



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CAMPUS FLORIANÓPOLIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

José Ronaldo Leal Sousa

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA AMBIENTALMENTE  
AMIGÁVEL PARA OXIDAÇÃO SELETIVA DE TIÓIS À DISSULFETOS  
CATALISADA POR  $KIO_3$  EM ÁGUA**

Florianópolis

2024

José Ronaldo Leal Sousa

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA AMBIENTALMENTE  
AMIGÁVEL PARA OXIDAÇÃO SELETIVA DE TIÓIS À DISSULFETOS  
CATALISADA POR  $\text{KIO}_3$  EM ÁGUA**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em  
química da Universidade Federal de Santa Catarina para  
a obtenção do título de Doutor em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga.

Florianópolis

2024

Sousa, José Ronaldo Leal

Desenvolvimento de uma metodologia ambientalmente amigável para oxidação seletiva de tióis à dissulfetos catalisada por  $KIO_3$  em água / José Ronaldo Leal Sousa ; orientador, Antonio Luiz Braga, 2024.

193 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Química. 2. Síntese Orgânica, Oxidação de tióis, formação de ligações dissulfetos. I. Braga, Antonio Luiz. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

José Ronaldo Leal Sousa

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA AMBIENTALMENTE  
AMIGÁVEL PARA OXIDAÇÃO SELETIVA DE TIÓIS À DISSULFETOS  
CATALISADA POR  $\text{KIO}_3$  EM ÁGUA**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado em 21 de junho de 2024 e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Patricia Akemi Tuzimoto, Dra.  
Instituto Federal de Santa Catarina – IFSC

Profa. Adriana Passarella Gerola, Dra.  
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Prof. Hernán Francisco Terenzi, Dr.  
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Química no Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

---

Prof. Daniel Lázaro Gallindo Borges, Dr.  
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.  
Orientador(a)

Florianópolis, 2024.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus por ter me honrado, dando a mim, paciência, resiliência e sabedoria para chegar ao fim dessa jornada.

Aos meus familiares pelo apoio, carinho e compreensão.

Aos meus amigos e colegas do Programa de Pós Graduação da UFSC e em especial aos ICs e pós graduandos do LabSelen (antigos e atuais) que me apoiaram e me ensinaram ao longo desses 4 anos de doutorado, os caminhos do conhecimento científico, também sou grato a todos os alunos deste programa que me ajudaram de forma direta e indireta na construção e conclusão desse trabalho de doutoramento.

Ao Orientador Prof. Braga pela orientação, pela oportunidade e confiança em mim depositada ao longo desses anos.

Aos funcionários da central de análise do departamento de química da UFSC.

Ao INCT-Catálise pelo auxílio financeiro na aquisição de materiais, reagentes e equipamentos.

Ao CNPq, CAPES e FAPESC pelos recursos econômicos disponibilizados ao Programa de pós-graduação de química da UFSC.

À Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, pelo amparo acadêmico e pela infraestrutura disponibilizada.

"A Humanidade certamente necessita de homens práticos, que obtêm o máximo de seu trabalho e, sem esquecer o bem geral, resguardam seus próprios interesses. Contudo, a humanidade necessita também dos sonhadores, para quem o desenvolvimento desinteressado de um empreendimento é tão cativante que lhes torna impossível cuidar dos seus próprios interesses materiais" (CURIE, Marie).

## RESUMO

Neste estudo científico experimental construiu-se uma metodologia inovadora para a síntese oxidativa de dissulfetos de diorganoíla a partir de tióis orgânicos. Desenvolveu-se uma nova abordagem metodológica através de uma oxidação ambientalmente mais amigável de diferentes tióis para a formação de dissulfetos orgânicos. Os dissulfetos orgânicos foram sintetizados a partir de tióis arílicos, heteroarílicos e alquílicos, usando um oxidante suave, não tóxico e de baixo custo, o catalisador inorgânico iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>), na presença de um solvente verde, a água, em atmosfera aberta e em temperatura ambiente. A partir deste método sintético, foi construído um escopo de dissulfetos simétricos e não simétrico com 27 moléculas com bons rendimentos que variam de 38% a 99%. Também foram realizadas reações de síntese de dissulfetos com auxílio do surfactante não iônico Triton X-100, obteve-se um aumento significativo nos valores dos rendimentos para os diferentes dissulfetos formados, 6 exemplos tiveram seus rendimentos melhorados com o uso do surfactante em rendimentos que variam de 76 a 91%. E por fim, a versatilidade e a aplicabilidade do método foi testada através da funcionalização “*one-pot*” dos dissulfetos formados por meio dessa metodologia para oxidação de tióis, seguida da sulfenilação do C3 da imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina, os produtos sulfenilados foram obtidos com rendimentos que variam de 30 a 85%.

**Palavras-chave:** dissulfetos orgânicos, tióis, iodato de potássio, surfactante, triton X-100, imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina.

## ABSTRACT

In this experimental scientific study, an innovative methodology was constructed for the oxidative synthesis of diorganoyl disulfides from organic thiols. A new methodological approach was developed through a more environmentally friendly oxidation of different thiols to the formation of organic disulfides. Organic disulfides were synthesized from aryl, heteroaryl and alkyl thiols, using a mild, non-toxic and low-cost oxidant, the inorganic catalyst potassium iodate (KIO<sub>3</sub>), in the presence of a green solvent, water, in an open atmosphere, and at room temperature. From this synthetic method, a scope of symmetric and non-symmetric disulfides with 27 molecules was constructed with good yields ranging from 38% to 99%. Disulfide synthesis reactions were also carried out with the aid of the non-ionic surfactant Triton X-100, a significant increase in yield values was obtained for the different disulfides formed, 6 examples had their yields improved with the use of surfactant in yields ranging from 76 to 91%. And finally, the versatility and applicability of the method was tested through the “one-pot” functionalization of the disulfides formed through this thiol to oxidation methodology, followed by the sulfenylation of the C3 of imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridine, the products sulfenylated compounds were obtained in yields ranging from 30 to 85%.

**Keywords:** organic disulfides, thiols, potassium iodate, surfactant, triton X-100, imidazo[1,2- $\alpha$ ] pyridine.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Medicamentos, produtos naturais e proteínas contendo ligações de dissulfetos <b>Erro! Marcador não definido.</b>	
<b>Figura 2.</b> Importantes compostos contendo ligações de dissulfeto.....	31
<b>Figura 3.</b> Pró-fármacos de Cidofovir com dissulfetos incorporados .....	32
<b>Figura 4.</b> Estrutura química do catalisador metálico cobalto-ftalocianina.....	38
<b>Figura 5.</b> Representação da estrutura química do íon positivo derivado do benzenotiol.....	39
<b>Figura 6.</b> Estrutura química do ácido tricloisocianúrico – TCCA.....	42
<b>Figura 7.</b> Estruturas químicas das principais superbases orgânicas .....	44
<b>Figura 8.</b> Estrutura química da molécula do sal de Bobbitt .....	46
<b>Figura 9.</b> Fórmula química estrutural do catalisador N-oxil-9-azabicyclo-[3-3-1]-nonano (ABNO).....	47
<b>Figura 10.</b> Fórmula química estrutural do catalisador <b>DIC</b> .....	48
<b>Figura 11.</b> Fórmula química estrutural do catalisador DDQ.....	50
<b>Figura 12.</b> Representação da fórmula estrutural do catalisador perclorato de tetrabutilamônio .....	52
<b>Figura 13.</b> Fórmula estrutural química do catalisador Tetraflúor borato de tetrabutilamônio (n-Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> ).....	53
<b>Figura 14.</b> Fórmula química estrutural tetrametil etanodiamina - TMEDA .....	55
<b>Figura 15.</b> Fórmula química estrutural do (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil - TEMPO..	56
<b>Figura 16.</b> Fórmula química estrutural do ácido fenilgloxílico.....	57
<b>Figura 17.</b> Fórmula química estrutural do tris(2-fenilpiridina)irídio III - [Ir(ppy) <sub>3</sub> ] .....	59

<b>Figura 18.</b> Fórmula química estrutural da molécula do 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) – ABTS.....	61
<b>Figura 19.</b> Estrutura química do hidróxi-benzeno, benzenotiol e dissulfeto de difenila .....	62
<b>Figura 20.</b> Estrutura química dos organosulfurados coenzima A, glutationa, cisteína, acetilcisteína e ácido lipóico.....	63
<b>Figura 21.</b> Fórmula química estrutural dos dissulfetos simétricos e não simétricos com atividade herbicida.....	67
<b>Figura 22.</b> Fórmula química estrutural e formas quirais da cisteína.....	70
<b>Figura 23.</b> Representação da fórmula química estrutural da vasopressina .....	73
<b>Figura 24.</b> Representação da fórmula química estrutural da ocitocina.....	75
<b>Figura 25.</b> Estrutura química de importantes dissulfetos pró-drogas anticâncer.....	76
<b>Figura 26.</b> Estrutura química de outros importantes dissulfetos pró-drogas antitumorais.....	77
<b>Figura 27.</b> Estrutura química de monossulfetos antagonistas dos receptores H <sub>2</sub> .....	79
<b>Figura 28.</b> Estrutura química dos sulfóxidos inibidores de bombas de prótons (H <sup>+</sup> ).....	80
<b>Figura 29.</b> Representação da estrutura química do sulfeto zofenopril.....	81
<b>Figura 30.</b> Estruturas química de importantes polissulfanos.....	81
<b>Figura 31.</b> Estrutura química do isocianato sulforafano .....	82
<b>Figura 32.</b> Representação da estrutura química do S-alil-L-cisteína .....	83
<b>Figura 33.</b> Fórmula química estrutural do Triton X-100 .....	95
<b>Figura 34.</b> Imagem ilustrativa da plaquinha de CCD da reação entre benzenotiol ( <b>9a</b> ) e 4-metóxi-benzenotiol ( <b>9d</b> ).....	99
<b>Figura 35.</b> Imagem ilustrativa da plaquinha de CCD com as amostras dos produtos <b>10a</b> , <b>124a</b> e <b>10d</b> , isolados por coluna cromatográfica.....	100

<b>Figura 36.</b> Desoxigenação da água destilada utilizando ultrassom para teste controle em atmosfera inerte (atmosfera de Argônio). .....	105
<b>Figura 37.</b> Estudo comparativo entre substrato (9a) e produto (10a) .....	107
<b>Figura 38.</b> Análise dos sinais de hidrogênios aromáticos do produto obtido (dissulfeto de difenila) .....	108
Figura 39. Estudo comparativo dos carbonos do dissulfeto de difenila (10a) .....	109
<b>Figura 40.</b> Estruturas químicas dos heterocíclicos, purina, imidazopiridina e benzimidazol	110
Figura 41. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10a.....	144
Figura 42. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10a.....	144
Figura 43. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10b .....	145
Figura 44. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10b .....	145
Figura 45. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10c.....	146
Figura 46. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10c.....	146
Figura 47. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10d .....	147
Figura 48. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10d .....	147
Figura 49. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10e.....	148
Figura 50. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 7e.....	148
Figura 51. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10f.....	149
Figura 52. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10f.....	149
Figura 53. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10g .....	150
Figura 54. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10g .....	150
Figura 55. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10h .....	151

Figura 56. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10h .....	151
Figura 57. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10i .....	152
Figura 58. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10i .....	152
Figura 59. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10j .....	153
Figura 60. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10j .....	153
Figura 61. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10k .....	154
Figura 62. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10k .....	154
Figura 63. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10l .....	155
Figura 64. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10l .....	155
Figura 65. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10m .....	156
Figura 66. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10m .....	156
Figura 67. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10n .....	157
Figura 68. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10n .....	157
Figura 69. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10o .....	158
Figura 70. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10o .....	158
Figura 71. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10p .....	159
Figura 72. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10p .....	159
Figura 73. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10q .....	160
Figura 74. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10q .....	160
Figura 75. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10r .....	161
Figura 76. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10r .....	161

Figura 77. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10s.....	162
Figura 78. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10s.....	162
Figura 79. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10t .....	163
Figura 80. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10t .....	163
Figura 81. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10u .....	164
Figura 82. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10u .....	164
Figura 83. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10v .....	165
Figura 84. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10v .....	165
<b>Figura 85.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{DMSO-d}_6$ do composto <b>10w</b> .....	166
Figura 86. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-d}_6$ do composto 10w .....	166
Figura 87. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{DMSO-d}_6$ do composto 10x .....	167
Figura 88. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-d}_6$ do composto 10x.....	167
Figura 89. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10y .....	168
Figura 90. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10y .....	168
Figura 91. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10z.....	169
Figura 92. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 10z.....	169
Figura 93. Espectro de RMN $^{13}\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 124a .....	170
Figura 94. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 124a.....	170
Figura 95. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 126a.....	171
Figura 96. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 126a.....	171
Figura 97. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 126b .....	172

Figura 98. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 126b .....	172
Figura 99. Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 126c.....	173
Figura 100. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 126c.....	173
<b>Figura 101.</b> Análise GC-MS do composto 10b .....	174
<b>Figura 102.</b> Análise GC-MS do composto 10d .....	174
<b>Figura 103.</b> Análise GC-MS do composto <b>10j</b> .....	175
<b>Figura 104.</b> Análise GC-MS do composto <b>10i</b> .....	177
Figura 105. Análise GC-MS do composto 10p .....	178
Figura 106. Análise GC-MS do composto 10t.....	179
Figura 107. Análise GC-MS do composto 10y .....	180
Figura 108. Análise GC-MS do composto 10x .....	181

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Equação genérica da síntese de dissulfetos não simétricos catalisada por Cobre (Cu) .....	36
<b>Esquema 2.</b> Rota sintética de dissulfetos por troca tiol-dissulfeto catalisada por Paládio (Pd) .....	36
<b>Esquema 3.</b> Equação genérica da síntese de dissulfetos por oxidação aeróbia usando Cobalto (Co) como catalisador .....	37
<b>Esquema 4.</b> Equação genérica da oxidação de tióis à dissulfetos usando I <sub>2</sub> /DMAP .....	39
<b>Esquema 5.</b> Equação genérica da oxidação de tióis a dissulfetos catalisadas com I <sub>2</sub> /DMSO .....	40
<b>Esquema 6.</b> Equação genérica da selenilação/sulfenilação de aromáticos arilas .....	41
<b>Esquema 7.</b> Equação genérica de uma reação multicomponente para formação de dissulfetos não simétricos .....	42
<b>Esquema 8.</b> Equação genérica da síntese de dissulfetos utilizando TCCA como oxidante ...	43
<b>Esquema 9.</b> Equação genérica da oxidação tiol/S <sub>8</sub> à dissulfeto usando uma superbases como catalisador .....	43
<b>Esquema 10.</b> Equação genérica da reação de síntese de dissulfetos orgânicos catalisada por sal de Bobbitt .....	45
<b>Esquema 11.</b> Equação da reação de síntese de dissulfeto de diorganoíla catalisada por ABNO .....	47
<b>Esquema 12.</b> Equação genérica da síntese de dissulfetos usando 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC) e N, N- dimetilformamida (DMF) .....	48
<b>Esquema 13.</b> Equação genérica da substituição radicalar em tetrassulfeto formando dissulfetos não simétricos .....	49

<b>Esquema 14.</b> Equação genérica da síntese eletroquímica de dissulfetos catalisada por DDQ .....	50
<b>Esquema 15.</b> Equação genérica da síntese eletroquímica de dissulfetos usando TBAClO <sub>4</sub> como catalisador .....	51
<b>Esquema 16.</b> Equação genérica da síntese eletroquímica de dissulfetos com n-Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> ....	52
<b>Esquema 17.</b> Equação genérica da síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por TiO <sub>2</sub> ..	54
<b>Esquema 18.</b> Equação genérica da síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por Sulfeto de bismuto (Bi <sub>2</sub> S <sub>3</sub> ) .....	55
<b>Esquema 19.</b> Equação genérica da síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por TEMPO .....	56
<b>Esquema 20.</b> Equação genérica da síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por ácido fenilglioxílico.....	57
<b>Esquema 21.</b> Equação genérica da síntese de dissulfetos não simétricos por fotoquímica iniciada por iodo molecular (I <sub>2</sub> ).....	58
<b>Esquema 22.</b> Equação genérica da síntese de dissulfetos não simétricos por fotoquímica iniciada por fac-Ir(ppy) <sub>3</sub> .....	59
<b>Esquema 23.</b> Equação genérica da oxidação de tióis a dissulfetos usando a enzima Laccase .....	60
<b>Esquema 24.</b> Caminho biosintético para obtenção da estrutura química da molécula da Coenzima A.....	64
<b>Esquema 25.</b> Equação genérica da reação de oxidação de um tiol à dissulfeto .....	65
<b>Esquema 26.</b> Esquema das atividades da oxidoredutase do sistema da tiorredoxina.....	66
<b>Esquema 27.</b> Equação química da reação de oxi-redução da glutatona em dissulfeto de glutatona.....	69
<b>Esquema 28.</b> Equação química da reação de oxi-redução da cisteína em cistina.....	69

<b>Esquema 29.</b> Equação da reação eletroquímica do piarselenol .....	71
<b>Esquema 30.</b> Equação da reação da sonda piarselenol com a glutatona (GSH).....	71
<b>Esquema 31.</b> Equação geral da reação de conversão de iodato ( $\text{IO}_3^-$ ) em iodeto ( $\text{I}^-$ ) mediada pela oxidação da glutatona (GSH) .....	72
<b>Esquema 32.</b> Rota da síntese de dissulfeto de dialila (DSDA) a partir do tiol alílico .....	84
<b>Esquema 33.</b> Modelo reacional da oxidação do benzenotiol .....	87
<b>Esquema 34.</b> De tióis a dissulfetos, uma síntese amigável .....	88
<b>Esquema 35.</b> Equação química do teste preliminar da oxidação de tióis à dissulfetos .....	88
<b>Esquema 36.</b> Equação química da conversão do naftaleno tiol em dissulfeto de dinaftila usando triton X-100 como facilitador .....	96
<b>Esquema 37.</b> Representação genérica da oxidação de tióis diferentes a dissulfeto não-simétrico .....	98
<b>Esquema 38.</b> Equação da síntese de dissulfetos não simétricos .....	99
<b>Esquema 39.</b> Equação química da reação realizada na presença do inibidor de radicalar TEMPO .....	104
<b>Esquema 40.</b> Equação química da oxidação de tióis à dissulfetos nas condições otimizadas em atmosfera de oxigênio ( $\text{O}_2$ ).....	104
<b>Esquema 41.</b> Equação química da oxidação de tióis à dissulfetos nas condições otimizadas em atmosfera de Argônio (Ar).....	105
<b>Esquema 42.</b> Possível mecanismo de síntese de dissulfetos de diorganoíla a partir de tióis	106
<b>Esquema 43.</b> Equação da reação genérica para síntese de dissulfetos e funcionalização com imidazopiridina (IP).....	111
<b>Esquema 44.</b> Equação da reação de oxidação de tióis à dissulfetos seguida de sulfenilação da imidazopiridina.....	112

<b>Esquema 45.</b> Representação esquemática do modelo reacional da oxidação do benzenotiol à dissulfeto de difenila.....	116
<b>Esquema 46.</b> Equação representativa da metodologia utilizada.....	116
<b>Esquema 47.</b> Equação da oxidação de naftalenotiol à dissulfeto de dinaftila usando surfactante Triton X-100 como facilitador.....	117

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das Condições Reacionais .....	89
Tabela 2. Síntese de derivados dissulfetos <sup>[a, b]</sup> .....	91
Tabela 3. Síntese de dissulfetos mediada por Triton X-100 <sup>[a], [b]</sup> .....	97
Tabela 4. Reciclabilidade do catalisador KIO <sub>3</sub> <sup>[a],[b]</sup> .....	102

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1. Rendimentos com aumento na escala de massas reacionais do Benzenotiol ..... 101

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

$\mu\text{L}$  = microlitro

ACE2 = Angiotensin converting enzyme (enzima conversora de angiotensina II)

AHAS = Acetohidroxiácido sintase

AIBN = Azobisisobutironitrila

CC = Coluna cromatográfica

CCD = Cromatografia em camada delgada

$\text{CDCl}_3$  = Clorofórmio Deuterado

CMC = concentração micelar crítica

Covid-19 = doença do Corona vírus- 2019

CPD = Ciclodipeptídeo

CPT = Camptotecina (CPT)

CysSH = Cisteína

CysSSCyS = Cistina

DADS = *Dialil Disulfide* (Dissulfeto de Dialila – DSDA)

DIC = Diisopropilcarbodiimida

DKP = *Diketopiperazine* (Dicetopiperazina - DCP)

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMF = N, N- dimetilformamida

DMSO = Dimetilsulfóxido

DSB = *Disulfides Bonds* (Ligações de Dissulfetos – LDS)

EM = Espectrometria de massas

eq. = Equivalente

ETPs = Epiditiodicetopiperazinas

GC-MS = Cromatografia gasosa – espectrometria de massa

GSH = Glutathiona

GSSG = Dissulfeto de glutathiona

h = hora

HRMS = Espectrometria de massa de alta resolução

IUPAC = International Union of Pure and Applied Chemistry

IV = Infravermelho

Labselen = Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos de Selênio

mPa = miliPascal

NLG919 = código de droga experimental sem nome

RMN = Ressonância magnética nuclear

°C = grau Celsius

ppm = parte por milhão

RBD = *Receptor-binding domain* (Domínio Ligação-Receptor - DLR)

SARS-Cov-2019 = *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2019* (Síndrome Respiratória Aguda Grave-2019 (SRAG-CoV-2019))

TEMPO = N-oxil 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

THF = Tetra-hidrofurano



## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	28
1.1. QUÍMICA DOS COMPOSTOS ORGANOSULFURADOS.....	28
1.2 JUSTIFICATIVA.....	33
1.3 OBJETIVOS .....	34
1.3.1 OBJETIVO GERAL .....	34
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	34
1.4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	35
1.4.1 Oxidação de Tióis à Dissulfetos por Catálise Metálica.....	35
1.4.1.1. Síntese dissulfetos não simétricos catalisado por cobre (Cu).....	36
1.4.1.2. Troca de tiol-dissulfeto catalisada por PdCl <sub>2</sub> /DMSO: Síntese de dissulfetos não simétricos .....	36
1.4.1.3. Acoplamento por oxidação aeróbia catalítica de tióis à dissulfetos usando Cobalto (Co).....	37
1.4.2. Oxidação de Tióis Catalisada Por Iodo .....	38
1.4.2.1. Síntese de dissulfetos não simétricos catalisada por I <sub>2</sub> /DMAP .....	38
1.4.2.2. Oxidação seletiva sem solvente e sem metal de tióis em dissulfetos usando o sistema catalítico I <sub>2</sub> / DMSO.....	40
1.4.2.3. Calcogenação de derivados de naftaleno catalisada por cloreto de ferro (III) e iodeto de potássio .....	40
1.4.3. Reações oxidativas de tióis livres de metal ( “ <i>metal-free</i> ” ).....	41
1.4.3.1. Síntese sem metal de transição de dissulfetos não simétricos via reação de três componentes de tiosulfonatos, tiouréia e haletos de alquila .....	41
1.4.3.2. Síntese de dissulfetos mediada por TCCA.....	42
1.4.3.3. Síntese de dissulfetos mediada por S <sub>8</sub> e superbase orgânica.....	43
1.4.3.4. Síntese de dissulfetos catalisada por sal de Bobbitt.....	45
1.4.3.5. Síntese de dissulfetos catalisada por ABNO .....	46

1.4.3.6. Síntese de dissulfetos a partir de tióis mediada por 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC).....	47
1.4.3.7. Substituição radicalar para uma rota única para síntese de dissulfetos usando tetrasulfeto de alquila .....	48
1.4.4. Eletrocatalise na Síntese de Dissulfetos de Diorganoíla .....	49
1.4.4.1. Eletrossíntese de dissulfetos mediada por 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) .....	50
1.4.4.2. Eletrossíntese de dissulfetos em fluxo contínuo empregando perclorato de tetrabutílamônio (TBAClO <sub>4</sub> ) .....	51
1.4.4.3. Eletrocatalise usando n-Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> em DMF na síntese de dissulfetos .....	52
1.4.5. Uso de Fotocatalise na Síntese de Dissulfetos Orgânicos .....	53
1.4.5.1. Síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por óxido de titânio (TiO <sub>2</sub> ) ....	54
1.4.5.2 Síntese fotoquímica de dissulfetos de diorganoíla catalisada por Bi <sub>2</sub> S <sub>3</sub> .....	55
1.4.5.3 Síntese fotocatalisada de dissulfetos promovida por TEMPO .....	55
1.4.5.4. Síntese fotocatalítica de dissulfetos de diorganoíla catalisada por ácido fenilglioxílico .....	57
1.4.5.5. Síntese fotocatalisada de dissulfetos não-simétricos promovida por I <sub>2</sub> .....	58
1.4.5.6. Síntese de dissulfetos não-simétricos empregando fotocatalise redox .....	58
1.4.6. Oxidação de tióis a dissulfetos catalisada por enzimas .....	59
1.4.6.1 Síntese de dissulfetos por acoplamento oxidativo de tióis heterocíclicos catalisada pela enzima lacase .....	59
2. COMPOSTOS ORGÂNICOS SULFURADOS: TIÓS E DISSULFETOS .....	61
3. APRESENTAÇÃO DA METODOLOGIA SINTÉTICA .....	84
3.1. SÍNTESE “ <i>ECO-FRIENDLY</i> ” DE DISSULFETOS .....	87
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	89
4.1 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS .....	89
4.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS DE DISSULFETOS DE DIORGANOÍLA .....	91
4.3. SÍNTESE DE DISSULFETOS FACILITADA POR SURFACTANTE .....	95

4.4. SÍNTESE DE DISSULFETO DE DIORGANOÍLA NÃO SIMÉTRICO .....	98
4.5. EXPERIMENTOS DE ESCALONABILIDADE.....	101
4.6. RECICLABILIDADE DO CATALISADOR.....	102
4.7. EXPERIMENTOS “CONTROLE”.....	103
4.8. ROTA MECANÍSTICA PLAUSÍVEL .....	106
4.9. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS .....	107
4.9.1. Estudo comparativo de RMN de <sup>1</sup> H: material de partida e produto .....	107
4.9.2. Análise do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto dissulfeto de difenila .....	108
4.9.3. Análise do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do produto dissulfeto de difenila .....	109
5. APLICABILIDADE <i>ONE-POT</i> PARA SÍNTESE DE DISSULFETOS E SULFENILAÇÃO DA LIGAÇÃO C3 (sp <sup>2</sup> ) –H DA IMIDAZOPIRIDINA (IP).....	110
6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	113
6.1. SOLVENTES E REAGENTES .....	113
6.2. ISOLAMENTOS DOS COMPOSTOS .....	113
6.2.1. Purificação dos Compostos.....	113
6.3. CARACTERIZAÇÃO.....	114
6.3.1. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear – RMN.....	114
6.3.2. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas.....	114
6.3.3. Ponto de fusão (P.F.).....	115
6.4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL PARA SÍNTESE DE DISSULFETOS .....	115
6.4.1. MODELO REACIONAL .....	115
6.4.2. Procedimento Geral da Síntese Oxidativa dos Dissulfetos Orgânicos Simétricos (Procedimento A).....	116
6.4.3. Procedimento Geral para oxidação de tióis à dissulfetos orgânicos utilizando surfactante não iônico como facilitador (Procedimento B).....	117
6.5. DADOS EXPERIMENTAIS DE CARACTERIZAÇÃO .....	118
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	127

REFERÊNCIAS .....	130
APÊNDICES .....	144
ANEXOS.....	181

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. QUÍMICA DOS COMPOSTOS ORGANOSULFURADOS

Por que existem tantos estudos científicos sobre compostos e moléculas que têm enxofre (S) na sua composição química? Por que os químicos orgânicos estudam e desenvolvem constantemente novas rotas sintéticas para essas moléculas que contêm enxofre na sua estrutura? Desejo ao final da escrita desta tese e a partir desse breve preâmbulo, jogar uma luz sobre a oxidação de tióis à dissulfetos, responder e elucidar tais questionamentos.

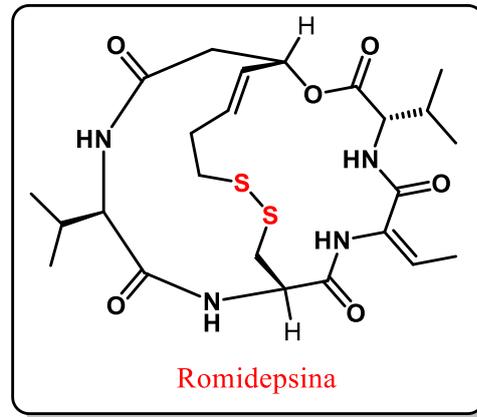
O Enxofre é o décimo sexto elemento em abundância na crosta terrestre, se apresenta na forma elementar e se distribui de maneira uniforme em todas as regiões do planeta. Desde o princípio da sua descoberta vem sendo usado em benefício da humanidade nas diversas áreas de atuação do conhecimento.<sup>1,2</sup>

Compostos orgânicos que contêm enxofre (S) em suas estruturas, têm atraído interesse crescente devido principalmente às suas propriedades biológicas e medicinais, as quais incluem atividades antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, entre outras.<sup>3-5</sup>

Romidepsina é um pentapeptídeo que interage com o íon  $Zn^{2+}$  do sítio ativo das histonas desacetilases (HDACs). A molécula é inibidora de HDAC (iHDAC) e considerados agentes anticâncer. A romidepsina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para terapia anticâncer para linfoma cutâneo de células T.151

A seguir está representada a fórmula química estrutural do medicamento anticâncer romidepsina (**figura 1**).

**Figura 1.** Estrutura química da molécula do medicamento anticâncer romidepsina

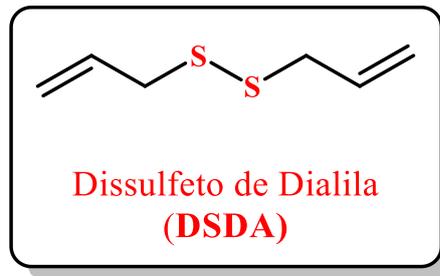


**Fonte:** Garpis, N.; Damaskos, C.; Garpis, A.; Valsami, S.; Dimitroulis, D., In *Translational Epigenetics*; Cacabelos, R. B. T.-P., Ed.; Academic Press, 2019; Vol. 10, pp 501–521.

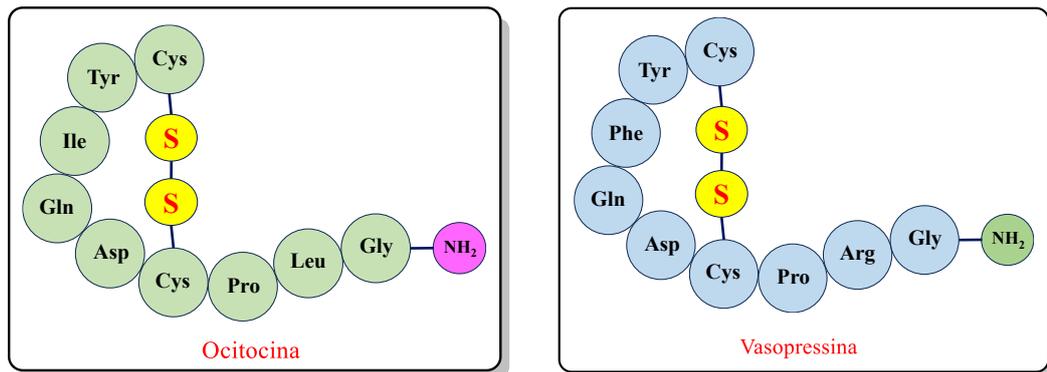
O extrato de alho envelhecido (AGE) é um derivado inodoro do alho preparado pela extração de dentes de alho em uma solução aquosa por vinte meses. Durante o processo de envelhecimento, compostos organossulfurados reativos são convertidos em suas isoformas estáveis. O organossulfurado, dissulfeto de dialila (DSDA), composto estável do alho, farmacologicamente tem grande potencial terapêutico na saúde humana e em várias doenças. Pesquisas biomédicas sugerem que esse produto natural é antioxidante, cardioprotetor, preventivo de câncer, neuroprotetor, imunomodulador, antilipidêmico, antidiabético, hepatoprotetor e antiobesidade.<sup>152</sup>

A seguir está representada a fórmula química estrutural da molécula do dissulfeto de dialila- DSDA, produto natural extraído do alho (figura 2).

**Figura 2.** Estrutura química da molécula do dissulfeto de dialila, produto natural do alho



**Fonte:** Cervantes, M. I.; de Oca Balderas, P. M.; de Jesús Gutiérrez-Baños, J.; Orozco-Ibarra, M.; Fernández-Rojas, B.; Medina-Campos, O. N.; Espinoza-Rojo, M.; Ruiz-Tachiquín, M.; Ortiz-Plata, A.; Salazar, M. I.; Rubio-Osornio, M.; Castañeda-Saucedo, E.; Pedraza-Chaverri, J.; Calzada, F.; Aguilera, P., *Food Chem.* **2013**, *140* (1), 343–352.



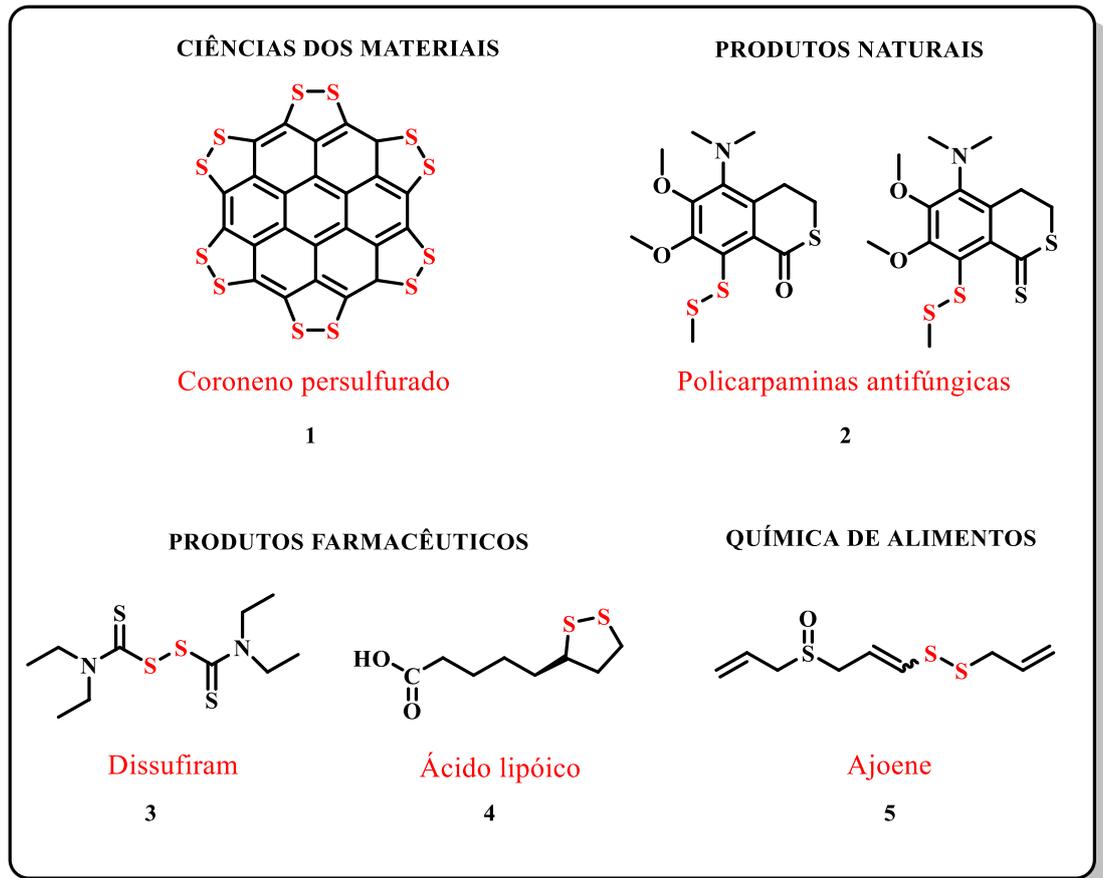
**Fonte:** Referência 103, adaptado.

Em sistemas biológicos as moléculas de dissulfetos de organoílas formam ligações de dissulfeto (**S-S**), que participam e estabilizam as estruturas secundárias e terciárias das proteínas estando diretamente envolvidas nos processos bioquímicos celulares.<sup>1-2</sup> Proteínas do grupo das moléculas vasodilatadoras como ocitocina e vasopressina apresentam ligações de enxofre, bem como as moléculas do medicamento romidpesina, anticâncer cutâneo de linfoma de células T, também se fazem presente na família dos dissulfetos orgânicos o produto natural dissulfeto de dialila, molécula presente no alho.<sup>100-102</sup>

Seguindo na mesma abordagem, as importantes ligações (**S-S**) estão presentes em outros produtos naturais (por exemplo, policarpaminas antifúngicas **2**, ajoene que é um constituinte bioativo – antioxidante e anticoagulante – presente no alho); medicamentos comerciais (romidepsina, ácido lipóico **4**, dissulfiram **3**, octreotide, atosiban) e nas ciências

dos materiais (por exemplo, o coroneno persulfurado “flor de enxofre” **1**, o mesmo está no grupo dos novos materiais fotoelétricos com ligações de dissulfetos, material catódico promissor para baterias de lítio-enxofre.<sup>1-6</sup>

**Figura 3.** Importantes compostos contendo ligações de dissulfeto



**Fonte:** Referência 1-6, adaptado.

Compostos medicamentosos com ligações de dissulfetos representam uma fatia muito importante no faturamento da indústria farmacêutica. O que torna cada vez mais interessante as pesquisas científicas para o desenvolvimento de novas metodologias com a finalidade de formar novos e diferentes de dissulfetos orgânicos.

O desenvolvimento de novos modelos sintéticos para obtenção de dissulfetos orgânicos que a posteriori serão usados em ensaios clínicos no combate às doença virais têm si intensificado. O fator determinante para esse tipo de estudo é o fato de não dispormos de muitos fármacos para o tratamento das doenças virais. O advento de novas metodologias sintéticas para obtenção de dissulfetos se faz urgente, pois é preciso novos fármacos que façam parte do protocolo de tratamento e cura das doenças virais.

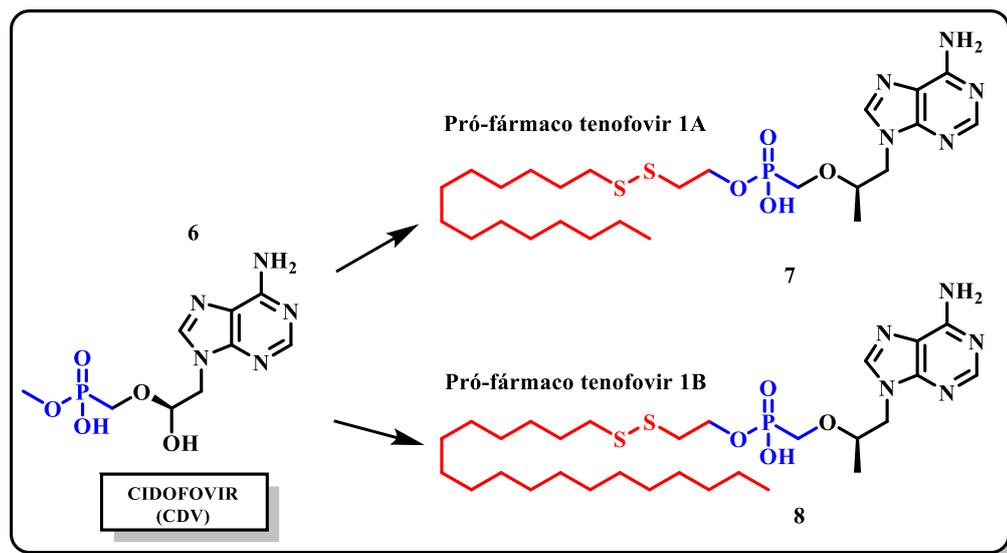
Vírus de DNA de fita dupla, como o adenovírus e o vírus da varíola dos macacos, são altamente infectantes e têm tratamentos farmacológicos extremamente limitados.

A síntese de novos compostos conjugados lipídicos de Cidofovir (CDV) com dissulfetos incorporados é uma excelente solução para a elaboração de fármacos antivirais orais, mais seguros, mais eficientes e específicos para essas viroses. Moléculas que surgem como potenciais candidatas contra vírus de fita dupla.

A ligação dissulfeto é uma excelente ferramenta para projetar pró-fármacos por causa do seu caráter redox muito responsivo.<sup>7</sup>

A partir da molécula do Cidofovir, medicamento antiviral da rotina clínica, como substrato de partida, foram sintetizados 2 novos pró-fármacos por meio de acoplamentos de ligações de dissulfetos, o tenofovir **1A** e tenofovir **1B** (figura 3).

**Figura 4.** Pró-fármacos de Cidofovir com dissulfetos incorporados



Fonte: Referência 7, adaptado.

O conhecimento sobre o comportamento dos vírus frente às proteínas dos seres vivos é de suma importância para a sobrevivência da raça humana, como se pode perceber em episódios recentes da pandemia por corona vírus.

Nos estudos mais recentes relacionados ao vírus covid-19, observou-se que existe uma estreita relação entre a proteína *spike* do vírus e as ligações de dissulfetos das proteínas das células infectadas.

Para impedir a progressão dessa doença pandêmica viral e realizar seu controle, se faz necessário compreender a dinâmica da interação química entre a proteína da interface do vírus e as estruturas protéicas das moléculas presentes no nosso metabolismo celular.

O estudo dessa dialética vírus-proteína é muito importante para que se faça o controle dessa doença viral no futuro.

A proteína *spike* do SARS-Cov-2019 faz a ligação receptor-receptor (RBD-ACE2), os receptores que promovem tal associação são as proteínas com ligações de dissulfetos e a enzima conversora de angiotensina II da célula hospedeira. O resultado são resíduos de cisteína formando pares com ligações de dissulfetos.<sup>56</sup>

Estudos confirmam a importância do equilíbrio tiol-dissulfeto na afinidade de ligação da proteína *spike* ao receptor ACE2.

As moléculas que possuem um dissulfeto não simétrico como principal centro de atividade biológica têm potencial bioquímico para tornarem-se inibidores da proteína do Coronavírus. Esse fato confere aos dissulfetos grande relevância e gera interesse crescente em sua síntese.<sup>56</sup>

## 1.2 JUSTIFICATIVA

As reações de Oxidação tiol/dissulfetos são realizadas de forma extensiva e exaustiva na pesquisa científica dos compostos organosulfurados, principalmente pelo fato dessas reações serem fundamentais em sistemas biológicos.

Dissulfetos orgânicos, são muito importantes nos processos químicos sintéticos e bioquímicos a nível celular, por essa razão diversas metodologias para sua síntese se fazem presentes na literatura de referência. Metodologias como Catálise metálica, fotoquímica, eletroquímica, uso de oxidantes, entre outras, são exemplos de metodologias sintéticas para obtenção de dissulfetos a partir de tióis.

Neste estudo experimental iremos relatar uma nova abordagem usando uma espécie oxidante já presente em sistemas biológicos, sistemas biológicos esses, no qual este sal inorgânico, iodato de potássio ( $KIO_3$ ) é capaz de promover uma reação redox de forma eficiente e fisiologicamente precisa.

A reação sintética proposta nesse trabalho se consolida como uma importante e necessária metodologia branda para a síntese de dissulfetos de diorganoíla

Esta mesma reação utiliza tióis orgânicos como material de partida, iodato de potássio ( $\text{KIO}_3$ ) como catalisador e  $\text{H}_2\text{O}$  como solvente para a formação de diferentes tipos de dissulfetos orgânicos.

O uso do iodato de potássio ( $\text{KIO}_3$ ) como catalisador é um grande avanço, por ser versátil, disponível, barato e seguro, segurança essa confirmada, através da adição desse sal, iodato de potássio, associado ao sal de cozinha na dieta alimentar humana.

Lembrando que esta metodologia não requer solvente orgânico, tornando-se uma reação sintética para oxidação de tióis ecologicamente adequada.

### 1.3 OBJETIVOS

#### 1.3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desta tese foi o desenvolvimento de um protocolo sintético eficiente e mais sustentável, com uma abordagem ampla, regioseletiva, livre de metais de transição e solventes orgânicos tóxicos, para uma síntese oxidativa de dissulfetos de diorganoíla a partir de diversos tióis orgânicos.

#### 1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Tem-se por objetivos específicos:

1. Desenvolver uma nova metodologia de síntese oxidativa de tióis de diorganoíla, formando moléculas de dissulfetos orgânicos, simétricos e não simétricos;
2. Otimizar as condições reacionais do sistema usando um catalisador não tóxico e não metálico, da mesma forma usar solventes verdes e aditivos atóxicos, de fontes renováveis, para uma síntese ambientalmente amigável;
3. Aplicar a metodologia sintética a uma variedade de tióis com diferentes substituintes, grupos doadores, grupos retiradores de elétrons, além de tióis aromáticos, alifáticos e heterocíclicos, e ainda expandir o método, aplicando o mesmo a outras fontes de organocalcogênios, como selênio (Se) por exemplo;

4. Identificar e caracterizar os compostos sintetizados através de técnicas como RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , CG-MS e ponto de fusão (P.F.);
5. Investigar o processo envolvido na reação para elucidação e/ou sugestão de um mecanismo reacional plausível;
6. Divulgar os resultados alcançados em congressos e eventos científicos para difusão do conhecimento;
7. Publicar os resultados obtidos em periódico de relevância científica.

#### 1.4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uma revisão abrangente do estado da arte da literatura científica recente sobre a reação redox Tiol-Dissulfetos, mostrando as principais e mais relevantes metodologias utilizadas na síntese de dissulfetos orgânicos a partir de tióis. Instigantes métodos de oxidação de tióis à dissulfetos serão apresentadas e classificadas em grupos sintéticos específicos. Na revisão bibliográfica a seguir será apresentada a divisão dos grupos das reações de síntese de acordo com tipo de catalisador utilizado:

- ✿ Catálise Metálica
- ✿ Catálise por Iodo
- ✿ Catálise Livre de Metal (*Metal-Free*)
- ✿ Catálise por Eletroquímica
- ✿ Catálise por Fotoquímica

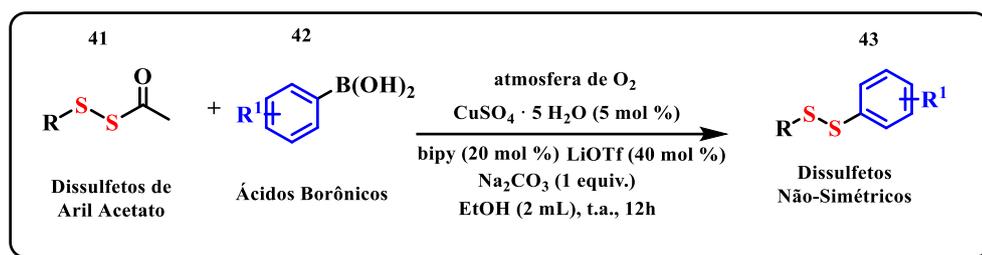
##### 1.4.1 Oxidação de Tióis à Dissulfetos por Catálise Metálica

Na catálise metálica, o catalisador (íon metálico) exerce seu efeito por coordenação, por complexação. O íon metálico atua como ácido de Lewis, deixando o centro de reação mais suscetível para receber elétrons, transformando o grupo de saída em uma base mais fraca, um melhor grupo abandonador, promovendo um aumento na velocidade da reação. O que significa que as reações orgânicas de catálise metálica têm grande importância no universo da química sintética.<sup>103</sup>

#### 1.4.1.1. Síntese dissulfetos não simétricos catalisado por cobre (Cu)

A equação abaixo demonstra a formação de dissulfetos não simétricos reagindo acetato de dissulfetos de arila e ácidos borônicos, usando cobre (Cu) como catalisador na forma de íon metálico e etanol como solvente na presença de carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (**esquema 1**).

**Esquema 1.** Equação genérica da síntese de dissulfetos não simétricos catalisada por Cobre (Cu)



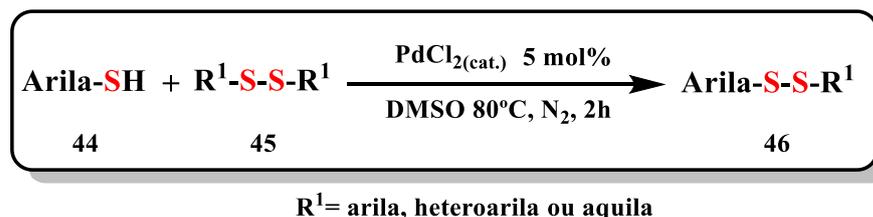
Fonte: Referência 59, adaptado.

Os autores, X. Xiao, M. Feng e X. Jiang, no ano de 2016, descreveram uma nova metodologia para a obtenção de dissulfetos não-simétricos (**43**) empregando um sistema catalítico de cobre. Para tanto, os autores partiram de dissulfetos de aril acetato (**41**) e ácidos borônicos (**42**), empregando sulfato de cobre penta hidratado na quantidade de 5 mol%. Foram obtidos 39 exemplos de diferentes dissulfetos não-simétricos com rendimentos entre 31 e 88%.<sup>59</sup>

#### 1.4.1.2. Troca de tiol-dissulfeto catalisada por $\text{PdCl}_2/\text{DMSO}$ : Síntese de dissulfetos não simétricos

Uma reação de catálise metálica coordenada por Paládio pela adição de tióis arílicos e dissulfetos simétricos numa atmosfera específica, com aquecimento.

**Esquema 2.** Rota sintética de dissulfetos por troca tiol-dissulfeto catalisada por Paládio (Pd)



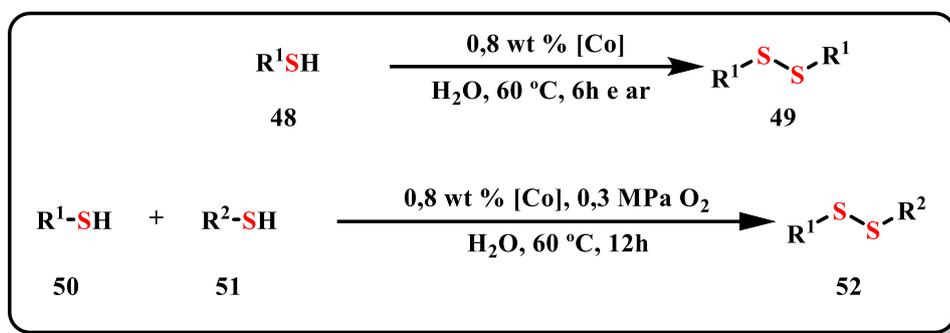
Fonte: Referência 5, adaptado.

Está descrito acima uma reação de troca tiol-dissulfeto catalisada por PdCl<sub>2</sub>/DMSO para a síntese de dissulfetos não simétricos (**46**) com rendimentos de 40% a 98%. As condições reacionais utilizadas para a obtenção dos produtos são as seguintes: ariltiol (**44**) (0,5 mmol), dissulfeto de dimetila (**45**) (1,0 mmol), catalisador (0,025 mmol) em DMSO (2,0 mL), 80 °C, sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>, 2h (**esquema 2**).<sup>5</sup>

#### 1.4.1.3. Acoplamento por oxidação aeróbia catalítica de tióis à dissulfetos usando Cobalto (Co)

Uma reação de catálise metálica coordenada pelo metal de transição cobalto (Co) presente no catalisador ftalocianina-tetra-sulfonado de cobalto (II), usando água como solvente, em atmosfera aberta e em atmosfera de oxigênio (O<sub>2</sub>), com aquecimento, a partir de tióis simétricos e não simétricos como substrato de partida, formando dissulfetos simétricos e não simétricos.

**Esquema 3.** Equação genérica da síntese de dissulfetos por oxidação aeróbia usando Cobalto (Co) como catalisador



R<sup>1</sup> = arila; R<sup>2</sup> = arila, heteroarila e alquila

Fonte: Referência 60, adaptado.

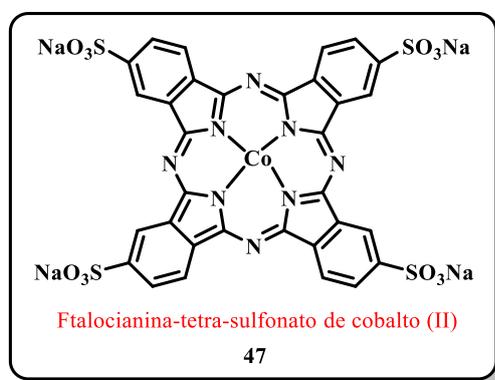
Neste tipo de acoplamento oxidativo de tióis em água para formação de dissulfetos utiliza-se ftalocianina-tetra-sulfonato de cobalto (II) (**47**) como catalisador e O<sub>2</sub> como oxidante.

A água-mãe é reciclada até 20 vezes sem perda de atividade, com uma pequena diminuição no rendimento do produto. Os autores realizaram o aproveitamento do sistema co-catalisado de homo acoplamento de tióis na construção de dissulfetos simétricos (**49**).

Duas condições testadas: tempo de reação de 12h/atmosfera de O<sub>2</sub> e tempo de reação de 6h/ambiente aberto. Foram sintetizados 14 exemplos de dissulfetos simétricos e 4 exemplos de dissulfetos não simétricos (**52**) com rendimentos dos produtos isolados que variam de 91% a 99%.<sup>60</sup>

Na **figura 5**, está representado a estrutura química do composto de coordenação cujo o centro molecular é o metal de transição cobalto, utilizado como promotor de uma eficiente catálise metálica, o catalisador ftalocianina-tetra-sulfonado de cobalto (II).

**Figura 5.** Estrutura química do catalisador metálico cobalto-ftalocianina



**Fonte:** Dou, Y.; Huang, X.; Wang, H.; Yang, L.; Li, H.; Yuan, B.; Yang, G., *Green Chem.* **2017**, *19* (11), 2491–2495. Adaptado.

### 1.4.2. Oxidação de Tióis Catalisada Por Iodo

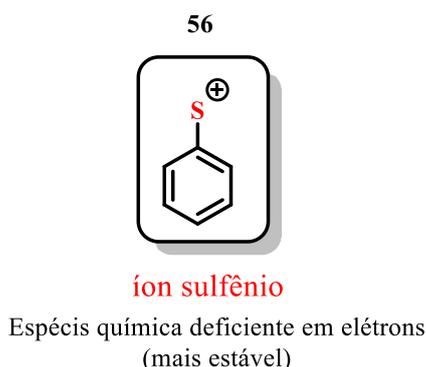
No processo oxidativo de catálise usando iodo, o íon iodeto (I<sup>-</sup>) atua como nucleófilo, aumentando a velocidade e participando do mecanismo da reação. Em solvente prótico o íon iodeto é um bom agente nucleofílico. O íon iodeto (I<sup>-</sup>) é uma base fraca, logo, um melhor grupo abandonador. As reações catalisadas por iodo para síntese de dissulfetos são muito importantes e são exaustivamente estudadas.<sup>103</sup>

#### 1.4.2.1. Síntese de dissulfetos não simétricos catalisada por I<sub>2</sub>/DMAP

Reação que se processa pela mistura de tióis com grupos arilas diferentes, utilizado o iodo molecular (I<sub>2</sub>) como catalisador, etanol em água como solvente, com aquecimento. O iniciador 4-dimetilaminopiridina (DMAP) promove a reação, dando origem aos dissulfetos não simétricos.

Em síntese orgânica, às vezes se faz necessário o uso de técnicas sintéticas alternativas para se chegar a molécula alvo. Nesta rota sintética foi utilizado uma metodologia *umpolung*, método no qual há a inversão de polaridade, para isso, faz-se a modificação química de um grupo funcional com a finalidade de gerar uma reversão na polaridade desse grupo.<sup>61</sup>

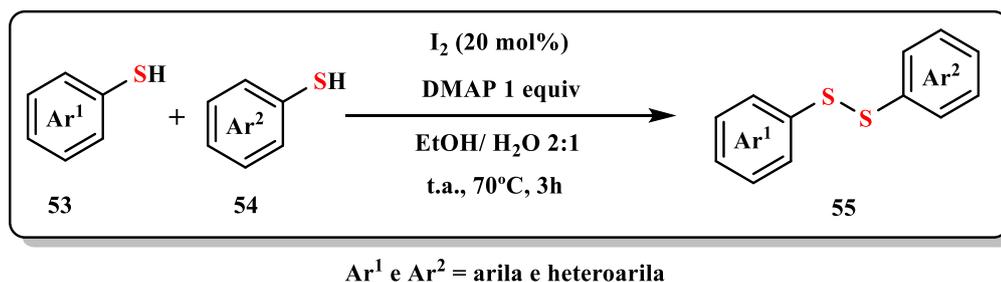
**Figura 6.** Representação da estrutura química do íon positivo derivado do benzenotiol



**Fonte:** Parida, A.; Choudhuri, K.; Mal, P., *Chem. – An Asian J.* **2019**, *14* (15), 2579–2583. Adaptado.

Este trabalho apresenta uma abordagem *umpolung* (inversão de polaridade) para síntese de dissulfetos não simétricos, metodologia esta que perpassa pela formação do cátion sulfênio (**56**) no seu mecanismo reacional.<sup>61</sup>

**Esquema 4.** Equação genérica da oxidação de tióis à dissulfetos usando I<sub>2</sub>/DMAP



**Fonte:** Referência 61, adaptado.

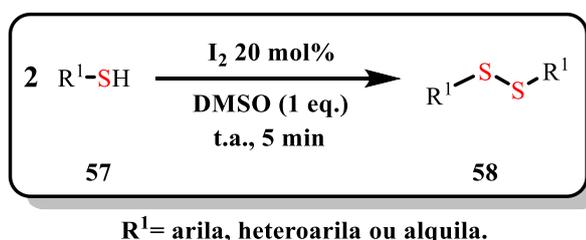
O íon sulfênio eletrofílico gerado in situ a partir de tióis ricos em elétrons (**53**) reage com o segundo tiol pobre em elétrons (**54**) para formar dissulfetos não simétricos (**55**). Utilizando etanol em água como solvente, iodo molecular (I<sub>2</sub>) como catalisador (20 mol%) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como promotor da reação, sob condição aeróbia. Produtos obtidos com rendimentos que variam de 7% a 90% (**esquema 4**).<sup>61</sup>

#### 1.4.2.2. Oxidação seletiva sem solvente e sem metal de tíois em dissulfetos usando o sistema catalítico I<sub>2</sub> / DMSO

Essa metodologia sintética foi desenvolvida pelo laboratório de síntese de pequenas moléculas bioativas de Selênio e Telúrio, **LabSelen**, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Essa reação consiste na oxidação de tíois orgânicos à dissulfetos simétricos, catalisada por iodo molecular (I<sub>2</sub>) em dimetilsulfóxido (DMSO), não utiliza solvente, se processar em atmosfera aberta, com tempo reacional rápido (**esquema 5**).

#### **Esquema 5.** Equação genérica da oxidação de tíois a dissulfetos catalisadas com I<sub>2</sub> /DMSO



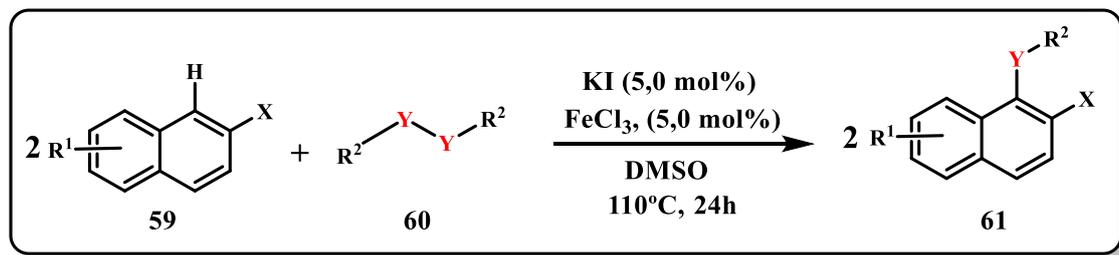
**Fonte:** Referência 12, adaptado.

Através deste esquema reacional de acoplamento S-S empregando tíois aromáticos (**57**), a oxidação de tíois a dissulfetos simétricos (**58**), foi realizada em um curto tempo de reação, empregando 1,0 equivalente de DMSO e 20 mol% de iodo molecular (I<sub>2</sub>). Esta transformação oxidativa foi realizada à temperatura ambiente sem solvente. Esta reação não leva a bons rendimentos quando se utilizou tíois alifáticos (**57**). Esse problema foi contornado com a realização da reação sob irradiação de micro-ondas, a 23 °C com 100 W de potência por 10 min. Foram obtidos dissulfetos com rendimentos que variam de 35% a 98%.<sup>12</sup>

#### 1.4.2.3. Calcogenação de derivados de naftaleno catalisada por cloreto de ferro (III) e iodeto de potássio

Nesse modelo reacional derivados naftalênicos reagem com dissulfetos e disselenetos orgânicos formando selenil e sulfenil compostos, utilizando iodeto de potássio (KI) e cloreto férrico (FeCl<sub>3</sub>) como catalisadores, em dimetilsulfóxido (DMSO), com aquecimento (**esquema 6**).

**Esquema 6.** Equação genérica da selenilação/sulfenilação de aromáticos arilas



Fonte: Referência 62, adaptado.

Selenilação e sulfenilação de derivados de naftaleno (**59**) catalisadas por cloreto férrico ( $\text{FeCl}_3$ ), (5 mol%) e iodeto de potássio (KI), (5 mol%) em DMSO anidro (2,0 mL), atmosfera aberta, 110°C, 24 h. Foram obtidos 11 produtos da selenilação (**61**) com rendimentos isolados que variam de 50 a 99%. Na sulfenilação foram obtidos 8 moléculas com rendimentos de 63 a 97%.<sup>62</sup>

### 1.4.3. Reações oxidativas de tióis livres de metal (“metal-free”)

No campo da síntese orgânica as reações sem metal de transição estão mais frequentes e são cada vez mais importantes para a química.

Anteriormente, os químicos sintéticos realizavam reações químicas quase que exclusivamente fazendo uso de catalisadores metálicos nas transformações por oxidação. Hoje em dia, muitas rotas sintéticas livre de metal estão disponíveis, sendo possível a realização de reações de oxidação por organocatálise.

As reações de oxidação livre de metais contribuem para a química verde, por isso são ferramentas atraentes para os químicos sintéticos.

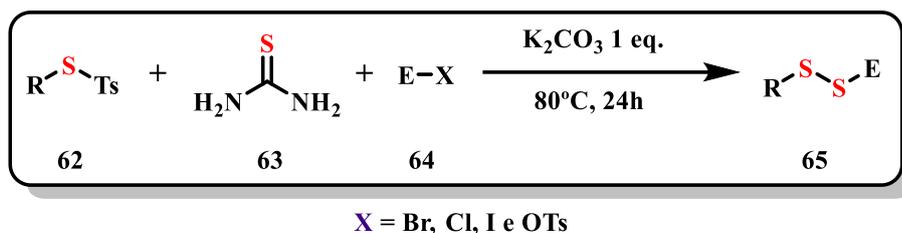
1.4.3.1. Síntese sem metal de transição de dissulfetos não simétricos via reação de três componentes de tiosulfonatos, tiouréia e haletos de alquila

As reações multicomponentes para a síntese de dissulfetos assimétricos (**65**) têm boa compatibilidade e fácil operação.

Neste modelo reacional a síntese acontece em um único recipiente promovida por  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tiosulfonatos, tiouréia e haletos de alquila para a preparação eficiente de dissulfetos não simétricos. Haletos benzílicos (**62**) e tiouréia (**63**) reagem com facilidade

entre si para produzir sais de S-benzilisotiurônio, usados na formação das ligações C-S via reação de Chan-Lam sob condições específicas e catalisadas por metal de transição (**esquema 7**).<sup>63</sup>

**Esquema 7.** Equação genérica de uma reação multicomponente para formação de dissulfetos não simétricos



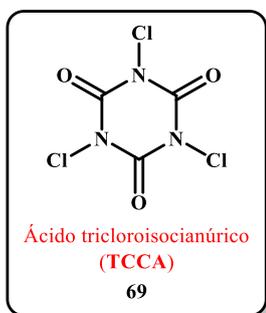
**Fonte:** Referência 63, adaptado.

Neste método a ligação S-S pode ser construída pela mistura de um eletrófilo de enxofre (**64**), haleto benzílico e tiouréia sob condições livres de metal de transição. Tiosulfonatos são bons eletrófilos de enxofre para reagir com haletos orgânicos e tiouréia. Neste método sintético para formação de dissulfetos não simétricos (**65**) os rendimentos variam de 32% a 92% quando os produtos estão isolados.<sup>63</sup>

#### 1.4.3.2. Síntese de dissulfetos mediada por TCCA.

O uso de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) (**69**) foi explorado na síntese de dissulfetos de diorganoíla por Dong e colaboradores em 2016. Nessa metodologia foi apresentada uma síntese única de dissulfetos não simétricos (**68**) usando ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como oxidante (**figura 7**).

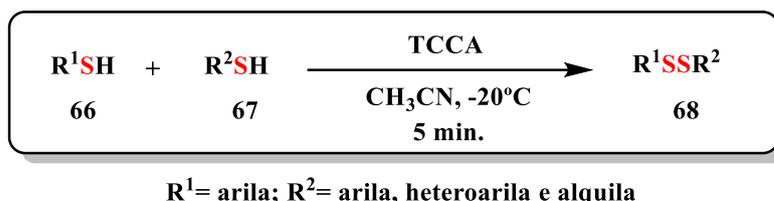
**Figura 7.** Estrutura química do ácido tricloroisocianúrico – TCCA



**Fonte:** Yang, F.; Wang, W.; Li, K.; Zhao, W.; Dong, X., *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58 (3), 218–222. adaptado.

Nessa oxidação de tióis à dissulfetos, foram utilizados tióis diferentes como substratos de partida, ácido tricloisocianúrico (TCCA) como oxidante catalítico, acetonitrila como solvente, a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  em curto tempo reacional, obtendo dissulfetos não simétricos de forma eficiente (**esquema 8**).

**Esquema 8.** Equação genérica da síntese de dissulfetos utilizando TCCA como oxidante



**Fonte:** Referência 64, adaptado.

Em condições brandas, e tempo de reação de 5 minutos, dissulfetos aromático-aromático e dissulfetos aromático-alifático foram sintetizados com rendimentos excelentes, mesmo sem base.

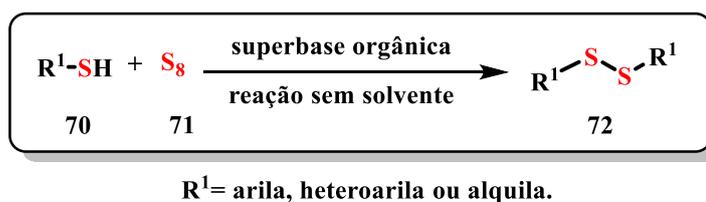
Os desafiadores, dissulfetos alifático-alifático, também foram formados com bons rendimentos, para isso foram feitos apenas pequenos ajustes nas condições reacionais.

Os produtos de interesse foram obtidos em rendimentos que variam de 65 a 94%.<sup>64</sup>

#### 1.4.3.3. Síntese de dissulfetos mediada por $\text{S}_8$ e superbase orgânica

Em 2023, Heng Jiang e colaboradores apresentaram uma síntese de dissulfetos (**72**) livre de metal usando superbases como catalisadores. Os organotióis (**70**) reagem com enxofre molecular ( $\text{S}_8$ ) (**71**) em atmosfera aberta, sem solvente e uma superbase orgânica em quantidade catalítica funciona como oxidante (**esquema 9**).

**Esquema 9.** Equação genérica da oxidação tiol/ $\text{S}_8$  à dissulfeto usando uma superbase como catalisador



**Fonte:** Referência 65, adaptado.

Acoplamento oxidativo catalítico de tiol  $\text{RSH}$  à dissulfetos  $\text{R}_2\text{S}_2$ , usando enxofre molecular ( $\text{S}_8$ ) como oxidante.

Amidinas (DBU, DBN) e guanidinas (BTMG, MTBD), superbases, são catalisadores eficientes para o acoplamento por oxidação sem solvente dessa reação quando o enxofre molecular funciona com agente oxidante.

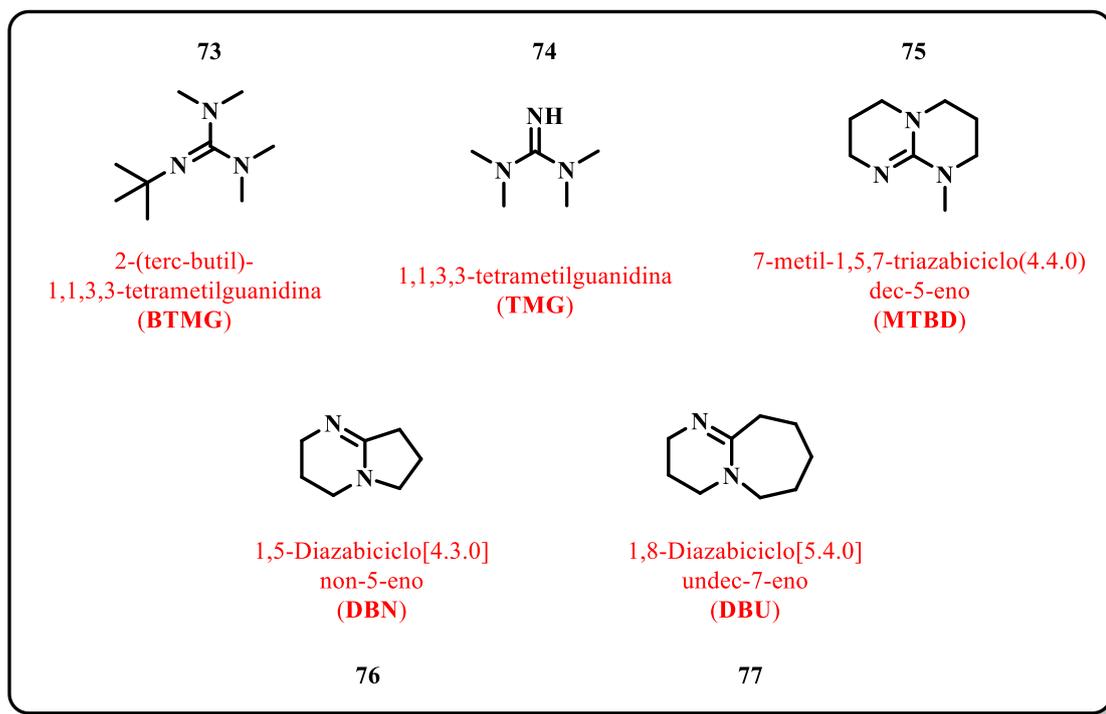
O tiolato ( $\text{RS}^-$ ) gerado pela desprotonação do tiol ( $\text{RSH}$ ) é a espécie ativa chave para o alto rendimento de dissulfetos simétricos ( $\text{R}_2\text{S}_2$ ).

A reação tiol orgânico como material de partida, enxofre molecular como oxidante, superbases em quantidade catalítica (0,001 a 0,1 mol%) como catalisador, sem solvente, temperatura no intervalo de 25 a 90 °C, formam dissulfetos não simétricos e ácido sulfídrico ( $\text{H}_2\text{S}$ ) como subproduto. Os dissulfetos de interesse foram obtidos em rendimento de 90 a 100%.<sup>65</sup>

A seguir serão elencadas as estruturas químicas e abreviaturas de várias superbases orgânicas. A forte alcalinidade das superbases orgânicas (SB) favorece à desprotonação do tiol ( $\text{RSH}$ ), fator determinante para o sucesso da síntese dos dissulfetos orgânicos por essa metodologia.

Abaixo estão representadas as diferentes estruturas químicas das aminas orgânicas, as superbases, que funcionam como eficientes catalisadores (**figura 8**).

**Figura 8.** Estruturas químicas das principais superbases orgânicas



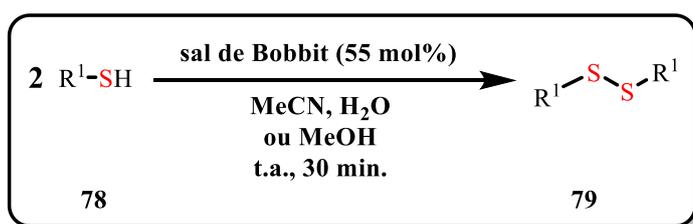
Fonte: Zhang, Z.; Xu, Z.; Wang, R.; Li, F.; Jiang, H., *Res. Chem. Intermed.* **2023**, 49 (10), 4503–4521

#### 1.4.3.4. Síntese de dissulfetos catalisada por sal de Bobbitt

Em 2023, Lambert e colaboradores desenvolveram uma metodologia utilizando sal de Bobbitt (**80**) como catalisador, para a oxidação de tióis (**78**) à dissulfetos (**79**) usando acetonitrila ou metanol como solvente.<sup>66</sup>

Nessa síntese oxidativa de tiol, foi utilizado sal de Bobbitt (55 mol%) como catalisador, uma mistura de acetonitrila em água ou etanol como solventes, em atmosfera aberta, durante 30 minutos de tempo reacional e sem aquecimento. Os dissulfetos de interesse foram obtidos em rendimentos de 23 a 99% (esquema 10).<sup>66</sup>

**Esquema 10.** Equação genérica da reação de síntese de dissulfetos orgânicos catalisada por sal de Bobbitt

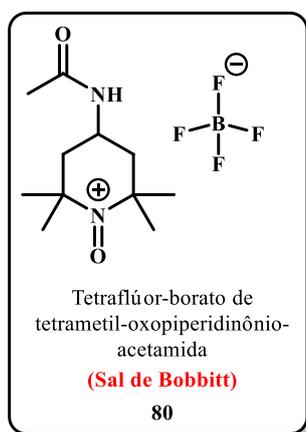


R<sup>1</sup>= arila, heteroarila ou alquila.

Fonte: Referência 66, adaptado.

O 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametil-piperidina-1-oxoamônio tetrafluoroborato (sal de Bobbitt), sólido amarelo e estável, facilmente preparado em meio aquoso. Reações envolvendo sal de Bobbitt são colorimétricas (a cor amarela desaparece à medida que a oxidação se processa) e o oxidante tem a propriedade da reciclabilidade. Promove de reações de oxidação quimiosseletivas, através de protocolos robustos e operacionalmente simples. A estrutura química molecular do composto sal de Bobbitt, está representada a seguir (**figura 8**).<sup>106</sup>

**Figura 9.** Estrutural química da molécula do sal de Bobbitt

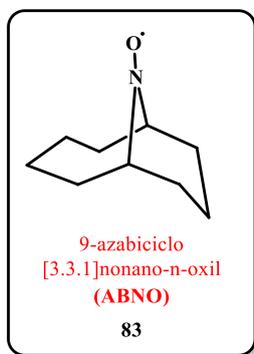


Fonte: Weierbach, S. M.; Reynolds, R. P.; Stephens, S. M.; Vlasakakis, K. V.; Ritter, R. T.; White, O. M.; Patel, N. H.; Hayes, E. C.; Dunmire, S.; Lambert, K. M. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (16), 11392–11410. Adaptado.

#### 1.4.3.5. Síntese de dissulfetos catalisada por ABNO

Esta rota reacional oxidativa utilizou como substrato de partida tióis orgânicos e N-oxil-9-azabicyclo-[3-3-1]-nonano (ABNO) (**83**) como catalisador formando dissulfetos simétricos. O **ABNO** é um radical nitroxil menos impedido, que exhibe uma reatividade aumentada em comparação com TEMPO (**figura 10**).

**Figura 10.** Fórmula química estrutural do catalisador N-oxil-9-azabicyclo-[3-3-1]-nonano (ABNO)

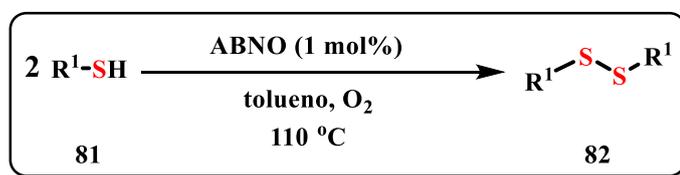


**Fonte:** Zhang, Z.; Lan, X.; Zhang, X.; Liu, Y.; Gao, J.; Zhang, B.; Wu, H., *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12 (3), e202300009.

Zhang e seus colaboradores realizaram a reação de oxidação de tiol aromático e de tiol alifático à dissulfetos orgânicos, utilizando ABNO como catalisador, tolueno como solvente, em atmosfera de oxigênio, a 110 °C.<sup>89</sup>

Este método demonstrou vantagens como alta economia de átomos, como o uso de um catalisador disponível, amplo escopo de substrato e condições de reação suaves, fornecendo uma maneira simples e atraente de sintetizar dissulfetos. Tióis aromáticos e alifáticos (**81**) puderam ser oxidados suavemente para produzir dissulfetos (**82**) com rendimentos de 70% a 90% (**esquema 11**).<sup>89</sup>

**Esquema 11.** Equação da reação de síntese de dissulfeto de diorganoila catalisada por ABNO



**R**<sup>1</sup> = arila, heteroarila ou alquila.

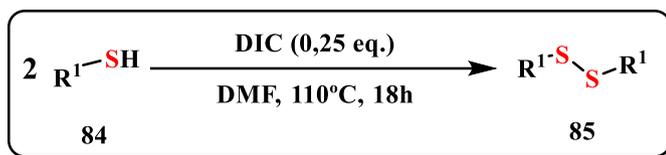
**Fonte:** Referência 89, adaptado.

#### 1.4.3.6. Síntese de dissulfetos a partir de tióis mediada por 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC)

Esta reação usou como reagentes tióis (**84**) em uma quantidade catalítica de 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC) (**86**) (**figura 14**) (0,25 equivalente), na presença do solvente DMF, sob agitação constante por 18 h, com aquecimento a 110 °C em atmosfera aberta.

Foram obtidos 16 exemplos de dissulfetos simétricos (**85**) que apresentaram rendimentos que variam de 54% a 97% de produtos isolados (**esquema 12**).<sup>68</sup>

**Esquema 12.** Equação genérica da síntese de dissulfetos usando 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC) e N, N- dimetilformamida (DMF)

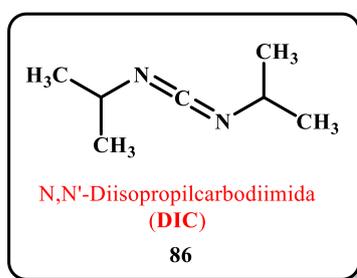


$\text{R}^1 =$  arila, heteroarila ou alquila

**Fonte:** Referência 68, adaptado.

Na **figura 11** está representado a estrutura química da molécula do 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), composto de carbodiimida com um substituinte isopropil em ambos os átomos de nitrogênio. Este composto tem a função de reagente de acoplamento peptídico.<sup>68</sup>

**Figura 11.** Fórmula química estrutural do catalisador DIC



**Fonte:** Yue, H.; Wang, J.; Xie, Z.; Tian, J.; Sang, D.; Liu, S., *ChemistrySelect* **2020**, 5 (14), 4273–4277.

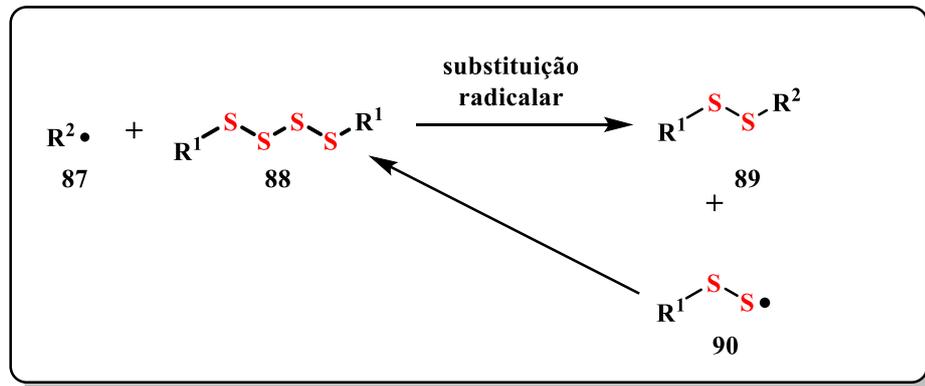
1.4.3.7. Substituição radicalar para uma rota única para síntese de dissulfetos usando tetrasulfeto de alquila

Esta é uma metodologia sintética simples, que usa conceitos novos para obtenção de dissulfetos não simétricos (**89**), por meio de uma química de substituição via radicalar.

Os tetrassulfetos (**88**) sofrem substituição eficiente por radicais peroxila (**87**) liberando radicais pertiol (**90**) termodinamicamente estáveis, gerando o tetrassulfeto de partida. A substituição via radical é mais fácil quando os radicais alquilas nucleofílicos reagem no lugar

dos radicais peroxil eletrofílicos, mecanismo que favorece a preparação de dissulfetos não simétricos (**esquema 13**).<sup>69</sup>

**Esquema 13.** Equação genérica da substituição radicalar em tetrassulfeto formando dissulfetos não simétricos



$\text{R}^2\bullet$  = radical arila, hetero arila ou alquila

$\text{R}^1\text{-SSSS-R}^1$  = tetrassulfeto de arila

$\text{R}^1\text{-SS-R}^2$  = Dissulfeto de diorganoíla não simétrico

Fonte: Referência 69, adaptado.

A condição reacional utilizada: Tetrassulfeto de terc-butila, iniciador radicalar AIBN (1:3) em THF sob agitação e refluxo por 12h, 90 °C, atmosfera de  $\text{N}_2$  (**esquema 13**).<sup>69</sup>

#### 1.4.4. Eletrocatalise na Síntese de Dissulfetos de Diorganoíla

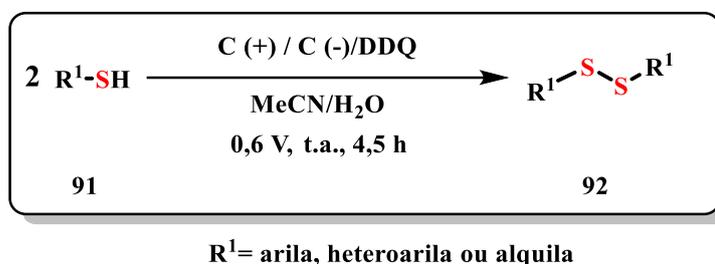
A eletrocatalise desempenha um papel crucial na síntese de dissulfetos de diorganoíla, uma classe de compostos orgânicos amplamente utilizada em química de coordenação e catálise. Por meio da aplicação de uma tensão elétrica em um eletrodo, a eletrocatalise facilita a formação controlada de ligações covalentes entre átomos de enxofre, resultando na produção de dissulfetos de diorganoíla de alta pureza.

Essa abordagem oferece várias vantagens, incluindo a seletividade da reação, o uso eficiente de matérias-primas e a minimização de subprodutos. Além disso, a eletrocatalise permite o ajuste fino das condições reacionais, tornando-a uma ferramenta valiosa na síntese de compostos de enxofre orgânicos para diversas aplicações na química e na indústria. Assim, algumas metodologias descritas empregando eletrocatalise serão abordadas a seguir.

#### 1.4.4.1. Eletrossíntese de dissulfetos mediada por 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ)

O uso de 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (**DDQ**) (**93**) (**figura 12**) (quantidade catalítica) e eletrocatalise como alternativa para a oxidação de tióis (**91**) levando a dissulfetos (**92**) de interesse foi relatado por Rostami em 2023. As reações foram conduzidas em uma mistura de água e acetonitrila como solventes sob potencial constante de 0,6V e Ag ou AgCl que foram responsáveis pela regeneração de DDQ à temperatura ambiente e os produtos foram produzidos seletivamente com rendimentos de 88 a 92% (**esquema 14**).<sup>70</sup>

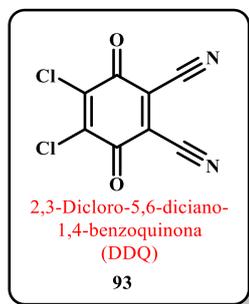
**Esquema 14.** Equação genérica da síntese eletroquímica de dissulfetos catalisada por DDQ



**Fonte:** Referência 70, adaptado.

A **figura 12** apresenta a fórmula estrutural da molécula do 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (**DDQ**), um oxidante mais forte que 1,4-benzoquinona, usado como reagente para acoplamentos oxidativos e reações de ciclização e desidrogenação de compostos hidroaromáticos.<sup>70</sup>

**Figura 12.** Fórmula química estrutural do catalisador DDQ



**Fonte:** Mahmoudi, H.; Salimi, A.; Rostami, A., *Tetrahedron Lett.* **2023**, *117*, 154368. Adaptado.

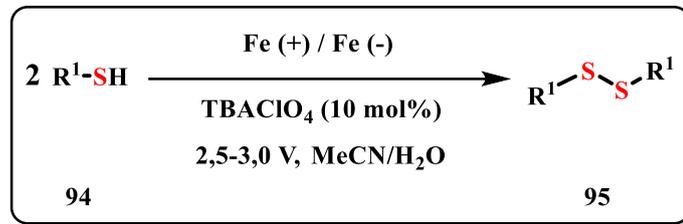
2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (**DDQ**), quinona amplamente usada, com um alto potencial de redução e grande utilidade como um oxidante estequiométrico na

funcionalização de ligações C–H ativadas e na desidrogenação de ligações C–C, C–O e C–N saturadas.<sup>107</sup>

1.4.4.2. Eletrossíntese de dissulfetos em fluxo contínuo empregando perclorato de tetrabutilamônio (TBAClO<sub>4</sub>)

Em 2017, Noël e colaboradores desenvolveram a síntese eletroquímica de dissulfetos (**95**) utilizando para tal, tióis (**94**) como substrato em uma célula eletrolítica de fluxo contínuo. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 36 a 91% (**esquema 15**).<sup>71</sup>

**Esquema 15.** Equação genérica da síntese eletroquímica de dissulfetos usando TBAClO<sub>4</sub> como catalisador



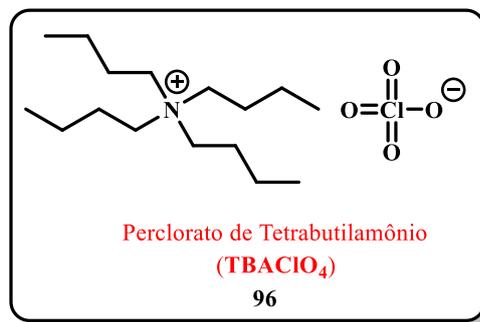
R<sup>1</sup>= arila, heteroarila ou alquila

**Fonte:** Referência 71, adaptado.

Na estrutura química abaixo está representado o sal orgânico perclorato de tetrabutilamônio (TBAClO<sub>4</sub>) que forma um sistema modelo adequado para investigação das correlações entre as propriedades de transporte, termodinâmica e estrutural das fases plásticas do ânion em função do seu tamanho e forma.<sup>110</sup>

O TBAClO<sub>4</sub> tem baixa temperatura de fusão, estável no estado fundido, líquido iônico típico, não higroscópico, facilmente compactado, dando pelotas transparentes densas, amplamente usado em eletroquímica. No estado sólido, tem boa estabilidade eletroquímica e podem ser usados como substâncias básicas para a preparação de eletrólitos sólidos (**figura 13**).<sup>108</sup>

**Figura 13.** Representação da fórmula estrutural do catalisador perclorato de tetrabutilamônio



**Fonte:** Uvarov, N. F.; Asanbaeva, N. B.; Ulihin, A. S.; Mateyshina, Y. G.; Gerasimov, K. B., *Cryst.* 2022, *Vol. 12*, Page 515 2022, 12 (4), 515. Adaptado.

#### 1.4.4.3. Eletrocatalise usando n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> em DMF na síntese de dissulfetos

Posteriormente, em 2018, Lei e colaboradores apresentaram uma nova abordagem para construir dissulfetos não simétricos, sendo utilizada uma célula não dividida, eletrodos de platina e 50 mol% de n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (**99**) (**figura 18**) como eletrólito, levando a uma série de dissulfetos orgânicos não simétricos (**98**) em rendimentos que variam de 43 a 87% (**Esquema 16**).<sup>93</sup>

**Esquema 16.** Equação genérica da síntese eletroquímica de dissulfetos com n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>



**Fonte:** Referência 93, adaptado.

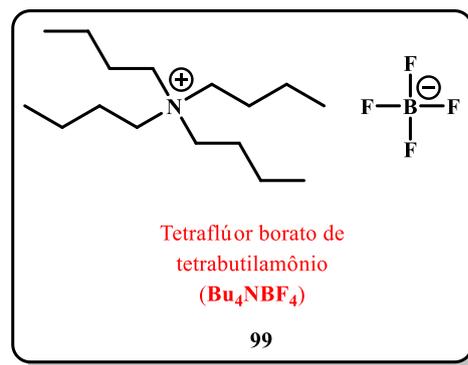
O sal orgânico Tetraflúor borato de tetrabutilamônio (n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) é utilizado pra como um sistema modelo adequado para investigar as correlações entre as propriedades de transporte, o perfil termodinâmico e a estrutura das fases conformacionais do ânion em função do seu tamanho e forma.<sup>108</sup>

As reações químicas anteriormente eram realizadas em solventes moleculares, atualmente usa-se solventes a base de sais orgânicos líquidos à temperatura ambiente, denominados líquidos iônicos (LI) constituído apenas por íons, com fraca interação

interiônica, baixa energia de retículo cristalino, baixas temperaturas de fusão e baixa pressão de vapor.<sup>110</sup>

O composto a seguir apresenta a fórmula estrutural química do catalisador Tetraflúor borato de tetrabutilamônio (n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) um importante líquido iônico (LI) (**figura 14**).

**Figura 14.** Fórmula estrutural química do catalisador Tetraflúor borato de tetrabutilamônio (n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>)



**Fonte:** Huang, P.; an Wang, P.; Tang, S.; Fu, Z.; Lei, A.; Huang, P.; Wang, P.; Tang, S.; Fu, Z.; Lei, A., *Angew. Chemie* **2018**, *130* (27), 8247–8251. Adaptado.

#### 1.4.5. Uso de Fotocatálise na Síntese de Dissulfetos Orgânicos

A fotocatalise desempenha um papel crescente e relevante na síntese de dissulfetos de diorganoíla, uma classe de compostos orgânicos amplamente utilizada na indústria e na pesquisa química. Nesse processo, a energia da luz é utilizada para impulsionar reações de acoplamento entre compostos contendo enxofre (S), resultando na formação de dissulfetos importantes.

Essa metodologia oferece vantagens significativas, como a capacidade de realizar reações sob condições mais suaves, aumento da seletividade e redução da formação de subprodutos.

A energia da luz pode ser ajustada para otimizar a eficiência da reação. Isso torna a fotocatalise uma ferramenta promissora na síntese de compostos com ligações de enxofre(S), proporcionando uma alternativa mais limpa e eficiente para a produção de dissulfetos orgânicos.

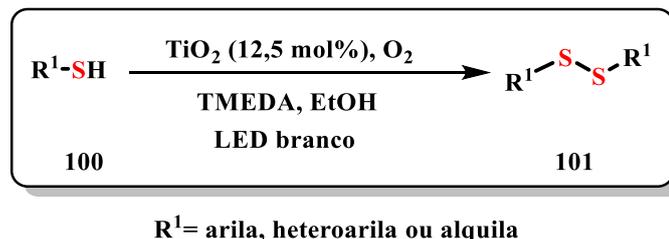
A seguir, algumas metodologias de catálise via fotoquímica para a síntese de dissulfetos de orgânicos serão apresentadas.

#### 1.4.5.1. Síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por óxido de titânio (TiO<sub>2</sub>)

As reações fotoquímicas se caracterizam pela formação de um radical como intermediário na etapa inicial da reação. Portanto, o uso de metal se mostra importante na síntese de compostos orgânicos.

Nesse contexto, em 2016 Noel e colaboradores desenvolveram a síntese fotoquímica de dissulfetos de diorganoíla (**101**) utilizando TiO<sub>2</sub> como catalisador. Para tanto, tióis (**100**) foram misturados ao catalisador óxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) na concentração de 12,5 mol%, sob luz branca e etanol como solvente, levando aos produtos de interesse em rendimentos que variam de 23 a 86%. (**esquema 17**).<sup>72</sup>

**Esquema 17.** Equação genérica da síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por TiO<sub>2</sub>

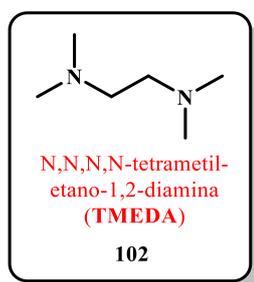


**Fonte:** Referência 72, adaptado.

Espécie química com odor de peixe podre, obtida a partir da substituição dos quatro hidrogênios da amina por quatro grupos metil na molécula da etilenodiamina (líquido incolor).<sup>72</sup>

N,N,N,N-tetrametil-etano-1,2-diamina (TMEDA) usado como um ligante para íons metálicos, é uma base de Lewis de amina terciária bidentada com boas propriedades de solvatação, um bom aditivo para estabilizar e ativar reagentes organometálicos e sais inorgânicos, aumenta a taxa de metalação de uma variedade de sistemas aromáticos e insaturados, influencia o resultado regioquímico dessas reações e também muito eficaz como uma amina neutra em reações catalisadas por base. Sua fórmula química estrutural está representada na **figura 15**.<sup>112</sup>

**Figura 15.** Fórmula química estrutural tetrametil etanodiamina - TMEDA

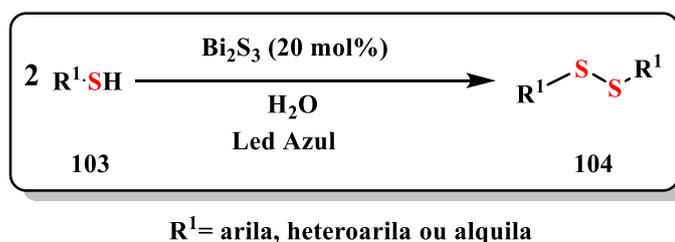


**Fonte:** Bottecchia, C.; Erdmann, N.; Tijssen, P. M. A.; Milroy, L.-G.; Brunsveld, L.; Hessel, V.; Noël, T., *ChemSusChem* **2016**, 9 (14), 1781–1785. Adaptado.

#### 1.4.5.2 Síntese fotoquímica de dissulfetos de diorganoíla catalisada por $\text{Bi}_2\text{S}_3$

Mais recentemente, no ano de 2023, Ye e colaboradores propuseram a síntese de dissulfetos (**104**) sob catálise de Bismuto e utilizando água como solvente. Para obter sucesso nesse protocolo, os autores utilizaram 20 mol% de  $\text{Bi}_2\text{S}_3$  e água como solvente sob irradiação de luz azul por 6 horas, levando ao dissulfetos de interesse em rendimentos que variam de 96 a 99%. (**esquema 18**).<sup>91</sup>

**Esquema 18.** Equação genérica da síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por Sulfeto de bismuto ( $\text{Bi}_2\text{S}_3$ )



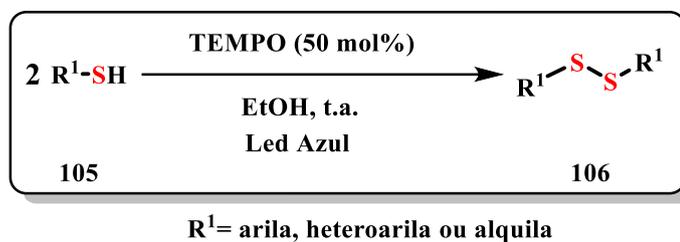
**Fonte:** Su, F.; Yang, C.; Wang, Z.; Zhao, W.; Xie, H.; Zhang, S.; Jin, X.; Huang, Q.; Ye, L., *Adv. Energy Sustain. Res.* **2023**, 4 (10), 2300071. Adaptado.

#### 1.4.5.3 Síntese fotocatalisada de dissulfetos promovida por TEMPO

Considerando-se a importância da síntese de dissulfetos orgânicos, metodologias menos agressivas ao meio ambiente são descritas na literatura. Assim, a síntese fotocatalítica de dissulfetos utilizando luz como ferramenta e livre de catalizadores metálicos apresenta um grande avanço em síntese orgânica. A exemplo disso, no ano de 2020, Lang e colaboradores propuseram a formação de dissulfetos com o uso de leds azuis e TEMPO (**107**) como

catalisador, o que levou a formação dos produtos de interesse (**106**) em 89 a 99% de rendimento (**esquema 19**).<sup>92</sup>

**Esquema 19.** Equação genérica da síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por TEMPO



**Fonte:** Referência 92, adaptado.

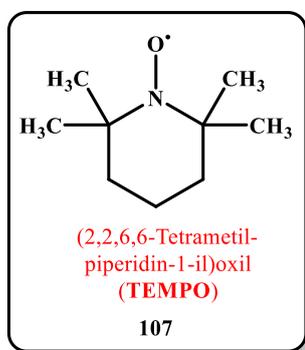
Essa molécula é mais conhecida por sua sigla. O nome completo de TEMPO é (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil.

Apresenta uma estrutura química incomum por ser um radical livre estável. Devido ao seu elétron desemparelhado, sua cor é vermelho-laranja brilhante, em contraste com estruturas moleculares semelhantes, que não absorvem luz na região visível.

O TEMPO tem múltiplos usos em química orgânica: como catalisador em reações de oxidação e polimerizações mediadas por radicais e como marcador ou sonda EPR em sistemas químicos e bioquímicos.

A seguir está representada a fórmula estrutural dessa espécie química (**figura 16**).

**Figura 16.** Fórmula química estrutural do (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil - TEMPO

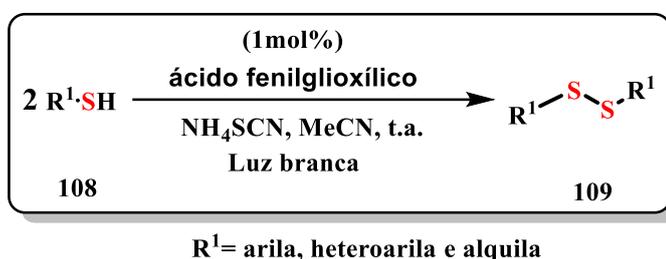


**Fonte:** Xu, H.; Zhang, Y.-F.; Lang, X., Chinese Chem. Lett. 2020, 31 (6), 1520–1524. Adaptado.

#### 1.4.5.4. Síntese fotocatalítica de dissulfetos de diorganoíla catalisada por ácido fenilglioxílico

Em 2020, Kokotos e colaboradores também propuseram a síntese de dissulfetos de diorganoíla fotocatalítica livre de metais. Para tanto, foi utilizado como catalisador o ácido fenilglioxílico (**110**) na quantidade de 1 mol%. Os tióis (**108**) foram submetidos a 7 horas de irradiação de luz por uma lâmpada comum fluorescente fornecendo os produtos (**109**) em rendimentos que variaram de 33 a 100% (**esquema 20**).<sup>67</sup>

**Esquema 20.** Equação genérica da síntese fotoquímica de dissulfetos catalisada por ácido fenilglioxílico

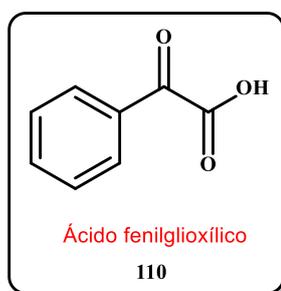


**Fonte:** Referência 67, adaptado.

Ácido fenilglioxílico, produto natural encontrado na *Vitis vinifera*. Ácido 2-oxo monocarboxílico, é um hidrocarboneto aromático que na verdade é ácido glioxílico no qual o hidrogênio do aldeído é substituído por um grupo fenil. Molécula importante por apresentar um papel como um metabólito xenobiótico humano e um biomarcador. Corresponde ao ácido conjugado do fenilglioxilato.<sup>113</sup>

O ácido fenilglioxílico também é conhecido como benzoilfórmico, esse composto tem sua fórmula química estrutural descrita na **figura 17** a seguir.

**Figura 17.** Fórmula química estrutural do ácido fenilglioxílico

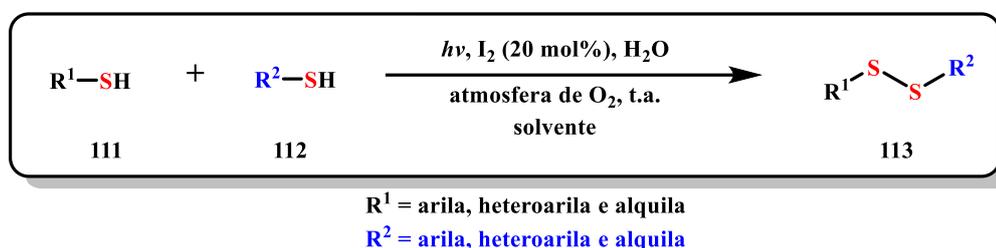


**Fonte:** Z Spiliopoulou, N.; Kokotos, C. G. Photochemical Metal-Free Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides. *Green Chem.* **2021**, *23* (1), 546–551.

#### 1.4.5.5. Síntese fotocatalisada de dissulfetos não-simétricos promovida por I<sub>2</sub>

Reação de acoplamento por reação de oxidação para obtenção de dissulfetos não simétricos, sem corantes metálicos ou orgânicos, através de fotocatalise, usando iodo molecular em quantidade catalítica na presença de luz verde, formando dissulfetos por meio do acoplamento de radicais livres. Esta reação fotosintética é apresentada no esquema abaixo (**esquema 21**).<sup>73</sup>

**Esquema 21.** Equação genérica da síntese de dissulfetos não simétricos por fotoquímica iniciada por iodo molecular (I<sub>2</sub>)



**Fonte:** Referência 73, adaptado.

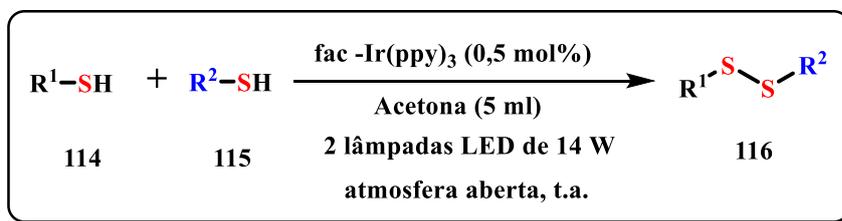
A reação se processa em atmosfera de oxigênio, em temperatura ambiente e na presença dos solvente dicloetano (DCE)/1,4-dioxano (1:1). Foram obtidos 28 dissulfetos não simétricos (**113**) com rendimentos que variam de 32 a 98%.<sup>73</sup>

#### 1.4.5.6. Síntese de dissulfetos não-simétricos empregando fotocatalise redox

Reação desenvolvida por Dattatraya H. Dethe, Aparna Srivastava, Balu D. Dherange e B.Vijay Kuma, no ano de **2018**.<sup>74</sup>

Usando os tióis (**114**) e (**115**) como substratos, 0,5 mol% fac-Ir (ppy)<sub>3</sub> (**117**) como fotocatalisador em acetona sob exposição de luz LED branca (14 W), em temperatura ambiente, em um tempo de 3 a 12 horas para formar dissulfetos simétricos e não simétricos (**116**). Síntese de dissulfetos simétricos e assimétricos mediada por luz visível usando tris[2-fenilpiridina] irídio(III) – fac-Ir (ppy)<sub>3</sub>, livres de aditivos e oxidantes (**esquema 22**).<sup>74</sup>

**Esquema 22.** Equação genérica da síntese de dissulfetos não simétricos por fotoquímica iniciada por fac-Ir(ppy)<sub>3</sub>



$\text{R}^1$  = arila, heteroarila e alquila

$\text{R}^2$  = arila, heteroarila e alquila

Fonte: Referência 74, adaptado.

Na síntese de dissulfetos simétricos foram obtidos 16 exemplos com rendimentos que variam de 73 a 94%. Já na formação dos dissulfetos não simétricos foram obtidos 14 exemplos com rendimentos que variam de 62 a 83%.<sup>74</sup>

O composto tris(2-fenilpiridina)irídio, Ir(ppy)<sub>3</sub>, se apresenta como complexo organo-metal de transição como espécie fosforescentes em diodos emissores de luz (OLEDs). Os isômeros faciais, fac -Ir(ppy)<sub>3</sub>, têm energia mais baixa. Como fac-Ir(ppy)<sub>3</sub> domina na maioria dos ambientes, o foco está nesta espécie (**figura 18**).<sup>114</sup>

**Figura 18.** Fórmula química estrutural do tris(2-fenilpiridina)irídio III - [Ir(ppy)<sub>3</sub>]



Fonte: Breu, J.; Stössel, P.; Schrader, S.; Starukhin, A.; Finkenzeller, W. J.; Yersin, H., *Chem. Mater.* **2005**, *17* (7), 1745–1752. Adaptado.

#### 1.4.6. Oxidação de tióis a dissulfetos catalisada por enzimas

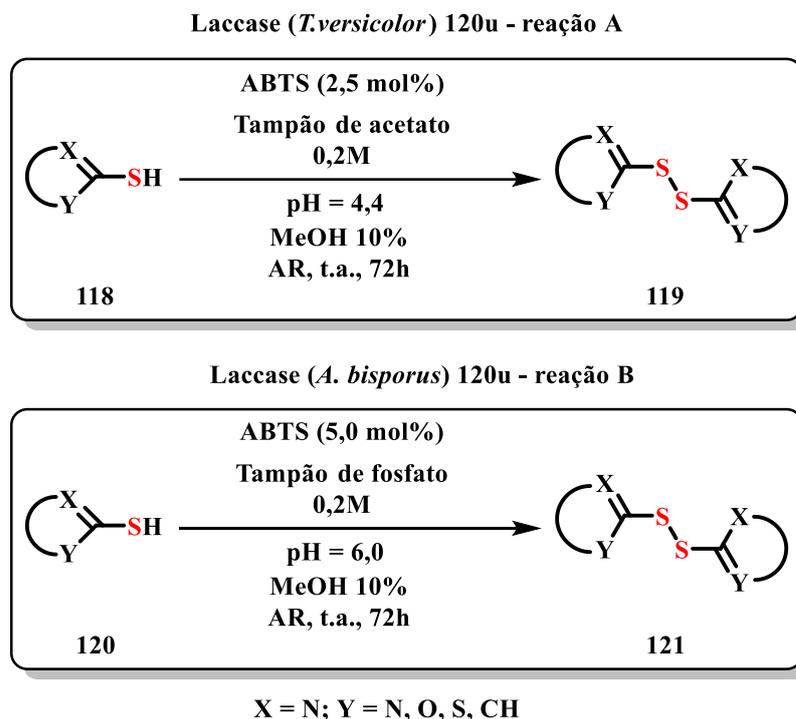
##### 1.4.6.1 Síntese de dissulfetos por acoplamento oxidativo de tióis heterocíclicos catalisada pela enzima lacase

Neste processo reacional ocorre um acoplamento por oxidação de tióis heterocíclicos à dissulfetos catalisado pela enzima biológica lacase, em temperatura ambiente usando oxigênio do ar como oxidante, em ambiente aberto.

No trabalho de Beifuss e colaboradores, em 2013, a catálise enzimática pôde ser convenientemente usada na síntese de dissulfetos (**119**) e (**121**).<sup>94</sup>

Neste estudo, foi utilizada a enzima lacase isolada dos fungos *Trametes versicolor* e *Agaricus bisporus*, que levou a formação dos dissulfetos heterocíclicos de interesse em rendimentos que variam entre 5 a 95% (**esquema 23**).<sup>94</sup>

**Esquema 23.** Equação genérica da oxidação de tióis a dissulfetos usando a enzima Laccase



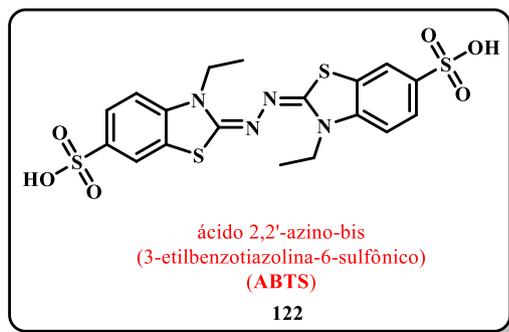
**Fonte:** Referência 94, adaptado.

Na bioquímica, o composto químico ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) – ABTS, é usado para monitoramento da cinética de reação de enzimas específicas. No ensaio imunoenzimático (ELISA) essa molécula é usada para detectar a ligação de moléculas entre si.<sup>115</sup>

De acordo com as propriedades químicas especiais dos radicais livres formados, o ensaio ABTS tem sido usado para determinar a capacidade antioxidante de produtos alimentícios. Compostos polifenólicos, existente nas frutas, podem extinguir radicais livres dentro do corpo humano, prevenindo assim danos oxidativos por radicais livres.<sup>115</sup>

Na figura a seguir está representado a fórmula química estrutural do composto 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolína-6-sulfônico) – ABTS (**figura 19**).

**Figura 19.** Fórmula química estrutural da molécula do 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolína-6-sulfônico) – ABTS



**Fonte:** Abdel-Mohsen, H. T.; Sudheendran, K.; Conrad, J.; Beifuss, U., *Green Chem.* **2013**, *15* (6), 1490–1495. Adaptado.

## 2. COMPOSTOS ORGÂNICOS SULFURADOS: TIÓS E DISSULFETOS

Novos métodos para a formação de dissulfetos simétricos e não simétricos são necessários para a obtenção de compostos biologicamente ativos, como peptídeos e miméticos de peptídeos por exemplo, o que torna a síntese e o estudo das moléculas de dissulfetos extremamente relevantes.<sup>115</sup>

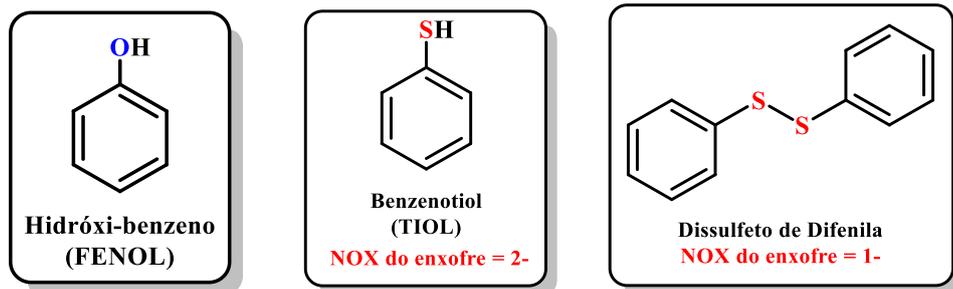
Neste capítulo será realizado um levantamento teórico com foco nas abordagens que si seguem: nomenclatura dos compostos, estrutura química molecular e a dinâmica da reação de oxidação tiol/dissulfetos orgânicos em diferentes grupos de moléculas organosulfuradas.

De acordo com a IUPAC, os compostos sulfurados covalentes do tipo  $X-S_n-X$  são classificados e nomeados com sulfanos e dissulfanos. Assim sendo, a correlação entre essa nomenclatura e a nomeação de tióis e dissulfetos segue critérios específicos. São denominados Sulfanos, quando  $n = 1$ , um  $X = a$  um radical orgânico ( $R_1$ ) e o outro  $X =$  um átomo de hidrogênio ( $H$ ) formando os tióis ( $R_1-SH$ ). São conhecidos por dissulfanos, quando  $n = 2$  e os outros dois  $X =$  um radical orgânico igual ou diferente ( $R_1$  e/ou  $R_2$ ). Representando os dissulfetos ( $R_1-S-S-R_1$  ou  $R_1-S-S-R_2$ ), organossulfanos.<sup>9</sup>

O grupo funcional ( $-SH$ ), chamado grupo sulfidrila e o grupo hidroxila ( $-OH$ ) dos álcoois são semelhantes quimicamente. O grupo  $-SH$  se chama tiol, tioálcoois ou mercaptanos

- do latim *mercurium captans*, capacidade que os tióis têm de formar complexos com sais de mercúrio. O prefixo tio indica a troca de um átomo de oxigênio por um átomo de enxofre no grupo funcional (GF). Os estados de oxidação de tióis e de dissulfetos são respectivamente 2- e 1- (**figura 20**).<sup>10</sup>

**Figura 20.** Estrutura química do hidróxi-benzeno, benzenotiol e dissulfeto de difenila



Fonte: referência 10, adaptado.

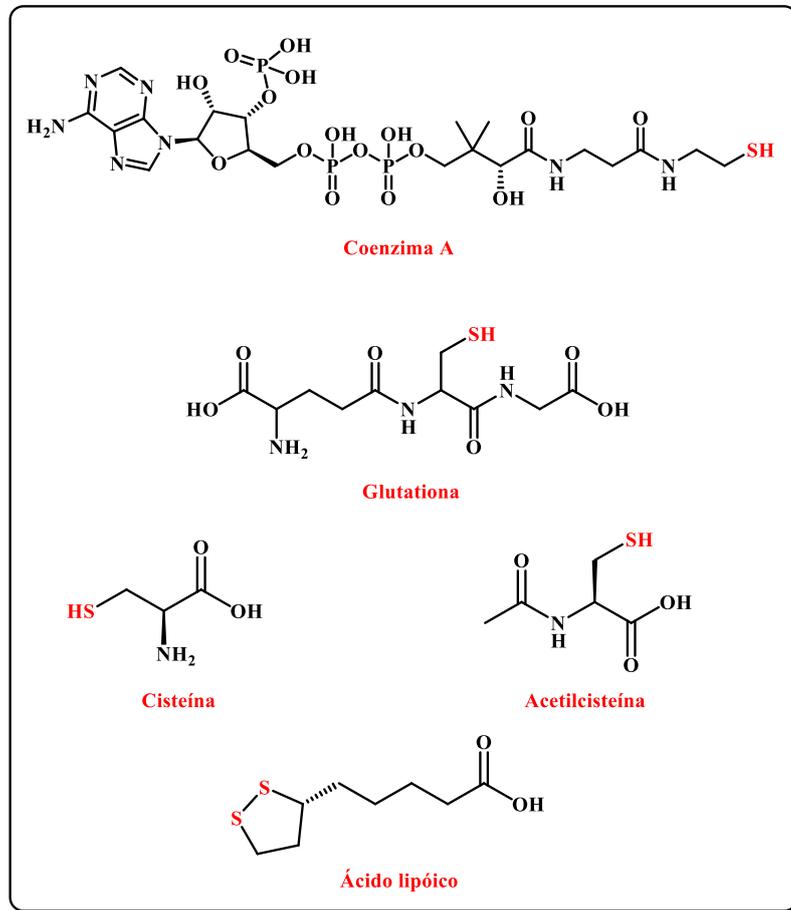
Os tióis são compostos orgânicos nos quais encontra-se ao menos um átomo de enxofre ligado covalentemente a um hidrogênio (**R-SH**), sendo que uma das reações mais estudadas em relação aos tióis é a sua oxidação para formação de dissulfetos.<sup>11</sup>

Os organotióis são facilmente protegidos como dissulfetos de diorganoíla e posteriormente regenerados pela clivagem da ligação **R<sup>1</sup>-S-S-R<sup>1</sup>** tendo em vista a baixa energia dessa ligação nesses compostos.<sup>12</sup>

A importância do grupo tiol em sistemas biológicos se deve à ocorrência generalizada deste grupo funcional em muitas proteínas e em moléculas como glutathione, cisteína, acetilcisteína, coenzima A e ácido lipóico, além da reversibilidade à dissulfeto por oxidação-redução. Os tióis também são transportadores de grupos acil em reações enzimáticas.<sup>13,14</sup>

A seguir estão representadas as estruturas químicas desses importantes compostos organossulfurados na forma de tióis e de dissulfetos (**figura 21**).

**Figura 21.** Estrutura química dos organosulfurados coenzima A, glutatona, cisteína, acetilcisteína e ácido lipóico



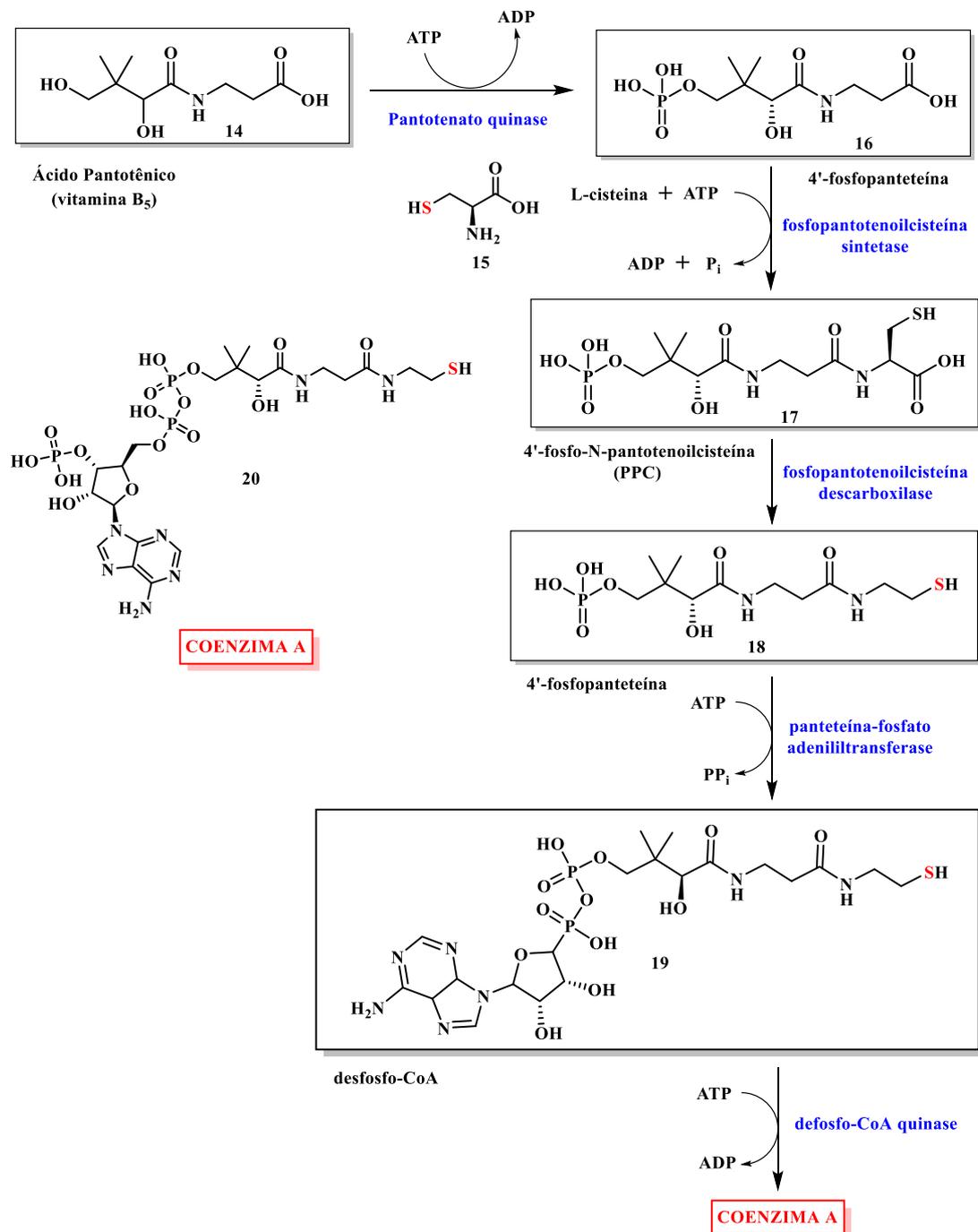
**Fonte:** Referência 13, adaptado.

A coenzima A (CoA) é um cofator essencial nos organismos vivos ao lado da fosfopanteteína que se liga a uma enzima para atuar como transportadores de acila e como grupos ativadores de carbonila para reações de Claisen, também nas reações de formação de amida, éster e tioéster na célula. Seu papel principal é a biossíntese e degradação de ácidos graxos e síntese de policetídeos e peptídeos não ribossômicos. Quatro por cento (4%) das enzimas conhecidas usam a CoA como cofator obrigatório e está envolvida em mais de 100 reações metabólicas diferentes.<sup>23-25</sup>

A formação da CoA ocorre em cinco etapas que requer quatro moléculas de ATP, pantotenato e cisteína. O pantotenato é fosforilado em 4'-fosfopantotenato pela enzima pantotenato quinase (adição de 1 fosfato). Uma cisteína é adicionada ao 4'-fosfopantotenato pela enzima fosfopantotenoil sintetase para formar 4'-fosfo-N-pantotenoilcisteína (PPC). O PPC é descarboxilado em 4'-fosfopanteteína pela fosfopantotenoilcisteína descarboxilase. O

4'-fosfopanteteína é adenilada para formar desfosfo-CoA pela enzima fosfopanteteína adenilil transferase. E por último, a desfosfo-CoA é fosforilada em coenzima A pela enzima desfosfocoenzima A quinase (adição de 1 ATP).<sup>23-25</sup> A biossíntese da coenzima A está representada a seguir (**esquema 24**).

**Esquema 24.** Caminho biosintético para obtenção da estrutura química da molécula da Coenzima A

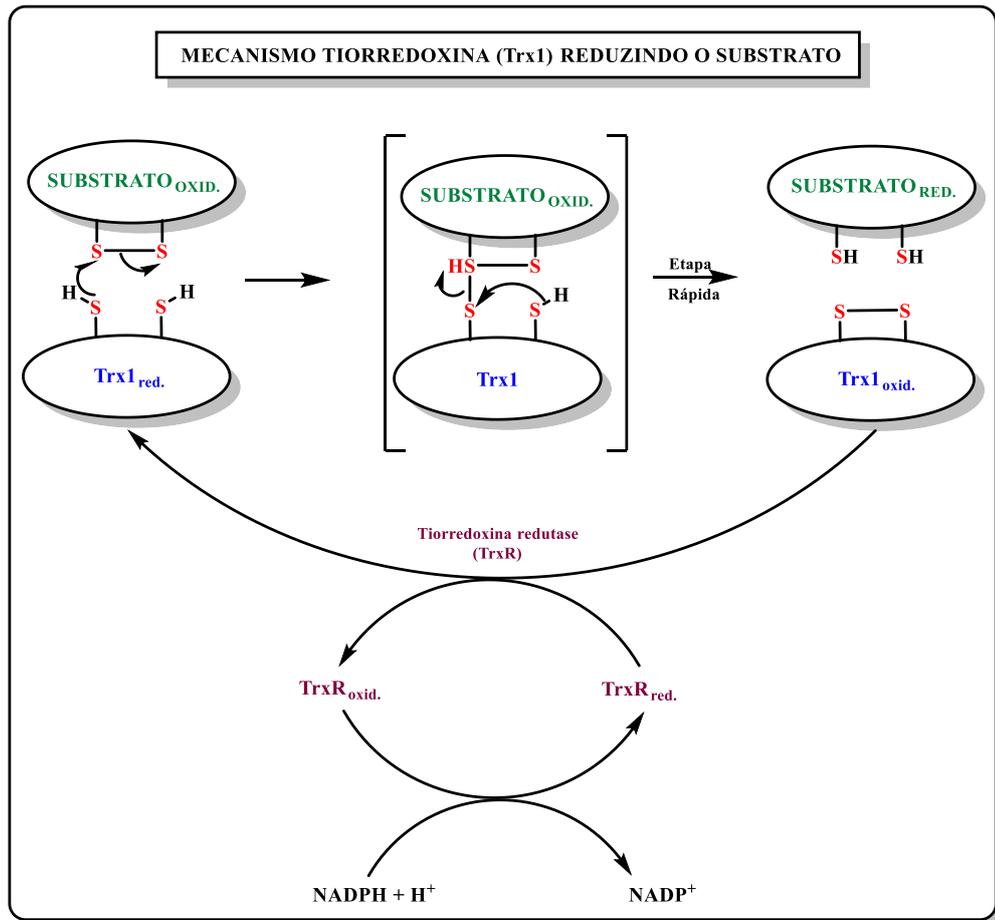




de elétrons por meio de um mecanismo simples e elegante: a oxidação reversível de dois grupos vicinais de **proteína-SH** em uma ligação de dissulfeto.<sup>13</sup>

O esquema a seguir descreve a redução do dissulfeto do sítio ativo na tiorredoxina oxidada, Trx-S<sub>2</sub>, para um ditiol na tiorredoxina reduzida, Trx-(SH)<sub>2</sub> usando tiorredoxina redutase (TrxR) e NADPH (**esquema 26**).<sup>15</sup>

**Esquema 26.** Esquema das atividades da oxidorreductase do sistema da tiorredoxina



**Fonte:** Holmgren, A., *J. Biol. Chem.* **1989**, 264 (24), 13963–13966. Adaptado.

As reações de troca tiol-dissulfeto via dissulfetos ativos redox são eficientes para o transporte de elétrons e usadas nos mecanismos de enzimas essenciais. São reações rápidas e reversíveis, ideais para controlar a função proteica por meio do estado redox dos grupos sulfidrila (**SH**) estruturais ou catalíticos. A oxidação de um grupo **SH** crítico geralmente leva a uma função biológica alterada.<sup>14-18</sup>

O controle redox do tiol é um excelente mecanismo regulador na transdução de sinal, o que nos leva a pensar sobre a importância e a necessidade de conhecer mais sobre os grupos sulfidrila e dissulfetos, que agem nos mecanismos bioquímicos e na regulação celular.<sup>15-18</sup>

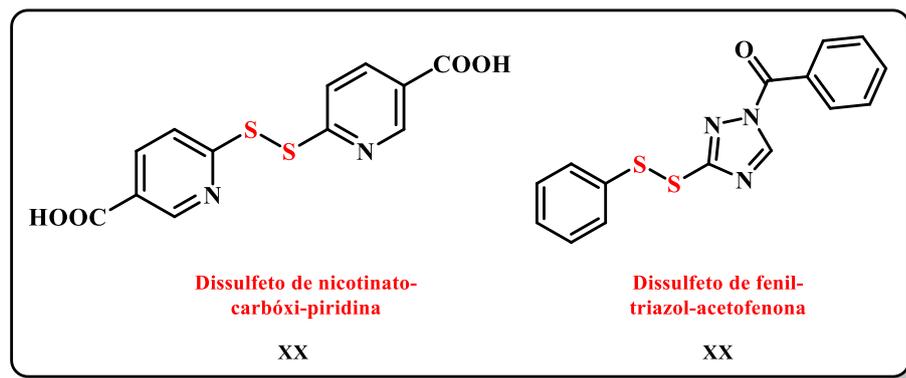
Na agricultura e no ramo do agronegócio os compostos organosulfurados se fazem presente e os dissulfetos de diorganila são importantes na química agrícola e na economia.

Os dissulfetos que funcionam como herbicidas exercem sua atividade inibindo a aceto-hidroxiácido sintase que é a primeira enzima na via de biossíntese de aminoácidos de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina). A aceto-hidroxiácido sintase (AHAS), também conhecida como acetolactato sintase, é o alvo de mais de 50 herbicidas comerciais que são usados globalmente para proteger culturas essenciais de arroz, milho, trigo e algodão.<sup>117</sup>

Os inibidores de AHAS têm sido usados para proteção de culturas desde o final da década de 1980. Os herbicidas capturam uma grande fatia do mercado de proteção de cultivos, que é avaliado em aproximadamente US\$ 30 bilhões por ano.<sup>117</sup>

Estudos experimentais demonstraram que os dissulfetos com grupamentos arilas simétricos e não simétricos têm atividade herbicida, como os inibidores de acetohidroxiácido sintase (AHAS) em plantas, essas moléculas de dissulfetos orgânicos estão representadas na figura abaixo (**figura 22**).<sup>21</sup>

**Figura 22.** Fórmula química estrutural dos dissulfetos simétricos e não simétricos com atividade herbicida



**Fonte:** Shang, J.; Wang, W.-M.; Li, Y.-H.; Song, H.-B.; Li, Z.-M.; Wang, J.-G., *J. Agric. Food Chem.* **2012**, 60 (34), 8286–8293.

Nos estudos experimentais os dissulfetos não simétricos apresentam forte inibição de acetohidroxiácido sintase AHAS *in vitro* e também mostram boa atividade herbicida *in vivo*.<sup>21</sup>

No ramo da química biológica as interações cisteína versus estruturas protéicas (tiol - **SH**/proteína) são importantes e indispensáveis para a homeostase celular. Essa interação

bioquímica tem como consequências os dobramentos adequados das proteínas, a sinalização redox, a ligação metálica por coordenação, a proteção celular e o estudo das enzimas<sup>18</sup>.

As ligações de dissulfetos são ligações covalentes reativas redox, formadas por dois resíduos de cisteína nas proteínas, cuja função é orientar o dobramento das proteínas e aumentar a estabilidade de suas estruturas terciárias e quaternárias, assim sendo, as ligações de dissulfetos funcionam como se fossem “interruptores” celulares, envolvidos na transmissão do sinal por meio da reação em cascata da conversão **tiol-dissulfeto** e estão presentes nas transformações da glutathiona **18 (GSH)** em dissulfeto de glutathiona **19 (GSSG)** e na transformação da cisteína (**CysSH**) em cistina (**CysSSCys**).<sup>19-21</sup>

A glutathiona (**GSH**) é um tripeptídeo composto por três aminoácidos, ácido glutâmico, cisteína e glicina, com uma ligação  $\gamma$ -peptídeo entre o grupo amino da cisteína e o carboxil do ácido glutâmico.<sup>28</sup>

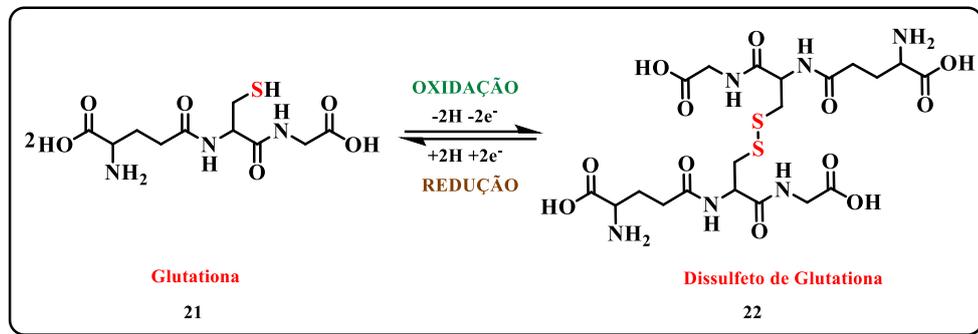
Este tripeptídeo é o tiol não proteico mais abundante em células de mamíferos, é encontrado majoritariamente no citoplasma, e numa proporção menor aparece no núcleo, mitocôndrias e retículo endoplasmático. O fígado, pâncreas, baço e rins são os órgãos de referência quanto a presença da glutathiona.<sup>118</sup>

A glutathiona existe nas células em dois estados, no estado reduzido (**GSH**), na forma de tiol e no estado oxidado (**GSSG**), na forma de dissulfeto orgânico. A glutathiona oxidada é formada quando duas moléculas de **GSH** são ligadas covalentemente por meio de uma ligação dissulfeto.<sup>119,120</sup>

Sob estresse oxidativo, **GSH** é convertido em **GSSG** quimicamente ou enzimaticamente. Este dissulfeto pode ser reduzido reversamente a **GSH** pelas ações de uma enzima chamada glutathiona redutase.<sup>119,120</sup>

Esse fenômeno químico da conversão tiol/dissulfeto e vice-versa, da glutathiona, está representado na estrutura a seguir (**esquema 27**).

**Esquema 27.** Equação química da reação de oxi-redução da glutatona em dissulfeto de glutatona



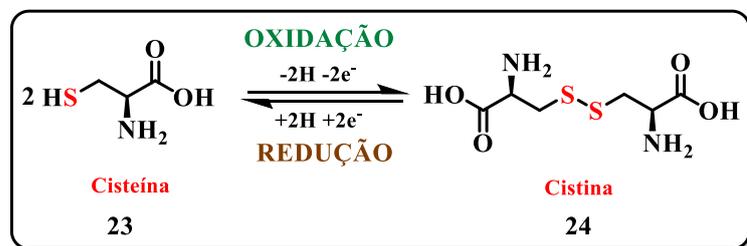
**Fonte:** Pizzorno J., Integr Med (Encinitas). 2014 Feb;13(1):8-12. PMID: 26770075; PMCID: PMC4684116. Adaptado.

A Glutaciona presente nas células e nos tecidos humanos, é um tiol basal, de baixo peso molecular, indispensável e abundante que desempenha um papel importante no metabolismo e na homeostase celular.

Esse equilíbrio dinâmico, glutaciona-dissulfeto de glutaciona, exerce a função de combate ao estresse oxidativo e manutenção da homeostase redox, o que é essencial para o crescimento e função celular. A concentração sérica da glutaciona tem correlação direta com algumas doenças e tipos de cânceres.<sup>26-29</sup>

Um aminoácido contendo enxofre que ocorre em queratinas e outras proteínas, geralmente na forma de cisteína, e é um constituinte de muitas enzimas. Na representação a seguir apareceram as estruturas químicas da cisteína e da cistina na forma de equação em equilíbrio redox (**esquema 28**).

**Esquema 28.** Equação química da reação de oxi-redução da cisteína em cistina



**Fonte:** Brown, L. A. S.; Jones, D. P., Springer International Publishing: Cham, 2015; pp 131–147. Adaptado.

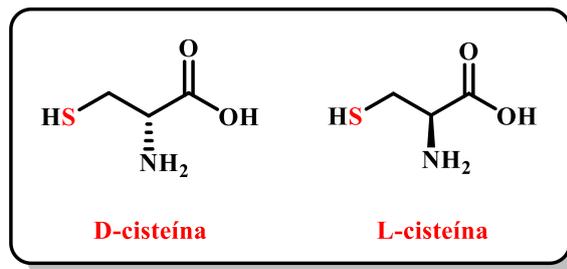
A cisteína pertence ao grupo dos aminoácidos não essenciais, exerce funções metabólicas importantes além de participar da produção de proteínas. Está presente na beta-queratina.

Essa molécula de tiol na forma de aminoácido, é a principal proteína na composição das unhas, pele e cabelo. Indispensável para a produção de colágeno, e está correlacionada de forma direta com a elasticidade e a textura da pele, além de apresentar propriedades antioxidantes.

A cadeia lateral do tiol na cisteína constantemente participa de reações enzimáticas como um nucleófilo. A cisteína é quiral, e as duas formas quirais, D-cisteína e L-cisteína estão presentes na natureza.

A seguir estão representadas as fórmulas químicas estruturais e as formas quirais D-cisteína e L-cisteína, desse aminoácido pertencente a função orgânica tiol (**figura 23**).

**Figura 23.** Fórmula química estrutural e formas quirais da cisteína



**Fonte:** Rais, N.; Ved, A.; Ahmad, R.; Kumar, M.; Deepak Barbhai, M.; Radha; Chandran, D.; Dey, A.; Dhupal, S.; Senapathy, M.; Deshmukh, V. P.; Anitha, T.; Balamurugan, V.; Lorenzo, J. M., J. Funct. Foods 2023, 107, 105657. Adaptado.

Diversas técnicas convencionais como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a diferentes métodos de detecção são usadas para a determinação da presença da glutathiona (**GSH**), técnica essa que apresenta muitas desvantagens, como custo do equipamento, complexidade, processamento da amostra e viabilidade para a análise *in vivo*.<sup>30,124</sup>

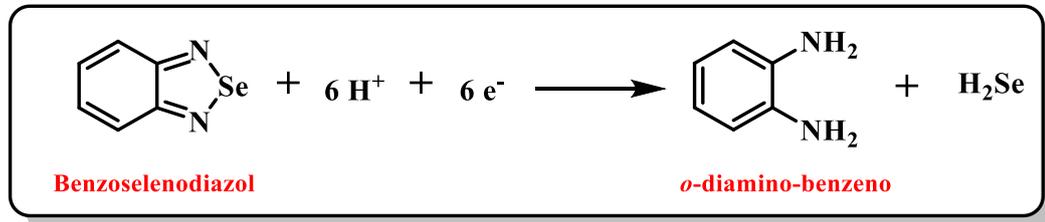
A detecção eletroquímica representa uma solução atraente devido às vantagens de simplicidade, sensibilidade e baixo custo instrumental.

Para esse tipo de monitoramento, uma sonda eletroquímica de piarselenol contendo uma ligação Se-N foi usada para a detecção da glutathiona (**GSH**). A diminuição do sinal de corrente do piarselenol ocorre com o aumento da concentração de **GSH** devido ao consumo de piarselenol eletroativo, para a reação nucleofílica da sulfidrila.<sup>30,124</sup>

Através da voltametria cíclica usando um eletrodo de ouro (**Au**), a corrente eletroquímica do piarselenol foi medida. De acordo com o **Esquema 29**, houve uma reação de redução de seis elétrons no eletrodo de **Au** ao interagir com piarselenol. No **esquema 30**, a adição de **GSH** à solução de piarselenol causou uma diminuição na corrente de pico, atribuída à reação de consumo do piarselenol eletroquimicamente ativo com **GSH**.<sup>30</sup>

A seguir está representada a equação geral da sonda piarselenol contendo uma ligação selênio-nitrogênio, sendo convertida na função diamina, utilizada para detectar tiois com base na substituição nucleofílica de sulfidril (esquema 29).

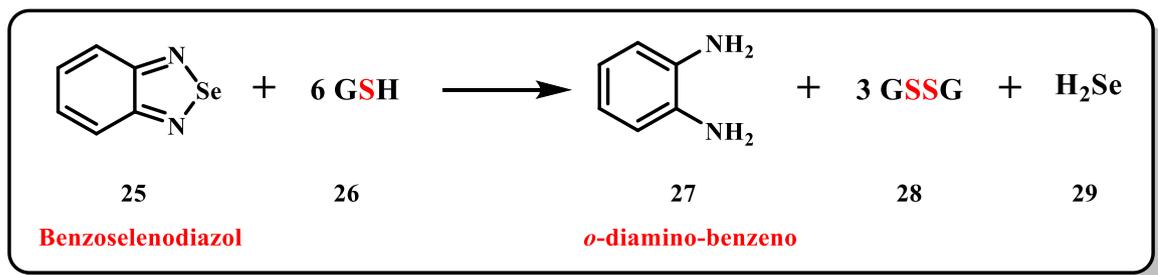
**Esquema 29.** Equação da reação eletroquímica do piarselenol



**Fonte:** Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (38), 11666–11667. Adaptado.

Foi desenvolvida uma sonda eletroquímica sensível e específica de piarselenol, como um excelente método para detecção da glutathiona (**GSH**) celular. O método se baseia na forte nucleofilicidade da sulfidril para clivar a ligação Se-N.<sup>30,124</sup>

**Esquema 30.** Equação da reação da sonda piarselenol com a glutathiona (**GSH**)



**Fonte:** Wang, W.; Li, L.; Liu, S.; Ma, C.; Zhang, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (33), 10846–10847. Adaptado.

Este estudo experimental se baseia na reação de oxidação de tiois à dissulfetos catalisada por iodato de potássio (**KIO<sub>3</sub>**), portanto é imprescindível que se compreenda toda a dinâmica da conversão do ânion iodato (**IO<sub>3</sub><sup>-</sup>**) em ânion iodeto (**I<sup>-</sup>**), durante o processo oxidação-redução na presença de tiois.



Este estudo científico experimental realizado tem a intenção de comprovar a eficácia e a potencialidade desse importante método redox, aplicando condições reacionais semelhantes às presentes nos sistemas biológicos já estudados anteriormente e descritos na literatura, essa estratégia tão bem elaborada e executada pela natureza e nos sistemas bioquímicos foi transferida para a banca do laboratório de síntese orgânica, isso culminou na construção de uma nova metodologia científica para síntese de dissulfetos orgânicos, cujo o resultado final será apresentado ao longo do texto nesse trabalho de conclusão de doutoramento.

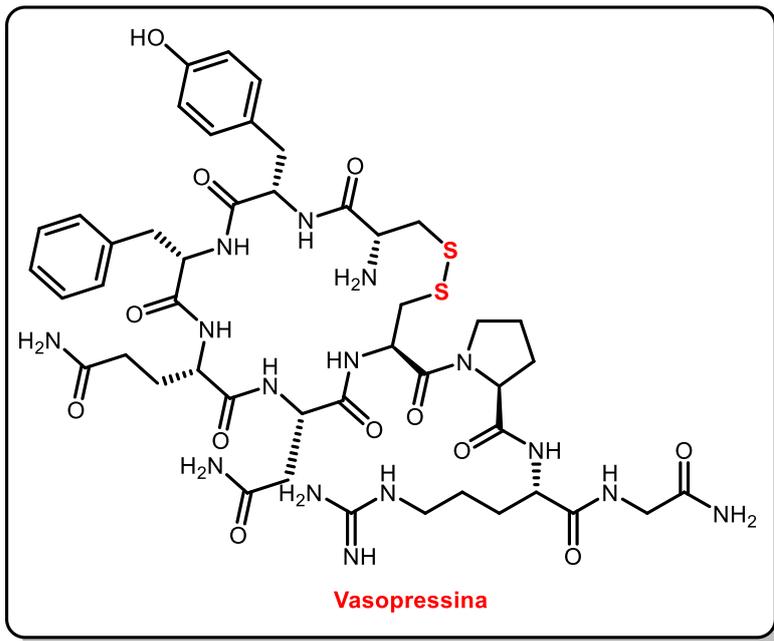
A seguir veremos outros componentes biológicos importantes que estão presentes na bioquímica do corpo humano e têm ligações de dissulfetos na sua estrutura química, como os neuropeptídeos hormonais vasodilatadores, a ocitocina e a vasopressina.

A vasopressina é formada por uma sequência de nove aminoácidos (nonapeptídeo): **cisteína**-tirosina-fenilalanina-glutamina-aspartato-**cisteína**-prolina-arginina-glicina-amida (**Cys-Tyr-Phe-Gln-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**).<sup>138</sup>

Neuropeptído conhecido como arginina vasopressina (arginina ocupa a posição 8 na molécula). Uma ligação sulfídica entre as moléculas de cisteína na posição 1 e 6, conferem à molécula de **HAD** uma estrutura em forma de anel.<sup>138</sup>

Hormônio antidiurético (**HAD**) que regula o equilíbrio hídrico do corpo humano, através da estimulação e reabsorção de água pelo túbulo renal. Molécula formada por nove peptídeos e sintetizada no hipotálamo. Apresenta um grupo amida C-terminal e dois resíduos de cisteína que estão unidos por uma ligação de dissulfeto (ponte de enxofre).<sup>40</sup> A seguir está representada a estrutura química da molécula do hormônio neuropeptídeo vasopressina (**figura 24**).<sup>138</sup>

**Figura 24.** Representação da fórmula química estrutural da vasopressina



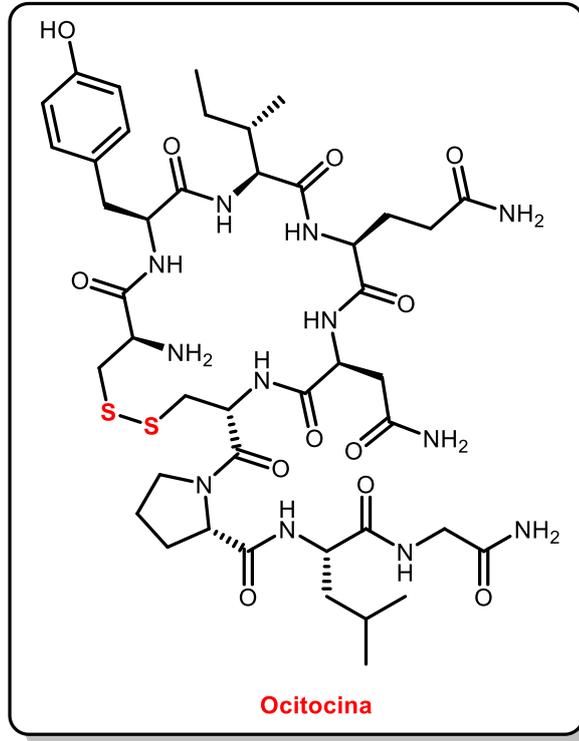
**Fonte:** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 644076, Lypressin. Adaptado.

A ocitocina é um produto natural encontrado na *Oxystelma esculentum* e teve suas propriedades de contratilidade uterina identificada pela primeira vez em 1906 por Sir Henry H.<sup>137</sup>

Em 1950, Vincent du Vigneaud obteve a molécula de ocitocina de forma sintética, sendo agraciado com prêmio Nobel por tal façanha.<sup>137</sup>

Hormônio neuro-hipofisário formado por nove aminoácidos com uma ponte dissulfeto entre os resíduos de cisteína (**Cys**) 1 e 6. A seguir está representada a estrutura química da molécula do hormônio neuropeptídeo ocitocina (**figura 25**).

**Figura 25.** Representação da fórmula química estrutural da ocitocina



**Fonte:** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 439302, Oxytocin. Accessed July 9, 2024. Adaptado.

É um hormônio nonapeptídeo cíclico com sequência de aminoácidos: **cisteína**-tirosina-isoleucina-glutamina-asparagina-**cisteína**-prolina-leucina-glicina-amida (**Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>**, ou **CYIQNCPLG-NH<sub>2</sub>**), principal hormônio da contração uterina e da ejeção de leite, substância que se origina na hipófise posterior, esse hormônio também atua como um neurotransmissor no cérebro.<sup>137</sup>

A ocitocina e a vasopressina, importantes dissulfetos (neuropeptídeos hipotalâmicos), neurotransmissores presentes no hipotálamo e medula espinhal, envolvidos na função cardiovascular.

Hormônios correlacionados com os neurônios pré-ganglionares simpáticos que expressão receptores para esses respectivos neurotransmissores. Os mesmos causam efeitos cardioaceleradores e depressores na medula espinhal.<sup>40,41,42</sup>

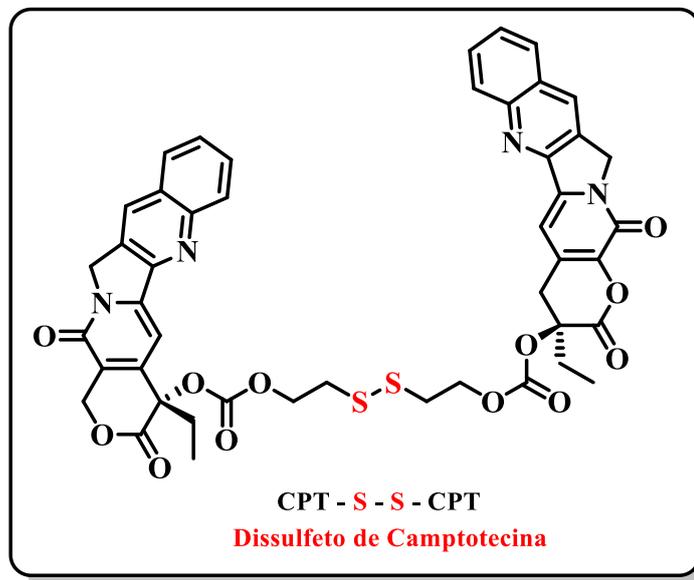
A ocitocina desempenha uma função importante no fisiologismo da ereção peniana e em todas as etapas do ato sexual: motivação, excitação e prazer sexual.<sup>40,41,42</sup>

Esses hormônios também regulam comportamentos sociais e emocionais complexos nos seres humanos. A ocitocina diminui o estresse e ativa comportamentos pró-sociais, como confiança, empatia e generosidade.<sup>40,41,42</sup>

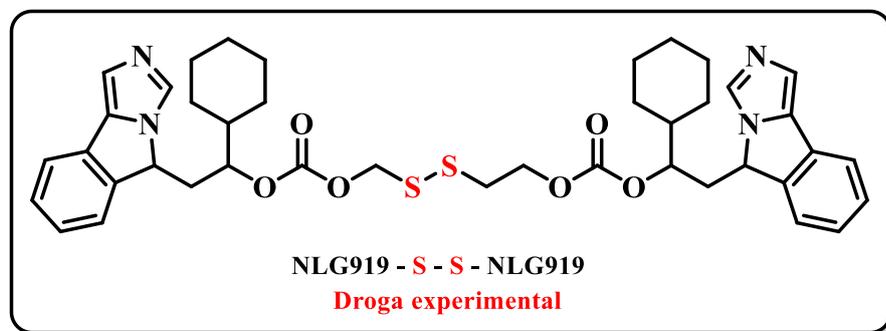
A vasopressina, promove respostas de agressão, stress e medo diante de estímulos sociais. Existem evidências do envolvimento desses dois hormônios neuropeptídeos na síndrome do autismo.<sup>40,41,42</sup>

No tópico seguinte será realizada uma abordagem dinâmica entre as ligações de dissulfetos dos compostos orgânicos e as células tumorais. Serão apresentados os dissulfetos orgânicos usados no tratamento clínico de doenças cancerígenas. Abaixo está representada a fórmula química estrutural do dissulfeto simétrico, dissulfeto de camptotecina e dissulfeto simétrico experimental, dissulfeto de NLG919 (**figura 26**).

**Figura 26.** Estrutura química de importantes dissulfetos pró-drogas anticâncer.



Fonte: Q. Wang, J. Guan, J. Wan, and Z. Li, RSC Adv., 2020, vol. 10, no. 41, pp. 24397. Adaptado.



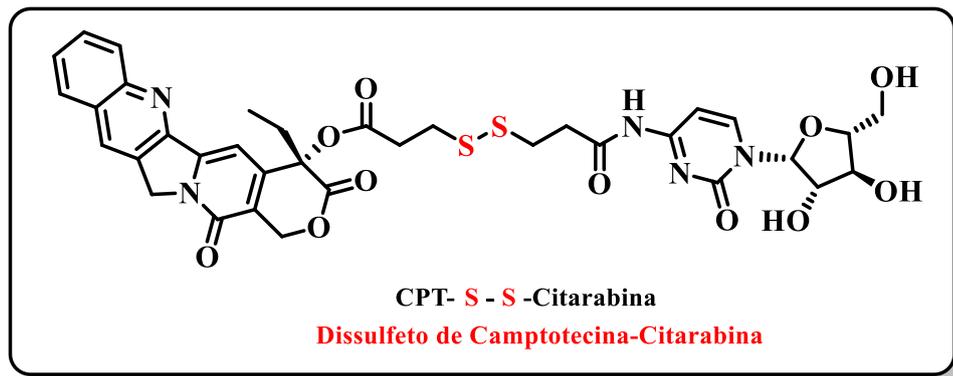
Fonte: Vogt, A.; Tamura, K.; Watson, S.; Lazo, J. S., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 294 (3), 1070–1075. Adaptado.

A quimioterapia é o tratamento de primeira escolha para a cura do câncer, porém esse tratamento apresenta uma série de limitações, como baixa eficiência no sítio de ação e efeitos colaterais relevantes. Uma alternativa para superar tais obstáculos é a administração de medicamentos direcionados com o objetivo principal é melhorar a biodisponibilidade destes fármacos e assim reduzir o número de células com alterações celulares consideradas malignas.

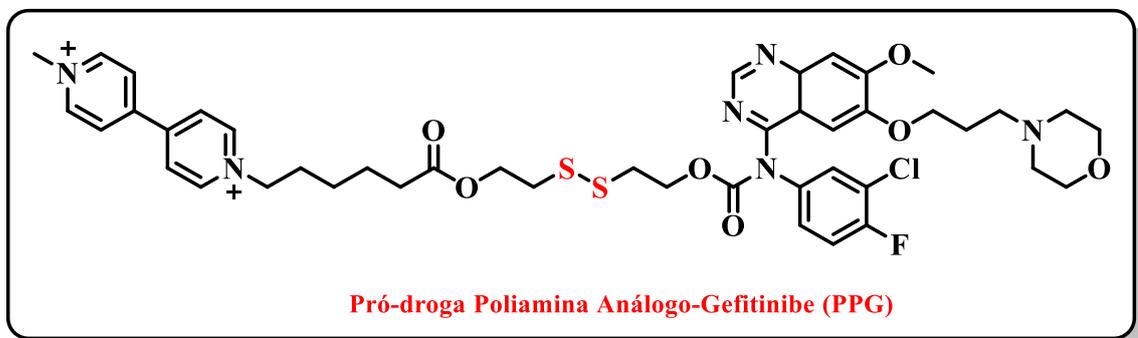
Unir unidades de tióis com estruturas funcionais iguais ou diferentes, através de pontes de dissulfetos, forma pró-fármacos com propriedades anticâncer. As ligações de dissulfetos podem ser clivadas com certa facilidade o que tornar os dissulfetos compostos com potencial para tornar-se pró-drogas antitumorais.<sup>43-46</sup>

A seguir estão representadas as fórmulas químicas estruturais dos dissulfetos não simétricos: dissulfeto de camptotecina-citarabina, dissulfeto poliamina análogo-gefitinibe (PPG) e dissulfeto de imidazol-butan-2 (**figura 27**).

**Figura 27.** Estrutura química de outros importantes dissulfetos pró-drogas antitumorais.

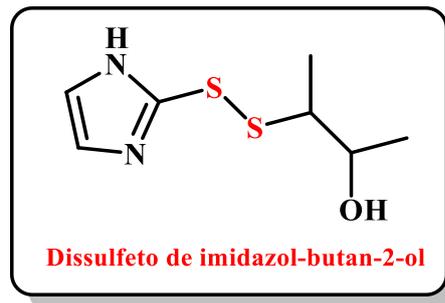


**Fonte:** Q. Wang, J. Guan, J. Wan, and Z. Li, RSC Adv., **2020**, vol. 10, no. 41, pp. 24397. Adaptado.



**Fonte:** Theranostics, **2018**, vol. 8, no. 8, pp. 2217. Adaptado.

Dissulfetos de imidazoila exibem atividade anticâncer.<sup>20</sup>



Imidazoil com atividade anticâncer

**Fonte:** Irfan, A.; Batool, F.; Zahra Naqvi, S. A.; Islam, A.; Osman, S. M.; Nocentini, A.; Alissa, S. A.; Supuran, C. T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, 35 (1), 265–279. Adaptado.

A dinâmica e o mecanismo de ação entre tióis-dissulfetos e as moléculas das células cancerígenas apresenta a seguinte sequência química lógica: a estabilidade do tiolato ocorre pelo declínio do pKa da cisteína através dos grupos de retirada de elétrons ou cargas positivas próximas que aumentam o grau de troca tiol-dissulfeto. As barreiras entrópicas das ligações de dissulfetos (**LDS**), formam ligações estáveis permitindo o tratamento de células cancerígenas. Quando duas cisteínas se aproximam nos estudos de sequência primária, a barreira entrópica e a liberdade conformacional são reduzidas e suas orientações permitem a formação das ligações de dissulfetos (**LDS**).<sup>57</sup>

Os compostos organossulfurados têm diversas aplicações em química farmacêutica. As interações calcogênio-calcogênio intra e intermoleculares derivadas de orbitais não ligantes com pares de elétrons solitários estão ganhando atenção devido ao comportamento especial dos compostos de enxofre.<sup>139</sup>

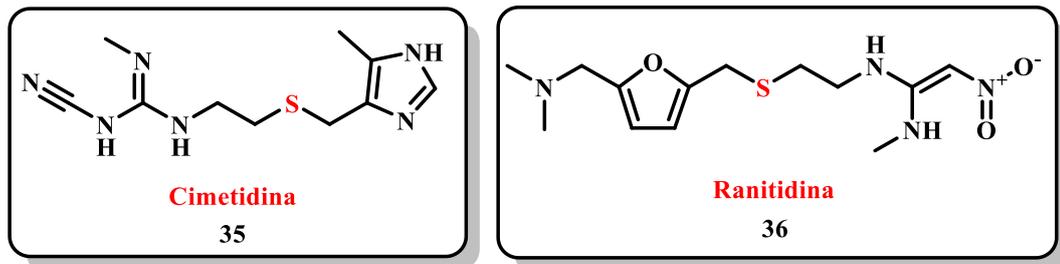
A síntese de compostos organossulfurados de interesse é dificultada pelas diferentes reatividades do elemento enxofre, essas reatividades variáveis são ocasionadas pelas mudanças no estado de valência do átomo de enxofre, S(II), S(IV) e S(VI). O resultado disso tudo é uma demanda contínua por métodos sintéticos que permitam a preparação de uma intensa gama de compostos com enxofre na sua estrutura química.<sup>139-140</sup>

O elemento químico enxofre também está presente na composição de medicamentos protetores de mucosa gástrica. Subsequentemente serão feitas as descrições desses fármacos clínicos cujo o uso já está bem estabelecido nos protocolos de terapêutica médica.

Os protocolos médicos e clínicos mais importantes para o controle da acidez estomacal perpassam pelo uso de medicamentos à base de **monossulfetos** e de **sulfóxidos**, compostos orgânicos que têm enxofre na sua composição química.

A seguir estão representadas as fórmulas químicas estruturais de compostos monossulfetos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, as moléculas da cimetidina e da ranitidina (figura 28).

**Figura 28.** Estrutura química de monossulfetos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>



#### FÁRMACOS MONOSSULFETOS

**Fonte:** Santos, F. A.; Rao, V. S. Fármacos Para o Controle Da Acidez Gástrica e Protetores Da Mucosa. *Sist. Dig. Integr. Básico-Clinica* **2016**, 645–670. Adaptado.

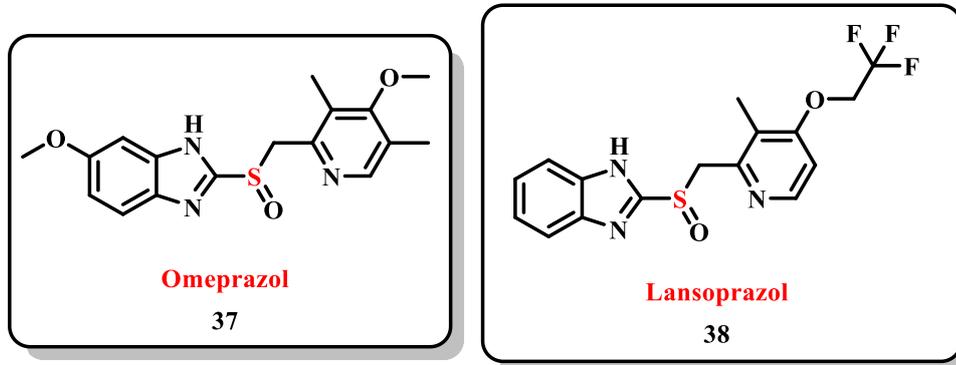
Os fármacos protetores de mucosa e têm modos de ação diferentes. No primeiro mecanismo de ação desse grupo de medicamentos, essas moléculas são antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> da histamina, são bloqueadores H<sub>2</sub> que inibem de forma seletiva e competitiva a ligação da histamina aos receptores H<sub>2</sub> gástricos reduzindo a secreção ácida pelas células parietais.

Já no segundo mecanismo de ação as moléculas são inibidoras da bomba de prótons (IBPs). Os IBPs inibem, irreversivelmente, a H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (bomba de prótons) gástrica, que realiza a etapa final da secreção ácida.<sup>50-55</sup>

A seguir estão representadas as fórmulas químicas estruturais de compostos sulfóxidos inibidores de bombas de prótons (H<sup>+</sup>), as moléculas do omeprazol e lansoprazol (figura 29).

**Figura 29.** Estrutura química dos sulfóxidos inibidores de bombas de prótons ( $H^+$ )

FÁRMACOS SULFÓXIDOS



**Fonte:** Santos, F. A.; Rao, V. S. Fármacos Para o Controle Da Acidez Gástrica e Protetores Da Mucosa. *Sist. Dig. Integr. Básico-Clinica* **2016**, 645–670. Adaptado.

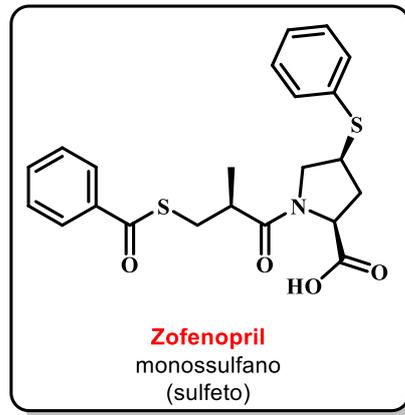
Doenças como refluxo gastroesofágico, úlcera péptica e síndrome de Zollinger–Ellison ocorrem por excesso de secreção ácida e lesam gravemente à mucosa. Esses medicamentos pertencentes ao grupo dos compostos organossulfurados (monossulfetos e sulfóxidos), são imprescindíveis para tratamento e cura das doenças supracitadas.<sup>50-55</sup>

Estudar os compostos que têm enxofre como elemento central na sua composição é importante, assim como conhecer suas estruturas químicas e nomenclaturas.

Os compostos orgânicos com ligações **S–S**, são chamados de dissulfetos ou de dissulfanos, e têm certa especificidade na sua bioquímica. Dissulfanos e polissulfanos são compostos covalentemente unidos do tipo **R–S<sub>n</sub>–R** (**n** = 2, 3 ...) de acordo com a nomenclatura recomendada pela IUPAC.<sup>49</sup> As moléculas que serão apresentadas a seguir são exemplos de compostos sulfurados que pertencem aos grupos de sulfanos e polissulfanos de acordo com a IUPAC.

O zofenopril é um medicamento contendo enxofre pertencente à classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (**ECA**). O zofenopril é metabolizado como S-zofenoprilato, que é um inibidor ativo da **ECA**.<sup>141</sup> Abaixo está representada a fórmula química estrutural do zofenopril, um importante monossulfeto.

**Figura 30.** Representação da estrutura química do sulfeto zofenopril

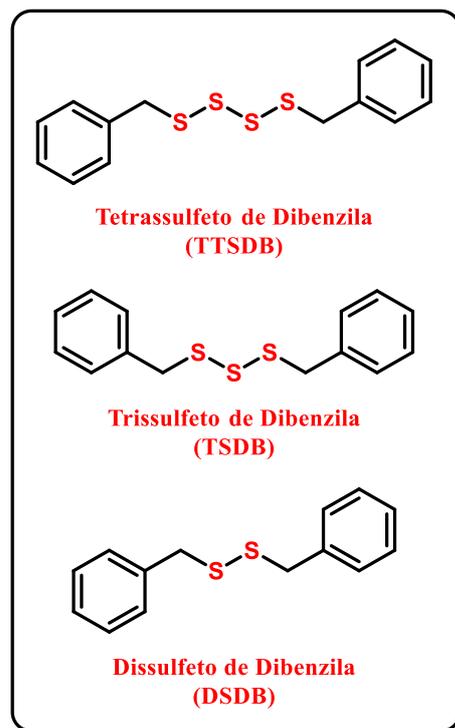


**Fonte:** Gojon, G.; Morales, G. A., *Antioxid. Redox Signal.* **2020**, 33 (14), 1010–1045.

Tetrassulfeto de dibenzila (**DBTTS**), trissulfeto de dibenzila (**DBTS**) e dissulfeto de dibenzila (**DBDS**) são compostos orgânicos de enxofre (**COS**) bioativos isolados de extratos de raízes e folhas do arbusto perene selvagem *Petiveria alliacea L*, conhecido como “anamu”, “apacina” e “erva daninha-da-guiné”; endêmico da Floresta Amazônica.<sup>141</sup>

A seguir estão representadas as fórmulas químicas estruturais das moléculas de polissulfanos: tetrassulfano (tetrassulfeto) de dibenzila, trissulfano (trissulfeto) de dibenzila, dissulfano (dissulfeto) de dibenzila (**figura 31**).

**Figura 31.** Estruturas química de importantes polissulfanos



**Fonte:** Gojon, G.; Morales, G. A., *Antioxid. Redox Signal.* **2020**, 33 (14), 1010–1045.

A química dos polissulfanos orgânicos está relacionada à de seus derivados oxidados. Portanto, as espécies de óxido de sulfano caracterizam-se por apresentar até quatro átomos de enxofre na cadeia. Principais compostos organossulfurados e sua nomenclatura usual e oficial: Sulfeto (monossulfano) **R-S-R**, dissulfeto (dissulfano) **R-S-S-R**, sulfóxido (óxido de monossulfano) **R-S(O)-R**, trissulfeto (trissulfano) **R-S-S-S-R**, tetrassulfeto (tetrassulfano) **R-S-S-S-S-R**.

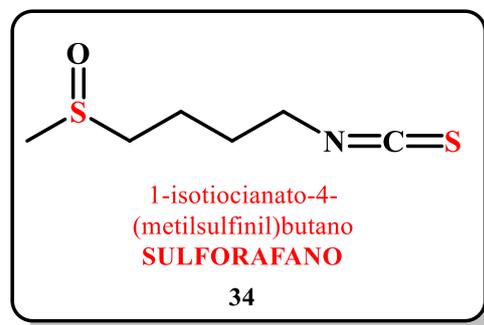
Os compostos orgânicos de enxofre (COS) de baixo peso molecular, têm odor desagradável e são encontrados em muitos produtos naturais.

O sulforafano tem uma estrutura química de 4-metilsulfinilbutil isotiocianato ou 1-isotiocianato-4-metilsulfinilbutano. Substância química que ocorre em plantas na forma de precursor biológico inativo, a glucorafanina. Este precursor pertence ao grupo de fitoquímicos glucosinolatos que são rapidamente convertidos em isotiocianato através da enzima mirosinase.

O glucosinolato como a glucorafanina (precursor do sulforafano), ocorre em concentrações elevadas em vegetais crucíferos como as plantas jovens de brócolis, a couve de Bruxelas e o repolho. Os vegetais devem ser consumidos sem serem processados (cozimento em geral, cozimento a vapor ou tratamento por micro-ondas) pois tais processos degradam a enzima conversora mirosinase.<sup>142</sup>

A seguir está representada a fórmula química estrutural do sulforafano conhecido pelo nome 1-isotiocianato-4-metilsulfinilbutano (**figura 32**).

**Figura 32.** Estrutura química do isocianato sulforafano



**Fonte:** Vanduchova, A.; Anzenbacher, P.; Anzenbacherova, E., *J. Med. Food* **2018**, 22 (2), 121–126.

Os compostos de enxofre como os dissulfetos durante toda a existência da humanidade estiveram na lista de alimentos, de chás e de fitoterápicos usados para o tratamento de doenças.

Com o advento de novas tecnologias e o desenvolvimentos das ciências, foi possível transformar esses produtos naturais em moléculas e produtos sintéticos isolados de forma mais eficaz e eficiente para a produção de medicamentos industrializados.

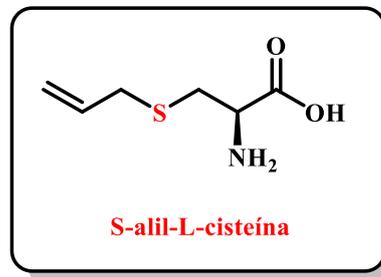
O composto S-alil-L-cisteína (SAC), de fórmula molecular ( $C_6H_{11}NO_2S$ ) é um aminoácido que contém enxofre na sua estrutura química. Monossulfeto abstraído em maior concentração das plantas *Allium*, como a espécie de alho (*Allium sativum*, *Liliaceae*).<sup>123</sup>

O SAC tem efeitos antioxidantes potentes, evita o estresse oxidativo e danos causados por radicais livres, traz muitos benefícios para pessoas com doenças cardiovasculares, diabetes e câncer (o estresse oxidativo contínuo causa a progressão da doença).<sup>123</sup>

Esse composto (SAC) também tem efeitos anti-inflamatórios, que previnem e controlam inflamação crônica, como artrite, asma e doença de Alzheimer. É uma substância química e fisiologicamente impressionante, além de possuir múltiplas qualidades farmacológicas.<sup>123</sup>

Abaixo está descrita a fórmula química estrutural da molécula do monossulfeto S-alil-L-cisteína (**figura 33**).

**Figura 33.** Representação da estrutura química do S-alil-L-cisteína



**Fonte:** Rais, N.; Ved, A.; Ahmad, R.; Kumar, M.; Deepak Barbhai, M.; Radha; Chandran, D.; Dey, A.; Dhumal, S.; Senapathy, M.; Deshmukh, V. P.; Anitha, T.; Balamurugan, V.; Lorenzo, J. M., *J. Funct. Foods* **2023**, *107*, 105657. Adaptado.

Alguns produtos naturais estão na forma de tiol-dissulfetos como no exemplo das moléculas do tiol alílico sendo convertida em dissulfeto de dialila, composto inibidor da atividade da enzima tirosinase (enzima que controla a síntese da melanina que em contato com os raios solares causa distúrbios dermatológicos como sardas, melasma e manchas senis).<sup>19</sup>

A seguir está representada a rota sintética da conversão do tiol alílico em dissulfeto de dialila (**esquema 32**).



solventes tóxicos, metais pesados e temperaturas elevadas e que também não causem danos ao meio ambiente.

Durante todo o processo de execução do trabalho, desde a escolha das condições reacionais, passando pela otimização da reação e construção dos dissulfetos derivados (escopo reacional), a escolha do solvente foi questionada. Nas etapas de avaliação e arguição sobre a nova metodologia utilizada no trabalho, novamente a escolha do solvente foi verificada, e o grande questionamento que se fez, é se a água seria o solvente mais verde ou se haveria outro solvente tão verde quanto a água para ser utilizado? Tentando elucidar tal dúvida foi abordada de forma abreviada a literatura que afirma que a água é o solvente mais verde que existe e as razões científicas para essa afirmação serão elencadas a seguir.

A extração líquido-líquido (**ELL**) ou extração por solvente é um importante método de separação em função das suas vantagens, como facilidade de uso, alta eficiência e alta seletividade.<sup>131</sup>

A necessidade de reduzir o impacto ambiental causado pelo uso de solventes em processos de produção ou extração química permeia a definição de solvente verde. Fatores como preocupações com saúde e segurança, efeitos indiretos da produção, uso e descarte, o esgotamento de recursos não renováveis, potencial reciclagem de solventes e consumo de energia em sua síntese, reciclagem e tratamento de resíduos, são levados em consideração para cancelar se um solvente tem a qualidade para ser um solvente verde. A água é um único solvente que atende a esses pré-requisitos.<sup>132</sup>

A água é considerada o solvente universal por sua capacidade de formar uma solução com diferentes tipos de substância.<sup>128</sup> Essa espécie química especial apresenta na sua estrutura molecular regiões positivas e negativas, o que permite que a mesma se associe de forma eficiente com outras moléculas de carga elétrica contrária.<sup>129</sup> A água é conhecida como solvente para todos, e como o solvente mais verde, por ser abundante, natural, de baixo custo, onipresente e pronto para uso.<sup>127-129</sup>

Outras propriedades que tornam água única e diferente dos demais solventes: a capacidade de absorção calorífica elevada, torna a água um tampão de calor favorável, melhorando a quimiosseletividade e a regioseletividade das soluções, favorecendo o aumento do rendimento reacional.<sup>133</sup>

A água possui uma constante dielétrica elevada (rapidez com que um campo elétrico pode polarizar a molécula da água no vácuo). Ocorre o alinhamento dos dipolos na ligação de

hidrogênio, gerando alta polaridade do solvente. Em pressões e temperaturas elevadas, a polaridade da água diminui, fazendo a rede de ligações de hidrogênios falhar, aumentando a solubilidade do composto orgânico.<sup>134</sup>

Rideout e Breslow em 1980 relataram que as reações de Diels-Alder foram aceleradas com água como solvente. Em algumas reações de Diels-Alder a seletividade foi aumentada em soluções e suspensões aquosas.<sup>129</sup>

Narayan et al mostraram que o “efeito na água” promove a solubilidade parcial de reagente sólidos pouco solúveis e acelera a velocidade da reação (apenas flutuar reagentes orgânicos insolúveis “na água” ou usar uma quantidade mínima de solvente orgânico). Nas reações, onde o produto obtido pós-reação tem baixa solubilidade em água, a separação subsequente do produto só precisa de separação de fase simples sem a necessidade de agentes de separação ou solventes adicionais.<sup>129</sup>

Com o desenvolvimento de reações com modelagens adequadas, a uso da água como solvente elimina os processos de proteção-desproteção de grupos funcionais aumentando a eficiência sintética. A exploração de novas reações químicas em água elucida novas reatividades, e enriquece o repertório reacional dos químicos sintéticos.<sup>127-135</sup>

Quando houver dificuldade na solubilidade de moléculas orgânicas em água, a solução é projetar um sistema catalítico bifásico onde o catalisador é solúvel em água; Assim, o produto orgânico pode ser facilmente separado por separação de fases simples, e a solução aquosa do catalisador pode ser recuperada para uso repetido, um elegante processo de reciclabilidade.<sup>127-135</sup>

Devido à sua natureza não tóxica e não inflamável, soluções de resíduos aquosos contendo contaminantes inócuos mediante tratamento adequado podem ser descarregadas diretamente de volta ao meio ambiente.<sup>127-135</sup>

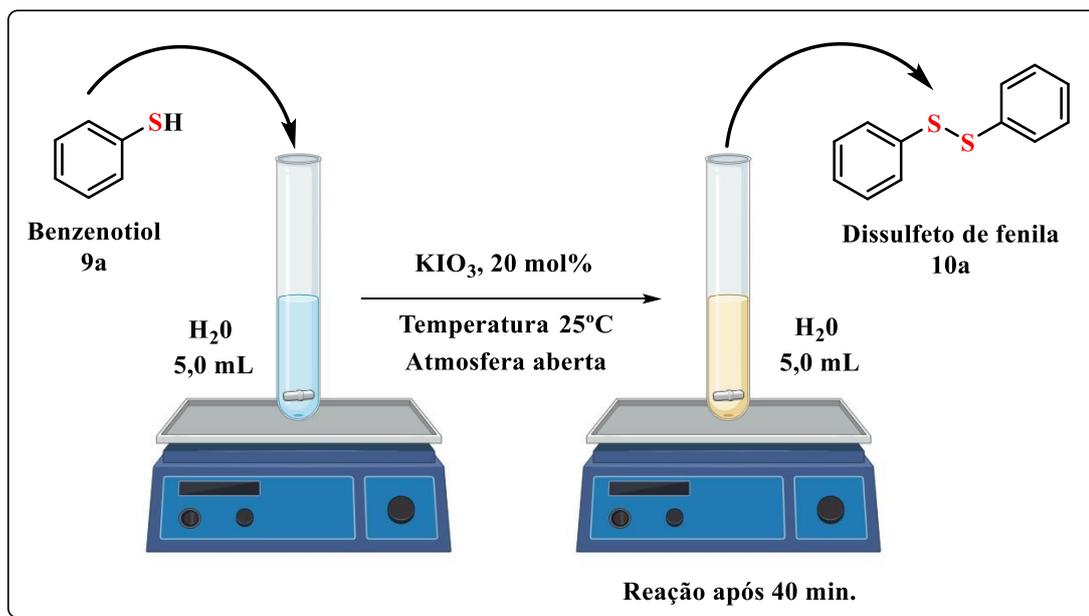
O uso da água como solvente ambientalmente amigável com certeza estará presente nas reações, extrações e separações químicas do futuro. Por todos os motivos supracitados o solvente de escolha para esta reação de oxidação de tióis à dissulfetos foi a água, solvente verde.

### 3.1. SÍNTESE “ECO-FRIENDLY” DE DISSULFETOS

A seguir estão representados os materiais e reagentes usados no esquema básico da oxidação seletiva de tióis à dissulfetos. Equipamentos e materiais: agitador magnético, barra magnética, tubo de ensaio de 10 ml. Reagentes: benzenotiol (tiol), óleo incolor, água destilada e iodato de potássio. Após o tempo reacional houve formação do produto, um sólido branco na forma de cristais. Antes do início da reação, tem-se uma mistura heterogênea de óleo (tiol) e água destilada formando um sistema bifásico, após o tempo reacional da otimização, observou-se um novo sistema bifásico, uma fase líquida incolor e um fase sólida na forma de precipitado branco.

No esquema abaixo será apresentado o modelo reacional para oxidação de tióis à dissulfetos realizado nesse estudo experimental (**esquema 33**).

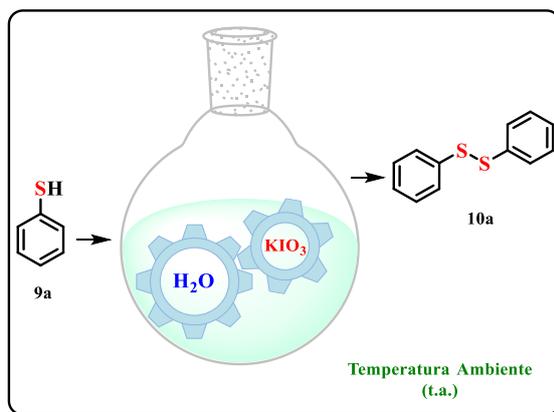
**Esquema 33.** Modelo reacional da oxidação do benzenotiol



Infográfico composto pelo material de partida (MP), benzenotiol, meio reacional, formado por água como solvente verde, o sal inorgânico iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>), como catalisador e oxidante suave, ambos em um tubo de ensaio de 10 mL, onde ocorre a conversão do tiol em dissulfeto de difenila à temperatura ambiente e em atmosfera aberta.

Nessa reação oxidativa de tióis orgânicos à dissulfeto de diorganoíla, a metodologia propõe uma síntese orgânica ambientalmente adequada e mais amigável.

**Esquema 34.** De tióis a dissulfetos, uma síntese amigável

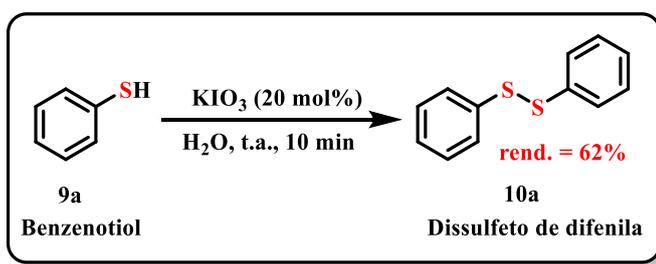


As primeiras reações testes realizadas estão norteadas e inspiradas em estudos prévios sobre a temática dos potenciais redox em compostos orgânicos que contêm enxofre (S) presentes nas literaturas de referências<sup>35-39,144</sup>, com o objetivo de encontrar as melhores condições reacionais para a formação do produto desejado.

No primeiro teste de bancada foi utilizado o benzenotiol (**9a**) como material de partida, o substrato padrão, na quantidade de 1,0 mmol, na presença de 20 mol% de KIO<sub>3</sub>, 5mL de água destilada como solvente, à temperatura ambiente sob atmosfera aberta.

Após 10 minutos de reação, foi observado a formação de um precipitado branco, que *a posteriori* foi caracterizado e identificado como dissulfeto de difenila (**10a**), este produto foi isolado por coluna cromatográfica e identificado por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, obtendo-se um rendimento de 62% (**esquema 35**).

**Esquema 35.** Equação química do teste preliminar da oxidação de tióis à dissulfetos

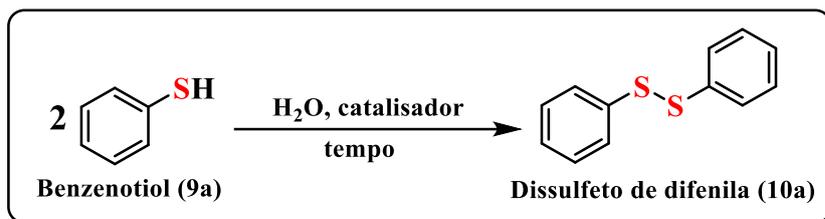


Considerando o resultado obtido como promissor, partiu-se para um estudo sistemático a fim de se determinar a condição ótima de formação do produto (**10a**). Os resultados obtidos serão abordados nas sessões a seguir.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS

**Tabela 1.** Otimização das Condições Reacionais



Entrada <sup>[a]</sup>	Catalisador (mol%)	Tempo de reação (min.)	Rendimento (%) <sub>[b]</sub>
1	-	30	-
2	I <sub>2</sub> (20)	30	18
3	NaI (20)	30	12
4	KI (20)	30	15
5	KIO <sub>3</sub> (20)	10	63
6	KIO <sub>3</sub> (20)	20	96
7	KIO <sub>3</sub> (20)	30	100
8	KIO <sub>3</sub> (15)	40	90
9	NaIO <sub>3</sub> (20)	30	100
10	KIO <sub>3</sub> (25)	30	99

[a] Condições: **9a** (1,0 mmol), catalisador (mol%), H<sub>2</sub>O (5 mL), tempo de reação (minutos), temperatura (25 °C). [b] Rendimento do produto **10a**, isolado por cromatografia em coluna.

Inicialmente foram avaliados diferentes catalisadores (I<sub>2</sub>, NaI, KI, NaIO<sub>3</sub>, KIO<sub>3</sub>) para a síntese do (**10a**), sendo o NaIO<sub>3</sub> e o KIO<sub>3</sub> os catalisadores que apresentaram a maior eficiência nas condições pré-estabelecidas.

A escolha do iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>) em detrimento ao iodato de sódio (NaIO<sub>3</sub>), como catalisador padrão da reação, perpassa pela popularidade do uso do sal iodato de potássio na suplementação alimentar do seres humanos como será demonstrado a seguir. Na

reações biológicas o iodato de potássio se faz presente coisa que não acontece com o iodato de sódio.

Este trabalho tem a intenção de demonstrar que o sal iodato de potássio está presente em reações bioquímicas de sistemas biológicos e que esse mesmo sal pode ser utilizado em reações sintéticas de oxidação de moléculas orgânicas de tiol para convertê-las em dissulfetos numa bancada de laboratório.

A seguir algumas citações da literatura sobre a importância do iodato de potássio na alimentação dos seres humanos.

A falta de iodo interfere na síntese da tiroxina (molécula orgânica complexa contendo quatro átomos de iodo), importante hormônio da glândula tireóide. A eliminação da deficiência de iodo é conseguida pela adição de 20 a 80 mg/kg de composto de iodo no forma de sal iodato de potássio. O composto iodato de potássio tem uma propriedade indispensável, apresenta maior estabilidade que outras fontes de iodo.<sup>35</sup>

Durante muitos anos o iodato de potássio foi usado como condicionador de massas. Este é adicionado com a finalidade de oxidar grupos sulfidrilas das proteínas da farinha, melhorando assim as propriedades reológicas da massa. Ao oxidar grupos sulfidrilas, o iodato já é reduzido durante a mistura da massa e chega ao consumidor na forma de iodeto.<sup>35</sup>

Na 43ª Conferência Mundial de Saúde (1991), a **FAO** e a **OMS** declararam que o iodato de potássio têm uma longa e ampla história de uso sem efeitos adversos aparentes à saúde. Não existem dados que indiquem riscos toxicológicos decorrentes da ingestão deste sal abaixo do nível da Ingestão Máxima Tolerável. Conclui-se que o iodato de potássio deve continuar a ser utilizado para este importante propósito de saúde pública, as autoridades de saúde recomendam a adição de iodato de potássio no sal de cozinha (OMS, 1996).<sup>35</sup>

Além de todo o apelo alimentício e o biológico na utilização do  $KIO_3$ , que foi o sal de escolha deste estudo experimental, outro aspecto foi levado em consideração, um fator secundário mas não menos importante, o fator econômico. O comparativo entre os valores para adquirir os 2 produtos favorece o uso do  $KIO_3$ . Preço de 100 gramas do iodato de sódio ( $NaIO_3$ ) R\$ 221,31 e o preço de 100 gramas do iodato de potássio ( $KIO_3$ ) R\$137,62 (valores consultados na lista de preços no site [www.labsynth.com.br](http://www.labsynth.com.br)).

Continuando com as análises dos resultados obtidos na **Tabela 2**, pôde-se extrair algumas informações importantes. Observou-se que a reação é totalmente dependente da natureza do catalisador empregado, uma vez que a mesma não se processou na ausência do mesmo. Além disso, foi possível observar que quando se utilizou iodo molecular, bem como

iodetos de sódio e potássio, a formação do produto foi diminuída quando comparada com os iodatos (**Tabela 2**, entradas 2 a 4 *versus* entrada 5). Dessa forma, concluiu-se que o  $\text{KIO}_3$  é o catalisador ideal para a transformação, na quantidade de 20 mol%.

Em seguida, realizou-se a determinação do tempo ideal na formação do produto **10a** (**Tabela 2** entradas 5 a 7). Constatou-se que 30 minutos foi o tempo ótimo para a reação, obtendo-se o produto quantitativamente.

Por conseguinte, avaliou-se o comportamento da reação frente a variação na quantidade de  $\text{KIO}_3$ . Quando se diminuiu a quantidade de catalisador, observou-se um decréscimo no rendimento, de quantitativo para 90%, mesmo quando aumentou-se o tempo de reação para 40 minutos (**Tabela 2**, entrada 8). Adicionalmente, o aumento na quantidade de  $\text{KIO}_3$  para 25 mol% não levou a um resultado melhor que a quantidade de 20 mol %, uma vez que, mesmo que se tenha obtido um rendimento quantitativo, não ocorreu uma diminuição no tempo reacional.

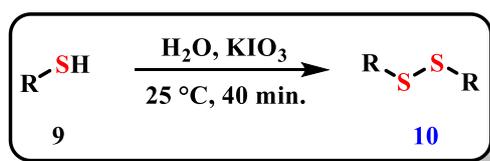
Tendo em vista os dados dispostos na **Tabela 2**, concluiu-se que as condições reacionais ideais para a metodologia consistiam no uso de  $\text{KIO}_3$  como catalisador, na quantidade de 20 mol%, com água como solvente, à temperatura ambiente, sob atmosfera aberta, pelo tempo de 30 minutos (**Tabela**, entrada 7). Assim, os estudos que abrangem o escopo do método bem como a investigação das limitações do mesmo, serão mostrada nas sessões a seguir.

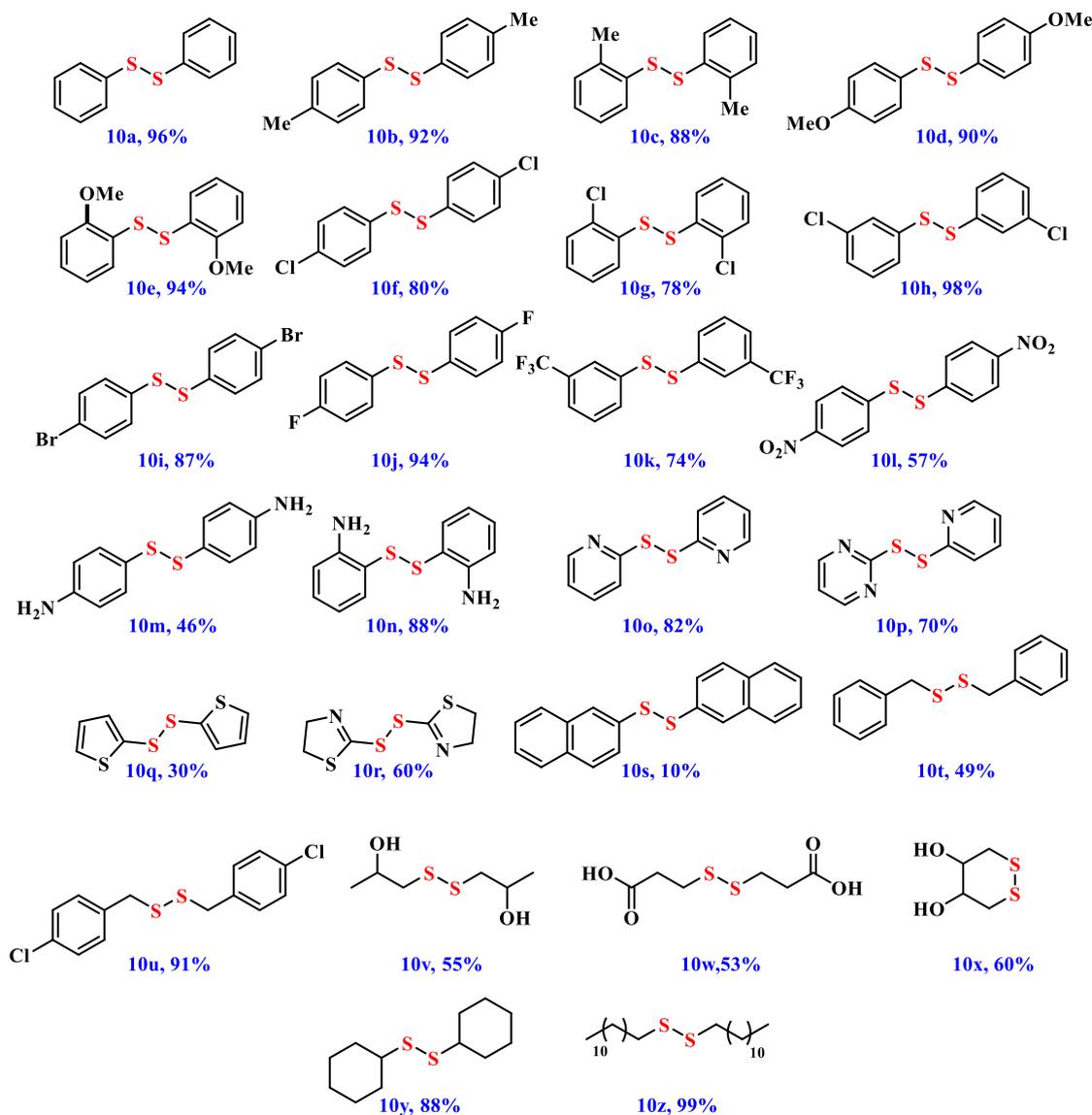
#### 4.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS DE DISSULFETOS DE DIORGANOÍLA

Uma vez determinadas as condições ideais para a formação do dissulfeto de difenila **10a**, iniciou-se a construção do escopo reacional com ampla abrangência molecular, usando diferentes substratos como materiais de partida.

Os resultados obtidos desses estudos estão mostrados resumidamente na **tabela 2**.

Tabela 2. Síntese de derivados dissulfetos<sup>[a, b]</sup>





[a] Condições de reação: 6a (1 mmol), KIO<sub>3</sub> (20 mol%), água destilada (H<sub>2</sub>O, 5 mL), 25 °C, 40 min. [b] Rendimento isolado baseado em 1a.

Os dissulfetos de organoílas obtidos tiveram seus rendimentos com valores que variam de 44% a 96%, o que demonstra ser uma síntese viável. Tais rendimentos justificam um estudo mais minucioso da metodologia sintética supracitada. Os produtos formados têm grupos doadores e retiradores de elétrons, ligados a cadeias aromáticas com e sem heteroátomo, além de cadeias alifáticas, demonstrando assim a versatilidade da reação

A análise da **Tabela 2** mostra que foi possível sintetizar uma série interessante de dissulfetos com diversos grupamentos orgânicos. Em geral, a reação não se mostrou sensível a

efeitos eletrônicos no anel aromático. Além disso, o efeito estérico dos substituintes no anel teve pouca influência no rendimento da reação em comparação com o rendimento do produto (**10a**).

Foi possível sintetizar dissulfetos com grupamentos doadores de elétrons no anel aromático como grupamento metila na posição *para* e *orto*, que forneceram os produtos (**10b**) e (**10c**) em 92 e 88%, respectivamente. Adicionalmente, o dissulfeto de *para*-anisoíla (**10d**) foi sintetizado efetivamente em 90% de rendimento. Ainda, a síntese do dissulfeto com o grupamento metoxila na posição *orto* foi facilmente sintetizado em 94% de rendimento (produto **10e**). A inserção do grupamento cloro, retirador de elétrons foi facilmente estudado, sendo utilizados tióis na posição *para*, *meta* e *orto* gerando respectivamente os produtos (**10f**), (**10g**) e (**10h**) em rendimentos de 78 a 98%. A síntese do produto (**10i**), contendo o átomo de bromo foi possível com o rendimento de 87%. Esse produto se faz muito importante uma vez que o átomo de bromo pode facilmente ser utilizado em outras funcionalizações gerando produtos com maior complexidade estrutural. A síntese de dissulfetos com grupamentos retiradores também foi possível em rendimentos satisfatórios. Assim, o dissulfeto do *para*-fluor de difenila (**10j**) pode facilmente ser obtido em 94% de rendimento. Adicionalmente o dissulfeto (**10k**) contendo o grupamento  $-CF_3$  na posição *meta* foi obtido em 74% de rendimento. Ainda, foi possível obter-se o dissulfeto substituído com o grupamento fortemente retirador de elétrons na posição *para*  $-NO_2$ . Nesse caso, obtivemos o produto de interesse (**10l**) em 57% de rendimento. Acreditamos que esse rendimento se dê pela diminuição da nucleofilicidade do átomo de enxofre ocasionada pelo grupamento nitro, diminuindo-se assim a reatividade do tiol correspondente na síntese do dissulfeto de interesse. Adicionalmente o dissulfeto substituído com o grupamento amina na posição *para* (**10m**) e foi formado em 46% de rendimento. Já o dissulfeto substituído pelo grupamento amina na posição *orto* (**10n**) foi obtido em rendimento maior de 88%. Esse decréscimo do rendimento na formação dos produtos pode estar associado à baixa solubilidade dos reagentes, e não aos efeitos eletrônicos do substituinte no anel aromático.

Dissulfetos contendo grupamentos heteroatomáticos em sua estrutura foram eficientemente sintetizados gerando os produtos de interesse (**10o-10r**) em rendimentos que variaram de 30 a 82%. Os dissulfetos da piridina (**10o**) e da pirimidina (**10p**) foram obtidos em 82 e 70% respectivamente. Entretanto, aspectos referentes a solubilidade do substrato de partida afetaram o rendimento na obtenção do produto (**10q**), que foi obtido em apenas 30%

de rendimento. Já o produto (**10r**), o dissulfeto de 1,2-bis(4,5-dihidrotiazol-2-il), foi obtido em 60% de rendimento.

O uso do grupamento volumoso beta-naftila mostrou uma limitação na síntese do dissulfeto (**10s**), que foi obtido em 10% de rendimento. Esse resultado é atribuído a falta de solubilidade do tiol de partida (naftaleno-2-tiol) em água. Em adição, dissulfetos benzílicos foram facilmente obtidos com bons rendimentos. O produto (**10t**) foi obtido em 49% de rendimento e o produto (**10u**) foi obtido em 91% de rendimento.

O produto (**10s**) não pôde ser obtido com rendimento considerado representativo empregando as condições reacionais otimizadas. Entretanto, a adição de um surfactante neutro ao meio reacional, como o Triton X-100 levou a formação do produto (**10s**) em 72% de rendimento. Essa observação denota que o baixo rendimento obtido do produto (**10s**) na primeira etapa reacional com as condições otimizadas se deu por conta da baixa solubilidade do material de partida no solvente reacional (água).

Já a introdução de um grupamento alquila na síntese dos substratos de interesse se mostrou possível com o dodecanotiol, o qual forneceu o produto (**10z**) em 99% de rendimento. Ainda, o dissulfeto de dicitlohexila (**10y**) foi obtido em 88% de rendimento, o que mostra uma grande tolerância da metodologia a grupamentos alquílicos.

Alguns dissulfetos alquílicos mais complexos também foram sintetizados. Assim, o produto do isopropanol-tiol (**10v**) foi obtido em 55% de rendimento, o tiol do ácido carboxílico, o ácido propanóico-tiol (**10w**) foi obtido em 53% de rendimento. Ainda, o dissulfeto cíclico 1,2-ditiana-4,5-diol (ditiotreitól) (**10x**), importante ditiana, foi sintetizado eficientemente em 60% de rendimento. Esses resultados são importantes, apesar do decréscimo no rendimento, uma vez que forneceu produtos que podem ser facilmente convertidos em produtos mais complexos do ponto de vista estrutural, ou ainda, na formação de produtos com potencial atividade farmacológica.

Acredita-se que esse decréscimo no rendimento em alguns dissulfetos esteja relacionado à solubilidade do substrato de partida, bem como efeitos estéricos do grupamento benzila, por exemplo. Assim, resolvemos repetir as reações que tiveram seus rendimentos percentuais menores, agora empregando o surfactante Triton X-100 para melhorar a solubilidade dos materiais de partida em água, solvente usado nesta reação. Esses resultados serão mostrados no capítulo a seguir.

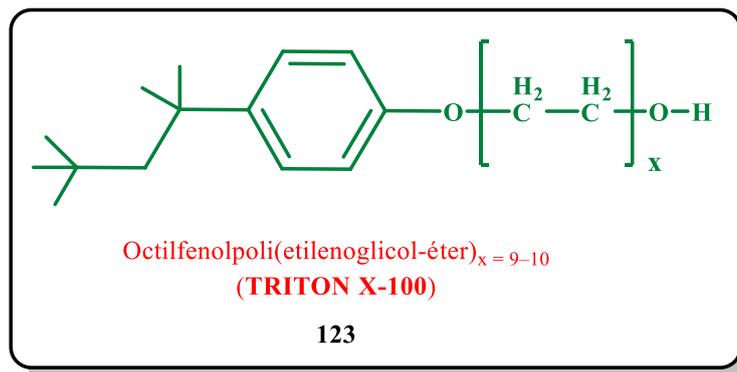
### 4.3. SÍNTESE DE DISSULFETOS FACILITADA POR SURFACTANTE

Os surfactantes têm aplicações industriais, alimentícias, agrícolas, cosméticas e farmacêuticas. Os de origem sintética trazem problemas ambientais e toxicológicos, são recalcitrante e persistente. A solução para este problema está associada ao uso de biosurfactantes. Surfactantes são moléculas anfipáticas ou anfifílicas (hidrofílicas e hidrofóbicas em uma mesma estrutura molecular) com a capacidade de formar agregados denominados micelas. Os detergentes e os sabões têm estas propriedades. Os surfactantes mais eficientes têm uma concentração micelar crítica mais baixa (CMC).<sup>56,57</sup>

Triton X-100 é um derivado de poli(etilenoglicol) que é poli(etilenoglicol) no qual um dos grupos hidroxí terminais foi convertido no éter p-(2,4,4-trimetilpentan-3-il)fenil correspondente. Ele tem um papel como um surfactante não iônico. Misturas de surfactantes não iônicos variando no número de grupos etoxi (oxi-1,2-etanodiol) repetidos. Eles são usados como detergentes, emulsificantes, agentes umectantes, agentes antiespumantes, dentre outras aplicações químicas.<sup>145</sup>

A seguir está representada a fórmula química estrutural do surfurctante neutro 2-[4-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)fenoxi]etanol, triton X-100 (**figura 34**).

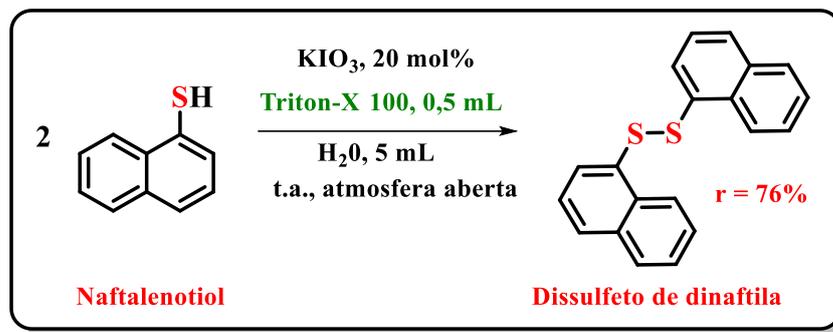
**Figura 34.** Fórmula química estrutural do Triton X-100



O Triton X-100 é um detergente não iônico, usado para solubilizar proteínas na bioquímica, detergente suave e não desnaturante. A série “X” de detergentes Triton são produzidos a partir de octilfenol polimerizado com óxido de etileno. O número **100** refere-se indiretamente ao número de unidades de óxido de etileno na estrutura. O Triton X-100 é um líquido transparente a ligeiramente enevado, incolor a amarelo claro e muito estável.<sup>58,60</sup>

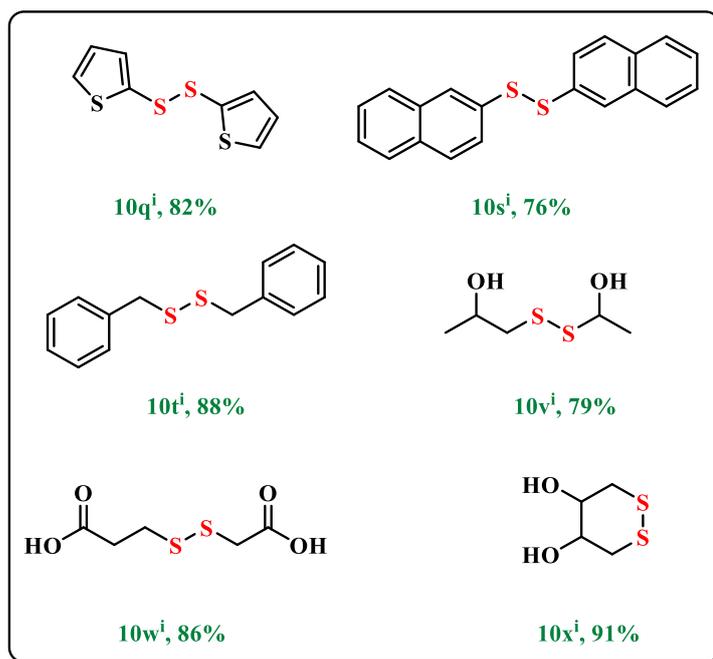
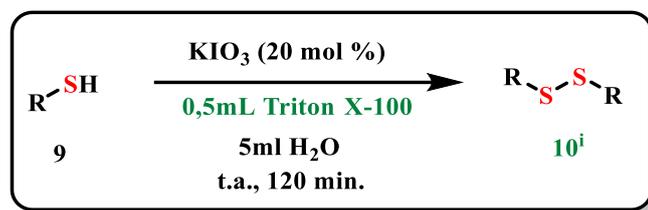
Abaixo está descrita a equação química da reação de oxidação do tiol, naftalenotiol à dissulfeto de naftila nas condições otimizadas usando 0,5 ml do surfactante triton X-100.

**Esquema 36.** Equação química da conversão do naftaleno tiol em dissulfeto de dinaftila usando triton X-100 como facilitador



A reação supracitada foi inicialmente realizada de acordo com as condições otimizadas anteriormente, houve formação do produto em quantidade muito baixa, apresentando grande excesso do naftalenotiol, material de partida. Por ser o naftalenotiol, um reagente muito apolar e com baixa solubilidade em água, imaginou-se que pudessem ser esses os motivos de ter ocorrido a formação do dissulfeto de dinaftila em baixa concentração. Assim utilizou-se uma nova técnica experimental, adicionando o surfactante Triton X-100 ao meio reacional, com o intuito de aumentar a solubilidade do naftalenotiol em água, aumentando a interação reagente-solvente (H<sub>2</sub>O) na presença do catalisador (KIO<sub>3</sub>). A escolha do surfactante Triton X-100 foi por motivos técnicos, por ser um ótimo solubilizante, de fácil manuseio, atóxico. Adicionou-se 120 microL do surfactante Triton X-100 aos 5 mL de água, esperou-se 10 minutos para que ocorresse a formação das micelas e em seguida adicionou-se 160,0 mg de naftalenotiol, aguardar mais 10 minutos de agitação e por último adicionar 42,8 mg (20 mol%) de iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>). Após 120 minutos formou-se um sólido branco, cujo o rendimento obtido para o composto isolado foi 76%. O produto dissulfeto de dinaftila (**10s**) foi identificado e caracterizado por RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H.

Tendo obtido sucesso na síntese do produto (**10s<sup>j</sup>**) com a utilização de surfactante Triton X-100, resolvemos aplicar a metodologia a alguns dissulfetos de diorganoíla que possuíram rendimentos inferiores em decorrência da baixa solubilidade em água dos tióis de partida. Os resultados obtidos encontram-se sumarizados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Síntese de dissulfetos mediada por Triton X-100<sup>[a]</sup>, <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup> Condições de reação: **9** (1 mmol), KIO<sub>3</sub> (20 mol%), água destilada (H<sub>2</sub>O, 5 mL), Triton-X 100 (0,5 mL), 25 °C, 120 min. <sup>[b]</sup> Isolado rendimento baseado em **2a**<sup>i</sup>

O processo de síntese e extração de dissulfetos orgânicos produzidos usando o surfactante como facilitador é semelhante ao método de síntese e extração dissulfetos sem o surfactante e está descrito a seguir.

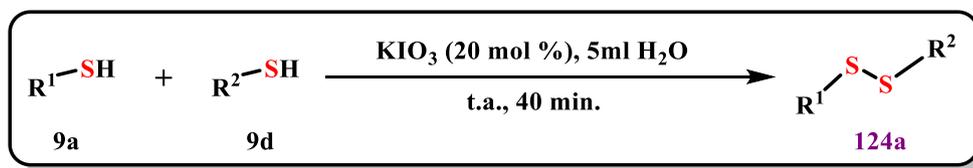
No tubo de ensaio de vidro de 20 mL, foram adicionados naftalenotiol, iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>), Triton X-100 e água, sob agitação durante 120 min a 25 °C. A extração foi feita com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) anidro, filtrada em papel de filtro e o solvente orgânico removido em evaporador rotativo sob pressão reduzida a 40°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel utilizando um sistema de eluição isocrático (hexano).

A análise dos resultados obtidos na **tabela 3** mostram que em todas as ocasiões em que o surfactante triton-X 100 foi empregado, os rendimentos foram aumentados. A síntese do dissulfeto benzílico (**10t<sup>i</sup>**) foi possível e o rendimento obtido foi de 88%. Já o dissulfeto heteroaromático (**10q<sup>i</sup>**) com o grupamento tienila foi obtido em 82%, demonstrando a eficácia do emprego do surfactante para aumento da solubilidade dos substratos de partida. Finalmente, os dissulfetos alquílicos foram empregados na metodologia relatada, onde o dissulfeto (**10v<sup>i</sup>**) foi obtido em 79% de rendimento, o dissulfeto (**10w<sup>i</sup>**) foi obtido em 86% de rendimento, em ambos os casos o aumento do rendimento está associado ao encapsulamento das moléculas dos tióis voláteis de cadeia curta nas micelas geradas pelo surfactante. Já o produto (**10x<sup>i</sup>**) foi obtido em 91% de rendimento, houve sensível aumento da solubilidade com o uso do surfactante. Esses resultados demonstram a eficácia do emprego de um surfactante, junto a metodologia descrita, uma vez que os substratos de partida foram visualmente mais solúveis e mais reativos, e os produtos de interesse foram obtidos em ótimos rendimentos.

#### 4.4. SÍNTESE DE DISSULFETO DE DIORGANOÍLA NÃO SIMÉTRICO

A fim de se estudar ainda mais a eficácia da metodologia desenvolvida, foi realizada a síntese de um dissulfeto não-simétrico (**124a**), isto é, contendo substituintes diferentes ligados aos seus átomos de enxofre. Escolheram-se, para tanto, o benzenotiol e o *p*-metóxi-benzenotiol como materiais de partida. A utilização do composto 4-metóxi-benzenotiol foi uma escolha técnica para facilitar a identificação estrutural do dissulfeto não simétrico formado, através da visualização do sinal do grupo metila nas análises de RMN de próton (<sup>1</sup>H).

**Esquema 37.** Representação genérica da oxidação de tióis diferentes a dissulfeto não-simétrico

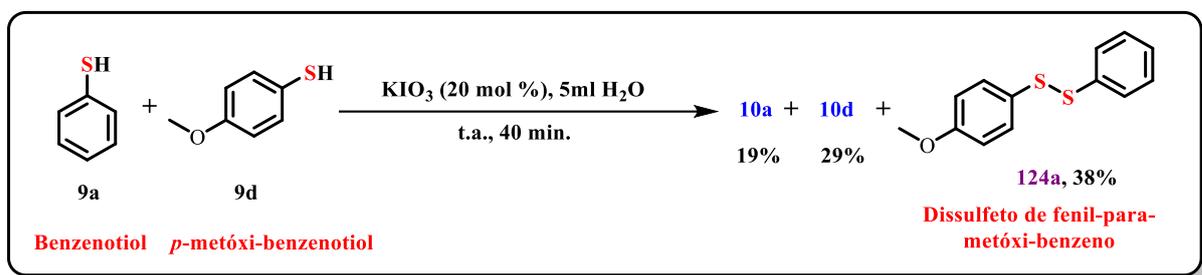


Dissulfetos não simétricos têm relevância biológica na estabilização da estrutura terciária das proteínas, são ferramentas indispensáveis em bioquímica e em química medicinal e biológica, as associações de dissulfetos que apresentam ligantes não simétricos estão presentes no dobramento das proteínas e na síntese de pró-fármacos com hidrofobicidade ou permeabilidade celular aumentadas. Além disso, dissulfetos não simétricos servem como

grupos de proteção, especialmente na química de peptídeos. Dissulfetos simétricos podem ser facilmente formados pelo acoplamento oxidativo de tióis, mas a síntese de dissulfetos heterodímeros dessa forma é complicada pelos subprodutos inevitavelmente formados por homoacoplamento.<sup>145-148</sup>

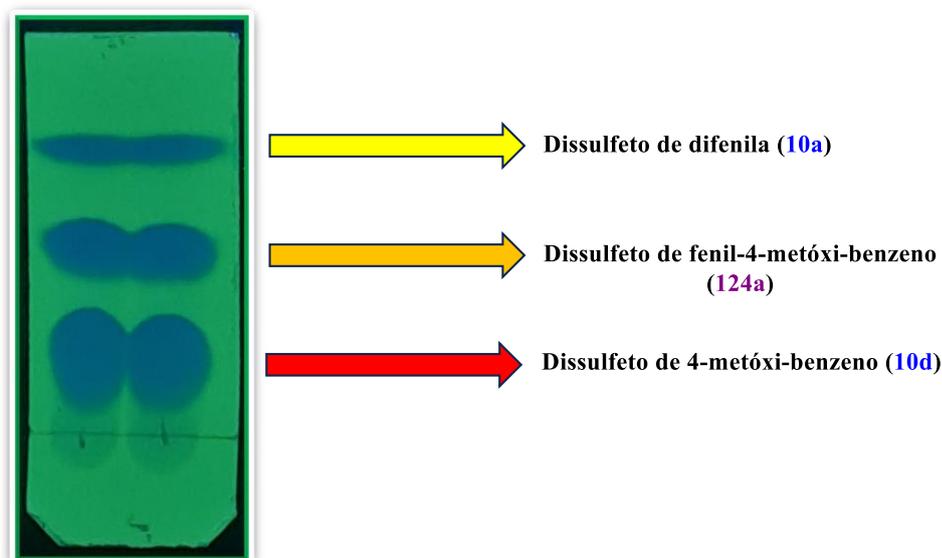
A seguir está descrita a equação química de oxidação de tióis diferentes, benzenotiol e *p*-metóxi-benzenotiol para a formação majoritária do dissulfeto não simétrico, dissulfeto de fenil-*p*-metóxi-benzeno.

**Esquema 38.** Equação da síntese de dissulfetos não simétricos



Esta é uma síntese com mais parâmetros a serem observados, uma vez que foram empregados dois tióis distintos. Misturou-se 1 mmol (105 microL) de benzenotiol (9a) com 1 mmol (126 microL) de *p*-metóxi-benzenotiol (9d), com 20 mol% (43 mg) do catalisador iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>) em 5 mL de água durante 40 minutos à temperatura ambiente e atmosfera aberta.

**Figura 35.** Imagem ilustrativa da plaquinha de CCD da reação entre benzenotiol (9a) e 4-metóxi-benzenotiol (9d)

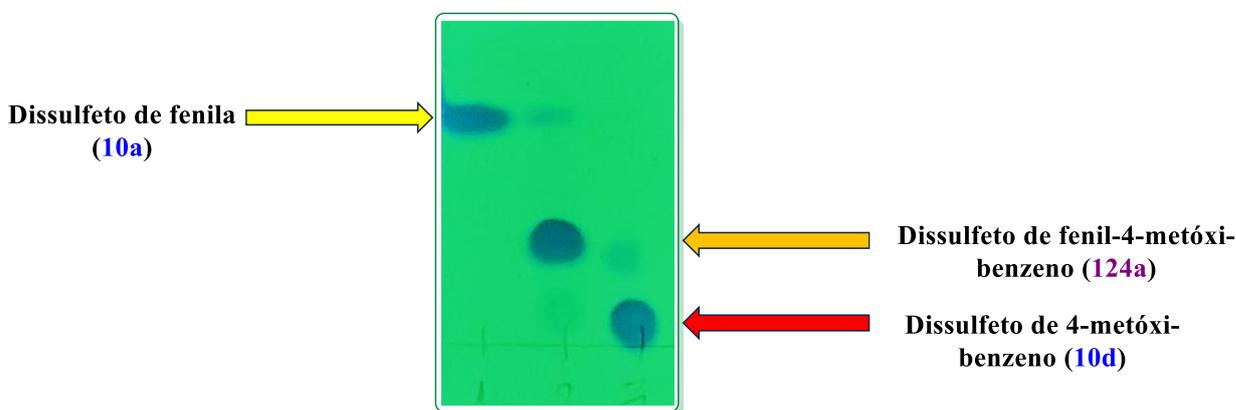


Fase estacionária: sílica gel, eluente: acetato de etila/hexano (1:4), substâncias reveladoras: iodo e solução de vanilina, câmara reveladora de UV

Observou-se a formação dos três produtos possíveis, sendo o produto desejado isolado através de coluna cromatográfica em acetato de etila/hexano (1:4). Posteriormente, o produto foi caracterizado e identificado pelos métodos analíticos de RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  e GC-MS. Obteve-se um rendimento de 38% do composto de dissulfeto de fenil-*p*-metóxi-benzeno – um óleo amarelo (**124a**).

A reação para a formação do dissulfeto não simétrico foi realizada em triplicada, foram obtidos valores semelhantes para os rendimentos dos produtos formados na síntese. Usando as condições otimizadas, os rendimentos encontrados correspondem a 19% de dissulfeto de fenila (**10a**), 29% de dissulfeto de 4-metóxi-benzeno (**10d**) e 38% de dissulfeto de fenil-4-metóxi-benzeno, dissulfeto não simétrico. O menor rendimento de **124a** foi devido à formação simultânea de **10a** e **10d**. A soma dos percentuais dos produtos equivale a 86%, o que significa que o percentual restante, 14%, corresponde aos materiais de partida (**MP**), benzenotiol (**9a**) e 4-metil-benzenotiol (**9d**) que não reagiram.

**Figura 36.** Imagem ilustrativa da plaquinha de CCD com as amostras dos produtos **10a**, **124a** e **10d**, isolados por coluna cromatográfica



Fase estacionária: sílica gel, eluente: acetato de etila/hexano (1:4), substâncias reveladoras: iodo e solução de vanilina, câmara reveladora de UV

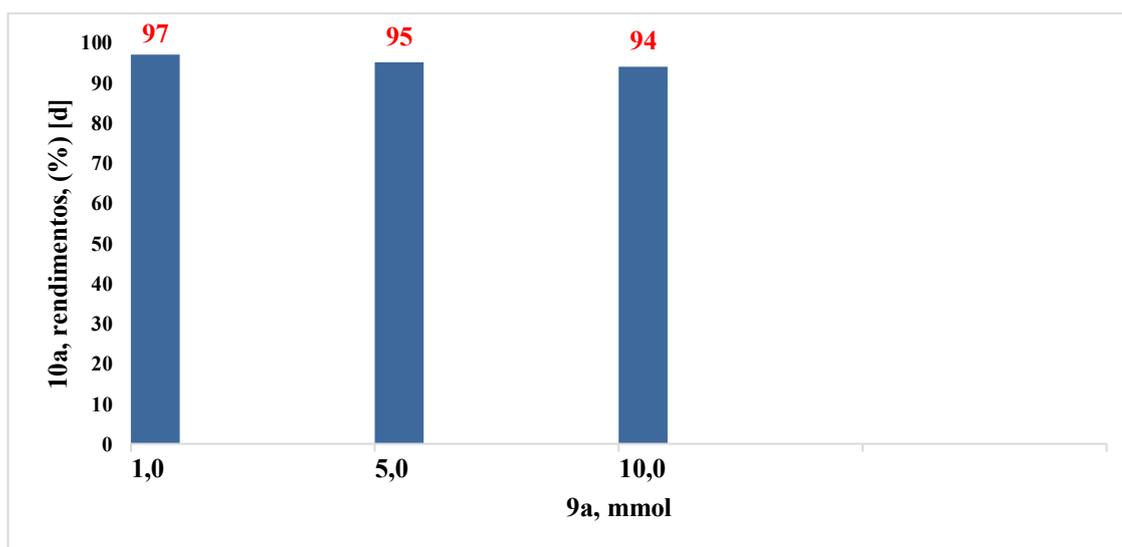
O dissulfeto não simétrico (**124a**) foi obtido em menor rendimento (**38%**), porém o experimento nos incentiva a explorar a possibilidade de uma abordagem única para formação de dissulfetos (*in situ*) e reação subsequente com uma estrutura biologicamente relevante através de uma sulfenilação da ligação C ( $\text{sp}^2$ )-H.

#### 4.5. EXPERIMENTOS DE ESCALONABILIDADE

Para o procedimento em escala Gram usou-se um balão de vidro de 100 mL e foram adicionados benzenotiol correspondente (5,0 mmol ou 10,0 mmol) e água (25 mL para escala de 5,0 mmol ou 50 mL para escala de 10 mmol). A reação foi agitada durante 40 min a 25 °C. Ao final deste período, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada em papel de filtro e o solvente orgânico removido em evaporador rotativo sob pressão reduzida a 40 °C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel utilizando um sistema de eluição isocrático (hexano). No final da etapa de isolamento, o produto dissulfeto de difenila foi obtido como um sólido branco com o respectivo rendimento.

Para mostrar a versatilidade da metodologia descrita, realizaram-se estudos aumentando a escala de reação. Desta forma, quando se aumentou a escala da reação para 5,0 mmol o produto (**7a**) foi isolado com 95% de rendimento. Adicionalmente, o aumento da escala de reação para 10 mmol levou a formação do produto de interesse em 94%. Esses resultados são muito relevantes, uma vez que mostram a versatilidade e aplicabilidade do protocolo, sendo que o mesmo não sofreu perdas significativas no rendimento mesmo quando se aumentou em 10 vezes a escala de reação (**gráfico 1**).

**Gráfico 1.** Rendimentos com aumento na escala de massas reacionais do Benzenotiol



<sup>[a]</sup> **9a** (1,0 mmol), KIO<sub>3</sub> (20 mol%), água destilada (H<sub>2</sub>O, 5 mL), 25 °C, 40 minutos.

<sup>[b]</sup> **9a** (5,0 mmol), KIO<sub>3</sub> (20 mol%), água destilada (H<sub>2</sub>O, 25 mL), 25 °C, 40 minutos.

<sup>[c]</sup> **9a** (10,0 mmol), KIO<sub>3</sub> (20 mol%), água destilada (H<sub>2</sub>O, 50 mL), 25 °C, 40 minutos.

<sup>[d]</sup> Baseado no rendimento isolado **10a**.

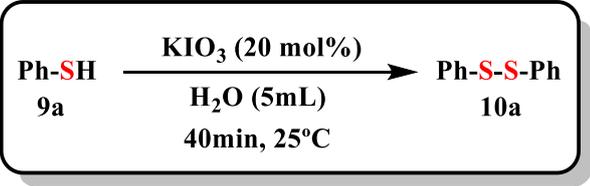
#### 4.6. RECICLABILIDADE DO CATALISADOR

Do ponto de vista ambiental, a reciclagem do catalisador reduz significativamente a energia e os recursos necessários para extrair, refinar, transportar e processar o catalisador.

A reciclagem do catalisador é uma maneira simples e economicamente benéfica de conservar recursos preciosos, gerenciar materiais usados de forma responsável, reduzir o consumo de energia e materiais, além de minimizar a poluição. Esses esforços resultam em um ambiente limpo e contribuem para um futuro mais sustentável.

Para avaliar melhor a eficácia do catalisador para o ciclo catalítico, pensamos uma forma de reutilização do  $\text{KIO}_3$  após a formação dos produtos de interesse. Dessa forma, após um extensivo estudo decidimos que a reutilização do solvente de reação ( $\text{H}_2\text{O}$ ) levaria a reutilização do catalisador no meio reacional. Assim, após realizada a reação para a síntese do dissulfeto de difenila **10a**, extraímos a fase orgânica contendo os produtos de interesse após a lavagem com acetato de etila (3x5 ml). À solução aquosa, foi adicionado novamente o benzenotiol **9a**, transcorrendo-se a reação normalmente. A formação do produto de interesse foi observada em 3 ciclos de reação sem grandes perdas no rendimento, o que mostra que o catalisador mantém sua atividade e eficácia durante esses ciclos de reação, o que se configura um grande avanço da metodologia descrita (**tabela 4**).

**Tabela 4.** Reciclabilidade do catalisador  $\text{KIO}_3$ <sup>[a],[b]</sup>

	
Entrada	Rendimento (%)
1	96
2 <sup>[c]</sup>	93

3 [c]	91
4 [c]	88

---

Condições reacionais: [a] **9a** (1 mmol), KIO<sub>3</sub> (20 mol%), água destilada (H<sub>2</sub>O, 5 mL), 25 °C, 40 minutos. [b] rendimentos isolados baseados no **9a**. [c] Após 40 minutos, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3x5mL) e a fase aquosa foi reutilizada nas reações subsequentes.

A reciclabilidade é um dos critérios importantes na área de pesquisa de materiais catalíticos em que a mudança nas propriedades estruturais/físico-químicas dos materiais recuperados pode diminuir a eficiência catalítica. A estabilidade (em cada ciclo) do catalisador está desempenhando um papel vital no processo de reciclabilidade. Para economizar tempo e custo do processo, a reciclabilidade dos materiais catalíticos para ciclos consecutivos é altamente recomendada.

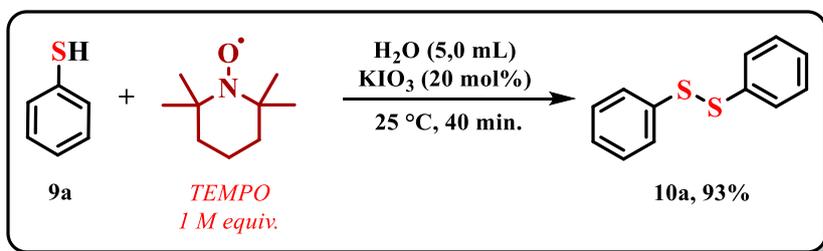
#### 4.7. EXPERIMENTOS “CONTROLE”

A síntese orgânica é uma ciência experimental cujo o objetivo é ofertar ao químico métodos simples e convenientes para a construção das moléculas-alvo desejadas a partir de materiais de partida simples e facilmente disponíveis. Todo conhecimento em química orgânica sintética é baseado em inferências a partir das observações experimentais. Para o desenvolvimento de novos métodos e melhoria dos métodos já existentes, é muito importante que os experimentos controle realizados tenham sido projetados de maneira adequada. O conceito de design experimental é indispensável para o progresso na química sintética, e os experimentos controle fazem parte dessa construção e obtenção da molécula-alvo desejada.<sup>149</sup>

Foram realizados alguns experimentos cujo o objetivo foi determinar a natureza do mecanismo de reação envolvido no processo descrito nesse trabalho. Dessa forma, primeiramente realizou-se a reação na condição padrão com a presença de N-Oxil-2,2,6,6-tetrametil piridina (**TEMPO**) (**esquema 40**). Este experimento procurou verificar se a reação se processa através de via radicalar. O rendimento da reação, apesar da presença de **TEMPO** no meio, foi de 93%, indicando que o mecanismo reacional é predominantemente iônico. A seguir está descrito a equação química da reação de oxidação do benzenotiol à dissulfeto de difenila nas condições otimizadas na presença de N-Oxil-2,2,6,6-tetrametil piridina

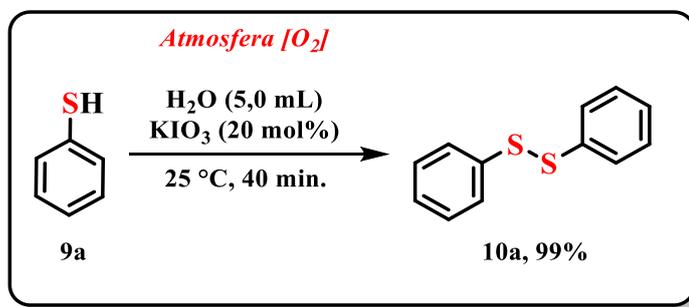
(TEMPO), inibidor radicalar (**esquema 39**).

**Esquema 39.** Equação química da reação realizada na presença do inibidor de radicalar TEMPO



Por conseguinte, foram realizados experimentos controle empregando atmosfera de oxigênio, porém sem qualquer alteração no rendimento da reação. Esse resultado nos permite inferir que a atmosfera de oxigênio (O<sub>2</sub>) usada no experimento não desempenha papel significativo no mecanismo reacional (**esquema 40**).

**Esquema 40.** Equação química da oxidação de tióis à dissulfetos nas condições otimizadas em atmosfera de oxigênio (O<sub>2</sub>)



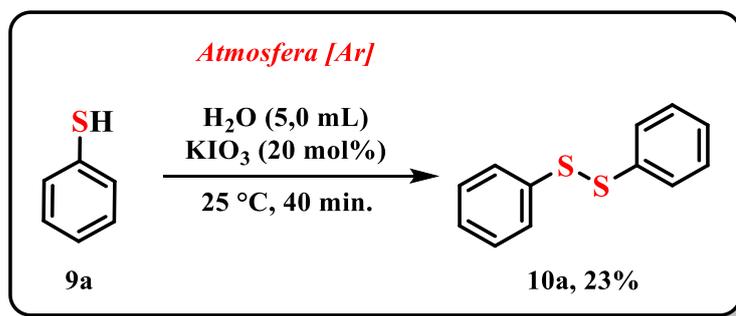
Realizou-se o experimento controle em atmosfera inerte saturada com gás argônio. Eliminou-se o oxigênio dissolvido na água com um sistema composto por ultrassom, bomba de vácuo e tubo Schlenk, bexiga com gás argônio adaptado com uma agulha alongada, conforme a **figura 37**.

**Figura 37.** Desoxigenação da água destilada utilizando ultrassom para teste controle em atmosfera inerte (atmosfera de Argônio).



Foram realizadas 2 etapas de 20 minutos e 10 minutos no ultrassom com 5 mL do solvente (água) e 20 mol% do oxidante iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>). Em seguida foi feita adição do material de partida (MP), benzenotiol 9a. Após 40 minutos e em atmosfera de argônio o rendimento do produto dissulfeto de difenila foi obtido com valor igual a 23%, usando as condições reacionais otimizadas.

**Esquema 41.** Equação química da oxidação de tióis à dissulfetos nas condições otimizadas em atmosfera de Argônio (Ar)

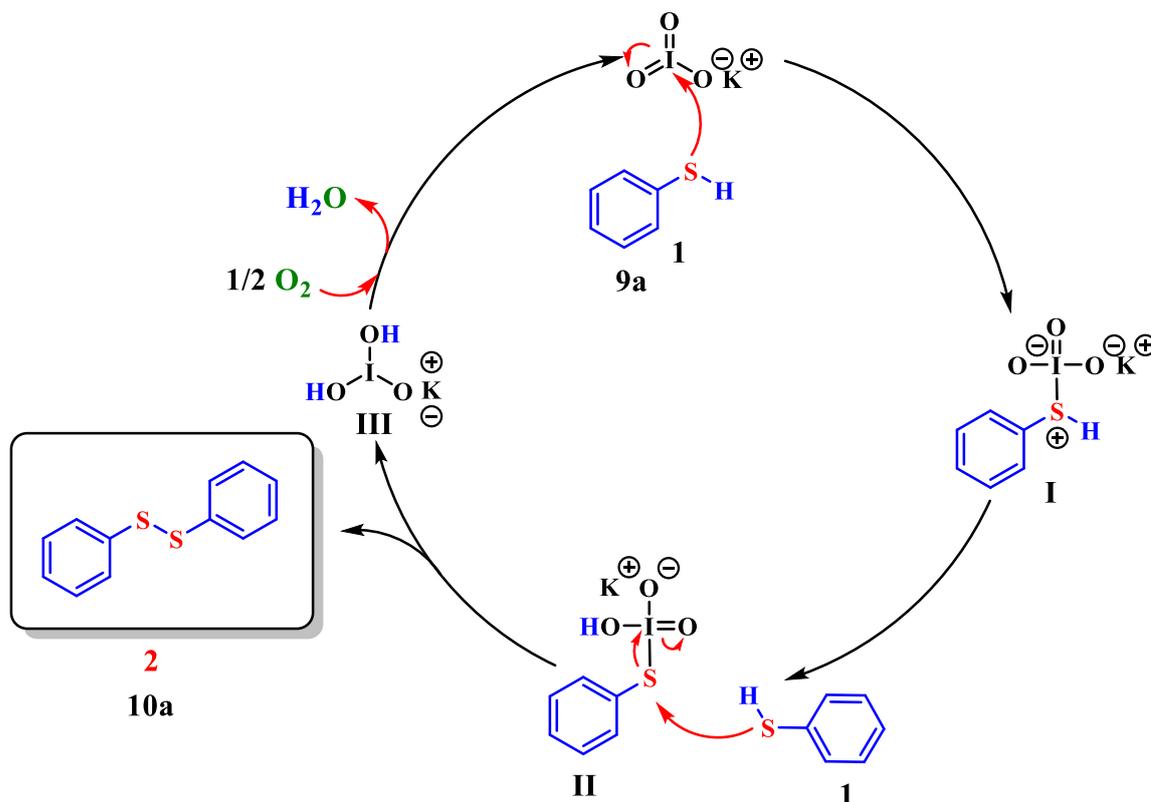


#### 4.8. ROTA MECANÍSTICA PLAUSÍVEL

Com base nas evidências experimentais mostradas até o momento, um mecanismo plausível para a formação do produto **10a** foi proposto no **esquema 44**. Acredita-se que a trajetória descrita por reagentes e intermediários desse mecanismo reacional perpassa pelas seguintes etapas:

- ✿ Inicialmente, um ataque nucleofílico do tiol **1** ao iodato hipervalente proporciona a espécie **I**.
- ✿ A espécie **I** gera a espécie **II** via transferência intramolecular de prótons.
- ✿ enxofre eletrofílico da espécie **II** sofre um ataque nucleofílico pelo tiol **1**, resultando em dissulfeto **2** e espécie **III**, que, sob atmosfera de ar, regenera o catalisador no meio reacional.

**Esquema 42.** Possível mecanismo de síntese de dissulfetos de diorganoila a partir de tióis



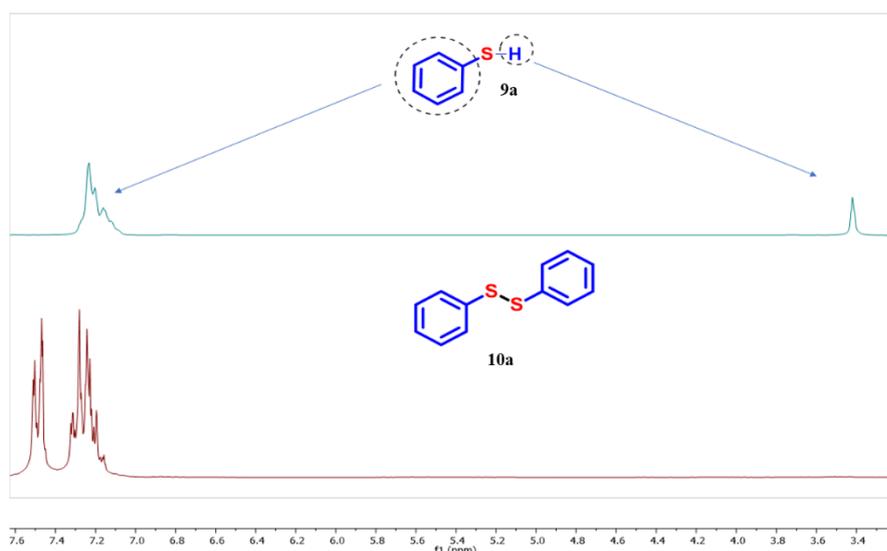
## 4.9. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS

### 4.9.1. Estudo comparativo de RMN de $^1\text{H}$ : material de partida e produto

Os compostos deste estudo experimental, os dissulfetos de diorganoíla (**10**), tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , além de espectrometria de massas de baixa resolução (EM), as quais confirmaram a obtenção dos produtos de interesse. Com o intuito de dar consistência e veracidade ao método, a elucidação estrutural dos compostos benzenotiol (**9a**) e dissulfeto de fenila (**10a**) será discutida a seguir.

Após purificação do produto (**10a**) por cromatografia em coluna, partiu-se para a confirmação estrutural do mesmo. O primeiro ensaio se baseou no estudo comparativo entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , a 200 MHz e utilizando-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente, para o produto isolado e o substrato de partida (**figura 38**), um simpleto em 3,42 ppm com integral relativa a 1 hidrogênio, a qual vem a ser referente ao próton ligado ao enxofre no benzenotiol (ligação **S-H** do tiol).

**Figura 38.** Estudo comparativo entre substrato (9a) e produto (10a)



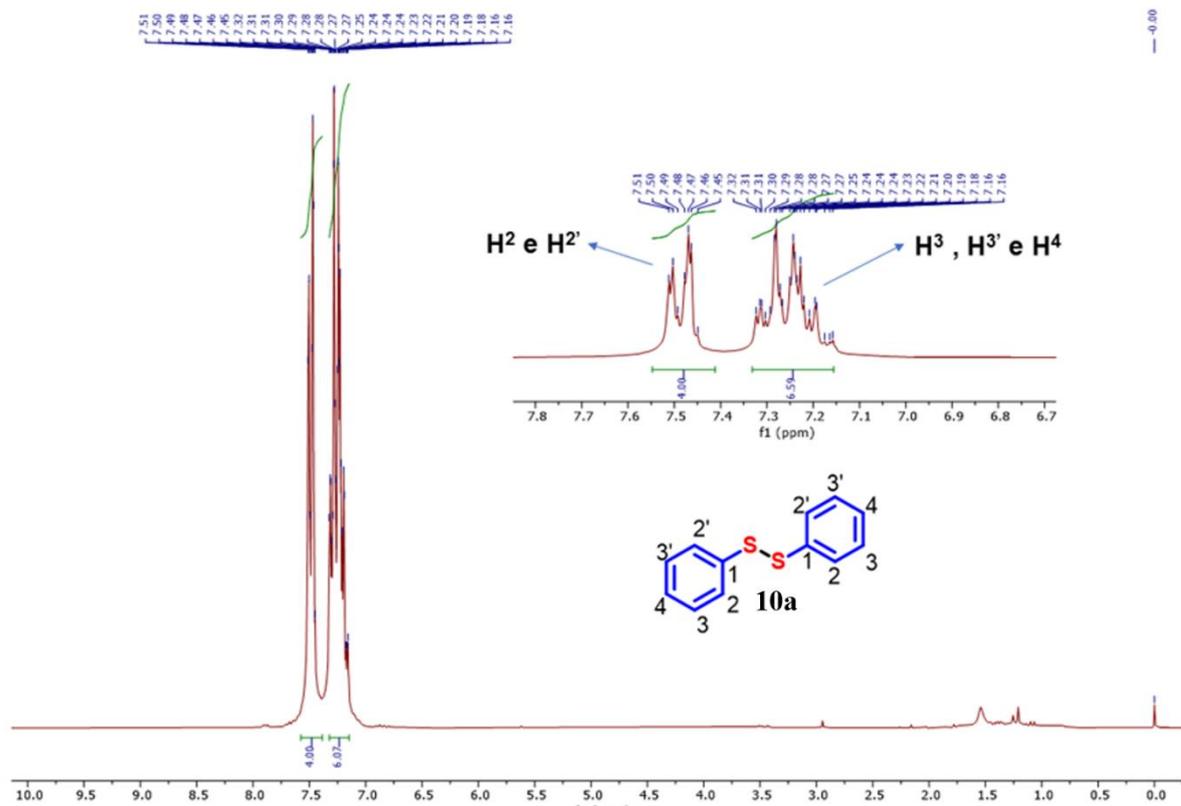
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em espectrômetro Varian NMR AS 400 Bruker, com as amostras dissolvidas em  $\text{CDCl}_3$ . Os deslocamentos químicos são informados em ppm a jusante do sinal do TMS, utilizado como padrão interno, e as constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz). Obtido como sólido branco (104,6 mg, 96%); Purificado utilizando hexano como eluente; P.F.: 60-62°C, Rf = 0,8 (hexano);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d).

#### 4.9.2. Análise do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto dissulfeto de difenila

Assim, ao se observar que ocorreu um desaparecimento desse sinal pertencente a ligação **S-H**, bem como a ocorrência de uma pequena variação dos deslocamentos dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos da molécula (**figura 38**). Através desses resultados obtidos na análise do substrato (**9a**) e o produto (**10a**), confirma-se o sucesso na reação de formação do dissulfeto de difenila.

Adicionalmente, na **figura 39** é possível notar os sinais correspondentes aos 10 hidrogênios aromáticos, dos quais temos um multipeto entre 7,51 e 7,45 ppm, correspondentes a 4 hidrogênios e um multipeto na região entre 7,32 e 7,16 ppm, referente a 6 hidrogênios. Os sinais formados corroboram com os sinais esperados na formação da molécula simétrica (**10a**).

**Figura 39.** Análise dos sinais de hidrogênios aromáticos do produto obtido (dissulfeto de difenila)



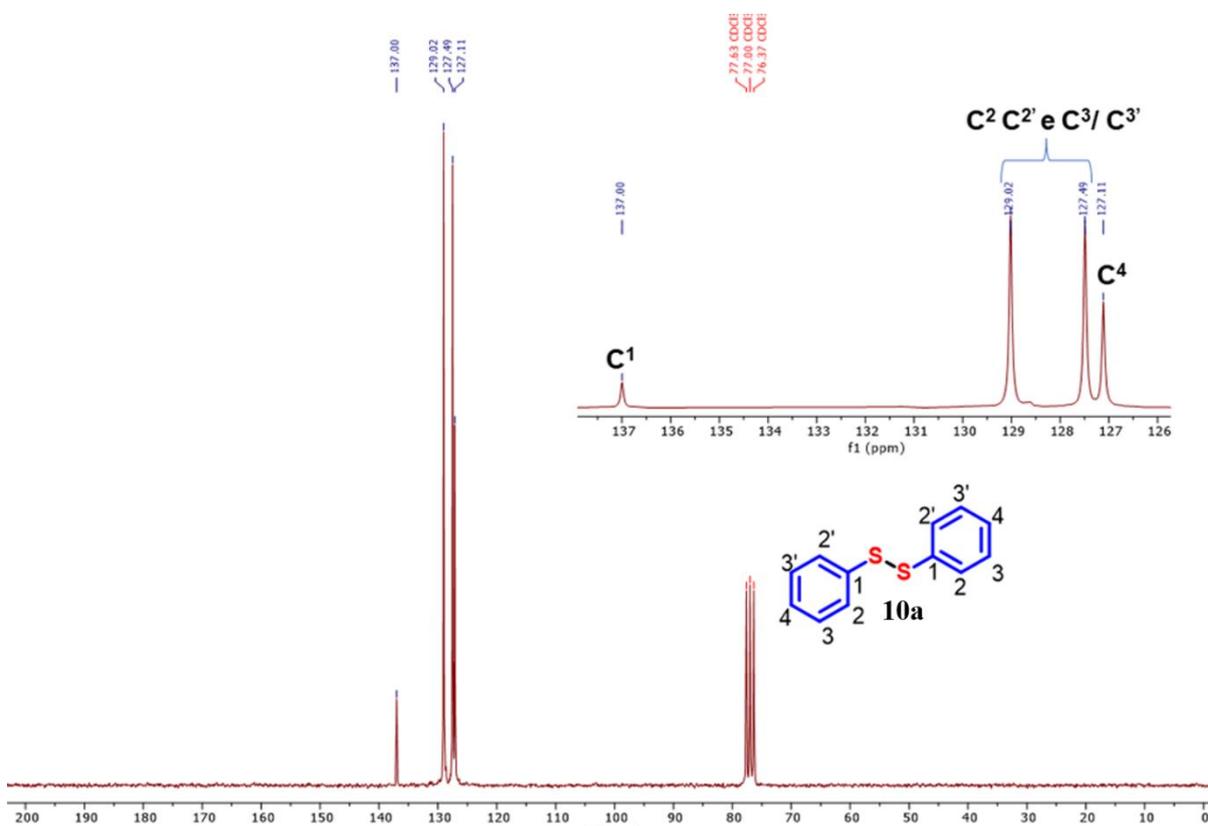
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em espectrômetro Varian NMR AS 400 Bruker, com as amostras dissolvidas em  $\text{CDCl}_3$ . Os deslocamentos químicos são informados em ppm a jusante do sinal do TMS, utilizado

como padrão interno, e as constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz). Obtido como sólido branco (104,6 mg, 96%); Purificado utilizando hexano como eluente; P.F.: 60-62°C, Rf = 0,8 (hexano);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d).

Nos sinais da **figura 40** está demonstrado o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto (**10a**). Neste experimento utilizou-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente, empregando-se uma frequência de 50 MHz. O primeiro sinal observado na região de maior deslocamento químico, em 137,0 ppm referente aos carbonos quaternários  $\text{C}^1$ . Já em 129,0 e 127,4 ppm, pode-se observar os sinais referente aos carbonos simétricos  $\text{C}^2/\text{C}^{2'}$  e  $\text{C}^3/\text{C}^{3'}$ . Por fim, é possível observar em 127,1 ppm o sinal referente ao  $\text{C}^4$  da molécula. Assim, os 4 sinais identificados confirmam a formação da molécula simétrica dissulfeto de difenila (**10a**).

#### 4.9.3. Análise do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto dissulfeto de difenila

**Figura 40.** Estudo comparativo dos carbonos do dissulfeto de difenila (10a)

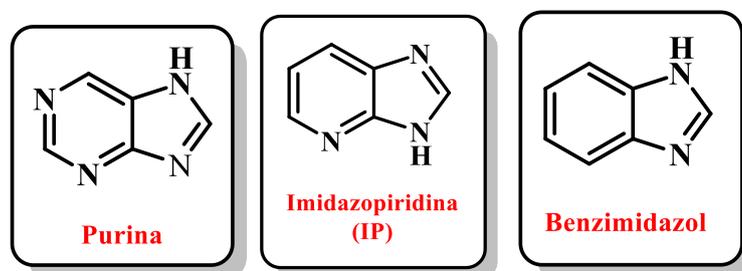


Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em espectrômetro Varian NMR AS 400 Brucker, com as amostras dissolvidas em  $\text{CDCl}_3$ . Os deslocamentos químicos são informados em ppm a jusante do sinal do TMS, utilizado como padrão interno, e as constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz). Obtido como sólido branco (104,6 mg, 96%); Purificado utilizando hexano como eluente; P.F.: 60-62°C, Rf = 0,8 (hexano);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d).

## 5. APLICABILIDADE *ONE-POT* PARA SÍNTESE DE DISSULFETOS E SULFENILAÇÃO DA LIGAÇÃO C3 ( $\text{sp}^2$ ) –H DA IMIDAZOPIRIDINA (IP)

A estrutura química da imidazopiridina (IP) é uma parte importante de vários compostos biologicamente ativos em plantas, produtos farmacêuticos e enzimas humanas. Classe de compostos, semelhante à purina e ao benzimidazol. Sendo compostos heterocíclicos orgânicos, eles são usados para sínteses de diferentes ferramentas químicas-biológicas e agentes terapêuticos, suas moléculas apresentam propriedades anticâncer, antivirais, antiparasitárias, antiosteoróticas e anti-inflamatórias.<sup>150</sup> A seguir estão representadas as fórmulas químicas estruturais de importantes heterocíclicos, purina, imidazopiridina e benzimidazol (**figura 41**).

**Figura 41.** Estruturas químicas dos heterocíclicos, purina, imidazopiridina e benzimidazol

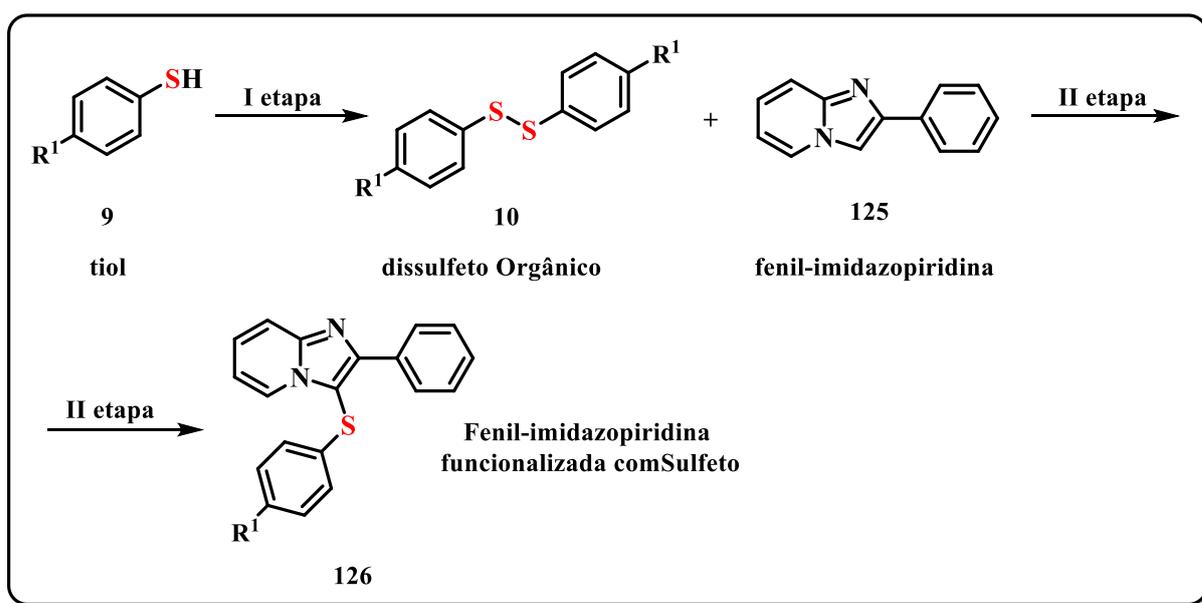


O esqueleto da imidazopiridina desempenha um papel determinante na estrutura desses compostos e suas propriedades eletrônicas e químicas podem ser modificadas para obtenção de novos materiais biológicos e medicinais.<sup>150</sup>

As imidazopiridinas servem como chave estrutural em produtos naturais e compostos bioativos. Para acessar essas moléculas funcionalizadas, é necessária modificação adicional das imidazopiridinas. A introdução do grupo organossulfurado nas imidazopiridinas é importante, pois pode levar a uma nova classe de compostos biologicamente ativos. Tem sido dada muita atenção à sulfenilação do C-3 da imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina. Do ponto de vista da química verde, uma maneira ideal de alcançar a sulfenilação C-3 da imidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina é o acoplamento cruzado oxidativo C—H/S—H.<sup>150-152</sup>

Para se determinar a aplicabilidade e versatilidade da metodologia, resolvemos realizar uma síntese “*One-Pot*” de Dissulfetos, seguida da Sulfenilação da Ligação C3(sp<sup>2</sup>)-H da Imidazopiridina (IP) gerando produtos com maior complexidade estrutural (**esquema 43**).

**Esquema 43.** Equação da reação genérica para síntese de dissulfetos e funcionalização com imidazopiridina (IP)



**I etapa:** KIO<sub>3</sub>, 20 mol%, 1mL H<sub>2</sub>O, 25°C, 40 min., atmosfera aberta

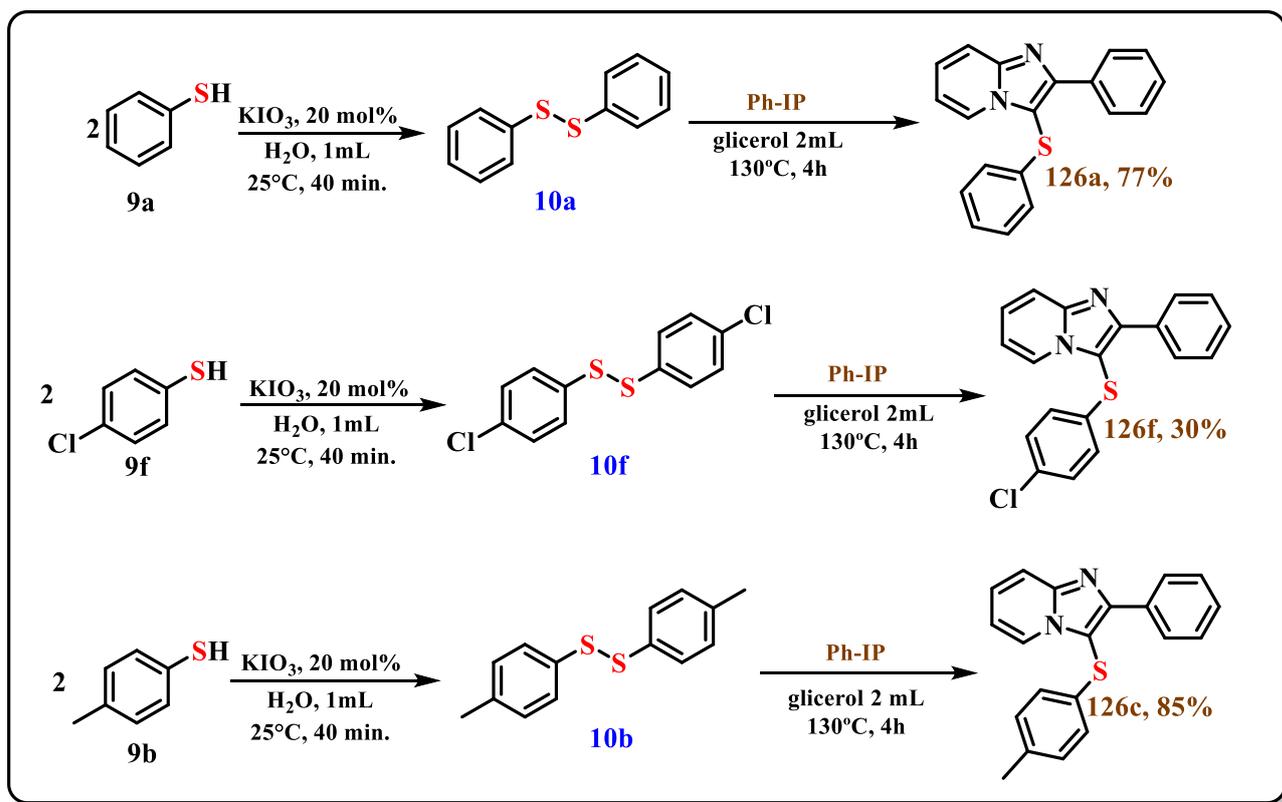
**II etapa:** KIO<sub>3</sub>, 20 mol%, 1mL glicerol, 130°C, 4h, atmosfera aberta

Dado o potencial biológico da imidazo[1,2-*a*]piridina (IP) calcogenada tentamos sintetizar IP 5 sulfenilado. Para nossa satisfação, a reação funcionou de forma eficaz, formando produtos sulfenilados com rendimento de 30–85% (**esquema 44**). Equações da reações de sínteses de dissulfetos e sulfenilação da ligação C (sp<sup>2</sup>-H) da imidazopiridina (IP), construção das estruturas derivativas.

Na primeira etapa houve a reação do tiol em 1mL de água destilada como solvente e o KIO<sub>3</sub> (20 mol%), como oxidante, a temperatura ambiente, em atmosfera aberta, durante 40 minutos gerando o dissulfeto orgânico. Na segunda etapa realizou-se a calcogenação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H. Colocou-se mais 20 mol% do catalisador KIO<sub>3</sub>, presença de imidazo[1,2-*a*]piridina e do dicalcogenetos diorganílicos como o parceiro de acoplamento. A reação se processou na duração de 4h a 130 °C. Em geral, todos os tióis orgânicos testados reagiram bem e produziram os IPs sulfenilados em bons rendimentos. A reação tolerou os efeitos

eletrônicos (substituintes doadores e extratores de elétrons) e também os efeitos estéricos, como pode ser observado nos compostos sulfenilados abaixo.

**Esquema 44.** Equação da reação de oxidação de tióis à dissulfetos seguida de sulfenilação da imidazopiridina



Uma mistura de tiol (1 mmol),  $\text{KIO}_3$  (20 mol %, 42,8 mg) e 4 equiv. de glicerol (1 mmol, 92 mg) foram carregados em um tubo Schlenk. A reação foi aquecida a 130 °C em um banho de óleo por 4 h. Depois disso, a mistura de reação foi dissolvida em acetato de etila (10 mL) e lavada com 3x10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi separada, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila (4:1) como eluente.

Foi desenvolvida uma abordagem sinteticamente atrativa, robusta e mais verde para a síntese de derivados de IP em bons rendimentos, sendo uma importante contribuição considerando o potencial terapêutico destes compostos. O procedimento forneceu bons resultados na presença do  $\text{KIO}_3$  como catalisador não tóxico, facilmente manuseável e estável combinando com quantidade estequiométrica de glicerol a partir da oxidação de 1mmol de tióis orgânicos. Processo químico que ocorre em um único recipiente de forma sequencial. Esta

reação demonstrou tolerância para substituintes com diferentes efeitos eletrônicos e estéricos e sem a necessidade de exclusão de ar e umidade.

## 6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 6.1. SOLVENTES E REAGENTES

Os reagentes utilizados foram adquiridos a partir de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Fluka, Merck, Quimidrol, Synth, Vetec, Acros) e foram utilizados sem prévia purificação. Os solventes orgânicos utilizados para extração e purificação dos compostos foram obtidos de fontes comerciais (Vetec, Synth, Quimidrol, Sigma-Aldrich e Merck) e, quando necessário, foram purificados de acordo com os procedimentos descritos na literatura.<sup>85,86</sup>

### 6.2. ISOLAMENTOS DOS COMPOSTOS

#### 6.2.1. Purificação dos Compostos

Durante o processo de síntese as reações foram monitoradas através de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se placas de TLC em sílica gel com 0,25mm de espessura e partículas de 5 a 40 µm de diâmetro comercialmente disponíveis (Whatman). Para a visualização foram utilizados diferentes métodos, nos quais as placas de TLC foram colocadas sob a luz ultravioleta, coradas com vapor de iodo e/ou borrifada com solução acidificada de vanilina com posterior aquecimento com soprador industrial de ar quente.

A purificação *a posteriori* dos compostos obtidos, foi realizada utilizando-se uma coluna cromatográfica (CC), coluna confeccionada em vidro temperado com fase estacionária de sílica gel 0,05-0,10 mm (110 – 270 mesh, Macherey-nagel), sílica na qual foi realizada uma eluição com uma mistura apropriada de solventes, mistura essa com gradientes volumétricos variáveis dos solventes, hexano, acetato de etila e diclorometano, atendendo a especificidade de cada purificação para a obtenção do produto.<sup>76,77</sup>

#### 6.2.2 Remoção dos Solventes Orgânicos

Para a remoção dos solventes orgânicos utilizou-se o evaporador rotativo IKA RV 10, equipado com bomba de vácuo Vacuum Pump V-700 e banho termostático digital IKA B 10. Utilizou-se ainda, uma linha de vácuo equipada com uma bomba de alto vácuo, com código de referência Vacuubrand RZ6, 5,7-6,8 m<sup>3</sup>/h.

### 6.3. CARACTERIZAÇÃO

Como todos os compostos sintetizados já estão previamente relatados, descritos e caracterizados nas literaturas de referência, foram utilizados os seguintes métodos físico-químicos analíticos, para a caracterização dos produtos formados: ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (NMR, do inglês *Nuclear Magnetic Resonance*), cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS, do inglês *Gas Chromatography Mass Spectrometry*) e ponto de fusão (P.F.), quando os produtos obtidos forem sólidos.

#### 6.3.1. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear – RMN

As análises de NMR  $^1\text{H}$  foram realizadas em espectrômetros Bruker AC 200 ou Varian AS 400 (central de análises departamento de química – Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC, Campus Trindade-Florianópolis), operando a 200 e 400 MHz, respectivamente. Os espectros foram obtidos a partir de soluções em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ), utilizando-se o tetrametil silano (TMS) 0,01% v/v como referência interna ( $\delta = 0,00$  ppm). Os dados são reportados como; deslocamento químico ( $\delta$ ), multiplicidade, constante de acoplamento (**J**), em Hertz (Hz) e intensidade integrada. As abreviaturas para designar a multiplicidade de um sinal em particular são: simpleto (**s**), duplete (**d**), tripleto (**t**), quarteto (**q**), duplete de duplete (**dd**), duplete de duplo duplete (**ddd**), duplete de tripleto (**dt**), tripleto de duplete (**td**) e multipletos (**m**).

As análises de RMN  $^{13}\text{C}$  foram realizadas em espectrômetros Bruker AC 200 ou Varian AS 400, operando 50 e 101 MHz, respectivamente. Os espectros foram obtidos a partir de soluções em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ). Os deslocamentos químicos são reportados em ppm, que são referenciados em função do sinal do deslocamento químico do solvente, dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como referência interna ( $\delta = 77,16$  ppm).

#### 6.3.2. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas

As análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS) foram realizadas através de um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrofotômetro de massas de baixa resolução (GC-MS, modelo de referência Shimadzu QP5050A), utilizando-se Impacto de Elétrons – IE (70 eV) como fonte ionizante, operando com uma coluna DB-5MS

((5% fenil)-dimetilpolisiloxano), com 30 m de comprimento e 25 mm de espessura, o mesmo foi adquirido com auxílio do INCT – Catálise. Os dados estão expressos na forma da relação m/z dos fragmentos, e entre parêntese, apresenta a intensidade relativa dos picos frente ao pico base (100%). Análise utilizadas com a finalidade de identificação e caracterização prévia da formação dos compostos desejados.

### 6.3.3. Ponto de fusão (P.F.)

Os pontos de fusão (P.F.) dos compostos sintetizados foram determinados em um aparelho digital de ponto de fusão, modelo MQAPF-301, não aferido, empregando-se taxa de aquecimento de 2 °C por minuto. Os dados serão reportados em graus Celsius, °C.

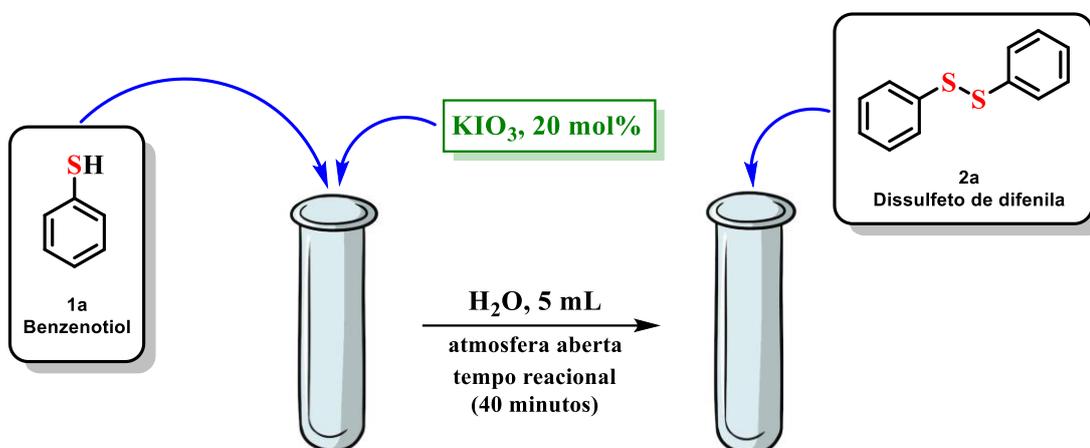
## 6.4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL PARA SÍNTESE DE DISSULFETOS

O grupo de pesquisa Labselen (Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos de Selênio) vem atuando nos últimos anos na síntese e reatividade de compostos orgânicos contendo calcogênios em sua estrutura. Com isso, temos acumulado um considerável conhecimento sobre reações de calcogenação de compostos orgânicos, bem como a síntese de dicalcogenetos de diorganoíla através de metodologias menos impactantes ao meio ambiente e que apresentem baixo custo.

### 6.4.1. MODELO REACIONAL

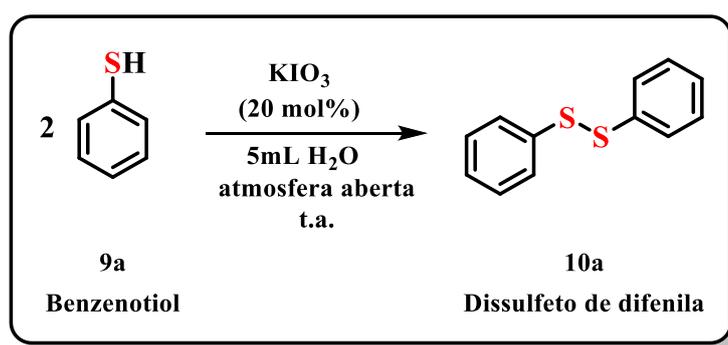
O modelo reacional empregado consiste em um tubo de ensaio de vidro de 10 mL, suspenso e fixado em suporte universal metálico, dentro do tubo foi adicionado uma pequena barra de agitação magnética (pequeno ímã) e na parte inferior do sistema foi posicionado um aparelho agitador/aquecedor magnético elétrico (**esquema 45**).

**Esquema 45.** Representação esquemática do modelo reacional da oxidação do benzenotiol à dissulfeto de difenila



Com a finalidade de construir uma otimização adequada e racional dos parâmetros reacionais envolvidos nessa proposta sintética, realizou-se a escolha do benzenotiol (1a), um tiol aromático simples, sem substituintes no anel e com elevada reatividade como substrato padrão e modelo, durante o processo de otimização e formação do dissulfeto de fenila (2a), observando sempre todos os fatores envolvidos nessa formação. Foram variados parâmetros como o solvente, tempo de reação, escolha do catalisador, tipo de atmosfera reacional e temperatura (esquema 46).

**Esquema 46.** Equação representativa da metodologia utilizada



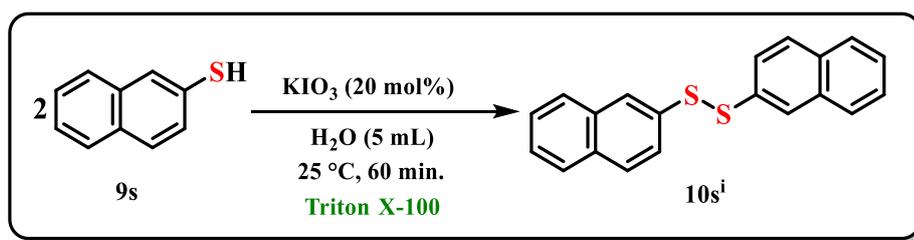
5.4.2. Procedimento Geral da Síntese Oxidativa dos Dissulfetos Orgânicos Simétricos (Procedimento A)

Em um tubo de vidro de 20 mL, foram adicionados dissulfeto de difenila 1a (1,0 mmol), iodato de potássio ( $\text{KIO}_3$ ; 20% em mol) e água (5 mL). A reação foi agitada durante 40 min à  $25^\circ\text{C}$ . Ao final deste período, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL).

A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada em papel de filtro e o solvente orgânico removido em evaporador rotativo sob pressão reduzida a  $40^\circ\text{C}$ . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel utilizando um sistema de eluição isocrático (hexano). No final da etapa de isolamento, o produto **10a** foi obtido como um sólido branco com rendimento quantitativo. O restante dos produtos foi sintetizado utilizando-se o mesmo procedimento. Os dados de eluição de cada composto estão presentes na sessão “Caracterização dos produtos obtidos”.

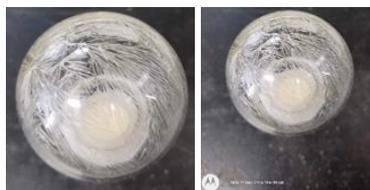
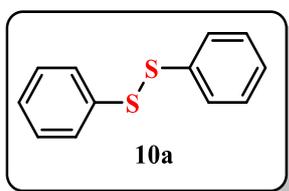
6.4.3. Procedimento Geral para oxidação de tióis à dissulfetos orgânicos utilizando surfactante não iônico como facilitador (Procedimento B)

**Esquema 47.** Equação da oxidação de naftalenotiol à dissulfeto de dinaftila usando surfactante Triton X-100 como facilitador

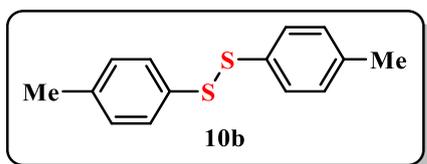


Em um tubo de vidro de 20 mL foram adicionados o correspondente Naftalenotiol (1,0 mmol), iodato de potássio ( $\text{KIO}_3$ , 20 mol%), Triton-X100 (0,5 mL) e água (5 mL). A reação foi agitada durante 60 min a  $25^\circ\text{C}$ . Ao final deste período, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada em papel de filtro e o solvente orgânico removido em evaporador rotativo sob pressão reduzida a  $40^\circ\text{C}$ . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel utilizando um sistema de eluição isocrático (hexano). Ao final da etapa de isolamento obteve-se o produto desejado.

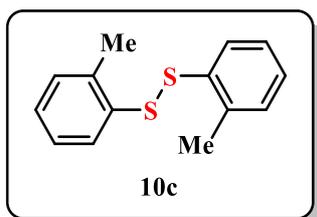
## 6.5. DADOS EXPERIMENTAIS DE CARACTERIZAÇÃO



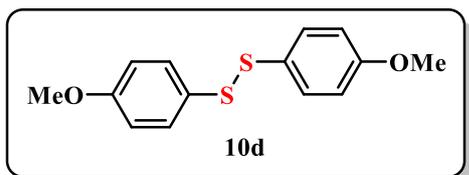
**Dissulfeto de difenila (10a):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido branco (104,6 mg, 96%). Purificado utilizando-se hexano como eluente. PF: 60 °C,  $R_f = 0,8$  (hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,49 (dd,  $J = 7,4; 1,9$  Hz, 4H); 7,33 – 7,24 (m, 4H), 7,25 – 7,16 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136,9; 129,0; 127,4; 127,1.



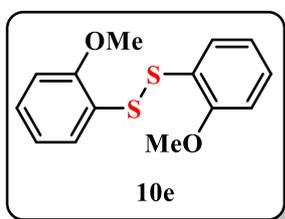
**1,2-di-*p*-toluidisulfeto (10b):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido branco (113,2 mg, 92%). Purificado utilizando-se hexano como eluente. mp: 48-50 °C,  $R_f = 0,8$  (hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,37 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,29 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137,5; 133,8; 129,7; 128,4; 21,0.



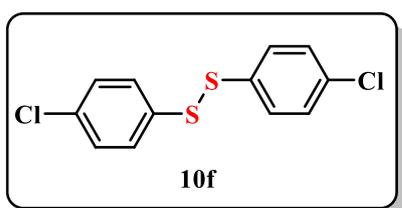
**1,2-di-*o*-toluidisulfeto (10c):**<sup>12</sup> Foi obtido como um óleo amarelo (108,2 mg, 88%). Purificado utilizando-se hexano como eluente.  $R_f = 0,6$  (hexano). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,71 – 7,44 (m, 2H); 7,13 (d,  $J = 2,8$  Hz, 6H); 2,42 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137,4; 135,4; 130,3; 128,7; 127,3; 126,7; 20,0.



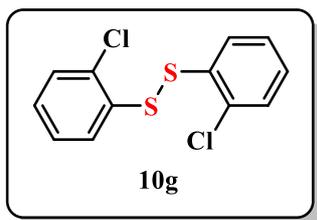
**1,2-bis(4-metoxifenil)dissulfeto (10d):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido branco (125,3 mg, 90%). Purificado utilizando-se hexano/acetato de etila (95:5). PF: 34-35 °C.  $R_f = 0,4$  (hexano). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,39 (d,  $J = 8,9$  Hz, 4H); 6,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 4H); 3,79 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205,6; 160,0; 132,6; 128,5; 114,6; 55,3.



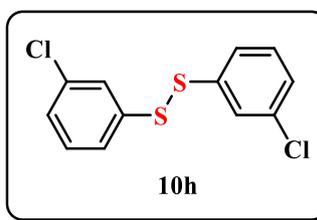
**1,2-bis(2-metoxifenil)dissulfeto (10e):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido branco (130,8 mg, 94%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(95:5). PF: 117-119 °C.  $R_f = 0,3$  (hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,51 (dd,  $J = 7,7; 1,7$  Hz, 2H); 7,15 (td,  $J = 7,6; 1,7$  Hz, 2H); 6,87 (dd,  $J = 7,6; 1,2$  Hz, 2H); 6,81 (dd,  $J = 8,1; 1,2$  Hz, 2H); 2,42 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156,4; 127,6; 127,4; 124,3; 121,2; 110,4.



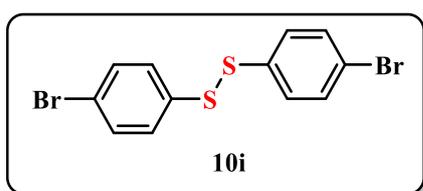
**1,2-bis(4-clorofenil)dissulfeto (10f):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (114,1 mg, 80%). Purificado utilizando-se hexano como eluente. PF: 65-66 °C.  $R_f = 0,6$  (hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,38 (d,  $J = 8,7$  Hz, 4H); 7,25 (d,  $J = 8,7$  Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135,0; 133,5; 129,2; 129,1; 55,7.



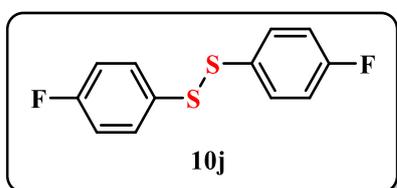
**1,2-bis(2-clorofenil)dissulfeto (10g):**<sup>78</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (112,0 mg, 78%). Foi obtido como um sólido branco (108,2 mg, 88%). Purificado utilizando-se hexano como eluente. PF: 80-82°C RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (dd, *J* = 7,8; 1,8 Hz, 2H); 7,33 (dd, *J* = 7,7; 1,6 Hz, 2H); 7,23 – 7,07 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134,2; 131,7; 129,6; 127,7; 127,6; 127,5; 127,1.



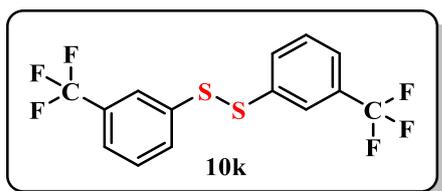
**1,2-bis(3-clorofenil)dissulfeto (10h):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido branco (137,8 mg, 98%). Purificado utilizando-se hexano como eluente. PF: 68-70 °C RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (m, 2H); 7,32 (dq, *J* = 7,2; 1,8 Hz, 2H); 7,26 – 7,14 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138,3; 135,0; 130,1; 127,5; 126,9; 125,2.



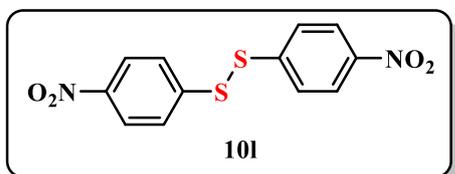
**1,2-bis(4-bromofenil)dissulfeto (10i):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (163,6 mg, 87%). Purificado utilizando-se hexano como eluente. PF: 92-95 °C. *R<sub>f</sub>* = 0,5 (hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H); 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,7; 132,2; 129,3; 121,5.



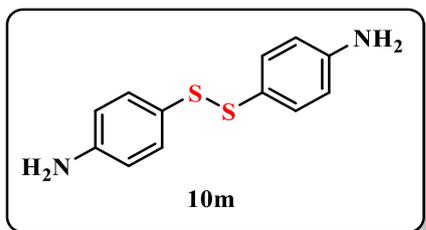
**1,2-bis(4-fluorofenil)dissulfeto (10j):**<sup>78</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (119,5 mg, 94%). Purificado utilizando-se hexano como eluente.  $R_f = 0,6$  (hexano). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  7,43 (dd,  $J = 8,6; 5,2$  Hz, 4H), 6,99 (t,  $J = 8,6$  Hz, 4H), RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  162,6 (d,  $^1J = 248,2$  Hz); 132,2 (d,  $^4J = 2,7$  Hz); 131,2 (d,  $^3J = 8,2$  Hz); 116,2 (d,  $^2J = 22,1$  Hz).



**1,2-bis(3-(trifluorometil)fenil)dissulfeto (10k):**<sup>79</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (130,1 mg, 74%). Purificado utilizando-se hexano como eluente.  $R_f = 0,6$  (hexano). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  7,82 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,62 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,46 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 7,30 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135,39; 132,51; 129,46; 128,5 (q,  $J = 32,7$  Hz); 127,2; 126,0 (q,  $J = 8,2$  Hz); 123,8 (q,  $J = 272,7$  Hz).

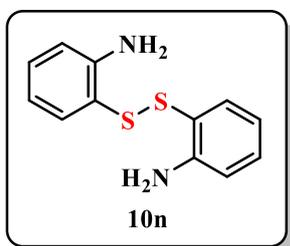


**1,2-bis(4-nitrofenil)dissulfeto(10l):**<sup>78</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (87,9 mg, 57%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(50:50). PF:182-185°C.  $R_f = 0,4$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  8,20 (d,  $J = 9,1$  Hz, 4H); 7,62 (d,  $J = 9,1$  Hz, 4H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,0; 144,0; 126,4; 124,4.

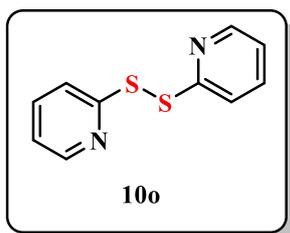


**1,2-bis(4-aminofenil)dissulfeto (10m):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido branco (57,1 mg, 46%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(50:50). PF: 108-109 °C RMN  $^1\text{H}$

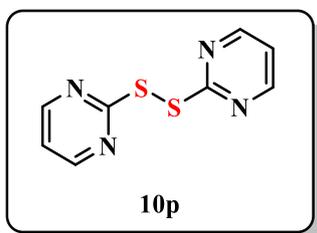
(200 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,25 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 6,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 4H); 3,76 (s, 1H).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,1; 133,9; 125,6; 115,3.



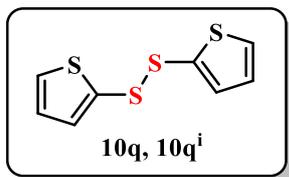
**1,2-bis(2-aminofenil)dissulfeto (10n):**<sup>78</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (109,2 mg, 88%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(50:50). PF: 92-94 °C RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,18 (dd,  $J = 8,2$ ; 6,9 Hz, 4H); 6,80 – 6,67 (m, 2H); 6,61 (tt,  $J = 7,3$ ; 1,3 Hz, 2H); 4,36 (s, 4H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,6; 136,7; 131,5; 118,6; 118,1; 115,2.



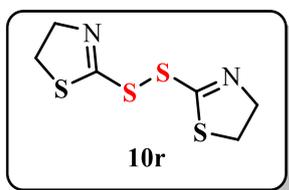
**1,2-di(piridin-2-il)dissulfeto (10o):**<sup>78</sup> Foi obtido como um sólido branco (90,3 mg, 82%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(1:1). PF: 52 °C.  $R_f = 0,4$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,50 – 8,42 (m, 2H); 7,65 – 7,50 (m, 4H); 7,11 (td,  $J = 5,2$ , 3,0 Hz, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,8; 149,4; 137,3; 121,0; 119,5.



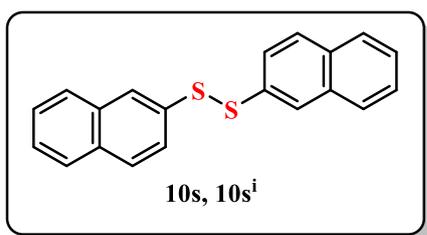
**1,2-di(pirimidin-2-il)dissulfeto(10p):**<sup>78</sup> Foi obtido como um sólido branco (77,4 mg, 70%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(95:5). PF: 108-109 °C RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,59 (d,  $J = 4,9$  Hz, 4H); 7,11 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,5; 157,8; 118,1.



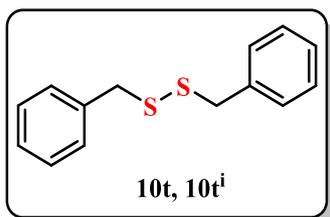
**1,2-di(thiophen-2-yl)disulfeto (10q):**<sup>80</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (**10q** = 69,1 mg, 30%; **10q<sup>i</sup>** = 188,9 mg = 82%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,46 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 2H); 7,13 (dd, *J* = 3,7, 1,4 Hz, 2H); 6,98 (dd, *J* = 5,5, 3,5 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,6; 132,2; 127,7(2C).



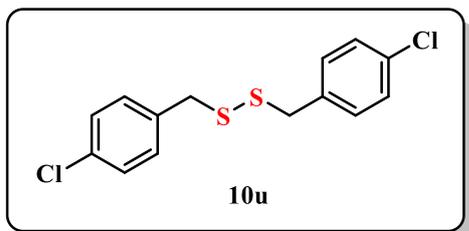
**1,2-bis(4,5-diidrotiazol-2-il)disulfeto (10r):**<sup>80</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (70,8 mg, 60%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,00 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H); 3,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 3,31 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 58,7; 56,9; 36,3; 28,7.



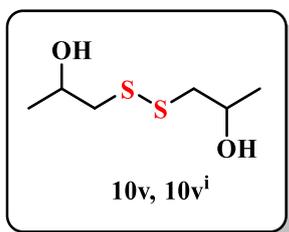
**1,2-di(naftalen-2-il)disulfeto (10s):**<sup>81</sup> Foi obtido como um sólido branco (**10s** = 31,8 mg, 10% **10s<sup>i</sup>** = 242,0 mg, 76%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila (95:5). PF: 140-142 °C. *Rf* = 0,7 (hexano). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,98 (s, 2H); 7,84 – 7,55 (m, 8H); 7,53 – 7,37 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134,3; 133,5; 132,5; 129,0; 127,8; 127,5; 126,7; 126,6; 126,2; 125,7.



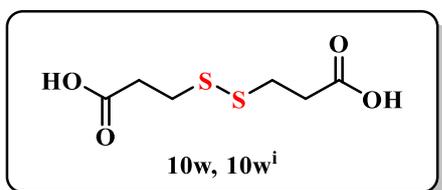
**1,2-dibenzildissulfeto (10t):**<sup>12</sup> Foi obtido como um sólido branco (**10t** = 93,3 mg = 49%, **10t<sup>i</sup>** 108,4 mg, 88%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(95:5). PF: 68-69 °C. *R<sub>f</sub>* = 0,8; RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,40 – 7,02 (m, 2H); 3,58 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137,3; 129,4; 128,4; 127,4; 43,2.



**1,2-bis(4-clorobenzil)dissulfeto (10u):**<sup>78</sup> Foi obtido como um sólido amarelo (143,4 mg, 91%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(95:5). PF: 52-54 °C. RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,33 – 7,20 (m, 4H); 7,20 – 7,10 (m, 4H); 3,55 (s, 4H). RMN <sup>13</sup>C(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,7; 133,3; 130,6; 128,6; 42,3.



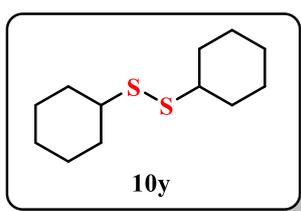
**1,1'-bis(propan-2-ol)dissulfeto (10v):**<sup>82</sup> Foi obtido como um óleo transparente(**10v** = 50,1 mg = 55%, **10v<sup>i</sup>** 72,0 mg, 79%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(70:30); *R<sub>f</sub>*= 0,27. RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,08 (dq, *J* = 8,0, 4,0, 1,8 Hz, 2H); 3,01 (s, 1H); 2,87 (ddd, *J* = 14,0, 10,3, 3,9 Hz, 3H); 2,73 (td, *J* = 13,3, 8,1 Hz, 3H); 1,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 66,1; 66,0; 47,8; 47,5; 22,0.



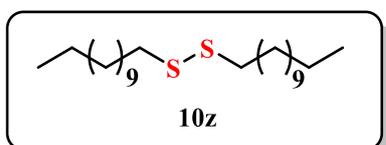
**dissulfeto de 3,3'-didipropiônico ácido (10w):**<sup>78</sup> Foi obtido como um sólido branco (**10w** = 55,6 mg = 53%, **10w<sup>i</sup>** = 90,3 mg, 53%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(70:30). PF: 158-160 °C . RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 12,42 (s, 2H); 3,08 – 2,86 (m, 4H); 2,68 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,7; 33,6; 33,0.



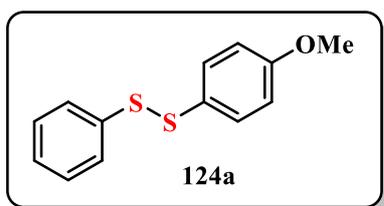
**1,2-ditiano-4,5-diol (10x):**<sup>12</sup> Foi obtido como sólido branco (**10x** = 45,7 mg = 60%, **10x<sup>i</sup>** 69,2 mg, 91%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(70:30). P.F.=128-130°C. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5,22 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H); 3,35 (dd, *J* = 8,9, 3,9 Hz, 2H); 3,12 – 2,62 (m,4H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 73,2; 40,2.



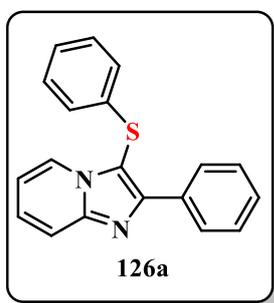
**1,2-diciclohexildissulfeto (10y):**<sup>12</sup> Foi obtido como um óleo amarelo (202,7 mg, 88%) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 3,40 – 0,64 (m,12H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 49,9; 32,8; 26,0; 25,6.



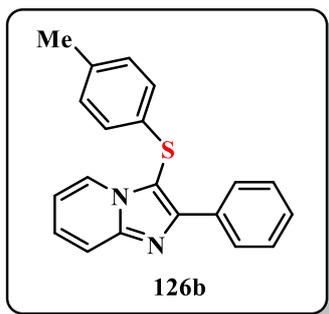
**1-(dodecildisulfanil)dodecano (10z):**<sup>12</sup> Foi obtido como um óleo incolor (200,0 mg, 99%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 2,51 (qd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 4H); 1,66 – 1,56 (m, 4H); 1,45 – 1,20 (m, 10H); 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 34,0; 31,9; 29,6 (2C); 29,5; 29,4; 29,3; 29,0; 28,3; 24,5; 22,6; 14,0.



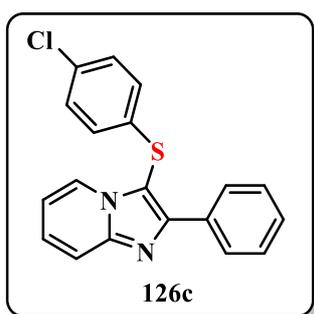
**1-(4-metoxifenil)-2-fenildissulfeto( 124a):** Foi obtido como um óleo amarelo (47,2 mg, 38%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(95:5). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,55 – 7,36 (m, 4H); 7,39 – 7,05 (m, 3H); 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,76 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,8; 137,4; 132,6; 131,7; 129,0; 128,2; 127,2; 114,7; 55,3.



**2-fenil-3-(feniltio)imidazo[1,2-*a*]piridina(126a):**<sup>83</sup> Foi obtido como um sólido branco (116,4 mg, 77%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(70:30). PF: 77-79 °C. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,33 – 8,08 (m, 3H); 7,73 (dt; *J* = 9,0; 1,1 Hz, 1H); 7,62 – 7,03 (m, 8H); 7,04 – 6,93 (m, 1H); 6,85 (td; *J* = 6,8; 1,2 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,4; 147,1; 135,1; 133,3; 129,4; 128,5; 128,3; 126,6; 126,0; 125,5; 124,4; 117,6; 113,0; 106,3.



**2-fenil-3-(*p*-toluilitio)imidazo[1,2-*a*]piridina (126b):**<sup>83</sup> Foi obtido como um sólido branco (129,7 mg, 85%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(70:30). PF: 110-112 °C. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,21 (dddt, *J* = 11,2; 8,6; 6,4; 2,1 Hz, 3H); 7,72 (ddd, *J* = 9,0; 2,8; 1,7 Hz, 1H); 7,54 – 7,10 (m,5H); 7,06 – 6,75 (m,4H); 2,24 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,1; 146,9; 135,9; 133,3; 131,4; 130,1; 129,5; 128,3; 126,8; 126,5; 125,7; 124,4; 117,5; 112,9; 106,8; 20,8.



**3-((4-clorofenil)tio)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (126c):**<sup>83</sup> Foi obtido como um sólido branco (50,5mg, 30%). Composto purificado utilizando-se hexano/acetato de etila(95:5). PF: 158-160 °C. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,31 – 8,08 (m,3H); 7,74 (dt, *J* = 9,0; 1,2 Hz, 1H); 7,55 – 7,35 (m,5H); 7,24 – 7,09 (m,2H); 7,00 – 6,81 (m,2H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,6; 147,2; 133,7; 133,1; 132,0; 129,6; 128,7; 128,4; 128,3; 126,8; 124,3; 117,8; 113,2; 105,7.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

No futuro, a associação das ligações de dissulfetos com material celular ativo, células-tronco e fluido biológico iniciarão um novo ramo científico. Essa nova forma de

abordar e sintetizar moléculas com perfil bioquímico e voltada para a química biológica, será considerada um novo segmento para pesquisa na área da saúde.<sup>57</sup>

A síntese de dissulfetos representa uma reação extremamente importante em sistemas biológicos, sendo este o motivo propulsor para o desenvolvimento de uma nova abordagem metodológica para a síntese oxidativa de dissulfetos de diorganoíla a partir de tióis orgânicos desenvolvida neste estudo científico.

A parte experimental da metodologia desenvolvida nesta tese segue rigorosamente os princípios da química verde. Não gera resíduos contaminantes, tem economia de átomos, síntese de compostos com baixa toxicidade, usa oxidante atóxico, solvente verde, sem consumo energético, não há formação de subprodutos ao término da reação e as substâncias envolvidas na síntese de dissulfetos não representam riscos potenciais ao operador e demais usuários do laboratório.<sup>87, 88</sup>

Devido a relevância biológica dos compostos organosulfurados, suas aplicações em síntese e nos diversos ramos do conhecimento, muitos esforços ainda são voltados à síntese dessa classe de moléculas na atualidade. Pensando em descobrir novos compostos e formas mais eficientes de obterem as mesmas moléculas, este estudo visou desenvolver um protocolo sintético eficiente e sustentável para a oxidação de tióis a dissulfetos orgânicos. O conjunto de vantagens dessa metodologia torna esta síntese de dissulfetos atraente e instigante do ponto de vista da química sintética ambientalmente mais sustentável.

A partir de um oxidante barato ( $\text{KIO}_3$ ), utilizado em quantidade catalítica e água como solvente, foi possível obter uma série interessante de dissulfetos de diorganoíla em bons rendimentos, que variaram de 30% a 99%.

Quando a metodologia se mostrou pouco eficiente, principalmente referente à baixa solubilidade dos tióis de partida, o problema foi facilmente contornado com o uso de um surfactante para aumentar a solubilidade desses substratos, resultando nos produtos de interesse em elevados rendimentos. Adicionalmente, foi possível a expansão da metodologia com a obtenção de um dissulfeto não simétrico, em rendimento moderado. Ainda, estudos para a determinação do mecanismo foram possíveis, podendo assim ser proposto um mecanismo plausível.

Como perspectivas essa metodologia poderá ser utilizada para a síntese de sulfetos-selenetos orgânicos através de reações entre tióis e disselenetos nas condições otimizadas.



## REFERÊNCIAS

- (1) Yu, X.; Manthiram, A.; Yu, X.; Manthiram, A. A Progress Report on Metal–Sulfur Batteries. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30* (39), 2004084. <https://doi.org/10.1002/ADFM.202004084>.
- (2) Devendar, P.; Yang, G. F. Sulfur-Containing Agrochemicals. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375* (6), 1–44. <https://doi.org/10.1007/S41061-017-0169-9>.
- (3) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. Chiral Organoselenium-Transition-Metal Catalysts in Asymmetric Transformations. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (43), 11347–11355. <https://doi.org/10.1039/C1DT11022E>.
- (4) Oba, M.; Tanaka, K.; Nishiyama, K.; Ando, W. Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides Catalyzed by Diaryl Tellurides under Photosensitized Conditions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (10), 4173–4177. [https://doi.org/10.1021/JO200496R/SUPPL\\_FILE/JO200496R\\_SI\\_001.PDF](https://doi.org/10.1021/JO200496R/SUPPL_FILE/JO200496R_SI_001.PDF).
- (5) Guo, J.; Zha, J.; Zhang, T.; Ding, C. H.; Tan, Q.; Xu, B. PdCl<sub>2</sub>/DMSO-Catalyzed Thiol-Disulfide Exchange: Synthesis of Unsymmetrical Disulfide. *Org. Lett.* **2021**, *23* (8), 3167–3172. [https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.1C00858/ASSET/IMAGES/LARGE/OL1C00858\\_0006.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.1C00858/ASSET/IMAGES/LARGE/OL1C00858_0006.JPEG).
- (6) Ling, O. C.; Ching, N. G. K. and J. J. Recent Catalytic Advances in the Synthesis of Organic Symmetric Disulfides. *Current Organic Chemistry*. **2020**, pp 550–581. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1385272824666200221111120>.
- (7) Wang, B.; Cao, B.; Bei, Z. C.; Xu, L.; Zhang, D.; Zhao, L.; Song, Y.; Wang, H. Disulfide-Incorporated Lipid Prodrugs of Cidofovir: Synthesis, Antiviral Activity, and Release Mechanism. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *258*, 115601. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2023.115601>.
- (8) Dethe, D. H.; Srivastava, A.; Dherange, B. D.; Kumar, B. V. Unsymmetrical Disulfide Synthesis through Photoredox Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (16), 3020–3025. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adsc.201800405>.
- (9) Steudel, R. The Chemistry of Organic Polysulfanes R–Sn–R (n > 2). *Chem. Rev.* **2002**, *102* (11), 3905–3946. <https://doi.org/10.1021/cr010127m>.
- (10) Van, C.; Farris, F. F. Mercaptans. *Encycl. Toxicol.* **2024**, 103–109. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00772-7>.
- (11) Modha, S. G.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. Transition Metal-Catalyzed C–C Bond Formation via C–S Bond Cleavage: An Overview. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (12), 5042–5055. <https://doi.org/10.1039/C3CS60041F>.
- (12) Bettanin, L.; Saba, S.; Galetto, F. Z.; Mike, G. A.; Rafique, J.; Braga, A. L. Solvent- and Metal-Free Selective Oxidation of Thiols to Disulfides Using I<sub>2</sub>/DMSO Catalytic System. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (50), 4713–4716. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.11.009>.

- (13) Fukuto, J. M.; Ignarro, L. J.; Nagy, P.; Wink, D. A.; Kevil, C. G.; Feelisch, M.; Cortese-Krott, M. M.; Bianco, C. L.; Kumagai, Y.; Hobbs, A. J.; Lin, J.; Ida, T.; Akaike, T. Biological Hydropersulfides and Related Polysulfides - a New Concept and Perspective in Redox Biology. *FEBS Lett.* **2018**, *592* (12), 2140–2152. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13090>.
- (14) Go, Y.-M.; Jones, D. P. Thiol/Disulfide Redox States in Signaling and Sensing. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *48* (2), 173–181. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.764840>.
- (15) Holmgren, A. Thioredoxin and Glutaredoxin Systems. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264* (24), 13963–13966. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)71625-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)71625-6).
- (16) Arnér, E. S. J.; Holmgren, A. Physiological Functions of Thioredoxin and Thioredoxin Reductase. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267* (20), 6102–6109. <https://doi.org/10.1046/J.1432-1327.2000.01701.X>.
- (17) Liu, T.; Wu, C.; Jain, M. R.; Nagarajan, N.; Yan, L.; Dai, H.; Cui, C.; Baykal, A.; Pan, S.; Ago, T.; Sadoshima, J.; Li, H. Master Redox Regulator Trx1 Upregulates SMYD1 & Modulates Lysine Methylation. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* **2015**, *1854* (12), 1816–1822. <https://doi.org/10.1016/J.BBAPAP.2015.09.006>.
- (18) Fernandes, A. P.; Holmgren, A. Glutaredoxins: Glutathione-Dependent Redox Enzymes with Functions Far Beyond a Simple Thioredoxin Backup System. *Antioxid. Redox Signal.* **2004**, *6* (1), 63–74. <https://doi.org/10.1089/152308604771978354>.
- (19) hang, Z.; Lan, X.; Zhang, X.; Liu, Y.; Gao, J.; Zhang, B.; Wu, H. ABNO-Catalyzed Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides under Atmospheric Pressure. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12* (3), e202300009. <https://doi.org/10.1002/AJOC.202300009>.
- (20) Chu, H.-L.; Wang, B.-S.; Duh, P.-D. Effects of Selected Organo-Sulfur Compounds on Melanin Formation. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57* (15), 7072–7077. <https://doi.org/10.1021/jf9005824>.
- (21) Vogt, A.; Tamura, K.; Watson, S.; Lazo, J. S. Antitumor Imidazolyl Disulfide IV-2 Causes Irreversible G(2)/M Cell Cycle Arrest without Hyperphosphorylation of Cyclin-Dependent Kinase Cdk1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *294* (3), 1070–1075.
- (22) Shang, J.; Wang, W.-M.; Li, Y.-H.; Song, H.-B.; Li, Z.-M.; Wang, J.-G. Synthesis, Crystal Structure, in Vitro Acetohydroxyacid Synthase Inhibition, in Vivo Herbicidal Activity, and 3D-QSAR of New Asymmetric Aryl Disulfides. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60* (34), 8286–8293. <https://doi.org/10.1021/jf302206x>.
- (23) Begley, T. P.; Kinsland, C.; Strauss, E. The Biosynthesis of Coenzyme a in Bacteria. *Vitam. Horm.* **2001**, *61*, 157–171. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(01\)61005-7](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(01)61005-7).
- (24) Leonardi, R.; Zhang, Y. M.; Rock, C. O.; Jackowski, S. Coenzyme A: Back in Action. *Prog. Lipid Res.* **2005**, *44* (2–3), 125–153. <https://doi.org/10.1016/J.PLIPRES.2005.04.001>.
- (25) Mignani L, Gnutti B, Zizioli D, Finazzi D. Coenzyme a Biochemistry: From

- Neurodevelopment to Neurodegeneration. *Brain Sci.* **2021** Aug 2;11(8):1031. doi: 10.3390/brainsci11081031. PMID: 34439650; PMCID: PMC8392065.
- (26) Kleinman, W. A.; Richie, J. P. Determination of Thiols and Disulfides Using High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **1995**, *672* (1), 73–80. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(94\)00194-A](https://doi.org/10.1016/0378-4347(94)00194-A).
- (27) Pelletier, S.; Lucy, C. A. High-Performance Liquid Chromatographic Separation and Indirect Fluorescence Detection of Thiols. *J. Chromatogr. A* **2002**, *972* (2), 221–229. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(02\)01087-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)01087-7).
- (28) Rahman, I.; MacNee, W. Regulation of Redox Glutathione Levels and Gene Transcription in Lung Inflammation: Therapeutic Approaches. *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *28* (9), 1405–1420. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00215-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00215-X).
- (29) Kizek, R.; Vacek, J.; Trnková, L.; Jelen, F. Cyclic Voltammetric Study of the Redox System of Glutathione Using the Disulfide Bond Reductant Tris(2-Carboxyethyl)Phosphine. *Bioelectrochemistry* **2004**, *63* (1–2), 19–24. <https://doi.org/10.1016/J.BIOELECTCHEM.2003.12.001>.
- (30) Wang, W.; Li, L.; Liu, S.; Ma, C.; Zhang, S. Determination of Physiological Thiols by Electrochemical Detection with Piazselenole and Its Application in Rat Breast Cancer Cells 4T-1. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (33), 10846–10847. [https://doi.org/10.1021/JA802273P/SUPPL\\_FILE/JA802273P-FILE002.PDF](https://doi.org/10.1021/JA802273P/SUPPL_FILE/JA802273P-FILE002.PDF).
- (31) Reid, D. H. Three or Four Heteroatoms Including at Least One Selenium or Tellurium. *Compr. Heterocycl. Chem. II A Rev. Lit. 1982-1995* **1996**, *4*, 743–770. <https://doi.org/10.1016/B978-008096518-5.00099-X>.
- (32) Pushkarevsky, N. A.; Chulanova, E. A.; Shundrin, L. A.; Smolentsev, A. I.; Salnikov, G. E.; Pritchina, E. A.; Genaev, A. M.; Irtegova, I. G.; Bagryanskaya, I. Y.; Konchenko, S. N.; Gritsan, N. P.; Beckmann, J.; Zibarev, A. V. Radical Anions, Radical-Anion Salts, and Anionic Complexes of 2,1,3-Benzochalcogenadiazoles. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25* (3), 806–816. <https://doi.org/10.1002/CHEM.201803465>.
- (33) Alegría, A.; Barberá, R.; Farré, R.; Lagarda, M. J. INORGANIC NUTRIENTS. *Handb. Food Anal. Second Ed. Phys. Charact. Nutr. Anal.* **1999**, *1*, 693–878. <https://doi.org/10.1016/B978-012134836-6/50013-5>.
- (34) Zhou, F.; Hearne, Z.; Li, C. J. Water—the Greenest Solvent Overall. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2019**, *18*, 118–123. <https://doi.org/10.1016/J.COGSC.2019.05.004>.
- (35) Bürgi, H.; Schaffner, T.; Seiler, J. P. The Toxicology of Iodate: A Literature Survey in View of Its Use in Iodized Salt. *Compr. Handb. Iodine Nutr. Biochem. Pathol. Ther. Asp.* **2009**, 909–918. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374135-6.00094-7>.
- (36) L'Abbé, M. R. IODINE | Properties and Determination. *Encycl. Food Sci. Nutr.* **2003**, 3350–3357. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227055-X/00647-7>.

- (37) Siddiqui, M. R.; Wabaidur, S. M.; Alothman, Z. A.; Rahman, H.; Alam, M. S.; Ali, M. S. IODATE OXIDATION OF N-ACETYL L-CYSTEINE: APPLICATION IN DRUG DETERMINATION AND CHARACTERIZATION OF ITS OXIDATION AND DEGRADATION PRODUCT BY MASS SPECTROMETRY. *J. Chil. Chem. Soc.* **2014**, *59* (1), 2303–2307. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072014000100013>.
- (38) Taurog, A.; Howells, E. M.; Nachimson, H. I. Conversion of Iodate to Iodide in Vivo and in Vitro. *J. Biol. Chem.* **1966**, *241* (20), 4686–4693. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)99701-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)99701-2).
- (39) Milczarek, M.; Stepniak, J.; Lewinski, A.; Karbownik-Lewinska, M. Potassium Iodide, but Not Potassium Iodate, as a Potential Protective Agent against Oxidative Damage to Membrane Lipids in Porcine Thyroid. *Thyroid Res.* **2013**, *6* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-10/FIGURES/8>.
- (40) Chang, W. H.; Lee, I. H.; Chen, K. C.; Chi, M. H.; Chiu, N. T.; Yao, W. J.; Lu, R. B.; Yang, Y. K.; Chen, P. S. Oxytocin Receptor Gene Rs53576 Polymorphism Modulates Oxytocin–Dopamine Interaction and Neuroticism Traits—A SPECT Study. *Psychoneuroendocrinology* **2014**, *47*, 212–220. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2014.05.020>.
- (41) Succu, S.; Sanna, F.; Cocco, C.; Melis, T.; Boi, A.; Ferri, G. L.; Argiolas, A.; Melis, M. R. Oxytocin Induces Penile Erection When Injected into the Ventral Tegmental Area of Male Rats: Role of Nitric Oxide and Cyclic GMP. *Eur. J. Neurosci.* **2008**, *28* (4), 813–821. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2008.06385.X>.
- (42) Meyer-Lindenberg, A.; Tost, H. Neural Mechanisms of Social Risk for Psychiatric Disorders. *Nat. Neurosci.* *2012 155* **2012**, *15* (5), 663–668. <https://doi.org/10.1038/nn.3083>.
- (43) Wang, Q.; Guan, J.; Wan, J.; Li, Z. Disulfide Based Prodrugs for Cancer Therapy. *RSC Adv.* **2020**, *10* (41), 24397–24409. <https://doi.org/10.1039/d0ra04155f>.
- (44) Botteselle, G. V.; Elias, W. C.; Bettanin, L.; Canto, R. F. S.; Salin, D. N. O.; Barbosa, F. A. R.; Saba, S.; Gallardo, H.; Ciancaleoni, G.; Domingos, J. B.; Rafique, J.; Braga, A. L. Catalytic Antioxidant Activity of Bis-Aniline-Derived Diselenides as GPx Mimics. *Molecules* . 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26154446>.
- (45) Sudati, J. H.; Nogara, P. A.; Saraiva, R. A.; Wagner, C.; Alberto, E. E.; Braga, A. L.; Fachineto, R.; Piquini, P. C.; Rocha, J. B. T. Diselenoamino Acid Derivatives as GPx Mimics and as Substrates of TrxR: In Vitro and in Silico Studies. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (20), 3777–3787. <https://doi.org/10.1039/C8OB00451J>.
- (46) Irfan, A.; Batool, F.; Zahra Naqvi, S. A.; Islam, A.; Osman, S. M.; Nocentini, A.; Alissa, S. A.; Supuran, C. T. Benzothiazole Derivatives as Anticancer Agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35* (1), 265–279. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1698036>.
- (47) Zhang, H.; Wang, Z.; Ma, C.; Zhou, Z.; Cao, L.; Gong, X.; Dong, C.; Yang, J. Synthesis of Lattice-Contracted Cobalt Disulfide as an Outstanding Oxygen Reduction Reaction Catalyst via Self-Assembly Arrangement. *ChemSusChem* **2021**, *14* (5), 1388–

1395. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cssc.202002960>.
- (48) Ong, C. L.; Heidelberg, T.; Khaligh, N. G.; Juan, J. C. Metal-Free and Green Synthesis of a Series of New Bis(2-Alkylsulfanyl-[1,3,4]Thiadiazolyl)-5,5'-Disulfides and 2,2'-Dibenzothiadiazole Disulfide via Oxidative Self-Coupling Using Hydrogen Peroxide. *Soc. Sci. Electron. Publ.*
- (49) Mandal, B.; Basu, B. Recent Advances in S–S Bond Formation. *RSC Adv.* **2014**, *4* (27), 13854–13881. <https://doi.org/10.1039/C3RA45997G>.
- (50) Santos, F. A.; Rao, V. S. Fármacos Para o Controle Da Acidez Gástrica e Protetores Da Mucosa. *Sist. Dig. Integr. Básico-Clinica* **2016**, 645–670. <https://doi.org/10.5151/9788580391893-23>
- (51) *Lansoprazole Monograph for Professionals - Drugs.com.* <https://www.drugs.com/monograph/lansoprazole.html> (accessed 2023-11-22).
- (52) *Pantoprazole Monograph for Professionals - Drugs.com.* <https://www.drugs.com/monograph/pantoprazole.html> (accessed 2023-11-22).
- (53) *RaNITidine Monograph for Professionals - Drugs.com.* <https://www.drugs.com/monograph/ranitidine.html> (accessed 2023-11-22).
- (54) Burchum, J. R.; Rosenthal, L. D.; Jones, B. O.; Neumiller, J. J.; Preceded by (work): Lehne, R. A. *Lehne's Pharmacology for Nursing Care.* 1414.
- (55) Pino, M. A.; Azer, S. A. Cimetidine. *xPharm Compr. Pharmacol. Ref.* **2023**, 1–7. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61468-0>.
- (56) Spiliopoulou, N.; Kokotos, C. G. Photochemical Metal-Free Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides. *Green Chem.* **2021**, *23* (1), 546–551. <https://doi.org/10.1039/D0GC03818K>.
- (57) Deshpande, P. S. and G. Disulfide Bond-Responsive Nanotherapeutic Systems for the Effective Payload in Cancer Therapy. *Current Pharmaceutical Design.* 2020, pp 5353–5361. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1381612826666200707131006>.
- (58) S Dou, Y.; Huang, X.; Wang, H.; Yang, L.; Li, H.; Yuan, B.; Yang, G. Reusable Cobalt-Phthalocyanine in Water: Efficient Catalytic Aerobic Oxidative Coupling of Thiols to Construct S–N/S–S Bonds. *Green Chem.* **2017**, *19* (11), 2491–2495. <https://doi.org/10.1039/C7GC00401J>.
- (59) Xiao, X.; Feng, M.; Jiang, X. New Design of a Disulfurating Reagent: Facile and Straightforward Pathway to Unsymmetrical Disulfanes by Copper-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (45), 14121–14125. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201608011>.
- (60) Dou, Y.; Huang, X.; Wang, H.; Yang, L.; Li, H.; Yuan, B.; Yang, G. Reusable Cobalt-Phthalocyanine in Water: Efficient Catalytic Aerobic Oxidative Coupling of Thiols to Construct S–N/S–S Bonds. *Green Chem.* **2017**, *19* (11), 2491–2495. <https://doi.org/10.1039/C7GC00401J>.

- (61) Parida, A.; Choudhuri, K.; Mal, P. Unsymmetrical Disulfides Synthesis via Sulfenium Ion. *Chem. – An Asian J.* **2019**, *14* (15), 2579–2583. <https://doi.org/10.1002/ASIA.201900620>.
- (62) Seckler, D.; Da Luz, E. Q. D.; Silvério, G. L.; Badshah, G.; Lima, D. B.; Abreu, E. A.; Albach, B.; Ribeiro, R. R.; Rampon, D. S. Chalcogenylation of Naphthalene Derivatives Catalyzed by Iron(III) Chloride and Potassium Iodide. *Synlett* **2021**, *32* (9), 940–946. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1706748/ID/JR000-1004/BIB>.
- (63) Wang, D.; He, Q.; Shi, K.; Xiong, M.; Zhou, Y.; Pan, Y. Transition-Metal-Free Synthesis of Unsymmetrical Disulfides via Three-Component Reaction of Thiosulfonates, Thiourea and Alkyl Halides. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (11), 2767–2772. <https://doi.org/10.1002/ADSC.202100165>.
- (64) Yang, F.; Wang, W.; Li, K.; Zhao, W.; Dong, X. Efficient One-Pot Construction of Unsymmetrical Disulfide Bonds with TCCA. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (3), 218–222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.007>.
- (65) Zhang, Z.; Xu, Z.; Wang, R.; Li, F.; Jiang, H. Organic Superbase-Catalyzed Oxidation of Alkanethiols to Dialkyl Disulfides by Elemental Sulfur. *Res. Chem. Intermed.* **2023**, *49* (10), 4503–4521. <https://doi.org/10.1007/s1164-023-05082-8>.
- (66) Weierbach, S. M.; Reynolds, R. P.; Stephens, S. M.; Vlasakakis, K. V.; Ritter, R. T.; White, O. M.; Patel, N. H.; Hayes, E. C.; Dunmire, S.; Lambert, K. M. Chemoselective Oxidation of Thiols with Oxoammonium Cations. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (16), 11392–11410. [https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.2C01097/SUPPL\\_FILE/JO2C01097\\_SI\\_001.PDF](https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.2C01097/SUPPL_FILE/JO2C01097_SI_001.PDF).
- (67) Z Spiliopoulou, N.; Kokotos, C. G. Photochemical Metal-Free Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides. *Green Chem.* **2021**, *23* (1), 546–551. <https://doi.org/10.1039/D0GC03818K>.
- (68) Yue, H.; Wang, J.; Xie, Z.; Tian, J.; Sang, D.; Liu, S. 1,3-Diisopropylcarbodiimide-Mediated Synthesis of Disulfides from Thiols. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (14), 4273–4277. <https://doi.org/10.1002/SLCT.202000638>.
- (69) Wu, Z.; Pratt, D. A. Radical Substitution Provides a Unique Route to Disulfides. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (23), 10284–10290. [https://doi.org/10.1021/JACS.0C03626/ASSET/IMAGES/LARGE/JA0C03626\\_0006.JPEG](https://doi.org/10.1021/JACS.0C03626/ASSET/IMAGES/LARGE/JA0C03626_0006.JPEG).
- (70) Mahmoudi, H.; Salimi, A.; Rostami, A. Selective Indirect Electrochemical Oxidation of Sulfides and Thiols Using DDQ as an Efficient and Cost-Effective Electrocatalyst. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *117*, 154368. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154368>.
- (71) Laudadio, G.; Straathof, N. J. W.; Lanting, M. D.; Knoop, B.; Hessel, V.; Noël, T. An Environmentally Benign and Selective Electrochemical Oxidation of Sulfides and Thiols in a Continuous-Flow Microreactor. *Green Chem.* **2017**, *19* (17), 4061–4066. <https://doi.org/10.1039/C7GC01973D>.

- (72) Bottecchia, C.; Erdmann, N.; Tijssen, P. M. A.; Milroy, L.-G.; Brunsveld, L.; Hessel, V.; Noël, T. Batch and Flow Synthesis of Disulfides by Visible-Light-Induced TiO<sub>2</sub> Photocatalysis. *ChemSusChem* **2016**, *9* (14), 1781–1785. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cssc.201600602>.
- (73) Ren, M. Z.; Fu, Y. J.; Zhang, B. S.; Quan, Z. J.; Wang, X. C. Visible-Light-Driven Iodine-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Disulfides via Oxidative Coupling. *Synthesis (Stuttg)*. **2023**, *55* (13), 2011–2018. <https://doi.org/10.1055/S-0042-1751433>.
- (74) Konno, H.; Sasaki, Y. Selective One-Pot Synthesis of Facial Tris-Ortho-Metalated Iridium(III) Complexes Using Microwave Irradiation. <https://doi.org/10.1246/cl.2003.252> **2003**, *32* (3), 252–253. <https://doi.org/10.1246/CL.2003.252>.
- (75) Breu, J.; Stössel, P.; Schrader, S.; Starukhin, A.; Finkenzeller, W. J.; Yersin, H. Crystal Structure of Fac-Ir(Ppy)<sub>3</sub> and Emission Properties under Ambient Conditions and at High Pressure. *Chem. Mater.* **2005**, *17* (7), 1745–1752. [https://doi.org/10.1021/CM0486767/SUPPL\\_FILE/CM0486767SI20040811\\_110553.CIF](https://doi.org/10.1021/CM0486767/SUPPL_FILE/CM0486767SI20040811_110553.CIF).
- (76) Borys, A. M. An Illustrated Guide to Schlenk Line Techniques. *Organometallics* **2023**, *42* (3), 182–196. [https://doi.org/10.1021/ACS.ORGANOMET.2C00535/ASSET/IMAGES/LARGE/OM2C00535\\_0017.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACS.ORGANOMET.2C00535/ASSET/IMAGES/LARGE/OM2C00535_0017.JPEG).
- (77) Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8351–8354. [https://doi.org/10.1021/JO101589H/ASSET/IMAGES/LARGE/JO-2010-01589H\\_0002.JPEG](https://doi.org/10.1021/JO101589H/ASSET/IMAGES/LARGE/JO-2010-01589H_0002.JPEG).
- (78) Azeredo, J. B., Thedy, M. E. C., Godoi, M., Keller, M. H., de Souza, B. S., & Roehrs, J. A. (2022). Polysorbate 80/UHP as a recyclable, bio-degradable and metal-free safer system for the fast oxidation of thiols. *Tetrahedron Letters*, *100*, 153883. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.153883>
- (79) Rastogi, S. K., Singh, R., Kumar, S., Mishra, A. K., Ahirwar, M. B., Deshmukh, M. M., Sinha, A. K., & Kumar, R. (2023). One-pot C–C, C–N, and C–S bond construction for synthesis of 3-sulfenylindoles directly from unactivated anilines involving dual palladium catalysis and mechanistic insights from DFT. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *21*(4), 838–845. <https://doi.org/10.1039/D2OB01606K>
- (80) Kuo, Y.-T., Chai, T.-J., & Lin, C.-K. (2023). Hypervalent iodine-mediated formation of S–S, C–S, C–O, and C–N bonds. *Synthetic Communications*, *53*(11), 795–807. <https://doi.org/10.1080/00397911.2023.2197119>
- (81) Soleiman-Beigi, M., Alikarami, M., Kohzadi, H., & Akbari, Z. (2022). Dipotassium 1,3,4-thiadiazole-2,5-bis(thiolate) as a new S-donor for direct synthesis of symmetrical disulfides. *Scientific Reports*, *12*(1), 16149. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20642-5>
- (82) Sureshkumar, D., Gunasundari, T., Ganesh, V., & Chandrasekaran, S. (2007). Regio-

- and Stereospecific Synthesis of  $\beta$ -Sulfonamidodisulfides and  $\beta$ Sulfonamidodisulfides from Aziridines using Tetrathiomolybdate as a Sulfur Transfer Reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**(6), 2106–2117. <https://doi.org/10.1021/jo0624389>
- (83) Bettanin, L., Saba, S., Doerner, C. V., Franco, M. S., Godoi, M., Rafique, J., Braga, A. L.  $\text{NH}_4\text{I}$ -catalyzed chalcogen(S/Se)-functionalization of 5-membered N-heteroaryls under metal-free conditions. *Tetrahedron*, **74**(29), 3971–3980. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.05.084>
- (84) Lifshitz, C.; Zaretskii, Z. V. The Mass Spectra of Thiols. In *The Thiol Group (1974)*; PATAI'S Chemistry of Functional Groups; 1974; pp 325–353. <https://doi.org/10.1002/9780470771310.ch6>.
- (85) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. Chemical Methods Used in Purification. *Purif. Lab. Chem.* **2009**, 61–79. <https://doi.org/10.1016/B978-1-85617-567-8.50010-X>.
- (86) Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8351–8354. [https://doi.org/10.1021/JO101589H/ASSET/IMAGES/LARGE/JO-2010-01589H\\_0002.JPEG](https://doi.org/10.1021/JO101589H/ASSET/IMAGES/LARGE/JO-2010-01589H_0002.JPEG).
- (87) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39* (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>.
- (88) Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice. **2000**. <https://doi.org/10.1093/OSO/9780198506980.001.0001>.
- (89) Zhang, Z.; Lan, X.; Zhang, X.; Liu, Y.; Gao, J.; Zhang, B.; Wu, H. ABNO-Catalyzed Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides under Atmospheric Pressure. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12* (3), e202300009. <https://doi.org/10.1002/AJOC.202300009>.
- (90) Zhou, Z.; Xu, H.; Ma, J.; Zeng, X.; Wei, Y. Sustainable Synthesis of Thiosulfonates and Disulfides by Molybdenum-Catalyzed Selective Oxidation of Thiols. *Green Chem.* **2024**, *26* (7), 4161–4167. <https://doi.org/10.1039/D4GC00074A>.
- (91) Su, F.; Yang, C.; Wang, Z.; Zhao, W.; Xie, H.; Zhang, S.; Jin, X.; Huang, Q.; Ye, L. Visible Light-Driven Photocatalytic Transformation of Thiols to Disulfides in Water Catalyzed by  $\text{Bi}_2\text{S}_3$ . *Adv. Energy Sustain. Res.* **2023**, *4* (10), 2300071. <https://doi.org/10.1002/aesr.202300071>.
- (92) Xu, H.; Zhang, Y.-F.; Lang, X. TEMPO Visible Light Photocatalysis: The Selective Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides. *Chinese Chem. Lett.* **2020**, *31* (6), 1520–1524. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2019.10.024>.
- (93) Huang, P.; Wang, P.; Tang, S.; Fu, Z.; Lei, A.; Huang, P.; Wang, P.; Tang, S.; Fu, Z.; Lei, A. Electro-Oxidative S–H/S–H Cross-Coupling with Hydrogen Evolution: Facile Access to Unsymmetrical Disulfides. *Angew. Chemie* **2018**, *130* (27), 8247–8251. <https://doi.org/10.1002/ANGE.201803464>.
- (94) Abdel-Mohsen, H. T.; Sudheendran, K.; Conrad, J.; Beifuss, U. Synthesis of Disulfides by Laccase-Catalyzed Oxidative Coupling of Heterocyclic Thiols. *Green Chem.* **2013**,

- 15 (6), 1490–1495. <https://doi.org/10.1039/C3GC40106E>.
- (95) De, S.; Malik, S.; Ghosh, A.; Saha, R.; Saha, B. A Review on Natural Surfactants. *RSC Adv.* **2015**, 5 (81), 65757–65767. <https://doi.org/10.1039/C5RA11101C>.
- (96) El-Aila, H. J. Y. Interaction of Nonionic Surfactant Triton-X-100 with Ionic Surfactants. *J. Dispers. Sci. Technol.* **2009**, 30 (9), 1277–1280. <https://doi.org/10.1080/01932690902735207>.
- (97) Attia, A.; Abdel-Fatah, H. T. M. Triton X-100 as a Non-Ionic Surfactant for Corrosion Inhibition of Mild Steel During Acid Cleaning. *Met. Mater. Int.* **2020**, 26 (11), 1715–1724. <https://doi.org/10.1007/S12540-019-00533-7/FIGURES/8>.
- (98) Lorena de Oliveira, F.; Sandra de Cássia, D. Surfactantes Sintéticos e Biossurfactantes: Vantagens e Desvantagens. *Química Nov. na Esc.* **2017**, 39 (3), 228–236. <https://doi.org/10.21577/0104-8899.20160079>.
- (99) Tehrani-Bagha, A. R.; Holmberg, K. Solubilization of Hydrophobic Dyes in Surfactant Solutions. *Mater. (Basel, Switzerland)* **2013**, 6 (2), 580–608. <https://doi.org/10.3390/ma6020580>.
- (100) Frye R, Myers M, Axelrod KC, Ness EA, Piekarz RL, Bates SE, Booher S. Romidepsin: a new drug for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin J Oncol Nurs.* 2012 Apr;16(2):195-204. doi: 10.1188/12.CJON.195-204. PMID: 22459529; PMCID: PMC7243910.
- (101) Pohl, E.; Heine, A.; Sheldrick, G. M.; Dauter, Z.; Wilson, K. S.; Kallen, J.; Huber, W.; Pfäffli, P. J. Structure of Octreotide, a Somatostatin Analogue. *Acta Crystallogr. Sect. D* **1995**, 51 (1), 48–59. <https://doi.org/10.1107/S0907444994006104>.
- (102) Visser, G. H. A.; Kayser, A. 2.14 - Uterine Contraction Agents, Tocolytics, Vaginal Therapeutics and Local Contraceptives; Schaefer, C., Peters, P., Miller, R. K. B. T.-D. D. P. and L. (Third E., Eds.; Academic Press: San Diego, 2015; pp 401–412. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408078-2.00015-9>.
- (103) Luís, A.; Silva, B.; Marizeth, B.; Barreiros, L. Aula 6 CATÁLISE ENZIMÁTICA META PRÉ-REQUISITOS.
- (104) Lambert, K. M.; Kelly, C. B.; Milligan, J. A.; Tilley, L. J.; Reynolds, R. P.; McGuire, K. P.; Anzalone, L.; Del Sesto, K. E.; Walsh, S. A Practical Oxidation Experiment for Undergraduate Students: Bobbitt’s Salt as a “Green” Alternative. *J. Chem. Educ.* **2022**, 99 (9), 3249–3258. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.2c00236>.
- (105) Bobbitt, J. M.; Bartelson, A. L.; Bailey, W. F.; Hamlin, T. A.; Kelly, C. B. Oxoammonium Salt Oxidations of Alcohols in the Presence of Pyridine Bases. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (3), 1055–1067. <https://doi.org/10.1021/jo402519m>.
- (106) Phadnis, N.; Molen, J. A.; Stephens, S. M.; Weierbach, S. M.; Lambert, K. M.; Milligan, J. A. Green Oxidation of Aromatic Hydrazone Derivatives Using an Oxoammonium Salt. *J. Org. Chem.* **2024**, 89 (8), 5841–5845. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c02752>.

- (107) Alsharif, M. A.; Raja, Q. A.; Majeed, N. A.; Jassas, R. S.; Alsimaree, A. A.; Sadiq, A.; Naeem, N.; Mughal, E. U.; Alsantali, R. I.; Moussa, Z.; Ahmed, S. A. DDQ as a Versatile and Easily Recyclable Oxidant: A Systematic Review. *RSC Adv.* **2021**, *11* (47), 29826–29858. <https://doi.org/10.1039/D1RA04575J>.
- (108) Uvarov, N. F.; Asanbaeva, N. B.; Ulihin, A. S.; Mateyshina, Y. G.; Gerasimov, K. B. Thermal Properties and Ionic Conductivity of Tetra-n-Butylammonium Perchlorate. *Cryst.* **2022**, *Vol. 12*, *Page 515* **2022**, *12* (4), 515. <https://doi.org/10.3390/CRYST12040515>.
- (109) Tay, N. E. S.; Lehnerr, D.; Rovis, T. Photons or Electrons? A Critical Comparison of Electrochemistry and Photoredox Catalysis for Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 2487–2649. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00384>.
- (110) Franzoi, A. C.; Brondani, D.; Zapp, E.; Moccelini, S. K.; Fernandes, S. C.; Vieira, I. C.; Dupont, J. Incorporação de Líquidos Iônicos e Nanopartículas Metálicas Na Construção de Sensores Eletroquímicos. *Química Nova*. scielo 2011.
- (111) Xu, X. J.; Amuti, A.; Hu, W. J.; Adelibieke, Q.; Wusiman, A. TEMPO-Promoted Mono- and Bisimidation of Tertiary Anilines: Synthesis of Symmetric and Unsymmetric N-Mannich Bases. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (14), 9011–9022. <https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.2C00700>.
- (112) Haynes, R. K.; Vonwiller, S. C.; Luderer, M. R. N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; 2006. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/047084289X.rt064.pub2>.
- (113) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary para CID 11915, ácido benzoilfórmico. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzoylformic-acid> . Acessado em 2 de julho de 2024.
- (114) Fine, J.; Diri, K.; Krylov, A. I.; Nemirow, C.; Lu, Z.; Wittig, C. Electronic Structure of Tris(2-Phenylpyridine)Iridium: Electronically Excited and Ionized States. *Mol. Phys.* **2012**, *110* (15–16), 1849–1862. <https://doi.org/10.1080/00268976.2012.685899>.
- (115) Walker, R. B.; Everette, J. D. Comparative Reaction Rates of Various Antioxidants with ABTS Radical Cation. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57* (4), 1156–1161. <https://doi.org/10.1021/jf8026765>.
- (116) Zefirov, N. S.; Zyk, N. V; Beloglazkina, E. K.; Kutateladze, A. G. Thiosulfonates: Synthesis, Reactions and Practical Applications. *Sulfur reports* **1993**, *14* (1), 223–240. <https://doi.org/10.1080/01961779308055018>.
- (117) Garcia, M. D.; Nouwens, A.; Lonhienne, T. G.; Guddat, L. W. Comprehensive Understanding of Acetohydroxyacid Synthase Inhibition by Different Herbicide Families. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2017**, *114* (7), E1091–E1100. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616142114>.
- (118) Tryfon, A.; Siafarika, P.; Kouderis, C.; Kalampounias, A. G. Self-Assembling of Glutathione in Aqueous Environment: A Combined Experimental and Theoretical

- Study. *J. Mol. Liq.* **2023**, *390*, 122957.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122957>.
- (119) Pizzorno J. Glutathione! *Integr Med (Encinitas)*. 2014 Feb;13(1):8-12. PMID: 26770075; PMCID: PMC4684116.
- (120) Brown, L. A. S.; Jones, D. P. Glutathione and Thiols BT - Studies on Experimental Toxicology and Pharmacology; Roberts, S. M., Kehrer, J. P., Klotz, L.-O., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2015; pp 131–147.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-19096-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19096-9_7).
- (121) Lu, S. C. Glutathione Synthesis. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **2013**, *1830* (5), 3143–3153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>.
- (122) Rais, N.; Ved, A.; Ahmad, R.; Kumar, M.; Deepak Barbhui, M.; Radha; Chandran, D.; Dey, A.; Dhumal, S.; Senapathy, M.; Deshmukh, V. P.; Anitha, T.; Balamurugan, V.; Lorenzo, J. M. S-Allyl-L-Cysteine — A Garlic Bioactive: Physicochemical Nature, Mechanism, Pharmacokinetics, and Health Promoting Activities. *J. Funct. Foods* **2023**, *107*, 105657. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105657>.
- (123) Okoro, B. C.; Dokunmu, T. M.; Okafor, E.; Sokoya, I. A.; Israel, E. N.; Olusegun, D. O.; Bella-Omunagbe, M.; Ebubechi, U. M.; Ugbogu, E. A.; Iweala, E. E. J. The Ethnobotanical, Bioactive Compounds, Pharmacological Activities and Toxicological Evaluation of Garlic (*Allium Sativum*): A Review. *Pharmacol. Res. - Mod. Chinese Med.* **2023**, *8*, 100273. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100273>.
- (124) Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G. A Rhodamine-Based Fluorescent Probe Containing a Se–N Bond for Detecting Thiols and Its Application in Living Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (38), 11666–11667.  
<https://doi.org/10.1021/ja072572q>.
- (125) Taurog, A.; Howells, E. M.; Nachimson, H. I. Conversion of Iodate to Iodide in Vivo and in Vitro. *J. Biol. Chem.* **1966**, *241* (20), 4686–4693.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)99701-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)99701-2).
- (126) Almohasin, J. A.; Balag, J.; Miral, V. G.; Moreno, R. V.; Tongco, L. J.; Lopez, E. C. R. Green Solvents for Liquid–Liquid Extraction: Recent Advances and Future Trends. *Engineering Proceedings*. 2023. <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-16278>.
- (127) Hartonen, K.; Riekkola, M.-L. Chapter 2 - Water as the First Choice Green Solvent; Pena-Pereira, F., Tobiszewski, M. B. T.-T. A. of G. S. in S. P., Eds.; Elsevier, 2017; pp 19–55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805297-6.00002-4>.
- (128) Lajoie, L.; Fabiano-Tixier, A.-S.; Chemat, F. Water as Green Solvent: Methods of Solubilisation and Extraction of Natural Products—Past, Present and Future Solutions. *Pharmaceuticals*. 2022. <https://doi.org/10.3390/ph15121507>.
- (129) Zhou, F.; Hearne, Z.; Li, C.-J. Water—the Greenest Solvent Overall. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2019**, *18*, 118–123.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2019.05.004>.

- (130) Petigny, L.; Özel, M. Z.; Périno, S.; Wajzman, J.; Chemat, F. Water as Green Solvent for Extraction of Natural Products. In *Green Extraction of Natural Products*; 2015; pp 237–264. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9783527676828.ch7>.
- (131) Flett, D. S. Principles and Practices of Solvent Extraction. Second Edition, Revised and Expanded. Edited by J Rydberg, M Cox, C Musikas and GR Choppin. Marcel Dekker, New York, 2004. 760 Pp, ISBN 0 8247 5053 2. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2005**, *80* (3), 359–360. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jctb.1219>.
- (132) Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. What Is a Green Solvent? A Comprehensive Framework for the Environmental Assessment of Solvents. *Green Chem.* **2007**, *9* (9), 927–934. <https://doi.org/10.1039/B617536H>.
- (133) Sharma, S. K.; Jasra, R. V. Aqueous Phase Catalytic Hydroformylation Reactions of Alkenes. *Catal. Today* **2015**, *247*, 70–81. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cattod.2014.07.059>.
- (134) Introduction: Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (10), 6633–6635. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00246>.
- (135) Grieco, P. A. Organic Synthesis in Water. **1998**, 310.
- (136) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 644076, Lypressin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lypressin>. Accessed July 9, 2024.
- (137) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 439302, Oxytocin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxytocin>. Accessed July 9, 2024.
- (138) Naves, L. A.; Vilar, L.; Costa, A. C. F.; Domingues, L.; Casulari, L. A. Distúrbios Na Secreção e Ação Do Hormônio Antidiurético. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. scielo 2003.
- (139) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. Organocatalytic Carbon–Sulfur Bond-Forming Reactions. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (18), 8807–8864. <https://doi.org/10.1021/cr500235v>.
- (140) Matsuzawa, T.; Yoshida, S.; Hosoya, T. Recent Advances in Reactions between Arynes and Organosulfur Compounds. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (48), 4197–4208. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.10.031>.
- (141) Gojon, G.; Morales, G. A. SG1002 and Catenated Divalent Organic Sulfur Compounds as Promising Hydrogen Sulfide Prodrugs. *Antioxid. Redox Signal.* **2020**, *33* (14), 1010–1045. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8060>.
- (142) Vanduchova, A.; Anzenbacher, P.; Anzenbacherova, E. Isothiocyanate from Broccoli, Sulforaphane, and Its Properties. *J. Med. Food* **2018**, *22* (2), 121–126. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0024>.

- (143) Cervantes, M. I.; de Oca Balderas, P. M.; de Jesús Gutiérrez-Baños, J.; Orozco-Ibarra, M.; Fernández-Rojas, B.; Medina-Campos, O. N.; Espinoza-Rojo, M.; Ruiz-Tachiquín, M.; Ortiz-Plata, A.; Salazar, M. I.; Rubio-Osornio, M.; Castañeda-Saucedo, E.; Pedraza-Chaverri, J.; Calzada, F.; Aguilera, P. Comparison of Antioxidant Activity of Hydroethanolic Fresh and Aged Garlic Extracts and Their Effects on Cerebral Ischemia. *Food Chem.* **2013**, *140* (1), 343–352. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.02.053>.
- (144) BRODY, T. O. M. 10 - INORGANIC NUTRIENTS; BRODY, T. O. M. B. T.-N. B. (Second E., Ed.; Academic Press: San Diego, 1999; pp 693–878. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-012134836-6/50013-5>.
- (145) National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary para CID 5590, Triton X-100. Recuperado em 15 de julho de 2024 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Triton-X-100>.
- (145) Wang, F.; Chen, Y.; Rao, W.; Ackermann, L.; Wang, S.-Y. Efficient Preparation of Unsymmetrical Disulfides by Nickel-Catalyzed Reductive Coupling Strategy. *Nat. Commun.* **2022**, *13* (1), 2588. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30256-0>.
- (146) Park, C.-M.; Johnson, B. A.; Duan, J.; Park, J.-J.; Day, J. J.; Gang, D.; Qian, W.-J.; Xian, M. 9-Fluorenylmethyl (Fm) Disulfides: Biomimetic Precursors for Persulfides. *Org. Lett.* **2016**, *18* (5), 904–907. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03557>.
- (147) Harusawa, S.; Yoshida, K.; Kojima, C.; Araki, L.; Kurihara, T. Design and Synthesis of an Aminobenzo-15-Crown-5-Labeled Estradiol Tethered with Disulfide Linkage. *Tetrahedron* **2004**, *60* (51), 11911–11922. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.09.109>.
- (148) Görmer, K.; Waldmann, H.; Triola, G. Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Unsymmetrical Disulfides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (5), 1811–1813. <https://doi.org/10.1021/jo902695a>.
- (149) Carlson, R. Designs for Explorative Experiments in Organic Synthetic Chemistry. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2004**, *73* (1), 151–166. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2004.04.005>.
- (150) Dymińska, L. Imidazopyridines as a Source of Biological Activity and Their Pharmacological Potentials—Infrared and Raman Spectroscopic Evidence of Their Content in Pharmaceuticals and Plant Materials. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (18), 6087–6099. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.07.045>.
- (151) Garmpis, N.; Damaskos, C.; Garmpi, A.; Valsami, S.; Dimitroulis, D. Chapter 13 - Pharmacoepigenetics of Histone Deacetylase Inhibitors in Cancer. In *Translational Epigenetics*; Cacabelos, R. B. T.-P., Ed.; Academic Press, 2019; Vol. 10, pp 501–521. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813939-4.00013-9>.
- (152) Kumkum, S.; Vibha, R. Therapeutic Potential of Stable Organosulfur Compounds of Aged Garlic. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2023, pp 84–95. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1871525721666221020123056>.

- (153) Rafique, J.; Saba, S.; Franco, M. S.; Bettanin, L.; Schneider, A. R.; Silva, L. T.; Braga, A. L. Direct, Metal-Free C(Sp<sup>2</sup>)-H Chalcogenation of Indoles and Imidazopyridines with Dichalcogenides Catalysed by KIO<sub>3</sub>. *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24* (16), 4173–4180. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.201705404>.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS

Figura 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10a

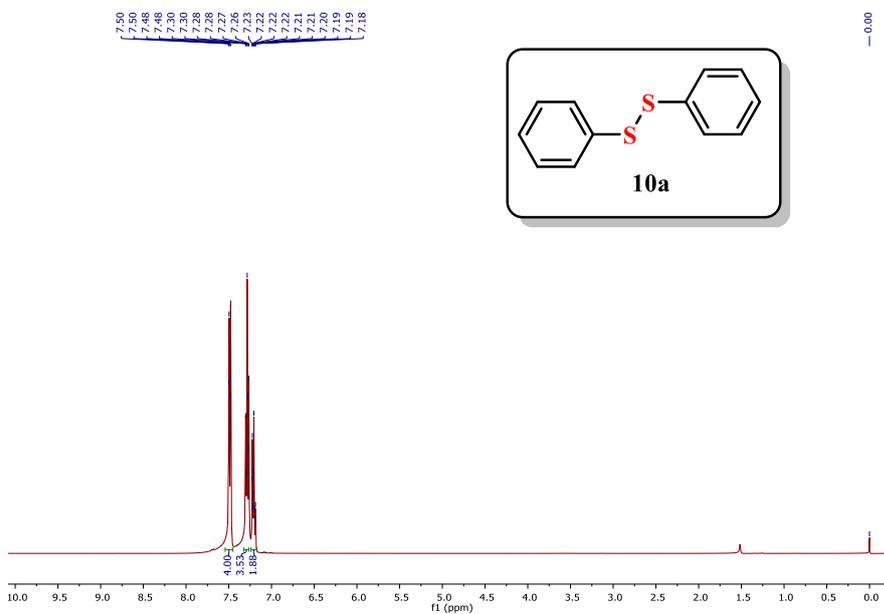


Figura 43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10a

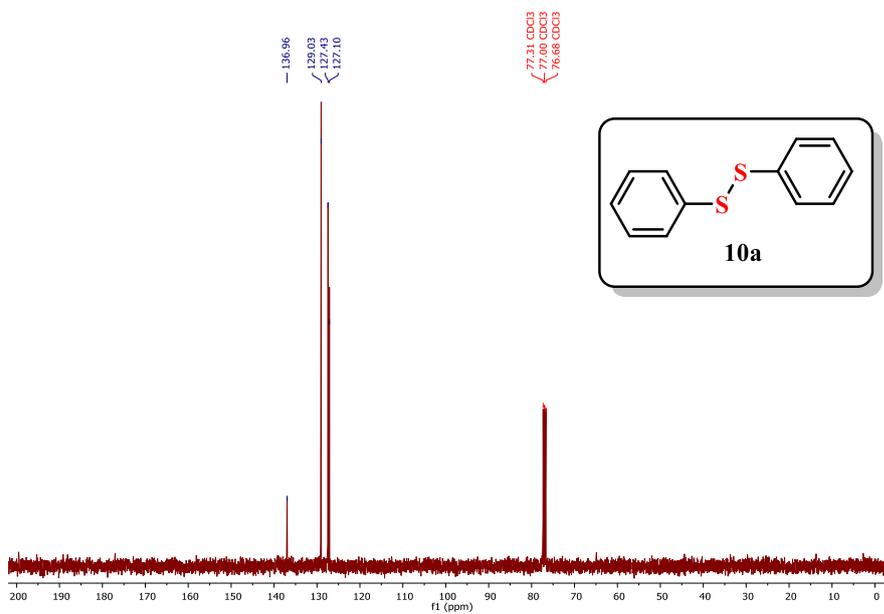


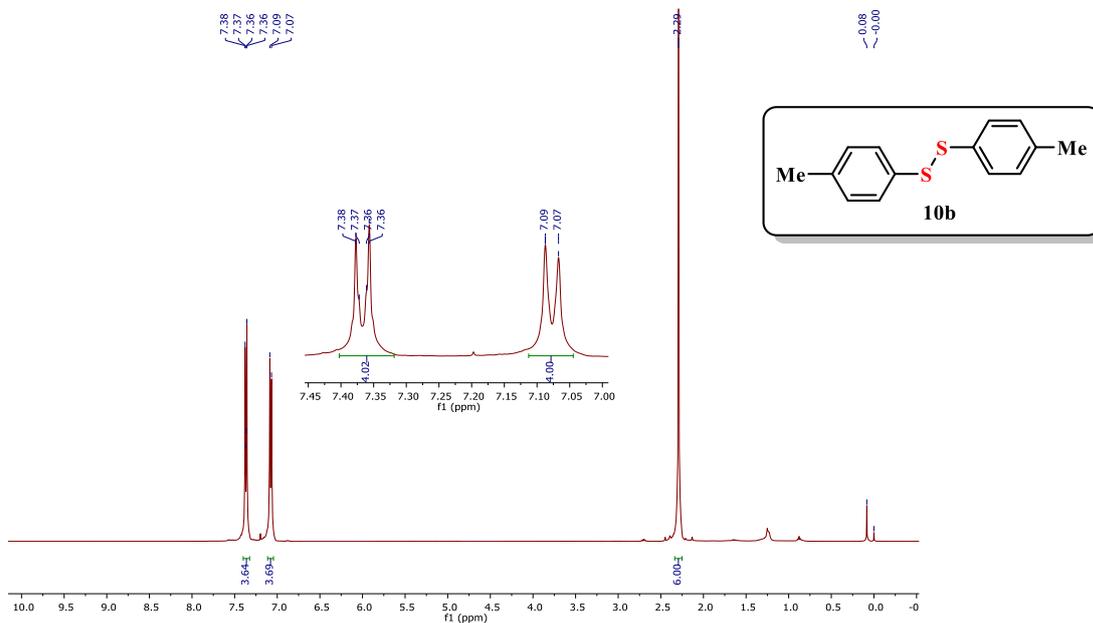
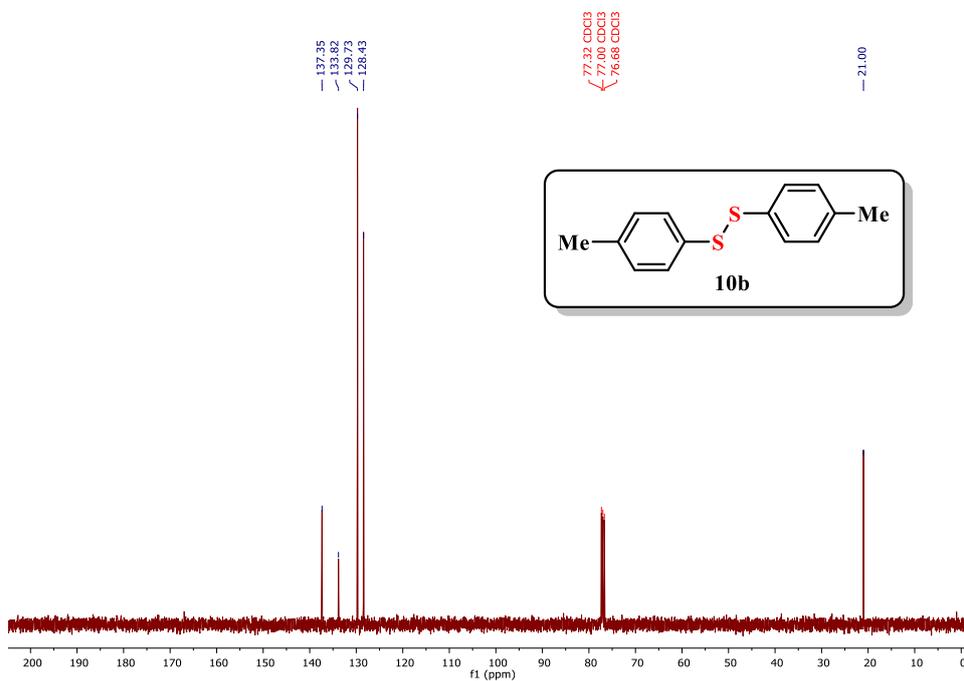
Figura 44. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10bFigura 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10b

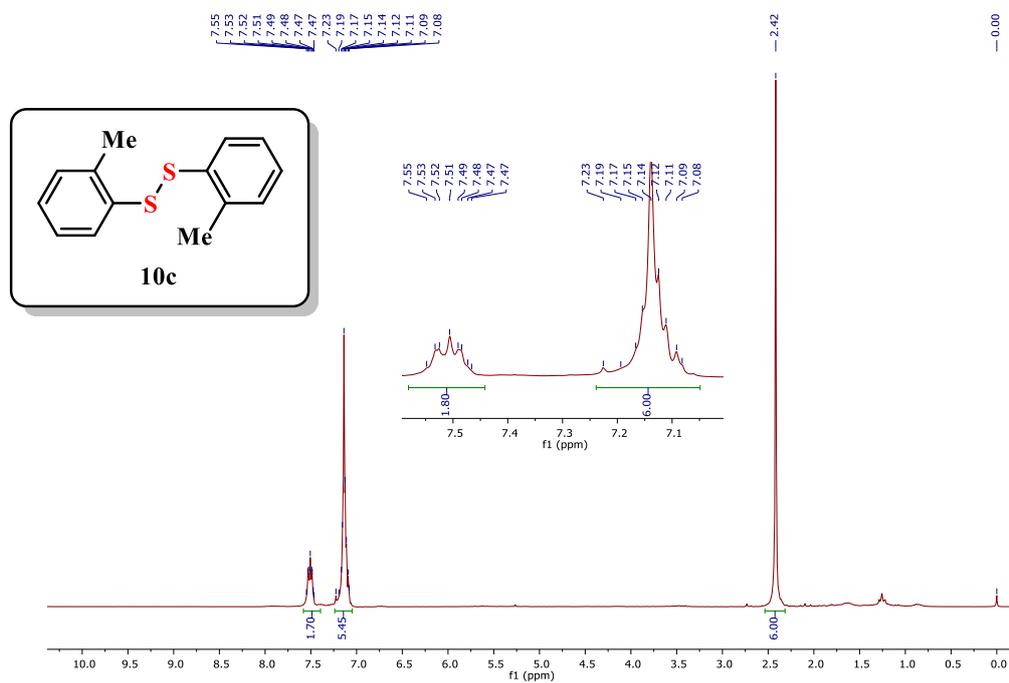
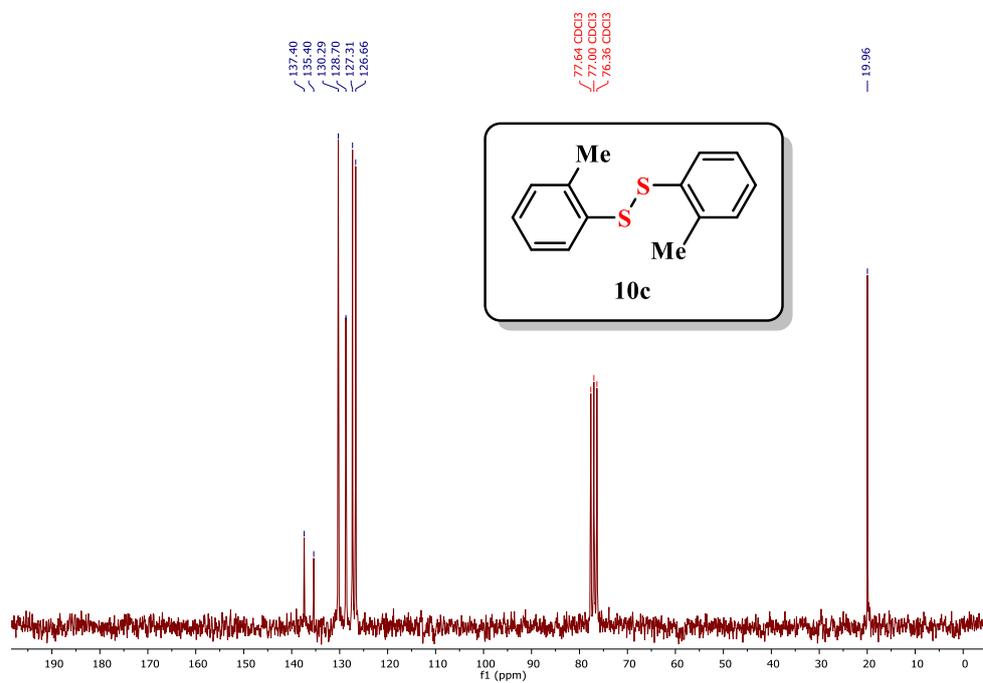
Figura 46. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10cFigura 47. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10c

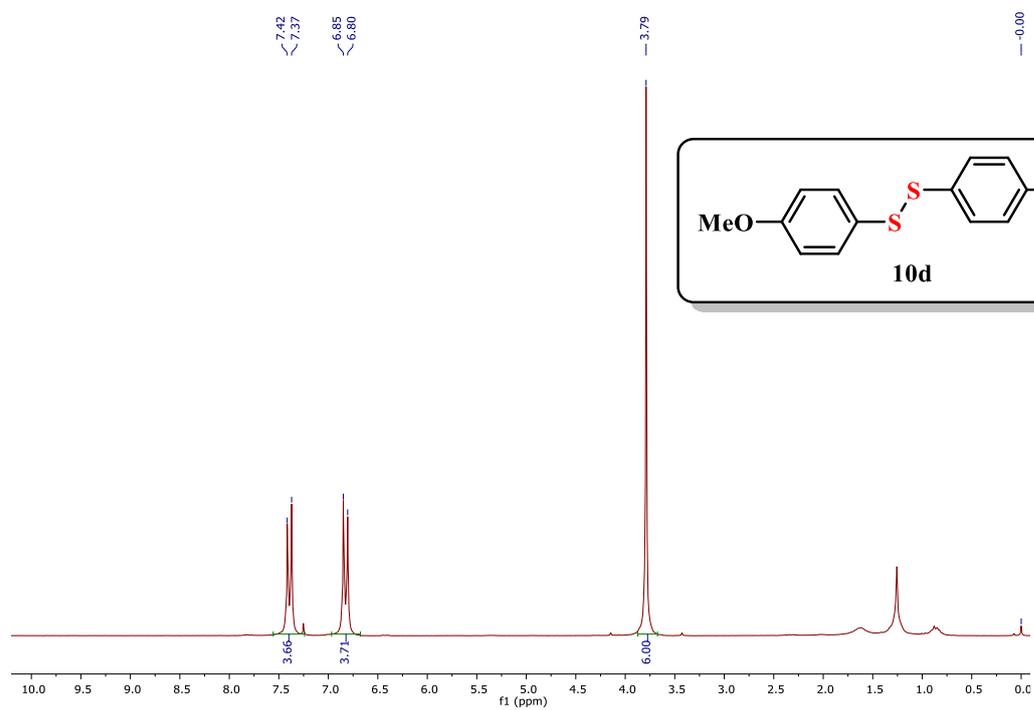
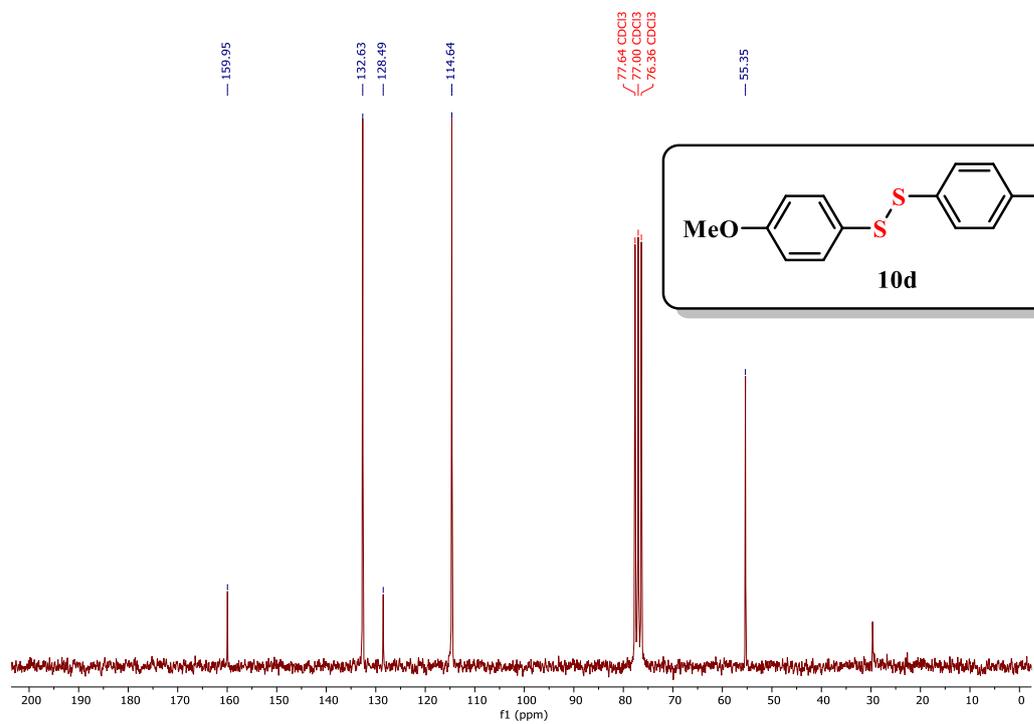
Figura 48. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10dFigura 49. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10d

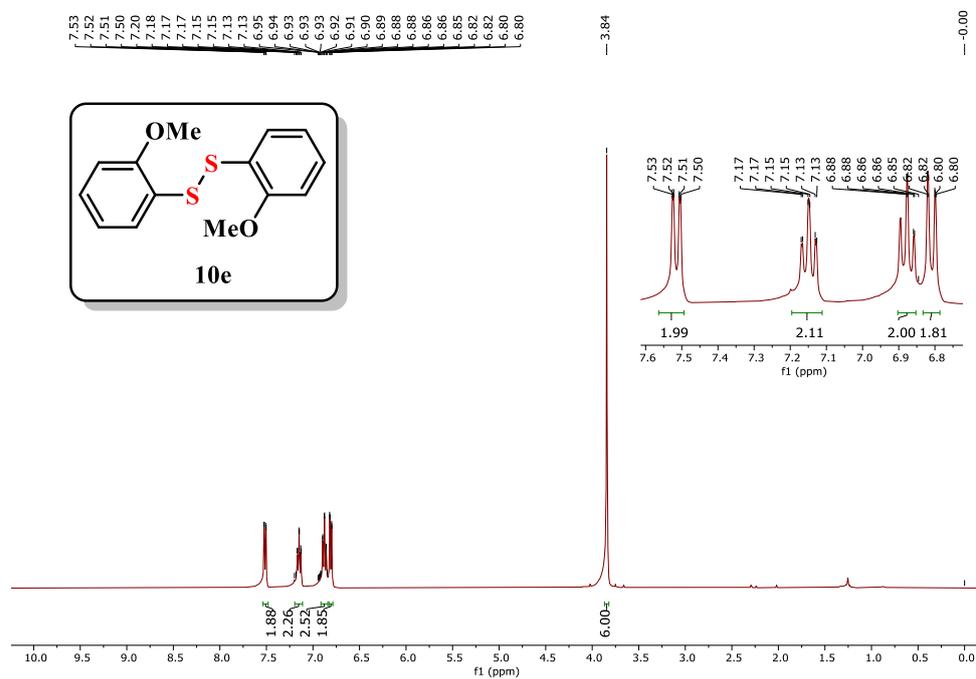
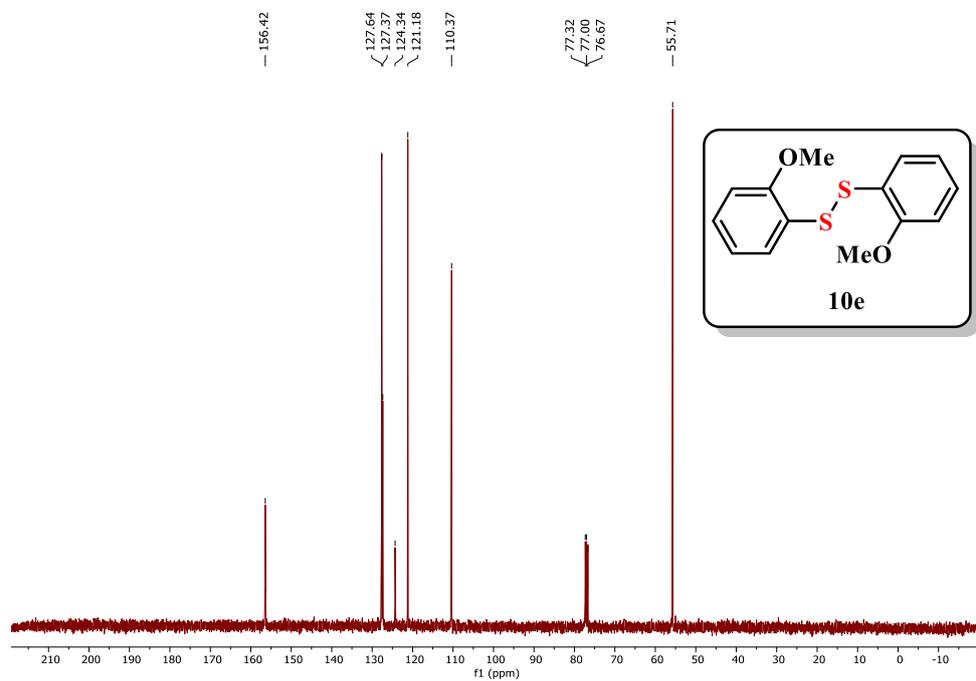
Figura 50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10eFigura 51. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 7e

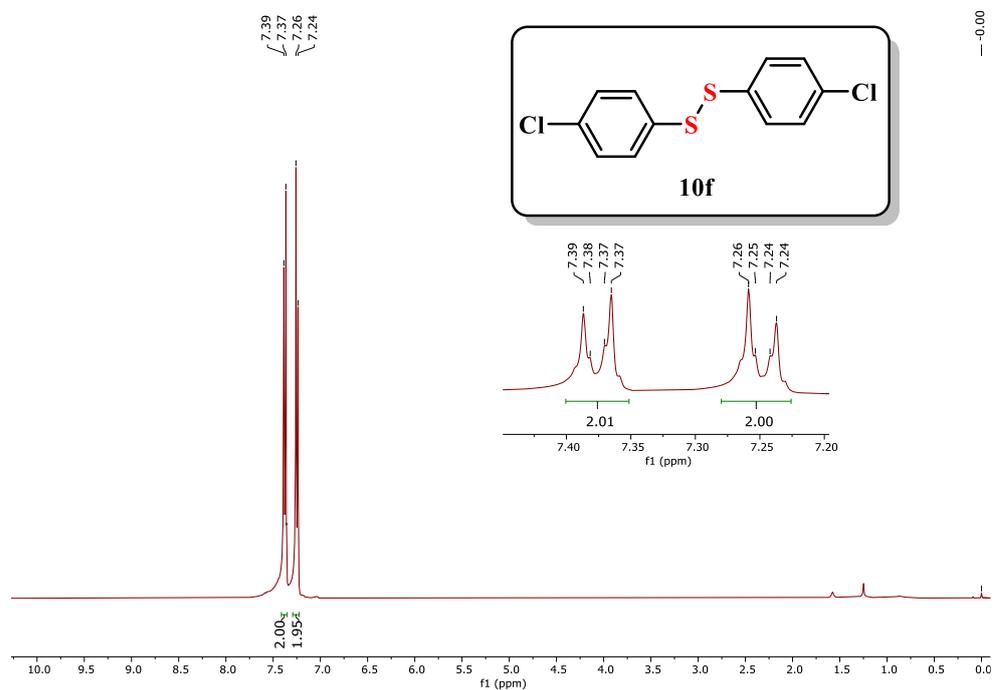
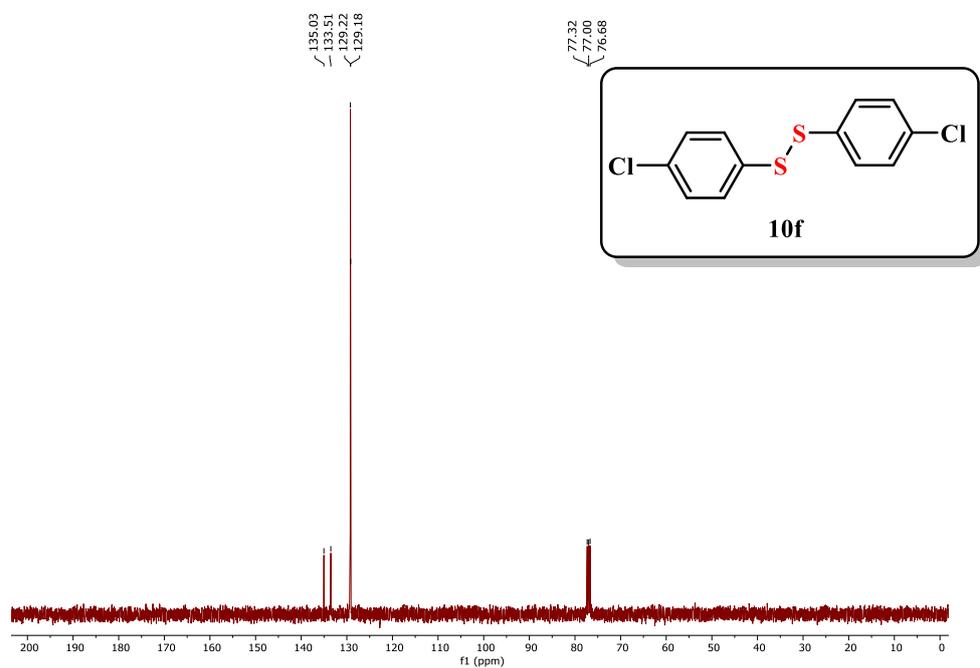
Figura 52. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10fFigura 53. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10f

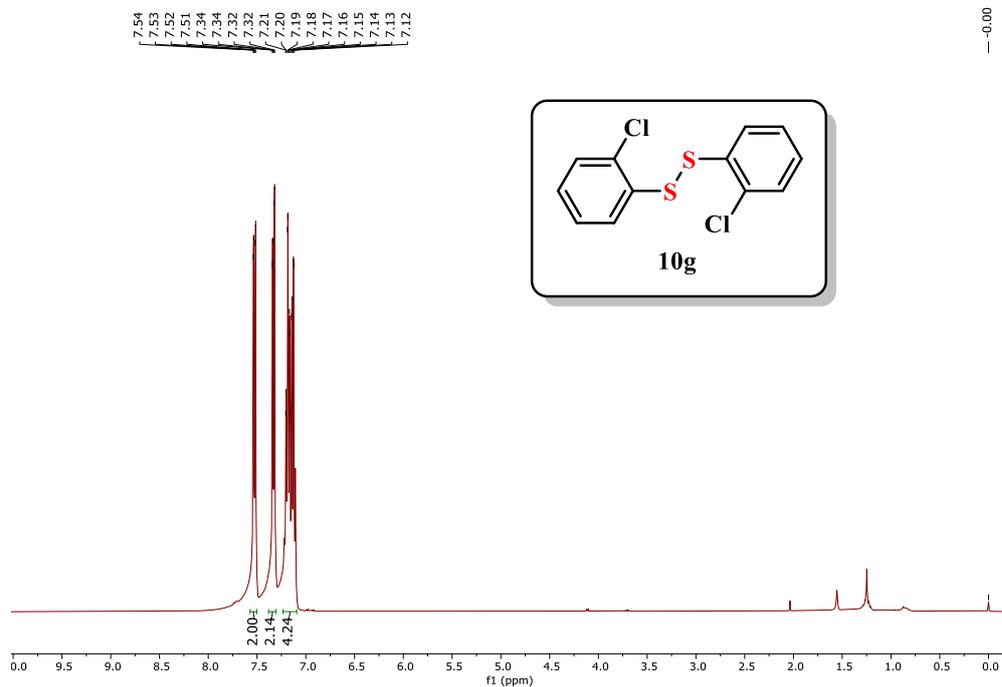
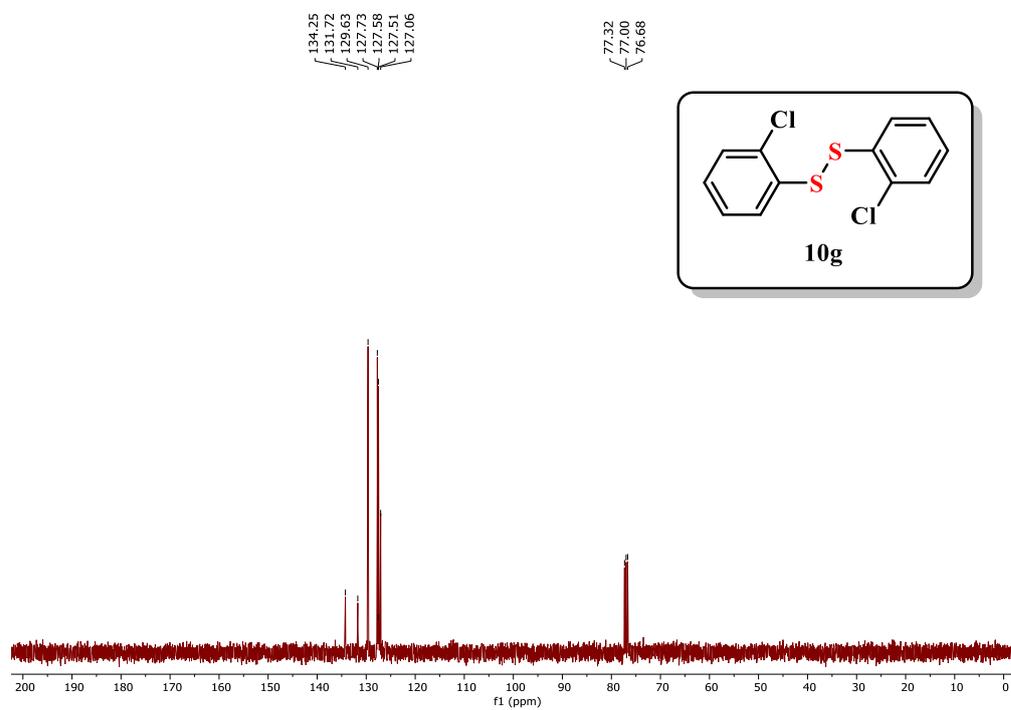
Figura 54. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10gFigura 55. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10g

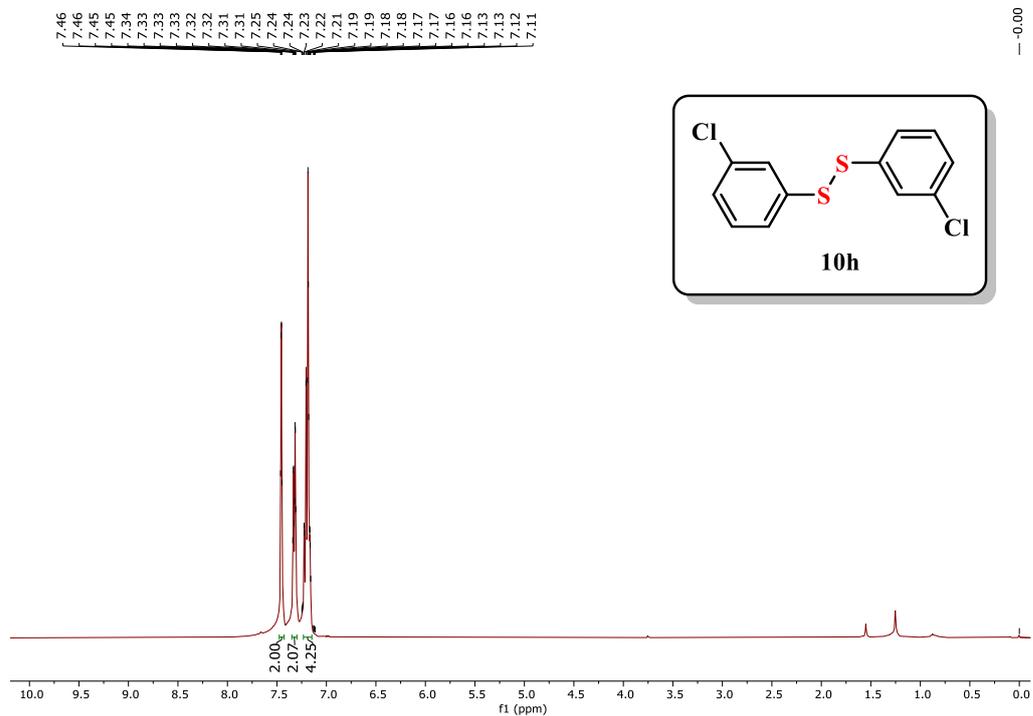
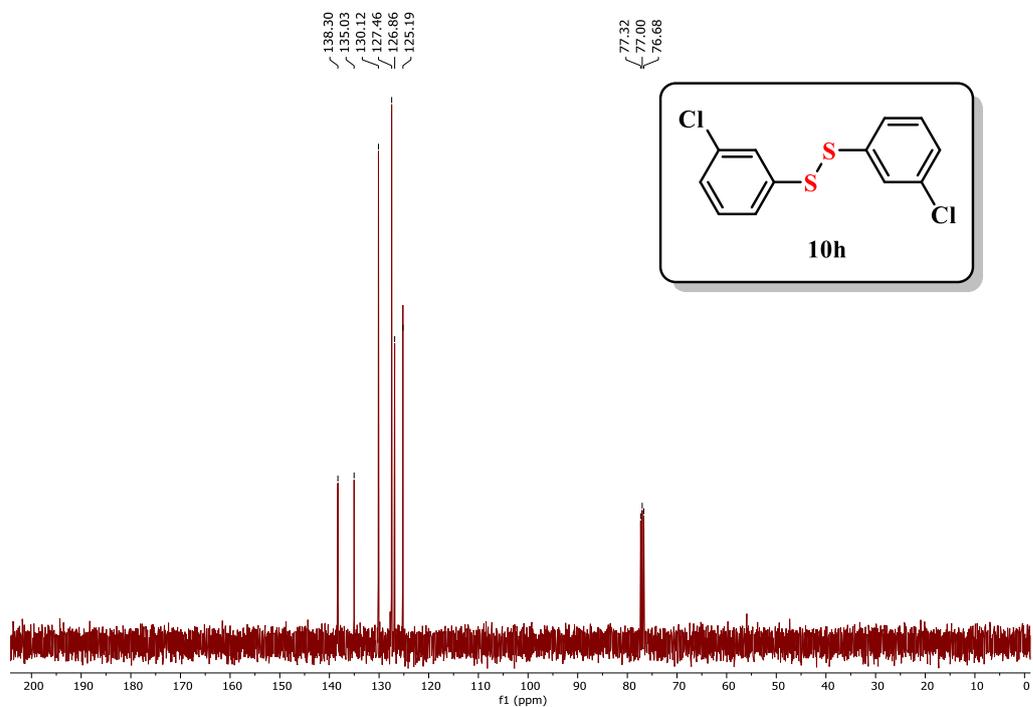
Figura 56. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10hFigura 57. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10h

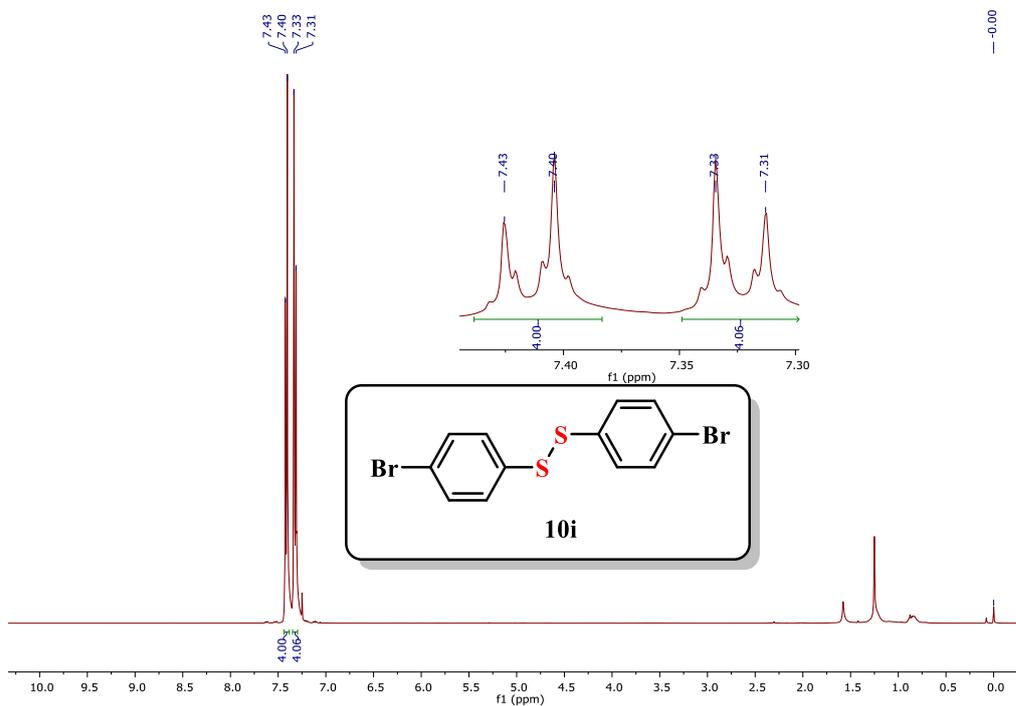
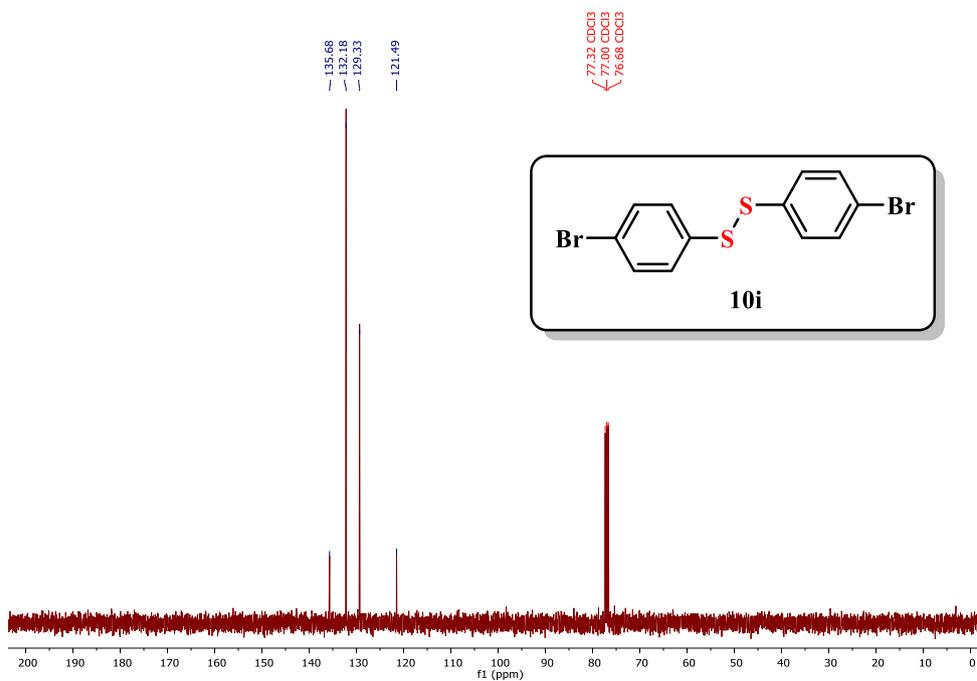
Figura 58. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10iFigura 59. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10i

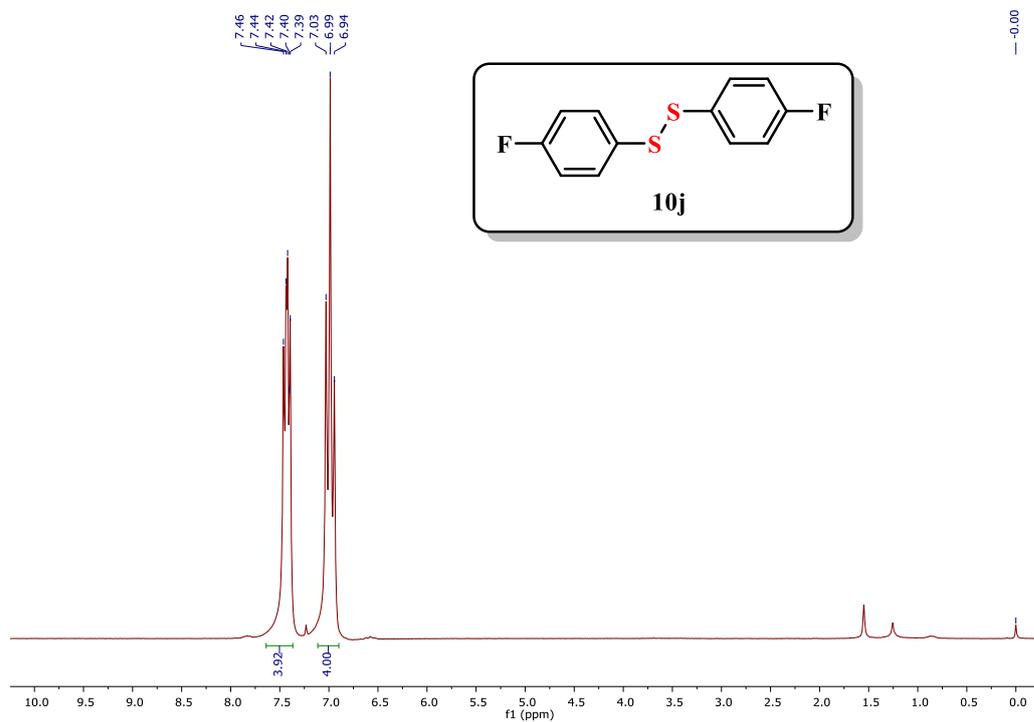
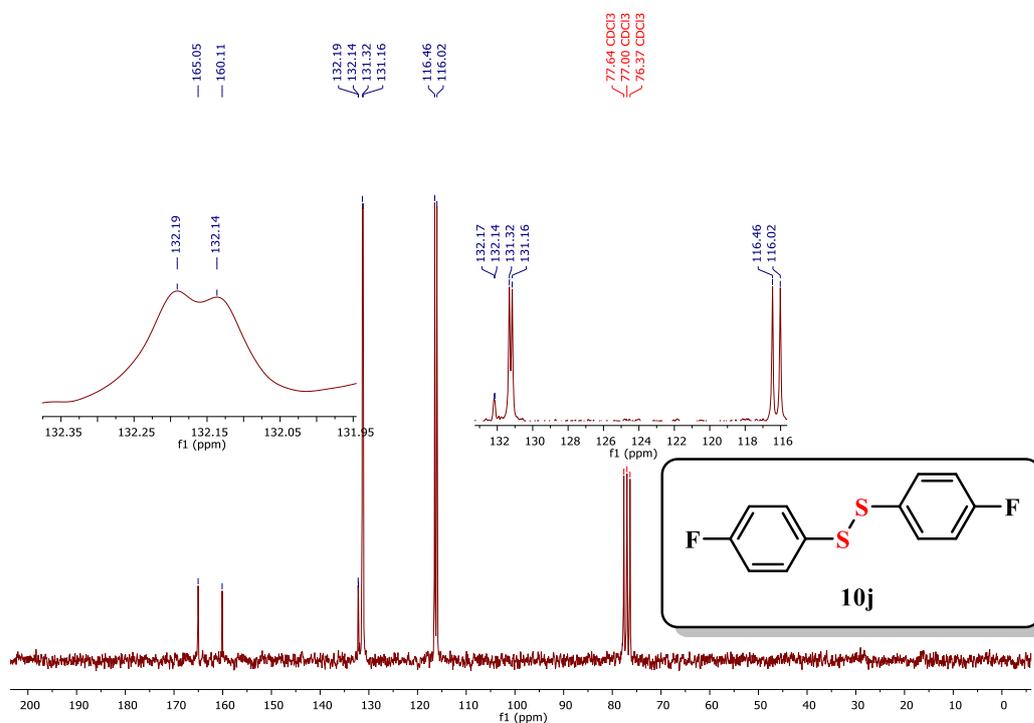
Figura 60. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10jFigura 61. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10j

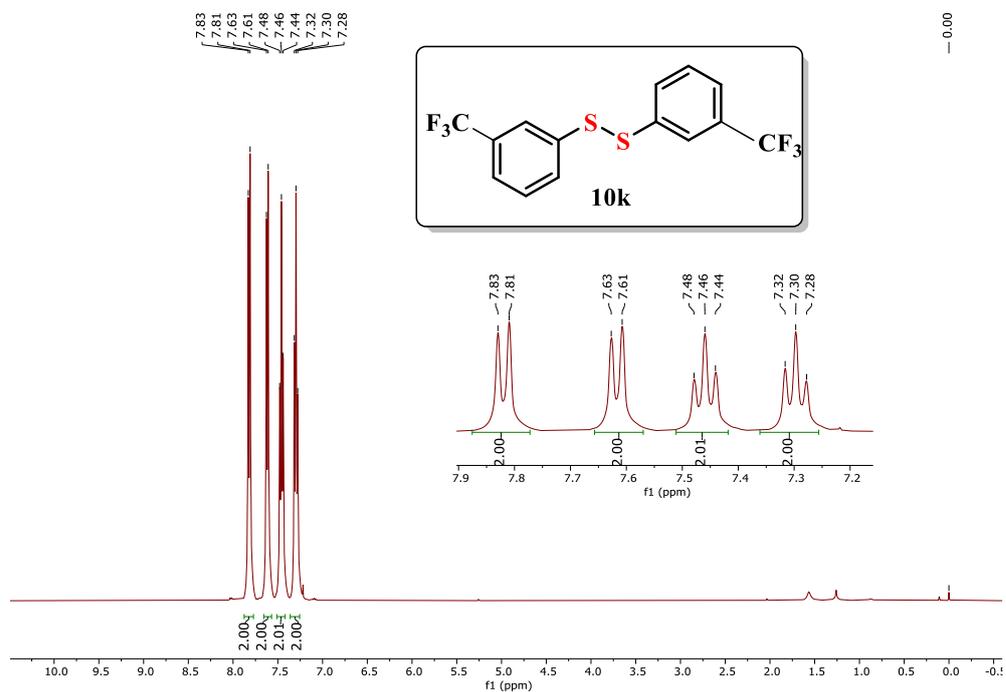
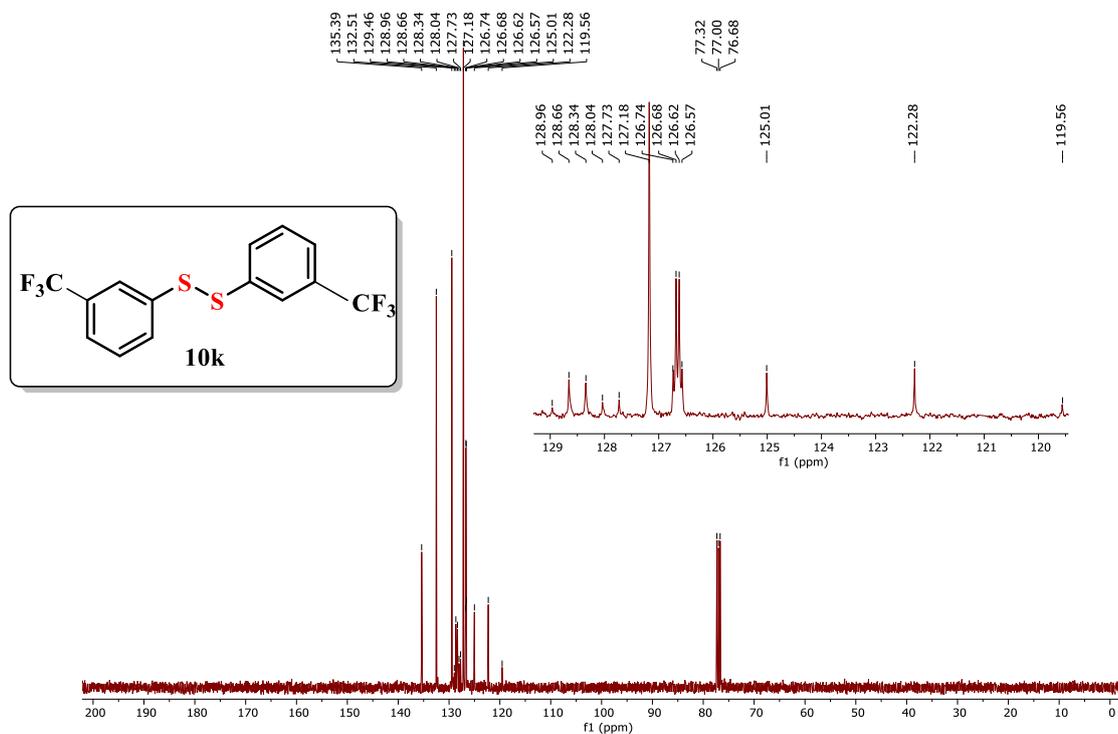
Figura 62. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10kFigura 63. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10k

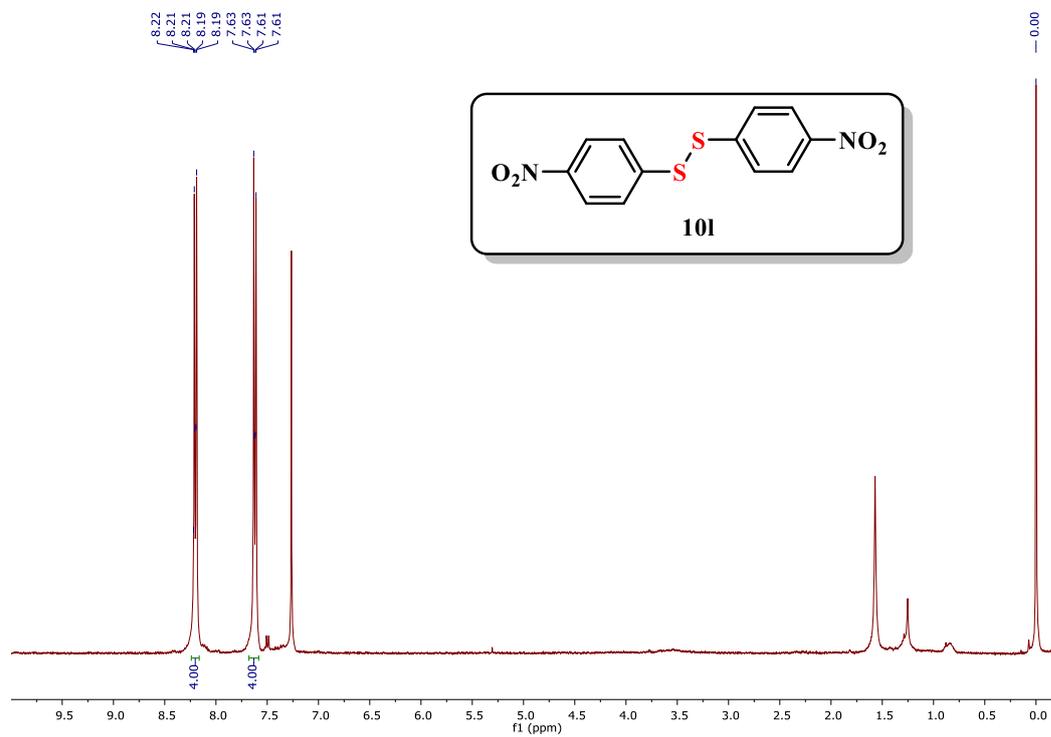
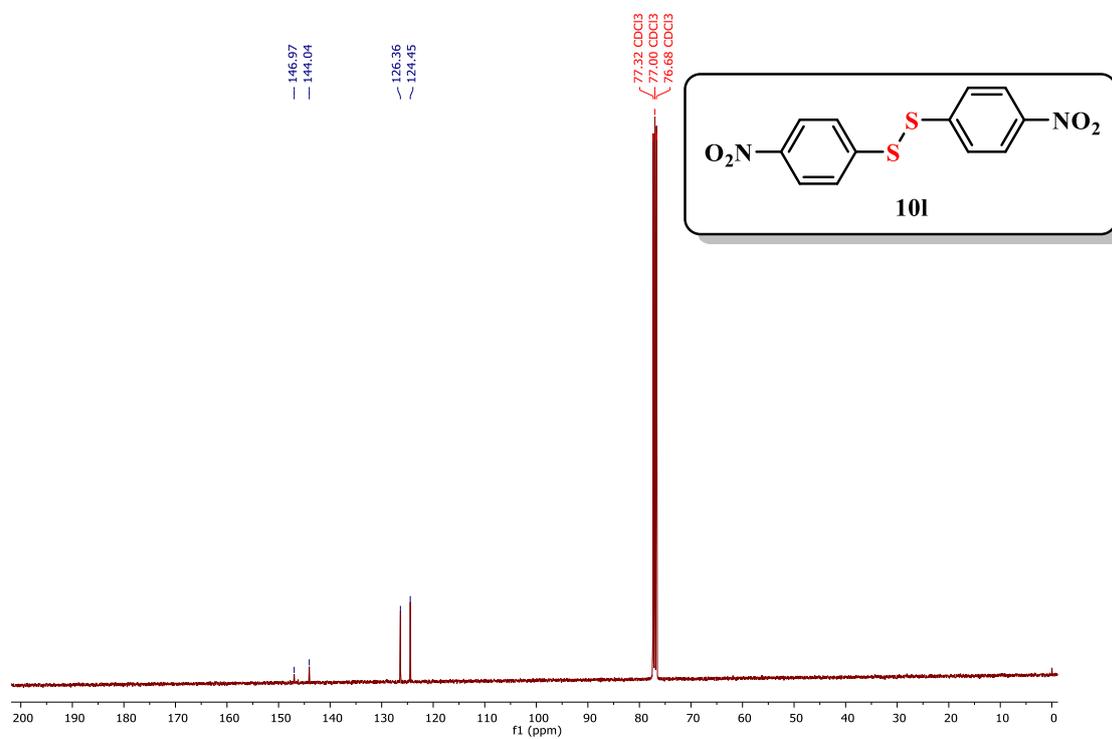
Figura 64. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 101Figura 65. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 101

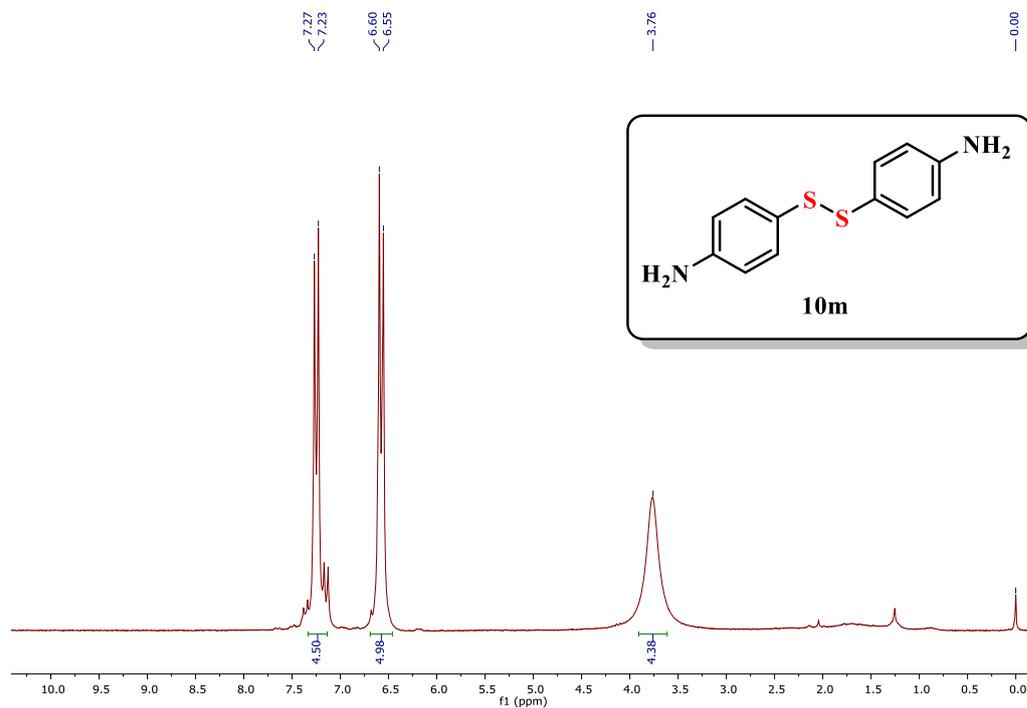
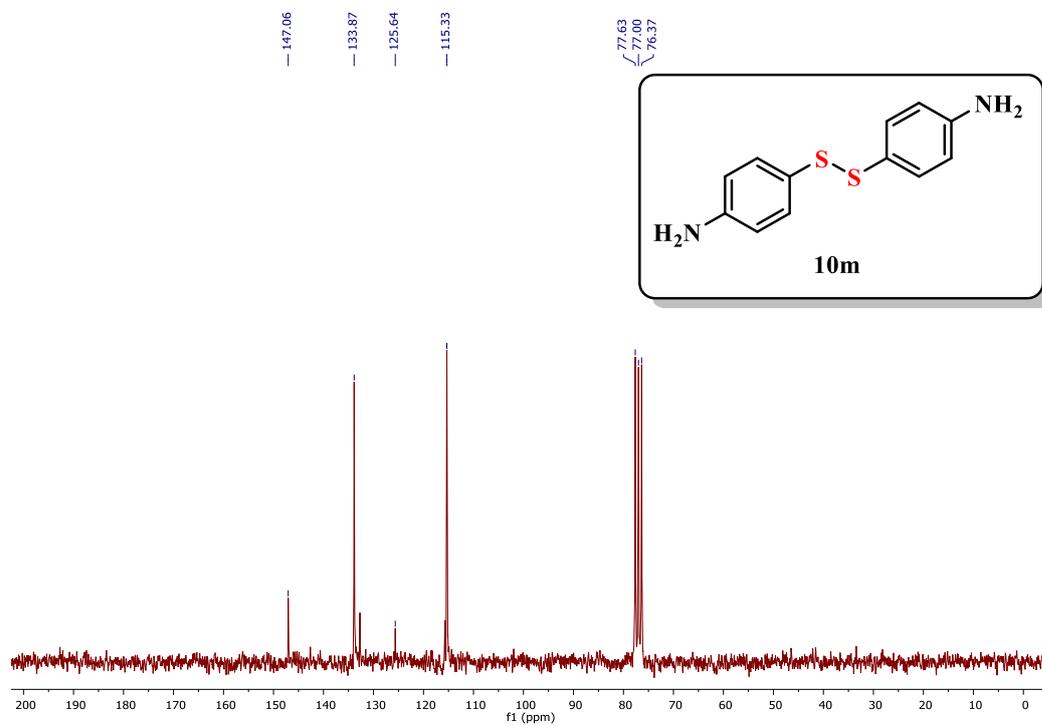
Figura 66. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10mFigura 67. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10m

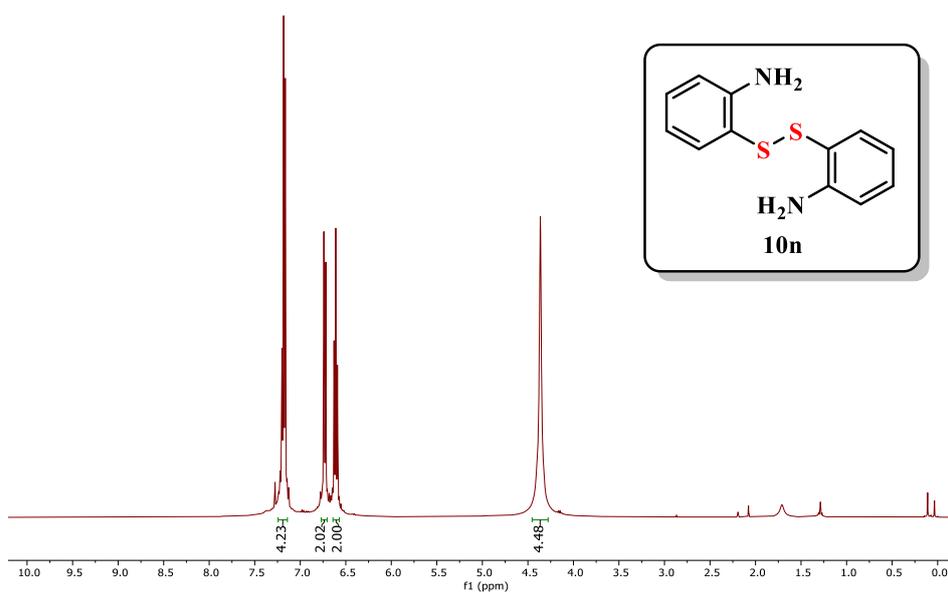
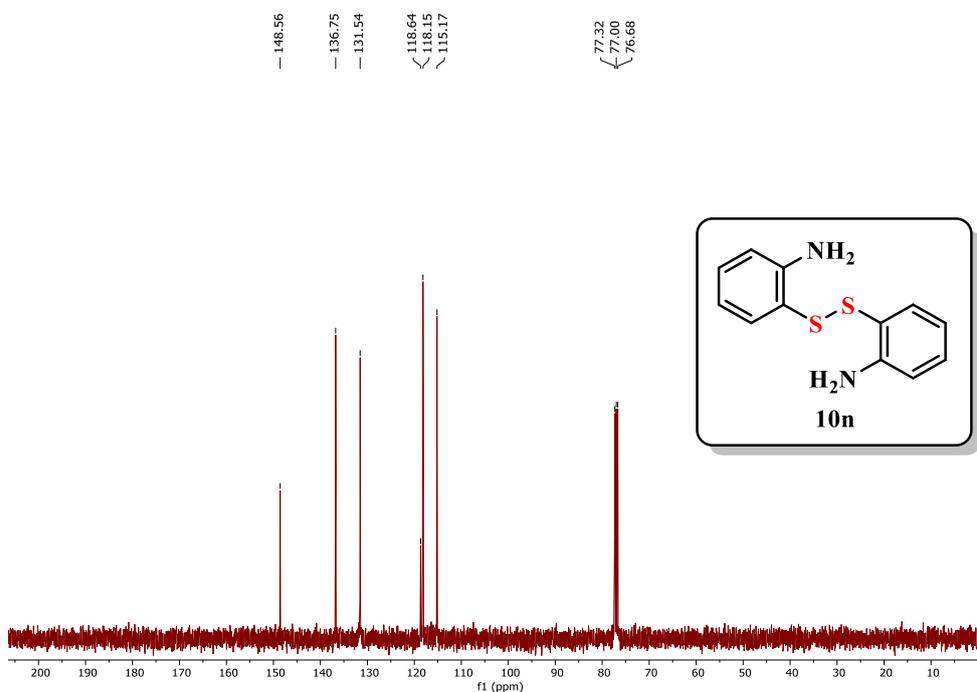
Figura 68. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10nFigura 69. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10n



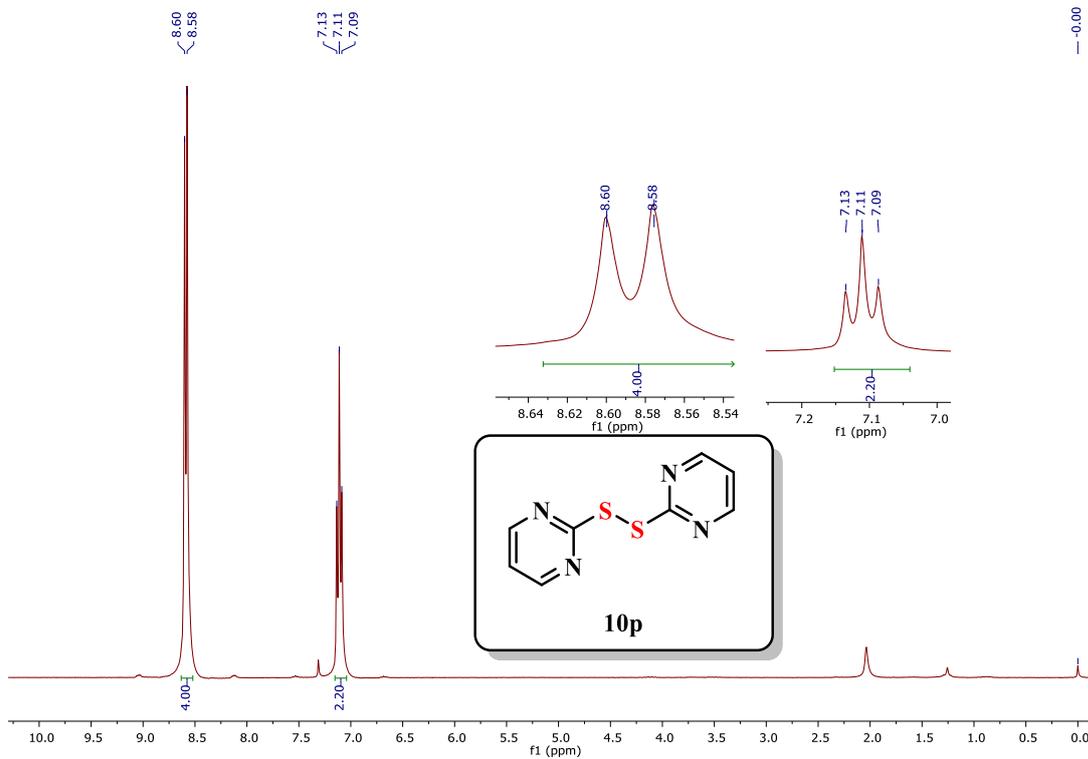
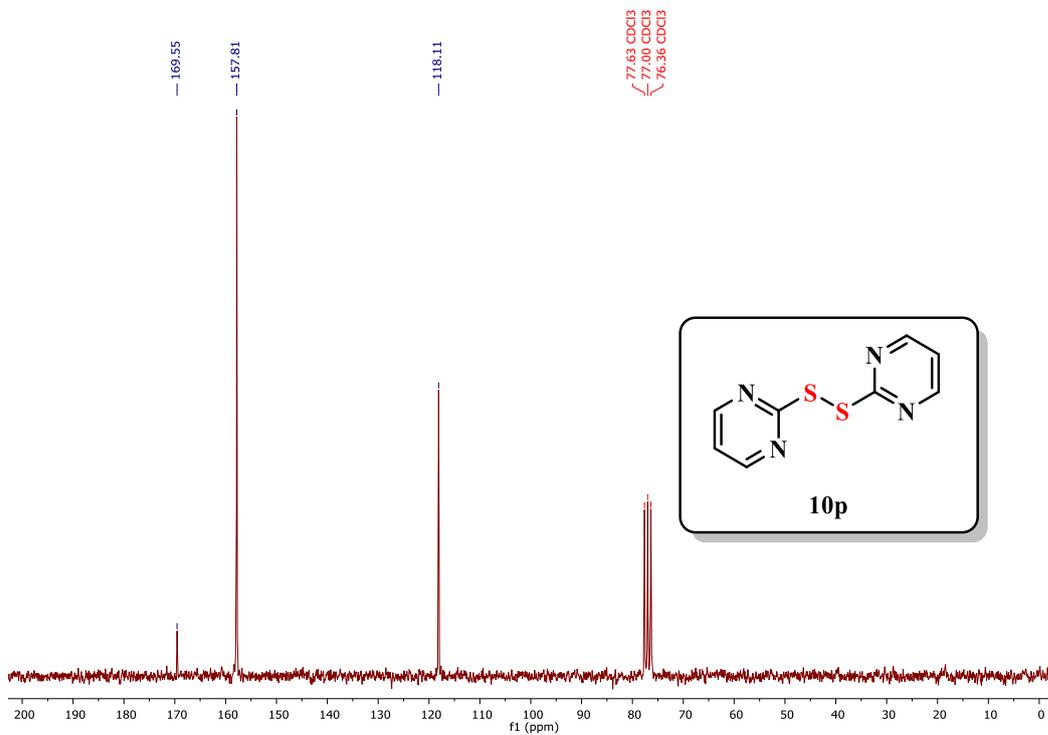
Figura 72. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10pFigura 73. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10p

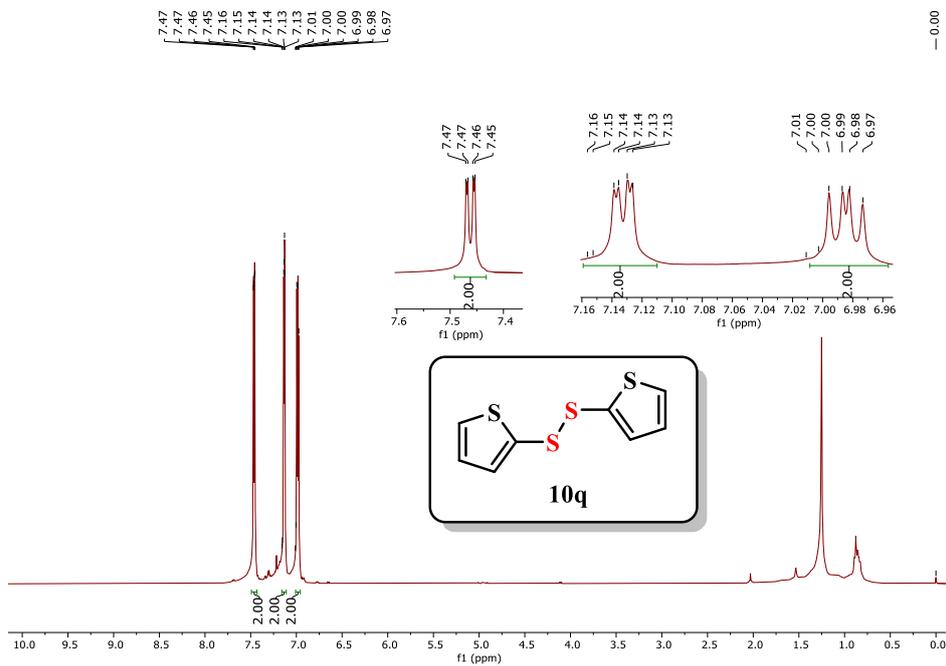
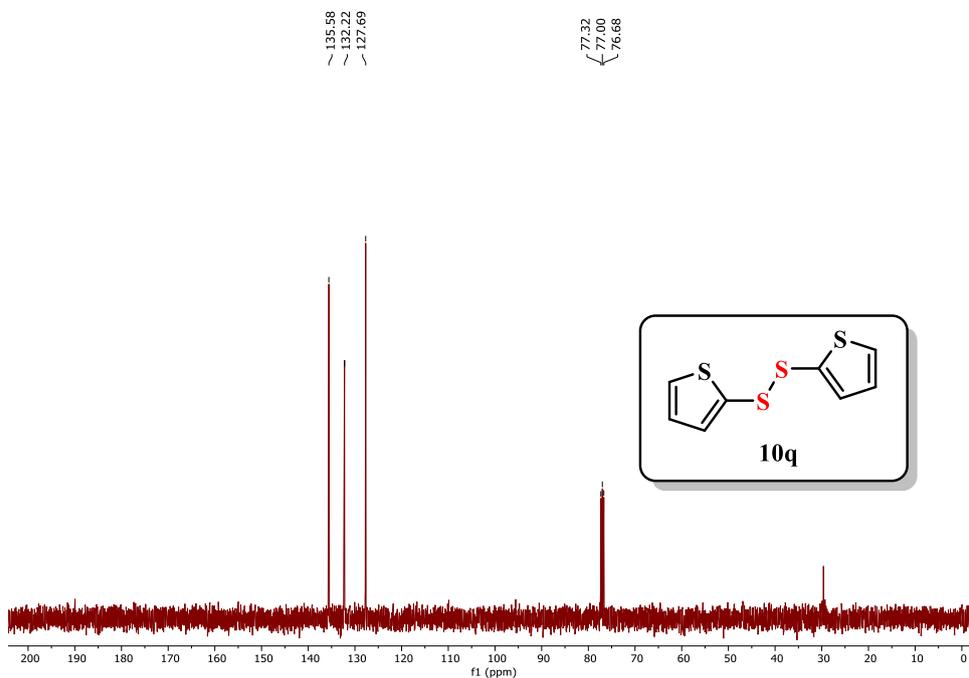
Figura 74. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10qFigura 75. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10q

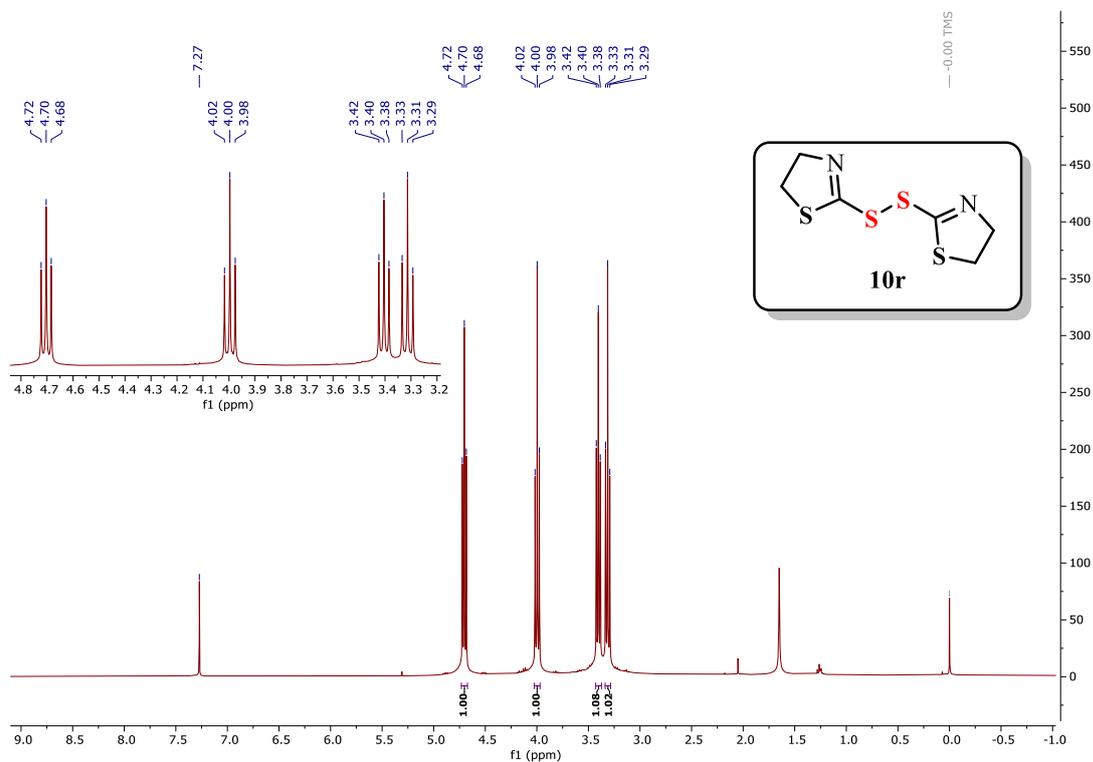
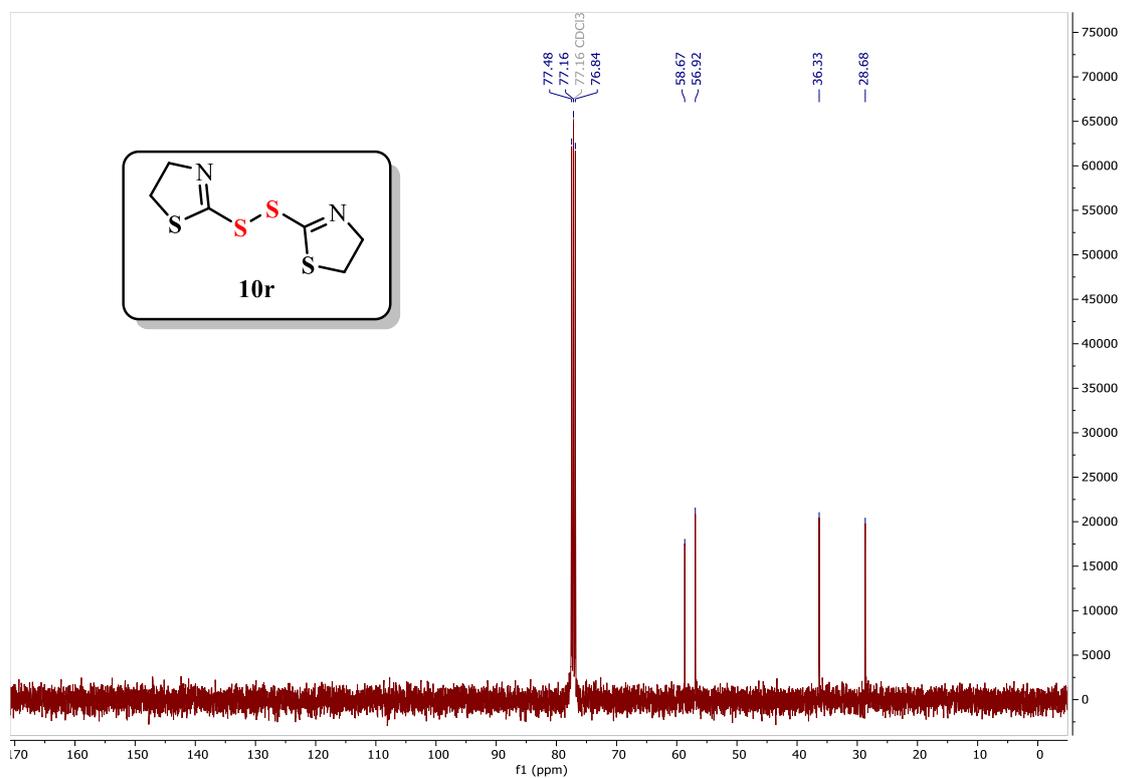
Figura 76. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10rFigura 77. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10r

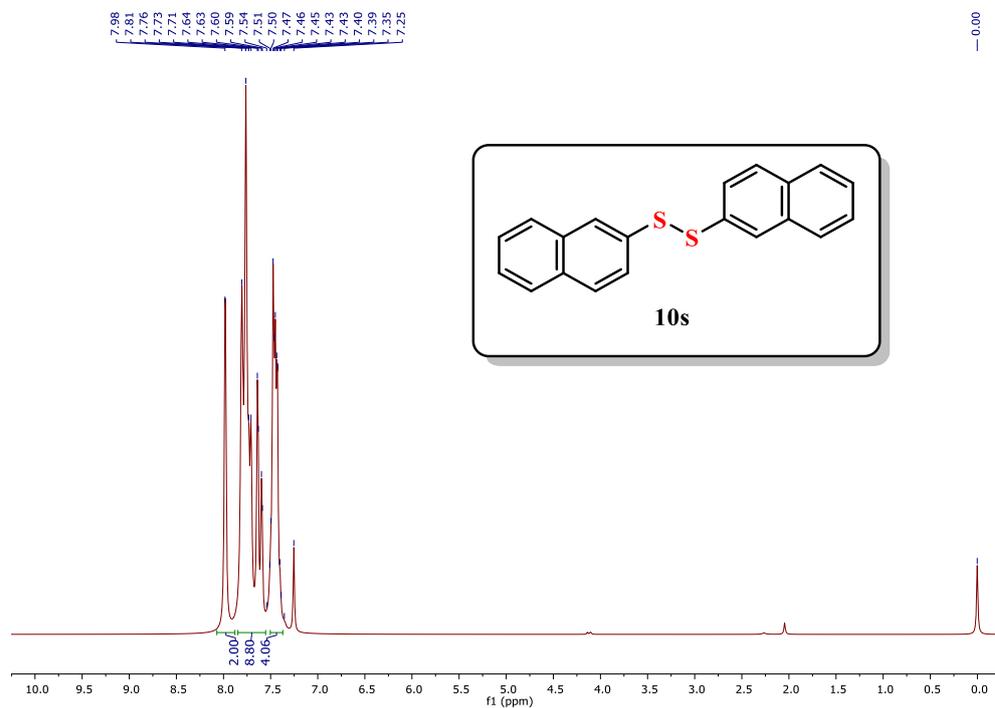
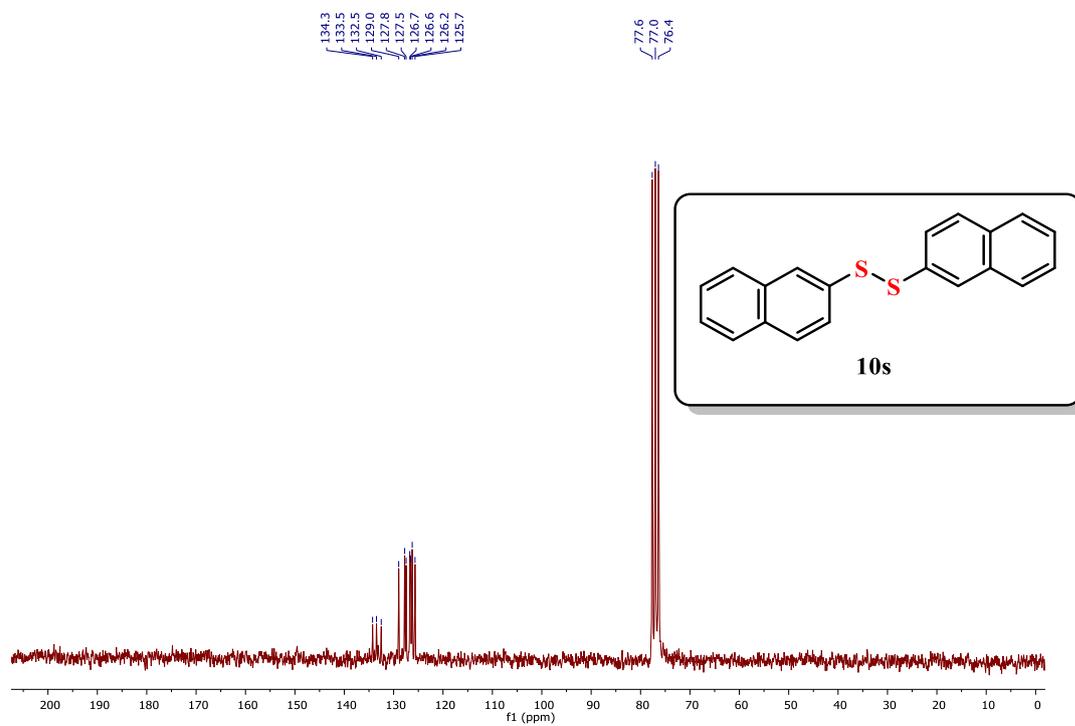
Figura 78. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10sFigura 79. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10s

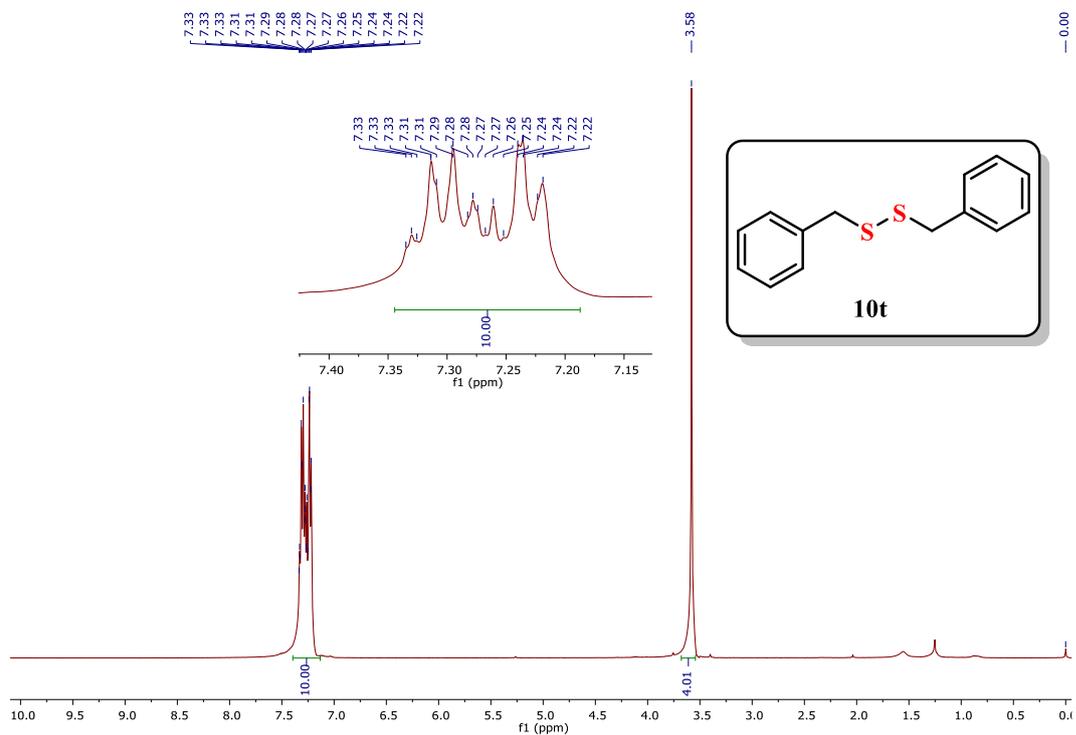
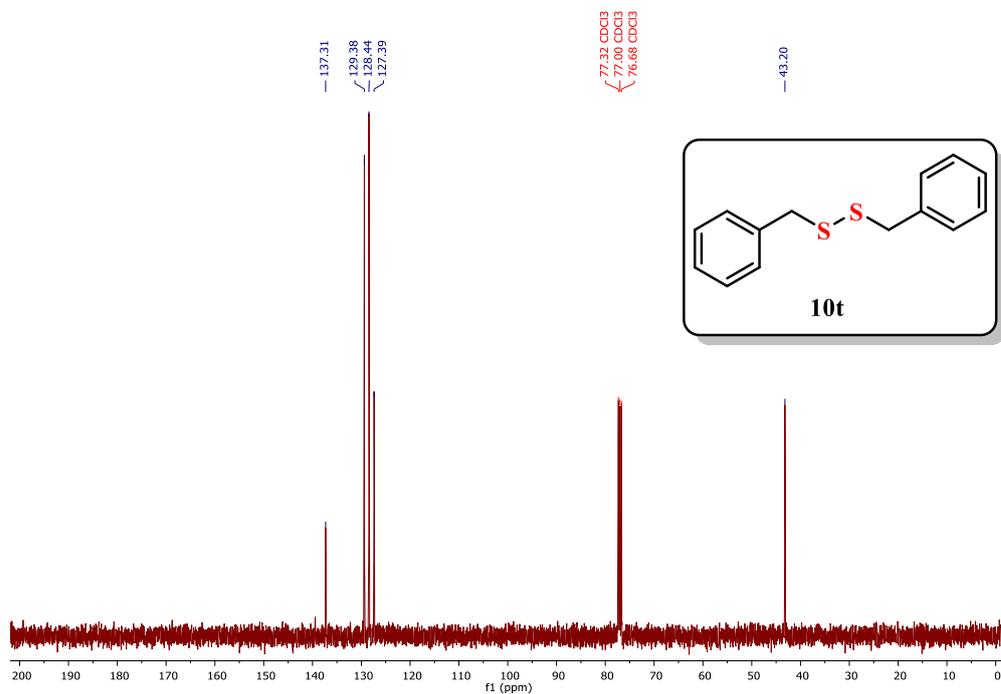
Figura 80. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10tFigura 81. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10t

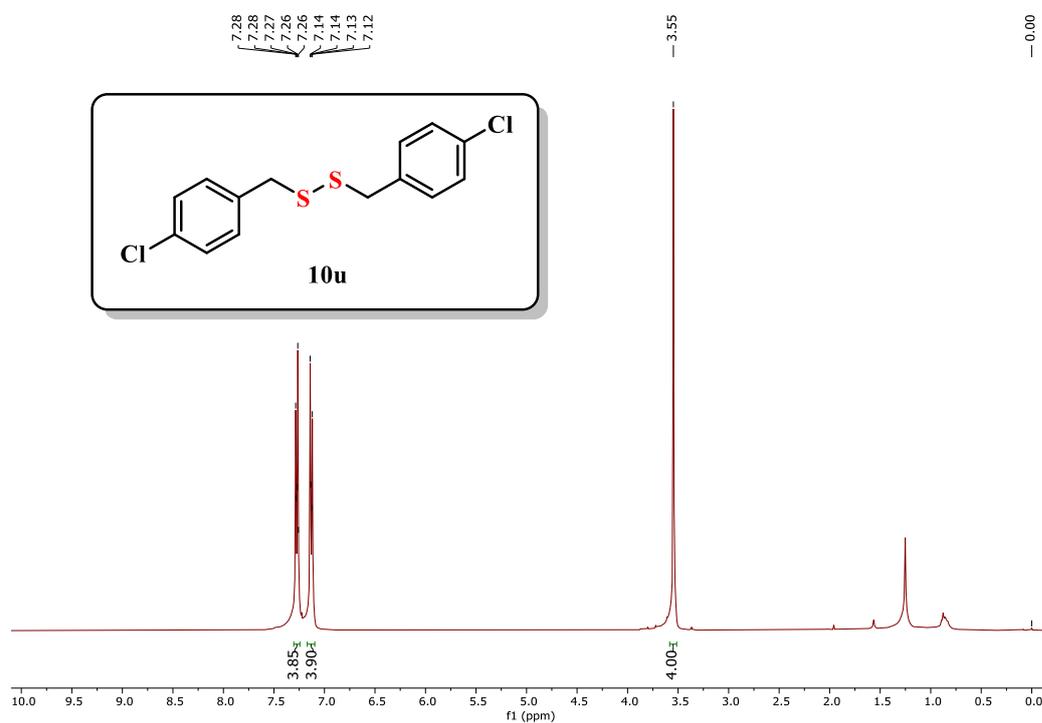
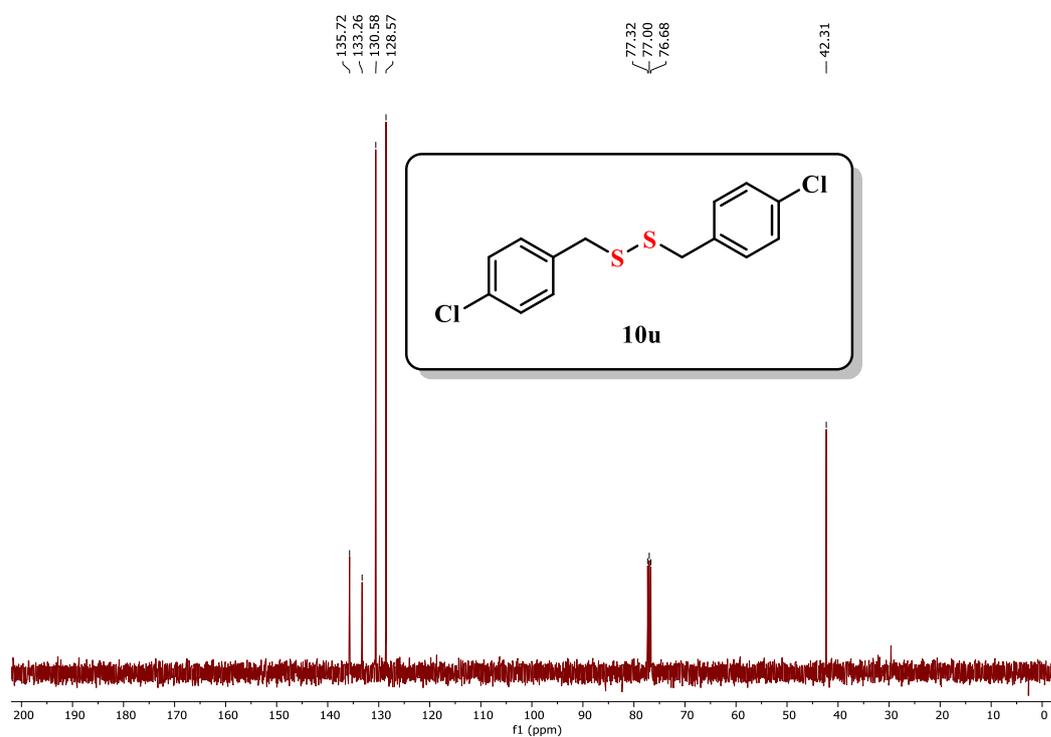
Figura 82. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10uFigura 83. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10u



Figura 86. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$  do composto **10w**

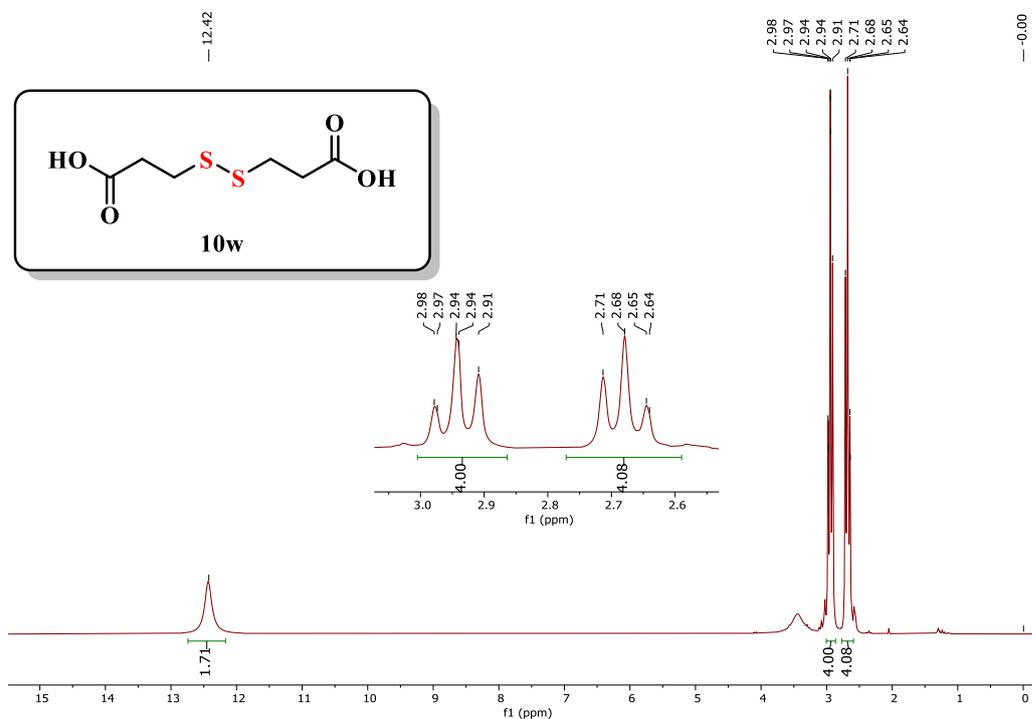


Figura 87. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $d_6$  do composto **10w**

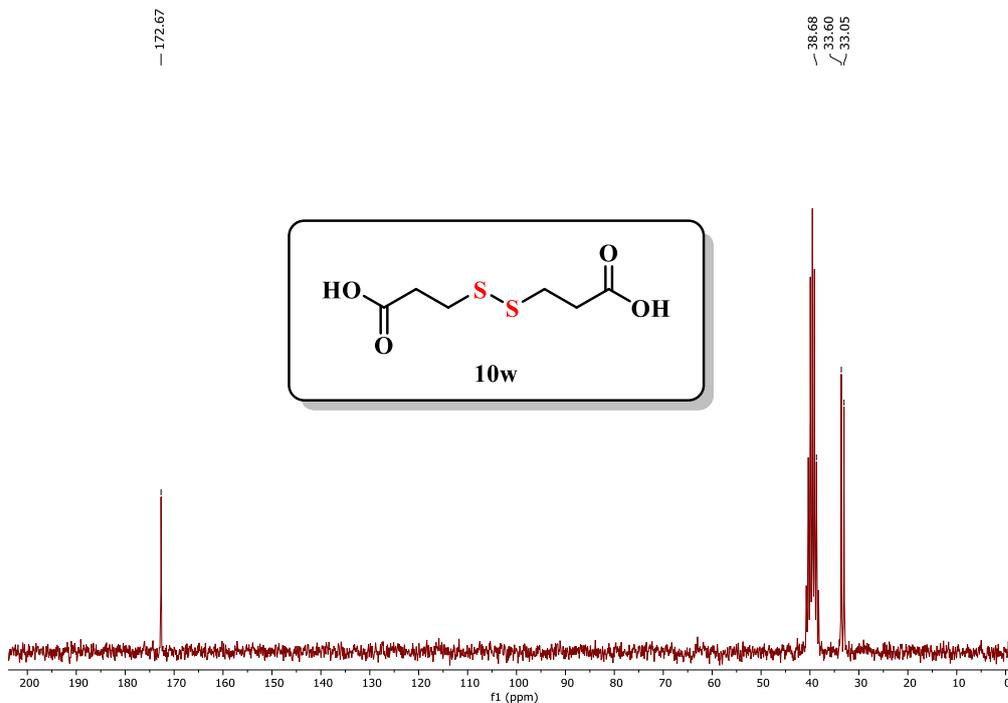


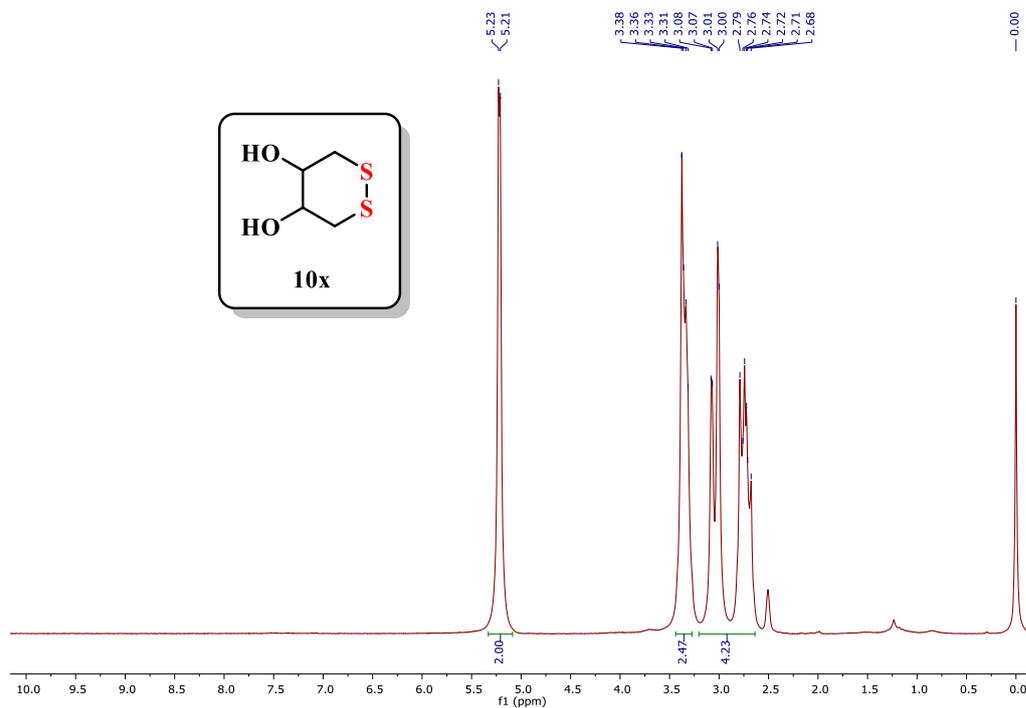
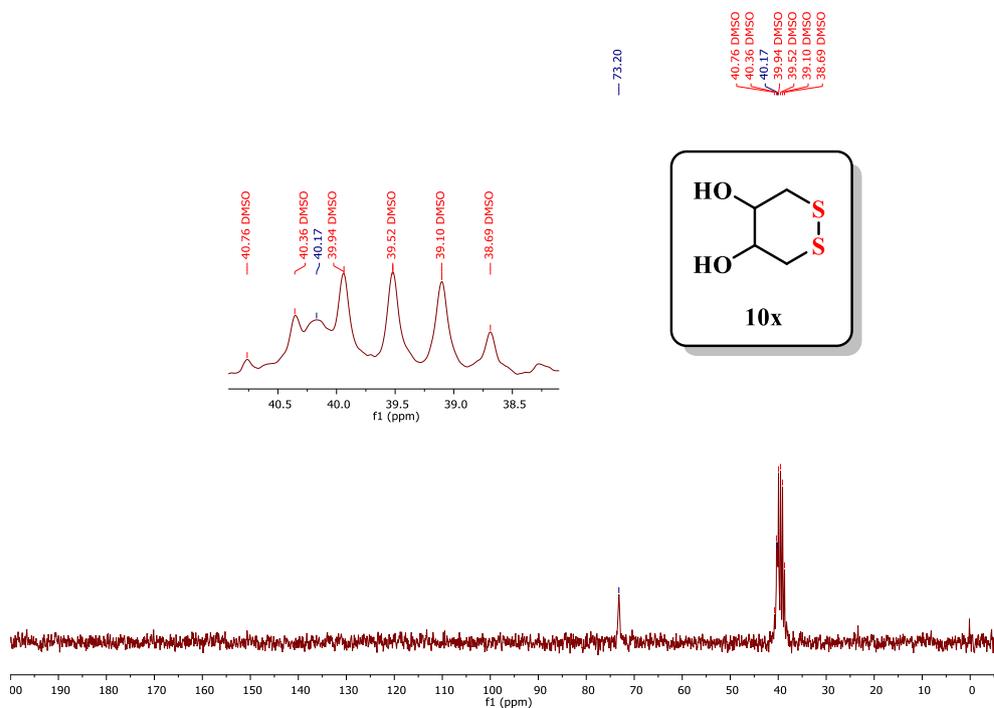
Figura 88. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$  do composto 10xFigura 89. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $d_6$  do composto 10x

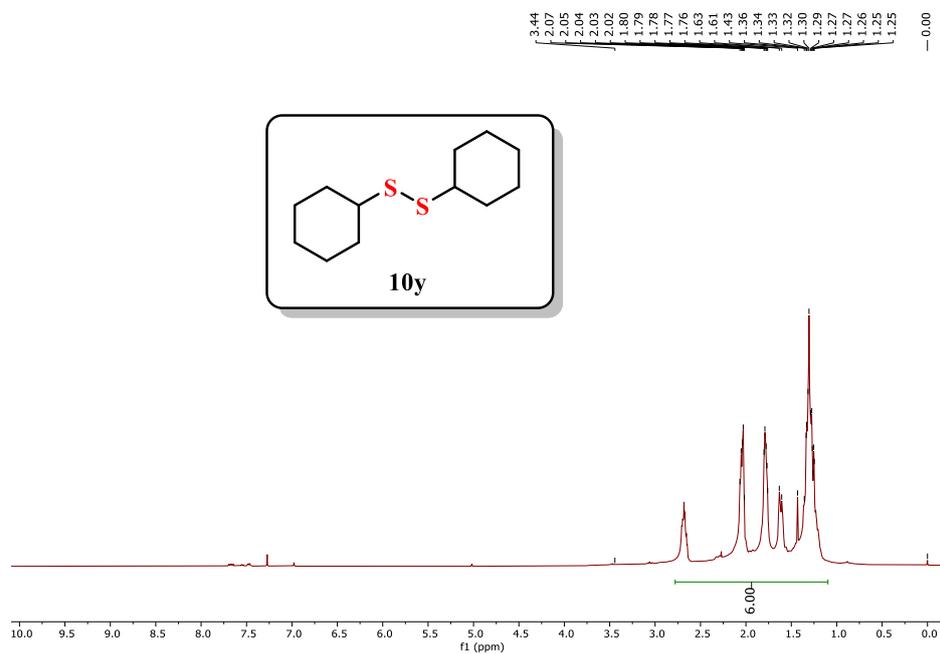
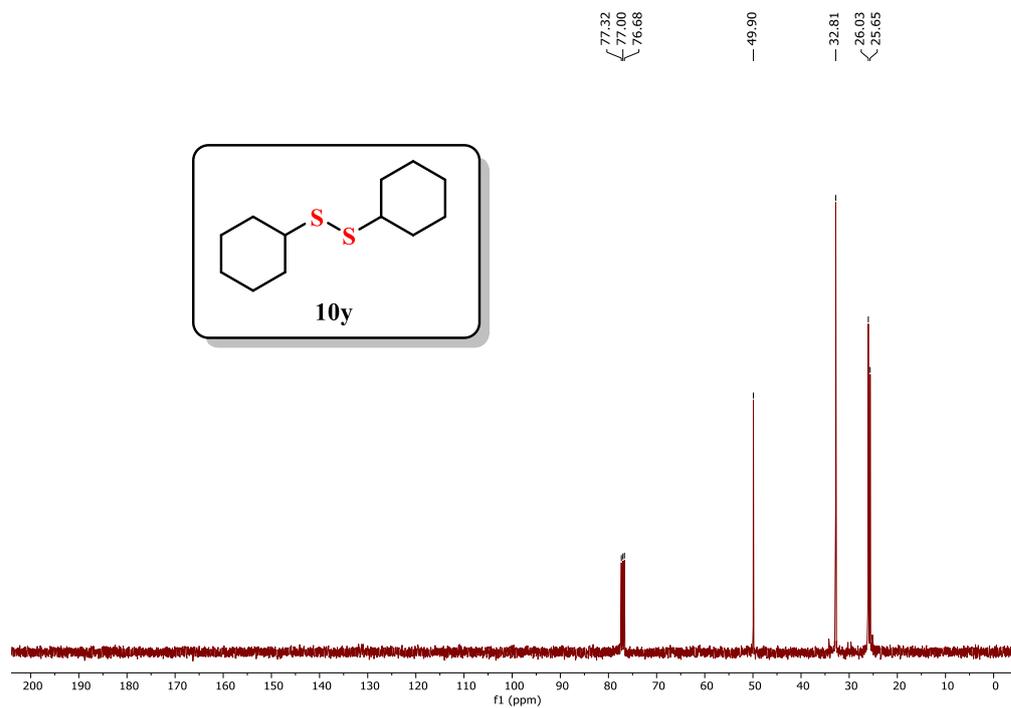
Figura 90. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10yFigura 91. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 10y



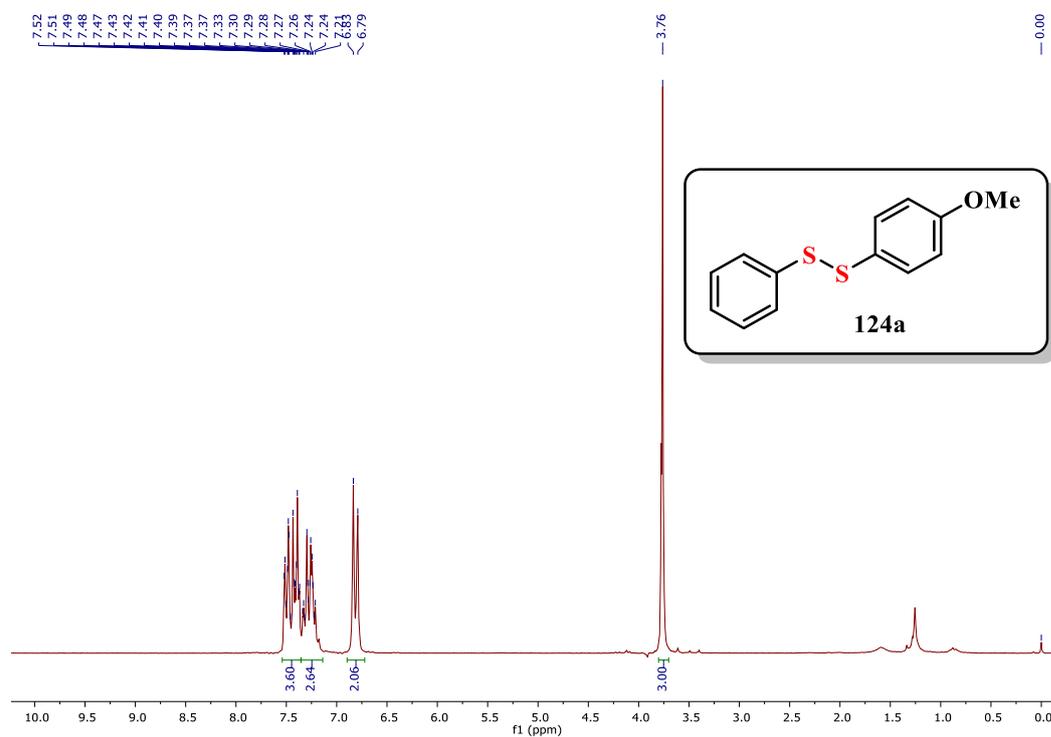
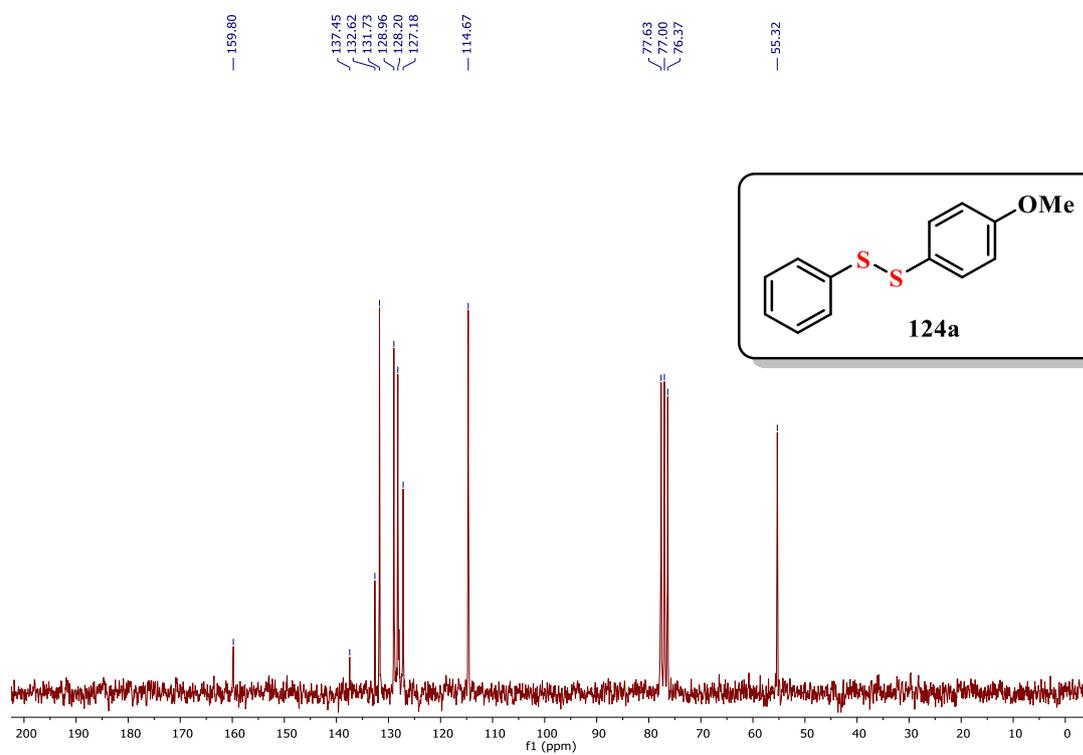
Figura 94. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 124aFigura 95. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 124a

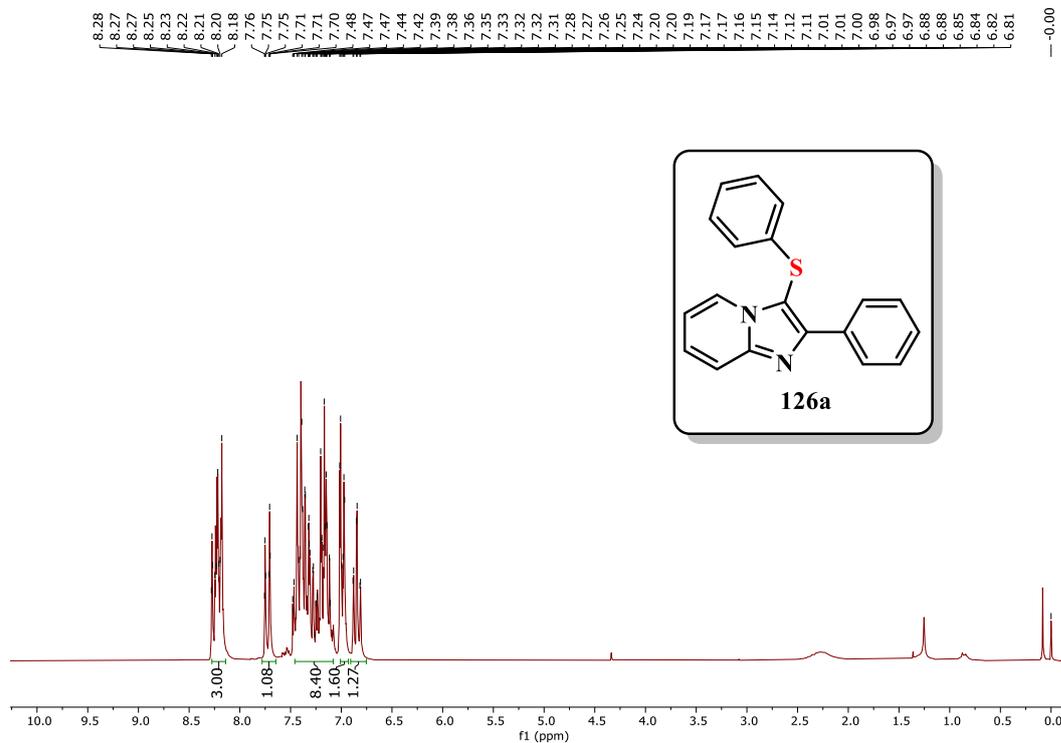
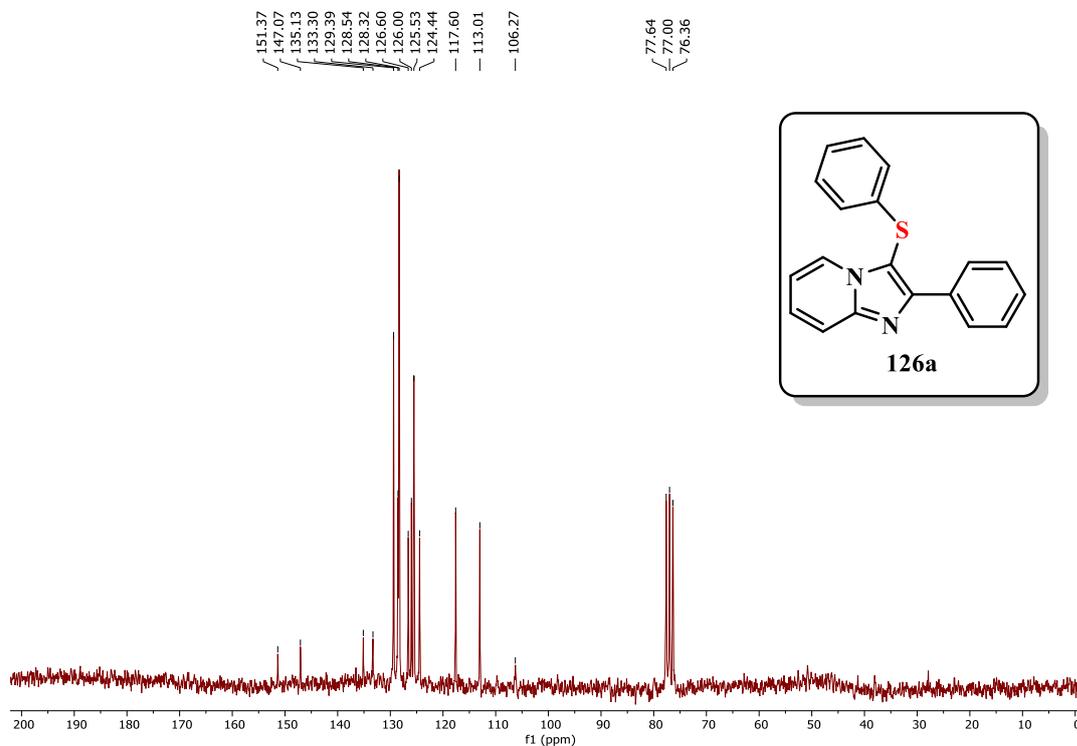
Figura 96. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 126aFigura 97. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 126a

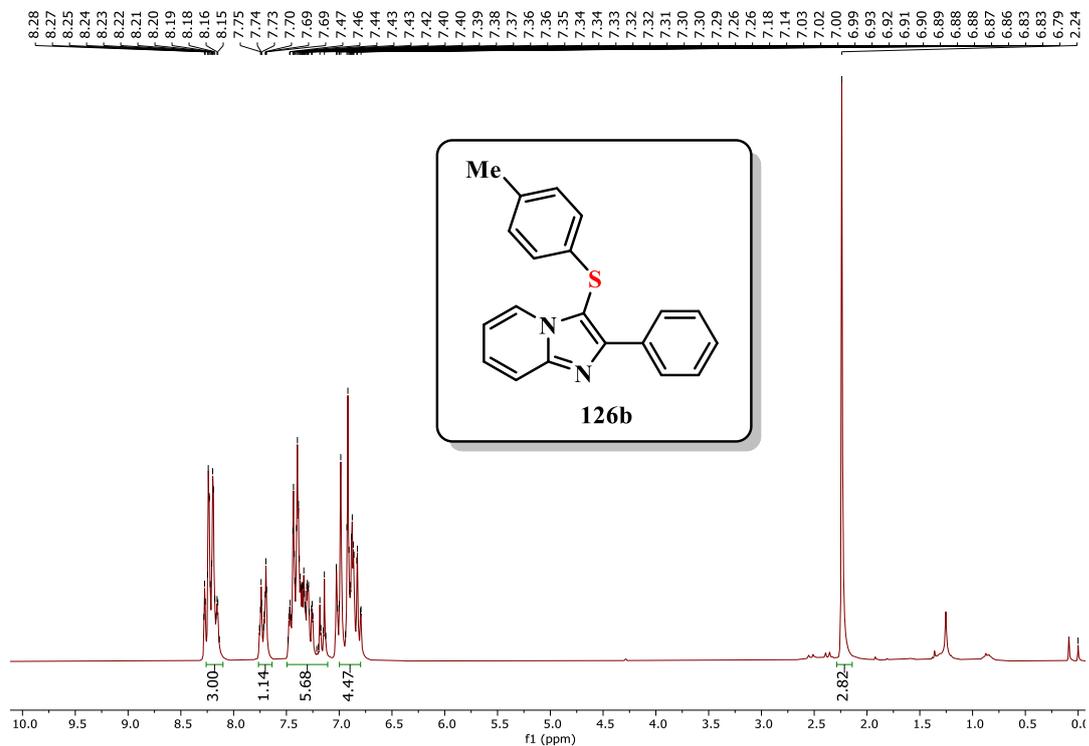
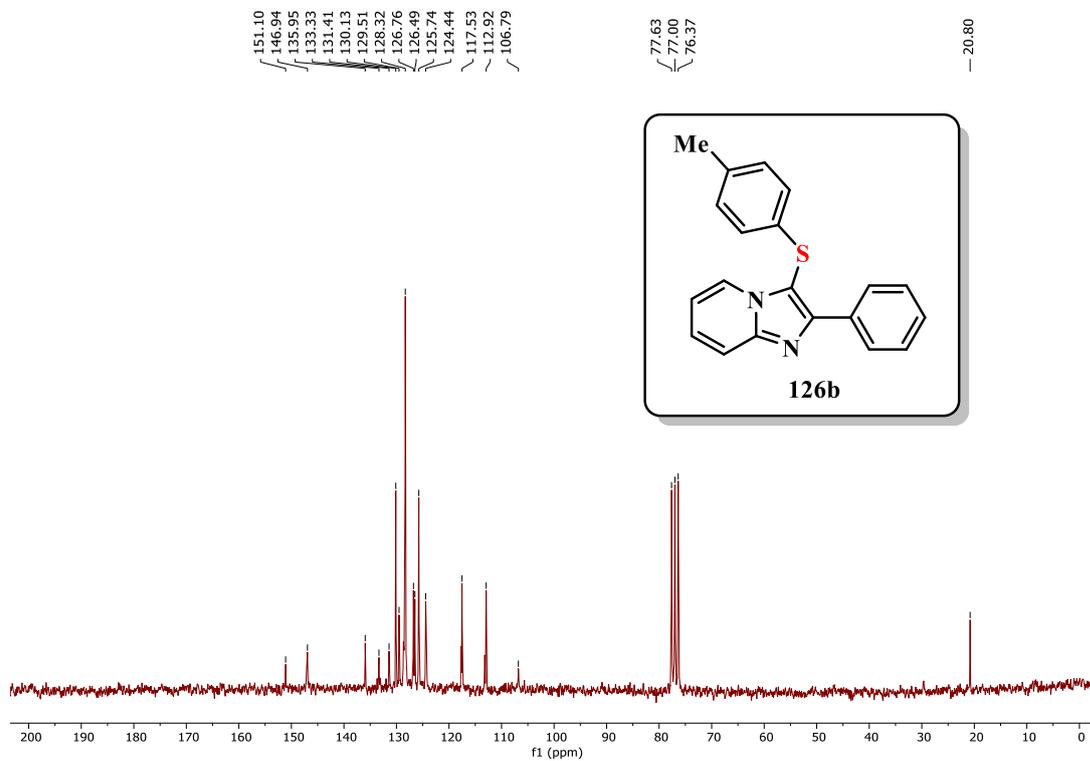
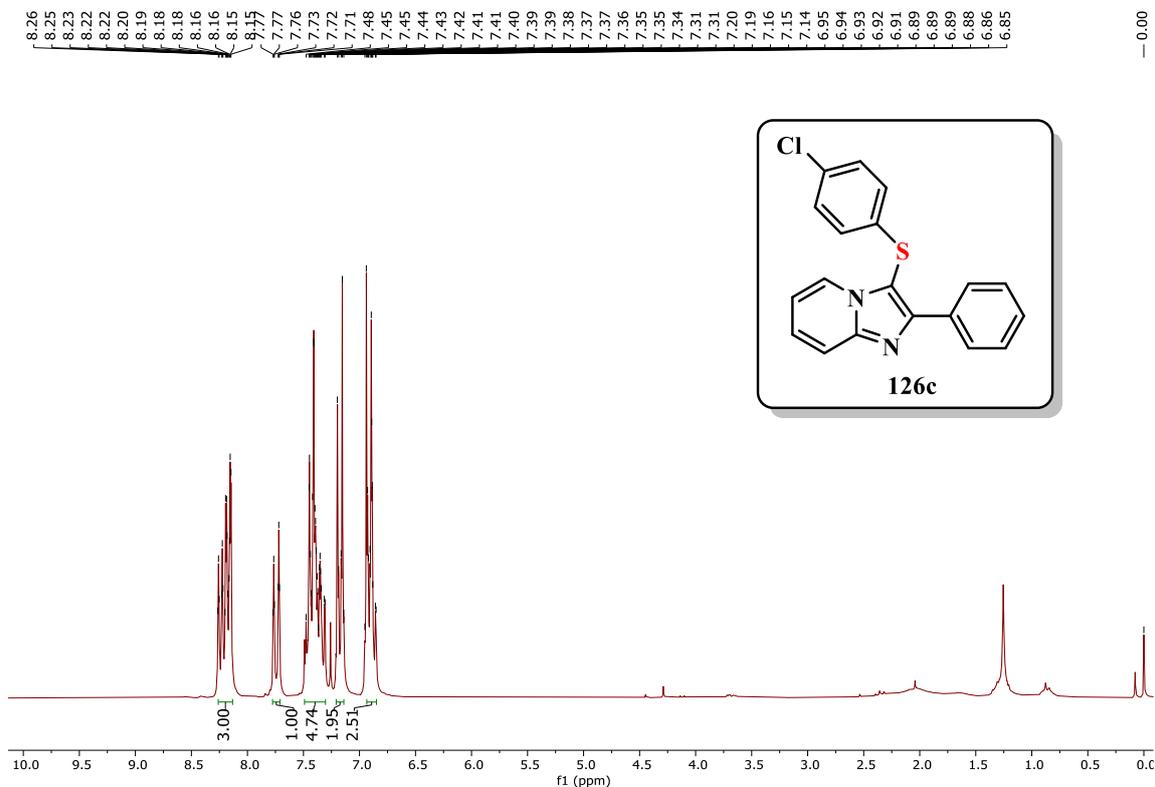
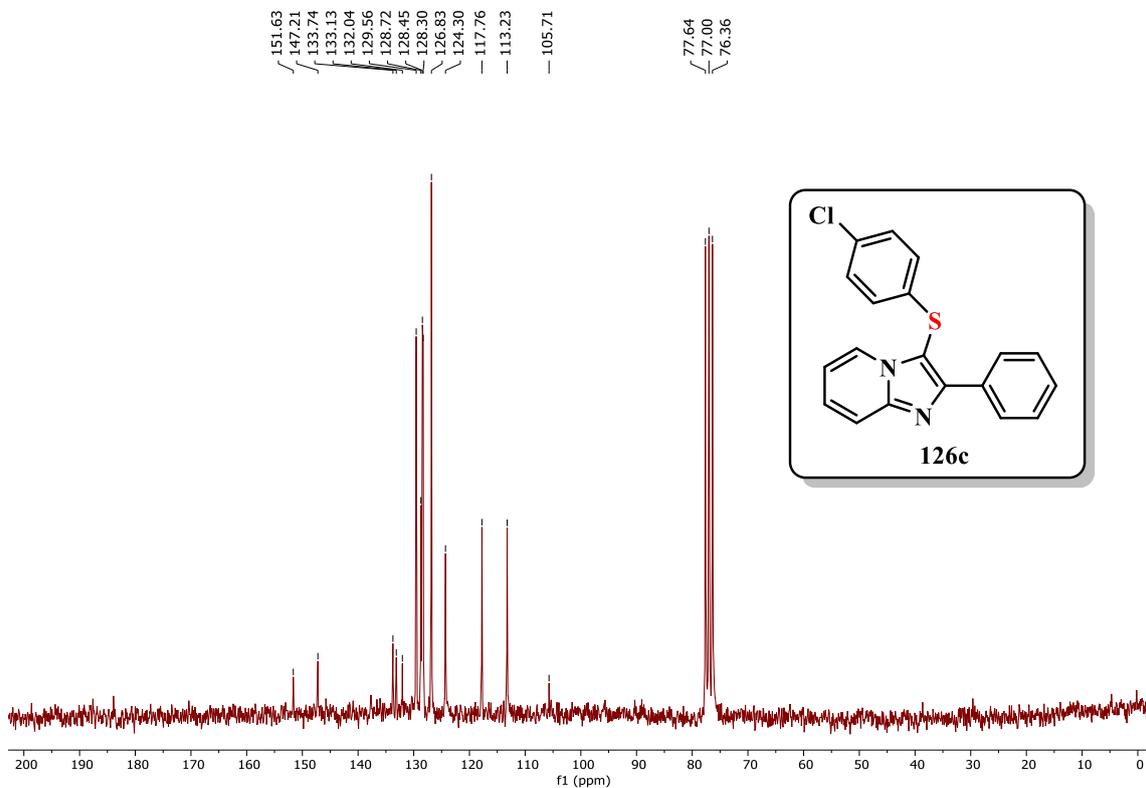
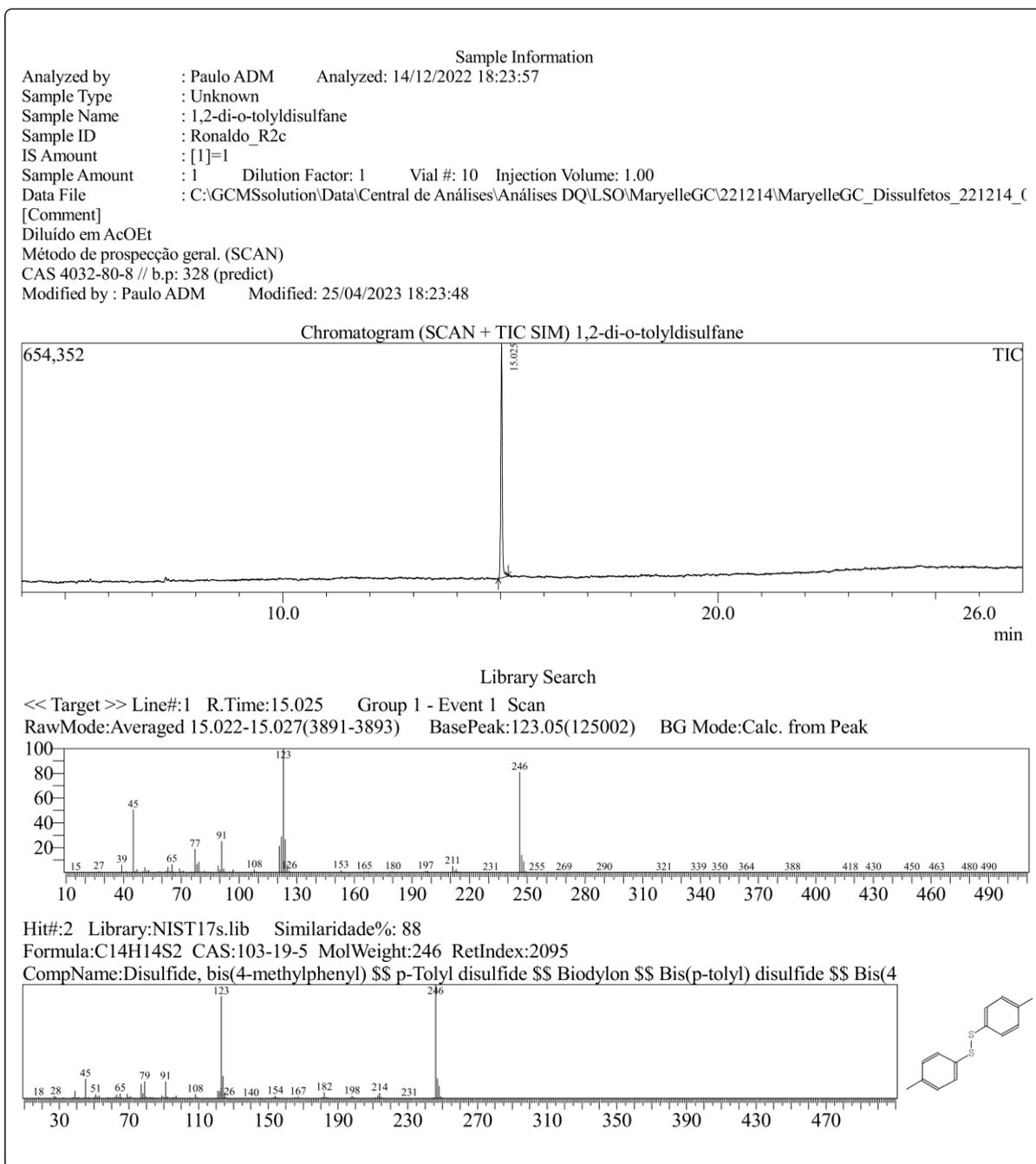
Figura 98. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 126bFigura 99. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 126b

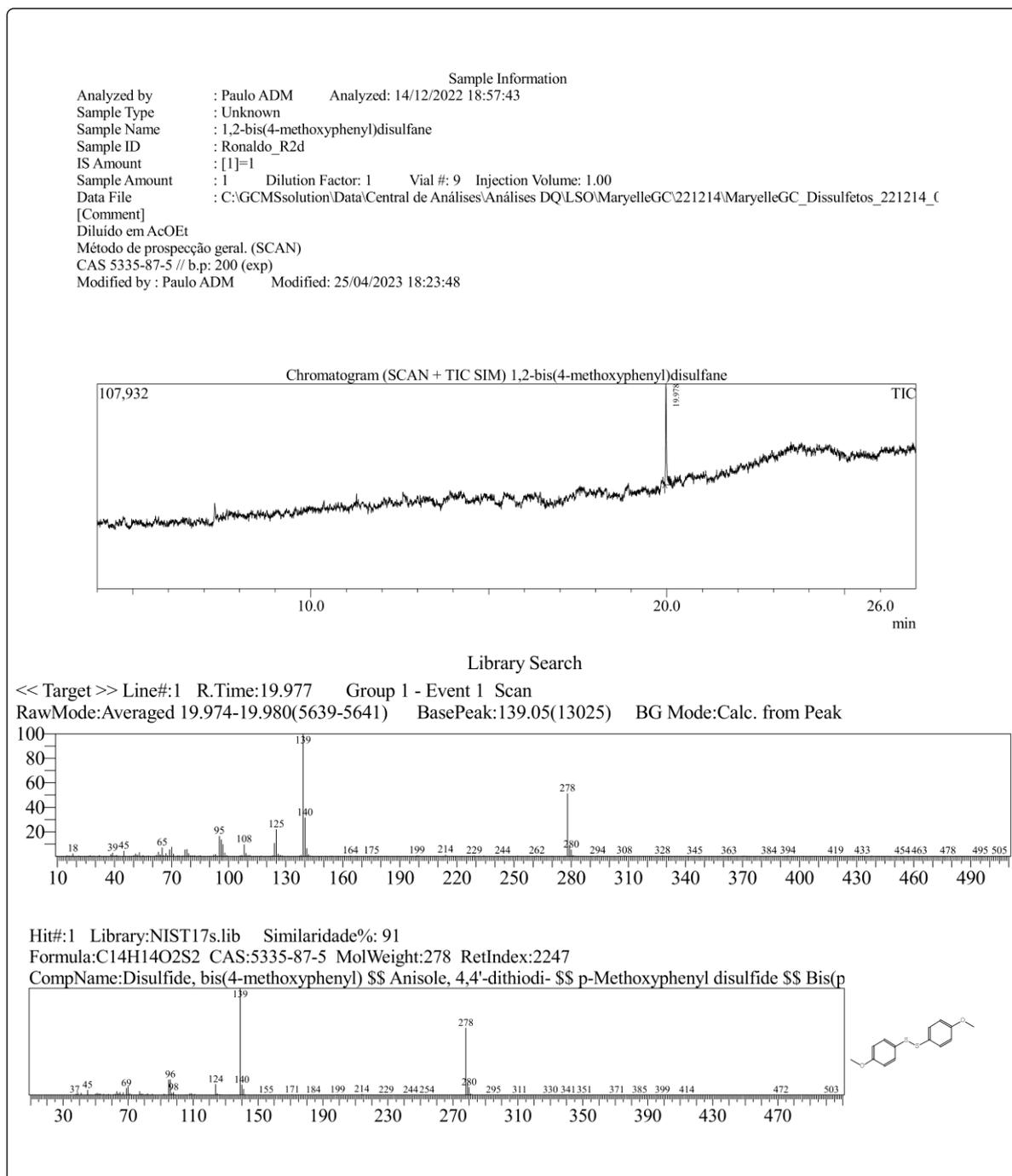
Figura 100. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 126cFigura 101. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 126c

## APÊNDICE B – ESPECTROS DE MASSAS SELECIONADOS<sup>84</sup>

**Figura 102.** Análise GC-MS do composto 10b

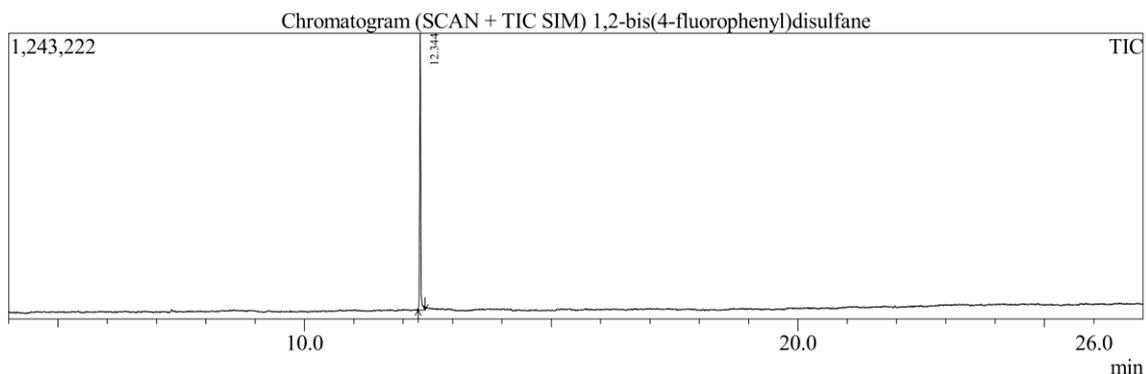


**Figura 103.** Análise GC-MS do composto 10d



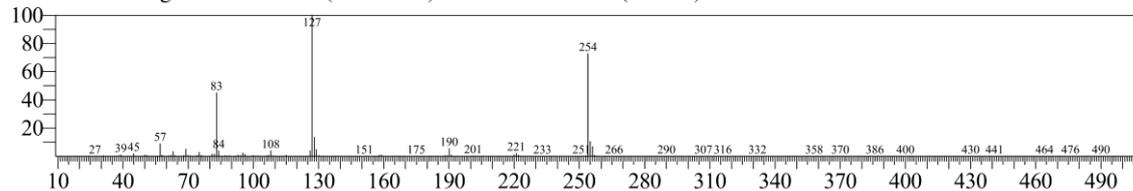
**Figura 104.** Análise GC-MS do composto **10j**

Sample Information  
Analyzed by : Paulo ADM Analyzed: 14/12/2022 19:31:22  
Sample Type : Unknown  
Sample Name : 1,2-bis(4-fluorophenyl)disulfane  
Sample ID : Ronaldo\_R2f  
IS Amount : [1]=1  
Sample Amount : 1 Dilution Factor: 1 Vial #: 8 Injection Volume: 1.00  
Data File : C:\GCMSsolution\Data\Central de Análises\Análises DQ\LSO\MaryelleGC\221214\MaryelleGC\_Dissulfetos\_221214\_C  
[Comment]  
Diluído em AcOEt  
Método de prospecção geral. (SCAN)  
CAS 405-31-2 // b.p: 141 (exp)  
Modified by : Paulo ADM Modified: 25/04/2023 18:23:49

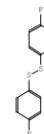
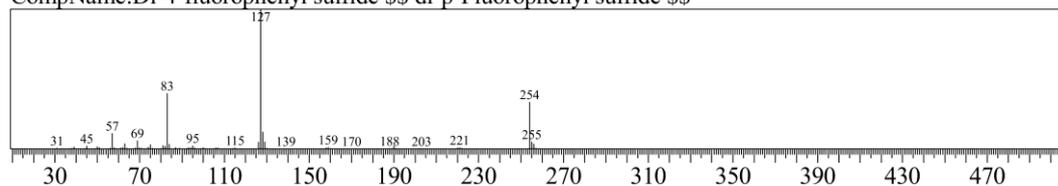


## Library Search

<< Target >> Line#:1 R.Time:12.344 Group 1 - Event 1 Scan  
RawMode:Averaged 12.341-12.347(2945-2947) BasePeak:127.00(351638) BG Mode:Calc. from Peak



Hit#:1 Library:NIST17-1.lib Similaridade%: 93  
Formula:C12H8F2S2 CAS:405-31-2 MolWeight:254 RetIndex:1819  
CompName:Di-4-fluorophenyl sulfide \$\$ di-p-Fluorophenyl sulfide \$\$



**Figura 105.** Análise GC-MS do composto **10i**

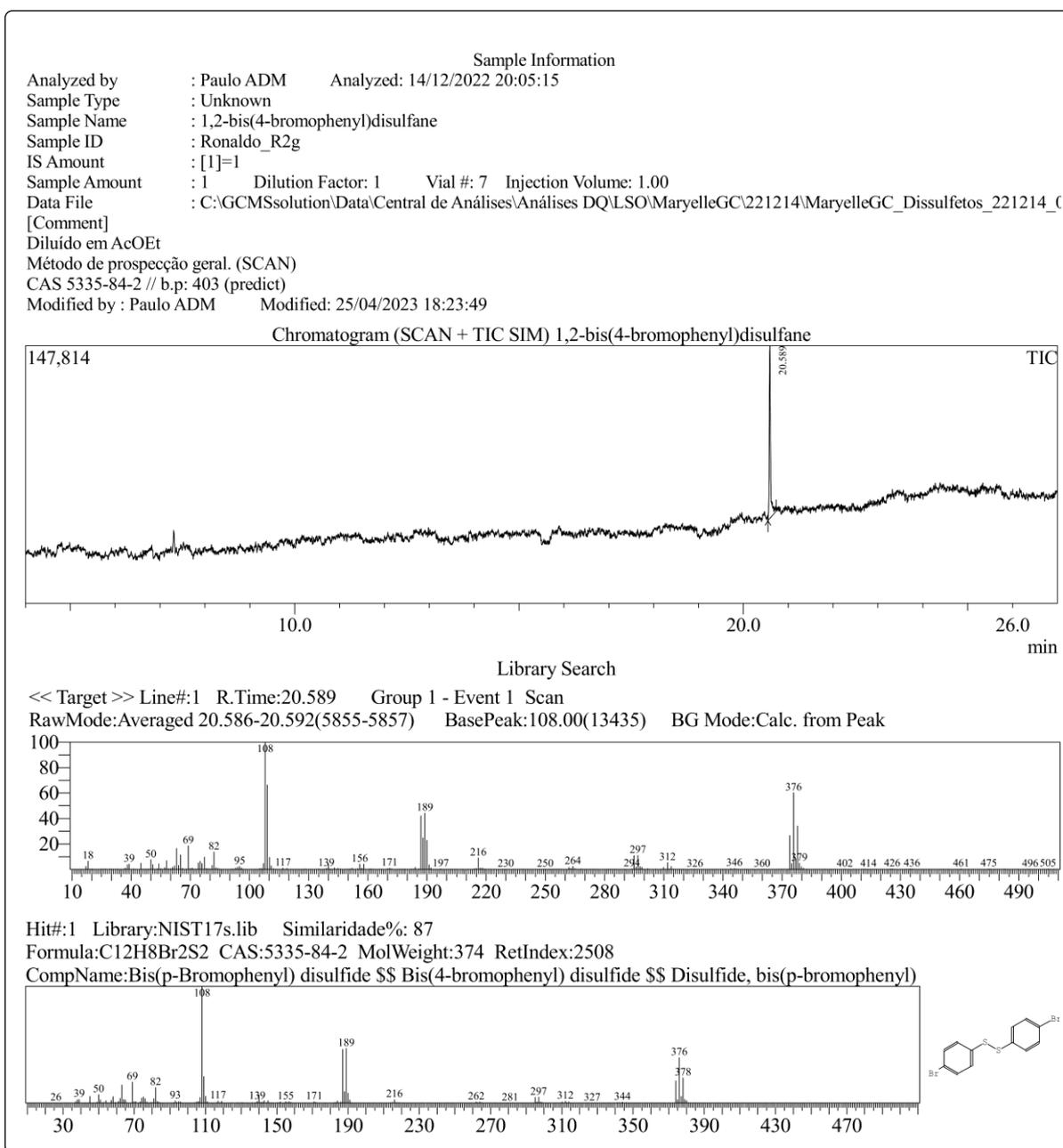


Figura 106. Análise GC-MS do composto 10p

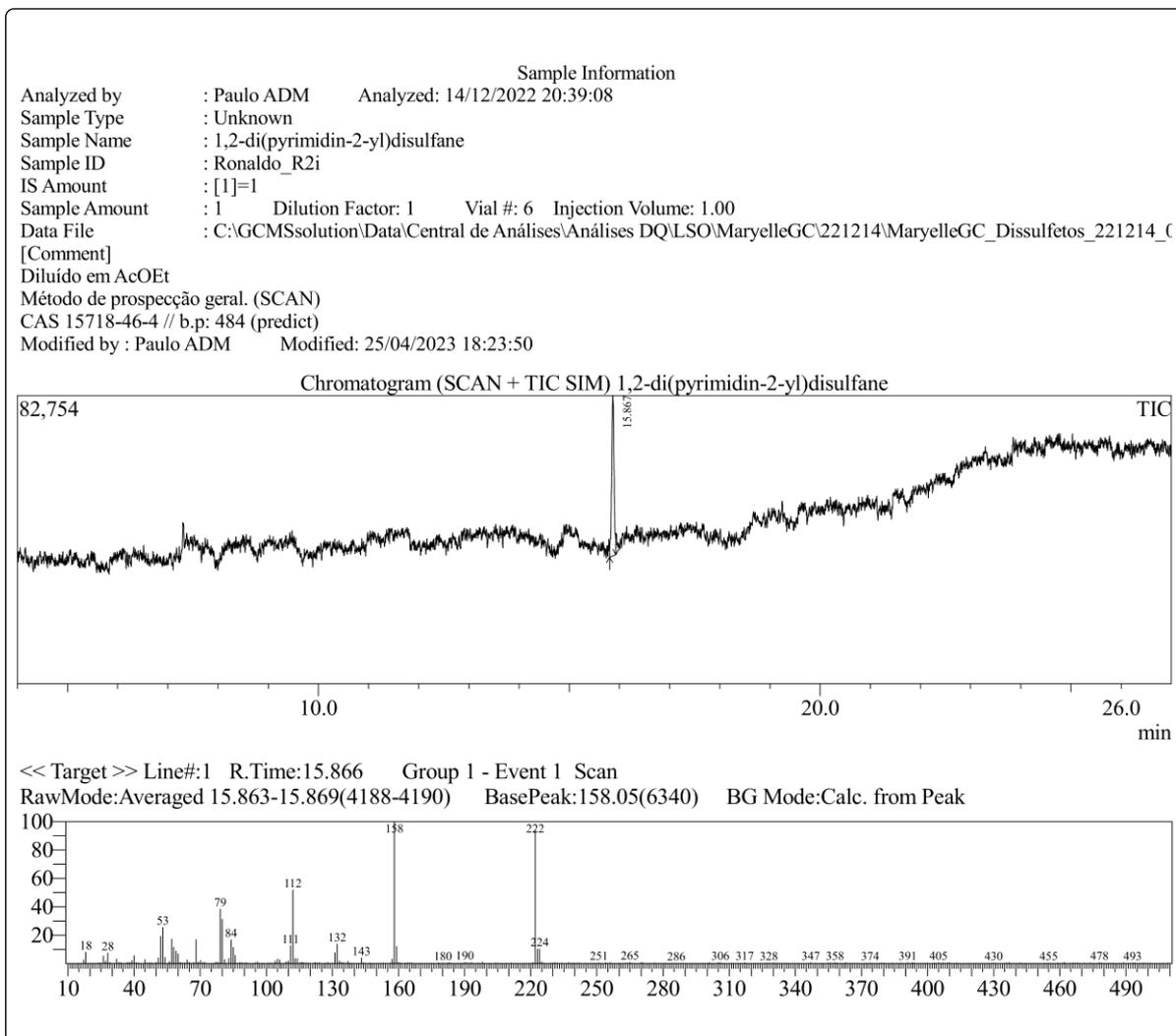


Figura 107. Análise GC-MS do composto 10t

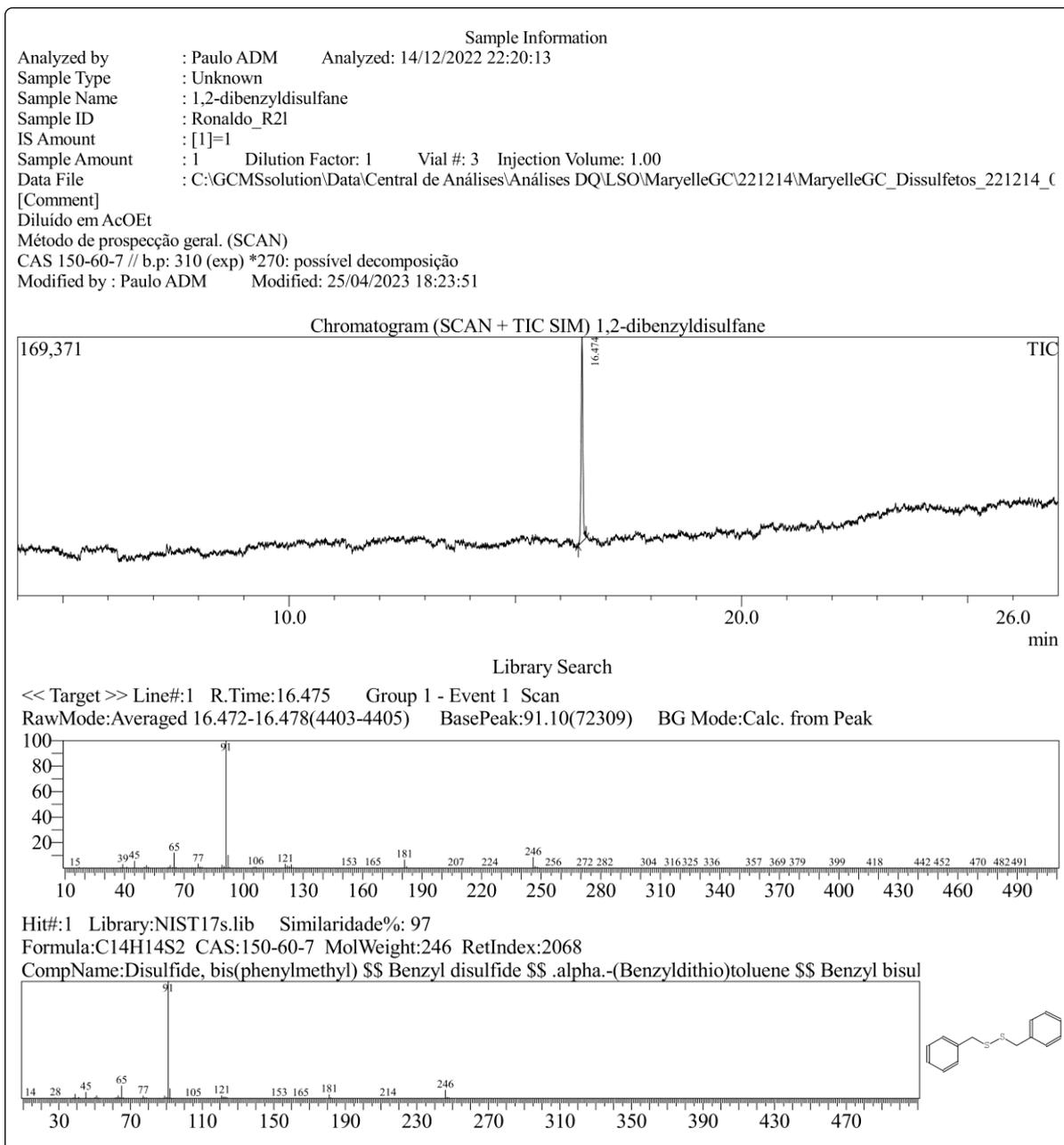


Figura 108. Análise GC-MS do composto 10y

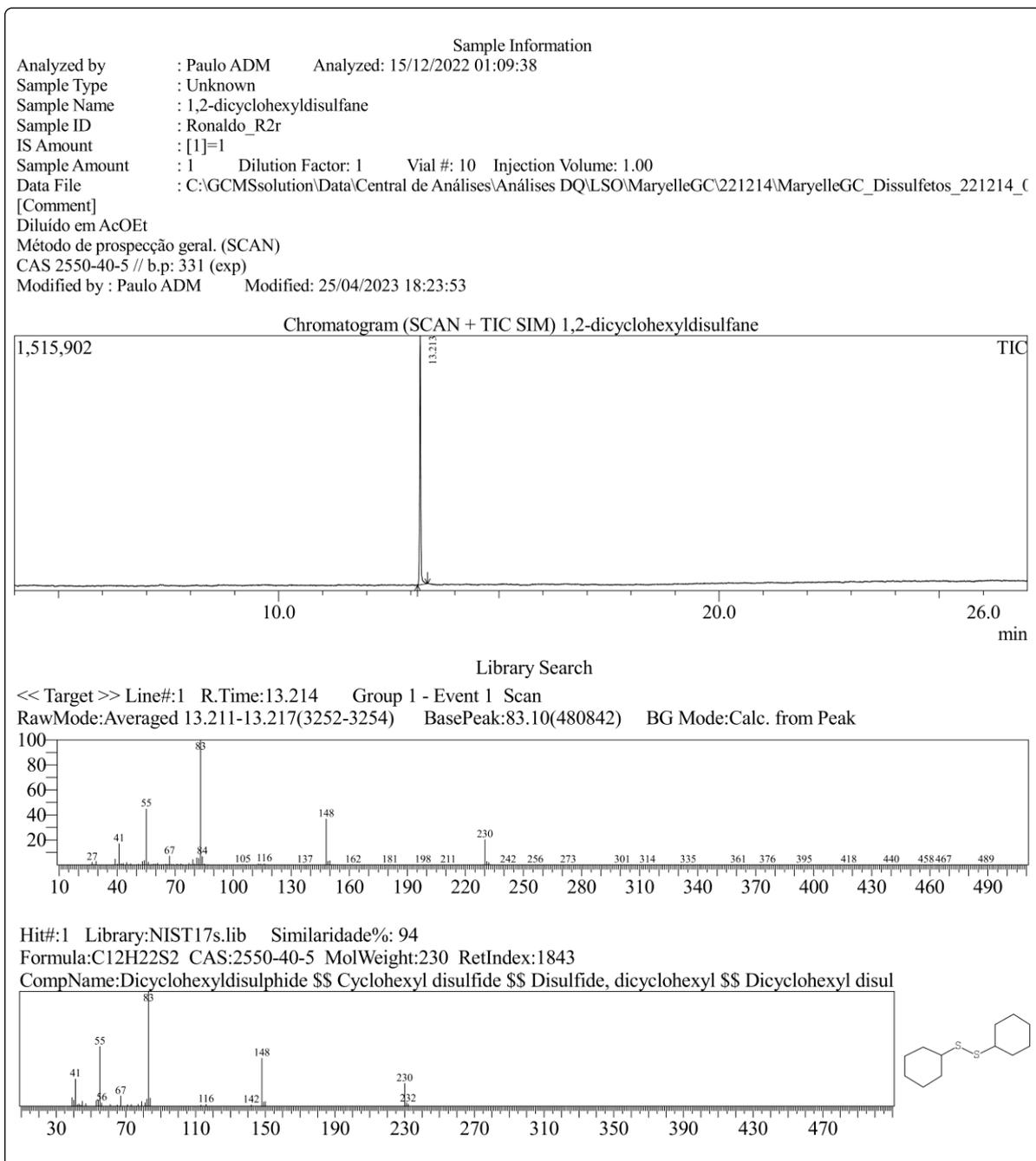
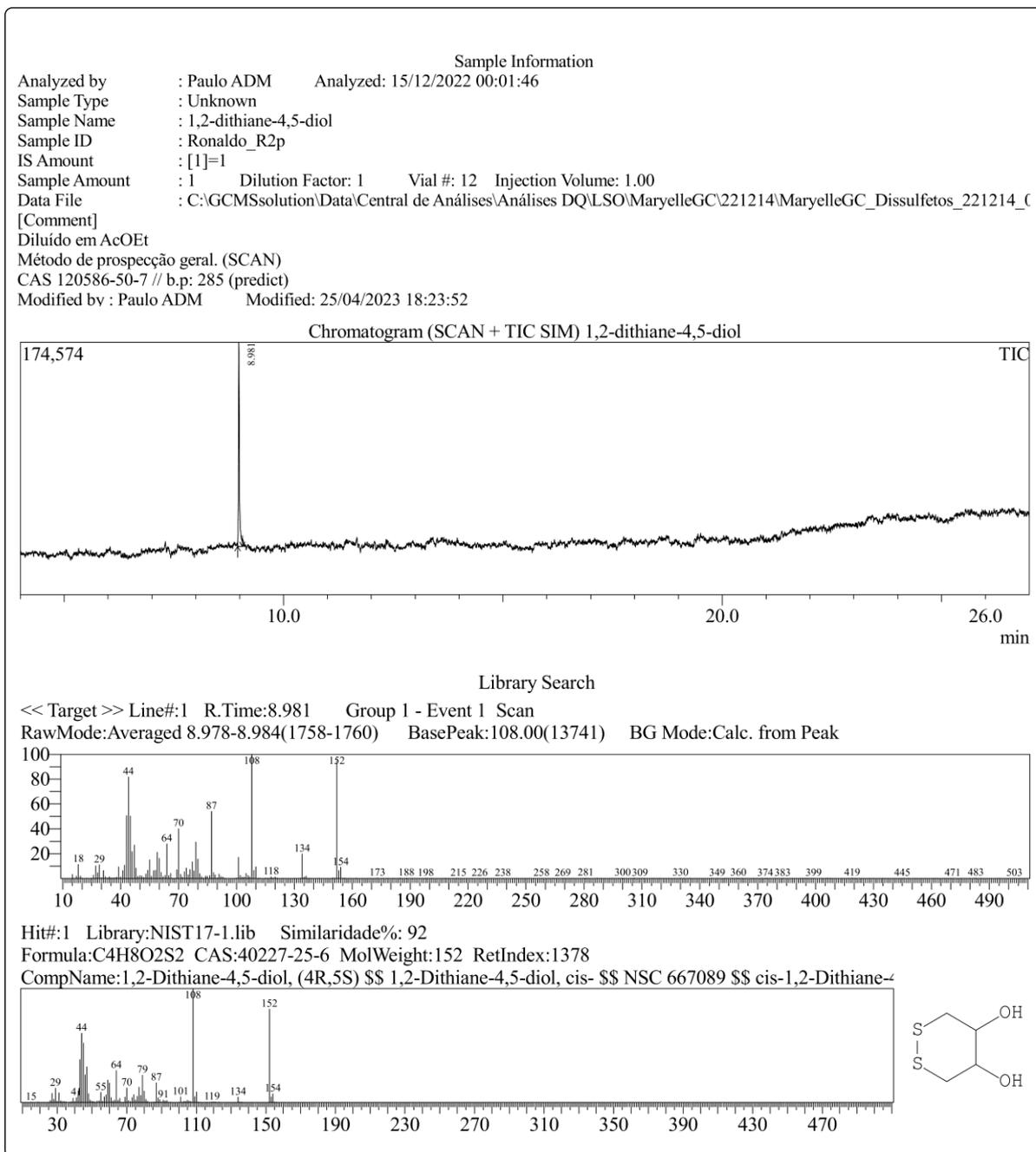


Figura 109. Análise GC-MS do composto 10x



ANEXO A – PARTICIPAÇÃO E TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS



**XIII SEMANA ACADÊMICA DE QUÍMICA**  
**VIII SEMANA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
Formando profissionais de excelência para um desenvolvimento sustentável  
19 a 23 de agosto de 2019 – Departamento de Química – UFSC

## CERTIFICADO

Certificamos que **José Ronaldo Leal Sousa** participou da palestra intitulada **Desenvolvimento de métodos sustentáveis de síntese de compostos heterocíclicos híbridos com calcogênios com potencial biológico**, ministrada por **Prof. Dr. Antonio Luiz Braga** na XIII Semana Acadêmica de Química & VIII Semana da Pós-graduação em Química realizada no Espaço Físico Integrado da Universidade Federal de Santa Catarina, no dia 19 de agosto de 2019.

Carga horária: 1,5 h



*Comissão organizadora*  
*Prof. Dr. Eduardo S. Chaves*



*Florianópolis, outubro de 2019.*



**XIII SEMANA ACADÊMICA DE QUÍMICA**  
**VIII SEMANA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**Formando profissionais de excelência para um desenvolvimento sustentável**  
19 a 23 de agosto de 2019 – Departamento de Química – UFSC

## CERTIFICADO

Certificamos que **José Ronaldo Leal Sousa** participou da palestra intitulada **Química Computacional: Quântica e Quimiometria**, ministrada pelo **Prof. Dr. Roy Edward Bruns**, que aconteceu na XIII Semana Acadêmica de Química & VIII Semana da Pós-graduação em Química realizada no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, no dia 21 de agosto de 2019.

Carga horária: 1,5 h

*Comissão organizadora*  
*Prof. Dr. Eduardo S. Chaves*



*Florianópolis, outubro de 2019.*



**XIII SEMANA ACADÊMICA DE QUÍMICA**  
**VIII SEMANA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**Formando profissionais de excelência para um desenvolvimento sustentável**  
19 a 23 de agosto de 2019 – Departamento de Química – UFSC

## CERTIFICADO

Certificamos que **José Ronaldo Leal Sousa** participou da palestra intitulada **Compostos de coordenação como uma plataforma de desenvolvimento de novos fármacos com atividade antimicrobiana, antioxidante e antitumoral**, ministrada pelo **Prof. Dr. Adolfo Horn Junior** que aconteceu na XIII Semana Acadêmica de Química & VIII Semana da Pós-graduação em Química realizada no Espaço Físico Integrado da Universidade Federal de Santa Catarina, no dia 21 de agosto de 2019.

Carga horária: 1,5 h



*Comissão organizadora*  
*Prof. Dr. Eduardo S. Chaves*



*Florianópolis, outubro de 2019.*



**XIII SEMANA ACADÊMICA DE QUÍMICA**  
**VIII SEMANA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
 Formando profissionais de excelência para um desenvolvimento sustentável  
 19 a 23 de agosto de 2019 – Departamento de Química - UFSC

## CERTIFICADO

Certificamos que **José Ronaldo Leal Souza** participou da palestra intitulada **Análise metabólica por ressonância magnética nuclear**, ministrada pelo **Prof. Dr. Matheus Pereira Postigo** na XIII Semana Acadêmica de Química & VIII Semana da Pós-graduação em Química realizada no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, no dia 20 de agosto de 2019.

Carga horária: 1,5 h

  
 Comissão organizadora  
 Prof. Dr. Eduardo S. Chaves



Florianópolis, outubro de 2019.



### 1ª Escola de Verão em Ressonância Magnética Nuclear da UFPR

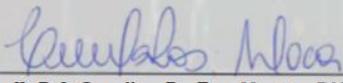
02 a 06 Dezembro de 2019 | Curitiba/PR  
 Centro Politécnico UFPR | Departamento de Química

#### Certificado de participação

Certificamos que **José Ronaldo Leal Sousa** participou do curso "**C1-Pré-requisitos experimentais em análises de RMN quantitativo**", ministrado pelo Prof. Dr. Alan Diego da Conceição Santos, durante os dias 02/12/19 e 03/12/19, na 1ª Escola de Verão em Ressonância Magnética Nuclear da UFPR, totalizando a carga horária de 8 horas.

Curitiba, 12 de dezembro de 2019.



  
 Prof.ª Dr.ª Caroline Da Ros Montes D'Oca  
 Presidente Comissão Organizadora





**1ª Escola de Verão em Ressonância Magnética Nuclear da UFPR**

02 a 06 Dezembro de 2019 | Curitiba/PR  
Centro Politécnico UFPR | Departamento de Química

**Certificado de participação**

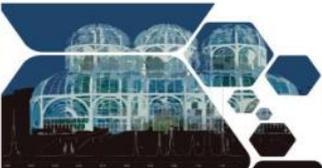
Certificamos que **José Ronaldo Leal Sousa** participou do curso **“C3 - Princípios fundamentais em experimentos de RMN”**, ministrado pelo Prof. Dr. Antonio Gilberto Ferreira, durante os dias 02/12/19 a 03/12/19 na 1ª Escola de Verão em Ressonância Magnética Nuclear da UFPR, totalizando a carga horária de 8 horas.

Curitiba, 12 de dezembro de 2019.



*Caroline Da Ros Montes D'Oca*

Profª. Drª. Caroline Da Ros Montes D'Oca  
Presidente Comissão Organizadora

**1ª Escola de Verão em Ressonância Magnética Nuclear da UFPR**

02 a 06 Dezembro de 2019 | Curitiba/PR  
Centro Politécnico UFPR | Departamento de Química

**Certificado de participação**

Certificamos que **José Ronaldo Sousa** participou do curso **“C5-Curso prático no preparo e tratamento de amostras para aquisição de espectros em solução”**, ministrado pelo Dr. Leociley Rocha Alencar Menezes, durante o dia 03/12/19, na 1ª Escola de Verão em Ressonância Magnética Nuclear da UFPR, totalizando a carga horária de 4 horas.

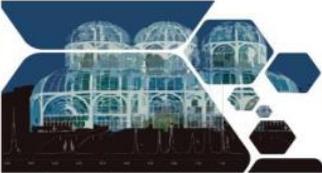
Curitiba, 12 de dezembro de 2019.



*Caroline Da Ros Montes D'Oca*

Profª. Drª. Caroline Da Ros Montes D'Oca  
Presidente Comissão Organizadora





**1ª Escola de Verão em Ressonância Magnética Nuclear da UFPR**

02 a 06 Dezembro de 2019 | Curitiba/PR  
Centro Politécnico UFPR | Departamento de Química

**Certificado de participação**

Certificamos que **José Ronaldo Sousa** participou do curso **“C7-RMN na química de produtos naturais – teoria e prática na elucidação estrutural através de experimentos bidimensionais”**, ministrado pelos Drs. Leociley Rocha Alencar Menezes e Livia Macedo Dutra, durante os dias 04/12/19 à 06/12/19, na 1ª Escola de Verão em Ressonância Magnética Nuclear da UFPR, totalizando a carga horária de 4 horas.

Curitiba, 12 de dezembro de 2019.



*Caroline Da Ros Montes D'Oca*

Profª. Drª. Caroline Da Ros Montes D'Oca  
Presidente Comissão Organizadora




**15<sup>th</sup> International Conference on the  
Chemistry of Selenium and Tellurium  
(ICCST-15)**



**Certificate of Participation**

This is to certify that **JOSÉ RONALDO LEAL SOUSA** participated in the 15<sup>th</sup> International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (ICCST-15).

*Antonio L. Braga*

Prof. Antonio L. Braga  
Chairman ICCST-15

Nov 28 - Dec 02, 2022  
Florianópolis, Brazil

*Eder J. Lenardão*

Prof. Eder J. Lenardão  
co-Chairman ICCST-15

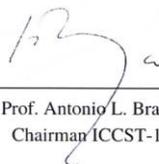


**15<sup>th</sup> International Conference on the  
Chemistry of Selenium and Tellurium  
(ICCST-15)**



**Certificate of Presentation**

This is to certify that the work entitled **GREEN OXIDATIVE SYNTHESIS OF SELENYLSULFIDES FROM DISELENIDES AND THIOLS USING TRICHLOROISOCYANURIC ACID (TCCA) AND POTASSIUM IODATE** has been presented at the 15<sup>th</sup> International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (ICCST-15) by **José Ronaldo Leal Sousa**, as a Poster.

  
Prof. Antonio L. Braga  
Chairman ICCST-15

Nov 28 - Dec 02, 2022  
Florianópolis, Brazil

  
Prof. Eder J. Lenardão  
co-Chairman ICCST-15

Verifique o código de autenticidade 45507046.2256170.6.5.9857906228657968 em <https://www.ever3.com.br/documentos>



# CERTIFICADO

## Participação

Certificamos que **José Ronaldo Leal Sousa**, participou com êxito do Minicurso - Aspectos Básicos da Técnica e Preparo de Amostras Para Análises de RMN, ofertado pelo PPGQ-UFSC, realizado em 20/10/2023 e ministrado pelos professores Andersson Barison e Kahlil Schwanka Salome, na cidade de Florianópolis, contabilizando carga horária total de 5 horas.

Florianópolis, 20/10/2023



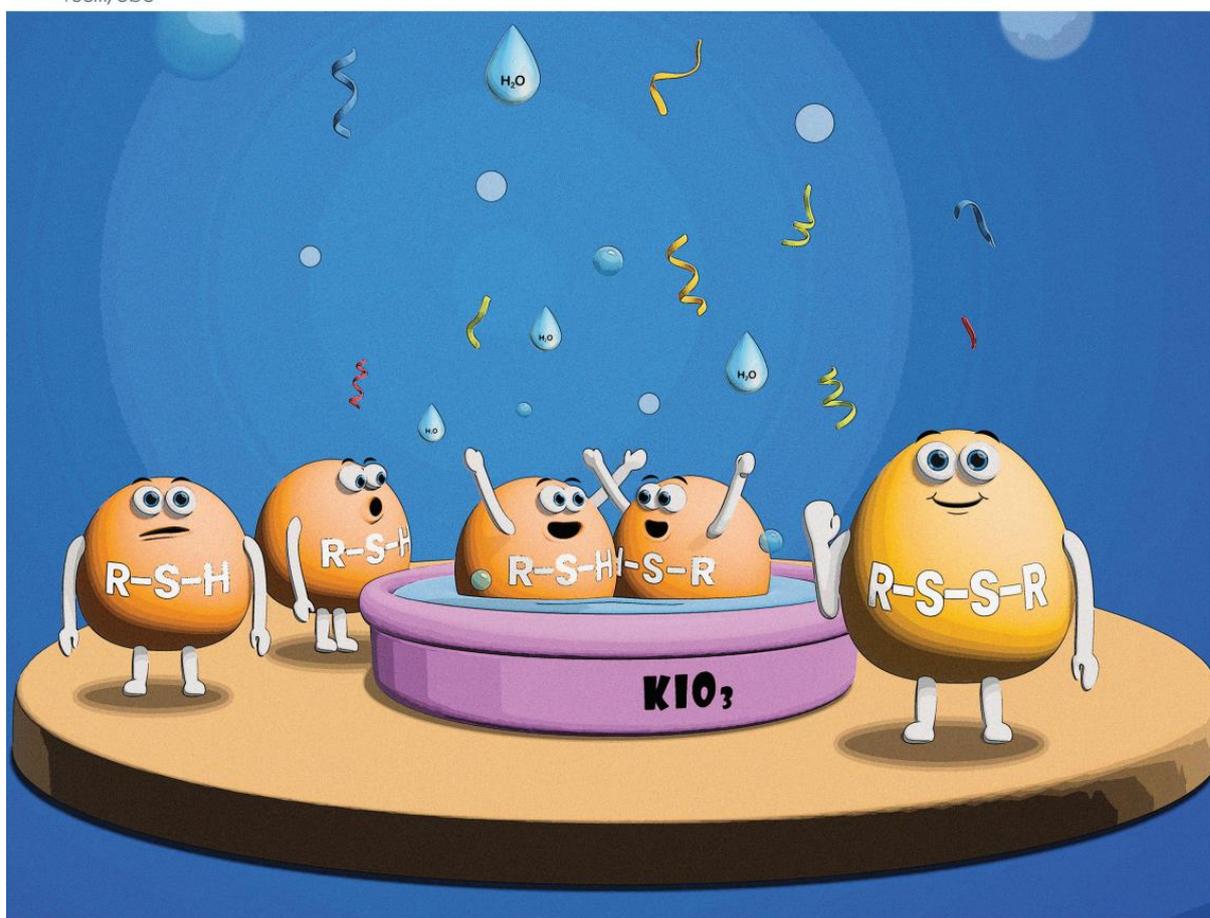
Prof.<sup>a</sup> Juliana Paula da Silva

ANEXO B – TRABAHO PUBLICADO

# Organic & Biomolecular Chemistry

Volume 22  
Number 11  
21 March 2024  
Pages 2147-2314

rsc.li/obc



ISSN 1477-0520



ROYAL SOCIETY  
OF CHEMISTRY

#### COMMUNICATION

Sumbal Saba, Jamal Rafique, Antonio L. Braga *et al.*  
 $\text{KIO}_3$ -catalyzed selective oxidation of thiols to disulfides in water under ambient conditions

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2024, **22**, 2175

Received 24th November 2023,

Accepted 18th December 2023

DOI: 10.1039/d3ob01913f

rsc.li/obc

## KIO<sub>3</sub>-catalyzed selective oxidation of thiols to disulfides in water under ambient conditions†

José R. L. Sousa,<sup>a</sup> Marcelo S. Franco,<sup>b</sup> Leila D. Mendes,<sup>a</sup> Lucas A. Araújo,<sup>b</sup> José S. S. Neto,<sup>b</sup> Tiago E. A. Frizon,<sup>c</sup> Vanessa B. dos Santos,<sup>d</sup> Eduardo Carasek,<sup>b</sup> Sumbal Saba,<sup>b</sup> Jamal Rafique<sup>b</sup> \*<sup>c,d</sup> and Antonio L. Braga<sup>b</sup> \*<sup>a</sup>

Herein, we report a KIO<sub>3</sub>-catalyzed oxidative coupling of thiols to their corresponding disulfides in water, in a short time and at ambient temperature. The reaction has a broad scope and exhibits good functional group tolerance, resulting in the desired products in excellent yields. This approach allows the reuse of the reaction system in multiple cycles and scale-up. Furthermore, the current protocol demonstrates compatibility for *in situ* generation of disulfides and post application in C(sp<sup>2</sup>)-H bond sulfonylation.

Sulfur is the 16th most abundant element in Earth's crust.<sup>1</sup> Organosulfur compounds are well known for their biological and pharmacological properties.<sup>2</sup> Disulfide bonds are present in a wide array of organosulfur compounds with biological applications and prominent roles in biological systems.<sup>3</sup> Renowned compounds with disulfide linkages include, for instance, cystine, which is formed by oxidation of cysteine;<sup>4a</sup> diallyl disulfide, which is a major bioactive component of garlic;<sup>4b</sup> insulin;<sup>4c</sup> sulbutiamine, which is used for asthenia treatment;<sup>4d</sup> pyritinol, a commercial drug for cognitive disorders, rheumatoid arthritis, and learning disorders in children;<sup>4e</sup> and disulfiram, which is used to treat severe alcoholism<sup>4f</sup> (Fig. 1). In the context of the coronavirus pandemic, it was found that the spike protein of SARS-CoV-2019 contains cysteine residues paired by disulfide bonds.<sup>5</sup> Furthermore, numerous reports confirmed that the balance of thiol/disulfide has a determining role in the binding affinity of the spike protein to the ACE2 receptor.<sup>6</sup> Disulfides also perform an essential role in modern organic synthesis, participating in

different reactions as catalysts, ligands, and ionic liquids, as well as total synthesis intermediates.<sup>7,8</sup> Similarly, a broad range of organic disulfides have important applications in materials sciences.<sup>9</sup>

It can be seen from these examples that disulfide linkages hold great importance in different fields. From a synthetic perspective, disulfides attract interest due to their versatility in generating electrophilic and nucleophilic organosulfur species, which can be applied in conventional synthesis for the formation of C-S and heteroatom-S bonds and in photochemical, electrochemical, and mechanochemical synthesis, as well as in microwave-assisted reactions.<sup>10-12</sup> Symmetric disulfides have been widely studied.<sup>10-15</sup> Several interesting methods are available in the literature to accomplish the selective oxidation of thiols to their respective disulfides. These reports involve the use of transition metals,<sup>16</sup> ionic liquids,<sup>17</sup> organic dyes,<sup>18</sup> bases,<sup>19</sup> oxidants,<sup>20</sup> and halogenated compounds,<sup>21</sup> among others.<sup>22</sup> Despite their merits, some of these protocols suffer from limitations, such as the use of additives, transition metal catalysts, non-green solvents, hygroscopic reagents, and higher temperature conditions. Another important consideration is that the selective oxidation of thiols to their respective disulfides remains a challenge in some cases. Thiols and disulfides may undergo overoxidation, resulting in

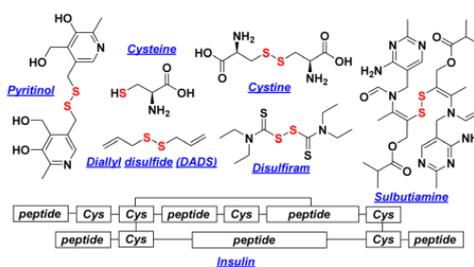


Fig. 1 Biologically relevant disulfides.

<sup>a</sup>LabSelen, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, 88040-900 SC, Brazil. E-mail: braga.antonio@ufsc.br<sup>b</sup>LabSO, Instituto de Química - IQ, Universidade Federal de Goiás - UFG, Goiânia 74690-900, GO, Brazil. E-mail: jamal@ufg.br, sumbalsaba@ufg.br<sup>c</sup>Departamento de Energia e Sustentabilidade, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Campus Araranguá, Araranguá 88905-120, SC, Brazil<sup>d</sup>Instituto de Química - INQUI, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - UFMS, Campo Grande, 79074-460 MS, Brazil. E-mail: jamal.rafique@ufms.br† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d3ob01913f>