128,8; 128,7; 128,4; 127,5; 127,2; 127,1; 126,6; 126,0; 124,5; 21,2 ppm.



Fenil(estiril)sulfano^{3a} (39b**):**

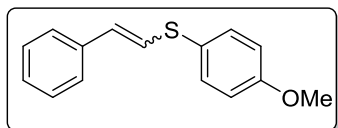
Rendimento: 78 %

Proporção (*Z/E*) = 70/30

Características físicas: Óleo incolor

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,55-7,19 (m, 10H); 6,87 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,30 x 1H); 6,70 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,30 x 1H); 6,57 (d, *J* = 10,9

Hz, 0,70 x 1H); 6,46 (d, $J = 10,9$ Hz, 0,70 x 1H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 136,6; 135,3; 131,9; 130,1; 129,9; 129,2; 128,8; 128,7; 128,4; 127,7; 127,3; 127,0; 126,1; 123,4$ ppm.



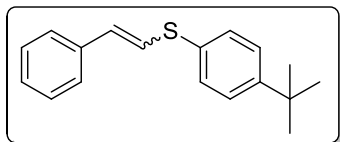
(4-metoxifenil)(estiril)sulfano^{3a} (39c):

Rendimento: 71 %

Proporção (Z/E) = 80/20

Características físicas: Sólido amarelo (p.f. = 73-74 °C).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,57-7,26$ (m x 7H); 6,95-6,85 (m, 2H); 6,55 (d, $J = 15,2$ Hz, 0,20 x 1H); 6,91 (d, $J = 15,2$ Hz, 0,20 x 1H); 6,52 (d, $J = 10,9$ Hz, 0,8 x 1H); 6,44 (d, $J = 10,9$ Hz, 0,8 x 1H); 3,84 (s, 0,20 x 3H); 3,83 (s, 0,80 x 3H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159,5; 136,7; 133,5; 133,0; 128,8; 128,4; 128,3; 127,0; 126,8; 125,9; 125,8; 114,9; 114,8; 55,4$ ppm.



(4-tert-butilfenil)(estiril)sulfano

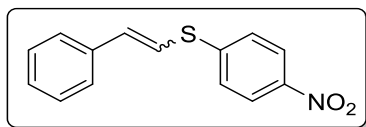
⁴⁸(39d):

Rendimento: 55 %

Proporção (Z/E) = 86/14

Características físicas: Sólido branco (p.f. = 76-78 °C)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,53-7,20$ (m, 9H); 6,87 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,14 x 1H); 6,68 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,14 x 1H); 6,53 (d, $J = 10,9$ Hz, 0,86 x 1H); 6,48 (d, $J = 10,9$ Hz, 0,86 x 1H); 1,31 (s, 9H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 150,7; 136,7; 132,8; 130,8; 130,3; 130,2; 128,8; 128,8; 128,4; 127,1; 127,0; 126,6; 126,4; 126,0; 34,7; 31,4$ ppm.



(4-nitrofenil)(estiril)sulfano⁴⁰

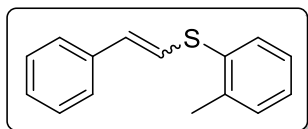
(39e):

Rendimento: 56 %

Proporção (Z/E) = 83/17

Características físicas: Sólido amarelo (p.f. = 80-82 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,08\text{-}8,01$ (m, 2H); 7,45-7,14 (m, 7H); 6,92 (d, $J = 15,4$ Hz, 0,17 x 1H); 6,74 (d, $J = 15,4$ Hz, 0,17 x 1H); 6,75 (d, $J = 10,5$ Hz, 0,83 x 1H); 6,40 (d, $J = 10,5$ Hz, 0,83 x 1H) ppm.
 RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 135,6$; 132,1; 129,0; 128,5; 128,1; 127,9; 127,0; 124,2; 120,7 ppm.



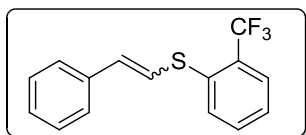
Estiril(*o*-toluil)sulfano⁴⁰ (39f):

Rendimento: 68 %

Proporção (Z/E) = 76/24

Características físicas: Óleo incolor

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,65\text{-}7,24$ (m, 9H); 6,88 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,24 x 1H); 6,64 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,24 x 1H); 6,65 (d, $J = 10,5$ Hz, 0,76 x 1H); 6,43 (d, $J = 10,5$ Hz, 0,76 x 1H); 2,51 (s, 0,76 x 3H); 2,48 (s, 0,24 x 3H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138,8$; 136,6; 135,4; 131,2; 131,1; 130,9; 130,6; 130,5; 128,9; 128,8; 128,4; 127,6; 127,5; 127,3; 127,2; 126,9; 126,4; 126,0; 123,4; 20,9; 20,5 ppm.



Estiril(2-trifluorometil)fenil)sulfano

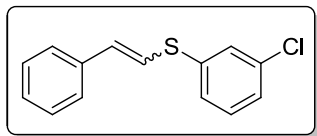
(39g):

Rendimento: 60 % (Composto inédito)

Proporção (Z/E) = 73/27

Características físicas: Óleo amarelo claro

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,66\text{-}7,19$ (m, 9H); 6,875 (d, $J = 15,2$ Hz, 0,27 x 1H); 6,78 (d, $J = 15,2$ Hz, 0,27 x 1H); 6,69 (d, $J = 10,5$ Hz, 0,73 x 1H); 6,37 (d, $J = 10,5$ Hz, 0,73 x 1H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 136,2$; 136,0; 135,9; 135,4; 132,7; 132,5; 132,3; 131,3; 129,7; 129,0; 128,9; 128,5; 128,3; 127,7; 127,0; 126,9; 126,9 (q, $J_{\text{C-F}} = 5,2$ Hz); 126,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 5,9$ Hz); 126,7 (q, $J_{\text{C-F}} = 5,2$ Hz); 126,4; 124,3; 123,7 (q, $J_{\text{C-F}} = 272,4$ Hz); 121,3 ppm. HRMS (APPI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{S}$ [M+H]: 280,0534; encontrado 280,0531.

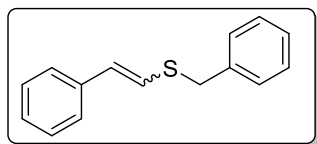
**(3-clorofenil)(estiril)sulfano (39h):**

Rendimento: 99 % (Composto inédito)

Proporção (Z/E): 90/10

Características físicas: Sólido amarelo claro (p.f. = 34-35 °C).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.50-7.16 (m, 9H); 6.78 (s, 1H); 6.61 (d, J = 10.5 Hz, 0.90 x 1H); 6.40 (d, J = 10.5 Hz, 0.90 x 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 138,2; 137,9; 136,1; 134,9; 133,9; 130,2; 130,1; 129,3; 128,9; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 128,0; 127,7; 127,5; 127,2; 127,1; 126,8; 126,3; 124,2; 121,5 ppm. GC-MS m/z isômero Z: 246,0 (100,0); 231,0 (2,0); 211,0 (26,1); 201,0 (11,0); 178,1 (38,6); 165,0 (13,8); 154,9 (15,9); 144,0 (3,6); 134,0 (15,8); 121,0 (10,7); 111,0 (2,8); 103,0 (9,6); 91,0 (18,1); 77,0 (21,8); 63,0 (4,8); 51,0 (8,3). GC-MS m/z isômero E: 246,0 (100,0); 231,0 (1,8); 211,0 (25,9); 201,0 (11,0); 178,0 (40,3); 165,0 (14,4); 154,9 (17,2); 143,9 (4,1); 134,0 (17,2); 121,0 (12,1); 109,0 (5,1); 103,0 (11,6); 91,0 (20,1); 77,0 (27,9); 63,0 (6,1); 51,0 (11,7). HRMS (APPI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClS}$ [M+H]: 246,0265; encontrado 246,0264.

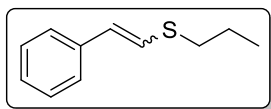
**Benzil(estiril)sulfano^{3a} (39i):**

Rendimento: 66 %

Proporção (Z/E) = 71/29

Características físicas: Óleo amarelo claro

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,38-7,09 (m x 10H); 6,62 (d, J = 15,6 Hz, 0,29 x 1H); 6,42 (d, J = 15,6 Hz, 0,29 x 1H); 6,31 (d, J = 10,9 Hz, 0,71 x 1H); 6,13 (d, J = 10,9 Hz, 0,71 x 1H); 3,89 (s, 0,29 x 2H); 3,87 (s, 0,71 x 2H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 137,46; 136,95; 129,51; 129,07; 128,92; 128,76; 128,70; 128,57; 128,32; 127,99; 127,49; 127,42; 127,08; 126,81; 126,11; 125,94; 125,68; 124,46; 39,60; 37,44 ppm.



Propil(estiril)sulfano³⁵(**39j**):

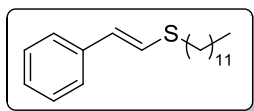
Rendimento: 36 %

Proporção (Z/E) = 80/20

Características físicas: Óleo incolor

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 7,55-7,19 (m, 5H); 6,76 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,20 x 1H); 6,50 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,20 x 1H); 6,46 (d, *J* = 10,6 Hz, 0,80 x 1H); 6,55 (d, *J* = 10,6 Hz, 0,80 x 1H); 2,81 (t, 0,2 x 2H); 2,79 (t, 0,8 x 2H); 1,84-1,66 (m, 2H); 1,07 (t, 0,2 x 3H); 1,06 (t, 0,8 x 3H) ppm.

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 137,2; 128,7; 128,3; 127,8; 127,0; 126,9; 126,7; 125,6; 125,5; 125,4; 38,0; 34,8; 23,7; 23,0; 13,5; 13,3 ppm.



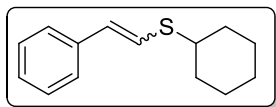
Dodecil(estiril)sulfano^{3a}(**39k**):

Rendimento: 47 %

Proporção (Z/E) = 80/20

Características físicas: Óleo incolor

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 7,50-7,15 (m, 5H); 6,72 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,20 x 1H); 6,42 (d, *J* = 10,9 Hz, 0,80 x 1H); 6,23 (d, *J* = 10,9 Hz, 0,80 x 1H); 2,76 (t, 2H); 1,75-1,61 (m, 2H); 1,26 (m, 18H); 0,88 (t, 3H) ppm. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 137,2; 128,7; 128,3; 127,8; 126,8; 126,6; 125,5; 125,4; 125,3; 36,0; 32,7; 32,0; 30,4; 29,8; 29,8; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 28,9; 28,7; 22,8; 14,3 ppm.



Cicloexil(estiril)sulfano⁴⁹(**39l**):

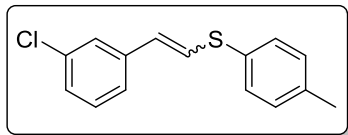
Rendimento: 63 %

Proporção (Z/E) = 75/25

Características físicas: Óleo incolor

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,48 (d, *J* = 7,82 Hz, 2H); 7,35-7,16 (m, 3H); 6,75 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,25 x 1H); 6,56 (d, *J* = 15,6 Hz, 0,25 x 1H); 6,42 (d, *J* = 10,9 Hz, 0,75 x 1H); 6,31 (d, *J* = 10,9 Hz, 0,75 x 1H); 2,98-2,82 (m, 1H); 2,06-1,23 (m, 10H) ppm. RMN de ¹³C (100

MHz, CDCl_3): $\delta = 137,2; 128,7; 128,2; 126,9; 126,5; 125,9; 125,6; 125,0; 124,1; 47,8; 45,3; 33,7; 33,6; 26,0; 25,7; 25,6$ ppm.



(3-cloroestiril)(p-toluil)sulfano

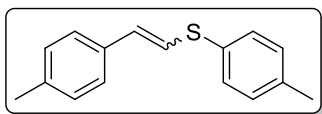
(39m):

Rendimento: 87 % (Composto inédito)

Proporção (Z/E) = 77/23

Características físicas: Sólido amarelo claro (p.f. = 47- 49 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,42-7,03$ (m, 8H); 6,78 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,23 x 1H); 6,45-6,40 (m, x 2H); 6,33 (d, $J = 10,6$ Hz, 0,77 x 1H); 2,40 (s, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138,6; 138,4; 137,8; 137,7; 134,3; 132,2; 131,3; 130,7; 130,2; 130,1; 129,9; 129,6; 129,2; 128,6; 127,8; 127,2; 127,1; 127,0; 126,8; 125,7; 124,9; 124,1; 21,2; 21,1$ ppm. HRMS (APPI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClS}$ [M+H]: 260,0426; encontrado 260,0423.



(4-metilestiril)(p-toluil)sulfano⁴⁰

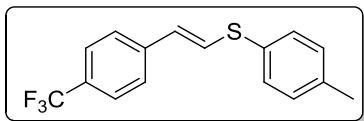
(39n):

Rendimento: 66 %

Proporção (Z/E) = 77/23

Características físicas: Sólido amarelo claro (p.f. = 68-70 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,53-7,19$ (m, 8H); 6,88 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,23 x 1H); 6,72 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,23 x 1H); 6,59 (d, $J = 10,7$ Hz, 0,77 x 1H); 6,46 (d, $J = 10,7$ Hz, 0,77 x 1H); 2,43 (s, 0,77 x 3H); 2,41 (s, 0,77 x 3H); 2,36 (s, 0,23 x 3H); 2,34 (s, 0,23 x 3H) ppm. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 137,4; 137,3; 136,9; 134,0; 133,9; 133,0; 131,2; 130,5; 130,4; 130,0; 129,4; 129,1; 128,8; 126,7; 126,0; 125,9; 123,0; 21,3; 21,1$ ppm.



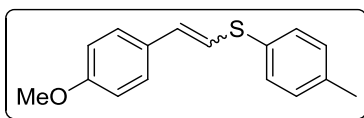
p-toluil[(4-trifluorometil)estiril]sulfano⁵⁰
(39o):

Rendimento: 88 %

Proporção (Z/E) = 68/32

Características físicas: Sólido branco (p.f. = 66-68 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,62-7,06 (m, 8H); 6,97 (d, J = 15,6 Hz, 0,32 x 1H); 6,58 (d, J = 10,9 Hz, 0,68 x 1H); 6,51 (d, J = 15,6 Hz, 0,32 x 1H); 6,49 (d, J = 10,9 Hz, 0,68 x 1H); 2,34 (s, 0,68 x 3H); 2,33 (s, 0,32 x 3H) ppm; RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 140,2 (q, J_{C-F} = 1,5 Hz); 140,1 (q, J_{C-F} = 1,5 Hz); 138,2; 138,0; 132,1; 131,6; 130,9; 130,6; 130,3; 130,2; 129,9; 128,9; 128,8; 128,7 (q, J_{C-F} = 272,0 Hz); 128,6; 128,5; 125,9; 125,7 (q, J_{C-F} = 3,7 Hz); 125,3 (q, J_{C-F} = 3,7 Hz); 124,7; 123,0; 21,2; 21,1 ppm.



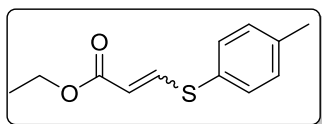
(4-metoxiestiril)(p-toluil)sulfano⁴⁰
(39p):

Rendimento: 82 %

Proporção (Z/E) = 73/27

Características físicas: Sólido amarelo claro (p.f. = 54-56 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,23-7,11 (m, 2H); 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,80-6,69 (m, 2H); 6,58 (d, J = 15,6 Hz, 0,27 x 1H); 6,53 (d, J = 15,6 Hz, 0,27 x 1H); 6,36 (d, J = 10,5 Hz, 0,73 x 1H); 6,20 (d, J = 10,5 Hz, 0,73 x 1H); 3,66 (s, 0,73 x 3H); 3,63 (s, 0,23 x 3H); 2,20 (s, 3H) ppm. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159,2; 158,6; 137,2; 136,8; 132,9; 131,4; 130,3; 130,2; 130,0; 129,9; 129,5; 129,4; 127,3; 126,4; 124,2; 121,1; 114,1; 113,7; 55,3; 21,1 ppm.



Etil 3-(p-toluiltio)acrilato⁵¹ (39s):

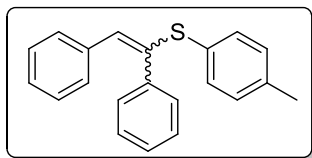
Rendimento: 57 %

Proporção (Z/E) = 80/20

Características físicas: Óleo incolor

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,75 (d, J = 15,2 Hz, 0,20 x 1H); 7,38-7,34 (m, 2H); 7,22 (d, J = 10,1 Hz, 0,80 x 1H); 7,19-7,15 (m, 2H);

5,78 (d, $J = 10,1$ Hz, 0,80 x 1H); 5,48 (d, $J = 15,2$ Hz, 0,20 x 1H); 4,15 (q, 0,80 x 2H); 4,05 (q, 0,20 x 2H); 2,28 (s, 0,20 x 3H); 2,26 (s, 0,80 x 3H); 1,23 (t, 0,80 x 3H); 1,16 (t, 0,20 x 3H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166,6; 150,6; 147,5; 139,6; 138,4; 133,4; 132,7; 131,3; 130,5; 130,1; 115,1; 113,0; 60,3; 21,3; 21,1; 14,4; 14,3$ ppm.



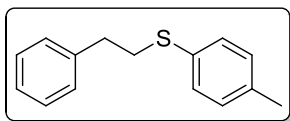
(1,2-difenilvinil)(*p*-toluil)sulfano⁴⁰ (41):

Rendimento: 20 %

Proporção (Z/E) = 78/22

Características físicas: Óleo amarelo

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,98-7,89$ (m, 14H); 6,64 (s, 1H); 2,28 (s, 0,22 X 3H); 2,18 (s, 0,78 x 3H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 141,2; 135,9; 135,2; 133,2; 130,0; 129,9; 129,8; 129,7; 129,6; 129,5; 129,2; 129,0; 128,5; 128,3; 128,22; 128,1; 127,9; 127,8; 126,8; 21,3; 21,1$ ppm.

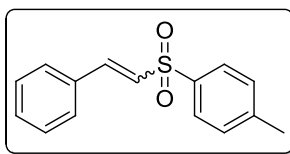


Fenetil(*p*-toluil)sulfano⁵² (43):

Rendimento: 31 %

Características físicas: Óleo incolor

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,22-7,01$ (m, 9H); 3,09-2,96 (m, 2H); 2,87-2,77 (m, 2H); 2,24 (s, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 140,5; 136,3; 132,6; 130,3; 129,8; 128,6; 126,5; 36,0; 35,9; 21,1$ ppm. GC-MS m/z : 228,1 (87,9); 137,1 (100,0); 124,1 (8,1); 105,1 (24,3); 91,1 (21,2); 77,1 (15,2); 65,1 (7,1); 51,1 (4,1).



1-metil-4-(estirilsulfonil)benzeno² (45):

Rendimento: 13 %

Proporção (Z/E) = 6/94

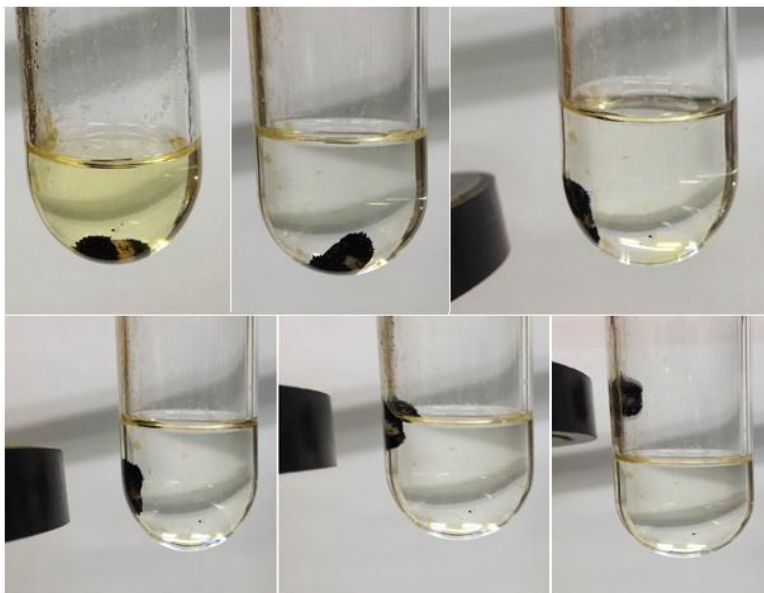
Características físicas: Sólido amarelo claro (p.f. = 104 – 106 °C).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,66 (d, J = 15,4 Hz, 0,94 x 1H); 7,57-7,23 (m, 7H); 7,05 (d, J = 12,2 Hz, 0,06 x 1H); 6,85 (d, J = 15,2 Hz, 0,94 x 1H); 6,50 (d, J = 12,2 Hz, 0,06 x 1H); 2,44 (s, 0,94 x 3H); 2,39 (s, 0,06 x 3H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 144,51; 142,10; 138,03; 132,70; 131,23; 130,11; 129,72; 129,22; 128,67; 127,89; 29,84; 21,73 ppm. GC-MS m/z isômero *Z*: 258,1 (33,6); 193,1 (31,7); 179,1 (21,6); 165,1 (4,2); 152,0 (2,1); 139,0 (99,7); 134,0 (2,4); 123,0 (4,0); 119,0 (29,7); 102,0 (57,7); 91,1 (100); 77,0 (56,2); 65,1 (28,3); 51,1 (19,8). GC-MS m/z isômero *E*: 258,0 (19,6); 207,0 (1,3); 193,1 (37,1); 178,1 (21,2); 165,0 (4,0); 152,1 (2,3); 139,0 (95,2); 134,0 (2,0); 123,0 (3,8); 119 (28,2); 104,1 (4,9); 102,0 (52,3); 91,1 (100); 77,0 (63,8); 65,1 (28,4); 51,1 (24,0).

6.2.4. Procedimento geral para recuperação do catalisador

Após o término de cada reação, adicionou-se éter dietílico e submeteu-se a mistura reacional a um forte magneto de modo que o catalisador de ferro nanoparticulado permanecesse aderido à barra de agitação magnética. A solução foi então retirada com uma pipeta de Pasteur de vidro e o catalisador lavado com éter dietílico. Em seguida, o catalisador de ferro nanoparticulado foi seco sob vácuo e reutilizado em reações subsequentes (Figura 11).

Figura 11 - Recuperação do catalisador Fe_3O_4 nano.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ GAUMONT, A. C.; GULEA, M.; LEVILLAIN, J. *Overview of the Chemistry of 2-Thiazolines*. **Chem. Rev.**, v.109, p.1371-1401, 2009.
- ² XUE, Q.; MAO, Z.; SHI, Y.; MAO, H.; CHENG, Y.; ZHU, C. *Metal-free, one-pot highly selective synthesis of (E)-vinyl sulfones and sulfoxides via addition-oxidation of thiols with alkynes*. **Tetrahedron Lett.**, v.53, p.1851-1854, 2012.
- ³ (a) RIDUAN, S. N.; YING, J. Y.; ZHANG, Y. *Carbon Dioxide Mediated Stereoselective Copper-Catalyzed Reductive Coupling of Alkynes and Thiols*. **Org. Lett.**, v.14, p.1780-1783, 2012.
(b) ORLOV, N. V. *Metal Catalysis in Thiolation and Selenation Reactions of Alkynes Leading to Chalcogen-Substituted Alkenes and Dienes*. **ChemistryOpen**, v.4, p.682-697, 2015.
- ⁴ GODOI, M.; RICARDO, E. W.; BOTTESELLE, G. V.; GALETTO, F. Z.; AZEREDO, J. B.; BRAGA, A. L. *Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation*. **Green Chem.**, v.14, p.456-460, 2012.
- ⁵ FIROUZABADI, H.; IRANPOOR, N.; GHOLINEJAD, M.; HOSEINIB, J. *Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles-Catalyzed Sonogashira-Hagihara Reactions in Ethylene Glycol under Ligand-Free Conditions*. **Adv. Synth. Catal.**, v.353, p.125-132, 2011.
- ⁶ QUINA, F. H.; *Nanotecnologia e o meio ambiente: perspectivas e riscos*. **Quim. Nova**, v.27, p.1028-1029, 2004.
- ⁷ VANJARI, R.; GUNTREDDI, T.; KUMAR, S.; SINGH, K. N. *Sulphur promoted C(sp³)-C(sp²) cross dehydrogenative cyclisation of acetophenone hydrazones with aldehydes: efficient synthesis of 3,4,5-trisubstituted 1H-pyrazoles*. **Chem. Commun.**, v.51, p.366-369, 2015.

⁸ (a) ZHOU, Q.; WEI, S.; HAN, W. *ZnO-Supported Pd Nanoparticle-Catalyzed Ligand- and Additive-Free Cyanation of Unactivated Aryl Halides Using $K_4[Fe(CN)_6]$* . **J. Org. Chem.**, v.79, p.5875-5879, 2014.

(b) ROSARIO, A.; CASOLA, K.; OLIVEIRA, E. S.; ZENI, G. *Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Chalcogenation of the Carbon-Hydrogen Bond in Thiazoles: Synthesis of 2-(Organochalcogen)thiazoles*. **Adv. Synth. Catal.**, v.355, p.2960-2966, 2013.

(c) FARIA, V. W.; OLIVEIRA, D. G. M.; KURZ, M. H. S.; GONÇALVES, F. F.; SCHEEREN, C. W.; ROSA, G. R. *Palladium nanoparticles supported in a polymeric membrane: an efficient phosphine-free “green” catalyst for Suzuki–Miyaura reactions in water*. **RSC Adv.**, v.4, p.13446-13452, 2014.

⁹ SINGH, D.; ALBERTO, E. E.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Eco-friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid*. **Green Chem.**, v.11, p.1521-1524, 2009.

¹⁰ MISHRA, S.; SANTRA, S.; HAJRA, A. *Ligand-free reusable nano copper oxide-catalyzed synthesis of 3-amino-1,4-diyne*. **RSC Adv.**, v.5, p.91326-91329, 2015.

¹¹ REDDY, V. P.; SWAPNA, K.; KUMAR, A. V.; RAO, K. R. *Recyclable Nano Copper Oxide Catalyzed Stereoselective Synthesis of Vinyl Sulfides under Ligand-Free Conditions*. **Synlett**, n.17, p.2783-2788, 2009.

¹² OLIVEIRA, L. C. A.; FABRIS, J. D.; PEREIRA, M. C. *Óxidos de ferro e suas aplicações em processos catalíticos: Uma revisão*. **Quim. Nova**, v.36, n.1, p.123-130, 2013.

¹³ (a) ZENG, T.; CHEN, W.; CIRTIU, C. M.; MOORES, A.; SONG, G.; LI, C.-J. *Fe_3O_4 Nanoparticles: a robust and magnetically recoverable*

catalyst for three-component coupling of aldehyde, alkyne and amine. Green Chem., v.12, p.570-573, 2010; (b) YAN, G.; JIANG, Y.; KUANG, C.; WANG, S.; LIU, H.; ZHANG, Y.; WANG, J. *Nano-Fe₂O₃-catalyzed direct borylation of arenes. Chem. Commun.*, v.46, p.3170-3172, 2010; (c) CANO, R.; YUS, M.; RAMÓN, D. J. *Catalyzed addition of acid chlorides to alkynes by unmodified nano-powder magnetite: synthesis of chlorovinyl ketones, furans, and related cyclopentenone derivatives. Tetrahedron*, v.69, p.7056-7065, 2013; (d) KHAZAEI, A.; MOOSAVI-ZARE, A. R.; AFSHAR-HEZARKHANI, H.; KHAKYZADEH, V. *Nano-ferrous ferric oxide (nano-Fe₃O₄): magnetite catalytic system for the one-pot four-component tandem imine/enamine formation-Knoevenagel-Michael-cyclocondensation reaction of dimedone, aldehydes, β -ketoesters and ammonium acetate under green media. RSC Adv.*, v.4, p.32142-32147, 2014.

¹⁴ LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. C. "Green Chemistry", *Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. Química Nova*, v.26, p.123-129, 2003.

¹⁵ SHELDON, R. A. *The E Factor: fifteen years on. Green Chem.*, v.9, p.1273-1283, 2007.

¹⁶ MOJTAHEDI, M. M.; ABAEE, M. S.; RAJABI, A.; MAHMOODI, P.; BAGHERPOOR, S. *Recyclable superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for efficient catalysis of thiolysis of epoxides. J. Mol. Catal. A: Chem.*, v.361-362, p.68-71, 2012.

¹⁷ KHAZAEI, A.; MANESH, A. A.; AHMADIAN, H.; VEISI, H. *Synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-1, 3-benzimidazoles catalysed by ferric ammonium sulfate (NH₄Fe(SO₄)₂) under solvent-free conditions. Appl. Organometal. Chem.*, v.30, p.109-111, 2016.

- ¹⁸ PEIXOTO, E. M. A. *Elemento Químico Enxofre. Química Nova na Escola*, v.16, p.51, 2002.
- ¹⁹ FIORINI, L. S. *Dossiê: Os minerais na alimentação. Food Ingredients Brasil*, v.4, p.48-65, 2008.
- ²⁰ STREIWIESER, A.; WILLIAMS, J. E.; *Ab initio SCF-MO calculations of thiomethyl anion. Polarization in stabilization of carbanions. J. Am. Chem. Soc.*, v.97, p.191-192, 1975.
- ²¹ LAALI, K. K.; BOROSKY, G. L. *α -Sulfur or α -fluorine-Which is more stabilizing for a carbocation? A computational study of electrophilic addition to $HFC=CH(SMe)$ and $FC(R_1)=CR_2(SMe)$ and related model systems. J. Fluorine Chem.*, v.151, p.26-31, 2013.
- ²² SABARRE, A.; LOVE, J. *Synthesis of 1,1-Disubstituted Olefins via Catalytic Alkyne Hydrothiolation/Kumada Cross-Coupling. Org. Lett.*, v.10, p.3941-3944, 2008.
- ²³ (a) PERIN, G.; LENARDÃO, E.; JACOB J. R. G.; PANATIERI, R. B. *Synthesis of Vinyl Selenides. Chem. Rev.*, v.109, p.1277-1301, 2009; (b) FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C. WIRTH, T. *Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions. Angew. Chem. Int. Ed.*, v.48, p.8409-8411, 2009.
- ²⁴ (a) SANTOS, D. B.; PERES, K.C.; RIBEIRO, R.P.; COLLE, D.; SANTOS, A. A.; MOREIRA, E.L.; SOUZA, D.O.; FIGUEIREDO, C.P.; FARINA, M. *Probucol, a lipid-lowering drug, prevents cognitive and hippocampal synaptic impairments induced by amyloid β peptide in mice. Exp. Neurol.*, v.233, p.767-775, 2012; (b) SANTOS, D. B.; COLLE, D.; MOREIRA, E. L. G.; PERES, K. C.; SANTOS, A. A.; OLIVEIRA, J.; HORT, M. A.; FARINA, M. Probucol mitigates

streptozotocin-induced cognitive and biochemical changes in mice. **Neuroscience**, 2015, v.284, p.590-600.

²⁵ TRUCE, W. E.; SIMMS, J. A. *Stereospecific Reactions of Nucleophilic Agents with Acetylenes and Vinyl-type Halides*. **J. Am. Chem. Soc.**, v.78, p.2756-2759, 1956.

²⁶ (a) WEISS, C. J.; WOBSE, S. D.; MARKS, T. J. *Organoactinide-Mediated Hydrothiolation of Terminal Alkynes with Aliphatic, Aromatic, and Benzylic Thiols*. **J. Am. Chem. Soc.**, v.131, p.2062-2063, 2009; (b) WEISS, C. J.; WOBSE, S. D.; MARKS, T. J. *Lanthanide- and Actinide-Mediated Terminal Alkyne Hydrothiolation for the Catalytic Synthesis of Markovnikov Vinyl Sulfides*. **Organometallics**, v.29, p.6308-6320, 2010; (c) WEISS, C. J.; MARKS, T. J. *Organozirconium Complexes as Catalysts for Markovnikov-Selective Intermolecular Hydrothiolation of Terminal Alkynes: Scope and Mechanism*. **J. Am. Chem. Soc.**, v.132, p.10533-10546, 2010.

²⁷ MALYSHEV, D. A.; SCOTT, N. M.; MARION, N.; STEVENS, E. D.; ANANIKOV, V. P.; BELETSKAYA, I. P.; NOLAN, S. P. *Homogeneous Nickel Catalysts for the Selective Transfer of a Single Arylthio Group in the Catalytic Hydrothiolation of Alkynes*. **Organometallics**, v.25, p.4462-4470, 2006.

²⁸ (a) KUNIYASU, H.; OGAWA, A.; SATO, K.; RYU, I.; KAMBE, N.; SONODA, N. *The first example of transition-metal-catalyzed addition of aromatic thiols to acetylenes*. **J. Am. Chem. Soc.**, v.114, p.5902-5903, 1992; (b) OGAWA, A.; IKEDA, T.; KIMURA, K.; HIRAO, T. *Highly Regio- and Stereocontrolled Synthesis of Vinyl Sulfides via Transition-Metal-Catalyzed Hydrothiolation of Alkynes with Thiols*. **J. Am. Chem. Soc.**, v.121, p.5108-5114, 1999.

²⁹ (a) CAO, C.; FRASER, L. R.; LOVE, J. A. *Rhodium-Catalyzed Alkyne Hydrothiolation with Aromatic and Aliphatic Thiols*. **J. Am.**

Chem. Soc., v.127, p.17614-17615, 2005; (b) FRASER, L. R.; BIRD, J.; WU, Q.; CAO, C.; PATRICK, B. O.; LOVE, J. A. *Synthesis, Structure, and Hydrothiolation Activity of Rhodium Pyrazolylborate Complexes*. **Organometallics**, v.26, p.5602-5611, 2007; (c) GIUSEPPE, A. D.; CASTARLENAS, R.; PÉREZ-TORRENTE, J. J.; CRUCIANELLI, M.; POLO, V.; SANCHO, R.; LAHOZ, F. J.; ORO, L. A. *Ligand-Controlled Regioselectivity in the Hydrothiolation of Alkynes by Rhodium N-Heterocyclic Carbene Catalysts*. **J. Am. Chem. Soc.**, v.134, p.8171-8183, 2012.

³⁰ YANG, J.; SABARRE, A.; FRASER, L. R.; PATRICK, B. O.; LOVE, J. A. *Synthesis of 1,1-Disubstituted Alkyl Vinyl Sulfides via Rhodium-Catalyzed Alkyne Hydrothiolation: Scope and Limitations*. **J. Org. Chem.**, v.74, p.182-187, 2009.

³¹ (a) LANKE, S. R.; BHANAGE, B. M. *Amberlyst-15[®]: An efficient heterogeneous reusable catalyst for selective anti-Markovnikov addition of thiols to alkenes/alkynes and for thiolysis of epoxides*. **Catal. Commun.**, v.41, p.29-33, 2013; (b) SILVEIRA, C. C.; SANTOS, P. C. S.; MENDES, S. R.; BRAGA, A. L. *A simple and general preparation of vinylic sulfides, selenides and tellurides*. **J. Organomet. Chem.**, v.693, p.3787-3790, 2008; (c) YATSUMONJI, Y.; OKADA, O.; TSUBOUCHI, A.; TAKEDA, T. *Stereo-recognizing transformation of (E)-alkenyl halides into sulfides catalyzed by nickel(0) triethyl phosphite complex*. **Tetrahedron**, v.62, p.9981-9987, 2006; (d) BANERJEE, S.; DAS, J.; ALVAREZA, R. P.; SANTRA, S. *Silica nanoparticles as a reusable catalyst: a straightforward route for the synthesis of thioethers, thioesters, vinyl thioethers and thio-Michael adducts under neutral reaction conditions*. **New J. Chem.**, v.34, p.302-306, 2010; (e) BANERJEE, S.; DAS, J.; SANTRA, S. *Native silica nanoparticle catalyzed anti-Markovnikov addition of thiols to inactivated alkenes and alkynes: a new route to linear and vinyl thioethers*. **Tetrahedron Lett.**, v.50, p. 124-127, 2009; (f) SILVA, M. S.; LARA, R. G.; MARCZEWSKI, J. M.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; PERIN, G.

Synthesis of vinyl sulfides via hydrothiolation of alkynes using Al₂O₃/KF under solvent-free conditions. **Tetrahedron Lett.**, v.49, p.1927-1930, 2008; (g) ZHAO, H.; PENG, J.; CAI, M. Z. *Heterogeneous Hydrothiolation of Alkynes with Thiols Catalyzed by Diphosphino-Functionalized MCM-41 Anchored Rhodium Complex.* **Catal. Lett.**, v.142, p.138-142, 2012.

³² KONDOH, A.; TAKAMI, K.; YORIMITSU, H.; OSHIMA, K. *Stereoselective Hydrothiolation of Alkynes Catalyzed by Cesium Base: Facile Access to (Z)-1-Alkenyl Sulfides.* **J. Org. Chem.**, v.70, p.6468-6473, 2005.

³³ BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. *Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions.* **Chem. Rev.**, v.111, p.1596-1636, 2011.

³⁴ CORMA, A.; GONZÁLEZ-AELLANO, C.; IGLESIAS, M.; SÁNCHEZ, F. *Efficient synthesis of vinyl and alkyl sulfides via hydrothiolation of alkynes and electron-deficient olefins using soluble and heterogenized gold complexes catalysts.* **Appl. Catal., A**, v.375, p.49-54, 2010.

³⁵ SARMA, R.; RAJESH, N.; PRAJAPAT, D. *Indium(III) catalysed substrate selective hydrothiolation of terminal alkynes.* **Chem. Commun.**, v.48, p.4014-4016, 2012.

³⁶ WANG, Z.-L.; TANG, R.-Y.; LUO, P.-S.; DENG, C.-L.; ZHONG, P.; LI, J.-H. *Hydrothiolation of terminal alkynes with diaryl disulfides and diphenyl diselenide: selective synthesis of (Z)-1-alkenyl sulfides and selenides.* **Tetrahedron**, v.64, p.10670-10675, 2008.

- ³⁷ RANJIT, S.; DUAN, Z.; ZHANG, P.; LIU, X. *Synthesis of Vinyl Sulfides by Copper-Catalyzed Decarboxylative C-SCross-Coupling*. **Org. Lett.**, v.12, p.4134-4136, 2010.
- ³⁸ XU, R.-S.; YUE, L.; PAN, Y.-J. *Regioselective copper(I)-catalyzed CeH Hydroxylation/CeS coupling: expedient construction of 2-(styrylthio)phenols*. **Tetrahedron**, v.68, p.5046-5052, 2012.
- ³⁹ GONÇALVES, L. C. C.; LIMA, D. B.; BORBA, P. M. Y.; PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J. *Glycerol/CuI/Zn as a recyclable catalytic system for synthesis of vinyl sulfides and tellurides*. **Tetrahedron Lett.**, v.54, p.3475-3480, 2013.
- ⁴⁰ LIAO, Y.; CHEN, S.; JIANG, P.; QI, H. DENG, G.-J. *Stereoselective Formation of Z- or E-Vinyl Thioethers from Arylthiols and Acetylenes under Transition-Metal-Free Conditions*. **Eur. J. Org. Chem.**, v.30, p.6878-6885, 2013.
- ⁴¹ TU, H.-Y.; HU, B.-L.; DENG, C.-L.; ZHANG, X.-G. *Copper-mediated stereospecific C-H oxidative sulfenylation of terminal alkenes with disulfides*. **Chem. Commun.**, v.51, p.15558-15561, 2015.
- ⁴² GODOI, M.; LIZ, D. G.; RICARDO, E. W.; ROCHA, M. S.T.; AZEREDO, J. B.; BRAGA, A. L. *Magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles: an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of alkynyl chalcogenides (selenides and tellurides) from terminal acetylenes and diorganyl dichalcogenides*. **Tetrahedron**, v.70, p.3349-3354, 2014.
- ⁴³ VIEIRA, A. A.; AZEREDO, J. B.; GODOI, M.; SANTI, C.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.; BRAGA, A. L. *Catalytic Chalcogenylation under Greener Conditions: A Solvent-Free Sulfur- and Seleno-functionalization of Olefins via I₂/DMSO Oxidant System*. **J. Org. Chem.**, v.80, p.2120-2127, 2015.

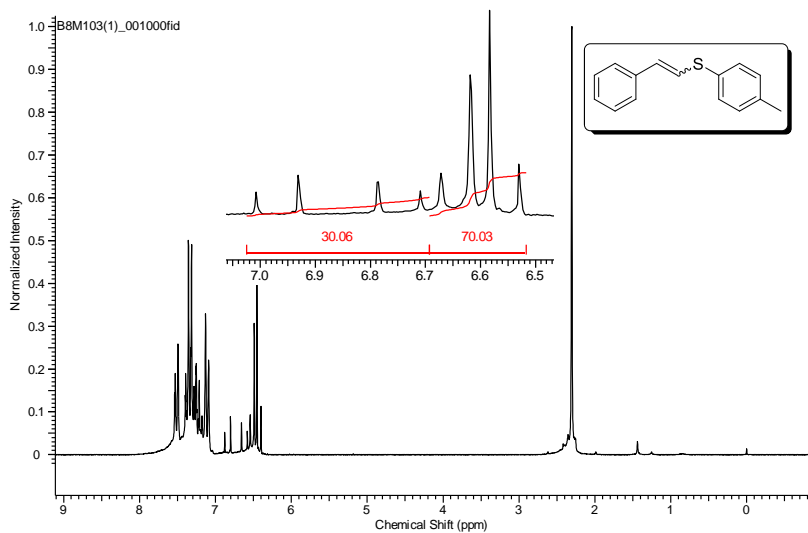
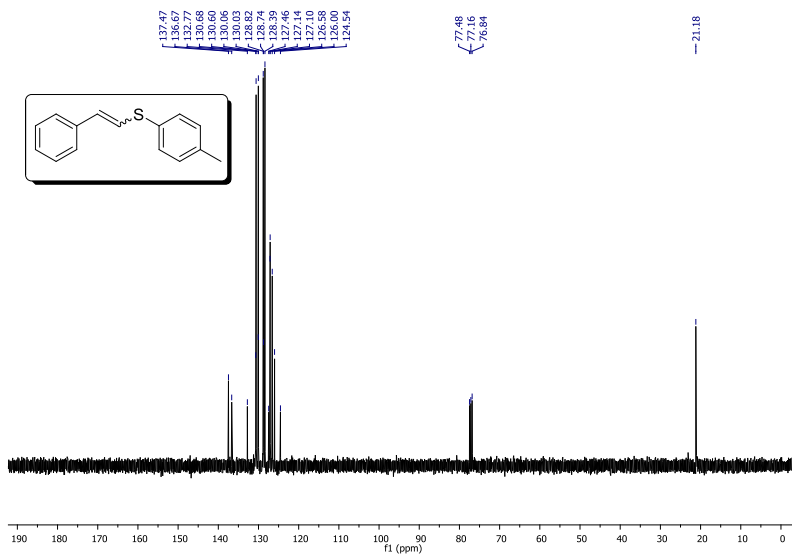
- ⁴⁴ ZENZOLA, M.; DORAN, R.; LUISI, R.; BULL, J. A. *Synthesis of Sulfoximine Carbamates by Rhodium-Catalyzed Nitrene Transfer of Carbamates to Sulfoxides*. **J. Org. Chem.**, v.80, p.6391-6399, 2015.
- ⁴⁵ BOGOLUBSKY, A. V.; MOROZ, Y. S.; MYKHAILIUK, P. K.; OSTAPCHUK, E. N.; RUDNICHENKO, A. V.; DMYTRIV, Y. V.; BONDAR, A. N.; ZAPOROZHETS, O. A.; PIPKO, S. E.; DOROSCHUK, R. A.; BABICHENKO, L. N.; KONOVELTS, A. I.; TOLMACHEV, A. *One-Pot Parallel Synthesis of Alkyl Sulfides, Sulfoxides, and Sulfones*. **ACS Comb. Sci.**, v.17, p.348-354, 2015.
- ⁴⁶ (a) CASTARLENAS, R.; GIUSEPPE, A. D.; PÉREZ-TORRENTE, J. J.; ORO, L. A. *The Emergence of Transition-Metal-Mediated Hydrothiolation of Unsaturated Carbon–Carbon Bonds: A Mechanistic Outlook*. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v.52, p.211-222, 2013; (b) FAIRBANKS, B. D.; SCOTT, T. F.; KLOXIN, C. J.; ANSETH, K. S.; BOWMAN, C. N. *Thiol-Yne Photopolymerizations: Novel Mechanism, Kinetics, and Step-Growth Formation of Highly Cross-Linked Networks*. **Macromolecules**, v.42, p.211-217, 2009.
- ⁴⁷ NGUYEN, V.-H.; NISHINO, H.; KAJIKAWA, S.; KUROSAWA, K. *Mn(III)-Based Reactions of Alkenes and Alkynes with Thiols. An Approach toward Substituted 2,3-Dihydro-1,4-oxathiins and Simple Route to (E)-Vinyl Sulfides*. **Tetrahedron**, v.54, p.11445-11460, 1998.
- ⁴⁸ SINGH, R.; RAGHUVANSHI, D. S.; SINGH, K. N. *Regioselective Hydrothiolation of Alkynes by Sulfonyl Hydrazides Using Organic Ionic Base–Brønsted Acid*. **Org. Lett.**, v.15, p.4202-4205, 2013.
- ⁴⁹ BATES, C. G.; SAEJUENG, P.; DOHERTY, M. Q.; VENKATARAMAN, D. *Copper-Catalyzed Synthesis of Vinyl Sulfides*. **Org. Lett.**, v.6, p.5005-5008, 2004.

⁵⁰ SACASA, P. R.; ZAYAS, J.; WNUK, S. F. *Radical-mediated thiodesulfonylation of the vinyl and (α -fluoro)vinyl sulfones provides vinyl and (α -fluoro)vinyl sulfides.* **Tetrahedron Lett.**, v.50, p.5424-5427, 2009.

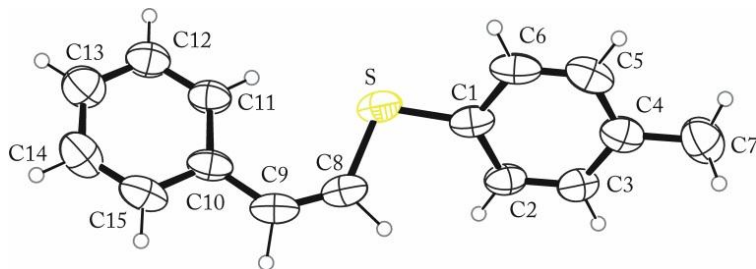
⁵¹ DOWNEY, C. W.; CRACIUN, S.; NEFERU, A. M.; VIVelo, C. A.; MUELLER, C. J.; SOUTHALL, B. C.; CORSI, S.; ETCHILL, E. W.; SAULT, R. J. *One-pot synthesis of (Z)- β -sulfonyl enoates from ethyl propiolate.* **Tetrahedron Lett.**, v.53, p.5763-5765, 2012.

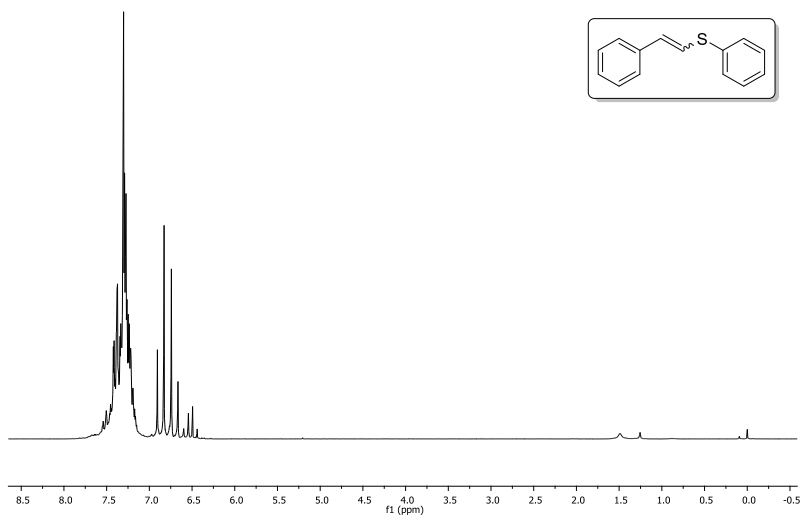
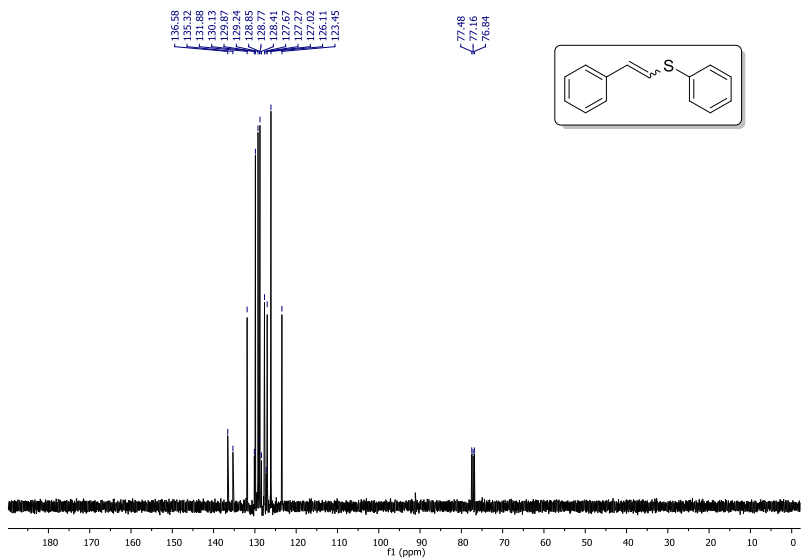
⁵² WONG, Y.-C.; JAYANTH, T. T.; CHENG C.-H. *Cobalt-Catalyzed Aryl-Sulfur Bond Formation.* **Org. Lett.**, v.8, p.5613-5616, 2006.

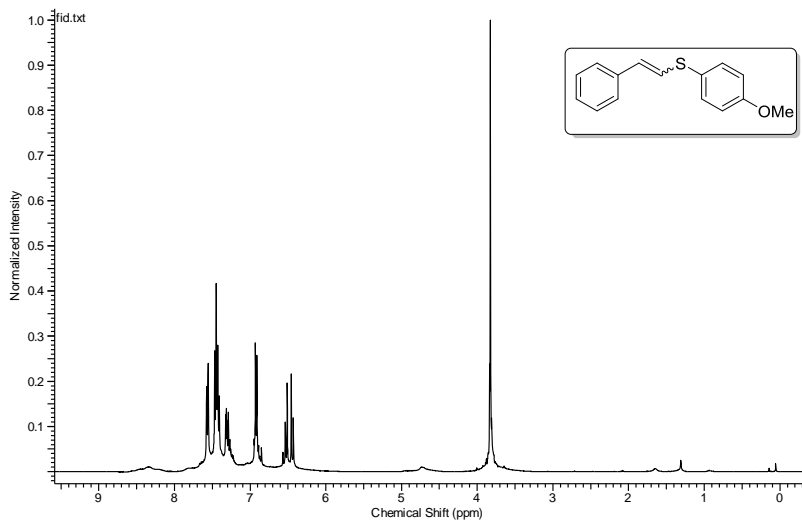
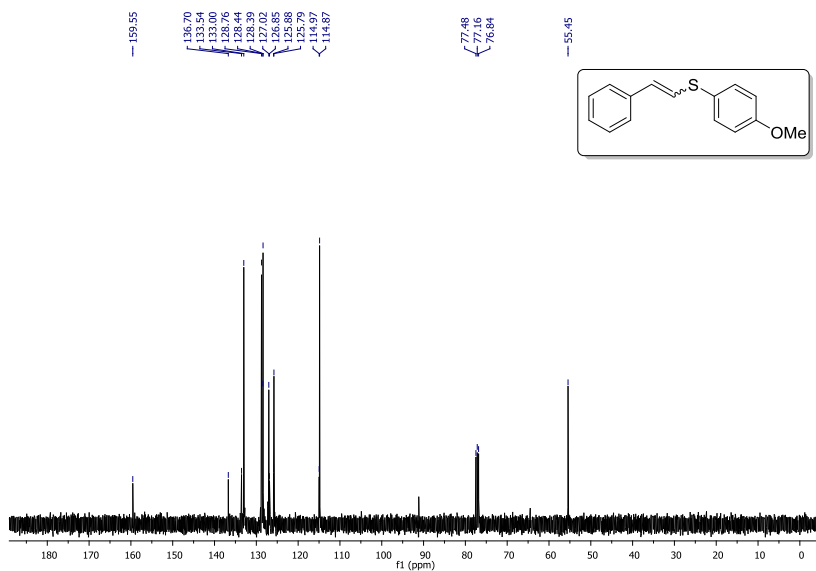
SEÇÃO DE ANEXOS

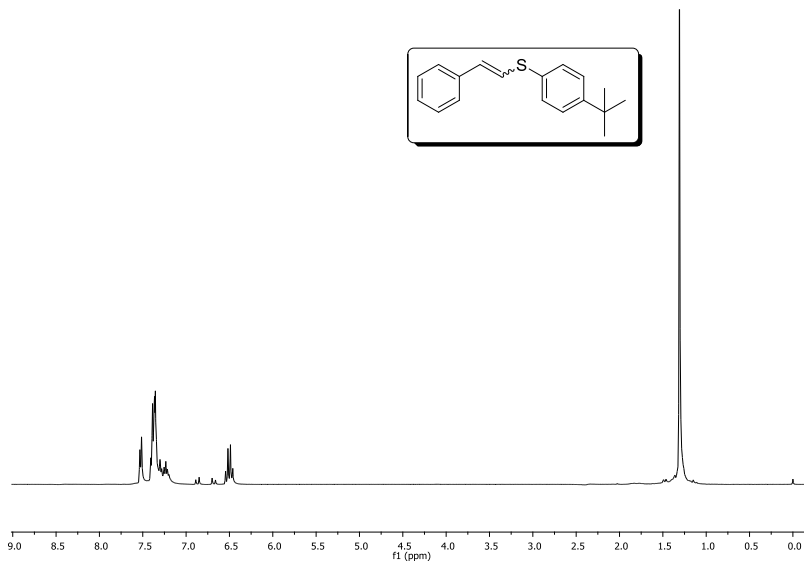
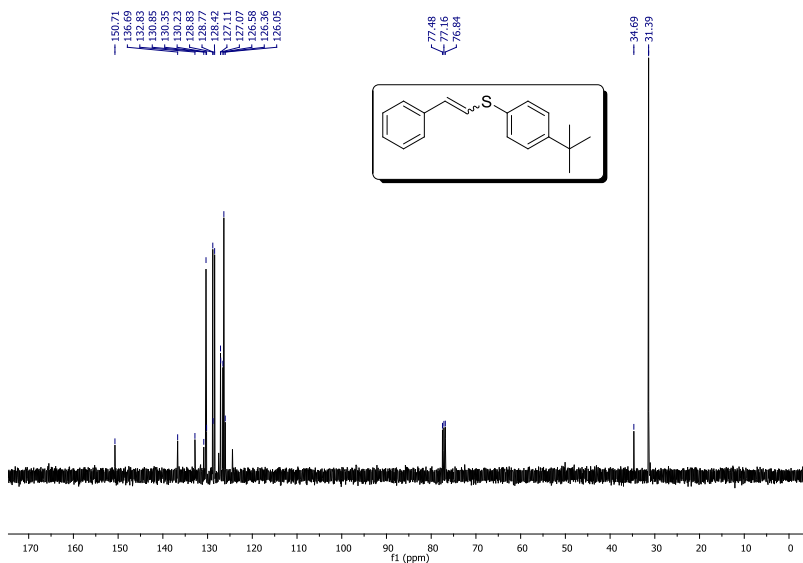
ANEXO 1- Espectro de RMN de ^1H do composto **39a** em CDCl_3 a 200 MHzANEXO 2 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39a** em CDCl_3 a 100 MHz

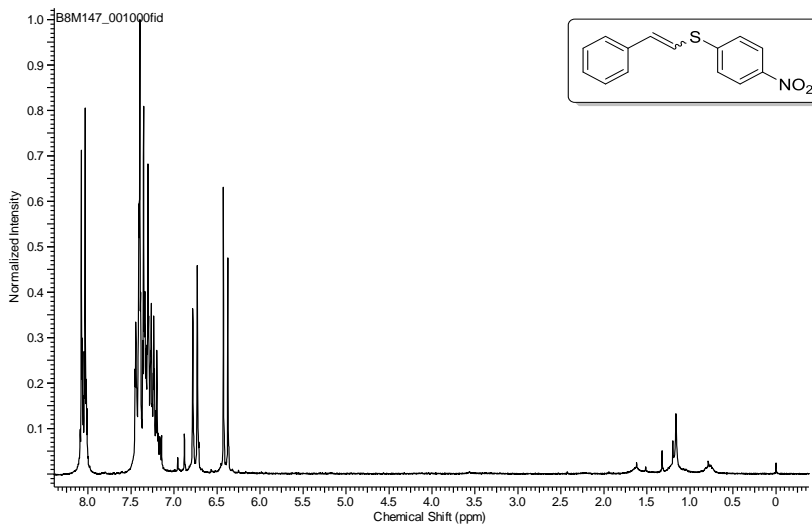
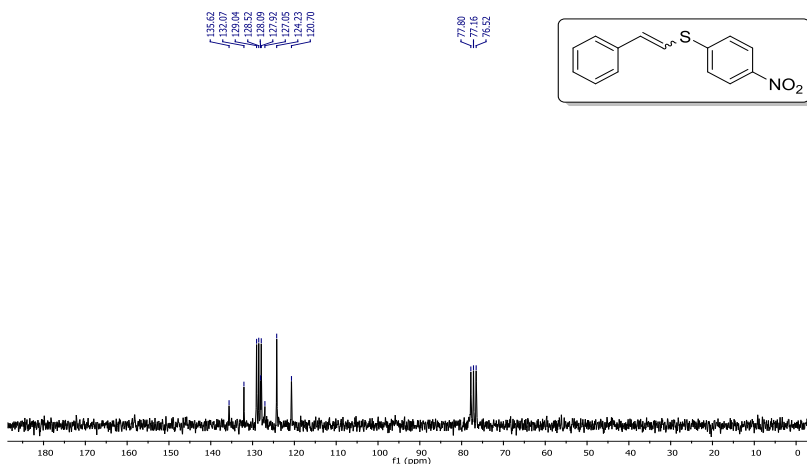
ANEXO 3 - Estrutura molecular do composto **39a** com elipsoides térmicas de 40 % de probabilidade ocupacional

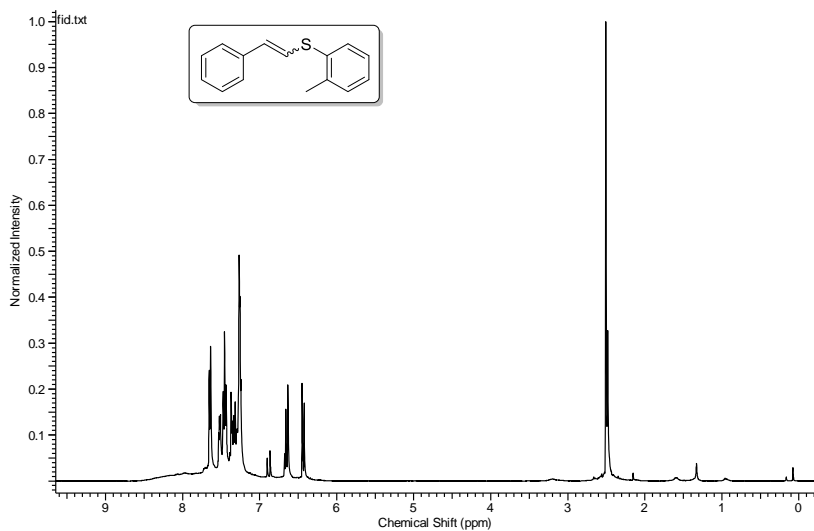
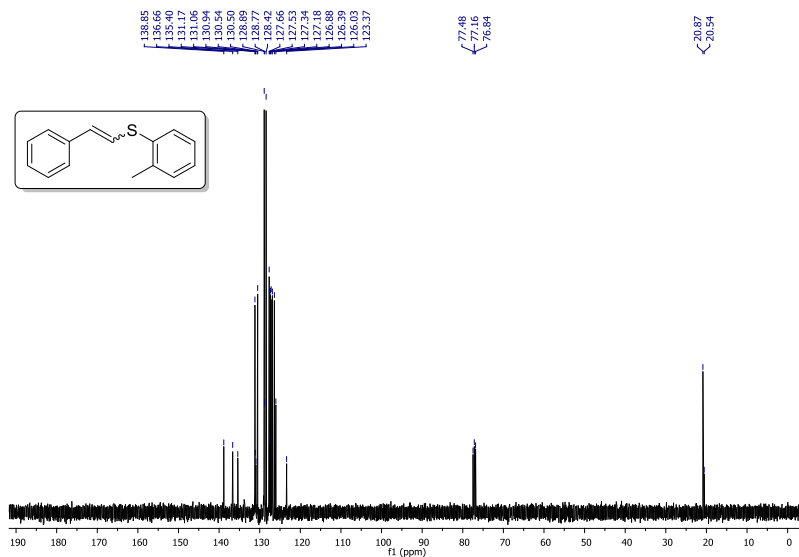


ANEXO 4 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39b** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 5 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39b** em CDCl_3 a 100 MHz

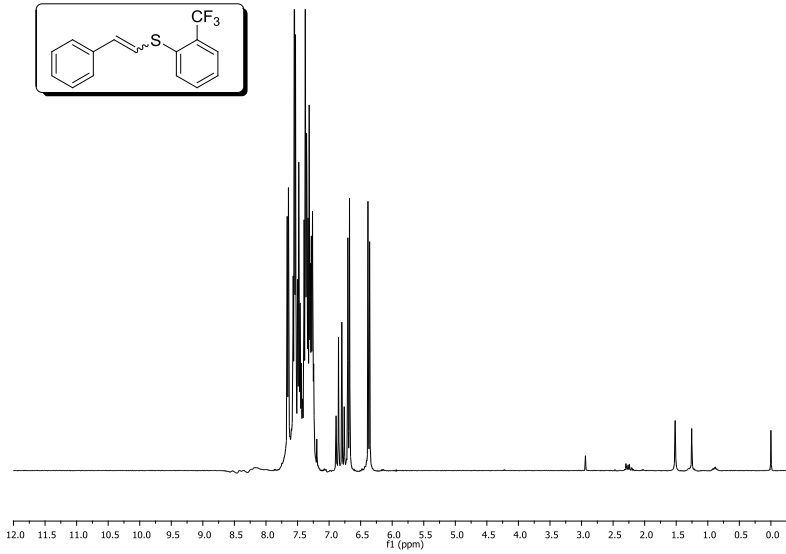
ANEXO 6 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39c** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 7 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39c** em CDCl_3 a 100 MHz

ANEXO 8 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39d** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 9 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39d** em CDCl_3 a 100 MHz

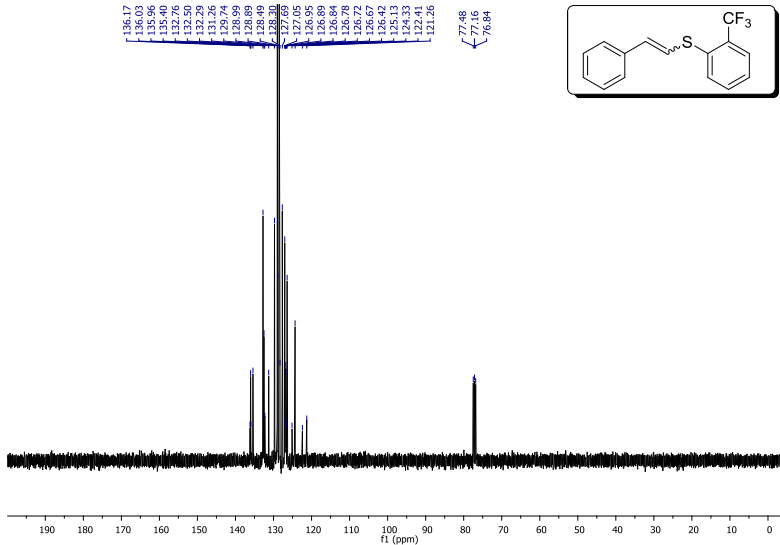
ANEXO 10 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39e** em CDCl_3 a 200 MHzANEXO 11 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39e** em CDCl_3 a 50 MHz

ANEXO 12 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39f** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 13 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39f** em CDCl_3 a 100 MHz

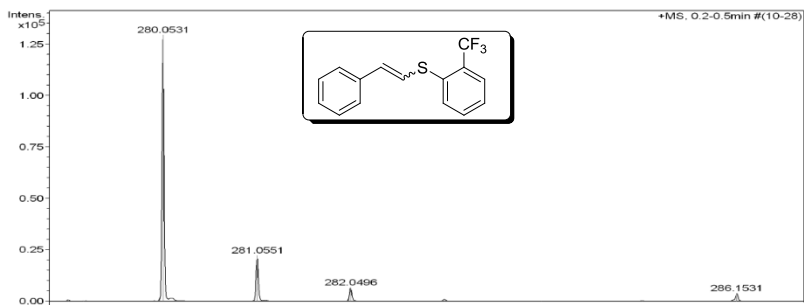
ANEXO 14 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39g** em CDCl_3 a 400 MHz

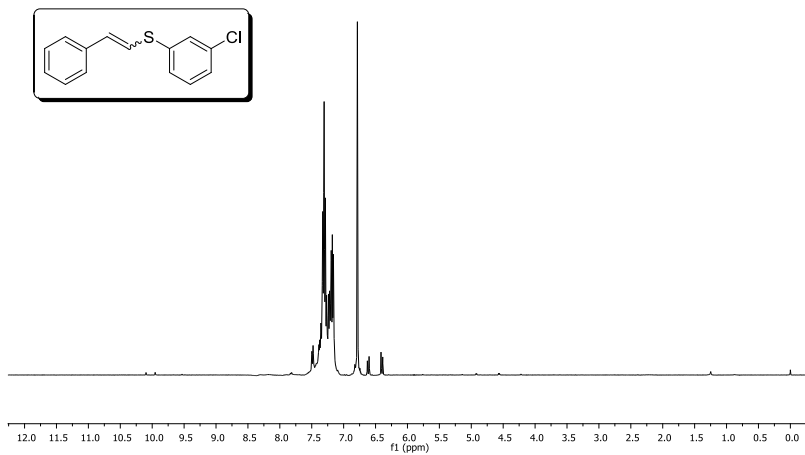
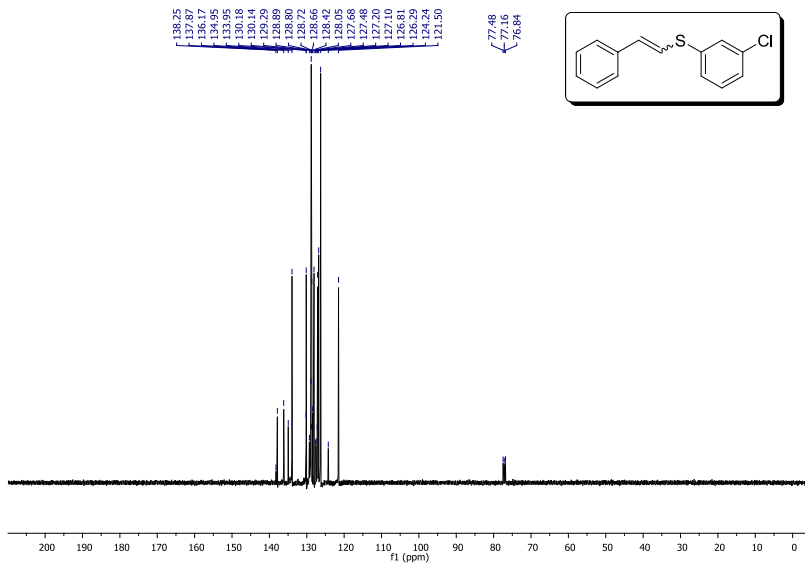


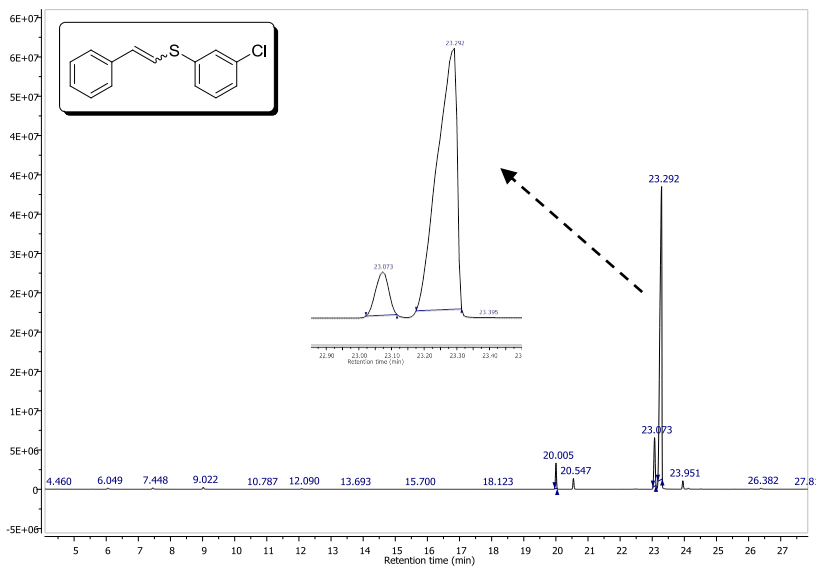
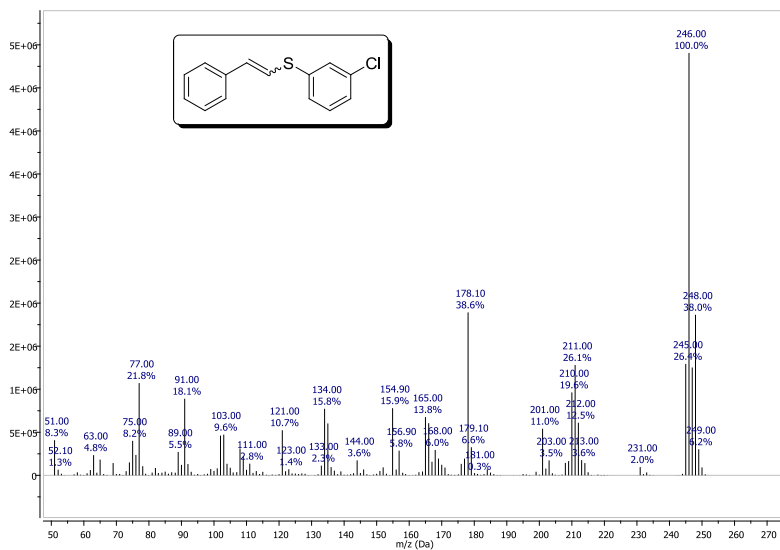
ANEXO 15 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39g** em CDCl_3 a 100 MHz

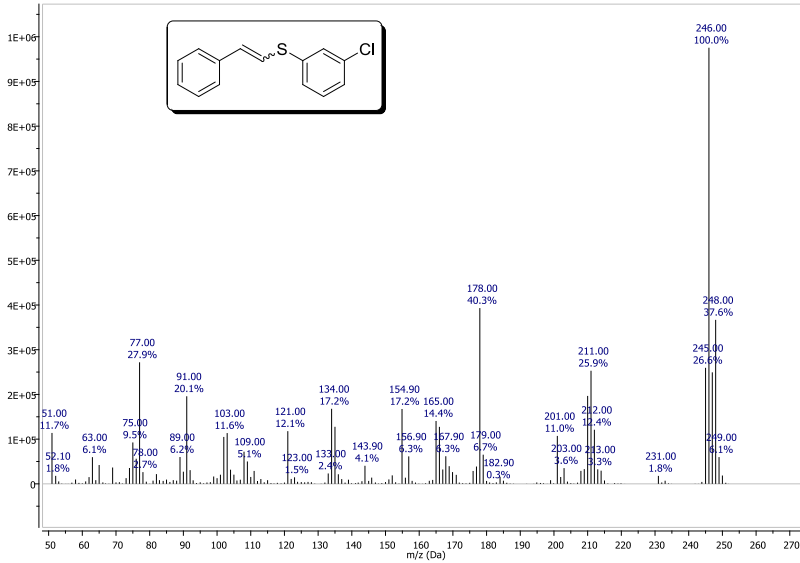
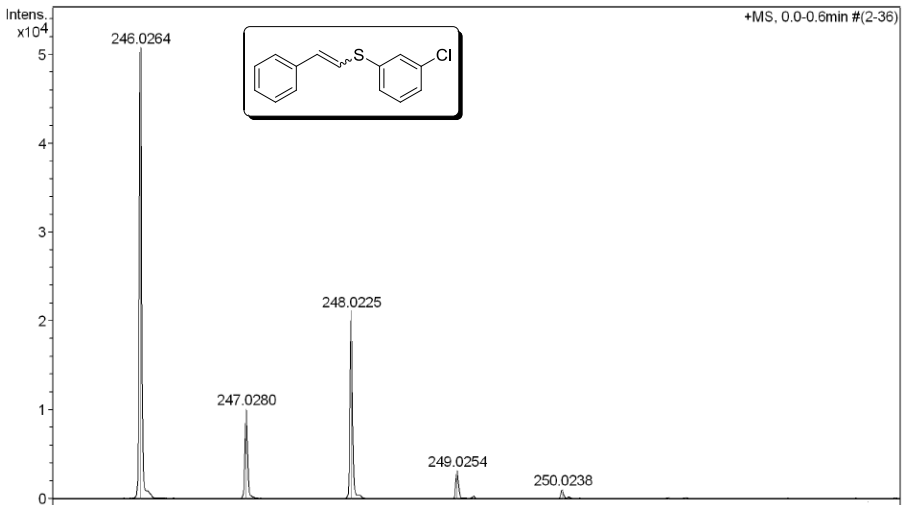


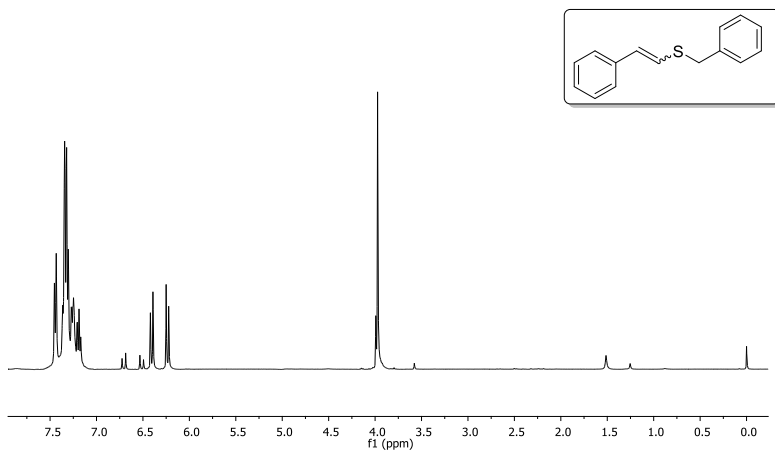
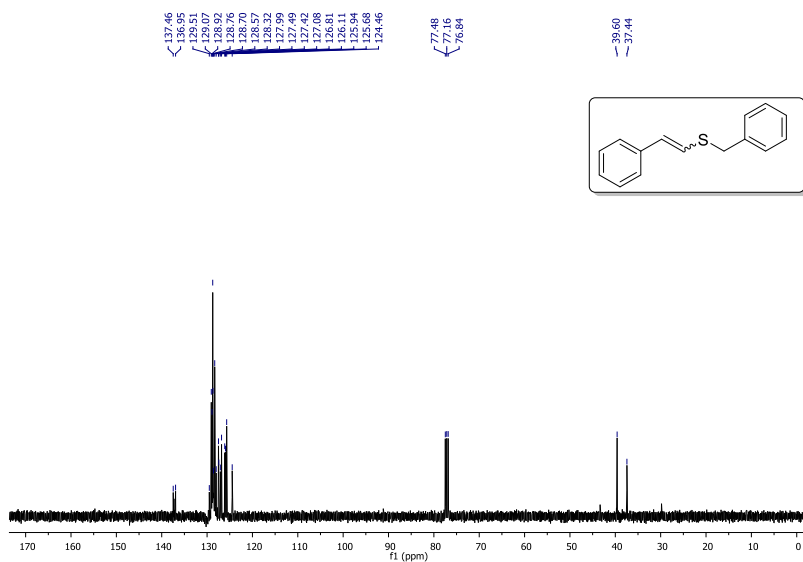
ANEXO 16 - Espectro de massas de alta resolução do composto **39g** utilizando fonte de ionização APPI-QTOF

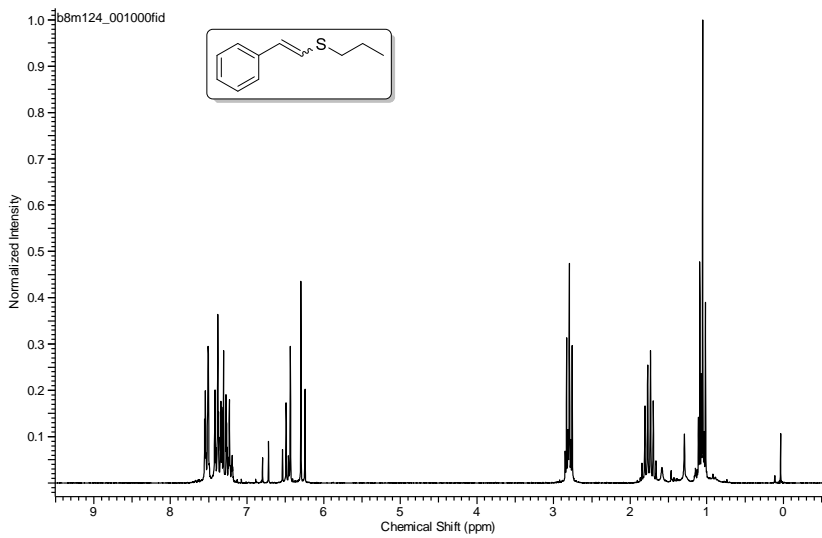
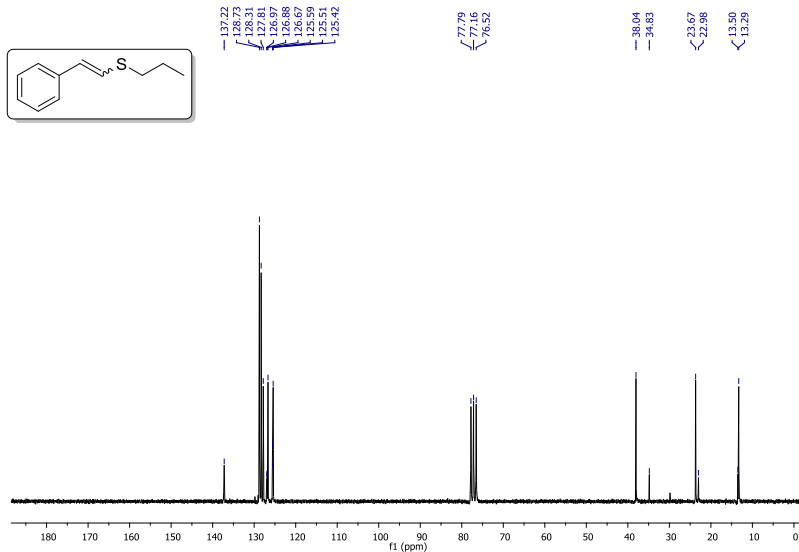


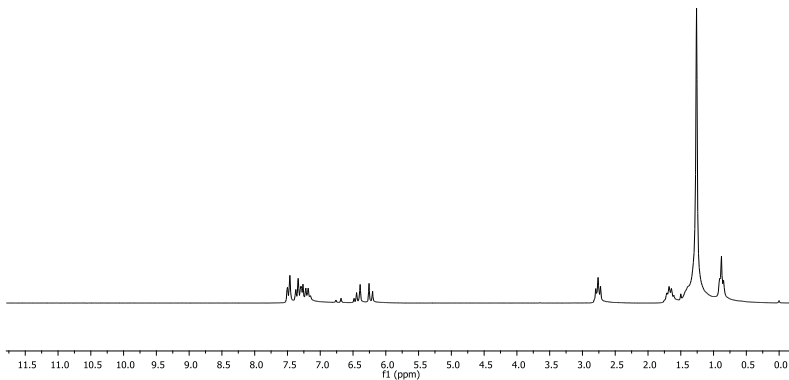
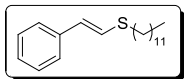
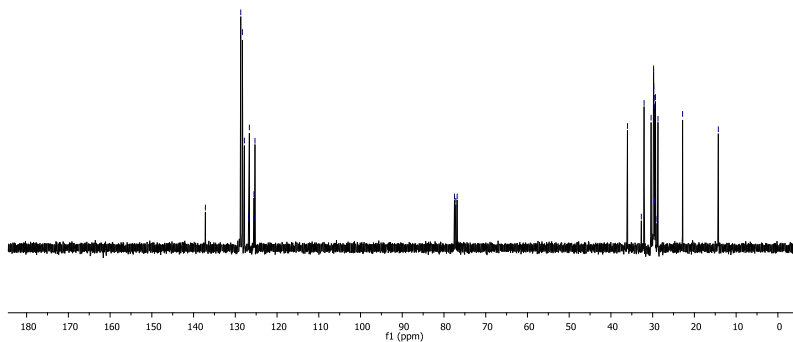
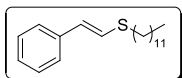
ANEXO 17 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39h** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 18 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39h** em CDCl_3 a 100 MHz

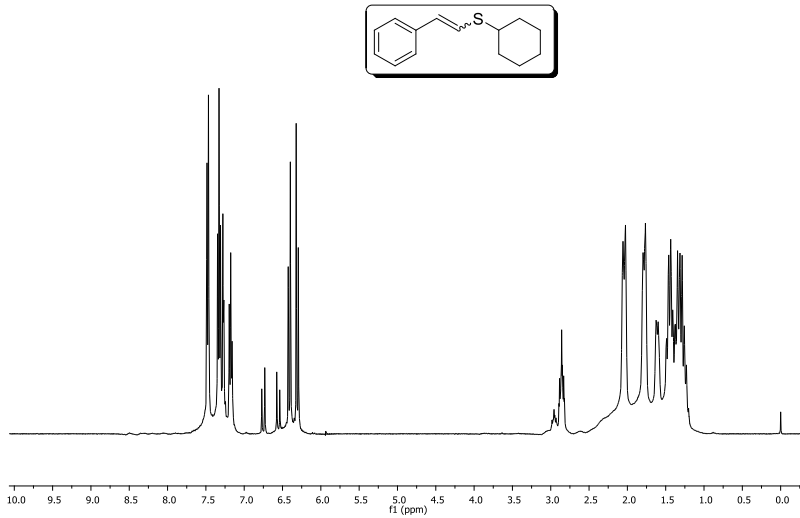
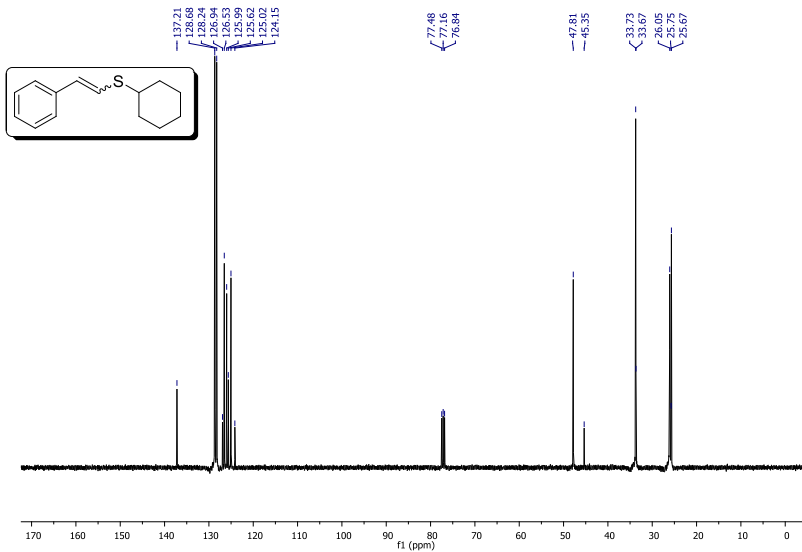
ANEXO 19 - Cromatograma gasoso da reação para obtenção do composto **39h**ANEXO 20 - Espectro de massas de baixa resolução do isômero Z do composto **39h**

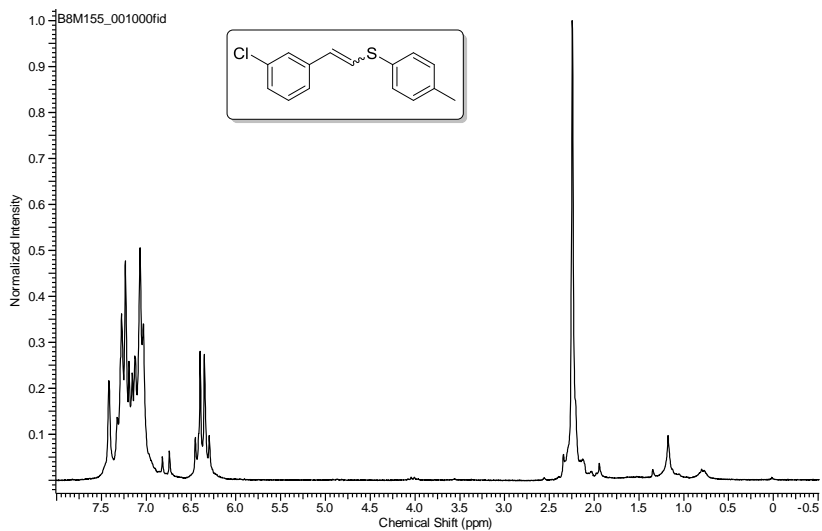
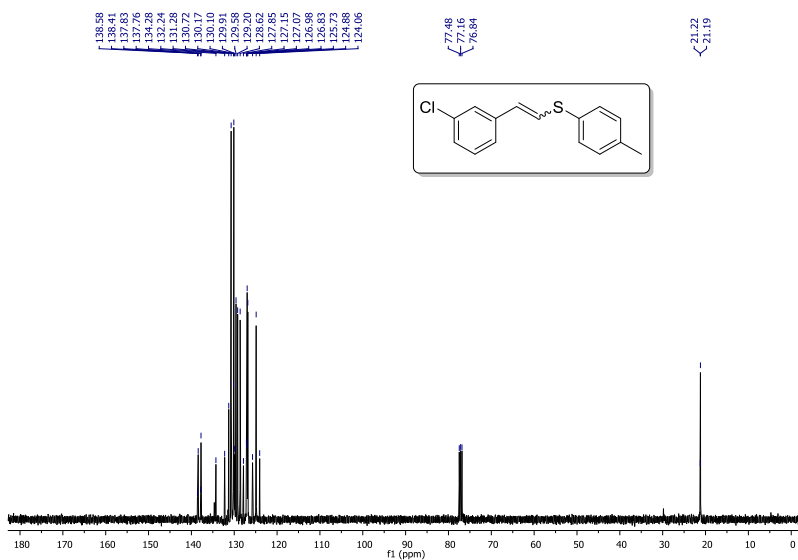
ANEXO 21 - Espectro de massas de baixa resolução do isômero *E* do composto**39h**ANEXO 22 – Espectro de massas de alta resolução do composto **39h** utilizando fonte de ionização APPI-QTOF

ANEXO 23 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39i** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 24 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39i** em CDCl_3 a 100 MHz

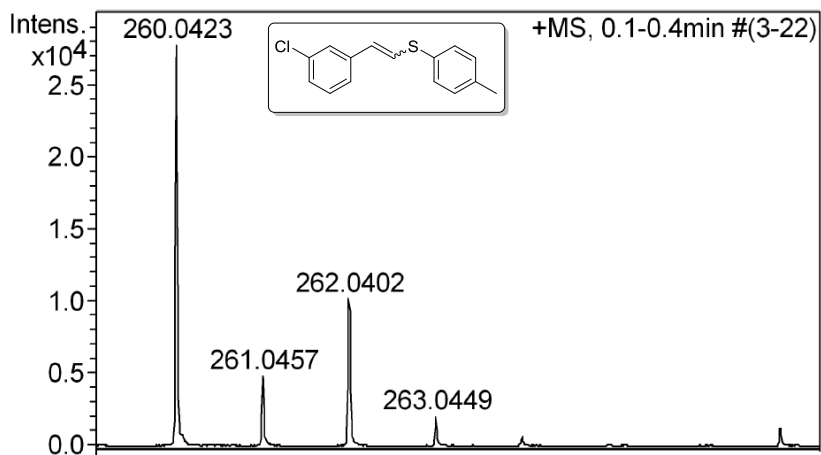
ANEXO 25 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39j** em CDCl_3 a 200 MHzANEXO 26 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39j** em CDCl_3 a 50 MHz

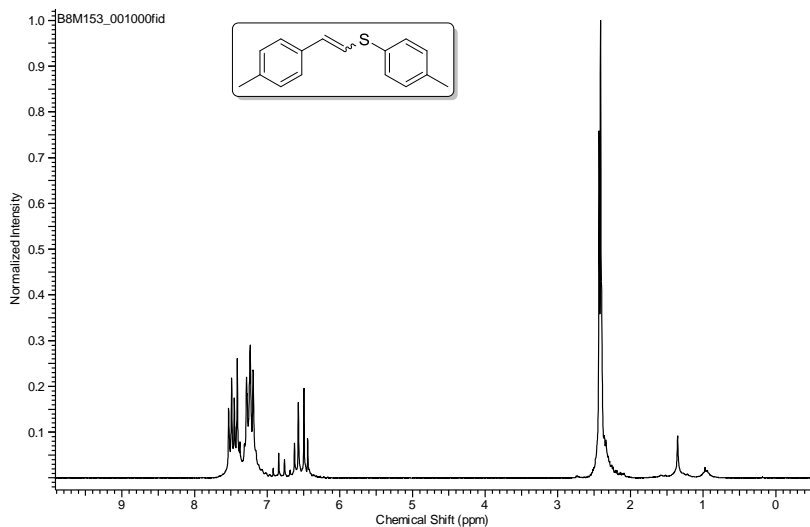
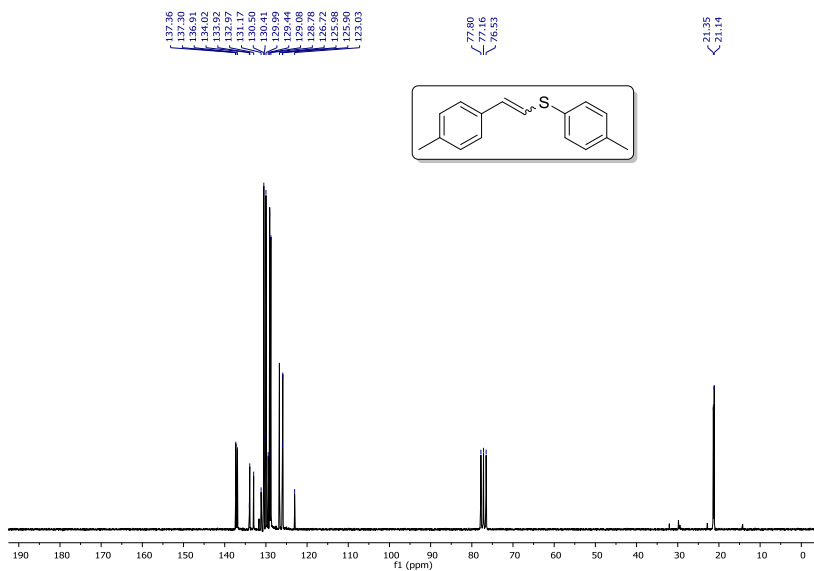
ANEXO 27 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39k** em CDCl_3 a 200 MHzANEXO 28 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39k** em CDCl_3 a 100 MHz

ANEXO 29 - Espectro de RMN de ^1H do composto **391** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 30 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **391** em CDCl_3 a 100 MHz

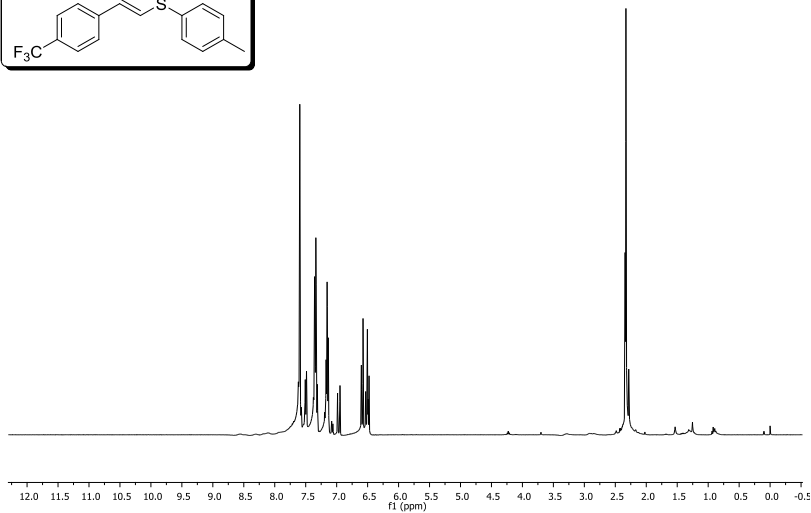
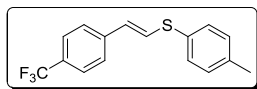
ANEXO 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39m** em CDCl_3 a 200 MHzANEXO 32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39m** em CDCl_3 a 100 MHz

ANEXO 33 - Espectro de massas de alta resolução do composto **39m** utilizando fonte de ionização APPI-QTOF

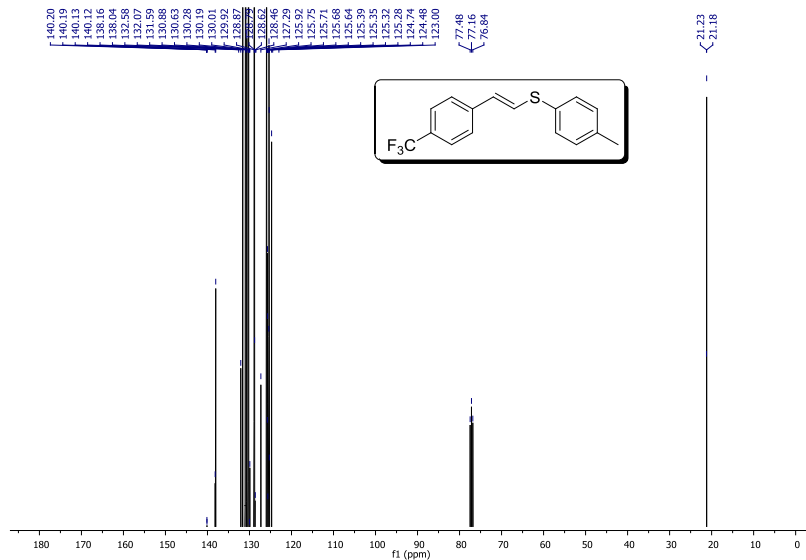


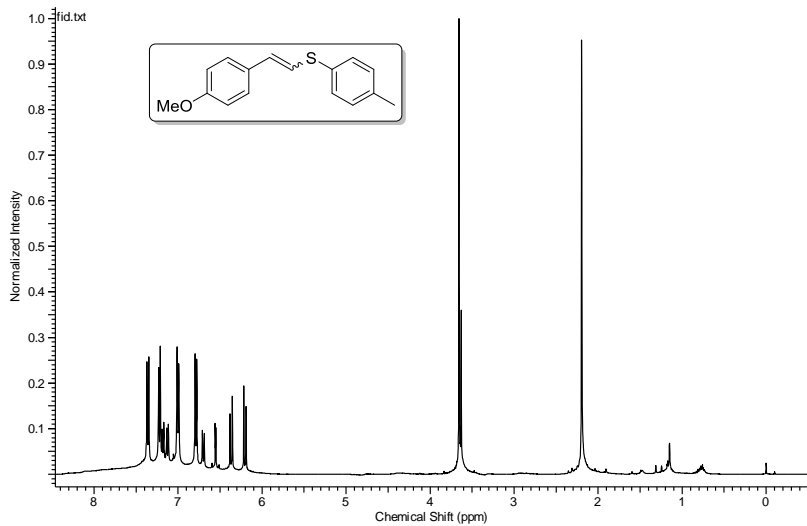
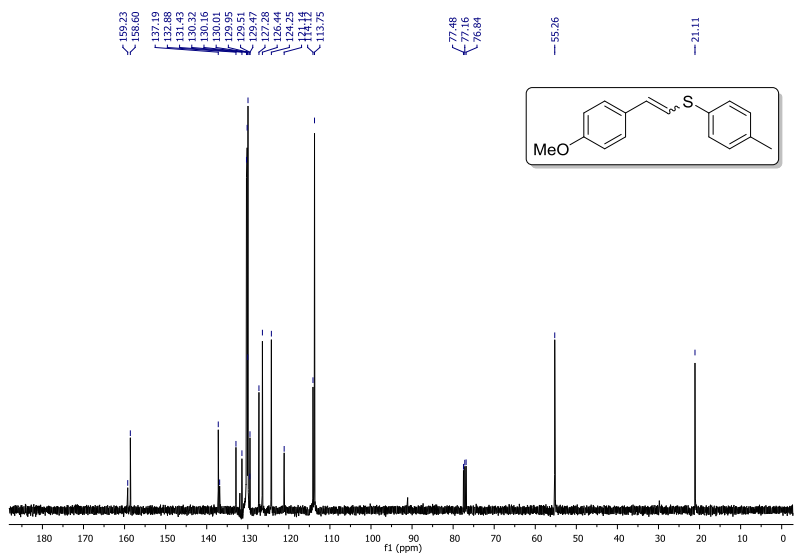
ANEXO 34 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39n** em CDCl_3 a 200 MHzANEXO 35 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39n** em CDCl_3 a 50 MHz

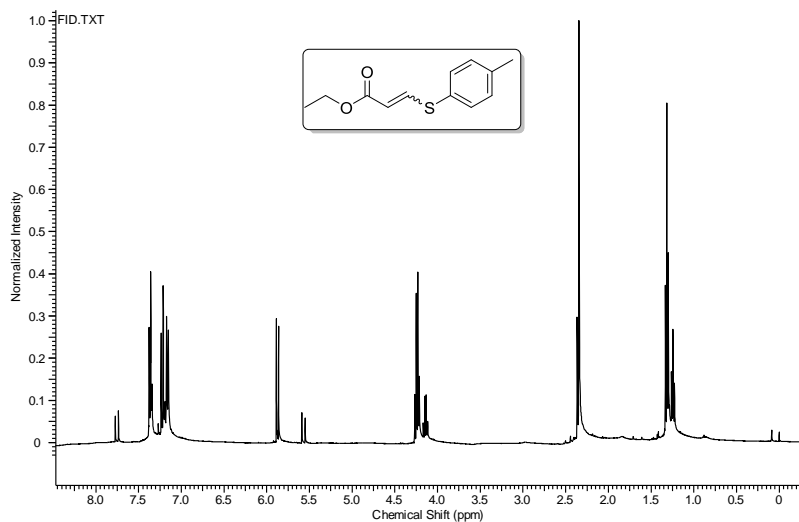
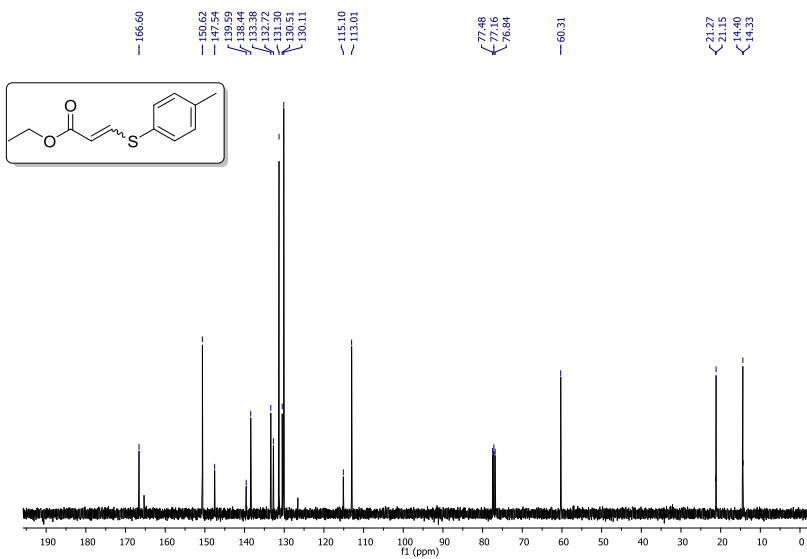
ANEXO 36 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39o** em CDCl_3 a 400 MHz

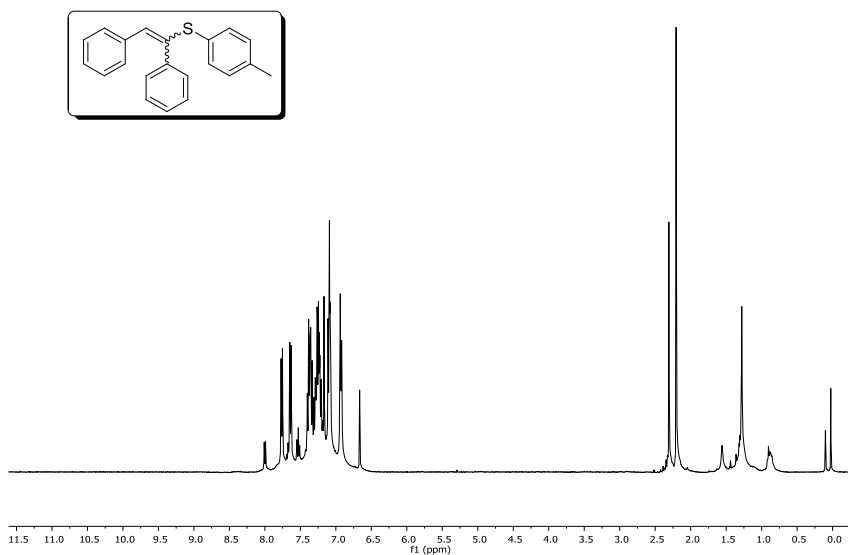
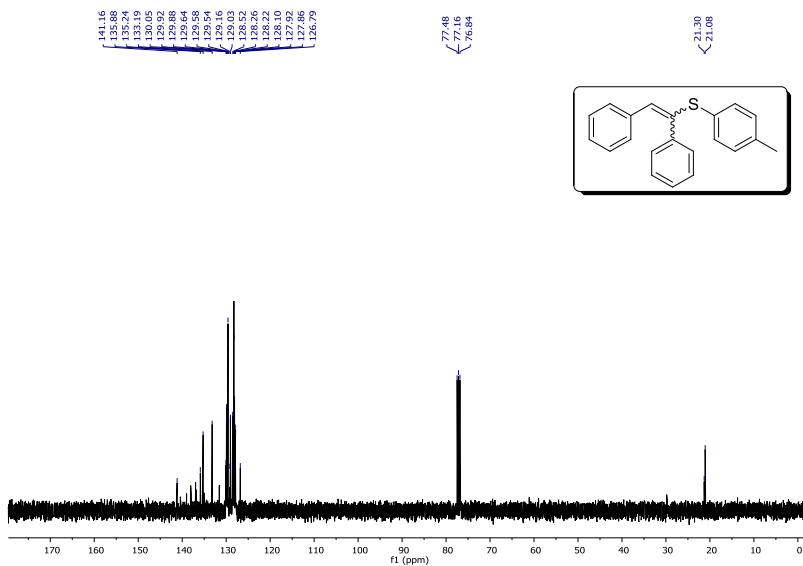


ANEXO 37 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39o** em CDCl_3 a 100 MHz

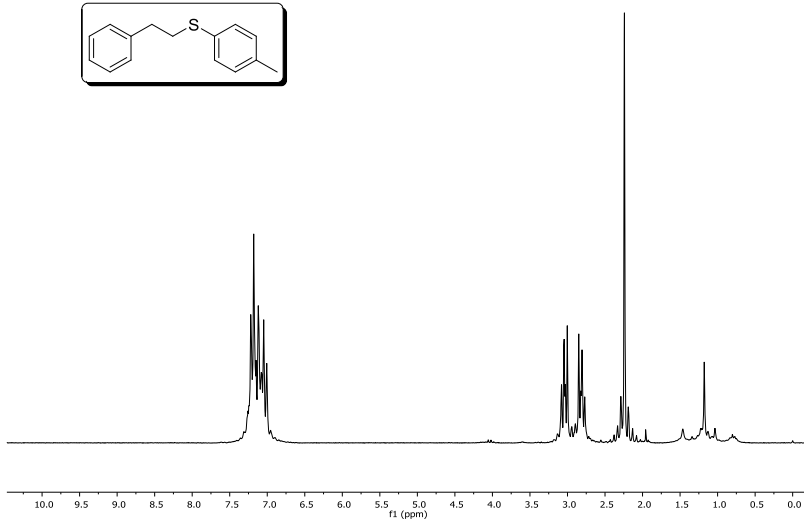


ANEXO 38 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39p** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 39 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39p** em CDCl_3 a 100 MHz

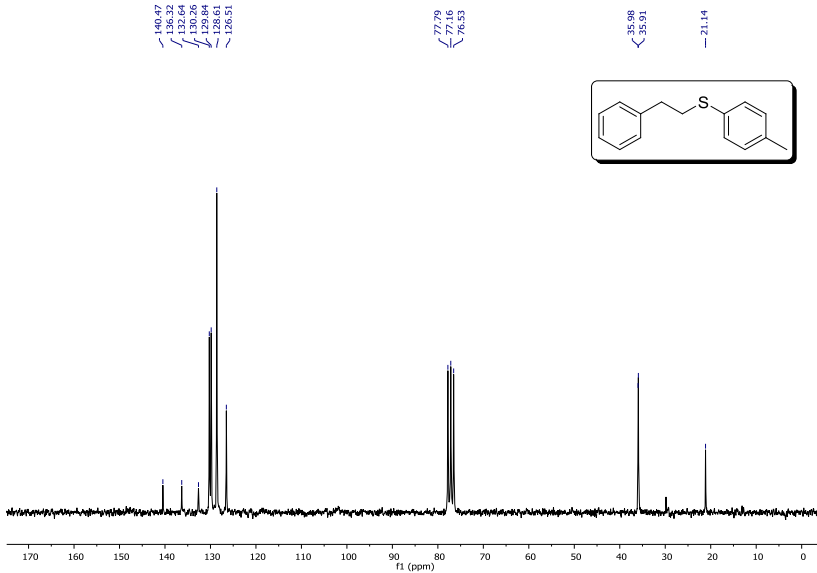
ANEXO 40 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39s** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 41 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39s** em CDCl_3 a 100 MHz

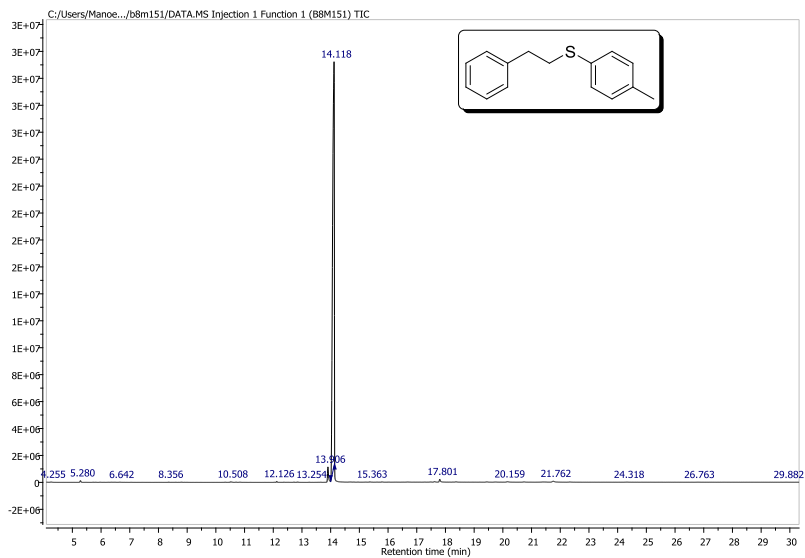
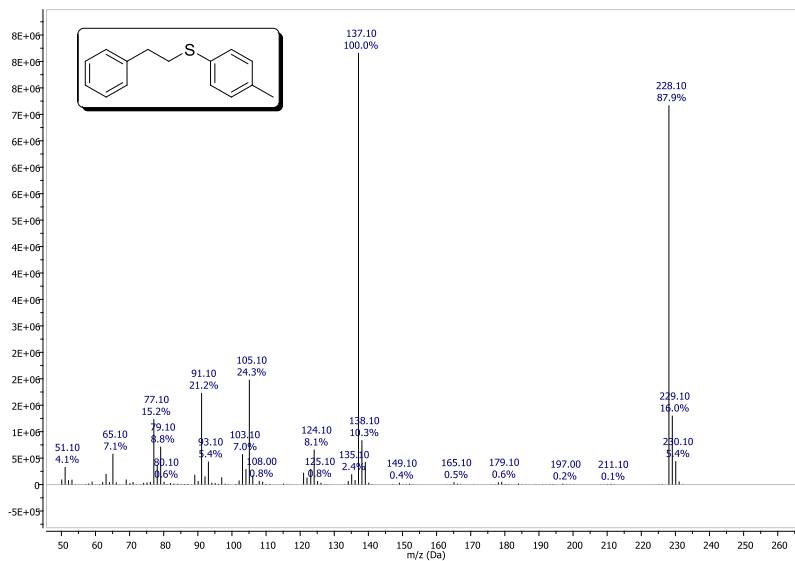
ANEXO 42 - Espectro de RMN de ^1H do composto **41** em CDCl_3 a 400 MHzANEXO 43 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **41** em CDCl_3 a 100 MHz

ANEXO 44 - Espectro de RMN de ^1H do composto **43** em CDCl_3 a 200 MHz

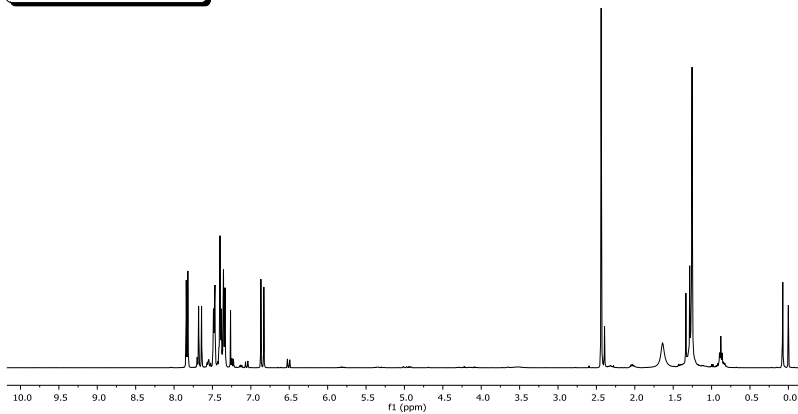
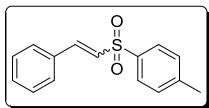


ANEXO 45 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **43** em CDCl_3 a 50 MHz



ANEXO 46 - Cromatograma gasoso do composto **43**ANEXO 47 - Espectro de massas de baixa resolução do composto **43**

ANEXO 48 - Espectro de RMN de ^1H do composto **45** em CDCl_3 a 400 MHz



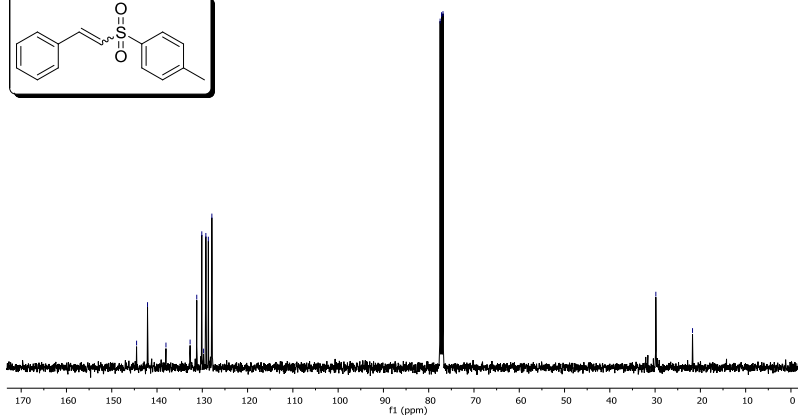
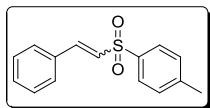
ANEXO 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45** em CDCl_3 a 100 MHz

144.51
142.10
139.36
137.39
132.23
131.81
129.72
129.62
127.89

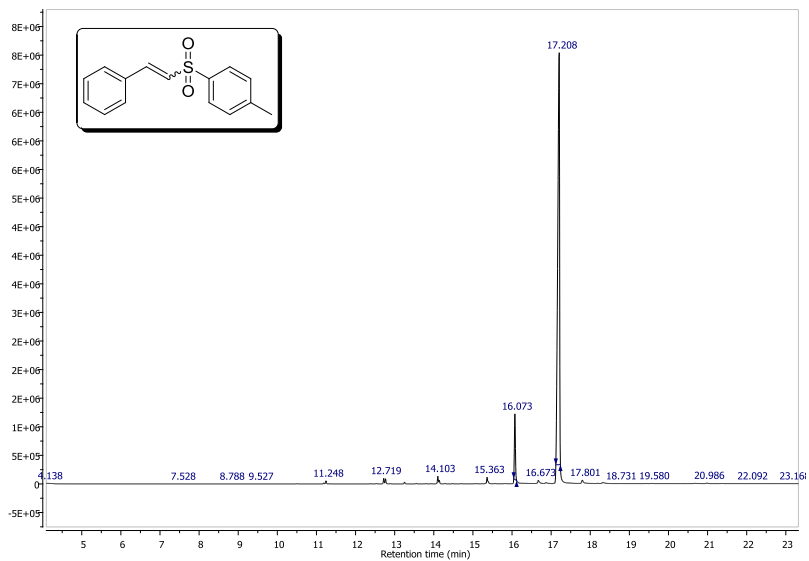
77.46 CDCl_3
77.16 CDCl_3
76.84 CDCl_3

29.84

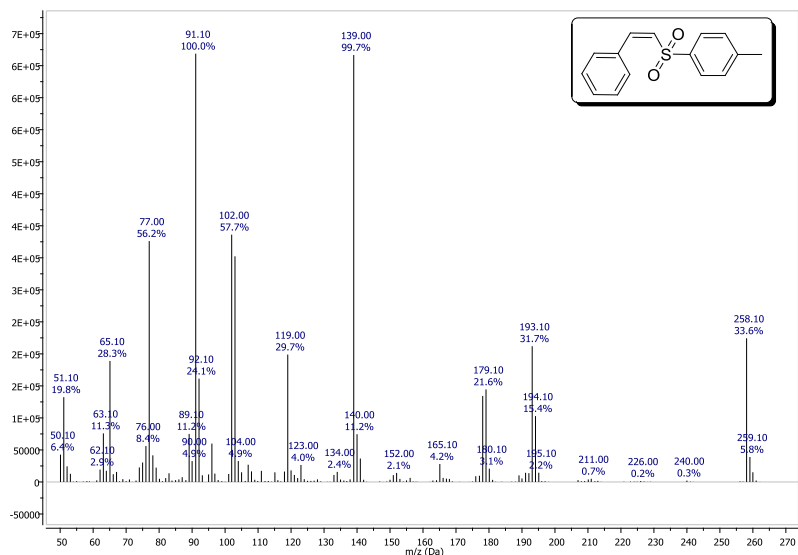
21.73



ANEXO 50 - Cromatograma gasoso do composto 45



ANEXO 51 - Espectro de massas de baixa resolução do isômero Z do composto 45



ANEXO 52 - Espectro de massas de baixa resolução do isômero *E* do composto

45

