

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

Juliano Braun de Azeredo

**Síntese de tiol ésteres promovidos por óxido de cobre
nanoparticulado, na presença de líquido iônico e irradiação
de microondas**

Florianópolis
2011

Juliano Braun de Azeredo

Síntese de tior ésteres promovidos por óxido de cobre nanoparticulado, na presença de líquido iônico e irradiação de microondas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Florianópolis
2011

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

A993s Azeredo, Juliano Braun de

Síntese de tiol ésteres promovidos por óxido de cobre nanoparticulado, na presença de líquido iônico e irradiação de microondas [dissertação] / Juliano Braun de Azeredo; orientador, Antonio Luiz Braga. - Florianópolis, SC, 2011. 135 p.: il., tabs. 122 p.: il., grafs., tabs.

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

Inclui referências

1. Química. 2. Ésteres. 3. Óxido de cobre. 4. Nanopartículas. 5. Microondas. I. Braga, Antonio Luiz. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.
CDU 54

CDU 54

Juliano Braun de Azeredo

Síntese de tiol ésteres a partir de cloretos de ácido e dissulfetos de diorganoíla promovidos por óxido de cobre nanoparticulados, na presença de líquido iônico e irradiação de microondas

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

Florianópolis-SC, 28 de fevereiro de 2011.

Prof. Dr. Almir Spinelli
Coordenador do Programa

Banca examinadora:

Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo (UFSC)

Prof.^a Dr.^a Maria da Graça Nascimento (UFSC)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UNISC)

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga (UFSC) (Orientador)

Não há palavras para expressar todo o amor, carinho e gratidão que tenho por meus pais, Lari e Dirlei. A vocês que me deram a vida, me ensinaram desde pequeno valores como honestidade, humildade e respeito e foram meus grandes incentivadores nos estudos só posso dizer muito obrigado por tudo. A vocês, que jamais mediram esforços para que eu me tornasse alguém na vida e que, mesmo a distância, estiveram sempre ao meu lado, dedico este trabalho.

*A Deus e a Nossa Senhora Medianeira,
por estarem sempre ao meu lado e
ao lado de minha família.*

*"O Senhor é meu pastor; nada me pode faltar. Ele me faz deitar em
verdes pastos... Ele restaura minha alma... Ainda que eu tenha que
caminhar pelo vale da morte, não temerei o Mal, pois Ele está
comigo... Certamente a bondade e a piedade irão me seguir todos os
dias de minha vida. E eu habitarei a casa do Senhor para sempre."*

Salmo 23

*Ao professor Braga,
meus sinceros agradecimentos pela oportunidade
de fazer parte de seu grupo de pesquisa.
Fica aqui expressado
o meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos,
pela liberdade para a execução dos trabalhos,
e pela amizade que vem se fortalecendo dia-a-dia.*

AGRADECIMENTOS

Aos antigos colegas do tempo do Labselen Santa Maria: Anna, Cris, Graciane, Minéia, Amarello, Eduardo, Josimar, Franciele, Renata, Kashif, Senthil, Devender, Salman, Ricardo, Letiere, Rafael, Anderson (Boss), Diego, Fabiano.

Aos atuais colegas do Labselen Floripa: Daiane (Daia), Greice, Vanessa (Gringa), Luanna, Fábio (Galletto), Tiago Frizon, Marcelo (Cabelo), Giancarlo, Gustavo (Largato), Rômulo, Daniel (Jovem), Eduardo (Jovenzinho). A vocês meus colegas, deixo um agradecimento especial em nome de nossa amizade e convivência diária.

Aos colegas do laboratório do Prof. Hugo Gallardo, pela ajuda ofertada no início de nossa empreitada em Florianópolis e pela disposição em nos ajudar em todos os momentos.

Aos colegas do laboratório do Prof. Marcus Sá e Joussef. Deixo registrado um agradecimento especial pela permissão ao uso do microondas que muito colaborou em meu trabalho.

Aos nossos “vizinhos” e colegas do laboratório da professora Maria da Graça Nascimento.

Aos colegas do Laboratório do professor Gilson Zeni em Santa Maria.

Aos colegas do Laboratório do professor Claudio Silveira.

Ao Cabelo e a Danúbia, não só pela leitura e colaboração neste trabalho, mas também pela grande amizade que se fortaleceu ao longo desses anos.

Ao Galletto e ao Gian pela colaboração neste trabalho.

Ao Prof. Braga e a Prof^a Simone, pela acolhida em sua residência durante a realização das provas de mestrado.

Ao Ricardo Schwab e a Anna Maria Deobald por terem me orientado em minha iniciação científica. Muito obrigado por me ensinarem grande parte daquilo que hoje eu sei de trabalho de laboratório e por me incentivarem a prosseguir na pesquisa.

Aos Professores Oscar e Luciano, por sempre me receberem de braços abertos em seu laboratório em Santa Maria.

Ao Jadir e a Greice, pelo trabalho eficiente frente a coordenação da pós graduação.

Às agências financiadoras FAPESC, CNPq, CAPES e INCT catálise pelas bolsas e auxílios concedidos

Ao Cabelo, Vanessa, Paulinho e Tiago por iniciarem comigo o desafio de montar o nosso laboratório em Florianópolis.

Aos meus professores e amigos dos tempos de faculdade, na UFSM.

Aos meus amigos de longa data Emerson,, Elenita, Jair, Jean, Aline, Priscila, Juliano Bastos, meus agradecimentos por esses mais de 10 anos de amizade que se iniciaram quando nossos pais decidiram nos matricular na Escola Augusto Ruschi. Ser amigo de vocês não tem preço. Bom saber que amizades sólidas e verdadeiras podem durar por muitos anos.

Aos meus amigos Davi (cabra), Luisa e o pequeno Pedro, obrigado por essa amizade que só se fortalece ao longo dos anos.

Aos meus familiares, em especial minha Madrinha Lovane e meu Tio José Braun (*in memmorian*), obrigado por sempre acreditarem em minha capacidade. Um agradecimento especial a minha Vó Maria Azeredo, minha Tia Rosane Azeredo (Jane), meu irmão Marcelo, meus primos Reanna, Vanessa, Daniel, Celso, Marcia, Jonier e meus afilhados Eloísa e Pedro. Graças ao apoio de vocês chego ao final de mais uma etapa importante em minha vida.

Deixo, por fim registrado um agradecimento a todos os professores que tive ao longo de toda minha vida acadêmica. A eles, que nem sempre são valorizados como deveriam nesse país, mas que são de profunda importância para todos nós, deixo registrado o meu Muito Obrigado!

*“...Agora lá fora, o mundo todo é uma ilha,
A milhas e milhas e milhas...”*

RESUMO

No presente trabalho desenvolveu-se uma metodologia sintética para a obtenção de tiol ésteres a partir de cloretos de ácidos, dissulfetos de diorganoíla e óxido de cobre nanoparticulado. Além disso, utilizou-se líquido iônico como solvente e irradiação de micro-ondas. Nesta metodologia, não está envolvido o uso de bases/agentes redutores, caracterizando o processo ambientalmente adequado. Além disso, utilizou-se dissulfetos de diorganoíla como material de partida, o que torna a metodologia atraente, pois evitou-se o uso de tióis que apresentam odores desagradáveis. Adicionalmente, sintetizou-se tiocarbonatos contendo interessantes funcionalidades. Quando se utilizou cloroformiato de benzila e cloroformiato de 9-fluorenilmetila os correspondentes tiocarbonatos foram obtidos em rendimentos satisfatórios.

Ao término da síntese dos tiol ésteres, foi realizada a reciclagem do líquido iônico, onde observou-se que ele pode ser reutilizado até 3 vezes com perda mínima no rendimento da reação. Também foi realizado o trabalho de recuperação do catalisador CuO nano e o estudo de seu desempenho em nesta metodologia, com o passar dos ciclos. A recuperação do catalisador foi eficiente, uma vez que se mostrou efetivo até a 2ª recuperação.

Os tiol ésteres sintetizados por esta metodologia foram obtidos com rendimentos satisfatórios que variaram de 15 até 96%.

Palavras chave: tiol ésteres, óxido de cobre nanoparticulado, líquido iônico, microondas

ABSTRACT

In the present work, we developed a new synthetic methodology for the synthesis of thiol esters, starting from acid chloride, diorganyl disulfides and copper nanoparticle. In addition, we used ionic liquid as solvent and microwave irradiation. In this methodology, there is not involving the use of bases/reducing agents, characterizing the process environmentally sound. In addition, we used the diorganyl disulfides as starting material, which makes our approach attractive because it avoided the use of thiols that have unpleasant odors. Additionally, summed up thiocarbonates containing interesting features. When we used benzyl chloroformate and 9-fluorenylmethyl chloroformate the corresponding thiocarbonates were obtained in satisfactory yields.

At the end of the synthesis of thiol esters, was performed the recover of the ionic liquid, where we can observe that it can be reused up to 3 times with minimal loss in yield of the reaction. Was also carried out work on recycling the catalyst CuO nano and performance study for our methodology, over the cycles. The recovery of the catalyst was efficient, since it was effective until the 2nd cycle.

The thiol esters synthesized by this method were obtained with satisfactory yields ranging from 15 to 96 %.

Keywords: thiol esters, copper nanoparticle, ionic liquid, microwave

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do alcalóide da (+)-geissoschizina.....	2
Figura 2: Estrutura modelar dos tiol ésteres.....	3
Figura 3: Minas do Camaquã – Caçapava do Sul – RS.....	6
Figura 4: Líquidos iônicos comuns.....	12
Figura 5: Utilização de microondas na síntese de fármacos.....	17
Figura 6: Aplicação do campo elétrico em partículas carregadas.....	20
Figura 7: Materiais de partida adicionados no tubo antes de serem levados ao reator.....	38
Figura 8: Reação sendo levada ao reator de microondas.....	39
Figura 9: Comportamento da temperatura na reação.....	54
Figura 10: Ciclo catalítico proposto para a síntese dos tiol ésteres.....	60
Figura 11: Espectro de RMN ^1H (200 MHz) em CDCl_3 do composto 2b	62
Figura 12: Espectro do RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 do composto 2b	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Variação do tempo e da potência do microondas.....	50
Tabela 2: Variação dos Líquidos Iônicos e suas quantidades.....	51
Tabela 3: Variação da quantidade de óxido de cobre nanoparticulado na reação	52
Tabela 4: Síntese dos produtos 2a – j	56
Tabela 5: Síntese dos tiol ésteres 3a – g	59
Tabela 6: Estudo da reciclagem do líquido iônicos [pmim]Br.....	64
Tabela 7: Estudo da reciclagem do CuO nano.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

[bmim]BF₄ – tetraflórborato de 1-metil-3-butylimidazólio
[bmim]PF₆ – hexaflúorofosfato de 1-metil-3-butylimidazólio
[pmim]Br – brometo de 1-metil-3-pentylimidazólio
BSA – *N,O*-bis(trimetilsilil) acetamida
CBZ – benzilóxicarbonila
CC - cromatografia em coluna
CCD - cromatografia em camada delgada
CDCl₃ – clorofórmio deuterado
CH₂Cl₂ – dicloro metano
Cs₂CO₃ – carbonato de célio
CuO – óxido de cobre (II)
CuO nano – óxido de cobre (II) nanoparticulado
Cu(OAc)₂ – acetato de cobre (II)
Cy – ciclohexila
d - dubleto
dd - duplo dubleto
DCC – 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida
DMAP – 4-dimetilaminopiridina
DMF – dimetilformamida
DMSO – dimetil-sulfóxido
ee – excesso enantiomérico
EtOAc – acetato de etila
EtOH – etanol
FMOC – cloroformiato de 9-fluorenilmetila
GLP – gás liquefeito de petróleo
IBDA – iodobenzeno-diacetato
J - constante de acoplamento
KOAc – acetato de potássio
L.I – líquido iônico
m – múltiplo
M.O – microondas
MeCN - acetonitrila
MeOH – metanol
NMM – N-metil-morfolina
NMP -N-metil-2-pirrolidona
[Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ - cloreto de alil paládio (II) – dímero
p-TsOH – ácido *para*-toluenossulfônico

RMN ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de carbono treze
RMN ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s - singleto
t - tripleto
t.a - temperatura ambiente
THF - tetrahidrofurano
TMS - tetrametilsilano
 δ - deslocamento químico

SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
....	
1.1.Introdução e objetivos gerais.....	1
1.2 Objetivos específicos.....	4
2. Revisão Bibliográfica.....	5
2.1 Alguns aspectos sobre o elemento cobre.....	5
2.1.1 A descoberta do cobre.....	5
2.1.2 Obtenção do cobre.....	5
2.1.3 Aplicação e consumo mundial.....	6
2.1.4 Óxido de cobre nanoparticulado.....	7
2.1.5 Aplicabilidade sintética do CuO nano.....	7
2.2 Uso de líquidos iônicos como solventes em síntese orgânica.....	11
2.2.1 Aspectos gerais dos líquidos iônicos	11
2.2.2 Líquidos iônicos em síntese orgânica.....	13
2.3 Reações aceleradas por microondas.....	15
2.4 Alguns aspectos sobre a química de organocalcogênios....	20
2.4.1 Compostos organossulfurados.....	21
2.4.2 Métodos de preparação dos tiol ésteres.....	21
2.4.2.1 Síntese a partir de cloretos de ácido.....	22
2.4.2.2 Síntese a partir de ácidos carboxílicos.....	24
2.4.2.3 Síntese a partir de aldeídos.....	27
2.4.2.4 Síntese a partir de anidridos.....	28
2.4.2.5 Outros métodos.....	29
3. Parte Experimental.....	33
3.1 Materiais utilizados e equipamentos.....	33
3.1.1. Solventes e reagentes.....	33

3.1.2 Microondas.....	33
3.1.3 Rota-evaporadores.....	34
3.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	34
3.2 Preparação dos Líquidos iônicos.....	34
3.2.1 Síntese do Brometo de 1-metil-3-pentilimidazólio (57a).....	35
3.2.2 Síntese do tetrafluorborato de 1-metil-3-butylimidazólio (57b).....	35
3.2.3 Síntese do hexafluorofosfato de 1-metil-3-butylimidazólio (57c).....	36
3.3 Preparação dos dissulfetos.....	36
3.3.1 Procedimento geral para a síntese de dissulfetos.....	36
3.4 Preparação dos tiol ésteres (2a – 2j e 3a – 3g).....	36
3.4.1 Preparação do S-feniltiobenzoato (2a).....	36
3.4.2 Preparação do S-fenil-4-metilbenzoato (2b).....	39
3.4.3 Preparação do S-fenil-4- <i>tert</i> -etilbenzotioato (2c).....	40
3.4.4 Preparação do S-fenil-4-bromobenzotioato (2d).....	40
3.4.5 Preparação do S-fenil-2-clorobenzotioato (2e).....	40
3.4.6 Preparação do S-fenil-2,2-dicloroetanotioato (2f).....	41
3.4.7 Preparação do S-fenil-etanotioato (2g).....	41
3.4.8 Preparação do S-fenil-2,2-dimetilpropanotioato (2h).....	41
3.4.9 Preparação do O-benzil-S-fenil-carbonotioato (2i).....	42
3.4.10 Preparação do O-(9H-fluoreno)-metil-S-feniltiocarbonato (2j).....	42
3.4.11 Preparação do S-metóxfenil-4-metilbenzotioato (3a).....	43
3.4.12 Preparação do S- <i>p</i> -toluil-4-metilbenzotioato (3b).....	43
3.4.13 Preparação do S- <i>p</i> -clorofenil-4-metilbenzotioato (3c).....	44
3.4.14 Preparação do S-4-clorobenzoil-4-metilbenzotioato (3d)..	44
3.4.15 Preparação do S-piridin-2-il-4-metilbenzotioato (3e).....	44
3.4.16 Preparação do S-etil-4-metilbenzotioato (3f).....	45
3.4.17 Preparação do S-isopropil-4-metil-benzotioato (3g).....	45
3.5 Recuperação do Líquido Iônico.....	45
3.6 Recuperação do CuO nano.....	46

4. Apresentação e discussão de resultados.....	47
4.1 Preparação dos tiol ésteres.....	47
4.2 Estudo da recuperação do Líquido Iônico.....	63
4.3 Estudo da recuperação do CuO nano.....	64
4.4 Síntese de outros cacogenol ésteres.....	65
4.5 Síntese a partir de anidridos.....	66
5. Considerações finais e conclusões.....	67
6. Referências bibliográficas.....	69
7. Anexos.....	84

1. Introdução

1.1 Introdução e objetivos gerais

Grandes avanços na química de compostos organoenxofre vêm sendo realizados nas últimas décadas. Esses compostos podem atuar como reagentes úteis e versáteis tanto em síntese orgânica¹ bem como em catálise assimétrica.²

Compostos organossulfurados desempenham papéis fundamentais em processos biológicos, basta considerar como exemplo a cisteína, um importante aminoácido codificado pelo código genético, sendo, portanto um dos componentes das proteínas dos seres vivos. Estes compostos atuam, também, como terapêuticos, que variam de agentes anti-virais³ e anti-câncer⁴ a suplementos alimentares naturais.⁵ Em nosso cotidiano, pode-se encontrar organossulfurados nos detergentes, adoçantes e no gás de cozinha, onde o mercaptano, um tiol, é adicionado proporcionando o odor desagradável característico quando há vazamento, já que os demais constituintes do GLP são inodoros.

Além disso, o enxofre como integrante da dieta é um elemento essencial na nutrição humana, desempenhando funções na prevenção de problemas relacionados ao sistema locomotor bem como na formação do coágulo sanguíneo.⁶

Por outro lado, os calcogenol ésteres despertaram o interesse dos químicos orgânicos desde a descoberta dos processos de acilação enzimática que ocorrem na natureza, como no caso da coenzima A. Esses compostos são conhecidos genericamente com o nome abreviado de tiol-, telurol- e selenol ésteres, contendo enxofre, telúrio ou selênio na estrutura, respectivamente.⁷ Esta classe de organo calcogênios são importantes intermediários em muitas transformações orgânicas. Eles vêm sendo usados como precursores de radicais acila⁸ e ânions,⁹ suaves reagentes na transferência de grupamento acila,¹⁰ intermediários na síntese de cetonas¹¹ e em reações assimétricas do tipo aldol.¹² Além das aplicações sintéticas, estes compostos também têm atraído considerável atenção na síntese e investigação de novos materiais moleculares, especialmente para condutores ou semicondutores e para cristais líquidos.¹³

Aplicações desta classe de compostos tem sido expandida na síntese de proteínas por ligação química de calcogenol-ésteres¹⁴ como também como substratos que suportam fácil e eficiente descarboxilação radicalar na síntese do alcalóide (+)-geissoschizina (Figura 1).¹⁵

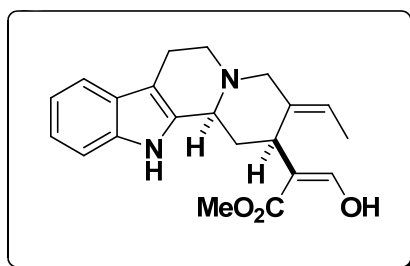


Figura 1. Estrutura do alcalóide da (+)-geissoschizina

Portanto, um método conveniente para a síntese destes compostos com reagentes estáveis, sob condições neutras, ainda é requerido.¹⁶ Tíol ésteres podem ser preparados por reação de haletos de acila com tíóis.¹⁷ Ácidos carboxílicos também são transformados em tíol ésteres por reação com DCC e DMAP em quantidade catalítica e posterior uso do tíol.¹⁸ Anidridos de ácido também podem formar tíol ésteres, utilizando tíol e uma base para formar o ânion tiolato.¹⁹

Neste contexto sais nanoestruturados de metais de transição vêm emergindo como uma alternativa eficaz no campo da catálise sendo utilizados principalmente na formação de ligações C-N, C-O, C-S e C-Se.²⁰ Isto ocorre, devido sua ampla superfície de contato e estrutura morfológica reativa. Nos últimos anos, métodos sintéticos que usam Óxido de Cobre nanoparticulado vêm atraindo a atenção dos pesquisadores, haja visto o grande potencial do átomo de Cobre em reações de catálise. Recentemente, foi publicado em nosso grupo de pesquisa²¹ a síntese de selenol ésteres partindo de disselenetos de diorganoíla e cloretos ácidos, tendo o óxido de cobre nano como catalisador e KOH como agente redutor. Da mesma forma, foi promovida a síntese de dicalcogenetos orgânicos, utilizando

haletos de organoflúor e o átomo de calcogênio elementar, em presença de uma base e óxido de cobre nano como catalisador.²²

Atualmente, há uma preocupação por parte dos cientistas em substituir os solventes convencionais usados nas reações por solventes que tenham um menor impacto ambiental. Nesse contexto, os líquidos iônicos vêm emergindo como uma alternativa satisfatória,²³ devido as suas peculiaridades tais como:

- Estabilidade térmica;
- Não volatilidade;
- Não inflamabilidade;
- Solubilidade tanto em solventes orgânicos como inorgânicos;
- Reciclabilidade;

Adicionalmente, a preparação desses compostos deveria vir acompanhada de uma rota sintética direta e que utilizasse dissulfetos como materiais de partida, de modo a permitir a preparação de uma grande diversidade estrutural de tiol ésteres, por uma rota direta e atraente evitando o uso de tióis. A estrutura geral dos tiol ésteres preparados está mostrada na Figura 2.

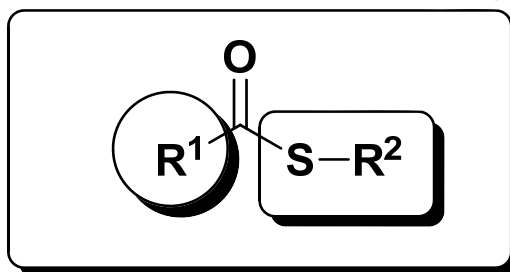


Figura 2. Estrutura modular dos tiol ésteres

A fim de promover uma síntese de baixo tempo reacional, planejou-se o uso de radiações de microondas como alternativa ao aquecimento convencional. Esse tipo de radiação promove um aquecimento direto nas moléculas dos reagente, o que não acontece em se tratando de aquecimento convencional, já que é

necessário o uso de banhos de óleos. Dessa forma, reações realizadas sob irradiação de microondas possuem um tempo reacional menor em relação as realizadas sob aquecimento convencional, além de diminuir a formação de subprodutos.²⁴

Tendo em vista as importantes aplicações de compostos organossulfurados, tanto em relação as suas atividades biológicas, quanto na sua aplicabilidade sintética, objetivou-se neste trabalho a síntese de tiol ésteres. A fim de se promover uma rota sintética eficiente, nossa metodologia consiste na síntese dessa classe de compostos, utilizando cloretos de ácido e dissulfetos de diorganoíla além do CuO nano como catalisador da reação e o líquido iônico brometo de 1-metil-3-pentilimidazólio [pmim]Br como solvente sob aquecimento de microondas. Tanto o CuO nano quanto o [pmim]Br são fontes recicláveis e para tanto a recuperação dessa fonte e o estudo de seu impacto sobre o rendimento das reações também foram objetivos deste trabalho.

1.2 Objetivos específicos

- Aperfeiçoar diversos parâmetros de condições reacionais, tais como tempo, quantidade de catalisador, quantidade de líquido iônico, temperatura, potência do microondas.
- Sintetizar uma série de tiol ésteres, após definidas as melhores condições reacionais.
- Testar essa metodologia para a síntese de moléculas que atuem como grupos protetores de enxofre (CBZ, Fmoc).
- Expandir essa técnica para compostos de selênio e telúrio.
- Promover a reciclabilidade do líquido iônico, fazendo com que ele seja reutilizado diversas vezes, acompanhando os rendimentos dessas reações.
- Promover a reciclabilidade do CuO nano e avaliar sua atividade após a reciclagem .
- Evitar o uso de bases como agentes redutores.
- Promover a caracterização dos compostos por RMN ¹H e ¹³C.

2. . Revisão Bibliográfica

2.1 Alguns aspectos sobre o elemento cobre

2.1.1. A descoberta do cobre

O cobre nativo foi um dos primeiros metais usados pelo homem, sendo descoberto por volta de 8000 a.C.²⁵ Em 5000 a.C. já se realizava a fusão e refinação do Cobre a partir de óxidos como a malaquita e azurita. Os primeiros indícios de utilização do ouro não foram vislumbrados até 4000 a.C. Descobriram-se moedas, armas, utensílios domésticos sumérios de cobre e bronze de 3000 a.C., assim como egípcios da mesma época, inclusive tubos de cobre. Os egípcios também descobriram que a adição de pequenas quantidades de estanho facilitava a fusão do metal e aperfeiçoaram os métodos de obtenção do bronze.²⁶

2.1.2. Obtenção do cobre

O cobre nativo é encontrado comumente, nas zonas oxidadas dos depósitos de cobre, associado a cuprita (Cu_2O), a malaquita ($\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$) e a azurita ($\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$) bem como pode ser encontrado na calcopirita (CuFeS_2), sulfeto duplo de ferro e cobre.²⁵

O Chile é o maior produtor mundial de cobre, sendo sua produção correspondente a cerca de um terço da produção mundial desse minério²⁶. Por outro lado, o Brasil ocupa a 15ª posição neste ranking. No Brasil, o cobre não provém de jazidas de cobre nativo. As ocorrências são esporádicas, sem qualquer regularidade e volume. O metal é obtido de compostos diversos, que se distribuem pelos estados, formando concentrações que chegam a constituir reservas apreciáveis. As principais jazidas estão localizadas na Bahia no município de Jaguarari; em Itapeva, estado de São Paulo e em Caçapava do Sul, estado do Rio Grande do Sul, onde se encontra a jazida denominada Minas do Camaquã (Figura 3).²⁷



Figura 3: Minas do Camaquã – Caçapava do Sul – RS.

2.1.3 Aplicação e consumo mundial

Enquanto que na antiguidade o cobre era empregado em armas e utensílios, à medida que se processou o desenvolvimento industrial, suas qualidades tornaram-no um material de aplicações diversificadas. É um ótimo condutor de calor e eletricidade (superado somente pela prata), tendo uso extenso - cerca de 60% da produção em fios elétricos (transmissão de energia, geradores, fios e cabos telegráficos, telefones, iluminação etc.). Além disso, é fácil de ser trabalhado e é resistente às intempéries (usado por isso em coberturas para tetos). Seus sais são empregados na agricultura como fungicidas . Países de relevância econômica, tais como China, Estados Unidos, Japão, Alemanha, Coreia do Sul, Itália, Rússia e França

estão entre os principais usuários deste metal, cujo consumo anual chegou a mais de 22 milhões de toneladas em 2005 . A participação do cobre na conservação de recursos, na redução de resíduos, na eficiência energética, na diminuição dos efeitos nas mudanças climáticas, na reciclagem e no aumento dos ciclos de vida de diversos produtos faz deste metal uma peça-chave no desenvolvimento econômico da humanidade.²⁶

2.1.4 Óxido de cobre nanoparticulado

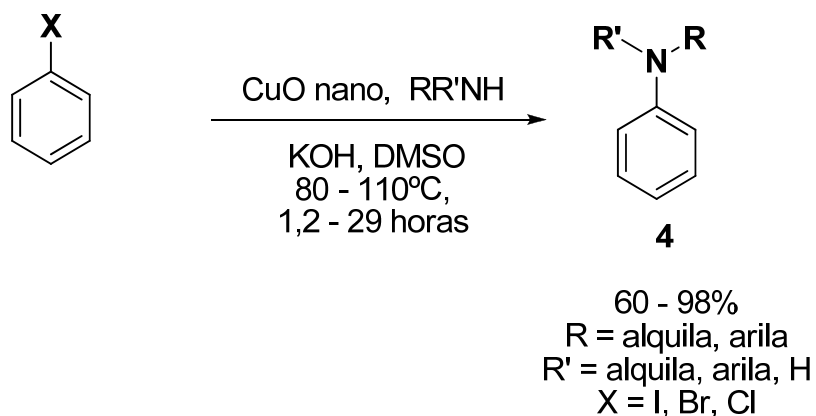
A nanotecnologia é a ciência que estuda partículas e interfaces com dimensões extremamente pequenas, na ordem de um a cem nanômetros. Nanopartículas apresentam uma grande área superficial e, frequentemente, apresentam propriedades mecânicas, ópticas ou químicas distintas de partículas e superfícies macroscópicas.²⁸ Além disso, estruturas nanomoleculares podem sofrer diversos tipos de reações, podendo inclusive, apresentar funcionalidades orgânicas.²⁹ Por outro lado, sais de metais de transição nanoparticulados podem ser utilizados como catalisadores em síntese orgânica, levando a formação de produtos em baixos tempos reacionais e sendo facilmente recuperados e reutilizados.²⁰

Reações de catálise heterogênea em nano escala oferecem grande superfície de contato e baixos sítios de coordenação, o que torna essas reações de grande atividade catalítica. Entretanto, devido ao desenvolvimento desse tipo de tecnologia ser recente, a investigação dessa classe de catalisadores em síntese ainda é uma área em expansão. Dentre esses catalisadores, o óxido de cobre nanoparticulado (tamanho da partícula 33 nm, área superficial 29 m²/g) surge como uma boa alternativa para diversas reações de catálise^{21, 22}, tendo em vista as já conhecidas propriedades catalíticas do metal cobre.³⁰

2.1.5 Aplicabilidade sintética do CuO nano

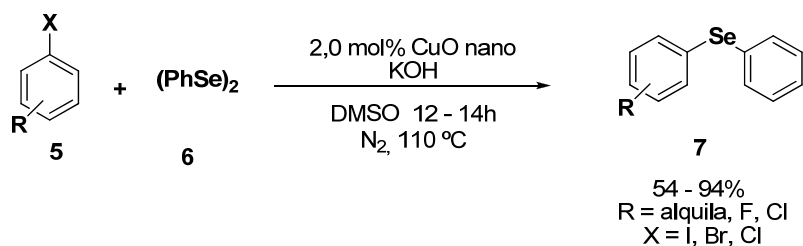
Graças às vantagens do uso de catalisadores nanoestruturados, muitos pesquisadores vêm estudando-os em diversas reações conhecidas, e um dos sais que vem sendo mais utilizados é o óxido de cobre nano. Em 2007, Punniyamurthy e

colaboradores,³¹ descreveram o uso de óxido de cobre nano como catalisador de uma reação de acoplamento para a síntese de aminas aromáticas **4**, utilizando um haleto aromático e uma amina, bem como 1 equivalente de KOH e DMSO como solvente desta reação, como mostra o Esquema 1. Ao final do ciclo catalítico, o óxido de cobre nano foi recuperado e utilizado em reações subsequentes e os produtos obtidos em rendimentos satisfatórios.



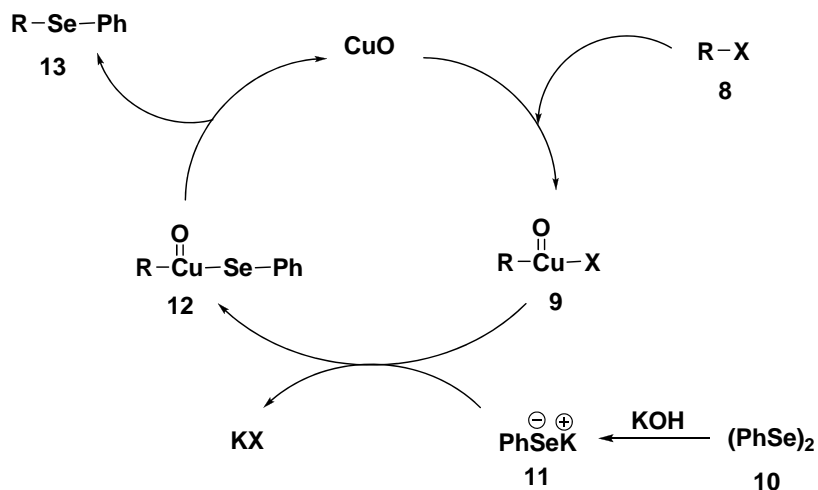
Esquema 1

O CuO nano também vêm se mostrando um catalisador versátil para a síntese de compostos organo calcogenados. Por exemplo, a síntese de selenetos de diarila **7** foi promovida a partir de haletos de arila e disselenetos de diarila, utilizando KOH como agente clivante do dicalcogeneto e DMSO como solvente³² em rendimentos que variaram de 54 a 94 % (Esquema 2).



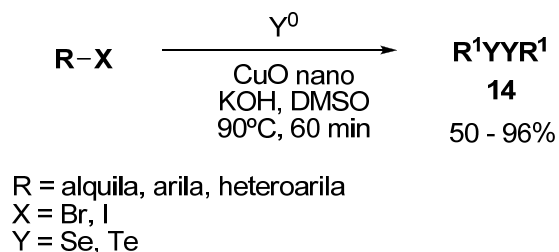
Esquema 2

Neste trabalho, os autores propuseram que o disseleneto de difenila **10** é clivado pelo KOH formando o ânion selenolato **11**. O CuO nano, por sua vez, se insere oxidativamente entre o átomo de halogênio e o grupamento aromático do haleto **8** formando a espécie **9**. O selenolato gerado **11** se liga a espécie **9** pelo átomo de cobre eliminando um sal do halogênio e formando o intermediário **12**, que sofre uma eliminação redutiva, gerando o seleneto **13** e regenerando o CuO nano no ciclo catalítico (Esquema 3).



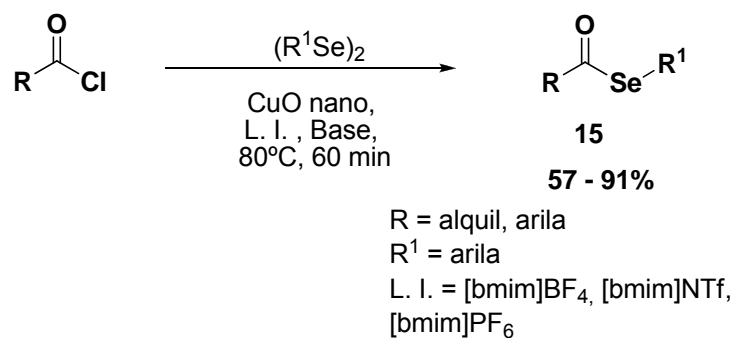
Esquema 3

Recentemente, Braga e colaboradores²² utilizaram o CuO nano para promover a oxidação de átomos de calcogênio elementar. Neste trabalho, foi realizada a síntese “one pot” de disselenetos e diteruretos de diarila e dialquila **14**, partindo-se de selênio e telúrio elementar, respectivamente e haletos orgânicos, além do CuO nano e de KOH como agente redutor, como mostra o Esquema 4. Os dicalcogenetos foram obtidos em bons rendimentos em até 1 hora de reação.



Esquema 4

Braga et. al.²¹ também realizaram a síntese de selenol ésteres utilizando CuO nano como catalisador. Partindo-se de cloretos de ácidos e disselenetos de diorganoíla. Os selenol ésteres **15** foram obtidos em elevados rendimentos (Esquema 5). Para tanto, o uso de bases que atuaram como agentes redutores dos disselenetos se fizeram necessárias. Neste trabalho, além do uso do CuO nano, outra fonte renovável foi utilizada: Líquidos iônicos foram utilizados em substituição a outros solventes orgânicos convencionais. Dessa forma, além de se promover a síntese de uma série de selenol ésteres, realizou-se a recuperação do catalisador e do líquido iônico utilizados na reação.



Esquema 5

2.2. Uso de líquidos iônicos como solventes em síntese orgânica

2.2.1. Aspectos gerais dos líquidos iônicos

Os princípios de Química Verde (*Green Chemistry*) vêm sendo introduzidos a fim de eliminar ou reduzir o impacto de produtos químicos no meio ambiente.³³ Uma parte da química verde trata de substituir solventes agressivos ao meio ambiente por outros que tenham um impacto menor.³⁴ Dessa forma, líquidos iônicos vêm emergindo como uma poderosa alternativa de solvente em síntese orgânica. Esses compostos são uma classe de solventes não convencionais que possuem propriedades físicas e químicas singulares. Esses solventes são compostos por íons e também podem ser chamados de sais fundidos.³⁵ Em geral, esses sais fundidos contém uma carga positiva e uma carga negativa. Dentre as vantagens do uso de L.I em síntese pode-se destacar:

- Grande estabilidade térmica (de -96° C até ~ 200 °C);
- Capacidade de se dissolver tanto em solventes orgânicos como em solventes inorgânicos;
- Não inflamabilidade;

- Não volatilidade;
- Reciclabilidade
- Alto poder de solvatação
- Diminuição dos tempos reacionais

Este último item, do ponto de vista da química verde, é o mais relevante, uma vez que seu uso pode diminuir o uso de outros solventes tóxicos utilizados em síntese. Além disso, suas aplicações ultrapassam a barreira da química orgânica, tendo importantes aplicações nas áreas de eletroquímica, físico química, biocatálise, bioquímica e química analítica.³⁶

A parte catiônica dos L.I, geralmente são os cátions imidazol, amônio, piridíneo, pirrolidíneo, fosfônio e derivados de enxofre. Os ânions geralmente são de origem inorgânica, mas podem ser ânions de origem orgânica, como exemplos, haletos (Cl, Br, I), tetracloroaluminato (AlCl_4), tetrafluorborato (BF_4), hexafluorofosfato (PF_6), trifluoroacetatos, acetatos, lactatos e dicianamidas.^{36,37} A Figura 4 mostra os líquidos iônicos mais comuns, sendo que alguns deles comercialmente disponíveis.

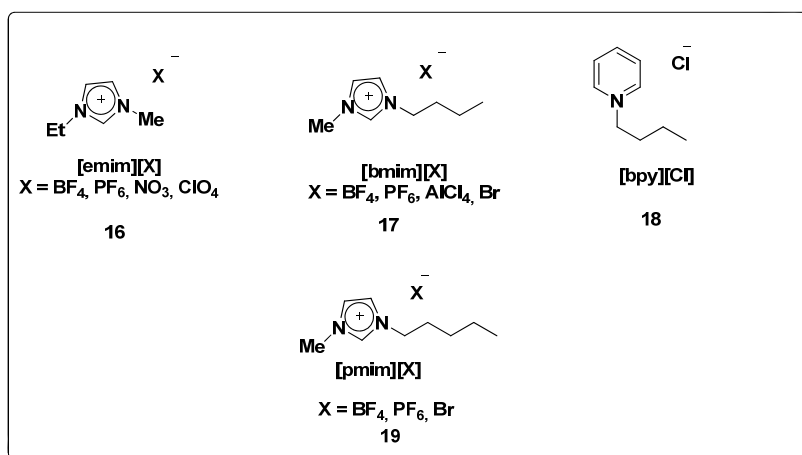
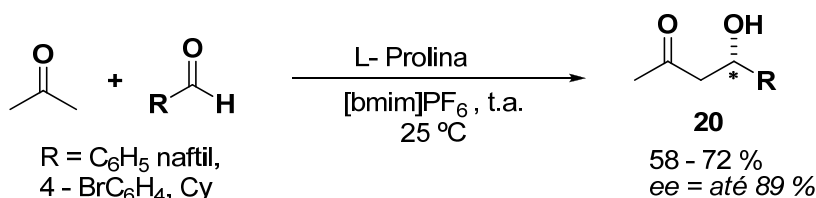


Figura 4: Líquidos iônicos comuns.

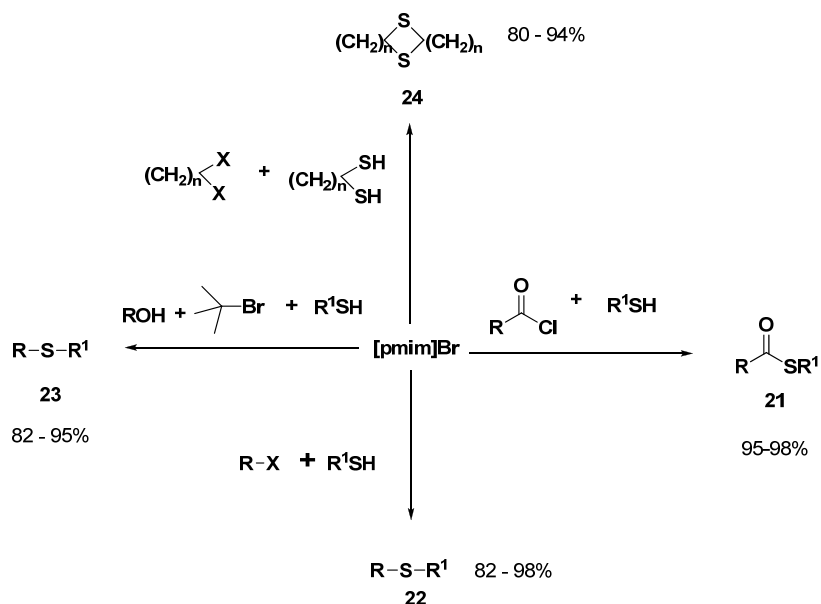
2.2.2 Líquidos iônicos em síntese orgânica

Devido a suas propriedades citadas anteriormente, os líquidos iônicos vêm cada vez mais despertando a atenção de químicos orgânicos por ser uma alternativa ecologicamente favorável e sinteticamente eficiente. Assim, diversos trabalhos vêm sendo publicados nos últimos 15 anos, onde se faz a substituição de solventes convencionais e agressivos ao meio ambiente, por líquidos iônicos, que possuem grande estabilidade térmica e são capazes de serem reciclados para uso posterior. Além disso, essa classe de solventes possui grande versatilidade em síntese, uma vez que pode ser empregada em vários tipos de reações. Utilizou-se, por exemplo, o líquido iônico [bmim]PF₆ como solvente para uma reação de adição aldólica entre um aldeído e uma cetona, utilizando *L*-prolina como o organocatalisador indutor da quiralidade,³⁸ gerando os produtos de aldol **20** em bons rendimentos e com elevados ee (Esquema 6).



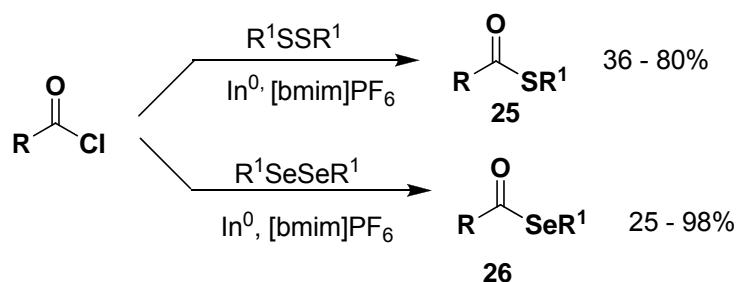
Esquema 6

Em 2005, Ranu e col.³⁹ promoveram a síntese de diversos compostos organossulfurados em L.I., como por exemplo, sulfetos de diorganoíla, tiol ésteres e ditianas. Utilizando [pmim]Br, os produtos **21**, **22**, **23** e **24** foram obtidos em elevados rendimentos, mostrando a versatilidade desse líquido iônico em reações de formação de ligações C-S (Esquema 7). Por outro lado, o uso de tióis como materiais de partida é uma desvantagem desta reação, uma vez que esses compostos possuem odores extremamente desagradáveis, sendo, assim de difícil manipulação.⁴⁰



Esquema 7

Devido a grande versatilidade dos líquidos iônicos, nosso grupo de pesquisa também passou a ter como alvo de estudo, reações com o uso desses compostos a fim de removê-las dos sistemas reacionais e reutilizá-las para reações seguintes. Como foi mostrado no Esquema 5, os líquidos iônicos aliados ao óxido de cobre nanoparticulado, são excelentes solventes para a formação de selenol ésteres.²¹ Recentemente, Braga e colaboradores⁴¹ mostraram que tiol **25** e selenol ésteres **26** podem ser sintetizados pela adição de um calcogenolato de índio a um cloreto ácido, onde o [bmim]PF₆ se mostrou o melhor líquido iônico para essa transformação (Esquema 8).



Esquema 8

2.3 Reações aceleradas por microondas

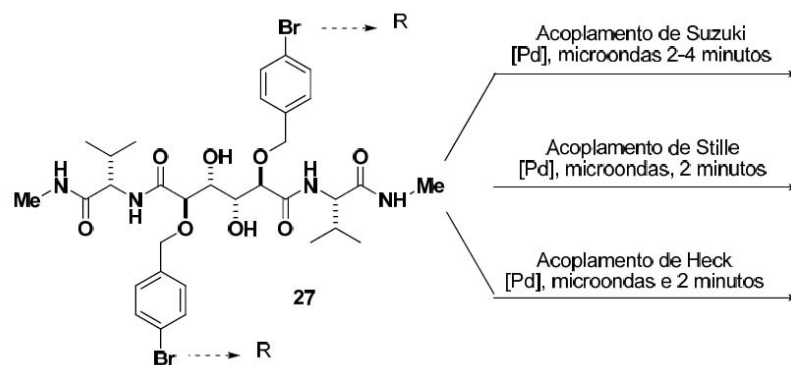
A irradiação de microondas é uma forma de energia eletromagnética que se encontra na faixa de 300 a aproximadamente 300.000 megahertz (MHz) de frequência. Esta energia consiste em um campo elétrico e magnético, através da qual apenas o campo elétrico transfere energia para aquecer a substância.⁴² Diferentemente dos aquecimentos convencionais, o aquecimento por microondas leva a temperatura desejada em poucos segundos.

A irradiação de microondas vem tendo um interesse crescente como modo de aceleração de reações em laboratório, em substituição aos métodos tradicionais. Este método vem sendo aplicado com muito sucesso desde 1985,^{24b} como fonte de energia eficiente em reações orgânicas. Além de diminuir os tempos reacionais, vários autores vêm obtendo ótimos rendimentos e reações mais limpas, uma vez que se diminui a formação de subprodutos.⁴³ Esta técnica possibilita também, que muitas reações sejam realizadas sem a presença de solventes, o que pode ser uma grande vantagem, principalmente com a diminuição de resíduos e de toxicidade.

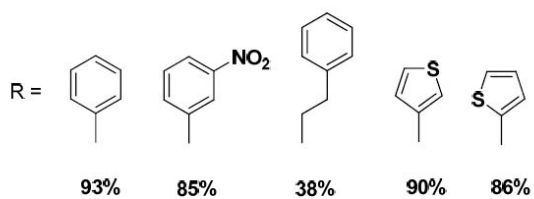
Na última década, houve um avanço considerável na utilização de microondas em síntese orgânica. Reações de acoplamento catalisadas por paládio como, por exemplo, reações de Heck,⁴⁴ Suzuki,⁴⁵ Stille⁴⁶ e Sonogashira,⁴⁷ tanto em solução como em fase sólida, foram testadas com aquecimento em

microondas, com curtos tempos reacionais e fornecendo os produtos correspondentes em ótimos rendimentos.

A utilização dessa técnica na área da química medicinal emerge como um importante método de obtenção de compostos com potencial farmacológico, uma vez que diminuindo-se os tempos reacionais, pode-se ter acesso a esses fármacos mais rapidamente. Na Figura 5, pode-se observar a obtenção de uma série de inibidores de proteases do HIV -1, utilizando-se um único precursor bromado **27**, através de reações catalisadas por paládio e aceleradas por microondas. Estes derivados foram sintetizados com o intuito de se avaliar o potencial desses inibidores com a modificação da cadeia lateral, bem como melhorar as suas propriedades farmacocinéticas. Vários substituintes, com propriedades físicas diferentes, foram acopladas na posição *para* dos grupamentos benzilóxi, através de acoplamentos de Suzuki, Stille e Heck, acelerados por microondas.⁴⁸



Produtos de Suzuki



Produtos de Stille

Produto de Heck

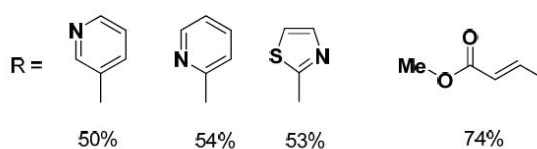
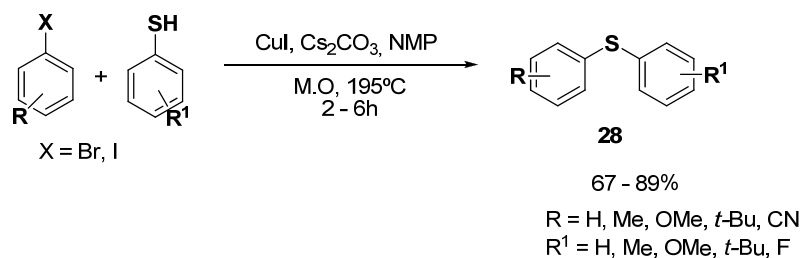


Figura 5. Utilização de microondas na síntese de fármacos.

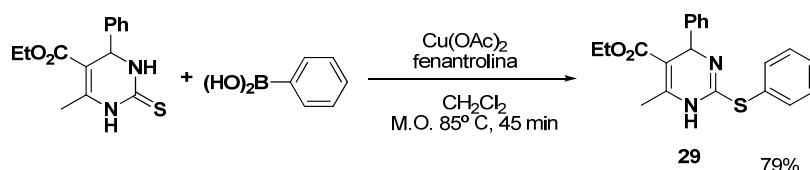
Reações aceleradas por microondas utilizando sais de cobre como catalisadores também vêm sendo largamente estudadas. No Esquema 9, pode-se observar a reação de formação de diaril tioéteres que são blocos de construção para a formação de diversos fármacos, como anti-histamínicos.⁴⁹ Os

autores mostraram que o cobre no estado de oxidação (I) é um catalisador muito eficiente para o acoplamento de tiofenóis com iodetos de arila, sob irradiação de microondas.



Esquema 9

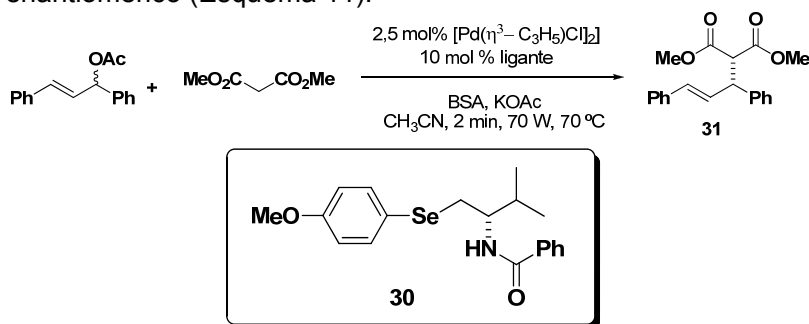
Kappe e Lengar⁵⁰ vêm elucidando a versatilidade do microondas na fenilação do enxofre da tiouréia. Utilizando tiouréia e ácido fenilborônico como substratos e acetato de cobre (II) como catalisador e sob irradiação de microondas, o produto **29** foi obtido com elevados rendimentos em tempos reacionais de menos de 1 hora, quando em aquecimento convencional levava-se 4 horas para se obter um rendimento similar (72%) (Esquema 10).



Esquema 10

Nosso grupo de pesquisa⁵¹ sintetizou uma ampla variedade de β – seleno amidas, derivadas de *L*-aminoácidos e empregou-as como ligantes quirais em reações de substituição alílica assimétrica aceleradas por microondas.⁵¹ Nestas reações, o ligante em destaque **30** forneceu o respectivo produto de

alquilação (*R*) em 91% de rendimento e em 94 % de excesso enantiomérico (Esquema 11).



Esquema 11

Reações aceleradas por microondas utilizando líquidos iônicos como solventes são uma alternativa ainda mais interessantes do ponto de vista sintético tendo em vista as inúmeras vantagens do uso de L.I já citadas anteriormente. As temperaturas são rapidamente atingidas nesse tipo de reação e muitas vezes, o seu controle se torna bastante difícil, uma vez que líquidos iônicos têm uma grande capacidade de absorver a radiação de microondas. Isto ocorre, porque o campo elétrico da irradiação proveniente do microondas entra em contato com as moléculas do líquido iônico, que por sua vez, são carregadas positiva e negativamente.^{24b} Isto faz com que elas acelerem sua velocidade de colisão, convertendo a energia cinética em energia térmica (Figura 6).

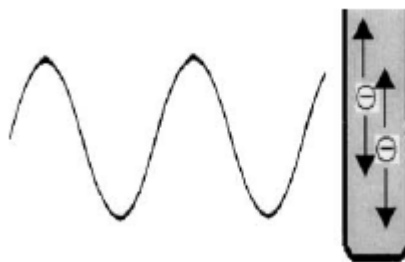
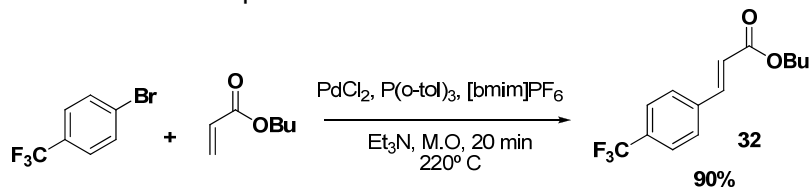


Figura 6: Aplicação do campo elétrico em partículas carregadas.

Diversos pesquisadores vêm fazendo uso da combinação entre irradiação de microondas e líquidos iônicos. Recentemente, a reação de Heck foi promovida em microondas utilizando [bmim]PF₆ como solvente. Aromaticidades de olefinas terminais pobre de elétrons ocorreram rapidamente com rendimentos bons a excelentes, usando cloreto de paládio como catalisador (Esquema 12).⁵² Como exemplo, a arilação do butil acrilato **32**, foi executada em apenas 20 minutos no microondas a 220 °C.



Esquema 12

2.4 Alguns aspectos sobre a química de organocalcogênios

A partir da década de 30, os compostos organocalcogenados começaram a despertar a atenção dos químicos orgânicos em virtude da descoberta de suas aplicações sintéticas e de suas propriedades biológicas.⁵³ Os átomos de

calcogênios são facilmente introduzidos e eliminados de moléculas orgânicas e apresentam propriedades específicas, tais como estabilização de carbocátions e carbânions gerados nos átomos de carbono aos quais estão ligados. Assim, eles são amplamente utilizados como intermediários em síntese orgânica, tornando essas espécies úteis à síntese de substratos e moléculas funcionais complexas.⁵⁴ Dada à importância dessa classe de compostos, destacam-se abaixo algumas propriedades dos compostos organossulfurados, que serão o foco do trabalho.

2.4.1 Compostos organossulfurados

O enxofre é conhecido desde a antiguidade. No século IX a.C. Homero já recomendava o uso de enxofre para tratamento de doenças. Aproximadamente no século XII, os chineses inventaram a pólvora, uma mistura explosiva de nitrato de potássio (KNO_3), carbono e enxofre. O enxofre é encontrado em muitas substâncias naturais.⁵⁵ Este fato despertou o interesse dos químicos para o desenvolvimento de compostos com esse elemento e com isso foram descobertas várias propriedades importantes dos compostos organoenxofre. Dentre essas propriedades, pode-se destacar a relativa facilidade com que o átomo de enxofre estabiliza carga negativa,⁵⁶ bem como a carga positiva em um átomo de carbono em posição α .

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

2.4.2 Métodos de preparação dos tiol ésteres

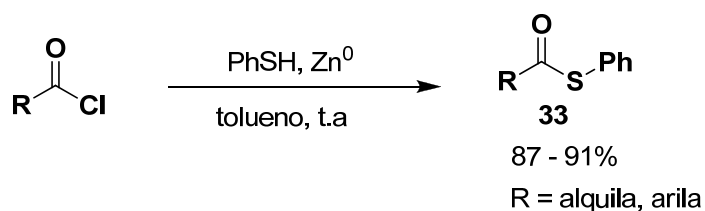
A maioria dos métodos de obtenção de tiol ésteres também podem ser empregados para a obtenção de selenol e telurol ésteres. Estes métodos podem ser classificados com base nos materiais de partida. Por isso, serão discutidos os métodos para obter estes calcogenol ésteres empregando como materiais de partida comuns, os cloretos de acila, em seguida os ácidos

carboxílicos, aldeídos e anidridos. Também será abordado um tópico com métodos diversos, onde se encontram os substratos de outras classes, que levam aos calcogenol ésteres.

2.4.2.1 Síntese a partir de cloretos de ácido

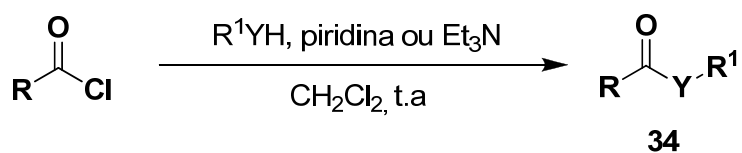
Uma variedade de métodos para a preparação de tiol- e selenol ésteres vêm sendo desenvolvidas. Entre estes, os métodos mais gerais são os de acilação de calcogenóis (RYH) e seus sais (RYM) – quer sejam de metais alcalinos ou alcalinos terrosos utilizando-se haletos de acila.

Tiol ésteres **33** foram obtidos em excelentes rendimentos pela simples adição de tiofenol no cloreto de ácido apropriado na presença de zinco ativado (Esquema 13).⁵⁷



Esquema 13

Alternativamente, podem ser usados calcogenóis (RYH, Y = S, Se) e aminas, como a trietilamina ou piridina. As espécies de calcogenolatos (RY⁻) foram geradas *in situ*, tendo-se a trietilamina ou piridina protonada como contra íon, que reagem com os haletos de acila fornecendo os calcogenol ésteres **34** em bons rendimentos (Esquema 14).^{7, 10 a, 58}



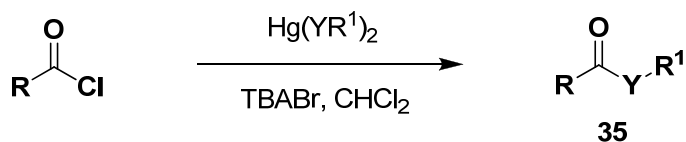
R, R¹ = alquila, arila

Y = S
60 - 86%

Y = Se
45 - 87%

Esquema 14

Calcogenol ésteres **35** foram preparados por Silveira e col.¹⁶ através da reação de *bis*-organocalcogênio mercuriais com haletos de acila, utilizando-se brometo de tetrabutilamônio como catalisador (Esquema 15).



R = alquila, arila

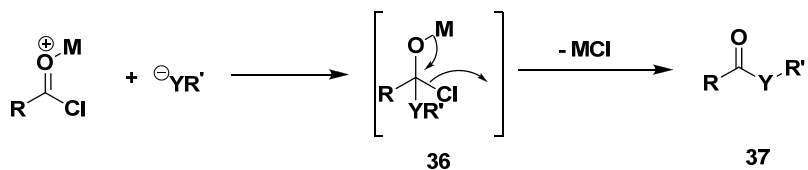
Y = S
R¹ = Et = 99%
t-Bu = 66%

Y = Se
R¹ = Ph = 63 - 99%

Esquema 15

De uma maneira geral, a reação de obtenção de calcogenol ésteres a partir de cloretos de ácidos acontece como normalmente ocorrem as reações de adição à carbonila. Inicialmente, a espécie nucleofílica adiciona-se ao carbono *sp*², formando um intermediário tetraédrico **36**. Este intermediário leva

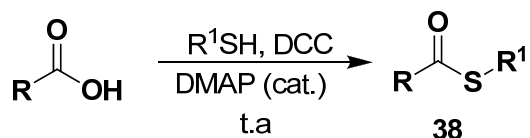
ao produto **37**, após a saída do íon cloreto. Adicionalmente, ainda é possível discutir a ativação da carbonila através da complexação de metais com o oxigênio acílio, aumentando assim o caráter eletrofílico, como mostrado no Esquema 16.



Esquema 16

2.4.2.2 Síntese a partir de ácidos carboxílicos

Tiol ésteres **38**, podem ser obtidos a partir da reação de ácidos carboxílicos e tiol, com um agente de condensação como DCC sob catálise nucleofílica de DMAP (4-dimetilaminopiridina),⁵⁹ como mostrado no Esquema 17.



50 - 84%

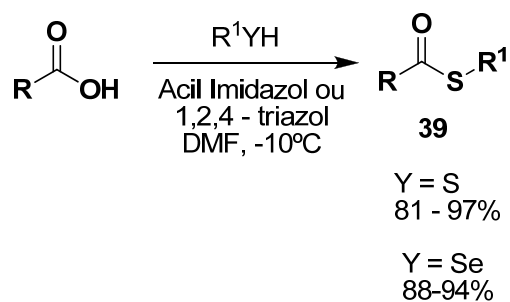
R = alquila, arila

R¹ = alquila, fenila

Esquema 17

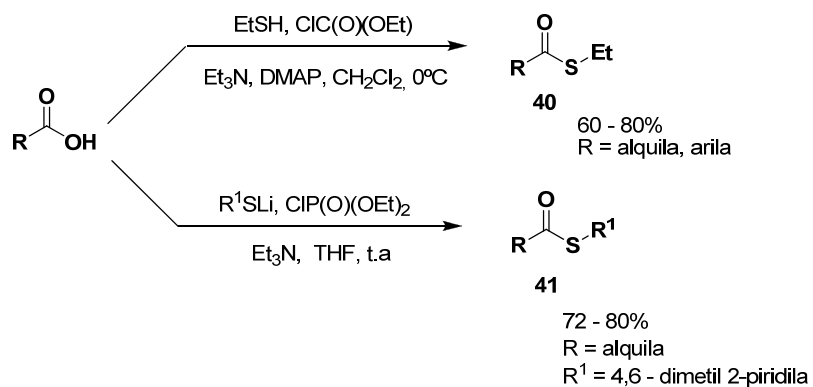
Calcogenol ésteres **39** foram obtidos por Gais e col., em bons rendimentos⁶⁰ através de reação de acil imidazol ou acil

1,2,4-triazol e o ácido carboxílico apropriado, com adição de um calcogenol (Esquema 18).



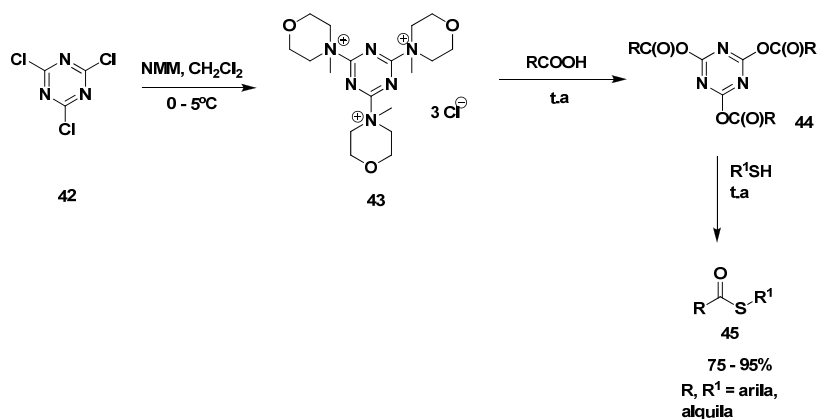
Esquema 18

Outra forma de tornar os ácidos mais reativos a substituição é transformando a hidroxila em um grupamento abandonador mais eficiente, tais como carbonatos e anidridos mistos de fósforo.⁶¹ Assim, quando o ácido é tratado com cloroformiato de etila em presença de Et₃N/DMAP e EtSH em diclorometano, o tiol éster **40** é obtido em rendimentos de 60 – 80%.^{61a} Com clorofosfato de dietila, obtêm-se os derivados correspondentes, que, *in situ* ou depois de isolados, reagem com o ânion do tiol gerando os tiol ésteres **41** com rendimentos de 72 – 80% (Esquema 19).^{61b}



Esquema 19

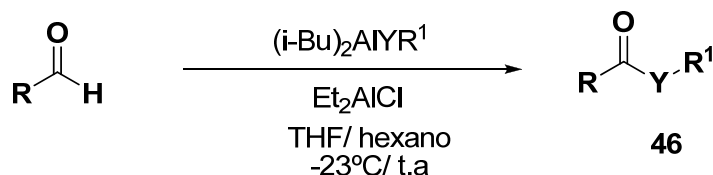
Tiol ésteres podem ser sintetizados a partir de ácidos carboxílicos através do uso de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (cloreto cianúrico) **42** sob posterior tratamento com *N*-metilmorfolina para a formação do intermediário **43** que, irá ativar o grupamento ácido carboxílico formando o intermediário **44**, o qual sofre reação com o tiol para formar o tiol éster **45** (Esquema 20).⁶²



Esquema 20

2.4.2.3 Síntese a partir de aldeídos

Os aldeídos, sejam eles aromáticos ou alifáticos, reagem com calcogenolatos orgânicos (S, Se, Te) de diisobutil alumínio, em uma reação tipo Tishchenko,⁶³ fornecendo calcogenol ésteres **46** em bons rendimentos. Pela reação direta do hidreto de diisobutil alumínio com o dicalcogeneto de diorganoíla, obtêm-se o reagente de alumínio. Este é empregado, *in situ*, na reação posterior com o aldeído obtendo-se calcogenol ésteres **46** (Esquema 21).



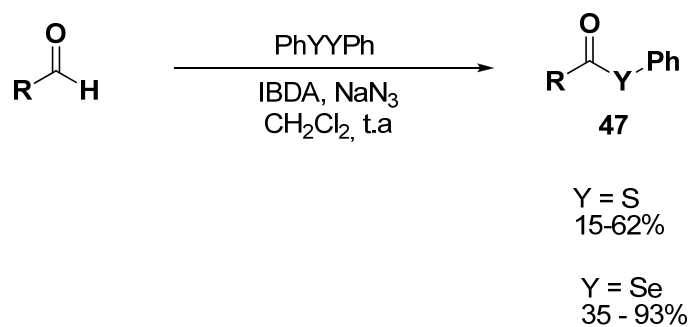
Y = S; R = alquila, arila; R₁ = n-Bu, Ph, Bn; 46 -96%

Y = Se; R = alquila, arila; R₁ = n-Bu, Ph; 20-82%

Y = Te; R = alquila, arila; R₁ = n-Bu; 27 - 73%

Esquema 21

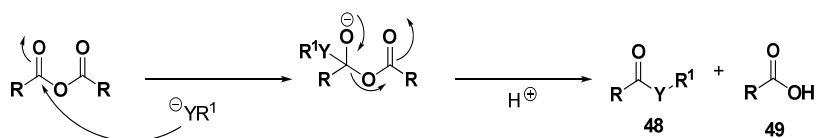
Calcogenol ésteres **47** podem ser obtidos partindo-se de dicalcogenetos de difenila e aldeídos, em reações mediadas por iodosobenzeno diacetato (IBDA) e azida sódica em diclorometano (Esquema 22).⁶⁴ Sob o ponto de vista do mecanismo, o mesmo transcorre através de radicais livres, já que é um fato conhecido que IBDA e NaN₃ atuam gerando estas espécies.⁶⁵



Esquema 22

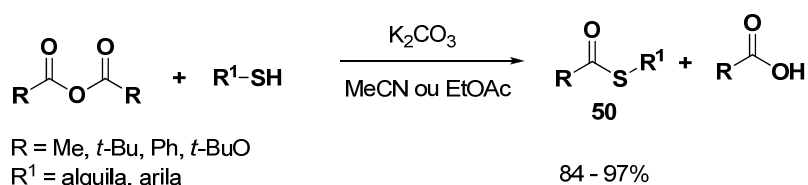
2.4.2.4 Síntese a partir de anidridos

Anidridos possuem reatividade semelhante a cloretos ácidos, tendo em vista que possuem um grupo fortemente atrativo de elétrons ligado à uma carbonila. Sendo assim, esses compostos podem sofrer adição de nucleófilos, como calcogenolatos, por exemplo, para formar calcogenol ésteres **48** mais o correspondente ácido carboxílico **49**, como mostra o Esquema 23.



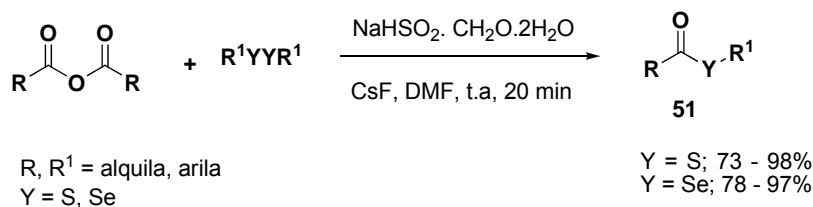
Esquema 23

Dessa forma, tiol ésteres **50** podem ser sintetizados pela adição de um ânion tiolato, formado pela reação de um tiol com uma base (K_2CO_3), a um anidrido, como elevados rendimentos (Esquema 24).⁶⁶



Esquema 24

Recentemente, Wu e col.¹⁹ reportaram o uso de um sistema Rongalite (Formaldeído sulfoxilato de sódio, (NaHSO₂.CH₂O.2H₂O)/base como reagente promotor da clivagem de dissulfetos e disselenetos para adição em anidridos (Esquema 28). Os rendimentos foram satisfatórios e o método se mostrou de grande valia, já que reduz a quantidade de odores ao utilizar dissulfetos e disselenetos no lugar de tióis e selenóis, respectivamente, que em grande parte, possuem odor desagradável. Devido a essa característica e somando-se ainda o fato de apresentarem maior estabilidade em relação à tióis e selenóis, os métodos de clivagem de dicalcogenetos vem sendo amplamente explorados nos últimos anos.

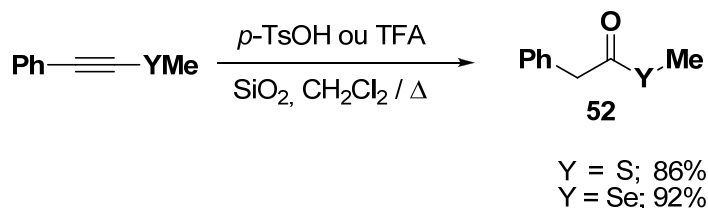


Esquema 25

2.4.2.5 Outros métodos

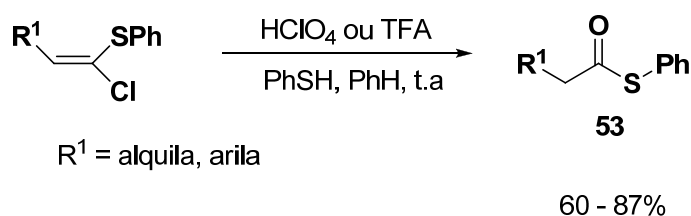
Como foi mencionado anteriormente, nesta parte serão apresentados os métodos que utilizam outras fontes de calcogênio, por estarem incluídos no material de partida, ou substratos diferentes dos anteriormente mencionados.

Nosso grupo de pesquisa⁶⁷ descreveu a preparação de calcogenol ésteres **52** através da hidrólise de calcogenoacetilenos em meio ácido e sílica, utilizando-se ácido *p*-toluenossulfônico ou ácido trifluoracético. Esses calcogenol ésteres foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 26).



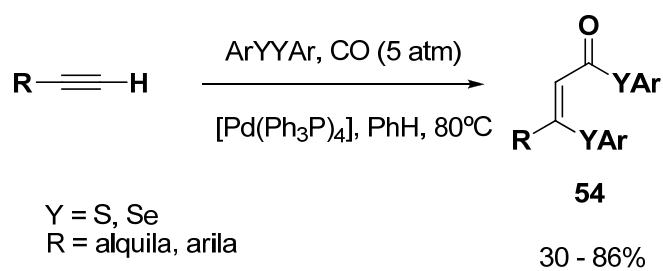
Esquema 26

Reutrakul e colaboradores reportaram a hidrólise de sulfetos clorovinílicos com ácido perclórico ou TFA, na presença de tiofenol, levando a formação de tiol ésteres **53** em bons rendimentos (Esquema 27).⁶⁸



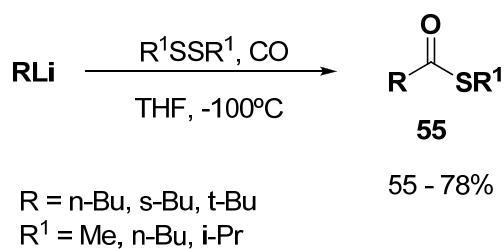
Esquema 27

Inserções de CO e de dicalcogenetos de diarila em alcinos, catalisada por paládio, apresenta-se como um método apropriado para a formação de calcogenol ésteres. Neste método o monóxido de carbono é regioseletivamente incorporado no carbono terminal do acetileno; obtendo-se, desta forma, calcogenol ésteres α,β -insaturados **54** de configuração preferencial Z, em bons rendimentos (Esquema 28).⁶⁹



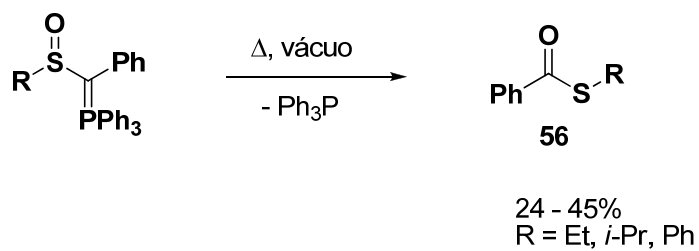
Esquema 28

Compostos organo-lítio também podem ser carbonilados sob altas pressões, gerando o ânion de acila, que reage com dicalcogenetos, formando seus respectivos calcogenol ésteres **55** (Esquema 29).⁷⁰



Esquema 29

Segundo Aitken,⁷¹ as ilidas estabilizadas por grupamentos sulfinila, quando submetidas à pirólise em condições de alto vácuo, sofrem eliminação de trifenilfosfina gerando, simultaneamente, os tiol ésteres **56** com rendimentos moderados (Esquema 30).



Esquema 30

Devido a importância dos tiol ésteres e do grande número de metodologias descritas na literatura para a síntese dessa classe de compostos, que métodos de síntese simples, eficientes e de grande apelo ambiental vêm sendo cada vez mais requeridos.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais utilizados e equipamentos

3.1.1 Solventes e reagentes

Os solventes utilizados nas extrações das reações, cromatografia em coluna (CC), cromatografia em camada delgada (CCD) e na recuperação do líquido iônico, foram de grau analítico P.A.

Para o procedimento de isolamento e purificação dos compostos por CC, foi utilizado como fase estacionária gel de sílica 0,063 - 0,2 *mesh* e gel de sílica 0,04 - 0,063 *mesh* para CC flash.

As frações e compostos obtidos foram analisados através de CCD, utilizando-se placas de alumínio recobertas por gel de sílica 60 GF254, de marca Merck, com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 μm de diâmetro. As substâncias separadas nas placas cromatográficas foram visualizadas utilizando vários reveladores: revelação em câmara de iodo, revelação em câmara de luz ultravioleta, revelação com reagente de vanilina seguido de aquecimento a 110 °C.

Todos os solventes e reagentes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação, com exceção de: acetonitrila, trietilamina e *N*-metil morfolina que foram tratados conforme procedimentos descritos na literatura.⁷³

O óxido de cobre nanoparticulado foi obtido através do Sigma Aldrich. Possui partículas de 33 nm, área superficial de 29 m^2/g , Massa molecular de 79,54, ponto de fusão de 1336°C 3 densidade de 6,32 g/mL.

3.1.2 Microondas

As reações em microondas foram realizadas em Reator Discover tipo Explorer, marca CEM Corporation (Superlab).

3.1.3 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/h.

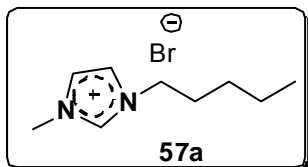
3.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C foram obtidos utilizando-se o espectrômetro Varian AS-400, operando em 400 MHz e 200 MHz para ¹H e 100 MHz para ¹³C. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ¹H). CDCl₃ (utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ¹³C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (*s* = singleto, *d* = dubleto, *dd* = duplo dubleto, *t* = tripleto, *m* = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz).

3.2 Preparação dos Líquidos iônicos

Os líquidos iônicos utilizados neste trabalho foram sintetizados em laboratório.

3.2.1 Síntese do Brometo de 1-metil-3-pentilimidazólio (57a).



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de condensador de refluxo, dissolveu-se o *N*-metilimidazol (100 mmols, $V = 7,96$ mL) em acetonitrila (50 mL). Em seguida, adicionou-se o brometo de *n*-pentila (100 mmols; $V = 12,41$ mL) e o sistema reacional foi mantido por 24 horas em agitação sob refluxo. Posteriormente, o conteúdo do sistema foi transferido para um balão de uma boca e o solvente foi removido em rota-evaporador. O óleo residual foi levado ao vácuo (0,5 mmHg) por 48 horas para remoção do excesso de brometo de *n*-pentila. O líquido iônico foi obtido em rendimento quantitativo e em alto grau de pureza sendo utilizado sem purificações posteriores.

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,52$ (s, 1H); 7,00 – 6,96 (d, $J = 16$ Hz, 2H); 4,37 – 4,33 (t, $J = 16$ Hz, 2H); 4,13 (s, 3H); 1,97 – 1,90 (m, 2H); 1,39 – 1,31 (m, 4H); 0,91 – 0,87 (t, $J = 16$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C : (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 136,20$; 123,36; 121,70; 49,28; 36,01; 29,25; 27,49; 21,26; 13,30.

3.2.2 Síntese do tetrafluorborato de 1-metil-3-butylimidazólio (57b)

Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, foram misturados o [bmim]Br (9,8 g, 45 mmol), preparado de maneira similar a metodologia 3.2.1, e acetona (50 mL). Em seguida, adicionou-se a esta solução um equivalente de tetrafluorborato de sódio (NaBF_4 , 4,9 g, 45 mmol) e a mistura foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi filtrada para remoção do NaBr formado, insolúvel em acetona, e o solvente foi removido no rota-evaporador. O produto obtido foi levado ao vácuo (0,5 mmHg) durante 24 horas, sob aquecimento de 50 °C, resultando num óleo viscoso levemente amarelado que foi utilizado sem purificações posteriores.

3.2.3 Síntese do hexafluorofosfato de 1-metil-3-butilimidazólio (57c)

Este composto foi preparado de maneira similar ao LI **57b**, seguindo-se o procedimento **3.2.2**. Entretanto, o tetrafluorborato de sódio foi substituído por hexafluorofosfato de sódio (NaPF_6 , 7,6 g, 45 mmol). O $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ foi obtido na forma de um óleo bastante viscoso, levemente amarelado e foi utilizado sem purificações posteriores.

3.3 Preparação dos dissulfetos

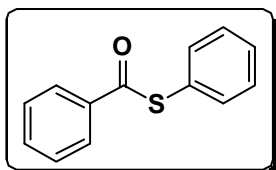
Todos os dissulfetos foram sintetizados em nosso laboratório de acordo com metodologias já descritas na literatura⁷³

3.3.1 Procedimento geral para a síntese de dissulfetos:

Em um balão de uma boca contendo o correspondente tiol, foi adicionado DMF e Et_3N . Em seguida foi colocado em um banho de ultrassom por 40 minutos. A mistura reacional foi extraída 2 vezes com Et_2O , e a fase orgânica foi lavada 2 vezes com H_2O para eliminar o DMF restante. O solvente foi removido sob vácuo ao levar ao corresponde dissulfeto puro.

3.4 Preparação dos tiol ésteres (2a – 2j e 3a – 3g)

3.4.1 Preparação do S-feniltiobenzoato (2a)



Em um frasco de pirex no formato de um tubo de ensaio, porém com paredes espessas que acompanha o equipamento de microondas, munido de uma barra de agitação magnética, foi purgado gás argônio a fim de deixar o sistema inerte. Logo após foi adicionada a mistura de dissulfeto de difenila (0,5 mmol = 0,108 g), o óxido de cobre nanoparticulado (10 mol% = 0,0078 g), o cloreto de benzoíla

(1,0 mmol = 0,1405 g; d = 1,21 g/mL; V = 0,11 mL) e por fim, o líquido iônico [pmim]Br (0,25 mL). Em seguida, o frasco foi vedado com um septo e a mistura reacional foi colocada no reator, sob sistema fechado, e submetida a uma potência máxima de 100 W, a 50 psi de pressão, temperatura máxima atingida de 190 °C. O tempo de reação foi de 3 minutos, sem contar com o tempo de rampa. As variáveis como temperatura, tempo de irradiação, pressão e potência foram programadas no próprio equipamento. Além destes, outros parâmetros como agitação, tempo de rampa e ausência de solventes também foram selecionados. Após o término da reação, a mistura reacional foi extraída com éter etílico. Com um auxílio de um Vortex*, os produtos passavam para a fase etérea, sem solubilização do líquido iônico. As extrações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) eluídas com uma mistura hexano/acetato de etila (90/10), até que a presença de manchas nas placas não fossem mais detectadas. A fase etérea foi concentrada no rota-evaporador e o produto foi purificado em colunas cromatográficas, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (98/2), como fase móvel, obtendo-se o tiol éster **2a** puro.

Na Figura 7, encontra-se ilustrada a reação sendo preparada no tubo e na Figura 8 está ilustrada a reação sendo levada ao microondas.

Rendimento: 76 % (0,163 g)

Características físicas: sólido branco

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,12 – 8,00 (*m*, 2H), 7,2 – 7,60 (*m*, 3H), 7,53 – 7,45 (*m*, 5H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190,15; 136,63; 135,07; 133,70; 133,63; 130,17; 129,50; 128,73; 128,46; 127,50.

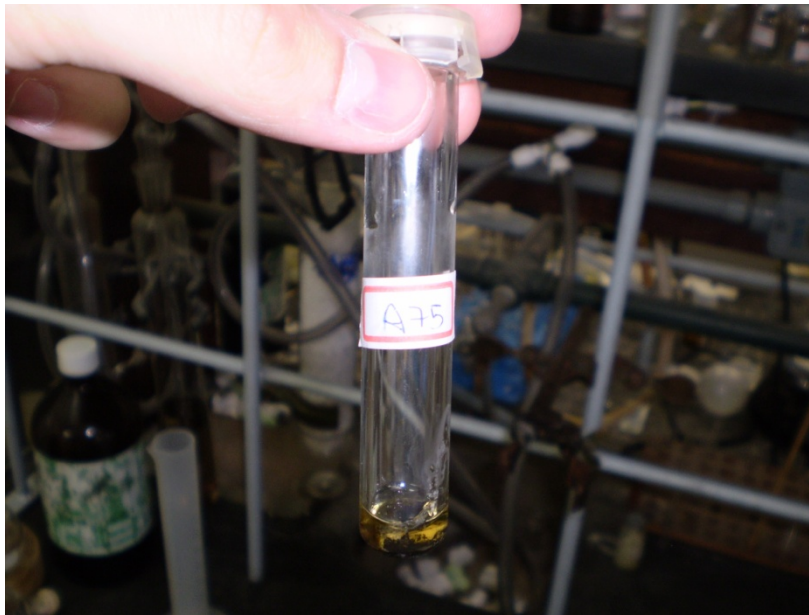
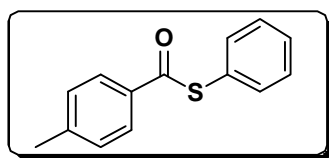


Figura 7: Materiais de partida adicionados no tubo antes de serem levados ao reator.



. **Figura 8:** Reação sendo levada ao reator de microondas.

3.4.2 Preparação do S-fenil-4-metilbenzotioato (2b).



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **3.4.1**

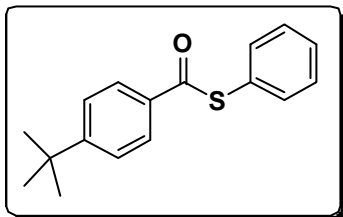
Rendimento: 96 % (0,219 g)

Características físicas: Sólido amarelado

RMN ¹H : (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,95 – 7,93 (*d*, *J* = 4 Hz; 2H); 7,54 – 7,52 (*m*, 2H); 7,47 – 7,45 (*m*, 3H); 7,30 – 7,28 (*d*, *J* = 4 Hz, 2H); 2,4 (*s*, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): 187,5; 143,8; 135,1; 132,0; 129,2; 129,0; 126,3; 21,3.

3.4.3 Preparação do S-fenil-4-*tert*-butilbenzotioato (2c)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1

Rendimento: 61% (0,165 g)

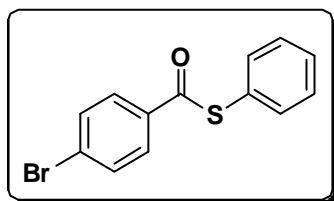
Características físicas: sólido amarelo

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,039 – 7,996 (d, J= 17,2Hz, 5H);

7,472 – 7,429 (d, J = 17,2Hz, 4H); 1,35 (s, 9H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 165,5; 157,3; 130,2; 129,6; 126,4; 125,6; 125,4; 125,3; 36,2; 31,2.

3.4.4 Preparação do S-fenil-4-bromobenzoato (2d)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

Rendimento: 15% (0,044 g)

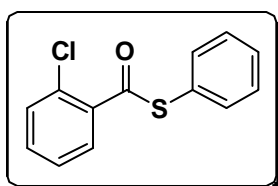
Características físicas: Sólido branco

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): 8,0 – 7,94 (m, 2H); 7,79 – 7,63 (m, 2H); 7,56 – 7,43 (m, 2H); 7,32 – 7,12 (m,

3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170,0; 137,2; 133,7; 131,8; 130,3; 129,2; 129,0; 127,1.

3.4.5 Preparação do S-fenil-2-clorobenzoato (2e)



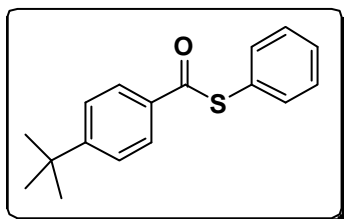
Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

Rendimento: 52% (0,129 g)

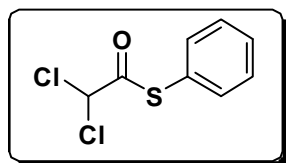
Características físicas: Óleo Amarelado

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,8 – 7,6 (m, 1H); 7,71 – 7,23 (m, 8H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 188,0; 135,5; 135,1; 132,8; 130,2; 129.



3.4.6 Preparação do S-fenil-2,2-dicloroetanoato (2f)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

Rendimento: 29% (0,064 g)

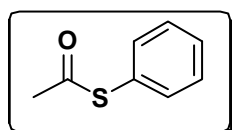
Características físicas: óleo amarelado

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,62 –

7,38 (m, 5H); 6,14 (s, 1H)

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193,2; 135,1; 131,8; 129,0; 125,5; 69,8.

3.4.7 Preparação do S-fenil-etanoato (2g)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

Rendimento: 46% (0,07 g)

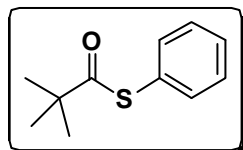
Características físicas: óleo amarelado

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,45 –

7,34 (m, 5H); 2,4 (s, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 189,2; 135,0; 131,1; 128,7; 127,3; 30,1.

3.4.8 Preparação do S-fenil-2,2-dimetilpropanoato (2h)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

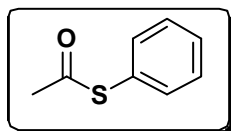
Rendimento: 54% (0,098 g)

Características físicas: óleo amarelado

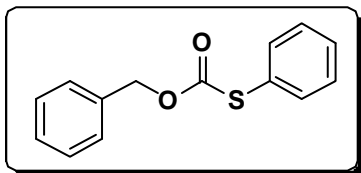
RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,56 –

7,42 (m, 5H); 1,25 (s, 9H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 204,8; 135,1; 129,6; 128,9; 48,7; 26,8.



3.4.9 Preparação do O-benzil-S-fenil-carbonotioato (2i)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

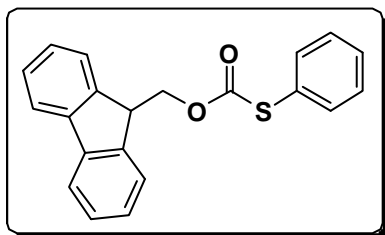
Rendimento: 35% (0,086g)

Características físicas: óleo amarelado

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,38 – 7,23 (*m*, 10H); 4,1 (*s*, 2H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 158,0; 136,1; 135,1; 129,4; 129,0; 127,1; 125,5; 67,1.

3.4.10 Preparação do O-(9H-fluoreno)-metil-S-fenil-tiocarbonato (2j)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

Rendimento: 50% (0,168 g)

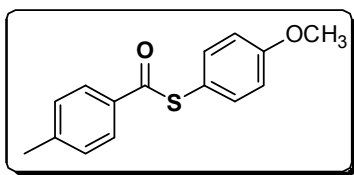
Características físicas: sólido amarelo

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,77 – 7,33 (*m*, 13H); 4,54 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 2H); 4,28 (*t*, *J* = 7,2

Hz, 1H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 150,70; 142,38; 142,28; 128,85; 128,21; 127,34; 125,03; 120,22; 73,44; 46,16 .

3.4.11 Preparação do S-metóxfenil-4-metilbenzotioato (3a)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

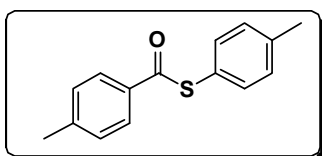
Rendimento: 71% (0,183 g)

Características físicas: sólido amarelo

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,935 – 7,914 (*d*, *J*=8,4Hz,2H); 7,42 – 7,40 (*d*, *J* = 8Hz, 2H); 7,28 – 7,26 (*d*, *J* = 8Hz, 2H); 6,998 – 6,976 (*d*, *J* = 8,8Hz, 2H); 3,85 (*s*, 3H); 2,43 (*s*, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191,12; 161,25; 145,12; 138,97; 134,65; 129,89; 128,05; 118,64; 115,45; 55,89; 22,23.

3.4.12 Preparação do S-p-toluil-4-metilbenzotioato (3b)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1

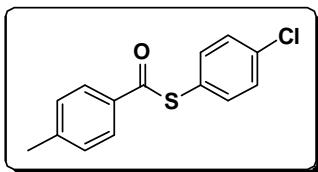
Rendimento: 85% (0,206 g)

Características físicas: sólido branco

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,97 – 7,95 (*d*, *J* = 8Hz; 2H); 7,43 – 7,41 (*d*, *J* = 8Hz, 2H); 7,313 – 7,282 (*m*, 4H); 2,46 (*s*, 3H); 2,43 (*s*, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192,0; 144,5; 139,5; 135,1; 130,1; 129,4; 127,6; 124,0; 21,7; 21,4.

3.4.13 Preparação do S-*p*-clorofenil-4 metilbenzoato (3c)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

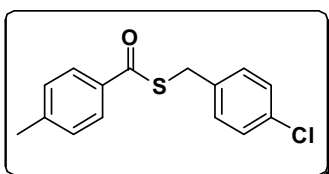
Rendimento: 60% (0,157 g)

Características físicas: sólido alaranjado

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,94 – 7,92 (*d*, *J* = 8Hz; 2H); 7,46 – 7,44 (*m*, 3H); 7,33 – 7,30 (*d*, *J* = 12Hz, 3H); 2,45 (*s*, 3 H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 189,2; 144,8; 136,3; 135,9; 133,7; 129,5; 129,4; 127,5; 21,7.

3.4.14 Preparação do S-4-clorobenzoil-4-metilbenzoato (3d)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1

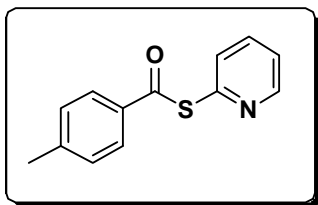
Rendimento: 57% (0,158 g)

Características físicas: Sólido alaranjado

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,86 – 7,84 (*d*, *J* = 8Hz, 2H); 7,31 – 7,22 (*m*, 6H); 4,25 (*s*, 2H); 2,39 (*s*, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190,0; 143,96; 135,84; 129,8; 128,81; 128,10; 126,85; 31,96; 21,20.

3.4.15 Preparação do S-piridin-2-il-4-metilbenzotioato (3e)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1

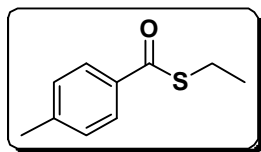
Rendimento: 37% (0,085 g)

Características físicas: óleo incolor

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,45 – 8,44 (*m*, 1H); 7,96 – 7,94 (*d*, *J* = 8 Hz, 2H); 7,49 – 7,45 (*t*, *J* = 16 Hz, 2H); 7,27 – 7,18 (*m*, 3H); 6,99 – 6,95 (*m*, 1H); 2,43 (*s*, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167,0; 149,4; 143,7; 134,4; 129,5; 129,0; 127,8; 127,1; 122,1; 119,1; 22,3

3.4.16. Preparação do S-etil – 4 metil benzotioato (3f)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1.

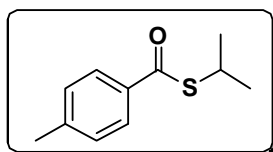
Rendimento: 88% (0,158 g)

Características físicas: óleo incolor:

RMN ¹H: (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,03 – 6,98 (*d*, *J* = 10 Hz, 2H); 6,41 – 6,37 (*d*, *J* = 4Hz, 2H); 2,27 – 2,16 (*m*, 2H); 2,13 (*s*, 3H), 0,53 – 0,46 (*t*, *J* = 14 Hz, 3H).

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191,5; 143,8; 131,7; 129,2; 128,0; 23,2; 21,3; 12,3.

3.4.17 Preparação do S-isopropil-4-metil-benzotioato (3g)



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 3.4.1

Rendimento: 27% (0,052 g)

Características físicas: óleo incolor

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,87 – 7,85 (*d*, *J* = 8Hz, 2H); 7,27 – 7,23 (*t*, *J* = 16Hz, 2H); 3,90 – 3,83 (*m*, 1H); 2,43 (*s*, 3H); 1,43 – 1,42 (*d*, *J* = 4 Hz, 6H)

RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192,0; 144,0; 130,1; 127,2; 36,5; 23,0; 21,3

3.5 Recuperação do Líquido Iônico

Após o término da extração, o líquido iônico foi solubilizado em álcool etílico e filtrado através de uma membrana de Teflon, a fim de separar o catalisador. Posteriormente, a mistura foi concentrada e o líquido residual foi seco sob vácuo durante 6 horas para ser reutilizado em reações subseqüentes.

3.6 Recuperação do CuO nano:

Após o término da extração, a mistura reacional foi dissolvida em etanol e filtrada através de uma membrana de Teflon. O CuO nano foi recuperado a partir da membrana por lavagem com água, coletado através de centrifugação e seco sobre vácuo.

4. Apresentação e discussão dos resultados

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho relativos a preparação de tior ésteres mediados por óxido de cobre nanoparticulado, utilizando líquido iônico como solvente sob irradiação de microondas. Inicialmente será discutida a síntese de tior ésteres, em seguida, a aplicação dos mesmos como grupos protetores de enxofre e finalmente a reciclabilidade do líquido iônico e do catalisador.

4.1 Preparação dos tior ésteres

De acordo com o interesse no desenvolvimento de compostos contendo enxofre com propriedades importantes e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se o desenvolvimento de uma nova metodologia para a preparação de tior ésteres, como descrito nos objetivos, com grande variedade estrutural (Figura 2).

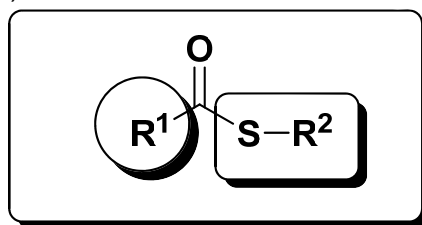
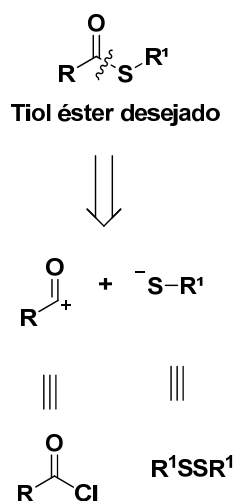


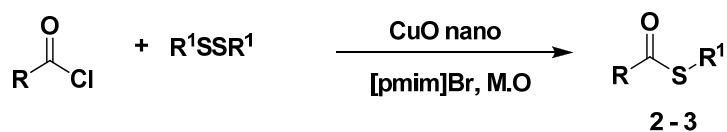
Figura 2: Estrutura modular dos tior ésteres.

Para tanto, primeiramente, realizou-se a análise retrossintética do composto desejado, objetivando uma rota sintética adequada (Esquema 32). Dessa forma, através de uma análise retrossintética do tior éster observa-se que os cloretos de ácidos podem ser os equivalentes sintéticos dos “synthons” cátion acilas. Em relação ao grupamento organo enxofre, pode-se inferir que estes poderiam ser introduzidos na molécula através de ânions de enxofre os quais podem ser gerados *in situ* pela clivagem da ligação química S-S proveniente de dissulfetos apropriados.



Esquema 32

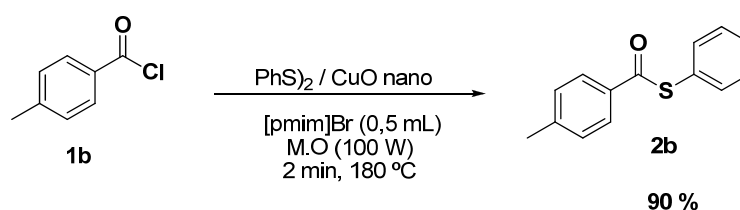
Baseado nesta análise, planejou-se a preparação de tiol ésteres **2** e **3** através de uma nova metodologia, com um procedimento experimental simples, utilizando óxido de cobre nano e [pmim]Br como solvente da reação (Esquema 33).



Esquema 33

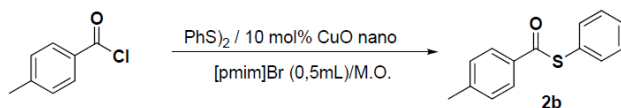
Inicialmente, aperfeiçoou-se as condições reacionais utilizando cloreto de *p*-toluila (1 mmol) **1b** e dissulfeto de difenila (0,5 mmol) na presença de CuO nano (10 mol%) com [pmim]Br (0,5 mL) como solvente, utilizando microondas como fonte de aquecimento. O primeiro teste foi realizado com tempo reacional

de 2 minutos e potência de 100 W, onde o tiol éster **2b** foi sintetizado com 90% de rendimento (Esquema 34).



Esquema 34

Este resultado encorajou a realizar um estudo mais detalhado dessa reação. O tempo reacional e a potência do microondas foram variados a fim de se encontrar um parâmetro ideal para a reação (Tabela 1). Diminuindo o tempo reacional para 1 minuto (Tabela 1, Entrada 1), o produto **2b** foi obtido com rendimento de 55 %. Quando programou-se o microondas para um tempo de 3 minutos (Tabela 1, Entrada 3), o produto **2b** foi obtido com 96% de rendimento. Entretanto, quando se aumentou o tempo reacional para 6 minutos, observou-se um decréscimo no rendimento obtendo-se o correspondente produto em 70 % de rendimento. Dando continuidade aos experimentos, realizou-se a reação diminuindo a potência do microondas de 100 para 75 W (Tabela 1, Entrada 5). Neste caso, também observamos um decréscimo significativo no rendimento do produto **2b**, que foi de 65 %. Depois de estabelecidos os melhores parâmetros de tempo e potência, foi adicionado 2 mmols de Cs_2CO_3 de maneira a observar sua influência nesta reação e obteve-se o produto **2b** com 78% de rendimento (Tabela 1, Entrada 6). Isso mostra que não há a necessidade do uso de um aditivo para promover a clivagem do dissulfeto. Para comprovar a influência do microondas nesta síntese, a mesma reação foi realizada sob aquecimento convencional, durante 24 h, e após esse tempo o produto **2b** foi obtido em apenas 24 % de rendimento.

Tabela 1: Variação do tempo e da potência do microondas.

Entrada	Tempo (min)	Potência (W)	Rendimento (%) ^a
1	1	100	55
2	2	100	90
3	3	100	96
4	6	100	70
5	3	75	65
6	3	100	78 ^b
7	1440	-	24 ^c

a. Rendimento isolado por purificação em coluna.

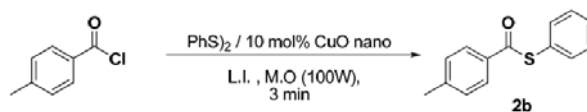
b. Reação realizada utilizando 2 mmols de Cs_2CO_3 como aditivo

c. Reação realizada sob aquecimento convencional.

Para verificar o efeito do líquido iônico $[\text{pmim}]\text{Br}$ bem como sua quantidade ideal na reação, a síntese do tiol éster **2b** foi promovida utilizando-se outros líquidos iônicos. De acordo com a Tabela 2, o produto **2b** foi obtido em 96 % de rendimento quando o $[\text{pmim}]\text{Br}$ foi o L.I. (Entrada 1). Quando diminuiu-se a cadeia do líquido iônico, o produto foi obtido em 87% (Tabela 1, Entrada 2). Variando-se o contra-íon, com $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ o produto foi obtido com 52% (Tabela 2, Entrada 3) e com o $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ foi obtido com 45 % de rendimento (Tabela 2, Entrada 4), mostrando um efeito favorável ao uso de brometo como contra-ion. A quantidade de líquido iônico necessária para que a reação ocorra em bons rendimentos também foi levada em consideração nos nossos estudos, onde observou-se que com 0,25 mL de $[\text{pmim}]\text{Br}$ (Tabela 2, Entrada 5) não ocorreu alteração no rendimento. Quando, porém, utilizamos 0,1 mL de $[\text{pmim}]\text{Br}$ (Tabela 2, Entrada 6) notou-se um acentuado decréscimo no rendimento do produto **2b**, de maneira que quando eliminou-se o

líquido iônico do meio reacional, ainda pode-se notar a formação de produto com 25 % de rendimento (Tabela 2, Entrada 7).

Tabela 2: Variação dos Líquidos Iônicos e suas quantidades

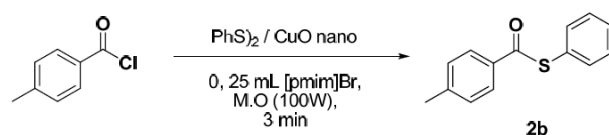


Entrada	Líquido iônico	Quantidade (mL)	Rendimento (%) ^A
1	[pmim]Br	0,5	96
2	[bmim]Br	0,5	87
3	[bmim]BF ₄	0,5	52
4	[bmim]PF ₆	0,5	45
5	[pmim]Br	0,25	96
6	[pmim]Br	0,1	45
7	[pmim]Br	0	25

^a Rendimento isolado por purificação em coluna

Sabendo da grande importância da presença do óxido de cobre nanoparticulado como catalisador da síntese de tiol ésteres, efetuou-se a variação da quantidade desse catalisador e seu efeito sobre o rendimento da reação. Partindo-se inicialmente de 10 mol% de CuO nano, obteve-se o tiol éster **2b** com 96 % de rendimento (Tabela 3, Entrada 5). O rendimento praticamente não sofreu alteração utilizando 20 mol% do mesmo (Tabela 3, Entrada 6). Os rendimentos foram diminuindo progressivamente, conforme se diminuía a quantidade de catalisador no meio reacional (Tabela 3, Entradas 4, 3 e 2). Quando se eliminou o CuO nano, pode-se notar a formação do produto em baixo rendimento (31 %), o que é um indicio das propriedades catalíticas do líquido iônico [pmim]Br em conjunto do microondas (Tabela 3, Entrada 1). Assim, estabeleceu-se que a melhor quantidade de catalisador para a reação, nessas condições é de 10 mol%.

Tabela 3: Variação da quantidade de óxido de cobre nanoparticulado na reação.



Entrada	CuO nano (mol %)	Rendimento (%) ^a
1	0	31
2	1	62
3	2,5	68
4	5	81
5	10	96
6	20	95
7	10	40 ^b
8	10	25 ^c
9	10	38 ^d

^a Rendimento Isolado por purificação em coluna

^b Temperatura da reação controlada por 2 minutos a 80 °C.

^c Reação sem atmosfera inerte.

^d Reação com o uso de CuO em pó.

Além disso, utilizando-se o método de resfriamento simultâneo foi possível controlar a temperatura da reação durante 2 minutos a 80 °C (Tabela 3, Entrada 7). Devido as propriedades dos líquidos iônicos em reações de microondas, já citadas anteriormente^{24b} é difícil controlar a absorção de irradiação por parte do líquido iônico. Dessa forma, suas temperaturas chegam na maioria das vezes na faixa dos 180° C em questão de segundos, e permanecem nessa faixa durante quase todo o tempo reacional, sendo difícil, por exemplo, o controle de temperaturas abaixo de 100° C nesse tipo de reação. A Figura 9 mostra o gráfico do comportamento da temperatura de uma reação utilizando [pmim]Br como líquido iônico em 3

minutos de reação no microondas. Neste caso, embora a temperatura tenha sido programada para 80 °C, a temperatura máxima rapidamente atingida foi de 190° C (linha vermelha do gráfico). Embora com o passar do tempo haja uma gradativa diminuição da temperatura, ela permanece na faixa dos 180 °C na maior parte da reação.

De acordo com a Entrada 7 da Tabela 3, podemos observar uma queda drástica no rendimento do tiol éster **2b**, o que propicia uma noção do efeito da temperatura dessa reação. Mostrou-se ainda, que essas reações necessitam de um meio inerte para ocorrer, uma vez que quando a reação foi realizada na ausência de atmosfera inerte, o correspondente produto foi obtido com 25 % de rendimento. (Tabela 3, Entrada 8 vs. Entrada 5). Por outro lado, realizou-se ainda uma reação utilizando CuO em pó, obtendo o tiol éster com somente 38% de rendimento, sob as mesmas condições (Tabela 3, Entrada 9). Este resultado confirma o fato de que catalisadores nano estruturados, por possuírem maior superfície de contato com os substratos, levam os produtos em rendimentos satisfatórios com um menor tempo reacional.^{20, 21, 22}

A Figura 9 mostra o gráfico do comportamento da temperatura de uma reação utilizando [pmim]Br como líquido iônico em 3 minutos de reação no microondas. Neste caso, embora temperatura tenha sido programada para 80° C, a temperatura máxima rapidamente atingida foi de 190°C (linha vermelha do gráfico). Embora com o passar do tempo haja uma gradativa diminuição da temperatura, ela permanece na faixa dos 180 °C na maior parte da reação.

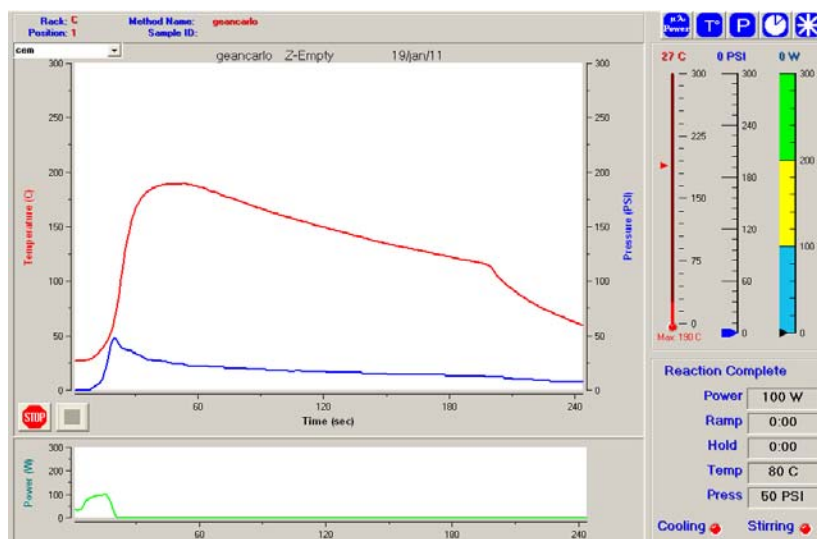


Figura 9: Comportamento da temperatura na reação

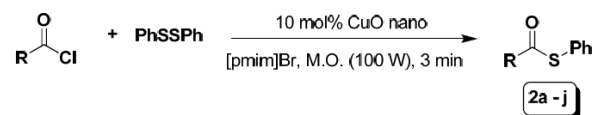
Tendo estabelecido a melhor condição reacional, realizou-se a síntese de uma série de tiol ésteres, variando-se o grupamento R do cloreto de ácido e o grupamento R¹ do dissulfeto (Tabela 4). Primeiramente, estudou-se a natureza do grupamento R, onde a combinação de vários cloretos de ácido com dissulfeto de difenila foi efetuada de acordo com esta metodologia. Utilizando cloreto de benzoíla, o tiol éster **2a** foi obtido em 76% de rendimento (Tabela 4, Entrada 1). Por outro lado, com o cloreto de *p*-toluíla como substrato, o tiol éster **2b** foi obtido com 96% de rendimento, mostrando uma importante influência do grupamento metila substituído em *para* (Tabela 4, Entrada 2). A influência de um grupamento mais volumoso na posição *para* ao cloreto de ácido também foi alvo de estudos. Contudo, utilizando cloreto de *p*-*tert*-butilbenzoíla, chegou-se ao produto **2c** com 61% de rendimento (Tabela 4, Entrada 3).

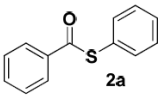
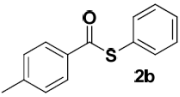
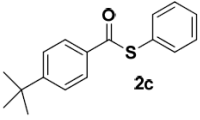
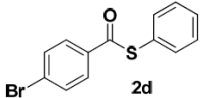
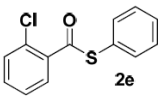
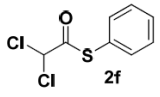
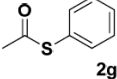
Seguindo com os experimentos, cloretos de benzoíla substituídos por átomos de halogênio apresentaram rendimentos moderados (Tabela 4, Entradas 4 e 5). Isto pode ser explicado pelo fato desses cloretos poderem sofrer reações competitivas

de acoplamento nessas condições^{20b}. Com o cloreto de *p*-bromobenzoíla, o produto **2d** foi obtido com apenas 15% de rendimento (Tabela 4, Entrada 4), enquanto que com cloreto de *o*-clorobenzoíla, chegou-se ao produto **2e** com 52 %. Dessa forma, conclui-se que utilizando grupamentos doadores de elétrons nos cloretos ácidos, a reação se mostrou mais efetiva, fornecendo os produtos em rendimentos bons a ótimos. O efeito de grupamentos alquila também foi alvo de nosso estudo (Tabela 4, Entradas 6-8), porém os seus rendimentos se apresentaram de forma moderada. Utilizando cloreto de 2,2-dicloroacetila, o produto **2f** foi obtido com 29 % de rendimento (Tabela 4, Entrada 6). O produto **2g**, oriundo do cloreto de acetila foi o que teve melhor desempenho entre os alquílicos, com 46 % de rendimento (Tabela 4, Entrada 7). Utilizando um grupamento mais volumoso ligado a carbonila, o rendimento sofreu uma leve alteração e obteve-se o produto **2h** com 40 % (Tabela 4, Entrada 8).

Adicionalmente, estendeu-se este método para a preparação de tiocarbonatos contendo grupos funcionais interessantes (Tabela 4, Entradas 9-10). Utilizando cloroformiato de benzila e cloroformiato de 9-fluorenilmetila nas mesmas condições reacionais, obteve-se os tiocarbonatos **2i** e **2j**, com 35 e 50% de rendimento respectivamente. Embora os rendimentos tenham sido moderados, eles foram satisfatórios, uma vez que estes grupamentos podem ser utilizados como grupos de proteção de enxofre.

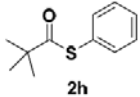
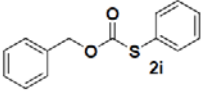
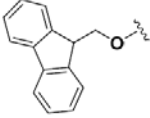
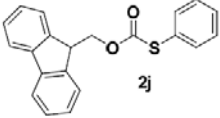
Tabela 4: Síntese dos produtos 2a - j



Entrada	R	Produto	Rendimento (%) ^a
1	C ₆ H ₅		76
2	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄		96
3	<i>p</i> - <i>t</i> -BuC ₆ H ₄		61
4	<i>p</i> -Br C ₆ H ₄		15
5	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄		52
6	2,2-diclorometil		29
7	CH ₃		46

a. Rendimento isolado por purificação em coluna

Tabela 4: Síntese dos produtos **2a – j** (continuação)

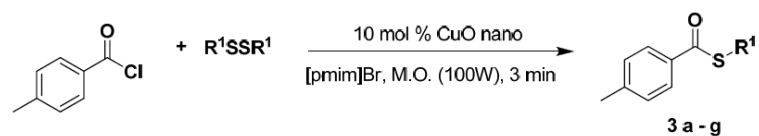
Entrada	R	Produto	Rendimento (%)
8	<i>t</i> -Bu	 2h	40
9	OBn	 2i	35
10		 2j	50

Estudou-se, também, a natureza do grupamento R¹ oriunda dos dissulfetos (Tabela 5). Neste caso, observou-se a influência dos efeitos eletrônicos nesta reação. Dissulfetos de diarila com grupamentos doadores de elétrons reagiram com cloreto de *p*-toluila, fornecendo os produtos em bons rendimentos (Tabela 5, Entradas 1 e 2). Dessa forma, grupamentos OCH₃ e CH₃ substituídos na posição *para* dos dissulfetos, levaram aos produtos **3a** e **3b** em 71 e 85 % de rendimento, respectivamente. Por outro lado, o dissulfeto com substituinte Cl na posição *para* reagiu formando o tiol éster **3c** em rendimento moderado (Tabela 5, Entrada 3). Utilizando um dissulfeto benzílico, com um Cl *para* substituído, o rendimento do produto **3d** pouco se alterou em relação ao **3c**, mostrando pouca influência do grupamento benzila em relação ao fenila (Tabela 5, Entrada 3 vs. Entrada 4). O efeito de um grupamento heteroaril ligado ao dissulfeto também foi avaliado, porém, se mostrou pouco efetivo, e o tiol éster **3e** foi obtido com 37% de rendimento.

Além disso, foram sintetizados tiol ésteres a partir de dissulfetos alifáticos (Tabela 5, Entradas 6 e 7). Utilizando EtS)₂ como substrato, o tiol éster **3f** foi obtido com 88% de rendimento. No entanto, utilizando um grupamento alifático com maior

impedimento estérico, como o isopropila, observou-se uma queda drástica no rendimento da reação (Tabela 5, Entrada 7).

Tabela 5: Síntese dos tiol ésteres 3a-g



Entrada	R ¹	Tiol éster	Rendimento (%) ^a
1	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	 3a	71
2	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	 3b	85
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	 3c	60
4	<i>p</i> -Cl-Bn	 3d	57
5	Piridin-2-ila	 3e	37
6	Etila	 3f	88
7	<i>i</i> -Pr	 3g	27

a. Rendimento isolado por purificação em coluna

Embora o mecanismo da reação ainda não esteja totalmente elucidado, foi proposto um ciclo catalítico (Figura 10). Acredita-se que o cobre esteja se inserindo entre ligação S-S do dissulfeto, formando o intermediário **58**. Posteriormente, um dos grupamentos tiolato (SPh) é transferido ao cloreto, formando o tiol éster **2b** e o intermediário **59**. Este intermediário pode transferir novamente outro grupamento tiolato, formando outro equivalente de tiol éster e o intermediário **60**. Este, pode sofrer uma eliminação redutiva, regenerando o CuO nano e eliminando Cl_2 .

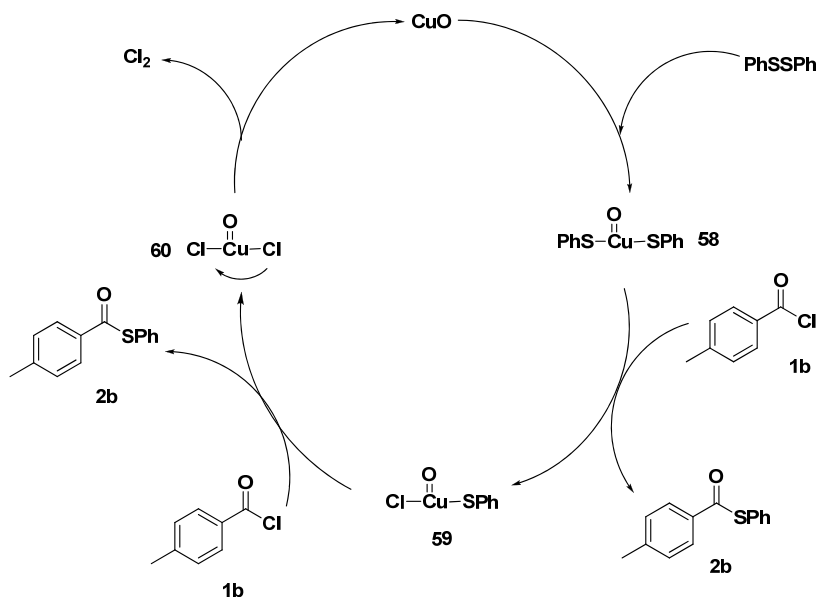


Figura 10: Ciclo catalítico proposto para a síntese dos tiol ésteres

Realizou-se a caracterização dos tiol ésteres sintetizados com base em seus dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C e todos os compostos apresentaram dados espectrais de acordo com suas estruturas propostas. Todos estes dados, incluindo os rendimentos obtidos e características físicas dos compostos foram descritos no Capítulo 3 de Materiais e Métodos.

A seguir será discutida a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN do tiol éster **2b** escolhido como representante dessa classe de compostos.

No espectro de RMN ^1H (Figura 11), observa-se na região compreendida entre 7,95 – 7,93 um dubleto com constante de acoplamento de 4 Hz com integral relativa a 2H, característicos aos hidrogênios aromáticos que sofrem efeito de desblindagem da carbonila. Estes hidrogênios mais desblindados estão na posição *orto* a carbonila do tiol éster, denominados H^1 . Na região compreendida entre 7,54 e 7,52 ppm observa-se um multiplete de integral relativa para 2H, característicos dos hidrogênios aromáticos ligados na posição *orto* ao enxofre, denominados H^2 . Na região compreendida entre 7,47 – 7,45 ppm, observa-se um multiplete de integral relativa a 3H, referentes aos demais hidrogênios da fenila, denominados H^3 . Estes, por sua vez, também sofrem um efeito de blindagem do átomo de enxofre, e por isso encontram-se em campo mais alto. Na região compreendida entre 7,30 e 7,28, observa-se um dubleto com constante de acoplamento de 4 Hz e integral relativa referente a 2 hidrogênios os quais são característicos a hidrogênios ligados em *orto* a uma metila, denominados H^4 . Estes hidrogênios encontram-se em campo mais alto, devido ao efeito de blindagem do grupamento metila, que possui uma grande densidade eletrônica e influencia dessa forma nos hidrogênios do anel ligados em *orto* a ele. Por último, na região de 2,4 ppm, encontra-se um singleto, de integral relativa a 3H, referente aos hidrogênios ligados ao grupamento metila, denominados H^5 .

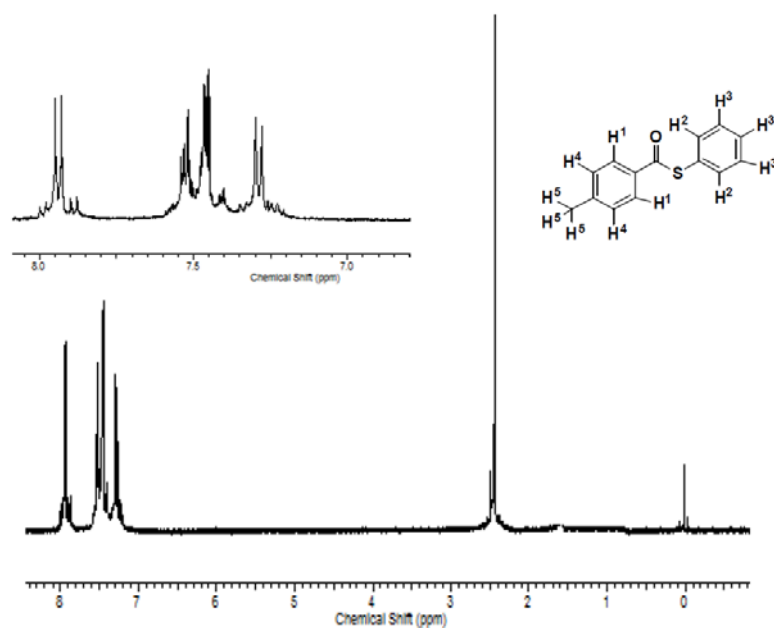


Figura 11: Espectro de RMN ^1H (200 MHz) em CDCl_3 do composto **2b**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 12), observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando oito sinais.

No deslocamento químico de 187,5 ppm, encontra-se o carbono referente a carbonila, denominado **1**. Em deslocamentos químicos de 143,8; 135,1; 132,0; 129,2; 129,0; 126,3 ppm, encontram-se todos os sinais correspondentes aos carbonos dos anéis aromáticos. O sinal em 143,8 ppm se refere ao carbono aromático ligado diretamente ao grupamento metila, denominado **2**. Este sinal possui uma baixa intensidade, devida ao fato de não possuir átomos de Hidrogênio ligados a ele. O mesmo ocorre em 132,0 que corresponde ao carbono ligado a carbonila, **3** e em 126,3 ppm onde atribui-se sinal referente ao carbono ligado ao enxofre, **4**. Em 21,3 ppm pode-se observar o sinal referente a metila ligada no anel aromático denominado **5**.

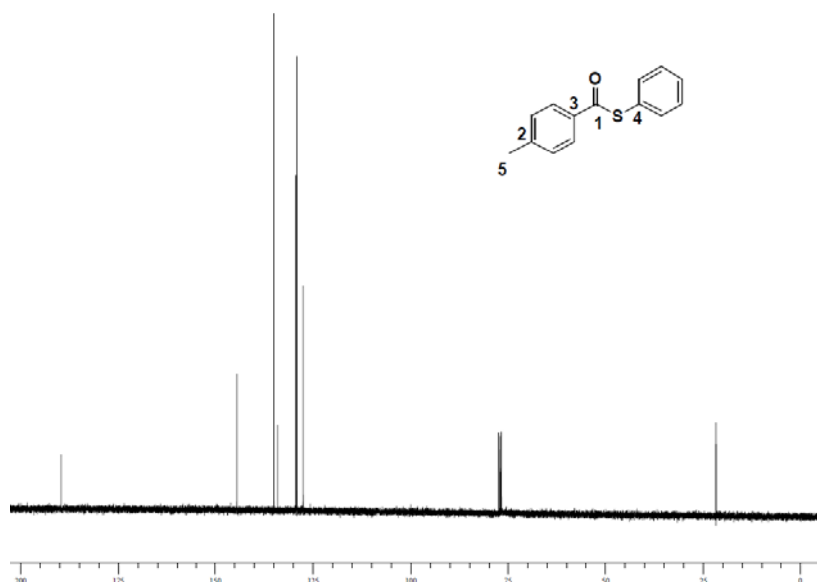


Figura 12: Espectro do RMN ^{13}C (100 Mz) em CDCl_3 do composto **2b**.

4.2 Estudo da Recuperação do Líquido Iônico

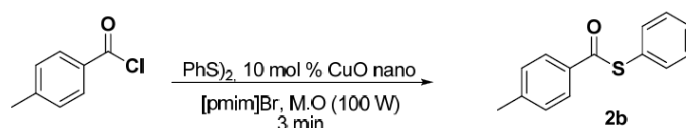
Conforme mencionado anteriormente, uma das mais importantes vantagens do uso de Líquidos iônicos como solventes de reação é a reciclabilidade, devido ao crescente apelo pela diminuição de geração de resíduos e consequentemente, diminuição dos impactos no meio ambiente provocados por processos químicos.

Ao término as síntese dos tiol ésteres, realizou-se a reciclagem do $[\text{pmim}]\text{Br}$ (Tabela 6). Observou-se que é possível recuperar o líquido iônico após a realização de cinco experimentos com perda aproximada de 15 % do L.I. Observou-se que o rendimento vai diminuindo de maneira suave até o 4^o experimento. A partir do 5^o experimento de reciclagem, observou-se uma perda considerável no rendimento, atingindo 86%.

Acredita-se que essa perda se deve ao fato da diminuição e também da contaminação do L.I. Na medida em que os

experimentos de reciclagem vão sendo realizados, o L.I vai se tornando cada vez mais escuro o que pode indicar uma possível contaminação e/ou degradação pelos reagentes e/ou produtos

Tabela 6: Estudo da reciclagem do líquido iônico [pmim]Br.

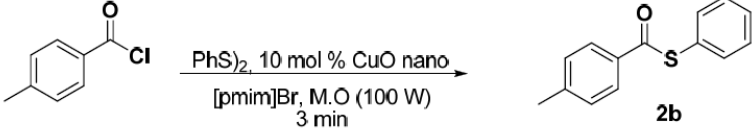


Reciclagem	Rendimento (%)
0	96
1	94
2	94
3	92
4	86

4.3. Estudo da Recuperação do CuO nano

A fim de estender ainda mais esta metodologia, promoveu-se a recuperação do catalisador CuO nano a fim de avaliar seu desempenho na síntese dos tiol ésteres. Dessa forma, o mesmo catalisador utilizado na 1ª reação foi recuperado e reutilizado em outras três reações subsequentes. De acordo com os dados da Tabela 7, após o primeiro ciclo de recuperação, o tiol éster **2b** foi obtido em 93% de rendimento. No 2º ciclo de recuperação o rendimento foi de 86% e no 3º ciclo, de 77%. Observou-se ainda uma perda aproximada de 10% do catalisador por experimento, demandando uma adição aproximada desse montante no experimento seguinte. Dessa forma, constatou-se que os rendimentos diminuem gradativamente em função dos ciclos de reciclagem do CuO nano.

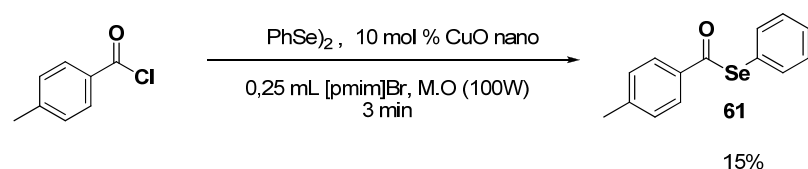
Tabela 7: Estudo da reciclagem do CuO nano



Ciclo	Rendimento (%)
1	93
2	86
3	77

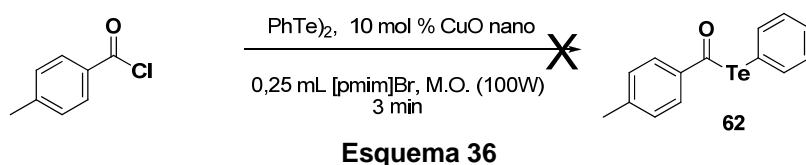
4.4 Síntese de outros calcogenol ésteres

Diante do sucesso na síntese dos tiol ésteres, objetivou-se a síntese de outros calcogenol ésteres de interesse. Utilizando a mesma metodologia, realizou-se a síntese do selenol éster **61** com 15 % de rendimento (Esquema 35). Dessa forma, essa metodologia não se mostrou tão eficiente para a síntese de selenol ésteres quanto havia se mostrado para tiol ésteres.



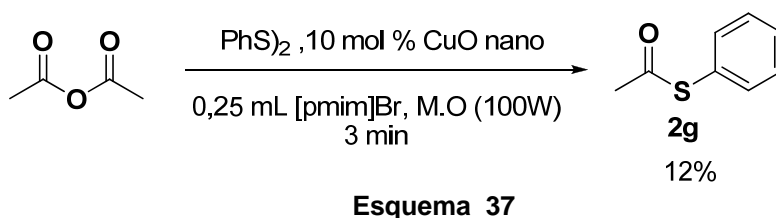
Esquema 35

A mesma metodologia foi testada para a síntese de telurol ésteres. Neste caso não o produto **62** não foi obtido.. Ao término da reação, recuperou-se tanto o PhTe_2 , quanto o cloreto de *p*-toluila.



4.5 Síntese a partir de anidridos

Na tentativa de expandir essa metodologia para outros tipos de substratos, promoveu-se a síntese do tiol éster **2g** partindo-se do anidrido acético ao invés do cloreto de acetila. Dessa forma, o produto foi obtido com 12 % de rendimento ao final dos 3 minutos (Esquema 37). Tendo em vista que utilizando o cloreto de acetila, o tiol éster **2g** foi sintetizado com 46 % de rendimento (Tabela 4, Entrada 7), nossa tentativa a partir do anidrido foi satisfatória, em parte, uma vez que a reatividade de anidridos é menor que a de cloretos ácido.



Dessa forma, essa nova metodologia mostrou-se eficiente para a síntese de tiol ésteres partindo-se de cloretos de ácido. A tentativa de expansão dessa técnica para a síntese de outros calcogenol ésteres não foi satisfatória, uma vez que os rendimentos dos produtos se mostraram muito baixos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente a pesquisa realizada:

- Desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese de uma série de tiol ésteres em uma rota sintética direta, permitindo uma fácil modificação da estrutura desses compostos.
- Nessa metodologia, promoveu-se a síntese dos tiol ésteres a partir de cloretos de ácido e dissulfetos, ao invés de tiois, utilizando óxido de cobre nanoparticulado como catalisador e o líquido iônico [pmim]Br como solvente.
- O uso de bases ou agentes redutores da ligação dissulfeto se mostrou dispensável nessa metodologia, uma vez que as reações apresentaram um ótimo desempenho sem o uso desses reagentes no sistema reacional.
- Outro aspecto importante dessa metodologia foi a ausência do uso de bases ou agentes redutores no sistema reacional.
- Esta metodologia, envolveu ainda o uso de aquecimento por microondas, o que promoveu essas reações em baixo tempo reacional.
- Diversos tiol ésteres e compostos relacionados, inclusive tiocarbonatos derivados do CBZ e do FMOC, que podem ser usados como grupos de proteção de enxofre, foram sintetizados a partir dessa metodologia
- Realizou-se, ainda, estudos para a recuperação e reutilização do [pmim]Br e do CuO nano. Foi mostrado que ambas as espécies podem ser reutilizadas por no mínimo 3 vezes, o que torna esta metodologia aceitável com base nos parâmetros da Química Verde.

Por último, cabe salientar também, que os resultados aqui apresentados estão sendo redigidos na forma de um artigo científico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) KRIEF, A.; HEVESI, L. **Organoselenium chemistry i**; springer: berlin, 1988. (b) BACK, T. G.; **Organoselenium Chemistry: A Practical Approach**, Ed. Oxford University Press: Oxford, U.K., 1999. (c) Procter, D. J. The synthesis of thiols, selenols, sulfides, selenides, sulfoxides, selenoxides, sulfones and selenones. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. V.** 1, p. 835 – 838, 2000.
2. (a) BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; VARGAS, F.; BRAGA, R. C. Catalytic Applications of Chiral Organoselenium Compounds in Asymmetric Syhthesis. **Synlett.** p. 1453 – 1466, 2006. (b) BRAGA, A. L. VARGAS, F.; Enantioselective Synthesis Mediated by Catalytic Chiral Organoselenium Compounds. *Current Organic Chemistry. Curr. Org. Chem.* V. 10, p. 1921 – 1938, 2006.. (c) BRAGA, A. L.; VARGAS, F.; SEHNEM, J. A.; BRAGA, R. C. Efficient Synthesis of Chiral β -Seleno Amides via Ring-opening Reactions of 2-Oxazolines and Their Application in the Palladium-Catalyzed Asymmtric Allylic Alkylation. **J. Org. Chem.** V. 70, p. 9021 – 9024, 2005. (d) BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; LÜDTKE, D. S.; SILVEIRA, C. C. RODRIGUES, O. E. D.; Synthesis of new Chiral Aliphatic Amino Diselenides and Their application as Catalysts for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **Org. Lett.** V. 5, p. 2635-2638, 2003. (e) BRAGA, A. L. SILVA, S. J. N.; LÜDTKE, D. S.; DREKENER, R. L.; SILVEIRA, C. C.; ROCHA, J. B. T.; WESSJOHANN, L. A. Chiral diselenide ligants for the asymmetric copper-catalyzed conjugate addition of Grignard reagents to enones. **Tetrahedron Lett.** V. 43, p. 7329 – 7331, 2002. (f) BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W; MARIN, G. Seleno-Imine: A New Class of Versatile, Modular N,Se Ligands for Asymmetric Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation. **Synlett.** V. 11, p. 1675 -1678, 2005. (g) BRAGA, A. L; LÜDTKE, D. S.; SEHNEM, J. A.; ALBERTO, E. E. Modular chiral selenium containinh oxazolines: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. **Tetrahedron.** V. 61, p. 11664 – 11671, 2005. (h) BRAGA, A. L. SCHWAB, R. S.; AZEREDO, J. B.; LUDTKE, D. S; PAIXÃO, M. W.

Organocatalytic asymmetric aldol reactions mediated by a cysteine-derived prolinamide. **Tetrahedron Lett.** V. 49, p. 5094 – 5097, 2008.

3. (a) CASAS, J. S.; ARGÜELLES RODRIGUEZ, M. C.; RUSSO, U; SÁNCHEZ, A.; SORDO, J; LÓPEZ-VÁZQUEZ, A.; LUNGI, P.; BONATI, A.; ALBERTINI, R. Diroganotin (IV) complexes of pyridoxal thiosemicarbazone: Synthesis, spectroscopic properties and biological activity. **J. Inorg. Biochem.** V. 69, p. 283 – 292, 1988. (b) TEITZ, Y.; RONEN, D.; VANSOVER, A.; STEMATSKY, T.; RIGGS, J. L.; Inhibition of human immunodeficiency virus by N-methylsatin- β 4'-4'-diethylsemicarbazone and N-allylsatin- β 4'-4'-diallylsemicarbazone. **Antiviral res.** V. 24, p. 305 – 314, 1994.

4. KANDA, Y; ASHIZAWA, T. KAKITA, S.; TAKAHASHI, Y.; KONO, M.; YOSHIDA, M.; SAITOH, Y.; OKABE, M. Synthesis and antitumor activity of novel thiolester derivatives of Leinamycin. **J. Med. Chem.** V. 42, p. 305-314, 1994.

5. COHEN, M. J.; BRAUN, L. **Herbs & natural supplements: an evidence-based guide.** Marrickville, New South Wales: Elsevier Australia, 2007.

6. MARCHINI, s; Oliveira, J. E. D. **Ciências Nutricionais,** Editora Saraiva, 2000.

7. PIETTE, J. L.; RENSON, M. Methoden der organischen Chemie. **Bull. Soc. Chim. Belg.** V. 79, p. 383 – 385, 1970.

8. (a) KECK, G.; GRIER, M. C. Generation and Reactivity of Oxazolidinone derived N-acyl radicals. **Synlett.** p. 1657 – 1659, 1999. (b) BOGER, D. L.; MATHVINK, R. J. Acyl radicals: intermolecular and intramolecular alkene addition reactions. **J.**

Org. Chem. V. 57, p. 1429 – 1443, 1992. (c) CHEN, C; CRICH, D.; PAPADATOS, A. The chemistry of acyl tellurides: generation and trapping of acyl radicals, including aryl tellurium group transfer. **J. Am. Chem. Soc.** V. 114, p. 8313 – 8314, 1992.

9. HIIRO, T.; MORITA, Y.; INOUE, T. KAMBE, N.; OGAWA, A.; RYU, I.; SONODA, N. A new access to acyl- and aroyllithiums via lithium-tellurium exchange. **J. Am. Chem. Soc.** V. 112, p. 455 – 457, 1990.

10. (a) MUKAIYAMA, T.; ARAKI, M., TAKEI, H. Reaction of S-(2-pyridyl) thioates with Grignard reagents. Convenient method for the preparation of ketones. **J. Am. Chem. Soc.** V. 95, p. 4763 – 4765, 1973. (b) ANDERSON, R. J.; HENRICK, C. A.; ROSENBLUM, L. D. General ketone synthesis. Reaction of organocopper reagents with S-alkyl and S-aryl thioesters. **J. Am. Chem. Soc.** V. 96, p. 3654 – 3655, 1974. (c) SVIRIDOV, A. F.; ERMOLENKO, M. S.; YASHUNSKY, D. V.; KOCHETKOV, N. Selenoester in organic synthesis. **Tetrahedron Lett.** V. 24, p. 4355 – 4358, 1983.

11. (a) MACGARVEY, G. J.; WILLIAMS, J. M.; HINER, R. N.; MATSUBARA, Y.; OH, T. *L*-aspartic acid in acyclic stereoselective synthesis. Synthetic studies on amphotericin B. **J. Am. Chem. Soc.** V. 108, p. 4943 – 4952, 1986. (b) CONROW, R.; PORTOGHESE, P. Acyl radicals: intermolecular and intramolecular alkene addition reactions. **J. Org. Chem.** V. 51, p. 983 – 989, 1986. (c) BACK, T. G.; KERR, R. G.; Reaction of diazomethane with selenoesters: Preparation of α -(alkyl- or arylseleno)methyl ketones. **Tetrahedron.** V. 41, p. 4759 – 4764, 1985.

12. (a) MUKAIYAMA, T.; UCHIRO, H.; SHIINA, I.; KOBAYASHI, S. Facile synthesis of optically active anti- α,β -dihydroxyl ester derivatives. **Chem. Lett.** p. 1019 – 1025, 1990.

(b) KOBAYASHI, S.; UCHIRO, H.; FUJISHITA, Y.; SHIINA, I.; MUKAIYAMA, T. Asymmetric aldol reaction between achiral silyl enol ethers and achiral aldehydes by use of chiral promoter system. **J. Am. Chem. Soc.** V. 113, p. 4247 – 4252, 1991. (c) SUH, K. H.; CHOO, D. J. Diastereoselective aldol condensation of silyl ketene acetal of 2-pyridyl thioester with benzaldehyde. **Tetrahedron Lett.** V. 36, p. 6109 – 6112, 1995.

13. (a) CRISTIANO, R.; ELY, F.; GALLARDO, H. Light-emitting bent-shape liquid crystals. **Lyq. Cryst.** V. 32, p. 15 – 25, 2005. (b) CRISTIANO, R.; WESTPHAL, E.; BECHTOLD, I.H.; BORTOLUZZI, A. J.; GALLARDO, H. Synthesis and optical/thermal properties of low molecular mass V-shaped materials based on 2,3-dicyanopyrazine. **Tetrahedron.** V. 63, p. 2851 – 2858, 2007. (c) GAMOTA, D. R.; BRAZIS, P.; KALYANASUNDARAM, K.; ZHANG, J. **Printed organic and molecular electronics**; Kluwer Academic Publishers: New York, 2004. (d) BALZANI, V.; CREDI, A.; RAYMO, F. M.; STODDART, J. F. Improved complexation of paraquat derivatives by the formation of crown ether-based cryptands. **Angew. Chem. Int. ed.** V. 39, p. 3348 – 3359, 2000. (e) WOON, K. L.; ALDRED, M. P.; VLACHOS, P.; MEHL, G. H.; STIRNER, T.; KELLY, S. M.; O'NEILL, M. Electronic charge transport in extended nematic liquid crystals. **Chem. Mater.** V. 18, p. 2311 – 2317, 2006. (f) GALLARDO, H.; ZUCCO, C.; DA SILVA, L. Synthesis and characterization of a new series of liquid crystal compounds derived from isoxazoles. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.** V. 373, p. 181, 190, 2002. (g) YAMADA, J. AKUTSU, H.; NISHIKAWA, H.; KIKUSHI, K. New trends in the synthesis of π -electron donors for molecular conductors and superconductors. **Chem. Rev.** V. 104, p. 5057 – 5084.

14. (a) BACCA, M.; MUIR, T.; SCHONOLZER, M.; KENT, S. Chemical ligation of cysteine containing peptides: synthesis of a 22 kDa tethered dimer of HIV-1 protease. **J. Am. Chem. Soc.** V. 117, p. 1881 – 1887, 1995. (b) INOUE, M.; YAMASHITA, S.; ISHIHARA, Y.; HIRAMA, M.; Two convergent routes to the left-

wing fragment of ciguatoxin CTX3C using O,S-acetals as key intermediates. **Org. Lett.** V. 8, p. 5805-5808, 2006.

15. MARTIN, S. F.; CHEN, K. X.; EARY, C. T. An enantioselective total synthesis of (+) Geissoschizine. **Org. Lett.** V. 1; p. 79 – 82, 1999.

16. SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L.; LARGHI, E. L. Extremely regioselective intramolecular silylformylation of bis(silylamino)alkynes. **Organometallics.** V. 18, p. 5103 – 5107, 1999.

17. MESHRAM, H. M.; REDDY, G. S.; BINDU, K. H.; YADAV, J. S.; Zinc promoted convenient and general synthesis of thiol esters. **Sinlett**, p. 877 – 878, 1998.

18. GRUNWELL, J. R.; FOREST, D. L. The synthesis of thiol esters with dicyclohexylcarbodiimide. **Synth. Commun.** p. 453 – 455, 1976.

19. DAN, W.; HONGJUAN, D.; CHEN, J.; LIU, M.; DING, M.; WU, H.; A new Pd-free one-pot synthesis of thioesters and selenoesters promoted by Rongalite. **Tetrahedron**, V. 66, p. 7584 – 7388, 2010.

20. (a) JAMMI, S.; SAKTHIVEL, S.; ROUT, L.; MUCHERJEE, T.; MANDAL, S.; MITRA, R.; SAHA, P.; PUNNIYAMURTHY, T. CuO nanoparticles catalyzed C-N, C-O and C-S cross-coupling reactions: Scope and mechanism. **J. Org. Chem.** V. 74, p. 1971 – 1976, 2008. (b) SINGH, D.; ALBERTO, E. E.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. Eco friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid. **Green Chem.** V. 11; p. 1521 – 1524,

2009. (c) REDDY, V. P.; KEMMAR, A. V.; RAO, R. Unexpected C-Se cross-coupling reaction: copper oxide catalyzed synthesis of symmetrical diaryl selenides via cascade reaction of selenourea with aryl halides/boronic acids. **J. Org. Chem.** V. 24, p. 8720 – 8723, 2010.

21. SINGH, D.; NARAYANAPERUMAL, S.; GUL, K.; GODOI, M.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. Efficient synthesis of selenoesters from acyl chlorides mediated by CuO nanopowder in ionic liquid. **Green Chem.** V. 12, p. 957 – 960, 2010.

22. SINGH, D.; DEOBALD, A. M.; CAMARGO, L. R. S.; TABARELLI, G.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. An efficient one-pot synthesis of symmetrical diselenides or ditellurides from halides with CuO nanopowder/Se⁰ or Te⁰/base. **Org. Lett.** V. 12, p. 3288 – 3291, 2010.

23. (a) HOLBREY, J. D.; SEDDON, R. K. Ionic Liquids. **Clean Prod. Process.**, V. 1, p. 233 – 236, 1999 (b) SEDDON, R. K. Ionic Liquids for Clean Technology. **J. Chem. Technol. Biotechnol.** V. 68, p. 351 – 356, 1997. (c) WELTON, T.; Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis. **Chem. Rev.**, V. 99; p. 2071 – 2084, 1999. (d) SHELDON, R.; **Chem. Commun.**, p. 2399 – 2401, 2001 (e) DUPONT, J.; SOUZA, R. F.; SUAREZ, P. A. Z.; Ionic Liquid (Molten Salt) Phase Organometallic Catalysis. **Chem. Rev.** V. 102; p. 3667 - 3692, 2002. (f) CASSOL, C. C.; EBELING, G.; FERRERA, B.; DUPONT, J. A Simple and Practical Method for the Preparation and Purity Determination of Halide-Free Imidazolium Ionic Liquids. **Adv. Synth. Catal.**, V. 348, p. 243 – 248, 2006. (g) HAPIOT, P.; LAGROST, C. Electrochemical Reactivity in Room-Temperature Ionic Liquids. **Chem. Rev.** V. 108, p. 2238 – 2264, 2008.

24. (a) KAPPE, C.; Controlled microwave heating in modern organic synthesis. **Angew. Chem.** V. 43, p. 6250 – 6284, 2004.

(b) LIDSTRÖM, P.; TIERNEY, J.; WATHEY, B.; WESTMAN, J. Microwave assisted organic synthesis—a review. **Tetrahedron**. V. 57, p. 9225 – 9283, 2001. (c) PERREOUX, L.; LOUPY, A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. **Tetrahedron**. V. 57, p. 9199 – 9223.

25. JONES, C. J. A. A química do elementos dos blocos d e f. University of Birmingham, Grã-Betanha, 2002.

26. International Copper Study Group, <http://WWW.icsg.org>, homepage visitada em 20/01/2011.

27. Companhia Brasileira de Cobre, <http://www.visiteminasdocamaqua.com.br/historiacbc.html>, homepage visitada em 20/01/2010.

28. (a) MASCIANGIOLI, T.; ZHANG, W.-T. **Environ. Sci. Technol.** V 37, p.102 -106, 2003. (b) QUINA, F. H.; Nanotecnologia e o meio ambiente: perspectivas e riscos. **Quim. Nova**, V. 27; p. 1028 – 1029, 2004.

29. (a) CHIU, P. W.; DUESBERG, G. S.; DETTLAF-WEGLIKOWSKA, U.; ROTH, S.; Interconnection of carbon nanotubes by chemical functionalization. **Appl. Phys. Lett.**, V. 80, p. 3811 – 3814, 2002. (b) RODRIGUES, O. E. D.; SARAIVA, G. D.; NASCIMENTO, R. O.; BARROS, E. B.; MENDES FILHO, J. FIM, Y. A.; MURAMATSU, H.; ENDO, M.; TERRONES, M.; DRESSELHAUS, M.S; SOUZA FILHO, A, G. Synthesis and Characterization of Selenium–Carbon Nanocables.. **Nano Lett.** V. 11; p. 3651 - 3655, 2008.

30. (a) YIN, G.; WANG, Z.; CHEN, A.; GAO, M.; WU, A.; PAN, Y. A.; New Facile Approach to the Synthesis of 3-Methylthio-Substituted Furans, Pyrroles, Thiophenes, and Related Derivatives. **J. Org. Chem.** V. 73, p. 3377 – 3383; 2008 (b) CRISTAU, H. J.; CELLIER, P. P.; HAMADA, S.; SPINDLER, J. F.; TAILLEFER, M. A. General and Mild Ullmann-Type Synthesis of Diaryl Ethers, **Org. Lett.** V. 6; p. 913 – 916; 2004
31. ROUT, L.; JAMMI, S. PUNNIYAMURTHY, T.; Novel CuO Nanoparticle Catalyzed C-N Cross Coupling of Amines with Iodobenzene. **Org. Lett.** V. 9; p. 3397 – 3399. 2007.
32. REDDY, P. R.; KUMAR, A. V., SWAPNA, K.; RAO, K. R.; Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Coupling of Diaryl Diselenide with Aryl Halides under Ligand-Free Conditions. **Org. Lett.** V. 11; p. 951 – 953; 2009.
33. LENARDÃO, E. J.; “Green Chemistry”, Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, V. 24, p. 123 – 129, 2003
34. (a) ANASTAS, P. T; WARNER J. C. Green Chemistry: Theory and Practice, 1998, Oxford University Press, Oxford. (b) NELSON, W. M. Are Ionic Liquids Green Solvents? **ACS Symposium Series; American Chemical Society**. p. 30 – 41, 2002.
35. CHEN, S. L.; CHUA, G. L.; JI, S. J.; OH, T. P.; Ionic Liquid: A Green Solvent for Organic Transformations I. **ACS Symposium Series; American Chemical Society**, p. 161 – 176, 2007.
36. PLECHKOVA, N. V.; SEDDON, K. R. Applications of ionic liquids in the chemical industry. **Chem. Soc. Rev.** V. 37, p. 123 – 150, 2008.

37. WEINGÄRTNER, H.; Understanding Ionic Liquids at the Molecular Level: Facts, Problems, and Controversies. **Angew. Chem. Int. Ed.** V. 47, p. 645 – 647, 2008.
38. LOH, T. P.; FENG, L. C.; YANG, H. Y.; YANG, J. Y.; L-Proline in an ionic liquid as an efficient and reusable catalyst for direct asymmetric aldol reactions; **Tetrahedron Lett.** ,V. 43, p. 8741 – 8743, 2002.
39. RANU, B. C.; JANA, R.; Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium: A Simple, Convenient and Green Procedure for the Synthesis of ,Thioesters and Dithianes using an Inexpensive Ionic Liquid,[pmlm]Br; **Adv. Synth. Catal.**; V. 347, p. 1811 – 1818, 2005.
40. DE MARIA, C. A. B.; MOREIRA, R. F. A; TRUGO, L. C.; Componentes voláteis do café torrado, parte II. Compostos alifáticos, alicíclicos e aromáticos. **Química Nova**, V. 23, p. 195 – 203, 2000.
41. TABARELLI, G.; ALBERTO, E. E.; DEOBALD, A. M.; MARIN, G.; RODRIGUES, O.E. D.; DORNELLES, L.; BRAGA, A. L.; Ionic liquid: an efficient and reusable media for seleno- and thioester synthesis promoted by indium **Tetrahedron Lett.** V. 51, 5728 – 5731 2010.
42. NEAS, E.D.; COLLINS, M. J.; Introduction to Microwave Sample Preparation Theory and Praticce, Kingston, H. M.; Jassie, L. B., **American Chemical Society** , ch.2, p. 7-32, 1998.
43. ELANDER, N.; JONES, J. R.; LU, S. Y.; STONE-ELANDER, S. Microwave-enhanced radiochemistry . **Chem. Soc. Rev.** V. 29, p. 239 – 250, 2000.
44. (a) XIE, X.; LU, J.; CHEN, B.; HAN, J.; SHE, X.; PAN, X.; Pd/C – catalyzed Heck reaction in ionic liquid accelerating by microwave heating. **Tetrahedron Lett.** V. 45, 809 – 811, , 2004
(b) ARVELA, R. K.; LEADBEATER, N. E.; Microwave-Promoted

Heck Coupling Using Ultralow Metal Catalyst Concentrations. **J. Org. Chem.** V.70, p. 1786 – 1790, 2005.

45. (a) APPUKKUTTAN, P.; ORTS, A. B.; CHANDRAN, R. P.; GOEMAN, J. L.; DER EYCKEN, J. V.; DEHAEN, W.; DER EYCKEN, E. V.; Generation of a Small Library of Highly Electron-Rich 2-(Hetero)Aryl-Substituted Phenethylamines by the Suzuki–Miyaura Reaction: A Short Synthesis of an Apogalanthamine Analogue. **Eur. J. Org. Chem.** P. 3277-3285, 2004. (b) SONG, Y. S.; KIM, B. T.; HEO, J.-N. An efficient synthesis of 2-aryl-3-methoxy-2-cycloalkenones via Suzuki–Miyaura reaction under microwave irradiation. **Tetrahedron Lett.** V. 46, p. 5987-5990, 2005. (c) KABALKA, G. W.; AL-MASUM, M.; Microwave enhanced cross-coupling reactions involving potassium organotrifluoroborates. **Tetrahedron Lett.** V. 46, p.6329 – 6331, 2005

46. (a) LARHED, M.; HOSHINO, M.; HADIDA, S.; CURRAN, D. P.; HALLBERG, A.; Rapid Fluorous Stille Coupling Reactions Conducted under Microwave Irradiation **J. Org. Chem.** V. 62; p.5583 – 5587 . 1997. (b) MALECZKA, R. E., JR.; LAVIS, J. M.; CLARK, D. H.; GALLAGHER, W. P.; Microwave-Assisted One-Pot Hydrostannylation/Stille Couplings. **Org. Lett.** V.2; p. 3655 – 3658, 2000.

47. (a) LARHED, M.; HOSHINO, M.; HADIDA, S.; CURRAN, D. P.; HALLBERG, A.; Rapid Fluorous Stille Coupling Reactions Conducted under Microwave Irradiation **J. Org. Chem.** V. 62; p.5583 – 5587 . 1997. (b) MALECZKA, R. E., JR.; LAVIS, J. M.; CLARK, D. H.; GALLAGHER, W. P.; Microwave-Assisted One-Pot Hydrostannylation/Stille Couplings. **Org. Lett.** V.2; p. 3655 – 3658, 2000.

48. ALTERMAN, M.; ANDERSSON, H. O.; GARG, N.; AHLSEN, G.; LÖVGREN, S.; CLASSON, B.; DANIELSON, H.; KVARNSTRÖM, I.; VRANG, L.; UNGE, T.; SAMUELSSON, B.; HALLBERG, A.; Design and Fast Synthesis of C-Terminal Duplicated Potent C₂-Symmetric P1/P1'-Modified HIV-1 Protease Inhibitors. **J. Med. Chem.** V. 42; p. 3835 -3844, 1999.

49. WU, Y. J, HE, H.; Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Halides and Thiols Using Microwave Heating. **Synlett**, . p. 1789 – 1790, 2003.
50. KAPPE, L. A.; Tunable Carbon–Carbon and Carbon–Sulfur Cross-Coupling of Boronic Acids with 3,4-Dihydropyrimidine-2-thiones. **Org. Lett.** V. 6, p. 771 – 774, 2004.
51. BRAGA, A. L.; VARGAS, F.; SEHNEM, J. A.; WESSJOHANN, L. A., Microwave-Mediated Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Chiral -Seleno Amides. **Eur. J. Org. Chem.** p. 4993 – 4997, 2006.
52. VALLIN, K.S. A, EMILSSON, P.; LARHED, M., HALLBERG, A.; High-Speed Heck Reactions in Ionic Liquid with Controlled Microwave Heating. **J. Org. Chem.** V. 67; p. 6243 – 6246, 2002
53. KLAYMAN, D.L.; GÜNTHER, W. H. “**Organic Selenium compounds: Their chemistry and biology**” Ed.Wiley-Interscience, New York, 1973.
54. (a) BACK, T. G.; “Organoselenium Chemistry – A practical approach” Ed. Oxford University Press, New York, 1999. (b) SILVEIRA, C. C.; LARGHI, E. L. Selenium Stabilized Carbenium Ions on Organic Synthesis. **J. Braz. Chem. Soc.** V, 9; p. 327 – 340, 1998
55. KHARASCH, N.; MEYERS, C.Y. “**Organic Sulphur Compounds**” Pergamon Press, New York, vol. 2, 1966.

56. (a) CARRUTERS, W. "Some Modern Methods of Organic Synthesis" 2^a ed., Cambridge, University Press, New York, 1978. (b) STREIWIESER, A.; WILLIAMS, J. E.; Ab initio SCF-MO calculations of thiomethyl anion. Polarization in stabilization of carbanions. **J. Am. Chem. Soc.** V. 97; p. 197 – 198; 1975. (c) SEEBACH, D.; PELLETIES, N. **Chem. Ber.** V. 105, p. 511 - 517, 1972. (d) COATES, A. M.; PIGOTT, H.; OLLINGER, J. Alkylation and reduction-alkylation of α -phenylthio ketones and aldehydes **Tetrahedron Lett.** V. 15, p. 3955-3958, 1974.
57. MESHAM, H. M.; REDDY, G. S.; BINDU, K. H.; YADAV, J. S. Zinc Promoted Convenient and General Synthesis of Thiol Esters. **Synlett.** p. 877 – 878, 1998.
58. (a) COUTROT, P.; CHARBONNIER, C.; GRISEN, C. A Useful Horner Reagent for the Synthesis of Some α -Methyl- α,β -Unsaturated *S*-Propyl Thiol esters. **Synthesis** , p. 23 – 26, 1991. (b) WEPPLO, P. Synthesis of Mercaptoacetonitrile and Cyanomethyl Thioesters. **Synth. Commun.** V. 19, p. 1533 – 1538, 1989.
59. GRUNWELL, J. R.; FOERST, D. L. The Synthesis of Thiol Esters with Dicyclohexylcarbodiimide. **Synth. Commun.** V. 6, p. 453 – 455, 1976.
60. Gais, H. J. The preparation of an alkanethiol ester requires a trace amount of the corresponding sodium thiolate. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** V. 16, p. 244, 1977
61. (a) FUKUYAMA, T.; LIN, S. C.; LI, L.; Facile reduction of ethyl thiol esters to aldehydes: application to a total synthesis of (+)-neothramycin A methyl ether. **J. Am. Chem. Soc.** V. 112; p. 7050 – 7051; 1990. (b) BAXTER, A. J. G.; DAVIS, P.; PONSDORF, R. J.; SOUTHGATE, R.; Synthesis of olivanic acid

analogues: a facile route to 3-(2-pyrimidinylthio-) substituted derivatives. **Tetrahedron Lett.** V. 21, p. 5071 – 5074, 1980.

62. BANGDAR, B. P.; PANDIT, S.S.; A novel and direct synthesis of thioesters using cyanuric chloride under mild conditions. **J. Sulfur Chemistry.** V. 25, p. 343 – 346, 2004.

63. INOUE, T.; TAKEDA, T.; KAMBE, N.; OGAWA, A.; RYU, I.; SONODA, N.; Synthesis of Thiol, Selenol, and Tellurol Esters from Aldehydes by the Reaction with $i\text{Bu}_2\text{AlYR}$ (Y = S, Se, Te). **J. Org. Chem.** V. 59, p. 5824 – 5827, 1994.

64. TINGOLI, M.; TEMPERINI, A.; TESTAFERRI, L.; TIECO, M. A Useful Preparation of S-Phenyl Carbothioates, Se-Phenyl Carboselenoates from Aldehydes and Mixed (O, S; O, Se) Acetals from Dialkyl Ethers. **Synlett.** V. 11, p. 1129 – 1130, 1995.

65. FONTANA, F.; MINISCI, F.; YAN, Y.; ZHAO, L.; Photochemical cleavage of oligonucleotides from solid phase supports **Tetrahedron Lett.** V. 34, p. 251 – 254, 1993.

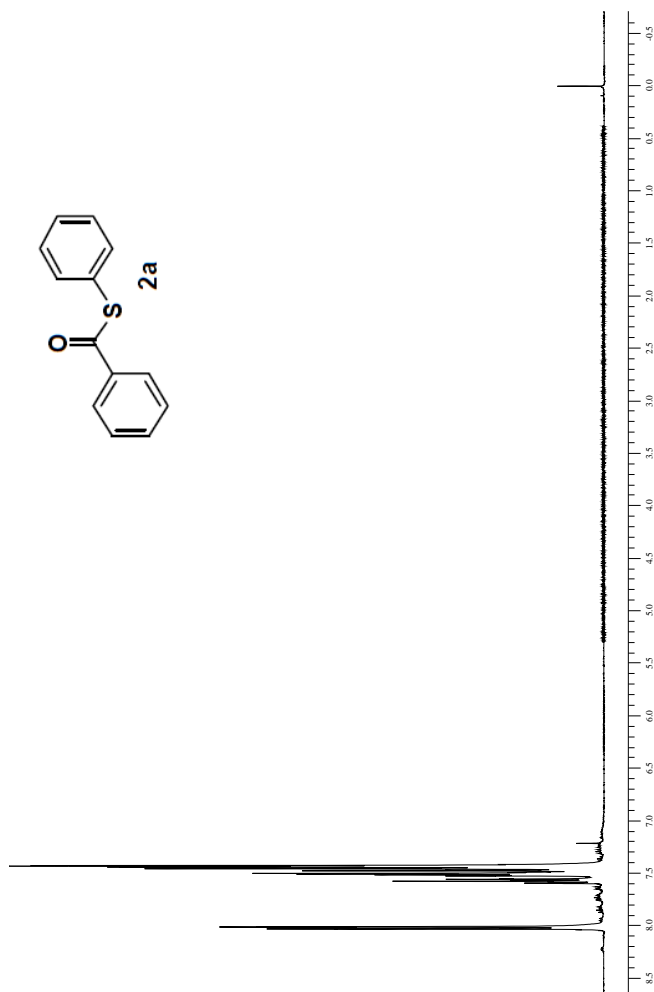
66. TEMPERINI, A.; ANNESI, D.; TESTAFERRI, L. TIECCO, M.; A simple acylation of thiols with anhydrides. **Tetrahedron Lett.** V. 51, p. 5368 – 5371, 2010.

67. BRAGA, A. L.; DE ÁVILA, E.; RODRIGUES, O. E. D.; SILVEIRA, C. C. Synthesis of thioesters from thioacetylenes . **Tetrahedron Lett.** V. 39, p. 3395 – 3396, 1998.

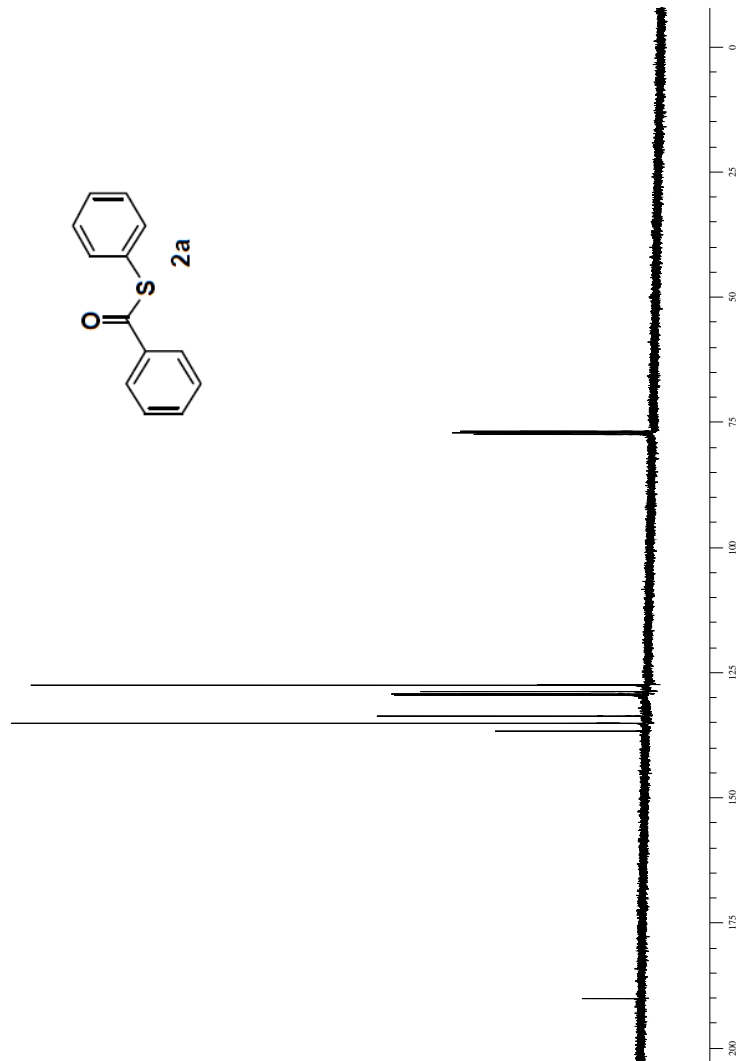
68. REUTRAKUL, V.; POOCHAIVATANANON, P.; A highly convenient procedure for the hydrolysis of terminal phenyl vinyl sulfides **Tetrahedron Lett.** V. 24, p. 535 - 536, 1983.

69. SONODA, N.; KUNIYASU, H.; OGAWA, A.; MIYAZAKI, S. I.; RYU, I.; KAMBE, N.; Palladium-catalyzed addition and carbonylative addition of diaryl disulfides and diselenides to terminal acetylenes. **J. Am. Chem. Soc.** V. 113; p. 9796 – 9803, 1991.
70. SEYFERTH, D.; HUI, R. C.; High-yield acyl anion trapping reactions. Nucleophilic acylation of dialkyl disulfides, S-alkyl thioesters and elemental sulfur. **Organometallics**. V. 3, p. 327 – 329, 1984.
71. AITKEN, R.; A. Flash vacuum pyrolysis of sulfinyl stabilised phosphorus ylides: generation and reactivity of sulfinylcarbenes. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.** 1699 – 1700, 1993.
72. (a) LIEBESKIND, L. S.; SROGL, J.; Thiol Ester–Boronic Acid Coupling. A Mechanistically Unprecedented and General Ketone Synthesis. **J. Am. Chem. Soc.** V. 122, p. 11260 – 11261, 2000 (b) CHOI, J. ; MIHARA, M.; ODERAOTOSHI, Y; MINAKATA, S.; KOMATSU, M.; 1,4-Silatropy of S- α -Silylbenzyl Thioesters: A Convenient Route to Silyl Enol and Dienol Ethers Accompanied by C–C Bond Formation via Thiocarbonyl Ylides. **J. Org. Chem.** V. 68; p. 6164 – 6171, 2003.
73. SHARPLESS, K. B.; LAUER, R. F.; Mild procedure for the conversion of epoxides to allylic alcohols. First organoselenium reagent; **J. Am. Chem. Soc.** V. 95; p. 2697 – 2699, 1973.

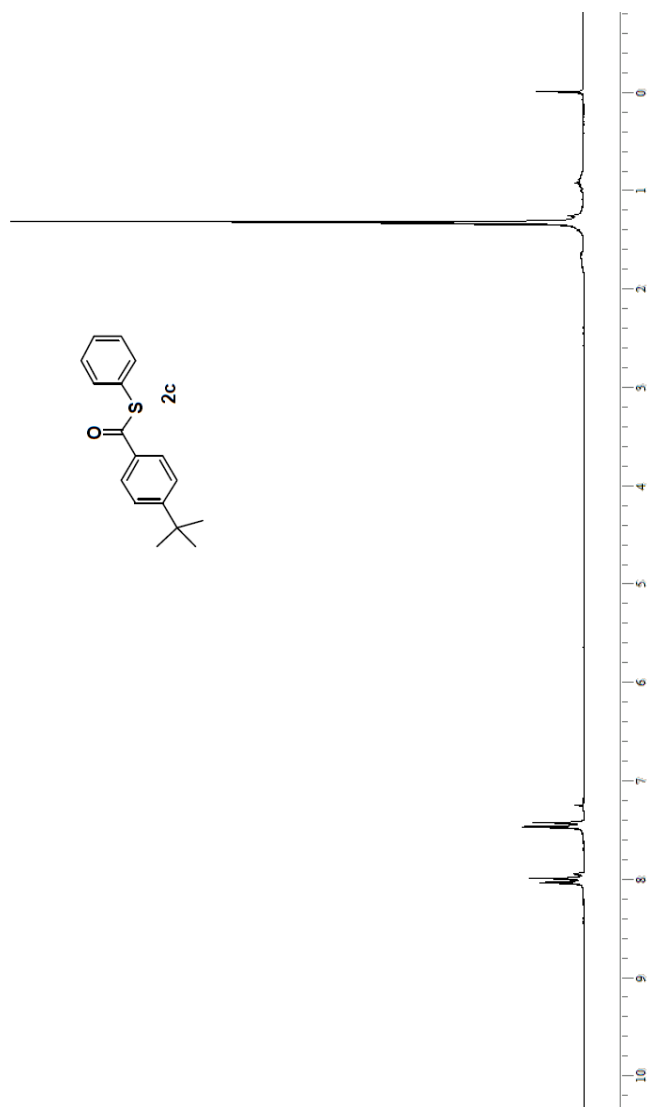
7. ANEXOS



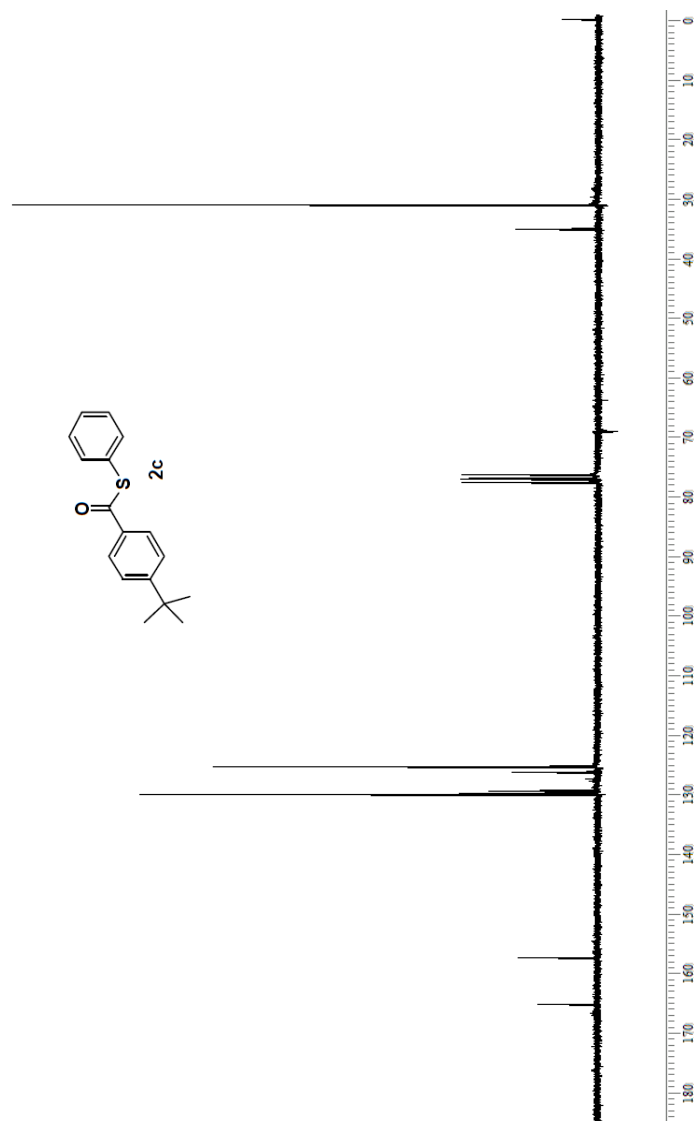
Anexo 1: Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 400 MHz



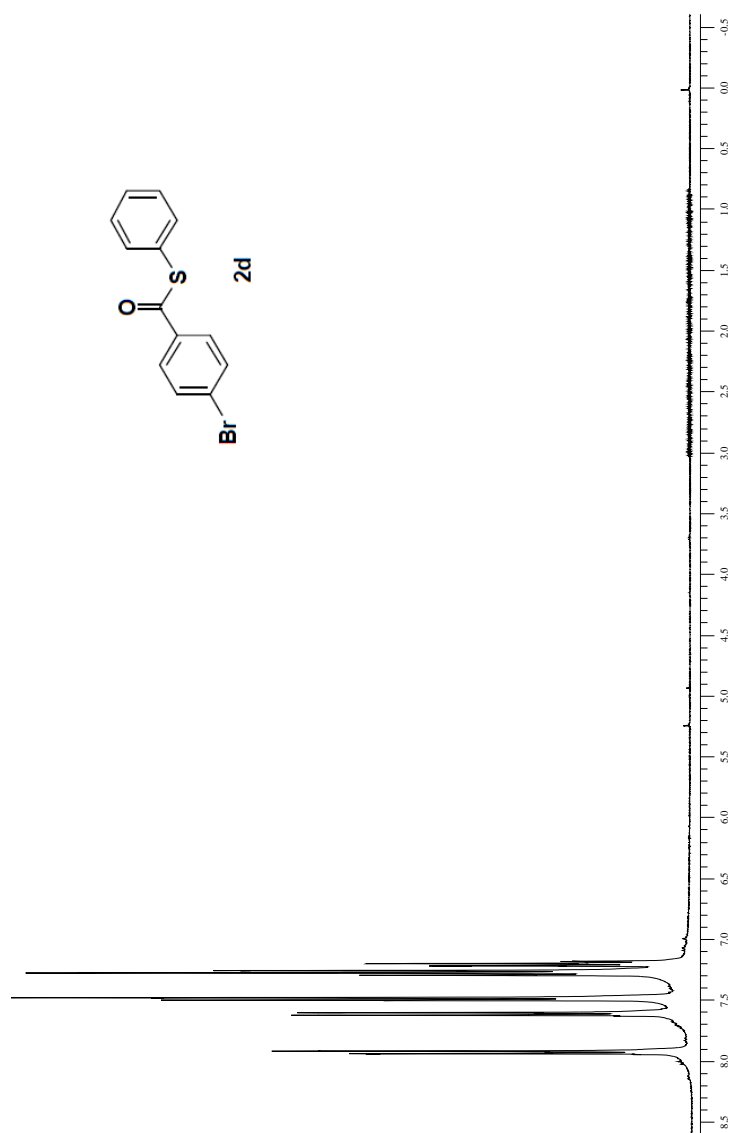
Anexo 2. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz.



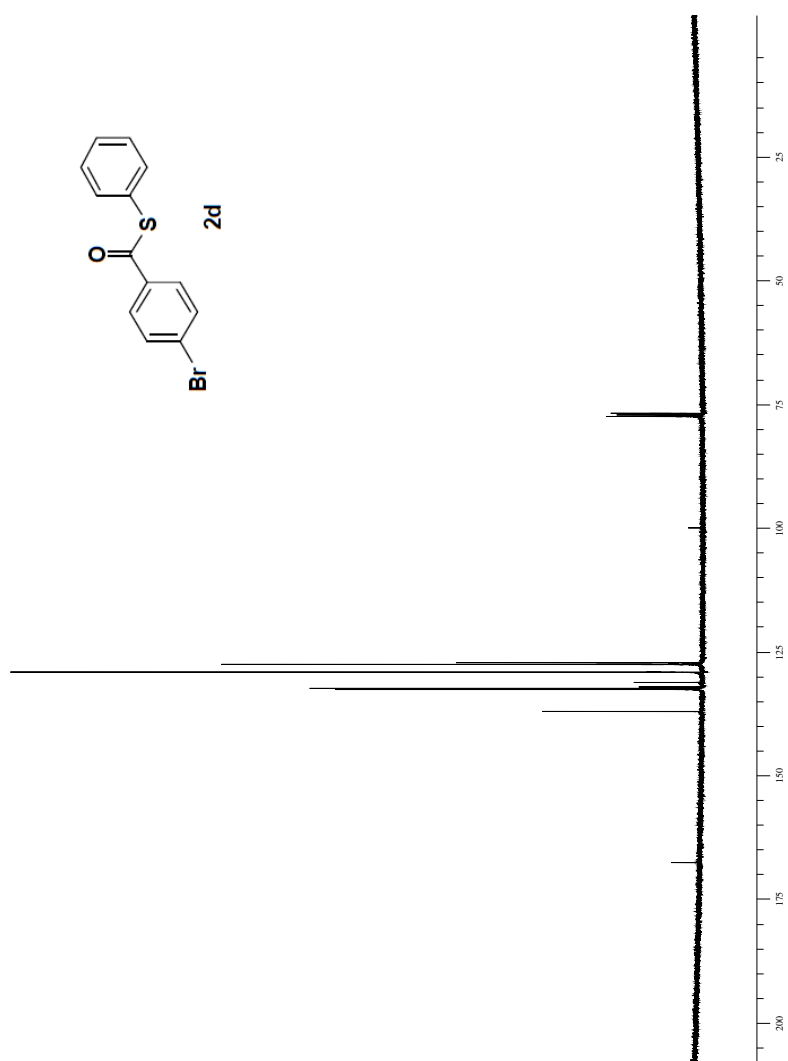
Anexo 3. Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 400 MHz



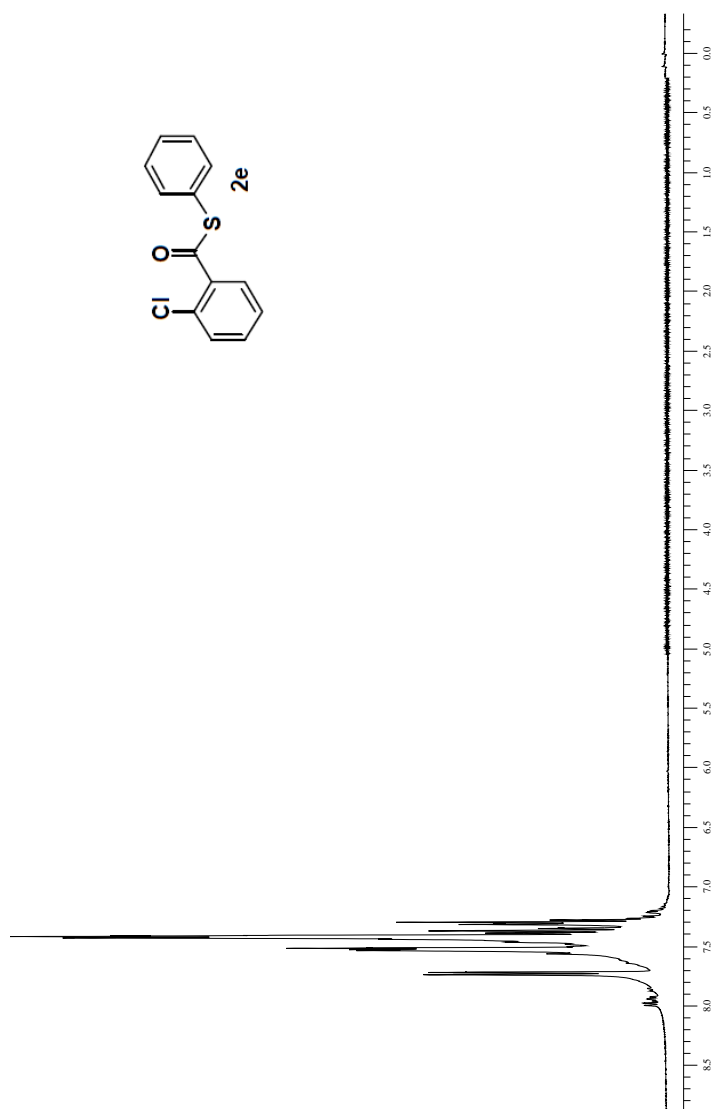
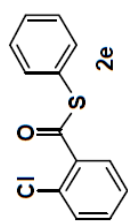
Anexo 4. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 a 100 MHz.



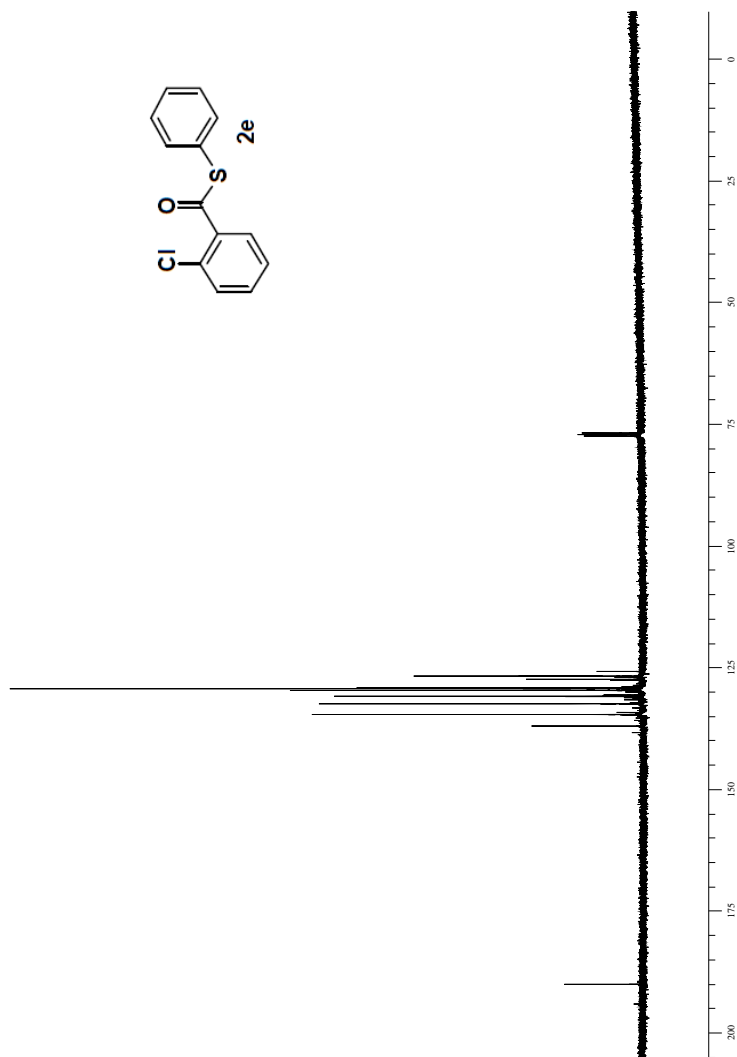
Anexo 5: Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3 a 400 MHz



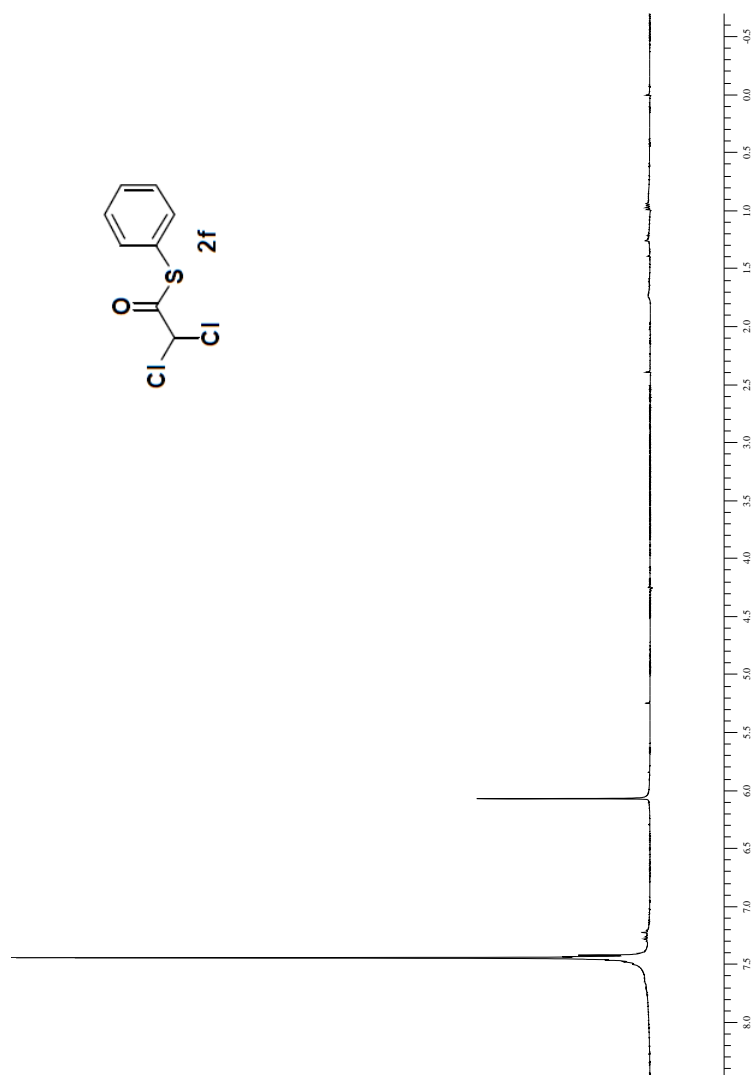
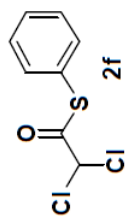
Anexo 6. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 100 MHz.



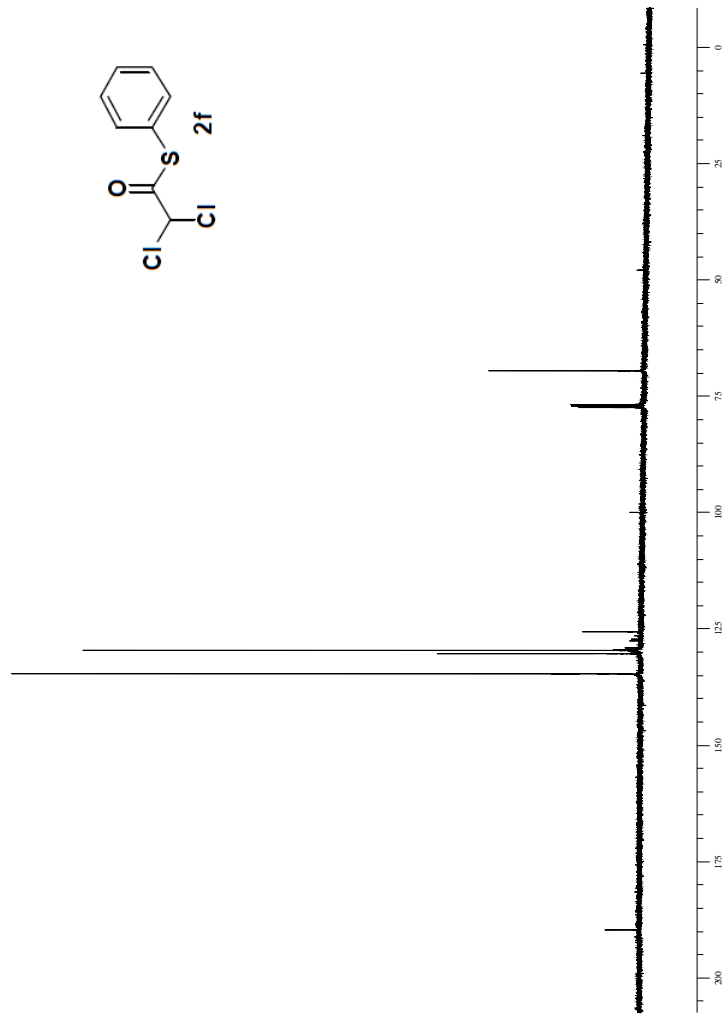
Anexo 7: Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl_3 a 400 MHz.



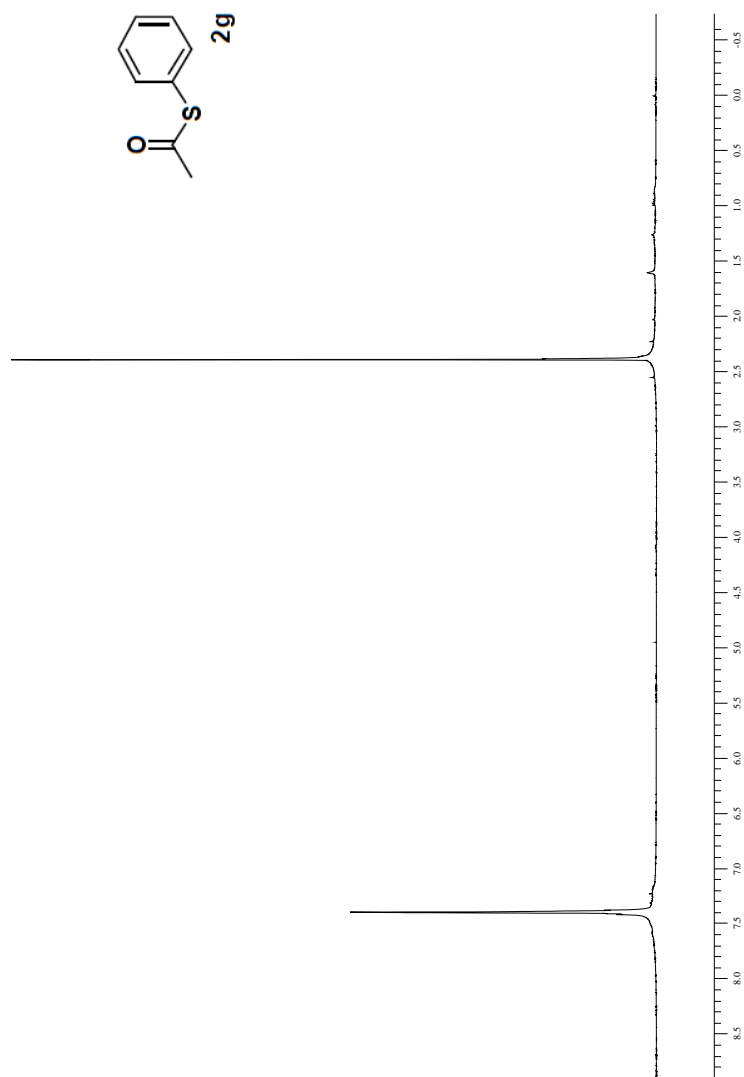
Anexo 8: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 a 100 MHz.



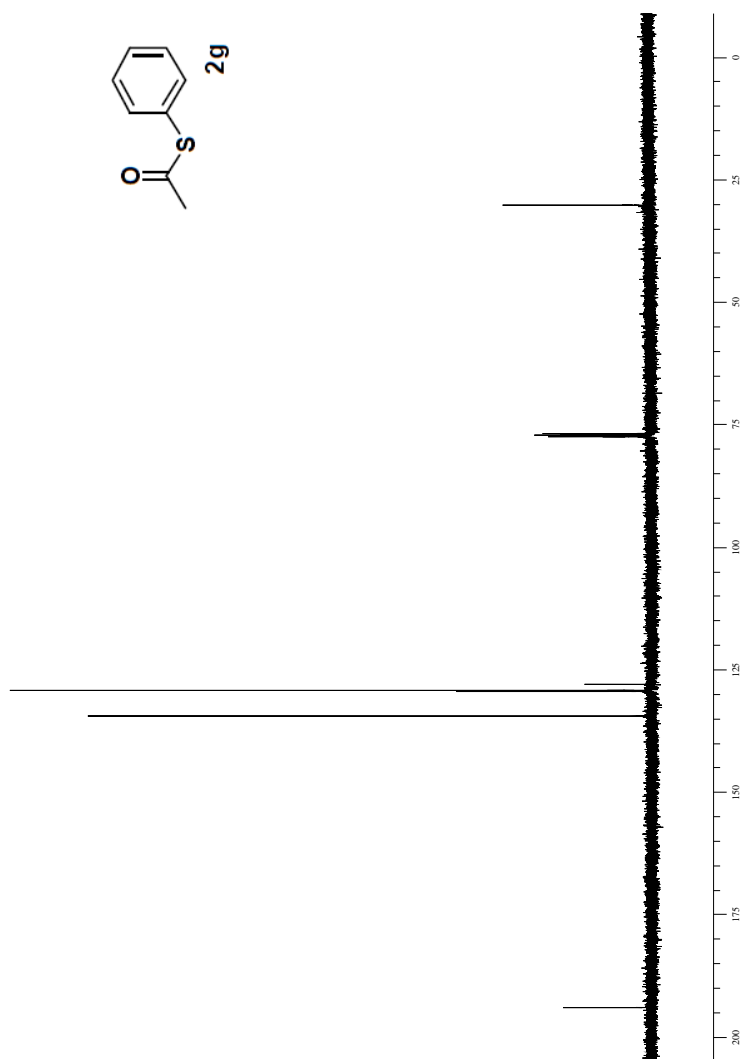
Anexo 9: Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 a 400 MHz.



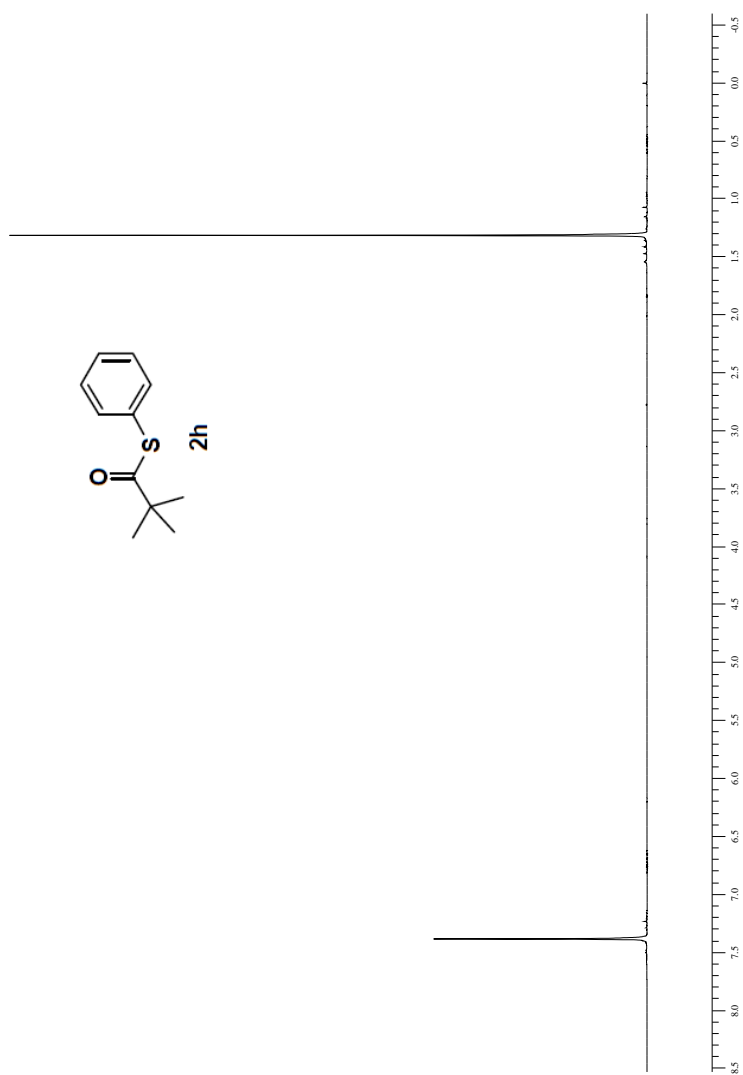
Anexo 10: Espectro de RMN ¹³C do composto **2f** em CDCl₃ a 100 MHz.



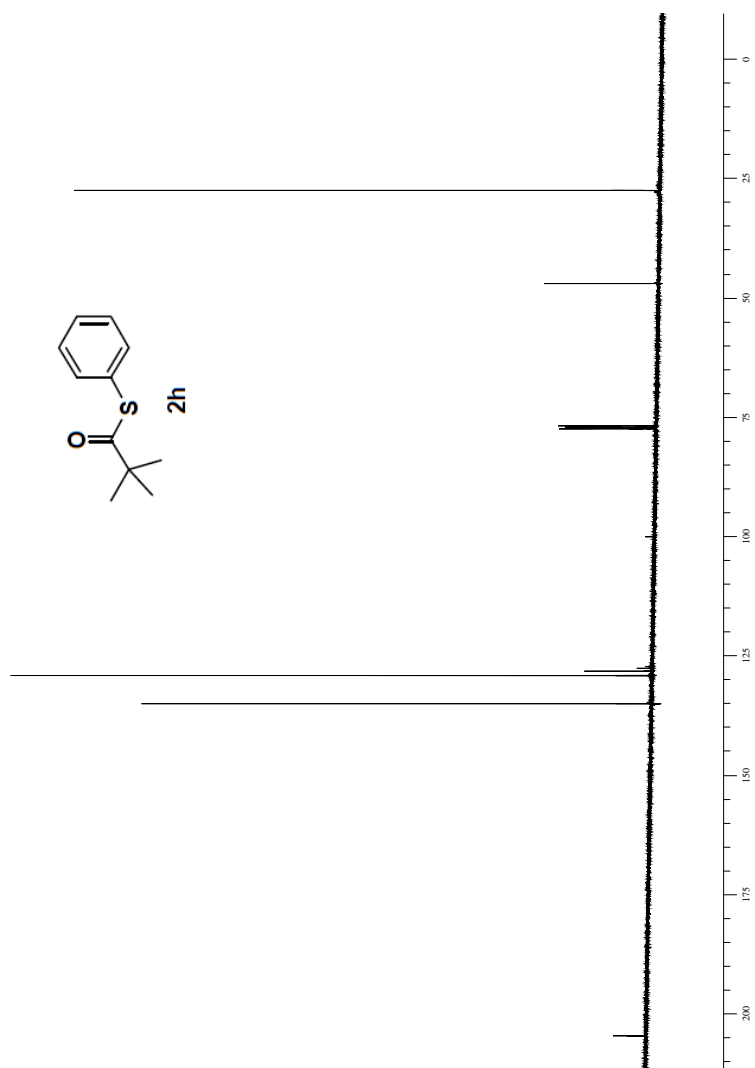
Anexo 11: Espectro de RMN ^1H do composto **2g** em CDCl_3 a 400 MHz.



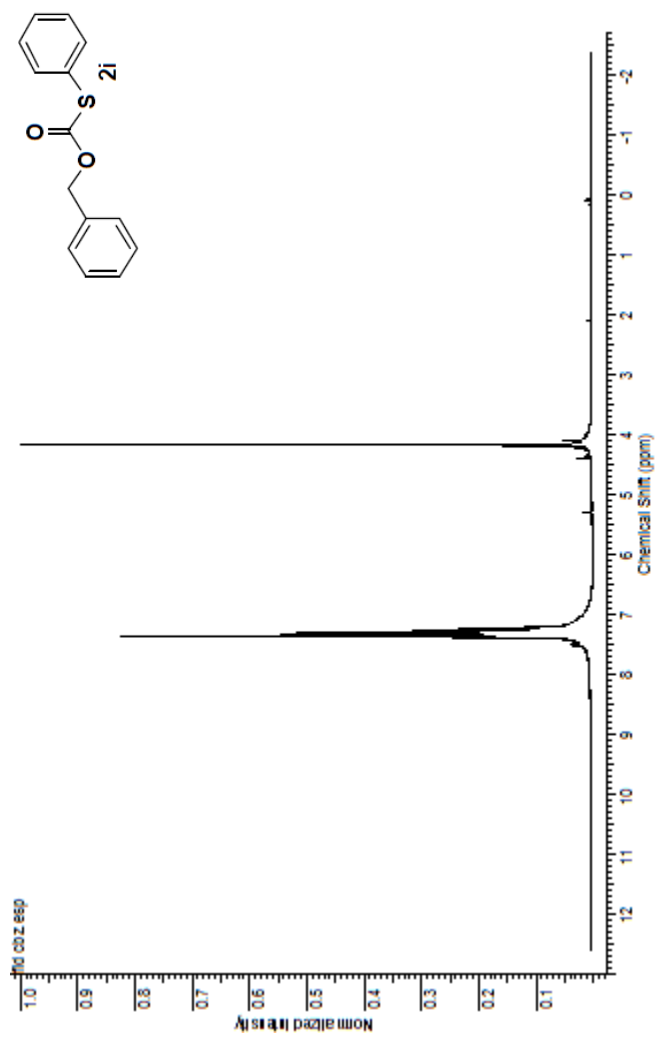
Anexo 12: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 a 100 MHz



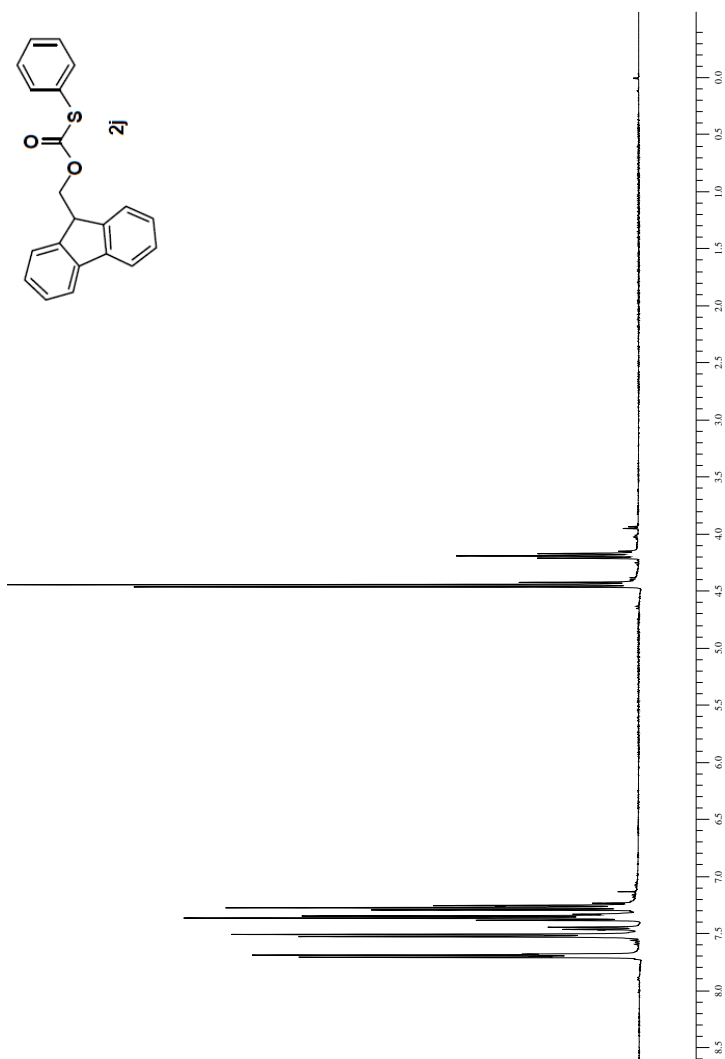
Anexo 13: Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 a 400 MHz.



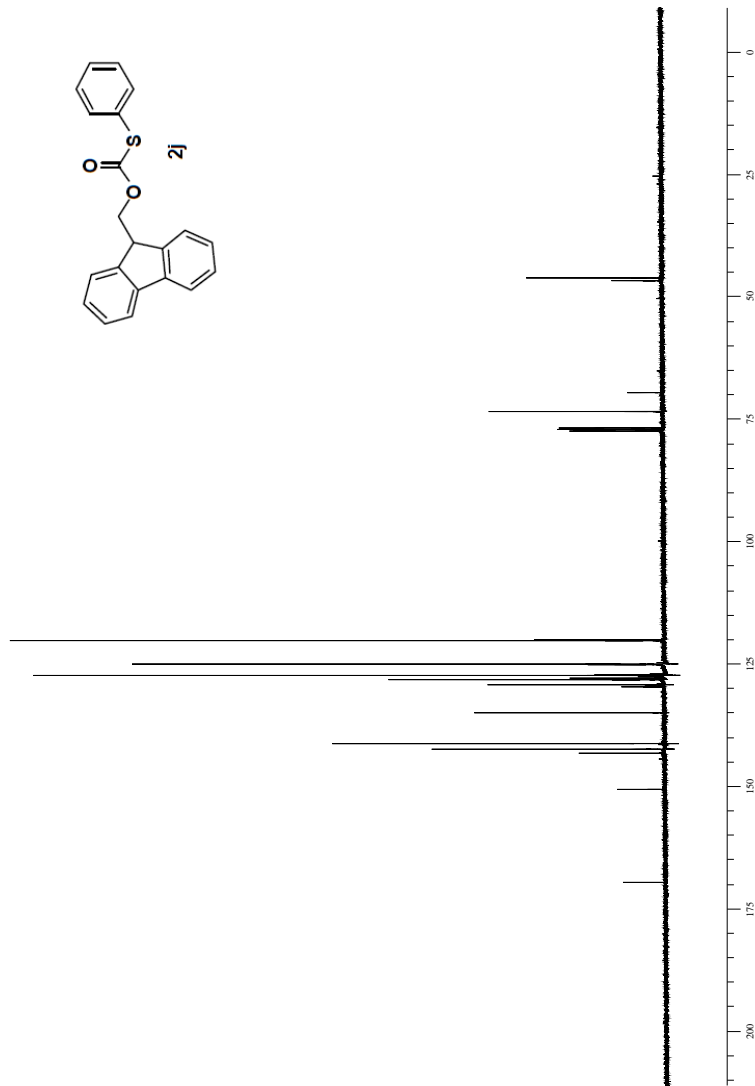
Anexo 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 a 100 MHz.



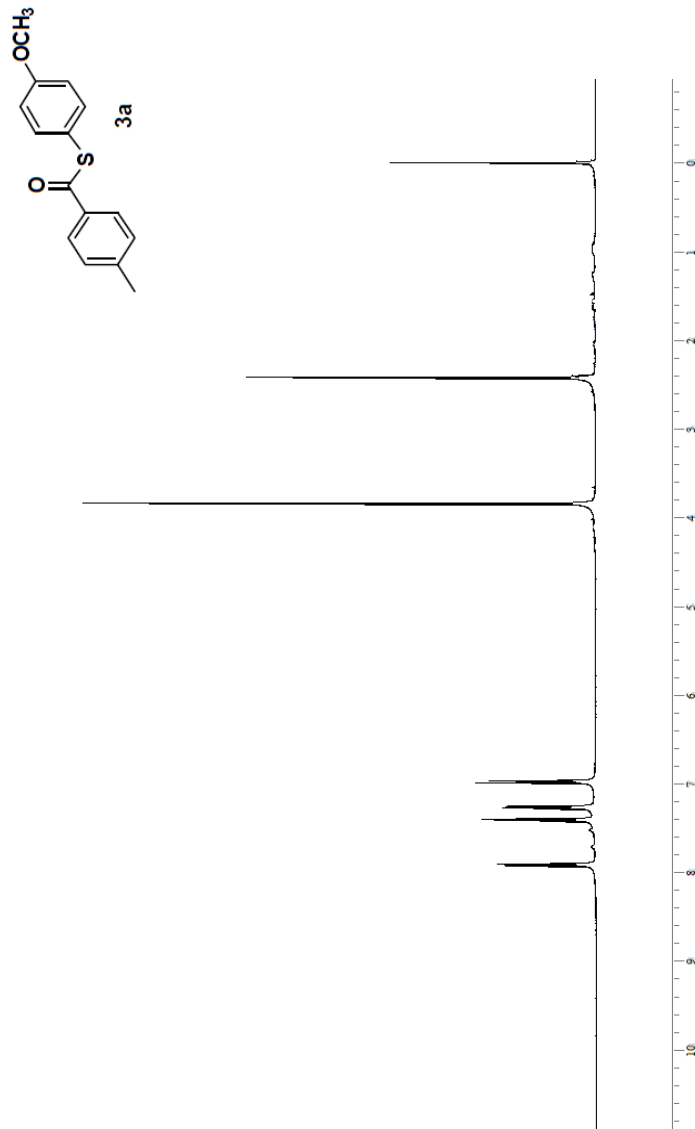
Anexo 15: Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 a 400 MHz.



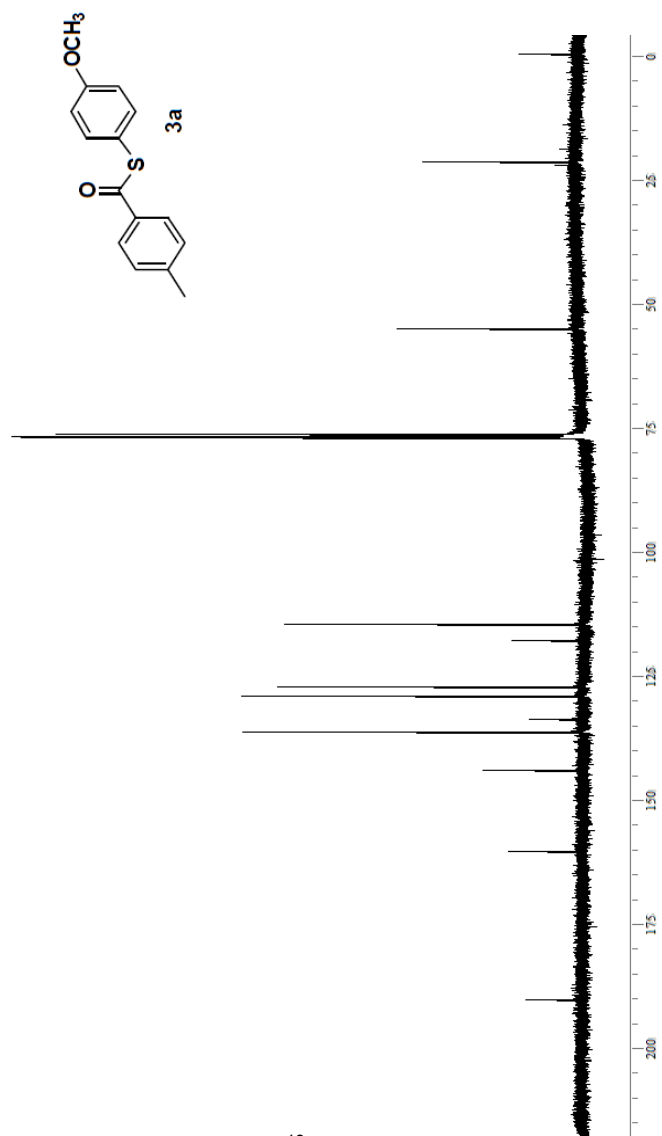
Anexo 16: Espectro de RMN ¹H do composto **2j** em CDCl₃ a 400 MHz.



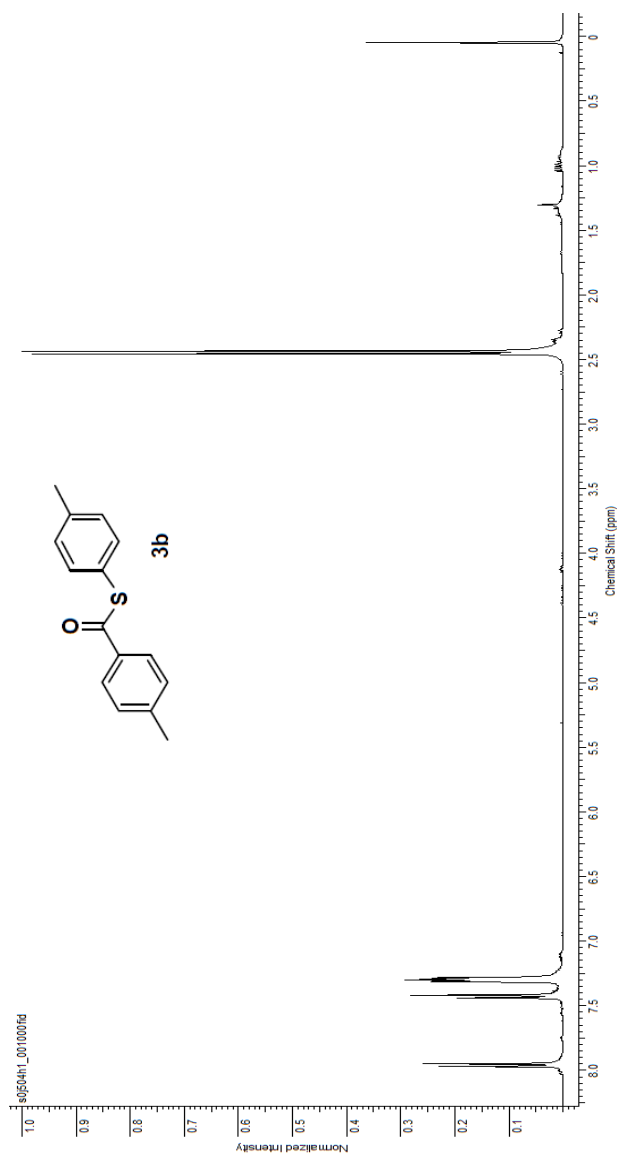
Anexo 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** em CDCl_3 a 100 MHz.



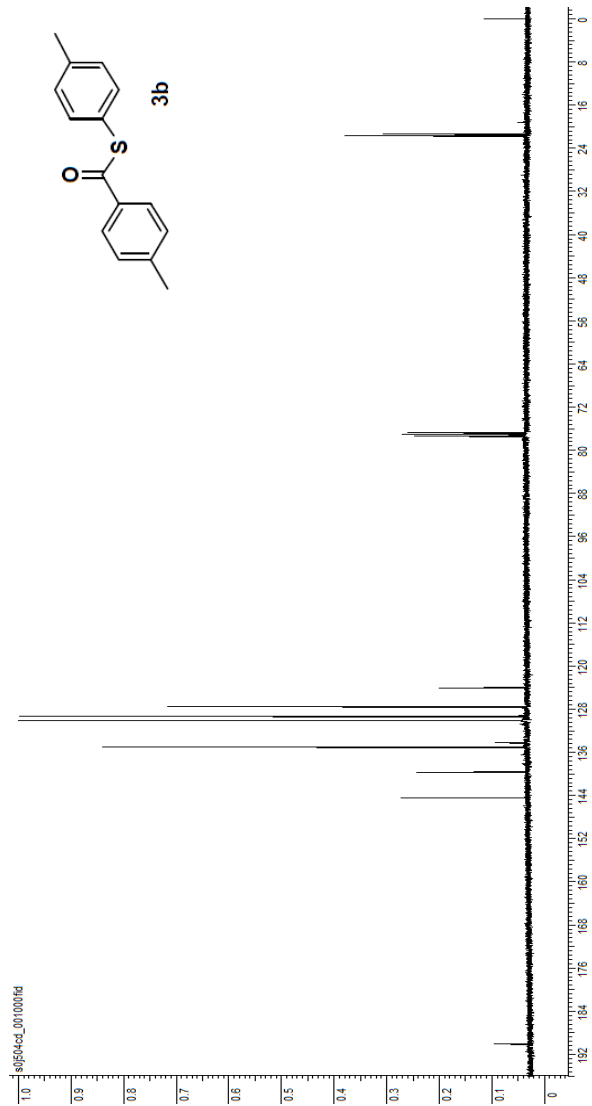
Anexo 18: Espectro de RMN ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 400 MHz.



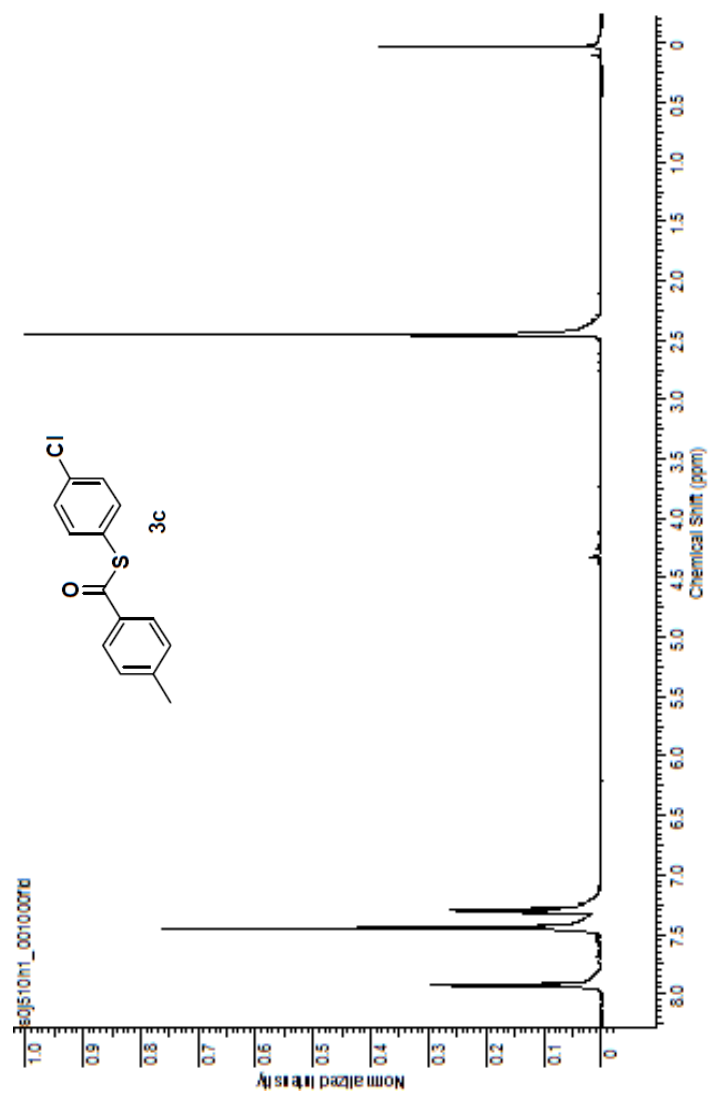
Anexo 19: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz.



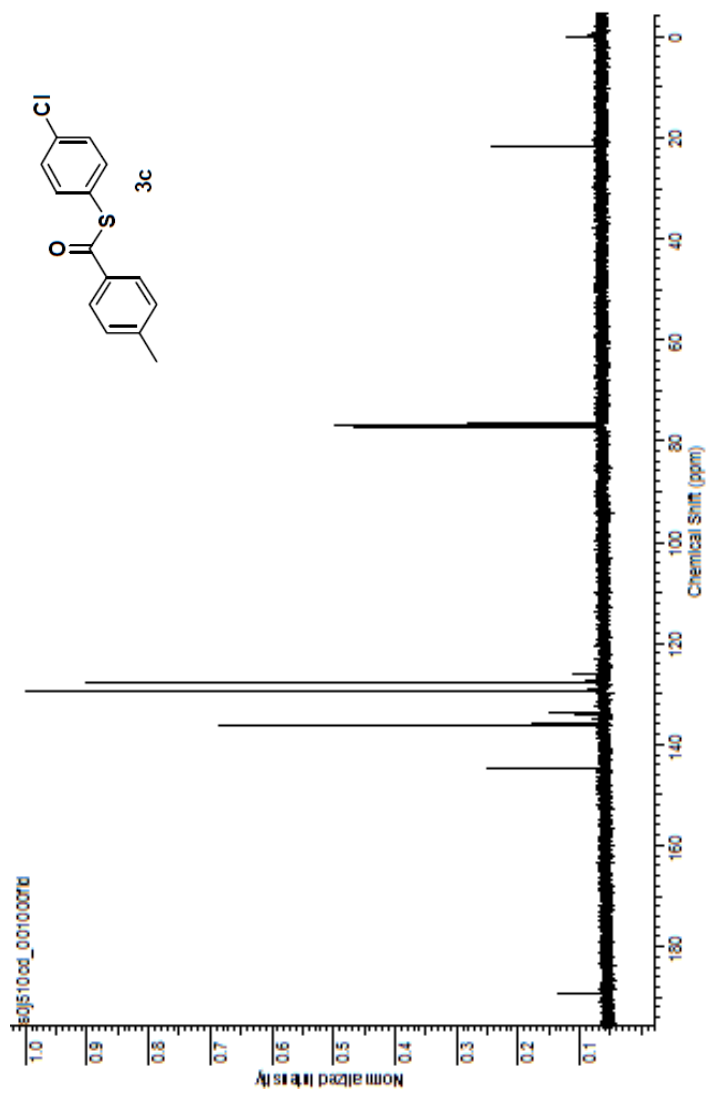
Anexo 20: Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHz.



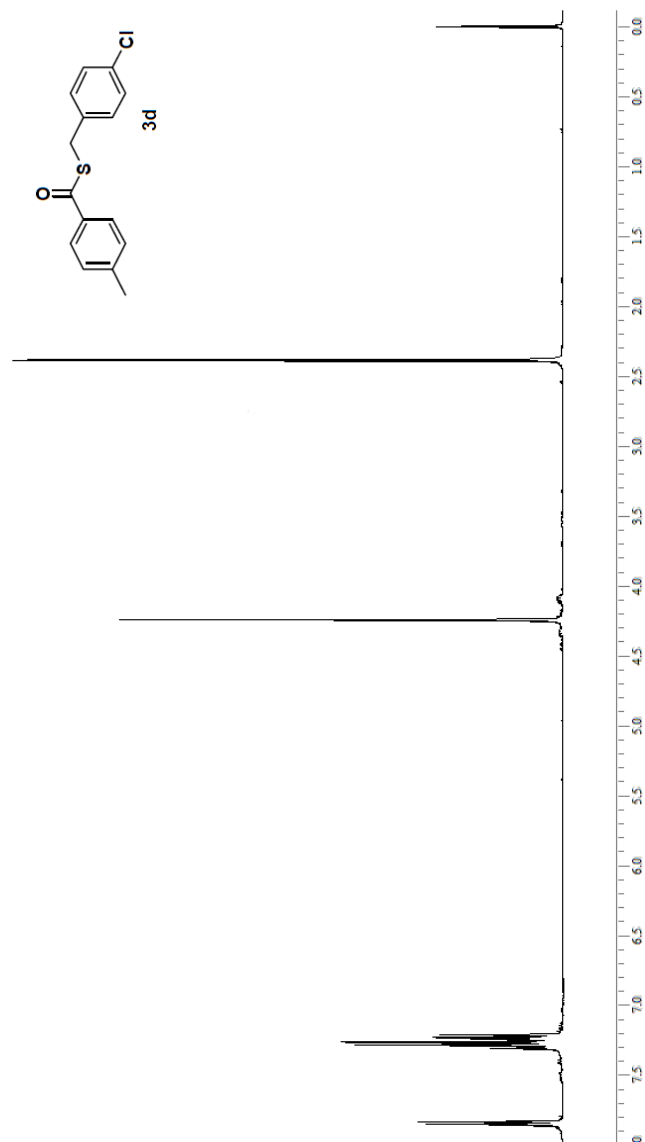
Anexo 21: Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz.



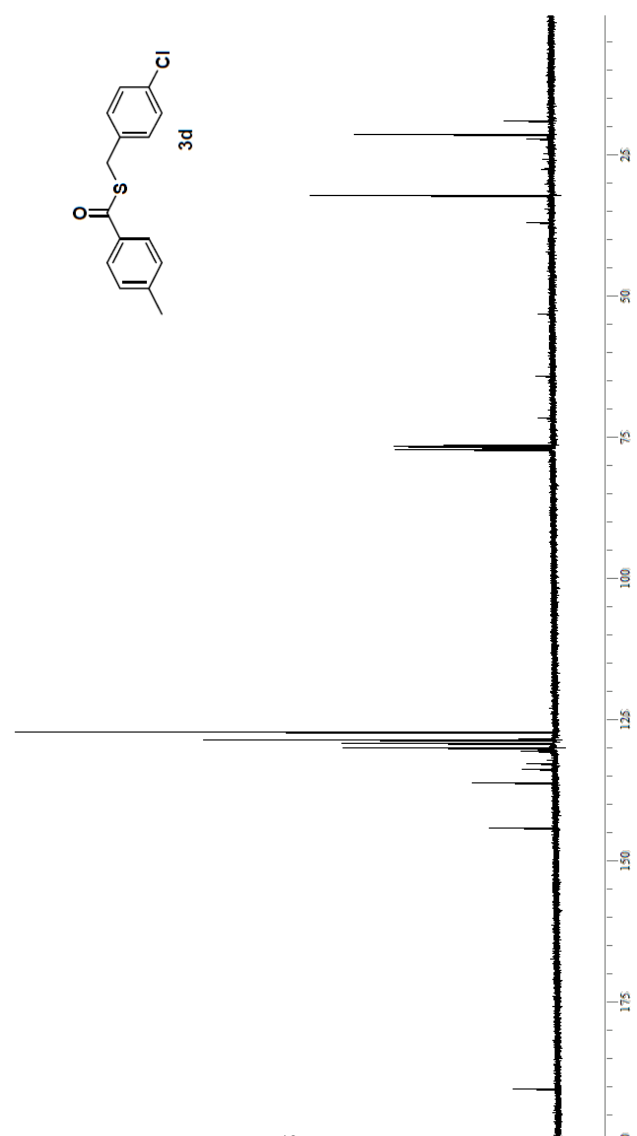
Anexo 22: Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz.



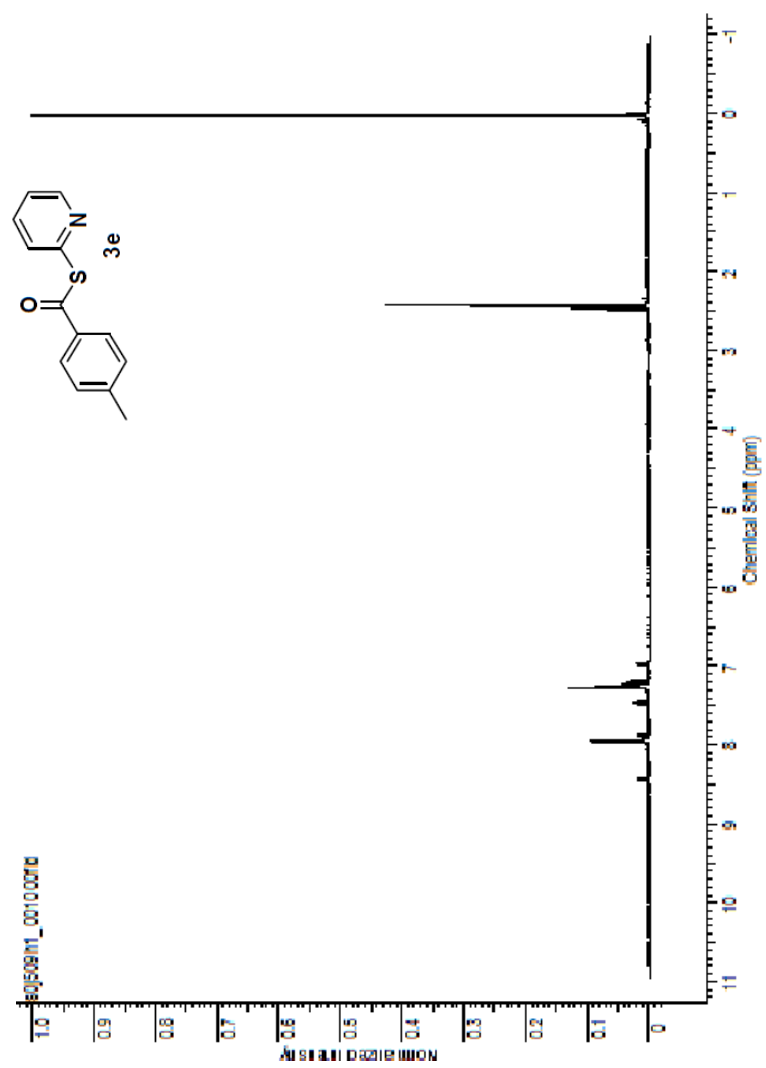
Anexo 23: Espectro de RMN ¹³C do composto **3c** em CDCl₃ a 100 MHz.



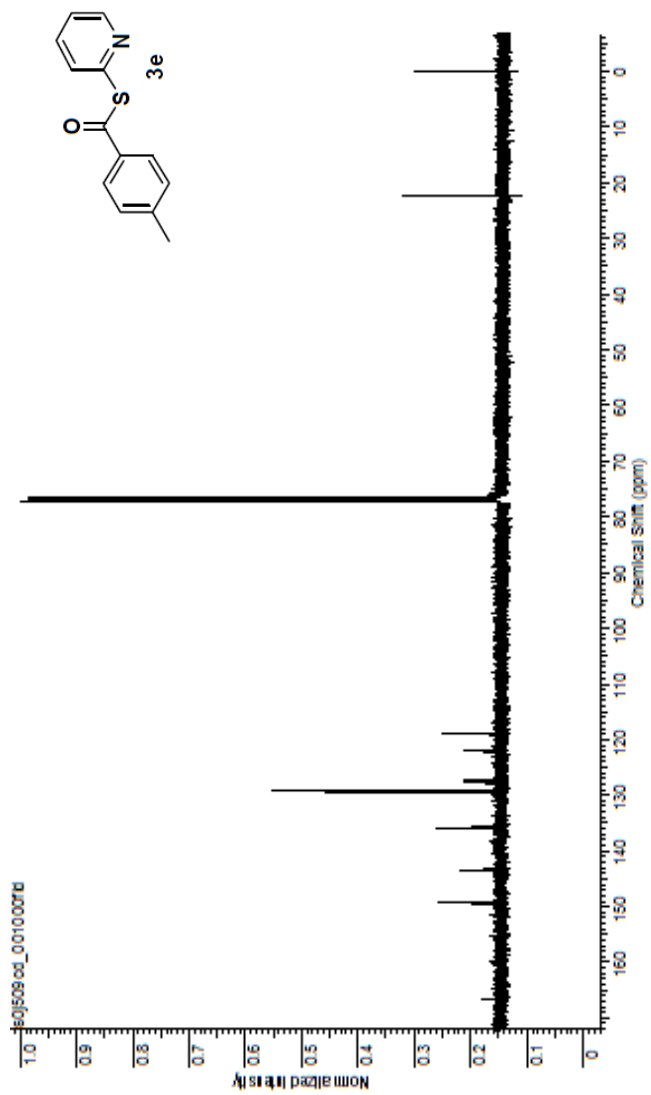
Anexo 24: Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHz.



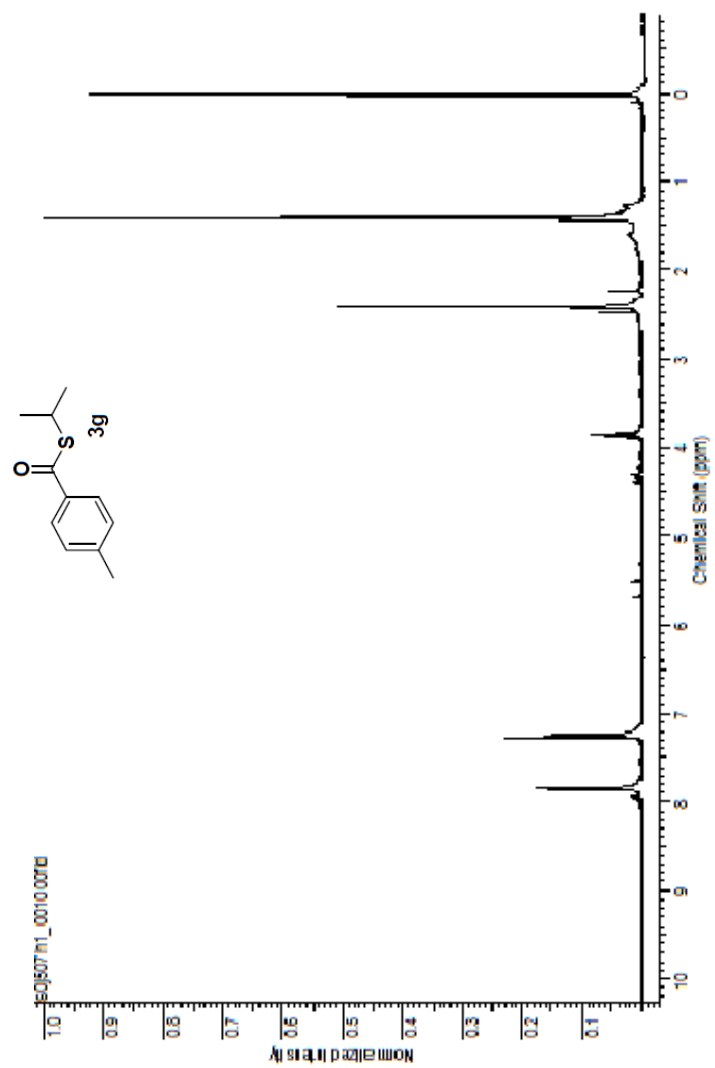
Anexo 25: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 100 MHz.



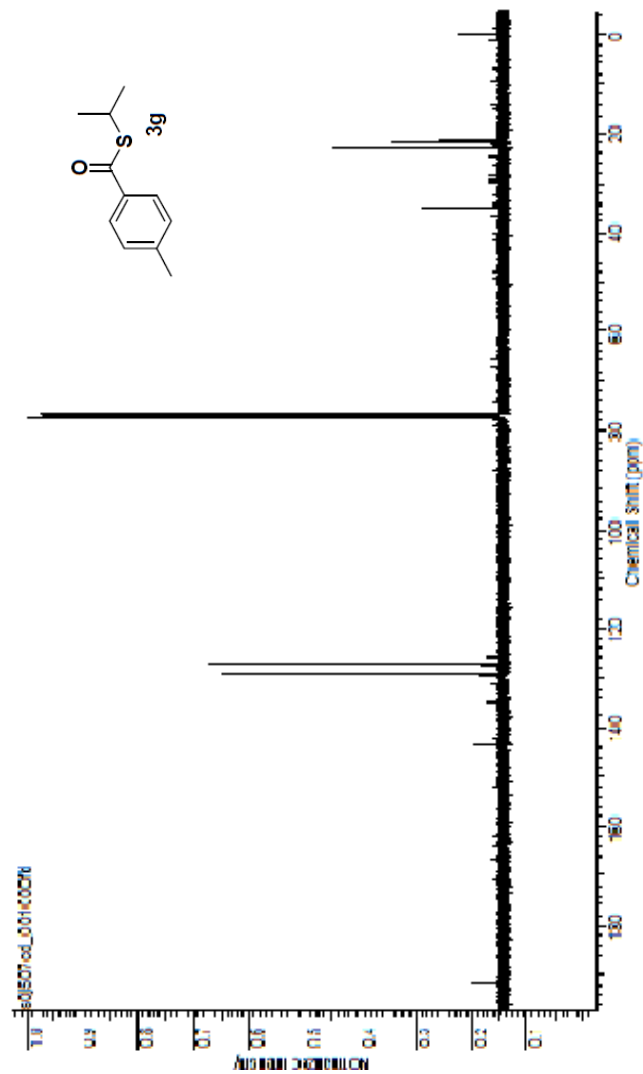
Anexo 26: Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHz.



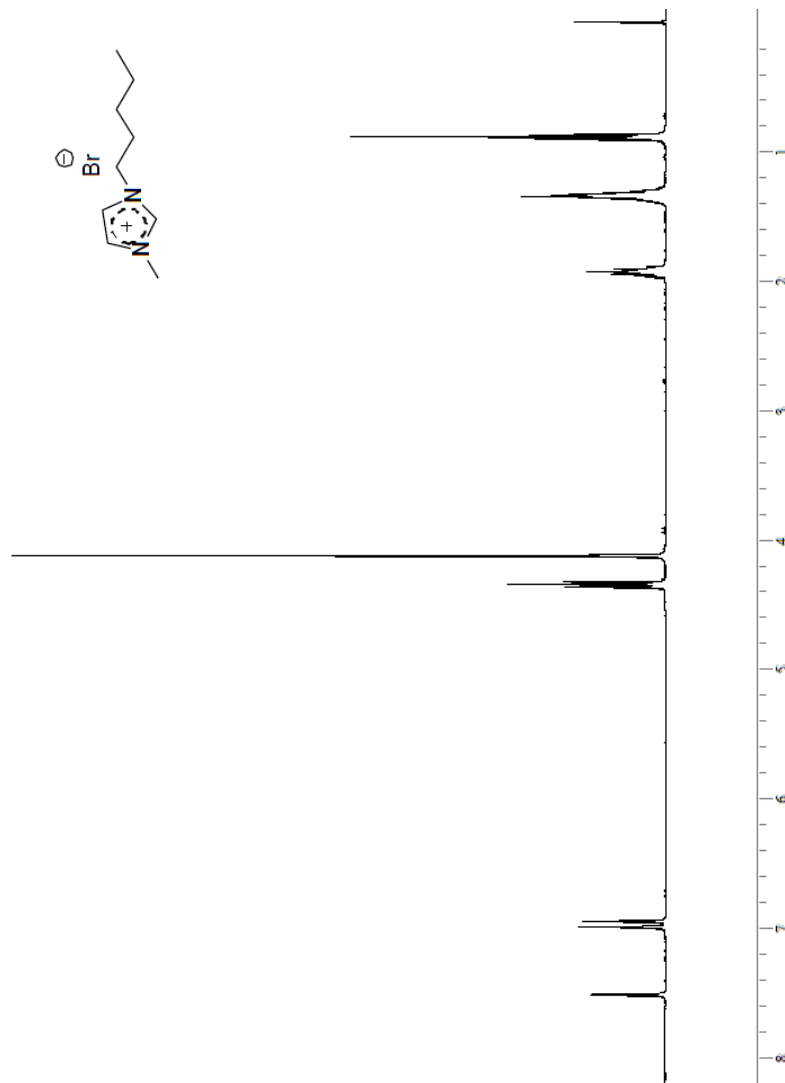
Anexo 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz.



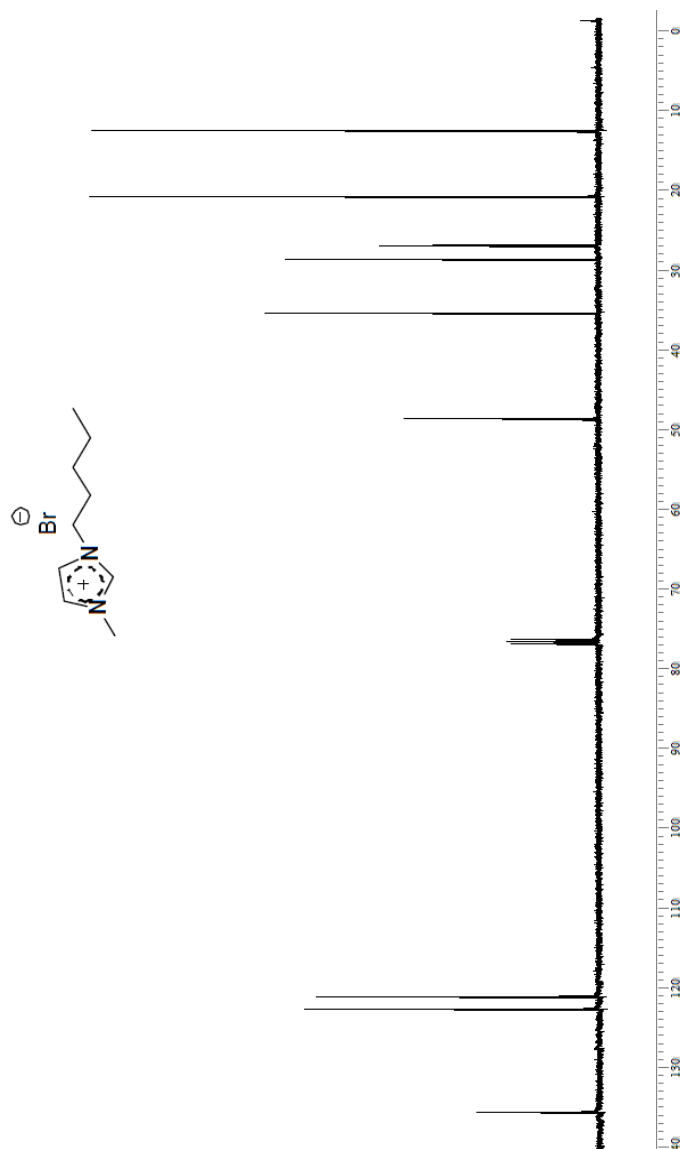
Anexo 28: Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHz.



Anexo 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz.



Anexo 30: Espectro de RMN ¹H do líquido iônico **57a** em CDCl₃ a 400 MHz.



Anexo 31: Espectro de RMN ¹³C do líquido iônico **57a** em CDCl₃ a 100 MHz.

