

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese de Sulfetos Vinílicos a Partir de Alquinos
Terminais Utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ em Meio Livre de Solvente**

Júnior Mateus Marczewski

Pelotas, 2009

Júnior Mateus Marczewski

**Síntese de Sulfetos Vinílicos a Partir de Alquinos Terminais Utilizando
KF/Al₂O₃ em Meio Livre de Solvente**

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 Orgânica).

Orientador: Gelson Perin

Pelotas, 2009

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese Sulfetos Vinílicos a Partir de Alquinos Terminais Utilizando $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ em Meio Livre de solvente”, de autoria de Júnior Mateus Marczewski.

Banca Examinadora:

.....

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

.....

Prof. Dr. Paulo Henrique Beck - FURG

.....

Prof. Dr. Cláudio M. P. Pereira - UFPel

***Aos meus pais, Cristóvão e Lenita
à minha irmã Francieli e aos meus irmãos
Geovane e Lucas , que me forneceram
amor, força, amizade, compreensão e paciência.
Sempre o meu eterno agradecimento pelos
esforços realizados para que eu
pudesse estudar e ser feliz.***

A Deus, fonte de amor, inspiração e incentivo. Agradeço por fazer parte de minha vida e sempre estar comigo.

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

AGRADECIMENTOS

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

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

Aos profs. Cláudio da Cruz Silveira, Antonio Luiz Braga e Gilson Zeni, da UFSM, pelas análises de RMN ^1H e de ^{13}C .

Ao Samuel e ao Marcio, pela amizade, apoio e ajuda nas análises, também de suma importância para a realização deste trabalho.

Ao Elton, à Renata e à Maraisa, pela grande amizade, companheirismo, ajuda, imenso apoio e incentivo recebidos durante o curso.

Ao Dielson, Rafael e Josiane pela amizade, parceria, colaboração e alegria.

Aos meus colegas de laboratório pela amizade e ajuda.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e FINEP pelos auxílios concedidos. E à bolsa de mestrado Bolsa Reuni de Assistência ao Ensino concedida pela CAPES/MEC.

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

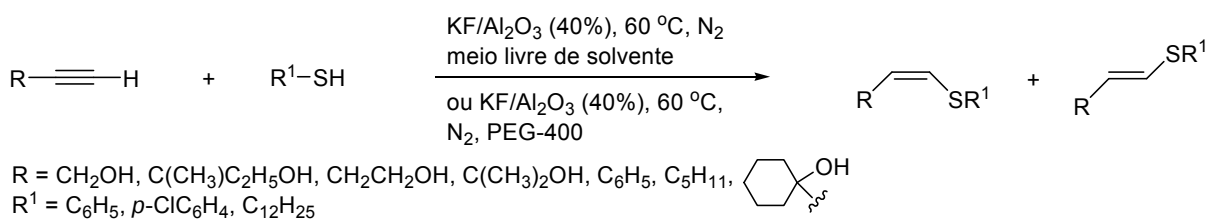
RESUMO

Título: Síntese de Sulfetos Vinílicos a Partir de Alquinos Terminais Utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ em Meio Livre de Solvente.

Autor: Júnior Mateus Marczewski

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia sintética mais simples, limpa e eficiente para a hidrotiolação de alquinos terminais, na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ em meio livre de solvente ou utilizando polietileno glicol (PEG-400) como solvente reciclável. O método é geral e permite a preparação seletiva de sulfetos vinílicos *anti*-Markovnikov a partir de tióis aromáticos e alifáticos em bons rendimentos. Além disto, o sistema catalítico e o PEG-400 podem ser reutilizados mais duas vezes sem tratamento prévio com rendimentos comparáveis (Esquema 1).



Esquema 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, Março de 2009.

ABSTRACT

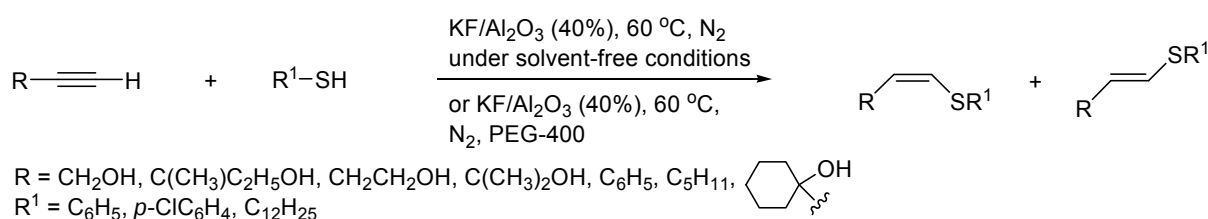
Title: Synthesis of Vinyl Sulfides using $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ under Solvent-free Conditions.

Author: Júnior Mateus Marczewski

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Here we present the full results of a new, clean and efficient protocol for the hydrothiolation of alkynes promoted by $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, using PEG-400 as recyclable solvent or solvent-free conditions. This efficient and improved method furnishes selectively the corresponding *anti*-Markovnikov vinyl sulfides in good to excellent yields starting from terminal alkynes and aliphatic or aromatic thiols.

Both, the catalytic system and PEG-400 can be reused up to 2 times without previous treatment with comparable activity (Scheme 1).



Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, march, 2009.

Sumário

Agradecimentos.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Índice de Tabelas.....	9
Índice de Figuras.....	10
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	11
 Introdução e Objetivos.....	 12
Capítulo 1: Revisão Bibliográfica.....	15
1. Síntese de Sulfetos Vinílicos via Adição de Tióis a Acetilenos.....	16
1.1. Reação de Acetilenos com Ânions Tiolato.....	16
1.2. Reações de Acetilenos com Espécies Radicais de Enxofre.....	20
1.3. Reações de Acetilenos com Tióis ou Dicalcogenetos Mediadas por Metais	23
de Transição	
1.4 Química Limpa.....	29
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	30
2.1. Preparação dos sulfetos Vinílicos via Hidrotiolação de Acetilenos.....	30
2.2. Apresentação dos Dados Espectrais.....	36
2.3. PEG como Solvente Reciclável e Renovável na Hidrotiolação de Alquinos	42
Terminais.....	
 Considerações Finais e Conclusões	 44
Capítulo 3: Parte Experimental	46
3.1. Materiais e Métodos.....	47
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	47
3.1.2. Espectrometria de Massas	47
3.1.3. Rota-evaporadores.....	47
3.1.4. Bomba de Auto-vácuo.....	47
3.1.5. Solvente e Reagentes.....	48
3.1.6. Procedimento Geral para a Preparação de Suporte Sólido KF/Al ₂ O ₃	48

3.1.7. Procedimento Geral para Preparação dos Sulfetos Vinílicos via Hidrotiulação em Meio Livre de Solvente.....	48
3.1.8. Procedimento Geral para Preparação dos Sulfetos Vinílicos via Hidrotiulação Utilizando PEG como Solvente.....	49
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	50
Referências Bibliográficas	58

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Hidrotiulação de Alquinos Utilizando $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ em Meio Livre de Solvente.....	22
Tabela 2: Dados Espectrais de RMN ^1H e EM dos Compostos Sintetizados.....	25
Tabela 3: Hidrotiulação de Alquinos Utilizando $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ e PEG como Solvente...	31
Tabela 4: Comparação Entre os Produtos Obtidos em Meio Livre de Solvente e Aqueles Obtidos Utilizando PEG como Solvente.....	32

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Cefalosporina LB 11058.....	2
Figura 2: Estado de Transição Adição Anti.....	6
Figura 3: Espectro de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 do composto 70a	28
Figura 4: Região vinílica do espectro de RMN ^1H (200MHz) do composto 70a	29
Figura 5: Ampliação do espectro de RMN ^1H (200MHz) do composto 70a	29
Figura 6: Espectro de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 do composto 70o	30
Figura 7: Ampliação do espectro de RMN ^1H (200MHz) do composto 70o	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
DMSO	dimetilsulfóxido
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
AIBN	Aso-bis-(isobutiro)-nitrila
THF	tetraidrofurano
TMS	tetrametilsilano
PEG	Polietilenoglicol
Hz	Hertz
δ	Deslocamento Químico

Introdução e Objetivos

A síntese de olefinas multissubstituídas tem sido um importante objeto de estudo em síntese orgânica, sendo extensivamente estudada devido ao fato de muitos destes compostos constituírem potenciais materiais com aplicabilidade farmacológica.¹

O interesse pelos compostos organocalcogênicos deve-se à característica dos átomos de calcogênio em estabilizar as cargas positivas e negativas adjacentes a ele, tornando-os altamente reativos frente a nucleófilos e eletrófilos. Os compostos de enxofre apresentam um importante papel como intermediários sintéticos em Química Orgânica, sendo usados como equivalentes de íons enolato² e aceptores de Michael.³ Os sulfetos vinílicos são importantes intermediários na síntese de oxetanas,⁴ ciclopentanonas⁵ e ciclopentanos.⁶

Muitos compostos olefínicos multissubstituídos provenientes de produtos naturais que exibem propriedades biológicas apresentam sulfetos vinílicos em sua estrutura.⁷ Devido à importância dos sulfetos vinílicos há numerosos métodos relatados para sua síntese.⁸ Assim, os sulfetos vinílicos são utilizados para a construção de estruturas altamente complexas, com atividade biológica, farmacológica, bactericida entre outras. Além disto, existe um grupo de antibióticos beta-lactâmicos relacionados com as penicilinas chamados de Cefalosporinas, estes compostos provenientes da natureza são usados no tratamento de infecções bacterianas e como exemplo podemos citar a Cefalosporina LB 11058 (Figura 1), que possui a unidade de sulfeto vinílico em sua estrutura molecular.⁹

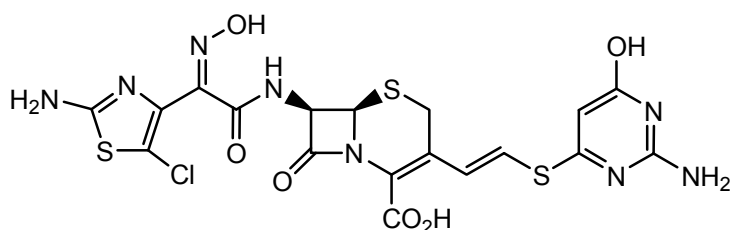
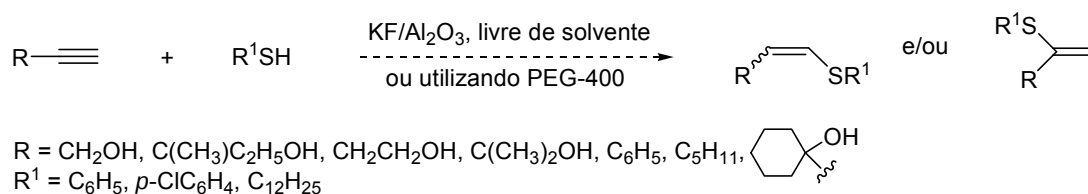


Figura 1: Cefalosporina LB 11058

Todas estas características relacionadas à versatilidade dos sulfetos vinílicos demonstram a necessidade de estudo de novas estratégias eficientes para a preparação desse tipo de substâncias. Um dos métodos mais utilizados para a obtenção de sulfetos vinílicos é a adição de organotióis a acetilenos através da

reação de hidrotiolacção, sob condições radicalares ou nucleofílicas. Entretanto, a grande maioria das metodologias descritas na literatura para síntese destas espécies envolvem o uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs).⁹ Assim, existe um grande interesse no desenvolvimento de novas metodologias em meio livre de solvente ou que utilizam solventes orgânicos não-voláteis e que podem ser reciclados facilmente.^{10, 11}

Neste sentido, o nosso grupo de pesquisa tem descrito vários trabalhos baseados no desenvolvimento de métodos alternativos aos convencionais para a obtenção de compostos organocalcogênicos.¹² Portanto, o objetivo deste trabalho é desenvolver uma nova metodologia mais limpa e geral para a obtenção de sulfetos vinílicos, utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e meio livre de solvente. Além disto, estudar o uso de polietilenoglicol (PEG-400) como solvente reciclável, conforme descrito no Esquema 2.



Esquema 2

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

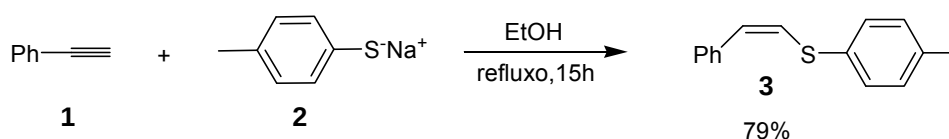
1. Síntese de Sulfetos Vinílicos via Adição de Tióis a Acetilenos

Substâncias orgânicas com a presença de enxofre têm sido amplamente estudadas por constituírem importantes auxiliares em seqüências sintéticas. Muitos compostos e produtos naturais que exibem propriedades biológicas apresentam em suas estruturas unidades de sulfetos vinílicos,^{13,14} sendo que alguns estudos estão sendo feitos em relação aos aspectos farmacológicos e toxicológicos de compostos organocalcogênicos.¹⁵

Diversas metodologias foram desenvolvidas visando à obtenção de sulfetos vinílicos devido à importância dessa classe de compostos. A reação de hidrotiolação de compostos acetilênicos é a base de muitas dessas metodologias, que envolvem diferentes condições como, por exemplo, condições nucleofílicas e radicalares ou sob catálise de metais de transição. Devido à estreita relação com o nosso trabalho, neste capítulo serão revisados alguns métodos descritos para a preparação de sulfetos vinílicos que contêm um ou dois átomos de enxofre em sua estrutura, obtidos via adição de tióis ou dissulfetos a acetilenos e um breve relato sobre a Química Limpa.

1.1. Reação de Acetilenos com Ânions Tiolato

A adição nucleofílica de ânions tiolato à tripla ligação é um processo extensivamente estudado, que ocorre via adição anti do tiolato ao substrato insaturado.¹⁶ Na reação do fenilacetileno **1** com *p*-toluenotiolato de sódio **2** na presença de etanol e sob refluxo foi observado a conversão dos respectivos substratos ao sulfeto vinílico de configuração *cis* **3**, sendo importante destacar que não foi constatada a presença do isômero *trans* (Esquema 3).



Esquema 3

Uma análise detalhada da estereoquímica do produto formado mostra que esta de acordo com o estado de transição proposto, onde a carga negativa e o grupo

eletronegativo SR, tendem a assumir lados opostos. Outra possibilidade pela qual a adição nucleofílica ocorre de forma *anti* em relação aos grupos que se adicionam está relacionada a um processo concertado, envolvendo o seguinte estado de transição (Figura 2) ¹⁶.

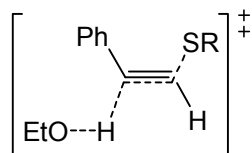
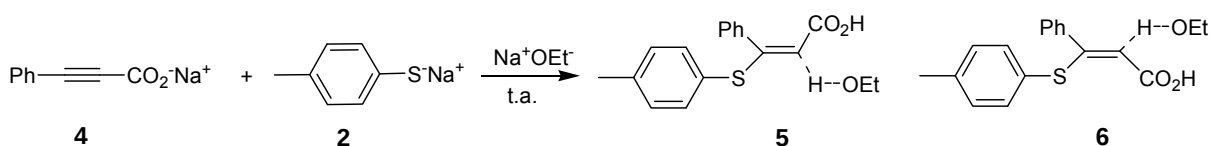


Figura 2: Provável estado de transição

Pode-se assim perceber que, a adição nucleofílica de tióis a acetilenos catalisada por base, ocorre geralmente de forma *anti*, demonstrando a presença de um único estereoisômero. Por outro lado, a adição a acetilenos monossustituídos contendo grupos eletronegativos não leva à formação dos produtos com a mesma seletividade. A adição de uma solução etanólica de *p*-toluenotiol **2**, contendo quantidade catalítica de etóxido de sódio, em uma solução etanólica de propiolato de sódio **4** a temperatura ambiente leva ao correspondente sulfeto vinílico em rendimentos quantitativos, todavia apresentando mistura de estereoisômeros **5** e **6** (Esquema 4).¹⁷



Esquema 4

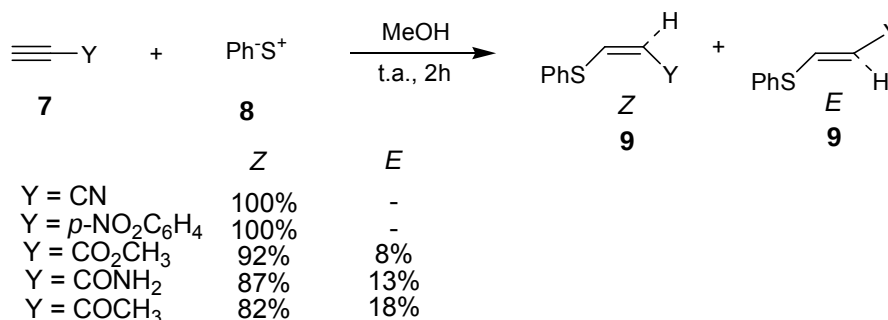
Ocorrendo a formação dos sulfetos vinílicos de configuração *E* e *Z* em rendimentos quantitativos, percebe-se que o resultado da reação contraria a tendência de adição *anti*, e aparentemente este comportamento é associado à presença de grupos eletronegativos no acetileno. Uma explicação aceitável para isto está baseada na repulsão entre o ânion tiolato e o par de elétrons da tripla ligação deslocalizada, sendo assim, a abstração do próton proveniente do solvente, se dá pelo lado oposto ao ataque do tiolato.

Em se tratando de compostos contendo ligações triplas, substituídas com grupos eletronegativos, ocorre a repulsão eletrônica do substituinte carboxilato e o

íon tiolato, forçando-os a assumir a relação *trans*, fazendo assim com que aconteça a adição do tiolato e a abstração do próton de forma *cis*.

Truce e colaboradores¹⁸ propuseram algumas limitações à regra de adição *anti*, enfatizando a existência da competição do processo de adição *cis*. Algumas exceções à adição *anti* do ânion tiolato ao acetileno são atribuídas a isomerização do produto, sendo o isômero *E* favorecido cineticamente.¹⁹ O efeito dos grupos eletronegativos presentes no acetileno foram avaliados utilizando metanol, frente a adição de *p*-toluenotiol catalisada por base (Esquema 5).

Na reação dos alquinos substituídos com grupos ciano e *p*-nitrofenila **7** ocorre a formação dos produtos exclusivamente via adição *anti*, com total controle da estereosseletividade. Já nos alquinos contendo grupos CO₂CH₃, CONH₂ e COCH₃ ocorre a formação de mistura dos sulfetos vinílicos **9** de configuração *Z* e *E*.



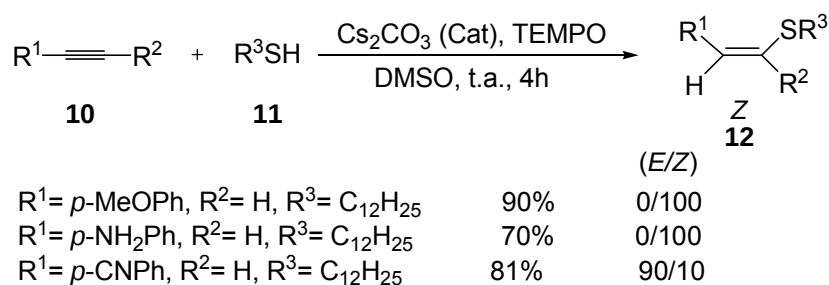
Esquema 5

O sulfeto vinílico *Z* contendo o grupo CO₂CH₃, foi submetido a variações das condições reacionais, tais como, variação e concentração dos substratos, tempo de reação e temperatura, a fim de se descartar a hipótese de pós-isomerização como potencial fonte para formação do produto *E*. No entanto, mesmo variando estas condições reacionais, a relação *Z/E* dos estereoisômeros manteve-se em 92:8.

A reação de fenilacetileno e dodecanotiol com 10 mol% de CsCO₃ em DMSO a temperatura ambiente, levou ao aduto *anti* Markovnikov com 87% de rendimento e alta estereosseletividade (*E/Z* = 10:90).²⁰ É importante salientar que durante o processo de otimização das condições reacionais, observou-se que a reação ocorre mesmo sem a presença de carbonato de cézio, dando o sulfeto vinílico em rendimento moderado de 40% e com perda da estereosseletividade. Os autores constataram que na reação com inibidor radicalar 2,2,6,6-tetrametilpiridina-N-oxil (TEMPO) inibiu completamente a reação sem base, mostrando que o

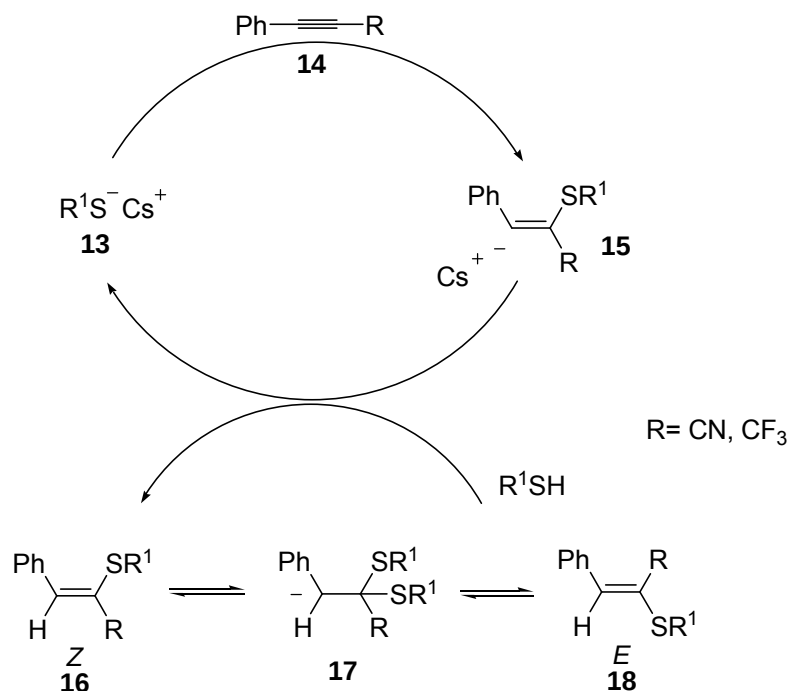
processo pelo qual ocorre a formação do produto vinílico sob condição livre de base é via radicalar. Desta maneira, existe uma concorrência entre a adição promovida por base e o processo livre de base.

Em 2005, Kondoh e colaboradores²¹ estudaram o tratamento de acetilenos terminais e internos **10** com tióis alquílicos **11** frente à presença de quantidades catalíticas de carbonato de céso e inibidor radicalar (TEMPO), em DMSO fornecendo na maioria dos casos, exclusivamente o produto **12** de configuração Z e com bons rendimentos (Esquema 6).



Esquema 6

Existe um mecanismo proposto para a reação de hidrotiolacção sob catálise de carbonato de céso, tal mecanismo consiste na adição nucleofílica do ânion tiolato **13** ao acetileno correspondente **14**, fornecendo o intermediário ânion alquenila **15**, o qual abstrai hidrogênio do tiol produzindo o aduto **16** de configuração Z e regenerando ânion tiolato (Esquema 7).

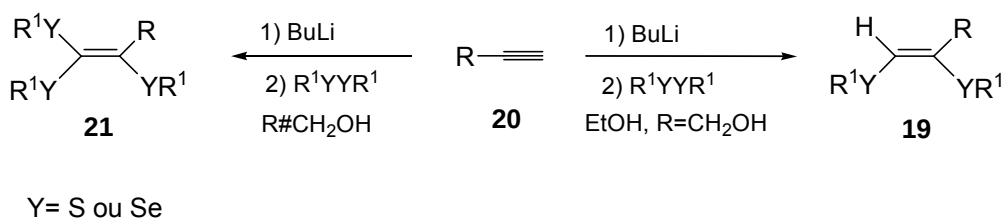


Esquema 7

A estereosseletividade baixa ou inversa observada em reações com arilacetilenos contendo substituintes retiradores de elétrons, como CN ou CF₃, pode ser atribuída a adição reversível do ânion tiolato **13** ao aduto de configuração *Z*, levando ao intermediário **17**, o qual é estabilizado por grupos retiradores de elétrons, aumentando a taxa de adição do tiolato ao aduto **16**, fornecendo o produto com inversão da estereoquímica, sulfeto vinílico **18** de configuração *E*.

Em 2005, Zeni e colaboradores²² descreveram a síntese de uma série de sistemas vinílicos altamente funcionalizados com grupamentos organocalcogênio, de maneira estereosseletiva e em altos rendimentos. Os *bis*-calcogenetos vinílicos **19** de configuração *Z* foram obtidos pela reação de álcoois propargílicos **20** e dissulfetos de diorganoíla. Observou-se que, para a obtenção de tais compostos, fez-se necessária a presença do grupamento hidroxila dos álcoois propargílicos e a adição de etanol. Através desta metodologia também foi possível obter sistemas vinílicos funcionalizados com três grupamentos organocalcogênio **21** a partir de alquinos alifáticos e aromáticos.

Contrariamente aos *bis*-calcogenetos vinílicos **19**, acetilenos não hidroxilados na reação com dissulfetos, na ausência de etanol, forneceram exclusivamente os *tris*-calcogenetos vinílicos **21** em altos rendimentos (Esquema 8).



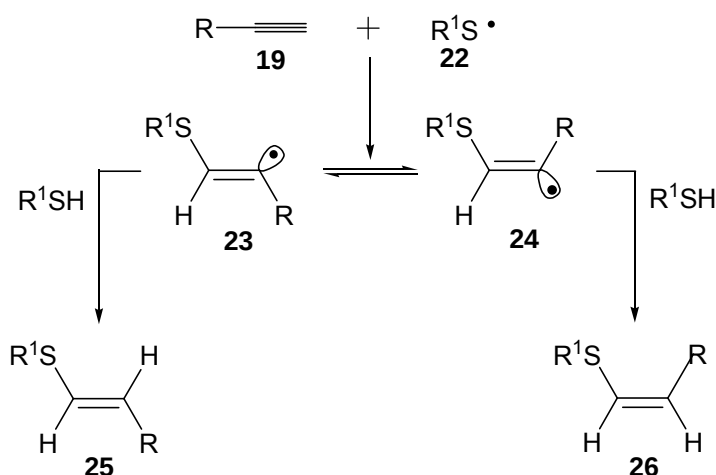
Esquema 8

1.2. Reações de Acetilenos com Espécies Radicais de Enxofre

A adição de tióis a substratos insaturados, sob condição radicalar é conhecida desde 1905, fornecendo o produto de adição *anti*-Markovnikov. Estas adições são processos em cadeia, iniciados por adição de peróxidos, azo compostos ou alguma fonte de irradiação UV. O radical organoenxofre é formado pela clivagem homolítica da ligação S—H, sendo este processo de transferência de cadeia a etapa determinante, que é fortemente influenciada pela estrutura do tiol a ser adicionado. Assim, tióis aromáticos são agentes mais eficientes nesta etapa do que tióis

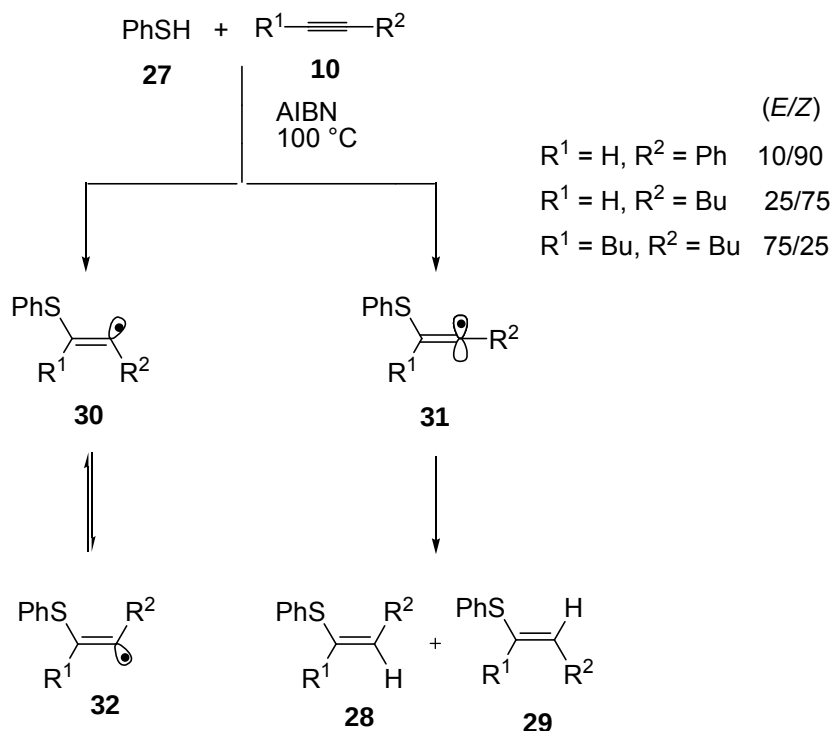
alquílicos, pois a energia requerida para a quebra da ligação S—H é mais baixa, devido ao efeito de estabilização do tiorradical formado.²³

Uma vez formado o radical organoenxofre **22**, este adiciona-se à tripla ligação **20** formando os radicais intermediários vinílicos **23** e **24**, os quais abstraem o H de uma nova molécula de tiol, fornecendo o monoaduto, na forma de mistura de isômeros **25** e **26** (Esquema 9).



Esquema 9

Benati e colaboradores²⁴ recentemente realizaram estudos mostrando a reação de adição de tiofenol a diversos compostos acetilênicos mono e dissustituídos **10**, sendo processados a uma temperatura de 100 °C, na ausência ou presença de AIBN (aso-bis-(isobutiro)nitrila). A reação ocorreu mediante adição regioseletiva do radical organoenxofre ao carbono da tripla ligação, resultando na formação de uma mistura de isômeros dos sulfetos vinílicos **28** de configuração *Z* e **29** de configuração *E*, sendo que a proporção destes depende ligeiramente das propriedades e características dos substituintes (Esquema 10).²⁵



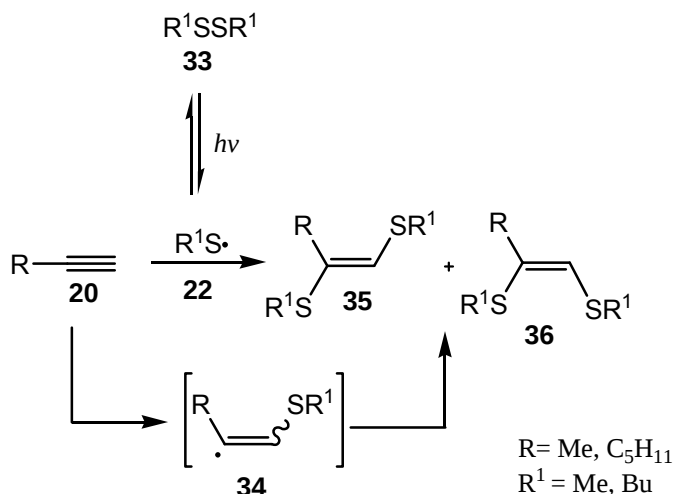
Esquema 10

O aduto de configuração *Z* foi formado, preferencialmente com a adição de benzenotiol ao hex-1-ino sob as condições descritas no Esquema 10, observa-se então que o resultado obedece a tendência da adição *anti* a acetilenos terminais. A formação do isômero *Z* também foi constatada na reação com o but-2-ino. No entanto, outros dialquilacetilenos como por exemplo, o hex-3-ino, o oct-4-ino e o dec-5-ino, reagem formando preferencialmente o aduto *E*, como resultado da adição *syn*.

Tais conclusões podem ser relacionadas em termos da interconversão do intermediário vinílico **30**, cuja reatividade estaria relacionada a efeitos estéricos entre seus substituintes. No entanto, fenilacetilenos geralmente reagem com benzenotiol de modo *trans* estereosseletivo, fornecendo o correspondente aduto *Z*. Observa-se assim que o intermediário **31** com hibridização sp ,²⁶ 1-fenil-2-(feniltio)vinil radical tem maior habilidade em abstrair o H do tiol pelo lado oposto ao grupo SPh, devido à interação entre o grupamento SPh e o elétron desemparelhado.²⁷ Por um mecanismo análogo de adição radicalar, a produção de *bis*-sulfetos vinílicos também é possível, através da adição de dissulfetos a acetilenos.

A reação de adição radicalar com dissulfeto de metila, ou de butila **33** ao metilacetileno foi realizada em ampola selada, e iniciada por irradiação com luz UV,

à temperatura ambiente. A ligação S—S sofre clivagem homolítica frente à exposição à irradiação, ocorrendo posteriormente a adição do radical organo enxofre no carbono terminal do acetileno monossustituído passando pela formação do radical intermediário vinílico **34** e posterior formação dos sulfetos vinílicos **35** e **36** (Esquema 11).²⁸

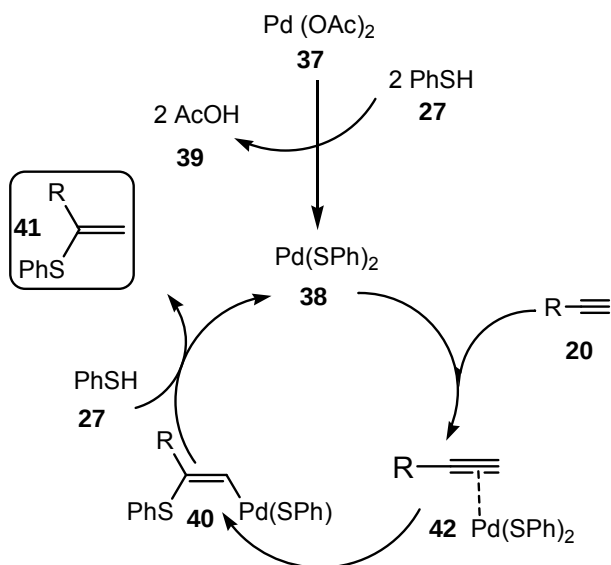


Esquema 11

1.3. Reações de Acetilenos com Tióis ou Dicalcogenetos Mediadas por Metais de Transição

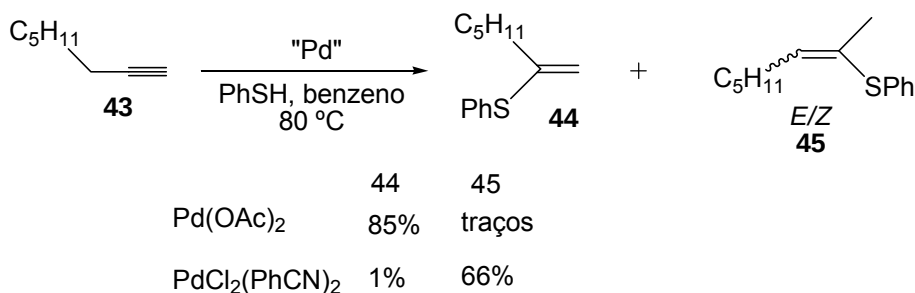
A adição de tióis a acetilenos catalisada por complexos de metais de transição é um método extensivamente utilizado para a obtenção de sulfetos vinílicos.^{29a,b,c,d} O processo catalisado por metal de transição dá origem ao aduto de Markovnikov, com alta regiosseletividade e com bons rendimentos (Esquema 12).

O mecanismo proposto envolve a troca de ligantes entre o acetato de paládio **37** e o tiol **27**, gerando a espécie sulfeto de paládio **38**, com concomitante formação de ácido acético **39**. Segue-se a tiopaladação regiosseletiva do acetileno, formando o intermediário vinil paládio **40**, o qual é protonado levando ao sulfeto vinílico **41**, com regeneração da espécie ativa de paládio **38**.



Esquema 12

Utilizando-se oct-1-ino **43** como material de partida, examinou-se a reação na presença de diferentes catalisadores. O efeito do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ frente à adição de benzenotiol ao oct-1-ino **43**, segue a tendência de formação do aduto de Markovnikov **44**, por outro lado, uma nova espécie divalente de paládio, $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, exibe atividade catalítica eficiente para a formação do **44**, no entanto, sequencialmente procede com isomerização da olefina, fornecendo o sulfeto vinílico interno **45** (Esquema 13).

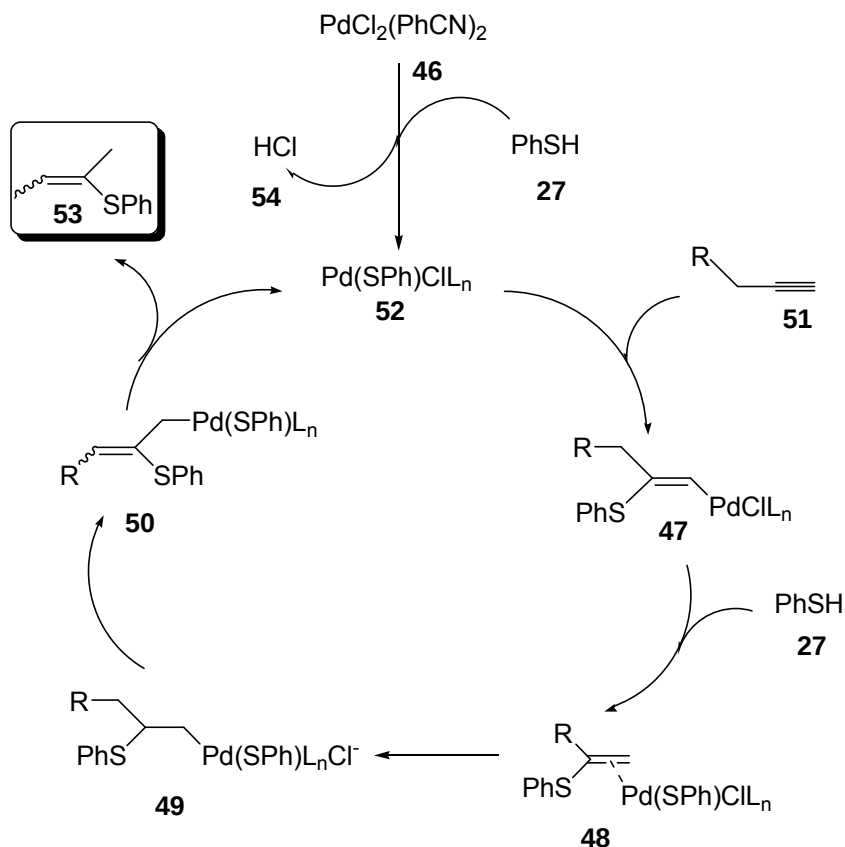


Esquema 13

Acetilenos contendo prótons propargílicos sofreram a seqüência de ação/isomerização na presença de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, 5-metilex-1-ino e benzilacetileno foram seletivamente convertidos aos respectivos sulfetos vinílicos, em bons rendimentos. Condição similar pode ser empregada para acetilenos contendo substituinte ciano, convertendo-os ao aduto isomerizado em 63%. No entanto, a

hidrotiolacção de propargildietilamina, forneceu apenas o aduto de Markovnikov, regiosseletivamente em 69%, indicando que a presença do grupo básico amino inibe a isomerização. Por outro lado, acetilenos que não possuem hidrogênios propargílicos, como fenilacetileno, sofreram hidrotiolacção regiosseletiva levando ao aduto Markovnikov.

O Esquema 14 ilustra um possível mecanismo para a adição de tióis a acetilenos catalisada por paládio na forma $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ que inclui as seguintes etapas: (i) reação de troca de ligantes do catalisador de paládio **46** com o tiol **27**, formando o sulfeto de paládio, que adicionou-se ao acetileno, levando à obtenção do intermediário vinil paládio **47**; (ii) protonação do vinil paládio com o tiol leva ao aduto Markovnikov **48**; (iii) a isomerização da ligação dupla ocorre via intermediário catiônico **49** e o intermediário alilpaládio **50**.

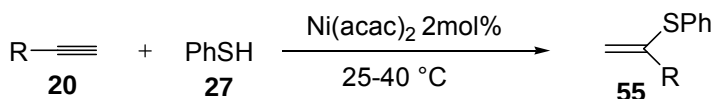


Esquema 14

É muito importante lembrar que a partir dos mesmos materiais de partida, variando-se o catalisador de Pd, foi possível sintetizar o sulfeto vinílico interno, mediante processo adição/isomerização.

Existe ainda outra maneira desenvolvida para a síntese de sulfetos vinílicos **55**, que envolve a utilização de catalisadores de níquel.³⁰ Neste caso, utilizou-se o

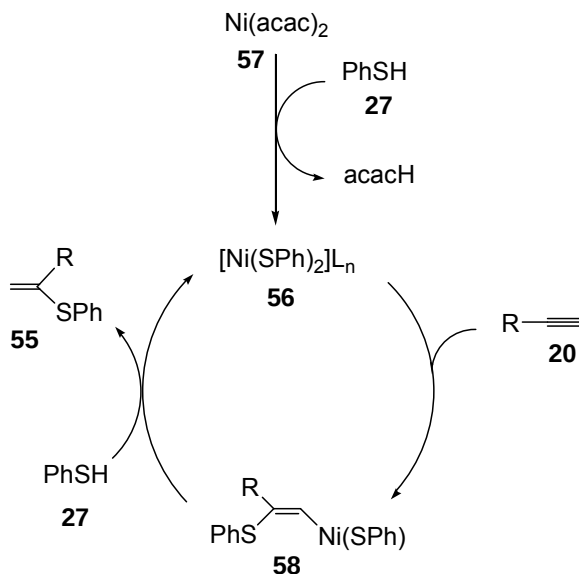
complexo de níquel, $\text{Ni}(\text{acac})_2$ que mostrou-se efetivo no processo catalítico, sob condições reacionais brandas (Esquema 15).³¹



Esquema 15

Acetilenos substituídos com grupos funcionais reagem lentamente, sendo necessário em alguns casos, elevar a temperatura do sistema. Outro dado significativo, é que o sistema catalítico desenvolvido neste trabalho, tolera a presença de vários grupos funcionais, dentre os quais: OH, OMe e MeCO_2 .

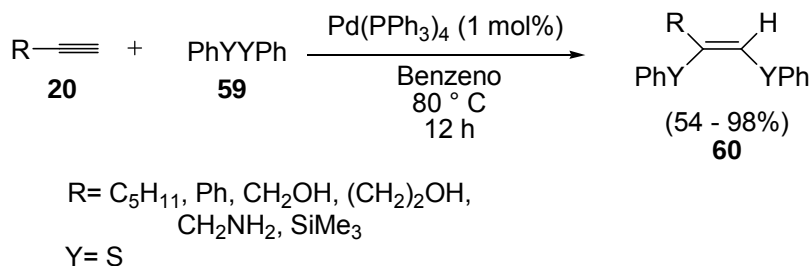
Um mecanismo plausível está baseado na inserção do acetileno como etapa chave para a formação da ligação C-S. De acordo com o Esquema 16, ambos ligantes acac são substituídos por grupamentos SPh. O composto oligomérico formado, $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ **56** reage com o acetileno **20** na presença do tiol **27**, levando ao produto esperado **55** via adição do tipo Markovnikov.



Esquema 16

Mediante o método catalisado por metais de transição, também é possível obter *bis*-sulfetos vinílicos, via adição de dicalcogenetos acetilenos. Esta metodologia foi primeiramente descrita por Owaga em 1991.³²

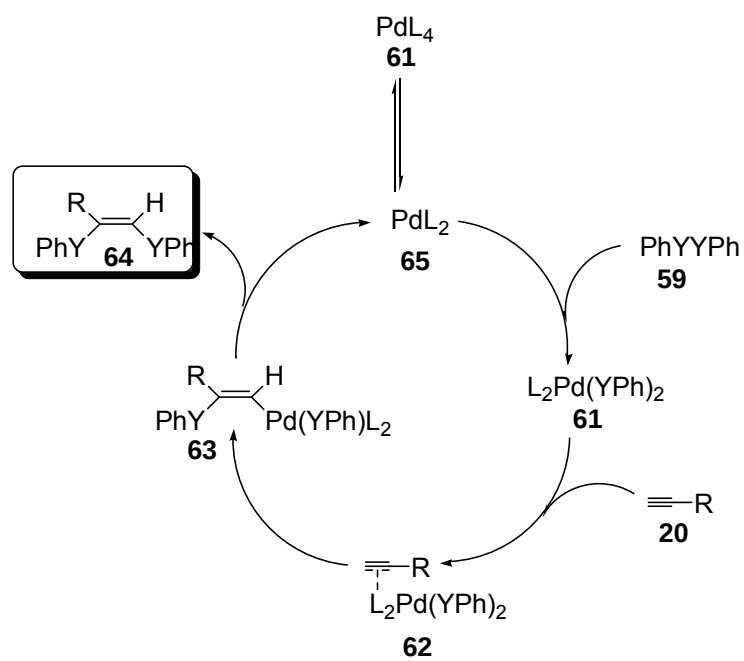
A reação de dissulfetos aromáticos **59** com diversos acetilenos **20**, foi realizada na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, obtendo-se *bis*-sulfetos vinílicos **60** em altos rendimentos e alta regioseletividade, favorecendo a formação do isômero *Z*. Acetilenos alifáticos, arílicos, contendo função álcool, éter, amina e silano foram empregados eficientemente (Esquema 17).



Esquema 17

Diversos aprimoramentos desta metodologia vêm sendo realizados, como por exemplo, o estudo de reações em sistemas livres de solvente,³³ utilização de ligantes³⁴ e novos sistemas catalíticos de Pd.³⁵

O mecanismo é dividido nas seguintes etapas: (i) adição oxidativa do paládio na ligação Y-Y fornecendo a espécie **61**; (ii) coordenação da tripla ligação com a espécie **61**, gerando o intermediário **62**; (iii) inserção do acetileno na ligação Pd-Y, formando a espécie vinil paládio **63**; (vi) eliminação redutiva, levando à formação do produto **64**, regenerando o catalisador de Pd **65** (Esquema 18).



Esquema 18

1.4. Química Limpa

O objetivo do nosso trabalho está diretamente relacionado com a Química Limpa, pois envolve não só a obtenção de sulfetos vinílicos a partir de alquinos, 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. 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:³⁶

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 possuem baixa eficiência energética (uso de temperaturas muito elevadas ou muito baixas ou alta pressão e tempo reacional prolongado) e baixa economia de átomos.^{37,38}

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 sulfetos vinílicos.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

2. Apresentação e Discussão dos Resultados

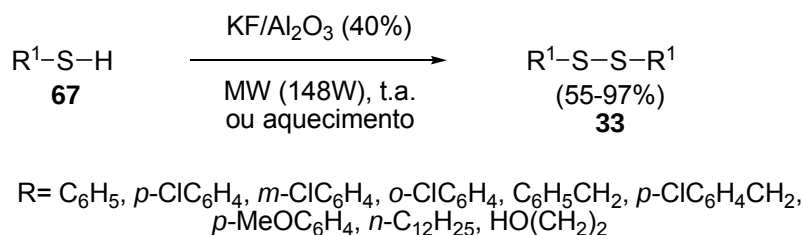
Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese dos sulfetos vinílicos utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ neutra (40%) como suporte sólido, com leve aquecimento (60 °C) em meio livre de solvente ou utilizando PEG-400 como fonte de solvente reciclável.

Será apresentado a seguir, o procedimento visando a otimização das condições reacionais, uma discussão dos resultados obtidos e a apresentação dos dados espectrais.

2.1. Preparação dos Sulfetos Vinílicos via Hidrotiolação de Acetilenos em Meio Livre de Solvente.

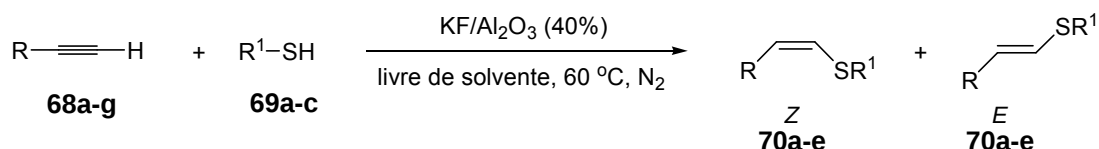
Os resultados obtidos na síntese de sulfetos vinílicos em meio livre de solvente já foram publicados na forma de comunicação.³⁹ Para a realização deste trabalho, as primeiras reações foram feitas com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para a hidrotiolação dos alquinos. Inicialmente, foi escolhido o álcool propargílico **68a** e o tiofenol **69a** como materiais de partida para determinar a melhor temperatura, as quantidades de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e a necessidade do uso de atmosfera inerte ou não (N_2).

Desta forma ao agitar uma mistura de **68a** (1 mmol) e **69a** (1 mmol) na presença de 0,008 (51 mmol) de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (40%) a temperatura ambiente, foram obtidos os produtos da hidrotiolação **70a** com rendimento de 25% após 3,5 horas e sem o uso de atmosfera inerte. Além disto, ocorreu a formação do dissulfeto de difenila em grande quantidade (70%). Apesar do resultado inesperado, foi observado que havia a possibilidade de realizar a oxidação de tióis simétricos, através da utilização deste suporte sólido básico ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$). Sendo assim, esta reação foi estudada em nosso laboratório e recentemente, os resultados da oxidação de vários tióis sob aquecimento convencional ou utilizando microondas doméstico (Esquema 19) foram descritos e publicados⁴⁰. Esta metodologia é simples, eficiente e permite a obtenção de dissulfetos simétricos, dentro dos princípios da química sustentável.



Esquema 19

Após estes resultados preliminares e como o objetivo do trabalho era obter os sulfetos vinílicos, foram estudadas algumas variações experimentais. Nesse sentido, a reação foi realizada sob aquecimento convencional e na presença de atmosfera inerte (N_2), com o objetivo de minimizar a oxidação dos organotióis (Esquema 19). Assim, quando reação entre **68a** (1 mmol) e **69a** (1 mmol) foi realizada na presença de 0,008 (51 mmol) de $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (40%) sob aquecimento (60°C), foi observado, por cromatografia em camada fina, a necessidade da utilização de 2 mmol de **68a** para o completo consumo do tiól. Nesta reação, foram obtidos os produtos **70a** com rendimento de 63% (Linha 1, Tabela 1). Esta mesma reação foi repetida iniciando-se com 2 equiv. de alquino e foi visto que eram necessárias 3,5 horas para o completo consumo do tiól.



Esquema 20

Quando a reação foi realizada com quantidades maiores de $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (0,120g) não ocorreu aumento no rendimento do produto. O aumento no tempo reacional para 24 horas também levou à formação dos produtos com rendimentos idênticos. Além disto, observamos que o sistema catalítico pode ser reutilizado por duas vezes, através de uma simples lavagem com pequenas quantidades de acetato de etila seguida por secagem sob vácuo.

Após a determinação das melhores condições reacionais, conseguindo contemplar alguns dos princípios da Química Verde, o procedimento foi estendido para outros tióis (**69a-c**) e também diferentes alquinos. Os produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (Esquema 20, Tabela 1).

Tabela 1. Hidrotiolacção de alquinos utilizando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ em meio livre de solvente.

Linha	Alquino 68	Tiol 69	Produto	T(h)	Relação (Z):(E)	Rend ^b %
1		$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$ 69a		3.5	86 : 14	63 (64 : 36) ^c
2	68a	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SH}$ 69b		1	75 : 25	57 (51 : 49) ^c
3	68a	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SH}$ 69c		4	55 : 45	65 (92 : 8) ^c
4		69a		4	31 : 69	90 (93 : 7) ^c
5	68b	69b		3	23 : 77	88 (96 : 4) ^c
6		69a		2.5	60 : 40	70 (86 : 14) ^c
7	68c	69b		3	29 : 71	74 (96 : 4) ^c
8		69a		3	13 : 87	56 (94 : 6) ^c
9	68d	69b		5	20 : 80	63 (93 : 7) ^c
10	68d	69c		6.5	2 : 98	86 (92 : 8) ^c
11		69a		2	53 : 47	62 (92 : 8) ^c
12	68e	69b		2	50 : 50	55 (54 : 46) ^c
13	C_5H_{11} 68f	69a		5.5	48 : 52	52 (100:00) ^c
14	68f	69b		7	45 : 55	53 (100:00) ^c
15	C_6H_5 68g	69a		1	80 : 20	90 (100:00) ^c
16	68g	69b		1	63 : 37	95 (100:00) ^c

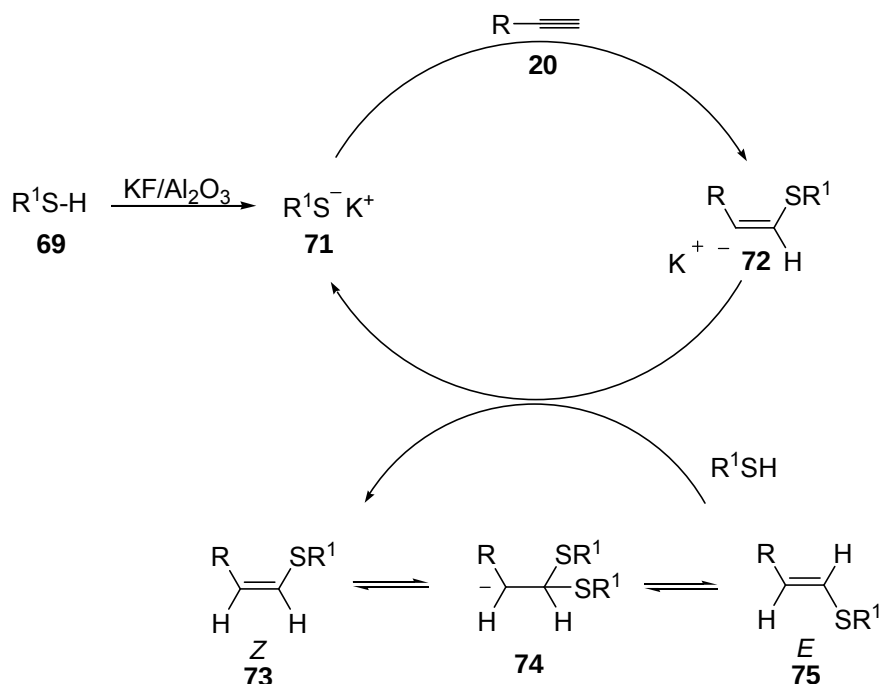
^a Determinado por RMN ^1H . ^b Rendimentos dos produtos isolados por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt) e identificados por espectrometria de massas e RMN ^1H . ^c Regiosseletividade da hidrotiolacção (relação de produtos anti-Markovnikov : Markovnikov).

Como podemos observar pela Tabela 1, o método é geral e pode ser empregado para tióis alifáticos e aromáticos e diferentes alquinos. O procedimento experimental é bastante simples e consiste na adição do sistema catalítico a uma mistura do tiol e do alquino, em seguida aquecido a 60 °C sob agitação vigorosa. A reação foi acompanhada por TLC, diluída com acetato de etila e filtrada. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica e identificados através de análise de RMN ^1H e massas e comparados com os dados descritos na literatura, pois praticamente todos os compostos são conhecidos.

Quanto à estereoquímica dos produtos formados, em todos os exemplos estudados, foi obtido o aduto anti-Markovnikow em maior quantidade com relação ao produto de Markovnikow. Além disto, ocorreu a formação de mistura de isômeros *E* e *Z*, sendo que a seletividade é influenciada pelos substituintes ligados nas ligações triplas dos alquinos. Deste modo, na reação do álcool propargílico **68a** com **69a** foi obtido preferencialmente o produto de configuração *Z* com uma relação *Z:E* = 86:14. Já na reação do 1-etinilcicloexanol **68d** com **69a** foi obtido preferencialmente, o isômero de configuração *E* (relação *Z:E* = 13:87). Quando foram realizadas as reações com alquinos aromáticos e alifáticos, ocorreu a formação exclusiva do aduto anti-Markovnikov **70m-p** e com bons rendimentos (Linhas 13-16, Tabela 1).

Com base nestes resultados e também por analogia ao estudo realizado por Kondoh²⁰ (Página 9) podemos supor que provavelmente, esteja ocorrendo uma competição entre um mecanismo iônico catalisado por base e um mecanismo radicalar menos seletivo que leva à perda da estereosseletividade.

Para a reação catalisada com $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ podemos sugerir que o mecanismo seguido é análogo ao mecanismo de hidrotiulação catalisada por Cs_2CO_3 descrito no Esquema 7 (Página 9). Tal mecanismo consiste na adição nucleofílica do ânion tiolato **71** gerado na reação com $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, ao acetileno **20**, fornecendo o ânion alquenila intermediário **72** que abstrai hidrogênio do tiól produzindo o aduto **73** de configuração *Z* e regenerando o ânion tiolato **71** (Esquema 21).



Esquema 21

A estereosseletividade baixa ou inversa observadas nas reações dependem da natureza do alquino utilizado e pode ser atribuída à adição reversível do íon tiolato **71** ao aduto de configuração *Z*, levando ao intermediário **74** fornecendo o produto com configuração *E* **75**.

Pode ser observado que a presença de substituintes R muito volumosos geram impedimento estérico na adição do íon tiolato à tripla ligação, fornecendo preferencialmente o isômero de configuração *E*.

Uma possível interferência da luz na seletividade da reação também foi estudada. Desta forma, quando **68a** reagiu com **69a** no escuro e sem a presença de base, observou-se a formação dos produtos **70a**, com relação isomérica idêntica a descrita acima na reação em presença de luz (Tabela 1, Linha 1).

Para alguns alquinos, a hidrotiolação com tiofenol aconteceu mesmo sem a presença de catalisador. Então, por exemplo quando uma mistura de tiol **69b** e álcoois alquílicos **68c** ou **68d** foi agitada a 60 °C durante 3,5h, os respectivos sulfetos vinílicos **70f** e **70h** foram obtidos com bons rendimentos (68 e 55%, respectivamente). Para a reação do álcool propargílico **68a**, no entanto, o respectivo sulfeto vinílico **70a** foi obtido com rendimento de apenas 23%. A hidrotiolação sem o suporte sólido não ocorreu satisfatoriamente na reação com hept-1-ino **68f** com os

vários tióis estudados. Além disto, resultados similares foram observados nas reações com o dodecanotiol **69c**.

2.2. Apresentação dos Dados Espectrais

Todos os produtos obtidos tiveram sua estrutura confirmada por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e espectrometria de massas (EM). Os dados espectrais de RMN ^1H e EM são apresentados, respectivamente, na Tabela 2.

Tabela 2: Dados espectrais de RMN ^1H e EM dos compostos sintetizados.

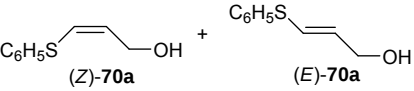
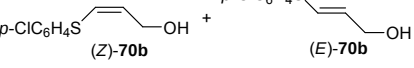
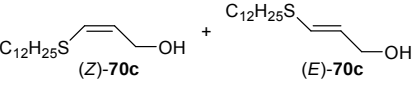
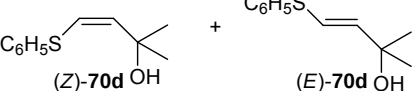
Linha	Produtos	RMN ^1H (CDCl_3), 200 e 400 MHz δ (ppm) J(Hz)	EM (m/z)
1	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$ (Z)-70a + $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$ (E)-70a	7,3-7,5 (m, 5H); Isômero E: 6,52(dt, $j=14,8$ e $1,0\text{Hz}$, 1H); 5,82(dt, $J=6,4$, 1H); 4,59 (dd, $J=6,6$ e $1,0$, 2H); 1,76 (largo s, 1H); Isômero Z: 6,46 (dt, $j=9,6$ e $1,2\text{Hz}$, 1H); 5,88 (dt, $J=9,6$ e $6,6\text{Hz}$, 1H); 4,77 (dd, $J=6,6$ e $1,2\text{Hz}$, 2H); 2,09 (s largo, 1H); Produto Markovnikov: 7,21-7,46 (m, 5H); 5,51 (t, $J=1,4\text{Hz}$, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,62 (s, 2H); 2,08 (s largo, 1H);	Ref. 41
2	 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$ (Z)-70b + $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$ (E)-70b	7,26-7,37 (m, 4H); Isômero E: 6,41 (dt, $J=15,2$ e $1,2\text{Hz}$, 1H); 5,97 (dt, $J=15,2$ e $5,6\text{Hz}$, 1H); 4,21 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 2H); 1,88 (s largo, 1H); Isômero Z: 6,29 (dt, $J=9,2$ e $1,2\text{Hz}$, 1H); 5,99 (dt, $J=9,2$ e $6,4\text{Hz}$, 1H); 4,36 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 2H); 1,63 (largo s, 1H); Produto Markovnikov: 5,60 (t, $J=1,6\text{Hz}$, 1H); 5,25 (s, 1H); 4,15 (s, 2H); 1,64 (s largo, 1H); 2,28-2,71 (m, 2H); 1,20-1,64 (m, 21H); 0,88 (t, $J=6,4$, 3H); Isômero E: 6,28 (dt, $J=15,2$ e $1,0$, 1H); 5,71 (dt, $J=15,2$ e $6,4$, 1H); 4,15 (dd, $J=6,0$ e $1,2$, 2H); Isômero Z: 6,12 (dt, $J=10,0$ e $1,2$, 1H); 5,75 (dt, $J=10,0$ e $6,4$, 1H); 4,26 (dd, $J=6,4$ e $1,6$, 2H);	Isômero E: 200 (M^+ , 26,0); 144 (100,0); 109 (25,0); Isômero Z: 200 (M^+ , 27,5); 144 (100,0); 109 (24); Produto Markovnikov: 200 (M^+ , 84,5); 169 (100,0); 134 (92,0), 108 (51,5);
3	 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$ (Z)-70c + $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$ (E)-70c	7,23-7,46 (m, 5H); Isômero E: 6,41 (d, $J=15,0\text{Hz}$, 1H); 6,00 (d, $J=15,0\text{Hz}$, 1H); 1,78 (s largo, 1H); 1,35 (s, 6H); Isômero Z: 6,19 (d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H); 5,80 (d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H); 2,47 (s largo, 1H); 1,45 (s, 6H); Produto Markovnikov: 5,45 (d, $J=0,6\text{Hz}$, 1H); 4,72 (d, $J=0,6\text{Hz}$, 1H); 2,21 (s largo, 1H); 1,51 (s, 6H);	Ref. 20
4	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ (Z)-70d + $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ (E)-70d	7,23-7,46 (m, 5H); Isômero E: 6,41 (d, $J=15,0\text{Hz}$, 1H); 6,00 (d, $J=15,0\text{Hz}$, 1H); 1,78 (s largo, 1H); 1,35 (s, 6H); Isômero Z: 6,19 (d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H); 5,80 (d, $J=10,6\text{Hz}$, 1H); 2,47 (s largo, 1H); 1,45 (s, 6H); Produto Markovnikov: 5,45 (d, $J=0,6\text{Hz}$, 1H); 4,72 (d, $J=0,6\text{Hz}$, 1H); 2,21 (s largo, 1H); 1,51 (s, 6H);	Isômero E: 194 (M^+ , 0,43); 110 (24,5); 82,10 (100,0); Isômero Z: 194 (M^+ , 11,94), 135 (100,0); 78 (53,00); Produto Markovnikov: 194 (M^+ , 5,8); 110 (100,0); 77 (4,3);

Tabela 2: Dados espectrais de RMN ^1H e EM dos compostos sintetizados.

Continuação

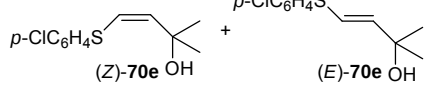
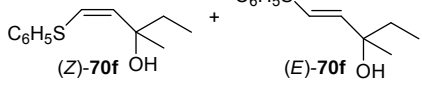
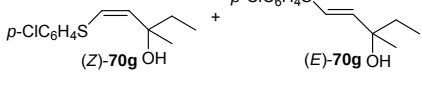
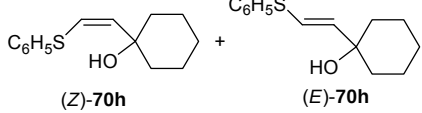
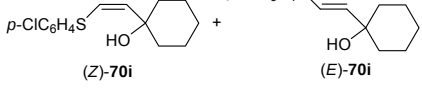
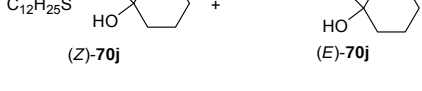
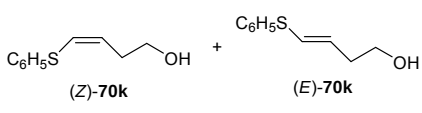
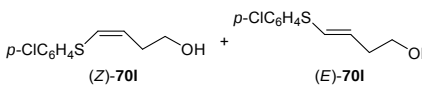
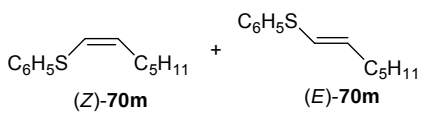
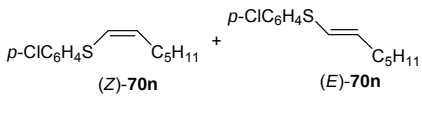
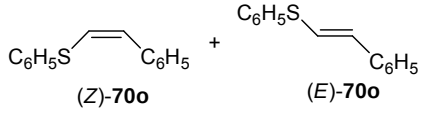
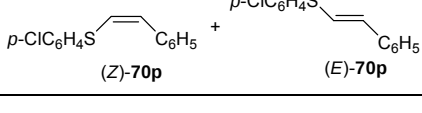
5	 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}$ (Z)-70e OH + $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}$ (E)-70e OH	7,25-7,28 (m, 4H); Isômero E: 6,36 (d, $J = 15,2\text{Hz}$, 1H); 6,01 (d, $J = 15,2\text{Hz}$, 1H); 2,14 (s largo, 1H); 1,35 (s, 6H); Isômero Z: 6,11 (d, $J = 10,6\text{Hz}$, 1H); 5,78 (d, $J = 10,6\text{Hz}$, 1H); 2,14 (s largo, 1H); 1,44 (s, 6H); Produto Markovnikov: 5,46 (d, $J = 0,6\text{Hz}$, 1H); 4,69 (d, $J = 0,6\text{Hz}$, 1H); 1,96 (s largo, 1H); 1,49 (s, 6H);	Isômero E: 228 (M^+, 3,5); 137 (100,0); 109 (19,80); Isômero Z: 228 (M^+, 14,5); 144 (27,5); 43 (100,0); Produto Markovnikov: 228 (M^+, 7,46); 144 (19,5); 82 (100,0);
6	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ (Z)-70f OH + $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ (E)-70f OH	7,21-7,49 (m, 5H); Isômero E: 6,41 (d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H); 5,93 (d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H); 2,35 (s largo, 1H); 1,69 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 1,40 (s, 3H); 0,97 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); Isômero Z: 6,25 (d, $J = 10,6\text{Hz}$, 1H); 5,71 (d, $J = 10,6\text{Hz}$, 1H); 1,97 (s largo, 1H); 1,59 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 1,31 (s, 3H); 0,91 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); Produto Markovnikov: 5,38 (d, $J = 0,6$, 1H); 4,70 (s, 1H); 1,72-1,88 (m, 3H); 1,46 (s, 3H); 0,91 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H);	Isômero E: 208 (M^+, 1,19); 109 (19,52); 96 (100,0); Isômero Z: 208 (M^+, 1,22); 137 (100,0); 109 (19,50); Produto Markovnikov: 208 (M^+, 0,36); 109 (8,00); 97 (100,0);
7	 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}$ (Z)-70g OH + $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}$ (E)-70g OH	7,26-7,29 (m, 4H); 1,53-1,72 (m, 3H); 0,87-1,00 (m, 3H); Isômero E: 6,36 (d, $J = 15,2$, 1H); 5,94 (d, $J = 15,2$, 1H); 1,31 (s, 3H); Isômero Z: 6,17 (d, $J = 10,4$, 1H); 5,70 (d, $J = 10,4$, 1H); 1,39 (s, 3H); Produto Markovnikov: 5,40 (d, $J = 0,6$, 1H); 4,60 (s, 1H); 1,45 (s, 3H);	Isômero E: 242 (M^+, 14,13); 213 (100,0); 113 (79,65); Isômero Z: 242 (M^+, 13,30); 213 (100,0); 113 (80,81); Produto Markovnikov: 242 (M^+, 24,78); 135 (87,80); 73 (98,27); 43 (100,0);
8	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ (Z)-70h OH + $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ (E)-70h OH	7,16-7,37 (m, 5H); 1,20-1,80 (m, 11H); Isômero E: 6,44 (d, $J = 15,2$, 1H); 6,00 (d, $J = 15,2$, 1H); Isômero Z: 6,22 (d, $J = 10,0$, 1H); 5,77 (d, $J = 10,0$, 1H); Produto Markovnikov: 5,48 (t, $J = 1,2$, 1H); 4,76 (t, $J = 1,0$, 1H);	Isômero E: 234 (M^+, 43,33); 216 (71,87), 139 (93,17); 79 (100,0); Isômero Z: 234 (M^+, 34,11); 216 (50,39); 139 (79,61); 79 (100,0); Produto Markovnikov: 234 (M^+, 34,60); 135 (100,0); 91 (55,52);
9	 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}$ (Z)-70i OH + $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}$ (E)-70i OH	7,25-7,26 (m, 4H); 1,25-2,16 (m, 11H); Isômero E: 6,40 (d, $J = 15,2$, 1H); 6,02 (d, $J = 15,2$, 1H); Isômero Z: 6,15 (d, $J = 10,0$, 1H); 5,79 (d, $J = 10,0$, 1H); Produto Markovnikov: 5,52 (t, $J = 1,2$, 1H); 4,78 (t, $J = 1,0$, 1H);	Isômero E: 268 (M^+, 21); 139 (3,65); 79 (100,0); Isômero Z: 268 (M^+, 23); 139 (63,98); 79 (100,0); Produto Markovnikov: 268 (M^+, 27,8); 170 (42,71); 135 (100,0);
10	 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}$ (Z)-70j OH + $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}$ (E)-70j OH	2,10-2,13 (m, 2H); 1,25-1,67 (m, 29H); 0,88 (t, $J = 7,0$, 3H); Isômero E: 6,17 (d, $J = 15,6$, 1H); 6,02 (d, $J = 15,6$, 1H); 2,68 (t, $J = 7,2$, 2H); Isômero Z: 5,95 (d, $J = 10,6$, 1H); 5,65 (d, $J = 10,6$, 1H); 2,51 (t, $J = 7,2$, 2H); Produto Markovnikov: 5,39 (d, $J = 1,2$, 1H); 4,79 (d, $J = 1,0$, 1H); 2,64 (t, $J = 7,2$, 2H);	-

Tabela 2: Dados espectrais de RMN ^1H e EM dos compostos sintetizados.

Continuação

11	 (Z)-70k + (E)-70k	7,15-7,43 (m, 5H Isômero E: 6,24 (dt, J= 15,2 e 1,6, 1H); 5,90 (dt, J 15,2 e 6,8, 1H); 3,69 (t, J 6,8, 2H); 2,47-2,53 (m, 2H); 2,56 (s largo, 1H); 5H Isômero Z: 6,31 (dt, J= 9,6 e 1,6, 1H); 5,83 (dt, J 9,6 e 7,2, 1H); 3,65 (t, J 6,4, 2H); 2,35-2,41 (m, 2H); 2,56 (s largo, 1H); Produto Markovnikov: 5,23 (t, J 1,0, 1H); 4,99 (s, 1H);	Isômero Z: 180 (M^+ , 12,86); 135 (84,70); 110 (100,0); Produto Markovnikov: 180 (M^+ , 49,10); 149 (100,0); 116 (83,04);
12	 (Z)-70l + (E)-70l	7,24-7,26 (m, 4H); Isômero E: 6,22 (dt, J= 15,2 e 1,2, 1H); 5,93 (dt, J= 15,2 e 7,0, 1H); 3,71 (q, J= 6,6, 2H); 2,36-2,57 (m, 2H); 1,96 (s largo, 1H); Isômero Z: 6,28 (dt, J= 9,6 e 1,0, 1H); 5,88 (dt, J= 9,6 e 7,2, 1H); 3,71 (q, J= 6,6, 2H); 2,36-2,57 (m, 2H); 1,96 (s largo, 1H); Produto Markovnikov: 5,27 (s, 1H); 5,02 (s, 1H);	Isômero Z: 214 (M^+ , 69,37); 183 (100,0); 148 (99,08); Produto Markovnikov: 214 (M^+ , 33,51); 144 (100,0); 109 (60,21);
13	 (Z)-70m + (E)-70m	7,13-7,50 (m, 5H); 2,10-2,30 (m, 2H); 1,30-1,47 (m, 6H); 0,90 (t, J= 6,4, 3H); Isômero E: 6,13 (d, J= 15,0, 1H); 5,99 (dt, J= 15,0 e 6,2, 1H); Isômero Z: 6,18 (d, J= 9,2, 1H); 5,82 (dt, J= 9,2 e 7,2, 1H);	Isômero E: 206 (M^+ , 63,23); 149 (100,0); 110 (93,68); 55 (77,60); Isômero Z: 206 (M^+ , 63,03); 149 (96,58); 110 (100,0); 55 (81,34);
14	 (Z)-70n + (E)-70n	Isômero E: 7,20-7,26 (m, 4H); 6,07 (d, J= 15,2, 1H); 6,0 (dt, J= 15,2 e 7,0, 1H); 2,17 (q, J= 7,2, 2H); 1,31-1,43 (m, 6H); 0,91 (t, J= 7,2, 3H); Isômero Z: 7,20-7,26 (m, 4H); 6,10 (dt, J= 10,4 e 1,2, 1H); 5,84 (dt, J= 10,4 e 7,2, 1H); 2,25 (q, J= 7,2, 2H); 1,31-1,43 (m, 6H); 0,92 (t, J= 7,2, 3H);	Isômero E: 240 (M^+ , 43,51); 183 (49,69); 148 (83,36); 55 (100,0); Isômero Z: 240 (M^+ , 42,31); 183 (46,48); 148 (75,92); 55 (100,0);
15	 (Z)-70o + (E)-70o	(Z+E) 7,20-7,56 (m, 10H); Isômero E: 6,88 (d, J= 15,4 Hz, 1H); 6,72 (d, J= 15,4 Hz, 1H); Isômero Z: 6,59 (d, J= 10,6 Hz, 1H); 6,48 (d, J= 10,6 Hz, 1H);	Ref. 42
16	 (Z)-70p + (E)-70p	(Z+E) 7,25-7,52 (m, 9H); Isômero E: 6,82 (d, J= 15,4 Hz, 1H); 6,74 (d, J= 15,4 Hz, 1H); Isômero Z: 6,62 (d, J= 10,6 Hz, 1H); 6,42 (d, J= 10,6 Hz, 1H);	Ref. 42

Elegemos os compostos **70a** e **70o** como exemplos para discussão dos espectros de RMN ^1H (Figuras 3 e 6, respectivamente). Primeiramente, discutiremos o espectro referente ao produto **70a**, identificando seus isômeros Z e E, o produto de adição Markovnikov e por fim o espectro referente ao produto **70o**.

Na Figura 4 encontramos o espectro de RMN ^1H para o composto **70a** e podemos observar na região entre 7,21 e 7,42 ppm um multipletto referente aos cinco hidrogênios ligados ao anel aromático. No isômero *Z*, em 6,46 ppm aparece um dubleto de tripleto com $J = 9,6$ e $1,2$ Hz, referente ao H^a ligado ao carbono vinílico, também observou-se um dubleto de tripleto em 5,88 ppm, com $J = 9,6$ e $6,6$ Hz, referente H^b . Os hidrogênios alílicos foram identificados por um duplo dubleto na região de 4,77 ppm com $J = 6,6$ e $1,2$ Hz. Em campo mais alto, com um deslocamento químico de 2,09 ppm, observou-se um singlete largo referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio.

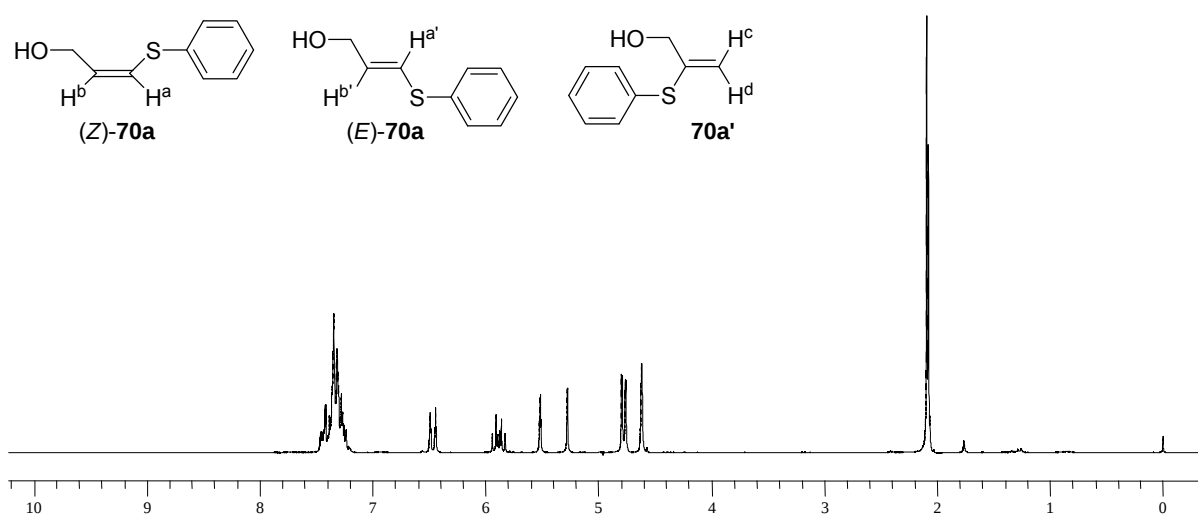


Figura 3. Espectro de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 do composto **70a**.

No isômero *E*, em 6,52 ppm aparece um dubleto de tripleto com $J = 14,8$ e $1,0$ Hz, referente ao $\text{H}^{a'}$ ligado ao carbono vinílico, também observou-se um dubleto de tripleto em 5,82 ppm, com $J = 14,8$ e $6,4$ Hz, referente $\text{H}^{b'}$. Os hidrogênios alílicos foram identificados por um duplo dubleto na região de 4,59 ppm com $J = 6,6$ e $1,0$ Hz. Em campo mais alto, com um deslocamento químico de 1,76 ppm, observou-se um singlete largo referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio.

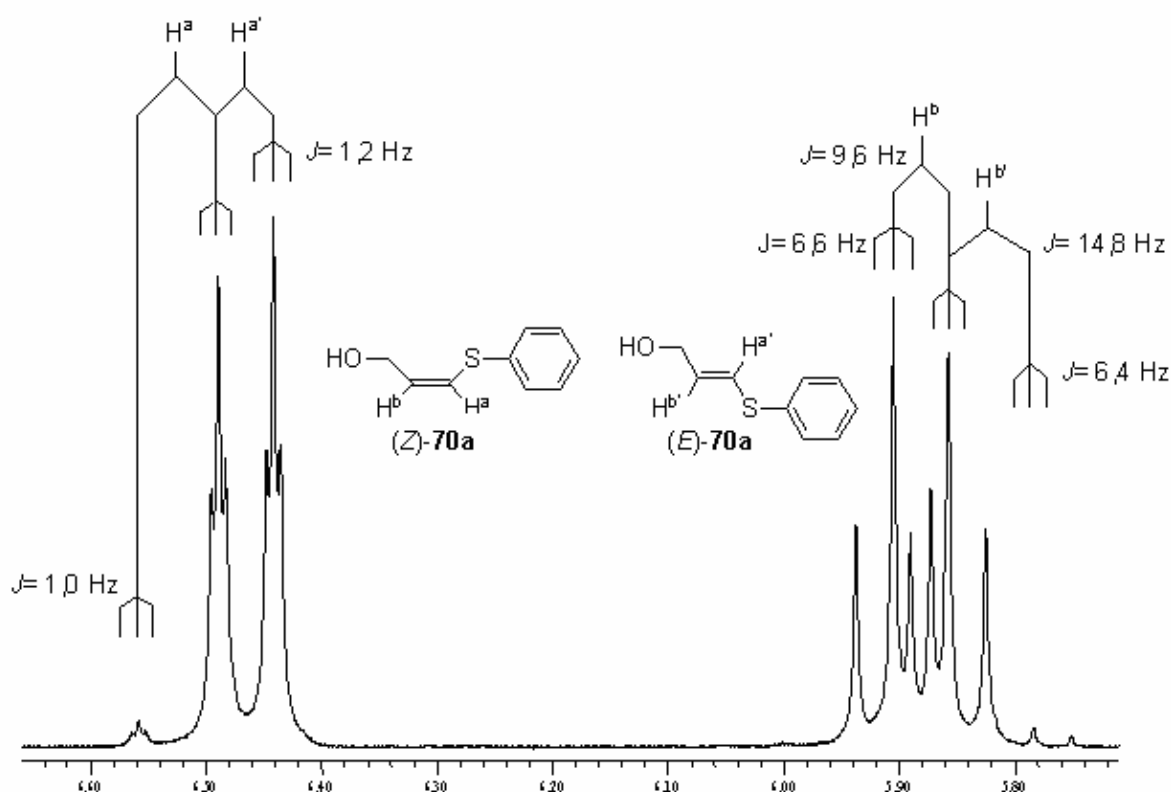


Figura 4. Região vinílica do espectro de RMN ^1H (200MHz) do composto **70a**.

Neste caso também ocorreu a formação do produto de adição Markovnikov. Isto foi identificado através da análise do espectro de RMN ^1H , sendo que na região de 5,51 ppm observou-se um tripleto referente a um hidrogênio vinílico e o outro aparece como um singleto na região de 5,27 ppm. Os dois hidrogênios (CH_2) aparecem na região de 4,62 ppm como um singleto. Por fim, em 2,08 ppm, observou-se um singleto largo referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio.

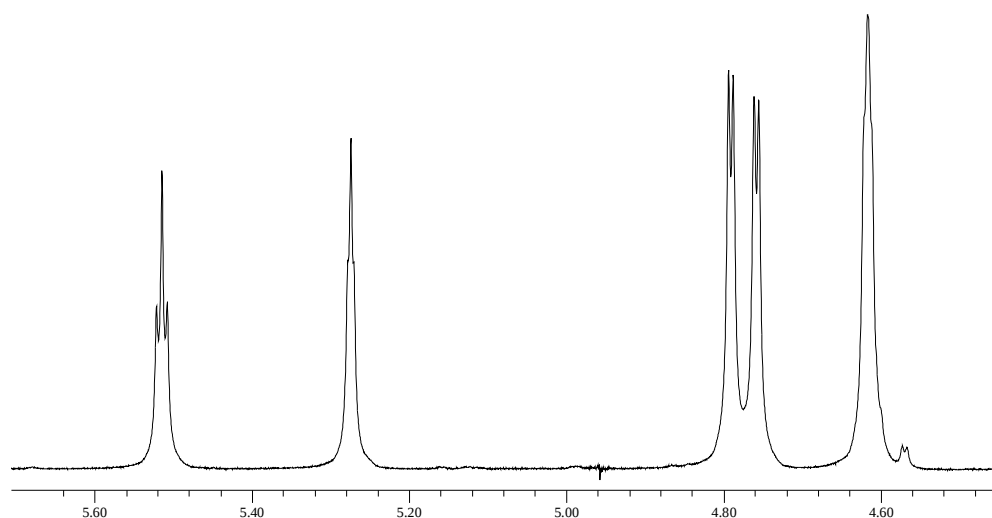


Figura 5. Ampliação do espectro de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 do composto **70a**.

Na reação entre o fenilacetileno e tiofenol ocorreu a formação de dois produtos **70o** de configuração *E* e *Z* e não foi observado a formação do produto de adição Markovnikov. Na Figura 6 aparece no intervalo entre 7,20-7,56 ppm um multiplete referente a 10 hidrogênios ligados aos dois anéis aromáticos presentes na molécula. Os sinais referentes ao isômero *Z* aparecem em 6,88 e 6,72 ppm como dubletos, referentes aos hidrogênios vinílicos, com $J = 15.4$ Hz. Por fim, no caso dos hidrogênios do isômero *E*, observou-se em 6,59 e em 6,48 ppm dois dubletos referentes aos hidrogênios vinílicos, com $J = 10,6$ Hz (Figura 7).

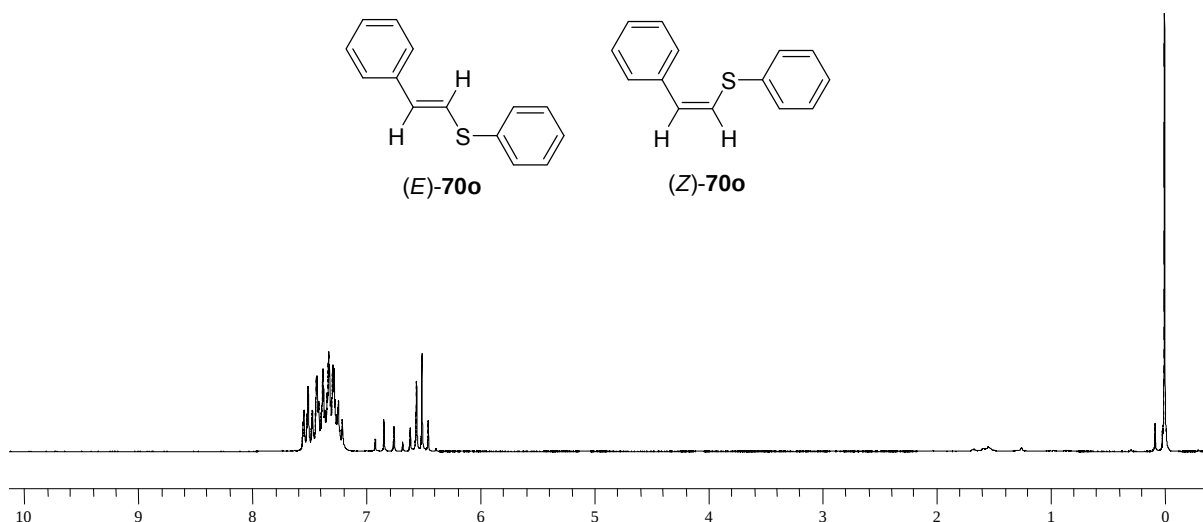


Figura 6. Espectro de RMN¹H (200MHz) em CDCl_3 do composto **70o**.

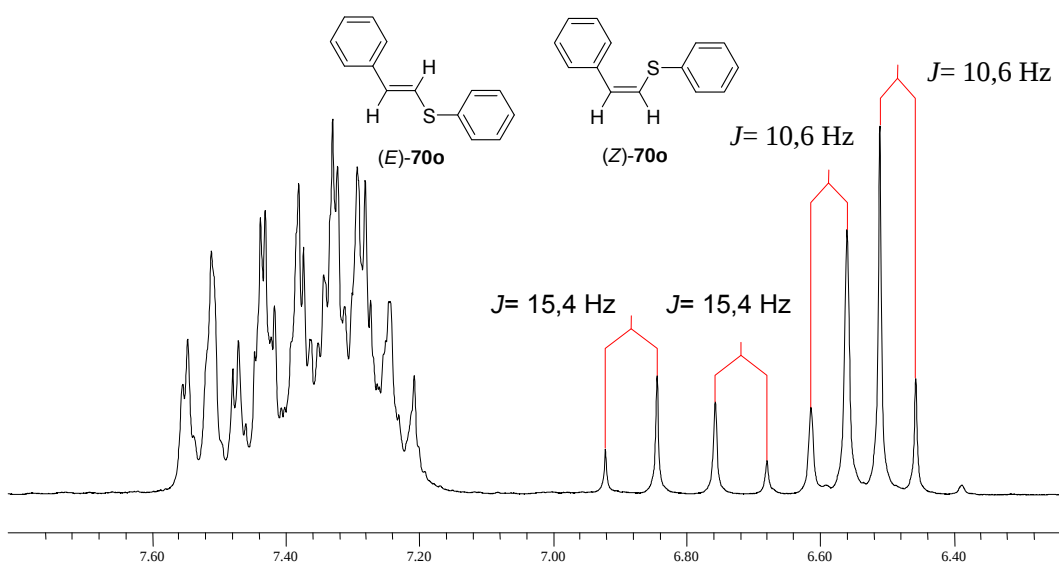
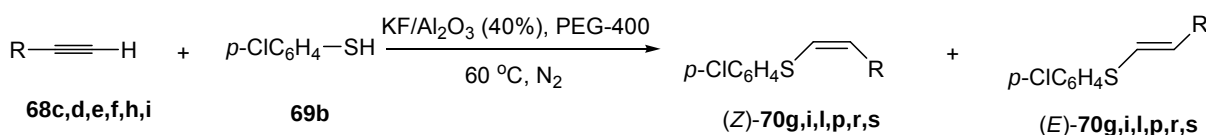


Figura 7. Ampliação do espectro de RMN¹H (200MHz) em CDCl_3 do composto **70o**.

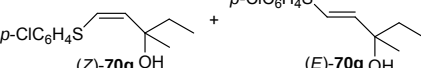
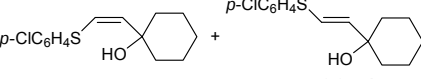
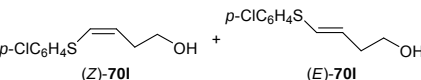
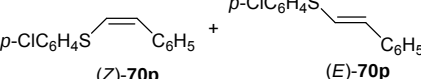
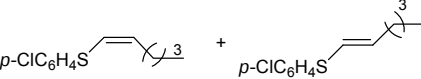
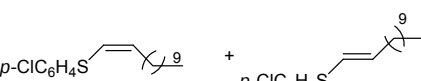
2.3. PEG como Solvente Reciclável e Renovável na Hidrotiulação de Alquinos Terminais.

Além dos resultados descritos anteriormente, realizamos experimentos utilizando polietilenoglicol (PEG) como solvente reciclável nas reações de hidrotiulação de alquinos terminais. O método é bastante simples e pode ser utilizado também quando ambos, alquino e tiol, são sólidos, o que não é possível pelo método sob condições livres de solvente. Além disso, os resultados obtidos indicam que a mistura catalisador (KF/Al₂O₃) e PEG pode ser reutilizada pelo menos duas vezes sem perda de eficiência. Os produtos foram caracterizados por RMN ¹H e espectrometria de massas e comparado com os resultados obtidos em meio livre de solvente.



Esquema 22

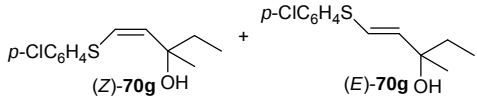
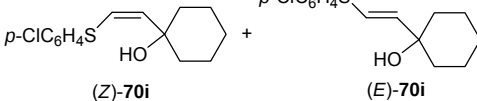
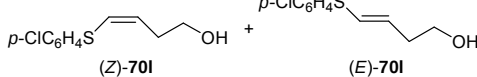
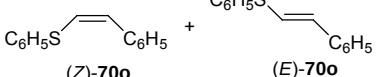
Tabela 3. Hidrotiulação de alquinos utilizando KF/Al₂O₃ e PEG como solvente.

Linha	Alquino	Tiol	Produto	Tempo (h)	Relação (Z):(E)	Rend. (%)
	69		3			
1	68c	69b	 (Z)-70g + (E)-70g	2	12:88	80 (97:03)
2	68d	69b	 (Z)-70i + (E)-70i	5	15:85	75 (85:15)
3	68e	69b	 (Z)-70l + (E)-70l	1	40:60	90 (100:0)
4	68f	69b	 (Z)-70p + (E)-70p	1	63:37	86 (100:0)
5	68h	69b	 (Z)-70r + (E)-70r	4	47:53	60 (100:0)
6	68i	69b	 (Z)-70s + (E)-70s	5	50:50	65 (100:0)

Para a realização destas reações foi escolhido o $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SH}$, por ser um tiol sólido com vários alquinos disponíveis em nosso laboratório (Esquema 22, Tabela 3). Foi seguido o mesmo procedimento utilizado nas reações livres de solvente, entretanto foi utilizando PEG como solvente.

Em todos os exemplos estudados os produtos foram obtidos com rendimentos idênticos ou superiores aos obtidos nas reações em meio livre de solvente. Além disto, na maioria dos casos as reações foram mais seletivas, não ocorrendo a formação de produtos de adição Markovnikov e com maior seletividade entre os isômeros *Z* e *E* (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação entre os produtos obtidos em meio livre de solvente e aqueles obtidos utilizando PEG como solvente.

Produto	Tempo (h)	Relação (<i>Z</i>):(<i>E</i>)	Rend. (%)
 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S-CH=CH-C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (<i>Z</i>)-70g OH (<i>E</i>)-70g OH	3 ^a / 2 ^b	29:71 ^a 12:88 ^b	74 ^a / 80 ^b
 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S-CH=CH-C}_6\text{H}_{10}\text{OH}$ (<i>Z</i>)-70i (<i>E</i>)-70i	5 ^a / 5 ^b	20:80 ^a 15:85 ^b	63 ^a / 75 ^b
 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S-CH=CH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (<i>Z</i>)-70l (<i>E</i>)-70l	2 ^a / 1 ^b	50:50 ^a 40:60 ^b	55 ^a / 90 ^b
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{S-CH=CH-C}_6\text{H}_5$ (<i>Z</i>)-70o (<i>E</i>)-70o	1 ^a / 1 ^b	80:20 ^a 63:37 ^b	90 ^a / 86 ^b

^a Produtos obtidos nas reações em meio livre de solvente. ^b Produtos obtidos nas reações utilizando PEG.

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 sulfetos vinílicos contemplando alguns dos princípios da Química Verde. A diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs), através da reação em meio livre de solvente (ou uso de PEG), o uso de suporte sólido reciclável, a diminuição dos tempos reacionais e a ausência de metais pesados, são as principais vantagens quando comparado aos métodos previamente descritos na literatura.

O uso do PEG-400 proporcionou em alguns casos o aumento nos rendimentos das reações quando foram utilizados matérias de partida sólidos, pois o uso deste solvente possibilitou uma maior solubilização dos reagentes.

Outro ponto positivo foi os desdobramentos deste estudo, onde foi visto que usando o mesmo suporte sólido (KF/alumina) e sem atmosfera inerte, também era possível obter dissulfetos a partir de tióis. Além disto, este sistema sólido foi utilizado no estudo da adição de tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados, em meio livre de solvente, e novas reações estão em curso em nosso Laboratório.

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, dt = dubleto de tripleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, q = quarteto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa por impacto eletrônico (coluna de 30 m) de marca Shimadzu - modelo QP 2010 (Central Analítica - Instituto de Química e Geociências - Universidade Federal de Pelotas (UFPel) - Pelotas - RS).

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 Auto-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 (40%)⁴³

Em um becker de 100 mL foi adicionado 6,0 g de alumina (Al₂O₃ – 0,063-0,200 mm, Merck), 5,2 g de fluoreto de potássio di-hidratado (KF·2H₂O) e por fim, 10 mL de água destilada. A suspensão foi agitada durante 1 h à 65 °C e seca à 80 °C por 1 h e à 300°C durante 4 h. Após, foi resfriado em um dessecador. O suporte apresenta uma relação de 40% (m/m) em KF.

3.1.7. Procedimento Geral para Preparação dos sulfetos vinílicos via Hidrotiolação em Meio Livre de Solvente

Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N₂, foram adicionados 2 mmol do alquino e 1 mmol do tiol. Logo em seguida, foi adicionado 0,08 g (51 mol%) do suporte sólido (KF/Al₂O₃), obtido conforme descrito anteriormente. A reação foi iniciada a temperatura ambiente e em seguida aquecido a 60 °C e acompanhada por CCD. Depois de transcorridas o tempo, variando de 1 a 7 horas reação, efetuou-se a extração com AcOEt (10 mL) e

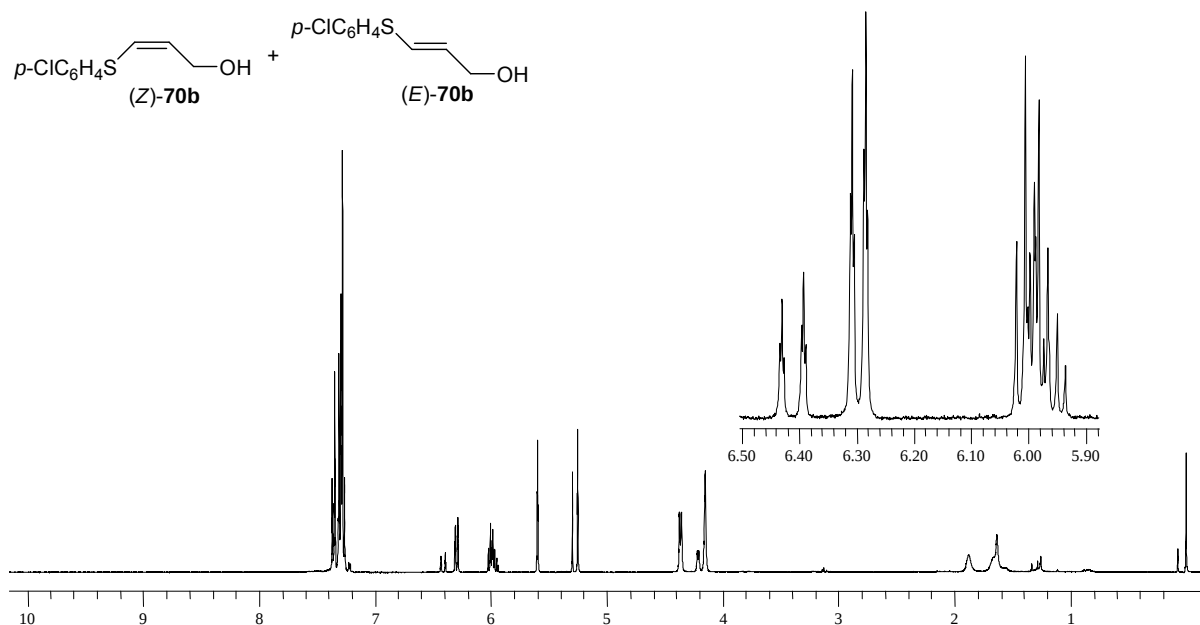
depois filtrou-se. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando hexano uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

3.1.8. Procedimento Geral para Preparação dos Sulfetos Vinílicos via Hidrotiolação utilizando PEG como solvente reciclável.

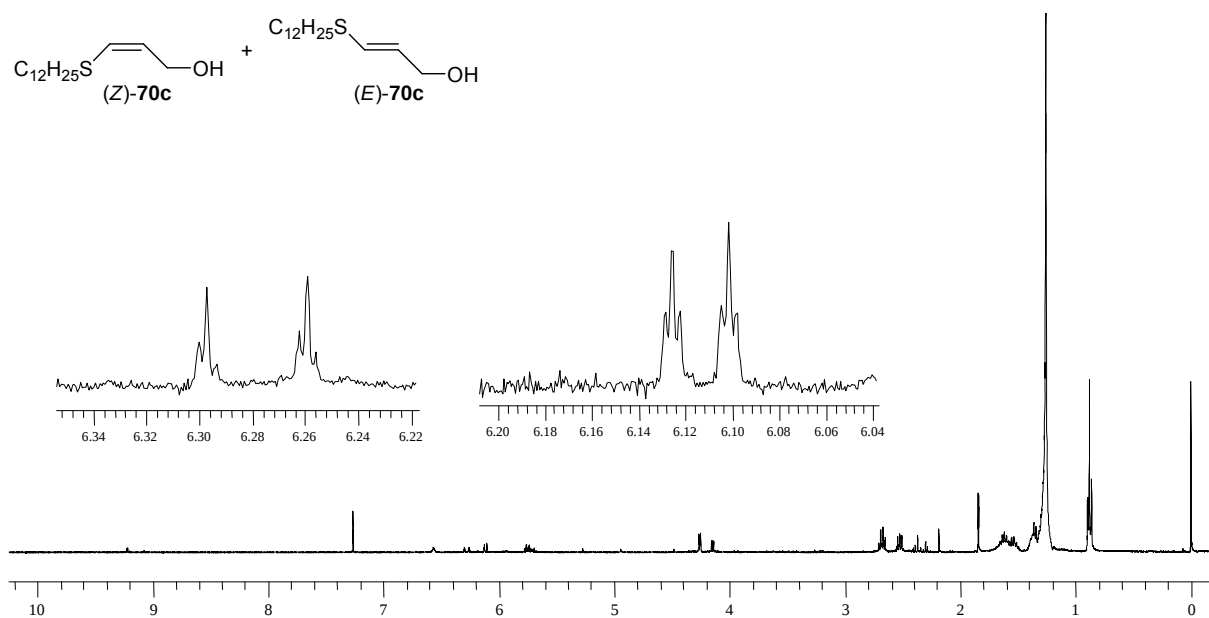
Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 , foram adicionados 2 mmol do alquino, 1 mmol do tiol e 0,1 g de PEG. Logo em seguida, foi adicionado 0,08 g (51 mol%) do suporte sólido (KF/Al_2O_3), obtido conforme descrito anteriormente. A reação foi iniciada a temperatura ambiente e em seguida aquecido a 60 °C e acompanhada por CCD. Depois de transcorridas o tempo, variando de 1 a 5 horas reação, efetuou-se a extração com éter etílico (10 mL). O PEG pode ser reutilizado após filtração do suporte sólido. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando hexano uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

Capítulo 4

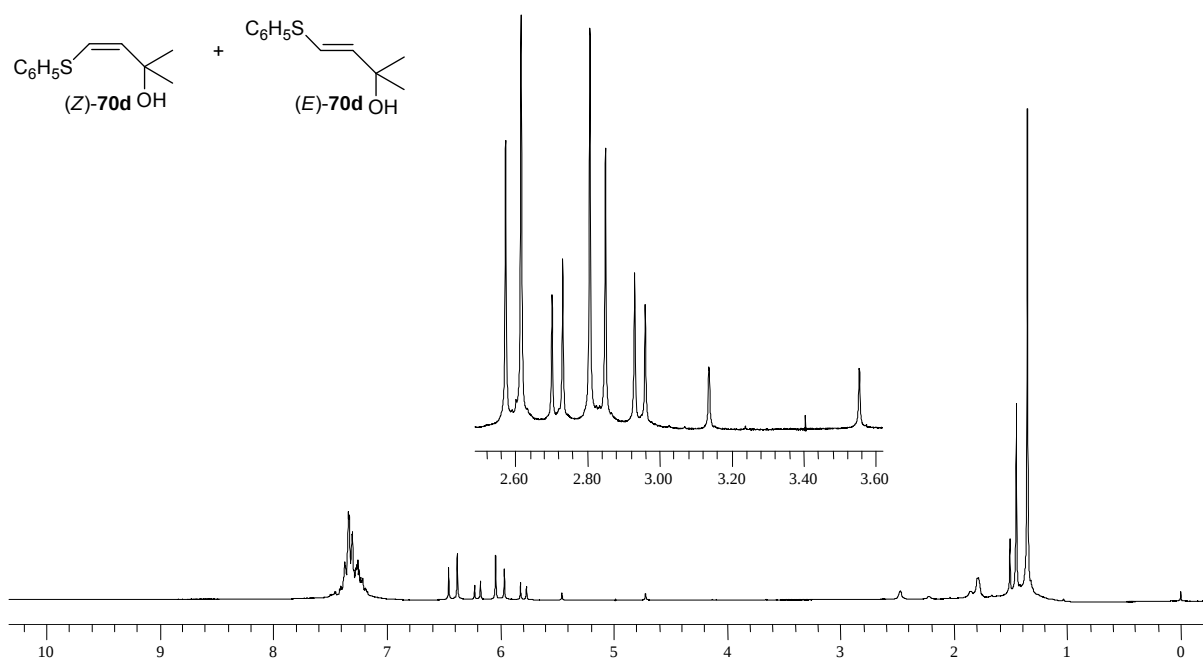
Espectros seleccionados



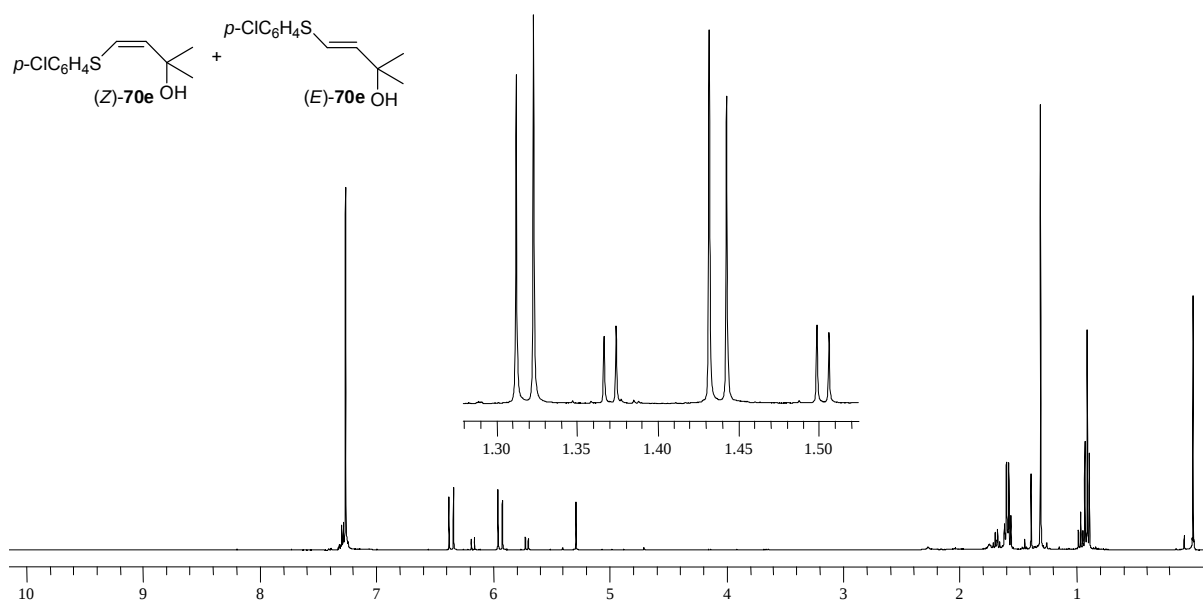
Espectro de RMN ^1H do composto **70b** em CDCl_3 a 400 MHz.



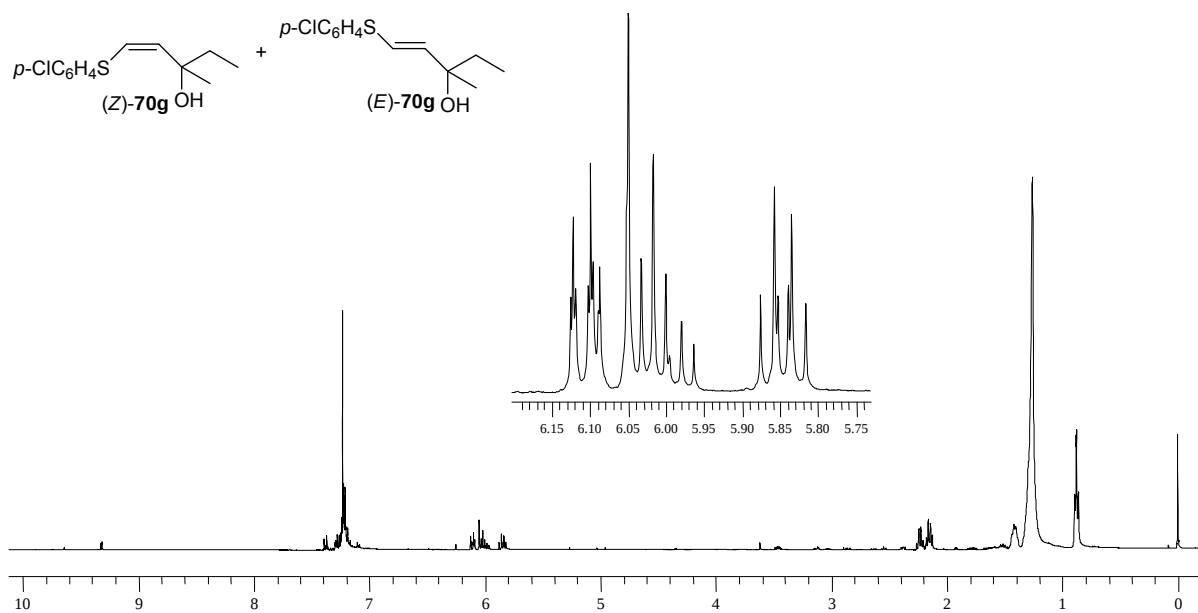
Espectro de RMN ^1H do composto **70c** em CDCl_3 a 400 MHz.



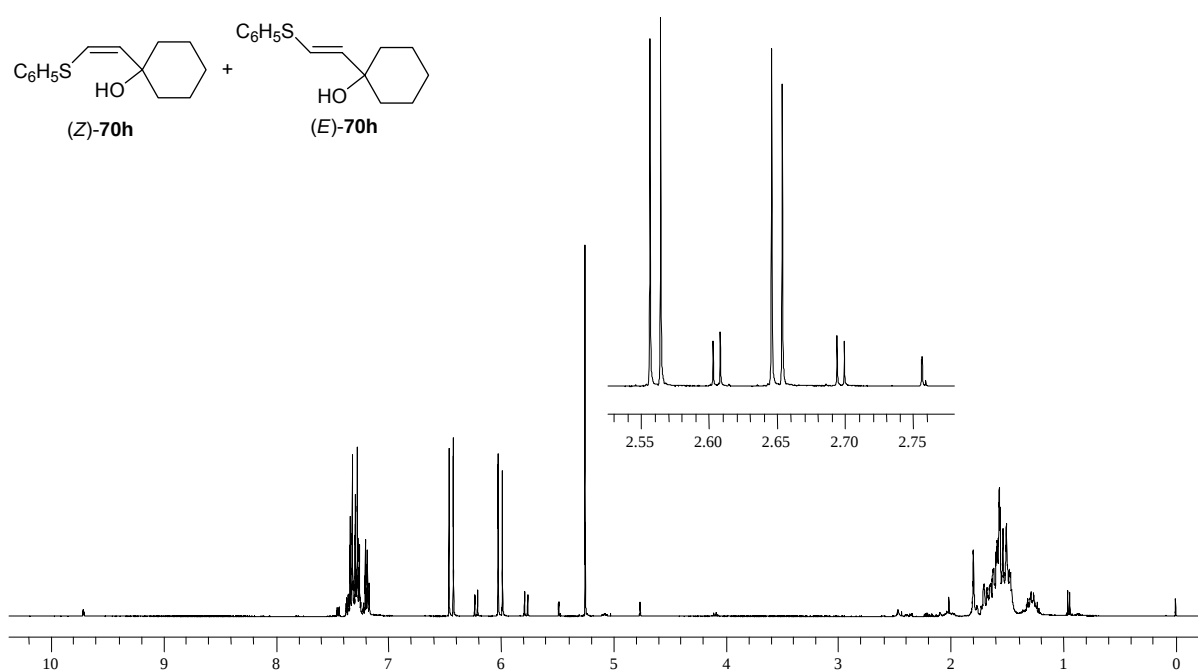
Espectro de RMN ^1H do composto **70d** em CDCl_3 a 400 MHz.



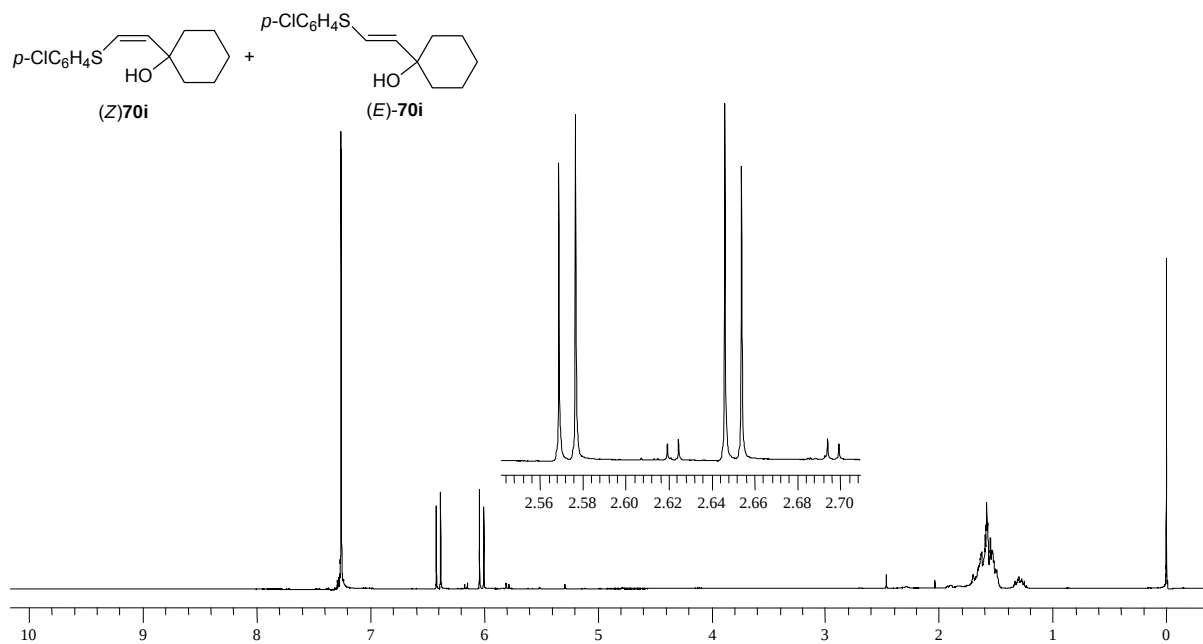
Espectro de RMN ^1H do composto **70e** em CDCl_3 a 400 MHz.



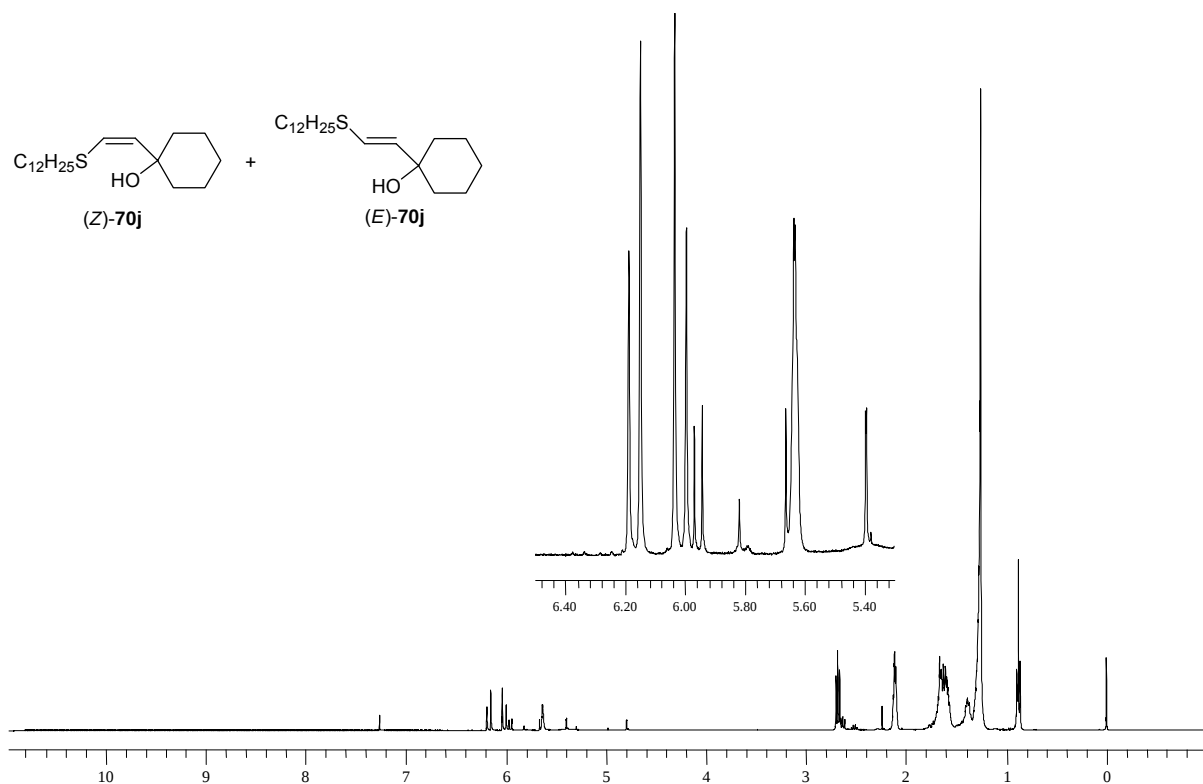
Espectro de RMN ¹H do composto **70g** em CDCl₃ a 400 MHz.



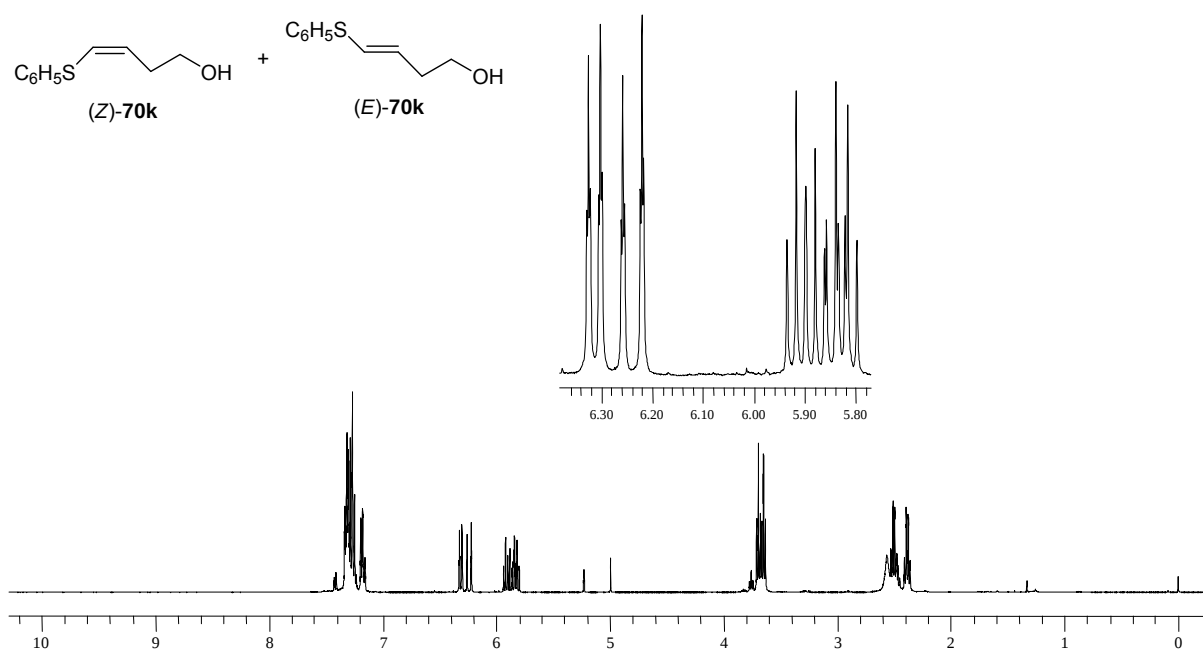
Espectro de RMN ¹H do composto **70h** em CDCl₃ a 400 MHz.



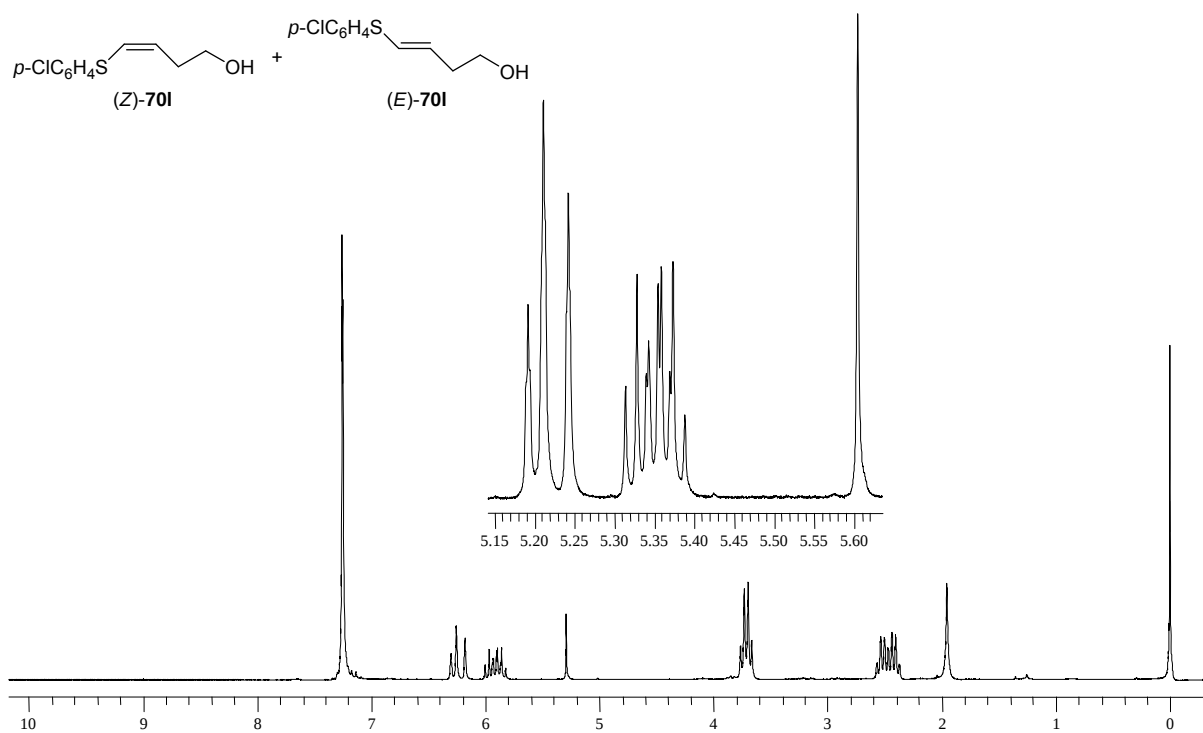
Espectro de RMN ^1H do composto **70i** em CDCl_3 a 400 MHz.



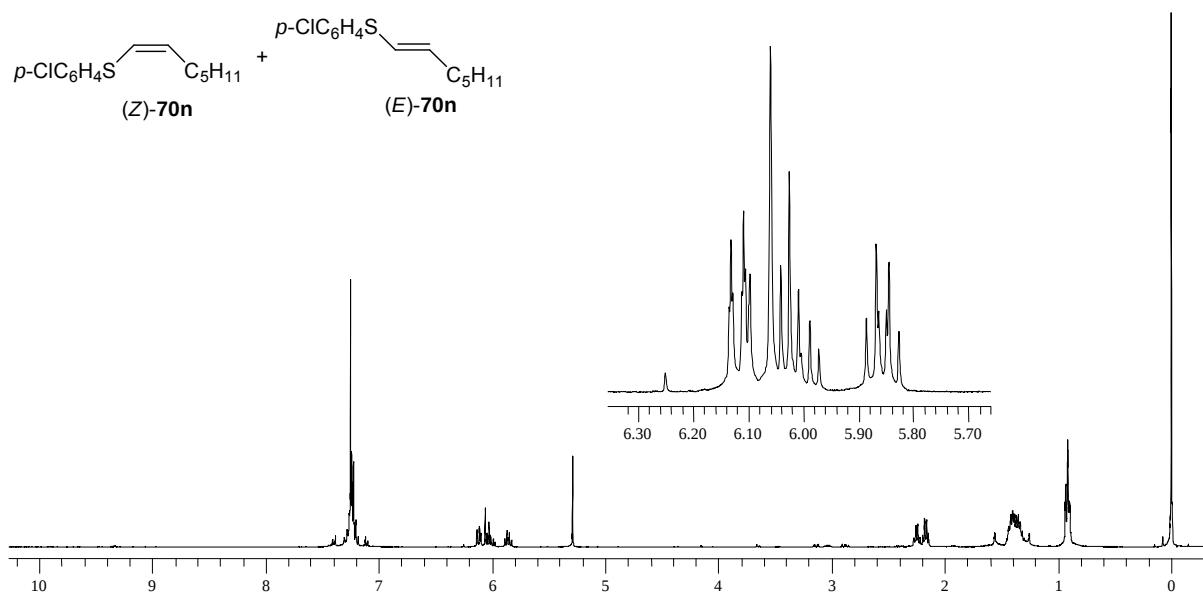
Espectro de RMN ^1H do composto **70j** em CDCl_3 a 400 MHz.



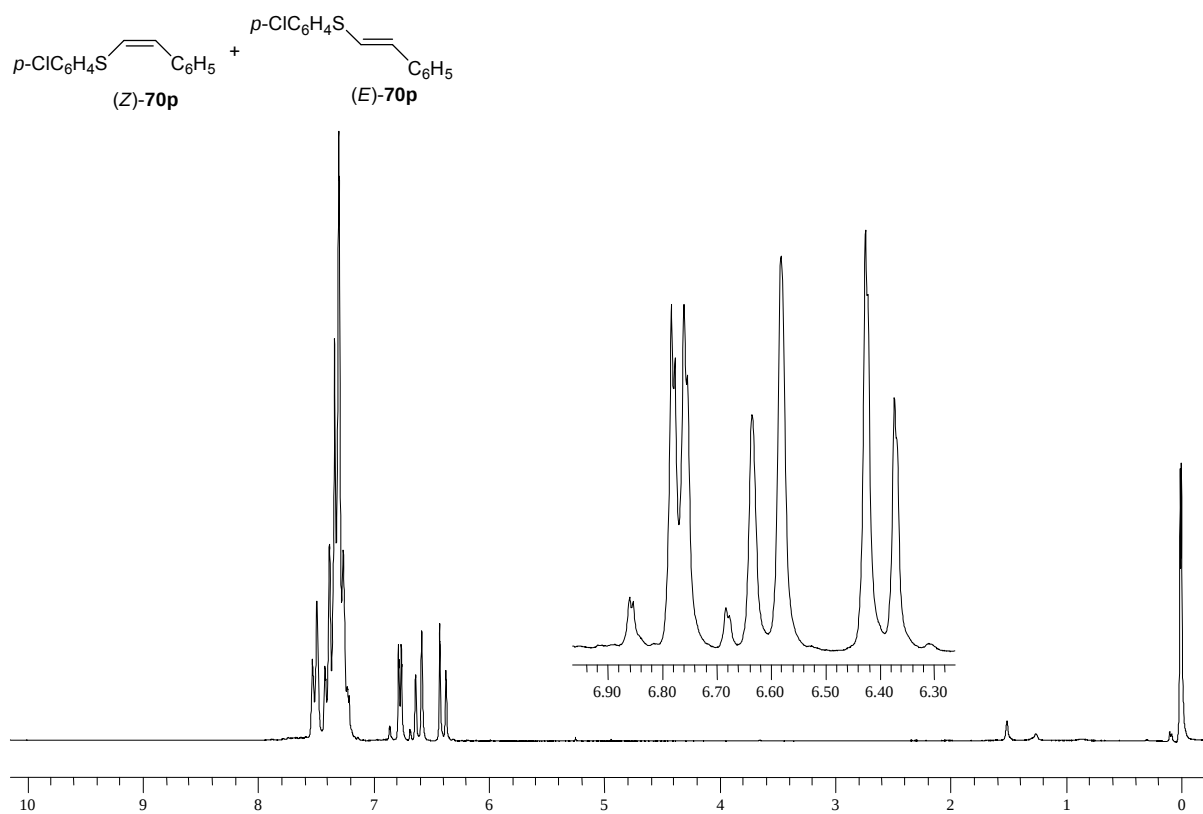
Espectro de RMN ^1H do composto **70k** em CDCl_3 a 200 MHz.



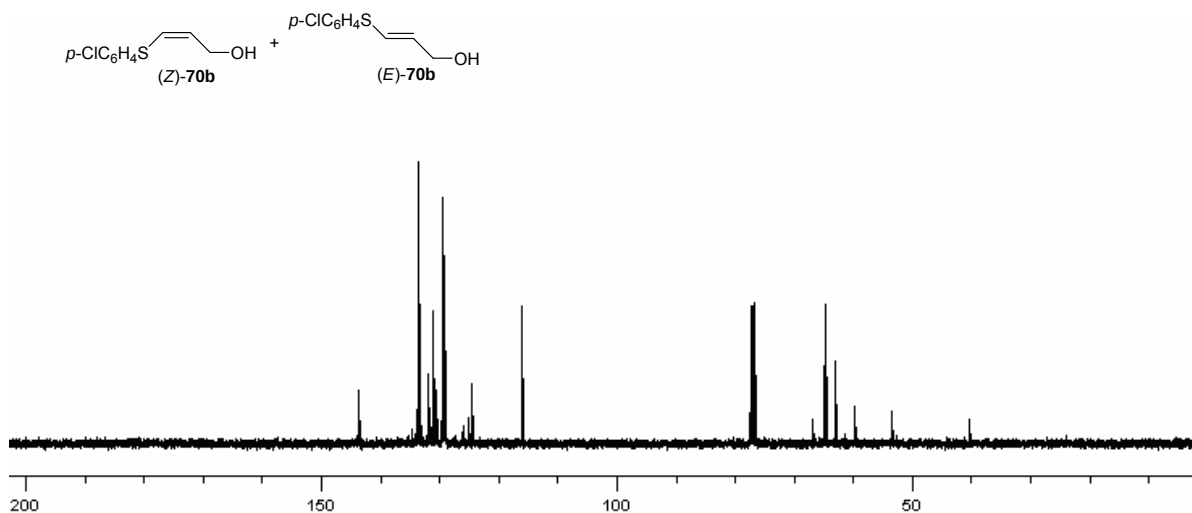
Espectro de RMN ^1H do composto **70I** em CDCl_3 a 200 MHz.



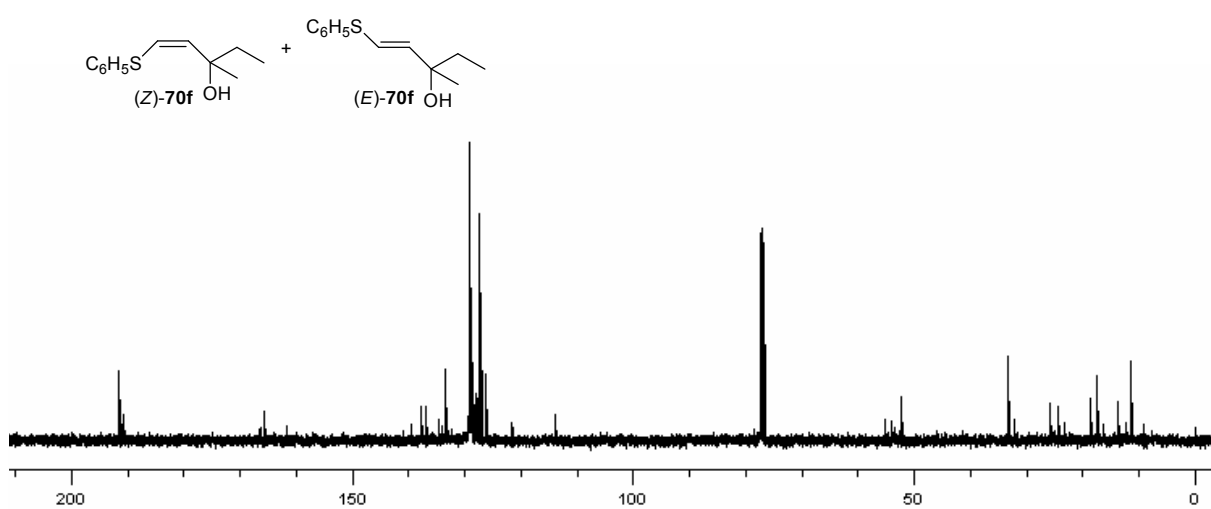
Espectro de RMN ^1H do composto **70n** em CDCl_3 a 400 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **70p** em CDCl_3 a 200 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **70b** em CDCl_3 a 100 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **70f** em CDCl_3 a 100 MHz

Referências Bibliográficas

1. Muraoka, N.; Masahiro, M.; Itami, K.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6933-6936.
2. Trost, B. M.; Lavoie, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5075-5090.
3. Miller, R. D.; Hassig, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2395-2398.
4. Morris, T. H.; Smith, E. H.; Walsh, R. *Chem. Commun.* **1987**, 964-965.
5. Magnus, P.; Quagliato, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1621-1626.
6. Mizuno, H.; Domon, K.; Masuya, K.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2648-2656.
7. Johannesson, P.; Lindeberg, G.; Johansson, A.; Nikiforovich, G. V.; Gogoll, A.; Synnergren, B.; Le Grèves, M.; Nyberg, F.; Karlén, A.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1767-1777.
8. Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K.; Belova M. A.; Dubinina, N. S. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 769-786.
9. Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032-1076. (b) Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2320-2354. (c) Procter, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 335-354. (d) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.
10. (a) Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1074. (b) Vasudevan, V. N.; Rajender, S. V. *Green Chem.* **2001**, *3*, 146-148.
11. Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. *Green Chem.* **2008**, *10*, 13-30.
12. (a) Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7668-7670. (b) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439-7442.
13. Sader, H. S.; Johnson, D. M.; Jones, R. N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 53-62.
14. Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4553-4559.
15. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286.
16. Truce, W. E.; Simms, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *78*, 2756-2759.
17. Truce, W.E.; Heine, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5311 – 5313.
18. Truce, W. E.; Tichenor, G. J. W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2391-2396. (b) Truce, W. ; Heine, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *81*, 592-594.
19. Caseiro, M. C.; Pratt, R. E.; Holland, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5747-5753.
20. Tzalis, D.; Koradin, C.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* , 6193- 6195.

21. Kondoh, A.; Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6468-6473.
22. Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5257-5268.
23. Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 273-287.
24. Benati, L.; Capella, L.; Montevecchi, P.; Spagnolo, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2818-2023.
25. Benati, L.; Capella, L.; Montevecchi, P.; Spagnolo, P. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.1*, **1995**, 1035-1038.
26. (a) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 969- (b) Geise, B.; Lachein, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 768- (c) Singer, L. A.; Chen, J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4849-4854.
27. Benati, L.; Montevecchi, P.; Spagnolo, P. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.1*, **1991**, 2103-2109.
28. Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3837-3840.
29. (a) Holmquist, H. E. Carnahan, J. E. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2240-2242. (b) Talley, J. J.; Colley, A. M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, c38-c40. (c) McKervery, M. A.; Ratananukul, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2509-2512. (d) Iqbal, J. Pandey, A.; Srivastava, R. R.; Tripathi, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6423-6432. (e) Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220.
30. (a) Malyshev, D. A.; Scott, N. M.; Marion, N. ; Stevens, E. D.; E. D.; Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 4462-4470. (b) Han, L.; Zhang, C.; Yazawa, H.; Shimada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5080-5081.
31. Ananikov, V. P.; Orlov, N. V.; Beletskaya, I. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 1970-1977.
32. Kuniyasu, H.; Owaga, A.; Miyazaki, S. I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9796-9803.
33. Ananikow, V. P.; Beletskaya, I. P.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 284-287.
34. Ananikow, V. P.; Orov, N. V.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 576-
35. Ananikow, V. P.; Kabeshov, M. A.; Beletskaya, I. P.; Khrustalev, V. N.; Antipin, M. Y. *Organometallics* **2005**, *24*, 1275-1283.
36. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 123.

37. A edição de setembro de 2002 do *Accounts of Chemical Research* foi inteiramente dedicada ao tema química verde: *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 685-816.
38. A edição de junho de 2007 do *Chemical Reviews* foi inteiramente dedicada ao tema química verde: *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2167-2820.
39. Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1927-1930.
40. Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7668-7670.
41. Ritter, R. H.; Cohen, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3718-3725.
42. Manarin, F.; Rohers, J. A.; Prigol, M.; Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4805-4808.
43. Saikia, D.; Khanuja, S. P. S.; Kahol, A. P.; Gupta, S. C.; Kumar, S. *Curr. Sci.* **2001**, 80, 1264.