

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese de Tioésteres a partir da Reação do Ácido
Ricinoléico com Tióis**

Dielson Canez Rodrigues

Pelotas, 2009

Dielson Canez Rodrigues

Síntese de Tioésteres a partir da Reação do Ácido Ricinoléico com Tióis

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, 2009

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese de Tioésteres a partir da Reação do Ácido Ricinoléico com Tióis”, de autoria de Dielson Canez Rodrigues.

Banca Examinadora:

.....

Prof. Dr. Gelson Perin – Orientador – UFPel

.....

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D’Oca – FURG

.....

Prof. Dr. Eder João Lenardão – UFPel

Aos meus pais, Elson e Valdete,
ao meu irmão Diego pela força,
incentivo, amor, amizade,
compreensão e paciência.
Sempre o meu eterno
agradecimento pelos esforços
para que eu pudesse concluir os meus estudos.

**A Alice, fonte de amor, inspiração e incentivo,
que mesmo em tão pouco tempo se fez
presente trazendo muita paz e felicidade em
minha vida. Obrigado por você fazer parte de
minha vida, esta conquista é nossa.**

***Aos meus Professores, Perin, Raquel e Eder,
um agradecimento especial pelas oportunidades,
ensinamentos, orientação e amizade dedicados
nestes anos de convívio.***

AGRADECIMENTOS

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

Aos Profs. Eder e Raquel, pelos ensinamentos e apoios recebidos.

Ao Samuel, da UFSM, pelas análises de RMN ^1H e ^{13}C .

Ao Márcio (USP) pela amizade, apoio e ajuda nas análises de massa de alta resolução.

Ao Marco e o Prof. Rodrigo Panatieri pelas análises de infra-vermelho e de massas.

Ao Giancarlo (USP) pelas análises de massas.

A Maraísa e Renata de forma especial, pois a ajuda foi essencial para a finalização deste trabalho.

A Jô, Rafael e Mateus, pelos momentos de alegria, amizade e ajuda principalmente nos momentos mais difíceis do mestrado.

Ao Elton pela ajuda, amizade e ensinamentos ao longo do mestrado.

A Cátia pela sua grande amizade e confiança, sempre disposta a ajudar.

Aos meus colegas de laboratório pela amizade e ajuda.

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

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

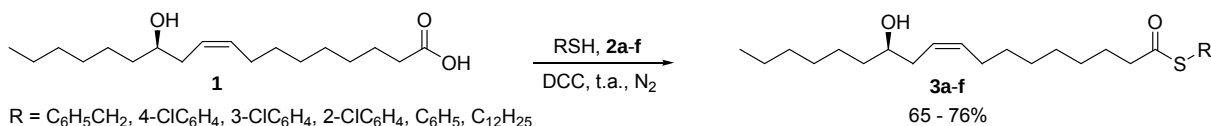
RESUMO

Título: **Síntese de Tioésteres a partir da Reação do Ácido Ricinoléico com Tióis.**

Autor: Dielson Canez Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia sintética mais simples, limpa e eficiente para a síntese de vários tioésteres inéditos a partir da reação do ácido *cis*-(*R*)-12-hidroxiocetadec-9-enóico com tióis, na presença de DCC em meio livre de solvente. O método é geral e permite a preparação seletiva de tioésteres a partir de tióis aromáticos e alifáticos em bons rendimentos (Esquema 1). Além disto, foi possível realizar a síntese do (*R,Z*)-12-hidroxiocetadec-9-enal através da redução do tioéster **3a** (R= C₆H₅CH₂).



Esquema 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, Julho de 2009.

ABSTRACT

Title: **Synthesis of thiol esters by the reaction of ricinoleic acid with thiols.**

Author: Dielson Canez Rodrigues

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

The synthesis of several ricinoleic acid thiol esters starting from *cis*-(*R*)-12-hydroxyoctadec-9-enoic acid and thiols in the presence of DCC is described. The method is efficient for aromatic and aliphatic thiols affording selectively the respective fat acid thiol esters in good yields under mild, neutral and solvent-free conditions. The (*R,Z*)-12-hydroxy-octadec-9-enylic acid benzylthiol ester **3a** was successfully reduced to (*R,Z*)-12-hydroxyoctadec-9-enal.



Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, July, 2009.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
Índice de Tabelas.....	xii
Índice de Figuras.....	xiii
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xiv
 Introdução e Objetivos.....	 1
 CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	 4
 1. Métodos de Obtenção dos Tioésteres.....	 5
1.1. Síntese a partir dos Cloretos de Ácidos.....	5
1.2. Síntese a partir de Ácidos Carboxílicos.....	7
1.3. Síntese a partir de Ésteres Oxigenados.....	11
1.4. Síntese a partir de Aldeídos.....	13
1.5. Outros Métodos.....	13
2. Aplicações Sintéticas dos Tioésteres.....	16
2.1. Reações de Redução.....	17
2.2. Reações de Conversão a o-ésteres e lactonas.....	18
2.3. Formação de novas ligações carbono-carbono.....	21
3. Química Limpa.....	25
 CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	 27
 2. Apresentação e Discussão dos Resultados.....	 28
2.1. Síntese de Tioésteres.....	28
2.2. Apresentação dos Dados Espectrais.....	31
2.2.1. Dados Espectrais de RMN ^1H e ^{13}C	31
2.2.2. Dados Espectrais de Massas e Infravermelho.....	36
2.3. Síntese de Tioésteres a partir do Óleo de Mamona.....	40
2.4. Redução dos Tioésteres.....	41

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	42
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	44
3.1. Materiais e Métodos.....	45
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	45
3.1.2. Espectroscopia de Massas.....	45
3.1.3. Rota-evaporadores.....	45
3.1.4. Bomba de Auto-vácuo.....	46
3.1.5. Solventes e Reagentes.....	46
3.1.6. Procedimento Geral para a Preparação do Suporte Sólido KF/Al ₂ O ₃ 50%.....	46
3.1.7. Procedimento para a Extração do Óleo de Mamona.....	46
3.1.8. Obtenção do Ácido Ricinoléico.....	47
3.1.9. Método utilizado para a Obtenção de tioésteres a partir do Ácido Ricinoléico.....	47
3.1.10. Método utilizado para o Obtenção de tioésteres a partir do Óleo de Mamona.....	47
3.1.11. Método utilizado para a Síntese do (<i>R,Z</i>)-12- hidroxioctadec-9-enal 4	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS.....	55

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Síntese de Tioésteres 3a-f a partir do ácido ricinoléico 1	30
Tabela 2: Dados Espectrais de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados.....	32
Tabela 3: Dados Espectrais de IV e EM dos produtos sintetizados.....	39
Tabela 4: Dados de Espectroscopia de Massas de Alta dos Tioésteres.....	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ácido <i>cis</i> -12-hidroxióctadec-9-enóico e seus principais sítios ativos..	2
Figura 2: Estrutura de Ressonância dos tioésteres.....	16
Figura 3: Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 200 MHz.....	34
Figura 4: Ampliação do espectro do composto 3c na região dos vinílicos.....	34
Figura 5: Ampliação do espectro do composto 3c na região de campo alto....	35
Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz.....	36
Figura 7: Ampliação do espectro do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz.....	36
Figura 8: Espectro de Infravermelho do composto 3f	38
Figura 9: Espectro de Infravermelho do composto 3b	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

9-BBN	Borabíclononano
18-C-6	Éter-18-coroa
AIBN	Azabisisobutiro nitrila
Ar	Grupo arila
Bn	Benzil
Bt	Benzotriazol
C₆H₆	Benzeno
Cbz	Benziloxicarbonil
CoA	Coenzima A
Col.	Colaboradores
dba	1,5-Difenil-1,4-pentadien-3-ona
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
(R,R)-DIOP	Difosfina quirál
DIPEA	N,N'-Diisopropiletilamina
DMA	Dimetil-acetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DPP	Difenilfosfinato
HSAB	Ácidos e bases duros e moles (hard and soft acid and bases)
IBDA	Iodobenzeno diacetato
LDA	Diisopropil amideto de lítio
Ms	Grupo metanosulfonilo
Nu	Nucleófilo
Py	Piridina
TBTU	2-(1- <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio tetrafluoroborato
TBSCI	Cloreto de t-butildimetilsilila
TEA	Trietilamina
TEAP	Perclorato de tetraetilamônio
Tf	Grupo triflato (trifluorometanosulfonila)
TFA	Trifluoroacetato
TFFH	Hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidínio
THF	Tetraidrofurano
THP	Grupo tetraidro-2-piranila
TMS	Tetrametilsilano
Tol	Tolueno

Introdução e Objetivos

1. Introdução

O uso de matéria-prima de fonte renovável em substituição àquela derivada de petróleo e outras fontes esgotáveis tem recebido especial atenção nos últimos anos. Entretanto, nem sempre é uma tarefa fácil encontrar blocos construtores que combinem alta disponibilidade com versatilidade sintética, fatores importantes quando se deseja promover um novo processo industrial baseado na biomassa. Os óleos e graxas de origem vegetal ou animal são bastante úteis na sua forma natural, sendo empregados, por exemplo, como margarina, manteiga, banha, plastificante, material para higiene, lubrificantes, etc. Além disto, os ésteres graxos derivados destes óleos, graxas e seus ácidos graxos precursores, têm sido utilizados como matéria-prima na indústria química, farmacêutica e de alimentos.¹ Entre os óleos de interesse para a indústria química está o óleo de rícino, obtido da semente da *Ricinus communis* (mamona),² constituído aproximadamente de 90% de ácido ricinoléico (ácido *cis*-12-hidroxi-octadec-9-enóico, Figura 1). Este ácido apresenta algumas propriedades químicas peculiares, tornando-o atraente matéria-prima em processos de preparação de vários compostos de interesse para a química fina, muitos deles patenteados.³⁻⁸ Como exemplos, ele pode ser utilizado na síntese de macrolactonas,⁴ do ácido linoléico conjugado (CLA),⁵ polímeros,⁶ resinas,⁷ poliésteres⁸ e na biossíntese da γ -decalactona.⁹ Além disto, foi demonstrado que o ácido ricinoléico possui atividade antinociceptiva¹⁰ e estudos envolvendo sua toxicologia e farmacologia continuam despertando a atenção de pesquisadores pelo mundo.¹¹

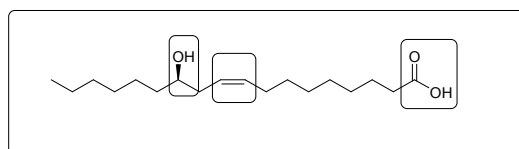


Figura 1: Ácido *cis*-12-hidroxi-octadec-9-enóico e seus principais sítios reativos.

Os grupos funcionais presentes no ácido ricinoléico o tornam apropriado para muitas reações químicas, entre elas a esterificação com tióis, levando à formação de tioésteres. Os tioésteres têm sido atrativos dos químicos orgânicos desde que os processos de acilação enzimáticas que

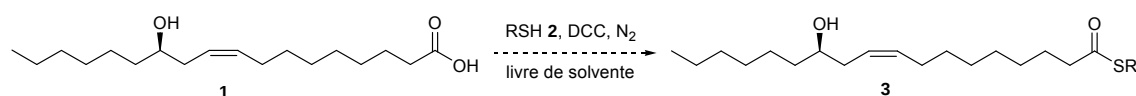
ocorrem na natureza foram descobertos, como no caso da coenzima A (CoA). Esses compostos apresentam várias aplicações sintéticas como, por exemplo, reações de redução, onde a transformação dos ácidos carboxílicos nos respectivos aldeídos tem sido muito pesquisada, uma vez que existe uma grande dificuldade de fazer esta transformação de maneira eficiente; reações de conversão a α -ésteres e lactonas e na formação de novas ligações carbono-carbono.¹² Todas estas características relacionadas à versatilidade dos tioésteres demonstram a necessidade de estudo de novas estratégias eficientes para a preparação desse tipo de substâncias.

A maior parte dos métodos de preparação de tioésteres envolve o tratamento de um composto carbonílico com um reagente que atua como fonte de calcogênio. Geralmente, esses reagentes são sensíveis à umidade, facilmente oxidáveis pelo oxigênio do ar, de difícil purificação e instáveis ao armazenamento por longos períodos de tempo.

2. Objetivos

O nosso grupo de pesquisa tem descrito vários trabalhos baseados no desenvolvimento de métodos alternativos aos convencionais para a obtenção de compostos organocalcogênios.^{13a-e} Além disto, algumas destas metodologias vêm sendo aplicadas à modificação química de óleos essenciais e vegetais com intuito de agregar valor a estes óleos.^{13f} Entre estas, recentemente desenvolvemos uma metodologia para a transesterificação do óleo de mamona, utilizando catálise heterogênea.^{13g}

Seguindo esta linha de pesquisa, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma nova metodologia mais limpa e geral baseada na reação do ácido ricinoléico **1** com tióis **2**, visando a obtenção de vários tioésteres inéditos **3** em meio livre de solvente (Esquema 1). Além disto, estudar a possibilidade de obtenção destes compostos, diretamente a partir do óleo de mamona.



Esquema 1

Capítulo 1

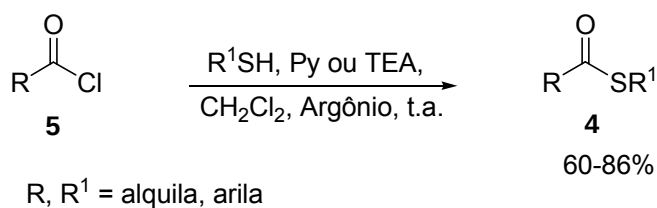
Revisão Bibliográfica

1. Métodos de Obtenção de Tioésteres

Os métodos para a obtenção dos tioésteres podem ser classificados de acordo com os materiais de partida. Desta forma, neste capítulo serão apresentadas principalmente, as metodologias que utilizam materiais de partida comuns, como os cloretos de acila, os ácidos carboxílicos e os aldeídos.

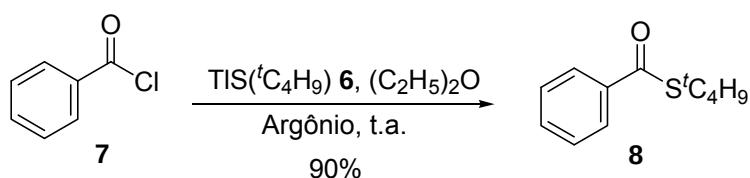
1.1. Síntese a partir de Cloretos de Ácido

O método clássico para a síntese de tioésteres **4** é através da reação de cloretos de acila **5** com uma fonte nucleofílica de enxofre. Nesta metodologia, foram utilizados tióis aromáticos e alifáticos na presença de piridina (Py) ou trietilamina (TEA) e os produtos foram obtidos em rendimentos que variam de 60 a 86% (Esquema 2).¹⁴



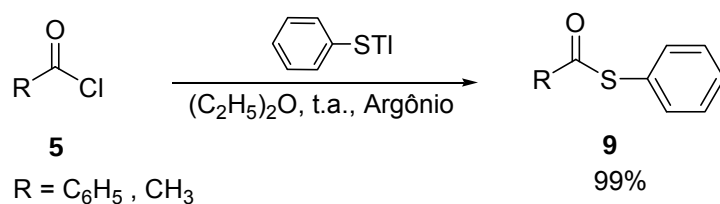
Esquema 2

Os calcogenetos de metais pesados como o tálio (Tl), também podem ser empregados para a obtenção de tioésteres, mas nem sempre é possível o isolamento do sal. Entretanto, supõe-se que estes são gerados *in situ*, na forma de intermediários idênticos aos sais de Al e de Sm.¹⁵ Em 1975, Masamune e col. reagindo 2-metilpropano-2-tiolato de tálio **6** com o cloreto de acila **7**, obtiveram o tioéster correspondente **8**, com um rendimento de 90% (Esquema 3).¹⁶



Esquema 3

Detty e Wood também exploraram compostos de tálio, realizando um estudo para obter feniltioésteres **9** a partir de cloretos de acila **5** (Esquema 4).^{17a}



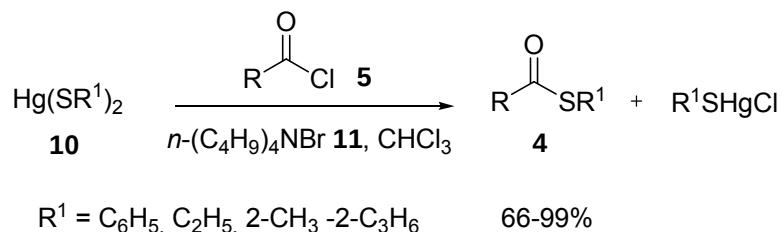
Esquema 4

Meshram e col. realizaram a reação entre cloretos ácidos **5** e tióis na presença de zinco metálico e tolueno como solvente para a formação de tioésteres **4** (Esquema 5).^{17b}



Esquema 5

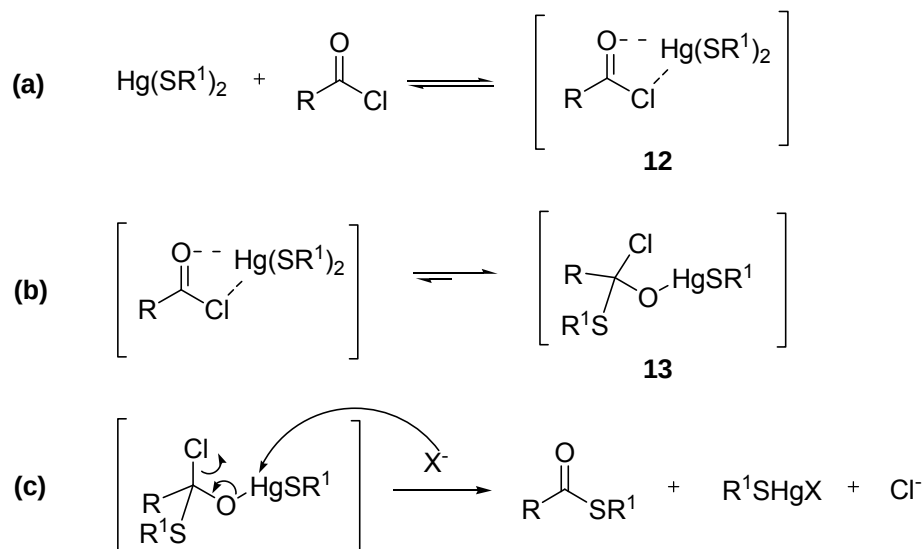
Silveira e col. realizaram um estudo para a síntese de tioésteres **4** através da reação de *bis*(organocalcogeno)mercuriais **10** com cloretos de acila **5** catalisada por tetrabutilamônio **11**.^{17c} As reações foram realizadas na presença de clorofórmio ou tetracloreto de carbono como solventes orgânicos (Esquema 6). Foram preparados três derivados de enxofre **10**, através da simples reação entre mercúrio metálico com tióis obtendo sólidos estáveis.



Esquema 6

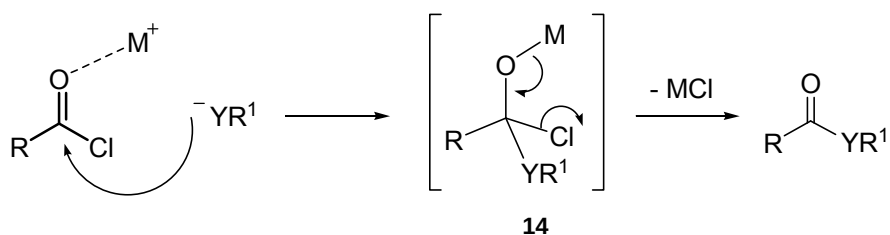
O mecanismo sugerido para tais reações inicia com a etapa de coordenação do mercúrio com os átomos de oxigênio e de cloro ligados a

carbonila formando o complexo **12**, que está em equilíbrio com os reagentes (etapa a). Na etapa b ocorre a formação do intermediário **13**, o qual reage com um ânion proveniente do catalisador $n\text{-(C}_4\text{H}_9\text{)NX}$, formando os tioésteres, conforme demonstrado na etapa c (Esquema 7).



Esquema 7

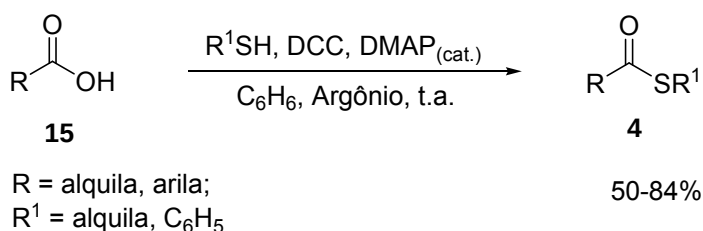
De uma maneira geral, a reação de obtenção de tioésteres a partir de cloretos de ácidos acontece como qualquer ataque à carbonila. Inicialmente, a espécie nucleofílica adiciona-se ao carbono sp^2 , formando um intermediário tetraédrico **14**. Este intermediário leva ao produto, depois da saída do íon cloreto. Adicionalmente, ainda é possível discutir a ativação da carbonila através da complexação de metais com o oxigênio acílico, aumentando assim o caráter eletrofílico (Esquema 8).



Esquema 8

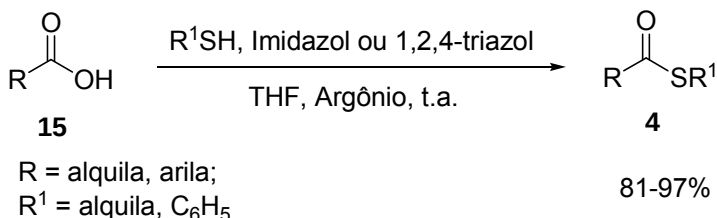
1.2. Síntese a partir de ácidos carboxílicos

Os tioésteres **4** também podem ser obtidos a partir da reação de ácidos carboxílicos **15** com tióis. Nestas reações utiliza-se a dicicloexilcarbodiimida (DCC) como agente de condensação sob catálise nucleofílica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), conforme descrito no (Esquema 9).^{17d}



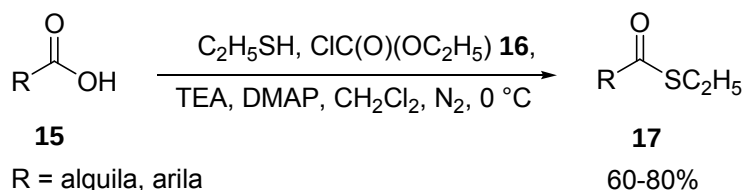
Esquema 9

Os tioésteres de alquila ou arila **4** podem ser obtidos a partir de ácidos alifáticos ou aromáticos **15**, via reação de acil imidazol ou acil 1,2,4-triazol e o ácido carboxílico apropriado, com a adição de tióis (Esquema 10).¹⁸



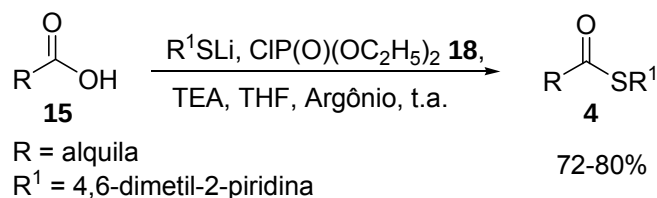
Esquema 10

Outra forma de tornar os ácidos mais reativos frente a reação de substituição, é transformando a hidroxila em um grupamento abandonador mais eficiente, tais como carbonatos.¹⁹ Assim, quando o ácido é tratado com cloroformiato de etila **16** em presença de TEA/DMAP e RSH em diclorometano, os tioésteres **17** são obtidos com rendimentos de 60 a 80% (Esquema 11).^{19a}



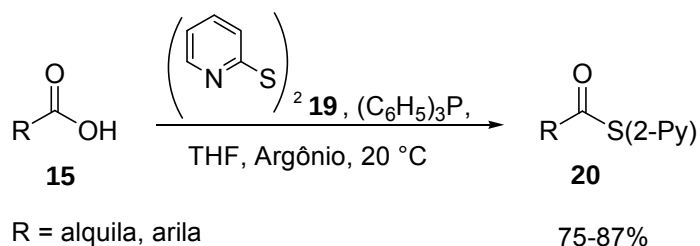
Esquema 11

Com o clorofosfato de dietila **18**, obtêm-se os derivados correspondentes, que *in situ* ou depois de isolados, reagem com o ânion do tiol formando o tioéster **4** com rendimentos de 72 a 80% (Esquema 12).^{19b}



Esquema 12

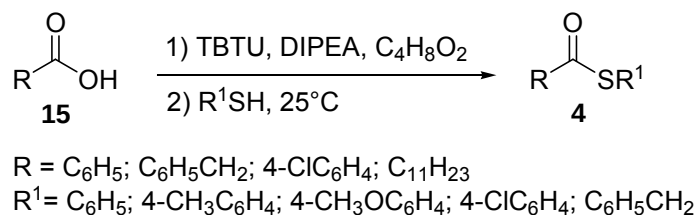
Outra metodologia alternativa para sintetizar os tioésteres parte de enxofre eletrofílico. Assim, o dissulfeto de 2-piridila **19** reage com ácidos na presença de trifenilfosfina em THF, fornecendo os tioésteres **20** em bons rendimentos (Esquema 13).²⁰



Esquema 13

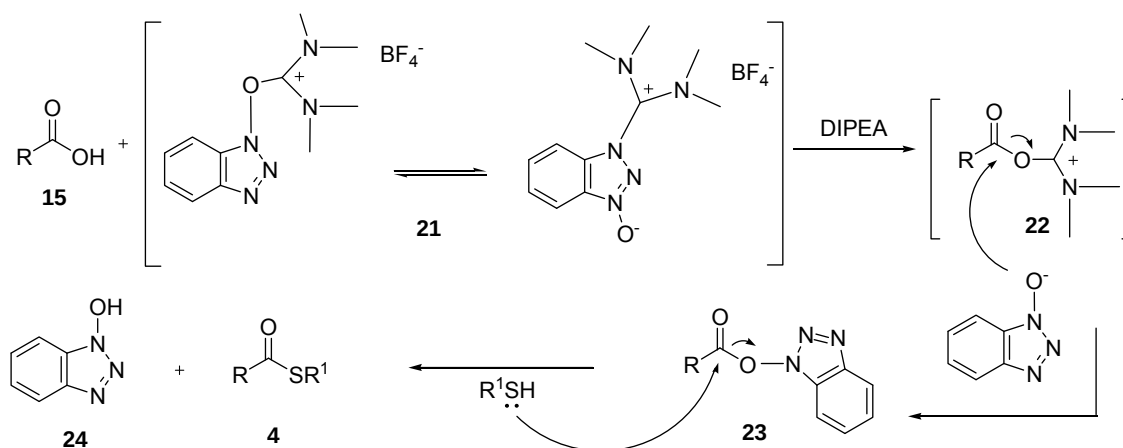
Em 2004, Pittelkow e col. desenvolveram um método usando hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidínio (TFFH) como reagente para o acoplamento da reação de ácidos carboxílicos com tióis, obtendo rendimentos entre 60-94%.²¹ Recentemente, Movassagh e col. sintetizaram tioésteres utilizando *N*-acilftalimidas e tióis na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$.²²

Katritzky e col. introduziram um procedimento por reações de *N*-acilbenzotriazoles com tióis.²³ Movassagh e col. utilizaram 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio tetrafluoroborato (TBTU) com ácidos carboxílicos **15** para sintetizar tioésteres **4**, em acetato de etila e a temperatura ambiente, com rendimentos de 72 a 92% (Esquema 14).²⁴



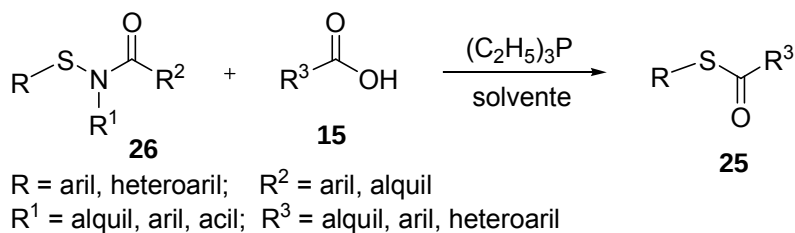
Esquema 14

A *N,N'*-diisopropiletilamina (DIPEA) remove o hidrogênio do ácido carboxílico formando o ânion carboxilato que reage com o TBTU **21**, formando o sal intermediário aciloxi-amino/urônio **22**. Este sal não pode ser isolado e reage imediatamente com o derivado benzotriazol formando o composto **23**. Posterior reação com o tiol leva à formação do tioéster correspondente **4** e o subproduto 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) **24** solúvel em água (Esquema 15).²⁴



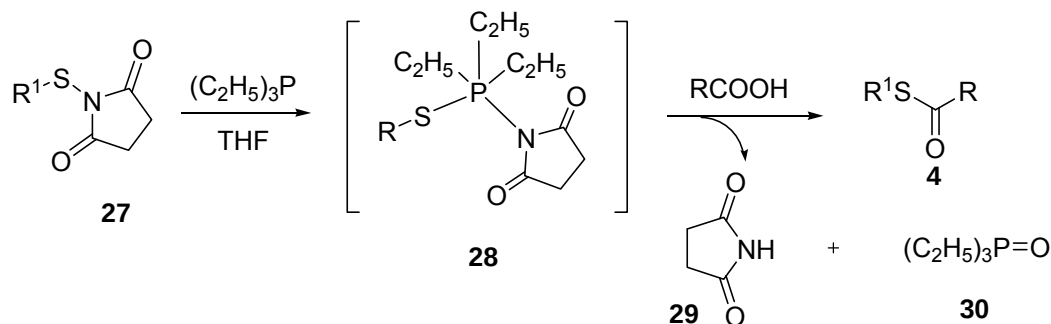
Esquema 15

Strogl e col. descreveram um método mais simples para a síntese de tioésteres **25**, que envolve a reação de aril ou alquiltioamidas **26** com ácidos carboxílicos **15**, utilizando trietilfosfina. Os produtos foram obtidos em rendimentos de 63 a 95% (Esquema 16).²⁵



Esquema 16

O mecanismo proposto para a reação inicia com a inserção da fosfina entre o S e o N da tioamida **27**. O intermediário pentavalente de fósforo **28** reage com ácido carboxílico que repõe a função tiolato no centro de fósforo. O nucleófilo tiolato ataca as espécies acila ativadas formando o tioéster **3**, uma amina cíclica **29** e óxido de fosfina **30**, como mostra o Esquema 17.^{25a}

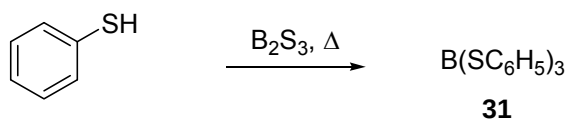


Esquema 17

Weber e col. descreveram uma metodologia para a síntese de tioésteres, utilizando como catalisador uma enzima lipase.^{25b,c} As reações foram realizadas sob atmosfera inerte e os produtos foram obtidos em rendimentos variando entre 50 a 60%.

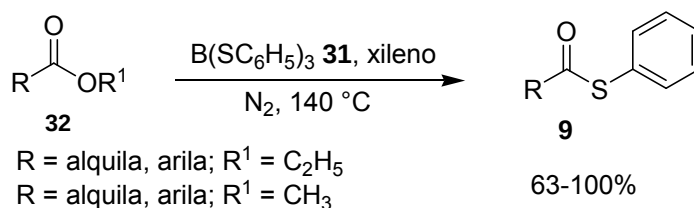
1.3. Síntese a partir de ésteres oxigenados

Os reagentes sililados de enxofre (TMS-SR) reagem com ésteres oxigenados em presença de um ácido de Lewis, resultando nos tioésteres. Geralmente, a química desta transformação está associada aos aril- ou alquilcalcogenolatos dos elementos do Grupo IIIA, tais como o boro e alumínio. A preparação das espécies de boro **31** é feita partindo do tiofenol e B₂S₃ (Esquema 18).²⁶



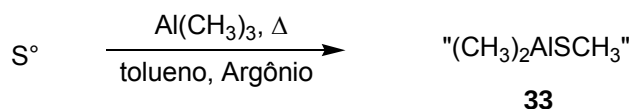
Esquema 18

Estas espécies **31** reagem com ésteres **32** em xileno e atmosfera inerte, formando os tioésteres **9** (Esquema 19).



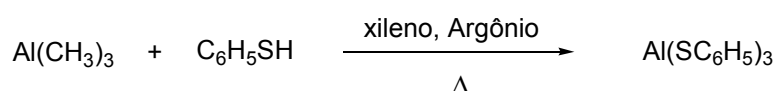
Esquema 19

Em relação aos reagentes de alumínio **33**, estes são sintetizados a partir da reação direta de trialquil alumínio com enxofre elementar, introduzindo somente um enxofre na estrutura (Esquema 20).



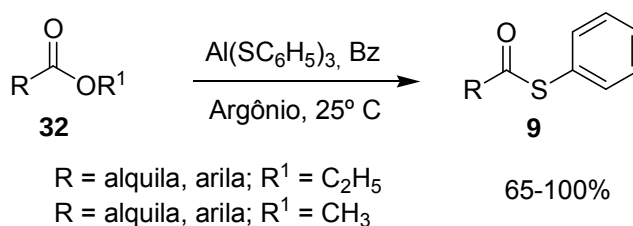
Esquema 20

Podem ser obtidos, também, pela reação de um trialquil alumínio com tiofenol (Esquema 21).²⁷



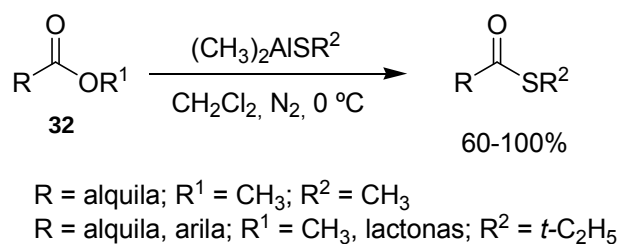
Esquema 21

Os reagentes de alumínio formam tioésteres **9** a partir de éster **32** usando benzeno como solvente, atmosfera inerte e a temperatura ambiente (Esquema 22).



Esquema 22

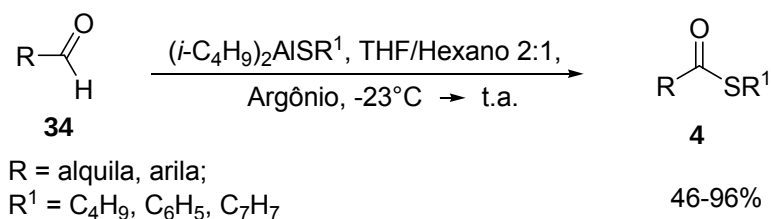
Outro método consiste em usar diclorometano como solvente a temperatura de 0 °C e atmosfera inerte (Esquema 23).



Esquema 23

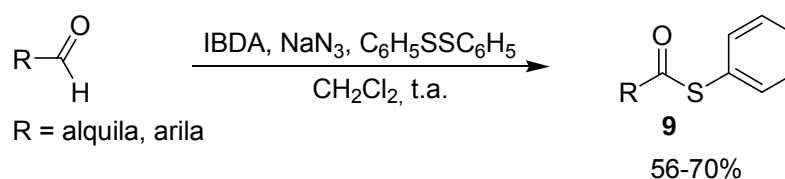
1.4. Síntese a partir de aldeídos

Os aldeídos aromáticos ou alifáticos **34**, reagem com enxofre de diisobutil alumínio, em uma reação tipo Tishchenko.²⁸ Os reagentes de enxofre foram empregados *in situ*, pela reação direta do hidreto de diisobutil alumínio [(C₂H₅)₂AlCl] com o dicalcogeneto de diorganoila. Pela reação posterior com o aldeído foram obtidos os tioésteres **4** (Esquema 24).²⁸



Esquema 24

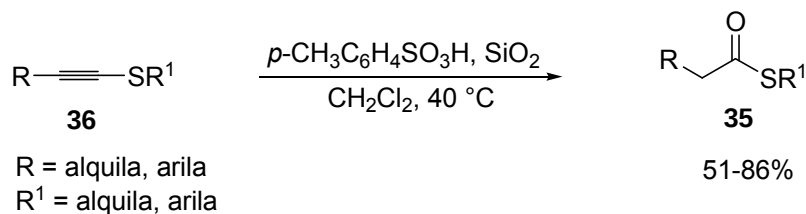
Em 1993, foi desenvolvido um procedimento através do qual foi possível sintetizar os tioésteres **9**, partindo do dissulfeto de difenila, na presença de iodosobenzeno diacetato (IBDA) e azida de sódio em diclorometano (Esquema 25).^{29a} Entretanto, os rendimentos não foram muito elevados. O mecanismo envolvido nesta reação, provavelmente ocorre via radicais livres, já que é conhecido que IBDA e NaN₃ atuam gerando espécies radicalares.^{29b}



Esquema 25

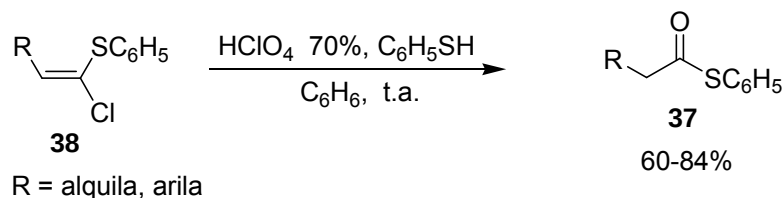
1.5. Outros métodos

Os tioésteres **35** também podem ser obtidos através da hidrólise de tioacetilenos **36** em silicagel, catalisada por ácido *p*-toluenossulfônico. Os produtos foram obtidos em rendimentos entre 51 e 86% (Esquema 26).³⁰



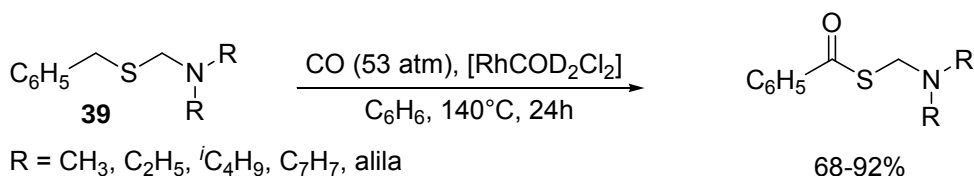
Esquema 26

Os tioésteres **37** podem ser sintetizados pela hidrólise de sulfetos vinílicos **38** na presença de tiofenol (Esquema 27).³¹



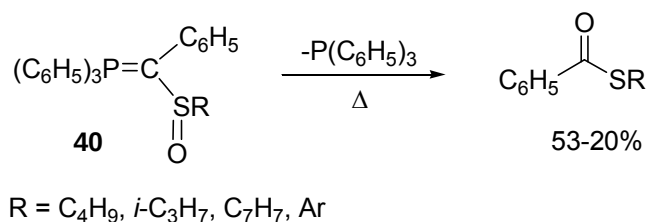
Esquema 27

Outro método para a preparação de tioésteres envolve as inserções de CO a altas pressões, em (*N,S*)-hetero acetais **39** derivados de formaldeído e benzaldeído, catalisadas por complexos metálicos (Esquema 28).³²



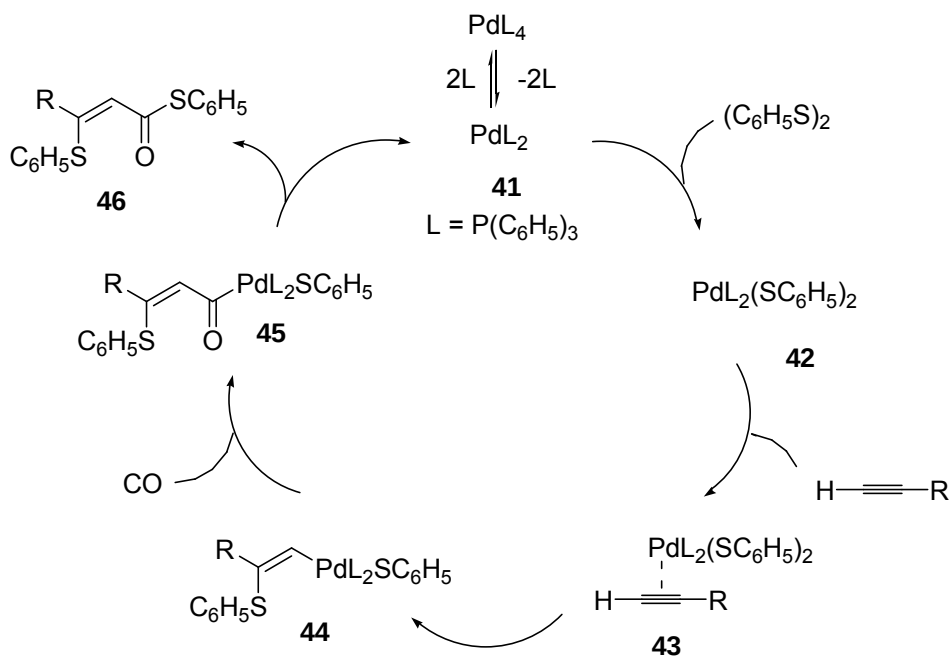
Esquema 28

As ilidas **40** estabilizadas por grupamentos sulfóxidos, quando submetidas à pirólise em condições de alto vácuo, sofrem eliminação de trifenilfosfina gerando, simultaneamente, os tioésteres com rendimentos moderados (Esquema 29).³³



Esquema 29

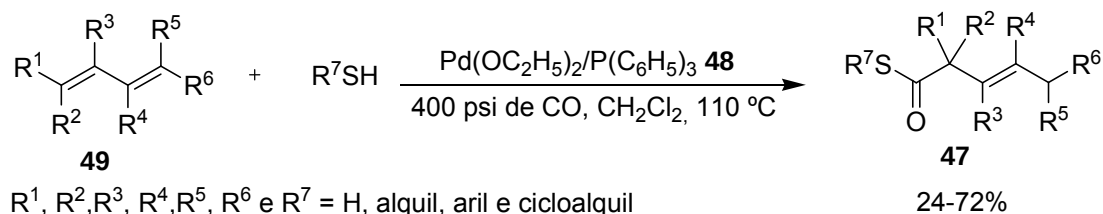
No caso das inserções catalisadas por paládio, a reação acontece como ilustrado no Esquema 30. Inicialmente, tem-se a complexação do dicalcogeneto com paládio **41**, gerando uma espécie tetracoordenada **42**, que em seguida complexa-se com o alcino. O complexo formado **43** transfere um grupamento organocalcogênio à posição β e forma-se uma nova ligação carbono sp^2 -Pd **44**. Imediatamente, o monóxido de carbono é inserido nesta ligação, fornecendo um equivalente de ânion acila **45**, que após reagir, libera o produto **46** e o paládio **41**, que volta ao ciclo de reação.³⁴



Esquema 30

Em 2001, Alper e col.³⁴ descreveram a síntese de tioésteres β,γ -insaturados **47** opticamente enriquecidos por carbonilação química, através de uma reação enantiosseletiva catalisada por paládio. Um catalisador baseado no sistema $[\text{Pd}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]/(\text{R,R})\text{-DIOP}$ **48** foi usado para tiocarbonilação assimétrica de 1,3-dienos aquirais conjugados **49**, sob atmosfera de monóxido

de carbono a temperatura de 110 °C em diclorometano por 60h, obtendo enantiosseletividade de até 89%. A estereosseletividade é influenciada pela estrutura dos ligantes fosfinas quirais e substratos, bem como as condições reacionais, mostrados no Esquema 31.



Esquema 31

2. Aplicações sintéticas dos tioésteres

Estes compostos têm atraído o interesse dos químicos orgânicos desde a descoberta dos processos de acilação enzimática que ocorrem na natureza, como no caso da coenzima A. Os tioésteres derivados da CoA são intermediários importantes no metabolismo dos ácidos carboxílicos, atuando como agentes de transferência de grupos acila. Deste modo, atuam na formação de novas ligações C-C, como se observa na síntese de acetoacetil CoA.³⁵ Entretanto, quando consideradas as estruturas de ressonância **A** e **B** (Figura 2), deve-se levar em conta o envolvimento dos orbitais 2p do C e 3p do S na ligação dupla C=S + R¹ diferentemente da ligação C=O + R¹. Isto faz com que os tioésteres tenham uma estrutura de ressonância menos estável do que os correspondentes ésteres oxigenados.

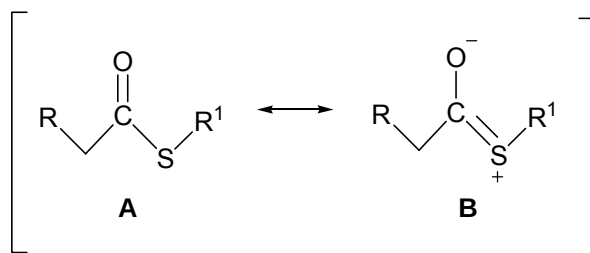


Figura 2. Estrutura de ressonância dos tioésteres.

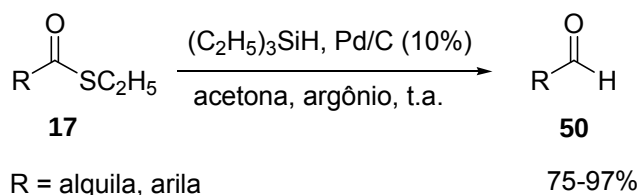
A presença do enxofre, um heteroátomo mole (segundo o princípio HSAB de Pearson),³⁶ permite a complexação com centros metálicos moles. Isto enfraquece a ligação Csp²-S e permite a realização de reações que precisariam

de condições mais drásticas, que comprometeriam a integridade de substratos multifuncionalizados. A presença do enxofre também torna os prótons da posição α à carbonila muito mais ácidos que quando comparados com os α -ésteres, facilitando a formação dos enolatos.³⁷ Estas características contribuem para diversas aplicações sintéticas, como será mostrado a seguir.

Elas serão divididas em reações de redução, de transformação a outros grupamentos contendo um heteroátomo e na formação de novas ligações carbono-carbono.

2.1. Reações de redução

A transformação dos ácidos carboxílicos nos respectivos aldeídos tem sido objeto de intensa investigação entre os químicos orgânicos, uma vez que existe uma grande dificuldade para efetuar tal transformação de maneira eficiente. Com poucas exceções, os derivados de ácidos, como cloretos de acila, amidas e ésteres são geralmente convertidos a aldeídos **50** por redução com 9-BBN (Borabicyclononano).³⁸ Os tioésteres de etila **17** sofrem redução seletiva aos aldeídos utilizando Pd/C 10% e $(C_2H_5)_3SiH$ como agente doador de hidreto e sob condições brandas (Esquema 33).^{19a}

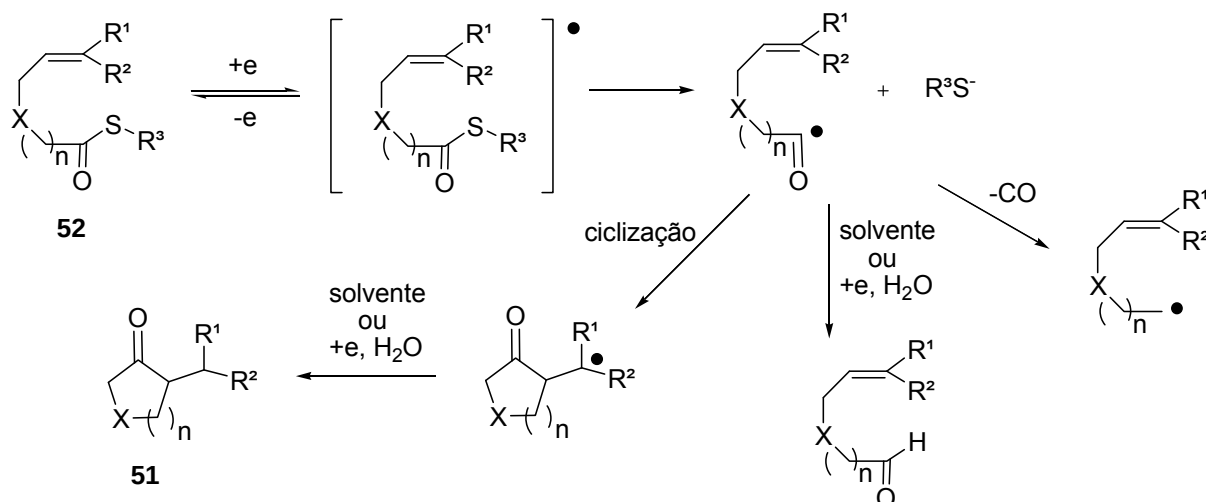


Esquema 33

Dessa forma, foram sintetizados vários produtos naturais contendo uma grande diversidade de grupos funcionais na molécula. Grupamentos azida, nitro e monoinsaturações são incompatíveis com as condições reacionais utilizadas neste trabalho.

Ozaki, S. e col. sintetizaram cetonas cíclicas **51**, pela redução eletroquímica de S-(2-metoxicarbonil)feniltioéster **52**. A eletroredução foi realizada na presença de dimetilformamida (DMF) e perclorato de tetraetilamônio (TEAP). Foi utilizada uma placa de grafite, como cátodo e alumínio como ânodo em célula não dividida, a temperatura ambiente e sob

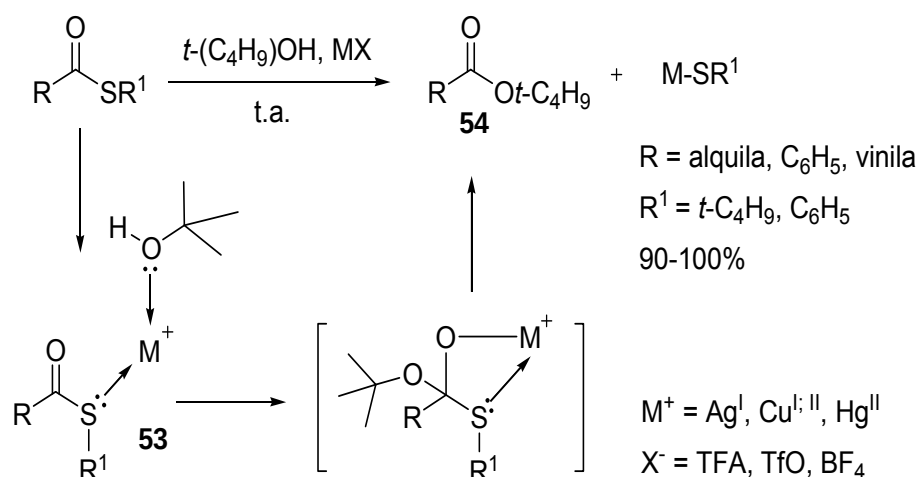
atmosfera de nitrogênio. A reação ocorre conforme o Esquema 34, através da ciclização intramolecular de radicais acila e a formação de tiolatos.³⁹



Esquema 34

2.2. Reações de conversão a *o*-ésteres e lactonas

Masamune,^{16,40} e Gerlach⁴¹ descreveram o uso de íons metálicos tiofílicos **53** na ativação de tioésteres, em presença de um álcool terciário, para a obtenção do éster oxigenado **54** em condições suaves e com bons rendimentos (Esquema 35).⁴⁰

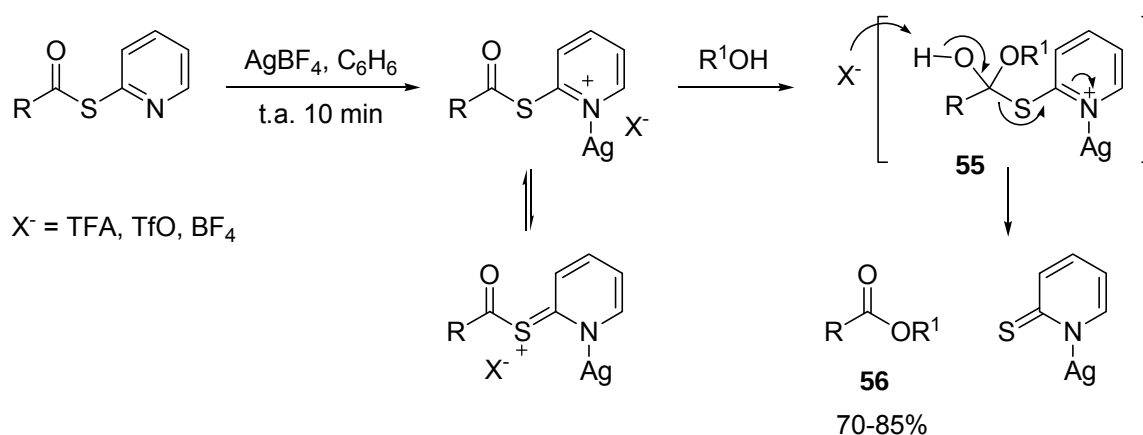


Esquema 35

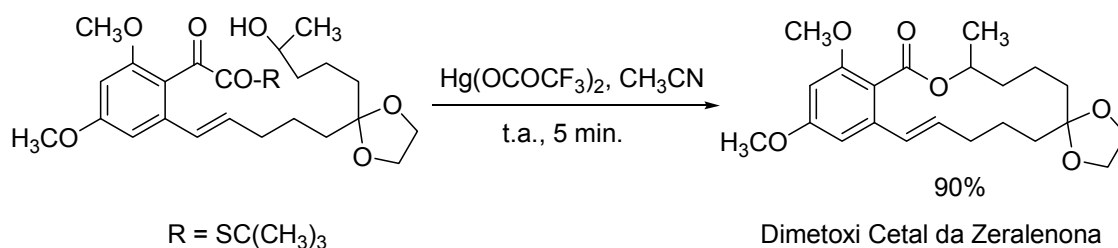
Os autores usaram diferentes tipos de sais de Hg^{II}, Cu^I, Cu^{II} e Ag^I, altamente solúveis em meio orgânico, com BF₄⁻, TfO⁻ e MsO⁻ como contra-íons. Este procedimento é compatível com substratos que apresentam alto grau de

funcionalidade, às vezes precisando de um tampão no meio. É interessante notar que, quanto mais ácido for o tiol precursor do S-éster, menos tiofílico (do ponto de vista do princípio de Pearson)³⁶ pode ser o cátion metálico necessário para a reação. Em muitos casos, Cu^{I} , Cu^{II} e Ag^{I} apresentaram-se superiores ao Hg^{II} . Também existem diferenças no contra-íon. Assim, a reatividade do AgTFA e AgBF_4 é responsável pela diminuição dos rendimentos de ~100% para menos de 5% sob condições reacionais idênticas. A reação apresenta-se pouco dependente dos substituintes, seja no tiol ou no álcool.⁴⁰ Desta maneira, podemos observar o efeito coordenador-ativador do Hg^{II} . Ele coordena os reagentes em torno do centro reativo, ativando o grupo acila, tornando-o mais susceptível à adição e o grupo SR' em um bom grupo abandonador, através de interações do tipo mole-mole (princípio HSAB de Pearson).³⁶ Além disso, o mecanismo proposto descarta a participação de cetonas como intermediárias, uma vez que substratos deuterados na posição α à carbonila não apresentaram perda de deutério.

A ativação mediada por sais de prata, descrita por Gerlach, diferencia-se da desenvolvida por Masamune pelo fato de empregar os tioésteres derivados da 2-piridina. Gerlach sugeriu que o mecanismo de reação também ocorre através de um complexo **55**, semelhante ao descrito por Masamune. Neste caso, a complexação se dá com o átomo de nitrogênio, tornando a 2-tiopiridina um grupo abandonador mais eficiente. Assim, os o-ésteres **56** são obtidos com bons rendimentos e com tempos reacionais curtos, como pode ser visto no Esquema 36.⁴¹

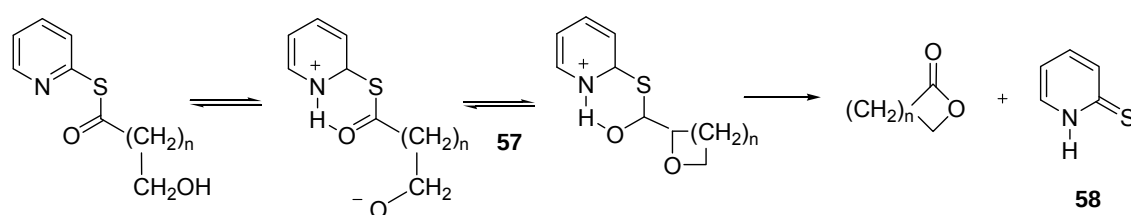


As reações de macrolactonização ocorrem em alta diluição, nas condições descritas por Masamune.¹⁶ Qualquer fonte de HO⁻ no meio reacional se liga ao grupo acila do tioéster. Estas metodologias foram empregadas com êxito na síntese total de vários produtos naturais macrolídeos e antibióticos, como representado no Esquema 37.^{16,40,37,42}



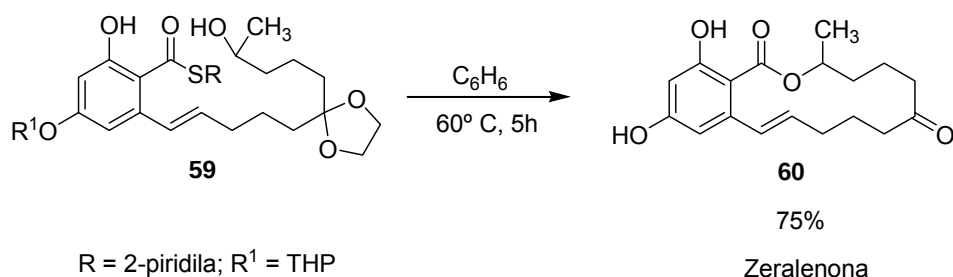
Esquema 37

Antes do desenvolvimento do método de ativação por metais tiofílicos, a maneira usual era conhecida como “dupla ativação”, empregando aquecimento prolongado dos tioésteres em solventes inertes e com alto ponto de ebulição (tolueno ou xileno).⁴³ A única exigência para ocorrer a lactonização era o uso de tioésteres derivados de 2-piridina, uma vez que outros derivados não sofriam tal transformação. A base da seletividade funcional destes ésteres derivados da 2-piridina é explicada através da formação de um complexo quelato **57**, o que favorece a lactonização, gerando o alcóxido correspondente, ativando a carbonila do éster e ainda tornando o grupamento 2-tiopiridina **58** em um bom grupo abandonador, como mostrado no Esquema 38.



Esquema 38

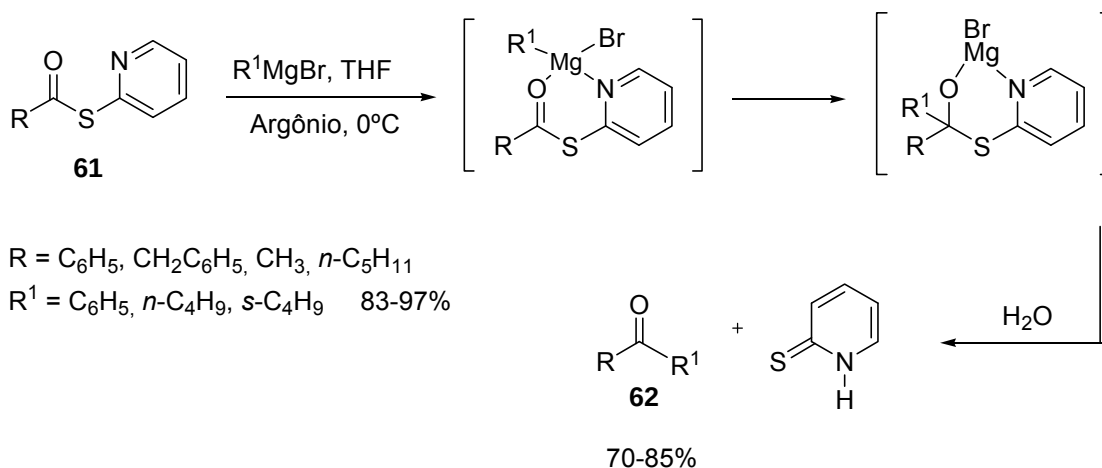
Desta maneira, também foi realizada a lactonização do tioéster precursor **59** da zeralenona, obtendo-se o produto **60** com um rendimento de 75%, depois de 5h sob refluxo de benzeno, como indicado no Esquema 39.⁴⁴



Esquema 39

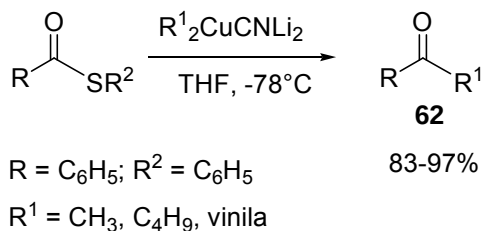
2.3. Formação de novas ligações carbono-carbono

Os tioésteres podem ser convertidos nas respectivas cetonas, através do uso de reagentes de Grignard combinados com ésteres derivados da 2-piridina **61**. Estes compostos reagem através de complexação do magnésio com o oxigênio do grupo acila e com o átomo de nitrogênio, possibilitando a transferência de um único grupamento para obter a cetona **62** (Esquema 40).^{14c}



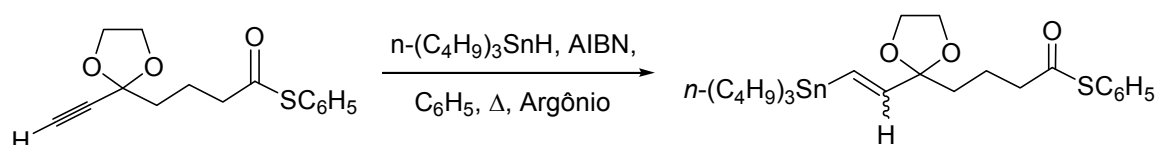
Esquema 40

Bonini e col. descreveram uma interessante combinação de diferentes organocupratos com tioésteres. Por exemplo, a reação entre heterocupratos de ordem superior com os ésteres leva à formação de cetonas **62** com bons rendimentos (Esquema 41).⁴⁵



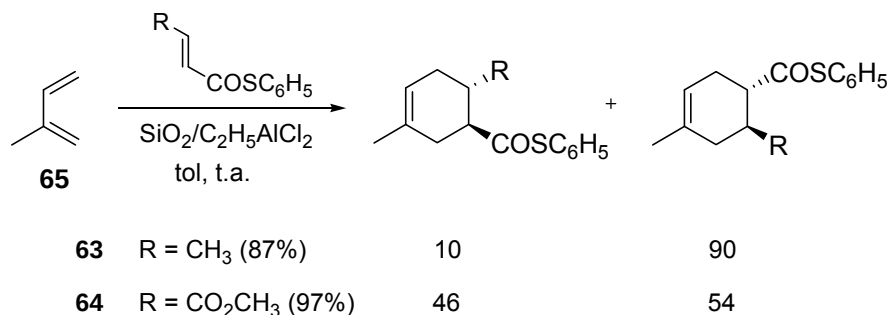
Esquema 41

As reações radicalares envolvendo tioésteres foram pouco exploradas, pois estes compostos não reagem sob as condições reacionais descritas no Esquema 42. Isto é devido à ligação Csp^2-S ser forte, então, quando os tioésteres são submetidos às condições de iniciação radicalar, reagem fornecendo o produto de hidroestanolização da tripla ligação.⁴⁶



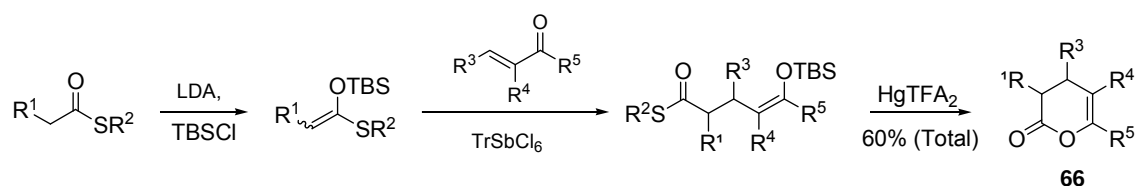
Esquema 42

Os tioésteres α,β -insaturados derivados dos ácidos crotônico **63** e fumárico **64**, atuam como dienófilos em reações de Diels-Alder, provando que sob as mesmas condições, são mais reativos que os ésteres oxigenados. Foi empregada uma variedade de dienos, como o 2-metilbutadieno **65**. Os produtos derivados do ácido crotônico apresentaram uma maior seletividade, formando quase que exclusivamente o isômero *para*, enquanto que os derivados do ácido fumárico foram menos seletivos⁴⁷ (Esquema 43).



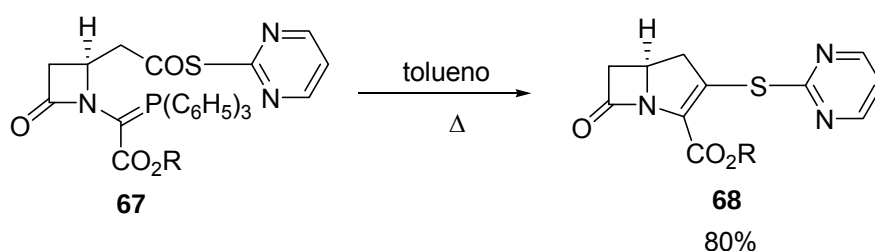
Esquema 43

Variações da reação de adição de Michael, catalisada por hexafluoroantimonato de tritila, seguida de lactonização nas condições de Masamune, levam às 3,4-diidro- α -pironas polissubstituídas **66** (Esquema 44).⁴⁸



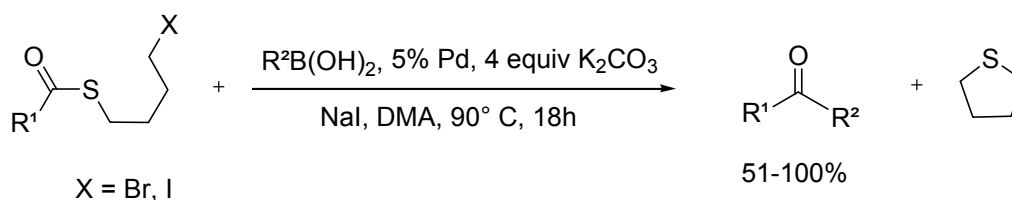
Esquema 44

Outra aplicação interessante que os tioésteres podem ter é nas reações de Wittig. Comparativamente, os *o*-ésteres não sofrem tal reação, fornecendo, por outro lado, o produto de transilidação resultante da menor nucleofilicidade do ânion alcóxido, quando comparado com o tiolato.⁴⁹ Desta maneira, quando são usados os tioésteres, é obtido o sulfeto vinílico junto com o óxido de trifenilfosfônio.⁵⁰ Uma aplicação importante é a síntese de núcleos peniciclínicos β -lactâmicos análogos do ácido olivânico, com substituintes de enxofre no C-3. Depois de se obter a ilida de fósforo **67** nas condições apropriadas, a mesma é ciclizada em condições de reação brandas, levando ao núcleo β -lactâmico **68**, com bons rendimentos (Esquema 45).^{19b}



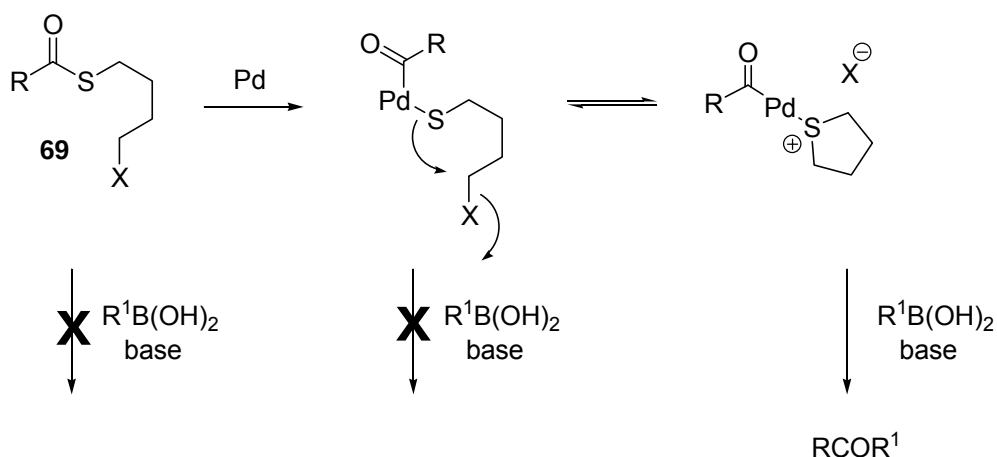
Esquema 45

Srogl e col. desenvolveram um sistema catalítico de paládio, juntamente com tioésteres e ácidos borônicos que levam à formação de ligações carbono-carbono na presença de um agente alquilante (Esquema 46).⁵¹

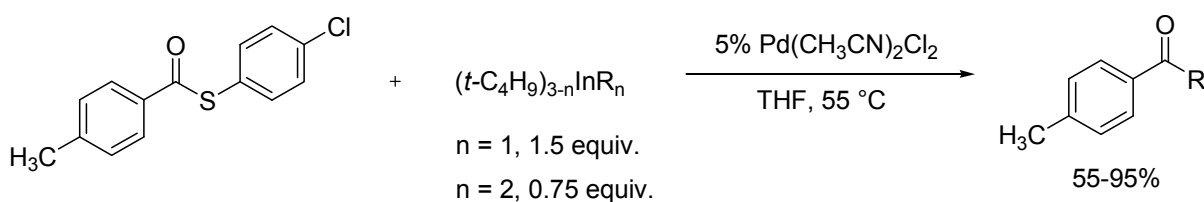


Esquema 46

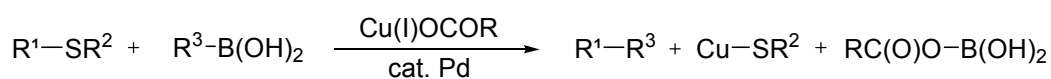
A ativação alquilativa do intermediário tiolato de paládio catalisa as reações dos tioésteres (reação Miyaura-Suzuki)⁵² com ácidos borônicos dando cetonas. Os tioésteres do tipo 4-halo-*n*-butílicos **69** foram mais eficazes para esse tipo de reação (Esquema 47).⁵¹



Em 2005, Liebeskind e col. descreveram a síntese de cetonas envolvendo acoplamento cruzado de tioésteres e reagentes organoíndios, catalisados por paládio, como mostra o Esquema 48.⁵³



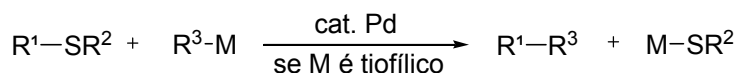
Essa reação apresenta como característica diferencial em relação aos outros trabalhos publicados de acoplamento cruzado de tioésteres com reagentes de boro e estanho, que não foi necessário adicionar um agente tiofílico a reação. Isto geralmente é necessário para acelerar o ligante tiolato de paládio em direção a transmetilação, e ao mesmo tempo, oferecer uma quantidade estequiométrica de carboxilato borofílico para $-B(OH)_2$ (Esquema 49).⁵³



Esquema 49

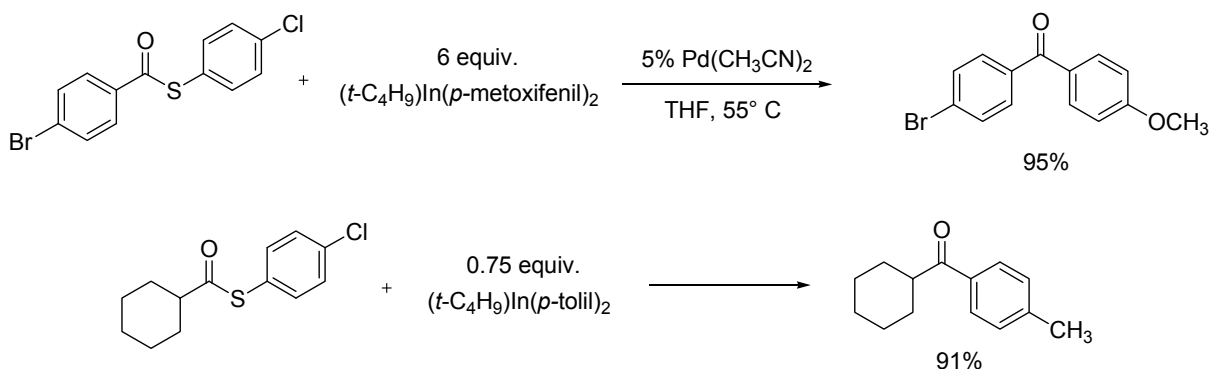
Assim o acoplamento cruzado de tioorgânicos catalisado por paládio segue diretamente com suficientes organometálicos tiofílicos sem a

necessidade de adicionar um ativador estequiométrico carboxilato de Cu (I) (Esquema 50).⁵³



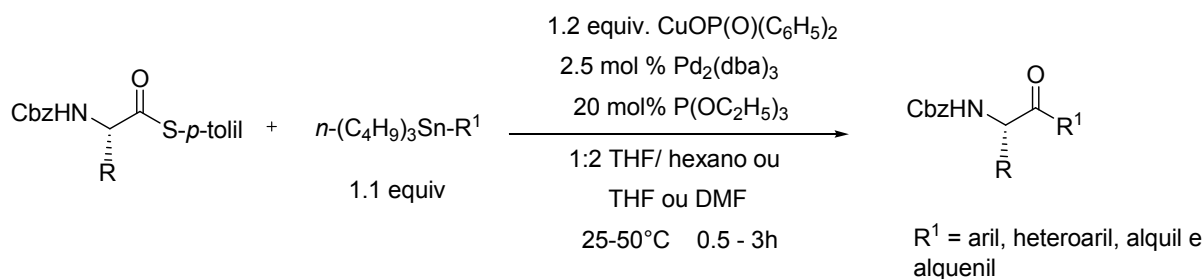
Esquema 50

Uma mistura de reagentes organoíndio foi preparada *in situ* por tratamento de InCl_3 com (3 - n) equiv. de $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{MgCl}$ seguido de n equivalentes de um reagente de Grignard alquil secundário ($n= 1$ e 2). O resultado da mistura de reagentes de organoíndio $t\text{-(C}_4\text{H}_9)_3\text{-InR}_n$ foram expostos a *S*-4-clorofenil-4-metilbenzotioato na presença de 5% $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ em THF, e produziu o correspondente aril sec-alkil cetonas em bons rendimentos. Fizeram ainda duas observações, sobre o seletivo acoplamento do reagente índio com tioéster na presença de um brometo de arila reativo, e do uso de tioésteres alifáticos nessas reações (Esquema 51).⁵³



Esquema 51

Recentemente, Liebeskind descreveu os estudos complementares da síntese de cetonas *N*-protegidas utilizando ácidos borônicos e tioésteres mediada por Cu (I) difenilfosinato (CuDPP). As reações foram catalisadas por paládio e levaram a formação de α -aminocetonas *N*-protegidas sob condições reacionais brandas e em pH neutro (Esquema 52).⁵⁴



Esquema 52

3. Química Limpa

O objetivo do nosso trabalho está diretamente relacionado com a Química Limpa, pois envolve não só a obtenção de tioésteres a partir do ácido ricinoléico, mas também busca contemplar alguns dos princípios da Química Limpa. Isto é uma nova filosofia que tem atraído cada vez mais a atenção de químicos e engenheiros químicos nos setores acadêmico e industrial é a chamada química verde, ou química limpa.^{13h} Esta nova tendência pode ser definida como o desenvolvimento e a utilização de novas tecnologias que visam à redução dos danos causados ao homem e ao meio ambiente e baseia-se em doze princípios, citados a seguir:

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 tioésteres a partir de fonte renovável e contemplando alguns dos princípios da química verde.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

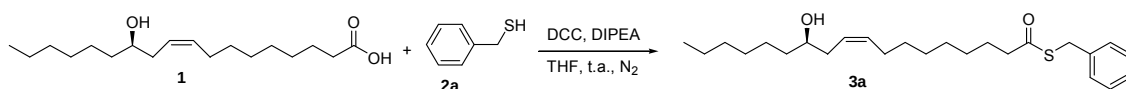
2. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese de tioésteres, a partir do ácido ricinoléico utilizando DCC como catalisador, em meio livre de solvente a temperatura ambiente e sob atmosfera inerte (N_2). Além disto, serão apresentados os resultados da obtenção de tioésteres diretamente a partir do óleo de mamona e a aplicação destes produtos na síntese do (*R,Z*)-12-hidroxiocetadec-9-enal.

2.1. Síntese de Tioésteres

Para a realização deste trabalho, as primeiras reações foram realizadas com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para a obtenção dos tioésteres. Inicialmente, foi escolhido o ácido ricinoléico **1** e o benziltiol **2a** como materiais de partida para determinar a melhor temperatura e avaliar a necessidade de utilização de base, solvente e de atmosfera inerte (N_2).

Desta forma, nossos estudos iniciais foram baseados em resultados descritos na literatura, onde sempre se utiliza uma base e as reações são realizadas na presença de um solvente orgânico. Assim, ao agitar uma mistura de **1** (1 mmol; 0,298 g) e benziltiol **2a** (1,2 mmol; 0,148 g) em THF utilizando DIPEA (1 mmol) e DCC (1 mmol) sob atmosfera de N_2 , foi obtido o correspondente tioéster em 68% após 6 horas a temperatura ambiente (Esquema 53).

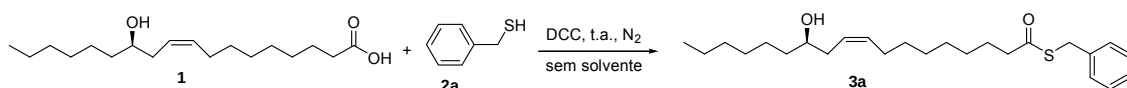


Esquema 53

A partir deste resultado inicial, foram estudadas outras bases como KF/Al_2O_3 (50%), trietilamina (TEA), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), entretanto os rendimentos do produto nunca foram superiores a 70%. A variação de solventes como benzeno e diclorometano também não forneceu resultados superiores ao inicial e o

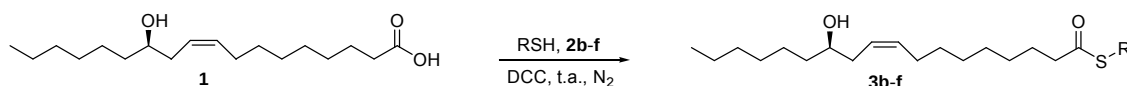
produto foi sempre obtido em rendimentos de 60 a 70%. A mesma reação utilizando THF, DIPEA e DCC foi realizada sob aquecimento brando (60 °C), entretanto o rendimento na obtenção do produto também não aumentou. O mesmo resultado foi obtido quando a reação foi mantida sob agitação por tempos superiores a 6 horas.

Baseado nos objetivos do nosso grupo de pesquisa, nós decidimos estudar esta reação em meio livre de solvente. Desta forma, foram realizadas varias reações colocando-se em um balão de 25 mL com duas bocas, o ácido ricinoléico **1** (1 mmol; 0,298 g), o DCC (1 mmol; 0,206 g) e em seguida o benziltiol **2a** (1,2 mmol; 0,148 g) na presença ou não de diferentes bases. Para nossa surpresa, a reação realizada sem a presença de base forneceu o produto em melhor rendimento (76%) e em apenas 3 horas de reação a temperatura ambiente (Esquema 54).



Esquema 54

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros tióis (**2b-f**), e em todos os casos estudados os produtos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 55, Tabela 1).

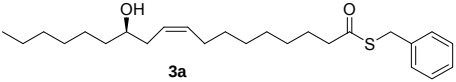
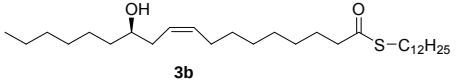
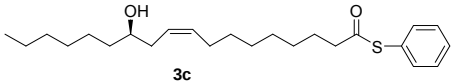
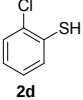
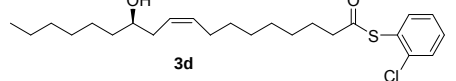
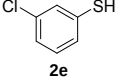
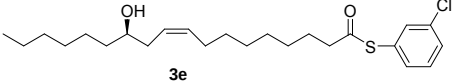
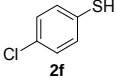
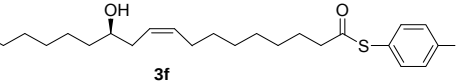


Esquema 55

Como podemos observar pela Tabela 1, o método é geral e pode ser empregado para tióis alifáticos e aromáticos. Assim na reação com o dodecanotiol foi obtido o produto com rendimento semelhante ao bezenotiol **2a** com mesmo tempo reacional (Tabela 1, Linha 2). A reação forneceu bons resultados também com tióis aromáticos substituídos. Assim, quando foram realizadas as reações com o *o*-clorotiofenol, o *m*-clorotiofenol e o *p*-clorotiofenol os produtos foram obtidos em rendimentos ligeiramente superiores depois de 4-5 horas de reação (Linhas 4 a 6). Todos os produtos foram obtidos

com a configuração original da dupla ligação derivada do ácido ricinoléico, confirmado por ressonância de hidrogênio (RMN ^1H).

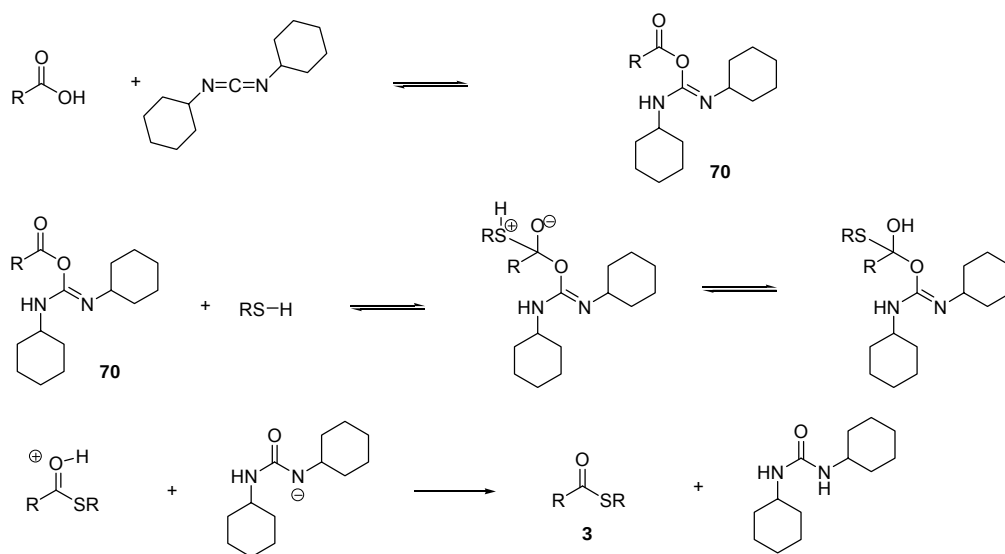
Tabela 1. Síntese de tioésteres **3a-f** a partir do ácido ricinoléico **1**.

Linha	Tiol 2	Produto 3	Tempo (h)	Rend. ^a (%)
1	 2a	 3a	3	76
2	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$ 2b	 3b	3	71
3	 2c	 3c	4	65
4	 2d	 3d	5	71
5	 2e	 3e	4	73
6	 2f	 3f	5	72

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

O procedimento experimental é bastante simples e consiste na mistura dos reagentes e em seguida mantido sob agitação vigorosa pelo tempo descrito na Tabela 1. As reações foram acompanhadas por TLC e os produtos foram purificados em coluna cromatográfica e identificados através de análises de RMN ^{13}C , RMN ^1H e massas.

A seguir nós descrevemos um provável mecanismo envolvido na síntese dos tioésteres (Esquema 56). Inicialmente, através da reação do ácido com o DCC, haveria a formação da espécie ativa **70**, que posteriormente sofreria ataque do tiol, levando à formação do respectivo tioéster **3**.



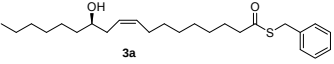
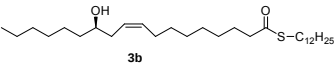
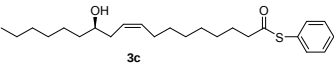
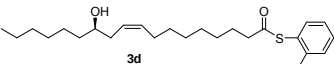
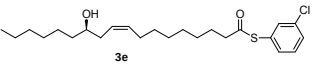
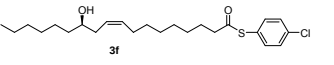
Esquema 56

2.2. Apresentação dos Dados Espectrais

2.2.1. Dados Espectrais de RMN 1H e ^{13}C

Todos os produtos obtidos tiveram sua estrutura confirmada por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN 1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C). Também foram utilizadas as técnicas de absorção no infravermelho (IV) e espectrometria de massas (EM). Os dados espectrais de RMN 1H e RMN ^{13}C são apresentados, respectivamente, na Tabela 2.

Tabela 2: Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados.

Linha	Produtos	RMN ^1H (CDCl_3), 200 e 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 50 e 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
1		δ : 7,24-7,26 (m, 5H); 5,54 (dt, J= 10,2 e 7,2 Hz, 1H); 5,36 (dt, J= 10,2 e 6,6 Hz, 1H); 4,11 (s, 2H); 3,58 (quint, J= 6,8 Hz, 1H); 2,55 (t, J= 7,4 Hz, 2H); 2,20 (t, J= 6,6 Hz, 2H); 1,28-2,12 (m, 22H); 1,78 (br s, 1H); 0,88 (t, J= 6,6 Hz, 3H).	δ : 198,8; 137,7; 134,4; 128,8; 128,5; 127,1; 125,9; 70,9; 43,8; 40,7; 36,7; 33,1; 32,5; 31,8; 29,3; 29,2; 29,0; 28,8; 25,6; 25,5; 22,5; 14,0.
2		δ : 5,55 (dt, J=10,8, 7,6 e 1,2 Hz, 1H); 5,40 (dt, J= 10,8, 6,4 e 1,2 Hz, 1H); 3,61 (quint, J= 6,8 Hz, 1H); 2,86 (t, J= 7,2 Hz, 2H); 2,53 (t, J= 7,6 Hz, 2H); 2,21 (t, J= 6,0 Hz, 2H); 1,25-2,01 (m, 43H); 0,89 (t, J= 7,2 Hz, 3H); 0,88 (t, J= 7,2 Hz, 3H).	δ : 199,7; 134,4; 125,9; 70,9; 44,1; 40,7; 36,7; 32,6; 31,9; 31,8; 29,7; 29,57; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 29,0; 28,9; 28,8; 28,7; 25,6; 22,7; 22,6; 14,1; 14,0.
3		δ : 7,37-7,41 (m, 5H); 5,54 (dt, J= 10,8, 6,8 e 1,0 Hz, 1H); 5,41 (dt, J=10,8, 6,4 e 1,0 Hz, 1H); 3,60 (quint, J= 6,8 Hz, 1H); 2,64 (t, J= 7,6 Hz, 2H); 2,20 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 2,02-2,07 (m, 2H); 1,66-1,74 (m, 2H); 1,28-1,47 (m, 19H); 0,88 (t, J= 6,8 Hz, 3H).	δ : 197,4; 134,3; 129,2; 129,0; 127,9; 125,9; 125,2; 70,9; 43,6; 40,6; 36,7; 35,3; 32,5; 31,8; 29,3; 29,2; 29,0; 28,8; 25,6; 25,5; 22,5; 14,0.
4		δ : 7,20-7,50 (m, 4H); 5,54 (dt, J= 10,2 e 7,0 Hz, 1H); 5,41 (dt, J= 10,2 e 6,8 Hz, 1H); 3,57-3,62 (m, 1H); 2,67 (t, J= 7,2 Hz, 2H); 2,21 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 2,01-2,06 (m, 2H); 1,14-1,76 (m, 21H); 0,88 (t, J= 6,8 Hz, 3H).	δ : 195,4; 138,6; 136,9; 133,0; 130,9; 130,1; 127,3; 127,1; 125,2; 71,3; 43,6; 36,7; 35,2; 32,5; 31,7; 29,4; 29,2; 29,0; 28,9; 28,7; 25,6; 25,4; 22,5; 14,0.
5		δ : 7,26-7,44 (m, 4H); 5,53 (dt, J= 10,2 e 7,0 Hz, 1H); 5,37 (dt, J= 10,2 e 6,8 Hz, 1H); 3,58-3,62 (m, 1H); 2,65 (t, J= 7,2 Hz, 2H); 2,21 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 2,01-2,04 (m, 2H); 1,28-1,74 (m, 21H); 0,85 (t, J= 6,8 Hz, 3H).	δ : 196,5; 134,6; 134,4; 134,0; 132,5; 130,0; 129,4; 125,9; 70,9; 43,7; 40,6; 36,7; 32,5; 31,8; 29,3; 29,0; 28,8; 25,6; 25,4; 22,5; 14,0.
6		δ : 7,38 (dt, J= 8,8 e 2,0 Hz, 2H); 7,34 (dt, J= 8,8 e 2,0 Hz, 2H); 5,54 (dt, J= 10,2 e 6,8 Hz, 1H); 5,43 (dt, J= 10,2 e 6,8 Hz, 1H); 3,58-3,63 (m, 1H); 2,66 (t, J=7,2 Hz, 2H); 2,22 (t, J= 6,4 Hz, 2H); 2,01-2,08 (m, 2H); 1,28-1,74 (m, 21H); 0,90 (t, J= 6,8 Hz, 3H).	δ : 196,9; 135,6; 134,4; 129,4; 126,4; 126,0; 125,3; 70,9; 43,7; 40,7; 36,8; 36,7; 35,3; 32,6; 31,8; 29,3; 29,0; 28,9; 28,8; 25,5; 22,6; 14,1.

Elegemos o composto **3c** como exemplo para discussão do espectro de RMN ^1H (Figuras 3-5). Na Figura 3 encontramos o espectro de RMN ^1H para o composto **3c** e podemos observar na região entre 7,37 e 7,41 ppm um multipletto referente aos cinco hidrogênios ligados ao anel aromático. Os hidrogênios vinílicos foram identificados por um duplo triplete de tripletos na região de 5,54 ppm com $J = 10,8, 6,8$ e $1,0$ Hz. Em 5,41 ppm aparece o outro duplo triplete de tripletos com $J = 10,8, 6,4$ e $1,0$ Hz (Figura 4). Na Figura 5 podemos ver que em campo mais alto, com um deslocamento químico de 3,60 ppm, observou-se um quinteto com $J = 6,8$ Hz, referente ao hidrogênio ligado no carbono 12. Na região de 2,64 ppm observou-se um triplete com $J = 7,6$ Hz, referente a dois hidrogênios ligados ao carbono 2. Em 2,20 ppm observa-se outro triplete com $J = 6,4$ Hz, referente a dois hidrogênios ligados ao carbono 11 e na faixa de 2,02-2,07 ppm observa-se um multipletto referente a dois hidrogênios ligados ao carbono 8. Na faixa de 1,66-1,74 ppm observa-se um multipletto referente a dois hidrogênios ligados ao carbono 3. Por fim, na faixa de 1,28-1,47 ppm observa-se um multipletto referente a 19 hidrogênios e em 0,88 ppm observa-se um triplete com $J = 6,8$ Hz referente a três hidrogênios ligado ao carbono 18.

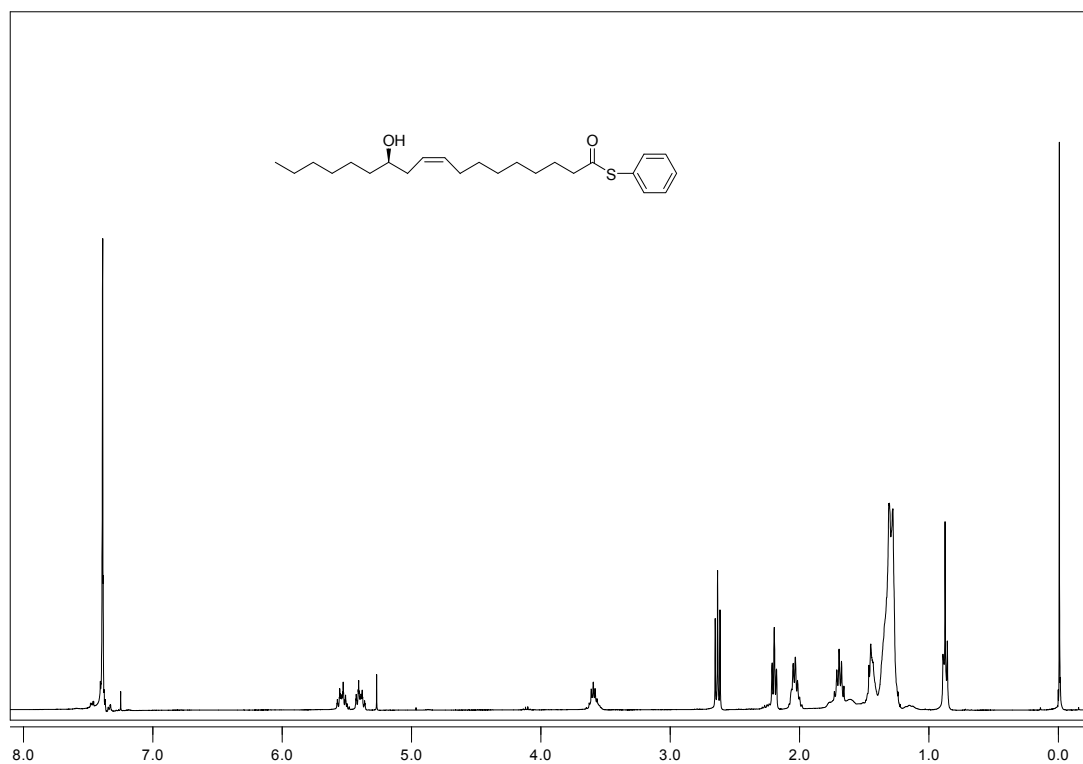


Figura 3: Espectro de RMN ¹H do composto **3c** em CDCl₃ a 200 MHz.

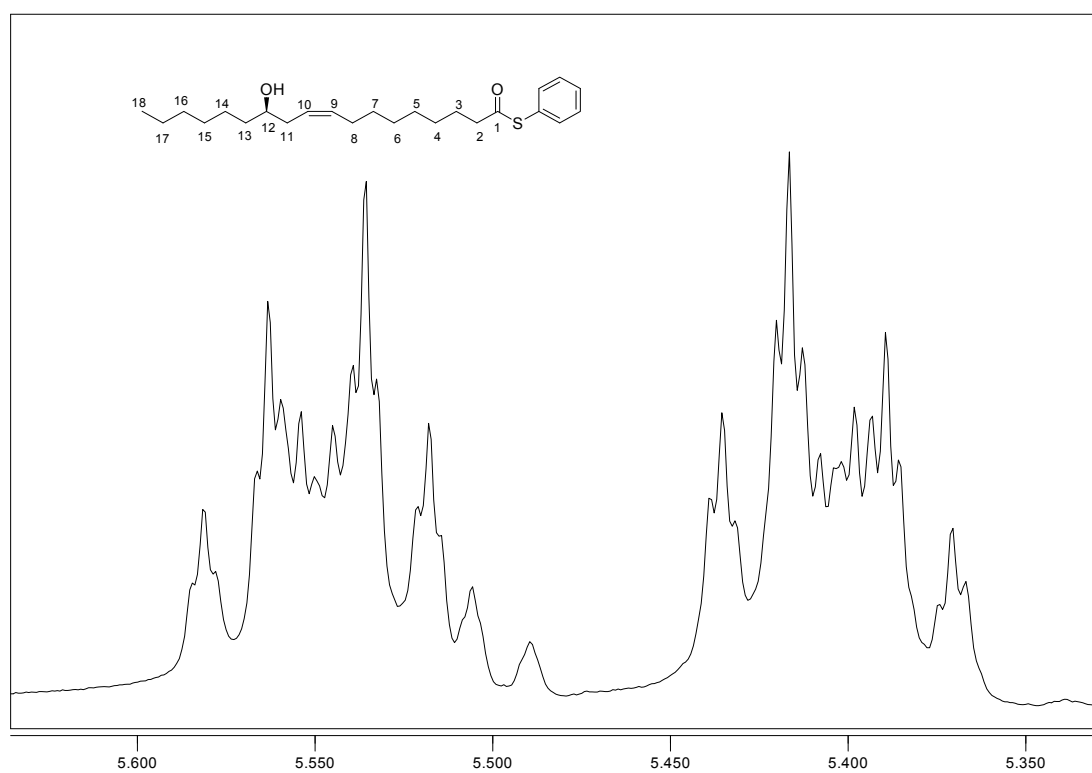


Figura 4: Ampliação do espectro do composto **3c** na região dos vinílicos.

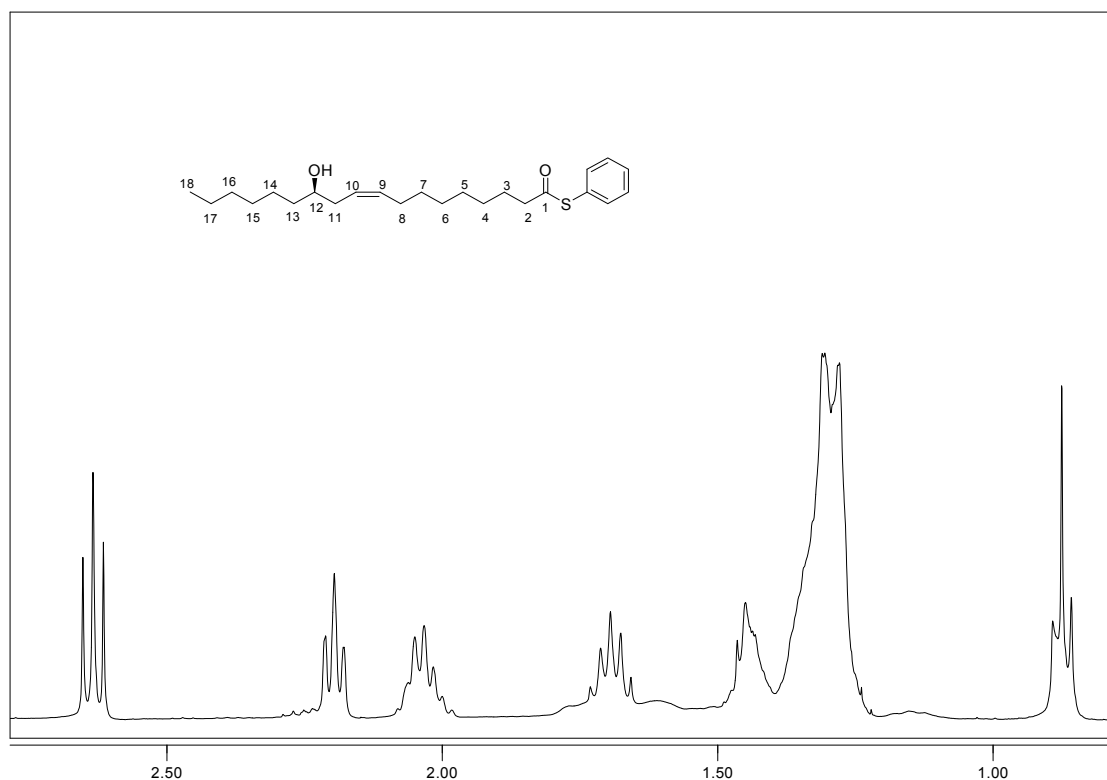


Figura 5: Ampliação do espectro do composto **3c** na região de campo alto.

Na Figuras 6 e 7 podemos ver o espectro de RMN ¹³C do composto **3c**. Na Figura 6 podemos ver que em 197,4 ppm aparece o sinal referente ao carbono carbonílico e na faixa de 125,2 a 134,4 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos aromáticos e vinílicos (6 sinais). Na Figura 7, os demais carbonos da estrutura foram observados na forma de 15 sinais, sendo que em 70,9 ppm aparece o sinal referente ao carbono 12.

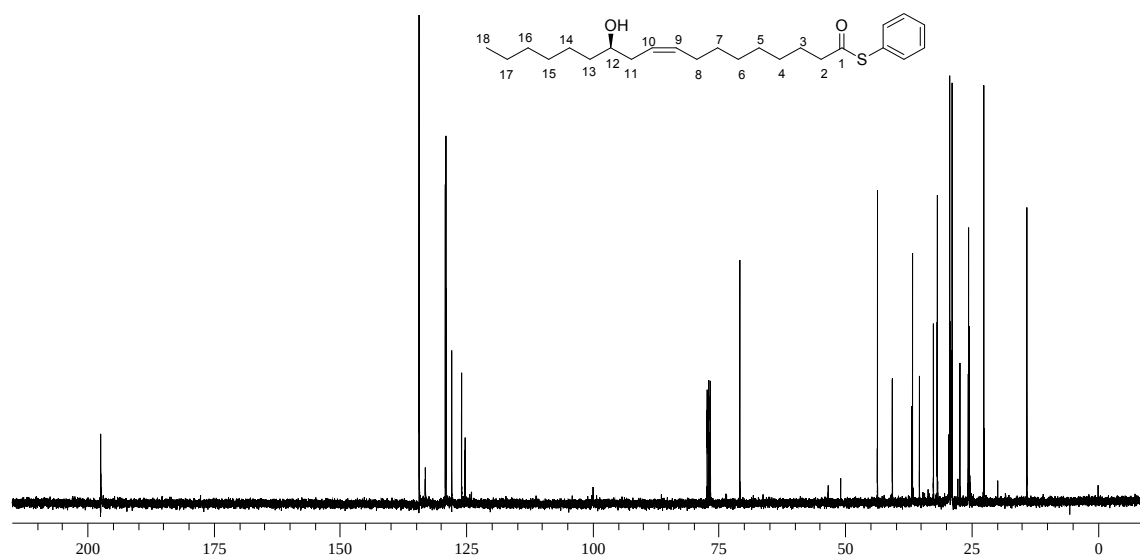


Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz.

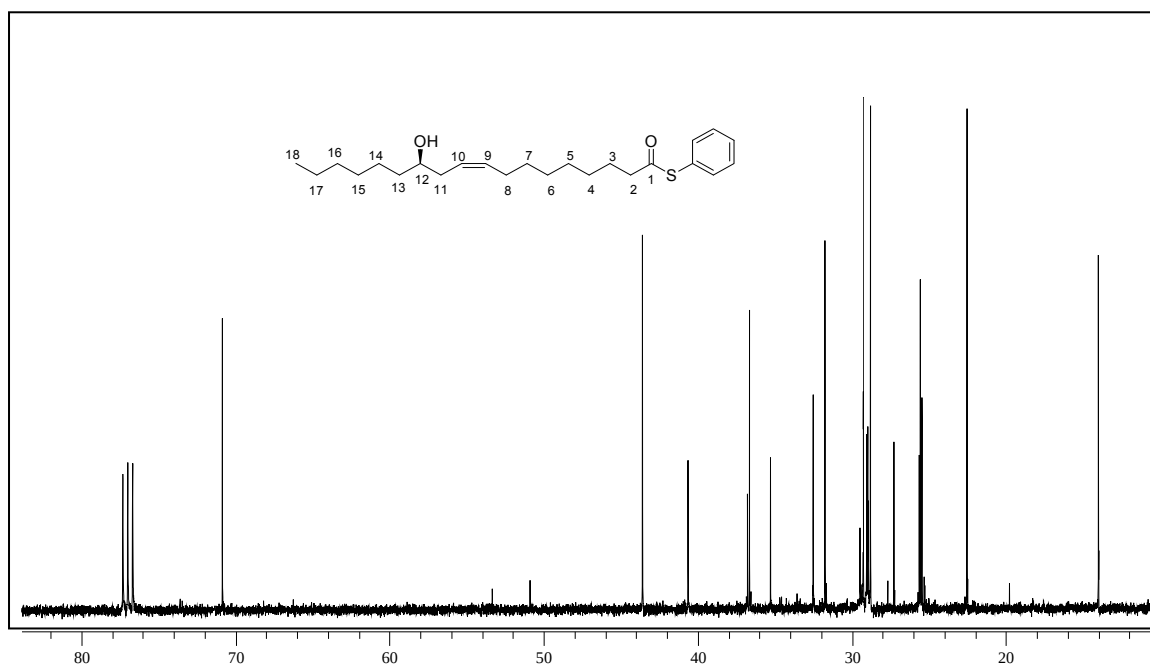


Figura 7: Ampliação de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz.

2.2.2. Dados Espectrais de Massas e Infravermelho

Os dados obtidos nas análises de absorção no infravermelho (IV) e espectrometria de massas (EM) foram importantes na confirmação estrutural dos compostos preparados por nós. As principais bandas de absorção no IV que caracterizam estes tioésteres são: a presença de uma banda larga entre 3396 a 3348 cm^{-1} característico da deformação axial do grupo OH, a presença de bandas entre 3061 e 2850 cm^{-1} relativas às deformações axiais simétricas e

assimétricas das ligações sp^2 C-H e sp^3 C-H, respectivamente. Sendo que a elevada intensidade destas últimas está relacionada ao grande número de grupos CH_2 (sp^3) na molécula. Por último a presença de uma forte absorção entre 1714 e 1685 cm^{-1} referente à deformação axial do grupo C=O.

Os tioésteres que contêm anel aromático ainda apresentam bandas da deformação axial da ligação C=C do anel aromático próximo a 1585 e 1475 cm^{-1} , além das bandas de deformação angular fora do plano da ligação C-H do anel entre 850 e 690 cm^{-1} .

No espectro de IV do composto S-4-clorofenil-12-hidroxiocetadec-9-enioato (Figura 8), como já era previsto, observou-se uma banda forte em 3387 cm^{-1} , referente a deformação axial do grupo O-H e em 1697 cm^{-1} aparece a absorção forte devido a deformação axial do grupo C=O. Em 817 cm^{-1} aparece a banda referente à deformação angular fora do plano da ligação C-H, característico do anel *p*-substituído. Os demais compostos derivados de tióis aromáticos, **3a,c-e**, apresentaram resultados semelhantes aos do composto **3f**. O composto **3b**, derivado de um tiol alifático, apresentou as bandas de absorção semelhantes as dos outros compostos, com exceção da região referente à deformação axial da ligação C=C do anel aromático entre 1585 e 1475 cm^{-1} e deformação angular fora do plano da ligação C-H de anel aromático entre 850 e 690 cm^{-1} que estão ausentes (Figura 9).

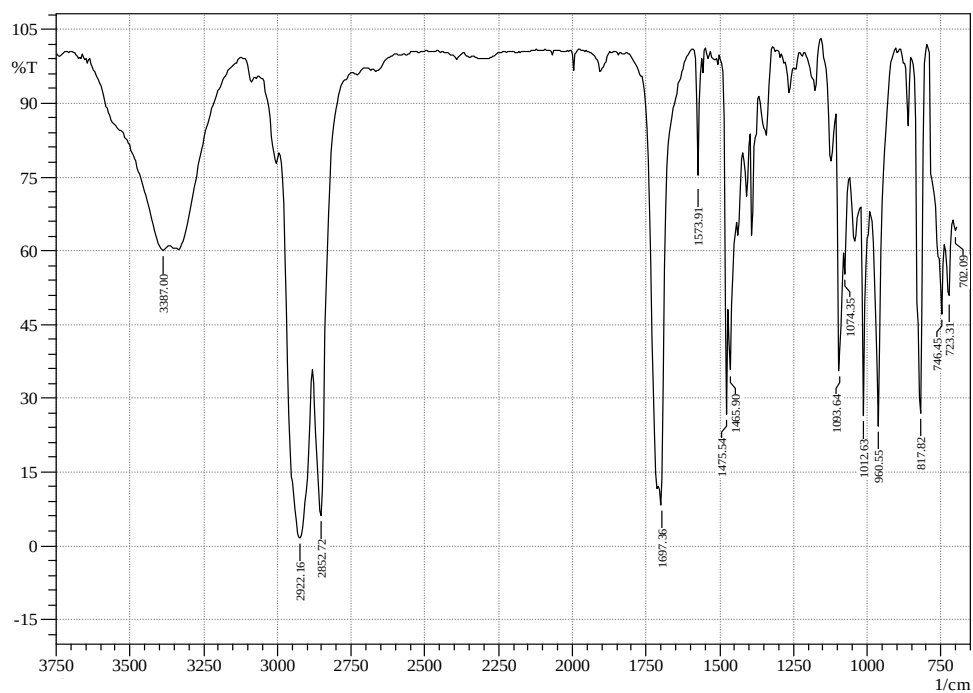


Figura 8: Espectro de Infravermelho do composto **3f**.

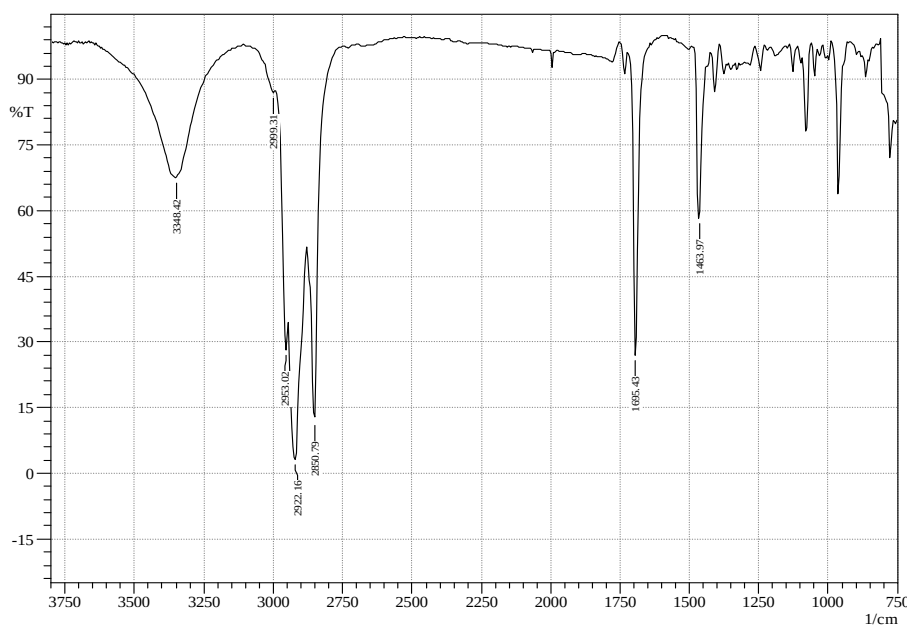
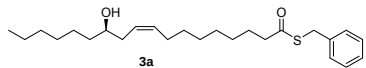
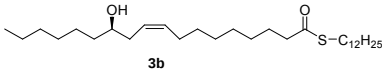
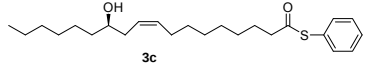
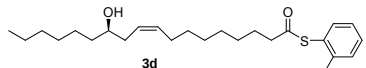
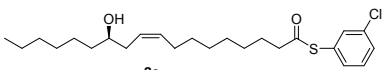
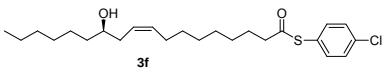


Figura 9: Espectro de Infravermelho do composto **3b**.

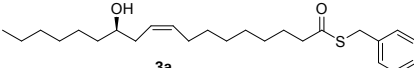
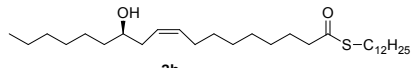
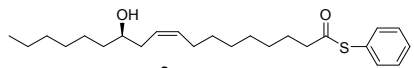
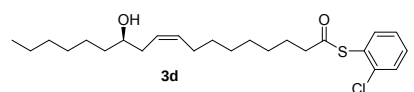
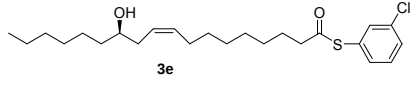
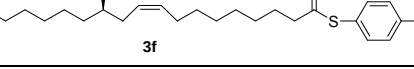
Na Tabela 3 encontram-se os dados referentes aos espectros no Infravermelho (IV) e massas.

Tabela 3: Dados espectrais de IV e EM dos produtos sintetizados.

Tioéster (3a-3f)	IV (cm ⁻¹)	E.M. (m/z)
	3358,07; 2920,23; 2850,79; 1685,79; 1494,83; 1463,97; 1454,33.	403,30 (M ⁺ , 14,59); 313,25 (5,84); 295,25 (15,18); 91,10 (100,00).
	3348,42; 2922,16; 2850,79; 1695,43; 1463,97.	483 (M ⁺); 340; 97; 83; 60; 57; 43.
	3396,64; 2926,01; 2854,65; 1710,86; 1463,97; 1440,83.	280,25 (30,78); 263,20 (49,33); 137,20 (24,00); 110,10 (84,10).
	3408,22; 2926,01; 2852,72; 1714,72; 1452,40; 1433,11.	279,25 (44,26); 263,25 (46,08); 144,00 (79,83); 137,20 (25,78); 109,10 (100,00).
	3394,72; 2926,01; 2852,72; 1712,79; 1463,97; 1406,11.	286,00 (85,77); 224,00 (24,77); 218,00 (49,87); 143,05 (71,38); 139,10 (2,59); 108,10 (100).
	3334,92; 2922,16; 2852,72; 1710,86; 1465,9.	A

Além das análises de RMN, foram realizadas análises de espectrometria de massa de alta resolução que estão descritas na Tabela 4. Nos dados de espectrometria de massas de alta resolução estão mostrados os valores de massas calculados para os compostos e os valores encontrados pelas análises. Observa-se que os resultados estão de acordo com as estruturas propostas para os tioésteres.

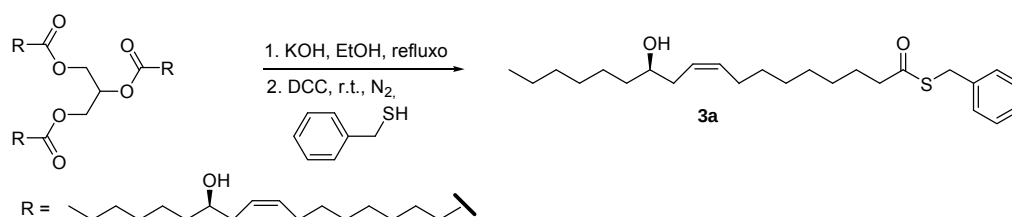
Tabela 4: Dados de espectrometria de Massas de Alta dos Tioésteres.

Composto	Espectrometria de Massas [M + Na] ⁺	
	Fórmula Molecular	Calculado Encontrado
 3a	C ₂₅ H ₄₀ O ₂ S	427,2647 427,2646
 3b	C ₃₀ H ₅₈ O ₂ S	505,4055 505,4043
 3c	C ₂₄ H ₃₈ O ₂ S	413,2490 413,2505
 3d	C ₂₄ H ₃₇ ClO ₂ S	447,2100 447,2105
 3e	C ₂₄ H ₃₇ ClO ₂ S	447,2100 447,2104
 3f	C ₂₄ H ₃₇ ClO ₂ S	447,2100 447,2090

2.3. Síntese de Tioésteres a partir do Óleo de Mamona

Além dos resultados descritos anteriormente, realizamos experimentos visando a obtenção de tioésteres diretamente a partir do óleo de mamona (*communis de Ricinus*), que apresenta como componente principal o ácido ricinoléico (85-90%). Inicialmente, foi realizada a hidrólise básica do óleo seguindo o procedimento descrito na literatura¹³ e posteriormente a reação com o C₆H₄CH₂SH **2a**, seguindo a metodologia estudada por nós.

Desta forma, foi realizada a reação de hidrólise do óleo de mamona (1.02 g; ~3.0 mmol de ácido ricinoléico) utilizando KOH em etanol sob refluxo por 15 minutos. Em seguida foi resfriado o sistema a temperatura ambiente e adicionado o DCC (3.0 mmol) e o benzenotiol **2a** (3.0 mmol) e agitado na mesma temperatura durante 3 horas. O produto foi obtido após purificação por coluna cromatográfica com rendimento de 65% (Esquema 57).

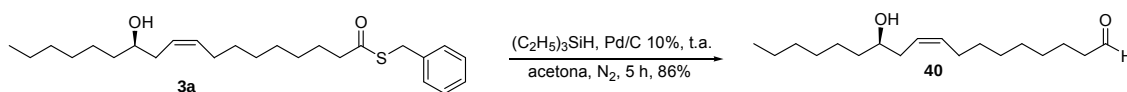


Esquema 57

2.4. Redução dos Tioésteres

Como foi visto no primeiro capítulo deste trabalho, os tioésteres podem ser utilizados como materiais de partida em várias transformações químicas. Entre estas, eles podem ser transformados em aldeídos, os quais podem ser utilizados como matérias-primas na síntese de vários outros produtos de interesse comercial. Desta forma, nós decidimos estudar a reatividade dos compostos obtidos para a obtenção do aldeído derivado do ácido ricinoléico, baseado em metodologias descritas na literatura para outros tioésteres.

Assim, quando uma solução do tioéster **3a** em acetona (10 mL) reagiu com $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH}$ (3 equiv) em presença de Pd/carbono 10% (5 mol%), foi obtido o (*R,Z*)-12-hidroxiocetadec-9-enal **4** em 86% de rendimento, após 5 horas a temperatura ambiente (Esquema 58). Semelhante a literatura para outros tioésteres, os nossos compostos derivados de tióis aromáticos, também não foram reduzidos nestas condições reacionais, mesmo após várias horas de reação.



Esquema 58

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 tioésteres contemplando alguns dos princípios da Química Verde. A diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs), através da reação em meio livre de solvente e o uso de matéria prima de fonte renovável são as principais vantagens quando comparado aos métodos previamente descritos na literatura. A metodologia apresentou resultados positivos para tióis alifáticos e aromáticos.

Outro ponto positivo foi a possibilidade de obtenção de tioésteres diretamente a partir do óleo de mamona, sem a prévia síntese e isolamento do ácido ricinoléico. Além disto, foi possível realizar a síntese do (*R,Z*)-12-hidroxiocetadec-9-enal através da redução do tioéster 3a.

Por fim, podemos destacar que estes novos compostos obtidos em nosso trabalho estão sendo estudados para avaliar a possível atividade antimicrobiana no Instituto de Biologia da UFPel.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), 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).

3.1.2. Espectrometria de Massas

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

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

3.1.3. 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.

3.1.4. 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.

3.1.5. 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.

3.1.6. Procedimento Geral para a Preparação do Suporte Sólido KF/Al₂O₃ (50%)

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

3.1.7. Procedimento para Extração do Óleo de Mamona

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) do IQG/UFPEL. O óleo de mamona foi extraído triturando-se 500 g de semente de mamona juntamente com hexano, e em seguida a mistura, torta,

óleo e hexano foram separados por filtração a vácuo, obtendo-se o óleo diluído em hexano. Após concentrou-se o óleo de mamona por evaporação sob vácuo.

3.1.8. Obtenção do Ácido Ricinoléico

Colocou-se 200 g de óleo de mamona em um balão de 1 L e dissolveu-se em 400 mL de etanol contendo 40 g de KOH, refluxou-se por 15 min e secou-se sob vácuo. O resíduo sólido (sal de potássio) foi lavado duas vezes com éter etílico e filtrado, o sólido remanescente foi dissolvido em 1 L de água gelada acidificada com HCl, obtendo-se o ácido ricinoléico na forma de um óleo. O óleo foi extraído com hexano, tratado com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado. Foi obtido 150 g (75% de rendimento em peso) de ácido ricinoléico, na forma de um óleo amarelo.

3.1.9. Método Utilizado para Obtenção de Tioésteres a partir do Ácido Ricinoléico

Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 , foi adicionado o ácido ricinoléico (1 mmol; 0,298 g), obtido conforme descrito anteriormente e o catalisador DCC (1 mmol; 0,206 g). Logo em seguida, foi adicionado o tiol (1,2 mmol) e mantido sob agitação à temperatura ambiente. Depois de transcorrido o tempo, variando de 3 a 5 horas de reação, o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

3.1.10. Método Utilizado para Obtenção de Tioésteres a partir do Óleo de mamona

Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 , foi adicionado o óleo de mamona (1,02 g; ~3,0 mmol de ácido ricinoléico) e o KOH em etanol (conforme relação descrita acima) e mantido sob refluxo por 15 minutos. Após foi resfriado a temperatura ambiente e adicionado o catalisador DCC (1 mmol; 0,206 g) e o tiol (1,2 mmol) e mantido sob agitação à temperatura ambiente. Depois de transcorrido o tempo de 3 horas de reação, o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

3.1.11. Método Utilizado para síntese do (*R,Z*)-12-hidroxiocetadec-9-enal 4

Em um balão de duas bocas munido de agitação magnética foi adicionado o tioéster **3a** (1 mmol), acetona (10 mL), (C₂H₅)₃SiH (3 equivalentes) e Pd/carbono 10% (5 mol%). A reação foi mantida ob agitação a temperatura ambiente acompanhando por CCD até total consumo do éster e após 5 horas o meio reacional foi diluído com acetato de etila e filtrado sob Celite. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente obtendo-se o produto em 86% rendimento.

Referências Bibliográficas

1. (a) Otera, J. *Esterification*. Weinheim: Wiley, 2003, 303; (b) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.
2. Ogunniny, D.S. *Bioresource Technology* **2006**, *97*, 1086.
3. (a) Alguns exemplos de processos ou produtos patenteados: 1. Srinivasan, I. *et al.* US Patent 6,437,032, 2002; 2. Franson, R. C.; Ottenbrite, R. M. US Patent 5659049; 3. Patrick, C. CA Patent CA2145995; (b) Conceição, M. M.; Candeia, R. A.; Dantas, H. J.; Soledade, L. E. B.; Fernandes, V. J.; Souza, A. G. *Energy Fuels* **2005**, *19*, 2185; (c) Paddon-Jones, G. C.; McErlean, C. S. P.; Hayes, P.; Moore, C. J.; König, W. A.; Kitching, W. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 7487; (d) Matsuyama, H.; Nakamura, T.; Kamigata, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5218; (e) Baynes, R. E.; Riviere, J. E. *Toxicol. Lett.* **2004**, *147*, 15.
4. (a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130; (b) Shiina, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1587; (c) Denmark, S. E.; Edwards, M. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7293; (d) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4304; (e) Rousseau, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2777; (f) Dräger, G.; Kirschning, A.; Thiericke, R.; Zerlin, M. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 365.
5. (a) Ogawa, J.; Kishino, S.; Ando, A.; Sugimoto, S.; Mihara, K.; Shimizu, S. *J. Biosci. Bioeng.* **2005**, *100*, 355; (b) Ando, A.; Ogawa, J.; Kishino, S.; Shimizu, S. *Enzyme Microb. Technol.* **2004**, *35*, 40.
6. (a) Krasko, M. Y.; Golenser, J.; Nyska, A.; Nyska, M.; Brin, Y. S.; Domb, A. J. *J. Control. Release* **2007**, *117*, 90; (b) Palanisamy, A.; Rao, B. S. *Prog. Org. Coat.* **2007**, *60*, 161.
7. (a) Montanari, M. L. C.; Montanari, C. A.; Pilo-Veloso, D.; Beezer, A. E.; Mitchell, J. C. *Quim. Nova*, **1998**, *21*, 470; (b) Bat, E.; Gündüz, G.; Kisakürek, D.; Akhmedov, I. M. *Prog. Org. Coat.* **2006**, *55*, 330; (c) Karakaya, C.; Gündüz, G.; Aras, L.; Mecidoglu, I. A. *Prog. Org. Coat.* **2007**, *59*, 265; (d) Trollsas, M.; Hawker, C. J.; Hedrick, J. L. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5960; (e) Ornelas, C.; Méry, D.; Cloutet, E.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1495.
8. Slivniak, R.; Domb, A. J. *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 1679.

9. (a) Iacazio, G.; Martini, D.; Faure, B.; N'Guyen, M. H. *Microbiol. Lett.* **2002**, *209*, 57; (b) Feron, G.; Dufossé, L.; Mauvais, G.; Bonnarme, P.; Spinnler, H.-E. *Microbiol. Lett.* **1997**, *149*, 17.
10. Vieira, C.; Evangelista, S.; Cirillo, R.; Terracciano, R.; Lippi, A.; Maggi, C. A.; Manzini, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *407*, 109.
11. Burdock, G. A.; Carabin, I. G.; Griffiths, J. C. *Food Chem. Toxicol.* **2006**, *44*, 1689.
12. (a) Fujiwara, S.-i., Kambe, N. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *251*, 87-140; (b) Cevasco, G.; Thea, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4203; (c) Wu, Y.; Hu, Q.; Sun, Y.-P.; Yang, Y.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7715; (d) Shah, S. T. A. Khan, K. M.; Heinrich, A. M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8281; (e) Coleman, T. M.; Li, N.; Huang, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4307.
13. (a) Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 935; (b) Lenardão, E. J.; Dutra, L. G.; Saraiva, M. T.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8011; (c) Perin, G.; Jacob, R. G.; Azambuja, F.; Botteselle, G. V.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1679; (d) Perin, G.; Jacob, R. G.; Botteselle, G. V.; Kublik, E. L.; Lenardão, E. J.; Cella, R.; Santos, P. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 857; (e) Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Mendes, S. R.; Azambuja, F.; Jacob, R. G.; Santos, P. C. S.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 943; (f) Lenardão, E. L.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6763-6766; (g) Perin, G.; Álvaro G.; Westphal, E.; Viana, L. H.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; D'Oca, M. G. M. *Fuel* **2008**, *87*, 2838-2841; (h) Lenardão, E. J.; Freitag, R. O.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 123-129.
14. (a) Coutrot, P.; Charbonnier, C. e Grisen, C.; *Synthesis*. **1991**, 23. (b) Wepplo, P.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1533. (c) Mukaiyama, T.; Araki, M. e Takei, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4763-4765. (d) Kellog, B. A.; Brown, R. S. e McDonald, R. S.; *J. Prg. Chem.* **1994**, *59*, 4652.
15. (a) Weinstein, A. H.; Pierson, R. M.; Wargotz, B. e Yen, T. F.; *J. Org. Chem.* **1958**, 363. (b) Zhang, Y.; Yu, Y. e Lin, R.; *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 189.

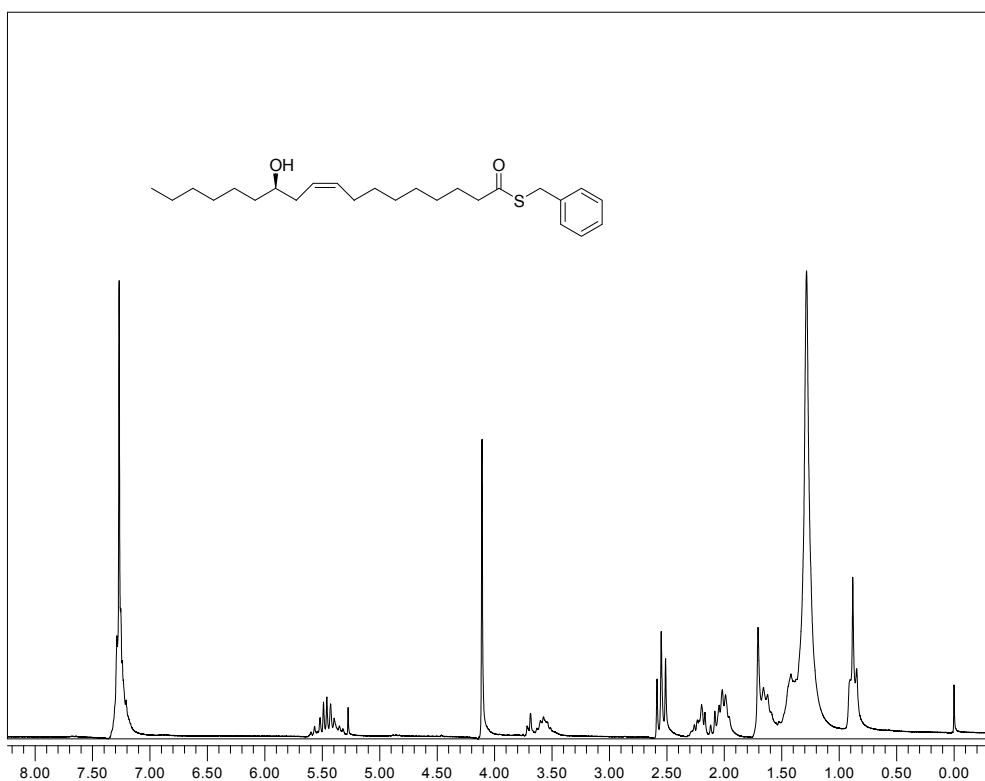
16. Masamune, S.; Kamata, S. e Schilling, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3515-3516.
17. (a) Detty, M. R. e Wood, G. P.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 80-89. (b) Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H.; Yadav, J. S. *Synlett* **1998**, 877. (c) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Larghi, E. L.; *Organometallics*, **1999**, 18, 5183-5186. (d) Grunwell, J. R.; Foerst, D. L. *Synth. Commun.* **1976**, 16, 245.
18. Gais, H. J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 244.
19. (a) Fukuyama, T.; Lin, S. C. e Li, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7050. (b) Baxter, A. J. G.; Davis, P.; Ponsdorf, R. J. e Southgate, R.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 5071.
20. (a) Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S.; Nicolaou, K. C.; Merlvin, L. S.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R. e Sheldrake, P. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4620. (b) Liu, H.J. e Luo, W.; *Synth. Commun.* **1991**, 21, 2097.
21. Pittelkow, M.; Kamounah, F. S.; Boas, U.; Pedersen, B.; Christensen, J. B.; *Synthesis*. **2004**, 2485.
22. Movassag, B. e Zakinezhad, Y.; *J. Chem. Res.* **2006**, 369.
23. Katritzky, A. R.; Shestopalov, A. A. e Suzuki, K.; *Synthesis*. **2004**, 1806.
24. Movassag, B.; Balalaie, S. e Shaygan, P.; *ARKIVOK*. **2007**, 47-52.
25. (a) Srolg, J. e Henke, A.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7783–7784. (b) Weber, N.; Klein, E.; Vosmann, K.; Mukherjee, K. D. *Biotechnol. Lett.* **1998**, 20, 687. (c) Weber, N.; Klein, E.; Mukherjee, K. D. *Appl. Microbiol Biotechnol.* **1999**, 51, 401.
26. Cohen, T.; Bennett, D. A. e Mura, A. J.; *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2506.
27. Cohen, T. e Gapinski, R. E.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4319.
28. Inoue, T.; Takeda, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Ryu, I. e Sonoda, N.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5824-5827.
29. (a) Tingoli, M.; Temperini, A.; Testaferri, L.; Tieco, M. *Synlett* **1995**, 1129. (b) Fontana, F.; Minisci, F.; Yan, Y. e Zhao, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2517.
30. Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; de Ávila, E. e Silveira, C. C.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3395.
31. Reutrakul, V. e Poochaivatananon, P.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 536.

32. Khumtaveeporn, K. e Alper, H.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1414.
33. Aitken, R. A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1699.
34. Alper, H. e Xiao, W.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6229-6233.
35. Goldman, P. e Vogelos, R. P.; "Comprehensive Biochemistry"; vol. 15, 71 p., Ed.: Florkin, M. e Stotz, E. H.; Elsevier, Amsterdam, **1964**.
36. (a) Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1963**, 85, 3533-3539. (b) Pearson, R. G.; *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 581, 643.
37. Cronyn, M. W.; Chang, M. P. e Wall, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3031.
38. Cha, J. S.; Kim, J. E.; Yoon, M. S. E Kim, Y. S.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6231.
39. Ozaki, S.; Yoshinaga, H.; Matsui, E. e Adachi, M.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2503-2505.
40. Masamune, S.; Hayase, Y.; Schilling, W.; Chang, W. K. e Bates, G. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6756.
41. Gerlach, H. e Thalmann, A.; *Helv. Chim. Acta.* **1974**, 57, 2661.
42. Chou, W. C. e Farg, J. M.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1473.
43. Corey, E. J. e Nicolaou, K. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.
44. Corey, E. J.; Brunelle, D. J. E Stork, P. J.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3405.
45. Bonini, B. F.; Capperuci, A.; Franchini, M.; Degl'Innocenti, A.; Mazzanti, G.; Ricci, A. E Zani, P.; *Synlett*.**1993**, 937.
46. Crich, D. E Fortl, S. M.; *Tetrahedron.* **1989**, 45, 6581.
47. Byeon, C. H.; Chen, C. Y.; Ellis, D. A.; Hart, D. J. e Li, J.; *Synlett*.**1998**, 596.
48. Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E. e Taber, T. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3031.
49. Mukaiyama, T.; "Challenges in Synthetic organic Chemistry"; 52 p.; Claredon Press, Oxford, **1990**.
50. (a)Ponsdorf, R. J. e Southgate, R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**,1085. (b) Baxter, A. J. G.; Ponsdorf, R. J. E Southgate, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 429.
51. Srogl, J.; Savarin, C. e Liebeskind, L. S.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 20, 3229-3231.
52. Miyaoura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

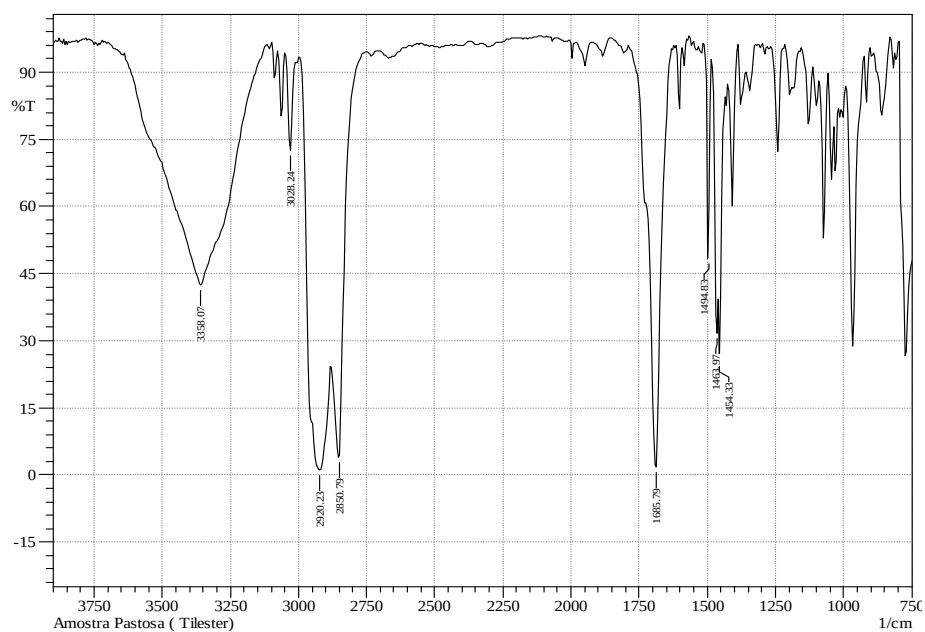
- 53. Liebeskind, L. S.; Fausett, B. W.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4851-4853.
- 54. Liebeskind, L. S.; Li, H. e Yang, H.; *Org. Lett.* **2008**, 10, 19, 4375-4378.

Capítulo 4

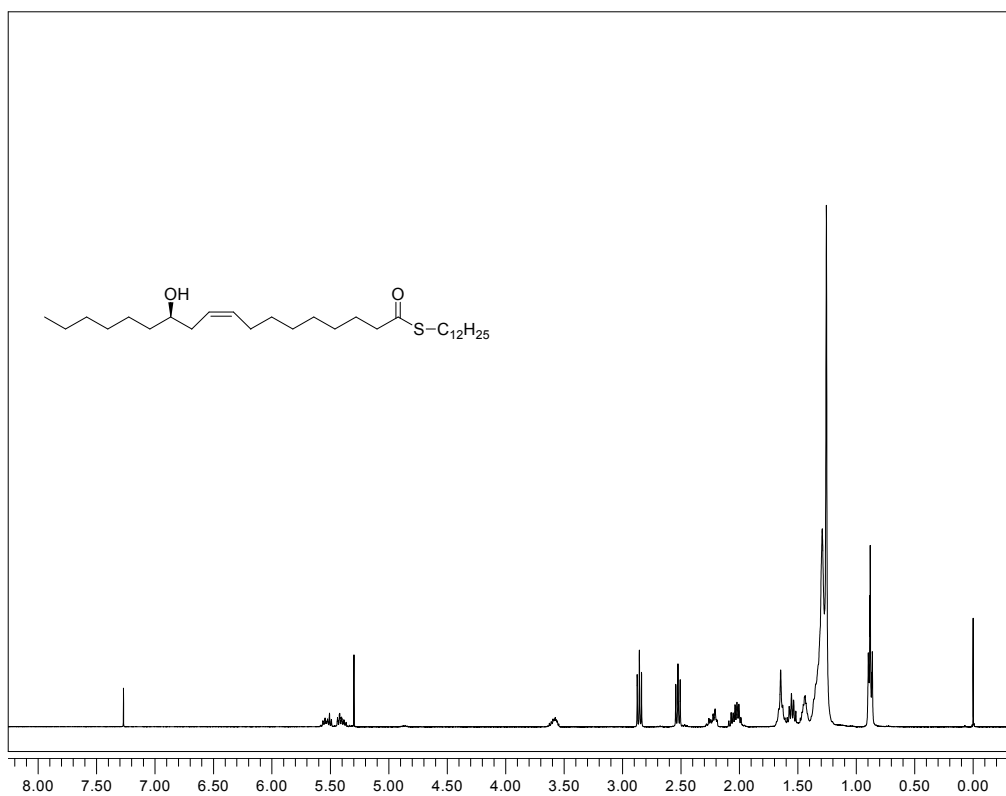
Espectros seleccionados



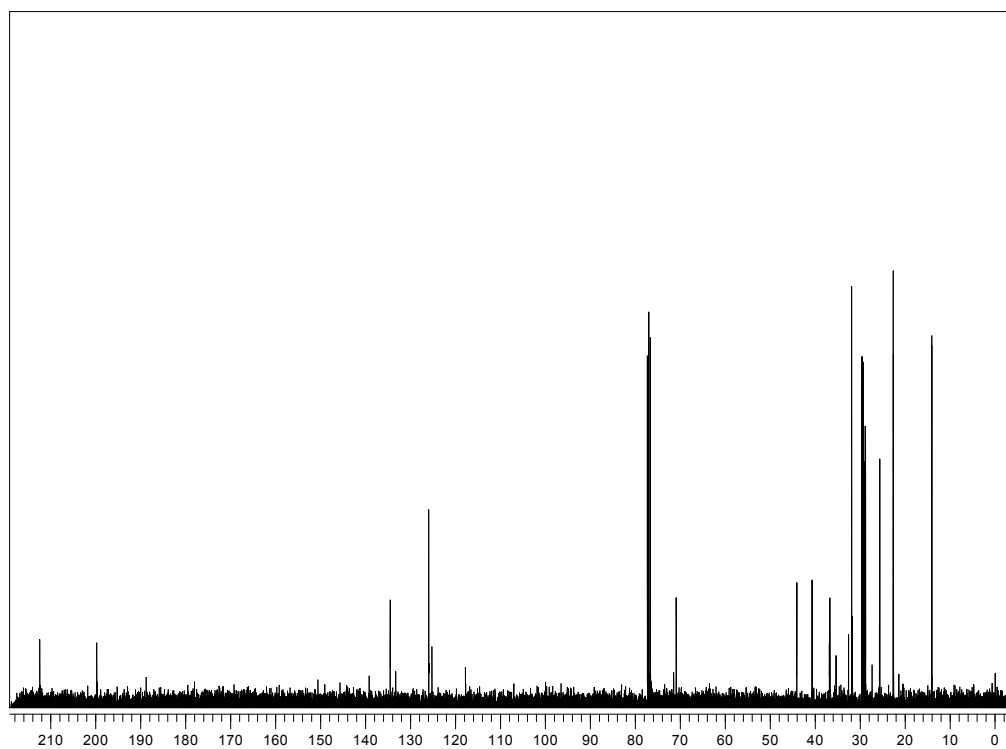
Espectro de RMN 1H do composto **3a** em CDCl₃ a 200 MHz



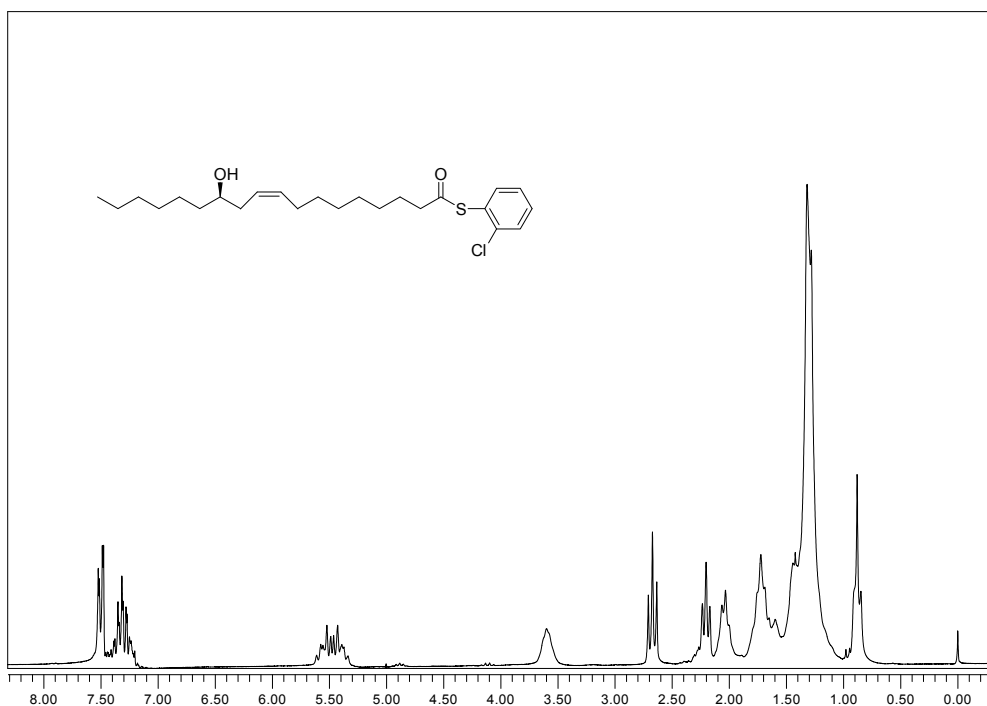
Espectro de Infravermelho do composto **3a**



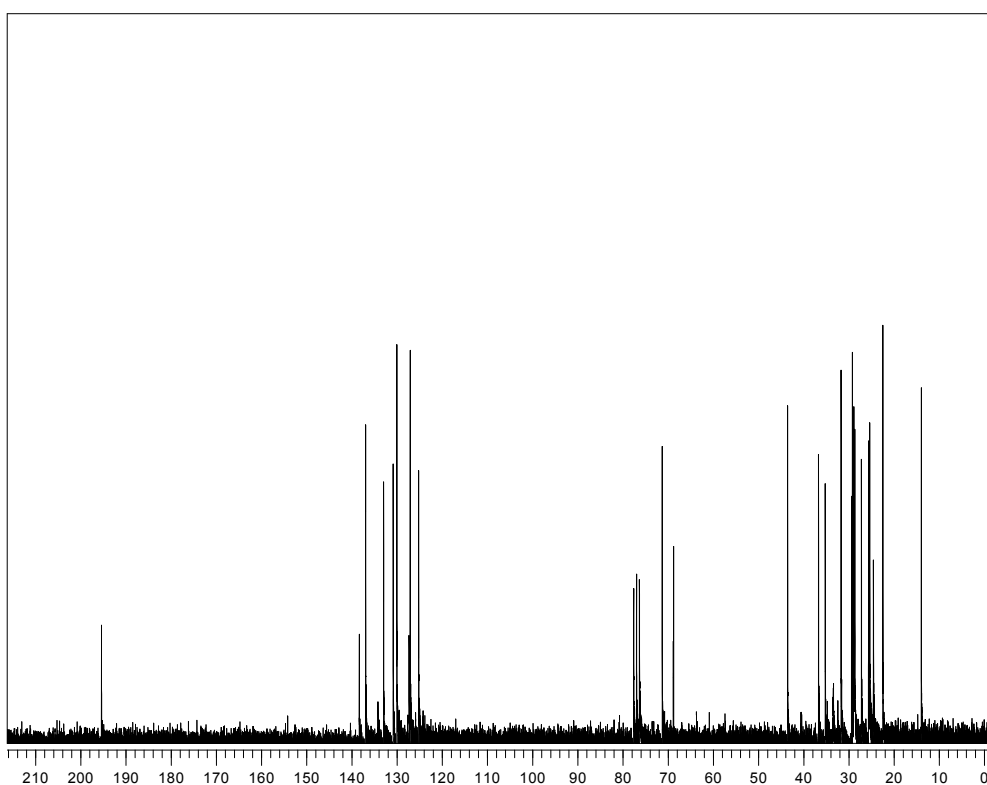
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz



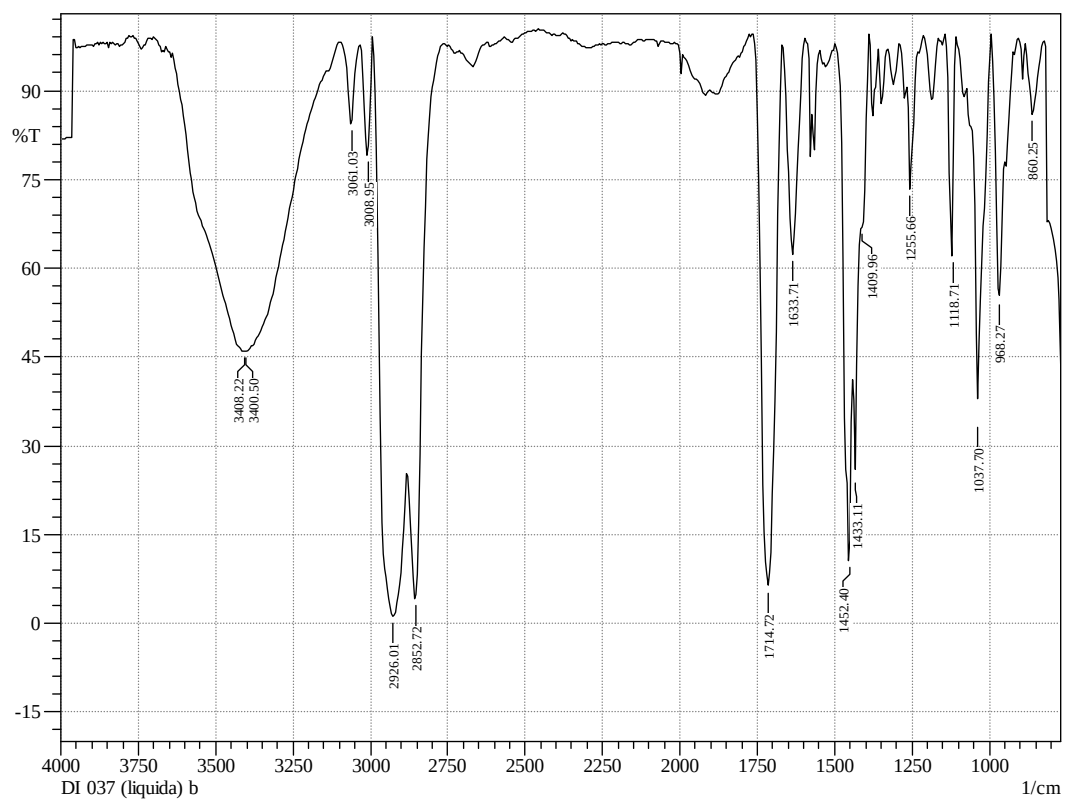
Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz



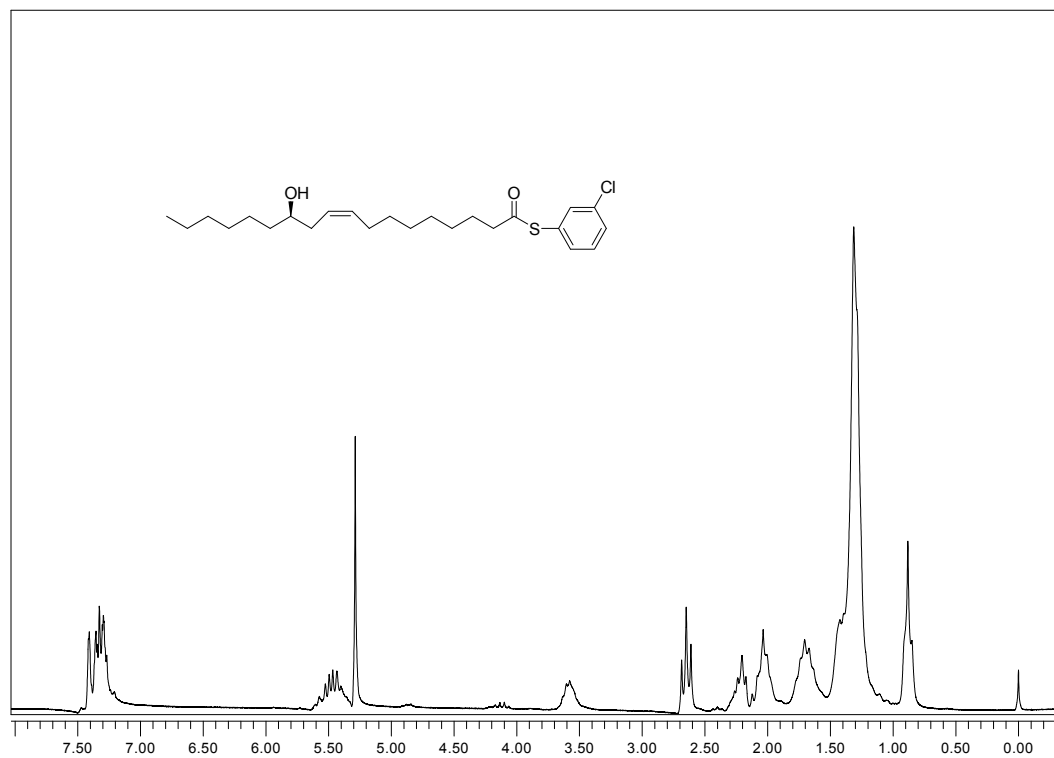
Espectro de RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 200 MHz



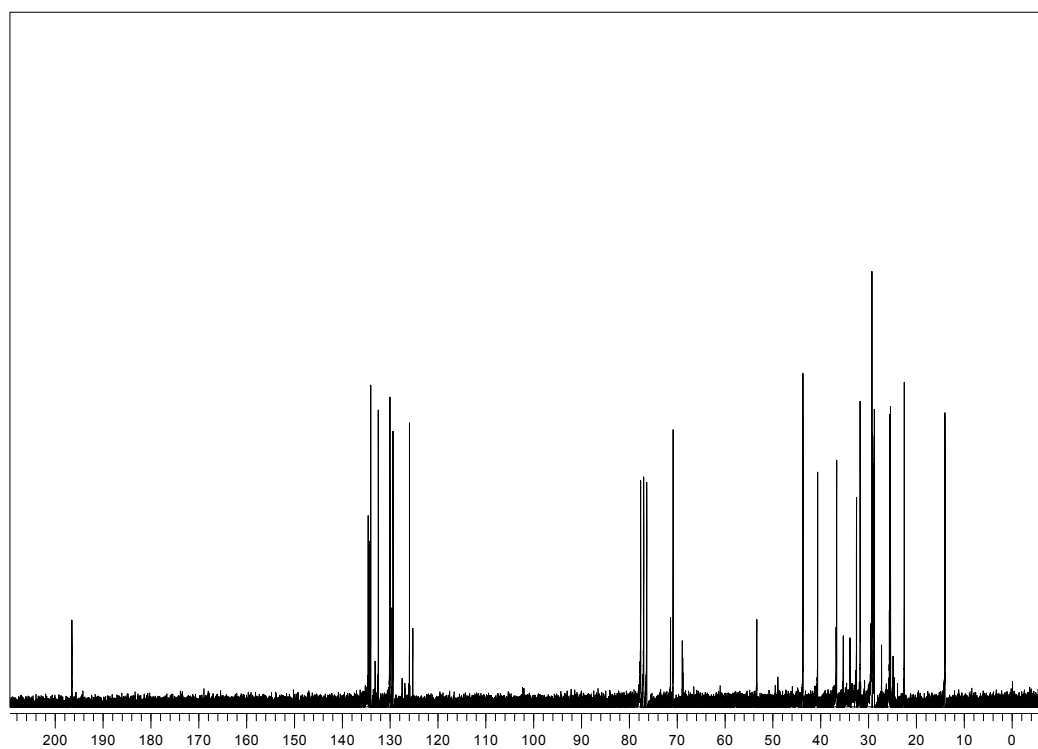
Espectro de RMN ¹³C do composto **3d** em CDCl₃ a 50 MHz



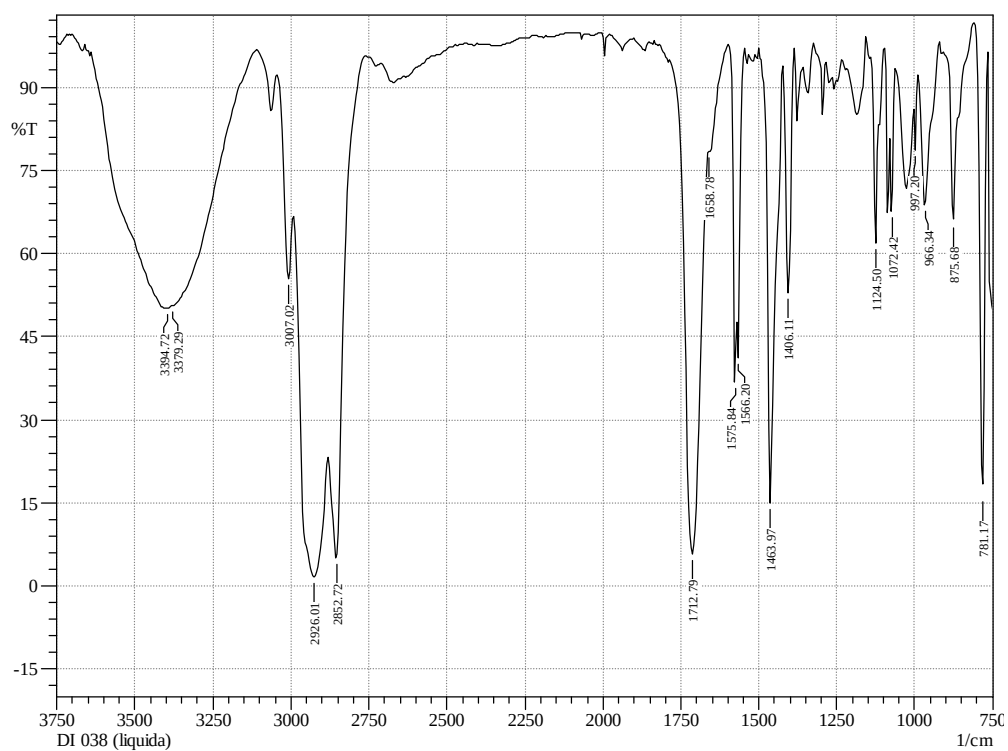
Espectro de Infravermelho do composto **3d**



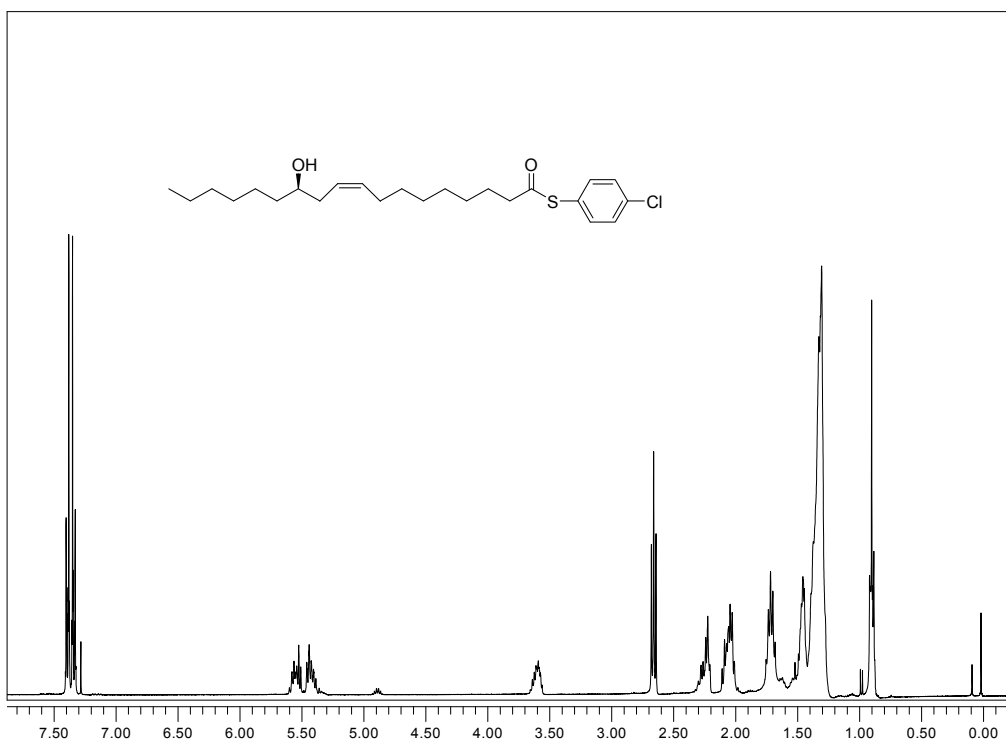
Espectro de RMN 1H do composto **3e** em CDCl_3 a 200 MHz



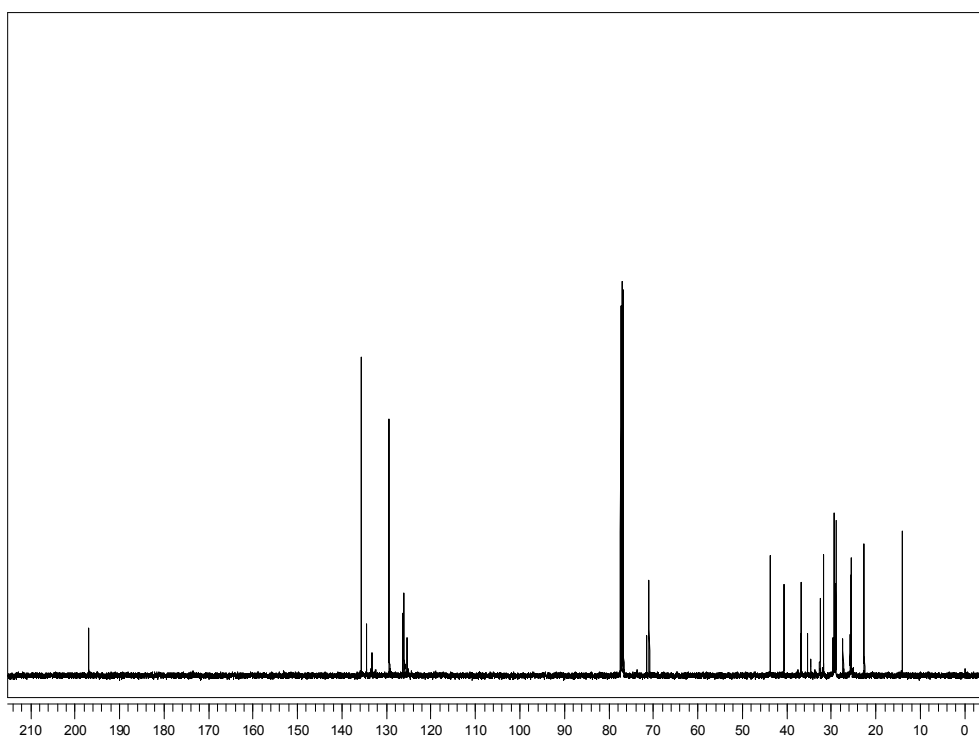
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 50 MHz



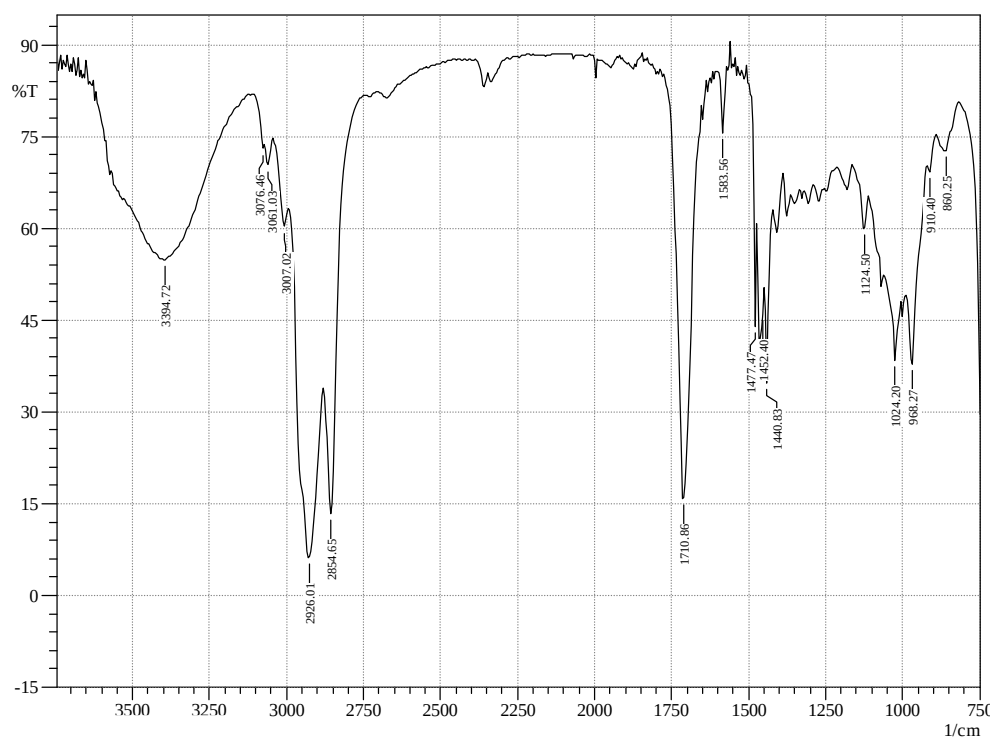
Espectro de Infravermelho do composto **3e**



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



Espectro de RMN ¹³C do composto **3f** em CDCl₃ a 100 MHz



Espectro de Infravermelho do composto **3c**