

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Adição de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados
utilizando KF/alumina em meio livre de solvente**

Patrícia da Costa Ferreira

Pelotas, 2008

Patrícia da Costa Ferreira

**Adição de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados utilizando
KF/alumina em meio livre de solvente**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Química).

Orientador: Prof Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, 2008

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Adição de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados utilizando KF/alumina em meio livre de solvente”, de autoria de Patrícia da Costa Ferreira.

Banca examinadora:

.....
Prof. Dr. Eder João Lenardão (Orientador)

.....
Prof^a Dr^a Raquel Guimarães Jacob (UFPel)

.....
Prof. Dr. Antonio Luiz Braga (UFSM)

Aos meus pais Olino e Mirian minha gratidão pelo amor, carinho, compreensão e apoio para que eu realizasse todos os meus sonhos.

Ao Luis Fernando, meu namorado, que mesmo em tão pouco tempo se fez presente e trazendo muita paz e felicidade para minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Eder um agradecimento pela orientação, paciência, ensinamentos e pela oportunidade concedida.

Ao Prof. Perin, pelas valiosas discussões e sugestões ao longo do trabalho.

A Prof^a. Raquel Jacob pelo apoio e sugestões.

Aos Profs. Cláudio da Cruz Silveira, Antonio Luiz Braga e Gilson Zeni, da UFSM, pelas análises de RMN ^1H , ^{13}C e Massas.

Ao Prof. Norberto P. Lopes (FCFRP - USP) pelas análises de massa de alta resolução.

Ao Jurandir P. Pinto (UEL) pelas análises de massas.

Ao Prof. Evandro Piva (FO - UFPel) pelas análises de infravermelho.

Ao Prof. Fábio L. Leite, pelo auxílio nos ensaios biológicos.

Aos Profs. Rogério, Geonir e Rodrigo pelos ensinamentos.

Ao Samuel pela amizade e auxílio nas análises de RMN ^1H , ^{13}C e Massas.

Aos meus irmãos Greice e Eduardo pelo amor e carinho.

Aos meus avós Nair e Joaquim e minha madrinha Eliane por estarem sempre presentes.

Aos colegas de laboratório que trabalharam comigo: Danusia, Giordana, Vanda, Eliezer, Robson, Maiara.

Aos colegas do laboratório do Prof. Perin: Elton, Maraisa, Mateus e Marcio pela amizade e companheirismo.

Aos meus amigos José Marcos, Clarissa, Jozi, Isis, Eliete, Michelle, Queila, Rose e Patrícia Velela pelo companheirismo, amizade e carinho.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e FINEP pelos auxílios concedidos.

À CAPES pela bolsa de mestrado.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram pra que eu realizasse o mestrado.

Resumo

Título: Adição de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados utilizando KF/alumina em meio livre de solvente

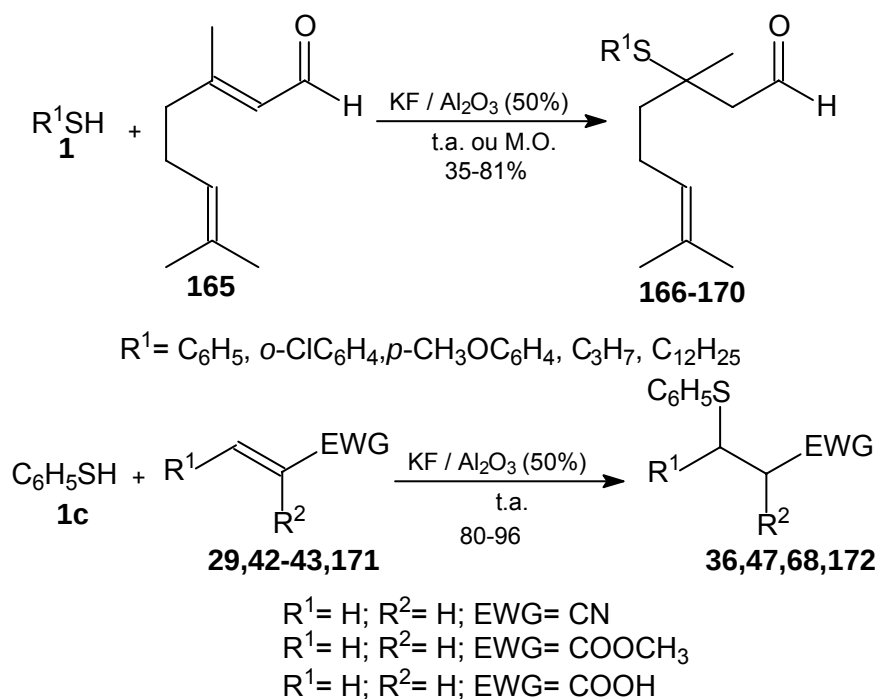
Autor: Patrícia da Costa Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

No presente trabalho desenvolveu-se uma nova metodologia sintética mais limpa para preparação de 3-tioorganoilcitronelais e outros compostos carbonílicos contendo o grupo organoenxofre em β .

O método envolve a adição 1,4 de tióis a alcenos deficientes de elétrons: aldeídos, cetonas, ésteres, ácidos e nitrilas α,β -insaturados, utilizando KF/alumina em meio livre de solvente.

Os 3-tioorganoilcitronelais foram testados para atividade bactericida e mostraram alta atividade contra *Staphylococcus* sp.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, Junho de 2008.

Abstract

Title: **Addition of thiols to α,β -unsaturated carbonyl compounds using KF/alumina under solvent-free conditions**

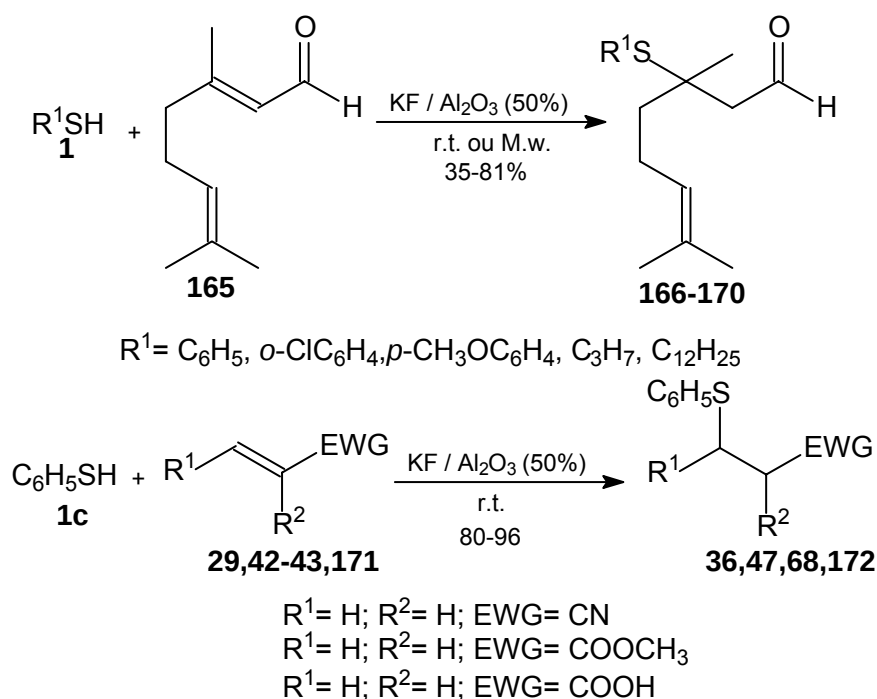
Author: Patrícia da Costa Ferreira

Academic Advisor: Prof. Dr. Eder João Lenardão

In this work, a new methodology for the synthesis of 3-thioorganylcitronellals and others 3-tiosubstituted carbonyl compounds was developed.

The method consists in the 1,4-addition of thiols to electron deficient alkenes: such as α,β -unsaturated aldehydes, esters, acids and nitriles, using KF/alumina and solvent-free conditions.

The 3-thioorganylcitronellals were tested for antimicrobial activity and they showed high activity against *Staphylococcus* sp.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, June 2008.

Lista de Figuras

Figura 1 Teste de sensibilidade. Placas do antibiograma com a substância 167 .	32
Figura 2 Teste de sensibilidade das amostras de <i>Staphylococcus</i> de importância médica e veterinária.....	33
Figura 3 Espectro de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 do composto 166	36
Figura 4: Espectro de RMN ^{13}C (100MHz) em CDCl_3 do composto 166	37
Figura 5: Espectro absorção de Infravermelho do composto 166	39
Figura 6: Espectro Massas do composto 166	40

Lista de Tabelas

Tabela 1: Adição 1,4 de tióis a 2- alcoxipropenais.....	7
Tabela 2 Reações de nitroolefinas (34-37) com tiofenol (1c) em água.....	9
Tabela 3 Adição de Michael assimétrica de tióis a <i>N</i> -(2-alquenil)-2-oxozolidinonas.....	23
Tabela 4 Estudo das proporções de tiofenol/citral em mmol.....	28
Tabela 5 Estudo das proporções de KF/Al ₂ O ₃ (m/m).....	29
Tabela 6 Estudo da quantidade de catalisador KF/Al ₂ O ₃	29
Tabela 7 Adição conjugada de tióis à citral e alcenos deficientes de elétrons.....	30
Tabela 8 Concentração inibitória mínima (CIM) frente a diferentes cepas de <i>Staphylococcus</i> spp.....	33
Tabela 9 Dados espectrais de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos sintetizados.....	34
Tabela 10 Dados espectrais de I.V. e EM dos produtos sintetizados.....	37
Tabela 11 Adição 1,4 de Tióis a Alquenos Deficientes de Elétrons em Glicerina.	41

Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

THF	tetraidrofurano
DMF	dimetilformamida
RMN ¹H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	ressonância magnética nuclear de carbono-13
I.V.	infravermelho
EM	espectrometria de massas
HRMS	espectrometria de massas de alta resolução
EWG	grupo atraente de elétrons

Sumário

Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xi
 Introdução e Objetivos.....	 1
1. Adição 1,4 de Tióis em Síntese Orgânica.....	3
1.1. Preparação onde a adição 1,4 é a etapa chave.....	3
1.2. Adição 1,4 de tióis e química limpa.....	5
1.2.1. Reações em Meio Livre de Solvente.....	7
1.2.2. Reações utilizando solventes alternativos.....	8
1.2.3. Catálise heterogênea.....	13
1.3. Reações de adição 1,4 assimétricas.....	18
1.4. Importância das reações de adição de tióis em sistemas biológicos.....	23
 2. Apresentação e discussão dos resultados.....	 27
2.1. Otimização das condições reacionais.....	27
2.2. Discussão dos resultados obtidos.....	29
2.3. Estudos da atividade bactericida dos 3-tioorganilcitronelais.....	32
2.4. Apresentação dos dados espectrais.....	33
2.4.1 Análises de RMN ¹ H e RMN ¹³ C.....	33
2.4.2 Análise dos espectros de massas e infravermelho.....	37
2.5. Glicerina como solvente reciclável e renovável na adição de Michael – resultados preliminares.....	40
 Considerações finais e conclusões.....	 43
 3. Procedimentos Experimentais.....	 44
3.1. Materiais e Métodos.....	44

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	44
3.1.2. Espectroscopia de absorção no Infravermelho.....	44
3.1.3. Espectrometria de Massas.....	44
3.1.4. Rota-evaporadores.....	45
3.1.5. Solventes e Reagentes.....	45
3.2. Procedimentos Experimentais.....	45
3.2.1. Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (50%).....	45
3.2.2. Procedimento Geral para a adição 1,4 de tióis a alquenos deficientes de elétrons em meio livre de solvente.....	46
3.2.2.1. Procedimento Geral para a adição 1,4 de tióis a alquenos deficientes de elétrons em glicerina.....	46
3.2.2.2. 3- feniltiocitronelal.....	47
3.2.2.3. 3-(2-cloro)feniltiocitronelal.....	47
3.2.2.4. 3-(4-metoxi)feniltiocitronelal.....	47
3.2.2.5. 3-propanotiocitronelal.....	48
3.2.2.6. 3-dodecanotiocitronelal.....	48
3.2.2.7. 3-feniltiociclohexanona.....	49
3.2.2.8. 3-feniltiopropanonitrila.....	49
3.2.2.9. 3-feniltio-propanoato de metila.....	49
3.2.2.10. Ácido 3-feniltiopropanoico.....	49
Referências Bibliográficas.....	50
Espectros Seleccionados.....	52
Anexo: Artigo publicado no período.....	64

Introdução e Objetivos

Uma reação chave, tanto em processos biossintéticos como em síntese orgânica, é a adição conjugada de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados, com a finalidade de formar novas ligações carbono-enxofre.

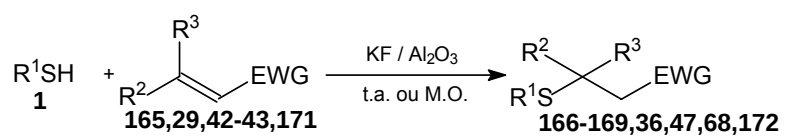
Desde a década de 40 a adição de Michael já era de interesse dos químicos orgânicos sintéticos, pois estes a utilizavam como etapa chave para chegar ao composto desejado, como na formação de aminoácido¹ e síntese de macrolidas², que são compostos biologicamente ativos.

Muitas metodologias para a adição 1,4 de tióis estão descritas na literatura utilizando métodos clássicos que, muitas vezes, podem causar danos ao homem e ao meio ambiente. Buscando reduzir estes danos, nos últimos anos muitos pesquisadores vêm incorporando aos seus trabalhos uma nova filosofia, a “química verde”. Algumas reações de adição de Michael descritas na literatura contemplam princípios desta filosofia, tais como; reações em meio livre de solvente⁷⁻⁸, reações com uso de solventes alternativos⁹⁻¹⁵ e o uso de catálise heterogênea¹⁶⁻²⁷.

Por outro lado a formação enantiosseletiva de ligações é muito importante na síntese orgânica, pois através destas pode-se aumentar a pureza de compostos da indústria farmacêutica²⁸. Versões enantiosseletivas também são encontradas nas reações de adição de Michael de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados²⁹⁻³³.

A adição 1,4 de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados é de suma importância na indústria farmacêutica e de cosméticos, pois tem utilidade tanto para tratamento antitumoral³⁴⁻³⁵ como na produção de filtros solares mais duradouros³⁶.

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma nova metodologia mais limpa e geral para a reação de adição de Michael seletivas de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e meio livre de solvente, conforme descrito no Esquema 1.



EWG= Grupo atraente de elétrons= CHO, CO, CO₂R, CN

R¹= alquila, arila

R²= alquila, arila

R³= H, alquila

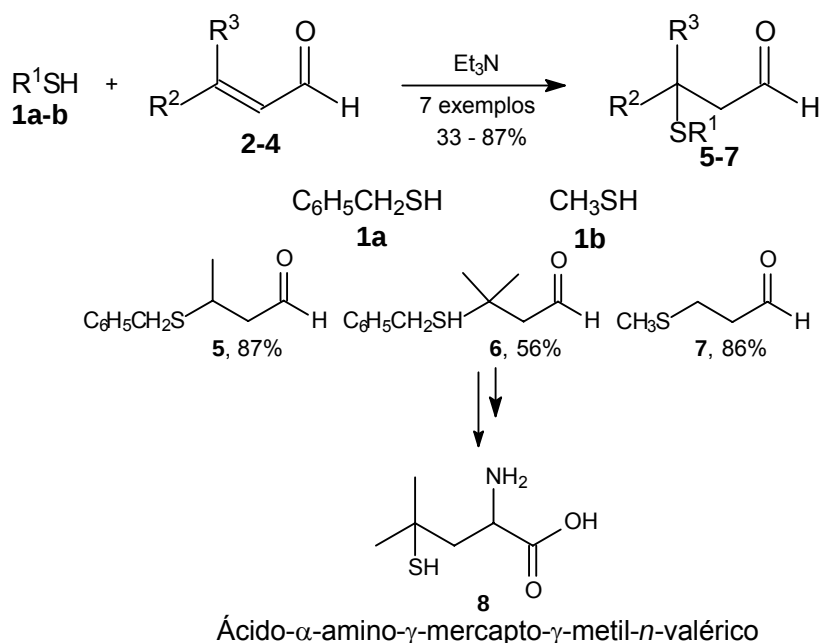
Esquema 1

1. Adição 1,4 de Tióis em Síntese Orgânica

Em razão da estreita relação entre nosso trabalho e adições de Michael, nesta revisão da literatura escreveremos alguns aspectos sobre essa reação. Mais especificamente, destacaremos sua importância na síntese orgânica e em processos biológicos.

1.1. Preparações onde a adição 1,4 é a etapa chave

A adição conjugada de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados é de suma importância para formar novas ligações carbono-enzofre em síntese orgânica, pois esta é uma reação chave para formação de moléculas bioativas. Desde a década de 40, alguns artigos já relatavam a importância da reação de Michael para formação de compostos como aminoácidos¹ e macrolidas com atividades antibióticas². A adição 1,4 de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados também é importante para obtenção de compostos como ciclopropanos³.

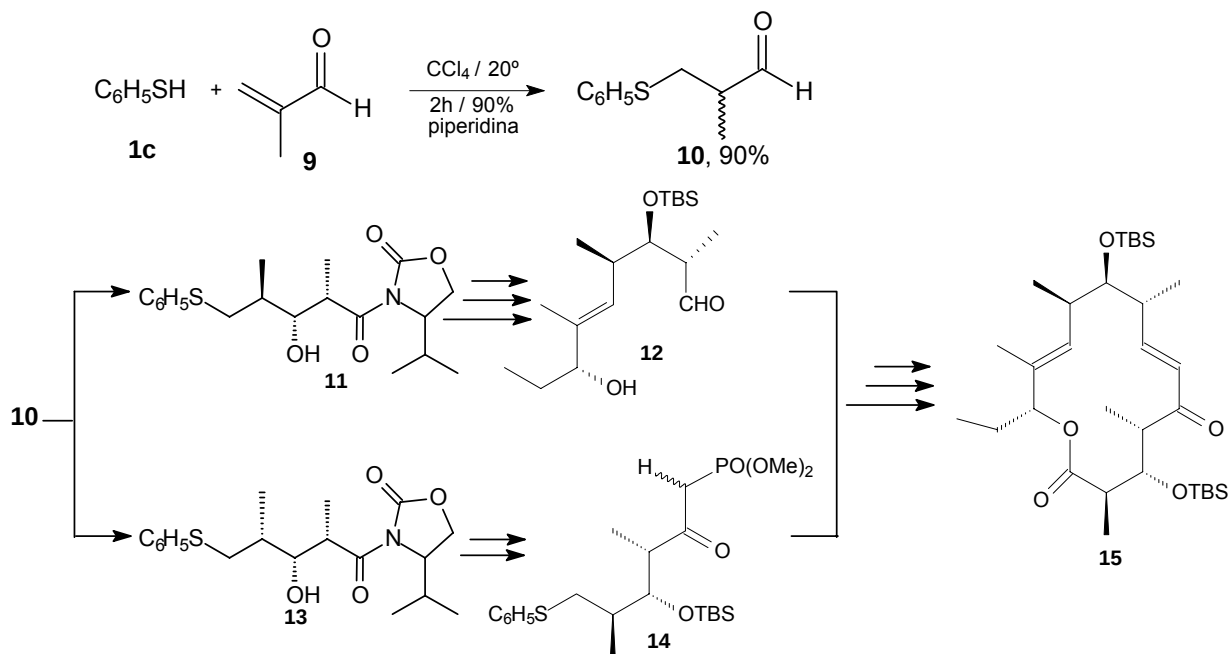


Esquema 2

Catch e col.¹ realizaram a síntese de aminoácidos através da adição de Michael de tióis (**1a-b**) a aldeídos α,β -insaturados (**2-4**) na presença de uma base orgânica, seguido pela síntese de Strecker (Esquema 2).

1. Catch, B. J. R.; Cook, A. H.; Graham, A. R.; Heillbron, S. I.; *J. Chem. Soc.* **1947**, 1609.

Para que os autores atingissem seus objetivos, foi necessário o uso da adição de Michael como etapa chave para chegar ao aminoácido desejado. Os autores relatam que tiveram como objetivo sintetizar o ácido- α -amino- γ -mercaptop- γ -metil-*n*-valérico (**8**) com a finalidade de obter substâncias com atividade antibiótica.



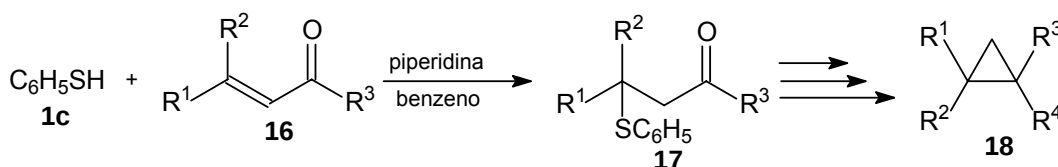
Esquema 3

Paterson e col.² realizaram a síntese de macrolidas (**15**) com a finalidade de chegar a um composto que tivesse atividade antibiótica. O método utilizado pelos autores consistiu em 14 etapas, sendo que para chegar à macrolida desejada, foi realizada a adição de Michael de um tiól a um composto carbonílico α,β -insaturado. A reação consistiu na adição do tiofenol (**1c**) ao composto α,β -insaturado metacroleína (**9**) na presença de uma base, a piperidina, como catalisador. O aduto de Michael **10** foi obtido com rendimento de 90%, o composto **12** foi obtido através da eliminação do grupo organo enxofre na forma de sulfóxido e gerando seletivamente a cetona α,β -insaturada que foi reduzida ao álcool (**12**, Esquema 3).

2. Paterson, I.; Laffan, D. D. P.; Rawson, D. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1461.

Shono e col.³ relataram a síntese de ciclopropanos(**18**) presentes em um grande número de compostos de interesse biológico a partir de compostos carbonílicos α,β -insaturados, que teve como etapa chave a adição de Michael do tiofenol (**1c**) a aldeídos e cetonas α,β -insaturados (**16**) na presença de piperidina como catalisador (Esquema 4). Os dados sobre o método, o tempo e o rendimento reacional do composto **17** não foram fornecidos neste artigo.

Os autores relataram ainda que, para a obtenção do composto desejado **18**, foi necessário, após a reação de adição 1,4, a realização de outras reações de redução a partir do aduto **17**.



Esquema 4

1.2. Adição 1,4 de tióis e química limpa

Uma nova filosofia que tem atraído cada vez mais a atenção de químicos e engenheiros químicos nos setores acadêmico e industrial é a chamada química verde, ou química limpa. Esta nova tendência pode ser definida como o desenvolvimento e a utilização de novas tecnologias que visam à redução dos danos causados ao homem e ao meio ambiente e baseia-se em doze princípios, citados a seguir:⁴

3. Shono, T.; Matsumura, Y.; Kashimura, S.; Kyutoku, H.; *Tetrahedron Lett.* **1978**,19, 1205.

4. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.

1. Prevenção;
2. Economia de átomos;
3. Síntese de produtos menos tóxicos;
4. Síntese mais segura;
5. Solventes e auxiliares mais seguros;
6. Desenho para eficiência de energia;
7. Uso de fontes renováveis de matéria-prima;
8. Redução de derivados;
9. Incentivo à utilização de catalisadores;
10. Desenho de produtos degradáveis;
11. Análise do processo em tempo real;
12. Prevenção de acidentes.

Nos últimos anos, muitos artigos têm descrito novos processos mais limpos para substituir, muitas vezes com vantagem, métodos clássicos que empregam o uso de solventes e reagentes tóxicos ou ainda que possuem baixa eficiência energética (uso de temperaturas muito elevadas ou muito baixas ou alta pressão e tempo reacional prolongado) e baixa economia de átomos.⁵⁻⁶

Estas tecnologias mais limpas foram estendidas, inclusive, para reações de adição 1,4 de tióis a alcenos deficientes de elétrons. A reação de adição tipo Michael possui 100% de eficiência atômica, o que a torna uma reação intrinsecamente verde. Além desse aspecto, foram descritos vários artigos visando torná-la ainda mais atraente do ponto de vista ambiental. Assim, foram desenvolvidas reações empregando meio livre de solvente, uso de solventes alternativos e catálise heterogênea.⁷⁻²⁷ Neste item, descreveremos, de maneira sucinta, os principais métodos para a adição de tióis que contemplam um ou mais dos princípios da química verde.

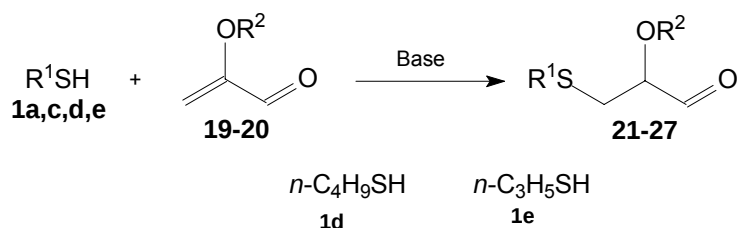
5. A edição de setembro de 2002 do *Accounts of Chemical Research* foi inteiramente dedicada ao tema química verde: *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 685-816.

6. A edição de junho de 2007 do *Chemical Reviews* foi inteiramente dedicada ao tema química verde: *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2167-2820.

1.2.1. Reações em Meio Livre de Solvente

Buscando contemplar os princípios da química verde, vários autores realizaram as reações de adição 1,4 de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados em meio livre de solvente.⁷⁻⁸

Keiko e col.⁷ relataram a adição 1,4 de tióis (**1a,c,d,e**) a 2-alcoxipropenais (**19-20**) na presença de base e na ausência de solventes. Foram utilizadas bases tais como carbonato de potássio a temperatura de 20°C com tempo reacional de 24h e trietilamina a temperatura de 60°C, com tempo reacional de 3h (Esquema 5, Tabela 1). Os autores relataram ainda que a reação foi acelerada com irradiação de microondas. Para este método foi utilizada a base trietilamina e os reagentes mencionados na Tabela 1, linhas 6 e 7, levando aos produtos em rendimentos de 45 e 70%.



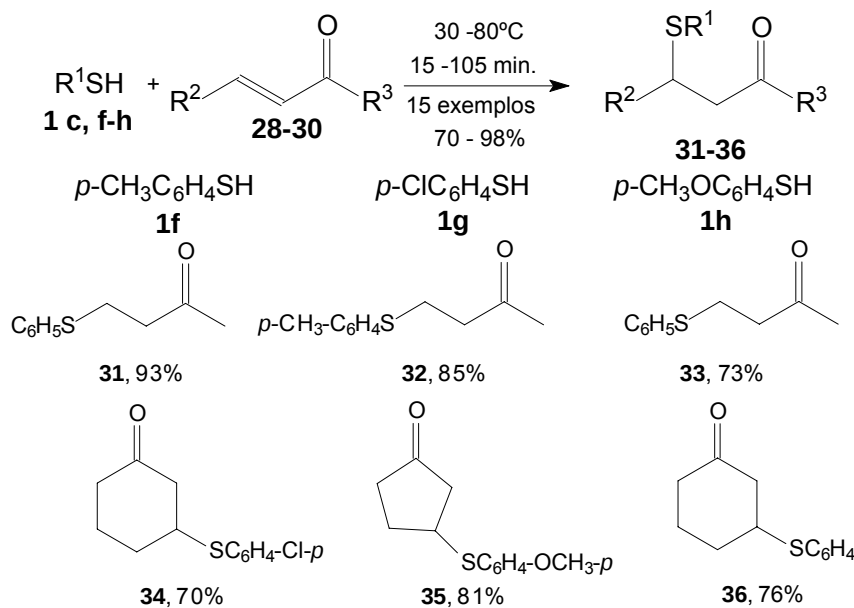
Esquema 5

Tabela 1: Adição 1,4 de tióis a 2- alcoxipropenais

Linha	R ¹	R ²	Tempo (h)	Base	Produto	Rend. (%)
1	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅ (19)	24	K ₂ CO ₃	21	70
2	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ (19)	3	Et ₃ N	22	82
3	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ (19)	24	K ₂ CO ₃	23	50
4	C ₆ H ₅	CH ₃ (20)	3	Et ₃ N	24	65
5	C ₄ H ₉	CH ₃ (20)	3	Et ₃ N	25	40
6	C ₃ H ₅	C ₂ H ₅ (20)	3	Et ₃ N	26	36
7	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅ (20)	3	Et ₃ N	27	51

7. Keiko, N. A.; Funtikova, E. A.; Stepanova, L. G.; Chuvashhev, Y. A.; Larina, L. I.; *ARKIVOC* **2001**, 67.

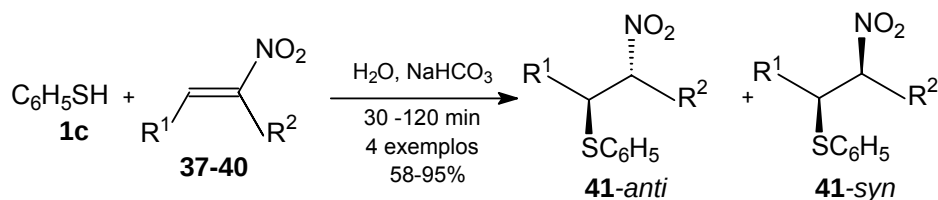
Movassagh e Shaygan⁸ descreveram recentemente, a adição de Michael de diversos tióis (**1c,f-h**) a aldeídos e cetonas α,β -insaturados (**28-30**, Esquema 6). O método é geral e pode ser utilizado com eficiência para tióis aromáticos e alifáticos com bons resultados. Os autores descreveram ainda que as reações ocorreram sem a presença de catalisador e solvente, sendo necessário, entretanto, aquecimento brando (30°C - 80°C).



Esquema 6

1.2.2. Reações utilizando solventes alternativos

A adição conjugada de tióis a alcenos deficientes de elétrons também pode ser eficiente na presença de solventes alternativos, como líquidos iônicos¹¹⁻¹², ou na presença de água^{10,13-15}.



Esquema 7

8. Movassagh, B.; Shaygan, P.; *ARKIVOC* **2006**, 130.

Tabela 2: Reações de nitroolefinas (**34-37**) com tiofenol (**1c**) em água.

Linha	R ¹	R ²	Rend. (<i>antisyn</i>)
1	C ₆ H ₅	CH ₃ (37)	73/27
2	C ₂ H ₅	CH ₃ (38)	80/20
3	ⁱ C ₃ H ₇	CH ₃ (39)	36/62
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ (40)		0/70

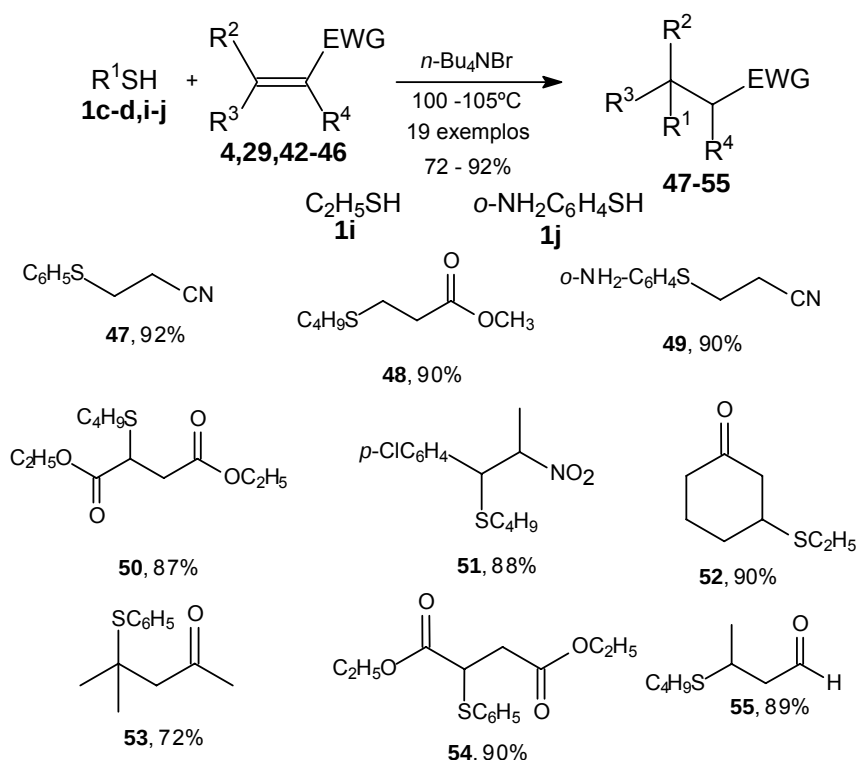
Silva e Jones Jr.⁹, descreveram a reação de adição de Michael diastereosseletiva do tiofenol (**1c**) a nitroolefinas (**37-40**) em meio aquoso, levando aos correspondentes nitrosulfetos **41** em 58-95% de rendimento (Esquema 7, Tabela 2). Este processo leva à formação predominante de produtos *anti*. Para o caso da nitroolefina cíclica 1-nitrocicloexeno foi observada unicamente a formação do *Syn*-1-nitro-2-(tiofenil)cicloexano com 100% de diastereosseletividade. Os rendimentos destas reações dependem do pH; com o aumento deste, o produto pode sofrer retro-síntese e, conseqüentemente, há diminuição no rendimento. Foram testadas diferentes bases como catalisador, sendo que os melhores resultados foram obtidos com NaHCO₃. Mais recentemente, o mesmo grupo descreveu reações do crotonaldeído (**4**) com tiofenol (**1c**) que levou ao produto de adição de Michael, foi utilizado com solvente neste meio reacional água e como catalisador uma base.¹⁰

Ranu e col.¹¹ relataram sobre a adição de Michael de diversos tióis (**1c-d,i-j**) a nitrilas, ésteres, cetonas, aldeídos e também nitroolefinas α,β -insaturados (**4,29,42-46**) na presença do líquido iônico brometo de tetrabutilamônio (*n*-Bu₄NBr) sendo este utilizado também como catalisador no meio reacional (Esquema 8). O método é geral e pode ser utilizado com eficiência para tióis aromáticos e alifáticos. Os autores descreveram também que o catalisador foi reciclado e, na ausência deste, não houve formação do produto desejado.

9. Silva, F. M.; Jones, J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 135.

10. Almeida, Q. A. R.; Oliveira, M. L.; Coelho, R. B.; Carvalho, E. M.; Kaiser, C. R.; Jones, J.; Silva, F. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**. inpress.

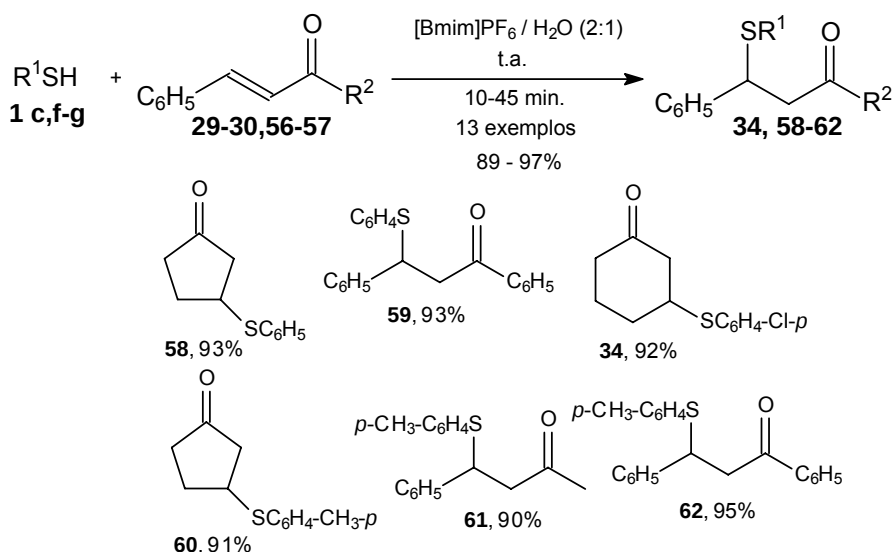
11. Ranu, B. C.; Dey, S. S.; Haja, A.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 2417.



Esquema 8

Yadav e col.¹² utilizaram uma mistura do líquido iônico hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio e água ($[\text{Bmim}]\text{PF}_6/\text{H}_2\text{O}$) como solvente para realizar a adição de Michael de tióis (**1c,f-g**) a cetonas α,β -insaturadas (**29-30,56-57**, Esquema 9). Segundo os autores, a presença do líquido iônico evita o uso de catalisadores. Além disso, o líquido iônico pode ser reutilizado sem perdas significativas nos rendimentos, acarreta seletividade 1,4 e reduz o tempo reacional.

12. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya G.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7098.

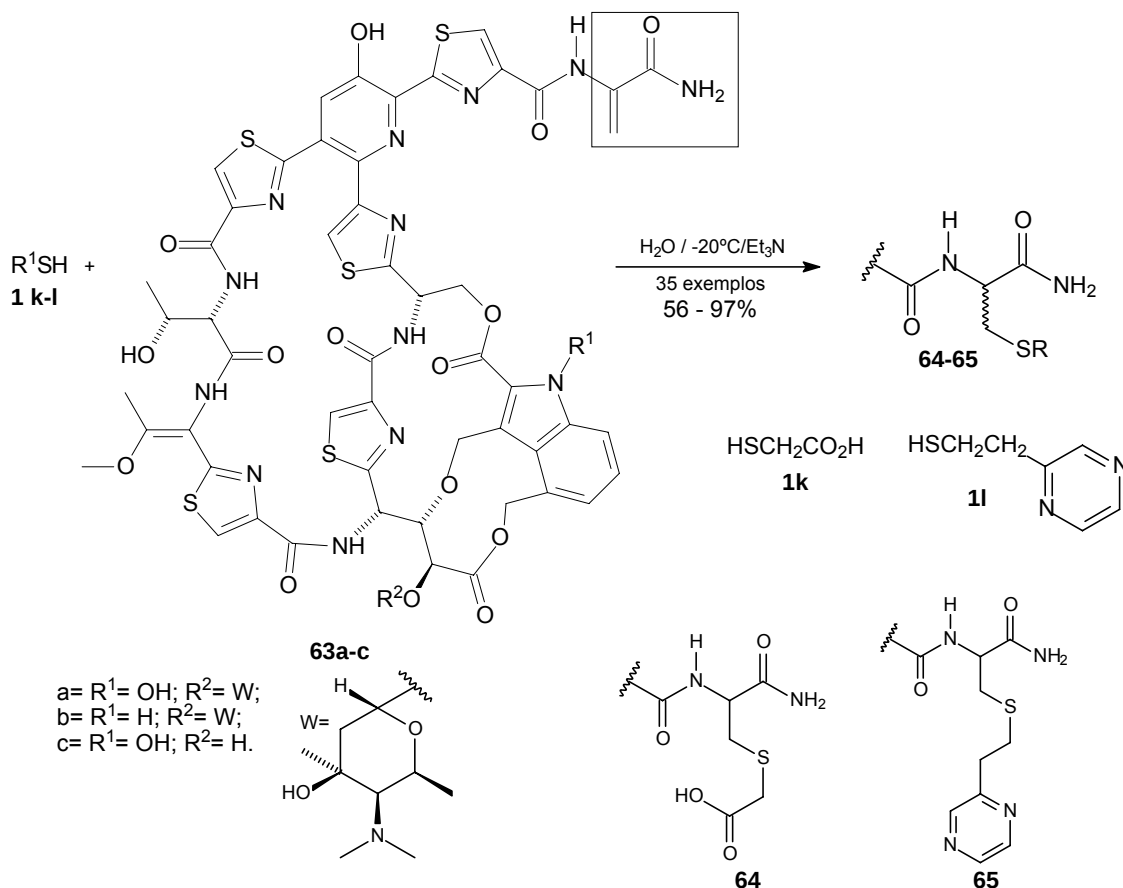


Esquema 9

Naidu e col.¹³ descreveram uma metodologia para modificar a funcionalidade complexa da nocraticina (**63a-c**), através da adição de Michael de tióis (**1k-l**) ao grupamento de-hidroalanina presente em **63** (Esquema 10). A nocraticina apresenta uma potente atividade antibacteriana tanto *in vitro* como *in vivo*. A reação mostrou-se quimiosseletiva na presença de água gelada e o método foi utilizado também para aminas em substituição aos tióis. Com o objetivo de aumentar a polaridade da nocraticina sem, entretanto, reduzir sua atividade, o mesmo grupo de pesquisadores¹⁴ utilizou a metodologia descrita no Esquema 10 para obtenção de uma série de derivados contendo grupamentos ácidos e básicos no substrato sulfurilado. Os grupos polares ácidos reduziram a atividade antibacteriana e os grupos polares básicos retiveram muito bem esta atividade.

13. Naidu, B. N.; Li, W.; Sorenson, M. E.; Connolly, T. P.; Wichtowski, J. A.; Zhang, Y.; Kim, O. K.; Matiskella, J. D.; Lam, K. S.; Bronson, J. J.; Ueda, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1059.

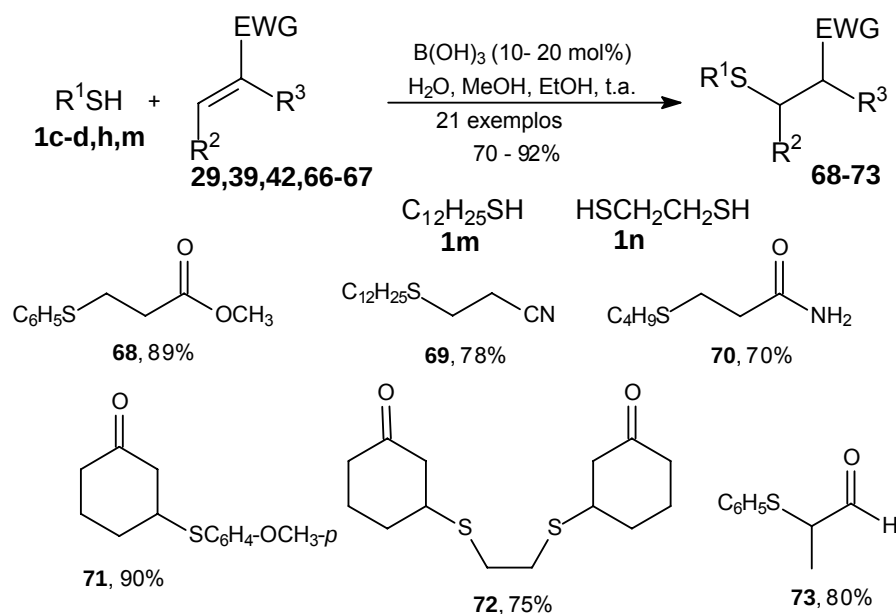
14. Naidu, B. N.; Sorenson, M. E.; Bronson, J. J.; Pucci, M. J.; Clark J. M.; Ueda, Y.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2069.



Esquema 10

Chaudhuri e Hussain¹⁵ realizaram recentemente reações de adição 1,4 de diversos tióis (**1c-d,h,m**) a nitrilas, ésteres, cetonas e aldeídos α,β -insaturados (**29,39,42,66-67**) utilizando ácido bórico como catalisador na presença de água e outros solventes polares (Esquema 11). Os autores relataram, que o método é geral e pode ser utilizado com eficiência para tióis alifáticos, aromáticos e ditióis. A reação ocorreu a temperatura ambiente, com rendimentos de 70-92% e tempo reacional que variou de 3 a 12 horas.

15. Chaudhuri, M. K.; Hussain, S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 269, 214.



Esquema 11

1.2.3. Catálise heterogênea

Durante os últimos 25 anos, os químicos orgânicos tiveram uma inclinação para o uso de tecnologias menos nocivas ao meio ambiente, usando catalisadores sólidos. Estes catalisadores podem ser removidos por filtração após sua utilização, evitando condições mais drásticas de extração (que geram resíduos inconvenientes).¹⁶

Entre os catalisadores que vêm chamando a atenção na catálise heterogênea estão os suportados em substratos inorgânicos, como o fluoreto de potássio adsorvido em vários tipos de alumina (básica, neutra, ácida).¹⁷

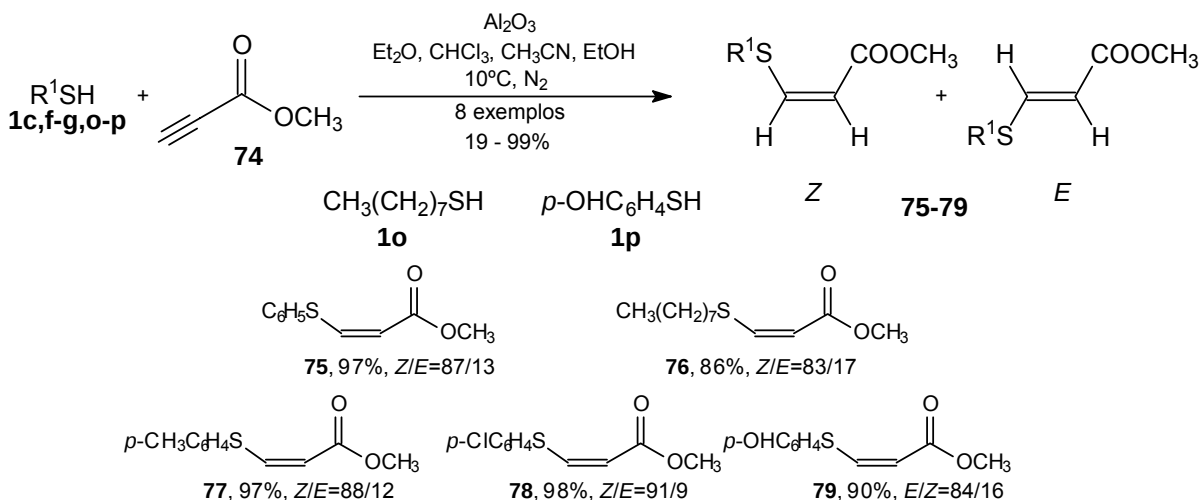
O uso de KF/alumina como um catalisador sólido foi introduzido por Clark, Ando e outros colaboradores. Este catalisador tem uma grande variedade de aplicações na síntese orgânica, inclusive em reações de adição de Michael de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados.¹⁸

16. Blass, B. E.; *Tetrahedron*. **2002**, 621, 9301.

17. Bergbreiter, D. E.; Lalonde, J. J.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1601.

18. Kabashima, H.; Tsuji, H.; Nakata, S.; Tanaka, Y.; Hattori, H.; *Appl. Catal., A*. **2000**, 195, 227.

Kodomari e col.¹⁹ realizaram a reação de adição de diversos tióis (**1c,f-g,o-p**) ao propilato de metila (**74**) na presença de diversos catalisadores, como trietilamina, sílica gel, peneira molecular (5A) e alumina neutra, na presença de diferentes solventes (Esquema 12). Os autores expuseram ainda que a reação foi estereosseletiva, tendo-se preferencialmente a formação do sulfeto vinílico de configuração *Z*. A estereosseletividade da reação foi maior quando se utilizaram tióis aromáticos e a relação *Z/E* diminui com o aumento do tamanho do grupo alquila. A alumina neutra foi o catalisador que apresentou maior eficiência e rendimentos e quando não se utilizou catalisador o rendimento foi de apenas 19%.



Esquema 12

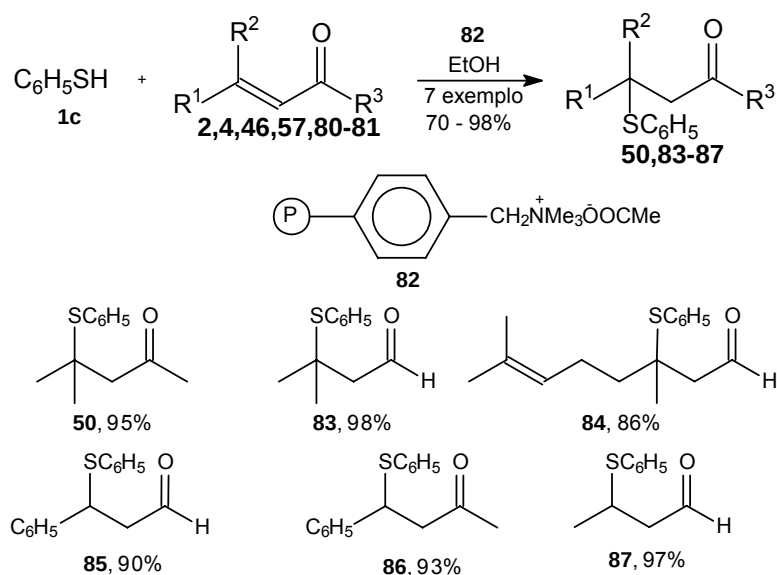
Zhang e col.²⁰ relataram o uso de uma resina de troca iônica fortemente básica, que reagiu com tiofenol para formar uma nova resina nucleofílica de troca iônica. Esta resina com tiofenol suportado foi deixada reagir com haletos, aldeídos e cetonas α,β -insaturados, levando aos respectivos sulfetos de alquila em bons rendimentos (90% a 92%). O mesmo grupo de pesquisadores²¹ utilizou ânions tiolato suportados na reação com haletos e epóxidos α,β -insaturados, mas não foi possível ter acesso aos detalhes experimentais destes estudos.

19. Kodomari, M.; Sahoh, G. Yoshitomi, S.; *Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 3485.

20. Zhang, W; Wang, W.; Zhong, J.; Huang, J.; Chen, J. *Youji Huaxe*. **1997**,17, 370. *Chem. Abs.*1997-565217

21. Zhang, W.; Wang, W.; Huang, J.; Chen, J. *Lizi Jiohuan*. **1998**, 14, 36. *Chem. Abs.*1998-574563

Huang e col.²² descreveram a preparação de resinas de troca iônica com radicais ácidos orgânicos, que foram utilizadas na reação de adição de tiofenol (**1c**) a cetonas e aldeídos α,β -insaturados (**2,4,46,57,80-81**, Esquema 13). Foram preparadas diversas resinas a partir de um tipo de resina de troca iônica de amônio quaternário e diferentes radicais orgânicos. Apenas a resina **82** se mostrou eficiente tendo sido necessário aquecimento brando (30 a 50°C).

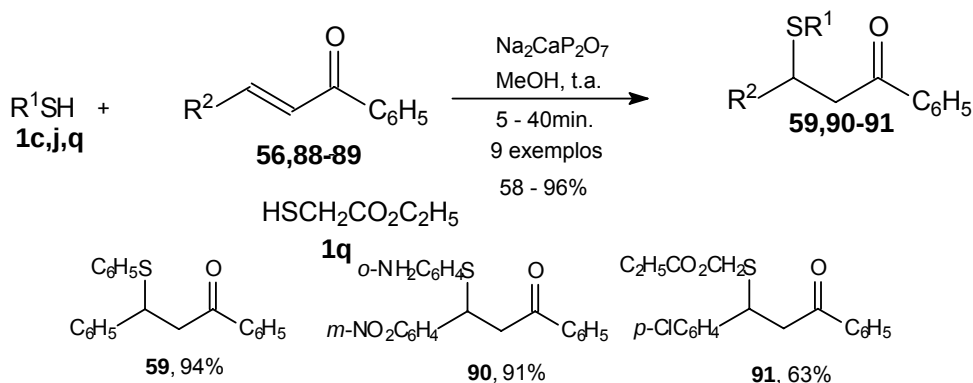


Esquema 13

Zahouily e col.²³ realizaram a reação de adição 1,4 de tióis (**1c,j,q**) a derivados de chalconas (**56,88-89**) na presença de um catalisador básico o $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ (Esquema 14). Os autores descrevem ainda que o catalisador teve alta seletividade, pode ser regenerado por calcinação a 500°C durante 15 minutos e reutilizado sem queda nos rendimentos.

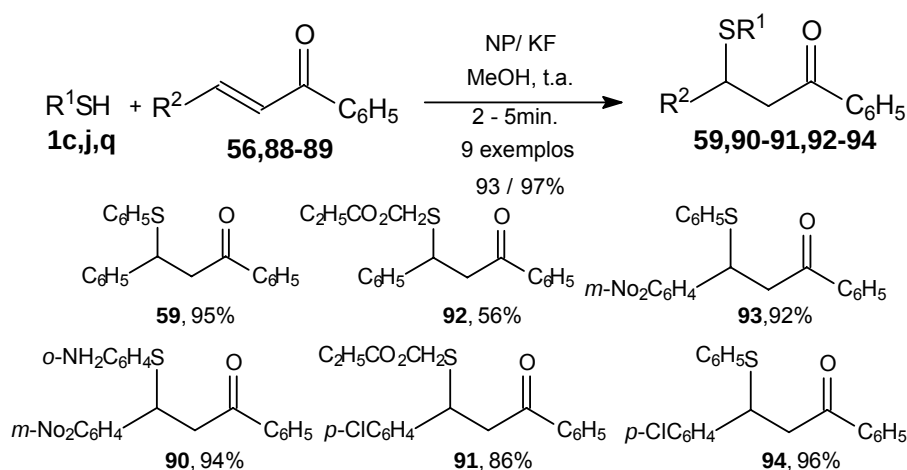
22. Li, M.; Huang, J.; Zhang, W.; *React. Funct. Polym.* **2001**, 47, 71.

23. Zahouily, M.; Abrouki, Y.; Rayadh, A.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7729.



Esquema 14

Zahouily e col.²⁴ relataram a reação de adição de Michael de tióis (**1c,j,q**) a derivados de chalconas (**56,87-88**) na presença de fosfato natural dopado com fluoreto de potássio (NP/KF, Esquema 15). Os autores ressaltaram, ainda, que o uso do fosfato natural na presença do fluoreto fez com que ocorresse um aumento da atividade catalítica e diminuição do tempo reacional. A reação ocorreu a temperatura ambiente com rendimentos superiores a 93%. O catalisador NP/KF foi regenerado por calcinação à temperatura de 700°C por 15 minutos e, após várias vezes regenerado, ele manteve sua atividade.

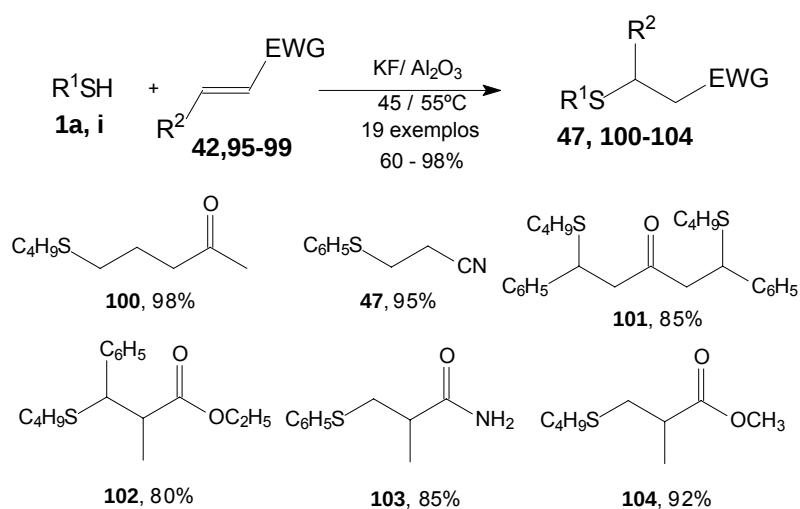


Esquema 15

24. Abrouki, Y.; Zahouily, M.; Rayadh, A.; Bahlaouan, B.; Sebti, S.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8951.

Marcatoni e col.²⁵ relataram o uso do catalisador $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / NaI suportado em alumina neutra ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / NaI/ Al_2O_3) na reação de adição 1,4 do tiofenol (**1c**) à cetona α,β -insaturada **28** e obtiveram o composto **31** com rendimento de 98% (Esquema 6, pág 8). Os autores relataram, ainda, que não foi necessária a presença de solvente para que a reação ocorresse, e que a reação ocorreu à temperatura branda (35°C) durante 24 horas. O método também foi utilizado para adição de Michael de imidazóis e carbamatos a diferentes compostos carbonílicos α,β -insaturados.

Moghaddam e col.²⁶ descreveram a reação de adição de Michael de tióis alifáticos e aromáticos (**1a,i**) a ésteres, amidas, nitrilas e chalconas α,β -insaturados (**42,95-99**) na presença do catalisador fluoreto de potássio suportado em alumina básica ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, Esquema 16). Os autores relataram que o catalisador foi reciclado e reutilizado sem perder sua eficiência. A reação foi testada com vários solventes sendo que as reações em que ficaram livres do uso de solvente e os tióis alifáticos, como butiltiol e benziltiol, mostraram menor tempo reacional que o tiofenol.

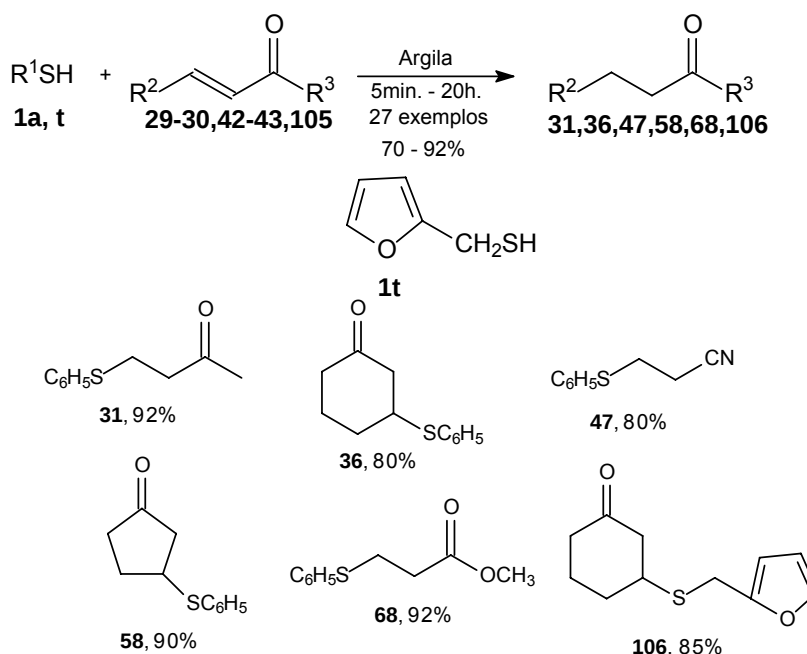


Esquema 16

25. Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliana, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 169.

26. Moghaddam, F. M.; Bardajee, G. R.; Veranlou, R. O. C.; *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2427.

Chakraborti e col.²⁷ descreveram o uso de argilas montmorilonita (K10 e KSF) como catalisador eficientes e reutilizáveis na adição conjugada de tióis (**1a,t**) a cetonas, ésteres, e nitrilas α,β -insaturados (**29-30,43-43,105**, Esquema 17). Os autores descreveram, ainda, que a velocidade de reação foi influenciada pelo tamanho do anel no caso de enonas cíclicas, pela natureza eletrônica do tiol e pela presença de substituintes arila ou alquila na posição β de cetonas e nitrilas acíclicas α,β -insaturadas. Foi necessário, em algumas reações, aquecimento brando de 50-80°C e uso de refluxo com metanol para aumentar a velocidade reacional.



Esquema 17

1.3. Reações de adição 1,4 assimétricas

Nos últimos anos, o interesse por novos métodos para formação de novas ligações enantiosseletivas vem crescendo na síntese orgânica.²⁸

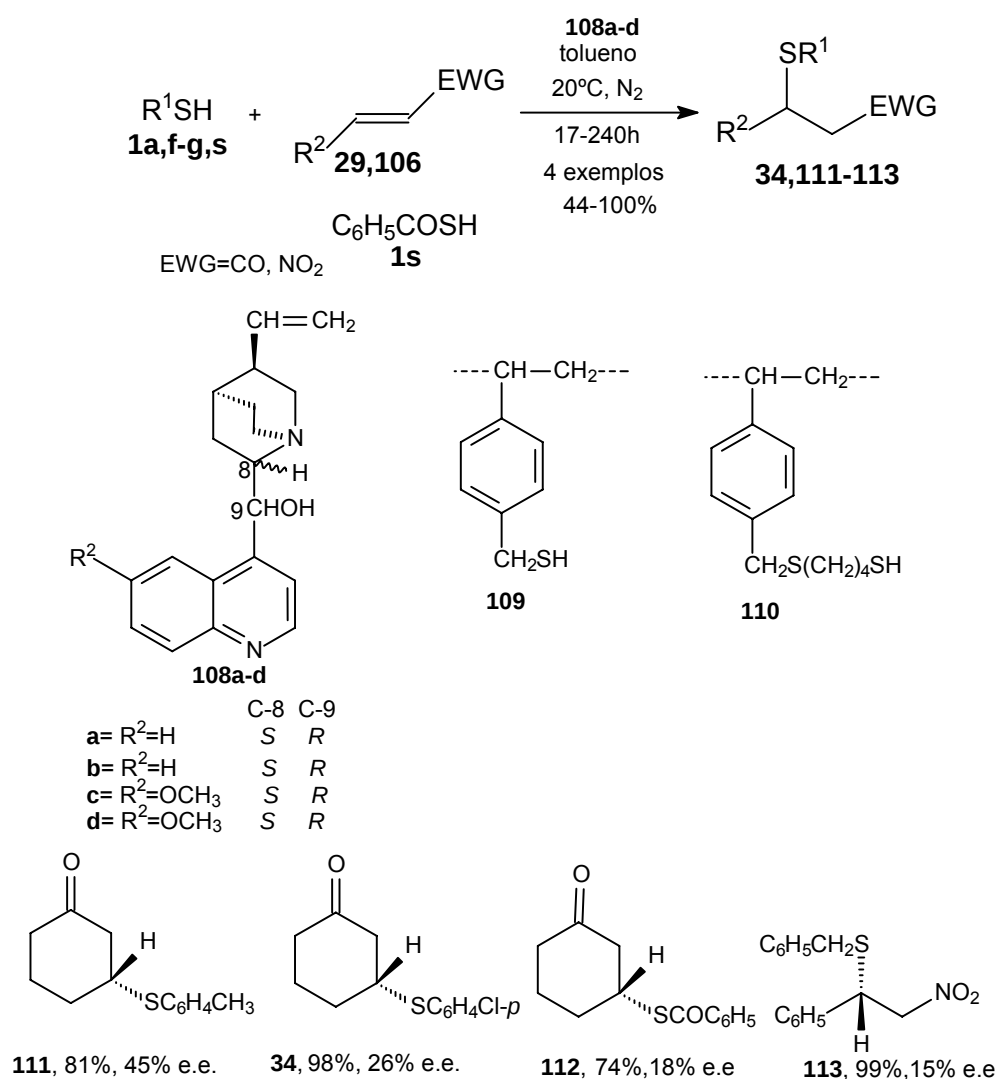
Quase a totalidade dos métodos descritos para adição 1,4 de tióis leva à mistura racêmica dos adutos formados. Entretanto, como há geração de um carbono assimétrico o desenvolvimento de métodos enantiosseletivos para a adição 1,4 de tióis é de grande interesse em síntese orgânica.

27. Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 263, 143.

28. Sibi, M. P.; Manyem, S.; *Tetrahedron*. **2000**, 56, 8033.

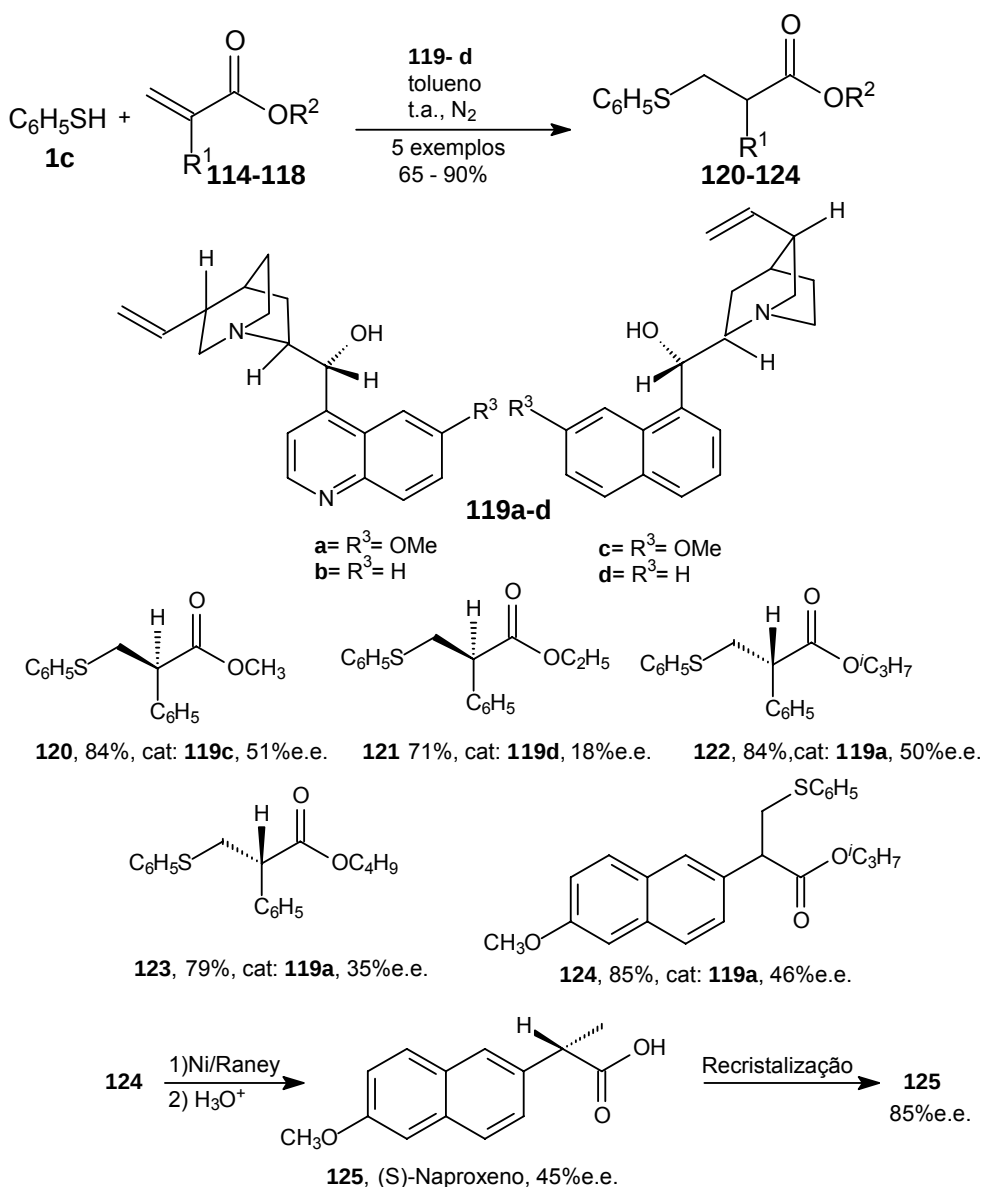
Na maioria destas reações são utilizados catalisadores tais como catalisadores de protonação enantiosseliva³⁰, catalisador heterobimetálico³¹, complexos de cádmio³² ou Salen (Hf)³³.

Uma das primeiras adições assimétricas de tióis bem sucedidas foi descrita em 1985, por Hodges e col..²⁹ Os autores utilizaram tióis (**1a,f-g,s**) suportados em cinchonas quirais (**108a-d**) e os reagiram com cicloexenonas e nitroestireno (**29,106**). Os adutos de Michael foram obtidos em bons rendimentos (44-100%), mas com baixa enantiosseletividade (15-45% ee). Em alguns casos o catalisador pode ser reutilizado, embora a reação seja lenta.



Esquema 18

Kumar col.³⁰ descreveram a síntese do (*S*)-naproxeno (**125**), que teve como etapa chave a adição de Michael de tiofenol (**1c**) à éster α,β -insaturado (**114-118**) na presença de um catalisador de protonação enantiosseletiva (aminas quirais, **119**, Esquema 19). Os autores testaram diferentes catalisadores (**119a-d**) na tentativa de alcançar os melhores rendimentos e alto excesso enantiomérico. O (*S*)-naproxeno (**125**) foi obtido a partir do composto **124**, após uma dessulfurização com Nickel de Raney seguida por uma hidrólise ácida.

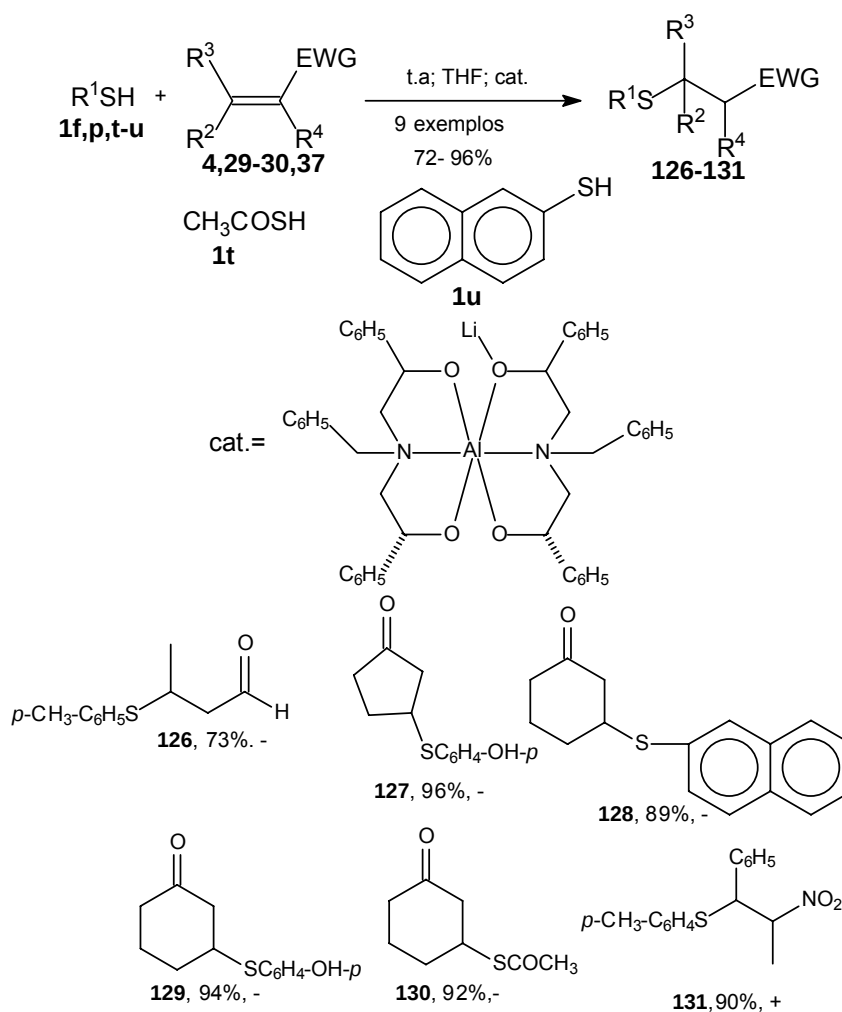


Esquema 19

30. Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 486.

Manickam e Sundararajan³¹ prepararam um complexo heterobimetálico a partir do LiAlH_4 e (1*R*,5*R*)-3-azo-3-benzil-1,5-deifenilpenta-1,5-diol que foi utilizado como catalisador para de a adição de Michael de diferentes tióis (**1f,p,t-u**) a aldeídos, cetonas, nitrilas e nitro compostos α,β -insaturados (**126-131**, Esquema 20).

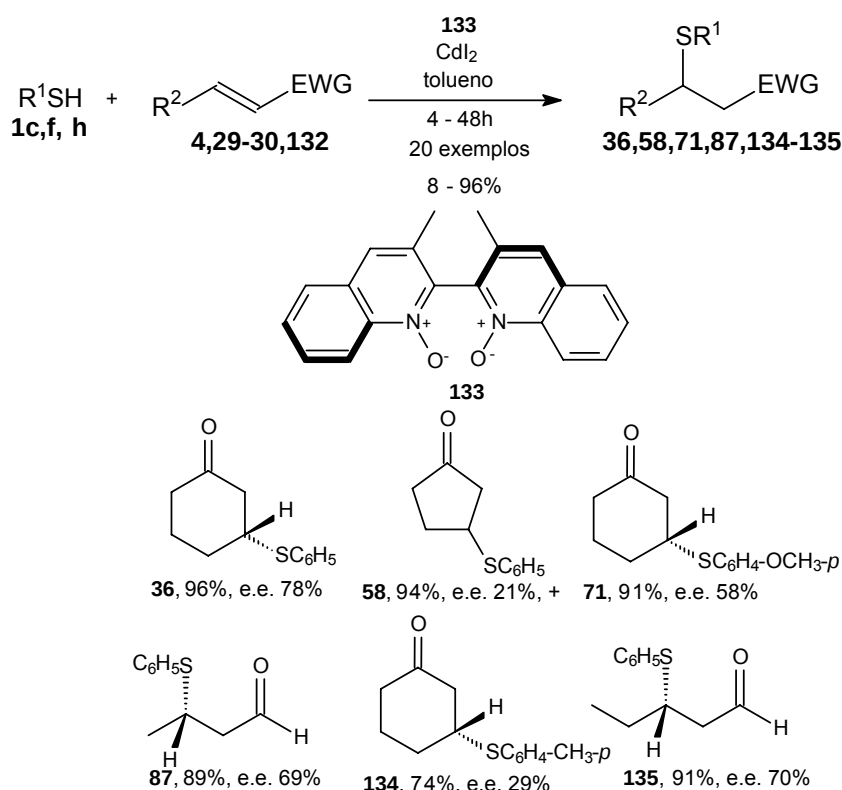
Os autores relataram a obtenção de produtos com alto excesso enantiomérico. Foram testados também o efeito do substituinte ligado ao átomo de nitrogênio do catalisador heterobimetálico; foi utilizada uma variedade de ligantes, como: TADOL, [(4*R*, 5*R*)-4,5-bis(bifenilidróximetil)-2,2-dimetildioxolana], benzil, ciclopentadieno e isopropil, que apresentaram rendimentos de 60 a 87%, com razoável excesso enantiomérico. Os autores relataram, ainda, que o método também funciona para a adição enantiosseletiva 1,4 de malonatos aos compostos α,β -insaturados citados anteriormente.



Esquema 20

31. Manickam, G.; Sundararajan, G.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2721.

Nakajima e col.³² relataram a adição de Michael enantiosseletiva de tióis (**1c,f,h**) a cetonas cíclicas e aldeídos α,β -insaturados (**4,29-30,132**) na presença de um catalisador que é um complexo de cádmio com (*S*)-3,3'-dimetil-2,2'-biquinolína-*N,N'*-dióxidos (Esquema 21). Foram utilizados diferentes solventes e o que mostrou melhor resultado foi o tolueno; já os solventes polares diminuíram a enantiosseletividade. Foram testados diversos sais de diferentes metais para geração do complexo quiral e o que mostrou os melhores resultados foi o iodeto de cádmio.

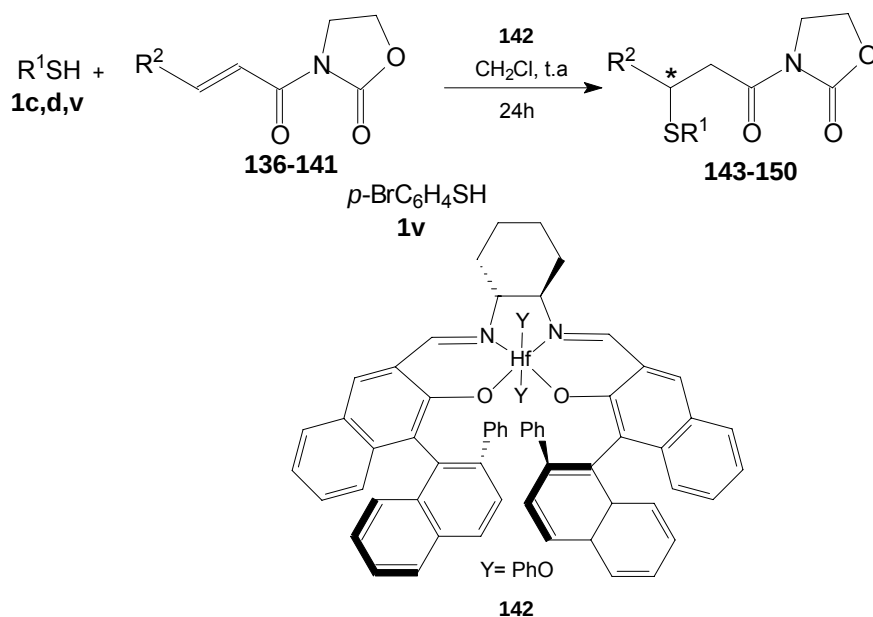


Esquema 21

Katsuki e col.³³ relataram a adição de Michael assimétrica de tióis (**1c,d,v**) a *N*-(2-alquenil)-2-oxozolidinonas (**136-141**) utilizando um catalisador pentagonal bipiramidal de Hf(salen) (**142**) (Esquema 22, Tabela 3). Foram realizados diversos estudos com diferentes catalisadores e o catalisador **142** proporcionou melhor enantiosseletividade. Os autores observaram ainda que reação de obtenção dos produtos **148** e **150** (Tabela 3, linhas 6 e 8) as reações não ocorreram, enquanto que na adição do tiól **1v** com o composto **149** foi obtido excesso enantiomérico de 100%.

32. Saito, M.; Nakajima, M.; Hashimoto, S.; *Tetrahedron* **2000**, *13*, 9589.

33. Matsumoto, K.; Watanabe, A.; Uchida, T.; Ogi, K.; Katsuki, T.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2385.



Esquema 22

Tabela 3: Adição de Michael assimétrica de tióis a *N*-(2-alkenil)-2-oxozolidinonas

Linha	R ¹	R ²	Produto	Rend. (%)	e.e. (%)
1	C ₆ H ₅	CH ₃ (136)	143	75-81	92-93
2	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ (137)	144	77	87
3	C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁ (138)	145	73	84
4	C ₆ H ₅	ⁱ C ₃ H ₇ (139)	146	31	59
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ (140)	147	10	59
6	C ₆ H ₅	^t C ₄ H ₉ (141)	148	N.R.	-
7	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	CH ₃ (136)	149	82	100
8	C ₄ H ₉	CH ₃ (136)	150	N.R.	-

1.4. Importância das reações de adição 1,4 de tióis em sistemas biológicos

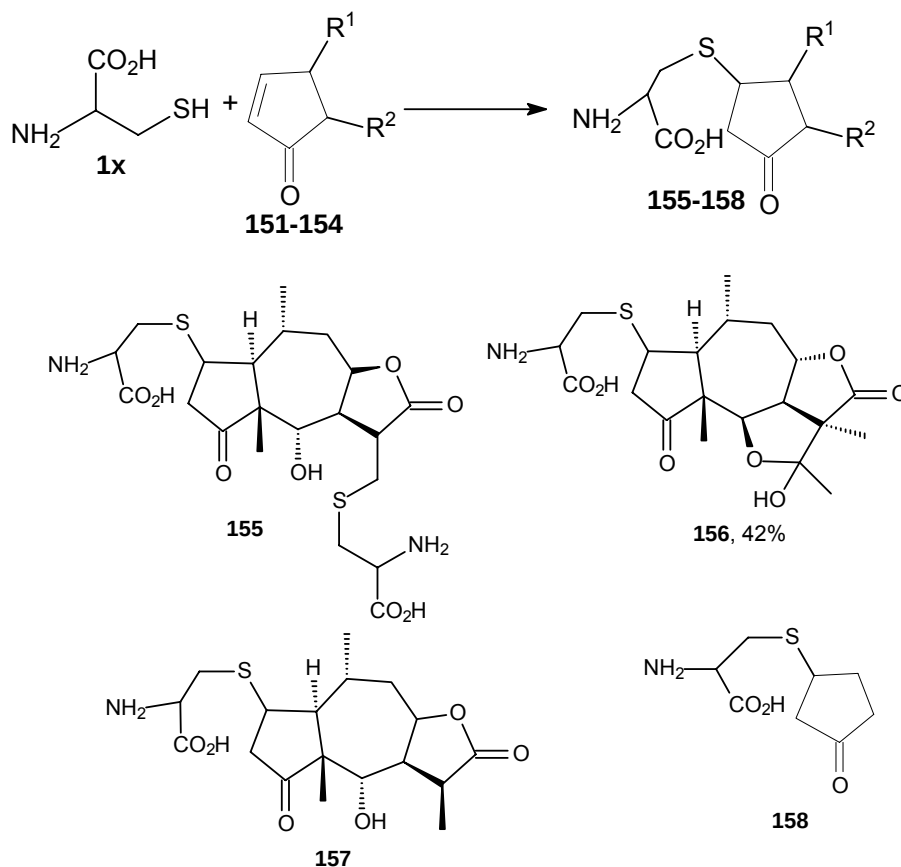
Há diversas reações que podem ser realizadas *in vitro* que imitam as reações que ocorrem em metabolismo *in vivo* e uma destas reações imitando sistemas biológicos é a realizada com compostos contendo grupamento SH. Há diferentes tipos de reações que podem ocorrer com estes compostos e dentre elas está a reação de adição 1,4 de tióis a compostos carbonílicos α,β-insaturados.

Estas reações são de suma importância para sistemas biológicos, pois nos organismos vivos se encontram vários compostos que contêm o grupamento SH e estes podem se adicionar a compostos carbonílicos α,β -insaturados, através de uma adição de Michael. Tendo este conhecimento estes compostos aceptores de Michael podem ser ministrados ao seres vivos e agirem como antitumorais, através de uma adição 1,4 dos tióis presentes nas células tumorosas a estes compostos carbonílicos α,β -insaturados.^{34,35}

Hall e col.³⁵ relataram o uso de compostos de origem natural, como lactonas e cetonas contendo grupamentos α,β -insaturados (**151-154**), como agentes antitumorais. Foi testada a atividade de uma série de enonas *in vivo* e *in vitro* com glutathione e L-cisteína (**1x**), que são compostos que contêm o grupamento SH. O mecanismo de ação consistiu em uma adição de Michael destes compostos carbonílicos α,β -insaturados a núcleos biológicos contendo grupamento SH (**155-158**, Esquema 23). Não foram fornecidos pelos autores todos os detalhes sobre os rendimentos.

34. Fujita, E.; Nagao, Y.; *Bioorg. Chem.* **1977**, 6, 287.

35. Hall, I. H.; Lee, K.; Mar. E. C.; Starnes, C. O. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 333.



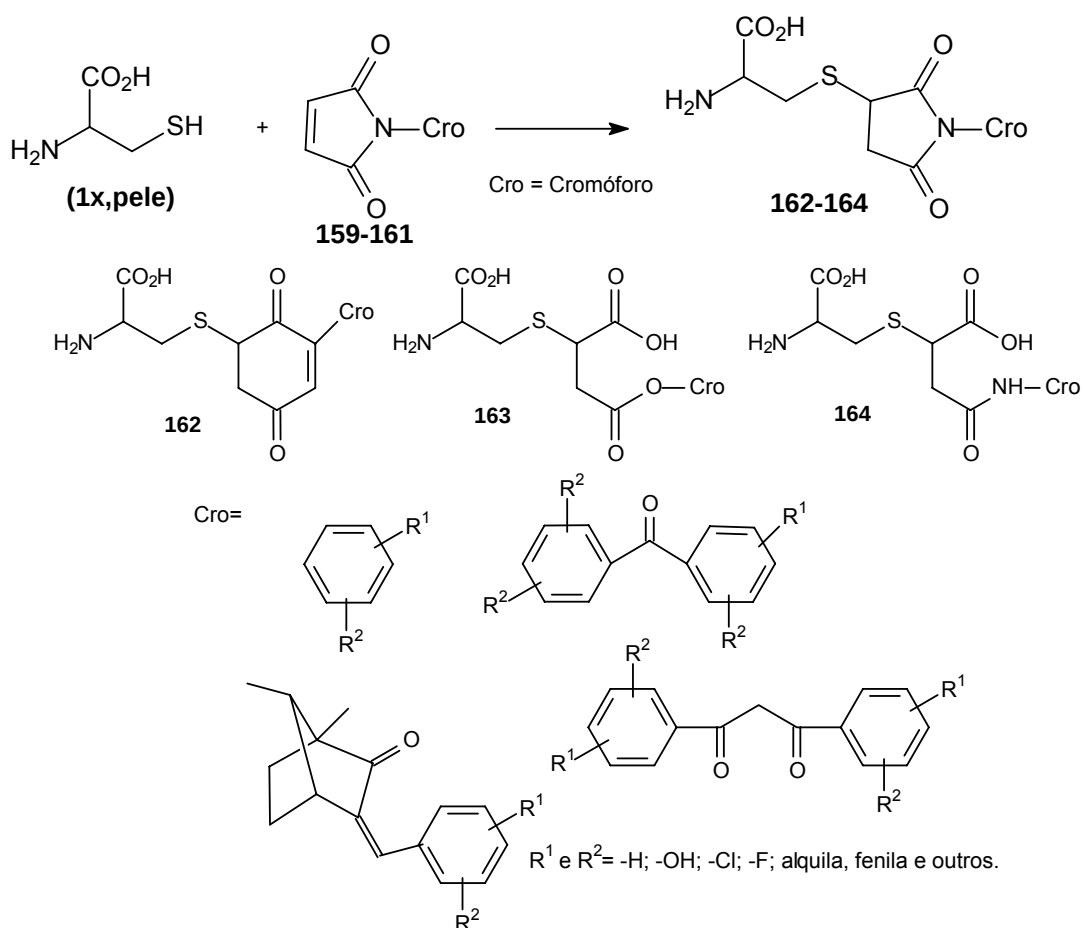
Esquema 23

Estas reações também são importantes na indústria de cosméticos, pois pode ser empregada em filtros solares mais duradouros.³⁶

A adição de Michael é importante na indústria farmacêutica como, por exemplo, na invenção de um novo composto usado como filtro solar resistente à água. Existem diversos problemas com os filtros solares convencionais, como a permanência na pele por um curto período de tempo. Muitos filtros solares são solúveis em água e os que são resistentes à água, muitas vezes têm a necessidade de reaplicação freqüente, sendo inconveniente em algumas situações. Há também filtros solares que são chamados de mais duradouros, mas há controversas sobre a possibilidade destes danificarem o DNA, podendo ser fotomutagênico.³⁶

36. Davison, B. E.; Jones, B.; Ganellin, C. R.; Bishop, P. B.; Jack, D.; *PCT Int. Appl.* **1995** WO 30646.

Buscando desenvolver um filtro solar com maior eficiência, Davison e col.³⁶ desenvolveram um filtro solar que é capaz de reagir com a camada externa da pele, a epiderme, onde se encontra a queratina, que contém cisteína (**1x**). Então, sabendo-se que na epiderme se encontram grupamentos SH, os autores desenvolveram um filtro solar que contém compostos carbonílicos α,β -insaturados ligados a cromóforos (**159-161**). Através de uma rápida adição de Michael, estes compostos ficam ligados à camada externa na pele por até 4 dias, que é o tempo que a camada externa leva pra se renovar (Esquema 24). Os autores relataram ainda que os aceptores de Michael usados pra produzir os filtros solares (ácido maleico, ácido maleâmico, malimida ou derivados destes) foram testados e mostraram toxicidade desprezível e mutagenicidade nula.



Esquema 24

2. Apresentação e discussão dos resultados

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na preparação dos 3-tioorganoiltiocitronelais e outros adutos da adição 1,4 de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ neutra (50%) como suporte sólido, em meio livre de solvente, à temperatura ambiente ou sob irradiação com microondas (548 W).

Será apresentado a seguir, o procedimento visando a otimização das condições reacionais, uma discussão dos resultados obtidos e a apresentação dos dados espectrais.

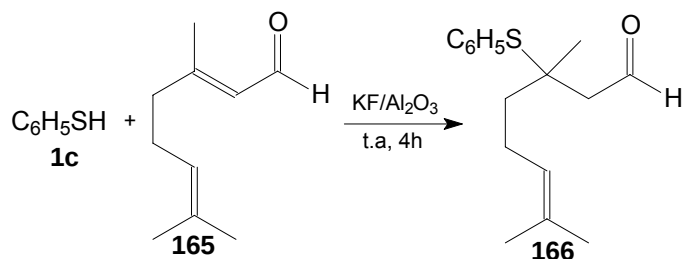
2.1. Otimização das condições reacionais

As primeiras reações foram realizadas com o objetivo de determinar as melhores condições para a adição seletiva 1,4. Para tanto, foram escolhidos o citral (**165**), que pode ser obtido a partir do óleo essencial de capim limão (*Cymbopogon citratus*) e o tiofenol (**1c**) e os experimentos foram realizados a temperatura ambiente. O citral utilizado foi obtido a partir da destilação fracionada do óleo essencial de capim limão obtido do pólo petroquímico de Três Passos, ou obtido de fonte comercialmente (Acros organics). Primeiramente, tomamos como partida as metodologias empregadas pelo nosso grupo de pesquisa utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ³⁷⁻³⁸. Inicialmente foi realizado um estudo sobre as proporções de tiol e citral a serem utilizados e também a ordem de adição dos reagentes. Concluímos que, para obtermos melhores resultados, o tiol deve ser adicionado primeiramente, junto com o $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e, por último, deve ser feita a adição dos compostos carbonílicos α,β -insaturados. Assim, foram utilizadas diferentes quantidades do tiofenol e do citral, que reagiram na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 50% (0,07g) e a temperatura ambiente por 4h.

37. Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7668.

38. Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1927.

Entre os testes realizados, verificou-se que as melhores condições envolvem o uso de tiofenol em 20% de excesso, levando ao produto de adição 1,4 seletivamente em 70% de rendimento (Tabela 4).



Esquema 25

Tabela 4: Estudo das proporções de tiofenol/citral em mmol

Linha	Tiofenol (mmol) 1c	Citral (mmol) 165	KF(mol%)	Rendimento (%)
1	1	2	250	25
2	1	1,5	300	31
3	1	1	500	40
4	1,2	1	500	70

Foi realizado também um estudo sobre as quantidades ótimas de catalisador e as proporções entre KF e alumina neutra (Tabelas 5 e 6). Foram utilizadas diferentes concentrações de KF procurando obter os melhores resultados. Foi observado, que a concentração de $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ ideal é de 50% (m/m); quando comparado com $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ 60%, observou-se que não houve aumento significativo no rendimento (Tabela 5). No estudo realizado em relação à quantidade de catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (50%), foi observado que utilizando 0,05g, 0,1g e 0,2g a reação ocorreu de forma lenta e com rendimentos baixos, mesmo após agitação por longo período (Tabela 6, linhas 1, 3 e 4). Quando utilizou-se a quantidade de 0,07g de $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (50%) a velocidade reacional aumentou (4h) e proporcionou também aumento do rendimento do produto **166** (70%, Tabela 6, linha 3).

Tabela 5: Estudo das proporções de KF/Al₂O₃ (m/m)

Linha	KF/Al ₂ O ₃	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	40%	7	50
2	50%	4	70
3	60%	4	69

Tabela 6: Estudo da quantidade de catalisador KF/Al₂O₃

Linha	Catalisador (g)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0,05	7	31
2	0,05	12	40
3	0,07	4	70
4	0,1	7	41
5	0,2	7	31

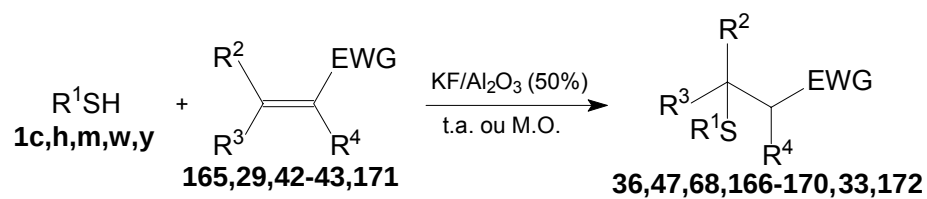
Com a finalidade de diminuir o tempo reacional, o produto **166** também foi preparado utilizando irradiação com microondas. Entre as diferentes potências e tempo de irradiação testados observou-se que 6 min de irradiação a 548W foram suficientes para fornecer **166** em 65% de rendimento.

2.2. Discussão dos resultados obtidos

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros tióis (**1c,h,m,w,y**) e também diferentes compostos carbonílicos α,β -insaturados (ésteres, ácidos, nitrilas e cetonas). Os adutos da adição de Michael foram obtidos com rendimentos de bons a moderados (Esquema 26, Tabela 7).

Como podemos observar pela Tabela 7, o método é geral e pode ser empregado para tióis alifáticos e aromáticos e para diferentes alquenos deficientes de elétrons. O procedimento experimental é bastante simples e consiste na mistura do tiol ao sistema catalítico, seguida da adição do alqueno a temperatura ambiente sob agitação vigorosa. A reação foi acompanhada por TLC, diluída com acetato de etila e filtrada. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica e identificados através de análise de RMN ¹³C, RMN ¹H, massas e infravermelho.

O catalisador pode ser reutilizado, sem perdas significativas nos rendimento, sendo recuperado após lavagem com acetato de etila e secagem sob vácuo.



Esquema 26

Tabela 7: Adição conjugada de tióis a citral e alcenos deficientes de elétrons

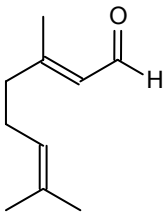
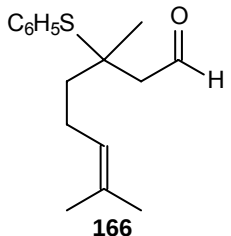
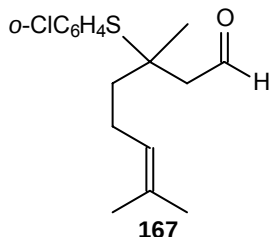
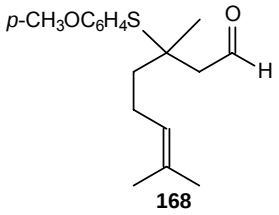
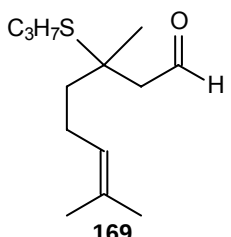
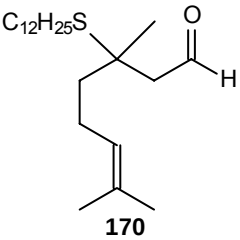
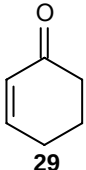
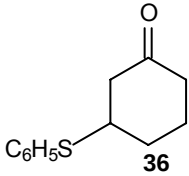
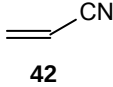
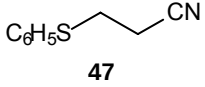
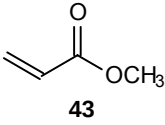
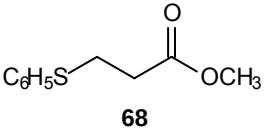
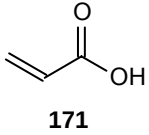
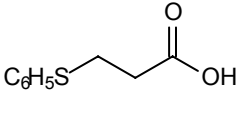
Linha	Alceno	Tiol	Produto	Método ^a	Tempo	Rend. (%) ^b
1		$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$ 1c		A	4h	70
2	165	1c	166	B	6 min.	65
3	165	$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SH}$ 1w		A	9h	70
4	165	1w	167	B	0,5 min.	38
5	165	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SH}$ 1h		A	8h	81
6	165	1h	168	B	1 min.	90
7	165	$\text{C}_3\text{H}_7\text{SH}$ 1y		A	7,5h	50

Tabela 7: Adição conjugada de tióis a citral e alcenos deficientes de elétrons - continuação

8	165	1y	169	B	1 min.	67
9	165	$C_{12}H_5SH$ 1m	 170	A	7,5h	60
10	165	1m	170	B	2 min.	35
11	 29	1c	 36	A	2h	95
12	 42	1c	 47	A	1h	96
13	 43	1c	 68	A	0,5h	94
14	 171	1c	 172	A	3h	80

^a Método A: O experimento foi realizado à temperatura ambiente; Método B: O experimento foi realizado sob irradiação com M.O. a 548W.

^b Os rendimentos foram determinados a partir dos produtos puros, que foram isolados por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano) e identificados por espectroscopia de massas e RMN 1H e ^{13}C .

Foi também realizado estudo sobre a adição 1,4 do tiofenol (**1c**) ao óleo essencial do capim limão (que contém de 80 a 85% de citral e outros compostos, tais como linalol, geraniol e mirceno)³⁹.

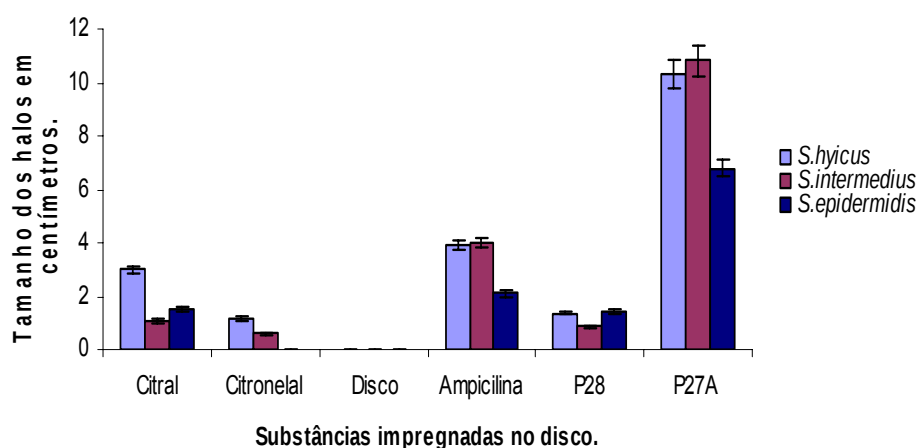
Utilizou-se $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (50%, 0,07g) e o sistema foi submetido à irradiação com Microondas (548W) por 0,5 min. O produto (**166**) foi obtido em 52% de rendimento e os constituintes secundários do óleo inicial foram recuperados.

2.3. Estudos da atividade bactericida dos 3-tioorganilcitronelais

Em conjunto com o Prof. Fábio Leivas Leite do Instituto de Biologia, foi possível realizar testes de atividade bactericida dos 3-tioorganilcitronelais. Foi avaliada a eficácia dos 3-tioorganilcitronelais como agente antimicrobiano de *Staphylococcus sp.* A substância que se mostrou mais eficiente foi a **167** derivada do *o*-clorotiofenol apresentando mais eficácia em relação ao *S. aureus* (Figura 1). Foi possível também observar o teste de sensibilidade das substâncias **167** e **168**. A substância **167** apresentou maior sensibilidade comparado com a ampicilina (Figura 2). Nos testes referentes às concentrações, foi observado que as substâncias **167**, em relação aos controles citral e citronelal, apresentaram diferenças significativa na concentração inibitória mínima frente a quase todas as amostras testadas (Tabela 8).



Figura 1: Teste de sensibilidade. Placas do antibiograma com a substância **167**.



P27A=167; P28= 168

Figura 2: Teste de sensibilidade das amostras de *Staphylococcus* de importância médica e veterinária.

Tabela 8: Concentração inibitória mínima (CIM) frente a diferentes cepas de *Staphylococcus* spp.

Microrganismos	Citral	Citronelal	168	167
	CIM (mg.mL ⁻¹)	CIM (mg.mL ⁻¹)	CIM (mg.mL ⁻¹)	CIM (mg.mL ⁻¹)
<i>S. hyicus</i>	0,45	0,25	>30	0,25
<i>S. intermedius</i>	3,75	7,5	>30	0,45
<i>S. epidermidis</i>	3,75	1,8	>30	1,8
<i>S. aureus</i> otite canina	0,9	0,9	>30	0,45
<i>S. aureus</i> pele canina	1,8	3,75	3,75	0,45
<i>S. aureus</i> mamite	0,9	0,45	>30	0,25
<i>S. aureus</i> pizza	0,9	1,8	15	3,75
<i>S. aureus</i> queijo	1,8	0,9	>30	0,45
<i>S. aureus</i> FDA	1,8	0,45	15	0,25
<i>S. aureus</i> hospital	1,8	0,25	>30	0,45
<i>S. aureus</i> ATCC	3,75	7,5	>30	0,9
<i>S. aureus</i> alfa hemolítico	7,5	1,8	>30	0,9
<i>S. aureus</i> beta hemolítico	3,75	0,9	>30	0,45

2.4. Apresentação dos dados espectrais

2.4.1 Análises de RMN¹H e RMN¹³C

Todos os produtos obtidos tiveram sua estrutura confirmada por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono-13 (RMN ¹³C). Também foram utilizadas as técnicas de absorção no infravermelho (IV) e espectrometria de massas (EM). Os dados espectrais de RMN ¹H e RMN ¹³C são

apresentados, respectivamente, nas Tabelas 9 e 10. Uma característica dos espectros de RMN ^1H dos 3-tioorganoilcitronelais (**166-170**) são as presenças do sinal em 9,9 ppm (t, $J = 2,6\text{Hz}$, 1H), referente ao próton do aldeído (CH_2O) e do sinal entre 5,03 e 5,1 ppm (m, 1H), referente ao próton do carbono vinílico. Já os demais compostos (**36,47,68,172**) têm em comum a região dos hidrogênios aromáticos ($\text{S-C}_6\text{H}_5$) e um sinal referente ao hidrogênio vizinho ao grupo RS (RSCH_2), que aparece entre 3,1 e 3,4 ppm.

Tabela 9: Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos sintetizados

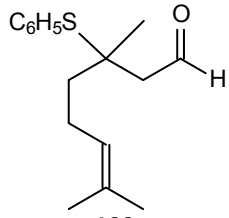
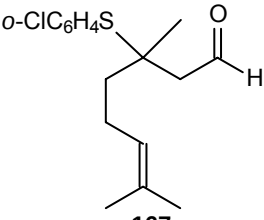
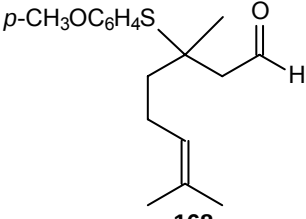
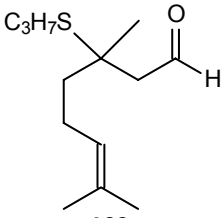
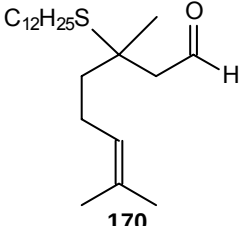
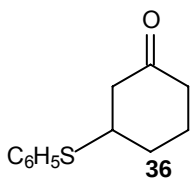
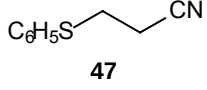
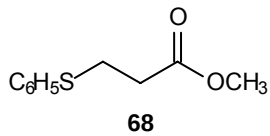
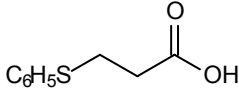
Linha	Produtos	RMN ^1H (CDCl_3), 200 e 400 MHz δ (ppm) $J(\text{Hz})$	RMN ^{13}C (CDCl_3), 50 e 100 MHz δ (ppm) $J(\text{Hz})$
1	 166	9,9 (t, $J = 2,6\text{Hz}$, 1H); 7,3-7,5 (m, 5H); 5,03- 5,1 (m, 1H); 2,46 (d, $J = 2,6\text{Hz}$, 2H); 2,05- 2,28 (m, 2H); 1,69 (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 1,56-1,64 (m, 2H); 1,37 (s, 3H)	201,5; 137,4; 131,9; 130,5; 129,0; 128,6; 123,2; 52,1; 49,5; 40,2; 26,0; 25,5; 22,8; 17,5
2	 167	9,9 (dd, $J = 2,4$ e $2,8\text{Hz}$, 1H); 7,6 (dd, $J = 2$ e $7,2\text{Hz}$, 2H); 7,32 (dt, $J = 1,6$ e $7,2\text{Hz}$, 1H); 7,24 (dt, $J = 1,6$ e $7,6\text{Hz}$, 1H); 5,04-5,12 (m, 1H); 2,53- 2,59 (m, 2H); 2,1-2,24 (m, 4H); 1,68 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,37 (s, 3H)	201,8; 141,2; 133,6; 132,3; 130,4; 126,9; 123,2; 52,4; 51,9; 26,3; 25,6; 23,1; 17,7
3	 168	9,9 (dd, $J = 2,4$ e $2,8\text{Hz}$, 1H); 7,38 (d, $J = 8,8$, 2H); 6,84 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 5,03- 5,01 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 2,4 (d, $J = 2\text{Hz}$); 2,1-2,2 (m, 2H); 1,67 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 1,54-1,6 (m, 2H); 1,32 (s, 3H)	201,1; 138,5; 132,1; 131,4; 128,1; 126,8; 123,1; 54,7; 51,7; 48,9; 25,5; 25,2; 22,5; 17,2
4	 169	9,9 (dd, $J = 2,8$ e 3Hz , 1H); 5,08 (tq, $J = 1,4$ e $6,3\text{Hz}$, 1H); 2,53 (dd, $J = 2,8$ e $3,2\text{Hz}$, 2H); 2,4 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H); 2,1 (sex., $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 1,69 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 1,48- 1,7 (m, 4H); 1,4 (s, 3H); 1,0 (tq, $J = 7,2$ e $7,4\text{Hz}$, 3H); 7,4Hz, 3H)	201,6; 132,2; 123,5; 52,6; 45,7; 40,9; 29,5; 26,3; 25,6; 22,8; 22,7; 17,6; 13,8

Tabela 9: Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos sintetizados - continuação

5	 170	9,9 (dd, $J = 2,8$ e 3Hz , 1H); 5,08 (tq, $J = 1,4$ e $5,6\text{Hz}$, 1H); 2,53 (dd, $J = 2,8$ e $3,2\text{Hz}$, 2H); 2,4 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H); 2,1 (qui., $J = 2,4\text{Hz}$, 2H); 1,68 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 1,46-1,6 (m, 4H); 1,1-1,45 (m, 18H); 1,26 (s, 3H); 0,88 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H)	201,6; 132,2; 123,5; 52,7; 45,7; 41,0; 31,9; 29,6; 29,57; 29,48; 29,32; 29,28; 29,23; 29,2; 27,5; 26,3; 25,6; 22,8; 22,7; 17,6; 14,0
6	 36	7,17-7,40 (m, 5H); 3,3-3,49 (m, 3H); 2,66 (d, $J = 4,4\text{Hz}$); 2,27-2,38 (m, 2H); 2,0-2,21 (m, 2H); 1,62-1,77 (m, 2H)	208,4; 132,9; 132,8; 128,8; 127,5; 47,5; 45,9; 40,6; 30,9; 23,8
7	 47	7,28-7,4 (m, 5H); 3,1 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H); 2,56 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H)	132,9; 130,9; 129,1; 127,3; 117,8; 29,8; 17,9
8	 68	7,17-7,4 (m, 5H); 3,65 (s, 3H); 3,15 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 2,61 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H)	171,9; 135,05; 129,9; 128,8; 126,4; 51,6; 34,03; 28,8
9	 172	7,17-7,4 (m, 5H); 3,16 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 2,67 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H)	177,3; 134,9; 130,3; 129,1; 126,8; 34,1; 28,8

Elegemos o composto 3-feniltiocitronelal (**166**) como exemplo para discussão do espectro de RMN ^1H (Figura 3). Primeiramente, pode-se observar no espectro um tripleto referente ao hidrogênio do grupo funcional aldeído (9,9 ppm), que apresenta uma constante de acoplamento (J) de 2,6 Hz proveniente do acoplamento com os 2 H metilênicos α a carbonila. Na região entre 7,3 e 7,5 ppm encontra-se um multipeto referente aos cinco hidrogênios do anel aromático. Na região entre 5,03 e 5,1 ppm encontra-se um multipeto, referente ao hidrogênio vinílico. Em 2,46 ppm pode-se observar um dubleto ($J = 2,6\text{Hz}$) referente aos dois hidrogênios do carbono 2. Na região compreendida entre 2,05 e 2,28 ppm encontra-se um multipeto referente aos hidrogênios alílicos do carbono 12. Em 1,69 ppm há um singleto, referente aos três hidrogênios do carbono 15. E em 1,64 ppm, aparece um singleto referente aos três hidrogênios do carbono 16. Na região compreendida entre 1,56 e 1,64 ppm encontra-se um multipeto, referente aos dois hidrogênios do carbono 11 e em 1,37 ppm um singleto, referente aos três hidrogênios do carbono 3.

Os espectros de RMN ^{13}C dos compostos obtidos, por sua vez, apresentaram como principal característica o sinal do carbono carbonílico dos aldeídos, da cetona **29**, éster **43** e ácido **171**. Já a nitrila **42** mostra um sinal em 117ppm, devido ao carbono da níttria. Todos os compostos sintetizados apresentaram um sinal próximo a 50 ppm, referente ao carbono ligado ao enxofre. A Figura 4 apresenta o espectro de carbono desacoplado do 3-feniltiocitronelal, com a respectiva atribuição dos sinais.

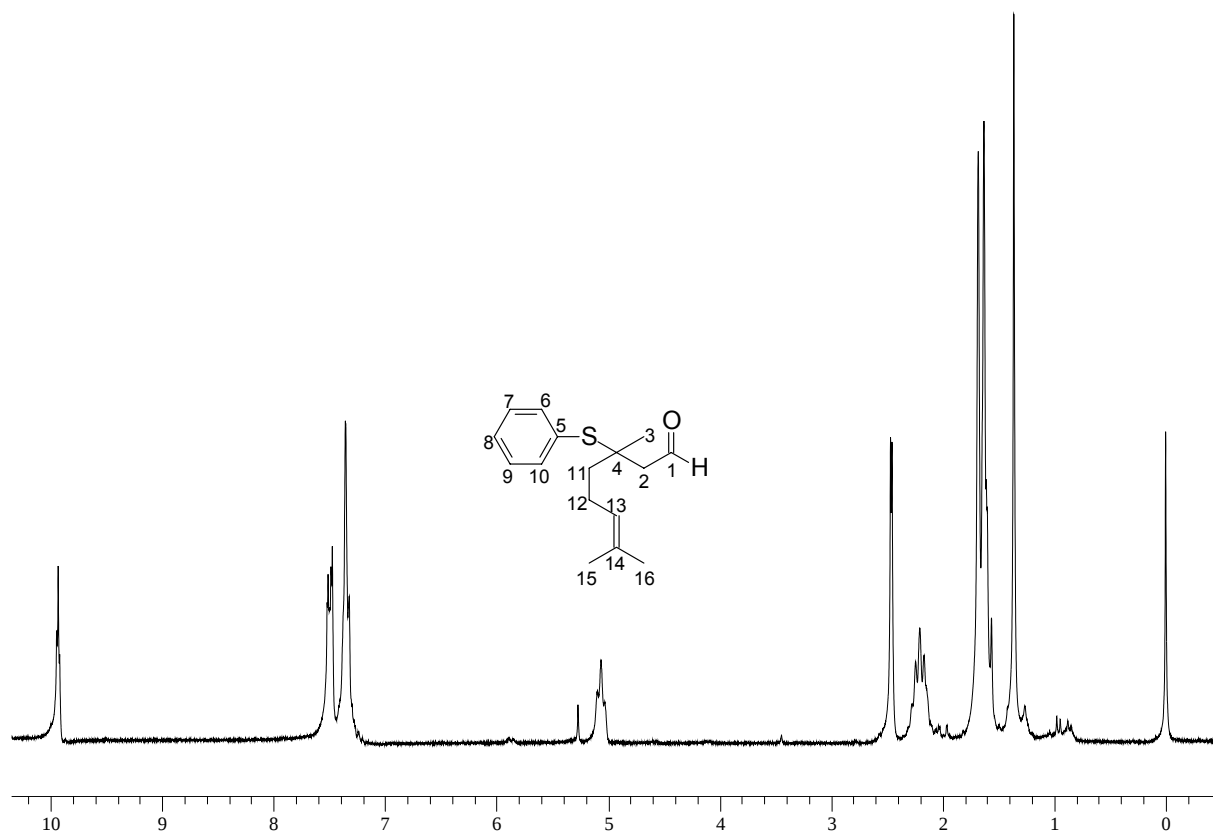


Figura 3: Espectro de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 do composto **166**.

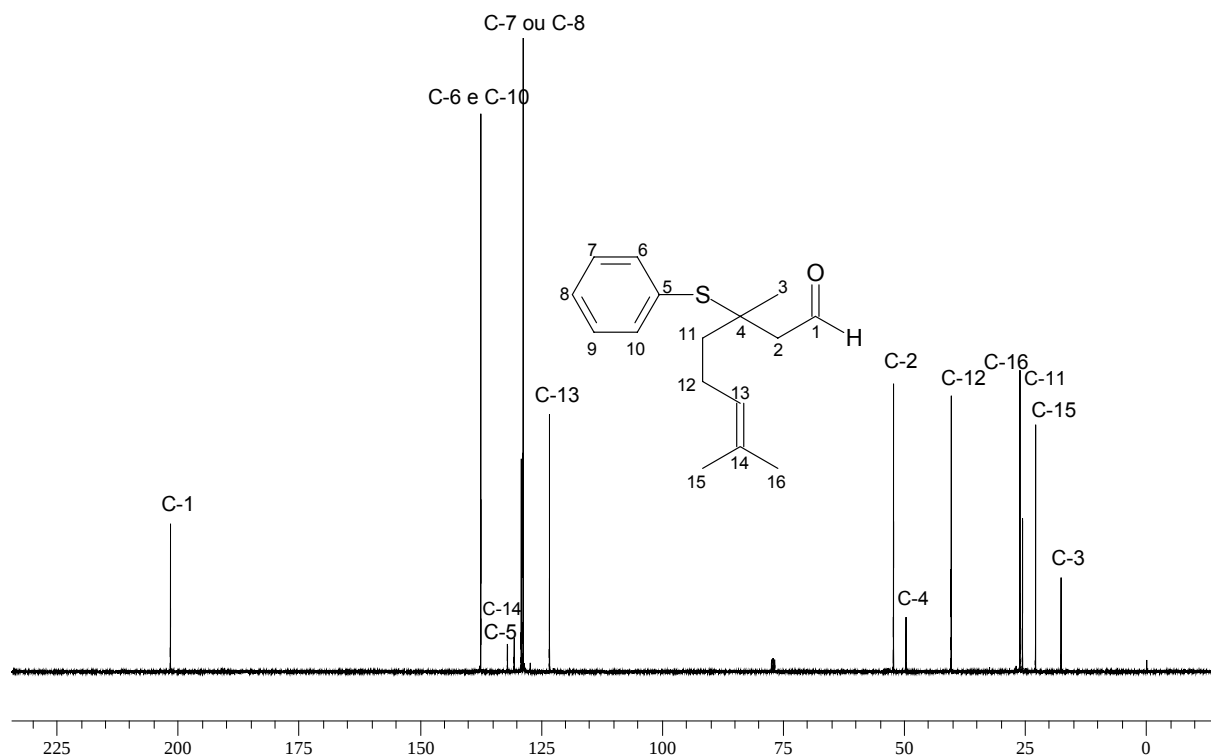


Figura 4: Espectro de RMN ^{13}C (100MHz) em CDCl_3 do composto **166**.

2.4.2 Análise dos espectros de massas e infravermelho

Os dados obtidos nas análises de absorção no infravermelho (IV) e espectrometria de massas (EM, Tabela 10) foram importantes na confirmação estrutural dos compostos preparados. Uma característica geral dos espectros de infravermelho dos derivados do citral é a presença de uma banda intensa em $\sim 1720\text{ cm}^{-1}$, devida ao estiramento $\text{C}=\text{O}$. Esta posição está ligeiramente deslocada em relação ao material de partida citral que fornece uma banda de intensidade em 1700 cm^{-1} . A nitrila **47** apresentou a banda característica do estiramento CN em 2247 cm^{-1} , enquanto que o ácido carboxílico **172** apresentou a banda larga em torno de 3000 cm^{-1} típica da hidroxila de ácidos.

Tabela 10: Dados espectrais de IV e EM dos produtos sintetizados

Linha	Produtos	I.V. (Cm^{-1})	EM (m/z)
1	166	2970, 2922, 2854, 2748, 2740, 1722, 751, 693	243 (M-18; 1,87); 134 (73,76); 81 (90,82); 69 (100,00)

Tabela 10: Dados espectrais de I.V. e EM dos produtos sintetizados - continuação

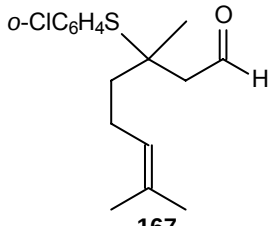
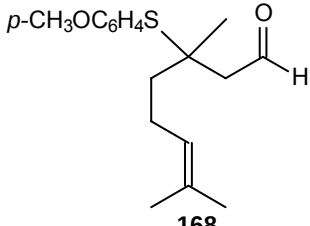
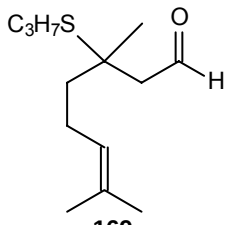
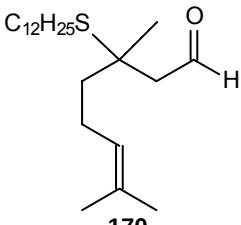
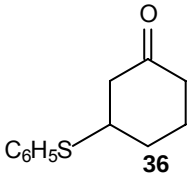
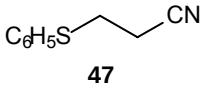
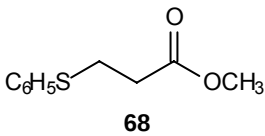
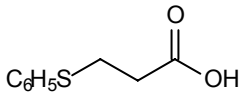
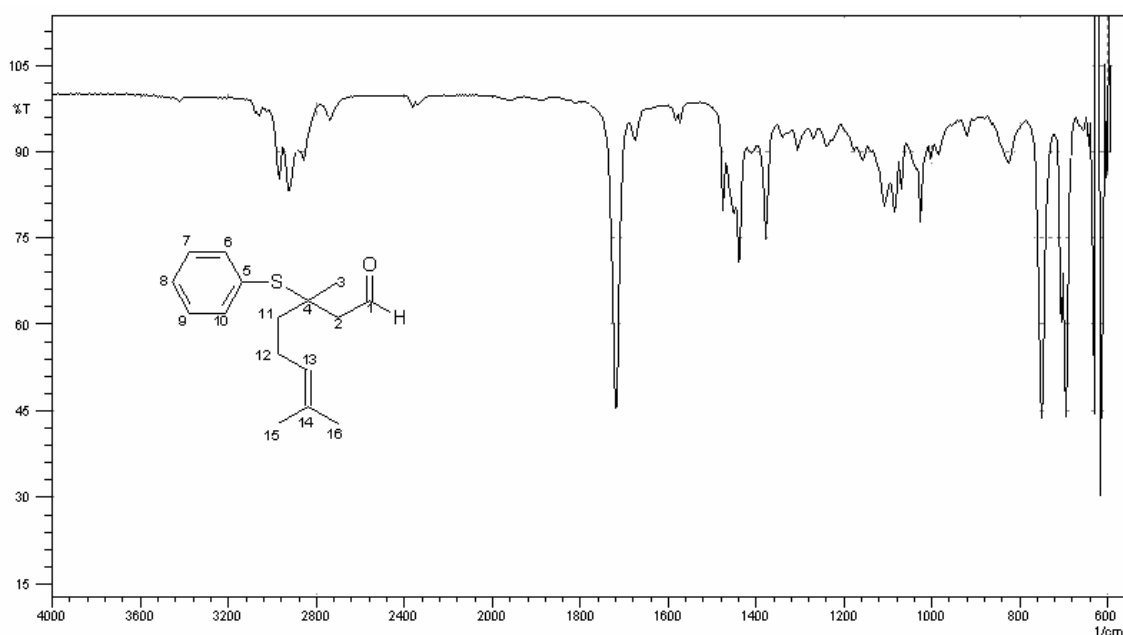
2	 167	2970, 2919, 2858, 2741, 1672, 1720, 1449, 1113, 1037, 757	-
3	 168	2968,6; 2925, 2837, 2741, 1719, 1673, 1591, 1493, 1246, 1032, 829	-
4	 169	2970, 2924, 2858, 27,41, 1721, 1670, 1450, 1377, 1111, 1037, 757	228(M ⁺); 210 (M-18; 1,88); 153 (1,09); 134 (40,51); 69 (100,00)
5	 170	2934, 2852, 2743, 1722, 1458, 1376	354 (M ⁺ ; 0,64); 336 (M- 18; 0,76); 134 (73,63); 69 (100,00)
6	 36	3056, 2944, 2863, 1707, 1583, 1483, 1220, 734, 686	206 (M ⁺ ; 55,92); 109 (15,46); 97 (52,28); 77 (6,33); 69 (100,00)
7	 47	3061, 2934, 2253, 1583, 1481, 1436, 740, 689	163 (M ⁺ , 5 7,29); 123 (100,00); 109 (12,83); 77 (12,90); 54 (0,86); 40 (1,00)
8	 68	3061, 2954, 2848, 1733, 1583, 1436, 1245, 1172, 737, 691	-

Tabela 10: Dados espectrais de I.V. e EM dos produtos sintetizados - continuação

9	 172	3045, 3020, 2924,	182 (M^+ , 91,99); 137
		2853, 1725, 1683,	(1,03); 123 (100,00);
		1438, 1410, 1263,	109 (33,74); 77 (17,21);
		1202, 935, 737, 691	74 (3,42); 45 (58,61)

Elegemos o composto **166** para discussão do espectro IV e MS. No espectro de infravermelho (Figura 5), por sua vez, observou-se duas bandas de intensidade 2970 cm^{-1} e 2922 cm^{-1} , referentes ao estiramento C-H de carbono sp^3 , duas bandas de intensidade fraca em 2854 cm^{-1} e 2740 cm^{-1} , referentes a C-H do aldeído, uma banda de absorção forte em 1722 cm^{-1} referente ao C=O, duas bandas de absorção forte em 751 cm^{-1} e 693 cm^{-1} referentes ao anel aromático monossustituído, conforme esperado.

No espectro de massas (Figura 6), por sua vez, observou-se um pico em m/z 243 (1,9%) referente à perda de H_2O que é característico de aldeídos, um pico em m/z 134 (73,8%) referente à fragmentação de H_2O (-18g) e do grupamento SC_6H_5 (M-125), um pico em 81 (90,8%) referentes fragmentação dos carbonos 13 a 16 (M-181), um pico em m/z 69 (100) referentes à fragmentação dos carbonos 12 a 16 (M-193).

**Figura 5:** Espectro de Infravermelho do composto **166**.

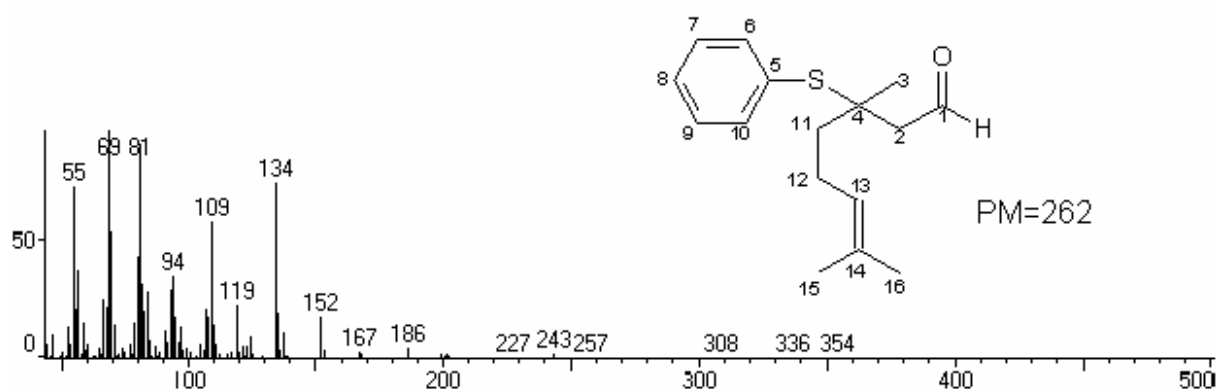
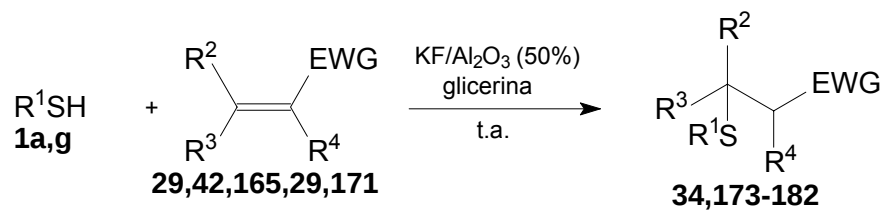


Figura 6: Espectro Massa do composto **166**.

2.5. Glicerina como solvente reciclável e renovável na adição de Michael – resultados preliminares

Além dos resultados descritos anteriormente, realizamos experimentos utilizando glicerina como solvente reciclável e obtido de fonte renovável nas reações de adição 1,4 de tiois a alquenos deficientes de elétrons (Esquema 27, Tabela 11). Os estudos sobre este novo método ainda estão em andamento no nosso laboratório, buscando melhorar alguns rendimentos. O método é bastante simples e pode ser utilizado também quando ambos, tiol e alqueno, são sólidos, o que não é possível pelo método sob condições livres de solvente. Um procedimento típico consiste na adição de alquenos (1mmol) a uma mistura previamente agitada de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e tiol (1,2mmol) em glicerina (1mL) à temperatura ambiente. Os resultados obtidos até o presente indicam que a mistura catalisador ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$) e glicerina pode ser reutilizada pelo menos três vezes sem perdas na eficiência. Para tanto ao final da reação é realizada a lavagem com éter etílico seco (3x 10mL) para remoção do produto. Em seguida mais tiol e alqueno são adicionados e agitação reiniciada. Os produtos foram caracterizados por análise de RMN ^1H e espectrometria de massas.



Esquema 27

Tabela 11: Adição 1,4 de Tióis a Alquenos Deficientes de Elétrons em Glicerina

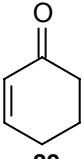
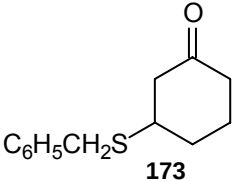
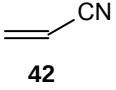
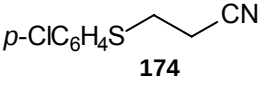
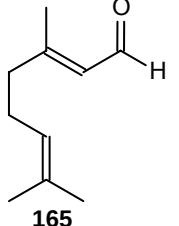
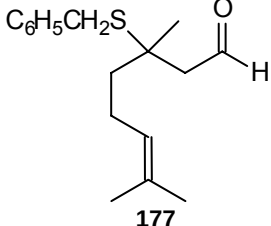
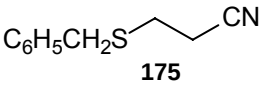
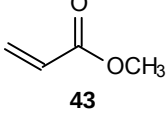
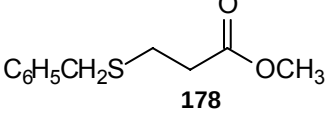
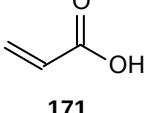
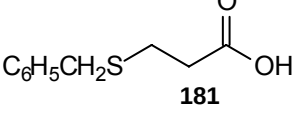
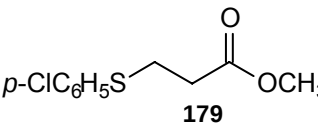
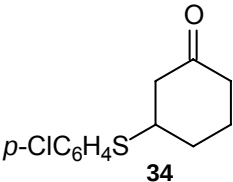
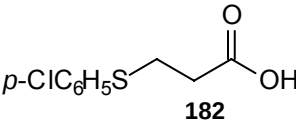
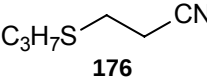
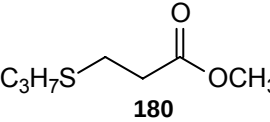
Linha	Alceno	Tiol	Produto	Tempo	Rend. (%) ^a
1	 29	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SH}$ 1a	 173	4h	97
2	 42	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SH}$ 1g	 174	2h25'	86
3	 165	1a	 177	3h10'	43 ^b
4	42	1a	 175	2h25'	b
5	 43	1a	 178	3h20'	b
6	 171	1a	 181	2h45'	13
7	43	1g	 179	2	82

Tabela 11: Adição 1,4 de Tióis a Alquenos Deficientes de Elétrons em Glicerina – continuação

8	29	1g	 <chem>O=C1CCCCC1SC1=CC=C(Cl)C=C1</chem> 34	2h35'	70
9	171	1g	 <chem>OC(=O)CCSC1=CC=C(Cl)C=C1</chem> 182	4	46
10	42	C ₃ H ₇ SH 1y	 <chem>N#CCCCSCC</chem> 176	2h20'	36
11	43	1y	 <chem>COC(=O)CCSCC</chem> 180	3h5'	73

^a Os rendimentos foram determinados pelos produtos puros, que foram isolados por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano).

^bRendimentos não otimizados

Considerações finais e conclusões

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho, e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que os mesmos foram atingidos.

A metodologia sintética desenvolvida durante o curso de mestrado permitiu a preparação seletiva de adutos de Michael a partir de diferentes tióis e compostos carbonílicos α,β -insaturados em bons rendimentos. A reação foi realizada a temperatura ambiente ou sob irradiação de microondas (548 W), com a utilização do suporte sólido KF/Al₂O₃ (50 %), como catalisador.

A metodologia desenvolvida neste trabalho torna-se bastante interessante, por contemplar alguns princípios da “química verde”. É uma metodologia em que não é necessário o uso de solvente, o uso de microondas pode acelerar a obtenção dos produtos desejados, o catalisador pode ser reutilizado para ambos os métodos a temperatura ambiente e sob microondas sem perder sua atividade catalítica e a reação pode ser realizada até mesmo a partir o óleo essencial de capim limão.

Foi possível também testar a atividade antimicrobiana dos 3-tioorganilcitronelais no Instituto de Biologia da UFPEL, tendo sido observado que alguns compostos apresentam atividade contra *Staphylococcus sp.*

Dando continuidade a este trabalho, estão sendo realizadas reações de adição 1,4 de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados utilizando como solvente a glicerina, que é obtida de fonte renovável de matéria-prima.

3. Procedimentos Experimentais

Neste capítulo, será apresentada a descrição dos equipamentos e dos métodos utilizados para caracterização dos compostos obtidos neste trabalho bem como os procedimentos experimentais das preparações realizadas.

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (50 e 100 MHz para RMN ^{13}C) do Departamento de Química da UFSM.

Todos os espectros foram obtidos em CDCl_3 e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) com relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como referência interna. Entre parênteses encontra-se a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, dt = dubleto de tripletos, t = tripleto, q = quarteto, quint. = quinteto, sext. = sexteto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectroscopia de absorção no Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados no Intervalo de $4000 - 600 \text{ cm}^{-1}$, na forma de filme líquido fino depositado sobre um cristal ATR de ZnSe, utilizando o equipamento Prestige 21, Shimadzu (Fac. Odontologia, UFPel).

3.1.3. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (E.M.) foram obtidos a partir de um Espectrômetro de massas de impacto eletrônico de marca Shimadzu – modelo QP 5000 (DQ-Universidade Estadual de Londrina – Pr).

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massas de alta resolução de íon ciclotron com transformada de Fourier de marca Bruker Daltonics 4,7 T (BioApex II) (Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP).

3.1.4. Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- ✓ Rota-evaporador Quimisul, modelo Q-344B2 de 1000 W.
- ✓ Linha de Vácuo conectada ao rota-evaporador – Bomba D'água Ferrari, modelo IDB – 40, de 370 W, com rotação do motor de 3450 rpm e com a presença de Trompa D'água.

3.1.5. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁴⁰ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando coluna cromatografia (CC), o material utilizado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, hexano, ou mistura hexano e acetato de etila em proporções adequados.

3.2. Procedimentos Experimentais

3.2.1. Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido KF/Al₂O₃ (50%)⁴¹

Em um becker de 100 mL foram adicionados 5,0 g de alumina (Al₂O₃ – 0,063-0,200 mm, Merck), 5,0 g de fluoreto de potássio di-idratado (KF·2H₂O) e por fim, 10 mL de água destilada. A suspensão foi agitada durante 1 h a 65°C e secada a 80°C por 1 h e a 300°C durante 4 h. Após, foi resfriado em um dessecador. O suporte apresenta uma relação de 50% (m/m) de KF.

40. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press: New York, **1996**.

41. Wang, S.; Li, J.; Yang, W.; Li, T.; *Ultrason. Sonochem.* **2002**, 9, 159.

3.2.2. Procedimento Geral para a adição 1,4 de tióis a alquenos deficientes de elétrons em meio livre de solvente

Método A:

Em um balão de 5 mL, munido de agitação magnética, foi adicionado 1 mmol (0,152 g) de citral à mistura de 1,2 mmol (0,13g) de tiofenol e 0,07 g de catalisador em suporte sólido ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$) obtido conforme descrito anteriormente. A reação foi realizada a temperatura ambiente sob agitação e acompanhada por CCD. Depois de transcorrida 4h de reação, efetuou-se a extração com AcOEt (10 mL) e depois filtrou-se. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (97:03) como eluente. Rend.: 70%.

Método B:

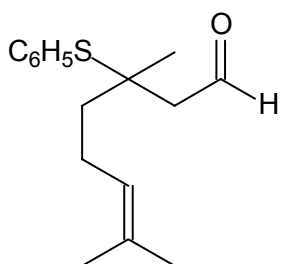
Em um balão de 5 mL, foi adicionado 1 mmol (0,152 g) de citral à mistura de 1,2 mmol (0,13g) de tiofenol e 0,07 g de catalisador em suporte sólido ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$) obtido conforme descrito anteriormente. Esta mistura foi agitada por 1 min. e irradiada com microondas (Forno Panasonic doméstico, modelo Piccolo NN-S42BK, operando a 2,45 MHz) a 548W por 0,5-6min. Efetuou-se a extração com AcOEt (10 mL) e depois filtrou-se. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em cromatografia em coluna de sílica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (97:03) como eluente. Rend.: 65%.

3.2.2.1. Procedimento Geral para a adição 1,4 de tióis a alquenos deficientes de elétrons em glicerina

A um vial de vidro, munido de agitação magnética, contendo o alceno deficiente de elétrons (1 mmol) foi adicionado uma solução do tiol (1,2mmol) em glicerina (1mL) e 0,07 g do catalisador em suporte sólido ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, 50%). A reação foi realizada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Depois de transcorrido o tempo necessário de cada reação, (Tabela 11) a mistura foi recebida em solução saturada de cloreto de amônio e efetuou-se a extração com AcOEt (10mL). Secou-se com sulfato de magnésio anidro e depois filtrou-se. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em cromatografia em

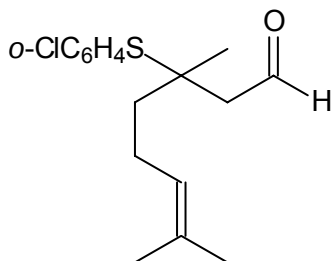
coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila, como eluente em proporções variadas (13-97%, Tabela 11, pág. 40).

3.2.2.2. 3- feniltiocitronelal



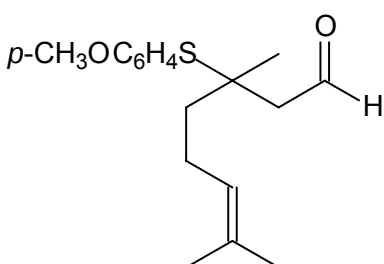
Método A: tempo 4h, (0,183 g) 70%; **Método B:** Tempo 6 min., (0,170 g) 65%. RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 9,9 (t, $J= 2,6\text{Hz}$, 1H); 7,3-7,5 (m, 5H); 5,03- 5,1 (m, 1H); 2,46 (d, $J= 2,6\text{Hz}$, 2H); 2,05- 2,28 (m, 2H); 1,69 (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 1,56- 1,64 (m, 2H); 1,37 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 201,5; 137,4; 131,9; 130,5; 129,0; 128,6; 123,2; 52,1; 49,5; 40,2; 26,0; 25,5; 22,8; 17,5. IV: 2970, 2922, 2854, 2748, 2740, 1722, 751, 693 cm^{-1} . MS (m/z): 243 (M-18; 1,87); 134 (73,76); 81 (90,82); 69 (100,00); HRMS Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{OSNa}$: 285,1288. Encontrado: 285,1265.

3.2.2.3. 3-(2-cloro)feniltiocitronelal



Método A: tempo 9h, (0,207 g) 70%; **Método B:** tempo 0,5min., (0,112 g) 38%. RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 9,9 (dd, $J= 2,4$ e $2,8\text{Hz}$, 1H); 7,6 (dd, $J=2$ e $7,2\text{Hz}$, 2H); 7,32 (dt, $J= 1,6$ e $7,2\text{Hz}$, 1H); 7,24 (dt, $J=1,6$ e $7,6\text{Hz}$, 1H); 5,04-5,12 (m, 1H); 2,53- 2,59 (m, 2H); 2,1-2,24 (m, 4H); 1,68 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,37 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 201,8; 141,2; 133,6; 132,3; 130,4; 126,9; 123,2; 52,4; 51,9; 26,3; 25,6; 23,1; 17,7. IV: 2970, 2919, 2858, 2741, 1672, 1720, 1449, 1113, 1037, 757 cm^{-1} . HRMS Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClOSNa}$: 319,0898. Encontrado: 319,0885.

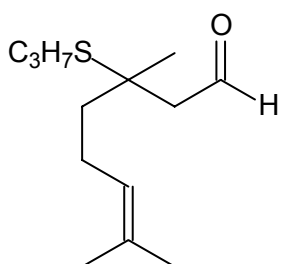
3.2.2.4. 3-(4-metoxi)feniltiocitronelal



Método A: tempo 8h, (0,236 g) 81%; **Método B:** tempo 1 min., (0,262 g) 90%. RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 9,9 (dd, $J= 2,4$ e $2,8\text{Hz}$, 1H); 7,38 (d, $J= 8,8$, 2H); 6,84 (d, $J= 8,8\text{Hz}$, 2H); 5,03- 5,01 (m, 1H); 3,8 (s, 3H);

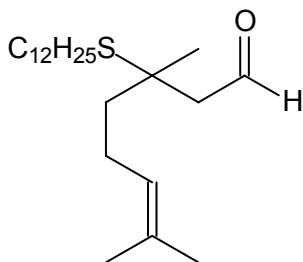
2,4 (d, $J=2\text{Hz}$); 2,1-2,2 (m, 2H), 1,67 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 1,54-1,6 (m, 2H), 1,32 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 201,1; 138,5; 132,1; 131,4; 128,1; 126,8; 123,1; 54,7; 51,7; 48,9; 25,5; 25,2; 22,5; 17,2. IV: 2968,6; 2925, 2837, 2741, 1719, 1673, 1591, 1493, 1246, 1032, 829 cm^{-1} . HRMS Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SNa}$: 315,1394. Encontrado: 315,1394.

3.2.2.5. 3-propanotiocitronelal



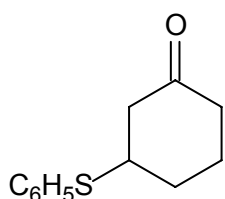
Método A: tempo 7,5h, (0,114 g) 50%; **Método B:** 1 min. (0,152 g) 67%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm): 9,9 (dd, $J=2,8$ e 3Hz , 1H); 5,08 (tq, $J=1,4$ e $6,3\text{Hz}$, 1H); 2,53 (dd, $J=2,8$ e $3,2\text{Hz}$, 2H); 2,4 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 2H); 2,1 (sex., $J=7,2\text{Hz}$, 2H); 1,69 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 1,48- 1,7 (m, 4H); 1,4 (s, 3H); 1,0 (tq, $J=7,2$ e $7,4\text{Hz}$, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 201,6; 132,2; 123,5; 52,6; 45,7; 40,9; 29,5; 26,3; 25,6; 22,8; 22,7; 17,6; 13,8. IV: 2970, 2924, 2858, 27,41, 1721, 1670, 1450, 1377, 1111, 1037, 757 cm^{-1} . MS (m/z): 228(M^+); 210 ($\text{M}-18$; 1,88); 153 (1,09); 134 (40,51); 69 (100,00). HRMS Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{OSNa}$: 251,1444. Encontrado: 251,1471

3.2.2.6. 3-dodecanotiocitronelal



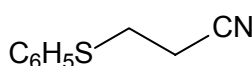
Método A: tempo 7,5h, (0,212 g) 60%; **Método B:** tempo 2 min., (0,124 g) 35%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm): 9,9 (dd, $J=2,8$ e 3Hz , 1H); 5,08 (tq, $J=1,4$ e $5,6\text{Hz}$, 1H); 2,53 (dd, $J=2,8$ e $3,2\text{Hz}$, 2H); 2,4 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 2H); 2,1 (qui., $J=2,4\text{Hz}$, 2H); 1,68 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 1,46- 1,6 (m, 4H); 1,1-1,45 (m, 18H); 1,26 (s, 3H); 0,88 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 201,6; 132,2; 123,5; 52,7; 45,7; 41,0; 31,9; 29,6; 29,57; 29,48; 29,32; 29,28; 29,23; 29,2; 27,5; 26,3; 25,6; 22,8; 22,7; 17,6; 14,0. IV: 2934, 2852, 2743, 1722, 1458, 1376 cm^{-1} . MS (m/z , %): 354 (M^+ ; 0,64); 336 ($\text{M}-18$; 0,76); 134 (73,63); 69 (100,00). HRMS Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{OSNa}$: 377,2853. Encontrado: 377,2851.

3.2.2.7. 3-feniltiocicloexanona



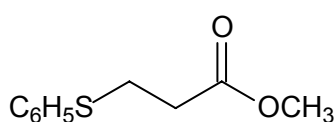
Método A: tempo 2h, (0,196 g) 95%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm): 7,17- 7,40 (m, 5H); 3,3- 3,49 (m, 3H); 2,66 (d, $J= 4,4\text{Hz}$); 2,27- 2,38 (m, 2H); 2,0- 2,21 (m, 2H); 1,62- 1,77 (m, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 208,4; 132,9; 132,8; 128,8; 127,5; 47,5; 45,9; 40,6; 30,9; 23,8. IV: 3056, 2944, 2863, 1707, 1583, 1483, 1220, 734, 686 cm^{-1} . MS (m/z, %): 206 (M^+ ; 55,92); 109 (15,46); 97 (52,28); 77 (6,33); 69 (100,00)

3.2.2.8. 3-feniltiopropanonitrila



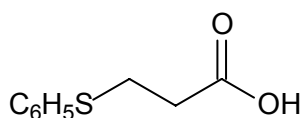
Método A: tempo 1h, (0,156 g) 96%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm): 7,28- 7,4 (m, 5H); 3,1 (t, $J= 7,4\text{Hz}$, 2H); 2,56 (t, $J= 7,2\text{Hz}$, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 132,9; 130,9; 129,1; 127,3; 117,8; 29,8; 17,9. IV: 3061, 2934, 2253, 1583, 1481, 1436, 740, 689 cm^{-1} . MS (m/z, %): 163 (M^+ , 57,29); 123 (100,00); 109 (12,83); 77 (12,90); 54 (0,86); 40 (1,00).

3.2.2.9. 3-feniltiopropanoato de metila



Método A: tempo 0,5h, (0,184 g) 94%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm): 7,17- 7,4 (m, 5H); 3,65 (s, 3H); 3,15 (t, $J= 7,2\text{Hz}$, 2H); 2,61 (t, $J= 7,2\text{Hz}$, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 50 MHz, δ (ppm): 171,9; 135,05; 129,9; 128,8; 126,4; 51,6; 34,03; 28,8. IV: 3061, 2954, 2848, 1733, 1583, 1436, 1245, 1172, 737, 691 cm^{-1} .

3.2.2.10. Ácido 3-feniltiopropânico



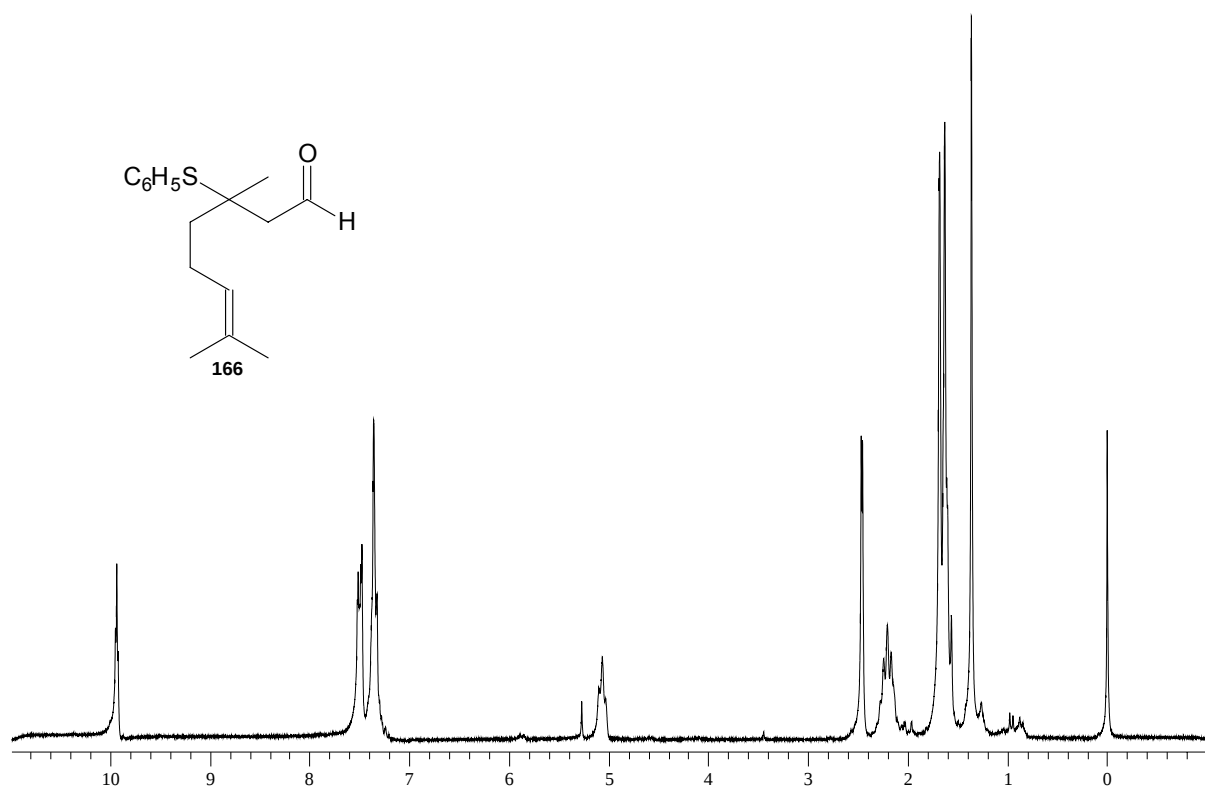
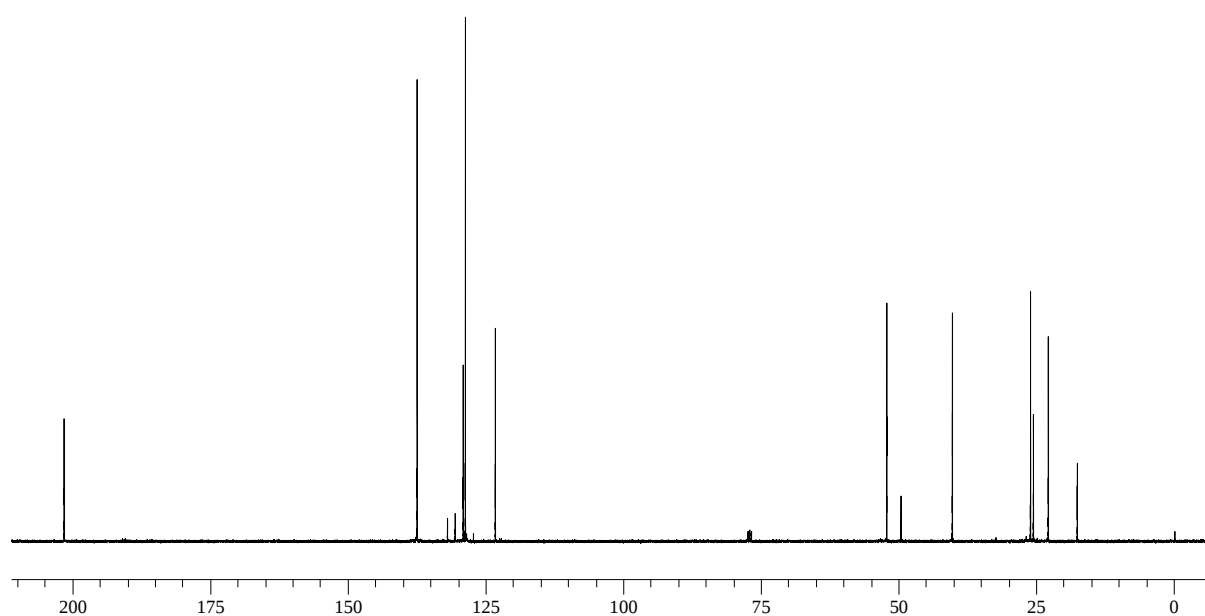
Método A: tempo 3h, (0,182 g) 80%. RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7,17- 7,4 (m, 5H); 3,16 (t, $J= 7,2\text{Hz}$, 2H); 2,67 (t, $J= 7,6\text{Hz}$, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 177,3; 134,9; 130,3; 129,1; 126,8; 34,1; 28,8. IV: 3045, 3020, 2924, 2853, 1725, 1683, 1438, 1410, 1263, 1202, 935, 737, 691 cm^{-1} . MS (m/z, %): 182 (M^+ , 91,99); 137 (1,03); 123 (100,00); 109 (33,74); 77 (17,21); 74 (3,42); 45 (58,61).

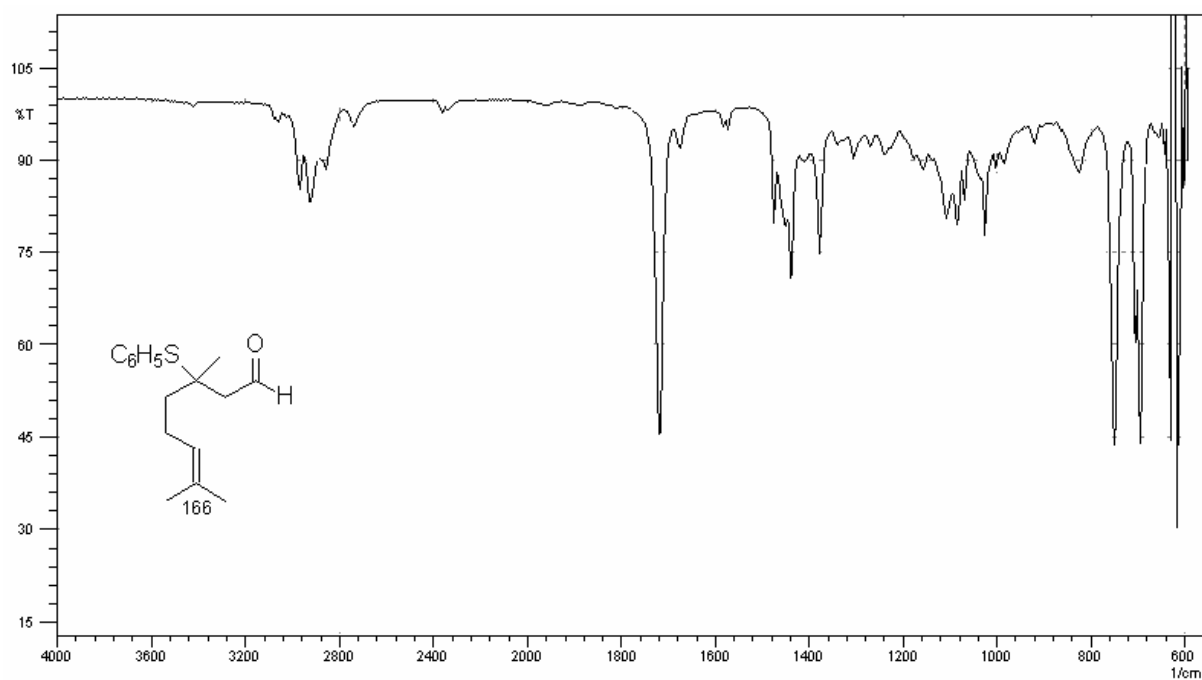
Referências Bibliográficas

1. Catch, B. J. R.; Cook, A. H.; Graham, A. R.; Heillbron, S. I.; *J. Chem. Soc.* **1947**, 1609.
 2. Paterson; I.; Laffan; D. D. P.; Rawson; D. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1461.
 3. Shono, T.; Matsumura, Y.; Kashimura, S.; Kyutoku, H.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1205.
 4. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.
 5. A edição de setembro de 2002 do *Accounts of Chemical Research* foi inteiramente dedicada ao tema química verde: *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 685-816.
 6. A edição de junho de 2007 do *Chemical Reviews* foi inteiramente dedicada ao tema química verde: *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2167-2820.
 7. Keiko, N. A.; Funtikova, E. A.; Stepanova, L. G.; Chuvashhev, Y. A.; Larina, L. I.; *ARKIVOC* **2001**, 67.
 8. Movassagh, B.; Shaygan, P.; *ARKIVOC* **2006**, 130.
 9. Silva, F. M.; Jones, J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 135.
 10. Almeida, Q. A. R.; Oliveira, M. L.; Coelho, R. B.; Carvalho, E. M.; Kaiser, C. R.; Jones, J.; Silva, F. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *inpress*.
 11. Ranu, B. C.; Dey, S. S.; Haja, A.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 2417.
 12. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya G.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7098.
 13. Naidu, B. N.; Li, W.; Sorenson, M. E.; Connolly, T. P.; Wichtowski, J. A.; Zhang, Y.; Kim, O. K.; Matiskella, J. D.; Lam, K. S.; Bronson, J. J.; Ueda, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1059.
 14. Naidu, B. N.; Sorenson, M. E.; Bronson, J. J.; Pucci, M. J.; Clark J. M.; Ueda, Y.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2069.
 15. Chaudhuri, M. K.; Hussain, S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 269, 214.
 16. Blass, B. E.; *Tetrahedron.* **2002**, 621, 9301.
 17. Bergbreiter, D. E.; Lalonde, J. J.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1601.
 18. Kabashima, H.; Tsuji, H.; Nakata, S.; Tanaka, Y.; Hattori, H.; *Appl. Catal., A.* **2000**, 195, 227.
 19. Kodomari, M.; Sahoh, G. Yoshitomi, S.; *Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 3485.
 20. Zhang, W; Wang, W.; Zhong, J.; Huang, J.; Chen, J. *Youji Huaxe.* **1997**, 17, 370.
- Chem. Abs.*1997-565217

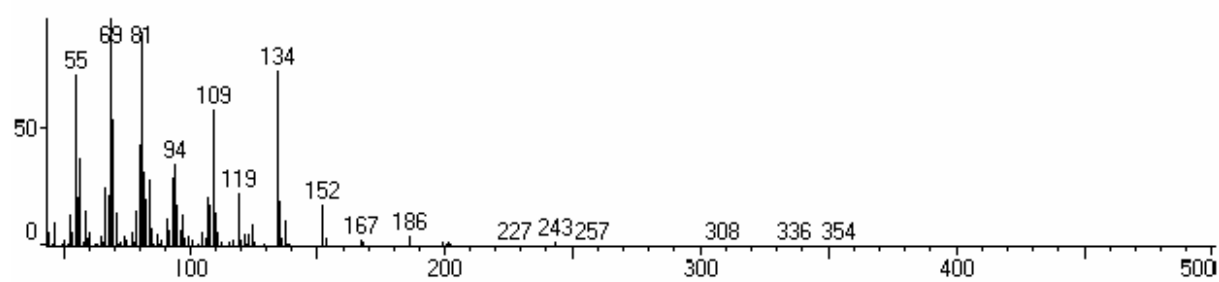
21. Zhang, W.; Wang, W.; Huang, J.; Chen, J. *Lizi Jiohuan*. **1998**, 14, 36. *Chem. Abs.* 1998-574563
22. Li, M.; Huang, J.; Zhang, W.; *React. Funct. Polym.* **2001**, 47, 71.
23. Zahouly, M.; Abrouki, Y.; Rayadh, A.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7729.
24. Abrouki, Y.; Zahouily, M.; Rayadh, A.; Bahlaouan, B.; Sebti, S.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8951.
25. Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliana, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 169.
26. Moghaddam, F. M.; Bardajee, G. R.; Veranlou, R. O. C.; *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2427.
27. Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 263, 143.
28. Sibi, M. P.; Manyem, S.; *Tetrahedron.* **2000**, 56, 8033.
29. Hodge, P.; Khoshdel, E.; Waterhouse, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1985**, 2327.
30. Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 486.
31. Manickam, G.; Sundararajan, G.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 2721.
32. Saito, M.; Nakajima, M.; Hashimoto, S.; *Tetrahedron* **2000**, 13, 9589.
33. Matsumoto, K.; Watanabe, A.; Uchida, T.; Ogi, K.; Katsuki, T.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2385.
34. Fujita, E.; Nagão, Y.; *Bioorg. Chem.* **1977**, 6, 287.
35. Hall, I. H.; Lee, K.; Mar. E. C.; Starnes, C. O.; *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 333.
36. Davison, B. E.; Jones, B.; Ganellin, C. R.; Bishop, P. B.; Jack, D.; *PCT Int. Appl.* **1995** WO 30646.
37. Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7668.
38. Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1927.
39. Paviane, L.; Pergher, S. B. C.; Dariva, C.; *Braz. J. Chem. Eng.* **2006**, 23, 219.
40. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
41. Wang, S.; Li, J.; Yang, W.; Li, T.; *Ultrason. Sonochem.* **2002**, 9, 159.

Espectros Seleccionados

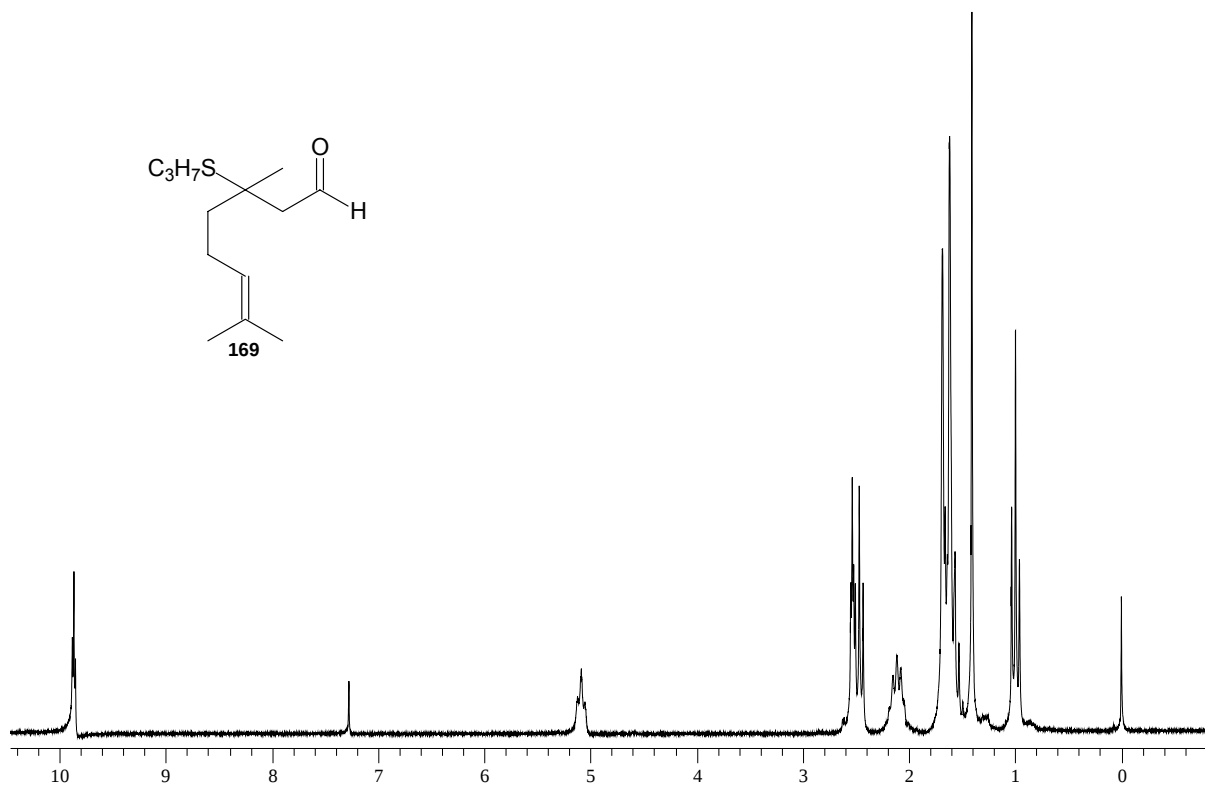
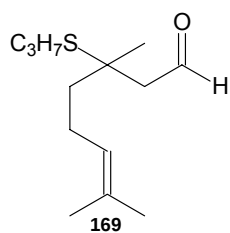
Espectro de RMN ^1H do composto **166** em CDCl_3 a 200 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **166** em CDCl_3 a 100 MHz



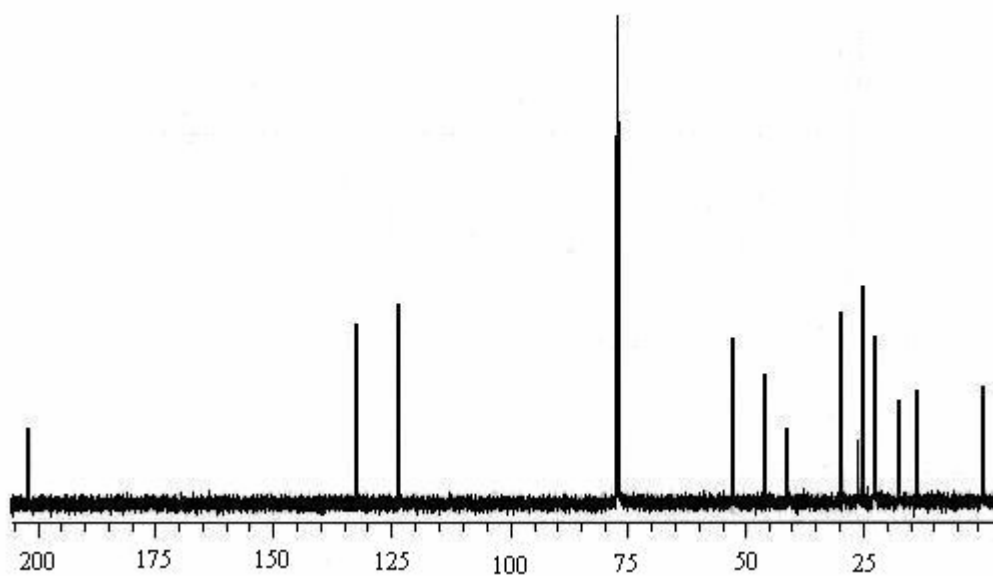
Espectro de Infravermelho do composto **166**



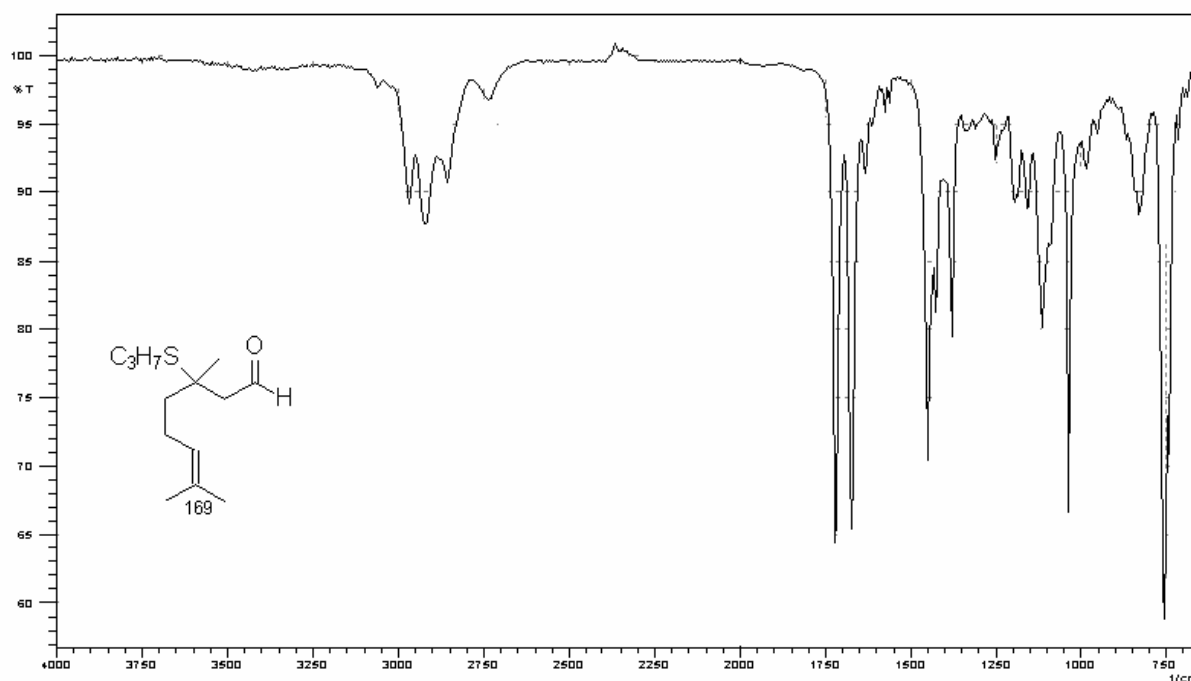
Espectro de Massas do composto **166**



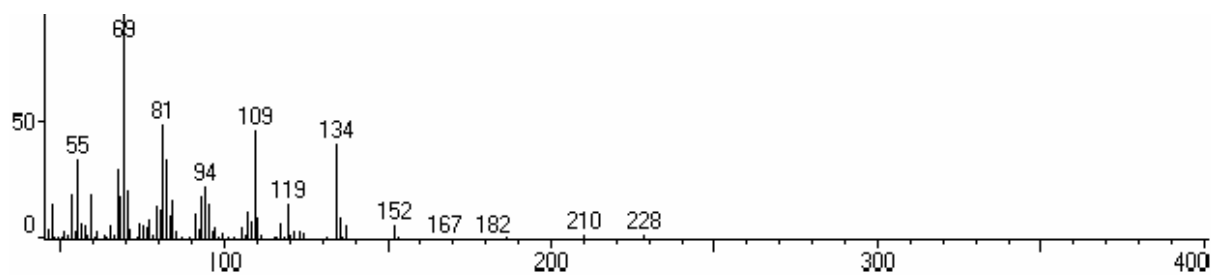
Espectro de RMN ^1H do composto **169** em CDCl_3 a 200 MHz



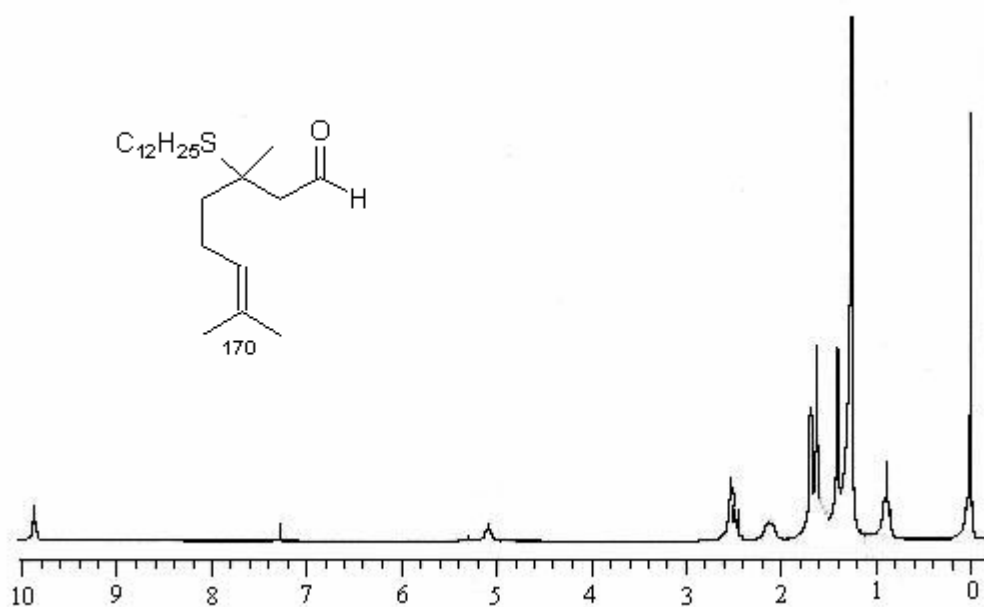
Espectro de RMN ^{13}C do composto **169** em CDCl_3 a 100 MHz



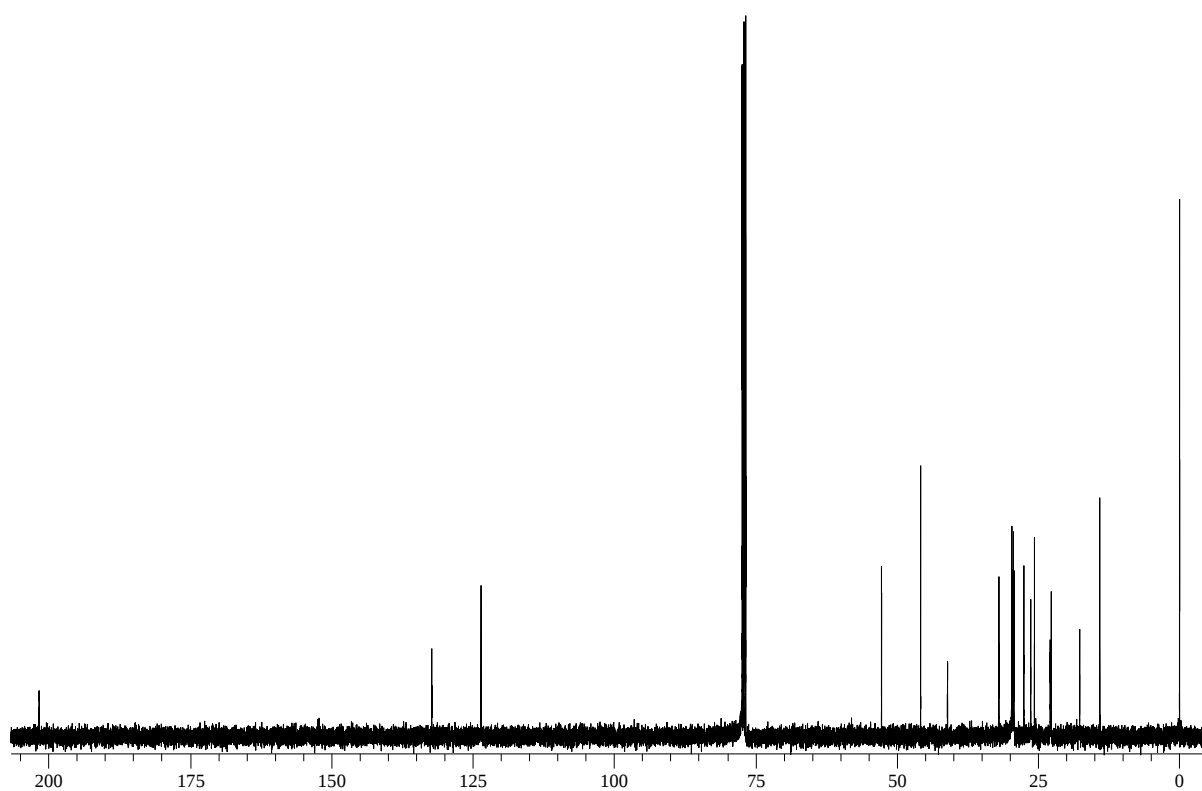
Espectro de Infravermelho do composto **169**



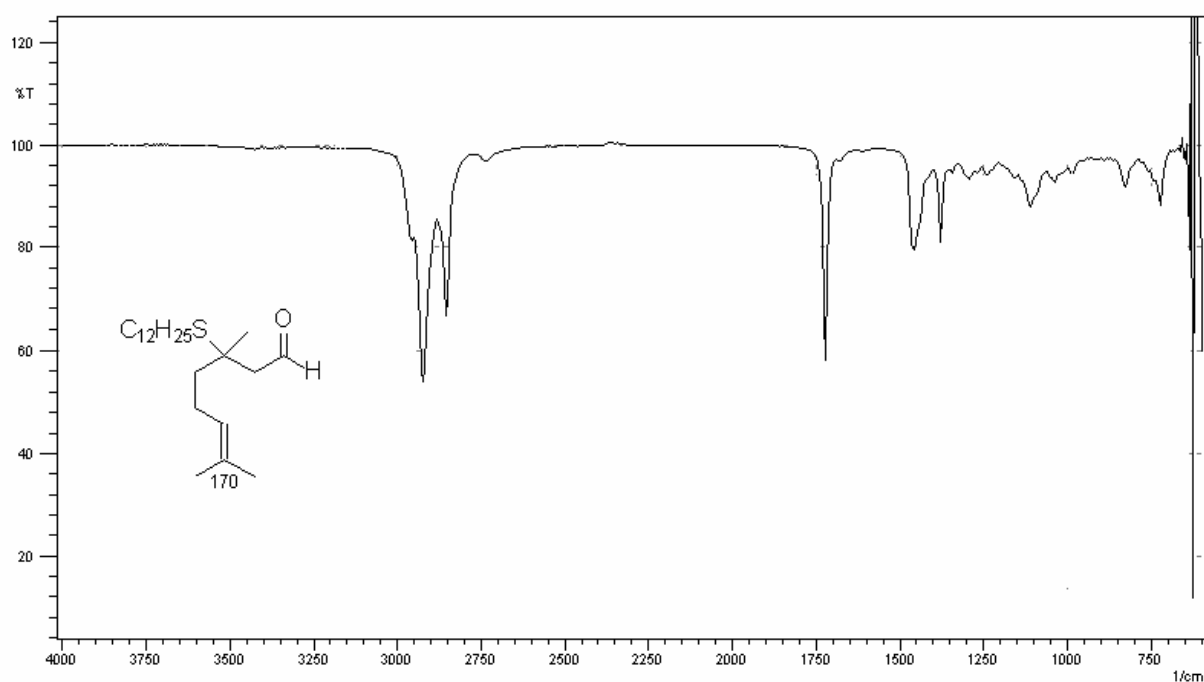
Espectro de Massas do composto **169**



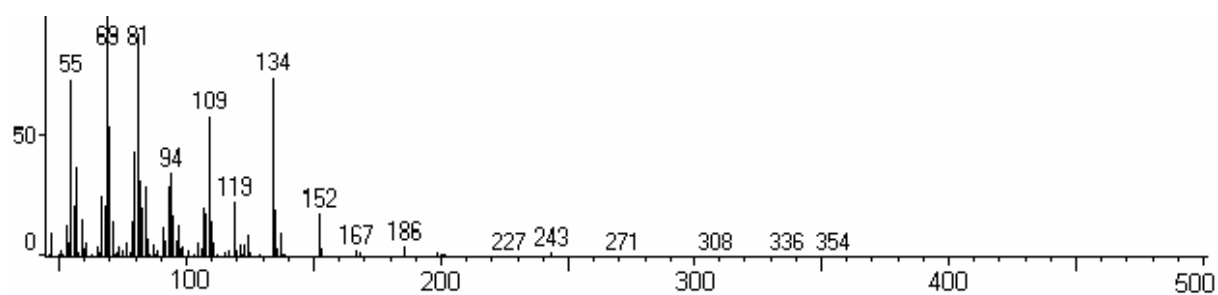
Espectro de RMN ¹H do composto **170** em CDCl₃ a 200 MHz



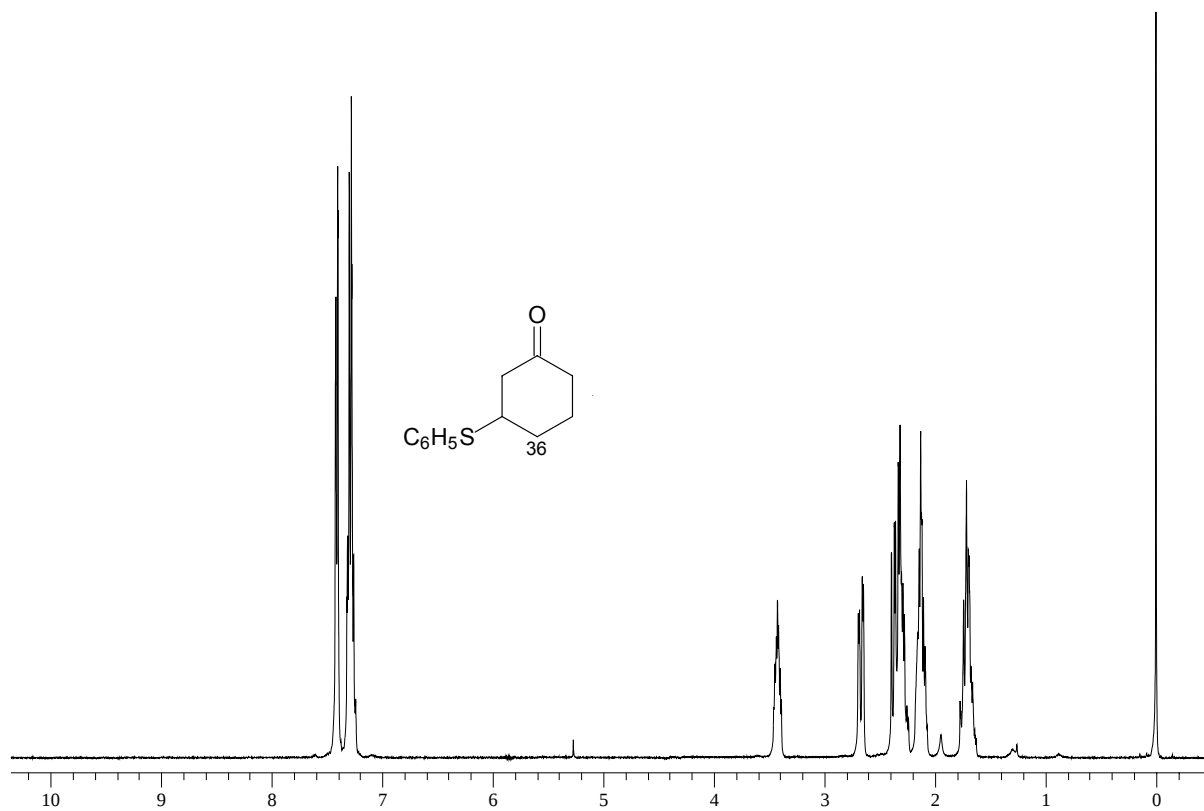
Espectro de RMN ¹³C do composto **170** em CDCl₃ a 100 MHz



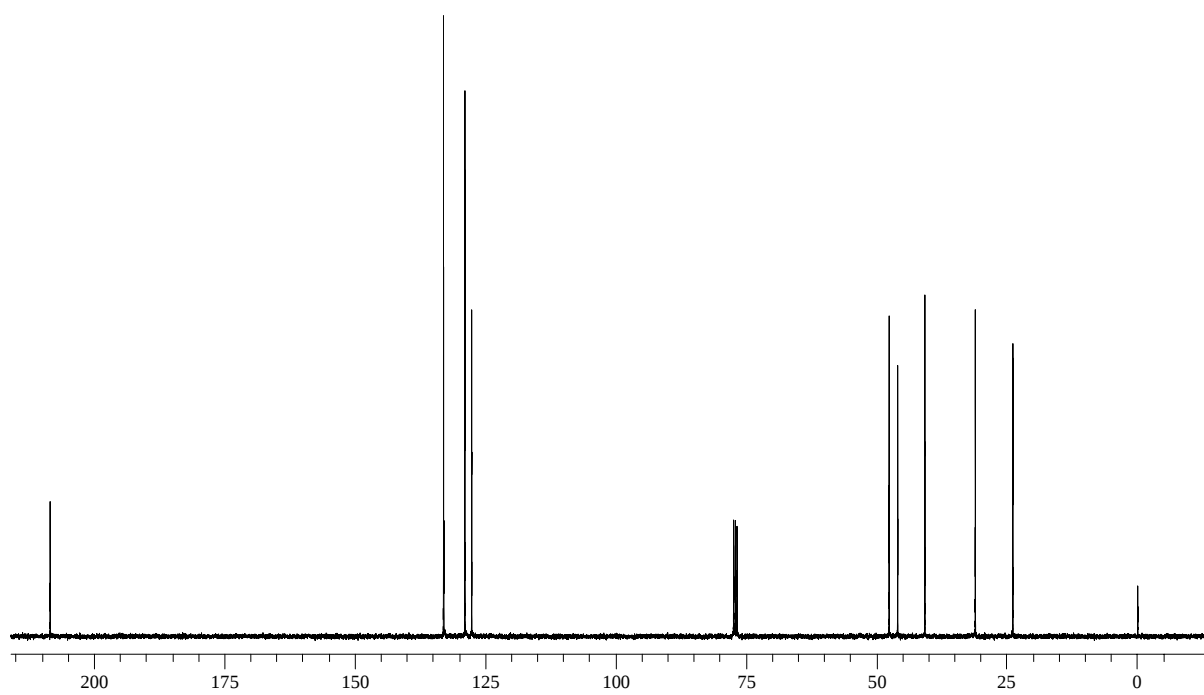
Espectro de Infravermelho do composto **170**



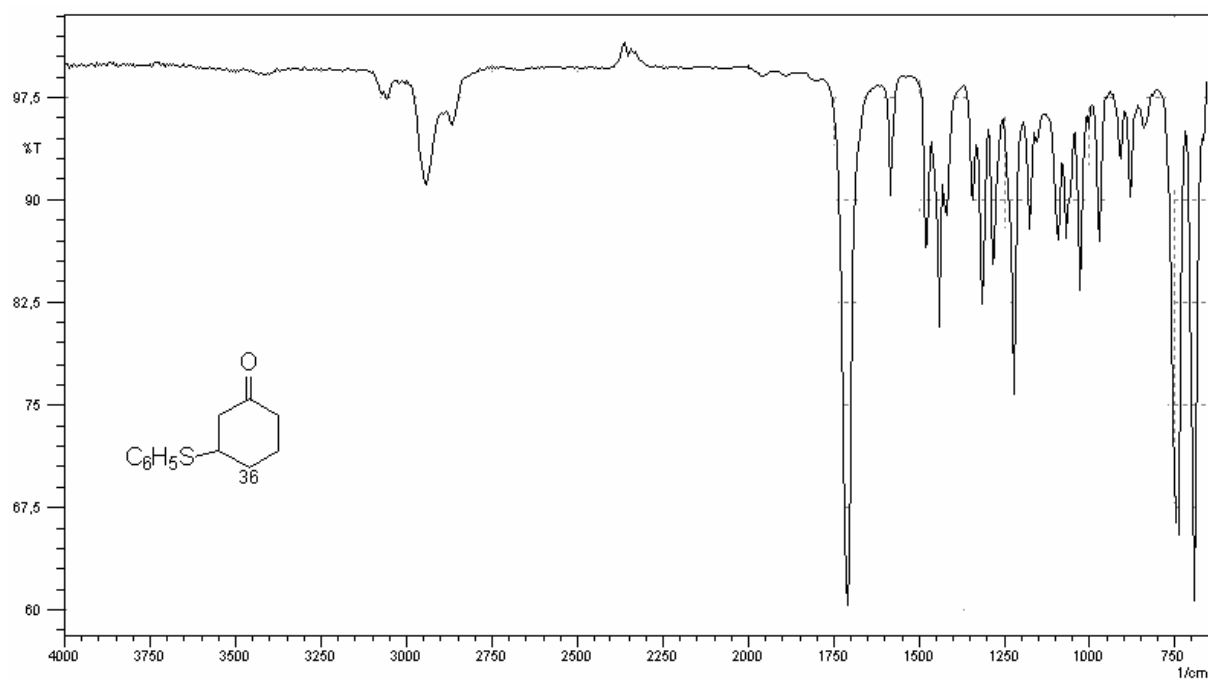
Espectro de Massas do composto **170**



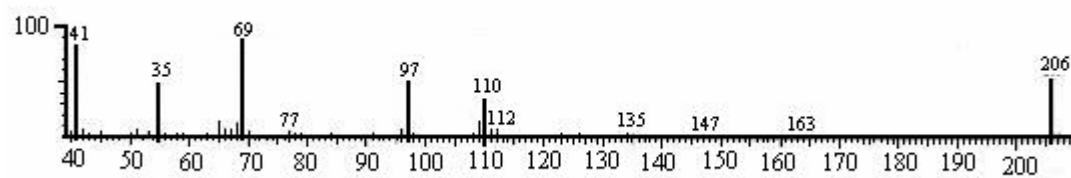
Espectro de RMN ^1H do composto **36** em CDCl_3 a 400 MHz



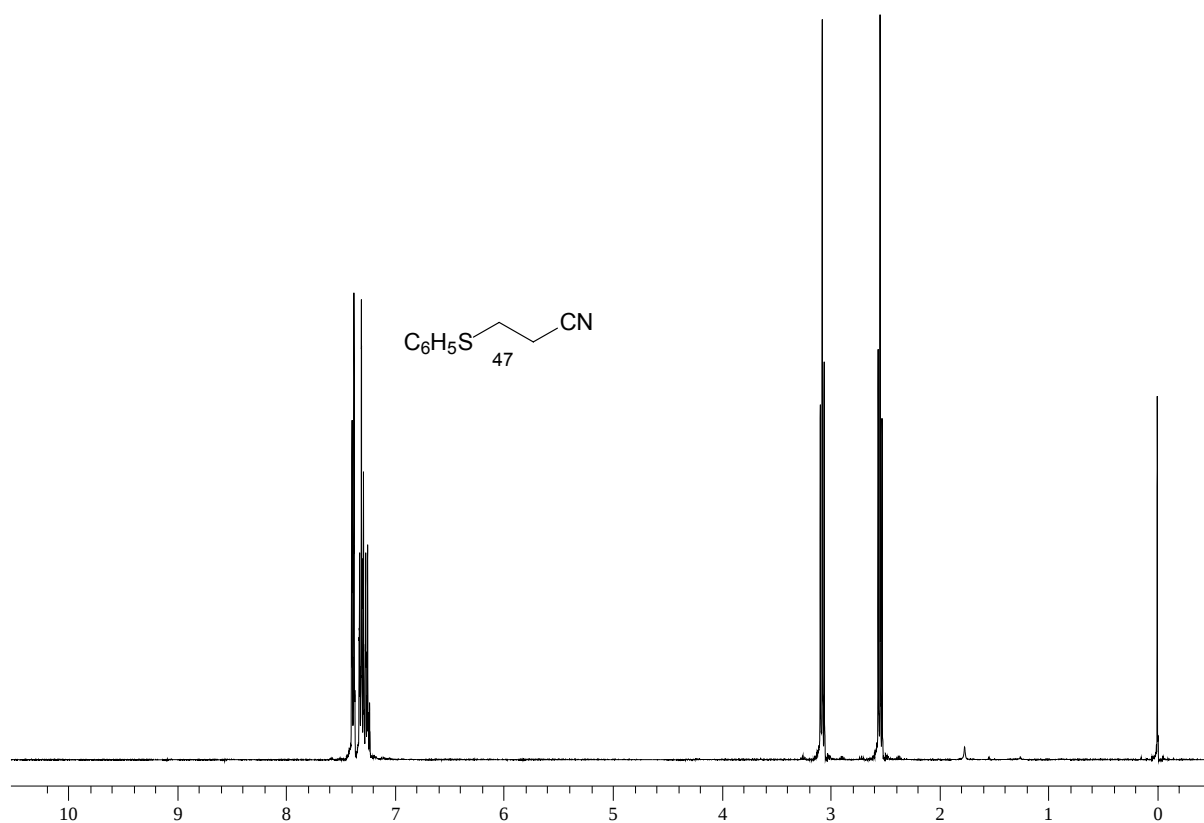
Espectro de RMN ^{13}C do composto **36** em CDCl_3 a 100 MHz



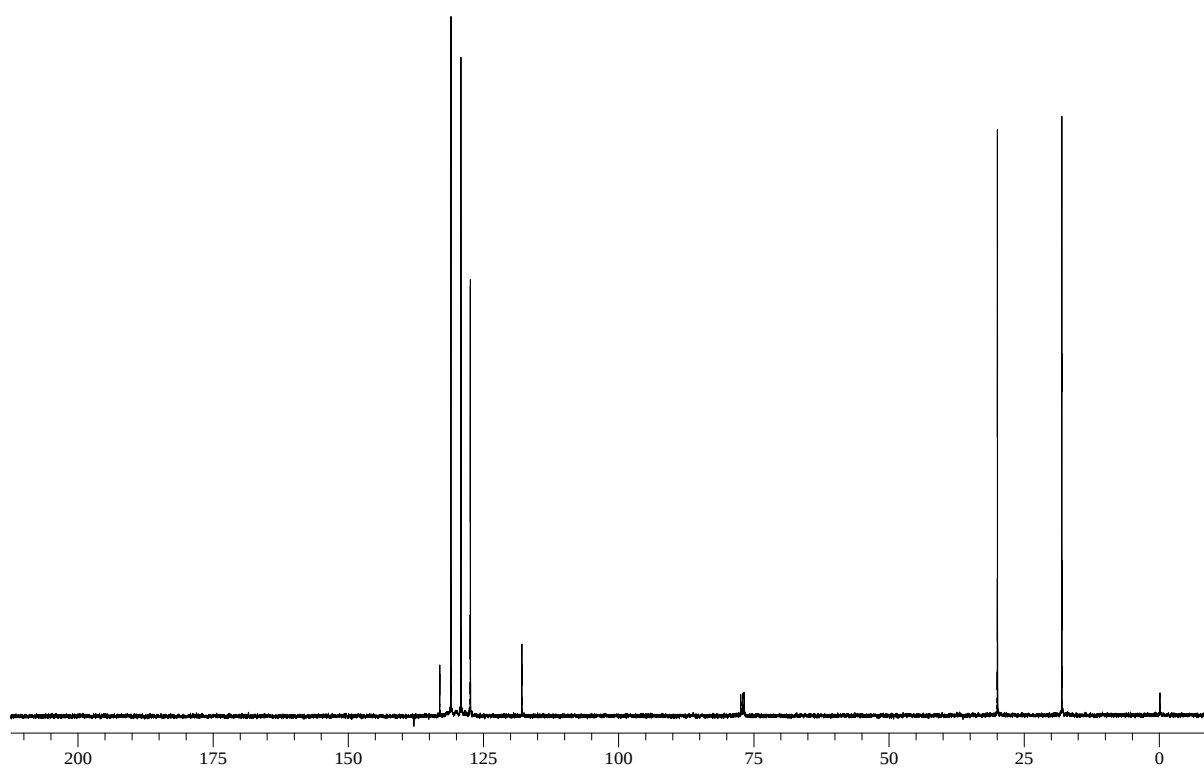
Espectro de Infravermelho do composto **36**



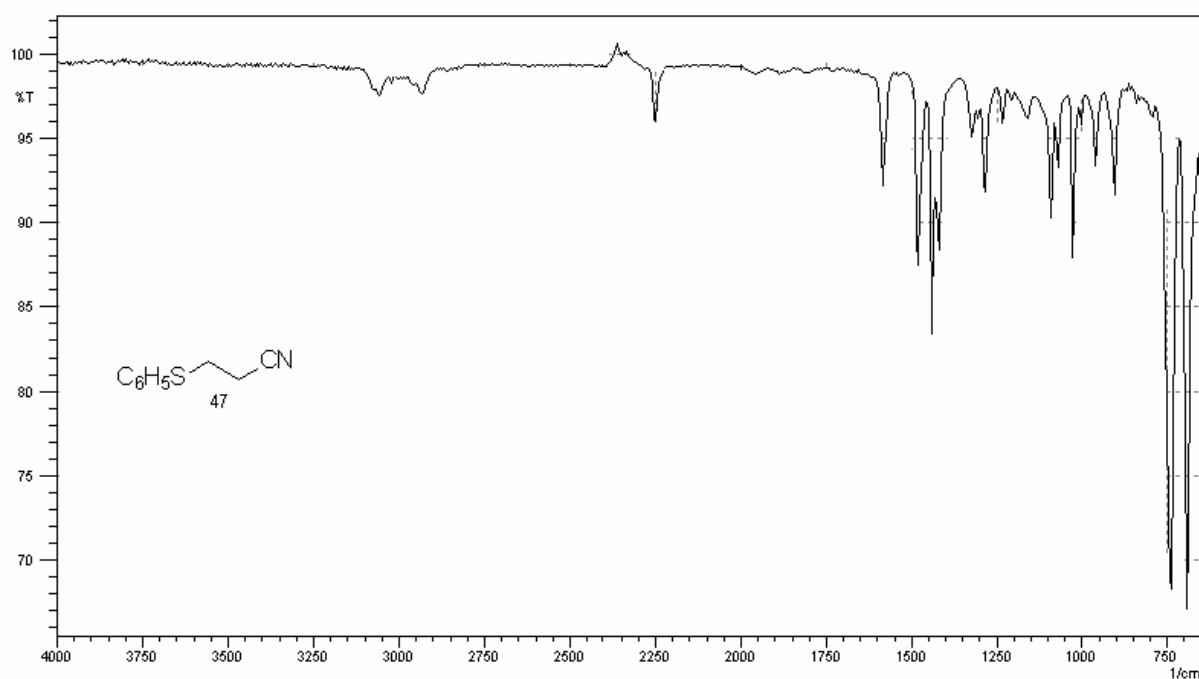
Espectro de Massas do composto **36**



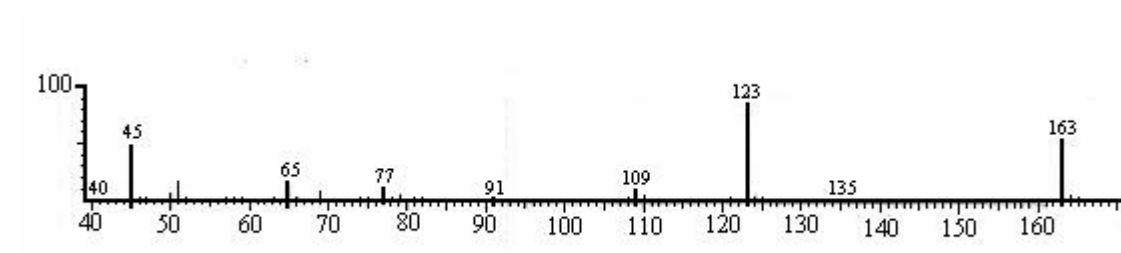
Espectro de RMN ^1H do composto **47** em CDCl_3 a 400 MHz



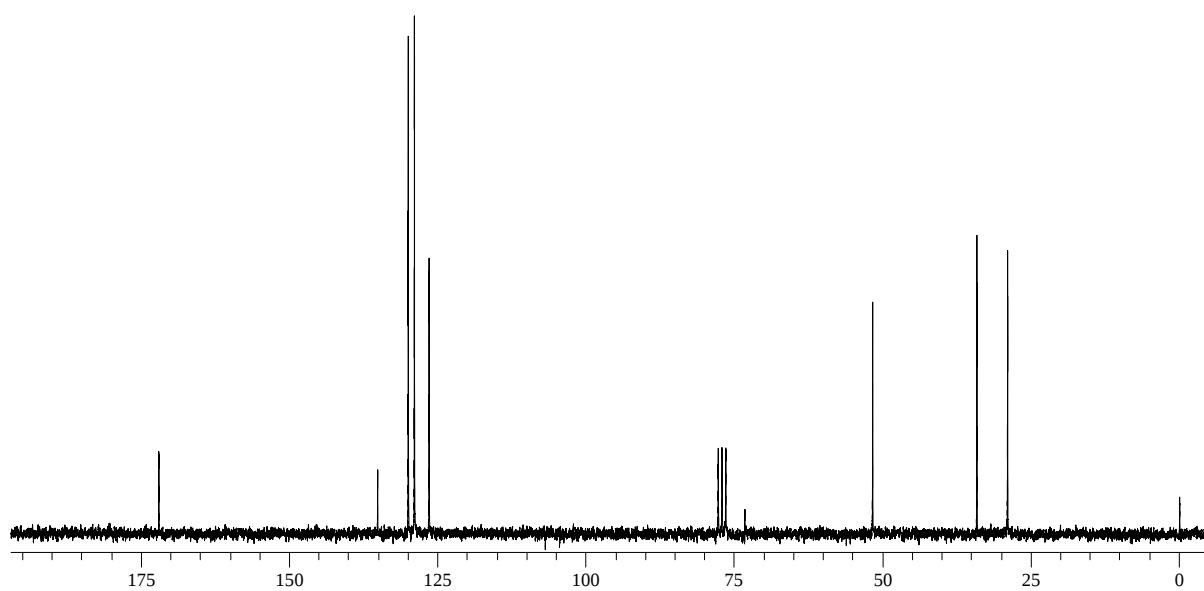
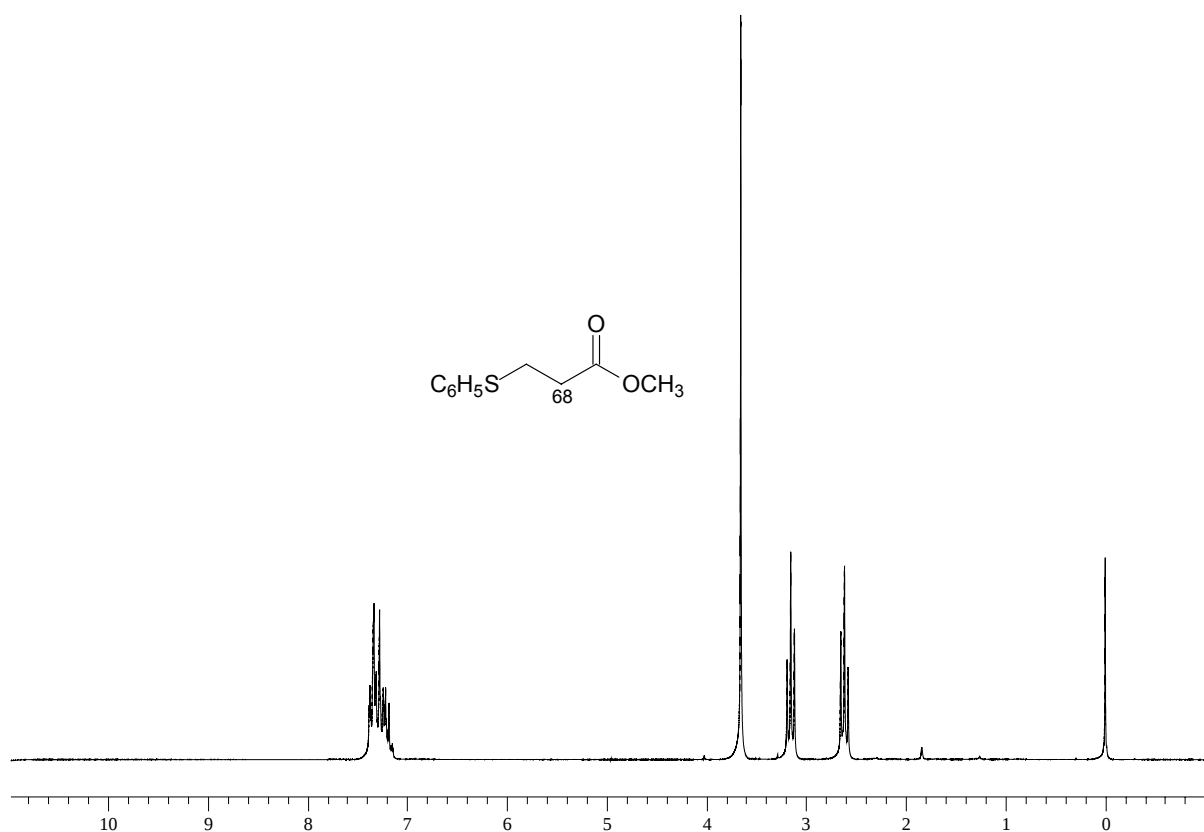
Espectro de RMN ^{13}C do composto **47** em CDCl_3 a 100 MHz

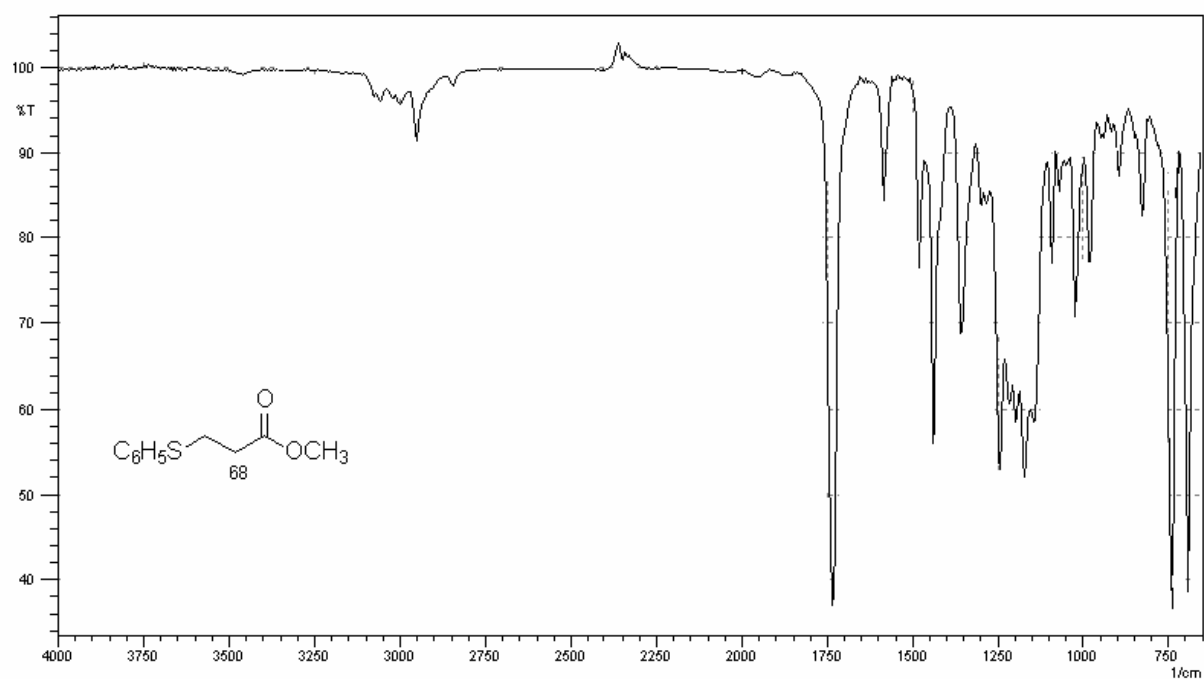


Espectro de Infravermelho do composto **47**



Espectro de Massas do composto **47**





Espectro de Infravermelho do composto **68**