

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

Síntese de Dissulfetos Utilizando Glicerol como Solvente e Sob Irradiação de Micro-ondas

Daiane Mattoso Lima Cabrera

Pelotas, Dezembro de 2011

Daiane Mattoso Lima Cabrera

Síntese de Dissulfetos Utilizando Glicerol como Solvente e Sob Irradiação de Micro-ondas

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

Orientadora: Prof. Dra. Raquel Guimarães Jacob

Pelotas, Dezembro de 2011

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese de dissulfetos utilizando glicerol como solvente e sob irradiação de micro-ondas”, de autoria de Daiane Mattoso Lima Cabrera.

Banca Examinadora:

.....
Prof. Dra. Raquel Guimarães Jacob – Orientadora – UFPel

.....
Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes – UDESC

.....
Prof. Dr. Eder João Lenardão – UFPel

Dedico esta dissertação à minha família e meus amigos, pelo incentivo e apoio durante a realização do curso e da realização deste trabalho.

À Professora Raquel G. Jacob, agradeço por ter assumido minha orientação. Meu agradecimento pela compreensão quanto aos afastamentos e ausências em momentos especiais.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço ao Diretor do Centro de Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos Professor Sérgio Luis dos Santos Nascimento por ter me transferido da Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel para o Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, pois sem ele não teria tido a disponibilidade de realizar este curso.

À minha Orientadora Profa. Dra. Raquel Guimarães Jacob por ter me dado a oportunidade de trabalhar com ela e de compreender minhas ausências.

Aos colegas de graduação e de trabalho que me incentivaram e tornaram esse período de curso menos estressante: Daniela Gouvêa, Patrícia Devantier, Isabel Cândia, José Coan, Marco Zimmerman, Hélio Coutinho e aos Professores do Departamento de Química Orgânica pela compreensão de algumas ausências do trabalho para a realização do curso.

À minha família, em especial meu marido Bruno, minha mãe Cleuza meu padrasto José e minhas irmãs Carla e Daniele pela ajuda material e psicológica.

A todos os meus colegas do PPGQ que, embora não nomeados, colaboraram para meu crescimento acadêmico e para qualificação de nosso curso.

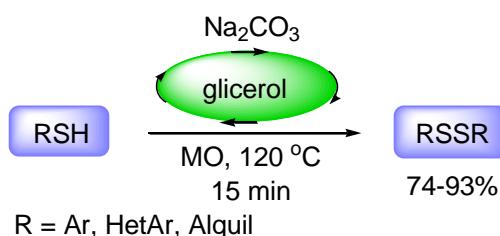
RESUMO

Título: Síntese de dissulfetos utilizando glicerol como solvente e sob irradiação de micro-ondas

Autor: Daiane Mattoso Lima Cabrera

Orientador: Profa. Dra. Raquel Guimarães Jacob

No presente trabalho foi desenvolvida uma metodologia sintética limpa e rápida para a síntese de dissulfetos orgânicos. Este eficiente método é geral para tióis aromáticos, alifáticos e funcionalizados, fornecendo os dissulfetos correspondentes em rendimentos bons e excelentes após fácil separação. O glicerol pode ser facilmente recuperado e utilizado em reações de oxidação posteriores.



Esquema 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Pelotas, Dezembro de 2011.

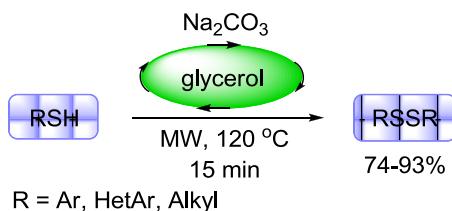
ABSTRACT

Title: **Synthesis of Disulfides Using Glycerol as Solvent under Microwave Irradiation**

Author: Daiane Mattoso Lima Cabrera

Academic Advisor: Profa. Dra. Raquel Guimarães Jacob

We present here a clean and fast synthesis of organic disulfides starting from thiols using glycerol as solvent under microwave irradiation. This efficient method is general for aromatic, aliphatic and functionalized thiols, affording the corresponding disulfides in good to excellent yields after easy work up. Glycerol can be easily recovered and utilized for further oxidation reactions.



Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Pelotas, December, 2011.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Índice de Tabelas.....	xi
Índice de Figuras.....	xii
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xiii
Introdução e Objetivos.....	1
CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
1. Aplicações dos Dissulfetos.....	8
2. Oxidação de Tióis a Dissulfetos.....	10
2.1. Oxidação de Tióis a Dissulfetos por Oxigênio.....	15
2.2. Oxidação de Tióis pelo Oxigênio e Bases.....	17
2.3. Oxidação de Tióis em meio Neutro sem Catalisadores.....	19
2.4. Oxidação de Tióis Catalisadas por Metais de Transição.....	21
2.5. Oxidação de Tióis catalisada por Metais Nanoparticulados.....	26
2.6. Uso de Líquidos Iônicos na Oxidação de Tióis.....	26
3. Uso de Glicerol em Síntese Orgânica.....	28
CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	35
2. Apresentação e Discussão dos Resultados.....	35
2.1. Síntese de dissulfetos utilizando glicerol como solvente.....	36
2.1.1. Otimização das condições reacionais.....	36
2.1.2. Estudos de variabilidade dos substratos.....	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	43
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	43
3.1. Materiais e Métodos.....	46

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	46
3.1.2. Micro-ondas.....	46
3.1.3. Solventes e Reagentes.....	45
3.1.4. Procedimento do reuso do Glicerol.....	47
3.1.5. Procedimento Geral para as Reações de Oxidação.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS.....	62

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização da reação.....	36
Tabela 2: Síntese de dissulfetos 2a-t obtidos a partir de diferentes tióis.....	38
Tabela 3: Reutilização do glicerol.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de dissulfetos simétricos e não-simétricos.....	8
Figura 2: Uso industrial do glicerol.....	28
Figura 3: Aplicações do glicerol.....	29
Figura 4: Conversão do tiol ao longo da reação.....	37
Figura 5: Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3 a 200 MHz.....	40
Figura 6: Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 200 MHz.....	63
Figura 7: Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3 a 200 MHz.....	63
Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3 a 200 MHz.....	64
Figura 9: Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 200 MHz.....	64
Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto 2l em CDCl_3 a 200 MHz.....	65
Figura 11: Espectro de RMN ^1H do composto 2p em CDCl_3 a 200Hz.....	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

VOCs	Compostos Orgânicos Voláteis (Volatile organic compounds)
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
SOD	Superóxido Dismutase
GPx	Glutationa Peroxidase
BTC	1,3,5-Benzenotricarboxilato
PEG	Polietilenoglicol
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
TMS	Tetrametilsilano
nta	Nitrilotriacetato
Lis	Líquidos Iônicos
Bmim	1-Butil-3-metilimidazolium
F.M	Fórmula Molecular

Introdução e Objetivos

1. Introdução

Nos últimos anos, uma nova filosofia vem ganhando espaço na área da química, a chamada química verde, ou química limpa.¹ O desenvolvimento e aplicação de novas tecnologias que busquem eliminar ou reduzir a geração de resíduos nocivos ao homem e ao ambiente são de grande interesse nesta filosofia. Entre os 12 princípios da química verde estão aspectos que envolvem prevenção, economia de átomos, a utilização de catalisadores e a eliminação do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs).¹ Desta forma, a escolha do solvente utilizado em síntese orgânica é uma etapa fundamental em uma reação química. Recentemente, a utilização de solventes obtidos de recursos renováveis ganhou muito interesse por causa do grande uso em quase todos os processos na indústria química.² As principais características de um solvente verde é não ser inflamável, ter alta disponibilidade, ser obtido de fontes renováveis e ser biodegradável.³

Com a produção do biodiesel se prevê um aumento da oferta de glicerina no mercado, pois a mesma é um co-produto da cadeia produtiva deste biocombustível. Portanto, há a necessidade urgente de desenvolver novas tecnologias alternativas que viabilizem o seu aproveitamento. Por isto, a comunidade científica vem despertando o seu interesse pela glicerina e principalmente por ser uma matéria prima versátil, renovável e de baixo custo, podendo gerar produtos de significativa importância para a indústria. Por outro lado, o uso de solventes ditos “verdes” em síntese orgânica tem se mostrado bastante viável e vantajoso para uma série de reações, maximizando a obtenção dos produtos desejados, ao mesmo tempo em que é possível a reutilização do solvente sem causar prejuízo no rendimento e seletividade da reação.^{2,3} O uso de glicerol como solvente em reações orgânicas, como por exemplo, reações de

¹ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim.Nova*, **2003**, 26, 123.

² (a) Handy, S. T. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2938; (b) Leitner, W. *Green Chem.* **2007**, 9, 923; (c) Horváth, I. T. *Green Chem.* **2008**, 10, 1024; (d) Giovanni, I.; Silke, H.; Dieter, L.; Burkhard, K. *Green Chem.* **2006**, 8, 1051; (e) Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, 1, 1.

³ Nelson, W. M. In *Green Solvents for Chemistry: Perspectives and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 2003.

acoplamento de Heck e Suzuki, metátese de olefinas, reações multicomponentes, redução e hidrogenação assimétrica, síntese de furanos via ciclo-isomerização, entre outras, vêm sendo amplamente descrito nos últimos anos.⁴

Por outro lado, um processo de grande importância tanto do ponto de vista biológico quanto sintético é a conversão de tióis a dissulfetos.⁵ Nos sistemas biológicos, a oxidação de tióis a dissulfetos por flavinas, citocromos e ácido deidroascórbico contribui na estabilização de proteínas de estruturas terciárias e quaternárias⁶ bem como no controle do potencial redox celular para prevenir os danos decorrentes do estresse oxidativo.⁷ Durante o metabolismo do oxigênio dos organismos aeróbicos são formadas pequenas quantidades de peróxidos e superóxidos, também conhecidos como espécies reativas de oxigênio (EROs).⁸ Uma característica importante destes compostos é a facilidade com que formam espécies radicalares, que por sua vez causam danos às membranas celulares (estresse oxidativo)⁹ desencadeando a iniciação e propagação de processos inflamatórios.¹⁰ Inúmeras doenças são associadas à atividade das EROs, tais como o envelhecimento precoce, mal de Parkinson e Alzheimer.¹¹

Por outro lado, o nosso organismo possui um complexo e elaborado sistema de desintoxicação e de defesa contra os malefícios causados pelas EROs. Neste sistema, destacam-se duas enzimas que apresentam atividade

⁴ (a) Gu, Y.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, 12, 1127. (b) Bakhrou, N.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3935. (c) Li, M.; Chen, C.; He, F.; Gu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 519. (d) Francos, J.; Cadierno, V. *Green Chem.* **2010**, 12, 1552. (e) Abbott, A. P.; Harris, R. C.; Ryder, K. S.; D'Agostino, C.; Gladden, L. F.; Mantle, M. D. *Green Chem.* **2011**, 13, 82.

⁵ (a) Capozzi, G.; Modena, G. *The Chemistry of the Thiol Group*, John & Sons: London, 1974. (b) Cremlyn, R. J. *An Introduction to Organosulfur Chemistry*, Wiley & Sons: New York, 1996.

⁶ Jocelyn, P. C. *Biochemistry of the Thiol Group*, American Press: New York, 1992.

⁷ Bardwell, J. C. A. *Mol. Microbiol.* **1994**, 14, 199.

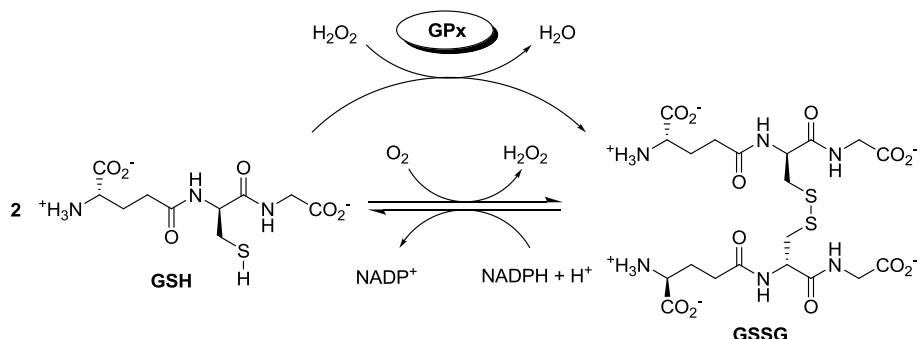
⁸ Aust, S. D.; Svingen, B. A. *Free Radicals in Biology*, Academic Press: New York, 1982.

⁹ (a) Sies, H. *Oxidative Stress: Introductory Remarks*, Academic Press: London, 1985. (b) Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 1058.

¹⁰ Halliwell, B.; Hoult, J. R.; Blake, D. R. J. *FASEB*. **1988**, 2, 2867.

¹¹ (a) Pryor, W. A. *Free Radicals in Biology*, Academic Press: New York, 1976. (b) Armstrong, D.; Sohal, R. S.; Cutler, R. G.; Slater, T. F. *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease*, Raven Press: New York, 1984. (c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 3095.

antioxidante: a superóxido dismutase (SOD) e a glutationa peroxidase (GPx). Estas enzimas atuam de forma complementar, sendo a SOD responsável pela decomposição do superóxido a oxigênio e peróxido de hidrogênio.¹² A GPx, por sua vez, catalisa a redução de peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos através do consumo do grupamento tiol presente na estrutura da glutationa (GSH), um tripeptídeo hidrossolúvel encontrado tanto em meio intra quanto extracelular, formando como produtos água e/ou álcoois e a glutationa oxidada (GSSG).¹³ O Esquema 2 ilustra este processo.



Esquema 2

A maior estabilidade e facilidade no manuseio dos dissulfetos em relação aos tióis determinam que os dissulfetos sejam frequentemente empregados como equivalentes sintéticos de tióis em diversos processos. O acoplamento oxidativo de tióis é o método mais explorado para a síntese de dissulfetos, isto porque há um grande número de tióis comercialmente disponíveis ou porque são facilmente preparados. Uma grande variedade de agentes oxidantes e catalisadores, assim como a utilização de diversas condições reacionais, podem ser encontrados na literatura para realização desta conversão. Entretanto, grande parte destas estratégias acaba por ter sua aplicabilidade restringida por uma série de inconveniências, sendo as mais comuns: (i) toxicidade, instabilidade ou alto custo dos reagentes; (ii) baixa seletividade, devido à sobre-oxidação do dissulfeto formado ou de outros grupamentos funcionais presentes no substrato e; (iii)

¹² McCord, J. M.; Fridovich I. J. J. Biol. Chem. **1969**, 244, 6049.

¹³ (a) Stadtman, T. C. J. Biol. Chem. **1991**, 266, 16257. (b) Paoletti, R.; Samuelsson, B. *Oxidative Processes and Antioxidants*, Raven Press: New York, 1994.

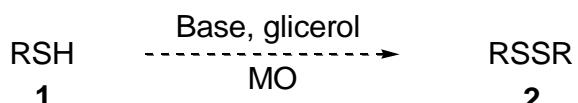
utilização de condições reacionais drásticas ou procedimentos experimentais trabalhosos.

Estas características causam um interesse contínuo no desenvolvimento de novas metodologias seletivas e eficientes para preparação de dissulfetos.¹⁴ Além disto, o desenvolvimento de métodos sintéticos benignos e limpos para a síntese de dissulfetos, incluindo meio livre de solvente ou o uso de solventes alternativos, como água e líquidos iônicos, aumentou recentemente.¹⁵ As reações realizadas por irradiação de micro-ondas, apesar de várias vantagens, os métodos livres de solventes que são restritos a sistemas onde pelo menos um dos reagentes é líquido a temperatura ambiente. Além disto, os métodos que usam líquidos iônicos, especialmente aqueles contendo PF_6^- e BF_4^- , têm algumas desvantagens, como o alto custo e a liberação de HF durante a reciclagem.¹⁶

¹⁴ (a) Uemura, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, 1991, 757; (b) Oae, S. In *Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1991; (c) Cremlyn, R. J. In *An Introduction to Organosulfur Chemistry*; Wiley & Sons: New York, 1996; (d) Joshi, A. V.; Bhusare, S.; Baidossi, M.; Qafisheh, N.; Sasson, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3583; (e) Shaabani, A.; Tavasoli-Rad, F.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 571; (f) Ali, M. H.; McDermott, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6271; (g) Christoforou, A.; Nicolaou, G.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9211; (h) Raghavan, S.; Rajender, A.; Joseph, S. C.; Rasheed, M. A. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1477; (i) Zhong, P.; Guo, M. P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1825; (j) Misra, A. K.; Agnihotri, G. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1079; (k) Alam, A.; Takaguchi, Y.; Tsuboi, S. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1329; (l) Liu, K. T.; Tong, Y. C. *Synthesis* **1978**, 669; (m) Shah, S. T. A.; Khan, K. M.; Fecker, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6789; (n) Hirano, M.; Yakabe, S.; Fukami, M.; Morimoto, T. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2783.

¹⁵ (a) Salehi, P.; Farrokhi, A.; Gholizadeh, M. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2777; (b) Khazaei, A.; Zolfigol, M. A.; Rostami, A. *Synthesis*, **2004**, 2959; (c) Leino, R.; Lönnqvist, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8489; (d) Demir, A. S.; Igdir, A. C.; Mahasneh, A. S. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12399; (e) Shaabani, A.; Mirzaei, P.; Lee, D. G. *Catal. Lett.* **2004**, 97, 119; (f) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3595; (g) Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7469; (h) Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7668; (i) Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 640; (j) Singh, D.; Galetto, F. Z.; Soares, L. C.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2661.

Hoje em dia, procura-se o desenvolvimento de metodologias alternativas de preparação de dissulfetos, considerando aspectos como a diminuição e/ou eliminação da produção de resíduos orgânicos e inorgânicos. Desta forma, e devido ao nosso interesse crescente em reações orgânicas verdes, que utilizam solventes mais limpos em síntese orgânica,¹⁷ o objetivo deste trabalho é explorar a reação de oxidação de tióis **1** para a síntese de dissulfetos **2**, utilizando glicerol como solvente e irradiação de micro-ondas (Esquema 3). Além disto, estudar a reciclagem do solvente utilizado, para avaliar quantas vezes este pode ser reutilizado sem perder sua atividade.



Esquema 3

¹⁶ (a) Randall, J. B.; Michael, A. B.; Evans-White, M. A.; Lamberti, G. A. *Environ. Toxicol. Chem.* **2005**, *24*, 87; (b) Ranke, J.; Stolte, S.; Störmann, J.; Arning, J.; Jastorff, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2183; (c) Wells, A. S.; Coombe, V. T. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 794; (d) Docherty, K. M.; Kulpa Jr., C. F. *Green Chem.* **2005**, *7*, 185.

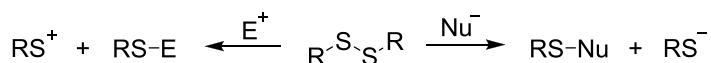
¹⁷ (a) Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2571. (b) Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 133. (c) Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6772. (d) Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4354.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1. Aplicações dos Dissulfetos

A ligação S-S é forte, apresentando uma energia de dissociação de aproximadamente 63 Kcal/mol.¹⁸ Porém, devido à sua polarizabilidade, a ligação dissulfeto pode ser clivada pela reação com nucleófilos ou eletrófilos (Esquema 4).



Esquema 4

De maneira geral, os dissulfetos que apresentam substituintes iguais ligados aos átomos de enxofre são denominados dissulfetos simétricos, mesmo que estes possuam um ou mais centros assimétricos em sua estrutura. Já os dissulfetos que apresentam substituintes diferentes são chamados dissulfetos não-simétricos ou mistos (Figura 1).

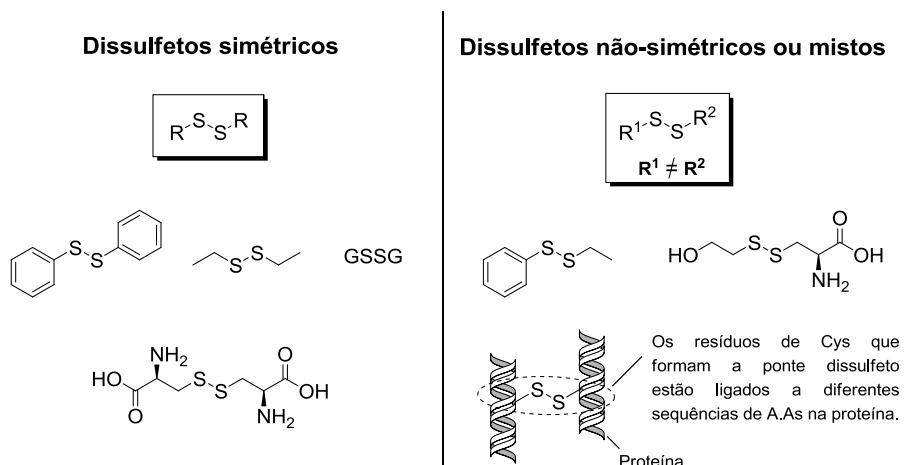


Figura 1. Exemplos de dissulfetos simétricos e não-simétricos.

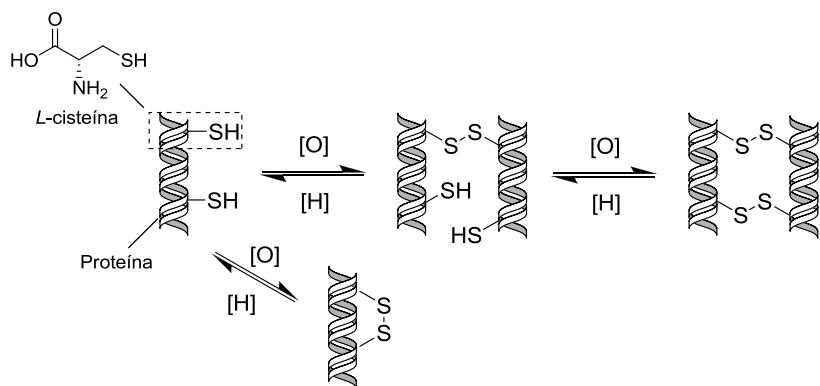
Os dissulfetos são compostos de grande importância em diversas áreas.¹⁹ Em sistemas biológicos, a formação de pontes dissulfeto contribui para a estabilização e compactação de proteínas,²⁰ principalmente naquelas que são secretadas para o

¹⁸ (a) Franklin, J. L.; Lumpkin, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1023. (b) Meyer, B. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 367.

¹⁹ Christoforou, A.; Nicolaou, G.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9211.

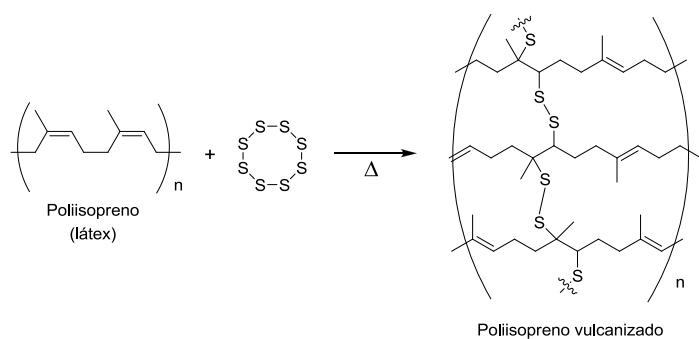
²⁰ Wedemeyer, W. J.; Welker, J.; Narayan, M.; Scheraga, H. A. *Biochemistry*, **2000**, *39*, 4207.

meio extracelular.²¹ A formação destas ligações nas proteínas pode ocorrer através de diferentes reações envolvendo o grupamento tiol presente no aminoácido *L*-cisteína. O Esquema 5 mostra a formação destas pontes através da reação de oxidação de tióis.



Esquema 5

Na indústria, os dissulfetos desempenham um papel importante na formação de ligações cruzadas entre camadas de polímeros lineares, produzindo novos polímeros tridimensionais de maior resistência (termorrígidos). Este processo é conhecido como reticulação polimérica²² e, além do enxofre, pode envolver outros tipos de “*linkers*”.²³ Um dos processos mais conhecidos de reticulação polimérica onde há a formação de ligações cruzadas dissulfetos é a vulcanização da borracha (Esquema 6).



Esquema 6

²¹ Sevier, C. S.; Kaiser, C. A. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* **2002**, 3, 836.

²² Andrade C. T.; Coutinho F. M. B.; Dias M. L.; Lucas E. F.; Oliveira C. M. F.; Tabak D. *Dicionário de Polímeros*, Rio de Janeiro, Interciênciia; 2001.

²³ Mano, E. B.; Mendes L. C. *Introdução a Polímeros*, São Paulo, Blücher, 1999.

Em síntese orgânica, os dissulfetos são empregados principalmente para a introdução de fragmentos organoenxofre em uma série de moléculas.²⁴ Já os dissulfetos quirais, mais especificamente, são aplicados como ligantes em diversas reações de catálise assimétrica.²⁵

Conforme descrito na seção Introdução e Objetivos, a oxidação seletiva de tióis é o método mais empregado para a síntese de dissulfetos. A seguir, serão abordados alguns aspectos importantes sobre esta reação e, em seguida, será feita uma revisão sobre os principais métodos para a realização desta conversão.

2. Oxidação de Tióis a Dissulfetos

A oxidação de tióis a dissulfetos é um processo de grande importância em diversas áreas. Uma das aplicações mais destacadas envolvendo esta reação é encontrada na indústria de refino do petróleo, mais especificamente nas etapas de adoçamento de combustíveis.²⁶

No estado bruto, o petróleo é composto por uma mistura complexa de hidrocarbonetos (fração majoritária e de maior interesse econômico) e de compostos orgânicos de enxofre, nitrogênio e/ou oxigênio. Estes últimos são normalmente

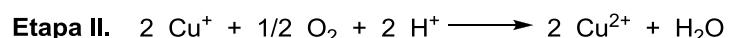
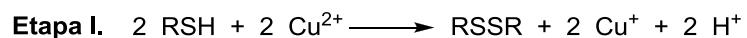
²⁴ (a) Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7384. (b) Bergstrom, D. E.; Beal, P.; Jenson, J.; Lin, X. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5598. (c) Ranu, B. C.; Mandal, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5793. (d) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 161. (e) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 392.

²⁵ (a) Hof, R. P.; Poelert, M. A.; Peper, N. C. M.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 31. (b) Gibson, C. L. *Chem. Commun.* **1996**, 645. (c) Zielińska-Błajet, M.; Skarżevsky, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1992. (d) Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.; Doro, F.; Sanna, M. G.; Gladiali, S. *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 2957. (e) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 10413. (f) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis*, **2005**, 588. (h) Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality*, **2008**, 20, 839.

²⁶ (a) Hoover, C. O. US3130149, **1964**. (b) Basu, B.; Satapathy, S.; Bhatnagar, A. K. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1993**, 35, 571. (c) Chatti, I.; Ghorbel, A.; Grange, P.; Colin, J. M. *Catal. Today*, **2002**, 75, 113.

referidos como contaminantes ou frações indesejadas do petróleo, principalmente em virtude dos problemas ambientais causados pela combustão dos mesmos. Dentre estes contaminantes, os compostos sulfurados requerem uma atenção especial por parte das indústrias de refino devido a uma série de fatores: (i) causam corrosão de equipamentos e desativação de catalisadores nas refinarias; (ii) conferem um odor desagradável ao produto; (iii) causam diminuição na performance da gasolina nos motores de combustão interna e; (iv) a combustão destes compostos produz dióxido de enxofre (SO_2), um dos principais poluentes atmosféricos e responsável pela chuva ácida.²⁷

Neste sentido, a conversão de tióis a dissulfetos tem por finalidade minimizar os problemas relativos à corrosão e ao odor, que são causados principalmente pela presença dos tióis nos produtos derivados do petróleo. Um tratamento que passou a ser empregado a partir do Século XX para o adoçamento da gasolina é conhecido como processo PERCO.²⁸ Como pode ser visto no Esquema 7, este tratamento consiste na oxidação de tióis pelo oxigênio catalisada por íons Cu^{2+} .²⁹ Uma das principais vantagens oferecidas por este processo é o fato dos catalisadores de cobre serem empregados sem a necessidade de etapas prévias de ativação.



Esquema 7

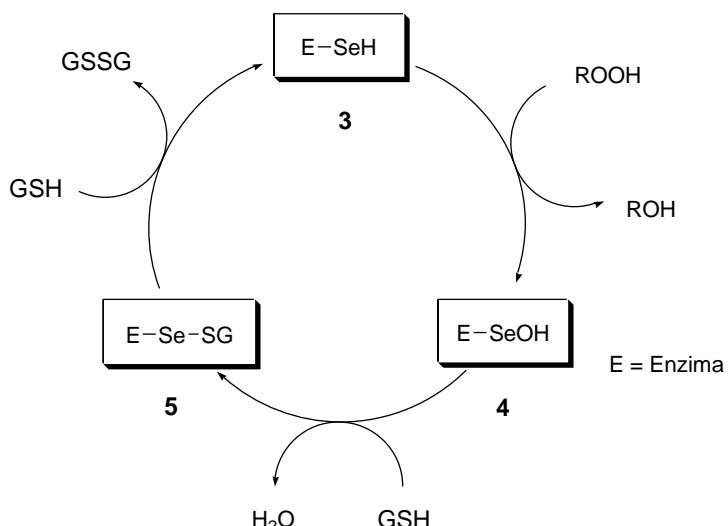
Outra aplicação importante da reação de oxidação de tióis a dissulfetos ocorre na área de bioquímica. Conforme discutido anteriormente, a GPx é uma importante

²⁷ (a) Riazi, M. R.; Nasimi, N.; Roomi, Y. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, 38, 4507. (b) Cerutti, M. L. M. N. “Dessulfurização da Gasolina por Adsorção em Zeólitas “Y” Trocadas com Cobre.” Tese de doutorado, **2007**, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, UFSC.

²⁸ Processo PERCO: http://www.chemicalproductsokc.com/product_data/PERCObrochure.pdf - Página acessada em 27 de março de 2011.

²⁹ (a) McBride, J. A.; Carney, S. C. US2503627, **1950**. (b) Kalinowski, M. L.; Schnaith, R. F. US2768885, **1956**. (c) McNeill, E.; Boyle, R. I. US2759873, **1956**. (d) Grutsch, J. F.; McGee, E. A.; Mallatt, R. C. US3305479, **1967**.

enzima antioxidante que catalisa a redução de peróxido de hidrogênio ou hidroperóxidos orgânicos à água ou aos álcoois correspondentes usando a GSH como agente redutor. Nos anos 1970, foi constatado que o sítio ativo destas enzimas contém um resíduo do aminoácido selenocisteína (Sec ou U),³⁰ o qual desempenha um papel central na oxidação da GSH.³¹ O ciclo catalítico proposto para esta transformação envolve a participação do átomo de selênio da enzima GPx 3 na forma de selenol, que reage com o peróxido reduzindo-o à água ou álcool e formando ácido selenênico 4 (Esquema 8). Este último, por sua vez, reage com um equivalente de GSH para formar o selenossulfeto 5 liberando água. Posteriormente, um segundo equivalente de GSH ataca o selenossulfeto formando a glutationa oxidada (GSSG) e regenerando a enzima na sua forma ativa para o ciclo catalítico. No processo global, dois equivalentes de glutationa são oxidados a dissulfeto enquanto que o hidroperóxido é reduzido.³²



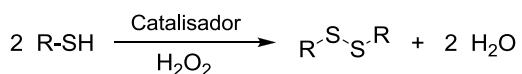
Esquema 8

³⁰ (a) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science*, **1973**, 179, 588. (c) Forstrom, J. W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. *Biochemistry*, **1978**, 17, 2639.

³¹ (a) Flohé, L. *Glutathione: Chemical, Biochemical, Medical Aspects*, John Wiley & Sons, New York, 1989. (b) Böck, A. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry: Selenium Proteins Containing Selenocysteine*, John Wiley & Sons, Chichester, 1994.

³² (a) Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel A.; *Eur. J. Biochem.* **1983**, 133, 51. (b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3241. (c) Ursini, F.; Maiorino, M.; Brigelius-Flohé, R.; Aumann, K. D.; Roveri, A.; Schomburg, D.; Flohé, L. *Methods Enzymol.* **1995**, 252, 38. (d) Nascimento, V.; Detty, M.; Braga, A. J. *American Society*. **2011**, A.

Essas descobertas impulsionaram a busca por novos compostos organosselênio e organotelúrio sintéticos de baixo peso molecular que pudessem mimetizar a ação da GPx.³³ Nestes estudos, os catalisadores desenvolvidos foram avaliados frente à reação de oxidação de um determinado tiol (PhSH, Cys, GSH, etc.) num meio reacional contendo excesso de peróxido, levando à formação do respectivo dissulfeto que pode ser quantificada direta ou indiretamente (Esquema 9).³⁴ Este método possibilita a avaliação *in vitro* do potencial anti-oxidante de candidatos a miméticos da enzima GPx.^{33,35}



Esquema 9

Do ponto de vista sintético, a conversão de tióis a dissulfetos pode ser promovida por uma grande variedade de agentes oxidantes: peróxidos,³⁶

³³ (a) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (b) Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4742. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (d) Nascimento, V. “Atividade de Selenetas e Selenóxidos como Miméticos da Enzima Glutationa Peroxidase: Revisão do Ciclo Catalítico.” Dissertação de Mestrado, **2011**, Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC.

³⁴ Wendel, A. *Method Enzymol.* **1981**, 77, 325.

³⁵ (a) Sudati, J. H. “Toxicologia e Farmacologia *In Vitro* de Novos Compostos Orgânicos de Selênio e Telúrio com Atividade Tipo Tiol Peroxidase.” Dissertação de Mestrado, **2009**, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, UFSM. (b) Souza, A. C. G. “Efeito Antioxidante de uma Nova Classe de Compostos Teluroacetilenos: Estudos *In Vitro* e *In Vivo*.” Dissertação de Mestrado, **2010**, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, UFSM. (c) Ineu, R. P. “Atividade Antioxidante do E-1,1-Metiltioselenofenil-2-Pirrolidinona-Hepteno: Um Composto Orgânico de Selênio com Baixa Toxicidade.” Dissertação de Mestrado, **2007**, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, UFSM.

³⁶ (a) Evans, B. J.; Doi, J. T.; Musker, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2337. (b) Kesavan, V.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J. -P. *Synthesis*, **2000**, 223. (c) Ravikumar, K. S.; Kevasan, V.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J. -P. *Org. Synth.* **2003**, 80, 184. (d) Karami, B.; Montazerozohori, M.; Moghadam, M.; Habibi, M. H.; Niknam, K. *Turk. J. Chem.* **2005**, 29, 539. (e) Regino, C. A. S.; Richardson, D. E. *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, 360, 3971. (f) Kirihara, M.; Asai, Y.; Ogawa, S.; Noguchi, T.; Hatano, A.; Hirai, Y. *Synthesis*, **2007**, 3286.

permangantos,³⁷ cromatos e dicromatos,³⁸ halogênios,³⁹ sulfóxidos,⁴⁰ clorito de sódio,⁴¹ perborato de sódio,⁴² óxido nítrico,⁴³ cloreto de tionila⁴⁴ dentre outros reagentes.⁴⁵ Embora estes métodos sejam eficientes para promover a síntese de dissulfetos, é possível se identificar uma série de inconveniências em relação ao uso dos mesmos como a toxicidade, instabilidade e o custo elevado de alguns destes reagentes e o emprego de condições reacionais drásticas ou procedimentos

³⁷ (a) Naderi, M.; Sardarian, A.; Vessal, M. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 611. (b) Noureldin, N. A.; Caldewell, M.; Hendry, J.; Lee, D. G. *Synthesis*, **1998**, 1587. (c) Shaabani, A.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5833. (d) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3595. (e) Shaabani, A.; Tavasoli-Rad F.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2005**, *34*, 571.

³⁸ (a) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Parham, H.; Sardarian, A.; Toofan, J. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 717. (b) Salehi, P.; Farrokhi, A.; Gholizadeh, M. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2777. (c) Patel, S.; Mishra, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1371. (d) Tajbakhsh, M.; Hosseinzadeh, R.; Shakoori, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1889. (e) Ghammamy, S. Tajbakhsh, M. *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 145.

³⁹ (a) Schaeffer, J. R.; Goodhue, C. T.; Risle, H. A.; Stevens, R. E. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 392. (b) Christensen, L. W.; Heacock, D. J. *Synthesis*, **1978**, 50. (c) Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Synthesis*, **1980**, 32. (d) De Leeuw, D. L.; Musker, W. K.; Doi, J. T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4860. (e) Wu, X.; Rieke, R. D., Zhu, L. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 191. (f) Ali, M. H.; McDermott, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6271.

⁴⁰ (a) Wallace, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2018. (b) Lowe, O. G. US3954800, **1976**. (c) Aida, T.; Akasaka, T.; Furukawa, N.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1441. (d) Hirano, M.; Yakabe, S.; Monobe, H.; Morimoto, T. *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 472. (e) Karimi, B.; Zareyee, D. *Synlett*, **2002**, 346.

⁴¹ (a) Ramadas, K.; Srinivasan, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 227. (b) Hashemi, M. M.; Rahimi, A.; Jaber-Karimi, Z. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 485.

⁴² McKillop, A.; Koyunçu, D.; Krief, A.; Dumont, W.; Renier, P.; Trabelsi, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5007.

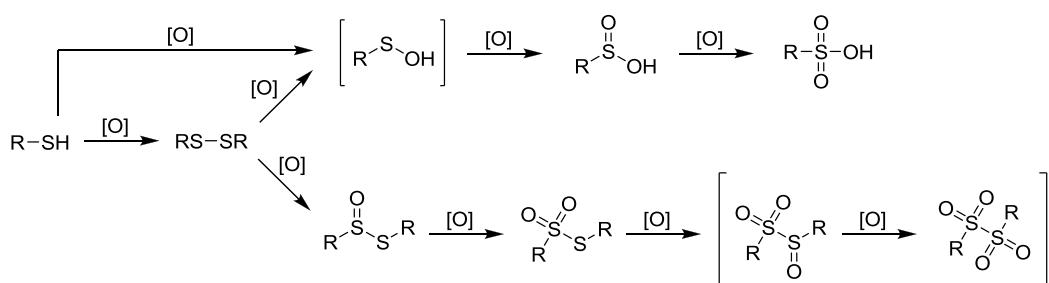
⁴³ Pryor, W. A.; Church, D. F.; Govindan, C. K., Crank, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 156.

⁴⁴ Leino, R.; Lönnqvist, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8489.

⁴⁵ (a) Demir, A. S.; Igdir, A. C.; Mahasneh, A. S. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12399. (b) Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E.; Adibi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8666. (c) Akdag, A.; Webb, T.; Worley, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3509. (d) Christoforou, A.; Georgia Nicolaou, G.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9211. (e) Ghorbani-Choghamarani, A.; Nikoorazm, M.; Goudarziafshar, H.; Tahmasbi, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1388. (f) Banfield, S. C.; Omori, A. T.; Leisch, H.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4989.

trabalhosos. Além disso, a formação de produtos de sobre-oxidação pode ser observada em alguns casos.⁴⁶

Nesse sentido, as reações de oxidação que empregam o oxigênio na condição de acceptor final de elétrons vêm atraindo a atenção de pesquisadores há várias décadas. A razão principal para este interesse é o fato do oxigênio ser um agente oxidante bastante vantajoso sob os pontos de vista econômico e ambiental.⁴⁷ Porém, o grande desafio que permanece em relação ao uso deste reagente diz respeito à seletividade do processo. No caso específico da oxidação de tióis, vários compostos de enxofre em estados de oxidação mais elevados como sulfonas, sulfóxidos e ácidos sulfônicos podem ser obtidos além dos dissulfetos (Esquema 10).⁴⁸



Esquema 10

Desta maneira, o desenvolvimento de métodos que permitam a oxidação seletiva de tióis a dissulfetos pelo oxigênio segue como um tópico de grande interesse em síntese orgânica. A seguir, será feita uma breve revisão sobre os principais aspectos envolvendo este tópico.

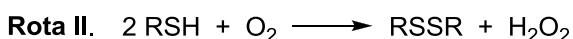
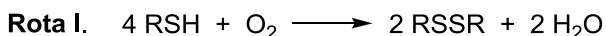
⁴⁶ (a) Freeman, F.; Angeletakis, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4039. (b) Iranpoor, N.; Mohajer, D.; Rezaeifard, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *19*, 3811.

⁴⁷ (a) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; ten Brink, G. -J.; Dijksman, A. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 774. (b) Skibida, I. P.; Sakharov, A. M. *Catal. Today*, **1996**, *27*, 187.

⁴⁸ Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press: New York, 1991.

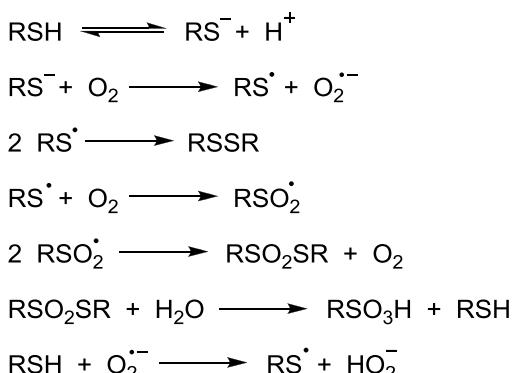
2.1. Oxidação de Tióis a Dissulfetos por Oxigênio

Conforme mostra o Esquema 11, a reação entre tióis e o oxigênio para a produção de dissulfetos pode ocorrer através de duas rotas, produzindo água ou peróxido de hidrogênio como produtos secundários.⁴⁹



Esquema 11

O acoplamento oxidativo dos tióis pode ser explicado através de um mecanismo envolvendo uma rede complexa de espécies iônicas e/ou radicalares de enxofre e oxigênio (Esquema 12). Estes intermediários, bastante reativos, serão responsáveis tanto pela formação dos produtos previstos no Esquema 11, quanto dos subprodutos descritos no Esquema 12.⁵⁰



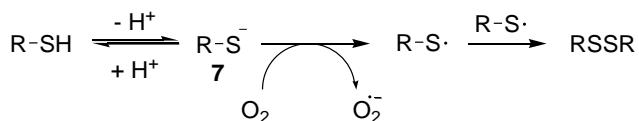
Esquema 12

Atendo-se exclusivamente à formação dos dissulfetos, o mecanismo para a oxidação dos tióis pelo oxigênio pode ser simplificado conforme descrito no Esquema 13.⁵¹

⁴⁹ Cavallini, D.; De Marko, C.; Dupre, S. *Arch. Biochem. Biophys.* **1968**, 124, 18.

⁵⁰ Bagiyan, G. A.; Koroleva, I. K.; Soroka, N. V.; Ufimtsev, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 1135.

⁵¹ Wallace, T. J.; Schriesheim, A.; Bartok, W. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1311.

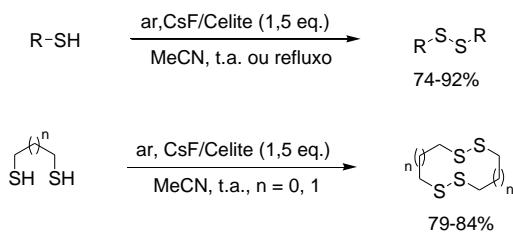


Esquema 13

A partir desta sequência de transformações, pode-se perceber que o uso de bases é um fator que influí positivamente no curso da reação, deslocando o equilíbrio no sentido da formação dos ânions tiolato 7. Sob condições básicas, tiolatos alquílicos (menos estáveis) reagem mais rapidamente com o oxigênio do que os tiolatos aromáticos.⁵²

2.2. Oxidação de Tióis pelo Oxigênio e Bases

Em 2003, Voelter e colaboradores reportaram o uso de CsF/Celite como base na oxidação de tióis a dissulfetos pelo oxigênio atmosférico.⁵³ Neste método, as reações foram conduzidas em acetonitrila, à temperatura ambiente ou sob refluxo, usando-se 1,5 equivalentes de CsF/Celite em relação ao tiol. Como substratos foram empregados tióis aromáticos, heteroaromáticos, alquílicos e ditióis alquílicos, levando à formação dos dissulfetos desejados em bons rendimentos na maioria dos casos (Esquema 14).



Esquema 14

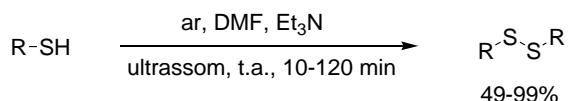
Recentemente, Ruano e colaboradores descreveram a oxidação de tióis pelo oxigênio atmosférico em DMF, usando trietilamina como base.⁵⁴ Neste trabalho, os autores realizaram um estudo comparativo para esta reação sob condições de aquecimento convencional (50-100 °C) e com o uso de ultrassom à temperatura

⁵² (a) Xan, J.; Wilson, E. A.; Roberts, L. D.; Norton, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1139. (b) Cullius, C. F.; Hopton, J. D.; Trimm, D. L. *J. Appl. Chem.* **1968**, 18, 330.

⁵³ Tasadaque, S.; Shah, A.; Khan, K. M.; Fecker, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6789.

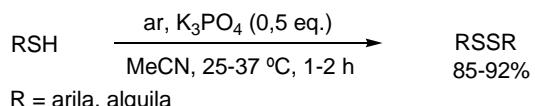
⁵⁴ Ruano, J. L. G.; Parra, A.; Alemán, J. *Green Chem.* **2008**, *10*, 706.

ambiente. Constatou-se que a reação foi fortemente acelerada quando conduzida sob irradiação de ultrassom, fornecendo a grande maioria dos dissulfetos em poucos minutos de reação e em excelentes rendimentos (Esquema 15). A exceção foi o dissulfeto de di-*terc*-butila, que foi obtido em 49% após 2 horas de reação.



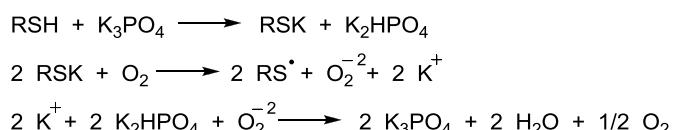
Esquema 15

O uso de quantidades sub-estequiométricas de base em relação ao tiol também é uma possibilidade nesta conversão. Em 2005, Sasson e colaboradores descreveram a oxidação de tióis pelo oxigênio na presença de 0,5 equiv. de K_3PO_4 anidro, usando acetonitrila como solvente sob condições reacionais brandas (Esquema 16).⁵⁵



Esquema 16

Um aspecto interessante em relação a este trabalho é a possibilidade de se recuperar a base sem a necessidade do uso de catalisadores. Os autores propõem que o K_3PO_4 é regenerado a partir da reação do seu ácido conjugado com ânions peróxido ou superóxido formados no meio reacional (Esquema 17).

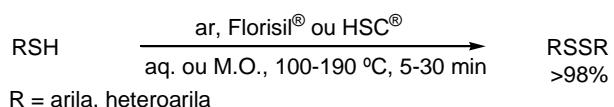


Esquema 17

Visando o desenvolvimento de estratégias mais limpas, alguns autores propuseram alternativas para a realização desta conversão na ausência de solventes. Neste sentido, Therisod *et al* empregaram dois suportes minerais levemente alcalinos (Florisil[®] = MgSiO_3 e Hyflo Super Cel[®] (HSC) = SiO_2) como meios reacionais para a oxidação de tióis a dissulfetos pelo oxigênio atmosférico (Esquema

⁵⁵ Joshi, A. V.; Bhusare, S.; Baidossi, M.; Qafisheh, N.; Sasson, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3583.

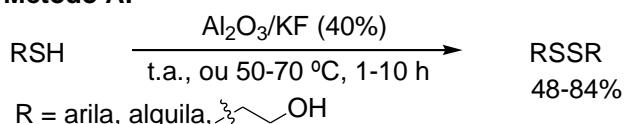
18).⁵⁶ Como vantagens mais significativas em relação a este método podem-se citar a facilidade no isolamento dos produtos, os baixos tempos reacionais e os excelentes rendimentos dos dissulfetos. Em contrapartida, a necessidade de se empregar temperaturas bastante elevadas (100-190 °C) para promover esta conversão aparece como principal desvantagem.



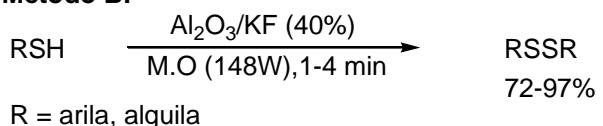
Esquema 18

Também empregando síntese em fase sólida, o nosso grupo de pesquisa descreveu o uso do suporte $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ (40% de KF) como catalisador na oxidação de tióis pelo oxigênio (Esquema 19).⁵⁷ Neste trabalho, as reações foram conduzidas à temperatura ambiente (Método A) ou sob irradiação de micro-ondas (Método B) na ausência de solventes, produzindo os dissulfetos em bons a excelentes rendimentos. Além disso, o suporte $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ foi reutilizado num novo ciclo reacional sem perda significativa de eficiência.

Método A:



Método B:



Esquema 19

Embora o uso de bases seja um fator que comprovadamente contribua para o aceleração da oxidação de tióis pelo oxigênio, esta reação também pode ser realizada em meio neutro. Entretanto, na ausência de um catalisador, o sucesso dessas reações está normalmente condicionado ao emprego de temperaturas elevadas e de longos tempos reacionais. A seguir, serão revisados alguns destes

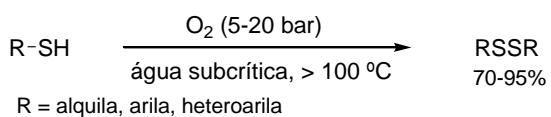
⁵⁶ Sainte-Marie, L.; Guibé-Jampel, E.; Michel Therisod, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9661.

⁵⁷ Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7668.

métodos onde o uso de bases foi omitido ou substituído por reagentes de outra natureza.

2.3. Oxidação de Tióis em meio Neutro sem Catalisadores

Em 2006, Ozen e colaboradores reportaram a síntese de dissulfetos a partir do acoplamento oxidativo de tióis promovido pelo oxigênio em água subcrítica (Esquema 20).⁵⁸ Este solvente foi escolhido devido à sua alta capacidade de solubilizar o O₂.⁵⁹ Além disso, o uso da água subcrítica trouxe algumas vantagens bastante significativas para o método, como a facilidade no isolamento dos produtos e a eliminação de solventes orgânicos, bem como de outros reagentes ou catalisadores. Entretanto, a obtenção dos dissulfetos através desta metodologia requer a utilização de condições drásticas de temperatura (acima de 100 °C) e de pressão de O₂ (5-20 bar), o que acaba por restringir sua aplicabilidade do ponto de vista experimental.



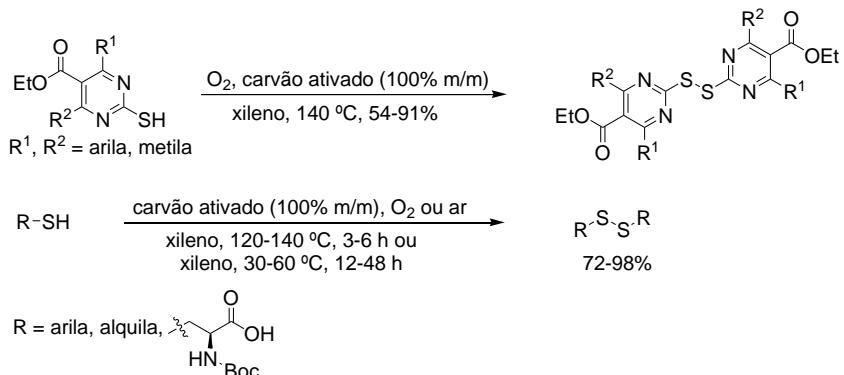
Esquema 20

Recentemente, Hayashi e colaboradores reportaram o uso de carvão ativado para promover a oxidação de tióis a dissulfetos pelo oxigênio.⁶⁰ Neste trabalho, as reações foram conduzidas em xileno sob temperaturas bastante elevadas (120-140 °C), empregando-se 1 equivalente do carvão ativado em relação ao tiol (relação massa/massa). Como fonte de oxigênio, utilizou-se O₂ puro (de cilindro) ou o ar atmosférico. O método foi testado frente a uma grande variedade estrutural de tióis fornecendo os respectivos dissulfetos em bons a excelentes rendimentos (Esquema 21).

⁵⁸ Ozen, R.; Aydin, F. *Monatsh. Chem.* **2006**, 137, 307.

⁵⁹ Holliday, R. H.; Jong, B. Y. M.; Kolis, W. J. *J. Supercrit. Fluids*, **1998**, 12, 255.

⁶⁰ Hayashi, M.; Okunaga, K.; Nishida, S.; Kawamura, K.; Eda, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6734.



Alternativamente, a oxidação de tióis pelo oxigênio pode ser catalisada por uma série de íons ou complexos metálicos de transição. De modo geral, o uso de catalisadores apresenta como principais vantagens: (i) o emprego de pequenas quantidades destas espécies em relação ao substrato; (ii) a minimização na geração de resíduos em comparação aos processos que empregam reagentes em quantidades estequiométricas e; (iii) o estabelecimento de novos caminhos reacionais com menores energias de ativação, o que possibilita o desenvolvimento de métodos mais brandos. A seguir, será feita uma revisão dos principais métodos envolvendo este tema na literatura.

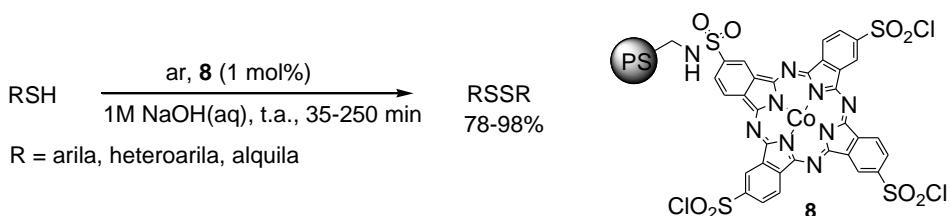
2.4. Oxidação de Tióis Catalisadas por Metais de Transição

Dentre os diversos catalisadores descritos na literatura, os complexos de ftalocianina de cobalto (CoPcs) ocupam uma posição de destaque, constituindo uma das melhores classes para a oxidação de tióis a dissulfetos pelo oxigênio.⁶¹ Esta afirmação é encorajada pelo fato destes compostos serem utilizados há diversas décadas como catalisadores nas etapas de adoçamento na indústria petrolífera.⁶² Em virtude de sua já conhecida eficiência, os trabalhos mais recentes envolvendo a utilização das CoPcs na oxidação de tióis pelo oxigênio têm se dedicado ao

⁶¹ Basu, B.; Satapathy, A.; Bhutnagar, A. K. *Catal. Rev.*, **1993**, 35, 571. (b) Tyapochkin, E. M.; Kozliak, E. I. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 242, 1.

⁶² (a) Frame, R. R. US4121997, **1978**. (b) Carlson, D. H. J. US4098681, **1978**. (c) Das, G.; Sain, B.; Kumar, S.; Garg, M. O.; Dhar, M. *Catal. Today*, **2009**, 141, 152. (d) Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Sain, B. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 6674.

desenvolvimento de novos suportes para ancorar ou hospedar estes catalisadores.⁶³ Neste contexto, Jain e colaboradores descreveram a síntese de um novo complexo CoPc imobilizado numa resina de poliestireno **8** e sua aplicação como catalisador na oxidação de tióis a dissulfetos (Esquema 22).⁶⁴ Como principais vantagens deste método, podem-se destacar: (*i*) a imobilização do catalisador através de uma ligação covalente, o que impede a lixiviação do mesmo durante a extração dos produtos; (*ii*) os excelentes rendimentos dos dissulfetos e; (*iii*) o catalisador pode ser facilmente recuperado e reutilizado em 5 ciclos reacionais sem diminuição significativa de sua atividade. Em contrapartida, além do catalisador, este método emprega um meio reacional fortemente alcalino (pH = 14).



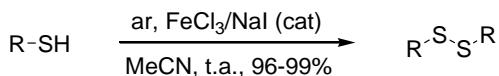
Esquema 22

Uma das classes de catalisadores mais empregadas para a oxidação em questão é a dos sais e complexos de estrutura baseada nos íons Fe (III). Em 1999, Iranpoor e colaboradores publicaram a oxidação de tióis a dissulfetos pelo oxigênio atmosférico catalisada por Fe(III)/NaI.⁶⁵ Dentre os sais de ferro testados, o FeCl₃ anidro foi o que exibiu o melhor potencial catalítico. As condições ideais para a condução destas reações são as seguintes: FeCl₃ (10 mol%) e NaI (20 mol%) em relação ao tiol, usando-se acetonitrila como solvente à temperatura ambiente (Esquema 23). O tempo necessário para o complemento da reação variou entre 7-40 minutos, dependendo do tiol empregado, e os dissulfetos foram obtidos em excelentes rendimentos.

⁶³ (a) Thibault-Starzyk, F.; Puymbroeck, M. V.; Parton, R. F.; Jacobs, P. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, 109, 75. (b) Coifini, I.; Bedioui, F.; Zagal, J. H.; Adamo, C. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 376, 690. (c) Hassaneim, M.; El-Hamshary, H.; Salahuddin, N.; Abu-El-Fotoh, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 234, 45. (d) Nemykin, V. N.; Polshyna, A. E.; Borisenkova, S. A.; Strelko, V. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 264, 103.

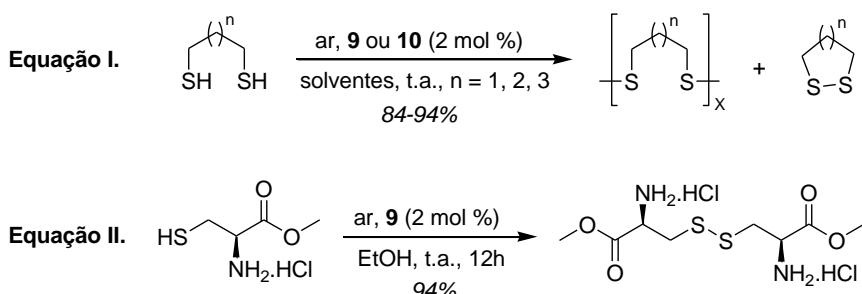
⁶⁴ Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Bir Sain, B. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 6674.

⁶⁵ Iranpoor, N.; Zaynizadeh, B. *Synthesis*, **1999**, 49.



Esquema 23

Em 2006, Walters e colaboradores reportaram o uso de complexos de $[\text{Fe}(\text{nta})\text{Cl}_2]^{2-}$ como catalisadores na oxidação de ditióis a dissulfetos pelo oxigênio atmosférico.⁶⁶ Estas reações foram conduzidas a temperatura ambiente, em um tempo médio de 12 horas, empregando-se 2 mol% do catalisador **9** ou **10** em relação ao substrato (Esquema 24). Os ditióis avaliados foram convertidos a misturas de dissulfetos oligoméricos de estruturas lineares ou cíclicas, conforme descrito na Equação I (Esquema 24). Como representante dos tióis, empregou-se apenas o cloridrato do éster metílico da cisteína, que foi convertido ao seu respectivo dissulfeto em 94% de rendimento (Esquema 24, Equação II).



9 = $(\text{Et}_4\text{N})_2[\text{Fe}(\text{nta})\text{Cl}_2]$

10 = $(\text{pyH})_2[\text{Fe}(\text{nta})\text{Cl}_2].\text{H}_2\text{O}$

Esquema 24

Recentemente, Garcia *et al* descreveram a oxidação de tióis pelo oxigênio empregando o FeBTC **11** (BTC = 1,3,5-benzenotricarboxilato) como catalisador.⁶⁷ As reações com **11** foram conduzidas em acetonitrila a 70 °C, fornecendo os dissulfetos desejados em bons rendimentos (Esquema 25).

⁶⁶ Walters, M. A.; Chaparro, J.; Siddiqui, T.; Williams, F.; Ulku, C.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 3996.

⁶⁷ Dhakshinamoorthy, A.; Alvaro, M.; Garcia, H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6476.



Esquema 25

No início da década de 1990, alguns complexos de molibdênio (VI) foram empregados com relativo sucesso na oxidação de tióis.⁶⁸ Entretanto, estes compostos apresentavam sérias restrições em sua atividade catalítica, uma vez que o Mo (VI) inicial se envolve numa reação lateral com a forma reduzida de Mo (IV), levando à formação da espécie inativa de Mo (V).⁶⁹ Em 1995, entretanto, Corma e colaboradores publicaram uma estratégia para prevenir este desproporcionamento, onde a atividade do catalisador foi testada frente à reação de oxidação do tiofenol pelo oxigênio.⁷⁰ Neste trabalho, o complexo $\text{Mo(VI)}\text{O}_2$ foi intercalado a um receptor de Zn(II) - Al(III) envolto por uma camada dupla de hidróxido. Uma vantagem importante relacionada a esta estratégia de “intercalação” do catalisador consiste na possibilidade de se usar a água como solvente, o que até então não havia sido descrito para as espécies catalíticas de $\text{Mo(VI)}\text{O}_2$.

As reações de oxidação de tióis catalisadas por cobre são alvo de pesquisas em diversas áreas do conhecimento. No organismo dos seres humanos, as metaloenzimas de cobre participam de inúmeros processos bioquímicos, principalmente em reações de oxirredução e no transporte e ativação do oxigênio.⁷¹ Devido à importância destas enzimas, vários pesquisadores se deteram na oxidação de tióis catalisada por cobre como modelo para a elucidação das etapas envolvidas na formação de dissulfetos nas proteínas.⁷² Do ponto de vista sintético, o

⁶⁸ (a) Palanca, P.; Picher, T.; Sanz, V.; Gomez-Romero, P.; Llopis, E.; Doménech, A.; Cervilla, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 531. (b) Sanz, V.; Picher, T.; Palanca, P.; Llopis, E.; Ramirez, J. A.; Beltran, D.; Cervilla, A. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 3113.

⁶⁹ (a) Berg, J. M.; Holm, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 917. (b) Berg, J. M.; Holm, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 925.

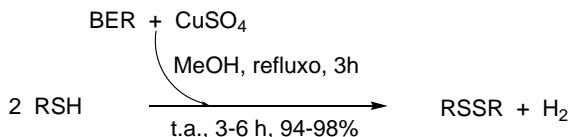
⁷⁰ Corma, V.; Fornés, V.; Rey, F.; Cervilla, A.; Llopis, E.; Ribera, A. *J. Catal.* **1995**, 152, 237.

⁷¹ (a) Uauy, R.; Olivares, M.; Gonzalez, M. *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, 67, 952S. (b) Gamez, P.; Aubel, P. G.; Driessens, W. L.; Reedijk, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 376.

⁷² (a) Khan, M. F.; Sorenson, J. R. *J. Inorg. Biochem.* **1991**, 41, 221. (b) Kachur, A. V.; Koch, C. J.; Biaglow, J. E. *Free Rad. Res.* **1999**, 31, 23. (c) Cecconi, I.; Scaloni, A.; Rastelli, G.; Moroni, M.; Vilardo, P. G.; Costantino, L.; Cappiello, M.; Garland, D.; Carper, D.; Pettrash, J. M.; Del Corso, A.;

acoplamento oxidativo de tióis pode ser catalisado pelo cobre em diferentes estados de oxidação.

Em 1995, Yoon *et al* descreveram uma metodologia para a síntese de dissulfetos a partir do desproporcionamento de tióis catalisado por cobre metálico (Esquema 26).⁷³ A espécie ativa do catalisador foi gerada a partir da redução do CuSO₄ numa resina de troca iônica contendo ânions borohidreto (BER - *Borohydride Exchange Resin*). Posteriormente, a resina impregnada com o cobre metálico foi tratada sob refluxo de metanol para que o hidreto remanescente fosse consumido. As reações com este catalisador foram conduzidas sob atmosfera de nitrogênio em metanol a temperatura ambiente. Os tióis empregados foram convertidos aos seus respectivos dissulfetos em excelentes rendimentos.



Esquema 26

A reação entre o ânion nitrônio (NO⁺) e tióis para a formação de intermediários tionitrito (RSNO) é uma estratégia bastante utilizada na síntese de dissulfetos.⁷⁴ Os tionitritos são comumente empregados como fonte de enxofre radicalar em síntese, e na presença de quantidades catalíticas de íons de cobre a decomposição destes intermediários a dissulfetos e óxido nítrico é acelerada.⁷⁵ Em observação a estes estudos, Firouzabadi e Iranpoor empregaram o Cu(NO₃)₂.N₂O₄⁷⁶

Mura, U. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 42017. (d) Ueno, Y.; Tachi, Y.; Itoh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12428. (e) Winterbourn, C. C.; Peskin, A. V.; Parsons-Mair, H. N. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 1906. (f) Rigo, A.; Corazza, A.; Paolo, M. L.; Rossetto, M.; Ugolini, R.; Scarpa, M. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1495.

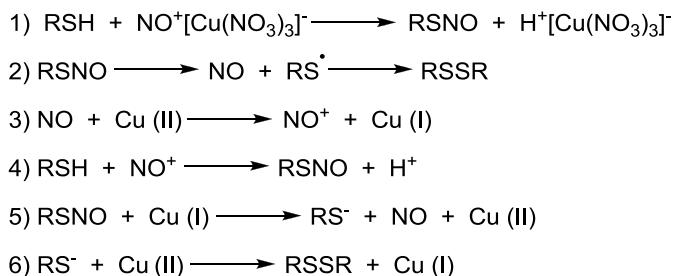
⁷³ Choi, J.; Yoon, N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3266.

⁷⁴ (a) Oae, S.; Fukushima, D.; Kym, Y. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 407. (b) Cornélis, A.; Depaye, N.; Gerstamans, A.; Laszalo, P. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3103. (c) Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1593.

⁷⁵ (a) Askew, S. C.; Barnett, D. J.; McAninly, J.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1995**, 741. (b) Dick, A. P.; Swift, H. R.; Williams, D. L. H.; Butler, A. R.; Al-Sa'doni, H. H.; Cox, B. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 481.

⁷⁶ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 367.

e o $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}^{77}$ como catalisadores para o acoplamento oxidativo de tióis, uma vez que estas espécies combinam em suas estruturas fontes de NO^+ e íons cobre. As reações com estes catalisadores foram conduzidas em acetona a temperatura ambiente, produzindo os dissulfetos desejados em excelentes rendimentos. O Esquema 27 mostra as principais etapas envolvidas nesta transformação.



Esquema 27

2.5. Oxidação de Tióis catalisada por Metais Nanoparticulados

Existem poucos trabalhos envolvendo o emprego de nanocatalisadores metálicos para esta conversão. A primeira aparição na literatura data de 2002, quando Sheu ^{et al}^d escreveram a atividade catalítica de nanopartículas de cobre metálico, preparadas por este grupo,⁷⁸ na oxidação de tióis alquílicos na presença de oxigênio atmosférico.⁷⁹

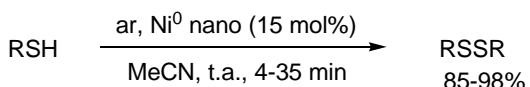
Já no ano de 2007, Mozumdar e colaboradores publicaram o uso de níquel nanoparticulado (20 nm) como catalisador para a oxidação de uma série de tióis em acetonitrila (Esquema 28).⁸⁰ De maneira geral, o método se mostrou seletivo e os dissulfetos foram obtidos em bons rendimentos. No entanto, os testes de reciclagem revelaram que este catalisador perde consideravelmente a eficiência de um ciclo para o outro, e se torna inativo após o quinto uso. Este fato foi explicado como uma consequência da oxidação lenta, porém contínua, das nanopartículas de níquel durante o curso da reação.

⁷⁷ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1179.

⁷⁸ (a) Yeh, Y. -H.; Yeh, M. -S.; Lee, Y. -P.; Yeh, C. -S. *Chem. Lett.* **1998**, 1183. (b) Yeh, M. S.; Yang, Y. -S.; Lee, Y. -P.; Lee, H. -F.; Yeh, Y. -H.; Yeh, C. -S. *J. Phys. Chem. B*, **1999**, 103, 799.

⁷⁹ Chen, T. -Y.; Chen, S. -F.; Sheu, H. -S.; Yeh, C. -S. *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106, 9717.

⁸⁰ Saxena, A.; Kumar, A.; Mozumdar, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 269, 35.



Esquema 28

2.6. Uso de Líquidos Iônicos na Oxidação de Tióis

Sob o ponto de vista da química verde, a redução e a substituição de solventes orgânicos é uma importante meta.⁸¹ Neste contexto, pesquisas desenvolvidas por diversos grupos sugerem algumas alternativas para uso de solventes orgânicos convencionais, tais como: água, fluídos supercríticos, líquidos iônicos, polietilenoglicol (PEG 400) e solventes perfluorados.⁸² Dentre estes, os líquidos iônicos (LIs) têm sido a classe mais explorada em reações orgânicas por apresentarem uma série de características e vantagens como baixa pressão de vapor e alta estabilidade química e térmica,⁸³ não são inflamáveis,⁸⁴ podem dissolver uma grande variedade de compostos orgânicos e inorgânicos, apresentam potencial para realizar reações que não possuem um bom desempenho em solventes orgânicos tradicionais, possibilitam o fácil isolamento de produtos e reciclagem de catalisadores e podem ser facilmente reciclados.

A primeira aplicação de LIs como solventes na reação de oxidação de tióis a dissulfetos foi descrita por Chauhan e colaboradores no ano de 2003.⁸⁵ Neste trabalho, as reações foram conduzidas em $[\text{bmim}] \text{BF}_4^-$ empregando-se o oxigênio atmosférico como agente oxidante e ftalocianinas de cobalto (CoPcs) como catalisadores (Esquema 29). De maneira geral, o método se mostrou aplicável para

⁸¹ (a) Tundo, P.; Perosa, A.; Zecchini, F. *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction*, John Wiley & Sons: New Jersey, 2007. (b) Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hamefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (c) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova*, **2003**, 126, 123.

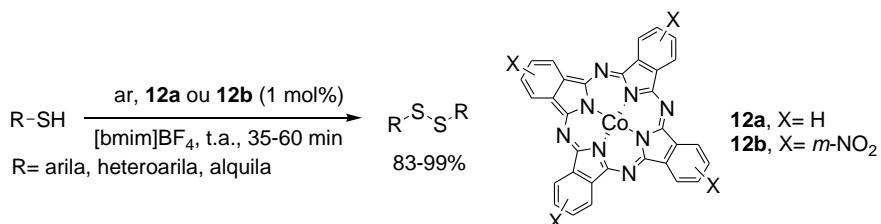
⁸² (a) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, 7, 267. (b) Andrade, C. K. Z.; Alves, L. M. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 195. (c) Brummond, K. M.; Wach, C. K. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, 4, 89.

⁸³ (a) Earle, M. J.; Esperanca, J.; Gilea, M. A.; Lopes, J. N. C.; Rebelo, L. P. N.; Magee, J. W.; Seddon, K. R.; Widegren, J. A. *Nature*, **2006**, 439, 831. (b) Wasserscheid, P. *Nature*, **2006**, 439, 797.

⁸⁴ Smiglak, M.; Reichert, M. W.; Holbrey, J. D.; Wilkes, J. S.; Sun, L.; Thrasher, J. S.; Kirichenko, K.; Singh, S.; Katritzky, A. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2006**, 2554.

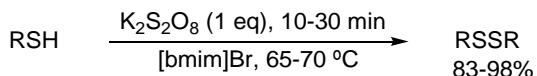
⁸⁵ Chauhan, S. M. S.; Kumar, A.; Srinivas, K. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2348.

uma grande variedade estrutural de tióis e levou à formação dos dissulfetos desejados em excelentes rendimentos. Um aspecto bastante interessante nesta metodologia é o fato do catalisador permanecer retido no LI após a extração do produto, sendo possível se reutilizar o sistema CoPc/[bmim]BF₄ por 5-6 ciclos reacionais, sem perdas significativas na eficiência.



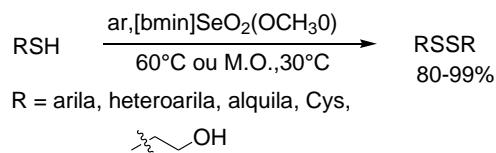
Esquema 29

Em 2009, Hajipour e colaboradores publicaram a oxidação de tióis em [bmim]Br empregando o persulfato de potássio (K₂S₂O₈) como agente oxidante.⁸⁶ Estas reações foram conduzidas sob aquecimento (65-70 °C) fornecendo os dissulfetos desejados em excelentes rendimentos e baixos tempos reacionais (Esquema 30).



Esquema 30

Recentemente, o nosso grupo descreveu a utilização do [bmim]SeO₂(OCH₃O), como meio reacional para a oxidação de tióis pelo oxigênio atmosférico sem a utilização de bases.⁸⁷ Neste trabalho, a energia necessária para a obtenção dos dissulfetos foi suprida pela combinação de dois fatores: a influência do LI contendo selênio, atuando possivelmente de forma mimética à selenoenzima GPx e o uso de aquecimento convencional ou por irradiação de micro-ondas (Esquema 31).



Esquema 31

⁸⁶ Hajipour, A. R.; Mostafavi, M.; Ruoho, A. E. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2009**, 184, 1920.

⁸⁷ Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 640.

3. Uso de Glicerol em Síntese Orgânica

Em 1779 o glicerol **13** (propano-1,2,3-triol) foi isolado e identificado pelo químico sueco Carl W. Scheele, através do aquecimento de óleo de oliva com PbO (Litargírio), obtendo um líquido transparente e adocicado. Entretanto, há registros de 2800 a.c. que relatam a fabricação de sabão, através do aquecimento de gordura na presença de cinzas.⁸⁸

O glicerol está presente nos óleos e gorduras de origem animal e vegetal sob a forma de triacilglicerol, porém, apresenta-se em sua forma combinada, ou seja, na qual uma molécula de glicerol liga-se a três ácidos graxos, os quais têm importantes funções nos organismos vivos.

Atualmente, uma fonte de obtenção do glicerol é a indústria de biodiesel, destacando-se como o subproduto mais importante deste setor, com aproximadamente 10 % da produção deste biocombustível. Em 2010, a produção mundial de glicerol foi em torno de 1,2 milhão de toneladas.⁸⁹ Devido à crescente produção nos últimos anos, este derivado vem sendo utilizado em vários setores industriais, seja como aditivo ou como fonte de matéria-prima, como mostra a Figura 2.

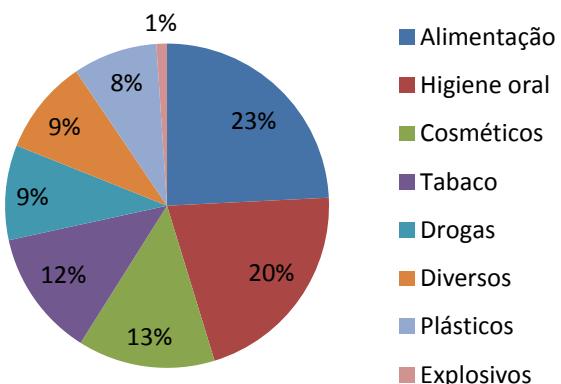


Figura 2. Uso industrial do glicerol

Esta ampla variedade de aplicações do glicerol é devida às suas propriedades físico-químicas como ser inodoro, incolor, viscoso, não inflamável, ter um alto ponto

⁸⁸ Pagliaro, M.; Rossi, M. Em *The Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*; Clark, J. H., Kraus, G. A., Eds.; RSC Green Chemistry Series: Cambridge, **2008**.

⁸⁹ Dáz-Álvarez, A. E.; Francos, J.; Lastra-Barreira, B.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6208.

de ebulição e baixa pressão de vapor, não ser tóxico, com isso não apresenta riscos ao meio ambiente, além de ser compatível com diversas substâncias químicas.⁹⁰

A Figura 3 apresenta a grande variedade de reações de síntese orgânica em que o glicerol tem sido utilizado como reagente.

Outra alternativa que vem sendo bastante estudada nos últimos anos, é a utilização do glicerol como solvente em reações de síntese orgânica. Suas propriedades físico-químicas e a possibilidade de reciclagem do solvente, tornam-no uma ferramenta importante para sínteses mais limpas, contemplando alguns princípios da química verde.

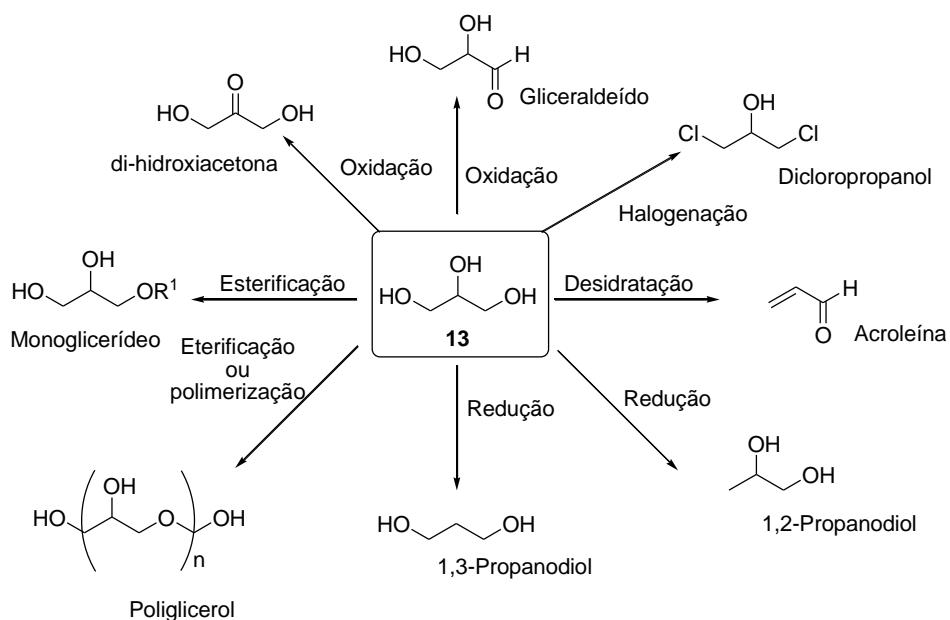


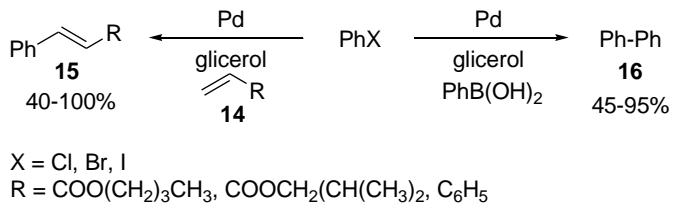
Figura 3. Aplicações do glicerol⁹¹

Um exemplo de trabalho utilizando glicerol como solvente foi desenvolvido por Wolson e Dlugy,⁹² no qual foram realizados testes com diferentes catalisadores de Pd (PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{TPPTS})_2$, $\text{Pd}(\text{OAC})_2(\text{TPPTS})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})_2$, Pd/C) em reações de acoplamento do tipo Heck e Suzuki, respectivamente (Esquema 32). Em ambas foram obtidos rendimentos satisfatórios.

⁹⁰ Wolson, A.; Dlugy, C.; Shotland, Y. *Environ. Chem. Lett.* **2007**, 5, 67.

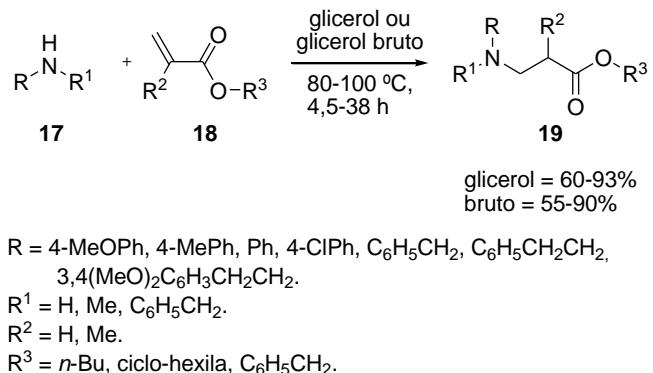
⁹¹ Zheng, Y.; Chen, X.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5253.

⁹² Wolson, A.; Dlugy, C. *Chem. Pap.* **2007**, 61, 228.



Esquema 32

De acordo com o trabalho realizado por Jérôme e colaboradores, o glicerol mostrou-se mais eficiente em reações do tipo aza-Michael que solventes tradicionais como DMSO e DMF (Esquema 33).⁹³ Os autores também avaliaram a eficiência do glicerol bruto como solvente, o qual se mostrou bastante eficiente fornecendo os produtos com resultados semelhantes ao glicerol puro, ambos mantiveram sua efetividade quando reutilizados em mais ciclos reacionais.

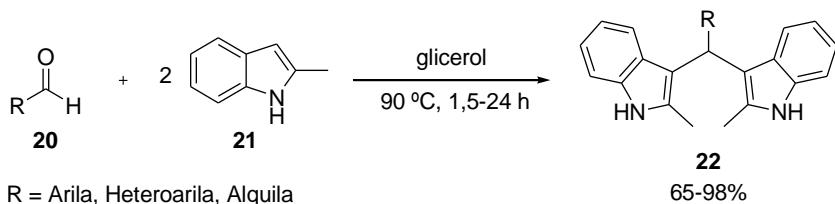


Esquema 33

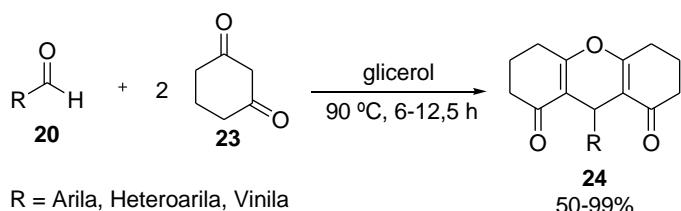
He e colaboradores mostram dois exemplos de reações em que o glicerol além de solvente atua na ativação eletrofílica de aldeídos **20**, promovendo em um primeiro momento a condensação de diferentes aldeídos com indois **21** (Esquema 34) e posteriormente a condensação entre **20** e 1,3 ciclo-hexanodionas **23** (Esquema 35), com excelentes resultados.⁹⁴

⁹³ Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2007.

⁹⁴ He, F.; Li, P.; Gu, Y.; Li, G. *Green Chem.* **2009**, 11, 1767.

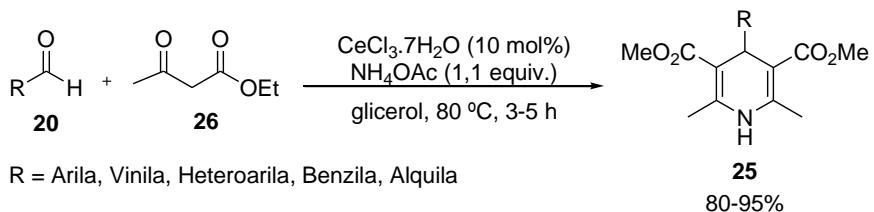


Esquema 34



Esquema 35

A síntese de compostos com importante atividade biológica utilizando glicerol como solvente foi descrita por Nagaiah.⁹⁵ Para a obtenção de 1,4-di-hidropiridinas **25** eles reagiram aldeídos **20** e β -cetoesters **26** com sais de amônio e cloreto de cério como catalisador (Esquema 36); os respectivos produtos de reação foram obtidos em rendimentos de 80-95%.

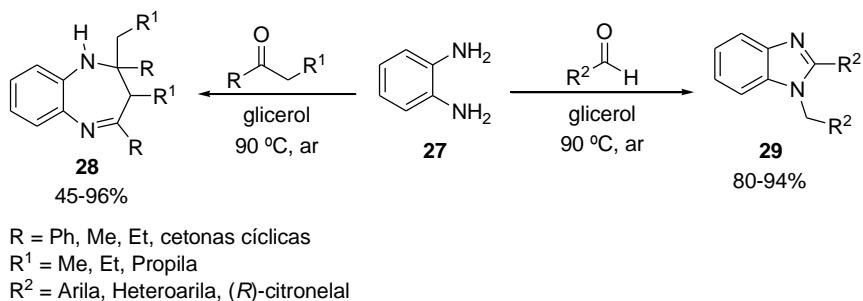


Esquema 36

Recentemente, Jacob, Alves e colaboradores descreveram a reação de condensação de *o*-fenilenodiamina **27** com diferentes cetonas e aldeídos para a síntese de benzodiazepínicos **28** e benzimidazóis **29** utilizando glicerol como solvente (Esquema 37).⁹⁶ Esta metodologia mostrou-se eficiente, apresentando bons rendimentos, além da reutilização do solvente por mais quatro ciclos.

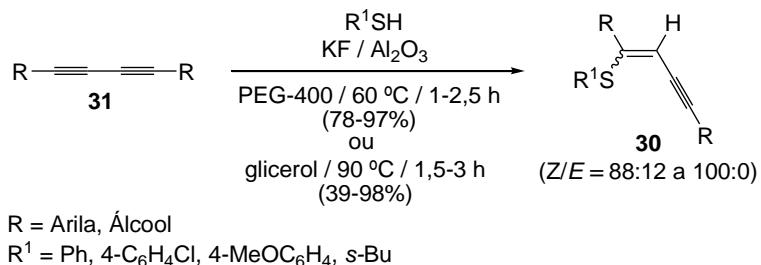
⁹⁵ Narsaiah, A. V.; Nagaiah, B. *Asian J. Chem.* **2010**, 22, 8099.

⁹⁶ Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4132.



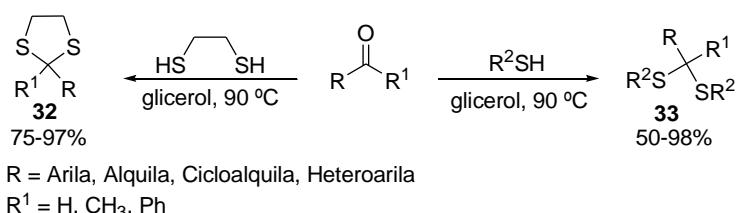
Esquema 37

Perin e colaboradores avaliaram o potencial do glicerol e PEG-400 como solventes recicláveis para a síntese de diferentes organotioeninos **30** obtendo de bons a excelentes rendimentos além de elevada seletividade formando preferencialmente o isômero de configuração *Z* (Esquema 38).^{17b} O sistema catalítico foi reutilizado por três vezes sem perda de sua atividade.



Esquema 38

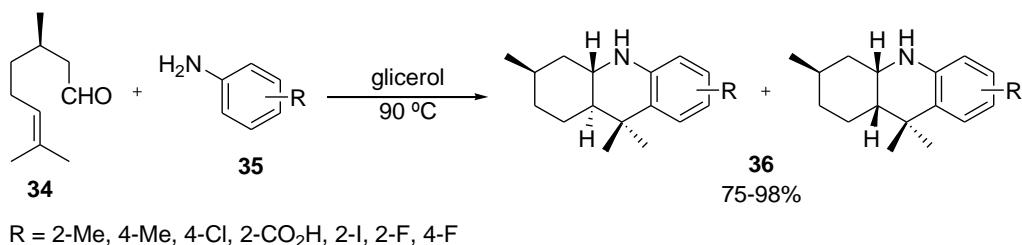
O glicerol mostrou-se muito eficiente em reações de tioacetalização de aldeídos e cetonas (Esquema 39). Os produtos foram obtidos de bons a excelentes rendimentos, além das reações ocorrerem sem adição de catalisador, onde o glicerol foi reutilizado em outras reações de tioacetalização posteriores.⁹⁷



Esquema 39

⁹⁷ Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4354.

O uso do glicerol como um eficiente solvente reciclável foi descrito por Perin, Jacob e colaboradores, em uma reação hetero-Diels–Alder *one-pot* do (*R*)-citronelal **20** com aminas arílicas substituídas **34** (Esquema 40).^{17a} A reação ocorreu em condições brandas fornecendo as octaidroacridinas **35** correspondentes com bons a excelentes rendimentos através de uma simples decantação. Através deste procedimento, o produto é removido e o glicerol é reutilizado por 4 vezes sem diminuição de sua efetividade.



Esquema 40

Contemplando os princípios da química verde, e aliando à síntese de selenetos orgânicos, Lenardão e colaboradores descreveram a reação de acoplamento cruzado entre dicalcogenetos de diarila e brometos vinílicos **37** catalisada por sais de cobre, utilizando glicerol como solvente (Esquema 41).^{13c} Estudos preliminares mostraram que a adição de zinco em pó como aditivo promoveu um acréscimo no rendimento reacional de 43% para 95%. Ainda foi feita a reutilização do sistema glicerol/CuI/Zn, o qual pôde ser reutilizado por cinco ciclos reacionais mantendo os rendimentos de bons a excelentes.



Esquema 41

Capítulo 2

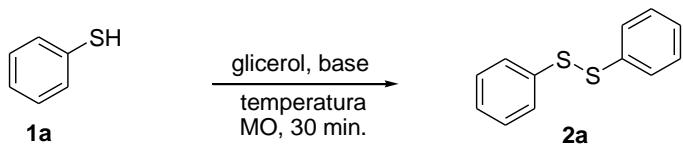
Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos relativos à preparação dos dissulfetos utilizando glicerol como solvente reciclável. Inicialmente serão discutidos os resultados referentes à otimização da condição reacional. Em seguida, a variabilidade da reação e posteriormente os testes de reutilização do sistema glicerol/catalisador.

2.1. Síntese de dissulfetos utilizando glicerol como solvente

2.1.1. Otimização das condições reacionais

Inicialmente, foi realizado um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a preparação dos dissulfetos através da oxidação de tióis. Este método consiste na reação de tióis utilizando um sistema reacional básico e glicerol como solvente, para determinar a melhor temperatura, tempo reacional e quantidade de reagentes para a obtenção do dissulfeto de difenila **2a** (Esquema 42). A primeira reação foi realizada com o benzenotiol **1a** na presença de K_2CO_3 , a qual sua quantidade foi determinada através de vários estudos, a temperatura ambiente. Entretanto, nestas condições não foi observada a formação do dissulfeto de difenila **2a** (Esquema 42). Por outro lado, quando a mesma reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas o produto foi obtido em 15 % após 30 minutos (Tabela 1, linha 1). Baseado neste resultado, a mesma reação foi realizada em temperaturas mais elevadas. Desta forma, quando foi aquecido a 120 °C o produto foi obtido em 89 % de rendimento (linha 5). Também foi visto que aumentando a temperatura para 150 °C, não ocorreu aumento no rendimento reacional. Outras bases foram estudadas como Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 , KOH, LiOAc, NaOAc e Et_3N , sendo que os melhores resultados foram obtidos com Na_2CO_3 e Cs_2CO_3 (Tabela 1, linhas 7 e 8). Tendo em vista que o Na_2CO_3 é um reagente que apresenta um custo bastante reduzido, e o produto foi obtido em excelente rendimento, esta foi determinada como o melhor sistema básico utilizado em nossos estudos. Além disto, foi visto que quando a reação foi realizada na ausência de base, não ocorreu a formação do produto esperado (linha 15). Esta mesma reação utilizando Na_2CO_3 foi realizada sob aquecimento convencional, entretanto para obter o produto em rendimento comparável foram necessárias 12 horas (linha 16).



Esquema 42

Tabela 1. Otimização da reação.^a

Linha	Temperatura (°C)	Base	Rend. (%) ^b
1	30	K_2CO_3	15
2	50	K_2CO_3	20
3	80	K_2CO_3	45
4	100	K_2CO_3	83
5	120	K_2CO_3	89
6	150	K_2CO_3	89
7	120	Na_2CO_3	92
8	120	Cs_2CO_3	92
9	120	Na_3PO_4	56
10	120	K_3PO_4	80
11	120	KOH	86
12	120	LiOAc	70
13	120	NaOAc	69
14	120	Et_3N	82
15	120	-	-
16 ^c	120	Na_2CO_3	85

^a Reações realizadas com **1a** (1 mmol) na presença de base (1,1 mmol) e glicerol (1 mL) utilizando um reator de micro-ondas. ^b Rendimento referente ao produto isolado. ^c Reação realizada sob aquecimento convencional por 12 horas.

Após determinar a melhor base, foi realizado um estudo buscando o menor tempo reacional necessário para obter o produto em bom rendimento. Desta forma, conforme podemos ver na Figura 4, podemos concluir que 15 minutos foi o tempo necessário para uma excelente conversão do tiol ao correspondente produto.

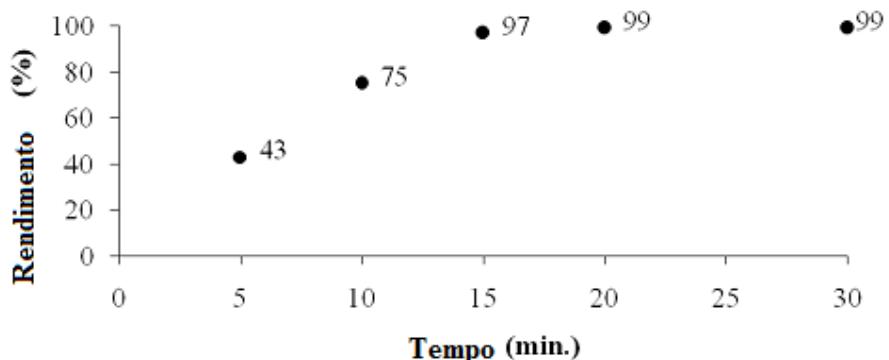
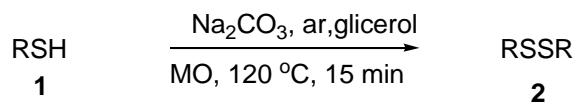


Figura 4: Conversão do tiol ao longo da reação.

Após uma análise dos resultados obtidos, observamos que o dissulfeto de difenila **2a** foi obtido em melhor rendimento (92%) reagindo-se benzenotiol **1a** (1 mmol) na presença de Na_2CO_3 (1,1 mmol) como base e glicerol (1 mL) como solvente, sob irradiação de micro-ondas a 120 °C por 15 minutos (Esquema 42).

2.1.2. Estudos de variabilidade dos substratos

Após a determinação da melhor condição reacional, estendeu-se a eficiência desta metodologia a outros tióis alifáticos e aromáticos contendo grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons, sendo que a maioria dos exemplos estudados, levou a formação dos produtos em bons rendimentos, conforme a Tabela 2 (Esquema 43). Tióis contendo grupos arilas foram oxidados aos correspondentes dissulfetos em excelentes rendimentos (Tabela 2, linhas 1-12). Nas reações para obtenção de dissulfetos de diarila, contendo grupos doadores (linhas 2-6) ou eletroatratores (linhas 7-10), não foi observada a interferência dos substituintes e em todos os casos os produtos foram obtidos em bons rendimentos. Por fim, bons resultados também foram obtidos para tióis alifáticos (linhas 17-20).



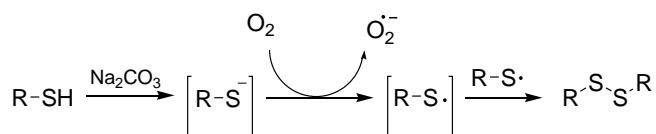
Esquema 43

Tabela 2. Síntese de dissulfetos **2a-t** obtidos a partir de diferentes tióis.^a

Linha	Produto	Rend (%) ^a	Linha	Produto	Rend (%) ^a
1		92	11		85
2		87	12		88
3 ^b		87	13		89
4		91	14 ^b		87
5		92	15 ^b		86
6		88	16 ^b		84
7		89	17 ^b		86
8		93	18 ^b		82
9		92	19 ^b		81
10 ^b		92	20		81

^a O rendimento dos produtos foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/ AcOEt). ^b Reações realizadas na presença de irradiação de micro-ondas por 30 minutos.

A seguir será descrita uma proposta mecanística da oxidação de tióis, utilizando o glicerol (Esquema 44). Inicialmente, a remoção do próton do grupamento -SH pelo Na_2CO_3 fornece como intermediário os íons tiolato, que posteriormente sofrem uma reação de oxirredução com o oxigênio. Nesta etapa, há a transferência de um elétron do tiolato para o oxigênio, levando à formação de uma espécie radicalar de enxofre e ao mesmo tempo forma-se um ânion superóxido. Finalmente, ocorre o acoplamento entre duas moléculas radicalares levando a formação de uma molécula de dissulfeto. Como resultado global deste processo, o átomo de enxofre passa do estado de oxidação -2 no tiol para -1 no dissulfeto. Já o O_2 passa do estado inicial de oxidação inicial 0 para -1, no ânion superóxido.



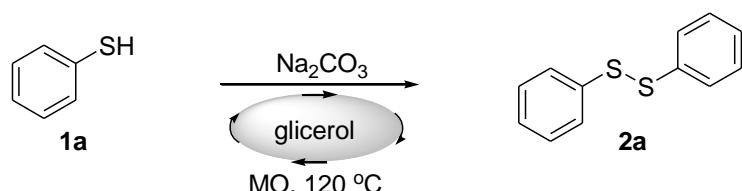
Esquema 44

Os tiolatos são espécies menos estáveis do que os seus respectivos tióis. Isso significa que a reação entre o tiolato e o oxigênio é cineticamente favorecida em relação ao mesmo processo envolvendo o tiol. Assim, a primeira transformação necessita de uma menor energia de ativação. Estas ponderações explicam o fato da oxidação dos tióis, usando-se o oxigênio como agente oxidante, não ocorrer na ausência de bases.

Com o objetivo de verificar a reciclagem do glicerol, realizamos o estudo de aproveitamento do mesmo, utilizando como substrato o benzenotiol **1a** (1 mmol) e Na_2CO_3 como base (1,1 mol) a temperatura de 120 °C no reator de micro-ondas pelo tempo descrito na Tabela 3. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e a fase orgânica extraída com uma mistura de hexano/acetato de etila (9:5) (3 x 3 mL). Após a separação da fase superior, contendo o produto **2a**, a fase inferior contendo glicerol, foi separada e levada à bomba de vácuo para remoção do solvente residual. Em um primeiro teste de reutilização do glicerol, adicionou-se apenas o substrato **1a**, onde foi observada a formação do produto **2a** em 89% de rendimento. Entretanto, no segundo reuso, houve um grande decréscimo no rendimento e apenas traços do produto foi formado. Diante deste rendimento insatisfatório, decidiu-se refazer a reciclagem do

glicerol adicionando além do substrato **1a**, 1,1 mmol de base após cada ciclo reacional. Para a nossa satisfação, obtivemos um rendimento de 92% do produto **2a**. Sendo assim, diante deste resultado considerado satisfatório, para cada reuso do glicerol, acrescentamos 1,1 mmol de base obtendo o dissulfeto **2a** em altos rendimentos. Foram obtidos bons resultados até o 4º reuso do glicerol, sendo apenas necessário um maior tempo reacional a partir do 3º ciclo reacional (Tabela 3).

Tabela 3. Reutilização do glicerol.^a



Ciclo	Tempo (min.)	Rend (%) ^c
1	15	92
2 ^b	15	92
3 ^b	15	90
4 ^b	20	89
5 ^b	30	88

^a Reação realizada com benzeno tiol **1a** (1,0 mmol), Na₂CO₃ (1,1 mmol), glicerol (1 mL) em um reator de micro-ondas a 120 °C. ^b Glicerol recuperado e reutilizado. ^c rendimentos dos produtos isolados.

Após serem isolados, os dissulfetos **2a-t** obtidos tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 cujos dados comprovam a atribuição de suas estruturas. Todos os compostos obtidos apresentam estruturas relativamente simples e os espectros são de fácil interpretação. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ¹H para o composto **2e**.

No espectro de RMN ¹H do composto **2e** (Figura 5), pode-se observar nos deslocamentos químicos de 7,40 e 6,84 ppm, dois doublets com constante de acoplamento de 8,1 Hz, cada sinal se referente aos oito hidrogênios aromáticos.

Adicionalmente, em 3,80 ppm, observa-se um singuleto relativo aos hidrogênios das metilas. A integral relativa somada para esse sinal corresponde a 6 hidrogênios.

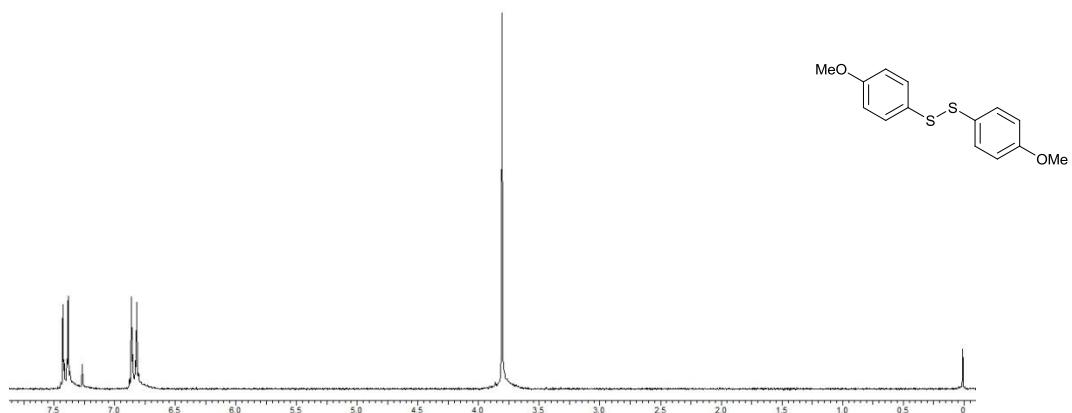


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl_3 a 200 MHz.

Os excelentes resultados obtidos com a reciclagem do glicerol é um ponto muito importante nesta nova metodologia, pois este vem ao encontro da proposta da Química Verde quando se sugere sínteses ecologicamente corretas e com o uso de solvente renovável.

Considerações Finais e Conclusões

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que a metodologia sintética foi eficaz para a síntese de dissulfetos **2a-t**, através da reação de oxidação de tióis utilizando Na_2CO_3 e glicerol como solvente reciclável, contemplando alguns dos princípios da Química Verde.

As reações são muito simples e são adequadas para vários substratos. Os produtos foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes (até 92%) e são facilmente purificados por coluna cromatográfica, o que confirma ainda mais a simplicidade do método.

As vantagens do método são a possibilidade de recuperação do glicerol e posterior reutilização em outras reações e o pequeno tempo reacional. Resultados experimentais mostraram que o glicerol foi recuperado e foi muito eficaz por até 4 ciclos de reciclagem.

De modo geral, podemos comprovar a eficácia do método, o qual é viável e de fácil reproduzibilidade, mostrando-se adequado para a síntese proposta.

Capítulo 3

Parte experimental

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 um espectrômetro Bruker DPX, que opera na freqüência de 200 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlet, d = doublet, t = triplet, quart = quartet, quint = quintet, sex = sextet, m = multiplet), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Micro-ondas

A irradiação por micro-ondas foi realizada através de um forno de micro-ondas científico CEM - Reator Discover com potência de 100 W e pressão de 100 PSI.

As reações foram feitas utilizando o tubo de ensaio específico do aparelho de micro-ondas, com seu devido fechamento e agitação do sistema, foram utilizados, respectivamente, a tampa e o agitador magnético respectivamente.

3.1.3. Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes hexano/acetato de etila.

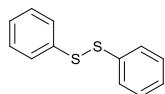
As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais: Silicagel 60 F_{254} (20 x 20 cm, Merck). Como método de revelação utilizou-se cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

3.1.4. Procedimento do reuso do Glicerol

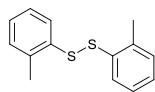
Após o término da reação, esta foi diluída e extraída com uma mistura de hexano / etílico 95:5 acetato (3x 3 mL). A fase inferior, contendo glicerol, foi seco sob vácuo e diretamente reutilizado. No mesmo tubo contendo o solvente foi posto um novo reagente de partida, o qual se obteve 89% de rendimento. Após ser realizado o segundo reuso, o qual não foi obtido produto, foi adicionado 1,1 mmol de base, para que a reação se completa-se, obtendo bons rendimentos.

3.1.5. Procedimento Geral para as Reações de Oxidação

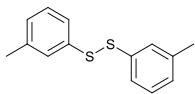
Para as reações de oxidação, foram utilizados os tióis apropriados (1 mmol) na presença de Na_2CO_3 (0,116g; 1,1 mmol), como base e glicerol (1 mL) como solvente. Adicionaram-se os reagentes em um tubo apropriado e deixou-se sob agitação a temperatura de 120 °C sob irradiação de micro-ondas por 30min. Após total consumo dos materiais de partida, a solução foi resfriada a temperatura ambiente e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase superior foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação dos produtos obtidos foi realizada em coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando como eluente hexano, ou uma mistura de hexano/acetato de etila (10%) dependendo da estrutura do composto obtido. Os produtos obtidos foram secos em bomba de alto vácuo. A seguir estão descritos os dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos.



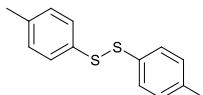
Dissulfeto de difenila (2a), F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{S}_2$. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,47-7,52 (m, 4H); 7,21-7,30 (m, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 136,33, 129,10, 127,50, 127,30.



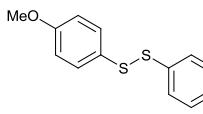
Dissulfeto de o-toluíla (2b), F.M.: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{S}_2$. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,52-7,49 (m, 2 H); 7,15-7,10 (m, 6H); 2,42 (s, 6 H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137,42, 135,40, 130,31, 127,78, 127,29, 126,75, 21,08.



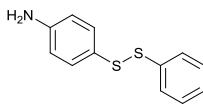
Dissulfeto de *m*-toluila (2c), F.M.:C₁₄H₁₈S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,34-7,21 (m, 8H); 2,13 (s, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 139,92, 137,19, 130,52, 129,89, 128,22, 127,75, 21,82.



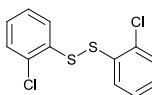
Dissulfeto de *p*-toluila (2d), F.M.:C₁₄H₁₈S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H); 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H); 2,30 (s, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 139,02, 131,89, 130,78, 128,91, 21,01.



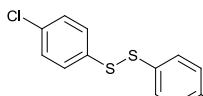
Dissulfeto de *p*-metóxi-difenila (2e), F.M.:C₁₄H₁₈O₂S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H); 6,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H); 3,80 (s, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159,91, 132,67, 128,42, 114,61, 55,36.



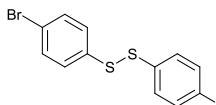
Dissulfeto de *p*-aminodifenila (2f), F.M.:C₁₂H₁₆N₂S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 6,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 3,77 (largo, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144,75, 130,55, 127,95, 118,60.



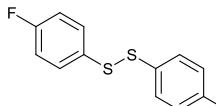
Dissulfeto de *o*-clorodifenila (2g), F.M.:C₁₂H₁₂S₂Cl₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,55 (dd, *J*¹ = 7,6 Hz, *J*² = 1,5 Hz, 2H); 7,35 (dd, *J*¹ = 7,6 Hz, *J*² = 1,5 Hz, 2H); 7,23-7,11 (m, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 134,33, 132,37, 131,32, 129,29, 128,98, 124,75.



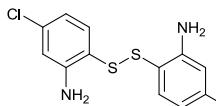
Dissulfeto de *p*-clorodifenila (2h), F.M.:C₁₂H₁₂S₂Cl₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H); 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 135,07, 132,19, 130,43, 128,74.



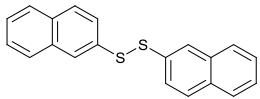
Dissulfeto de *p*-bromodifenila (2i), F.M.:C₁₂H₁₂S₂Br₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,42 (d, *J* = 8,2Hz, 4H), 7,33 (d, *J* = 7,8Hz, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 133,03, 131,31, 130,24, 128,61.



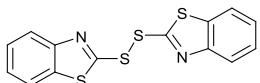
Dissulfeto de *p*-fluorodifenila (2j), F.M.:C₁₂H₁₂S₂F₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40 (m, 4H); 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 163,28 (d, *J* = 246,5 Hz), 133,84 (d, *J* = 2,9 Hz) 132,78 (d, *J* = 8,6 Hz), 118,00 (d, *J* = 21,1 Hz).



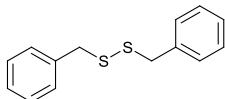
Dissulfeto de *o*-amino-*p*-clorodifenila (2k), F.M.:C₁₂H₁₆S₂Cl₂N₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,15-6,76 (m, 6H); 5,60 (s largo, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144,98, 132,52, 128,06, 123,86, 123,36, 123,23.



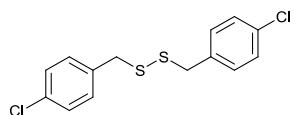
Dissulfeto de 2-dinaftila (2l), F.M.:C₂₄H₂₄S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,97 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,81–7,72 (m, 4H), 7,65–7,61 (m, 2H), 7,49–7,42 (m, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 134,03, 133,51, 132,55, 128,91, 127,84, 127,54, 126,73, 126,60, 126,21, 125,70.



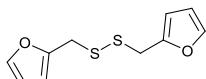
Dissulfeto de 1,2-dibenzotiazolila (2m), F.M.:C₁₆H₁₂N₂S₄. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,37 (dd, *J*¹ = 3,5 Hz, *J*² = 0,9 Hz, 2H); 7,32-7,25 (m, 4H); 7,25-7,21 (m, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 149,26, 145,86, 133,61, 127,24, 125,14, 120,86, 120,69.



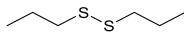
Dissulfeto de 1,2-dibenzila (2n), F.M.:C₁₄H₁₆S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,36-7,22 (m, 10H); 3,60 (s, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 137,20, 129,20, 128,20, 127,20, 43,32.



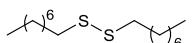
Dissulfeto de p-cloro-1,2-dibenzila (2o), F.M.:C₁₄H₁₆S₂ Cl₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,29-7,27 (m, 4H); 7,15-7,13 (m, 4H); 3,57 (s, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 134,60, 133,02, 130,11, 127,96, 43,16.



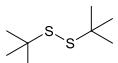
Dissulfeto de 1,2-difurfurila (2p), F.M.:C₁₀H₁₀O₂S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,40-7,38 (m, 2H); 6,34-6,32 (m, 2H); 6,22 (d, J = 3,2 Hz, 2H); 3,69 (s, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 149,46, 142,01, 111,85, 107,46, 35,99.



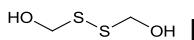
Dissulfeto de 1,2-dipropila (2q), F.M.:C₆H₁₂S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 4H); 1,46 (sext, J = 7,2, 4H); 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 41,26, 22,56, 13,12.



Dissulfeto de 1,2-dioctila (2r), F.M.:C₁₆H₃₂S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,65 (t, J = 8,0 Hz, 4H); 1,77-1,18 (m, 24H); 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 39,84, 32,14, 29,72, 29,38, 28,63, 28,28, 22,72, 14,10.



Dissulfeto de 1,2-diterbutila (2s), F.M.:C₈H₁₂S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,29 (s, 18H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 45,71, 30,51.



Dissulfeto de 1,2-diidroximetila (2t), F.M.:C₂H₆O₂S₂. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,64 (s, 2H), 4,32 (4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 64,81.

Referências Bibliográficas

1. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123.
2. (a) Handy, S. T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2938; (b) Leitner, W. *Green Chem.* **2007**, *9*, 923; (c) Horváth, I. T. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1024; (d) Giovanni, I.; Silke, H.; Dieter, L.; Burkhard, K. *Green Chem.* **2006**, *8*, 1051; (e) Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, *1*, 1.
3. Nelson, W. M. In *Green Solvents for Chemistry: Perspectives and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 2003.
4. (a) Gu, Y.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127. (b) Bakhrou, N.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3935. (c) Li, M.; Chen, C.; He, F.; Gu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 519. (d) Francos, J.; Cadierno, V. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1552. (e) Abbott, A. P.; Harris, R. C.; Ryder, K. S.; D'Agostino, C.; Gladden, L. F.; Mantle, M. D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 82.
5. (a) Capozzi, G.; Modena, G. *The Chemistry of the Thiol Group*, John & Sons: London, 1974. (b) Cremlyn, R. J. *An Introduction to Organosulfur Chemistry*, Wiley & Sons: New York, 1996.
6. Jocelyn, P. C. *Biochemistry of the Thiol Group*, American Press: New York, 1992.
7. Bardwell, J. C. A. *Mol. Microbiol.*, **1994**, *14*, 199.
8. Aust, S. D.; Svingen, B. A. *Free Radicals in Biology*, Academic Press: New York, 1982.
9. (a) Sies, H. *Oxidative Stress: Introductory Remarks*, Academic Press: London, 1985. (b) Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 1058.
10. Halliwell, B.; Hoult, J. R.; Blake, D. R. *FASEB J.*, **1988**, *2*, 2867.
11. (a) Pryor, W. A. *Free Radicals in Biology*, Academic Press: New York, 1976. (b) Armstrong, D.; Sohal, R. S.; Cutler, R. G.; Slater, T. F. *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease*, Raven Press: New York, 1984. (c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.*, **1987**, *36*, 3095.
12. McCord, J. M.; Fridovich I. J. *J. Biol. Chem.*, **1969**, *244*, 6049.
13. (a) Stadtman, T. C. *J. Biol. Chem.*, **1991**, *266*, 16257. (b) Paoletti, R.; Samuelsson, B. *Oxidative Processes and Antioxidants*, Raven Press: New York, 1994.
14. (a) Uemura, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, 1991, 757; (b) Oae, S. In *Organic Sulfur Chemistry*:

- Structure and Mechanism*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1991; (c) Cremlyn, R. J. In *An Introduction to Organosulfur Chemistry*; Wiley & Sons: New York, 1996; (d) Joshi, A. V.; Bhusare, S.; Baidossi, M.; Qafisheh, N.; Sasson, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3583; (e) Shaabani, A.; Tavasoli-Rad, F.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 571; (f) Ali, M. H.; McDermott, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6271; (g) Christoforou, A.; Nicolaou, G.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9211; (h) Raghavan, S.; Rajender, A.; Joseph, S. C.; Rasheed, M. A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1477; (i) Zhong, P.; Guo, M. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1825; (j) Misra, A. K.; Agnihotri, G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1079; (k) Alam, A.; Takaguchi, Y.; Tsuboi, S. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1329; (l) Liu, K. T.; Tong, Y. C. *Synthesis* **1978**, *669*; (m) Shah, S. T. A.; Khan, K. M.; Fecker, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6789; (n) Hirano, M.; Yakabe, S.; Fukami, M.; Morimoto, T. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2783.
15. (a) Salehi, P.; Farrokhi, A.; Gholizadeh, M. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2777; (b) Khazaei, A.; Zolfigol, M. A.; Rostami, A. *Synthesis* **2004**, *2959*; (c) Leino, R.; Lönnqvist, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8489; (d) Demir, A. S.; Igdir, A. C.; Mahasneh, A. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12399; (e) Shaabani, A.; Mirzaei, P.; Lee, D. G. *Catal. Lett.* **2004**, *97*, 119; (f) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3595; (g) Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7469; (h) Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7668; (i) Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 640; (j) Singh, D.; Galetto, F. Z.; Soares, L. C.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2661*.
16. (a) Randall, J. B.; Michael, A. B.; Evans-White, M. A.; Lamberti, G. A. *Environ. Toxicol. Chem.* **2005**, *24*, 87; (b) Ranke, J.; Stolte, S.; Störmann, J.; Arning, J.; Jastorff, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2183; (c) Wells, A. S.; Coombe, V. T. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 794; (d) Docherty, K. M.; Kulpa Jr., C. F. *Green Chem.* **2005**, *7*, 185.
17. (a) Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2571. (b) Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 133. (c) Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6772. (d) Perin, G.;

- Mello, L. G.; Radatz, C. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4354.
18. (a) Franklin, J. L.; Lumpkin, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1023. (b) Meyer, B. *Chem. Rev.*, **1976**, 76, 367.
19. Christoforou, A.; Nicolaou, G.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9211.
20. Wedemeyer, W. J.; Welker, J.; Narayan, M.; Scheraga, H. A. *Biochemistry*, **2000**, 39, 4207.
21. Sevier, C. S.; Kaiser, C. A. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* **2002**, 3, 836.
22. Andrade C. T.; Coutinho F. M. B.; Dias M. L.; Lucas E. F.; Oliveira C. M. F.; Tabak D. *Dicionário de Polímeros*, Rio de Janeiro, Interciênciia; 2001.
23. Mano, E. B.; Mendes L. C. *Introdução a Polímeros*, São Paulo, Blücher, 1999.
24. (a) Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7384. (b) Bergstrom, D. E.; Beal, P.; Jenson, J.; Lin, X. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5598. (c) Ranu, B. C.; Mandal, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5793. (d) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 161. (e) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 392.
25. (a) Hof, R. P.; Poelert, M. A.; Peper, N. C. M. ; Kellog, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 31. (b) Gibson, C. L. *Chem. Commun.* **1996**, 645. (c) Zielińska-Błajet, M.; Skarżevsky, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1992. (d) Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.; Doro, F.; Sanna, M. G.; Gladiali, S. *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 2957. (e) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 10413. (f) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis*, **2005**, 588. (h) Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality*, **2008**, 20, 839.
26. (a) Hoover, C. O. US3130149, **1964**. (b) Basu, B.; Satapathy, S.; Bhatnagar, A. K. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1993**, 35, 571. (c) Chatti, I.; Ghorbel, A.; Grange, P.; Colin, J. M. *Catal. Today*, **2002**, 75, 113.
27. (a) Riazi, M. R.; Nasimi, N.; Roomi, Y. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, 38, 4507. (b) Cerutti, M. L. M. N. “*Dessulfurização da Gasolina por Adsorção em Zeólitas “Y” Trocadas com Cobre.*” Tese de doutorado, **2007**, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, UFSC.

28. Processo PERCO:
http://www.chemicalproductsokc.com/product_data/PERCObrochure.pdf - Página acessada em 01 de novembro de 2011.
29. (a) McBride, J. A.; Carney, S. C. US2503627, **1950**. (b) Kalinowski, M. L.; Schnaith, R. F. US2768885, **1956**. (c) McNeill, E.; Boyle, R. I. US2759873, **1956**. (d) Grutsch, J. F.; McGee, E. A.; Mallatt, R. C. US3305479, **1967**.
30. (a) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science*, **1973**, 179, 588. (c) Forstrom, J. W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. *Biochemistry*, **1978**, 17, 2639.
31. (a) Flohé, L. *Glutathione: Chemical, Biochemical, Medical Aspects*, John Wiley & Sons, New York, 1989. (b) Böck, A. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry: Selenium Proteins Containing Selenocysteine*, John Wiley & Sons, Chichester, 1994.
32. (a) Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel A.; *Eur. J. Biochem.* **1983**, 133, 51. (b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3241. (c) Ursini, F.; Maiorino, M.; Brigelius-Flohé, R.; Aumann, K. D.; Roveri, A.; Schomburg, D.; Flohé, L. *Methods Enzymol.* **1995**, 252, 38. (d) Nascimento, V. Detty, M. Braga, A. J. *American Society*. **2011**, A.
33. (a) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (b) Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4742. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (d) Nascimento, V. "Atividade de Selenotos e Selenóxidos como Miméticos da Enzima Glutatona Peroxidase: Revisão do Ciclo Catalítico." Dissertação de Mestrado, **2011**, Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC.
34. Wendel, A. *Method Enzymol.* **1981**, 77, 325.
35. (a) Sudati, J. H. "Toxicologia e Farmacologia In Vitro de Novos Compostos Orgânicos de Selênio e Telúrio com Atividade Tipo Tiol Peroxidase." Dissertação de Mestrado, **2009**, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, UFSM. (b) Souza, A. C. G. "Efeito Antioxidante de uma Nova Classe de Compostos Teluroacetilenos: Estudos In Vitro e In Vivo." Dissertação de Mestrado, **2010**, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, UFSM. (c) Ineu, R. P. "Atividade Antioxidante do E-1,1-Metiltioselenofenil-2-Pirrolidinona-Hepteno: Um Composto Orgânico de Selênio com Baixa Toxicidade." Dissertação de Mestrado, **2007**, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, UFSM.

36. (a) Evans, B. J.; Doi, J. T.; Musker, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2337. (b) Kesavan, V.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J. -P. *Synthesis*, **2000**, 223. (c) Ravikumar, K. S.; Kevasan, V.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J. -P. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 184. (d) Karami, B.; Montazerozohori, M.; Moghadam, M.; Habibi, M. H.; Niknam, K. *Turk. J. Chem.* **2005**, *29*, 539. (e) Regino, C. A. S.; Richardson, D. E. *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, *360*, 3971. (f) Kirihsara, M.; Asai, Y.; Ogawa, S.; Noguchi, T.; Hatano, A.; Hirai, Y. *Synthesis*, **2007**, 3286.
37. (a) Naderi, M.; Sardarian, A.; Vessal, M. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 611. (b) Noureldin, N. A.; Caldewell, M.; Hendry, J.; Lee, D. G. *Synthesis*, **1998**, 1587. (c) Shaabani, A.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5833. (d) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3595. (e) Shaabani, A.; Tavasoli-Rad F.; Lee, D. G. *Synth. Commun.* **2005**, *34*, 571.
38. (a) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Parham, H.; Sardarian, A.; Toofan, J. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 717. (b) Salehi, P.; Farrokhi, A.; Gholizadeh, M. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2777. (c) Patel, S.; Mishra, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1371. (d) Tajbakhsh, M.; Hosseinzadeh, R.; Shakoori, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1889. (e) Ghammamy, S. Tajbakhsh, M. *J. Sulfur Chem.*, **2005**, *26*, 145.
39. (a) Schaeffer, J. R.; Goodhue, C. T.; Risle, H. A.; Stevens, R. E. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 392. (b) Christensen, L. W.; Heacock, D. J. *Synthesis*, **1978**, 50. (c) Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Synthesis*, **1980**, 32. (d) De Leeuw, D. L.; Musker, W. K.; Doi, J. T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4860. (e) Wu, X.; Rieke, R. D., Zhu, L. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 191. (f) Ali, M. H.; McDermott, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6271.
40. (a) Wallace, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2018. (b) Lowe, O. G. US3954800, **1976**. (c) Aida, T.; Akasaka, T.; Furukawa, N.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 1441. (d) Hirano, M.; Yakabe, S.; Monobe, H.; Morimoto, T. *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 472. (e) Karimi, B.; Zareyee, D. *Synlett*, **2002**, 346.
41. (a) Ramadas, K.; Srinivasan, N. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 227. (b) Hashemi, M. M.; Rahimi, A.; Jaber-Karimi, Z. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 485.
42. McKillop, A.; Koyunçu, D.; Krief, A.; Dumont, W.; Renier, P.; Trabelsi, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5007.
43. Pryor, W. A.; Church, D. F.; Govindan, C. K., Crank, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 156.
44. Leino, R.; Lönnqvist, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8489.

45. (a) Demir, A. S.; Igdir, A. C.; Mahasneh, A. S. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12399. (b) Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E.; Adibi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8666. (c) Akdag, A.; Webb, T.; Worley, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3509. (d) Christoforou, A.; Georgia Nicolaou, G.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9211. (e) Ghorbani-Choghamarani, A.; Nikoorazm, M.; Goudarziafshar, H.; Tahmasbi, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 1388. (f) Banfield, S. C.; Omori, A. T.; Leisch, H.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4989.
46. (a) Freeman, F.; Angeletakis, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4039. (b) Iranpoor, N.; Mohajer, D.; Rezaeifard, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 19, 3811.
47. (a) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; ten Brink, G. -J.; Dijksman, A. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 774. (b) Skibida, I. P.; Sakharov, A. M. *Catal. Today*, **1996**, 27, 187.
48. Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press: New York, 1991.
49. Cavallini, D.; De Marko, C.; Dupre, S. *Arch. Biochem. Biophys.* **1968**, 124, 18.
50. Bagiyan, G. A.; Koroleva, I. K.; Soroka, N. V.; Ufimtsev, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 1135.
51. Wallace, T. J.; Schriesheim, A.; Bartok, W. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1311.
52. (a) Xan, J.; Wilson, E. A.; Roberts, L. D.; Norton, N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63, 1139. (b) Cullius, C. F.; Hopton, J. D.; Trimm, D. L. *J. Appl. Chem.*, 1968, 18, 330.
53. Tasadaque, S.; Shah,A.; Khan, K. M.; Fecker, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6789.
54. Ruano, J. L. G.; Parra, A.; Alemán, J. *Green Chem.* **2008**, 10, 706.
55. Joshi, A. V.; Bhusare, S.; Baidossi, M.; Qafisheh, N.; Sasson, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3583.
56. Sainte-Marie, L.; Guibé-Jampel, E.; Michel Therisod, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9661.
57. Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7668.
58. Ozen, R.; Aydin, F. *Monatsh. Chem.* **2006**, 137, 307.
59. Holliday, R. H.; Jong, B. Y. M.; Kolis, W. J. *J. Supercrit. Fluids*, **1998**, 12, 255.
60. Hayashi, M.; Okunaga, K.; Nishida, S.; Kawamura, K.; Eda, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6734.

61. Basu, B.; Satapathy, A.; Bhutnagar, A. K. *Catal. Rev.* **1993**, *35*, 571. (b) Tyapochkin, E. M.; Kozliak, E. I. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *242*, 1.
62. (a) Frame, R. R. US4121997, **1978**. (b) Carlson, D. H. J. US4098681, **1978**. (c) Das, G.; Sain, B.; Kumar, S.; Garg, M. O.; Dhar, M. *Catal. Today*, **2009**, *141*, 152. (d) Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Sain, B. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 6674.
63. (a) Thibault-Starzyk, F.; Puymbroeck, M. V.; Parton, R. F.; Jacobs, P. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *109*, 75. (b) Coifini, I.; Bedioui, F.; Zagal, J. H.; Adamo, C. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *376*, 690. (c) Hassaneim, M.; El-Hamshary, H.; Salahuddin, N.; Abu-El-Fotoh, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, *234*, 45. (d) Nemykin, V. N.; Polshyna, A. E.; Borsenkova, S. A.; Strelko, V. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *264*, 103.
64. Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Bir Sain, B. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 6674.
65. Iranpoor, N.; Zaynizadeh, B. *Synthesis*, **1999**, *49*.
66. Walters, M. A.; Chaparro, J.; Siddiqui, T.; Williams, F.; Ulku, C.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, *359*, 3996.
67. Dhakshinamoorthy, A.; Alvaro, M.; Garcia, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6476.
68. (a) Palanca, P.; Picher, T.; Sanz, V.; Gomez-Romero, P.; Llopis, E.; Doménech, A.; Cervilla, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *531*. (b) Sanz, V.; Picher, T.; Palanca, P.; Llopis, E.; Ramirez, J. A.; Beltran, D.; Cervilla, A. *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 3113.
69. (a) Berg, J. M.; Holm, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 917. (b) Berg, J. M.; Holm, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 925.
70. Corma, V.; Fornés, V.; Rey, F.; Cervilla, A.; Llopis, E.; Ribera, A. *J. Catal.*, **1995**, *152*, 237.
71. (a) Uauy, R.; Olivares, M.; Gonzalez, M. *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *67*, 952S. (b) Gamez, P.; Aubel, P. G.; Driessens, W. L.; Reedijk, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 376.
72. (a) Khan, M. F.; Sorenson, J. R. J. *J. Inorg. Biochem.* **1991**, *41*, 221. (b) Kachur, A. V.; Koch, C. J.; Biaglow, J. E. *Free Rad. Res.* **1999**, *31*, 23. (c) Cecconi, I.; Scaloni, A.; Rastelli, G.; Moroni, M.; Vilardo, P. G.; Costantino, L.; Cappiello, M.; Garland, D.; Carper, D.; Petrush, J. M.; Del Corso, A.; Mura, U. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 42017. (d) Ueno, Y.; Tachi, Y.; Itoh, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12428. (e) Winterbourn, C. C.; Peskin, A. V.; Parsons-Mair, H. N. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 1906. (f) Rigo, A.; Corazza, A.; Paolo, M. L.; Rossetto, M.; Ugolini, R.; Scarpa, M. J. *Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1495.

73. Choi, J.; Yoon, N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3266.
74. (a) Oae, S.; Fukushima, D.; Kym, Y. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 407. (b) Cornélis, A.; Depaye, N.; Gerstamans, A.; Laszalo, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3103. (c) Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1593.
75. (a) Askew, S. C.; Barnett, D. J.; McAninly, J.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1995**, 741. (b) Dick, A. P.; Swift, H. R.; Williams, D. L. H.; Butler, A. R.; Al-Sa'doni, H. H.; Cox, B. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 481.
76. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 367.
77. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1179.
78. (a) Yeh, Y. -H.; Yeh, M. -S.; Lee, Y. -P.; Yeh, C. -S. *Chem. Lett.* **1998**, 1183. (b) Yeh, M. S.; Yang, Y. -S.; Lee, Y. -P.; Lee, H. -F.; Yeh, Y. -H.; Yeh, C. -S. *J. Phys. Chem. B*, **1999**, *103*, 799.
79. Chen, T. -Y.; Chen, S. -F.; Sheu, H. -S.; Yeh, C. -S. *J. Phys. Chem. B*, **2002**, *106*, 9717.
80. Saxena, A.; Kumar, A.; Mozumdar, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *269*, 35.
81. (a) Tundo, P.; Perosa, A.; Zecchini, F. *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction*, John Wiley & Sons: New Jersey, 2007. (b) Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hamefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (c) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova*, **2003**, *126*, 123.
82. (a) Sheldon, R. A. *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267. (b) Andrade, C. K. Z.; Alves, L. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195. (c) Brummond, K. M.; Wach, C. K. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 89.
83. (a) Earle, M. J.; Esperanca, J.; Gilea, M. A.; Lopes, J. N. C.; Rebelo, L. P. N.; Magee, J. W.; Seddon, K. R.; Widgren, J. A. *Nature*, **2006**, *439*, 831. (b) Wasserscheid, P. *Nature*, **2006**, *439*, 797.
84. Smiglak, M.; Reichert, M. W.; Holbrey, J. D.; Wilkes, J. S.; Sun, L.; Thrasher, J. S.; Kirichenko, K.; Singh, S.; Katritzky, A. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2006**, 2554.
85. Chauhan, S. M. S.; Kumar, A.; Srinivas, K. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2348.
86. Hajipour, A. R.; Mostafavi, M.; Ruoho, A. E. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2009**, *184*, 1920.
87. Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 640.

88. Pagliaro, M.; Rossi, M. Em *The Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*; Clark, J. H., Kraus, G. A., Eds.; RSC Green Chemistry Series: Cambridge, 2008.
89. Dáz-Álvarez, A. E.; Francos, J.; Lastra-Barreira, B.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6208.
90. Wolson, A.; Dlugy, C.; Shotland, Y. *Environ. Chem. Lett.* **2007**, 5, 67.
91. Zheng, Y.; Chen, X.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5253.
92. Wolson, A.; Dlugy, C. *Chem. Pap.* **2007**, 61, 228.
93. Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2007.
94. He, F.; Li, P.; Gu, Y.; Li, G. *Green Chem.* **2009**, 11, 1767.
95. Narsaiah, A. V.; Nagaiah, B. *Asian J. Chem.* **2010**, 22, 8099.
96. Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4132.
97. Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4354.

Capítulo 4

Espectros Seleccionados

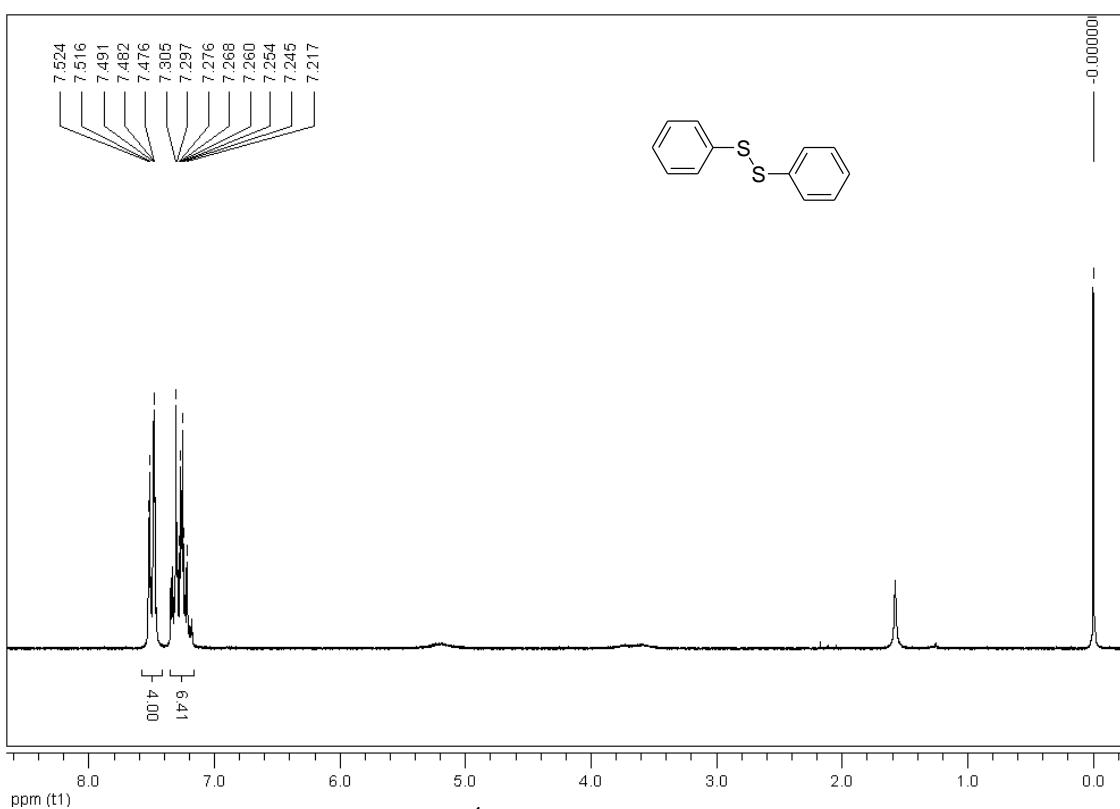


Figura 6. Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 200 MHz

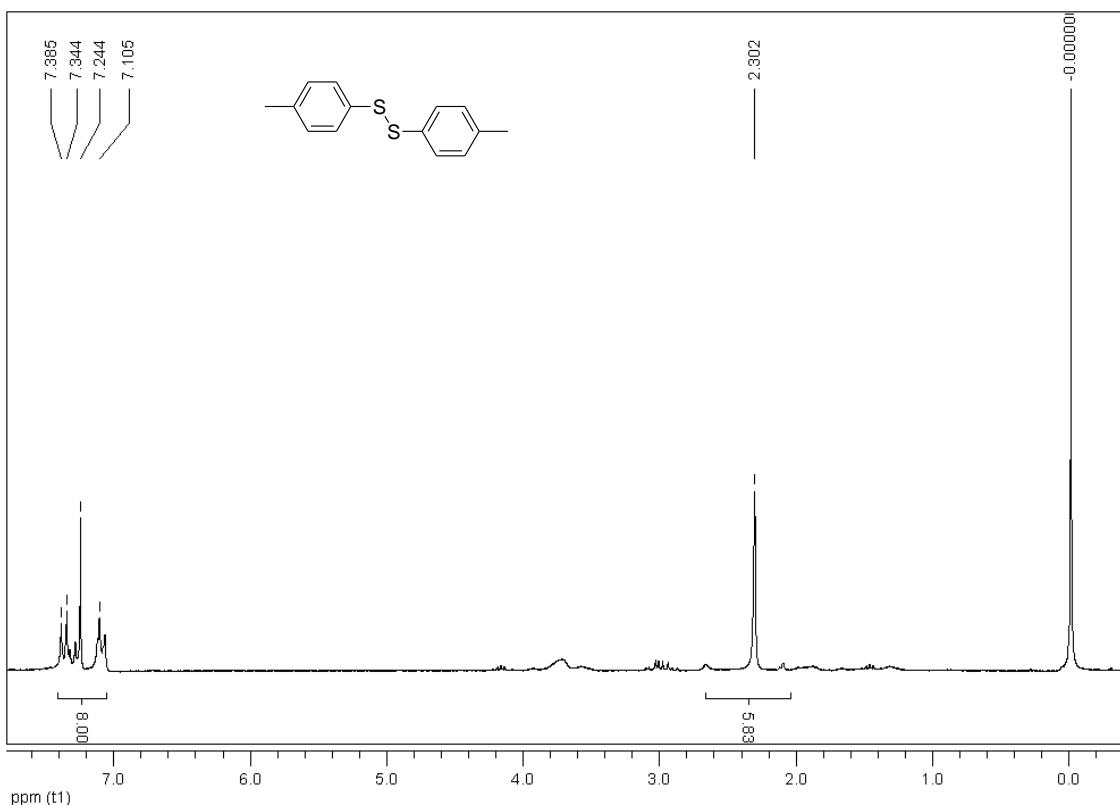


Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 200 MHz

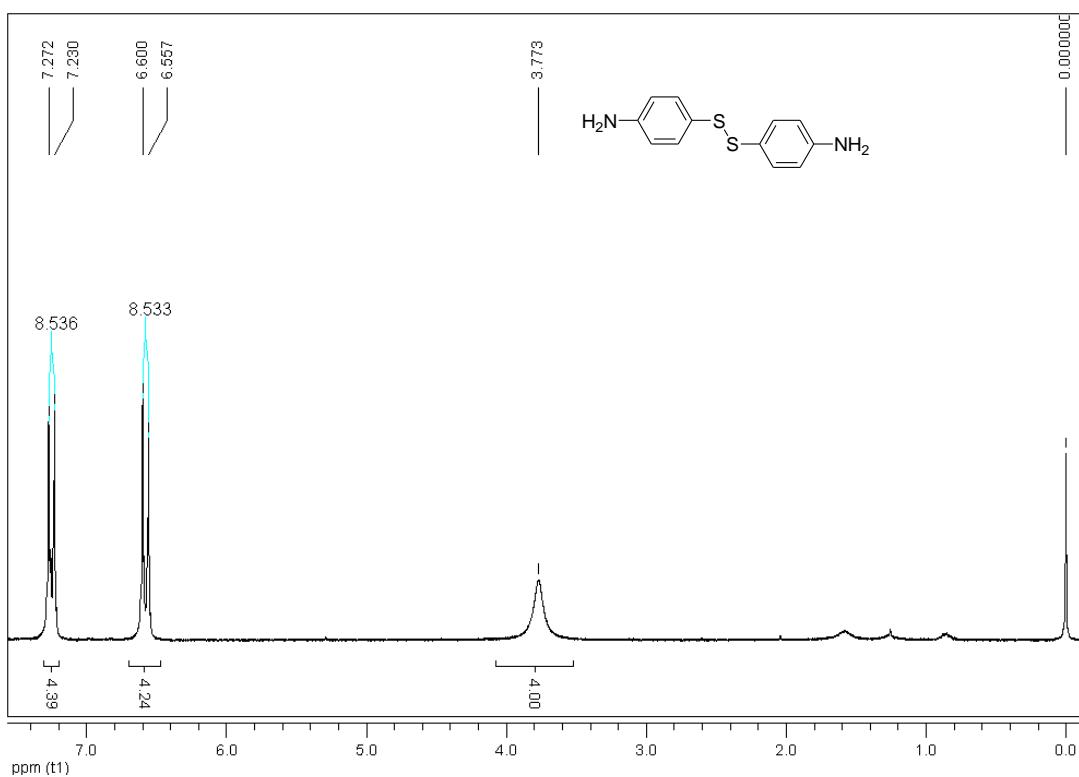


Figura 8. Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 a 200 MHz

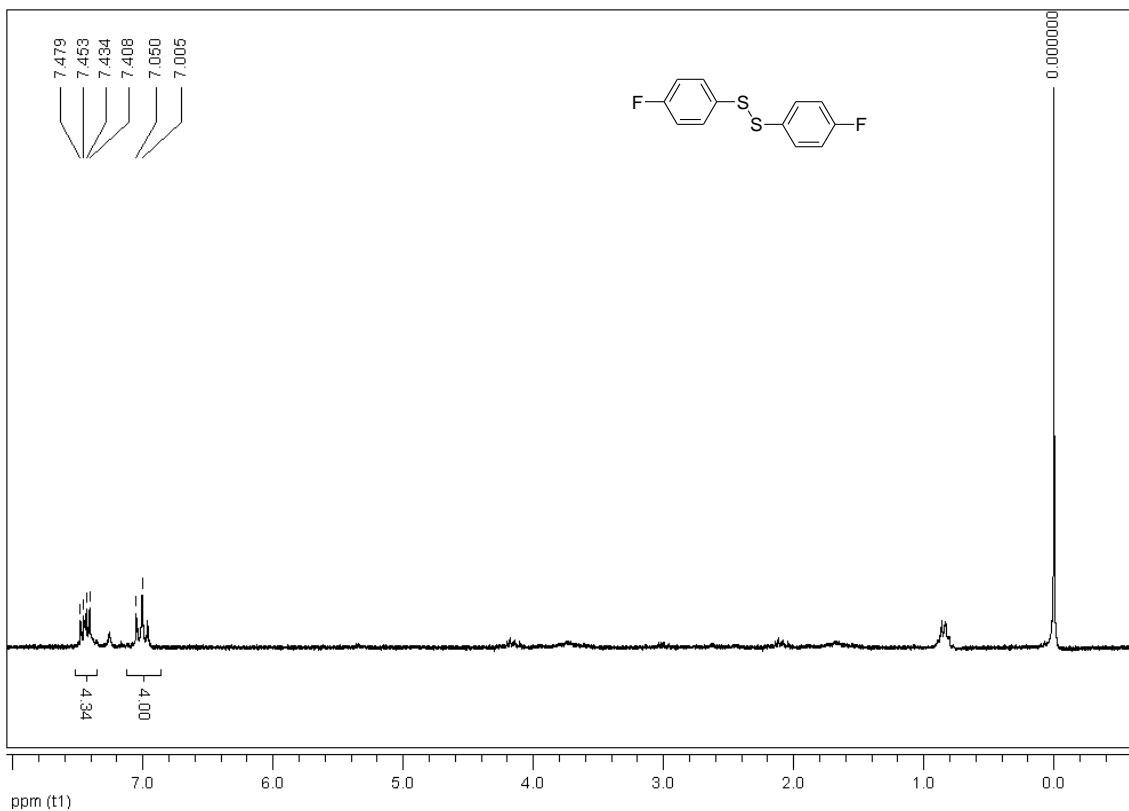


Figura 9. Espectro de RMN ^1H do composto **2j** em CDCl_3 a 200 MHz

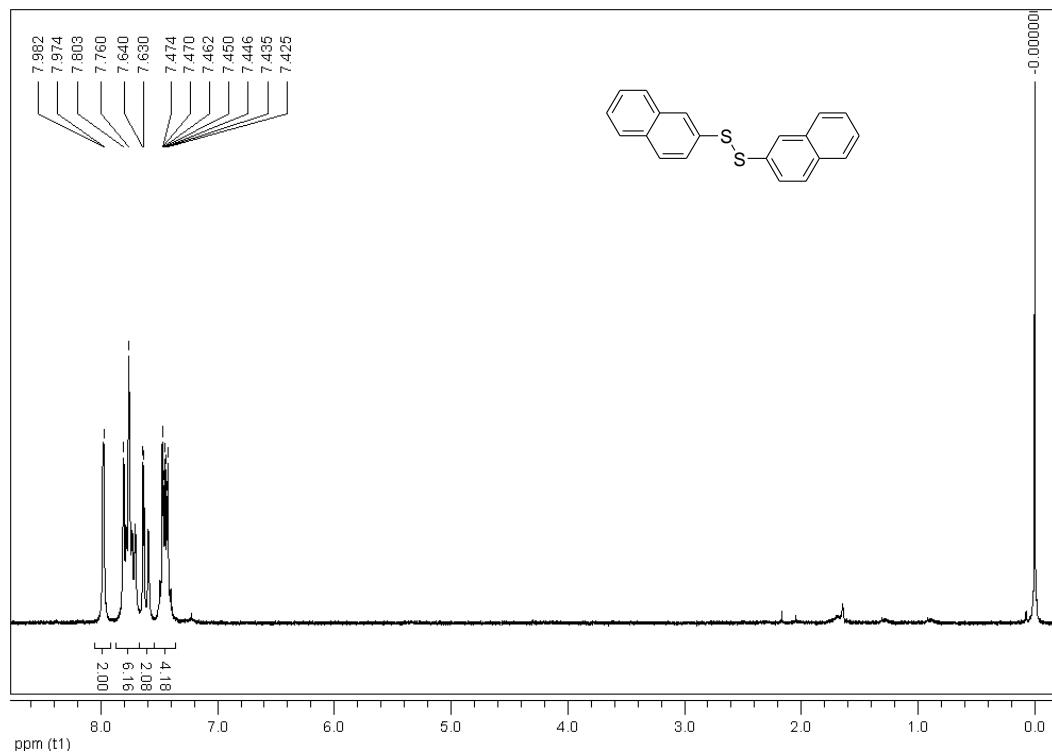


Figura 10. Espectro de RMN ^1H do composto **2I** em CDCl_3 a 200 MHz

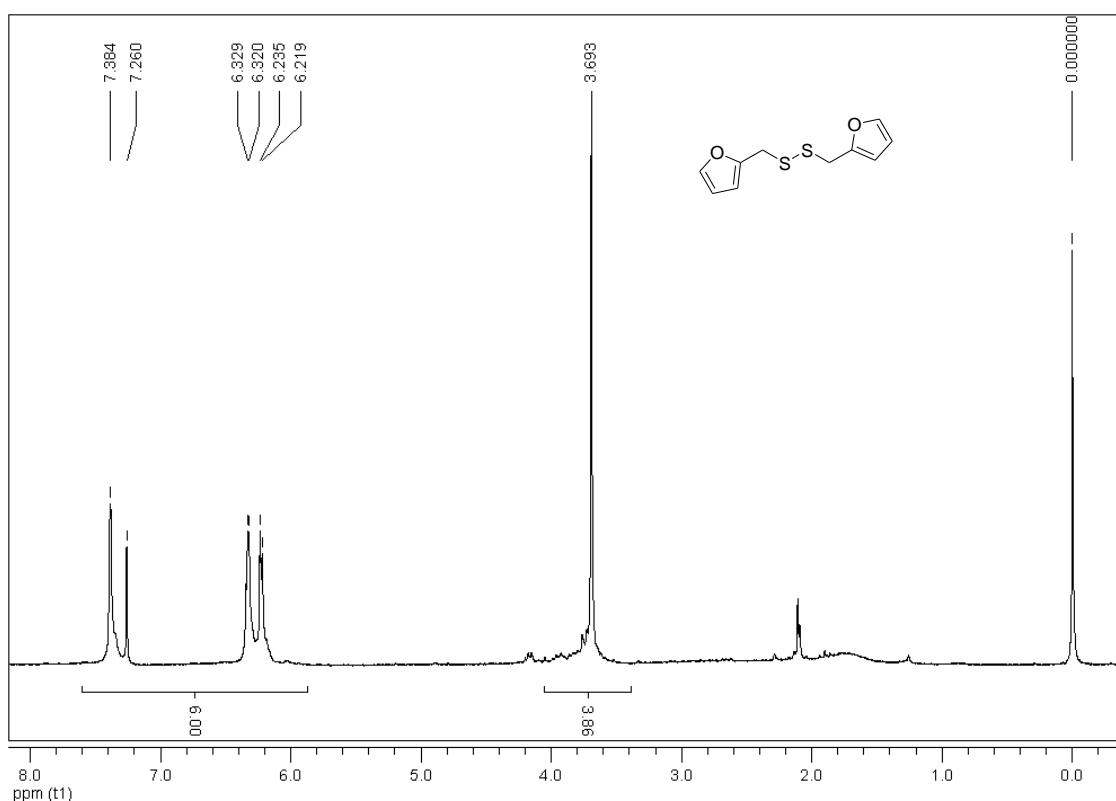


Figura 11. Espectro de RMN ^1H do composto **2p** em CDCl_3 a 200 MHz

