

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**Síntese de Sulfetos e Selenetos Graxos Quirais
Derivados do Óleo de Mamona**

Katiúcia Daiane Mesquita

Pelotas, Janeiro de 2012.

Katiúcia Daiane Mesquita

**Síntese de Sulfetos e Selenetos Graxos Quirais Derivados do
Óleo de Mamona**

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

Orientadora: Prof^a Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Pelotas, Janeiro de 2012.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese de Sulfetos e Selenetos Graxos Quirais Derivados do Óleo de Mamona”, de autoria de Katiúcia Daiane Mesquita.

Banca Examinadora:

.....

Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob – UFPel

.....

Prof^a. Dr^a. Micheli Rosa de Castro – UFPel

.....

Prof^a. Dr^a. Fabiana Cristina Missau - UNIPAMPA

Aos meus pais, Darlei e Isabel,
aos meus irmãos Letícia e Fábio pela força,
incentivo, amor, amizade, compreensão e paciência.
Sempre o meu eterno agradecimento pelos esforços
para que eu pudesse concluir os meus estudos.

Ao Lucas, fonte de amor, inspiração e incentivo. Obrigada por você fazer parte da minha vida e sempre estar ao meu lado, mesmo nas horas mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir chegar até aqui.

À Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob pela confiança, paciência, orientação, amizade, ensinamentos e pela oportunidade concedida

Aos Profs. Drs. Diego Alves, Gelson Perin e Eder João Lenardão pelos ensinamentos, confiança, oportunidades e orientação dedicados no período do mestrado.

Ao Samuel pelos ensinamentos e auxílio nas análises de RMN ^1H e ^{13}C realizadas na UFSM, Santa Maria.

À Natalia e a Meibel pela eterna amizade, companheirismo, conversas e apoio durante estes seis anos que nos conhecemos.

Aos colegas do laboratório Edmilson, Daniela, Tainara, Mariele e Rodrigo que sempre me apoiaram e ajudaram.

À Catia, Renata, Lóren, Francieli, Lidiane e Vanessa por toda amizade, ajuda e companheirismo.

À CAPES pela bolsa de mestrado.

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

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

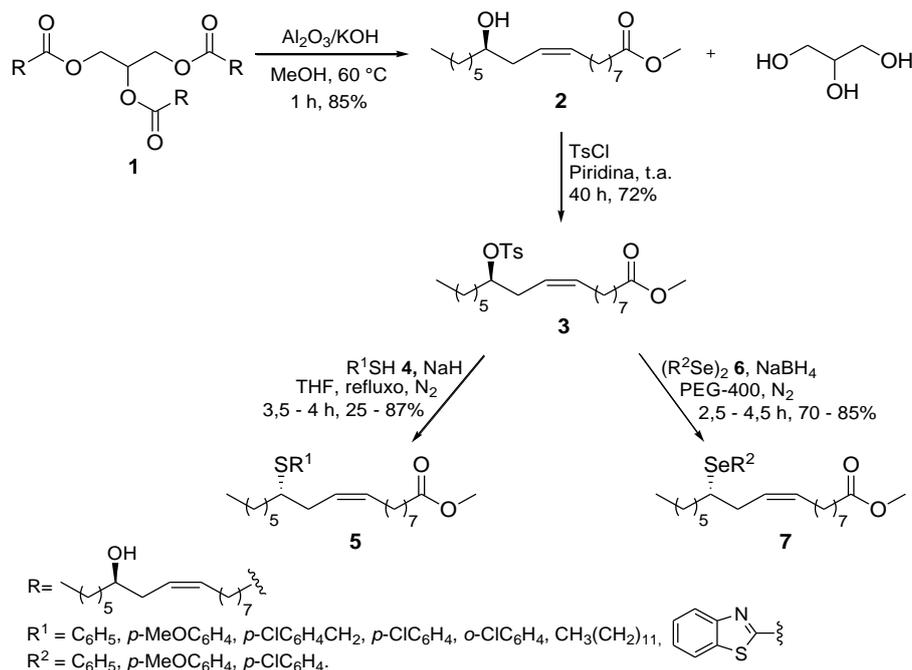
RESUMO

Titulo: **Síntese de Sulfetos e Selenetos Graxos Quirais Derivados do Óleo de Mamona**

Autora: Katiúcia Daiane Mesquita

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Buscando atender alguns princípios da Química Verde, no presente trabalho foram sintetizados novos compostos organocalcogênicos derivados de fonte renovável, como o óleo de mamona. Os 12-organilcalcogenooctadec-9-enoatos de alquila foram obtidos partindo de uma reação de transesterificação do óleo de mamona **1**, seguida de tosilção da hidroxila do ricinoleato de metila **2** e posterior substituição nucleofílica com íons calcogenolatos, gerando sulfetos **5** e selenetos graxos quirais **7** (Esquema 1). Esta rota sintética se mostrou eficiente para a síntese de sulfetos e selenetos graxos quirais com bons rendimentos e com a possibilidade de apresentar atividade biológica.



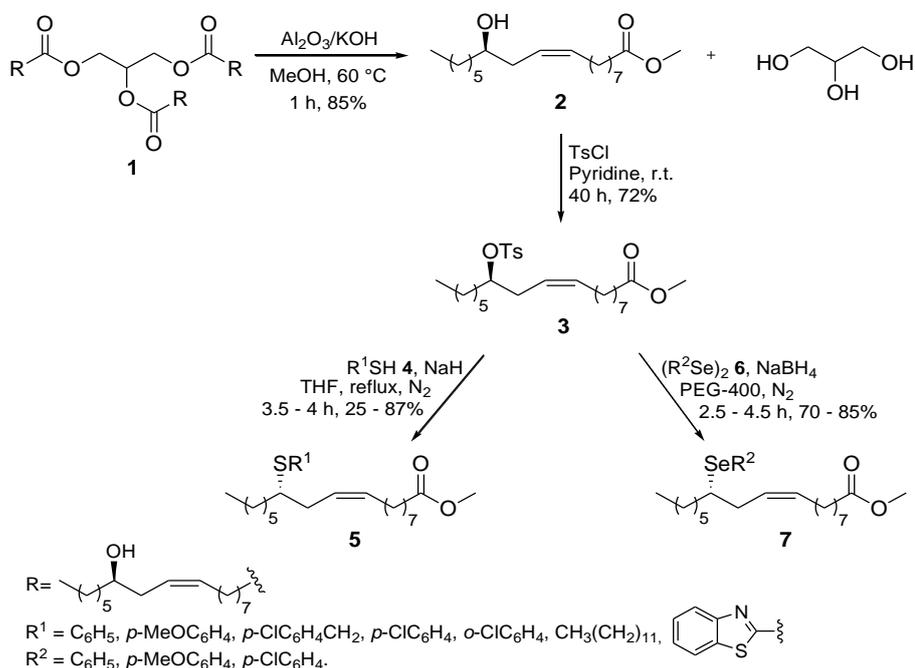
Esquema 1: Síntese de organocalcogênicos graxos quirais.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Pelotas, Janeiro de 2012.

ABSTRACT

Title: Synthesis of fatty chiral sulfides and selenides derived from castor oil.
Author: Katiúcia Daiane Mesquita
Academic Advisor: Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

In order to contemplate some of the principles of Green Chemistry, in this study new organochalcogen compounds derived from renewable sources, such as castor oil were synthesized. The alkyl 12-organylchalcogenoctadec-9-enoates were obtained starting from a transesterification reaction of castor oil **1**, followed by tosylation of hydroxyl group of methyl ricinoleate **2** and subsequent nucleophilic substitution with chalcogenolate anions affording fatty chiral sulfides **5** and selenides **7** (Scheme 1). This proved to be efficient synthetic route for the synthesis of fatty chiral sulfides and selenides with good yields with potential application in biological studies.



Scheme 1: Synthesis of fatty chiral organochalcogen compounds.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Pelotas, January, 2012.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
ÍNDICE DE TABELAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
Introdução e Objetivos	1
Capítulo 1: Revisão Bibliográfica	6
1. Química Verde	7
2. Óleo de Mamona.....	8
2.1 Produtos derivados de reações com óleos vegetais	9
3. Síntese de Sulfetos	16
3.1 Sulfetos do Ácido Ricinoléico	18
4. Síntese de Selenetos	19
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados.....	22
2.1. Preparação do (R,Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila.....	23
2.2. Síntese de Sulfetos Graxos Quirais	24
2.2.1.Sistematização da Reação de Síntese dos Sulfetos Graxos Quirais	30
2.3 Síntese de Selenetos Graxos Quirais	35
2.3.1. Sistematização da Reação de Síntese de Selenetos Graxos Quirais.....	38
Considerações Finais e Conclusão	42
Capítulo 3: Parte Experimental	44
3.1. Materiais e Métodos.....	45
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	45
3.1.2. Espectrometria de Massas.....	45

3.1.3. Espectroscopia no Infravermelho.....	45
3.1.4. Polarímetro	46
3.1.5. Solventes e Reagentes	46
3.2. Procedimentos Experimentais.....	46
3.2.1. Extração do óleo de Mamona	46
3.2.2. Preparação do Suporte Sólido KOH/Al ₂ O ₃ 50%.....	47
3.2.3. Transesterificação do Óleo de Mamona	47
3.2.4. Síntese do (R,Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila.....	47
3.2.5. Síntese do (S,Z)-12-(tioorganil)-9-octadecenoato de metila	48
3.2.6. Síntese do (S,Z)-12-(selenoorganil)-9-octadecenoato de metila.....	48
3.2.7. Síntese de Disselenetos de Diarila	48
3.2.8. Secagem de Solventes	49
Referências Bibliográficas	50
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	54

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Composição química do óleo de mamona.....	9
Tabela 2: Estudo da reação entre (<i>R,Z</i>)-12-[(<i>p</i> -toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila 3 e tiofenol 4a	27
Tabela 3: Síntese de sulfetos graxos quirais a partir do (<i>R,Z</i>)-12-[(<i>p</i> -toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila.....	31
Tabela 4: Dados espectrais de RMN ¹ H e ¹³ C e EM de baixa resolução dos sulfetos graxos sintetizados.	33
Tabela 5: Síntese de selenetos graxos quirais a partir do (<i>R,Z</i>)-12-[(<i>p</i> -toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila.....	39
Tabela 6: Dados espectrais de RMN ¹ H e ¹³ C e EM dos selenetos graxos sintetizados.	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ácido <i>R,Z</i> -12-hidroxi-octadec-9-enóico e seus sítios ativos.	2
Figura 2: Moléculas graxas funcionalizadas.	4
Figura 3: Cefalosporina LB 11058.	17
Figura 4: Espectro de RMN ¹ H do (<i>S,Z</i>)-12-(tiofenil)-9-octadecenoato de metila 5a em CDCl ₃ a 200 MHz.	28
Figura 5: Espectro de RMN ¹³ C do (<i>S,Z</i>)-12-(tiofenil)-9-octadecenoato de metila 5a em CDCl ₃ a 50 MHz.	29
Figura 6: Espectro de Massas do composto 5a	30
Figura 7: Espectro de RMN ¹ H do (<i>S,Z</i>)-12-(selenofenil)-9-octadecenoato de metila 7a em CDCl ₃ a 200 MHz.	36
Figura 8: Espectro de RMN ¹³ C do (<i>S,Z</i>)-12-(selenofenil)-9-octadecenoato de metila 7a em CDCl ₃ a 50 MHz.	37
Figura 9: Espectro de Massas do composto 7a	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
EM	Espectrometria de massas
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
m/z	Razão Massa/Carga
PEG-400	Polietileno glicol – 400
ppm	Partes por Milhão
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono ¹³
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ¹
t.a.	Temperatura Ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Ts	tosila
UV	Ultra-violeta
VOCs	Compostos Orgânicos Voláteis
δ	Deslocamento químico

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.¹ 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, esta molécula possui três pontos de funcionalidade destacados abaixo (ácido *R,Z*-12-hidroxiocetadec-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.³ Além disso, foi demonstrado que o ácido ricinoléico possui atividade antinociceptiva⁴ e estudos envolvendo sua toxicologia e farmacologia continuam despertando a atenção de pesquisadores pelo mundo.⁵

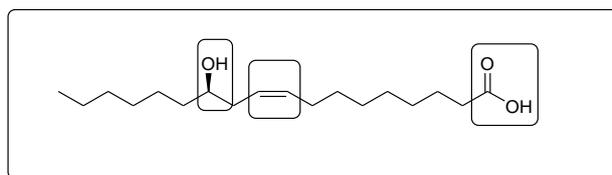


Figura 1: Ácido *R,Z*-12-hidroxiocetadec-9-enóico e seus sítios ativos.

¹ Otera, J. *Esterification*. Weinheim: Wiley, **2003**, 303.

² Ogunniny, D. S. *Bioresource Technology* **2006**, *97*, 1086.

³ (a) Conceição, M. M.; Candeia, R. A.; Dantas, H. J.; Soledade, L. E. B.; Fernandes, V. J.; Souza, A. G. *Energy Fuels* **2005**, *19*, 2185; (b) Baynes, R. E.; Riviere, J. E. *Toxicol. Lett.* **2004**, *147*, 15.

⁴ Vieira, C.; Evangelista, S.; Cirillo, R.; Terracciano, R.; Lippi, A.; Maggi, C. A.; Manzini, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *407*, 109.

⁵ Burdock, G. A.; Carabin, I. G.; Griffiths, J. C. *Food Chem. Toxicol.* **2006**, *44*, 1689.

Nesta mesma linha de pesquisa, dentre inúmeras classes de compostos contendo heteroátomos que vêm sendo sintetizados, a incorporação de átomos de enxofre e selênio em moléculas orgânicas permite a preparação de compostos de grande interesse,⁶ surgindo como importante alternativa que estimula testes bioquímicos e/ou farmacológicos.⁷

Aliado a isso, o interesse por 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 grande importância como intermediários sintéticos em Química Orgânica, bem como compostos orgânicos de selênio, que têm atraído considerável atenção devido a sua utilidade em um grande número de reações, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono.⁸

Nosso grupo de pesquisa tem estudado diversas metodologias baseadas no desenvolvimento de métodos alternativos para a obtenção de compostos organocalcogênicos já descritos, bem como geração e identificação de compostos organocalcogênicos inéditos na literatura.⁹ Algumas destas metodologias vêm sendo

⁶ (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry*; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: NewYork, 1987. (c) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (d) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011. (e) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (f) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. (g) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.

⁷ (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.

⁸ (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662. (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731.

⁹ (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.*

aplicadas à modificação química de óleos essenciais e vegetais com intuito de agregar valor a estes óleos.¹⁰ Entre estas, foi desenvolvida uma metodologia para a transesterificação do óleo de mamona, utilizando catálise heterogênea.¹¹

Recentemente, muitos estudos têm mostrado que moléculas graxas funcionalizadas (Figura 2) geram respostas frente à atividades biológicas, e além disso, são úteis em uma vasta gama de aplicações tecnológicas.¹² Em contribuição, o ácido ricinoléico é uma matéria prima de fonte renovável e apresenta algumas propriedades químicas peculiares, tornando-se matéria prima atraente na síntese de muitos compostos de interesse para química fina.³

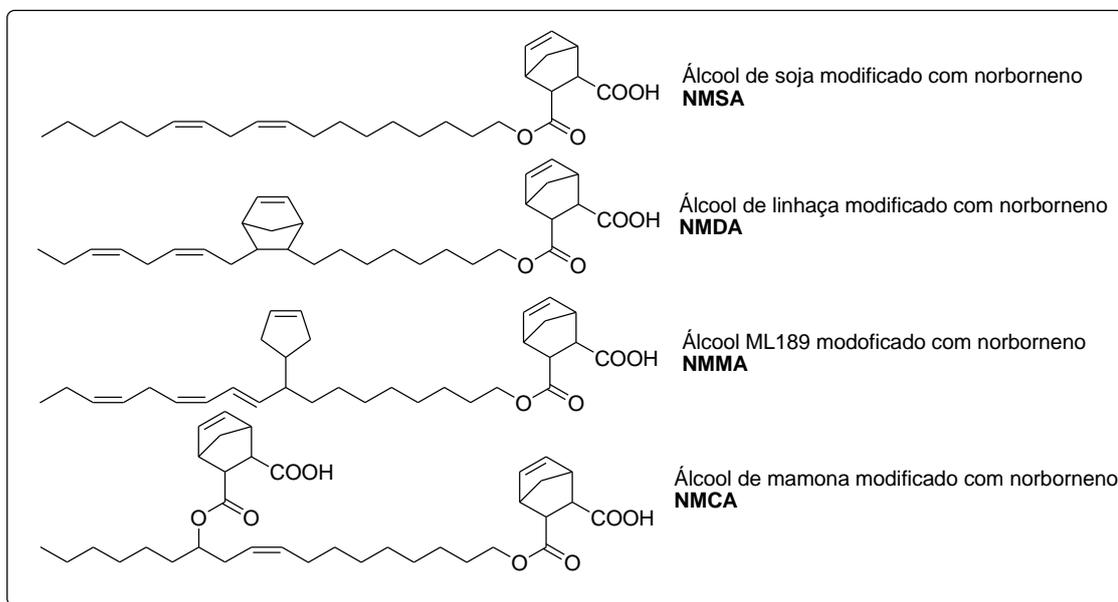


Figura 2: Moléculas graxas funcionalizadas.

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.

¹⁰ Lenardão, E. L.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6763-6766.

¹¹ 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.

¹² (a) Domb, A. J.; Amselem, S.; Maniar, M. *Polym. Biomater.* **1994**, 399-433. (b) Domb, A. J.; Nudelman, R. J. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1995**, 33, 717-725. (c) Teomim, D.; Domb, A. J. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1999**, 37, 3337-3344 (d) M. K. McKinney and B. F. Cravatt; *Biochemistry*, **2006**, 45, 9016-9022.

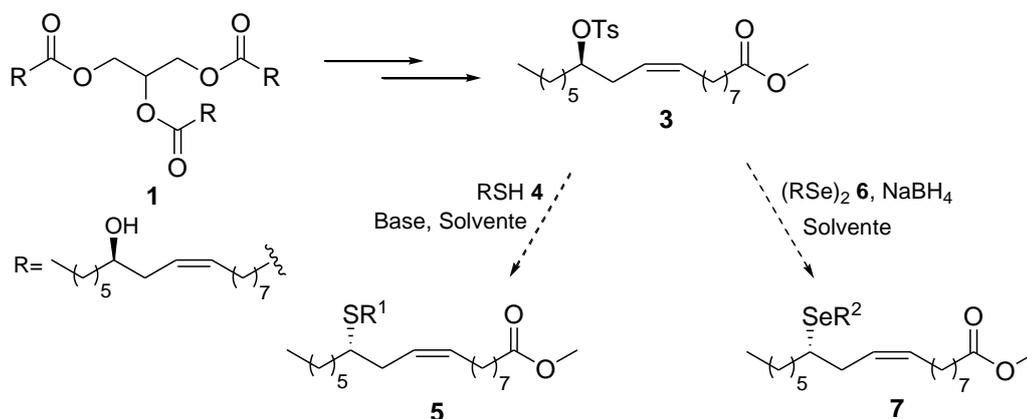
Matsuyama e colaboradores¹³ relataram pela primeira vez a síntese do (*S,E*)-12-(feniltio)-9-octadecenoato de metila para obter a lactona derivada do ácido ricinoléico. Após esta pesquisa, poucos artigos exploraram a importância de tais compostos.

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho está diretamente relacionado com a Química Limpa, pois envolve não só a obtenção de sulfetos e selenetos a partir do óleo de mamona, mas também busca contemplar alguns dos princípios da Química Verde.

Tendo em vista a pouca atenção que tem sido dada à síntese destas moléculas e seguindo a linha de pesquisa proposta pelo nosso grupo, o objetivo deste trabalho é a síntese de vários 12-organotiooctadec-9-enoatos de metila e 12-organosselenooctadec-9-enoatos de metila a partir dos ésteres derivados do ácido ricinoléico obtidos através da reação de transesterificação, em meio alcalino, do óleo de mamona previamente extraído pelo grupo (Esquema 2).

Para isto, pretende-se utilizar metodologias que levem aos produtos desejados em bons rendimentos, de maneira seletiva e sem modificações na configuração *cis* da ligação dupla do ricinoleato de metila. Buscando-se desta forma, aproveitamento total da matéria prima, o desenvolvimento de procedimentos brandos que não comprometam os outros sítios ativos da molécula e com o menor número de passos reacionais possíveis.



Esquema 2: Possível rota para a síntese de sulfetos e selenetos graxos quirais.

¹³ Matsuyama, H.; Nakamura, T.; Kamigata, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5218.

Capítulo 1
Revisão Bibliográfica

1. Química Verde

Esta é uma nova filosofia que tem atraído cada vez mais a atenção de químicos e engenheiros químicos nos setores acadêmico e industrial, é chamada química verde, ou química limpa.¹⁴ Esta nova tendência pode ser definida como o desenvolvimento e a utilização de novas tecnologias que visam a redução dos danos causados ao homem e ao meio ambiente e baseia-se nos doze princípios abaixo:

1. Prevenção de resíduos;
2. Economia de átomos;
3. Síntese de produtos menos tóxicos;
4. Síntese mais segura;
5. Solventes e auxiliares mais seguros;
6. Busca pela 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 descreveram 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.

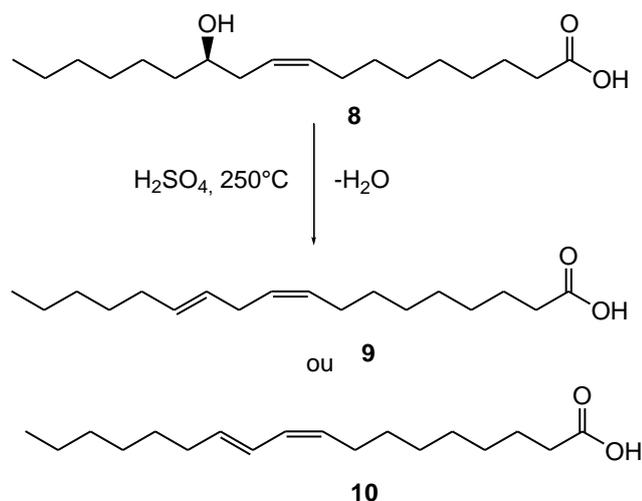
Buscando contemplar alguns dos princípios da química verde, vários trabalhos já foram descritos na literatura contemplando um ou mais destes itens. Nesta linha, apresentaremos no próximo capítulo nossos resultados obtidos na busca do desenvolvimento de uma nova metodologia mais limpa para a obtenção de organocalcogênios a partir de fonte renovável.

¹⁴ Lenardão, E. J.; Freitag, R. O.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F. *Quím. Nova*, **2003**, 26, 123-129.

2. Óleo de Mamona

Ultimamente vem sendo estudada a aplicação de diversos óleos provenientes de matérias primas renováveis em síntese orgânica, com o intuito de gerar produtos menos tóxicos e testar possíveis atividades biológicas. Entre os produtos naturais se encontra a mamona, a partir da qual se pode extrair um óleo com crescente aplicação e que será amplamente explorado neste trabalho. Mesmo o óleo de mamona não sendo comestível, tem sido desde algum tempo, um artigo do comércio. Pode substituir, em muitas áreas de aplicação industrial, os óleos comestíveis. O óleo é obtido por extração com solvente e além de ser um recurso de ocorrência natural, é barato e ambientalmente benigno. As sementes de mamona são nocivas para seres humanos e animais, pois contêm substâncias tóxicas, enquanto o óleo puro, se utilizado em quantidades recomendadas, pode ser usado como um laxante. Existem diversos métodos de extração de óleos, dentre estes é bastante usado o extrator tipo Soxhlet, onde se usa as sementes trituradas e o óleo é extraído com solvente orgânico.

A química do óleo de mamona é centrada no alto teor de ácido ricinoléico e os três pontos de funcionalidade da molécula são o grupo carboxila, o ponto único de insaturação e o grupo hidroxila que pode ser removido por desidratação para aumentar a insaturação do composto, promovendo a aplicação na semi-secagem, que é a forma usada em tintas e vernizes, pois permite uma secagem rápida. O óleo de mamona tem apenas uma ligação dupla em cada cadeia de ácido graxo, portanto é classificado como um óleo de não secagem (incapaz de solidificar quando exposto em uma fina película ao ar). Na desidratação do ácido ricinoléico **8** (Esquema 3), o grupo hidroxila e um átomo de hidrogênio adjacente do carbono 11 ou carbono 13 é removido como água, gerando uma mistura de dois ácidos **9** e **10**. Assim o óleo simples pode ser convertido em um óleo de semi-secagem, conhecido como óleo de rícino desidratado.²



Esquema 3: Desidratação do Ácido Ricinoléico.

O óleo de mamona é constituído de até 90% de ácido ricinoléico, sendo este alto teor a razão para a versatilidade de possibilidades de aplicação na indústria química. Este óleo apresenta outros ácidos graxos em sua composição, como mostra a Tabela 1.¹⁵

Tabela 1: Composição química do óleo de mamona.

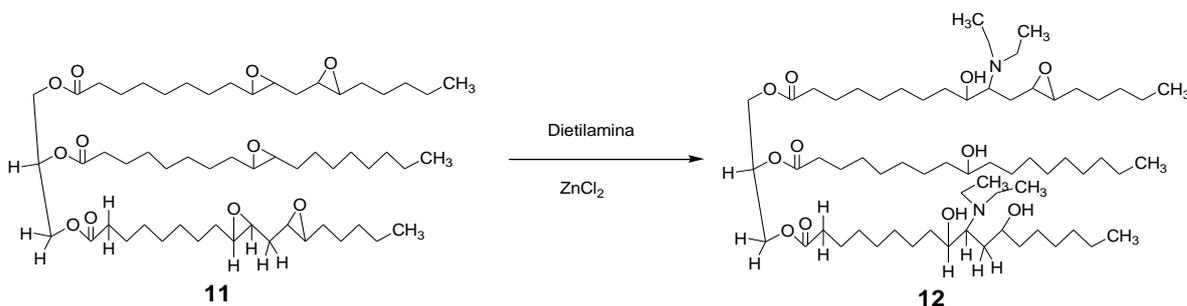
Ácido graxo	Fórmula molecular	Composição (%)
Palmítico	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$	0,8 – 1,1
Estearico	$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$	07 – 1,0
Oléico	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$	2,2 – 3,3
Linoléico	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$	4,1 – 4,7
Linolênico	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$	0,5 -0,7
Ricinoléico	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3$	87,7 – 90,4

2.1 Produtos derivados de reações com óleos vegetais

O uso de óleos vegetais vem ganhando interesse principalmente nas indústrias alimentícias, mas também em síntese orgânica como matérias primas versáteis. Um exemplo disso é a transformação no óleo de soja, descrita por Biswas

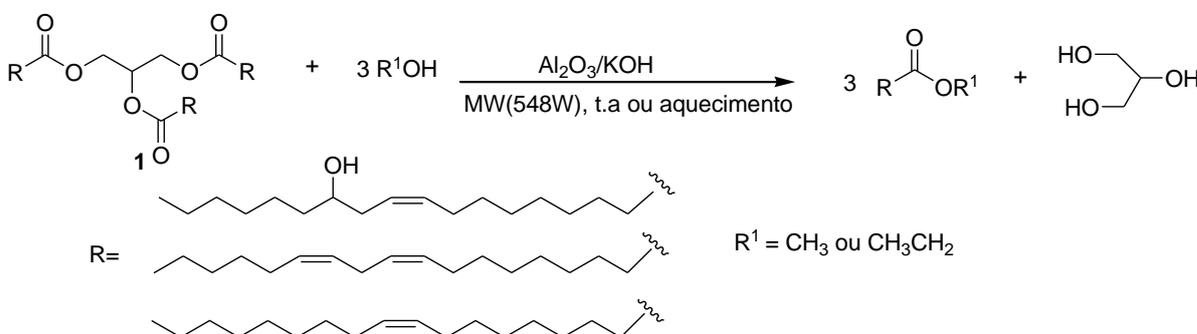
¹⁵ Mutlu, H.; Meier, M .A. R. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2010**, 112, 10.

e colaboradores,¹⁶ que mostram um novo método para melhorar o desempenho de óleos vegetais como lubrificantes. O trabalho consiste em abrir o grupamento epóxido do óleo de soja epoxidado (ESBO) **11** sem formar ligações cruzadas. A reação foi conduzida utilizando dietilamina e cloreto de zinco como catalisador, sendo mantida sob aquecimento de 80 °C durante 4 horas, e após isso resfriada, removendo o cloreto de zinco através de lavagem com solução de bicarbonato de sódio. O produto apresentou um rendimento de 80%, mostrando-se mais estável e tornando seu uso industrial mais indicado (Esquema 4).



Esquema 4: Transformação no óleo de soja.

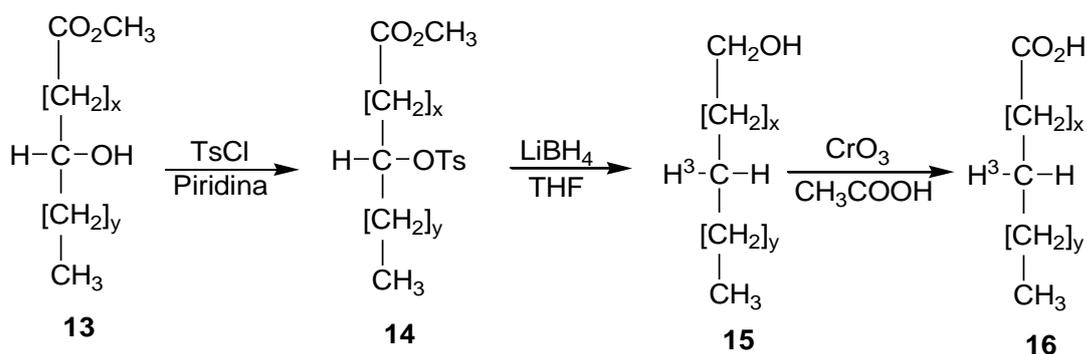
Além do óleo de soja, várias transformações no óleo de mamona vêm sendo descritas. Uma metodologia para a transesterificação do óleo de mamona é a utilização de irradiação de micro-ondas usando metanol ou etanol.¹¹ Os melhores resultados foram obtidos em condições básicas $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KOH}$ (50%), sendo esta reutilizada por vários ciclos. O tempo foi reduzido para alguns minutos, devido o uso do micro-ondas, gerando rendimento de 95% (Esquema 5).



Esquema 5: Transesterificação do óleo de mamona.

¹⁶ Biswas, A.; Adhvaryu, A.; Gordon, S. H.; Erhan, S. Z.; Willett, J. L. J. Agric. Food Chem. **2005**, 53, 9485.

Morris e colaboradores¹⁷ desenvolveram uma metodologia para substituição da hidroxila de ácidos graxos por trítio (H³) e para encontrar a configuração da molécula no final da reação. Durante o processo ocorre a desprotonação da hidroxila, seguida de tosilacção com cloreto de tosilato em piridina. Após a substituição da tosilato por trítio, ocorre a oxidação com trióxido de cromo e ácido acético, transformando assim o éster **14** em álcool **15** e posteriormente em ácido **16** (Esquema 6).



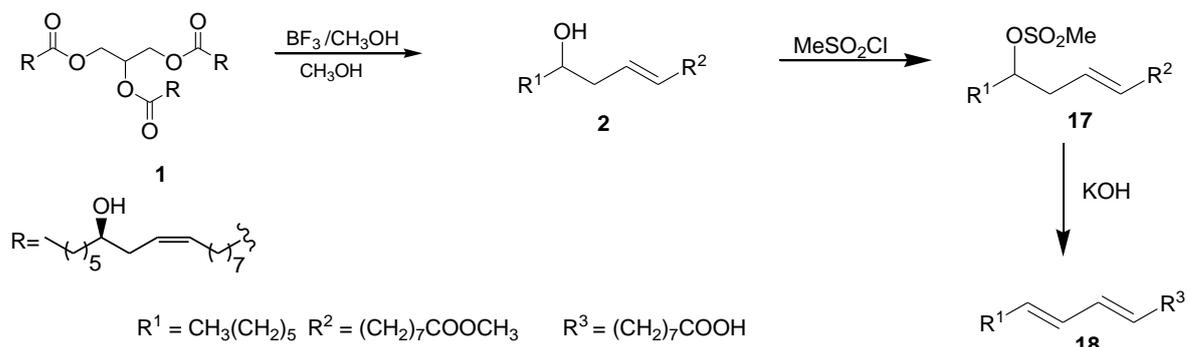
Esquema 6: Substituição da hidroxila de ácidos graxos por trítio.

Yang e colaboradores¹⁸ apresentaram um método para transformar o óleo de mamona **1** em ácido linoléico conjugado **18** (Esquema 7). Neste processo o grupo hidroxila foi eliminado da molécula ocorrendo a formação de ligações duplas no meio da cadeia.

A reação inicia-se com a esterificação do ácido ricinoléico utilizando metanol e trifluoreto de boro em metanol. Em seguida o éster formado reagiu com cloreto de sulfonila onde o grupo hidroxila do carbono 12 foi desprotonado, formando o composto **17**. A última etapa do processo foi a desidratação usando hidróxido de potássio onde é eliminada a função éster e regenerando o ácido (Esquema 7).

¹⁷ Morris, R. V.; Harris, R. V.; Kelly, W.; James, A. T. *Biochem. J.* **1968**, 109, 673.

¹⁸ Yang, L.; Huang, Y.; Wang, H. Q.; Chen, Z. *Chemistry and Physics of Lipids.* **2002**, 119, 23.



Esquema 7: Transformação do óleo de mamona em ácido linoléico.

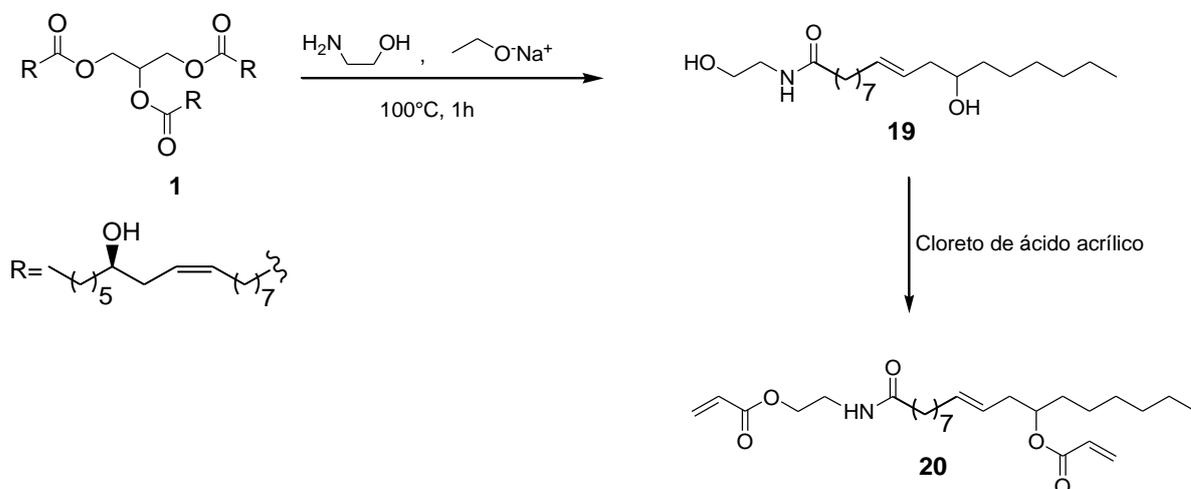
Em 2009 foi publicado um estudo para aumentar a seletividade durante a transesterificação de ácidos graxos na geração de biodiesel.¹⁹ Tradicionalmente usam-se catalisadores básicos durante a reação, porém estes apresentam baixa seletividade em relação aos ácidos graxos livres, e acabam diminuindo a qualidade do biodiesel. Uma alternativa para este problema é a utilização de um catalisador ácido, preferencialmente um ácido de Brønsted. O ácido sulfúrico é um ótimo exemplo de catalisador para esta reação, porém apresenta como dificuldade operacional a corrosão dos equipamentos. Uma alternativa seria a utilização de um catalisador ácido em suporte sólido, neste caso o $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}$ (ácido sulfúrico suportado em carbono grafite). Uma vez que a velocidade de reação com métodos convencionais de aquecimento é muito baixa, foi desenvolvido um método utilizando micro-ondas para diminuir o tempo reacional.¹⁹ Os resultados obtidos mostraram um grande aumento no rendimento utilizando micro-ondas em relação ao método convencional, de 85% e 30% respectivamente, durante 30 minutos.¹⁹

Palanisamy e colaboradores²⁰ descrevem um método para a substituição dos grupos hidroxila e éster do óleo de mamona por um grupo diacrilato. O processo em duas etapas inicia com a reação entre o óleo de mamona **1**, etanolamina e etóxido de sódio mantidos sob agitação durante 1 hora, a temperatura de 100 °C formando o composto **19**. A segunda etapa consiste na esterificação do produto resultante com

¹⁹ Yuan, H.; Yang, B. L.; Zhu, G. L. *Energy & Fuels*. **2009**, *23*, 548.

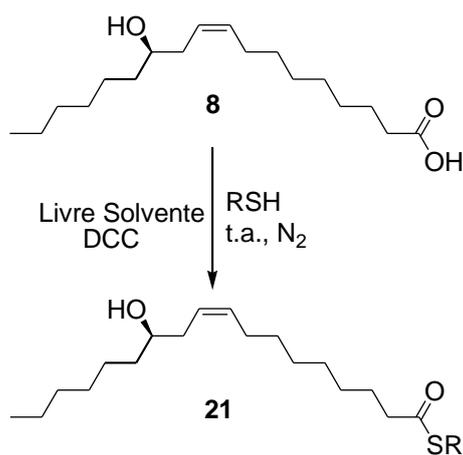
²⁰ Palanisamy, A.; Rao, B. S. *Progress in Organic Coatings*. **2007**, *60*, 161.

cloreto de ácido acrílico, onde o produto **20** é obtido com 63% de rendimento (Esquema 8).



Esquema 8: Substituição dos grupos hidroxila e éster do óleo de mamona.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a síntese de tioésteres a partir da reação do ácido (*R,Z*)-12-hidroxi-octadec-9-enóico com tióis na presença de Diccloexilcarbodiimida (DCC) em meio livre de solvente. O método permite a preparação seletiva de tioésteres a partir de tióis aromáticos e alifáticos em bons rendimentos, 65-76% (Esquema 9).²¹

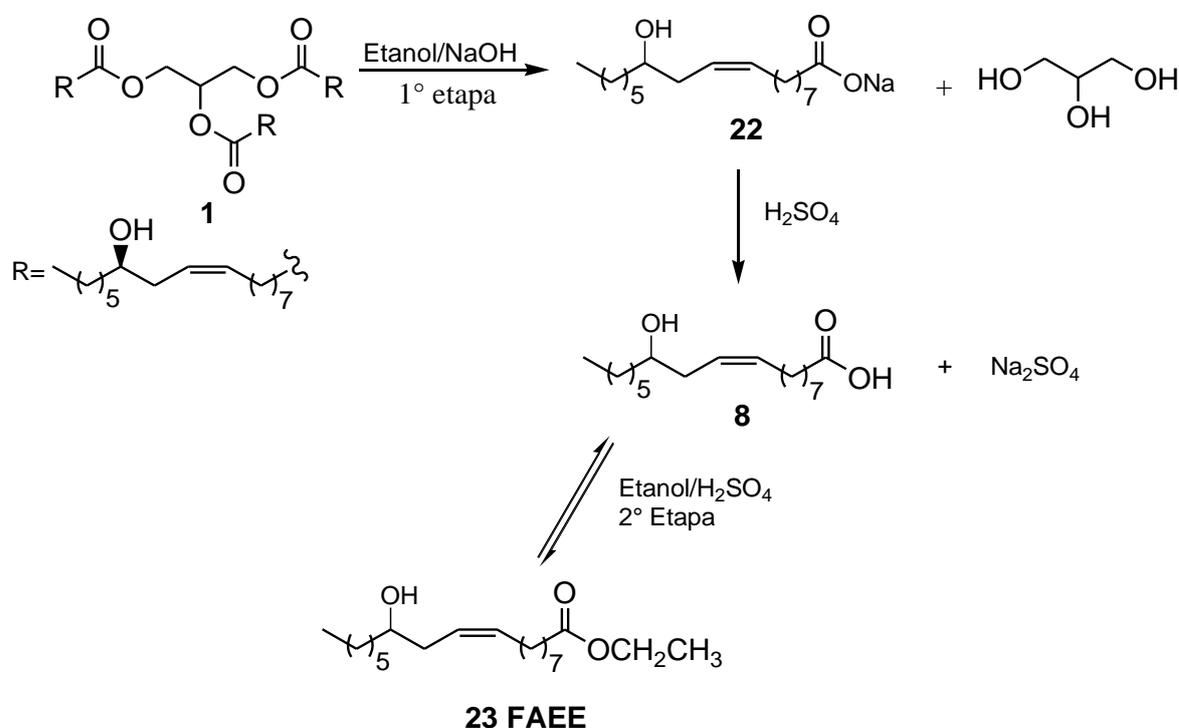


R= Alquila, Arila

Esquema 9: Síntese de tioésteres.

²¹ Lara, R. G.; Rodrigues, D. C.; Mendes, S. R.; Panatieri, R. B.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Synthetic Communications*. **2011**, *41*, 2974.

D'Oca e colaboradores²² desenvolveram uma nova metodologia para a produção de ésteres etílicos de ácidos graxos **23** (FAEEs) a partir do óleo de mamona. A primeira etapa foi a transesterificação com hidróxido de sódio e após a adição do ácido sulfúrico concentrado, a reação foi deixada sob agitação por 30 minutos, filtrada, lavada com etanol e mantida a temperatura ambiente durante toda a noite para produzir o composto **8** e sulfato de sódio. Na segunda etapa foi feita a esterificação dos ácidos graxos livres, catalisada por ácido sulfúrico, formando então o éster **23** (Esquema 10). Este processo de duas etapas apresenta vantagens quando comparado com a transesterificação catalisada por base, tornando-se mais viável economicamente e gerando benefícios de redução de efluentes.



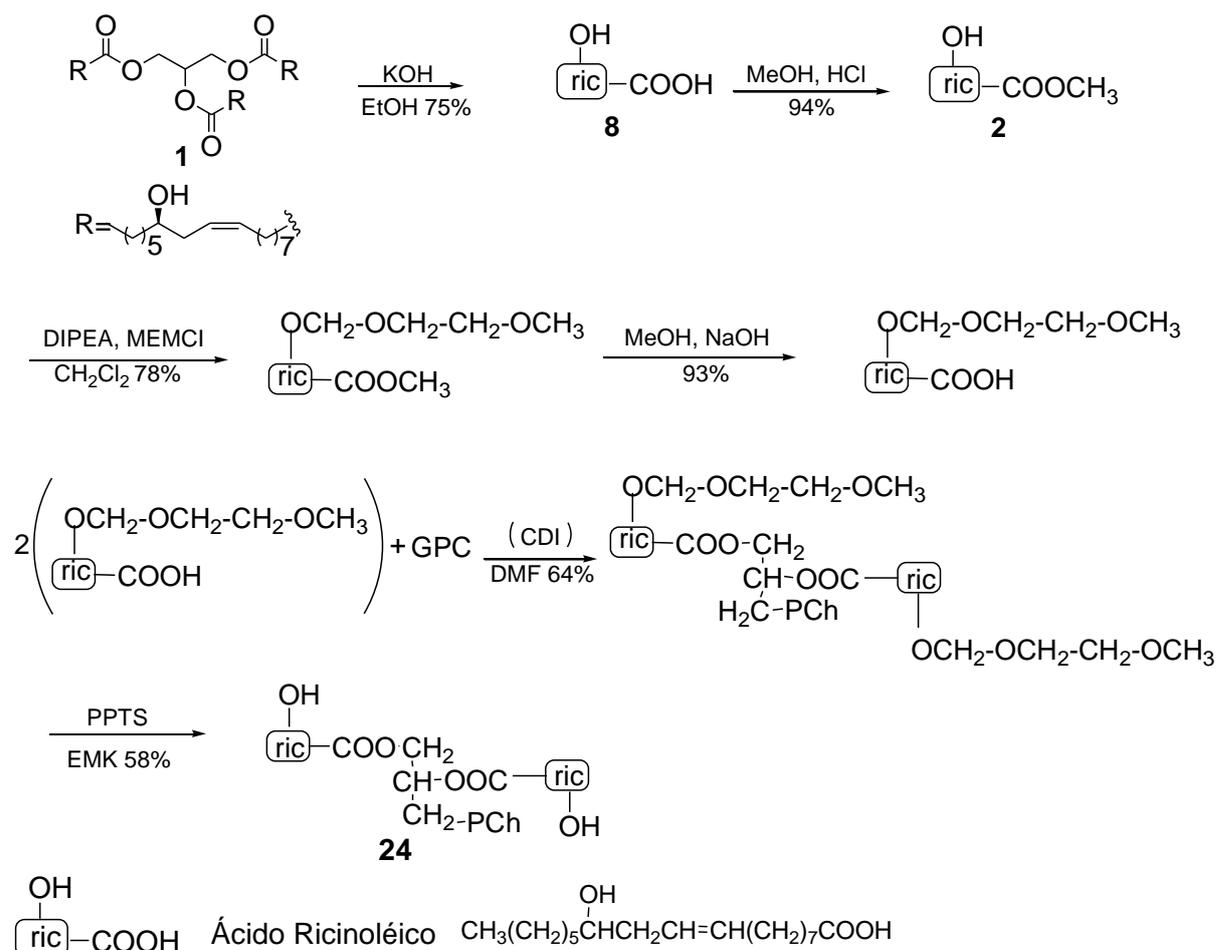
Esquema 10: Síntese de ésteres etílicos derivados do óleo de mamona.

Borsotti e colaboradores²³ promoveram a Síntese da 1,2-di-[(*R*)-12-hidroxi-octadec-9-enóico] glicero-3-fosfocolina **24**, onde realizaram estudos para determinar agentes de proteção para o grupo hidroxila, especificamente no carbono

²² D'Oca, M. G. M.; Haertel, P. L.; Moraes, D. C.; Callegaro, F. J. P.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Villarreyes, J. A. M. *Fuel* **2011**, *90*, 912.

²³ Borsotti, G.; Guglielmetti, G.; Spera, S.; Battistel, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10219.

12, que garantisse um rendimento satisfatório do produto, considerando também o meio reacional nos passos seguintes. Eles trabalharam com dois caminhos diferentes de reação, um envolvendo enzimas e outro não, neste trabalho apenas será tratado o caminho não enzimático. O ataque ao grupo hidroxila ocorre na reação do ácido ricinoléico com glicero-fosfocolina na qual este último ataca o grupo -OH do ácido (Esquema 11).



PCh = Grupo Fosfocolina

DIPEA = N-N-diisopropil-N-etilamina

MENCl = beta metoxietoximetil clorídrico

GPC = Glicero 3-fosfocolina

(CDI) = N-N-carboxildiimidazol

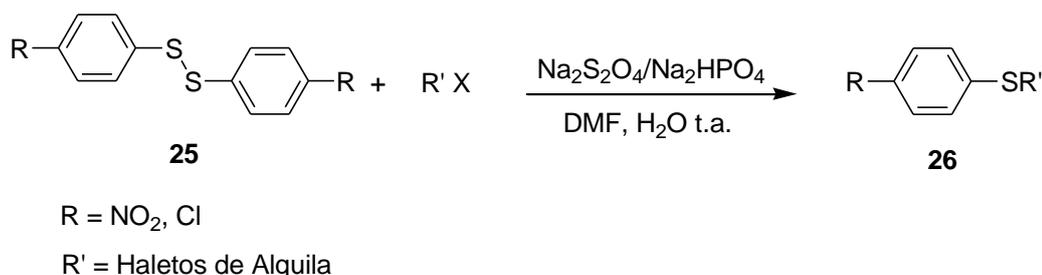
PPTS = Piridinio *p*-tolueno sulfonato

EMK = Etilmetilcetona

Esquema 11: Síntese da 1,2-di-[(*R*)-12-hidroxiocetadec-9-enóico]glicero-3-fosfocolina.

3. Síntese de Sulfetos

Sulfetos Orgânicos são intermediários químicos úteis em síntese orgânica e uma ligação C-S pode ser encontrada em muitas moléculas com interesse biológico e farmacêutico.²⁴ A formação de ligações C-S são normalmente atingidas através da reação de Tióis com haletos orgânicos. Entretanto esta reação requer condições de reação extremas, o rendimento e as condições de reação dependem do solvente do catalisador básico e da acidez do tiol. Tang e colaboradores desenvolveram um método de reação *one pot* para obtenção de sulfetos orgânicos **26** a partir da reação de dissulfetos **25** com haletos de alquila na presença de ditionitas de sódio (Esquema 12). O rendimento variou de 51 a 82%, o tempo de reação foi de 12 minutos até 5 horas.²⁴



Esquema 12: Síntese de sulfetos orgânicos.

A importância dos compostos de enxofre como intermediários sintéticos está na sua utilização como equivalentes de íons enolato.²⁵ Neste sentido, os sulfetos vinílicos se destacam e por isto há numerosos métodos relatados na literatura para sua síntese.²⁶ 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

²⁴ Tang, R. Y.; Zhong, P.; Lin, Q. L. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2007**, 182, 167.

²⁵ Trost, B. M.; Lavoie, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5075-5090.

²⁶ Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K.; Belova M. A.; Dubinina, N. S. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72, 769.

como exemplo podemos citar a Cefalosporina LB 11058 (Figura 3), que possui a unidade de sulfeto vinílico em sua estrutura molecular.^{6g, 27}

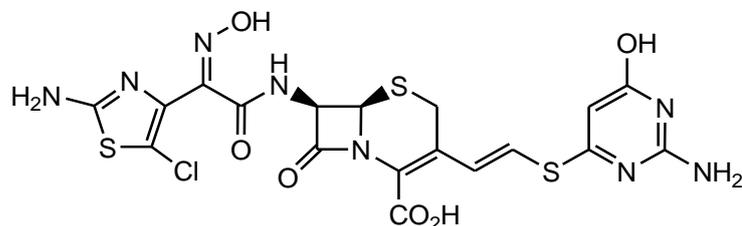


Figura 3: Cefalosporina LB 11058

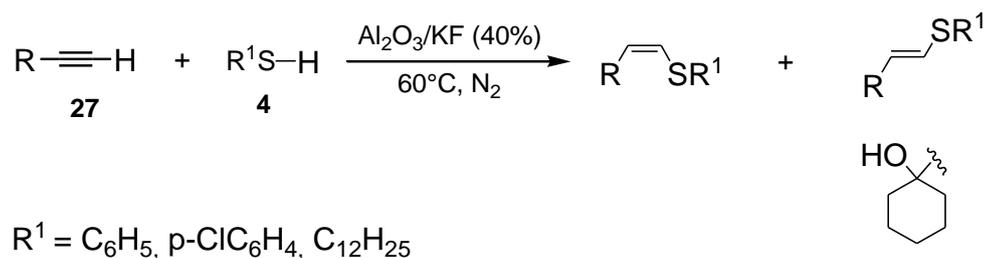
Todas estas características relacionadas à versatilidade dos sulfetos vinílicos demonstram a necessidade de estudo de novas estratégias eficientes para a preparação desse tipo de substâncias. Um dos métodos mais utilizados para a obtenção de sulfetos vinílicos é a adição de organotióis a acetilenos através da reação de hidrotiolção, sob condições radicalares ou nucleofílicas. Entretanto, a grande maioria das metodologias descritas na literatura para síntese destas espécies envolve o uso de compostos orgânicos voláteis (VOCs) como solvente.²⁷ Assim, existe um grande interesse no desenvolvimento de novas metodologias em meio livre de solvente ou que utilizam solventes orgânicos não-voláteis.²⁸

Em 2008 foi desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa uma nova metodologia sintética simples, limpa e eficiente para a hidrotiolção de alquinos terminais **27**, na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ em meio livre de solvente. O método mostrou-se geral e permitiu a preparação seletiva de sulfetos vinílicos *anti*-Markovnikov a partir de tíois aromáticos e alifáticos **4** em bons rendimentos (Esquema 13).²⁹

²⁷ Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2320-2354.

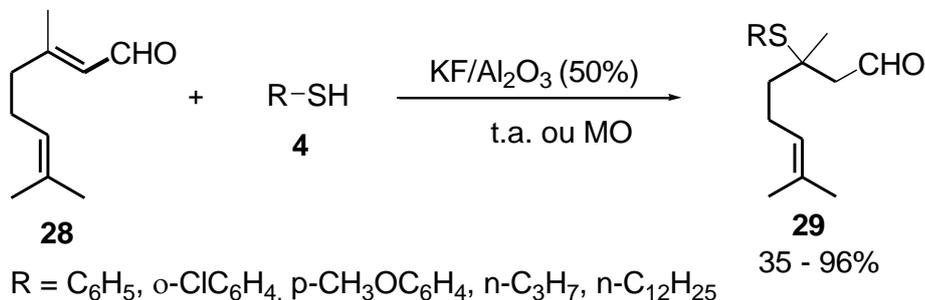
²⁸ Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. *Green Chem.* **2008**, *10*, 13.

²⁹ Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Letters.* **2008**, *49*, 1927.



Esquema 13: Síntese de sulfetos vinílicos.

Em 2007 nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a síntese de tioorganilcitroneal **29** a partir de aldeídos α,β insaturados **28** com tióis **4** através da reação de Michael na presença de um catalisador sólido $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ em meio livre de solvente. Foram utilizados dois métodos para fazer as reações, um a temperatura ambiente e outro no micro ondas, sendo o tempo reacional consideravelmente menor neste último. Os rendimentos variaram de 35% à 96%. (Esquema 14).³⁰



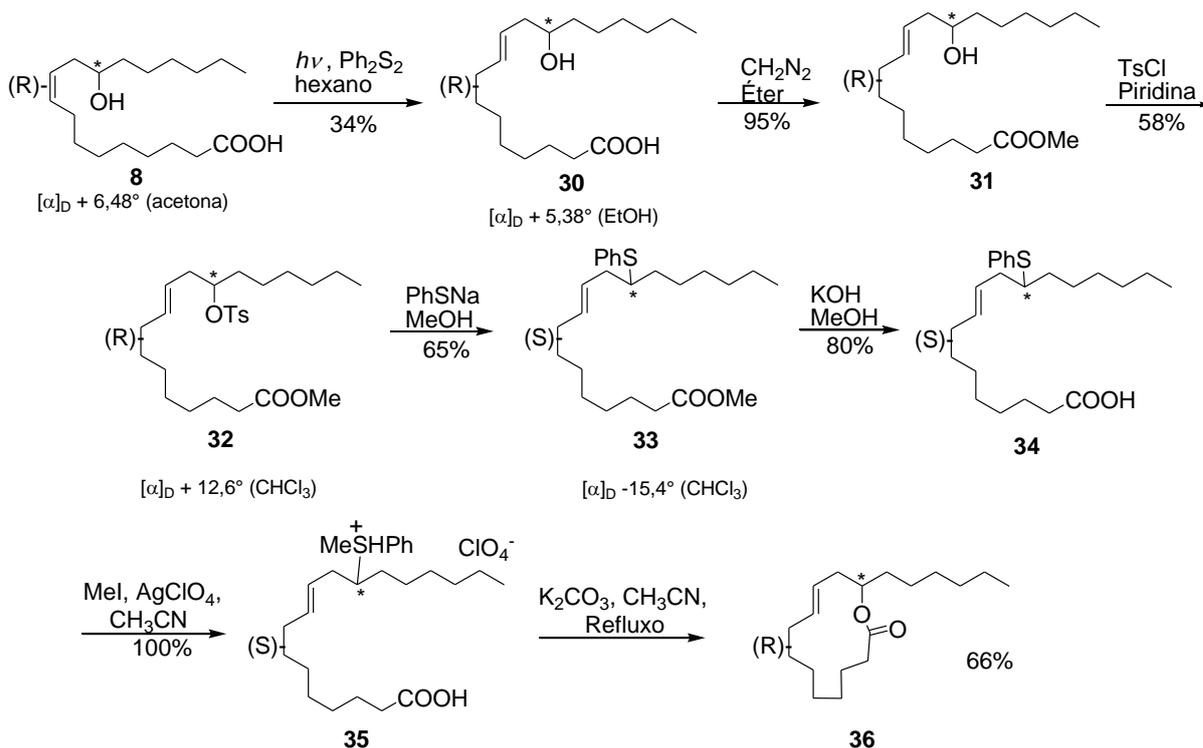
Esquema 14: Síntese de tioorganilcitroneal.

3.1 Sulfetos do Ácido Ricinoléico

Matsuyama e colaboradores¹³ durante os estudos do mecanismo de ciclização intramolecular para a obtenção da lactona **36** (Esquema 15) sintetizaram um sal de sulfeto **35** com atividade óptica no carbono secundário, a partir do ácido *R*-ricinoléico comercial **8**. Inicialmente este ácido foi transformado no seu isômero geométrico, o ácido *R*-ricinelaidico **30**, através de uma reação fotoquímica na

³⁰ Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 6763.

presença de Ph_2S_2 . Em seguida, foi realizada a esterificação de **30** utilizando diazometano em éter etílico, levando ao $[R-(E)]$ -12-hidroxi-9-octadecenoato de metila **31**. O $[R-(E)]$ -12-[(*p*-tolil sulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **32** foi obtido após reação de tosilação com cloreto de *p*-toluenossulfonila em piridina. O composto tosilado foi submetido à uma reação de substituição nucleofílica utilizando tiofenol e sódio em metanol, sob refluxo por 3h. O produto $[S-(E)]$ -12-(feniltio)-9-octadecenoato de metila **33**, foi obtido com inversão de configuração no átomo de carbono quiral, o que está de acordo com o mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$. Esta inversão foi determinada através da medida da rotação óptica em um polarímetro. O composto tosilado **32** apresentou um ângulo de rotação específica ($[\alpha]_{\text{D}}$) igual a $+12,6^\circ$ e o sulfeto **33** igual a $-15,4^\circ$. As etapas seguintes permitiram a obtenção do sal de sulfeto **35**, que durante a reação de ciclização intramolecular, levou à lactona **36** que foi obtida com nova inversão da configuração do carbono assimétrico. (Esquema 15).



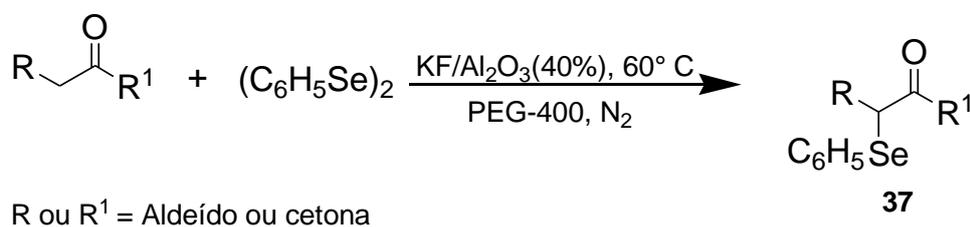
Esquema 15: Síntese de lactonas a partir do Ácido Ricinoléico.

4. Síntese de Selenetos

Dentre as inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparados, os compostos contendo enxofre e selênio se caracterizam como uma

importante alternativa que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos. A incorporação do átomo de selênio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos, com propriedades já reconhecidas.

Em 2009 nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia seletiva para síntese de 2-fenilselênio aldeídos e cetonas **37**, que foram obtidos seletivamente usando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e PEG-400 como um meio limpo, reciclável e com bons rendimentos. O sistema catalítico pode ser reutilizado por quatro vezes, sem tratamento prévio (Esquema 16).³¹



Esquema 16: Síntese de 2-fenilselênio aldeídos e cetonas.

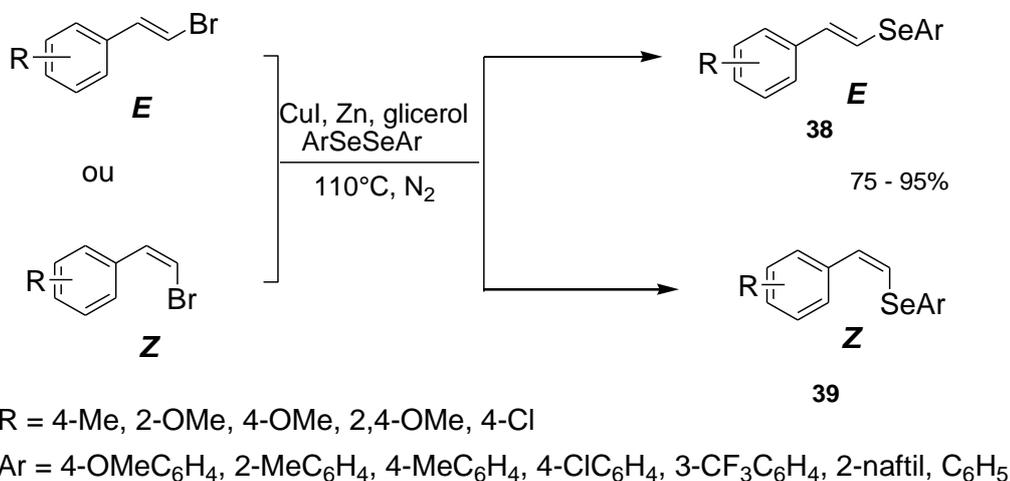
Esta síntese tem atraído a atenção dos químicos, pois podem ser convertidos em compostos muito úteis, tais como agentes bactericidas. De modo geral, os métodos para formar α -fenilselênio consistem na reação de um enolato com uma espécie eletrofílica organo-selênicos ou por reações de substituição envolvendo organo-selênicos nucleofílicos.

A maioria dos métodos empregados usam bases fortes, como a diisopropilamida de lítio (LDA) a 78°C. Recentemente o uso de aminas secundárias foi descrita como organo-catalisador para a selenização. O uso de sistemas recicláveis em síntese orgânica, como catalisadores sólido-suportados e solventes não voláteis tem crescido nos últimos anos. Nesta linha, o uso de fluoreto de potássio suportado em alumina, como sistema de catalisador verde para uma série de transformações tem crescido. Usando o $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, os produtos podem ser facilmente separados através da filtração, não necessitando utilizar uma base forte.³⁰

Em 2010 nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia sintética limpa para a preparação de selenetos vinílicos de configuração *E* **38** e *Z* **39**, através de reação de substituição nucleofílica vinílica, utilizando iodeto de cobre como

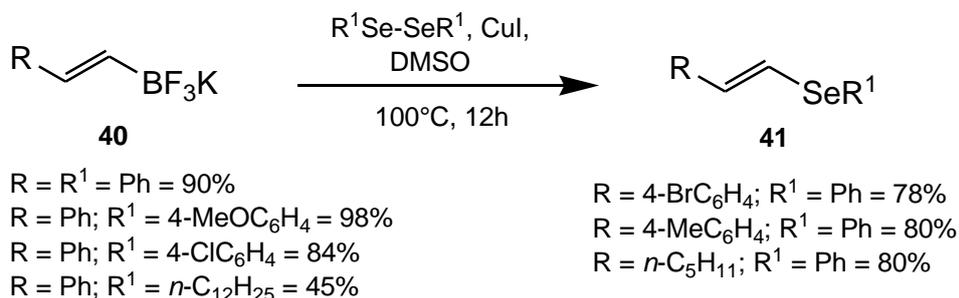
³¹ Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Letters*. **2009**, 50, 6761.

catalisador, zinco em pó como aditivo e glicerina como solvente (Esquema 17). Os produtos foram obtidos em rendimentos bons a excelentes.³²



Esquema 17: Síntese de selenetos vinílicos.

Braga e colaboradores sintetizaram selenetos vinílicos **41** a partir da reação de substituição nucleofílica vinílica de viniltrifluorboratos de potássio **40** com dicalcogenetos de difenila, utilizando iodeto de cobre como catalisador e DMSO como solvente reacional.³³ Através desta metodologia, somente o isômero de configuração *E* foi observado quando utilizou-se o material de partida de configuração correspondente, e os rendimentos obtidos foram moderados a excelentes (44-98%) (Esquema 18).



Esquema 18: Síntese de selenetos vinílicos.

³² Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Letters*. **2010**, 51, 6772.

³³ Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Godoi, M.; Stefani, H. A.; Cella, R.; Sharma, A. *Organometallics*. **2008**, 27, 4009.

Capítulo 2

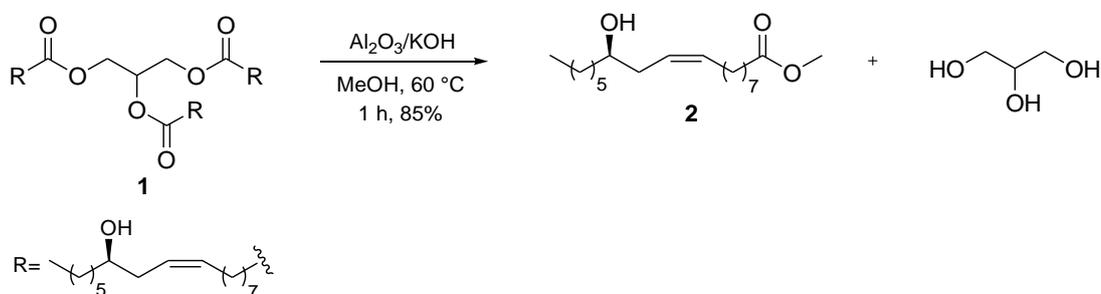
Apresentação e Discussão dos Resultados

2. Apresentação e Discussão dos Resultados

Ampliando nossos estudos no desenvolvimento de metodologias mais limpas para a síntese de novos compostos contendo organocalcogênio em sua estrutura, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese de sulfetos e selenetos graxos quirais derivados do óleo de mamona, através da reação de substituição entre (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila e tióis ou disselenetos de diarila. Além disso, inicialmente serão apresentados os resultados obtidos na preparação do (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila a partir do óleo de mamona, utilizado como material de partida.

2.1. Preparação do (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila

O (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila utilizado nos estudos para a síntese dos sulfetos e selenetos graxos, não é disponível comercialmente, por isso foi preciso sintetizá-lo, sendo assim, partiu-se de uma fonte de matéria prima renovável como o óleo de mamona. Desta forma, extraiu-se o óleo das sementes da mamona (*Ricinus communis*) por soxhlet, este óleo que é constituído de triglicerídeos **1** foi submetido a uma reação de transesterificação (Esquema 19). A transesterificação foi realizada na presença do catalisador em suporte sólido KOH/Al₂O₃ e metanol, formando assim glicerol e ésteres metílicos, sendo que 90% destes ésteres graxos são ricinoleato de metila **2**. O ricinoleato de metila foi purificado por destilação sob pressão reduzida com rendimento de 85%.¹¹

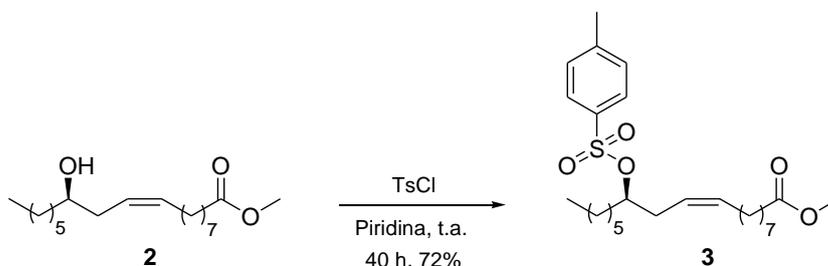


Esquema 19: Transesterificação do óleo de mamona.

Este produto apresentou o ângulo de rotação específica ($[\alpha]_D$), com valor de +6,0° em CH₂Cl₂ e +6,17° em CHCl₃, através da análise em um polarímetro, que como é sabido, mede o desvio da luz plano polarizada pela presença de moléculas quirais, resultando numa medida de rotação específica (positiva ou negativa) para cada isômero e fornecendo uma propriedade tão característica do composto quanto ponto de ebulição, ponto de fusão, densidade ou índice de refração.

Sendo o foco desta pesquisa sintetizar calcogenetos graxos que apresentam a estrutura básica do ricinoleato de metila, para que seja possível realizar uma reação de substituição nucleofílica no carbono 12 do composto **2** há a necessidade de efetuar uma transformação na hidroxila que se encontra nesta posição, uma vez que hidroxilas não são bons grupos abandonadores. Assim, optou-se por remover o hidrogênio da hidroxila e inserir o grupamento toсила, gerando assim um bom grupo abandonador, facilitando sua posterior eliminação na substituição por um grupo calcogenoorganoíla.

Para sintetizar o composto **3** realizou-se a reação de substituição usando o material de partida **2**, cloreto de toсила e piridina como base e solvente, a temperatura ambiente por 40h, obtendo o produto esperado com rendimento de 72% (Esquema 20).¹³



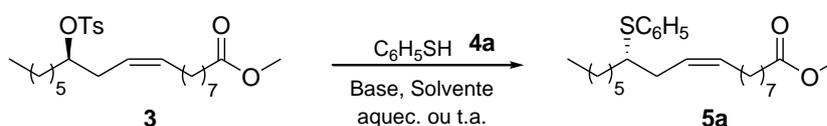
Esquema 20: Síntese do (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila.

2.2. Síntese de Sulfetos Graxos Quirais

Após sintetizado o composto **3**, realizou-se uma reação de substituição usando tióis para formar sulfetos graxos quirais. Neste estudo as reações foram realizadas utilizando uma base e solvente orgânico para favorecerem a substituição nucleofílica, preferencialmente bimolecular para evitar a geração de enantiômeros. A seguir serão descritos os estudos para a determinação das melhores condições

reacionais para a síntese de sulfetos graxos, após a primeira etapa onde foram sintetizados os materiais de partida necessários. Este método consiste na reação de substituição nucleofílica do tosilato presente no composto **3**, utilizando tióis na presença de uma base e de solvente.

Inicialmente, foi realizada a reação entre o (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **3** e o tiofenol **4a**, variando a base, o solvente e a estequiometria entre os reagentes para a obtenção do (*S,Z*)-12-(tiofenil)-9-octadecenoato de metila **5a** (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese de Sulfetos Graxos Quirais.

No estudo inicial a reação foi realizada usando Na^o (1 mmol; 0,0238 g) em metanol (1 mL), sob atmosfera de N₂, gerando metóxido de sódio, usado como base. Em seguida adicionou-se tiofenol (1 mmol; 0,11 g) em metanol (2 mL) e esta mistura reacional foi deixada sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente para em seguida ser adicionado o composto **3** (1 mmol; 0,466 g) diluído também em metanol (2 mL). Em seguida aqueceu-se a reação a temperatura de refluxo por 3 horas, gerando o produto **5a** com um rendimento de apenas 48% (Tabela 2, Linha 1).

Com o objetivo de melhorar o rendimento e tornar a metodologia mais branda, excluindo o metanol do procedimento devido sua alta toxicidade, testou-se esta reação usando como base hidreto de sódio (NaH) em THF.

Assim, inicialmente, adicionou-se em um balão munido de agitação magnética e atmosfera de N₂, tiofenol **4a** (1 mmol; 0,11 g) e THF (4 mL). Em seguida o sistema reacional foi resfriado a 0 °C e foi adicionado NaH (1 mmol; 0,048 g), mantendo-se a agitação por 30 minutos para formar *in situ* o íon tiolato. Decorrido este tempo, foi adicionado o composto **3** (1 mmol; 0,466 g) previamente diluído em THF (2 mL) e a reação foi submetida a refluxo por 3 horas, fornecendo o produto **5a** com rendimento de apenas 25%, gerando como subproduto grande quantidade de dissulfeto de difenila (Tabela 2, Linha 2). Com o objetivo de aumentar o rendimento variou-se a

quantidade de tiol e de NaH, assim ao utilizar 1,2 mmol de tiol e de NaH para 1 mmol do éster **3**, em um tempo reacional de 3,5 horas observou-se aumento razoável no rendimento para 50% (Tabela 2, Linha 3). Percebendo a dependência entre a formação do produto e a quantidade de tiol usado, aumentou-se o excesso de tiol para 1,5 mmol, bem como 1,5 mmol de hidreto de sódio, mantendo-se o tempo reacional, e o resultado obtido foi um aumento considerável no rendimento isolado do produto **5a** (87% Tabela 2, Linha 4). Maiores quantidades de tiol e base não resultaram em aumento significativo no rendimento isolado (Tabela 2, Linha 5).

Uma vez caracterizado o produto **5a** e visando a obtenção de uma metodologia mais branda para a síntese de sulfetos, testou-se o uso da base em suporte sólido KF/Al₂O₃ (50%) e como solvente PEG-400 ou glicerol, que são solventes não tóxicos e recicláveis. Ao utilizar PEG-400 como solvente aqueceu-se a reação a 60 °C por 24 h, porém foi obtido um baixo rendimento de apenas 10% (Tabela 2, Linha 6). Já utilizando glicerol como solvente a 90 °C por 24 h não se observou a formação do sulfeto graxo (Tabela 2, Linha 7). Acredita-se que neste meio reacional a base KF e os solventes próticos, como PEG e glicerol, poderiam vir a desativar o ânion tiolato formado, oxidando à dissulfeto.

Através deste estudo foi estabelecida a melhor condição reacional para a síntese de sulfetos graxos quirais, partindo do composto **3** e de tióis na presença de NaH e THF sob refluxo e atmosfera inerte (Tabela 2, Linha 4).

Através da medida do ângulo de rotação específica ($[\alpha]_D$), foi possível observar a inversão da configuração do carbono assimétrico de configuração *R* ($[\alpha]_D = +9^\circ$, CH₂Cl₂) presente no composto **3**, para a configuração *S* ($[\alpha]_D = -10^\circ$, CH₂Cl₂) presente no sulfeto graxo **5a**. Estes resultados estão coerentes com os obtidos por Matsuyama e colaboradores¹³ e esta metodologia desenvolvida, se mostrou eficiente para a formação de sulfetos graxos quirais, sendo aplicada na síntese de diferentes sulfetos graxos a partir de outros tióis alifáticos, aromáticos e funcionalizados.

Tabela 2: Estudo da reação entre (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **3** e tiofenol **4a**.

Linha	Tiofenol (mmol)	Base (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Rend. ^d (%)
1 ^a	1,0	Na ^o (1,0) /MeOH	MeOH	3	48
2 ^a	1,0	NaH (1,0)	THF	3,5	25
3 ^a	1,2	NaH (1,2)	THF	3,5	50
4 ^a	1,5	NaH (1,5)	THF	3,5	87
5 ^a	2,0	NaH (2,0)	THF	3,5	89
6 ^b	1,0	Al ₂ O ₃ /KF 50% (1,0)	PEG-400	24	10
7 ^c	1,0	Al ₂ O ₃ /KF 50% (1,0)	Glicerol	24	-

^a Condições reacionais: composto **3** (1,0 mmol), atmosfera de N₂, refluxo. ^b Composto **3** (1,0 mmol), atmosfera de N₂, 60 °C. ^c Composto **3** (1,0 mmol), atmosfera de N₂, 90 °C. ^d Rendimento dos produtos isolados em coluna cromatográfica.

Os sulfetos graxos foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C e Espectrometria de Massas. No espectro de RMN ¹H do composto **5a** (Figura 4), podemos observar entre 7,23-7,41 ppm dois multipletos referentes aos cinco átomos de hidrogênio aromáticos. Os hidrogênios vinílicos foram identificados por um multipletto na região de 5,42-5,48 ppm. Podemos ver em campo mais alto, com um deslocamento químico de 3,66 ppm, um singletto referente aos átomos de hidrogênio da metila do grupamento éster. Em 3,12 ppm observou-se um quinteto com $J = 6,3$ Hz, referente ao átomo de hidrogênio ligado no carbono assimétrico 12. Na região de 2,26-2,33 ppm observou-se um multipletto referente a quatro átomos de hidrogênio, sendo dois hidrogênios ligados ao carbono 2 e outros dois hidrogênios ligados ao carbono 11. Em 1,94-1,97 ppm observa-se um multipletto referente a dois átomos de hidrogênio ligados ao carbono 8. Na faixa de 1,53-1,63 ppm observa-se um multipletto referente a seis átomos de hidrogênio, os quais estão ligados aos carbonos 3, 7 e 13. Por fim, na faixa de 1,26-1,27 ppm observa-se um multipletto referente à sobreposição dos sinais de quatorze átomos de hidrogênio, os quais estão ligados aos carbonos 4, 5, 6, 14, 15, 16 e 17, e em 0,87 ppm observa-se um triplete com $J = 6,7$ Hz referente a três átomos de hidrogênio ligado ao carbono 18.

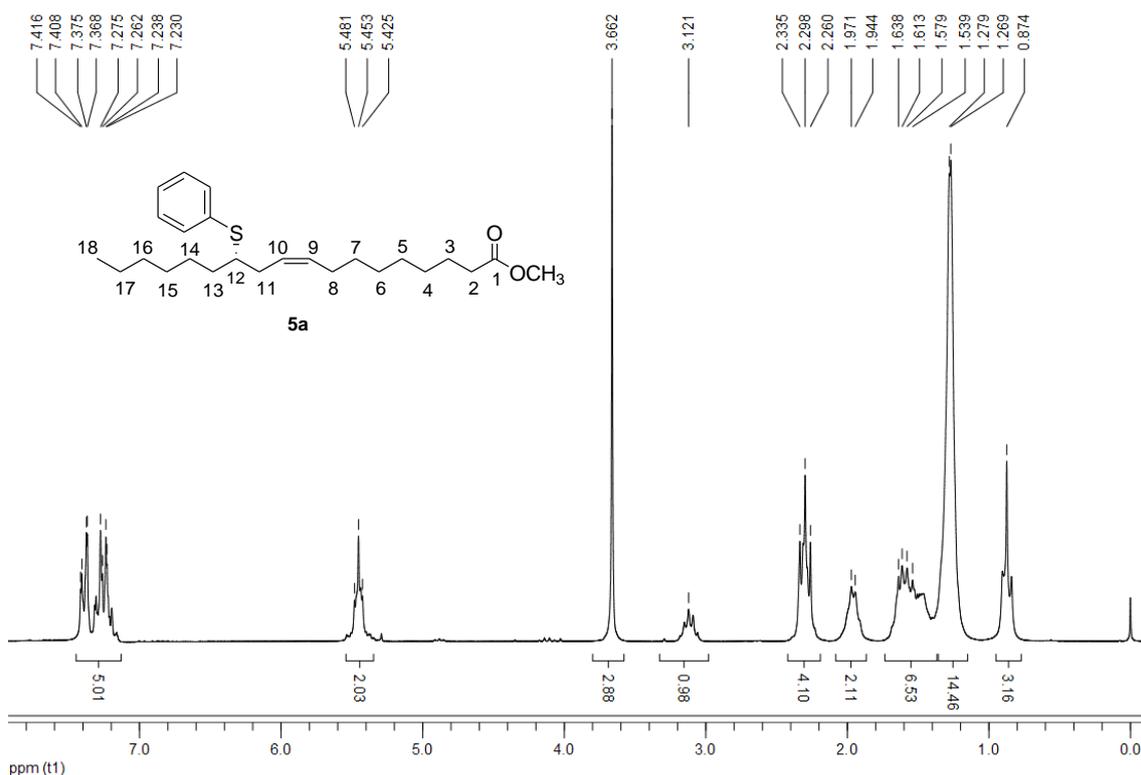


Figura 4: Espectro de RMN ^1H do (*S,Z*)-12-(tiofenil)-9-octadecenoato de metila **5a** em CDCl_3 a 200 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** (Figura 5), podemos observar em 179,93 ppm o sinal referente ao carbono carbonílico e na faixa de 126,17 a 135,56 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos aromáticos e vinílicos (6 sinais). Em 68,90 ppm podemos observar o sinal referente ao carbono da metila ligada diretamente ao grupo éster. Em 48,99 ppm observa-se o sinal referente ao carbono 12, os demais carbonos da estrutura foram observados na forma de 15 sinais na faixa de 14,06 a 34,00 ppm.

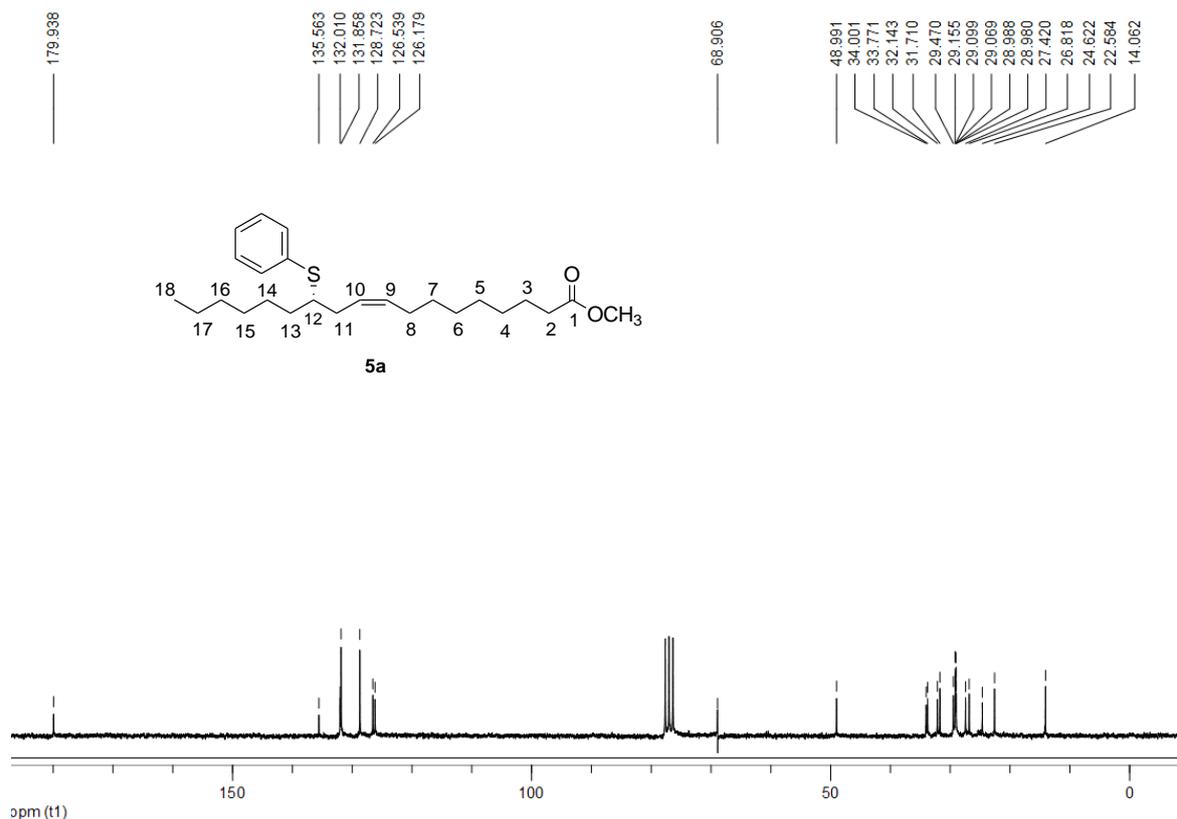


Figura 5: Espectro de RMN ^{13}C do (S,Z)-12-(tiofenil)-9-octadecenoato de metila **5a** em CDCl_3 a 50 MHz.

No espectro de massas de baixa resolução do composto **5a** (Figura 6), nota-se o íon molecular M^+ de 404, com intensidade de 0,48%. Pela perda do grupo fenila, tem-se o fragmento de m/z 327 com intensidade de 0,72%, e pela perda do grupo tiofenila tem-se o fragmento de m/z 294 com intensidade de 1,76%. Observa-se também o fragmento m/z 263 com intensidade de 3,67% referente a perda dos grupos tiofenila e metoxila. O fragmento m/z 207 que também é o pico base com intensidade de 100,0%, é referente à perda dos grupos tiofenila, metoxila e butila. Observam-se também fragmentos m/z 123 com intensidade de 52,54%; m/z 97, com 40,91%; e m/z 55, com 59,87%, mostrando a fragmentação da cadeia carbônica, sendo estes fragmentos constituídos de 9, 7 e 4 carbonos, respectivamente.

Além das análises de RMN, e espectrometria de massa de baixa resolução foi realizada a análise de espectrometria de massa de alta resolução do composto **5a** onde o valor encontrado e o calculado $[\text{M} + \text{Na}]^+$ foi de 427,2649, confirmando que o resultado está de acordo com a estrutura proposta para o respectivo sulfeto graxo.

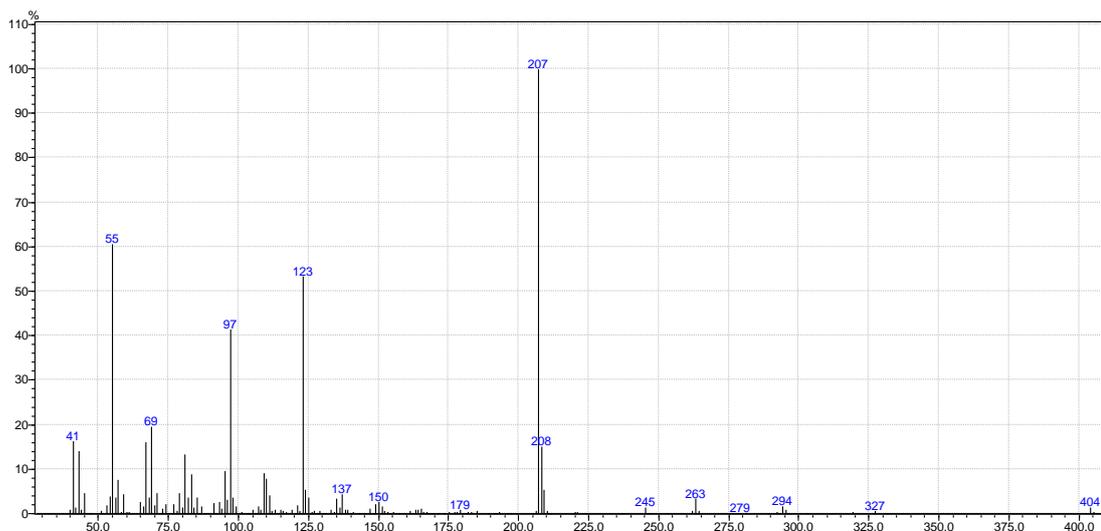
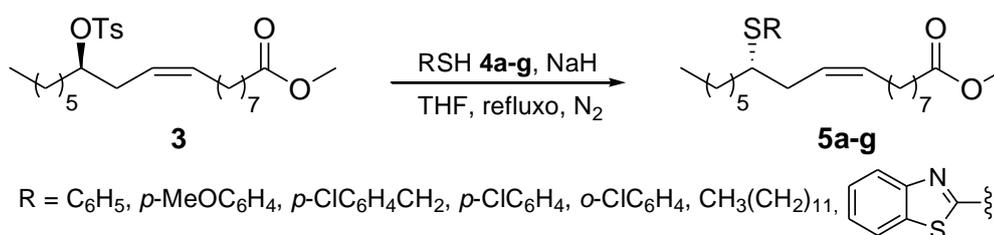


Figura 6: Espectro de Massas do composto **5a**.

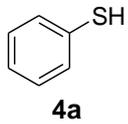
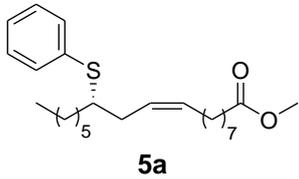
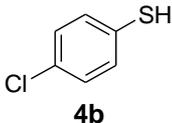
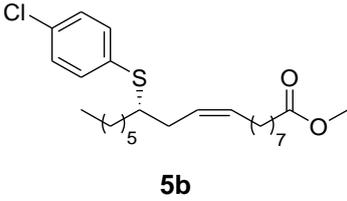
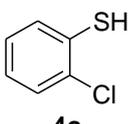
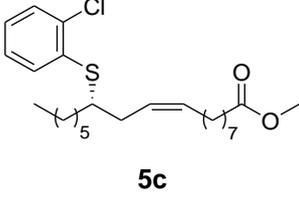
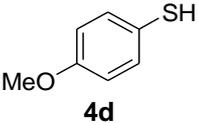
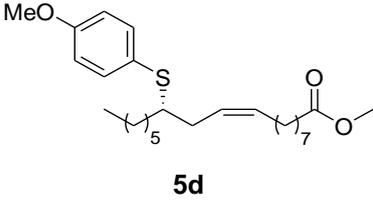
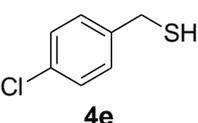
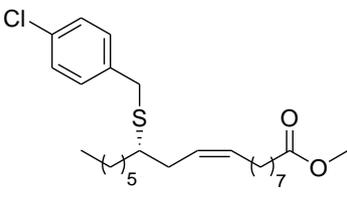
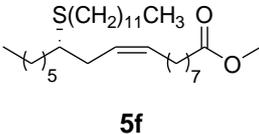
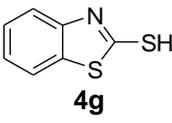
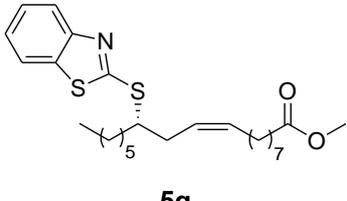
2.2.1. Sistematização da Reação de Síntese dos Sulfetos Graxos Quirais

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros tióis **4b-g** usando o (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **3** (Esquema 22). Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 3.



Esquema 22: Sistematização da reação.

Tabela 3: Síntese de sulfetos graxos quirais a partir do (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonyl)oxi]-9-octadecenoato de metila.

Linha	RSH 4	Produto 5	Tempo (h)	Rend. ^a (%)
1	 4a	 5a	3,5	87
2	 4b	 5b	3,5	75
3	 4c	 5c	3,5	78
4	 4d	 5d	3,5	70
5	 4e	 5e	4	55
6	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ SH 4f	 5f	4	25
7	 4g	 5g	4	45

^a Rendimento dos produtos isolados por cromatografia em coluna (hexano/ AcOEt).

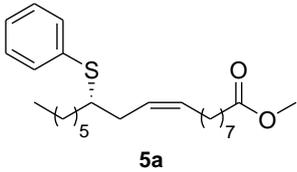
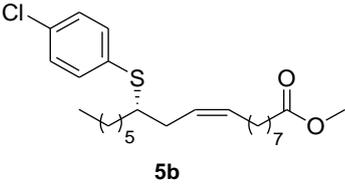
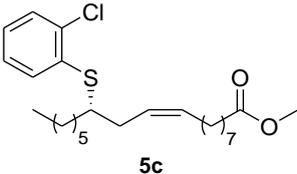
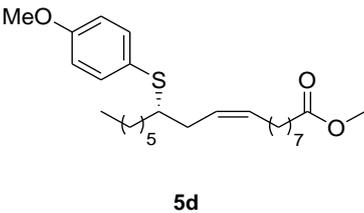
Os sulfetos graxos quirais **5a-g** foram obtidos com bons rendimentos, com exceção no caso do tiol alifático dodecanotiol **4f**, onde se observou um rendimento bastante baixo, de apenas 25%. Acredita-se que este resultado é decorrente da baixa estabilização do íon tiolato, provavelmente pela dificuldade do grupo alquila em acomodar a carga negativa gerada (Tabela 3, Linha 6).

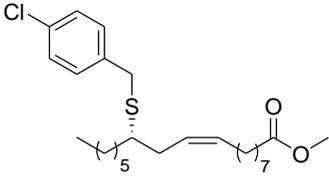
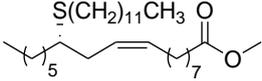
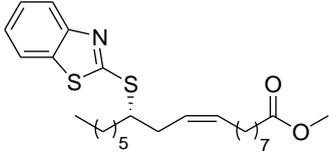
Ao utilizar o tiol **4a** foi obtido um bom rendimento de 87% (Tabela 3, Linha 1). Foi possível constatar que ao utilizar tióis aromáticos com grupos doadores e atratores de elétrons, em geral, foram obtidos rendimentos satisfatórios. Assim, ao utilizar o cloro como substituinte do anel aromático foi observado rendimento de 75 e 78% nas posições *para* e *orto*, respectivamente (Tabela 3, Linhas 2 e 3). Usando o substituinte metoxila na posição *para*, também doador de elétrons, foi observado rendimento de 70% (Tabela 3, Linha 4). Porém, usando *p*-clorobenziltiol **4e**, o rendimento se mostrou um pouco menor devido à presença de um metileno entre o anel aromático e o átomo de enxofre (55%, Tabela 3, Linha 5). E por fim, utilizando um tiol altamente funcionalizado **4g** foi obtido rendimento de 45% (Tabela 3, Linha 7).

No que diz respeito à estabilidade dos compostos sintetizados, os sulfetos graxos mostraram-se estáveis, podendo ser purificados por coluna cromatográfica de sílica gel e, se conservados ao abrigo da luz e umidade, em temperaturas menores de 20 °C, duram por longos períodos, sem resultar em decomposição.

Após serem isolados, os sulfetos graxos foram devidamente identificados por análises de RMN ¹H e ¹³C e espectrometria de massas, e os dados espectrais encontram-se listados na Tabela 4.

Tabela 4: Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C e EM de baixa resolução dos sulfetos graxos sintetizados.

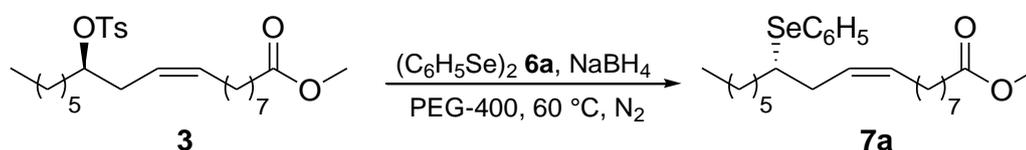
Linha	Produto	RMN (CDCl_3), Frequência (MHz), δ (ppm), J (Hz)	EM (m/z)
1	 <p>5a</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,23-7,41 (m, 5H); 5,42-5,48 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,12 (qui, $J=6,3$, 1H); 2,26-2,33 (m, 4H); 1,94-1,97 (m, 2H); 1,53-1,63 (m, 6H); 1,26-1,27 (m, 14H); 0,87 (t, $J=6,7$, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 179,93; 135,56; 132,01; 131,85; 128,72; 126,53; 126,17; 68,90; 48,99; 34,00; 33,77; 32,14; 31,71; 29,47; 29,15; 29,09; 29,06; 28,988; 28,980; 27,42; 26,81; 24,62; 22,58, 14,06.</p>	<p>404 (M^+, 0,48), 327 (0,72), 294 (1,76), 263 (3,67), 207 (100,0), 123 (52,54), 97 (40,91), 55 (59,87).</p>
2	 <p>5b</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,21-7,34 (m, 4H); 5,34-5,53 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,07 (qui, $J=6,5$, 1H); 2,26-2,33 (m, 4H); 1,90-2,04 (m, 2H); 1,40-1,68 (m, 6H); 1,21-1,28 (m, 14H); 0,87 (t, $J=6,7$, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 174,14; 134,09; 133,18; 132,57; 132,13; 128,80; 125,86; 51,34; 49,36; 33,99; 33,72; 32,02; 31,65; 29,41; 29,07; 29,05; 29,03; 27,39; 26,75; 24,85; 22,53; 14,00.</p>	<p>438 (M^+, 2,82), 263 (7,49), 241 (96,69), 157 (38,54), 97 (54,20), 55 (100,0).</p>
3	 <p>5c</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,35-7,39 (m, 2H); 7,08-7,26 (m, 2H); 5,42-5,49 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,28 (qui, $J=6,3$, 1H); 2,26-2,38 (m, 4H); 1,92-1,98 (m, 2H); 1,43-1,70 (m, 6H); 1,26 (m, 14H); 0,87 (t, $J=6,7$, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 174,19; 135,44; 135,32; 132,33; 131,53; 129,82; 127,10; 126,85; 125,74; 51,35; 47,52; 34,04; 33,62; 31,99; 31,65; 29,44; 29,15; 29,07; 29,06; 27,41; 26,73; 24,89; 22,54; 14,00.</p>	<p>438 (M^+, 0,69), 263 (6,38), 241 (74,01), 157 (26,99), 97 (80,15), 55 (100,0).</p>
4	 <p>5d</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,35-7,39 (m, 2H); 6,80-6,85 (m, 2H); 5,42-5,47 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 2,90 (qui, $J=5,8$, 1H); 2,17-2,33 (m, 4H); 1,90-2,03 (m, 2H); 1,42-1,73 (m, 6H); 1,26-1,28 (m, 14H); 0,87 (t, $J=6,7$, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 174,11; 159,16; 135,50; 131,66; 126,39; 125,09; 114,18; 55,12; 51,30; 50,29; 34,23; 33,95; 33,59; 32,00; 31,66; 29,40; 29,09; 29,05; 29,00; 27,35; 26,72; 24,82; 22,52; 13,99.</p>	<p>434 (M^+, 14,75), 237 (100,0), 153 (29,39), 140 (61,66), 55 (56,51).</p>

Linha	Produto	RMN (CDCl ₃), Frequência (MHz), δ (ppm), J (Hz)	EM (m/z)
5	 <p style="text-align: center;">5e</p>	<p>RMN ¹H, 200, δ: 7,25 (s, 4H); 5,29-5,51 (m, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,51 (qui, J=6,5, 1H); 2,26-2,33 (m, 4H); 1,94-2,04 (m, 2H); 1,42-1,64 (m, 4H); 1,22-1,29 (m, 16H); 0,87 (t, J=6,7, 3H).</p> <p>RMN ¹³C, 50, δ: 174,09; 137,39; 135,52; 131,81; 130,12; 128,45; 126,32; 51,28; 45,25; 34,57; 34,07; 34,02; 32,50; 31,68; 29,46; 29,11; 29,09; 29,05; 27,43; 26,61; 24,88; 22,54; 13,96.</p>	<p>452 (M⁺, 0,16), 327 (21,63), 295 (4,41), 255 (12,07), 125 (100,0), 55 (11,71).</p>
6	 <p style="text-align: center;">5f</p>	<p>RMN ¹H, 200, δ: 5,41-5,47 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,62 (t, J=6,4, 1H); 2,49 (t, J=7,4, 2H); 2,23-2,34 (m, 4H); 2,01-2,17 (m, 2H); 1,49-1,69 (m, 6H); 1,21-1,30 (m, 34H); 0,88 (t, J=6,8, 6H).</p> <p>RMN ¹³C, 50, δ: 174,14; 131,55; 126,77; 51,31; 45,85; 34,44; 34,06; 32,77; 31,89; 31,77; 30,63; 29,91; 29,63; 29,60; 29,58; 29,54; 29,51; 29,31; 29,25; 29,13; 29,10; 29,03; 27,47; 26,84; 24,92; 22,64; 22,59; 14,02; 14,00.</p>	<p>493 (M⁺-3, 1,44), 367 (8,52), 277 (10,84), 97 (54,59), 71 (70,31), 57 (100,0).</p>
7	 <p style="text-align: center;">5g</p>	<p>RMN ¹H, 400, δ: 7,72-7,87 (m, 2H); 7,25-7,41 (m, 2H); 5,43-5,53 (m, 2H); 3,97 (qui, J=6,4; 1H); 3,65 (s, 3H); 2,55-2,60 (m, 2H); 2,27 (t, J=7,5, 2H); 2,01-2,06 (m, 2H); 1,68-1,84 (m, 2H); 1,57-1,61 (m, 2H); 1,26-1,33 (m, 16H); 0,87 (t, J=7,0, 3H).</p> <p>RMN ¹³C, 100, δ: 174,14; 167,02; 153,14; 135,13; 132,90; 125,91; 125,29; 124,13; 121,41; 120,80; 51,31; 49,84; 34,03; 33,90; 32,46; 31,61; 29,44; 29,06; 29,04; 27,46; 26,83; 24,87; 22,51; 13,97.</p>	<p>461 (M⁺, 5,16), 428 (17,84), 168 (100,0), 81 (31,50), 55 (63,61).</p>

2.3 Síntese de Selenetos Graxos Quirais

Após a síntese e o isolamento do composto **3**, realizou-se uma reação de substituição nucleofílica usando disselenetos de diarila para formar selenetos graxos quirais. Neste estudo as reações foram realizadas utilizando um agente redutor e solvente orgânico para favorecerem a substituição nucleofílica. Desta forma, a seguir serão descritos os resultados da síntese de selenetos graxos.

Inicialmente, foi realizada a reação entre o (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **3** e o disseleneto de difenila **6a** usando um método já descrito na literatura e bastante utilizado em nosso grupo de pesquisa, para a clivagem de dicalcogenetos de organoíla³⁴ (Esquema 23). Este método consiste na redução da ligação Se-Se usando o agente redutor NaBH₄, juntamente com o solvente PEG-400, que não é volátil, não apresenta toxicidade, é solúvel em água e ainda possui a vantagem de ser reciclável, permitindo que estas reações fossem realizadas a temperatura de 60 °C e sob atmosfera de N₂. Esta metodologia simples e limpa se mostrou eficiente para a síntese de selenetos graxos, fornecendo altos rendimentos (70 – 85%) e não necessitando de otimização da reação.



Esquema 23: Síntese de selenetos graxos quirais.

Na síntese dos selenetos também foi possível observar a inversão da configuração do carbono assimétrico do composto **3**, *R* ([α]_D = +9, CH₂Cl₂) para o seleneto graxo **7a** com carbono assimétrico de configuração *S* ([α]_D = -15, CH₂Cl₂), através da medida, em polarímetro, do ângulo de rotação específica. O mesmo valor foi observado quando foi utilizado CHCl₃ como solvente. Estes resultados estão coerentes com os observados na obtenção dos sulfetos graxos. Assim, esta metodologia desenvolvida se mostrou eficiente para a formação de selenetos graxos

³⁴ Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Arquivo*, **2009**, (xi), 221.

quirais, sendo aplicada na síntese de diferentes selenetos graxos a partir de outros disselenetos aromáticos.

Os selenetos graxos sintetizados foram identificados por RMN de ^1H , ^{13}C e Espectrometria de Massas. No espectro de RMN ^1H do composto **7a** (Figura 7), podemos observar entre 7,23-7,40 ppm dois multipletos referentes aos cinco átomos de hidrogênio aromáticos. Os átomos de hidrogênio vinílicos foram identificados por um multiplete na região de 5,42-5,48 ppm. Em campo mais alto, nota-se a presença de um singlete com um deslocamento químico de 3,66 ppm, referente aos átomos de hidrogênio da metila do grupamento éster. Em 3,12 ppm observa-se um quinteto com $J = 6,5$ Hz, referente ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono assimétrico 12. Na região de 2,26-2,33 ppm observa-se um multiplete referente a quatro átomos de hidrogênio, sendo dois átomos de hidrogênio ligados ao carbono 2 e outros dois átomos de hidrogênio ligados ao carbono 11.

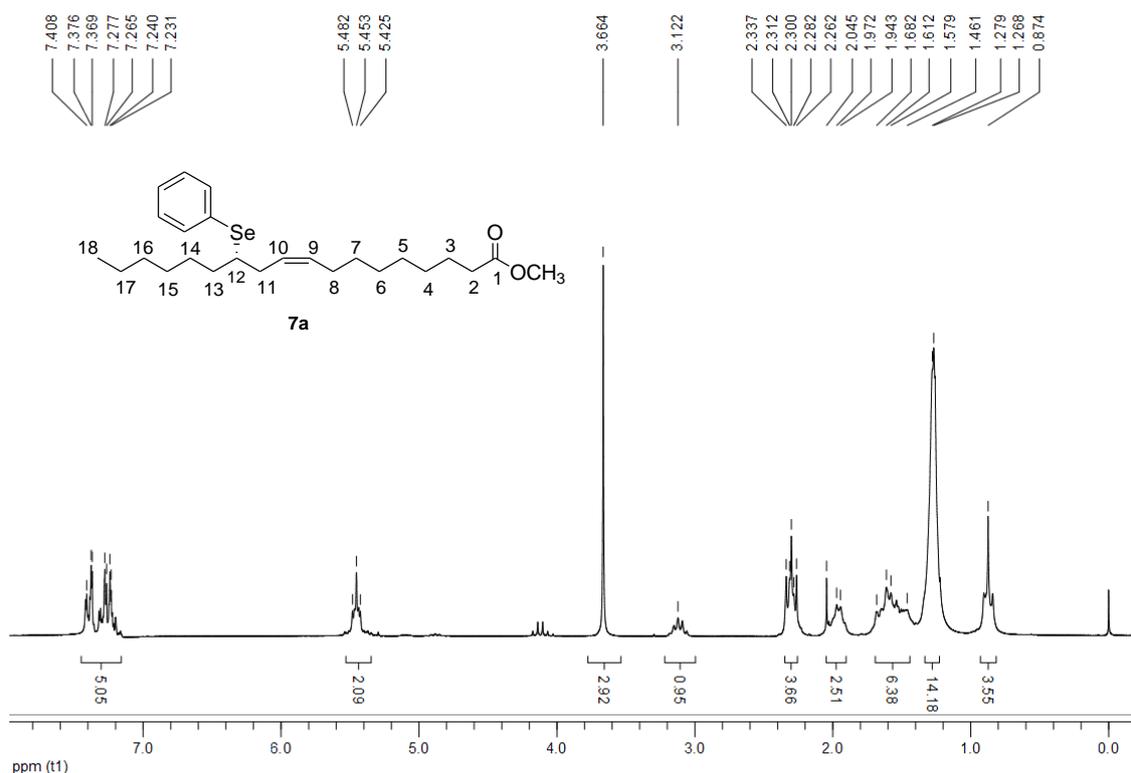


Figura 7: Espectro de RMN ^1H do (S,Z)-12-(selenofenil)-9-octadecenoato de metila **7a** em CDCl_3 a 200 MHz.

Em 1,94-2,04 ppm observa-se um multiplete referente a dois hidrogênios ligados ao carbono 8. Na faixa de 1,46-1,68 ppm observa-se um multiplete referente a seis hidrogênios, os quais estão ligados aos carbonos 3, 7 e 13. Por fim, na faixa

de 1,26-1,27 ppm observa-se um multipletto referente a quatorze hidrogênios, os quais estão ligados aos carbonos 4, 5, 6, 14, 15, 16 e 17, e em 0,87 ppm observa-se um tripleto com $J = 6,7$ Hz referente a três hidrogênios ligado ao carbono 18.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** (Figura 8), podemos observar em 174,18 ppm o sinal referente ao carbono carbonílico e na faixa de 126,91 a 134,82 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos aromáticos e vinílicos (6 sinais). Em 51,34 ppm podemos observar o sinal referente ao carbono da metila ligada diretamente ao grupo éster. Em 46,14 ppm observa-se o sinal referente ao carbono 12, os demais carbonos da estrutura foram observados na forma de 13 sinais na faixa de 14,01 a 34,68 ppm, sendo que alguns sinais dos carbonos da estrutura alifática aparecem sobrepostos.

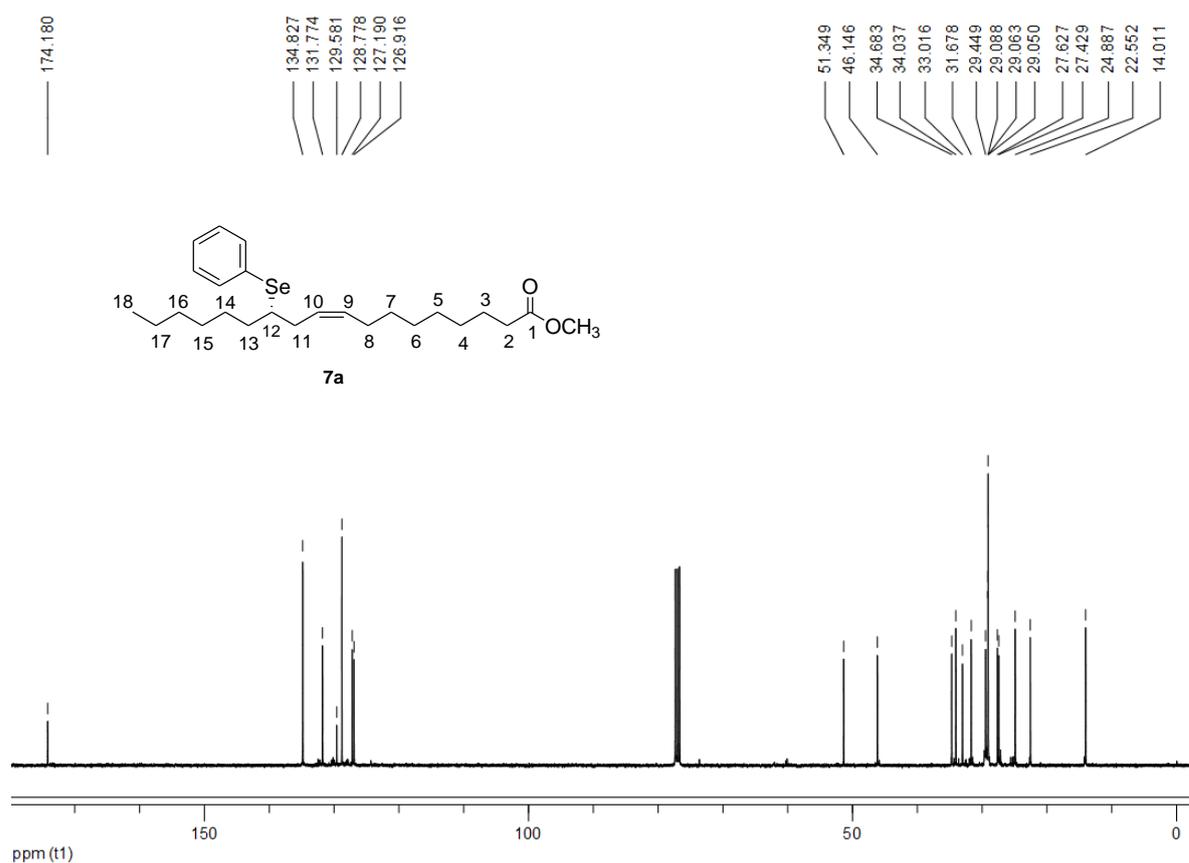


Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C do (S,Z)-12-(selenofenil)-9-octadecenoato de metila **7a** em CDCl_3 a 50 MHz.

No espectro de massas do composto **7a** (Figura 9), nota-se o íon molecular M^+ de 452, com intensidade de 4,0%. Pela perda do grupo fenila, tem-se o

fragmento de m/z 375 com intensidade de 0,69%, e pela perda do grupo selenofenila tem-se o fragmento de m/z 295 com intensidade de 4,57%. Observa-se também o fragmento m/z 263 com intensidade de 26,37% referente a perda dos grupos tiofenila e metoxila. Observam-se também os fragmentos m/z 123 com intensidade de 18,05%; m/z 97, com 51,06%; e m/z 55, que é o pico base com intensidade de 100%, mostrando a fragmentação da cadeia carbônica, sendo estes fragmentos constituídos de 9, 7 e 4 carbonos, respectivamente.

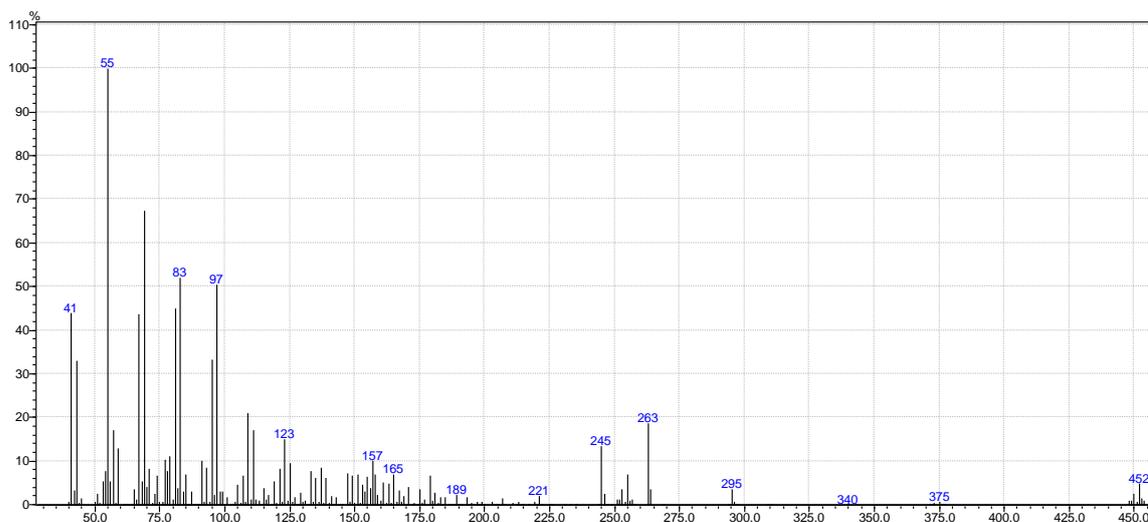
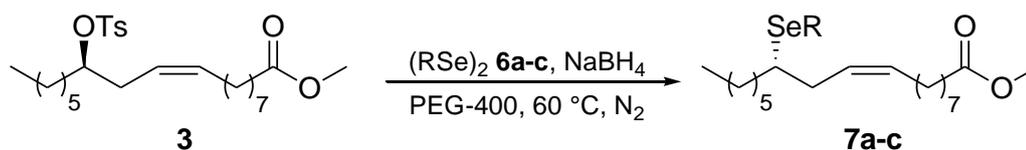


Figura 9: Espectro de Massas do composto **7a**.

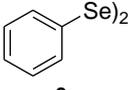
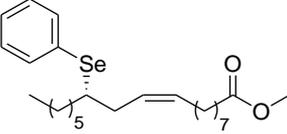
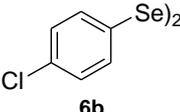
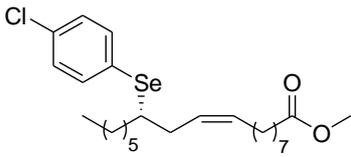
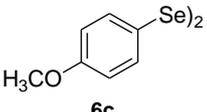
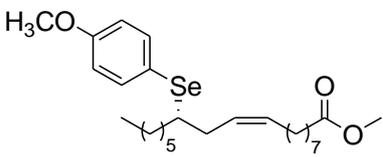
2.3.1. Sistematização da Reação de Síntese de Selenetos Graxos Quirais

O procedimento foi estendido para outros disselenetos de diarila **6b-c** usando o (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila **3** (Esquema 24). Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 5.



Esquema 24: Sistematização da reação.

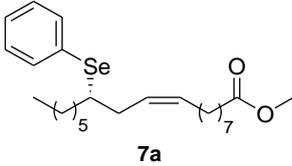
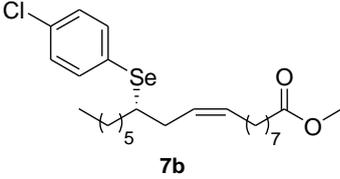
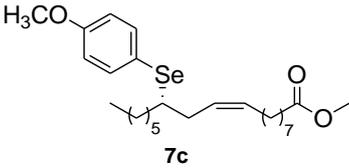
Tabela 5: Síntese de selenetos graxos quirais a partir do (*R,Z*)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila.

Linha	(RSe) ₂ 6	Produto 7	Tempo (h)	Rend. ^a (%)
1	 6a	 7a	2,5	85
2	 6b	 7b	4,0	78
3	 6c	 7c	4,5	70

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

Após serem isolados, todos os selenetos graxos foram submetidos a análises de RMN ¹H e ¹³C e espectrometria de massas, e os dados espectrais encontram-se listados na Tabela 6.

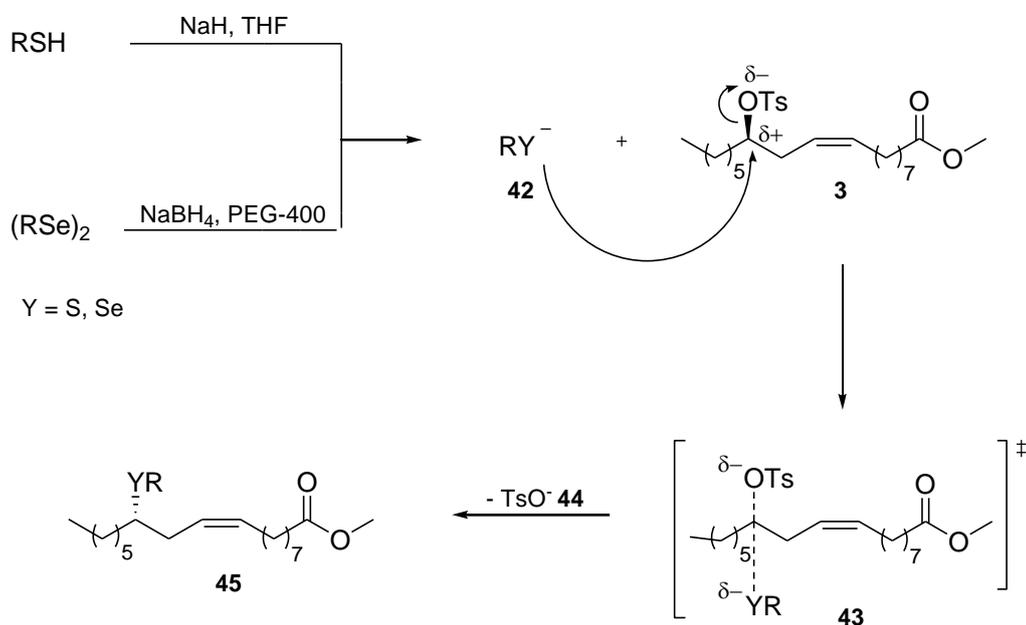
Tabela 6: Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C e EM dos selenetos graxos sintetizados.

Linha	Produto	RMN (CDCl_3), Frequência	EM (m/z)
	7	(MHz), δ (ppm), J (Hz)	
1	 <p>7a</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,23-7,41 (m, 5H); 5,42-5,48 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,12 (qui, $J=6,3$, 1H); 2,26-2,33 (m, 4H); 1,94-1,97 (m, 2H); 1,53-1,63 (m, 6H); 1,26-1,27 (m, 14H); 0,87 (t, $J=6,7$, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 174,18; 134,82; 131,77; 129,58; 128,77; 127,19; 126,91; 51,34; 46,14; 34,68; 34,03; 34,01; 31,67; 29,44; 29,08; 29,06; 29,05; 27,62; 27,42; 24,88; 22,55; 14,01.</p>	<p>452 (M^+, 4,0), 375 (0,69), 295 (4,57), 263 (26,37), 123 (18,05), 97 (51,06), 55 (100,0).</p>
2	 <p>7b</p>	<p>RMN ^1H, 200, δ: 7,44-7,48 (m, 2H); 7,19-7,23 (m, 2H); 5,37-5,49 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,16 (qui, $J=6,4$, 1H); 2,26-2,40 (m, 4H); 1,90-1,96 (m, 2H); 1,54-1,65 (m, 4H); 1,25-1,28 (m, 18H); 0,87 (t, $J=6,6$, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 50, δ: 174,15; 136,21; 133,55; 131,95; 128,95; 127,72; 126,66; 51,34; 46,64; 34,67; 34,02; 32,93; 31,66; 29,42; 29,08; 29,06; 29,05; 29,01; 27,61; 27,44; 24,87; 22,54; 14,00.</p>	<p>486 (M^+, 0,75), 263 (26,84), 97 (50,16), 55 (100,0).</p>
3	 <p>7c</p>	<p>RMN ^1H, 400, δ: 7,46-7,49 (m, 2H); 6,78-6,81 (m, 2H); 5,42-5,44 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,03 (qui, $J=6,2$, 1H); 2,34 (t, $J=6,0$, 2H); 2,29 (t, $J=7,5$, 2H); 1,92-1,95 (m, 2H); 1,52-1,64 (m, 6H); 1,25-1,28 (m, 14H); 0,87 (t, $J=6,7$, 3H).</p> <p>RMN ^{13}C, 100, δ: 174,18; 159,54; 137,46; 131,59; 127,18; 119,22; 114,51; 55,19; 51,35; 46,52; 34,65; 34,07; 32,99; 31,72; 29,48; 29,11; 29,09; 29,07; 27,65; 27,47; 24,92; 22,58; 14,02.</p>	<p>482 (M^+, 13,59), 263 (29,28), 188 (61,29), 97 (54,43), 55 (100,0).</p>

A seguir será apresentado o possível mecanismo que a reação segue para a formação de sulfetos e selenetos graxos quirais (Esquema 25). Este mecanismo está baseado no trabalho de Matsuyama e colaboradores¹³ e nos valores dos

ângulos de rotação específica observados para os compostos obtidos nas reações de padronização da metodologia desenvolvida.

Inicialmente é gerado *in situ* o íon calcogenolato **42**, através de desprotonação com base no caso de tióis, ou da clivagem com agente redutor no caso de disselenetos. Em seguida, após a adição do composto **3** de configuração *R*, o calcogenolato se liga parcialmente ao carbono assimétrico parcialmente positivo pelo lado inverso ao grupo tosilato, promovendo a adição nucleofílica bimolecular, formando o estado de transição **43**, que após a eliminação do íon tosilato **44** leva ao calcogeneto graxo **45** de configuração *S*.



Esquema 25: Mecanismo proposto para a reação.

Considerações Finais e Conclusão

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e analisando os resultados obtidos, podemos observar que novos compostos contendo organocalcogênio foram sintetizados satisfatoriamente a partir do óleo presente nas sementes da mamona, matéria prima abundante e totalmente renovável. A rota sintética estudada e desenvolvida, que engloba desde a extração do óleo da semente da mamona até a síntese de organocalcogênios, se tornou ainda mais interessante por contemplar alguns princípios da Química Verde, sendo um deles o uso do solvente PEG-400 que não é tóxico e não é volátil, além de temperaturas brandas. Os produtos foram obtidos de maneira simples, com bons rendimentos e os resultados deste estudo estão em fase de redação para serem submetidos à publicação em revista da área, atingindo os objetivos desse trabalho.

Diversos compostos derivados do ricinoleato de metila apresentam atividades biológicas, como por exemplo, o ácido ricinoléico que possui atividade antinociceptiva, sendo assim estes sulfetos e selenetos graxos foram sintetizados com o intuito de testar possíveis efeitos biológicos como atividade antinociceptiva e atividade antifúngica.

A partir da síntese desses compostos, pode-se dar continuidade a este trabalho estendendo os estudos a outros organocalcogênios, bem como testar a funcionalização de outros sítios ativos da molécula do ricinoleato de metila, e por fim avaliar suas aplicações e atividades biológicas.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operaram na frequência de 200 e 400 MHz (Departamento de Química – UFSM – Santa Maria/RS). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa por impacto eletrônico de marca Shimadzu – modelo QP 2010 (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - UFPel – Pelotas/RS). Os espectros de massas foram obtidos através de inserção direta, devido às estruturas dos produtos.

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. Espectroscopia no Infravermelho

As análises de espectroscopia no infravermelho foram realizadas em um Espectrofotômetro da marca Shimadzu modelo IR Prestige-21 com transformada de Fourier, que abrange uma janela espectral de 4000 a 400 cm^{-1} (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - UFPel – Pelotas/RS).

3.1.4. Polarímetro

A rotação óptica específica foi determinada em polarímetro de marca Polax em temperatura ambiente. Utilizou-se uma cubeta de quartzo com 1 dm de percurso óptico. Os cálculos foram efetuados pela substituição dos valores na seguinte equação: $([\alpha]_D) = \alpha / l.c$ onde, α = ângulo de rotação, l = comprimento, em dm, da cubeta do polarímetro, c = concentração da substância, expressa em porcentagem p/V.

3.1.5. Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Alguns reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação e outros foram obtidos através dos métodos apresentados na seção 3.2.

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 (2%). As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

3.2. Procedimentos Experimentais

3.2.1. Extração do óleo de Mamona

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) do CCQFA/UFPel. O óleo de mamona foi extraído por soxhlet, onde foram utilizados 400 g de semente de mamona fresca triturada e hexano como solvente. Após 5h de extração concentrou-se o óleo de mamona por evaporação sob vácuo, gerando 300 mL de óleo.

3.2.2. Preparação do Suporte Sólido KOH/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 hidróxido de potássio e por fim, 10 mL de água destilada. A suspensão foi agitada por 15 min a temperatura ambiente e secada a 80°C por 3 h e a 150°C durante 15 h. Após, foi resfriado a temperatura ambiente em um dessecador. O suporte apresenta uma relação de 50% (m/m) de KOH.¹¹

3.2.3. Transesterificação do Óleo de Mamona

Em um balão de 250 mL equipado com condensador de refluxo colocou-se o catalisador básico Al₂O₃/KOH 50% (5,0 g), o óleo de mamona (50,0 g) e metanol (14 mL), com relação molar álcool/óleo de mamona = 6:1, foram adicionados a temperatura ambiente sob agitação e após foram submetidos a aquecimento de 60°C. A reação foi acompanhada por CCD. Após 1 h a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e o catalisador foi separado por filtração simples. Então transferiu-se a reação para um funil de separação onde o glicerol foi separado por gravidade em 12 h. O metanol foi removido por destilação e em seguida o éster foi lavado com água destilada (2 x 50 mL) para remover resíduos de metanol e glicerol. O ricinoleato de metila foi obtido puro com rendimento de 85%.¹¹

3.2.4. Síntese do (R,Z)-12-[(p-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila

Em um balão de 50 mL adicionou-se o ricinoleato de metila (9,45 mmol; 2 g) e em seguida adicionou-se piridina (5 mL), como base e solvente. Logo após foi adicionado cloreto de tosila (9,47 mmol; 1,8 g). A mistura foi submetida a agitação magnética durante 40h a temperatura ambiente. O produto foi extraído com acetato de etila, lavando-se com ácido clorídrico (1N) e água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e filtrada e a seguir foi evaporado o solvente. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo um rendimento de 72%.

3.2.5. Síntese do (S,Z)-12-(tioorganil)-9-octadecenoato de metila

Em um balão de 25 mL de duas bocas, munido com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de N₂, foi adicionado uma solução de tiol (2 mmol) em THF (4 mL). Após a reação foi resfriada a 0 °C e foi adicionado NaH (2 mmol; 0,048 g) em THF (4 mL). A reação foi agitada por 30 min, e após foi adicionado (R,Z)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila (1 mmol; 0,466 g) em THF (2 mL). Então a reação foi refluxada por 2 - 4 h. Após foi adicionada água destilada e a reação foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e filtrada e a seguir foi evaporado o solvente. Os sulfetos graxos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel.

3.2.6. Síntese do (S,Z)-12-(selenoorganil)-9-octadecenoato de metila

Em um balão de 25 mL, munido de agitação magnética e sob atmosfera de N₂, adicionou-se PEG-400 (3 mL), disseleneto de diarila (1 mmol) e NaBH₄ (1,3 mmol; 0,05 g), deixou-se sob agitação a temperatura ambiente durante 40 min. Decorrido este tempo, acrescentou-se o (R,Z)-12-[(*p*-toluenossulfonil)oxi]-9-octadecenoato de metila (1 mmol; 0,466 g) e aqueceu-se a reação a 60 °C com banho de óleo por 2,5 h – 4,5 h. Após a reação foi extraída com acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e a seguir foi evaporado o solvente. Os selenetos graxos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel.

3.2.7. Síntese de Disselenetos de Diarila

Em um balão de 1 litro, flambado, sob atmosfera inerte, equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e funil de adição, colocou-se magnésio metálico (6,75 g; 0,29 mol), alguns cristais de iodo e THF anidro (100 mL). Em seguida, adicionou-se, lentamente, aproximadamente 17 % da solução de haleto de arila (0,27 mol em 100 mL de THF). Após alguns minutos de agitação, adicionou-se, lentamente, o restante do haleto de arila em THF (100 mL), através do funil de adição. Após praticamente todo magnésio ter sido consumido, substituiu-se

rapidamente o funil de adição de líquidos por um de sólidos, através do qual passou-se a adicionar selênio (21,33 g; 0,27 mol) em pequenas porções, durante um período de 30 minutos. Deixou-se a mistura agitando por 14 horas a temperatura ambiente. Após adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de NH_4Cl (aq.) até a neutralização da solução. Deixou-se o sistema reacional aberto sob agitação durante 4 horas para a total oxidação do selenol ao disseleneto de diarila. Extraíu-se com acetato de etila (5 x 50 mL), secou-se sob MgSO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Recristalizou-se os produtos em hexano obtendo sólidos amarelos.³⁵

3.2.8. Secagem de Solventes

O tetraidrofurano (THF) foi seco através de refluxo sob KOH por 2 horas, utilizando uma manta de aquecimento, um balão de 1 L, um condensador de refluxo e um tubo secante. Em seguida, ele foi destilado utilizando os mesmos materiais do refluxo, mais um condensador, e armazenado sob fios de sódio metálico.³⁶

O metanol foi seco através de um refluxo com Mg° ativado (0,1 mmol; 2,5 g) e iodo (0,001 mmol; 0,25 g) juntamente com metanol (100 mL), utilizando uma manta de aquecimento, um balão de 1 L um condensador de refluxo e um tubo secante. O solvente foi refluxado até a formação de uma pasta branca e total consumo de Mg° . Após resfriou-se o sistema e adicionou-se o restante do solvente. Então o metanol foi destilado e armazenado sob peneira molecular 4Å.³⁶

³⁵ Sharpless, K. B.; Voung, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.

³⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, São Paulo: Pergamon Press, **1988**, 174 e 284.

Referências Bibliográficas

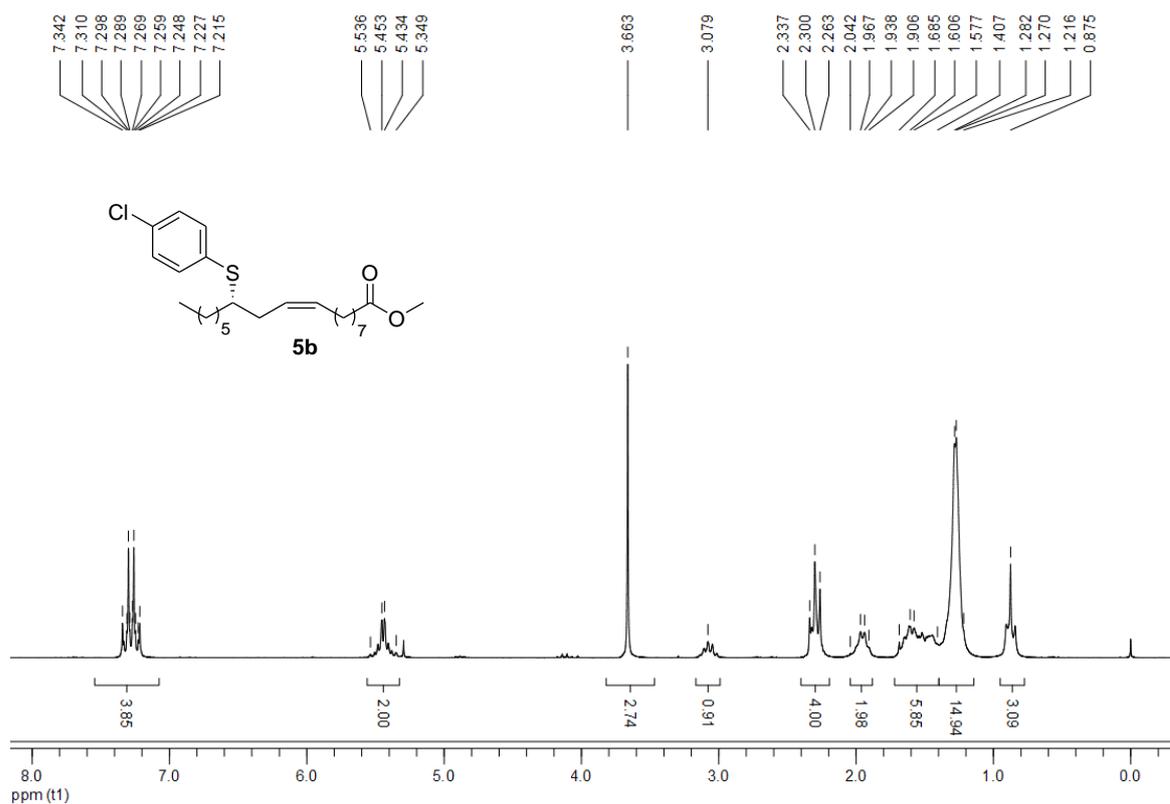
1. Otera, J. *Esterification*. Weinheim: Wiley, **2003**, 303.
2. Ogunniny, D. S. *Bioresource Technology* **2006**, 97, 1086.
3. (a) Conceição, M. M.; Candeia, R. A.; Dantas, H. J.; Soledade, L. E. B.; Fernandes, V. J.; Souza, A. G. *Energy Fuels* **2005**, 19, 2185; (b) Baynes, R. E.; Riviere, J. E. *Toxicol. Lett.* **2004**, 147, 15.
4. Vieira, C.; Evangelista, S.; Cirillo, R.; Terracciano, R.; Lippi, A.; Maggi, C. A.; Manzini, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 407, 109.
5. Burdock, G. A.; Carabin, I. G.; Griffiths, J. C. *Food Chem. Toxicol.* **2006**, 44, 1689.
6. (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry*; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**. (b) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: New York, **1987**. (c) Devillanova, F. A. Em *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2006**. (d) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2011**. (e) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277. (f) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8409. (g) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032.
7. (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2055.
8. (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662. (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731.
9. (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.
10. Lenardão, E. L.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6763-6766.
11. 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.
12. (a) Domb, A. J.; Amselem, S.; Maniar, M. *Polym. Biomater.* **1994**, 399-433. (b) Domb, A. J.; Nudelman, R. J. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1995**, *33*, 717-725. (c) Teomim, D.; Domb, A. J. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37*, 3337-3344 d) M. K. McKinney and B. F. Cravatt; *Biochemistry*, **2006**, *45*, 9016-9022.
13. Matsuyama, H.; Nakamura, T.; Kamigata, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5218.
14. Lenardão, E. J.; Freitag, R. O.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F. *Quím. Nova*, **2003**, *26*, 123-129.
15. Mutlu, H.; Meier, M. A. R. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2010**, *112*, 10.
16. Biswas, A.; Adhvaryu, A.; Gordon, S. H.; Erhan, S. Z.; Willett, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 9485.
17. Morris, R. V.; Harris, R. V.; Kelly, W.; James, A. T. *Biochem. J.* **1968**, *109*, 673.
18. Yang, L.; Huang, Y.; Wang, H. Q.; Chen, Z. *Chemistry and Physics of Lipids.* **2002**, *119*, 23.
19. Yuan, H.; Yang, B. L.; Zhu, G. L. *Energy & Fuels.* **2009**, *23*, 548.
20. Palanisamy, A.; Rao, B. S. *Progress in Organic Coatings.* **2007**, *60*, 161.
21. Lara, R. G.; Rodrigues, D. C.; Mendes, S. R.; Panatieri, R. B.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Synthetic Communications.* **2011**, *41*, 2974
22. D'Oca, M. G. M.; Haertel, P. L.; Moraes, D. C.; Callegaro, F. J. P.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Villarreyes, J. A. M. *Fuel.* **2011**, *90*, 912.
23. Borsott, G.; Guglielmetti, G.; Spera, S.; Battistel, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10219.
24. Tang, R. Y.; Zhong, P.; Lin, Q. L. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2007**, *182*, 167.

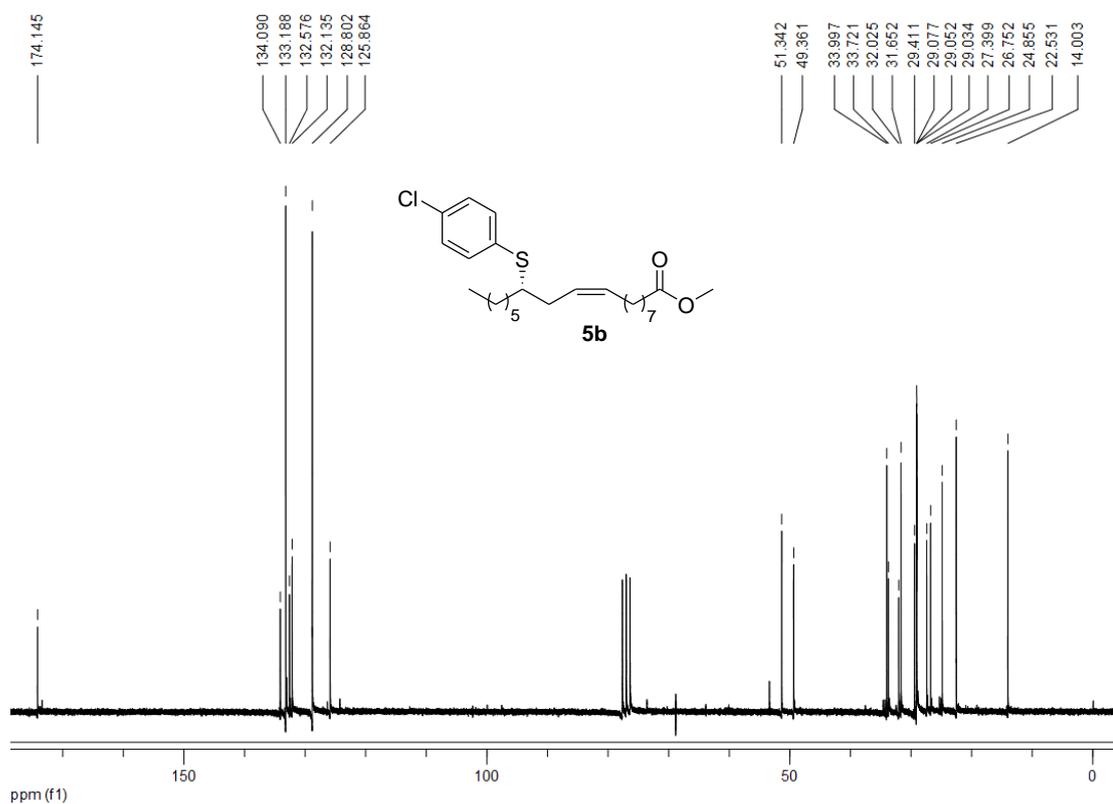
25. Trost, B. M.; Lavoie, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5075-5090.
26. Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K.; Belova M. A.; Dubinina, N. S. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 769.
27. Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2320-2354.
28. Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. *Green Chem.* **2008**, *10*, 13.
29. Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron Letters.* **2008**, *49*, 19227.
30. Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 6763.
31. Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Letters.* **2009**, *50*, 6761.
32. Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Letters.* **2010**, *51*, 6772.
33. Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Godoi, M.; Stefani, H. A.; Cella, R.; Sharma, A. *Organometallics.* **2008**, *27*, 4009.
34. Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Arquivoc*, **2009**, (*xi*), 221.
35. Sharpless, K. B.; Voung, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.
36. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, São Paulo: Pergamon Press, **1988**, 174 e 284.

Capítulo 4

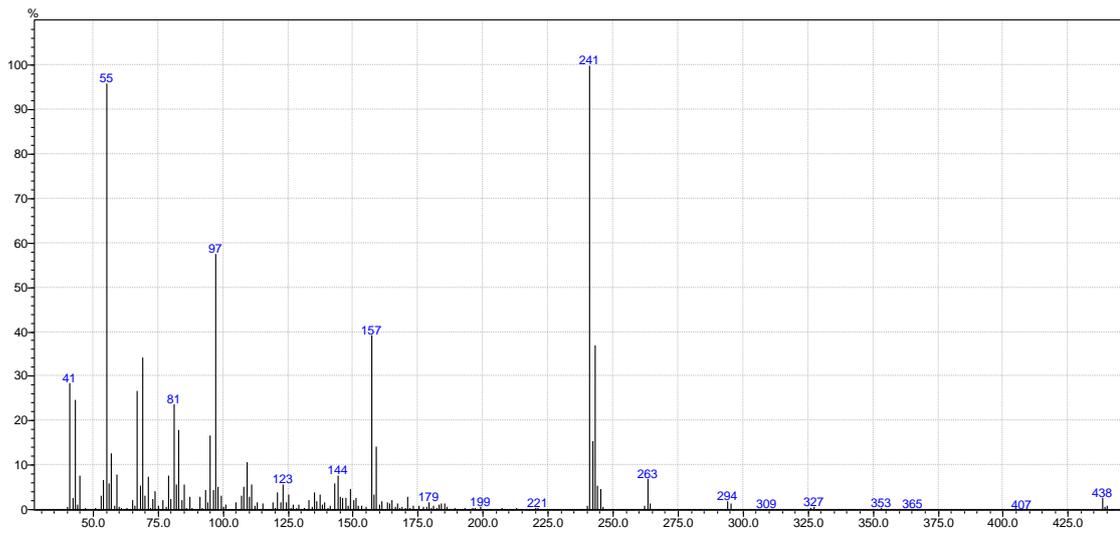
Espectros Seleccionados



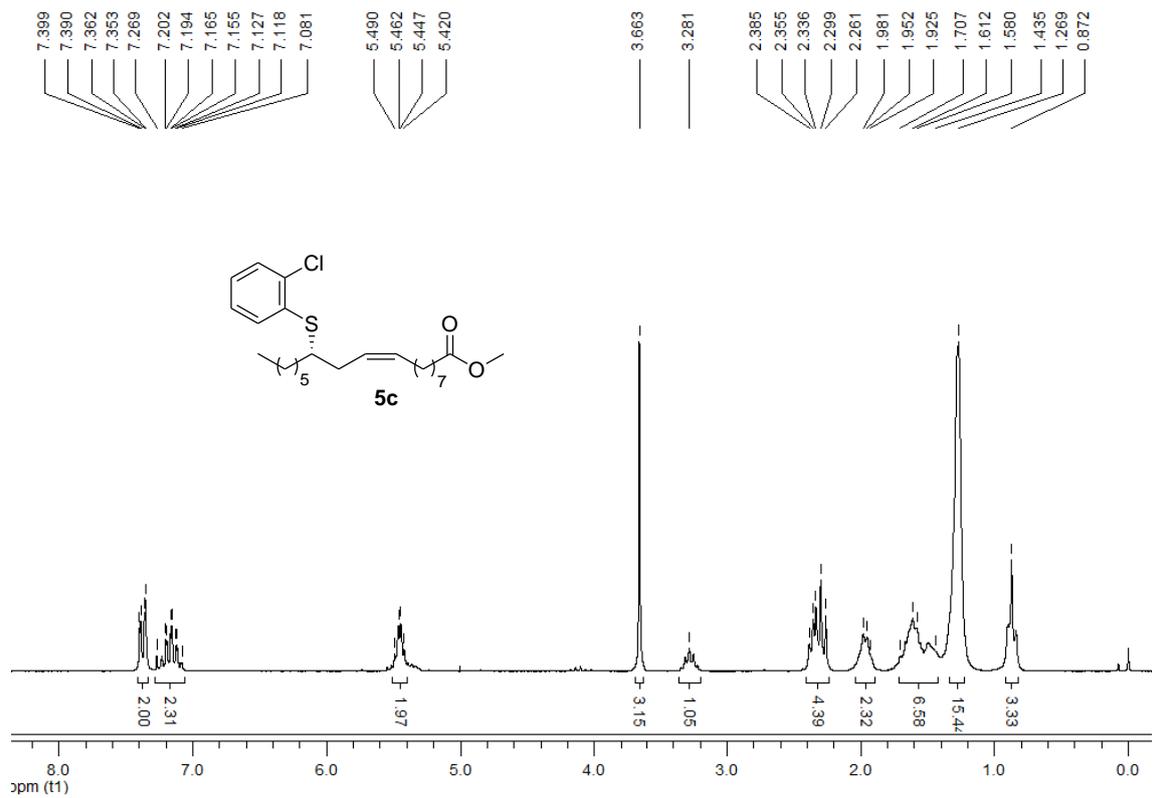
Espectro de RMN ¹H do composto **5b** em CDCl₃ a 200 MHz.



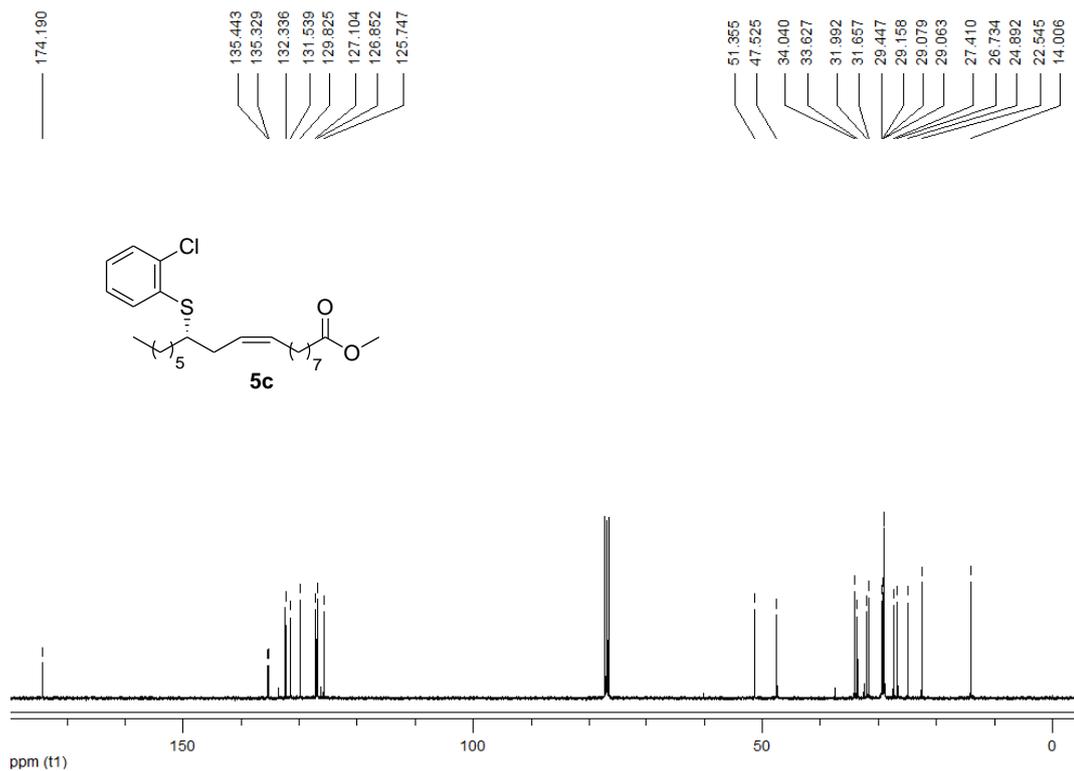
Espectro de RMN ¹³C do composto **5b** em CDCl₃ a 50 MHz.



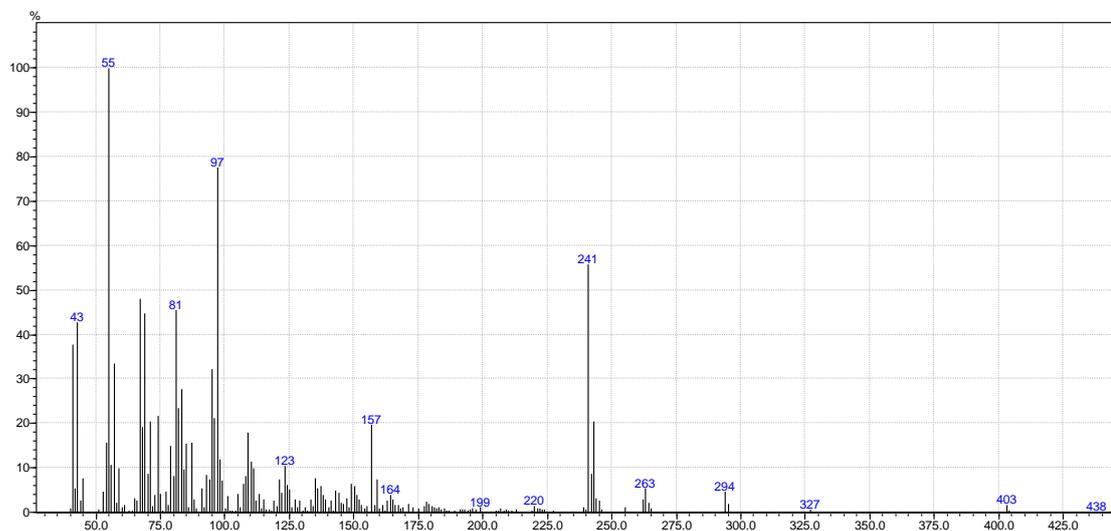
Espectro de Massas do composto **5b**.



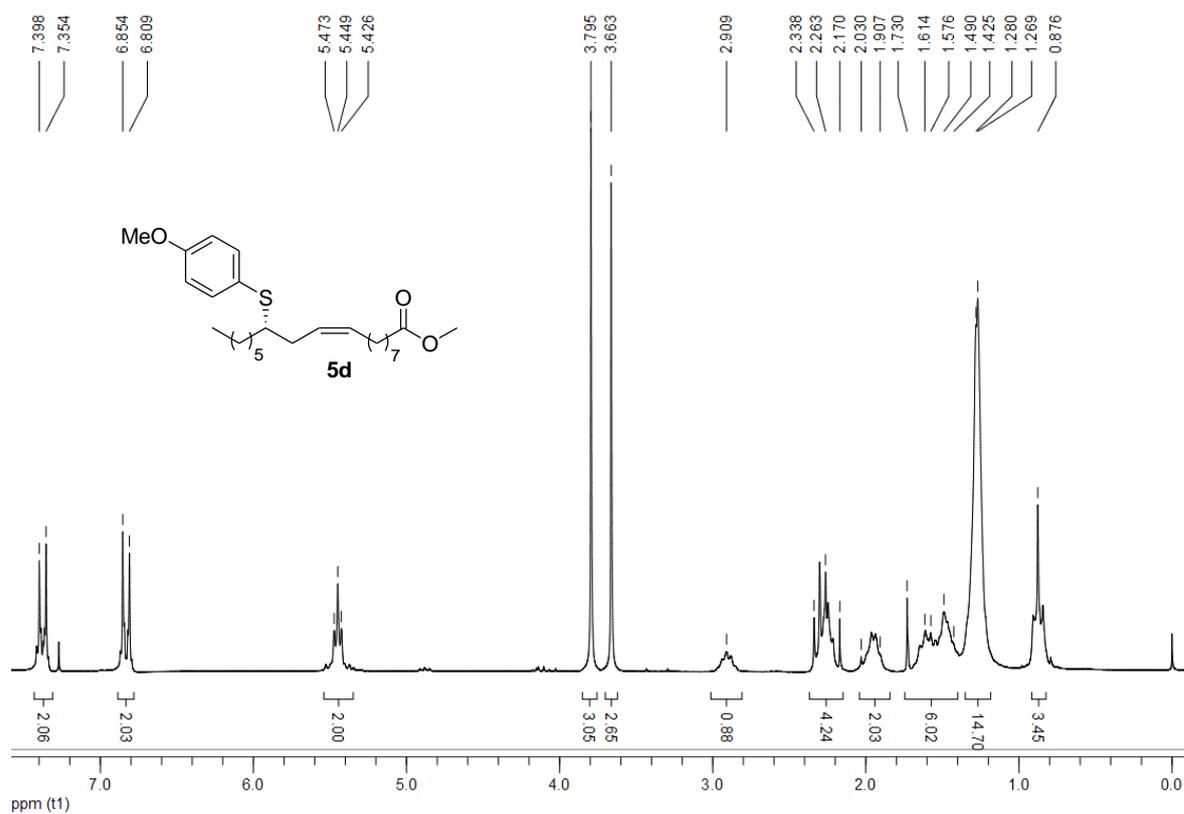
Espectro de RMN ¹H do composto **5c** em CDCl₃ a 200 MHz.



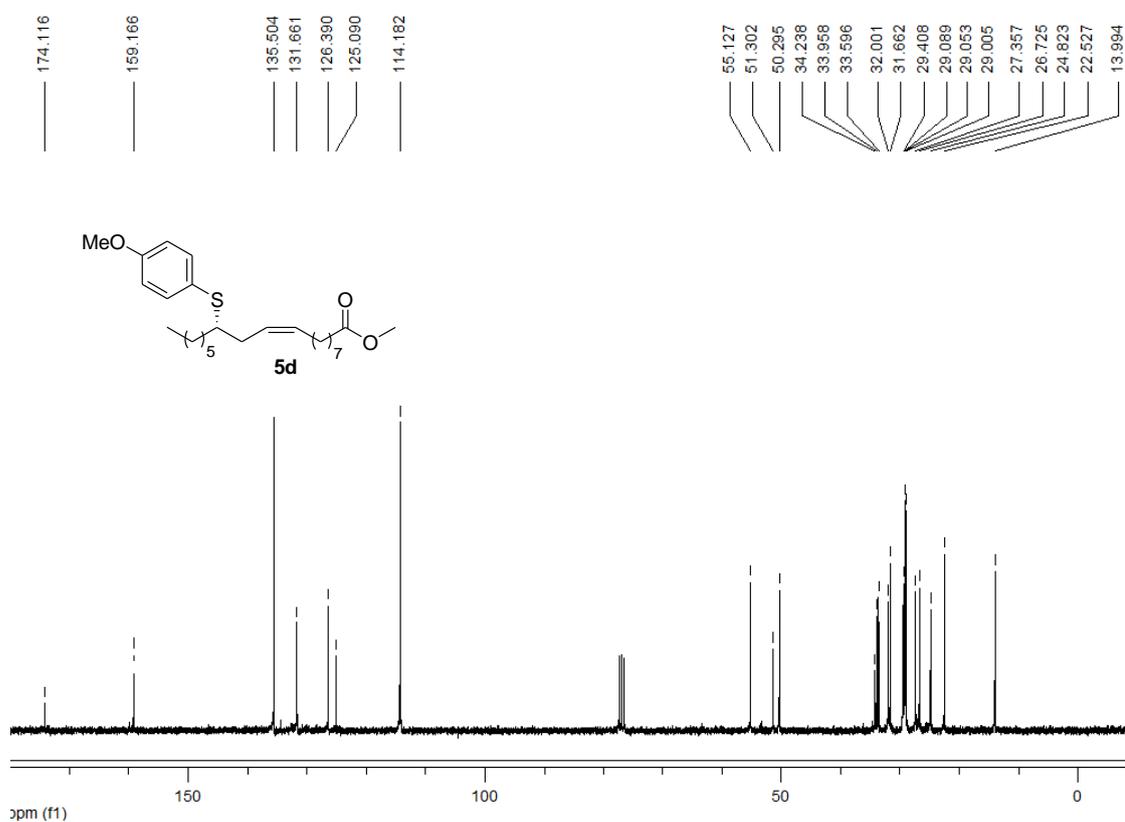
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 50 MHz.



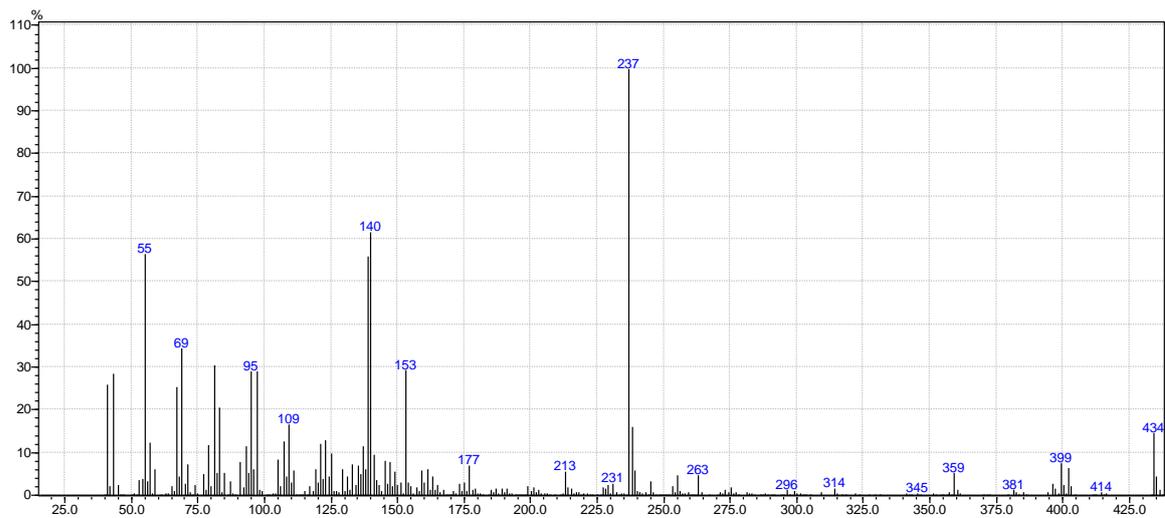
Espectro de Massas do composto **5c**.



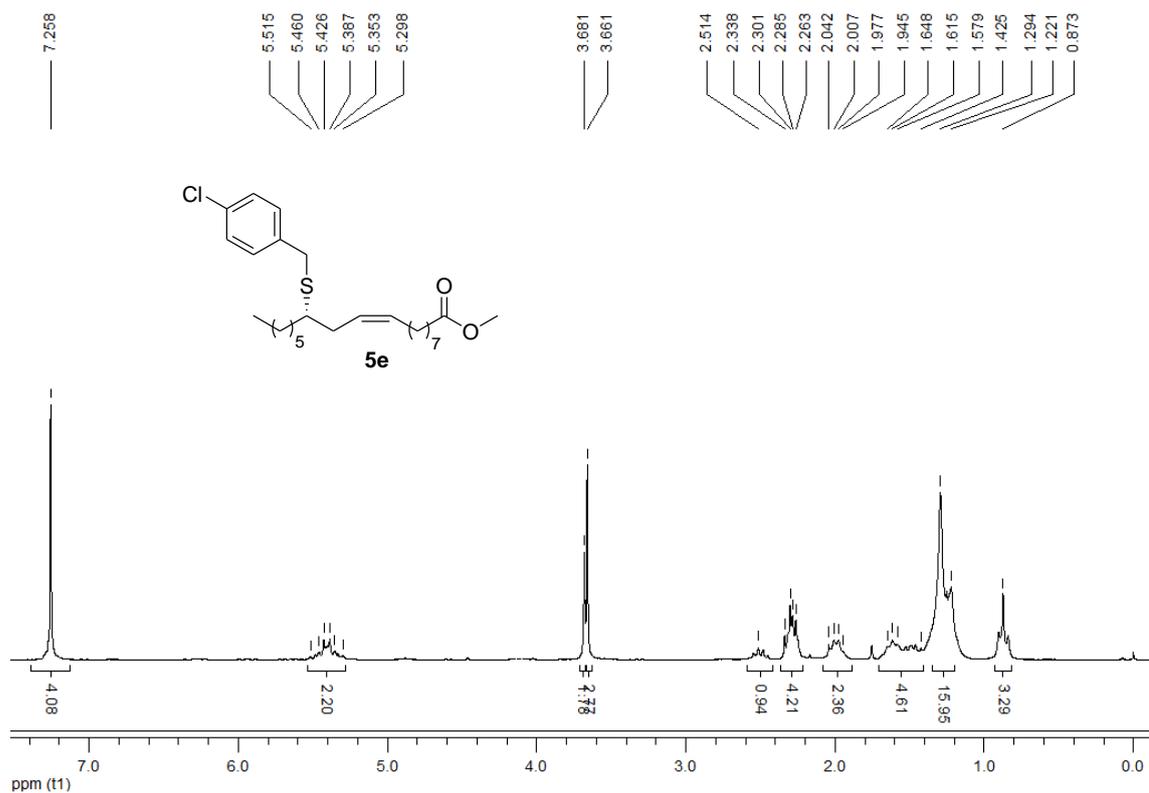
Espectro de RMN ¹H do composto **5d** em CDCl₃ a 200 MHz.



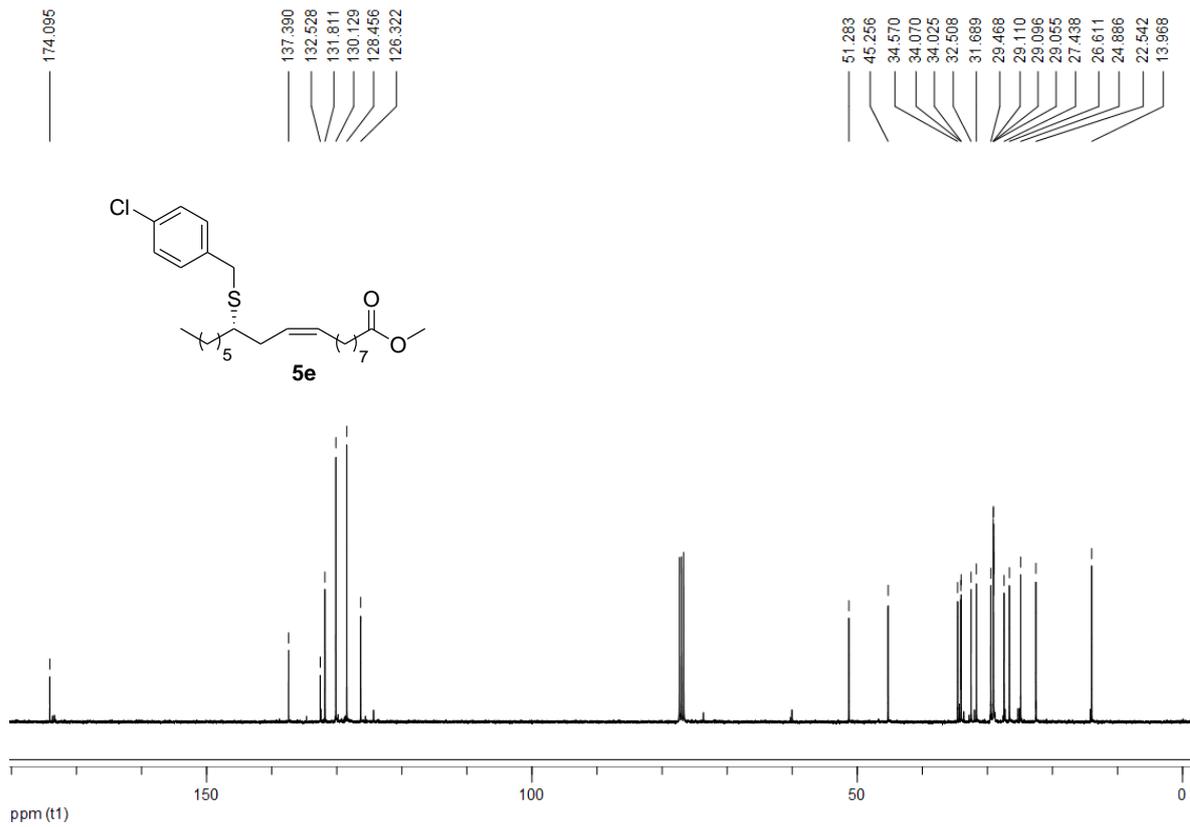
Espectro de RMN ¹³C do composto **5d** em CDCl₃ a 50 MHz.



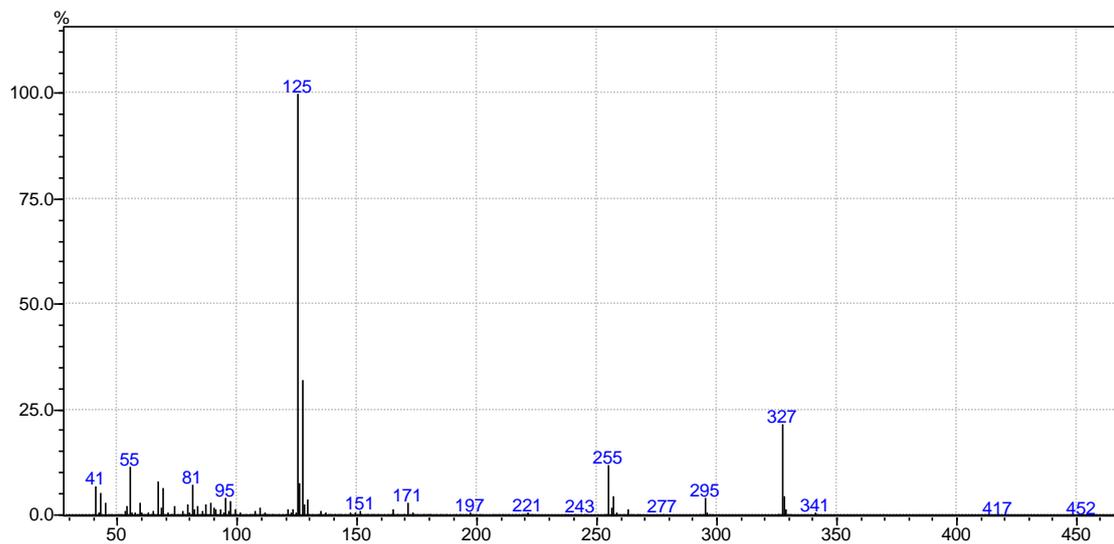
Espectro de Massas do composto **5d**.



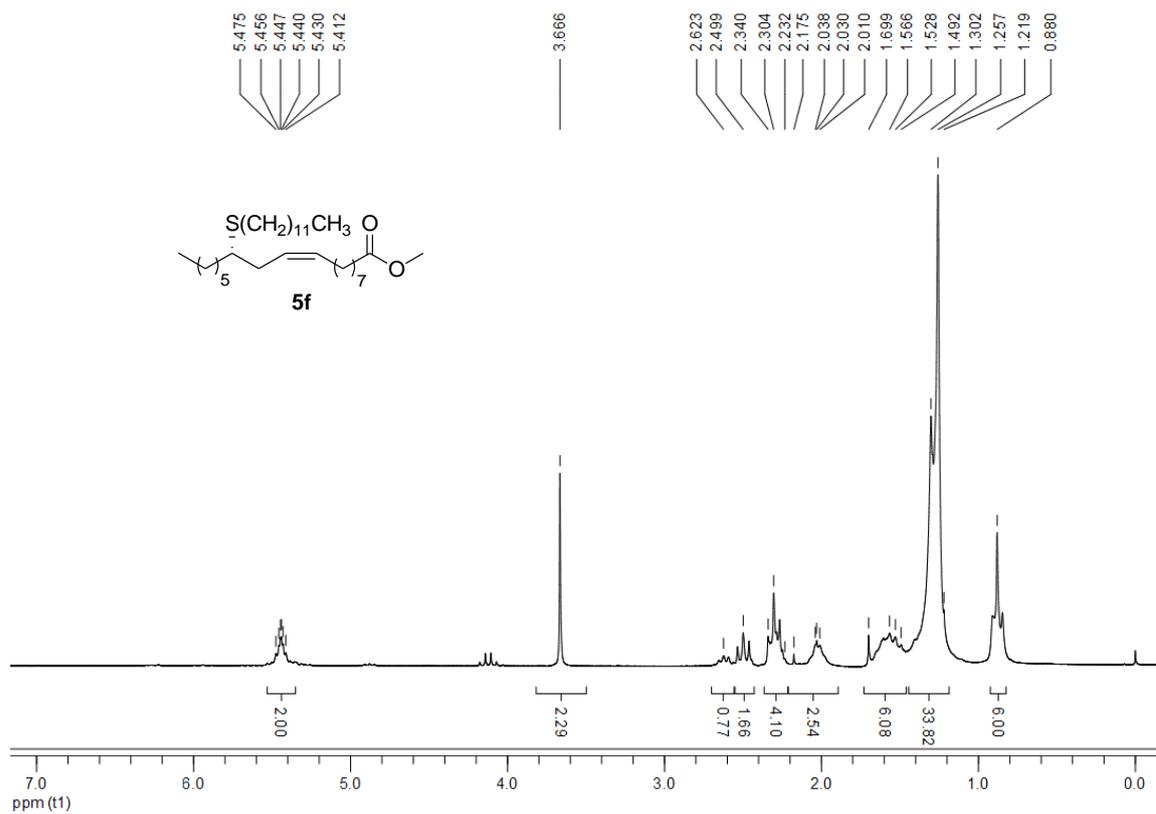
Espectro de RMN ¹H do composto **5e** em CDCl₃ a 200 MHz.



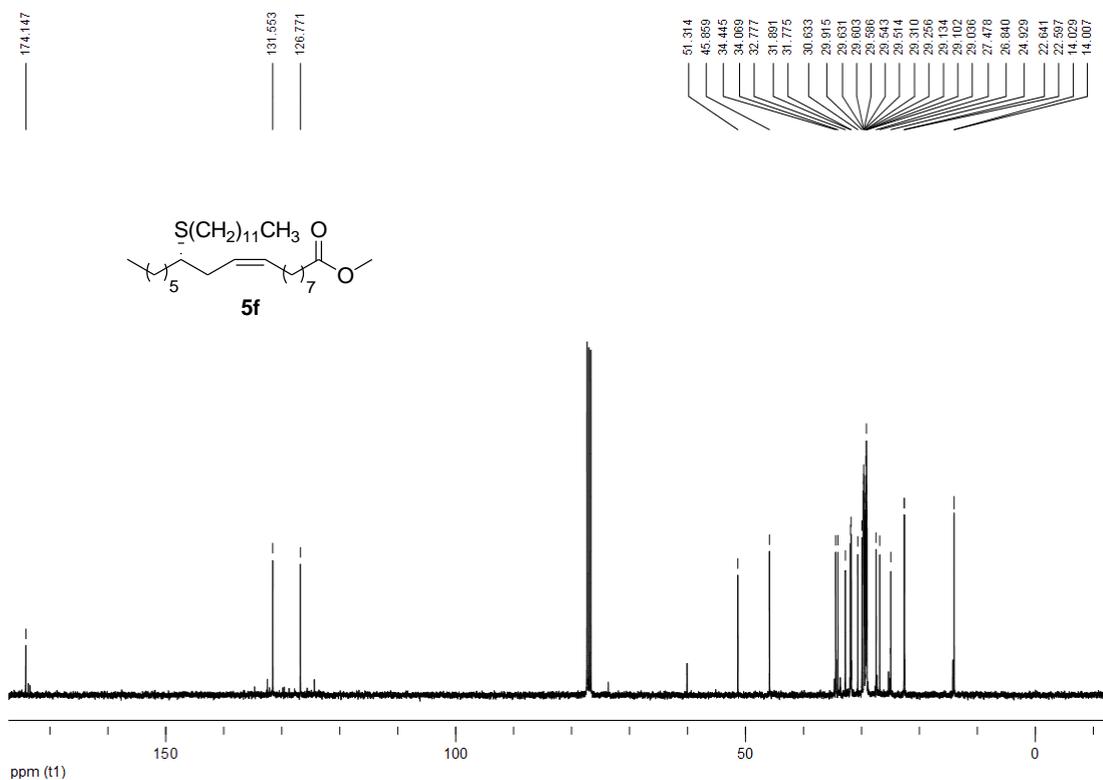
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 50 MHz.



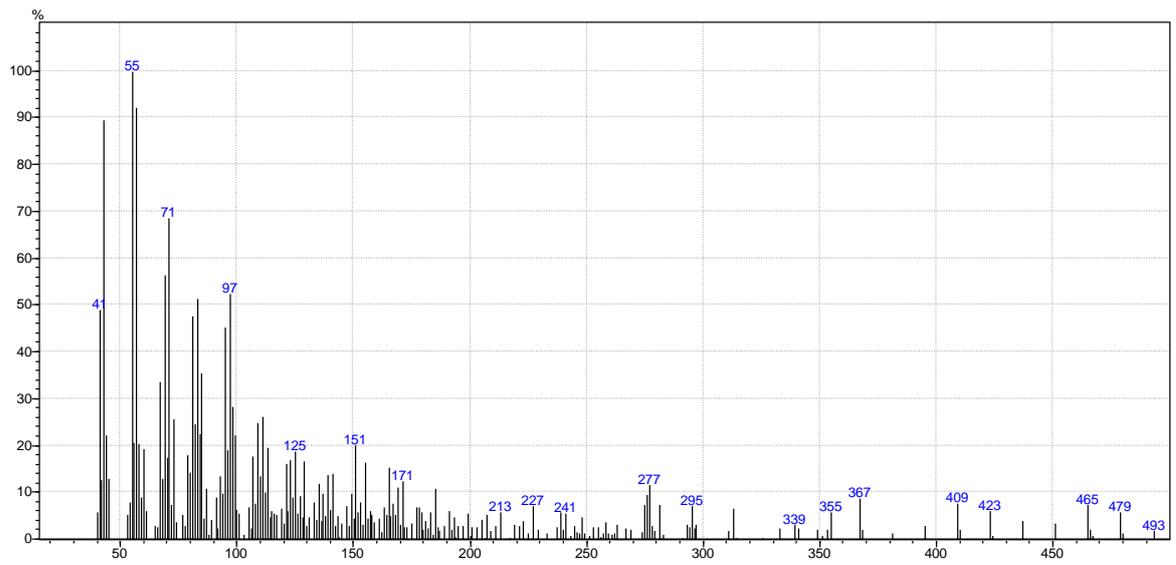
Espectro de Massas do composto **5e**.



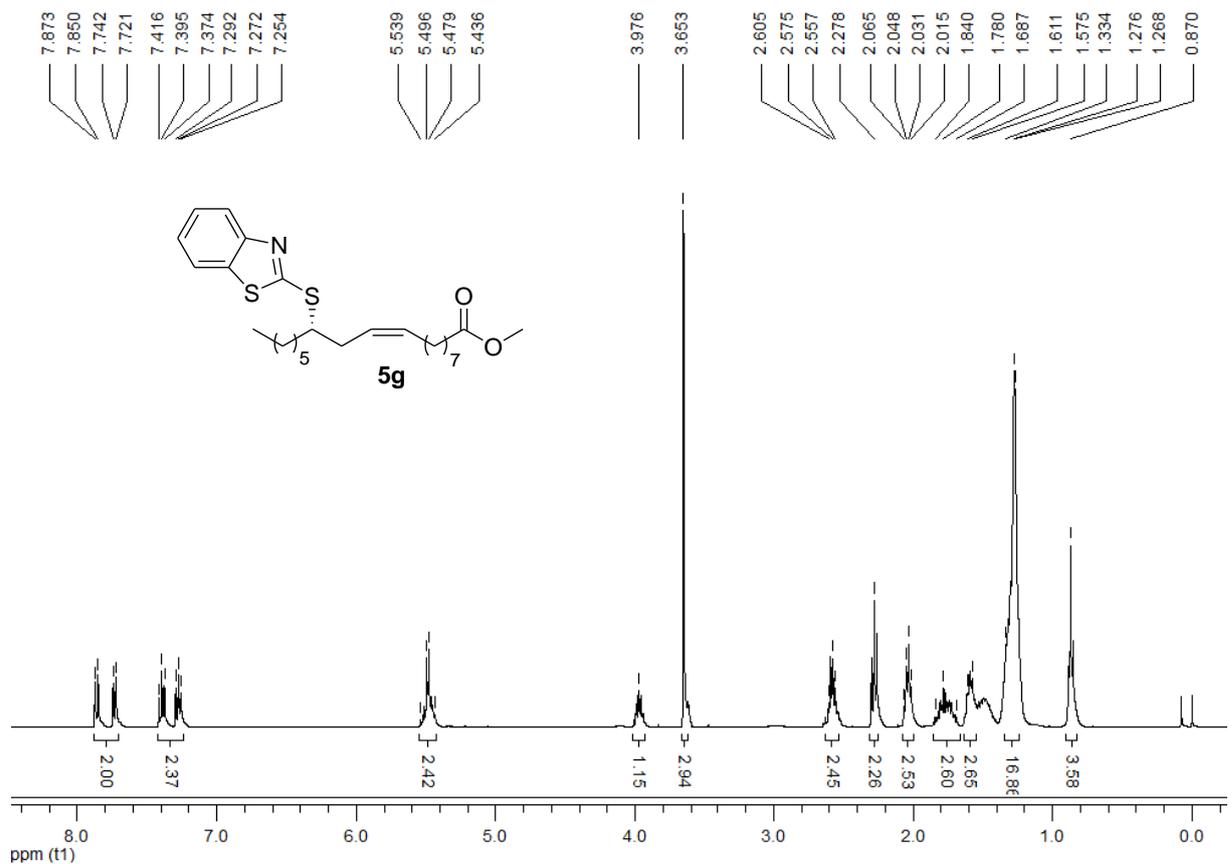
Espectro de RMN ¹H do composto **5f** em CDCl₃ a 200 MHz.



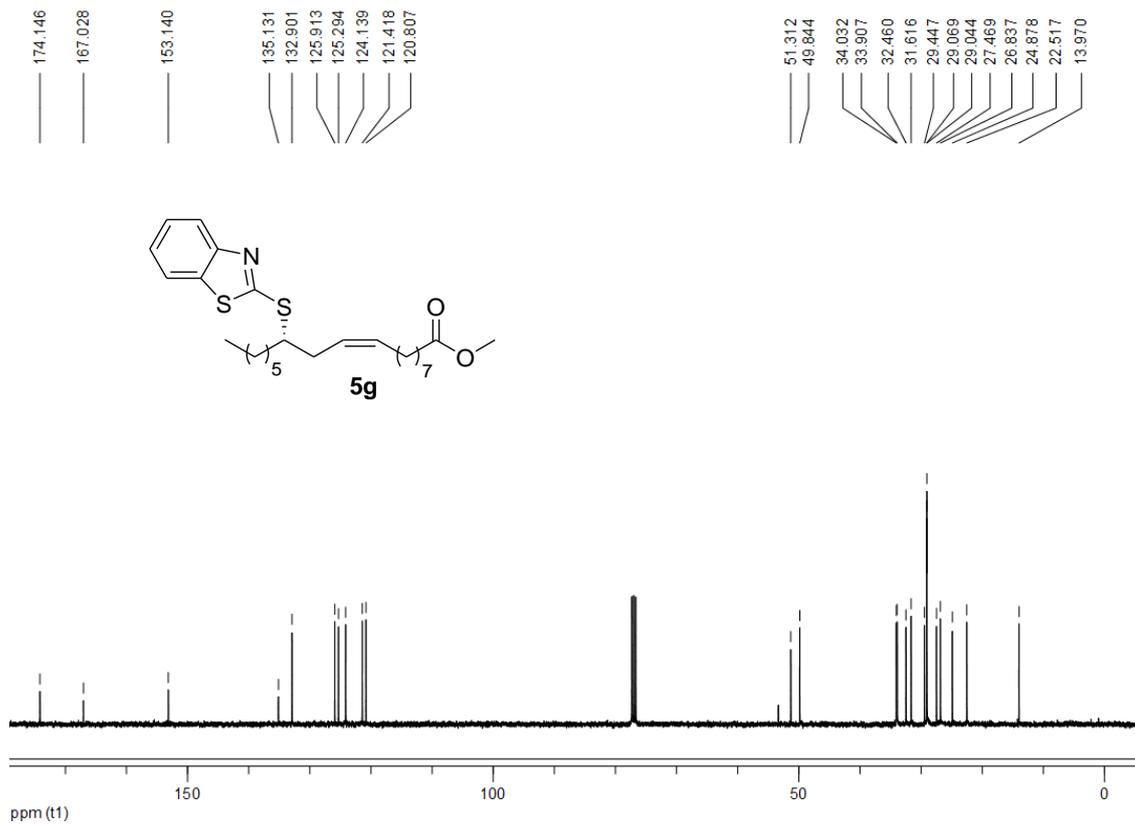
Espectro de RMN ¹³C do composto **5f** em CDCl₃ a 50 MHz.



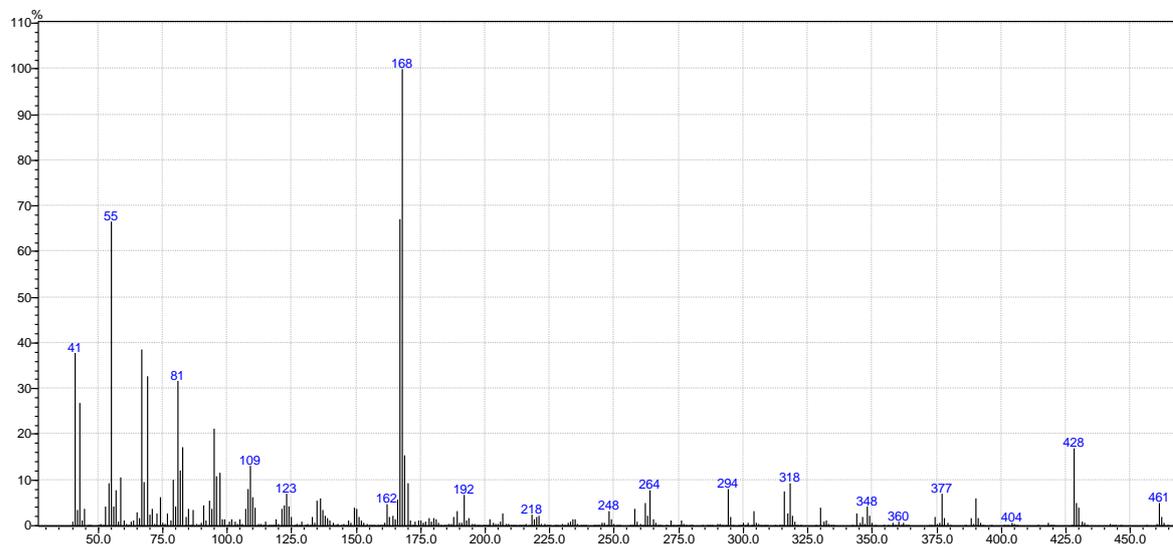
Espectro de Massas do composto **5f**.



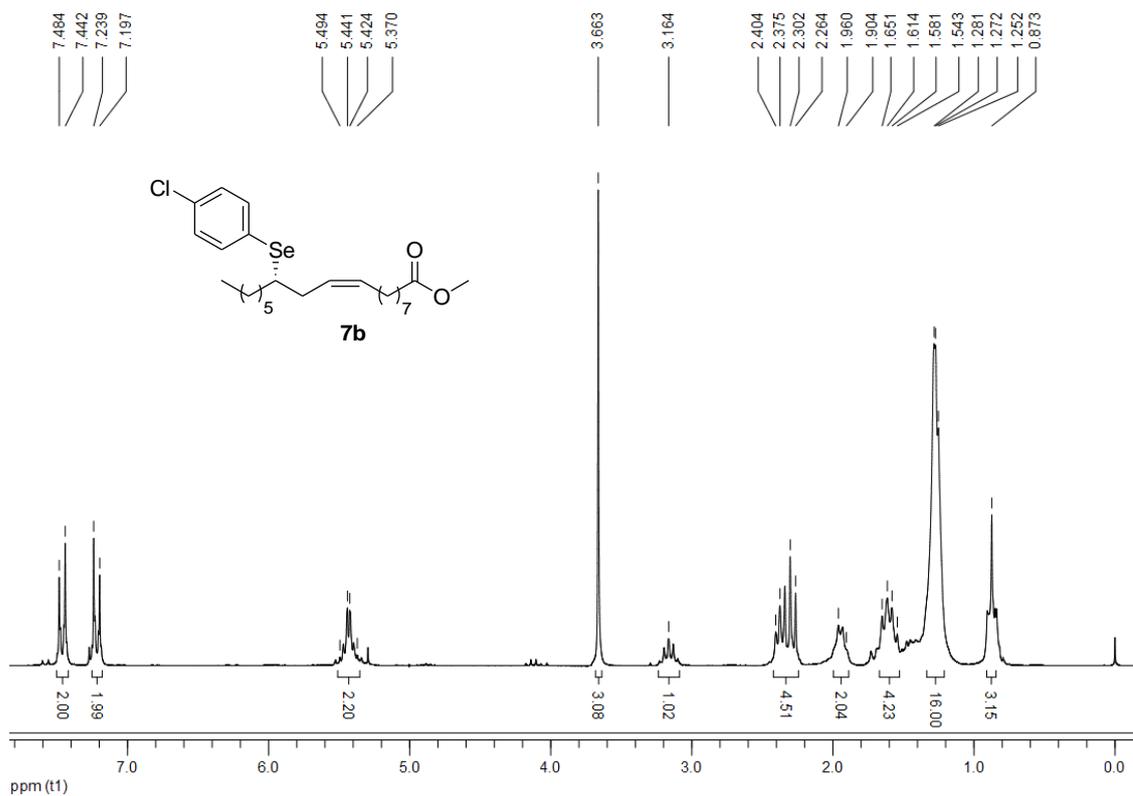
Espectro de RMN ¹H do composto **5g** em CDCl₃ a 400 MHz.



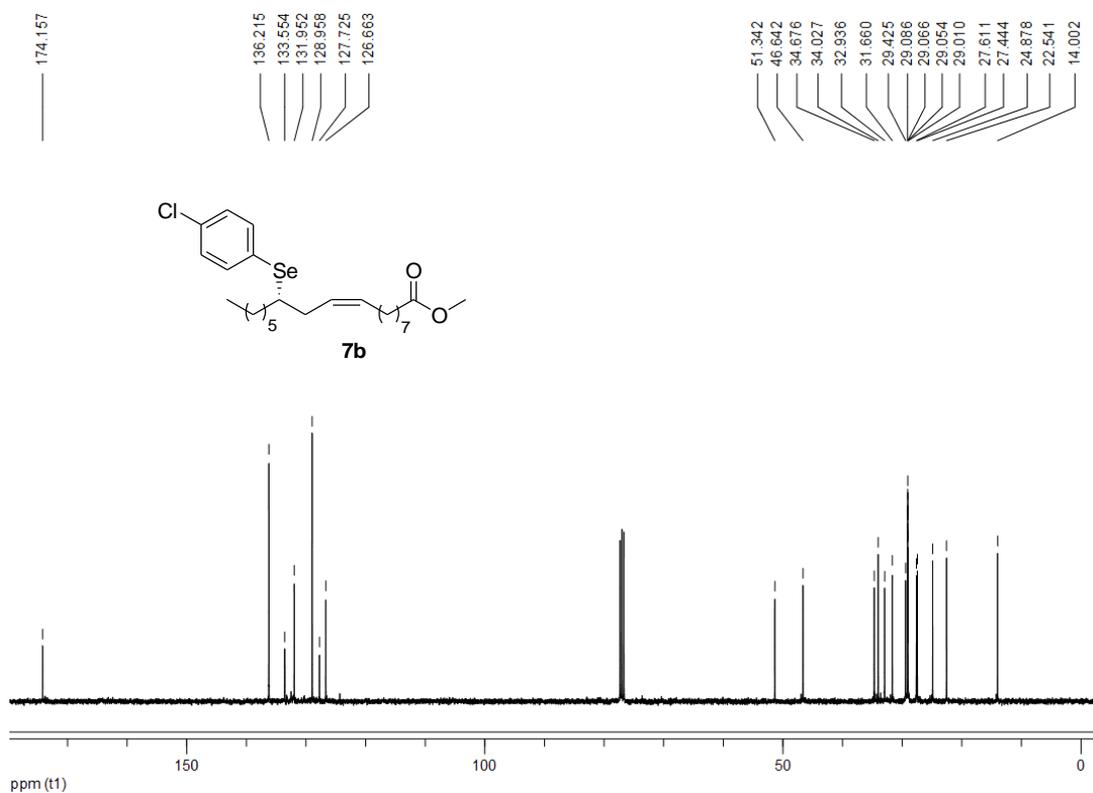
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5g** em CDCl_3 a 100 MHz.



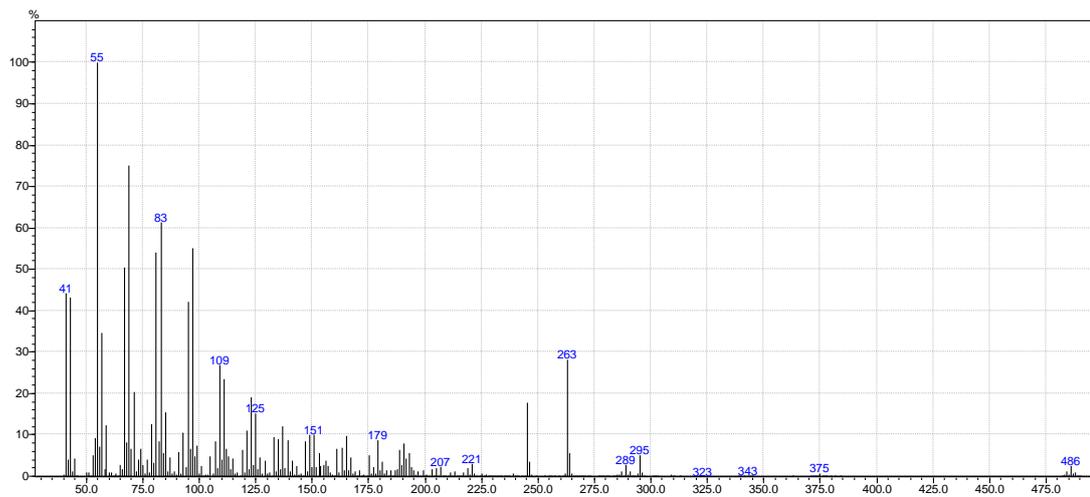
Espectro de Massas do composto **5g**.



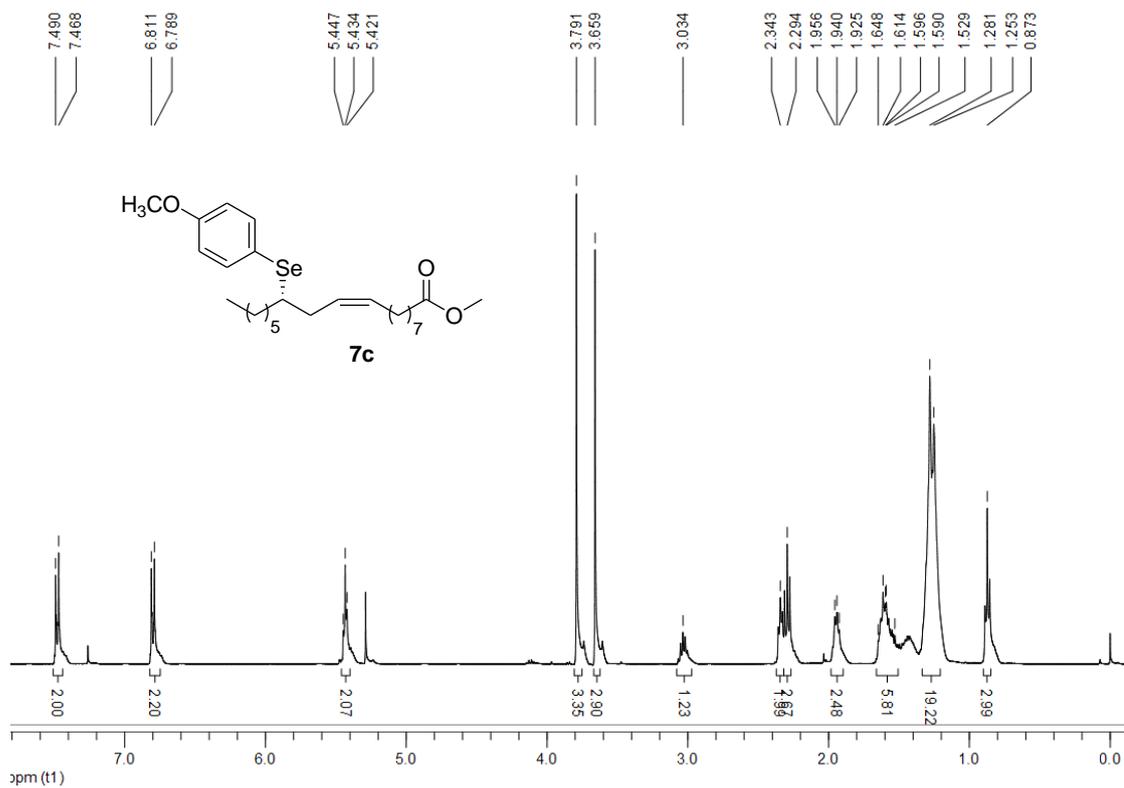
Espectro de RMN ¹H do composto **7b** em CDCl₃ a 200 MHz.



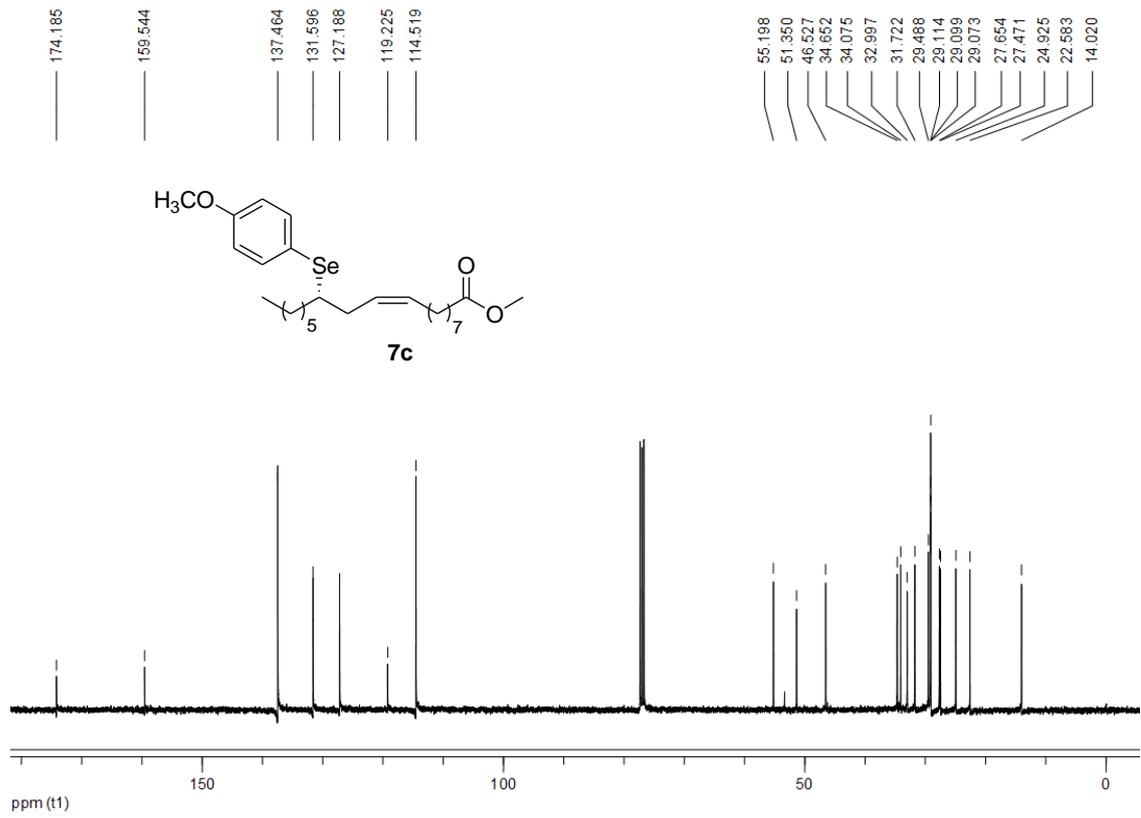
Espectro de RMN ¹³C do composto **7b** em CDCl₃ a 50 MHz.



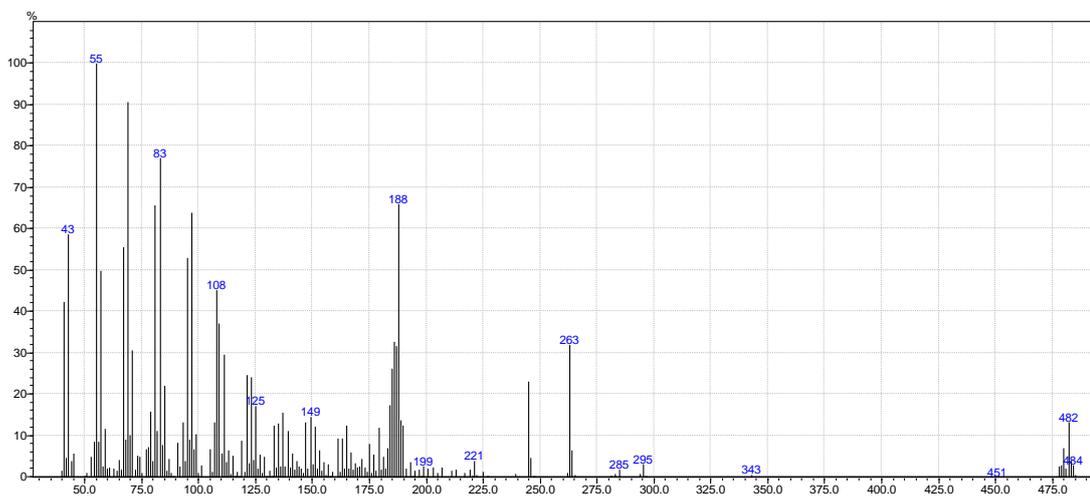
Espectro de Massas do composto **7b**.



Espectro de RMN ¹H do composto **7c** em CDCl₃ a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** em CDCl_3 a 100 MHz.



Espectro de Massas do composto **7c**.