

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese de Tiocetais Utilizando Glicerol como
Solvente Reciclável**

Luzia Guimarães de Mello

Pelotas, Outubro de 2010

Luzia Guimarães de Mello

Síntese de Tiocetais Utilizando Glicerol como Solvente Reciclável

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

Orientador: Dr. Gelson Perin

Pelotas, Outubro de 2010

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese de Tiocetais Utilizando Glicerol como Solvente Reciclável”, de autoria de Luzia Guimarães de Mello.

Banca Examinadora:

.....

Prof. Dr. Gelson Perin – Orientador – UFPel

.....

Prof. Dr. Rodrigo Barroso Panatieri – UFU

.....

Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPel

Dedico esta dissertação aos meus filhos, Antônio e Guilherme, pelo incentivo e apoio; e aos meus pais, Abelardo e Marly, por compreenderem a minha ausência, durante a realização deste trabalho.

Ao Professor Gelson Perin, agradeço profundamente por ter assumido minha orientação, dosando as críticas com comentários de incentivo. Meu agradecimento pela compreensão quanto aos afastamentos e ausências em momentos especiais.

AGRADECIMENTOS

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

Ao Professor Eder Lenardão, Coordenador PPGQ, por toda sua dedicação e abnegação para colocar o curso de Mestrado em Química em uma linha crescente de qualidade.

Ao Professor Diego da Silva Alves pelo apoio a mim dispensado.

À colega Cátia, de forma especial, pois a sua colaboração foi essencial para a realização deste trabalho.

Ao Samuel, da UFSM, pelas análises de RMN ¹H.

À amiga, colega e ex-aluna Daiane, sempre tão dedicada e preocupada comigo e com as minhas dificuldades. A sua cumplicidade e carinho foram contribuições essenciais para conclusão deste mestrado.

Ao amigo e colega Auri, pelo incentivo, força, amizade e carinho que partilhamos durante nosso caminhar.

As minhas colegas de laboratório Maraisa, Renata, Loren e Francieli, pela ajuda.

A todos os meus colegas que, embora não nomeados, me brindaram com seus inestimáveis apoios e presenças afetivas em distintos momentos.

A todos os professores do PPGQ que tanto colaboraram para meu crescimento acadêmico e para qualificação de nosso curso.

À secretária do PPGQ, Djanira, pelo apoio constante.

Aos colaboradores de minha farmácia pela compreensão nos momentos em que não estive presente ao cotidiano profissional.

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

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma estiveram presentes e me ajudaram a concluir esta etapa.

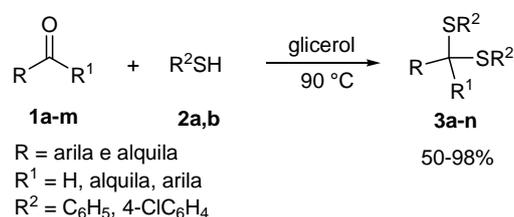
RESUMO

Título: **Síntese de Tioacetais Utilizando Glicerol como Solvente Reciclável.**

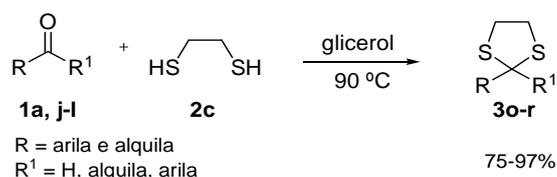
Autor: Luzia Guimarães de Mello

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia sintética mais simples, limpa e eficiente para a síntese de vários tioacetais, utilizando glicerol como solvente sem a presença de catalisadores metálicos. O método é geral e permite a preparação seletiva de tioacetais **3a-n** a partir de aldeídos e cetonas **1a-m**, em bons rendimentos (Esquema 1). Além disto, utilizando o mesmo procedimento, foi possível realizar a síntese de 1,3-ditiolanas **3o-r** a partir da reação de aldeídos e cetonas **1a,j-l** com o 1,2-etanoditiol **2c** (Esquema 2). O glicerol pode ser reciclado e utilizado por vários ciclos reacionais.



Esquema 1



Esquema 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Pelotas, Outubro de 2010.

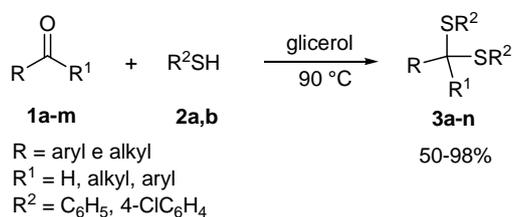
ABSTRACT

Title: **Synthesis of Thioacetals Using Glycerol as Recyclable Solvent**

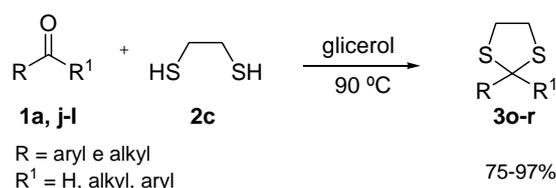
Author: Luzia Guimarães de Mello

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

We describe herein the use of glycerol as an efficient and a recyclable solvent in the thioacetalization of aldehydes and ketones. The catalyst-free reactions proceeds easily using glycerol at 90 °C and the corresponding thioacetals **3a-n** were obtained in good to excellent yields (Scheme 1). Besides, the same procedure was applied for the synthesis of dithiolanes **3o-r** by reaction of aldehydes and ketones **1a,j-l** with 1,2-ethanedithiol **2c** (Scheme 2). Glycerol was recovered and utilized for further thiocetalization reactions.



Scheme 1



Scheme 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Pelotas, October, 2010.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Índice de Tabelas.....	xi
Índice de Figuras.....	xii
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xiii
Introdução e Objetivos.....	1
CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
1. Reações Envolvendo o Glicerol.....	5
1.1. Reações de Desidratação.....	5
1.2. Reação de Halogenação.....	6
1.3. Reação para obtenção de éteres.....	7
1.4. Reação de Carbonilação.....	8
1.5. Reação de Acetalização.....	8
1.6. Reação de Oxidação.....	8
2. Métodos de Obtenção de Tiolanas.....	9
2.1. Catálise com resinas.....	9
2.2. Catálise com tetraclorosilano.....	10
2.3. Catálise com argila.....	11
2.4. Catálise com InCl_3	12
2.5. Catálise com Zeólitas HY.....	13
2.6. Catálise com	
$\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	13
2.7. Catálise com CuSO_4	14
2.8. Catálise com haletos e sulfetos de bismuto.....	14
2.9. Catálise com perclorato de lítio em éter etílico.....	15
2.10. Catálise por nitrato de amônio e cério.....	16
2.11. Catálise por Tetracloroeto de Zircônio.....	17
2.12. Catálise com Líquido iônico.....	18

2.13. Catálise com Sal de Fosfônio.....	19
3. Desproteção de Tiocetais	20
3.1. Métodos para Hidrólise de Ditiocetais.....	20
3.1.1. Desproteção por Coordenação com Metais.....	21
3.1.2. Desproteção via Oxidação.....	22
3.1.3. Desproteção via Alquilação.....	23
4. O Uso do Glicerol como Solvente em Reações de Síntese Orgânica.....	23
5. Química Limpa.....	27
CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	29
2. Apresentação e Discussão dos Resultados.....	30
2.1. Síntese de Tiocetais	30
2.2. Apresentação dos Dados Espectrais de RMN ¹ H.....	37
CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	42
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	44
3. Materiais e Métodos.....	45
3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	45
3.2. Espectroscopia de Massas.....	45
3.3. Rota-evaporadores.....	45
3.4. Bomba de Auto-vácuo.....	45
3.5. Solventes e Reagentes.....	46
3.6. Método Utilizado para Obtenção de Tiocetais.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS.....	50

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estudo da melhor condição reacional para síntese de tiocetais 3	31
Tabela 2: Reação de tióis 2 com compostos carbonílicos 1a-m em glicerol....	31
Tabela 3: Reação do 1,2-etanoditiol com compostos carbonílicos.....	34
Tabela 4: Reutilização da glicerina na reação do benzaldeído 1a e tiofenol 2a	36
Tabela 5. Dados espectrais de RMN ¹ H dos tiocetais sintetizados.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Produtos derivados do glicerol.....	5
Figura 2: Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 200 MHz.....	40
Figura 3: Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 400 MHz.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DCE	1,2-dicloroetano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Com o aumento da oferta de glicerina no mercado, visto que a mesma é um co-produto da produção do biodiesel, é urgente e necessário o desenvolvimento de novas tecnologias alternativas que viabilizem o aproveitamento desta. Assim, a glicerina vem atraindo interesse da comunidade científica por ser uma matéria-prima versátil, renovável e de baixo custo, podendo gerar produtos de significativa importância para a indústria. Além disso, a transformação da glicerina em produtos de maior valor agregado pode contribuir também para a redução do custo final do biodiesel.

O termo glicerol aplica-se somente ao componente químico puro 1,2,3-propanotriol. O termo glicerina aplica-se aos produtos comerciais purificados, normalmente, contendo pelo menos 95% de glicerol. Vários níveis e designações de glicerina estão disponíveis comercialmente. Eles diferem um pouco em seu conteúdo de glicerol e em outras características, tais como cor, odor e impurezas. A chamada glicerina loira é normalmente utilizada para designar a glicerina oriunda dos processos de produção do biodiesel, onde a fase glicerínica sofreu um tratamento ácido para neutralização do catalisador e remoção de ácidos graxos eventualmente formados no processo. Em geral, esta glicerina contém cerca de 80% de glicerol, além de água, metanol e sais dissolvidos.^{1a}

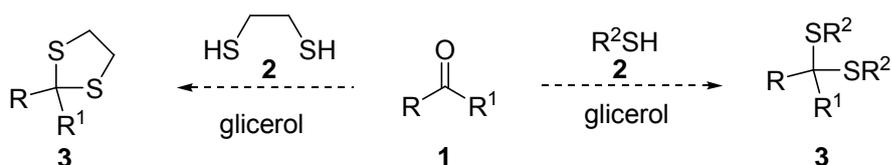
A glicerina purificada (grau USP ou glicerina farmacêutica) é geralmente usada na preparação de medicamentos, comidas, bebidas, resinas alquídicas, poliéster, celofane e explosivos. Entretanto, para a maioria das suas aplicações, a glicerina deve ter um elevado grau de pureza, em geral acima de 95%.^{1b}

Atualmente, a glicerina bruta é cotada a R\$ 0,60/kg, a bidestilada a R\$ 5,40/kg, enquanto que a glicerina farmacêutica (pureza $\geq 99,5\%$) é vendida a R\$ 208,00/kg. Observamos que nos últimos quatro anos a glicerina bruta teve uma diminuição de 43% no seu preço; entretanto a bidestilada e a glicerina farmacêutica tiveram um aumento de 148 e 84%, respectivamente.² Comparando esses preços, podemos ver a importância da purificação da glicerina bruta e a aplicação desta em outros usos, principalmente como solvente. Desta forma, há a necessidade de disponibilizar metodologias

economicamente viáveis e eficientes para a utilização deste importante *commodity* para a indústria química, de alimentos e cosméticos.

Por outro lado, na síntese de compostos orgânicos, incluindo produtos naturais e compostos multifuncionalizados, muitas vezes tem-se a necessidade de utilizar grupos de proteção para que a reação prossiga seletivamente em um determinado centro reacional. Além disto, bons grupos de proteção devem ser removidos seletivamente e quantitativamente, sob a ação de reagentes acessíveis, que não reajam com o grupo funcional a ser regenerado. A introdução e remoção de um grupo de proteção é geralmente um processo complexo, composto de duas etapas.³

Entre estes, a proteção de grupos funcionais carbonílicos na forma de tiocetais é de extrema importância na química orgânica. Isto, devido à estabilidade dessas moléculas em condições ácidas e básicas, além de existir vários reagentes disponíveis comercialmente que podem ser utilizados na etapa de desproteção. Entretanto, geralmente são utilizados catalisadores para promover as reações de condensação entre compostos carbonílicos e tióis na síntese de tiocetais. Desta forma, o objetivo deste trabalho é desenvolver uma nova metodologia limpa e geral para a síntese de tiocetais a partir da reação de aldeídos e cetonas com tióis e ditióis, utilizando glicerina como solvente reciclável, sem a necessidade do uso de catalisadores (Esquema 1).



Esquema 1

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

1. Reações Envolvendo o Glicerol

Conforme podemos observar na Figura 1, o glicerol **4** tem sido amplamente utilizado em diversas reações de síntese orgânica. Desta forma, a seguir descreveremos os principais métodos descritos na literatura envolvendo o glicerol como material de partida em síntese orgânica.⁴⁻¹⁵

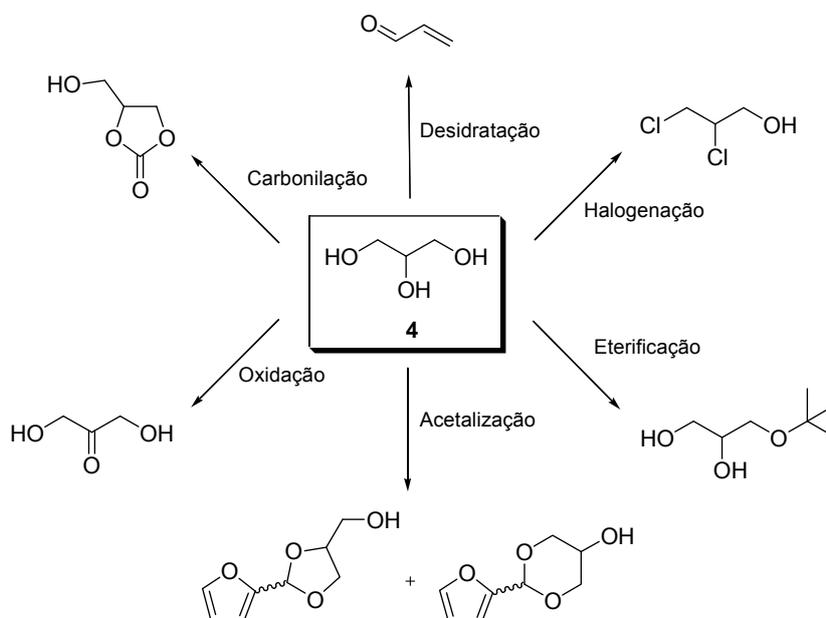


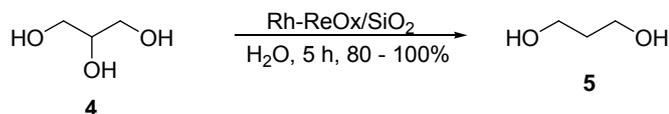
Figura 1: Produtos derivados do glicerol.

1.1. Reações de Desidratação

Nas biorefinarias é bastante promissora a transformação do glicerol em produtos químicos valiosos através de reações de oxidação, desidratação, desidroxilação entre outras. O glicerol **4** pode ser convertido no 1,2-propanodiol ou no 1,3-propanodiol **5**. O método tradicional para a conversão do glicerol em 1,2-propanodiol é através da hidrogenólise. Utilizando catalisadores e, através de fermentação, é possível obter o 1,3-propanodiol. Além disto, sabe-se que o 1,3-propanodiol é mais valioso, pois é utilizado como matéria-prima na produção de poliéster.

Não há muitos métodos usando catalisadores homogêneos e heterogêneos para a hidrogenólise do glicerol a 1,3-propanodiol, entretanto na fase líquida são necessários solventes especiais. Shinmi e colaboradores⁴ converteram o glicerol a 1,3-propanodiol **5** utilizando Rh/SiO₂ modificado com

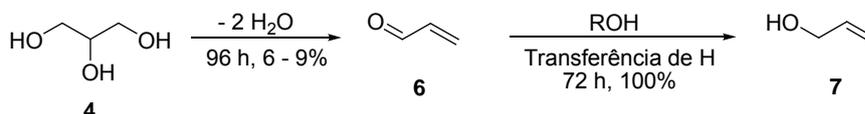
rênio (Re), como catalisador heterogêneo e água como solvente, um subproduto da hidrogenólise do glicerol (Esquema 2).



Esquema 2

Na reação de desidratação seletiva do glicerol para a síntese da acroleína **6** são geralmente utilizados catalisadores ácidos, porém estes são facilmente desativados no meio reacional. Por outro lado, a síntese do álcool alílico **7** é de grande interesse industrial e acadêmico,⁵ e pode ser obtido através da hidrogenação da acroleína utilizando catalisadores de prata⁶ ou ouro.⁷ Outra possibilidade de formação do álcool alílico a partir da acroleína é através da transferência de hidrogênio em fase gasosa (Esquema 3).⁸

Recentemente, Liu e col.⁹ estudaram não só a desidratação do glicerol em acroleína **6**, mas também a formação do álcool alílico **7**, utilizando Fe₃O₄ como catalisador.¹⁰ Os produtos foram obtidos com rendimentos moderados variando de 20-25%.

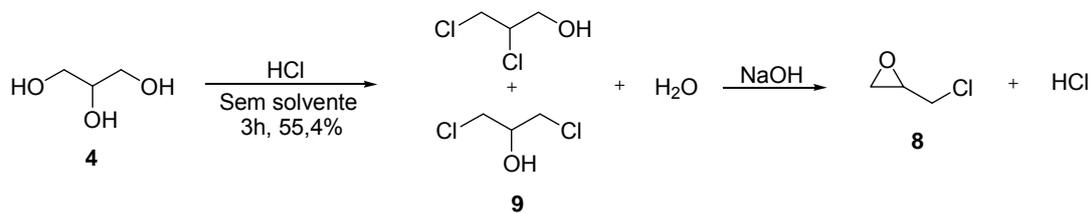


Esquema 3

1.2. Reação de Halogenação

Lee e colaboradores¹¹ realizaram a síntese da epícloridrina **8** a partir do dicloropropanol **9**, derivado do glicerol. Este produto é muito importante para a produção de resinas epóxi. Desta forma, a cloração do glicerol foi realizada em meio livre de solvente, usando gás de ácido clorídrico, H₃PMo_{12-x}W_xO₄₀ (x = 0, 3, 6, 9 e 12) como catalisador e sílica gel azul como adsorvente de água (Esquema 4). Este método tem atraído muita atenção por ser econômico e ambientalmente benigno, além de reduzir a formação de subprodutos contendo

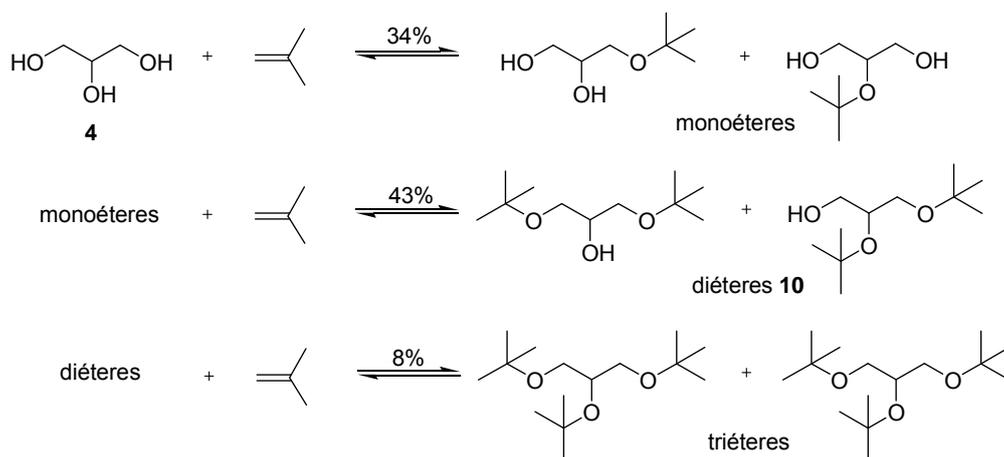
cloro, que são formados nos métodos tradicionais de obtenção da epicloridrina **8** a partir do cloreto de alila.



Esquema 4

1.3. Reação para obtenção de éteres

Di Serio e colaboradores¹² realizaram um estudo para obtenção de éteres **10** a partir do glicerol **4** e isobuteno, utilizando Amberlyst-15 como catalisador ácido heterogêneo. Estes produtos podem ser usados como aditivos do diesel e biodiesel para aumentar o grau de octanagem na gasolina. A reação é realizada aquecendo de 60 a 100 °C, utilizando isobuteno em excesso e pressão moderada de 15-20 bar por 8 h, pois o isobuteno não é solúvel em glicerol (Esquema 5).

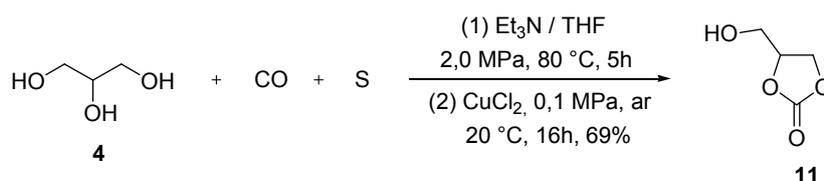


Esquema 5

O principal problema na produção de ^tbutil-glicerol éteres é que ocorre a formação de uma mistura de várias moléculas. Entre estas, a mais desejável é o di-éter **10**, pois o mono-éter é menos solúvel em combustíveis e o tri-éter tem um maior teor de isobuteno, que não é um biocomponente.

1.4. Reação de Carbonilação

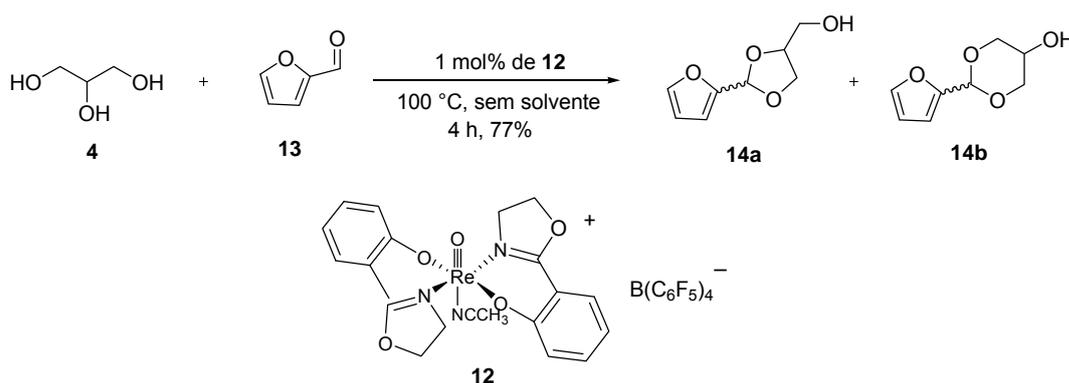
Mizuno e colaboradores¹³ desenvolveram uma nova síntese de carbonilação do glicerol utilizando enxofre como oxidante, monóxido de carbono a 80 °C em DMF, TEA e cloreto de cobre (II). O produto 4-hidroximetil-2-oxo-1,3-dioxolano **11** foi obtido em bom rendimento (Esquema 6). Este carbonato e seus derivados são de grande interesse, devido à utilização como solventes em tintas, vernizes, colas, cosméticos e produtos farmacêuticos.



Esquema 6

1.5. Reação de Acetalização

Um estudo foi realizado por Wegenhart e colaboradores¹⁴ onde utilizaram um catalisador de rênio (Re) **12**, para promover a condensação de dióis com aldeídos para formar 1,3-dioxolanos com excelentes rendimentos em meio livre de solvente. Além disto, aplicaram esta metodologia para a reação do furfural **13** com o glicerol **4**, para obter os acetais cíclicos **14**. Estes produtos são de grande importância, sendo utilizados como aditivos em combustíveis (Esquema 7).

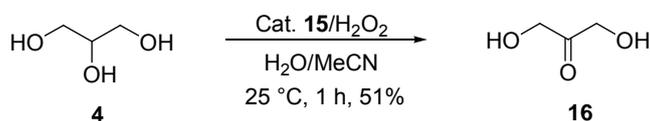


Esquema 7

1.6. Reação de Oxidação

Kirillova e colaboradores¹⁵ desenvolveram um sistema catalítico homogêneo composto pelo complexo cobre (II)

[OCu₄{N(CH₂CH₂O)₃}₄(BOH)₄][BF₄]₂ **15**, ^tBuOOH ou peróxido de hidrogênio, utilizando como solventes água e acetonitrila. Este sistema foi usado como um oxidante brando para converter o glicerol em diidroxiacetona **16** (Esquema 8). Este sistema foi um dos primeiros exemplos de oxidação do glicerol utilizando catalisadores metálicos sob condições homogêneas.



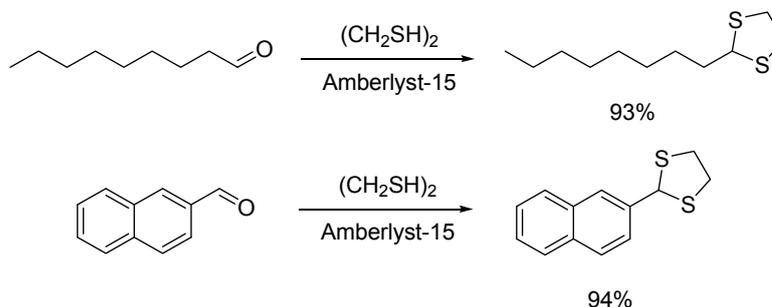
Esquema 8

2. Métodos de Obtenção de Tioanas

A seguir descreveremos os principais métodos descritos na literatura para a obtenção de tioanas. Elas podem ser obtidas por catálise de ácidos próticos ou de Lewis, através da condensação de compostos carbonílicos com tióis ou ditióis.¹⁶

2.1. Catálise com resinas

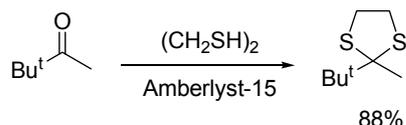
A resina ácida Amberlyst-15 é um eficiente catalisador para a síntese de 1,3-ditioanas a partir de aldeídos (Esquema 9). A reação acontece a temperatura ambiente e com altos rendimentos.



Esquema 9

Este procedimento, também pode ser aplicado para a proteção de cetonas estericamente impedidas. Entretanto, é necessário aquecimento a

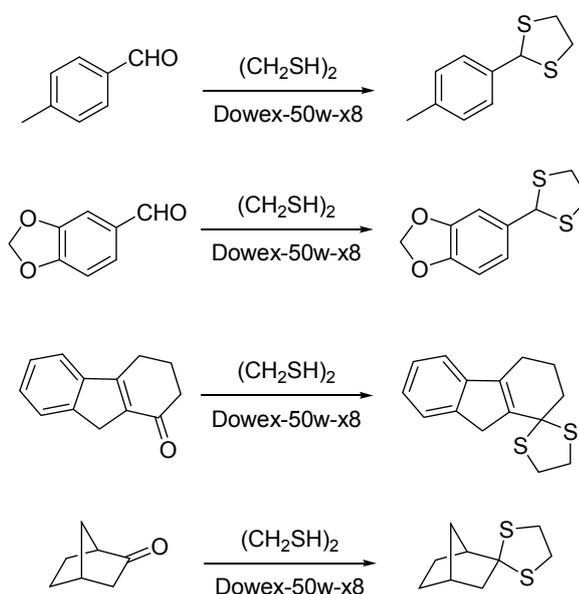
temperatura de ebulição, para que a reação ocorra em bons rendimentos (Esquema 10).



Esquema 10

Uma característica importante desta metodologia, é que as reações com cetonas são bastante lentas, e desta forma é possível realizar a separação de aldeídos e cetonas.^{3,17}

Bhattacharyya e colaboradores¹⁸ trataram a resina Dowex-50W-X8 com HCl, para utilizar na síntese de ditiolanas a partir de aldeídos e cetonas. Aparentemente, esta resina atua como um catalisador ácido, aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico (Esquema 11). Na presença deste catalisador, estericamente impedido, as cetonas aromáticas são rapidamente convertidas nas respectivas ditiolanas.^{3,18}

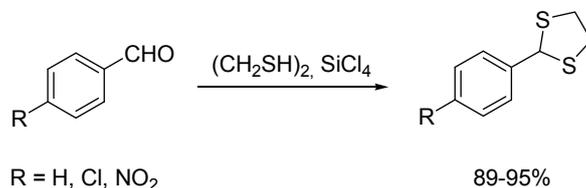


Esquema 11

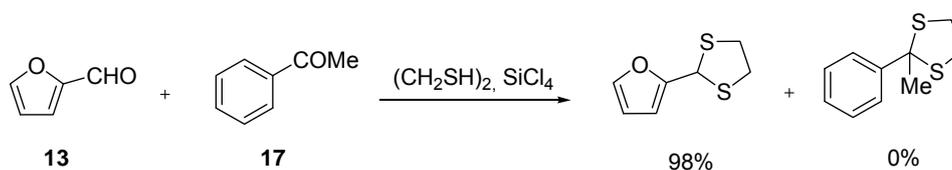
2.2. Catálise com tetraclorosilano

O tetracloreto de silício é um eficiente catalisador na síntese de ditiolanas a partir de ditióis e aldeídos aromáticos, contendo tanto grupos

retiradores, como doadores de elétrons (Esquema 12a). Quando a mesma reação foi realizada com o furfural **13** e na presença da acetofenona **17**, a reação foi quimiosseletiva, ocorrendo apenas a formação do produto derivado do aldeído **13** (Esquema 12b).^{3,19}



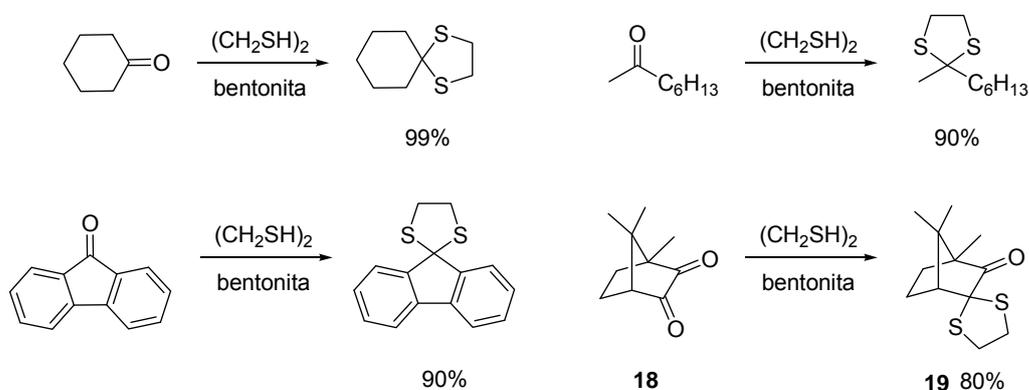
Esquema 12a



Esquema 12b

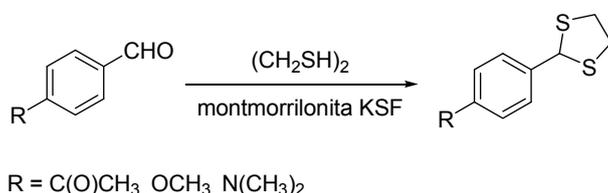
2.3. Catálise com argila

Miranda e colaboradores²⁰ desenvolveram um procedimento para a síntese de ditiolanas, envolvendo a condensação de cetonas com ditióis na presença de bentonita como catalisador e tolueno como solvente (Esquema 13). Trata-se de um reagente barato e a reação é bastante seletiva. Como pode ser observado na reação da dicetona **18**, ocorreu apenas a formação da ditiolana **19**.



Esquema 13

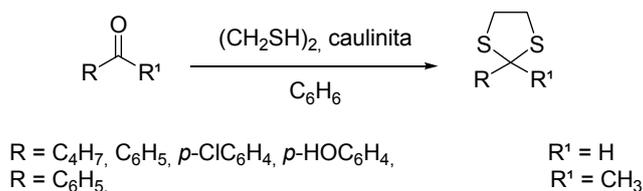
Em 1992, Villemin e colaboradores²¹ utilizaram a argila Montmorillonita KSF para a conversão de alguns aldeídos em ditiolanas. Esta reação foi feita à temperatura ambiente e sem o uso de solventes (Esquema 14).



Esquema 14

A argila KSF é um catalisador barato, seletivo e não apresenta ação corrosiva. Na reação, atua como um ácido de Bronsted e as reações são quimiosseletivas. Observou-se também que aldeídos e cetonas aromáticas reagem mais rapidamente que aldeídos alifáticos.^{3,21}

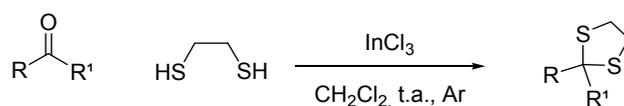
Sudalai e colaboradores²² demonstraram que a argila-mineral caulinita é um eficiente catalisador na conversão de compostos carbonílicos em ditiolanas (Esquema 15). Quando a reação foi realizada com uma mistura de aldeído e cetona ocorreu reação apenas com o aldeído.



Esquema 15

2.4. Catálise com InCl₃

Em 2001, Muthusamy e colaboradores²³ desenvolveram um método para a preparação de 1,3-ditiolanas, na presença do catalisador de cloreto de índio (III) anidro, obtendo rendimentos que variaram de 71-95%. (Esquema 16).

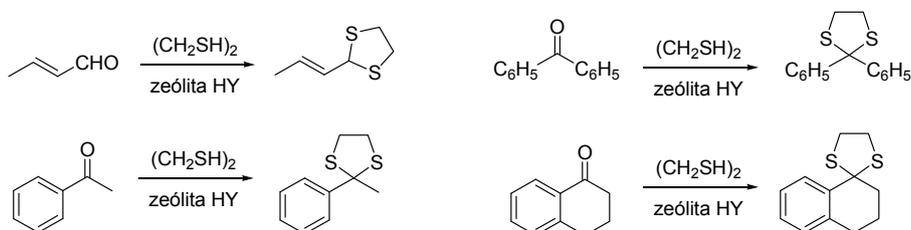


Esquema 16

Essa reação é quimiosseletiva e ocorre com quantidades muito pequenas de catalisador. Isso acontece, porque a velocidade de reação das cetonas é bastante lenta, o que permite a proteção quimiosseletiva de aldeídos na presença de cetonas.

2.5. Catálise com Zeólitas HY

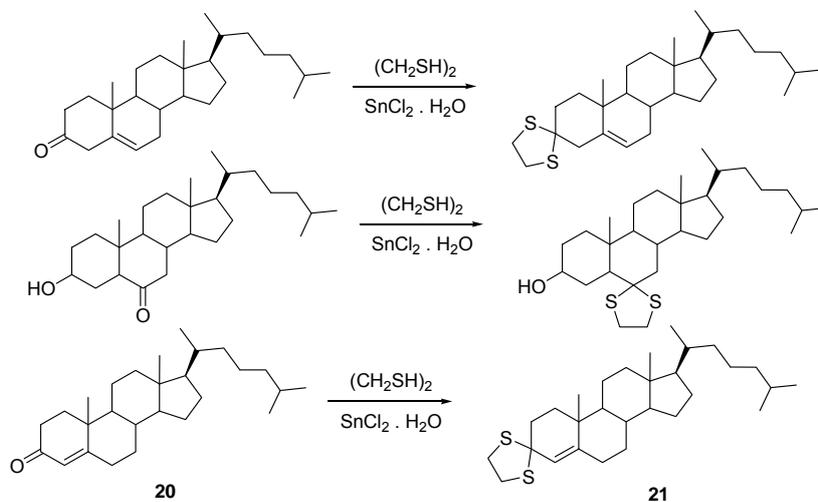
Zeólitas são bons catalisadores na síntese de ditiolanas, pois além de rendimentos altos, têm a vantagem de serem facilmente separadas do meio reacional e posteriormente recicladas. No Esquema 17, são mostrados exemplos da reação do crotonaldeído e de cetonas aromáticas estericamente impedidas, com $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ na presença de zeólita HY (Si : Al = 2,43).^{3,24}



Esquema 17

2.6. Catálise com $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Um procedimento simples para a conversão de cetonas em ditiolanas, envolve a reação com $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ utilizando o $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como ácido de Lewis e THF como solvente (Esquema 18).²⁵

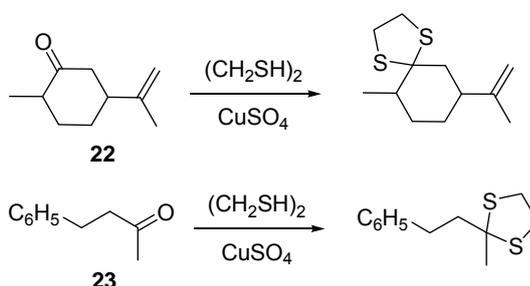


Esquema 18

Quando foi realizada a reação da cetona α,β -insaturada **20**, sob essas condições reacionais, observou-se que a dupla ligação na posição 4,5 permanece intacta, ocorrendo apenas a formação do produto **21**.^{3,25}

2.7. Catálise com CuSO_4

As reações de alguns compostos carbonílicos, como a tetralona, 5 α -coleston-3-ona, diidrocarvona **22**, 4-fenilbutan-2-ona **23**, acetofenona e benzofenona, com 1,2-etanoditiol em THF seco, na presença de sulfato de cobre anidro, resultam na formação das respectivas tiolanas (Esquema 19).²⁶

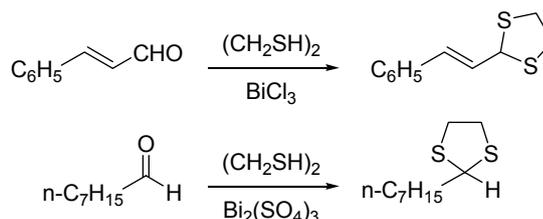


Esquema 19

Neste estudo foi visto que utilizando $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, os rendimentos dos produtos foram muito baixos. Mas em meio anidro, esta reação pode ser aplicada a uma variedade de substâncias, tanto para compostos carbonílicos aromáticos e alifáticos, como para cetonas.^{3,26}

2.8. Catálise com haletos e sulfetos de bismuto

Haletos de bismuto BiX_3 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ou I) e sulfato de bismuto $\text{Bi}_2(\text{SO}_4)_3$ em acetona são bons catalisadores para conversão de compostos carbonílicos a ditiolanas, utilizando $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ à temperatura ambiente (Esquema 20).

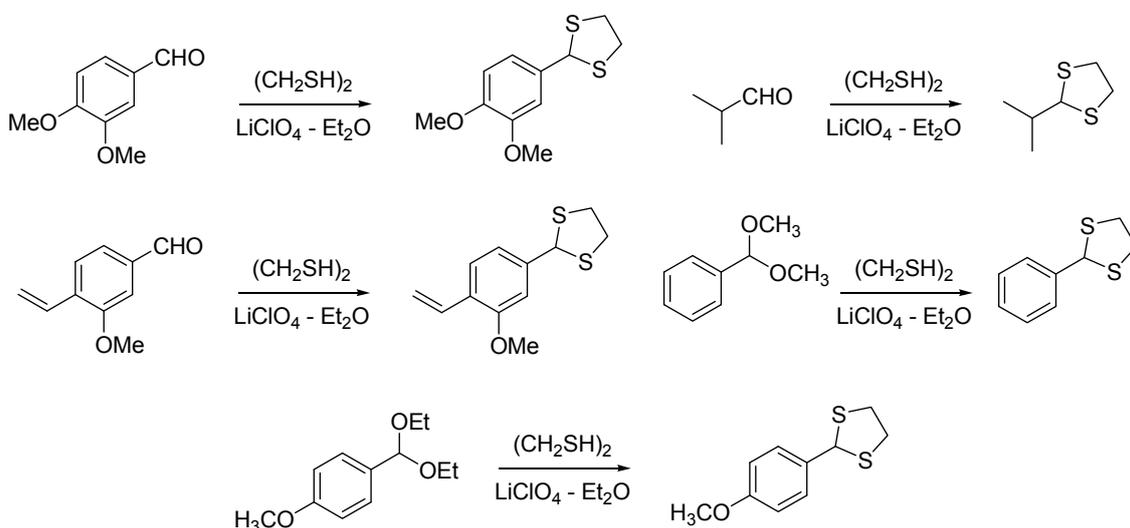


Esquema 20

Estes catalisadores são baratos, não tóxicos e as reações são quimiosseletivas. A alta atividade do catalisador é mantida através de uma pequena quantidade de água. Substratos sensíveis a meios ácidos, como por exemplo, o furfural, é facilmente convertido na respectiva ditiolana, sem autocondensação ou abertura do anel.^{3,27}

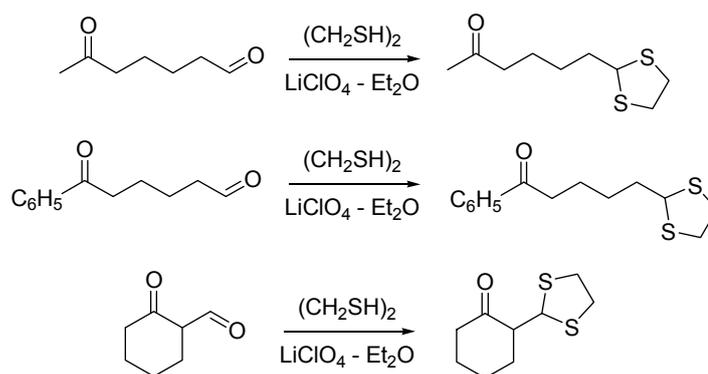
2.9. Catálise com perclorato de lítio em éter etílico

As reações de aldeídos e acetais com $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ para síntese das respectivas tiolanas podem ser catalisadas por perclorato de lítio em éter dietílico, como mostra o Esquema 21.



Esquema 21

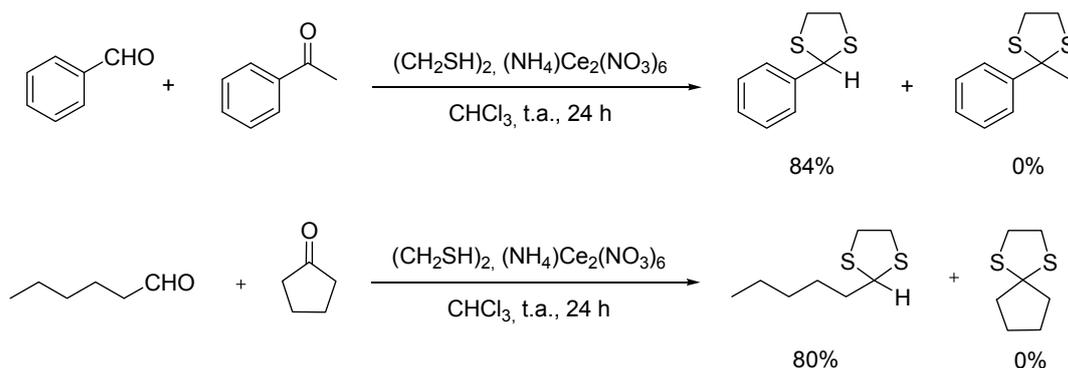
Estas reações são quimiosseletivas, ocorrem à temperatura ambiente e dão bons rendimentos. As cetonas reagem mais lentamente do que aldeídos para a obtenção dos tiocetais (Esquema 22). Neste caso, o grupo carbonila do aldeído é seletivamente protegido, enquanto a carbonila da cetona permanece intacta.²⁸



Esquema 22

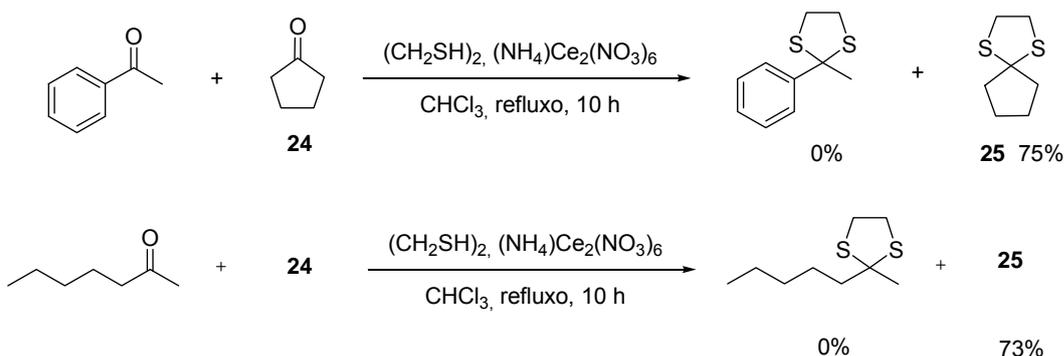
2.10. Catálise por nitrato de amônio e cério

Através do Esquema 23, pode-se observar que alguns aldeídos reagindo com $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ e catalisado com $(\text{NH}_4)\text{Ce}_2(\text{NO}_3)_6$, foram convertidos em ditiolanas à temperatura ambiente. Quando a reação foi realizada na presença de cetonas, ocorreu apenas a formação do tiocetal proveniente dos aldeídos.



Esquema 23

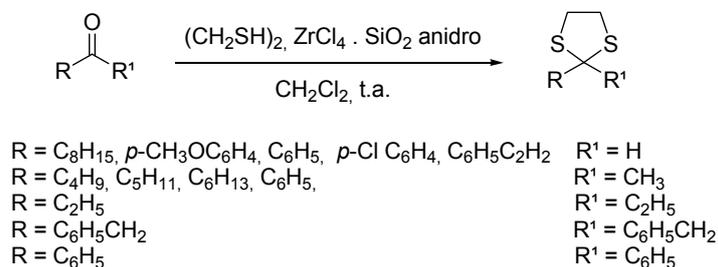
Este procedimento também pode ser estendido para cetonas, como por exemplo, a reação com a ciclopentanona **24** forneceu a ditiolana correspondente **25** em bom rendimento. Entretanto, foi necessário aquecer a temperatura de refluxo do solvente por 10 h (Esquema 24). As cetonas aromáticas, acíclicas e γ -lactonas, não reagem sob as condições acima mencionadas.²⁹



Esquema 24

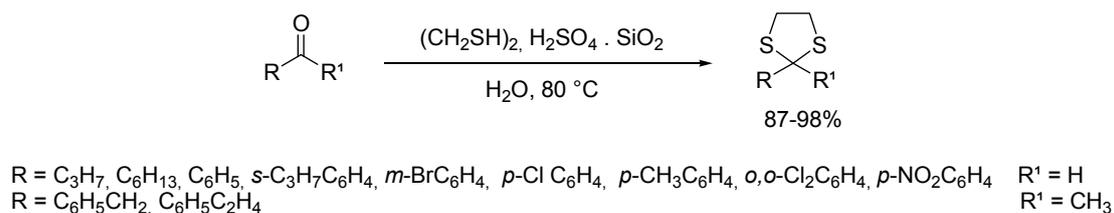
2.11. Catálise por tetracloreto de zircônio

Em 1996, Patney e colaboradores³⁰ realizaram a síntese de ditiolanas a partir de compostos carbonílicos e $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ na presença de tetracloreto de zircônio suportado em sílica gel. Esse sistema funciona para cetonas pouco reativas e aldeídos α,β -insaturados, com rendimentos excelentes que variaram de 96-98% (Esquema 25).



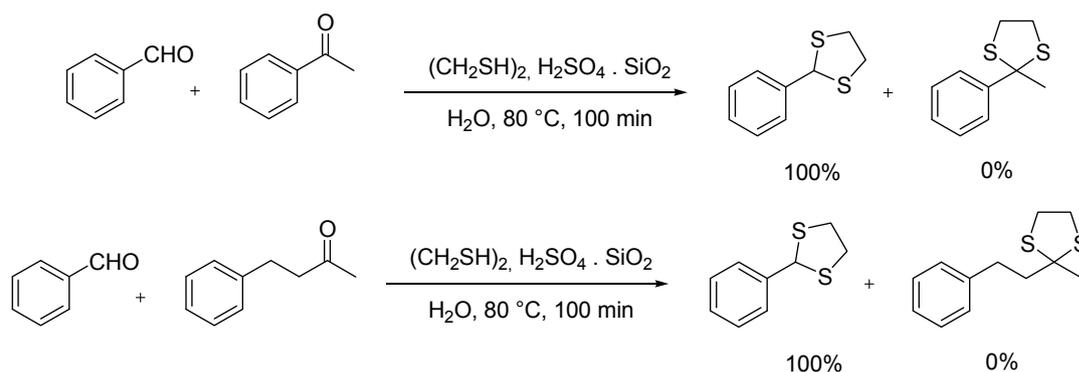
Esquema 25

Em 2007, Karimi e colaboradores³¹ utilizaram ácido sulfúrico suportado em sílica gel para a catálise de reações de tiocetalização de compostos carbonílicos, em meio aquoso. Esse catalisador apresenta alta estabilidade térmica (até 300 °C) e pode ser recuperado e reutilizado por mais cinco ciclos de reação (Esquema 26).



Esquema 26

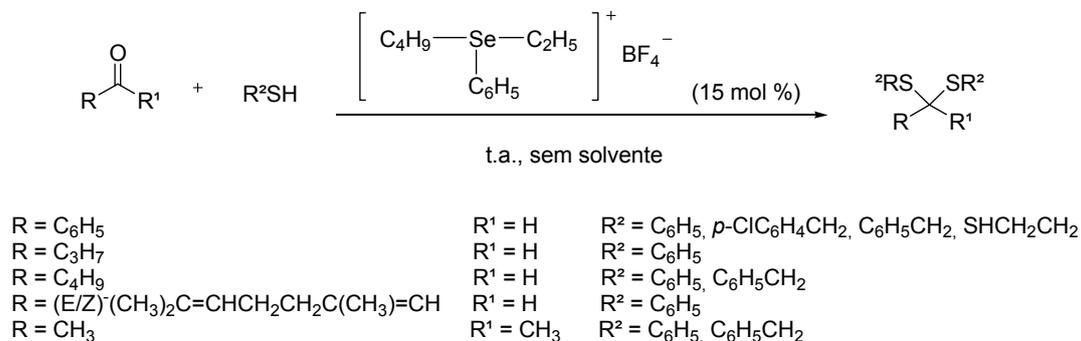
Em condições semelhantes de reação, outros compostos carbonílicos, tais como cetonas estericamente impedidas permaneceram sem reagir, mesmo sob temperatura de refluxo e com tempo reacional maior. Estas observações mostraram que o método apresentado é quimiosseletivo para aldeídos, quando feita a reação na presença de cetonas e pode ser aplicado a moléculas multifuncionalizadas (Esquema 27).



Esquema 27

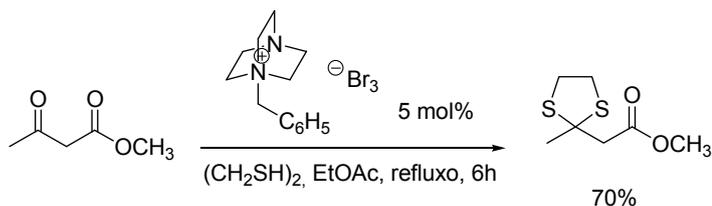
2.12. Catálise com Líquido iônico

Em 2008, Lenardão e colaboradores³² utilizaram o líquido iônico de selênio, tetrafluoroborato de etilbutilfenilselênio $[\text{BEPSe}]\text{BF}_4$, na síntese seletiva de uma variedade de ditioacetais. Foram utilizados aldeídos e cetonas com substituintes aromáticos, alifáticos, e α,β -insaturados com uma variedade de tióis, como mostrado no Esquema 28. Este método se destaca devido à ausência de solvente orgânico volátil.



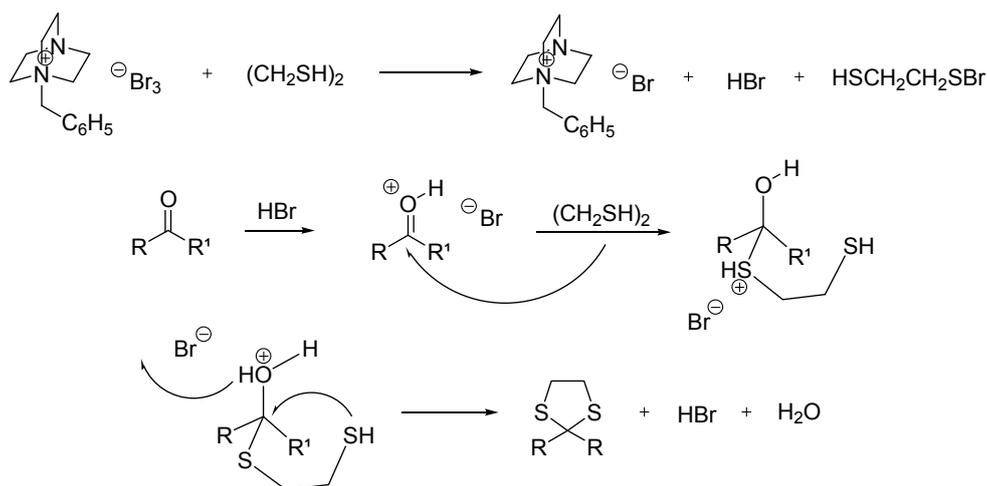
Esquema 28

correspondente do aldeído, enquanto a cetona pode ser quase totalmente recuperada.



Esquema 31

Os autores propõem um mecanismo para a reação, mostrado no Esquema 32. Inicialmente, o tribrometo de amônio quaternário reage com 1,2-etanoditiol para gerar HBr que ativa a carbonila, deixando-a mais eletrofílica para posterior ataque do ditiol. O hemitioacetal intermediário forma o ditiocetal correspondente, por eliminação de uma molécula de H₂O e uma de HBr.



Esquema 32

3. Desproteção de Tioacetais

A seguir descreveremos os principais métodos, descritos na literatura, de desproteção de tioacetais para regenerar o grupo funcional carbonílico.

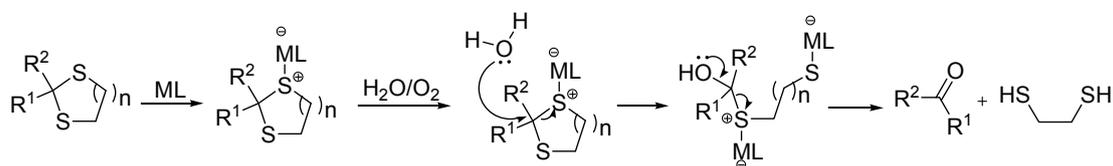
3.1. Métodos para Hidrólise de Ditiocetais

Assim como a proteção de compostos carbonílicos na forma de tioacetais tem grande importância em química orgânica, a desproteção destes grupamentos pode ser necessária em uma síntese de várias etapas. Três

métodos gerais para hidrólise de tiocetais são comumente utilizados: coordenação com metais,³⁵ oxidação³⁶ e alquilação.³⁷

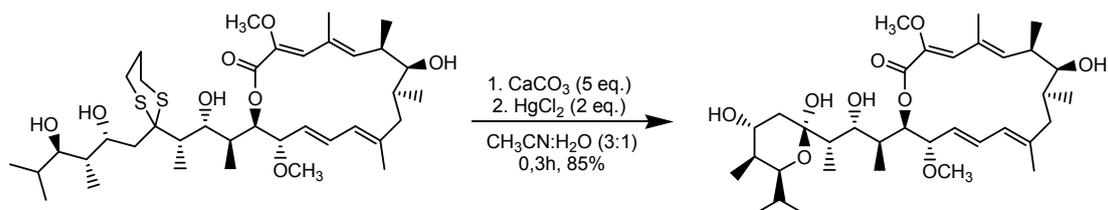
3.1.1. Desproteção por Coordenação com Metais

A grande maioria dos procedimentos de hidrólise de ditiocetais se dá por um mecanismo similar. Nas reações envolvendo metais, o primeiro passo é a coordenação do metal com o átomo de enxofre para formar um intermediário tiometálico, seguido pela adição de água ou outra fonte de oxigênio. O ditiol é eliminado e o composto carbonílico é liberado (Esquema 33). Discussões detalhadas acerca de mecanismos e considerações cinéticas podem ser encontradas na literatura e em várias referências.^{38,39,40}



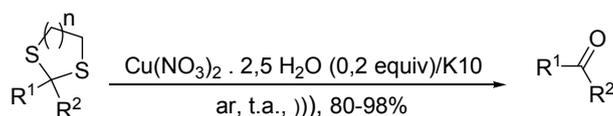
Esquema 33

A coordenação com metais como meio de desproteção se iniciou com compostos de mercúrio. A hidrólise na presença de 2 equivalentes de HgCl_2 , com algumas modernizações, ainda permanece como o método mais comum aplicado atualmente, parcialmente devido ao baixo custo e versatilidade do reagente. O meio descrito para a desproteção com HgCl_2 é uma solução de acetonitrila ou THF em água e as reações se completam em aproximadamente 1 hora, a temperatura ambiente. Este método é eficiente para remoção do ditiana na presença de vários grupamentos sensíveis, incluindo macrolactonas, como reportado por Hanessian e colaboradores⁴¹ na síntese do bafilomycin (Esquema 34).



Esquema 34

Além do mercúrio, vários outros metais vêm sendo utilizados na desproteção de tiocetais.^{42,43} Compostos de cobre são bastante aplicados, uma vez que são muito menos nocivos que os contendo mercúrio. Peñéñory e colaboradores⁴⁴ recentemente descreveram a hidrólise de ditianas com sais de cobre (II) e argila montmorilonita K10 sob condições livres de solvente e com irradiação ultrassônica, gerando bons rendimentos (Esquema 35).



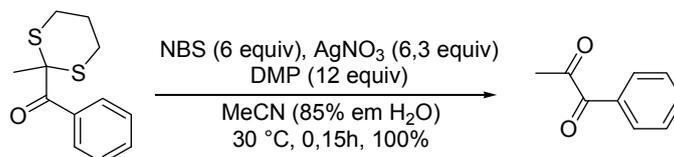
R¹ = alquila, arila; R² = H, alquila, arila; n = 1, 2

Esquema 35

3.1.2. Desproteção via Oxidação

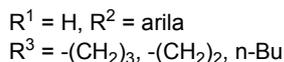
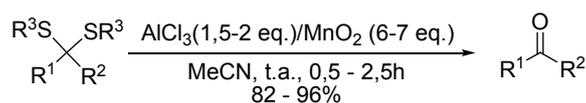
Outro método para a hidrólise de tiocetais ocorre via oxidação envolvendo a conversão do enxofre em sais de sulfóxido ou sulfônio. Estes são muito mais instáveis e por isso são grupos abandonadores mais eficientes que tiocetais, sendo retirados sem a necessidade de base.

Atualmente *N*-halogenosuccinimidas são os reagentes mais aplicados em reações de desproteção de ditianas via oxidação. Como descrito por Corey e colaboradores⁴⁵, a aplicação de *N*-bromosuccinimida (NBS), dá-se de maneira compatível com substratos sensíveis e apresenta menor toxicidade que os processos empregando metais pesados (Esquema 36).



Esquema 36

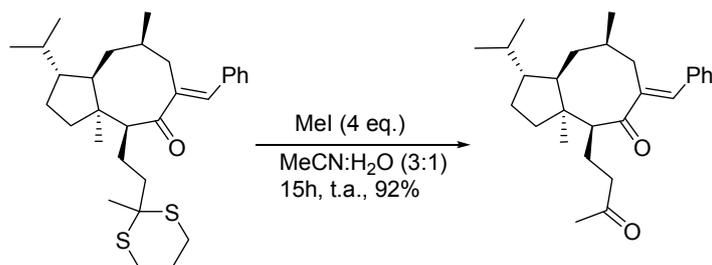
Pesquisas estudando aplicações de KMnO_4 , BaMnO_4 e MnO_2 na presença de AlCl_3 mostram que é possível remover os grupamentos protetores para regenerar os compostos carbonílicos com ótimos rendimentos, sob condições brandas e a temperatura ambiente (Esquema 37).⁴⁶



Esquema 37

3.1.3. Desproteção via Alquilação

Procedimentos envolvendo alquilação de tiocetais ocorrem de maneira muito similar à oxidação, gerando sais de sulfônio que são bons grupos abandonadores. O uso de iodometano é muito comum, geralmente utilizado em procedimentos simples, proporcionando altos rendimentos e menor toxicidade. Um exemplo é a alquilação descrita por Myers e Condroski,⁴⁷ utilizando 4 equivalentes de CH₃I em acetonitrila aquosa por 15 horas que foi aplicado na desproteção de um anel macrocíclico muito sensível (Esquema 38).



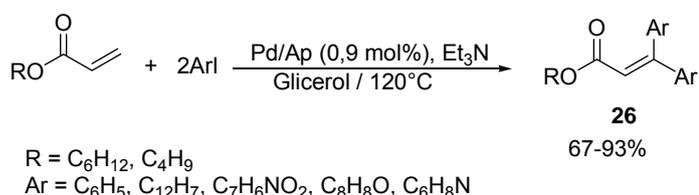
Esquema 38

4. O Uso do Glicerol como Solvente em Reações de Síntese Orgânica

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. Desta forma, alguns exemplos mostram que o glicerol utilizado como solvente é bastante eficaz num amplo espectro de reações em síntese orgânica.⁴⁸

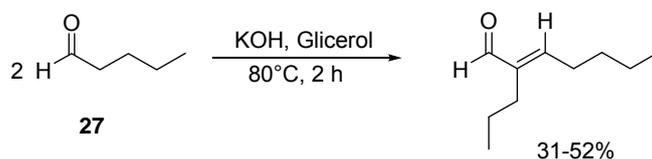
Em substituição à utilização extensiva de solventes orgânicos voláteis, Delample e colaboradores⁴⁹ desenvolveram uma metodologia mais segura para a β,β -diarilação de alcenos **26** utilizando glicerol como solvente e nanopartículas de paládio como catalisador. Este método apresenta vantagens,

comparado aos métodos clássicos que utilizam como catalisadores fosfinas de paládio e necessitam de atmosfera inerte. Através desta metodologia ocorre a formação de produtos regioseletivos simétricos e não simétricos com rendimentos satisfatórios e é possível realizar a reciclagem do meio catalítico (Esquema 39).



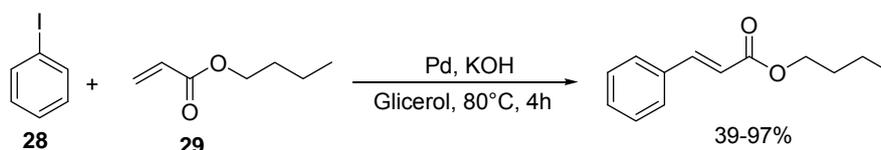
Esquema 39

Em 2009, Wolfson e colaboradores⁵⁰ promoveram a reação de condensação aldólica do valeraldeído **27**, na presença de hidróxido de potássio como base e glicerol como solvente. Além disto, foi visto que também ocorre a reação sem a utilização de base, porém, com rendimentos inferiores (Esquema 40).



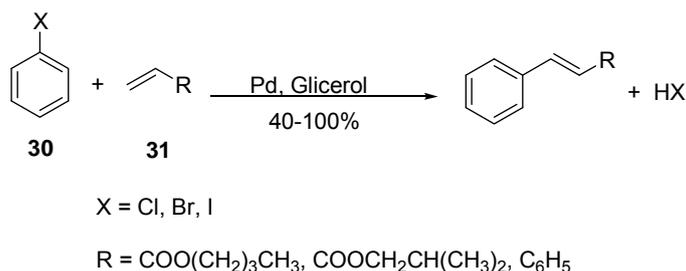
Esquema 40

No mesmo estudo, eles promoveram a reação de acoplamento de Heck, um método direto e seletivo para a formação de novas ligações carbono-carbono. Desta maneira, foi realizada a reação entre o iodobenzeno **28** com o butilacrilato **29**, na presença de um catalisador de paládio e utilizando glicerol como solvente. Este solvente foi utilizado em substituição aos solventes orgânicos apróticos, geralmente utilizados nesta reação, como o dimetilsulfóxido (DMSO) e a dimetilformamida (DMF). O glicerol puro ou quando combinado com água apresentou resultados satisfatórios nesta nova metodologia (Esquema 41).



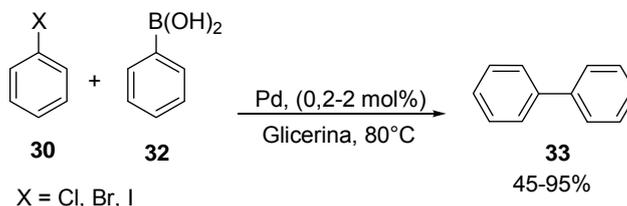
Esquema 41

Em 2007, Wolfson e Dlugy⁵¹ descreveram um estudo envolvendo reações de acoplamento, utilizando o glicerol como solvente. Na reação de entre halobenzenos **30** e alcenos substituídos **31** catalisadas por paládio os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios (Esquema 42).



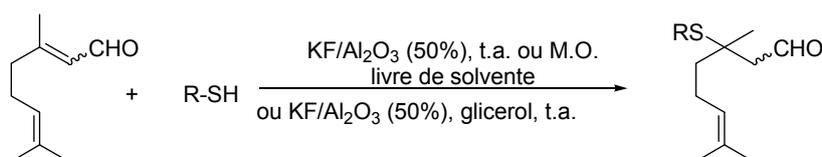
Esquema 42

A outra reação de acoplamento foi a de Suzuki, onde a reação de **30** com ácidos fenilborônicos **32** formou com sucesso o produto **33** (Esquema 43).



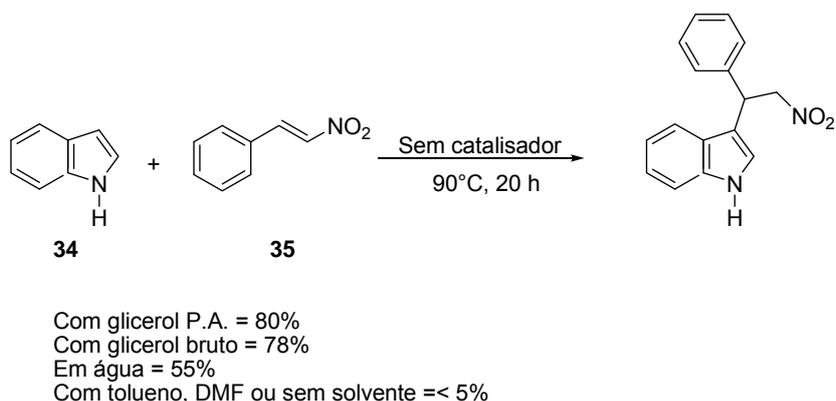
Esquema 43

Recentemente, foi descrito pelo nosso grupo de pesquisa um método simples e eficiente para a adição de Michael de tióis ao citral. A reação foi realizada a temperatura ambiente, na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, em meio livre de solventes ou utilizando glicerol como solvente reciclável (Esquema 44).⁵²



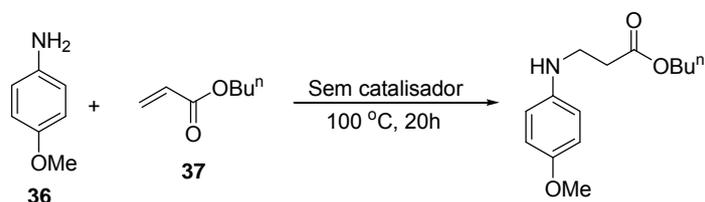
Esquema 44

Outro exemplo de estudo utilizando o glicerol como solvente foi descrito por He e colaboradores⁵³ e envolveu a reação do indol **34** com nitroestireno **35**. A reação foi realizada sem a utilização de catalisadores e o produto foi obtido com 80% de rendimento (Esquema 45). Além disso, foi possível realizar a reciclagem do glicerol, tornando a reação uma metodologia sintética ainda mais limpa.



Esquema 45

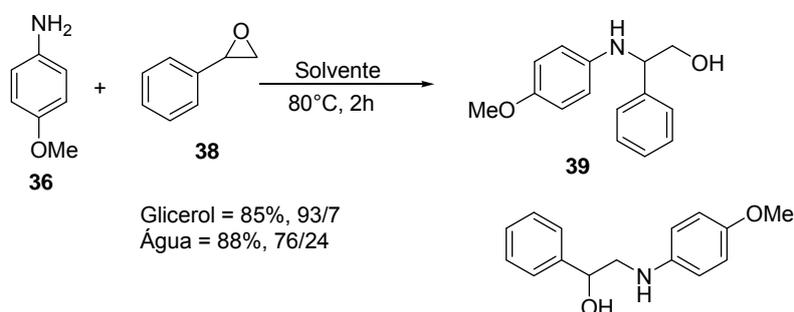
Metodologia semelhante foi desenvolvida por Gu e colaboradores,⁵⁴ os quais realizaram a reação entre a anilina **36** e o acrilato **37** sem a utilização de catalisadores somente utilizando glicerol como solvente. Os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios usando glicerol P.A. ou uma mistura constituída de 80% de glicerol, 15% de água e 5% de ácidos graxos (Esquema 46). A reação não foi eficiente na ausência de solvente ou quando se utilizou apenas água como solvente (rendimento < 5 %). Além disso, utilizando tolueno, DMSO, DMF ou DCE (1,2-dicloroetano) não houve formação de produto.



Esquema 46

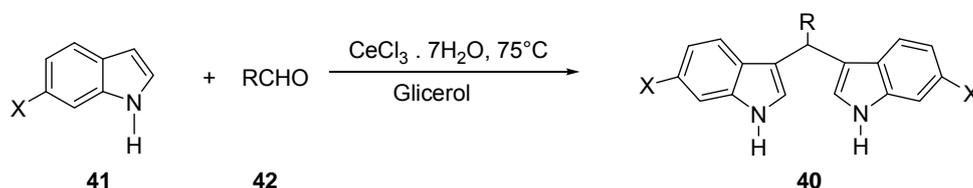
No mesmo estudo, os autores demonstraram que o uso do glicerol como solvente pode afetar a seletividade da reação. Desta forma, ao realizar a reação entre a amina **36** com óxido de estireno **38**, na ausência de catalisador,

foi obtido o produto **39** com bons rendimentos e alta seletividade. A reação também ocorre utilizando água como solvente, porém com menor seletividade comparada ao uso de glicerol (Esquema 47).⁵⁴



Esquema 47

Outra metodologia destacada por utilizar o glicerol como solvente foi recentemente desenvolvida por Silveira e colaboradores,⁵⁵ que realizaram a síntese dos *bis*-indóis **40**, a partir dos indóis **41** e aldeídos aromáticos e alifáticos **42**. Neste estudo foi utilizado cloreto de cério como catalisador e os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 72 a 96% (Esquema 48).



Esquema 48

5. Química Limpa

Conforme foi descrito por Lenardão e colaboradores,⁵⁴ a Química Limpa ou química verde é uma nova filosofia que tem atraído cada vez mais a atenção de químicos e engenheiros químicos, nos setores acadêmico e industrial. Esta nova tendência, definida como o desenvolvimento e a utilização de novas tecnologias que visam à redução dos danos causados ao homem e ao meio ambiente, baseia-se em doze princípios, citados a seguir:

1. Prevenção;
2. Economia de átomos;
3. Síntese de produtos menos tóxicos;

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

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

Buscando contemplar alguns dos princípios da química verde, vários trabalhos já foram descritos na literatura contemplando um ou mais destes itens. Nesta linha, nós apresentaremos a seguir os nossos resultados obtidos buscando desenvolver uma nova metodologia mais limpa e geral para a obtenção de tiocetais utilizando um solvente que pode ser obtido de fonte renovável e contemplando alguns dos princípios da química verde.

Capítulo 2

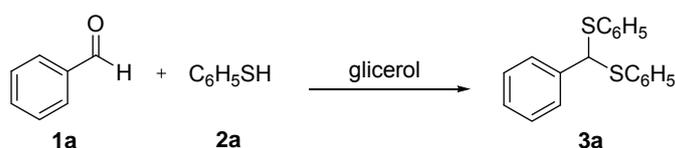
Apresentação e Discussão dos Resultados

2. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese de tiocetais, a partir da reação de aldeídos e cetonas com tióis, utilizando glicerol como solvente reciclável. Além disto, serão apresentados os resultados do estudo da seletividade da reação e da reutilização do glicerol.

2.1. Síntese de Tiocetais

Para a realização deste trabalho, as primeiras reações foram realizadas com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais na obtenção dos tiocetais. Inicialmente, foram escolhidos como materiais de partida o benzaldeído **1a** (1 mmol) e o tiofenol **2a** (2 mmol), na presença de glicerol (3 mL) como solvente para determinar a melhor temperatura de reação (Esquema 49, Tabela 1). Assim, quando a reação foi realizada a temperatura ambiente, foram necessárias 24 h para a obtenção de apenas 35% de rendimento do tiocetal **3a** (Tabela 1, linha 1). Ao aumentar a temperatura para 60 °C não houve aumento significativo no rendimento do produto formado (linha 2). Entretanto, quando a mesma reação foi realizada aquecendo-se a 90 °C, foi obtido o produto **3a** com excelente rendimento de 96% e em apenas 3,5 h. A influência do glicerol na formação do produto foi confirmada através de duas reações. Assim, quando foi realizada a reação entre o benzaldeído e o tiofenol sem glicerol, somente aquecendo-se a mistura a 90 °C, não ocorreu a formação de produto, mesmo após várias horas sob agitação (linha 4). O mesmo resultado foi obtido quando a reação foi realizada na presença de álcool etílico como solvente, ou seja, não ocorreu formação de produto (linha 5).



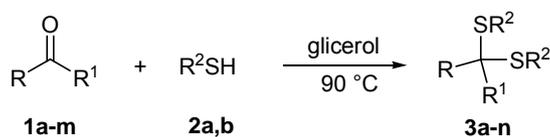
Esquema 49

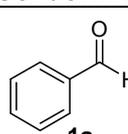
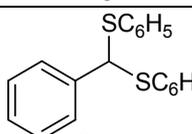
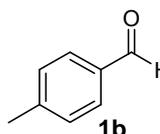
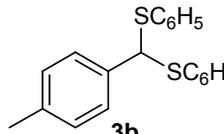
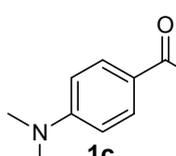
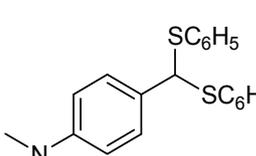
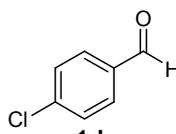
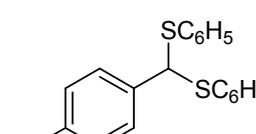
Tabela 1. Estudo da melhor condição reacional para síntese de tioacetais **3**.

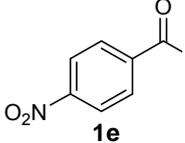
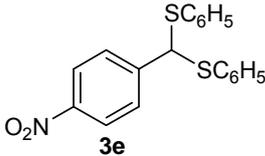
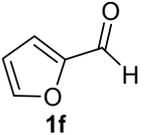
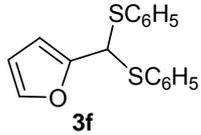
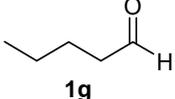
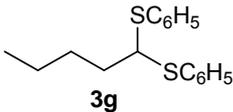
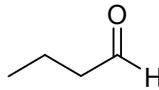
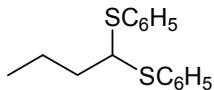
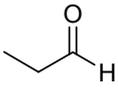
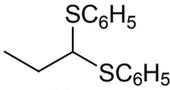
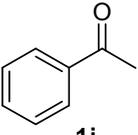
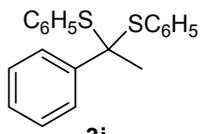
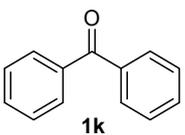
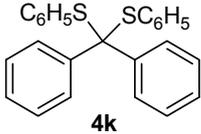
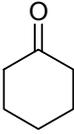
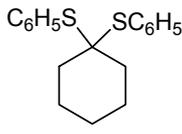
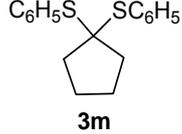
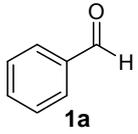
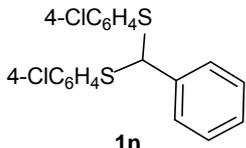
Linha	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rend. (%) ^c
1	glicerol	t.a	24	35
2	glicerol	60 °C	24	42
3	glicerol	90 °C	3,5	96
4	sem	90 °C	12	0
5	EtOH	refluxo	12	0

^a Rendimentos do produto isolado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt).

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido a outros aldeídos e cetonas **1b-m** e na maioria dos exemplos estudados os produtos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 50, Tabela 2).

**Esquema 50****Tabela 2.** Reação de tiois **2** com compostos carbonílicos **1a-m** em glicerol.

Linha	Composto Carbonílico	Tempo (h)	Produto 3	Rendimento (%) ^a
1	 1a	3,5	 3a	96
2	 1b	8,0	 3b	94
3	 1c	18,0	 3c	50
4	 1d	6,0	 3d	96

5	 1e	7,0	 3e	89
6	 1f	2,0	 3f	76
7	 1g	4,0	 3g	75
8	 1h	3,5	 3h	65
9	 1i	3,0	 3i	80
10	 1j	12,0	 3j	80
11	 1k	11,0	 4k	78
12	 1l	9,5	 3l	97
13	 1m	8,0	 3m	98
14	 1a	4,5	 1n	90

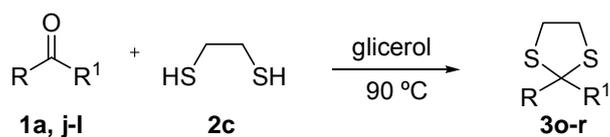
^a Rendimentos dos produtos isolados por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt).

O procedimento experimental é bastante simples e consiste na simples mistura dos reagentes na presença de glicerol e em seguida mantido sob agitação vigorosa sob aquecimento brando, pelo tempo descrito na Tabela 1, linha 3. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os produtos foram purificados em coluna cromatográfica e identificados através de análises de RMN ¹H e massas e comparado os dados com os descritos na literatura.

Como podemos observar na Tabela 2, o método é geral e pode ser aplicado para a síntese de tiocetais a partir de cetonas e aldeídos alifáticos e aromáticos com diferentes substituintes ligados no anel. Sendo que, exceto para o 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldeído **1c**, todos os demais aldeídos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, os correspondentes produtos foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 2; linhas 2, 4 e 5). Além disto, quando foi realizada a mesma reação com o furfural **1f**, o correspondente tiocetal **3f** foi obtido em 76 % de rendimento após 2 horas de reação (Tabela 2; linha 6). Além disto, com aldeídos alifáticos **1g-i** os produtos também, foram obtidos com rendimentos satisfatórios (Tabela 2, linhas 7-9). De forma semelhante, a reação entre o benzaldeído e o tiol **2b**, também levou a formação do tiocetal em bom rendimento (linha 14).

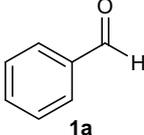
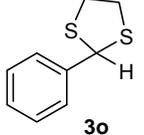
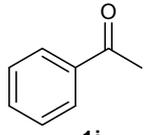
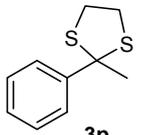
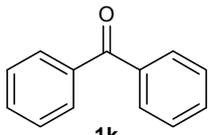
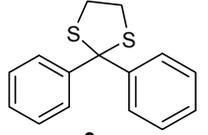
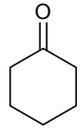
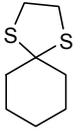
O procedimento desenvolvido apresentou bons resultados também com cetonas cíclicas e aromáticas. Assim, as cetonas **1j-m** reagiram satisfatoriamente utilizando glicerol como solvente, levando a formação dos produtos em rendimentos de bons a excelentes (Tabela 2; linhas 10-13). Entretanto, da mesma forma que os procedimentos clássicos envolvendo catálise ácida os tempos reacionais foram maiores. Isto, provavelmente devido ao maior caráter eletrofílico da carboníla dos aldeídos comparado as cetonas.

Para ampliar o estudo do uso do glicerol como solvente em reações de proteção de compostos carbonílicos, realizou-se a reação com o 1,2-etanoditiol (Esquema 51). Os resultados revelaram que a reação foi satisfatória, fornecendo bons rendimentos dos correspondentes produtos **3o-r** (Tabela 3, linhas 1-4). Semelhante ao observado nas reações com o tiofenol, nas reações com o 1,2-etanoditiol, também ocorreu formação dos produtos a partir de aldeídos e cetonas.



Esquema 51

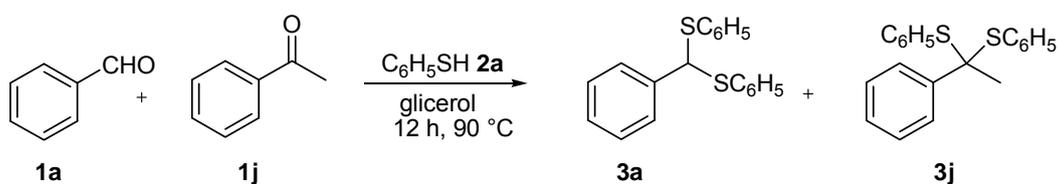
Tabela 3. Reação do 1,2-etanoditiol com compostos carbonílicos.

Linha	Composto carbonílico	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%) ^a
1	 1a	4,0	 3o	75
2	 1j	18,0	 3p	97
3	 1k	16,0	 3q	83
4	 1l	11,5	 3r	85

^a Rendimentos dos produtos isolados por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt).

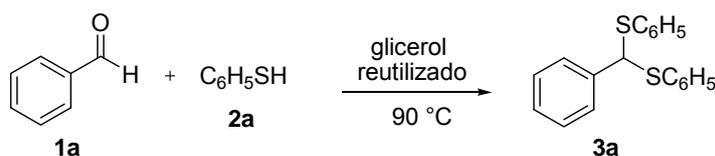
Como foi descrito no primeiro capítulo deste trabalho, os tiocetais podem ser utilizados como materiais de partida, quando se deseja proteger um determinado grupo carbonílico em várias transformações químicas. Após eles podem ser transformados nos correspondentes aldeídos ou cetonas originais. Desta forma, decidimos estudar a seletividade do método desenvolvido neste trabalho. Assim, foi realizada a reação para obtenção dos tiocetais partindo-se de uma solução do benzaldeído **1a** (1,0 mmol) e acetofenona **1j** (1,0 mmol) e tiosfenol **2a** (2,0 mmol) na presença de glicerol (3 mL). A reação foi mantida sob agitação pelo mesmo tempo e temperatura da reação realizada apenas com a acetofenona. Assim, após 12 horas foi obtida uma mistura dos tiocetais **3a**, derivado do benzaldeído, e **3j** derivado da acetofenona, com rendimento de 96%. Entretanto a reação mostrou ser bastante seletiva, formando-se

principalmente o tiocetal derivado do benzaldeído com um proporção de **3a:3j** de 97:3 (Esquema 52). Quando a reação foi mantida apenas 3 h sob agitação, também foi obtido a mesma proporção na formação dos produtos **3a** : **3j**. Este resultado foi bastante interessante, demonstrando que é possível realizar a proteção de um determinado grupo carbonílico frente a outro.



Esquema 52

Além disso, foi realizado o estudo de reaproveitamento do glicerol, utilizando como materiais de partida o benzaldeído **1a** e o tiofenol **2a** (Esquema 53). Após a finalização da reação, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com *n*-hexano e extraído o produto **3a**. Após a completa remoção do hexano, o glicerol foi diretamente reutilizado em outras quatro reações (Tabela 4). O tiocetal **3a** foi obtido em excelentes rendimentos mesmo após sucessivos ciclos, somente na quinta reutilização o rendimento foi menor. Uma possível explicação para este decaimento no rendimento do produto obtido no quarto e quinto ciclo, se deve ao fato da formação de água como subproduto da reação. Para tentar confirmar esta explicação, foram realizadas duas reações, utilizando glicerol misturado com água. Assim, quando foi feito a mesma reação utilizando 5% de água o rendimento diminuiu bruscamente, sendo obtido o produto em apenas 35% após 3 horas de reação. Além disto, foi visto que utilizando 10% de água o rendimento do produto diminuiu ainda mais, sendo apenas de 25%. As mesmas reações também foram realizadas mantendo-se sob agitação por um tempo de 24 h, mas mesmo assim o rendimento do produto não aumentou.



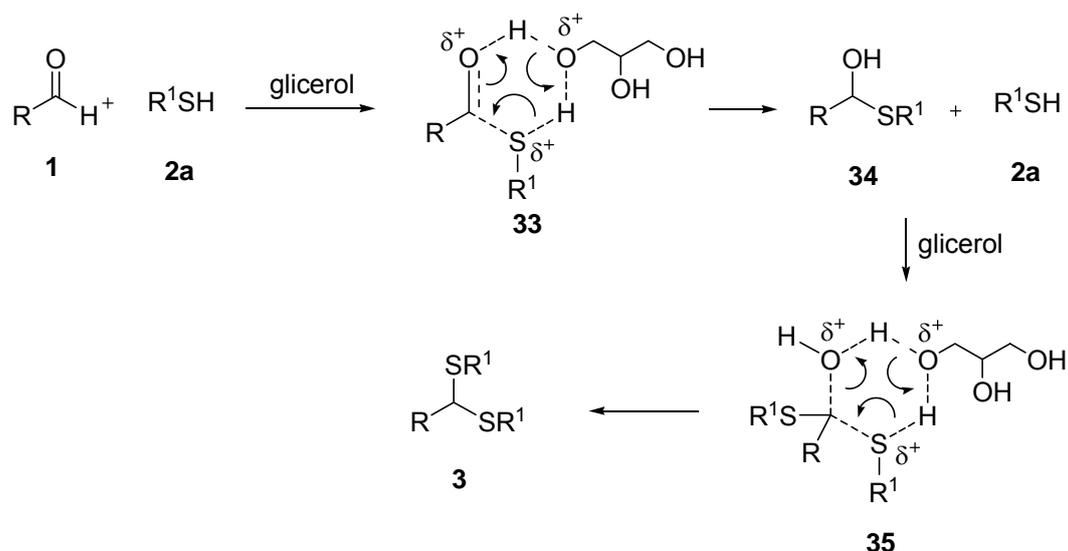
Esquema 53

Tabela 4. Reutilização do glicerol na reação do benzaldeído **1a** e tiofenol **2a**

Ciclos	Tempo (h)	Produto 3a (%) ^c
1 ^a	3,5	96
2 ^b	3,5	96
3 ^b	3,5	96
4 ^b	3,5	94
5 ^b	5,0	90

^a Reações realizadas na presença de 1 mmol do benzaldeído **1a**, 2 mmol do tiofenol **2a** e 3 mL de glicerol a 90 °C. ^b Foi utilizado glicerol recuperado. ^c Rendimento do produto isolado.

A seguir descrevemos um provável mecanismo envolvido na síntese dos tiocetais, utilizando glicerol como solvente (Esquema 54). Inicialmente, o grupo carbonílico estaria sofrendo uma ativação pela interação com o glicerol e o tiol através da formação de um complexo semelhante ao intermediário **33** que posteriormente sofreria um rearranjo, levando à formação de um hemitiocetal **34**. A seguir, teria novamente a participação de uma molécula do glicerol levando ao intermediário **35**, seguido de rearranjo e decomposição ao respectivo tiocetal **3**. Conforme foi descrito acima, a influência do glicerol na formação do produto foi confirmada através de duas reações. Quando foi realizada a reação entre o benzaldeído e o tiofenol sem glicerol, somente aquecendo-se a mistura a 90 °C e quando a reação foi realizada na presença de álcool etílico como solvente, que não ocorreu a formação de produto em nenhuma delas (Tabela 1, linhas 4 e 5). Estes resultados demonstraram claramente a influência do glicerol atuando não apenas como solvente, mas também como catalisador na formação dos produtos.



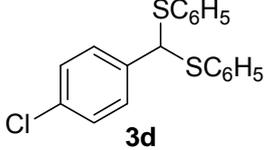
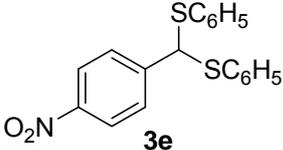
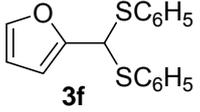
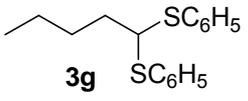
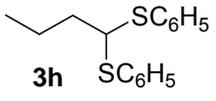
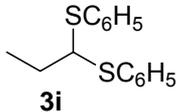
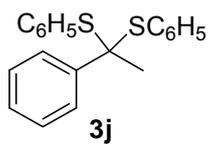
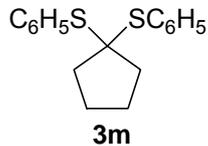
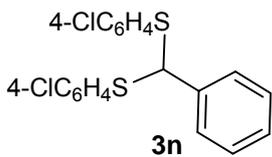
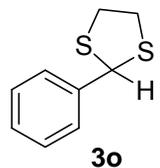
Esquema 54

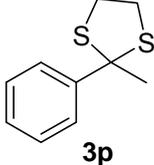
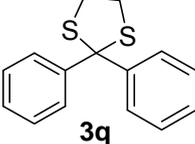
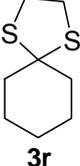
2.2. Apresentação dos Dados Espectrais de RMN ¹H

Todos os produtos obtidos tiveram sua estrutura confirmada por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H). Além disto, alguns produtos foram caracterizados por espectrometria de massas (EM). Os dados espectrais de RMN ¹H são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Dados espectrais de RMN ¹H dos tiocetais sintetizados.

Linha	Produto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 200 e 400 MHz δ (ppm) J (Hz)
1	<p>3a</p>	δ: 7,21-7,38 (m, 15H); 5,42 (s, 1H).
2	<p>3b</p>	δ: 7,48-6,89 (m, 14 H); 5,34 (s, 1 H); 2,25 (s, 3 H).
3	<p>3c</p>	δ: 7,21-7,38 (m, 12H); 6,62 (m, 2H); 5,43 (s, 1H); 2,94 (s, 6H).

4		δ : 7,19 -7,36 (m, 14 H); 5,38 (s, 1 H).
5		δ : 8,09 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,44 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,23-7,37 (m, 10H); 5,43 (s, 1H).
6		δ : 7,26-7,40 (m, 11 H); 6,23-6,26 (m, 1 H); 6,14-6,17 (m, 1 H); 5,47 (s, 1 H).
7		δ : 7,20-7,47 (m, 10 H); 4,39 (t, 1 H, J = 6.5 Hz); 1,79-1,90 (m, 2 H); 1,50-1,65 (m, 2H); 1,23-1,34 (m, 2H); 0,86 (t, 3 H, J = 7,2 Hz).
8		δ : 7,35-7,45 (m, 4 H); 7,21-7,34 (m, 6 H); 4,40 (t, 1 H, J = 6.7 Hz); 1,79-1,85 (m, 2 H); 1,56-1,66 (m, 2 H); 0,88 (t, 3 H, J = 7.3 Hz).
9		δ : 7,0-7,5 (m, 10 H); 4,30 (t, 1 H, J = 6 Hz); 1,9 (m, 2 H); 1,1 (t, 3 H, J = 6 Hz).
10		δ : 7,10-7,41 (m, 2H); 7,03-7,69 (m, 13H); 2,25 (s, 3H).
11		δ : 7,53-7,58 (m, 4H); 7,21-7,28 (m, 6H); 1,78-1,83(m, 4H); 1,65-1,70 (m, 4H).
12		δ : 7,18-7,32 (m, 13H); 5,33 (s, 1H).
13		δ : 7,26-7,55 (m, 5H); 5,64 (s, 1H); 3,30-3,57 (m, 4H).

14	 <p style="text-align: center;">3p</p>	δ : 7,72-7,78 (m, 2H); 7,28-7,36 (m, 2H); 7,22-7,26 (m, 1H); 3,32-3,53 (m, 4H); 2,15 (s, 3H).
15	 <p style="text-align: center;">3q</p>	δ : 7,58-7,63 (m, 4H); 7,21-7,33 (m, 6H), 3,41 (m, 4H).
16	 <p style="text-align: center;">3r</p>	δ : 3,29 (m, 4H); 1,97-2,03 (m, 4H); 1,58- 1,69 (m, 4H); 1,39-1,47 (m, 2H).

Elegemos os compostos **3e** e **3h** como exemplos para discussão do espectro de RMN ^1H (Figuras 2 e 3). Na Figura 2 encontramos o espectro de RMN ^1H para o composto **3e** e podemos observar na região entre 7,37 e 7,23 ppm um multipletto referente aos dez hidrogênios dos anéis aromáticos ligados aos átomos de enxofre. Os hidrogênios ligados ao anel aromático com dois substituintes, foram identificados por dois dubletos na região de 7,44 e 8,09 ppm com $J = 8,8$ Hz. Em 5,43 ppm aparece o singletto referente ao hidrogênio ligado ao carbono com dois átomos de enxofre ligados (Figura 2).

Na Figura 3 encontra-se o espectro de RMN ^1H do composto **3h** e podemos observar na região entre 7,35 e 7,45 ppm um multipletto referente aos quatro hidrogênios ligados na posição orto, dos anéis aromáticos. Além disto, na região entre 7,21 e 7,34 ppm um multipletto referente aos seis hidrogênios dos anéis aromáticos ligados das posição meta e para. Na região de 4,40 ppm observou-se um tripletto com $J = 6,7$ Hz, referente a um hidrogênios ligados ao carbono com dois átomos de enxofre ligados. Nas regiões de 1,79 a 1,85 e 1,56 a 1,66 ppm dois multipletos cada um referente a dois hidrogênios. Finalmente, em 0,88 ppm observou-se um tripletto com $J = 7,3$ Hz, referente a três hidrogênios.

De forma geral, para os tiocetais derivados de aldeídos aromáticos os hidrogênios do grupo carbonílico, aparecem nas regiões entre 5,33 e 5,47 ppm

na forma de um singlete. Já para os compostos derivados de aldeídos alifáticos o hidrogênio aparece na região entre 4,30 e 4,40 e na forma de um tripleto.

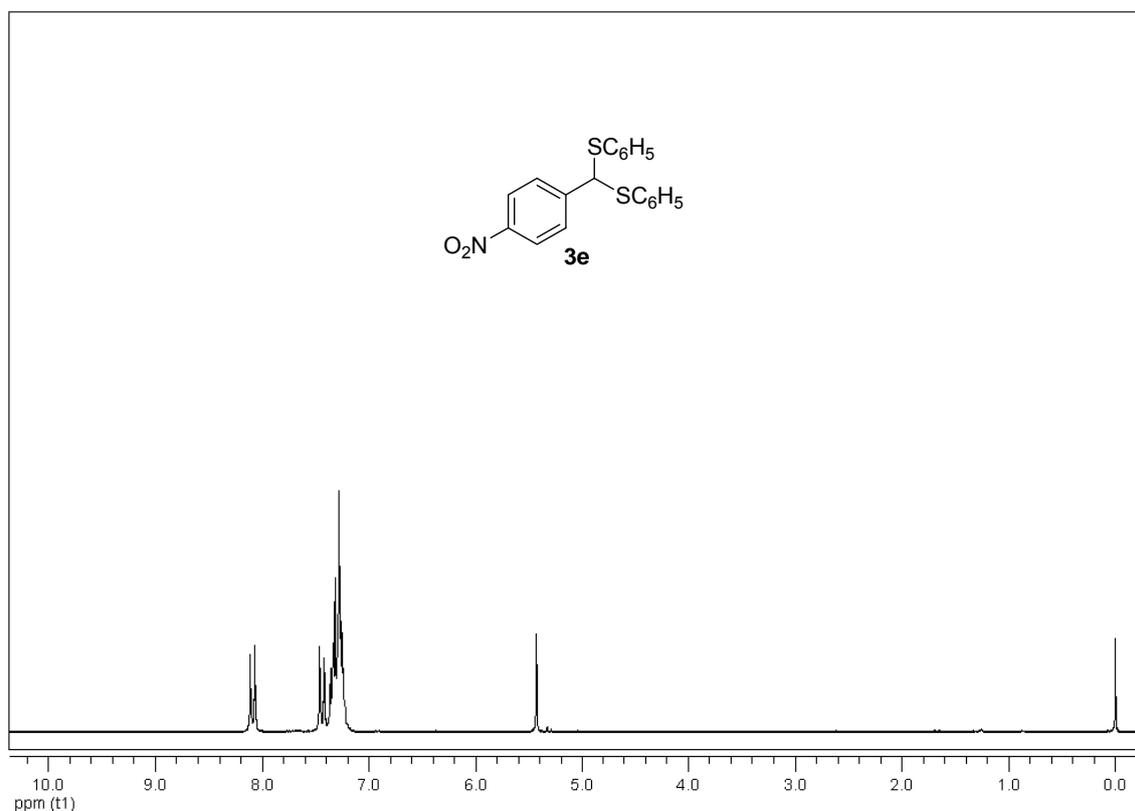


Figura 2: Espectro de RMN ¹H do composto **3e** em CDCl₃ a 200 MHz.

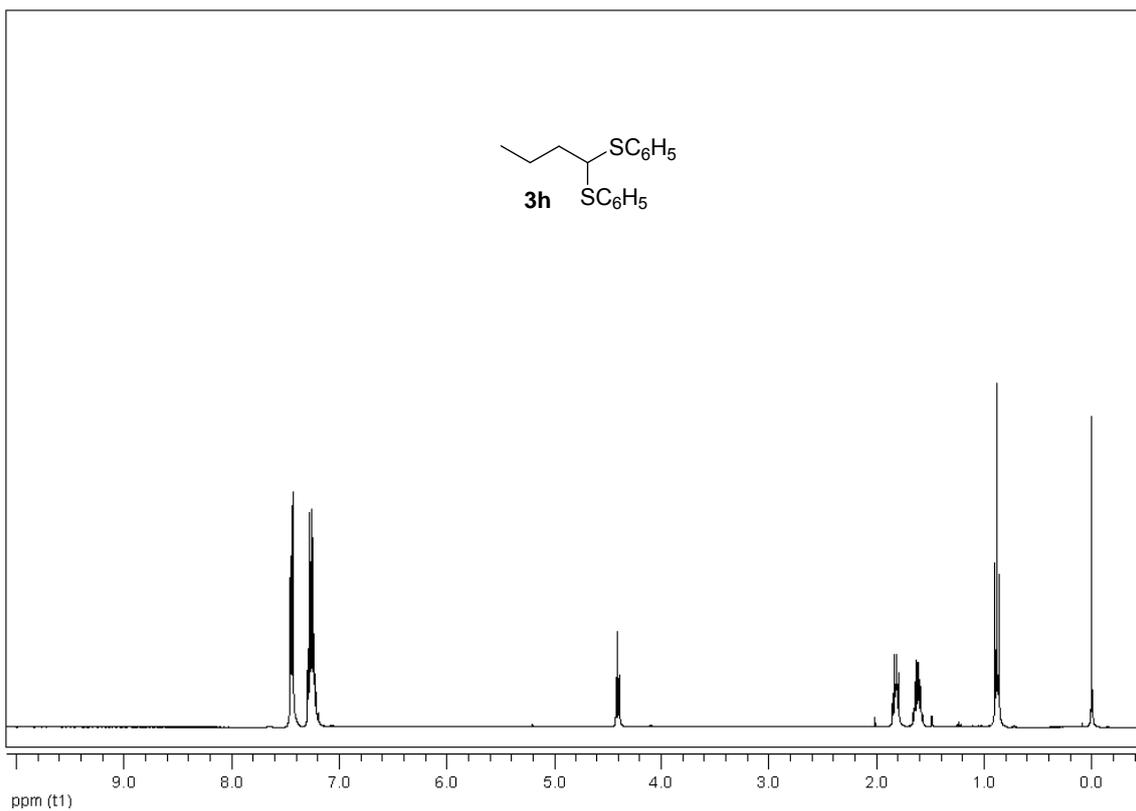


Figura 3: Espectro de RMN ¹H do composto **3h** em CDCl₃ a 400 MHz.

Considerações Finais e Conclusões

Baseado nos objetivos propostos neste trabalho e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que os mesmos foram atingidos, pois foi desenvolvida uma nova metodologia para a preparação de uma série de tiocetais contemplando alguns dos princípios da Química Verde. A diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs), através da utilização do glicerol como solvente que pode ser obtido de fonte renovável e o fato da reação ocorrer sem a necessidade de catalisadores metálicos, já que o glicerol exerce também esta função, são as principais vantagens, quando comparado aos métodos previamente descritos na literatura. A metodologia apresentou resultados positivos para tióis alifáticos e aromáticos e em todos os casos os produtos foram obtidos em bons rendimentos. Os resultados deste estudo foram recentemente publicados na revista *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 4354.

Capítulo 3
Parte Experimental

3. Materiais e Métodos

3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos 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, dd = duplo dubleto, td = tripleto de dubleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.2. 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).

3.3. Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados: Rota-evaporador Quimisul, modelo Q-344B2 de 1000 W. Linha de Vácuo conectada ao rota-evaporador – Bomba D'água Ferrari, modelo IDB – 40, de 370 W, com rotação do motor de 3450 rpm e com a presença de Trompa D'água.

3.4. 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 – Edwards, modelo E-2 M-8, para remoção completa do solvente.

3.5. 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.

3.6. Método Utilizado para Obtenção de Tioacetais

Em um balão munido de agitação magnética foi adicionado o composto carbonílico (1 mmol) e o tiol (2 mmol). Logo em seguida, foi adicionado o glicerol (3 mL) e aquecido à temperatura de 90 °C mantendo-se sob agitação. Depois de transcorrido o tempo, variando de 2 a 18 horas de reação, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e o produto foi extraído com *n*-hexano. A seguir os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

Referências Bibliográficas

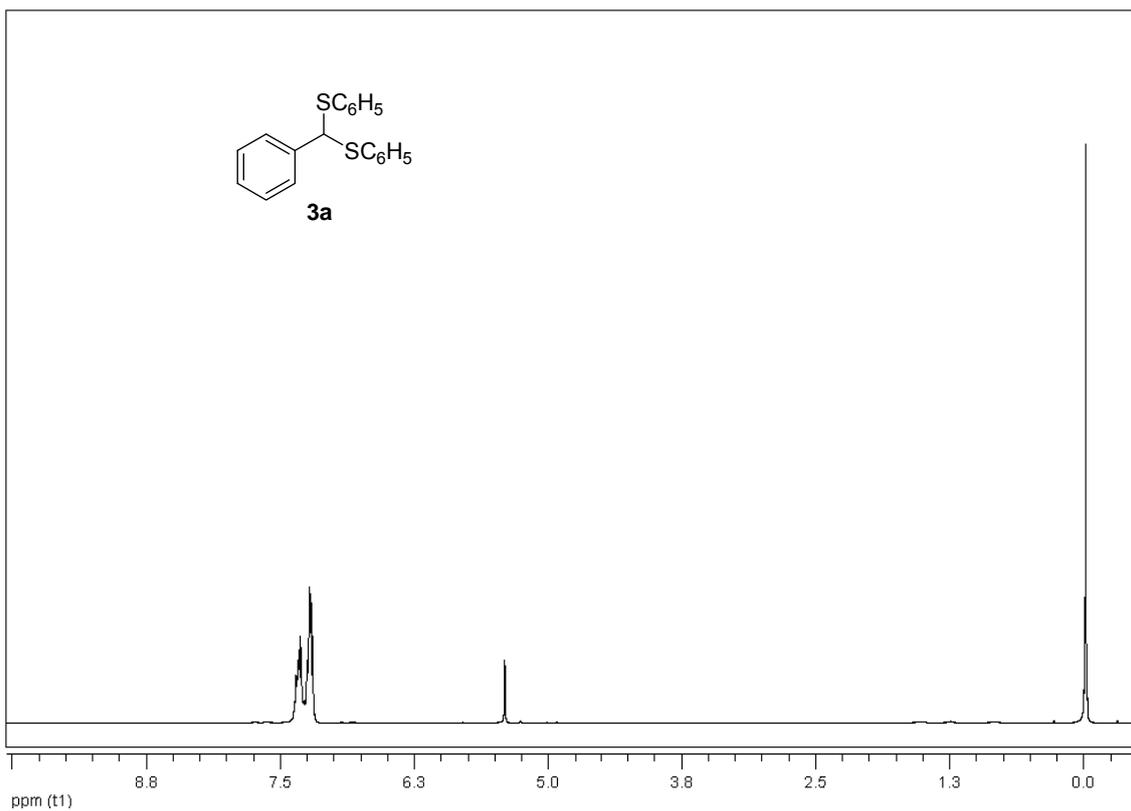
1. (a) Knothe, G.; Van Gerpen, J.; Krahl, J.; Ramos, L. P.; *Manual do Biodiesel, Edgard Blücher*. São Paulo, 2006, cap. 11. (b) Ávila Filho, S.; Machado, A. S.; Santos, E. P. Purificação da Glicerina Bruta Vegetal. Disponível em: <<http://www.biodiesel.gov.br/docs/congresso2006/Co-Produtos/Purificacao4.pdf>>. Acesso em: 1 Jul. **2010**.
2. Catálogo de Preços Sigma-Aldrich. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=en&N4=15523|SIAL&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC>. Acesso em: 1 Set. **2010**.
3. Banerjee, A. K.; Laya, M. S. *Russian Chem. Rev.* **2000**, 69 947-955.
4. Shinmi, Y.; Koso, S.; Kubota, T.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. *Appl. Catal. B: Environ.* **2010**, 94, 318.
5. Claus, P. *Top. Catal.* **1998**, 5, 51.
6. Volckmar, C. E.; Bron, M.; Bentrup, U.; Martin, A.; Claus, P. *J. Catal.* **2009**, 261, 1.
7. Bailie, J. E.; Hutchings, G. J. *Chem. Commun.* **1999**, 21, 2151.
8. Urbano, F. J.; Aramendía, M. A.; Marinas, A.; Marinas, J. M. *J. Catal.* **2009**, 268, 79.
9. Liu, Y.; Tuysuz, H.; Jia, C.; Schwickardi, M.; Rinaldi, R.; Lu, A.; Schmidt, W.; Schuth, F. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1238.
10. Tuysuz, H.; Liu, Y.; Weidenthaler, C.; Schuth, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14108.
11. Lee, S. H.; Song, S. H.; Park, D. R.; Jung, J. C.; Song, J. H.; Woo, S. Y.; Song, W. S.; Kwon, M. S.; Song, I. K. *Catal. Commun.* **2008**, 10, 160.
12. Di Serio, M.; Casale, L.; Tesser, R.; Santacesaria, E. *Energy Fuels* **2010**, 24, 4668.
13. Mizuno, T.; Nakai, T.; Mihara, M. *Heteroatom Chem.* **2010**, 21, 99.
14. Wegenhart, B. L.; Abu-Omar, M. M. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 4741.
15. Kirillova, M. V.; Kirillov, A. M.; Mandelli, D.; Carvalho, W. A.; Pombeiro, A. J. L.; Shul'pin, G. B. *J. Catalysis* **2010**, 272, 9.
16. Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 199-250.

17. Perni, R. B. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2383.
18. Maiti, A. K.; Basu, K.; Bhattacharyya, P. J. *Chem. Res. (S)* **1995**, 108.
19. Ku, B.; Oh, D. Y. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 433.
20. Miranda, R.; Cervantes, H.; Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 153.
21. Villemin, D.; Labiad, B.; Hammadi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1192.
22. Ponde, D.; Borate, H. B.; Sudalai, A.; Ravindranathan, T.; Deshpande, V. H. *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 4605.
23. Muthusamy, S.; Babu, S. A.; Gunanathan, C. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 359.
24. Kumar, P.; Reddy, R. S.; Singh, A. P.; Pandey, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 825.
25. Das, N. B.; Nayak, A.; Sharma, R. P. *J. Chem. Res. (S)* **1993**, 242.
26. Nayak, A.; Nanda, B.; Das, N. B.; Sharma, R. P. *J. Chem. Res. (S)* **1994**, 100.
27. Komatsu, N.; Uda, M.; Suzuki, H. *Synlett* **1995**, 984.
28. Saraswathy, V. G.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4665.
29. Mandal, P. K.; Roy, S. C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7823.
30. Patney, H. K.; Margan, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4621.
31. Karimi, B.; Khalkhali, M. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *271*, 75.
32. Lenardão, E. J.; Borges, E. L.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 1919.
33. Hajipour, A. R.; Pourmousavi, S. A.; Ruoho, A. E. *Synthetic Communications*, **2008**, *38*, 2548.
34. Pourmousavi, S. A.; Hadavandkhani, M. *J. Sulfur Chem.* **2009**, *30*, 37.
35. Gröbel, B. T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, 357.
36. Page, P. C. B.; Van Niel, M.B.; Prodger, J. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7643.
37. Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2056.
38. Fife, T. H.; Anderson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5464.

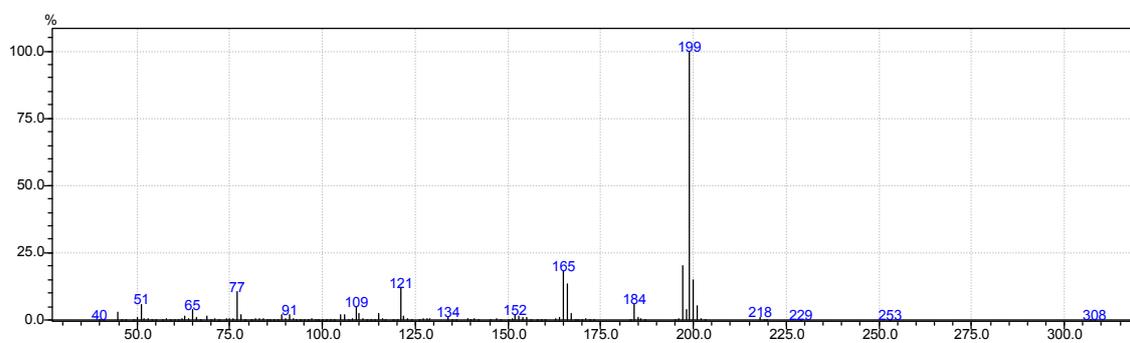
39. Moreau, C.; Lecomte, J.; Mseddi, S.; Zmimita, N. *J. Mol. Cat. A* **1997**, 125, 143.
40. Ali, M.; Satchell, D.P.N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 866.
41. Hanessian, S. J.; Wang, Ma. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10200.
42. Reece, C. A.; Rodin, J. O.; Brownlee, R. G.; Duncan, W. G.; Silverstein, R.M. *Tetrahedron* **1968**, 24, 4249.
43. Ho, T.-S.; Ho, H.-C.; Wong, C.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 791.
44. Peñeñory, A. B.; -Mansilla, G. O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6150.
45. Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3553.
46. Firouzabadi, H.; Hazarkhani, H.; Karimi, B.; Niroumand, U.; Ghassamipour, S. *Fourth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-4)* **2000**, <http://www.mdpi.org/ecsoc-4.htm>, September 1-30.
47. Myers, A. G.; Condroski, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7926.
48. Garcia, J. I.; Marín, H. G.; Mayoral, J. A.; Pérez, P. *Green Chem.* **2010**, 12, 426.
49. Delample, M.; Villandier, N.; Douliez, J. P.; Camy, S.; Condoret, J. S.; Pouilloux, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, 12, 804.
50. Wolfson, A.; Litvak, G.; Dlugy, C.; Shotland, Y.; Tavor, D. *Industrial Crops and Products.* **2009**, 30, 78.
51. Wolfson, A.; Dlugy, C. *Chem. Pap.* **2007**, 61, 228.
52. Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 93.
53. He, F.; Li, P.; Gu, Y. and Li, G. *Green Chem.* **2009**, 11, 1767.
54. Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2007.
55. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6060.
56. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim.Nova.* **2003**, 26, 1, 123.

Capítulo 4

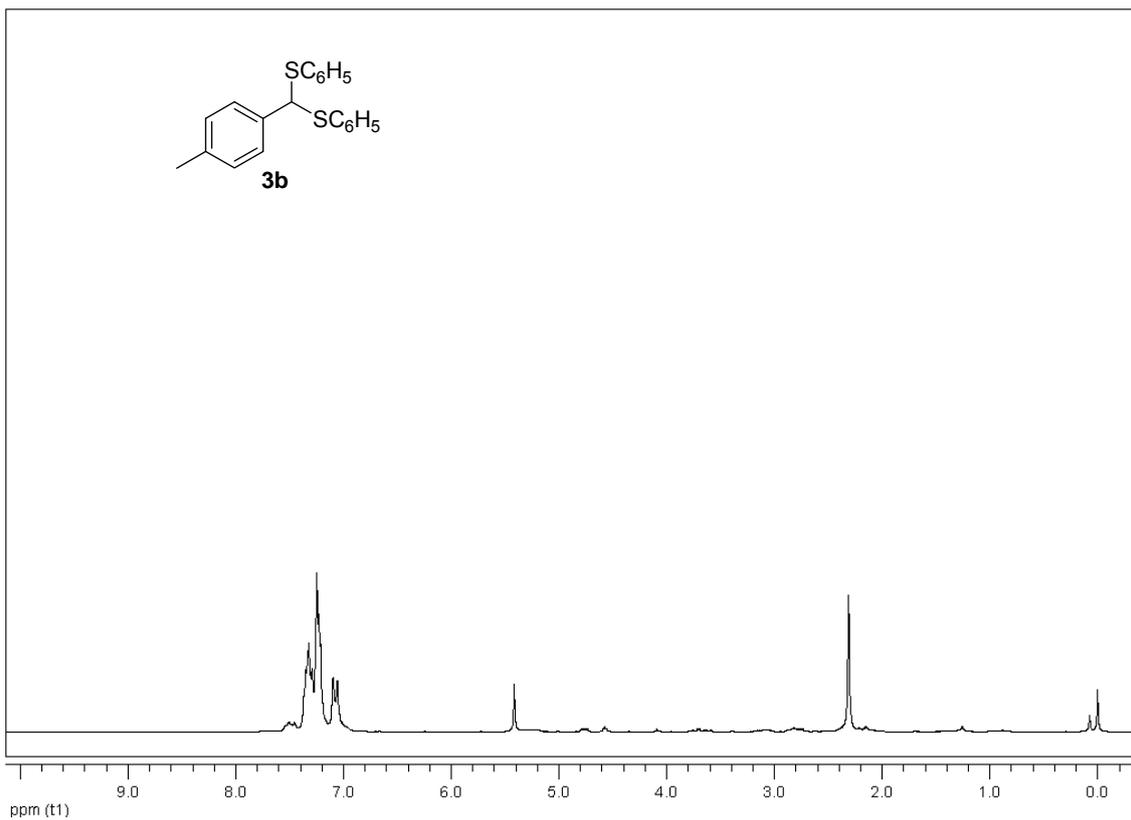
Espectros seleccionados



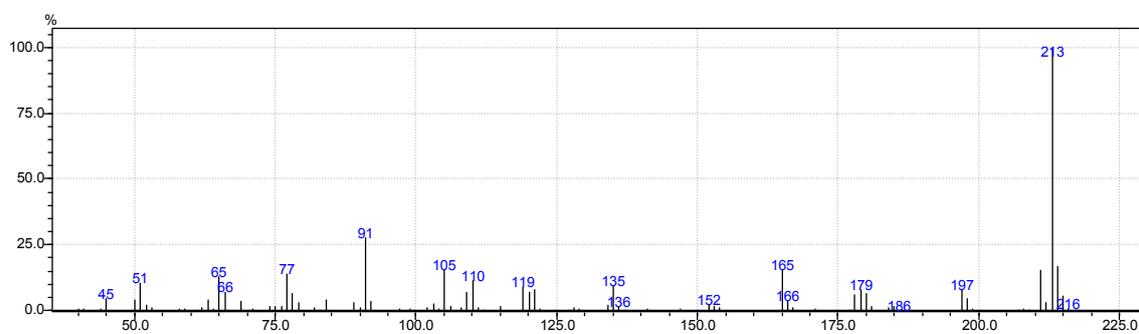
Espectro de RMN ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 200 MHz



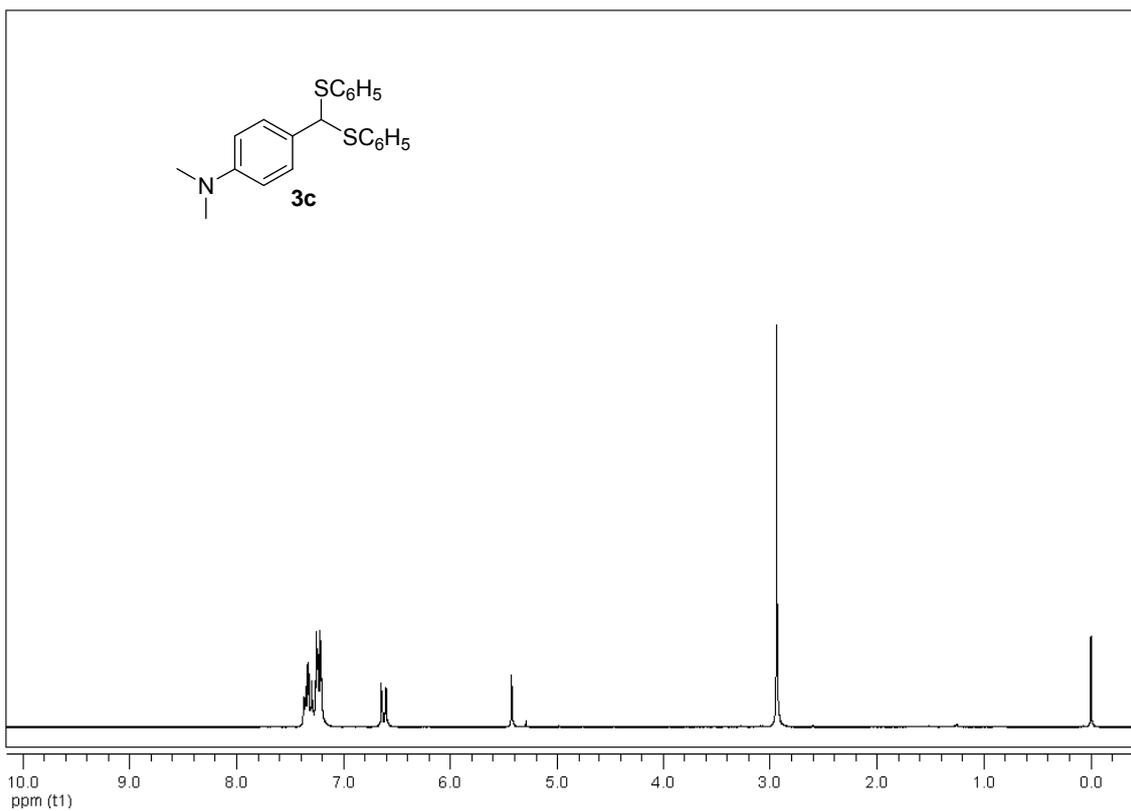
Espectros de massas do composto **3a**



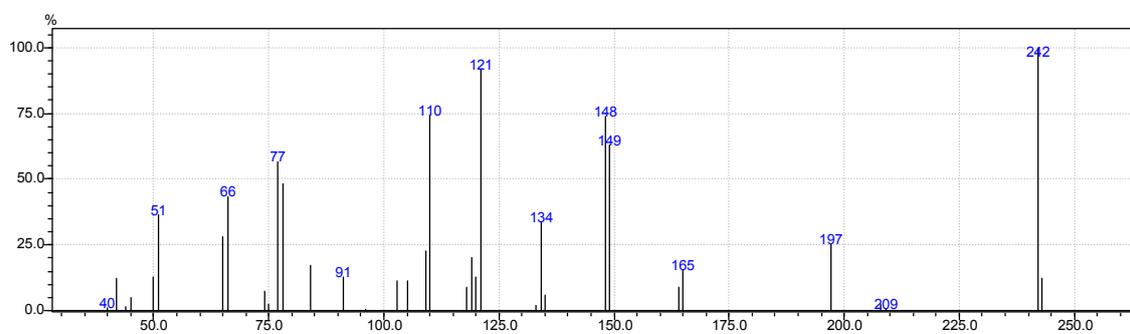
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 200 MHz



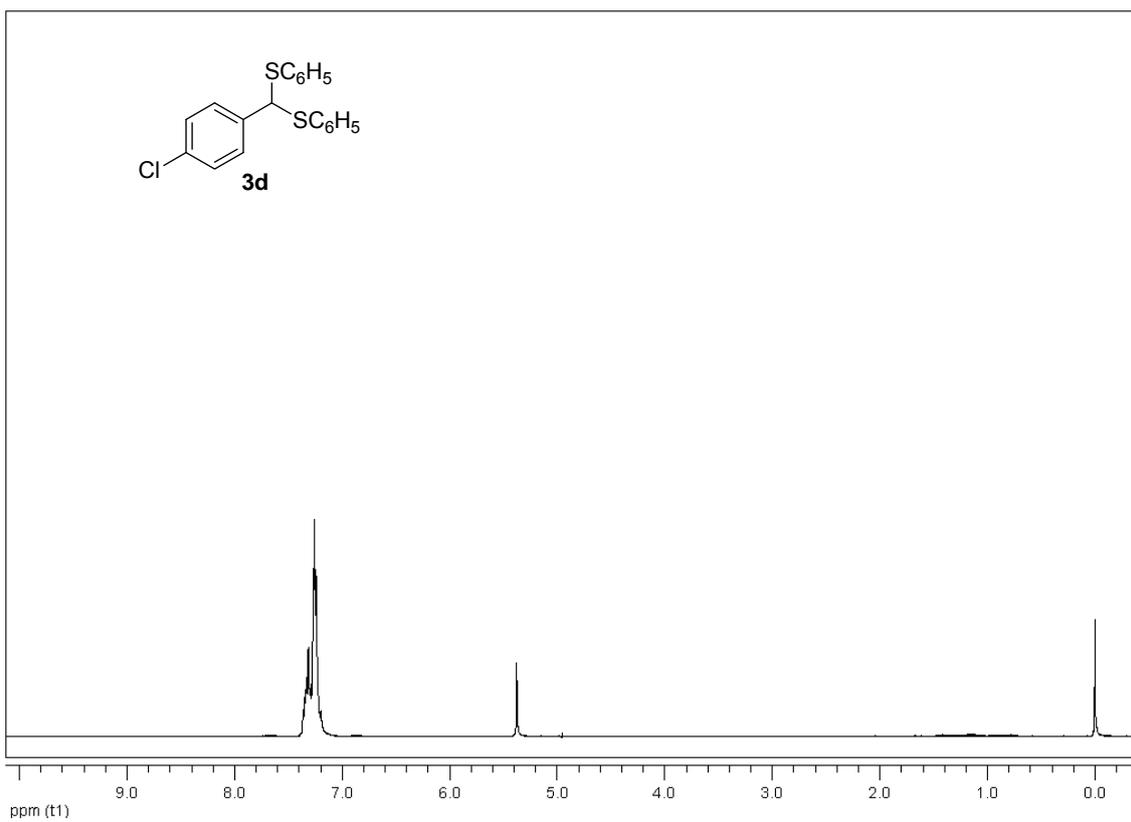
Espectros de massas do composto **3b**



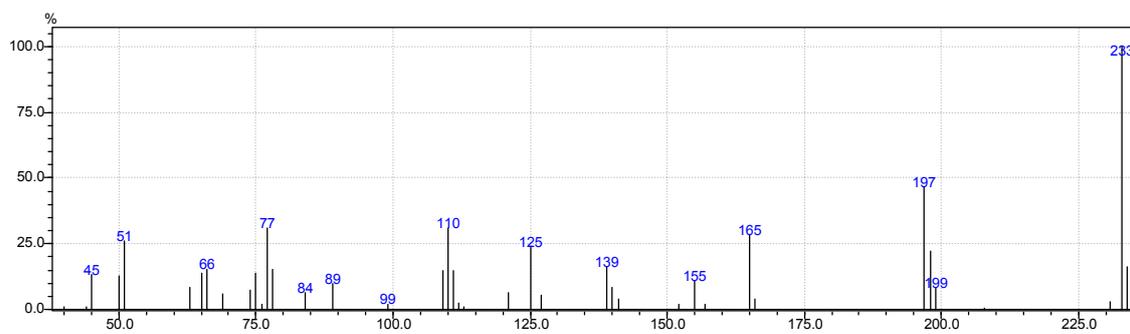
Espectro de RMN ¹H do composto **3c** em CDCl₃ a 200 MHz



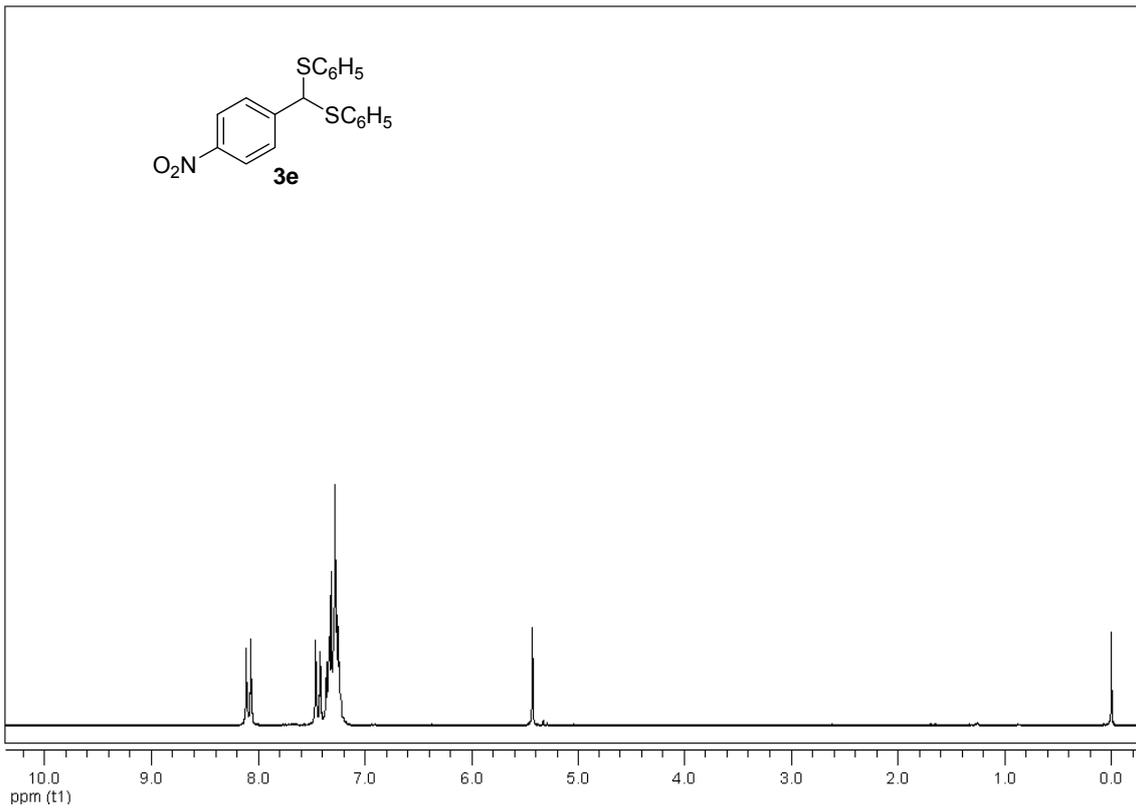
Espectros de massas do composto **3c**



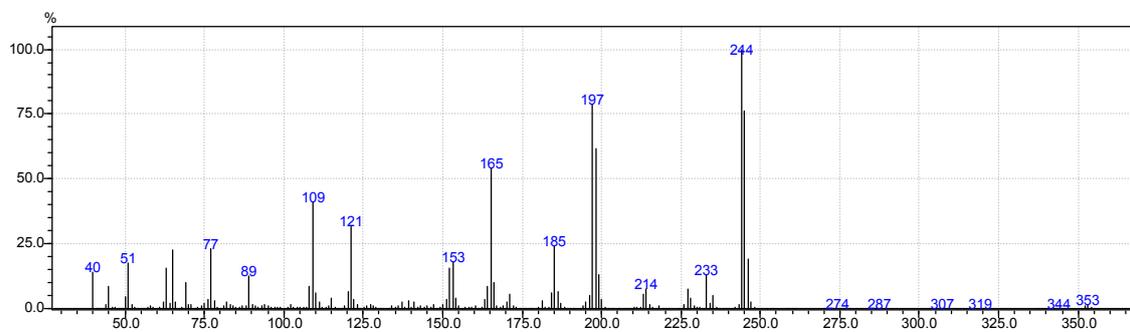
Espectro de RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 200 MHz



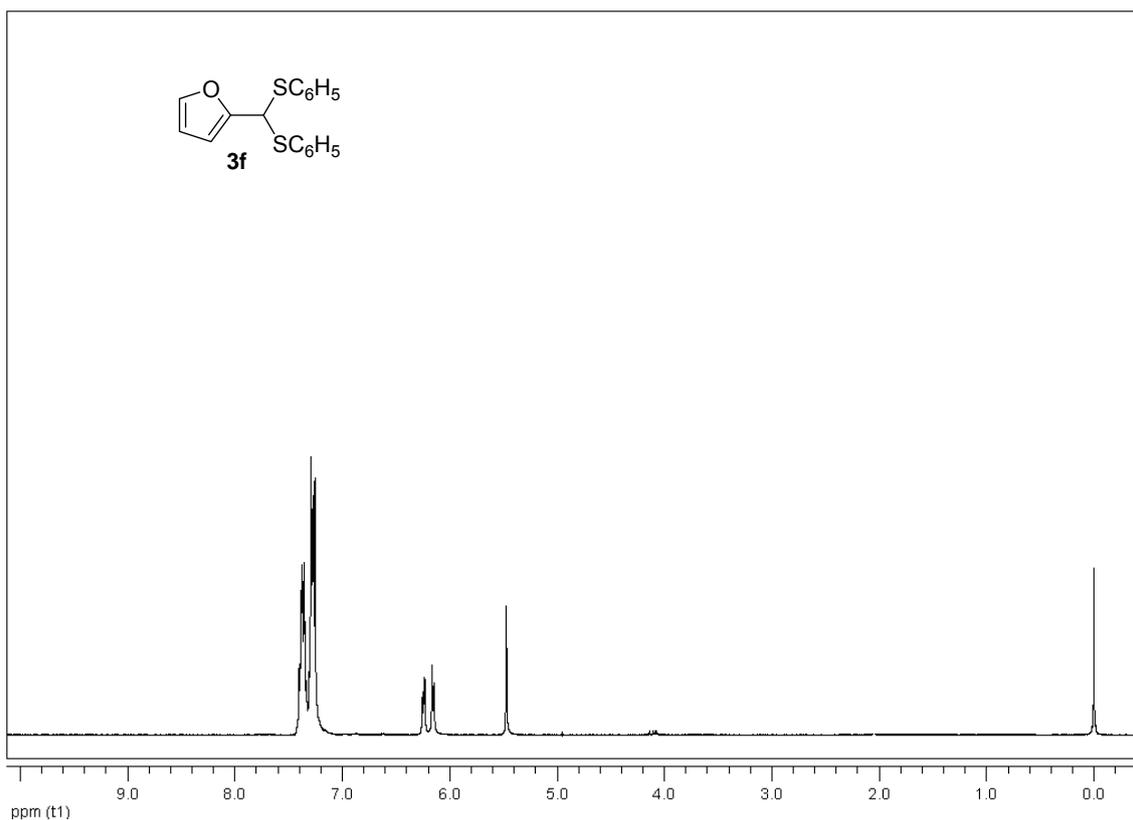
Espectros de massas do composto **3d**



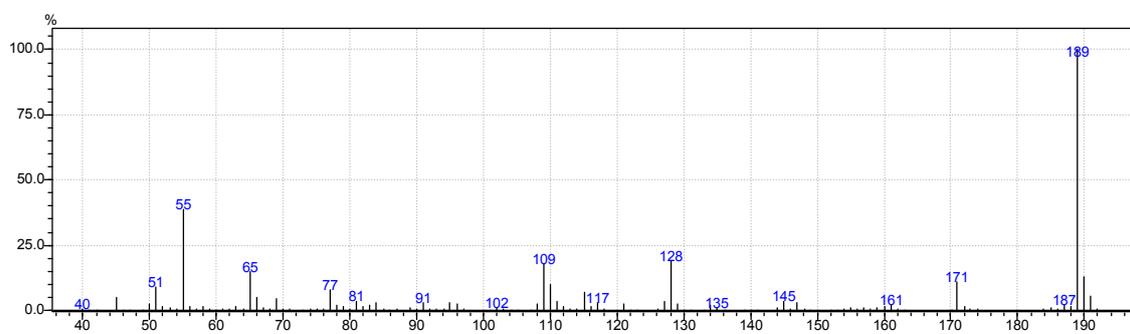
Espectro de RMN ¹H do composto **3e** em CDCl₃ a 200 MHz



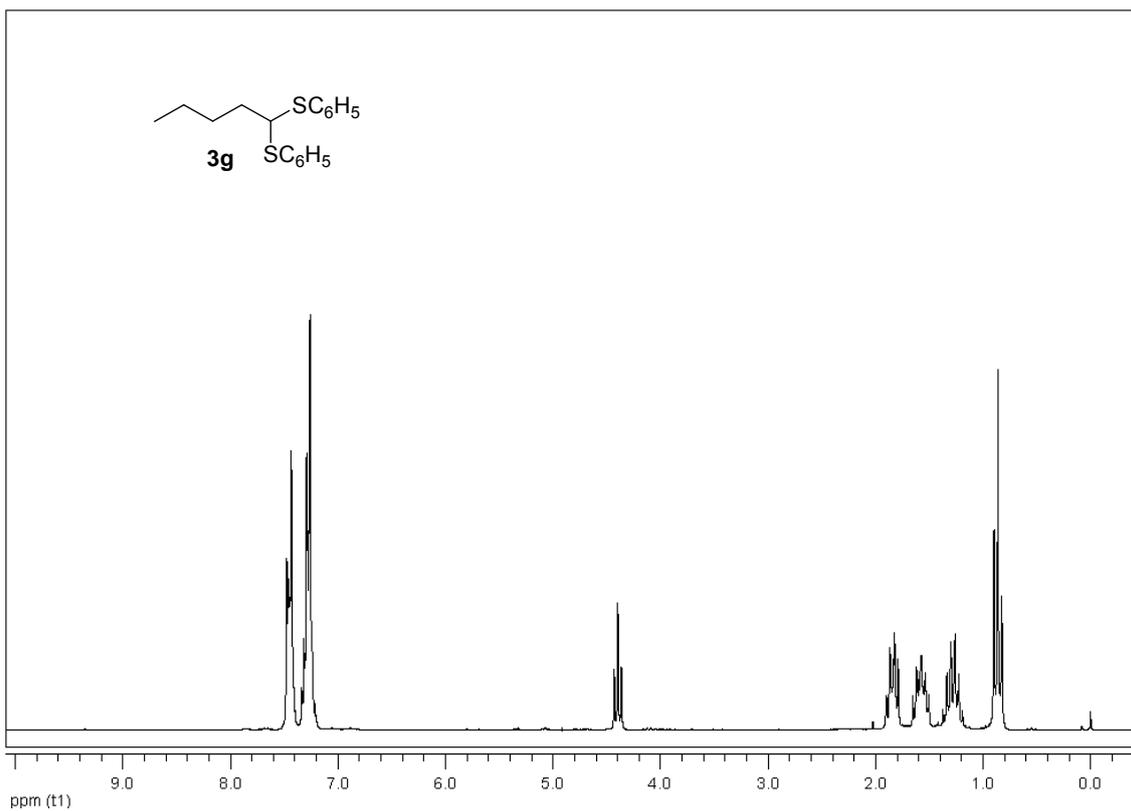
Espectros de massas do composto **3e**



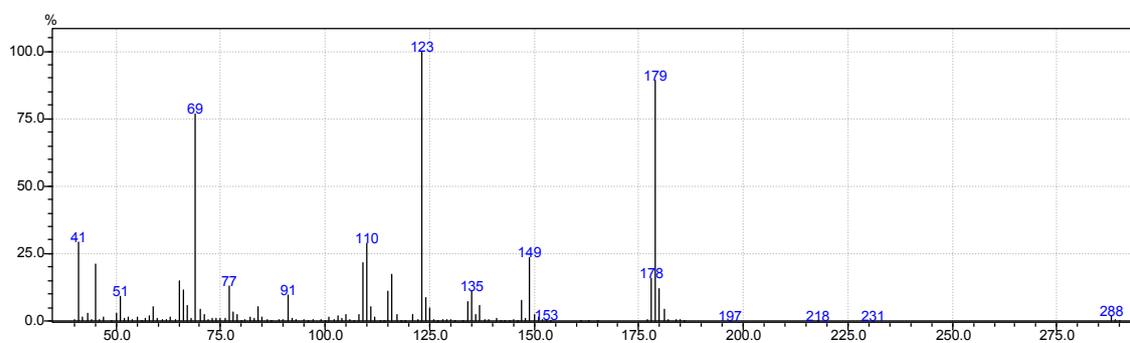
Espectro de RMN ¹H do composto **3f** em CDCl₃ a 200 MHz



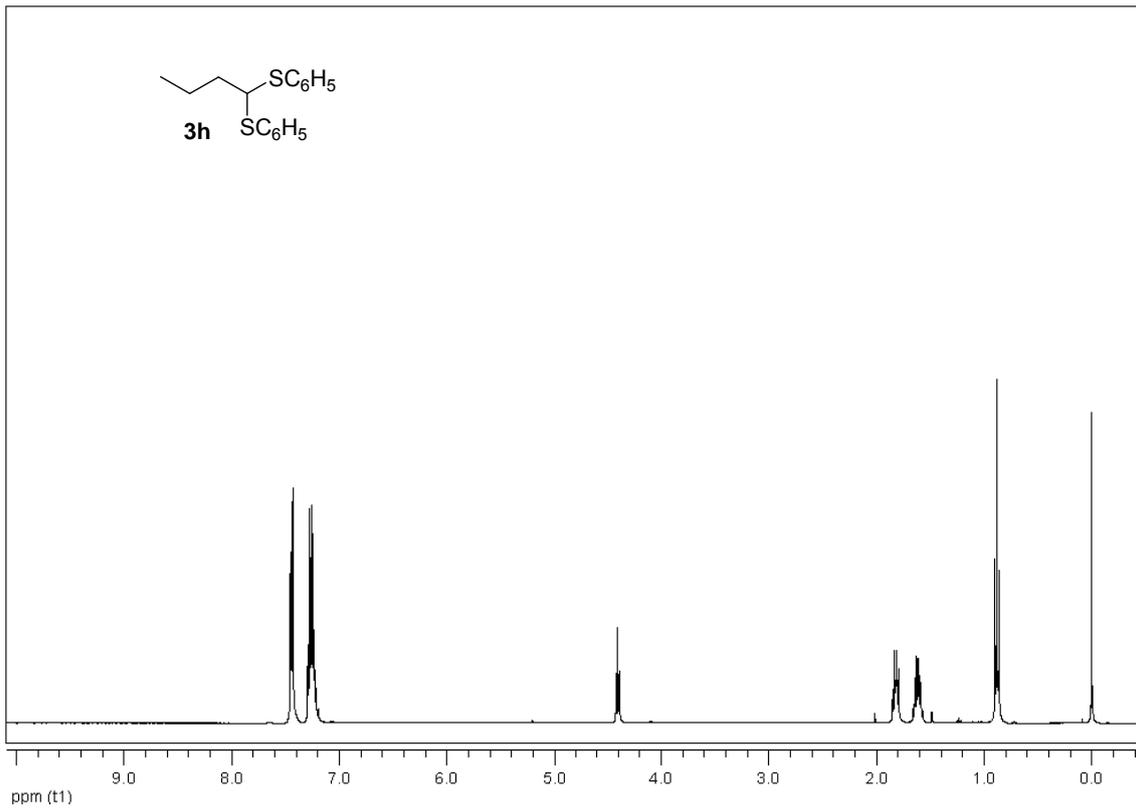
Espectros de massas do composto **3f**



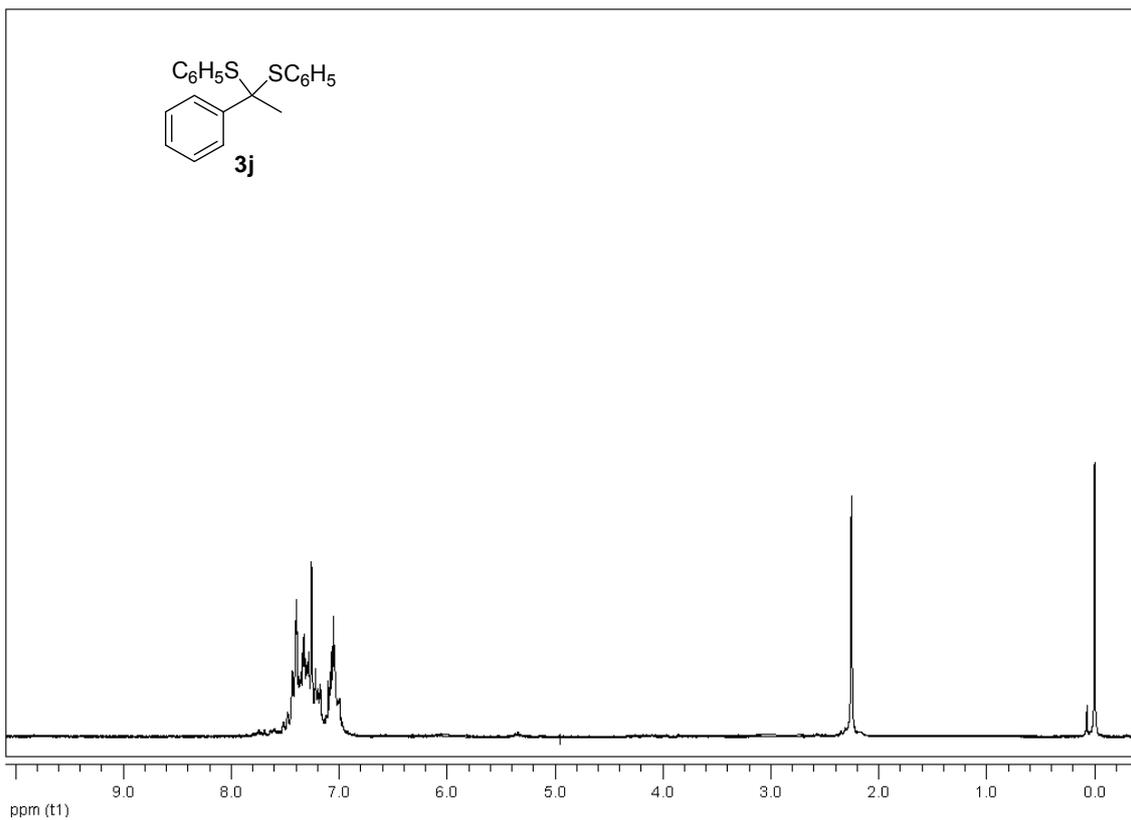
Espectro de RMN ¹H do composto **3g** em CDCl₃ a 200 MHz



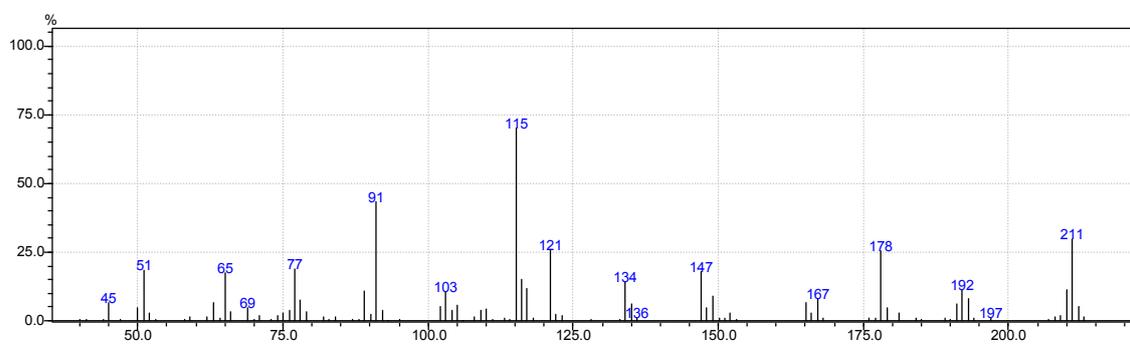
Espectros de massas do composto **3g**



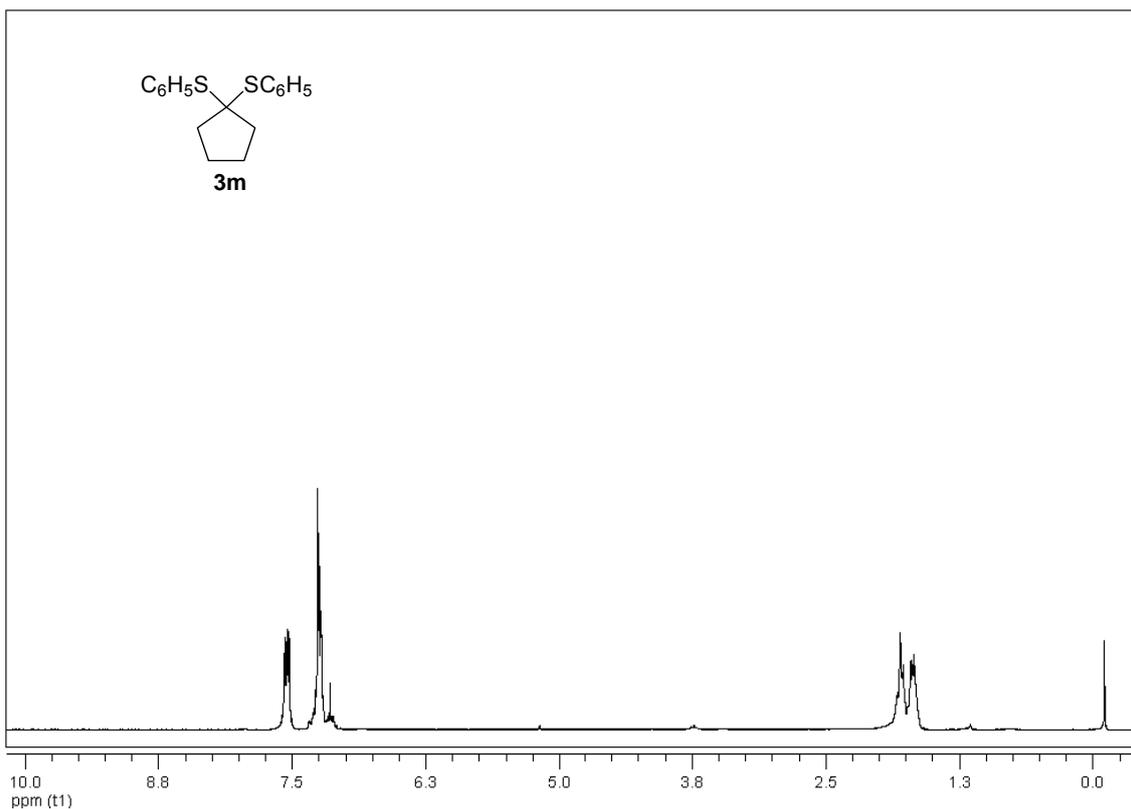
Espectro de RMN ¹H do composto **3h** em CDCl₃ a 400 MHz



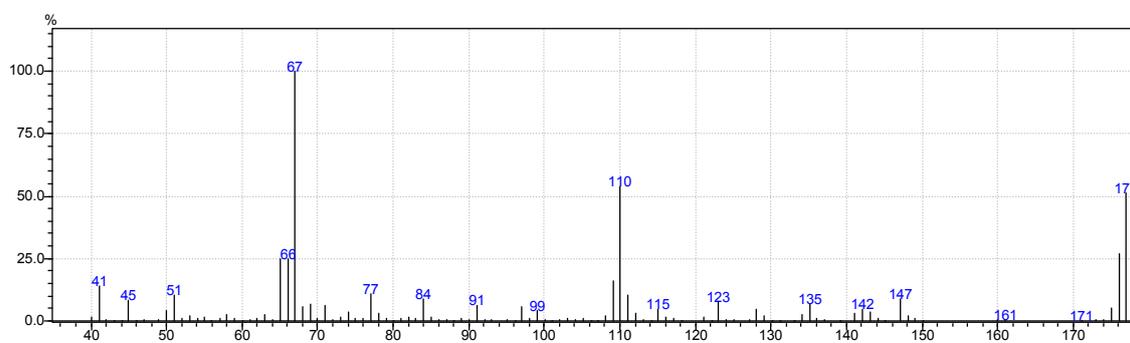
Espectro de RMN ¹H do composto **3j** em CDCl₃ a 200 MHz



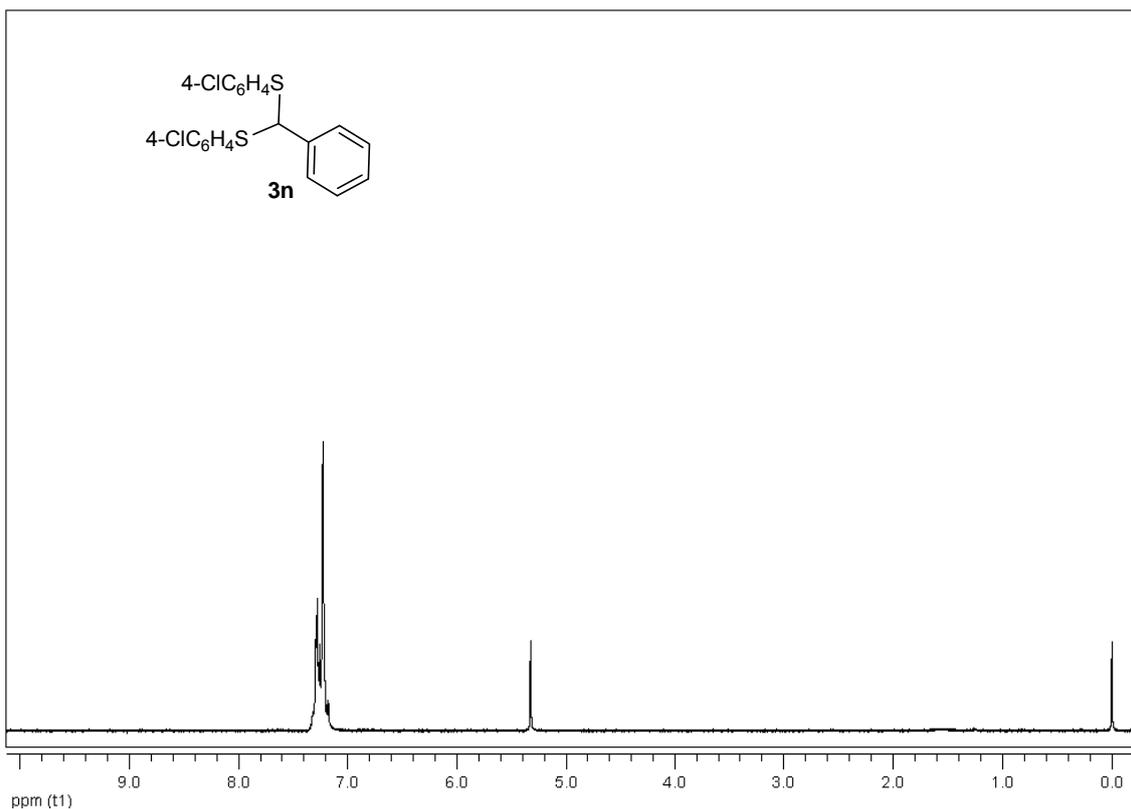
Espectros de massas do composto **3j**



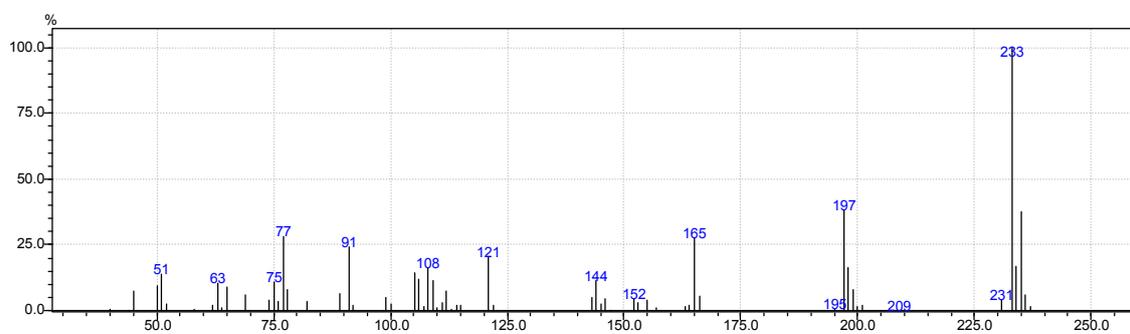
Espectro de RMN ¹H do composto **3m** em CDCl₃ a 200 MHz



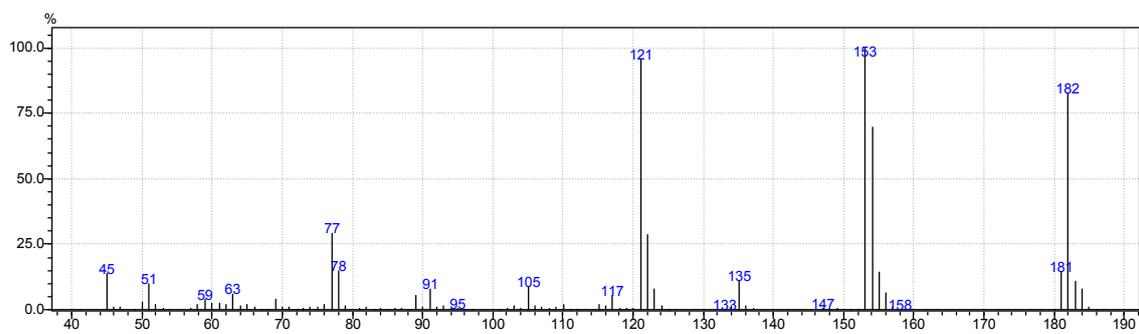
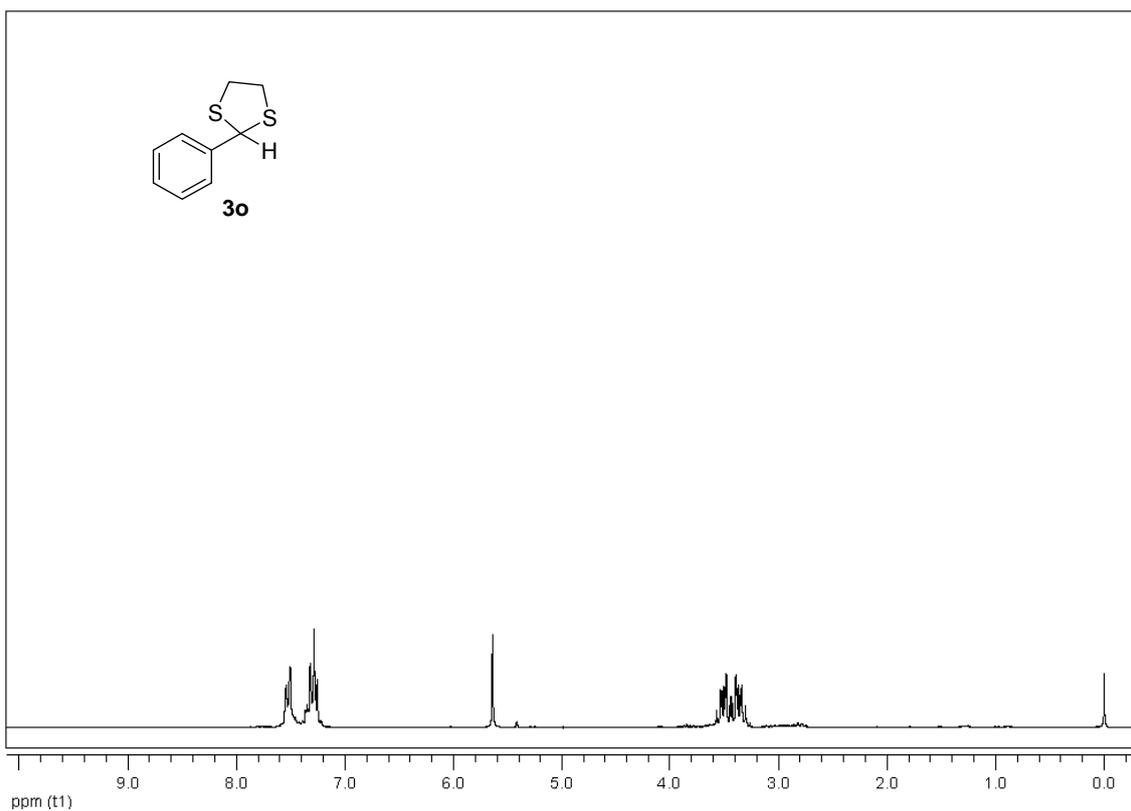
Espectros de massas do composto **3m**

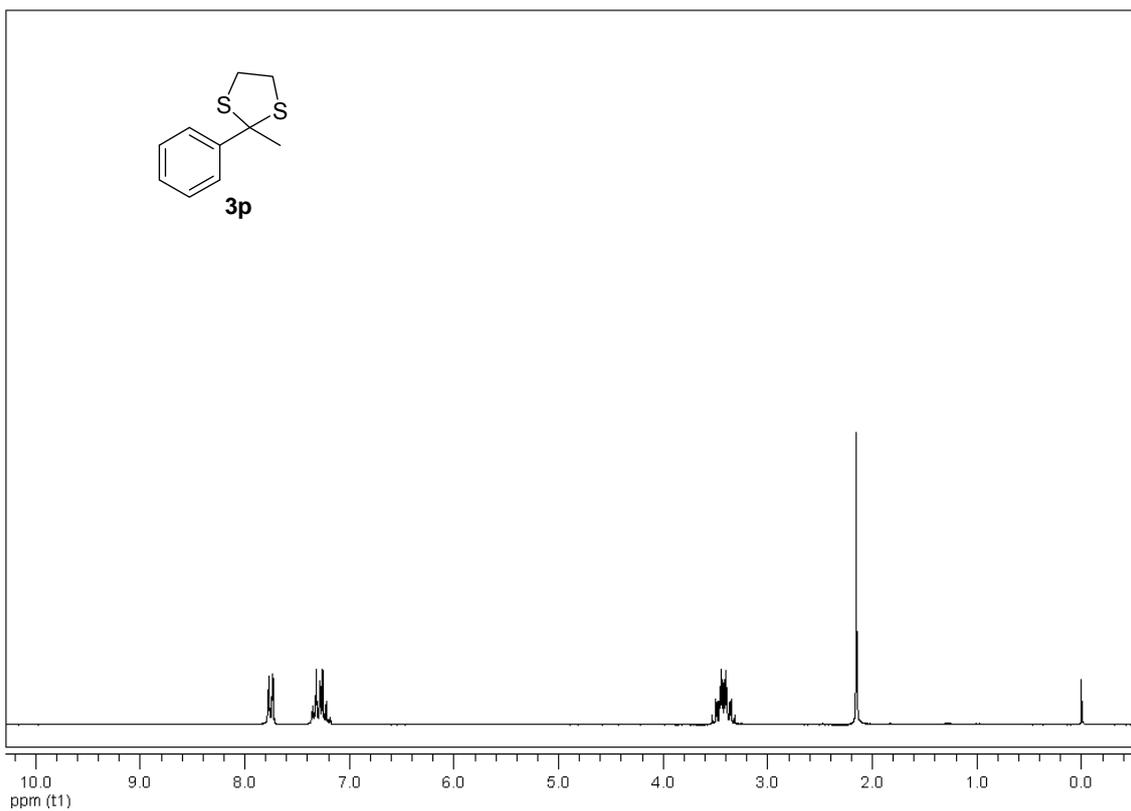


Espectro de RMN ¹H do composto **3n** em CDCl₃ a 200 MHz

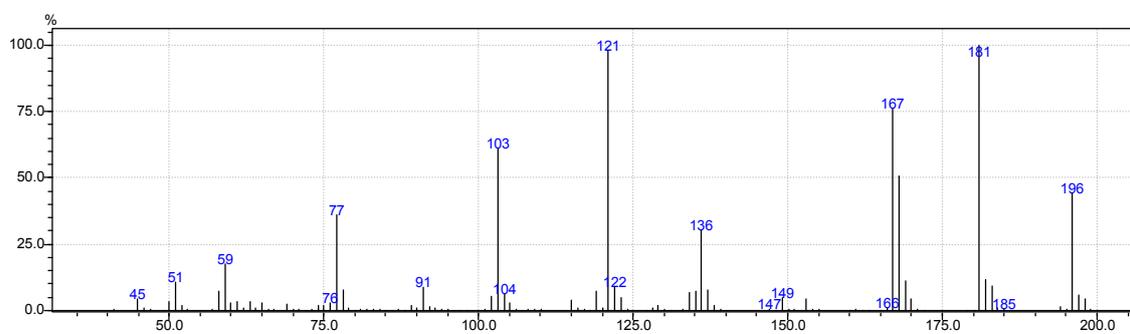


Espectros de massas do composto **3n**

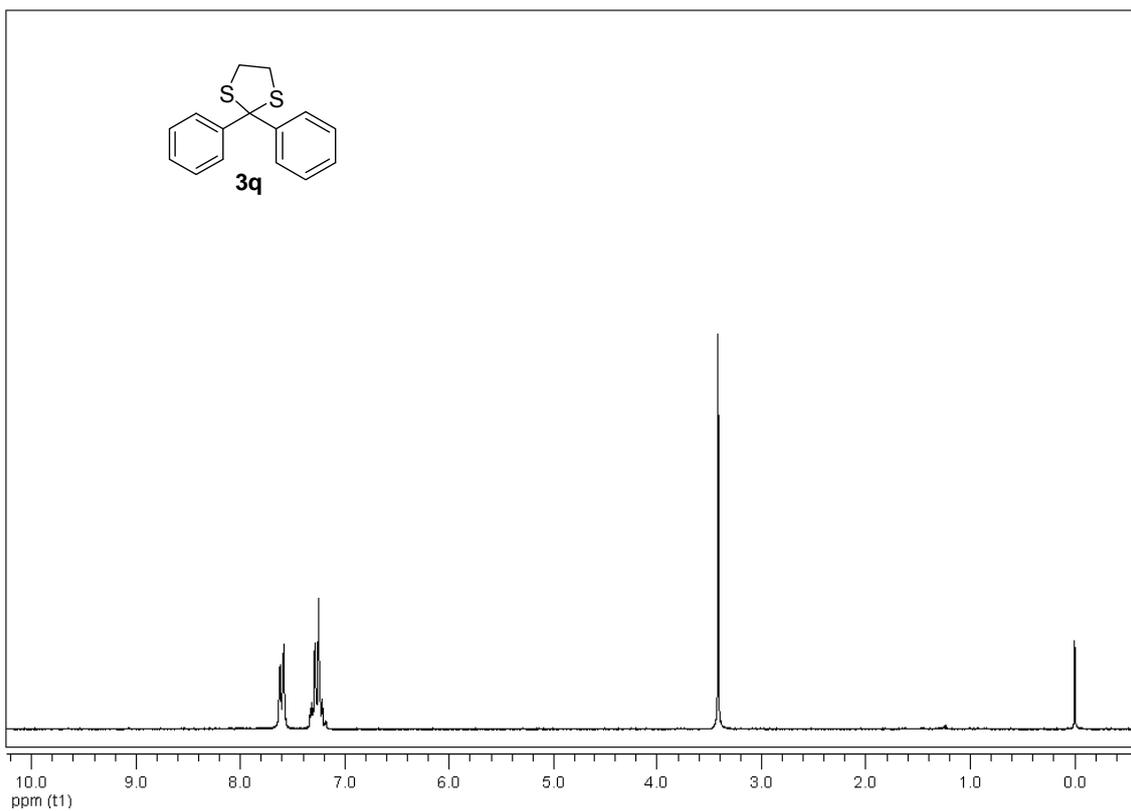




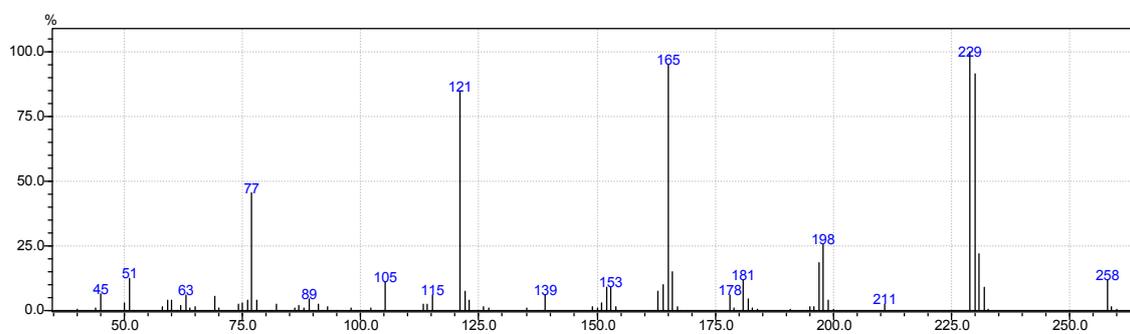
Espectro de RMN ¹H do composto **3p** em CDCl₃ a 200 MHz



Espectros de massas do composto **3p**



Espectro de RMN ¹H do composto **3q** em CDCl₃ a 200 MHz



Espectros de massas do composto **3q**

