

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese de (Z)-Tioeninos e Tiofenos Utilizando
PEG-400 e Irradiação de Micro-ondas**

RENATA GONÇALVES LARA

Pelotas, Outubro de 2011.

Renata Gonçalves Lara

**Síntese de (Z)-Tioeninos e Tiofenos Utilizando
PEG-400 e Irradiação de Micro-ondas**

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, Outubro de 2011.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “**Síntese de (Z)-Tioeninos e Tiofenos Utilizando PEG-400 e Irradiação de Micro-ondas**”, de autoria de Renata Gonçalves Lara.

Banca Examinadora:

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

.....
Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider - UFRGS

.....
Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel

Aos meus pais, Renato e Sônia, pela força,
incentivo, amor, amizade, compreensão e paciência.
Sempre o meu eterno agradecimento pelos esforços
para que eu pudesse continuar 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.

Aos Professores Diego Alves, Eder Lenardão e Raquel Guimarães Jacob pela orientação e ensinamentos.

Ao Samuel e a Cátia pelos ensinamentos e auxílio nas análises realizadas na UFSM e na UFRGS.

À Francieli, Liane, Maraisa, Lidiane, Duda, Daniela, Katiucia, Natalia, Vanessa, Loren, Edmilson, Débora, Cátia pela amizade, companheirismo, conversas e apoio durante estes anos que nos conhecemos.

Não poderia esquecer dos antigos Marcio, Gustavo, Mateus, Dielson, Jô, Rafael e Rodrigo Panatieri por todo companheirismo enquanto convivíamos no lab.

Os ICs Mauricio, Rodrigo B., Marieli, Rodrigo W., Tainara, Eduardo, Zé, Patrick, Gabriela e a todos os demais colegas do LASOL pela ajuda e cooperação.

Aos meus colegas de mestrado pelo apoio, amizade e companheirismo, nesses dois anos que convivemos juntos.

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

À CAPES pela bolsa de mestrado.

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

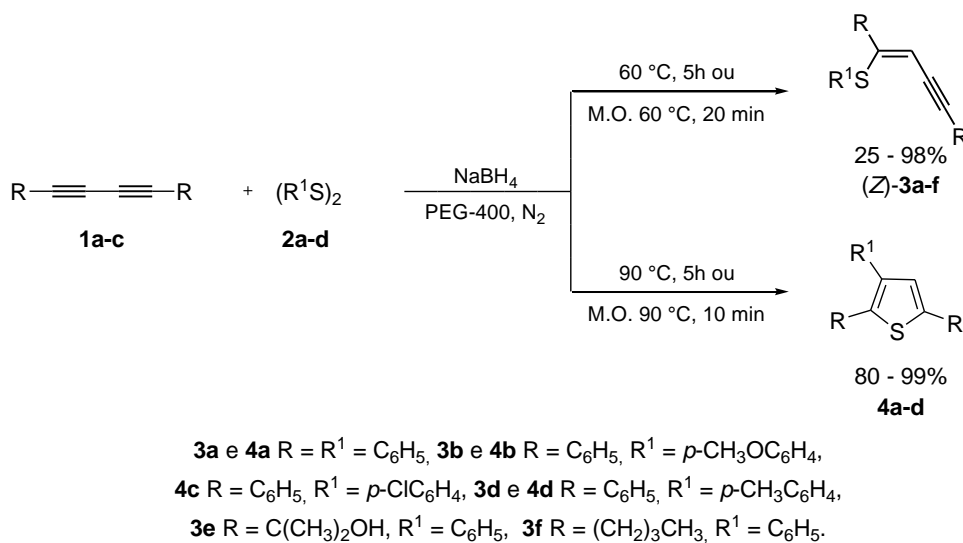
RESUMO

Título: **Síntese de (Z)-Tioeninos e Tiofenos Utilizando PEG-400 e Irradiação de Micro-ondas**

Autora: Renata Gonçalves Lara

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho desenvolveu-se um método para a preparação de (Z)-tioeninos **3a-f** a partir de 1,3-diacetilenos simétricos **1a-c** e dissulfetos de diarila **2a-d** usando hidreto de boro e sódio e PEG-400. Este método simples e geral fornece os sulfetos vinílicos preferencialmente com configuração Z com aquecimento de 60 °C utilizando irradiação de micro-ondas ou aquecimento convencional. Quando a mesma reação foi realizada a 90 °C foi possível obter os correspondentes tiofenos **4a-d** em bons rendimentos.



Esquema 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, Outubro de 2011.

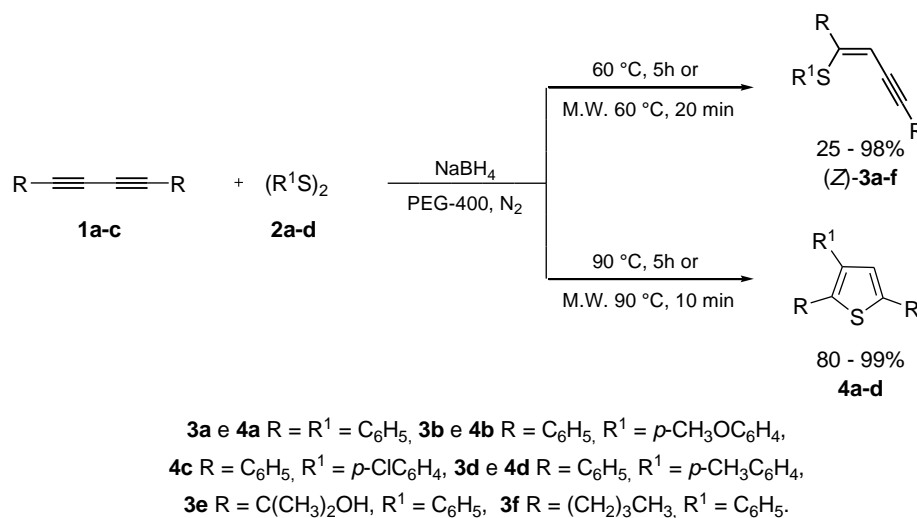
ABSTRACT

Title: **Synthesis of (Z)-Thioenynes and Thiophenes Using PEG-400 and Microwave Irradiation**

Author: Renata Gonçalves Lara

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In this work, we developed a method to synthesize (Z)-thioenynes **3a-f** from symmetrical 1,3-diacetylenes **1a-c** and diaryl disulfides **2a-d** using sodium borohydride and PEG-400. This easy, general and simple method provides the corresponding vinyl sulfides preferentially with Z configuration, under reaction conditions of 60 °C using microwave irradiation and conventional heating. When the same reaction was carried out at 90 °C, it was possible to obtain the corresponding thiophenes **4a-d** in good yields.



Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, October, 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 TIOENINOS.....	5
1.1.1. Síntese de Tioeninos.....	7
1.2. TIOFENOS	11
1.2.1. Síntese de Tiofenos Substituídos.....	13
1.3. QUÍMICA VERDE	15
1.3.1. Irradiação de Micro-ondas.....	16
1.3.2. Polietileno glicol.....	18
CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	21
2.1. Preparação de 1,3-diacetilenos.....	22
2.2. Preparação de Dissulfetos de Diarila.	23
2.3. Síntese de (Z)-Tioeninos e Tiofenos	24
2.3.1. Determinação das Melhores Condições Reacionais	24
2.3.2. Síntese dos (Z)-Tioeninos utilizando NaBH ₄ e PEG-400.....	29
2.3.3. Síntese dos Tiofenos utilizando NaBH ₄ e PEG-400	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	38
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	40
3.1. Materiais e Métodos	41
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	41
3.1.2. Espectroscopia de Massas.....	41
3.1.3. Reator de micro-ondas	41

3.1.4. Rota-evaporadores	41
3.1.5. Bomba de Alto-vácuo	42
3.1.6. Solventes e reagentes.....	42
3.2. Procedimentos Experimentais.....	42
3.2.1. Procedimento Geral para a Preparação de 1,3-diacetilenos Simétricos	42
3.2.2. Procedimento Geral para a Preparação dos Dissulfetos de Diarila.....	43
3.2.3. Procedimento Geral para a Síntese de (Z)-Tioeninos e Tiofenos	44
3.2.3.1. Irradiação de Micro-ondas	44
3.2.3.2. Aquecimento Convencional.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS	49

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Síntese de 1,3-diacetilenos.....	23
Tabela 2: Síntese de dissulfetos de diarila.....	23
Tabela 3: Estudo da reação entre 1,4-difenil-1,3-butadiino e dissulfeto de difenila utilizando PEG-400 e aquecimento convencional.....	26
Tabela 4: Estudo da reação entre 1,4-difenil-1,3-butadiino e dissulfeto de difenila utilizando PEG-400 e irradiação de micro-ondas.....	27
Tabela 5: Síntese de (Z)-Tioeninos utilizando NaBH ₄ e PEG-400.....	30
Tabela 6: Dados espectrais de RMN ¹ H e EM dos tioeninos sintetizados.....	32
Tabela 7: Síntese de tiofenos utilizando NaBH ₄ e PEG-400.....	34
Tabela 8: Dados espectrais de RMN ¹ H e EM dos tiofenos sintetizados.....	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da cimetidina 5 e da ranitidina 6 .	5
Figura 2: Estrutura do antibiótico Griseoviridina 7 .	5
Figura 3: Eninos de ocorrência natural.	6
Figura 4: Estrutura do medicamento anticancerígeno Mylotarg [®] .	6
Figura 5: Estados de transição gerados durante a reação de hidrotiolação.	9
Figura 6: Estrutura da cefalotina 25 , ticarcilina 26 , metafenileno 27 e ácido tiaprofenico 28 .	12
Figura 7: Estrutura do junipal 29 e do 2,2-bitienila 30 .	12
Figura 8: Espectro de RMN ¹ H dos compostos (Z)- 3a e 4a .	28
Figura 9: Espectro de Massas do composto (Z)- 3a .	28
Figura 10: Espectro de Massas do composto 4a .	29
Figura 11: Espectro de RMN ¹ H dos compostos (Z)- 3e e 36 .	33
Figura 12: Espectro de RMN ¹ H do composto (Z)- 3b .	50
Figura 13: Espectro de RMN ¹³ C do composto (Z)- 3b .	50
Figura 14: Espectro de Massas do composto (Z)- 3b .	51
Figura 15: Espectro de Massas do composto (Z)- 3d .	51
Figura 16: Espectro de Massas do composto (Z)- 3e .	52
Figura 17: Espectro de RMN ¹ H do composto (Z)- 3f .	53
Figura 18: Espectro de Massas do composto (Z)- 3f .	53
Figura 19: Espectro de RMN ¹ H do composto 4b .	54
Figura 20: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4b .	54
Figura 21: Espectro de Massas do composto 4b .	55
Figura 22: Espectro de Massas do composto 4c .	55
Figura 23: Espectro de RMN ¹ H do composto 4c .	56
Figura 24: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4c .	56
Figura 25: Espectro de RMN ¹ H do composto 4d .	57
Figura 26: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4d .	57
Figura 27: Espectro de Massas do composto 4d .	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AcO	Acetato
CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
DCM	Diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EM	Espectrometria de massas
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m/z</i>	Razão Massa/Carga
MO	Micro-ondas
PEG-400	Polietileno glicol – 400
ppm	Partes por Milhão
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura Ambiente
THF	Tetraidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilenodiamina
TMS	Trimetilsilano
UV	Ultra-violeta
VOCs	Solventes Orgânicos Voláteis
Δ	Aquecimento convencional
δ	Deslocamento químico

Introdução e Objetivos

Compostos orgânicos contendo um átomo de enxofre são de grande interesse sintético e biológico, devido as suas atividades anti-inflamatórias, anti-úlceras, anti-psicóticas, entre outras. Muitos desses compostos são importantes unidades de produtos naturais.^{1,2}

A síntese de substâncias heterocíclicas altamente funcionalizadas é um importante alvo em síntese orgânica, isto porque muitos compostos biologicamente ativos que imitam produtos naturais são heterociclos. Em diversas áreas esses compostos são de grande interesse, tais como biologia, farmacologia, agroquímica, óptica e eletrônica. É interessante notar que cerca de 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética, sendo que 62% são compostos heterocíclicos. Cerca de 91% destes compostos apresentam o heteroátomo de nitrogênio, 24% o de enxofre e 16,5% o de oxigênio em seu núcleo base,³ ficando evidente a importância do desenvolvimento de novos métodos sintéticos mais simples e eficientes para a síntese dos mesmos.

Dessa forma, os heterociclos, especialmente os que possuem cinco membros, como tiofenos, furanos, oxazóis, pirazóis e imidazóis, vêm atraindo interesse dos químicos orgânicos sintéticos. Isso se deve, principalmente, pelo fato de que os compostos derivados destes heterociclos apresentam diferentes atividades biológicas, como anti-bacteriana,⁴ anti-fúngica,⁵ inseticida⁶ e anti-viral.⁷

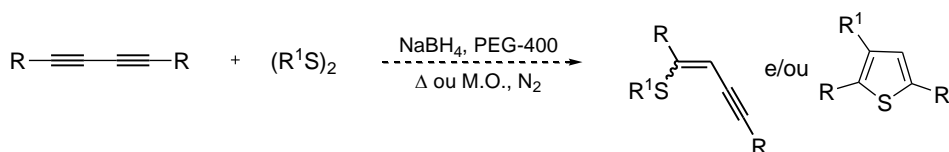
Nesta linha, tanto os sulfetos vinílicos quanto os tiofenos originalmente de ocorrência natural, têm atraído grande interesse devido às diversas metodologias sintéticas já descritas na literatura envolvendo seu preparo, e também pela sua aplicação biológica.⁸⁻¹¹

Dentre as classes de sulfetos vinílicos, existem os tioeninos que apresentam em sua estrutura uma ligação tripla conjugada à unidade vinílica. Estes compostos são de grande utilidade em síntese orgânica por serem precursores de compostos enodinos e de outras olefinas funcionalizadas, as quais são constituintes de produtos naturais complexos.¹²

Em geral, a preparação desses compostos envolve a adição do respectivo ânion tiolato, podendo este ser proveniente de dissulfetos, a alquinos terminais ou internos, sob condições radicalares ou nucleofílicas. Estes métodos geralmente apresentam alguns inconvenientes, como o uso de solventes orgânicos tóxicos, catalisadores metálicos de transição ou de quantidades estequiométricas de bases.¹³

Visando o desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção de compostos organocalcogênicos, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado a estudar novos métodos baseados em alguns princípios da Química Verde.¹⁴ Buscando contemplar determinados princípios com o uso de “solventes e auxiliares mais seguros” e “busca pela eficiência de energia”, alguns trabalhos foram desenvolvidos com o uso do PEG como solvente não-tóxico, de baixo custo, termicamente estável e reutilizável; e também de irradiação de micro-ondas.^{15,16}

Portanto, baseado nos princípios da Química Verde, o objetivo deste trabalho é desenvolver uma nova metodologia mais limpa e eficiente para a síntese de tioeninos e tiofenos, utilizando o hidreto de boro e sódio como agente redutor, e o solvente verde não tóxico, PEG-400, conforme descrito no Esquema 2. Também buscou-se estudar o emprego de aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas e sistematizar a metodologia desenvolvida através da utilização de outros 1,3-diacetilenos simétricos bem como outros dissulfetos.



Esquema 2

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

1.1. TIOENINOS

Ao longo dos anos, várias metodologias foram desenvolvidas para a obtenção de compostos organosulfurados, devido a estes apresentarem diversas atividades biológicas.

Compostos contendo ligações C-S em sua estrutura estão presentes em muitos produtos farmacêuticos importantes, os quais atuam como anti-inflamatórios, anti-psicóticos, entre outros. Alguns exemplos são a cimetidina **5**, comercialmente conhecida como Tagamet e utilizada no tratamento de úlcera; e a ranitidina **6**, utilizada em tratamentos de doenças da pele e úlcera (Figura 1).¹

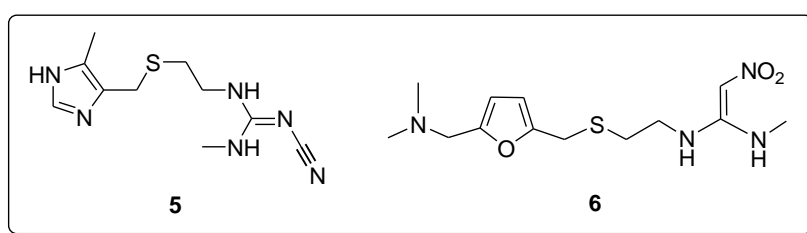


Figura 1. Estruturas da cimetidina **5** e da ranitidina **6**.

Entre os sulfetos vinílicos de ocorrência natural, destaca-se a griseoviridina **7** (Figura 2), uma lactona macrocíclica isolada da bactéria do solo *Streptomyces graminofaciens*, que possui atividade antibiótica e antifúngica para diversos fungos e bactérias patogênicas.²

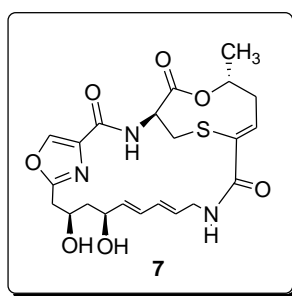


Figura 2. Estrutura da griseoviridina **7**.

Outra importante classe de derivados de enxofre são os tioeninos, devido principalmente a sua utilidade como precursores de compostos enodinos e de outras olefinas funcionalizadas.

A nomenclatura “eninos”, refere-se aos compostos que possuem um grupo alceno e um alcino conjugados ou não em sua estrutura (alguns exemplos na Figura 3). Esta unidade estrutural se faz presente nas moléculas de muitos produtos

naturais, que podem ser encontrados numa diversidade de organismos vivos, como por exemplo, alguns feromônios de insetos **8**, e também como metabólitos secundários de organismos marinhos **9**, **10**, **11** e **12** (Figura 3).^{17,18}

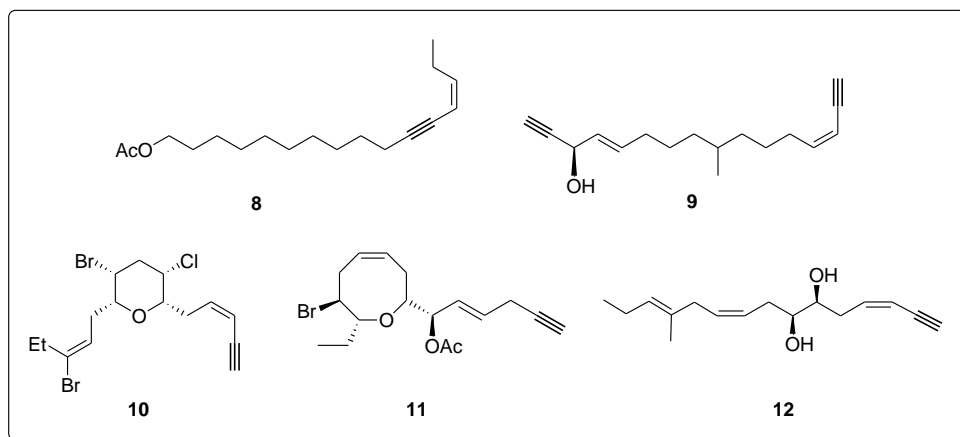


Figura 3. Eninos de ocorrência natural.

Uma classe de eninos de grande importância são os enodinos que possuem uma dupla conjugada a duas triplas ligações (Figura 4). Um exemplo de enodinos muito importante é o fármaco Mylotarg®, sendo este um dos mais potentes agentes anti-neoplásicos já descobertos, apresentando alta citotoxicidade e efetividade clínica contra leucemia mielóide aguda.¹⁹

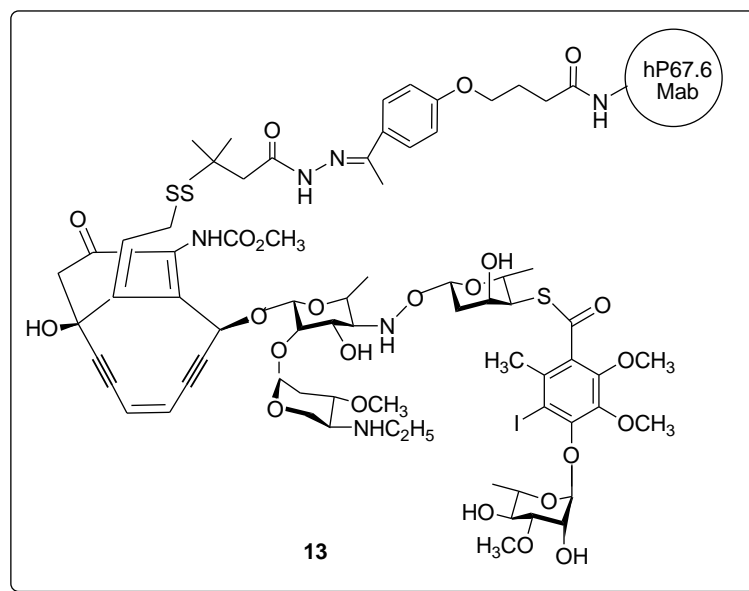


Figura 4. Estrutura do medicamento anticancerígeno Mylotarg®.

Além de possuírem propriedades biológicas interessantes, os sulfetos vinílicos têm grande importância na química, pois servem como auxiliares em seqüências sintéticas, podendo ser convertidos nos correspondentes aldeídos,

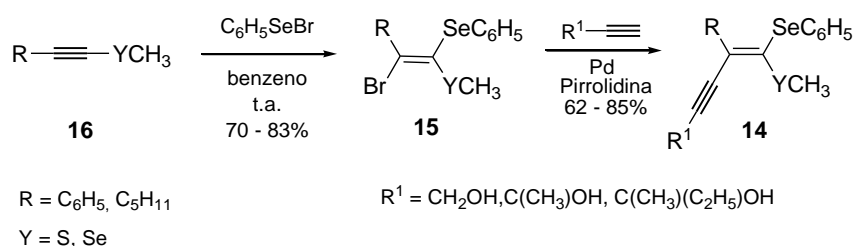
cetonas,²⁰ ácidos carboxílicos e ésteres, por hidrólise ácida ou rearranjo de Tio-Claisen.²¹ A ligação carbono-enxofre também pode sofrer clivagem redutiva em reações com reagentes de lítio,²² formando as espécies de vinil-lítio correspondentes, que são capturadas com eletrófilos. Sulfetos vinílicos são conhecidos aceptores em adições de Michael e mostram boa atividade em reações de ciclo adição do tipo Diels-Alder.²³ 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.¹³

Os métodos tradicionais para a preparação de sulfetos vinílicos envolvem a adição de tióis ou ânions tiolato a alcinos.^{13,20} Exceto por poucos alcinos carregados, ou em condições radiculares, 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.¹³

1.1.1. Síntese de Tioeninos

A síntese de eninos tem sido um tema de interesse nos últimos anos, e grande parte das metodologias sintéticas se baseiam em reações de acoplamento catalisadas por Pd.^{24,25} 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.²⁵ No entanto, o número de metodologias para a síntese de tioeninos ainda é bastante limitado, e o desenvolvimento de novas metodologias com controle de regio e estereo-seletividade permanece um desafio.^{13,26}

Em 2003 foi descrito por Zeni e col.²⁵ uma metodologia para a síntese de calcogenoeninos **14**, envolvendo a reação de 1,1-*bis*(organilcalcogeno)alcenos **15** com alcinos terminais na presença de catalisador de Pd⁰, formando assim tioeninos (Esquema 3).

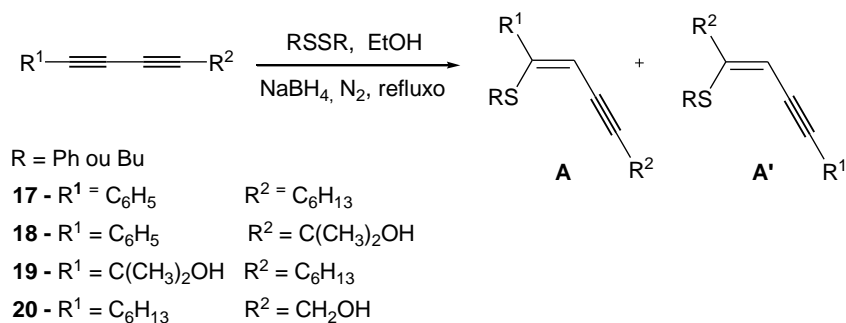


Esquema 3

O primeiro passo foi a preparação dos substratos **15** através de reações de adição de brometo de fenilselenenila a selenoacetilenos em benzeno à temperatura ambiente e sob agitação magnética pelo período de 2 h (primeira etapa, Esquema 3). Este método é estereosseletivo, fornecendo os isômeros de configuração *E* em rendimentos de 70 a 83%. A reação de acoplamento com alcinos terminais foi testada variando-se os catalisadores de paládio [Pd(PPh₃)₄, PdCl₂/PPh₃, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(AcO)₂, PdCl₂(PhCN)₂], bem como as bases (*n*-PrNH₂, *n*-BuNH₂, Et₂NH, Et₃N pirrolidina e piperidina) e os solventes (DMF, MeCN, THF e MeOH), a fim de se determinar a melhor condição reacional. A melhor condição foi definida como sendo o uso de Pd(PPh₃)₄, a base pirrolidina, sem solvente à temperatura ambiente. Estas condições foram então aplicadas a uma variedade de substratos, e os calcogenoeninos correspondentes foram obtidos em rendimentos de 62 a 85% com retenção da configuração *E* da ligação dupla.

Dabdoub e col.¹³ em 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 NaBH₄ em etanol (Esquema 4).

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 a 93%. Substituintes de maior volume exerceram influência sobre 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. Quando o diacetileno não simétrico dissustituído 1-fenil-1,3-decadiino foi utilizado, a reação progrediu lentamente e teve perda de seletividade, fornecendo uma mistura de isômeros A e A' (relação de 97:3) e rendimento final de 35%, mesmo após refluxo por 6 h.



Esquema 4

Os autores sugeriram a formação de um estado de transição durante a reação de hidrotiolção representado na Figura 5, para o ataque do ânion feniltiolato a ligação tripla dos diinos. Eles esclarecem a quimiosseletividade observada nas reações, bem como os demais fatores eletrônicos envolvidos. Com base nos resultados obtidos e em trabalhos anteriormente publicados pelo grupo de pesquisa, acredita-se que o mecanismo de hidrotiolção ocorre em uma única etapa, portanto, as ligações S-C e C-H são formadas simultaneamente à quebra das ligações triplas C-C.

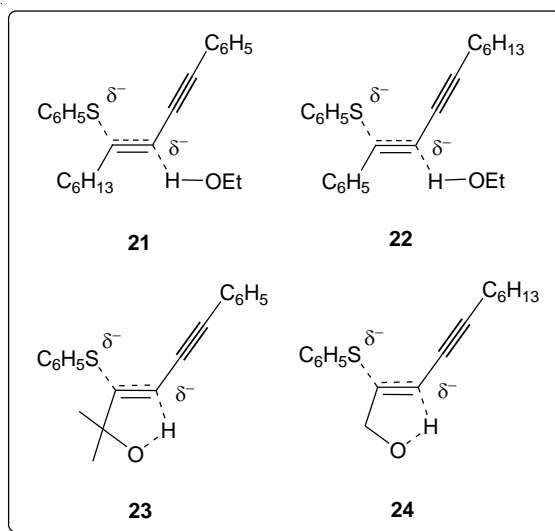


Figura 5. Estados de transição gerados durante a reação de hidrotiolção de diinos.

Durante o ataque do ânion feniltiolato ao diacetileno **17**, uma carga negativa é gerada no carbono adjacente (C-2), no momento da formação da dupla ligação. A partir daí, dois estados de transição possíveis são formados **21** e **22**, que interagem com o solvente, de maneira que o etanol atua como doador de próton estabilizando a carga negativa do carbono C-2. O estado de transição **21** é visivelmente mais

estável que o estado de transição **22**, devido a dois fatores importantes, um estérico e outro eletrônico. A estabilização do carbânion pelo grupo fenilacetilênico, que remove os elétrons mais efetivamente que o grupo octinila em **22** (fator eletrônico), e os grupos volumosos *n*-hexila que impedem o ataque do tiolato, daí a formação de 3% do isômero **A**.

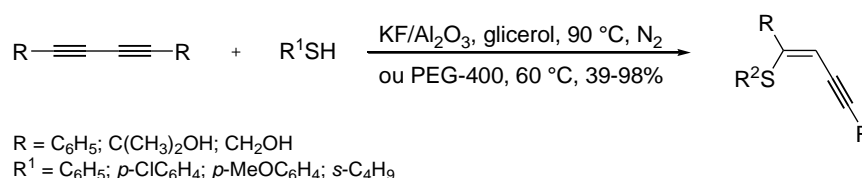
Quando 2-metil-6-fenilexa-3,5-diin-2-ol **18** foi submetido à reação de hidrotiolacção por 3 horas (54% de rendimento), observou-se a formação de apenas isômero **A** ou **A'**, o que indicou uma preferência para a adição do ânion tiolato na ligação tripla propargílica. Neste caso, a adição do ânion feniltiolato ocorreu através da formação de estados de transição cíclicos de cinco membros **23** e **24** (Figura 5), com protonação intramolecular do carbânion formado em C-2. Como pode ser observado no intermediário cíclico, o substituinte aromático estabiliza a carga negativa formada no carbono vizinho a tripla ligação.

A hidrotiolacção dos compostos **19** e **20** ocorreu com rendimentos e quimiosseletividades baixas (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 octinila, incapaz de deslocalizar a carga negativa formada no carbono adjacente, como faria um grupo fenila, por exemplo (Figura 5), e isso poderia explicar a queda de rendimento observada em relação aos demais exemplos apresentados neste trabalho. Já a diferença na relação isomérica de **19** para **20**, provavelmente envolva os fatores estéricos desses dois exemplos, pois quando os hidrogênios carbinólicos em **20** são substituídos por dois grupamentos metila em **19**, ocorre aumento do impedimento estérico ao ataque do ânion feniltiolato e a conseqüente perda de seletividade.

Recentemente, foi publicada uma metodologia para a preparação de tioeninos, através da reação de hidrotiolacção de 1,3-diacetilenos, usando sistema reciclável de KF/Al₂O₃/solvente.²⁶ Neste estudo foram utilizados os solventes recicláveis e não tóxicos PEG-400 e glicerol. Inicialmente, foram realizados testes com 1 mmol do 1,3-diacetileno e 1 mmol de tiol na presença de 0,07 g de KF/Al₂O₃ (50%) e PEG-400 à temperatura ambiente por 26 h. Porém, foi obtido somente 34% dos tioeninos de configuração *Z* e *E* e também a formação de dissulfeto de difenila como subproduto. Então a temperatura reacional foi aumentada para 60 °C por 1,5 h e o rendimento obtido foi de 93% (na proporção de *Z*:*E* = 92:8). Foi variada a

quantidade de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ usada, porém os rendimentos se mostraram inferiores. Quando foi utilizado glicerol como solvente, houve a necessidade de submeter a reação à atmosfera de N_2 , devido à oxidação do tiol a dissulfeto. Quando a reação foi aquecida a $60\text{ }^\circ\text{C}$ o rendimento foi de apenas 8%, mas quando a temperatura foi aumentada para $90\text{ }^\circ\text{C}$ foi possível obter o tioenino de configuração *Z* seletivamente com 64% de rendimento.

Após otimizadas as condições reacionais, este método foi estendido a outros tióis e 1,3-diacetilenos simétricos, sendo os tioeninos obtidos com excelentes rendimentos que variaram de 39 a 98%, obtendo seletivamente o isômero de configuração *Z* (Esquema 5).



Esquema 5

1.2. TIOFENOS

Inúmeras substâncias reconhecidamente bioativas em variadas situações ou mesmo essenciais ao funcionamento do organismo possuem em sua estrutura anéis heterocíclicos, dentre esses, fármacos, vitaminas e princípios ativos de plantas.²⁸

Os compostos heterocíclicos apresentam uma nomenclatura bastante complexa, devido às suas diferentes estruturas. A nomenclatura recomendada por Hantzsch-Widman estabelece algumas prioridades como tipo de heteroátomos, tamanho do anel, tipos de moléculas: monocíclica com um único tipo de heteroátomo, monocíclicas com dois tipos de heteroátomo, bicíclica com dois anéis, moléculas policíclicas, entre outras peculiaridades estruturais.²⁹ Os compostos heteroaromáticos seguem a regra de Hückel, onde um sistema aromático tem um número ímpar de pares de elétrons π deslocalizados ao longo do anel heterocíclico. O mais importante grupo destes compostos possui aromaticidade semelhante à do benzeno, sendo esta classe também chamada de heteroarenos. Os compostos mais importantes desta classe são o tiofeno, furano, pirrol, piridina e íons pirílio, sendo a reatividade e estabilidade desta classe de compostos comparada à do benzeno.

Heterociclos aromáticos de cinco membros contendo átomos de calcogênio pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de calcogenofenos,

sendo assim, quando o átomo envolvido é o enxofre, este composto é chamado de tiofeno.

Substâncias naturais e fármacos sintéticos que apresentam a estrutura do tiofeno possuem grande destaque neste grupo, pois apresentam diversas atividades biológicas. Por exemplo, nota-se a presença do heterociclo aromático tiofeno em várias estruturas de antimicrobianos, como a cefalotina **25**, que possui ação bactericida e atua inibindo a síntese da parede celular bacteriana, podendo ser usada em infecções respiratórias, da pele e gastrointestinais e também no tratamento da meningite.²⁹ A ticarcilina **26** também pertencente à classe dos antibióticos beta-lactâmicos, atua na biossíntese da parede celular bacteriana, sendo usada no tratamento de doenças causadas por bactérias Gram-negativas.²⁹ Dentre esses fármacos está também o metafenileno **27**, que é um anti-histamínico e o ácido tiaprofênico **28** que possui atividade anti-inflamatória (Figura 6).

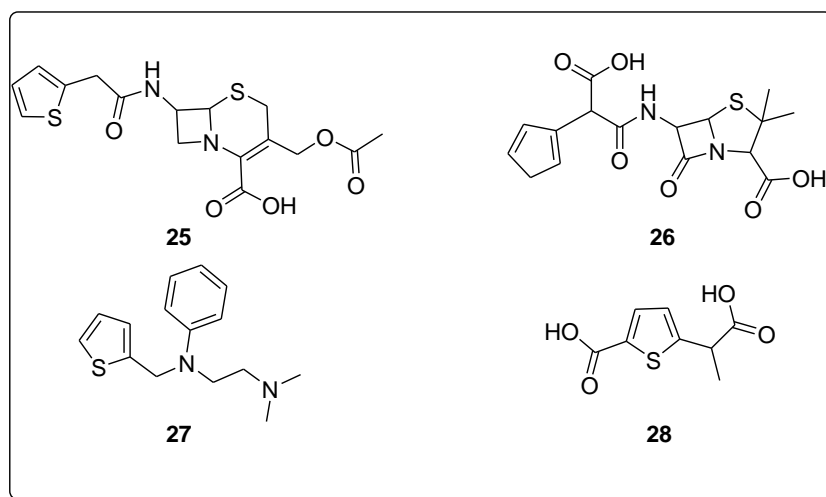


Figura 6. Estrutura da cefalotina **25**, ticarcilina **26**, metafenileno **27** e ácido tiaprofênico **28**.

Diversas substâncias derivadas do tiofeno são de origem natural (Figura 7), como por exemplo, o junipal **29** que é produzido pelo fungo *Daedelia juniperina*. Alguns tiofenos também são isolados de plantas da classe compositae, como o antifúngico 2,2'-bitienila **30**, o qual é extraído da raiz de *Echinops spaerocephalus*.⁵

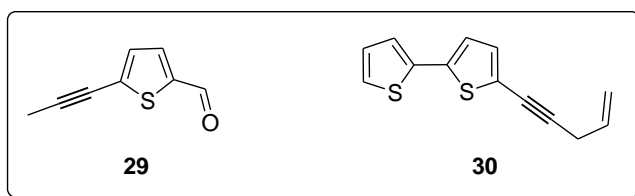


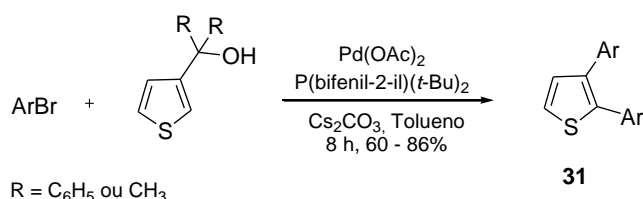
Figura 7. Estrutura do junipal **29** e do 2,2'-bitienila **30**.

1.2.1. Síntese de Tiofenos Substituídos

A síntese de tiofenos substituídos tem sido um tema de interesse nos últimos anos, e a grande parte das metodologias sintéticas se baseiam em reações de acoplamento catalisadas por Pd³¹ ou Cu.³² Como mencionado há pouco esses compostos são amplamente encontrados em produtos naturais e em fármacos, porém o número de metodologias para a síntese de tiofenos substituídos ainda é bastante limitada, principalmente quando estas sínteses não partem de um composto que já tenha a estrutura básica do tiofeno.

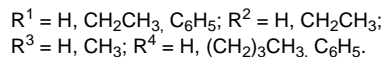
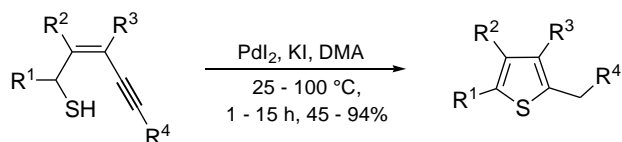
Algumas reações de acoplamento utilizando sais de paládio ou cobre já foram descritas para a formação de tiofenos di-, tri- ou tetrassubstituídos partindo de tiofenos monossustituídos.

Em 2006, Miura e col.³³ descreveram um método para a síntese de 2,3-diariltiofenos partindo de 3-tiofenometanóis α,α -disubstituídos, os quais sofreram tratamento com brometos de arila na presença de Pd(OAc)₂ (Esquema 6). Foi observado que ao utilizar os materiais de partida na presença de Pd(OAc)₂ como catalisador, trifenilfosfina como ligante, Cs₂CO₃ como base e tolueno sob refluxo por 10 h, que ocorria a clivagem das ligações C-H das posições 2 e 5 do tiofeno e também a clivagem da ligação C-C na posição 3, formando assim o produto **31** e, em menor quantidade o tiofeno substituído nas posições 2, 3 e 5. Porém, ao utilizar outro ligante como P(bifenil-2-il)(*t*-Bu)₂ foi possível obter seletivamente e com bons rendimentos somente o produto da 2,3-diarilação.



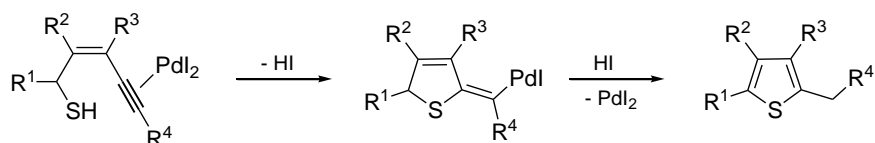
Esquema 6

Foi desenvolvido por Gabriele e col.³⁴ a primeira reação de cicloisomerização de (*Z*)-2-en-4-ino-1-tióis catalisada por paládio para a obtenção de tiofenos trissubstituídos (Esquema 7). Esta cicloisomerização foi realizada com temperaturas entre 25 e 100 °C na presença de PdI₂ (1-2%) em conjunto com 2 equiv. de KI, e o solvente DMA foi usado somente quando o substrato apresentava alto ponto de ebulição.



Esquema 7

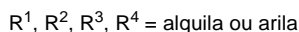
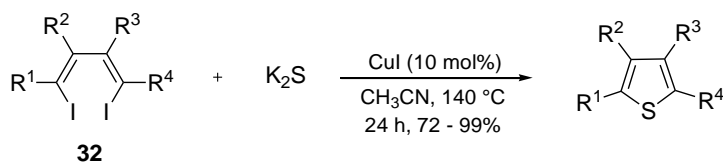
O mecanismo desta reação envolve a ativação eletrofílica da ligação tripla pelo Pd(II), seguida de um ataque nucleofílico intramolecular pelo grupo tiol, hidrogenação e aromatização (Esquema 8).



Esquema 8

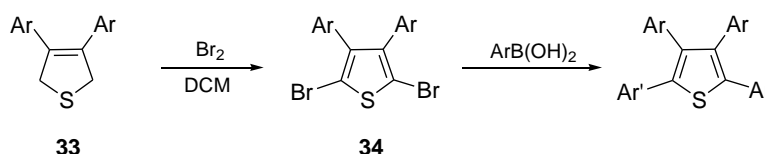
Xi e col.³² relataram um procedimento sintético eficiente para a obtenção de tiofenos substituídos através da S-alquenação do sulfeto de potássio com 1,4-diiodo-1,3-dienos catalisada por cobre (Esquema 9). Inicialmente, o substrato de partida **32** foi submetido às típicas condições de acoplamento de Ullmann, usando 10 mol% de CuI, 20 mol% de 1,10-fenantrolina e tolueno como solvente a 110 °C por 24 h, mas não foi observada a formação de produto. Após otimizadas as condições reacionais, testando outros ligantes e solventes, foi encontrada a melhor condição usando 10 mol% de CuI, CH₃CN como solvente a 140 °C e sem o uso de ligante, sendo o produto obtido com 99% de rendimento em 24 h.

Assim foi descrita a eficiente dupla alquenação catalisada por cobre, partindo de sulfeto de potássio e dienildiiodetos, sendo esta uma rota simples, de baixo custo e tolerante a diversos grupos substituintes para a síntese de tiofenos di-, tri- e tetrassubstituídos.



Esquema 9

Foi desenvolvida por Chen e col.³⁵ a síntese em uma só etapa de 3,4-diaril-2,5-dibromotiofenos a partir de 3,4-diaril-2,5-diidrotiofenos e Br₂ (Esquema 10). Este método simples utiliza somente os materiais de partida e como solvente DCM, sendo que o Br₂ usado promove tanto a reação de oxidação quanto a de bromação durante a conversão do composto **33** em **34**, o qual foi obtido em excelentes rendimentos. Os 3,4-diaril-2,5-dibromotiofenos são importantes componentes no preparo de oligotiofenos ou politiofenos, sendo estes empregados na ciência dos materiais devido a sua natureza rica em elétrons, estabilidade térmica e óptica e propriedades elétricas. Nesta publicação, também foi mencionada a aplicação desses produtos na síntese de 2,3,4,5-tetraariltiofenos através da reação de acoplamento de Suzuki.



Esquema 10

1.3. QUÍMICA VERDE

O objetivo do nosso trabalho está diretamente relacionado com a Química Limpa, pois envolve a obtenção de tioeninos e tiofenos utilizando um solvente não tóxico e irradiação de micro-ondas, contemplando assim alguns dos princípios da Química Verde. A Química Verde pode ser definida como o desenho, desenvolvimento e implementação de produtos químicos e processos para reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente.¹⁴

Quando se pretende aplicar a Química Verde em um determinado processo, há alguns princípios a serem adotados, como: prevenção; economia de átomos; síntese de produtos menos perigosos; metodologias sintéticas mais seguras; solventes e auxiliares mais seguros; busca pela eficiência de energia; uso de fontes renováveis de matéria-prima; redução na formação de derivados; catálise; desenho para a degradação; análise em tempo real para a prevenção da poluição; e química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes.¹⁴

A seguir, serão abordados alguns tópicos referentes ao emprego de dois princípios da Química Verde, os quais se fazem presentes no novo método desenvolvido para a síntese de tioeninos e tiofenos. O uso de irradiação de micro-ondas refere-se à “Busca pela eficiência de energia” aqui descrito e o uso de PEG

como um solvente não tóxico está relacionado ao uso de “Solventes e auxiliares mais seguros”.

1.3.1. Irradiação de Micro-ondas

Desde a década de 40 a tecnologia de irradiação de micro-ondas vem sendo desenvolvida. No princípio esta técnica era bastante limitada, sendo usada somente em indústrias de alimentos e de polímeros.³⁶ Apenas nos anos 80 é que esta tecnologia foi utilizada em síntese orgânica. Os primeiros trabalhos descritos utilizaram aparelho de micro-ondas doméstico em reações de esterificação³⁷ e cicloadição.³⁸

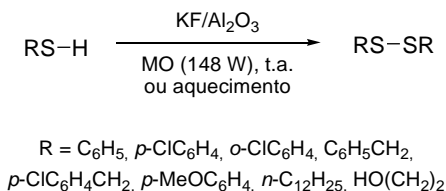
A partir dos anos 90 já começaram a ser desenvolvidos aparelhos de micro-ondas científicos, próprios para a síntese orgânica, sendo possível controlar todos os parâmetros reacionais, como temperatura, pressão e potência, possibilitando assim uma melhor reprodutibilidade do experimento. Diversos aparelhos de micro-ondas foram inventados, onde é possível realizar quase todos os tipos de reações desde condições criogênicas até reações sob pressão de 20 atm.³⁶

As micro-ondas são ondas eletromagnéticas com frequência entre 0,3 e 300 GHz, com comprimento de onda na ordem de 1 m a 1 mm e encontram-se entre o infravermelho e as radiofrequências no espectro eletromagnético. Existem dois mecanismos para o aquecimento por irradiação de micro-ondas, por polarização dipolar e condução iônica. Sendo assim, quando uma reação é submetida à irradiação os dipolos ou íons presentes na mistura reacional alinham-se ao campo elétrico aplicado; como o campo elétrico oscila, os dipolos ou íons tendem a se realinhar ao campo elétrico oscilante e neste processo perdem energia sob a forma de calor, devido aos choques moleculares e perdas dielétricas.^{38,39}

Em geral, o uso de irradiação de micro-ondas em lugar do aquecimento convencional diminui o tempo reacional. Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem descrito procedimentos mais limpos para substituir métodos clássicos, dentre eles encontra-se o uso de irradiação de micro-ondas visando minimizar o tempo reacional e a energia utilizada. A seguir, serão mostrados alguns dos métodos descritos pelo nosso grupo de pesquisa.

A rápida oxidação de tióis a dissulfetos foi desenvolvida usando como catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (40%), de uma maneira rápida em meio livre de solvente. Este

método foi geral para tióis líquidos, formando os dissulfetos correspondentes em bons rendimentos, à temperatura ambiente, por aquecimento suave ou sob irradiação de micro-ondas (Esquema 11).⁴⁰



Esquema 11

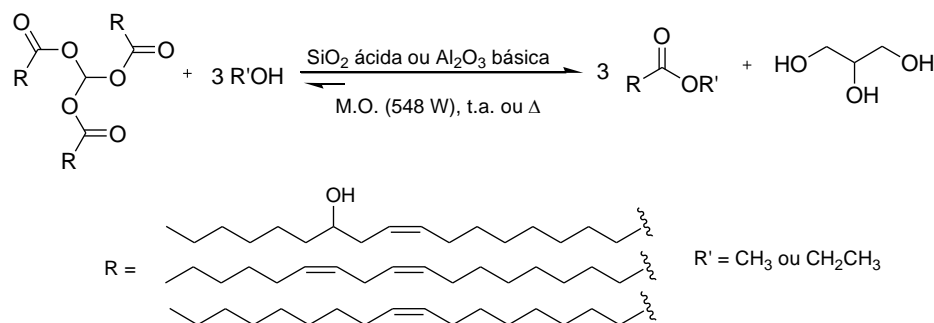
Três métodos foram utilizados para a síntese de dissulfetos, o primeiro (Método A) consistia na reação à t.a., e na presença de 128 mol% de KF/Al₂O₃ (40%), com rendimento de 73% no final de 3h de reação. Com o objetivo de reduzir o tempo reacional, a mistura foi irradiada com micro-ondas em forno doméstico (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 micro-ondas, a reação também foi examinada através de um banho de óleo pré-aquecido, 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 micro-ondas.

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.

Outro trabalho realizado foi a reação de transesterificação do óleo de mamona irradiada por micro-ondas na presença de etanol ou metanol, usando uma mistura de álcool/óleo de mamona de 6:1 e silica gel acidificada (10% m/m) ou alumina básica como catalisador (Esquema 12).⁴¹

Sob catálise ácida, a reação ocorreu com rendimentos satisfatórios, >95%, usando H₂SO₄ imobilizado em SiO₂ e metanol, sob condições convencionais, a 60 °C por 3 h, bem como o uso de irradiação de micro-ondas (548 W) por 30 min. Já conduzindo esta reação à temperatura ambiente por 48 h houve uma queda no

rendimento para 78%. Porém, os melhores resultados foram obtidos sob condições básicas ($\text{Al}_2\text{O}_3/50\% \text{ KOH}$), usando metanol com aquecimento convencional de $60\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h ou sob irradiação (548 W) por 5 min, sendo obtidos rendimentos semelhantes àquele quando foi usada catálise ácida, mas com o tempo reacional minimizado. Em comparação com o aquecimento convencional, a transesterificação conduzida na presença de micro-ondas foi mais rápida e foram obtidos excelentes rendimentos dos ésteres graxos desejados.

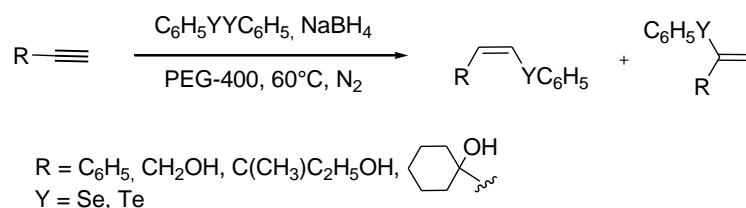


Esquema 12

1.3.2. Polietileno glicol

O polietileno glicol de massa molar 400 (PEG-400) é um polímero líquido, de aspecto viscoso e incolor, solúvel em uma variedade de solventes orgânicos e também em água. É um composto de baixo custo, não tóxico, de baixa volatilidade e 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.¹²

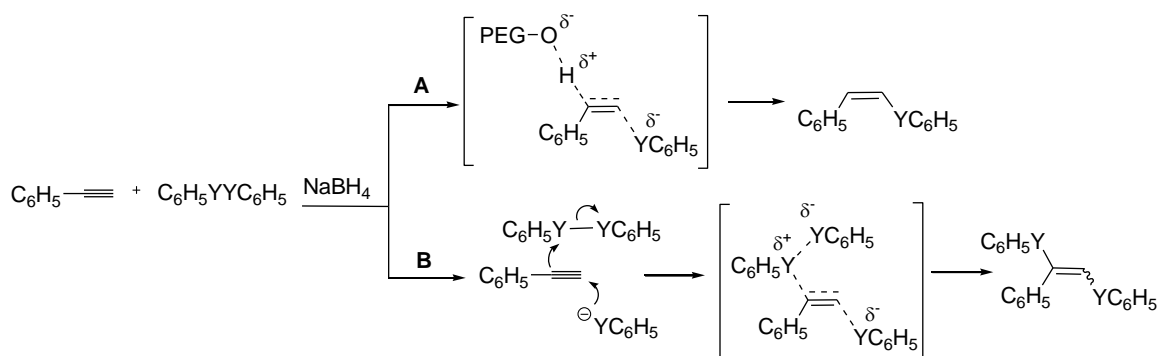
PEG-400 e glicerol foram utilizados como solventes recicláveis para a síntese de vários selenetos e teluretos vinílicos, em bons rendimentos e alta seletividade, pela hidrocalcogenação de alcinos terminais (Esquema 13). As espécies nucleofílicas de selênio e telúrio foram geradas *in situ* a partir da reação dos respectivos dicalcogenetos de difenila com NaBH_4 a $60\text{ }^\circ\text{C}$. Este método simples forneceu os correspondentes calcogenetos vinílicos preferencialmente de configuração *Z*, com tempos reacionais mais curtos 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.⁴²



Esquema 13

Este protocolo foi estendido para a reação de alquinóis 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 à relação isomérica obtida de 3:4, bem como o aumento do tempo reacional proporcionalmente ao tamanho do substituinte R. Já usando 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.

Um mecanismo plausível para as reações é mostrado no Esquema 14. Quando PEG-400 é usado (caminho 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 ao das reações que se processam sem o uso de solventes (caminho B).



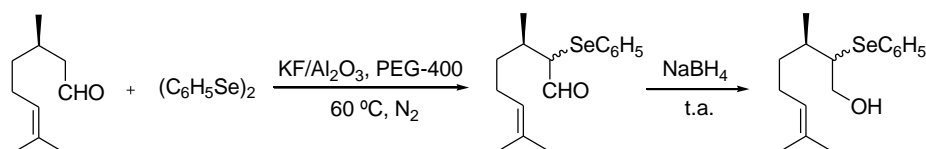
Esquema 14

PEG-400 e $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ foram utilizados como solvente e catalisador recicláveis para a reação de α -selenação de aldeídos e cetonas, onde 2-fenilseleno-aldeídos e

cetonas foram obtidos seletivamente com rendimentos bons a excelentes. Este método foi aplicado para a síntese de 2-fenilselenocitronelal e citronelol altamente funcionalizados, que se mostraram potentes agentes bactericidas.¹⁶

Os rendimentos obtidos foram 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).

Este método desenvolvido foi estendido ao uso do (*R*)-citronelal, isolado do óleo de citronela, que forneceu como produtos uma mistura 1:1 de *sin*- e *anti*-2-fenilselenocitronelal, em rendimento de 80%. Este mesmo composto também foi obtido com 71% de rendimento partindo diretamente do óleo essencial de citronela, (*Cymbopogon nardus* (L) Rendle), que possui como constituinte principal o (+)-(*R*)-citronelal na proporção de 40 a 51%. Num sistema *one-pot* foi sintetizado o 2-fenilselenocitronelol (Esquema 15). Assim, após 2 h de reação para a formação do 2-fenilselenocitronelal, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente e foram adicionados 2 equiv. de NaBH₄ à mistura, que ficou sob agitação pelo período de 2,5 h, fornecendo o produto desejado em 73% de rendimento.



Esquema 15

Capítulo 2

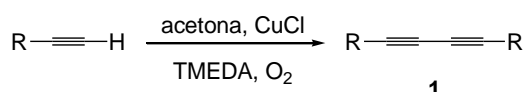
Apresentação e Discussão dos Resultados

Ampliando nossos estudos no desenvolvimento de metodologias mais limpas para a síntese de compostos organocalcogênicos, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese de (*Z*)-tioeninos e tiofenos, através da reação de hidrotiolação de 1,3-diacetilenos, usando NaBH₄ e PEG-400 como solvente sob irradiação de micro-ondas ou aquecimento convencional. Além disso, inicialmente serão apresentados os resultados obtidos na preparação dos 1,3-diacetilenos e dissulfetos de diarila, utilizados como materiais de partida.

2.1. Preparação de 1,3-diacetilenos

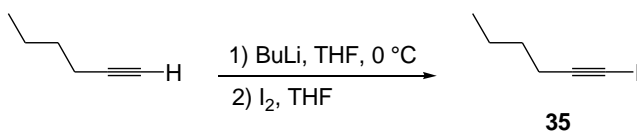
Os 1,3-diacetilenos utilizados nos estudos para a síntese dos calcogenoeninos e tiofenos não são disponíveis comercialmente ou são de difícil aquisição e por isso foi preciso sintetizá-los. Desta forma, os 1,3-diacetilenos foram sintetizados de acordo com métodos já descritos na literatura,^{43a,b} utilizando duas metodologias diferentes, que estão representadas nos Esquemas 16, 17 e 18.

Método A: O método para a preparação dos 1,3-diacetilenos envolve apenas uma etapa reacional, que consiste na oxidação de um alquino terminal ao seu dímero (Esquema 16).^{43a} Este método é especialmente útil para a preparação de dímeros derivados de acetilenos ativados. Assim, empregando este método foram obtidos os compostos **1a** e **1b** (Tabela 1, Linhas 1 e 2). O composto **1c** não foi formado através deste método devido a baixa reatividade do hex-1-ino.



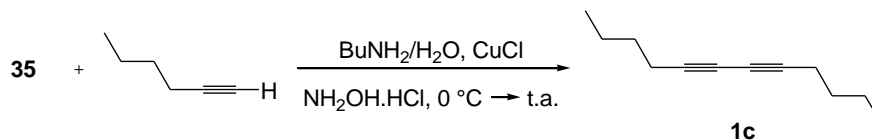
Esquema 16

Método B: Para a preparação do dímero do 1-hexino foi preciso utilizar a reação de Cadiot-Chodkiewicz. Este método para a obtenção do 1,3-diacetileno simétrico **1c** envolveu duas etapas, a primeira consistiu na preparação do iodoheptino **35** que foi obtido com rendimento de 70% na forma de um óleo (Esquema 17).^{43b}



Esquema 17

A segunda etapa deste procedimento consistiu na preparação do dodeca-5,7-diino **1c** (Tabela 1, Linha 3) a partir da reação de acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz entre o iodoacetileno **35** e o hex-1-ino (Esquema 18).



Esquema 18

Tabela 1. Síntese de 1,3-diacetilenos.

Linha	Diino	Tempo (h)	Rend. (%)
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—}\equiv\equiv\text{—C}_6\text{H}_5$ 1a	0,5	70
2	 1b	2	62
3	 1c	6*	50

* Formação do dímero a partir do **35**.

2.2. Preparação de Dissulfetos de diarila

Os dissulfetos de diarila usados na síntese dos (*Z*)-tioeninos e tiofenos foram sintetizados de acordo com um método já descrito na literatura (Esquema 11).⁴⁰ Este consiste na oxidação de tióis a dissulfetos usando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ sob condições livres de solventes. Na Tabela 2 estão representados os dissulfetos sintetizados.

Tabela 2. Síntese de dissulfetos de diarila.

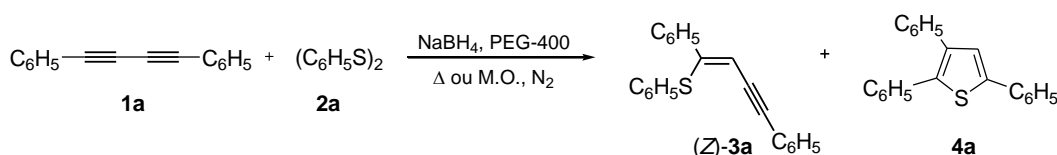
Linha	(RS) ₂	Tempo (h)	Rend. (%)
1	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{S})_2$ 2a	3	73
2	$(p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{S})_2$ 2b	6	55
3	$(p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S})_2$ 2c	5	80
4	$(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S})_2$ 2d	5	53

2.3. Síntese de (Z)-Tioeninos e Tiofenos

O objetivo inicial do nosso trabalho era desenvolver uma metodologia mais limpa para a síntese de (Z)-tioeninos, através da reação de hidrotiolacção de 1,3-diacetilenos, usando NaBH_4 como agente redutor e PEG-400 como solvente. Neste estudo as reações seriam realizadas utilizando aquecimento convencional ou irradiação de micro-ondas. Entretanto, para nossa surpresa foi visto que variando-se as condições reacionais observou-se não só a formação do produto desejado, mas também dos correspondentes tiofenos. Desta forma, a seguir serão descritos os estudos para a determinação das melhores condições reacionais para a síntese de tioeninos e também de tiofenos.

2.3.1. Determinação das melhores condições reacionais

Após sintetizar os materiais de partida necessários, foi realizado um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a preparação dos organocalcogênicos. Este método consiste na reação de hidrotiolacção de diinos simétricos utilizando dissulfetos de diarila na presença do agente redutor hidreto de boro e sódio e do solvente PEG-400, sob atmosfera inerte. Inicialmente, foi realizada a reação entre o 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** e o dissulfeto de difenila **2a**, para determinar a melhor temperatura, tempo reacional e quantidade de reagentes para a obtenção do (Z)-1,4-difenil-2-(feniltio)but-1-en-3-ino **3a** (Esquema 19).



Esquema 19

No estudo inicial foi realizada a reação do 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** (0,5 mmol; 0,101 g) e dissulfeto de difenila **2a** (0,25 mmol; 0,055 g) utilizando PEG-400 (3 mL) e hidreto de boro e sódio (0,5 mmol; 0,019 g) à temperatura ambiente sob atmosfera de N_2 . Nesta reação foi obtido somente a formação do produto (Z)-1,4-difenil-2-(feniltio)but-1-en-3-ino **3a**, porém com rendimento de apenas 36% (Tabela 3, Linha 1).

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 mais baixa, proporcionando melhor agitação e solubilização dos

reagentes. Contudo o rendimento não teve aumento significativo, mas observou-se a formação de 3% do produto ciclizado **4a** (Tabela 3, Linha 2). Como na reação descrita anteriormente o material de partida **1a** não foi totalmente consumido, aumentou-se a quantidade do dissulfeto **2a** para 0,5 mmol, mantendo-se a temperatura reacional de 60 °C. Nesta condição reacional, foi observando um grande aumento no rendimento reacional e o produto **3a** foi obtido com 88% de rendimento, junto com 4% do tiofeno **4a** (Tabela 3, Linha 3). Desta forma, através das variações descritas acima, foi definida a melhor condição reacional para a síntese de (Z)-tioeninos, cuja caracterização será descrita posteriormente.

Tendo em vista que o aumento da temperatura reacional provocou a formação do produto derivado da ciclização intramolecular do (Z)-**3a**, decidimos explorar também a síntese de tiofenos. Assim, foram realizados experimentos visando a total conversão de (Z)-**3a** para o produto **4a**.

Seguindo o método descrito anteriormente, foram misturados 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** (0,5 mmol; 0,101 g) e dissulfeto de difenila **2a** (0,25 mmol; 0,055 g) em PEG-400 e adicionado hidreto de boro e sódio (0,5 mmol; 0,019 g) à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. A seguir, o meio reacional foi aquecido à temperatura de 90 °C por 5 h, onde foi observado maior conversão do (Z)-**3a** ao tiofeno **4a** com uma proporção de 62:38, respectivamente (Tabela 3, Linha 4). Entretanto, ao utilizar excesso de 0,5 mmol de **2a**, o rendimento aumentou para 80% e a reação foi altamente seletiva para formação do tiofeno **4a** (Tabela 3, Linha 5).

Com esse estudo foi possível observar que a conversão dos (Z)-tioeninos para tiofenos está diretamente associada ao aumento da temperatura reacional e que o uso de excesso de dissulfeto de diarila influencia no rendimento. Assim, esta nova metodologia apresenta alta seletividade para a formação dos produtos desejados, dependendo da temperatura e estequiometria dos reagentes utilizados.

Tabela 3. Estudo da reação entre 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** e dissulfeto de difenila **2a** utilizando PEG-400 e aquecimento convencional.^a

Linha	2a (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Relação ^b (Z-3a : E-3a : 4a)	Rend. ^c (%)
1	0,25	PEG-400	t.a.	5	100 : 0 : 0	36
2	0,25	PEG-400	60	5	97 : 0 : 3	45
3	0,5	PEG-400	60	5	96 : 0 : 4	88
4	0,25	PEG-400	90	5	62 : 0 : 38	69
5	0,5	PEG-400	90	5	1 : 0 : 99	80
6	0,5	Glicerol	90	12	-	-
7	0,5	THF	Refluxo	5	69 : 28 : 3	26

^a Condições reacionais: Diino **1a** (0,5 mmol); NaBH₄ (0,5 mmol). ^b Determinado por cromatografia a gás. ^c Rendimento dos produtos isolados por cromatografia em coluna.

Além do PEG-400, também foram avaliados outros solventes visando a síntese de (Z)-tioeninos e/ou tiofenos. Ao utilizar glicerol como solvente a 90 °C por 12 h não foi observada a formação de produtos por CCD (Tabela 3, Linha 6). Já utilizando THF sob refluxo por 5 h, ocorreu a formação dos produtos esperados. Entretanto, a síntese foi pouco seletiva formando uma mistura dos respectivos tioeninos de configuração *Z* e *E* e do tiofeno na proporção de 69:28:3, respectivamente, e com apenas 26% de rendimento (Tabela 3, Linha 7).

Com as condições reacionais já otimizadas usando aquecimento convencional, foi realizado um estudo para a síntese de (Z)-tioeninos e tiofenos focado na busca pela eficiência de energia, testando a síntese sob irradiação de micro-ondas. Inicialmente, foram utilizados 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** e dissulfeto de difenila **2a** na presença de hidreto de boro e sódio e PEG-400, para determinar a melhor temperatura, tempo reacional e quantidade de reagentes para a obtenção do (Z)-1,4-difenil-2-(feniltio)but-1-en-3-ino **3a** e do 2,3,5-trifeniltiofeno **4a**.

Primeiramente, foram misturados em um frasco o 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** (0,5 mmol; 0,101 g), o dissulfeto de difenila **2a** (0,25 mmol; 0,055 g) em PEG-400, e hidreto de boro e sódio (0,5 mmol; 0,019 g) à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂ durante 5 min. A seguir esta mistura reacional foi submetida à irradiação de micro-ondas a 60 °C por 20 minutos. Neste experimento o produto (Z)-1,4-difenil-2-(feniltio)but-1-en-3-ino **3a** foi obtido preferencialmente e com rendimento de 78% (Tabela 4, Linha 1). Quando foi utilizado excesso de **2a**, foi constatado o aumento do

rendimento para 99%, entretanto houve baixa seletividade na formação dos produtos (Tabela 4, Linha 2). Aumentando a temperatura da reação para 90 °C e irradiando por 10 min, sem excesso do dissulfeto de diarila, foi obtido um rendimento de 68% (Tabela 4, Linha 3). Surpreendentemente, utilizando excesso de **2a** a 90 °C por 10 minutos foi possível obter seletivamente o tiofeno **4a** na proporção de 97:3 em relação ao (*Z*)-**3a** e com rendimento de 94%. Assim, esta foi estabelecida a melhor condição reacional para a síntese de tiofenos sob irradiação de micro-ondas, e a condição descrita na Tabela 4, Linha 1 como a mais seletiva para a síntese de (*Z*)-tioeninos.

Tabela 4. Estudo da reação entre 1,4-difenil-1,3-butadiino **1a** e dissulfeto de difenila **2a** utilizando PEG-400 e irradiação de micro-ondas.^a

Linha	2a (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (min)	Relação ^b (<i>Z</i> - 3a : 4a)	Rend. ^c (%)
1	0,25	PEG-400	60	20	94:6	78
2	0,5	PEG-400	60	20	27:73	99
3	0,25	PEG-400	90	10	89:11	68
4	0,5	PEG-400	90	10	3:97	94

^a Condições reacionais: Diino **1a** (0,5 mmol); NaBH₄ (0,5 mmol).

^b Determinado por cromatografia gasosa.

^c Rendimento dos produtos isolados por cromatografia em coluna.

Após ser isolada a mistura de (*Z*)-**3a** e **4a** (Tabela 4, Linha 4), estes foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C e Espectrometria de Massas. No espectro de RMN ¹H (Figura 8), podemos observar entre 7,61-7,66 ppm um multiplete referente a 4 hidrogênios aromáticos do composto **4a**. Em menor intensidade, é possível observar entre 7,43-7,55 ppm um multiplete referente a 4 hidrogênios aromáticos do composto (*Z*)-**3a** e entre 7,05-7,28 ppm um multiplete referente aos outros 11 hidrogênios de cada um dos compostos, sendo que esses sinais se encontram sobrepostos. Em 6,33 ppm aparece um singleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico (isômero *Z*), e em 7,76 ppm outro singleto referente ao hidrogênio vinílico do tiofeno (majoritário).

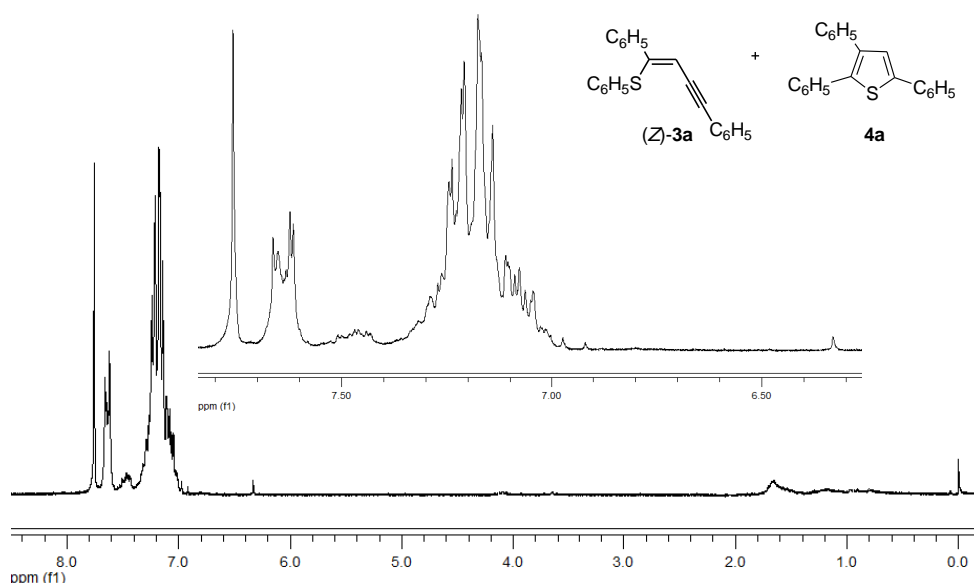


Figura 8. Espectro de RMN ^1H do composto (Z)-3a e 4a (3:97) em CDCl_3 a 200 MHz.

No espectro de massas do composto (Z)-3a (Figura 9), nota-se o íon molecular M^+ de 312, com intensidade de 94,4%. Pela perda do grupo $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$, tem-se o fragmento de m/z 202, que também é o pico base com intensidade de 100,0%. Observa-se também os fragmentos m/z 121, com intensidade de 58,3%; e m/z 77, com 18,2%, mostrando a presença de anel aromático na molécula.

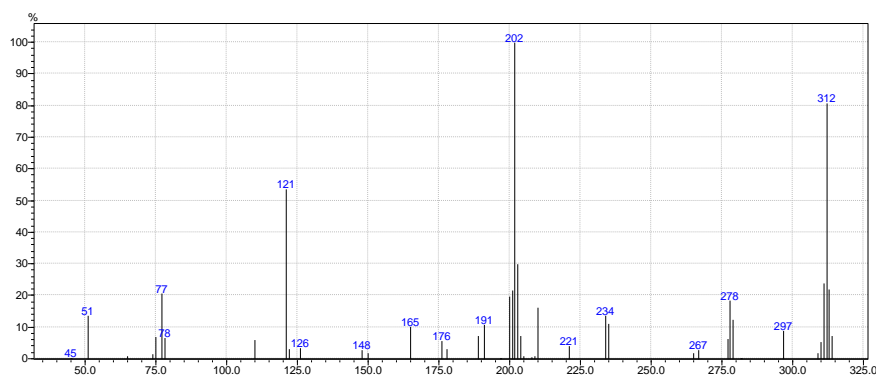


Figura 9. Espectro de Massas do composto (Z)-3a.

No espectro de massas do composto 4a (Figura 10), nota-se o íon molecular $\text{M}^+ + 2$ de 314, com intensidade de 62,1%. Pela perda de uma fenila, tem-se o fragmento m/z 237 que é o pico base com intensidade de 100,0%. Observa-se ainda os fragmentos m/z 204, com intensidade de 82,6%, m/z 203,1 com intensidade de 75,4%; e m/z 77, com 33,5%, confirmando a presença de anel aromático na molécula.

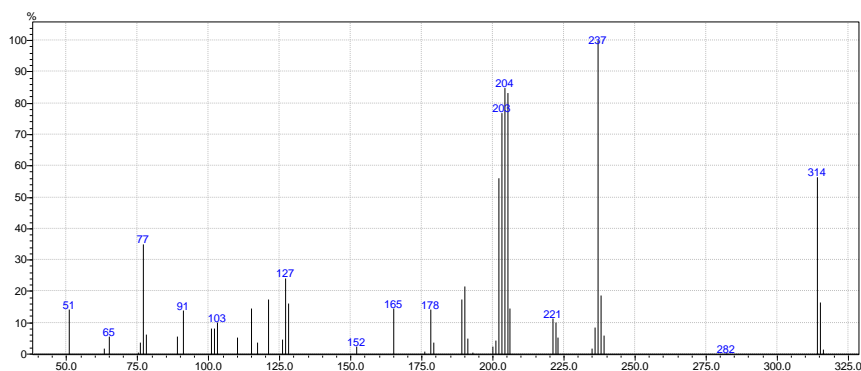
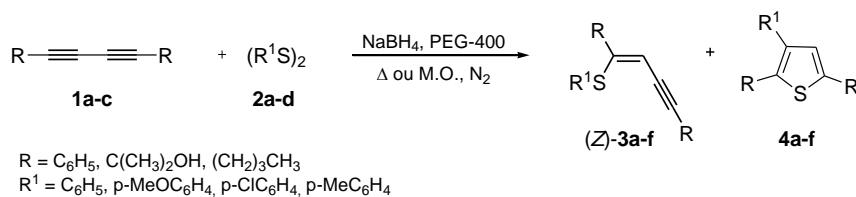


Figura 10. Espectro de Massas do composto **4a**.

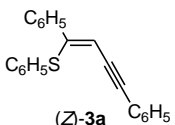
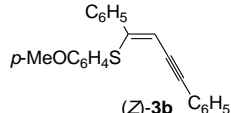
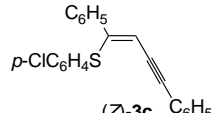
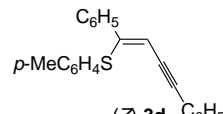
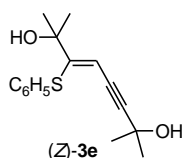
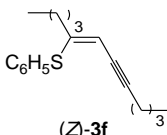
2.3.2. Síntese dos (*Z*)-tioeninos utilizando NaBH₄ e PEG-400

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros dissulfetos de diarila **2b-d** e também a outros 1,3-diacetilenos simétricos **1b-c** (Esquema 20). Todos os resultados encontram-se resumidos na Tabela 5.



Esquema 20

Tabela 5. Síntese de (*Z*)-tioeninos **3** utilizando NaBH₄ e PEG-400.

Linha	Diino 1	(RS) ₂ 2	Produto Z-3	Método ^a	Tempo	Rel. ^b (3):(4)	Rend. ^c (%)
1	1a	(C ₆ H ₅ S) ₂ 2a	 (<i>Z</i>)-3a	A	5 h	96:4	88
2	1a	2a	(<i>Z</i>)-3 ^a	B	10 min	94:6	78
3	1a	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ S) ₂ 2b	 (<i>Z</i>)-3b	A	5 h	91:9	87
4	1a	2b	(<i>Z</i>)-3b	B	10 min	92:8	80
5	1a	(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ S) ₂ 2c	 (<i>Z</i>)-3c	A	5 h	0:100	91
6	1a	2c	(<i>Z</i>)-3c	B	10 min	0:100	79
7	1a	(<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ S) ₂ 2d	 (<i>Z</i>)-3d	A	5 h	20:80	98
8	1a	2d	(<i>Z</i>)-3d	B	10 min	14:86	86
9	1b	2a	 (<i>Z</i>)-3e	A	5 h	100:0	79
10	1b	2a	(<i>Z</i>)-3e	B	20 min	100:0	60
11	1c	2a	 (<i>Z</i>)-3f	A	5 h	100:0	25
12	1c	2a	(<i>Z</i>)-3f	B	20 min	100:0	69

^a Método A: aquecimento convencional com banho de óleo a 60 °C; Método B: sob irradiação de micro-ondas a 60 °C; ^b Determinado por CG-MS da reação bruta e confirmado por RMN ¹H dos produtos isolados. ^c O rendimento dos produtos foi determinado por cromatografia em coluna (hexano/ AcOEt).

Os tioeninos **3a**, **3b**, **3e** e **3f** foram obtidos com rendimentos bons a excelentes, porém utilizando o 1,3-diacetileno alifático **1c** não se observou o mesmo comportamento, pois quando este foi submetido a aquecimento convencional o

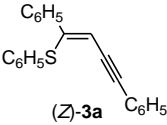
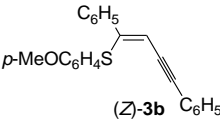
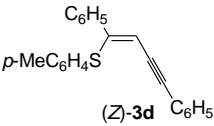
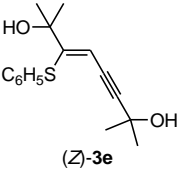
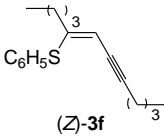
rendimento diminuiu consideravelmente (Tabela 5, Linha 11). Foi possível constatar que ao utilizar dissulfetos com grupos doadores de elétrons houve seletividade para a formação de tiofenos, tanto no método A como no B (Tabela 5, Linhas 5-8), já utilizando os dissulfetos **2a** (neutro) e **2b** contendo grupo retirador de elétrons houve seletividade na formação do tioenino esperado. Como podemos ver, o método pode ser empregado usando 1,3-diacetilenos alifáticos e aromáticos e dissulfetos aromáticos, contendo grupos neutros ou retiradores de elétrons (Tabela 5).

As reações foram realizadas com aquecimento convencional, usando banho de óleo, ou sob irradiação de micro-ondas à temperatura de 60 °C. Através destes experimentos foi possível constatar que usando aquecimento convencional de 60 °C por 5h as reações apresentaram, em geral, maiores rendimentos, comparando com aquelas realizadas na presença de micro-ondas. Com exceção do tioenino **3f**, que apresentou um rendimento superior quando irradiado (Tabela 5, Linha 12).

No que diz respeito à estabilidade dos compostos sintetizados, os tioeninos derivados de **1a** mostraram-se razoavelmente estáveis, podendo ser purificados por coluna de sílica gel e conservados em geladeira por vários dias. Já o composto contendo hidroxilas, mostrou-se bastante instável, decompondo-se facilmente, na presença de luz e armazenamento por mais de 24h. Se analisarmos o espectro de RMN ¹H do composto **3e** (Figura 11), 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*= 16Hz, referentes a dois hidrogênios vinílicos *trans* decorrentes da decomposição do produto pela perda do grupo tiofenila (C₆H₅S) **36**. Na região de 1,53 ppm e 1,32 ppm aparecem dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas da substância formada, ligeiramente mais desblindados e com intensidade menor do que aqueles referentes às metilas do produto **3e**, na região de 1,50 ppm e 1,24 ppm.

Após serem isolados, os tioeninos foram submetidos a análises de RMN e espectrometria de massas, e os dados espectrais encontram-se listados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C e EM dos tioeninos sintetizados.

Linha	Produto 3	RMN (CDCl_3), Freqüência (MHz), δ (ppm), J (Hz)	EM (m/z)
1	 <p>(Z)-3a</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: (Z) 7,43-7,55 (m, 4H); 7,05-7,28 (m, 11H); 6,33 (s, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C, 100, δ: 147,24; 132,67; 132,55; 131,60; 128,94; 128,66; 128,59; 128,39; 127,90; 127,65; 127,0; 126,40; 125,64; 123,47; 96,12; 87,66.</p>	<p>312 (M^+, 94,4), 202 (100,0), 121 (58,3), 77 (18,2).</p>
2	 <p>(Z)-3b</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: (Z) 7,49-7,49 (m, 2H); 7,11-7,30 (m 10H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,17 (s, 1H); 3,66 (s, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 158,70; 148,93; 138,23; 133,21; 131,45; 128,39; 128,19; 128,11; 128,05; 127,99; 124,30; 123,33; 114,20; 110,12; 97,88; 87,53; 55,02.</p>	<p>342 (M^+, 100,0), 221 (47,34), 202 (95,8), 121 (35,9), 77 (13,7).</p>
3	 <p>(Z)-3d</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: (Z) 7,42-7,52 (m, 2H); 7,31-6,89 (m, 12H), 6,26 (s, 1H); 2,18 (s, 3H).</p>	<p>326 (M^+, 83,1), 311 (21,1), 202 (100,0), 121 (46,5), 77 (22,8).</p>
4	 <p>(Z)-3e</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: (Z) 7,15-7,35 (m, 5H); 1,97 (s, 2H); 1,49 (s, 6H); 1,23 (s, 6H); 6,39 (s, 1H).</p>	<p>276 (M^+, 9,6), 258 (17,3), 243 (18,4), 109 (19,0), 77 (11,8), 59 (22,9), 43 (100,0).</p>
5	 <p>(Z)-3f</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: (Z) 7,26-7,45 (m, 5H); 5,63-5,65 (m, 1H); 2,33-2,39 (m, 2H); 2,07-2,15 (m, 2H); 1,10-1,54 (m, 8H); 0,86-0,93 (m, 3H); 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 147,81; 135,73; 132,89; 128,72; 127,42; 108,53; 97,24; 78,20; 35,47; 30,78; 30,54; 21,79; 19,41; 13,65; 13,59.</p>	<p>272 (M^+, 33,0), 230 (26,5), 195 (33,9), 153 (100,0), 79 (43,9), 41 (30,5).</p>

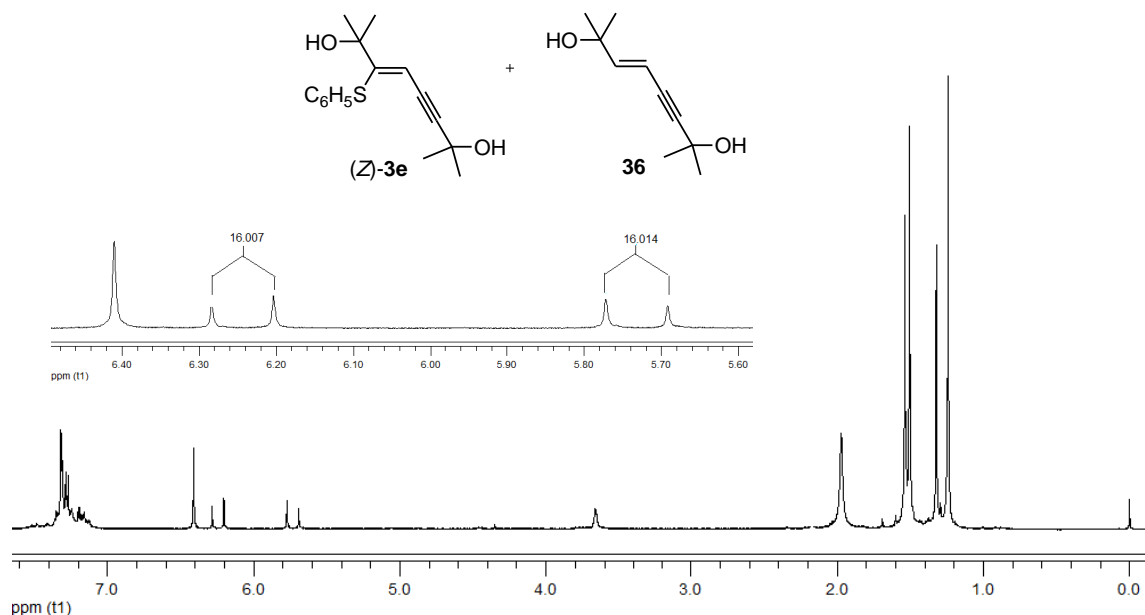
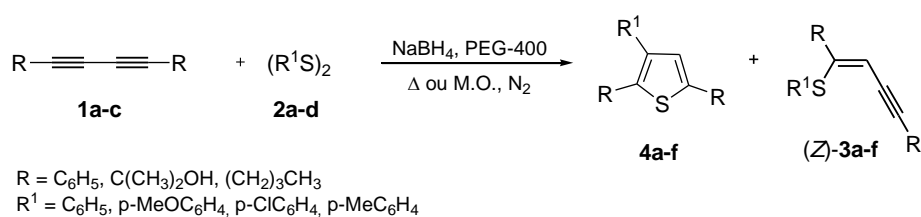


Figura 11. Espectro de RMN ^1H dos compostos (Z)-**3e** e **36** (60:40) em CDCl_3 a 200 MHz.

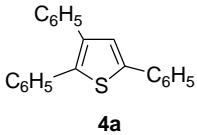
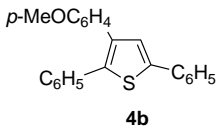
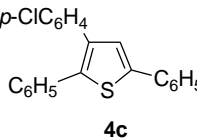
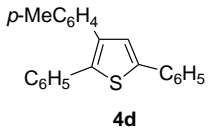
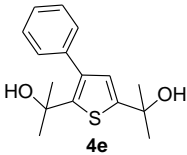
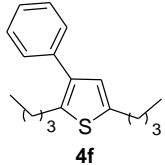
2.3.3. Síntese dos tiofenos utilizando NaBH_4 e PEG-400

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros dissulfetos de diarila **2a-d** e também a outros 1,3-diacetilenos simétricos **1a-c** (Esquema 21). Todos os resultados encontram-se resumidos na Tabela 7.



Esquema 21

Tabela 7. Síntese de tiofenos **4a** utilizando NaBH₄ e PEG-400.

Linha	Diino 1	(RS) ₂ 2	Produto 4	Método ^a	Tempo	Rel. ^b (4):(3)	Rend. ^c (%)
1	1a	(C ₆ H ₅ S) ₂ 2a	 4a	A	5 h	99:1	80
2	1a	2a	4a	B	10 min	97:3	94
3	1a	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ S) ₂ 2b	 4b	A	5 h	100:0	95
4	1a	2b	4b	B	10 min	83:17	80
5	1a	(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ S) ₂ 2c	 4c	A	5 h	100:0	99
6	1a	2c	4c	B	10 min	100:0	98
7	1a	(<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ S) ₂ 2d	 4d	A	5 h	100:0	99
8	1a	2d	4d	B	10 min	100:0	99
9	1b	2a	 4e	A	5 h	0:100	75
10	1b	2a	4e	B	10 min	0:100	88
11	1c	2a	 4f	A	5h	0:100	32
12	1c	2a	4f	B	10 min	0:100	76

^a Método A: aquecimento convencional com banho de óleo a 90 °C; Método B: sob irradiação de micro-ondas a 90 °C;

^b Determinado por CG-MS da reação bruta e confirmado por RMN ¹H dos produtos isolados.

^c O rendimento dos produtos foi determinado por cromatografia em coluna (hexano/ AcOEt).

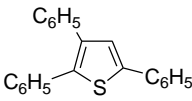
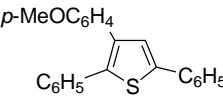
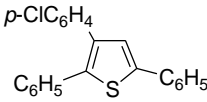
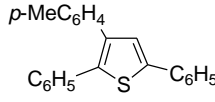
Os tiofenos **4a-d** foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes, sendo assim esta nova metodologia se mostrou eficiente para a formação de novas ligações C-C. O método é geral para ser empregado usando 1,3-diacetilenos aromáticos e dissulfetos aromáticos, contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons (Tabela 7, Linhas 1-8). Já utilizando 1,3-diacetilenos alifáticos não se observou o mesmo comportamento (Tabela 7, Linhas 9-12). Quando **1b**, diacetileno funcionalizado com o grupamento álcool e **1c**, hidrocarboneto alifático não se observou a formação de tiofeno, mas sim a formação exclusiva do tienino de configuração Z (Tabela 7, Linhas 9-12).

As reações descritas na Tabela 7 foram realizadas com aquecimento convencional, usando banho de óleo, ou sob irradiação de micro-ondas, ambos os métodos à temperatura de 90 °C. Foi possível constatar que quando irradiadas apresentaram, em geral, maiores rendimentos.

No que diz respeito à estabilidade dos compostos sintetizados, os tiofenos derivados de **1a** mostraram-se razoavelmente estáveis, podendo ser purificados por coluna de sílica gel e conservados em geladeira por vários dias.

Após serem isolados, os tiofenos foram submetidos a análises de RMN ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas e os dados espectrais encontram-se listados na Tabela 8.

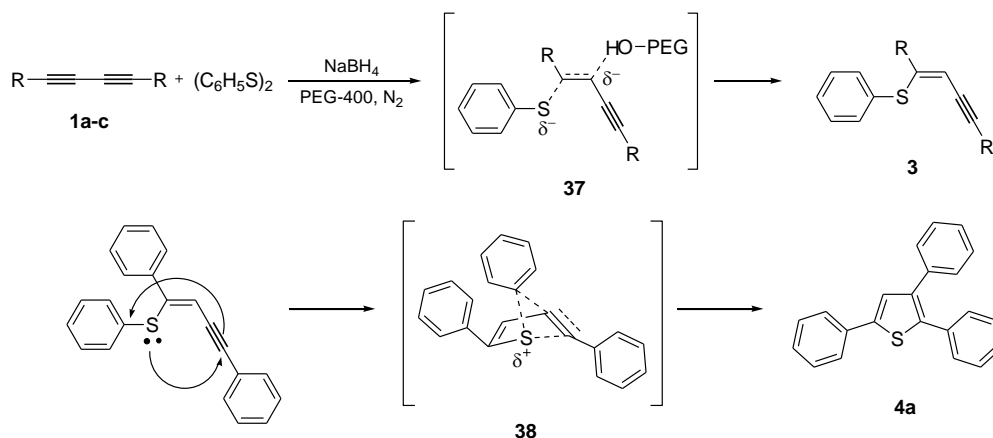
Tabela 8. Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C e EM dos tiofenos sintetizados.

Linha	Produto 4	RMN (CDCl_3), Frequência (MHz), δ (ppm), J (Hz)	EM (m/z)
1	 <p>4a</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,76 (s, 1H); 7,61-7,66 (m, 4H); 7,05-7,28 (m, 11H).</p> <p>RMN ^{13}C, 100, δ: 143,35; 139,82; 138,34; 135,71; 133,32; 130,53; 129,87; 128,85; 128,78; 128,27; 128,24; 128,19; 127,90; 127,78; 127,58; 125,88.</p>	<p>314 ($\text{M}^+ + 2$, 55,5), 237 (100,0), 204 (84,3), 127 (23,0), 77 (35,6).</p>
2	 <p>4b</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,67 (s, 1H); 7,58-7,63 (m, 2H); 6,99-7,45 (m, 10H); 6,62-6,68 (m, 2H); 3,65 (s, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 158,30; 139,66; 139,25; 135,34; 133,26; 132,01; 131,38; 131,06; 129,70; 128,14; 128,08; 128,03; 128,00; 127,63; 126,24; 99,85; 55,17.</p>	<p>344 ($\text{M}^+ + 2$, 100,0), 311 (50,7), 237 (39,1), 203 (97,2), 77 (41,4).</p>
3	 <p>4c</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,71 (s, 1H); 7,58-7,63 (m, 2H); 7,15-7,29 (m, 8H); 7,09 (s, 4H).</p> <p>RMN ^{13}C, 100, δ: 143,11; 139,23; 138,25; 134,0; 133,68; 133,18; 131,98; 130,10; 128,95; 128,87; 128,56; 128,44; 128,35; 128,33; 127,86; 127,52.</p>	<p>348 ($\text{M}^+ + 2$, 35,7), 237 (89,4), 221 (23,8), 205 (100,0), 77 (45,2).</p>
4	 <p>4d</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,72 (s, 1H); 7,60-7,65 (m, 2H); 7,06-7,23 (m, 10H); 6,91-6,97 (m, 2H); 2,20 (s, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 143,58; 139,70; 138,42; 135,74; 133,05; 132,83; 131,82; 129,81; 129,55; 129,41; 128,97; 128,72; 128,21; 128,13; 127,89; 127,57; 20,93.</p>	<p>328 ($\text{M}^+ + 2$, 87,8), 295 (13,7), 237 (77,4), 204 (100,0), 77 (44,0).</p>

A seguir será apresentado um possível mecanismo para a formação de tioeninos e sua ciclização intramolecular para a formação dos tiofenos.

Inicialmente, no Esquema 22, a adição nucleofílica do ânion tiolato ao diino correspondente forneceria um intermediário alquenila **37**, que interage com o solvente de maneira que a hidroxila do PEG atuaria como estabilizador da carga negativa gerada no carbono vinílico vizinho. Este intermediário, após abstrair um

átomo de hidrogênio proveniente do solvente, produziria o tienino **3** de configuração *Z*. Para a formação do tiofeno, o tienino sintetizado sofreria uma ciclização intramolecular. Um possível mecanismo para esta reação considera o par de elétrons livres do átomo de enxofre atacando um carbono *sp*, com deslocamento do par de elétrons da ligação tripla ligando-se ao grupo aromático, conforme representado no intermediário **38**.



Esquema 22

Considerações Finais e Conclusões

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que foi desenvolvida uma nova metodologia sintética simples e limpa, onde variando a temperatura reacional foi possível sintetizar (*Z*)-tioeninos ou tiofenos, seletivamente, tornando-se ainda mais interessante, por contemplar alguns princípios da Química Verde. As reações foram realizadas sob irradiação de micro-ondas ou aquecimento convencional, utilizando um solvente não tóxico e não volátil, PEG-400. Os produtos foram obtidos de maneira simples, com bons rendimentos e os resultados deste estudo serão submetidos à publicação em revista da área, atingindo com sucesso os objetivos desse trabalho.

Esta metodologia apresenta algumas vantagens quando comparada com outros métodos descritos na literatura para a obtenção de tioeninos, como a diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs) e do tempo reacional quando utilizada irradiação de micro-ondas. A obtenção de tiofenos também se apresentou de maneira vantajosa, pois nas metodologias em geral era preciso obter o calcogenoenino para sua posterior ciclização, enquanto esta nova metodologia possibilita a formação de novas ligações C-C diretamente a partir do diino.

A partir da nova metodologia desenvolvida, pode-se dar continuidade a este trabalho, estendendo os estudos a outros organocalcogênios, bem como avaliar suas aplicações e atividades biológicas.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operaram na frequência de 200 e 400 MHz (Departamento de Química – UFSM – Santa Maria/RS). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, m = multiplete), 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 – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - 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 Alto-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/UV₂₅₄ (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 de 1,3-diacetilenos Simétricos

Método A:

Em um balão de 2 bocas de 100 mL foram colocados acetona (35 mL), cloreto de cobre (I) (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 NH₄Cl. A solução formada foi extraída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporada sob pressão reduzida, resultando em um produto sólido.

Método B:

Preparação de Iodoacetileno

Em um balão de 100 mL, sob atmosfera inerte e agitação magnética, colocou-se 20 mL de THF e o hex-1-ino (0,82 g; 10 mmol), em seguida adicionou-se o butilítio, gota-a-gota à 0 °C. Após 1 hora de agitação, adicionou-se uma solução de iodo (2,53 g; 10 mmol) em 10 mL de THF gota-a-gota e deixou-se agitando por 3 horas. Após adicionou-se uma solução de NH_4Cl e a reação foi extraída com acetato de etila (60 mL) e lavada com água (3 X 50 mL) e, secou-se sob MgSO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O iodoacetileno foi filtrado em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano. O produto final foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 51%.

Preparação de Álcoois Diacetilênicos pelo Acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz

Em um balão de 100 mL contendo uma solução aquosa de butilamina a 30% (40 mL), cloreto de cobre (I) (0,2 g; 0,002 mol) e cloridrato de hidroxilamina (0,65 g; 0,009 mol), adicionou-se o hex-1-ino (9,84 g; 0,12 mol) com agitação e banho de gelo. Mantendo-se o resfriamento, foi adicionado sob a mistura reacional o iodoacetileno (23,5 g; 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 acetato de etila e seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada por evaporação do solvente. O dímero do hex-1-ino foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 50%.

3.2.2. Procedimento geral para a preparação dos dissulfetos de diarila

Em um tubo de ensaio de 8 mL foi colocado o tiol (2 mmol) e $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (0,2 g; 128 mol%) e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente por 3-6 h. Após foi adicionado acetato de etila (10 mL) e a reação foi filtrada para separar o catalisador. Então o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por CC de silicagel e hexano como eluente.

3.2.3. Procedimento Geral para a Síntese dos (Z)-Tioeninos e Tiofenos

3.2.3.1. Irradiação de Micro-ondas

O 1,3-diacetileno **1a-c** (0,5 mmol) foi adicionado a um tubo de 10 mL, juntamente com o dissulfeto de diarila **2a-d** e o solvente PEG-400 (2 g). Após, sob atmosfera inerte e agitação, adicionou-se o NaBH₄ (0,2 g; 0,5 mmol) e deixou-se agitando por 5 minutos à temperatura ambiente. O tubo foi colocado na cavidade do MO, sendo irradiado com forte agitação, sob uma potência máxima de 200 W e sob atmosfera inerte de N₂. Para a síntese de (Z)-tioeninos foi usado 0,25 mmol de dissulfeto de diarila a 60 °C por 20 min e para a síntese de tiofenos foi usado 0,5 mmol de dissulfeto de diarila a 90 °C por 10 min. Após a formação do produto, a reação foi resfriada a temperatura ambiente, extraída com acetato de etila (20 mL) e água destilada (40 mL), e seca com MgSO₄, o solvente foi evaporado da fase orgânica 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.

3.2.3.2. Aquecimento convencional

Em um balão de 25 mL colocou-se 1,3-diacetileno **1a-c** (0,5 mmol), dissulfeto de diarila **2a-d** (0,5 mmol) e PEG-400 (3 g), sob agitação e atmosfera inerte, adicionou-se NaBH₄ (0,2 g; 0,5 mmol) e deixou-se a mistura reacional agitando à temperatura ambiente por 30 minutos, após aqueceu-se a reação em banho de óleo a 60 °C para a síntese de (Z)-tioeninos e a 90 °C para a síntese de tiofenos. A reação foi acompanhada por cromatografia em CCD e CG. Após o consumo do 1,3-diacetileno, a reação foi resfriada até temperatura ambiente, extraída com acetato de etila (20 mL) e água destilada (40 mL), e seca com MgSO₄, o solvente foi evaporado da fase orgânica por rota-evaporação. O produto foi purificado em 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. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As bases moleculares de ação de fármacos*, Artemed, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
4. Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S. W.; Hancock, R. E.; Towers, G. H. N. *Plant. Med.* **1996**, 62, 6566.
5. Chan, G. F.; Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, 14, 2295.
6. Iyengar, S.; Arnason, J. T.; Philogene, B. J. R.; Murand, P.; Werstink, N. H.; Timmins, G. *Pesticide Biochem. Physiol.* **1987**, 29, 1.
7. Hudson, J. B.; Graham, E. A.; Towers, G. H. N.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere* **1989**, 19, 1329.
8. Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3025.
9. Lam, H. W.; Cooke, P. A.; Pattenden, G.; Bandaranayake, W. M.; Wickramasinghe, W. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1, 847.
10. Bandaranayake, W. M.; Wickramasinghe, W. A. *Comp. Biochem. Physiol.* **1996**, 3, 499.
11. 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.
12. a) Namboodiri, V. V.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2001**, 3, 146. b) Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S. e Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, 8, 356.
13. 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.
14. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.
15. Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Mendes, S. R.; Azambuja, F.; Jacob, R. G.; Santos, P. C. S.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 943;
16. Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6761.
17. Faulkner, D. J. *Nat. Prod.* **1998**, 14, 113.

18. 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.
19. 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.
20. Waters, M. S.; Cowen, J. A.; McWilliams, J. C.; Maligres, P. E.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 141.
21. a) Kwart, H.; 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.
22. Weiss, C. J.; Wobser, S. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2062.
23. Banerjee, S.; Das, J.; Santra, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 124.
24. Halbes, U.; Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8641.
25. Zeni, G.; Stracke, M. P.; Lissner, E.; Braga, A. L. *Synlett* **2003**, 1880.
26. Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 133.
27. Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Prigol, M.; Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4805.
28. Paula, R. F.; Serrano, S. H. P.; Tavares, L. C. *Quím. Nova* **2009**, 32, 1013.
29. a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford **2000**; b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH **2003**.
30. Almeida, C. G. Dissertação de Mestrado, UFJF, **2010**.
31. Nakano, M.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851.
32. You, W.; Yan, X.; Lian, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3930.
33. Nakano, M.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8309.
34. Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 351.
35. Dang, Y.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6901.
36. Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Quím. Nova* **2011**, 34, 497.
37. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
38. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

39. Sanseverino, A. M. *Quím. Nova* **2002**, 25, 660.
40. Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7668.
41. Perin, G.; Alvaro, G.; Westphal, E.; Viana, L. H.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; D'Oca, M. G. M. *Fuel* **2008**, 87, 2838.
42. Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, xi, 221.
43. a) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320; b) Candiot, P.; Chodkiewicz, W. *Comptes Rendus* **1955**, 240, 1055.

Capítulo 4

Espectros Seleccionados

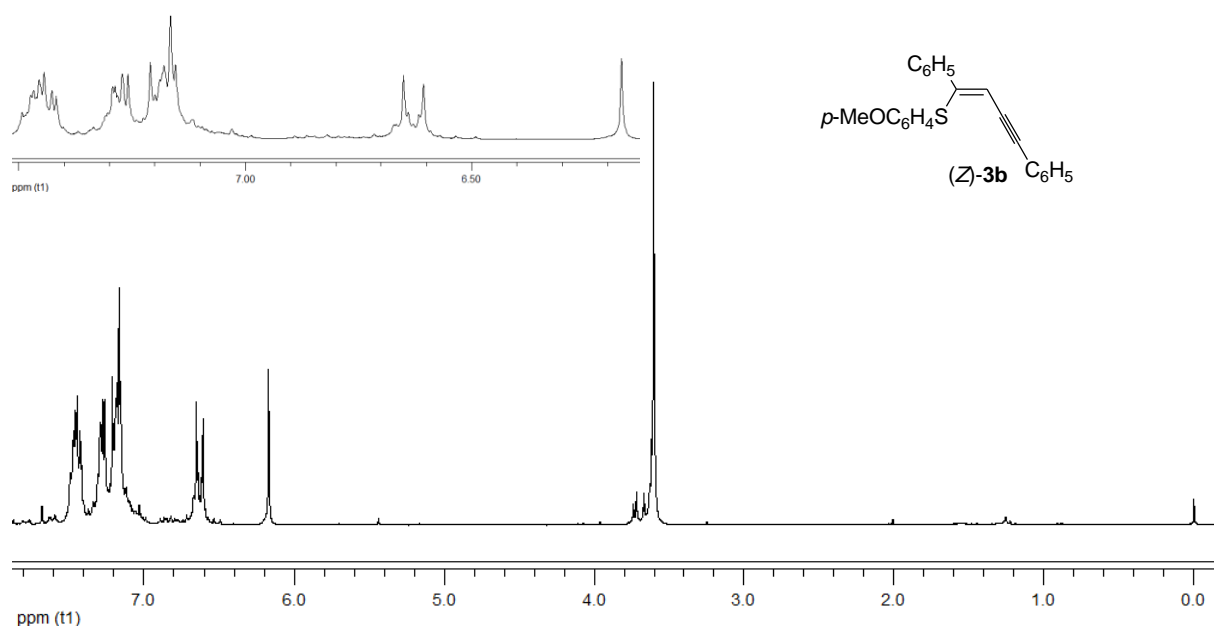


Figura 12. Espectro de RMN ¹H do composto (Z)-3b em CDCl₃ a 200 MHz.

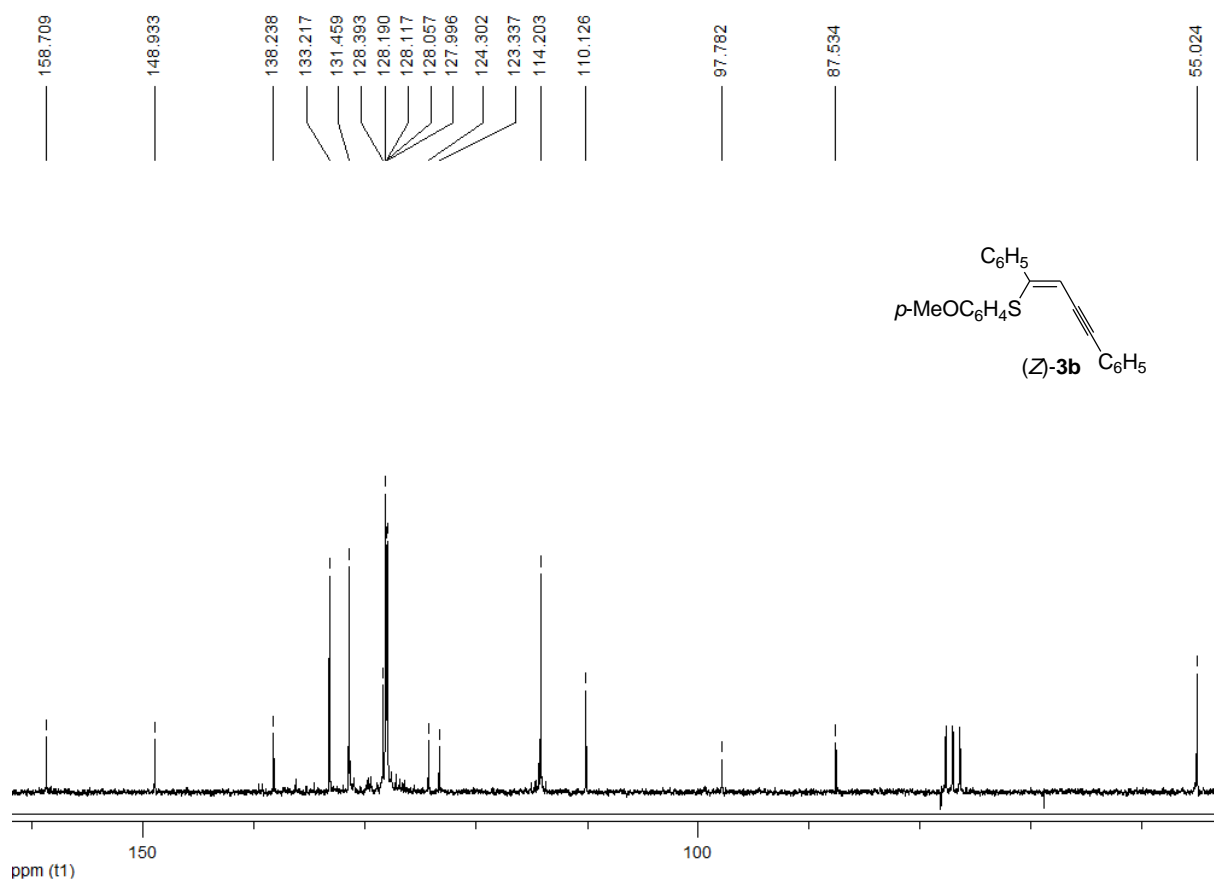


Figura 13. Espectro de RMN ¹³C do composto (Z)-3b em CDCl₃ a 50 MHz.

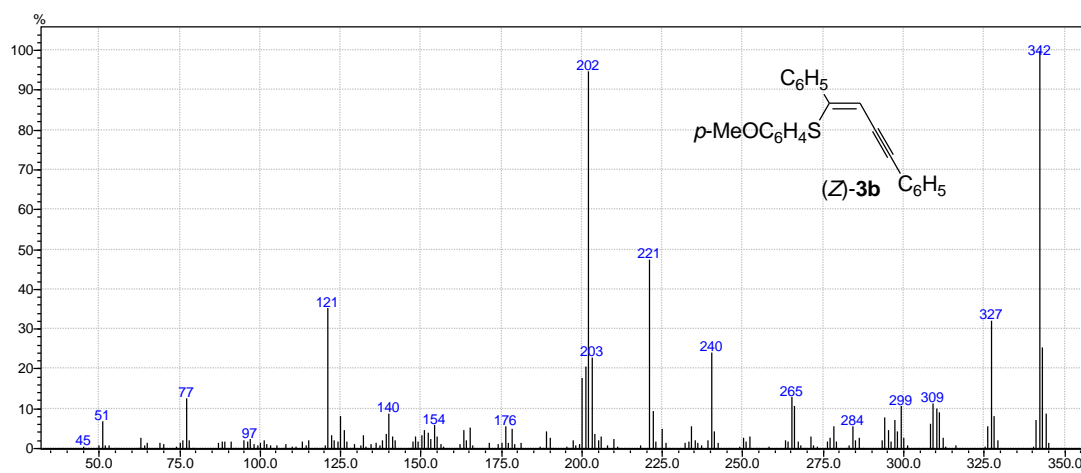


Figura 14. Espectro de Massas do composto (Z)-3b.

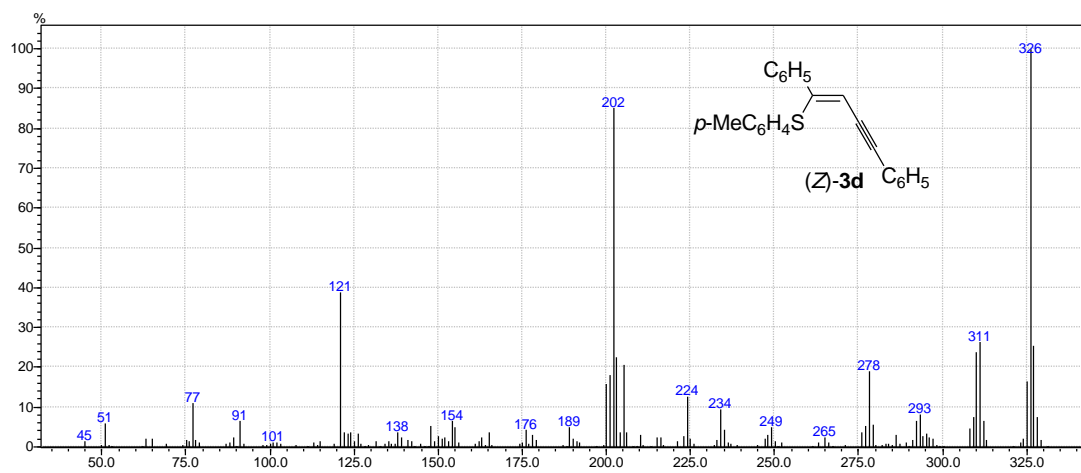


Figura 15. Espectro de Massas do composto (Z)-3d.

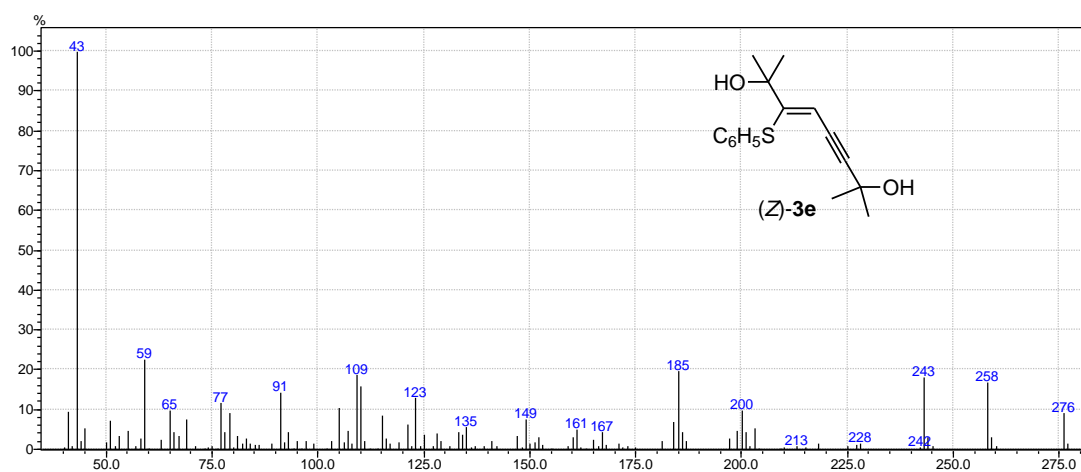


Figura 16. Espectro de Massas do composto (Z)-3e.

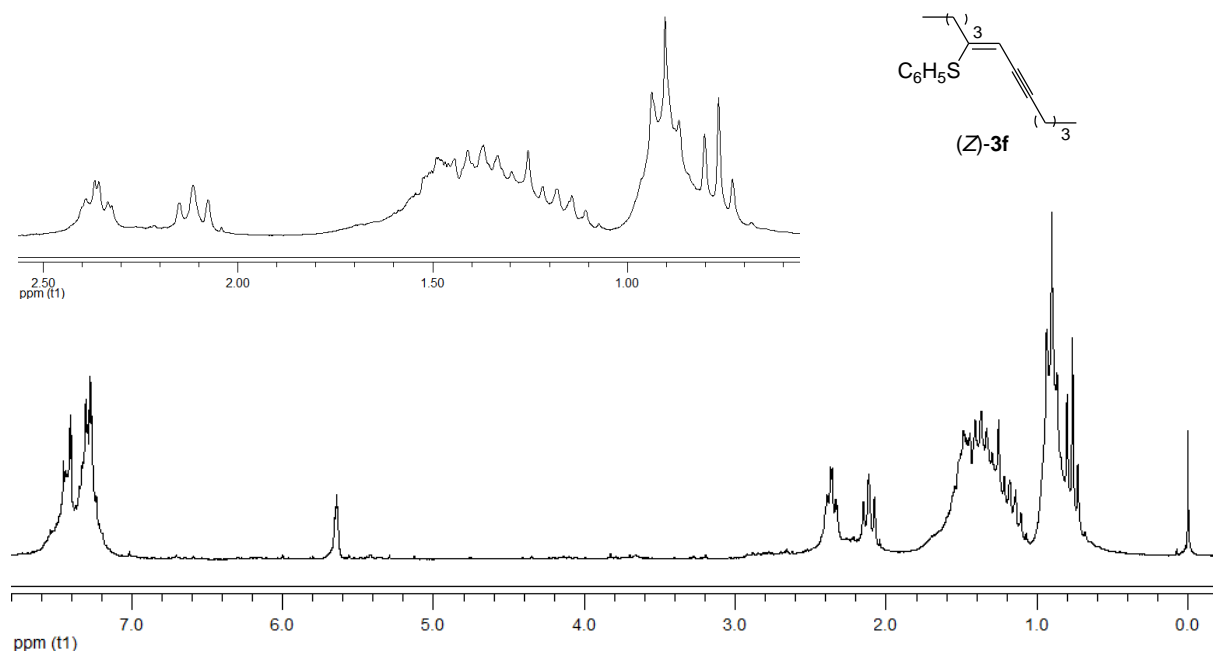


Figura 17. Espectro de RMN ¹H do composto (Z)-3f em CDCl₃ a 200 MHz.

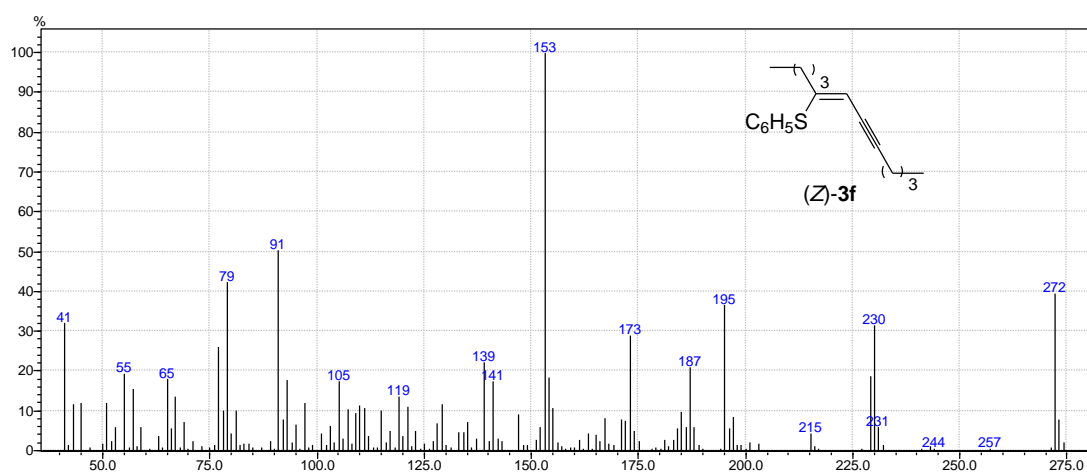
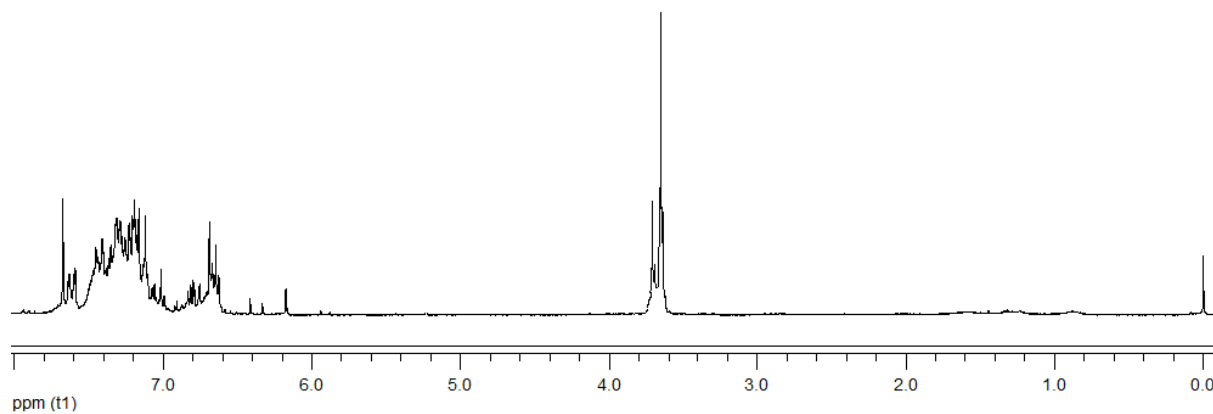


Figura 18. Espectro de Massas do composto (Z)-3f.



¹³C NMR spectrum (CDCl₃) of compound **4b**. The spectrum shows peaks at the following chemical shifts (ppm): 158.300, 139.666, 139.256, 135.340, 133.264, 132.019, 131.389, 131.069, 129.700, 128.142, 128.083, 128.032, 128.000, 127.638, 126.245, 99.855, 55.117. The chemical structure of **4b** is shown above the spectrum.

COc1ccc(cc1)c2cc(ccc2S2C=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3)

4b

54

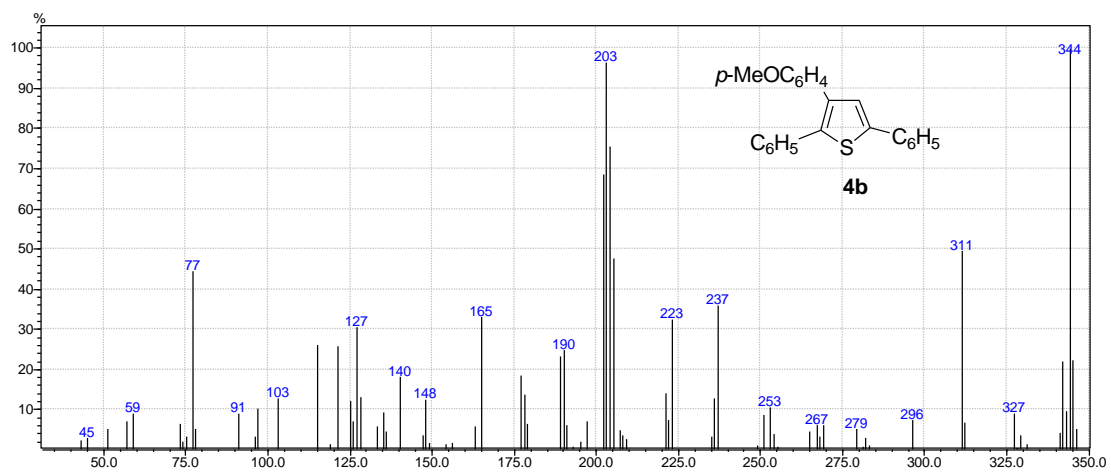


Figura 21. Espectro de Massas do composto **4b**.

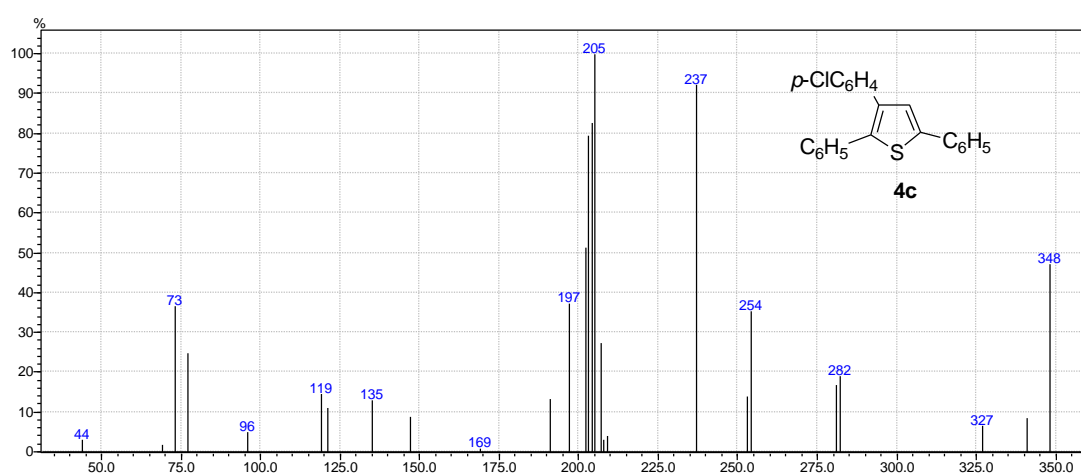


Figura 22. Espectro de Massas do composto **4c**.

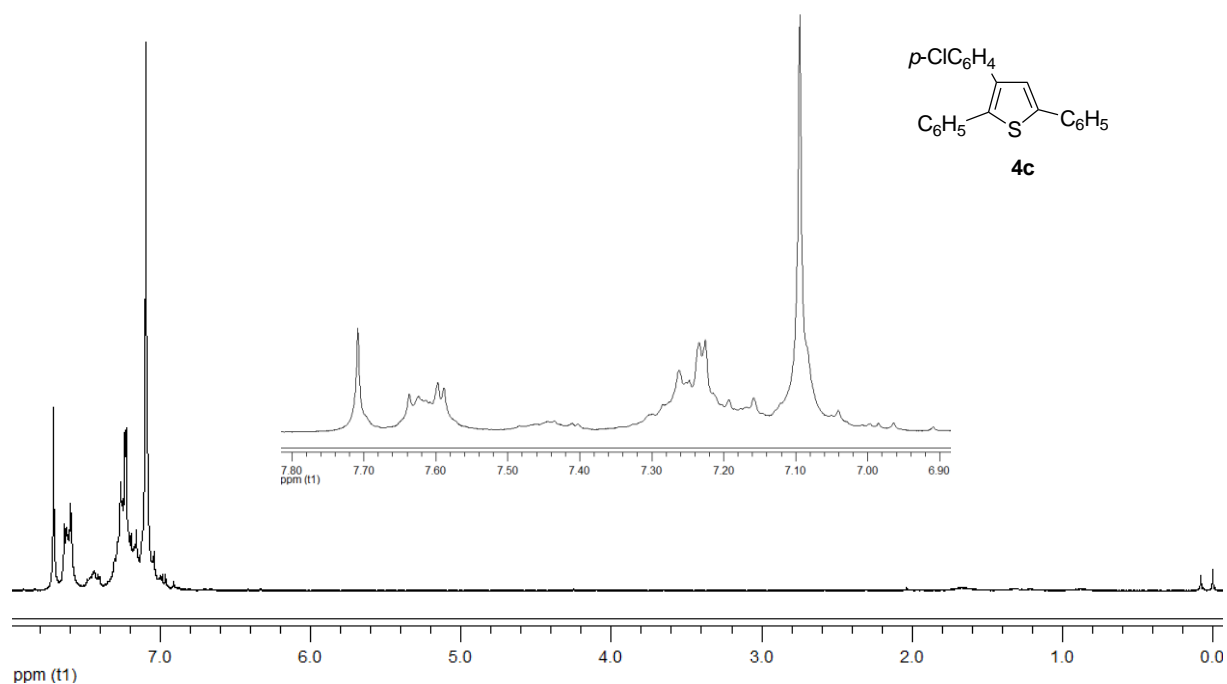


Figura 23. Espectro de RMN ¹H do composto **4c** em CDCl₃ a 200 MHz.

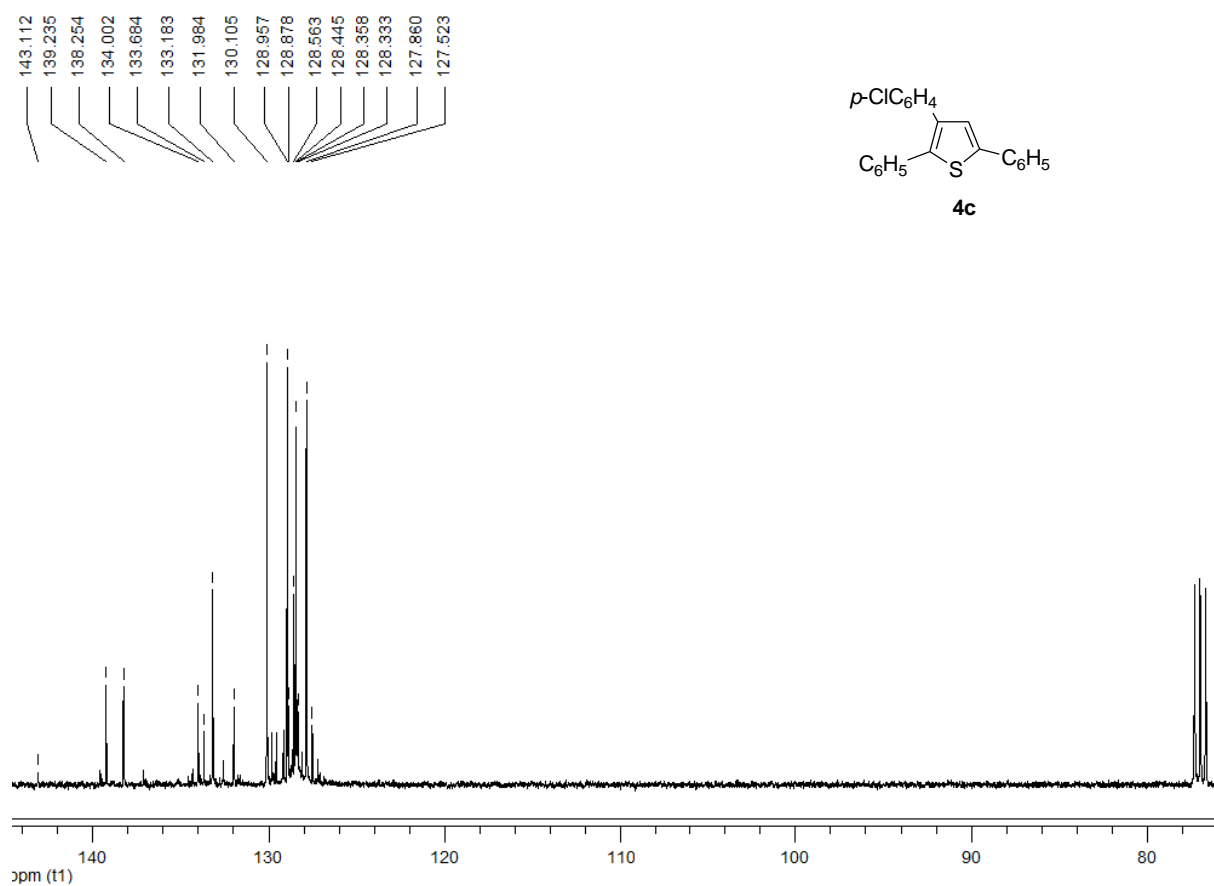


Figura 24. Espectro de RMN ¹³C do composto **4c** em CDCl₃ a 100 MHz.

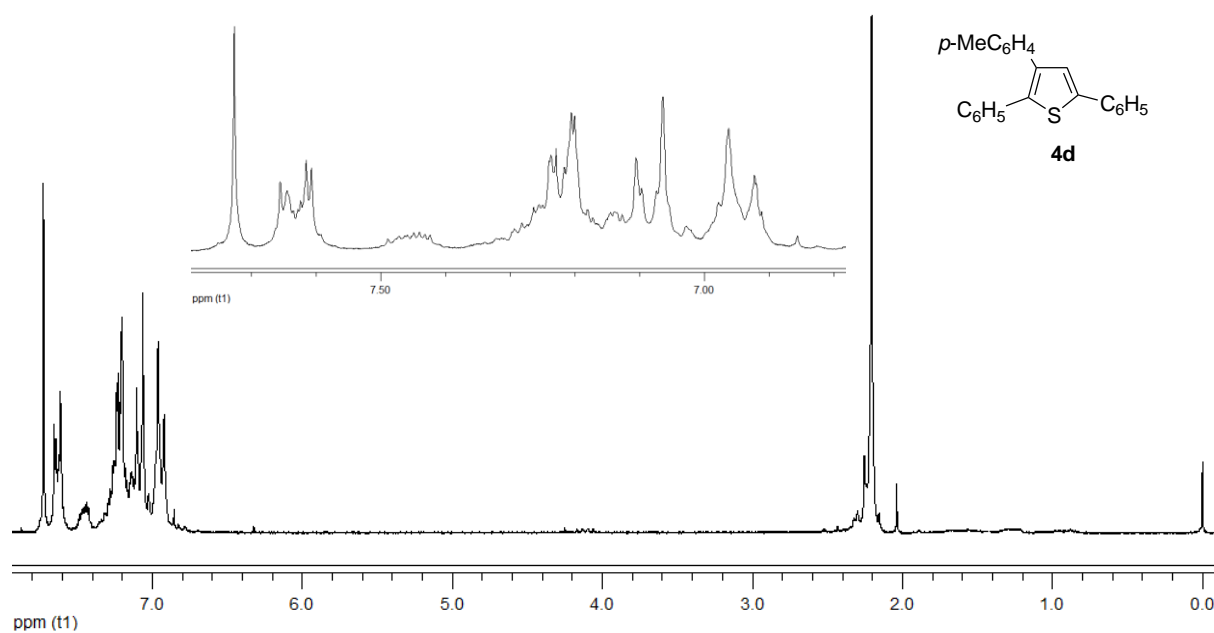


Figura 25. Espectro de RMN ¹H do composto **4d** em CDCl₃ a 200 MHz.

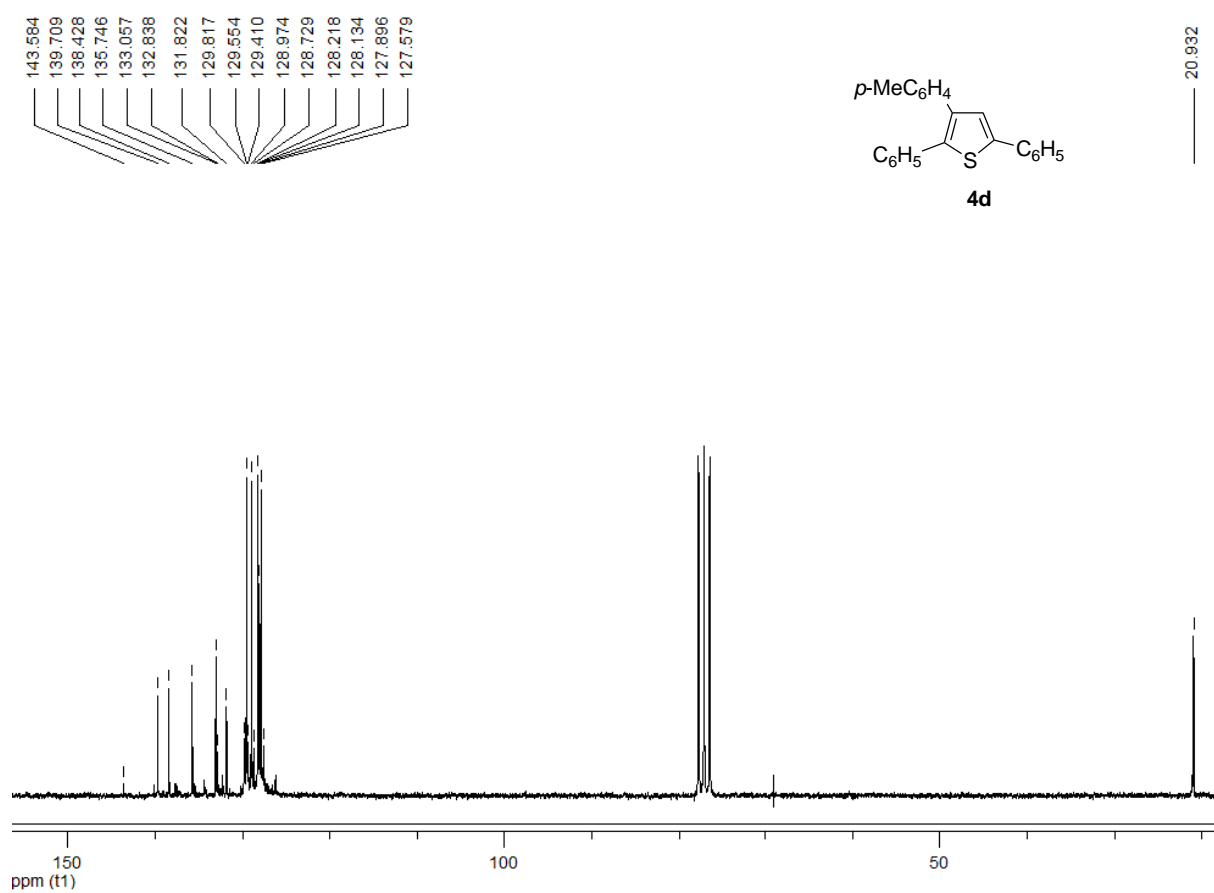


Figura 26. Espectro de RMN ¹³C do composto **4d** em CDCl₃ a 50 MHz.

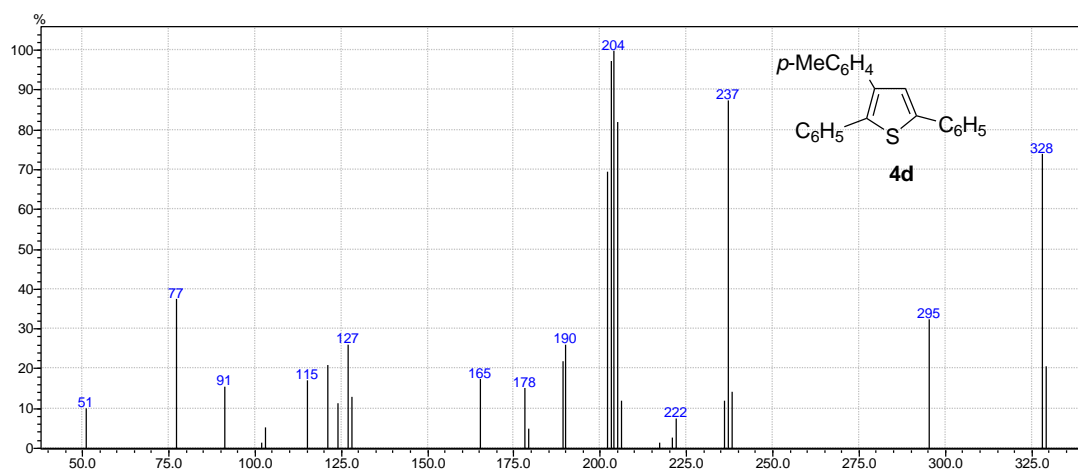


Figura 27. Espectro de Massas do composto **4d**.