

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS CERRO LARGO

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE E TECNOLOGIAS
SUSTENTÁVEIS**

MAIRA REGINA GIEHL

**SÍNTESE DE α -ORGANILTIO-HIDRÓXICETONAS EMPREGANDO SAIS DE
BUNTE EM MEIO BÁSICO**

CERRO LARGO

2023

MAIRA REGINA GIEHL

**SÍNTESE DE α -ORGANILTIO-HIDRÓXICETONAS EMPREGANDO SAIS DE
BUNTE EM MEIO BÁSICO**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de Processos e Tecnologias

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

CERRO LARGO

2023

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Giehl, Maira Regina
SÍNTESE DE alfa-ORGANILTIO-HIDRÓXICETONAS
EMPREGANDO SAIS DE BUNTE EM MEIO BÁSICO / Maira
Regina Giehl. --2023.
101 f.

Orientador: Doutor Benhur Godoi
Co-orientador: Doutor Ricardo Frederico Schumacher
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ambiente e
Tecnologias Sustentáveis, Cerro Largo,RS, 2023.

1. Sais de Bunte. 2. Tiolação. 3. Organocalcogênios.
4. Substâncias 1,3-dicarboniladas. 5. Síntese Orgânica.
I. Godoi, Benhur, orient. II. Schumacher, Ricardo
Frederico, co-orient. III. Universidade Federal da
Fronteira Sul. IV. Título.

MAIRA REGINA GIEHL

**SÍNTESE DE α -ORGANILTIO-HIDROXICETONAS EMPREGANDO SAIS DE
BUNTE EM MEIO BÁSICO**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento de Processos e Tecnologias

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

Esta Dissertação foi defendida e aprovada pela banca em: 24/03/2023

BANCA EXAMINADORA

gov.br

Documento assinado digitalmente

DANIELA ALINE BARANCELLI

Data: 26/04/2023 14:49:58-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Daniela Aline Barancelli - UTFPR

Patrícia Foletto

Patrícia Foletto - UFFS

Benhur de Godoi

Benhur de Godoi - UFFS

Aos meus pais,

Carla e Jaime,

por todo suporte recebido e por permitirem que eu me dedicasse
exclusivamente ao desenvolvimento da pesquisa que se encerra
com a escrita dessa dissertação,
agradeço pelas palavras de incentivo e é com muito carinho que
dedico este trabalho a vocês.

Ao Éverton B. Balbom,

por dividir as angustias e as incertezas ao longo dessa jornada e
por estar sempre ao meu lado sendo minha base e me
fortalecendo.

Agradeço por todo amor, carinho, paciência e cumplicidade.

AGRADECIMENTOS

A minha irmã Natalia, por me incentivar e me suportar nos dias não tão bons, me fazendo confiar que tudo daria certo.

Ao Prof. Benhur, por me acolher na pesquisa ainda lá em 2018 e despertar o prazer em fazê-la, agradeço por todos os ensinamentos e orientações e sou muito grata pela contribuição na minha vida profissional.

Aos que já foram meus colegas de laboratório, Fabi, Thiago e Carla, por todos os ensinamentos, é com muito carinho e admiração que recordo dos momentos que compartilhamos.

As minhas atuais colegas de laboratório, Natália e Cleidi, foi um prazer compartilhar o dia a dia com vocês, agradeço pelas conversas, risadas, pelo incentivo e pela amizade.

Ao Prof. Ricardo e seu grupo de trabalho, pela disponibilidade, por possibilitarem o desenvolvimento dessa pesquisa e pelo auxílio na execução das análises.

Aos técnicos de laboratório, por toda ajuda ao longo dessa caminhada.

As agencias financiadoras Capes, CNPq e Fapergs pelos auxílios concedidos.

A UFFS *Campus* Cerro Largo e ao corpo docente pelo ensino de qualidade.

RESUMO

Este trabalho aborda o estudo e desenvolvimento de um novo protocolo para síntese de α -organiltio-hidróxicetonas preparadas através de reações de tiolação entre Sais de Bunte (S-organil-sulfotioatos de sódio) e compostos 1,3-dicarbonílicos em meio básico, utilizando tolueno como solvente a uma temperatura de 110 °C em atmosfera ambiente. Encontrada a condição ideal para promoção dessas moléculas, a generalidade e abrangência do protocolo foram testadas frente à utilização de Sais de Bunte contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons bem como compostos 1,3-dicarbonílicos simétricos e assimétricos. Por meio desta metodologia, foi possível obter 13 exemplos de α -organiltio-hidróxicetonas, sendo 12 deles inéditos, com rendimentos que variaram de 11 a 91%, em um tempo de reação relativamente curto (2 horas). O protocolo desenvolvido tem destaque pela utilização de substratos fonte de enxofre estáveis ao ambiente e à umidade, não apresentando odor desagradável, bem como por ser livre de metais de transição. Estudos de ancoragem molecular estão sendo realizados a fim de avaliar o potencial biológico dos compostos sintetizados.

Palavras-chave: Sais de Bunte, Tiolação, Organocalcogênios, Substâncias 1,3-dicarboniladas, Síntese Orgânica.

ABSTRACT

This work addresses the study and development of a new protocol for the synthesis of α -organoylthiohydroxyketones prepared through thiolation reactions between Bunte Salts (sodium *S*-organoyl sulfothioates) and 1,3-dicarbonyl compounds in basic medium, using toluene as solvent at 110 °C under ambient atmosphere. Having found the ideal condition for promoting these molecules, the generality and scope of the protocol were tested by employing Bunte Salts containing electron donor and electron withdrawing substituents as well as symmetric and asymmetric 1,3-dicarbonyl compounds. Through this methodology, it was possible to obtain 13 examples of α -organoylthiohydroxyketones, 12 of them unpublished, with yields ranging from 11 to 91%, in relatively short reaction period (2 hours). The developed protocol stands out for the use of substrates that are stable to the environment and humidity, not presenting an unpleasant odor, as well as for being free of transition metals. Molecular docking studies are being carried out in order to evaluate the biological potential of the synthesized compounds.

Key-words: Bunte Salts, Thiolation, Organochalcogens, 1,3-Dicarbonyl substances, Organic synthesis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de fármacos organossulfurados.....	14
Figura 2 - Exemplos de compostos carbonilados com propriedades bioativas.....	16
Figura 3 - Exemplos de compostos dicarbonilados de ocorrência natural.....	16
Figura 4 - Composto com atividade antimicrobiana.....	26
Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 600 MHz.....	72
Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 150 MHz.....	73
Figura 7 – Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 600 MHz.....	89
Figura 8 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 150 MHz.....	89
Figura 9 – Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 600 MHz.....	90
Figura 10 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 150 MHz.....	90
Figura 11 – Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 600 MHz.....	91
Figura 12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 150 MHz.....	91
Figura 13 – Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 600 MHz.....	92
Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 150 MHz.....	92
Figura 15 – Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 600 MHz.....	93
Figura 16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 150 MHz.....	93
Figura 17 – Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 600 MHz.....	94
Figura 18 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 150 MHz.....	94
Figura 19 – Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 600 MHz.....	95
Figura 20 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 150 MHz.....	95
Figura 21 – Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 600 MHz.....	96
Figura 22 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 150 MHz.....	96
Figura 23 – Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 600 MHz.....	97
Figura 24 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 150 MHz.....	97
Figura 25 – Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 600 MHz.....	98
Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 150 MHz.....	98
Figura 27 – Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 600 MHz.....	99
Figura 28 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 150 MHz.....	99
Figura 29 – Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 600 MHz.....	100
Figura 30 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 150 MHz.....	100
Figura 31 – Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 600 MHz.....	101

Figura 32 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl_3 a 150 MHz.....101

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AgOTf: Trifluorometanossulfonato de prata

CDCl₃: Clorofórmio Deuterado

CG-EM: Cromatografia Gasosa com Espectrômetro de Massas

DCE: Dicloroetano

DCM: Diclorometano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

DTBP: Peróxido de di-*terc*-butila

EMAR: Espectrometria de Massas de Alta Resolução

EtOCS₂K: Xantato de potássio

PTSA: Ácido *p*-toluenossulfônico

RB: Catalisador *Rose bengal*

RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

SET: Transferência de um Único Elétron

TBATB: Tribrometo de tetrabutílamônio

THF: Tetraidrofurano

TMG: Tetrametilguanidina

SUMÁRIO

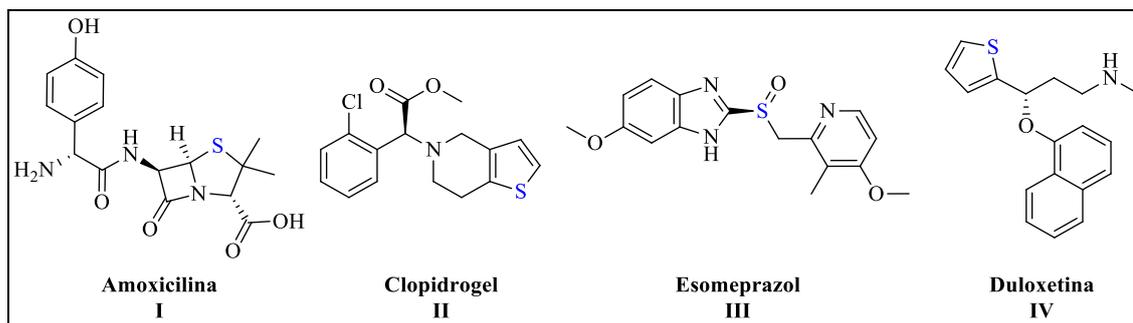
1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 Reações de tioação para formação de ligações C-heteroátomo.....	18
2.2 Síntese de compostos organossulfurados utilizando Sais de Bunte.....	37
2.3 Compostos 1,3-dicarbonílicos como precursores sintéticos.....	41
2.4 Compostos 1,3-dicarbonílicos como precursores sintéticos para formação de compostos organossulfurados.....	52
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
3.1 Estudos para a determinação dos melhores parâmetros para a reação de tioação.....	60
3.2 Estudo do escopo e limitações da metodologia de tioação.....	64
3.3 Proposta mecanística para a reação de tioação.....	71
3.4 Determinação estrutural das α -organiltio-hidróxicetonas 3	71
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	74
5 PARTE EXPERIMENTAL	75
5.1 Materiais e métodos.....	75
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	75
5.1.2 Espectrometria de Massas.....	75
5.1.3 Solventes e reagentes.....	75
5.2 Procedimentos experimentais.....	76
5.2.1 Procedimento geral para a preparação do Sal de Bunte 1	76
5.2.2 Procedimento geral para a preparação do Sal de Seleno Bunte 1m	76
5.2.3 Procedimentos geral para a preparação α -organiltio-hidróxicetonas 3	77
REFERÊNCIAS	83
6 ESPECTROS DE RMN	89

1 INTRODUÇÃO

É notável a importância dos organocalcogênios devido ao seu grande potencial em sínteses orgânicas, pela sua versatilidade sintética e numerosa quantidade de moléculas com funcionalidades conhecidas, das quais um número significativo é reconhecido por apresentar aplicações na química medicinal, uma vez que possuem propriedades biológicas e farmacológicas importantes como anti-inflamatória, antiviral, antimicrobiana e anticonvulsivante (TIEKINK et. al., 2012; MANJARE et. al., 2014).

Conhecendo-se as potencialidades dos organocalcogênios, destacam-se os compostos organossulfurados, que apresentam átomos de enxofre em sua estrutura. O enxofre é o quinto elemento mais encontrado na estrutura química dos medicamentos comercializados no mundo, juntamente com carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio (ILARDI, VITAKU, NJARDARSON, 2013). Historicamente, há registros datados da década de 1920 que indicam que o enxofre “coloidal” era administrado a pacientes que sofriam de artrite reumatoide, mas estudos mais recentes abrangem outras potencialidades de compostos orgânicos contendo enxofre em sua estrutura, devido a imensa resposta no combate de doenças que podem reduzir a qualidade de vida, que incluem aplicações no tratamento dermatológico, carcinogênico, contra a doença da malária, mal de Alzheimer e Parkinson, bem como atividades antibacterianas e anti-inflamatórias (ACTON, 2012; McREYNOLDS et. al., 2004; McGARRIGLE et. al., 2007). Nesse contexto, diversas substâncias podem ser citadas, como a Amoxicilina **I** usada como antibiótico (NOGRADY, WEAVER, 2005), o Clopidogrel **II**, utilizado na prevenção de trombozes (PLOSKER et. al., 2007), o Esomeprazol **III**, que se destaca no tratamento e controle de doenças do refluxo gastroesofágico e na erradicação de infecções por *H. pylori* em pacientes com úlcera duodenal (SCOTT et. al., 2002) e, a Duloxetina **IV** que é usada clinicamente para tratar distúrbios relacionados à norepinefrina, como depressão, transtornos de ansiedade generalizada e fibromialgia (KNADLER et. al., 2011) (Figura 1).

Figura 1 - Exemplos de fármacos organossulfurados.

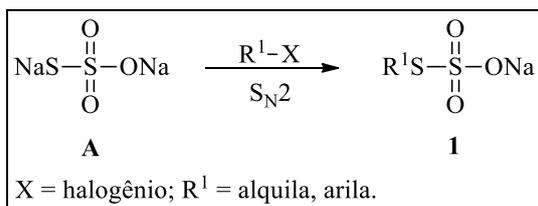


Fonte: Elaborado pelo autor.

Em virtude da eminente importância e aplicabilidade dos compostos derivados de organocalcogênios, principalmente organossulfurados, o interesse no desenvolvimento de métodos sintéticos para a preparação dessa classe de substâncias é constante. Neste sentido, diversos protocolos vêm sendo estudados para este fim, destacando-se as estratégias sintéticas que envolvem processos reacionais eficientes, como reações de tioalquilação e diferentes tipos de acoplamentos, por exemplo, acoplamento do tipo Sonogashira seguida de ciclização e substituição eletrofílica para a formação de novas ligações C-heteroátomo (GOU et. al., 2019). Apesar de serem eficientes, tais protocolos muitas vezes demandam alto valor energético, utilizam solventes orgânicos voláteis e tóxicos como dicloro metano e dicloro etano, reagentes de custo elevado como determinados catalisadores metálicos contendo paládio e prata, e reagentes que geralmente apresentam odores desagradáveis, como é o caso de alguns dos dicalcogenetos de diorganoíla (fontes de S, Se e Te) (NAWAZ, 2010; QIN, 2015; PERIN, 2016; SAUER, 2017; ARISAWA, 2019).

Uma alternativa que vêm a contornar alguns desses inconvenientes foi descrita pela primeira vez por Hans Bunte, em 1874 e, consiste no preparo de tiosulfatos orgânicos, os quais foram nomeados em alusão ao pesquisador (DISTLER, 1967). Os Sais de Bunte **1** são uma fonte alternativa para os reagentes de organo enxofre, sendo facilmente preparados através da reação de haletos de alquila ou arila com tiosulfato de sódio **A**. Esses compostos são sólidos cristalinos, facilmente manipuláveis, estáveis ao ar, não apresentam mau cheiro e são obtidos a partir de materiais disponíveis comercialmente e de baixo custo (REEVES, 2014), consistindo em uma ferramenta sintética versátil e eficiente, além de econômica e ambientalmente favorável (Esquema 1).

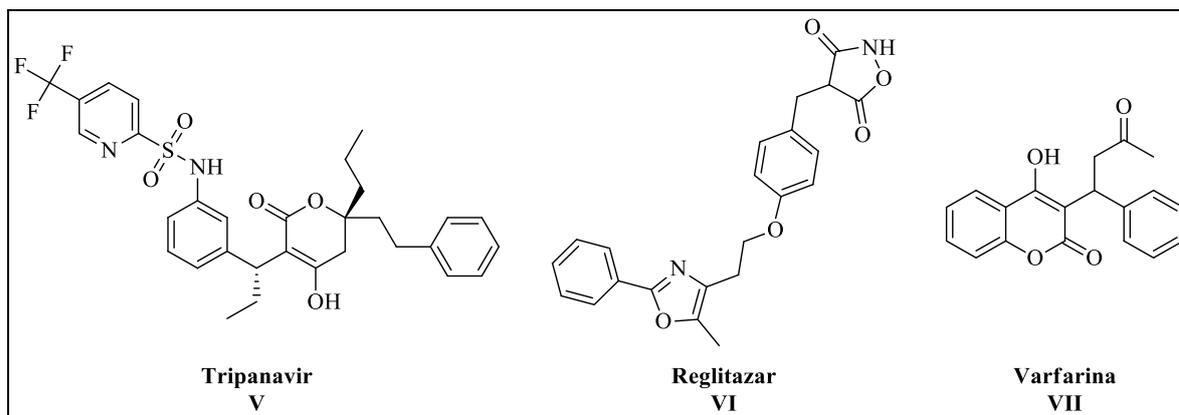
Esquema 1 – Esquema geral para síntese de Sais de Bunte.



Fonte: elaborado pelo autor.

Paralelamente às substâncias organossulfuradas, os compostos carbonilados também têm grande importância em síntese orgânica, devido a sua versatilidade e fácil obtenção comercial e, principalmente, por serem ótimos precursores para formação de novas ligações C-C (RUEPING et. al., 2007), e dessa maneira, existe uma gama de protocolos descritos na literatura que contemplam a utilização de seus derivados como precursores para a preparação de novas moléculas. Dentre as metodologias, a alquilação do carbono metilênico ativado é uma das ferramentas sintéticas mais utilizadas e relatadas, especialmente em compostos 1,3-dicarbonílicos, onde a benzilação desses derivados leva à geração de fármacos com propriedades bioativas, como o Tipranavir **V**, que é um inibidor de protease do HIV, o Reglitazar **VI**, utilizado no tratamento de diabetes e a Varfarina **VII**, que é um anticoagulante de administração oral (KISCHEL et al., 2007; RODÉS et al., 2006). Da mesma forma, a propargilação de compostos 1,3-dicarbonílicos pode fornecer intermediários sintéticos heterocíclicos, como furanos e pirróis (CHATERJEE et al., 2011). A primeira classe destaca-se por constituir moléculas de ocorrência natural e fármacos, bem como compostos aromáticos utilizados em fragrâncias, semelhantemente a segunda classe, que é encontrada em bioativos naturais e produtos farmacêuticos (LIPSHUTZ, 1986; KEAY, DIBBLE, 1997; FÜRSTNER, 2003; KIDWAI et. al., 2002).

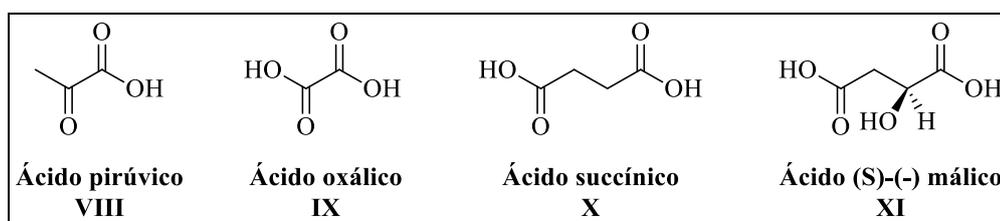
Figura 2 - Exemplos de compostos carbonilados com propriedades bioativas.



Fonte: elaborado pelo autor.

Não somente utilizados como precursores para novas moléculas, os compostos carbonilados e dicarbonilados estão envolvidos em processos biológicos, como a metabolização da glicose em ácido pirúvico **VIII** e são encontrados na natureza, em muitas frutas e vegetais. Por exemplo, pode-se citar o ácido oxálico **IX** presente no espinafre, o ácido succínico **X**, que é um importante intermediário no ciclo do ácido cítrico e é encontrado em frutas cítricas, bem como o ácido (*S*)-(-) málico **XI**, que é responsável pelo gosto característico de maçãs verdes e peras (BRUICE, 2006).

Figura 3 – Exemplos de compostos dicarbonilados de ocorrência natural.



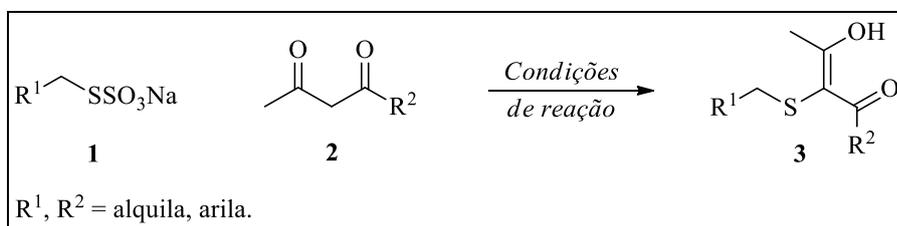
Fonte: elaborado pelo autor.

Dessa forma, devido à importância dos compostos organossulfurados com potencial utilização como fármacos, vinculada à versatilidade dos compostos dicarbonílicos, tem crescido o interesse pelo desenvolvimento de protocolos com emprego de condições de reação brandas para promoção de moléculas que aliem as propriedades dessas duas importantes classes de substâncias, utilizando reagentes relativamente baratos e que possam minimizar os impactos, demonstrando maior responsabilidade com fatores atrelados às questões ambientais (FÜRSTNER et al., 2008; FÜRSTNER, MARTIN, 2005; SHERRY, FÜRSTNER, 2008). Dentre os princípios elencados para o desenvolvimento de metodologias sintéticas menos agressivas ao ambiente, há interesse pelo desenvolvimento de metodologias mais limpas, que

contemplem a utilização de reagentes em quantidades catalíticas e de baixo custo de produção, estáveis ao ambiente e a umidade e livres de metais de transição.

Assim, objetivou-se desenvolver uma nova metodologia sintética seletiva e eficiente para o preparo de α -organiltio-hidróxicetonas **3** em meio básico, utilizando Sais de Bunte **1** e compostos 1,3-dicarbonílicos **2**. Além disso, almejou-se estudar a abrangência e a generalidade da metodologia, utilizando-se Sais de Bunte **1** diferentemente substituídos bem como diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos **2**, com o intuito de validar a versatilidade da metodologia sintética frente ao desenvolvimento de novas moléculas.

Esquema 2 – Esquema geral para síntese de α -organiltio-hidróxicetonas **3**.



Fonte: elaborado pelo autor.

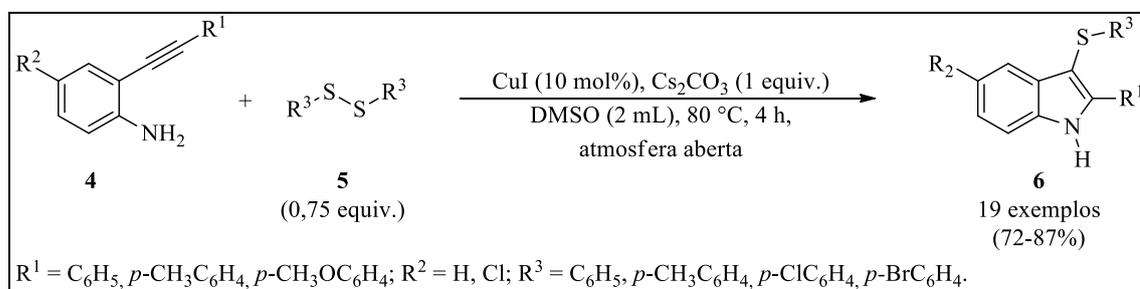
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Reações de tioação para formação de ligações C-heteroátomo

Diante da importância sintética e farmacológica dos compostos organossulfurados, esse tópico vai tratar de protocolos já descritos na literatura que foram eficientes na promoção dessas classes de compostos. Vale destacar que não se utilizou uma busca sistemática para tal referencial, e sim, metodologias que utilizassem de algum tipo de fonte de enxofre para formar compostos organossulfurados, demonstrando as diversas possibilidades sintéticas para obtenção de diferentes classes orgânicas contendo o átomo de enxofre em sua estrutura, como por exemplo, indóis, aminas e tiocromenonas.

Em 2011, Li e colaboradores relataram uma calcogenoaminação catalisada por cobre de 2-alquinilanilinas com dicalcogenetos sob condições de reação suaves, usando carbonato de cério em combinação com atmosfera ambiente, iodeto de cobre em quantidade catalítica, DMSO como solvente, temperatura de 80 °C ao longo de 4 horas, fornecendo 19 exemplos com ótimos rendimentos, demonstrando ser um método conveniente e eficiente para a síntese de 3-sulfenilindóis (Esquema 3) (LI et. al., 2011).

Esquema 3

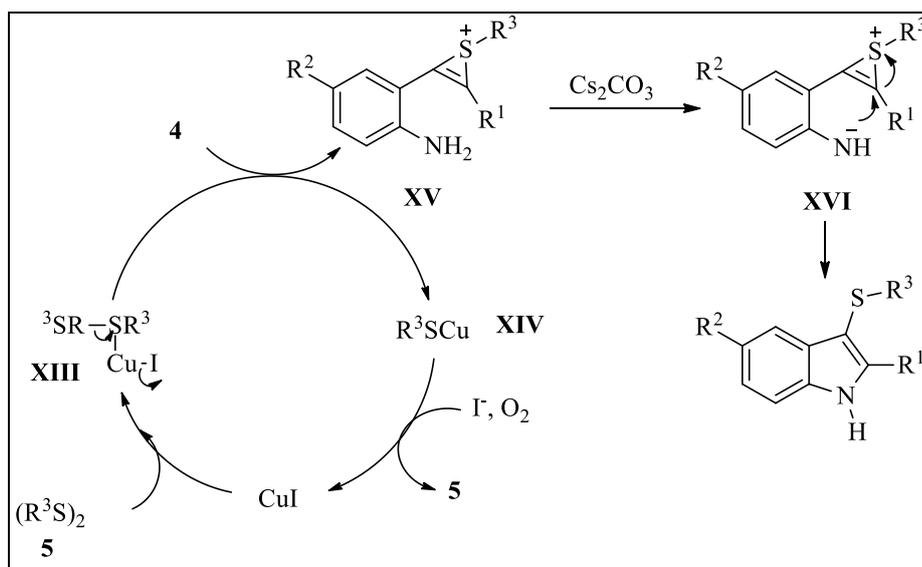


Fonte: elaborado pelo autor.

Com base nos resultados obtidos, um mecanismo de reação plausível para a calcogenoaminação catalisada por cobre de 2-alquinilanilinas **4** com dissulfetos de diorganoíla **5** foi descrito pelos autores. Inicialmente, a coordenação do CuI ao dissulfeto promove a polarização do dicalcogeneto que pode sofrer clivagem heterolítica para formar um cátion R^3S^+ (**XIII**). Sequencialmente, R^3S^+ reage com a 2-alquinilanilina **4**, levando a formação de um cátion calcogenônio cíclico de três membros (**XV**) e R^3SCu (**XIV**) como intermediários reativos. Finalmente, a desprotonação do grupo NH_2 de **XV** com Cs_2CO_3 seguida de um ataque intramolecular do par de elétrons do átomo de nitrogênio ao íon sulfônio produz o 3-sulfenilindol **6**. Ao mesmo tempo, a oxidação do intermediário **XIV** por

ação do ar regenera o dicalcogeneto **5** e o CuI na presença de um íon I⁻ (Esquema 4). Este protocolo se destaca pela simplicidade, economia, alta eficiência e uso de reagentes ambientalmente menos agressivos, o que o tornam útil e competitivo em relação às abordagens convencionais (LI et. al., 2011).

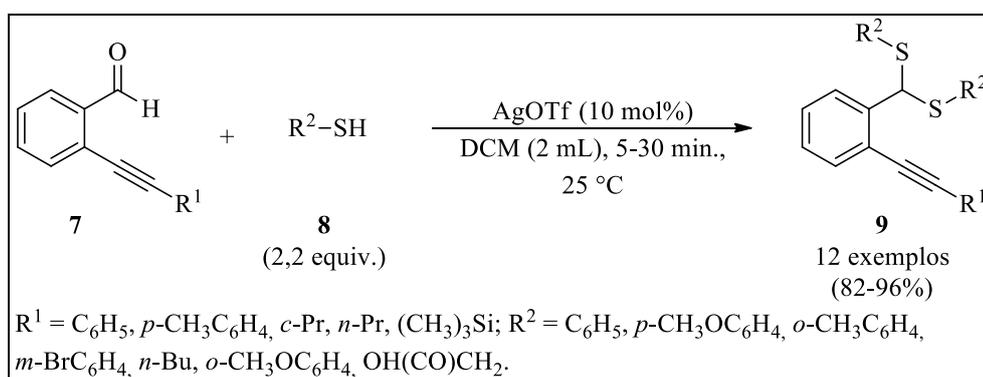
Esquema 4



Fonte: LI, 2011.

Com o intuito de desenvolver um protocolo sintético de tioacetilização de alquinilbenzaldeídos, uma metodologia foi estudada e relatada por Wu para obtenção de tioacetais **9** a partir de 2-alquinilbenzaldeídos **7**, utilizando triflato de prata em quantidade catalítica, a temperatura de 25 °C e DCM como solvente. As reações procederam de forma satisfatória apesar do curto tempo reacional, que variou de 5 a 30 minutos, obtendo-se 12 exemplos de tioacetais **9** (Esquema 5) (WU et. al., 2015).

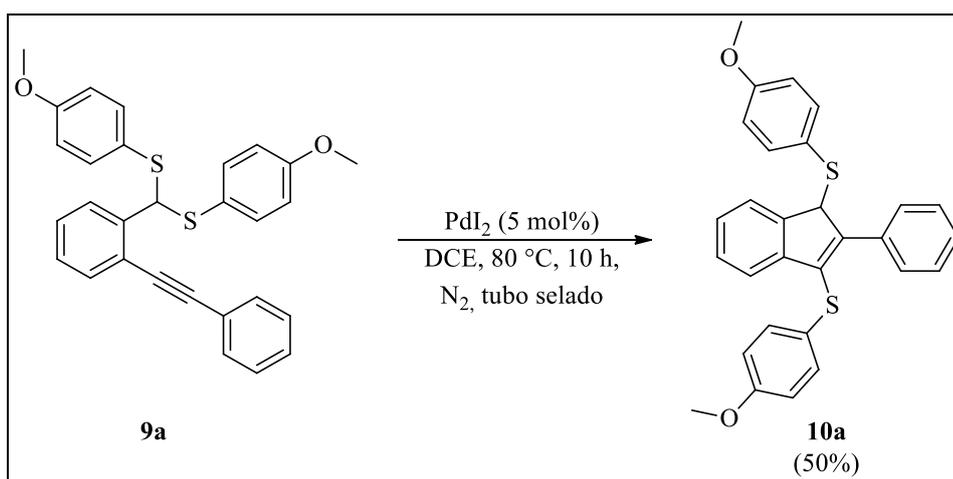
Esquema 5



Fonte: elaborado pelo autor.

Para explorar a aplicabilidade desses compostos, os autores relataram uma nova estratégia para a síntese de compostos cíclicos com a utilização de tioacetais como grupos protetores. Conforme o Esquema 6, o tioacetal 2-alquinilbenzaldeído **9a** pode ser convertido no indeno **10a** usando PdI₂ como catalisador e DCE como solvente a 80 °C, em um tubo selado. Dessa maneira, foi percebido um potencial de carbociclização sequencial para obtenção de indenos, utilizando uma metodologia *one-pot* catalisada por AgOTf-PdI₂ para a preparação derivados do composto **10a** a partir de 2-alquinilbenzaldeídos **7** e tióis **8**. De maneira geral, o protocolo mostrou-se eficiente, gerando produtos com rendimentos acima de 82%, à temperatura ambiente e curto tempo de reação, através de um procedimento experimental extremamente fácil de ser realizado, sem a necessidade de solvente anidro e atmosfera inerte (WU et. al., 2015).

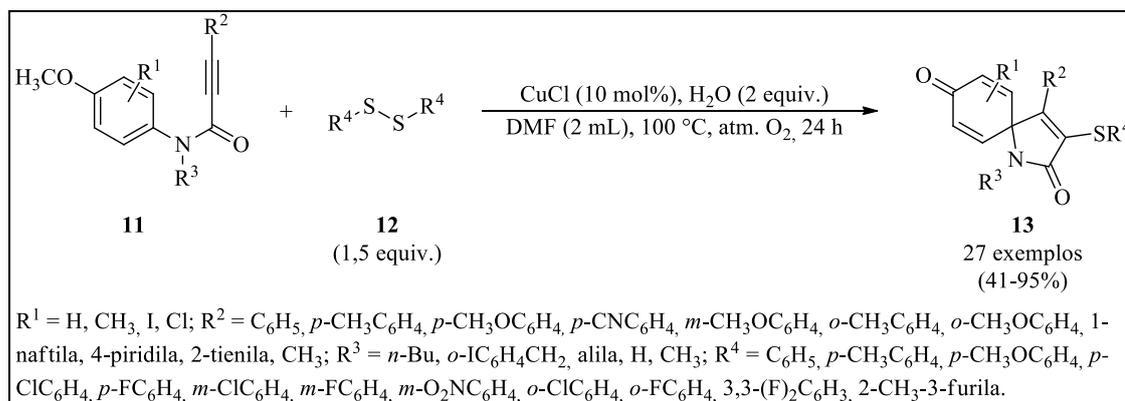
Esquema 6



Fonte: elaborado pelo autor.

Uma reação de ipsociclização catalisada por cobre de *N*-(*p*-metoxiaril)propiolamidas **11** com dissulfetos **12**, usando O₂ como oxidante para a síntese de 3-(ariltio)-1-azaspiro[4,5]deca-3,6,9-trieno-2,8-dionas **13** foi desenvolvida por Qian no ano de 2015 (Esquema 7). O protocolo estudado fez uso de quantidades catalíticas cloreto de cobre, água e DMF, temperatura de 100 °C ao longo de 24 horas em atmosfera de oxigênio, fornecendo 27 exemplos com rendimentos satisfatórios, tendo destaque a excelente tolerância a grupos funcionais (QIAN, et. al., 2015).

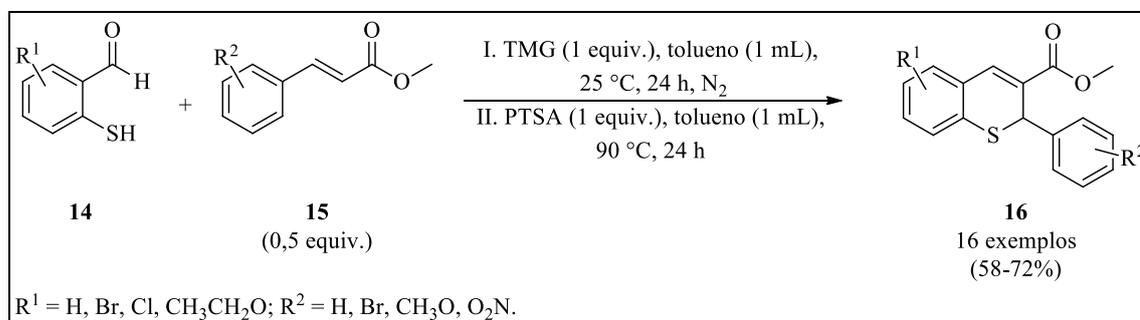
Esquema 7



Fonte: elaborado pelo autor.

Nguyen e colaboradores descreveram, em 2016, uma reação em cascata tiol-Michael-aldol para obtenção de derivados de *2H*-tiocromeno-3-carboxilatos **16**, ocorrida em duas etapas, utilizando 2-mercaptobenzaldeídos **14** e ésteres de cinamato **15** como substratos. A reação de tiol-Michael foi promovida por tetrametilguanidina (TMG), tolueno, temperatura de 25 °C, ao longo de 24 horas, em atmosfera inerte (N₂) e a reação aldol ocorreu utilizando Ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), 1 mL de tolueno, a uma temperatura de 90 °C ao longo de 1 hora e em atmosfera de nitrogênio (Esquema 8). Através dessas duas etapas foi possível a obtenção de 16 derivados de *2H*-tiocromeno-3-carboxilatos **16** em bons rendimentos. De maneira geral, a metodologia estudada foi eficiente na preparação de derivados de tiocromenonas, ressaltando-se que ésteres de cinamato contendo um grupo doador de elétrons forneceram os produtos em rendimentos mais elevados (NGUYEN et. al., 2016).

Esquema 8

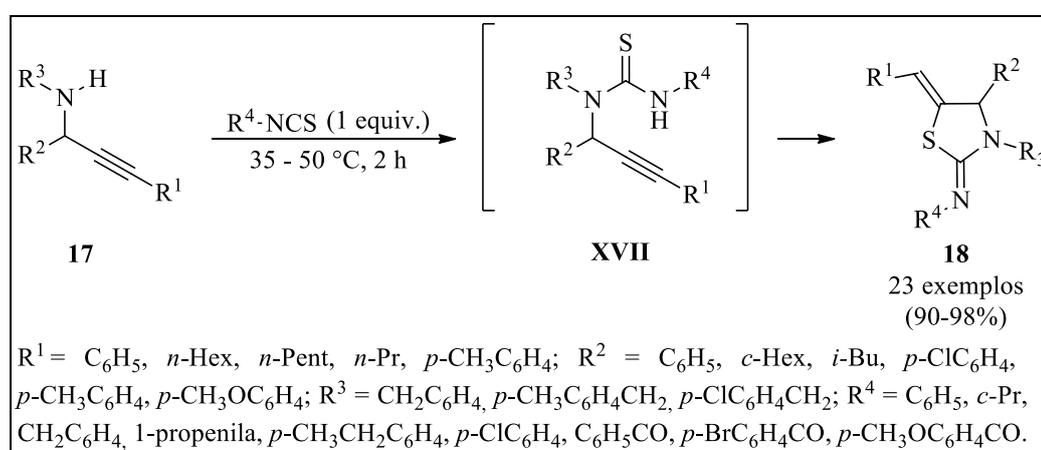


Fonte: elaborado pelo autor.

Com o intuito de desenvolver um protocolo sintético de acoplamento de tiol-ino e sucessiva ciclização do tipo *exo-dig*, a partir de propargilamina **17** e isotiocianatos funcionalizados, uma metodologia foi estudada e relatada por Ranjan, onde a formação de

derivados de tiazolidin-2-ilidenoaminas **18**, em uma única etapa reacional, procedeu em condições amenas, tendo variações de 35 a 50 °C na temperatura, sem solvente e ao longo de 2 horas, utilizando 1 equivalente do isotiocianato, resultando na obtenção de 23 exemplos com rendimentos superiores a 90% (Esquema 9). A metodologia destaca-se pelo protocolo livre de metais, solvente, bases e outros aditivos, representando avanços em relação à outras metodologias descritas anteriormente na literatura e que utilizavam catalisadores metálicos (RANJAN et. al., 2017).

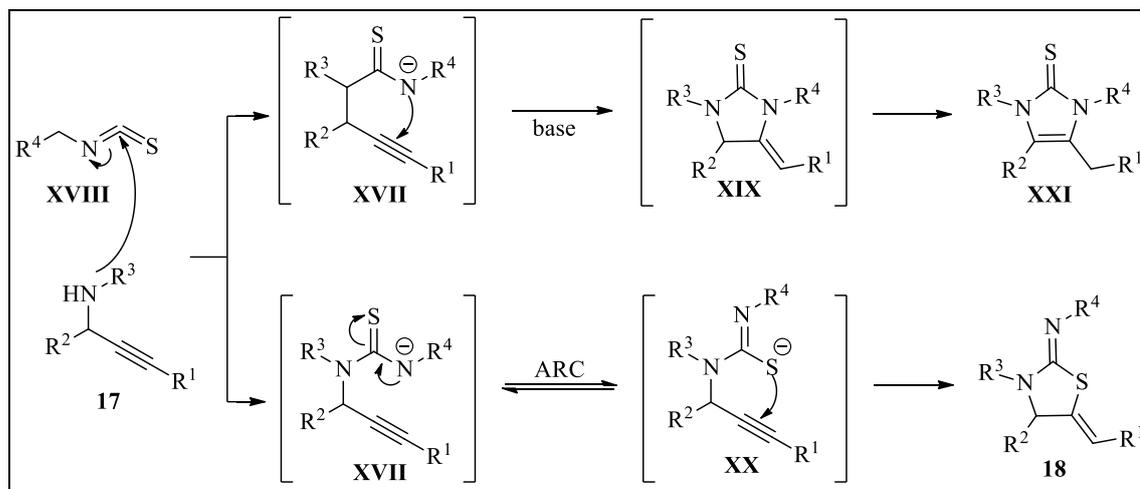
Esquema 9



Fonte: elaborado pelo autor.

Conforme demonstrado no Esquema 10, os autores acreditam que um mecanismo plausível para essa reação de hidrotiolação ocorreria através do princípio da química de retransmissão de ânions de ligação (ARC) que envolve a transferência de uma carga negativa de um átomo para outro através do sistema de ligação de uma molécula. Isso resultaria na interrupção da reação no estágio de propargilureia, visto que não se observou nenhum produto de hidroaminação nestas condições. Com isso, a propargilamina **17** reagiria com o isotiocianato **XVIII** para gerar a propargiltioureia **XVII**. Sob as condições de reação, a carga negativa presente no sistema π da propargiltioureia **XVII** não isolada seria transferida para o átomo de enxofre, que por sua vez atacaria o átomo de C_{sp} de **XX** fornecendo a tiazolidin-2-ilidenoamina **18** por meio de uma reação de hidrotiolação. Os autores ressaltaram ainda que a quimiosseletividade observada (ataque N *versus* S) sob condições livres de solvente poderia ser atribuída à forma tiol tautomérica **XX** do intermediário de propargiltioureia **XVII** não isolado. Estudos anteriores desenvolvidos pelo grupo de pesquisa mostraram que sob condições básicas o átomo de nitrogênio presente na propargiltioureia **XVII** ataca o C_{sp} fornecendo um produto de hidroaminação imidazol-2-iona **XXI** (RANJAN et. al., 2017).

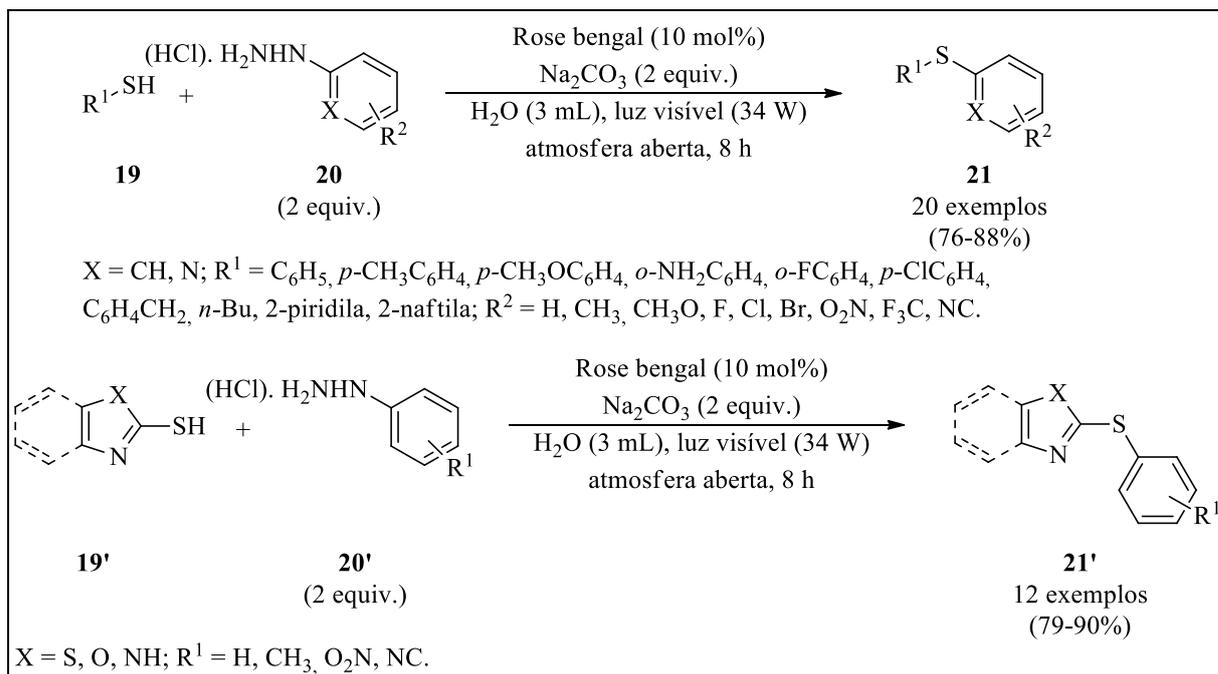
Esquema 10



Fonte: RANJAN, 2017.

No ano de 2018, Kibriya e seu grupo de pesquisa relataram uma metodologia eficiente de acoplamento cruzado oxidativo C-S para síntese de sulfetos diarílicos (**21 e 21'**) partindo de tióis (**19 e 19'**) e arilhidrazinas (**20 e 20'**) diferentemente substituídas (Esquema 11). Os experimentos utilizaram de catálise organofotorredox com *rose bengal*, carbonato de sódio, água, 25 °C, atmosfera ambiente, luz visível e as reações ocorreram ao longo de 8 horas, obtendo-se 20 exemplos de arilhidrazinas com ótimos rendimentos. Além disso, o protocolo foi tolerante ao uso de tióis heteroarílicos e fenilhidrazinas, fornecendo sulfetos diarílicos com ótimos rendimentos. A metodologia destaca-se pela escalabilidade, condições livres de metal, uso de água como solvente “verde” e atmosfera ambiente como oxidante, sendo o primeiro procedimento sintético para promoção de sulfetos de diarila assimétricos em água à temperatura ambiente empregando luz visível (KIBRIYA et. al., 2018).

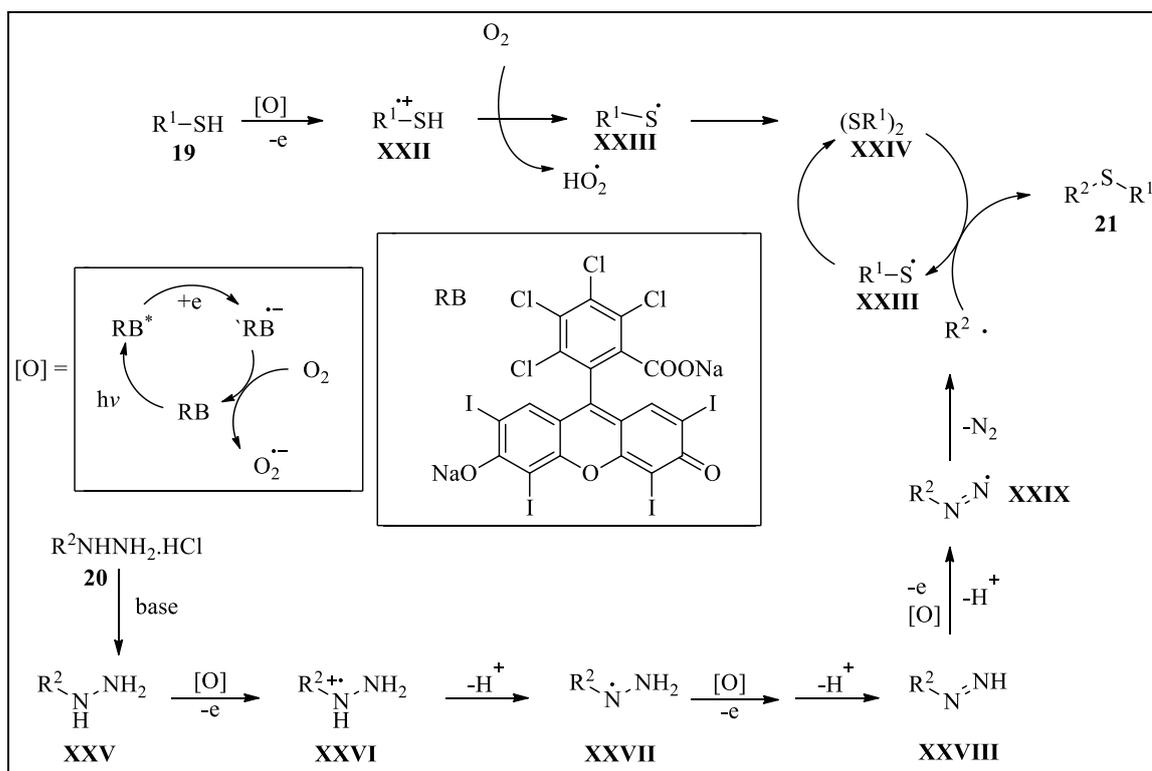
Esquema 11



Fonte: elaborado pelo autor.

Os autores propuseram um mecanismo plausível para a reação, onde primeiramente o catalisador *rose bengal* seria convertido para seu estado excitado (RB*) após irradiação com luz LED azul. Na sequência, este reagiria com tiol **19** para proporcionar o radical tiol catiônico **XXII** e RB^- via transferência de um único elétron (SET). Subsequentemente, o catalisador *rose bengal* seria regenerado através da redução de O_2 a O_2^- que abstrairia um próton de **XXII** para produzir o radical tiila **XXIII**. Em seguida, o radical tiila **XXIII** sofreria uma reação de homoacoplamento gerando o dissulfeto de diarila **XXIV**. Por outro lado, os autores indicam que a arilhidrazina **XXV** seria oxidada pelo catalisador *rose bengal* no estado excitado para produzir o radical catiônico **XXVI**. Após a desprotonação, o radical catiônico **XXVI** seria convertido no radical intermediário **XXVII**. O radical intermediário **XXIX** seria formado a partir de **XXVII** através da transferência de um único elétron e seguinte desprotonação. Um radical arila seria gerado a partir de **XXIX** pela eliminação de nitrogênio. Finalmente, o radical arila seria acoplado com dissulfeto de diarila **XXIV**, fornecendo o produto de acoplamento desejado **21** e o radical tiila **XXIII** que novamente seria dimerizado para regenerar o dissulfeto de diarila **XXIV** (Esquema 12).

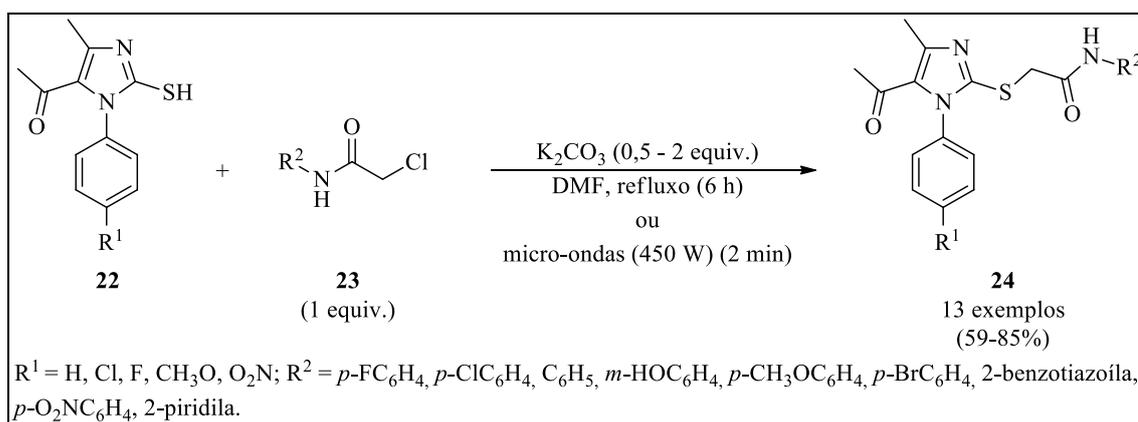
Esquema 12



Fonte: KYBRIYA, 2018.

Uma nova metodologia de síntese a partir de imidazol-2-tióis **22** e 3-cloroacetamidas **23** foi estudada por Daraji em 2018, que em posse dos substratos, relatou síntese de derivados de 2-((5-acetil-4-metil-1-fenil-1*H*-imidazol-2-il)tio)acetamidas **24** fazendo uso de K_2CO_3 como catalisador em DMF, sob condições convencionais de refluxo ou irradiação de micro-ondas. Os autores destacaram que a condição de irradiação de micro-ondas foi preferível em comparação com o refluxo em virtude dos curtos períodos de reação, aproximadamente 2 minutos (Esquema 13) (DARAJI et. al., 2018).

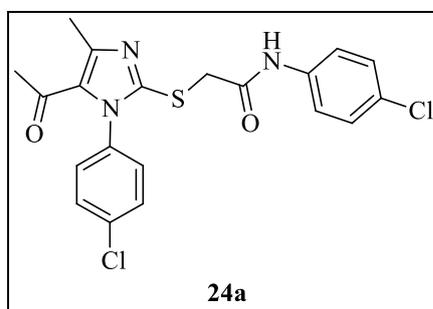
Esquema 13



Fonte: elaborado pelo autor.

Os derivados de imidazolil-tioacetamidas **24** foram submetidos a testes biológicos pelo método de comparação frente à suas atividades antimicrobianas e antituberculose *in vitro*. Como resultado de destaque, o composto **24a** (Figura 4) apresentou atividade antibacteriana, tendo a maior inibição contra linha celular resistente a β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), tendo uma boa pontuação de ancoragem em comparação com os demais derivados de acetamidas sintetizados (DARAJI et. al., 2018).

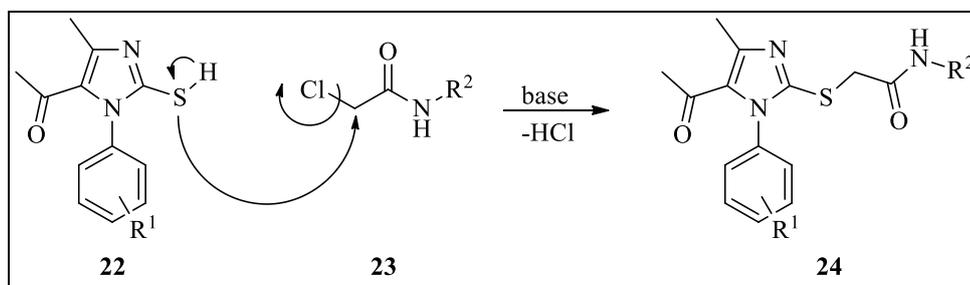
Figura 4 – Composto com atividade antimicrobiana.



Fonte: elaborado pelo autor.

Os autores sugeriram que o mecanismo envolvido na promoção de derivados de 2-((5-acetil-4-metil-1-fenil-1*H*-imidazol-2-il)tio)acetamidas **24** consiste em uma substituição nucleofílica onde a base remove o próton do enxofre, que em seguida ataca o carbono alfa à carbonila (Esquema 14). O protocolo tem destaque pelo uso método de irradiação por micro-ondas (2 minutos) que permitiu um menor tempo para promoção da reação em comparação com o método convencional (6 horas) (DARAJI et. al., 2018).

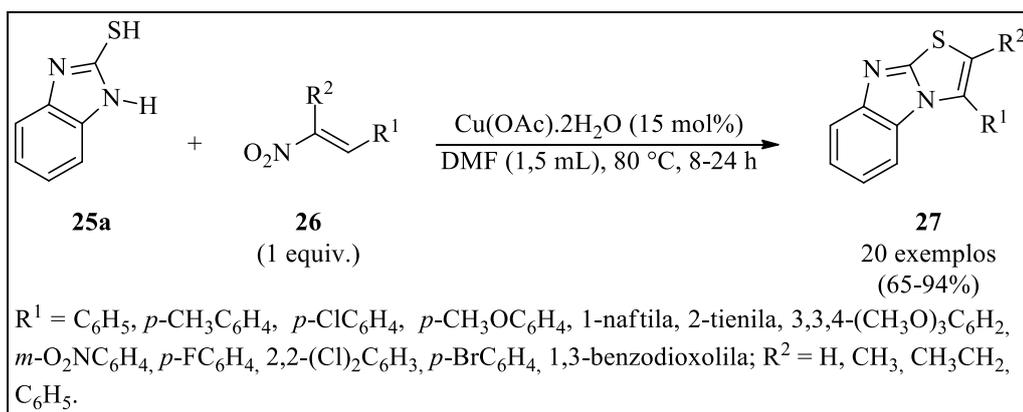
Esquema 14



Fonte: DARAJI, 2018.

No mesmo ano, Jana e colaboradores descreveram uma tioaminação de β -nitroalcenos **26** com 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-tiol **25a** para a síntese de derivados de benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]tiazóis **27**, catalisada por cobre (II), em DMF à temperatura de 80 °C e 8 horas de reação, onde as ciclizações ocorreram de maneira satisfatória, sob as condições de reação otimizadas, obtendo-se 20 produtos com rendimentos que variaram de bons a ótimos (Esquema 15) (JANA et. al., 2018).

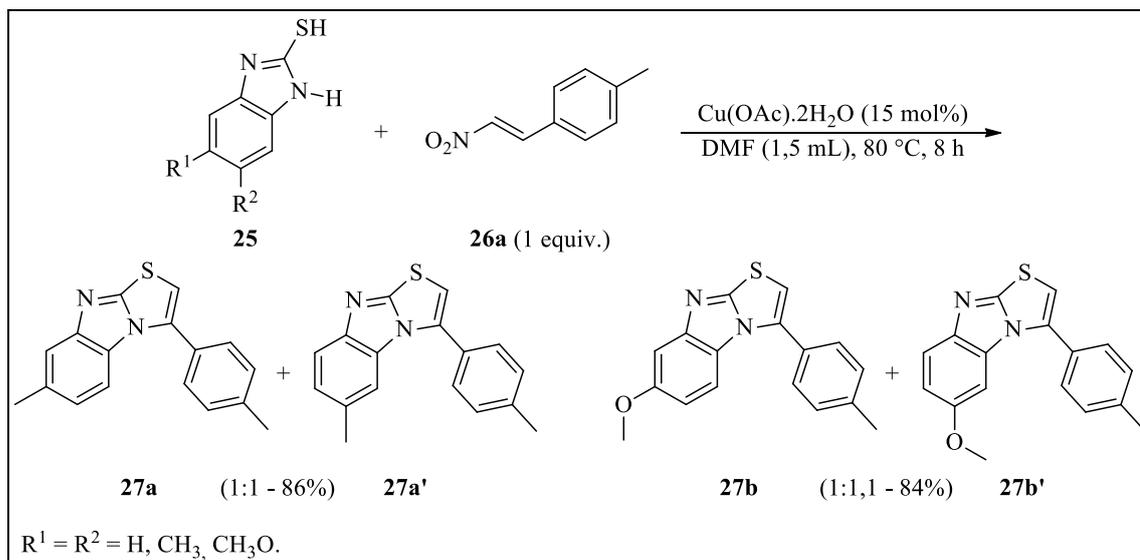
Esquema 15



Fonte: elaborado pelo autor.

Em seguida, estudaram a compatibilidade desse método com 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-tióis **25** tendo substituintes como metila e metóxi no anel benzênico e, em ambos os casos, a mistura de dois regioisômeros foi isolada com proporções quase iguais (Esquema 16). Com a avaliação dos resultados, esse protocolo demonstrou amplo escopo de substratos e uma grande tolerância a grupos funcionais, não havendo relatos de síntese do núcleo benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]tiazol **27** via 1,2-aminotioação de β -nitroalcenos **26** atuando como bieletrofilo (JANA et. al., 2018).

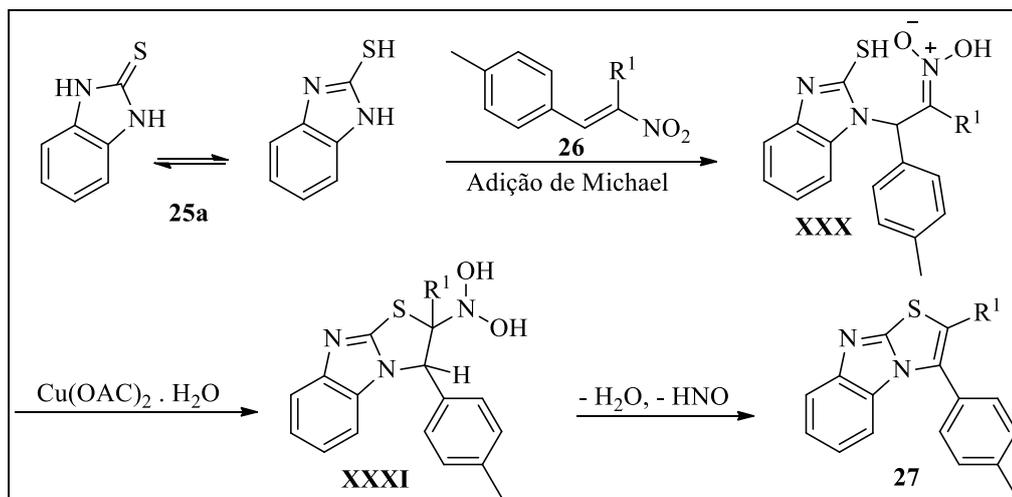
Esquema 16



Fonte: elaborado pelo autor.

Um possível mecanismo para síntese dos benzoimidazotiazóis **27** foi proposto pelos autores onde inicialmente o intermediário **XXX** seria formado através da adição de Michael do 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-tiol **25a** ao (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)benzeno **26**. Subsequentemente, o intermediário **XXXI** seria gerado a partir do intermediário **XXX** através de ciclização intramolecular via formação de ligação C-S na presença de $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Finalmente o produto **27** seria obtido pela eliminação de água e N(OH)_2 (Esquema 17). Os autores ressaltaram que a adição inicial de Michael ocorreu através do átomo de nitrogênio ao composto **26**, embora o átomo de enxofre fosse mais nucleofílico, explicando que um fator para tal afirmação poderia ser devido à complexação do átomo enxofre com o catalisador Cu(II) (JANA et. al., 2018).

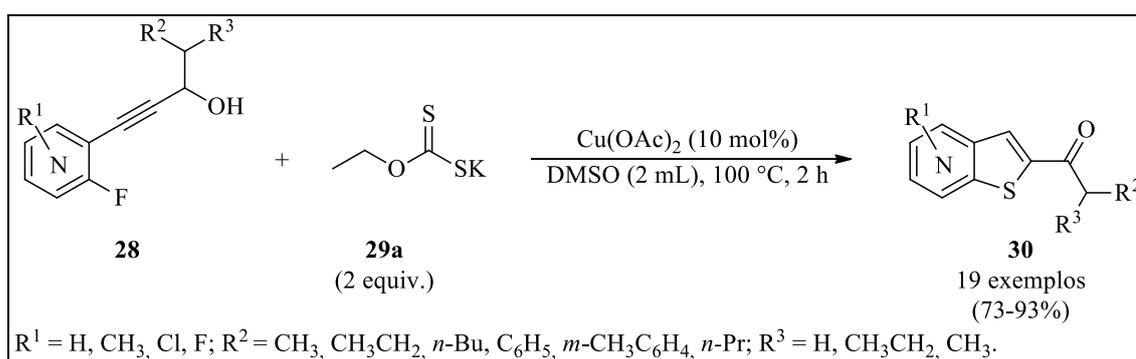
Esquema 17



Fonte: JANA, 2018.

Ainda em 2018, Li relatou um protocolo sintético de tioação nucleofílica e ciclização com processo de oxidação em cascata de *o*-propinol fluoropiridinas **28** usando xantato **29a** como fonte de tiol, cobre em quantidade catalítica e DMSO como solvente, para obtenção de derivados de 2-acetiltienopiridinas **30** (Esquema 18). A condição reacional otimizada gerou resultados satisfatórios e se caracterizou por uma quimiosseletividade proeminente, amplo escopo de substrato e boa tolerância de grupos funcionais (LI et. al., 2018).

Esquema 18

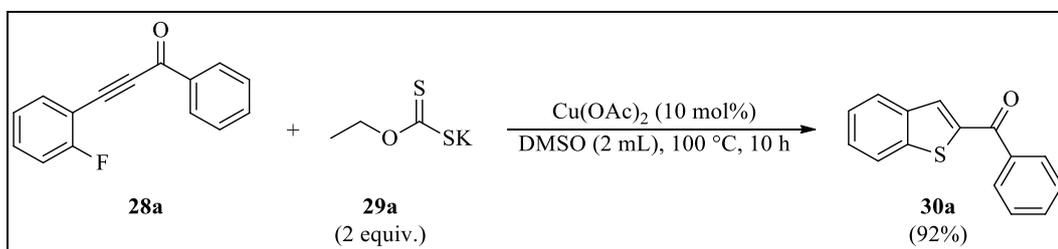


Fonte: elaborado pelo autor.

Para ampliar o escopo da metodologia, os autores utilizaram de um fluoreto de arila não nitrogenado **28a**, onde, sob a condição otimizada, obtiveram o produto 2-acilbenzo[*b*]tiofeno **30a** em 92% de rendimento (Esquema 19). O protocolo sintético é interessante pois permitiu a tioação e posterior ciclização em somente uma etapa, fornecendo

os produtos 2-aciltienopiridinas **30** funcionalizados e 2-acilbenzotiofeno **30a** em rendimentos moderados a excelentes (LI et. al., 2018).

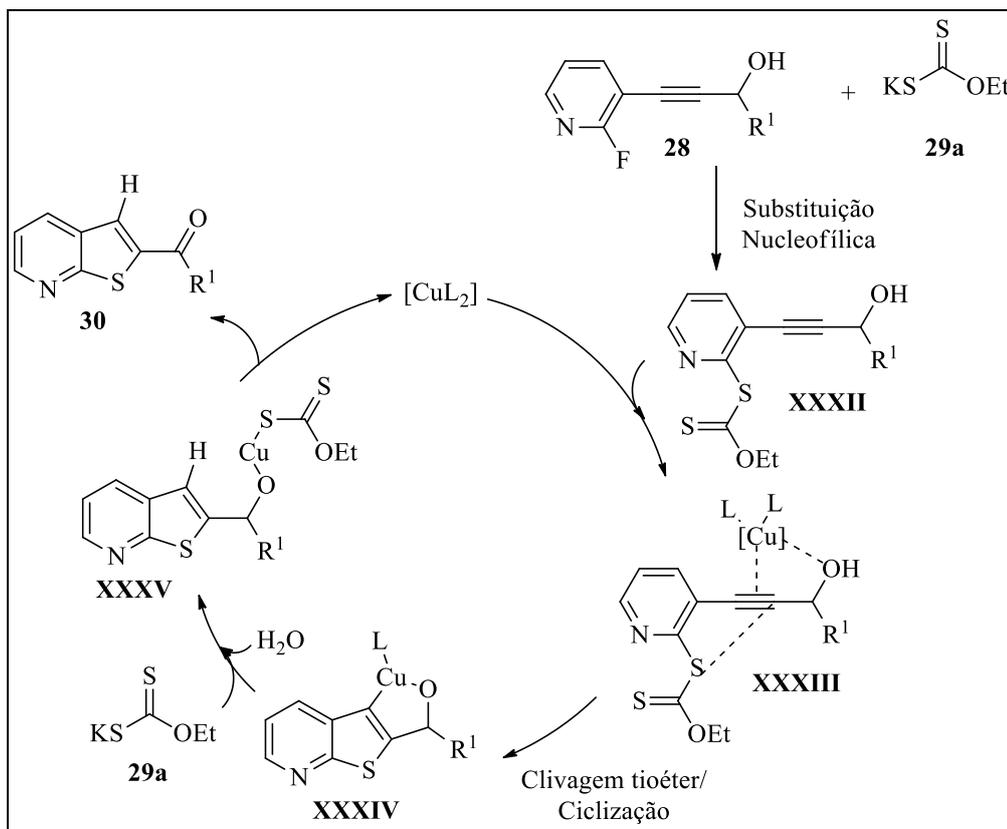
Esquema 19



Fonte: elaborado pelo autor.

Nesse estudo, os autores propuseram o mecanismo de reação para a síntese de 2-aciltienopiridinas **30** onde inicialmente uma reação de substituição nucleofílica ocorre na posição *orto* da propinol fluoropiridina **28** com EtOCS_2K **29a**, fornecendo o intermediário **XXXII**. Em sequência, esse intermediário sofre uma clivagem do tioéster e ciclização 5-*endo*-dig, gerando o intermediário tienilcobre **XXXIV**, pela interação com o sal de cobre. Posteriormente, ocorre uma oxidação catalisada por cobre do álcool através de um processo que se assemelha a uma ciclometalação. Os autores detalharam ainda que embora fosse difícil determinar um mecanismo de oxidação, parece que o EtOCS_2K **29a** facilita o processo de oxidação através da coordenação do xantato de potássio com complexos de cobre (Esquema 20) (LI et. al., 2018).

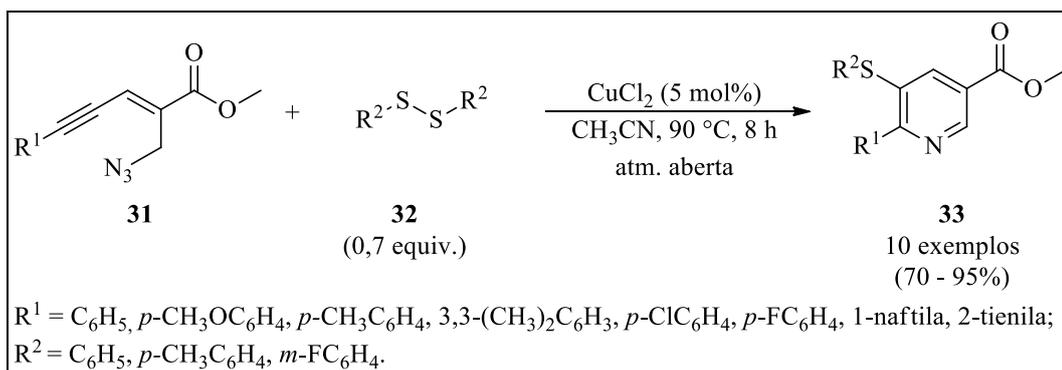
Esquema 20



Fonte: LI, 2018.

Em 2019, Reddy, Ranjan e Prajapti estudaram uma metodologia para a síntese de 5-sulfenil nicotinatos **33** envolvendo calcogenoaminação intramolecular catalisada por cloreto de cobre de eninil azidas **31** com dissulfetos de diorganoíla **32**, utilizando acetonitrila como solvente, atmosfera aberta, temperatura de 90 °C e tempo reacional de 8 horas, obtendo 10 exemplos com rendimentos de no mínimo de 70% (Esquema 21) (REDDY, RANJAN E PRAJAPTI, 2019).

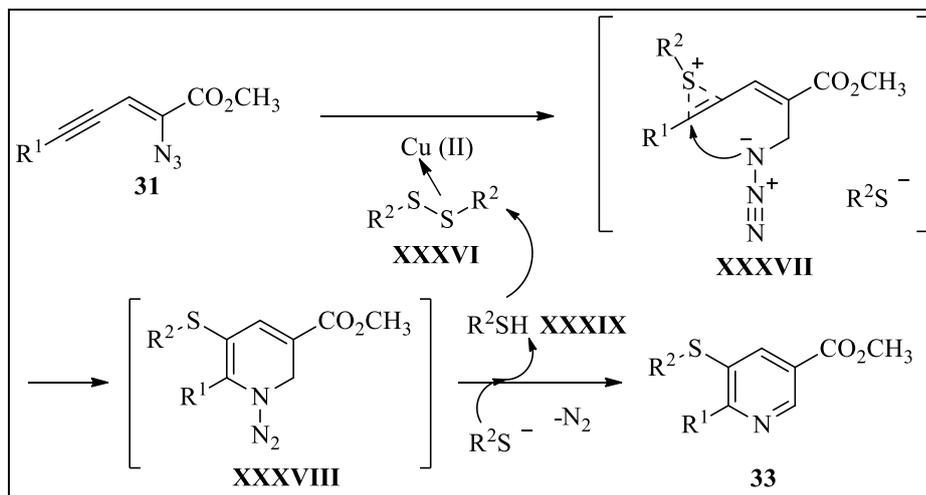
Esquema 21



Fonte: elaborado pelo autor.

Um possível mecanismo foi descrito pelos autores onde, inicialmente, o cloreto de cobre (II) ativa o Ph_2S_2 através da polarização da ligação S–S ao complexo Cu (**XXXVI**), que promove uma adição eletrofílica ao alcino para a geração do intermediário **XXXVII**. Conseqüentemente, o ataque nucleofílico intramolecular da azida ao **XXXVII** e a subsequente desprotonação levam à formação do produto **33** e do ariltiol **XXXIX**, que se oxida ao seu sulfeto correspondente para reentrar no ciclo catalítico (Esquema 22). A pesquisa teve destaque pelo emprego de condições suaves para a síntese de 5-sulfenil nicotinas **33**, que são biologicamente importantes, em bons rendimentos (REDDY, RANJAN E PRAJAPTI, 2019).

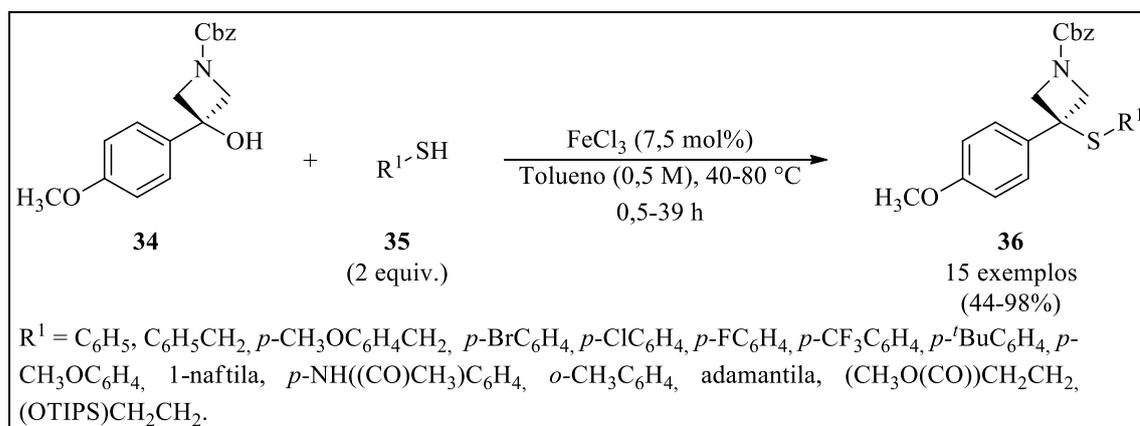
Esquema 22



Fonte: REDDY, RANJAN E PRAJAPTI, 2019.

Em 2019 foi estudada e relatada a síntese de 3-aryl-3-sulfenil azetidinas **36** a partir de azetidín-3-óis **34** através de uma alquilação de tióis **35** catalisada por ferro em tolueno (Esquema 23). Dubois e colaboradores ressaltaram que uma variedade de tióis benzílicos, alquílicos e aromáticos, com grupos doadores ou receptores de elétrons foram tolerados, fornecendo uma gama de 3-aryl-3-sulfenil azetidinas **36** em rendimentos satisfatórios (DUBOIS et. al., 2019).

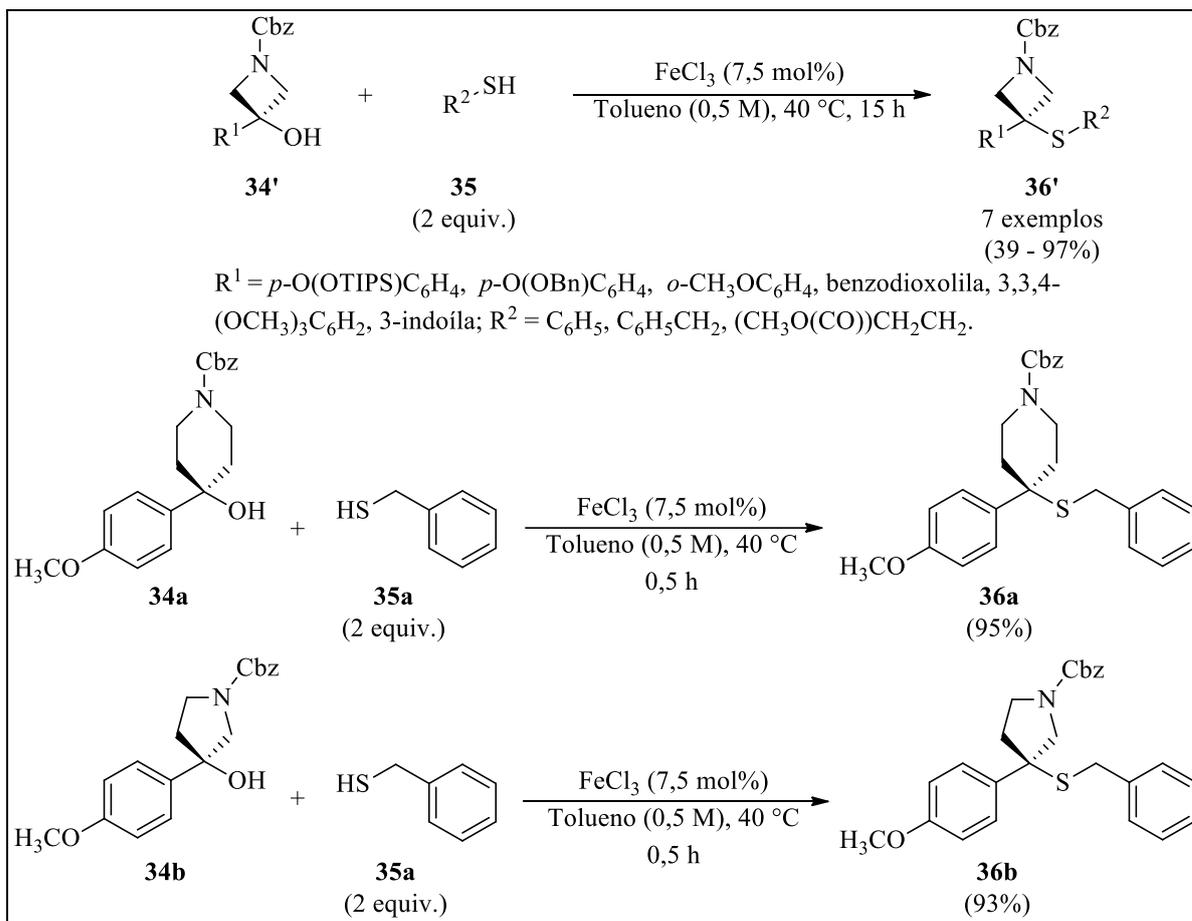
Esquema 23



Fonte: elaborado pelo autor.

Substratos alternativos de 3-aryl-azetidina-3-ol **36'** foram preparados pela adição de reagentes de Grignard a *N*-Cbz azetidina-3-onas **34'** comercialmente disponíveis (Esquema 24). Como tal, uma variedade de 3-sulfanil azetidinas pode ser prontamente preparada com funcionalidades atraentes à química medicinal, variando tanto os tióis **35** quanto o grupo arila pré-instalado. Uma variedade de tióis benzílicos, alquílicos e arílicos, portadores de grupos doadores ou retiradores de elétrons, foram tolerados fornecendo uma ampla gama de 3-aryl-3-sulfanil azetidinas **36** em rendimentos elevados. Cabe ressaltar a boa reatividade e alta estabilidade dos produtos em reações de substituição nucleofílica aromática, amidação e de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição (DUBOIS et. al., 2019).

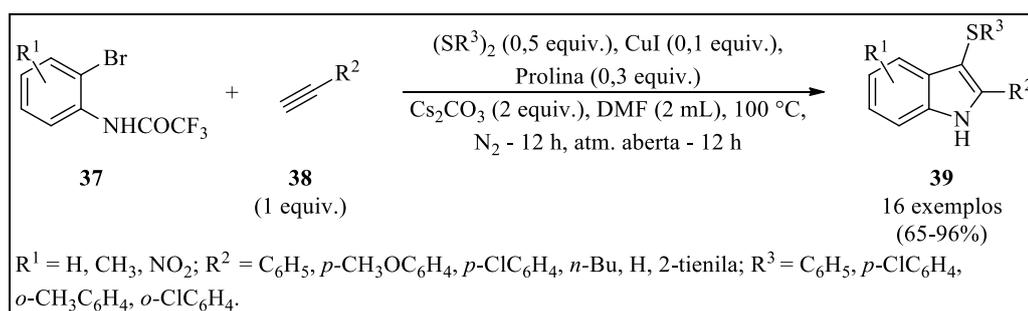
Esquema 24



Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2019, Gou e grupo de pesquisa relataram a síntese de 3-calcogenilindóis **39** polissubstituídos por uma reação em tandem de *N*-(2-bromofenil)trifluoroacetamidas **37** e alcinos terminais **38**, dicalcogenetos, iodeto de cobre como catalisador, prolina como ligante em DMF como solvente (Esquema 25). Neste processo, o acoplamento do tipo Sonogashira, *N*-ciclização e substituição eletrofílica ocorreram sequencialmente para formar os heterociclos desejados **39** (GOU et. al., 2019).

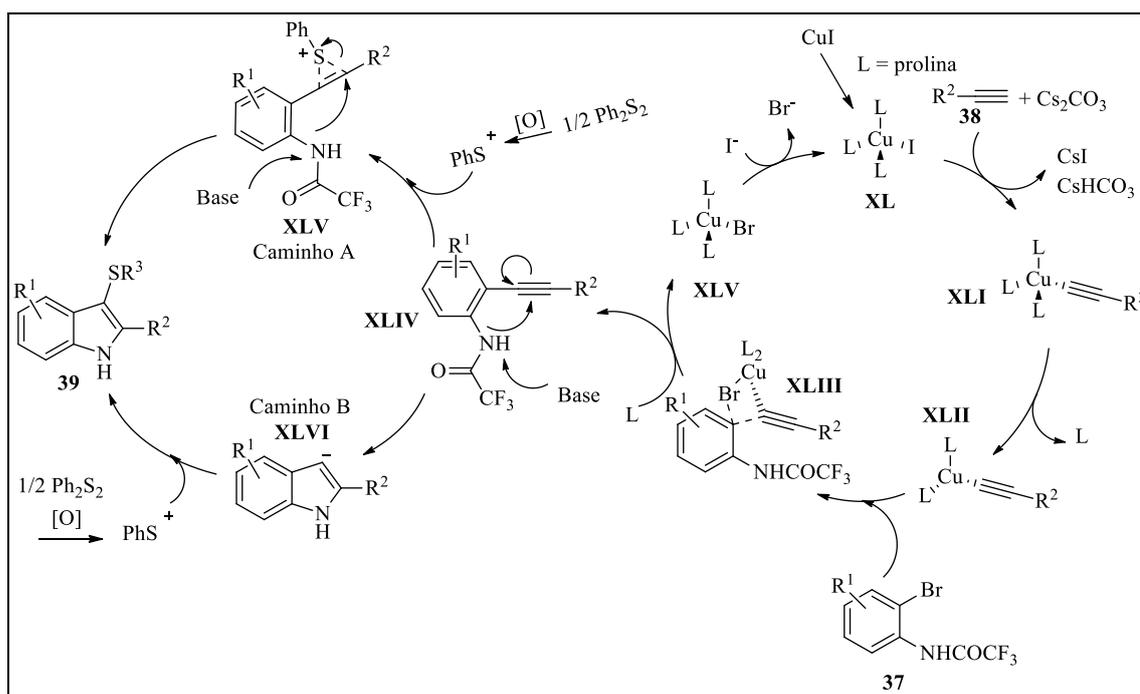
Esquema 25



Fonte: elaborado pelo autor.

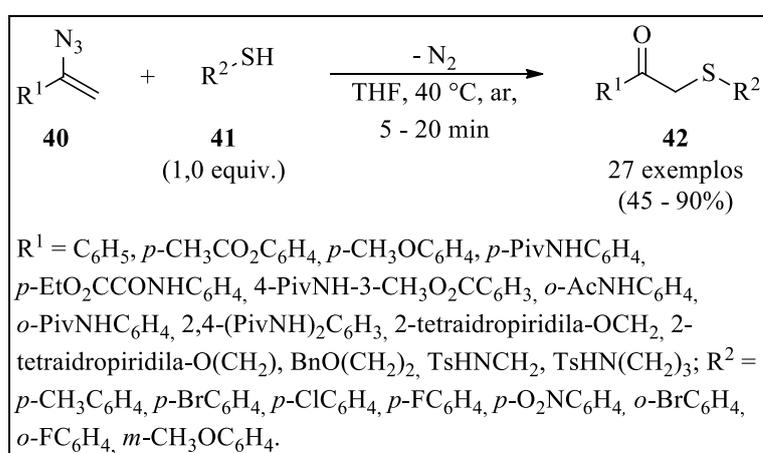
Diante dos 16 exemplos fornecidos por essa metodologia, os autores propuseram dois mecanismos (Esquema 26). Primeiro, o alcino **38** é desprotonado e reage com o complexo de Cu **XL** para formar o intermediário acetileto de cobre **XLI**. O complexo **XLII**, gerado *in situ*, então acopla com brometo de arila **37** formando um estado de transição de quatro centros **XLIII**. Em seguida, o acoplamento o intermediário **XLIV** é formado pela eliminação do complexo de cobre **XLV**. Enquanto isso, o dissulfeto é oxidado a PhS^+ . No caminho A, o PhS^+ sofre adição eletrofílica com **XLIV** para formar **XLV**, e a anelação promovida por trifluoroacetil do intermediário **XLV** origina o produto **39** com liberação de um ânion iodeto, já no caminho B, o intermediário **XLIV** sofre ciclização para formar o ânion indol **XLVI** e, em seguida, captura o íon PhS^+ para formar o produto **39** com liberação de um ânion iodeto. Em ambos os caminhos, a troca de halogênio do íon iodeto que sai com o intermediário **XLV** regenera o complexo de cobre **XL** para completar o ciclo catalítico. Conforme os resultados obtidos, a reação tandem demonstrou ser eficiente na promoção de 3-calcogenil-indóis **39** diferentemente substituídos. Um fator interessante considerado pelos autores foi de que a reação procedeu sem uso de sais de paládio no sistema catalítico, apontando haver uma relação de custo-benefício e potencial aplicação industrial (GOU et. al., 2019).

Esquema 26



Em 2021, Wang e colaboradores relataram um estudo envolvendo o acoplamento de tióis arílicos com azidas aril-vinílicas e uma reação sequencial de acoplamento/ciclização (reação em cascata) para a preparação de β -cetossulfetos **42**, fazendo uso de THF como solvente, temperatura de 40 °C em atmosfera ambiente em tempos reacionais que variaram de 5 a 20 minutos. O protocolo demonstrou ser eficiente, utilizando diferentes substituintes tanto no anel aromático dos tióis **41** quanto nas azidas **40**, levando a obtenção de 27 produtos com rendimentos que variaram de 45 a 90% (Esquema 27) (WANG et. al., 2021).

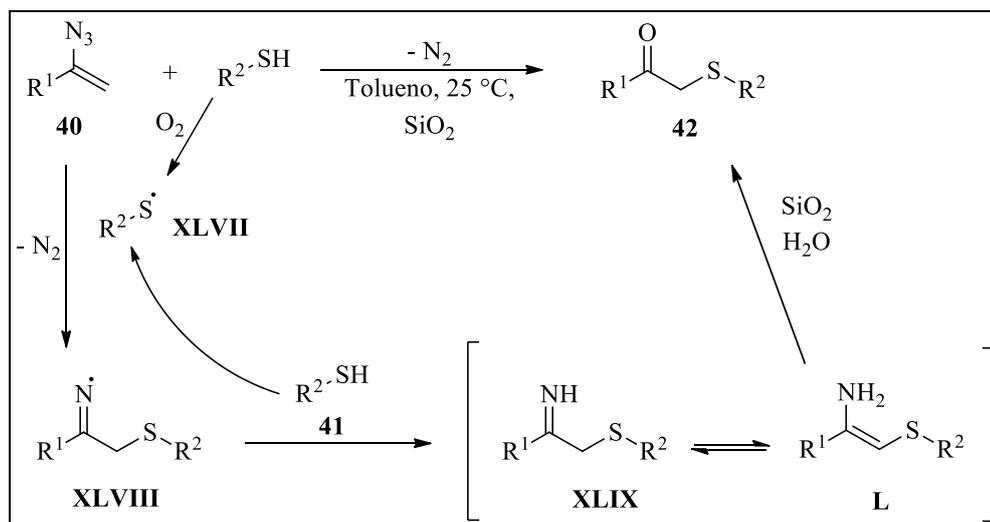
Esquema 27



Fonte: elaborado pelo autor.

Com base nos resultados, os autores propuseram um mecanismo de cadeia radicalar onde o radical aril tiila **XLVII**, gerado pela oxidação espontânea do tiol por oxigênio, adiciona-se ao carbono β -vinílico em **40**, com subsequente extrusão de nitrogênio para formar o radical β -sulfaniliminila **XLVIII**. Em seguida, ocorre a abstração do hidrogênio da próxima molécula de tiol arílico, regenerando o radical tiila **XLVII**, produzindo o intermediário imina **XLIX** e seu tautômero **L**, os quais são hidrolisados a β -cetossulfeto **42** após cromatografia em sílica gel (Esquema 28). Embora exemplos extremamente limitados tenham sido apresentados, esse estudo possivelmente foi o primeiro relato envolvendo a reação radicalar da azidas vinílicas com tióis. A metodologia desenvolvida destaca-se por proceder em atmosfera aberta e temperatura relativamente baixa, necessitando um curto período reacional para promover os produtos objetivados (WANG et. al., 2021).

Esquema 28



Fonte: WANG, 2021.

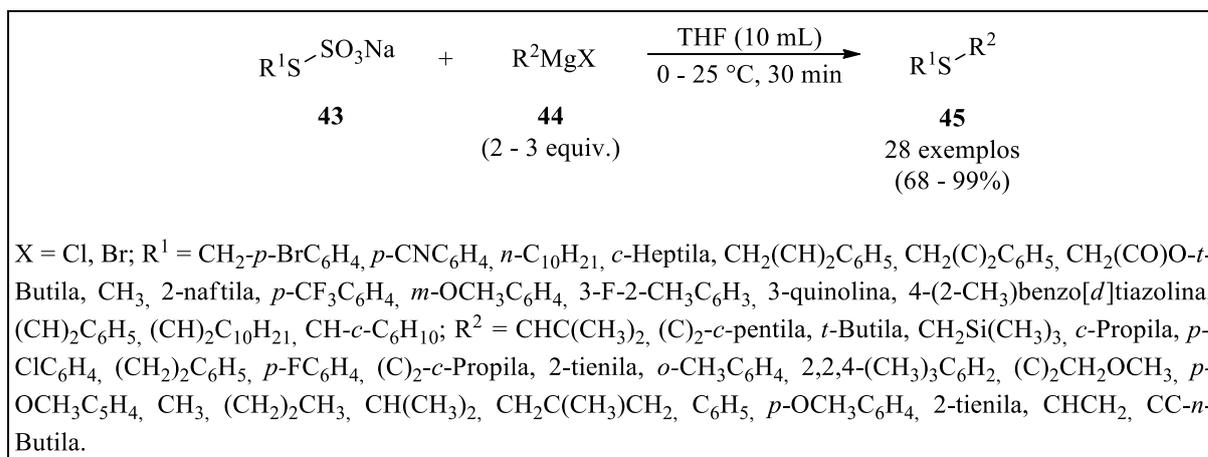
Conforme os trabalhos listados anteriormente, os quais possivelmente retratam um apanhado geral dos trabalhos que envolvem a síntese de compostos organossulfurados, a maioria dos protocolos utilizam dissulfetos de diorganofila e tióis como fonte de enxofre, que apesar da eficiência e versatilidade para a formação dos produtos, são fontes algumas vezes instáveis e fétidas. Outro fator inerente às metodologias mais usuais trata-se da necessidade de utilização de catalisadores metálicos, sendo os principais a base de cobre, prata, ferro e paládio, que podem apresentar um alto custo para aquisição e produção e, acarretar em maiores danos ao meio ambiente e a saúde humana.

2.2 Síntese de compostos organossulfurados utilizando Sais de Bunte

Diante da importância de compostos organossulfurados, torna-se conveniente avaliar os protocolos já descritos na literatura que utilizem fontes alternativas de substrato contendo enxofre, por exemplo, os tiosulfatos orgânicos conhecidos por Sais de Bunte, que são facilmente preparados e estáveis ao ambiente. Dessa maneira, este tópico visa abordar metodologias que demonstraram eficiências na síntese de compostos organossulfurados e que utilizaram de Sais de Bunte.

Nesse contexto, Reeves e seu grupo de pesquisa relaram a síntese de sulfetos **45** utilizando reagentes de Grignard **44** com Sais de Bunte **43**, THF como solvente e temperatura que variou de 0 a 25 °C, onde foram obtidos 28 exemplos com ótimos rendimentos (Esquema 29). A reação demonstrou ser tolerante a uma série de grupos funcionais em um curto tempo reacional (REEVES et. al., 2014).

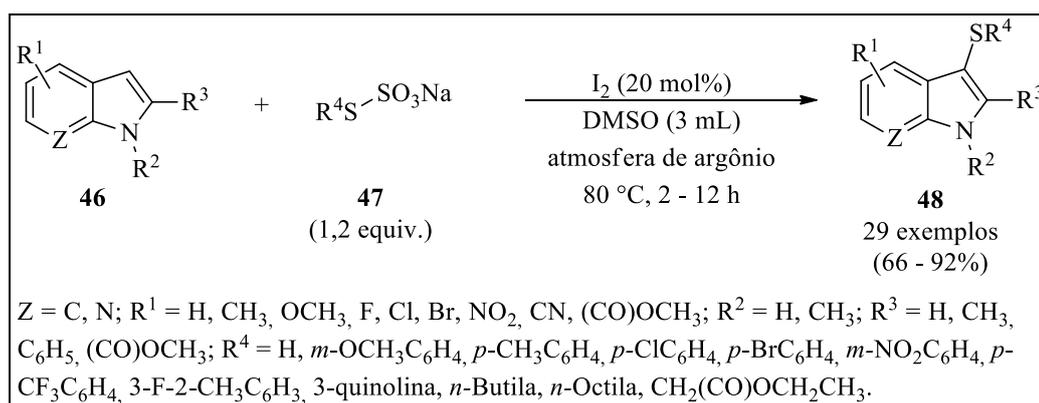
Esquema 29



Fonte: elaborado pelo autor.

No ano de 2016, Qi e colaboradores estudaram um protocolo para síntese de 3-tioindóis **48** partindo-se de indóis **46** utilizando Sais de Bunte **47** como agente sulfenilante, iodo em quantidade catalítica, DMSO e atmosfera de argônio, com temperatura de 80 °C e tempo reacional que variou de 2 a 12 horas (Esquema 30). Diante desse protocolo, foram sintetizados 29 exemplos com rendimentos superiores a 66%, onde a metodologia desenvolvida é interessante por ser livre de metais e compatível com uma ampla gama de grupos funcionais (Qi et. al., 2016).

Esquema 30

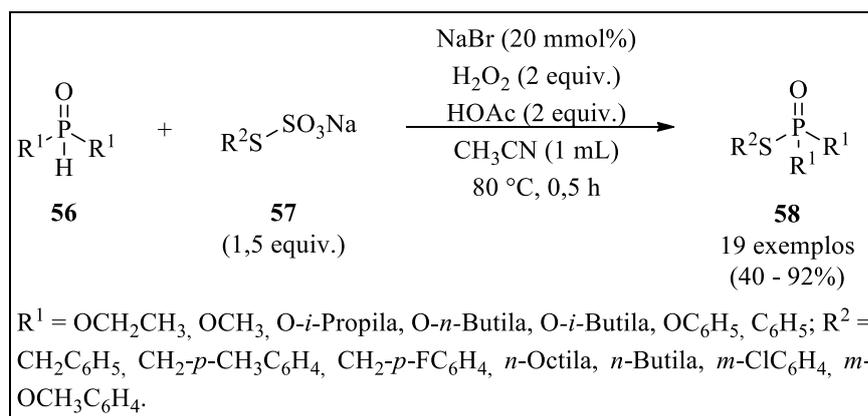


Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2017, Zhang e demais pesquisadores desenvolveram um método direto e eficiente para a acetamidossulfenilação utilizando alcenos **49**, na qual iodeto de sódio foi usado como catalisador, DMSO como oxidante, água e nitrilas **51** como solventes e Sais de Bunte **50** como reagentes de tioação, em temperatura de 100 °C ao longo de 9 horas de reação (Esquema 31). O método estudado levou a formação de 18 exemplos de sulfetos β-

No mesmo ano, Min e colaboradores relataram o preparo de tiofosfatos **58** utilizando Sais de Bunte **57**, onde a reação de acoplamento foi catalisada por brometo de sódio com ésteres de fosfito **56** na presença de peróxido de hidrogênio (30%) e ácido acético, acetonitrila como solvente, temperatura de 80 °C e tempo reacional de 30 minutos, onde 19 exemplos foram obtidos, apresentando rendimento de 40 a 92% (Esquema 33). O destaque da metodologia foi o curto tempo reacional (MIN et. al., 2018).

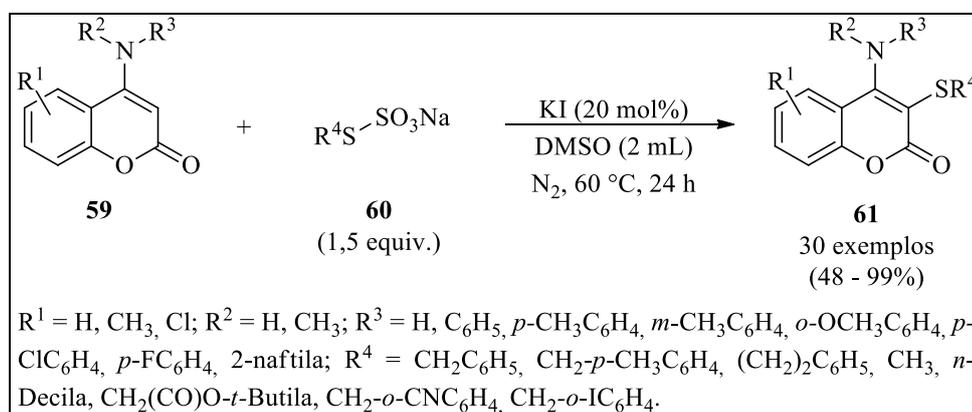
Esquema 33



Fonte: elaborado pelo autor.

Um protocolo eficiente para a sulfenilação regioseletiva catalisada por iodeto de potássio de 4-anilnocumarinas **59** com Sais de Bunte **60** foi relatado por Li em 2018, fazendo uso de DMSO, atmosfera de nitrogênio, temperatura de 60 °C e tempo reacional de 24 horas. 30 exemplos foram obtidos a partir dessa metodologia, com rendimentos superiores a 48% (Esquema 34). A reação procedeu de maneira satisfatória sob condições livres de metais de transição (LI et. al., 2018).

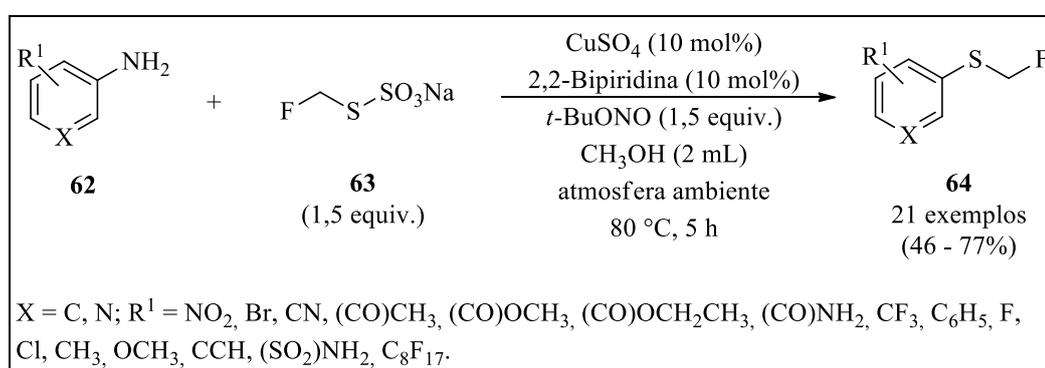
Esquema 34



Fonte: elaborado pelo autor.

Ainda no mesmo ano, Liu e colaboradores descreveram uma monofluorometiltiologia empregando Sais de Bunte **63** como fonte de enxofre que reagiram prontamente com uma variedade de arilaminas **62**, utilizando sulfato de cobre, bipyridina, nitrito de *t*-butila, metanol como solvente, atmosfera ambiente, temperatura de 80 °C e tempo reacional de 5 horas, levando a formação de 21 exemplos com rendimentos que variaram de 46 a 77% (Esquema 35). A alta tolerância de grupos funcionais demonstrou o potencial desta reação (LIU et. al., 2018).

Esquema 35



Fonte: elaborado pelo autor.

Diante dos trabalhos citados, a utilização de Sais de Bunte foi apontada como diferencial dos estudos sendo uma fonte alternativa aos convencionais tióis e dissulfetos de diorganoíla, abordando as características positivas desse substrato por serem sólidos cristalinos, estáveis ao ambiente e umidade e por não apresentarem mau cheiro, sendo associada sua utilização como metodologia ecologicamente correta quando comparado aos inúmeros protocolos já descritos para síntese de compostos organossulfurados, sendo importante o desenvolvimento de estudos utilizando estes substratos.

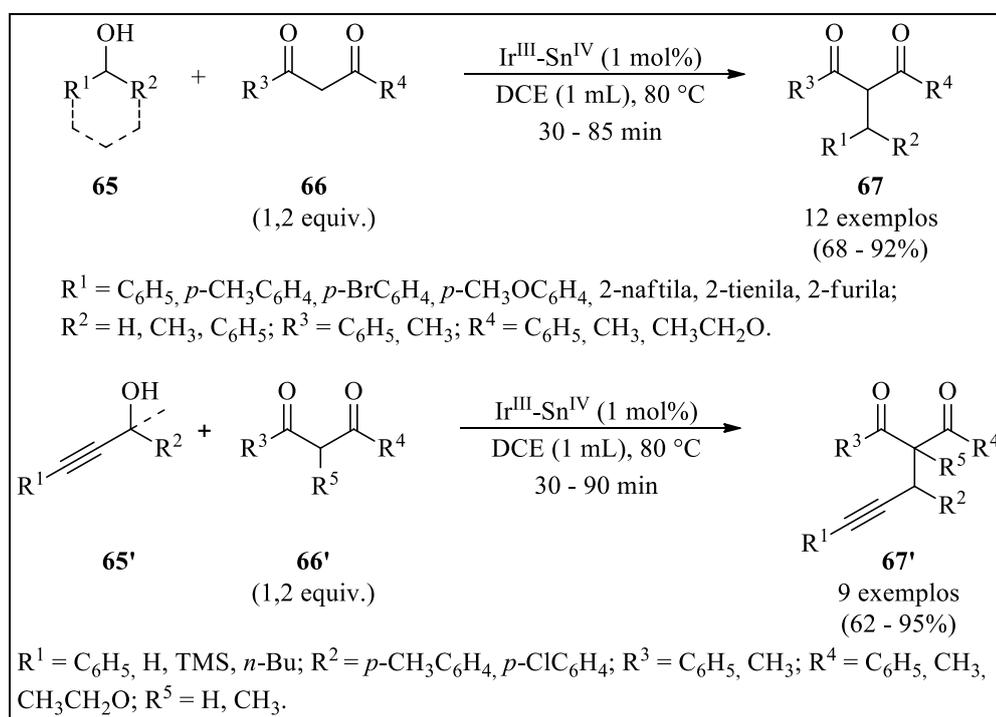
2.3 Compostos 1,3-dicarbonílicos como precursores sintéticos

Devido a importância dos compostos 1,3-dicarbonílicos, tanto de ocorrência natural quanto sintética e considerando-se as variáveis que podem influenciar um protocolo sintético, surge o interesse em verificar de que maneiras essas substâncias podem ser utilizadas em sínteses orgânicas, buscando evidenciar sob quais perspectivas compostos com essas características estruturais são eficientes para a preparação de novos produtos.

Nesse sentido, Chatterjee e Roy relataram um estudo de benzilação e propargilação de compostos 1,3-dicarbonílicos com álcoois benzílicos e propargílicos (**65** e **65'**) utilizando

como catalisador um complexo heterobimetálico $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{SnCl}_3)\text{Cl}(m\text{-Cl})]_2$. A metodologia adotada fez uso de 1,2 equivalentes do composto dicarbonílico (**66** e **66'**), 1 mol% do catalisador bimetálico, 1 mL de DCE como solvente, temperatura de 80 °C e tempo reacional que variou de 30 a 90 minutos, gerando 20 exemplos com rendimentos acima de 62% (Esquema 36). Os autores apontaram que a estratégia adotada foi eficiente e que os produtos de propargilação ou alenilação seletiva foram dependentes da estrutura do álcool propargílico utilizado (CHATTERJEE; ROY, 2011).

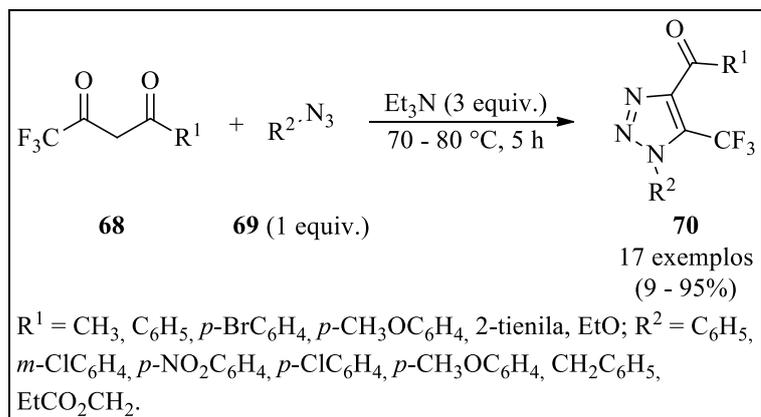
Esquema 36



Fonte: elaborado pelo autor.

No ano de 2012, Rozin e colaboradores desenvolveram uma metodologia geral e conveniente para a formação regioseletiva de 5-trifluorometil-1,2,3-triazóis **70** via ciclicação dirigida por CF_3 , a partir de compostos 1-trifluorometil-1,3-dicarbonílicos **68** com azidas alifáticas e aromáticas **69** e verificaram que os rendimentos dos triazóis **70** obtidos dependem principalmente da natureza dos substituintes nas azidas, onde substratos contendo grupos retiradores de elétrons, tais como 4-nitrofenil e 4-clorofenil forneceram produtos em altos rendimentos, já triazóis contendo grupos doadores na posição 1 foram obtidos em rendimentos menores (Esquema 37) (ROZIN et. al., 2012).

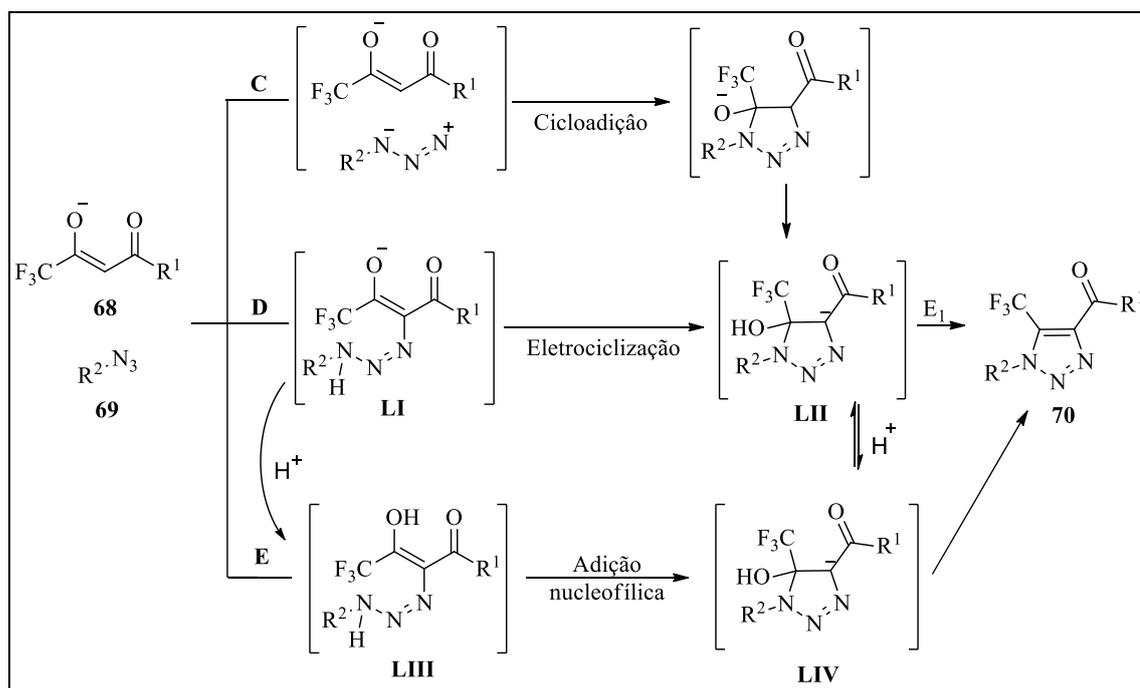
Esquema 37



Fonte: elaborado pelo autor.

Diante das estruturas dos triazóis formados e as características da reação, os autores propuseram possíveis mecanismos (Esquema 38). O primeiro deles descreve as ciclizações de azidas **69** com compostos 1,3-dicarbonílicos **68** levando a 1,2,3-triazóis, sendo uma reação de cicloadição combinada. Diante de pesquisas anteriores, os autores discutiram uma outra proposta para esta reação e inclui a formação do intermediário tipo triazeno **LIII**, seguida pela adição nucleofílica do fragmento NH ao grupo carbonila para formar a triazolina **LIV**. Conforme dados dos experimentos, o grupo trifluorometila dirige a reação do composto **68** com azidas para uma via em que o átomo de nitrogênio substituído por arila das azidas reage com o grupo trifluoroacetila ao invés do grupo acila. No âmbito das vias **D** e **E**, elas têm características comuns e incluem reações pericíclicas de heterocicloadição para a formação do anel 1,2,3-triazol. Embora a via **D** seja gradual, não é provável que o intermediário **LI** seja isolado devido à sua rápida ciclização em triazolina **LII**. O ponto comum para ambos os mecanismos é a formação preferencial de uma nova ligação C-N entre o átomo de azida N-1 e o átomo de C-2 do grupo trifluoroacetila. Como a seletividade da reação também depende da natureza do substituinte em R^1 dos compostos dicarbonílicos **68**, os autores propuseram que, dependendo dos substituintes, ambas as formas **C** e **D** são possíveis. As vias são terminadas pela eliminação de água da triazolina (**LII** e **LIV**) para formar os produtos finais **70**. Cabe destacar que as reações levaram a total regiosseletividade e a um único isômero 1,2,3-triazol com bons rendimentos, representando um método geral e altamente seletivo para a síntese de 4-acil-5-trifluorometil-1,2,3-triazóis **70** (ROZIN et. al., 2012).

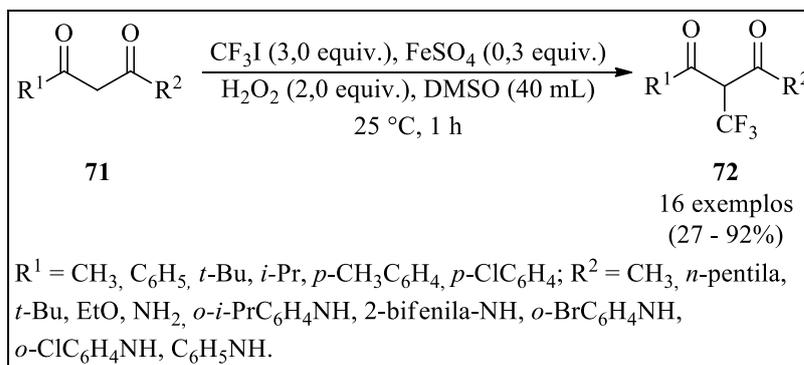
Esquema 38



Fonte: ROZIN et. al., 2012.

Também em 2012, Ohtsuka e grupo de pesquisa investigaram uma trifluorometilação direta de compostos 1,3-dicarbonílicos **71** com CF_3I (iodotrifluormetano) na presença de um reagente de Fenton em DMSO, em que 3-oxocarboxilatos e 3-oxocarboxamidas foram prontamente trifluorometilados no carbono metilênico entre as carbonilas (Esquema 39). A trifluorometilação dessas 1,3-dicetonas para obtenção de 3-oxo-2-(trifluorometil)carboxilatos e de 3-oxocarboxiamidas **72** resultaram em compostos com rendimentos bastante variados onde os autores explicaram que isso provavelmente é ocasionado pelo volume dos substituintes (OHTSUKA, et. al., 2012).

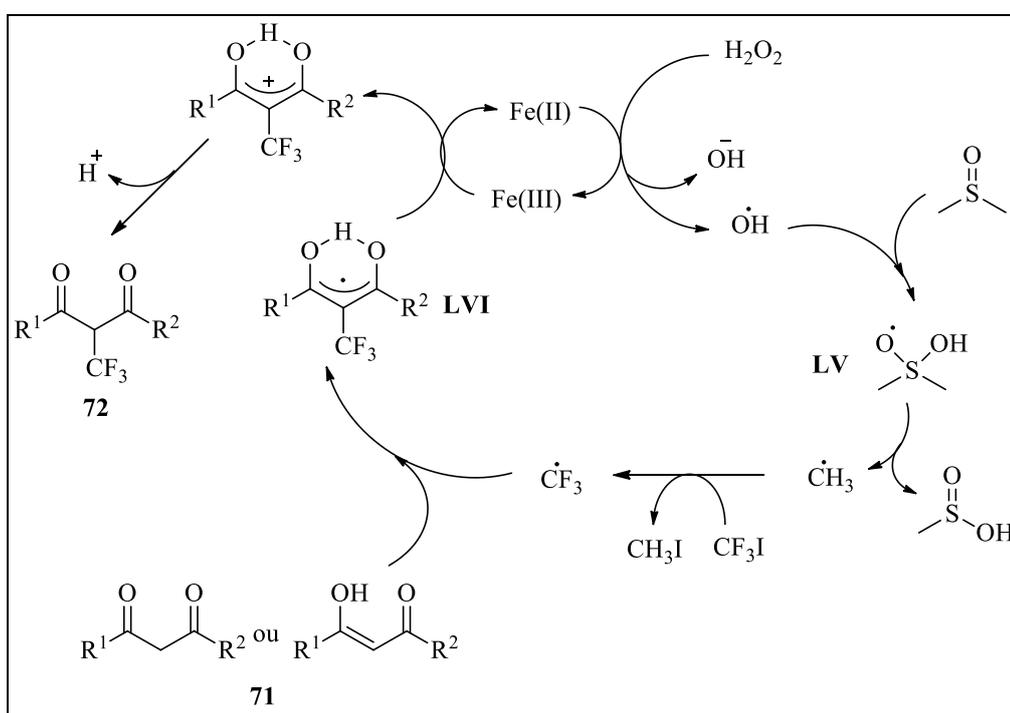
Esquema 39



Fonte: elaborado pelo autor.

Diante dos estudos, os autores presumiram um mecanismo envolvido na trifluorometilação em que inicialmente Fe(II) reduz H_2O_2 a um radical hidroxila e esse radical é rapidamente capturado pelo solvente DMSO para formar um radical aduto **LV** gerando um radical metila a partir de **LV**. A reação de CF_3I e o radical metila libera um radical trifluorometila, que é adicionado à posição 3 da pentano-2,4-diona **71** formando uma espécie radical enol **LVI**. Por fim, o Fe(III) oxida **LVI** à espécie **72** e é reduzido a Fe(II) (Esquema 40) (OHTSUKA et. al., 2012).

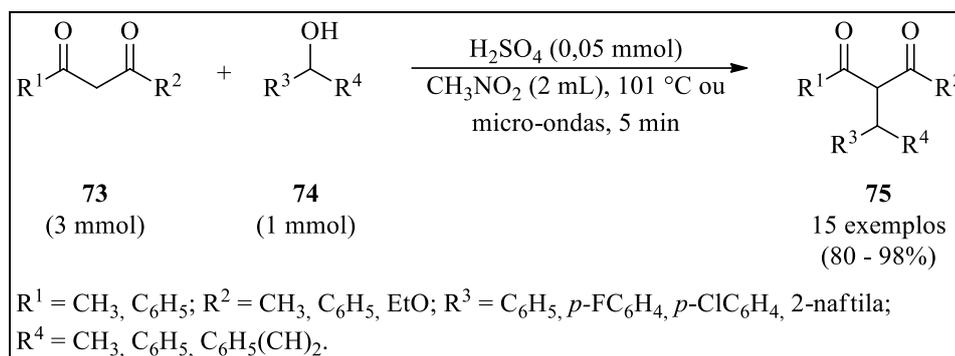
Esquema 40



Fonte: OHTSUKA et. al., 2012.

Xia e colaboradores relataram um protocolo de síntese a partir de compostos β -dicarbonílicos **73** e álcoois secundários **74** sob aquecimento convencional de $101\text{ }^\circ\text{C}$ e condições assistidas por micro-ondas, utilizando H_2SO_4 em quantidade catalítica, CH_3NO_2 como solvente e um tempo reacional de 5 minutos. Como resultado, os autores obtiveram 15 exemplos com excelentes rendimentos **75** (Esquema 41). A metodologia destacou-se pela utilização de H_2SO_4 , que é um dos ácidos de Brønsted mais baratos, sendo um catalisador altamente eficiente para a adição direta de compostos β -dicarbonílicos **73** a álcoois secundários **74** tanto sob condições convencionais de aquecimento quanto sob condições de micro-ondas (XIA et. al., 2012).

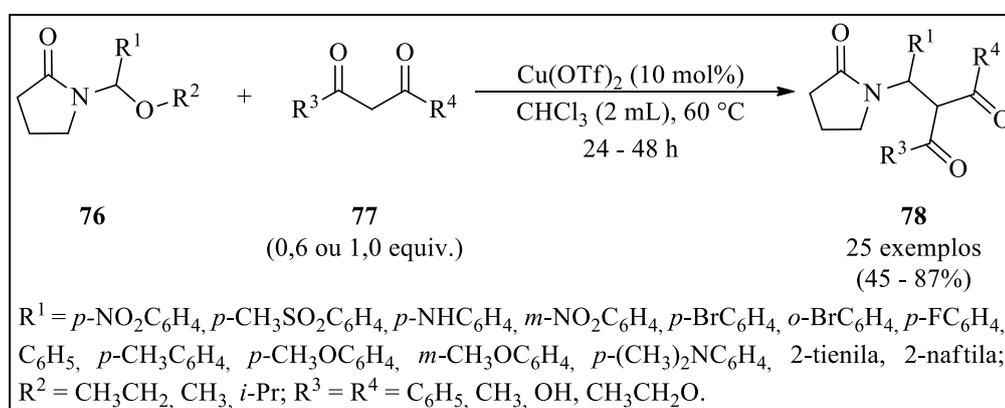
Esquema 41



Fonte: elaborado pelo autor.

Ainda no ano de 2012, Xu e pesquisadores estudaram um método de acoplamento cruzado de compostos 1,3-dicarbonílicos **77** catalisado por trifluorometanossulfonato de cobre II ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) com compostos de 2-oxo-1-pirrolidina **76** (Esquema 42). O procedimento adotado fez uso de 10 mol% do catalisador, 2 mL de CHCl_3 a 60°C , variando o tempo da reação de 24 a 48 horas. As reações de formação da ligação C-C catalisadas por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ forneceram 25 exemplos em rendimentos moderados a bons (XU et. al., 2012).

Esquema 42

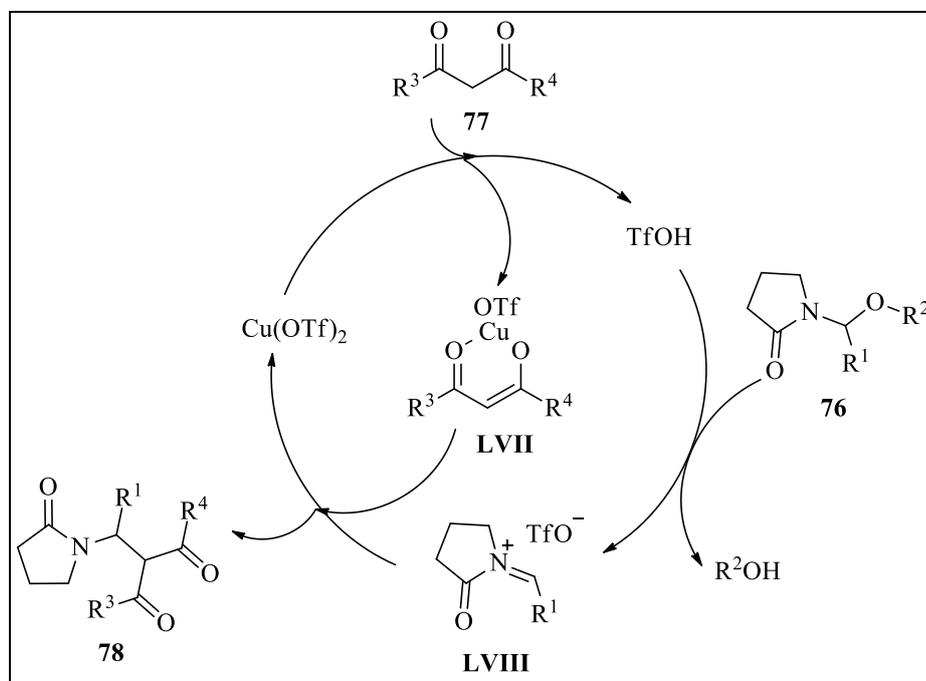


Fonte: elaborado pelo autor.

Com base nos resultados, um possível mecanismo para a reação de acoplamento cruzado catalisada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ dos compostos 1,3-dicarbonílicos **77** foi proposto (Esquema 43). Pela forte coordenação dos compostos 1,3-dicarbonílicos **77** ao $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, o intermediário **LVII** é facilmente formado por meio de uma reação de troca de ligantes. Ao mesmo tempo, ocorre a eliminação de uma molécula de ácido trifílico (TfOH). Em seguida, a ligação C-O da 1-(etoxi(4-nitrofenil)metil)pirrolidina-2-ona **76** é ativada pelo TfOH para gerar uma espécie estável de *N*-acilimínio **LVIII** acompanhada da formação de um álcool. Nesta

circunstância, **LVIII** é rapidamente atacado pelo fragmento enolato de **LVII** para produzir o produto final **78** (XU et. al., 2012).

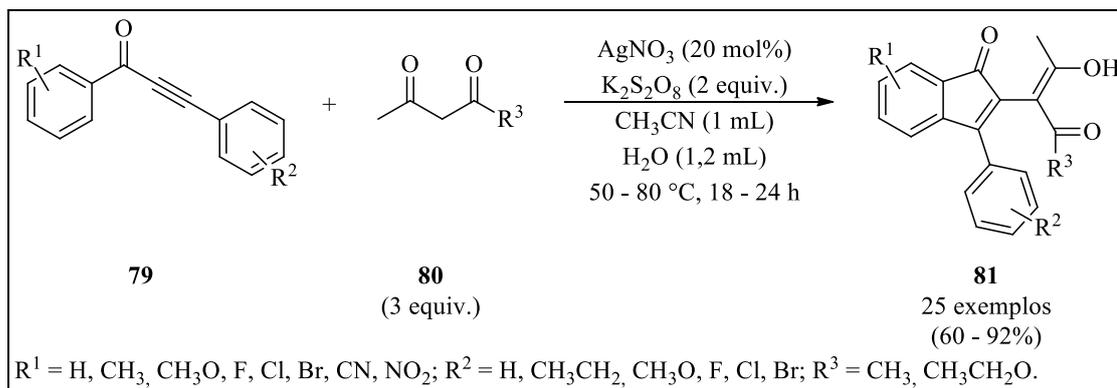
Esquema 43



Fonte: XU et. al., 2012.

Um estudo de ciclização em cascata catalisada por prata foi desenvolvido por Li e pesquisadores no ano de 2020, utilizando como substratos 1,3-diarilpropinonas **79** com compostos 1,3-dicarbonílicos **80**, nitrato de prata, persulfato de potássio como agente oxidante, CH₃CN e água em uma proporção 1:1,2 mL, temperatura reacional de 50 °C ao longo de 18 horas, sendo utilizado em caso específico, temperatura e tempo reacional superiores (Esquema 44). Os autores relataram a obtenção de 25 exemplos com rendimentos que variaram de 60 a 92% (LI et. al., 2020).

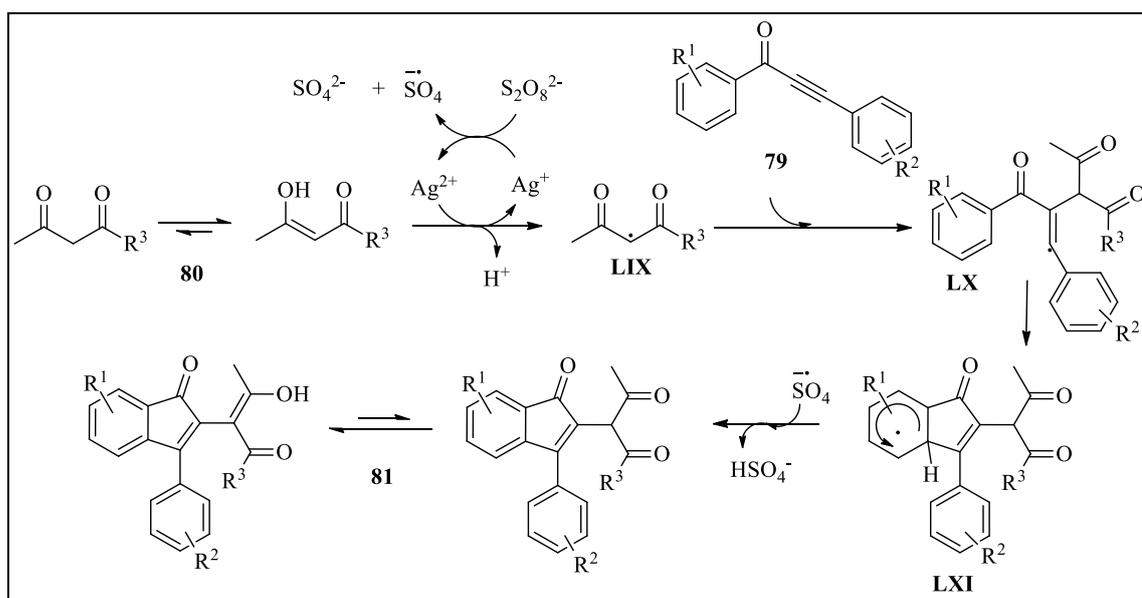
Esquema 44



Fonte: elaborado pelo autor.

A partir dos resultados experimentais, um mecanismo foi proposto (Esquema 45). Inicialmente, Ag(I) é oxidado a Ag(II) por persulfato de potássio, que então reage com acetilacetona **80** para formar o radical **LIX**, por desprotonação. O radical **LIX** resultante então se soma às 1,3-diarilpropinonas **79** para dar o radical vinílico **LX**, que sofre uma reação de ciclização intramolecular para obter o radical **LXI**. Finalmente, o radical sulfato abstrai um hidrogênio do radical **LXI**, fornecendo o produto desejado **81**. Como descrito anteriormente, esse protocolo forneceu uma variedade de indenonas dicarboniladas funcionalizadas com rendimentos moderados a excelentes, sendo caracterizada por sua significativa tolerância a grupos funcionais e condições de reação moderadas (LI et. al., 2020).

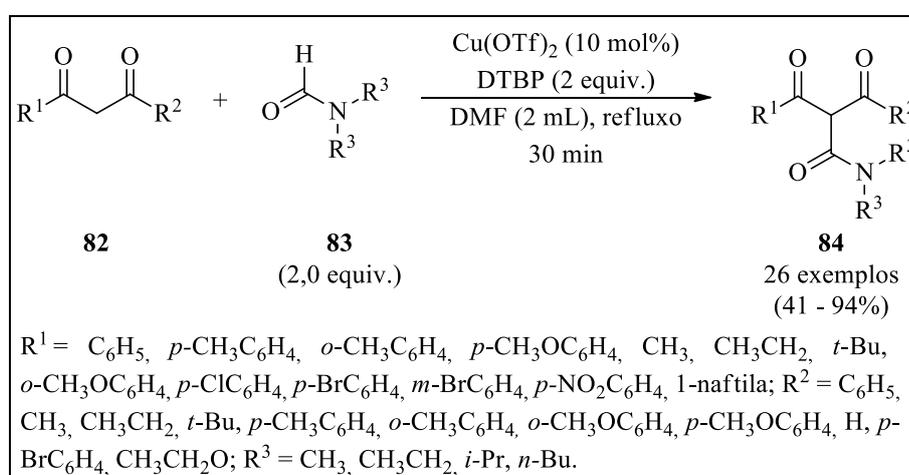
Esquema 45



Fonte: LI, 2020.

Em 2020, Yan e colaboradores descreveram a síntese de compostos 2-carbamoil-1,3-dicarbonílicos **84** utilizando um protocolo de acoplamento cruzado catalisado por cobre/radical carbamoila para a construção da ligação C(sp³)-C(O) (Esquema 46). Tal procedimento fez uso de triflato de cobre II em quantidade catalítica, peróxido di-*tert*-butila (DTBP) como agente oxidante, meio reacional de DMF em temperatura de refluxo ao longo de 30 minutos de reação, fornecendo 26 exemplos em rendimentos bons a excelentes (YAN et. al., 2020).

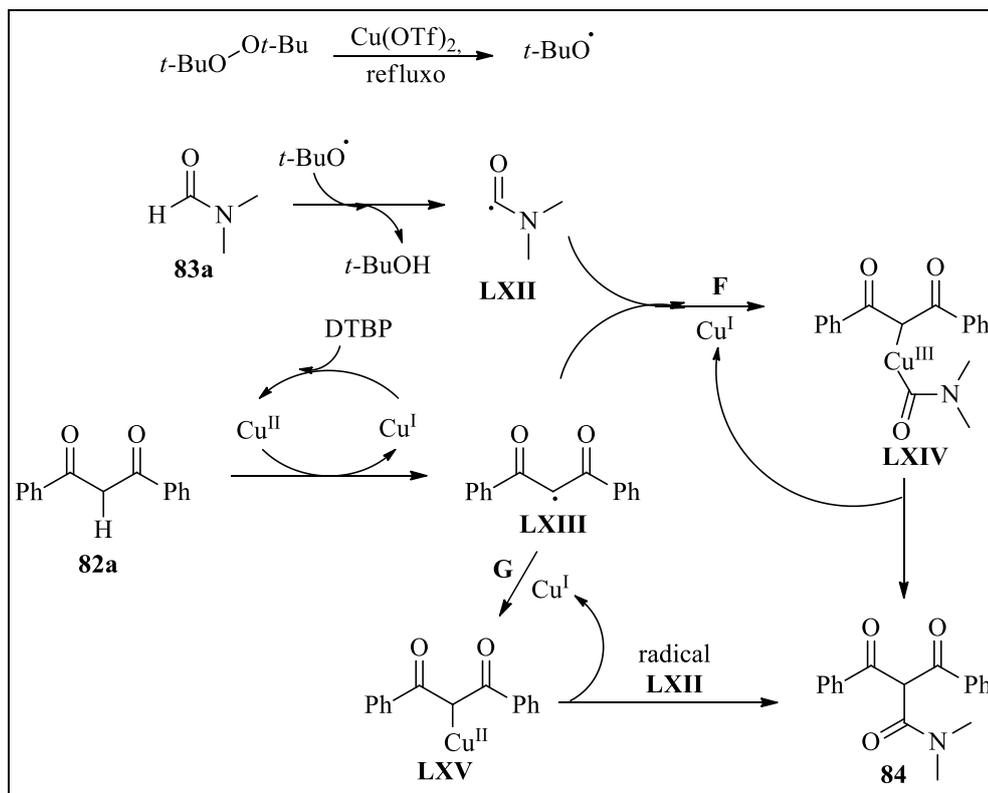
Esquema 46



Fonte: elaborado pelo autor.

Diante dos resultados, os autores relataram um mecanismo plausível para o método desenvolvido (Esquema 47). Inicialmente, os radicais *tert*-butoxila, gerados a partir de DTBP catalisada por triflato de cobre(II) sob aquecimento, poderiam abstrair hidrogênio de DMF para formar o radical *N,N*-dimetilformamida **LXII**. Enquanto isso, a 1,3-difenilpropano-1,3-diona **82a** poderia ser oxidada a radical **LXIII** na presença de DTBP e catalisador de cobre. Posteriormente, existem duas maneiras possíveis de formar o produto **84**. No caminho **F**, a espécie de Cu(I) formada pode auxiliar no acoplamento dos radicais **LXII** e **LXIII** para formar o complexo **LXIV**, seguido pela eliminação redutiva de Cu(I) do complexo **LXIV** originando o produto desejado **84**; No caminho **G**, a espécie de Cu(I) reage com o radical **LXIII** para formar o complexo **LXV**, que é atacado pelo radical **LXII** para gerar o produto **84**. Conforme os pesquisadores, o processo foi caracterizado pelo amplo escopo de substratos e uso de reagentes baratos e prontamente disponíveis (YAN et. al., 2020).

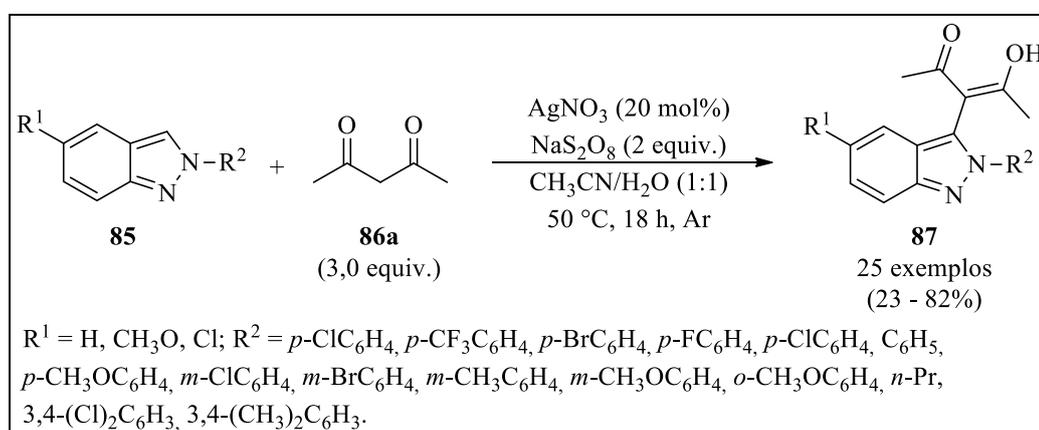
Esquema 47



Fonte: YAN, 2020.

Em 2021, um acoplamento oxidativo catalisado por prata de 2*H*-indazóis **85** com compostos 1,3-dicarbonílicos **86** para fornecer 3-dicarbonilindazóis **87** foi relatado por Li. O método fez uso de nitrato de prata, persulfato de sódio, uma mistura de CH₃CN e água na proporção 1:1 mL, temperatura de 50 °C e tempo reacional de 18 horas, em atmosfera inerte de argônio, originando 25 produtos com rendimentos variados (Esquema 48) (LI et. al., 2021).

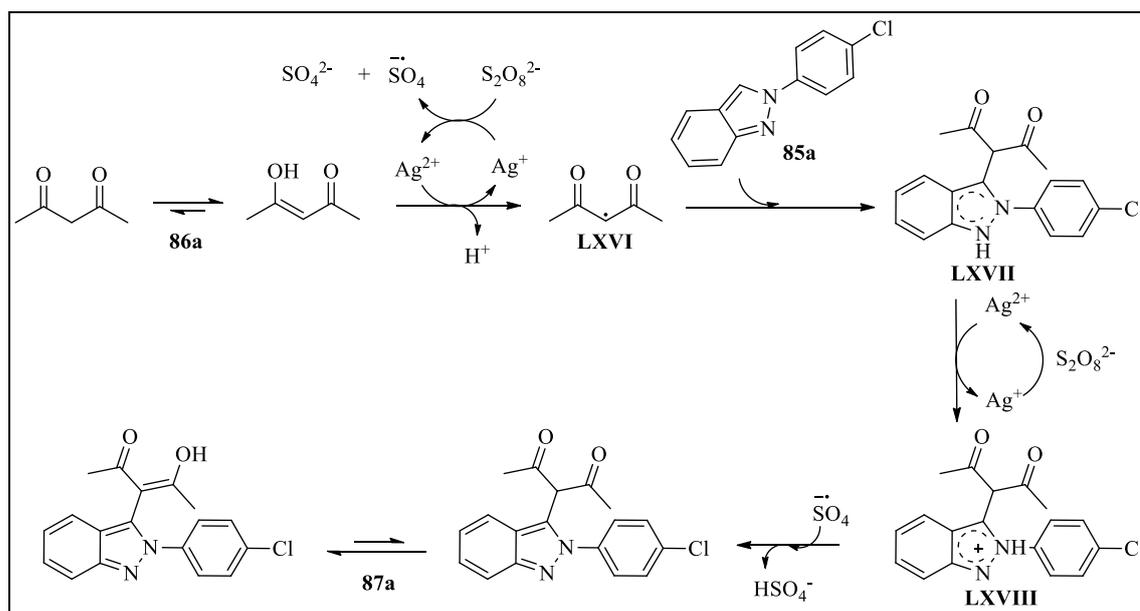
Esquema 48



Fonte: elaborado pelo autor.

Conforme o esquema 49, inicialmente o cátion Ag(I) é oxidado por persulfato de sódio gerando Ag(II) , que então reage com acetilacetona **86a** para formar o radical **LXVI**, por desprotonação. O intermediário radical **LXVI** é adicionado à posição C-3 do 2*H*-indazol **85** para formar o intermediário radical alquenila correspondente **LXVII**, após o qual o intermediário **LXVIII** é obtido por transferência de elétron. Finalmente, o produto alvo **87** é obtido por rearomatização (LI et. al., 2021).

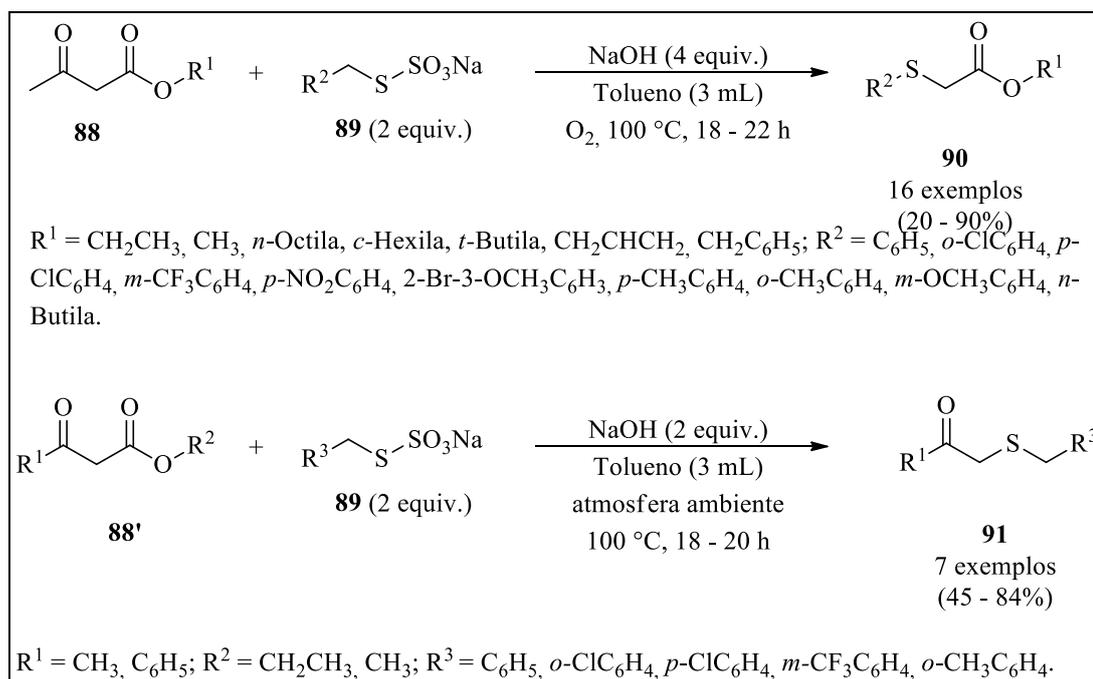
Esquema 49



Fonte: LI. 2021.

Também no ano de 2021, Kazmierczak e grupo de pesquisa relataram a síntese seletiva a partir de β -ceto ésteres (**88** e **88'**) e Sais de Bunte **89**, utilizando de hidróxido de sódio, tolueno como solvente, atmosfera de oxigênio, temperatura de 100 °C tempo reacional que variou de 18 a 22 horas levando a formação de 16 α -organiltio ésteres **90** com rendimentos que variaram de 20 a 90%. Para ampliar os estudos entre β -ceto ésteres **88'** e Sais de Bunte **89**, os autores utilizaram uma metodologia semelhante, porém em atmosfera ambiente, obtendo-se 7 exemplos de α -organiltio cetonas **91** com rendimentos acima de 45% (Esquema 50). O estudo é interessante pois permitiu a síntese de compostos organossulfurados utilizando uma fonte alternativa de enxofre e também por ser livre de metais de transição (KAZMIERCZAK et. al., 2021).

Esquema 50



Fonte: elaborado pelo autor.

Em conformidade com os protocolos evidenciados, confirma-se a versatilidade de substâncias 1,3-dicarbonílicas, sendo um importante ponto de partida para inúmeras pesquisas sintéticas, com a finalidade de originar as mais diversas classes de compostos orgânicos, onde estes, inclusive, podem ser intermediários para novos estudos e novas moléculas.

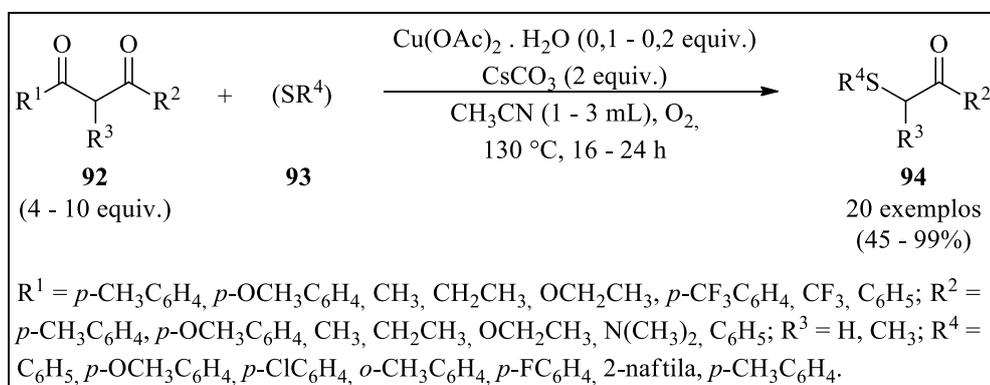
2.4 Compostos 1,3-dicarbonílicos como precursores sintéticos para formação de compostos organossulfurados

Outra vez considerando a importância já citada dos substratos dicarbonílicos, esse tópico busca identificar de maneira mais específica quais metodologias foram desenvolvidas de maneira eficiente para a formação de compostos organossulfurados utilizando tais substratos e diferentes fontes de enxofre como dissulfetos de diorganoíla e tióis.

Nesse contexto, Zou e seu grupo de pesquisa, no ano de 2013 desenvolveram um estudo para síntese de α -tioaril cetonas e α -tioaril ésteres **94** empregando substratos dicarbonílicos **92** e dissulfetos de diorganoíla **93**, acetato de cobre como catalisador, carbonato de cézio, acetonitrila como solvente em atmosfera de oxigênio, utilizando uma temperatura de 130 °C em tempo reacional que variou de 16 a 24 horas (Esquema 51). Ao longo desse estudo foram desenvolvidos 20 produtos com rendimentos intermediários a

ótimos, onde substratos dicarbonílicos contendo grupos alquílicos e arílicos foram tolerados (ZOU et. al., 2013).

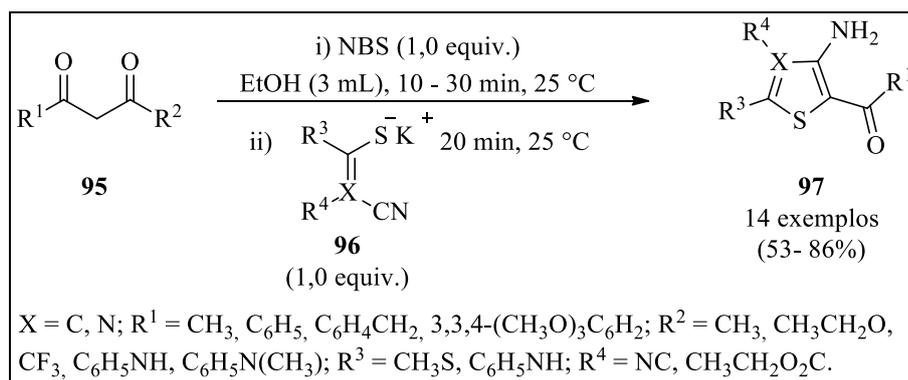
Esquema 51



Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2014, Luo e seu grupo de pesquisa relataram uma transformação envolvendo um processo sequencial de bromação, alquilação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, ciclização Thorpe-Ziegler e eliminação regioselectiva de um grupo $-\text{COR}$ (Esquema 52). A síntese sequencial de tiazóis e tiofenos multifuncionalizados **97** foi mediada por *N*-bromosuccinimida, a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos **95** e sais de mercaptonitrila **96** sob condições consideradas suaves, fornecendo 14 produtos com rendimentos moderados a bons (LUO et. al., 2014).

Esquema 52

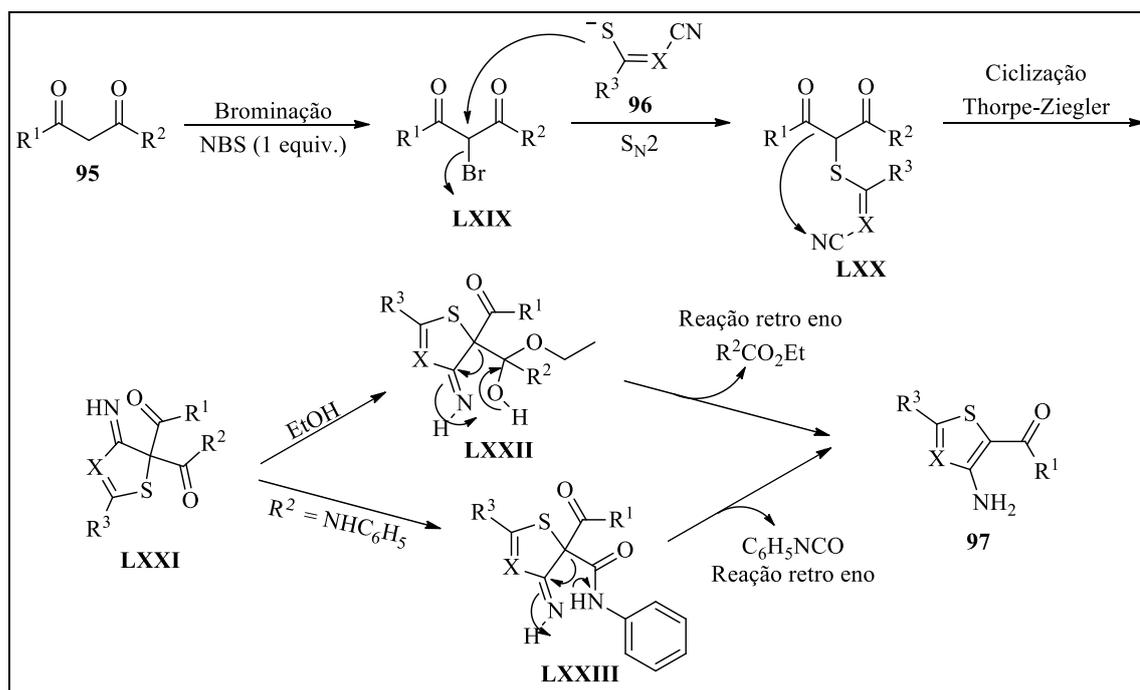


Fonte: elaborado pelo autor.

Para complementar a pesquisa desenvolvida, os autores relataram um mecanismo plausível para esta transformação (Esquema 53). Inicialmente os compostos 1,3-dicarbonílicos **95** são bromados por NBS e os compostos monobromo 1,3-dicarbonílicos **LXIX** gerados *in situ* são posteriormente atacados pelo sal de mercaptonitrila **96**, gerando os

intermediários **LXX**. Em seguida, ocorre a ciclização de Thorpe-Ziegler levando ao intermediário **LXXI**. Quando o intermediário **LXXII** é gerado por meio da adição de etanol ao grupo carbonila em **LXXI**, uma reação retro eno ocorre fornecendo o produto **97**. Considerando que R^2 representa C_6H_5NH , a reação retro eno ocorre diretamente no intermediário **LXXIII**. Como resultado, o grupo C_6H_5NHCO é removido preferencialmente, fornecendo os produtos **97** (LUO et. al., 2014).

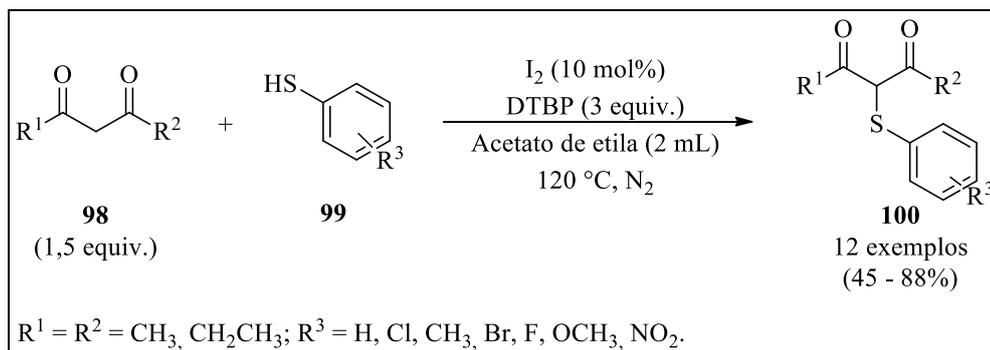
Esquema 53



Fonte: LUO et. al., 2014.

Em 2015, Cao e colaboradores estudaram um novo método de acoplamento oxidativo catalisado por iodo entre 1,3-dicetonas **98** e tiofenóis **99** para formar tioéteres β -dicarbonílicos **100**, utilizando peróxido di-*tert*-butílico, acetato de etila e uma temperatura de 120 °C em atmosfera de nitrogênio (Esquema 54). A partir desse protocolo livre de metais de transição e sem a utilização de base foram desenvolvidos 12 exemplos com rendimentos que variaram de 45 a 88% (CAO et.al., 2015).

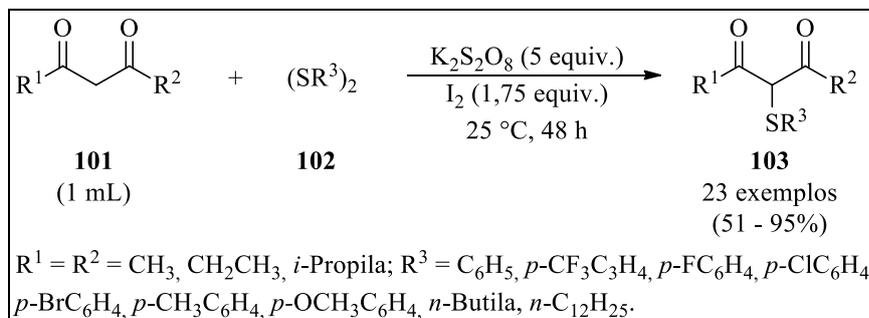
Esquema 54



Fonte: elaborado pelo autor.

No mesmo ano, foi descrita por Liu uma reação de acoplamento C-S promovida por persulfato de potássio e iodo (Esquema 55). Os compostos α -tio- β -dicetonas **103** foram obtidos por meio da utilização de substratos dicarbonílicos **101** e dissulfetos de diorganoíla **102** em temperatura ambiente ao longo de 48 horas de reação, onde os 23 produtos apresentaram rendimentos bons a excelentes. Conforme os autores, a metodologia livre de metais de transição e sem a utilização de solvente foram o destaque da pesquisa (LIU et. al., 2015).

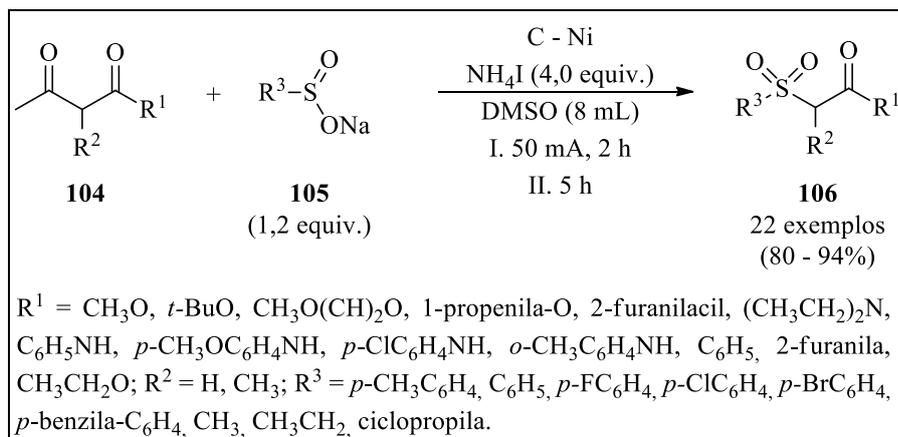
Esquema 55



Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2015, Junpan, Gao e Yuan estudaram uma síntese eletroquímica de β -ceto sulfonas **106** a partir de sulfinatos **105** e compostos 1,3-dicarbonílicos **104** (Esquema 56). Nessa pesquisa foram utilizados ânodo de grafite e cátodo de níquel, iodeto de amônio como eletrólito de suporte, DMSO como solvente e a eletrólise utilizou uma corrente de 50 mA por 2 horas, seguida de agitação contínua por 5 horas em temperatura ambiente. Os autores obtiveram 22 exemplos com rendimentos acima de 80% (JUNPAN, GAO E YUAN, 2015).

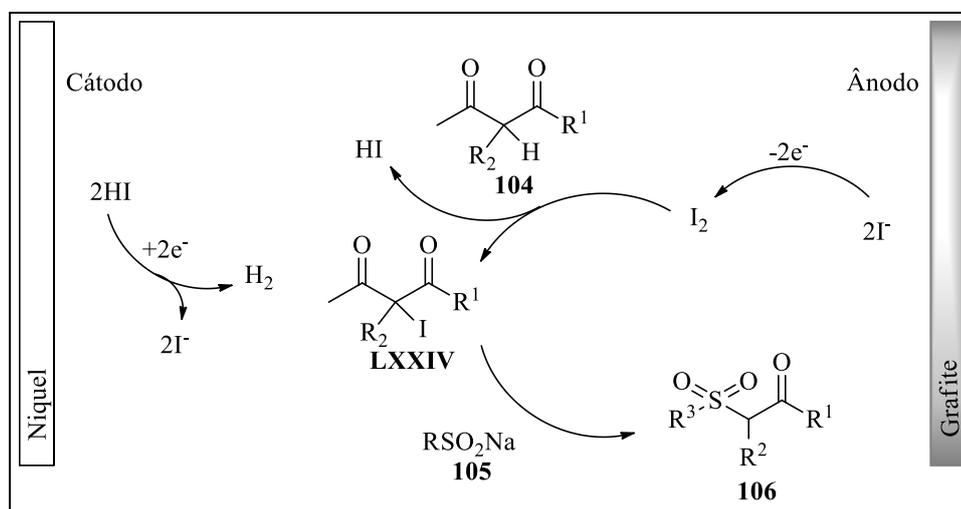
Esquema 56



Fonte: elaborado pelo autor.

Com base nos resultados obtidos, um possível mecanismo é descrito, onde os íons de iodo são eletro-oxidados a I_2 no ânodo de grafite inerte, seguido pela reação com compostos 1,3-dicarbonílicos **104** para fornecer o intermediário **LXXIV**. Então, a reação de **LXXIV** com o sulfinato **105** fornece β -ceto sulfonas **106** via mecanismo de substituição nucleofílica (Esquema 57) (JUNPAN, GAO E YUAN, 2015).

Esquema 57

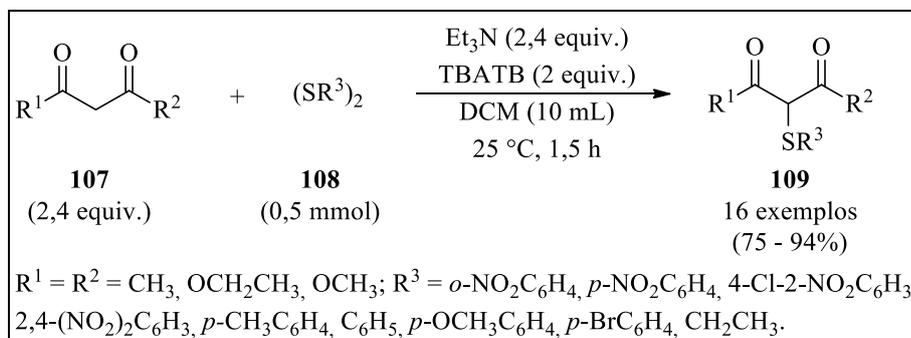


Fonte: JUNPAN, GAO E YUAN, 2015.

Ainda em 2015, Rahaman, Devi e Barman relataram um estudo de sulfenilação livre de metais entre substratos dicarbonílicos **107** e dissulfetos de diorganoíla **108** (Esquema 58). Nesse protocolo foram utilizados trietilamina, tribrometo de tetrabutilamônio como agente de bromação, diclorometano, temperatura ambiente e tempo reacional de 1,5 hora, onde foram

obtidos 16 exemplos com bons rendimentos. O diferencial do estudo foi o curto tempo reacional e o fato de não apresentar sensibilidade ao ar e umidade (RAHAMAN, DEVI e BARMAN, 2015).

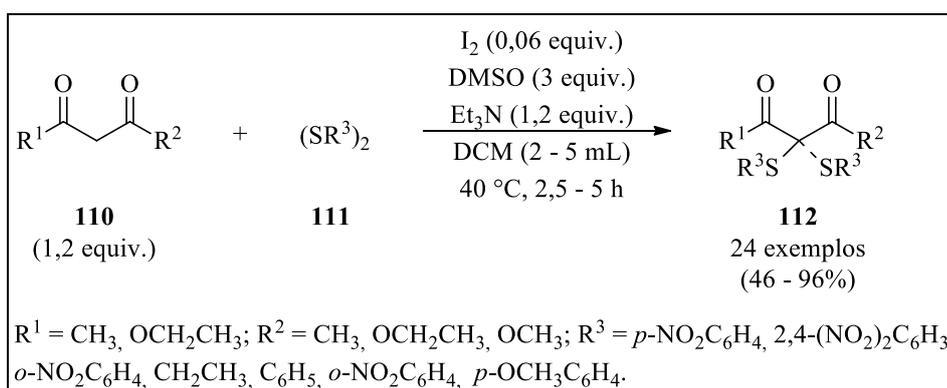
Esquema 58



Fonte: elaborado pelo autor.

Devi e colaboradores, no ano de 2016, desenvolveram um estudo de mono e bissulfenilação seletiva de substratos dicarbônicos **110** com uma variedade de dissulfetos de diorganoíla **111** à temperatura ambiente (Esquema 59). A metodologia fez uso de iodo como catalizador, DMSO como agente oxidante, trietilamina e diclorometano, em temperatura de 40 °C e tempo reacional que variou de 2,5 a 5 horas, promovendo 24 exemplos com rendimentos bons a excelentes. O diferencial da pesquisa foi seu potencial regioseletivo e curto tempo reacional (DEVI et. al., 2016).

Esquema 59

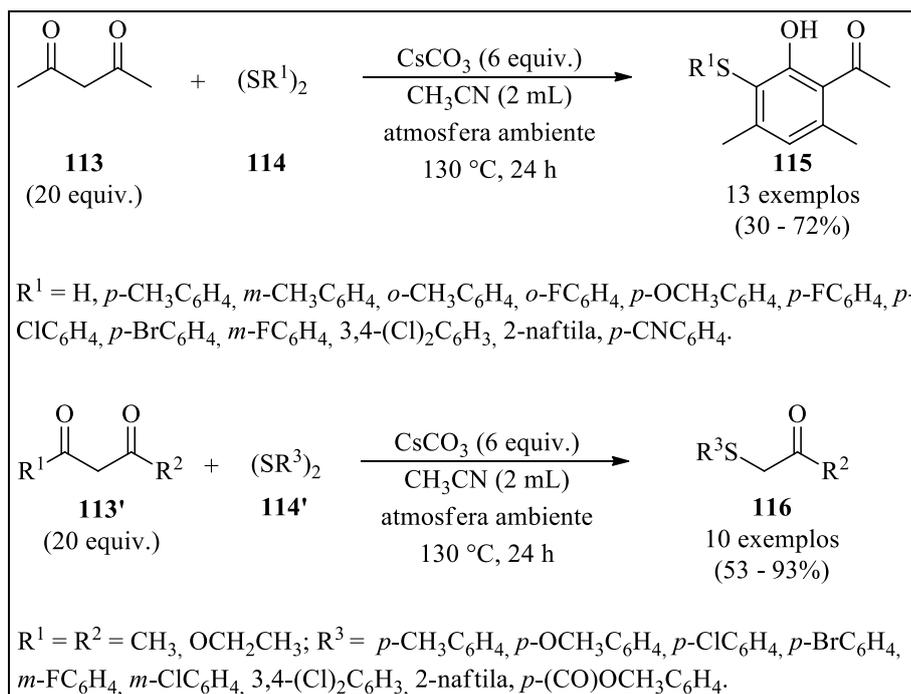


Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2017, Zou e grupo de pesquisa relataram uma síntese de sulfetos de diarila polissubstituídos **115** e compostos de α -tioarilcarbonílicos **116** (Esquema 60). Para desenvolver os produtos dessas duas classes orgânicas foram utilizados substratos

dicarbonílicos (**113** e **113'**) e dissulfetos de diorganoíla (**114** e **114'**), carbonato de potássio como base, acetonitrila, atmosfera ambiente e temperatura de 130 °C ao longo de 24 horas de reação, obtendo uma variedade de exemplos com rendimentos interessantes onde o procedimento ocorreu de maneira satisfatória sem a utilização de sais de metais de transição (ZOU et. al., 2017).

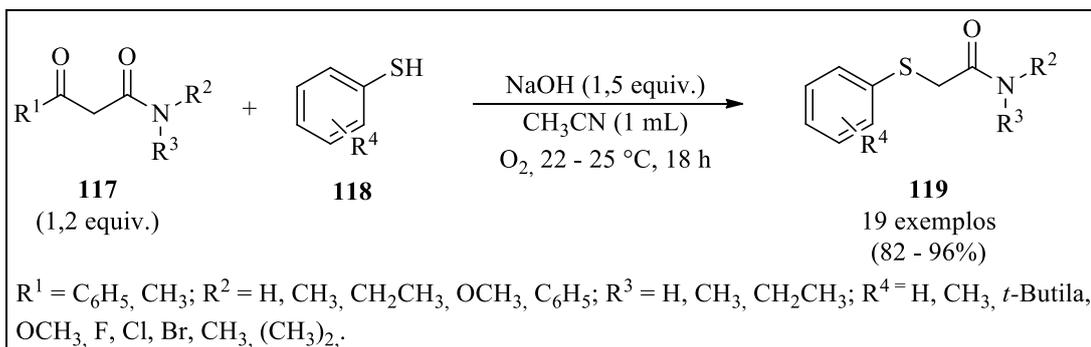
Esquema 60



Fonte: elaborado pelo autor.

Jiang e colaboradores, em 2018, desenvolveram um estudo de sulfenilação oxidativa sequencial sob atmosfera de oxigênio a partir de amidas **117** e tiofenóis **118**, fazendo uso de hidróxido de sódio como base, acetonitrila, temperatura ambiente e tempo reacional de 18 horas, obtendo-se 19 exemplos com ótimos rendimentos (Esquema 61). A reação demonstrou boa tolerância a grupos funcionais e excelente quimiosseletividade e regioseletividade, sendo o protocolo livre de metais de transição e de fácil manuseio (JIANG et. al., 2018).

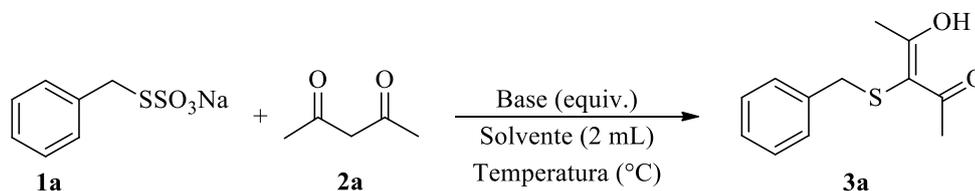
Esquema 61



Fonte: elaborado pelo autor.

Como é possível identificar ao longo deste tópico, a utilização de substratos dicarbônicos frente a tióis e dissulfetos de diorganoíla promoveu a formação de compostos organossulfurados de maneira eficiente diante de diferentes metodologias, confirmando a versatilidade desses substratos em sínteses orgânicas.

Tabela 1 – Avaliação dos parâmetros de reação para obtenção de α -organiltio-hidróxicetona **3a**.^a



#	1a (equiv.)	Base (equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)
1	2	NaOH (1,5)	Tolueno	1	53
2	2	NaOH (1,5)	Tolueno	1,5	69
3	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	72
4	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2,5	72
5	2	-	Tolueno	2	-
6	2	NaOH (1)	Tolueno	2	65
7	2	NaOH (2)	Tolueno	2	63
8	2	KOH (1,5)	Tolueno	2	43
9	2	NaHCO ₃ (1,5)	Tolueno	2	-
10	2	Li ₂ CO ₃ (1,5)	Tolueno	2	-
11	2	K ₂ CO ₃ (1,5)	Tolueno	2	7
12	1	NaOH (1,5)	Tolueno	2	45
13	1,5	NaOH (1,5)	Tolueno	2	61
14	1,75	NaOH (1,5)	Tolueno	2	69
15	2	NaOH (1,5)	Hexano	2	- ^b
16	2	NaOH (1,5)	THF	2	Traços ^b
17	2	NaOH (1,5)	Benzeno	2	- ^c
18	2	NaOH (1,5)	Etanol	2	Traços ^c
19	2	NaOH (1,5)	DMSO	2	-
20	2	NaOH (1,5)	DMF	2	-
21	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	66 ^e
22	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	20 ^c
23	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	77 ^d
24	2	NaOH (1,5)	Tolueno	2	72 ^{d, f}

(a) Condição de reação: 1,3-pentanodiona **2a** (0,25 mmol), atmosfera ambiente, 100 °C; (b) 70 °C; (c) 80 °C; (d) 110 °C; (e) Atmosfera inerte (argônio); (f) 3 ml de tolueno.

Inicialmente verificou-se a adequação do tempo reacional fazendo uso de 2 equivalentes do Sal de Bunte **1a**, 1,5 equivalentes de hidróxido de sódio, tolueno (2 mL) como solvente, atmosfera ambiente e temperatura de 100 °C (Tabela 1, reações 1-4), onde houve o total consumo do substrato dicarbonílico em ambas as reações e percebeu-se resultados semelhantes para os tempos de 2 e 2,5 horas de reação, optando-se pelo menor tempo reacional que forneceu o produto **3a** com 72% de rendimento. Períodos reacionais inferiores a 2 horas levaram a um decréscimo no rendimento da reação.

Em seguida, com o tempo reacional fixado, avaliou-se a influência de diferentes quantidades de hidróxido de sódio como base bem como, a reação sem a utilização de base, observando-se um leve decréscimo no rendimento da reação (Tabela 1, reações 5-7). A não formação do produto desejado na reação 5 indica que o sistema reacional é dependente da base para ocorrer. Ao se utilizar uma maior quantidade da base, percebeu-se que esta favoreceu a clivagem do Sal de Bunte **1a** havendo formação superior de dissulfeto de dibenzila, levando a formação do produto **3a** em menor rendimento, visto que a formação desse subproduto torna indisponível o Sal de Bunte **1a** necessário na reação. Considerando que a reação para formação de α -organiltio-hidróxicetona **3a** inicia com a remoção do hidrogênio mais ácido presente no grupo metileno entre as duas carbonilas, verificou-se a influência do uso de bases distintas (Tabela 1, reações 8-11). Assim, realizou-se experimentos utilizando 1,5 equivalentes de hidróxido de potássio, bicarbonato de sódio, carbonato de lítio e carbonato de potássio. Diferentemente do esperado, o experimento utilizando uma base forte resultou em um decréscimo acentuado no rendimento, possivelmente por haver restado dissulfeto de dibenzila (Tabela 1, reação 8), já o emprego de bases inorgânicas mais fracas mostrou-se ineficiente (Tabela 1, reações 9-11), onde se obteve o produto desejado somente com carbonato de potássio, em um rendimento de 7% (Tabela 1, reação 11). Acredita-se que pela força da base estar diretamente atrelada à remoção do hidrogênio metilênico entre as duas carbonilas, a utilização de bases mais fracas possa prejudicar a etapa inicial de desprotonação, porém, apesar de não se observar a formação do produto em alguns casos, através de análises de CG-EM percebeu-se que todo o material de partida foi consumido e houve a formação de produtos secundários que não puderam ser identificados (Tabela 1, reações 9 - 11).

Subsequentemente, verificou-se que o uso de quantidades inferiores a 2 equivalentes do Sal de Bunte **1a** acarretaram em uma diminuição da eficiência do processo (Tabela 1,

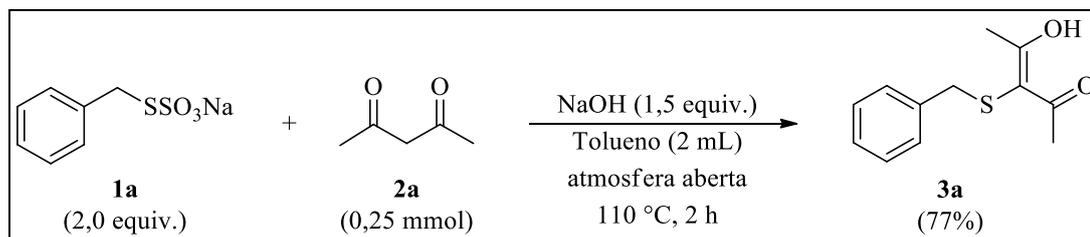
reações 12-14). A reação também se provou extremamente sensível à natureza do solvente (Tabela 1, reações 15-20). Solventes como hexano, benzeno, DMSO e DMF mostraram total incompatibilidade com o sistema reacional, impossibilitando a obtenção do produto desejado. Com o emprego de THF e etanol apenas traços do produto foram observados observando-se formação de grande quantidade de dissulfeto de dibenzila, em ambos os casos. Cabe destacar que para realização desses experimentos utilizou-se a temperatura de acordo com os pontos de ebulição característicos de cada solvente. Acredita-se que o baixo desempenho da reação frente a utilização de solventes apolares possa estar relacionado a temperatura inferior a 100 °C, evidenciando a necessidade de temperaturas mais elevadas para promoção da reação, já se tratando de solventes polares, acredita-se que estes poderiam solvatar o carbânion formado pela desprotonação do carbono metilênico, aumentando a sua estabilidade e consequentemente diminuindo sua reatividade.

Avaliou-se, também, a influência de uma atmosfera de reação inerte, realizando-se um experimento em um sistema livre de umidade e oxigênio, em atmosfera de argônio (Tabela 1, reação 21), mantendo-se os parâmetros que até o momento haviam demonstrado melhores resultados. Neste caso, observou-se um leve decréscimo do rendimento do processo, obtendo-se o produto **3a** com 66% de rendimento, não sendo atribuída uma explicação plausível para esse resultado.

Buscando aumentar o rendimento e melhorar o protocolo sintético, estudou-se a influência da temperatura (Tabela 1, reações 22-23). Com a utilização de 80 °C, observou-se uma redução brusca no rendimento (20%) mesmo com o total consumo do substrato dicarbonílico, havendo formação de fragmentos não identificados e, ao elevar a temperatura reacional para 110 °C (temperatura de refluxo do tolueno), obteve-se o produto com 77% de rendimento. Por fim, verificou-se que a utilização de uma mistura de reação mais diluída (3 mL de solvente) não influenciou positivamente o processo (Tabela 1, reação 24).

Ao analisar os resultados dos experimentos descritos na tabela 1, constatou-se que a melhor condição para a obtenção da (*E*)-3-(benziltio)-4-hidróxipent-3-en-2-ona **3a** consiste na utilização do Sal de Bunte **1a** (2 equiv.) como fonte de enxofre, hidróxido de sódio (1,5 equiv.) como base, tolueno (2 mL) como solvente, atmosfera ambiente, 110 °C e tempo reacional de 2 horas. Através dessa condição o produto desejado **3a** foi isolado em 77% de rendimento (Esquema 63).

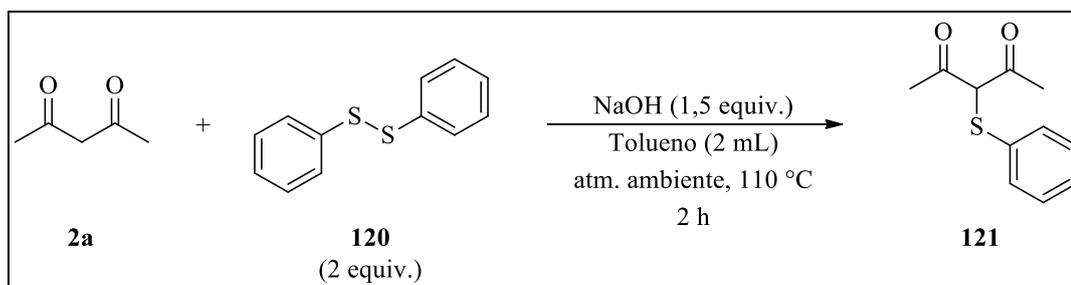
Esquema 63



Fonte: elaborado pelo autor.

Para avaliar se a formação de dissulfeto de dibenzila de fato desfavorecia a formação do produto **3a**, realizou-se um teste utilizando o substrato 1,3-pentanodiona **2a** e dissulfeto de dibenzila **120** disponível no laboratório, de acordo com a condição otimizada (Esquema 64). Diante desse experimento verificou-se que a reação com dissulfeto de dibenzila levou a formação do produto de maneira irrisória, considerando análises de CG-EM, onde houve a obtenção de somente traços do produto **3a**, assim, confirmou-se que a formação de dissulfeto de dibenzila afetou negativamente a eficiência da reação ao ponto de que diminui a disponibilidade do Sal de Bunte eletrofílico, não sendo possível o prosseguimento da reação.

Esquema 64

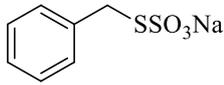
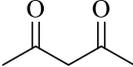
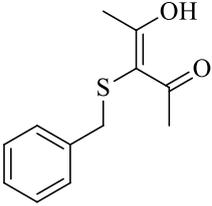
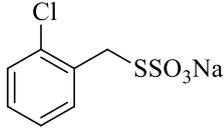
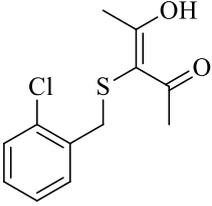
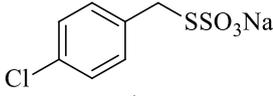
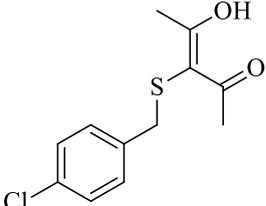
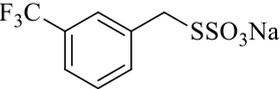
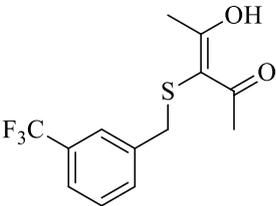
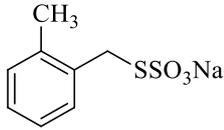
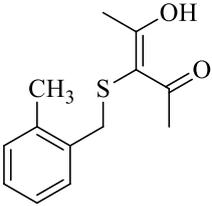
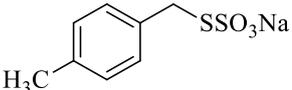
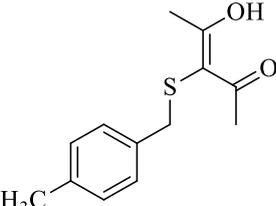


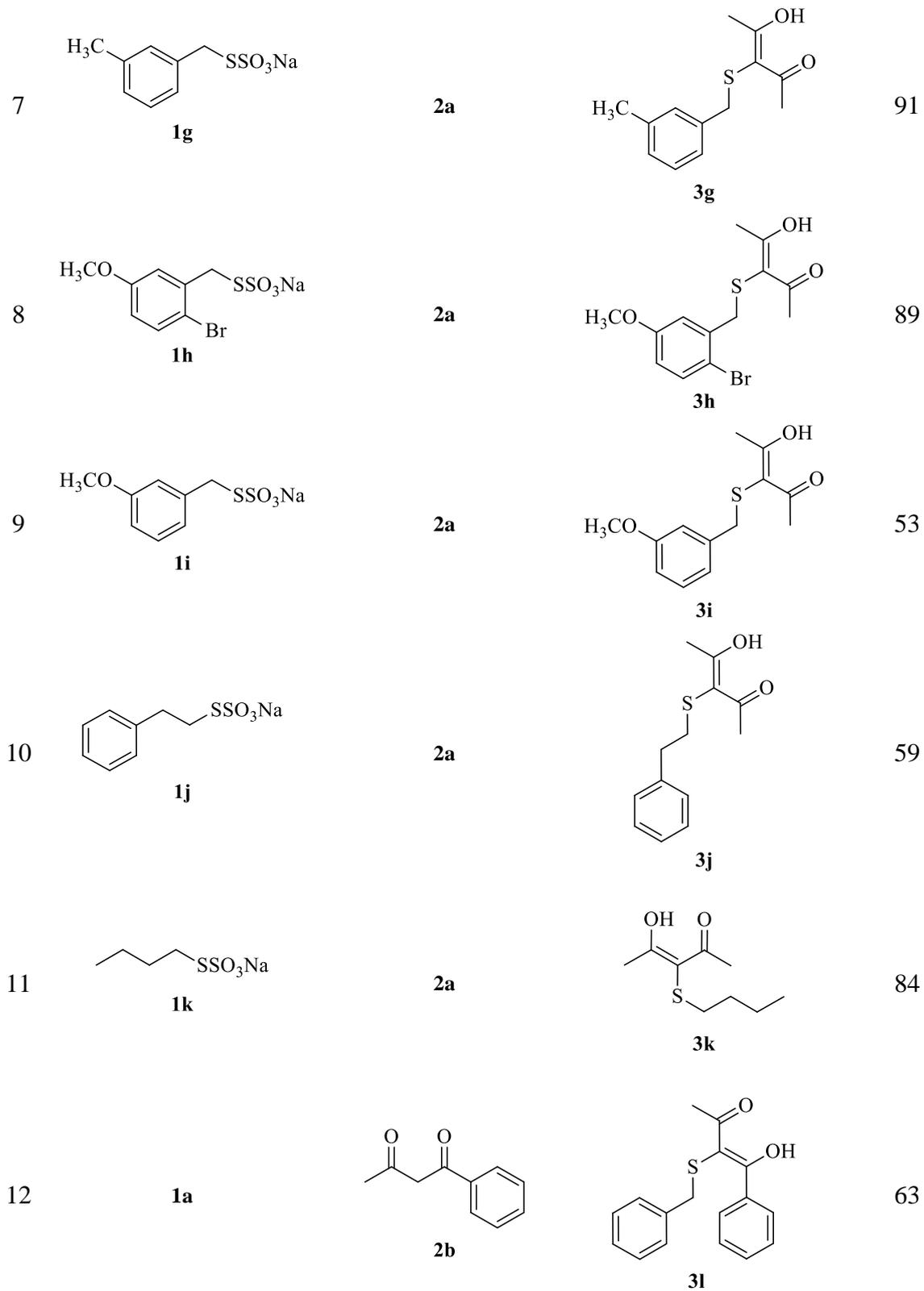
Fonte: elaborado pelo autor.

3.2 Estudo do escopo e limitações da metodologia de tioração

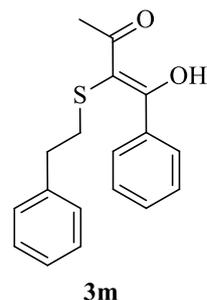
Uma vez determinada a condição ideal de reação para obtenção do derivado **3a**, a generalidade e a abrangência da metodologia foram testadas frente a utilização de diferentes Sais de Bunte bem como compostos 1,3-dicarbonílicos, com o intuito de sintetizar uma série de α -organiltio-hidróxicetonas **3**. Os resultados destes experimentos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Síntese das α -organiltio-hidróxicetonas **3a-m**.^a

#	Sal de Bunte 1	Composto 1,3-dicarbonílico 2	Produto 3	Rend. (%)
1	 1a	 2a	 3a	77
2	 1b	2a	 3b	47
3	 1c	2a	 3c	37
4	 1d	2a	 3d	86
5	 1e	2a	 3e	11
6	 1f	2a	 3f	65



13

1j**2b**

61

3m

(a) A reação foi realizada na presença de **1** (2,0 equiv.), **2** (0,25 mmol), NaOH (1,5 equiv.) em tolueno (2 mL) como solvente, a temperatura de 110 °C, sob ar atmosférico ao longo de 2 horas.

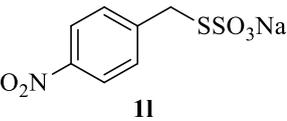
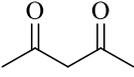
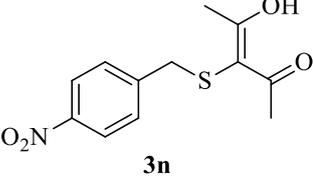
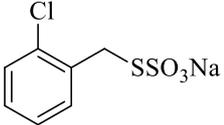
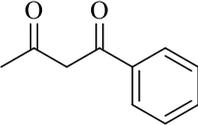
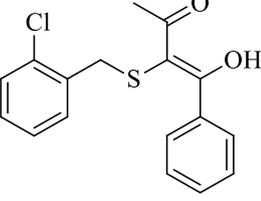
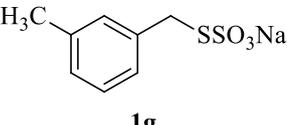
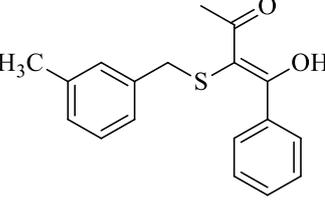
Em geral, a reação de tioalquilação mostrou-se tolerante a diversos substituintes, possibilitando a utilização de diferentes Sais de Bunte, contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons nos anéis aromáticos e, levando a formação dos produtos com rendimentos que variaram de moderados a ótimos (Tabela 2, reações 1 - 10). Os resultados sugerem que as reações podem ser levemente influenciadas pelos efeitos eletrônicos dos substituintes bem como pelo impedimento estérico. Avaliando-se as reações 2 – 4, o substituinte desativante mais forte (*m*-CF₃) levou a formação do produto com rendimento bastante superior. Nas reações 5 – 7, pode-se perceber que utilizando um substituinte fracamente ativante (*m*-CH₃) levou a formação do produto com rendimento superior quando comparado com o mesmo substituinte nas posições *orto* e *para*, com destaque para o substituinte *o*-CH₃, que levou a formação do produto com baixo rendimento, provavelmente em virtude do impedimento estérico. Nas reações 8 *versus* 9, a presença do grupo desativante (Br) influenciou positivamente, levando a um produto com rendimento superior. A utilização do Sal de Bunte onde o anel aromático encontra-se mais distante do enxofre eletrofílico levou a uma diminuição considerável no rendimento (Tabela 2 – reação 1 *versus* 10). Conforme a reação 11, utilizando-se um grupo alquílico percebeu-se um aumento no rendimento, sugerindo que possa existir um leve impedimento estérico nas reações onde o Sal de Bunte contém o anel aromático.

A utilização de um composto 1,3-dicarbonílico assimétrico contendo uma metila e uma fenila ligadas aos carbonos carbonílicos levou a formação de um produto com rendimento ligeiramente inferior comparado com o composto 1,3-dicarbonílico simétrico (Tabela 2 – reações 1 *versus* 12). Ao utilizar esse mesmo composto dicarbonílico com o Sal de Bunte **1j** onde o anel aromático encontra-se mais distante do enxofre eletrofílico, não houve uma diferenciação considerável no rendimento (Tabela 2 – reação 12 *versus* 13). Diante dos produtos **3l-m**, as análises de cromatografia gasosa com espectrometria de massas não são suficientes para afirmar se há formação de isômeros e em qual dos carbonos *sp*²

estaria o grupamento enol, porém, teoricamente, os produtos apresentariam maior estabilidade com o grupo enol no carbono sp^2 mais próximo do anel benzênico.

Buscando aumentar o escopo da metodologia, empregou-se outros Sais de Bunte disponíveis no laboratório, conforme descrito na Tabela 3. As reações foram analisadas por CG-EM, onde observou-se que houve a formação dos produtos **3n-p**, mas não foi possível mensurar os rendimentos obtidos, pois devido à similaridade nas polaridades dos produtos formados e dissulfetos de dibenzila correspondentes, não foi possível a separação dos produtos em coluna cromatográfica. Cabe destacar que nas reações **2** e **3** o substrato **2b** não foi totalmente consumido e existe a possibilidade de formação desses produtos com o grupamento enol em qualquer dos carbonos sp^2 , não sendo confirmado por meio de análises quais teriam sido sintetizados.

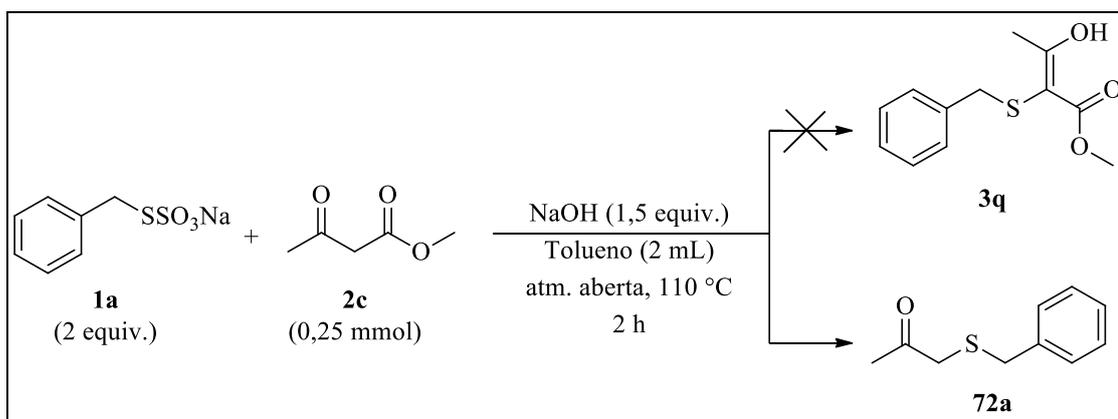
Tabela 3 - Síntese das α -organiltio-hidróxicetonas **3n-p**.^a

#	Sal de Bunte	Composto dicarbonílico	Produto 3
1	 1l	 2a	 3n
2	 1b	 2b	 3o
3	 1g	2b	 3p

(a) A reação foi realizada na presença de **1** (2,0 equiv.), **2** (0,25 mmol), NaOH (1,5 equiv.) em tolueno (2 mL) como solvente, a temperatura de 110 °C, sob ar atmosférico ao longo de 2 horas.

Quando o Sal de Bunte **1a** foi submetido ao substrato carbonílico contendo o grupo funcional éster **2c**, não houve a formação do produto **3q** desejado (Esquema 65). Porém, análises de CG-EM indicaram a formação do produto **72a**, a partir da clivagem do substrato **2c**, processo esse que já havia sido relatado na literatura por Kazmierczak e colaboradores (2021).

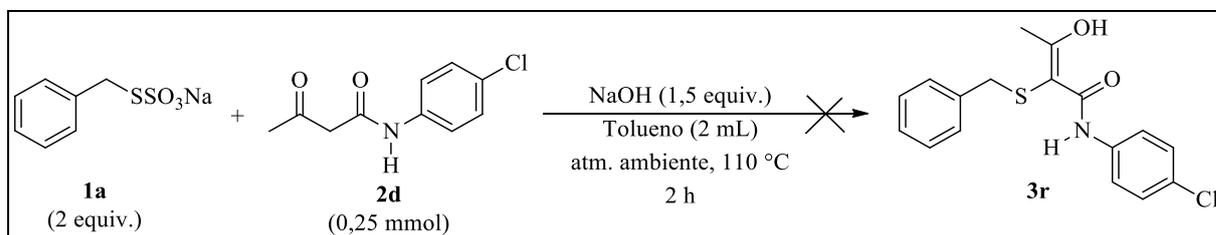
Esquema 65



Fonte: elaborado pelo autor.

No intuito de se obter o produto **3r** a partir do Sal de Bunte **1a**, utilizou-se como substrato a β -cetoamida **2d**, sob a condição otimizada. Percebeu-se pelas análises no CG-EM que a reação não teve êxito, não sendo possível identificar os fragmentos resultantes, apesar do total consumo dos materiais de partida (Esquema 66).

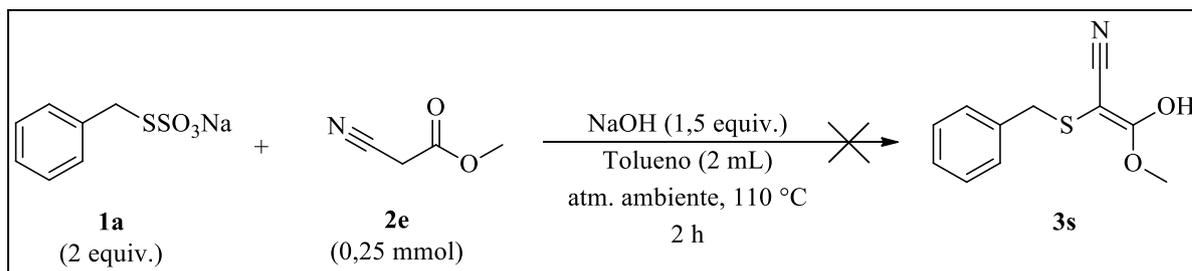
Esquema 66



Fonte: elaborado pelo autor.

Ao submeter o Sal de Bunte **1a** a reação com o substrato **2e** contendo um éster e um grupamento nitrila, novamente não se obteve o produto desejado **3s**, não sendo possível identificar os produtos formados pela análise no CG-EM (Esquema 67). Acredita-se que devido ao meio básico (HO^-) poderia estar ocorrendo um processo de hidrólise do grupo nitrila.

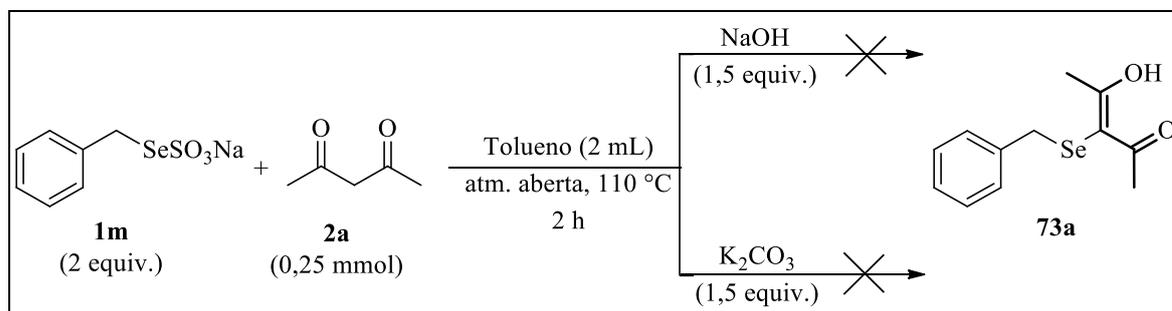
Esquema 67



Fonte: elaborado pelo autor.

Devido a sua importância, os compostos derivados de organocalcogêneos são de grande interesse na química sintética, pois a esses compostos são atribuídas propriedades biológicas e farmacológicas como, por exemplo, atividade antioxidante (ROSSATO et al., 2002; MEOTTI et al., 2004; AZAD; TOMAR, 2014) e efeito antinociceptivo (LEDEBUHR et al., 2022). Em vista desta perspectiva e buscando ampliar a abrangência do protocolo desenvolvido, submeteu-se o composto dicarbonílico **2a** a uma reação com o Sal de Seleno Bunte **1m** preparado previamente, que apresentou ótima estabilidade sendo armazenado sob proteção da luz e em baixas temperaturas. Sob as condições otimizadas, a reação não teve êxito, muito provavelmente pela utilização de uma base forte, a qual teria feito a clivagem do substrato **1m** formando apenas disseleneto de dibenzila (Esquema 68), que foi detectado no CG-EM. Para tentar contornar tal situação, utilizou-se uma base fraca, carbonato de potássio, que já havia demonstrado levar ao produto conforme testes da otimização, contudo, novamente não se obteve o produto, havendo a formação apenas do disseleneto de dibenzila.

Esquema 68

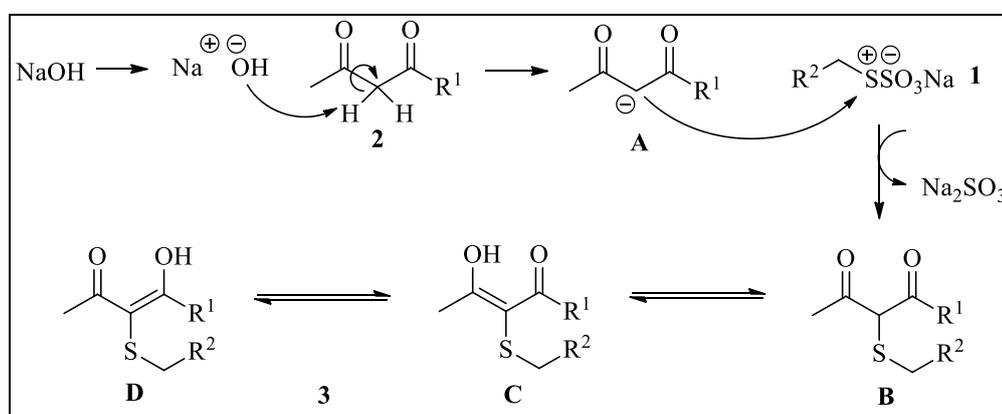


Fonte: elaborado pelo autor.

3.3 Proposta mecanística para a reação de tioação

Embora não seja possível provar o mecanismo exato para a reação de tioação, com base na literatura (KAZMIERCZAK et. al., 2021) e considerando os resultados das pesquisas, um caminho plausível para a reação pode ser sugerido (Esquema 69). A hipótese mecanística pode envolver inicialmente a remoção do hidrogênio ácido ligado ao grupo metilênico situado entre as duas carbonilas, pela hidroxila, gerando o intermediário carbânion **A** estabilizado por ressonância. Em uma segunda etapa, o carbânion atacaria o enxofre eletrofílico do Sal de Bunte **1** produzindo os tautômeros ceto-enol **B**, **C** e **D**.

Esquema 69 – Proposta mecanística.

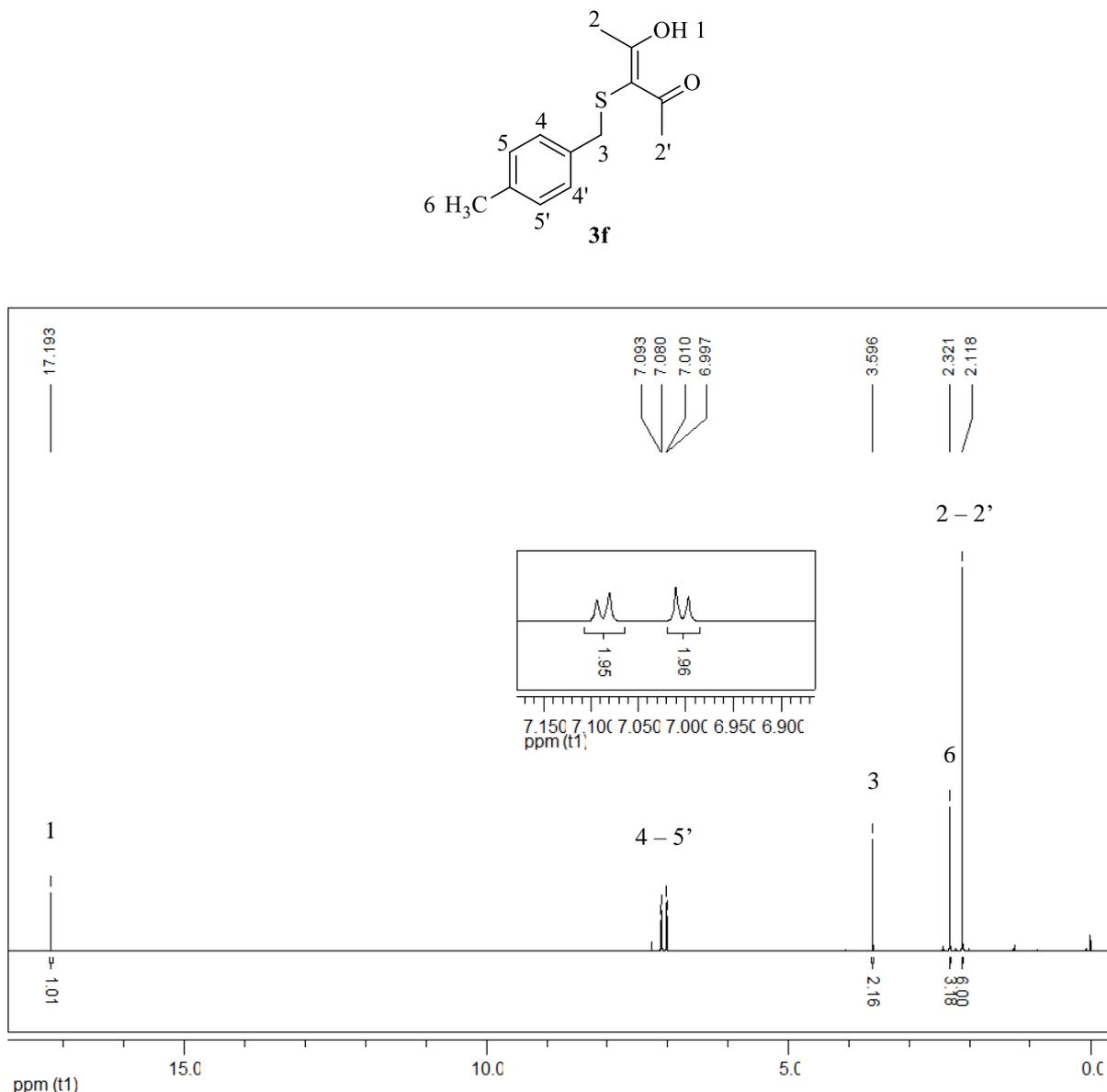


Fonte: elaborado pelo autor.

3.4 Determinação estrutural das α-organiltio-hidróxicetonas 3

As α-organiltio-hidróxicetonas **3** obtidas durante a realização dessa pesquisa tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ¹H e RMN ¹³C. Para confirmar as estruturas dos produtos sintetizados, adotou-se a (*E*)-4-hidróxi-3-((4-metilbenzil)tio)pent-3-en-2-ona **3f** como substrato padrão para discutir as análises de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (Figura 5) e ¹³C (Figura 6).

Figura 5 – Espectro de RMN de ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 600 MHz.

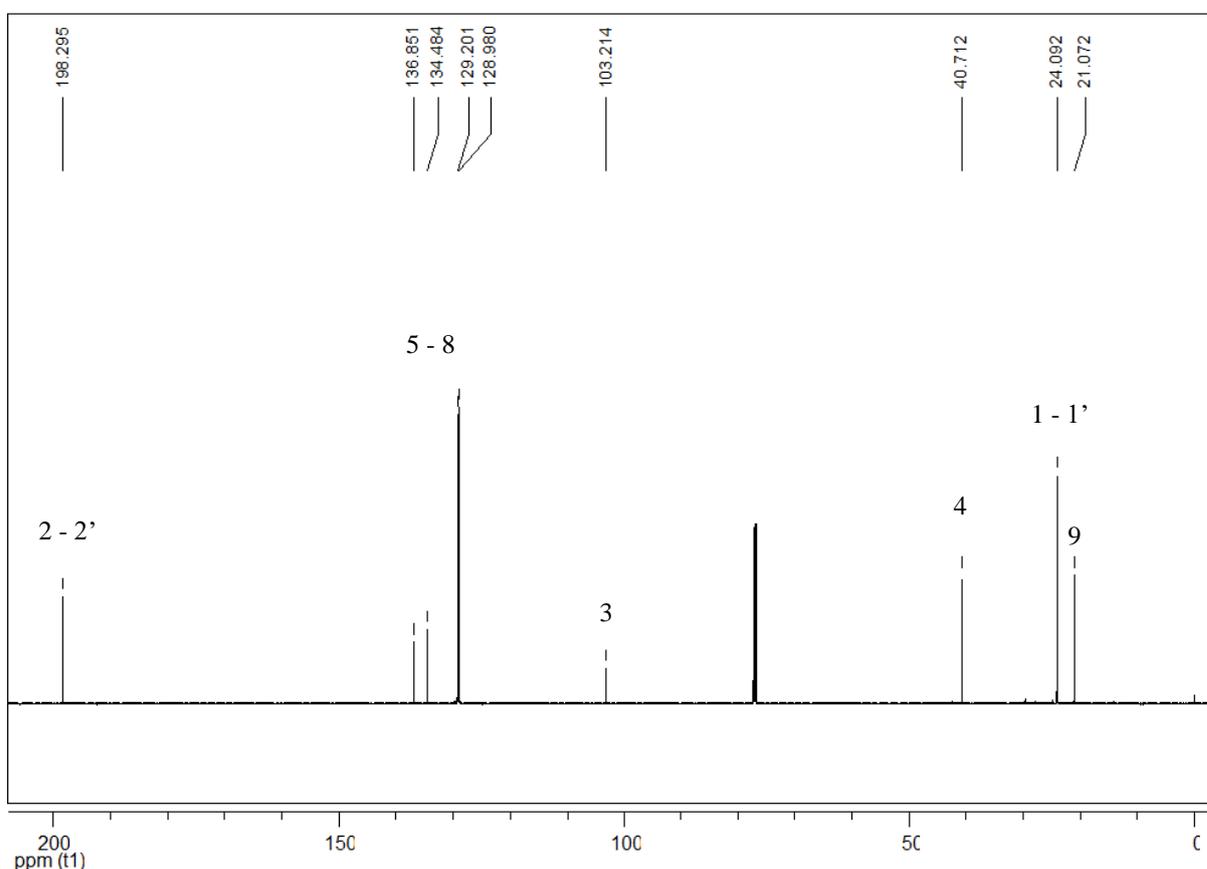
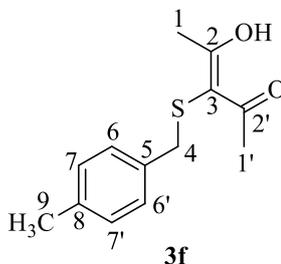


Fonte: elaborado pelo autor.

Encontram-se na figura acima, os sinais obtidos no espectro de RMN de ^1H do composto **3f**. O simpleto acima de 17 ppm é característico do hidrogênio ligado ao oxigênio do enol (1). Os sinais para os hidrogênios aromáticos apresentam-se na forma de dois dupletos, compreendendo os deslocamentos 7,08 e 7,00 ppm com constantes de acoplamento 7,83 e 7,96 Hz, respectivamente (4, 4', 5 e 5'). Na sequência, está elucidado o simpleto para dois hidrogênios metilênicos na região de 3,59 ppm (3). Os demais simpletos presentes na região de campo alto são referentes aos hidrogênios das metilas, onde o sinal em 2,32 ppm

representa os três hidrogênios da metila ligada ao anel aromático (6) e o sinal em 2,11 ppm representa os seis hidrogênios das metilas ligadas às carbonilas (2 e 2').

Figura 6 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 150 MHz.



Fonte: elaborado pelo autor.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** (Figura 6), o sinal observado em campo baixo corresponde aos carbonos mais desblindados, o carbono 2 e 2' em 198,3 ppm. Na região que corresponde ao intervalo de 129,9 e 136,8 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos (5 – 8). O sinal referente ao carbono 3 está na região de 103,1 ppm. Os demais sinais correspondem aos carbonos alquílicos 4, 1 (1') e 9, respectivamente nas regiões 40,7 (CH_2), 24,0 (CH_3) e 21,1 (CH_3).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Desenvolveu-se satisfatoriamente um novo protocolo para síntese de α -organiltio-hidróxicetonas **3**, por meio de uma reação de tiolação entre Sais de Bunte **1** e compostos 1,3-dicarbonílicos **2**, utilizando tolueno como solvente e hidróxido de sódio como base. Além de promover as reações eficientemente, o protocolo adotado destaca-se pela utilização de Sais de Bunte, os quais são considerados fontes de enxofre de fácil obtenção, baixo custo, estáveis ao ar e sem odor desagradável. Além disso, as condições de reação são completamente livres de metais de transição, os quais podem ser de custo elevado, ter maior toxicidade e ser ambientalmente mais degradantes, e ocorrem sem a necessidade de uma atmosfera inerte (atmosfera ambiente) em um curto tempo de reação, sendo de fácil operacionalização apesar da necessidade de aquecimento.

Através da metodologia sintética desenvolvida foi possível a preparação de 13 exemplos de α -organiltio-hidróxicetonas **3**, sendo 12 delas inéditas, com rendimentos que variaram de 11 a 91%. A metodologia se mostrou tolerante a utilização de Sais de Bunte diferentemente substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel benzênico bem como um grupo essencialmente alquílico diretamente ligado ao átomo de enxofre. Além disso, foi possível a utilização de 1,3-dicetonas simétricas e assimétricas contendo grupos metila e fenila ligados aos carbonos carbonílicos.

Almeja-se também, submeter os produtos inéditos à Espectrometria de Massas de Alta Resolução a fim de confirmar a formação dos produtos. Além disso, experimentos computacionais de “docking” ou ancoragem molecular já estão sendo realizados em parceria com outros grupos de pesquisa com o intuito de avaliar o potencial das α -organiltio-hidróxicetonas **3** de se agregarem a estrutura de determinadas proteínas, podendo indicar possíveis atividades farmacológicas a serem investigadas futuramente.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros que operam na frequência de 600 MHz e 150 MHz (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria, Brasil), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) e CDCl_3 . Os dados são apresentados entre parênteses: a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, sl = singleto largo, dd = duplo duplete, tt = triplo tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (EM) foram obtidos em um espectrômetro de massas acoplado a cromatógrafo gasoso (CG-EM), utilizando ionização por impacto de elétrons (IE) a 70 eV (Laboratório de química Instrumental – Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS Campus Cerro Largo).

5.1.3 Solventes e reagentes

Os solventes utilizados foram tratados de acordo com técnicas usuais (PERRIN; ARMAREGO, 1980). O THF foi refluxado e destilado sob hidróxido de sódio, sendo armazenado sob sódio metálico. O DMSO e o DMF foram tratados em presença de peneira molecular e armazenado sob estas condições. Os demais reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados sem prévia purificação.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi desempenhada com uso de placas de sílica-gel G/UV₂₅₄ com 0,20 mm espessura, obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação a luz ultravioleta.

Para a purificação dos produtos foi utilizada a técnica de cromatografia em coluna, onde a material utilizado foi uma coluna de vidro, sílica-gel (0,05 – 0,10 mm) e uma mistura de solventes, acetato de etila e hexano, como eluentes.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

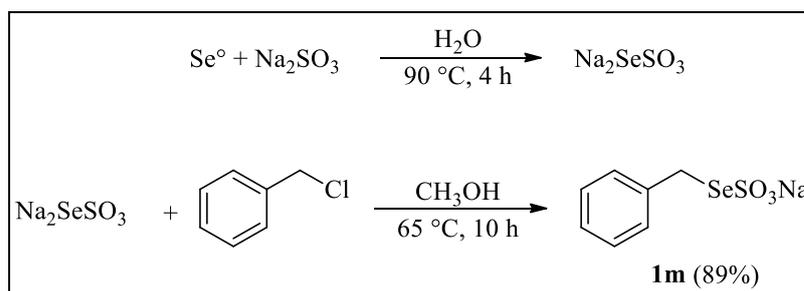
5.2.1 Procedimento geral para a preparação do Sal de Bunte 1

Em um balão foi adicionado o haleto de alquila ou arila (25 mmol), tiosulfato de sódio (1,2 equiv.), água destilada (12,5 mL) e metanol (37,5 mL). A reação procedeu sob agitação magnética por 1 hora a temperatura de 65 °C. Após esse período, resfriou-se a mistura até atingir temperatura ambiente, concentrando a mistura com auxílio de evaporador rotativo. O sólido resultando foi tratado com 125 mL de metanol a 50 °C, em seguida, esta mistura foi filtrada em funil de Büchner e o líquido filtrado foi passado para um balão. A mistura foi novamente concentrada com auxílio de evaporador rotativo, fazendo 3 lavagens do produto com acetato de etila. O sólido obtido permaneceu sob alto vácuo por 3 horas sendo armazenado em baixa temperatura (REEVES, et. al., 2014). O sal não foi submetido a testes de confirmação, mas a sólido branco resultante confere com as características descrita no protocolo utilizado como referência.

5.2.2 Procedimento geral para a preparação do Sal de Seleno Bunte 1m

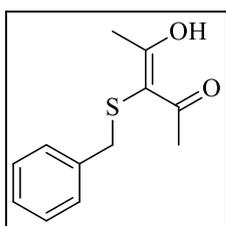
Em um balão, foi adicionado selênio elementar (6 mmol), sulfito de sódio (2,0 equiv.) e 5 mL de água destilada. A reação foi mantida sob agitação magnética por 4 horas a 90 °C. Após esta primeira etapa, a reação foi resfriada até atingir temperatura ambiente, onde em seguida, adicionou-se a esse mesmo balão cloreto de benzila (5 mmol) e metanol (15 mL). A reação manteve-se sob agitação magnética por 10 horas a uma temperatura de 65 °C. A mistura resultante foi resfriada e concentrada pela remoção dos solventes com auxílio de evaporador rotativo. O sólido resultante foi tratado com 50 mL de metanol aquecido a 50 °C. A mistura foi filtrada em funil de Büchner e o líquido filtrado foi passado para um balão, removendo o solvente com auxílio de evaporador rotativo, fazendo 3 lavagens do sólido resultante com acetato de etila. O sólido permaneceu em alto vácuo por 3 horas sob proteção da luz sendo armazenado em baixa temperatura (Esquema 70). Sólido amarelo pálido. Rend.: 1,45g (89%) (LIU, YI, 2017; CRICH et. al., 2006).

Esquema 70



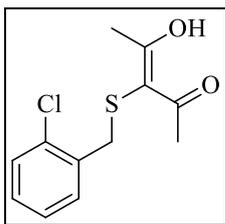
5.2.3 Procedimento geral para a preparação das α -organiltio-hidróxicetonas 3

Em um tudo de ensaio, sob atmosfera ambiente, adicionou-se o hidróxido de sódio (1,5 equiv.), tolueno (2 mL), a pentano-2,4-diona **2** (0,25 mmol) e o Sal de Bunte **1** (2,0 equiv.). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 2 horas em temperatura de 110 °C. Após esse período, adicionou-se a mistura a solução aquosa de cloreto de amônio (20 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 20 mL). As frações orgânicas combinadas foram tratadas com sulfato de magnésio para a remoção dos traços de água. Concentrou-se a mistura pela remoção do solvente com auxílio de um evaporador rotativo. Uma amostra dos compostos foi injetada na CG-EM para confirmar a formação da molécula desejada. Os compostos foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica-gel, usando-se acetato de etila e hexano como eluentes.



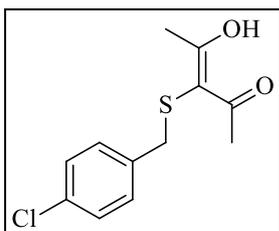
(*E*)-3-(benziltio)-4-hidróxipent-3-en-2-ona (**3a**)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Sólido laranja/bege. Rend.: 0,0428g (77%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,13 (s, 1H); 7,22 – 7,16 (m, 3H); 7,04 (d, $J = 7,04$ Hz, 2H); 3,56 (s, 2H); 2,03 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 198,32; 198,33; 137,6; 129,1; 128,6; 127,1; 103,0; 41,0; 24,03; 24,04. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 222 (10), 180 (4), 91 (100), 65 (18), 43 (40), 39 (7). EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{SO}_2$: $[\text{M}]^+$ 222,0715.



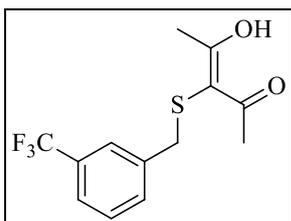
(E)-3-((2-clorobenzil)tio)-4-hidróxi-3-en-2-ona (3b)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Sólido bege. Rend.: 0,0299g (47%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,19 (s, 1H); 7,36 (d, $J = 7,79$ Hz, 1H); 7,22 – 7,16 (m, 2H); 7,05 (d, $J = 7,35$ Hz, 1H); 3,78 (s, 2H); 2,13 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 198,38; 198,37; 135,3; 134,1; 131,2; 129,8; 128,7; 126,8; 102,7; 38,3; 23,96; 23,95. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 258 (4), 256 (11), 216 (2), 214 (4), 127 (33), 125 (100), 89 (13), 45 (5), 43 (42). EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{SO}_2\text{Cl}$: $[\text{M}]^+$ 256,0325.



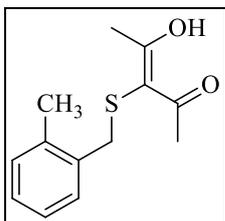
(E)-3-((4-clorobenzil)tio)-4-hidróxi-3-en-2-ona (3c)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Sólido laranja. Rend.: 0,0235g (37%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,19 (s, 1H); 7,26 (d, $J = 8,35$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H); 3,59 (s, 2H); 2,14 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 198,25; 198,24; 136,2; 133,1; 130,3; 128,7; 102,8; 40,3; 24,09; 24,08. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 258 (4), 256 (10), 158 (3), 156 (4), 127 (45), 125 (100), 89 (15), 45 (3), 43 (56). EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{SO}_2\text{Cl}$: $[\text{M}]^+$ 256,0325.



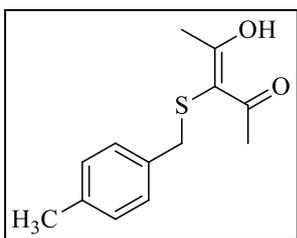
(E)-4-hidróxi-3-((3-(trifluorometil)benzil)tio)pent-3-en-2-ona (3d)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Sólido bege/laranja. Rend.: 0,0624g (86%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,19 (s, 1H); 7,52 (d, $J = 7,77$ Hz, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,40 (d, $J = 7,73$ Hz, 1H); 7,29 – 7,26 (m, 1H); 3,68 (s, 2H); 2,12 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 192,23; 198,22; 138,7; 132,3; 131,0 (q, $J_{\text{CF}} = 32,5$ Hz); 129,0; 125,7 (q, $J_{\text{CF}} = 3,9$ Hz); 123,9 (q, $J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz); 123,8 (q, $J_{\text{CF}} = 272,1$ Hz); 102,6; 40,5; 23,99; 23,98. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 290 (18), 248 (10), 160 (8), 159 (96), 131 (13), 109 (13), 43 (100). EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{SO}_2\text{F}_3$: $[\text{M}]^+$ 290,0588.



(E)-3-((2-metilbenzil)tio)-4-hidróxi-pent-3-en-2-ona (3e)

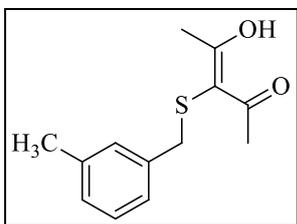
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Óleo laranja/marrom. Rend.: 0,0063g (11%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,19 (s, 1H); 7,16 (d, $J = 6,86$ Hz, 1H); 7,09 – 7,08 (m, 2H); 6,85 (d, $J = 7,31$ Hz, 1H); 3,64 (s, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,08 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 198,42; 198,41; 136,3; 135,3; 130,5; 130,1; 127,5; 125,9; 102,9; 38,7; 23,9; 19,0. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 236 (8), 106 (9), 105 (100), 79 (10), 77 (10), 43 (16). EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{SO}_2$: $[\text{M}]^+$ 236,0871.



(E)-4-hidróxi-3-((4-metilbenzil)tio)pent-3-en-2-ona (3f)

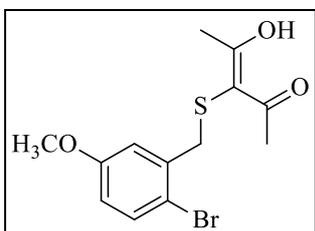
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Sólido bege. Rend.: 0,038g (65%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,19 (s, 1H); 7,08 (d, $J = 7,83$ Hz, 2H); 7,00 (d, $J = 7,96$ Hz, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,12 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 198,29; 198,28; 136,8; 134,5; 129,2; 128,9; 103,2;

40,7; 24,1; 21,07; 21,06. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 236 (9), 106 (20), 105 (100), 79 (13), 77 (13), 43 (23). EMAR calculado para $C_{13}H_{16}SO_2$: $[M]^+$ 236,0871.



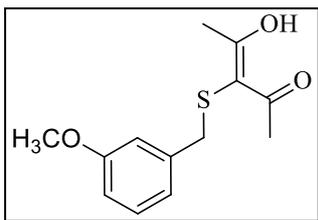
(E)-3-((3-metilbenzil)tio)-4-hidróxipent-3-en-2-ona (3g)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Óleo bege. Rend.: 0,0537g (91%). RMN 1H (TMS, 600 MHz): δ 17,19 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,18 – 7,15 (m, 1H); 7,06 (d, $J=7,33$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 3,59 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,12 (s, 6H) RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 198,31; 198,30; 138,2; 137,4; 129,8; 128,5; 127,8; 126,1 103,2; 41,0; 24,1; 21,3. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 236 (8), 106 (8), 105 (100), 79 (8), 77 (8), 43 (30). EMAR calculado para $C_{13}H_{16}SO_2$: $[M]^+$ 236,0871.



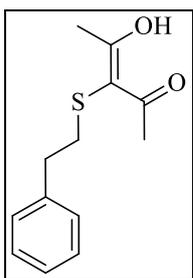
(E)-3-((2-bromo-5-metóxibenzil)tio)-4-hidróxipent-3-en-2-ona (3h)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Óleo incolor. Rend.: 0,0737g (89%). RMN 1H ($CDCl_3$, 600 MHz): δ 17,21 (s, 1H); 7,41 (d, $J=8,74$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J=8,78$ Hz, 1H); 6,58 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,73 (s, 2H); 2,15 (s, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 198,36; 198,35; 158,8; 137,7; 133,6; 117,0; 116,5; 114,8; 102,6; 55,5; 43,8; 41,0; 24,04; 20,03. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 332 (7), 330 (7), 251 (23), 201 (94), 199 (100), 171 (8), 169 (8), 120 (14), 77 (17), 65 (3), 63 (4), 51 (10), 43 (66). EMAR calculado para $C_{13}H_{15}SO_3Br$: $[M]^+$ 329,9925.



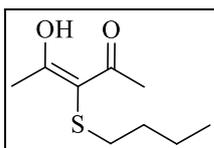
(E)-3-((3-metóxi benzil)tio)-4-hidróxi pent-3-en-2-ona (3i)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Óleo amarelo. Rend.: 0,0335g (53%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,20 (s, 1H); 7,20 – 7,18 (m, 1H); 6,79 (d, $J = 8,14$ Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 7,46$ Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 2,14 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 198,29; 198,28; 159,7; 139,1; 129,6; 121,4; 114,5, 112,8; 103,2; 55,2; 41,1; 24,09; 24,08. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 252 (11), 152 (8), 121 (100), 91 (16), 65 (5), 43 (18). EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{SO}_3$: $[\text{M}]^+$ 252,0820.



(E)-4-hidróxi-3-(fenetiltio)pent-3-en-2-ona (3j)

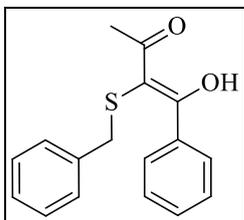
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se solução de hexano como eluente. Óleo bege. Rend.: 0,0347g (59%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,10 (s, 1H); 7,30 – 7,28 (m, 2H); 7,22 – 7,20 (m, 1H); 7,17 (d, $J = 7,38$ Hz, 2H); 2,85 (t, 2H), 2,76 (t, 2H); 2,39 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 197,45; 197,44; 139,9; 128,5; 128,3; 126,4; 104,4; 37,9; 35,6; 24,5. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 236 (13), 194 (13), 136 (17), 132 (23), 105 (100), 91 (9), 65 (4), 43 (55). EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{SO}_2$: $[\text{M}]^+$ 236,3299.



(E)-3-(butiltio)-4-hidróxi-pent-3-en-2-ona (3k)

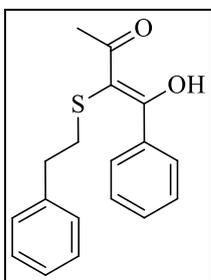
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Sólido laranja. Rend.: 0,0393g (84%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ

17,20 (s, 1H); 7,15 – 6,84 (m, 4H); 3,64 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); 2,09 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 197,46; 197,45; 104,7; 36,6; 29,7; 24,5; 22,0; 14,1; 13,7. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 188 (39), 146 (14), 132 (26), 117 (23), 90 (25), 57 (14), 43 (100), 29 (21). EMAR calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{SO}_2$: $[\text{M}]^+$ 188,0871.



(E)-2-(benziltio)-3-hidroxi-1-fenilbut-2-en-1-ona (3l)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se solução de hexano como eluente. Óleo amarelo. Rend.: 0,0444g (63%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,43 (s, 1H); 7,78 (d, $J = 7,86$ Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 7,75$ Hz, 2H); 7,34 (m, 3H); 7,19 (m, 3H); 6,93 (m, 1H); 3,38 (s, 2H); 2,17 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 201,1; 200,4; 130,6; 129,4; 129,0; 128,8; 128,7; 128,4; 127,5; 127,0; 102,7; 41,1; 24,8. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 284 (9), 163 (20), 123 (4), 105 (85), 91 (100), 77 (38), 65 (13), 43 (29). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{SO}_2$: $[\text{M}]^+$ 284,0871.



(E)-3-hidroxi-2-(feniltio)-1-fenilbut-2-en-1-ona (3m)

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se solução de hexano como eluente. Óleo amarelo. Rend.: 0,0456g (61%). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 17,39 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 8,23$ Hz, 2H); 7,59 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,19 (m, 3H); 2,86 (m, 4H), 2,26 (s, 3H) RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 200,2; 192,1; 135,1; 134,0; 128,8; 128,7; 128,5; 128,4; 127,6; 103,9; 35,5; 32,5; 26,4. EM (IE 70 eV): m/z (intensidade relativa): 298 (5), 256 (7), 194 (6), 136 (3), 105 (100), 104 (15), 91 (15), 77 (27), 43 (13). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{SO}_2$: $[\text{M}]^+$ 298,3993.

REFERÊNCIAS

- ACTON, A. Q., Ed. Sulfur Compounds: Advances in Research and Application. **ScholarlyEditions**: Atlanta, GA, 2012.
- ARISAWA, M.; YAMAGUCHI, M. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Organosulfur Compounds using Sulfur. **Synlett**, v. 30, n. 14, p. 1621-1631, 2019.
- AZAD, G. K.; TOMAR, R. S. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways: mechanisms of action and targets of biological pathways. **Molecular Biology Reports**, v. 41, p. 4865-4879, 2014.
- BRUICE, P. Y. Química Orgânica. São Paulo: **Pearson Prentice Hall**. 4^o ed., v. 2, 2006.
- CAO, H.; YUAN, J.; LIU, C.; HU, X.; LEI, A. Iodine-catalyzed C–H/S–H oxidative coupling: from 1,3-diketones and thiophenols to β -dicarbonyl thioethers. **Rsc Advances**, v. 5, n. 52, p. 41493-41496, 2015.
- CHATTERJEE, P. N.; ROY, S. Alkylation of 1,3-dicarbonyl compounds with benzylic and propargylic alcohols using Ir–Sn bimetallic catalyst: synthesis of fully decorated furans and pyrroles. **Tetrahedron**, v. 67, n. 25, p. 4569-4577, 2011.
- CRICH, D.; KRISHNAMURTHY, V.; HUTTON, T. K. Allylic Selenosulfide Rearrangement: A method for chemical ligation to cysteine and other thiols. **Journal of The American Chemical Society**, v. 128, n. 8, p. 2544-2545, 2006.
- DARAJI, D. G.; PATEL, K. D.; PATEL, H. D.; RAJANI, D. P. Synthesis, In Vitro Biological Screening, and In Silico Computational Studies of Some Novel Imidazole-2-thiol Derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 2, p. 539-551, 2018.
- DEVI, N.; RAHAMAN, R.; SARMA, K.; BARMAN, P. Regioselective Mono- and Bis-Sulfenylation of Active Methylene Compounds. **European Journal Of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 2, p. 384-388, 2015.
- DISTLER, H. The Chemistry of Bunte Salts. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 6, n. 6, p. 544, 1967.
- DUBOIS, M. A. J.; LAZARIDOU, A.; CHOI, C.; MOUSSEAU, J. J.; BULL, J. A. Synthesis of 3-Aryl-3-Sulfanyl Azetidines by Iron-Catalyzed Thiol Alkylation with N-Cbz Azetidins. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 9, p. 5943-5956, 2019.
- FÜRSTNER, A. Chemistry and Biology of Roseophilin and the Prodigiosin Alkaloids: a survey of the last 2500 years. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 31, p. 3582-3603, 2003.
- FÜRSTNER, A.; MARTIN, R. Advances in Iron Catalyzed Cross Coupling Reactions. **Chemistry Letters**, v. 34, p. 624-629, 2005.
- FÜRSTNER, A.; MARTIN, R.; KRAUSE, H.; SEIDEL, G.; GODDARD, R.; LEHMANN, C. Preparation, Structure, and Reactivity of Nonstabilized Organoiron Compounds. Implications for Iron-Catalyzed Cross Coupling Reactions. **Journal of The American Chemical Society**, v. 130, p. 8773-8787, 2008.
- GOU, R.; ZHANG, Y.; WU, S-W; LIU, F. Synthesis of Polysubstituted 3-Chalcogenated Indoles through Copper(I) Iodide-Catalyzed Three-Component Domino Reactions. **Synlett**, v. 30, n. 02, p. 207-212, 2018.

ILARDI, E. A.; VITAKU, E.; NJARDARSON, J. T. Data-Mining for Sulfur and Fluorine: an evaluation of pharmaceuticals to reveal opportunities for drug design and discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 2832-2842, 2013.

JANA, S.; CHAKRABORTY, A.; SHIRINIAN, V. Z.; HAJRA, A. Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[2,1-b]thiazole by Copper(II)-Catalyzed Thioamination of Nitroalkene with 1H-Benzo[d]imidazole-2-thiol. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 360, n. 12, p. 2402-2408, 2018.

JIANG, Y.; DENG, J.; WANG, H.; ZOU, J.; WANG, Y.; CHEN, J.; ZHU, L.; ZHANG, H.; PENG, X.; WANG, Z. Direct access to α -sulfenylated amides/esters via sequential oxidative sulfenylation and C–C bond cleavage of 3-oxobutyric amides/esters. **Chemical Communications**, v. 54, n. 7, p. 802-805, 2018.

KAZMIERCZAK, J. C.; CARGNELUTTI, R.; BARCELLOS, T.; SILVEIRA, C. C.; SCHUMACHER, R. F. Selective synthesis of α -organylthio esters and α -organylthio ketones from β -keto esters and sodium *S*-organyl sulfurothioates under basic conditions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 17, p. 234-244, 2021.

KEAY, B. A.; DIBBLE, P.W. Furans and their Benzo Derivatives: Applications. In: KATRITZKY, A. R., REES, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Oxford: Elsevier, 1997. v. 2, p. 395-436.

KIBRIYA, G.; MONDAL, S.; HAJRA, A. Visible-Light-Mediated Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Sulfides via Oxidative Coupling of Arylhydrazine with Thiol. **Organic Letters**, v. 20, n. 23, p. 7740-7743, 2018.

KIDWAI, M.; VENKATARAMANAN, R.; MOHAN, R.; SAPRA, P. Cancer Chemotherapy and Heterocyclic Compounds. **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 1228-1209, 2002.

KISCHEL, J.; MERTINS, K.; MICHALIK, D.; ZAPF, A.; BELLER, M. A General and Efficient Iron-Catalyzed Benzoylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 349, n. 6, p. 865-870, 2007.

KNADLER, M. P.; LOBO, E.; CHAPPELL, J.; BERGSTROM, R. Duloxetine. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 5, p. 281-294, 2011.

LEDEBUHR, K. N. B.; NUNES, G. D'A.; BESCKOW, E. M.; GIEHL, M. R.; GODOI, B.; BORTOLATTO, C. F.; BRÜNING, C. A. Antinociceptive effect of N-(3-(phenylselanyl)prop-2-yn-1-yl)benzamide in mice: involvement of 5-HT_{1a} and 5-HT_{2a/2c} receptors. **Chemico-Biological Interactions**, v. 359, p. 109918, 2022.

LI, G.; ZHANG, G.; DENG, X.; QU, K.; WANG, H.; WEI, W.; YANG, D. Transition-metal-free KI - catalyzed regioselective sulfenylation of 4-anilinocoumarins using Bunte salts. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 43, p. 8015-8019, 2018.

LI, Y.; LUO, X.; SHAO, Y.; CHEN, L. 2-Acetylthienopyridine Synthesis via Thiolation and Copper-Catalyzed Cyclization of *o*-Propynol Fluoropyridine Using Xanthate as a Thiol Surrogate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 15, p. 8768-8774, 2018.

LI, Z.; HONG, L.; LIU, R.; SHEN, J.; ZHOU, X. Copper-catalyzed chalcogenoamination of 2-alkynylanilines with dichalcogenides for one-step synthesis of 3-sulfenylindoles and 3-selenylindoles. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 12, p. 1343-1347, 2011.

- LI, Z.; MA, Y.; QIN, J.; TAN, Z.; SUN, X.; WANG, W. Silver-catalyzed radical cascade cyclization of 1,3-diarylpropynones with 1,3-dicarbonyl compounds to access 2-dicarbonyl indenones. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 13, p. 151679-151683, 2020.
- LI, Z.; WANG, W.; QIN, J.; YE, L.-X.; HE, J.-Y.; XIE, Y.-Y. Silver-catalyzed radical reaction of 2*H*-indazoles with 1,3-dicarbonyl compounds to access 3-dicarbonyl indazoles. **Tetrahedron**, v. 91, p. 132227-132234, 2021.
- LIPSHUTZ, B. H. Five-Membered Heteroaromatic Rings as Intermediates in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 86, n. 5, p. 795-819, 1986.
- LIU, F.; JIANG, L.; QIU, H.; YI, W. Bunte Salt CH₂FSSO₃Na: an efficient and odorless reagent for monofluoromethylthiolation. **Organic Letters**, v. 20, n. 19, p. 6270-6273, 2018.
- LIU, F.; WENBIN, Y. I. A thiol-free synthesis of alkynyl chalcogenides by the copper-catalyzed C–X (X = S, Se) cross-coupling of alkynyl carboxylic acids with Bunte salts. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 3, p. 428-433, 2018.
- LIU, F.; YI, W. A thiol-free synthesis of alkynyl chalcogenides by the copper-catalyzed C–X (X = S, Se) cross-coupling of alkynyl carboxylic acids with Bunte salts. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 3, p. 428-433, 2018.
- LIU, Y.; BADSARA, S. S.; LIU, Y.; LEE, C. K₂S₂O₈/I₂ promoted syntheses of α -thio- β -dicarbonyl compounds via oxidative C–S coupling reactions under transition metal-free and solvent-free conditions. **Rsc Advances**, v. 5, n. 55, p. 44299-44305, 2015.
- LUO, L.; MENG, L.; SUN, Q.; GE, Z.; LI, R. NBS-mediated sequential one-pot synthesis of multifunctionalized thiazoles and thiophenes from 1,3-dicarbonyl compounds and mercaptonitrile salts. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 1, p. 259-263, 2014.
- MANJARE, S. T.; KIM, Y.; CHURCHILL, D. G. Selenium- and Tellurium-Containing Fluorescent Molecular Probes for the Detection of Biologically Important Analytes. **Accounts of Chemical Research**, v. 47, n. 10, p. 2985-2998, 2014.
- McGARRIGLE, E. M.; MYERS, E. L.; ILLA, O.; SHAW, M. A.; RICHES, S. L.; Aggarwal, V. K. **Chemical Reviews**, v. 107, p. 5841, 2007.
- McREYNOLDS, M. D.; DOUGHERTY, J. M.; HANSON, P. R. **Chemical Reviews**, v. 104, p. 2239, 2004.
- MEOTTI, F. C.; STANGHERLIN, E. C.; ZENI, G.; NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Protective role of aryl and alkyl diselenides on lipid peroxidation. **Environmental Research**, v. 94, p. 276-282, 2004.
- MIN, C.; ZHANG, R.; LIU, Q.; LIN, S.; YAN, Z. Synthesis of thiophosphates by coupling of phosphates with Bunte salts under mild conditions. **Synlett**, v. 29, n. 15, p. 2027-2030, 2018.
- NAWAZ, M.; SHER, M.; LANGER, P. Synthesis of Organosulfur Compounds Based on Cyclocondensation Reactions of 3-Arylthio-1-silyloxy-1,3-butadienes and 1,3-Bis(silyloxy)-1,3-butadienes. **Synlett**, v. 2010, n. 16, p. 2383-2391, 2010.
- NGUYEN, T. T. H.; NGUYEN, T. X.; CAO, T. T. T.; DINH, T. H.; NGUYEN, H. H.; BUI, T. T. T.; PHAM, V. P.; MAC, D. H. Cascade Thiol-Michael–Aldol Reaction Promoted by Tetramethyl Guanidine: synthesis of 2*H*-thiochromene-3-carboxylate libraries. **Synlett**, v. 28, n. 04, p. 429-432, 2016.

NOGRADY, T.; WEAVER, D. F. Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach. **Oxford**, 2005.

OHTSUKA, Y.; URAGUCHI, D.; YAMAMOTO, K.; TOKUHISA, K.; YAMAKAWA, T. Syntheses of 2-(trifluoromethyl)-1,3-dicarbonyl compounds through direct trifluoromethylation with CF₃I and their application to fluorinated pyrazoles syntheses. **Tetrahedron**, v. 68, n. 12, p. 2636-2649, 2012.

PAN, X-J.; GAO, J.; YUAN, G-Q. An efficient electrochemical synthesis of β -keto sulfones from sulfinates and 1,3-dicarbonyl compounds. **Tetrahedron**, v. 71, n. 34, p. 5525-5530, 2015.

PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **Chemistryselect**, v. 1, n. 2, p. 205-258, 2016.

PLOSKER, G. L.; A LYSENG-WILLIAMSON, K. Clopidogrel. **Drugs**, v. 67, n. 4, p. 613-646, 2007.

QI, H.; ZHANG, T.; WAN, K.; LUO, M. Catalytic synthesis of 3-thioindoles using Bunte salts as sulfur sources under metal-free conditions. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 81, n. 10, p. 4262-4268, 2016.

QIAN, P-C.; LIU, Y.; SONG, R-J.; XIANG, J-N.; LI, J-H. Copper-Catalyzed Oxidative ipso-Cyclization of N-(p-Methoxyaryl)propiolamides with Disulfides and Water Leading to 3-(Arylthio)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-diones. **Synlett**, v. 26, n. 09, p. 1213-1216, 2015.

QIN, T.; CHENG, L.; ZHANG, S. X.; LIAO, W. Stereoselective synthesis of organosulfur compounds incorporating *N*-aromatic heterocyclic motifs and quaternary carbon centers via a sulfa-Michael triggered tandem reaction. **Chemical Communications**, v. 51, n. 47, p. 9714-9717, 2015.

RAHAMAN, R.; DEVI, N.; BARMAN, P. Metal free sulfenylation of active methylene compounds and indole: TBATB mediated synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 28, p. 4224-4227, 2015.

RANJAN, A.; DEORE, A. S.; YERANDE, S. G.; DETHE, D. H. Thiol-Yne Coupling of Propargylamine under Solvent-Free Conditions by Bond Anion Relay Chemistry: an efficient synthesis of thiazolidin-2-ylideneamine. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 28, p. 4130-4139, 2017.

REDDY, C. R.; RANJAN, R.; PRAJAPTI, S. K. Copper-Catalyzed Intramolecular Chalcogenoamination of Enynyl Azides: synthesis of 5-selenyl/sulfenyl nicotines. **Organic Letters**, v. 21, n. 3, p. 623-626, 2019.

REEVES, J. T.; CAMARA, K.; HAN, Z. S.; XU, Y.; LEE, H.; BUSACCA, C. A.; SENANAYAKE, C. H. The Reaction of Grignard Reagents with Bunte Salts: a thiol-free synthesis of sulfides. **Organic Letters**, v. 16, n. 4, p. 1196-1199, 2014.

RODÉS, B.; SHELDON, J.; TORO, C.; JIMÉNEZ, V.; ÁLVAREZ, M. Á.; SORIANO, V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 4, p. 709-713, 2006.

- ROSSATO, J. I.; KETZER, L. A.; CENTURIÃO, F. B.; SILVA, S. J. N.; LÜDTKE, D. S.; ZENI, G.; BRAGA, A. L.; RUBIN, M. A.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant properties of new chalcogenides against lipid peroxidation in rat brain. **Neurochemical Research**, v. 27, p. 297-303, 2002.
- ROZIN, Y. A.; LEBAN, J.; DEHAEN, W.; NENAJDENKO, V. G.; MUZALEVSKIY, V. M.; ELTSOV, O. S.; BAKULEV, V. A. Regioselective synthesis of 5-trifluoromethyl-1,2,3-triazoles via CF₃-directed cyclization of 1-trifluoromethyl-1,3-dicarbonyl compounds with azides. **Tetrahedron**, v. 68, n. 2, p. 614-618, 2012.
- RUEPING, M.; NACHTSHEIM, B. J.; KUENKEL, A. Efficient Metal-Catalyzed Direct Benzoylation and Allylic Alkylation of 2,4-Pentanediones. **Organic Letters**, v. 9, n. 5, p. 825-828, 2007.
- SAUER, A. C.; LEAL, J. G.; STEFANELLO, S. T.; LEITE, M. T. B.; SOUZA, M. B.; SOARES, F. A. A.; RODRIGUES, O. E. D.; DORNELLES, L. Synthesis and antioxidant properties of organosulfur and organoselenium compounds derived from 5-substituted-1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-2-thiols. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 1, p. 87-91, 2017.
- SCOTT, L. J.; DUNN, C. J.; MALLARKEY, G.; SHARPE, M. Esomeprazole. **Drugs**, v. 62, n. 10, p. 1503-1538, 2002.
- SHERRY, B. D.; FÜRSTNER, A. The Promise and Challenge of Iron-Catalyzed Cross Coupling. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 11, p. 1500-1511, 2008.
- TIEKINK, E. R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: opportunities yet unrealised. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390-6395, 2012.
- WANG, Y.; WANG, Y-J.; LIANG, X-C.; SHEN, M-H.; XU, H-D.; XU, D. An aryl thiol-vinyl azide coupling reaction and a thiol-vinyl azide coupling/cyclization cascade: efficient synthesis of β -ketosulfides and arene-fused 5-methylene-2-pyrrolidinone derivatives. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 19, n. 23, p. 5169-5176, 2021.
- WU, R.; GAO, S.; YANG, G.; PAN, L.; LIU, M.; HU, K.; ZHONG, W.; YU, C. Synthesis of Thioacetal via AgOTf-catalyzed Reaction of 2-Alkynylbenzaldehyde with Thiol. **Letters in Organic Chemistry**, v. 12, p. 299-305, 2015.
- XIA, F.; ZHAO, Z. L.; LIU, P. N. Sulfuric acid catalyzed addition of β -dicarbonyl compounds to alcohols under conventional heating and microwave-assisted conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 23, p. 2828-2832, 2012.
- XU, H-Y.; WANG, S.-Y.; JIANG, R.; XU, X-P.; CHU, X-Q.; JI, S-J. Cu(OTf)₂ catalyzed cross-coupling reaction of 1,3-dicarbonyl derivatives with 2-oxo-1-pyrrolidine compounds. **Tetrahedron**, v. 68, n. 39, p. 8340-8346, 2012.
- YAN, X-P.; LI, C-K.; ZHOU, S-F.; SHOBERU, A.; ZOU, J-P. Copper-catalyzed sp³-carbon radical/carbamoyl radical cross coupling: a direct strategy for carbamoylation of 1,3-dicarbonyl compounds. **Tetrahedron**, v. 76, n. 30, p. 131342-131349, 2020.
- ZHANG, R.; YAN, Z.; WANG, Y.; WANG, D.; LIN, S. NaI - mediated acetamidofenylation of alkenes with Bunte salts as thiolating reagent leading to β -acetamido sulfides. **Synlett**, v. 28, n. 10, p. 1195-1200, 2017.

ZOU, L.; PRIEBBENOW, D.; WANG, L.; MOTTWEILER, J.; BOLM, C. Copper-Catalyzed Synthesis of α -Thioaryl Carbonyl Compounds Through S-S and C-C Bond Cleavage. **Advanced Synthesis & Catalysis**. 355, n. 13, p. 2558-2563, 2013.

ZOU, L.; ZHAO, C.; LI, P.; WANG, Y.; LI, J. Transition-Metal-Free C-S Bond Formation: synthesis of polysubstituted diaryl sulfides and α -thioarylcarbonyl compounds. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 82, n. 23, p. 12892-12898, 2017.

6 ESPECTROS DE RMN

Figura 7 – Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 600 MHz

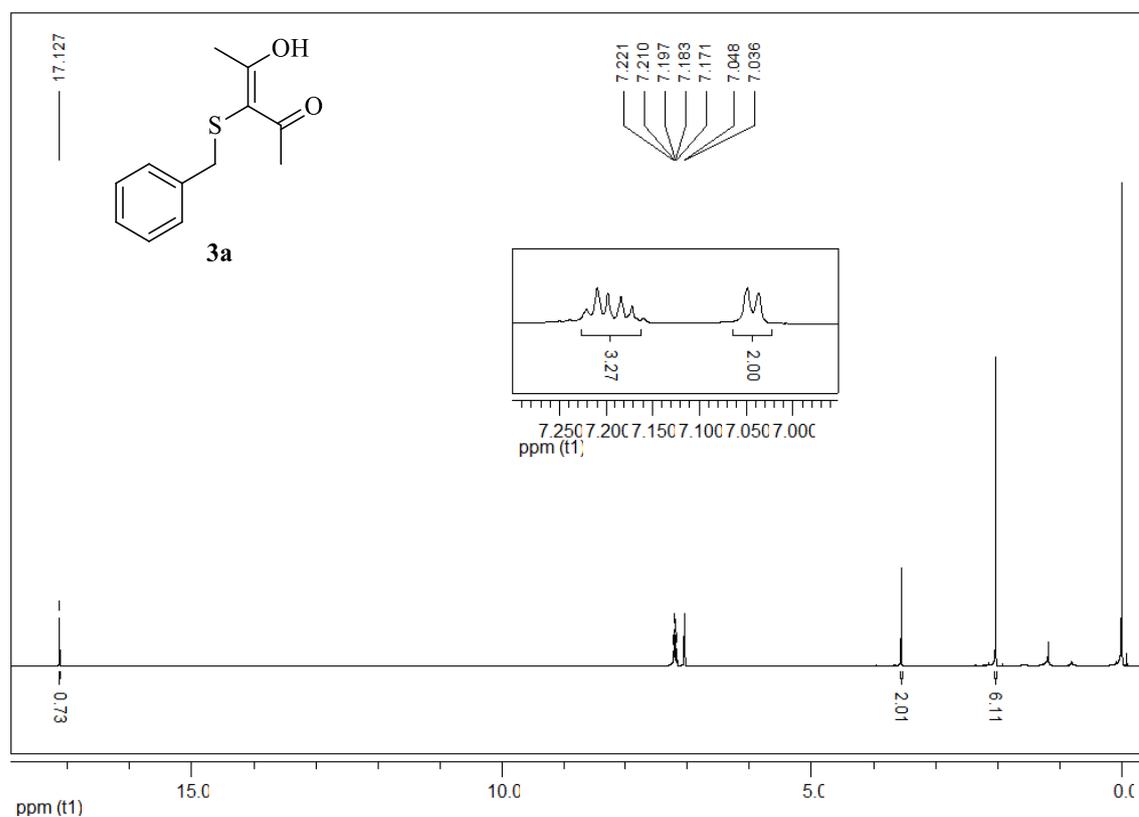


Figura 8 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 150 MHz

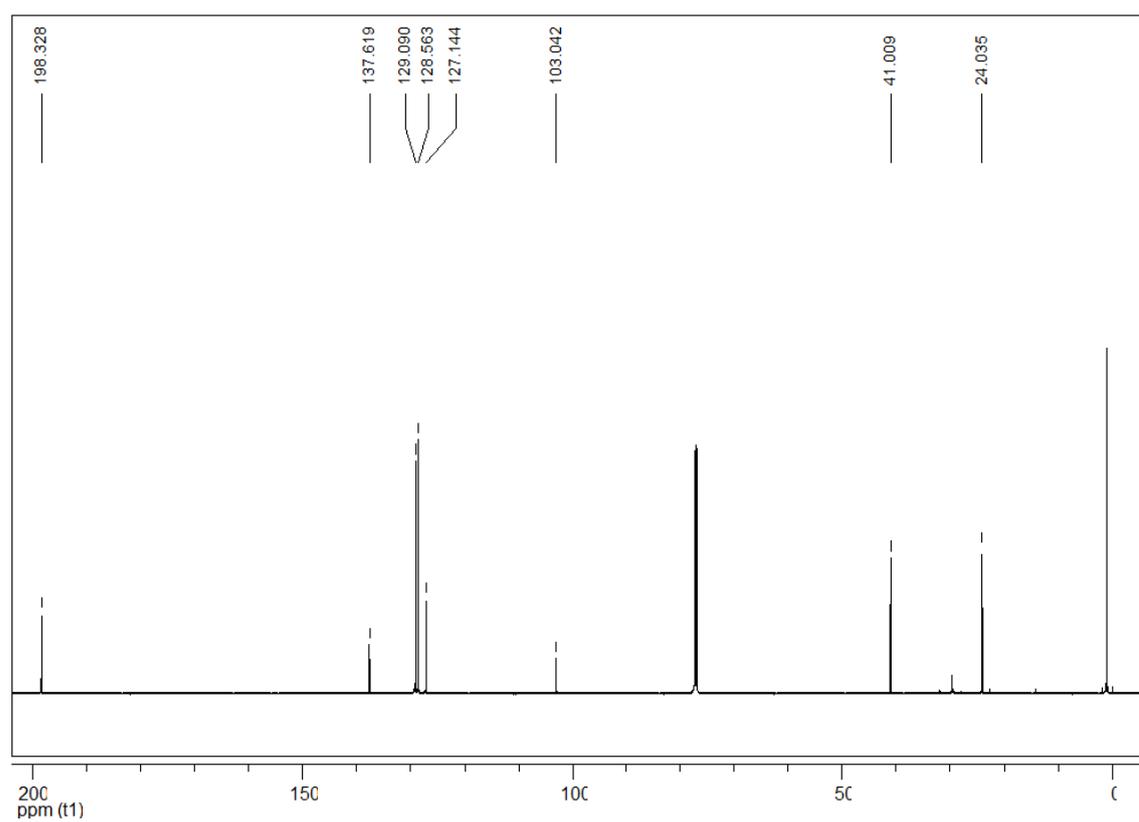


Figura 9 – Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 600 MHz

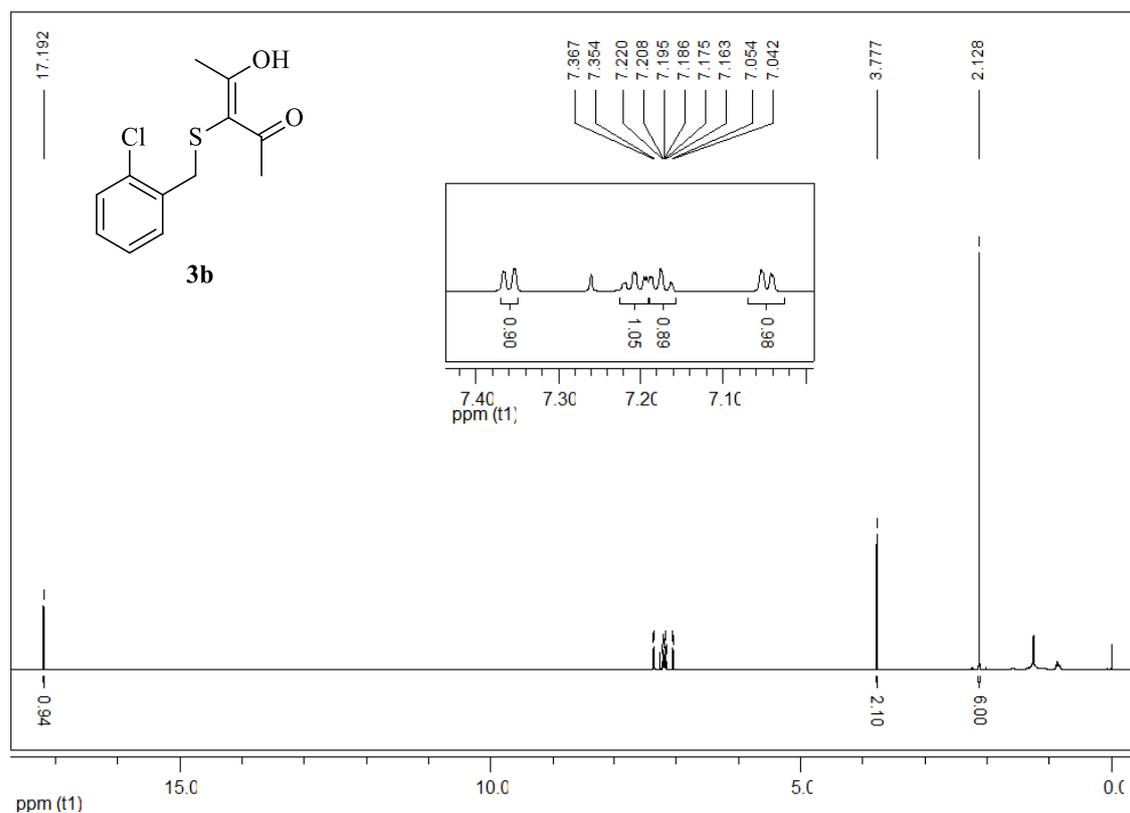


Figura 10 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 150 MHz

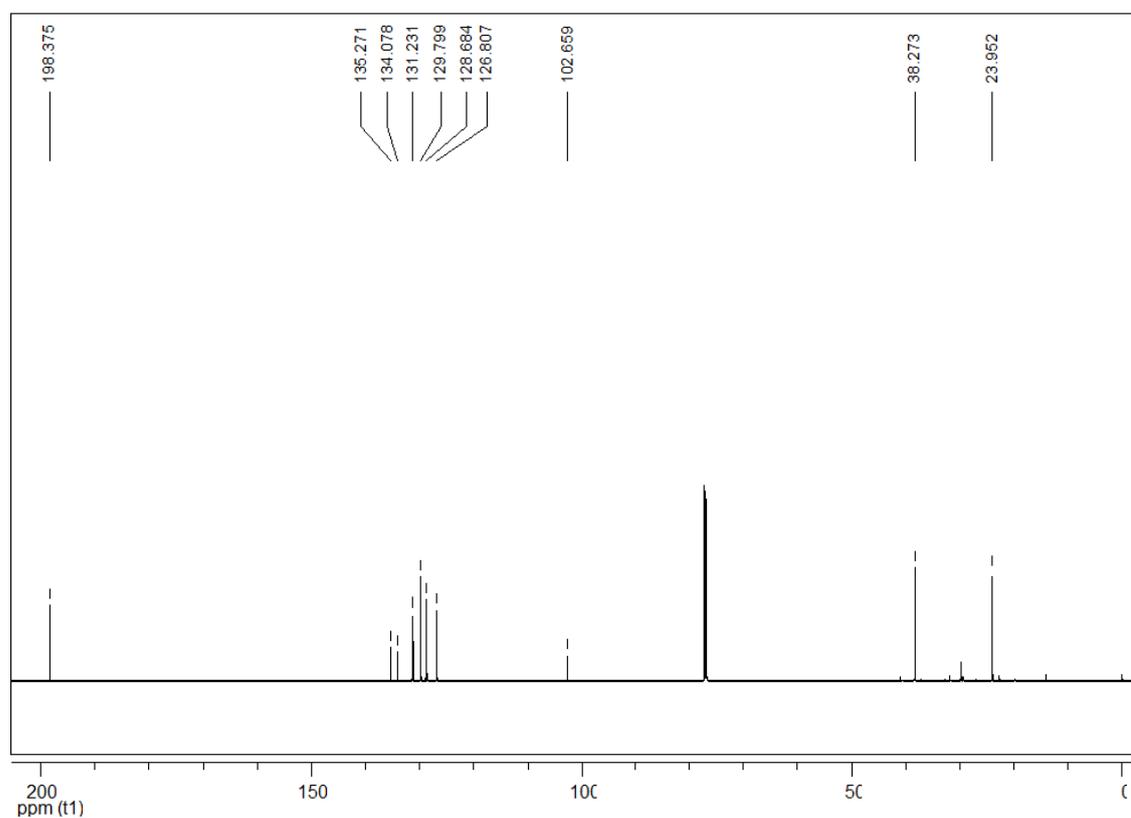


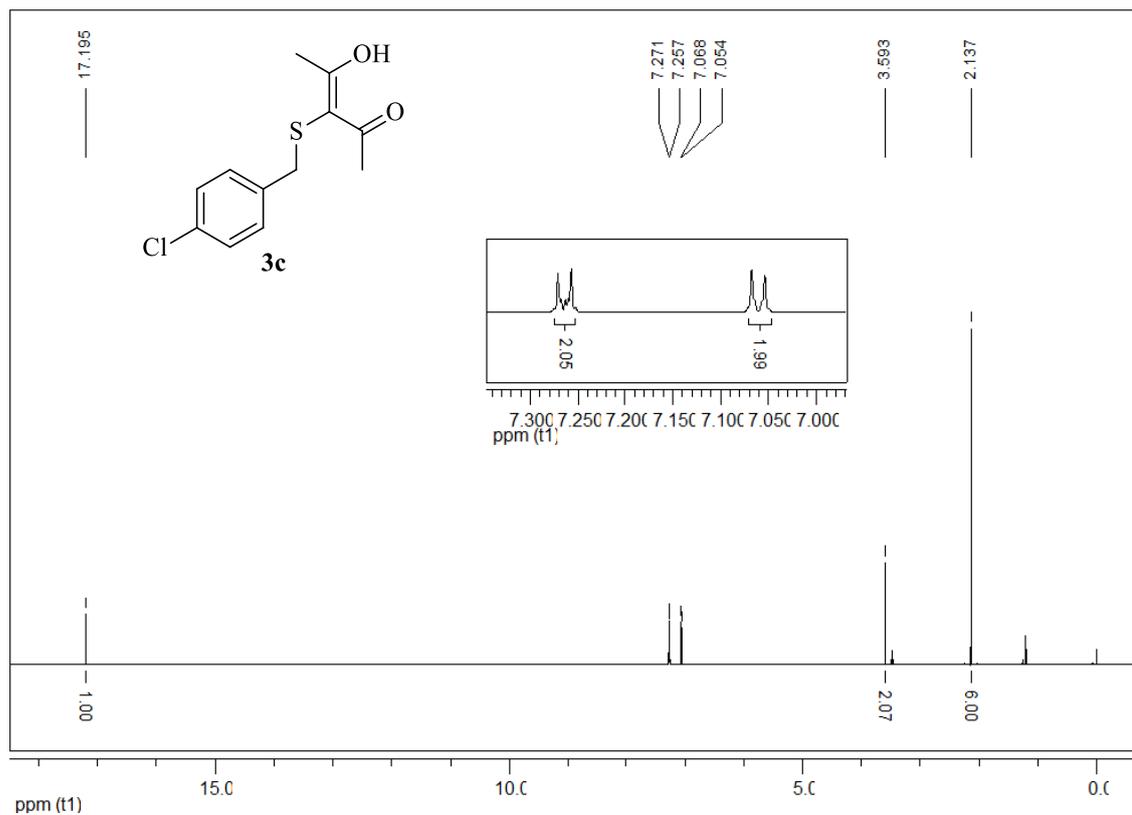
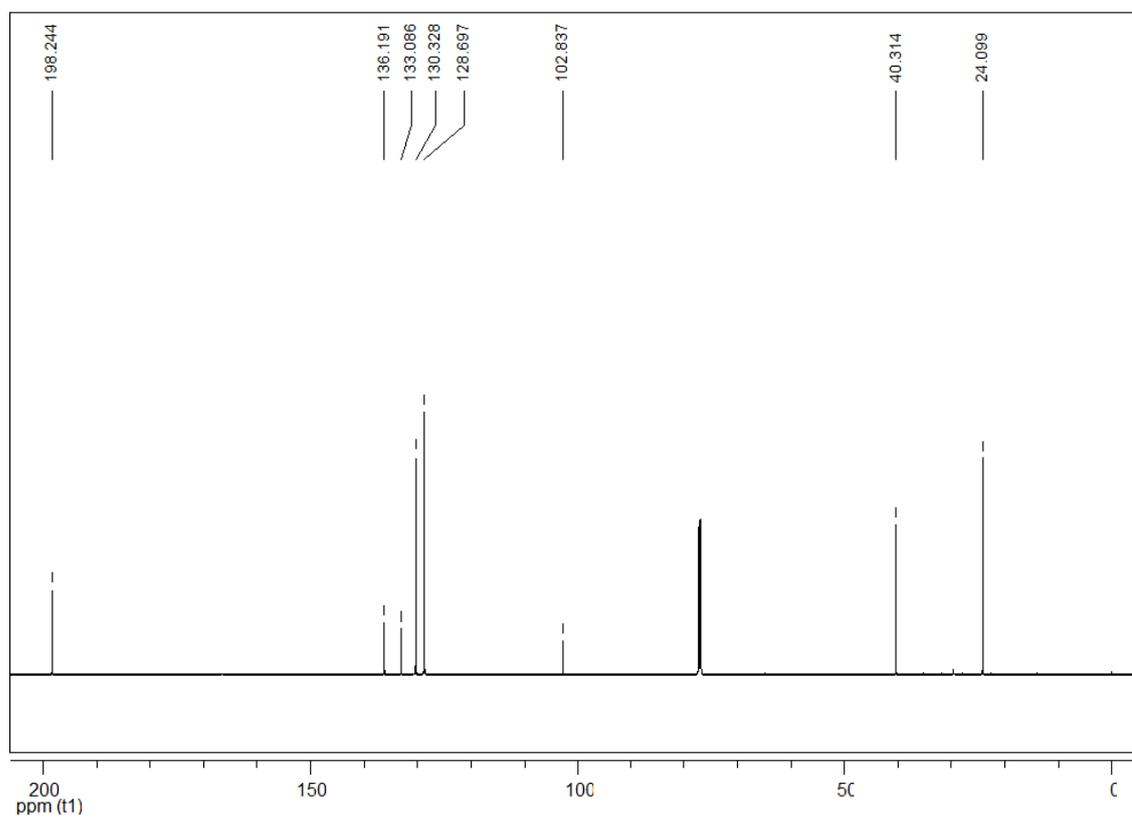
Figura 11 – Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 600 MHzFigura 12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 150 MHz

Figura 13 – Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 600 MHz

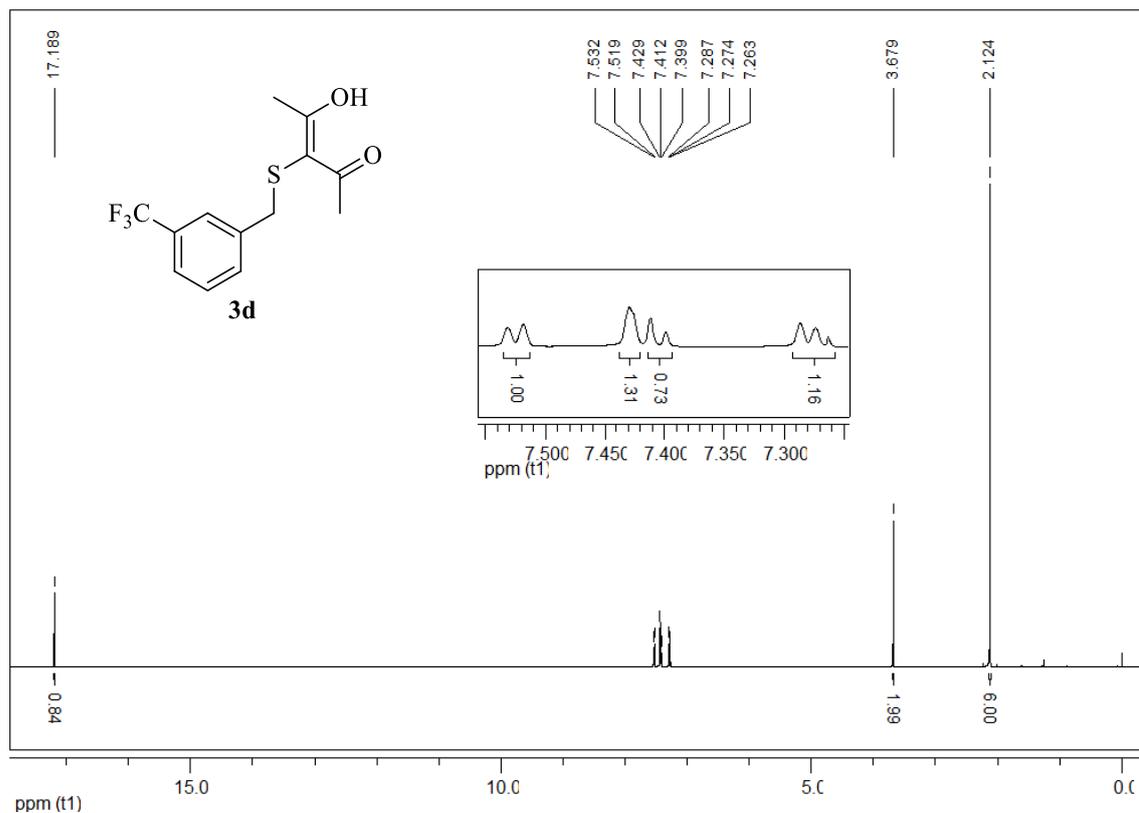


Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 150 MHz

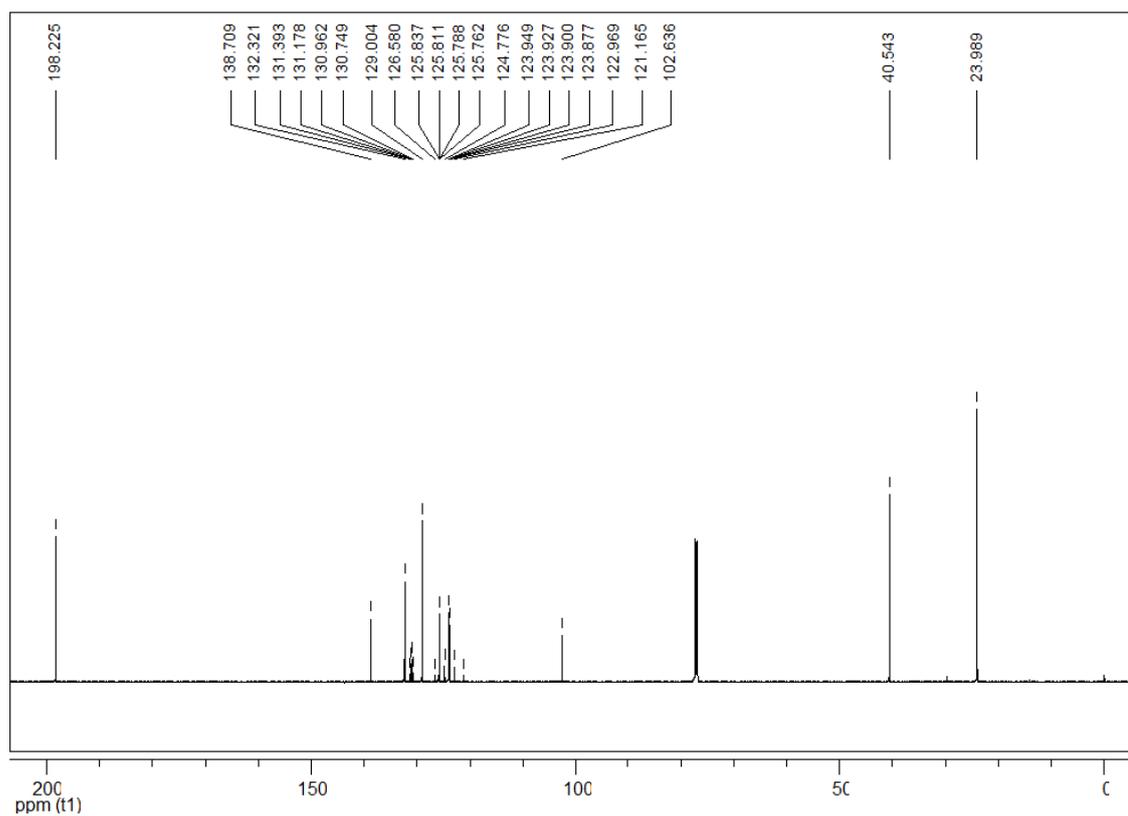


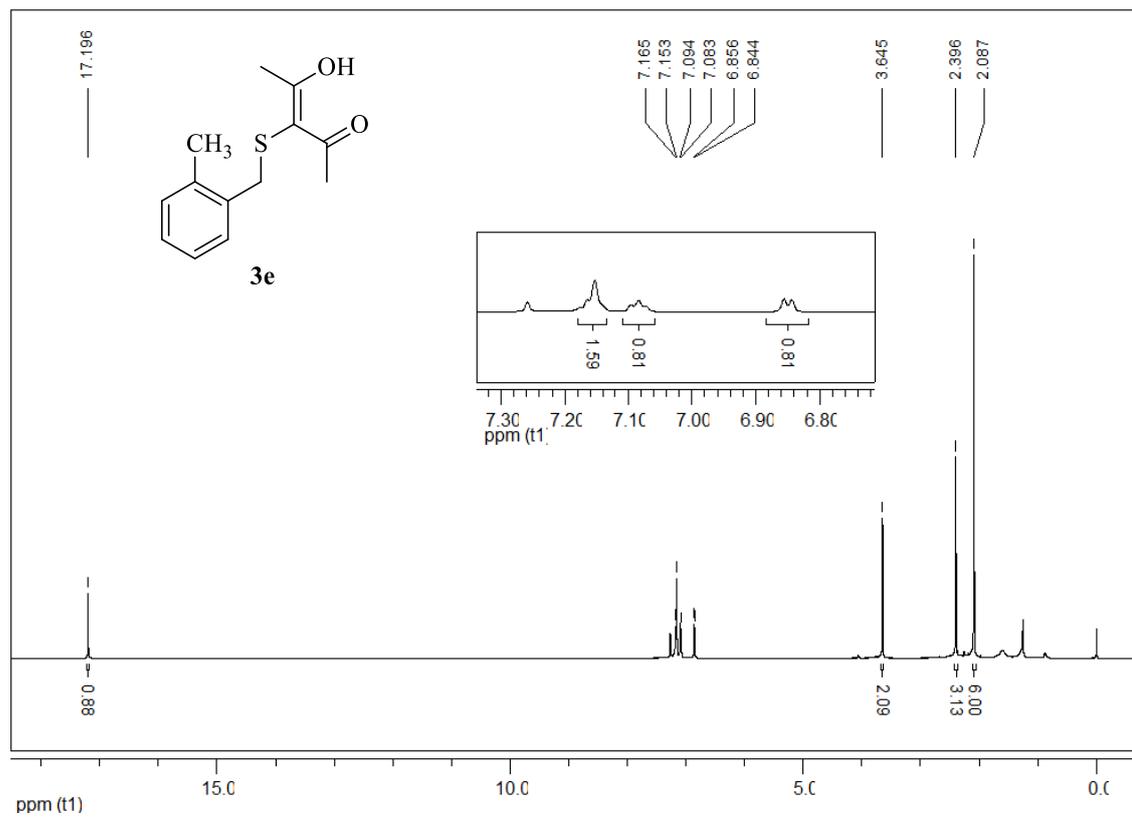
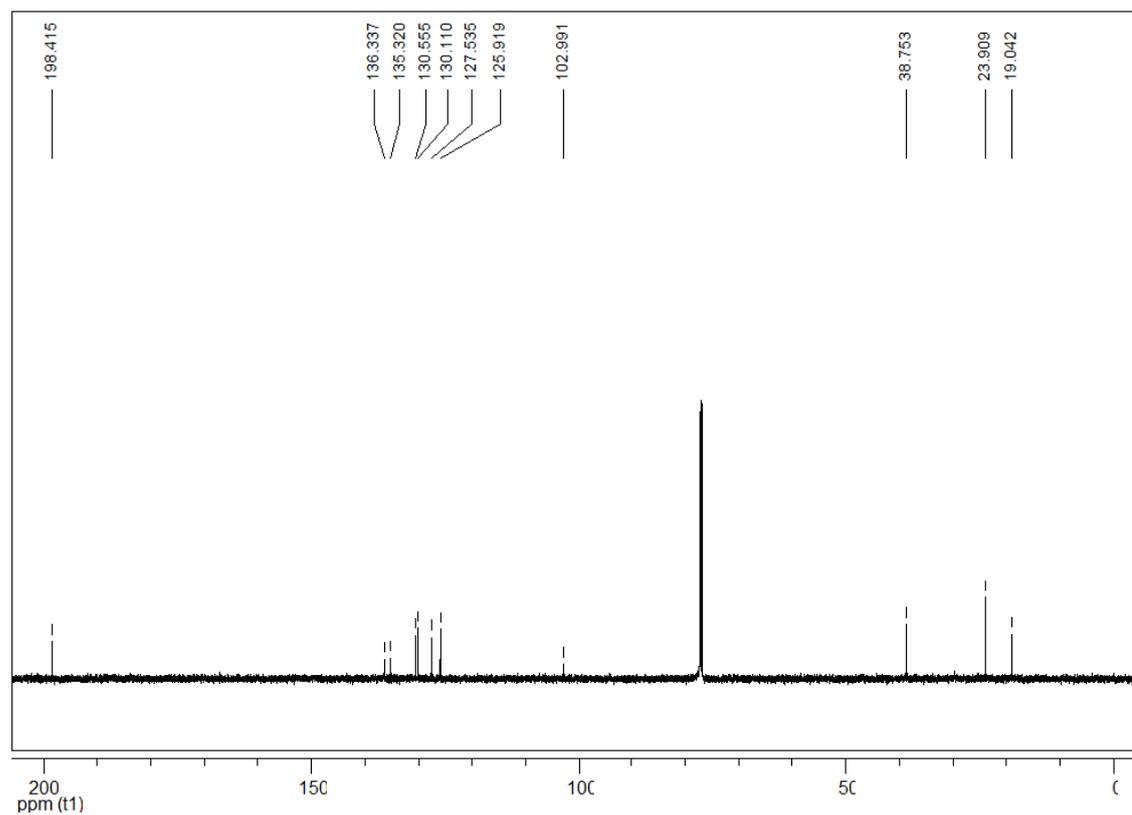
Figura 15 – Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 600 MHzFigura 16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 150 MHz

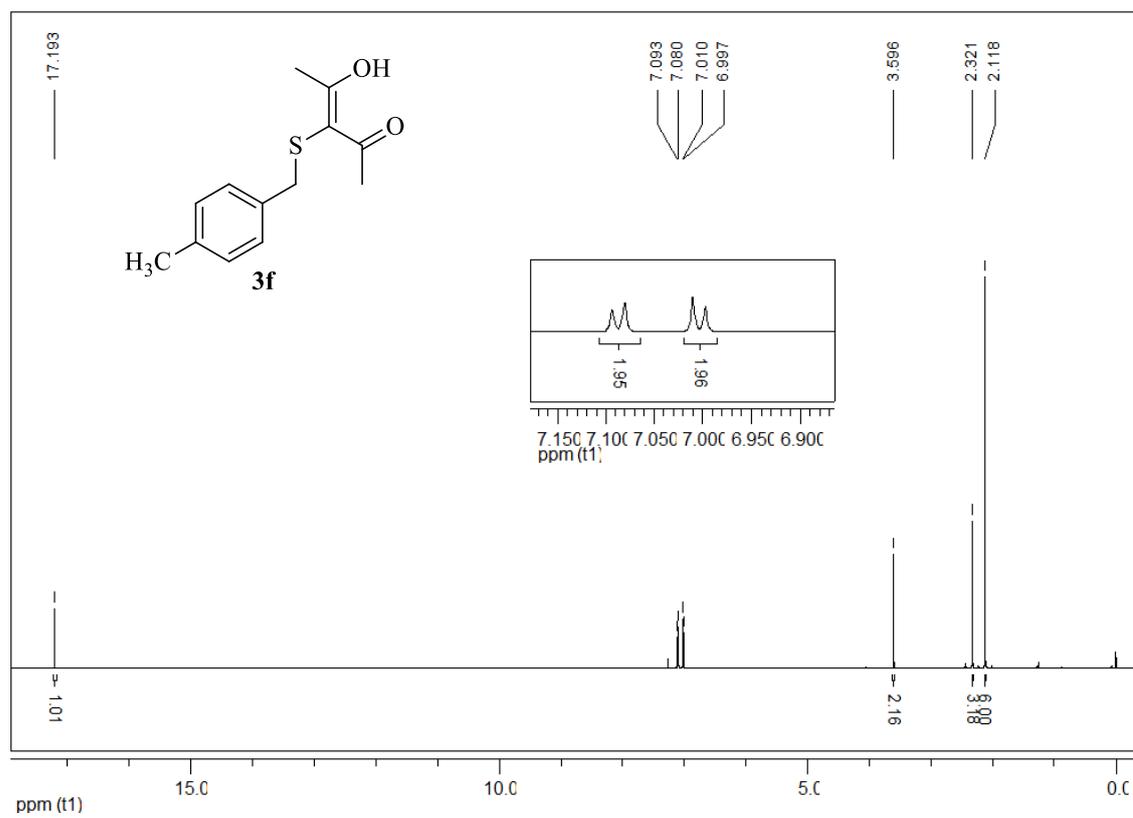
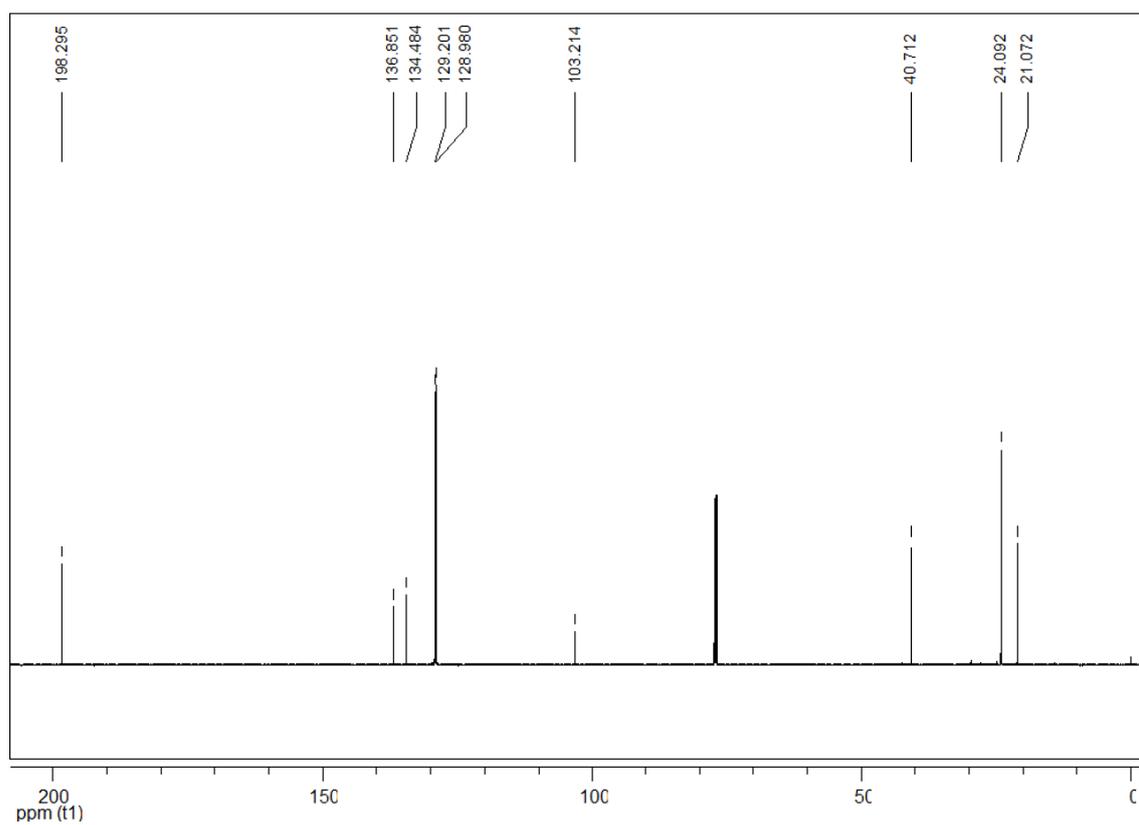
Figura 17 – Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 600 MHzFigura 18 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 150 MHz

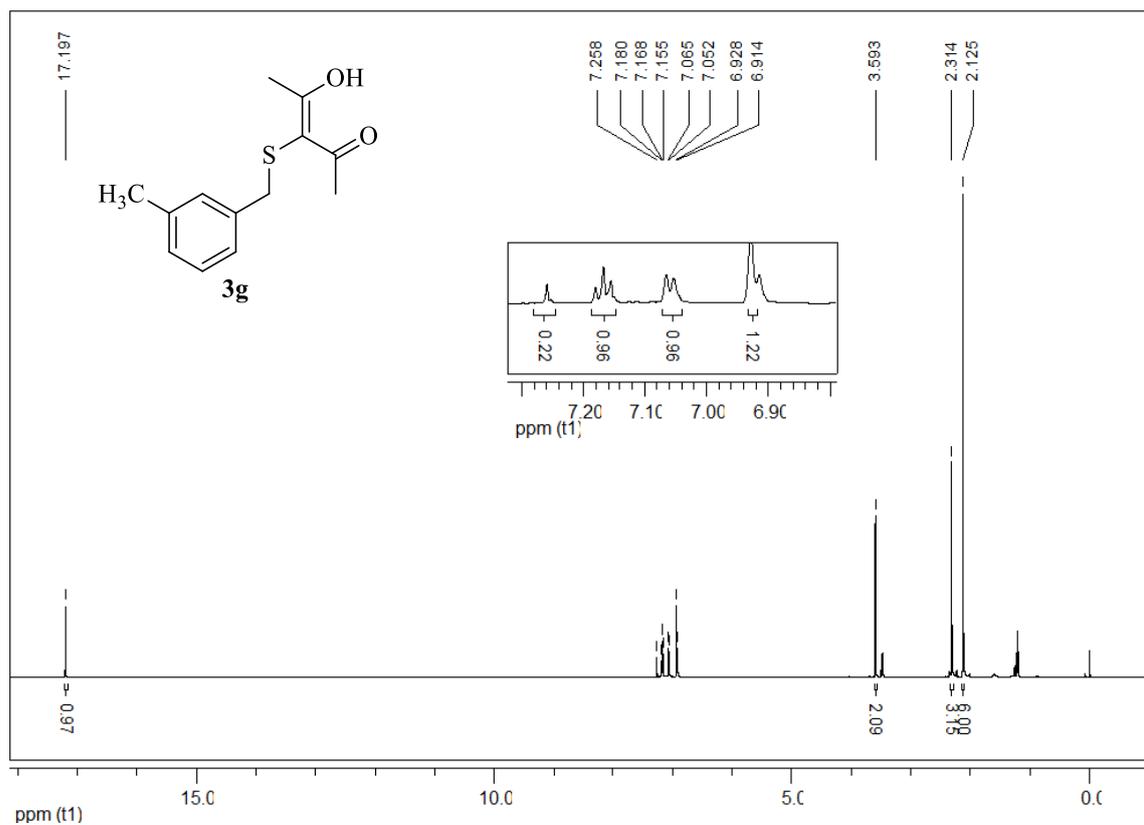
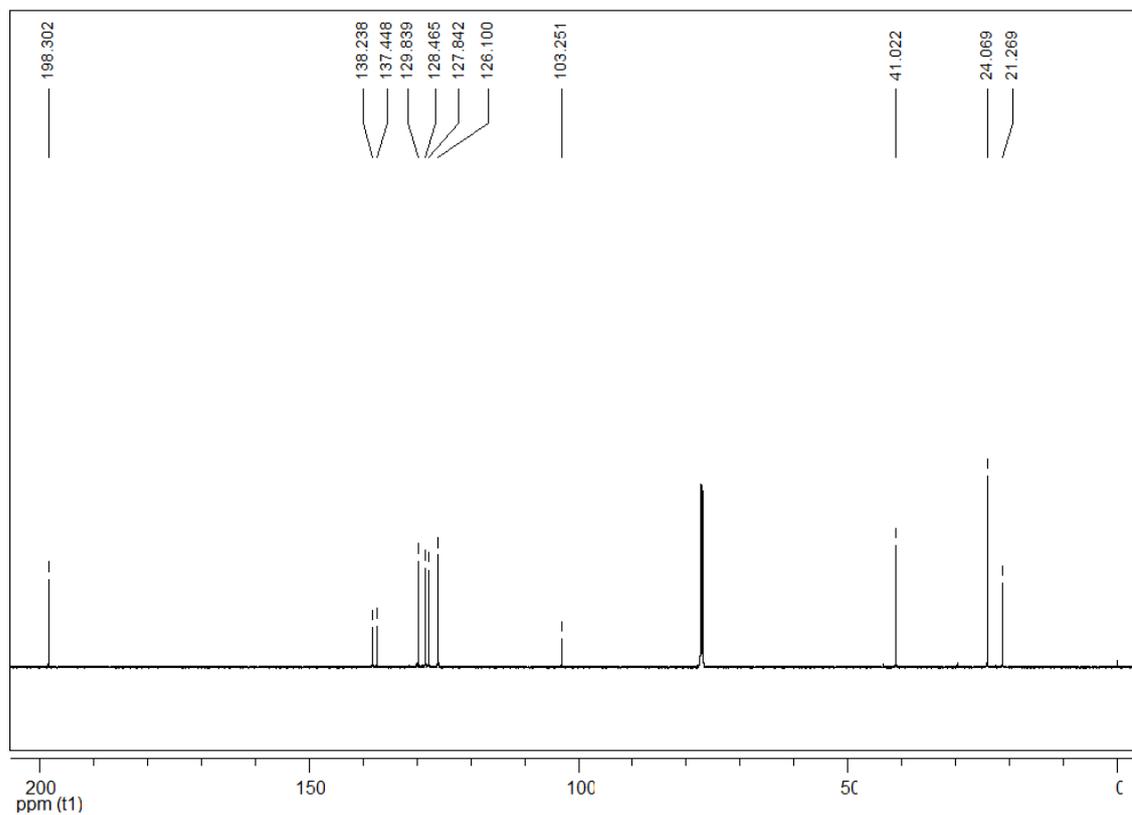
Figura 19 – Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 600 MHzFigura 20 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 150 MHz

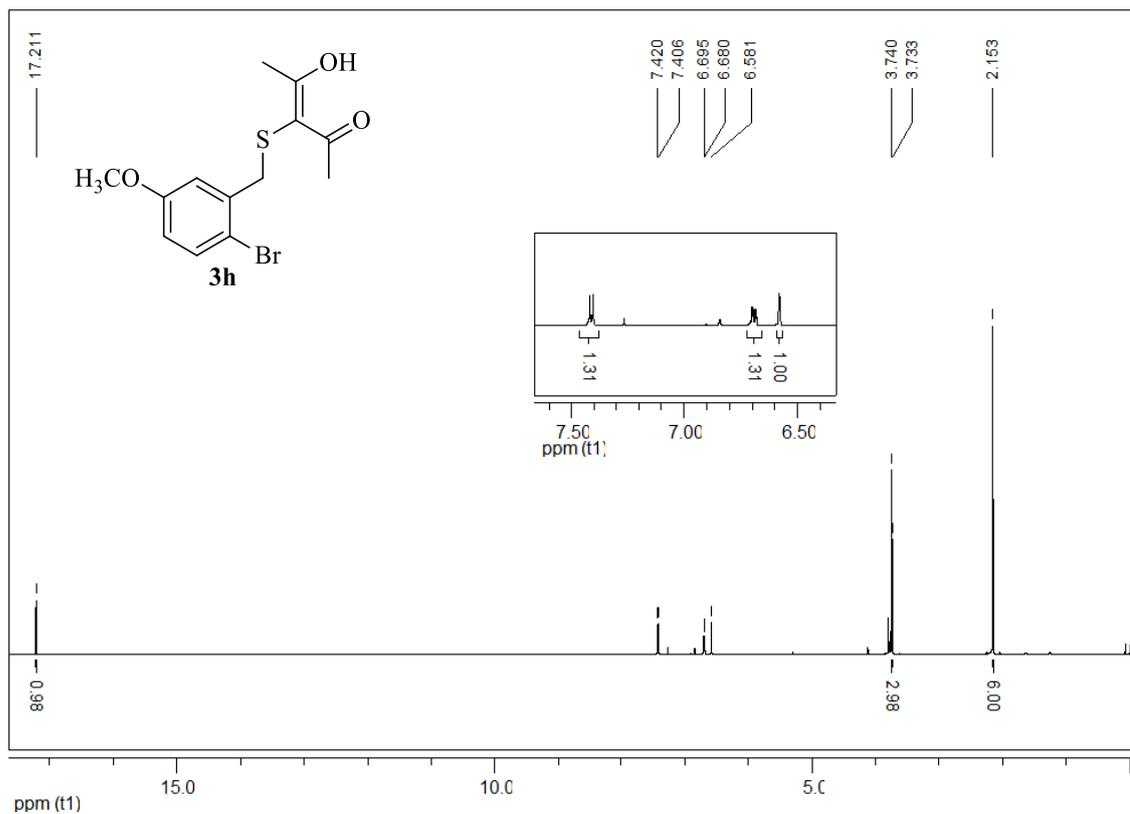
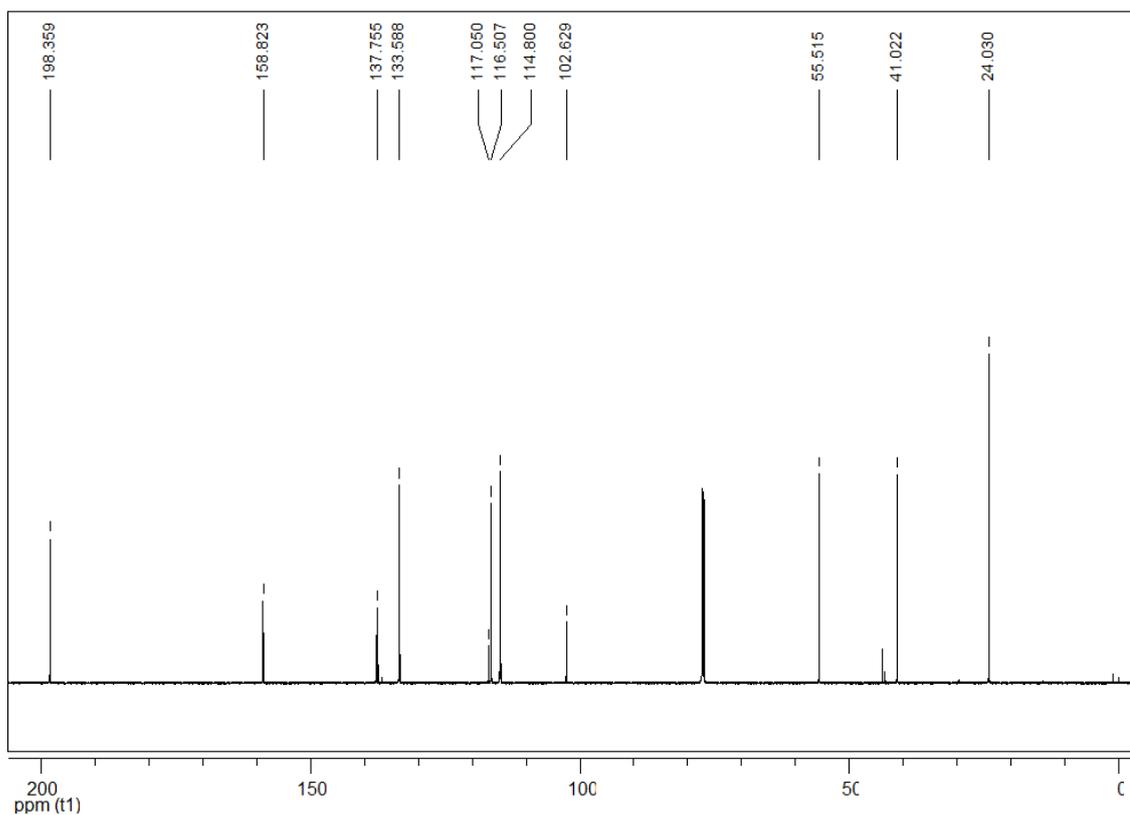
Figura 21 – Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 600 MHzFigura 22 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 150 MHz

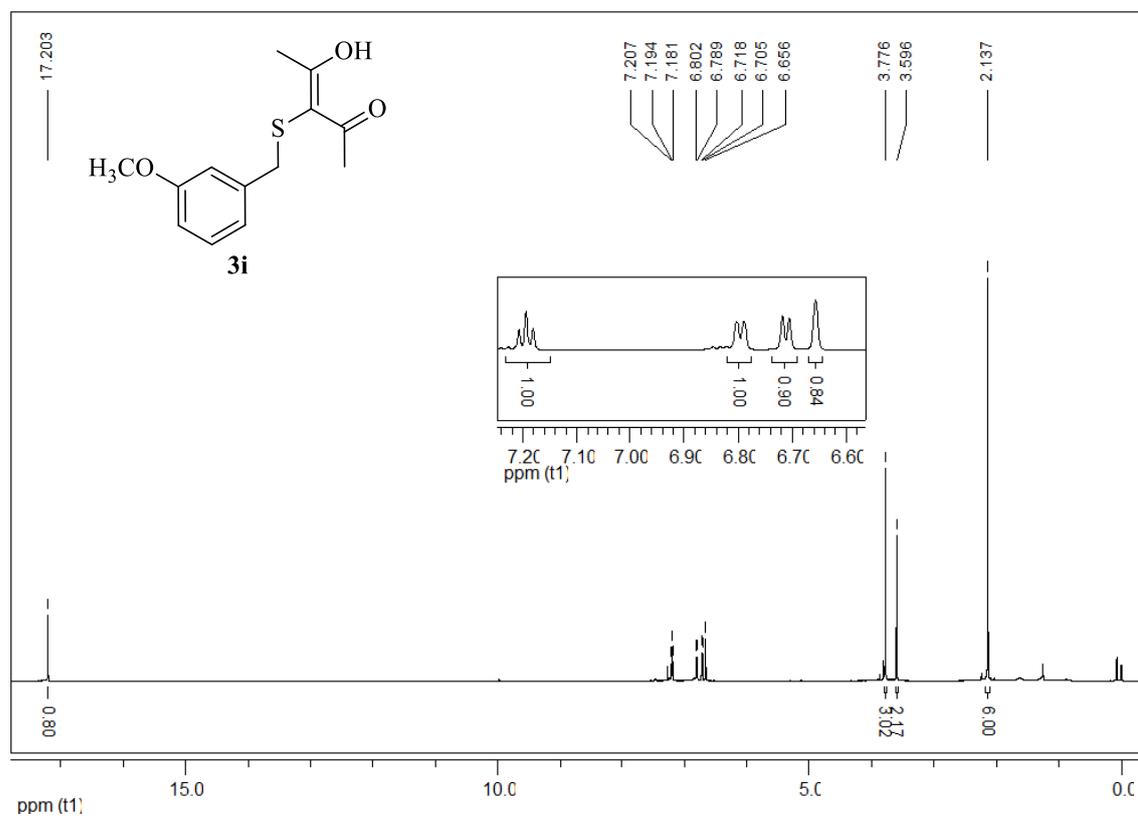
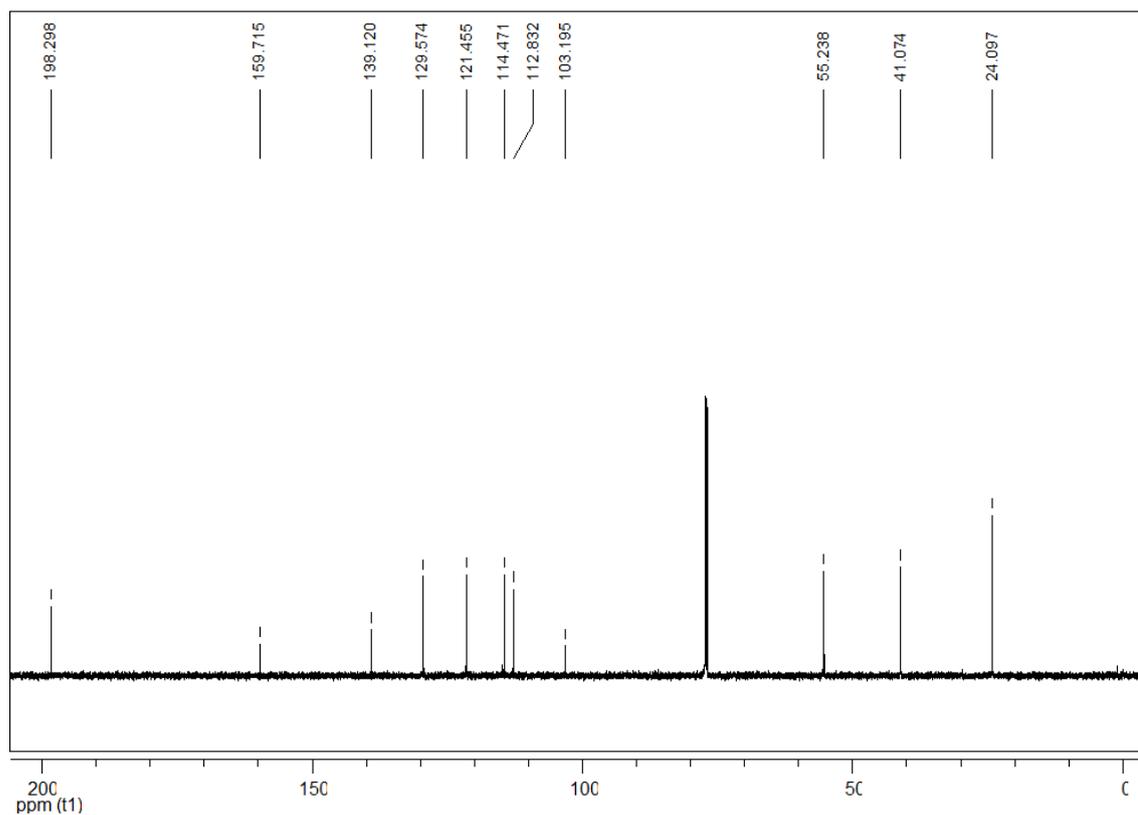
Figura 23 – Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 600 MHzFigura 24 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 150 MHz

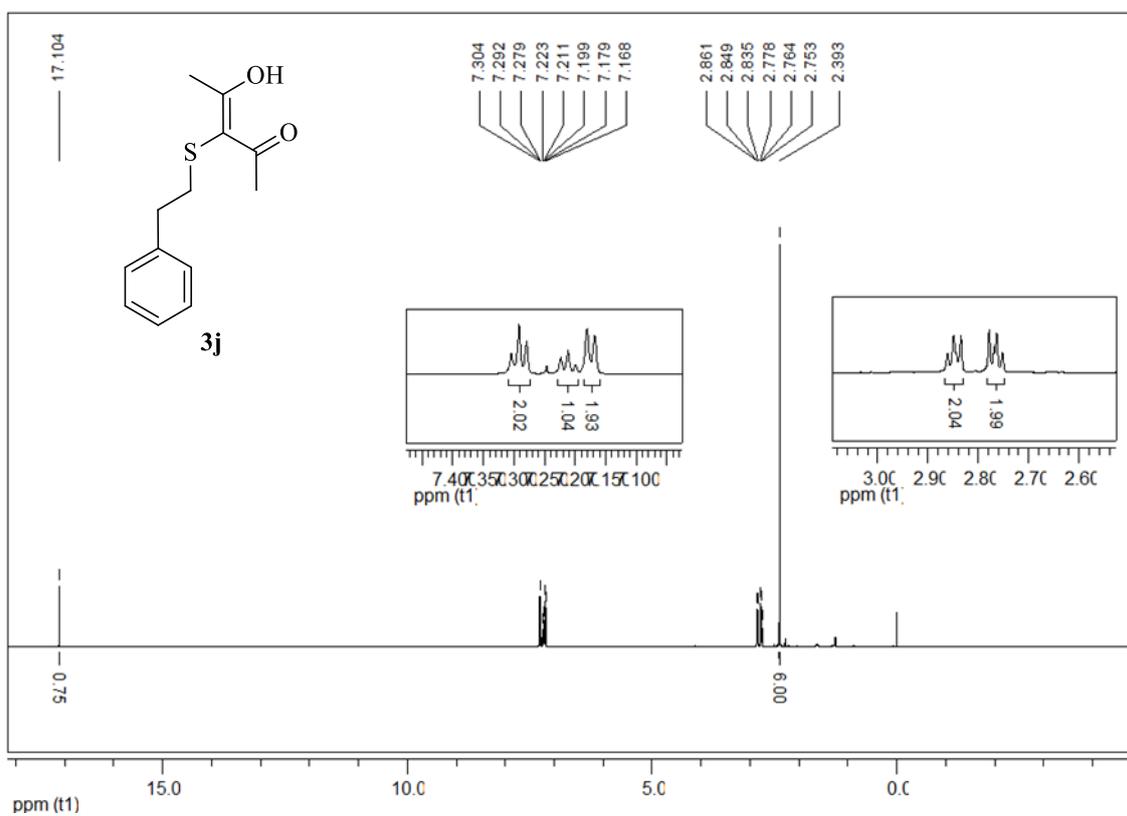
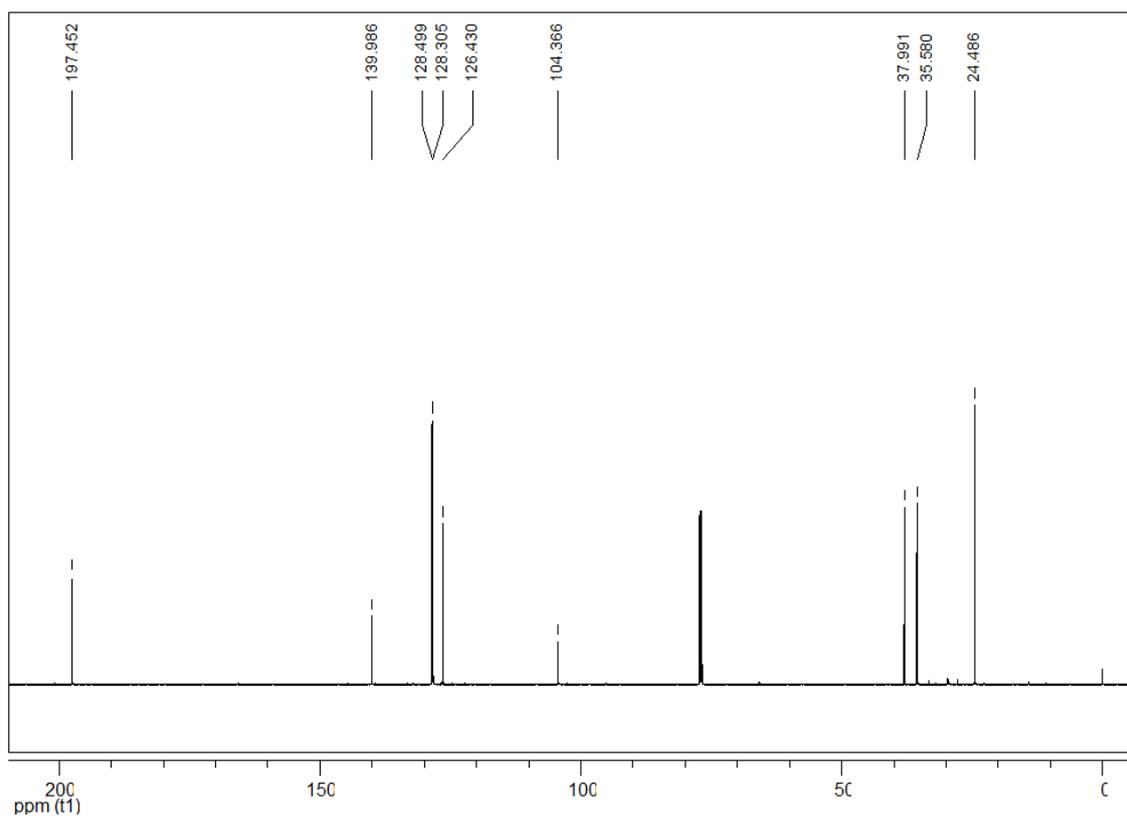
Figura 25 – Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em TMS a 600 MHzFigura 26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 150 MHz

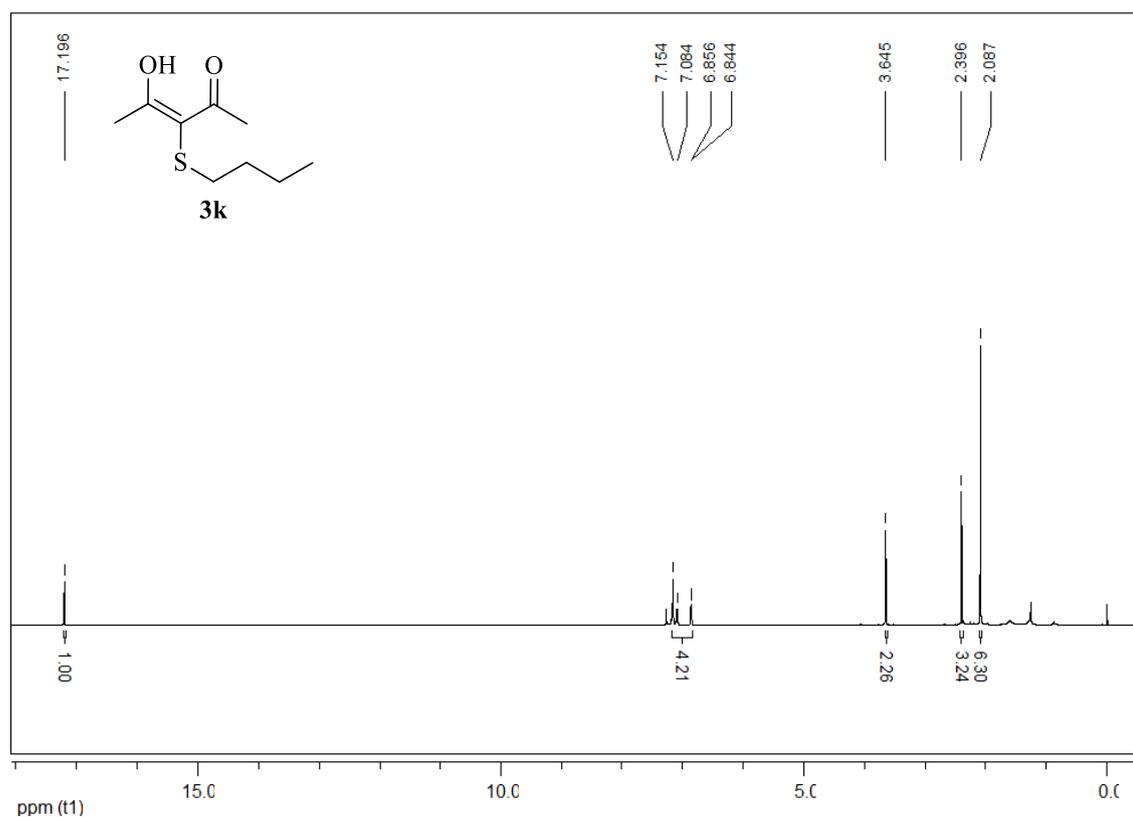
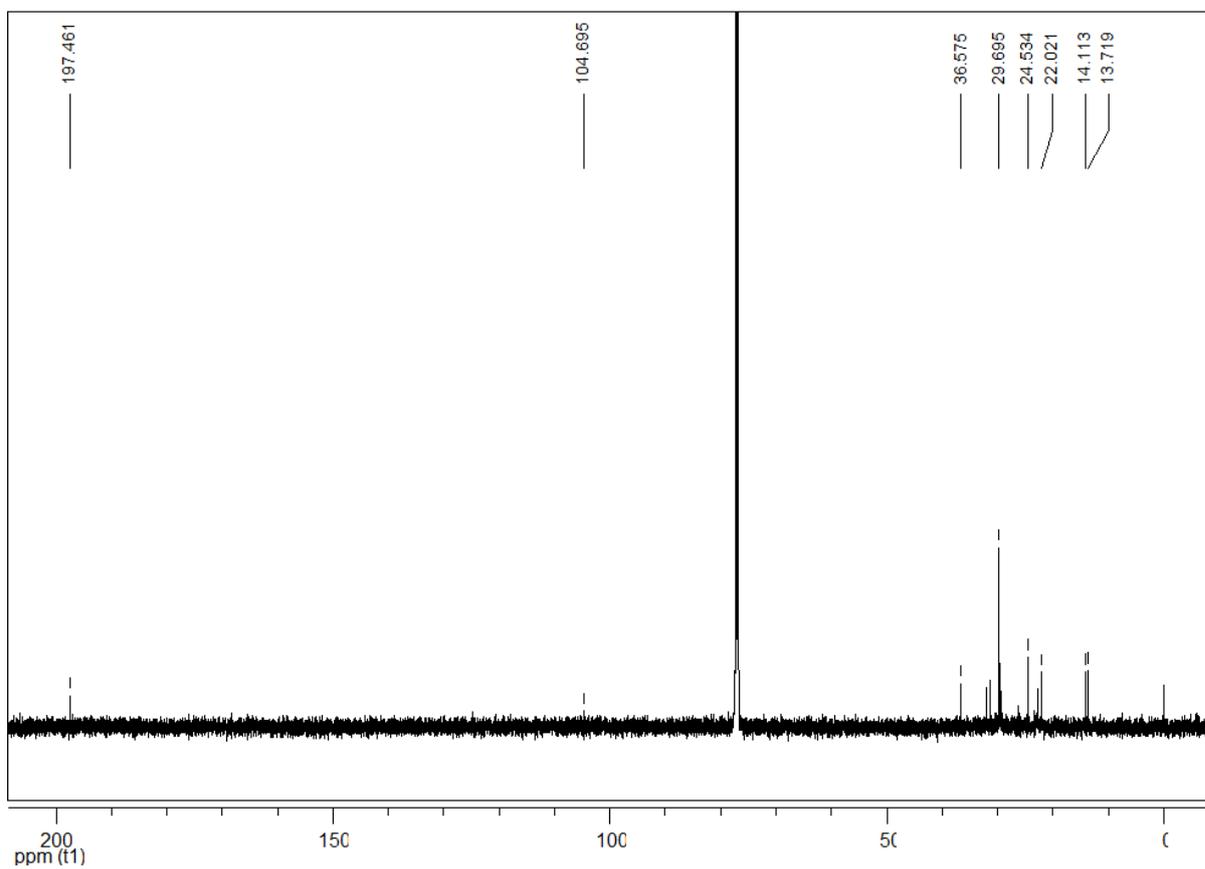
Figura 27 – Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 600 MHzFigura 28 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 150 MHz

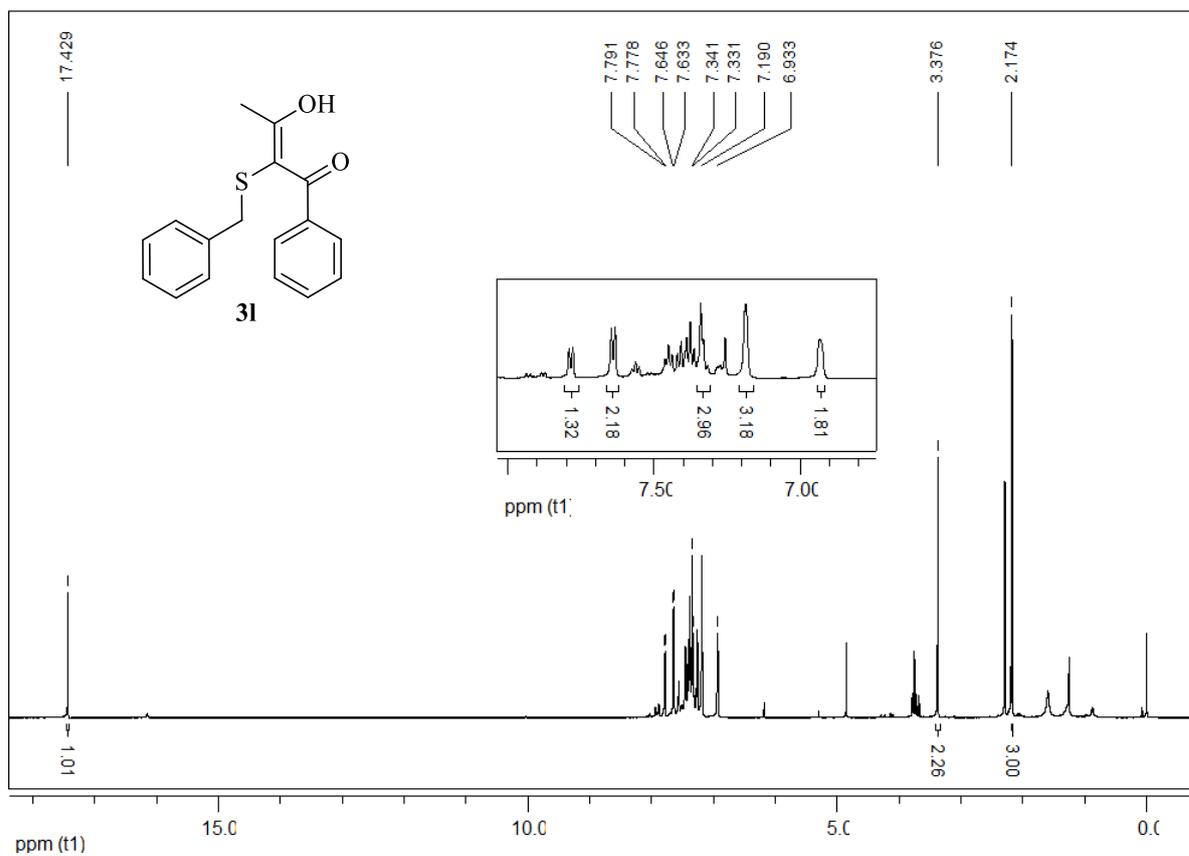
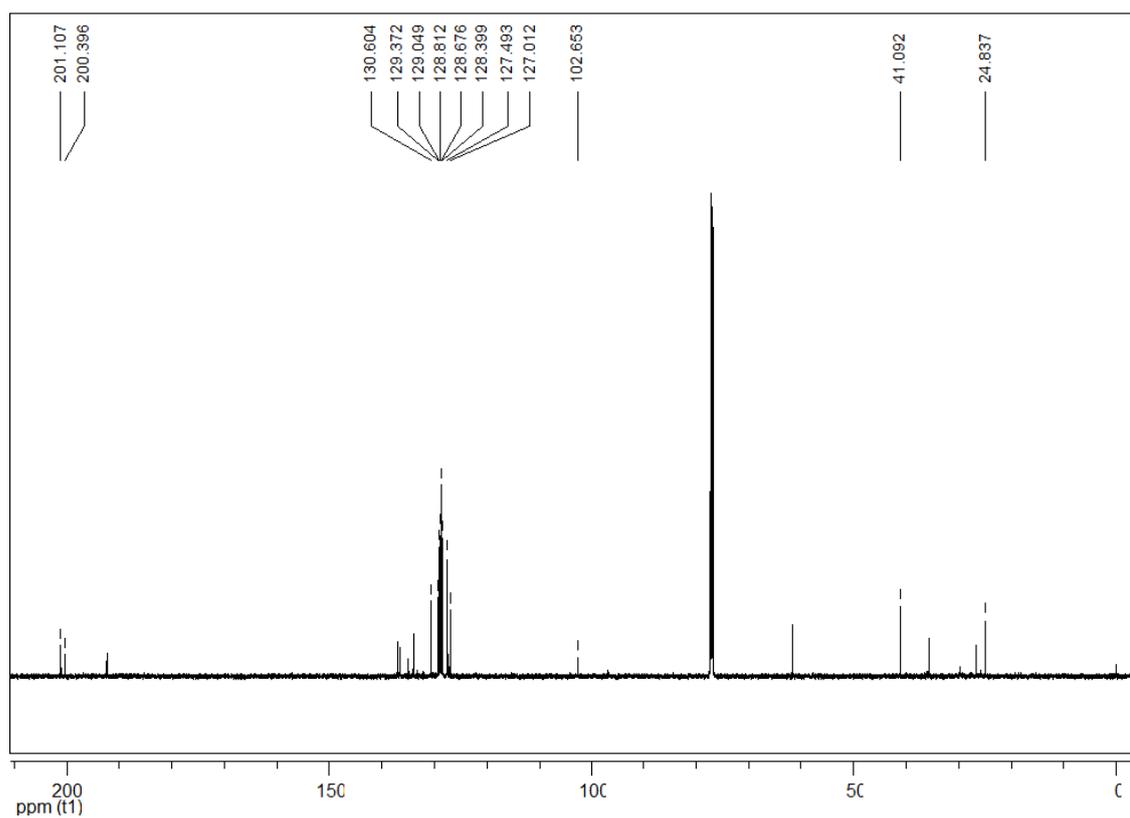
Figura 29 – Espectro de RMN ^1H do composto **31** em CDCl_3 a 600 MHzFigura 30 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **31** em CDCl_3 a 150 MHz

Figura 31 – Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em CDCl_3 a 600 MHz

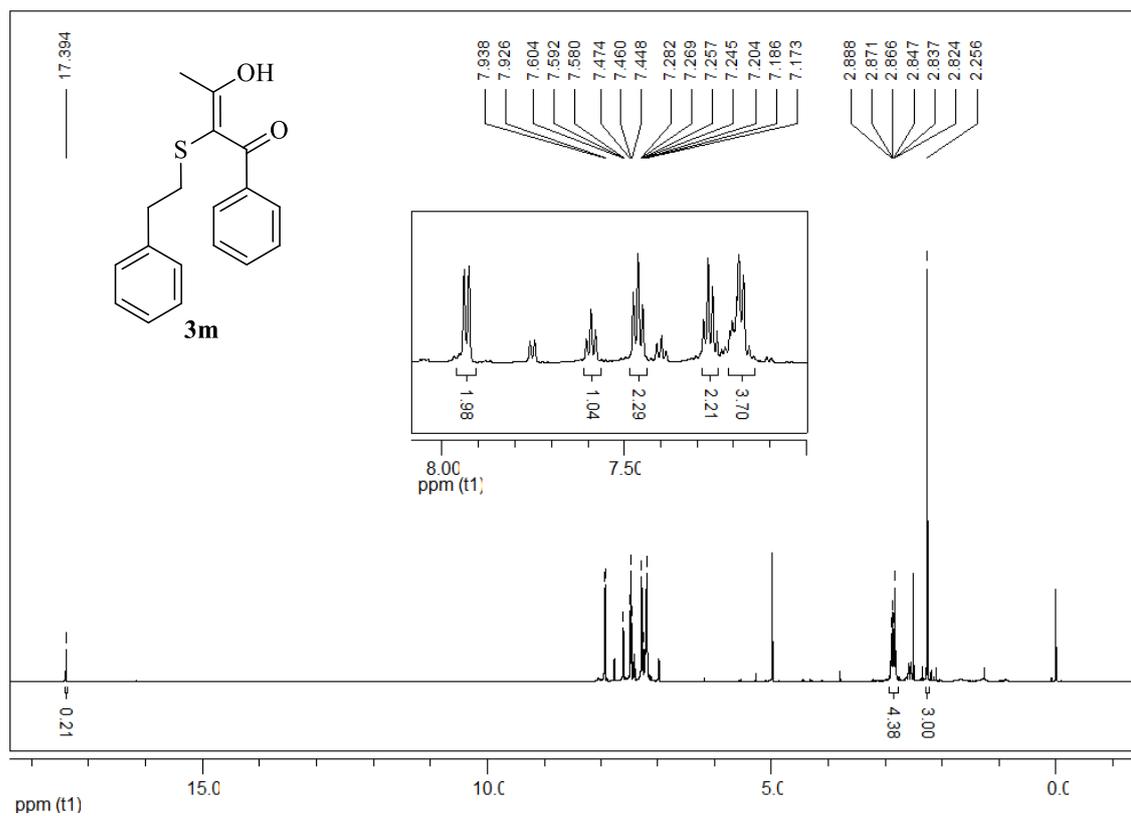


Figura 32 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl_3 a 150 MHz

