

Universidade Federal de Juiz de Fora

Instituto de Ciências Exatas

Pós-Graduação em Química

Adriane Antonia Pereira

Uma Abordagem Organocatalítica para a Sulfenilação de Olefinas

Juiz de Fora

2019

Adriane Antonia Pereira

Uma Abordagem Organocatalítica para a Sulfenilação de Olefinas

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Araújo Cautiero Horta

Juiz de Fora

2019

Dedico esse trabalho a Deus, meus
pais, familiares e amigos pelo apoio,
força, incentivo e carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço por tudo que vivi nesses anos de muito aprendizado, lutas e alegrias. Venci, porque pessoas muito especiais me ajudaram nessa etapa. Em poucas palavras quero agradecer a todos que contribuíram para eu chegar ao término do doutorado com a sensação de que fiz um bom trabalho.

Agradeço a Deus inicialmente porque Ele me sustentou e firmou meus passos. Ele foi e é minha força, minha fortaleza e socorro bem presente na angústia.

Aos meus pais, Adriano e Luzia, que são meu porto seguro. Talvez esse agradecimento seja o mais incompleto de todos. Isso porque é impossível eu conseguir organizar em palavras tudo o que esses dois representam na minha vida e a importância que eles tiveram em cada conquista minha, principalmente essa.

Ao Pedro, meu noivo e futuro marido daqui uns dias (risos), que me incentivou e me ajudou em muitos momentos. Foram muitos os finais de semana que eu precisei abrir mão de estar com ele, de passeios, de momentos com amigos e família para me dedicar às coisas referentes ao doutorado. Por isso, agradeço a ele também pela compreensão.

Durante esses anos fiz muitos amigos. A bíblia diz que é melhor que sejamos dois, pois se um cair, o outro ajuda o que caiu a se levantar (Ec 4:9-10). Esse livro também diz que existem amigos mais chegados que irmãos (Pr 18:24). Esses versículos representam bem a minha relação com meus amigos. Alegramos-nos em muitos momentos. Como eu vou sentir falta dos momentos do café com eles. Embora os muitos momentos de descontração, houve momentos que as coisas ficaram mais difíceis, tanto na minha vida quanto na vida deles também, mas estávamos ali juntos. Um ajudando o outro de alguma forma. Então eu não poderia deixar de agradecê-los nesse momento.

Ao meu orientador Dr. Giovanni pela orientação, ensinamentos e paciência. Aprendi muito com ele ao longo desses 6 anos. Muitas vezes, ele me incentivou a vencer meus limites, me tranquilizou em momentos que o trabalho não estava evoluindo e cobrou quando precisou ser cobrado. E cobrou ... (risos).

Ao meu coorientador Dr. Bruno que, assim como o Giovanni, dividiu seu conhecimento comigo. Mesmo distante, sempre se mostrou solícito quando precisei. Através dele pude sair da minha zona de conforto e me aventurar em entender um pouquinho da química teórica.

Com certeza isso é um grande diferencial na minha vida. Nas reuniões que fazíamos para discutir mecanismos e propor possíveis cálculos, eu fui muito privilegiada por aprender tanto com dois profissionais tão competentes.

Igualmente, gostaria de agradecer a todos os alunos do Grupo de Pesquisas em Metodologias sintéticas (GPMS), especialmente aos alunos Amanda Catharino de Mello, Amanda Soares Pereira, Fernanda Cerqueira e Arthur Girardi Carpanez pela amizade e grande ajuda nesse trabalho.

Não poderia deixar de também agradecer a todos os professores que contribuíram com a minha formação e ao Celso que muito me ensinou quando eu era aluna de iniciação científica.

À FAPEMIG, CAPES, CNPq e Rede Mineira de Química pelo suporte financeiro.

Aos meus familiares, pastores e amigos pelo apoio.

RESUMO

A adição sulfa-Michael consiste na adição de um nucleófilo de enxofre a uma ligação múltipla ativada por um grupo retirador de elétrons, levando a formação da ligação C-S. Várias abordagens catalíticas foram desenvolvidas usando tióis como nucleófilos. Especificamente no caso da metilsulfenilação, o metanotiol ou o seu sal de sódio são os nucleófilos mais apropriados para essa reação. De forma alternativa, sulfeto de hidrogênio pode ser usado se seguido de metilação na presença de uma base. Embora estejam bem estabelecidos, esses reagentes são caros, difíceis de manusear e apresentam alta toxicidade e baixo ponto de ebulição. Vários trabalhos na literatura apontam o dimetilsulfóxido (DMSO) como um reagente de metilsulfenilação bastante promissor por ser um solvente comercialmente disponível, de fácil manuseio e significativamente mais barato que outros reagentes de enxofre. Entretanto, não há relatos sobre a aplicação deste em reações de sulfa-Michael. Nesse trabalho são apresentadas três novas metodologias de metilsulfenilação em sistemas α,β -conjugados e carbono saturado, empregando DMSO como fonte de enxofre. A primeira metodologia foi desenvolvida em meio às tentativas de triclorometilação de dibenzilideno acetonas (DBA's). Pela análise de espectros de RMN, espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e experimentos controle, concluiu-se que o produto formado era metilsulfenilado. Com a finalidade de avaliar a generalidade dessa reação, substratos como diferentes chalconas, DBA's, derivados de aduto de Morita-Baylis-Hillman (MBH) foram empregados em presença de sal de tricloroacetato de potássio (KTCA), ácido canforsulfônico (ACS) como organocatalisador, ácido acético a 100 °C, peneira molecular de 4Å e DMSO como solvente e reagente de metilsulfenilação, sob irradiação micro-ondas. Na tentativa de elucidar o mecanismo, estudos experimentais e cálculos teóricos empregando o método DFT foram realizados. A partir dos resultados destes estudos foi possível propor um mecanismo que passa por uma deoxigenação do DMSO e formação do íon sulfênio, espécie chave nesse trabalho. Este íon foi interceptado quando substituiu o ácido acético por um ácido graxo que levou a formação do éster de metil tiometila (MTM). A segunda metodologia de metilsulfenilação apresentada nesse trabalho consiste em uma reação empregando chalconas, éster de MTM, ACS, acetato de sódio, ácido acético a 100 °C, peneira molecular de 4Å e DMSO. O éster de MTM é necessário, porém o seu papel não é bem compreendido. A terceira metodologia é mais simples e envolve derivados de adutos de MBH. Nessa reação é utilizado apenas ácido acético, acetato de sódio e DMSO. Todas as metodologias são eficientes, inéditas e levam a formação de produtos sulfenilados em rendimentos de moderados a

elevados.

Palavras-chave: Sulfa-Michael. Metilsufenilação. DMSO. Organocatálise. Sistemas α,β -insaturados. DFT.

ABSTRACT

The Sulfa-Michael addition consists of a sulfur nucleophile addition to an activated multiple bond by an electron withdrawing group, leading to the formation of the C-S bond. Several catalytic approaches have been developed using thiols as nucleophiles. Specifically, in the case of methylsulphenylation, methanethiol or its sodium salt would be the most appropriate nucleophiles for this reaction. Alternatively, hydrogen sulfide may be used followed by methylation in the presence of a base. Although well established, these reagents are expensive, difficult to handle, and exhibit high toxicity and low boiling point. Several papers in the literature point out the utility of Dimethyl sulfoxide (DMSO) as a promising methylsulphenylation reagent because it is a commercially available, easy to handle and significantly cheaper than other sulfur-based reagents. However, there are no reports of its application to sulfa-Michael reactions. In this work, three new methylsulphenylation methodologies using α,β -conjugated systems and saturated carbon, DMSO as the source of sulfur are presented. The first methodology was developed during trichloromethylation attempts of dibenzylidene acetones (DBA's). By analysis of NMR spectrum, high-resolution mass spectrometry (HRMS) and control experiments, it was found that the product formed was methylsulphenylated derivative. In order to investigate the scope of this reaction, substrates such as different types of chalcones, DBA's, MBH adduct derivatives were employed in the presence of the salt of trichloroacetate (KTCA salt), camphorsulfonic acid (CSA) as organocatalyst, acetic acid at 100 °C and DMSO as solvent and methylsulphenylation reagent, under microwave irradiation. In an attempt to elucidate the mechanism, experimental studies and theoretical calculations using the DFT method were performed. Through these results it was possible to propose a mechanism that passes for a deoxygenation of DMSO and formation of the sulfonium ion, key species in this work. This ion was intercepted when the acetic acid was replaced by a fatty acid which led to the formation of the MTM ester. The second methylsulphenylation methodology consists of a reaction employing chalcones, MTM ester, ACS, sodium acetate, acetic acid at 100 °C and DMSO. The MTM ester is necessary, but its role is not well understood. The third methodology is simpler and involves derivatives of MBH adducts. In this reaction only acetic acid, sodium acetate and DMSO are required. All methodologies are original, efficient and lead to the formation of sulphenylated products in moderate to high yields.

Keywords: Sulfa-Michael. Methylsufenylation. DMSO. Organocatalysis. α,β -unsaturated systems. DFT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Produtos triclorometilado e sulfenilado.....	40
Figura 2 - Espectro de RMN de ^1H (500Mz, CDCl_3).....	42
Figura 3 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3).....	43
Figura 4 - Dept 135 (125MHz, CDCl_3).....	43
Figura 5 - Espectro HMBC.....	44
Figura 6 - Espectro de massas de alta resolução.	44
Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H do composto deuterado	52
Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H do composto deuterado derivado de acil éster (500 MHz, CDCl_3)	53
Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto deuterado derivado de acil éster (125 MHz, CDCl_3)	54
Figura 10 - Protocolo para preparação dos compostos metilsulfenilados	58
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do éster de MTM derivado do ácido palmítico, (500 MHz, CDCl_3)	62
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do éster de MTM derivado do ácido palmítico, (125 MHz, CDCl_3)	63
Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H do composto deuterado (500 MHz, CDCl_3).....	66
Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto deuterado (125 MHz, CDCl_3)	66
Figura 15 - Processo de descarboxilação do KTCA (E: hartree)	77
Figura 16 - Formação do ânion <i>dimsyl</i> (E: hartree).....	78
Figura 17 - Primeira protonação promovida pelo ácido acético (E: hartree)	78
Figura 18 - Segunda protonação (E: hartree).....	79
Figura 19 - Formação do éster de MTM (E: hartree)	79
Figura 20 - Protonação da chalcona (E: hartree)	80
Figura 21 - Reação de adição de Michael (E: hartree)	80
Figura 22 - Reação de substituição nucleofílica (E: hartree).....	81
Figura 23 - Gráfico representativo da cinética da reação de metilsulfenilação (Etapas 1 e 2).82	
Figura 24 - Massas encontradas no MALDI referente ao ácido 4-Cl-benzóico e ao anidrido .98	

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Métodos para desproteção de duplas ligações protegidas com enxofre.	20
Esquema 2 - Reação lateral usando trietilamina.....	21
Esquema 3 - Adição de tióis em aceptores de Michael livre de catalisador.....	21
Esquema 4 - I ₂ como ácido de Lewis em reações de Michael.....	22
Esquema 5 - Ativação nucleofílica por iodo molecular em reações de Michael.....	23
Esquema 6 - Adição de tióis em aceptores de Michael via organocatálise	23
Esquema 7 - Adição de tióis em aceptores de Michael via catálise por carbeno heterocíclico	24
Esquema 8 - Adição de tióis em aceptores de Michael via catálise metálica.....	25
Esquema 9 - Reagente é a própria fonte de enxofre e atua como auxiliar quirál	26
Esquema 10 - 1,4-ditiana-2,5-diol como agente de sulfenilação.....	27
Esquema 11 - Sulfonil hidrazidas como agente de sulfenilação	28
Esquema 12 - Xantato como agente de sulfenilação	29
Esquema 13 - Oxidação de Moffatt.....	30
Esquema 14 - Oxidação de Omura-Sharma-SwernFonte: Adaptado de TOJO; FERNANDEZ, 1963.....	30
Esquema 15 - Oxidação de Omura-Sharma-Swern: ataque nucleofílico pelo dimetilsulfeto gerado pelo DMSO ao carbono eletrofílico	31
Esquema 16 - DMSO promove a sulfenilação de indóis.....	32
Esquema 17 - DMSO promove sulfenilação de estirenos	32
Esquema 18 - Iodo molecular regenerado através do DMSO	33
Esquema 19 - DMSO como agente oxidante em sulfenilação de malonatos	34
Esquema 20 - DMSO como agente oxidante em sulfenilação de indóis.....	34
Esquema 21 - DMSO promove a sulfenilação de ligação C-H	35
Esquema 22 - DMSO promove a sulfenilação de haletos de arila	35
Esquema 23 - DMSO promove sulfenilação de flavonas.....	36
Esquema 24 - Proposta de trabalho	38
Esquema 25 - Metilsulfenilação de chalconas utilizando DMSO	45
Esquema 26 - Síntese de DBA's metilsulfeniladas utilizando DMSO.....	45
Esquema 27 - Metilsulfenilação de aduto de MBH.....	46
Esquema 28 - Metilsulfenilação de acil ésteres.....	47
Esquema 29 - Metilsulfenilação dos adutos de MBH <i>O</i> -acetilados	48

Esquema 30 - Testes com azalactonas.....	49
Esquema 31 - Teste com metil fenil sulfóxido	50
Esquema 32 - Testes com catalisadores de ácidos fosfóricos quirais.....	50
Esquema 33 - Experimento utilizando DMSO- d_6	53
Esquema 34 - Rearranjo de Pummerer	54
Esquema 35 - Conversão direta de ácidos carboxílicos a ésteres de MTM	55
Esquema 36 - Proposta 2	56
Esquema 37 - Formação do íon sulfênio através da reação de Pummerer	57
Esquema 38 - Mecanismo proposto envolvendo os íons sulfênicos e epissulfônios	60
Esquema 39 - Formação e abertura de íons epissulfônios	61
Esquema 40 - Experimento com ácido palmítico	62
Esquema 41 - Mecanismo proposto de metilsulfenilação	64
Esquema 42 - Tentativa de reação com éster de MTM derivado do ácido palmítico	64
Esquema 43 - Propostas de ataque do acetato	65
Esquema 44 - Experimento utilizando ácido acético deuterado	66
Esquema 45 - Experimentos avaliando a influência do cátion	67
Esquema 46 - Experimentos avaliando a influência da peneira molecular na reação	67
Esquema 47 - Reação de Michael estudada	70
Esquema 48 - Preparação do ânion dimsyl (Etapa 1)	72
Esquema 49 - Preparação do éster de MTM (Etapa 2)	72
Esquema 50 - Ativação da chalcona (Etapa 3)	72
Esquema 51 - Adição de Michael seguido de S_N2 (Etapa 4)	72
Esquema 52 - Método de obtenção do éster de MTM derivado do ácido 4-Cl-benzóico	83
Esquema 53 - Método de obtenção de éster de MTM através de iodo hipervalente	84
Esquema 54 - Mecanismo da reação de preparação do éster de MTM a partir de composto de iodo hipervalente	84
Esquema 55 - Métodos de obtenção do composto de iodo hipervalente	85
Esquema 56 - Método de obtenção do éster de MTM a partir do anidrido	85
Esquema 57 - Mecanismo de formação do anidrido	86
Esquema 58 - Experimento usando ácido acético deuterado	87
Esquema 59 - Rota sintética da reação de metilsulfenilação empregando diferentes ésteres de MTM	87
Esquema 60 - Escopo de produtos metilsulfenilados derivados de chalconas	88

Esquema 61 - Oxidação de sulfeto a sulfóxido com <i>m</i> -CPBA.....	89
Esquema 62 - Escopo de produtos metilsulfenilados derivados de acil ésteres	89
Esquema 63 - Escopo de produtos metilsulfenilados derivados de acetatos de MBH	90
Esquema 64 - Preparo de sulfóxido e sulfona	90
Esquema 65 - Tentativas enantiosseletivas empregando ácido 2-(benzamido)-3- metilpentanóico.....	91
Esquema 66 - Tentativa enantiosseletiva empregando L(+)-ácido tartárico	91
Esquema 67 - Síntese do catalisador de uréia.....	92
Esquema 68 - Tentativa enantiosseletiva com catalisador de uréia.....	92
Esquema 69 - Tentativa de fenilsulfenilação.....	93
Esquema 70 - Teste avaliando a importância do éster de MTM	93
Esquema 71 - Teste empregando DMSO- <i>d</i> ₆	93
Esquema 72 - Teste na ausência de acetato de sódio	94
Esquema 73 - Reação com acetato de MBH na ausência do éster de MTM.....	94
Esquema 74 - Testes comparativos empregando dois diferentes ésteres de MTM.....	94
Esquema 75 - Testes com chalconas na ausência do éster de MTM.....	95
Esquema 76 - Testes de marcação isotópica	95
Esquema 77 - Metodologias de metilsulfenilação desenvolvida nesse trabalho	96
Esquema 78 - Primeira proposta de mecanismo para a metodologia B	97
Esquema 79 - Reação de Pummerer	98
Esquema 80 - Segunda proposta de mecanismo para a metodologia B	99
Esquema 81 - Terceira proposta de mecanismo para a metodologia B.....	100
Esquema 82 - Desprotonação do DMSO e formação do íon sulfênio.....	101
Esquema 83 - Quarta proposta de mecanismo para a metodologia B	102
Esquema 84 - Teste para avaliar se o éster de MTM é recuperado	102
Esquema 85 - Quinta proposta de mecanismo para a metodologia B	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização utilizando DBA como substrato.....	41
Tabela 2 - Otimização utilizando chalcona como substrato	41
Tabela 3 - Otimização para aduto de MBH.....	46
Tabela 4 - Otimização para aduto de MBH.....	47
Tabela 5 - Reações utilizando dibutil sulfóxido	49
Tabela 6 - Experimentos empregando DMSO- <i>d</i> ₆	51
Tabela 7 - Tentativas variando a proporção de DMSO/DMSO- <i>d</i> ₆	52
Tabela 8 - Testes com ácido acético e DMSO no reator de microondas.....	55
Tabela 9 - Experimentos empregando ácido tricloroacético	56
Tabela 10 - Experimento com n-octanol	61
Tabela 11 - Valores de ΔG (kcal/mol) experimental e teórico.....	70
Tabela 12 - Performace de vários métodos DFT e <i>ab initio</i>	71
Tabela 13 - Comprimentos de ligação para a reação de formação do ânion <i>dimsyl</i>	73
Tabela 14 - Ângulos de ligação para a reação de formação do ânion <i>dimsyl</i>	74
Tabela 15 - Comprimentos de ligação para a reação de formação do éster de MTM.....	74
Tabela 16 - Comprimentos de ligação para a ativação da chalcona.....	75
Tabela 17 - Comprimentos de ligação para as reações de adição de Michael e S _N 2.....	76
Tabela 18 - Ângulos de ligação para as reações de adição de Michael e S _N 2.....	76
Tabela 19 - Otimização da reação de metilsulfenilação empregando éster de MTM.	86

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLO

ACS - ácido canforssulfônico

CAN - nitrato de cério (IV) e amônio

CM - complexo molecular

CTAB - brometo de hexadeciltrimetilamônio

D - duplete

dd - duplo duplete

ddd - duplo duplete duplo

DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DBA - dibenzilideno acetona

DCC - *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida

DCE - 1,2-dicloroetano

DCM - diclorometano

DFT - teoria do funcional da densidade

DMF - dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

DMSO-*d*₆ - dimetilsulfóxido hexadeuterado

E - energia eletrônica

E1cb - reação de eliminação de base conjugada

EMAR - espectrometria de massas em alta resolução

ESI-MS - espectrometria de massas com ionização por electrospray

HMBC - correlação de ligações Múltiplas Heteronucleares

HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência

IRC - método de coordenada de reação intrínseca

IV - infravermelho

J - constante de acoplamento

KTCA - tricloroacetato de potássio

M - multipeto

MALDI - ionização e dessorção a laser assistida por matriz

MBH - Morita-Baylis-Hillman

m-CPBA - ácido meta-cloroperbenzóico

MHz - mega hertz

MTM – metil tiometil

MW - micro-ondas

NaTCA - tricloroacetato de sódio

NHC - carbeno N-heterocíclico

pKa - constante de acidez

PM - peneira molecular

ppm - partes por milhão

q - quarteto

qu - quinteto

RMN de ^{13}C - espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de ^1H - espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

S - simpleto

S_eAr - reação de substituição nucleofílica aromática

SMD - *Solvent Model Density*

S_N2 - reação de substituição nucleofílica de 2ª ordem

t - tripleto

tt - tripleto de tripleto

ttt - triplo tripleto triplo

TFAA - anidrido trifluoroacético

Tf_2O - anidrido trifluorometanossulfônico

TS - estado de transição

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
1.1	CONCEITOS GERAIS SOBRE ADIÇÃO SULFA-MICHAEL.....	20
1.2	REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO EMPREGANDO TIÓIS E ABORDAGENS CATALÍTICAS.....	21
1.3	NOVOS AGENTES DE SULFENILAÇÃO	26
1.4	DMSO ATIVADO E PRODUTOS LATERAIS SULFENILADOS	29
1.5	DMSO COMO AGENTE DE SULFENILAÇÃO.....	31
2	HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO	37
3	OBJETIVOS	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
4.1	TESTES INICIAIS.....	40
4.2	ESCOPO DA REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO (METODOLOGIA A).....	45
5	INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO POR EXPERIMENTOS CONTROLE	51
6	ESTUDO DO MECANISMO POR MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....	69
7	METILSULFENILAÇÃO DE CHALCONAS E DERIVADOS DE ADUTOS DE MBH (METODOLOGIAS B E C).....	83
8	PROPOSTAS MECANÍSTICAS PARA A REAÇÃO DE METILSULFENILAÇÃO EMPREGANDO ÉSTER DE MTM.....	97
9	PARTE EXPERIMENTAL.....	105
9.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	105
9.2	PROCEDIMENTO E DADOS EXPERIMENTAIS DOS PRODUTOS METILSULFENILADOS.....	106
9.2.1	Produtos metilsulfenilados derivados de chalconas.....	106
9.2.2	Produtos metilsulfenilados derivados de DBA	109
9.2.3	Produto metilsulfenilado derivado de MBH.....	110
9.2.4	Produtos sulfenilados derivados de acil ésteres.....	111
9.2.5	Produtos sulfenilados derivados de acetatos de MBH	114

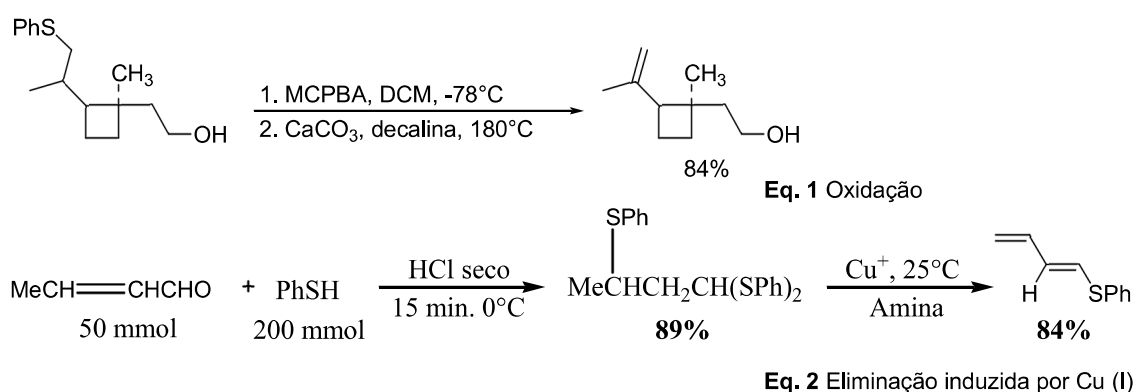
9.3	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS CONTROLE.	117
9.3.1	Experimento usando DMSO- d_6 (Método A)	117
9.3.2	Experimento usando ácido palmítico para interceptar intermediário de reação (Método A)	117
9.3.3	Experimento usando ácido acético deuterado (Método A)	118
9.3.4	Procedimento para obtenção de sulfóxido (Método B)	118
9.3.5	Procedimento para obtenção da sulfona (Método C)	118
9.3.6	Procedimento para a obtenção do sulfóxido (Método C).	119
9.3.7	Procedimento para obtenção de ácidos carboxílicos	119
9.3.8	Procedimento para obtenção de ésteres de MTM	120
9.3.9	Experimento controle usando o acil éster sem o éster de MTM e em presença de DMSO- d_6 . (Método C)	121
9.3.10	Experimento controle usando chalcona e éster de MTM em presença de DMSO- d_6	121
9.3.11	Experimento controle usando chalcona e éster de MTM deuterado em presença de DMSO.	122
9.3.12	Procedimento para obtenção de (feniltio)metil acetato	122
9.4	PROCEDIMENTO E DADOS EXPERIMENTAIS DOS MATERIAIS DE PARTIDA	122
9.4.1	Preparação e caracterização das chalconas	122
9.4.2	Preparação e caracterização dos adutos de MBH	124
9.4.3	Preparação e caracterização do composto derivado de acrilonitrila	128
9.4.4	Preparação e caracterização dos acil ésteres.	128
9.4.5	Preparação e caracterização dos acetatos de MBH.	131
10	CONCLUSÃO	134
	REFERÊNCIAS	137
	APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN DOS COMPOSTOS	1422

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITOS GERAIS SOBRE ADIÇÃO SULFA-MICHAEL

A adição sulfa-Michael consiste na adição de um nucleófilo de enxofre a uma ligação múltipla ativada por um grupo retirador de elétrons levando a formação da ligação C-S (WANG *et al.*, 2016). Essa estratégia sintética possibilita a formação de um ou dois centros estereogênicos, além de ser um método para a proteção de duplas ligações (Esquema 1). Por exemplo, Trost apresentou uma oxidação seguida por termólise como método de remoção da subunidade sulfurada (Eq.1) (TROST; KEELEY, 1975) e, subsequentemente, uma eliminação induzida por cobre (I) de uma ou duas subunidades contendo átomo de enxofre (Eq. 2) (FALCK *et al.*, 1976).

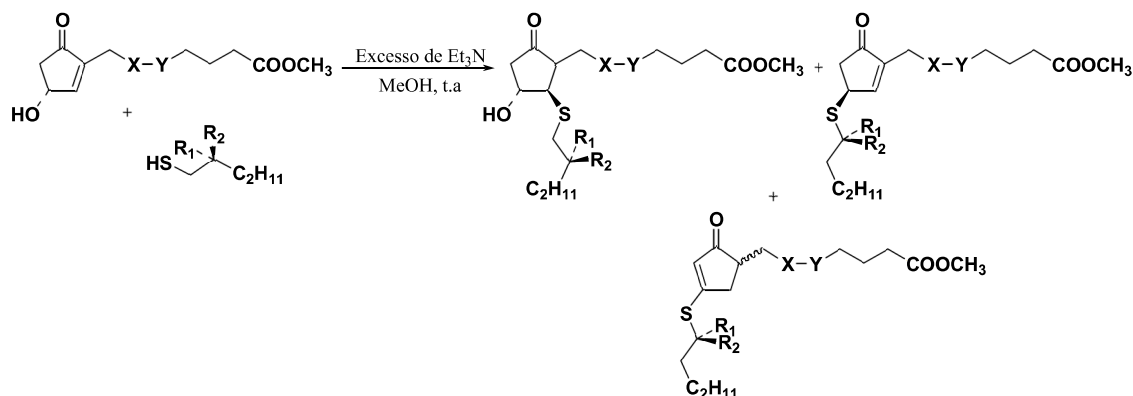
Esquema 1 - Métodos para desproteção de duplas ligações protegidas com enxofre.



Fonte: Adaptado de TROST; KEELEY *et al.*, 1975 e FALCK *et al.*, 1976

A sulfa-Michael pode ser catalisada por bases fortes ou ácidos de Lewis. Entretanto, reações laterais como rearranjos são comuns. Por exemplo, Novák demonstrou que a adição conjugada de mercaptanas a ciclopentanonas usando um excesso de trietilamina levavam ao produto desejado e a dois outros produtos laterais através de rearranjo sigmatrópico [1,5] (Esquema 2) (NOVÁK; KOLONITS; SZÁNTAY, 1982).

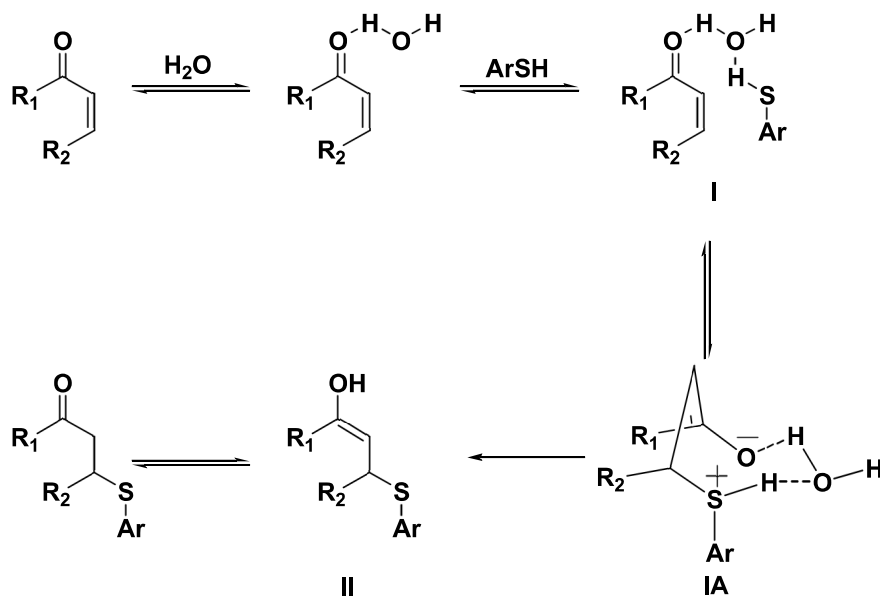
Os agentes de sulfenilação mais usados em reações de sulfa-Michael são os tióis. E para viabilizar a formação da ligação C-S várias metodologias envolvendo catálise vêm sendo desenvolvidas. A seguir, alguns precedentes da literatura para essa reação.

Esquema 2 - Reação lateral usando trietilamina

Fonte: Adaptado de NOVÁK; KOLONITS; SZÁNTAY, 1982

1.2 REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO EMPREGANDO TIÓIS E ABORDAGENS CATALÍTICAS

A reação sulfa-michael apresenta algumas desvantagens. Dentre essas, destacam-se os longos tempos de reação, altas temperaturas, uso de solventes halogenados ou que possuam alto ponto de ebulição e catalisadores de alto valor agregado. Assim, várias metodologias empregando diferentes catalisadores vêm sendo desenvolvidas a fim de eliminar, senão todos, ao menos minimizar estes problemas.

Esquema 3 - Adição de tióis em aceptores de Michael livre de catalisador

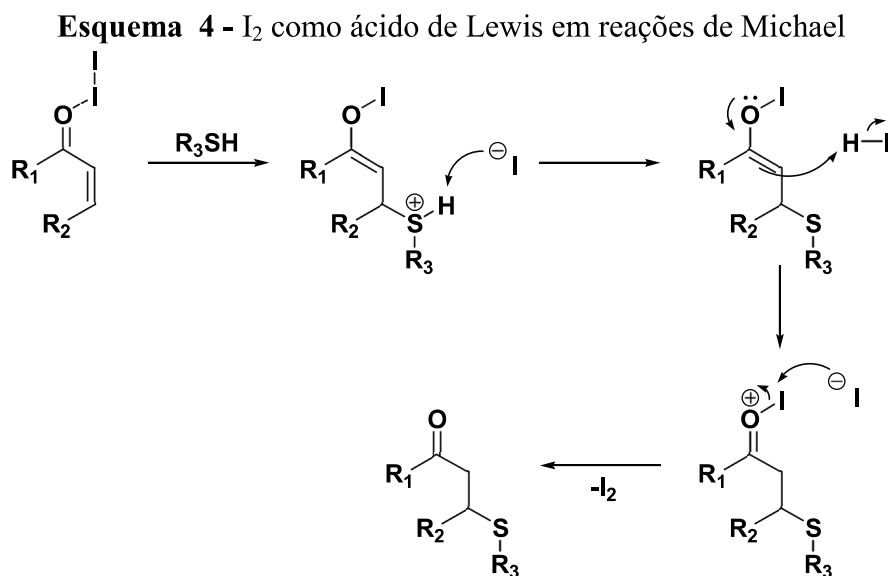
Fonte: Adaptado de KHATIK; KUMAR; CHAKRABORTI, 2006

Dentro dessa perspectiva, uma metodologia que usa água como solvente parece minimizar grande parte dos problemas apresentados anteriormente, uma vez que dispensa solventes clorados ou de alto ponto de ebulição, a reação ocorre à temperatura ambiente e em um tempo

de 5-30 minutos, além de não necessitar de catalisadores mais elaborados e caros. A metodologia é simples, barata, quimiosseletiva e eficiente.

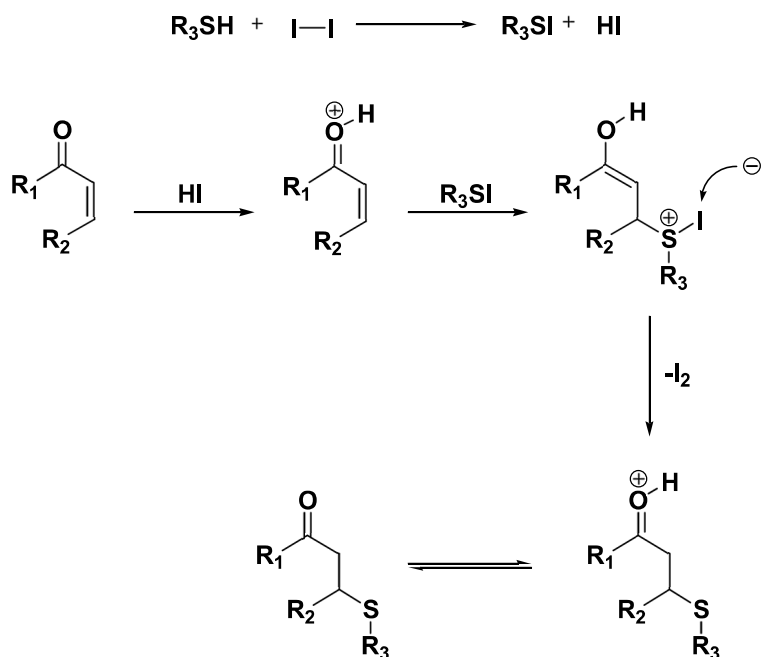
A formação de ligação de hidrogênio entre a água e o átomo de oxigênio do composto carbonílico α,β -insaturado aumenta o caráter eletrofílico da carbonila (Esquema 3). Por outro lado, a formação de ligações de hidrogênio envolvendo o átomo de oxigênio da água e o átomo de enxofre do tiol aumenta a nucleofilicidade do tiol. Assim, a ativação simultânea do sistema insaturado e do tiol ocorre através da formação de ligações de hidrogênio com água por meio do estado de transição I. O ataque nucleofílico intramolecular no carbono β pelo átomo de enxofre do tiol, (via intermediário Ia) seguido pela transferência de próton intramolecular conduz ao aduto de Michael (KHATIK; KUMAR; CHAKRABORTI, 2006).

Em outro trabalho, também foi demonstrada a aplicação de apenas 5 mol-% de iodo molecular como catalisador, em uma abordagem livre de solvente. Algumas características desejáveis, como baixo preço do iodo, reação livre de solventes e altos rendimentos, fazem essa metodologia atraente do ponto de vista sintético e econômico (CHU, CHENG-MING *et al.*, 2005). O mecanismo catalítico do iodo não foi abordado, mas o iodo talvez se comporte como um ácido de Lewis ativando a carbonila, facilitando assim o ataque pelo tiol (Esquema 4).



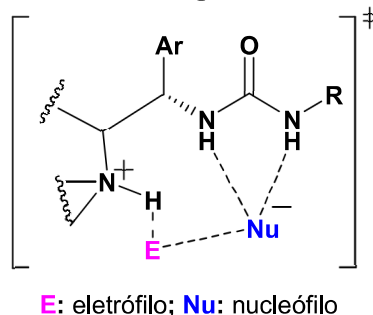
Fonte: Elaborado pela própria autora

De maneira alternativa, o tiol, nucleófilo mais forte no meio, poderia atacar o iodo molecular formando R_3SI e HI (Esquema 5). O ácido gerado promoveria a protonação do oxigênio da carbonila e subsequentemente ocorreria adição 1,4 pelo R_3SI . Para finalizar, uma transferência de próton intramolecular levaria ao aduto de Michael.

Esquema 5 - Ativação nucleofílica por iodo molecular em reações de Michael

Fonte: Elaborado pela própria autora

No que tange a organocatálise, os catalisadores de amino-Tiourea (FANG; LI; WANG, 2013; DONG *et al.*, 2012; YAO *et al.*, 2013; DONG *et al.*, 2012) e amino-uréia, que apresentam em suas estruturas uma amina terciária, têm sido muito utilizados em reações sulfa-Michael e por esse motivo merecem destaque. Recentemente, Grayson e Houk apresentaram um estudo por DFT sobre a adição de tióis em enonas cíclicas organocatalisada por um catalisador derivado da cinchona. O estudo sobre a atuação do catalisador na reação demonstrou que a amina terciária atua inicialmente na desprotonação do nucleófilo e, em seguida, a amina protonada ativa o eletrófilo através de uma catálise por ácido de Brønsted (Esquema 6). O grupo uréia, por sua vez, atua se ligando ao nucleófilo por ligação de hidrogênio (GRAYSON; HOUK, 2016).

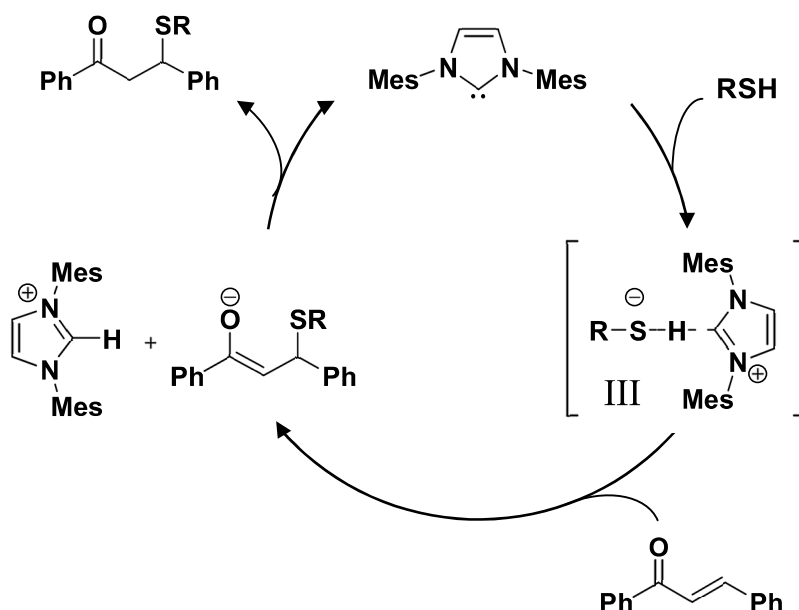
Esquema 6 - Adição de tióis em aceptores de Michael via organocatálise

Fonte: Elaborado pela própria autora

Como uma classe igualmente importante de organocatalisadores, os carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) são utilizados principalmente para catalisar reações devido ao seu caráter ambifílico ou nucleofílico. Isso se deve essencialmente ao estado de spin em que eles se encontram. Os carbenos do tipo singleto possuem um orbital vazio e um orbital cheio e, portanto, podem apresentar um caráter ambifílico. Já os carbenos do tipo tripleto possuem dois orbitais ocupados por apenas um elétron e são geralmente considerados como diradicais.

Por outro lado, os NHCs têm uma basicidade consideravelmente alta (pKa 23 em DMSO (PASTRE; CORREIA, 2008)) e podem atuar como bases de Brønsted em reações de adição 1,4. Um mecanismo plausível é proposto no esquema 7. O NHC atua como base de Brønsted para desprotonar o tiol formando o intermediário III, o qual pode desencadear a posterior adição à chalcona e conduzir à formação do produto desejado (He *et al.*, 2015).

Esquema 7 - Adição de tióis em aceptores de Michael via catálise por carbeno heterocíclico



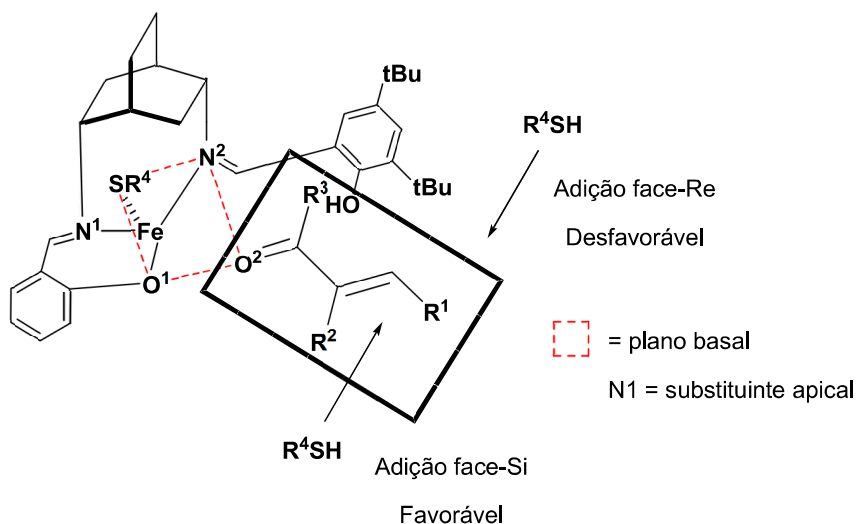
Fonte: Adaptado de HE et al., 2015

Por fim, a catálise homogênea com organometálicos está entre as abordagens mais poderosas da síntese orgânica moderna. Em princípio, pode utilizar complexos de metais de transição como catalisadores para promover a formação de ligações químicas metal-carbono, metal-hidrogênio e/ou metal-heteroátomo através de intermediários. Por exemplo, o catalisador de ferro com ligante contendo a subunidade *cis*-2,5-diaminobiciclo[2.2.2]octano é capaz de catalisar a adição assimétrica de tióis a cetonas α,β -insaturadas sob condições suaves.

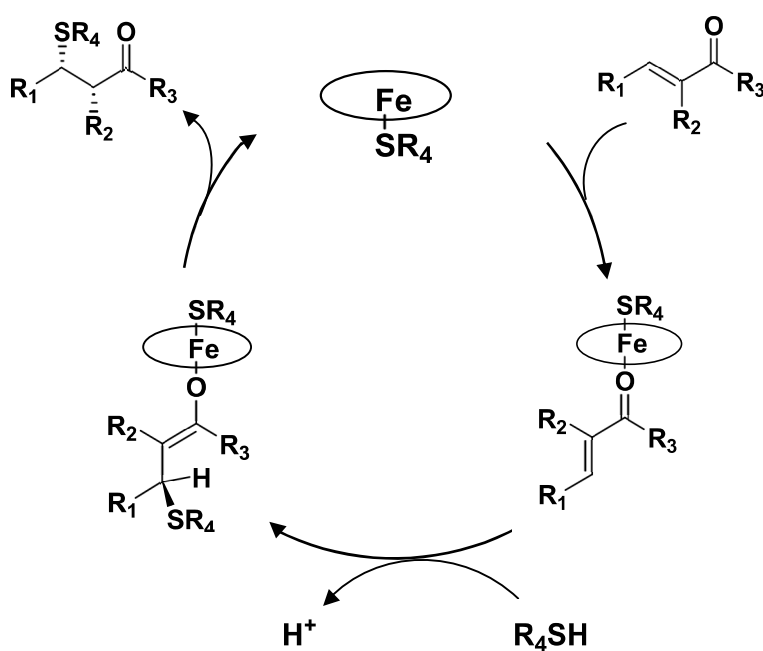
O mecanismo proposto de ativação e indução assimétrica dessa reação consiste em cinco átomos coordenados em torno do Fe que formam uma configuração pirâmide de base quadrada com O^1 , O^2 , N^2 e S no plano basal (Esquema 8A). A enona coordenada ao centro metálico do complexo se encontra em um quadrante abaixo da subunidade bicíclica e *anti* ao tiol pré-coordenado. Dessa forma, o ataque nucleofílico deverá ocorrer na face menos impedida, que no caso é a face *syn* da dupla ligação que se encontra mais exposta. A protonação subsequente da face, talvez assistida pelo fenol livre, resulta na adição *syn*. Um ciclo catalítico em conformidade com este mecanismo proposto é mostrado no Esquema 8B (WHITE; SHAW, 2014).

Esquema 8 - Adição de tióis em aceptores de Michael via catálise metálica

A).



B).



Fonte: Adaptado de WHITE; SHAW, 2014

Além desses, outros catalisadores como CAN (nitrato de cerio (IV) e amônio), $\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$ (catálise heterogênea), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Squaramida (catalisador bifuncional), amina primária, $\text{Me}_2\text{S}^+\text{BrBr}^-$, $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Cinchona e Iminofosforano são utilizados em reações sulfa-Michael em que tiois são empregados como agentes de sulfenilação (CHU *et al.*, 2007; SHARMA; KUMAR; CHAKRABORTI, 2008; GARG; KUMAR; CHAKRABORTI, 2005; ZHAO, BO-LIANG; DU, 2014; FU *et al.*, 2014; SHAILAJA; MANJULA; RAO, 2007; PRABHAKAR *et al.*, 2007; BREMAN *et al.*, 2015; TIAN *et al.*, 2011 & FARLEY; SANDFORD; DIXON, 2015).

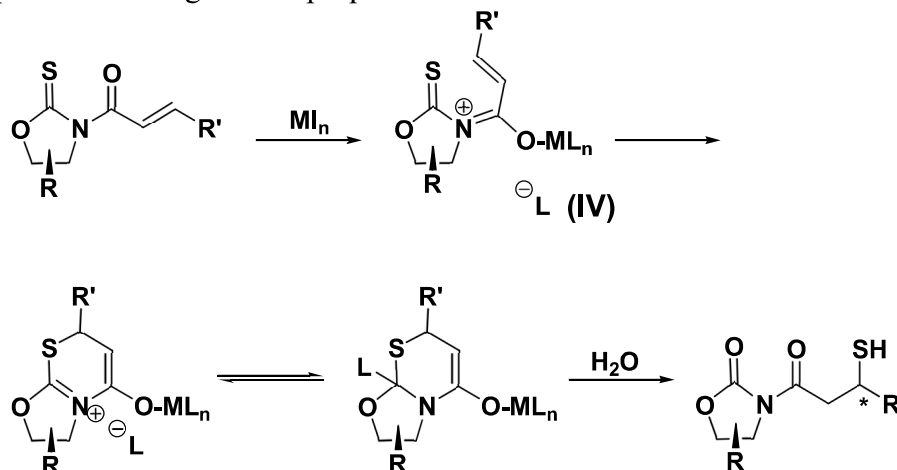
1.3 NOVOS AGENTES DE SULFENILAÇÃO

Nos últimos anos, novas fontes de enxofre bem como novas metodologias têm surgido para a síntese de compostos β -tiocarbonílicos. Nesse tópico, serão apresentados alguns exemplos empregando essas fontes alternativas de incorporação de enxofre.

Compostos carbonílicos α,β -insaturados que contêm a subunidade *N*-enoil oxazolidina-2-onas em sua estrutura, quando em presença de SnCl_4 , produzem compostos β -tiocarbonílicos. Nesta transformação, o substrato desempenha uma ação dupla como auxiliar quiral do processo e, ao mesmo tempo, reagente.

Para melhor compreensão do processo, o mecanismo mostra a complexação entre composto carbonílico α,β -insaturados e ácido de Lewis, formando o intermediário IV (Esquema 9). O próximo passo envolve uma ciclização eletrocíclica e subsequente ataque ao carbono eletrofílico ligado aos heteroátomos N, S e O. Para finalizar, uma hidrólise promove a abertura do anel, formando os correspondentes adutos β -tiocarbonílicos (LINDEN *et al.*, 2001).

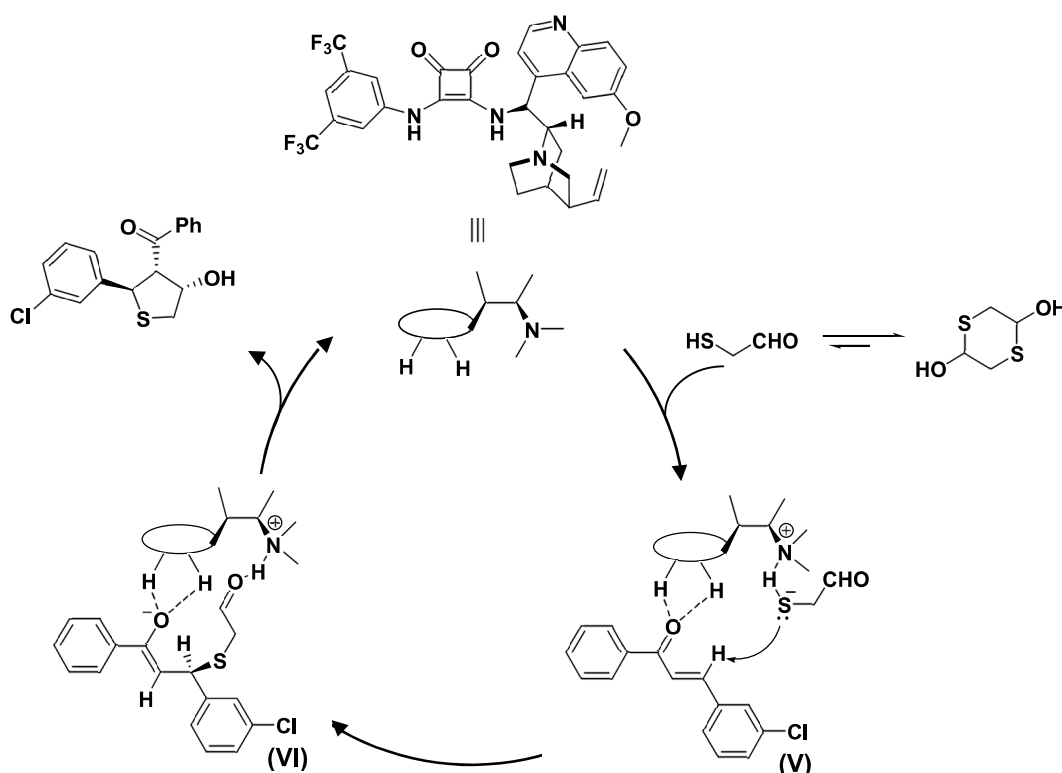
Esquema 9 - Reagente é a própria fonte de enxofre e atua como auxiliar quiral



Fonte: Adaptado de LINDEN *et al.*, 2001

A 1,4-ditiana-2,5-diol aparece como uma fonte alternativa de incorporação de enxofre para a formação de tetraidrotiofenos trissubstituídos, contendo três centros estereogênicos consecutivos, partindo de chalconas. A reação se inicia via ativação sinérgica do aldeído e enona pelo catalisador bifuncional squaramida para formar o intermediário V, que sofre adição intramolecular sulfa-Michael para fornecer o intermediário VI (Esquema 10). Após, uma reação aldol intramolecular ocorre fechando o ciclo catalítico (XU *et al.*, 2012).

Esquema 10 - 1,4-ditiana-2,5-diol como agente de sulfenilação

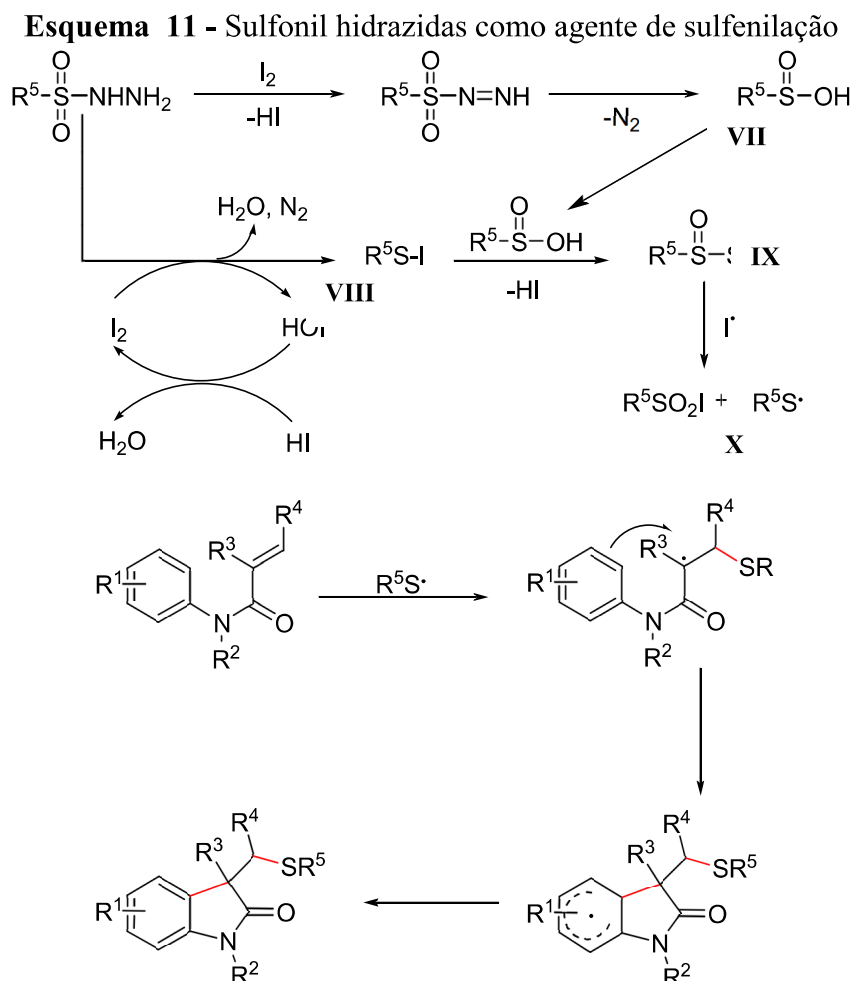


Fonte: Adaptado de XU *et al.*, 2012

As sulfonil hidrazidas também aparecem como agentes de sulfenilação promissores. Quando comparadas aos agentes sulfenilantes comumente empregados, tais como tióis e dissulfetos, as sulfonil hidrazidas são muito mais fáceis de manipular porque, em geral, são sólidas, livres de odor desagradável e compatíveis com umidade.

Um exemplo importante da aplicação de sulfonil hidrazidas como agente de sulfenilação foi reportado pelo grupo de pesquisa de Tian. Neste trabalho, as sulfonil hidrazidas em presença de I_2 permitiu a transformação de arilacrilamidas em 3-(sulfenilmetil) oxindois. Estudos indicam que, inicialmente, a sulfonil hidrazida reage com iodo para gerar o ácido

sulfínico (VII) e iodeto de sulfenila (VIII) (Esquema 11). Os dois intermediários formam o tiosulfonato (IX) através de uma reação de substituição nucleofílica intermolecular. O tiosulfonato, por sua vez, forma o radical sulfenila (X) através da reação com o radical iodo, gerado a partir do iodo aquecido. Para finalizar, essa espécie reage com a arilacrilamida através de um mecanismo radicalar (WANG, FU-XIANG; TIAN, 2015).



Fonte: Adaptado de WANG, FU-XIANG; TIAN, 2015

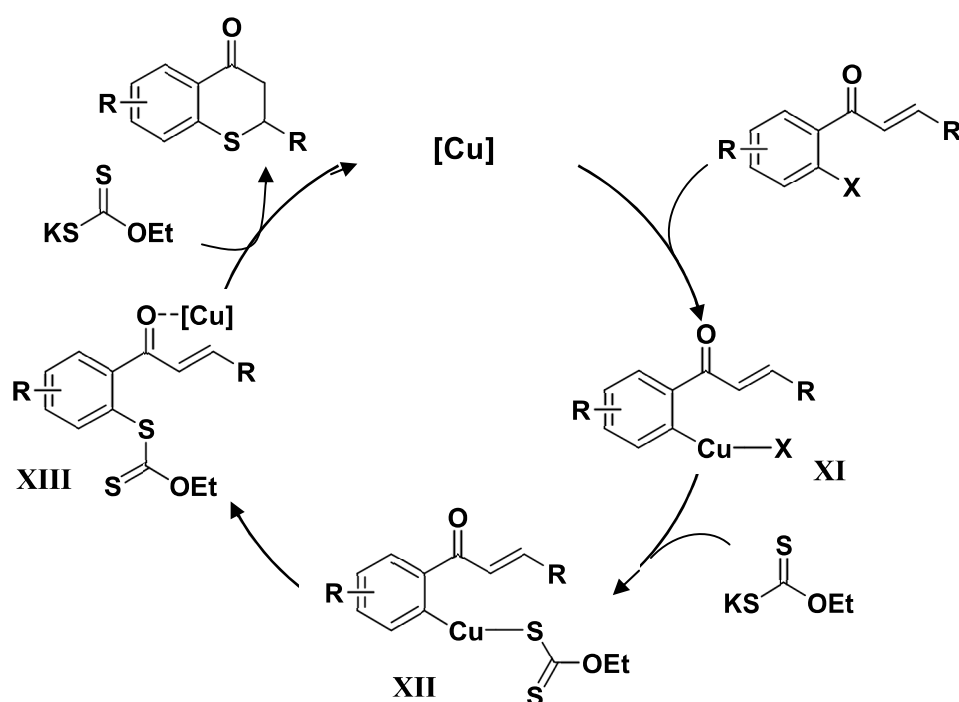
Especificamente, no caso da metilsulfenilação, a sulfonil hidrazida contendo o grupo metila é a única fonte alternativa de $^-\text{SCH}_3$ até o momento, que mostrou aplicabilidade em reações de adição de Michael. Tradicionalmente, o reagente de metilsulfenilação mais utilizado é o metanotiol ou o seu sal de sódio. De forma alternativa, sulfeto de hidrogênio pode ser usado se seguido de metilação na presença de uma base. Embora estejam bem estabelecidos, esses reagentes são caros, difíceis de manusear e apresentam alta toxicidade e baixo ponto de ebulição.

A utilização de xantato em reações de sulfenilação, assim como no exemplo anterior, também apresenta a vantagem de ser um reagente inodoro. Quando essa fonte de enxofre é

empregada em reações com flavonas, em presença de catalisador de cobre, produtos sulfenilados são obtidos em altos rendimentos (SANGEETHA; MUTHUPANDI; SEKAR, 2015). Através dessa metodologia, além da formação da ligação C-S, um ciclo de 6 membros é formado.

O mecanismo se inicia com a adição oxidativa entre chalcona (X: I) e acetato de cobre para formar o intermediário XI. Este na presença de xantato conduz ao intermediário XII (Esquema 12). A eliminação redutiva do intermediário XII conduz ao intermediário XIII que, a propósito, pode ser isolado. Por fim, o intermediário XIII sofre adição de Michael em presença de acetato de cobre e xantato para formar o produto.

Esquema 12 - Xantato como agente de sulfenilação



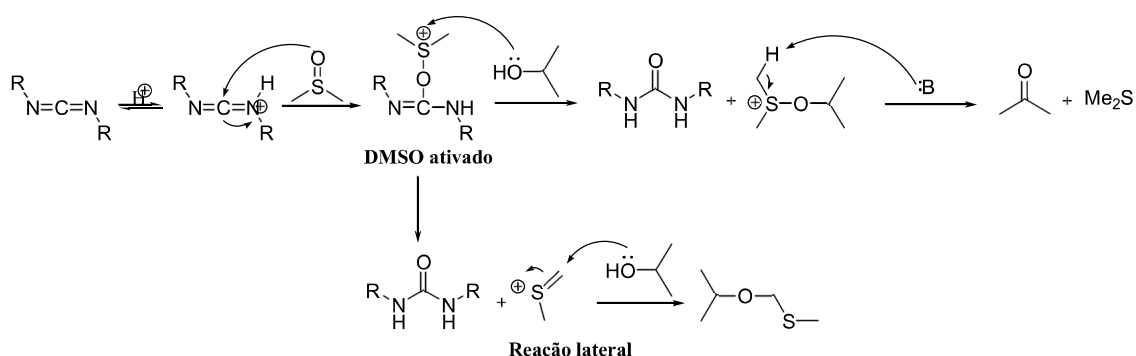
Fonte: Adaptado de SANGEETHA; MUTHUPANDI; SEKAR, 2015

1.4 DMSO ATIVADO E PRODUTOS LATERAIS SULFENILADOS

O DMSO é muito empregado em reações de oxidação de alcoóis. As oxidações mais conhecidas são a oxidação de Moffatt e a de Swern. Estas metodologias têm em comum a formação de um DMSO ativado, que é a condição necessária para que a oxidação do álcool ocorra. Os reagentes de ativação mais conhecidos são o anidrido acético (oxidação de Albright–Goldman), DCC (oxidação de Moffatt), cloreto de oxalila (oxidação de Swern), anidrido trifluoroacético (oxidação de Omura-Sharma-Swern) e P_2O_5 (oxidação de Albright–Onodera).

Contudo, a partir do intermediário ativado, várias reações laterais podem surgir. Dentre essas reações, chamam à atenção as reações de sulfenilação. Por exemplo, na oxidação de Moffatt, o excesso de DMSO ativado, que permanece sem reagir após a ativação do álcool, decompõe-se por aquecimento gerando o íon sulfênio ($\text{CH}_3\text{S}^+=\text{CH}_2$) (Esquema 13). Essa espécie é altamente reativa e pode reagir com alcoóis presentes na reação resultando na formação de um éter (TOJO; FERNANDEZ, 1963).

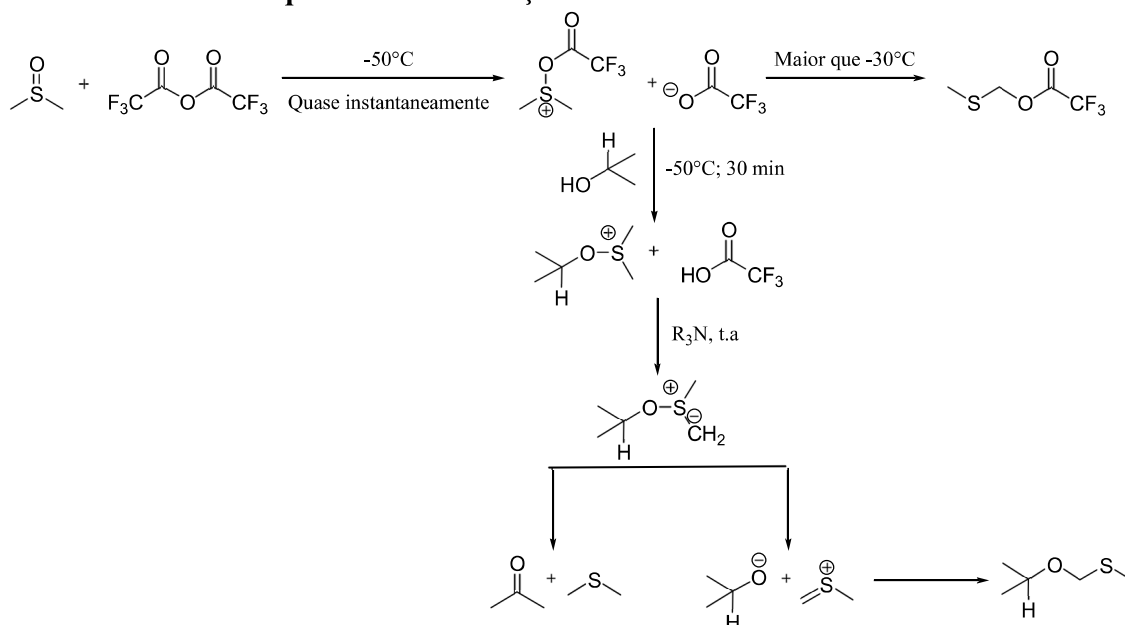
Esquema 13 - Oxidação de Moffatt



Fonte: Adaptado de TOJO; FERNANDEZ, 1963

Na oxidação de Omura-Sharma-Swern, o DMSO ativado com TFAA é estável a temperaturas abaixo de -30°C , mas sofre rearranjo de Pummerer acima desta temperatura (Esquema 14). A ação da amina sobre o intermediário ROS^+Me_2 pode levar a oxidação desejada e, através de uma reação lateral, gerar o mesmo intermediário reativo apresentado na oxidação de Moffatt, o íon sulfênio (TOJO; FERNANDEZ, 1963).

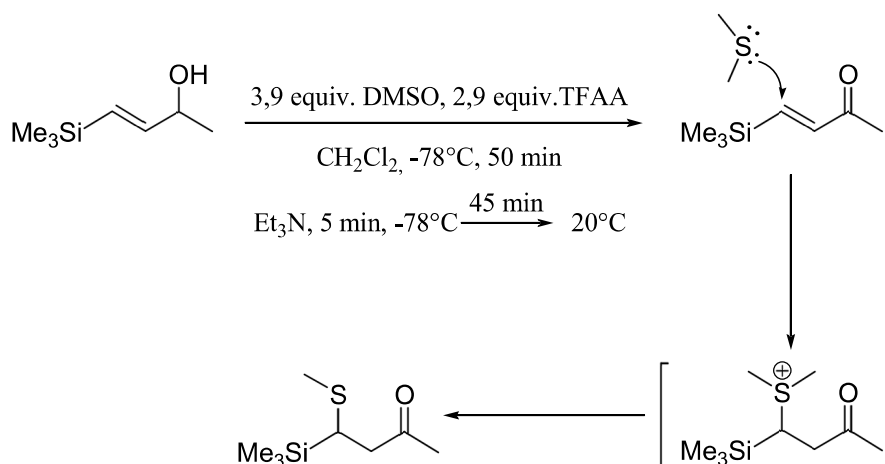
Esquema 14 - Oxidação de Omura-Sharma-Swern



Fonte: Adaptado de TOJO; FERNANDEZ, 1963

Ainda sob as condições de oxidação de Omura-Sharma-Swern, o DMSO também pode gerar CH_3SCH_3 que, por sua vez, se adiciona a um sítio eletrofílico levando a formação de produto indesejado (Esquema 15). Entretanto o ataque do dimetilsulfeto não ocorre a -78°C (TOJO; FERNANDEZ, 1963).

Esquema 15 - Oxidação de Omura-Sharma-Swern: ataque nucleofílico pelo dimetilsulfeto gerado pelo DMSO ao carbono eletrofílico

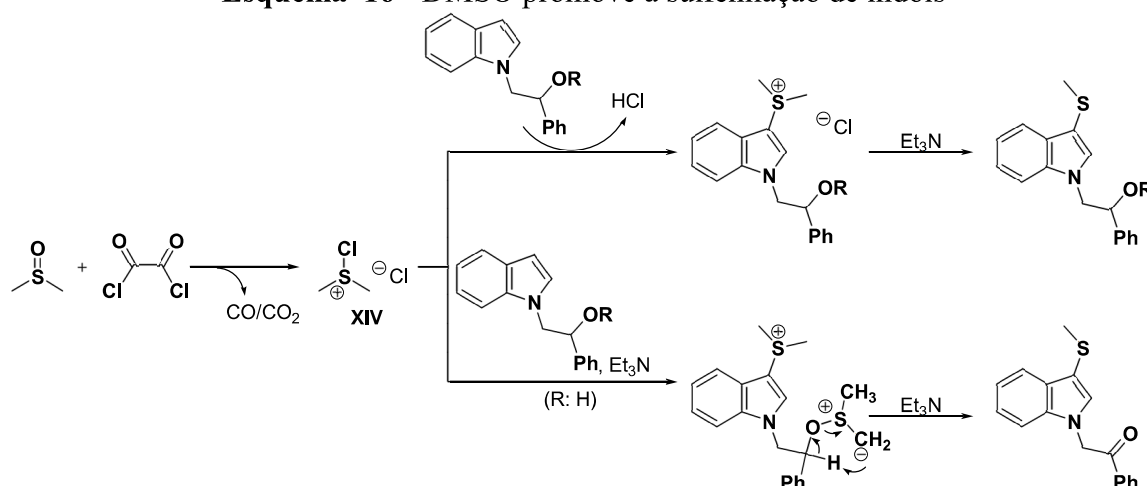


Fonte: Adaptado de TOJO & FERNANDEZ, 1963

1.5 DMSO COMO AGENTE DE SULFENILAÇÃO

No tópico anterior foi demonstrado que produtos laterais sulfenilados podem ser obtidos em oxidações de álcoois usando DMSO ativado. Isso implica que o DMSO pode atuar como agente de sulfenilação em condições ideais. Alguns exemplos foram descritos na literatura onde esse solvente atua como fonte de enxofre de maneira eficaz, levando a produtos com altos rendimentos. A seguir, alguns precedentes da literatura que sustentam a proposta do uso do DMSO como reagente de metilsulfenilação.

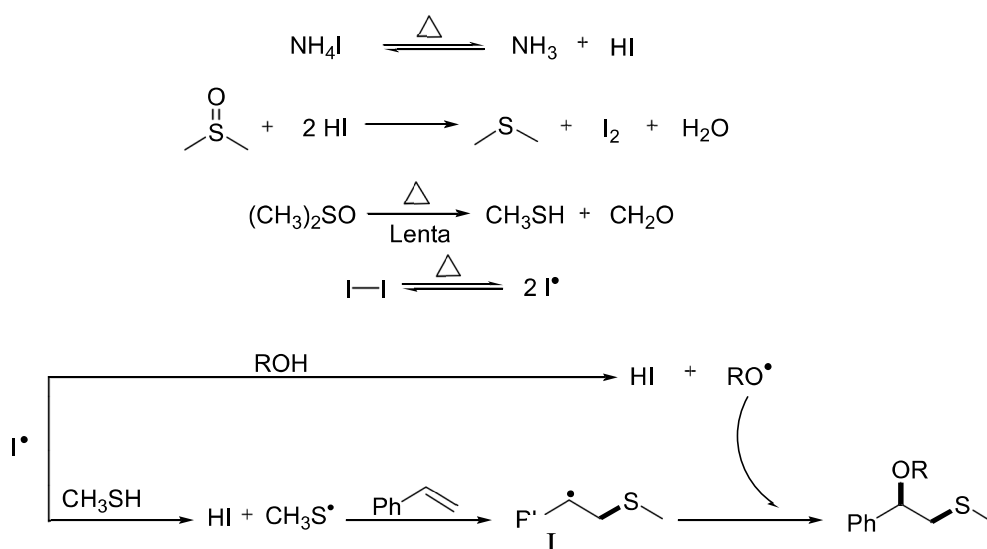
Sob condição de Swern, indóis alquilados sofreram simultaneamente oxidação e sulfenilação (XU *et al.*, 2015). Essa reação pode ser facilmente entendida a partir da formação do cloreto de dimetilsulfônio (XIV), que é bem documentada neste tipo de reação (Esquema 16). Essa espécie faz um ataque eletrofílico na posição 3 do indol, formando um sal. A presença de trietilamina promove a oxidação da hidroxila e, em sequência, remove o grupo metila do átomo de enxofre.

Esquema 16 - DMSO promove a sulfenilação de indóis

Fonte: Adaptado de XU *et al.*, 2015

Outro exemplo interessante de introdução de dois grupos funcionais em uma molécula consiste na oxi-sulfenilação de estirenos com DMSO e alcoóis em uma reação tri-componente, via mecanismo radicalar. Para viabilizar essa transformação o NH₄I estequiométrico é utilizado como precursor de I₂, que atua como catalisador da reação. (LI *et al.*, 2015).

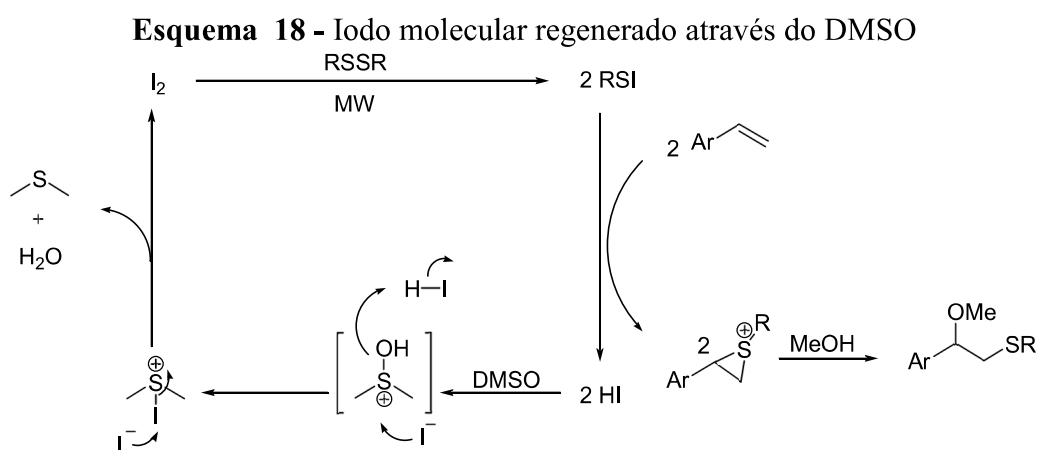
O mecanismo sumarizado no esquema 17 mostra que, inicialmente, o I₂ e o metanotiol são gerados através de uma série de reações. Então, o iodo radicalar, formado pela decomposição térmica do I₂, reage com o metanotiol para formar o radical MeS[•]. Igualmente, o iodo radicalar também reage com o álcool para formar RO[•]. Simultaneamente, o radical MeS[•] se adiciona a dupla ligação do estireno formando o intermediário radicalar I, que ao combinar com o radical RO[•] gera o produto de oxi-sulfenilação.

Esquema 17 - DMSO promove sulfenilação de estirenos

Fonte: Adaptado de LI *et al.*, 2015

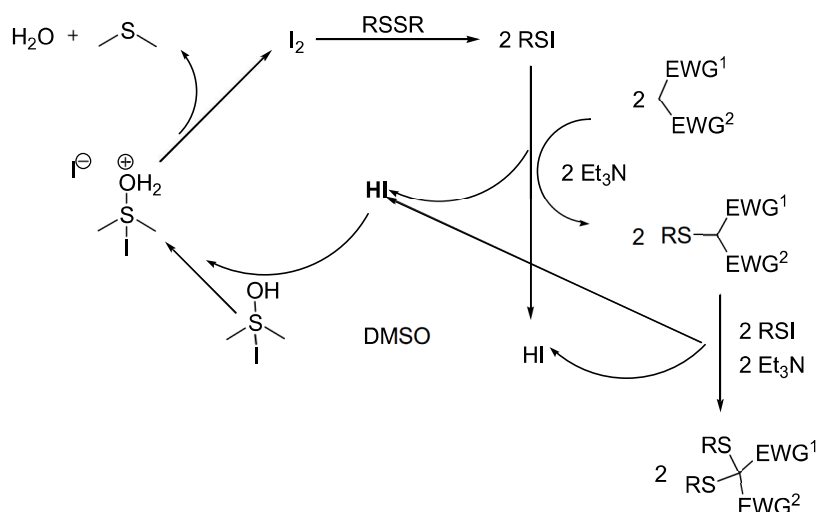
Um fato experimental curioso sobre essa metodologia é a possibilidade de formação do triiodeto de nitrogênio, devido à presença de NH_3 e I_2 no meio reacional. O triiodeto de nitrogênio, também chamado de iodeto de nitrogênio, é um composto químico explosivo, extremamente sensível. Pequenas quantidades explodem como pólvora, quando tocado mesmo levemente. Contudo, esta espécie não foi detectada nos experimentos.

O DMSO também pode atuar como espécie responsável por regenerar o I_2 em presença de HI, como abordado em uma reação semelhante (VIEIRA *et al.*, 2015). Neste caso, a reação ocorre em um reator de micro-ondas e o DMSO, segundo a proposta de mecanismo, não atua como fonte de enxofre (Esquema 18). Dois equivalentes de HI reagem com DMSO, formando o DMSO protonado. Essa espécie é rapidamente convertida a iodo-dimetil sulfeto, que sofre eliminação gerando sulfeto de dimetila, regenerando o catalisador I_2 .

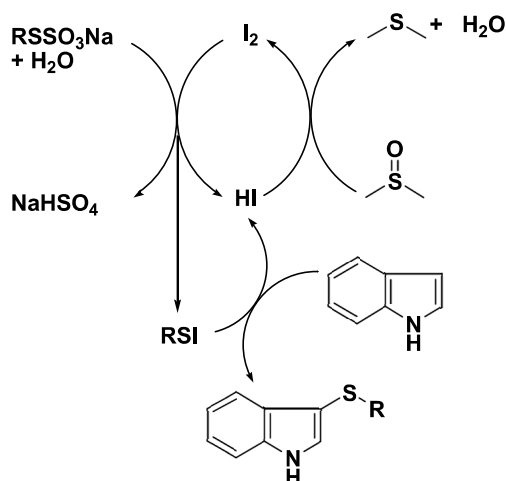


Fonte: Adaptado de VIEIRA, *et al.*, 2015

É possível observar que o DMSO, neste último mecanismo, atua como um agente oxidante na regeneração do iodo molecular. Essa função foi igualmente discutida nos trabalhos dos grupos de pesquisa de Barman e Luo, que tratam da sulfenilação de malonatos e indóis, respectivamente (Esquemas 19 e 20) (DEVI *et al.*, 2016) (QI *et al.*, 2016). O DMSO pode ser considerado um oxidante menos perigoso e mais suave em relação a outros oxidantes. Essa característica contribui com o sucesso das reações, pois não há incompatibilidade entre oxidante e dissulfetos, ou seja, não ocorre formação de sulfóxidos ou sulfonas na reação.

Esquema 19 - DMSO como agente oxidante em sulfenilação de malonatos

Fonte: Adaptado de DEVI *et al.*, 2016

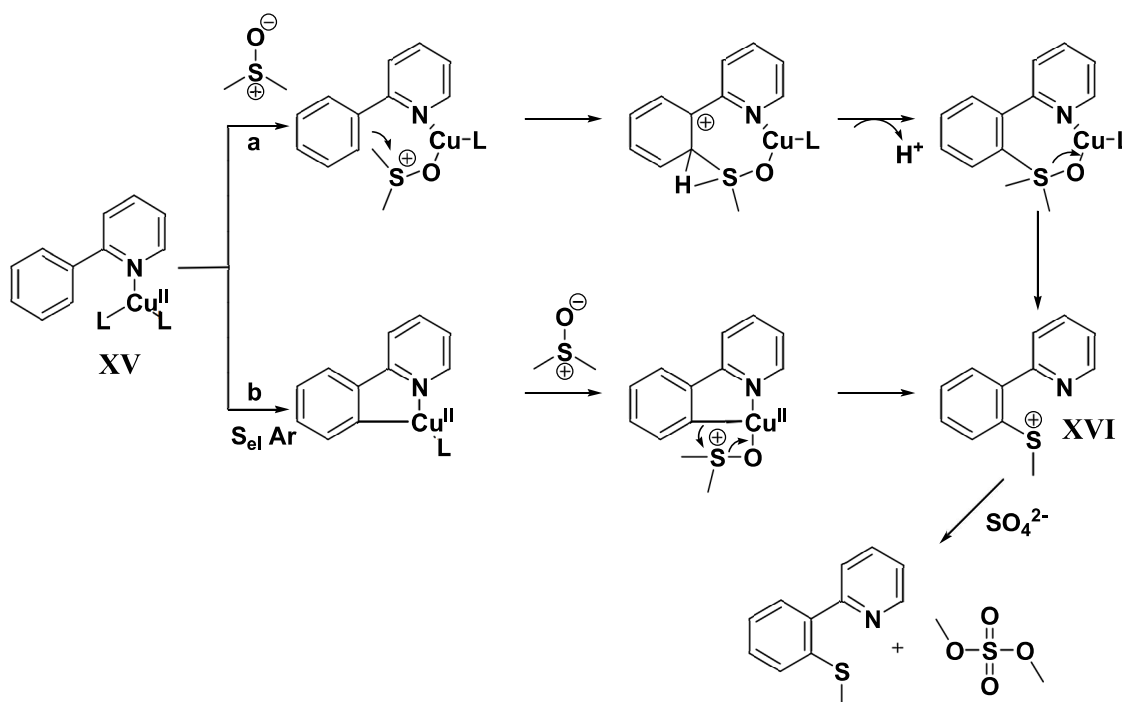
Esquema 20 - DMSO como agente oxidante em sulfenilação de indóis

Fonte: Adaptado de QI *et al.*, 2016

Retomando os exemplos em que o DMSO atua como fonte de enxofre, a próxima metodologia a ser analisada se refere a uma funcionalização de ligação C-H catalisada por cobre, utilizando DMSO como agente de sulfenilação. Na tentativa de elucidar o mecanismo, duas rotas são propostas e ambas levam ao intermediário XVI a partir do complexo XV (Esquema 21) (CHU; YUE; QING, 2010). A rota (a) consiste em uma substituição eletrofílica aromática intramolecular (S_EAr), seguida da clivagem da ligação S-O facilitada pelo Cu (II). Na rota (b), inicialmente há a formação de um metalociclo através de uma S_EAr e, em sequência, um rearranjo intramolecular. Uma vez formado o intermediário XVI, ocorre um processo de transferência de metila promovido por um nucleófilo, formando o produto

metilsulfenilado.

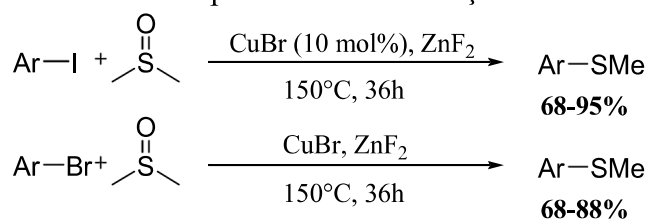
Esquema 21 - DMSO promove a sulfenilação de ligação C-H



Fonte: Adaptado de CHU, YUE; QING, 2010

O DMSO também promove a metilsulfenilação em haletos de arila em presença de cobre como catalisador (Esquema 22). Experimentos preliminares mostraram que o dissulfeto de metila (MeSSMe) é um intermediário da reação (LUO *et al.*, 2011). No entanto, o mecanismo ainda não é claro.

Esquema 22 - DMSO promove a sulfenilação de haletos de arila

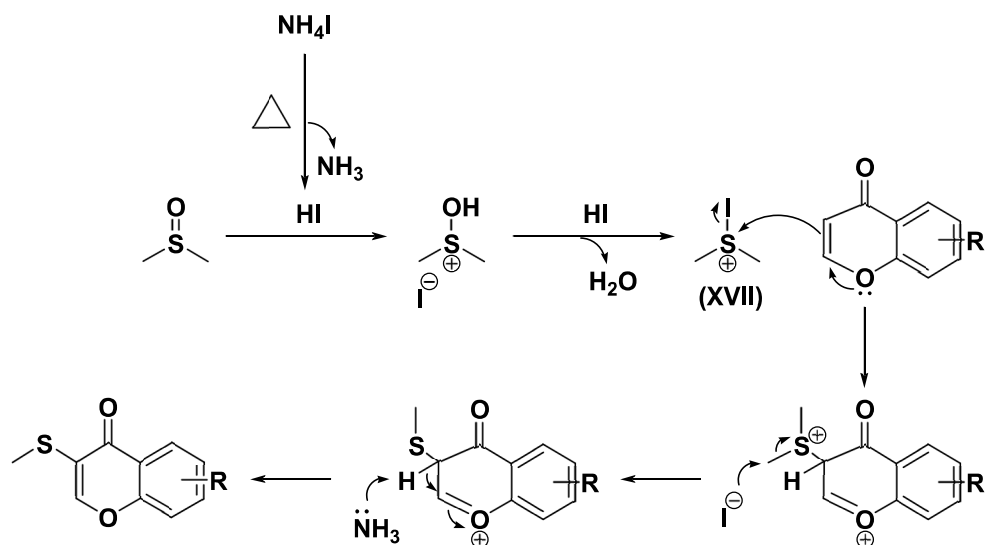


Fonte: Adaptado de LUO *et al.*, 2011

Por fim, flavonas também puderam ser sulfeniladas de forma regiosseletiva, via funcionalização C-H, empregando DMSO como fonte de enxofre e NH₄I como catalisador (ZHAO *et al.*, 2015). A 135 °C, o NH₄I se decompõe em HI e NH₃. O HI resultante reduz o DMSO para formar o intermediário de iodo eletrofílico (XVII) (Esquema 23). A presença do heteroátomo ativa a chalcona promovendo a sulfenilação na posição α. Para finalizar, o iodeto presente no meio remove o grupo metila do átomo de enxofre, seguido pela desprotonação do

hidrogênio α , restabelecendo a aromaticidade no produto formado.

Esquema 23 - DMSO promove sulfenilação de flavonas



Fonte: Adaptado de ZHAO *et al.*, 2015

Visto esses precedentes da literatura, o presente trabalho propõe a metilsulfenilação de aceptores de Michael, utilizando DMSO como fonte de enxofre em uma abordagem organocatalítica. Vale ressaltar que até o momento não há relatos na literatura empregando DMSO como fonte de enxofre nesse tipo de reação.

2 HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO

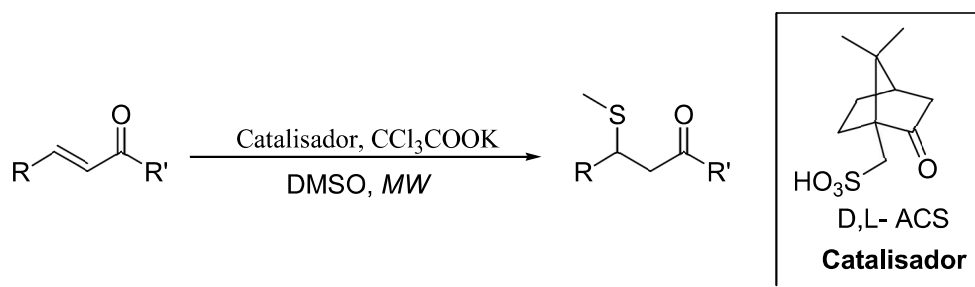
Nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma reação de triclorometilação de iminas usando sal de tricloroacetato de potássio (KTCA) como fonte de CCl_3^- e DMSO como solvente a temperatura ambiente (AVILA *et al.*, 2016). Este sal sofre descarboxilação espontaneamente em DMSO, mesmo a temperatura ambiente. Esse processo foi monitorado pela técnica de espectroscopia de infravermelho em tempo real, que evidenciou a diminuição das bandas C=O e C-O, indicando o processo de descarboxilação. Baseado nesse trabalho resolveu-se utilizar esse sal para fazer triclorometilação de DBA's. Propomos o uso do ácido canforssulfônico (ACS) para ativar o sistema conjugado através de uma catálise de ácido de Brønsted e o DMSO seria apenas o solvente da reação.

Após vários teste, observou-se que nenhuma reação ocorre à temperatura ambiente ou sob aquecimento convencional. Por esse motivo, o reator micro-ondas foi considerado. A reação foi otimizada e aditivos foram empregados (Sessão 4). Contudo, o produto obtido era metilsulfenilado e não triclorometilado. O reagente responsável por inserir o grupo SCH_3 é o DMSO, que também é o solvente da reação.

Na literatura, o DMSO tem sido apontado como um reagente de metilsulfenilação bastante promissor por ser um solvente comercialmente disponível, de fácil manuseio e significativamente mais barato que outros reagentes de enxofre como, por exemplo, o MeSH.

Devido a essas particularidades do DMSO, somadas aos recentes resultados encontrados na literatura sobre o uso do mesmo como reagente de sulfenilação e os nossos resultados preliminares, optamos por continuar a investigar a reatividade deste solvente em aceptores de Michael. Esses compostos carbonílicos α,β -insaturados possuem em suas estruturas químicas dois sítios eletrofílicos, que são o carbono carbonílico e o carbono na posição β . Nucleófilos macios, como nucleófilos de enxofre, tendem a se adicionar no carbono β 1.

Assim, a proposta deste trabalho foi desenvolver a metilsulfenilação de aceptores de Michael em presença do sal de tricloroacetato de potássio, DMSO como solvente e agente de sulfenilação e ácido canforssulfônico como organocatalisador sob irradiação micro-ondas (Esquema 24).

Esquema 24 - Proposta de trabalho

Fonte: Elaborado pela própria autora

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Desenvolver novas metodologias em catálise para a reação de adição de SCH_3 em sistemas α,β -insaturados, empregando organocatalisadores racêmicos e quirais.

Objetivos Específicos:

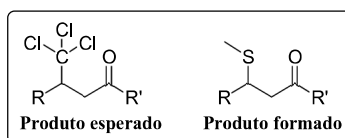
- Desenvolver metodologia para a metilsulfenilação de aceptores de Michael utilizando DMSO como agente de sulfenilação, sob irradiação por micro-ondas, via catálise por ácido de Brønsted;
- Preparar compostos de adição 1,4 com inserção do grupo SCH_3 na forma racêmica e estender para a forma enantiomericamente enriquecida;
- Preparar compostos de adição 1,4 com inserção de outros grupos como SCF_3 , SCCl_3 e SC_4H_9 provenientes de outros sulfóxidos;
- Estender o escopo de substratos para o esqueleto azalactônico;
- Estudar o mecanismo dessas reações por RMN e DFT.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 TESTES INICIAIS

Os estudos iniciais relatam a trajetória quando o objetivo ainda era a triclorometilação de dibenzilideno acetonas (DBA's) e chalconas, até a descoberta do produto de sulfenilação, que estava realmente sendo formado e que se tornou o objetivo do presente trabalho (Figura 1).

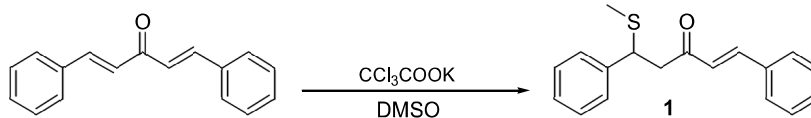
Figura 1 - Produtos triclorometilado e sulfenilado



Fonte: Elaborada pela própria autora

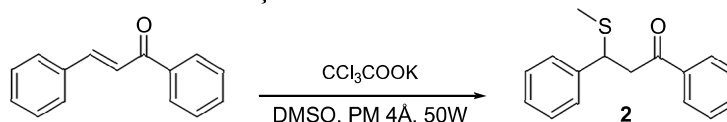
Nossos estudos tiveram início reagindo 1 equivalente de DBA e 2 equivalentes de sal de tricloroacetato de potássio em presença de 10 mol% de ACS como catalisador e peneira molecular de 4 Å em DMSO por 5 minutos no micro-ondas (Tabela 1, entrada 1). Nenhuma reação foi observada. Assim, muitas tentativas sem sucesso variando a proporção de DBA/sal, tempo de reação, potência e quantidade de catalisador foram feitas. Contudo, quando 0,25 mmol de ácido acético foram adicionadas a mistura reacional a 100°C (aproximadamente 2 minutos após o início da reação), observou-se a formação do produto com 7% de conversão (Entrada 15). Notavelmente, a quantidade de sal também afeta profundamente a reação, visto que ao se utilizar 4 equivalentes do sal, o produto foi formado com 40% de conversão (Entrada 16).

Com base nesses resultados envolvendo DBA's, optou-se por continuar a otimização em um sistema α,β -insaturado de menor complexidade estrutural, as chalconas. Assim como nos resultados anteriores, a reação não ocorre se o ácido não for adicionado a 100°C no micro-ondas (Tabela 2, entradas 1 e 2). Experimentos adicionais envolvendo tempo de reação foram realizados e o tempo de 30 minutos (tempo selecionado no equipamento microondas) levou a uma melhor conversão (Entrada 6). Quando 6 equivalentes de sal de tricloroacetato de potássio foi usado na reação, a conversão diminuiu consideravelmente (Entradas 8 e 9). A influência do catalisador foi também avaliada e apenas 5 mol% foi necessário para obter 91% de conversão (Entrada 11). É importante ressaltar que a reação não ocorre na ausência de sal.

Tabela 1 - Otimização utilizando DBA como substrato

Entrada	DBA/sal (equiv.)	ACS (mol%)	Ácido acético (mmol)	Tempo (min)	Potência (W)	DMSO (mL)	Conversão
1	1:2	10	-	5	40	0,75	-
2	1:2	10	-	10	40	0,75	-
3	1:2	10	-	15	50	0,75	-
4	1:2	10	-	20	50	0,75	-
5	1:2	10	-	30	50	0,75	-
6	1:2	10	0,085	5	70	0,75	-
7	1:2	10	0,085	10	70	0,75	-
8	1:2	10	0,085	15	70	0,75	-
9	1:2	10	0,085	20	70	0,75	-
10	1:1	10	0,25	5	70	0,75	-
11	1:1	10	0,25	10	70	0,75	-
12	1:1	10	0,25	15	70	0,75	-
13	1:1	10	0,25	20	70	0,75	-
14	1:2	10	0,25	10	50	0,75	Traços
15	1:2	10	0,25	15	50	0,75	7%
16	1:4	20	0,51	20	50	0,50	40%
17	1:6	-	-	20	50	0,55	-
18	1:6	10	0,25	20	50	0,75	12%

Fonte: Elaborada pela própria autora

Tabela 2 - Otimização utilizando chalcona como substrato

Entrada	Chalcona/ Sal (equiv.)	ACS (mol%)	Ácido acético (mmol)	Tempo (min)	Conversão (RMN ¹ H)
1	1:4	-	-	30	-
2	1:4	10	-	30	-
3	1:4	20	1,02	5	14%
4	1:4	20	1,02	10	27%
5	1:4	20	1,02	15	44%
6	1:4	20	1,02	30	63%
7	1:4	20	1,02	40	32%
8	1:6	20	1,02	20	23%
9	1:6	5	1,02	30	41%
10	1:4	-	1,02	30	50%
11	1:4	5	1,02	30	91%
12	1:4	10	1,02	30	77%
13	1:4	5	2,05	30	28%

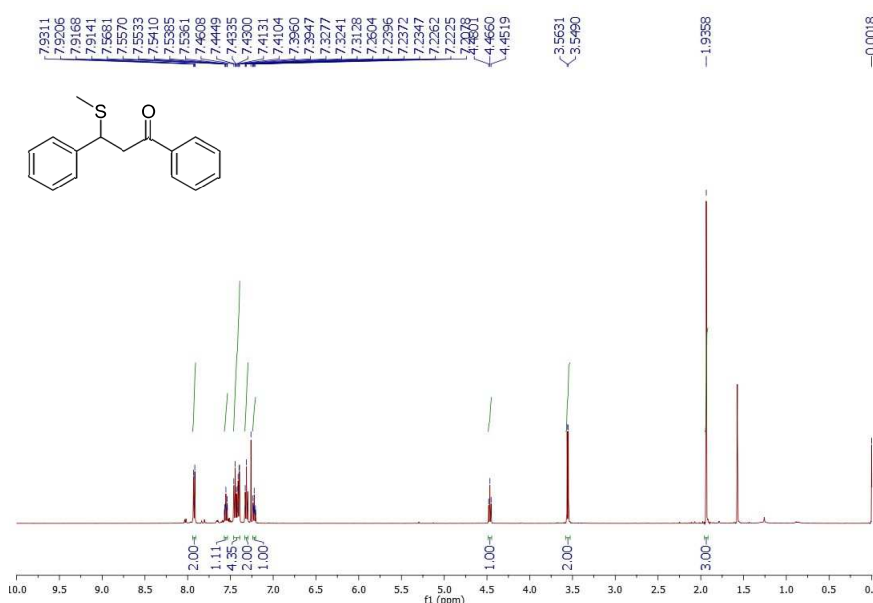
*Chalcona: 0,2 mmol

Fonte: Elaborada pela própria autora

Após várias tentativas de otimização das condições reacionais, chegamos então a uma condição ideal, sendo 4 equivalentes de sal de tricloroacetato de potássio, 5 mol% de ACS, 1,02 mmol de ácido acético a 100°C, aditivo de peneira molecular em DMSO, por 30 minutos no micro-ondas (50W, refluxo). Vale ressaltar que foram realizados sem sucesso experimentos em agitadores magnéticos sob aquecimento, indicando a necessidade de aquecimento em micro-ondas. O produto da reação de maior conversão foi caracterizado através de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , Dept 135, HMBC e espectrometria de massas em alta resolução.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H (Figura 2) observou-se, além dos sinais dos hidrogênios na região de aromáticos entre 7,93 e 7,22 ppm, a presença de um tripleto centrado em 4,47 ppm referente ao hidrogênio metínico e um duplete centrado em 3,56 ppm referente aos hidrogênios metilênicos, indicando a ocorrência da reação. Porém, na região de alifáticos observamos igualmente um simpleto em 1,94 ppm referente a três hidrogênios.

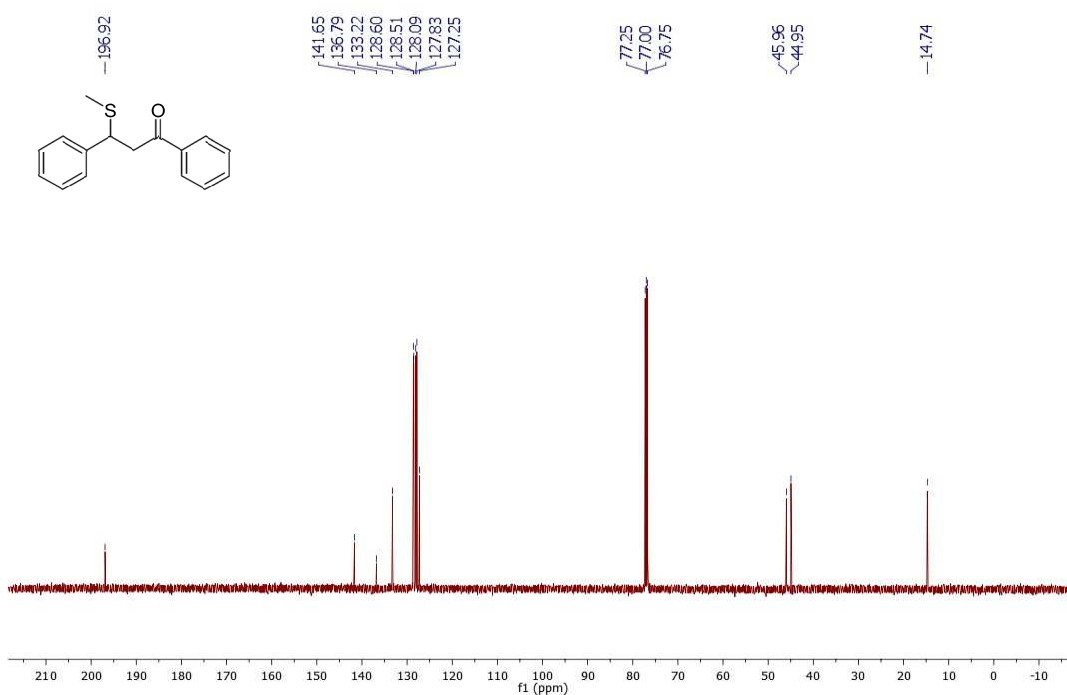
Figura 2 - Espectro de RMN de ^1H (500Mz, CDCl_3).



Fonte: Elaborada pela própria autora

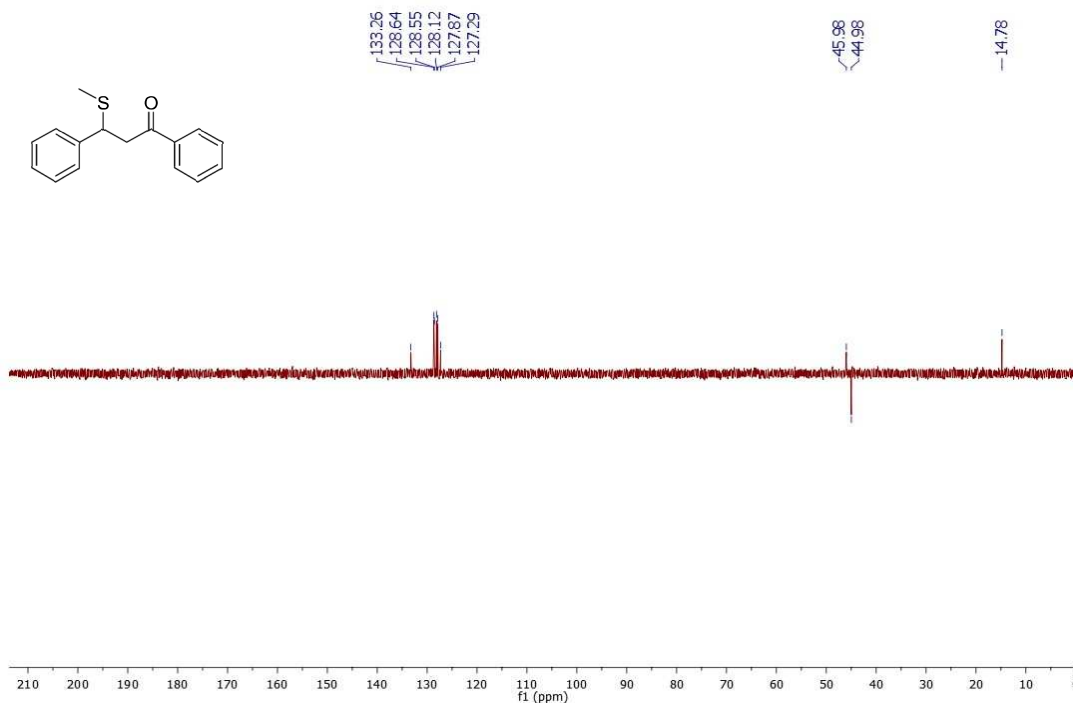
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3), é possível observar, além dos sinais da carbonila em 196,9 ppm e dos carbonos do anel aromáticos na região entre 141,6-127,2 ppm, a presença dos sinais que evidenciam a formação do produto, tais como: um sinal em 45,9 ppm referente ao carbono metínico ligado ao enxofre, um sinal em 44,9 ppm referente ao carbono metilênico α a carbonila e ainda um sinal em 14,7 ppm referente a um possível carbono metílico. A análise pelo espectro de Dept 135 mostrou que os sinais 45,9, 44,9 e 14,7 ppm são carbonos de CH, CH_2 e CH_3 , respectivamente (Figura 4).

Figura 3 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 Mz, CDCl_3).



Fonte: Elaborada pela própria autora

Figura 4 - Dept 135 (125MHz, CDCl_3)

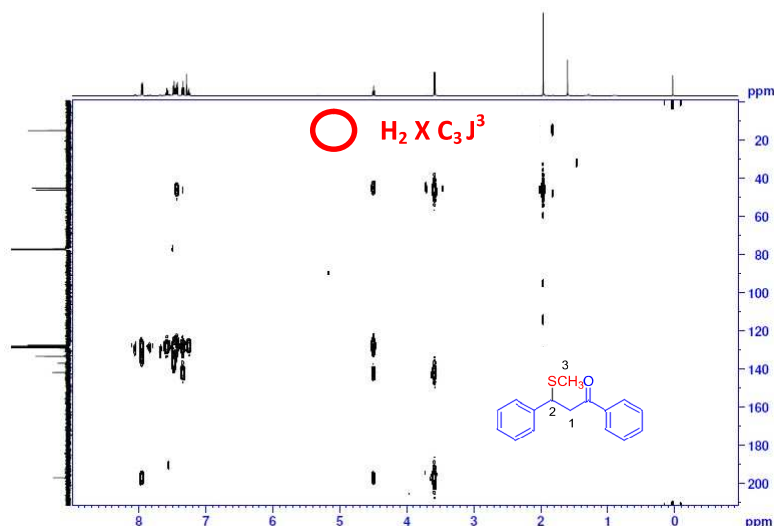


Fonte: Elaborada pela própria autora

Através da análise do espectro de HMBC, uma correlação importante chamou a atenção (Figura 5). O simpleto mencionado no espectro de RMN de ^1H correlaciona com o

carbono CH a 3J . Diante das evidências, o composto formado não era o triclorometilado. A princípio, o possível grupo que poderia estar se adicionando a enona seria o $^-SCH_3$.

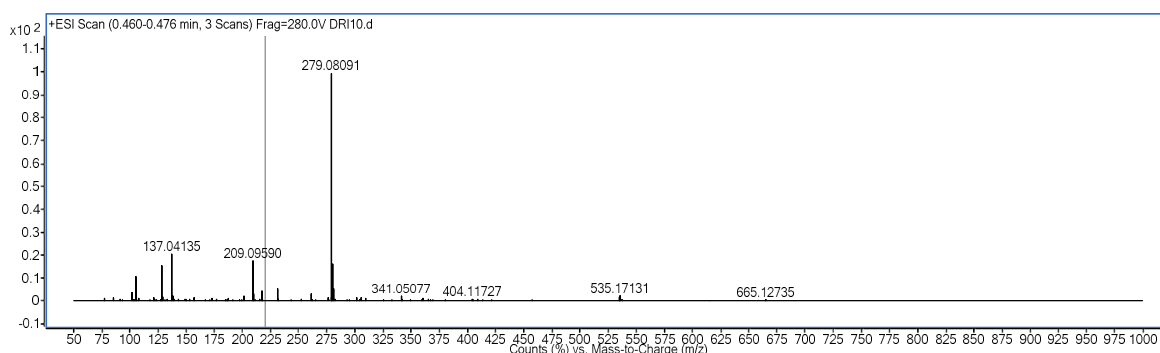
Figura 5 - Espectro HMBC.



Fonte: Elaborada pela própria autora

Ao analisar o espectro de massas em alta resolução, chegou-se a conclusão que o composto obtido é o produto com o grupo $^-SCH_3$ adicionado à dupla ligação, visto a boa correlação (99,9%) entre a massa calculada m/z 279,0820 e a massa encontrada m/z 279,0809 (Figura 6).

Figura 6 - Espectro de massas de alta resolução.



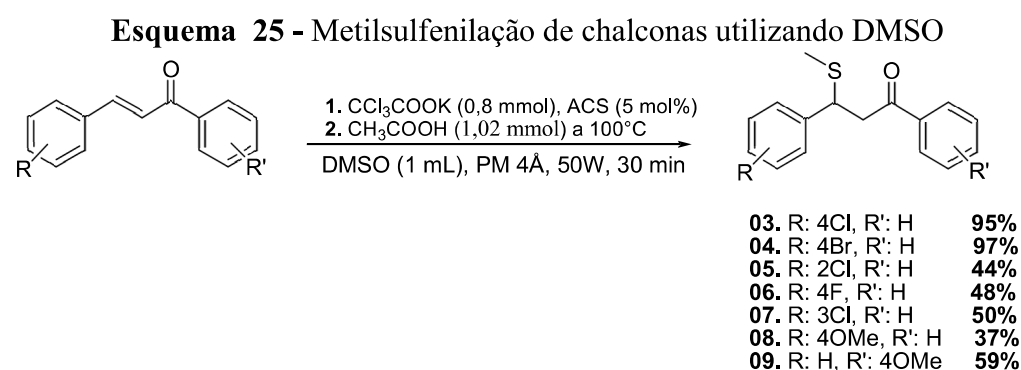
Fonte: Elaborada pela própria autora

Um experimento controle adicional foi feito onde o DMSO foi substituído por DMF. Contudo, o produto não foi formado, evidenciando que a reação que estava ocorrendo era a de metilsulfenilação e que o DMSO não atuava apenas como solvente, mas também como reagente da reação. Este resultado obtido nos motivou a continuar a pesquisa empregando

outras chalconas, DBA's, adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), acil ésteres, acetatos de MBH e azalactonas.

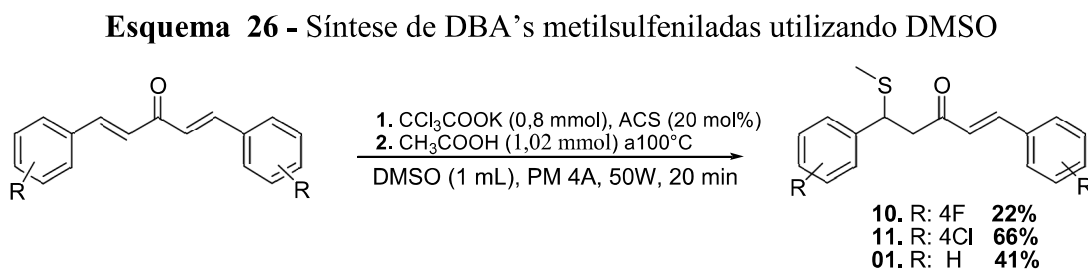
4.2 ESCOPO DA REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO (METODOLOGIA A)

Sintetizados os materiais de partida, seguiu-se então com o escopo da reação de sulfenilação em aceptores de Michael. Várias chalconas contendo diferentes grupos substituintes foram avaliadas nas condições otimizadas anteriormente. Os produtos sulfenilados foram obtidos com rendimentos de baixo a elevados (37-97%) e com alta regioseletividade (Esquema 25) (PEREIRA *et al.*, 2017).



Fonte: Elaborado pela própria autora

DBA's contendo os grupos 4F, 4Cl e H foram também empregadas utilizando 20 mol% de ACS (Esquema 26). Apesar da existência de uma dupla extra, foi observada apenas a adição de um grupo $^-\text{SCH}_3$. Provavelmente esse fato pode estar relacionado com estequiometria da reação. Talvez a quantidade formada de $^-\text{SCH}_3$ através do DMSO não seja suficiente para gerar a segunda adição a dupla. Considerando também um arranjo cíclico entre o átomo de enxofre recém adicionado e a dupla remanescente, isso poderia diminuir sua reatividade.



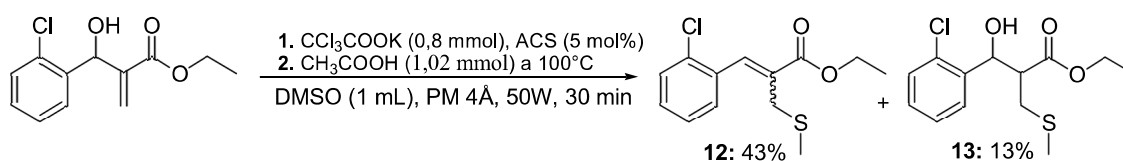
Fonte: Elaborado pela própria autora

Todos os compostos metilsulfenilados derivados de chalconas e DBA's foram

devidamente caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , IV e espectrometria de massas em alta resolução.

Para demonstrar a aplicação dessa metodologia, o aduto de Morita-Baylis-Hillman (MBH) foi utilizado como substrato para a reação de sulfenilação. Porém, observou-se que o material de partida não era totalmente consumido e o produto desejado **12** foi obtido em 43% de rendimento; além do composto **13**, que foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros em 13% de rendimento (Esquema 27).

Esquema 27 - Metilsulfenilação de aduto de MBH.



Fonte: Elaborado pela própria autora

Tentativas variando o tempo e a temperatura da reação foram realizadas e observou-se que as entradas 5 e 6 foram as melhores condições para a reação envolvendo o aduto de MBH (Tabela 3). Entretanto, o material de partida não era totalmente consumido e o produto **13** continuava sendo formado na reação.

Tabela 3 - Otimização para aduto de MBH

Entrada	Tempo	Temperatura	Conversão no produto 12
1	10 min	126°C	0%
2	15 min	131°C	11%
3	20 min	134°C	23%
4	30 min	138°C	15%
5	40 min	143°C	61%
6	60 min	147°C	63%

* Condição padrão: Aduto de MBH (2Cl); proporção entre aduto de MBH e sal (1:4); ACS (5 mol%); ácido acético (1,02 mmol); potência (50W); DMSO (0,5 mL)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Experimentos variando a quantidade de DMSO e a presença ou não de catalisador foram realizados em 40 minutos de reação (Tabela 4). Observou-se que houve pouca mudança na conversão e o material de partida ainda não estava sendo consumido por completo, persistindo também a formação do produto **13**. Alguns testes envolvendo adutos de MBH contendo o grupo NO_2 como substituinte foram avaliados, porém a reação levava a uma

mistura complexa de produtos.

Tabela 4 - Otimização para aduto de MBH

Entrada	DMSO	Temperatura	Conversão
1	0,5 mL	140°C	63%
2	2,0 mL	142°C	50%
3*	2,0 mL	143°C	64%

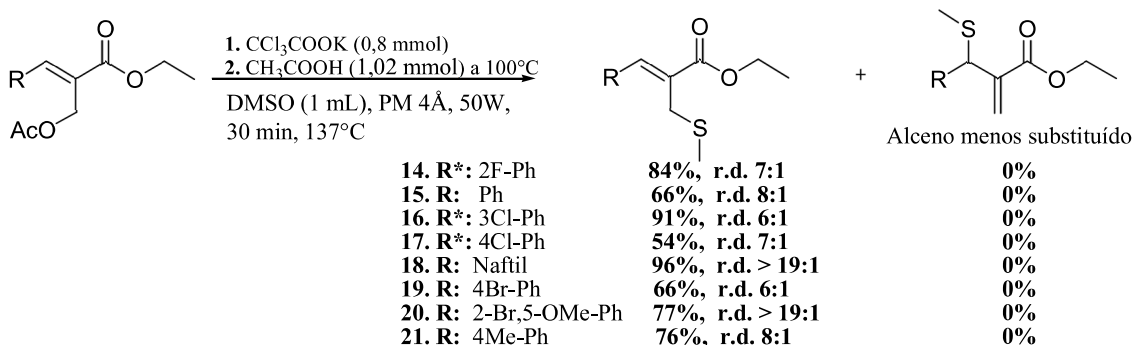
*Sem catalisador

Fonte: Elaborada pela própria autora

Com o objetivo de evitar a formação do produto **13**, consideramos a utilização dos acil ésteres e os acetatos derivados de MBH como substratos para essa reação. Quando os acil ésteres foram utilizados não foi observado nenhum produto de adição 1,4, mas sim o produto de substituição do grupo acetato pelo $^-\text{SCH}_3$ (Esquema 28). Isso se deve a estabilidade do composto formado. A adição 1,4 levaria, provavelmente, a formação de um alceno menos substituído, enquanto a substituição levou ao produto com o alceno mais substituído.

Notou-se que a presença do ACS prejudicava os rendimentos das reações com os substratos contendo os grupos substituintes H, Naftil, 4Br, 4Me, (2Br,5OMe), e por isso o catalisador não foi usado nesses casos. Os compostos de uma maneira geral foram obtidos com rendimentos de moderados a elevados (54-96%) e com moderado a alto controle da diastereosseletividade. A caracterização dos compostos sulfenilados derivados dos acil ésteres foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , IV e massas de alta resolução.

Esquema 28 - Metilsulfenilação de acil ésteres



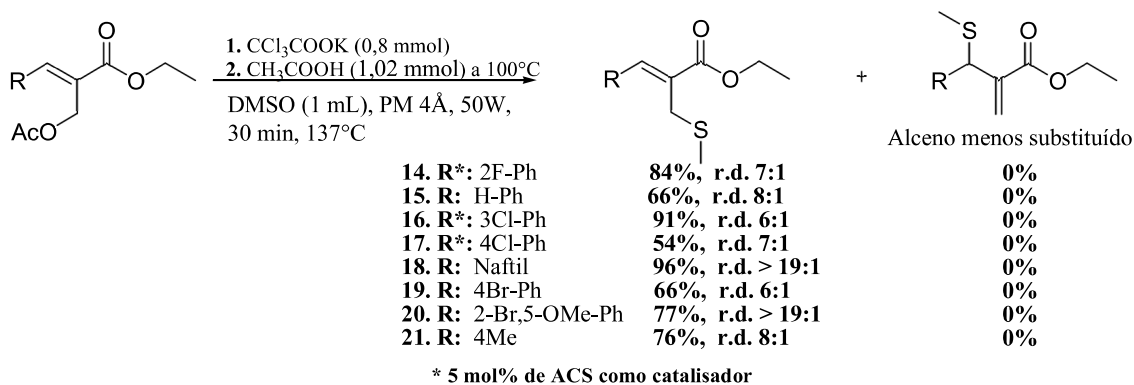
* 5 mol% de ACS como catalisador

Fonte: Elaborado pela própria autora

Os acetatos de MBH também foram testados, porém somente os adutos contendo os substituintes 2Cl e 4Br conduziram aos produtos sulfenilados com 42% e 62%, respectivamente (Esquema 29). Os acetatos de MBH contendo os grupos substituintes Ph-H,

Ph-2NO₂, Ph-4Cl, Ph-3Cl, Ph-4F, Ph-2F e furano levaram ao produto desejado, porém em baixa conversão. Além disso, estes derivados sofreram isomerização levando aos alcenos tri-substituídos, mais estáveis termodinamicamente. A isomerização desses substratos é suportada por alguns precedentes na literatura como, por exemplo, Yoon e colaboradores descreveram a isomerização de acetatos de MBH catalisado por 2,5 mol% de Pd(Ph₃P)₄ sob atmosfera de argônio (PARK *et al.*, 2009). Outro exemplo, Shanmugam e Rajasingh utilizaram Montmorillonite K10 (argila) como catalisador e os produtos de isomerização foram obtidos em altos rendimentos (SHANMUGAM; RAJASINGH, 2004). Vale ressaltar que, em ambos os trabalhos, as isomerizações foram assistidas por irradiação micro-ondas. Os compostos sulfenilados derivados dos adutos de MBH *O*-acetilados foram caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C, IV e massas de alta resolução.

Esquema 29 - Metilsulfenilação dos adutos de MBH *O*-acetilados

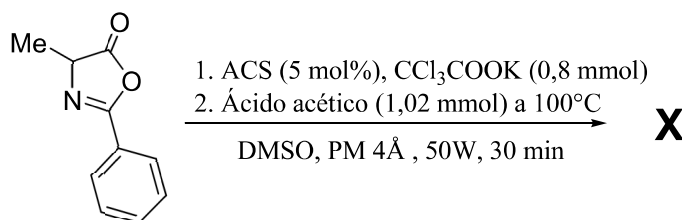


Fonte: Elaborado pela própria autora

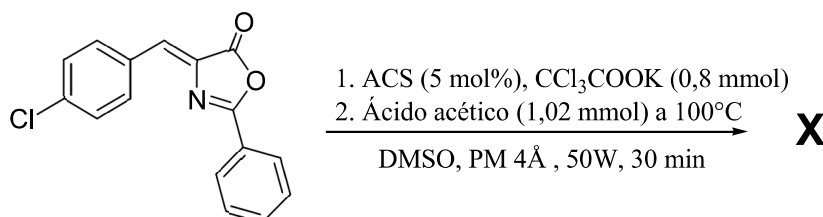
Os produtos sulfenilados derivados de adutos de MBH são versáteis e funcionalizados. Além disso, estes compostos podem ser aplicados na química de ilídeos de enxofre por apresentarem em suas estruturas hidrogênios ácidos que são abstraídos por base.

Na tentativa de estender o escopo para as azalactonas, alguns testes foram realizados (Esquema 30). Quando a azalactona derivada da alanina foi utilizada (Eq. 1), o material de partida foi consumido, entretanto o produto desejado não foi formado. Já a azalactona, contendo uma dupla exocíclica, conhecida como de Erlenmeyer (Eq.2) não foi reativa sob essas condições de reação e nenhum produto de reação foi observado.

Esquema 30 - Testes com azalactonas



Eq. 1

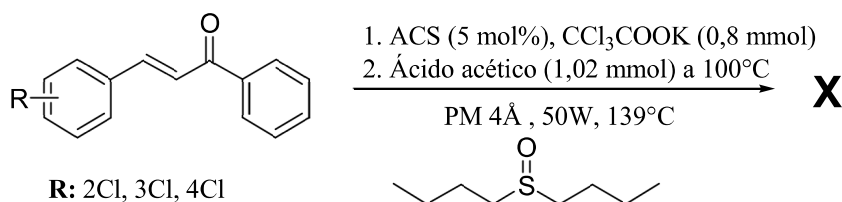


Eq. 2

Fonte: Elaborado pela própria autora

Para avaliar a aplicabilidade de outros sulfóxidos foram testados o dibutil sulfóxido e o metil fenil sulfóxido. O dibutil sulfóxido não foi reativo nessas condições de reação (Tabela 5).

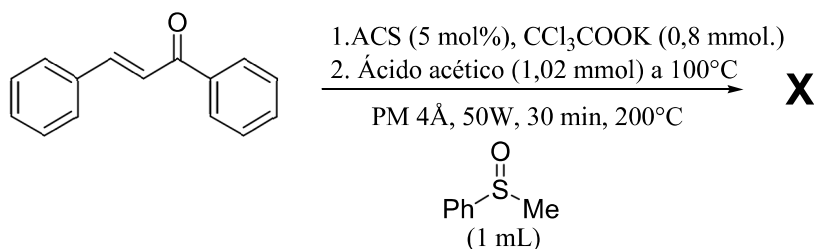
Tabela 5 - Reações utilizando dibutil sulfóxido



Chalcona	Tempo	DMSO/Dibutil sulfóxido (mL)	Conversão
2Cl	30	0,0:1,32	-
3Cl	30	0,0:1,32	-
3Cl	60	0,0:1,32	-
4Cl	30	0,8:1,00	-

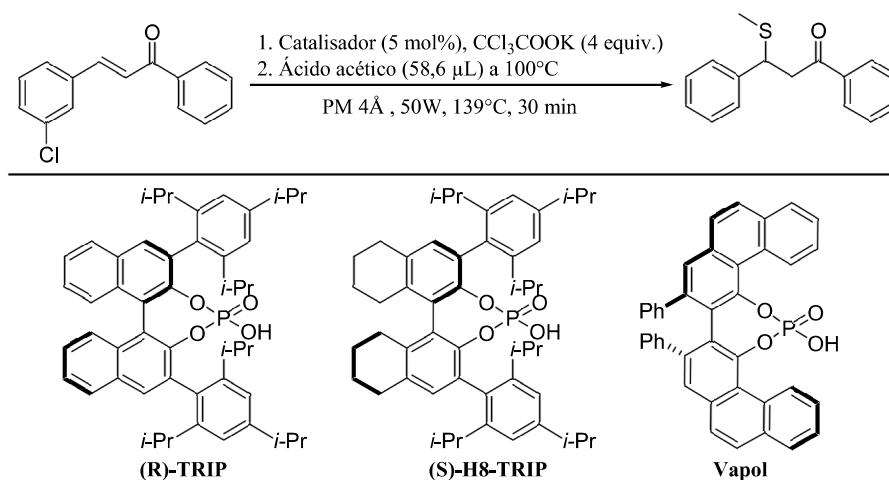
Fonte: Elaborada pela própria autora

Vários testes sem sucesso foram realizados com o metil fenil sulfóxido. Entretanto, quando a reação atingiu 200°C , os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e dept 135 evidenciaram a formação de um produto de reação que pode ser o produto desejado (Esquema 31). Porém, a purificação deste produto foi um problema, pois o produto eluiu junto com o metil fenil sulfóxido. É importante mencionar que este resultado foi obtido apenas uma vez.

Esquema 31 -Teste com metil fenil sulfóxido

Fonte: Elaborado pela própria autora

Por fim, alguns testes utilizando catalisadores de ácidos fosfóricos quirais foram realizados a fim de estender o escopo racêmico com chalconas para uma versão enantiosseletiva (Esquema 32). Contudo, nenhum excesso enantiomérico foi observado. Esse resultado pode está relacionado com a temperatura, que é um fator importante na enantiosseletividade. Geralmente altas temperaturas, como a temperatura atingida nessa reação, não favorecem a enantiosseletividade.

Esquema 32 - Testes com catalisadores de ácidos fosfóricos quirais

Fonte: Elaborado pela própria autora

5 INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO POR EXPERIMENTOS CONTROLE

A fim de investigar o mecanismo da reação de metilsulfenilação do presente trabalho, alguns experimentos controle foram realizados. Os experimentos, em sua maioria, foram idealizados observando a literatura sobre reações de sulfenilação. Basicamente, a reação de Pummerer, a oxidação de álcoois com DMSO ativado e a formação de íons epissulfônios nortearam esses experimentos. Como ferramentas de elucidação de mecanismo, a marcação isotópica (método não cinético) e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear em uma dimensão e em duas dimensões foram de extrema importância. Um dos objetivos iniciais era o estudo do mecanismo também por espectrometria de massas por eletrospray (ESI). Entretanto, devido à dificuldade de análise da reação que ocorre no reator de micro-ondas, essa técnica não foi utilizada.

Como mencionado anteriormente, o experimento HMBC foi importante e sinalizou que o produto final possuía um grupo metila em sua estrutura que se correlaciona a 3J com o carbono metínico (p. 53). Em seguida, o espectro de massas de alta resolução demonstrou uma boa correlação entre a massa calculada para a estrutura contendo o grupo $^-\text{SCH}_3$ (m/z 279,082) e a massa encontrada (m/z 279,08091).

Experimentos variando o solvente também foram realizados. O primeiro consistiu em substituir o DMSO pela dimetilformamida (DMF). Porém, não foi observada a formação do produto, evidenciando a importância do DMSO nessa reação. No segundo experimento utilizou-se a marcação isotópica num dos reagentes (método não cinético), no caso, o DMSO- d_6 (Tabela 6, entrada 1). Entretanto, a reação não funcionou nessas condições. Várias tentativas variando proporção substrato/sal, substrato, catalisador, tempo, potência e quantidade de DMSO- d_6 foram igualmente realizadas.

Tabela 6 - Experimentos empregando DMSO- d_6

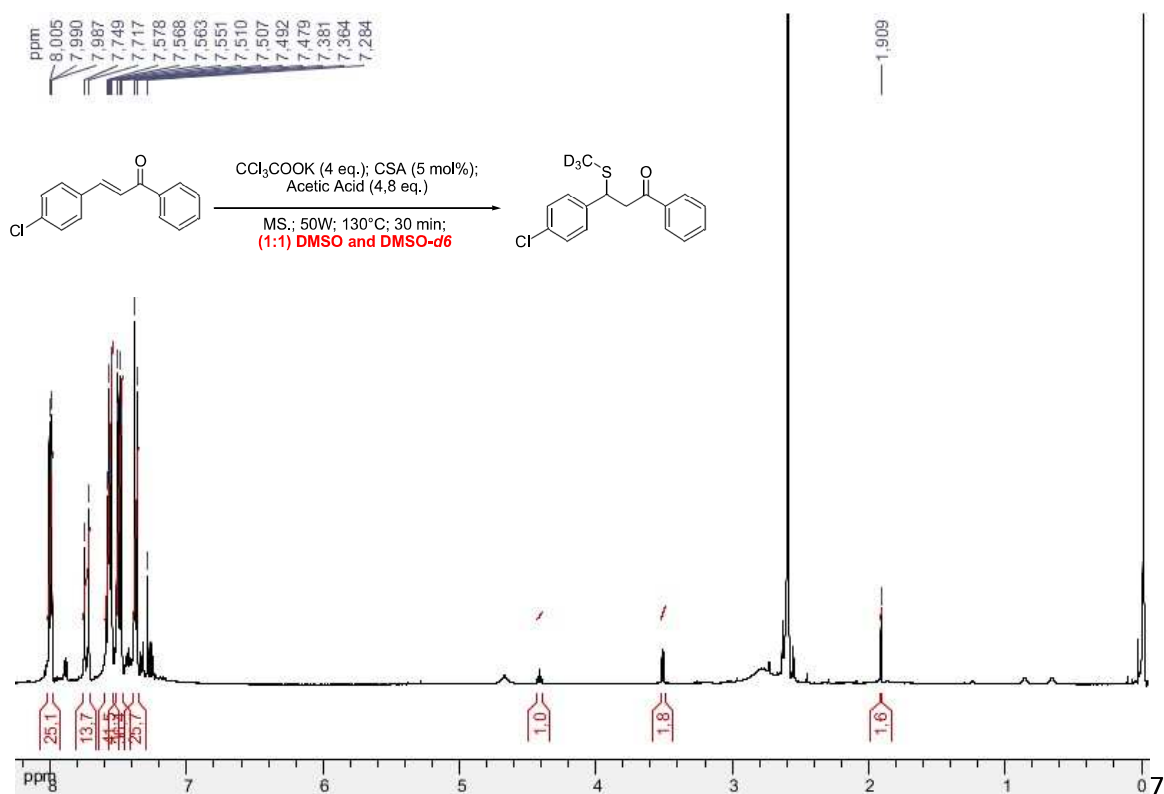
Entrada	Chalcona/sal	ACS (mol-%)	Tempo (min)	Potência (W)	DMSO- d_6 (mL)
1	1:4	5	30	50	2
2	1:4	10	30	50	2
3	1:4	15	30	50	2
4	1:4	10	60	50	2
5 ^a	1:4	5	3 dias	-	2
6	1:4	5	30	100	2
7	1:8	10	30	50	2
8 ^b	1:4	20	30	50	1

^a Reação realizada na capela; $t = 175^\circ\text{C}$ por 3 dias; ^b Reação utilizando DBA 4 Br; Ácido acético: 1,02 mmol.

Fonte: Elaborada pela própria autora

Por fim, ao utilizar uma mistura de solvente DMSO/DMSO- d_6 na proporção 1:1 o produto foi obtido com 6,8% de conversão (Figura 7). Observando o simpleto em 1,91 ppm é possível inferir que a incorporação de deutério foi de aproximadamente 46,7%.

Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H do composto deuterado



Fonte: Elaborada pela própria autora

Algumas tentativas variando a proporção de DMSO/DMSO- d_6 foram igualmente realizadas (Tabela 7). Note que, o aumento da quantidade de DMSO- d_6 diminui a conversão e a porcentagem de incorporação de deutério aumenta.

Tabela 7 - Tentativas variando a proporção de DMSO/DMSO- d_6

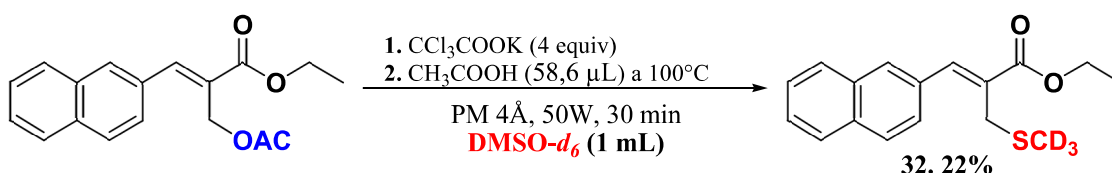
Entrada	Tempo (min)	DMSO DMSO- d_6 (mL)	Conversão	Incorporação de deutério
1	30	0,8:1,0	31,6%	49,0%
3	30	0,4:1,0	25,0%	70,7 %
4	60	0,2:1,0	20,5%	65,3%

Fonte: Elaborada pela própria autora

Quando acil éster foi empregado, o produto deuterado foi obtido com 22% de rendimento e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C (Esquema 33). No espectro de RMN de ^1H é possível observar a presença de um simpleto em 3,53 ppm referente aos hidrogênios metilênicos, que evidenciam a troca do grupo ^-OAc pelo $^-\text{SCD}_3$ (Figura 8). Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C , observou-se igualmente um sinal em 30,6 ppm referente ao carbono CH_2 diretamente ligado ao enxofre (Figura 9).

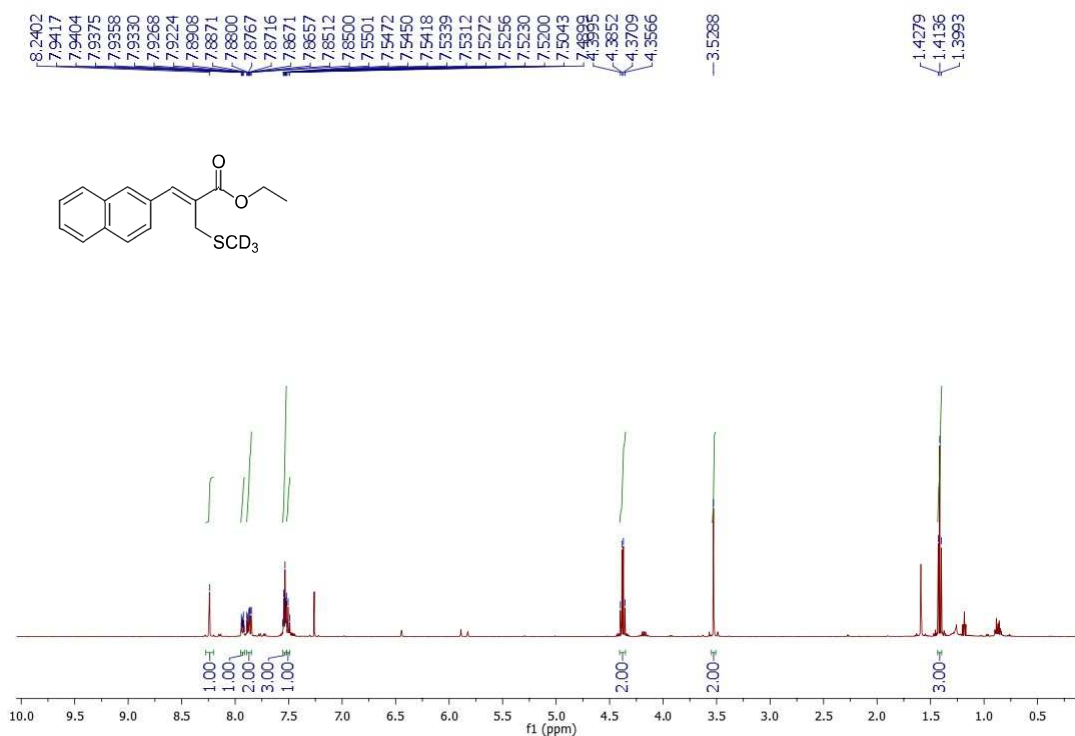
Ainda sobre esse experimento, chama a atenção o baixo rendimento obtido de apenas 22%, inferior ao correspondente produto não deuterado (96%). Apesar de não ter sido realizado o estudo da cinética dessa reação, esses experimentos sugerem que um efeito isotópico primário está envolvido na etapa determinante da velocidade da reação.

Esquema 33 - Experimento utilizando $\text{DMSO-}d_6$



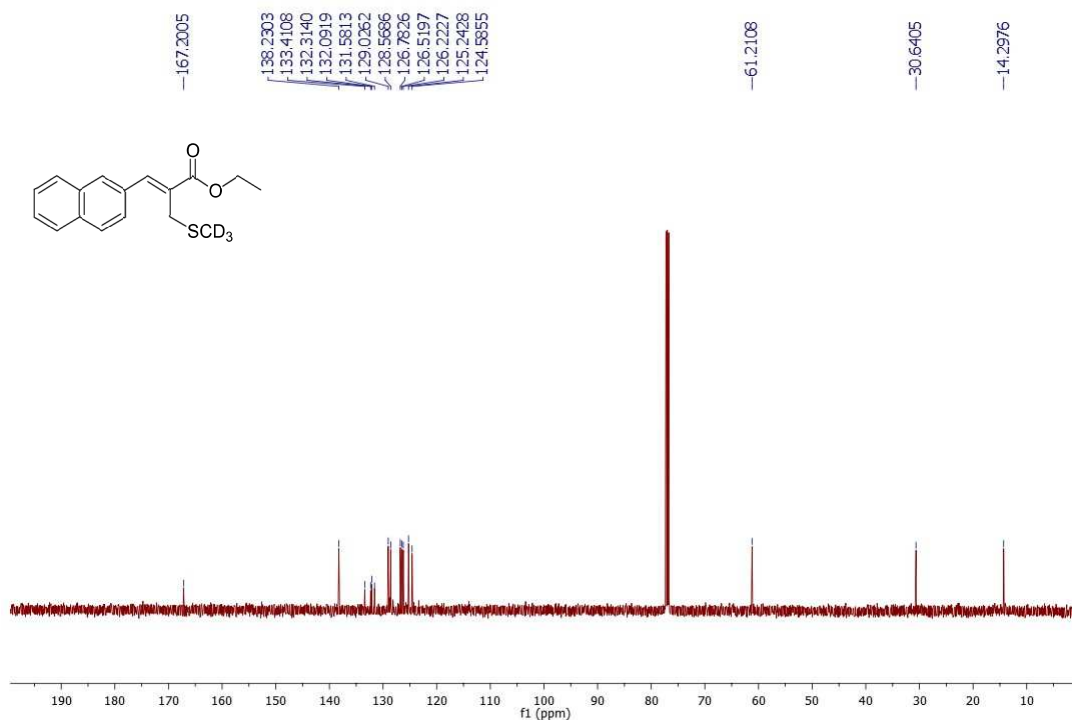
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H do composto deuterado derivado de acil éster (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto deuterado derivado de acil éster (125 MHz, CDCl_3)

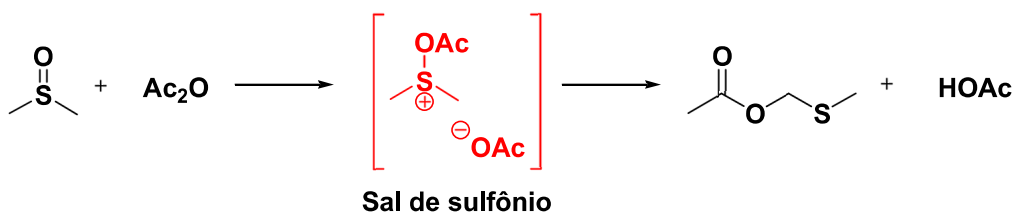


Fonte: Elaborada pela própria autora

Com base nessas evidências experimentais, conclui-se que o DMSO atuava não só como solvente, mas também como reagente dessa reação. Nosso desafio era compreender as transformações químicas sofridas pelo DMSO e sua atuação como agente de metilsulfenilação.

A primeira hipótese de trabalho consistiu no rearranjo de Pummerer. Embora existam várias propostas mecanísticas para esse rearranjo, é geralmente aceito que a primeira etapa dessa reação passa pela formação do sal de sulfônio (Esquema 34) (JOHNSON; PHILLIPS, 1969). Geralmente, a ativação do DMSO ocorre em presença de anidrido acético, anidrido trifluoroacético (TFAA), anidrido trifluorometanossulfônico (Tf_2O), ou cloreto de silila (SMITH *et al.*, 2010).

Esquema 34 - Rearranjo de Pummerer

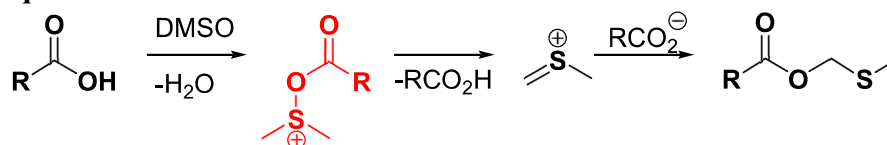


Fonte: Adaptado de JOHNSON; PHILLIPS, 1969

Inicialmente, a formação do sal de sulfônio ou um intermediário análogo pareceu uma proposta interessante. Entretanto, anidridos não são utilizados na condição otimizada desse trabalho. Dessa forma, um rearranjo de Pummerer tradicional seria menos provável.

Em 2012, Zimmerman e colaboradores descreveram uma conversão direta de ácidos carboxílicos a ésteres de MTM (Methylthiomethyl esters) assistida por micro-ondas (MCCARTHY *et al.*, 2012). A proposta mecanística para essa transformação é um rearranjo do tipo Pummerer, em que ácidos carboxílicos são empregados. O mecanismo se inicia com a acilação do DMSO pelo ácido (Esquema 35). Em seguida, ocorre uma eliminação formando o íon sulfênio. Este, por sua vez, sofre adição do ânion carboxilato formando o éster de MTM.

Esquema 35 - Conversão direta de ácidos carboxílicos a ésteres de MTM



Fonte: Adaptado de MCCARTHY *et al.*, 2012

Uma transformação similar poderia ocorrer na reação em estudo, uma vez que o ácido acético e o DMSO são utilizados. Alguns testes empregando apenas ácido acético e DMSO no reator de micro-ondas foram realizados, porém sem sucesso (Tabela 8, Entradas 1-4).

Tabela 8 - Testes com ácido acético e DMSO no reator de microondas

Entrada	Ácido acético (mmol)	DMSO (mL)	KTCA (mmol)	Potência (W)	Tempo (min)	Conversão
1	2	1	-	50	20	-
2	4	1	-	50	10	-
3	6	2	-	50	20	-
4	3	1	-	50	20	-
5	1,02	1	0,8	50	20	-
6	1,78	1	0,8	50	20	-
7	4	1	0,8	50	10	-
8	8	1	0,8	50	10	-

*Chalcona: 0,2 mmol

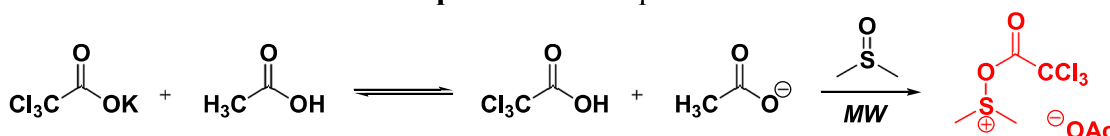
Fonte: Elaborada pela própria autora

É importante mencionar que o substrato e o catalisador foram retirados com o objetivo de evitar a completa reação de metilsulfenilação. Entretanto, não foi possível observar a formação do éster de MTM e nenhum outro intermediário ou subproduto de reação. O espectro de RMN de ^1H apresenta apenas os sinais em 2,61 ppm referente ao DMSO e em 2,02 ppm referente aos hidrogênios metílicos do ácido acético. O espectro de RMN de

carbono ^{13}C apresenta sinais em 174,1 ppm e 20,8 ppm referentes a carbonila e ao carbono metílico do ácido acético, respectivamente, além de um sinal em 40,7 ppm referente ao DMSO. Testes empregando o KTCA também foram realizados (Entradas 5-8). Entretanto, mesmo nas quantidades usadas na condição otimizada não foi possível observar a formação de nenhum intermediário de reação (Entrada 5). Provavelmente, o intermediário é instável.

Ainda acreditando em uma possível formação do DMSO ativado seguiu-se com as investigações. Ao olhar com mais cuidado para a condição utilizada, pensamos que poderia ocorrer a protonação do sal pela adição do ácido acético, formando no meio reacional o ácido tricloroacético (Esquema 36). Esse equilíbrio é deslocado para a esquerda, uma vez que a base conjugada do ácido acético é menos estável que o KTCA. Mas vale ressaltar que são utilizados 4 equivalentes de KTCA e 4,8 equivalentes de ácido acético. Talvez, o excesso de ácido acético desloque o equilíbrio para a direita. Subsequentemente, sob altas temperaturas ($\sim 180^\circ\text{C}$) e radiação de micro-ondas, ocorreria uma condensação entre DMSO e ácido tricloroacético. O intermediário formado seria mais reativo quando comparado com a ativação promovida pelo ácido acético.

Esquema 36 - Proposta 2



Fonte: Elaborado pela própria autora

Com base nessa segunda proposta de trabalho, dois experimentos empregando o ácido tricloroacético foram idealizados (Tabela 9). No primeiro, foi substituído o KTCA pelo ácido tricloroacético (Entrada 1). No segundo apenas adicionamos o mesmo ácido à condição otimizada (Entrada 2). Se essa proposta fosse verdadeira, a substituição do sal pelo ácido tricloroacético ou apenas a adição do mesmo ao sistema reacional, levaria a uma boa ou melhora da conversão. Contudo, a reação não funciona em presença desse aditivo.

Tabela 9 - Experimentos empregando ácido tricloroacético

Entrada	CCl_3COOH (eq.)	CCl_3COOK (eq.)	Conversão
1	4	-	1,9%
2	4	4	-

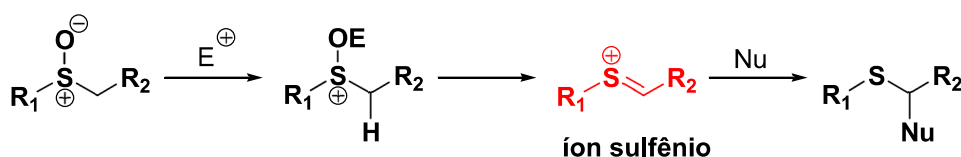
*Chalcona: 0,2 mmol

Fonte: Elaborada pela própria autora

Buscando compreender melhor o rearranjo de Pummerer e as formas de ativação do DMSO, observou-se que existem várias propostas de mecanismos que explicam o rearranjo, que podem ser concertado ou não e a maioria possuem em comum a formação do íon sulfênio (JOHNSON; PHILLIPS, 1969). Este íon foi igualmente observado em reações de oxidação de álcoois com DMSO ativado (ver páginas 38-40).

Na literatura, o anidrido trifluoroacético é conhecido por ser um ativador forte assim como o cloreto de oxalila levando a um DMSO altamente reativo, sendo capaz de oxidar álcoois a baixas temperaturas (TOJO; FERNANDEZ, 1963). Dessa forma, a espécie resultante da ativação com esses eletrófilos terão a tendência de se decompor no íon sulfênio a temperaturas relativamente baixas (Esquema 37). Diferentemente dos ativadores fortes, os ativadores moderados como dicitloexilcarbodiimida, o complexo $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$, anidrido acético ou pentóxido de fósforo, dão melhores resultados aproximadamente à temperatura ambiente, porque as formas resultantes de “DMSO ativado” são menos reativas, decompondo-se menos facilmente no íon sulfênio.

Esquema 37 - Formação do íon sulfênio através da reação de Pummerer



Fonte: Adaptado de SMITH *et al.*, 2010

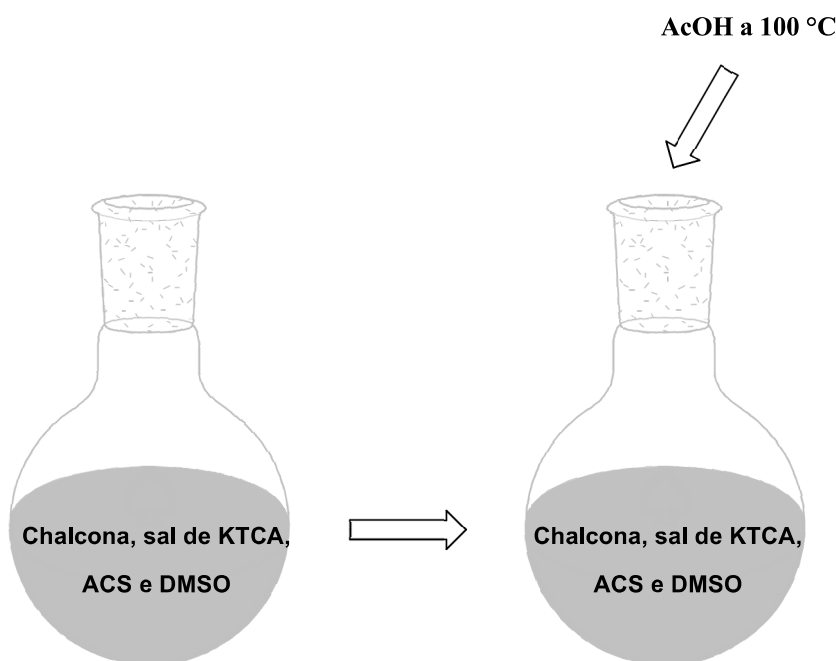
Com base nessas informações de ativação do DMSO em oxidações de álcoois, no terceiro experimento idealizado foi adicionado anidrido trifluoroacético no lugar do KTCA. Devido ao ponto de ebulição do anidrido trifluoroacético (40 °C), a reação foi mantida a temperatura ambiente por dois dias. Nessa temperatura o suposto DMSO ativado pelo anidrido trifluoroacético poderia se decompor no íon sulfênio, que é a espécie deoxigenada proveniente do DMSO. Contudo, a reação não ocorreu.

Sabe-se que a metilsulfenilação de chalconas passa por uma deoxigenação do DMSO. A princípio, acreditou-se que a acilação seria um passo inicial nesse processo. Contudo, baseado nos experimentos realizados, conclui-se que o sistema estudado não passa pela geração de um DMSO acilado, uma vez que aditivos que poderiam potencializar ou melhorar a reação foram utilizados sem sucesso. Na verdade, o impacto desses aditivos foi negativo, resultando na não ocorrência da reação. A ativação provavelmente segue outro caminho. Então, nesse momento, mudou-se o foco das investigações e uma nova proposta de mecanismo foi considerada.

Na literatura, o sal de tricloroacetato de potássio é conhecido por sofrer espontaneamente descarboxilação em DMSO, mesmo a temperatura ambiente, formando CO_2 e CCl_3^- (AVILA *et al.*, 2016; BROWN; PHIL, 1951). Esta informação corrobora com o observado visivelmente (análise qualitativa), uma vez que ocorre desprendimento de gás ao adicionar o KTCA ao DMSO à temperatura ambiente. Com o aumento da temperatura, essa descarboxilação seria acelerada (Esquema 38). Uma vez formado o ânion CCl_3^- , este promoveria a desprotonação do DMSO formando o ânion *dimsyl*. Esse hidrogênio não é tão ácido, mas vale lembrar que um excesso de CCl_3^- está presente no meio (4 equivalentes de KTCA). O ânion *dimsyl*, por sua vez, sofreria duas protonações sucessivas, promovidas pelo ácido acético após a temperatura atingir 100 °C.

Algumas observações experimentais nos fizeram acreditar que essa proposta era razoável. Por exemplo, considerando a condição de reação ideal, tem-se inicialmente a mistura reacional composta por DMSO, substrato, KTCA, peneira molecular e, em alguns casos, por catalisador (Figura 10). O ácido acético é adicionado quando a temperatura atinge 100°C no micro-ondas, aproximadamente 2 minutos depois do início do aquecimento. Essa sequência experimental é essencial para que a reação ocorra, visto que a mesma falha quando o ácido acético está presente no início da reação, ou seja, quando a mistura reacional ainda está à temperatura ambiente.

Figura 10 - Protocolo para preparação dos compostos metilsulfenilados



Fonte: Elaborada pela própria autora

Um experimento importante envolvendo a adição do substrato (um dos componentes da mistura reacional inicial) logo após a adição do ácido a 100°C revelou que a reação ainda funciona bem. Esses dados experimentais sugerem que antes da adição do ácido há a formação de um intermediário essencial para que a reação prossiga e que este é formado a partir do DMSO e do KTCA. Esse intermediário seria o ânion *dimsyl*. De fato, observa-se liberação de gás antes da adição do ácido acético.

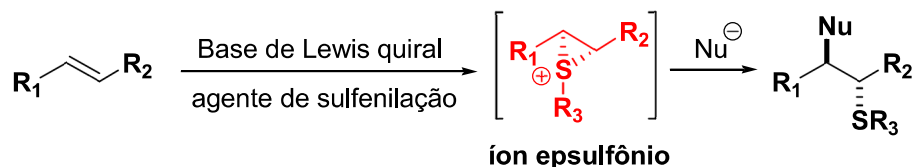
Foi proposto igualmente que, o intermediário instável gerado pelas sucessivas protonações do ânion *dimsyl*, após a adição do ácido, se decompõe em água e no íon sulfênio (Esquema 38). Este íon, por sua vez, sofreria o ataque do carbeno diclorado formando o íon epissulfênio. O anel de três membros sofreria adição de um íon cloreto. Na sequência, uma eliminação promovida por um ânion acetato levaria a formação do ânion $^-\text{SCH}_3$. O nucleófilo de enxofre formado entraria no ciclo catalítico promovido pelo organocatalisador ACS. Este ativa a chalcona através da protonação da carbonila, diminuindo a energia do lUMO e facilitando o ataque nucleofílico. Com a regeneração da carbonila, o catalisador retorna ao ciclo liberando o produto metilsulfenilado.

Note que a acilação do DMSO foi descartada, entretanto, a formação do íon sulfênio ainda nos pareceu promissora, por se tratar do DMSO deoxigenado. Além do íon sulfênio, os íons epissulfênios também são espécies interessantes formadas no meio reacional de certas reações de sulfenilação. Estes íons são geralmente formados em reações entre alcenos e enxofre (II) eletrofílicos.

Essa proposta é interessante, pois explica de forma alternativa o processo de deoxigenação do DMSO e a formação do ânion $^-\text{SCH}_3$. Apesar disso, não havia evidências da formação dos íons sulfênio e epissulfênio. Por esse motivo, resolvemos investigar diretamente a formação dessas espécies.

positiva nestas espécies eletrofílicas altamente tensas, o ataque de um nucleófilo pode ocorrer nos átomos de carbono ou de enxofre. O ataque nucleofílico nos átomos de carbono forma produtos estereoisoméricos e funcionalizados, enquanto que a reação no enxofre regenera o alceno. Dados experimentais mostram que o ataque nucleofílico aos átomos de carbono do íon epissulfônio é preferível (DENMARK; KORN; VOGLER, 2011).

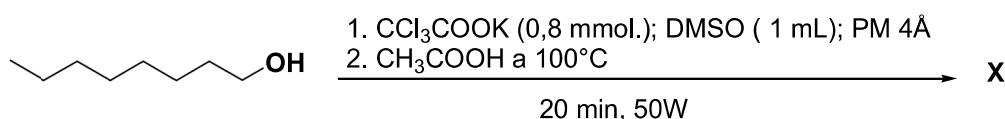
Esquema 39 - Formação e abertura de íons epsulfônios



Fonte: Adaptado de DENMARK; KORN; VOGLER, 2011

Baseado nos relatos da literatura sobre íons sulfênio e epissulfônio foi idealizado um experimento utilizando octanol na ausência de chalcona e ACS (Tabela 10). O objetivo desse teste foi conseguir interceptar um desses intermediários de reação. Embora álcoois não sejam nucleófilos muitos empregados para reagir com íon sulfênio, a princípio, na condição adotada (livre de agentes de acilação do DMSO) não haveria incompatibilidade do mesmo com outro reagente. Porém, nenhum produto foi observado nesses testes.

Tabela 10 - Experimento com n-octanol

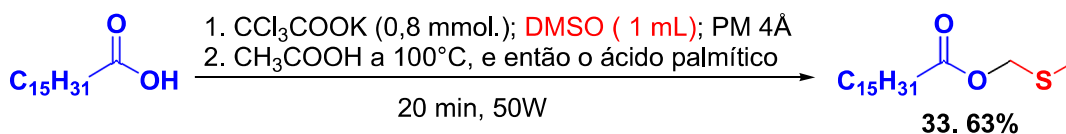


Entrada	OcOH (mmol)	Ordem de adição do OcOH	Produto formado
1	0,8	OcOH após o ácido acético a 100 °C	-
2	0,2	OcOH antes do ácido acético a 100 °C	-
3	0,2	OcOH adicionado no início da reação	-
4	0,1	OcOH antes do ácido acético a 100 °C	-

Fonte: Elaborada pela própria autora

Contudo, o íon sulfênio foi interceptado em um experimento, em que o ácido palmítico foi adicionado logo em seguida à adição de ácido acético a 100°C (Esquema 40). O produto foi caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e massas.

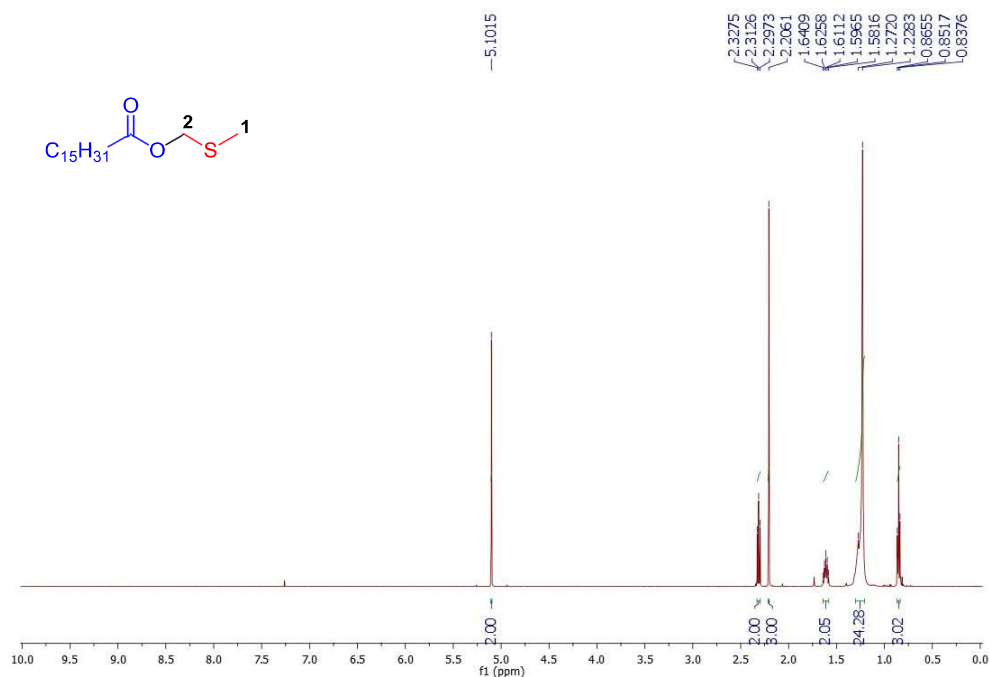
Esquema 40 - Experimento com ácido palmítico



Fonte: Elaborado pela própria autora

Através da análise do espectro de RMN de ^1H é possível observar, além dos demais sinais, a presença de um simpleto em 5,10 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H2 e ainda um simpleto em 2,21 ppm referente aos hidrogênios metílicos H1 (Figura 11).

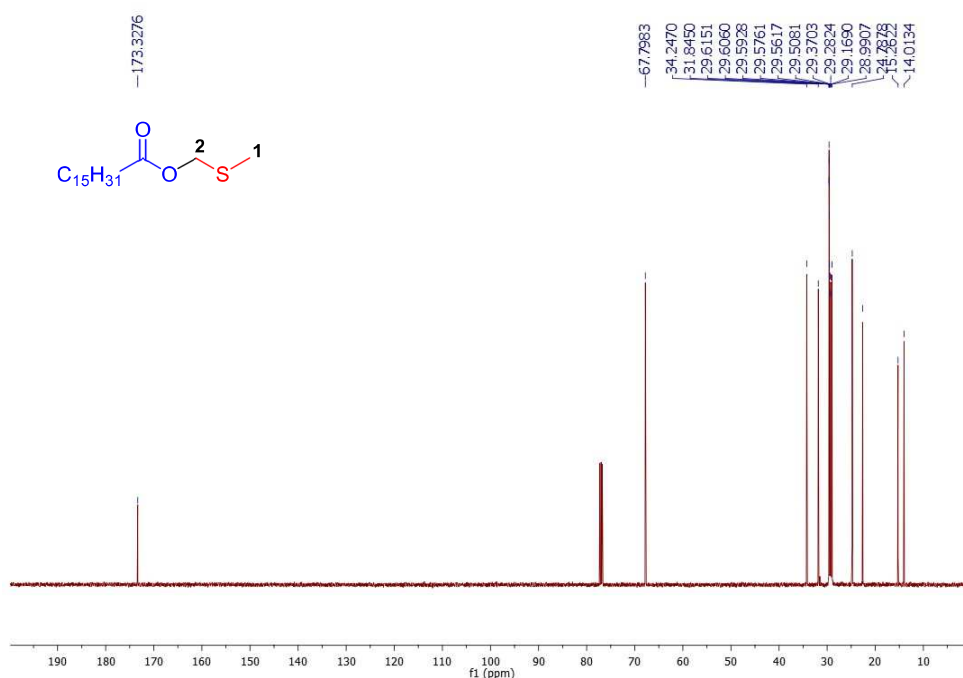
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do éster de MTM derivado do ácido palmítico, (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta, além dos demais sinais referentes à porção do ácido palmítico, um sinal em 173,3 ppm referente a carbonila de éster, um sinal em 67,8 ppm referente ao carbono C2 e um sinal em 15,3 ppm referente ao carbono C1 (Figura 12).

Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do éster de MTM derivado do ácido palmítico, (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

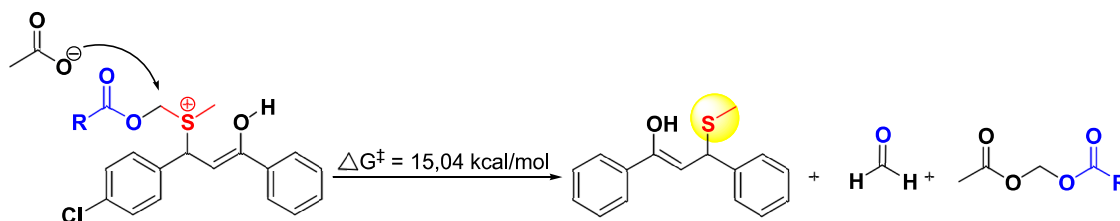
Até o momento tínhamos evidência experimental e respaldo da literatura sobre a descarboxilação do KTCA em DMSO e a formação do éster de MTM derivado do ácido palmítico. Provavelmente, o éster correspondente ao ácido acético é igualmente formado no meio reacional. Mas, por algum motivo, este não é estável suficiente para ser isolado.

Tendo em vista a formação de éster de MTM no último experimento, uma nova proposta surgiu. Talvez, essas espécies sejam o agente de metilsulfenilação que, uma vez formadas no meio, se adicionam ao sistema conjugado ativado pelo organocatalisador (Esquema 41). Em seguida ocorre uma $\text{S}_{\text{N}}2$ por um ânion acetato formando o enol que antecede o produto metilsulfenilado.

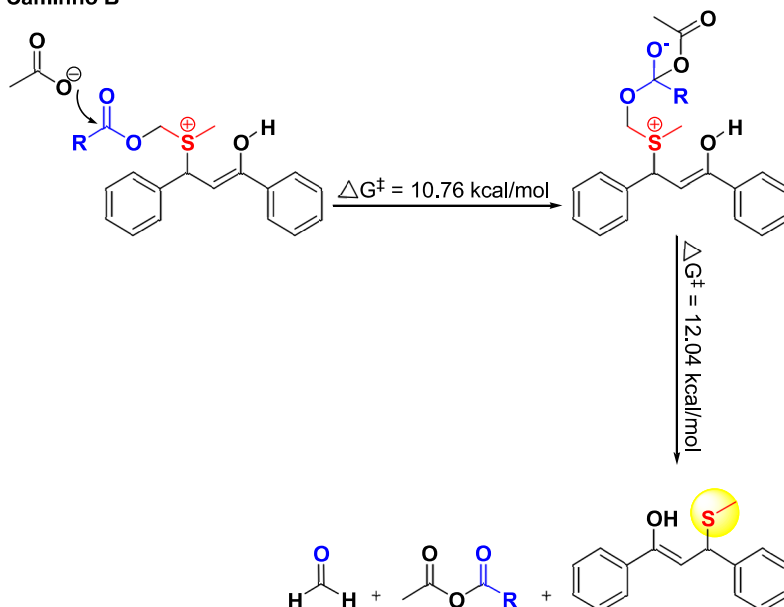
O efeito eletrônico pode ser melhor justificado se o ataque do acetato ocorresse na carbonila e não no carbono entre os átomos de oxigênio e enxofre (Esquema 43). Esse estudo foi feito por cálculo teórico e demonstrou que o caminho B é mais favorável. Vale ressaltar que os subprodutos carbonilados não foram isolados até o momento.

Esquema 43 - Propostas de ataque do acetato

Caminho A



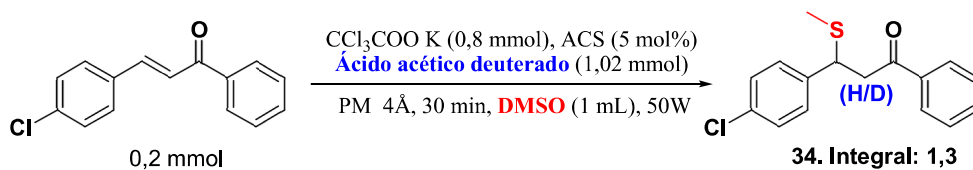
Caminho B



Fonte: Elaborado pela própria autora

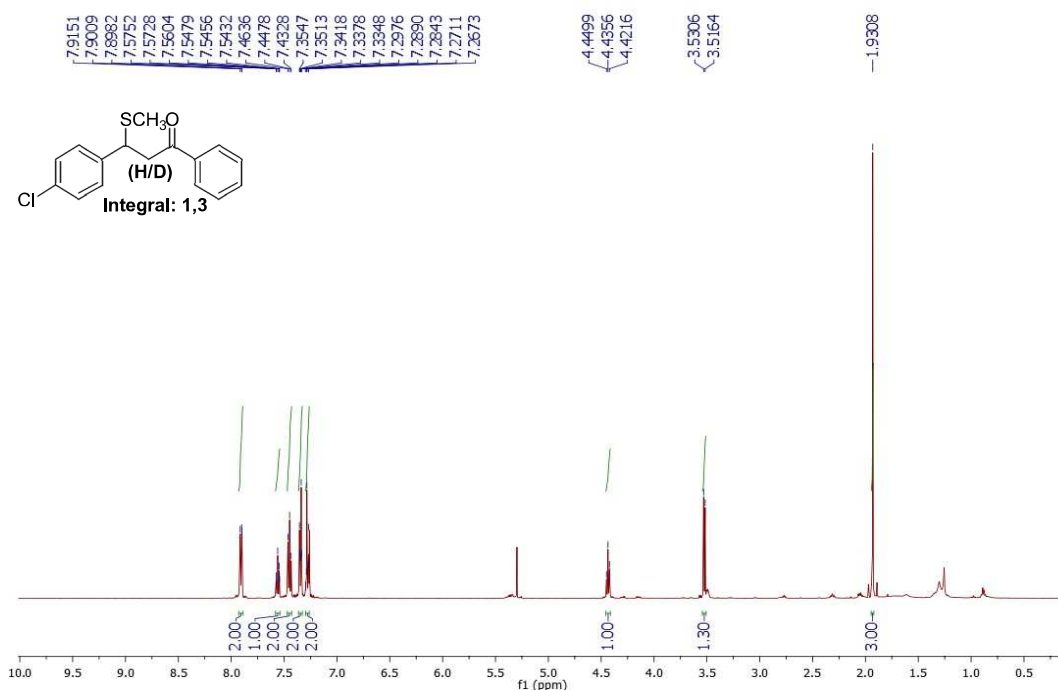
Outros testes importantes foram realizados como, por exemplo, o experimento utilizando o ácido acético deuterado (Esquema 44). O produto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 13 e 14). No espectro de RMN de ^1H foi observado um duplete centrado em 3,52 ppm referente aos hidrogênios metilênicos com integração para 1,3. Essa incorporação parcial de deutério (aproximadamente 70%) sugere que o ácido acético contribui também com a protonação do substrato nessa reação.

Esquema 44 - Experimento utilizando ácido acético deuterado



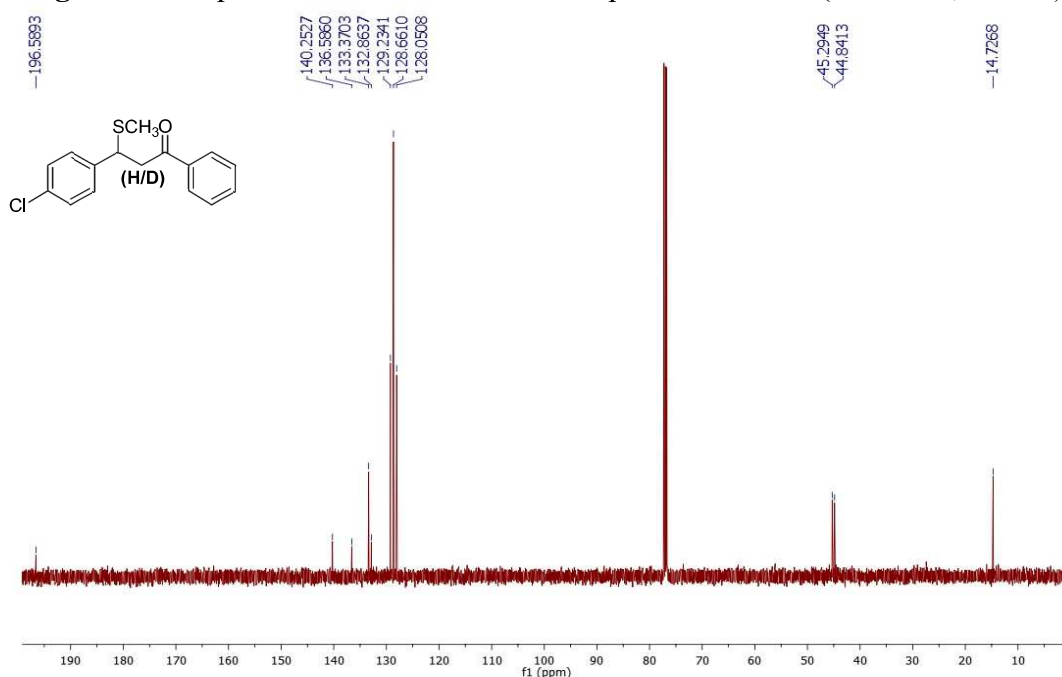
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H do composto deuterado (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

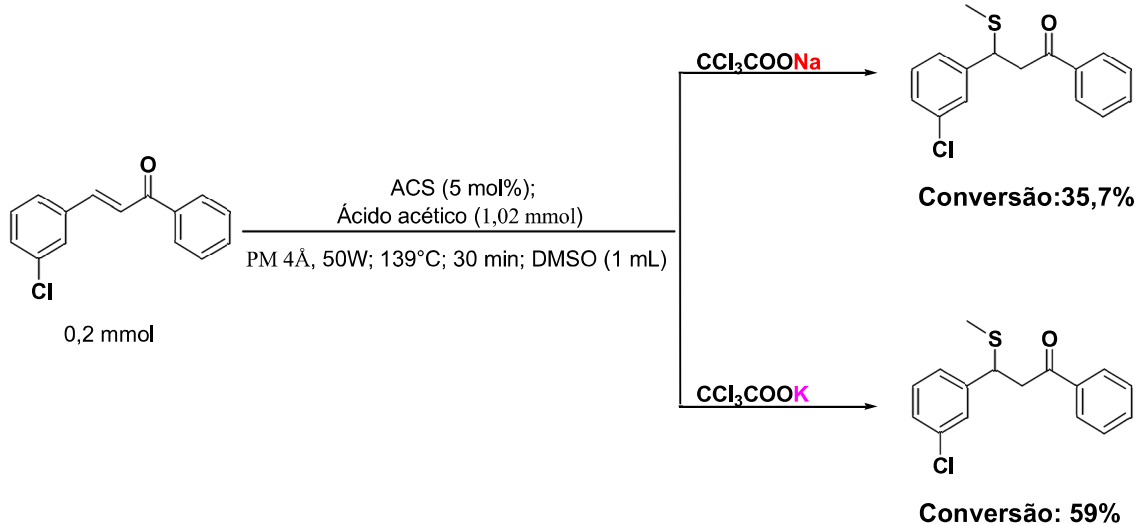
Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto deuterado (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

Com relação ao sal, foi avaliada a influência do cátion. O KTCA levou a formação do produto com uma conversão superior quando comparada a mesma reação utilizando o sal de NaTCA (Esquema 45). Importante mencionar que o sal de sódio também aparentemente sofre descarboxilação em DMSO.

Esquema 45 - Experimentos avaliando a influência do cátion

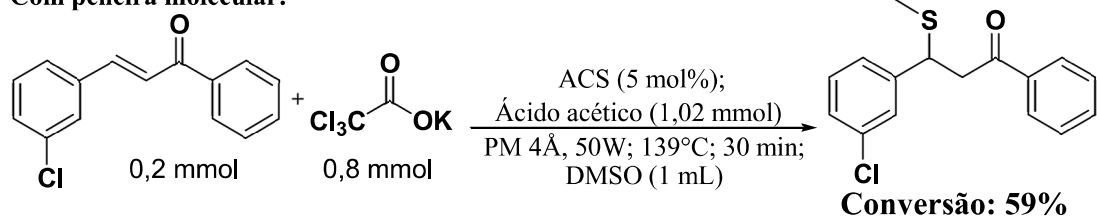


Fonte: Elaborado pela própria autora

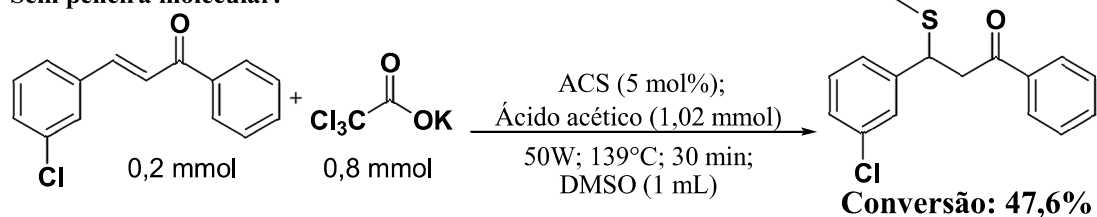
Finalmente, experimentos que avaliaram a importância da peneira molecular também foram realizados e demonstraram que a presença desse aditivo aumenta a conversão da reação, embora a reação ocorra também na ausência do mesmo (Esquema 46).

Esquema 46 - Experimentos avaliando a influência da peneira molecular na reação

Com peneira molecular:



Sem peneira molecular:



Fonte: Elaborado pela própria autora

Como conclusão desse tópico, foi proposto um mecanismo para a reação de metilsulfenilação baseado em estudos experimentais, além de cálculos teóricos que direcionaram alguns pontos da pesquisa. Inicialmente, o mecanismo propõe um processo de descarboxilação do sal seguida pela desprotonação do DMSO pelo CCl_3^- gerado no meio. O ânion *dimsyl* formado é protonado pelo ácido acético a 100°C levando a formação do íon sulfênio. Esse intermediário, por sua vez, é muito reativo e logo reage com o acetato do meio para formar o éster de MTM. O catalisador ativa o eletrófilo através de uma catálise por ácido de Brønsted, facilitando a adição do éster pelo átomo de enxofre. Finalmente, através de uma substituição nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$ ou por uma adição a carbonila, o acetato reage com o aduto de Michael carregado positivamente formando o produto metilsulfenilado.

6 ESTUDO DO MECANISMO POR MÉTODOS COMPUTACIONAIS

O uso de computadores para o cálculo de propriedades moleculares e estudo de reações químicas é uma prática que teve seu início com químicos orgânicos como, por exemplo, Hückel, Allinger e Dewar. Atualmente, essa prática é cada vez mais crescente nos centros de pesquisa. Isto se deve ao avanço tecnológico alcançado nos últimos anos, tanto em termos de *hardware* como de *software*. Em decorrência desse fato, cálculos extremamente complexos de diversas abordagens da química quântica podem ser realizados de maneira rápida e eficiente para sistemas cada vez maiores. Isso tem tornado a química computacional uma técnica facilitadora da pesquisa experimental, fornecendo “insights” novos, auxiliando no planejamento de novos experimentos e facilitando a interpretação dos dados experimentais.

Os métodos de cálculo baseados em química quântica podem ser classificados em *ab initio* e semi-empíricos (CRAMER, 2002). O primeiro está baseado nos primeiros princípios e, na prática, usa-se a aproximação do campo central. Nos métodos semi-empíricos apenas os elétrons de valência entram no cálculo da energia total, enquanto os demais elétrons das camadas internas têm seus valores de energia de interação previamente calculados e parametrizados em relação a dados experimentais. A relativa imprecisão dos cálculos assim efetuados é compensada pela redução considerável do tempo gasto na sua execução.

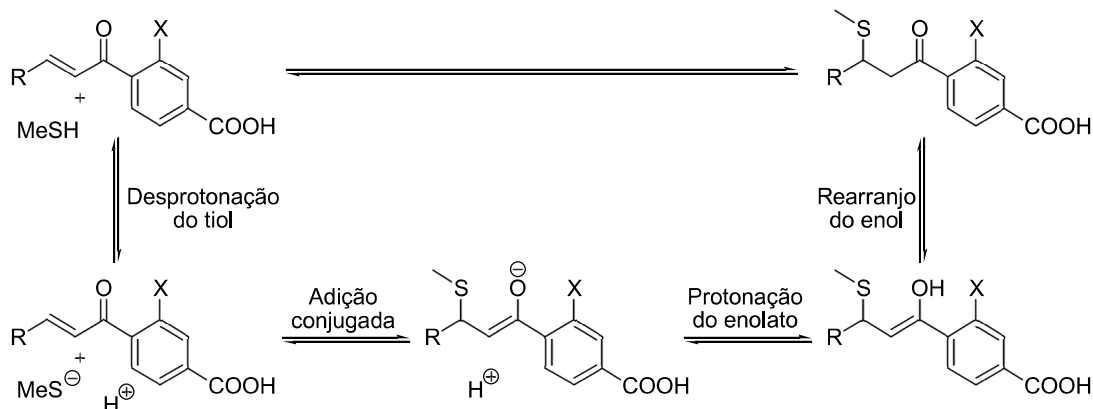
Uma teoria alternativa a baseada em orbitais moleculares é a teoria do funcional de densidade (DFT) (SANT’ANNA, 2009). Na DFT, considera-se que a energia de um conjunto de elétrons sob influência de um campo externo é um funcional único da densidade eletrônica. Esta dependência aparece em dois termos da energia eletrônica, chamados funcional de troca e funcional de correlação. O método DFT está entre os mais populares e versáteis métodos disponíveis para estudos em química computacional.

Alguns funcionais foram desenvolvidos a partir da mecânica quântica fundamental e outros a partir da parametrização de funções que melhor reproduzem resultados experimentais. Desse modo, pode-se dizer que há versões *ab initio* e semi-empíricas da DFT. Dentre os funcionais mais utilizados para estudo de compostos orgânicos se destaca o funcional M06-2X. Este funcional foi desenvolvido por Zhao e Truhlar e é parametrizado para interações não covalentes (ZHAO; TRUHLAR, 2008).

Na prática, o M06-2X tem apresentado resultados satisfatórios em muitos trabalhos. Por exemplo, este funcional juntamente com a base 6-31G(d) e modelo de solvatação SMD foi aplicado em um estudo de reações de Michael (Esquema 47). Este nível de teoria obteve um

erro inferior a 1 kcal.mol^{-1} na previsão de mudanças de energia livre de Gibbs (ΔG) (Tabela 11) (CHEN *et al.*, 2015).

Esquema 47 - Reação de Michael estudada



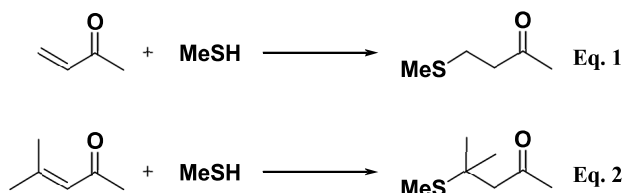
Fonte: Adaptado de CHEN *et al.*, 2015

Tabela 11 - Valores de ΔG (kcal/mol) experimental e teórico

X	ΔG Experimental	ΔG Teórico
H	-4,7	-4,9
F	-4,6	-4,4
Br	-4,0	-4,8
NO ₂	-3,9	-4,0
OH	-5,0	-4,7

Fonte: Adaptada de CHEN *et al.*, 2015

Outro exemplo promissor empregando esse método foi apresentado por Houk e colaboradores. Quando as energias das adições de tiol foram calculadas com vários métodos DFT e *ab initio* (B3LYP, MPW1PW91, B1B95, PBE0, B2PLYP e MP2), algumas imprecisões substanciais foram observadas (Tabela 12) (KRENSKE *et al.*, 2011). No entanto, M06-2X (com um conjunto grande de base), B2PLYP-D e SCS-MP2 deram resultados dentro de 1 kcal.mol^{-1} dos valores de referência CBS-QB3.

Tabela 12 - Performace de vários métodos DFT e *ab initio*.

Método	ΔH° (kcal.mol ⁻¹) Eq.1	Erro ^a	ΔH° (kcal.mol ⁻¹) Eq.2	Erro ^a
CBS-QB3	-19,8		-17,2	
B3LYP	-16,1	3,7	-6,9	10,3
MPW1PW91	-22,0	-2,3	-13,4	3,8
B1B95	-19,8	0,0	-12,2	5,0
PBE1PBE	-23,6	-3,8	-15,4	1,8
M06-2X	-22,3	-2,6	-18,9	-1,7
M06-2X/6-311G(2d,p)	-19,8	0,0	-17,0	0,2
B2PLYP	-18,8	0,9	-12,4	4,8
B2PLYP-D	-20,7	-0,9	-16,4	0,8
MP2	-23,1	-3,3	-21,0	-3,8
SCS-MP2	-20,7	-0,9	-17,9	-0,7

A base 6-31+G(d) foi aplicada para todos os cálculos exceto quando especificado. ^a

Diferença de CBS-QB3.

Fonte: Adaptada de KRENSKE *et al.*, 2011

Devido aos bons resultados apresentados pelo funcional M06-2X em reações sulfa-Michael, optamos por usá-lo no estudo do mecanismo presente no esquema 41.

Metodologia

Todos os cálculos DFT foram realizados usando o pacote Gaussian 09. As geometrias foram otimizadas usando o funcional M06-2X juntamente com a base 6-31++G**. O “**” e “++” significam que os hidrogênios, assim como os átomos pesados, também possuem as funções de polarização e difusas, respectivamente. Este nível de teoria foi usado com sucesso por Zhang e colaboradores no estudo de compostos de enxofre (ZHANG, X.; GONG, Z.; LI, J.; LU, 2015). O modelo de solvatação contínua SMD foi aplicado em todos os cálculos usando DMSO como solvente (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009). Todos os estados de transição foram submetidos a cálculos de frequência vibracional harmônica pela diagonalização da matriz Hessiana e foram caracterizados como pontos de sela de primeira ordem nas superfícies de energia potencial.

Na primeira etapa, tem-se inicialmente a descarboxilação do KTCA formando o CCl_3^- . Pela análise das geometrias otimizadas é possível acompanhar as mudanças nos comprimentos e nos ângulos de ligação. A ligação C-C no KTCA apresenta um comprimento de 1,61 Å e à medida que a reação acontece, observa-se claramente que essa ligação aumenta até que não exista mais (Tabela 13). Em contrapartida, a ligação C-O apresenta um encurtamento da ligação uma vez que esta passa possuir um caráter de ligação dupla. Os dados dos ângulos de ligação mostram que o ângulo O-C-O no tricloroacetato é de 132 °, enquanto no final do processo de descarboxilação (geometrias separadas: CO_2 e CCl_3^-) é de 180 °, característico de estrutura linear (Tabela 14).

Uma vez formado, o ânion CCl_3^- promove a deprotonação do DMSO. O comprimento da ligação C-H é de 1,09 Å. À medida que a distância entre o ânion e o hidrogênio diminui a ligação C-H aumenta de tamanho indicando sua ruptura. O estado de transição de desprotonação do DMSO apresenta o ângulo C-H-C com 175 °.

O efeito de ressonância das estruturas I e II é evidenciado através das ligações S-O e C-S (Esquema 48). O oxigênio por ser o átomo mais eletronegativo tende atrair a carga negativa para si. Dessa forma a estrutura de ressonância II apresenta maior contribuição ao híbrido. Isso implica que, com a desprotonação, a ligação C-S diminui o seu comprimento, enquanto S-O aumenta.

Tabela 13 - Comprimentos de ligação para a reação de formação do ânion *dimsyl*

Comprimento de ligação	C-C (Å)	C-O (Å)	S-O (Å)	$\text{C}_{\text{CCl}_3}\text{-H}$ (Å)	$\text{C}_{\text{DMSO}}\text{-H}$	C-S (Å)
Tricloroacetato	1,61	1,23	-	-	-	-
TS1(descarboxilação)	2,59	1,16	-	-	-	-
CM1 ($\text{CCl}_3 / \text{CO}_2$)	2,78	1,16	-	-	-	-
CO_2	-	1,16	-	-	-	-
CCl_3^-	-	-	-	-	-	-
DMSO	-	-	1,52	-	1,09	1,80
CM2 ($\text{CCl}_3 / \text{DMSO}$)	-	-	1,53	2,57	1,09	1,80
TS2 ($\text{CCl}_3^- / \text{DMSO}$)	-	-	1,54	1,31	1,52	1,75
CM3 (ânion / CHCl_3)	-	-	1,55	1,13	1,94	1,73
CHCl_3	-	-	-	1,08	-	-
Ânion <i>dimsyl</i>	-	-	1,55	-	-	1,72

*TS: estado de transição, CM: Complexo molecular

Fonte: Elaborada pela própria autora

Tabela 14 - Ângulos de ligação para a reação de formação do ânion *dimsyl*

	O-C-O	C-H-C		O-C-O	C-H-C
Tricloroacetato	132 °	-	CM2 (CCl ₃ / DMSO)	-	-
TS1(descarboxilação)	169 °	-	TS (CCl ₃ ⁻ / DMSO)	-	175 °
CM1 (CCl ₃ / CO ₂)	174 °	-	CM3 (ânion / CHCl ₃)	-	177 °
CO ₂	180 °	-	CHCl ₃	-	-
CCl ₃ ⁻	-	-	Ânion <i>dimsyl</i>	-	-
DMSO	-	-	-	-	-

*TS: estado de transição, CM: Complexo molecular

Fonte: Elaborada pela própria autora

A segunda etapa do mecanismo constitui de duas protonações sucessivas do ânion *dimsyl* promovidas por duas moléculas de ácido acético e na sequência a adição do acetato ao íon sulfênio (Esquema 49). É possível observar que à medida que as protonações ocorrem o comprimento da ligação O_{AcOH}-H aumenta e a ligação O_{*Dimsyl*}-H é formada (Tabela 15). Paralelo a isso, com as sucessivas protonações, a ligação S-O aumenta enquanto a ligação S-C apresenta uma diminuição de tamanho. Isso se deve a liberação de uma molécula de água seguida pela formação do íon sulfênio.

Tabela 15 - Comprimentos de ligação para a reação de formação do éster de MTM

CL	C-O (Å)	O _{HAc} -H (Å)	S-O (Å)	S-C (Å)	O _{<i>Dimsyl</i>} -H1 (Å)	O _{<i>Dimsyl</i>} -H2 (Å)	O _{Ac} -C _{sul} (Å)
Ânion <i>dimsyl</i>	-	-	1,55	1,72	-	-	-
AcOH	1,34	0,97	-	-	-	-	-
CM4 (1 ^o protonação)	1,28	1,45	1,66	1,65	1,05	-	-
CM5 (2 ^o protonação)	1,32	1,01	1,86	1,61	0,97	1,59	-
TS3 (2 ^o protonação)	1,29	1,20	2,18	1,60	0,97	1,20	-
CM6	1,25	1,72	2,86	1,61	0,97	0,99	-
AcO ⁻	1,25	-	-	-	-	-	-
Íon sulfênio	-	-	-	1,61	-	-	-
Água	-	-	-	-	0,96	0,96	-
Éster MTM/H ₂ O	1,34	-	-	1,80	-	-	1,43
Éster de MTM	1,35	-	-	180	-	-	1,43

* CL: comprimento de ligação, TS: estado de transição, CM: Complexo molecular

Fonte: Elaborada pela própria autora

Na formação do éster de MTM destaca-se o aumento da ligação C-S que no íon sulfênio era de 1,61 Å e no éster de MTM é 1,80 Å. Este resultado é coerente uma vez que a ligação perde o caráter de ligação dupla.

De forma análoga ao resultado anterior, a ligação C-O referente ao ácido acético apresenta inicialmente 1,34 Å e esse comprimento diminui para 1,25 Å no acetato. No fim da reação com a formação do éster de MTM esta ligação tem 1,35 Å. Essa mudança no comprimento da ligação C-O reflete o aumento e a diminuição do caráter de ligação dupla.

A próxima etapa se refere à ativação do sistema conjugado pelo catalisador (Esquema 50). Para simplificação do cálculo o ácido metilssulfônico foi utilizado no lugar do ACS. Através da análise do comprimento de ligação nota-se o aumento da ligação $O_{cat}-H$ e diminuição da ligação $O_{ch}-H$ indicando o processo de protonação (Tabela 16). O sistema conjugado, como esperado, sofre o impacto dessa protonação e o resultado é o aumento da ligação C-O, o encurtamento da $C_{c=O}-C_{\alpha}$ e aumento da $C_{\alpha}-C_{\beta}$.

Tabela 16 - Comprimentos de ligação para a ativação da chalcona

Comprimento de ligação	C-O (Å)	$C_{c=O}-C_{\alpha}$ (Å)	$C_{\alpha}-C_{\beta}$ (Å)	$O_{ch}-H$ (Å)	$O_{cat}-H$ (Å)
Chalcona	1,22	1,47	1,34	-	-
CM7	1,25	1,45	1,35	1,32	1,10
TS4	1,27	1,43	1,35	1,21	1,21
Chalcona H	1,31	1,41	1,37	0,97	-

*TS: estado de transição, CM: Complexo molecular

Fonte: Elaborada pela própria autora

Por último, foi estudada a reação de Michael e a reação S_N2 (Esquema 51). A primeira reação pode ser evidenciada através da formação da ligação S-C que inicialmente correspondia a uma distância de 3,58 Å no complexo molecular 8 (CM8) e no aduto é de 1,90 Å (Tabela 17). No estado de transição (TS) o ângulo $C_{\beta}-S-C$ é de 95 ° (Tabela 18). Semelhantemente ao processo de protonação da chalcona, o impacto nas ligações C-O, $C_{C=O}-C$ e C-C através da adição do éster de MTM ao sistema conjugado é notório. A reação de S_N2 , por sua vez, pode ser evidenciada através do encurtamento da ligação $O_{Ac}-C$ e o aumento da ligação C-S. O ângulo $O_{Ac}-C-S$ no estado de transição é de 167 °.

Tabela 17 - Comprimentos de ligação para as reações de adição de Michael e S_N2

Comprimento de ligação	C-O (Å)	C _{c=O} -C _α (Å)	C _α -C _β (Å)	S-C _β (Å)	O _{Ac} -C (Å)	S-C (Å)
Chalcona H	1,31	1,41	1,37	-	-	-
CM8	1,31	1,41	1,37	3,58	-	-
TS5	1,33	1,36	1,43	2,35	-	-
Aduto	1,35	1,34	1,49	1,90	-	1,84
CM9 S _N 2	1,36	1,34	1,49	1,89	3,19	1,84
TS6 S _N 2	1,36	1,34	1,49	1,86	2,12	2,28
CM10	1,36	1,34	1,50	1,85	1,41	6,78
Produto	1,37	1,34	1,50	1,85	-	-
Subproduto	-	-	-	-	1,41	-

*TS: estado de transição, CM: Complexo molecular

Fonte: Elaborada pela própria autora**Tabela 18** - Ângulos de ligação para as reações de adição de Michael e S_N2

	C _β -S-C	O _{Ac} -C-S		C _β -S-C	O _{Ac} -C-S
Chalcona H	-	-	CM9 S _N 2	105 °	113 °
CM8	117 °	-	TS6 S _N 2	105 °	167 °
TS5	95 °	-	CM10	83 °	88 °
Aduto	104 °	-	Produto H	-	-

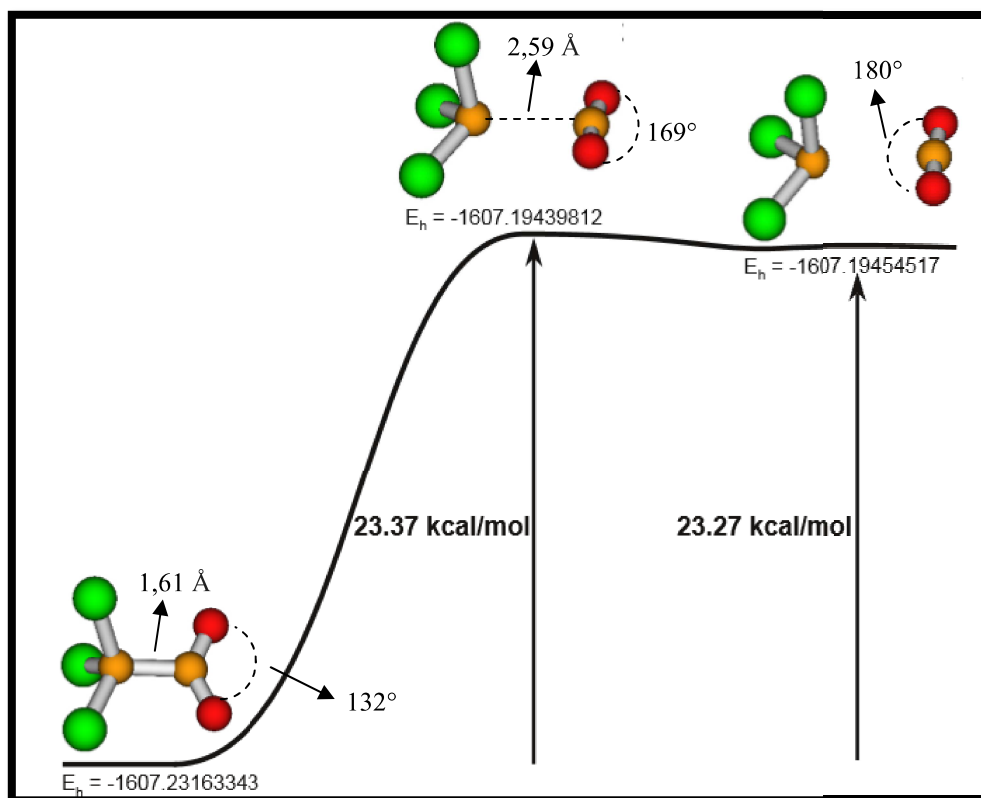
*TS: estado de transição, CM: Complexo molecular

Fonte: Elaborada pela própria autora

Como observado, o estudo de mecanismos envolve a formação e quebra de várias ligações. Tais mudanças nas ligações são acompanhadas por mudanças na energia. A seguir serão apresentados como que esses valores de energia variam ao longo da reação.

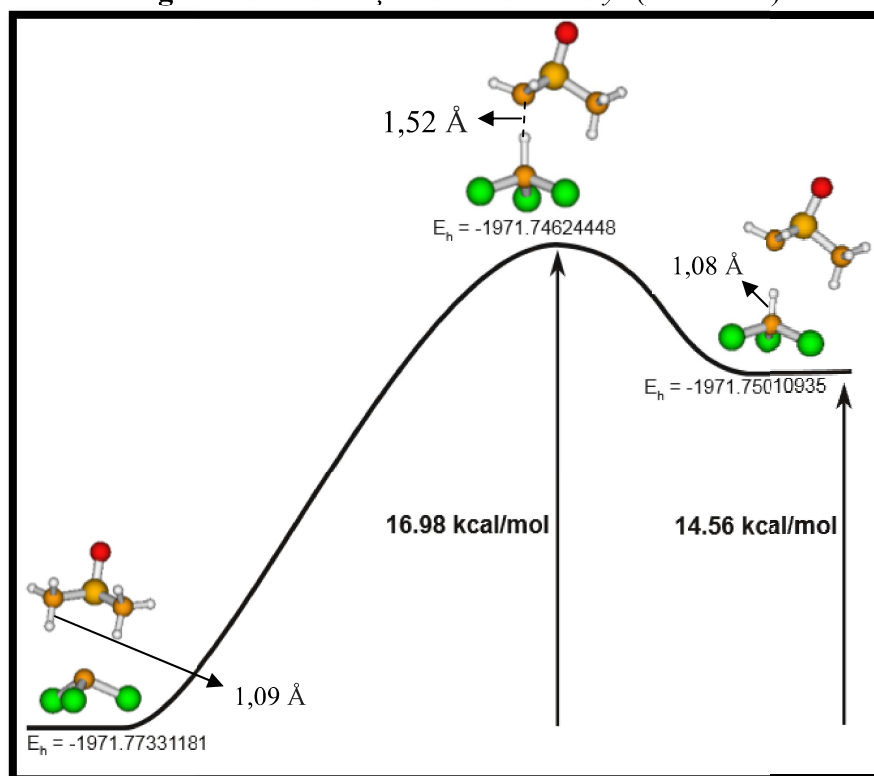
A reação de descarboxilação aparentemente não seria favorecida, pois os produtos apresentam maior energia que os reagentes. Entretanto, o processo é irreversível e entropicamente favorável por liberar CO₂ (Figura 15). Esse processo foi estudado em maiores detalhes no trabalho de Da Silva (DA SILVA *et al.*, 2018).

Figura 15 - Processo de descarboxilação do KTCA (E: hartree)



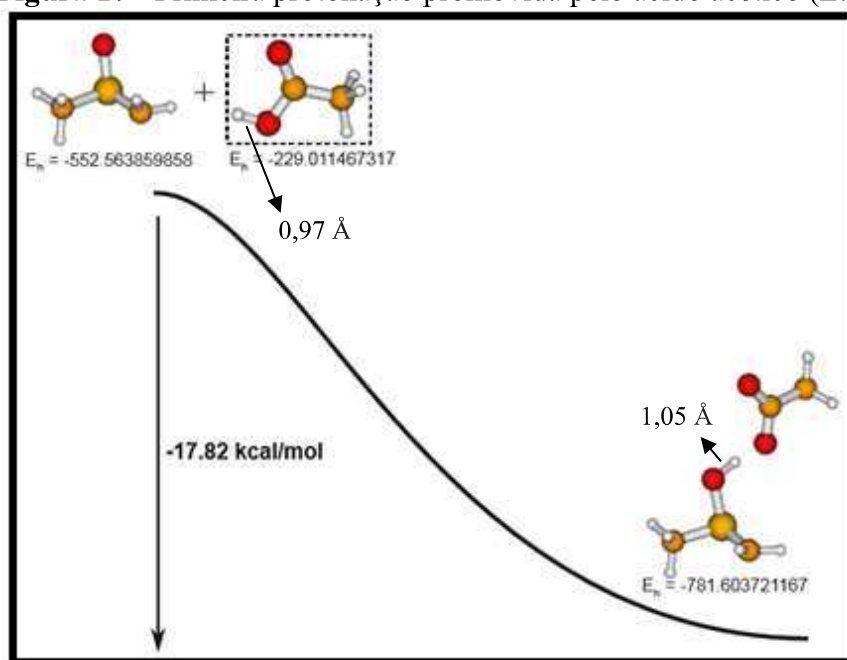
Fonte: Elaborada por Bruno Araujo Cautiero Horta (Coorientador)

O ânion CCl_3^- gerado em excesso pode desprotonar o DMSO ($pK_a = 35$) formando clorofórmio e o ânion *dimsyl*⁻. O tempo de vida do ânion depende da ausência de espécies próticas no meio reacional. A liberação de clorofórmio, assim como a liberação de CO_2 no caso anterior, torna essa reação entropicamente favorável e contribui com a espontaneidade e irreversibilidade da reação (Figura 16). É importante mencionar que a reação falha quando NaOH e Na_2CO_3 são usados no lugar do sal.

Figura 16 - Formação do ânion *dimsyl* (E: hartree)

Fonte: Elaborada por Bruno Araujo Cautiero Horta (Coorientador)

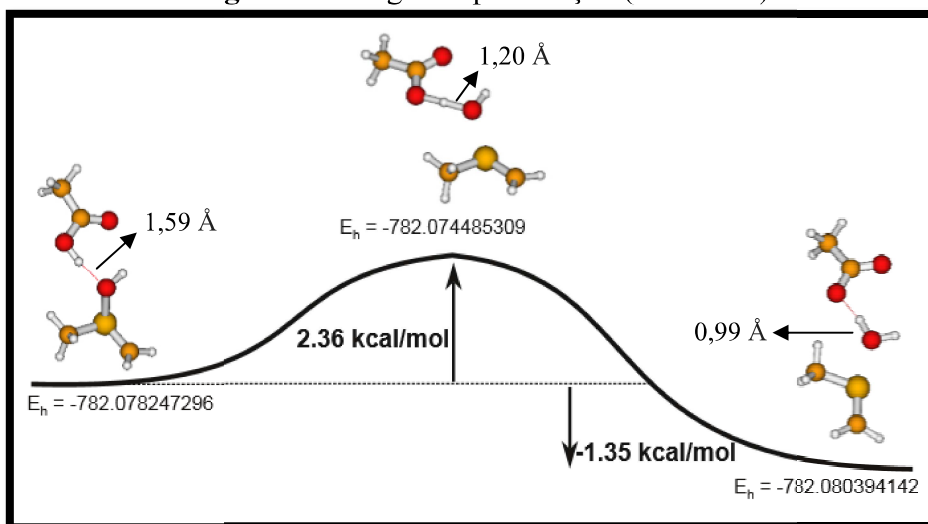
A adição de 4 equivalentes de ácido acético a 100°C, após a formação de ânion *dimsyl*, resulta em uma etapa altamente exotérmica e com nenhuma barreira, levando a formação de $\text{CH}_3\text{SOHCH}_2$ e acetato (Figura 17). Nessa etapa o sal está ausente, pois foi consumido nas etapas 1 e 2.

Figura 17 - Primeira protonação promovida pelo ácido acético (E: hartree)

Fonte: Elaborada por Bruno Araujo Cautiero Horta (Coorientador)

Uma molécula adicional de ácido acético protona o $\text{CH}_3\text{SOHCH}_2$, liberando água e formando o íon sulfênio de forma concertada. Este processo é entalpicamente e entropicamente favorável (Figura 18).

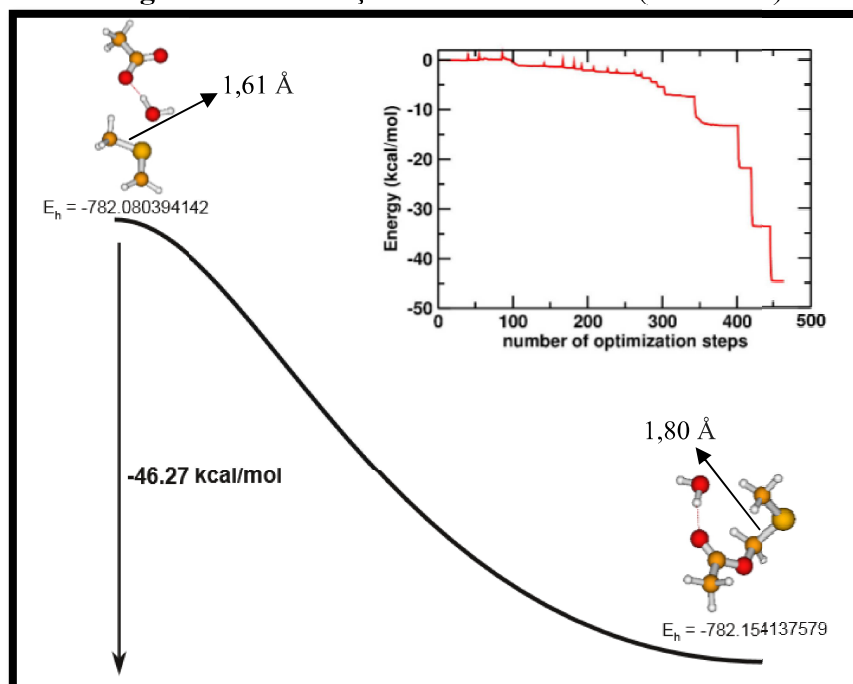
Figura 18 - Segunda protonação (E: hartree)



Fonte: Elaborada por Bruno Araujo Cautiero Horta (Coorientador)

A água gerada nessa etapa provavelmente é retirada por peneira molecular. Se a água é removida e o sistema é sujeito à minimização de energia, então o acetato é adicionado imediatamente ao íon sulfênio (Figura 19). Como na figura abaixo, a adição do acetato é possível mesmo em presença de água. Nessa etapa não foi identificada uma barreira de energia apreciável (acima de 0,1 kcal/mol).

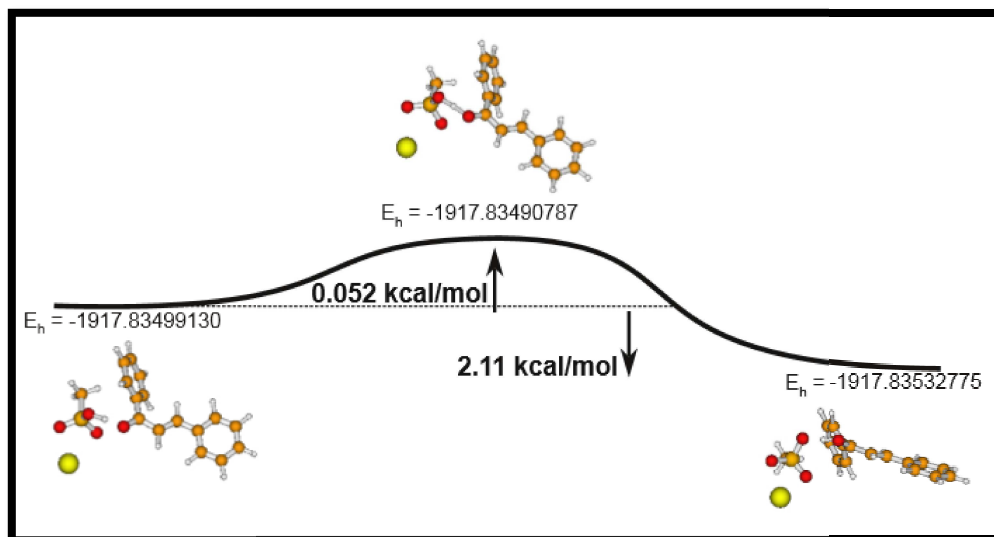
Figura 19 - Formação do éster de MTM (E: hartree)



Fonte: Elaborada por Bruno Araujo Cautiero Horta (Coorientador)

Na próxima etapa foi investigada a protonação do substrato chalcona. Para esse cálculo foi usado o ácido metilssulfônico como modelo ácido e o íon K^+ para estabilizar a base conjugada. A barreira de energia encontrada é muito pequena (Figura 20).

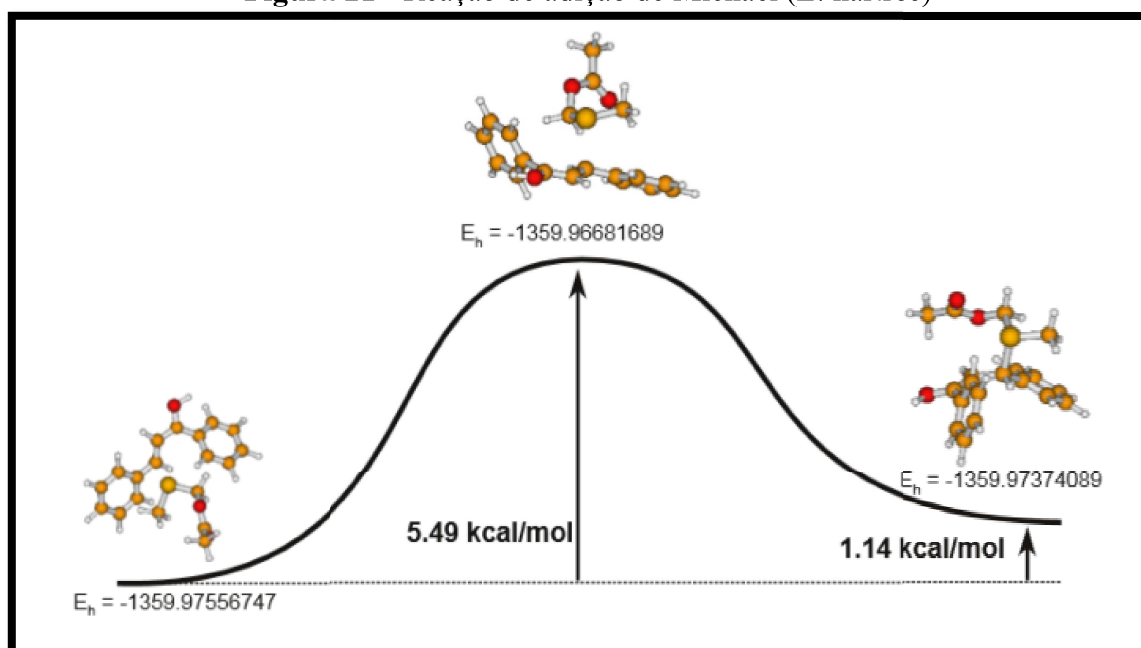
Figura 20 - Protonação da chalcona (E: hartree)



Fonte: Elaborada por Bruno Araujo Cautiero Horta (Coorientador)

Uma modesta barreira de energia de 5,5 kcal/mol foi obtida considerando a reação de adição entre chalcona protonada e o ester de MTM (Figura 21).

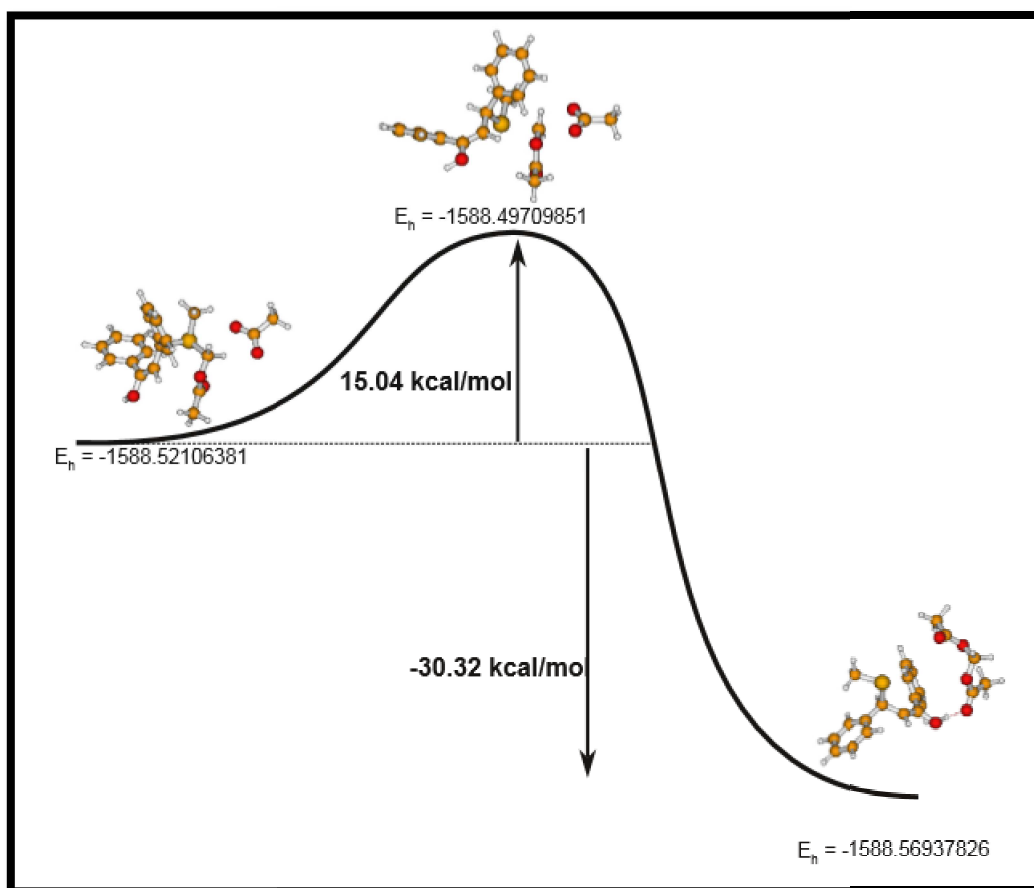
Figura 21 - Reação de adição de Michael (E: hartree)



Fonte: Elaborada por Bruno Araujo Cautiero Horta (Coorientador)

Após a adição, o aduto de Michael formado reage com uma molécula de acetato através de uma reação de substituição S_N2 , levando ao tautômero enol (Figura 22). Os resultados indicam que esta etapa é muito exotérmica, mas apresenta uma barreira de energia apreciável de 15 kcal/mol.

Figura 22 - Reação de substituição nucleofílica (E: hartree)



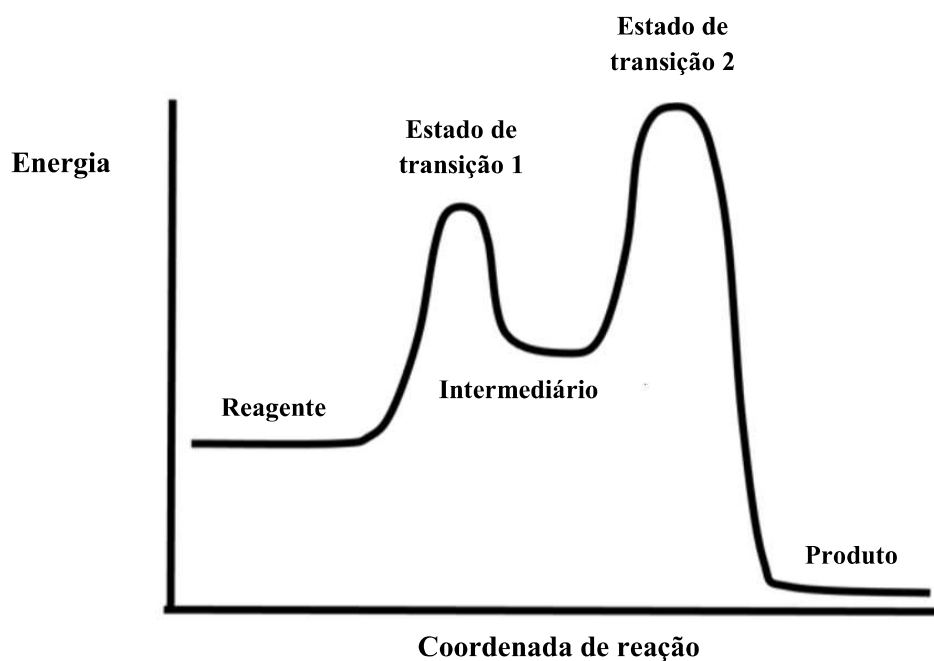
Fonte: Elaborada por Bruno Araujo Cautiero Horta (Coorientador)

A etapa de desprotonação do DMSO é a etapa lenta dessa reação. Para uma melhor compreensão tem-se na figura 23 o perfil da curva de reação para as etapas 1 (Descarboxilação) e etapa 2 (Desprotonação). O modelo cinético mais simples assume um pré-equilíbrio entre o reagente e o intermediário. Pode-se assumir que a concentração do intermediário é praticamente constante no estado estacionário. Porém, com o avanço da reação, a concentração do intermediário diminui. O estado de transição 2 (representa a etapa 2 do mecanismo proposto) controla a velocidade da reação, pois ele é o de mais alta energia.

Em resumo, os estudos teóricos apresentados nesse tópico, bem como outros que não foram contemplados nesse trabalho, foram importantes no direcionamento das investigações

experimentais. Além disso, os valores de energia encontrados para cada etapa são razoáveis e por isso suportam bem o mecanismo proposto.

Figura 23 - Gráfico representativo da cinética da reação de metilsulfenilação (Etapas 1 e 2)



Fonte: Elaborada pela própria autora

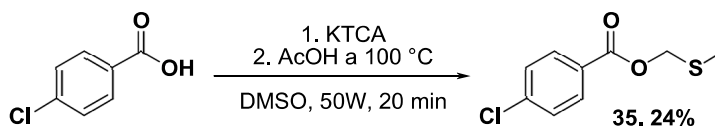
7 METILSULFENILAÇÃO DE CHALCONAS E DERIVADOS DE ADUTOS DE MBH (METODOLOGIAS B E C)

Após todos os estudos sobre a reação de metilsulfenilação empregando DMSO como fonte de enxofre, pensou-se que a aplicação direta de éster de MTM poderia ter aplicabilidade como reagente de metilsulfenilação. No caso, o éster de MTM seria utilizado no início da reação, ao invés de ser formado *in situ* no meio reacional.

No trabalho anterior, o KTCA tem um papel importante na preparação do ânion dimsila. Se este ânion não for formado, a reação de metilsulfenilação não ocorre. Ao realizar a reação na ausência de KTCA, somente o reagente de enxofre atuará como reagente de metilsulfenilação e o DMSO será apenas o solvente da reação, diferentemente do estudo anterior.

O éster de MTM selecionado a priori é derivado do ácido 4-cloro benzóico e foi sintetizado através da mesma metodologia utilizada na síntese do éster de MTM derivado do ácido palmítico (Esquema 52). Note que o produto foi obtido em baixo rendimento, apenas 24%. Como apresentado anteriormente, o éster de MTM derivado do ácido palmítico foi obtido em rendimento de 63%. Este resultado está em acordo com a literatura que diz que ácidos alifáticos dão rendimentos maiores em relação a ácidos aromáticos (MCCARTHY *et al.*, 2012). E ainda, anéis aromáticos com grupos doadores de elétrons produzem produtos com rendimento excelentes, enquanto grupos retiradores de elétrons resultam em produtos com baixíssimos rendimentos. A justificativa apresentada pelos autores para essa questão seria a descarboxilação dos ácidos aromáticos com grupos retiradores de elétrons.

Esquema 52 - Método de obtenção do éster de MTM derivado do ácido 4-Cl-benzóico



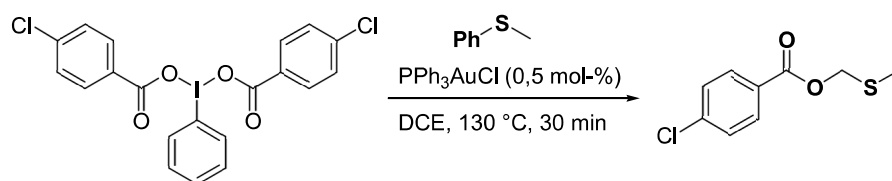
Fonte: Elaborado pela própria autora

Devido ao baixo rendimento foi realizada uma busca na literatura por outras metodologias que garantissem maiores rendimentos. A seguir duas dessas metodologias serão apresentadas.

Yang e colaboradores reportaram uma metodologia muito eficiente para a preparação de ésteres de MTM (GUO *et al.*, 2016). A síntese consiste em reagir o sulfeto e o composto de iodo hipervalente em presença de PPh_3AuCl (0.5mol%) e dicloroetano (2 mL) a 130 °C por

30 minutos (Esquema 53). O produto de interesse desse trabalho foi obtido nesse grupo de pesquisa com 82% de rendimento.

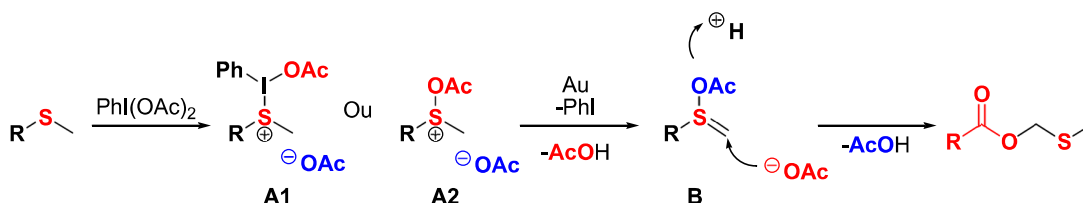
Esquema 53 - Método de obtenção de éster de MTM através de iodo hipervalente



Fonte: Adaptado de GUO *et al.*, 2016

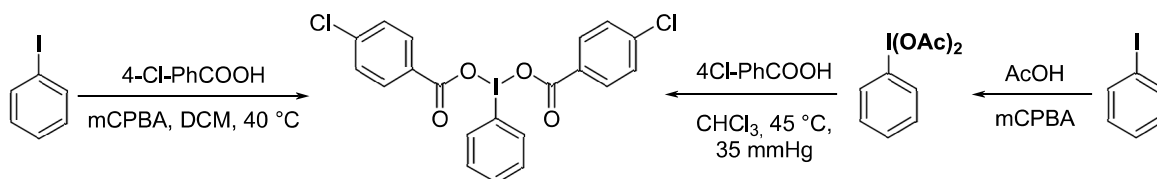
Os autores presumiram que o composto de iodo hipervalente atua como um ácido de Lewis de forma similar a ativação do DMSO com ácidos fortes. Primeiro, o iodo hipervalente ativa o átomo de enxofre e o tioéter é oxidado em sal de sulfônio A1 ou A2 (Esquema 54). Na presença do catalisador de ouro, o sal de sulfônio sofre eliminação liberando AcOH e forma o intermediário B. Por fim, o ^-OAc ataca o intermediário B resultante formando o éster de MTM.

Esquema 54 - Mecanismo da reação de preparação do éster de MTM a partir de composto de iodo hipervalente



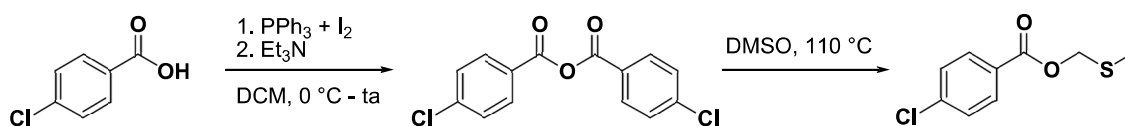
Fonte: Adaptado de GUO *et al.*, 2016

O catalisador de ouro foi preparado em uma reação entre $AuCl_3$ (0,82 mmol) e PPh_3 (0,82 mmol) em etanol e o produto foi obtido em 92% de rendimento. Entretanto, a limitação dessa metodologia foi o preparo do composto de iodo hipervalente. Várias tentativas a fim de obtê-lo foram realizadas, porém sem sucesso (Esquema 55). A primeira tentativa consistiu em reagir iodobenzeno com ácido 4-Cl-benzóico em presença de *m*-CPBA em diclorometano como solvente sob refluxo (TOHMA *et al.*, 2004). Outra metodologia adotada foi reagir iodobenzeno com ácido acético e *m*-CPBA para obter o iodo hipervalente com grupos acetoxi e depois realizar a troca de ligantes em clorofórmio a 45 °C sob pressão reduzida (IINUMA; MORIYAMA; TOGO, 2012) (MOCCI *et al.*, 2007). Até o momento não foi possível a obtenção do produto por essas rotas.

Esquema 55 - Métodos de obtenção do composto de iodo hipervalente

Fonte: Elaborado pela própria autora

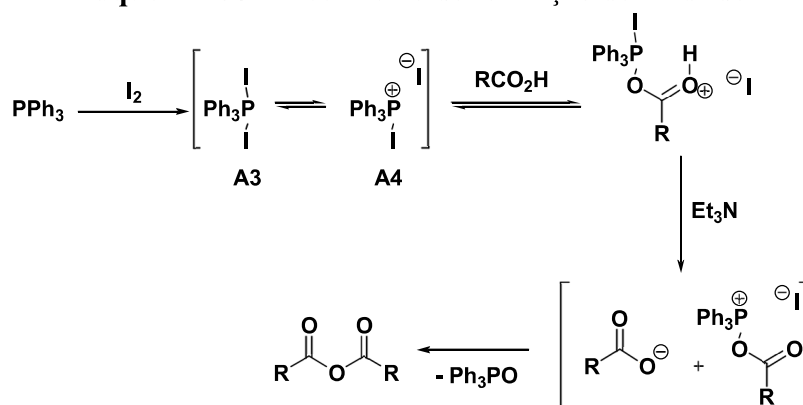
Alternativamente, a metodologia para se obter o composto de enxofre através de uma reação de Pummerer a partir de DMSO e anidrido pareceu ser interessante (Esquema 56). Mas para isso, foi necessária a síntese do material de partida (WANGNGAE *et al.*, 2015). A síntese se inicia com a adição da trifenilfosfina (0,49 mmol) em uma solução de iodo (0,49 mmol) em diclorometano a 0 °C. A seguir, o ácido é adicionado à mistura. Após 5 minutos de agitação, a reação foi tratada com trietilamina (0,82 mmol). Ao atingir a temperatura ambiente, a reação ficou ainda por 10 minutos sob agitação.

Esquema 56 - Método de obtenção do éster de MTM a partir do anidrido

Fonte: Elaborado pela própria autora

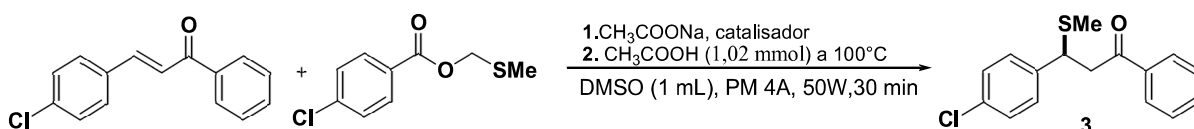
O mecanismo dessa reação se inicia com a formação da espécie A3 que está em equilíbrio com a espécie A4 (Esquema 57). O ácido adicionado reage com o composto de fósforo formado levando a formação de uma ligação P-O. O tratamento com trietilamina forma o carboxilato que se adiciona a carbonila liberando anidrido e óxido de trifenilfosfina. Essa etapa é favorecida devida à força da ligação P=O que é da ordem de 529 kJ.mol⁻¹.

Com o anidrido em mãos, a síntese do éster de MTM foi realizada sem sucesso. Dessa forma, a metodologia que utiliza ácido 4-Cl-benzóico, KTCA, DMSO e ácido acético no reator de micro-ondas foi a única que levou, até o momento, a obtenção do reagente de enxofre. Embora o baixo rendimento, essa metodologia permite a recuperação do ácido 4-Cl-benzóico que não reagiu e sua reutilização em outra síntese, o que nos motivou a adotá-la.

Esquema 57 - Mecanismo de formação do anidrido

Fonte: Adaptado de WANGNGAE *et al.*, 2015

Após a síntese do éster de MTM, uma avaliação inicial da viabilidade da proposta em utilizá-lo como possível reagente de metilsulfenilação foi realizada (Tabela 19). O primeiro teste consistiu em usar 0,2 mmol de chalcona na ausência do éster de MTM, durante 20 minutos (Entrada 1). No entanto, nenhuma conversão apreciável foi observada. Quando foram utilizados 0,24 mmol de (metiltio)metil 4-clorobenzoato (éster de MTM), observou-se 13% de conversão (Entrada 2). Este resultado mostra claramente a aplicabilidade do protocolo de reação proposto e, portanto, optou-se por otimizá-lo. A adição de 0,2 mmol de sal de acetato de sódio levou a um pequeno aumento na conversão (Entrada 3). Entretanto, a adição de 5 mol% de ACS é necessária para proporcionar o produto desejado com 96% (Entrada 4). Note que não há melhora significativa quando é utilizado 40 mol-% de ACS (Entrada 5).

Tabela 19 - Otimização da reação de metilsulfenilação empregando éster de MTM.

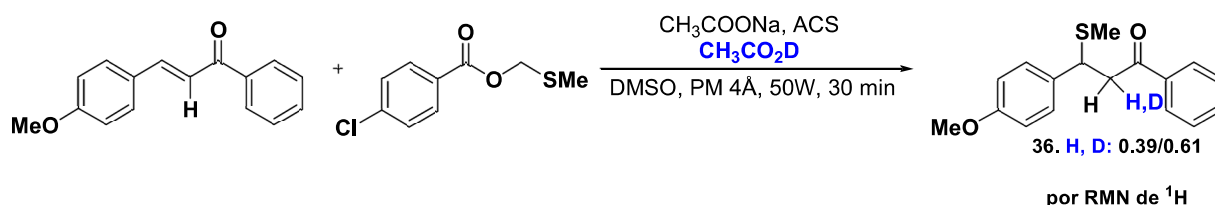
Entrada	Éster de MTM (mmol)	Acetato de sódio (mmol)	ACS (mol-%)	Tempo (min)	Conversão (%)
1	-	-	-	20	0,35
2	0,24	-	-	30	13
3	0,2	0,2	-	30	19
4	0,21	0,2	5	30	96
5	0,208	0,2	40	30	96,7

* 0,2 mmol de chalcona foram usados em todas as entradas.

Fonte: Elaborada pela própria autora

É importante mencionar que a adição de ácido acético ao meio reacional contribui para a protonação do carbono α , como evidenciado por um experimento controle usando ácido acético deuterado (61% de incorporação de deutério / por RMN de ^1H , Esquema 58).

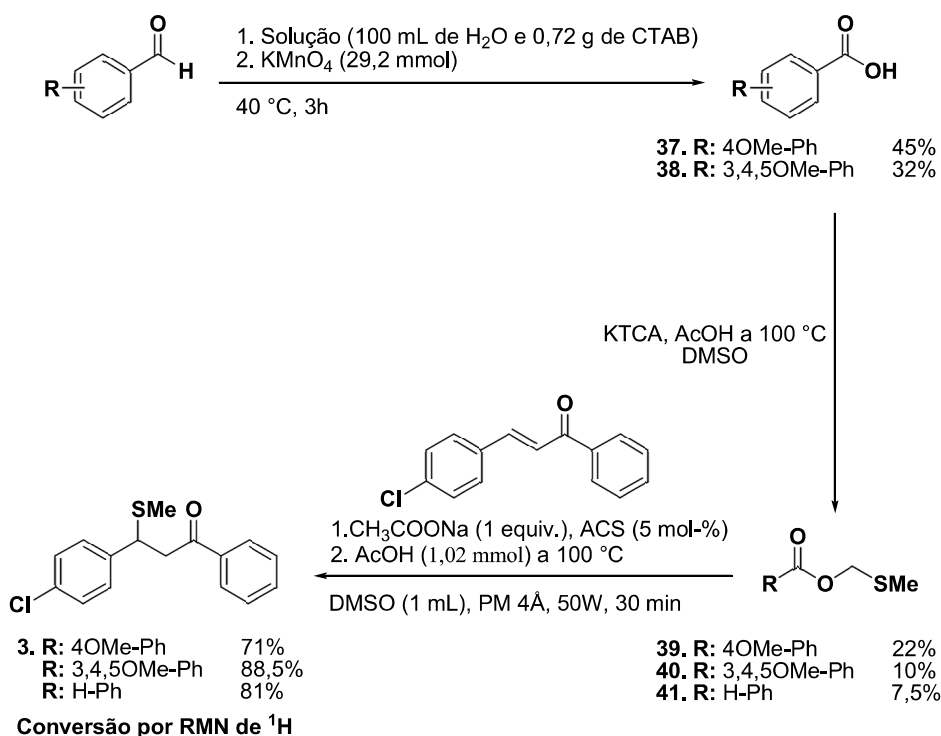
Esquema 58 - Experimento usando ácido acético deuterado



Fonte: Elaborado pela própria autora

Com objetivo de encontrar o reagente de metilsulfenilação mais eficiente, decidiu-se avaliar o efeito eletrônico do grupo substituinte no anel aromático do éster de MTM nessa reação. Para isso foi necessária a síntese destes reagentes que se iniciou com a oxidação de aldeídos em presença de KMnO_4 e CTAB (Esquema 59). Os ácidos obtidos foram submetidos à condição de sulfenilação empregando KTCA, DMSO e ácido acético a $100\text{ }^\circ\text{C}$. Os ésteres de MTM foram obtidos em baixos rendimentos, inclusive com grupo doador de elétrons em sua estrutura. A última etapa consistiu da metilsulfenilação de chalconas em presença desses reagentes de enxofre.

Esquema 59 - Rota sintética da reação de metilsulfenilação empregando diferentes ésteres de MTM

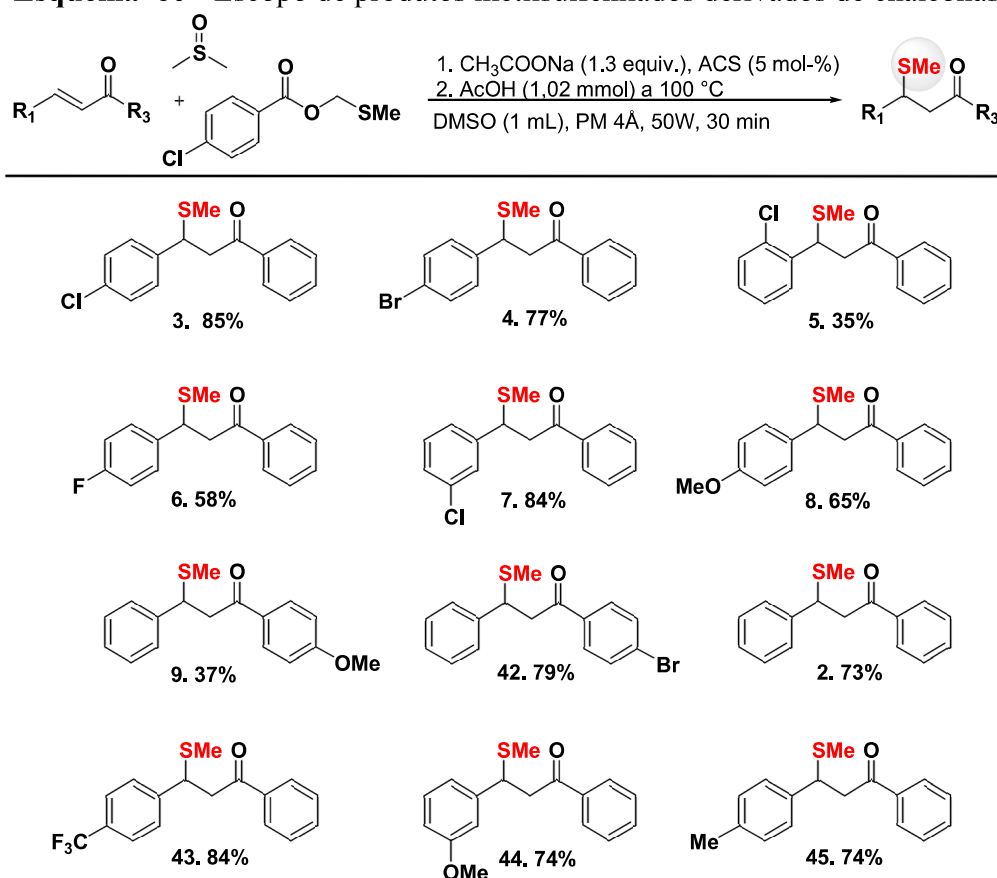


Fonte: Elaborado pela própria autora

É possível observar que o grupo doador de elétrons 4-OMe apresentou menor conversão pela análise do espectro de RMN de ^1H , enquanto $\text{R} = 3,4,5\text{-OMe}$ apresentou melhora na conversão. Este último resultado pode ser justificado pela presença dos grupos OMe nas posições 3 e 5 do anel que tem um efeito retirador de elétrons. No entanto, verificou-se que o melhor grupo substituinte era o Cl na posição 4 do anel aromático (Tabela 19, entrada 4).

Após o trabalho de otimização, o escopo foi estendido empregando diferentes chalconas (Esquema 60). Os grupos substituintes R^1 e R^2 foram avaliados. Os produtos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons nas posições 4 e 3 em R^1 foram obtidos em bons rendimentos. A exceção foi o produto contendo o cloro na posição 2, que foi obtido com apenas 35% de rendimento. Provavelmente um efeito de impedimento estereo está envolvido nesse caso. Quando R^2 foi avaliado, observou-se que o produto com o grupo 4 MeO (doador por ressonância) foi obtido com apenas 37% e o produto contendo o grupo bromo (doador por ressonância e retirador por indução) na mesma posição foi obtido com 79%. Nesse caso fica evidente o efeito eletrônico pronunciado. Vale ressaltar ainda, que os produtos de adição 1,4 foram obtidos com perfeita regioseletividade.

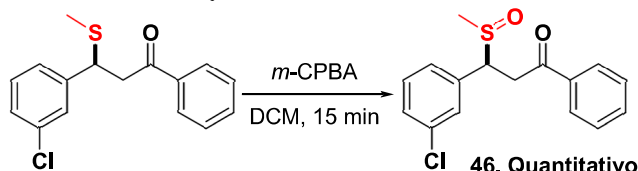
Esquema 60 - Escopo de produtos metilsulfenilados derivados de chalconas



Fonte: Elaborado pela própria autora

Para ilustrar a utilidade sintética dessa reação de metilsulfenilação, o grupo sulfeto foi convertido facilmente em um grupo sulfóxido empregando *m*-CPBA como agente oxidante em diclorometano como solvente por apenas 15 minutos (Esquema 61). O produto foi obtido com rendimento quantitativo.

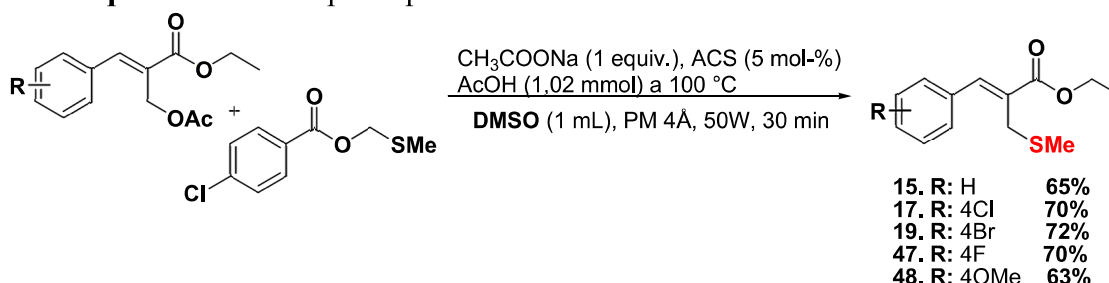
Esquema 61 - Oxidação de sulfeto a sulfóxido com *m*-CPBA



Fonte: Elaborado pela própria autora

Além das chalconas, derivados de MBH também foram submetidos à condição de metilsulfenilação com éster de MTM. Quando os acil ésteres foram empregados não foi observada a formação de produtos de adição 1,4 (Esquema 62). Ao contrário, produtos aparentemente provenientes de reações S_N2 foram obtidos em bons rendimentos e com moderado controle da diastereosseletividade. Provavelmente, assim como na metodologia A, este resultado pode ser justificado pela estabilidade da dupla ligação formada.

Esquema 62 - Escopo de produtos metilsulfenilados derivados de acil ésteres



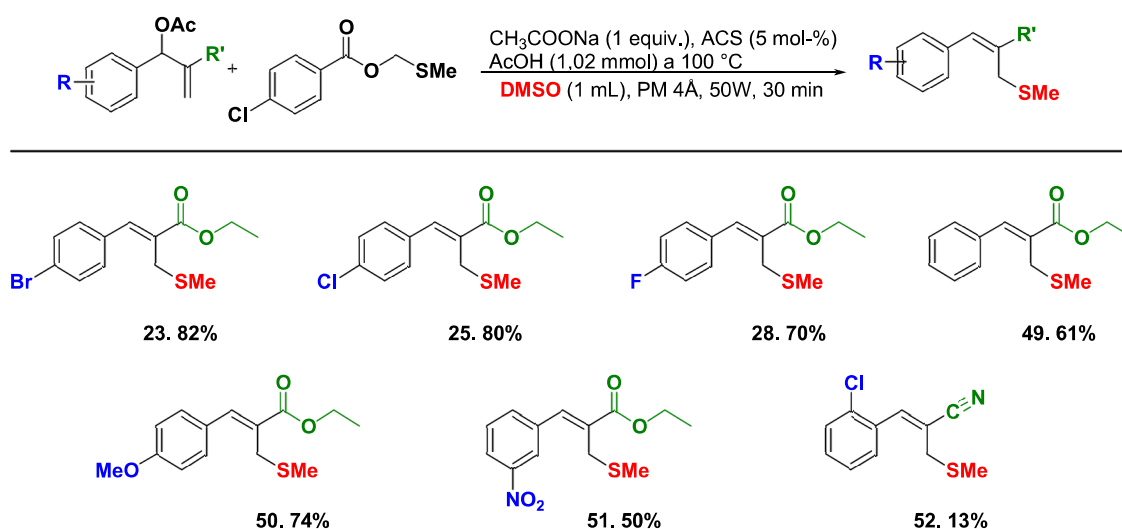
Fonte: Elaborado pela própria autora

Igualmente, os acetatos de MBH também foram submetidos a essa condição (Esquema 63). Essas espécies são conhecidas por sofrer isomerização assistida por irradiação por micro-ondas. Como observado na metodologia A, somente dois substratos levaram a formação majoritária do produto metilsulfenilado desejado em baixos rendimentos. Apesar da experiência negativa, os acetatos de MBH foram preparados de acordo com o protocolo contendo grupos doadores e retiradores de elétrons na posição R e grupos $^-\text{CO}_2\text{Et}$ e ^-CN na posição R'. Surpreendentemente, nenhuma isomerização foi observada na presente metodologia e um escopo com uma variedade de substituintes com excelentes rendimentos foi sintetizado. Aparentemente, o produto metilsulfenilado é obtido através de um mecanismo $E1cb$.

Quando R foi avaliado, observou-se que grupos doadores de elétrons moderados e fortes (Br, Cl, OMe) conduziram aos produtos com bons rendimentos, enquanto grupos retiradores de elétrons (F, NO₂) levaram a resultados completamente diferentes. A presença do grupo NO₂ diminuiu a seletividade e a diastereosseletividade. Contudo, a presença do grupo F levou a um rendimento satisfatório.

Na avaliação do grupo R', foi observada que a reação tolera bem o grupo CO₂Et, enquanto que substratos contendo o grupo CN levam a formação de produtos em baixo rendimento. Na tentativa de facilitar o processo para substratos com o grupo CN, substituiu-se o grupo OAc pelo grupo OBoc. Entretanto, o produto foi obtido com 15% de rendimento. Dessa forma, é possível inferir que grupos fortemente retiradores de elétrons, em ambas as posições R e R', diminuem a seletividade.

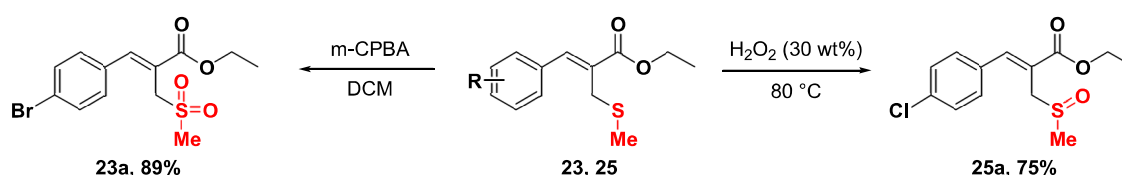
Esquema 63 - Escopo de produtos metilsulfenilados derivados de acetatos de MBH



Fonte: Elaborado pela própria autora

Os produtos **23** e **25** obtidos nessa reação foram oxidados a sulfona e sulfóxido, respectivamente. Note que, na oxidação com *m*-CPBA do composto metilsulfenilado derivado de chalcona (Esquema 61), um sulfóxido foi obtido, enquanto o composto **23** foi oxidado a sulfona pela mesma metodologia (Esquema 64).

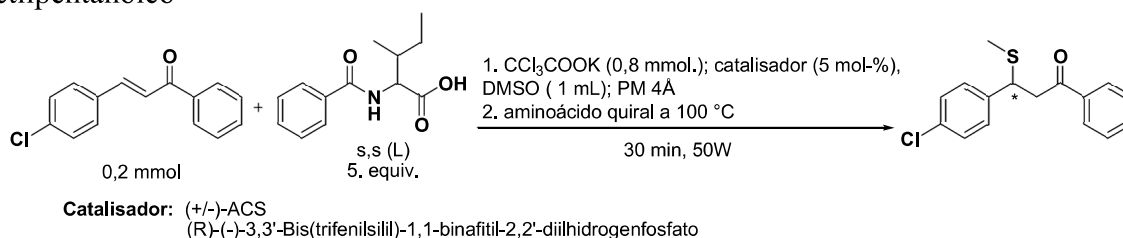
Esquema 64 - Preparo de sulfóxido e sulfona



Fonte: Elaborado pela própria autora

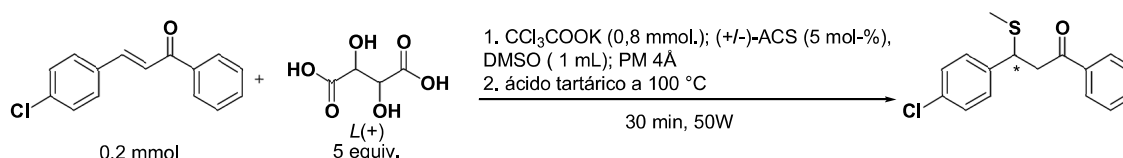
Após o término do escopo, tentou-se a versão assimétrica a partir de ésteres de MTM quirais. Esses foram obtidos in situ a partir de aminoácidos quirais. Por esse motivo, a metodologia A que emprega o KTCA foi adotada, substituindo o ácido acético pelo aminoácido quiral. O primeiro teste foi com o ácido 2-(benzamido)-3-metilpentanóico em presença de (+/-)-ACS e depois esse catalisador racêmico foi substituído por (R)-(-)-3,3'-Bis(trifenilsilil)-1,1-binafitil-2,2'-diilhidrogenfosfato (Esquema 65). O L(+)-ácido tartárico foi também empregado na presença de (+/-)-ACS (Esquema 66). Entretanto, quando as amostras foram submetidas à análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), nenhum excesso enantiomérico foi observado. Experimentos usando (L)-prolina, (L)-prolina protegida com o grupo Boc e éster de MTM derivado da (L)-prolina protegida foram igualmente realizados, porem não foi obtido o produto de sulfenilação.

Esquema 65 - Tentativas enantiosseletivas empregando ácido 2-(benzamido)-3-metilpentanóico



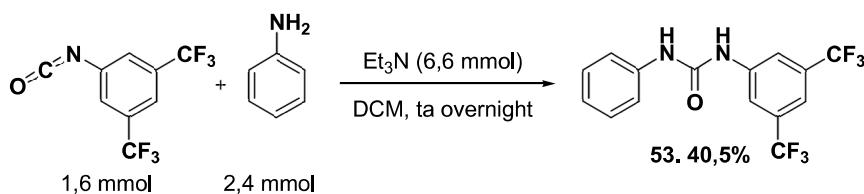
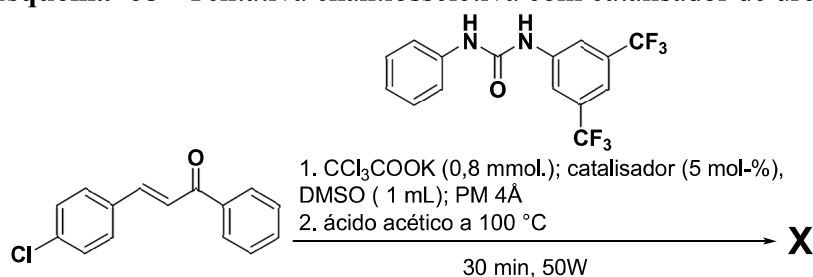
Fonte: Elaborado pela própria autora

Esquema 66 - Tentativa enantiosseletiva empregando L(+)-ácido tartárico

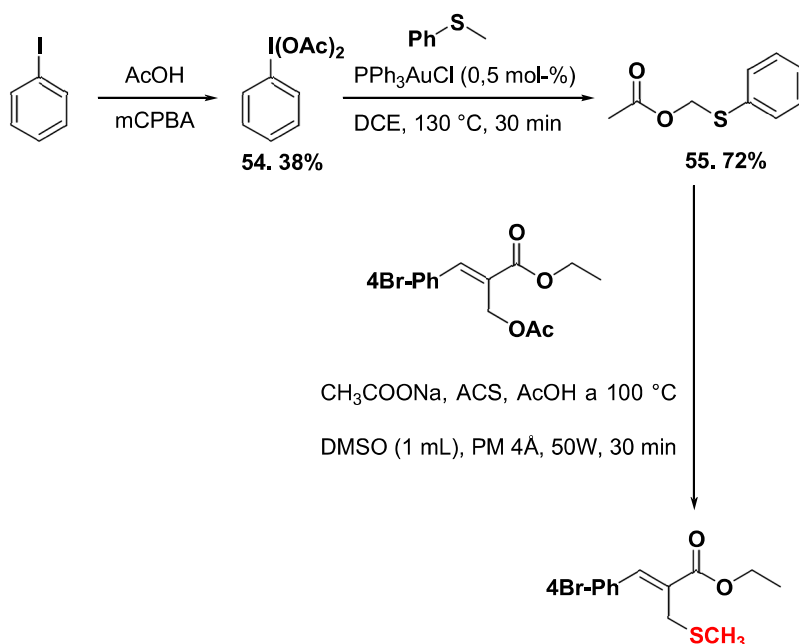


Fonte: Elaborado pela própria autora

Como última tentativa, um catalisador de uréia foi sintetizado a partir de fenilisocianato, anilina e trietilamina em diclorometano (Esquema 67). O catalisador foi obtido com 40,5% de rendimento através de recristalização (Hexano/acetato de etila, 65 °C). Após, foi realizado o teste com apenas 5 mol-% do catalisador que levou a não formação do produto metilsulfenilado (Esquema 68).

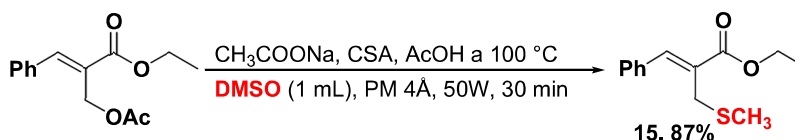
Esquema 67 - Síntese do catalisador de uréia**Fonte:** Elaborado pela própria autora**Esquema 68** - Tentativa enantiosseletiva com catalisador de uréia**Fonte:** Elaborado pela própria autora

Em uma tentativa de estender a metodologia para além da metilsulfenilação, foi proposta a síntese do éster de MTM com o grupo fenil ligado ao enxofre (Esquema 69). A síntese se iniciou reagindo iodobenzeno com ácido acético em presença do oxidante *m*CPBA. A reação permaneceu por 2 horas sob agitação a temperatura ambiente. O sólido obtido por precipitação em uma mistura de Et₂O (20 mL) e hexano (20 mL) a 0 °C foi submetido a reação com dimetilsulfeto em presença do catalisador de ouro e DCE como solvente por 30 min. O produto foi purificado por coluna cromatográfica e obtido em 72% de rendimento. De posse do éster de MTM foi realizado um teste empregando acil éster como substrato sob as condições previamente otimizadas. Surpreendentemente, o produto obtido não continha o grupo ⁻SPh e sim o grupo ⁻SCH₃. Com esse resultado concluiu-se que a reação utilizando acil ésteres não necessita do éster de MTM e que o DMSO continua agindo como agente de sulfenilação. Então outros experimentos foram planejados.

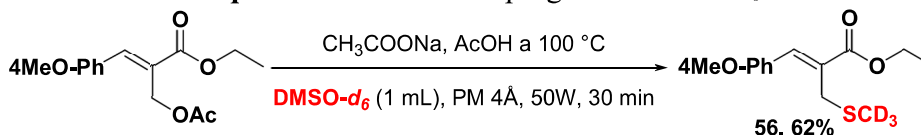
Esquema 69 - Tentativa de fenilsulfenilação

Fonte: Elaborado pela própria autora

No primeiro experimento, o acil éster foi empregado na ausência do éster de MTM sob as condições otimizadas (Esquema 70). O produto metilsulfenilado foi purificado por simples extração DCM/H₂O e obtido com 87% de rendimento. E ainda, quando o DMSO-*d*₆ foi utilizado na reação o produto deuterado foi obtido com 62% de rendimento (Esquema 71).

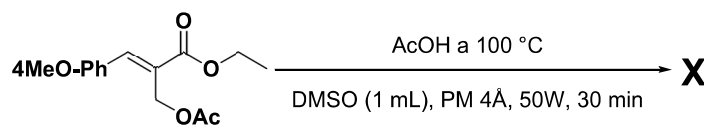
Esquema 70 - Teste avaliando a importância do éster de MTM

Fonte: Elaborado pela própria autora

Esquema 71 - Teste empregando DMSO-*d*₆

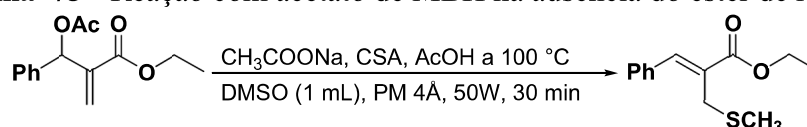
Fonte: Elaborado pela própria autora

Outro componente da reação que poderia não ser necessário, assim como o éster de MTM, seria o acetato de sódio. Para isso foi realizado um experimento na ausência desse sal (Esquema 72). Entretanto, a reação não ocorreu.

Esquema 72 - Teste na ausência de acetato de sódio

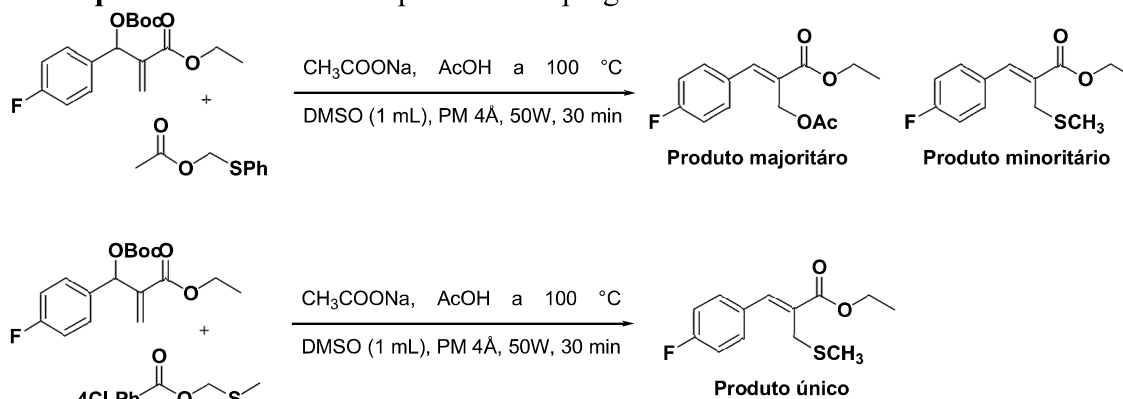
Fonte: Elaborado pela própria autora

Através do experimento empregando o acetato de MBH na ausência do éster de MTM ficou claro que a reação, assim como no caso dos acil ésteres, funciona muito bem (Esquema 73).

Esquema 73 - Reação com acetato de MBH na ausência do éster de MTM

Fonte: Elaborado pela própria autora

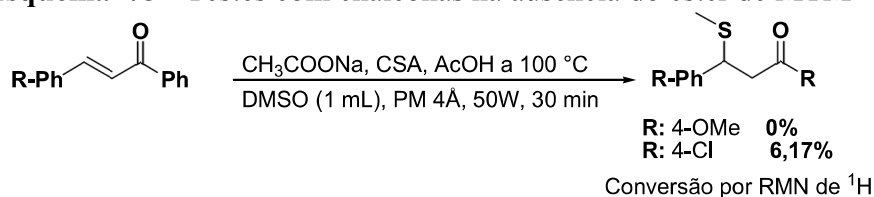
Entretanto, apesar do éster de MTM derivado do ácido 4-Cl-benzóico não influenciar positiva ou negativamente no resultado da reação, o mesmo não acontece com o éster contendo um grupo SPh. Um experimento empregando o aduto de MBH com o grupo Boc levou a um resultado curioso (Esquema 74). O esperado era obter o produto metilsulfenilado de forma majoritária. Entretanto, no espectro de RMN de ^1H do bruto foi possível observar a formação majoritária do produto com o grupo $-\text{OAc}$ e o produto com o grupo $-\text{SCH}_3$ como minoritário. O mesmo não foi observado quando o éster de MTM utilizado é derivado do ácido 4-Cl-benzóico, que o único produto obtido foi o metilsulfenilado. Esse resultado nos leva a pensar que ésteres de MTM com grupo $-\text{SPh}$ ou com grupo $-\text{CH}_3$ ligado a carbonila prejudica a reação.

Esquema 74 - Testes comparativos empregando dois diferentes ésteres de MTM

Fonte: Elaborado pela própria autora

Diante desses resultados inesperados envolvendo derivados de adutos de MBH, fez-se necessário refazer os escopos com acil ésteres e acetatos de MBH na ausência do éster de MTM. Além disso, para tentar elucidar o mecanismo outros estudos terão que ser realizados para maiores evidências. No caso de chalconas, fez-se necessário o teste na ausência do éster de MTM (Esquema 75). Diferentemente dos resultados anteriores a reação não ocorre na ausência desse reagente.

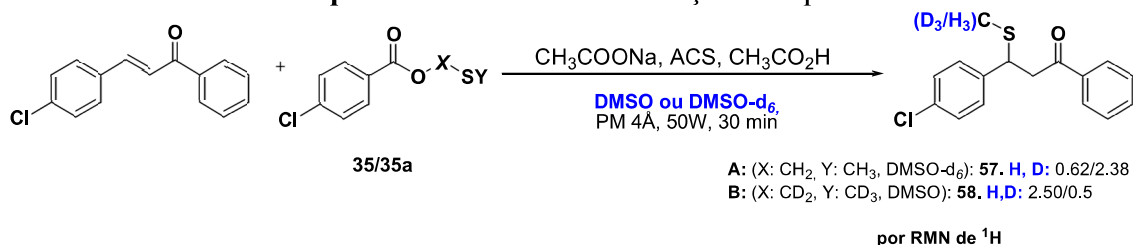
Esquema 75 - Testes com chalconas na ausência do éster de MTM



Fonte: Elaborado pela própria autora

Para certificarmos da fonte de $^-\text{SCH}_3$ foram planejados dois experimentos (Esquema 76). No experimento A foi utilizado o $\text{DMSO-}d_6$. O produto foi obtido com 79,3% de incorporação de deutério. Enquanto no experimento B foi utilizado o éster de MTM deuterado e o DMSO. Porém o produto obtido é não deuterado (83% hidrogenado).

Esquema 76 - Testes de marcação isotópica



Fonte: Elaborado pela própria autora

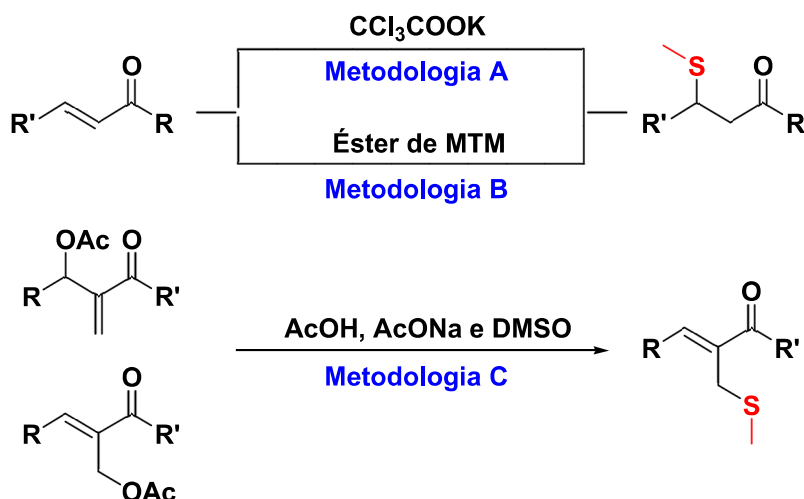
Diante do exposto, pode-se concluir que esse trabalho apresenta três metodologias distintas de metilsulfenilação; a metodologia A em que é necessário o KTCA para formação do íon sulfênio, a metodologia B em que chalconas são empregadas em presença do éster de MTM e a metodologia C em que não é necessária a presença do sal nem do éster de MTM para a sulfenilação de derivados de adultos de MBH (Esquema 77).

Na metodologia A, foi proposto à adição do éster de MTM ao sistema conjugado. Entretanto, parece que essa adição não ocorre, ou talvez ocorra inicialmente, mas devido à estabilidade dos produtos ou a presença de outra espécie mais nucleofílica, a adição não seja definitiva. Entendemos que a elucidação do mecanismo da metodologia B ajudará a desvendar o que realmente ocorre quando o éster de MTM é formado (metodologia A) ou já está

presente no meio (metodologia B). A função desse reagente ainda não é compreendida completamente, mas nos atrevemos em algumas propostas que serão apresentadas no tópico 8.

No caso da metodologia C, fica evidente que a reação com acil ésteres não se trata de uma S_N2 pelo éster de MTM e que a reação com acetatos de MBH não é uma $E1cb$ promovida diretamente pelo mesmo reagente.

Esquema 77 - Metodologias de metilsulfenilação desenvolvida nesse trabalho

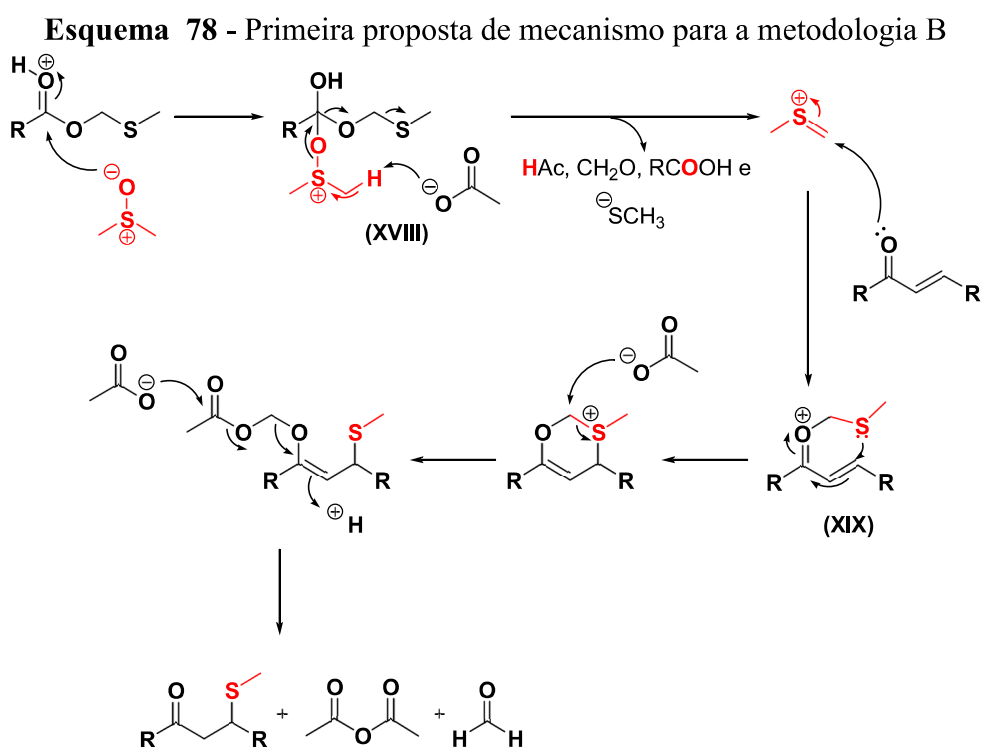


Fonte: Elaborado pela própria autora

8 PROPOSTAS MECANÍSTICAS PARA A REAÇÃO DE METILSULFENILAÇÃO EMPREGANDO ÉSTER DE MTM

Como evidenciado através dos experimentos utilizando DMSO- d_6 e éster de MTM deuterado, o agente de sulfenilação, ao contrário que se imaginava, continua sendo o DMSO. Entretanto, a reação não ocorre na ausência do éster de MTM. Dessa forma, o desafio agora é compreender como o DMSO atua como fonte de enxofre na ausência de KTCA e a função exercida pelo éster de MTM.

A primeira hipótese está representada no esquema 78. O éster de MTM protonado pelo ACS sofre ataque nucleofílico do DMSO formando o intermediário XVIII. O intermediário, por sua vez, se decompõe em ácido acético, ácido 4-Cl-benzóico, formaldeído, $^-\text{SCH}_3$ e íon sulfênio através da desprotonação promovida pelo ânion acetato do hidrogênio α ao átomo de enxofre. Em seguida, o par de elétrons da carbonila ataca o íon sulfênio formando o intermediário XIX. Nesse momento, o par de elétrons do átomo de enxofre se adiciona ao sistema conjugado formando o intermediário de seis membros. Em seguida, uma substituição nucleofílica $\text{S}_\text{N}2$, promovida por um ânion de acetato e um ataque a carbonila por um segundo ânion de acetato conduzem a formação do produto metilsulfenilado.

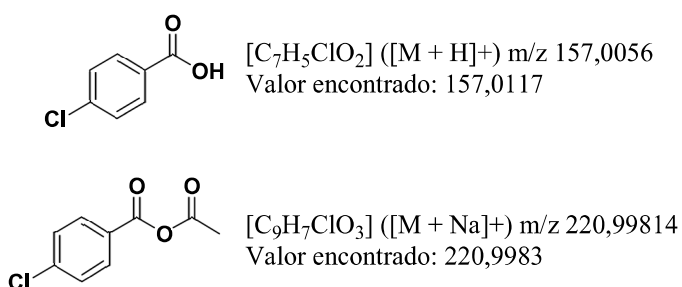


Fonte: Elaborado pela própria autora

Note que, na metodologia A, o íon sulfênio era formado através do KTCA e do ácido acético, enquanto que nessa proposta o éster de MTM assume essa função. Além disso, com a decomposição do intermediário I é gerado no meio $^-\text{SCH}_3$. Provavelmente esta espécie está protonada devido ao meio ácido. Dessa forma, o metanotiol poderia se adicionar a chalcona. Entretanto, o tempo de vida desse subproduto deve ser curto na temperatura atingida pelo reator de microondas, que é de aproximadamente 180 °C.

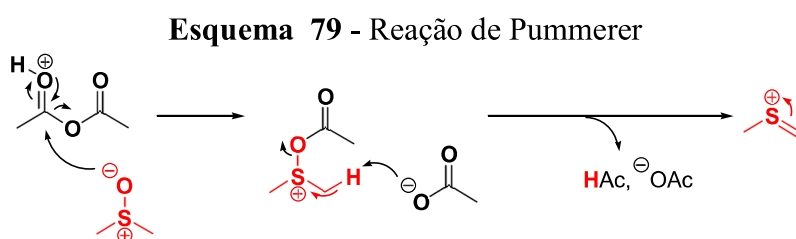
Outra observação importante está relacionada com o fato de não ter sido isolado o subproduto dicarbonilado. Entretanto, um sólido pouco solúvel em diclorometano foi verificado. Pela análise do espectro de RMN de ^1H e ^{13}C pode-se inferir que se trata do ácido 4-Cl-benzóico. A análise desse sólido por MALDI mostrou uma massa correspondente ao ácido 4-Cl-benzóico e uma massa correspondente ao anidrido (Figura 24). Pela estrutura do subproduto dicarbonilado proposto é possível inferir que se trata de uma espécie muito reativa, podendo reagir com o ácido 4-Cl-benzóico formado no meio para formar o anidrido ou mesmo se decompor em ácido.

Figura 24 - Massas encontradas no MALDI referente ao ácido 4-Cl-benzóico e ao anidrido



Fonte: Elaborada pela própria autora

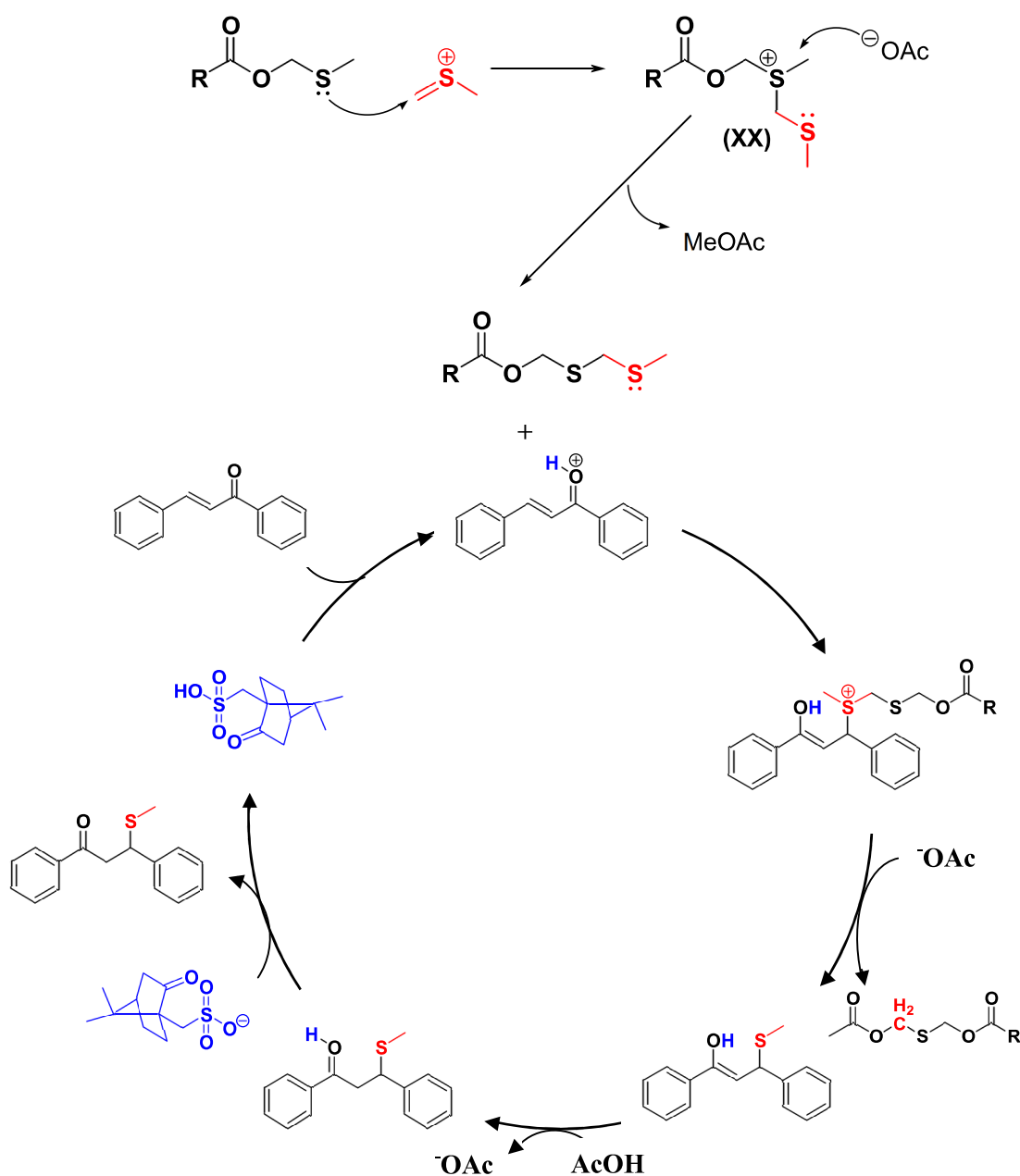
Observando a primeira proposta, o éster de MTM desempenha um papel que poderia ser facilmente realizado pelo anidrido acético em uma ativação clássica da reação de Pummerer com formação do íon sulfênio (Esquema 79). Para tentar verificar essa hipótese, realizou-se um experimento substituindo o éster de MTM pelo anidrido acético. Entretanto, a reação não ocorreu.



Fonte: Elaborado pela própria autora

Outra possibilidade de mecanismo está ilustrada no esquema 80. Uma vez formado o íon sulfênio no meio reacional, este sofreria o ataque nucleofílico pelo éster de MTM formando o intermediário XX. A seguir, um ânion acetato remove o grupo metila formando a ditiana que se adiciona a chalcona ativada. Uma substituição nucleofílica do tipo S_N2 é realizada por um segundo ânion acetato, conduzindo a formação do enol. Como já evidenciado pelo experimento controle deuterado, o ácido acético contribui com a protonação do carbono α carbonílico. Por fim, o catalisador é regenerado e o produto metilsulfenilado é formado.

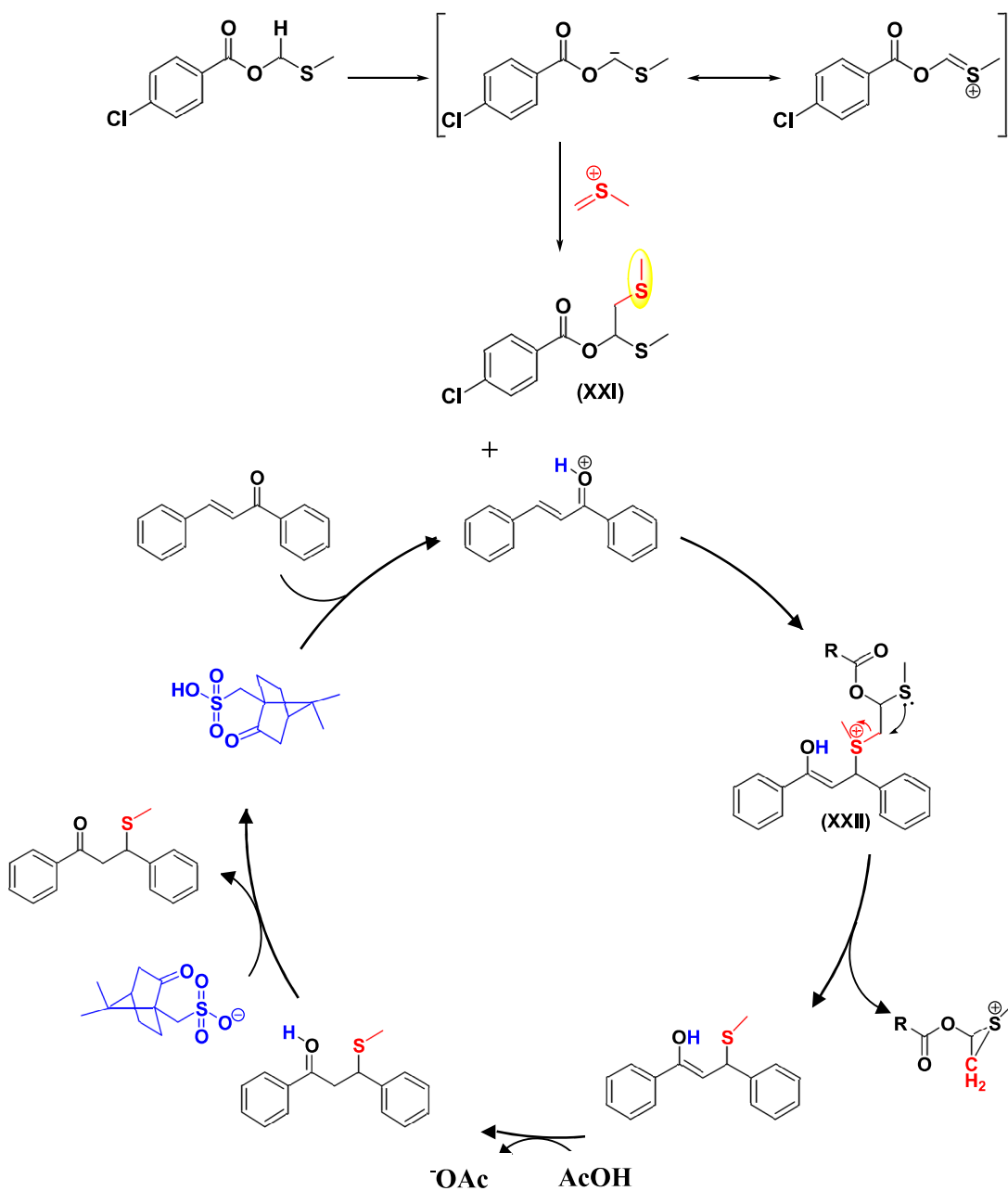
Esquema 80 - Segunda proposta de mecanismo para a metodologia B



Fonte: Elaborado pela própria autora

Uma terceira proposta de mecanismo se trata da remoção do hidrogênio ligado ao carbono entre os átomos de oxigênio e enxofre do éster de MTM (Esquema 81). Essa desprotonação seria promovida por um ânion acetato gerando uma espécie aniônica estabilizada. Após, ocorre uma condensação entre essa espécie aniônica e o íon sulfênio formando o intermediário XXI. A espécie formada se adiciona a chalcona protonada formando o intermediário XXII, que, por sua vez, sofre uma reação S_N2 intramolecular formando o enol. Daí o mecanismo segue semelhante à proposta 2.

Esquema 81 - Terceira proposta de mecanismo para a metodologia B

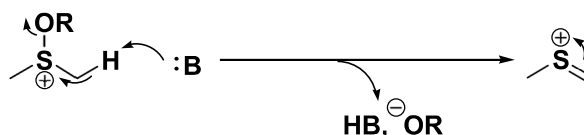


Fonte: Elaborado pela própria autora

Nas próximas propostas o íon sulfênio não foi considerado como espécie essencial para que a metilsulfenilação ocorra. Isso porque é conhecido que espécies nucleofílicas como o CH_3S^- , HSCH_3 e $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ também são espécies geradas no meio reacional de rações a partir do DMSO. Por exemplo, o mecanismo proposto por Li e colaboradores (esquema 17), apresenta a formação das espécies CH_3S^- , HSCH_3 e $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ em um ambiente fortemente ácido e sob aquecimento.

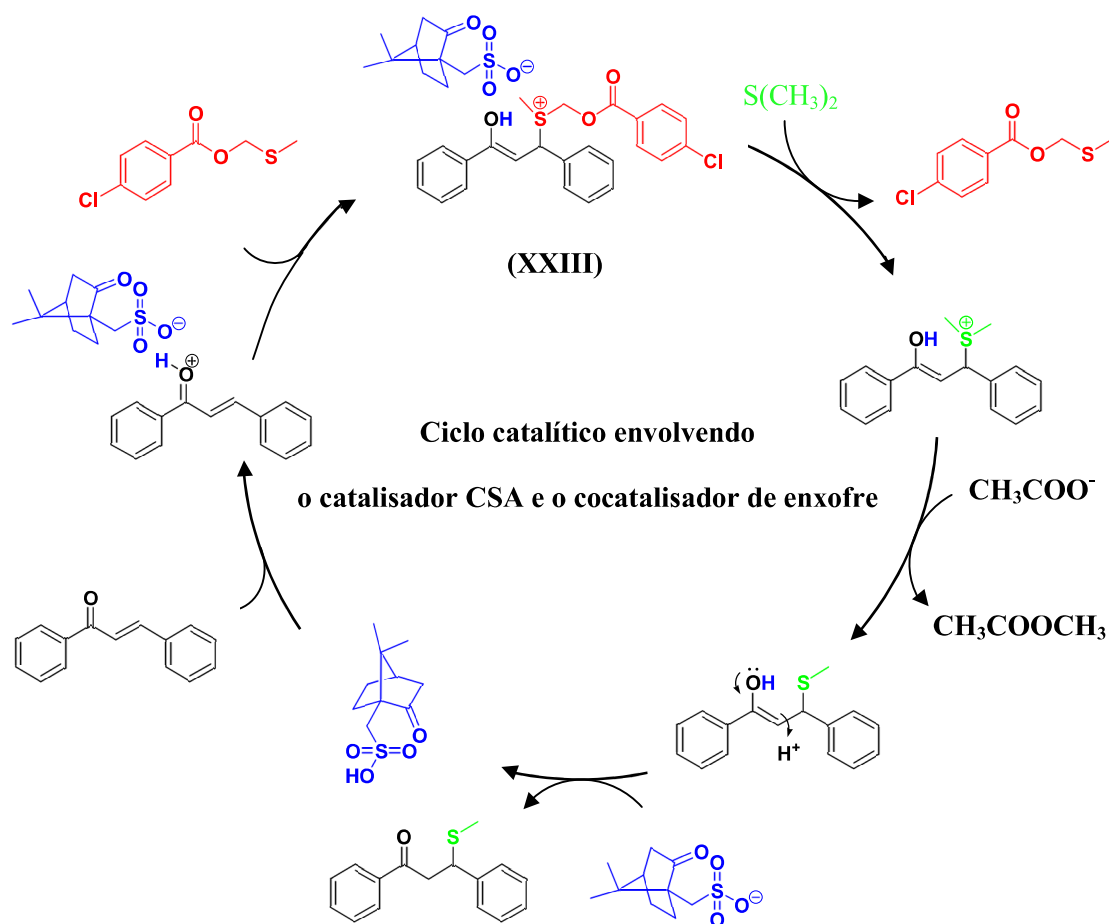
Outra questão que foi considerada foi o fato da formação do íon sulfênio passar pela desprotonação do DMSO, ou seja, pela quebra de ligação C-H (Esquema 82). Na metodologia A em que o íon sulfênio foi proposto como intermediário de reação, os resultados de cálculos teóricos demonstraram que a etapa de desprotonação do DMSO constitui a etapa lenta da reação. Isso fica evidente uma vez que foi necessária uma mistura de DMSO/DMSO- d_6 para se obter o produto deuterado em baixíssima conversão. Diferentemente da metodologia A, na metodologia B o produto deuterado foi obtido em alta conversão quando o DMSO- d_6 foi empregado. Talvez nesse caso um efeito isotópico não esteja envolvido. Contudo, experimentos cinéticos seriam mais apropriados para essa discussão.

Esquema 82 - Desprotonação do DMSO e formação do íon sulfênio



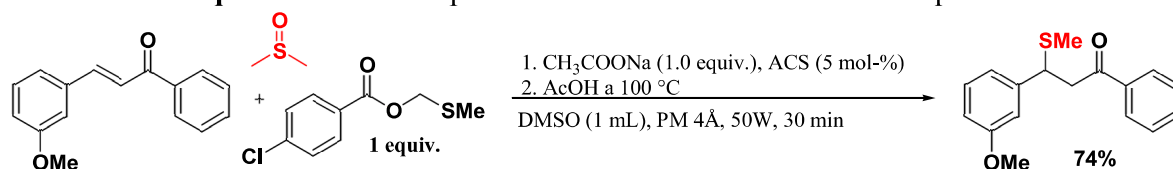
Fonte: Elaborado pela própria autora

Uma observação interessante é o fato de no início da reação estar presente a chalcona, ACS, acetato de sódio, DMSO e o éster de MTM. Uma vez protonada pelo catalisador, a chalcona poderia prontamente sofrer ataque nucleofílico. Sendo assim, o éster de MTM, que é mais nucleofílico que o acetato, poderia se adicionar ao substrato (Esquema 83). O intermediário XXIII formado seria uma espécie carregada e reativa. Após as altas temperaturas e adição de ácido acético, o dimetilsulfeto poderia ser formado a partir do DMSO. Apesar de seu baixo ponto de ebulição, uma vez formado o intermediário XXIII, o dimetilsulfeto poderia reagir rapidamente através de uma reação do tipo $\text{S}_\text{N}2$. Este intermediário seria um “aprisionador” do dimetilsulfeto e o éster de MTM seria um cocatalisador facilitando a rápida reação entre intermediário e dimetilsulfeto. Em sequência, um ânion acetato removeria um grupo metila da espécie carregada, neutralizando o enol. Daí em diante o mecanismo segue similar a proposta 2.

Esquema 83 - Quarta proposta de mecanismo para a metodologia B

Fonte: Elaborado pela própria autora

Esse ciclo catalítico é coerente e respeita a estequiometria da reação. Entretanto, ao isolar através de coluna cromatográfica o éster de MTM, observou-se que este não é totalmente recuperado. No caso desse experimento específico, 10 mg do éster de MTM foi utilizado e apenas 16% dessa massa foi recuperada (Esquema 84). Dessa forma, o éster de MTM não poderia ser um cocatalisador, pois não é regenerado no fim da reação.

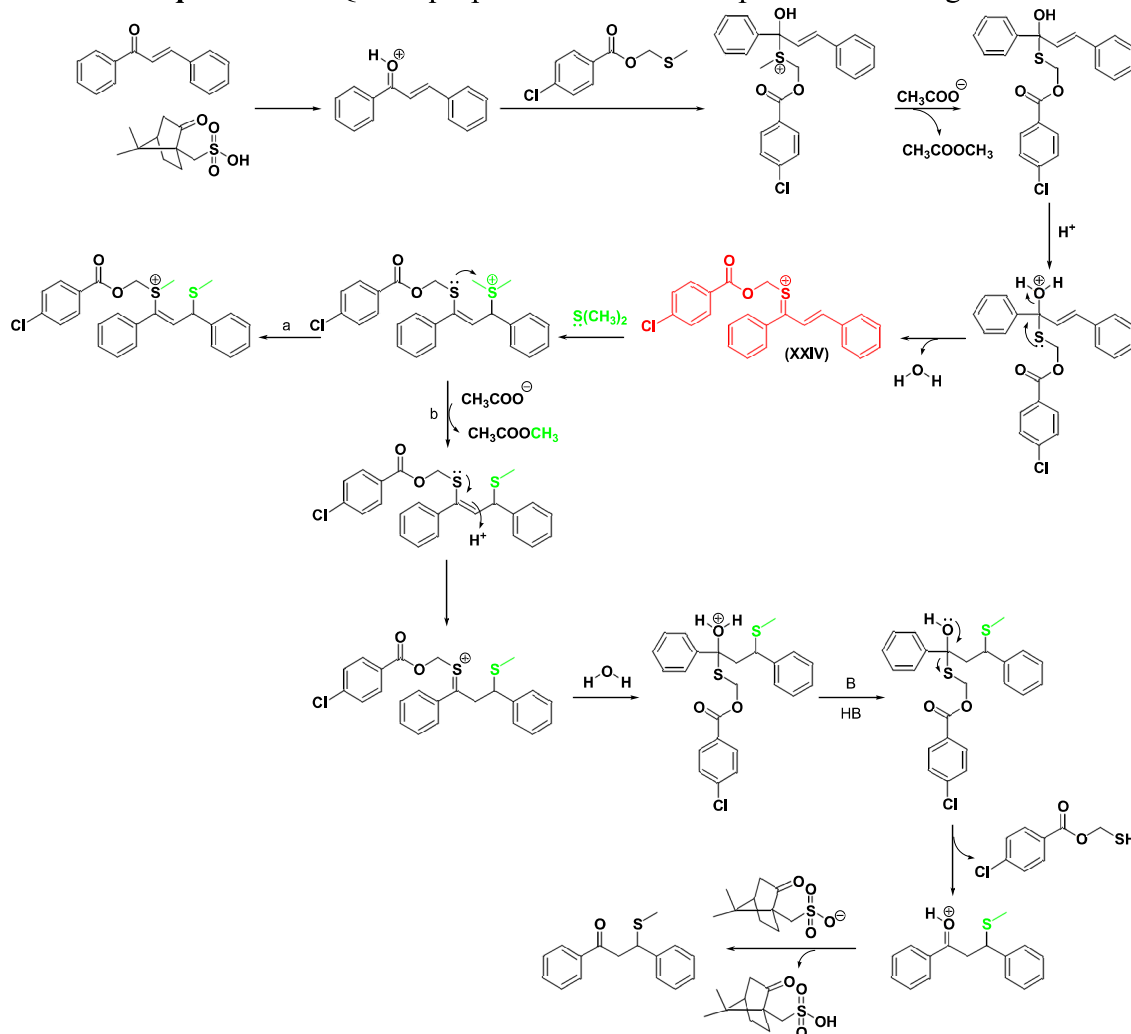
Esquema 84 - Teste para avaliar se o éster de MTM é recuperado

Fonte: Elaborado pela própria autora

De maneira alternativa, o éster de MTM poderia se adicionar ao carbono carbonílico (Esquema 85). Embora a alta temperatura favoreça a adição 1,4 com formação do produto

termodinâmico, se os materiais de partidas forem estáveis em suas formas isoladas, o ataque na carbonila pode ser favorecido. A formação do intermediário XXIV é interessante, visto que esse sistema é mais ativo quando comparado com enona protonada. Sendo assim, o ataque pelo dimetilsulfeto seria facilitado. Após o ataque do $\text{S}(\text{Me})_2$ poderia acontecer um ataque pelo enxofre da porção do éster de MTM a metila da porção do $\text{S}(\text{Me})_2$. Esse ataque seria permitido uma vez que forma um anel de seis membros. Entretanto, seria impossível restituir a carbonila a partir do intermediário formado (Caminho a). Então, um caminho b foi proposto. Nessa rota um ânion acetato remove a metila da porção do $\text{S}(\text{Me})_2$. Em seguida, ocorre a protonação do carbono α a carbonila. Essa protonação, como evidenciada por experimento, é auxiliada pela presença do ácido acético no meio. Por fim ocorreria uma hidrólise seguida de regeneração do catalisador. O tiol formado poderia decompô-se em ácido 4-Cl-benzóico, formaldeído e em sulfeto de hidrogênio.

Esquema 85 - Quinta proposta de mecanismo para a metodologia B



Fonte: Elaborado pela própria autora

Como conclusões parciais deste tópico foram apresentadas 5 propostas, sendo que os experimentos de sondagem foram realizados apenas para as propostas 1 e 4. No entanto, algumas ponderações em relação a esses experimentos são necessárias. Apesar da reação utilizando anidrido acético no lugar do éster de MTM ter falhado o resultado não é suficiente para descartar essa proposta. E no caso da proposta 4, o fato de não se recuperar totalmente o éster de MTM no fim da reação não é um resultado conclusivo para eliminar esse mecanismo, uma vez que este poderia realizar o processo de ativação e através de reações laterais subsequentes sofrer decomposição. Embora o mecanismo não esteja bem elucidado, a metodologia é eficiente e leva a formação dos produtos metilsulfenilados.

9 PARTE EXPERIMENTAL

9.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Informações gerais:

Salvo indicação contrária, todos os reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados sem mais purificação. O acompanhamento reacional foi feito através de placas de TLC (Thin layer chromatography) (sílica gel 60 F254). As placas foram reveladas por lâmpada UV (254 nm). Os rendimentos referem-se a compostos purificados e espectroscopicamente puros, salvo indicação contrária. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registrados no espectrômetro BRUCKER *AVANCE* III 500 MHz no departamento de química da UFJF. Como referência interna foi utilizada o tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos são relatados em ppm. Os espectros de RMN de ^1H foram referenciados a CDCl_3 (7,26 ppm) e os espectros de RMN de ^{13}C foram referenciados a CDCl_3 (77,0 ppm). Todos os espectros de ^{13}C foram medidos com desacoplamento completo de prótons. As multiplicidades dos sinais são designadas pelas seguintes abreviaturas: s, simpleto; d, duplete; dd, duplo duplete; ddd, duplo duplete duplo; t, tripleto; tt, tripleto triplo; ttt, triplo tripleto triplo; m, multiplete; q, quarteto; qui, quinteto; e J, constante de acoplamento em Hz. Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BRUCKER ALPHA FT-IR MB102, no departamento de química da UFJF, com frequências de absorção expressas em cm^{-1} . Para aquisição dos espectros utilizou-se o modo ATR (Attenuated Total Reflectance) com interface de ZnSe ou diamante. Os espectros de massa de alta resolução foram gravados em um Xevo G2-S Q-Tof na faculdade de farmácia da UFJF.

9.2 PROCEDIMENTO E DADOS EXPERIMENTAIS DOS PRODUTOS METILSULFENILADOS.

9.2.1 Produtos metilsulfenilados derivados de chalconas.

Método A: Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,2 mmol de chalcona, 0,8 mmol de KTCA (0.1612 g), 5 mol-% de CSA (0.0023 g) e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO. A reação foi levada ao reator de microondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C (aproximadamente depois de 2 minutos), o ácido acético foi adicionado. O tempo de reação total foi de 30 minutos.

Método B: Em um balão foram adicionados 0,2 mmol de chalcona, 0,21 mmol de éster de MTM, 0,2 mmol de acetato de sódio, 5 mol-% de ACS, peneira molecular e 1 mL de DMSO. O Ácido acético foi adicionado quando a temperatura atingiu 100°C no micro-ondas. O tempo de reação foi de 30 minutos.

3-(metiltio)-1,3-difenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) para obter o produto **2** (Método A: 47 mg, 91% de rendimento) (Método B: 24,4 mg, 73% de rendimento); **IV (TlBr-TlI, cm⁻¹):** 3084, 3060, 3028, 2967, 2916, 2853, 1684; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,92 (dd, 2H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 8,3 Hz), 7,55 (tt, 1H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,4 Hz), 7,46 - 7,40 (m, 4H), 7,31 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,22 (tt, 1H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,3 Hz), 4,47 (t, 1H, *J* = 5,0 Hz), 3,56 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz), 1,94 (s, 3H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 196,9; 141,7; 136,8; 133,2; 128,6; 128,5; 128,1; 127,8; 127,3; 45,9; 44,9; 14,7; **Dept 135 (CDCl₃) δ:** 133,3; 128,6; 128,5; 128,1; 127,9; 127,3; 46,0; 45,0; 14,8; **EMAR:** valor calculado para [C₁₆H₁₆OS] ([M + Na]⁺) *m/z* 279,0820, valor encontrado 279,0809.

3-(4-clorofenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de extração (DCM/H₂O) para obter o produto **3** (Método A: 55 mg, 95% de rendimento). Enquanto o mesmo produto obtido através do método B foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) (Método B: 41,7 mg, 85% de rendimento); **IV (ZnSe, cm⁻¹):** 2975, 2917, 2896, 2853, 1674; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,90 (dd, 2H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 8,3 Hz), 7,55 (tt, 1H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,4 Hz), 7,44 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,34 (dt, 2H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 8,5 Hz), 7,27 (dt, 2H, *J* = 2,1 Hz, *J* = 8,5 Hz), 4,43 (t, 1H, *J* =

8,6 Hz), 3,52 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 1,93 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 196,6; 140,2; 136,6; 133,3; 132,8; 129,2; 128,6; 128,0; 45,3; 44,8; 14,7; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClOS}] ([\text{M} + \text{Na}]^+)$ m/z 313,0429, valor encontrado 313,0428.

3-(4-bromofenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de extração (DCM/ H_2O) para obter o produto **4** (Método A: 65 mg, 97% de rendimento). Enquanto o mesmo produto obtido através do método B foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) (Método B: 33,2 mg, 77% de rendimento); **IV (TlBr-TlI, cm^{-1}):** 3084, 3060, 3028, 2957, 2919, 2853, 1685; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,91 (dd, 2H, $J = 1,1$ Hz, $J = 8,33$ Hz), 7,56 (td, 1H, $J = 0,85$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 7,46 - 7,42 (m, 4H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 4,42 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,52 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 1,93 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 196,6; 140,8; 136,6; 133,4; 131,6; 129,6; 128,7; 128,0; 121,0; 45,3; 44,8; 14,7; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrOS}] ([\text{M} + 2] + \text{Na})^+$ m/z 358,9904, valor encontrado 358,9883.

3-(2-clorofenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) para obter o produto **5** (Método A: 24 mg, 44% de rendimento e Método B: 20,3 mg, 35% de rendimento); **IV (TlBr-TlI, cm^{-1}):** 3061, 2955, 2921, 2853, 1685; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,98 - 7,96 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,9$ Hz), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,20 (td, 1H, $J = 1,6$ Hz, $J = 7,6$ Hz), 5,07 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,60 (dd, 2H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,2$ Hz), 2,03 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 196,5; 139,2; 136,6; 133,9; 133,3; 129,7; 128,6; 128,5; 128,2; 128,1; 127,2; 44,4; 42,0; 14,7; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClOS}] ([\text{M} + \text{Na}]^+)$ m/z 313,0429, valor encontrado 313,0428.

3-(4-fluorofenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) para obter o produto **6** (Método A: 26 mg, 48% de rendimento e Método B: 31,7 mg, 58% de rendimento); **IV (ZnSe, cm^{-1}):** 3053, 2959, 2918, 2855, 1679; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,92-7,89 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,45 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,52 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,93 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 196,7; 161,8 (C-F) (d, $J = 244,3$ Hz); 137,4 (C ipso-F) (d, $J = 3,2$ Hz); 136,6; 133,3; 129,4 (C ortho-F) (d, $J = 8,0$ Hz); 128,6; 128,1; 115,3 (C meta-F) (d, $J = 21,3$ Hz); 45,3; 45,1; 14,7; **EMAR:** valor calculado

para $[C_{16}H_{15}FOS] ([M + Na]^+) m/z$ 297,0725, valor encontrado 297,0706.

3-(3-clorofenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) para obter o produto **7** (Método A: 21 mg, 50% de rendimento e Método B: 24,3 mg, 84% de rendimento); **IV (ZnSe, cm^{-1}):** 3055, 2971, 2911, 1680; **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,93 - 7,91 (m, 2H), 7,56 (tt, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,0$ Hz), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,29 (dt, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,6$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,21 - 7,19 (m, 1H), 4,43 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,53 (dd, 2H, $J = 1,6$ Hz, $J = 7,0$ Hz), 1,95 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 196,4; 144,0; 136,5; 134,3; 133,3; 129,7; 128,6; 128,0; 127,9; 127,4; 126,2; 45,4; 44,7; 14,7; **EMAR:** valor calculado para $[C_{16}H_{15}ClOS] ([M + Na]^+) m/z$ 313,0429, valor encontrado 313,0428.

3-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) para obter o produto **8** (Método A: 21 mg, 37% de rendimento e Método B: 24,0 mg, 65% de rendimento); **IV (TlBr-TlI, cm^{-1}):** 3062, 3034, 2997, 2956, 2918, 2853, 2835, 1683, 1247, 1032; **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,92 (dd, 2H, $J = 1,2$ Hz, $J = 8,3$ Hz), 7,55 (tt, 1H, $J = 1,4$ Hz, $J = 7,4$ Hz), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (dt, 2H, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 6,84 (dt, 2H, $J = 2,6$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 4,43 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,78 (s, 3H), 3,53 - 3,52 (m, 2H), 1,93 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 197,1; 158,7; 136,8; 133,6; 133,2; 128,9; 128,6; 128,1; 114,0; 55,2; 45,4; 45,1; 14,7; **EMAR:** valor calculado para $[C_{17}H_{18}O_2S] ([M + Na]^+) m/z$ 309,0925, valor encontrado 309,0915.

1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-3-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) para obter o produto **9** (Método A: 32 mg, 59% de rendimento e Método B: 21 mg, 37% de rendimento); **IV (TlBr-TlI, cm^{-1}):** 2958, 2916, 2849, 1675, 1258, 1028; **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,91 (dt, 2H, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 7,41-7,39 (m, 2H); 7,32-7,29 (m, 2H), 7,21 (tt, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,3$ Hz), 6,91 (dt, 2H, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,9$ Hz), 4,45 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,86 (s, 3H); 3,49 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,93 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 195,5; 163,6; 141,8; 130,4; 129,9; 128,5; 127,8; 127,2; 113,7; 55,5; 46,2; 44,6; 14,8; **EMAR:** valor calculado para $[C_{17}H_{18}O_2S] ([M + Na]^+) m/z$ 309,0925, valor encontrado 309,0915.

1-(4-bromofenil)-3-(metiltio)-3-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 3:1) para obter o produto **42** (Método B: 31,6 mg, 79% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,77 (dt, 2H, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,9$ Hz); 7,58 (dt, 2H, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,9$ Hz); 7,39-7,37 (m, 2H); 7,31 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,22 (tt, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,3$ Hz); 4,42 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz); 3,50 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz); 1,92 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 195,9; 141,4; 135,5; 131,9; 129,6; 128,5; 127,8; 127,3; 45,9; 44,9; 14,7.

3-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/éter 3:1) para obter o produto **43** (Método B: 27,2 mg, 84% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,92-7,90 (m, 2H); 7,57-7,52 (m, 5H); 7,45 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 4,50 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,56 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 1,94 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 196,3; 145,9; 136,4; 133,4; 129,4 ($d_{\text{C-para}}$, $J = 32,3$ Hz); 128,7; 128,2; 128,0; 125,5 ($q_{\text{C-meta}}$, $J = 3,7$ Hz); 124,0 (C-F_3 , $J = 270,3$ Hz); 45,4; 44,7; 14,7.

3-(3-metoxifenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/éter 3:1) para obter o produto **44** (Método B: 9,7 mg, 74% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,93-7,91 (m, 2H); 7,55 (t, 1H, $J = 1,4$ Hz, $J = 7,4$ Hz); 7,44 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,22 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,99-6,95 (m, 2H); 6,76 (ddd, 1H, $J = 0,8$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,2$ Hz); 4,44 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,80 (s, 3H); 3,53 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 1,94 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 196,9; 159,7; 143,3; 136,7; 133,2; 129,4; 128,6; 128,1; 120,2; 113,5; 112,6; 55,2; 45,9; 44,9; 14,8.

3-(metiltio)-1-fenil-3-p-toluilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/éter 3:1) para obter o produto **45** (Método B: 26,0 mg, 74% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,93-7,91 (m, 2H); 7,55 (tt, 1H, $J = 1,4$ Hz, $J = 7,4$ Hz); 7,44 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,28 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,11 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 4,43 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,53 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz); 2,30 (s, 3H); 1,93 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 197,0; 138,5; 136,9; 136,8; 133,1; 129,2; 128,6; 128,1; 127,7; 45,6; 44,9; 21,0; 14,7.

9.2.2 Produtos metilsulfenilados derivados de DBA

Em um balão contendo 1 mL de DMSO foram adicionados 0,1 mmol de DBA, 0,4 mmol de KTCA (0.0806 g), 20 mol-% de ACS (0.0046 g) e aditivo de peneira de 4Å. A

mistura reacional foi levada ao aquecimento no reator de microondas (50W, modo refluxo) por 20 minutos; quando a temperatura atingiu 100 °C (aproximadamente 2 minutos depois do início da reação), o ácido acético foi adicionado.

(E)-5-(metiltio)-1,5-difenilpent-1-en-3-ona: O produto foi purificado através de preparativa (eluente: hexano/éter 3:1) para obter o produto **1** (Método A: 12 mg, 41% de rendimento); **IV (ZnSe, cm⁻¹):** 3063, 3026, 2968, 2914, 2853, 1645, 1601; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,54 - 7,50 (m, 3H), 7,40 - 7,37 (m, 5H), 7,32 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,23 (tt, 1H, *J* = 1,3 Hz, *J* = 7,3 Hz), 6,70 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz), 4,37 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,24 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,93 (s, 3H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 197,0; 143,2; 141,5; 134,3; 130,6; 129,0; 128,5; 128,3; 127,8; 127,3; 126,1; 47,0; 46,2; 14,7; **Dept 135 (CDCl₃) δ:** 143,2; 130,6; 129,0; 128,5; 128,3; 127,8; 127,3; 126,1; 47,0; 46,2; 14,7; **EMAR:** valor calculado para [C₁₈H₁₈OS] ([M + Na]⁺) *m/z* 305,0976, valor encontrado 305,09714.

(E)-1,5-bis(4-fluorofenil)-5-(metiltio)pent-1-en-3-ona: O produto foi purificado através de preparativa (eluente: hexano/éter 3:1) para obter o produto **10** (Método A: 18,1 mg, 14,2% de rendimento); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 1,92 (s, 3H); 3,23 - 3,15 (m, 2H); 4,35 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 6,60 (dd, 1H, *J* = 0,45 Hz, *J* = 16,1 Hz); 7,00 (tt, 2H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 8,7 Hz); 7,08 (tt, 2H, *J* = 2,3 Hz; *J* = 8,6 Hz); 7,38 - 7,34 (m, 2H); 7,52 - 7,46 (m, 3H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 14,7; 45,4; 47,3; 115,3; 115,4 (d, *J* = 21,4 Hz); 116,2 (d, *J* = 21,9 Hz); 125,6 (d, *J* = 2,32 Hz); 129,4 (d, *J* = 8,0 Hz); 130,3 (d, *J* = 8,5 Hz); 130,5 (d, *J* = 3,3 Hz); 137,3 (d, *J* = 3,1 Hz); 142,0; 161,9 (d, *J* = 244,4 Hz); 164,1 (d, *J* = 250,6 Hz); 196,4.

(E)-1,5-bis(4-clorofenil)-5-(metiltio)pent-1-en-3-ona: O produto foi purificado através de preparativa (eluente: hexano/éter 3:1) para obter o produto **11** (Método A: 23 mg, 66% de rendimento); **IV (ZnSe, cm⁻¹):** 2917, 2851, 1657, 1588; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,48 - 7,43 (m, 3H), 7,36 (dt, 2H, *J* = 2,04 Hz, *J* = 8,6 Hz), 7,33 (dt, 2H, *J* = 2,1 Hz; *J* = 8,6 Hz), 7,28 (dt, 2H, *J* = 2,1 Hz, *J* = 8,6 Hz), 6,64 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz), 4,33 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 1,92 (s, 3H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 196,2; 142,0; 140,1; 136,7; 133,0; 132,7; 129,5; 129,3; 129,2; 128,7; 126,2; 47,2; 45,4; 14,7; **EMAR:** valor calculado para [C₁₈H₁₆Cl₂OS] ([M + Na]⁺) *m/z* 373,0197, valor encontrado 373,0188.

9.2.3 Produto metilsulfenilado derivado de MBH

Em um balão contendo 2 mL de DMSO foram adicionados 0,13 mmol de aduto de MBH (0,031 g), 0,52 mmol de KTCA (0,1041 g), 5 mol-% de ACS (0,0015 g) e aditivo de

peneira molecular de 4Å. A mistura reacional foi levada ao aquecimento em um reator de microondas (50W, modo refluxo) por 40 minutos; quando a temperatura atingiu 100 °C (aproximadamente 2 minutos depois do início da reação), o ácido acético foi adicionado.

(Z)-etil 3-(2-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (Método A: eluente: hexano a hexano/éter 20%) para obter o produto **12** (Método A: 15 mg, 43% de rendimento); caracterização ver página 127.

9.2.4 Produtos sulfenilados derivados de acil ésteres

Método A: Em um balão contendo 1 mL de DMSO foram adicionados 0,2 mmol de MBH acetilado, 0,8 mmol de KTCA e aditivo de peneira molecular de 4Å. A mistura reacional foi levada ao aquecimento em reator de microondas (50W, modo refluxo) por 30 minutos; quando a temperatura atingiu 100 °C (aproximadamente 2 minutos depois do início da reação), o ácido acético foi adicionado. Os compostos contendo os substituintes 3Cl, 4Cl e 2F foram obtidos usando 5 mol-% de ACS como catalisador.

Método C: Em um balão foram adicionados 0,2 mmol de acil éster, 0,21 mmol de éster de MTM, 0,2 mmol de acetato de sódio, 5 mol-% de ACS, peneira molecular e 1 mL de DMSO. O Ácido acético foi adicionado quando a temperatura atingiu 100°C no micro-ondas. O tempo de reação foi de 30 minutos. (Obs.: Esses compostos foram sintetizados de acordo com o protocolo acima, porém apenas ácido acético, acetato de sódio e DMSO são necessários.)

(Z)-etil 3-(2-fluorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **14** (Método A: 42 mg, 84% de rendimento, r.d. 7:1); **IV (TlBr-TII, cm⁻¹):** 3064, 3039, 2981, 2919, 2870, 1713, 1634, 1198, 1080; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,77 (s, 1H), 7,54 (td, 1H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,6 Hz), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,10 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,56 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 167,0; 161,3; 159,4; 132,5 (d, *J* = 3,93 Hz); 131,8; 130,6 (d, *J* = 8,36 Hz); 130,4 (d, *J* = 2,45 Hz); 124,1 (d, *J* = 3,6 Hz); 123,1 (d, *J* = 13,6 Hz); 115,6 (d, *J* = 21,6 Hz); 61,2; 30,6; 16,0; 14,2; **Dept 135 (CDCl₃) δ:** 132,5 (d, *J* = 3,93 Hz); 130,6 (d, *J* = 8,36 Hz); 130,5 (d, *J* = 2,45 Hz); 124,1 (d, *J* = 3,6 Hz); 115,6 (d, *J* = 21,6 Hz); 61,2; 30,6; 16,1; 14,2. **EMAR:** valor calculado para [C₁₃H₁₅FO₂S] ([M + Na]⁺) *m/z* 277,0674, valor encontrado 277,0676.

(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-fenilacrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **15** (Método A: 26 mg, 66% de rendimento, r.d. 8:1). Enquanto o mesmo produto obtido pelo método C foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/éter dietílico 10%) (Método C: 70,5 mg, 65% de rendimento, r.d. 5:1). Quando o reagente de enxofre não é utilizado o produto foi purificado por extração (DCM/H₂O) (Método D: 48,8 mg, 87% de rendimento, r.d. 6,7:1); **IV (TlBr-TlI, cm⁻¹):** 3058, 3026, 2981, 2918, 2854, 1710, 1628, 1176, 1082; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,75 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,63 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 167,4; 140,2; 135,0; 129,7; 129,5; 128,7; 128,5; 61,1; 30,4; 16,2; 14,2; **EMAR:** valor calculado para [C₁₃H₁₆O₂S] ([M + Na]⁺) *m/z* 259,0768, valor encontrado 259,0757.

(Z)-etil 3-(3-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **16** (Método A: 90 mg, 91% de rendimento, r.d. 6:1); **IV (TlBr-TlI, cm⁻¹):** 3059, 2981, 2918, 2854, 1711, 1631, 1179, 1079; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,66 (s, 1H), 7,49 - 7,48 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,59 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 167,1; 138,5; 136,8; 134,6; 131,1; 129,8; 129,4; 128,8; 127,6; 126,6; 61,3; 30,4; 16,2; 14,2; **EMAR:** valor calculado para [C₁₃H₁₅ClO₂S] ([M + Na]⁺) *m/z* 293,0379, valor encontrado 293,0387.

(Z)-etil 3-(4-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **17** (Método A: 29,4 mg, 55% de rendimento, r.d. 7:1). Enquanto o mesmo produto obtido através do método C foi purificado por extração (DCM/H₂O) (Método C: 104 mg, 70% de rendimento, r.d. 3:1); **IV (ZnSe, cm⁻¹):** 2980, 2918, 1705, 1629, 1172, 1075; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,68 (s, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 2H), 7,38 (dt, 2H, *J* = 2,1 Hz; *J* = 8,5 Hz), 4,30 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,60 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 167,2; 139,0; 135,0; 133,5; 131,0; 130,0; 129,0; 61,3; 30,4; 16,3; 14,2; **EMAR:** valor calculado para [C₁₃H₁₅ClO₂S] ([M + Na]⁺) *m/z* 293,0379, valor encontrado 293,0387.

(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-(naftalen-3-uil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **18** (Método A: 41 mg, 96% de rendimento, r.d. > 19:1); **IV (TlBr-TlI, cm⁻¹):** 3058, 2980, 2916, 2854,

1713, 1630, 1182; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,24 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 3H), 7,54 - 7,49 (m, 4H), 4,38 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,53 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,2; 138,2; 133,4; 132,3; 132,0; 131,6; 129,0; 128,6; 126,8; 126,5; 126,2; 125,2; 124,6; 61,2; 30,8; 16,1; 14,3; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) m/z 309,0925, valor encontrado 309,0925.

(Z)-etil 3-(4-bromofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **19** (Método A: 56 mg, 66% de rendimento, r.d. 6:1). Enquanto o mesmo produto obtido através do método C foi purificado através de extração (DCM/ H_2O) (Método C: 46,2 mg, 72% de rendimento, r.d. 4:1); **IV (TlBr-TlI, cm^{-1}):** 2979, 2917, 2854, 1711, 1629, 1175, 1074; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,65 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,37 - 7,35 (m, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,58 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,2; 138,9; 133,9; 131,8; 131,1; 130,3; 123,1; 61,2; 30,4; 16,3; 14,2; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) m/z 336,9874, valor encontrado 336,9853.

(Z)-etil 3-(2-bromo-5-metoxifenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **20** (Método A: 23 mg, 77% de rendimento, r.d. > 19:1); **IV (TlBr-TlI, cm^{-1}):** 2979, 2960, 2935, 2919, 2834, 1712, 1589, 1169, 1082; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,78 (dd, 1H, $J = 3,0$ Hz, $J = 8,8$ Hz), 4,32 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 166,8; 158,7; 139,3; 136,1; 133,4; 131,3; 116,4; 115,6; 114,6; 61,3; 55,6; 30,5; 16,2; 14,2; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_3\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) m/z 366,9979, valor encontrado 366,9987.

(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-p-toluilacrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **21** (Método A: 32 mg, 76% de rendimento, r.d. 8:1); **IV (TlBr-TlI, cm^{-1}):** 3024, 2980, 2919, 2870, 1710, 1628, 1176, 1078; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,73 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,22 (d, 2H, $J = 7,90$ Hz), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,65 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,6; 140,4; 139,0; 132,2; 129,7; 129,3; 128,8; 61,0; 30,5; 21,3; 16,2; 14,3; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) m/z 273,0925, valor encontrado 273,0922.

(Z)-etil 3-(4-fluorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 20%) para obter o produto **47** (Método C: 54,8 mg, 70% de rendimento, r.d. 5:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,70 (s, 1H), 7,49 (dd, 2H, $J = 5,4$ Hz, $J = 8,3$ Hz), 7,09 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,60 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,3; 162,8(C-F) (d, $J = 248,6$ Hz); 139,1; 131,6(C ortho-F) (d, $J = 8,2$ Hz); 131,1(C ipso-F) (d, $J = 3,4$ Hz); 129,5; 115,7(C meta-F) (d, $J = 21,4$ Hz); 61,2; 30,4; 16,2; 14,2; **EMAR (Maldi):** valor calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{K}]^+$) m/z 293,04139, valor encontrado 293,0464.

(Z)-etil 3-(4-metoxifenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 20%) para obter o produto **48** (Método C: 23 mg, 63% rendimento, r.d. 8:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz), 4,29 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,7; 160,1; 140,3; 131,6; 127,5; 127,3; 114,1; 61,0; 55,3; 30,6; 16,2; 14,3; **EMAR (Maldi):** valor calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) m/z 289,08743, valor encontrado 289,0898.

9.2.5 Produtos sulfenilados derivados de acetatos de MBH

Em um balão contendo 1 mL de DMSO foram adicionados 0,1 mmol de acetato de MBH, 0,4 mmol de KTCA e aditivo de peneira molecular de 4Å. A mistura reacional foi levada ao aquecimento no reator de microondas (50W, modo refluxo) por 30 minutos; quando a temperatura atingiu 100 °C (aproximadamente 2 minutos depois do início da reação), o ácido acético foi adicionado.

Método C: Em um balão foram adicionados 0,2 mmol de acetatos de MBH, 0,21 mmol de éster de MTM, 0,2 mmol de acetato de sódio, 5 mol-% de ACS, peneira molecular e 1 mL de DMSO. O Ácido acético foi adicionado quando a temperatura atingiu 100°C no micro-ondas. O tempo de reação foi de 30 minutos. (Obs.: Esses compostos foram sintetizados de acordo com o protocolo acima, porém apenas ácido acético, acetato de sódio e DMSO são necessários.)

(Z)-etil 3-(2-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **22** (Método A: 10 mg, 42% de rendimento); **IV (TlBr-TII, cm^{-1}):** 3060, 2980, 2920, 2854, 1714, 1634, 1260, 1180, 1080; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,80 (s, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,43

- 7,41 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 4,32 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,50 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,0; 137,0; 134,2; 133,8; 131,5; 130,5; 129,8; 129,6; 126,7; 61,3; 30,4; 16,0; 14,2; **Dept 135 (CDCl_3) δ :** 137,0; 130,5; 129,8; 129,6; 126,7; 61,3; 30,5; 16,0; 14,2; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_2\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) m/z 293,0379, valor encontrado 293,0373.

(Z)-etil 3-(4-bromofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **23** (Método A: 23 mg, 62% rendimento, r.d. 6:1 e Método C: 110 mg, 82% rendimento, r.d. 4:1); **IV (TlBr-TlI, cm^{-1}):** 2979, 2917, 2854, 1711, 1629, 1175, 1074; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,66 (s, 1H), 7,54 (dt, 2H, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,4$ Hz), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,59 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,2; 138,9; 133,9; 131,8; 131,1; 130,4; 123,1; 61,3; 30,4; 16,3; 14,2; **EMAR:** valor calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) m/z 336,9874, valor encontrado 336,9853.

(Z)-etil 3-(4-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 10%) para obter o produto **25** (Método C: 65,7 mg, 80% de rendimento, r.d. 6:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,68 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,59 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,2; 138,9; 134,8; 133,4; 130,8; 128,8; 128,2; 61,2; 30,4; 16,3; 14,2.

(Z)-etil 3-(4-fluorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 10%) para obter o produto **28** (Método C: 75 mg, 70% de rendimento, r.d. 6:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,70 (s, 1H), 7,49 (dd, 2H, $J = 5,4$ Hz, $J = 8,3$ Hz), 7,10 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,60 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,3; 162,8 (C-F) (d, $J = 248,7$ Hz); 139,2; 131,6 (C ortho-F) (d, $J = 8,2$ Hz); 131,1 (C ipso-F) (d, $J = 3,3$ Hz); 129,5; 115,7 (C meta-F) (d, $J = 21,5$ Hz); 61,2; 30,4; 16,3; 14,2; **EMAR (Maldi):** valor calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{K}]^+$) m/z 293,04139, valor encontrado 293,0464.

(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-fenilacrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 10%) para obter o produto **49** (Método C: 20,5 mg, 61% de rendimento, r.d. 5:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,75 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,35 (dt, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,3$ Hz), 4,31 (q,

2H, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,63 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,1\text{ Hz}$); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,5; 140,2; 135,1; 129,7; 129,5; 128,7; 128,6; 61,1; 30,4; 16,2; 14,2.

(Z)-etil 3-(4-metoxifenil)-2-((metiltio)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 10%) para obter o produto **50** (Método C: 46,5 mg, 74% de rendimento, r.d. 8:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7.71 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 6.94 (dt, 2H, $J = 2.5\text{ Hz}$, $J = 9.4\text{ Hz}$), 4.29 (q, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167.7; 160.1; 140.2; 131.5; 127.5; 127.3; 114.0; 61.0; 55.3; 30.6; 16.2; 14.3; **EMAR (Maldi):** valor calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) m/z 289.08743, valor encontrado 289,0898.

(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-(3-nitrofenil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 20%) para obter o produto **51** (Método C: 37,8 mg, 50% de rendimento, r.d. 1,9:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,41 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$), 7,82 (d, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, $J = 7,9\text{ Hz}$), 4,33 (q, 2H, $J = 7,1\text{ Hz}$), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1\text{ Hz}$), 3,74 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1,26 (t, 3H, $J = 7,1\text{ Hz}$); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 166,7; 165,0; 146,8; 141,1; 137,3; 136,6; 135,3; 134,9; 132,4; 129,6; 129,0; 124,9; 124,3; 123,5; 123,4; 122,7; 121,3; 61,5; 60,8; 33,8; 30,4; 17,5; 16,3; 14,2; **EMAR (Maldi):** valor calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}]$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) m/z 282,0800, valor encontrado 282,0821.

(Z)-3-(2-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilonitrila: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 10%) para obter o produto **52** (Método C: 14 mg, 13% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,40-7,38 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,46 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 149,6; 134,2; 133,7; 130,3; 129,6; 128,7; 127,0; 118,6; 106,1; 33,9; 17,6; **EMAR (Maldi):** valor calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNS}]$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) m/z 224,03007, valor encontrado 224,0302.

9.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS CONTROLE

9.3.1 Experimento usando DMSO-*d*₆ (Método A)

Em um balão contendo 1 mL de DMSO-*d*₆ foram adicionados 0,16 mmol de aduto de MBH acetilado, 0,62 mmol de KTCA e aditivo de peneira molecular de 4Å. A mistura reacional foi levada ao aquecimento no reator de microondas (50W, modo refluxo) por 30 minutos; quando a temperatura atingiu 100 °C (aproximadamente 2 minutos depois do início da reação), o ácido acético foi adicionado.

O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **32** (10 mg, 22% de rendimento, r.d. > 19:1); **IV (TlBr-TlI, cm⁻¹):** 3057, 2979, 2930, 2905, 2870, 2854, 1712, 1631, 1183; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 8,24 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 3H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 4,38 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,53 (s, 2H), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 167,2; 138,2; 133,4; 132,3; 132,1; 131,6; 129,0; 128,6; 126,8; 126,5; 126,2; 125,2; 124,6; 61,2; 30,6; 14,3; **EMAR:** valor calculado para [C₁₇H₁₅D₃O₂S] ([M + H]⁺) *m/z* 290,1294, valor calculado 290,1291.

9.3.2 Experimento usando ácido palmítico para interceptar intermediário de reação (Método A)

Em um balão contendo 1 mL de DMSO foram adicionados 0,8 mmol de KTCA (0,1612 g) e aditivo de peneira molecular de 4Å. A mistura reacional foi levada ao aquecimento no forno microondas (50W, modo refluxo) por 20 minutos; quando a temperatura atingiu 100 °C, o ácido acético foi adicionado, e depois o ácido palmítico.

(metiltio)metil palmitato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 15%) para obter o produto **33** (160 mg, 63% rendimento); **IV (TlBr-TlI, cm⁻¹):** 2954, 2915, 2848, 1736; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 5,10 (s, 2H), 2,31 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,21 (s, 3H), 1,61 (qu, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,27-1,23 (m, 24H), 0,85 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); **RMN de ¹³C R (125 MHz, CDCl₃) δ:** 173,3; 67,8; 34,2; 31,8; 29,61; 29,6; 29,59; 29,57; 29,56; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,0; 24,8; 15,3; 14,0. **EMAR:** valor calculado para [C₁₈H₃₆O₂S] ([M + H]⁺) *m/z* 317,2514, valor encontrado 317,2511.

9.3.3 Experimento usando ácido acético deuterado (Método A)

Em um balão contendo 1 mL de DMSO foram adicionados 0,2 mmol de chalcona, 0,8 mmol de KTCA (0,1612 g), 5 mol-% de ACS (0,0023 g) e aditivo de peneira molecular de 4Å. A mistura reacional foi levada ao aquecimento no reator de microondas (50W, modo refluxo) por 30 minutos; quando a temperatura atingiu 100 °C (aproximadamente 2 minutos depois do início da reação), o ácido acético deuterado foi adicionado.

3-(4-clorofenil)-3-(metiltio)-1-fenilpropan-1-ona: O produto foi purificado através de preparativa (eluente: hexano/éter 3:1) para obter o produto **34; IV (TlBr-TlI, cm⁻¹):** 3061, 2922, 2853, 1686; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,91 - 7,90 (m, 2H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,45 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,35 - 7,33 (m, 2H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 4,43 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 3,52 (d, 1,3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,93 (s, 3H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 196,6; 140,2; 136,6; 133,4; 132,9; 129,2; 128,7; 128,0; 45,3; 44,8; 14,7.

9.3.4 Procedimento para obtenção de sulfóxido (Método B)

Em um balão contendo 12 mL de DCM foram adicionados 0,017 mmol do composto sulfenilado e 4,5 equivalentes de mCPBA a 0°C. O tempo de duração da reação foi de 15 minutos. Sucessivas extrações (DCM/ solução de NaHCO₃ e então DCM/H₂O) foram realizadas. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e em seguida rotaevaporada.

3-(3-clorofenil)-3-(metilsulfinil)-1-fenilpropan-1-ona: O produto **46** foi obtido em rendimento quantitativo. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,95-7,94 (m, 2H); 7,61-7,57 (m, 1H); 7,555-7,551 (m, 1H); 7,49-7,44 (m, 3H); 7,36-7,33 (m, 2H); 4,90 (dd, 1H, *J* = 3,4 Hz, *J* = 9,5 Hz); 4,08 (dd, 1H, *J* = 3,4 Hz, *J* = 18,1 Hz); 3,79 (dd, 1H, *J* = 9,5 Hz, *J* = 18,1 Hz); 2,73 (s, 3H); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 194,5; 135,8; 135,3; 135,1; 133,9; 130,4; 129,6; 129,5; 128,8; 128,1; 127,7; 64,4; 38,9; 36,8.

9.3.5 Procedimento para obtenção da sulfona (Método C)

Em um balão contendo 10 mL de DCM foram adicionados 0,13 mmol do composto sulfenilado e 4,5 equivalentes de mCPBA a 0°C. O tempo de duração da reação foi de 30 minutos. Sucessivas extrações (DCM/ solução de NaHCO₃ e então DCM/H₂O) foram realizadas. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e em seguida rotaevaporada.

(Z)-etil 3-(4-bromofenil)-2-((metilsulfonil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 1:1) para obter o produto **23a** (40,2 mg, 89% de rendimento, r.d. 6:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,04 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 4,33 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,29 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 166,5; 145,6; 132,5; 132,1; 130,9; 124,5; 121,5; 61,9; 54,2; 42,6; 14,2; **EMAR (Maldi):** valor calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_4\text{S}] ([\text{M} + \text{K}]^+)$ m/z 384,95115, valor encontrado 384,9450.

9.3.6 Procedimento para a obtenção do sulfóxido (Método C).

Em um balão contendo 20 mL de DCM foram adicionados 0,11 mmol do composto sulfenilado e 10 mL de H_2O_2 (30wt%). A reação permaneceu sob refluxo a 75 °C por 1 hora (Método C).

(Z)-etil 3-(4-clorofenil)-2-((metilsulfonil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila/hexano 1:1) para obter o produto **25a** (24,5 mg, 75% de rendimento, r.d. 4,3:1); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,31 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,97 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz), 3,89 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 2,65 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 166,6; 144,6; 135,8; 132,4; 130,8; 129,0; 123,2; 61,7; 53,2; 39,3; 14,2; **EMAR (Maldi):** valor calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}] ([\text{M} + \text{K}]^+)$ m/z 325,00675, valor encontrado 325,0074.

9.3.7 Procedimento para obtenção de ácidos carboxílicos

Em uma solução (100 mL de H_2O ; 0,72g de CTAB) foi adicionado 38,9 mmol de anisaldeído, a 40 °C. Após, foi adicionado a mistura 29,19 mmol de KMnO_4 . A reação permaneceu sob agitação por 5 horas. Com o término da reação, foi adicionado bissulfito de sódio até a solução ficar na cor branca. Em seguida, acidificou o meio até pH = 3. O próximo passo foi extrair com H_2O /éter (2X) e rotaevaporar a fase orgânica. O sólido foi recristalizado com eluente hexano/acetato de etila a 75 °C.

Ácido 4-metoxibenzóico: O produto **37** foi obtido com 45% (2,65 g) de rendimento. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 6,99 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 6,10 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 2,91 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,1; 162,9; 131,4; 123,0; 113,8; 55,4.

Ácido 3,4,5-metoxibenzoico: O produto **38** foi obtido com 32% (1,75g) de rendimento. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 6,28 (s, 2H); 2,87 (s, 6H); 2,77 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 166,9; 152,7; 141,4; 125,9; 106,6; 60,1; 55,9.

9.3.8 Procedimento para obtenção de ésteres de MTM

O éster de MTM derivado do ácido 4Cl-benzóico foi obtido com metodologia similar ao procedimento para obtenção do derivado de ácido palmítico: Em um balão contendo 3 mL de DMSO ou $\text{DMSO-}d_6$ foram adicionados 1,6 equivalentes de KTCA (0,202g) e aditivo de peneira molecular de 4Å. A mistura reacional foi levada a aquecimento no forno microondas (50W, modo refluxo) por 20 minutos; quando a temperatura atingiu 100 °C, o ácido acético foi adicionado (18 gotas), e depois 1 equivalente de ácido 4Cl-benzóico.

(metiltio)metil 4-clorobenzoato: O produto foi purificado através de extrações (DCM/solução básica de NaHCO_3 e DCM/ H_2O) para obter o produto **35** (33,5 mg, 24% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,00 (dt, 2H, $J = 2,1$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 7,43 (dt, 2H, $J = 2,1$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 5,38 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 165,4; 139,7; 131,0; 128,7; 128,2; 69,1; 15,5.

(metiltio)metil 4-etoxibenzoato: O produto foi purificado através de extrações (DCM/solução básica de NaHCO_3 e DCM/ H_2O) para obter o produto **39** (154,4 mg, 22% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,00 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,90 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 5,34 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 165,8; 163,5; 131,7; 122,0; 113,5; 68,3; 55,3; 15,3.

(metiltio)metil 3,4,5-trimetoxibenzoato: O produto foi purificado através de extrações (DCM/solução básica de NaHCO_3 e DCM/ H_2O) para obter o produto **40** (39,0 mg, 10% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,30 (s, 2H); 5,37 (s, 2H); 3,89 (s, 9H); 2,29 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 165,8; 152,9; 142,4; 124,7; 106,9; 68,9; 60,8; 56,2; 15,5.

(metiltio)metil benzoato: O produto foi purificado através de extrações (DCM/solução básica de NaHCO_3 e DCM/ H_2O) para obter o produto **41** (44,3 mg, 7,5% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,07 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,58 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,45 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 5,39 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 166,2; 133,2; 129,7; 128,4; 68,7; 15,4.

Éster de MTM deuterado: O produto foi purificado através de extrações (DCM/solução básica de NaHCO_3 e DCM/ H_2O) para obter o produto **35a** (94 mg, 13% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,97 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,40 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 165,3; 139,6; 131,0; 128,7; 128,2.

9.3.9 Experimento controle usando o acil éster sem o éster de MTM e em presença de $\text{DMSO-}d_6$. (Método C)

Em um balão foram adicionados apenas 0,13 mmol do composto sulfenilado, 0,13 mmol de acetato de sódio e 1 mL de $\text{DMSO-}d_6$. Quando a temperatura atingiu 100 °C foi adicionado o ácido acético.

Produto deuterado: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/diclorometano 30-50%) para obter o produto **56** (21,6 mg, 62% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,71 (s, 1H); 7,49 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 6,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 4,29 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,84 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167,7; 160,1; 140,2; 131,6; 127,5; 127,4; 114,08; 61,0; 55,3; 30,4; 14,3; **Dept 135 (CDCl_3):** 140,2; 131,6; 114,1; 61,0 (CH_2); 55,3 (CH_3); 30,5 (CH_2); 14,3 (CH_3).

9.3.10 Experimento controle usando chalcona e éster de MTM em presença de $\text{DMSO-}d_6$.

Em um balão foram adicionados 0,17 mmol de chalcona, 0,17 mmol de reagente de enxofre, 0,17 mmol de acetato de sódio, 5 mol-% de ACS e 1 mL de $\text{DMSO-}d_6$. Quando a temperatura atingiu 100 °C foi adicionado o ácido acético.

Produto deuterado: O produto foi purificado através de preparativa (eluente: hexano/éter dietílico 3:1) para obter o produto **57**. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,93-7,92 (m, 2H); 7,58 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,47 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,37-7,36 (m, 2H); 7,30-7,28 (m, 2H); 4,45 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz); 3,54 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 1,95 (s; 0,62H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 196,6; 140,3; 140,2; 136,6; 133,3; 132,8; 129,2; 128,6; 128,0; 45,3-45,1 (m, CH); 44,9-44,8 (m, CH_2); 14,7 (CH_3 , sinal pouco intenso).

9.3.11 Experimento controle usando chalcona e éster de MTM deuterado em presença de DMSO.

Em um balão foram adicionados 0,2 mmol de chalcona, 0,42 mmol de reagente de enxofre, 0,2 mmol de acetato de sódio, 5 mol-% de ACS e 1 mL de DMSO. Quando a temperatura atingiu 100 °C foi adicionado o ácido acético.

Produto: O produto foi purificado através de preparativa (eluente: hexano/éter dietílico 3:1) para obter o produto **58**. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,91-7,89 (m, 2H); 7,56 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,44 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,35-7,33 (m, 2H); 7,28-7,26 (m, 2H); 4,43 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz); 3,52 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz); 1,93 (s, 2,5H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 196,6; 140,2; 136,5; 133,3; 132,8; 129,2; 128,6; 128,0; 45,3; 44,8; 14,7.

[(diacetoxi)]iodo]areno: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/éter dietílico 3:1) para obter o produto **54** (368,9 mg, 38% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,09-8,07 (m, 2H); 7,59 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,49 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 2,01 (s, 6H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 176,4; 134,9; 131,7; 130,9; 121,5; 20,3.

9.3.12 Procedimento para obtenção de (feniltio)metil acetato

(feniltio)metil acetato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/éter dietílico 3:1) para obter o produto **55** (130,5 mg, 71,7% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,49-7,47 (m, 2H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,29 (tt, 1H, $J = 1,6$ Hz, $J = 7,3$ Hz); 5,43 (s, 2H); 2,11 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 170,1; 134,6; 130,1; 128,9; 127,2; 67,8; 20,9; **Dept 135 (125 MHz, CDCl_3) δ :** 130,3; 129,1; 127,3; 68,0; 21,0.

9.4 PROCEDIMENTO E DADOS EXPERIMENTAIS DOS MATERIAIS DE PARTIDA

9.4.1 Preparação e caracterização das chalconas

Em uma mistura contendo água e etanol (7,5:2,5 mL) foi adicionado 1,02 equivalentes de acetofenona e 1,27 equivalentes de NaOH, a 0°C. Após 10 minutos de reação, foi adicionado gota a gota 1,0 equivalente de aldeído a mistura reacional (Esquema 21). Com o término da reação (aproximadamente 17 horas de duração), foi realizada uma neutralização (pH = 6,0) seguida de extração utilizando diclorometano e água. Os produtos foram purificados por

recristalização em hexano/acetato de etila a 70°C. Todas as chalconas foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C .

(E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona: O produto **59** purificado por recristalização foi obtido com 80%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,39 (d, 2H, $J = 8,40$ Hz); 7,53 - 7,49 (m, 3H); 7,60 - 7,57 (m, 3H); 7,76 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 8,02 (d, 2H, $J = 8,35$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 122,5; 128,5; 128,7; 129,2; 129,6; 133,0; 133,3; 136,4; 138,0; 143,3; 190,2.

(E)-3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona: O produto **60** purificado por recristalização foi obtido com 47%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,53 - 7,49 (m, 5H); 7,55 (dt, 2H, $J = 2,06$ Hz, $J = 8,55$ Hz); 7,59 (tt, 1H, $J = 1,52$ Hz, $J = 7,37$ Hz); 7,74 (d, 1H, $J = 15,75$ Hz); 8,02 - 8,00 (m, 2H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 122,5; 124,8; 128,5; 128,7; 129,8; 132,2; 133,0; 133,8; 138,0; 143,3; 190,2.

(E)-3-(2-chlorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one: O produto **61** purificado por recristalização foi obtido com 35%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,36 - 7,30 (m, 2H); 7,46 - 7,44 (m, 1H); 7,53 - 7,50 (m, 3H); 7,60 (tt, 1H, $J = 1,53$ Hz, $J = 7,37$ Hz); 7,77 - 7,75 (m, 1H); 8,03 - 8,01 (m, 2H); 8,18 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 124,8; 127,1; 127,8; 128,6; 128,7; 130,3; 131,2; 133,0; 133,3; 135,5; 138,0; 140,7; 190,5.

(E)-3-(4-fluorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one: O produto **62** purificado por recristalização foi obtido com 42%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,03-8,00 (m, 2H); 7,77 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 7,66-7,61 (m, 2H); 7,59 (tt, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,3$ Hz); 7,52-7,49 (m, 2H); 7,46 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 7,11 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 190,3; 164,0 ($d_{\text{C-F}}$, $J = 250,2$ Hz); 143,4; 138,1; 132,8; 131,1 ($d_{\text{C-ipso}}$, $J = 3,3$ Hz); 130,3 ($d_{\text{C-orto}}$, $J = 8,4$ Hz); 128,6; 128,4; 121,7; 116,1 ($d_{\text{C-meta}}$, $J = 21,7$ Hz).

(E)-3-(3-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona: O produto **63** purificado por recristalização foi obtido com 45%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,38-7,32 (m, 2H); 7,54-7,48 (m, 4H); 7,62-7,58 (m, 2H); 7,72 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 8,02 (d, 2H, $J = 7,45$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 123,2; 126,7; 127,8; 128,5; 128,6; 130,1; 130,3; 133,0; 135,0; 136,7; 137,8; 143,0; 190,0.

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona: O produto **64** purificado por recristalização foi obtido com 42%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,02-8,00 (m, 2H); 7,79 (d, 1H, $J =$

15,6 Hz); 7,62-7,55 (m, 3H); 7,51-7,48 (m, 2H); 7,41 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 6,95-6,92 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 190,6; 161,6; 144,7; 138,5; 132,5; 130,2; 128,5; 128,3; 127,6; 119,7; 114,4; 55,4.

(E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona: O produto **65** purificado por recristalização foi obtido com 55%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,04 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,80 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 7,65-7,63 (m, 2H); 7,54 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 7,43-7,40 (m, 3H); 6,98 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 3,88 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 188,7; 163,4; 143,9; 135,0; 131,0; 130,8; 130,3; 128,9; 128,3; 121,8; 113,8; 55,4.

Chalcona: O produto **66** purificado por recristalização foi obtido com 55%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,43 - 7,42 (m, 3H); 7,55-7,50 (m, 3H); 7,59 (t, 1H, $J = 7,30$ Hz); 7,66 - 7,64 (m, 2H); 7,82 (d, 1H, $J = 15,75$ Hz); 8,03 (d, 2H, $J = 7,70$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 122,1; 128,4; 128,5; 128,6; 128,9; 130,5; 132,7; 134,9; 138,2; 144,8; 190,5.

(E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona: O produto **67** purificado por recristalização foi obtido com 99%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,03-8,02 (m, 2H); 7,81 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz); 7,74 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,67 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,63-7,58 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 2H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 190,0; 142,7; 138,2; 137,7; 133,1; 131,9 ($\text{C}_{\text{-para}}$, $J = 32,6$ Hz); 128,7; 128,5; 128,4; 125,9 ($\text{qC}_{\text{-meta}}$, $J = 3,7$ Hz); 124,2; 123,8 (C-F_3 , $J = 271,0$ Hz).

(E)-3-(3-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona: O produto **68** purificado por recristalização foi obtido com 6%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 8,02-8,00 (m, 2H); 7,77 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 7,59 (tt, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,3$ Hz); 7,52 (s, 1H); 7,50 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,34 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,24 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,16-7,15 (m, 1H); 6,97 (dd, 1H, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,9$ Hz); 3,86 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 190,6; 159,9; 144,7; 138,1; 136,2; 132,7; 129,9; 128,6; 128,5; 122,4; 121,1; 116,3; 113,4; 55,3.

(E)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona: O produto **69** purificado por recristalização foi obtido com 18%; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,90-7,87 (m, 2H); 7,81 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 7,66-7,63 (m, 4H); 7,47 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 7,44-7,42 (m, 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 189,4; 145,4; 136,9; 134,6; 131,9; 130,7; 130,0; 128,9; 128,5; 127,9; 121,4.

9.4.2 Preparação e caracterização dos adutos de MBH

Os produtos de Morita-Baylis-Hillman foram sintetizados usando o seguinte

protocolo: Em um balão foram adicionados 0,5 mmol de Aldeído e excesso de acrilato de etila (3.0 mmol) em presença de 1 equivalente de DABCO. A reação permaneceu na geladeira por uma semana sem agitação. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e água (2x 10 mL); Adicionou-se Na₂SO₄ na fase orgânica. Após filtração, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida no rotavapor. Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica. Todos os adutos foram caracterizados por IV, RMN de ¹H e ¹³C. O composto inédito 2Br, 5OMe foi caracterizado ainda por massas.

Etil 2-((2-fluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **70** (197,1 mg, 88% de rendimento); **IV (NaCl, cm⁻¹):** 3443, 2990, 1710, 1035; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,48 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,33 - 6,33 (m, 1H), 5,87 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 5,75 - 5,74 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 3,35 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 1,25 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,3; 159,9 (d, *J* = 245 Hz); 141,0; 129,4 (d, *J* = 8,2 Hz); 128,2 (d, *J* = 13,2 Hz); 128,1 (d, *J* = 3,7 Hz); 126,1; 124,2 (d, *J* = 3,6 Hz); 115,3 (d, *J* = 21,5 Hz); 67,0; 61,0; 14,0.¹

Etil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **71** (52,0 mg, 25% de rendimento); **IV (NaCl, cm⁻¹):** 3463, 2990, 1710, 1045; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,39 - 7,27 (m, 5H), 6,34 - 6,34 (m, 1H), 5,81 - 5,80 (m, 1H), 5,56 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,04 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,4; 142,2; 141,3; 128,4; 127,8; 126,6; 125,9; 73,4; 60,9; 14,0.¹

Etil 2-((3-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **72** (216,0 mg, 90% de rendimento); **IV (NaCl, cm⁻¹):** 3443, 2990, 1710, 1045; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,41 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,28 (m, 3H), 6,38 - 6,38 (m, 1H), 5,84 - 5,84 (m, 1H), 5,54 (d, 1H, *J* = 5,7), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 3,20 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,1Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,1; 143,4; 141,5; 134,4; 129,7; 127,9; 126,7; 126,5; 124,7; 72,9; 61,1; 14,0.¹

Etil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **73**

(231,0 mg, 96% de rendimento); **IV (NaCl, cm⁻¹):** 3443, 2990, 1710, 1045; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7.31 (s, 4H), 6.33 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166.2 (C=O), 141.8 (C-ipso), 139,8, 133.5 (C-Cl), 128.5 (meta), 127.9 (orto), 126.1, 72.7 (CH), 61.0, 14.0.¹

Etil 2-(hidroxi(naftalen-3-yl)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **74** (76 mg, 78% de rendimento); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,65 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,8; 142,0; 136,4; 133,7; 130,8; 128,7; 128,5; 127,9; 126,1; 125,6; 125,3; 124,5; 123,7; 69,4; 61,1; 14,0.²

Etil 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **75** (276,5 mg, 97% de rendimento); **IV (NaCl, cm⁻¹):** 3443, 2990, 1710, 1015; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7.45 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.49 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 4.16 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.23 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166.1 (C=O), 141.7 (C-ipso), 140.4, 131.4 (meta), 128.3 (orto), 126.1, 121.6 (C-Br), 72.0 (CH), 61.0, 14.0.³

Etil 2-((2-bromo-5-metoxifenil)(hidroxi)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **76** (252,0 mg, 80% de rendimento); **IV (NaCl, cm⁻¹):** 3463, 2990, 1720, 1045; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,42 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,12 (d, 1H, *J* = 3,1 Hz), 6,74 (dd, 1H, *J* = 8,7 Hz; *J* = 3,1 Hz), 6,34 - 6,33 (m, 1H), 5,89 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 4,53 - 5,53 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,26 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz), 1,30 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,6; 159,2; 140,8; 140,7; 133,3; 126,9; 115,4; 113,7; 113,3; 71,6; 61,2; 55,5; 14,1. **EMAR:** valor calculado para [C₁₃H₁₅BrO₄] ([M + Na]⁺) *m/z* 337,0051, valor encontrado 337,0052.

Etil 2-(hidroxi(p-toluil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **77**

(276,5 mg, 97% de rendimento); **IV (NaCl, cm⁻¹):** 2980, 2918, 1705, 1629, 1172, 1075; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,27 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,14 (m, 2H), 6,33 - 6,32 (m, 1H), 5,82 - 5,1 (m, 1H), 5,53 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 2,96 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,3; 142,3; 138,4; 137,4; 129,1; 126,5; 125,6; 73,2; 60,9; 21,1; 14,0.³

Etil 2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%) para obter o produto **78** (216,0 mg, 90% de rendimento); **IV (NaCl, cm⁻¹):** 3443, 2990, 1720, 1035; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,55 (dd, 1H, *J* = 1,7; *J* = 7,7), 7,36 (dd, 1H, *J* = 1,3 Hz; *J* = 7,8), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 6,33 - 6,33 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 5,58 - 5,58 (m, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 2H), 3,34 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 1,27 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,6; 159,2; 140,8; 138,3; 132,8; 129,0; 128,1; 127,0; 126,6; 69,4; 61,1; 14,0.¹

Etil 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 10%) para obter o produto **79** (54 mg, 7,5% de rendimento); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,29-7,26 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,02 (br, 1H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,3 (C=O); 159,1 (C-OMe); 142,4; 133,5 (C-ipso); 127,8 (orto); 125,3; 113,7 (meta); 72,7 (CH); 60,8; 55,2; 14,0.

Etil 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 25%) para obter o produto **80** (0,955 mg, 76% de rendimento); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,32-7,29 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,50 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,36 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 166,1 (C=O); 162,2 (d, C-F, *J* = 244,4 Hz); 142,1; 137,1 (C-ipso); 128,3 (d, C-F_{orto}, *J* = 8,1 Hz); 125,6; 115,1 (d, C-F_{meta}, *J* = 21,3 Hz); 72,4 (CH); 60,9; 13,9.

Etil 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 25%) para obter o produto **81** (97% de rendimento); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,94 (dd, 1H, *J* = 1,3 Hz, *J* = 8,1 Hz); 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,3 Hz, *J* = 7,9 Hz); 7,64 (td, 1H, *J* = 1,3 Hz, *J* = 7,7 Hz); 7,47-7,44 (m, 1H);

6,37 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 5,73 (s, 1H); 4,20-4,13 (m, 2H); 3,46 (s, 1H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 165,9; 148,4; 140,8; 136,1; 133,4; 128,9; 128,6; 126,2; 124,5; 67,7; 61,1; 13,9.

9.4.3 Preparação e caracterização do composto derivado de acrilonitrila

Em um balão foi adicionado 2,5 mmol de aldeído, 3 equivalentes de acrilonitrila e 70 mol-% de DABCO. A reação permaneceu sob agitação e a temperatura ambiente por 2 dias. Com o término da reação, o produto foi purificado por extração (clorofórmio/água).

2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila: O produto **82** purificado por simples extração foi obtido com rendimento quantitativo; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,58 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,37-7,26 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,89 (br, 1H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 136,2 (C-ipso), 132,2 (C-Cl), 131,4, 129,6, 129,3, 127,6, 127,2, 124,2, 116,5 (CN), 69,9.

9.4.4 Preparação e caracterização dos acil ésteres.

Os acil ésteres foram preparados utilizando um equivalente do aduto de MBH, 1,15 equivalentes de anidrido acético em 2 mL de piridina a temperatura ambiente por 96 horas (Esquema 23). Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica. Vale ressaltar que através dessa metodologia não foi observado a formação de acetatos de MBH como produto principal ou secundário. Isso pode ser justificado através da base empregada nessa reação. A piridina é uma base não muito volumosa e, dessa forma, ela pode atuar como nucleófilo atacando o anidrido acético. O acetato gerado no meio reacional, por sua vez, se adiciona no sistema conjugado formando os acil ésteres desejados com rendimentos que variaram de 50-88% e razão diastereoisomérica de até >19:1. Todos os produtos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , e os produtos inéditos (2F; 3Cl; 2Br,5OMe) foram caracterizados também por IV e massas de alta resolução.

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-fluorofenil)acrilato: Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 30%) para obter o produto **83** (153 mg, 81% de rendimento, r.d. > 19:1); **IV (cristal de diamante, cm^{-1}):** 3069, 2983, 2940, 2905, 1708, 1220, 1115, 1024; **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,97 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,05 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 170,5; 166,2; 161,4-159,4(C-F)

(d, $J = 249,2$ Hz); 137,4-137,38 (C-F) (d, $J = 3,8$ Hz); 131,4-131,3 (C-F) (d, $J = 8,4$ Hz); 130,2-130,23 (C-F) (d, $J = 2,3$ Hz); 129,1; 124,2-124,19 (C-F) (d, $J = 3,6$ Hz); 122,3-122,2 (C-F) (d, $J = 1,4$ Hz); 115,8-115,6 (C-F) (d, $J = 2,1$ Hz); 61,2; 59,4; 20,8; 14,2. **EMAR:** valor calculado para $[C_{14}H_{15}FO_4]$ ($[M + Na]^+$) m/z 289,0852, valor encontrado 289,0855.

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato: Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **84** (100 mg, 80% de rendimento, r.d. > 19:1); **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,98 (s, 1H), 7,40 – 7,38 (m, 5H), 4,96 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,10 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 170,7; 166,8; 145,1; 134,3; 129,5; 129,4; 128,7; 127,0; 61,2; 59,5; 20,9; 14,3.⁴

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-clorofenil)acrilato: Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 20%) para obter o produto **85** (216 mg, 88% de rendimento, r.d. 17:1); **IV (cristal de diamante, cm^{-1}):** 3068, 2983, 2939, 2907, 1739, 1710, 1219, 1111, 1024; **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,89 (s, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,10 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 170,4; 166,3; 143,3; 135,9; 134,5; 129,9; 129,3; 129,2; 128,3; 127,2; 61,2; 58,9; 20,7; 14,1. **EMAR:** valor calculado para $[C_{14}H_{15}ClO_4]$ ($[M + Na]^+$) m/z 305,0557, valor encontrado 305,0558.

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato: Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 20%) para obter o produto **86** (112 mg, 50% de rendimento, r.d. > 19:1); **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,90 (s, 1H), 7,38 (dt, 2H, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,6$ Hz), 7,34 - 7,32 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,10 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 170,3; 166,3; 143,4; 135,4; 132,5; 130,6; 128,8; 127,4; 61,1; 58,9; 20,7; 14,1; **Dept 135 ($CDCl_3$) δ :** 143,6; 130,7; 128,9; 61,2; 59,0; 20,8; 14,2.⁵

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(naftalen-6-uil)acrilato: Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 20%) para obter o produto **87** (0,41 g, 56% de rendimento); **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,51 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,40 (dt, 1H, $J = 1,1$ Hz, $J = 7,0$ Hz), 4,88 (s, 2H); 4,37 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,03 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :**

170,5; 166,4; 143,4; 133,3; 131,5; 131,4; 129,7; 129,3; 128,6; 126,7; 126,6; 126,3; 125,2; 124,4; 61,2; 59,6; 20,8; 14,3.⁵

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-bromofenil)acrilato: Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 20%) para obter o produto **88** (205 mg, 87% de rendimento, r.d. 17:1); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,87 (s, 1H), 7,53 (dt, 2H, $J = 2,16$ Hz; $J = 8,4$ Hz), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,29 (q, 2H, $J = 1,3$ Hz), 2,08 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, $J = 1,2$ Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 170,5; 166,5; 143,6; 133,1; 132,0; 130,8; 127,7; 124,0; 61,3; 59,0; 20,8; 14,2.⁶

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-bromo-5-metoxifenil)acrilato: Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 20%) para obter o produto **89** (178 mg, 50% de rendimento, r.d. 7:1); **IV (Cristal de diamante, cm⁻¹):** 2981, 2940, 2906, 2839, 1725, 1705, 1220, 1111, 1014; **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,93 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 8,80$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,78 (dd, 1H, $J = 3,0$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 4,84 (s, 2H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,77 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 170,4; 166,1; 158,7; 144,0; 135,5; 133,4; 128,7; 116,5; 115,7; 61,3; 59,3; 55,4; 20,8; 14,2. **EMAR:** valor calculado para [C₁₅H₁₇BrO₅] ([M + Na]⁺) m/z 379,0157, valor encontrado 379,0158.

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-p-toluilacrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **90** (100 mg, 80% de rendimento, r.d. > 19:1); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,95 (s, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 2H), 7,22 – 7,20 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,29 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,38 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 170.66; 166.89; 145.19; 139.83; 131.34; 129.48; 129.37; 125.93; 61.01; 59.36; 21.29; 20.87; 14.19.⁶

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-fluorofenil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **91** (300 mg, 67% de rendimento, r.d. 4:1); **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7,85 (s, 1H); 7,32 (dd, 2H, $J = 8,9$ Hz, $J = 5,3$ Hz); 7,03 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz); 4,88 (s, 2H); 4,23 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 2,03 (s, 3H); 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 170,2; 166,3; 163,0 (d C-F, $J = 249,2$ Hz); 143,5; 131,2 (d_{C-orto}, $J = 8,4$ Hz); 130,1 (d_{C-ipso}, $J = 3,3$ Hz); 126,6; 115,6 (d_{C-}

meta, $J = 21,6$ Hz); 60,9; 58,8; 20,5; 13,9.

(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-metoxifenil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (Eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **92** (17 mg, 6,11% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ : 7,88 (s, 1H); 7,33 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 6,89 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 4,95 (s, 2H); 4,25 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,79 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ : 170,6; 166,9; 160,6; 149,6; 144,8; 131,3; 114,0; 60,8; 59,4; 55,1; 20,8; 14,1.

9.4.5 Preparação e caracterização dos acetatos de MBH.

Os acetatos de MBH foram preparados solubilizando o aduto de MBH (1 equiv.) em 2 mL de diclorometano. Em seguida foi adicionado a mistura Et_3N (1,3 equiv.), cloreto de acetila (1,2 equiv.) e DMAP catalítico, respectivamente, a 0°C por 28 horas (Esquema 24). Os produtos foram purificados através de extração (Diclorometano e água) e coluna cromatográfica. Rendimentos que variaram de 22-55% foram obtidos utilizando essa metodologia. Todos os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C .

Etil 2-(acetoxi(2-clorofenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter 10%) para obter o produto **93** (25 mg, 23% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ : 7,40-7,38 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,13 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ : 169,1; 164,8; 138,5; 135,4; 133,7; 129,8; 129,5; 128,4; 127,4; 126,8; 70,1; 61,0; 20,8; 14,0.⁷

Etil 2-(acetoxi(4-bromofenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/éter dietílico 10%) para obter o produto **94** (88,2 mg, 54% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ : 7,47 (dt, 2H, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 7,27 (dt, 2H, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 6,63 (s, 1H), 6,42-6,41 (m, 1H), 5,87 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,9$ Hz), 4,19-4,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ : 169,2 (C=O); 164,6 (C=O); 139,3 (C-ipso); 136,9; 131,5 (meta); 129,4 (orto); 125,5; 122,3 (C-Br); 72,4; 60,9; 20,9; 13,9.⁷

Etil 2-(acetoxi(2-nitrofenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/ éter dietílico 15%) para obter o produto **95** (115 mg, 48% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,99 (dd, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,1$ Hz); 7,63 (td, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 7,6$ Hz); 7,56 (dd, 1H, $J = 1,4$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,49-7,45 (m, 1H); 7,27 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,21-4,15 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 169,0; 164,5; 147,9; 138,7; 133,3; 129,1; 128,6; 127,6; 124,8; 68,6; 61,1; 20,6; 13,8.

Etil 2-(acetoxi(4-clorofenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/ éter dietílico 15%) para obter o produto **96** (91 mg, 50% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,25-7,21 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,32-6,31 (m, 1H), 5,78 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,9$ Hz), 4,10-4,03 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,13 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 169,1 (C=O); 164,6 (C=O); 139,4 (C-*ipso*); 136,4; 134,1 (C-Cl); 129,0 (meta); 128,5 (ortho); 125,5; 72,3; 60,9; 20,9; 13,9.

Etil 2-(acetoxi(3-clorofenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/ éter dietílico 15%) para obter o produto **97** (101 mg, 42% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,34 (s, 1H); 7,25 (m, 3H); 6,61 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,85 (s, 1H); 4,18-4,11 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,20 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 169,1; 164,5; 139,8; 139,2; 134,1; 129,6; 128,4; 127,6; 125,9; 125,8; 72,3; 60,9; 20,9; 13,8.

Etil 2-(acetoxi(4-fluorofenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/ éter dietílico 10%) para obter o produto **98** (113 mg, 41% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,35 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, $J = 5,5$ Hz), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz), 5,85 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 169,2 (C=O); 164,7 (C=O); 162,5 (d, C-F, $J = 245,6$ Hz); 139,6; 133,7 (d, C-F_{*ipso*}, $J = 3,2$ Hz); 129,5 (d, C-F_{*ortho*}, $J = 8,3$ Hz); 125,2; 115,2 (d, C-F_{*meta*}, $J = 21,5$ Hz); 72,4; 60,9; 20,9; 13,9.

Etil 2-(acetoxi(2-fluorofenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/ éter dietílico 15%) para obter o produto **99** (82 mg, 40% de rendimento); **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7,33-7,25 (m, 2H); 7,10 (td, 1H, $J = 1,1$ Hz, $J = 7,5$ Hz); 7,04-7,00 (m, 1H); 6,93 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,16-4,12 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 169,0; 164,6;

160,2 (d_{C-F} , $J = 248,2$ Hz); 138,4; 130,0 (d , $J = 8,2$ Hz); 128,8; 126,3; 125,0 (d , $J = 13,3$ Hz); 123,9 (d , $J = 3,6$ Hz); 115,5 (d , $J = 21,4$ Hz); 67,3; 60,9; 20,7; 13,8.

Etil 2-(acetoxi(4-metoxifenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/ éter dietílico 10%) para obter o produto **100** (65.5mg, 30% de rendimento); **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,29 (d , 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,85 (d , 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,63 (s , 1H), 6,37, (s , 1H), 5,83 (s , 1H), 4,18-4,09 (m , 2H), 3,78 (s , 3H), 2,08 (s , 3H), 1,21 (t , 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 169,4 ($C=O$); 164,9 ($C=O$); 159,5 ($C-OMe$); 139,9; 129,8 ($C-ipso$); 129,1 ($orto$); 124,8; 113,7 ($meta$); 72,8; 60,8; 55,1; 21,0; 13,9.

Etil 2-(acetoxi(fenil)metil)acrilato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/ éter dietílico 10%) para obter o produto **101** (38,7 mg, 28% de rendimento); **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,38-7,29 (m , 5H), 6,68 (s , 1H), 6,40-6,39 (m , 1H), 5,83 (dd , 1H, $J = 1,4$ Hz, $J = 1,1$ Hz), 4,18-4,12 (m , 2H), 2,10 (s , 3H), 1,21 (t , 3H, $J = 7,1$ Hz); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 169,3 ($C=O$); 164,9 ($C=O$); 139,8 ($C-ipso$); 137,8; 128,4 ($meta$); 128,3; 127,7 ($orto$); 125,5; 73,1; 60,9; 21,0; 13,9.

1-(2-clorofenil)-2-cianoalil acetato: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/éter dietílico 45:5 mL) para obter o produto **102** (113 mg, 37,6% de rendimento); **RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ :** 7,57 (d , 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,40-7,30 (m , 3H); 6,72 (s , 1H); 6,10 (s , 1H); 6,07 (s , 1H); 2,18 (s , 3H); **RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ :** 168,9; 133,5; 133,3; 132,6; 130,2; 129,8; 127,8; 127,4; 121,2; 115,8; 71,0; 20,7; **Dept 135 ($CDCl_3$):** 133,6; 130,3; 129,9; 127,9; 127,5; 71,1; 20,8.

10 CONCLUSÃO

Em resumo, neste trabalho foram desenvolvidas três metodologias de metilsulfenilação para sistemas α,β -insaturados e carbono saturado. O desenvolvimento dessas metodologias foi possível devido a várias tentativas de triclorometilação de DBA's e chalconas, empregando sal de tricloroacetato de potássio, ácido canforsulfônico, ácido acético e DMSO. Surpreendentemente, o DMSO atua não só como solvente, mas também como reagente.

Inicialmente, sob essas condições de reação citadas acima, foi possível obter produtos metilsulfenilados provenientes de adição 1,4 em chalconas, com perfeita regioseletividade e com rendimentos que variaram entre 37-97%. Três derivados de DBA's também foram alcançados com rendimentos que variaram de 22-66%. Embora a presença de duas duplas ligações, apenas a incorporação de um grupo $-SCH_3$ foi observada.

Adutos de MBH, por sua vez, conduziu a formação majoritária do produto termodinâmico e, de forma minoritária, a formação de diastereoisômeros do produto cinético, além do material de partida não ser totalmente consumido. A fim de favorecer apenas a formação de um único produto, preparou-se acil ésteres e acetatos de MBH. Quando o primeiro substrato foi submetido às condições de sulfenilação, não foi observado produtos de adição 1,4. Ao contrário, o grupo $-OAc$ foi substituído pelo grupo $-SCH_3$ e um escopo variado de produtos metilsulfenilados foi sintetizado com rendimentos de até 96% e com moderado a alto controle da diastereosseletividade. Os acetatos de MBH, por sua vez, apresentam facilidade em sofrer isomerização sob irradiação por microondas. Dessa forma, foram isolados apenas dois produtos metilsulfenilados.

Algumas tentativas de metilsulfenilação de azalactonas foram igualmente realizadas, porém sem sucesso. Enquanto as azalactonas de Erlenmeyer não se mostraram reativas sob as condições de reação otimizadas nesse trabalho, a reação empregando a azalactona derivada da alanina levou a formação de um produto cuja estrutura ainda não foi elucidada.

O ACS, um ácido de Brønsted, usado como organocatalisador racêmico nas reações de sulfenilação, conduziu aos produtos finais com rendimentos satisfatórios. Entretanto, o catalisador prejudica os rendimentos nas reações empregando acil ésteres contendo os substituintes H-Ph, Naftil, 4Br, 4Me e (2Br,5OMe). Com relação à proposta de desenvolver uma versão enantiosseletiva da reação de metilsulfenilação, catalisadores quirais derivados de ácidos fosfóricos, tais como (R)-TRIP, (S)-H8-TRIP e VAPOL, foram utilizados. Entretanto a análise por HPLC não mostrou nenhum excesso enantiomérico significativo. O fator temperatura, a princípio, pode ser apontado como limitante nesse caso.

Objetivando estender a metodologia para além da metilsulfenilação, foram empregados o dibutil sulfóxido e o metil fenil sulfóxido no lugar do DMSO. Porém, esses sulfóxidos não se mostraram reativos a essas condições de reação. Apenas quando a temperatura atingiu 200° C, a reação com metil fenil sulfóxido conduziu a um produto que pode ser o produto desejado. Entretanto, não foi possível isolar o composto para uma perfeita caracterização. Dessa forma, mais esforços terão que ser realizados a fim de acessar compostos contendo outros grupos ligados ao enxofre a partir de diferentes sulfóxidos.

Após a preparação dos escopos de reação ou avaliação da generalidade da mesma, buscou-se na literatura respaldo para justificar o processo de metilsulfenilação a partir do DMSO. Associado a isso, vários experimentos controle e cálculos teóricos por DFT foram realizados concomitantemente na tentativa de elucidar o mecanismo dessa reação. A literatura referente ao rearranjo de Pummerer e a oxidação de álcoois com DMSO nos chamou atenção por apresentar a deoxigenação do DMSO com formação do íon sulfênio. Em um dos experimentos realizados, esse íon foi interceptado com ácido graxo e o produto obtido foi um éster de MTM. Entretanto, a formação desse íon, aparentemente, não ocorre através da acilação do DMSO com posterior remoção de um hidrogênio e subsequente deoxigenação. Acredita-se que o KTCA sofre descarboxilação e o ânion $-CCl_3$ formado no meio atue como base, desprotonando o DMSO. O ácido acético então promove duas protonações sucesivas do ânion derivado do DMSO e o intermediário instável formado se decompõe no íon sulfênio.

A formação do éster de MTM foi considerada como a espécie nucleofílica que se adiciona a chalcona. Baseado nessa especulação resolveu-se sintetizar o éster de MTM derivado do ácido 4-Cl-benzóico e empregá-lo em reações de metilsulfenilação. Para isso, o KTCA não foi utilizado para evitar a formação do íon sulfênio e a formação do éster de MTM derivado do ácido acético. Após otimização das condições reacionais, escopos variando chalconas, acil ésteres e até acetatos de MBH foram sintetizados com sucesso. Entretanto, experimentos adicionais revelaram que o éster de MTM não é a espécie responsável pela metilsulfenilação, mas sim o DMSO.

Diante disso, duas novas metodologias surgiram. Na metodologia B, chalconas sofrem metilsulfenilação em presença do éster de MTM enquanto na metodologia C os substratos derivados de MBH não precisam de KTCA, tão pouco precisam do éster de MTM. Contudo, o escopo para a metodologia C precisa ser feito e estudos para compreender melhor o mecanismo precisam ser realizados. Este trabalho encontra-se em andamento no laboratório. Já o escopo utilizando a metodologia B envolvendo chalconas foi explorado e a reação tolera

uma variedade de grupos substituintes em diferentes posições do anel aromático. Cinco propostas de mecanismos foram apresentadas e esperamos obter, através dos experimentos controle e do cálculo DFT, mais evidências que apontem para o mecanismo mais promissor.

REFERÊNCIAS

- AVILA, Eloah P *et al.* Catalyst free decarboxylative trichloromethylation of aldimines. **RSC Advances** v. 6, p. 108530–108537 , 2016.
- BREMAN, Arjen C *et al.* Cinchona Alkaloid Catalyzed Sulfa-Michael Addition Reactions Leading to Enantiopure β -Functionalized Cysteines. **Journal of Organic Chemistry** v. 80, p. 10561–10574 , 2015.
- BROWN, B R; PHIL, D. The mechanism of thermal decarboxylation. **Quarterly Review of the Chemical Society** v. 5, p. 131–146 , 1951.
- CHEN, Jianwei *et al.* Theoretical and Experimental Investigation of Thermodynamics and Kinetics of Thiol-Michael Addition Reactions: A Case Study of Reversible Fluorescent Probes for Glutathione Imaging in Single Cells. **Organic Letters** v. 17, n. 24, p. 5978–5981 , 2015.1523-7060.
- CHU, Cheng-Ming *et al.* Ceric ammonium nitrate (CAN) as a green and highly efficient promoter for the 1 , 4-addition of thiols and benzeneselenol to α , β -unsaturated ketones. **Tetrahedron** v. 63, p. 1863–1871 , 2007.
- CHU, Cheng-Ming *et al.* Iodine-catalyzed Michael addition of mercaptans to α , β -unsaturated ketones under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters** v. 46, p. 4971–4974 , 2005.
- CHU, Lingling; YUE, Xuyi; QING, Feng-ling. Cu(II)-Mediated Methylthiolation of Aryl C–H Bonds with DMSO. **Organic Letters** v. 12, n. 7, p. 1644–1647 , 2 abr. 2010.
- COHEN, T *et al.* Removal of sulfur groups from molecules by copper(I). Preparation of sulfur-substituted 1,3-dienes for the Diel-Alder reactions. **Journal of Organic Chemistry** v. 41, n. 19, p. 3218–3219 , 1976.
- CRAMER, Christopher J. **Essentials of Computational Chemistry**. Second Edi ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2002. 1-596 p. .0470091819.
- DA SILVA, G. C. Q *et al.* Solvent effects on the decarboxylation of trichloroacetic acid: insights from ab initio molecular dynamics simulations. **Physical Chemistry Chemical Physics** v. 20, p. 21988–21998 , 2018.
- DENMARK, Scott E; KORN, David J P; VOGLER, Thomas. Catalytic Asymmetric Thiofunctionalization of Unactivated Alkenes. **Journal of the American Chemical Society** v. 133, p. 15308–15311 , 2011.
- DEVI, Namita *et al.* Regioselective Mono- and Bis-Sulfenylation of Active Methylene Compounds. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2016, n. 2, p. 384–388 , 2016.
- DONG, Xiu-qin *et al.* Highly Efficient Catalytic Asymmetric Sulfa-Michael Addition of Thiols to trans-4,4,4-Trifluorocrotonoylpyrazole. **Advanced Synthesis & Catalysis** v. 354, n. 6, p. 1141–1147 , 2012.
- DONG, Xiu-qin *et al.* Organocatalytic asymmetric domino sulfa-Michael–aldol reactions of

2-mercaptobenzaldehyde with α,β -unsaturated N-acylpyrazoles for the construction of thiochromane. **Chemical Communications** v. 48, p. 7238–7240, 2012.

FANG, Xin; LI, Jun; WANG, Chun-jiang. Organocatalytic Asymmetric Sulfa-Michael Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Hexafluoroisopropyl Esters: Expedient Access to (R)-Thiazesim. **Organic Letters** v. 15, n. 13, p. 3448–3451, 2013.

FARLEY, Alistair J M; SANDFORD, Christopher; DIXON, Darren J. Bifunctional Iminophosphorane Catalyzed Enantioselective Sulfa-Michael Addition to Unactivated α -Substituted Acrylate Esters. **Journal of the American Chemical Society** v. 137, p. 15992–15995, 2015.

FU, Niankai *et al.* Asymmetric Sulfa-Michael Addition to α -Substituted Vinyl Ketones Catalyzed by Chiral Primary Amine. **Organic Letters** v. 16, p. 4626–4629, 2014.

GAO, Xiaofang *et al.* NH₄I-mediated three-component coupling reaction: Metal-free synthesis of β -alkoxy methyl sulfides from DMSO, alcohols, and styrenes. **Organic Letters** v. 17, p. 1038–1041, 2015.

GARG, S. K; KUMAR, Raj; CHAKRABORTI, Asit K. Zinc Perchlorate Hexahydrate Catalysed Conjugate Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Ketones. **Synlett** v. 2005, n. 9, p. 1370–1374, 2005.

GRAYSON, Matthew N; HOUK, K N. Cinchona Urea-Catalyzed Asymmetric Sulfa-Michael Reactions: The Brønsted Acid-Hydrogen Bonding Model. **Journal of the American Chemical Society** v. 138, n. 29, p. 9041–9044, 2016.

GUO, Sheng-rong *et al.* Gold-Catalyzed, Iodine(III)-Mediated Direct Acyloxylation of the Unactivated C(sp³)-H Bonds of Methyl Sulfides. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2016, n. 25, p. 4260–4264, 2016.

IINUMA, Masataka; MORIYAMA, Katsuhiko; TOGO, Hideo. Simple and Practical Method for Preparation of [(Diacetoxy)iodo]arenes with Iodoarenes and m-Chloroperoxybenzoic Acid. **Synlett** v. 2012, n. 18, p. 2663–2666, 2012.

JOHNSON, Carl R; PHILLIPS, W Gary. Pummerer Rearrangements of Sulfonium Salts. **Journal of the American Chemical Society** v. 91, n. 3, p. 682–687, 1969.

KHATIK, Gopal L; KUMAR, Raj; CHAKRABORTI, Asit K. Catalyst-Free Conjugated Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds in Water. **Organic Letters** v. 8, n. 11, p. 2433–2436, 2006.

KRENSKE, Elizabeth H *et al.* Transition States and Energetics of Nucleophilic Additions of Thiols to Substituted α,β -Unsaturated Ketones: Substituent Effects Involve Enone Stabilization, Product Branching, and Solvation. **The Journal of Organic Chemistry** v. 76, p. 5074–5081, 2011.

LING, Jun-bing *et al.* Hydrogen-Bond-Mediated Cascade Reaction Involving Chalcones: Facile Synthesis of Enantioenriched Trisubstituted Tetrahydrothiophenes. **Organic Letters** v. 14, n. 4, p. 1090–1093, 2012.

LUO, Fang *et al.* Copper-mediated methylthiolation of aryl halides with DMSO. **Chemical**

Communications v. 47, n. 18, p. 5304 , 2011.

MARENICH, Aleksandr V.; CRAMER, Christopher J.; TRUHLAR, Donald G. Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B** v. 113, p. 6378–6396 , 2009.

MCCARTHY, Allison *et al.* A direct conversion of carboxylic acids to methylthiomethyl esters using a microwave-assisted pummerer rearrangement with dimethylsulfoxide. **Tetrahedron Letters** v. 53, p. 4782–4784 , 2012.

MOCCI, Francesca *et al.* Solution Structure of Some λ 3 Iodanes : An Study 17 O NMR and DFT. **Journal of Organic Chemistry** v. 72, n. 5, p. 4163–4168 , 2007.

NOVÁK, L; KOLONITS, P; SZÁNTAY, Cs. Synthesis and rearrangement of 13-Thiaprostanoids. **Tetrahedron** v. 38, n. 1, p. 153 , 1982.

PALOMO, Claudio *et al.* Asymmetric Synthesis of α -Mercapto Carboxylic Acid Derivatives by Intramolecular Sulfur Transfer in N -Enoyl Oxazolidine-2-thiones Promoted by Lewis Acids. **Journal of the American Chemical Society** v. 123, p. 5602–5603 , 2001.

PARK, Jinhyung *et al.* Mild and Efficient Palladium Catalyzed Isomerization of Baylis-Hillman Acetates. **Bulletin of the Korean Chemical Society** v. 30, n. 5, p. 1195–1197 , 2009.

PASTRE, Julio C; CORREIA, Carlos Roque Duarte. CATALISADORES CONTENDO CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS COMO LIGANTES: PROPRIEDADES, SÍNTESES, APLICAÇÕES E COMPARAÇÃO COM OUTROS LIGANTES. **Quim. Nova** v. 31, n. 4, p. 872–884 , 2008.

PEREIRA, Adriane A *et al.* Methylsulfenylation of Electrophilic Carbons : Reaction Development , Scope , and Mechanism. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2017, n. 12, p. 1578–1582 , 2017.

PRABHAKAR, P *et al.* A mild and efficient 1,4-addition of thiols and phenols to α,β -unsaturated carbonyl compounds using $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as a catalyst under solvent-free conditions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical** v. 274, p. 72–77 , 2007.

QI, Hong *et al.* Catalytic Synthesis of 3 - Thioindoles Using Bunte Salts as Sulfur Sources under Metal-Free Conditions. **The Journal of Organic Chemistry** v. 81, p. 4262–4268 , 2016.

SANGEETHA, Subramani; MUTHUPANDI, Pandi; SEKAR, Govindasamy. Copper-Catalyzed Domino Synthesis of 2-Arylthiochromanones through Concomitant C-S Bond Formations Using Xanthate as Sulfur Source. **Organic Letters** v. 17, n. 24, p. 6006–6009 , 2015.

SANT'ANNA, Carlos M. R. Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos : Uma Introdução Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos : Uma Introdução. **Revista Virtual de Química** v. 1, n. 1, p. 49–57 , 2009.

SHAILAJA, M; MANJULA, A; RAO, B Vittal. (Bromodimethyl) sulfonium bromide mediated Michael addition of thiols to α , β -unsaturated ketones. **Journal of Sulfur Chemistry** v. 28, n. 1, p. 31–38 , 2007.

SHANMUGAM, Ponnusamy; RAJASINGH, Paramasivan. Studies on montmorillonite K10-microwave assisted isomerisation of Baylis – Hillman adduct . Synthesis of E -trisubstituted alkenes and synthetic application to lignan core structures by vinyl radical cyclization. **Tetrahedron** v. 60, p. 9283–9295 , 2004.

SHARMA, Gaurav; KUMAR, Raj; CHAKRABORTI, Asit K. Fluoroboric acid adsorbed on silica-gel (HBF₄ – SiO₂) as a new , highly efficient and reusable heterogeneous catalyst for thia-Michael addition to α , β -unsaturated carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters** v. 49, p. 4272–4275 , 2008.

SMITH, Laura H S *et al.* Beyond the Pummerer Reaction : Recent Developments in Thionium Ion Chemistry. **Angewandte Chemie - International Edition** v. 49, p. 5832–5844 , 2010.

TIAN, Xu *et al.* Diastereodivergent Asymmetric Sulfa-Michael Additions of α -Branched Enones using a Single Chiral Organic Catalyst. **Journal of the American Chemical Society** v. 133, p. 17934–17941 , 2011.

TOHMA, Hirofumi *et al.* Preparation and Reactivity of 1,3,5,7-Tetrakis[4-(diacetoxyiodo)phenyl]adamantane, a Recyclable Hypervalent Iodine (III) Reagent. **Angewandte Chemie - International Edition** v. 43, p. 3595–3598 , 2004.

TOJO, G; FERNANDEZ, M I. **Activated Dimethyl Sulfoxide**. [S.l: s.n.], 1963. 97-179.

TROST, B. M; KEELEY, D. E. New Synthetic Methods. Secoalkylative Approach to Grandisol. **Journal of Organic Chemistry** v. 40, n. 13, p. 2013 , 1975.

VIEIRA, Andre A *et al.* Catalytic Chalcogenylation under Greener Conditions: A Solvent-Free Sulfur- and Seleno-functionalization of Olefins via I₂ /DMSO Oxidant System. **The Journal of Organic Chemistry** v. 80, p. 2120–2127 , 2015.

WANG, Fu-xiang; TIAN, Shi-kai. Cyclization of N-Arylacrylamides via Radical Arylsulfonylation of Carbon-Carbon Double Bonds with Sulfonyl Hydrazides. **The Journal of Organic Chemistry** v. 80, n. 24, p. 12697–12703 , 2015.

WANG, Jiandong *et al.* Insights into the diastereoselective control in the sulfa-Michael addition of thiols to nitroalkenes: stereoelectronic effect in the cyclic chelated transition state. **Tetrahedron** v. 72, n. 3, p. 370–378 , 2016.

WANG, Ying *et al.* N-Heterocyclic carbene-catalyzed sulfa-Michael additions. **Asian Journal of Organic Chemistry** v. 4, p. 327–332 , 2015.

WANGNGAE, Sirilak *et al.* Significance of reagent addition sequence in the amidation of carboxylic acids mediated by PPh₃ and I₂. **RSC Advances** v. 5, p. 25789–25793 , 2015.

WHITE, James D; SHAW, Subrata. Iron catalysed enantioselective sulfa-Michael addition: a four-step synthesis of the anti-asthma agent Montelukast. **Chemical Science** v. 5, p. 2200–2204 , 2014.

YAO, Lu *et al.* Organocatalytic asymmetric desymmetrization: efficient construction of spirocyclic oxindoles bearing a unique all-carbon quaternary stereogenic center via sulfa-Michael addition. **Chemical Communications** v. 49, n. 54, p. 6078 , 2013.

ZHANG, X.; GONG, Z.; LI, J.; LU, T. Intermolecular Sulfur ••• Oxygen Interactions : Theoretical and Statistical Investigations. **Journal Chemical Information and Modeling** v. 55, n. 10, p. 2138 , 2015.

ZHAO, Bo-liang; DU, Da-Ming. Catalytic asymmetric conjugate addition of various α -mercaptoketones to α,β -unsaturated N-acylated oxazolidin-2-ones with bifunctional organocatalyst. **RSC Advances** v. 4, p. 27346–27353 , 2014.

ZHAO, Wannian *et al.* Ammonium Iodide Induced Nonradical Regioselective Sulfenylation of Flavones via a C–H Functionalization Process. **The Journal of Organic Chemistry** v. 80, n. 18, p. 9167–9175 , 2015.

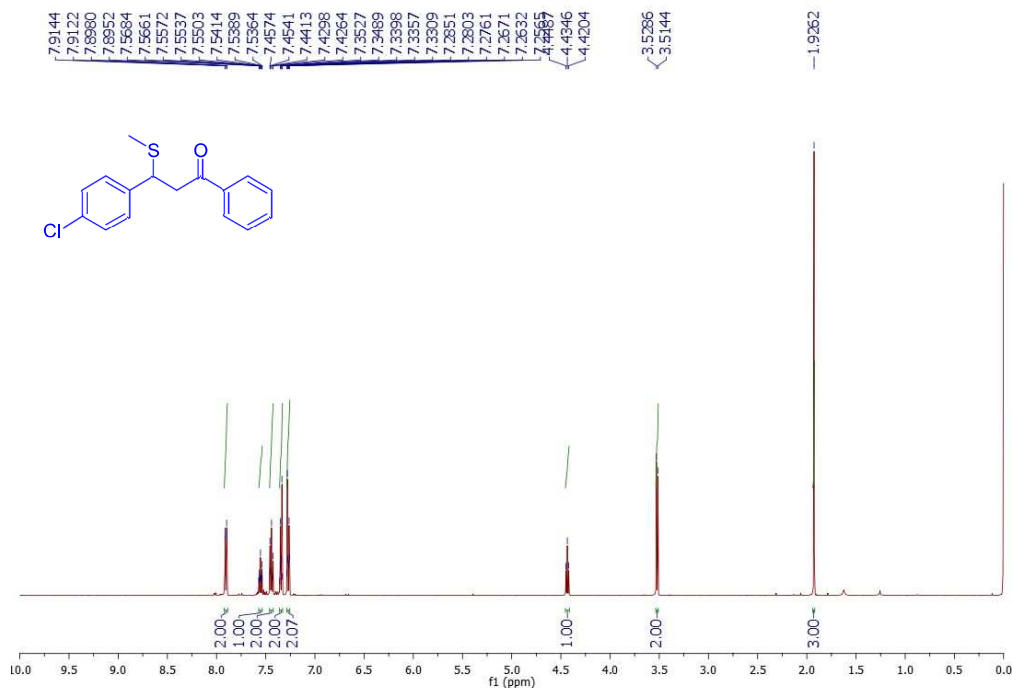
ZHAO, Y; TRUHLAR, Donald G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts** v. 120, n. 1-3, p. 215–241 , 2008.

ZOU, Jin-Feng *et al.* DMSO as oxidant and sulfenylating agent for metal-free oxidation and methylthiolation of alcohol-containing indoles. **RSC Adv.** v. 5, n. 38, p. 30389–30393 , 2015.

APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN DOS COMPOSTOS

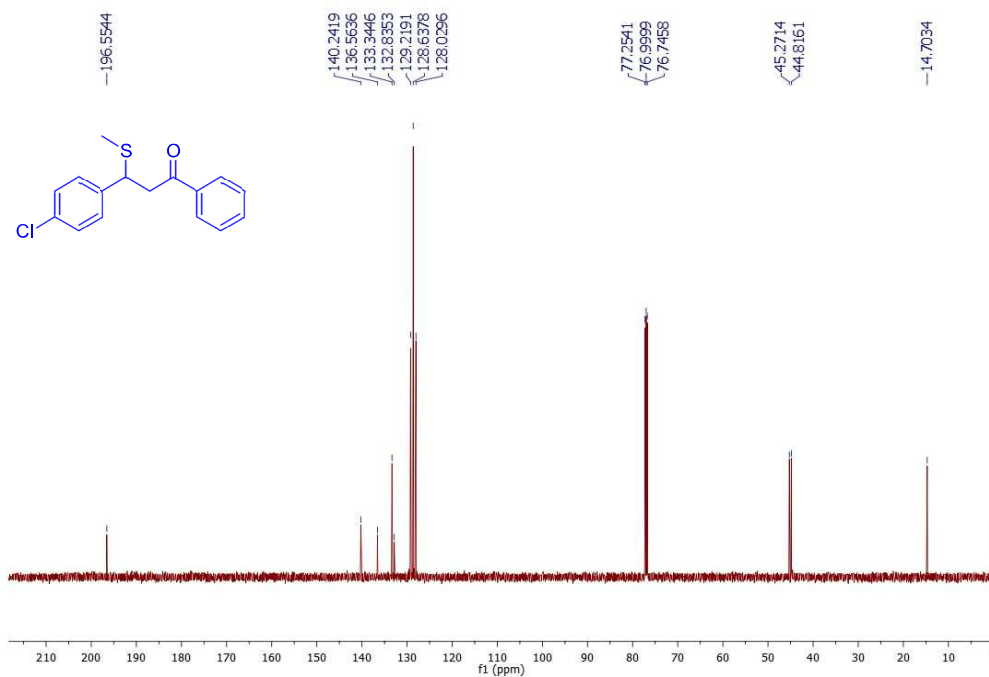
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE PRODUTOS METILSULFENILADOS DERIVADOS DE CHALCONAS

Espectro 1 - Espectro de RMN de ^1H do composto **3** (500 MHz, CDCl_3)



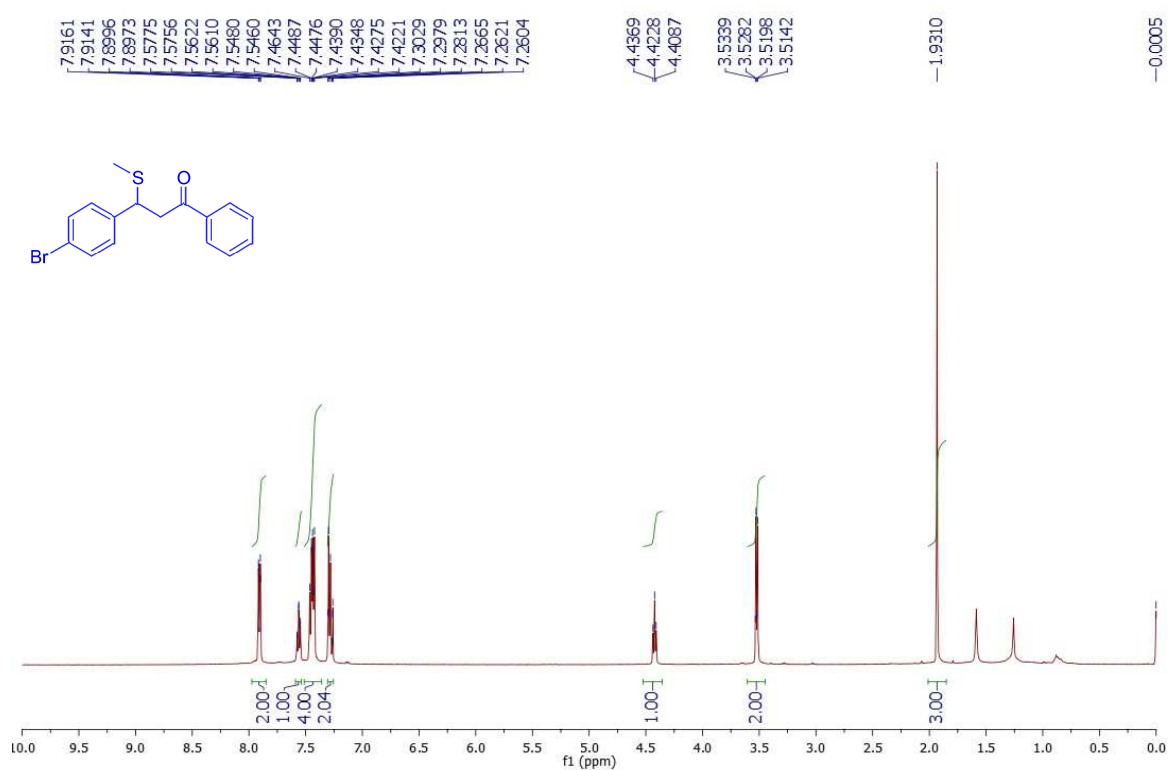
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 2 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** (125 MHz, CDCl_3)



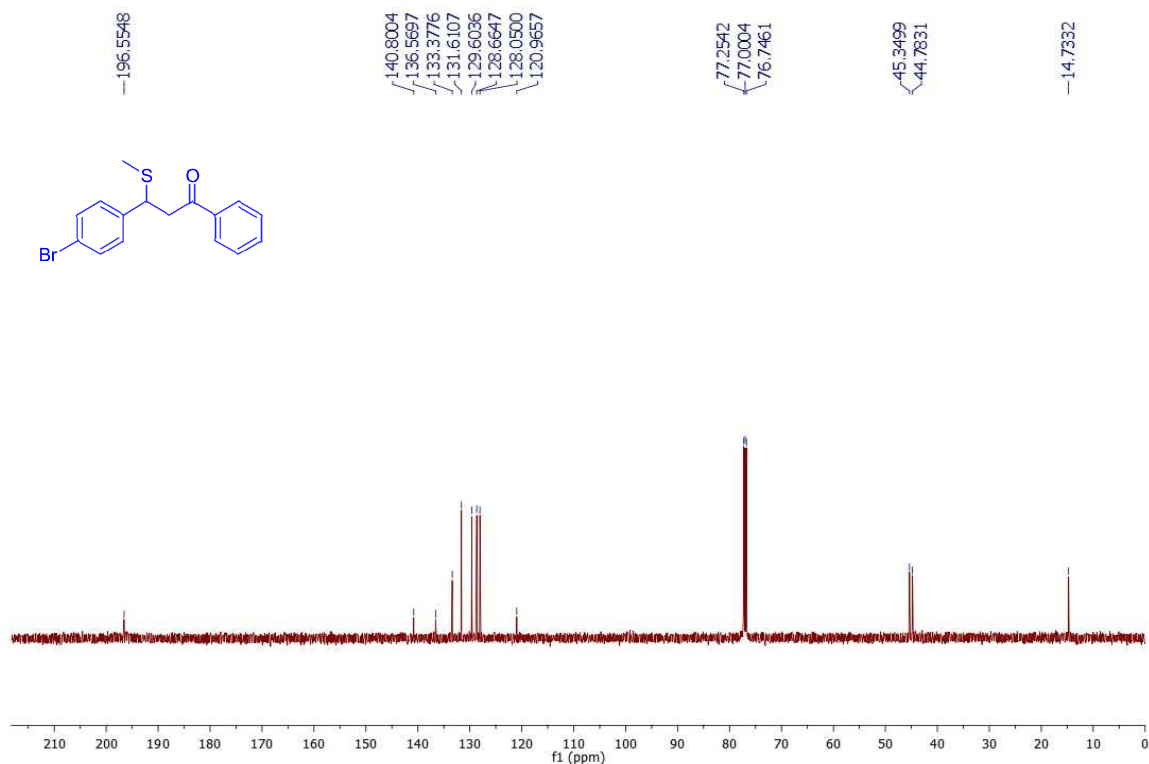
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 3 - Espectro de RMN de ^1H do composto **4** (500 MHz, CDCl_3)

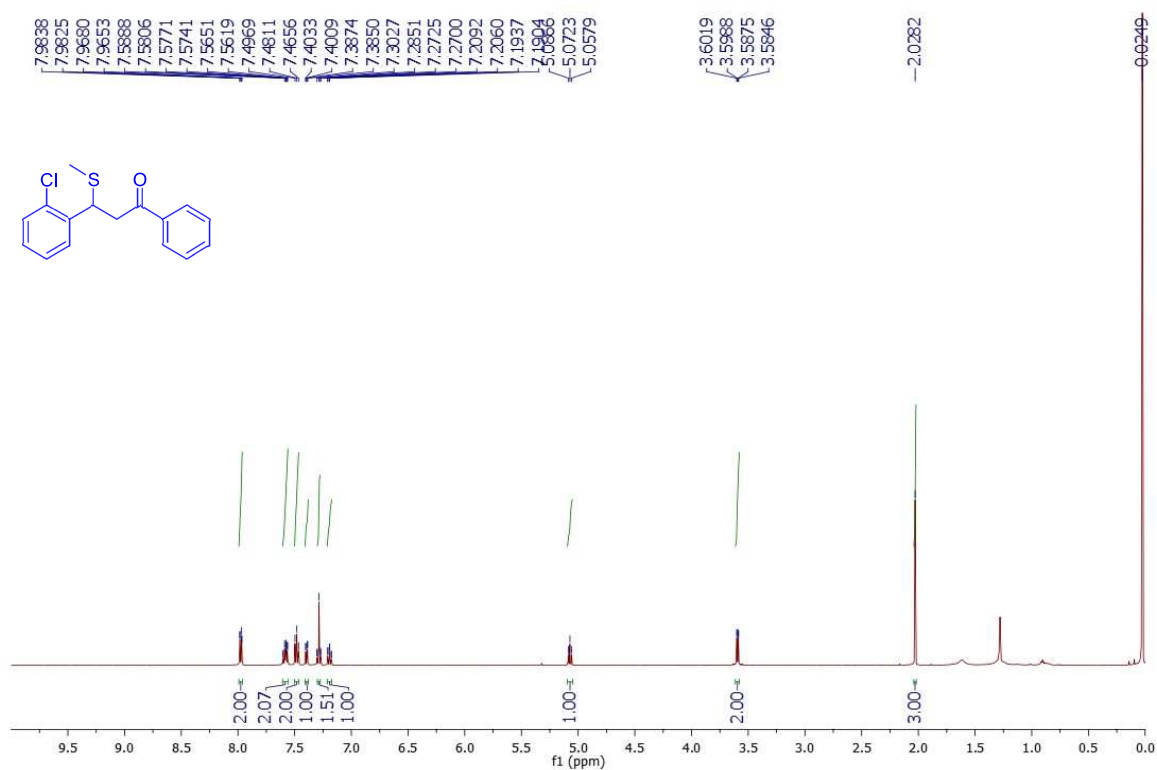


Fonte: Elaborada pela própria autora

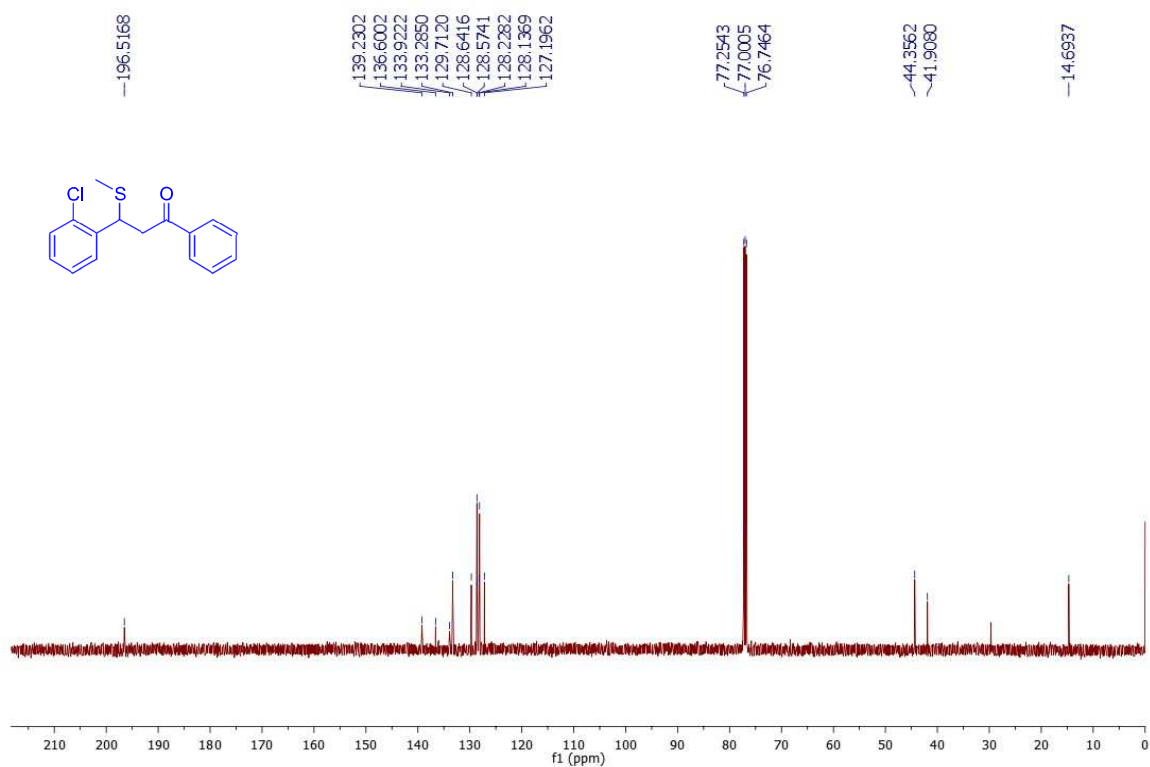
Espectro 4 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (125 MHz, CDCl_3)



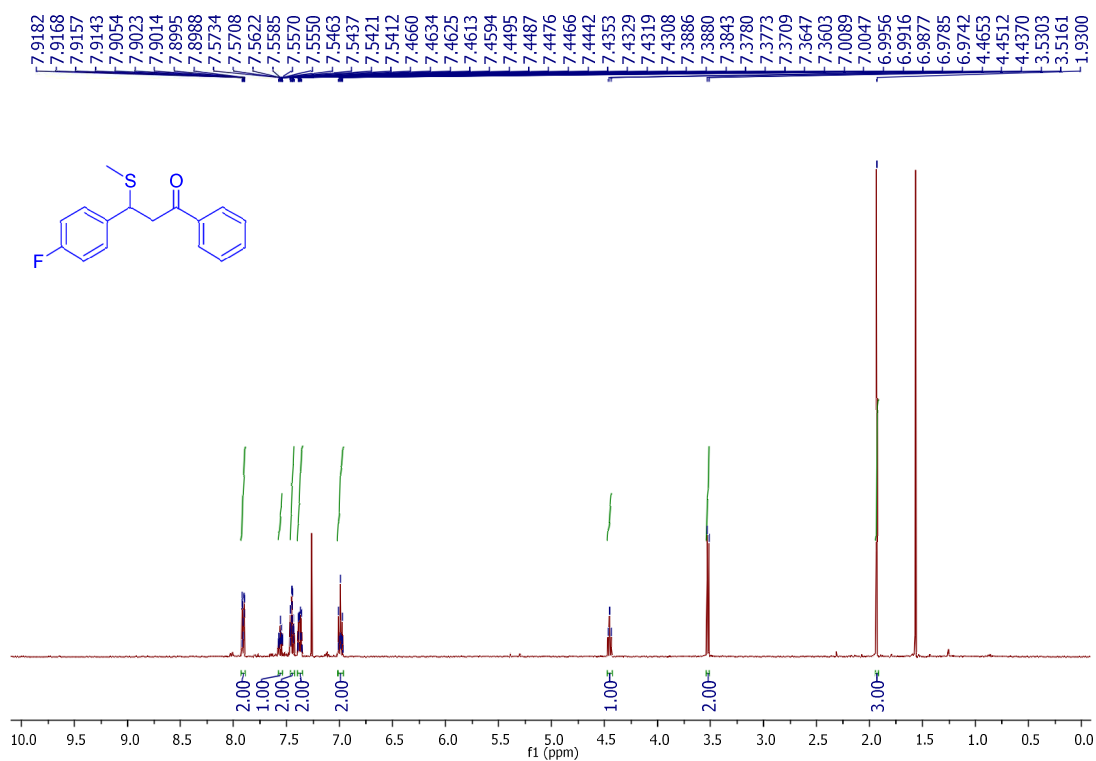
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 5 - Espectro de RMN de ^1H do composto **5** (500 MHz, CDCl_3)

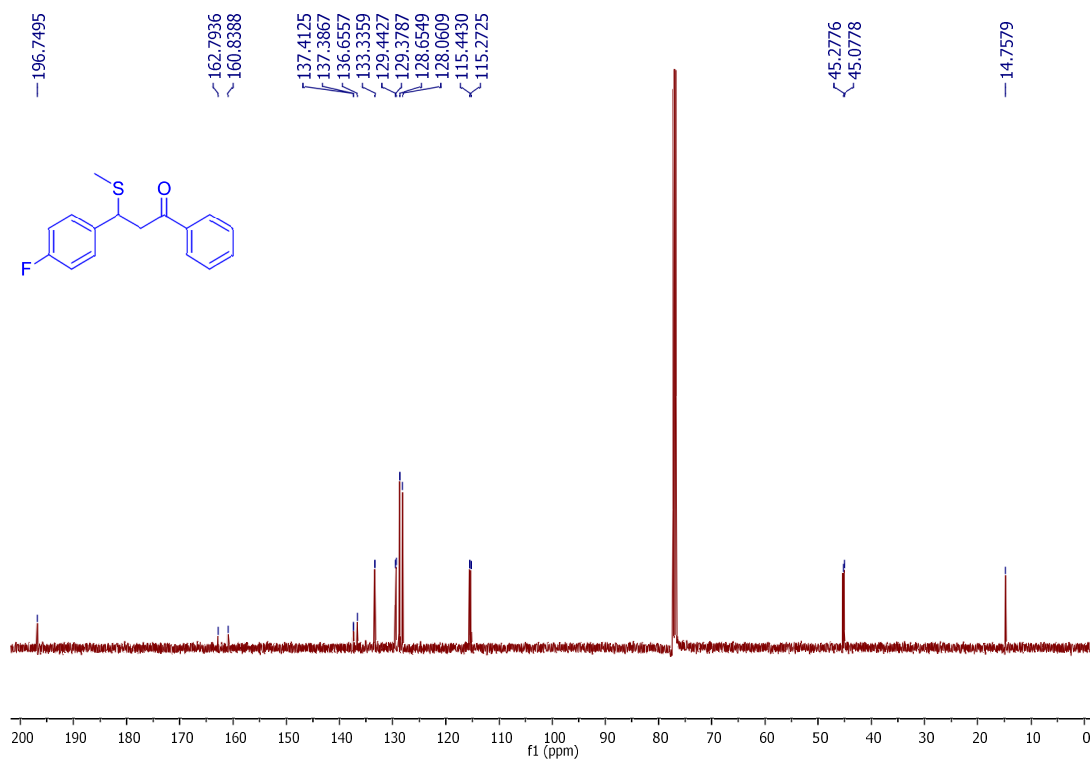
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 6 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** (125 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

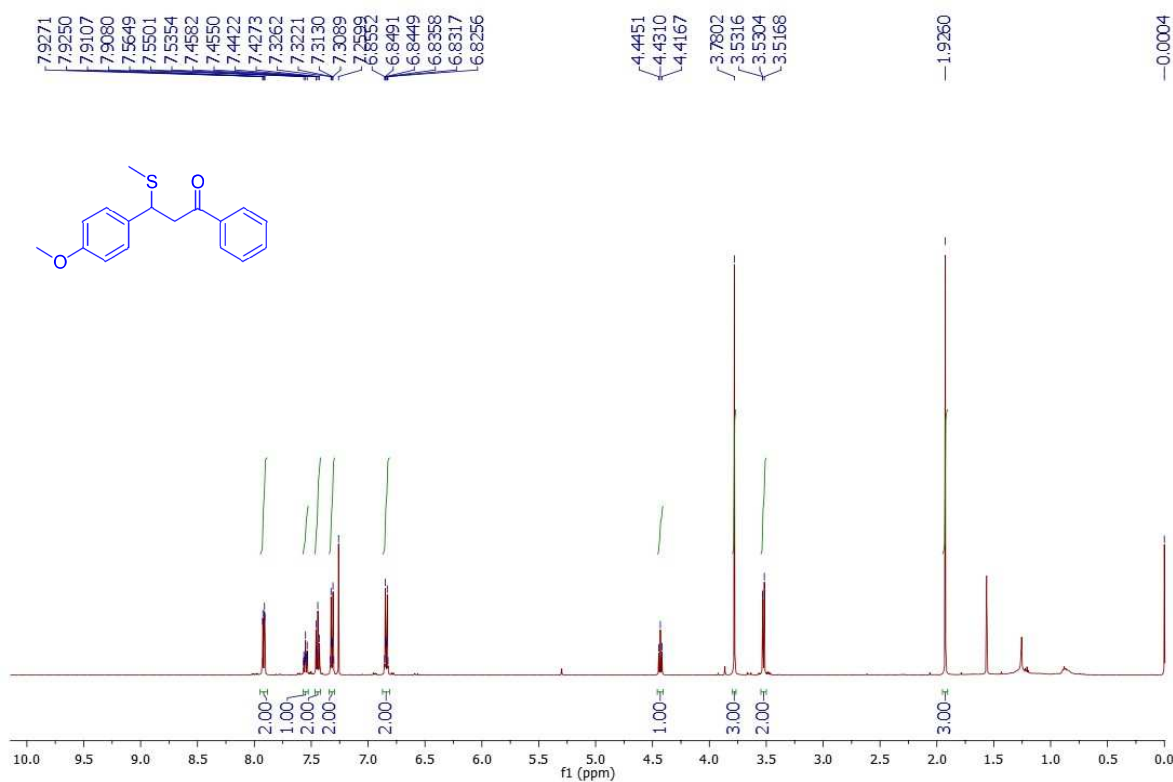
Espectro 7 - Espectro de RMN de ^1H do composto **6** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 8 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6** (125 MHz, CDCl_3)

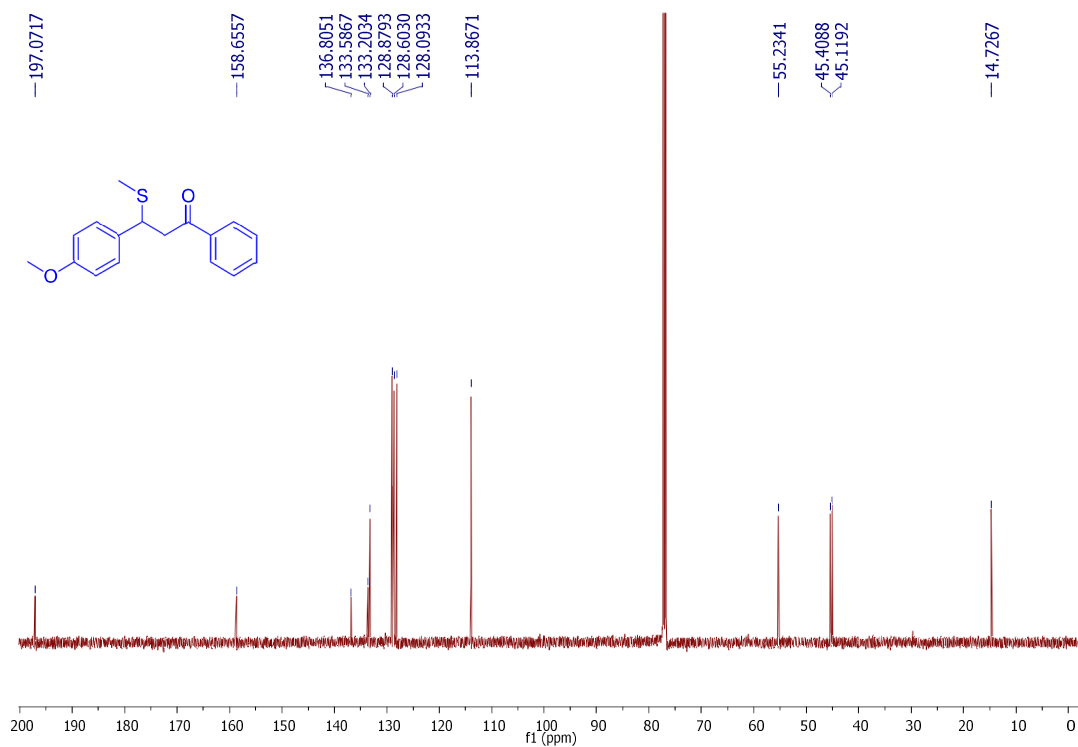
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 11 - Espectro de RMN de ^1H do composto **8** (500 MHz, CDCl_3)

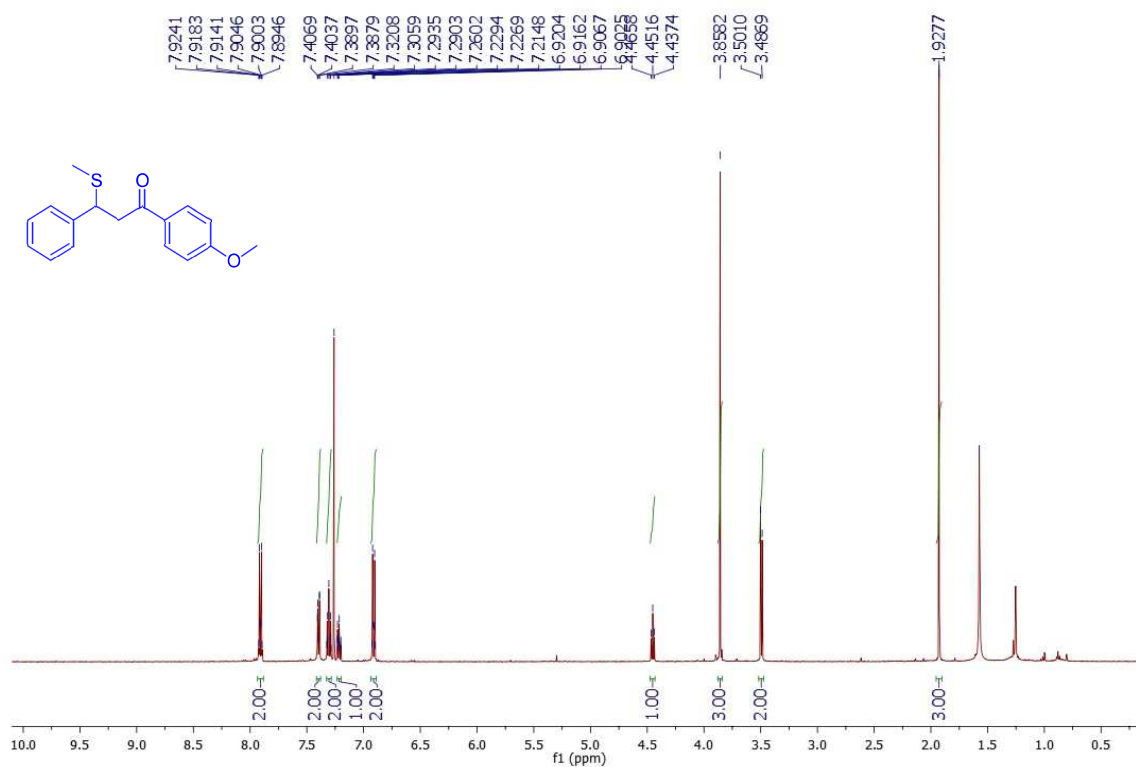


Fonte: Elaborada pela própria autora

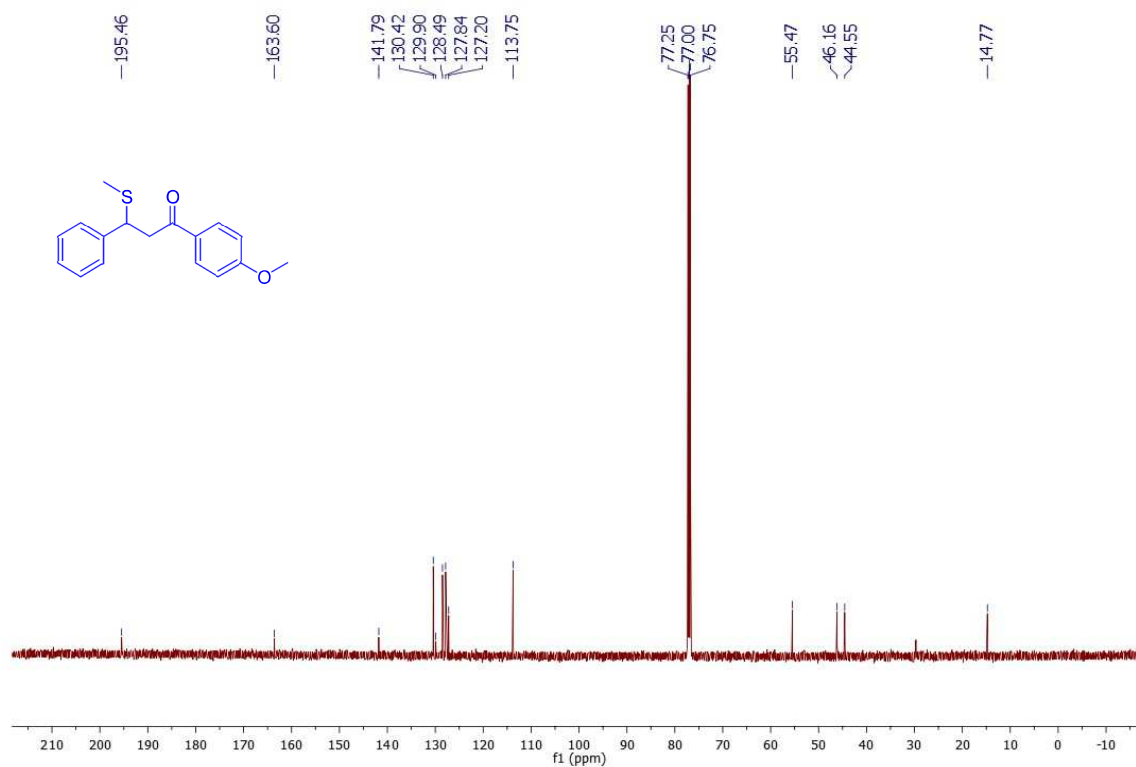
Espectro 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** (125 MHz, CDCl_3)



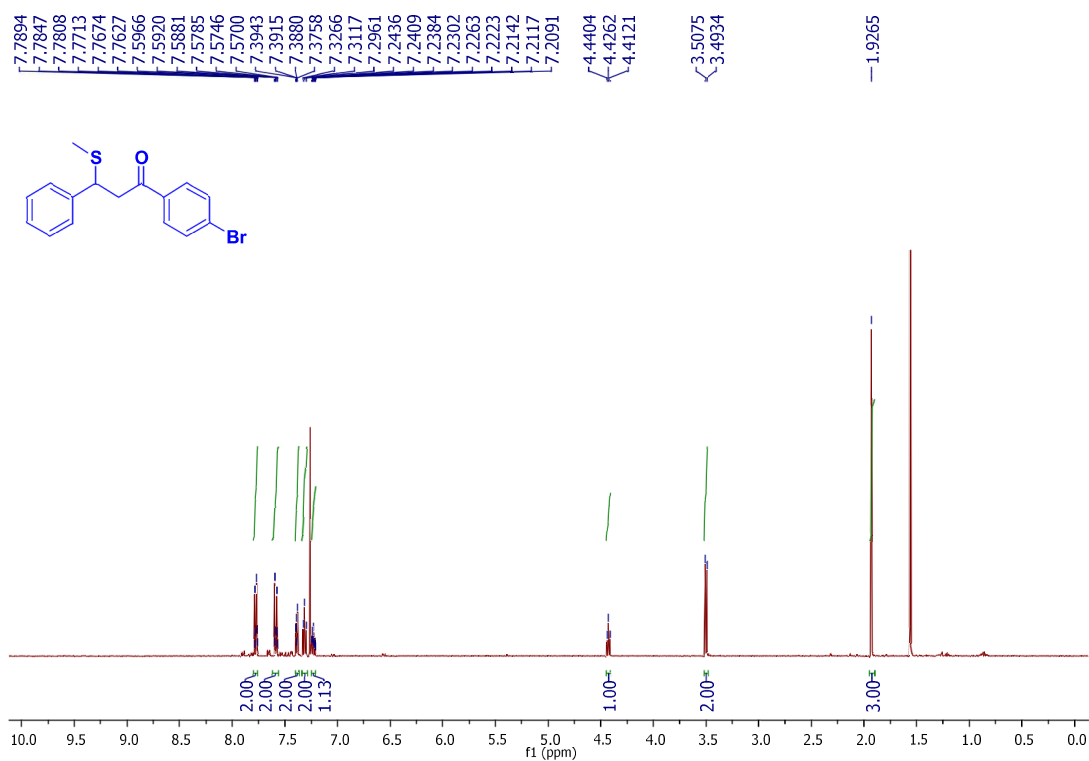
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 13 - Espectro de RMN de ^1H do composto **9** (500 MHz, CDCl_3)

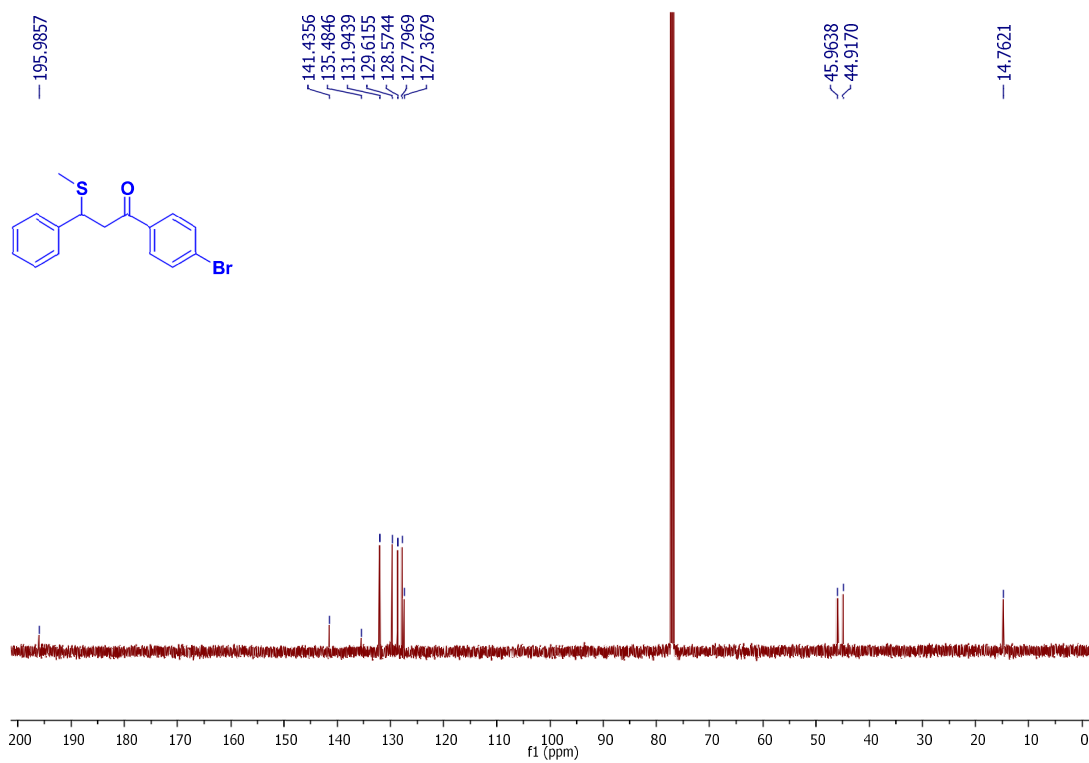
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 14 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9** (125 MHz, CDCl_3)

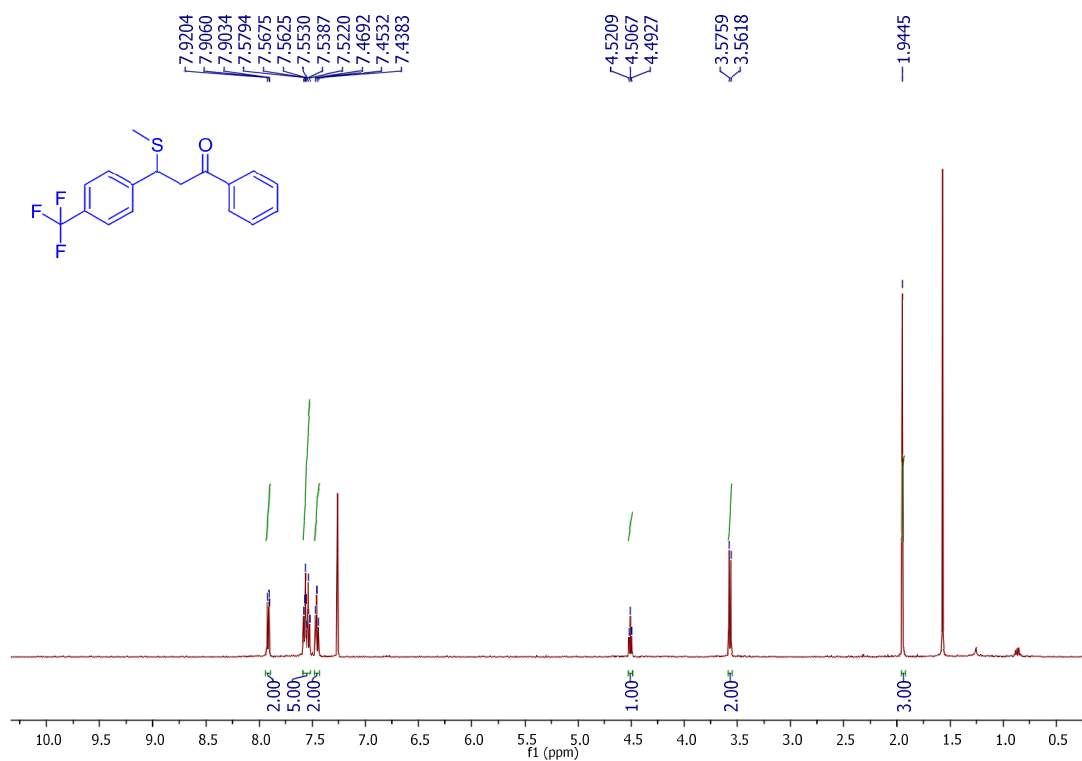
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 15 - Espectro de RMN de ^1H do composto **42** (500 MHz, CDCl_3)

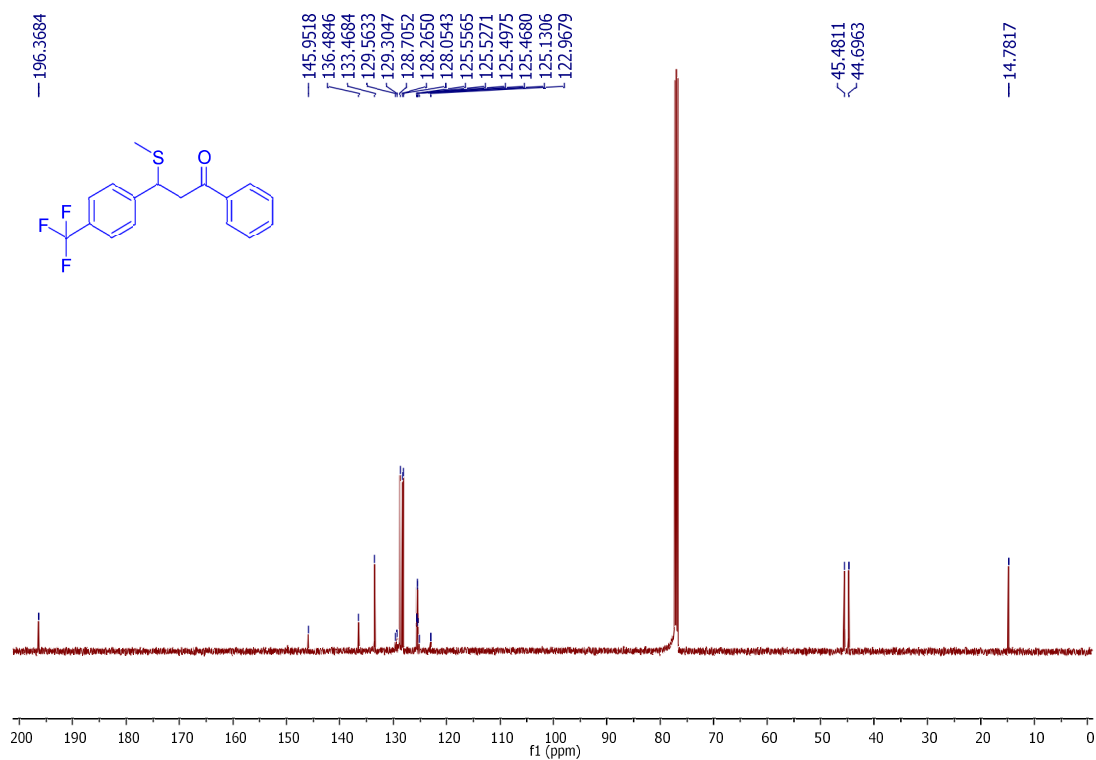
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 16 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **42** (125 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 17 - Espectro de RMN de ^1H do composto **43** (500 MHz, CDCl_3)

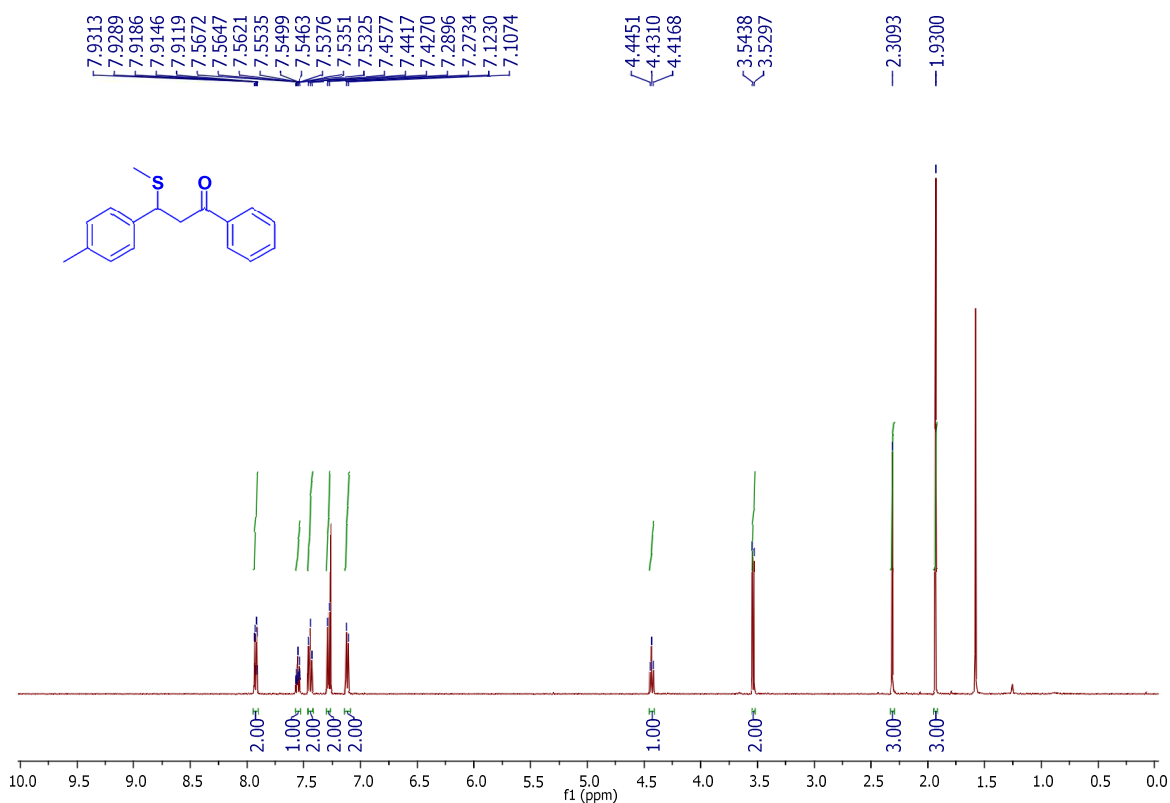
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 18 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **43** (125 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

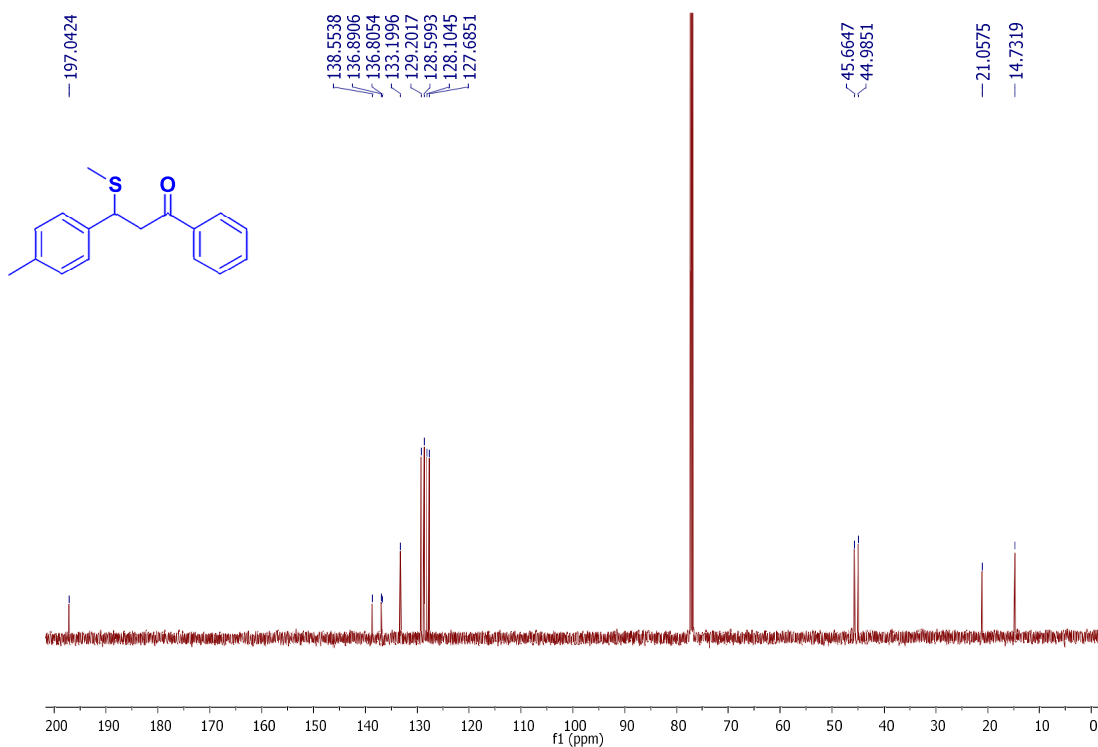
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 21 - Espectro de RMN de ^1H do composto **45** (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

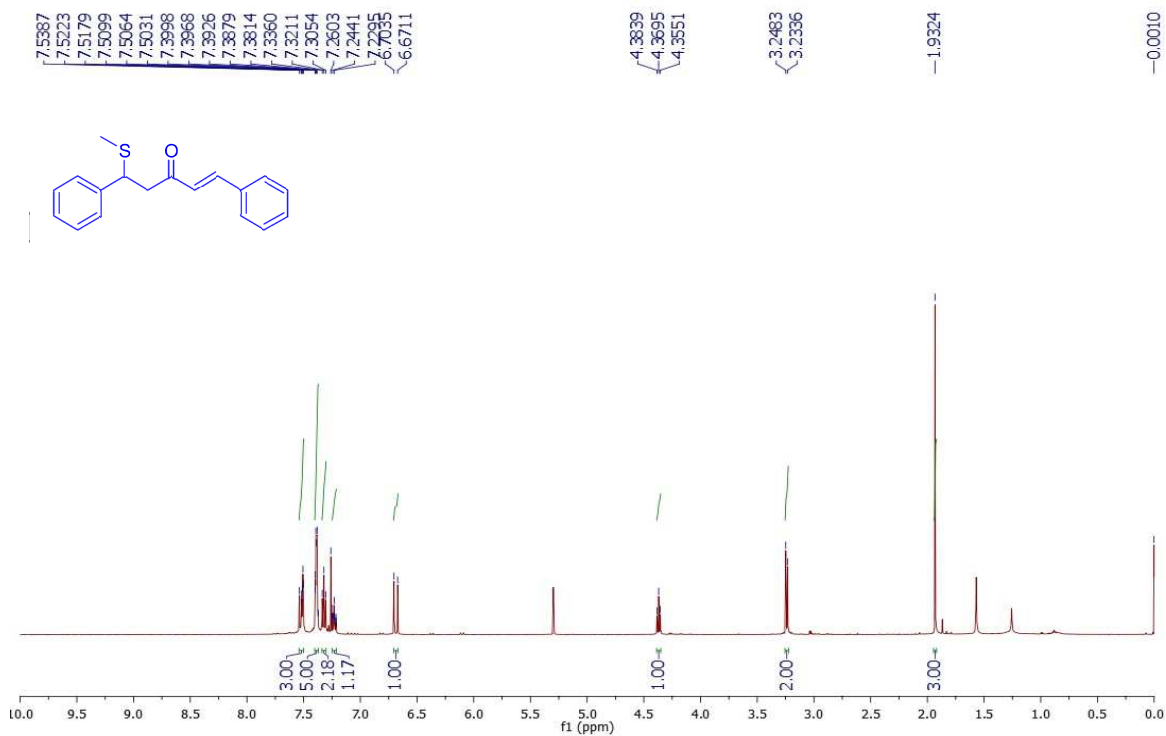
Espectro 22 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45** (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

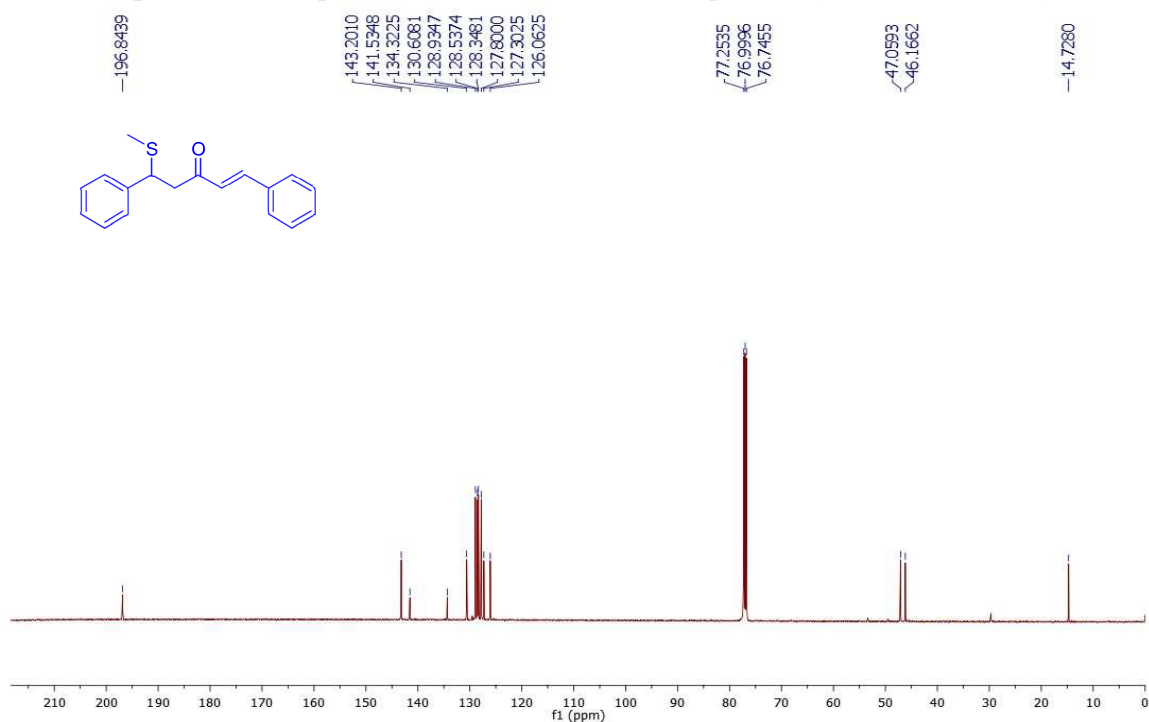
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE PRODUTOS METILSULFENILADOS DERIVADOS DE DBA

Espectro 23 - Espectro de RMN de ^1H do composto **1** (500 MHz, CDCl_3)

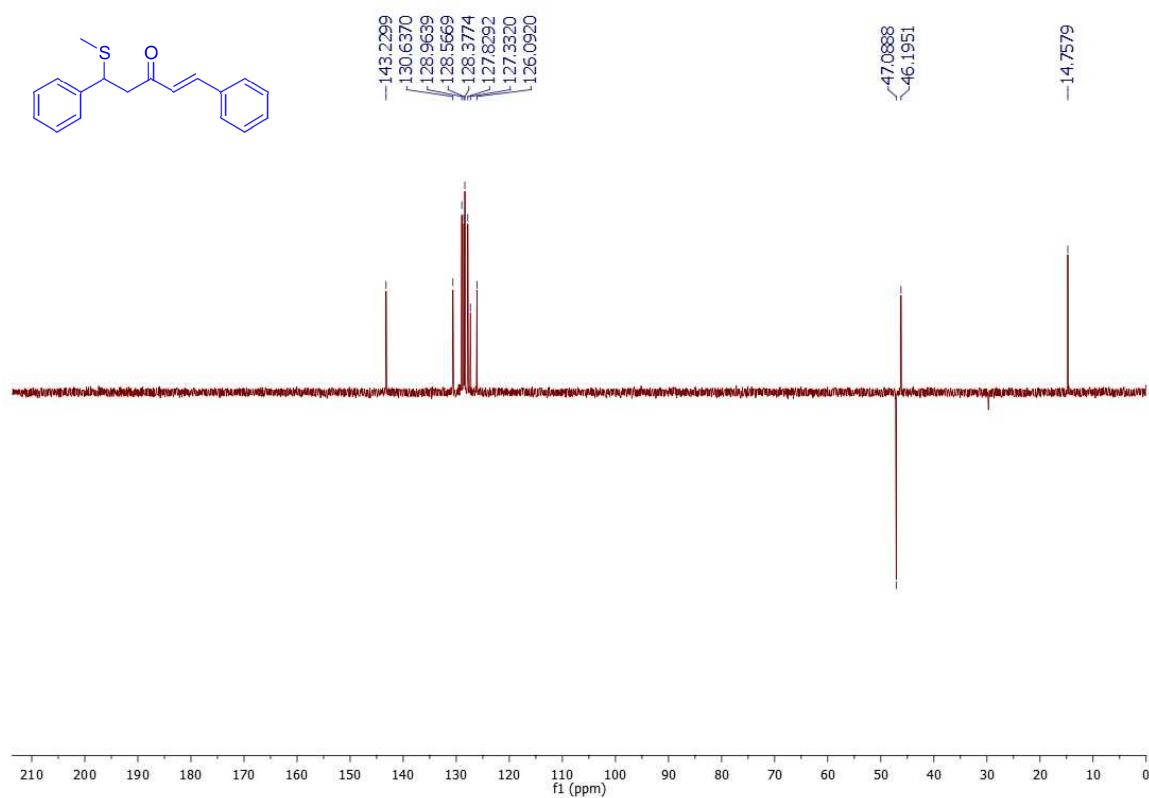


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 24 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** (125 MHz, CDCl_3)

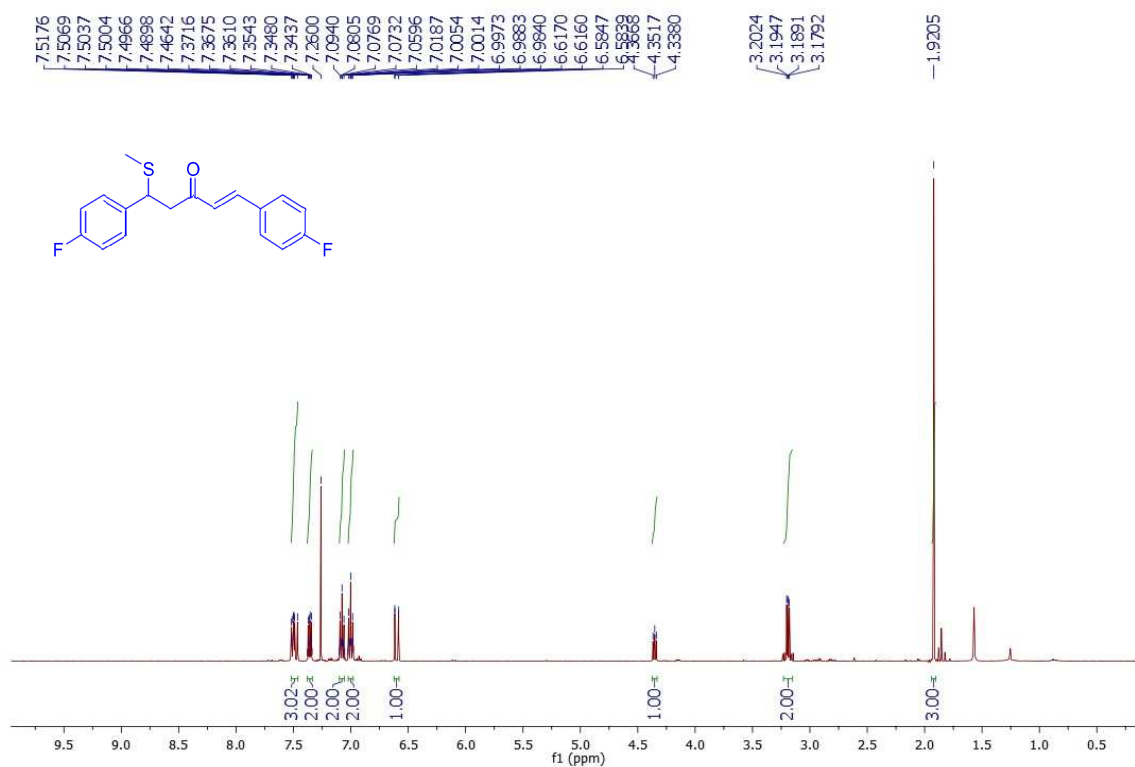


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 25 - Espectro Dept 135 do composto **1** (125 MHz, CDCl₃)

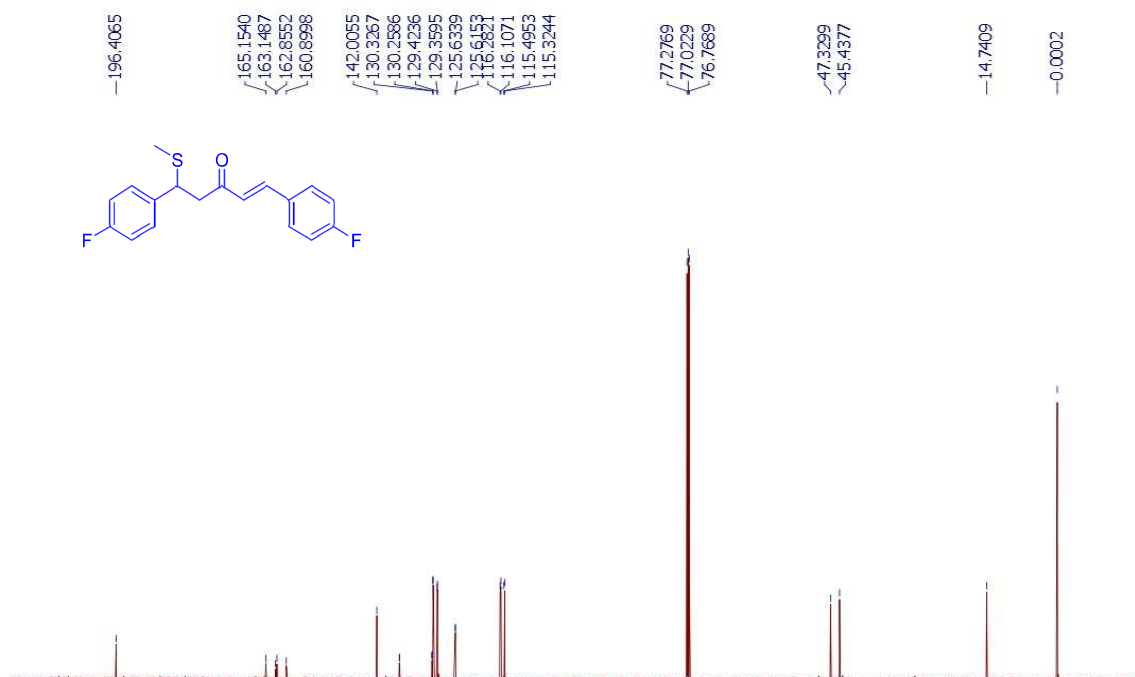
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 26 - Espectro de RMN de ^1H do composto **10** (500 MHz, CDCl_3)



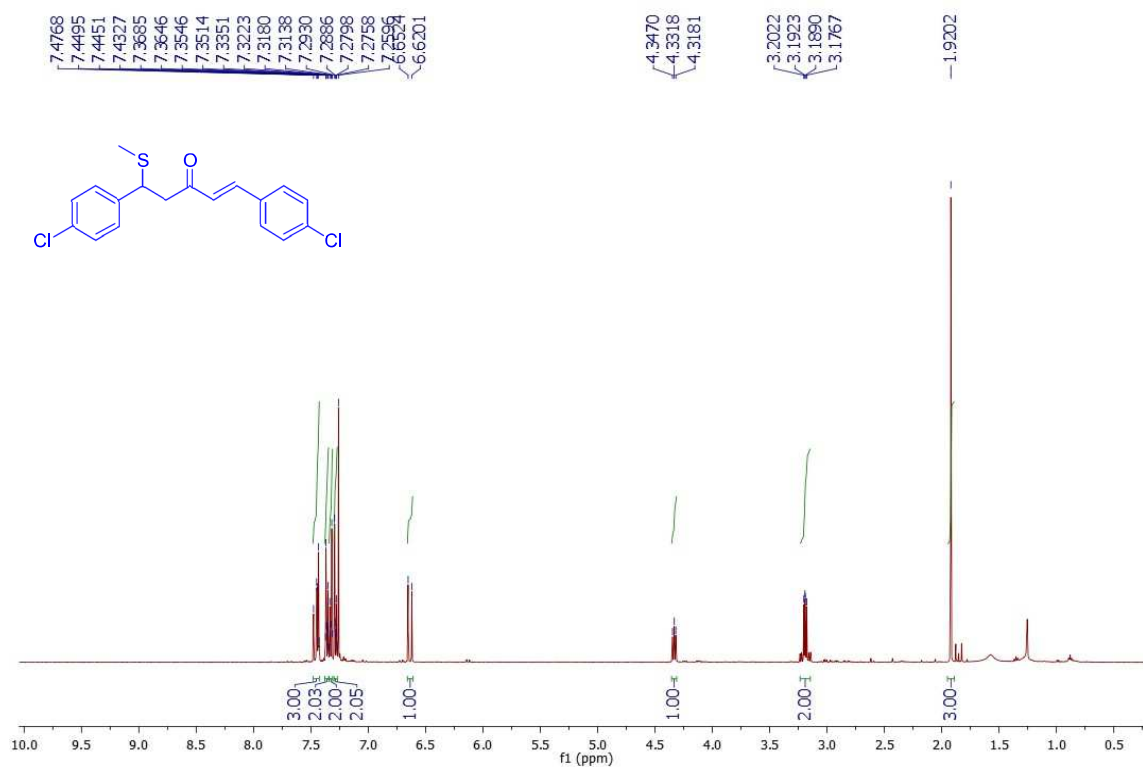
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 27 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** (125 MHz, CDCl_3)



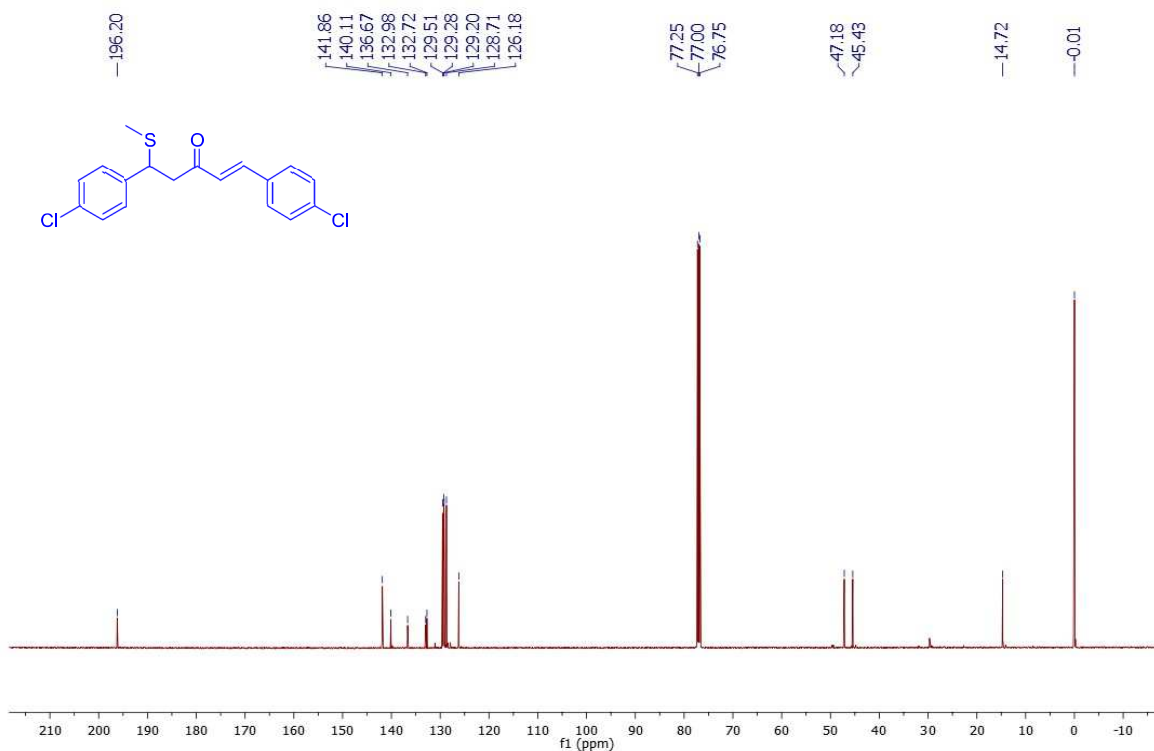
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 28 - Espectro de RMN de ^1H do composto **11** (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

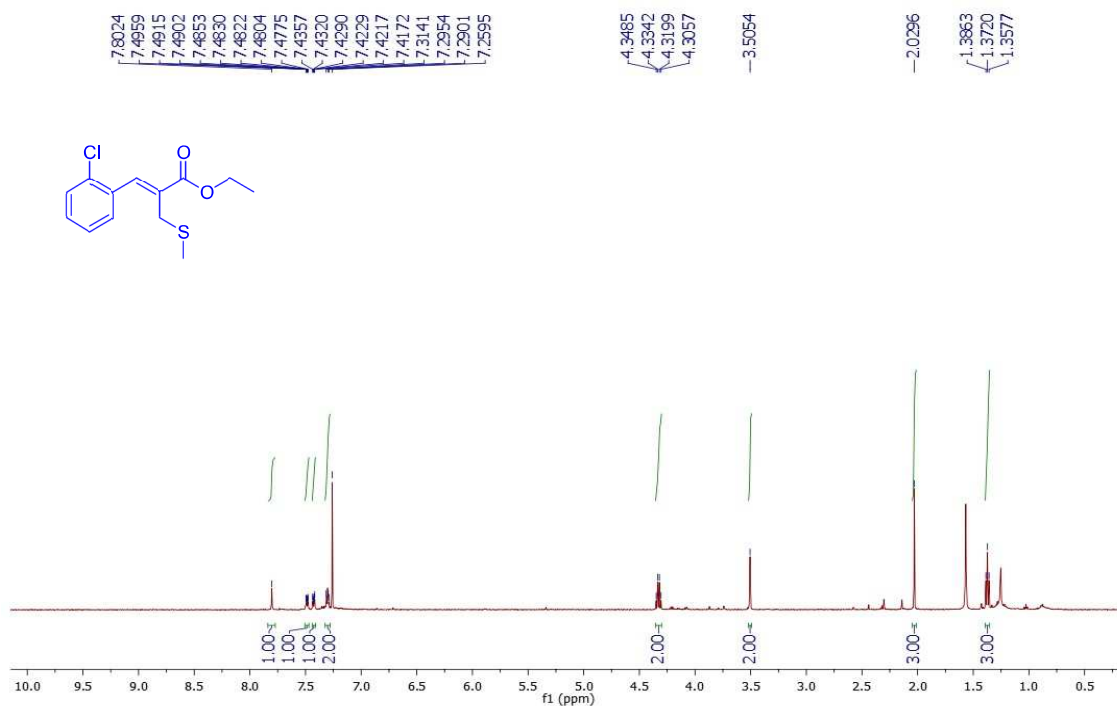
Espectro 29 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

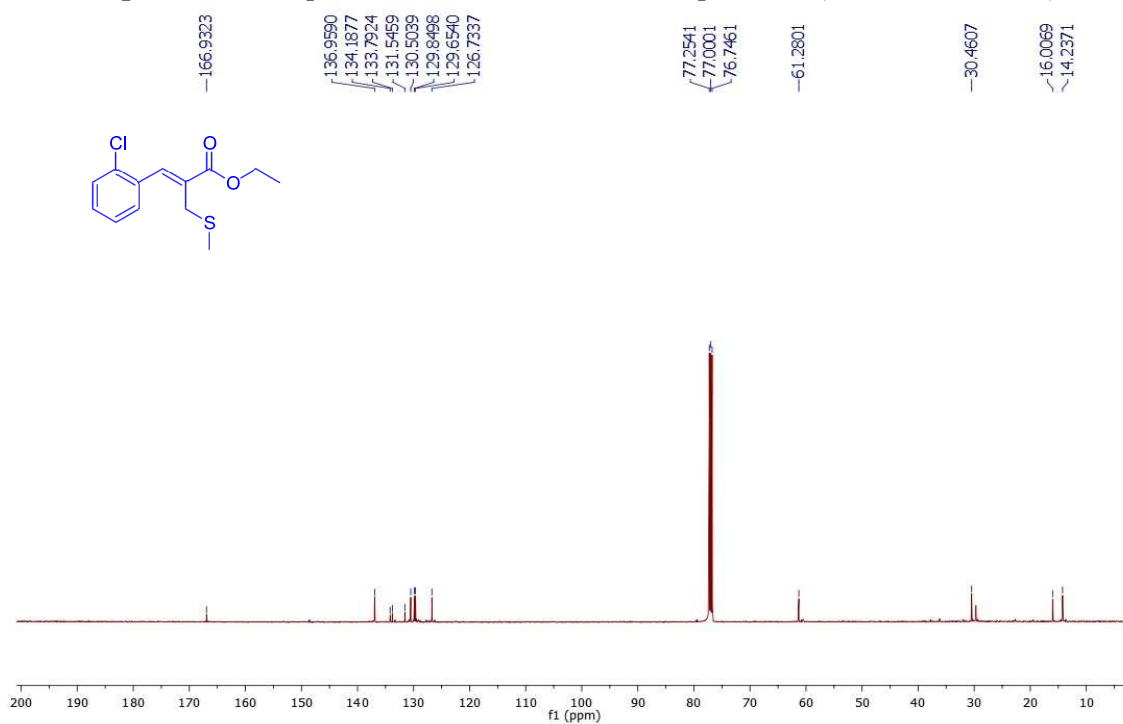
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE PRODUTOS METILSULFENILADOS DERIVADOS DE MBH

Espectro 30 - Espectro de RMN de ^1H do composto **12** (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

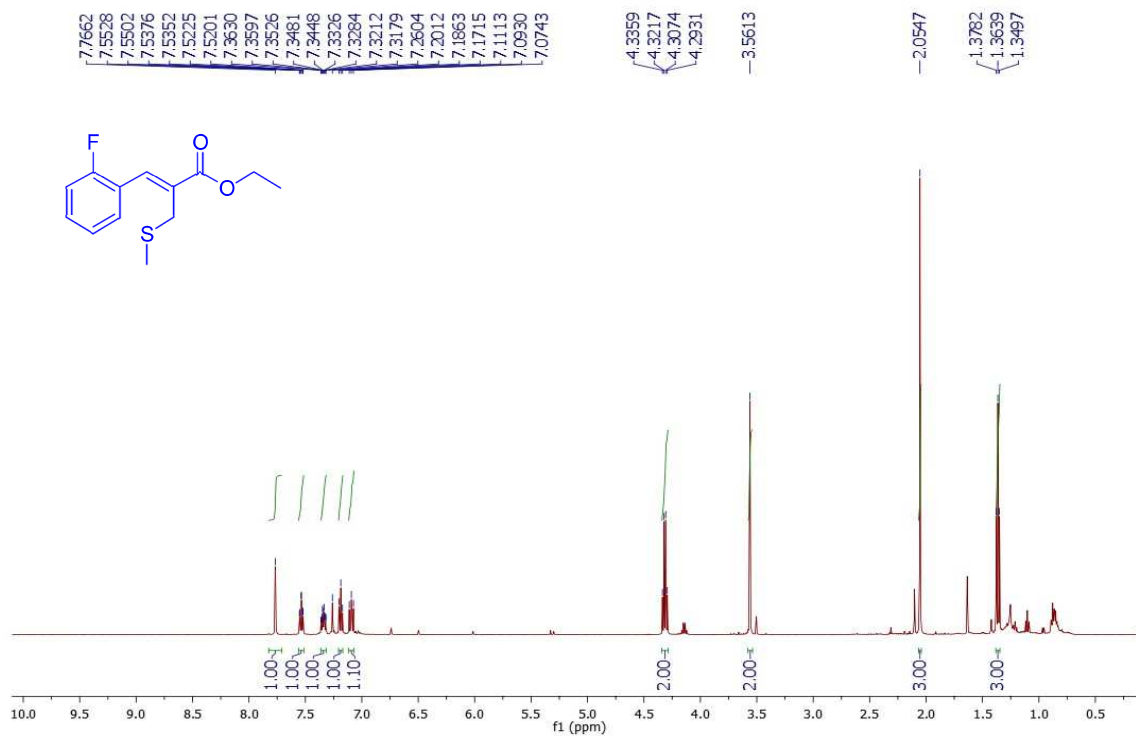
Espectro 31 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

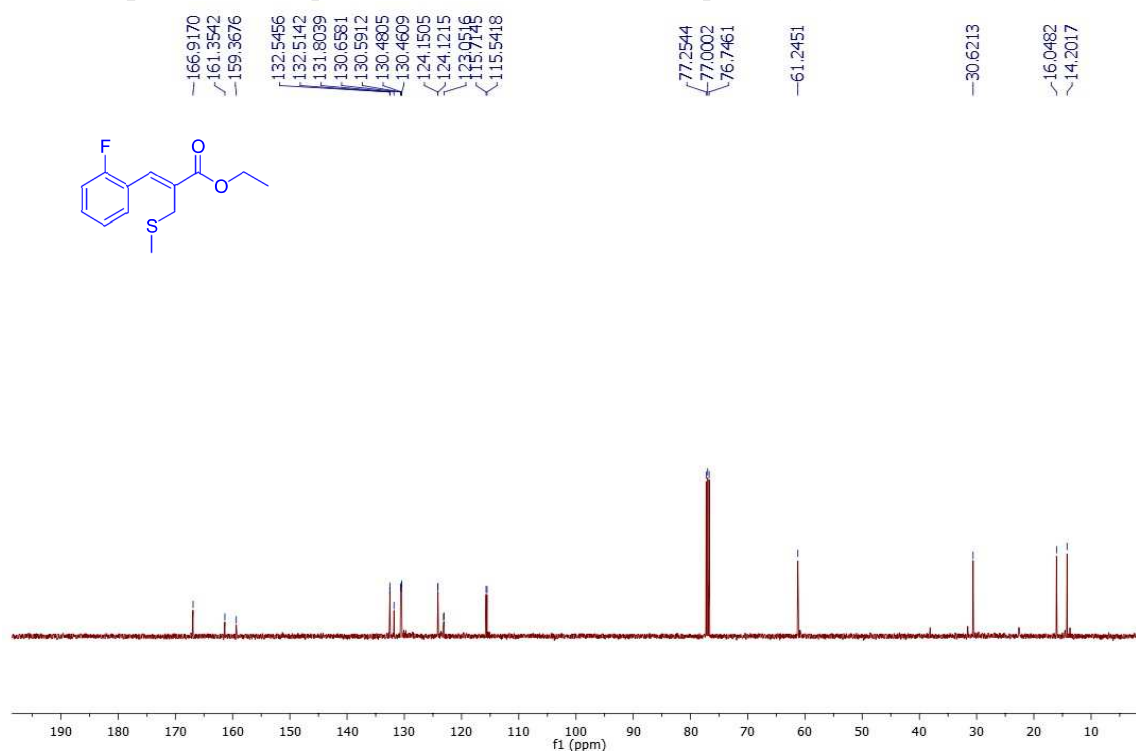
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE PRODUTOS METILSULFENILADOS DERIVADOS DE ACIL ÉSTERES

Espectro 32 - Espectro de RMN de ^1H do composto **14** (500 MHz, CDCl_3)

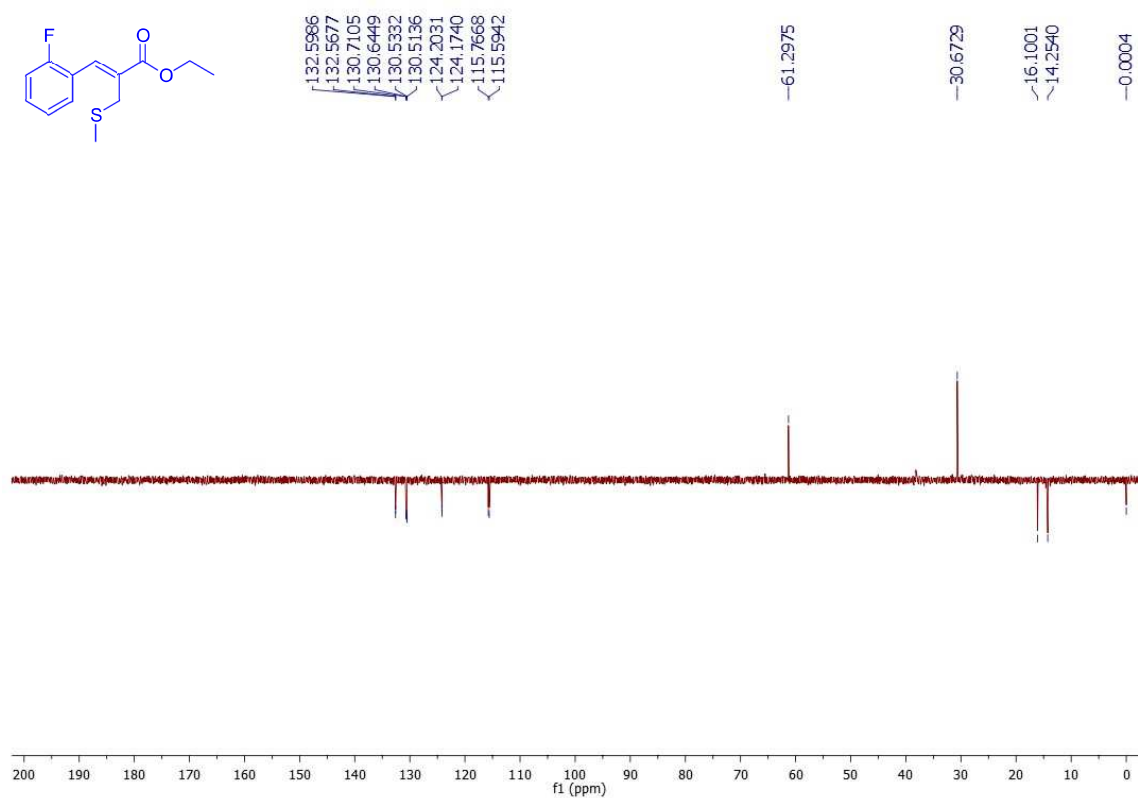


Fonte: Elaborada pela própria autora

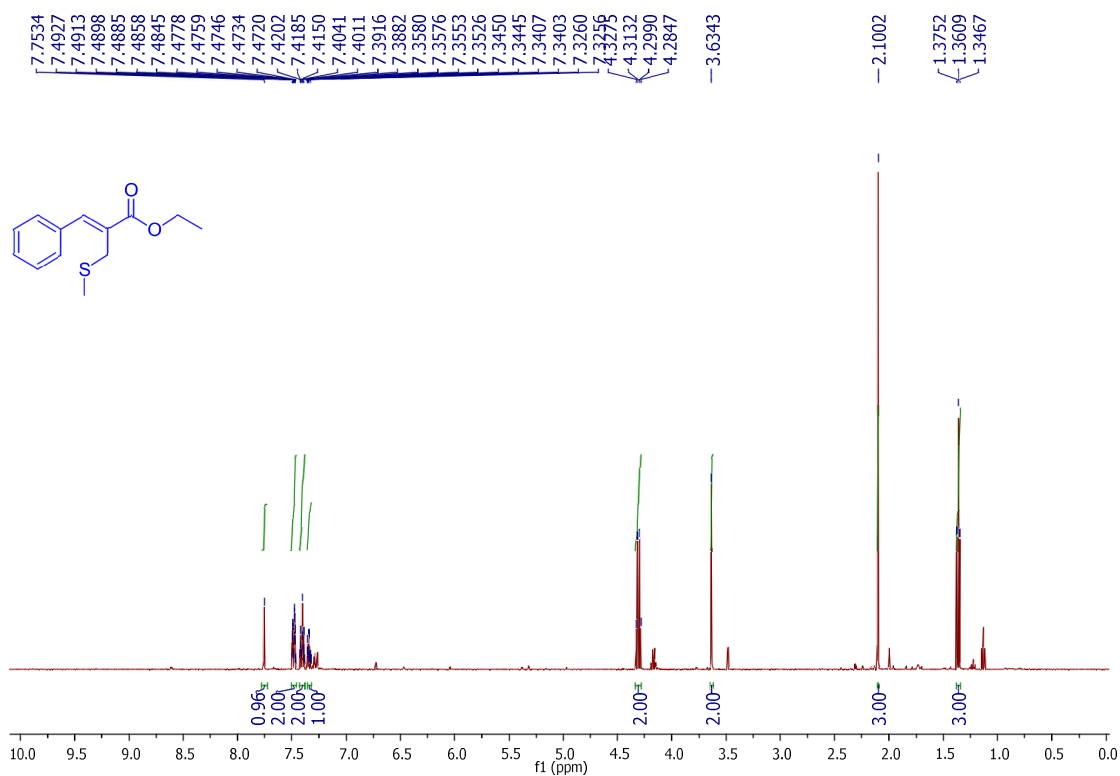
Espectro 33 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **14** (125 MHz, CDCl_3)



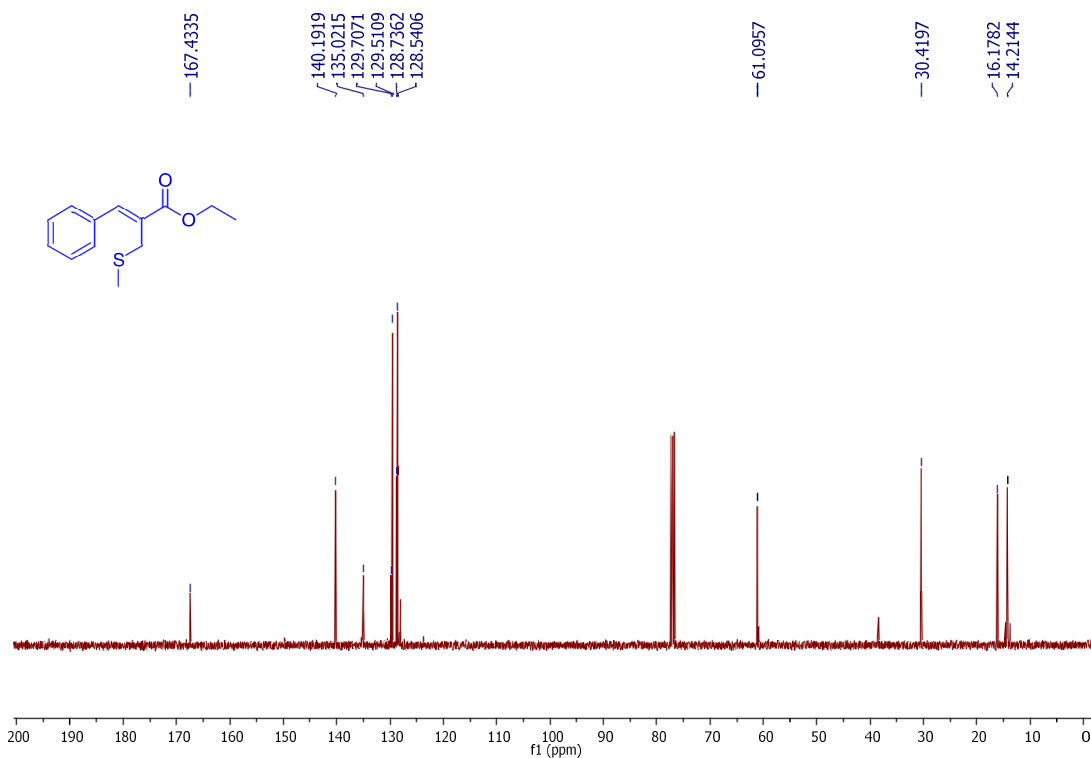
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 34 - Espectro Dept 135 do composto 14. (125 MHz, CDCl₃)

Fonte: Elaborada pela própria autora

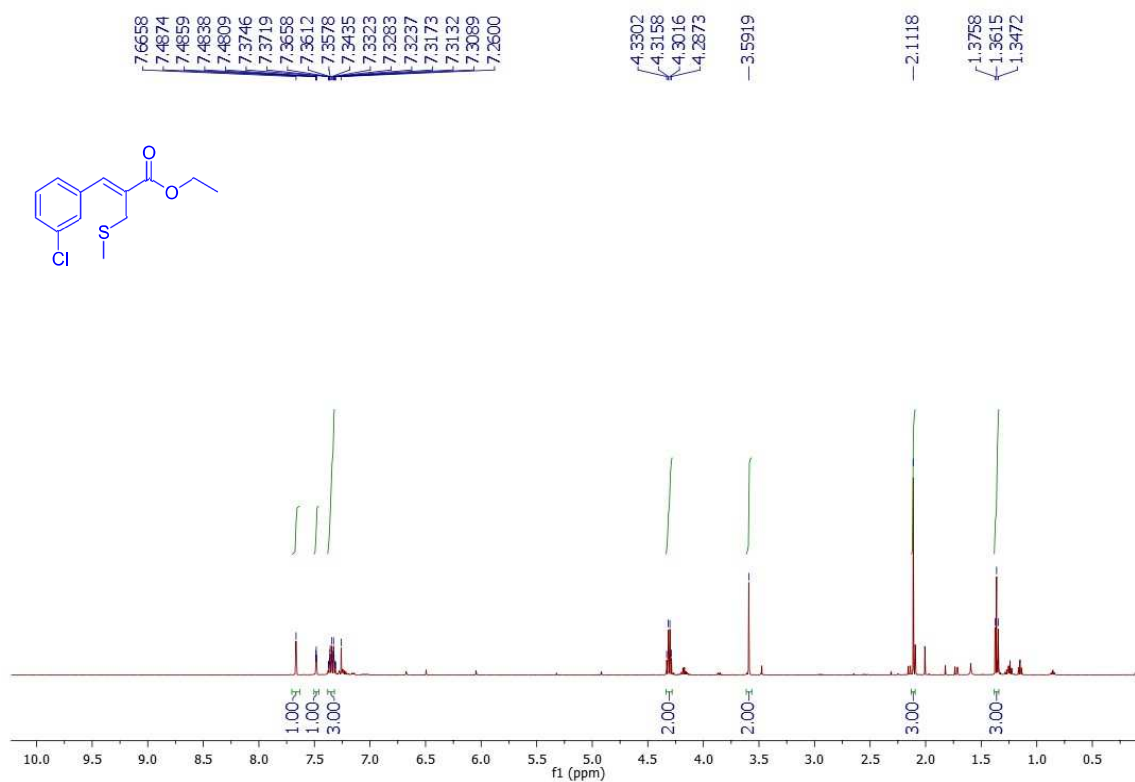
Espectro 35 - Espectro de RMN de ^1H do composto **15** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 36 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** (125 MHz, CDCl_3)

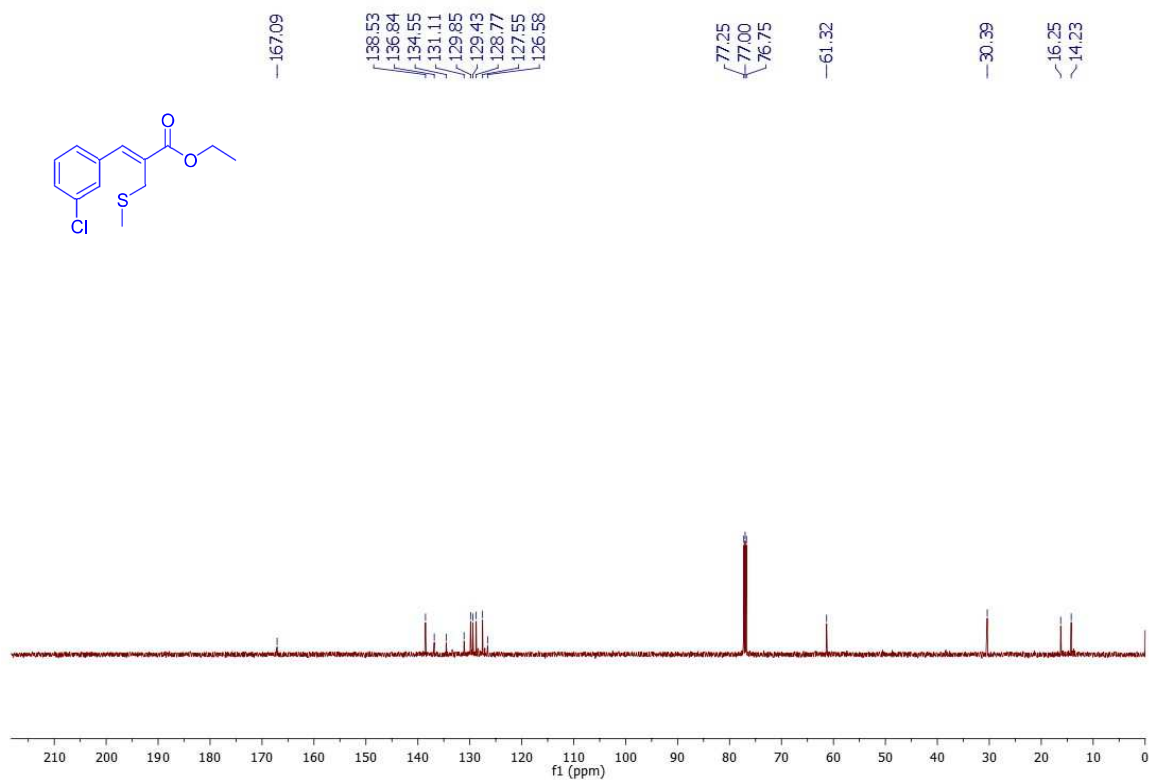
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 37 - Espectro de RMN de ^1H do composto **16** (500 MHz, CDCl_3)

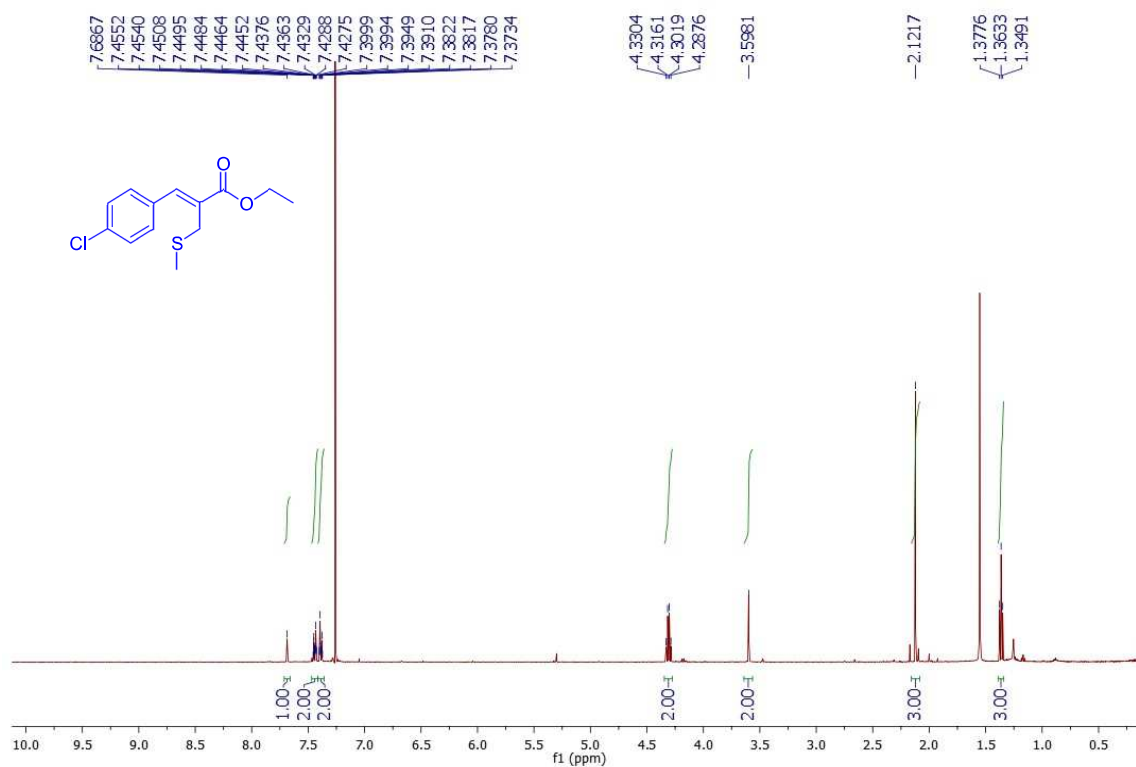


Fonte: Elaborada pela própria autora

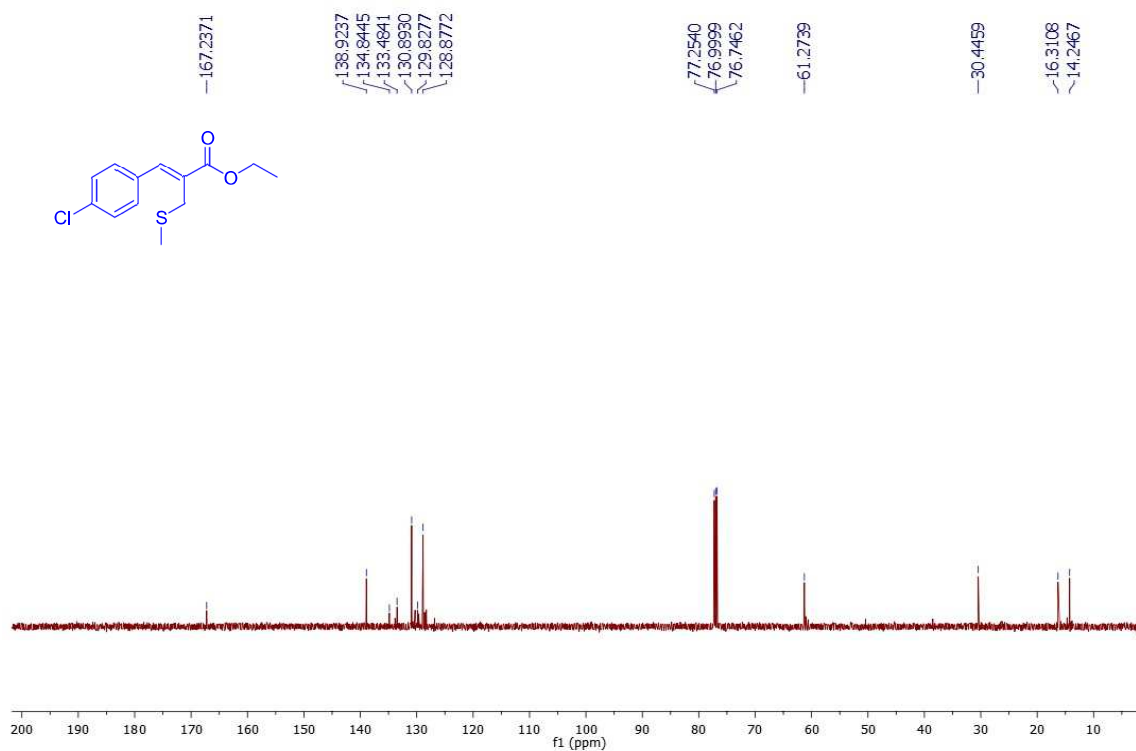
Espectro 38 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

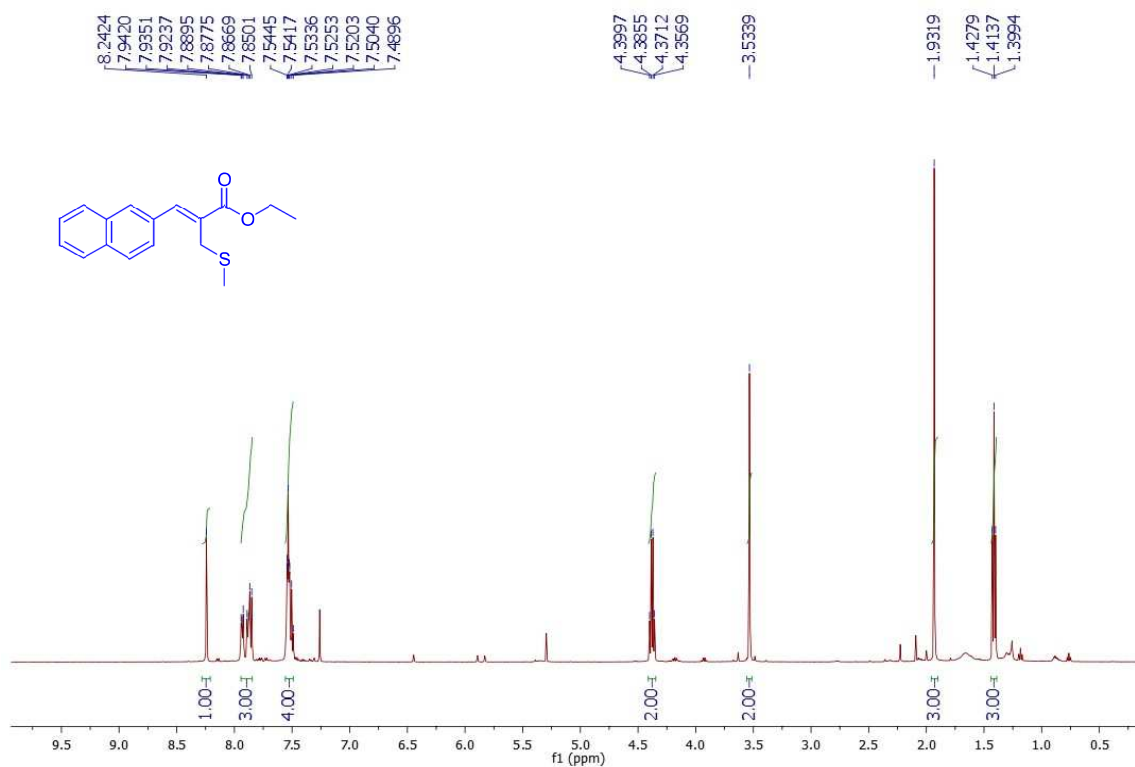
Espectro 39 - Espectro de RMN de ^1H do composto **17** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 40 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **17** (125 MHz, CDCl_3)

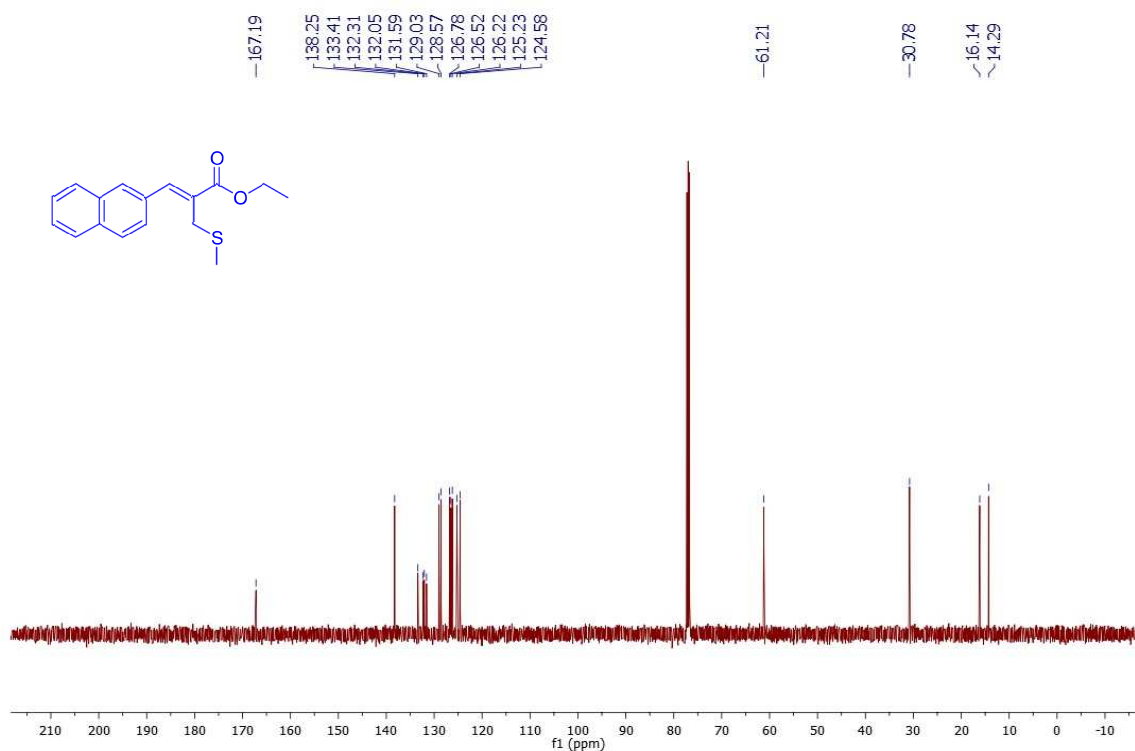
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 41 - Espectro de RMN de ^1H do composto **18** (500 MHz, CDCl_3)



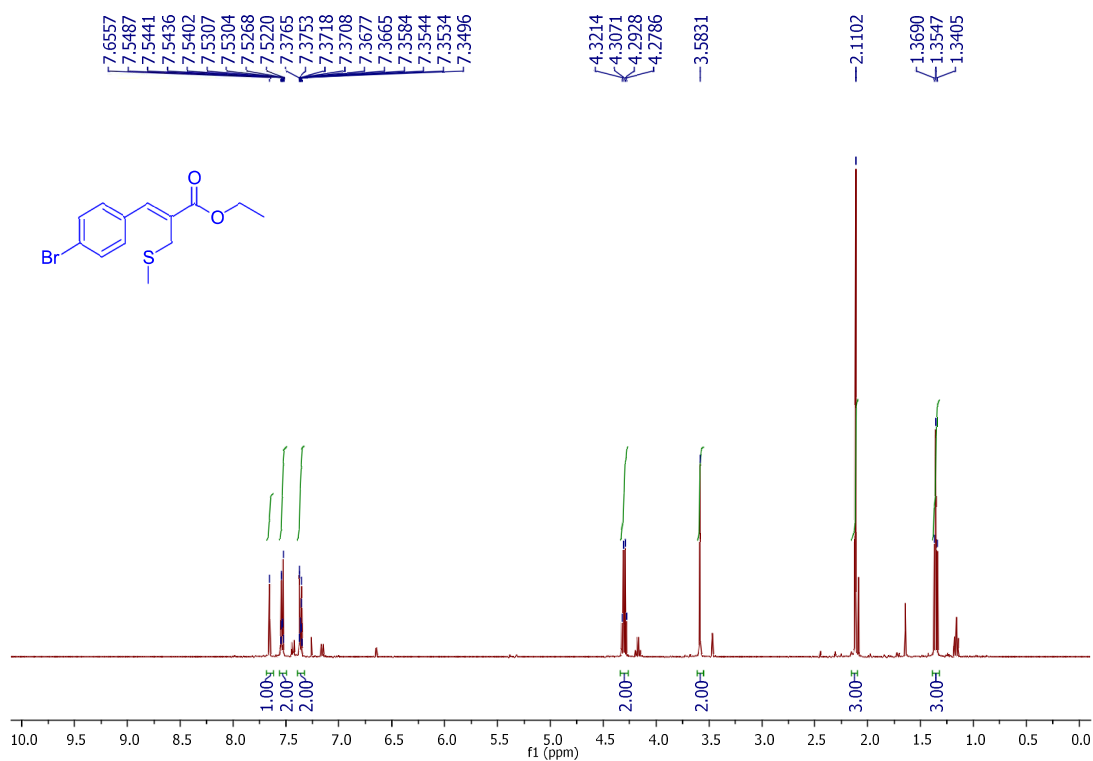
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 42 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** (125 MHz, CDCl_3)



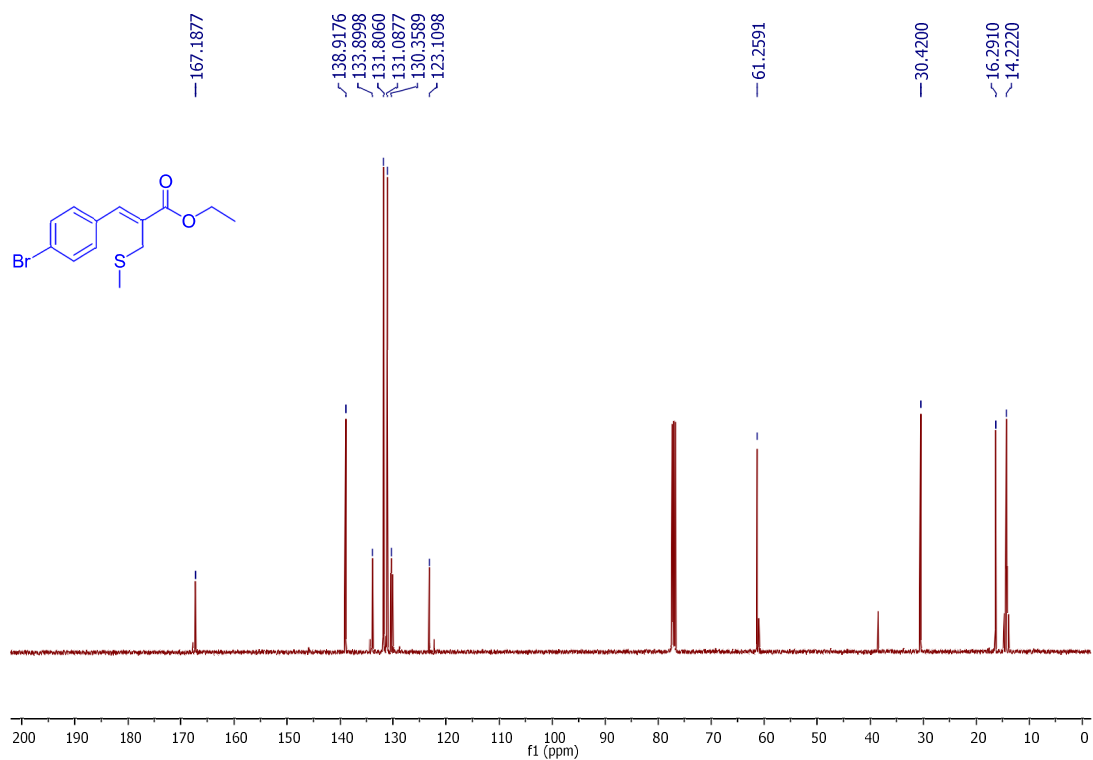
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 43 - Espectro de RMN de ^1H do composto **19** (500 MHz, CDCl_3)



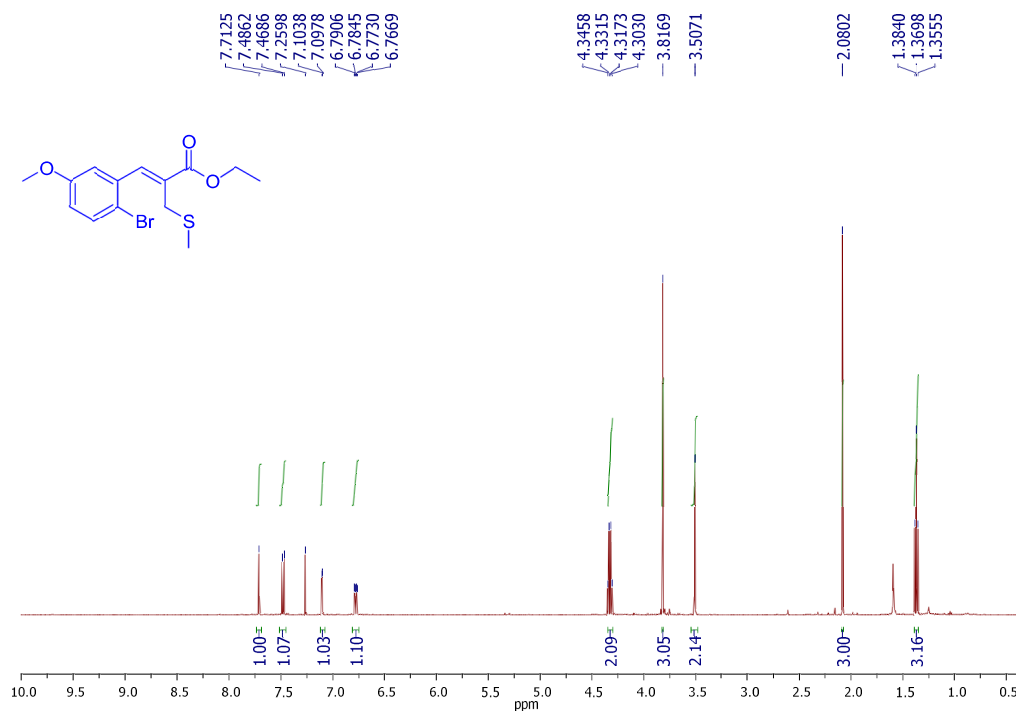
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 44 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **19** (125 MHz, CDCl_3)



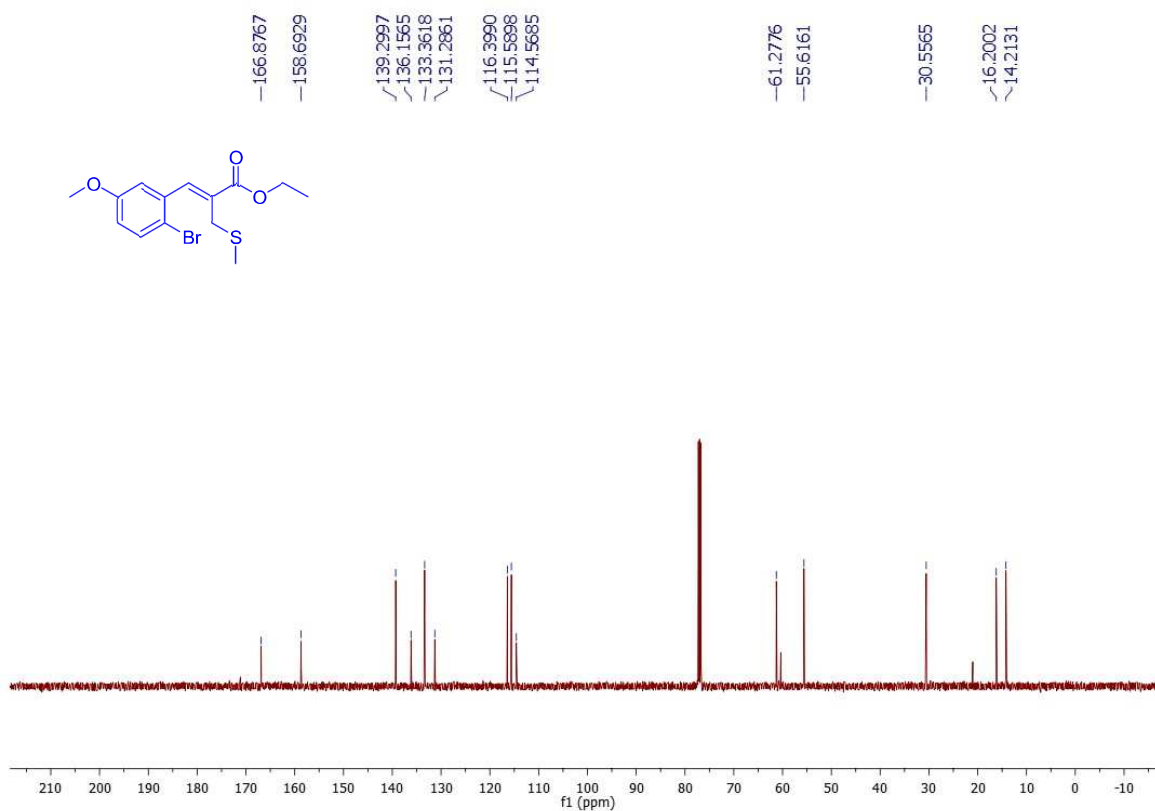
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 45 - Espectro de RMN de ^1H do composto **20** (500 MHz, CDCl_3)



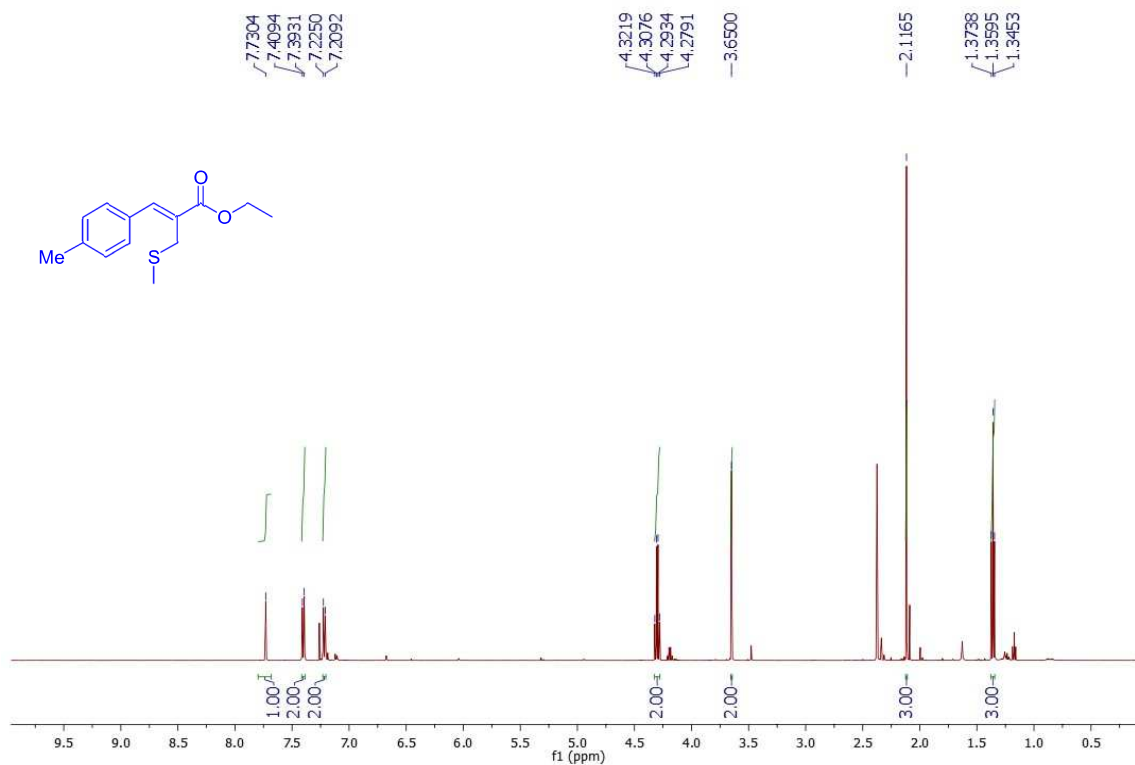
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 46 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **20** (125 MHz, CDCl_3)



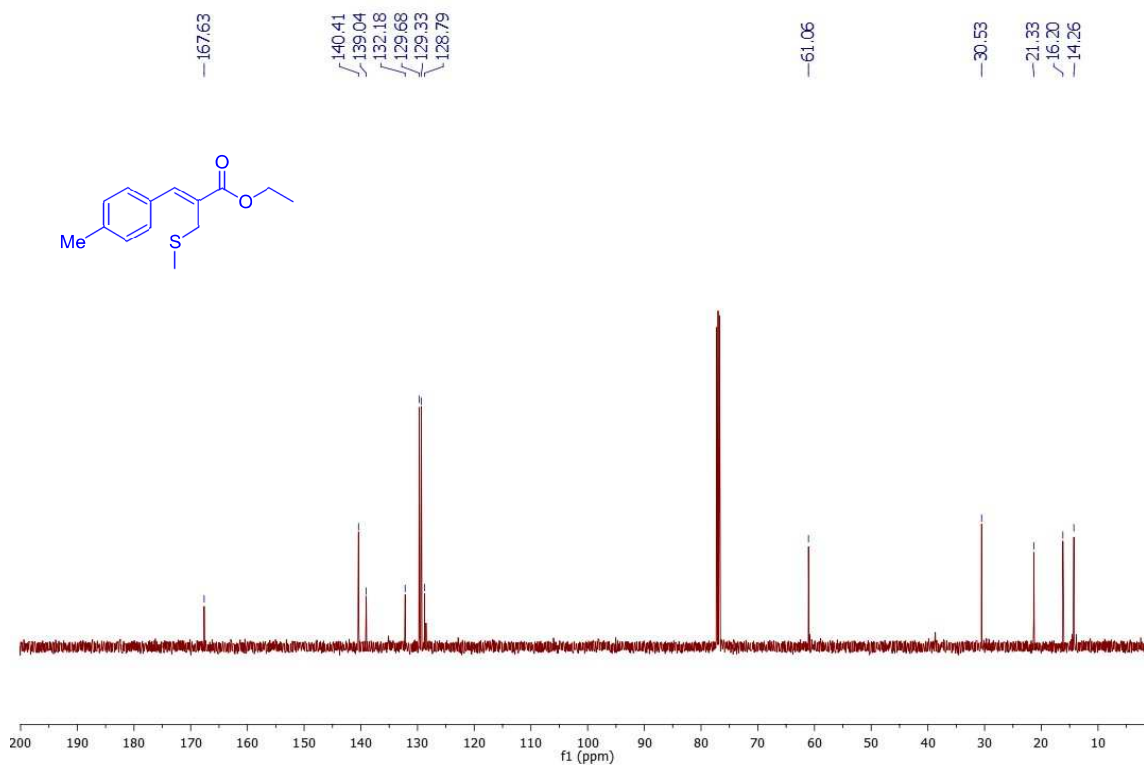
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 47 - Espectro de RMN de ^1H do composto **21** (500 MHz, CDCl_3)



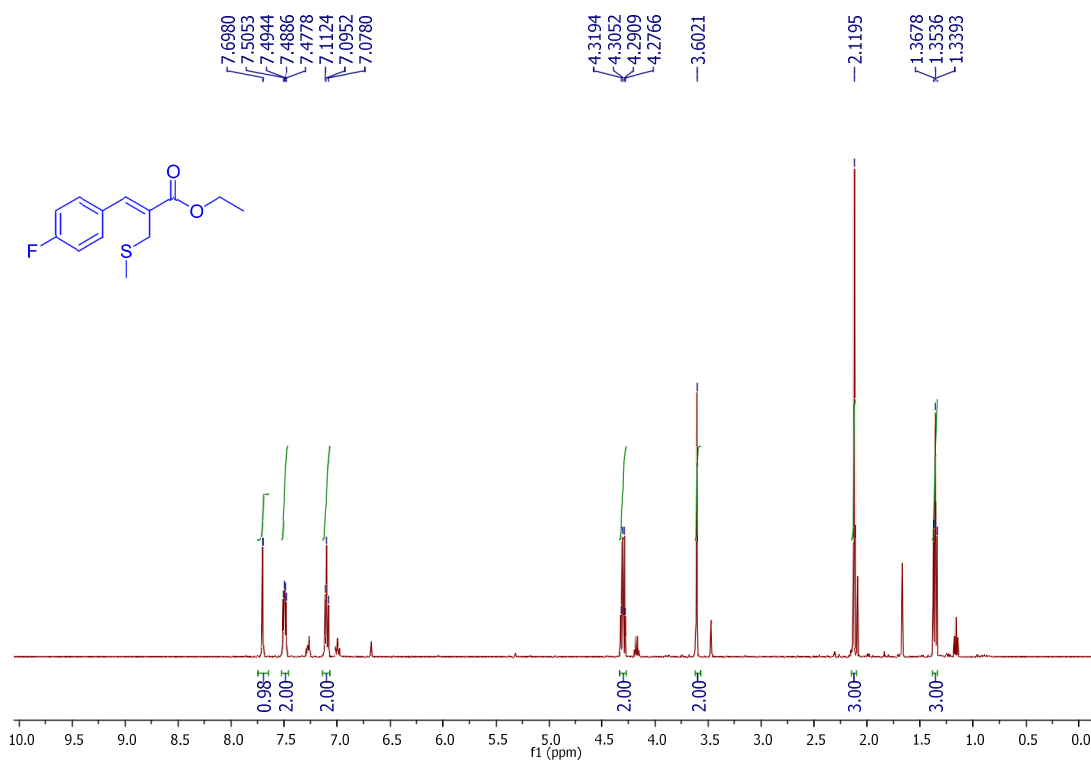
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 48 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21** (125 MHz, CDCl_3)



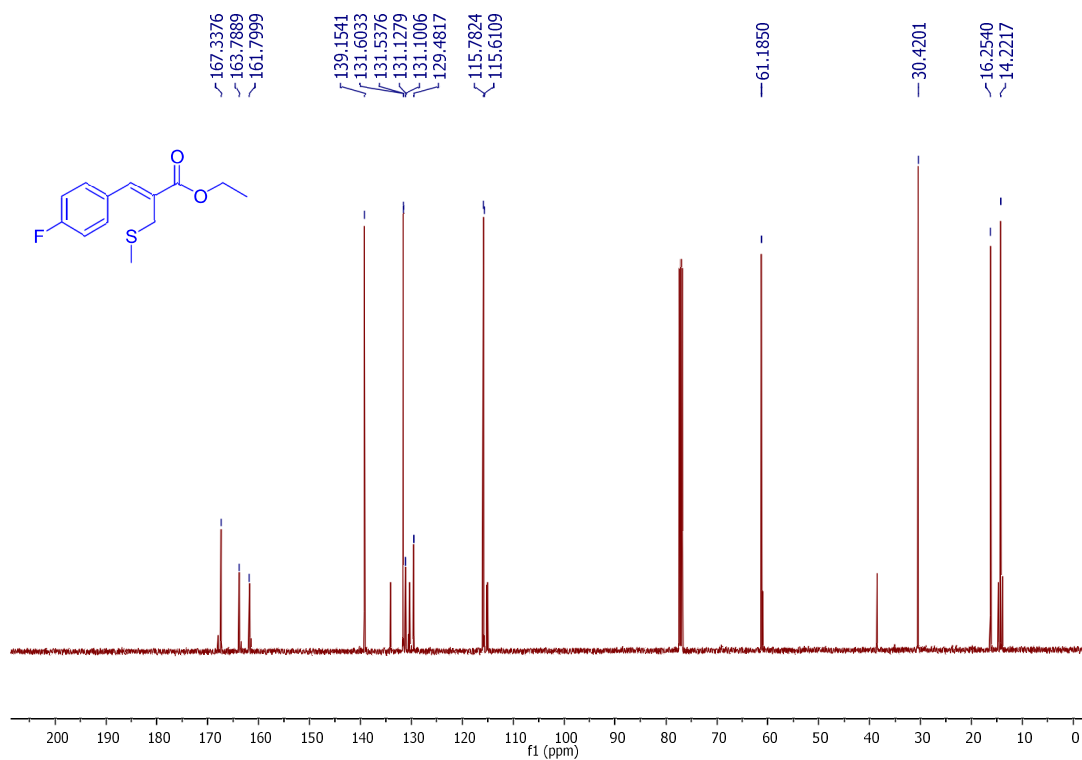
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 49 - Espectro de RMN de ^1H do composto **47** (500 MHz, CDCl_3)



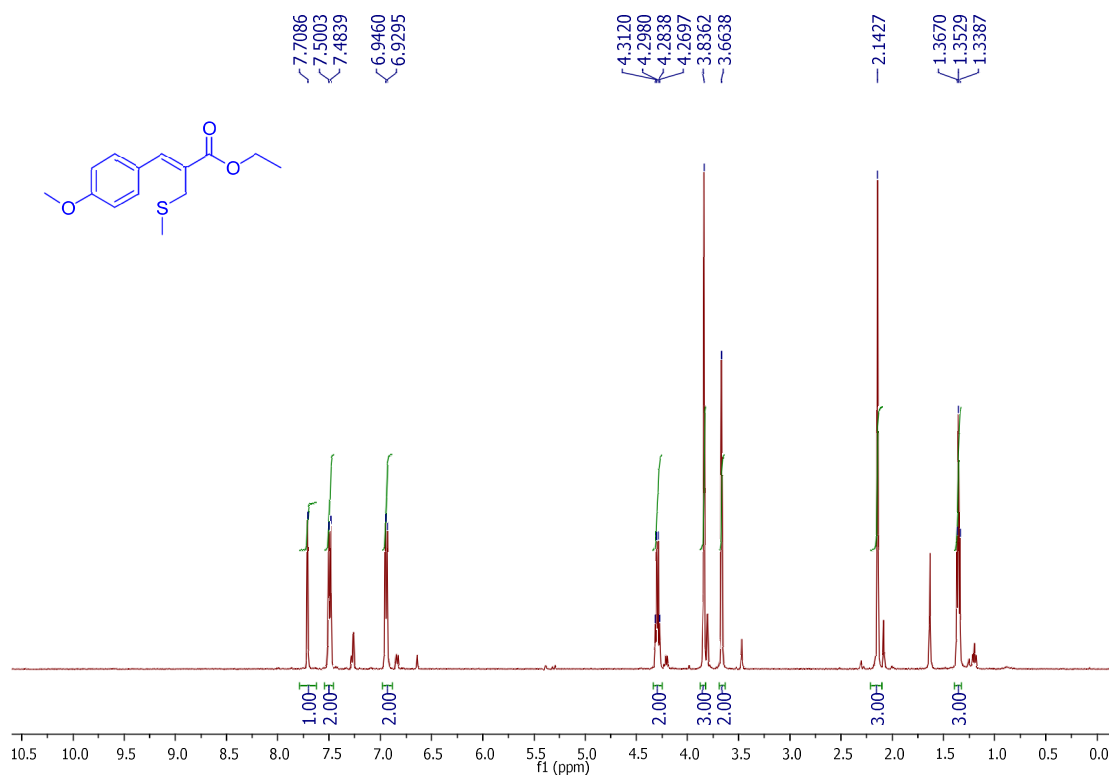
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 50 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **47** (125 MHz, CDCl_3)



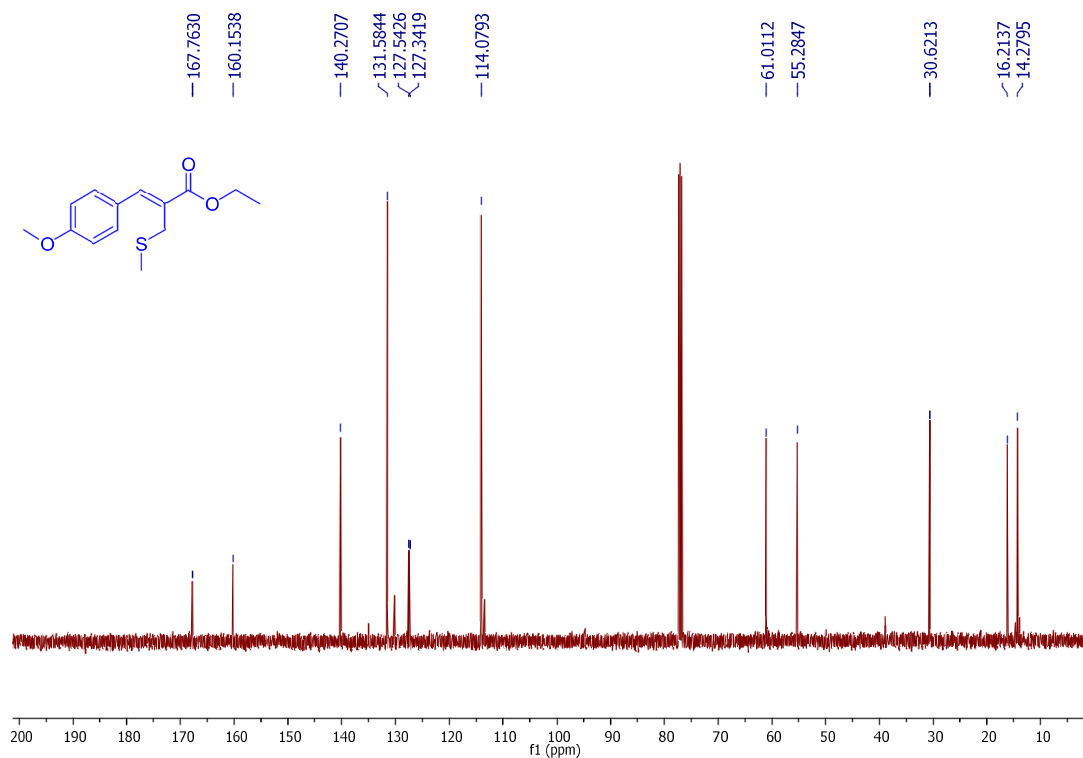
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 51 - Espectro de RMN de ^1H do composto **48** (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

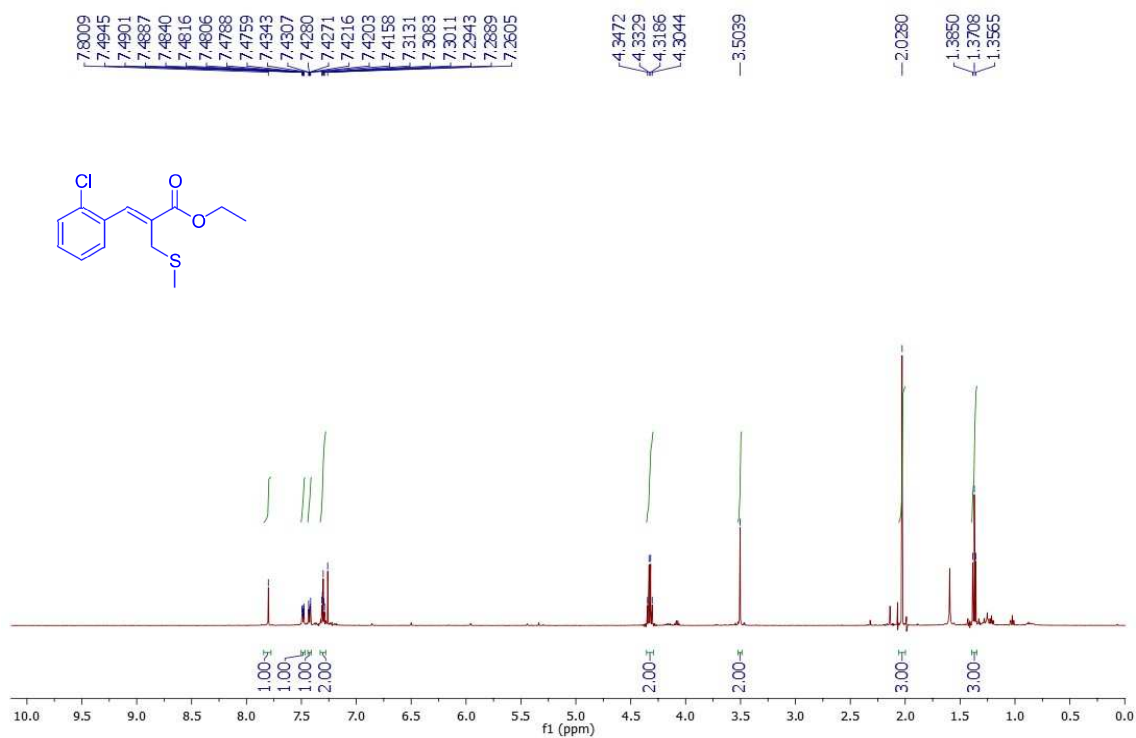
Espectro 52 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **48** (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

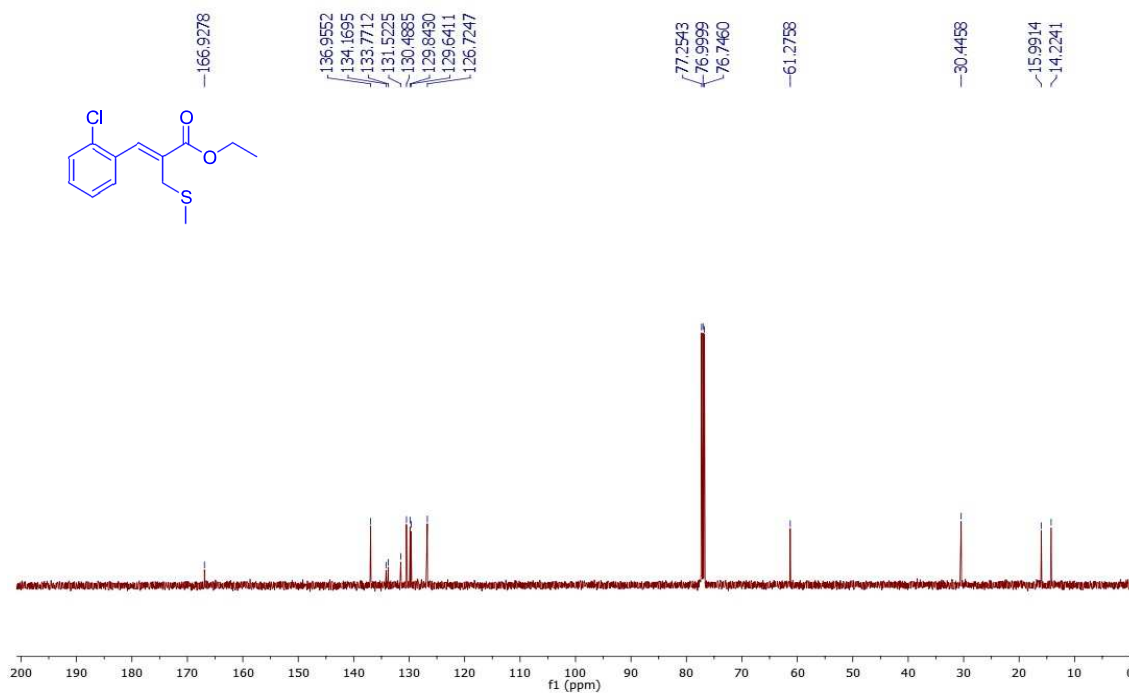
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE PRODUTOS METILSULFENILADOS DERIVADOS DE ACETATOS DE MBH

Espectro 53 - Espectro de RMN de ^1H do composto **22** (500 MHz, CDCl_3)

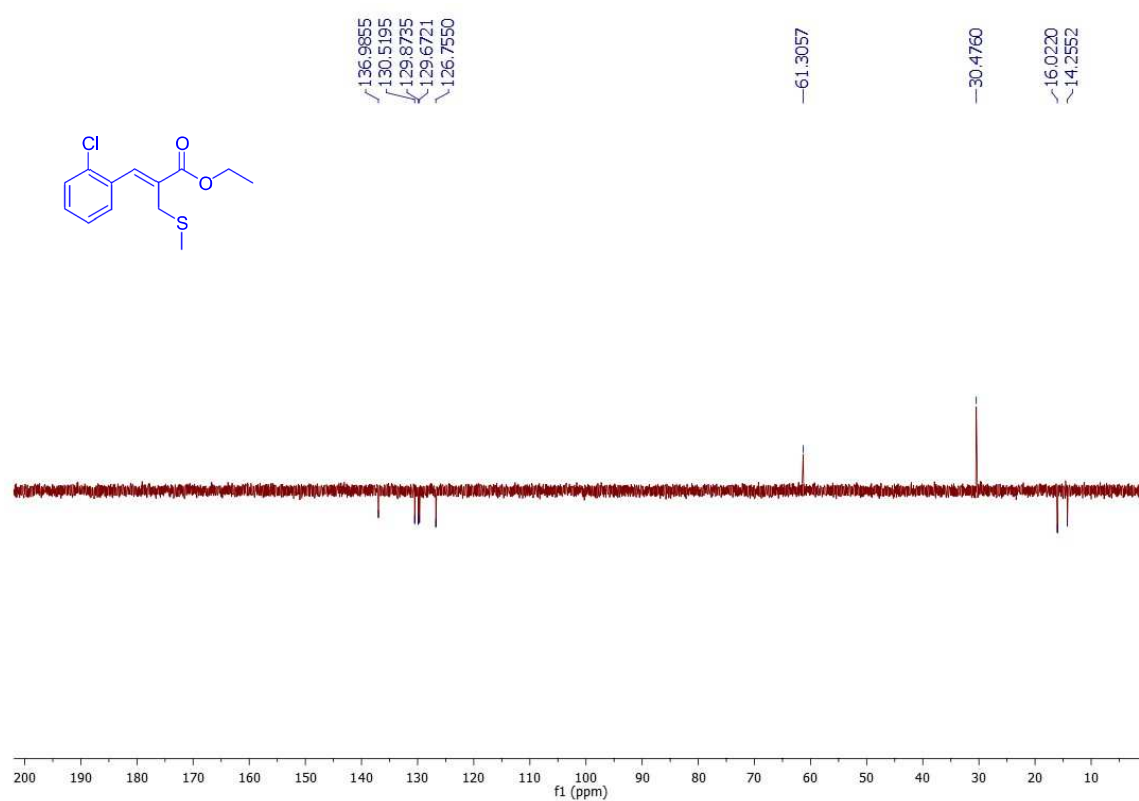


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 54 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22** (125 MHz, CDCl_3)

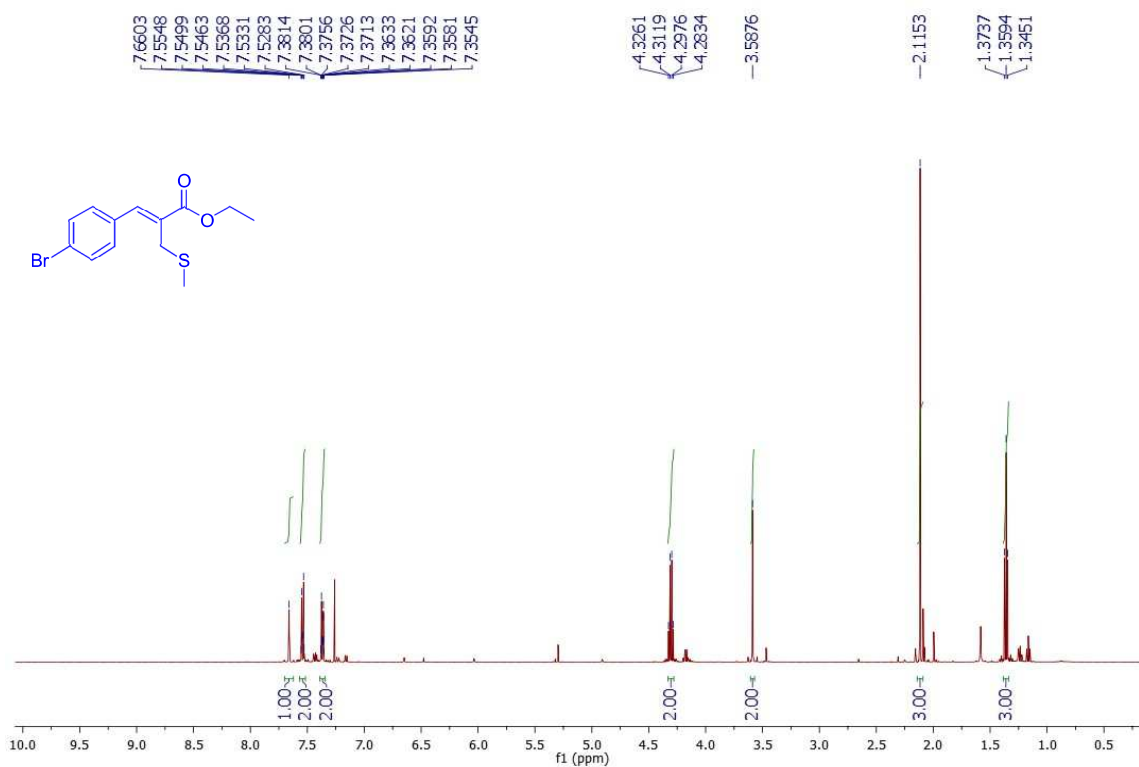


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 55 - Espectro Dept 135 do composto 22 (125 MHz, CDCl₃)

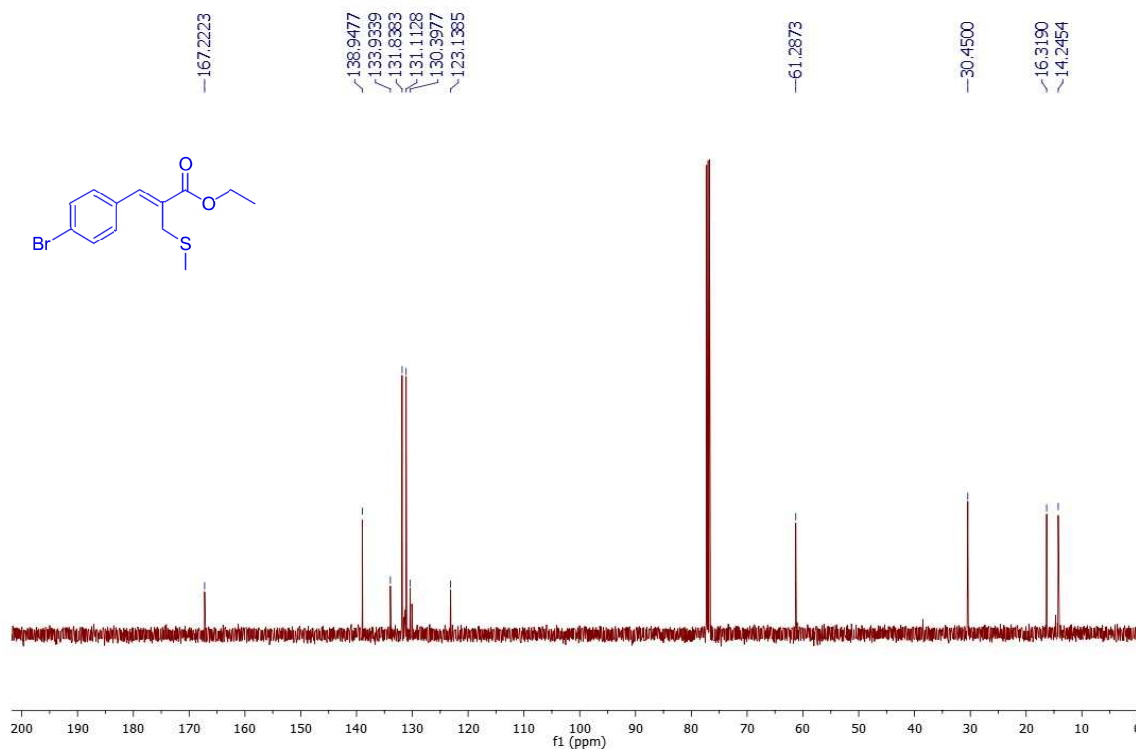
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 56 - Espectro de RMN de ^1H do composto **23** (500 MHz, CDCl_3)



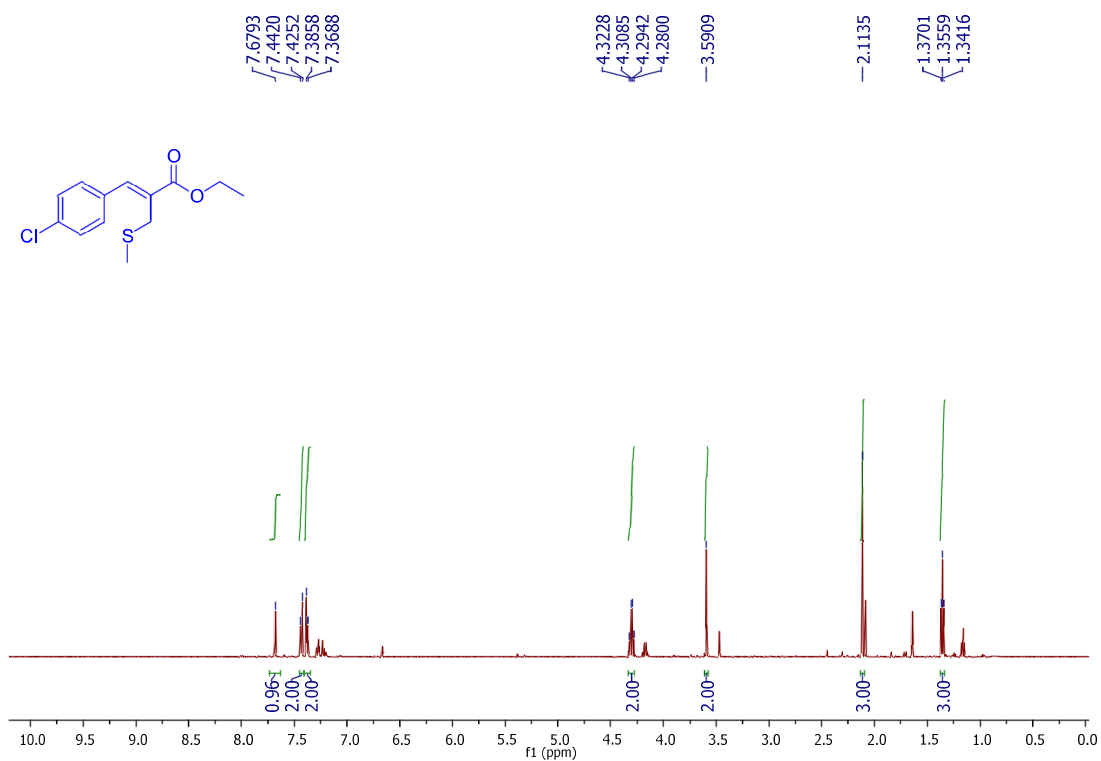
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23** (125 MHz, CDCl_3)



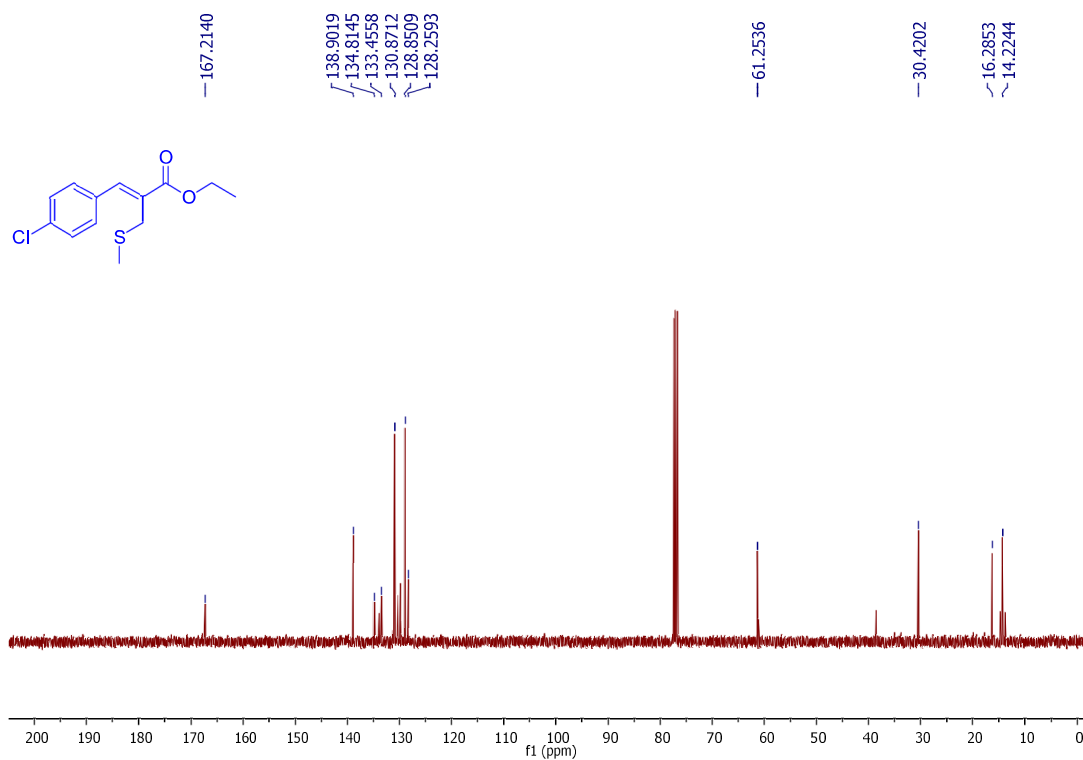
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 58 - Espectro de RMN de ^1H do composto **25** (500 MHz, CDCl_3)



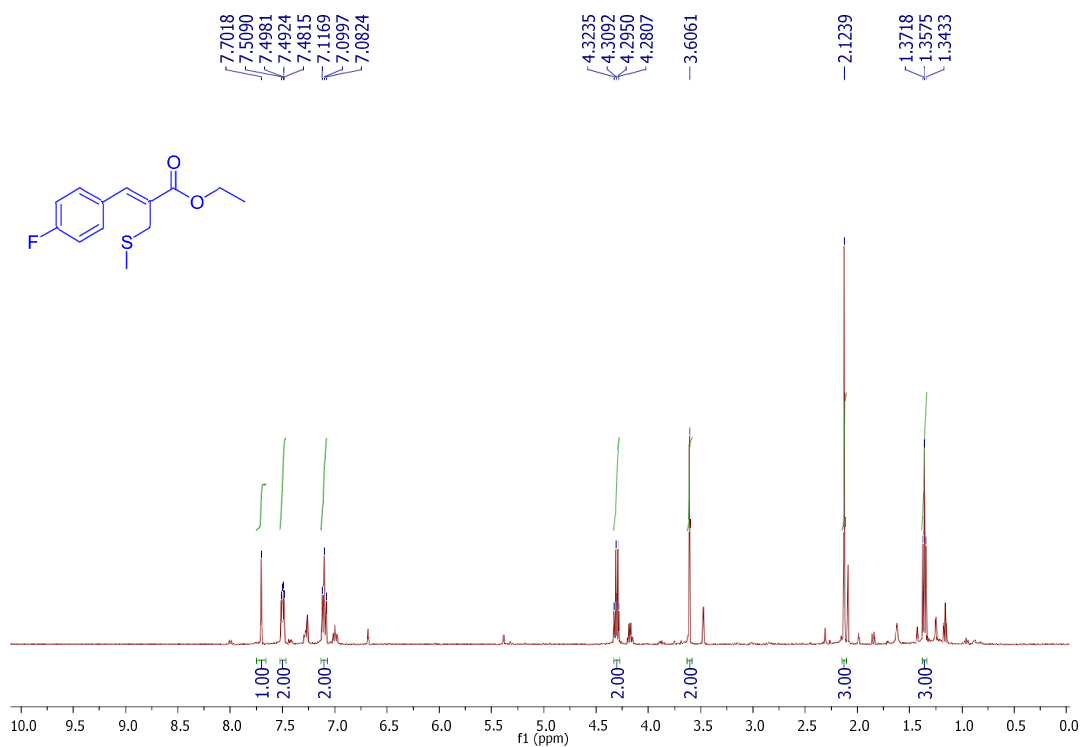
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 59 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25** (125 MHz, CDCl_3)



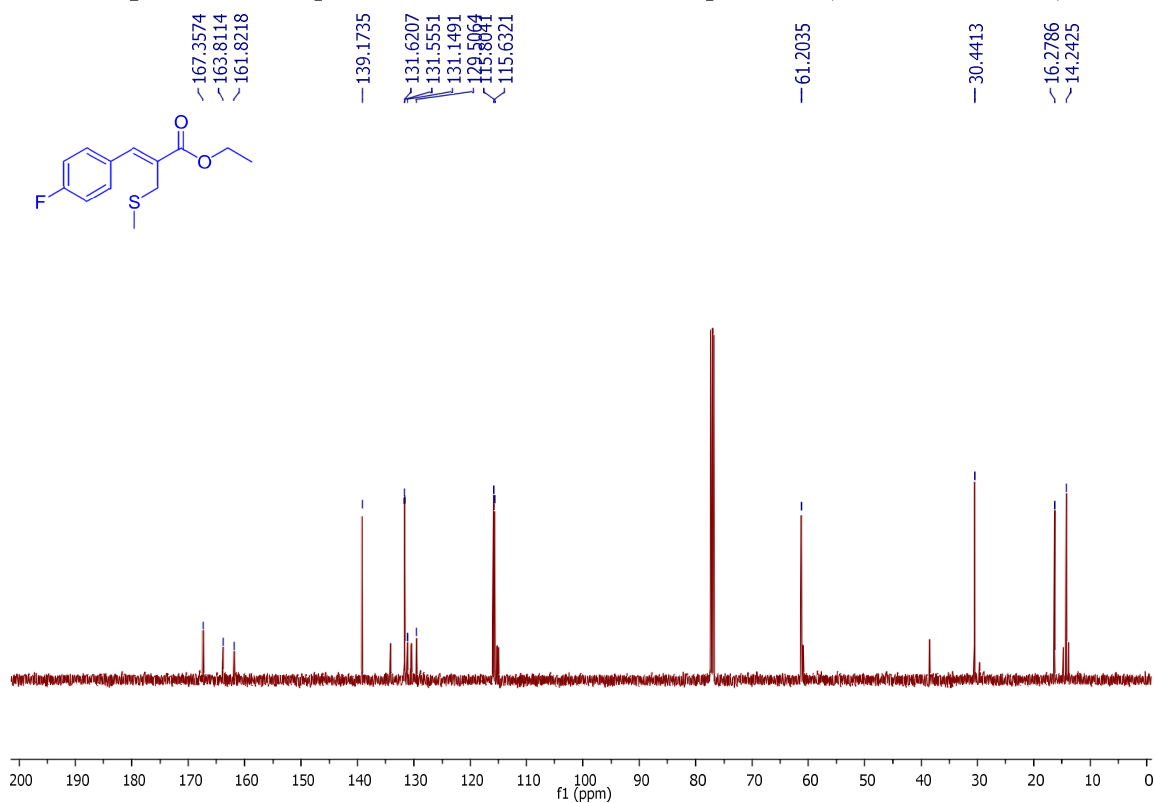
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 60 - Espectro de RMN de ^1H do composto **28** (500 MHz, CDCl_3)



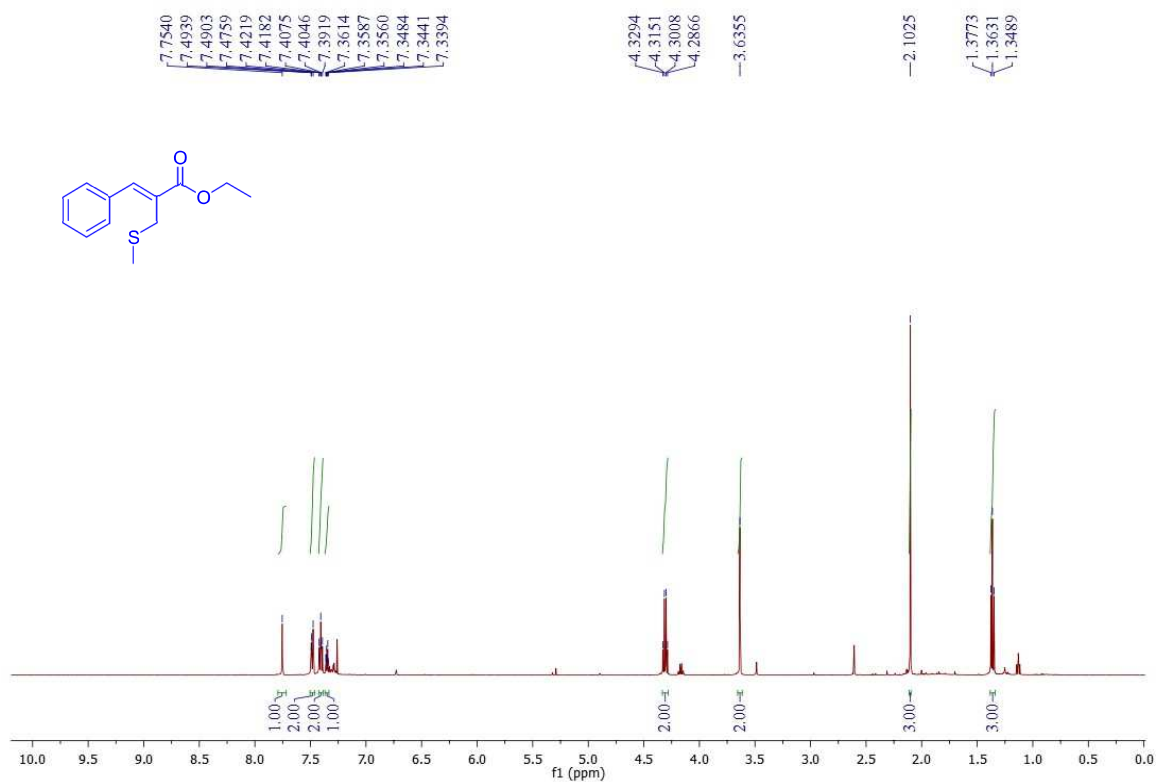
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 61 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **28** (125 MHz, CDCl_3)



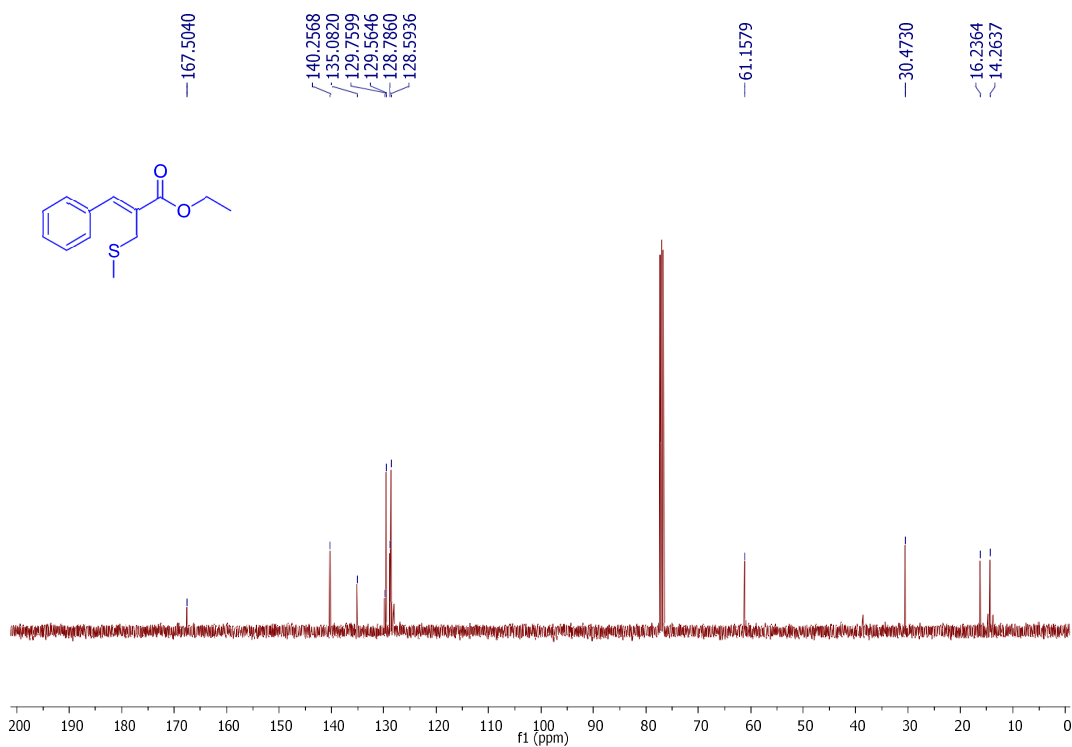
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 62 - Espectro de RMN de ^1H do composto **49** (500 MHz, CDCl_3)



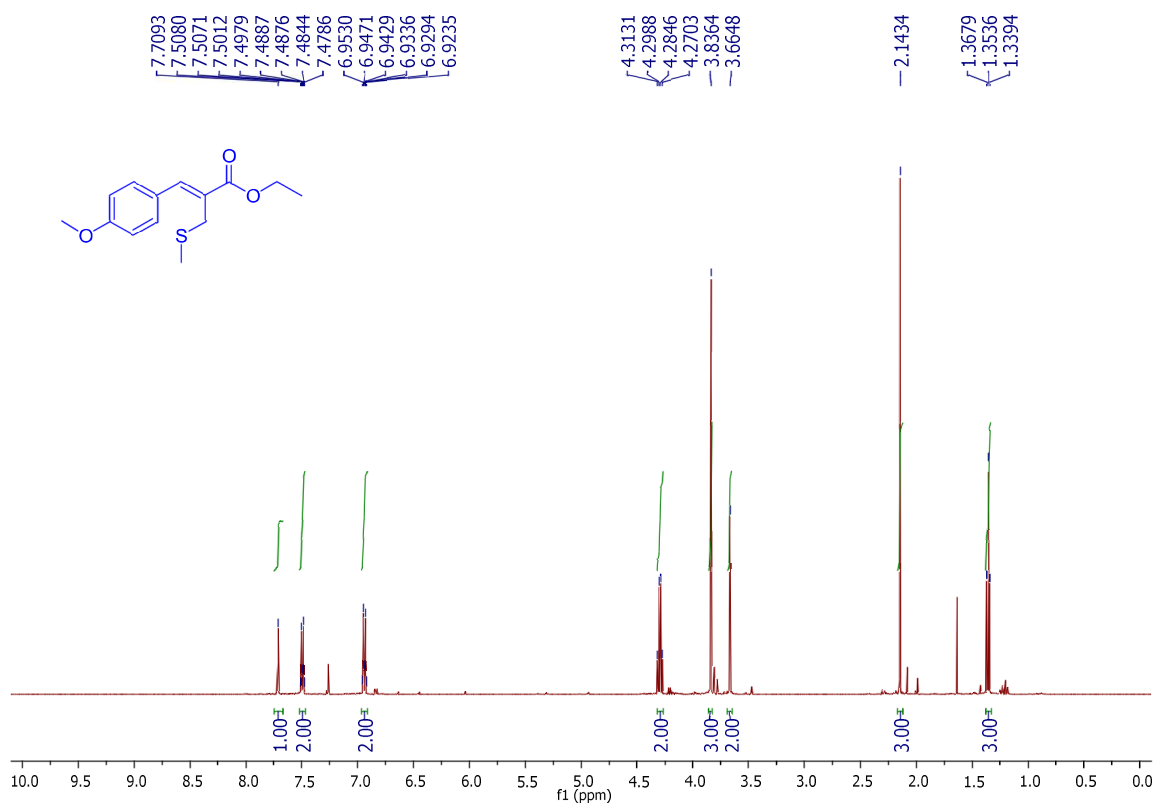
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 63 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **49** (125 MHz, CDCl_3)



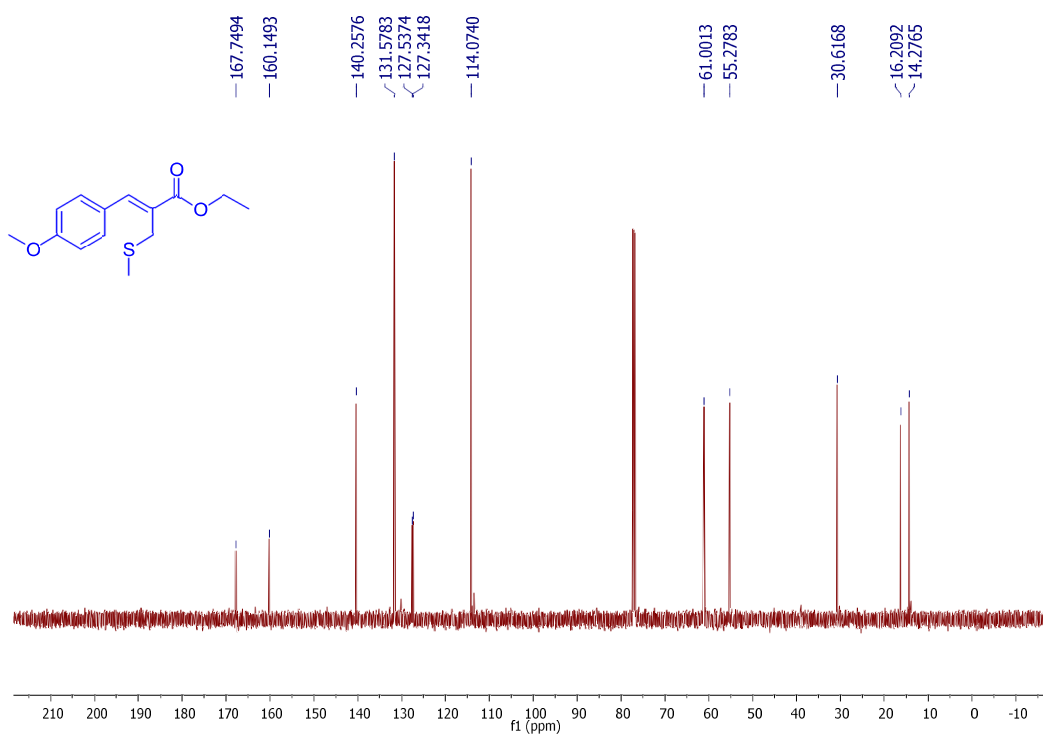
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 64 - Espectro de RMN de ^1H do composto **50** (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 65 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **50** (125 MHz, CDCl_3)

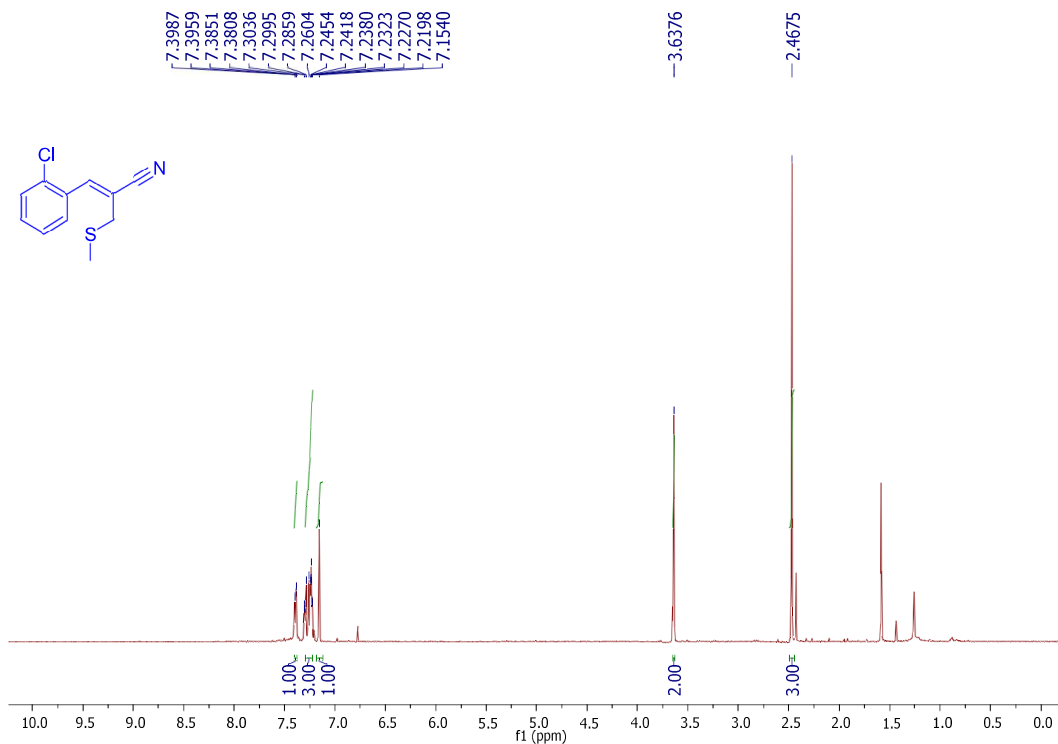


Fonte: Elaborada pela própria autora

Fonte: Elaborada pela própria autora

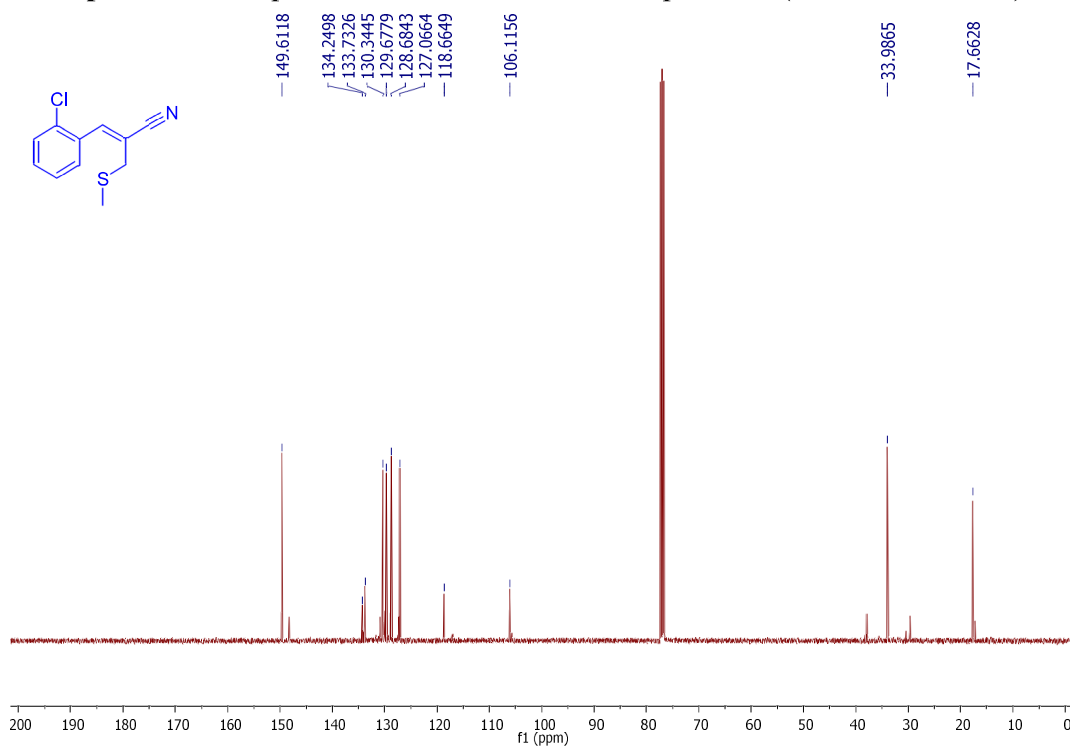
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DO PRODUTO METILSULFENILADO DERIVADO DE ACRILONITRILA

Espectro 68 - Espectro de RMN de ^1H do composto **52** (500 MHz, CDCl_3)



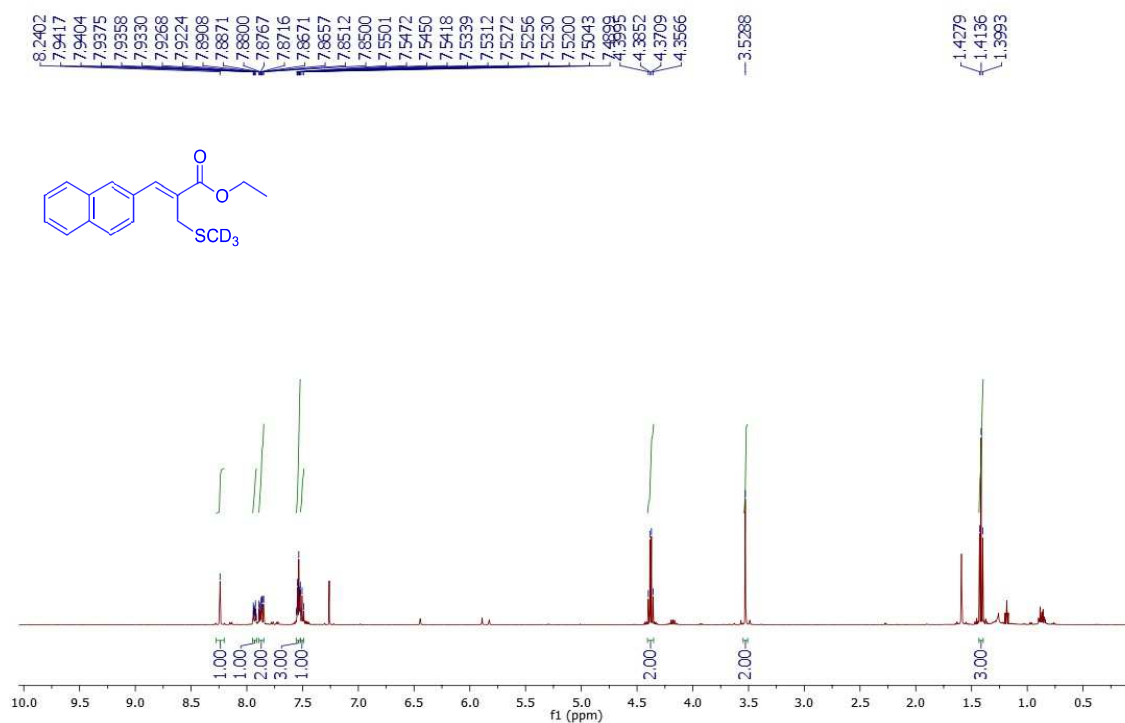
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 69 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **52** (125 MHz, CDCl_3)

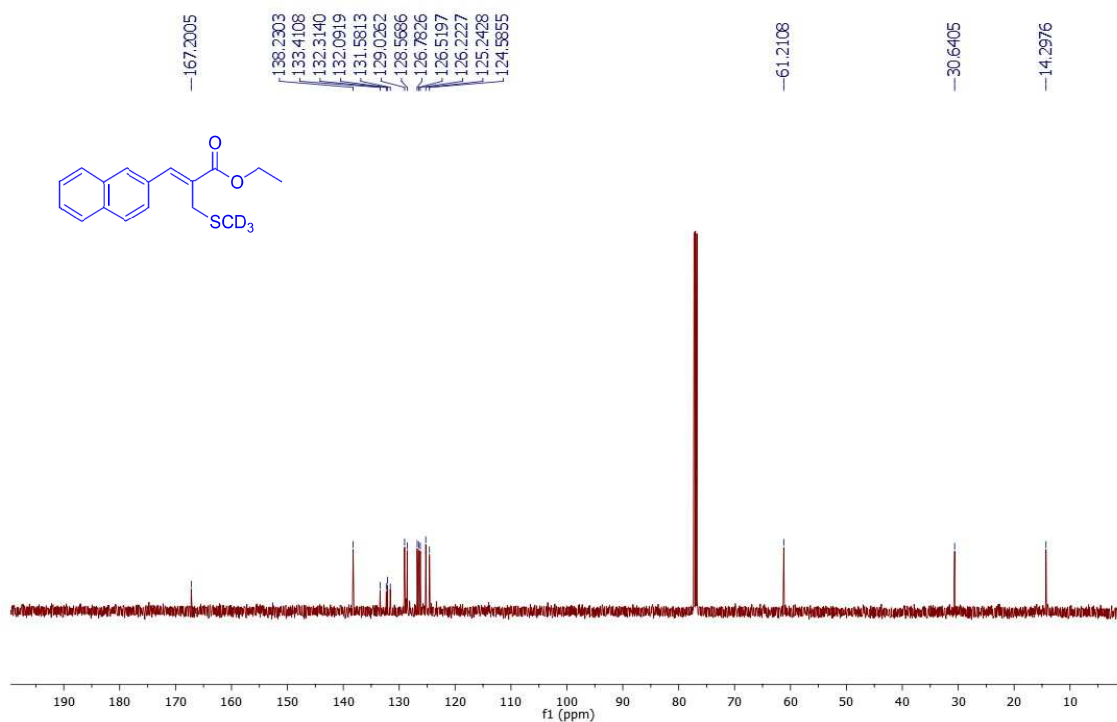


Fonte: Elaborada pela própria autora

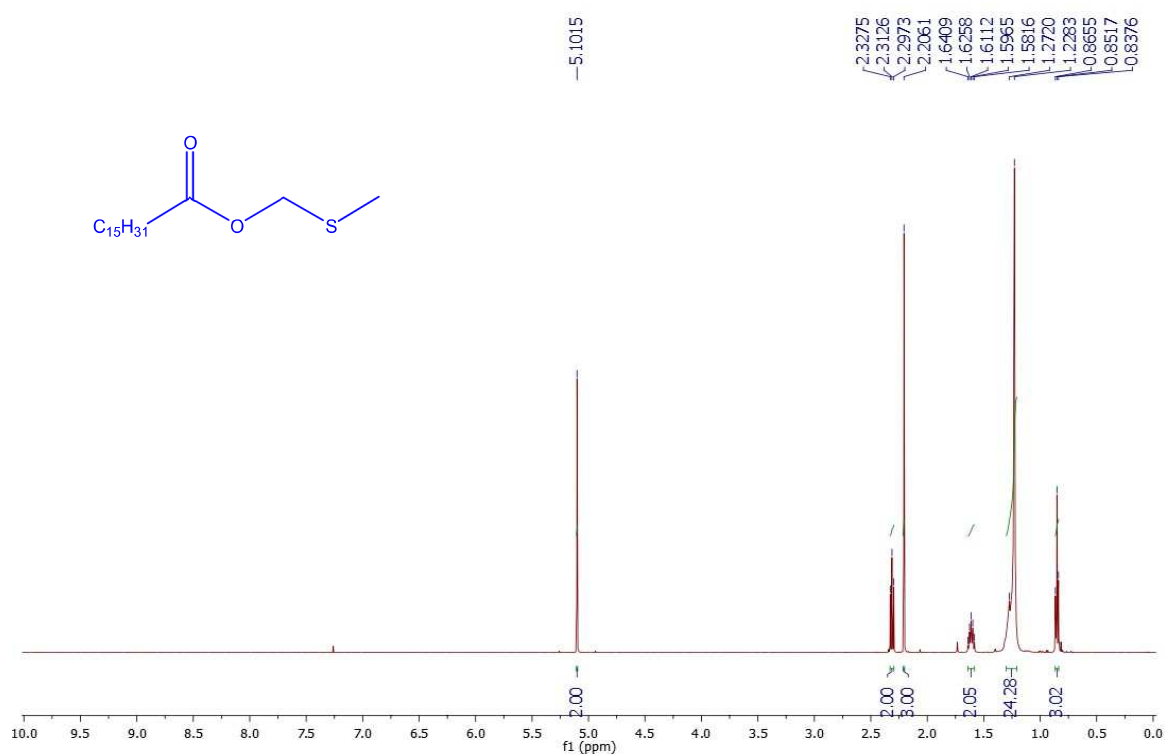
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN PARA EXPERIMENTOS CONTROLE

Espectro 70 - Espectro de RMN de ^1H do composto **32** (500 MHz, CDCl_3)

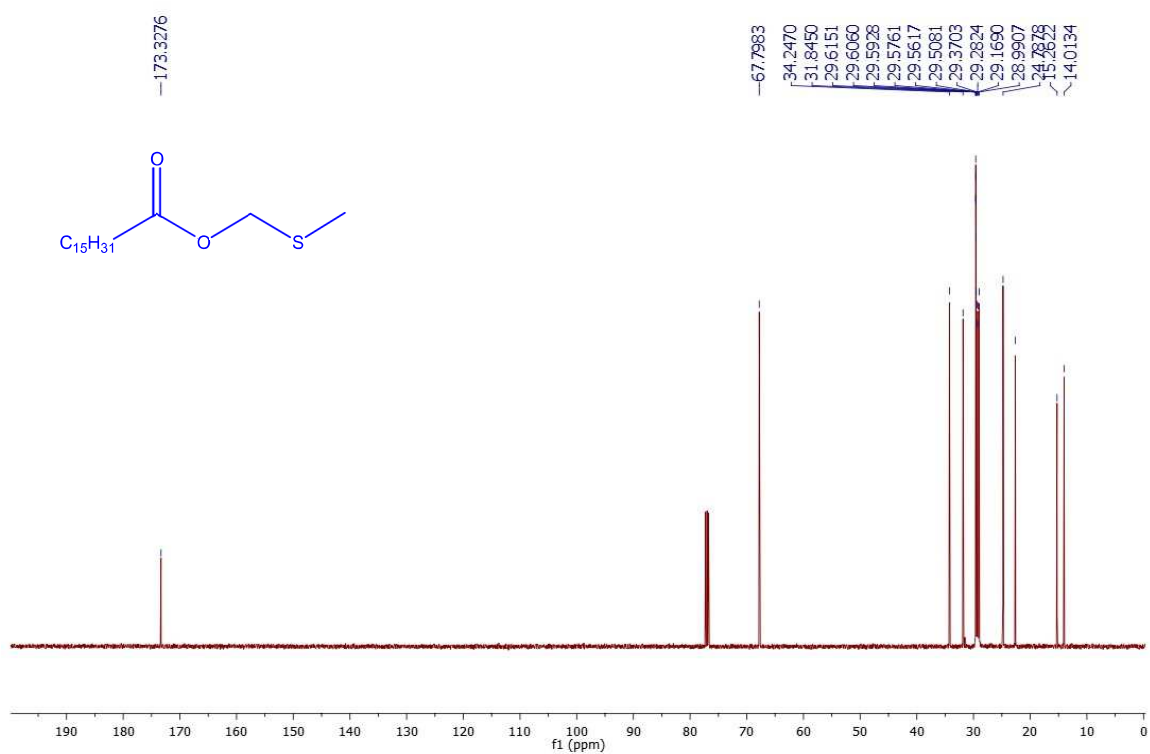
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 71 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **32** (125 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

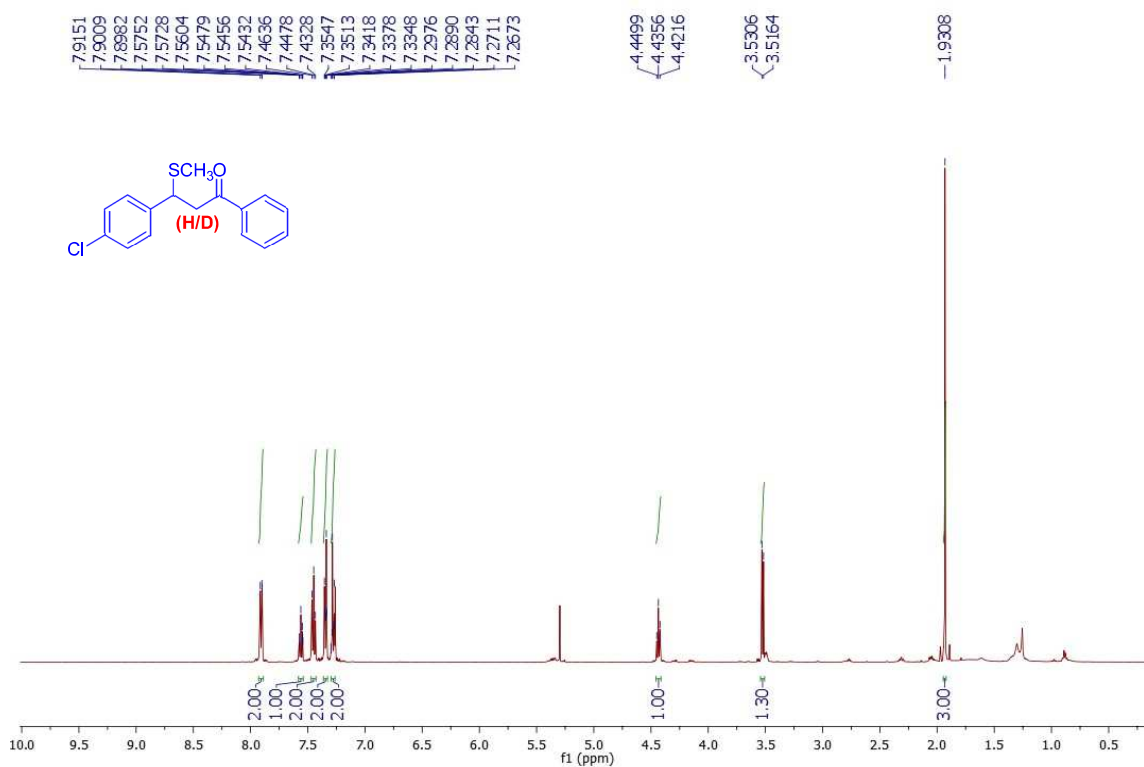
Espectro 72 - Espectro de RMN de ^1H do composto **33** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 73 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **33** (125 MHz, CDCl_3)

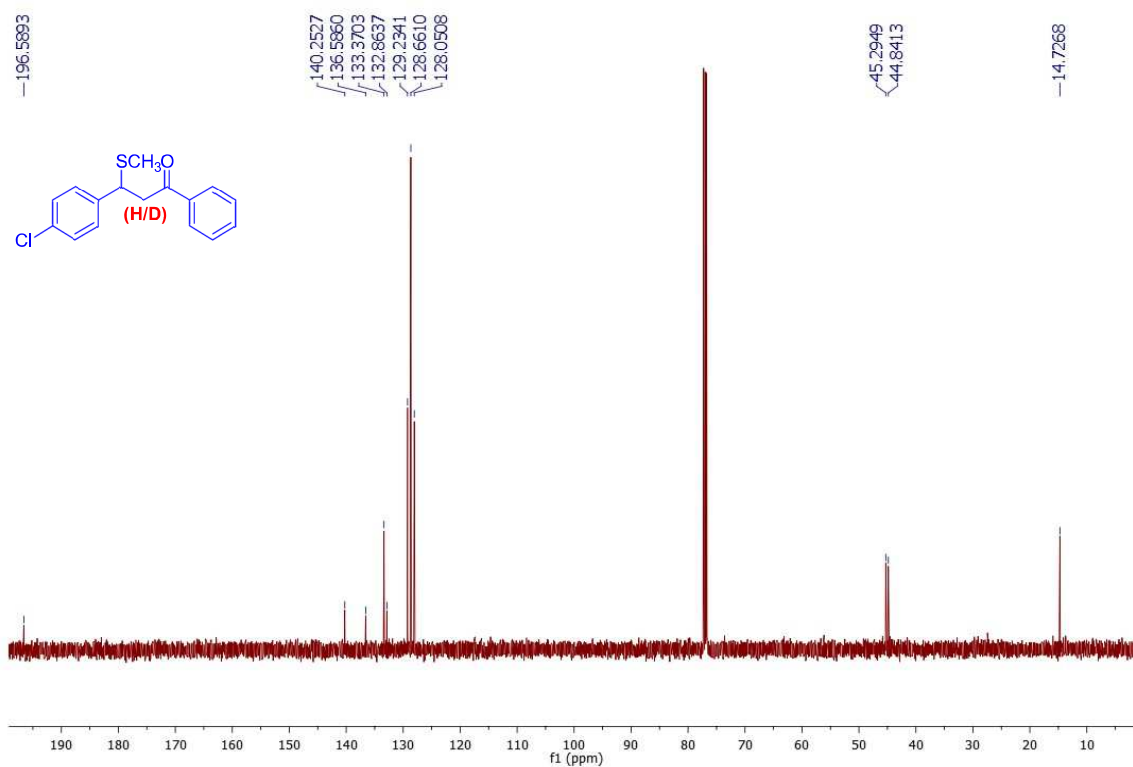
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 74 - Espectro de RMN de ^1H do composto **34** (500 MHz, CDCl_3) (Método A)



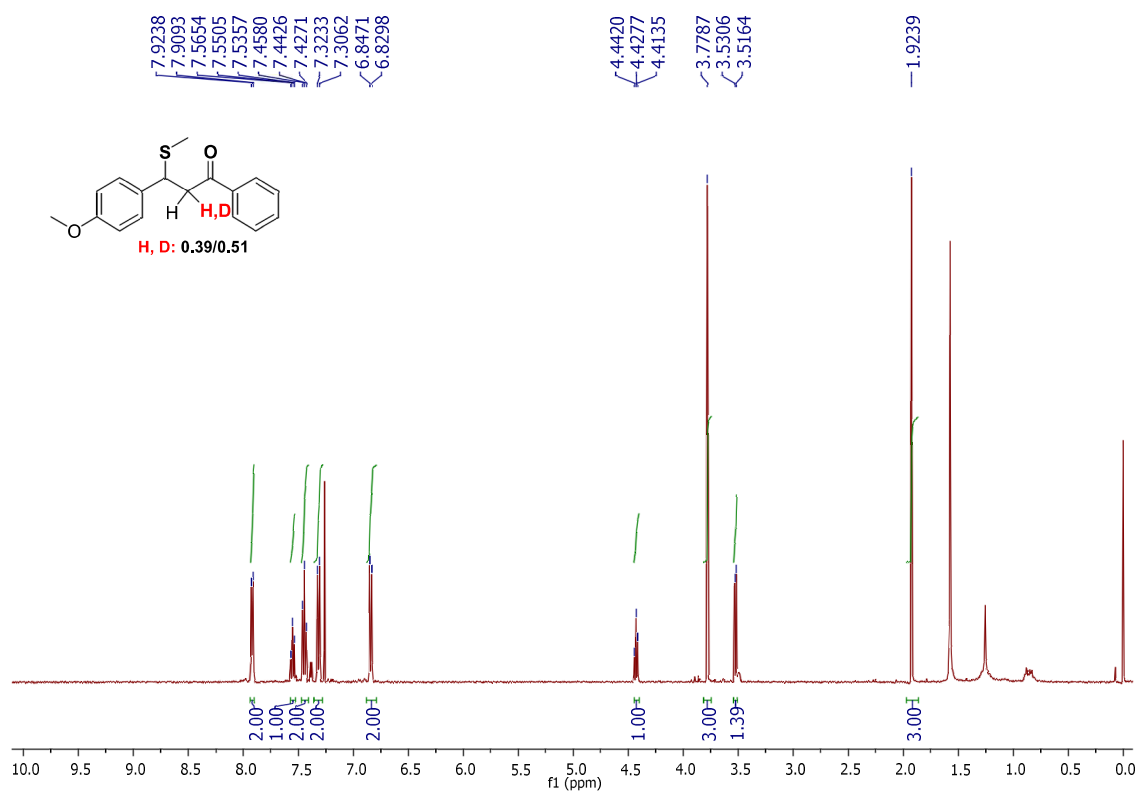
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 75 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **34** (125 MHz, CDCl_3) (Método A)

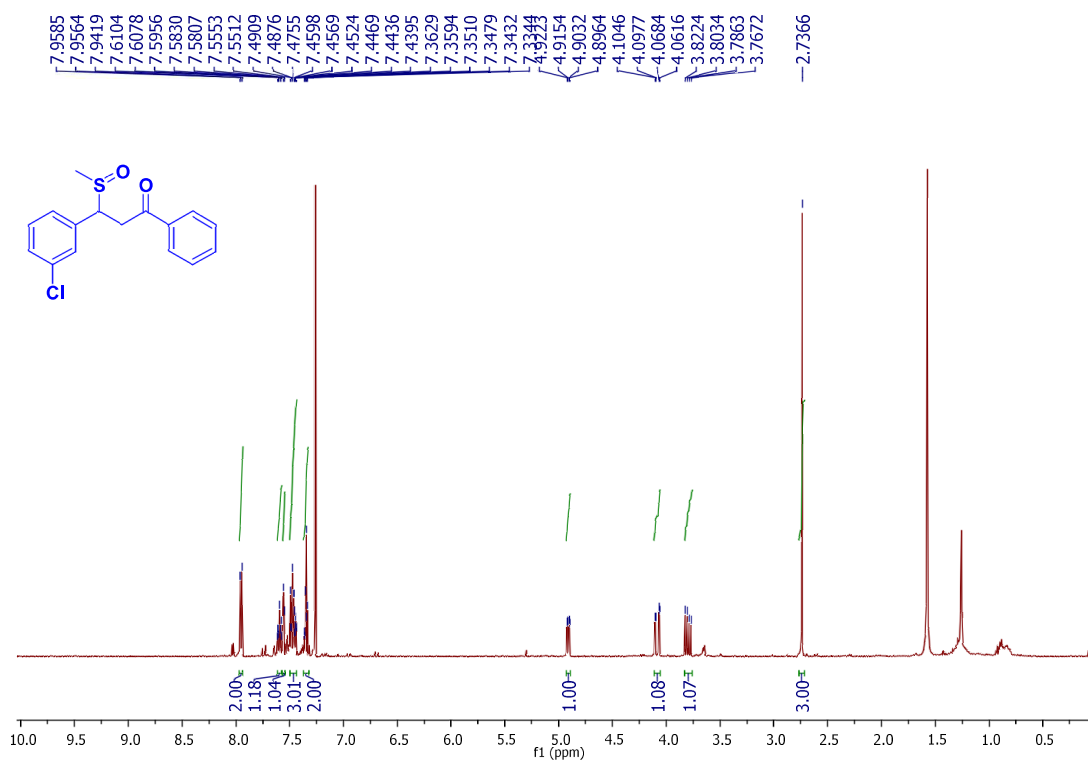


Fonte: Elaborada pela própria autora

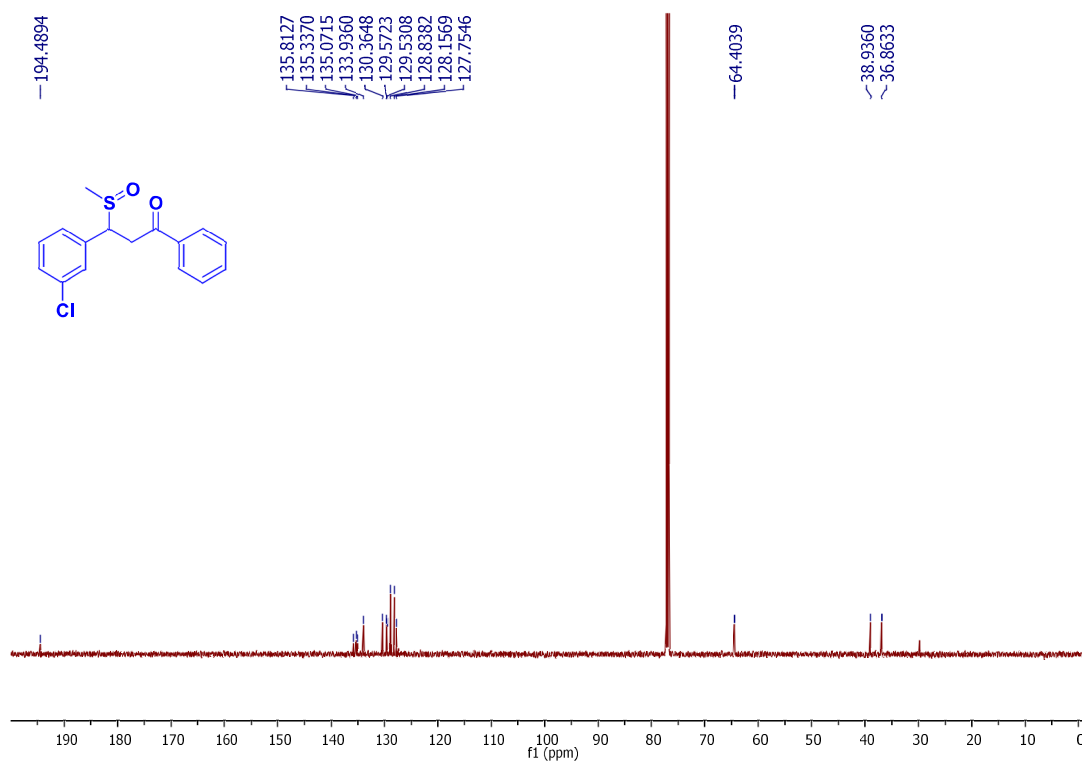
Espectro 76 - Espectro de RMN de ^1H do composto **36** (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

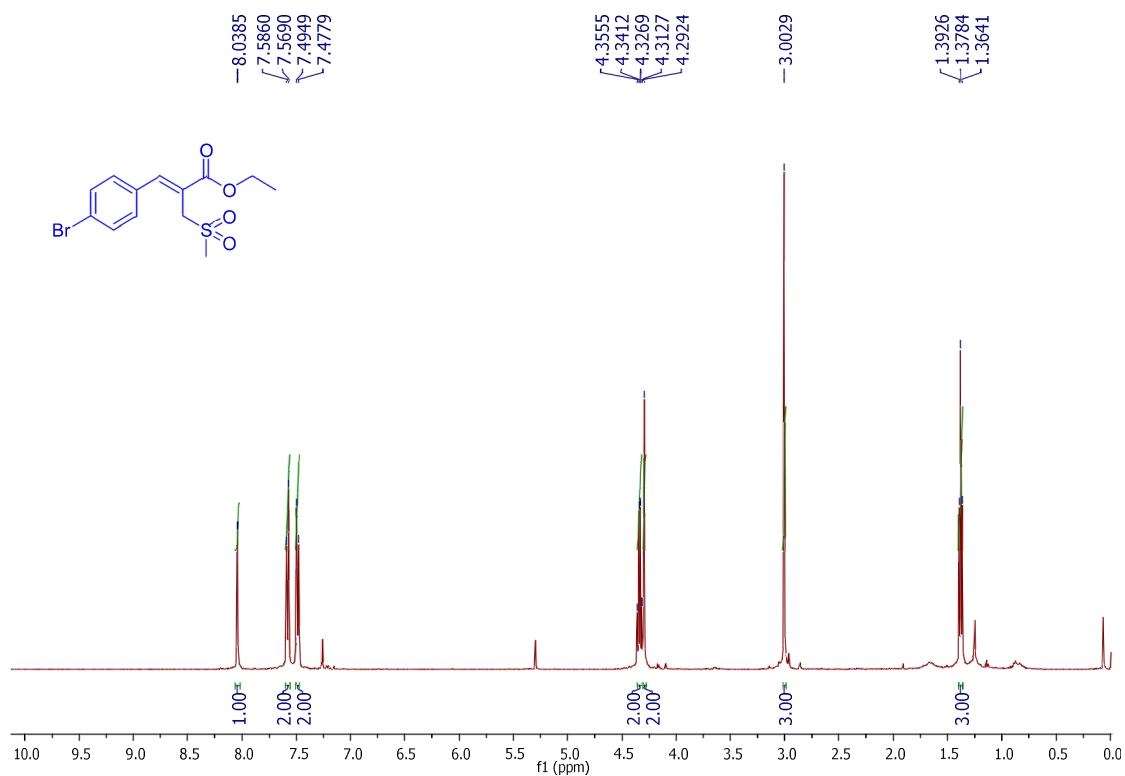
Espectro 77 - Espectro de RMN de ^1H do composto **46** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 78 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **46** (125 MHz, CDCl_3)

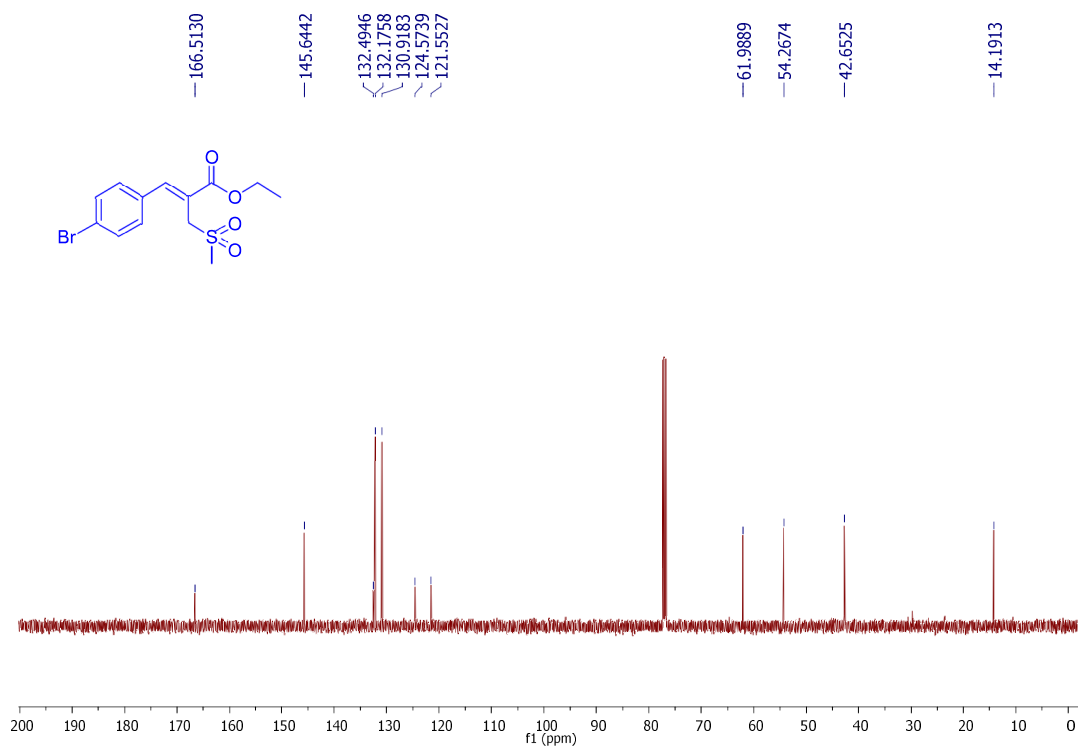
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 79 - Espectro de RMN de ^1H do composto **23a** (500 MHz, CDCl_3)



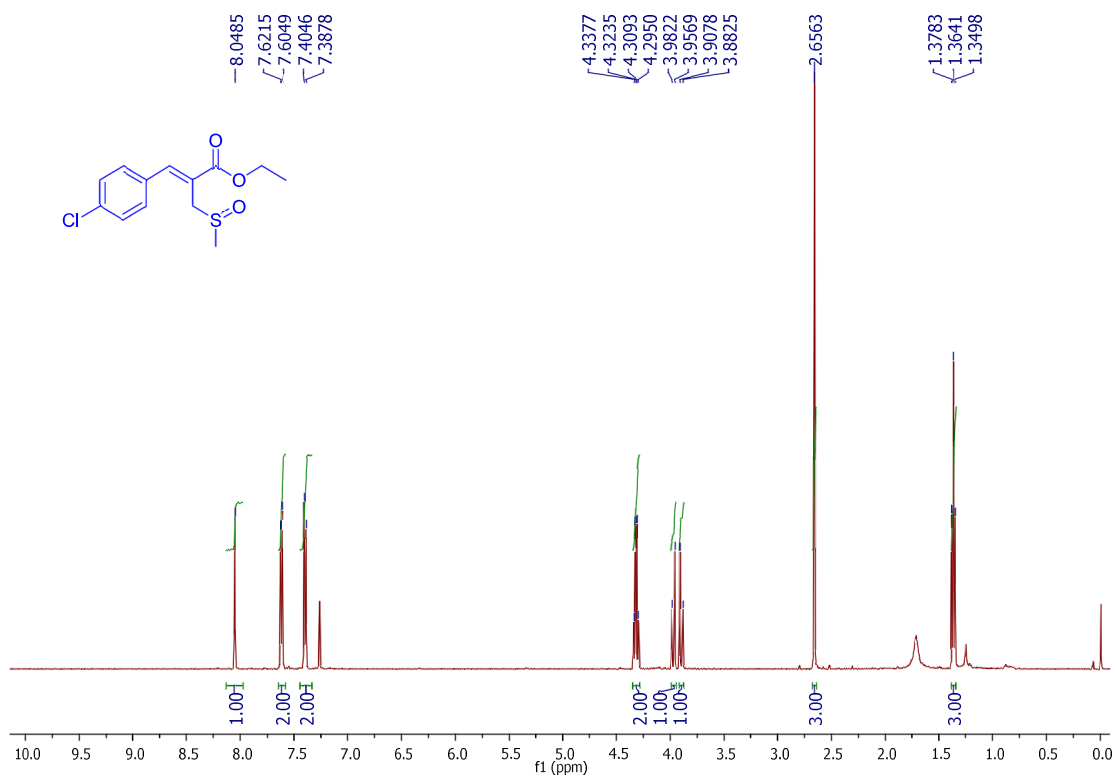
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 80 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23a** (125 MHz, CDCl_3)



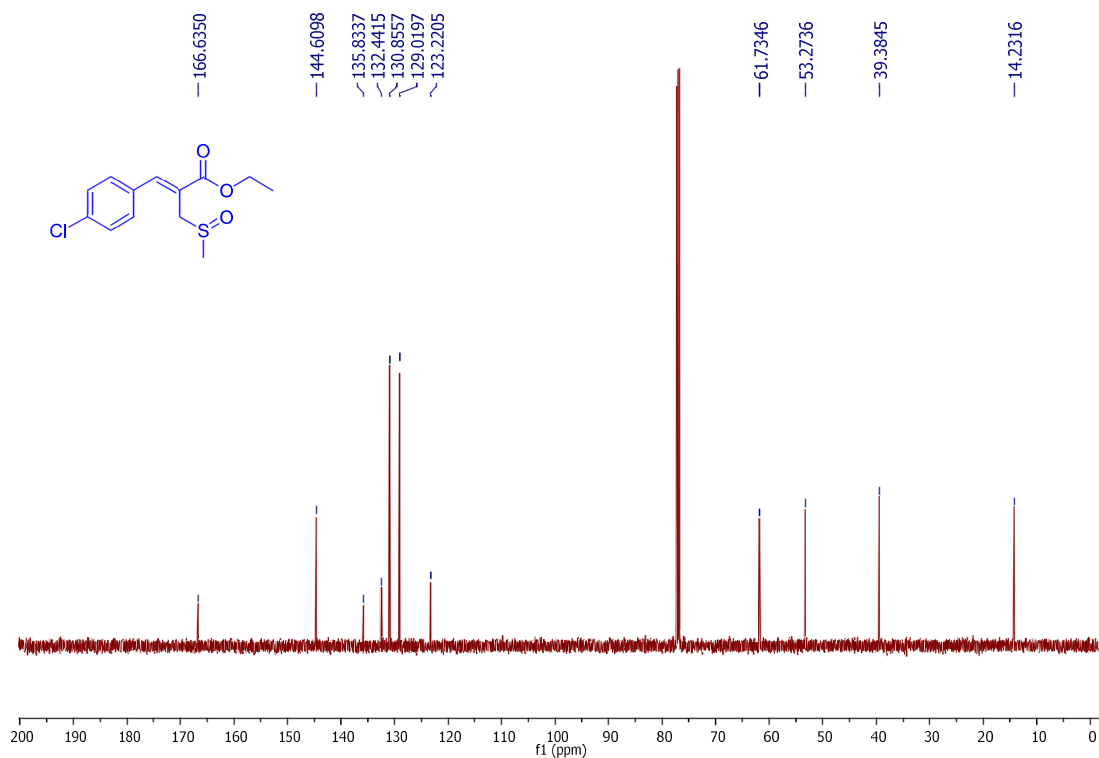
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 81 - Espectro de RMN de ^1H do composto **25a** (500 MHz, CDCl_3)

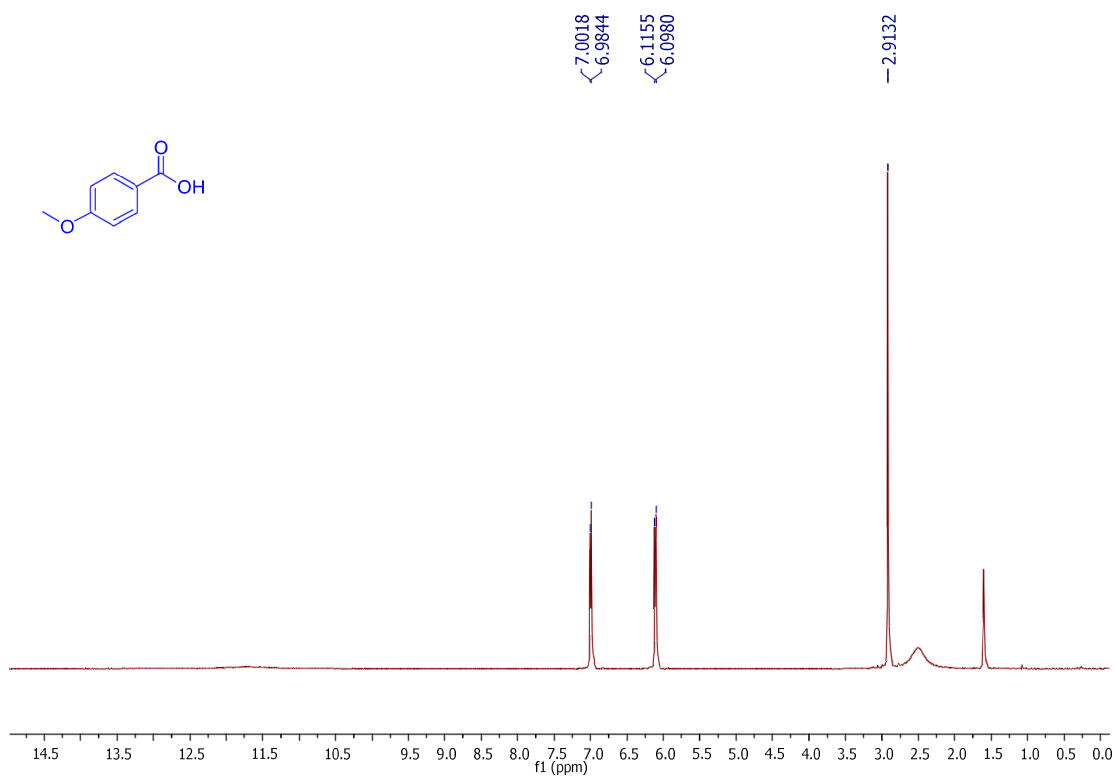


Fonte: Elaborada pela própria autora

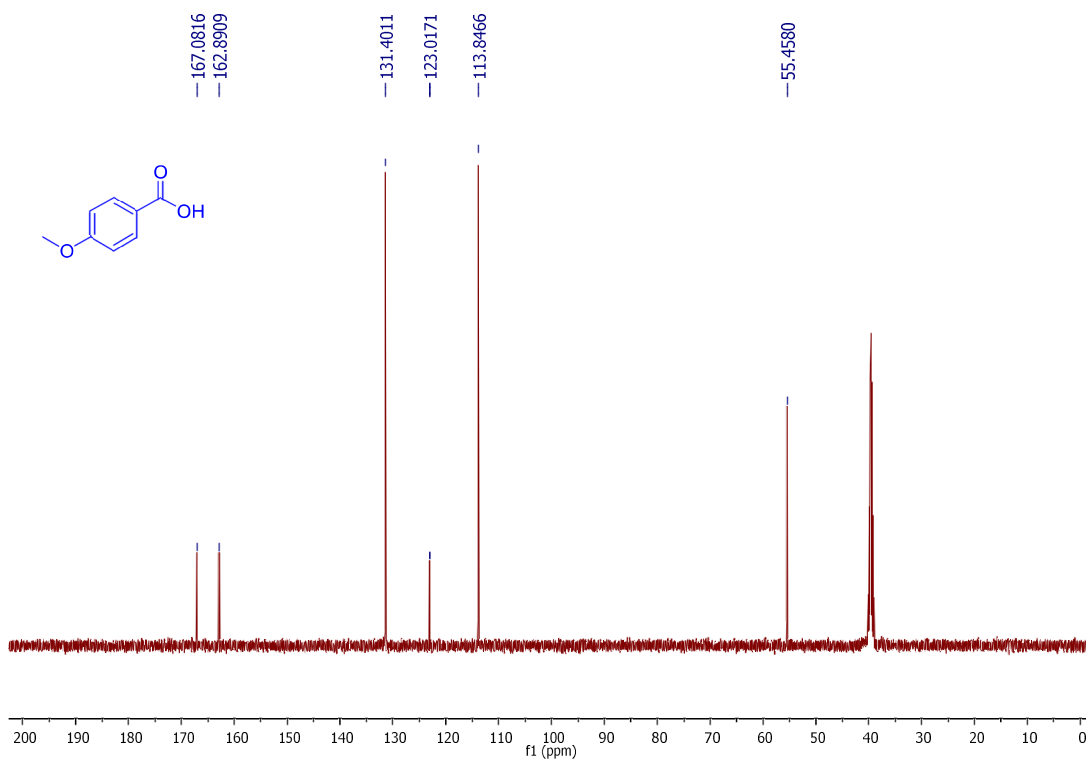
Espectro 82 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25a** (125 MHz, CDCl_3)



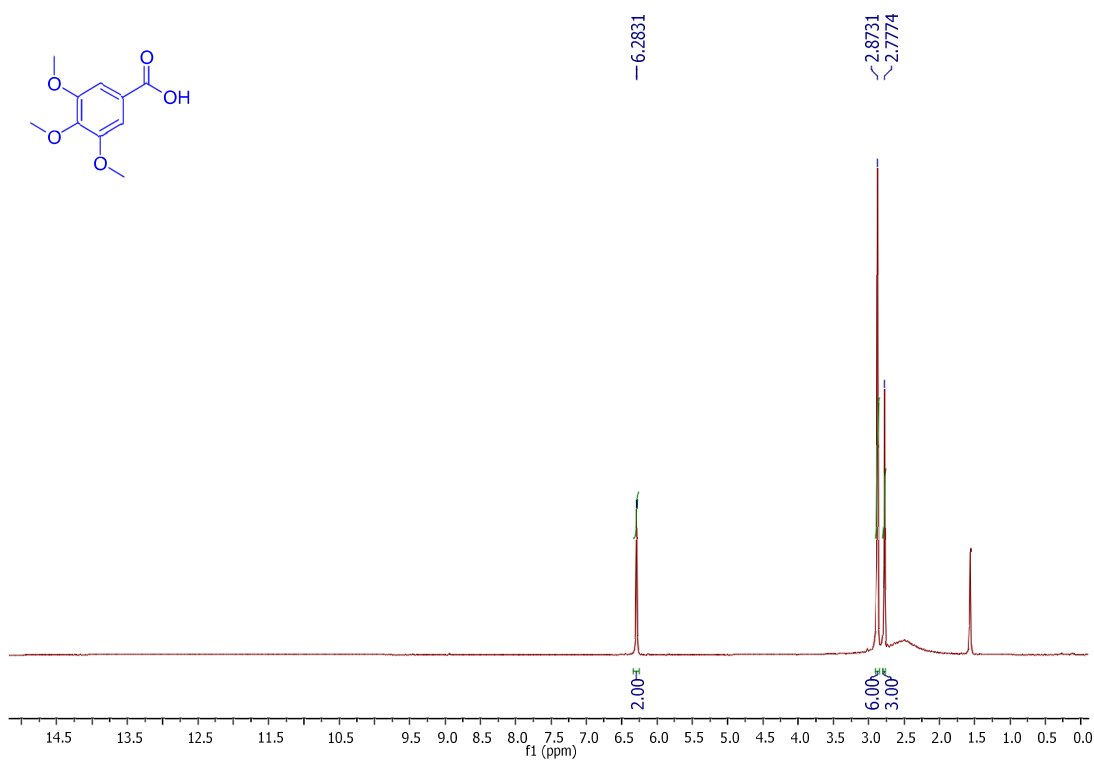
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 83 - Espectro de RMN de ^1H do composto **37** (500 MHz, CDCl_3)

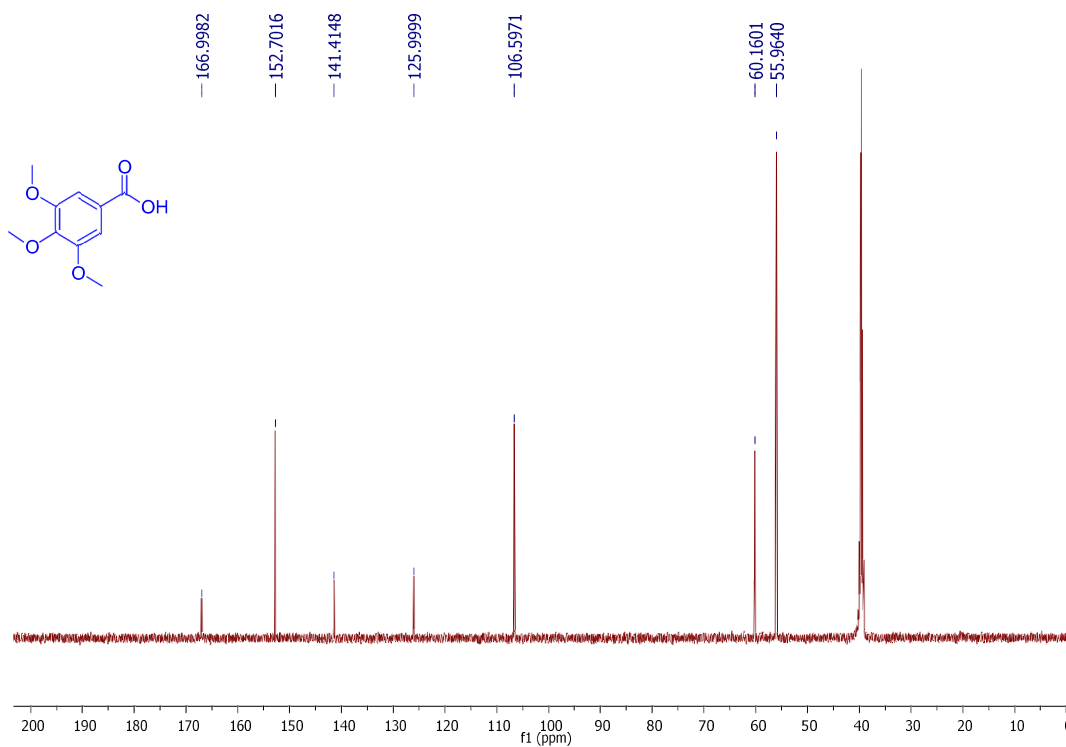
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 84 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **37** (125 MHz, CDCl_3)

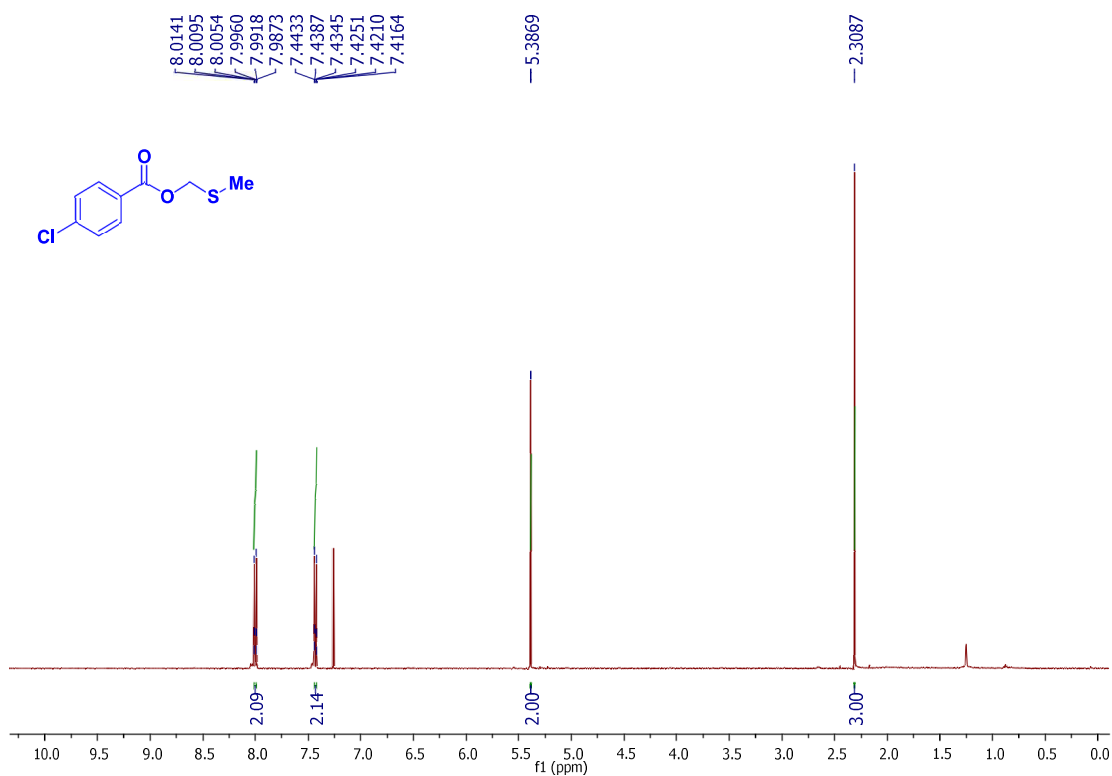
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 85 - Espectro de RMN de ^1H do composto **38** (500 MHz, CDCl_3)

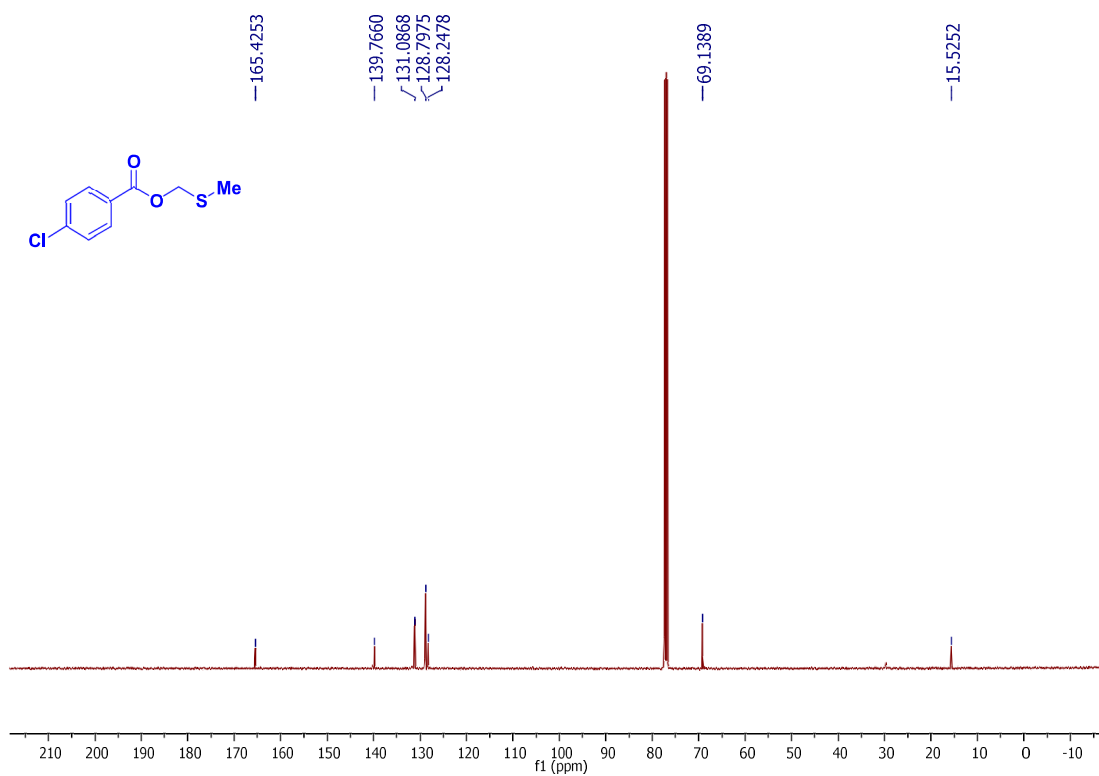
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 86 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **38** (125 MHz, CDCl_3)

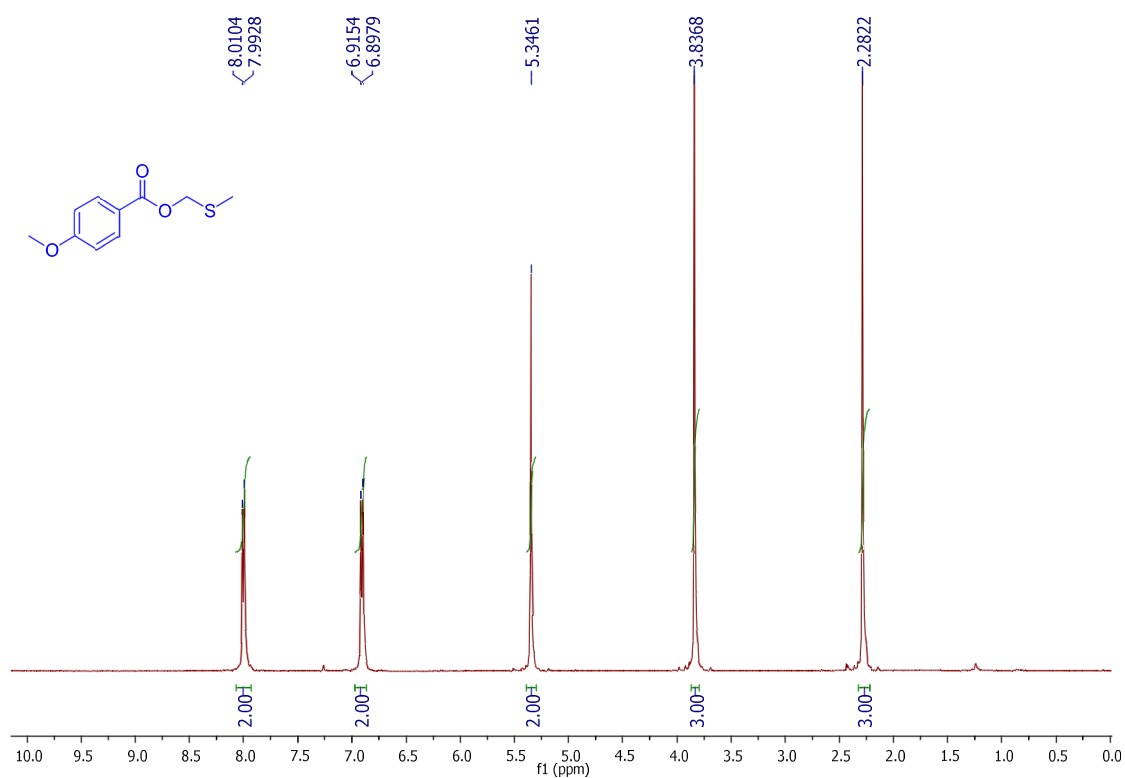
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 87 - Espectro de RMN de ^1H do composto **35** (500 MHz, CDCl_3)

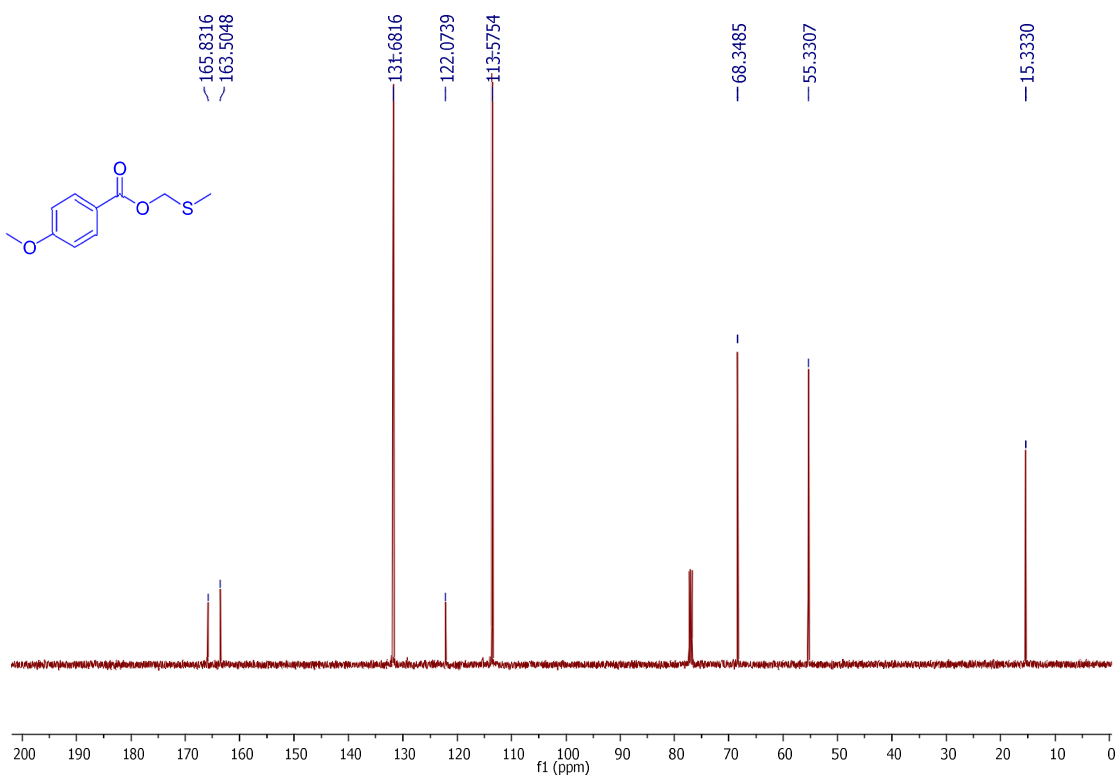
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 88 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **35** (125 MHz, CDCl_3)

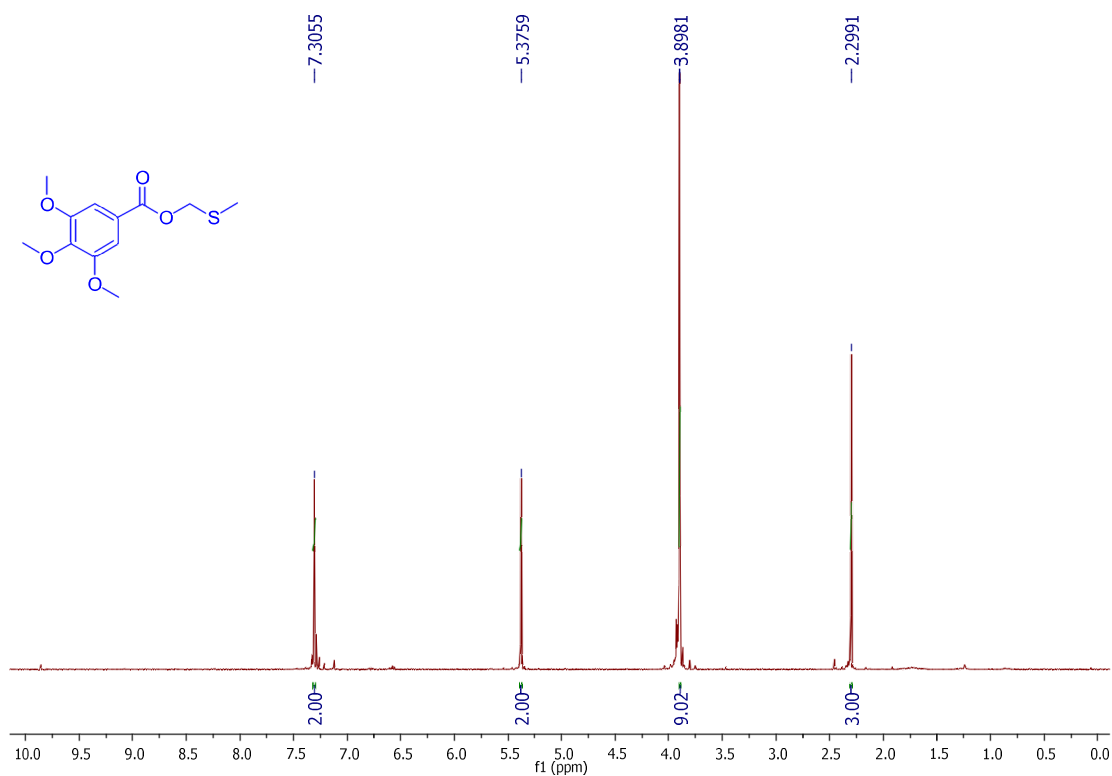
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 89 - Espectro de RMN de ^1H do composto **39** (500 MHz, CDCl_3)

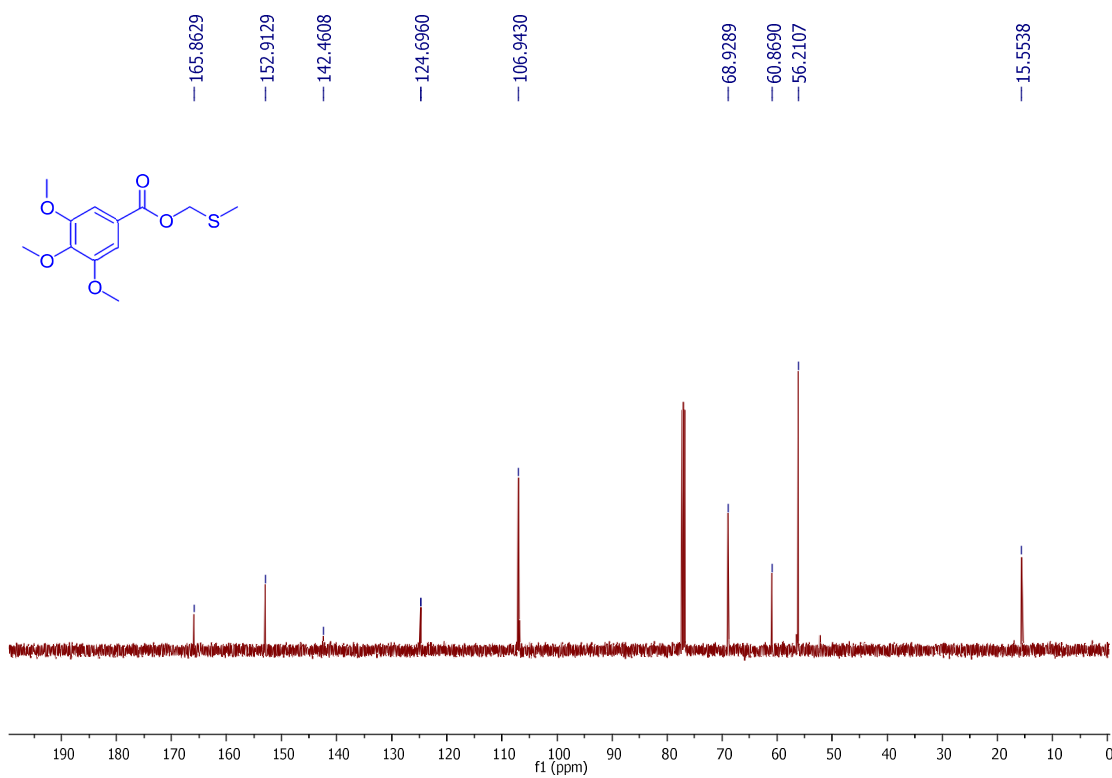
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 90 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39** (125 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

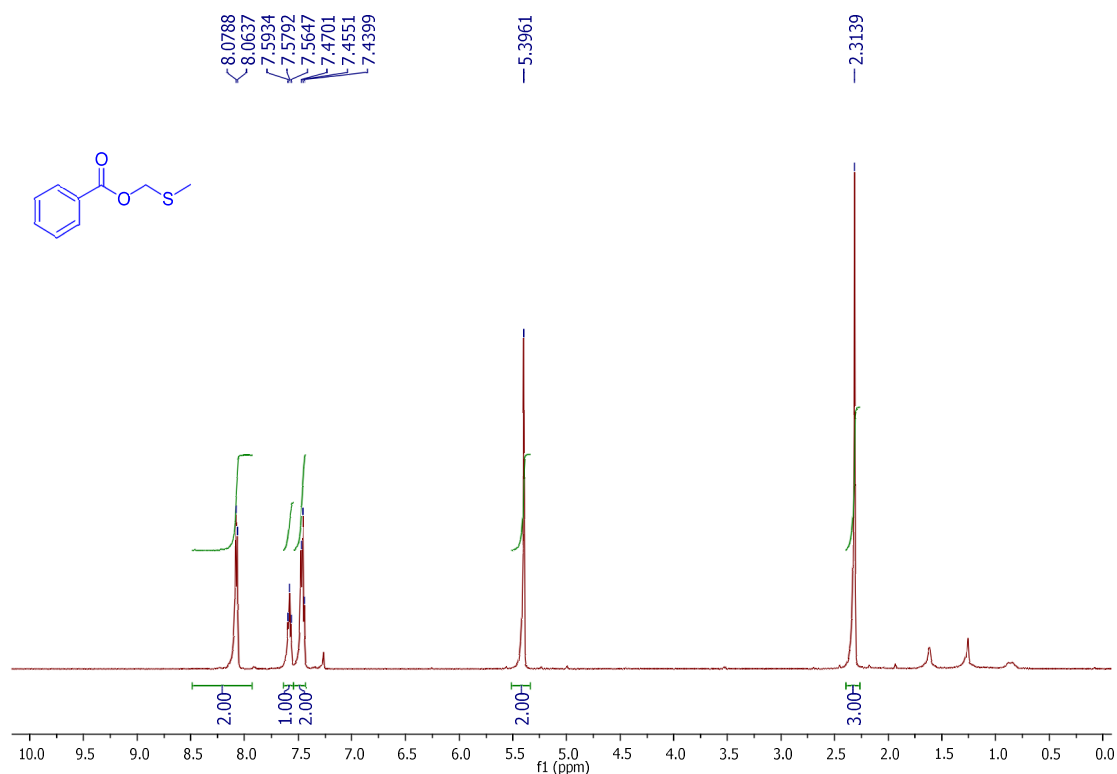
Espectro 91 - Espectro de RMN de ^1H do composto **40** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 92 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **40** (125 MHz, CDCl_3)

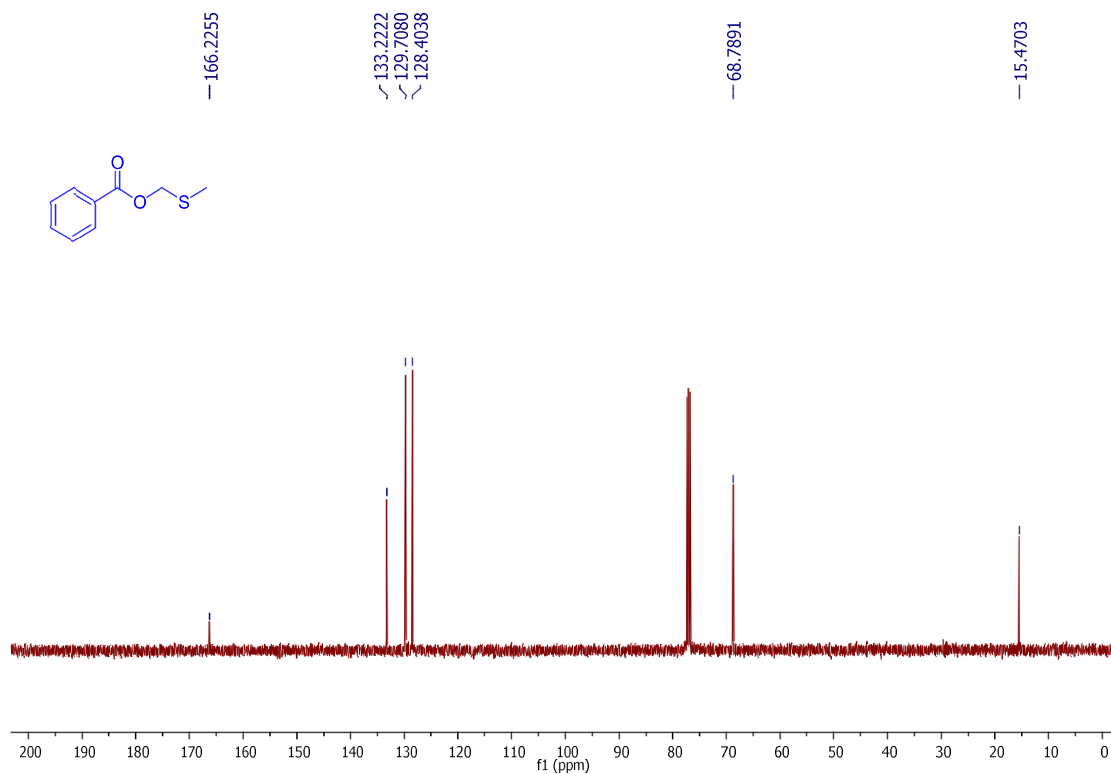
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 93 - Espectro de RMN de ^1H do composto **41** (500 MHz, CDCl_3)

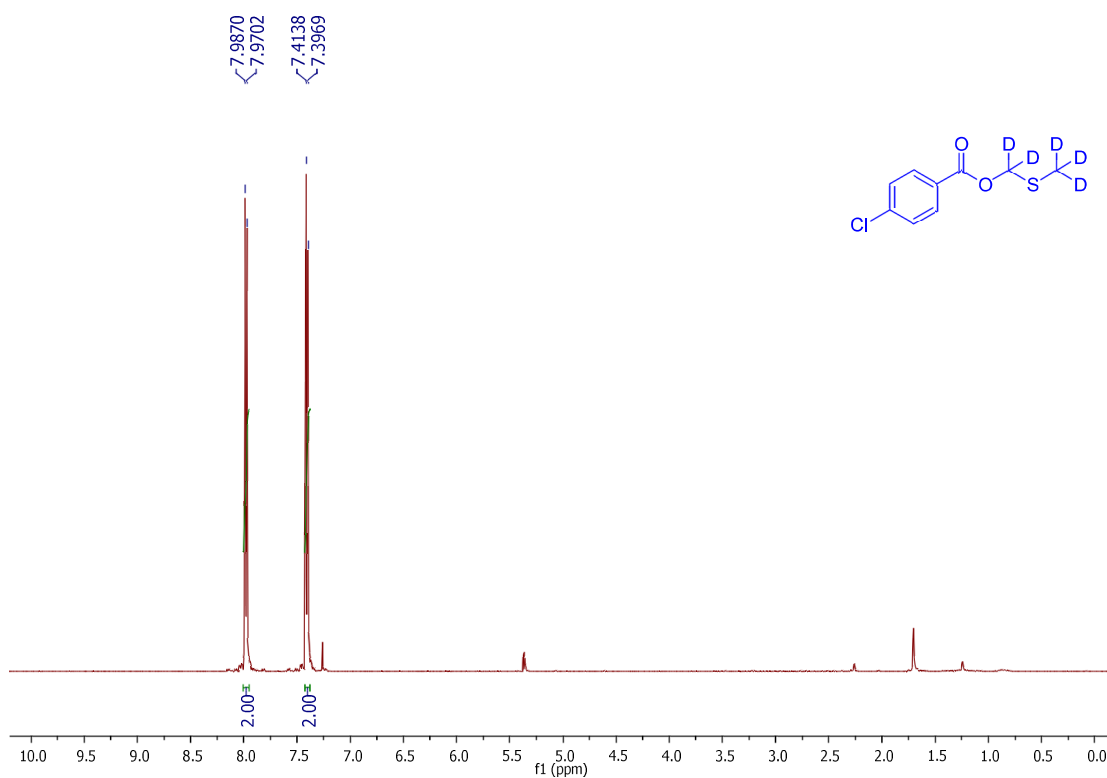


Fonte: Elaborada pela própria autora

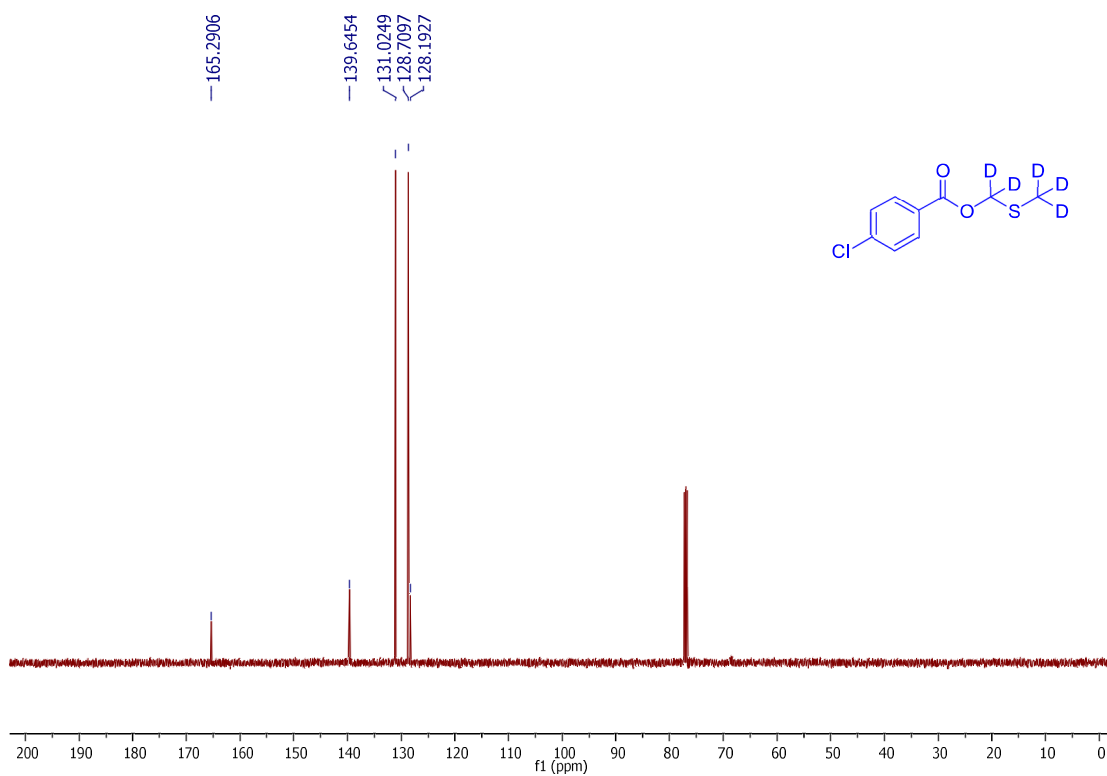
Espectro 94 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **41** (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

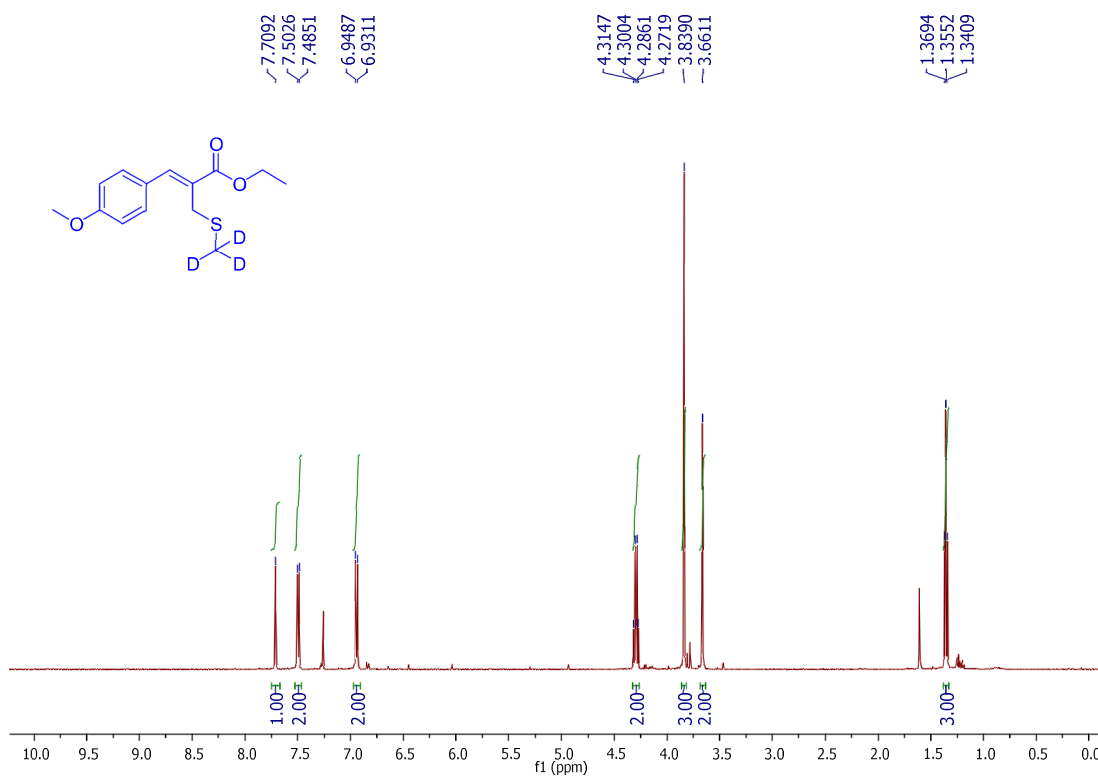
Espectro 95 - Espectro de RMN de ^1H do composto **35a** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 96 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **35a** (125 MHz, CDCl_3)

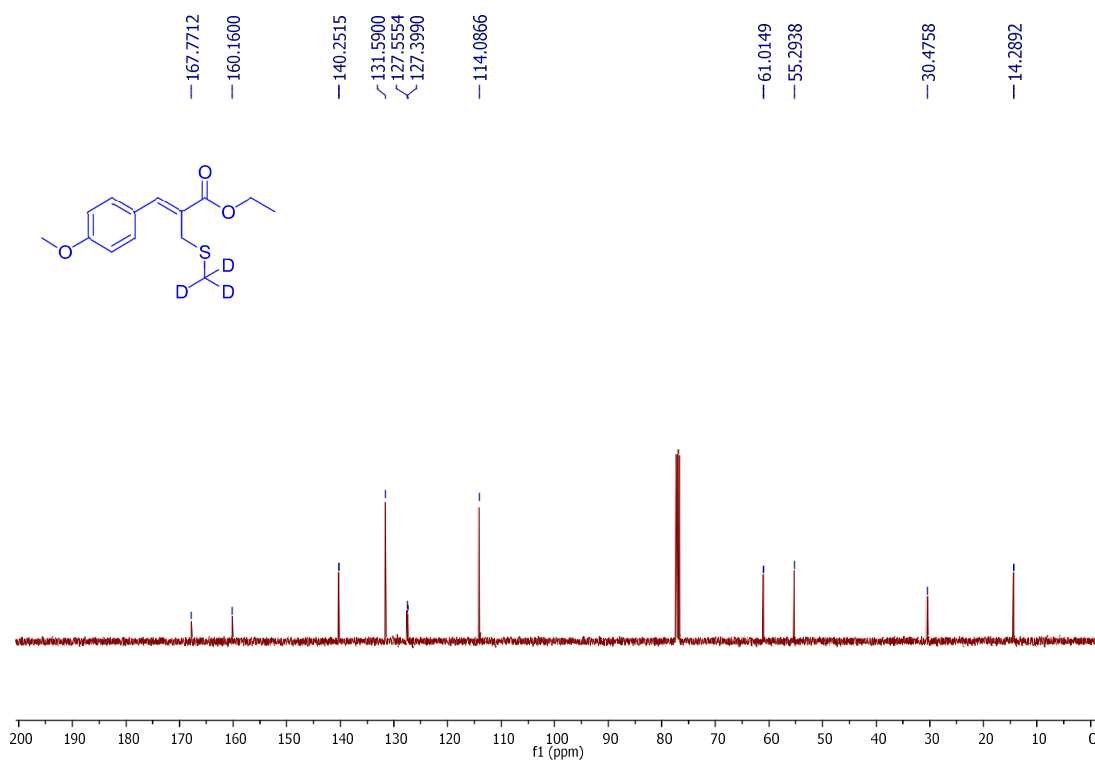
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 97 - Espectro de RMN de ^1H do composto **56** (500 MHz, CDCl_3)

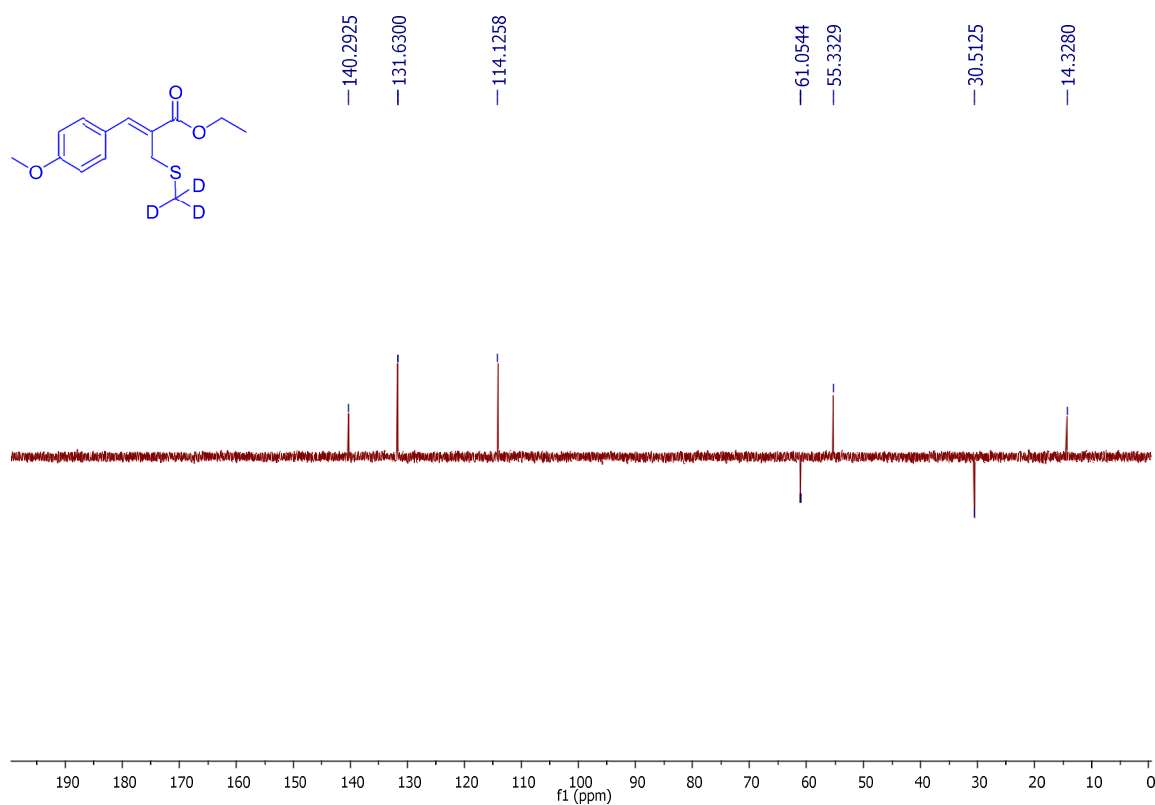


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 98 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **56** (125 MHz, CDCl_3)

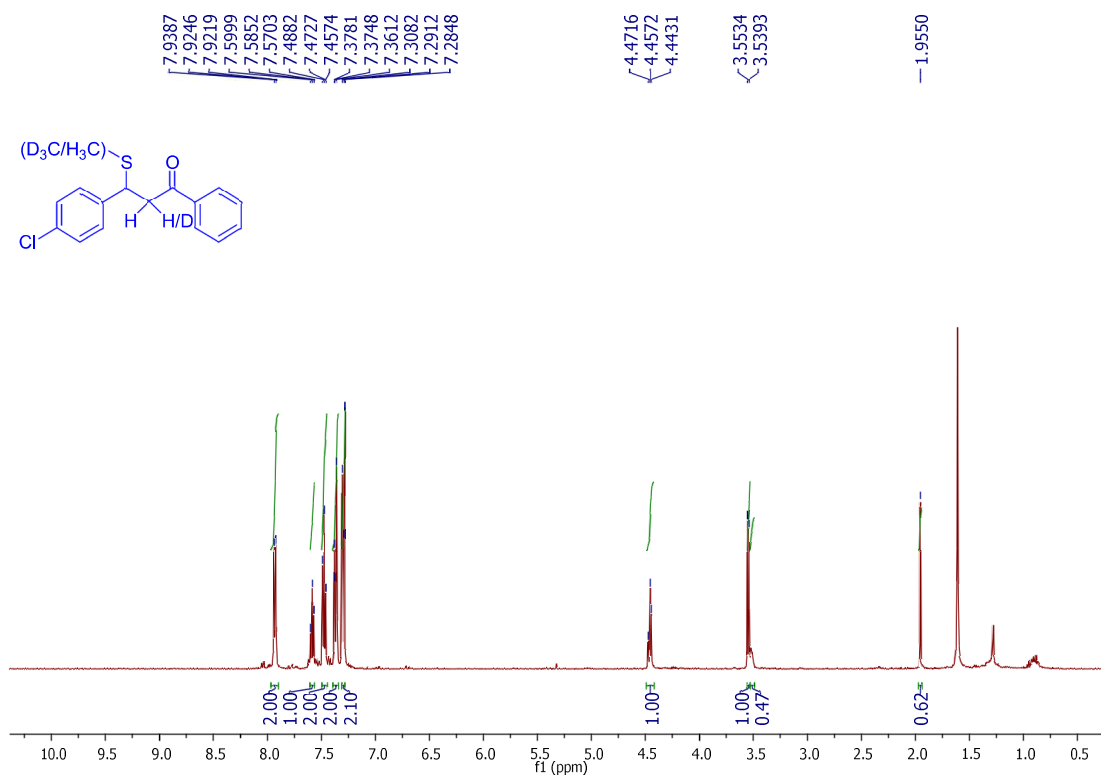


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 99 - Espectro Dept 135 do composto **56 (125 MHz, CDCl₃)**

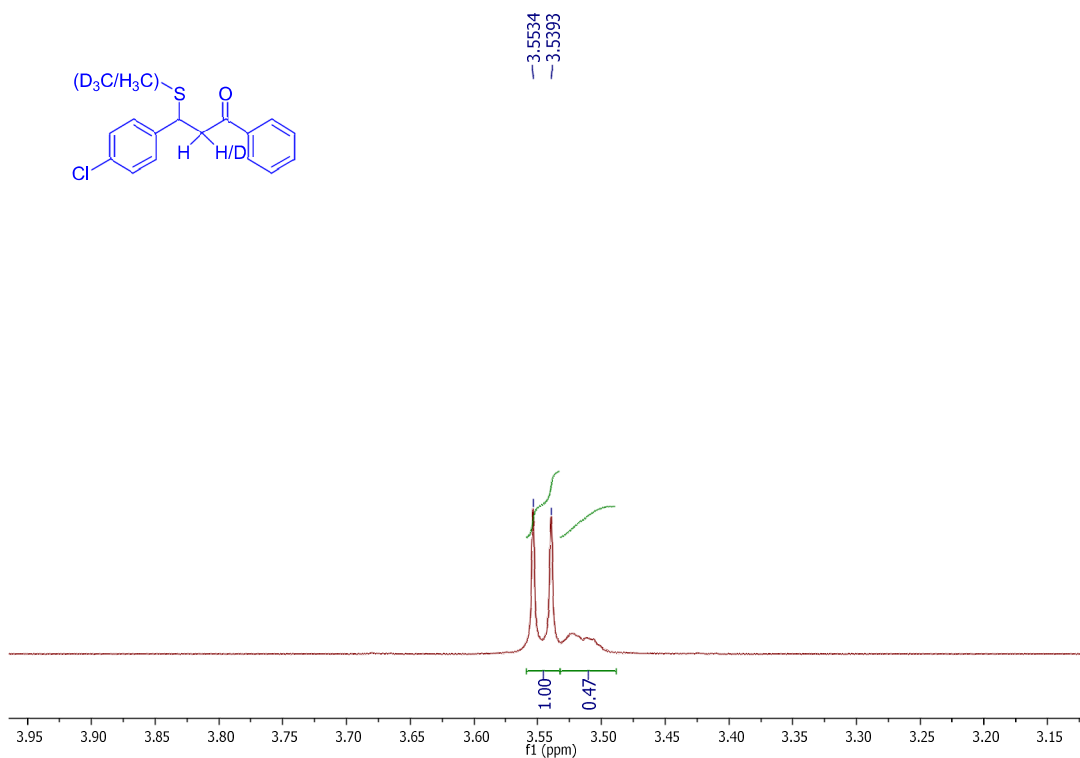
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 100 - Espectro de RMN de ^1H do composto **57** (500 MHz, CDCl_3)



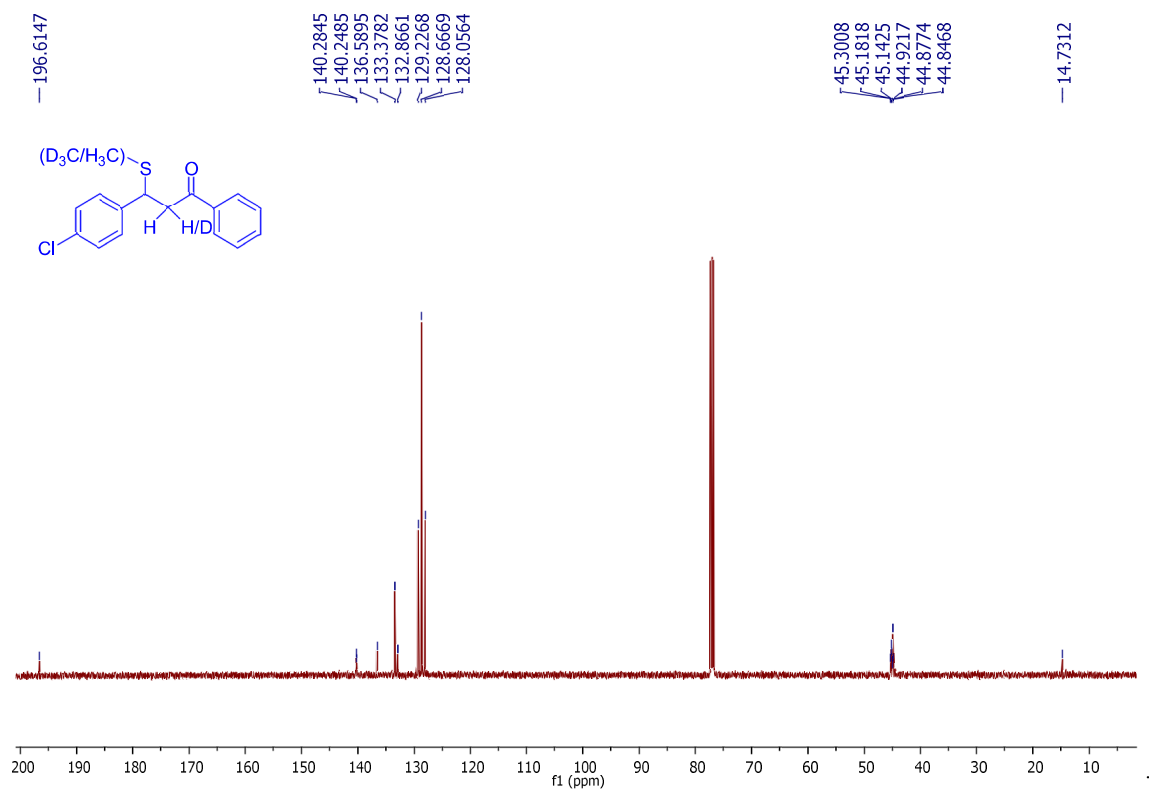
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 101 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **57**.



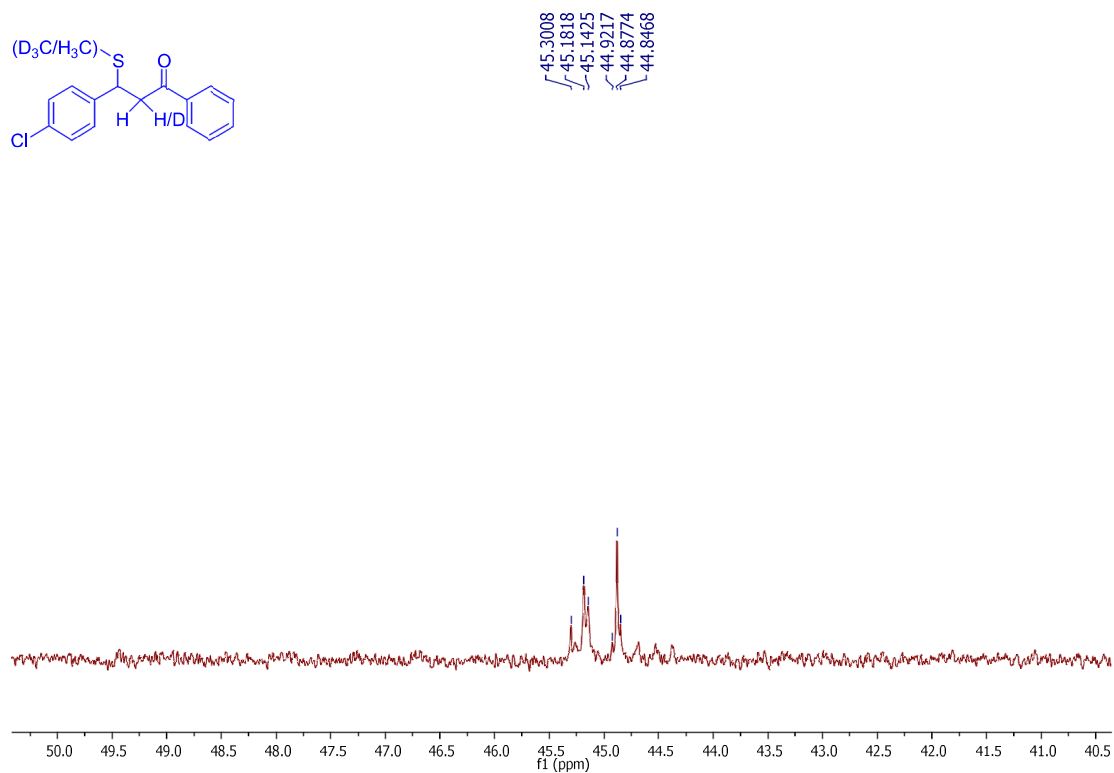
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 102 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **57** (125 MHz, CDCl_3)



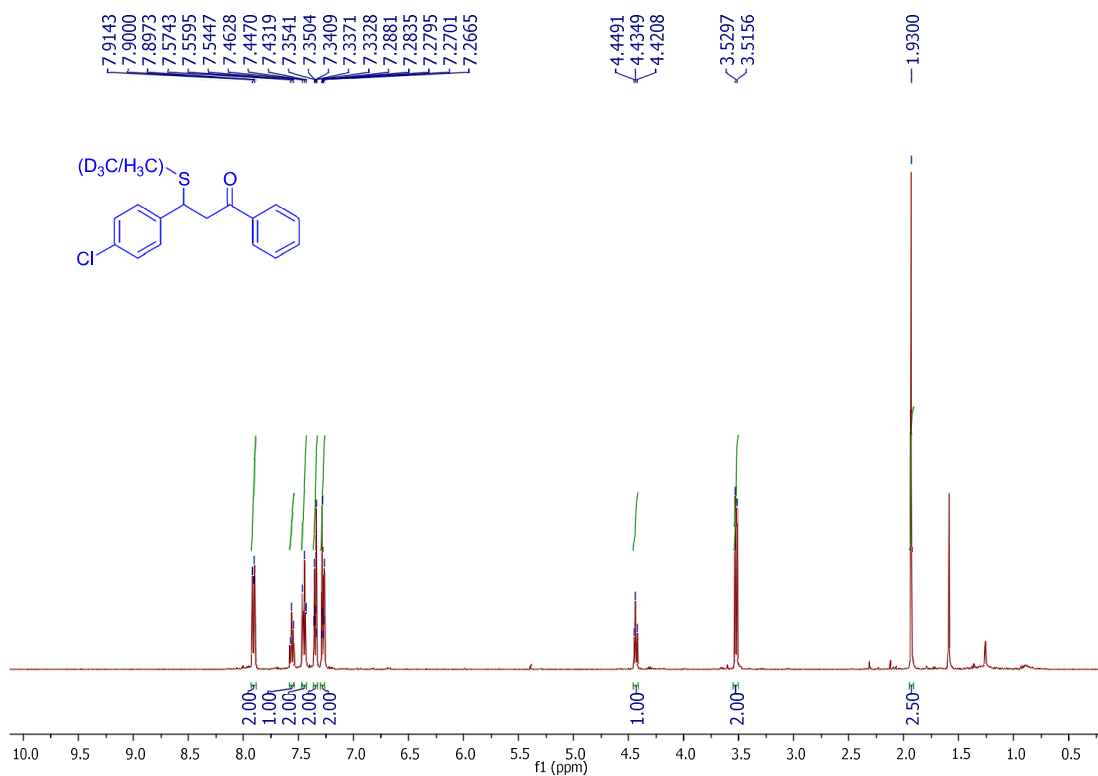
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 103 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **57**.



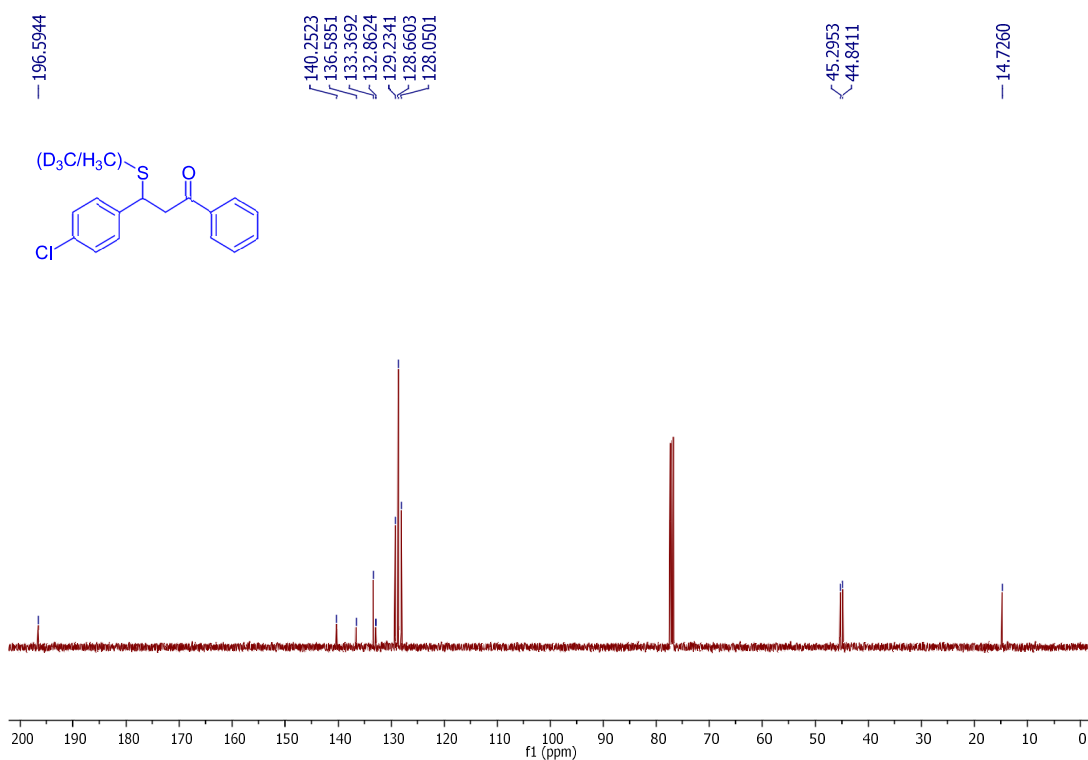
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 104 - Espectro de RMN de ^1H do composto **58** (500 MHz, CDCl_3)



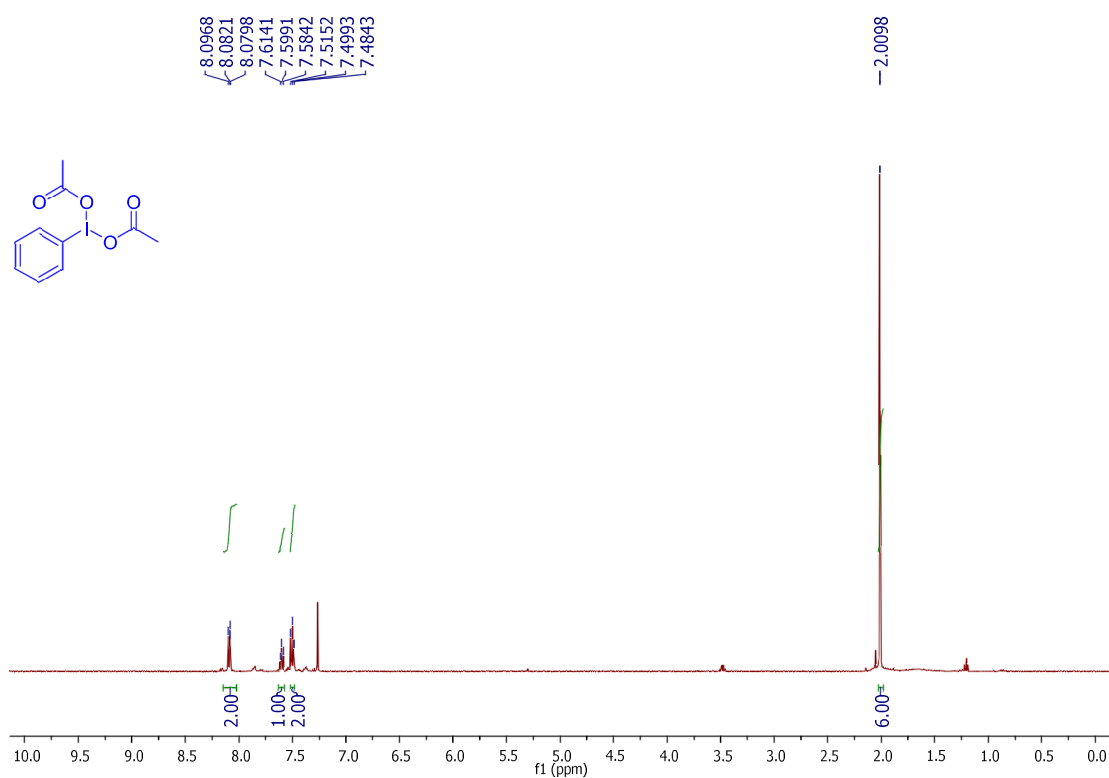
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 105 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **58** (125 MHz, CDCl_3)



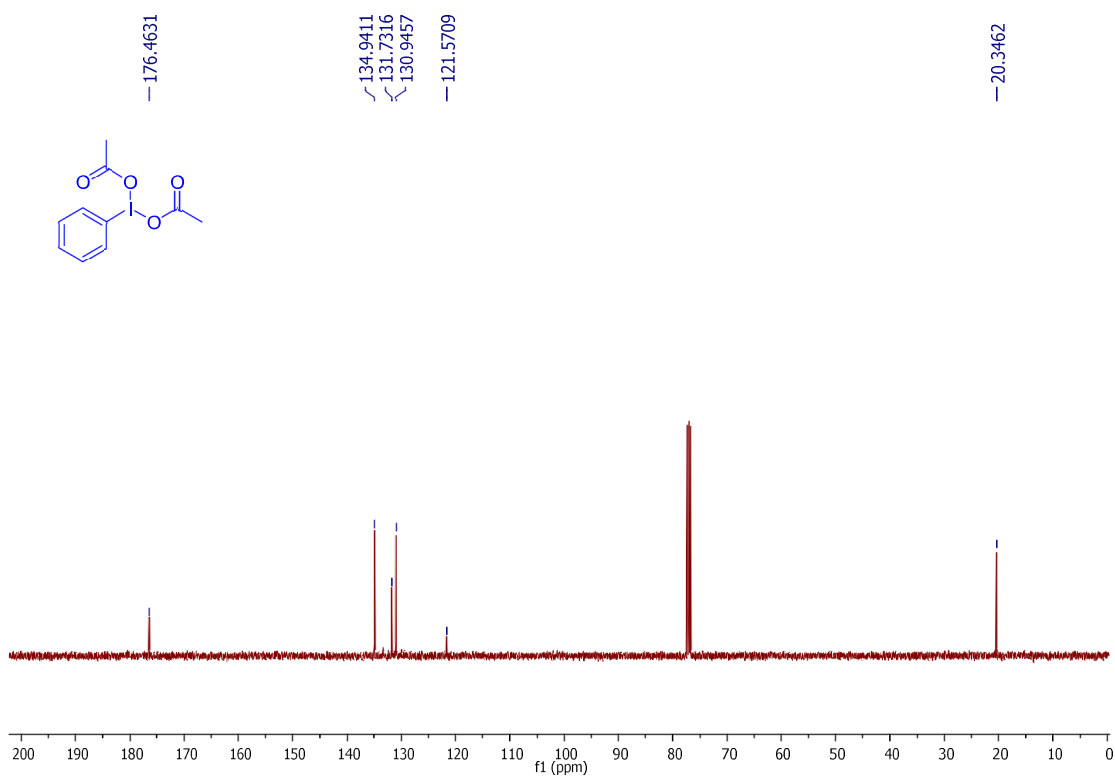
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 106 - Espectro de RMN de ^1H do composto **54** (500 MHz, CDCl_3)

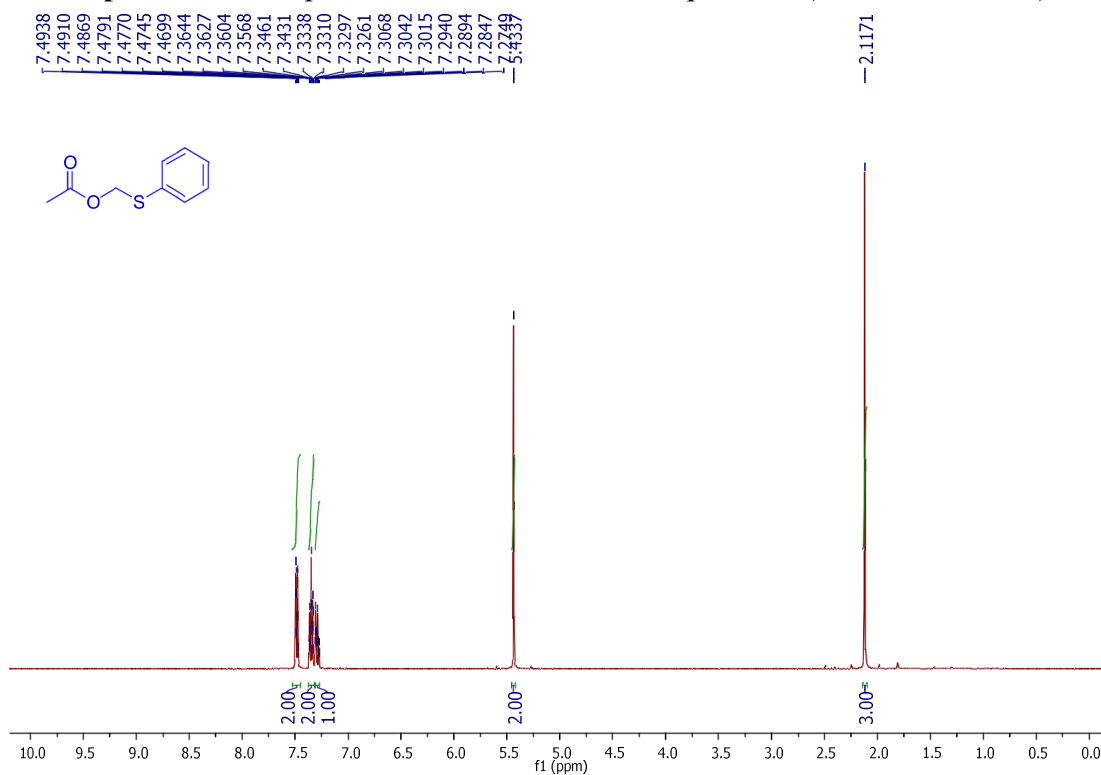


Fonte: Elaborada pela própria autora

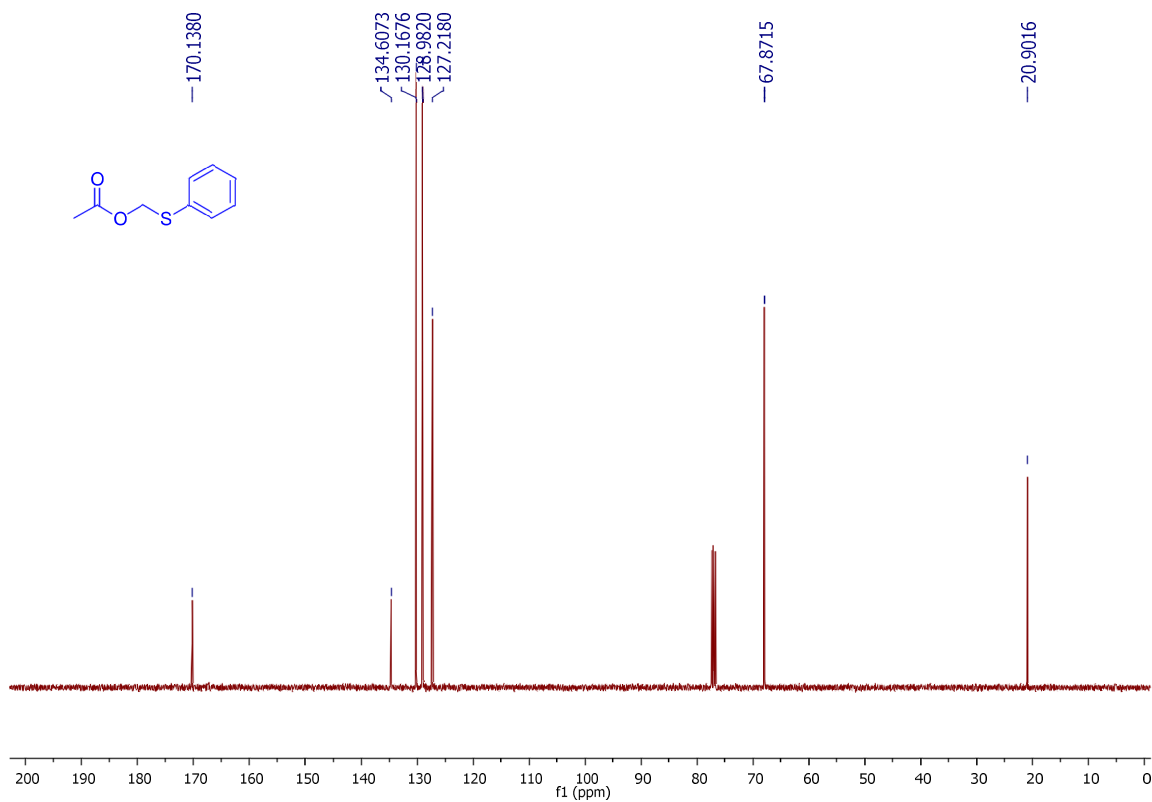
Espectro 107 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **54** (125 MHz, CDCl_3)



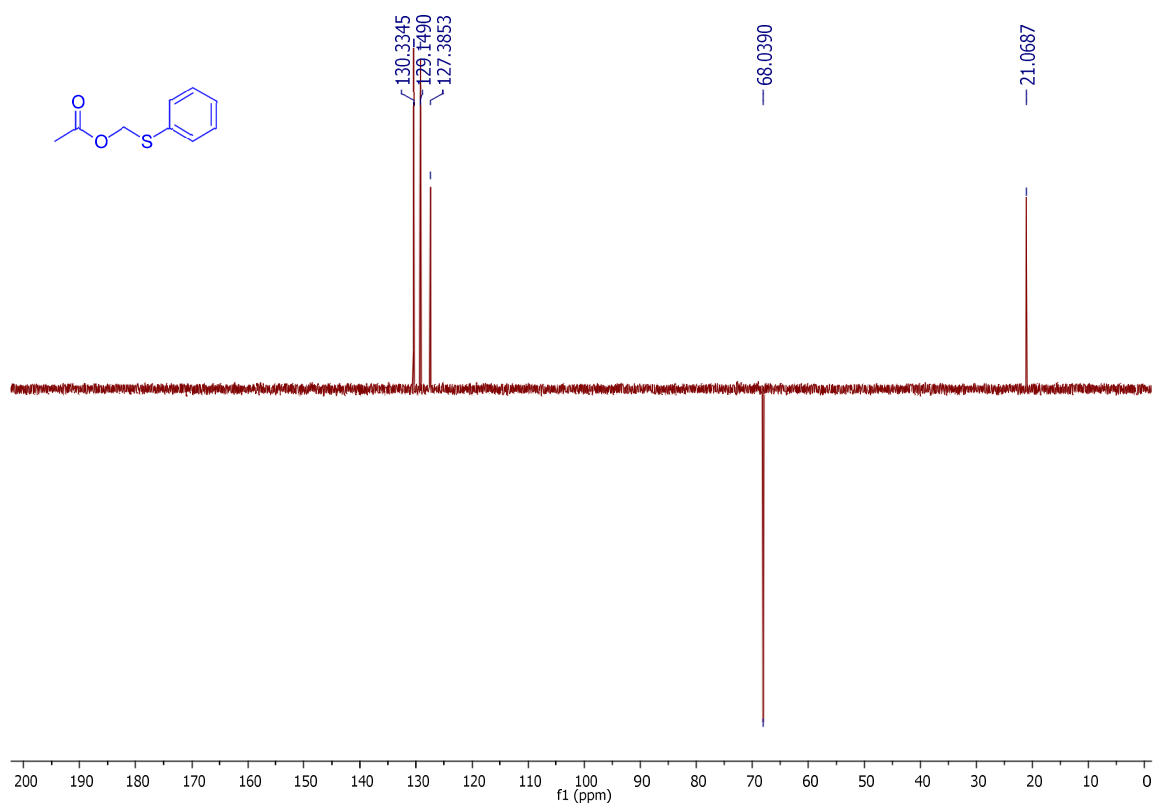
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 108 - Espectro de RMN de ^1H do composto **55** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

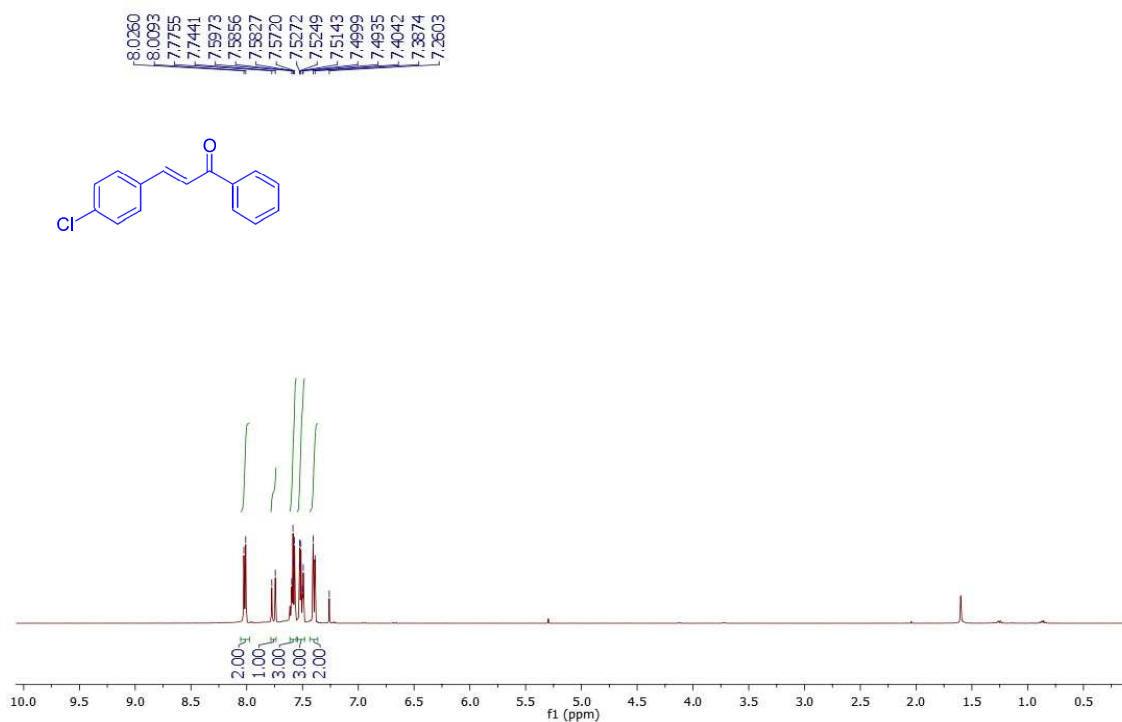
Espectro 109 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **55** (125 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

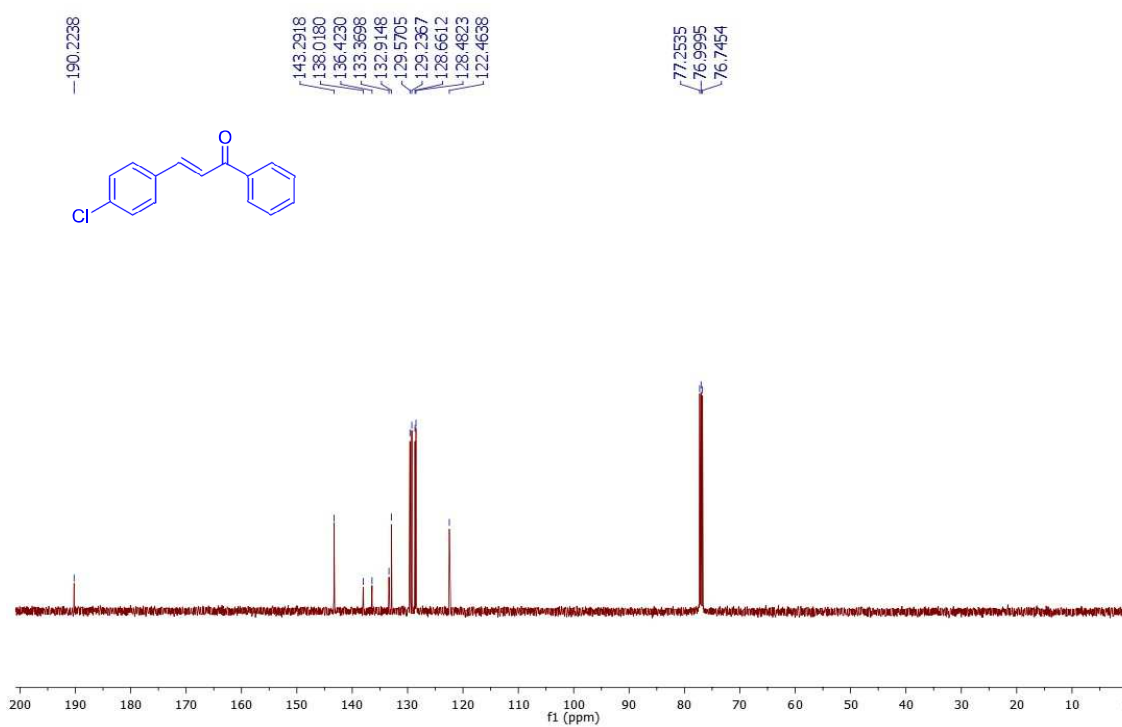
Espectro 110 - Espectro Dept 135 do composto **55** (125 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE DE CHALCONAS

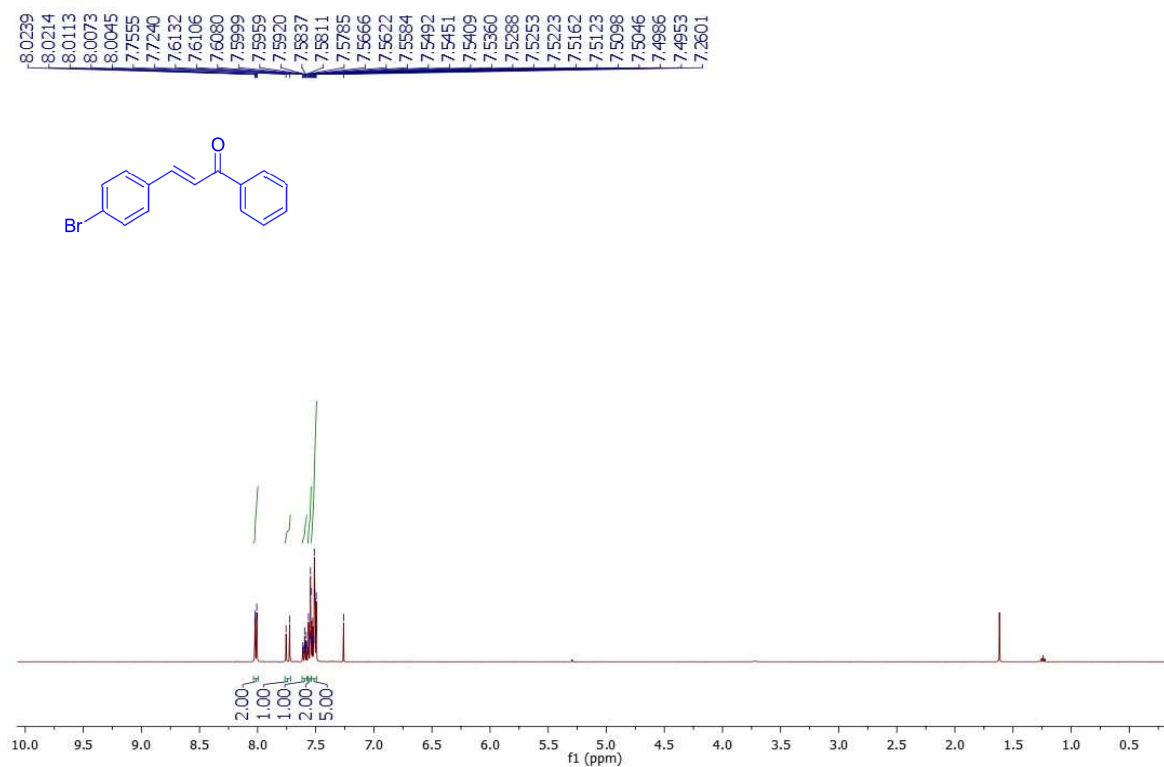
Espectro 111 - Espectro de RMN de ^1H do composto **59** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 112 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **59** (125 MHz, CDCl_3)

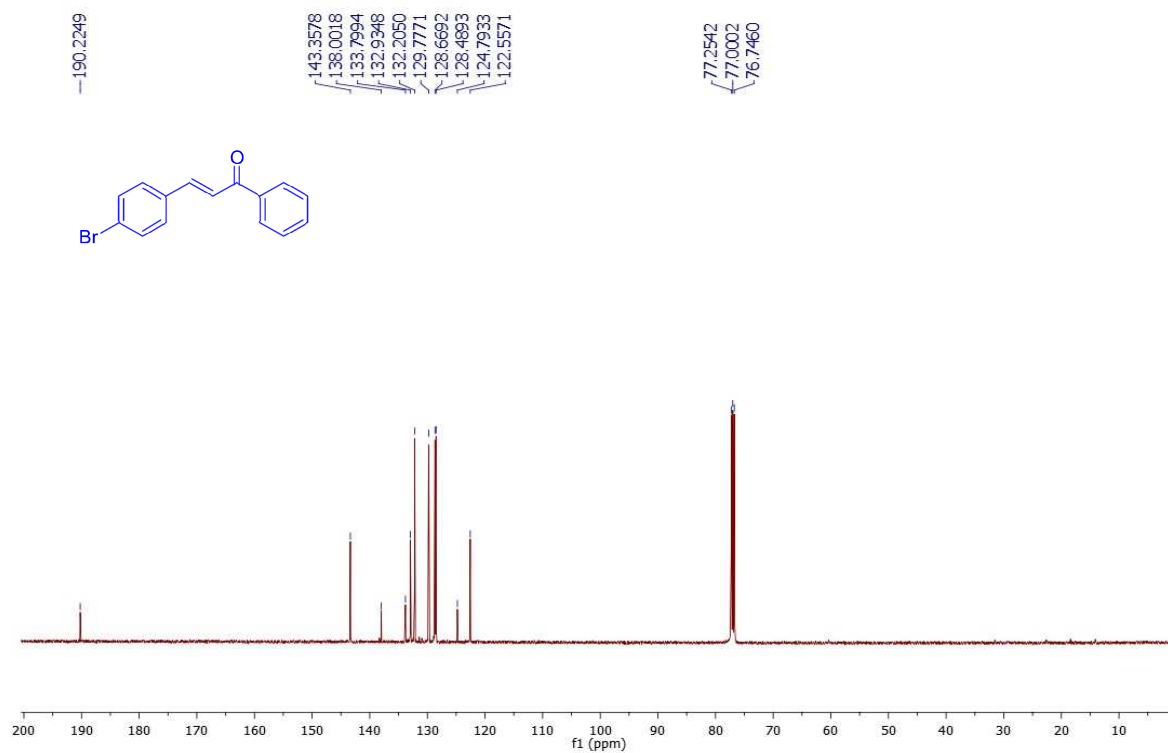
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 113 - Espectro de RMN de ^1H do composto **60** (500 MHz, CDCl_3)



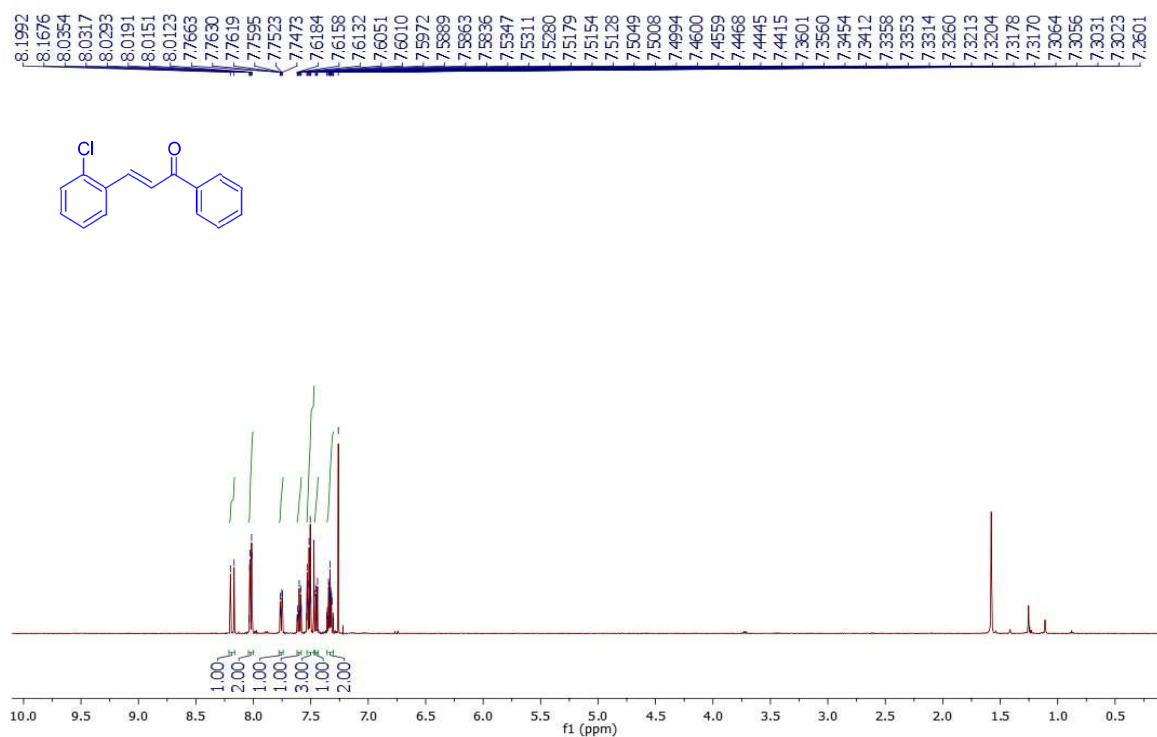
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 114 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **60** (125 MHz, CDCl_3)



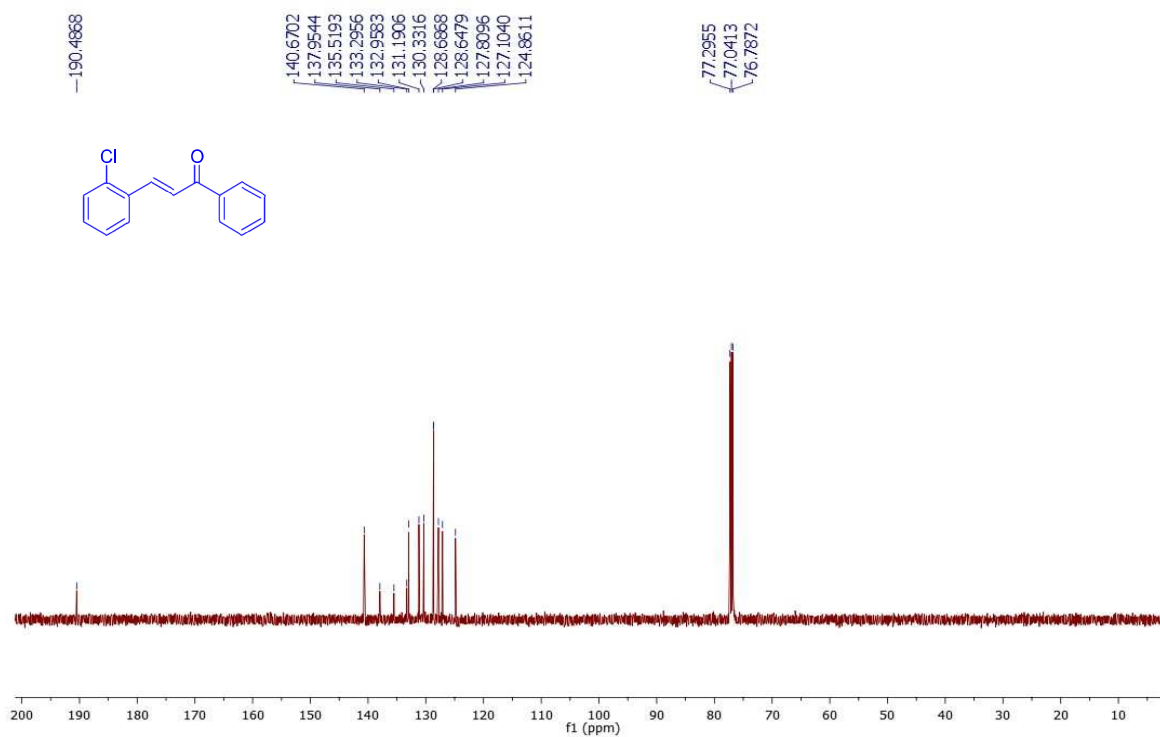
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 115 - Espectro de RMN de ^1H do composto **61** (500 MHz, CDCl_3)



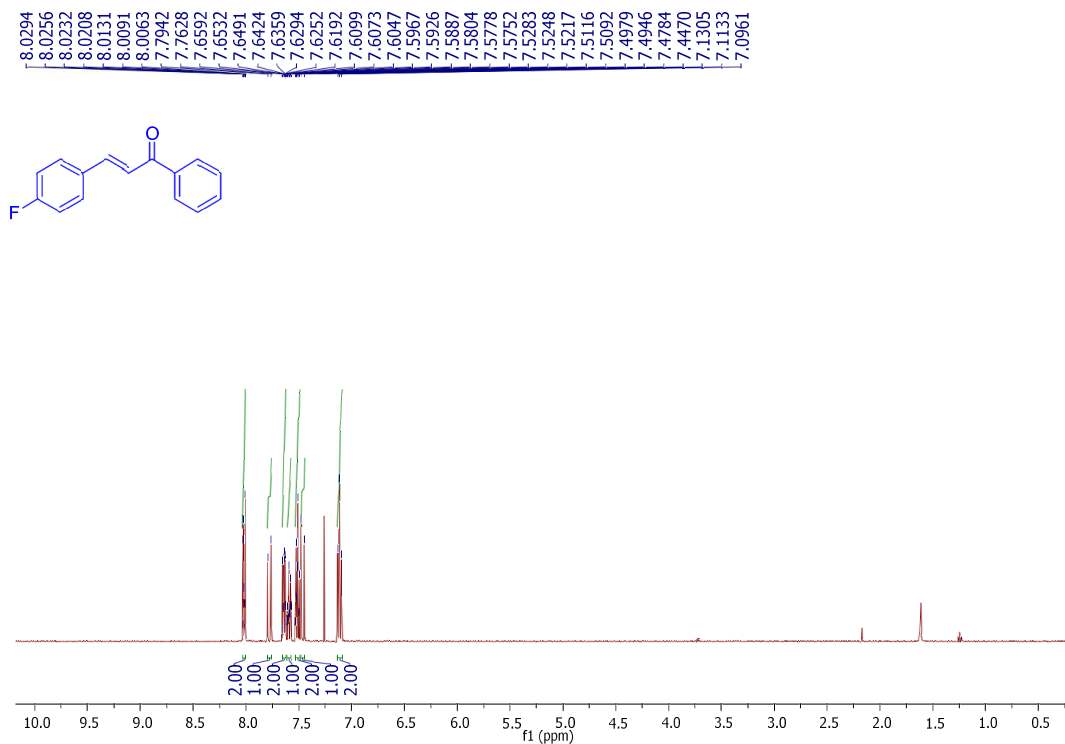
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 116 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **61** (125 MHz, CDCl_3)



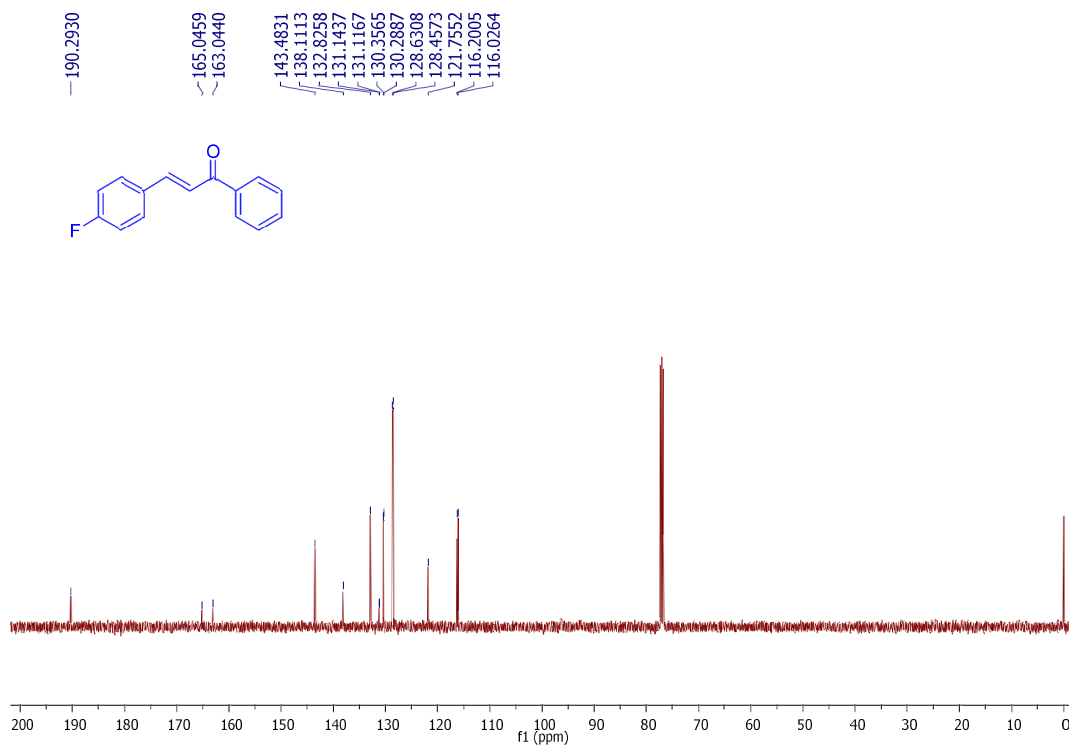
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 117 - Espectro de RMN de ^1H do composto **62** (500 MHz, CDCl_3)



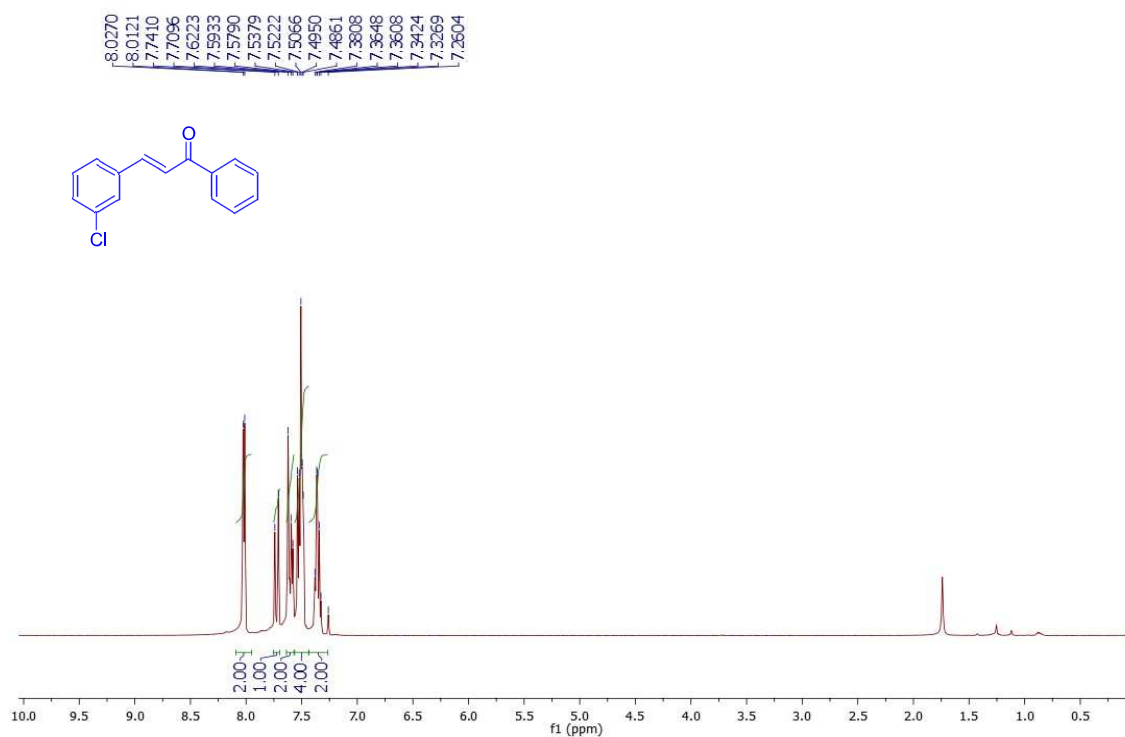
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 118 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **62** (125 MHz, CDCl_3)



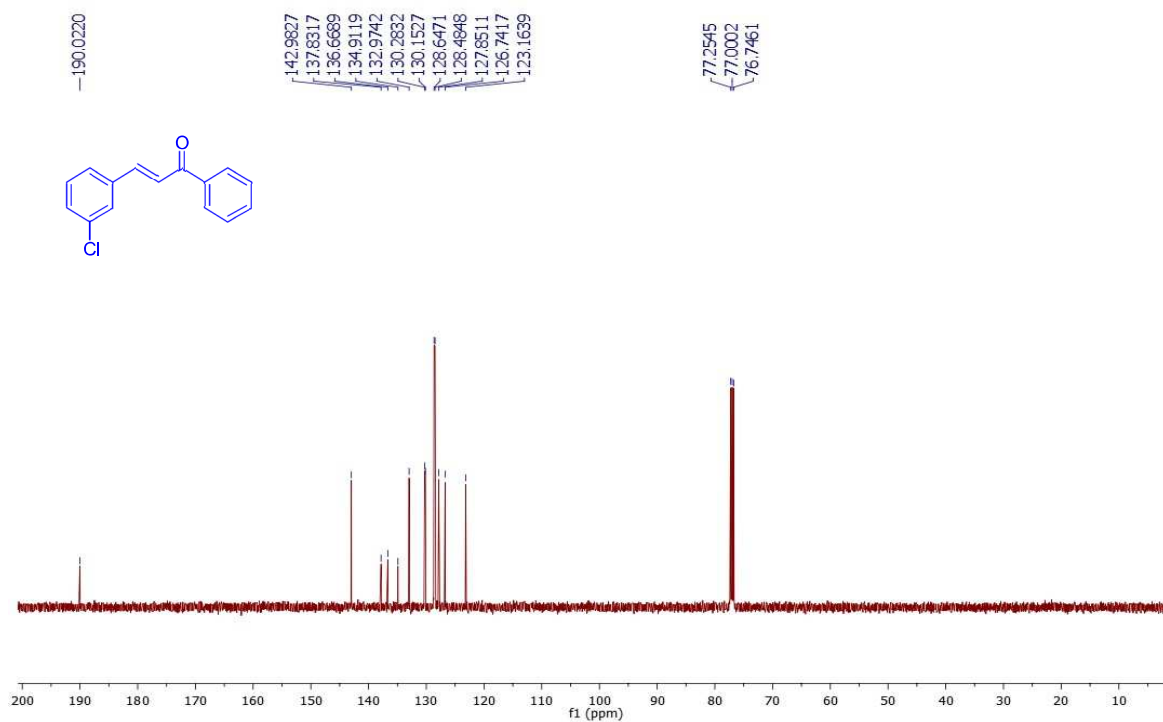
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 119 - Espectro de RMN de ^1H do composto **63** (500 MHz, CDCl_3)



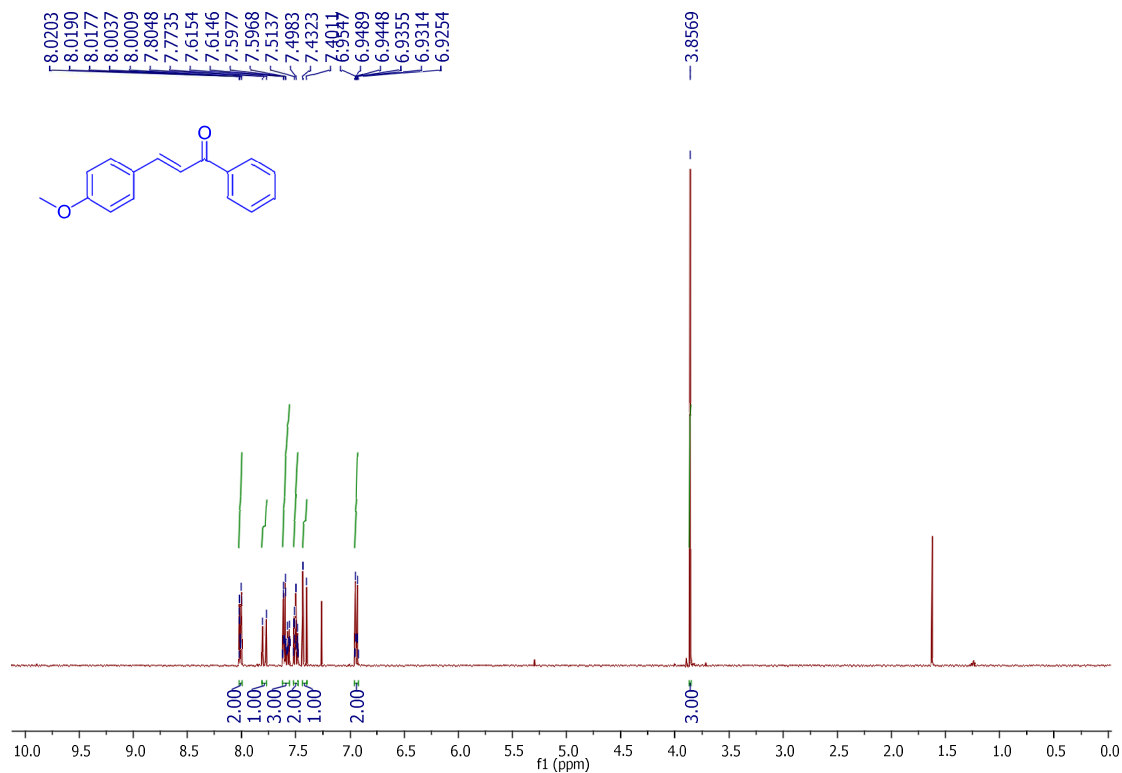
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 120 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **63** (125 MHz, CDCl_3)



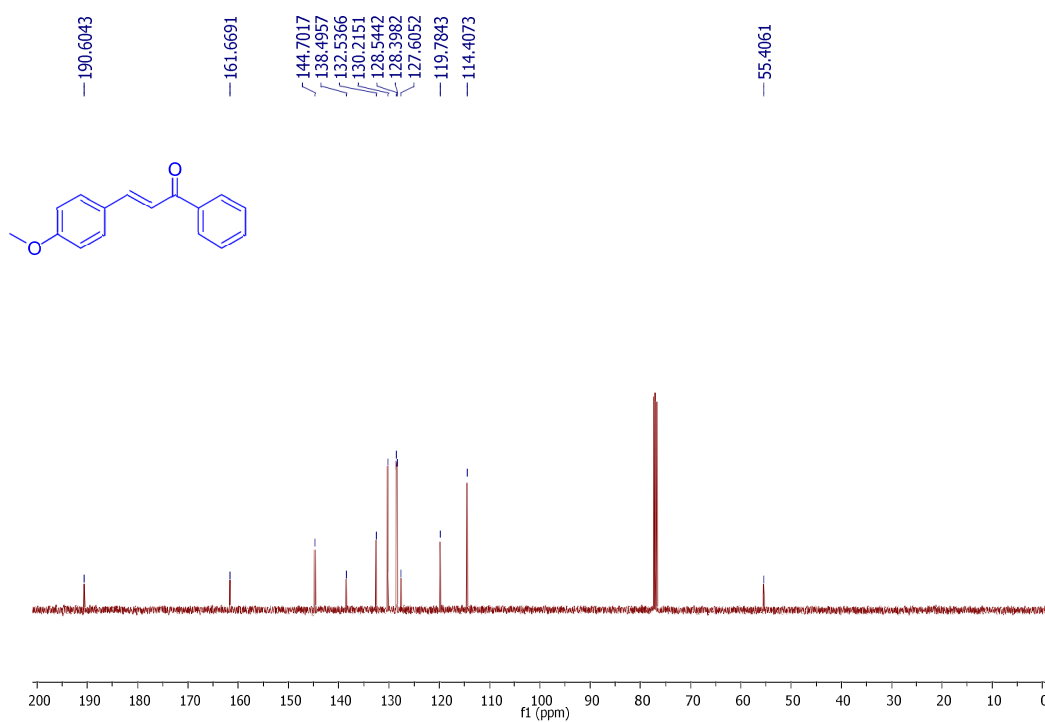
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 121 - Espectro de RMN de ^1H do composto **64** (500 MHz, CDCl_3)



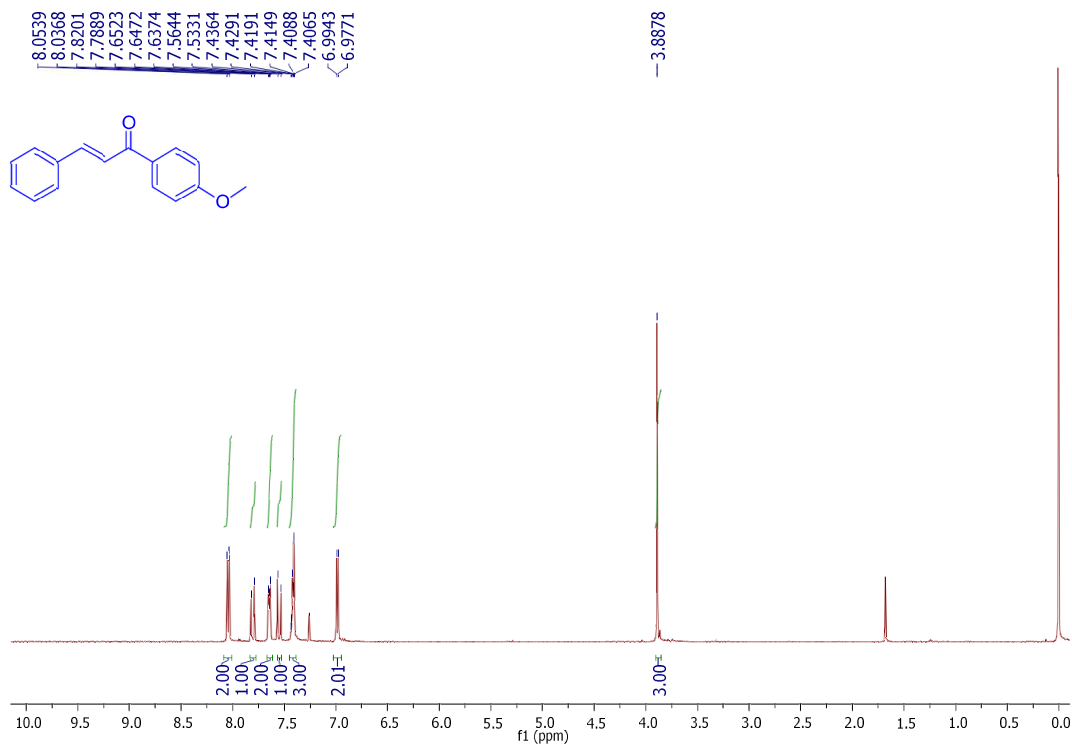
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 122 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **64** (125 MHz, CDCl_3)



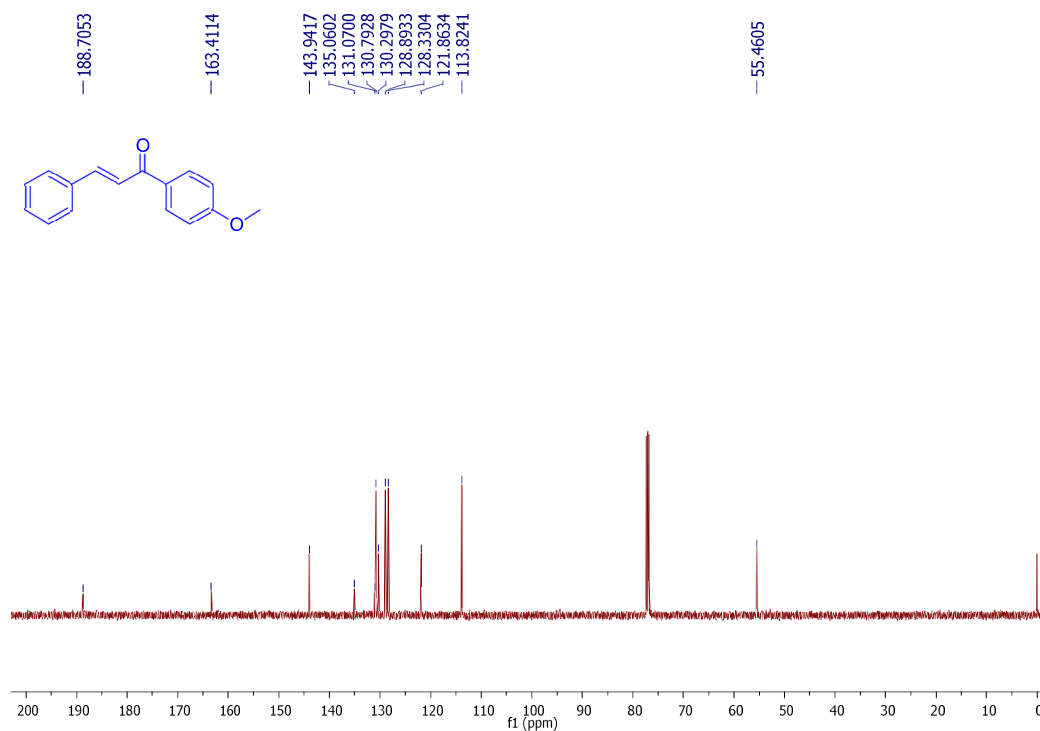
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 123 - Espectro de RMN de ^1H do composto **65** (500 MHz, CDCl_3)



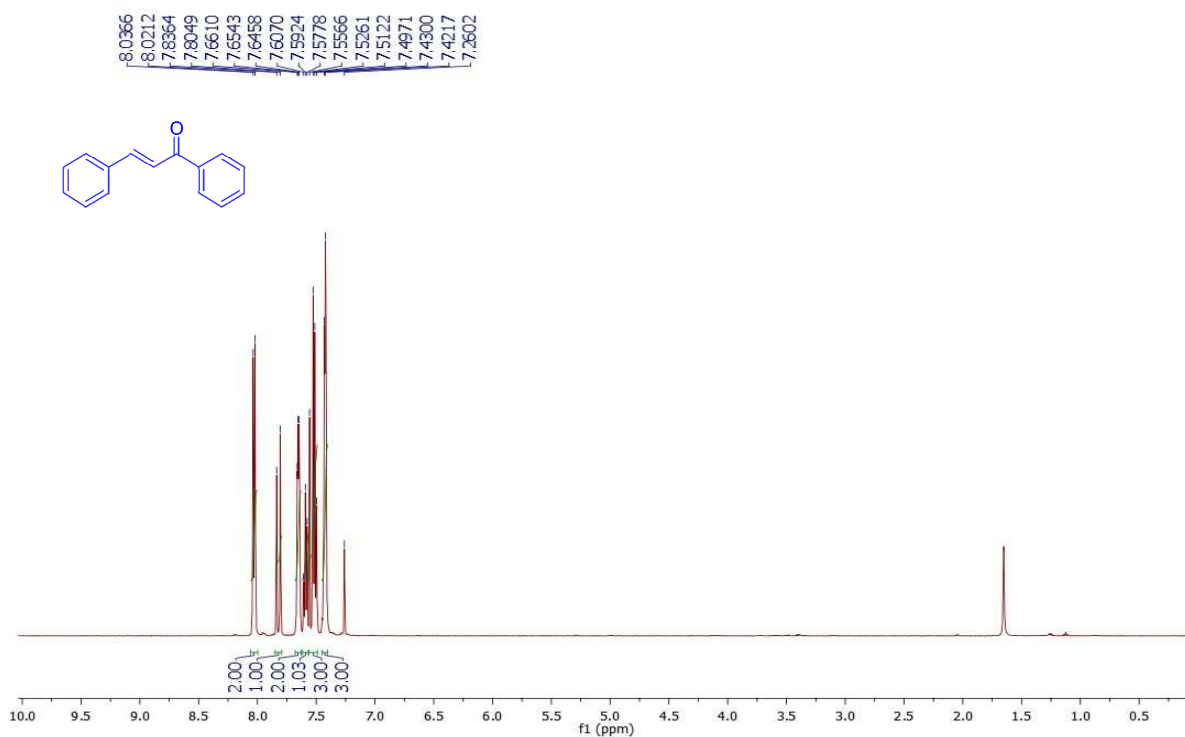
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 124 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **65** (125 MHz, CDCl_3)



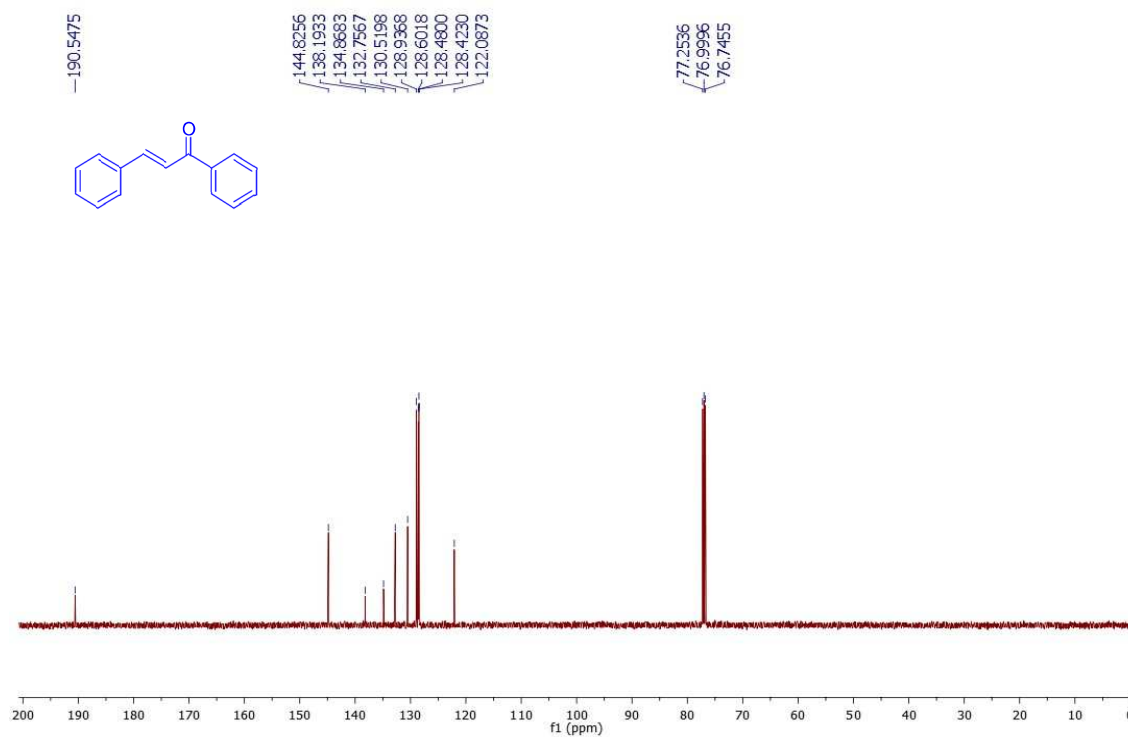
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 125 - Espectro de RMN de ^1H do composto **66** (500 MHz, CDCl_3)



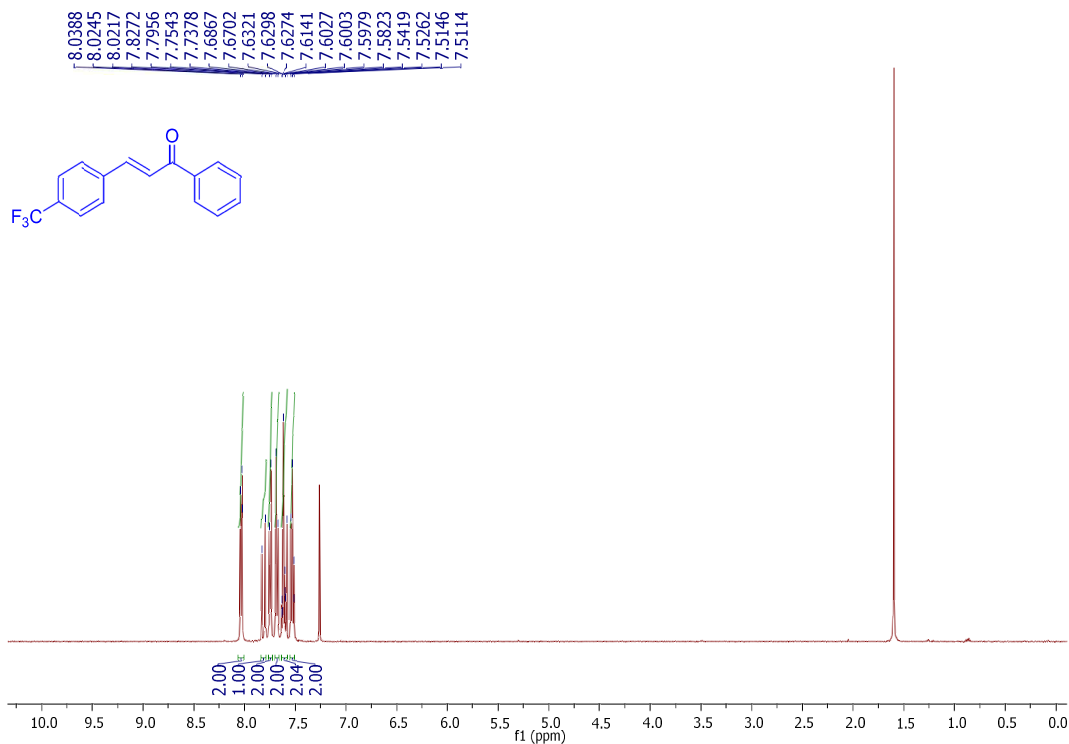
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 126 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **66** (125 MHz, CDCl_3)



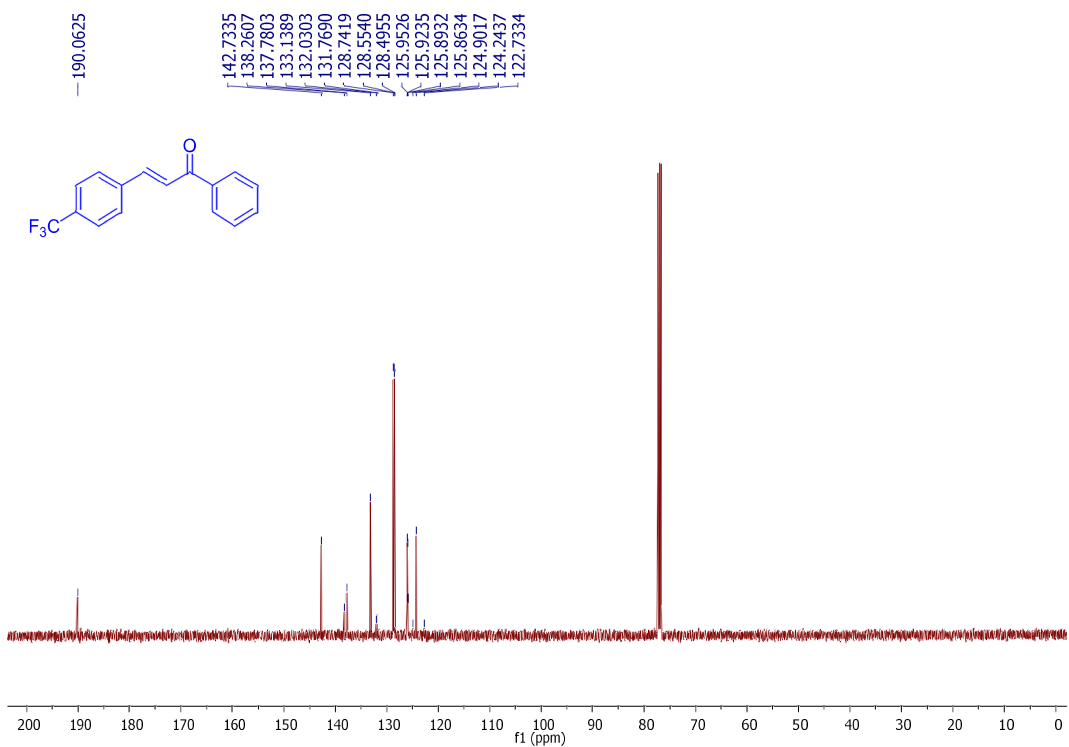
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 127 - Espectro de RMN de ^1H do composto **67** (500 MHz, CDCl_3)



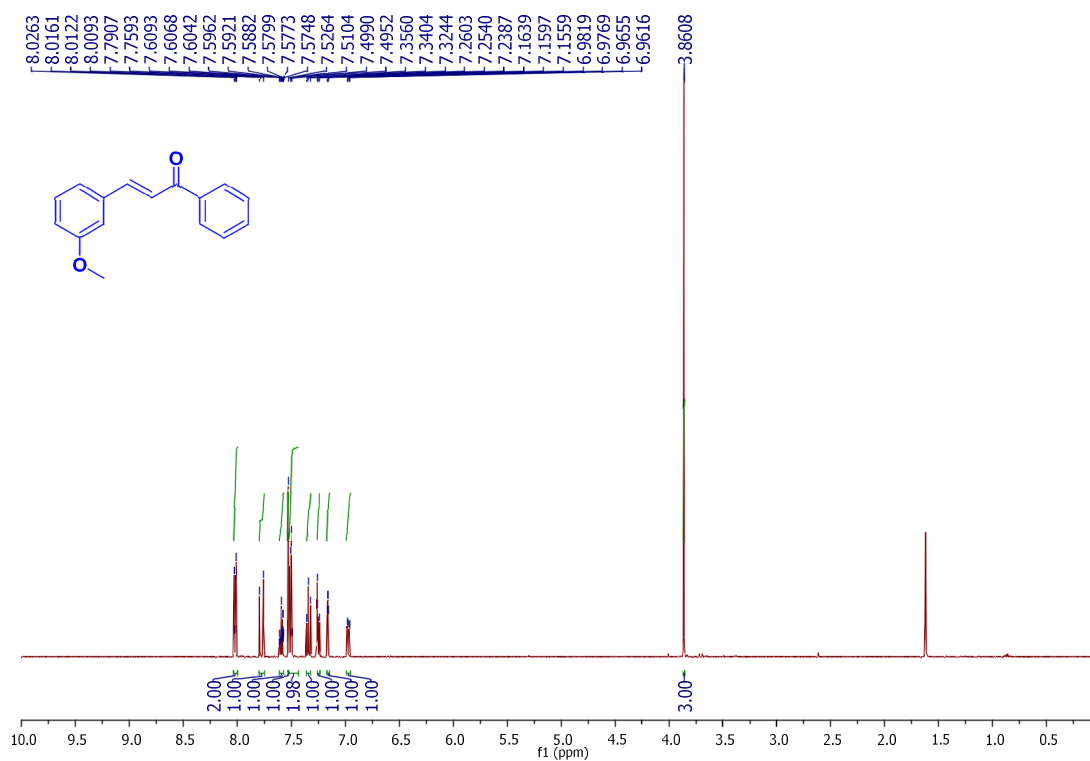
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 128 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **67** (125 MHz, CDCl_3)



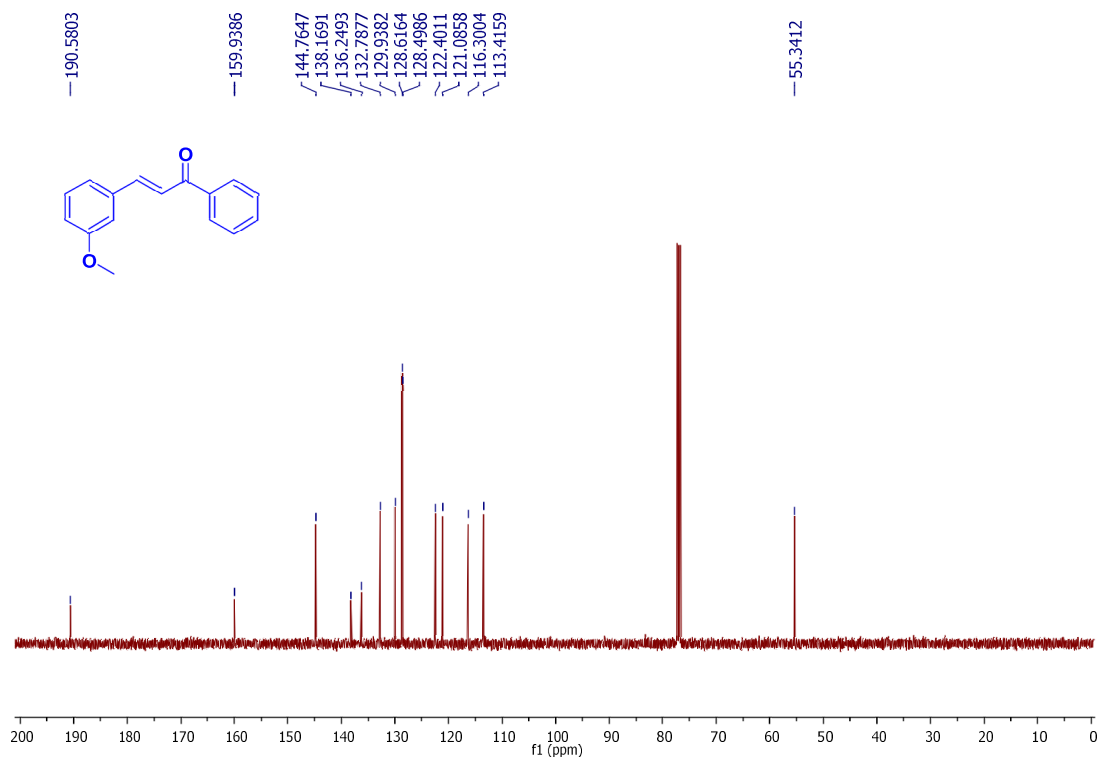
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 129 - Espectro de RMN de ^1H do composto **68** (500 MHz, CDCl_3)



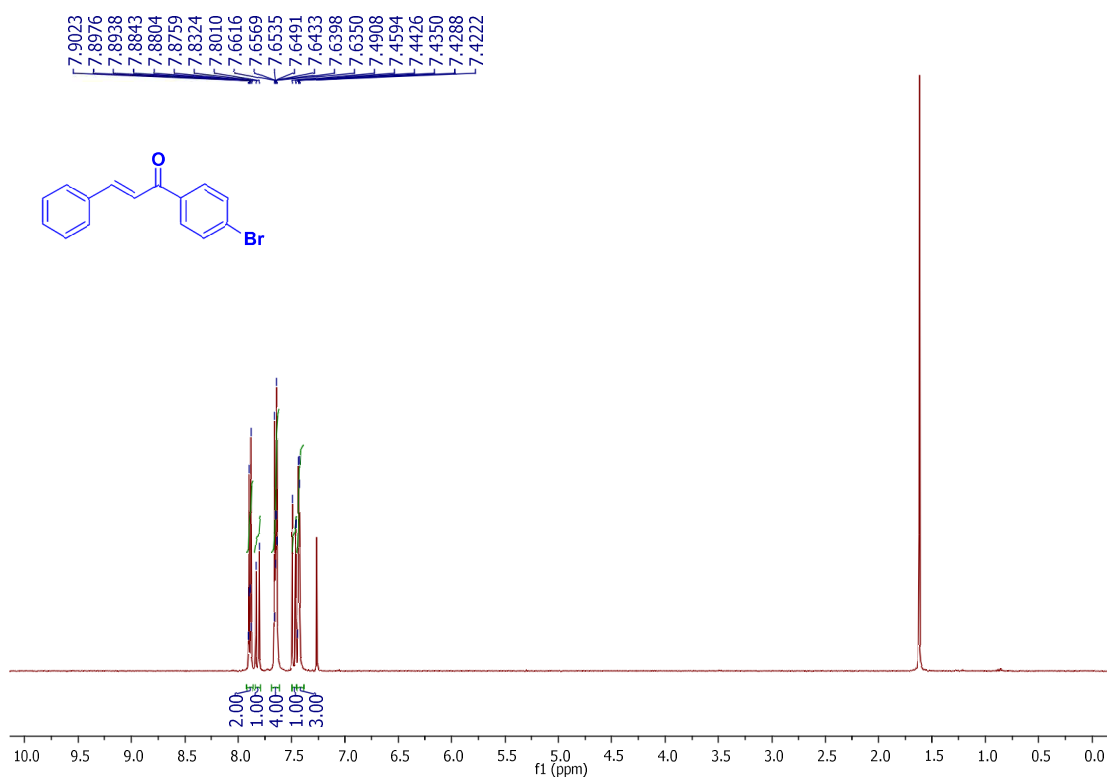
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 130 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **68** (125 MHz, CDCl_3)



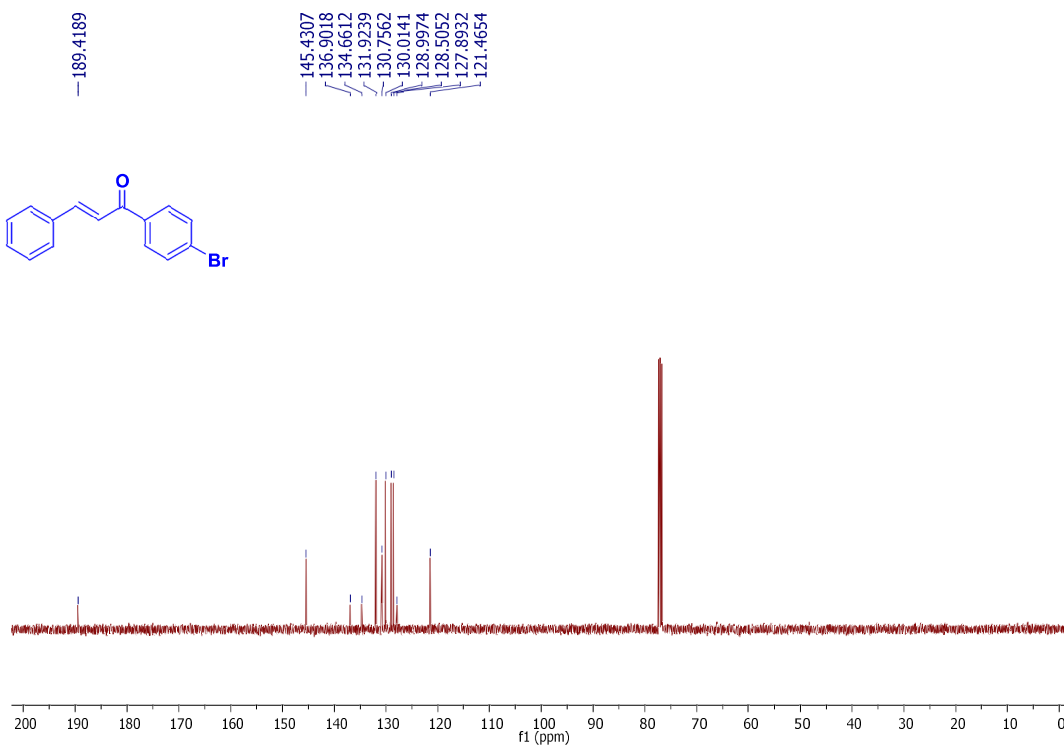
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 131 - Espectro de RMN de ^1H do composto **69** (500 MHz, CDCl_3)



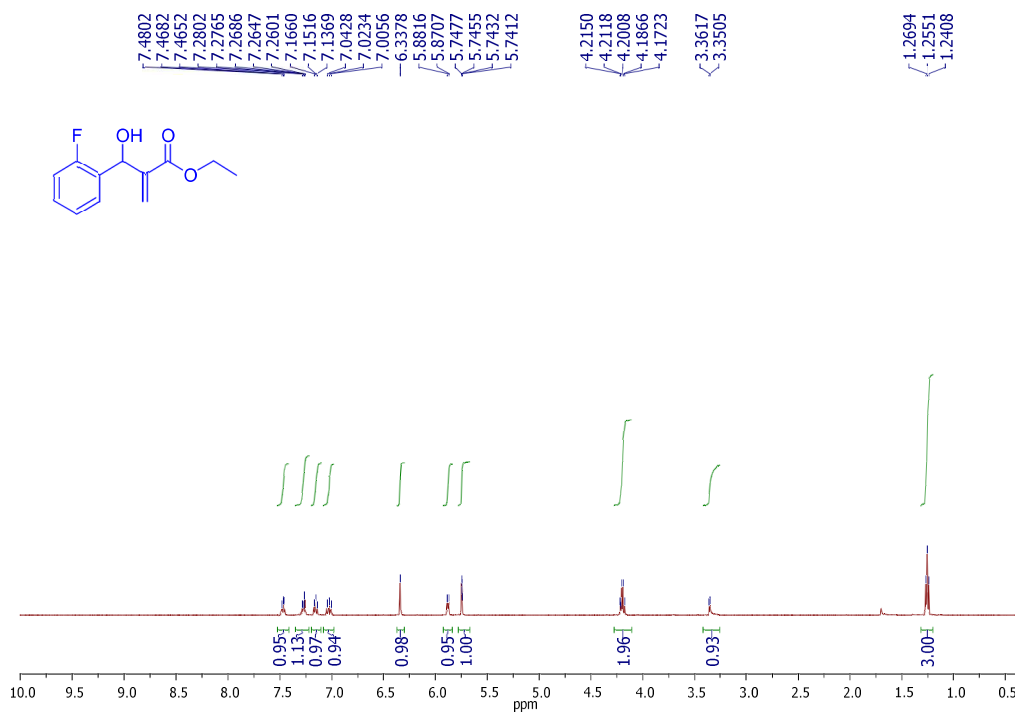
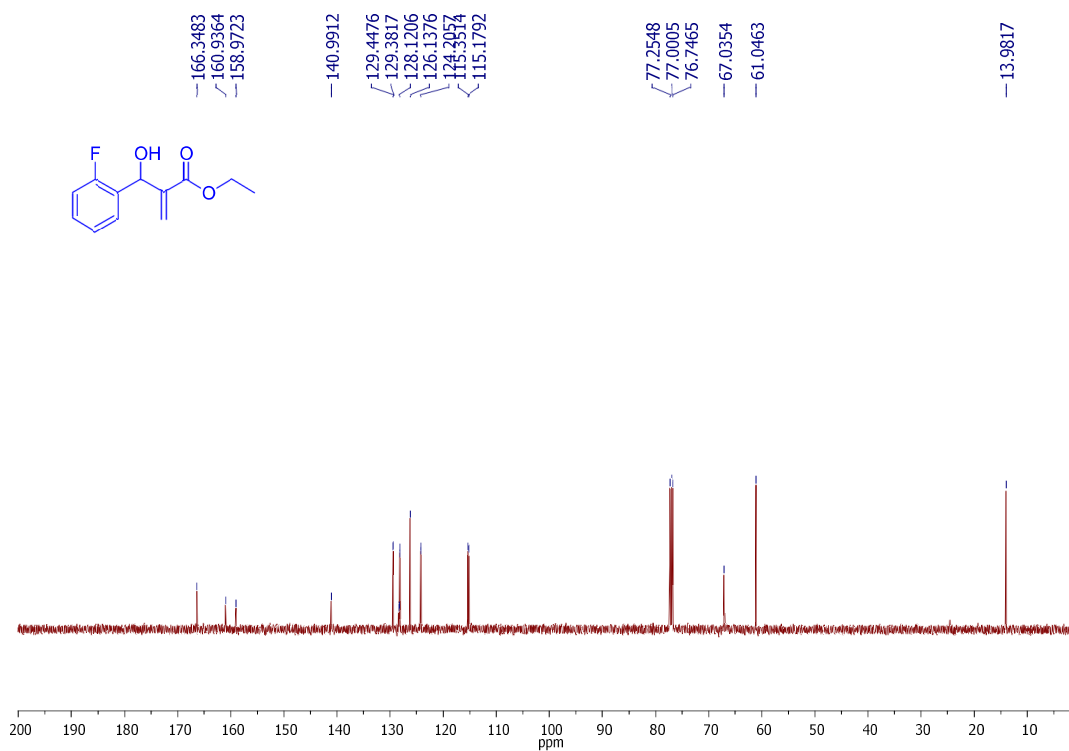
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 132 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **69** (125 MHz, CDCl_3)



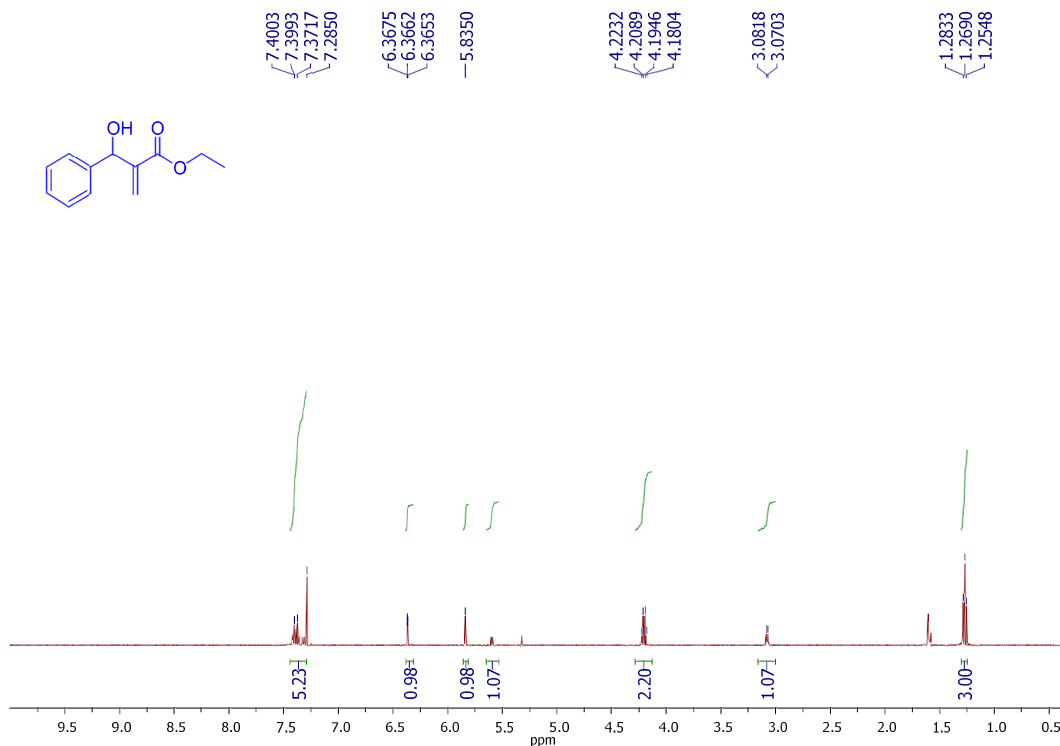
Fonte: Elaborada pela própria autora

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ADUTOS DE MBH

Espectro 133 - Espectro de RMN de ^1H do composto **70** (500 MHz, CDCl_3)**Espectro 134** - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **70** (125 MHz, CDCl_3)

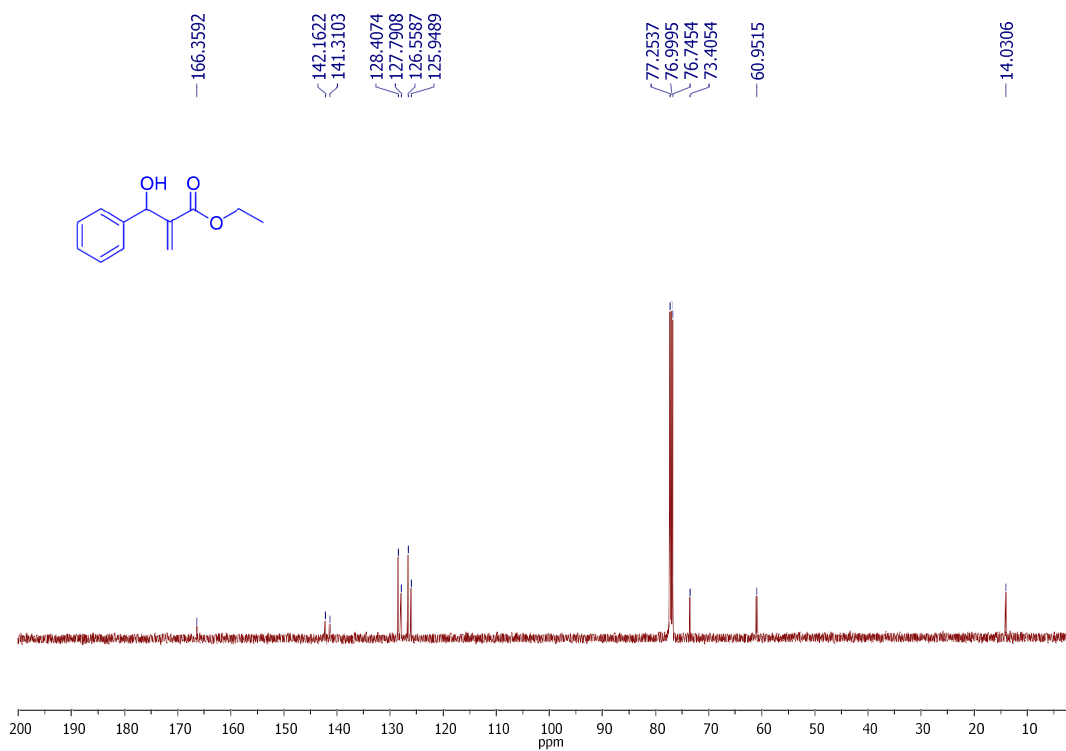
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 135 - Espectro de RMN de ^1H do composto **71** (500 MHz, CDCl_3)



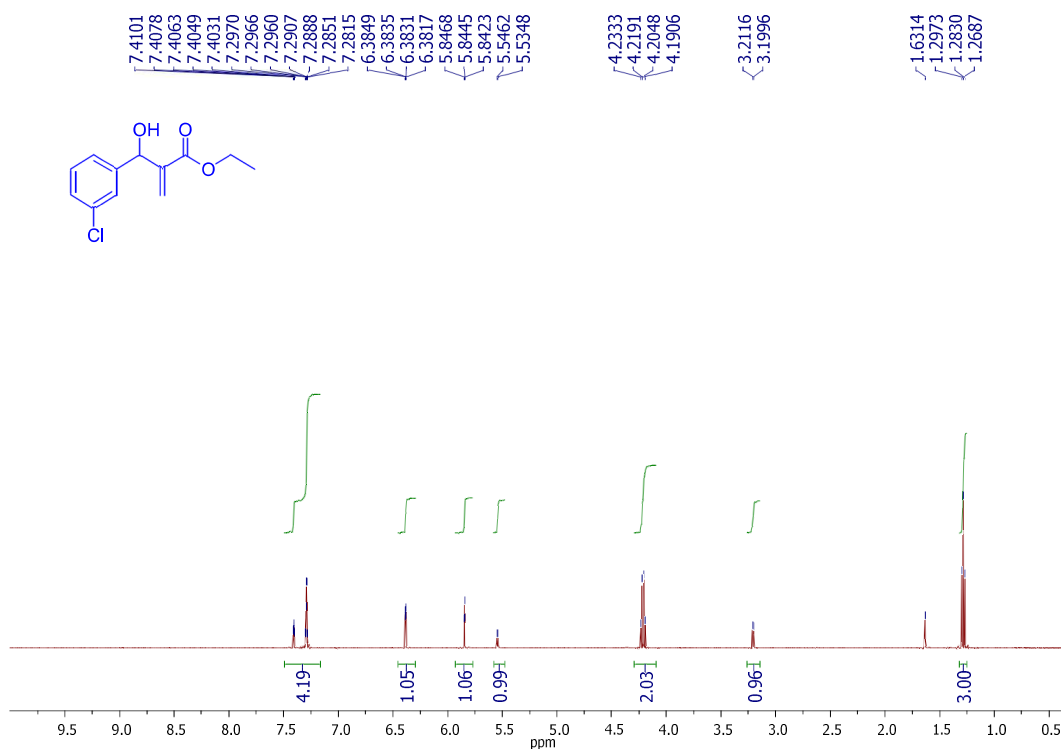
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 136 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **71** (125 MHz, CDCl_3)



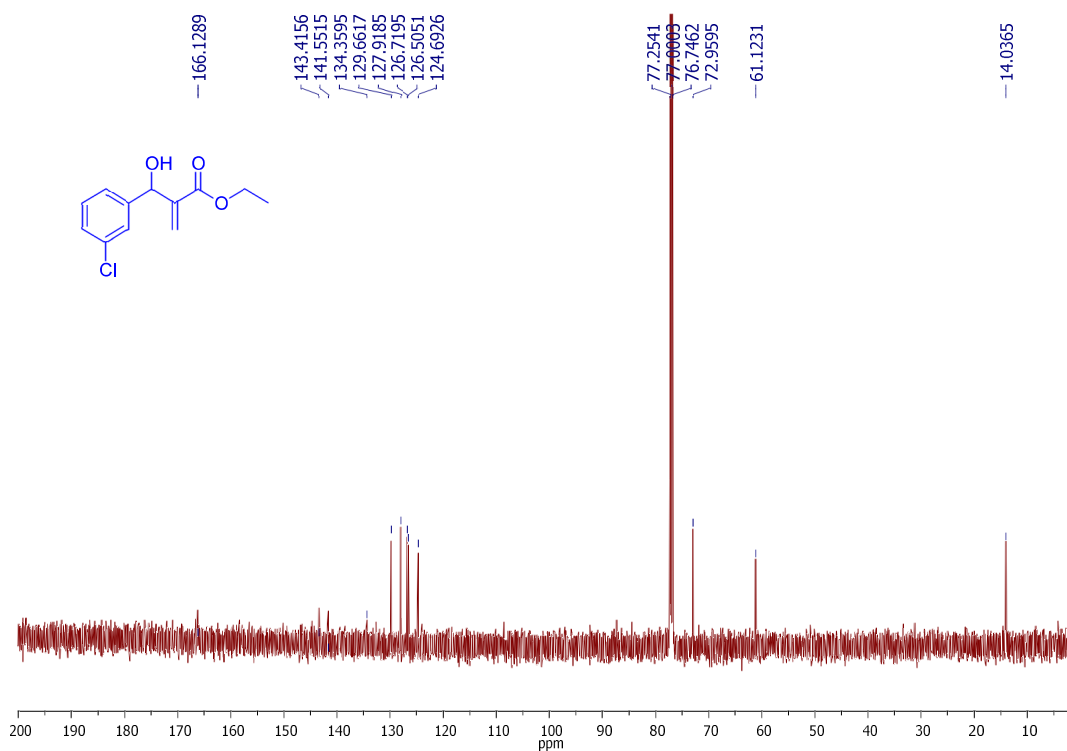
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 137 - Espectro de RMN de ^1H do composto **72** (500 MHz, CDCl_3)



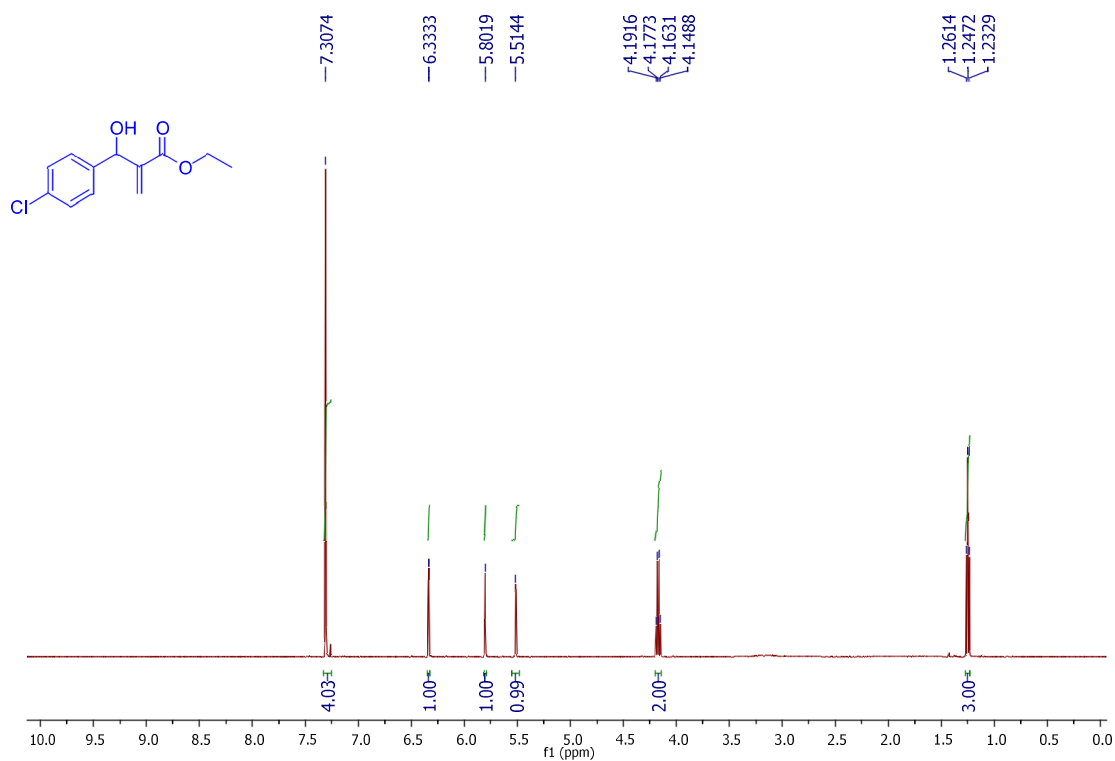
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 138 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72** (125 MHz, CDCl_3)



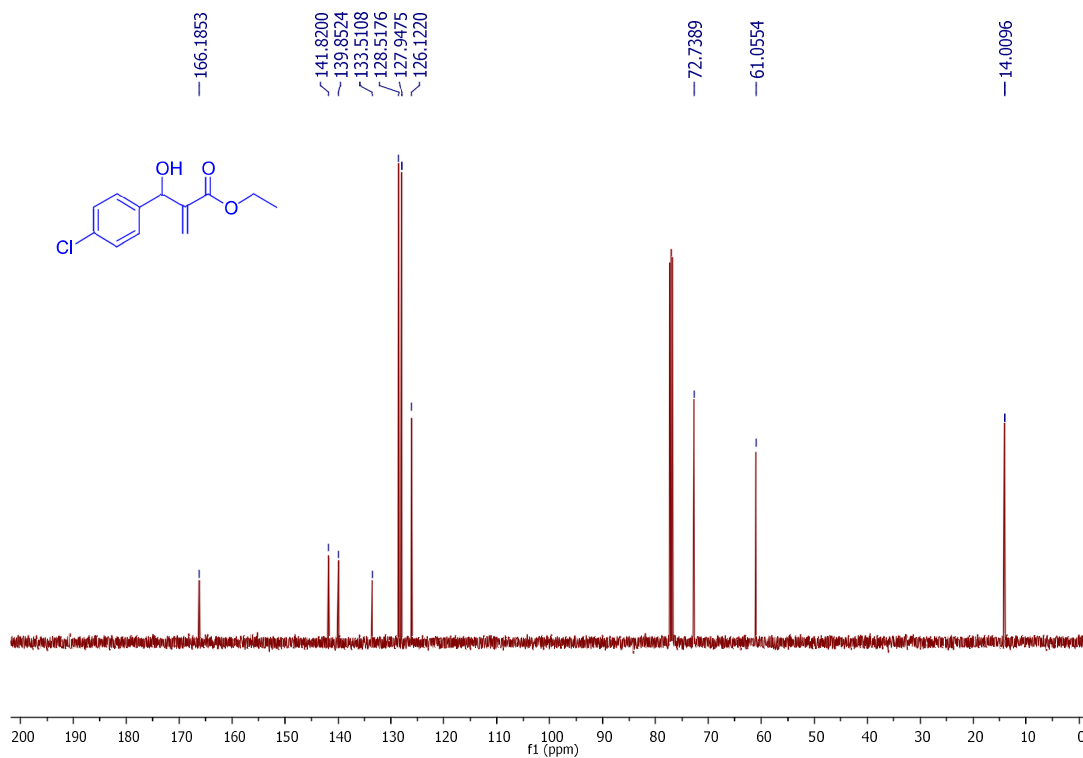
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 139 - Espectro de RMN de ^1H do composto **73** (500 MHz, CDCl_3)



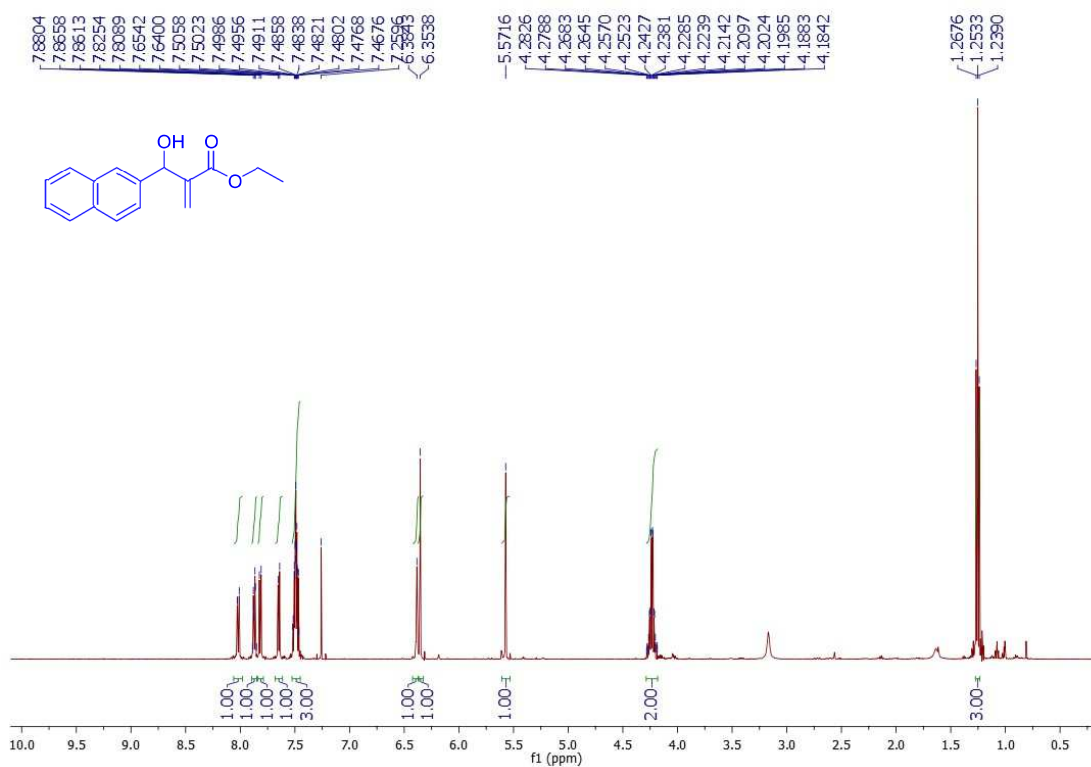
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 140 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **73** (125 MHz, CDCl_3)



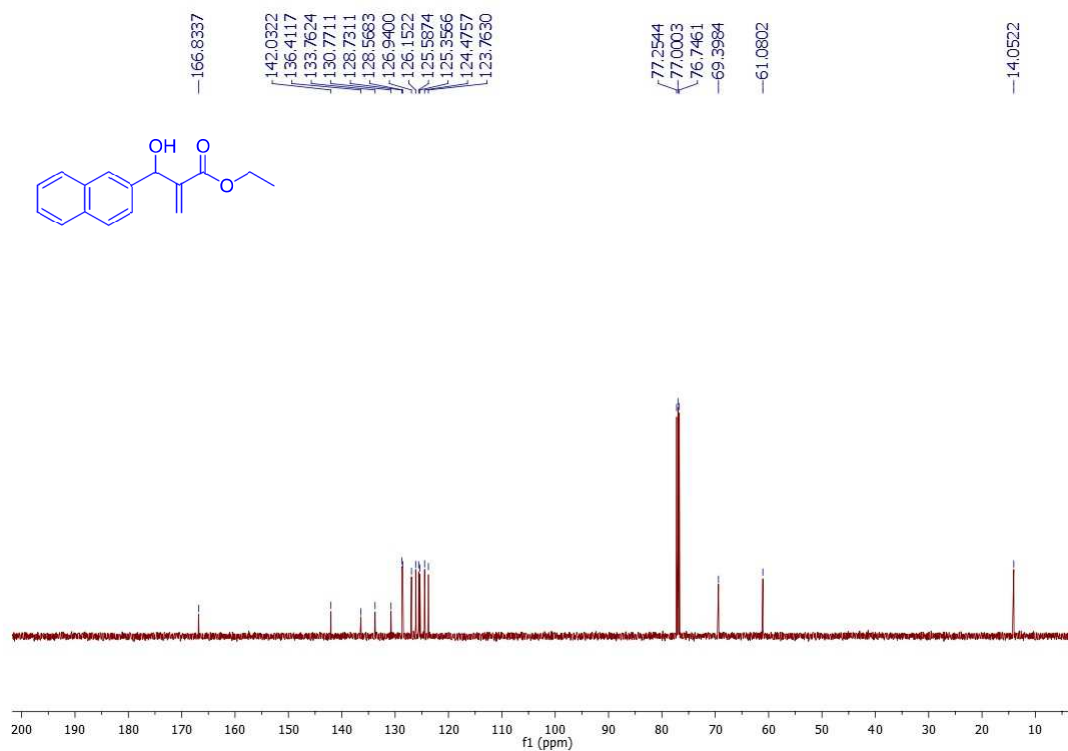
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 141 - Espectro de RMN de ^1H do composto **74** (500 MHz, CDCl_3)



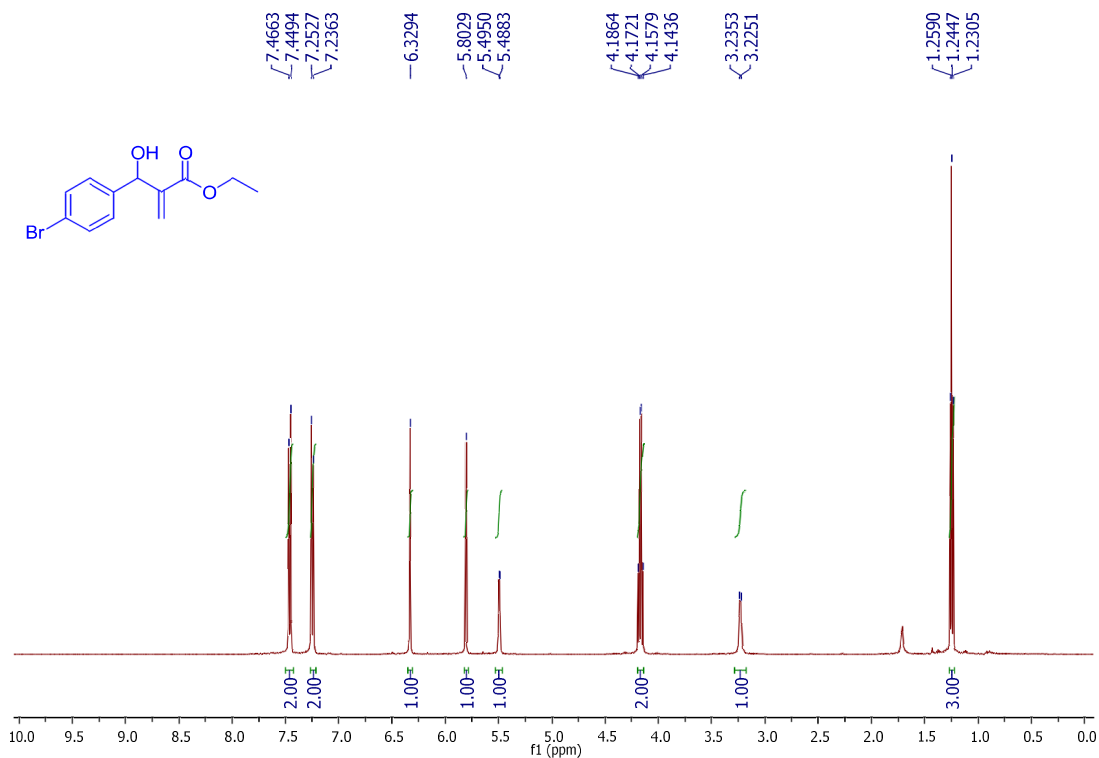
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 142 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **74** (125 MHz, CDCl_3)



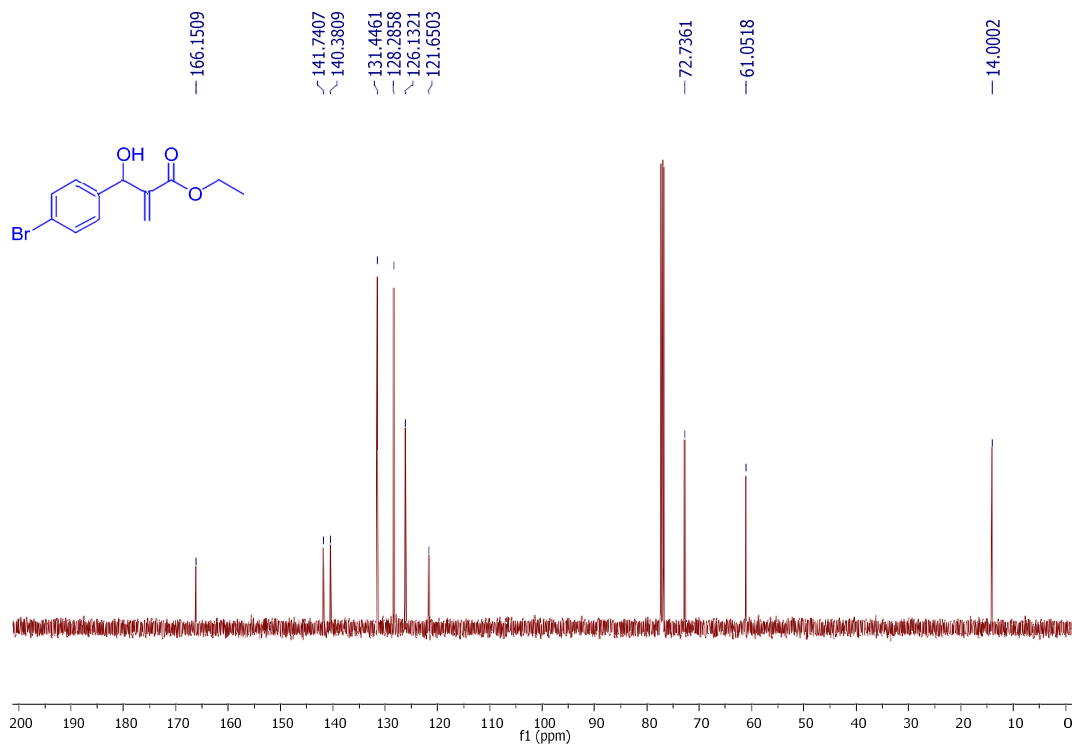
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 143 - Espectro de RMN de ^1H do composto **75** (500 MHz, CDCl_3)



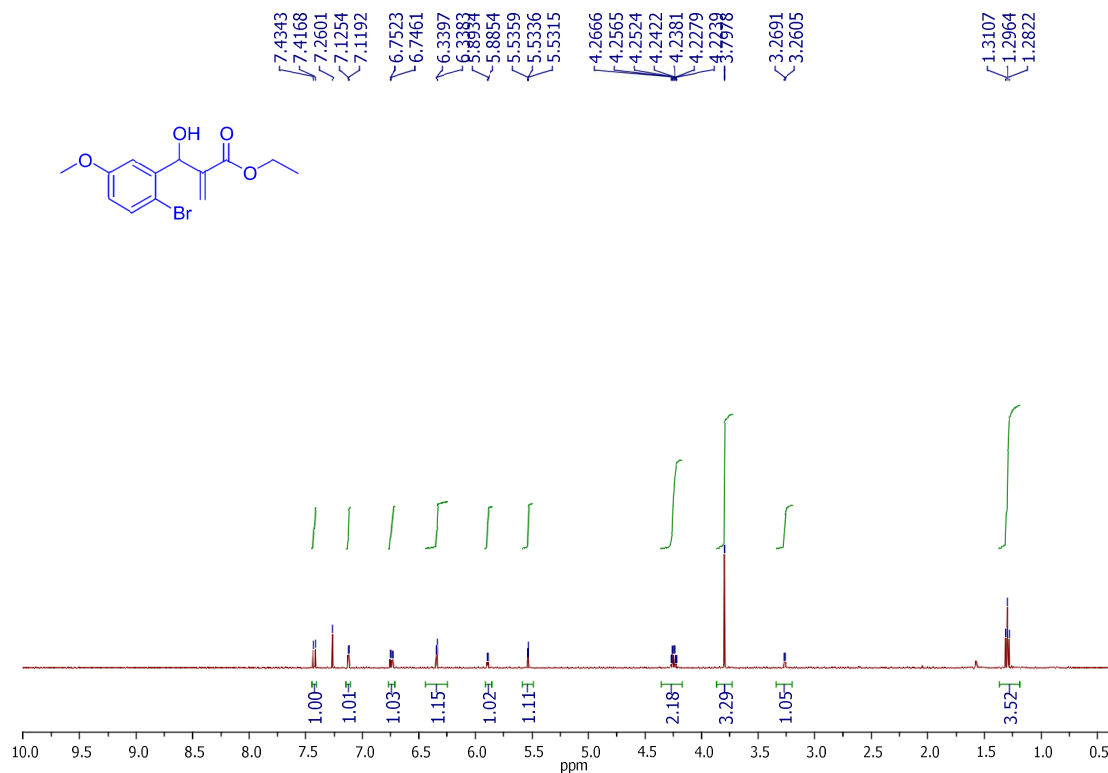
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 144 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **75** (125 MHz, CDCl_3)



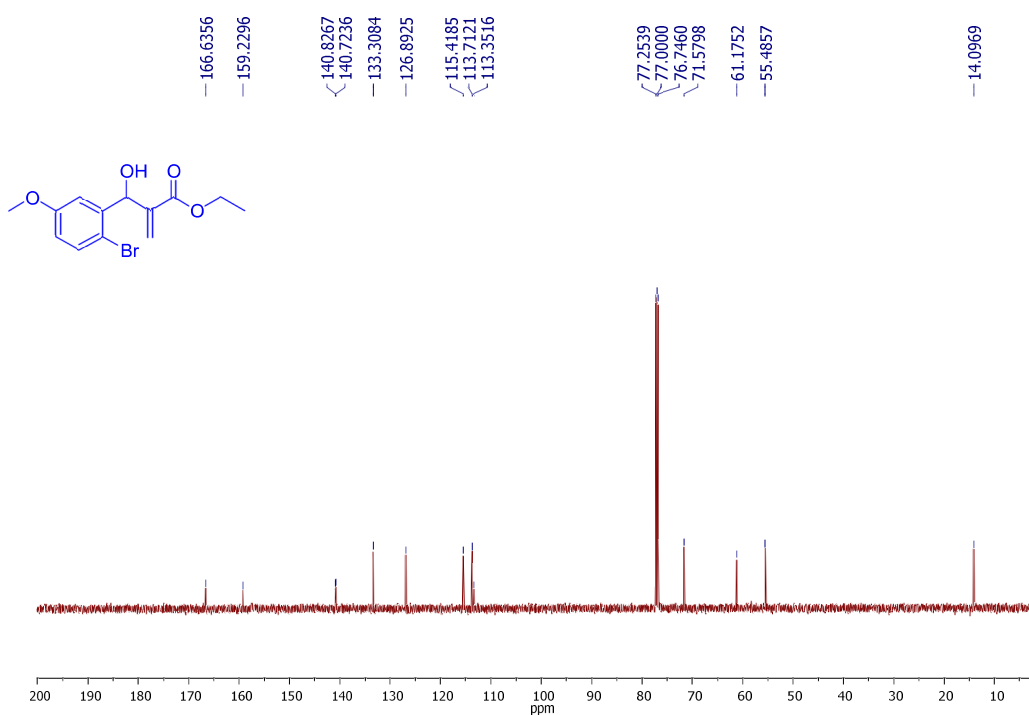
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 145 - Espectro de RMN de ^1H do composto **76 (500 MHz, CDCl_3)**



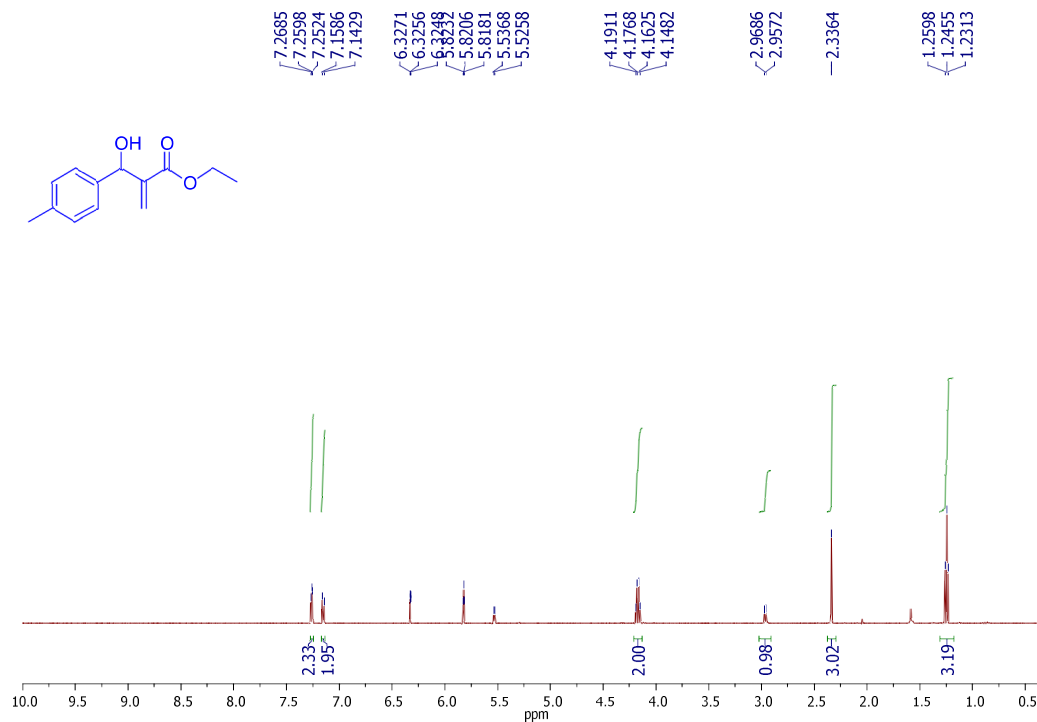
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 146 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **76 (125 MHz, CDCl_3)**



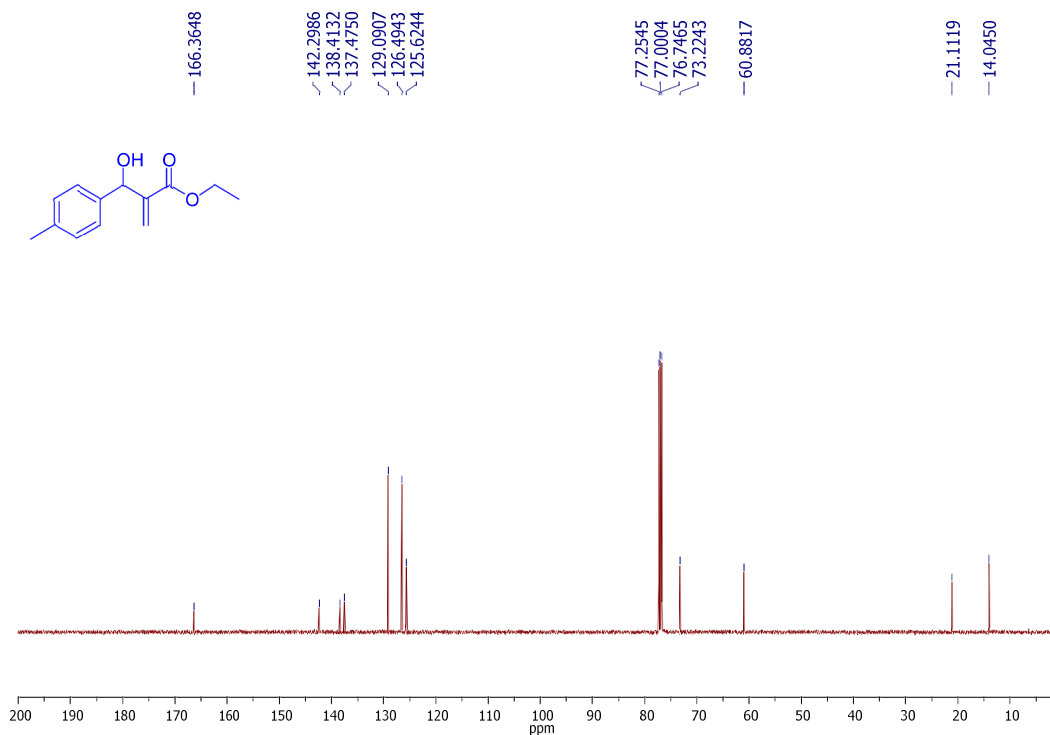
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 147 - Espectro de RMN de ^1H do composto **77** (500 MHz, CDCl_3)



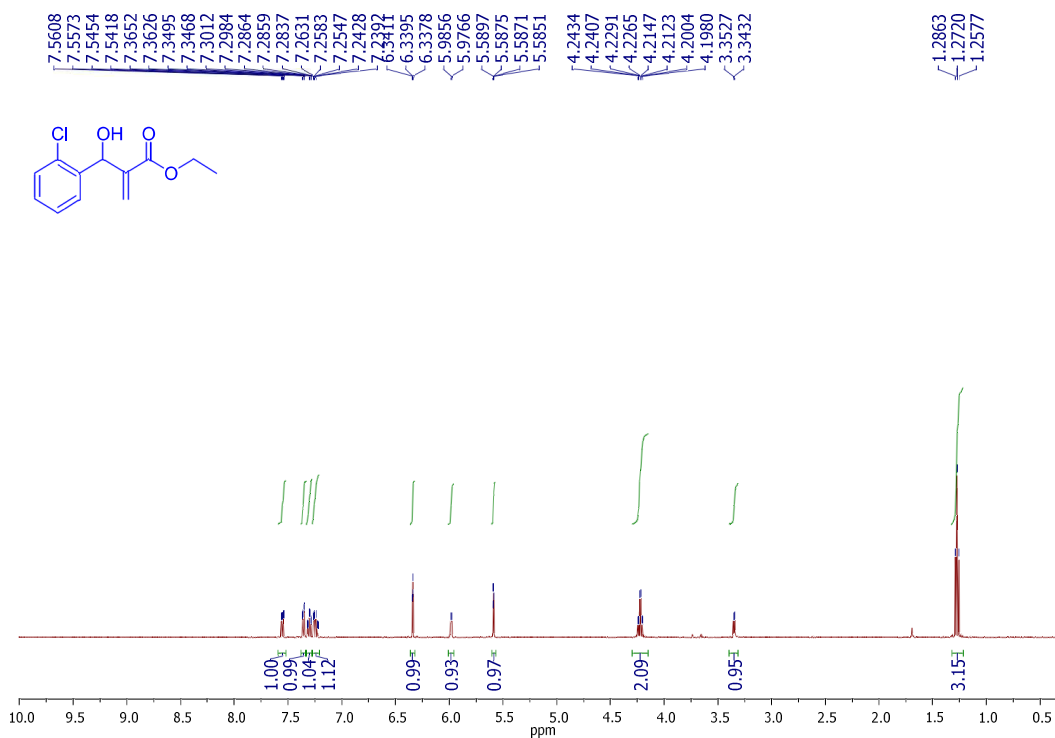
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 148 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **77** (125 MHz, CDCl_3)



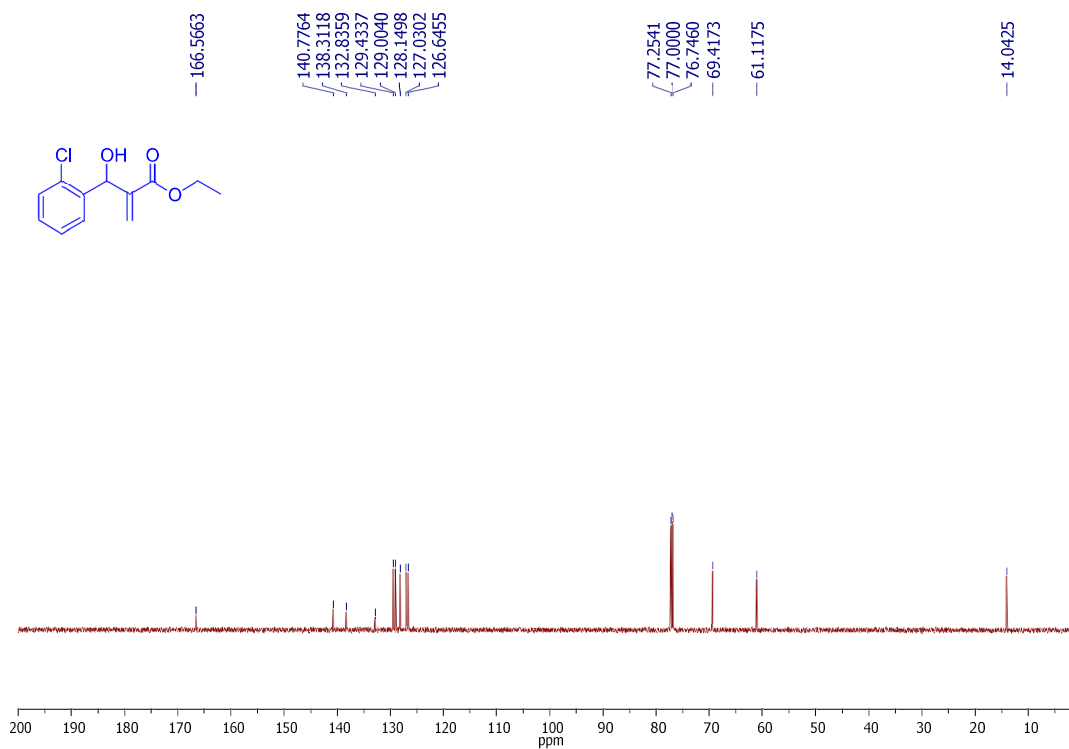
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 149 - Espectro de RMN de ^1H do composto **78** (500 MHz, CDCl_3)



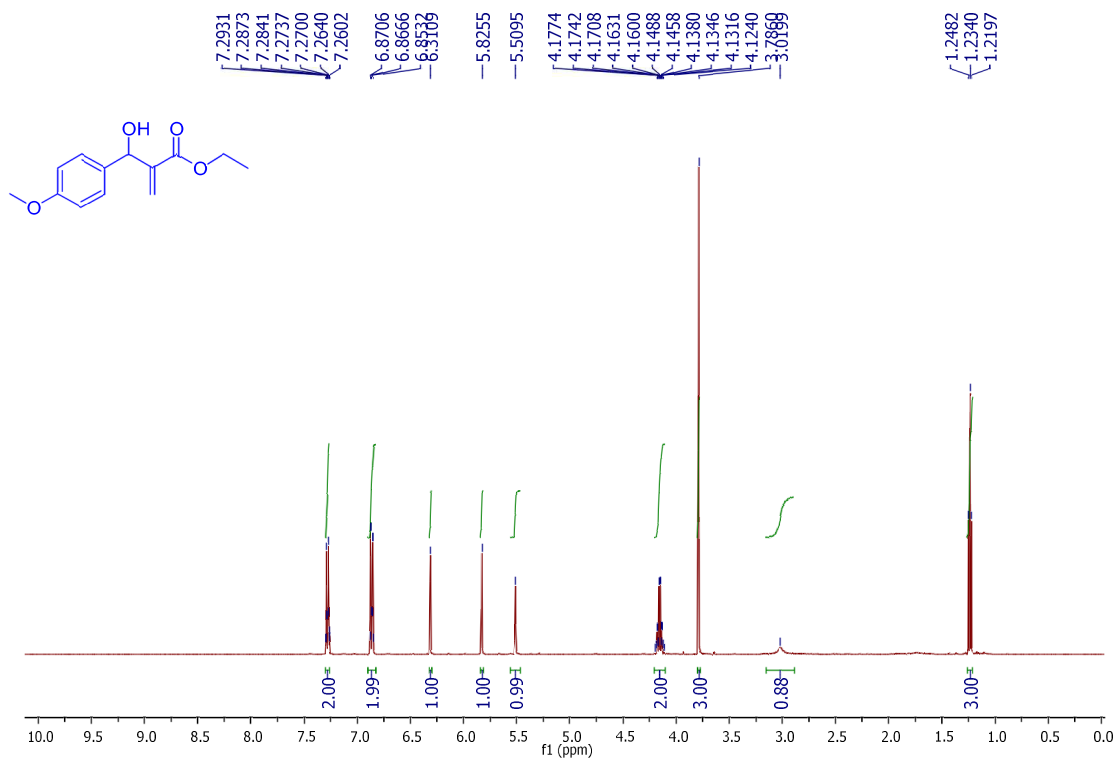
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 150 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **78** (125 MHz, CDCl_3)



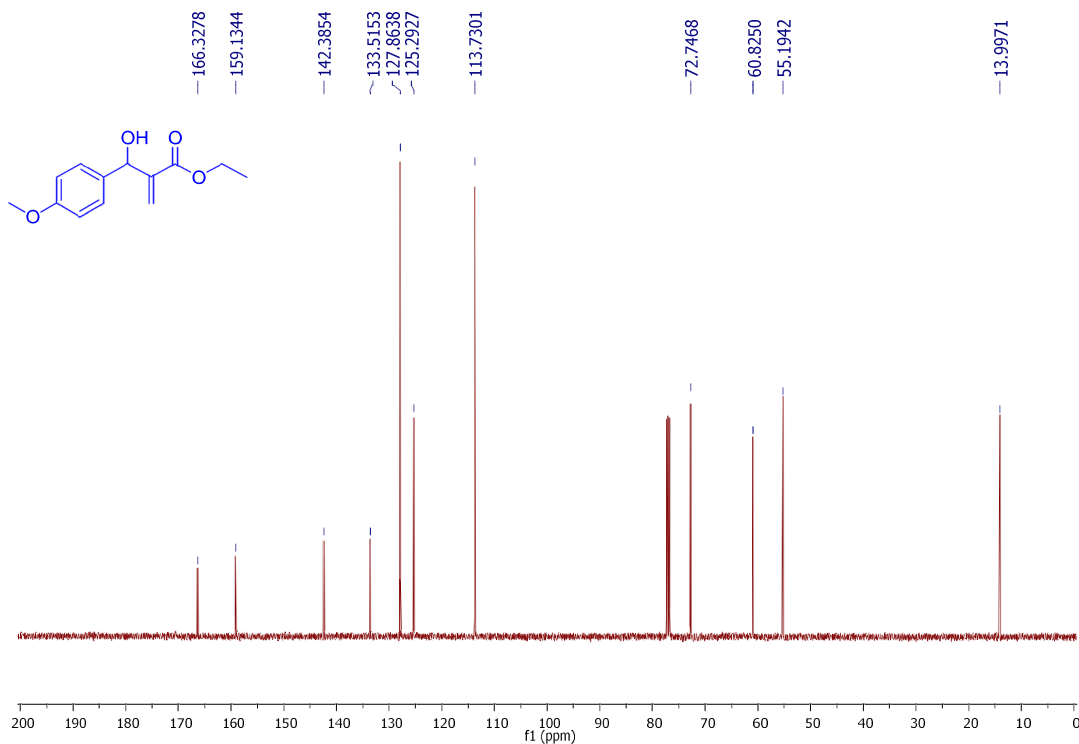
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 151 - Espectro de RMN de ^1H do composto **79** (500 MHz, CDCl_3)



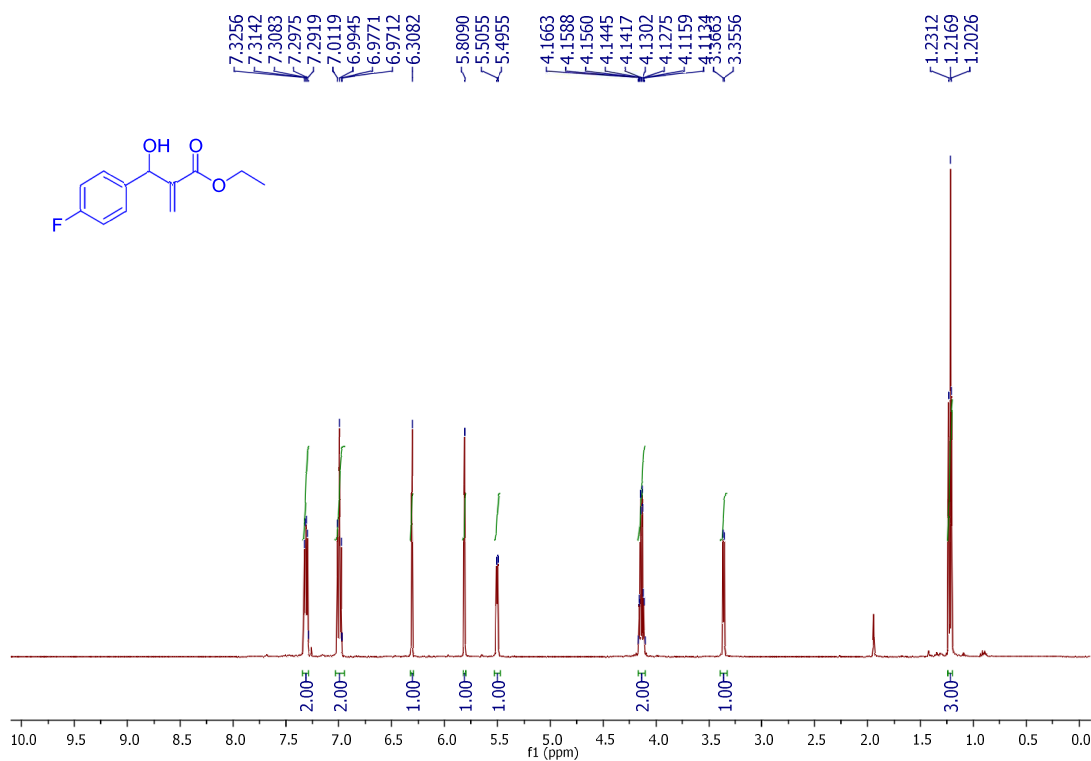
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 152 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **79** (125 MHz, CDCl_3)



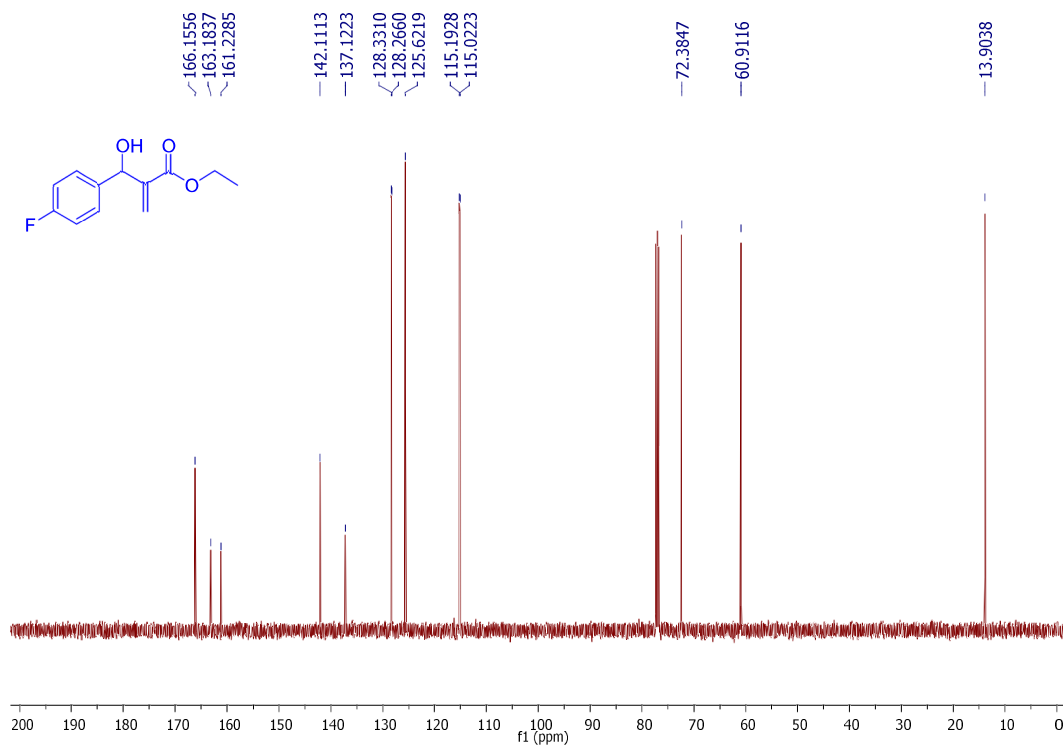
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 153 - Espectro de RMN de ^1H do composto **80** (500 MHz, CDCl_3)



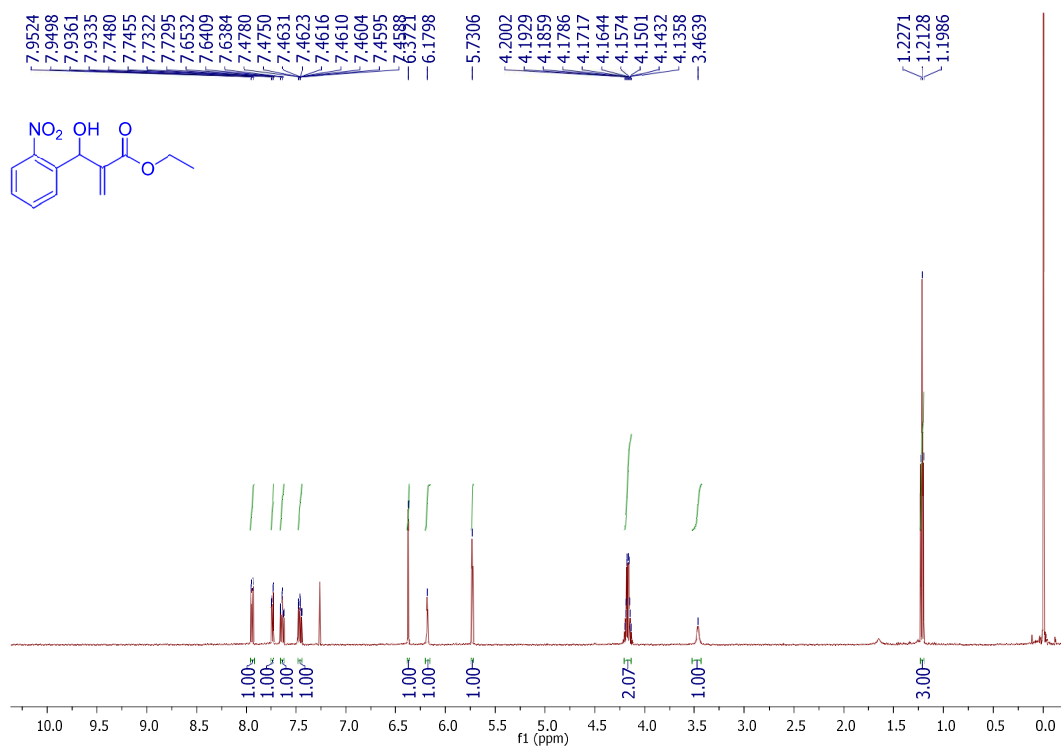
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 154 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **80** (125 MHz, CDCl_3)



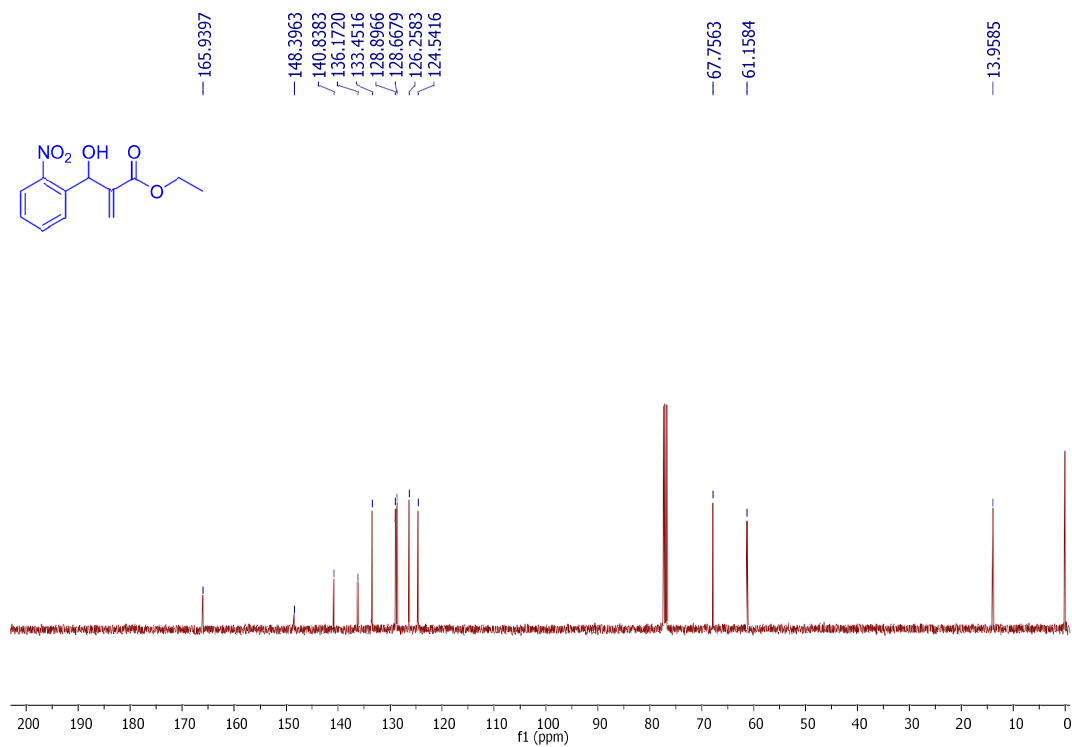
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 155 - Espectro de RMN de ^1H do composto **81** (500 MHz, CDCl_3)



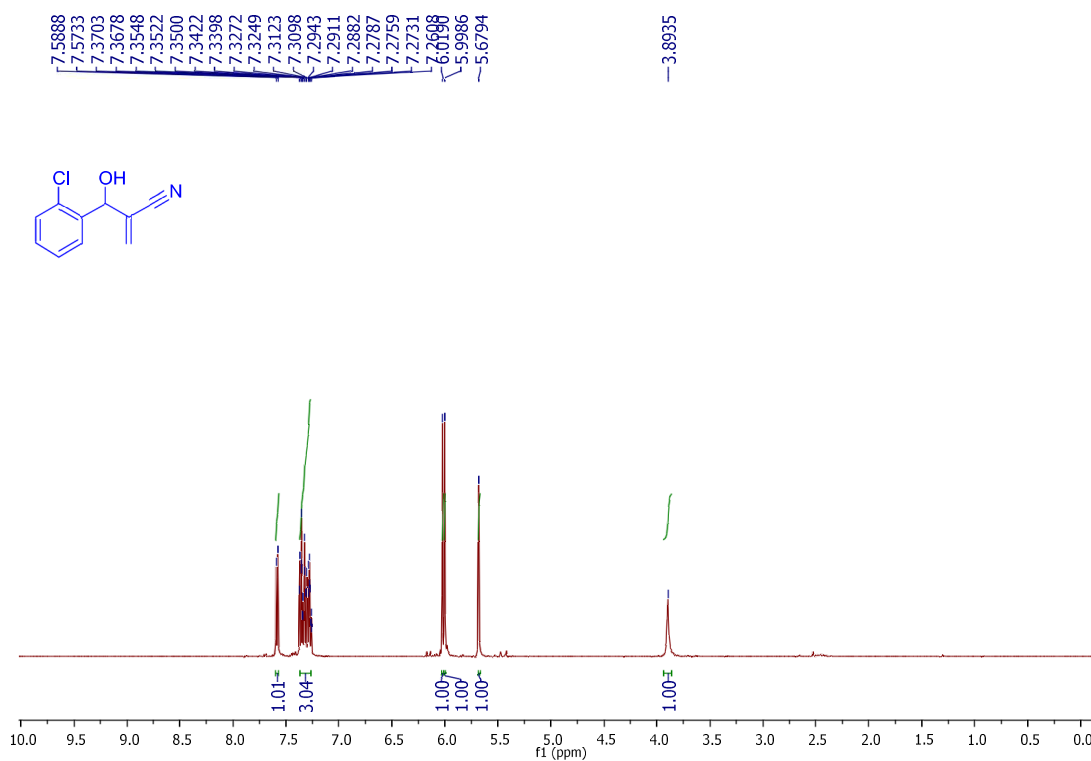
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 156 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **81** (125 MHz, CDCl_3)



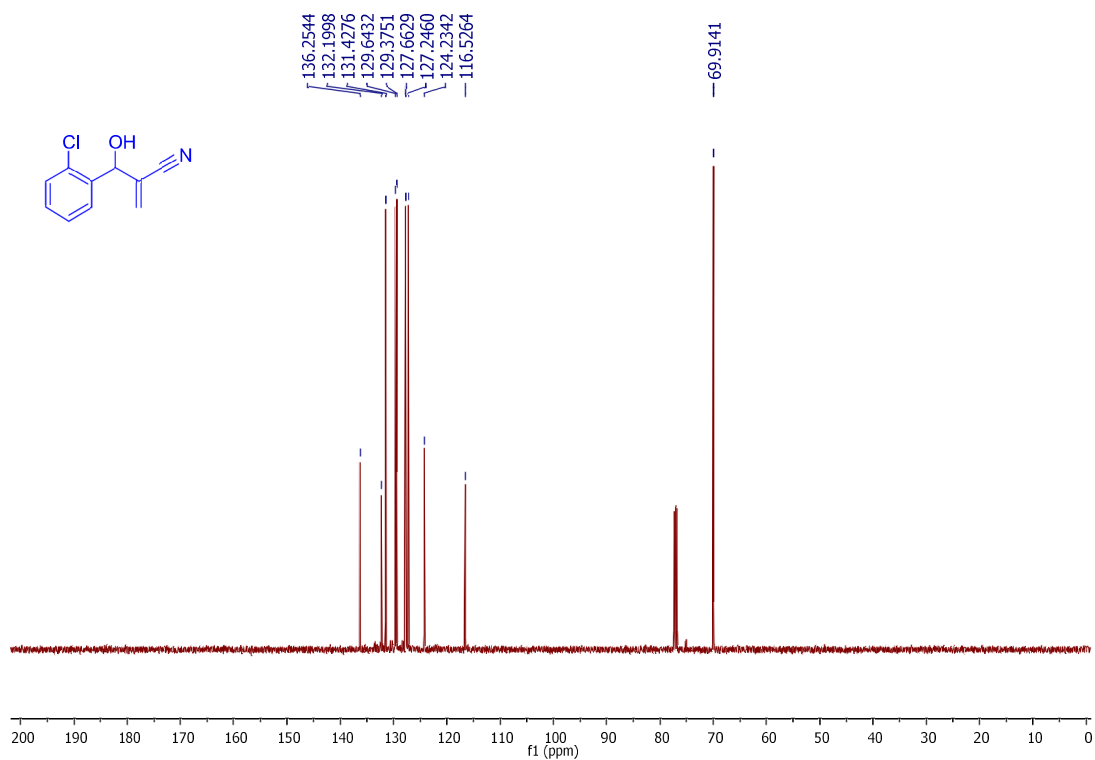
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 157 - Espectro de RMN de ^1H do composto **82** (500 MHz, CDCl_3)



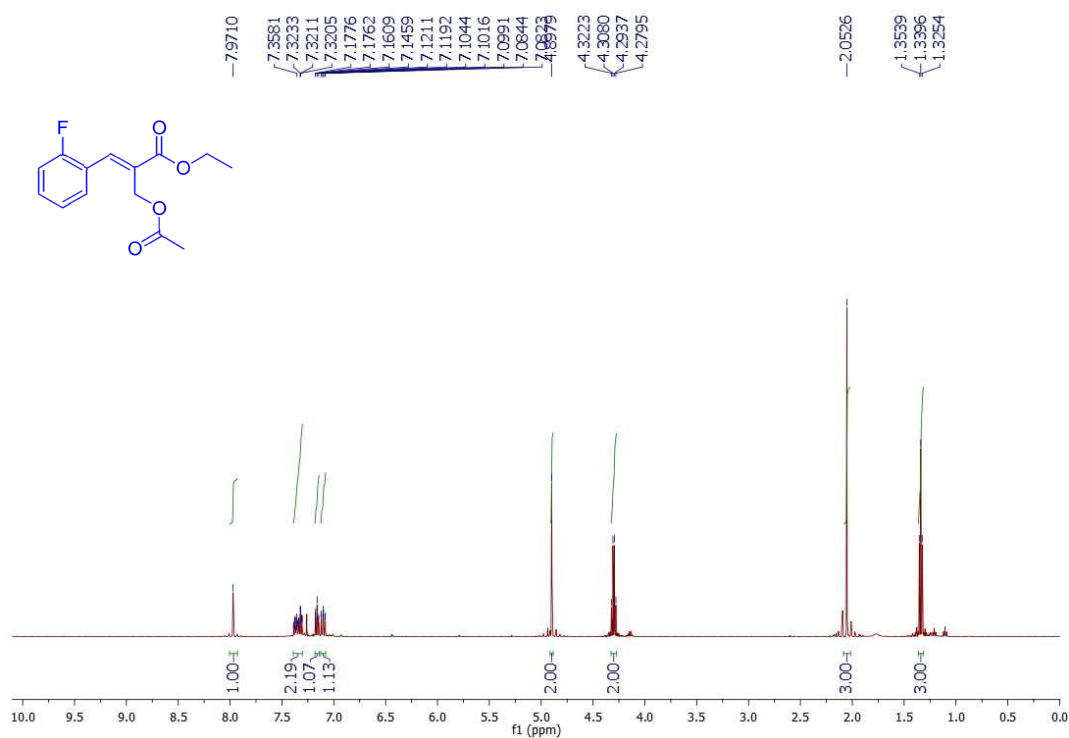
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 158 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **82** (125 MHz, CDCl_3)

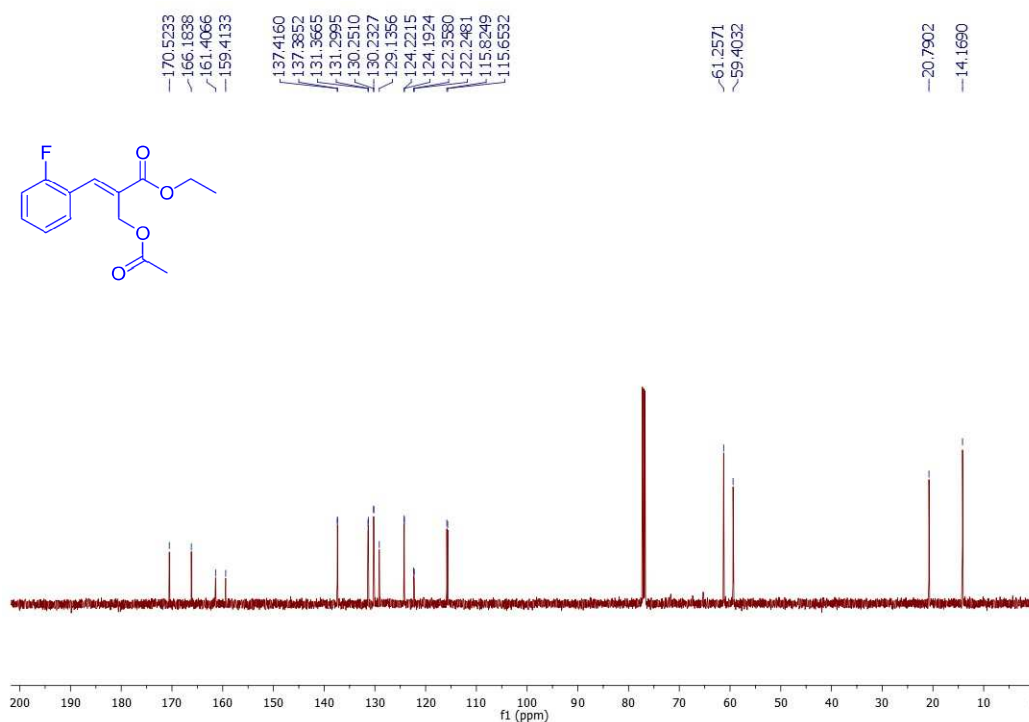


Fonte: Elaborada pela própria autora

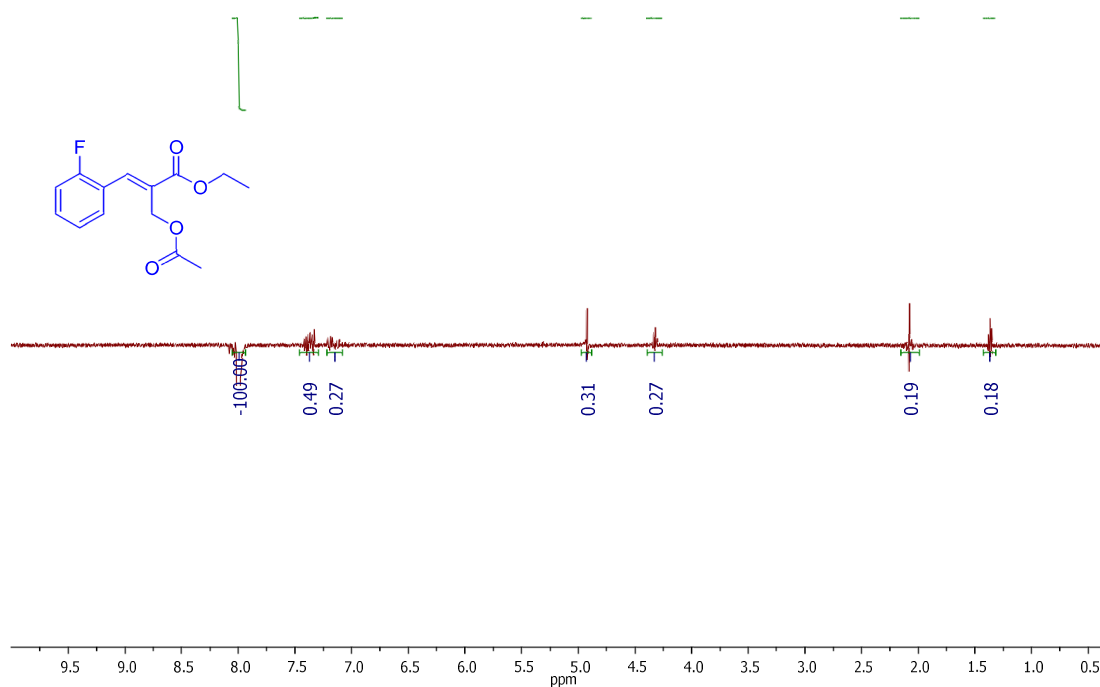
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ACIL ÉSTERES

Espectro 159 - Espectro de RMN de ^1H do composto **83** (500 MHz, CDCl_3)

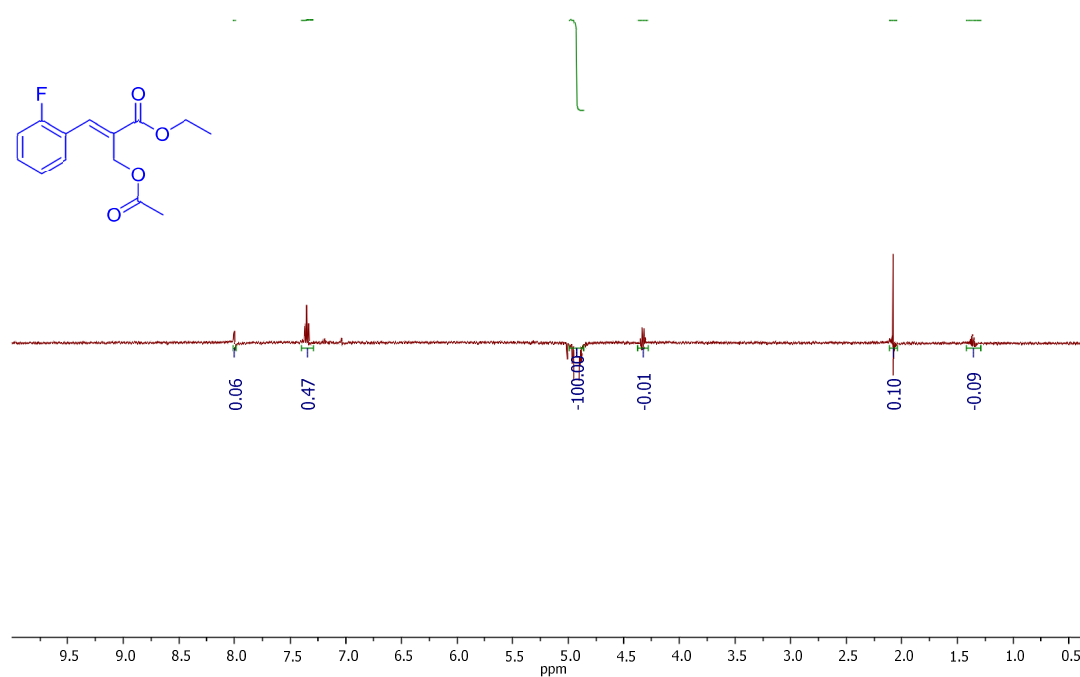
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 160 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **83** (125 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

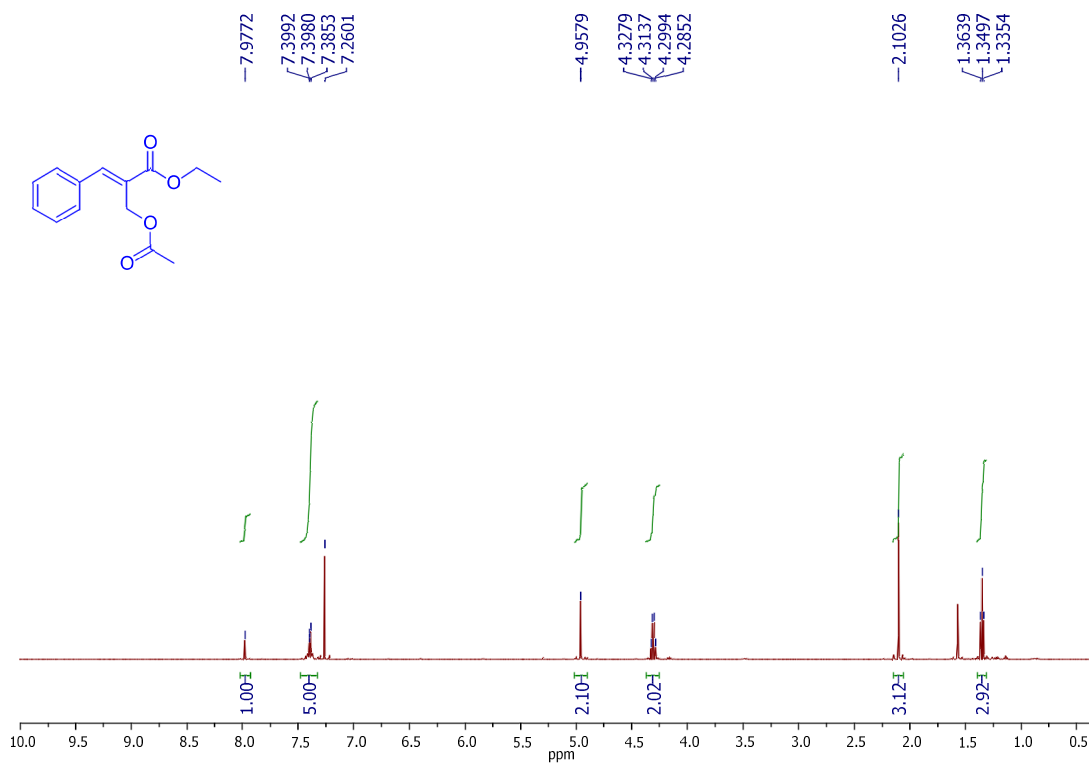
Espectro 161 - Espectro de nOe do composto 83

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 162 - Espectro de nOe do composto 83

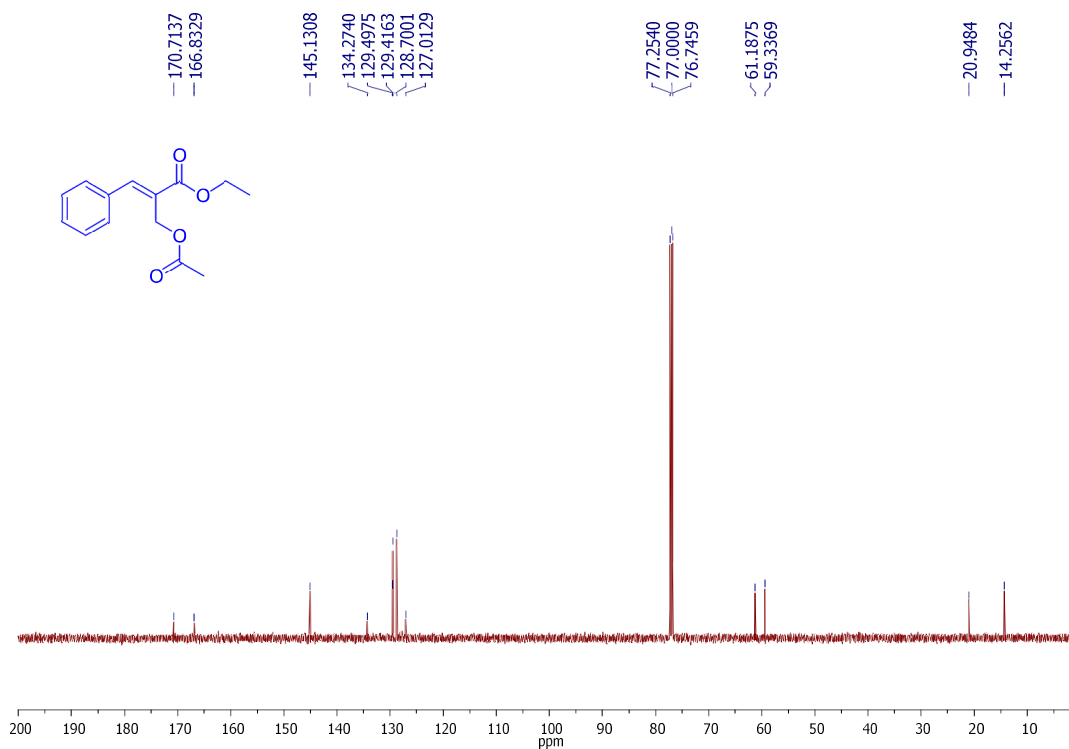
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 163 - Espectro de RMN de ^1H do composto **84** (500 MHz, CDCl_3)



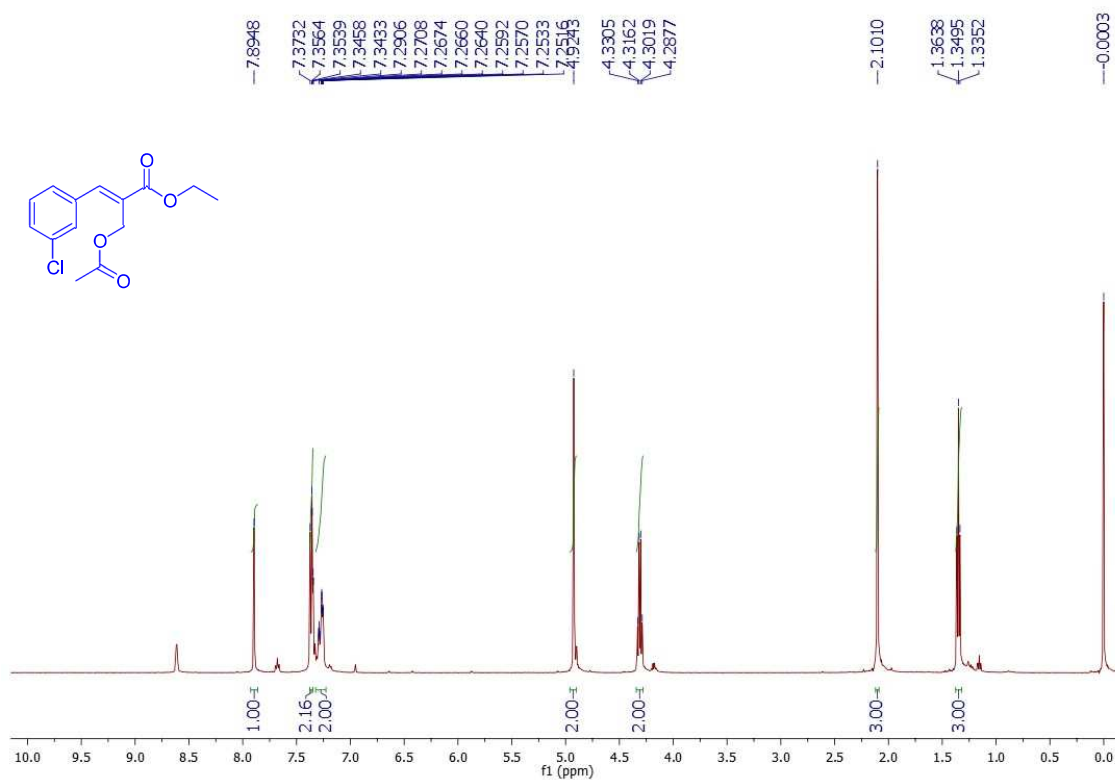
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 164 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84** (125 MHz, CDCl_3)



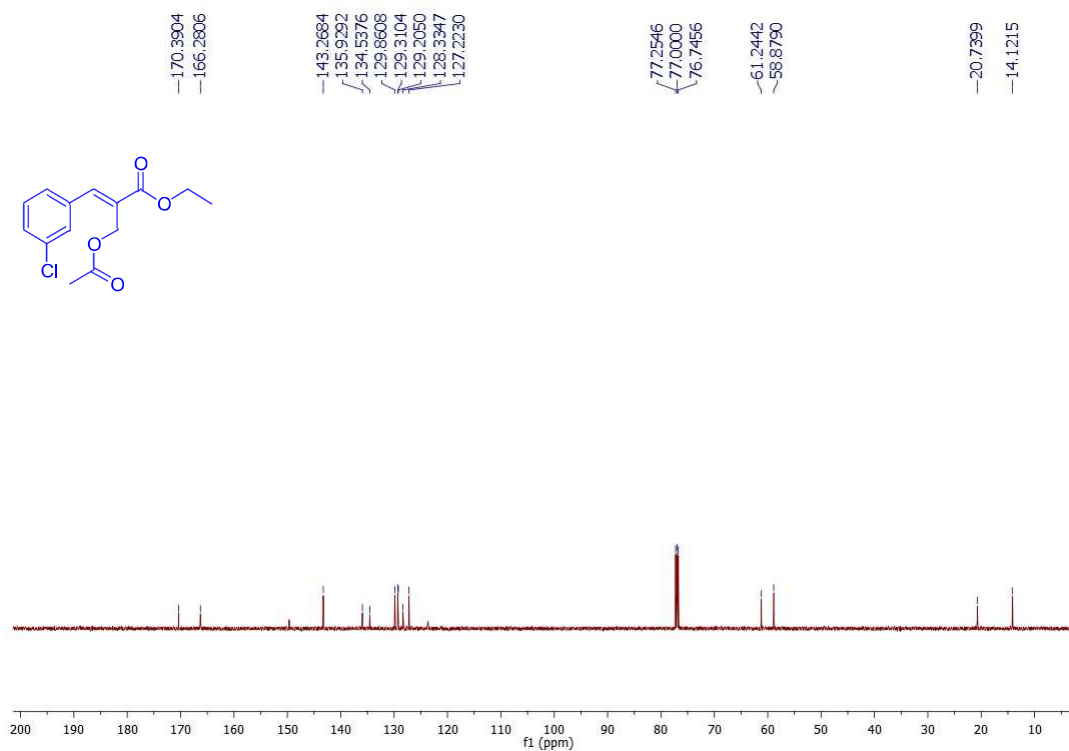
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 165 - Espectro de RMN de ^1H do composto **85** (500 MHz, CDCl_3)



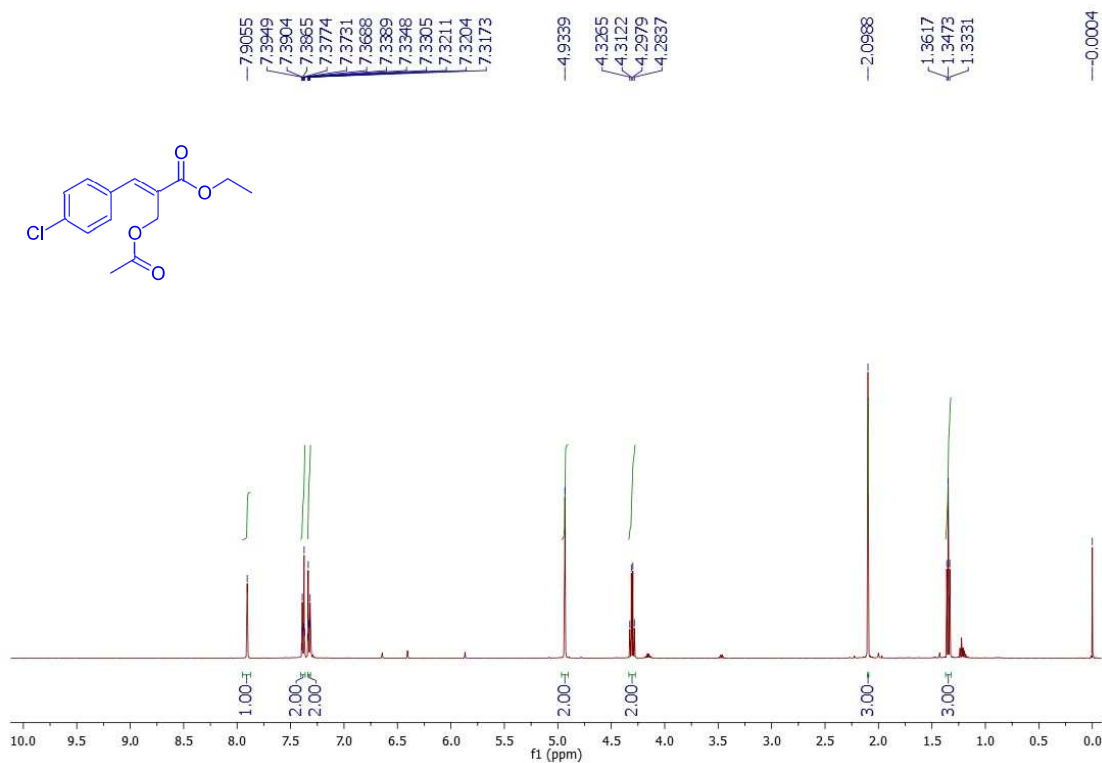
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 166 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85** (125 MHz, CDCl_3)



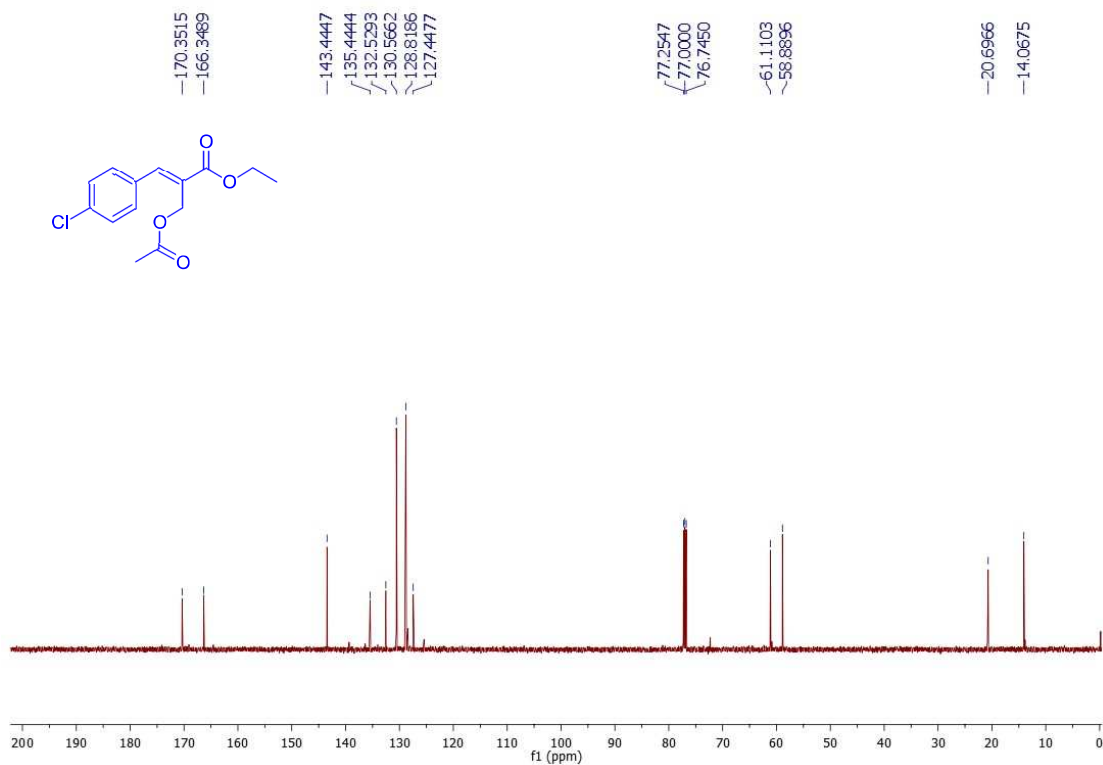
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 167 - Espectro de RMN de ^1H do composto **86** (500 MHz, CDCl_3)

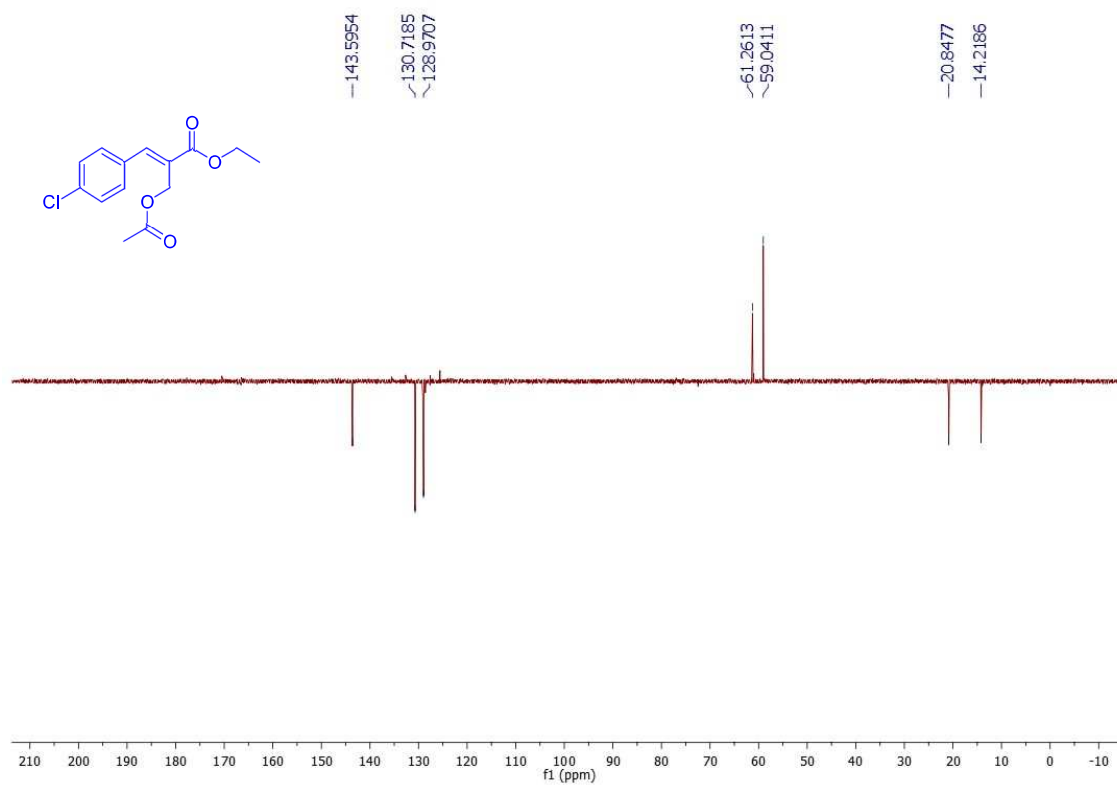


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 168 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86** (125 MHz, CDCl_3)

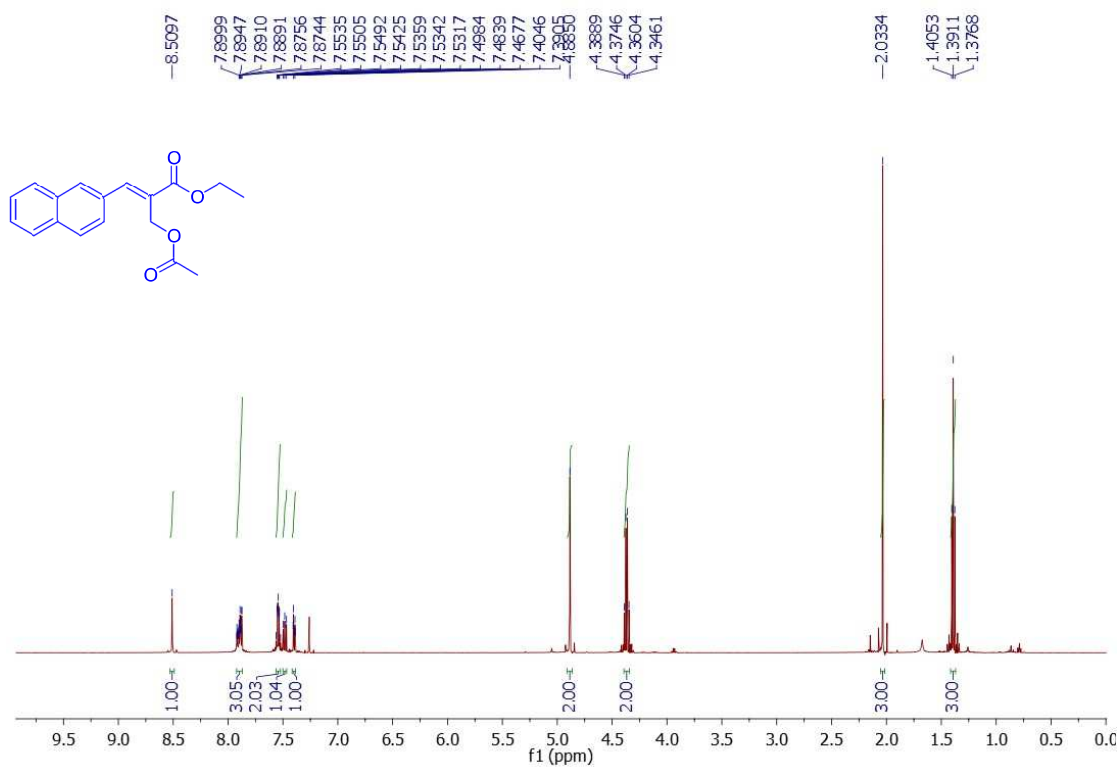


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 169 - Espectro de Dept 135 do composto **86** (125 MHz, CDCl₃)

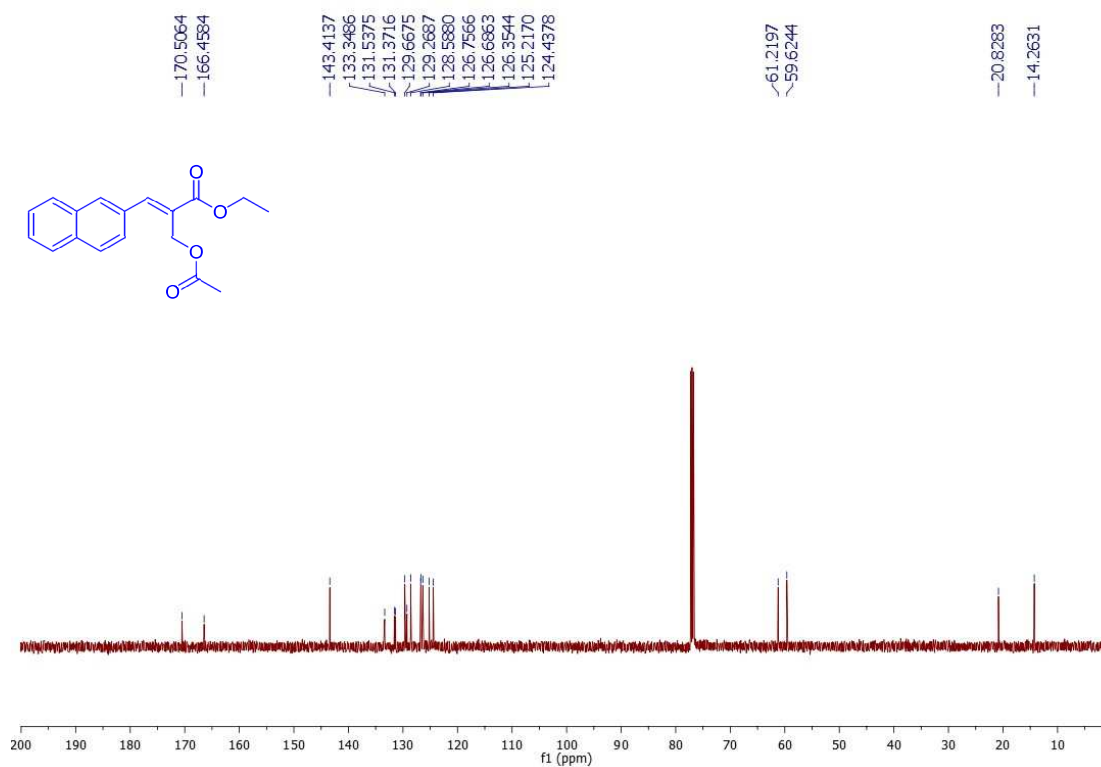
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 170 - Espectro de RMN de ^1H do composto **87** (500 MHz, CDCl_3)



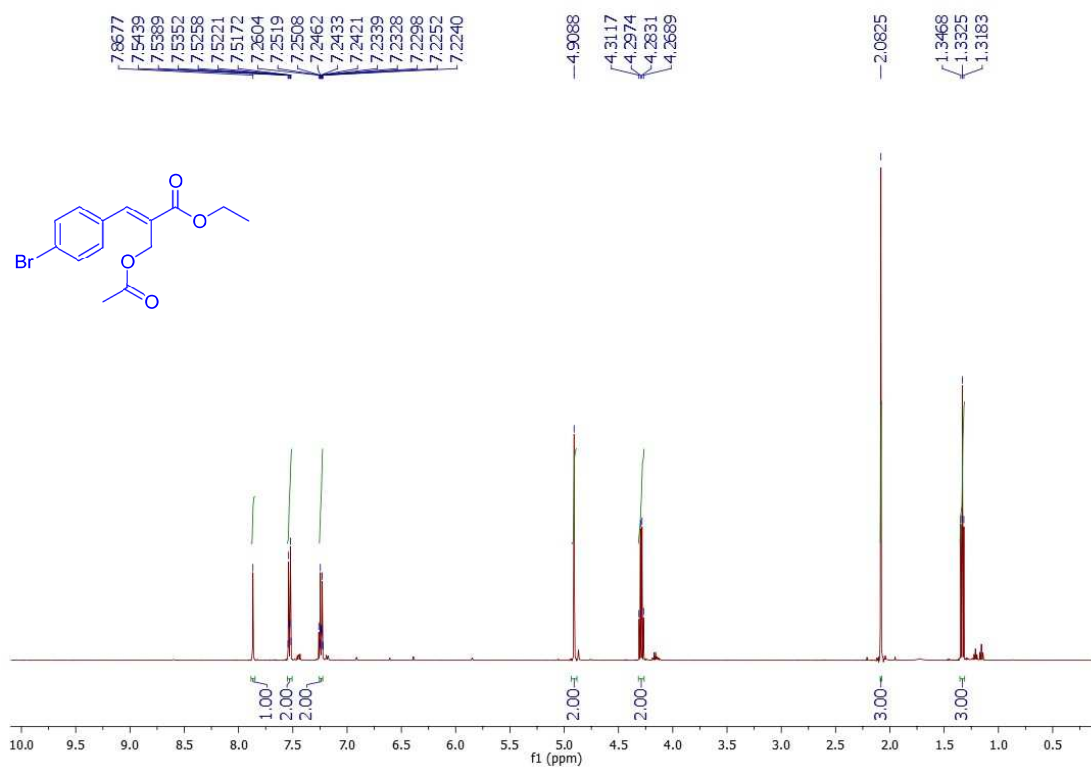
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 171 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **87** (125 MHz, CDCl_3)



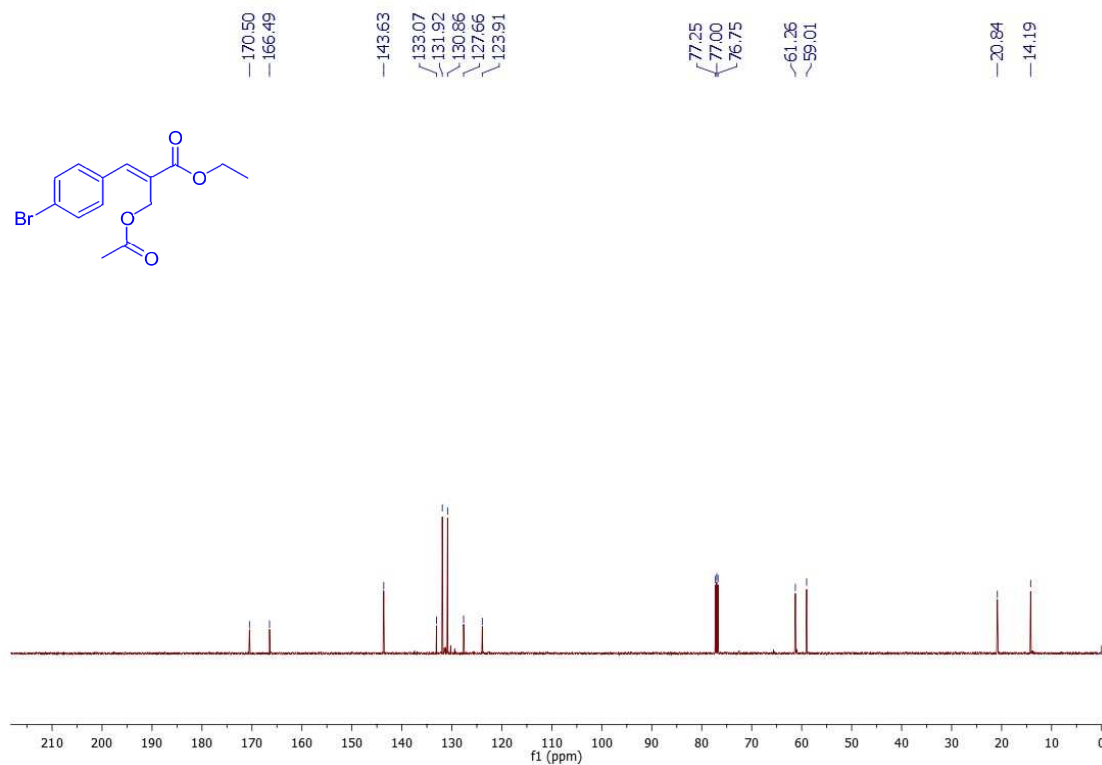
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 172 - Espectro de RMN de ^1H do composto **88 (500 MHz, CDCl_3)**



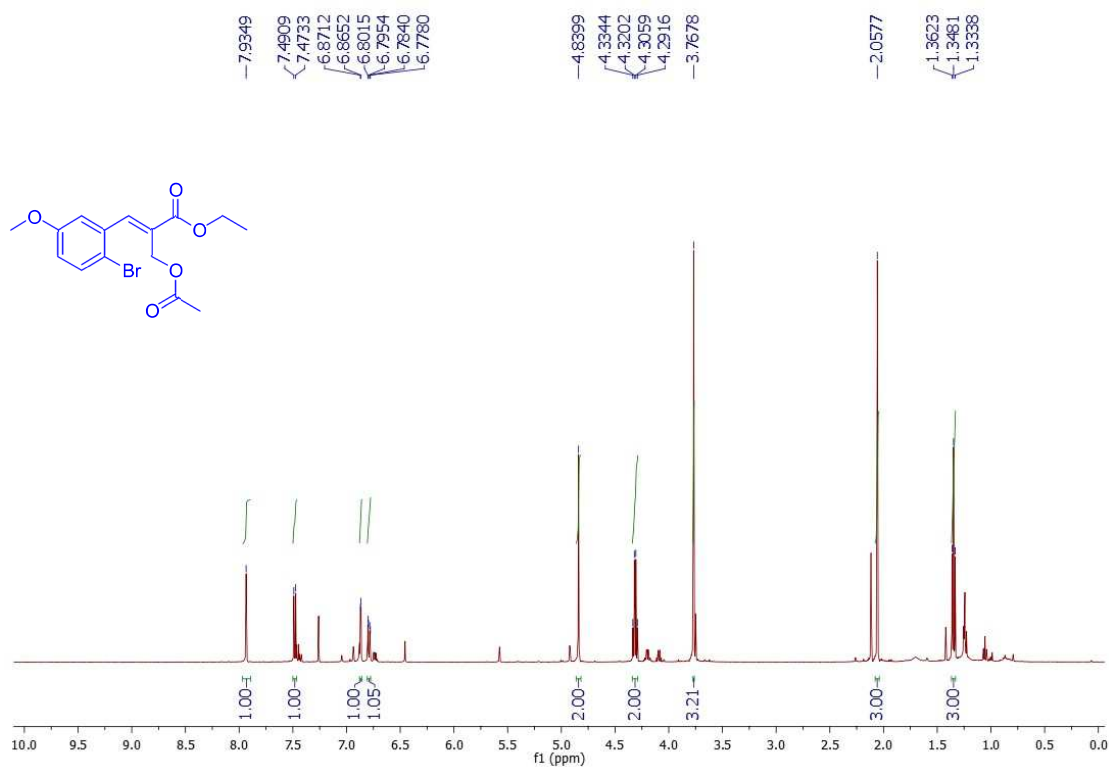
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 173 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **88 (125 MHz, CDCl_3)**



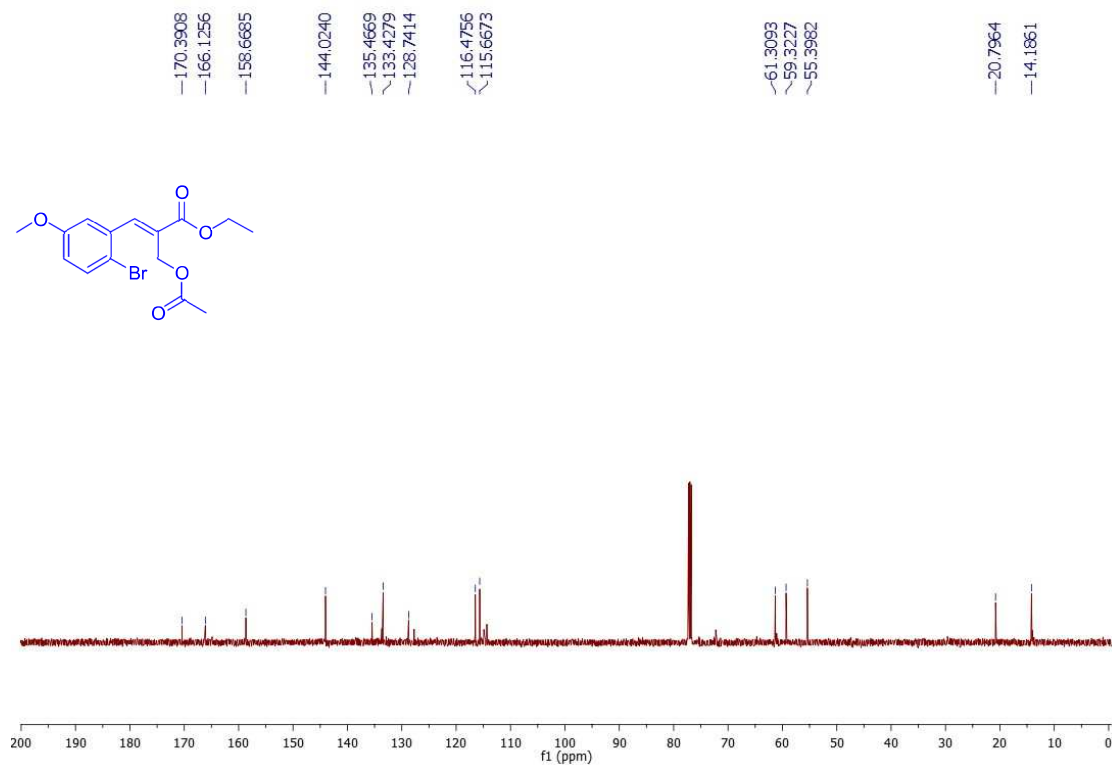
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 174 - Espectro de RMN de ^1H do composto **89** (500 MHz, CDCl_3)



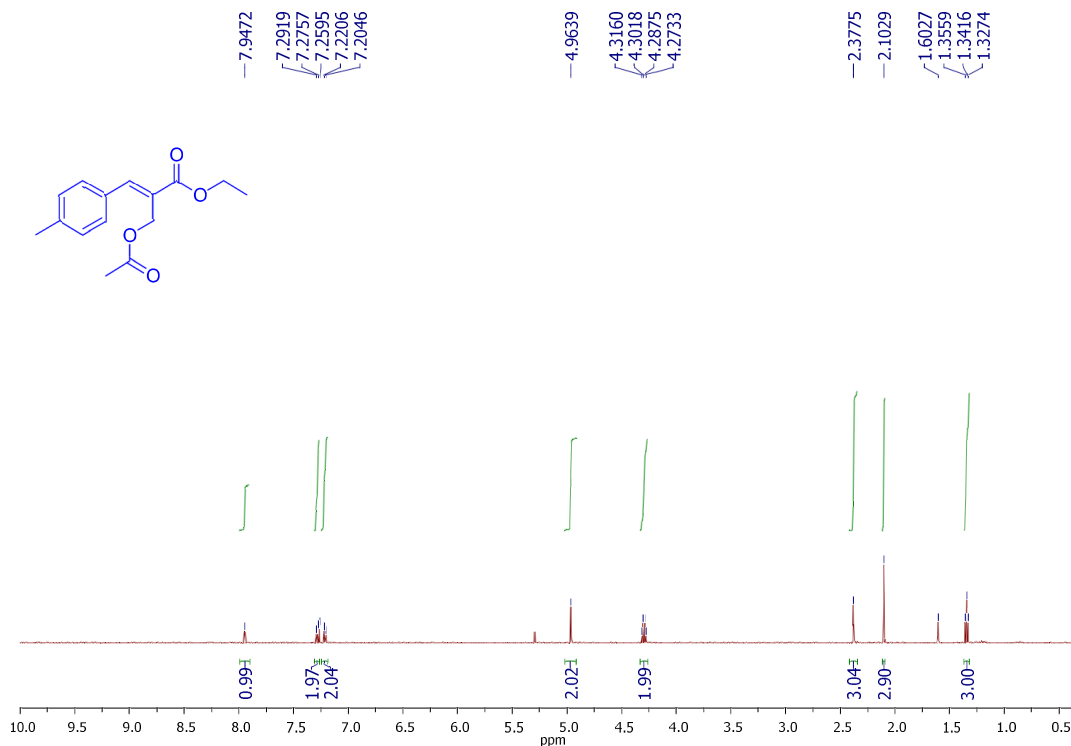
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 175 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **89** (125MHz, CDCl_3)



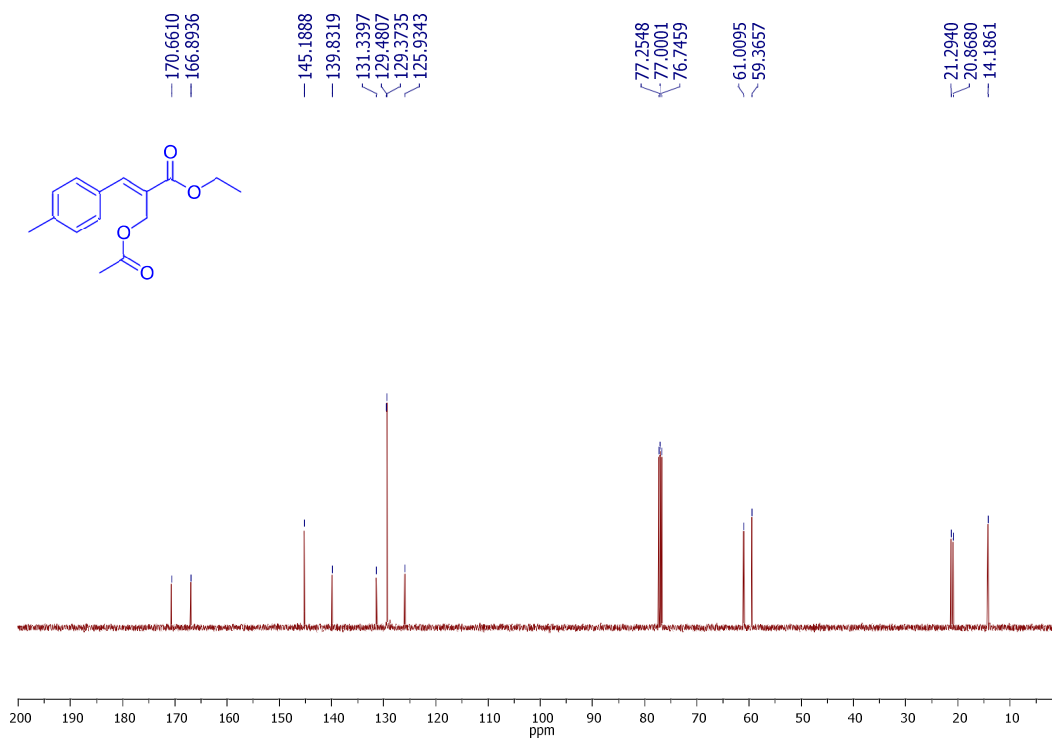
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 176 - Espectro de RMN de ^1H do composto **90** (500 MHz, CDCl_3)



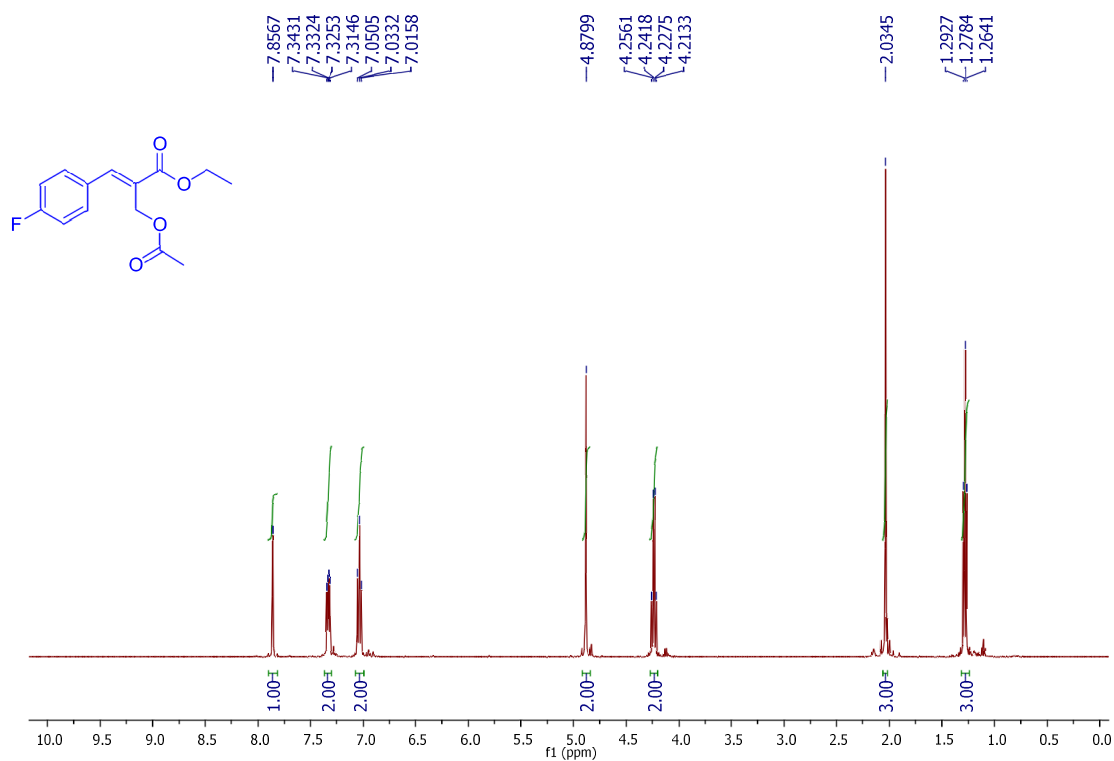
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 177 -26 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **90** (125 MHz, CDCl_3)



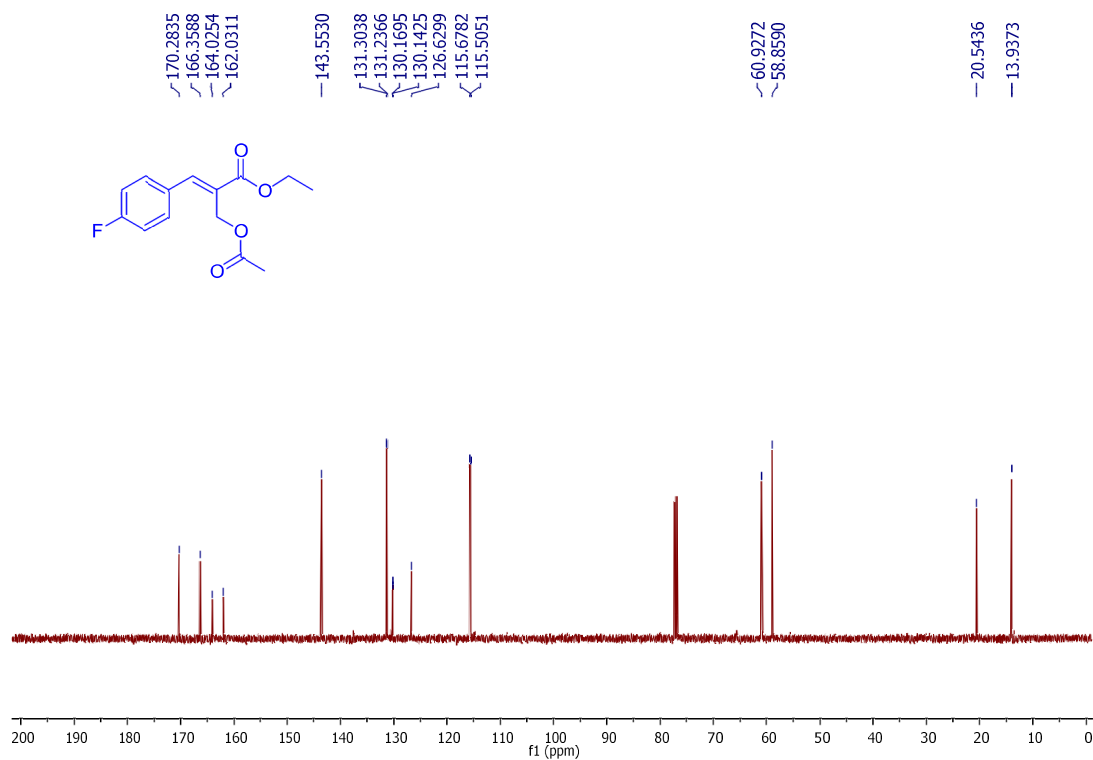
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 178 - Espectro de RMN de ^1H do composto **91** (500 MHz, CDCl_3)



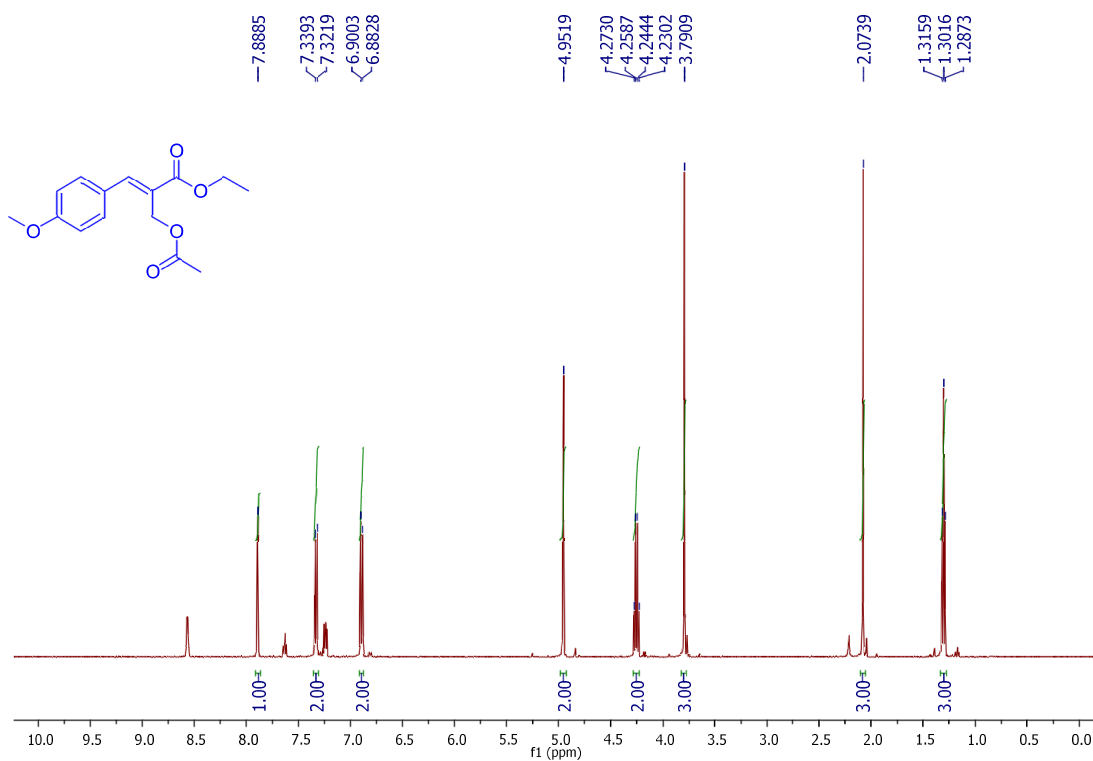
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 179 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **91** (125 MHz, CDCl_3)



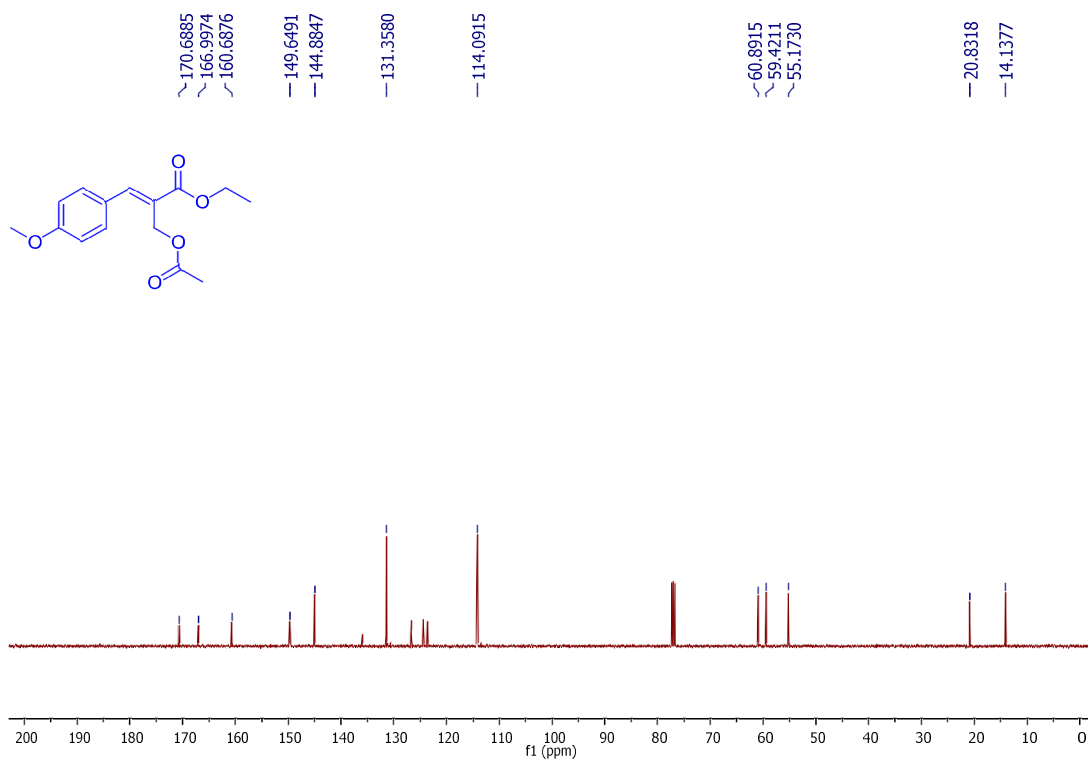
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 180 - Espectro de RMN de ^1H do composto **92** (500 MHz, CDCl_3)



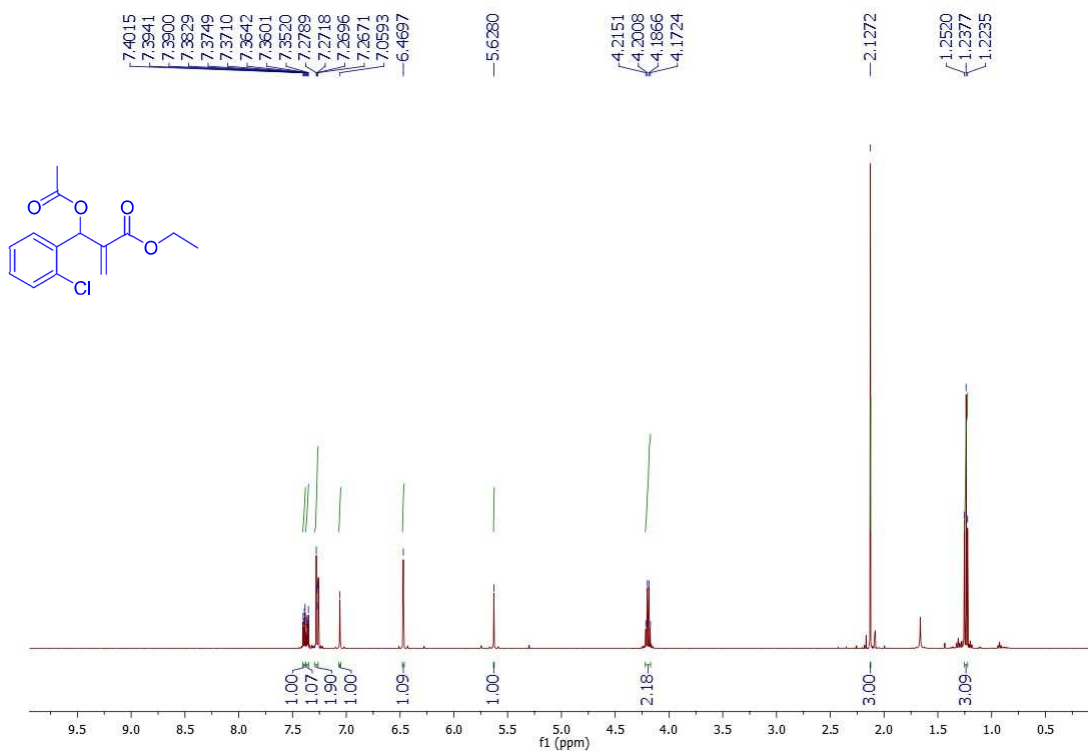
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 181 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **92** (125 MHz, CDCl_3)

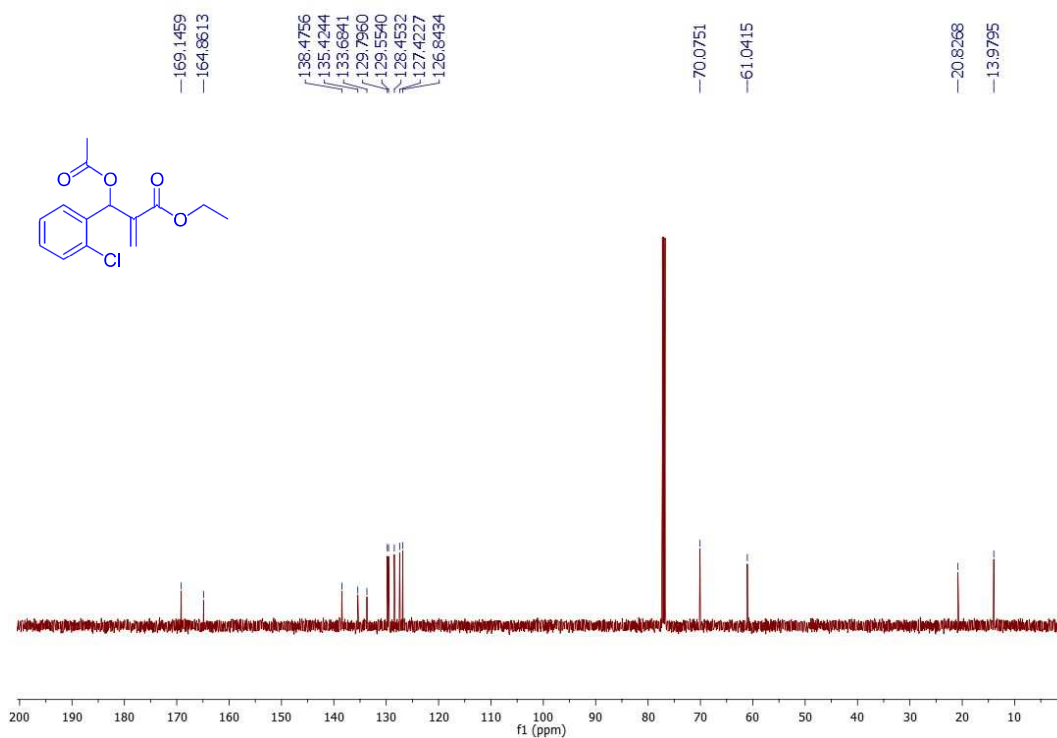


Fonte: Elaborada pela própria autora

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ACETATOS DE MBH

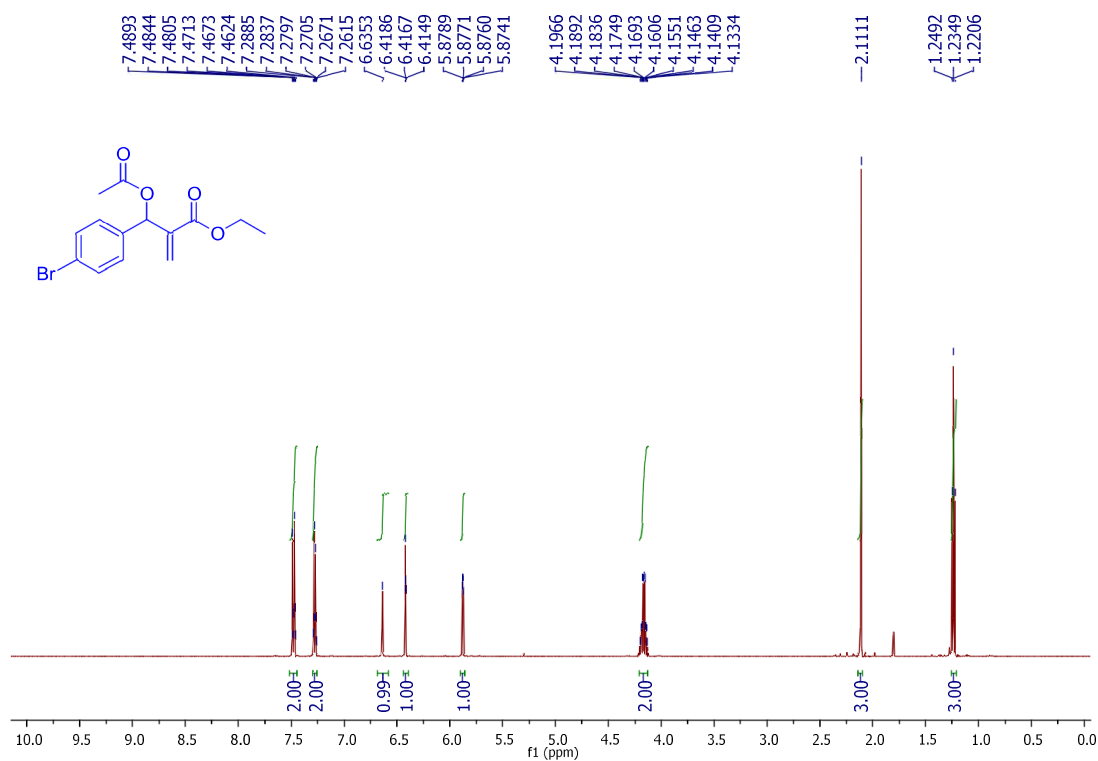
Espectro 182 - Espectro de RMN de ^1H do composto **93** (500 MHz, CDCl_3)

Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 183 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **93** (125 MHz, CDCl_3)

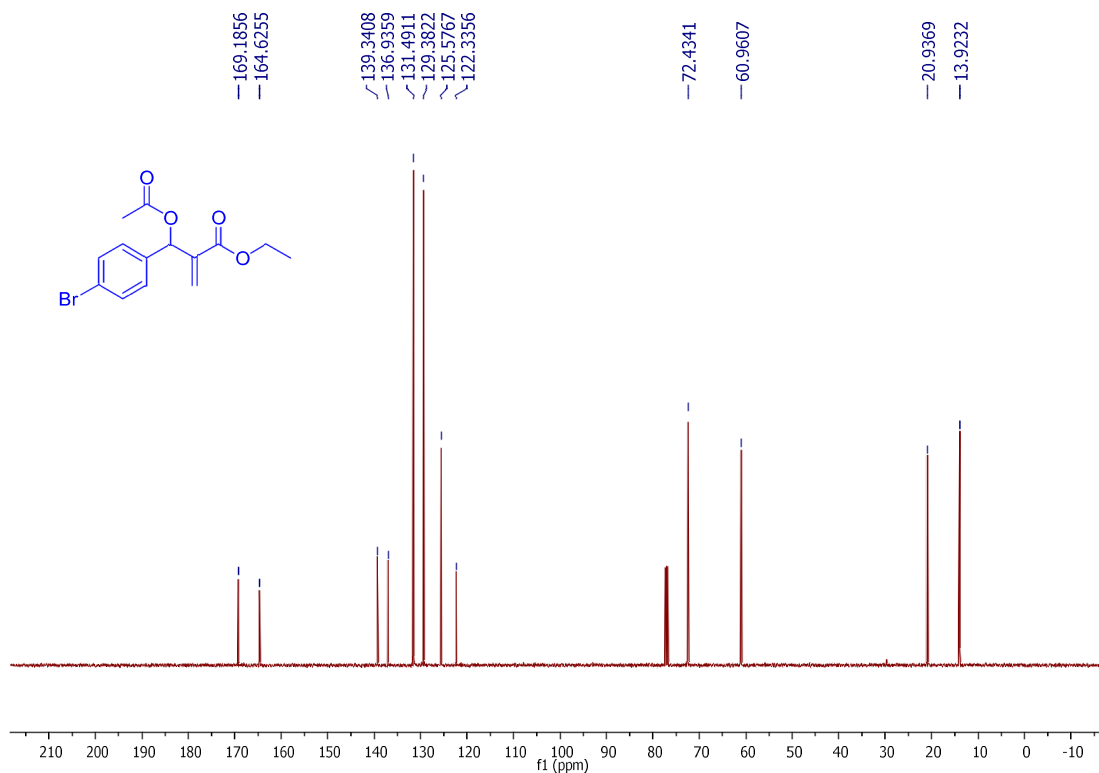
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 184 - Espectro de RMN de ^1H do composto **94** (500 MHz, CDCl_3)



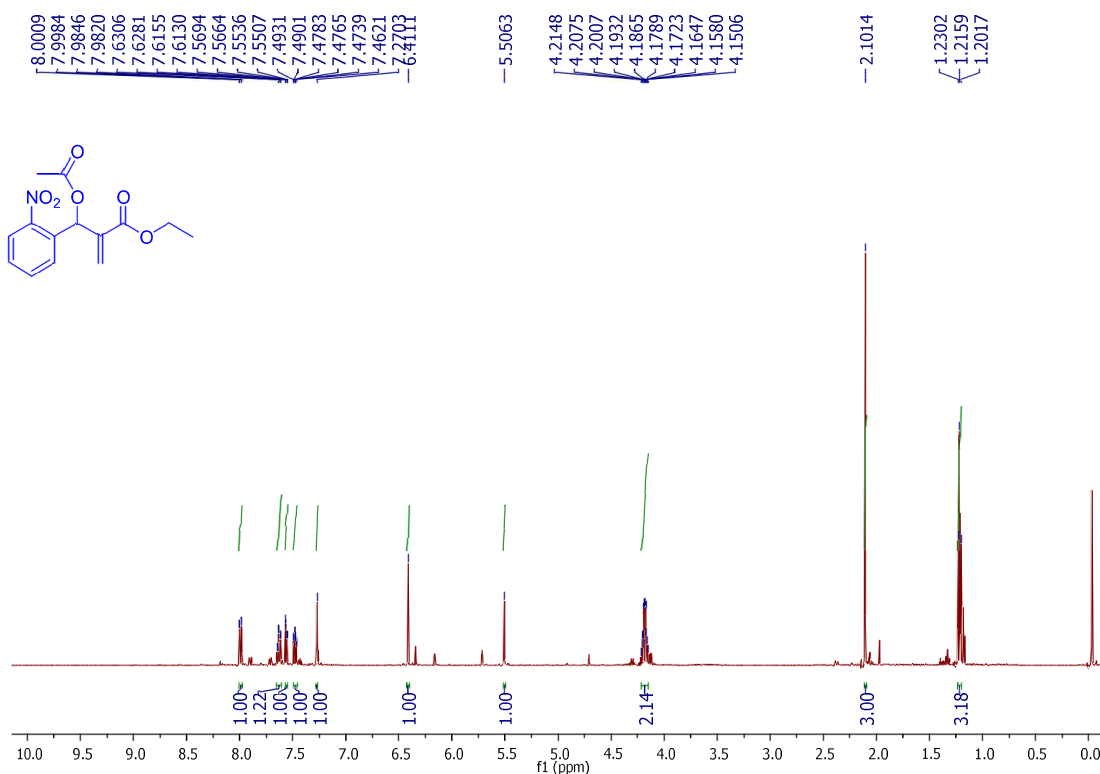
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 185 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **94** (125 MHz, CDCl_3)



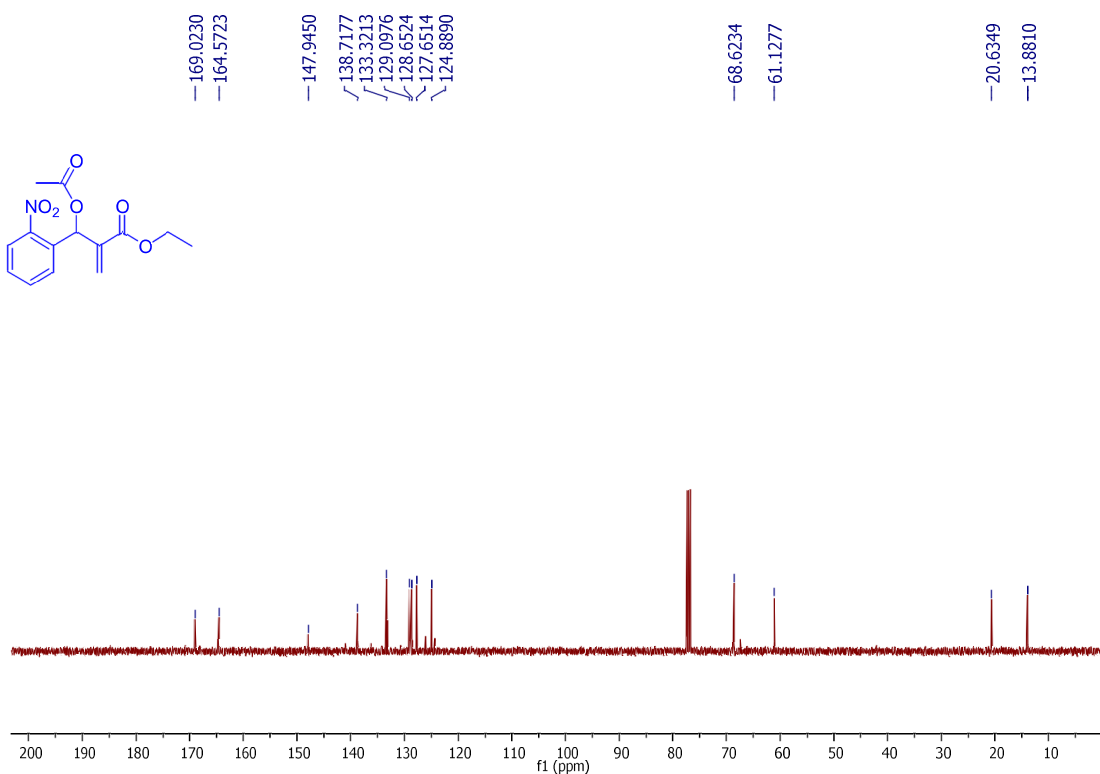
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 186 - Espectro de RMN de ^1H do composto **95** (500 MHz, CDCl_3)



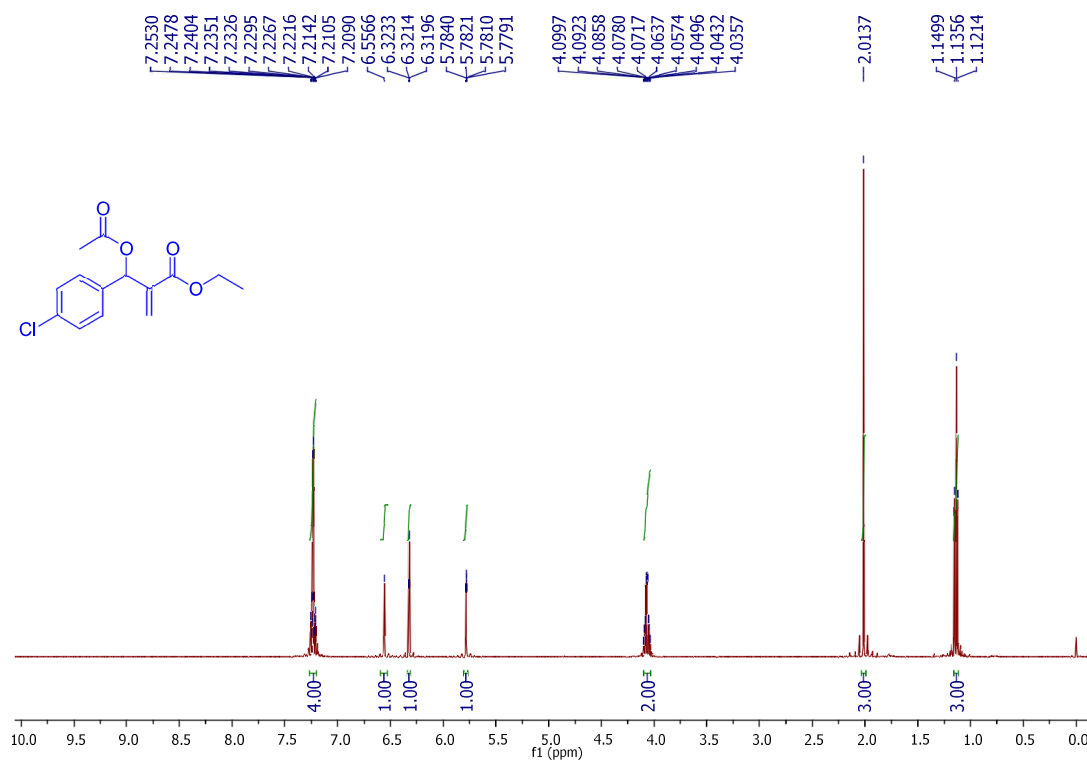
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 187 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **95** (125 MHz, CDCl_3)



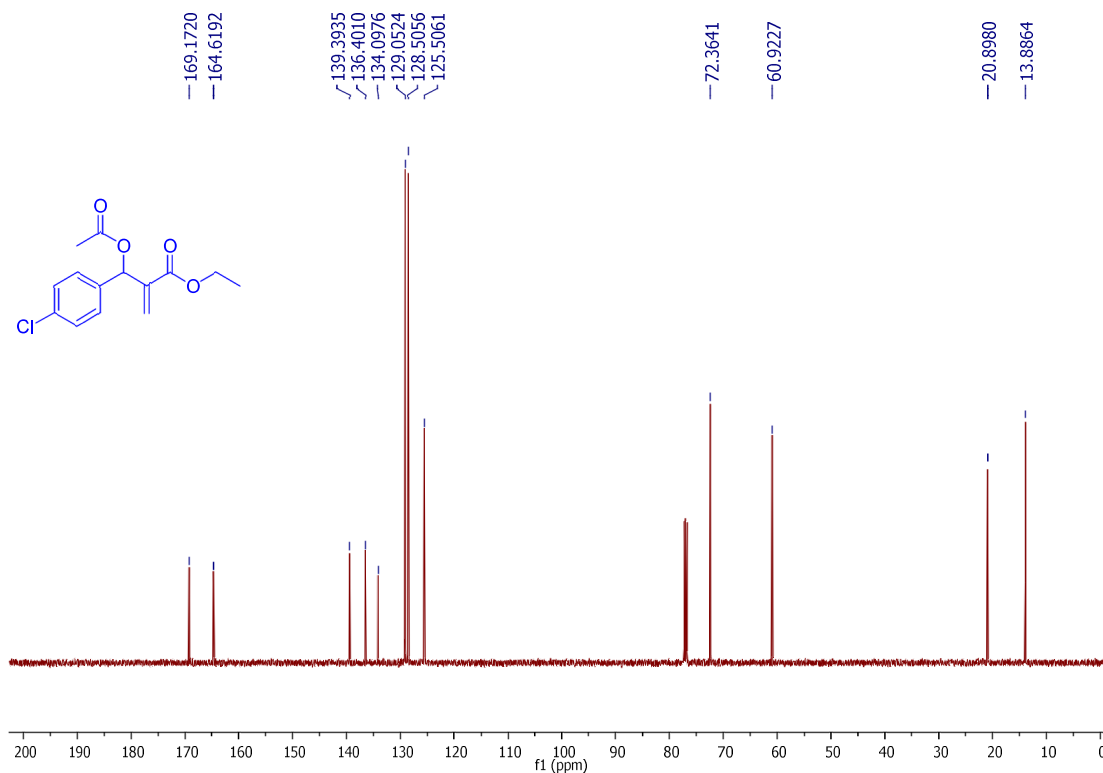
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 188 - Espectro de RMN de ^1H do composto **96** (500 MHz, CDCl_3)



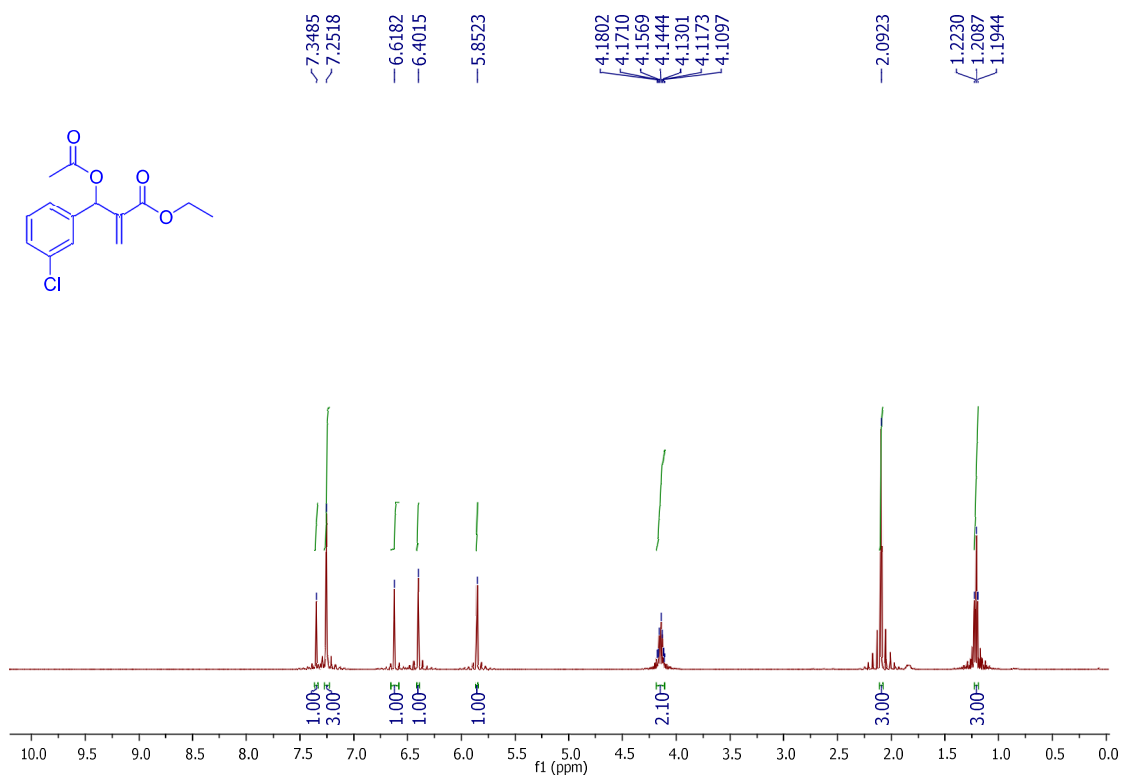
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 189 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **96** (125 MHz, CDCl_3)



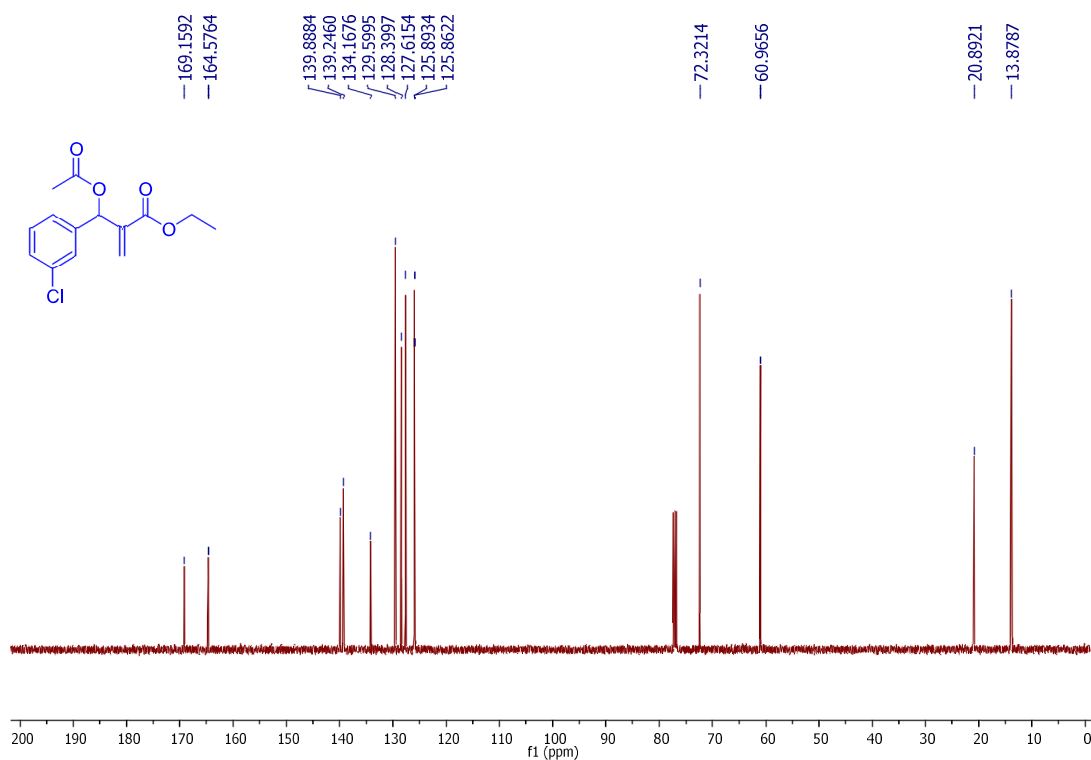
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 190 - Espectro de RMN de ^1H do composto **97** (500 MHz, CDCl_3)



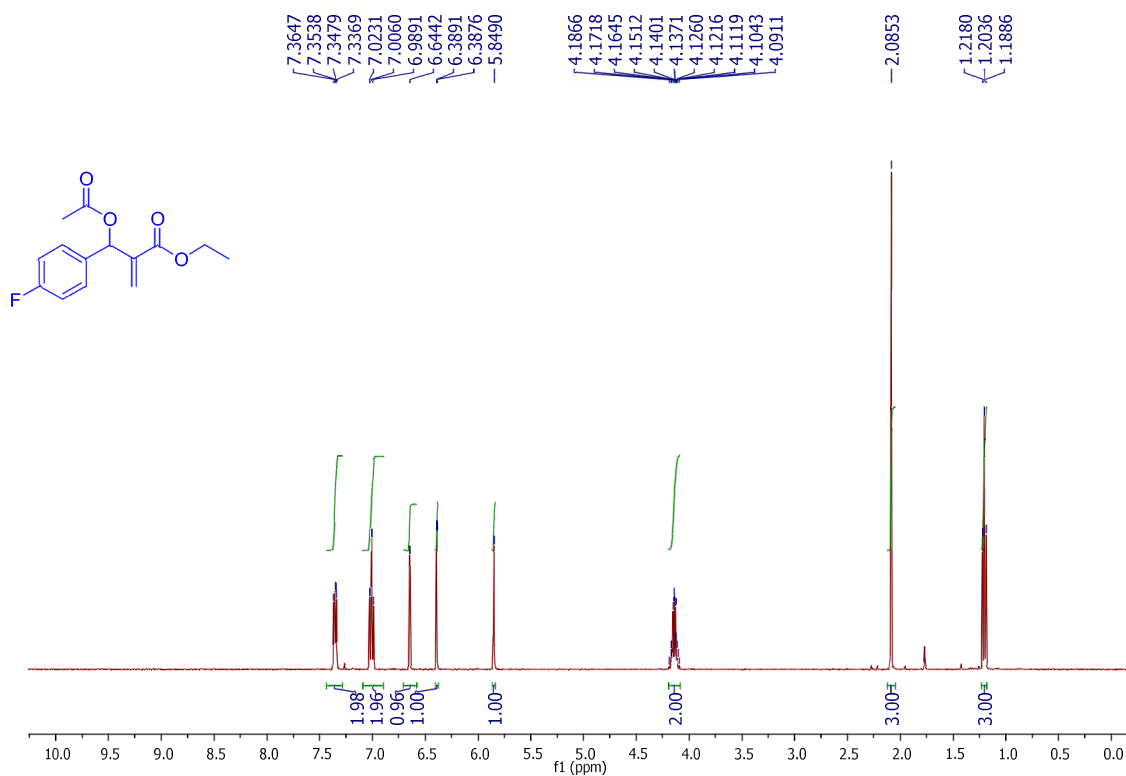
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 191 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **97** (500MHz, CDCl_3)



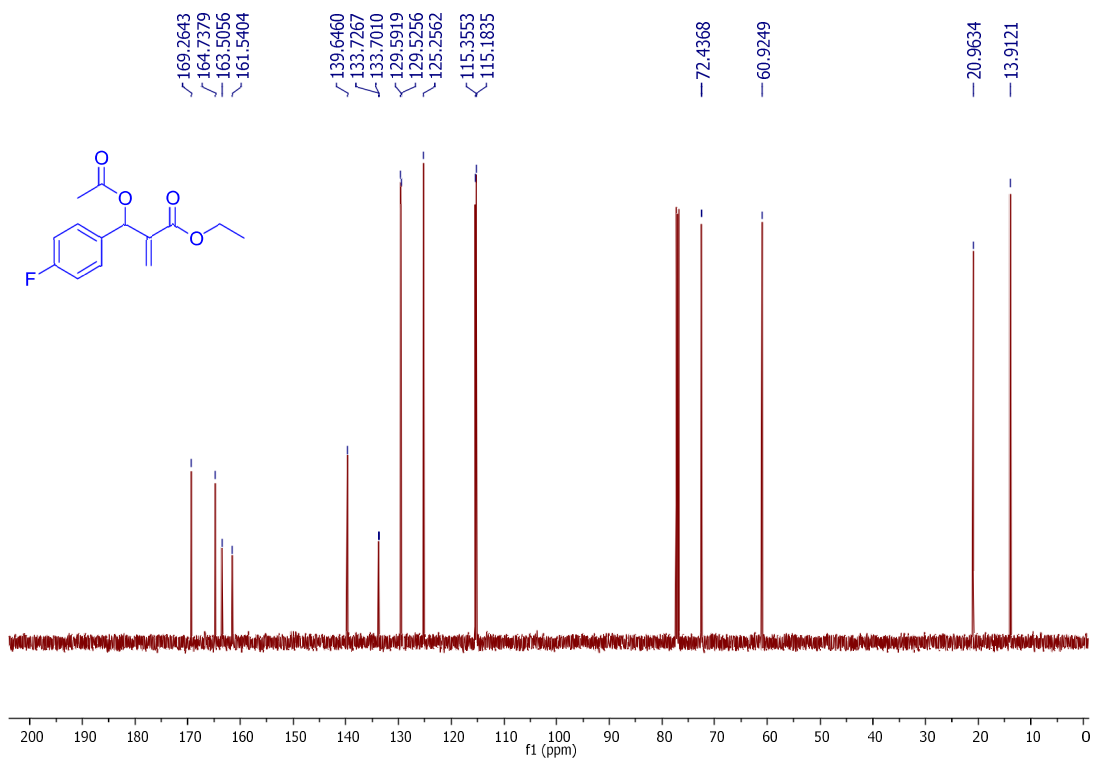
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 192 - Espectro de RMN de ^1H do composto **98** (500 MHz, CDCl_3)



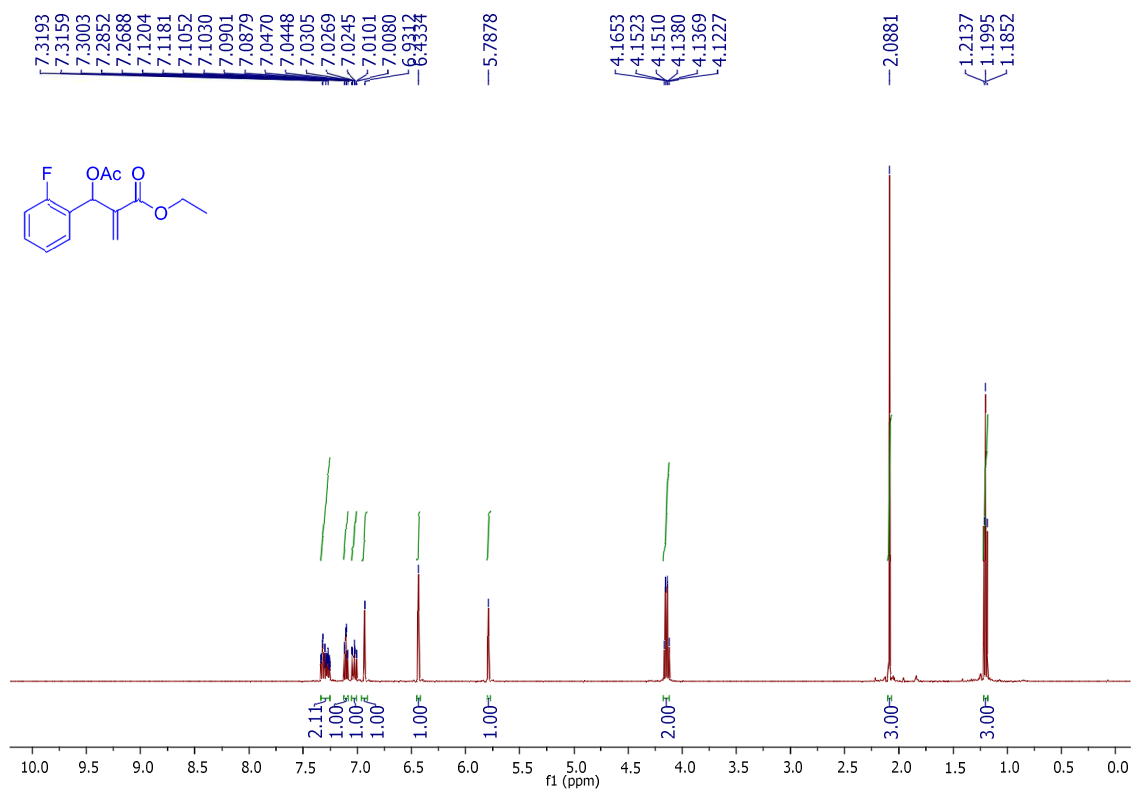
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 193 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **98** (125 MHz, CDCl_3)



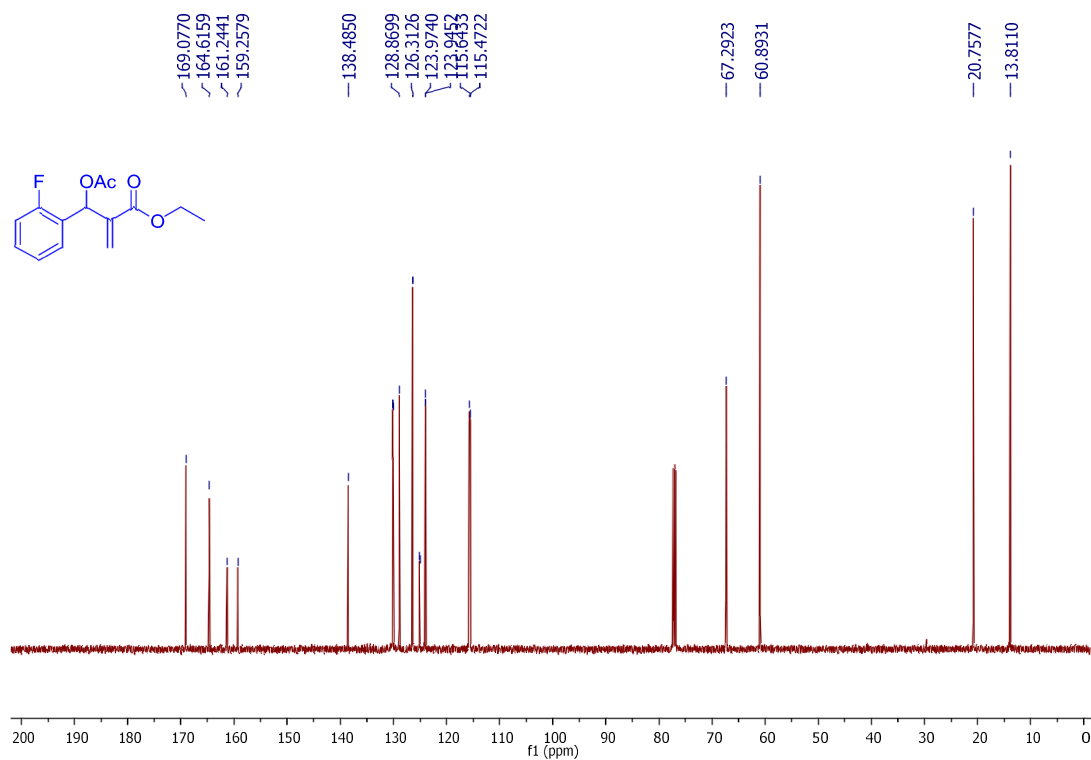
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 194 - Espectro de RMN de ^1H do composto **99** (500 MHz, CDCl_3)



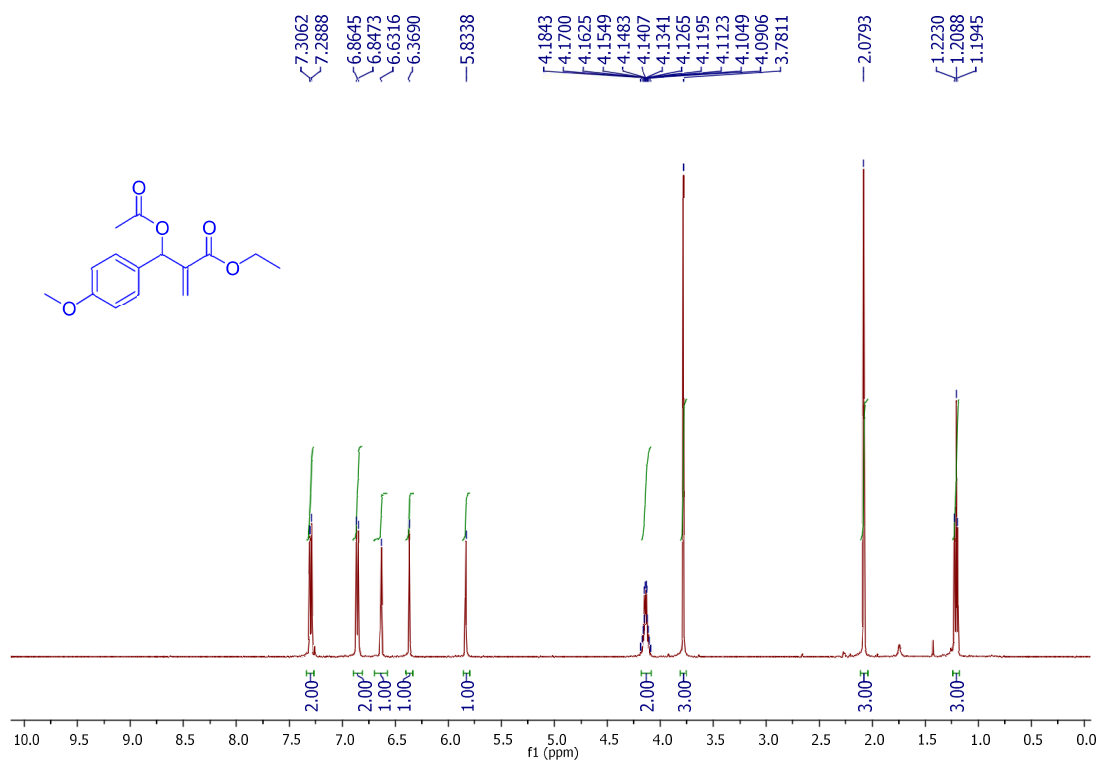
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 195 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **99** (125 MHz, CDCl_3)



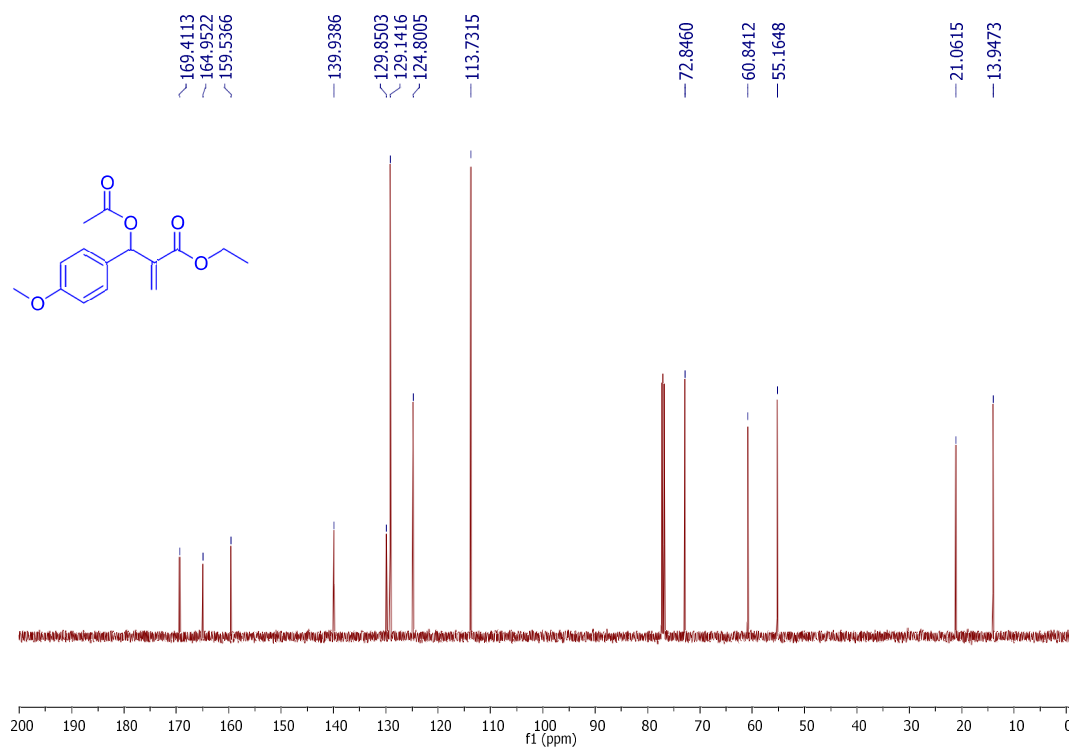
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 196 - Espectro de RMN de ^1H do composto **100** (500 MHz, CDCl_3)



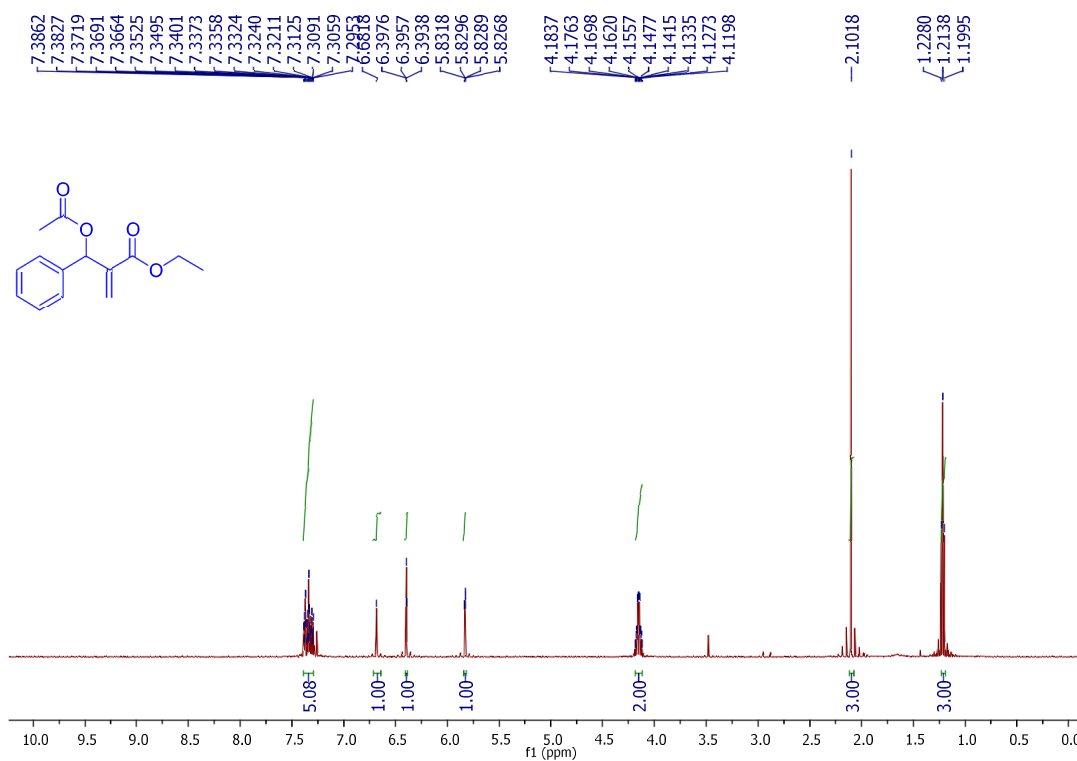
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 197 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **100** (125 MHz, CDCl_3)



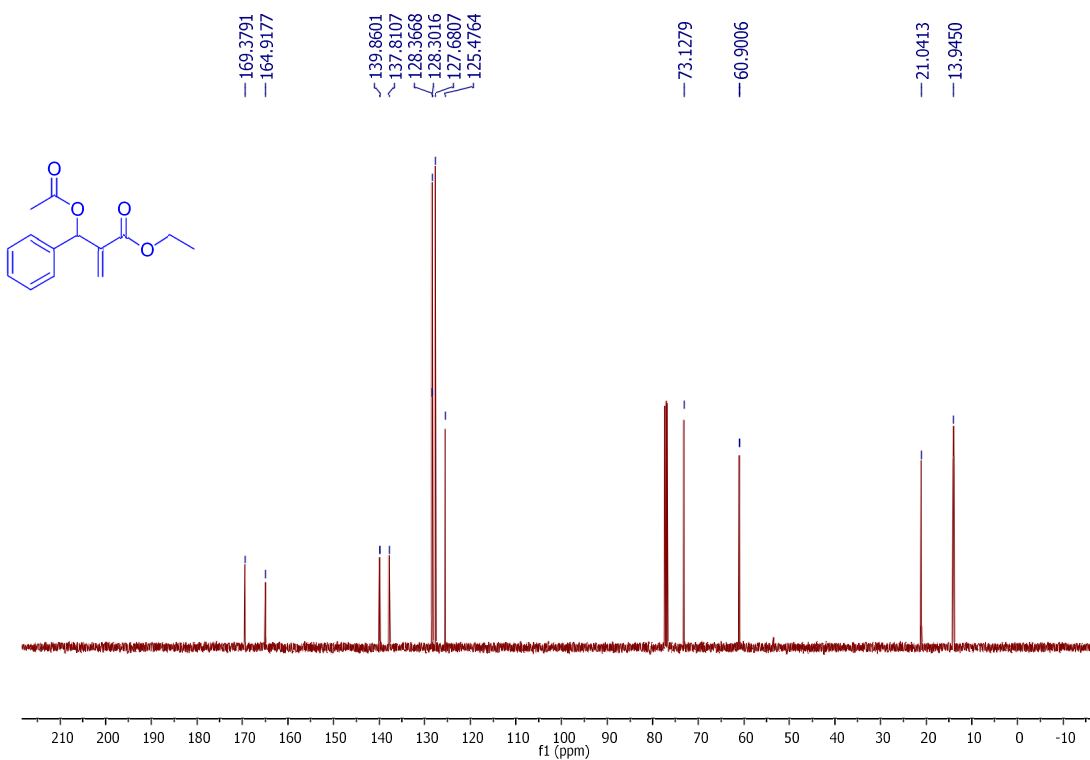
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 198 - Espectro de RMN de ^1H do composto **101** (500 MHz, CDCl_3)



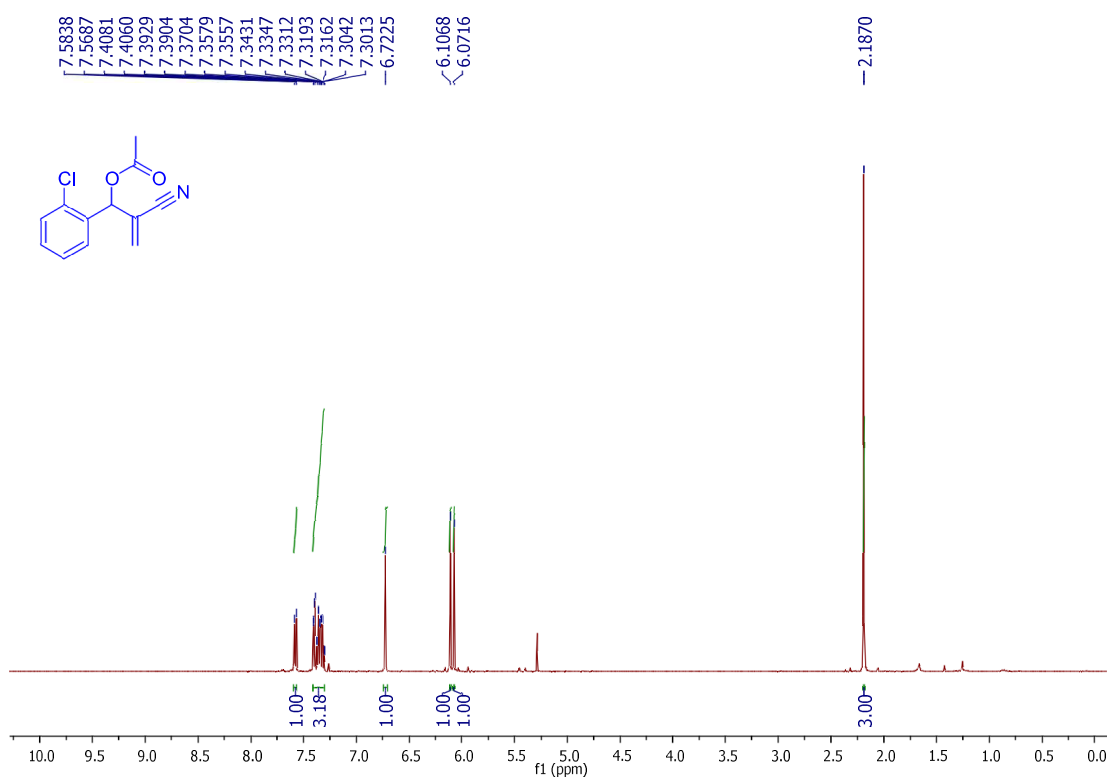
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 199 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **101** (125 MHz, CDCl_3)



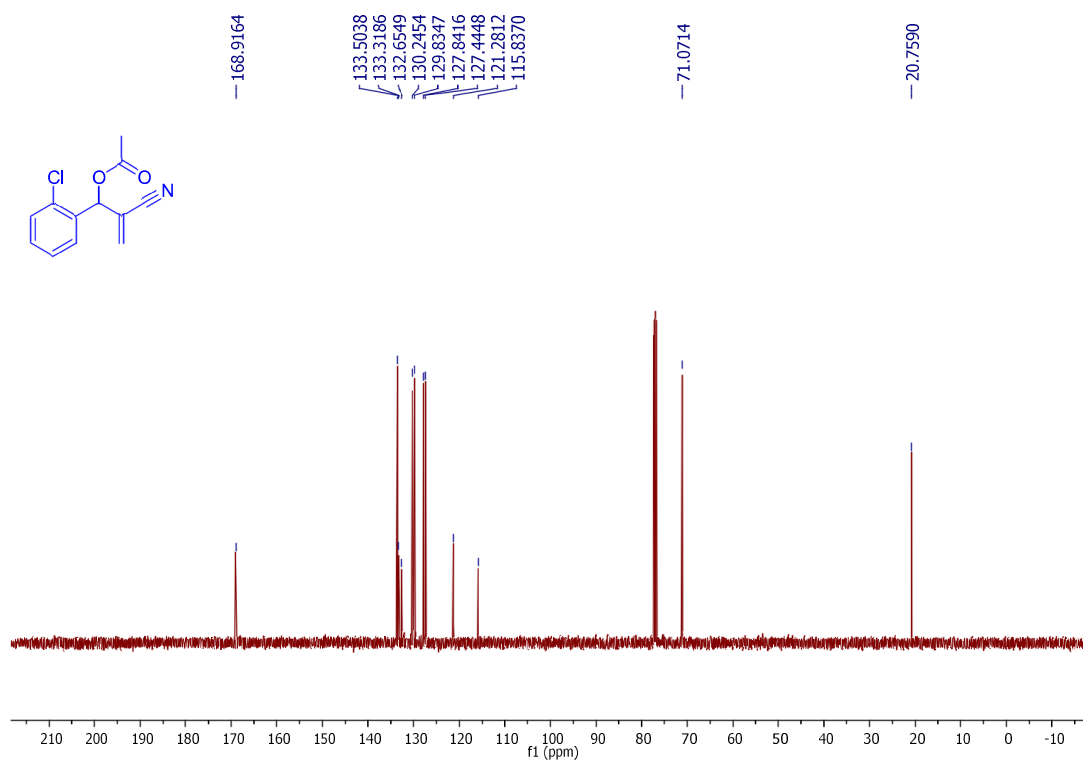
Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 200 - Espectro de RMN de ^1H do composto **102** (500 MHz, CDCl_3)

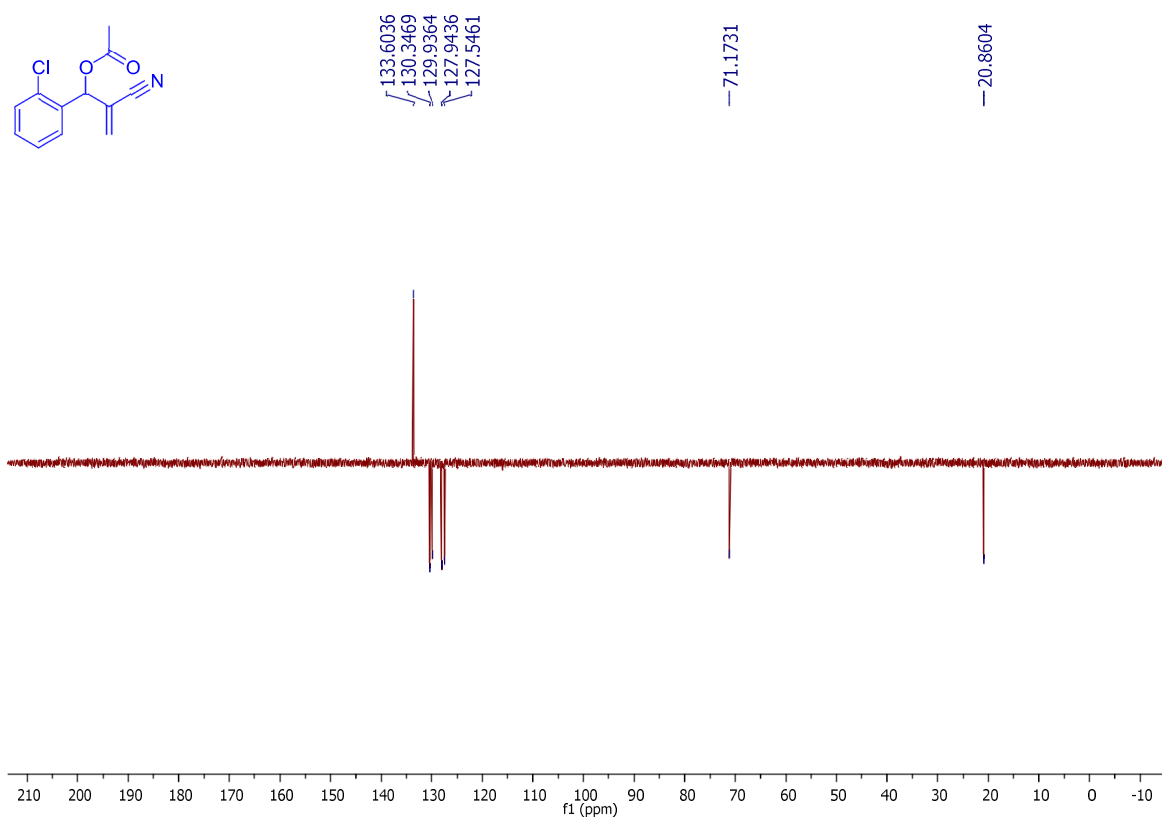


Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 201 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **102** (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborada pela própria autora

Espectro 202 - Espectro Dept 135 do composto **102 (125 MHz, CDCl₃)**

Fonte: Elaborada pela própria autora