

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**Síntese de (Z)-Tioeninos Utilizando Solventes  
Recicláveis**

MARAISA SACHINI

Pelotas, Fevereiro de 2011.

Maraisa Sachini

## **Síntese de (Z)-Tioeninos Utilizando Solventes Recicláveis**

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

Orientador: Prof Dr. Gelson Perin

Pelotas, Fevereiro de 2011.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “**Síntese de (Z)-Tioeninos Utilizando Solventes Recicláveis**”, de autoria de Maraisa Sachini.

**Banca Examinadora:**

.....  
Prof. Dr. Gelson Perin – Orientador – UFPel

.....  
Prof. Dr. Gilson Zeni – UFSM

.....  
Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPel

Aos meus pais, Lorimar e Idevânia,  
às minhas irmãs Iomara e Taiola pela força,  
incentivo, amor, amizade, compreensão e paciência.  
Sempre o meu eterno agradecimento pelos esforços  
para que eu pudesse concluir os meus estudos.

Ao meu orientador Perin, um  
agradecimento especial pela  
oportunidade e ensinamentos.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por me permitir chegar até aqui.

Ao Professor Gelson Perin, meu agradecimento pela orientação, paciência, ensinamentos e pela oportunidade concedida.

Ao Professor Diego da Silva Alves pelos ensinamentos, dedicação e pelo apoio a mim dispensado.

Ao Professor Eder Lenardão, e a prof. Raquel Guimarães Jacob pela orientação e ensinamentos.

Ao Samuel pela amizade, ensinamentos e auxílio nas análises realizadas na UFSM, Santa Maria.

À Catia, Eliete, Janaina, Carol e Matheus pela eterna amizade, companheirismo, conversas e apoio durante estes seis anos que nos conhecemos.

À Renata, Frã, Duda, Lidi, Natália, Edi e Katiucia por toda amizade e companheirismo.

A todos os demais colegas de laboratório pela ajuda e cooperação.

Aos os meus colegas de mestrado pelo apoio, amizade e companheirismo durante as longas tardes de estudo, nesses dois anos que convivemos juntos.

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

À CAPES e o CNPq pelas bolsas de mestrado.

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

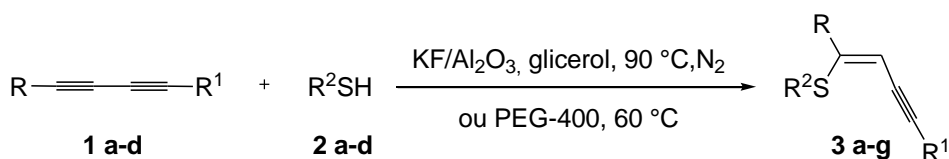
## RESUMO

Título: **Síntese de (Z)-Tioeninos Utilizando Solventes Recicláveis**

Autor: Maraisa Sachini

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho, PEG-400 e glicerol foram utilizados como solventes recicláveis para a síntese de vários organiltioeninos em bons rendimentos de 39 a 98% e alta seletividade. Este método simples e geral, envolve a adição de tióis a 1,4-diorganil-1,3-butadienos, utilizando o suporte sólido KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como catalisador e fornece os sulfetos vinílicos preferencialmente com configuração Z (Esquema 1). O sistema catalítico pode ser reutilizado por até três vezes sem tratamento prévio e perda significativa de rendimento.



**3a** R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **3b** R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**3c** R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = <sup>s</sup>C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **3d** R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**3e** R = R<sup>1</sup> = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **3f** R = R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
**3g** R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

### Esquema 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, Fevereiro de 2011.

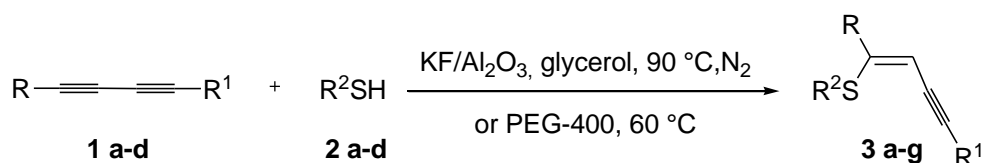
## ABSTRACT

Title: **Synthesis of (Z)-Thioenynes Using Recyclable Solvent**

Author: Maraisa Sachini

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In this work, PEG-400 and glycerol were successfully used as recyclable solvents for the synthesis of several organylthioenynes in good to excellent yields 39 to 98% and high selectivity. This easy, general and simple method, consists in the addition of thiols to 1,4-diorganyl-1,3-butadiynes, using solid supported catalyst  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ , furnishes the corresponding vinyl sulfides preferentially with Z configuration (Scheme 1). The catalytic system can be reused up to three times without previous treatment with comparable activity.



**3a** R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **3b** R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**3c** R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = <sup>s</sup>C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **3d** R = R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**3e** R = R<sup>1</sup> = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **3f** R = R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
**3g** R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, February, 2011



## ÍNDICE

Agradecimentos .....	vi
Resumo .....	vii
Abstract .....	viii
Índice de Tabelas .....	xi
Índice de Figuras.....	xii
Lista de Siglas, Abreviaturas .....	xiii
Introdução e Objetivos .....	1
 CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	 4
1.1 SULFETOS VINÍLICOS.....	5
1.1.1. Ocorrência Natural e síntese de sulfetos vinílicos .....	5
1.1.2. Organiltioeninos .....	12
1.1.2.1. Síntese de Tioeninos.....	14
1.2. QUÍMICA LIMPA .....	19
1.2.1. KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> em Síntese Orgânica.....	20
1.2.2. Solventes Verdes.....	22
1.2.2.1. Polietileno glicol.....	23
1.2.2.2. Glicerina .....	25
1.2.3. Trabalhos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa.....	28
1.2.3.1. Oxidação de tióis a dissulfetos.....	28
1.2.3.2. Proteção de grupos carbonílicos.....	29
1.2.3.3. Síntese de Organocalcogênios.....	31
 CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	 36
2.1. Preparação do catalisador.....	37
2.2. Preparação de 1,4-diorganil-1,3-butadiinos simétricos e não-simétricos. .	37
2.2.1 Preparação de 1,4-diorganil-1,3-butadiinos simétricos.....	37
2.2.2. Preparação de 1,4-diorganil-1,3-butadiinos não-simétricos .....	38
2.3. Síntese de (Z)-Organiltioeninos.....	39
2.3.1. Otimização das condições reacionais através da reação do 1,4-difenil-1,3-butadiino <b>1a</b> com benzenotiol <b>2a</b> .....	39

2.3.2. Sistematização da reação de síntese dos (Z)-organiltioeninos utilizando KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (50%) e PEG ou glicerina como solventes .....	44
2.3.3. Reutilização do meio reacional KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /solvente .....	53
CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES .....	54
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL .....	56
3.1. Materiais e Métodos .....	57
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	57
3.1.2. Espectroscopia de Massas.....	57
3.1.3. Reator de micro-ondas.....	57
3.1.4. Rota-evaporadores .....	57
3.1.5. Bomba de Alto-vácuo .....	58
3.1.6. Solventes e reagentes.....	58
3.2. Procedimentos Experimentais.....	58
3.2.1. Procedimento Geral para a Preparação do Suporte Sólido KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (50%).....	58
3.2.2. Procedimento Geral para a Preparação de 1,3-Butadiinos Simétricos ..	59
3.2.3. Procedimento Geral para a Preparação de 1,3-Butadiinos Não-Simétricos .....	59
3.2.3.1. Preparação de Bromoacetilenos .....	59
3.2.3.2. Preparação de Álcoois Diacetilênicos pelo Acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz .....	59
3.2.4. Procedimento para a síntese dos 1,4-difenil-2-(feniltiol)but-1-en-3-inos <b>3a</b> sob irradiação de micro-ondas .....	60
3.2.5. Procedimento Geral para a Preparação Dos Tiobutenoínos .....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	61
CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS .....	65

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Síntese de butadiinos simétricos e não-simétricos.....	39
<b>Tabela 2:</b> Otimização da Síntese do tiobut-1-en-3-ino <b>3a</b> .....	40
<b>Tabela 3:</b> Obtenção de tioeninos sob irradiação de micro-ondas .....	43
<b>Tabela 4:</b> Hidrotiolação de butadiinos utilizando KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> e PEG ou glicerol.....	45
<b>Tabela 5:</b> Dados espectrais de <sup>1</sup> H RMN e EM dos organiltioeninos sintetizados.....	51
<b>Tabela 6:</b> Reutilização do sistema solvente/catalisador na reação de <b>1a</b> com <b>2a</b> .....	53

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura de alguns fármacos que possuem um átomo de enxofre em sua estrutura. ....	5
<b>Figura 2:</b> Estrutura do antibiótico Griseoviridina <b>8</b> .....	6
<b>Figura 3:</b> Estrutura do antibiótico Benziltioacrilidona <b>9</b> .....	6
<b>Figura 4:</b> Mecanismo proposto para explicar o efeito de aceleração provocado pela hidroxila dos alquinos.. ....	8
<b>Figura 5:</b> Estrutura de eninos encontrados em diversos organismos vivos.....	13
<b>Figura 6:</b> Estrutura do medicamento anticancerígeno Mylotarg <sup>®</sup> ... ..	13
<b>Figura 7:</b> Estados de transição gerados durante a reação de hidrotiolacção de diinos.....	18
<b>Figura 8:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 200 MHz .....	43
<b>Figura 9:</b> Espectro de Massas do composto <b>3a</b> ... ..	44
<b>Figura 10:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3g</b> em CDCl <sub>3</sub> a 200 MHz.....	47
<b>Figura 11:</b> Espectro de Massas do composto <b>3g</b> .. ..	48
<b>Figura 12:</b> Espectro de NOESY do composto <b>3g</b> .....	49
<b>Figura 13:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto <b>3e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 200 MHz.. ..	50

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>EM</b>	Espectrometria de massas
<b>MO</b>	Micro-ondas
<b>M/Z</b>	Razão Massa/Carga
<b>NOESY</b>	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
<b>PEG-400</b>	Polietileno glicol – 400
<b>PPM</b>	Partes por Milhão
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
<b>THP</b>	Tetraidropirano
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>TMEDA</b>	Tetrametiletenodiamina
<b>VOCs</b>	Solventes Orgânicos Voláteis

## **Introdução e Objetivos**

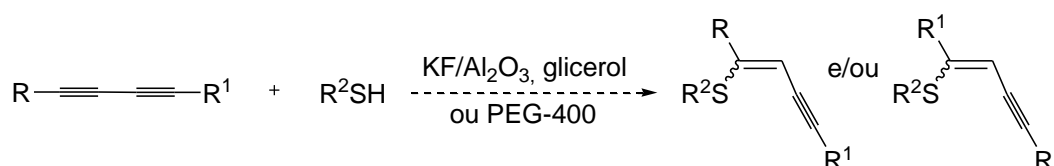
Substâncias orgânicas com a presença de um átomo de enxofre em sua estrutura, têm sido amplamente estudadas por constituírem importantes auxiliares em seqüências sintéticas, bem como pelas suas propriedades biológicas interessantes: anti-inflamatórias, anti-úlceras, anti-psicóticas, dentre outras. Muitos desses compostos exibem propriedades biológicas ou constituem unidades pertencentes a estruturas altamente complexas de produtos naturais.<sup>1,2</sup>

Nesta linha, os sulfetos vinílicos, originalmente de ocorrência natural, têm recebido grande atenção pela diversidade de metodologias sintéticas descritas na literatura envolvendo a sua síntese, e também pela aplicação biológica dos mesmos.<sup>3-6</sup> O método mais comum para a preparação desses compostos, envolve a adição de tióis ou o respectivo ânion tiolato a alquinos terminais ou internos, sob condições radicalares ou nucleofílicas. Estes métodos geralmente apresentam alguns inconvenientes, como o uso de solventes orgânicos tóxicos, de catalisadores metálicos de transição ou de quantidades estequiométricas de bases.<sup>7</sup>

Os tioeninos tratam-se de uma classe especial de sulfetos vinílicos, que possuem uma ligação tripla conjugada a unidade vinílica. Têm grande utilidade em síntese orgânica principalmente por serem precursores de compostos enodinos e de outras olefinas funcionalizadas, que fazem parte de estruturas bastante complexas de produtos naturais.<sup>8,9</sup> Apesar da síntese de eninos ter sido um tema de interesse nos últimos 20 anos, o número de metodologias para a síntese destes compostos ainda é bastante limitada.<sup>7,10</sup>

Por outro lado, o nosso grupo de pesquisa tem descrito nos últimos anos, trabalhos baseados na obtenção de compostos organocalcogênios e estudado a utilização de produtos de fontes renováveis de energia, bem como recicláveis e biodegradáveis em síntese orgânica, com base nos princípios da química verde e na química sustentável.<sup>11</sup> Nesta linha, o uso do PEG e glicerol como meio reacional tem sido tema de muitos de nossos trabalhos. O polietileno glicol (PEG-400) é um polímero líquido de baixo custo, não tóxico, termicamente estável e recuperável, que pode ser usado tanto como solvente ou como suporte para várias transformações orgânicas.<sup>12,13</sup> De maneira semelhante, o glicerol, por se tratar de um composto biodegradável, de baixa toxicidade, reciclável e que pode ser obtido de fonte renovável, está sendo considerado uma alternativa promissora em substituição ao uso de solventes orgânicos voláteis.<sup>14</sup>

Portanto, baseados nos princípios da Química Verde, o objetivo deste trabalho é desenvolver uma nova metodologia mais limpa e eficiente para a síntese de tioeninos, utilizando o suporte sólido  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  como catalisador e solventes verdes não tóxicos e recicláveis, como o PEG-400 e a glicerina, conforme descrito no Esquema 1 abaixo. Testar as reações tanto a temperatura ambiente, como com aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas (MO), e sistematizar a metodologia desenvolvida através da utilização de outros tióis bem como outros diinos simétricos e não-simétricos. Além disto, realizar o estudo de reciclagem e reutilização deste meio reacional (solvente/ $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ).



**Esquema 2**



# **Capítulo 1**

## ***Revisão Bibliográfica***

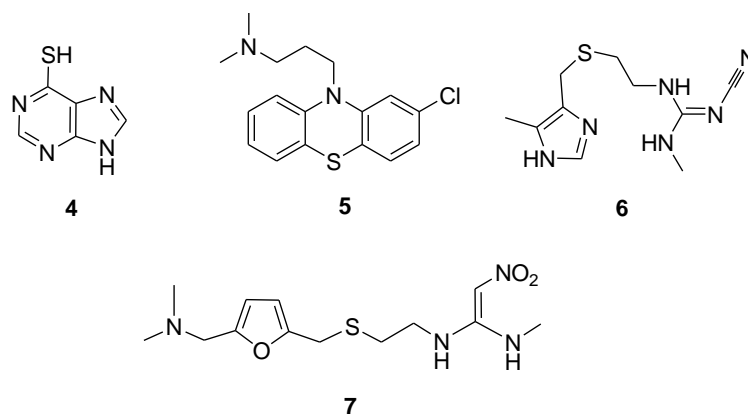
## 1.1. SULFETOS VINÍLICOS

Diversas metodologias foram desenvolvidas ao longo dos anos visando à obtenção de sulfetos vinílicos devido à importância dessa classe de compostos. A reação de hidrotiolação de alcinos é a base de muitas dessas metodologias, que envolvem diferentes condições reacionais.

Devido à estreita relação com o nosso trabalho, neste capítulo será tratado tanto da ocorrência natural, aplicabilidade, e síntese desses compostos, revisando de maneira sucinta alguns métodos descritos para a preparação de sulfetos vinílicos e de organiltioeninos, obtidos *via* reações de acoplamento, ou adição de tióis ou dissulfetos a alcinos. Um breve relato sobre Química Limpa, com enfoque no uso do suporte sólido  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  e de solventes verdes como polietileno glicol e glicerol, também serão abordados.

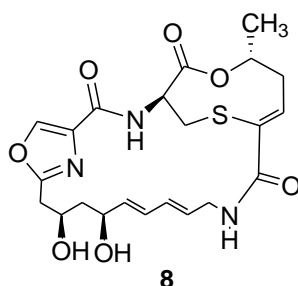
### 1.1.1. Ocorrência Natural e Síntese de Sulfetos Vinílicos

Compostos contendo ligações C-S em sua estrutura estão presentes em muitos produtos farmacêuticos importantes, tais como a 6-mercaptapurina **4**, uma tiopurina utilizada no tratamento de doenças inflamatórias crônicas; a torazina **5**, um anti-psicótico também pelo nome de clorpromazina; a cimetidina **6**, comercialmente conhecida como Tagamet e utilizada no tratamento de úlcera; e a ranitidina **7**, utilizada em tratamentos de doenças da pele e úlcera (Figura 1).<sup>1</sup>



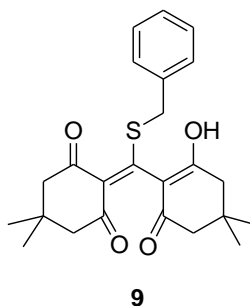
**Figura 1.** Estrutura de alguns fármacos que possuem um átomo de enxofre em sua estrutura.

Outros compostos de interesse biológico ou industrial relevantes são os sulfetos vinílicos. Estes podem ser de ocorrência natural, como a Griseoviridina **8** (Figura 2), uma lactona macrocíclica isolada da bactéria do solo *Streptomyces graminofaciens*, que possui atividade antibiótica e antifúngica para diversos fungos e bactérias patogênicas.<sup>2</sup>



**Figura 2.** Estrutura do antibiótico Griseoviridina **8**.

A Benziltioacrilidona **9**, outro exemplo de sulfeto vinílico natural, é um pigmento amarelo extraído de uma esponja marinha da espécie *Crella spinulata*, encontrada na Grande Barreira de Corais, no norte da Austrália. Ela atua como protetor contra os efeitos nocivos causados pela exposição da esponja aos raios ultra violeta.<sup>4,5</sup>



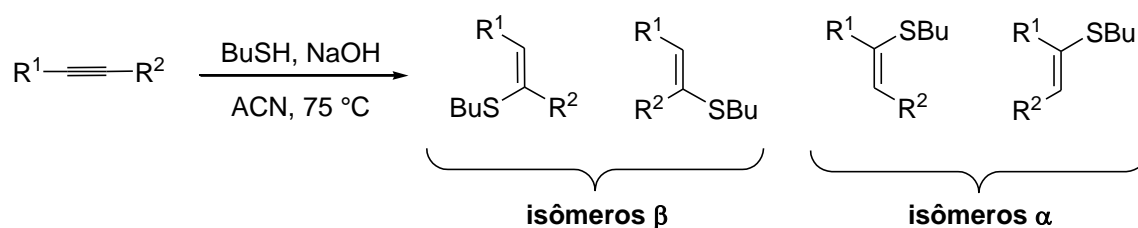
**Figura 3.** Estrutura do antibiótico Benziltioacrilidona **9**.

Além de possuírem propriedades biológicas interessantes, os sulfetos vinílicos têm uma grande importância na química, uma vez que podem servir como uma ferramenta bastante útil em síntese orgânica. Esses grupos servem como função auxiliar em seqüências sintéticas, podendo ser convertidos nos correspondentes aldeídos, cetonas,<sup>15</sup> ácidos carboxílicos e ésteres, por hidrólise

ácida ou rearranjo de Tio-Claisen.<sup>16</sup> A ligação carbono-enxofre também pode sofrer clivagem redutiva em reações com reagentes de lítio<sup>17</sup>, formando as espécies de vinil-lítio correspondentes, que são capturadas com eletrófilos. Sulfetos vinílicos são conhecidos aceptores em adições de Michael e mostram boa atividade em reações de ciclo adição do tipo Diels-Alder.<sup>7,18</sup> Outro fator que aumenta a gama de possibilidades sintéticas desses compostos é o uso dos seus equivalentes sintéticos íons enolatos e a influência estabilizadora do átomo de enxofre, tanto para cátions como ânions vizinhos.<sup>7</sup>

Os métodos mais comuns para a preparação os sulfetos vinílicos, geralmente envolvem a adição de tióis ou ânions tiolato a alcinos.<sup>7,15,19</sup> Exceto por poucos alcinos carregados, ou em consições radicalares, esse tipo de reação ocorre em um processo de adição *trans*, e fornece seletivamente os isômeros vinílicos de configuração *Z*. Quase todos os métodos descritos na literatura para a preparação desses compostos heteroatômicos, empregam a adição de íons tiolato em alcinos terminais, mas apresentam algumas desvantagens como o uso de solventes orgânicos tóxicos, de catalisadores metálicos de transição ou de quantidades estequiométricas de bases.<sup>7</sup>

Um exemplo de metodologia que emprega o uso de base e solventes voláteis, é o trabalho desenvolvido em 2000 por Waters e col.,<sup>15</sup> que encontraram na síntese de sulfetos vinílicos uma ferramenta interessante para se chegar ao intermediário farmacêutico 4-cianobenzilcetona. A reação de arilalquinóis (5,0 mmol) com *n*-butanotiol (6,5 mmol) foi catalizada com a base NaOH (5,2 mmol) em acetonitrila, e acelerada pelo efeito dos grupos hidroxilas vizinhos presentes nos arilalquinóis utilizados (Esquema 3).



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$

$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ , 3,5-( $\text{CF}_3$ )- $\text{C}_6\text{H}_5$ , 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OH}$

**10** -  $\text{R}^1 = 4\text{-CN-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OH}$

**11** -  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$

**12** -  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$

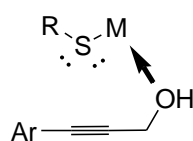
**13** -  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OMe}$

**14** -  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{NH}$

### Esquema 3

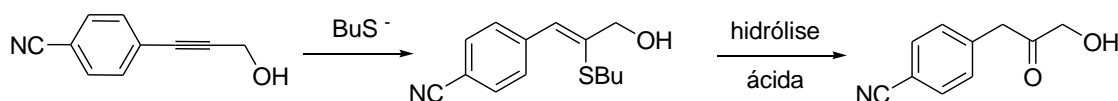
A presença de uma hidroxila vizinha à ligação tripla, teve um efeito significativo na tiolação dos alcinos empregados, relativamente fraco em termos de regioseletividade, mas claramente acelerador da velocidade da reação. Quando foram utilizados alcinos que continham grupos metilênicos entre a ligação tripla e o grupo hidroxila, a reação mostrava-se mais lenta (**10** precisou de 17 hs de reação, e **11**, de 90 hs). A presença de grupos eletro-retiradores também diminuiu o rendimento e a seletividade, mesmo a tempos e temperaturas mais elevadas.

Um possível mecanismo proposto explica o efeito de aceleração, pela coordenação da hidroxila do álcool com o sódio da espécie  $\text{BuS}^- \text{Na}^+$  (Figura 4). Logo, quando foram utilizados alcinos com grupos funcionais que propiciaram a coordenação com o cátion metálico (por exemplo **12** e **13**), o butanotiol ficou mais próximo ligação tripla e consequentemente, mais reativo.



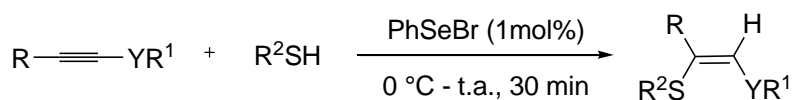
**Figura 4.** Mecanismo proposto para explicar o efeito de aceleração provocado pela hidroxila dos alquinos.

A segunda etapa do trabalho consistia na síntese de hidroxicetonas a partir dos sulfetos vinílicos obtidos. Estes foram então hidrolisados utilizando-se uma solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  numa mistura de água/etanol na razão de 4:1, aquecidos a uma temperatura de  $50\text{ }^\circ\text{C}$  *overnight* (Esquema 4). A 4-cianobenzilcetona foi obtida com 90% de rendimento.



**Esquema 4**

Mais recentemente, algumas melhorias na preparação seletiva de sulfetos vinílicos têm sido descrita em condições reacionais mais leves, livres de solvente e catalisador. Um exemplo a ser citado, é o trabalho desenvolvido por Zeni e col.,<sup>10</sup> que envolve a preparação de sulfetos vinílicos via hidrotiolação de alcinos internos e terminais por catálise de  $\text{PhSeBr}$  à temperatura ambiente (Esquema 5). A importância da química descrita por eles encontra-se no menor tempo de reação em comparação com metodologias mais antigas, nas suaves condições de reação, pois utilizam temperatura ambiente, e na ausência de solventes, metais de transição e de base.



$\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{YR}^1 = \text{SMe};$

$\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{YR}^1 = \text{SC}_6\text{H}_5;$

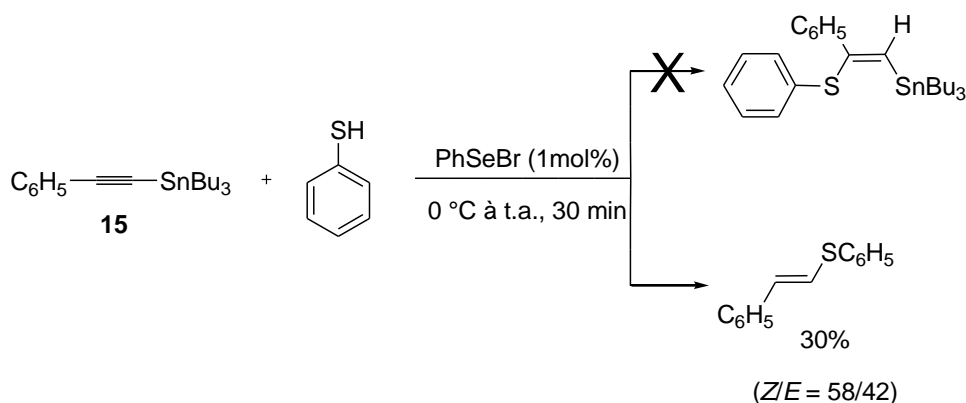
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{YR}^1 = \text{TeBu}.$

**14** -  $\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{YR}^1 = \text{SeMe}$

**Esquema 5**

Para esta reação, foram utilizados tióis arílicos com substituintes doadores e retiradores de elétrons, que levaram aos sulfetos vinílicos correspondentes com rendimentos de 30 a 83%. Os tióis alifáticos mostraram-se uma limitação para esta metodologia, bem como alcinos internos contendo um heteroátomos de S, Se e Te. Dentre estes exemplos apenas dois se mostraram reativos, o selenoalquino **14**, mas precisou de uma quantidade superior de catalisador para reagir (de 1 para 10 mol%); e o estanano alquinílico **15**, que deu origem a uma mistura de isômeros de configuração *E* e *Z*.

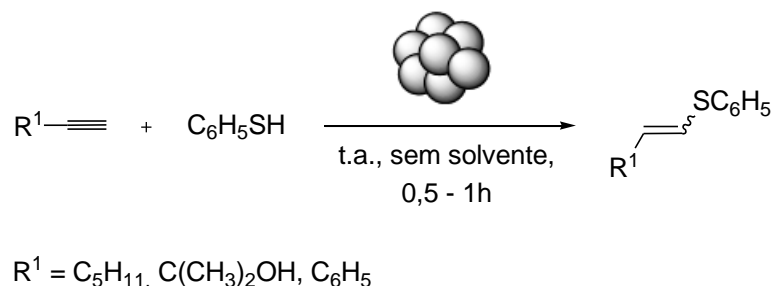
Com base nestes resultados, os autores concluíram que há grande probabilidade de um alcino terminal, ter se formado como intermediário da reação que por sua vez, reagiu com os tióis dando origem a mistura isomérica do produto, como ilustrado no Esquema 6. Esse fato foi explicado com base na facilidade que o átomo de estanho ligado ao carbono, tem de clivagem heterolítica desta ligação, na presença de reagentes nucleofílicos. Essa facilidade é muito maior do que ligações do tipo C-S e C-Se, devido maior volume e caráter iônico do átomo de Sn, bem como a sua facilidade na polarização de ligações.



**Esquema 6**

Outro trabalho desenvolvido sob condições reacionais suaves, é o descrito por Santra e col.<sup>19</sup> no ano de 2009 que utiliza sílica nativa nanoparticulada (NPs) como catalisador na síntese de sulfetos vinílicos *via* adição anti-Markovnikov de tióis a alcinos terminais (Esquema 7). A reação aconteceu a temperatura ambiente e

sem o uso de solvente, fornecendo os produtos correspondentes em rendimentos de 85 a 96%.



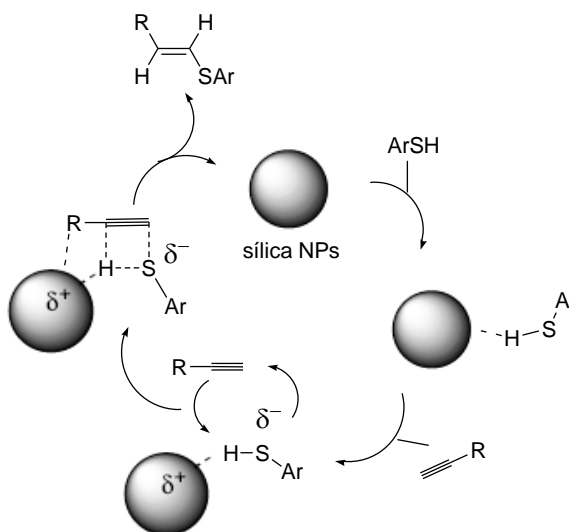
### Esquema 7

A adição de tiofenol a alcinos hidroxisubstituídos foi 100% anti-Markovnikov, produzindo exclusivamente o isômero de configuração *trans*. Já alcinos contendo uma cadeia hidrocarbônica, formaram uma mistura 1:1 de isômeros *cis* e *trans*. Os autores atribuem a formação do isômero *trans* a um fator estérico, causado pela formação de ligações de hidrogênio entre grupos OH dos alcinos com a sílica NPs, desencadeando a adição de tiofenol no lado oposto e consequentemente, levando a formação de um único isômero de configuração *trans*.

Reações sem a presença do catalisador levam a conversão dos produtos numa porcentagem de apenas 45%, mesmo em tempos mais longos de reação (24 h). Portanto o catalisador desempenha um papel importante nesta reação, e ligações de hidrogênio entre o H-S e a sílica NPs (também chamada de silanol) provavelmente aconteçam, promovendo um aumento na nucleofilicidade do íon tiolato.

Um mecanismo foi proposto para esta reação, mostrando que o controle regioseletivo da adição do ânion tiolato a ligação tripla, é feito por fatores estéricos, e assim leva a formação de produtos preferencialmente anti-Markovnikov (Esquema 8).





**Esquema 8**

### 1.1.2. Organiltioeninos

Dentre alguns sulfetos vinílicos muito úteis em síntese orgânica, encontram-se os organiltioeninos, devido principalmente a sua utilidade como precursores de compostos enodiinos e de outras olefinas funcionalizadas.

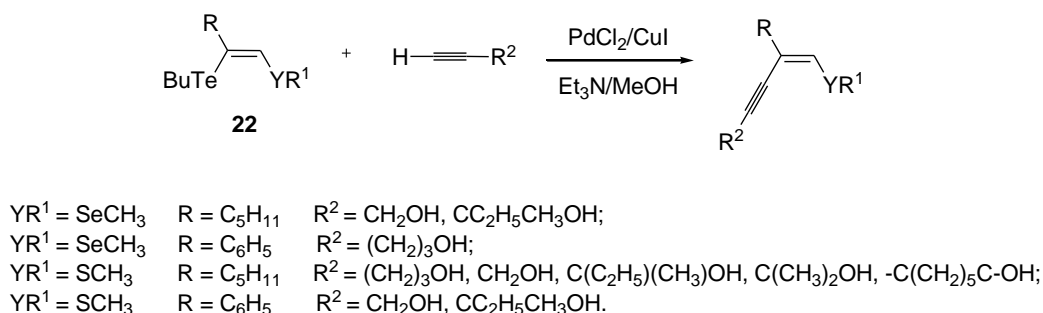
A nomenclatura “eninos”, refere-se aos compostos que possuem um grupo alceno e um alcino conjugados em sua estrutura (em destaque na Figura 5). Geralmente se fazem presentes nas moléculas de muitos produtos naturais, que podem ser encontrados numa diversidade de organismos vivos, como por exemplo, alguns feromônios de insetos **16**, metabólitos secundários organismos marinhos (esponjas **17**, moluscos **18**, algas **19** e **20**, Figura 5), bem como em substâncias produzidas por microrganismos do solo (Figura 6).<sup>8,20-22</sup>



### 1.1.2.1. Síntese de Tioeninos

A síntese de eninos tem sido um tema de interesse nos últimos 20 anos, e a grande parte das metodologias sintéticas se baseiam em reações catalisadas por Pd (0) ou Pd (II) / Cul.<sup>9,25</sup> Iodo-eninos e enodiinos com diversas estruturas, podem ser facilmente sintetizados a partir calcogenoeninos, ou seja, eninos que possuem um átomo de calcogênio ligado ao carbono vinílico.<sup>26</sup> No entanto, o número de metodologias para a síntese de tioeninos ainda é bastante limitada, e o desenvolvimento de novas metodologias com controle de regio e estereo-seletividade permanece um desafio.<sup>7,10</sup>

Em 2003, Zeni e col.<sup>24</sup> descreveram um processo para a síntese de calcogenoeninos, reagindo 1,2-*bis*(organoilcalcogeno)-alcenos **22** com alcinos terminais em metanol, na presença de PdCl<sub>2</sub> e Et<sub>3</sub>N a temperatura ambiente (Esquema 9).



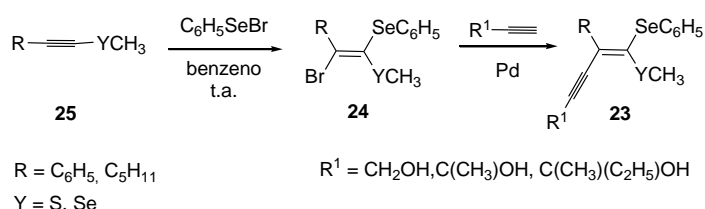
**Esquema 9**

O primeiro passo foi a preparação dos substratos **22** através de reações de hidroteluração com os calcogenoacetilenos correspondentes. A reação de acoplamento com alcinos terminais foi testada variando-se os catalisadores de paládio bem como as bases e os solventes, a fim de se determinar a melhor condição reacional, e PdCl<sub>2</sub> (20 mol%), Cul (20 mol%), MeOH (5 mL), **22** (1 mmol), o alcino adequado (2 mmol), e Et<sub>3</sub>N (1 mmol) foram as quantidades escolhidas. Estas condições foram então aplicada a uma variedade de substratos, e os

calcogenoeninos correspondentes foram obtidos em rendimentos de 71 a 88% com retenção de configuração *Z* da dupla ligação.

Cabe destacar que todos os compostos formados nesta metodologia, eram estáveis ao oxigênio, podendo ser purificados por cromatografia em sílica gel e armazenados em geladeira por até vários meses.

Outro trabalho descrito pelo mesmo grupo de pesquisa, relata a síntese de calcogeninos **23** através da reação de acoplamento cruzado de calcogenoceteno acetais **24** com alcinos terminais, catalisada por Pd(0) (Esquema 10).<sup>26</sup>

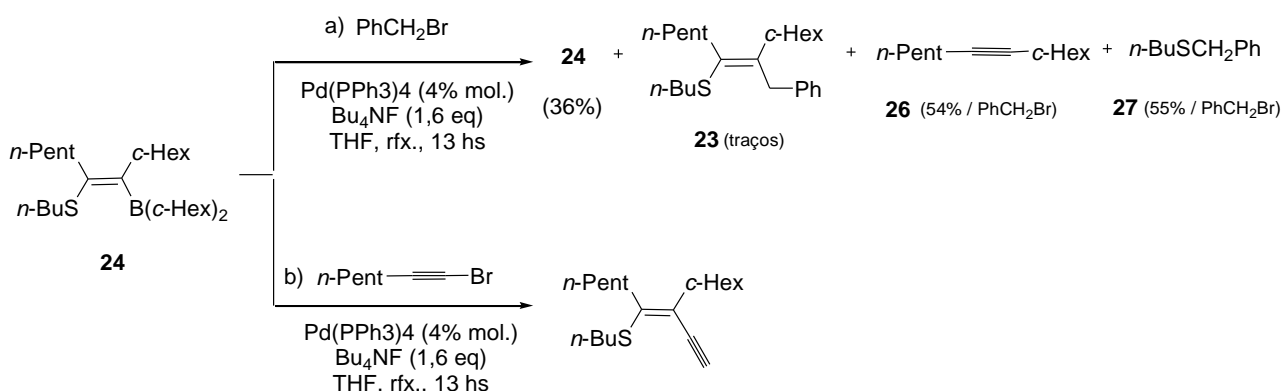


**Esquema 10**

Os  $\beta$ -bromovinilceteno calcogenoacetais **24** foram preparados pela adição de brometo de fenilselenenila à metilseleno- e metiltioalcinos **25** em benzeno, a temperatura ambiente e sob agitação magnética pelo período de 2 hs (primeira etapa, Esquema 10). Este método é bastante estereosseletivo, fornecendo os isômeros de configuração *trans* em rendimentos de 70 a 83%.

As condições reacionais otimizadas para a reação de acoplamento foram Pd(PPh<sub>3</sub>) (5 mol%), pirrolidina (5 mL),  $\beta$ -bromovinilceteno calcogenoacetais (1 mmol) e o alquino apropriado (2 mmol) a t.a. Troca seletiva de Se/Li, seguido pela captura do intermediário de lítio com NH<sub>4</sub>Cl, foi a técnica utilizada para se determinar a geometria dos respectivos 1-metiltiobut-1-en-3-inos livres de selênio. A retenção de configuração *trans* dos  $\beta$ -bromovinilceteno calcogenoacetais utilizados foi mantida, pois apenas calcogenoeninos de configuração *Z* foram obtidos como produto final da síntese, em rendimentos entre 62 e 85%.

Outro relato na literatura de síntese de um tioenino, pode ser encontrado no trabalho desenvolvido por Hevesi e col.<sup>27</sup> em 2004. Eles divulgaram seus estudos sobre olefinas tetrasubstituídas **26** obtidas a partir de compostos  $\beta$ -calcogeno alquilboranos **27**, e em um de seus exemplos, trocando o eletrófilo iodobenzeno por um brometo, o 1-bromo-1-eptino, obtiveram como produto exclusivo desta reação o tioenino **28**, de configuração *Z* e com rendimento de 75% (Esquema 11).

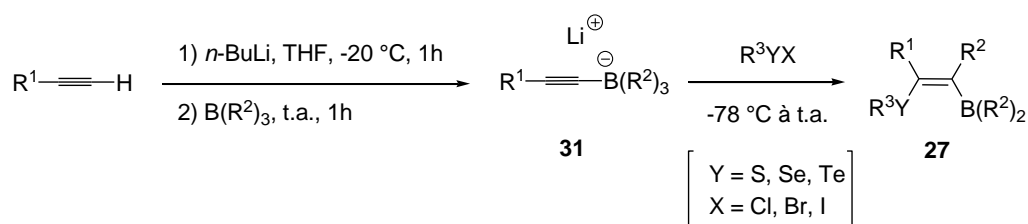


**Esquema 11**

O objetivo do trabalho consistia na transformação dos calcogenoalquilboranos em calcogenetos vinílicos substituídos, por reação de Suzuki-Miyaura porque tanto as condições reacionais quanto os reagentes utilizados não afetam a função calcogenovinílica dos substratos. Neste caso, como tratavam-se de compostos com ligações do tipo C-B, sabe-se que estas são de maior sensibilidade do que ligações do tipo C-S, Se ou Te.

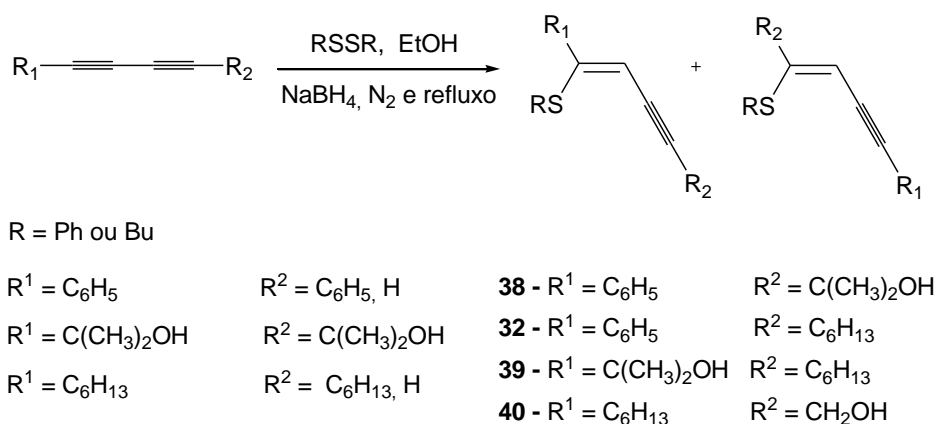
Na maioria dos exemplos estudados, em que se aplicou uma reação típica de acoplamento Suzuki-Miyaura, utilizando-se iodobenzeno como eletrófilo, ao invés da formação do produto esperado, aconteceu uma competição de duas reações colaterais. A eliminação de ambas as metades heterogêneas da molécula, levando a formação de um alcino interno **26**, e a protodeborilação, que levou a formação do calcogeneto vinílico **23**, ambos como produtos finais da reação (Esquema 11).

Os  $\beta$ -calcogeno alquilboranos **27**, foram preparados *in situ* com halogentos de calcogenoíla e 1-alkiniltrialquilboratos de lítio **31** (Esquema 12).



**Esquema 12**

Dabdoub e col.<sup>7</sup> 2009, inovaram os tradicionais métodos de síntese de eninos catalisadas por Pd, descrevendo a preparação de (*Z*)-1-organiltiobut-1-en-3-inos, pela adição de ânions organiltiolatos a 1,3-butadiinos. Esses ânions são gerados *in situ* pela reação de dissulfetos de difenila e dibutila comerciais, com NaBH<sub>4</sub> em etanol (Esquema 13).



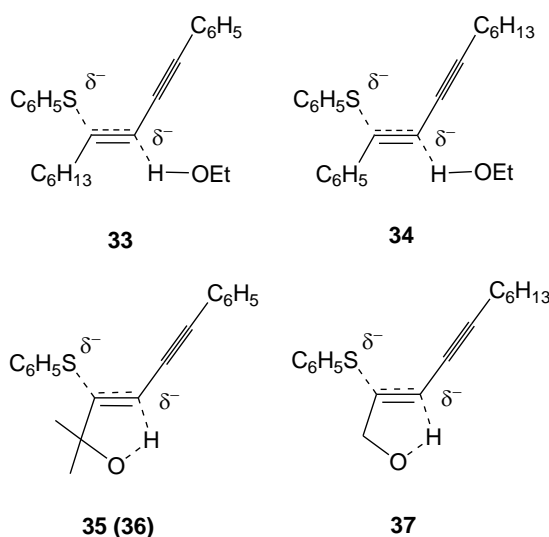
**Esquema 13**

A reação foi estudada com diversos 1,3-butadiinos simétricos e não simétricos, e na maioria dos exemplos, somente o isômero *Z* foi obtido com rendimentos que variaram de 35 à 93%.

Substituintes de maior volume exerceram influencia sob a reação, de modo que diinos com uma ligação tripla terminal mostraram-se mais reativos que aqueles com a ligação tripla substituída. Isso se deve ao impedimento estérico causado pela

substituição do hidrogênio por grupamentos fenila ou *n*-hexila na molécula, claramente observado no exemplo **32**, o diino que continha o maior grupo, o *n*-hexila. A reação progrediu lentamente e teve perda de seletividade, fornecendo uma mistura de isômeros *Z* e *E* (relação de 97:3), e rendimento final de 35%, mesmo após refluxo por 6 hs.

Os autores sugeriram a formação de um estado de transição durante a reação de hidrotiolação, representados na Figura 7, pelo ataque do ânion fenil tiolato a ligação tripla dos diinos. Eles esclarecem a quimiosseletividade observada nas reações, bem como os demais fatores eletrônicos envolvidos.



**Figura 7.** Estados de transição gerados durante a reação de hidrotiolação de diinos.

Durante o ataque do ânion feniltiolato ao diacetileno **32**, o átomo de enxofre acomoda uma carga negativa ao mesmo tempo que outra carga negativa é gerada no carbono adjacente (C-2) no momento da formação da parte vinílica da molécula. A partir daí, dois estados de transição possíveis são formados (**33** e **34**), que interagem com o solvente, de maneira que o etanol atua como doador de prótons estabilizando a carga negativa do carbono C-2. O estado de transição **33** é visivelmente mais estável que o estado de transição **34**, devido a dois fatores importantes, um estérico e outro eletrônico. A estabilização do carbânion pelo grupo fenila, que remove os elétrons mais efetivamente que o grupo octinil em **34** (fator

eletrônico), e os grupos volumosos *n*-hexila que impedem o ataque do  $\text{PhS}^-$ , que são responsáveis pela formação de 3% do isômero *E* (fator estérico).

Quando 2-metil-6-fenilexa-3,5-diin-2-ol **38** foi submetido à reação de hidrotiolação por 3 horas (54% de rendimento), observou-se a formação de apenas isômero de configuração *Z*, o que indicou uma preferência para a adição do ânion tiolato na ligação tripla propargílica. Então, sugeriram que a adição de ânios feniltiolatos ocorreu através da formação de estados de transição cíclicos de cinco membros **35** - **37** (Figura 7), com protonação intramolecular do carbânion formado em C-2. Como pode ser observado no intermediário cíclico **35**, o substituinte aromático estabiliza a carga negativa formada no carbono adjacente.

A hidrotiolação dos compostos **39** e **40** ocorreram com rendimentos e quimiosseletividades fracas (62%, 69:31 e 68%, 91:9; respectivamente). Esses resultados podem ser mais bem compreendidos com a análise dos estados de transição por eles formados. Ambos possuem como substituinte um grupo octila, incapaz de deslocar a carga negativa formada no carbono adjacente, como faria um grupo fenila, por exemplo (Figura 7), e isso poderia explicar a queda de rendimento observada em relação aos demais exemplos apresentados neste trabalho. Já a diferença na relação isomérica de **39** para **40**, provavelmente envolva os fatores estéricos desses dois exemplos, pois quando os hidrogênios carbonílicos em **40** são substituídos por dois grupamentos metilas em **39**, acontece mais uma vez a diminuição da estabilidade desse composto, e a conseqüente perda de seletividade.

Com base nos resultados obtidos e em trabalhos anteriormente publicados pelo grupo de pesquisa, acreditam que o mecanismo de hidrotiolação ocorre em uma única etapa, portanto, as ligações S-C e C-H são formadas simultaneamente à quebra das ligações triplas C-C.

## 1.2. QUÍMICA LIMPA

O objetivo do nosso trabalho está diretamente relacionado com a Química Limpa, pois envolve a obtenção de tioeninos a partir de suporte sólido e solventes



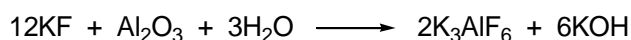
recicláveis, que contempla alguns dos princípios da Química Verde. Esta linha de pesquisa, pode ser definida como o desenvolvimento e a utilização de novas tecnologias que visam a redução dos danos causados ao homem e ao meio ambiente e baseia-se em doze princípios.<sup>29</sup>

Nos últimos anos, muitos artigos têm descrito novos processos mais limpos para substituir métodos clássicos que empregam o uso de solventes e reagentes tóxicos ou ainda que possuem baixa eficiência e baixa economia de átomos.<sup>30</sup> A seguir, serão mostrados alguns métodos descritos para o uso de suporte sólido KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e dos solventes verdes polietileno glicol e glicerol, bem como alguns trabalhos desenvolvidos nesta linha, pelo nosso grupo de pesquisa.

#### 1.2.1. KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> em Síntese Orgânica

Reações orgânicas promovidas em fase sólida heterogênea tem atraído bastante interesse dos químicos sintéticos, tanto na indústria como na pesquisa. Nesta linha, o fluoreto de potássio suportado em alumina (KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) tem sido muito usado como um sistema catalítico verde para uma série de transformações químicas.

KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> foi introduzido em 1979 por Ando e col., e tem se mostrado bastante útil para promover catalise básica em transformações orgânicas. Os seus sítios básicos podem ser associados a um ânion muito duro (ânion F<sup>-</sup>), o que possivelmente aumenta a superfície ativa como uma base potencial e se diferencia de outros óxidos de metais alcalinos terrosos, como uma base catalisadora.<sup>30</sup> Essa fonte de basicidade, no entanto, têm sido objeto de muitos debates na literatura, Weinstock e col. por exemplo, argumentam que o KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> deriva sua basicidade da formação de KOH na preparação inicial do suporte sólido, pela reação de KF com o suporte alumina (Esquema 14).

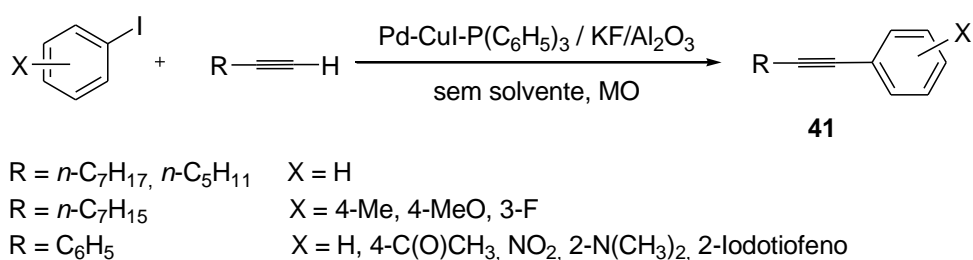


**Esquema 14**

No entanto, Ando e col. contestam essa afirmação, com base num número  $x$  de amostras de  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  analisadas por titulação. A basicidade total encontrada foi quatro vezes maior do que poderia ser explicada apenas pela formação de  $\text{KOH}$  durante o preparo de reagentes. Concluíram então, que na verdade, deveriam existir três espécies básicas ou mecanismos do aparecimento da basicidade em  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ : (1) a presença de flúor ativo, (2) a presença de íons  $[\text{Al-O}^-]$ , que geram  $\text{OH}^-$  quando água é adicionada no sistema, e (3) a cooperação de  $\text{F}^-$  e  $[\text{Al-OH}]^{30b}$ .

Além de reações orgânicas clássicas, como condensação, alquilação e reações de eliminação,  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  tem sido utilizada com sucesso como uma superfície heterogênea básica em diversas reações de acoplamento catalisadas por metais. Reações catalisadas por paládio, na formação de ligações C-C (por exemplo, reações de Heck, Stille, Suzuki, Tsuji-Trost), reações de formação de ligação C-N Buchwald-Hartwig, e C-O do tipo Baylis-Hillman.  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  possui uma série de <sup>30</sup>.

Kabalka e col.<sup>31</sup> utilizaram uma mistura de  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  com paládio em pó e irradiação de microondas (MO), para realizar reações de Sonogashira em uma variedade de iodetos de arila, heteroaromáticos e de vinila, com alcinos terminais, obtendo eninos **41** com rendimentos que variaram de 67 a 97% (Esquema 15). Nesta reação, não se fez necessário o uso de solventes orgânicos.



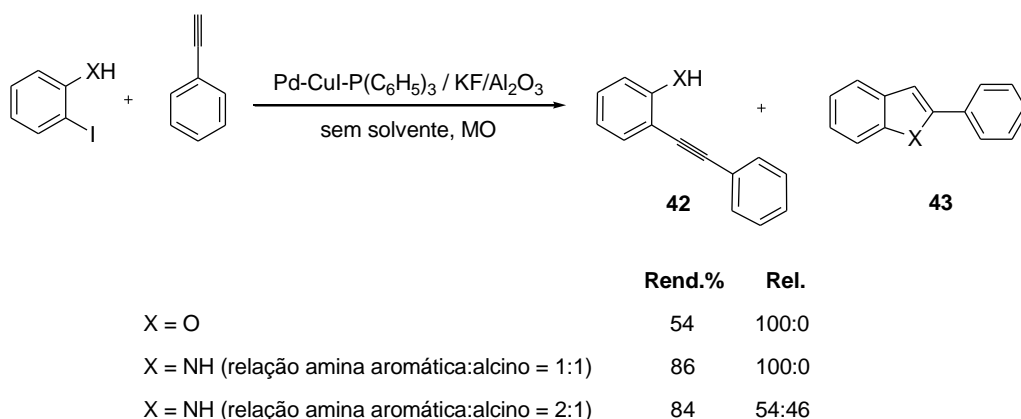
**Esquema 15**

Quanto mais efetivo é o efeito de substituintes retiradores de elétrons no anel aromático, foi observado que menor também é o rendimento desta reação. Já anéis

aromáticos com grupos volumosos na posição orto, que poderiam causar um certo impedimento, não inibiram a reação.

Cloretos e brometos de arila não reagiram nestas condições, tornando-se uma limitação para esta metodologia. A reação também não ocorre na ausência de paládio, iodeto de cobre ou trifetilfosfina, já  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  tem um papel fundamental, pois atua como moderador da reação. A reação em MO na sua ausência, pode ocorrer de forma violenta e perigosa, devido a alta reatividade dos reagentes líquidos na presença de paládio metálico.

Ao reação de iodofenol com alcinos terminais gerou a formação do enino esperado **42** e traços de um subproduto ciclizado, o benzofurano **43** (Esquema 16). Um teste foi realizado utilizando-se um excesso de iodoanilina na razão de 2:1 em relação ao alcino, e observou-se a formação do produto de ciclização em maior proporção. Isso demonstrou que as condições reacionais são determinantes para essa reação em especial.



**Esquema 16**

### 1.2.2. Solventes Verdes

A preocupação com o meio ambiente é um assunto de repercussão na sociedade mundial e muitas metodologias vêm sendo desenvolvidas visando o emprego de reações sem uso de solventes ou utilizando solventes não-voláteis. A tendência para a Química Verde ou Química Limpa é bastante forte, na qual a filosofia principal visa diminuir a poluição através da minimização de resíduos nocivos ao homem e ao ambiente, evitando-se a sua geração. Muitas destas novas

metodologias estão baseadas na prevenção, na economia de átomos e na utilização de suportes sólidos recicláveis e/ou utilização de solventes recicláveis facilitando a extração dos produtos e minimizando a formação de resíduos<sup>12</sup>. A utilização de solventes alternativos como a água, líquidos iônicos (ILs) e polietileno glicol (PEG), tem aumentado consideravelmente nos últimos anos<sup>32,33</sup>.

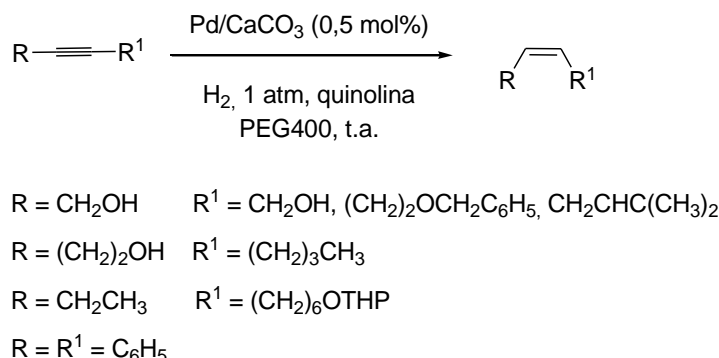
Apesar das diversas vantagens apresentadas pelas reações sem o uso de solventes, os métodos que são descritos, consistem em um sistema em que pelo menos um dos reagentes é líquido à temperatura ambiente. O uso de LIs também apresenta algumas desvantagens, tais como o seu alto custo e a liberação de HF durante a reciclagem, conhecido pela sua alta toxicidade e poder de corrosão.

Na realização da maioria das transformações orgânicas, solventes desempenham um papel importante na mistura dos reagentes, para que se obtenha um sistema homogêneo e permita que as interações moleculares sejam mais eficientes. O valor de um novo solvente depende, principalmente, do seu impacto ambiental, da facilidade com que podem ser reciclados, da sua baixa pressão de vapor, não inflamabilidade e alta capacidade de solubilização.<sup>13</sup> Nesta linha, o uso do PEG e glicerol como solventes em síntese orgânica tem sido tema de muitos trabalhos recentemente publicados na literatura.<sup>14</sup>

#### **1.2.2.1. Polietileno glicol**

O polietileno glicol de massa molar 400 (PEG-400) é um polímero líquido, de aspecto viscoso e claro, solúvel em uma variedade de solventes orgânicos, inclusive em água. É um composto de baixo custo, não tóxico, de baixa volatilidade e um solvente não-iônico, termicamente estável, recuperável, e muito utilizado na formação de compostos bioconjugados, em composições farmacêuticas e como aditivo alimentar. Em síntese pode ser usado tanto como solvente ou como suporte para várias transformações orgânicas.<sup>12,13</sup>

PEG-400 e o catalisador heterogêneo Lindlar, paládio suportado em carbonato de cálcio (Pd/CaCO<sub>3</sub>), foram utilizados como meio reciclável para a redução seletiva de alcinos a *cis*-olefinas. Este meio reacional pode ser reciclado por até cinco vezes sem perda significativa de sua atividade (Esquema 17).<sup>33</sup>



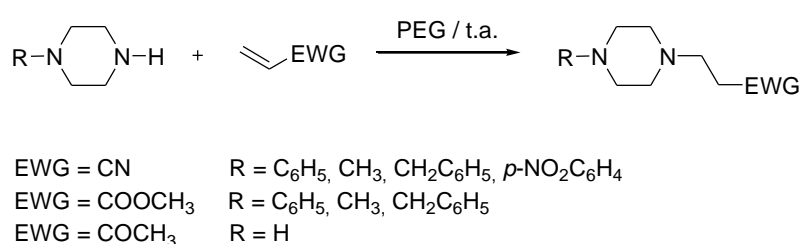
### Esquema 17

Nesta reação foram adicionadas duas gotas de quinolina pois ela serve como uma espécie de controle, desativando o catalisador e aumentando assim a sua seletividade. Esta reação de hidrogenação mostrou-se seletiva perante alquinos que continham grupos sensíveis, como um grupo benziloxi e uma olefina.

O reaproveitamento do meio reacional PEG/catalisador, foi feito após a extração do produto com éter etílico. Após agitação deste por 5 min, resfriou-se a reação em banho de gelo, e o PEG se solidificou retendo o catalisador no estado sólido. Por simples decantação do éter, pode-se separar e extrair completamente o produto, e a reutilização do meio reacional (PEG e catalisador solidificados) foi feita após aquecido deste à temperatura ambiente até que acontecesse a sua liquefação. Para testar a efetividade deste método, sem a possível contaminação pelos produtos formados, fez-se um experimento utilizando, depois do quinto reuso do meio reacional numa reação de redução de difenilacetileno a *cis*-estilbeno, um substrato diferente foi adicionado (3-octin-1-butanol). A reação foi novamente sujeita a hidrogenação, sem a alteração do catalisador e do solvente, e após 5 h o produto reduzido correspondente (3*Z*)-octen-1-ol, foi obtido em rendimento de mais de 85% sem contaminação pelo *cis*-estilbeno.

Os autores acreditam que a eficiência da seqüência pode ser atribuída à alta solubilidade do hidrogênio em PEG em relação a outros solventes utilizados convencionalmente, e pela conservação eficiente do catalisador pelo PEG durante a extração dos produtos com éter, devido à solidificação do meio.

Chandra e col.<sup>13</sup> no ano de 2006, utilizaram Polietileno glicol (PEG) também como um meio reciclável em adições do tipo Michael de aminas a alcenos deficientes de elétrons, a temperatura ambiente, obtendo os produtos correspondentes em até 99% de rendimento (Esquema 18). A utilização de PEG evitou o uso de catalisadores ácidos ou básicos e ele pode ser recuperado e reutilizado por até 3 vezes, embora a perda de ~ 5% de seu peso foi observada de ciclo para ciclo.



**Esquema 18**

Reações com a utilização de outros solventes, como THF e cicloexano foram testadas, mas a formação do produto foi observada com um rendimento de apenas 18%, num tempo reacional de 48 h. Com base nesse resultado, comprovou-se a eficiência de PEG nesta reação, e os autores sugeriram que o mecanismo provável para a adição de aminas a alcenos conjugados, se deve a atração entre o oxigênio do grupo -OH do PEG com o hidrogênio ligado ao nitrogênio da amina, o que torna a ligação N-H mais fraca, e aumenta a nucleofilicidade do nitrogênio para reagir com os alcenos eletro-deficientes.

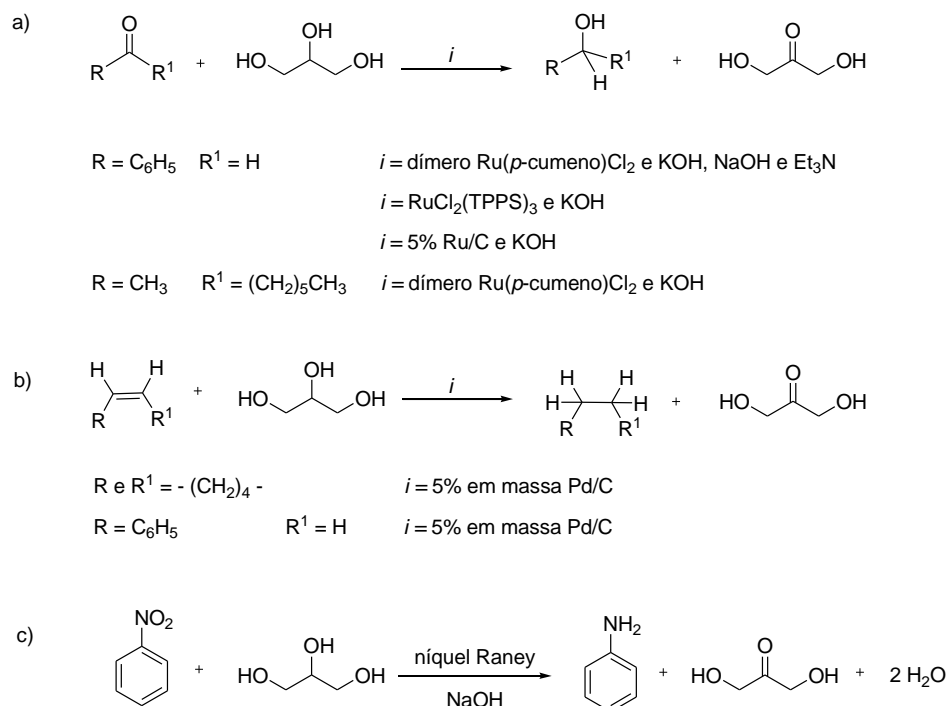
#### 1.2.2.2. Glicerina

A glicerina é um resíduo orgânico gerado pela indústria de biodiesel, que tem sido proposto recentemente como um valioso solvente verde.<sup>14a,34</sup> Sua demanda aumentou bastante nos últimos anos, devido a produção em larga escala de biodiesel, fonte renovável de energia. Até à data, vários trabalhos vem sendo publicados, demonstrando que a glicerina pode ser usado numa variedade de reações orgânicas e metodologias sintéticas, nas quais realiza a conversão dos

produtos com alta seletividade. Trata-se de um “solvente doador”, que doa hidrogênio para diferentes compostos orgânicos insaturados sob condições reacionais brandas; e como solvente, permite uma fácil separação dos produtos e reciclagem do catalisador.<sup>34-36</sup>

Existem vários níveis e designações de glicerina, que estão disponíveis comercialmente, eles diferem um pouco em seu conteúdo de glicerol e em outras características, tais como cor, odor e impurezas. Mas o termo glicerina aplica-se aos produtos comerciais purificados, normalmente, contendo pelo menos 95% de glicerol (termo utilizado para designar o componente químico puro 1,2,3-propanotriol), que é utilizada na maioria das aplicações<sup>14d</sup>. Trata-se de uma substância líquida, polar, não-tóxica, biodegradável e reciclável que combinando as vantagens da água (baixa toxicidade, baixo preço, grande disponibilidade de renovabilidade) e líquidos iônicos (ponto de ebulição elevado, baixa pressão de vapor, baixa solubilidade em CO<sub>2</sub> supercrítico), é uma solução inovadora para a substituição dos solventes orgânicos voláteis convencionalmente utilizados.<sup>14a</sup> Devido à essas propriedades vantajosas, o glicerol, não requer armazenamento ou tratamento especial, dissolve sais inorgânicos e complexos de paládio, bases inorgânicas, ácidos, enzimas, juntamente com halobenzenos e olefinas. A pequena miscibilidade em vários solventes hidrofóbicos tais como os éteres e hidrocarbonetos, permite o isolamento das espécies dissolvidas, por exemplo, produtos de reação por extração simples. Catalisadores sólidos ou complexos metálicos, também podem ser facilmente filtrados, e separados do meio reacional<sup>14b-d,34</sup>.

Wolfson e col.<sup>14c</sup> utilizaram glicerol como um solvente doador de hidrogênio em reações de transferência catalítica hidrogenação- desidrogenação. Condições padrão de reação foram aplicadas a diferentes compostos orgânicos insaturados, compostos carboxílicos, alcenos e nitrobenzeno, na presença de um catalisador metálico e de uma base. Os produtos hidrogenados correspondentes foram obtidos, juntamente com a diidroxiacetona como subproduto, formada a partir da desidratação do glicerol (Esquema 19).



### Esquema 19

Verificou-se que tanto bases orgânicas como inorgânicas (NaOH e Et<sub>3</sub>N), puderam ser utilizadas como co-catalisadores para este método, sendo fundamental a sua presença nas reações envolvendo compostos carboxílicos e nitro-compostos. Reações realizadas na ausência de um catalisador metálico, apenas na presença de base e sob as mesmas condições reacionais, tiveram rendimentos inferiores a 15%, mesmo em tempos mais prolongados de até 24 h. Por outro lado, a transferência de hidrogênio para os exemplos de cicloexeno e estireno foram executadas apenas na presença do catalisador Pd/C, pois a adição da base deixava o catalisador inativo, resultando em quantidades insignificantes dos produtos esperados cicloexano e etilbenzeno, respectivamente.

Verificou-se a desidratação do glicerol pela presença de diidroxiacetona como um dos subprodutos formados, o que já era esperado devido principalmente ao conhecimento do alto poder de oxidação de alcoóis secundários em relação aos alcoóis primários.



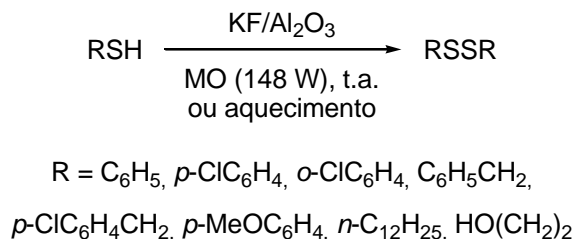
O uso do glicerol como solvente permitiu a fácil separação e posterior reciclagem do catalisador, que pôde ser reutilizado até três vezes sem perda significativa de rendimento. Observou-se apenas depois do terceiro ciclo, a queda no rendimento da reação, que pôde ser explicada pela desativação parcial do catalisador e o consumo do glicerol através da reação de desidrogenação parcial, que acontece desde o primeiro ciclo.

### 1.2.3. Trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa

Nesta linha de química verde, o uso de  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  bem como do PEG e do glicerol como meio reacional em síntese orgânica, tem sido tema de muitos trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório. Mostraram-se reagentes extremamente eficientes em reações de oxidações de tióis a dissulfetos, proteção de grupos carbonílicos, e na síntese de compostos organocalcogênios.<sup>11</sup> A seguir, será feito um breve relato desses trabalhos, que estão intimamente ligados com o presente trabalho sobre a obtenção de organiltiobutenoínos.

#### 1.2.3.1. Oxidação de tióis a dissulfetos

A oxidação de tióis a dissulfetos foi desenvolvida usando como catalisador o suportado sólido  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (40%), de uma maneira rápida e livre de solvente. Este método foi geral para tióis líquidos, proporcionando os dissulfetos correspondentes em bons rendimentos, a temperatura ambiente, por aquecimento suave ou sob irradiação de MO (Esquema 20).<sup>11f</sup>



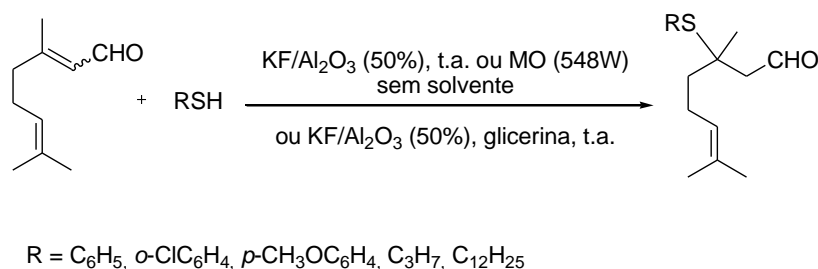
**Esquema 20**

Três métodos foram utilizados para a síntese de dissulfetos, o primeiro (Método A) consistia na reação a t.a., e na presença de 128% mol de  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (40%), com rendimento de 73% no final de 3h de reação. Com o objetivo de reduzir o tempo reacional, a mistura foi irradiada com microondas em forno convencional (148 W / 70 °C, Método B). O consumo completo de tiol aconteceu após irradiação por 2 min, com rendimento de 93%. A fim de se verificar a possibilidade de intervenções não puramente térmicas oriundas das microondas, a reação também foi examinada através de um pré-aquecido em banho de óleo, na temperatura de 70 °C, a mesma utilizada na exposição às MO (Método C). No entanto, observou-se que 2 h foi o tempo necessário para a obtenção do produto desejado em rendimento de 85%, resultado semelhante ao obtido após 2 minutos apenas, sob irradiação de MO.

Estes métodos foram estendidos para a oxidação de outros tióis aromáticos com bons resultados, usando os métodos A e B. No entanto, para os tióis alifáticos, os respectivos produtos só puderam ser obtidos a partir do Método C. O sistema catalítico pode ser reutilizado por dois ciclos reacionais, após lavagem com acetato de etila e secagem sob vácuo sem tratamento prévio e com atividade comparável.

#### **1.2.3.2. Proteção de Compostos Carbonílicos**

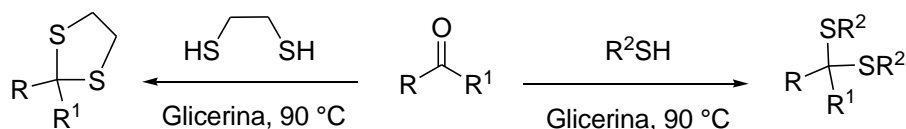
Um método simples e eficiente foi desenvolvido para a adição conjugada de tióis ao citral na presença de  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  a temperatura ambiente, em meio livre de solvente ou utilizando glicerina como solvente reciclável (Esquema 21). Quando o método foi aplicado na reação direta do tiofenol com o óleo essencial de capim limão (*Cymbopogon citratus*), fornecendo diretamente o 3,7-dimetil-3-(feniltio)oct-6-enal, um potencial agente bactericida. O sistema catalítico e a glicerina foram reutilizados até três vezes sem tratamento prévio e com atividade comparável. Esta metodologia também foi testada com tióis aromáticos e alifáticos, e foi estendido a outros alcenos deficientes de elétrons (ésteres, ácidos, nitrilas e cetonas).<sup>11b</sup>



### Esquema 21

Uma reação com glicerina na ausência de catalisador foi realizada, e verificou-se o consumo lento das matérias-primas e uma competição entre adições do tipo 1,4 e 1,2. Assim, quando citral (1 mmol) reagiu com tiofenol (1,2 mmol), na presença de glicerol (1 mL), uma mistura de um aduto de Michael e os ditioacetais respectivos, juntamente com citral que não reagiu, foram formados após 3 horas de agitação. A glicerina foi um bom solvente também para realizar uma reação entre o citral e tiofenol (2 equiv.) utilizando catálise ácida ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 0,5 mol%), proporcionando seletivamente os respectivos ditioacetais no rendimento de 86% após 2 h de reação.

Com base nesses resultados obtidos, foi estudada a utilização de glicerol na tioacetalação de aldeídos e cetonas sem a necessidade do uso de catalisadores, com a vantagem da reutilização deste glicerol por até cinco ciclos. Uma variedade de aril, bis-aril e alquil cetonas, bem como aldeídos alifáticos e aromáticos com padrões diferentes de substituição, reagiram com benzenotiol e 1,2-etanoditiol, dando os tioacetais correspondentes em bons rendimentos (50 a 98%, Esquema 22). Nesta metodologia, aldeídos foram mais reativos que cetonas, exceto no caso de aldeídos aromáticos substituídos.<sup>11d</sup>



R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -CO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C- R<sup>1</sup> = H

R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

R<sup>1</sup> = H

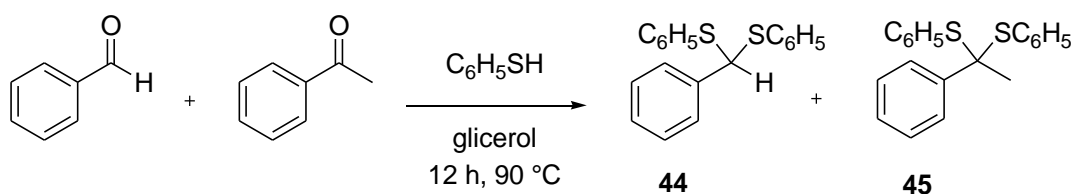
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R e R<sup>1</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> -, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> -

## Esquema 22

Para se explorar a capacidade seletiva do glicerol como solvente, foi realizada uma reação de tioacetalização competitiva com uma mistura equivalente de benzaldeído e acetofenona. Após 12 hs de reação, uma mistura dos tioacetais correspondentes foi isolada num rendimento de 96% na proporção de 97:3 de **44** e **45** respectivamente, como mostrado no Esquema 23 abaixo.

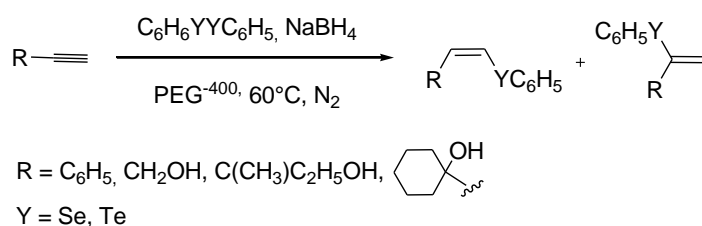


## Esquema 23

No estudo da reutilização do glicerol observou-se a diminuição do rendimento nos últimos ciclos do reaproveitamento, e sabendo que a água é formada como subproduto da reação, verificou-se a sua influência utilizando-se uma mistura de glicerol e água como solvente, na proporção de 97:3 respectivamente. A presença de moléculas de água no meio mostrou ser realmente um inconveniente, uma vez que 5h de reação de benzaldeído e benzenotiol foram necessárias para a formação do tioacetal correspondente em apenas 25% de rendimento.

### 1.2.3.3. Síntese de Organocalcogênios

PEG-400 e glicerina foram utilizados como solventes recicláveis para a síntese de vários selenetos e teluretos de alquenila, em bons rendimentos e alta seletividade, pela hidrocalcogenação de alcinos terminais (Esquema 24). As espécies nucleofílicas de selênio e telúrio foram gerados *in situ* a partir da reação dos respectivos dicalcogenetos de difenila com NaBH<sub>4</sub> a 60 °C. Este método simples forneceu os correspondentes calcogenetos de alquenila preferencialmente de configuração *Z*, com tempos reacionais mais curtos (~30min) dos que os encontrados na literatura. A extração dos produtos foi feita com éter etílico, e o PEG-400 pode ser reutilizado por até 4 vezes, sem que houvesse a necessidade de um tratamento prévio.<sup>11c</sup>

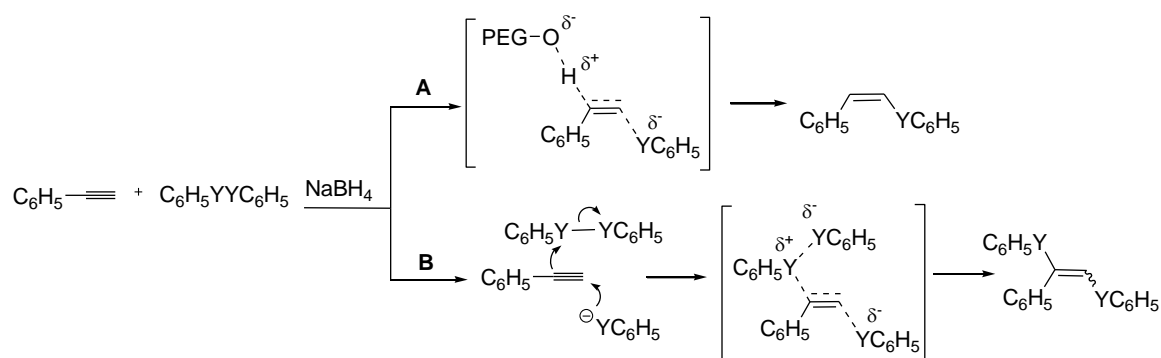


Esquema 24

Este protocolo foi estendido para a reação de alquinoís tanto com disseleneto de difenila como com ditelureto de difenila. Para o álcool propargílico, uma mistura de produtos Markovnikov e anti-Markovnikov foram obtidos, com predominância do isômero de configuração *Z*. Observou-se a influência de fatores estéricos, devido a relação isomérica obtida de 3:4, bem como o aumento do tempo reacional proporcionalmente ao tamanho do substituinte R.

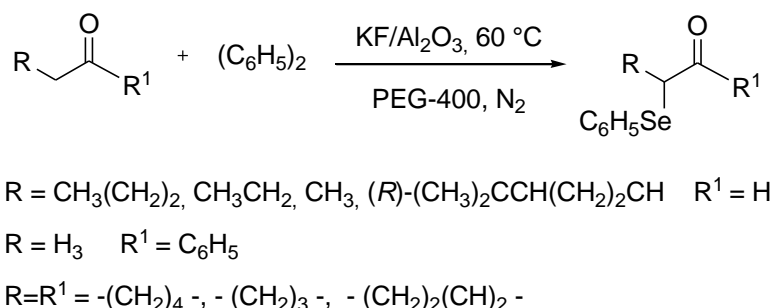
Em contraste com esses resultados, nas reações em que foi utilizado glicerol como solvente, ocorreu a formação de uma mistura de (*E*) e (*Z*)- 1,2-*bis*-fenilseleno estirenos com 75% de rendimento, e (*E*) e (*Z*)- 1,2-*bis*-fenilteluro estirenos, mas em menor rendimento. Esta reação não funcionou para alquinoís, apenas quando utilizou-se uma mistura 1:1 de glicerina/PEG (1,0 g), levando a formação dos produtos com rendimentos modestos.

Um mecanismo plausível para as reações é mostrado no Esquema 25. Quando PEG-400 é usado (Parte A), o mecanismo é semelhante à reação usando etanol, e o solvente pode estar envolvido na formação de um intermediário, para posterior formação dos produtos. Por outro lado, a formação de *bis*-fenilcalcogeno alcenos pode ser atribuída, provavelmente à baixa solubilidade dos reagentes em glicerol, que por sua vez não participa da formação do intermediário, comportamento este semelhante das reações que se processam sem o uso de solventes (Parte B).



**Esquema 25**

Outro trabalho sobre a obtenção de compostos organoselênios, utilizou a mistura  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  e PEG-400 na obtenção de compostos 2-fenilselênio aldeídos e cetonas, que pode ser reutilizado por até quatro vezes (Esquema 26). O método também foi aplicado na preparação de 2-fenilselênio citronelal e citronelol, que se mostraram potentes agentes bactericidas.<sup>11d</sup>

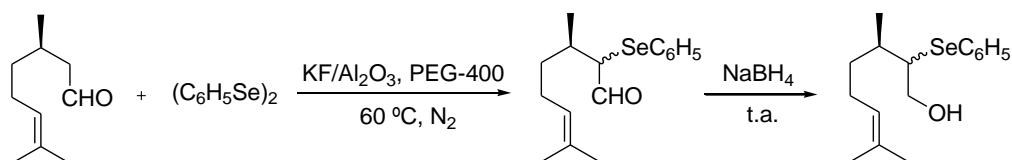


**Esquema 26**

Os rendimentos reacionais mostraram-se ligeiramente menores quando aldeídos alifáticos de cadeia curta foram utilizados (67 e 70%), provavelmente devido à sua rápida auto-condensação nestas condições reacionais. Já as cetonas mostraram-se menos reativas, precisando de um tempo reacional maior para gerar os derivados respectivos (de 6 a 21 h de reação).

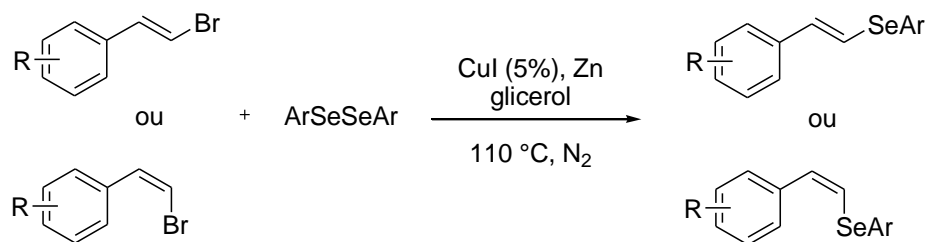
A reação com o (*R*)-citronelal, um terpeno quiral natural, isolado do óleo de citronela, forneceu como produtos uma mistura 1:1 de *sin*- e *anti*-2-fenilseleno citronelal, em rendimento de 80%. Este mesmo composto, também foi obtido com 71% de rendimento a partir do óleo essencial de citronela, (*Cymbopogon nardus* (L) *Rendle*), que possui como constituinte principal o (+)-(*R*)-citronelal na proporção de 40 a 51%. Os demais componentes do óleo essencial, geraniol, citronelol e acetato de geranila, dentre outros, não reagiram e foram recuperados no final da reação.

As mesmas condições reacionais foram aplicadas num sistema *one-pot*, na elaboração de 2-fenilseleno citronelol (Esquema 27). Assim, após as 2 hs de reação para a formação do 2-fenileno citronelal, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente e foram adicionados 2 equiv. de NaBH<sub>4</sub> à mistura, que ficou sob agitação pelo período de 2,5 h, fornecendo o produto desejado em 73% de rendimento.



**Esquema 27**

O uso do glicerol como solvente verde, foi aplicado em outro trabalho que envolve reações de acoplamento cruzado de disselenetos de diarila com brometos vinílicos, catalisada por CuI/Zn (Esquema 28). Esta reação foi realizada com disselenetos de diarila e brometos vinílicos de configuração (*Z*) ou (*E*), contendo grupos retiradores e doadores de elétrons, que forneceram os selenetos vinílicos correspondentes em rendimentos de 68 a 96%. Este sistema glicerol/CuI/Zn pode ser reutilizado por até 4 ciclos reacionais, sem perda significativa de rendimento.<sup>11e</sup>



(*E*) - R = H, *o*-OCH<sub>3</sub>, *p*-OCH<sub>3</sub>, *p*-CH<sub>3</sub>, *p*-Cl, *m,m*-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

(*Z*) - R = H, *o*-OCH<sub>3</sub>, *p*-Cl

### Esquema 28

De um modo geral, os brometos vinílicos de configuração (*E*) formaram os respectivos (*E*)-selenetos vinílicos com boa seletividade, mantendo a relação (*E*):(*Z*) dos halogenetos utilizados como material de partida, diferentemente dos de consiguração (*Z*), que ocorreram com uma ligeira diminuição de seletividade. Reações variando-se os disselenetos de diarila também foram testadas, acoplando de maneira eficiente com o (*E*)-β-Bromoestireno. Um exemplo utilizando-se o ditelureto de difenila também mostrou resultado positivo na formação do (*E*)-telureto de estirila, em 85% de rendimento.

Com base em trabalhos anteriormente publicados na literatura sobre a preparação e reatividade de espécies de selenolatos de zinco geradas em água, líquidos iônicos e outros solventes orgânicos, e devido a polaridade do glicerol (que contém três grupos -OH em sua estrutura), acredita-se que espécies nucleofílicas como PhSeZnSePh poderiam estar envolvidas nesta reação.

Como uma continuação de nossos estudos, apresentaremos a seguir os resultados obtidos da hidrotiolacção de 1,4-diorganil-1,3-butadiinos usando KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e PEG-400 ou glicerol como solventes recicláveis, uma nova metodologia limpa contemplando alguns dos princípios da química verde.



## **Capítulo 2**

### ***Apresentação e Discussão dos Resultados***

Como uma continuação de nossos estudos sobre reações mais atraentes do ponto de vista ambiental, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na preparação de (*Z*)-organiltioeninos, através da reação de hidrotiolação de 1,4-diorganil-1,3-butadiinos, utilizando como suporte sólido KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50%) e glicerol ou PEG-400 como solventes. Além disso, serão apresentados os resultados da reutilização do meio reacional (KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/solvente).

## 2.1. Preparação do catalisador KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50%)

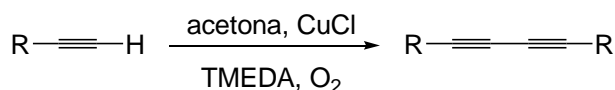
Nosso grupo tem trabalhado com o uso do suporte sólido de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,<sup>11</sup> e o suporte utilizado neste trabalho apresenta uma relação de 50% (m/m) em KF.

## 2.2. Preparação de 1,4-diorganil-1,3-butadiinos simétricos e não-simétricos

Os butadiinos simétricos utilizados na obtenção dos organiltioeninos não são disponíveis comercialmente ou são de difícil aquisição, e por isso foi preciso sintetizá-los. Os 1,3-butadiinos foram preparados por pequenas adaptações aos métodos descritos na literatura,<sup>38-40</sup> utilizando duas metodologias diferentes, uma para butadiinos simétricos e outra para os não-simétricos, que estão representadas nos Esquemas 29, 30 e 31 abaixo.

### 2.2.1. Preparação de 1,4-diorganil-1,3-butadiinos simétricos

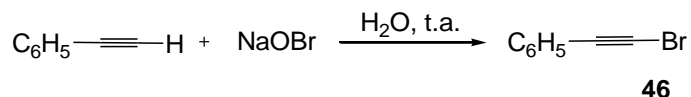
**Método A:**<sup>38,39</sup>



**Esquema 29**

### 2.2.2. Preparação de 1,4-diorganil-1,3-butadiinos não-simétricos

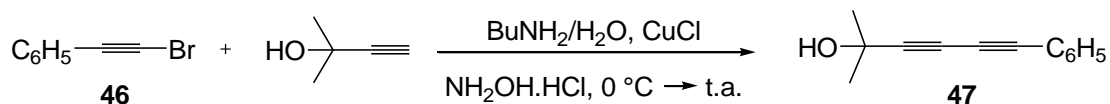
O método para a obtenção do 1,3-butadiino não-simétrico envolve duas etapas, a primeira consiste na preparação de um bromoacetileno de partida **46** que foi obtido com rendimento de 90% na forma de um óleo amarelo (Esquema 30).



**Esquema 30**

A segunda etapa deste procedimento consistiu na preparação do butadiino não-simétrico **47** (Tabela 1, linha 6), a partir da reação de acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz entre o bromo acetilênico **46** e o álcool propargílico 2-metil-3-butin-2-ol (Esquema 31).

#### Método B: <sup>40</sup>



**Esquema 31**

**Tabela 1.** Síntese de butadiinos simétricos e não-simétricos.

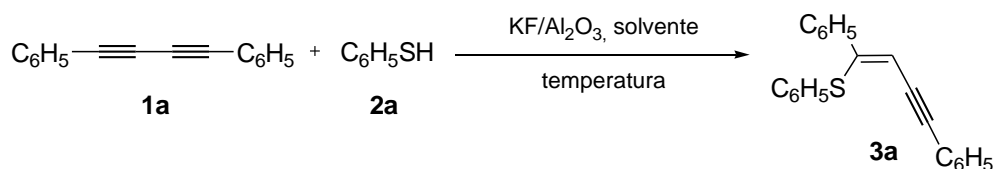
Linha	Butadiino	Tempo (h)	Rend. (%)
1	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ <p style="text-align: center;"><b>1a</b></p>	0,5	70
2	$\text{HO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ <p style="text-align: center;"><b>1b</b></p>	2	62
3	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$ <p style="text-align: center;"><b>1c</b></p>	2	65
4	$\text{HO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ <p style="text-align: center;"><b>1d</b></p>	6	74
5	$\text{C}_8\text{H}_{17}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_8\text{H}_{17}$ <p style="text-align: center;"><b>1e</b></p>	8	-
6	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$ <p style="text-align: center;"><b>1f</b></p>	6	-

## 2.3. Síntese de (Z)-Organiltioeninos

### 2.3.1. Otimização das condições reacionais através da reação do 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** com benzenotiol **2a**

Após dispormos dos materiais de partida devidamente purificados por métodos adequados, as primeiras reações foram feitas com o objetivo de determinar as melhores condições experimentais para a hidrotiolação dos 1,4-diorganil-1,3-butadiinos. Inicialmente, foram escolhidos o 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** e o benzenotiol **2a** como materiais de partida na presença de 3 mL de PEG-400, para determinar a melhor temperatura, tempo, quantidade de  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  e a necessidade

do uso de atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) ou não, com base nas metodologias empregadas pelo nosso grupo de pesquisa utilizando KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>11</sup> (Esquema 32).



**Esquema 32**

Assim, ao agitar uma mistura de 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** (1,0 mmol; 0,202 g) e benzenotiol **2a** (1,0 mmol; 0,110 g) em PEG-400 na presença de 0,07g de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50%) a temperatura ambiente por 26 h, foi obtida uma mistura de (*Z*) e (*E*)-1,4-difenil-2-(feniltiol)but-1-en-3-inos **3a** com um baixo rendimento de 34% e a formação de uma grande quantidade de dissulfeto de difenila (Tabela 2, linha 1).

**Tabela 2.** Otimização da síntese do tiobut-1-en-3-ino **3a**.<sup>a,b</sup>

Linha	Solvente	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (g)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rel. <sup>b</sup> ( <i>Z</i> ):( <i>E</i> )	Rend. <sup>b</sup> (%)
1	PEG-400	0,07	t.a.	26	92:8	34
2	PEG-400	0,14	t.a.	26	92:8	52
3	PEG-400	0,28	t.a.	26	92:8	87
4	PEG-400	0,07	60	1,5	92:8	93
5	PEG-400	0,06	60	7	92:8	85
6	PEG-400	0,04	60	8	92:8	74
7	PEG-400	-	60	2	75:25	13
8	PEG-400	0,07	60	1,5	(89:11) <sup>c</sup>	89 <sup>c</sup>
9	PEG-400	0,07	60	1,5	(90:10) <sup>d</sup>	92 <sup>d</sup>
10	Glicerol	0,07	60	6	(95:5) <sup>f</sup>	8
11	Glicerol	0,07	90	6	(95:5) <sup>f</sup>	64
12	Glicerol	0,07	120	6	(93:7) <sup>f</sup>	45

<sup>a</sup> Condições reacionais: Diino **1a** (1,0 mmol); benzenotiol **2a** (1,0 mmol).

<sup>b</sup> Determinado por GC da reação bruta e confirmada por <sup>1</sup>H NMR dos produtos isolados puros.

<sup>c</sup> Reação realizada na escala de 5 mmol.

<sup>d</sup> Reação realizada na presença de hidroquinona.

<sup>f</sup> Reação realizada sob atmosfera inerte de nitrogênio.

Quando foi utilizado 0,14 g de suporte sólido, o rendimento aumentou de 34% para 52%, mas o tempo reacional manteve-se o mesmo (Tabela 2, linha 2). Então utilizou-se uma quantidade ainda maior de catalisador (0,28 g), e observou-se o aumento do rendimento obtido para 87% nas mesmas 26 horas de reação.

Com o objetivo de diminuir a viscosidade do PEG-400, aumentou-se a temperatura reacional para 60 °C, temperatura em que o PEG-400 possui uma viscosidade ideal para melhor agitação e solubilização dos reagentes. Como pode ser observado na Tabela 2, linha 4, quando utilizou-se 0,07 g de catalisador a 60 °C, obteve-se um rendimento ótimo de 93%, em apenas 1,5 h de reação (relação Z:E = 98:2). Quando a quantidade de catalisador foi reduzida para 0,06 e 0,04 g, o rendimento da reação diminuiu e o tempo reacional aumentou para 7 e 8 horas, respectivamente (Tabela 2, linhas 5 e 6). Na ausência de catalisador, **3a** foi obtido com apenas 13% de rendimento e com perda de seletividade (relação Z:E = 75:25, Tabela 2, linha 7), o que demonstrou a importância do suporte sólido KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para a reação.

Após otimizadas as condições reacionais utilizando PEG-400, realizamos a reação de síntese de (Z)-organiltioeninos utilizando glicerol como solvente. Devido a alta viscosidade e menor solubilidade dos reagentes em glicerol, não foi possível realizar a reação de hidrotiolção de 1,3-butadiinos a temperatura ambiente.

Primeiramente aqueceu-se a 60 °C, mesma temperatura utilizada nas reações com PEG, mas o produto **3a** foi obtido num rendimento muito baixo de apenas 8%, juntamente com uma quantidade de dissulfeto de difenila. Esse baixo rendimento observado, pode ser atribuído a baixa solubilidade dos reagentes em glicerina devido a sua alta viscosidade nessa temperatura, e a competição existente entre a reação de hidrotiolção e a de oxidação de tióis a dissulfetos, o que está de acordo com nossos recentes estudos em laboratório sobre a oxidação de tióis a dissulfetos, na presença de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.<sup>11f</sup> Para nossa satisfação, quando aumentou-se a temperatura para 90 °C e utilizou-se atmosfera inerte de N<sub>2</sub>, a reação aconteceu sem problemas com rendimento satisfatório de 64% (relação Z:E = 95:5, Tabela 2, linha 11). Já aumentando a temperatura para 120 °C, o rendimento caiu e observou-se um aumento na quantidade de dissulfeto de difenila isolado da reação (Tabela 2, linha 12), provavelmente porque a reação de formação de dissulfeto de difenila seja

favorecida em temperaturas maiores. Cabe ressaltar, que o uso de atmosfera inerte de N<sub>2</sub> apenas se fez necessário quando utilizou-se glicerol como solvente, pois com PEG-400 não houve necessidade uma vez que não foi observado alteração no rendimento da reação, nem a formação do subproduto dissulfeto de difenila.

Sendo assim, na reação otimizada, 1,4-difenil-1,3-butadieno **1a** (1 mmol) foi dissolvido em 3 mL de solvente (glicerol a 90 °C e N<sub>2</sub> ou PEG a 60 °C) e reagiu com benzenotiol **2a** (1 mmol) na presença de 43 mol% de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50%) (0,070 g), durante 6 ou 1,5 h respectivamente; proporcionando uma mistura de (*Z*) e (*E*)-1,4-difenil-2-(feniltiol)but-1-en-3-inos **3a** com rendimentos de 64 e 93% (Tabela 2, linhas 4 e 11). Todas as reações foram monitoradas por CCD e CG.

Com o propósito de testar a aplicabilidade do método em reações de maior escala (5 mmol), a reação de **1a** com **2a** foi aplicada com quantidades maiores dos reagentes (Tabela 2, linha 8). Observou-se uma ligeira queda de rendimento e seletividade, o que já era esperado para reações realizadas em maior escala.

Com o objetivo de diminuir o tempo reacional, a reação de **1a** e **2a** também foi estudada em um reator de micro-ondas (MO). Logo nos primeiros testes, observou-se uma dificuldade de agitação devido a solidificação do meio reacional, formando apenas uma pequena quantidade de produto num tempo de 2 min (Tabela 3, linhas 1 e 3). Tentamos então aumentar a quantidade de solvente para que a agitação fosse eficiente, mas infelizmente, após 1h de reação foi possível observar a formação do produto com rendimentos baixos (Tabela 3, linhas 2 e 4). Observou-se que nas reações com glicerina, houve a formação de uma grande quantidade de dissulfeto de difenila mesmo sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>, e principalmente a temperaturas mais altas (Tabela 3, linha 5).

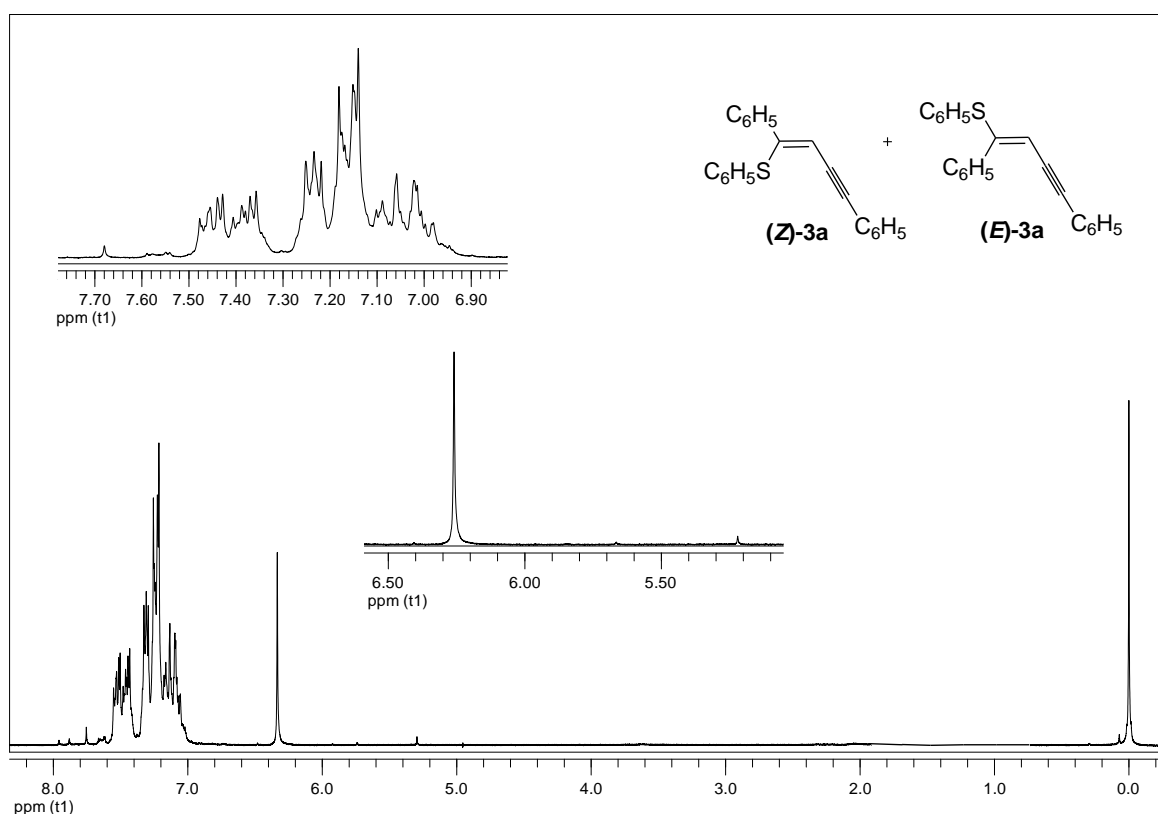
Conforme os dados mostrados na Tabela 3, este método não mostrou-se eficiente para a síntese de organiltioeninos, pois os rendimentos foram bastante inferiores àqueles obtidos com o mesmo exemplo utilizando aquecimento convencional, e os tempos de reação foram bastante semelhantes (Tabela 3, linha 1).

**Tabela 3.** Obtenção de tioeninos sob irradiação de micro-ondas.

Linha	Condições	Temperatura (°C)	Tempo (min.)	Rend. <sup>a</sup> (%)	Rel. <sup>a</sup> (Z):(E)
1	PEG (1 mL)	60	2	traços	90:10
2	PEG (3 mL)	60	60	40	90:10
3	Glicerina (1 mL), N <sub>2</sub>	90	2	traços	93:7
4	Glicerina (3 mL), N <sub>2</sub>	90	90	22	93:7
5	Glicerina (3 mL), N <sub>2</sub>	120	60	14	93:7

<sup>a</sup> Rendimentos dos produtos isolados.

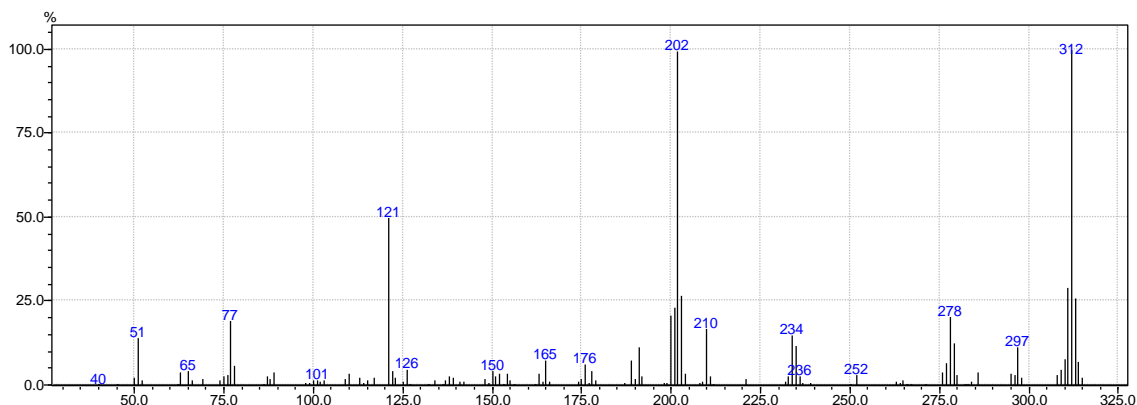
Após ser isolada, a mistura de (*Z*) e (*E*)-1,4-difenil-2-(feniltiol)but-1-en-3-inos **3a** obtida foi analisada por RMN <sup>1</sup>H e Espectroscopia de Massas. No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 8), podemos observar entre 7,05-7,55 ppm a presença de dois multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos. Quatro hidrogênios mais desblindados das posições *orto* dos anéis aromáticos próximos aos carbonos vinílico e acetilênico, na região de 7,43-7,55 ppm, e os outros 11 hidrogênios aromáticos na região de 7,05-7,33 ppm. Em 6,33 ppm aparece um singlete referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico (isômero *Z*), e em 5,30 ppm outro singlete referente ao hidrogênio vinílico do composto de configuração *E* (minoritário).



**Figura 8.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.



No espectro de massas (Figura 9), nota-se o íon molecular  $M^+$  de 312, que também é o pico base com intensidade de 100,0%. Pela perda de tiofenol, tem-se o fragmento de  $m/z$  202, com intensidade de 99,7%. Após, observa-se os fragmentos  $m/z$  121, com intensidade de 50,0%; e  $m/z$  77, com 19,5%, mostrando a presença de anel aromático na molécula.

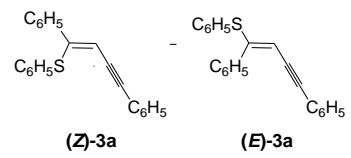
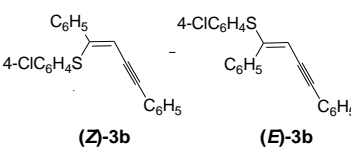
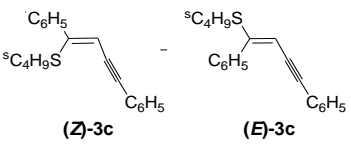
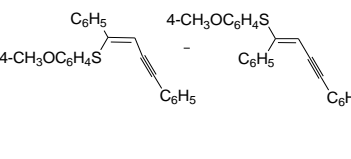
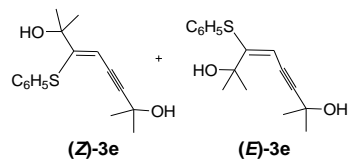


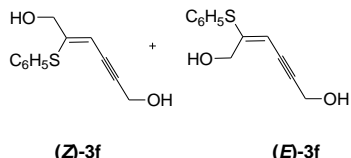
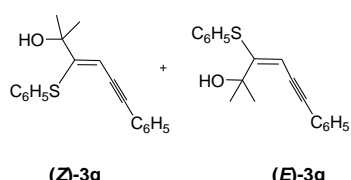
**Figura 9.** Espectro de Massas do composto **3a**.

### 2.3.2. Sistematização da reação de síntese dos (**Z**)-organiltioeninos utilizando $KF/Al_2O_3$ (50%) e PEG ou glicerina como solventes

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros tiois (**3a-d**) e também a outros butadiinos simétricos e um não-simétrico (**3d-g**). Todos os resultados encontram-se resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4:** Hidrotiulação de butadiinos utilizando KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e PEG ou glicerol

Linha	Butadiino 1	Tiol 2	Produto 3	Temp. (h)	Solv.	Rel. <sup>a</sup> (Z):(E)	Rend. <sup>b</sup> (%)
1	1a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SH 2a	 (Z)-3a                      (E)-3a	1,5	PEG	92:8	93
2	1a	2a	(Z)-3a + (E)-3a	6	Glicerol <sup>d</sup>	95:5	64
3	1a	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SH 2b	 (Z)-3b                      (E)-3b	2	PEG	89:11	86
4	1a	2b	(Z)-3b + (E)-3b	2	Glicerol <sup>d</sup>	88:12	79
5	1a	<sup>s</sup> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> SH 2c	 (Z)-3c                      (E)-3c	1	PEG	95:5	95
6	1a	2c	(Z)-3c + (E)-3c	2,5	Glicerol <sup>d</sup>	93:7	39
7	1a	CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SH 2d	 (Z)-3d                      (E)-3d	2,5	PEG	100:0	78 <sup>b</sup>
8	1a	2d	(Z)-3d + (E)-3d	3	Glicerol <sup>d</sup>	100:0	62 <sup>b</sup>
9	1b	2a	 (Z)-3e                      (E)-3e	2	PEG	100:0	83 <sup>c</sup>
10	1b	2a	(Z)-3e + (E)-3e	1,5	Glicerol <sup>d</sup>	100:0	88 <sup>c</sup>

Linha	Butadiino 1	Tiol 2	Produto 3	Temp. (h)	Solv.	Rel. <sup>a</sup> (Z):(E)	Rend. <sup>b</sup> (%)
11	1c	2a	 (Z)-3f                      (E)-3f	2	PEG	100:0	97 <sup>c</sup>
12	1c	2a	(Z)-3f + (E)-3f	2	Glicerol <sup>d</sup>	100:0	98 <sup>c</sup>
13	1d	2a	 (Z)-3g                      (E)-3g	2	PEG	100:0	92 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Determinado por GC da reação bruta e confirmada por <sup>1</sup>H NMR dos produtos isolados puros.

<sup>b</sup> O rendimento dos produtos foi determinado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt) e identificado por espectrometria de massas, <sup>1</sup>H RMN.

<sup>c</sup> O rendimento dos produtos foi determinado por CG e identificado por espectrometria de massas, <sup>1</sup>H RMN.

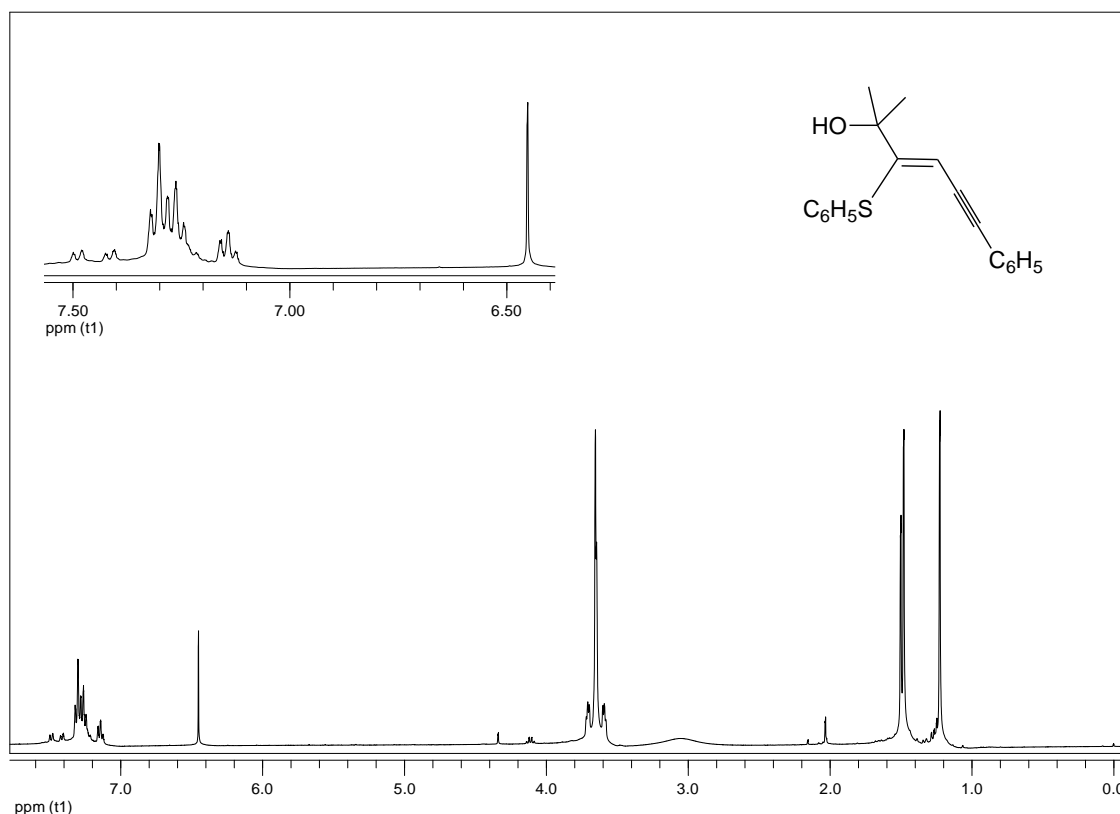
<sup>d</sup> Reação realizada sob atmosfera inerte de nitrogênio.

Os organiltioeninos **3b-g** foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes (Tabela 4). Como podemos ver, o método é geral e pode ser empregado para tióis alifáticos e aromáticos, contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons (Tabela 4, linhas 1-8). O uso de diinóis também forneceu bons a excelentes rendimentos dos produtos correspondentes (Tabela 4, linhas 9-12). Apenas no exemplo utilizando um tiol alifático e glicerina como solvente, o rendimento obtido foi de apenas 39% (Tabela 4, linha 6). Isso se deve provavelmente a baixa solubilidade dos reagentes em glicerol e a formação de dissulfeto preferencialmente em relação aos produtos esperados, mesmo à temperatura de 90 °C. Um teste com temperaturas maiores também foi realizado, mas o rendimento dos produtos diminuiu e a quantidade de dissulfeto isolada aumentou, mostrando que a formação deste subproduto é favorecida a temperaturas mais elevadas.

No que diz respeito a estereoquímica dos produtos, houve a formação de (Z)-eninos preferencialmente para todos os exemplos realizados. Assim, o (Z)-**3a** foi obtido preferencialmente, a partir da reação de **1a** com **2a** (Z:E = relação 92:8, Tabela 4, linha 1), enquanto o 4-metoxibenzenotiol formou exclusivamente o respectivo isômero (Z)- **3d** (Tabela 4, linhas 7 e 8). A estereosseletividade foi de 100% quando os diinóis **1b** e **1c** foram utilizados, dando apenas os respectivos isômeros **3e** e **3f** de configuração Z (Tabela 4, linhas 9-12). Quando o diino não

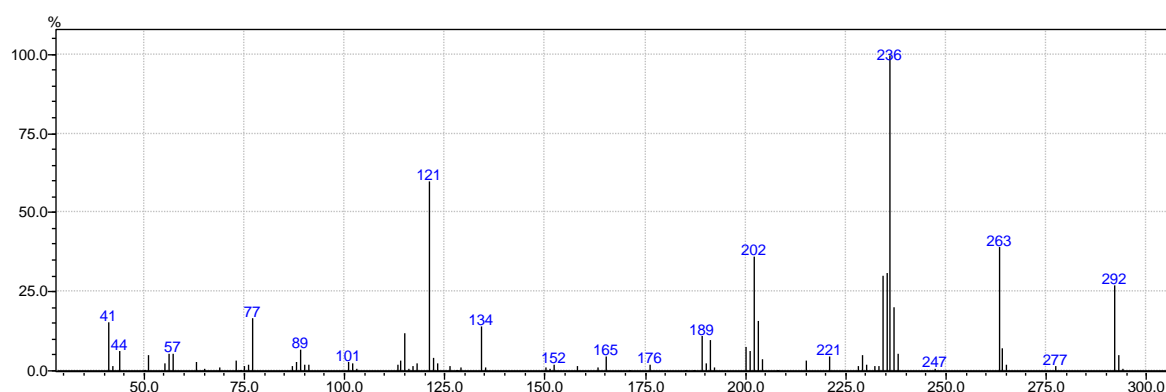
simétrico 2-metil-6-fenil-exa-3,5-diin-2-ol **1d** reagiu com benzenotiol **2a**, observou-se a formação exclusiva do isômero (*Z*)-2-metil-6-fenil-3-(feniltio)-ex-3-en-5-in-2-ol **3g** com rendimento de 92% (Tabela 4, linha 13). Neste caso, a ligação tripla propargílica sofreu adição do ânion feniltiolato preferencialmente que a ligação tripla contendo o grupo fenila.

Após ser isolado, o composto **3g** foi identificado por RMN  $^1\text{H}$ , Espectroscopia de Massas e NOESY em duas dimensões (2-D), que estabelece as correlações entre os hidrogênios próximos um do outro no espaço. (Figuras 10, 11 e 12, respectivamente). No espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostrado na Figura 10, podemos observar entre 7,11-7,6 ppm a presença de multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos. Dois hidrogênios mais desblindados localizados na posição *orto* do anel aromático próximo ao carbono acetilênico na região de 7,36-7,6 ppm, e os outros 8 hidrogênios na região de 7,11-7,36 ppm. Em 6,45 ppm aparece um singlete referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico (isômero *Z*) e na região de 1,47 ppm outro singlete referente aos 6 hidrogênios das metilas. Devido a instabilidade da amostra, esta não pôde ser devidamente purificada e observa-se outros sinais referentes os materiais de partida utilizados nesta reação.



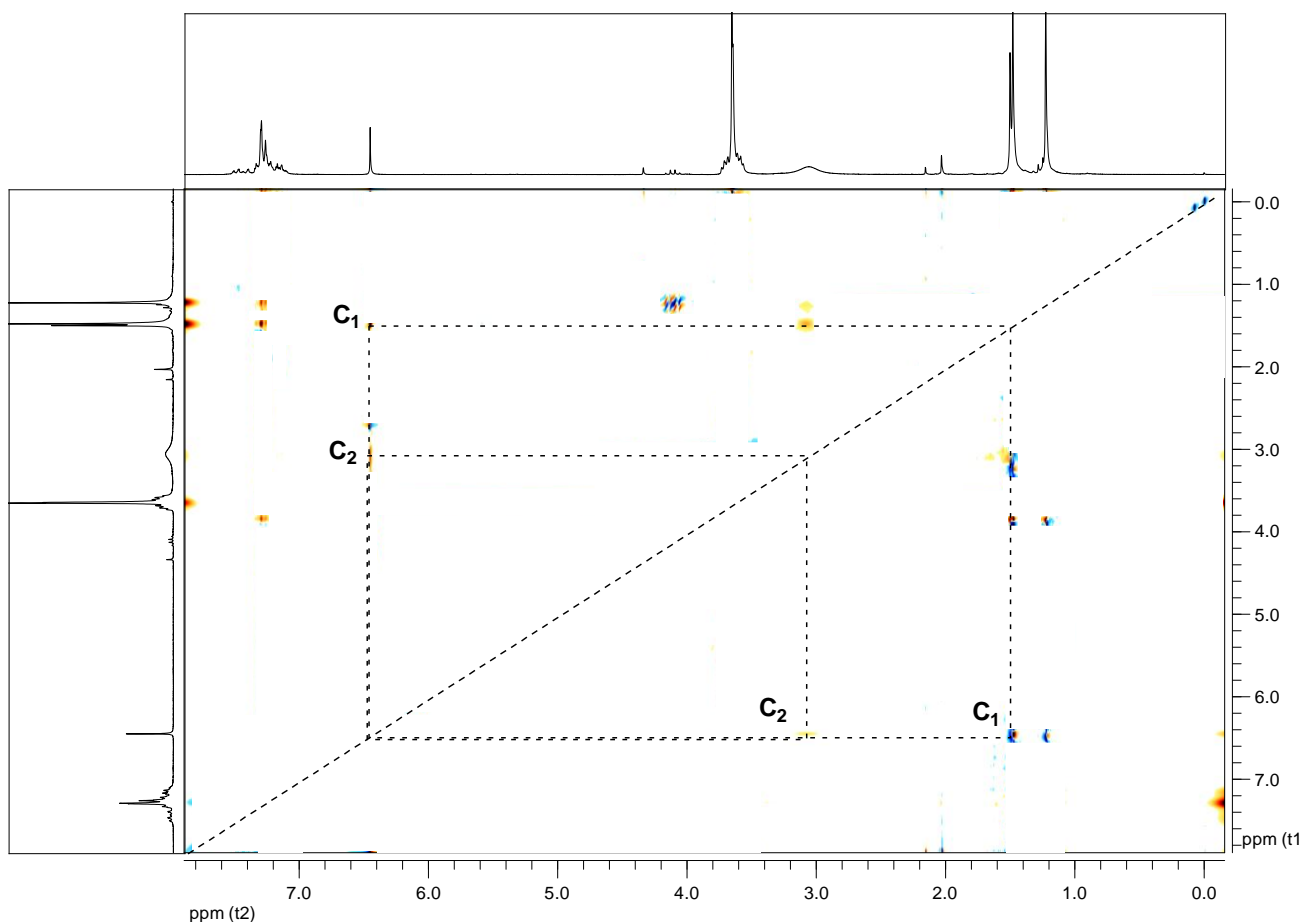
**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

Através da Figura 11, é possível observar o íon molecular  $M^+$  de 294, com intensidade de 1,03%. Observa-se também o fragmento  $m/z$  277 com intensidade de 1,9% pela perda de uma molécula de  $H_2O$ , o pico base  $m/z$  236 com intensidade de 100%, mostrando a perda da isopropila  $[C(CH_3)_2]$ . Após observa-se o fragmento de  $m/z$  121, com intensidade de 60,0% referente a perda de tioorganoíla ( $C_6H_5S$ ); e o fragmento de  $m/z$  77 com intensidade de 17,0%, mostrando a presença do anel aromático na molécula.



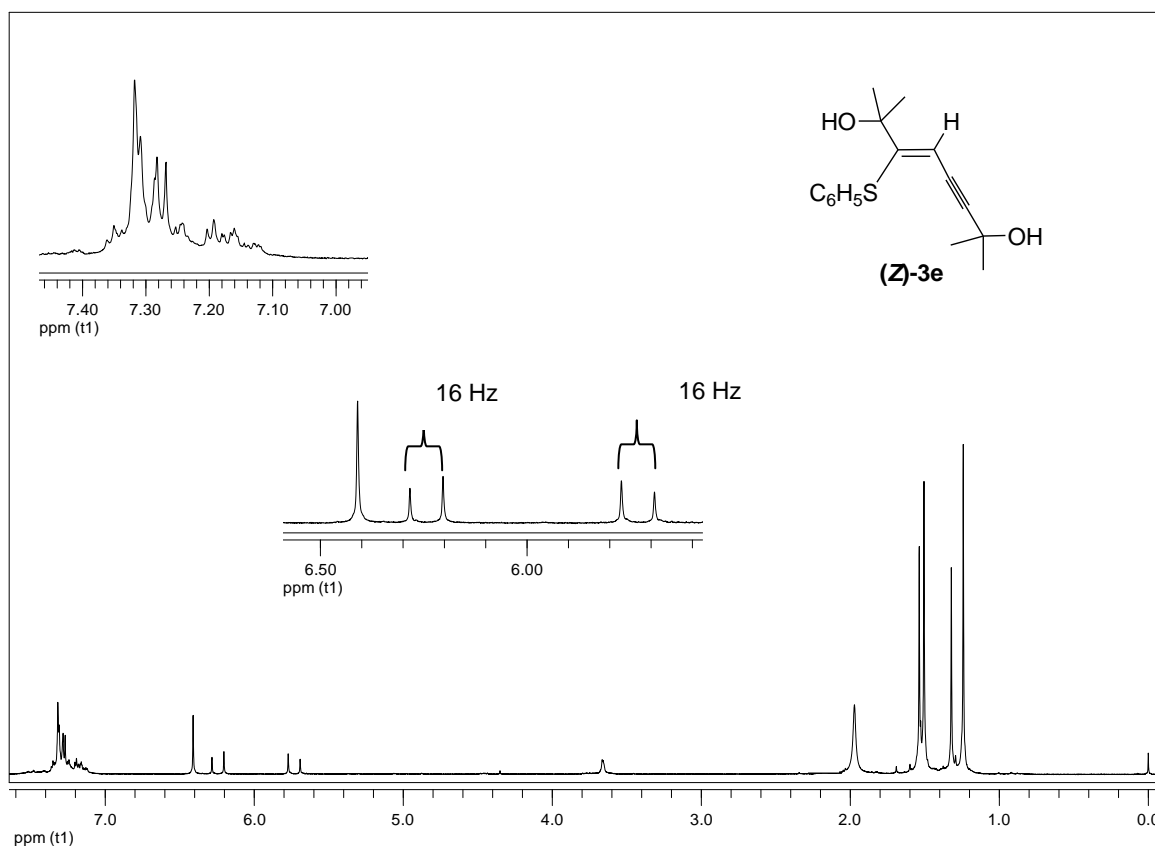
**Figura 11.** Espectro de Massas do composto **3g**.

No espectro de NOESY, Figura 12, observa-se que o hidrogênio vinílico centrado em 6,45 ppm apresenta correlação com os hidrogênios das metilas centrados em 1,47 ppm ( $C_1$ ), e com o hidrogênio da hidroxila centrada em 3,0 ppm ( $C_2$ ). Observa-se também uma correlação entre os hidrogênios das metilas e os hidrogênios aromáticos em 7,4 ppm (provavelmente proveniente do tiofenol), devido as dificuldades de purificação da amostra. Desta forma, pode-se afirmar que o hidrogênio vinílico encontra-se *Z* a porção propargílica da molécula.



**Figura 12.** Espectro de NOESY do composto **3g**.

No que diz respeito a estabilidade dos compostos sintetizados, os tiobutenoínos derivados de **1a** mostraram-se mais estáveis, podendo ser purificados por coluna de sílica gel e conservados em geladeira por vários dias. Já os compostos contendo hidroxilas, mostraram-se bastante instáveis, decompondo-se facilmente, na presença de luz e armazenamento por mais de 24 h. Se analisarmos o espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **3e** (Figura 13), observaremos o singlete em 6,39 ppm referente ao hidrogênio vinílico de configuração *Z*, e logo em seguida dois dubletos na região de 5,68-6,27 ppm com  $J=16$  Hz, referentes a dois hidrogênios vinílicos *trans* decorrentes da decomposição da amostra pela perda do grupo tioorganoíla ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ ). Na região de 1,53 ppm e 1,32 ppm aparecem dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas da amostra decomposta, ligeiramente mais desblindados e com intensidade menor do que aqueles referentes às metilas do composto que não sofreu decomposição, na região de 1,50 ppm e 1,24 ppm.

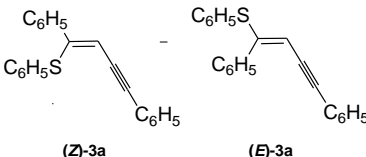
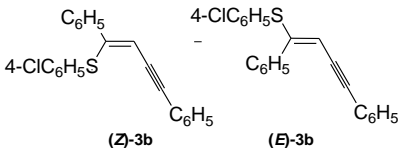
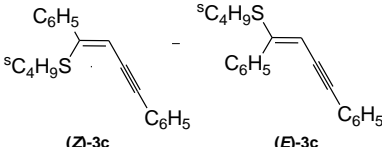
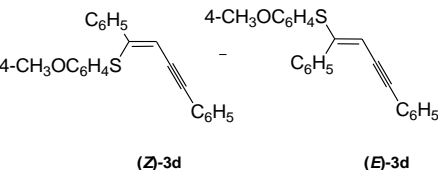
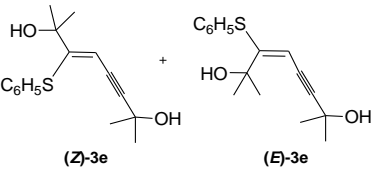
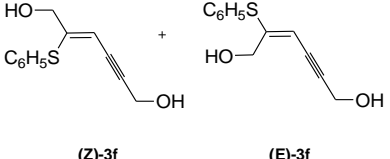
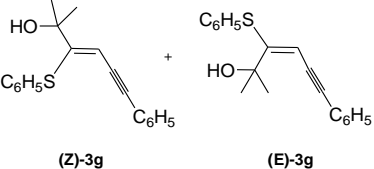


**Figura 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

Essa instabilidade dificultou muito os métodos de purificação dos mesmos, e várias tentativas foram feitas sem sucesso. Testou-se extração com solução aquosa básica, coluna cromatográfica de sílica gel e celite, filtração à vácuo com celite e recristalização, mas infelizmente, em todas elas ocorreu decomposição dos produtos. Em coluna cromatográfica com alumina neutra, o produto juntamente com os materiais de partida ficaram retidos na coluna, podendo ser separados posteriormente apenas com metanol. Diante dessa dificuldade, os rendimentos destes compostos foram calculados a partir da massa da reação bruta e a percentagem dos picos correspondentes aos produtos calculadas nos cromatogramas, após injeção em CG.

Após serem isolados, os tioeninos foram submetidos a análises de RMN  $^1\text{H}$  e Espectroscopia de Massas, e os dados espectrais encontram-se listados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e Espectroscopia de Massas dos organiltioeninos sintetizados.

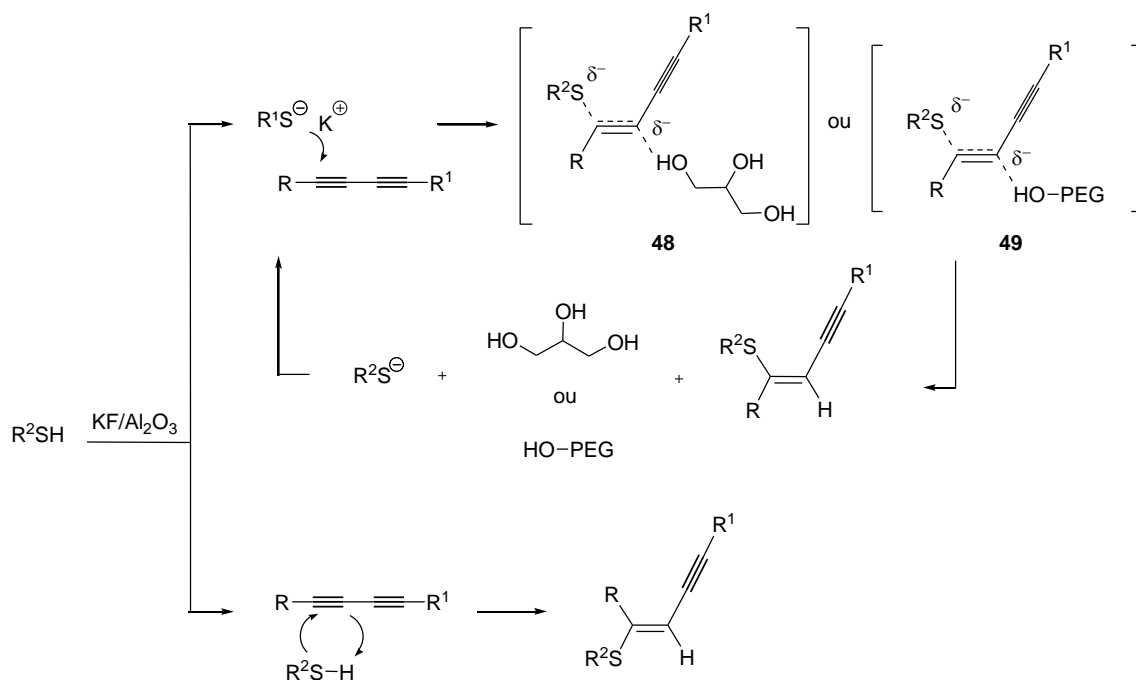
Linha	Produtos 3	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), Freqüência MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	EM ( $m/z$ )
1	 (Z)-3a                      (E)-3a	$\delta$ : (Z + E) 7,43-7,55 (m, 4H); 7,05-7,33 (m, 11H); (isômero Z) 6,33 (s, 1H); (isômero E) 5,30 (s, 1H).	312 ( $\text{M}^+$ , 100,0), 202 (99,7), 121 (50,0), 77 (19,5).
2	 (Z)-3b                      (E)-3b	$\delta$ : (Z + E) 7,40-7,55 (m, 4H); 7,40-7,10 (m, 10H); (isômero Z) 6,35 (s, 1H); (isômero E) 5,30 (s, 1H).	346 ( $\text{M}^+$ , 64,4), 310 (27,8), 202 (100,0), 121 (54,0), 77 (19,8).
3	 (Z)-3c                      (E)-3c	$\delta$ : (Z + E) 7,43-7,55 (m, 4H); 7,05-7,33 (m, 11H); (isômero Z) 6,33 (s, 1H); (isômero E) 5,30 (s, 1H).	292 ( $\text{M}^+$ , 29,0), 236 (100,0), 203 (13,1), 121 (63,3), 89 (6,7), 77 (20).
4	 (Z)-3d                      (E)-3d	$\delta$ : (Z + E) 7,41-7,45 (m, 2H); 7,40-7,16 (m 10H), 6,16-6,62 (d, 2H); 3,65 (s, 3H); (isômero Z) 6,16 (s, 1H).	342 ( $\text{M}^+$ , 57,5), 310 (7,6), 202 (100,0), 121 (38,7), 73 (56,7).
5	 (Z)-3e                      (E)-3e	$\delta$ : (Z + E) 7,15-7,35 (m, 5H); 1,97 (sl, 2H); 1,49 (s, 6H); 1,23 (s, 6H); (isômero Z) 6,39 (s, 1H).	276 ( $\text{M}^+$ , 8,78), 200 (13,1), 167 (5,0), 77 (14,9), 59 (22,5), 43 (100,0).
6	 (Z)-3f                      (E)-3f	$\delta$ : (Z + E) 7,25-7,45 (m, 5H); 4,37 (d, 2H); 4,01 (s, 2H); 3,28 (sl, 2H); (isômero Z) 6,07 (t, 1H).	220 ( $\text{M}^+$ , 21,6), 202 (5,1), 184 (1,9), 110 (100,0), 91 (20,2), 77 (24,8), 44 (50,1).
7	 (Z)-3g                      (E)-3g	$\delta$ : (Z + E) 7,40-7,60 (m, 2H); 7,11-7,4 (m, 8H); 3,0 (sl, 1H); 1,47 (s, 6H) (isômero Z) 6,45 (s, 1H).	294 ( $\text{M}^+$ , 1,1), 277 (1,9), 236 (100), 121 (60,0), 77 (17,0), 44 (6,2).

Com o objetivo de tentar entender o mecanismo envolvido na formação dos tioeninos, foi feita a reação de **1a** com **2a** na presença de um inibidor radicalar, a hidroquinona, que forneceu os produtos **3a** com rendimento de 92% e relação



isomérica *Z:E* de 90:10 (Tabela 2, linha 4). Este resultado nos esclareceu o mecanismo dessa reação, que acontecendo na presença de um inibidor radicalar, provavelmente deve ser aniônico. Com base nisso, a seguir descrevemos um provável mecanismo da hidrotiolacção de butadiinos, utilizando o PEG-400 ou glicerol (Esquema 33).

Inicialmente, a adição nucleofílica do ânion tiolato ao diino correspondente fornece um intermediário alquenila (**48** ou **49**), que interage com o solvente de maneira que a hidroxila do PEG ou glicerol atua como estabilizador da carga negativa gerada no carbono vinílico oposto ao ataque do ânion tiolato. Este intermediário, após abstrair um átomo de hidrogênio proveniente do solvente ou do próprio tiol, produz o tiobutenoíno de configuração *Z*, ao mesmo tempo que o ânion tiolato é regenerado. Na formação do isômero de configuração *E* (minoritário), a molécula de tiol se aproxima da ligação tripla, de maneira que a adição tanto da tioorganoíla quanto do hidrogênio, acontecem do mesmo lado da molécula.



**Esquema 33**

### 2.3.3. Reutilização do meio reacional KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/solvente

Um estudo da reutilização do sistema solvente/catalisador foi realizado, utilizando como padrão a reação de 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** com benzenotiol **2a**. Após o consumo dos materiais de partida, a reação foi diluída com uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 90:10, e o produto foi isolado. O resíduo de solvente foi retirado sob pressão reduzida e a mistura restante de PEG ou glicerol/KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> foi diretamente reutilizada em novas reações. Como pode ser observado na Tabela 6, um bom nível de eficiência foi mantida, mesmo após três ciclos reacionais. Assim, o produto **3a** foi obtido em 93%, 89% e 80% de rendimento com PEG como solvente, e 64%, 55% e 48% de rendimentos com glicerol.

**Tabela 6.** Reutilização do sistema solvente/catalisador na reação de **1a** com **2a**.

Ciclos	Solvente	Tempo (h)	Rend. <sup>a</sup> (%)	Rel. <sup>b</sup> (Z):(E)
1	PEG	1,5	93	92:8
	Glicerol	6	64	95:5
2	PEG	1,5	89	92:8
	Glicerol	6	55	95:5
3	PEG	1,5	80	92:8
	Glicerol	6	48	95:5

<sup>a</sup> Rendimentos dos produtos isolados.

<sup>b</sup> Determinado por GC da reação bruta.

A queda de rendimento, embora pequena, provavelmente se deva a perda de PEG e glicerina durante o isolamento do produto, observada a cada ciclo, ~ 6% de seu peso. Isso se deve a solubilidade parcial dessas substâncias na mistura de hexano/acetato utilizada, pois tanto a glicerina como o PEG são insolúveis em hexano, mas parcialmente solúveis em acetato de etila. Uma extração utilizando apenas hexano foi testada, mas esta foi incapaz de extrair totalmente o produto do meio reacional, e por isso foi substituída pela mistura hexano/acetato de etila. Primeiramente testou-se a proporção de 95:5, que mostrou-se pouco eficiente, então a proporção foi alterada para 90:10 que removeu de maneira eficiente os produtos do meio.

## **Considerações Finais e Conclusões**

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho, e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que os mesmos foram atingidos, pois foi desenvolvida durante o curso de mestrado uma nova metodologia sintética simples e limpa para a síntese de organiltioeninos, tornando-se bastante interessante, por contemplar alguns princípios da Química Verde. As reações foram realizadas sob aquecimento convencional, utilizando solventes recicláveis como PEG-400 e glicerol, e do catalisador  $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$  (50%). Os produtos foram obtidos de maneira simples, com estereosseletividade e em bons rendimentos e os resultados deste estudo foram recentemente publicados na revista *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 133.

Assim, esta metodologia apresenta algumas vantagens quando comparada com outros métodos descritos na literatura para a obtenção desta classe de compostos, como a diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs), o uso de suporte sólido juntamente com os solventes verdes como meio reciclável.

Dando continuidade a este trabalho, poderemos estender os estudos a outros organocalcogênios a partir da nova metodologia desenvolvida, bem como avaliar suas aplicabilidades e atividades biológicas.

## **Capítulo 3**

### ***Parte Experimental***

### **3.1. Materiais e Métodos**

#### **3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

#### **3.1.2. Espectrometria de Massas**

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa por impacto eletrônico de marca Shimadzu – modelo QP 2010 (Central Analítica - Instituto de Química e Geociências - Universidade Federal de Pelotas (UFPel) - Pelotas - RS).

#### **3.1.3. Reator de Micro-ondas**

Para a realização das reações no reator de MO científico, foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo, com uma frequência magnética de 2,45 MHz. A potência máxima é de 300 W, com controle de temperatura e agitação magnética.

#### **3.1.4. Rota-evaporadores**

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados: Rota-evaporador com linha de vácuo conectada.

### 3.1.5. Bomba de Alto-vácuo

Imediatamente após a remoção dos solventes através do rota-evaporador, os compostos foram submetidos novamente à pressão reduzida, produzido desta vez por uma Bomba de Auto-vácuo para remoção completa do solvente.

### 3.1.6. 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 (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

## 3.2. Procedimentos Experimentais

### 3.2.1. Procedimento Geral para a Preparação do Suporte Sólido $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (50%)<sup>41</sup>

Em um becker de 100 mL foi adicionado 6,0 g de alumina neutra ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ -0,063-0,200 mm, Merck), 6,0 g de fluoreto de potássio di-hidratado ( $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) e por fim, 10 mL de água destilada. A suspensão foi agitada durante 1 h à 65 °C, e seca à 80 °C por 1 h, e à 300 °C durante 4 h. Após, foi resfriado em um dessecador. O suporte apresenta uma relação de 50% (m/m) em KF.

### 3.2.2. Procedimento Geral para a Preparação de 1,3-Butadiinos Simétricos

#### Método A:<sup>38,39</sup>

Em um balão de 2 bocas de 100 mL foram colocados acetona (35 mL), CuCl (0,25 g; 2,5 mmol) e TMEDA (0,38 mL; 2,5 mmol). A mistura foi vigorosamente agitada e nela borbulhado oxigênio. Logo em seguida, foi adicionado o acetileno (50 mmol) gota a gota. Finalizada a adição, a agitação foi continuada por mais 30 min; após este tempo, a acetona foi evaporada e então foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A solução formada foi extraída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, resultando em um produto sólido.

### 3.2.3. Procedimento Geral para a Preparação de 1,3-Butadiinos Não-Simétricos

#### 3.2.3.1. Preparação de Bromoacetilenos<sup>38</sup>

A uma solução de hipobromito de sódio, que foi preparada em um balão de 250 mL, com gelo (60g), NaOH a 10M (0,30 mol) e bromo (21,8 g; 0,136 mol), foi adicionado o alcino (0,12 mol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. Após este tempo foi extraída com éter e água e a fase orgânica seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o éter foi removido por evaporação. O bromoacetileno foi filtrado em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano, o solvente foi evaporado em rota-evaporador e o produto concentrado sob pressão reduzida. O produto final foi obtido suficientemente puro para uso em posterior reação, na forma de um óleo amarelo.

#### 3.2.3.2. Preparação de Álcoois Diacetilênicos pelo Acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz<sup>40</sup>

##### Método B:

Em um balão de 100 mL contendo uma solução aquosa de butilamina a 30% (40 mL), cloreto de cobre (I) (200 mg; 0,002 mol) e cloridrato de hidroxilamina (650



mg; 0,009 mol), adicionou-se o 2-metil-3-buten-2-ol (12 mL; 0,12 mol) com agitação e banho de gelo. Mantendo-se o resfriamento, foi adicionado sob a mistura reacional o bromoacetileno (0,113 mol) gota-a-gota. Completada a adição, a reação foi agitada por mais 10 min, após este tempo a reação foi extraída com éter e seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e concentrada por evaporação do solvente. O sólido resultante foi purificado por recristalização.

#### **3.2.4. Procedimento para a síntese dos 1,4-difenil-2-(feniltiol)but-1-en-3-inos **3a** sob irradiação de micro-ondas**

O 1,4- difenilbutadiino **2a** (1,0 mmol, 0,22 g) foi adicionado a um tubo de 10 mL, juntamente com benzenotiol (1,0 mmol, 0,08 g), o solvente (PEG ou glicerina 3 mL) e o catalisador  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (0,07 g; 50% em massa). O tubo foi fechado com um septo e colocado na cavidade do MO, sendo irradiado com forte agitação, sob uma potência máxima de 200 W e pressão não-invasiva de 100 psi para reações com PEG, e atmosfera inerte de  $\text{N}_2$  para glicerina. As temperaturas foram de 60 °C e 90 °C (PEG e glicerina respectivamente), e o tempo reacional de 1 a 60 minutos. Após a formação do produto, a reação foi resfriada a temperatura ambiente, extraída com acetato de etila (10 mL) e lavada com água, e o solvente evaporado da fase orgânica por rota-evaporação.

#### **3.2.5. Procedimento geral para a preparação dos tiobutenoínos**

A um balão contendo uma mistura de 1,3-diacetileno (0,5 mmol), tiol (0,5 mmol) e PEG400 ou Glicerina (1 g), adicionou-se  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (0,07 g; 50% em massa). A mistura reacional foi aquecida a 60 °C quando o PEG foi utilizado como solvente, e 90 °C quando utilizou-se glicerina, sob banho de óleo e agitação magnética. Apenas as reações com glicerina foram mantidas em atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ . A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia gasosa (CG). Após o consumo dos materiais de partida, a reação foi diluída com uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 90:10, e o produto foi isolado. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e o solvente removido por rota-evaporação. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

## **Referências Bibliográficas**

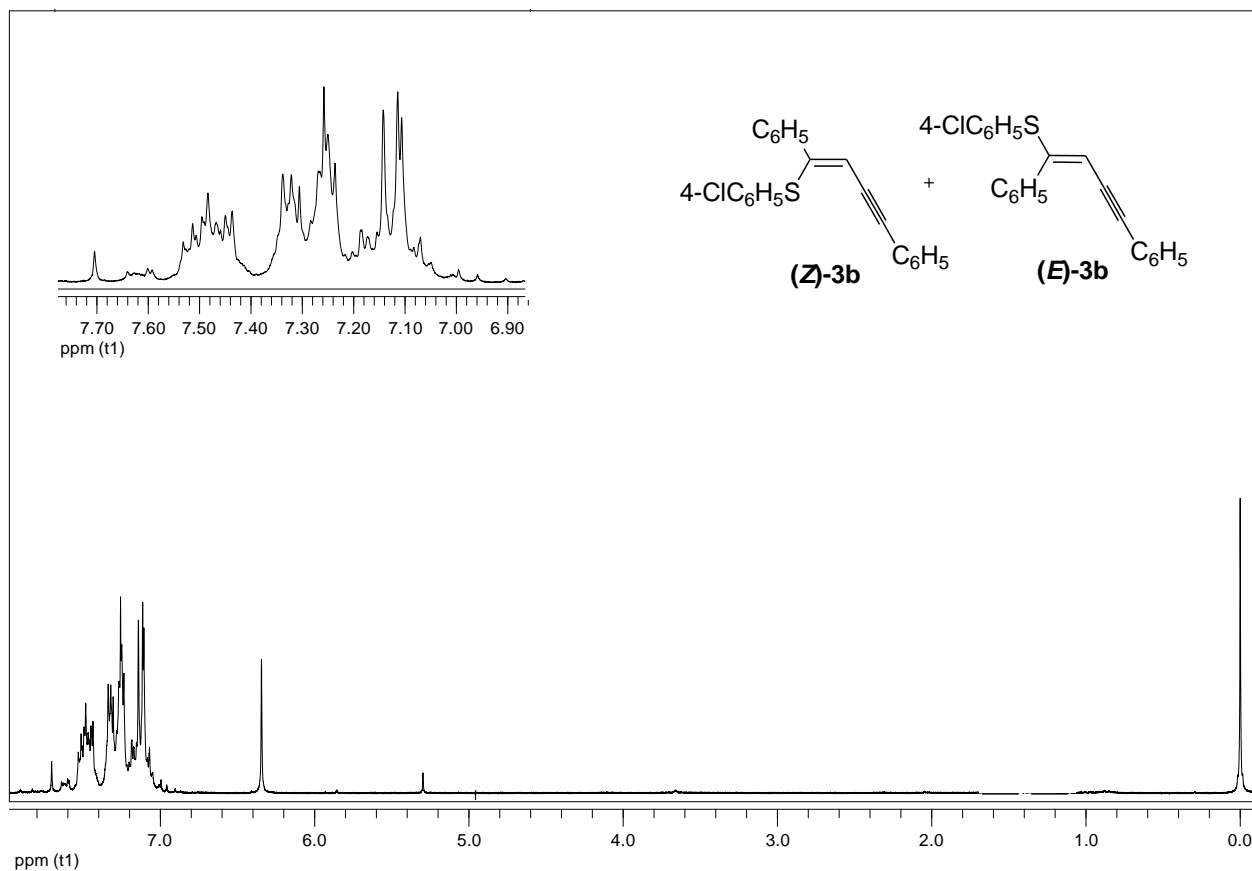
1. (a) Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Applied Catalysis A: General* **2010**, 375, 49; (b) Sahasranaman, S.; Howard, D.; Roy, S. *Eur. J. Clin. Pharmacol* **2008**, 64, 753.
2. Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Pertini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4553.
3. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.
4. Lam, H. W.; Cooke, P. A.; Pattenden, G.; Bandaranayake, W. M.; Wickramasinghe, W. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 847.
5. Bandaranayake, W. M.; Wickramasinghei, W. A. *Comp. Biochem. Physiol.* **1996**, 3, 499.
6. Johannesson, P.; Lindeberg, G.; Johansson, A.; Nikiforovich, G. V.; Gogoll, A.; Synnergren, B.; Le Grèves, M.; Nyberg, F.; Karlén, A.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1767.
7. Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Lenardão, E. J.; Hurtado, G. R.; Barbosa, S. L.; Guerrero, P. G.; Nazario, C. E. D.; Viana, L. H.; Santana, A. S.; Baroni, A. C. M. *Synlett* **2009**, 986.
8. Faulkner, D. J. *Nat. Prod.* **1998**, 14, 113.
9. Halbes, U.; Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8641.
10. Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Prigol, M.; Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4805.
11. (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6060; (b) Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 93; (c) Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, xi, 221; (d) Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4354; (e) Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 6772; (f) Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7668; (g) Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P. da; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6761.
12. Vasudevan, V. N.; Rajender, S. V. *Green Chem.* **2001**, 3, 146.
13. Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S. e Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, 8, 356.

14. (a) Gu, Y. e Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, 12, 1127; (b) Wolfson, A.; Litvak, G.; Dlugy, C.; Shotland, Y.; Tavor, D. *Industrial Crops and Products* **2009**, 30, 78; (c) Wolfson, A.; Dlugy, C.; Shotland, Y.; Tavor, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5951; (d) Knothe, G.; Van Gerpen, J.; Krah, J.; Ramos, L. P.; *Manual do Biodiesel, Edgard Blücher*. São Paulo, **2006**, cap. 11.
15. Waters, M. S.; Cowen, J. A.; McWilliams, J. C.; Maligres, P. E.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 141.
16. (a) Kwart, H. e Evans, E. R. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 413; (b) Majumdar, K. C.; Ghosh, S.; Ghosh, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7251; (c) Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8173.
17. Harmata, M. e Jones, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 783.
- 18.(a) Kondo, T. e Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3205; (b) Weiss, C. J.; Wobser, S. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2062.
19. Banerjee, S.; Das, J.; Santra, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 124.
20. (a) Villorbina, G.; Rodríguez, S.; Camps, F.; Fabrias, G. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **2003**, 33, 155. (b) Arnaldo, P. S.; Torres, L. M. *Forest Ecology and Management* **2005**, 210, 1.
21. Faulkner, D. J.; Newman, D. J.; Cragg, G. M. *Nat. Prod.* **2004**, 21, 50.
22. (a) Pereira, R. C. e Teixeira, V. L. *Química Nova* **1999**, 22, 369; (b) Gadikota, R. R.; Keller, A. I.; Callam, C. S.; Lowary, T. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 737.
23. LaBeaume, P.; Wager, K.; Falcone, D.; Li, J.; Torchilin, V.; Castro, C.; Holewa, C.; Kallmerten, A. E.; Jones, G. B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, 17, 6292.
24. Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Pena, J. M.; Pilissão, C.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Synlett* **2003**, 579.
25. Dabdoub, M. J. e Dabdoub, V. R. *Tetrahedron* **1995**, 36, 9839-9850.
26. Zeni, G.; Stracke, M. P.; Lissner, E.; Braga, A. L. *Synlett* **2003**, 1880-1882.
27. Gerard, J. e Hevesi, L. *Tetrahedron* **2004**, 60, 367.
28. (a) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quím. Nova* **2003**, 26, 123; (b) Dupont, J. *Quim. Nova*, **2000**, 23, 826; (c) Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.* **2007**, 9, 927.
29. Horváth, J.; Anastas, P. T.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2167.

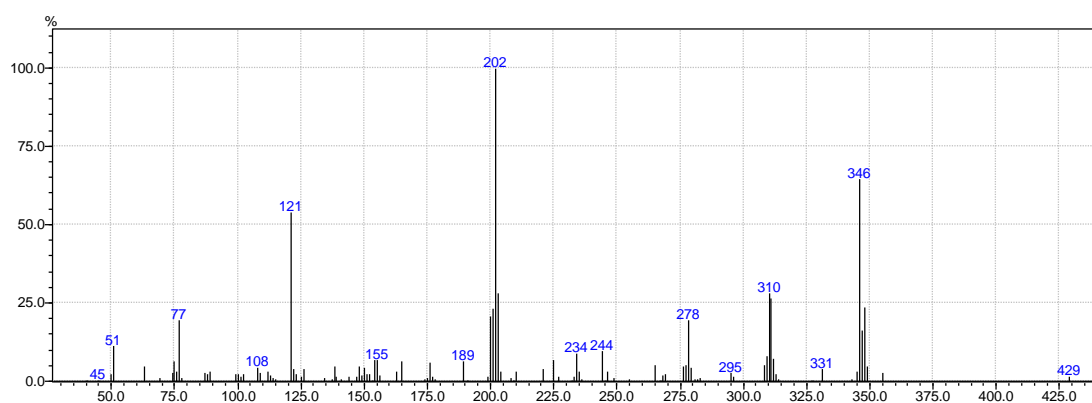
30. (a) Nazari, M. e Movassagh, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1453; (b) Blass, B. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9301-9320; (c) Basu, B.; Das, P.; Das, S. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 141.
31. Kabalka, G. W.; Wang, L.; Namboodiri, V.; Pagni, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5151.
32. (a) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015; (b) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
33. Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. *Green Chem.* **2008**, *10*, 13.
34. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Chandrashekar, G.; Shyamsunder, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2421.
35. Liu, Y.; Tüysüz, H.; Jia, C.; Schwickardi, M.; Rinaldi, R.; Lu, A. Schmidt, W.; Schüth, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1238.
36. Wolfson, A. e Dlugy, C. *Chem. Pap.* **2007**, *61*, 228-232.
37. (a) Stefani, H. A.; Guarezemini, A. S.; Cella, R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7871; (b) Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1971**; (c) Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D.; *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*, Elsevier, Amsterdam, **1981**.
38. Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.
39. Candiot, P.; Chodkiewicz, W. *Comptes Rendus* **1955**, *240*, 1055.
40. Saikia, D.; Khanuja, S. P. S.; Kahol, A. P.; Gupta, S. C.; Kumar, S. *Curr. Sci.* **2001**, *80*, 1264.

## **Capítulo 4**

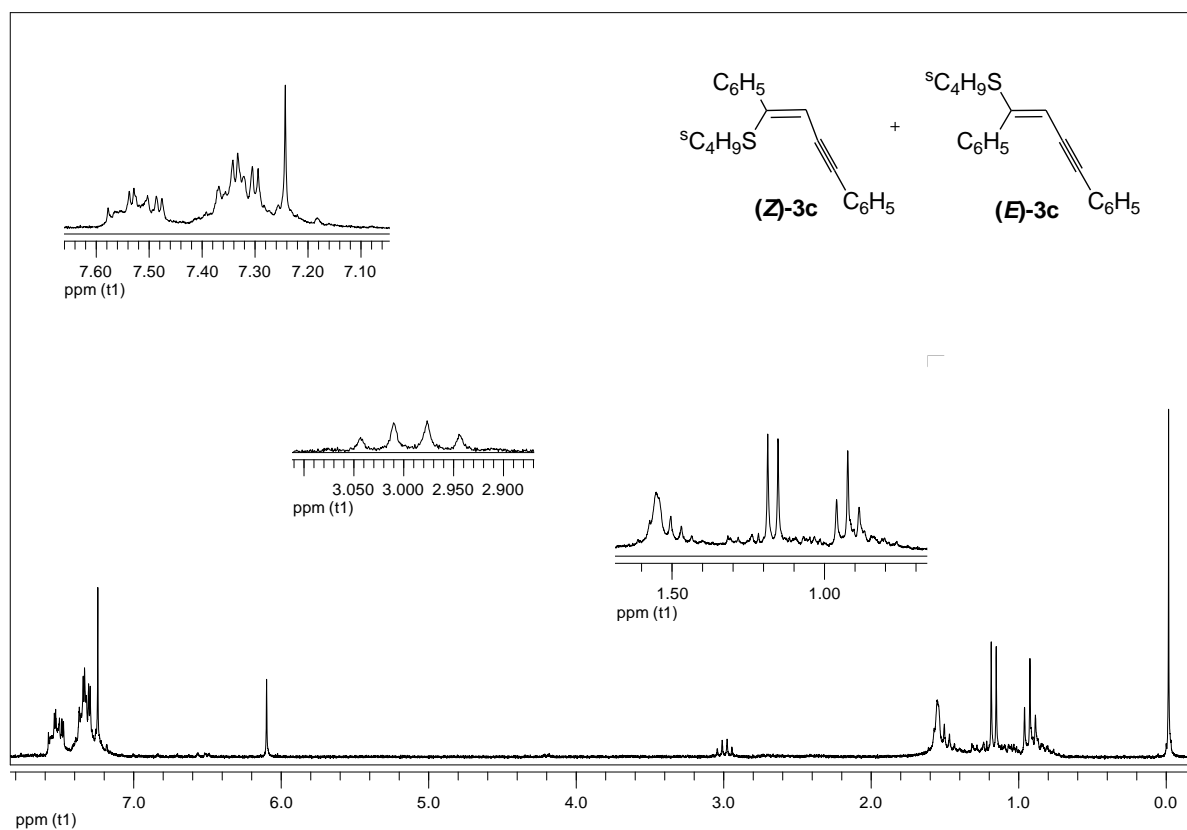
### ***Espectros Seleccionados***



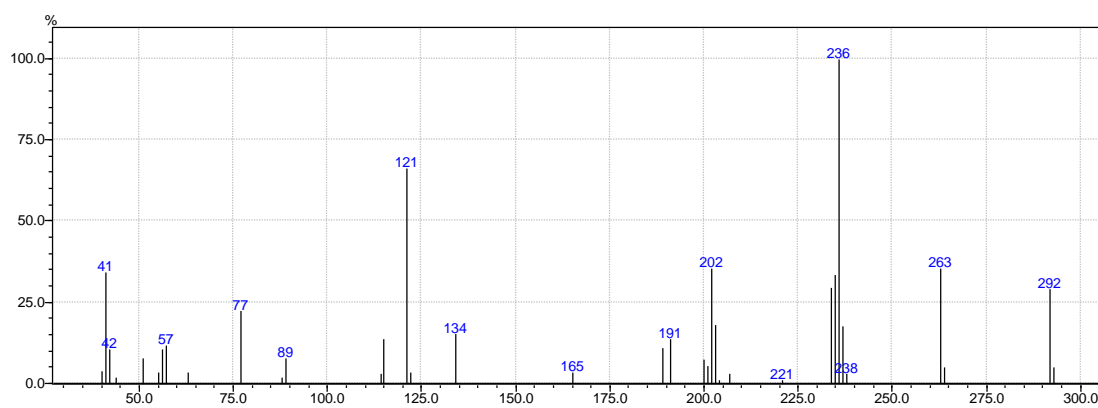
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



Espectro de Massas do composto **3b**.

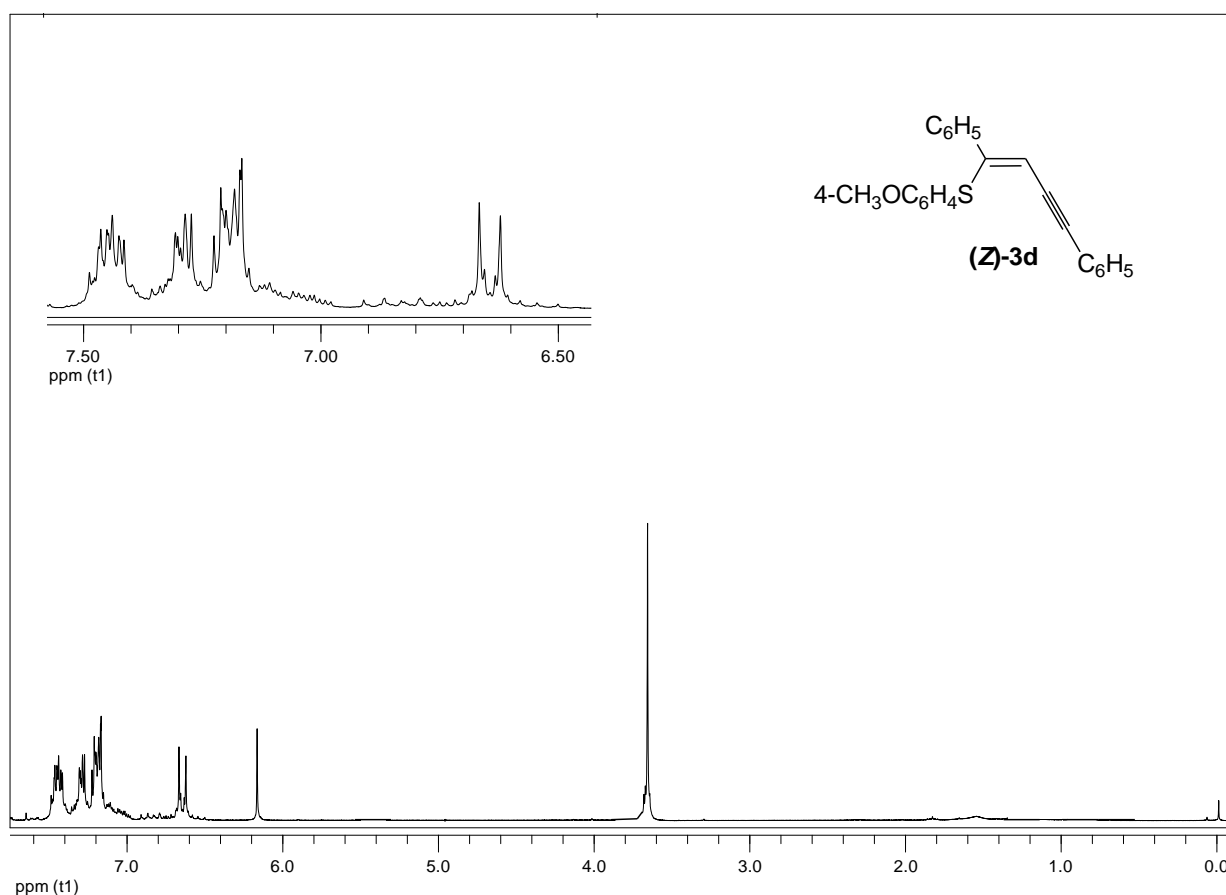


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.

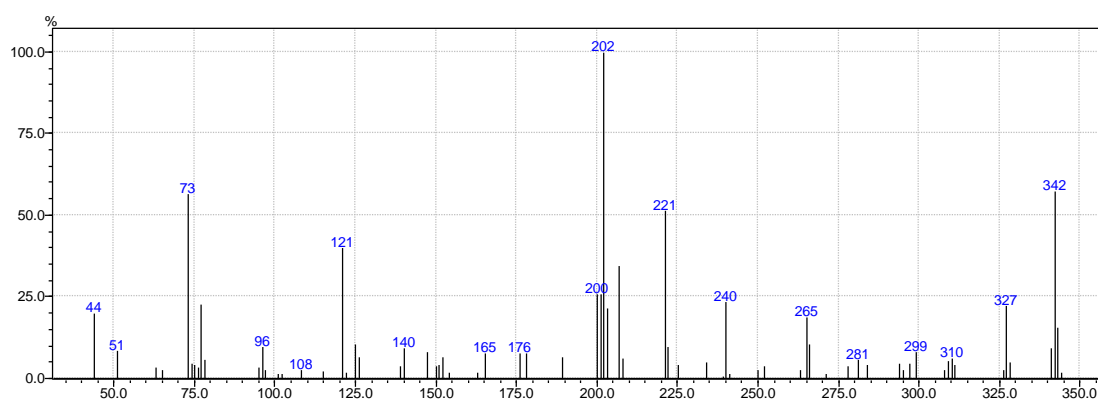


Espectro de Massas do composto **3c**.

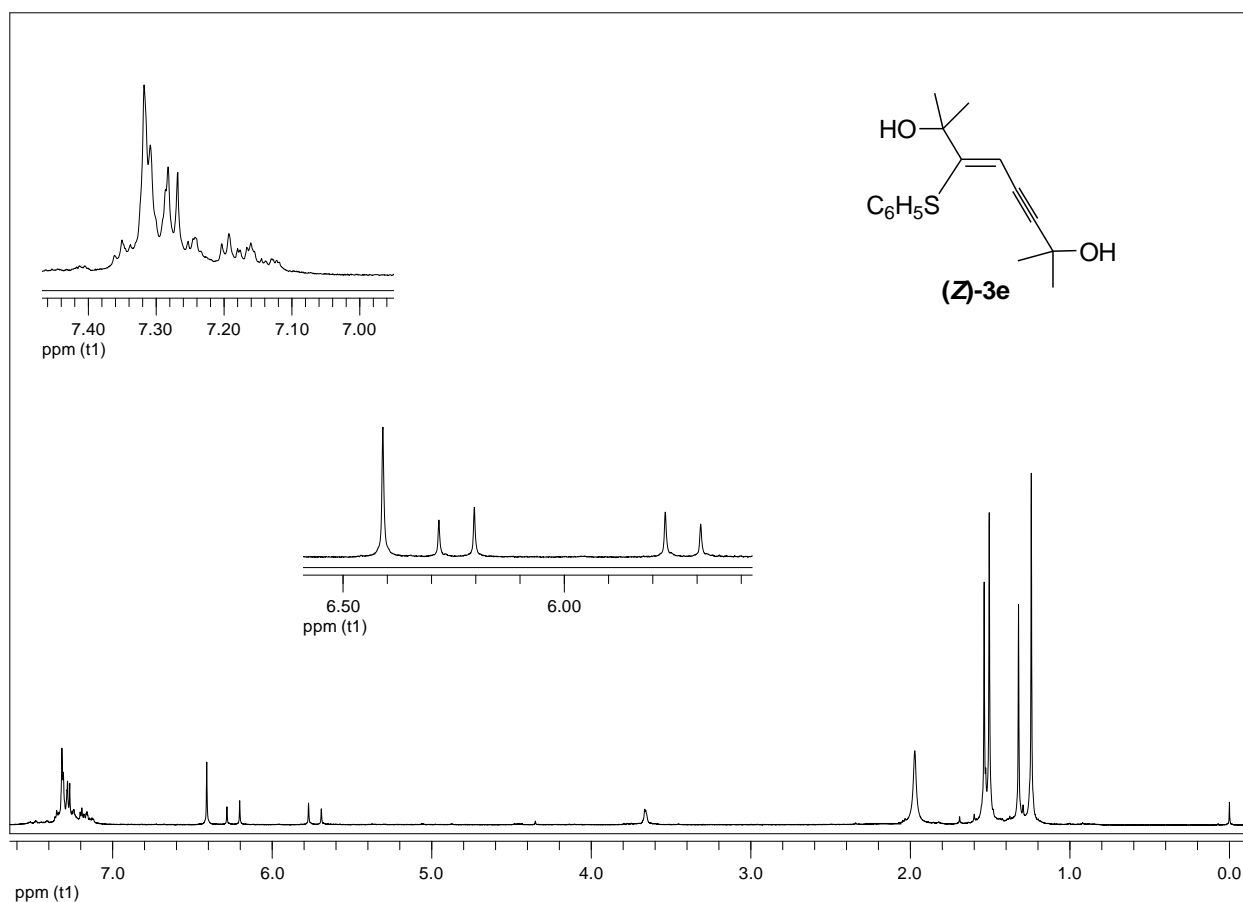




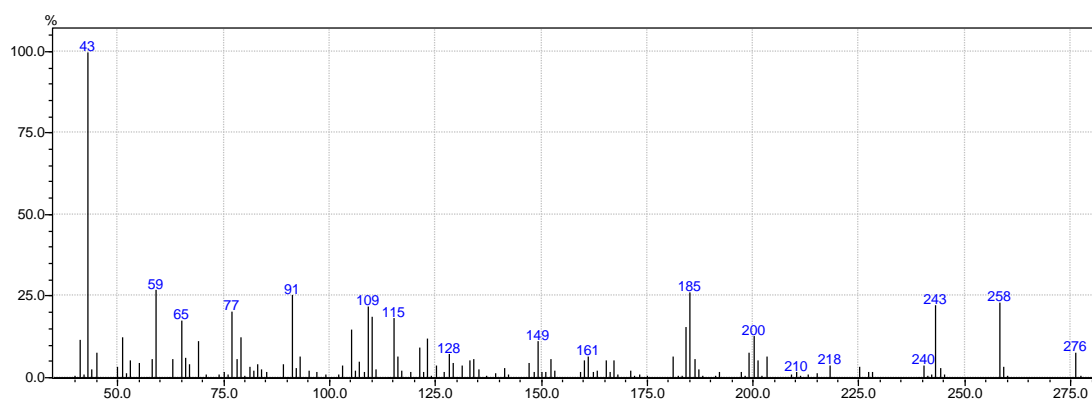
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



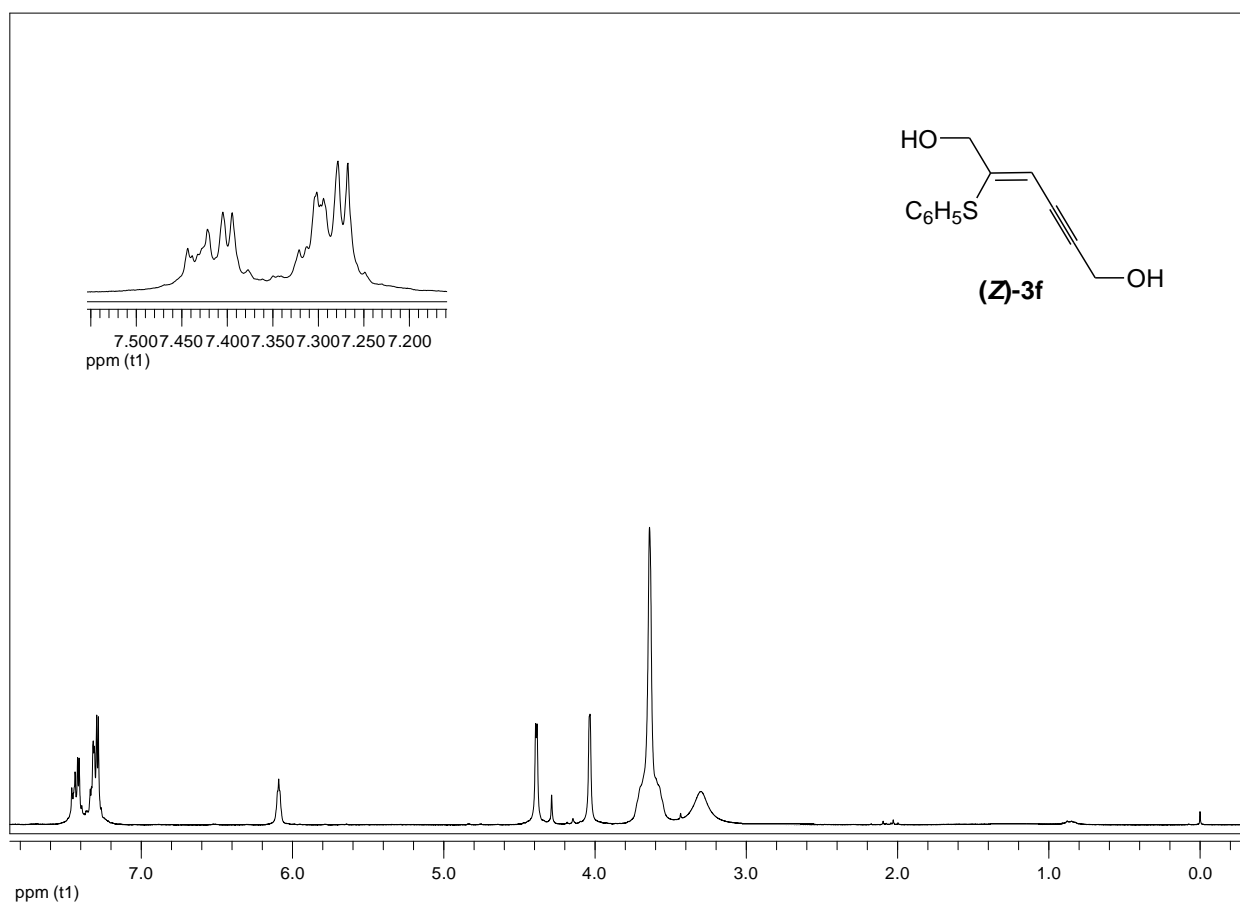
Espectro de Massas do composto **3d**.



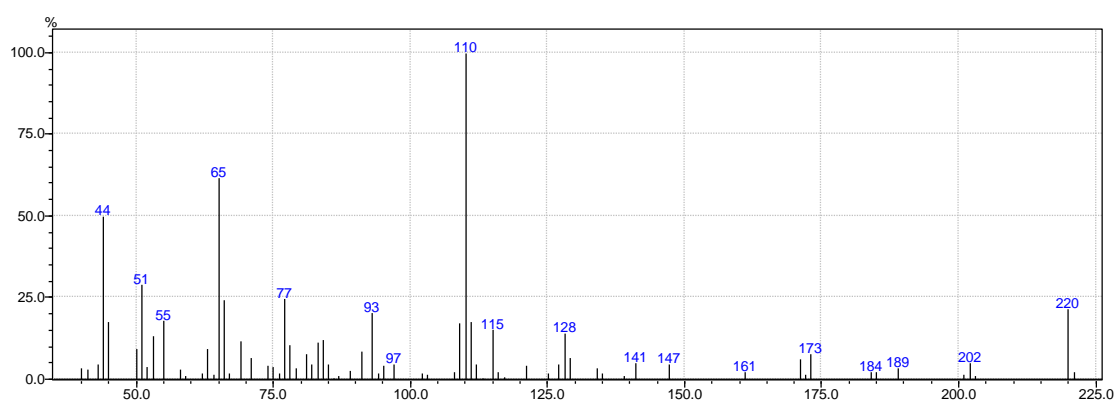
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



Espectro de Massas do composto **3e**.



Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3f** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.



Espectro de Massas do composto **3f**.