



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

BÁRBARA GABRIELLE SÁTIRO DE OLIVEIRA

Sulfonilação de alquinos catalisada por sais de prata

Recife
2020

BÁRBARA GABRIELLE SÁTIRO DE OLIVEIRA

Sulfonilação de alquinos catalisada por sais de prata

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador (a): Dr. Paulo Henrique Menezes
da Silva

Coorientador (a): Profa. Dra. Queila Freitas

Recife
2020

Catálogo na fonte
Bibliotecário Cristiano Cosme S. dos Anjos, CRB4-2290

O48s Oliveira, Bárbara Gabrielle Sátiro de
 Sulfonilação de alquinos catalisada por sais de prata / Bárbara Gabrielle
 Sátiro de Oliveira. – 2020.
 66 f.: il., fig., tab.

 Orientador: Paulo Henrique Menezes da Silva.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
 Química, Recife, 2020.
 Inclui referências e apêndices.

 1. Química Orgânica. 2. Sulfonas. 3. Vinílicas. 4. Síntese. I. Silva, Paulo
 Henrique Menezes da (orientador). II. Título.

 547 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2021 - 93

BÁRBARA GABRIELLE SÁTIRO DE OLIVEIRA

SULFONILAÇÃO DE ALQUINOS CATALISADA POR SAIS DE PRATA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovada em: 20/11/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Queila Patrícia da Silva Barbosa Freitas (co-Orientadora)

Colégio de Aplicação
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Juliano Carlo Rufino de Freitas

Centro de Educação e Saúde
Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Denilson de Vasconcelos Freitas

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Diogo de Oliveira Silva

Departamento de Química
Universidade Federal de São Paulo

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e toda a minha família por todo o apoio, carinho e compreensão.

Ao meu orientador Prof. Paulo H. Menezes, por todo o ensinamento e orientação ao longo deste período.

À minha orientadora Dra. Queila Patrícia S. B. Freitas, por toda a orientação e incentivo.

A todos os professores, professoras e funcionários do Departamento de Química Fundamental por todo o aprendizado e contribuição ao longo deste período.

Aos meus amigos e colegas de laboratório, por todos os momentos compartilhados.

Aos órgãos de fomento, FACEPE e CNPq.

RESUMO

Os compostos organossulfurados estão presentes nos mais distintos locais e sistemas, desde regiões vulcânicas ao corpo de todos os seres vivos. Devido as propriedades químicas do enxofre, como tamanho do raio atômico, esses compostos possuem uma grande versatilidade para a formação de diversos tipos de ligações e interações. Dentre os compostos organossulfurados, as sulfonas vinílicas têm cada vez mais mostrado sua ampla aplicabilidade e importância. Do ponto de vista químico, são indispensáveis em determinadas metodologias sintéticas como para a obtenção de alquenos, podendo ainda atuar como intermediários em outras, como na obtenção de produtos naturais. Do ponto de vista biológico e farmacológico apresentam diversas atividades, como ação antibacteriana e antitumoral. Desta forma, o desenvolvimento de metodologias para a síntese de sulfonas vinílicas é um assunto atual e a busca por rotas simples e mais eficazes para esses compostos é constante. Este trabalho descreve uma nova metodologia para a síntese de sulfonas vinílicas baseada na reação de sulfenilação de alquinos contendo diferentes grupos funcionais utilizando o benzeno sulfinato de sódio. A reação foi baseada na junção de duas estratégias: a utilização do persulfato de potássio para a geração de um radical sulfonila a partir do benzeno sulfinato de sódio e a ativação de alquinos através da utilização de um sal de prata (AgCl). A reação foi realizada sob condições brandas e foi utilizado metanol:água (1:1) como sistema de solventes para a reação, o que se aplica ao desenvolvimento de novas metodologias verdes. Os produtos foram obtidos em diferentes taxas de conversão, dependendo da estrutura do alquino e a reação mostrou-se regioseletiva, porém, misturas de isômeros *E* e *Z* foram obtidas dependendo da estrutura do alquino de partida.

Palavras-chave: Sulfonas; Vinílicas; Síntese; Sulfinato; Prata.

ABSTRACT

Organosulfur compounds are present in the most different places and systems, from volcanic regions to the body of all living beings. Arising from the properties of sulfur, such as the size of the atomic radius, these compounds have great versatility for the formation of different types of bonds and interactions. Among the organosulfur compounds, vinyl sulfones have a wide applicability and importance. From a chemical point of view, they are indispensable in certain synthetic methodologies such as to obtain alkenes, and may also act as intermediates in others, such as obtaining natural products. From a biological and pharmacological point of view, they have several activities such as antibacterial and antitumor action. Thus, the development of methodologies for the synthesis of vinyl sulfones is a current topic and the search for simple and more efficient routes for these compounds is constant. This work describes a new methodology for the synthesis of vinyl sulfones based on the sulfenylation of functionalized alkynes groups using sodium benzene sulfinate. The reaction was based on the combination of two strategies: the use of potassium persulfate for the generation of a sulfonyl radical from sodium benzene sulfinate and the activation of alkynes through the use of a silver salt (AgCl). The reaction was carried out under mild conditions and methanol:water (1: 1) was used as a solvent system for the reaction. The products were obtained at different conversion rates, depending on the structure of the alkyne and the reaction proved to be regioselective, however, mixtures of *E* and *Z* isomers were obtained depending on the structure of the starting alkyne.

Keywords: Sulfones; Vinyl; Synthesis; Sulfinate Silver.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Sulfona vinílica como agente neuroprotetor	16
Figura 2 –	Estrutura da Dapsona	16
Figura 3 –	Exemplo de sulfona vinílica com atividade antitumoral	17
Figura 4 –	Sulfonamida como potencial fármaco contra diabetes	17
Figura 5 –	Exemplo de inibidor da falcipain-2	17
Figura 6 –	Exemplos de β -ceto-sulfonas com atividade antifúngica e antibacteriana	18
Figura 7 –	Gráfico representando o número de citações envolvendo sulfonas vinílicas ao longo dos anos retirado de Web Of Science	20
Figura 8 –	Estratégia retrossintética para a obtenção de sulfonas vinílicas	39
Figura 9 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2a	41
Figura 10 –	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 2a	42
Figura 11 –	Cromatograma obtido para o composto 2a	43
Figura 12 –	Espectro de massas (m/z) correspondente ao sinal TR 8.60	43
Figura 13 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	47
Figura 14 –	Atribuição dos sinais referentes aos prótons vinílicos da sulfona vinílica 4a no RMN ^1H	48
Figura 15 –	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4a	49
Figura 16 –	Cromatograma da reação de sulfenilação para formação do composto 4a	50
Figura 17 –	Espectro de massas e possíveis fragmentações (m/z) do pico com TR em 24.73	51

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 –	Reação de Olefinação de Julia.	15
Esquema 2 –	Reação de Ramberg-Bäcklund.	15
Esquema 3 –	Mecanismo para reação de adição de Michael em sulfonas vinílicas.	16
Esquema 4 –	Síntese de sulfonas vinílicas.	18
Esquema 5 –	Síntese de sulfonas vinílicas via reação de Horner–Wadsworth–Emmons.	19
Esquema 6 –	Síntese de sulfonas vinílicas via oxidação/eliminação.	19
Esquema 7 –	Síntese de sulfonas vinílicas utilizando hidrazonas.	20
Esquema 8 –	Mecanismo proposto para a síntese de sulfonas vinílicas utilizando hidrazonas.	21
Esquema 9 –	Síntese eletroquímica de sulfonas vinílicas.	21
Esquema 10 –	Síntese de sulfonas vinílicas empregando catalisadores de Mn.	22
Esquema 11 –	Esquema catalítico para o catalisador Mn-5.	23
Esquema 12 –	Síntese de sulfonas vinílicas a partir de alenos.	24
Esquema 13 –	Síntese de sulfonas vinílicas via sulfonação descarboxilativa induzida por luz.	24
Esquema 14 –	Sulfonilação de alquinos catalisada por paládio.	24
Esquema 15 –	Síntese de sulfonas vinílicas em meio ácido.	25
Esquema 16 –	Síntese de sulfonas vinílicas a partir de tióis.	25
Esquema 17 –	Síntese de sulfonas vinílicas empregando TosMIC.	26
Esquema 18 –	Síntese de sulfonas vinílicas empregando DTBP.	26
Esquema 19 –	Proposta mecanística para a síntese de sulfonas vinílicas empregando DTBP.	27
Esquema 20 –	Síntese de sulfona vinílica utilizando TsCl.	27
Esquema 21 –	Proposta mecanística para a síntese de sulfonas vinílicas utilizando TsCl.	27

Esquema 22 –	Controle da temperatura na síntese de sulfonas vinílicas e β -hidroxi-sulfonas.	28
Esquema 23 –	Reação de desprotonação de sulfonas vinílicas.	28
Esquema 24 –	Reação de desprotonação de sulfonas vinílicas.	29
Esquema 25 –	Reação de adição conjugada à sulfonas vinílicas.	29
Esquema 26 –	Esquema geral para a hidrogenação de sulfonas vinílicas.	29
Esquema 27 –	Representação de sulfonas vinílicas em estratégias de bioconjugação.	30
Esquema 28 –	Sulfonas vinílicas na síntese da Vertine.	31
Esquema 29 –	Sulfonas vinílicas na síntese da Cavicularina.	31
Esquema 30 –	Síntese do inibidor K777.	32
Esquema 31 –	Síntese da (+/-)-Magnofargesin.	32
Esquema 32 –	Aplicação de sulfonas vinílicas na funcionalização de superfícies.	33
Esquema 33 –	Aplicação de sulfonas vinílicas como imobilizadores de carbon dots.	34
Esquema 34 –	Síntese do éter fenil-propargílico 2a.	39
Esquema 35 –	Espectro de massas e possíveis fragmentações (m/z) para o composto 2a.	44
Esquema 36 –	Condições preliminares para a síntese de sulfonas vinílicas.	45
Esquema 37 –	Esquema geral para a propargilação de fenóis e exemplos sintetizados.	52
Esquema 38 –	Síntese do éter de silício 2f.	52
Esquema 39 –	Mecanismo para a preparação do éter de silício 2f.	53
Esquema 40 –	Síntese do 1,3-diíno 2h.	53
Esquema 41 –	Mecanismo para a preparação do 1,3-diíno 2h.	54
Esquema 42 –	Mecanismo proposto para a reação.	57
Esquema 43 –	Experimentos-controle.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Otimização das condições reacionais para a formação da sulfona 4a	46
Tabela 2 –	Aplicação da reação de sulfenilação para diferentes alquinos	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac ₂ O	Anidrido Acético
Ar	Arila
A549	Linhagem de Célula de Câncer de Pulmão
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMA	Dimetilacetamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTBP	Peróxido de Di- <i>t</i> -butila
ES-2	Linhagem de Célula de Câncer de Ovário
GC	Cromatografia Gasosa
GC-MS	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
MIC	Concentração Mínima de Inibição
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -Cloro-perbenzóico
Phen	Fenantrolina
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Toluila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TBSCI	Cloreto de <i>t</i> -Butildimetilsilano
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-oxil
TFA	Ácido Trifluoroacético
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilenodiamina
TR	Tempo de Retenção
TsCl	Cloreto de Tosila
<i>t</i> -AmOH	Álcool <i>terc</i> -Amílico
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Butila
UV	Ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

J	Constante de Acoplamento
δ	Deslocamento Químico
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupleto
m	Multiplete
q	Quarteto
s	Simpleto
t	Tripleto
td	Tripleto de dupleto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	SULFONAS	14
1.1.1	Importância química	14
1.1.2	Atividade biológica	16
1.1.3	Síntese de sulfonas vinílicas	18
1.1.4	Aplicação de sulfonas vinílicas	28
1.1.4.1	Aplicações na síntese de produtos naturais.....	30
1.1.4.2	Aplicações na área de materiais	33
2	OBJETIVOS.....	35
2.1	OBJETIVO GERAL	35
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	36
3.1	GENERALIDADES.....	36
3.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	36
3.2.1	Procedimento geral para a síntese dos alquinos 2a-d	36
3.2.2	Proteção do álcool propargílico com TBSCI	37
3.2.3	Dimerização do fenilacetileno.....	38
3.2.4	Procedimento geral para a reação de sulfenilação.....	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5	CONCLUSÃO	59
6	PERSPECTIVAS	60
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 SULFONAS

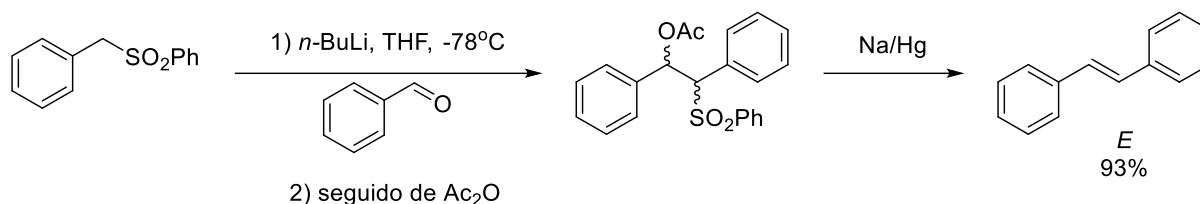
As sulfonas são moléculas orgânicas caracterizadas pela presença de ao menos um grupo $R-SO_2-R$ em sua estrutura. O grupamento sulfonila possui um arranjo tetraédrico, tendo o enxofre em seu estado de oxidação VI, o que confere diversas propriedades eletrônicas a esse grupo funcional, que por sua vez, embasam a importância e a atuação destes compostos, tanto no âmbito químico, como farmacológico e bioquímico (TROST; KALNMALS, 2019).

O grupamento sulfona possui uma grande capacidade de comportar densidade eletrônica, de forma que atuam, portanto, conferindo acidez a prótons de carbonos α , facilitando sua abstração por nucleófilo. O carbono α , portanto, torna-se um carbânion, que é bastante estabilizado pelo mesmo grupo sulfonila. O grupamento sulfona atua ainda como um bom grupo abandonador, facilitando diversas rotas sintéticas e sendo liberados no meio na forma do íon sulfonato.

1.1.1 Importância química

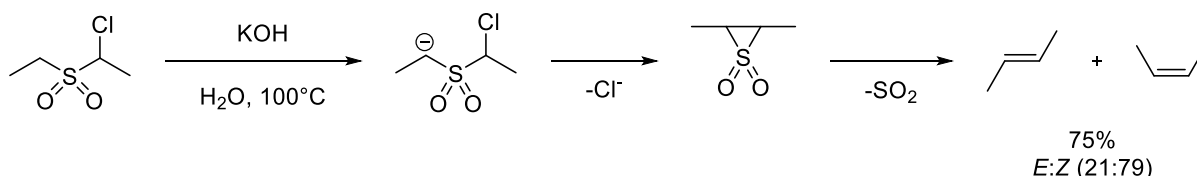
As sulfonas são conhecidas como camaleões químicos devido a sua versatilidade sintética, pois seu grupamento funcional é de fácil remoção e pode sofrer uma grande variedade de transformações possíveis (RIOS; ALBA; COMPANYYO, 2010). Desta forma, sulfonas podem atuar como precursores e intermediários sintéticos em diferentes rotas para a obtenção de diversas classes de compostos, como por exemplo imidazóis e quinolinas (LIU.; LIANG; MANOLIKAKES, 2016; SWENSON *et al.*, 2002).

Algumas reações envolvendo sulfonas tornaram-se clássicas em Química Orgânica. Dentre essas, destaca-se a reação de oleofinação de Julia (JULIA; PARIS, 1973), a qual consiste na eliminação do grupo sulfonila levando ao alqueno correspondente com geometria *E*, sendo portanto estereoespecífica, como mostra o Esquema 1 (BACK; CLARY; GAO, D., 2010).

Esquema 1 – Reação de Olefinação de Julia

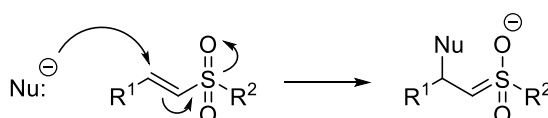
Fonte: A autora.

Outra reação importante envolvendo o grupamento sulfona é a reação de Ramberg-Bäcklund (KINNEY; CROUSE; PAQUETTE, 1983), que também tem como produto final da reação um alqueno. Entretanto, diferente da reação de Julia, esta não é estereoespecífica, podendo levar a obtenção de misturas entre os isômeros *E* e *Z*, como mostra o Esquema 2 (CHAN *et al.*, 1994; DOOMES, 1974; NEUREITER, 1966; FOOT *et al.*, 2005).

Esquema 2 – Reação de Ramberg-Bäcklund

Fonte: A autora.

As sulfonas vinílicas, caracterizadas pela presença de uma α,β-insaturação, atuam como importantes aceptores em reações de adição de Michael, levando a formação de enolatos no meio reacional. Neste caso, o grupo sulfonila comporta a densidade eletrônica da dupla ligação vizinha, tornando-a mais susceptível ao ataque nucleofílico, como mostra o Esquema 3 (KADARI; PALAKODETY; YALLAPRAGADA, 2017; SIMPKINS, 1990).

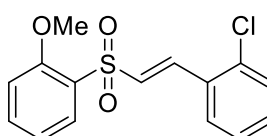
Esquema 3 – Mecanismo para reação de adição de Michael em sulfonas vinílicas

Fonte: A autora.

1.1.2 Atividade biológica

A importância biológica das sulfonas pode ser exemplificada por trabalhos descrevendo a atividade de sulfonas vinílicas como inibidores enzimáticos e importantes efeitos no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer, induzindo o crescimento de células responsáveis pela proteção neural contra processos de estresse oxidativo (Figura 1) (CHEN *et al.*, 2012; MEADOWS; GERVAY-HAGUE, 2006; MORALES-SANFRUTOS *et al.*, 2010).

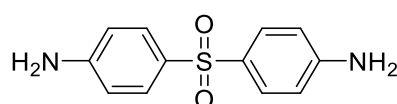
Figura 1 – Sulfona vinílica como agente neuroprotetor



Fonte: A autora.

Adicionalmente, compostos como a dapsona (Figura 2) e seus análogos foram descritos como agentes antibacterianos e anti-inflamatórios (COLEMAN, 1993; DEBOL; HERRON; NELSON, 1997), sendo o principal mecanismo de ação a inibição da síntese do ácido di-hidrofílico, impedindo então o crescimento de microorganismos que necessitam desse andrógeno.

Figura 2 – Estrutura da Dapsona



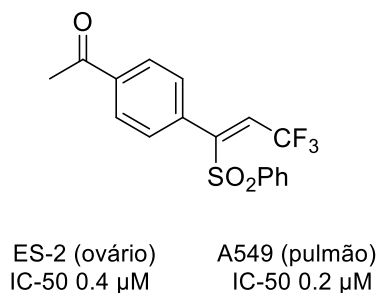
Fonte: A autora.

A primeira aplicação clínica da dapsona foi no tratamento da lepra por via parenteral, em 1945, mostrando inibição significativa no progresso da doença, sendo nos últimos anos um dos componentes essenciais no tratamento da doença. Desta forma, a dapsona e seus derivados vêm sendo amplamente utilizados no tratamento de síndromes dermatológicas (ZHU; STILLER., 2001; WOZEL; BLASUM, 2014).

A ação antitumoral de sulfonas também vem ganhando destaque. Recentemente foram descritos resultados promissores na ação antitumoral de uma classe de sulfonas vinílicas contra diferentes tipos de células tumorais,

especialmente células de câncer de ovário e pulmão. Adicionalmente, esses compostos apresentaram baixa toxicidade para células saudáveis (Figura 3) (TANG *et al.*, 2019).

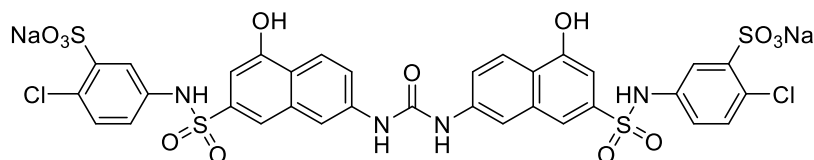
Figura 3 – Exemplo de sulfona vinílica com atividade antitumoral



Fonte: A autora.

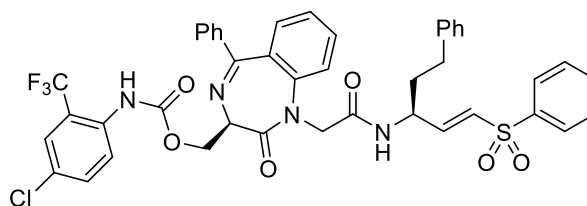
Chen e colaboradores destacaram a importância de sulfonas e sulfonamidas no *design* de potenciais fármacos para diabetes. Dentre os diversos compostos citados, destacou-se a sulfonamida abaixo, a qual agiu no aumento da sensibilidade de insulina e na redução dos níveis de glicose no sangue (CHEN *et al.*, 2012).

Figura 4 – Sulfonamida como potencial fármaco contra diabetes



As sulfonas vinílicas foram também descritas como inibidores da falcipain-2, uma enzima chave no ciclo vital do protozoário *P. Falciparum*, causador da malária. Um exemplo é o composto mostrado na Figura 5.

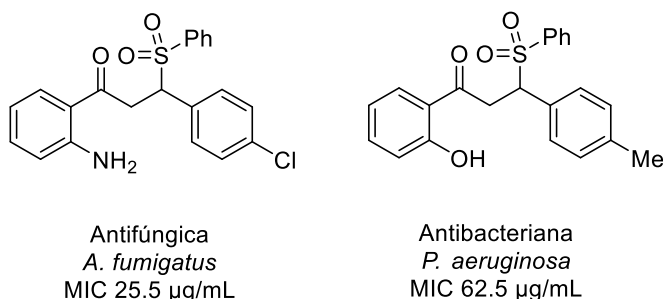
Figura 5 – Exemplo de inibidor da falcipain-2



Outros protozoários, como os causadores da doença de Chagas e da doença do sono, também contêm enzimas da mesma família e, portanto, estudos de potenciais medicamentos antiparasitários contendo sulfonas vinílicas foram desenvolvidos (ETTARI *et al.*, 2008; KERR *et al.*, 2009).

Ahmed e colaboradores descreveram a síntese de β -ceto-sulfonas, as quais apresentaram atividade antifúngica e antibacteriana, alguns com resultados superiores aos medicamentos tradicionalmente utilizados no tratamento de doenças infecciosas (Figura 6) (AHMED, 2015).

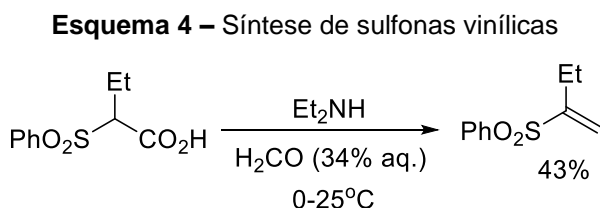
Figura 6 – Exemplos de β -ceto-sulfonas com atividade antifúngica e antibacteriana



Fonte: A autora.

1.1.3 Síntese de sulfonas vinílicas

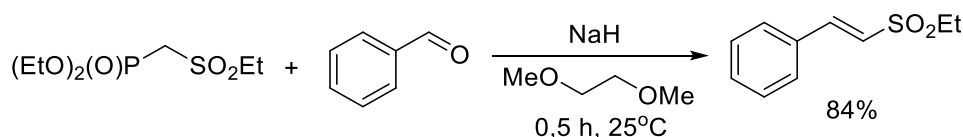
A primeira síntese de sulfonas foi descrita por Emil Fromm e Wittmann (1908), baseada na oxidação de sulfetos, onde as sulfonas foram obtidas com rendimentos de apenas 2%. Desde então diversos estudos vêm sendo desenvolvidos com foco na síntese de sulfonas e sulfonas vinílicas, onde um exemplo de um método clássico para a obtenção de sulfonas vinílicas é baseado na reação de Mannich a partir de ácidos carboxílicos contendo o grupamento sulfonila (Esquema 4) (CHODROFF; WHITMORE, 1950)



Fonte: A autora.

Outro método clássico é baseado na reação de Horner–Wadsworth–Emmons de fosfonatos contendo o grupo sulfonila com diferentes compostos carbonílicos onde as sulfonas vinílicas correspondentes foram obtidas em rendimentos e estereosseletividade (Esquema 5) (POPOFF; DENVER, 1969).

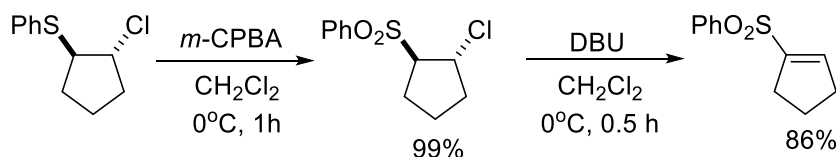
Esquema 5 – Síntese de sulfonas vinílicas via reação de Horner–Wadsworth–Emmons



Fonte: A autora.

A utilização de reações de oxidação de sulfetos, seguido da reação de eliminação também se mostrou uma estratégia viável para a preparação de sulfonas vinílicas. Hopkins e Fuchs descreveram a preparação desses compostos em rendimentos variados após duas etapas reacionais (Esquema 6) (HOPKINS, P.B; FUCHS, 1978).

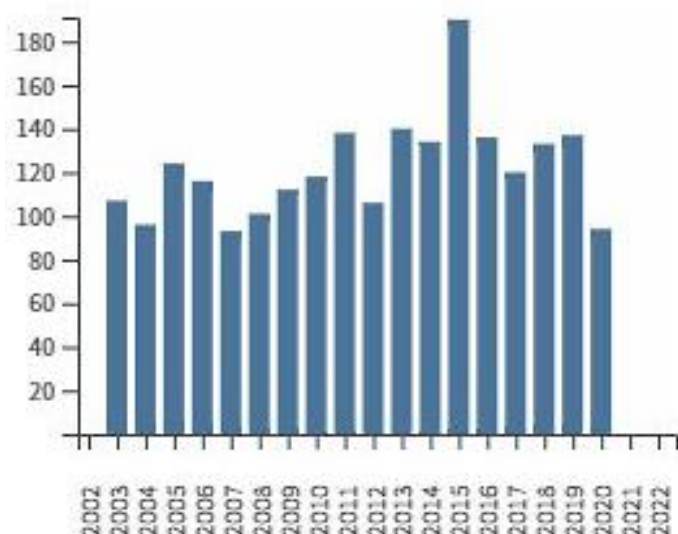
Esquema 6 – Síntese de sulfonas vinílicas via oxidação/eliminação



Fonte: A autora.

Apesar de serem métodos clássicos, a preparação de sulfonas vinílicas de modo mais eficiente em termos de seletividade, tolerância a grupos funcionais, disponibilidade de materiais de partida e simplicidade, além da utilização de estratégias ambientalmente amigáveis fez com que os interesse nesses compostos crescesse grandemente nos últimos anos, como mostra a Figura 7. A seguir serão abordadas algumas das estratégias mais recentes.

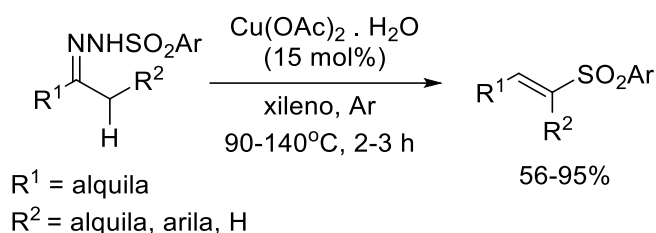
Figura 7 – Gráfico representando o número de citações envolvendo sulfonas vinílicas ao longo dos anos



Fonte: Web Of Science.

Uma nova estratégia para a síntese de sulfonas vinílicas foi descrita por Wang e colaboradores baseada na reação radicalar promovida por cobre a partir de N-tosil-hidrazonas. A reação levou aos compostos desejados em elevada estereosseletividade e mostrou-se tolerante a diversos grupos funcionais (Esquema 7) (MAO *et al.*, 2015).

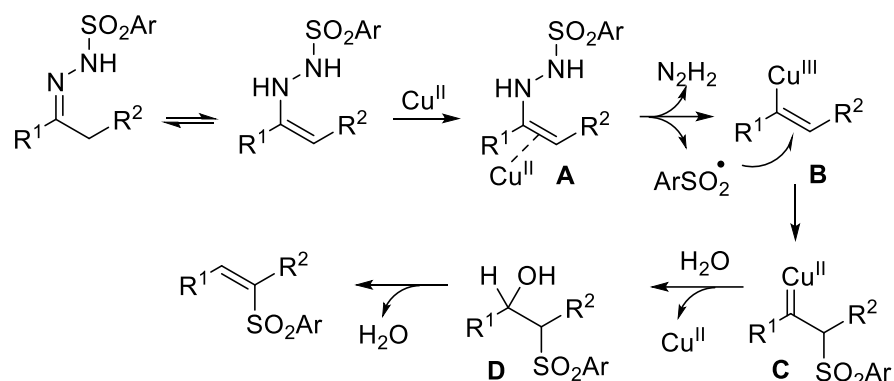
Esquema 7 – Síntese de sulfonas vinílicas utilizando hidrazonas



Fonte: A autora.

A reação ocorre inicialmente via isomerização da N-tosil-hidrazona seguido da coordenação da ligação dupla com o sal de cobre (II) levando a decomposição do intermediário **A** eliminando N₂H₂ e o radical livre tosila. A reação do radical tosila com **B** leva ao carbenóide de cobre **C** seguido da inserção do grupo OH a partir da reação com a água para a formação de **D** e a regeneração do catalisador. A posterior eliminação *trans* de água leva à sulfona vinílica (Esquema 8).

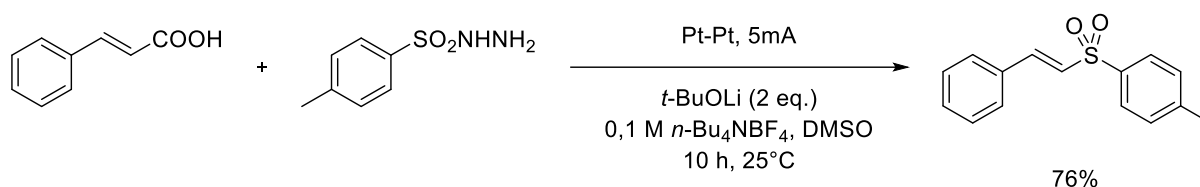
Esquema 8 – Mecanismo proposto, adaptado de Mao *et al.*, 2015, para a síntese de sulfonas vinílicas utilizando hidrazonas



Fonte: A autora:

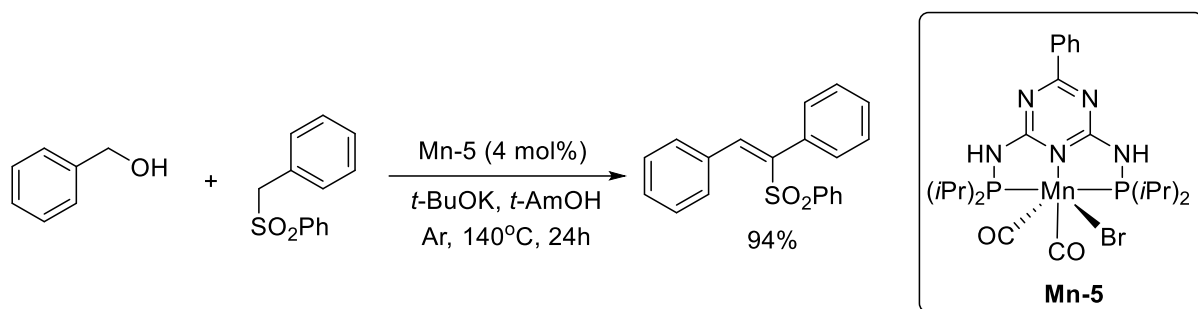
A clivagem oxidativa da ligação N-S de sulfonil-hidrazidas empregando um método eletroquímico seguido da reação com ácidos cinâmicos levou à síntese estereosseletiva de sulfonas vinílicas com geometria *E*. Os autores destacam como vantagem do método o grande número de exemplos sintetizados e não utilização de catalisadores metálicos, oxidantes ou halogênios (Esquema 9) (ZHAO, *et al.*, 2017).

Esquema 9 – Síntese eletroquímica de sulfonas vinílicas



Fonte: A autora.

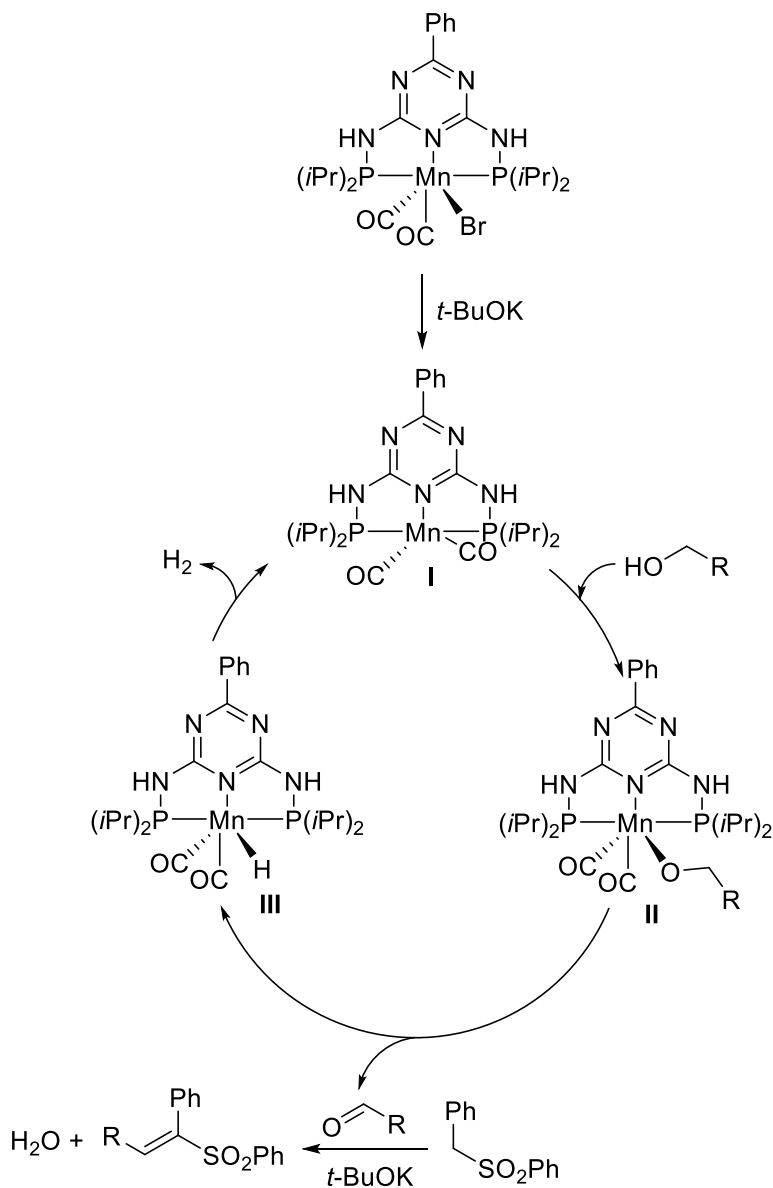
O desenvolvimento de novos catalisadores metálicos com reatividades e estabilidades similares aos baseados em metais “nobres” é um desafio atual. Waiba e colaboradores descreveram o desenvolvimento e a atividade catalítica de um complexo de manganês na reação de acoplamento entre sulfonas alquílicas e diferentes álcoois, como mostra o exemplo presente no Esquema 10 (WAIBA; BARMAN; MAJI, 2019).

Esquema 10 – Síntese de sulfonas vinílicas empregando catalisadores de Mn

Fonte: A autora.

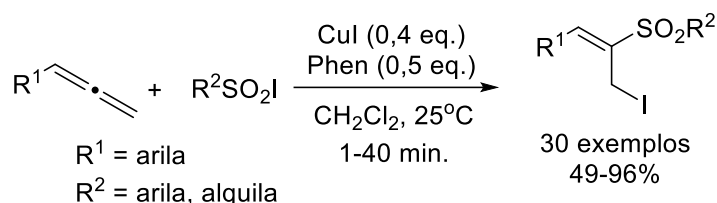
De acordo com os autores, o tratamento do pré-catalisador de manganês com uma base leva ao catalisador ativo **I**, o qual promove a de-hidrogenação do álcool primário para levar ao aldeído correspondente via complexo **II**. O aldeído reage com a base via uma reação de condensação aldólica para levar a sulfona vinílica correspondente. O complexo remanescente **III** libera H₂ fechando o ciclo catalítico (Esquema 11).

Esquema 11 – Esquema catalítico para o catalisador Mn-5 adaptado de Waiba, Barman e Maji, 2019



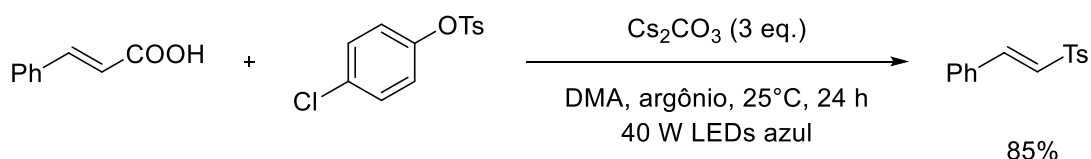
Fonte: A autora.

Um método regioseletivo para a síntese de sulfonas vinílicas através da iodosulfonilação de alenos promovida por CuI e fenantrolina foi descrito por Lu e colaboradores. A reação mostrou-se rápida e ocorreu sob condições suaves. A regio- e estereosseletividade da reação foi explicada através de cálculos teóricos (Esquema 12) (LU, *et al.*, 2018).

Esquema 12 – Síntese de sulfonas vinílicas a partir de alenos

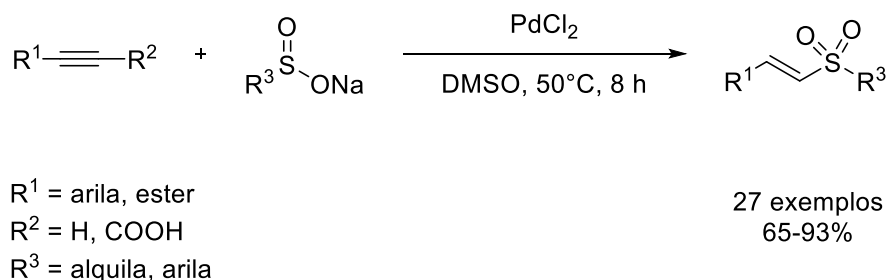
Fonte: A autora.

A reação de sulfonação descarboxilativa de diferentes ácidos cinâmicos induzida por luz-visível e promovida por um catalisador do tipo foto-redox sem a necessidade da utilização de agentes oxidantes foi recentemente desenvolvida por Ge e colaboradores. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de 43-85%, dependendo do grupo funcional presente. Os autores também realizaram a reação em larga escala obtendo rendimentos similares (Esquema 13) (GE; QIAN; XUAN, 2019).

Esquema 13 – Síntese de sulfonas vinílicas via sulfonação descarboxilativa induzida por luz

Fonte: A autora.

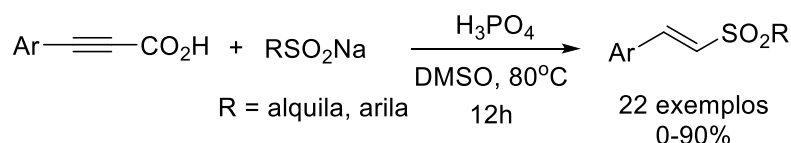
A reação de sulfenilação de alquinos também é uma rota bastante aplicada na síntese de sulfonas vinílicas. Xu e colaboradores (2014) descreveram uma metodologia baseada na utilização de diferentes sulfinatos de sódio como fonte de enxofre em uma reação catalisada por paládio (Esquema 14) (XU, *et al.*, 2014).

Esquema 14 – Sulfonilação de alquinos catalisada por paládio

Fonte: A autora.

A síntese de sulfonas vinílicas mediada por ácido fosfórico através da reação de descarboxilação ácidos fenil-propiólicos seguida da reação com sulfinatos de sódio levou aos compostos desejados em rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Os autores consideraram a metodologia ambientalmente amigável uma vez que a mesma não necessita de catalisadores metálicos (Esquema 15) (RONG *et al.*, 2015).

Esquema 15 – Síntese de sulfonas vinílicas em meio ácido



Fonte: A autora.

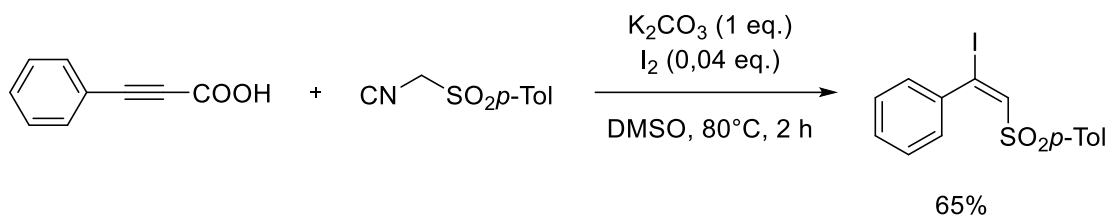
A utilização de pentóxido de iodo (I_2O_5) no acoplamento oxidativo de alquenos aromáticos e tióis levou as sulfonas vinílicas correspondentes em excelentes regioseletividades e sem a utilização de catalisadores metálicos. No entanto, a reação possui a limitação da utilização de tióis, compostos conhecidos pelo odor desagradável (Esquema 16) (WANG, L. *et al.*, 2017).

Esquema 16 – Síntese de sulfonas vinílicas a partir de tióis



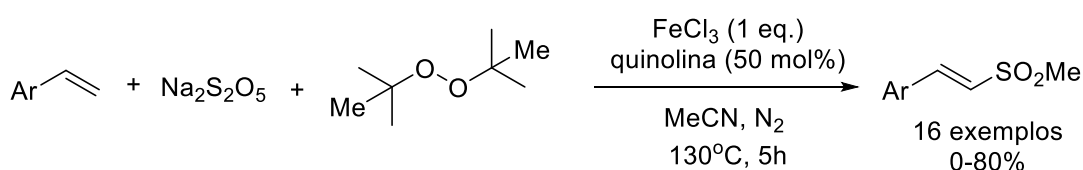
Fonte: A autora.

A utilização do cianeto de *p*-tolueno-sulfonil-metila (TosMIC) para a síntese de sulfonas vinílicas foi descrita por Kadari e colaboradores (2017). Os autores atribuíram a formação dos produtos em elevada régio- e estereosseletividade ao mecanismo radicalar proposto (Esquema 17) (KADARI; PALAKODETY; YALLAPRAGADA, 2017).

Esquema 17 – Síntese de sulfonas vinílicas empregando TosMIC

Fonte: A autora.

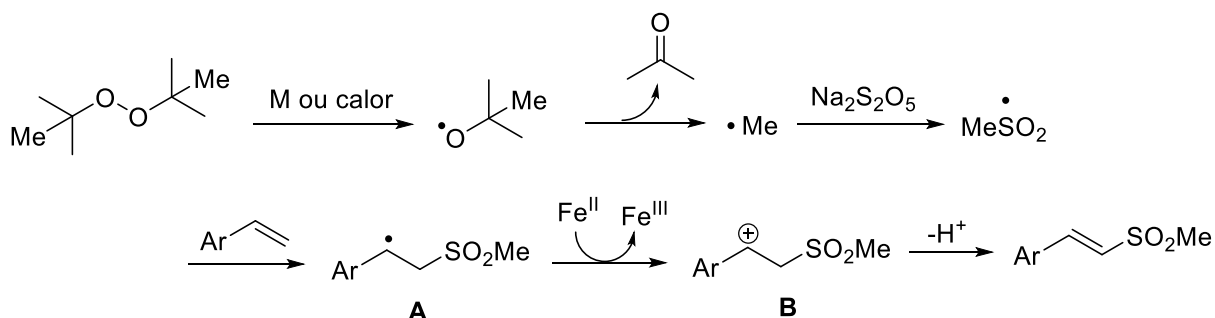
A síntese de sulfonas vinílicas via a sulfonilação de alquenos foi realizada recentemente. A utilização de metabissulfito de sódio como precursor de SO₂ e peróxido de di-*t*-butila como fonte de grupos metila levou a uma variedade de sulfonas vinílicas em bons rendimentos dependendo da estrutura do alqueno de partida (Esquema 18) (HE, *et al.*, 2019).

Esquema 18 – Síntese de sulfonas vinílicas empregando DTBP

Fonte: A autora.

A partir de observações experimentais, He e colaboradores (2019) propuseram um mecanismo para reação. Inicialmente, ocorre a geração de um radical a partir da clivagem homolítica do DTBP. A eliminação de acetona leva a formação do radical metila que é capturado pelo dióxido de enxofre para levar a formação do radical metanosulfonila, o qual adiciona-se ao alqueno para levar ao intermediário **A** que é oxidado para levar ao cátion benzílico **B**. A subsequente desprotonação leva a sulfona vinílica desejada (Esquema 19).

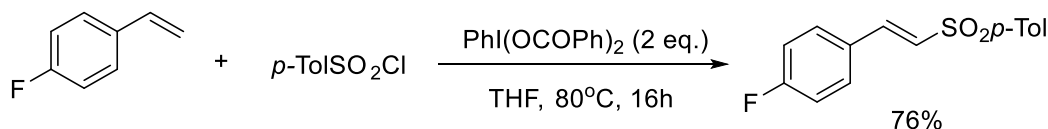
Esquema 19 – Proposta mecanística para a síntese de sulfonas vinílicas empregando DTBP adaptada de He, *et al.* 2019



Fonte: A autora.

Recentemente, a sulfonilação de alquenos também foi descrita utilizando cloreto de sulfonila como fonte de enxofre e $\text{PhI}(\text{OCOPh})_2$ para promover a reação empregando THF como solvente. Os autores relataram a formação de 21 sulfonas vinílicas, variando os grupos substituintes nos substratos (Esquema 20) (WANG. *et al.*, 2020).

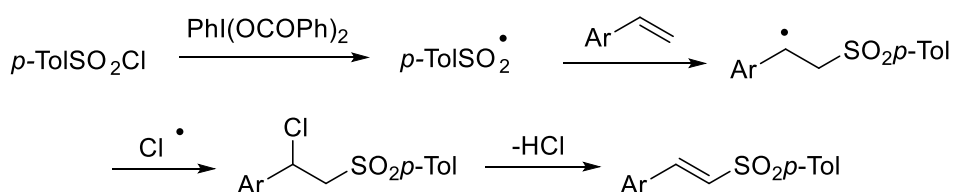
Esquema 20 – Síntese de sulfona vinílica utilizando TsCl



Fonte: A autora.

A proposta de mecanismo descrita por Wang e colaboradores (2020) sugere uma reação radicalar, com eliminação de HCl na última etapa (Esquema 21).

Esquema 21 – Proposta mecanística adaptada de Wang, *et al.*, 2020 para a síntese de sulfonas vinílicas utilizando TsCl

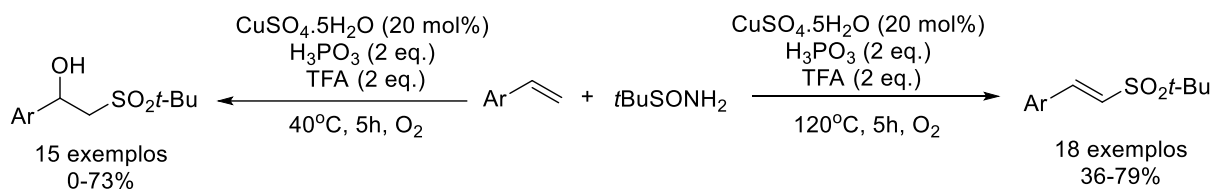


Fonte: A autora.

Bi e colaboradores (2019) descreveram o controle na síntese de sulfonas vinílicas ou β -hidroxisulfonas através da temperatura em uma reação promovida por

sulfato de cobre. A aplicação de temperaturas mais elevadas levou a obtenção de sulfonas vinílicas em rendimentos que variaram de 36-79%. Já em temperaturas mais baixas, as sulfonas vinílicas não foram obtidas, mas sim as β -hidroxisulfonas correspondentes (Esquema 22) (BI *et al.*, 2019).

Esquema 22 – Controle da temperatura na síntese de sulfonas vinílicas e β -hidroxi-sulfonas



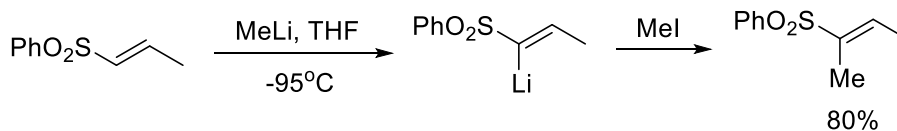
Fonte: A autora.

1.1.4 Aplicação de sulfonas vinílicas

As sulfonas vinílicas podem realizar uma grande variedade de cicloadições baseadas em exemplos clássicos do tipo [2+2] (MUSSE; FUCHS, 1982), [3+2] (PADWA; WANNAMAKER, 1987) e [4+2], (MAXWELL; WOODY; BENJAMIN, 1980). No entanto, essa seção será focada em outras reações.

Novas sulfonas podem ser obtidas a partir do tratamento com base seguido de captura com eletrófilos com retenção de geometria da ligação dupla. Essa estratégia é possível devido a relativa acidez do hidrogênio α e possui, no entanto, a limitação de levar aos produtos de polimerização correspondentes através de reações de adição de Michael (Esquema 23) (EISCH; GALLE, 1979).

Esquema 23 – Reação de desprotonação de sulfonas vinílicas

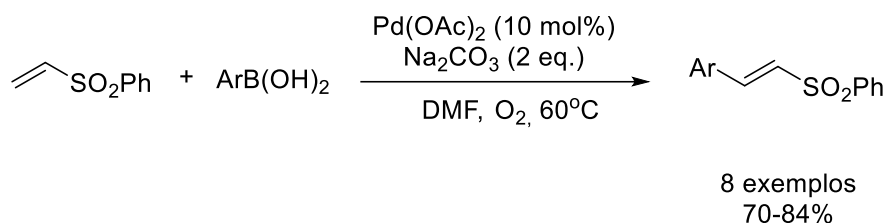


Fonte: A autora.

As sulfonas vinílicas também podem ser submetidas a reações do tipo Mizoroki-Heck a partir da utilização de ácidos borônicos, nas quais os produtos de

acoplamento foram obtidos com rendimentos superiores a 70% (Esquema 24) (KABALKA; GUCHHAIT, 2004).

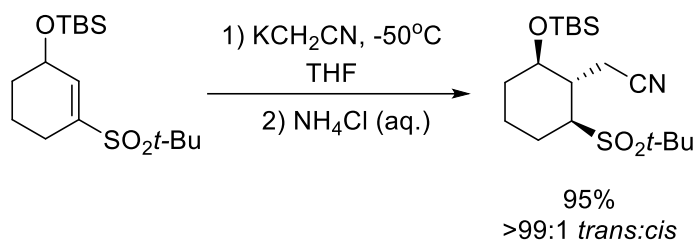
Esquema 24 – Reação de desprotonação de sulfonas vinílicas



Fonte: A autora.

A adição de nucleófilos muito reativos a sulfonas vinílicas é uma reação de difícil execução, uma vez que ocorrem reações competitivas de metalação e adição conjugada. Já a adição de nucleófilos menos reativos como enolatos e ânions estabilizados levam à formação dos produtos desejados em bons rendimentos a partir de uma reação de adição conjugada (Esquema 25) (HAMANN; FUCHS, 1983).

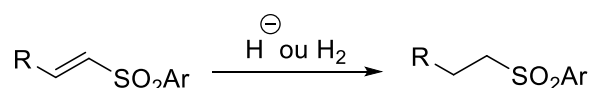
Esquema 25 – Reação de adição conjugada à sulfonas vinílicas



Fonte: A autora.

As sulfonas vinílicas também possuem estabilidade para levar aos derivados saturados correspondentes a partir de reações de hidrogenação (MAREK, 2001) ou adição de hidretos como NaBH₄ (MUSICKI, B.; WIDLANSKI', 1991) ou LiEt₃BH (LEY; SIMPKINS; WHITTLE, 1983). Em todos os casos, as sulfonas correspondentes foram obtidas em bons rendimentos (Esquema 26).

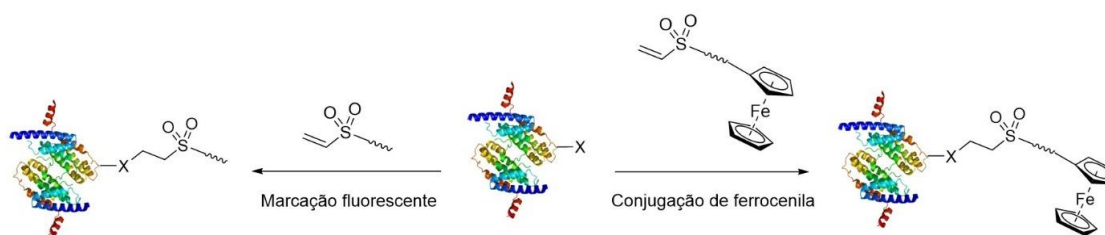
Esquema 26 – Esquema geral para a hidrogenação de sulfonas vinílicas



Fonte: A autora.

Uma nova abordagem baseada na utilização de sulfonas vinílicas em estratégias de bioconjugação foi descrita por diversos grupos de pesquisa. Exemplos envolvendo a bioconjugação desses compostos com alvos de interesse biotecnológico como a rodamina B e dansila (fluorescentes), biotina (afinidade) e ferrocenos (eletroquímico) foram desenvolvidos (Esquema 27) (MORALES-SANFRUTOS *et al.*, 2010).

Esquema 27 – Representação de sulfonas vinílicas em estratégias de bioconjugação

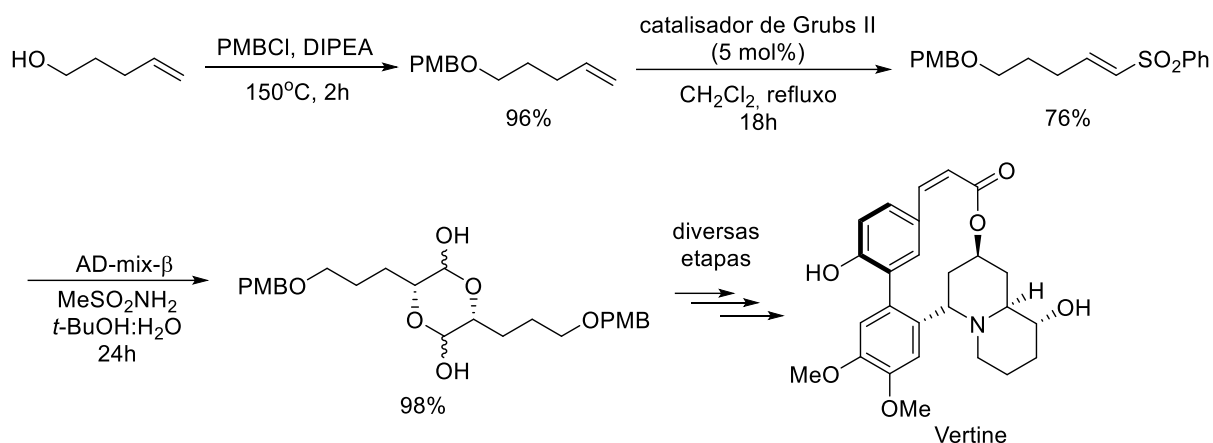


Fonte: A autora.

1.1.4.1 Aplicações na síntese de produtos naturais

Diversos alcalóides, encontrados em espécies da família *Lythraceae*, exibem potente atividade farmacológica e são utilizados em medicina tradicional. Dentre estes destaca-se a Vertine, o qual exibiu atividade anti-inflamatória e antimalárica. A síntese de fragmentos desse composto foi descrita por Thaima e colaboradores (2019) e uma das etapas foi baseada na reação de Grubbs para a preparação de uma sulfona vinílica de maneira estereosseletiva (Esquema 28) (THAIMA; WILLIS; PYNE, 2019).

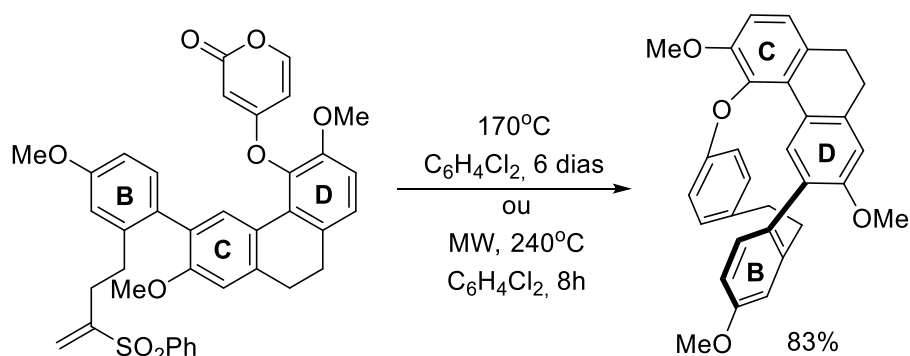
Esquema 28 – Sulfonas vinílicas na síntese da Vertine



Fonte: A autora.

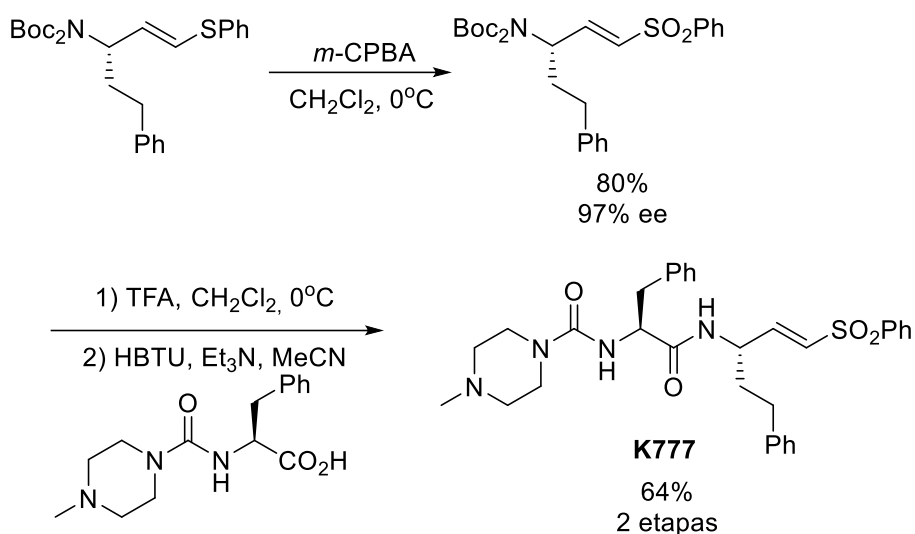
A reação de Diels-Alder intramolecular empregando uma sulfona vinílica foi utilizada na síntese de um intermediário avançado da Cavicularina. A reação ocorreu de modo regiosseletivo e pôde ser realizada tanto via aquecimento convencional como por irradiação por micro-ondas (Esquema 29) (ZHAO, P.; BEAUDRY, 2015).

Esquema 29 – Sulfonas vinílicas na síntese da Cavicularina



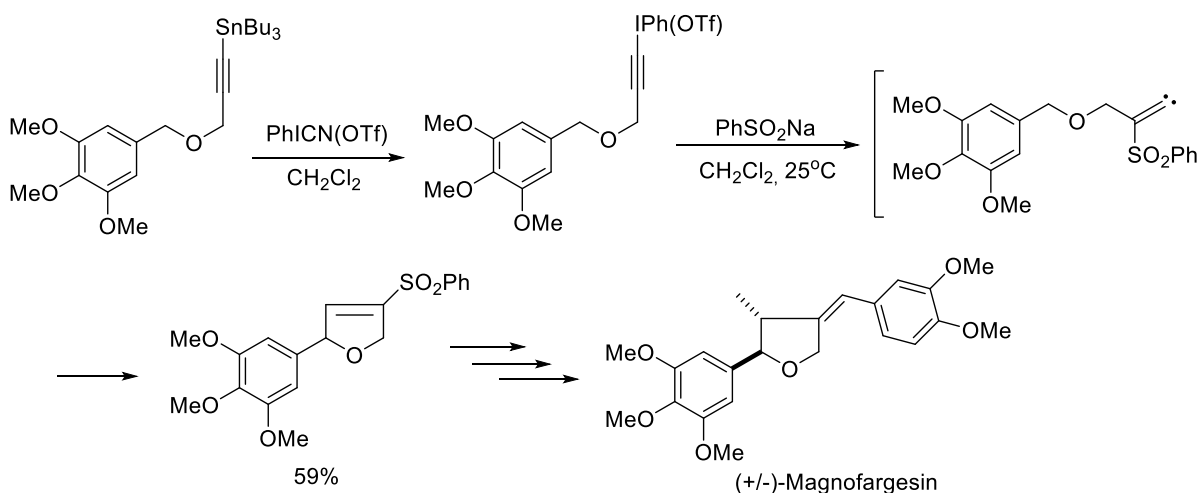
Fonte: A autora.

Love e colaboradores (2015) descreveram a síntese do K777, um inibidor da cisteína-protease com promissora atividade no tratamento da doença de Chagas. O mecanismo de ação da droga é baseado na adição de Michael do sítio ativo da enzima à sulfona vinílica, inibindo a mesma irreversivelmente (Esquema 30) (KIEMELE *et al.*, 2015).

Esquema 30 – Síntese do inibidor K777

Fonte: A autora.

A utilização de uma sulfona vinílica cíclica na síntese da (+/-)-Magnofargesin, uma lignana isolada das flores de *Magnolia fargesii* foi descrita por Wardrop e colaboradores (2006). A estratégia dos autores foi baseada na utilização do reagente de Stang [$\text{PhI}(\text{CN})\text{OTf}$] para a formação do sal de iodônio correspondente seguido da geração *in situ* de um carbeno a partir da reação com sulfinato de sódio. A posterior reação de inserção levou à sulfona vinílica cíclica desejada em um rendimento de 59% (Esquema 31) (WARDROP; FRITZ, 2006).

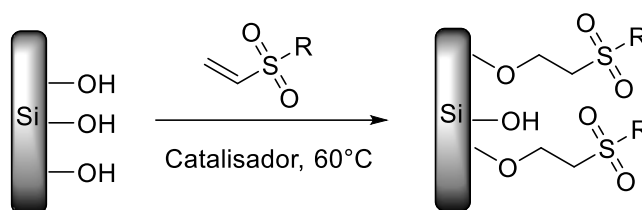
Esquema 31 – Síntese da (+/-)-Magnofargesin

Fonte: A autora.

1.1.4.2 Aplicações na área de materiais

Outras aplicações de sulfonas vinílicas são descritas na área de materiais, especificamente sendo utilizadas como facilitadores na funcionalização de superfícies de sílica, tanto em nano- e macroescala (Esquema 32) (CHENG *et al.*, 2019).

Esquema 32 – Aplicação de sulfonas vinílicas na funcionalização de superfícies

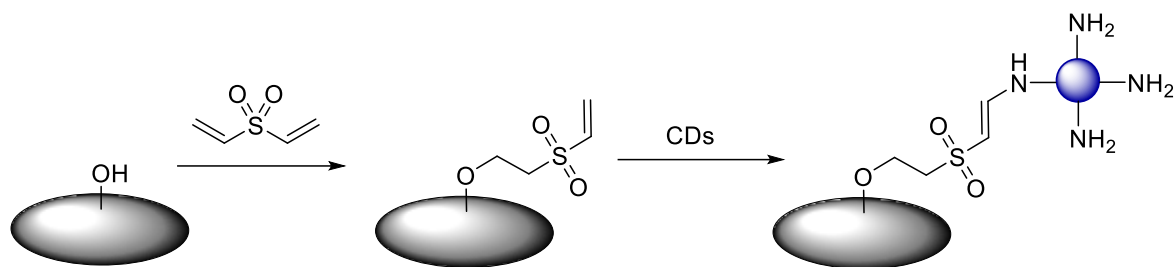


R= alquila, arila, vinila

Fonte: A autora.

A utilização da divinil-sulfona permitiu a imobilização e liberação de maneira controlada de uma variedade de compostos. Cheng e colaboradores (2019) descreveram a utilização desse sistema para aplicações em sensores e sistemas de carregamento de fármacos. A metodologia foi baseada na reação de Michael e funcionou para superfícies contendo grupos silano. Os autores atribuíram a vantagem na utilização de sulfonas vinílicas a aplicação de condições suaves para a funcionalização e evitar a formação de multicamadas durante a auto-polimerização dos silanos.

Estes compostos também foram utilizados como imobilizadores de *carbon dots* (CDs) em papel, também via reação de Michael, para a obtenção de sistemas *on-off* de identificação de biotóxis (Esquema 33) (ORTIZ-GOMEZ *et al.*, 2020).

Esquema 33 – Aplicação de sulfonas vinílicas como imobilizadores de *carbon dots*

Fonte: A autora.

As reações descritas acima evidenciam a importância de sulfonas vinílicas não só na área de Química, mas também nas áreas de Biologia e Materiais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de uma nova rota sintética para a obtenção de sulfonas vinílicas promovida por um sal de prata utilizando alquinos e sulfinatos de sódio como precursores.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar alquinos contendo diferentes grupos funcionais para atuarem como materiais de partida;
- Avaliar as melhores condições para a reação de sulfonilação de alquinos funcionalizados;
- Avaliar régio- e estereosseletividade da reação;
- Caracterizar as sulfonas vinílicas obtidas;
- Iniciar estudos para o mecanismo da reação.

3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

3.1 GENERALIDADES

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos comercialmente. Os solventes foram previamente purificados de acordo com a literatura (PERRIN, 1966).

As reações foram monitoradas através de CCD em placas de 0,25 mm de sílica gel (Merck) de 60 F254, utilizando luz UV e vanilina para a visualização. Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando Sílica Gel 60 (230-400 mesh) utilizando o procedimento descrito por Clark e colaboradores (1978).

Os solventes foram removidos em um rotaevaporador Büchi Rotavapor modelo R-114 acoplado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger e o solvente remanescente removido utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards, modelo RV3.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um equipamento Thermo Scientific modelo Trace 1300 com detector de massas single quadrupole equipado com coluna TG-5MS com dimensões 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm (largura x diâmetro x espessura), utilizando hélio como gás de arraste.

Os espectros de RMN ^1H (300 e 400 MHz) e ^{13}C (75 ou 100 MHz) foram registrados em um aparelho Varian UNITY PLUS ou Varian UNMRS; os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (δ) relativos ao pico residual do solvente utilizado na aquisição. As constantes de acoplamento (J) estão descritas em Hertz (Hz) e o solvente utilizado para as análises foi o CDCl_3 .

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Procedimento geral para a síntese dos alquinos 2a-d

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo acetona (20 mL) foi adicionado o composto fenólico adequado **1a-d** (20 mmol). A mistura foi mantida sob agitação até que houvesse a dissolução do substrato na acetona. Em seguida foi adicionado carbonato de potássio (5,80 g, 42 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação por 15 minutos. Decorrido este tempo, brometo de propargila (2,84 mL, 30

mmol) foi adicionado gota a gota, com o auxílio de um funil de adição. A solução foi mantida sob refluxo durante 3 horas e decorrido este tempo a solução foi tratada com AcOEt (20 mL) e água destilada (20 mL). A fase orgânica foi coletada e a ela foi adicionada uma solução de NaOH 0,05 M (20 mL) e a mistura mantida sob agitação por 12 h. Ao fim deste período, a fase orgânica foi coletada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, levando aos compostos **2a-d** respectivamente, sem necessidade de purificação. (**2a**) (prop-2-in-1-iloxi)benzeno: obtido 2,17 g (82%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 7.02-6.97 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H); (**2b**) 1-nitro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno: obtido 2,62 g (74%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.58 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 8.23-8.21 (m, 2H); (**2c**) 1-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno: obtido 1,62 g (54%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7.26-6.91 (m, 4H); (**2d**) 1-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno: obtido 2,92 g (90%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.50 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.64 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H).

3.2.2 Proteção do álcool propargílico com TBSCl

Em um balão de fundo redondo contendo uma solução do álcool propargílico **1e** (1,16 mL, 20 mmol) e imidazol (1,63 g, 24 mmol, em CH₂Cl₂ (30 mL), sob argônio e resfriada a 0°C, foi adicionado TBSCl (3,0 g, 20 mmol). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e o seu progresso acompanhado por CCD. Ao final da reação a mesma foi diluída com CH₂Cl₂ (20 mL) e adicionou-se água destilada (20 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, levando a obtenção do composto **2f** na forma de um óleo incolor, sem necessidade de purificação. (**2e**) *t*-butildimetil(prop-2-in-1-iloxi)silano: obtido 3,17 g (93%), GC-MS, *m/z* 170 (2), 155 (3), 115 (5), 113 (98), 57 (2).

3.2.3 Dimerização do fenilacetileno

Em um balão de duas bocas contendo acetona seca (15 mL) foi adicionado CuCl (99 mg, 1 mmol) e TMEDA (116 mg, 1 mmol). Uma das bocas do balão foi fechada com um septo com uma pipeta de Pasteur, de forma a sua extremidade no interior do balão estar imersa na solução e a outra conectada a um tubo secante. A outra boca do balão foi conectada a uma bomba, para que o ar pudesse ser borbulhado na solução. Adicionou-se fenilacetileno (2,04 g, 20 mmol) lentamente e a mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos. Em seguida, a reação foi extraída com AcOEt (20 mL) e lavada com uma solução de NH₄Cl:NH₄OH (5:1). O processo de extração foi repetido até que a mistura não apresentasse mais coloração azulada, então a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Ao fim, o resíduo foi purificado por recristalização em acetona, levando a formação ao díino desejado. (**2h**) 1,4-difenilbuta-1,3-dieno: obtido 3,23 g (80%), GC-MS *m/z* 202 (100), 126 (4), 101 (20), 88 (14).

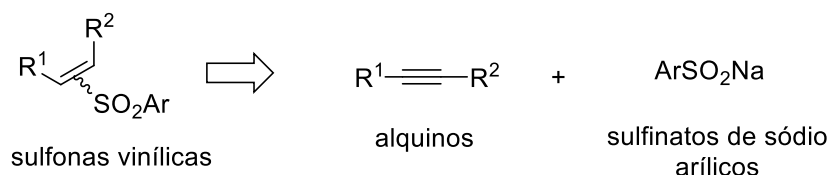
3.2.4 Procedimento geral para a reação de sulfenilação

Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo benzeno sulfinato de sódio **3** (0,8 mmol, 131 mg), AgNO₃ (0,08 mmol, 13,4 mg), K₂S₂O₈ (1,6 mmol, 432 mg) foi adicionado o alquino apropriado **2a-h** (0,4 mmol). Em seguida, foi adicionada uma mistura de metanol:água (1:1) (4 mL) e o sistema reacional foi aquecido sob refluxo pelo período de tempo indicado na Tabela 2. Decorrido o tempo necessário, a mistura foi lavada com água destilada (20 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (20 mL). A fase orgânica foi coletada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, levando às sulfonas vinílicas **4a-h** respectivamente.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o objetivo de desenvolver uma nova rota sintética para a obtenção de sulfonas vinílicas, estudos foram baseados na reação de sulfenilação de alquinos utilizando sulfinatos de sódio como fonte de enxofre. A estratégia empregada é descrita na Figura 8, na qual a partir das condições apropriadas a adição de sulfinatos de sódio arílicos à diferentes alquinos levaria à diferentes sulfonas vinílicas. A régio- e estereoseletividade da reação também foram estudadas.

Figura 8 – Estratégia retróssintética para a obtenção de sulfonas vinílicas

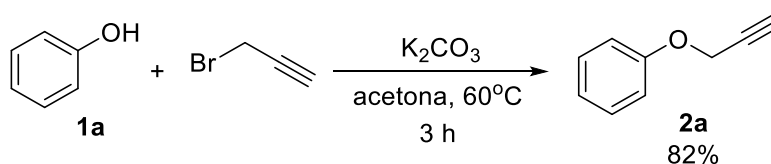


Fonte: A autora.

Inicialmente foram estudadas as melhores condições para a obtenção das sulfonas vinílicas desejadas. Para isso, o alquino **2a** e o benzenossulfonato de sódio **3** foram escolhidos como reagentes-modelo para o estudo. Apesar de ambos serem disponíveis comercialmente, o éter fenil-propargílico **2a** possui um custo elevado (Sigma-Aldrich R\$ 961,00 / 75 mmol) e, desse modo a primeira etapa do trabalho foi a preparação desse composto.

A partir de uma busca na literatura, optou-se pelo procedimento descrito por Ocello e colaboradores (2015), o qual baseia-se na reação de alquilação do fenol, **1a** utilizando o brometo de propargila empregando-se o carbonato de potássio como base e acetona como solvente (Esquema 34).

Esquema 34 – Síntese do éter fenil-propargílico 2a



Fonte: A autora.

O fenol quando solubilizado em acetona apresenta-se na forma de uma solução incolor e translúcida. Quando o carbonato de potássio foi adicionado a esta solução, este não solubilizou completamente, obtendo-se uma suspensão. Com a adição gota a gota do brometo de propargila à mistura, observou-se uma mudança de coloração para levemente amarelada. Ao final da adição a mistura foi aquecida sob refluxo.

Apesar da literatura indicar o final da reação após 3 horas sob refluxo, a partir do acompanhamento por CCD, foi observado que mesmo a reação sendo submetida a um tempo igual ou maior que o determinado, o fenol ainda não havia sido completamente consumido.

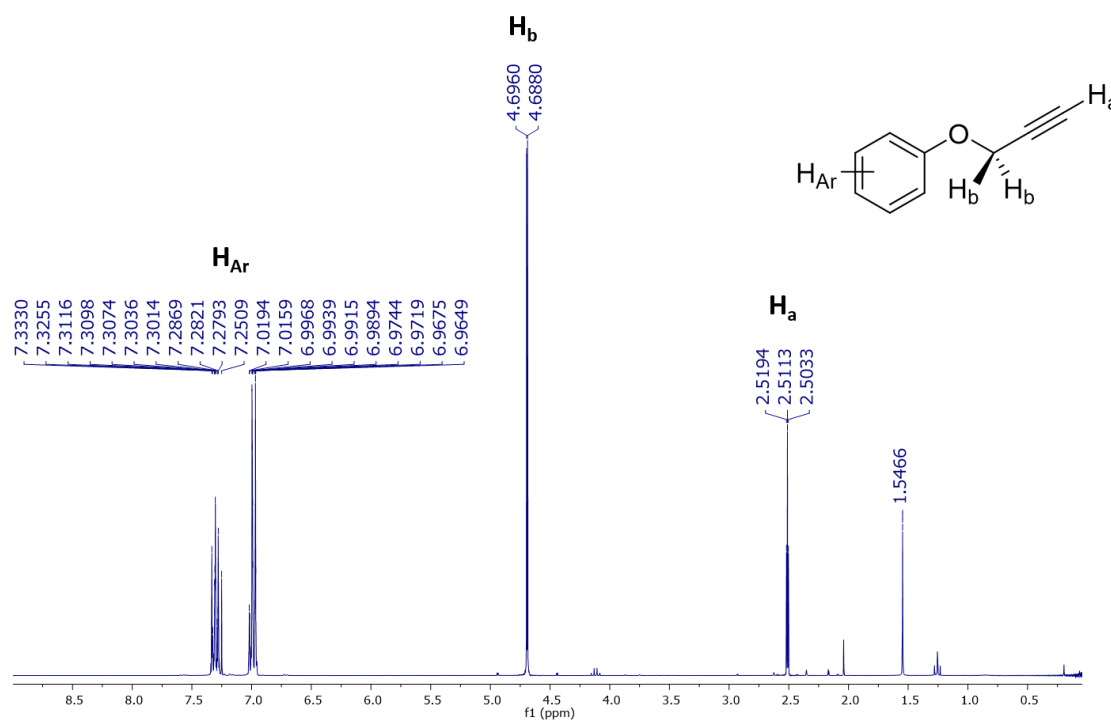
Ao final da reação a mesma foi extraída com AcOEt e a fase orgânica foi mantida sob agitação com uma solução de NaOH (0,05 M) durante 12 h para a remoção do fenol restante da fase orgânica. Através do acompanhamento por CCD foi observado que o processo foi eficiente para a remoção do fenol, levando então ao alquino **2a** em um rendimento de 82%.

O mecanismo da reação é baseado em uma reação S_N2 , em que um dos pares de elétrons do fenol atua como nucleófilo promovendo o ataque ao carbono propargílico eletrofílico. Uma vez que não há impedimento estérico a reação ocorreu facilmente.

A obtenção do composto **2a** foi confirmada através de RMN 1H , ^{13}C e espectrometria de massas. O espectro de RMN 1H é mostrado na Figura 9 e os deslocamentos estão de acordo com a estrutura proposta.

De acordo com a Figura 9, os sinais observados no espectro de RMN 1H estão de acordo com a estrutura proposta onde pode ser observado um tripleto em δ 2,51 com $J = 3,2$ Hz e valor de integral igual a um, correspondente ao próton acetilênico H_a . Em δ 4,69 pode ser observado um duplete com $J = 3,2$ Hz com valor de integral igual a dois, correspondente aos prótons metilênicos (H_b). Finalmente, entre δ 6,96 -7,33 podem ser observados dois multipletos com valor de integral igual a cinco, correspondente aos prótons aromáticos.

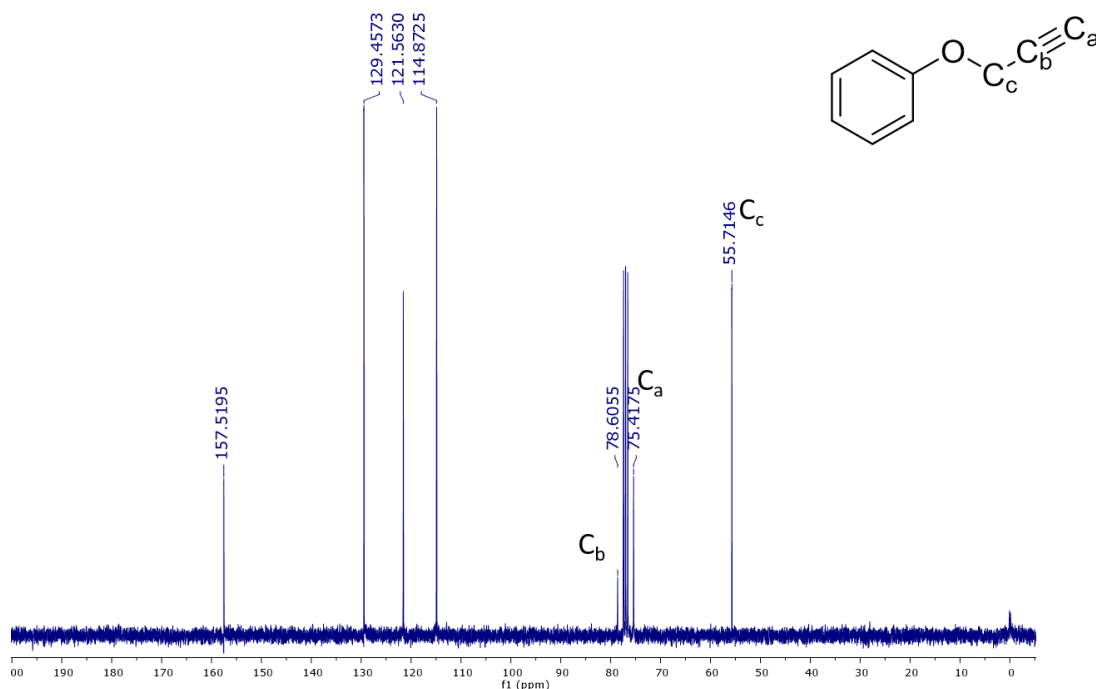
Figura 9 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2a**



Fonte: A autora.

No espectro de RMN ^{13}C podem ser observados todos os carbonos da estrutura proposta (Figura 10).

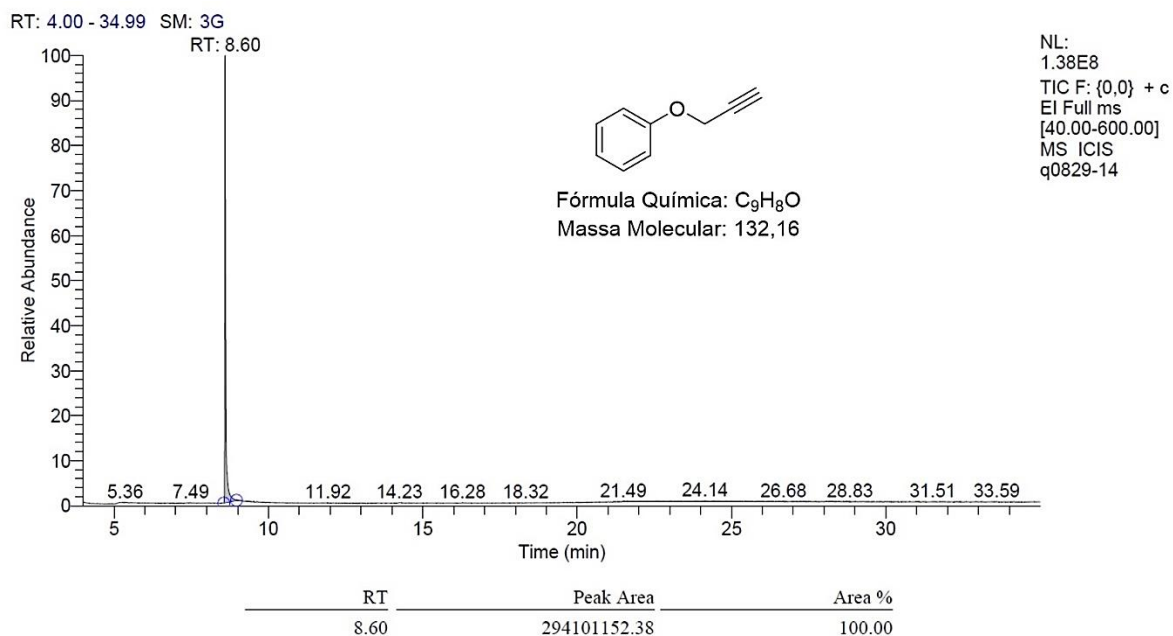
Figura 10 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2a**



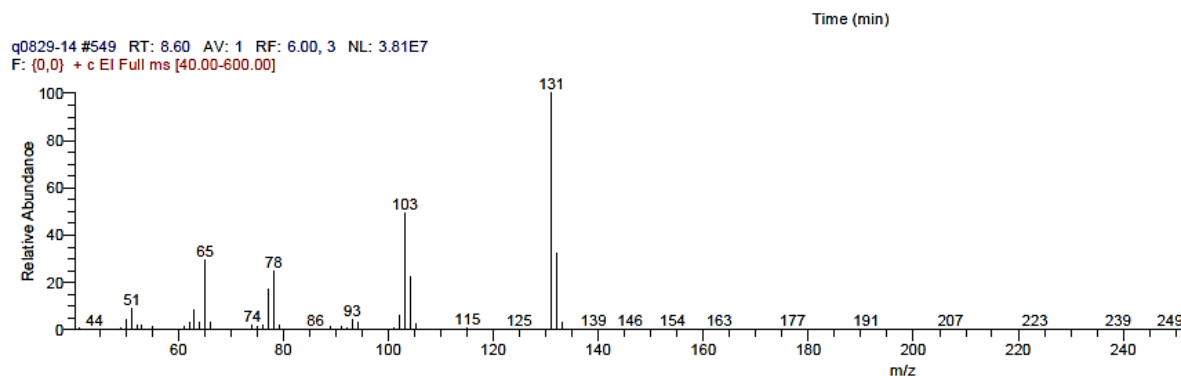
Fonte: A autora.

De acordo com a Figura 10, pode-se destacar os sinais em δ 78.5 e 75.4, correspondentes aos carbonos acetilênicos C_b e C_a , respectivamente. Pode-se ainda observar que as intensidades dos sinais dos carbonos acetilênicos C_b e C_a são diferentes e isso se deve ao *efeito nuclear Overhauser* (NOE). Esse efeito é heteronuclear e atua nos dois átomos com spin ativo em análise no RMN (^1H e ^{13}C) podendo ser negativo ou positivo, dependendo do tipo de átomo envolvido. No caso acima, o ^{13}C interage com o ^1H e o efeito é positivo aumentando a intensidade do sinal no espectro de RMN de ^{13}C . Geralmente, em um espectro de RMN de ^{13}C desacoplado, o NOE aumenta com o número de átomos de hidrogênio próximos e as intensidades dos sinais seguem a ordem $\text{CH}_3 > \text{CH}_2 > \text{CH} > \text{C}$. O sinal em δ 55,7 corresponde ao carbono propargílico C_c , que sofre efeito anisotrópico de blindagem da ligação tripla.

A análise de GC-MS também foi utilizada para confirmar a obtenção do alquino **2a**. No cromatograma descrito na Figura 11 é possível notar a presença de apenas um sinal, com TR 8.60.

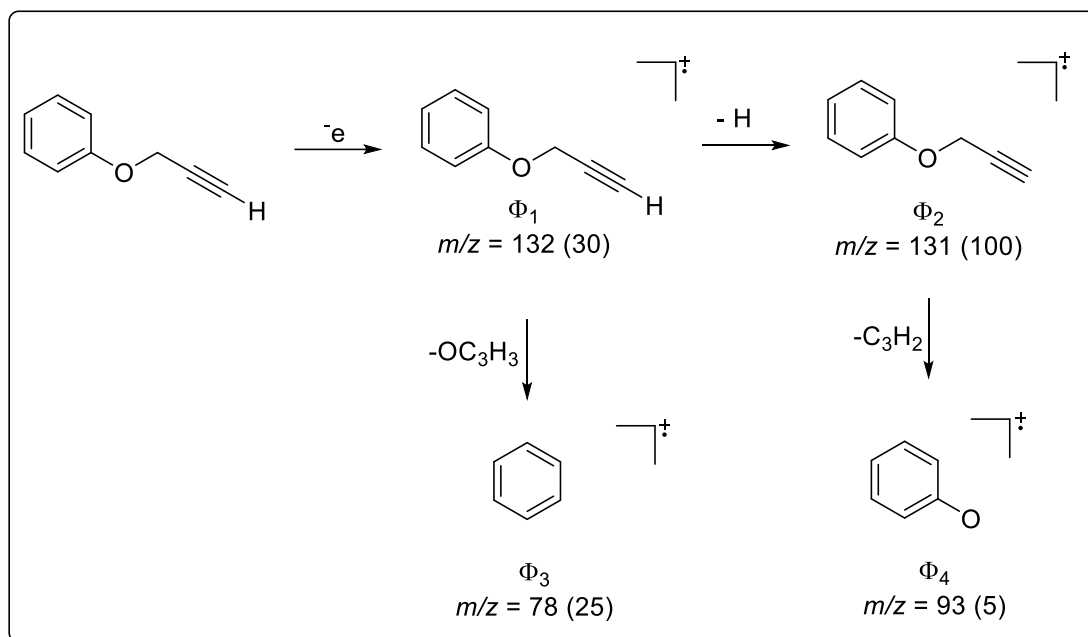
Figura 11 – Cromatograma obtido para o composto **2a**

Fonte: A autora.

Figura 12 – Espectro de massas (m/z) correspondente ao sinal TR 8.60

Fonte: A autora.

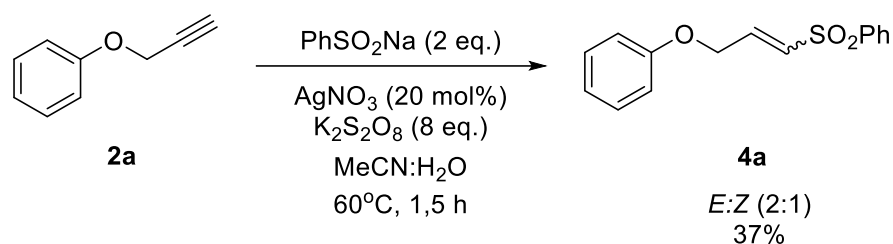
De acordo com a Figura 12, o espectro de massas registra o pico do íon molecular com relação massa-carga (m/z) de 132, correspondente a fórmula condensada (C₉H₈O) do composto esperado. O íon pico de base Φ_1 (m/z 131), o pico íon para o fenol (m/z 93) e para o anel aromático (m/z 77) também são observados. O possível padrão de fragmentação para este íon molecular é mostrado no Esquema 35.

Esquema 35 – Espectro de massas e possíveis fragmentações (m/z) para o composto **2a**

Fonte: A autora.

Com a obtenção do composto **2a** foram iniciados os estudos para a reação de sulfenilação. O uso de sais de ferro e agentes oxidantes para promover a formação de ligação C-S já foi descrito anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa (FREITAS, *et al.*, 2018), assim como o uso de sais de prata e agentes oxidantes para promover a ativação C-H (YAN, *et al.*, 2015), portanto, utilizando estes trabalhos como base, foram iniciados os estudos para tentar promover a reação de sulfenilação utilizando alquinos.

Desse modo, o alquino **2a** e o benzeno sulfinato de sódio foram submetidos a diversos experimentos iniciais utilizando $FeCl_3$ e $AgNO_3$ como promotores da reação, além de persulfatos de amônio e de potássio como agentes oxidantes em diferentes solventes, temperaturas e tempos reacionais. As melhores condições encontradas para a obtenção da sulfona vinílica **4a** se resumiram à utilização de $AgNO_3$ (20 mol%) e $K_2S_2O_8$ (8 eq.) em uma mistura MeCN:H₂O (1:1) à 60°C durante 1,5 h (OLIVEIRA, 2018). Essa metodologia, entretanto, apresentou algumas dificuldades na sua reprodutibilidade, dificuldade para o consumo total do material de partida e uma baixa taxa de conversão à sulfona vinílica desejada **4a** (Esquema 36).

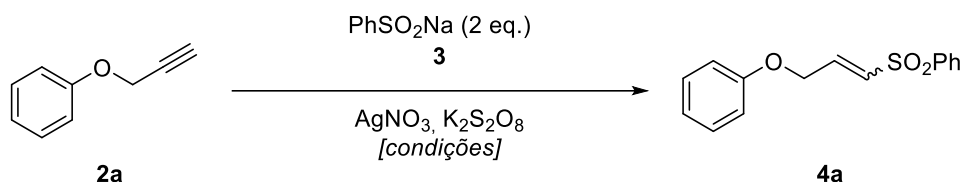
Esquema 36 – Condições preliminares para a síntese de sulfonas vinílicas

Fonte: A autora.

Diante destes resultados, e a fim de se obter uma solução para este problema de reprodutibilidade, as condições reacionais foram modificadas. Inicialmente, pensou-se na utilização de MeOH como solvente da reação, visto que esse solvente é miscível com a água, co-solvente da reação. Adicionalmente, a substituição da MeCN por MeOH tornaria a reação ambientalmente mais amigável, uma vez que a MeCN é conhecida por sua toxicidade (NTP, PMID:12594528, 1996). Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 1.

Modificando o sistema de solventes para MeOH:H₂O (1:1), observou-se uma taxa de conversão da reação de 93%, superior a observada para MeCN (Tabela 1, entrada 1). Adicionalmente, a reação apresentou uma melhor reprodutibilidade. Quando apenas MeOH foi utilizado como solvente, não foi observada a formação da sulfona vinílica **4a** (Tabela 1, entrada 2).

A redução de 8 equivalentes para 4 equivalentes de K₂S₂O₈ levou à formação do produto **4a** com um pequeno acréscimo na taxa de conversão, no entanto, elevou a estereosseletividade da reação, levando a uma formação do composto desejado em uma proporção *E:Z* de 4:1 (Tabela 1, entrada 3).

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para a formação da sulfona **4a**^a

	K₂S₂O₈ (eq.)	AgNO₃ (mol%)	Solvente^b	T (°C)	t (h)	E:Z^c	4a (%)^d
1	8	20	MeOH:H ₂ O	60	1,0	2:1	93
2	8	20	MeOH	60	24	-	-
3	4	20	MeOH:H₂O	60	1,0	4:1	96
4	2	20	MeOH:H ₂ O	60	1,0	2:1	92
5	1	20	MeOH:H ₂ O	60	1,0	1:4	25
6	0,5	20	MeOH:H ₂ O	60	1,0	0:1	21
7	4	10	MeOH:H ₂ O	60	24	4:1	30
8	4	-	MeOH:H ₂ O	60	24	-	-

^aReagentes e condições: as reações foram realizadas utilizando-se **2a** (0,4 mmol, 52 mg), **3** (0,8 mmol, 131 mg) empregando-se as quantidades apropriadas de K₂S₂O₈ e AgNO₃ no solvente descrito (2 mL) à 60°C; ^bUma mistura (1:1) dos solventes foi utilizada; ^cDeterminado através de GC; ^dTaxa de conversão determinada por GC.

Fonte: A autora.

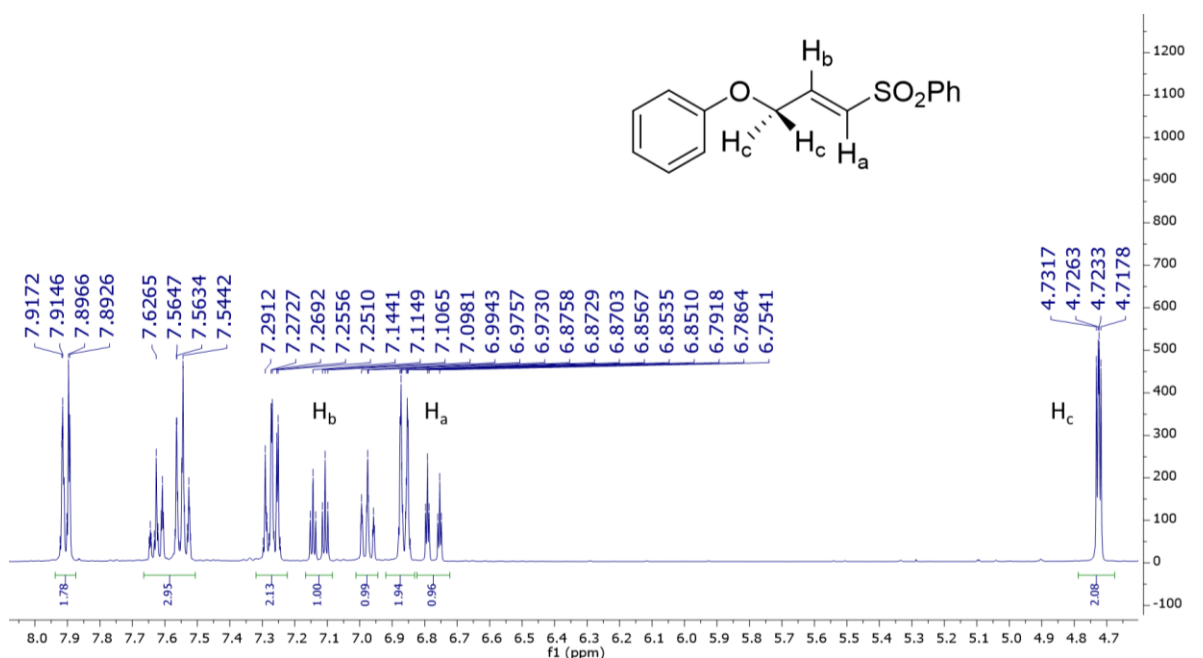
Quando a quantidade de K₂S₂O₈ foi reduzida para 2 equivalentes, o produto desejado foi obtido em boa taxa de conversão, no entanto, observou-se uma redução na estereosseletividade da reação onde uma mistura *E:Z* de 2:1 foi obtida (Tabela 1, entrada 4). Esse fato pode ser ainda mais evidenciado com a redução para 1 equivalente de K₂S₂O₈ onde observou-se uma inversão na estereosseletividade da reação sendo obtida uma mistura *E:Z* de 1:4. No entanto, a taxa de conversão caiu para apenas 25% (Tabela 1, entrada 5). A redução para 0,5 equivalentes de K₂S₂O₈ levou a formação apenas do isômero *Z* com uma taxa de conversão de 21% (Tabela 1, entrada 6). Estes resultados evidenciam que a

estereosseletividade da reação depende diretamente da quantidade de persulfato de potássio utilizada.

Utilizando 4 equivalentes de $K_2S_2O_8$ e reduzindo a quantidade de $AgNO_3$ de 20 mol% para 10 mol% observou-se a formação do produto desejado em boa estereosseletividade, 4:1 (*E:Z*), porém com baixa taxa de conversão (Tabela 1, entrada 7). Quando a reação foi realizada sem a presença do sal de prata, não foi possível observar a formação da sulfona vinílica **4a**, evidenciando que a presença da prata é essencial para que a reação ocorra (Tabela 1, entrada 8). Sendo assim, as condições otimizadas para a reação de sulfenilação do alquino **2a** foram a utilização do benzeno sulfinato de sódio (2 eq.), $K_2S_2O_8$ (4 eq.), $AgNO_3$ (20 mol%) em MeOH:H₂O (1:1) à 60°C.

A obtenção do composto **4a** foi confirmada através de RMN 1H , ^{13}C e espectrometria de massas. O espectro de RMN 1H completo para a sulfona vinílica *E* é mostrado no Apêndice dessa dissertação. Na Figura 13 é mostrada a ampliação da região entre δ 4,50 e 8,00 e os deslocamentos estão de acordo com a estrutura proposta.

Figura 13 – Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **4a**

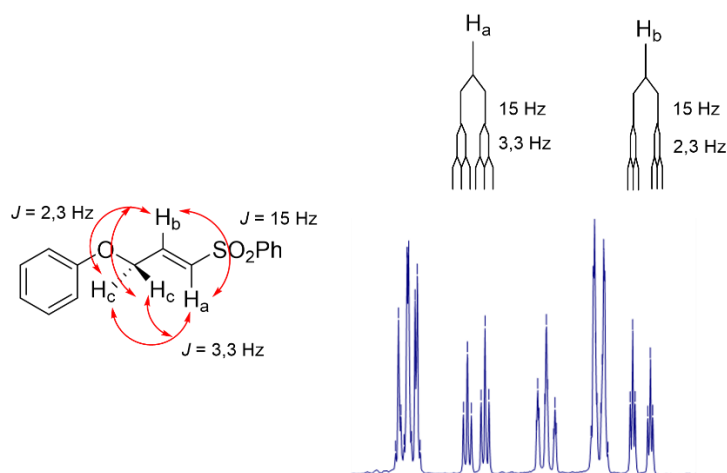


Fonte: A autora.

De acordo com a Figura 13, pode-se observar em δ 4,72 um duplo duplete com $J = 3,3$ e $2,3$ Hz e valor de integral igual a dois, correspondente aos prótons metilênicos H_c .

Em δ 6,75 pode ser observado um duplete de tripleto com $J = 15$ e $2,3$ Hz com valor de integral igual a um, atribuído ao próton H_b e em δ 7,11 pode ser observado outro duplete de tripleto com $J = 15$ e $3,3$ Hz com valor de integral igual a um, atribuído ao próton H_a , como mostra a Figura 14. A constante de acoplamento observada condiz com o valor para prótons vinílicos de geometria *E* e, levando em consideração o efeito de blindagem devido ao átomo de enxofre, pode-se concluir que os dupletos de tripletos correspondem a H_a e H_b respectivamente.

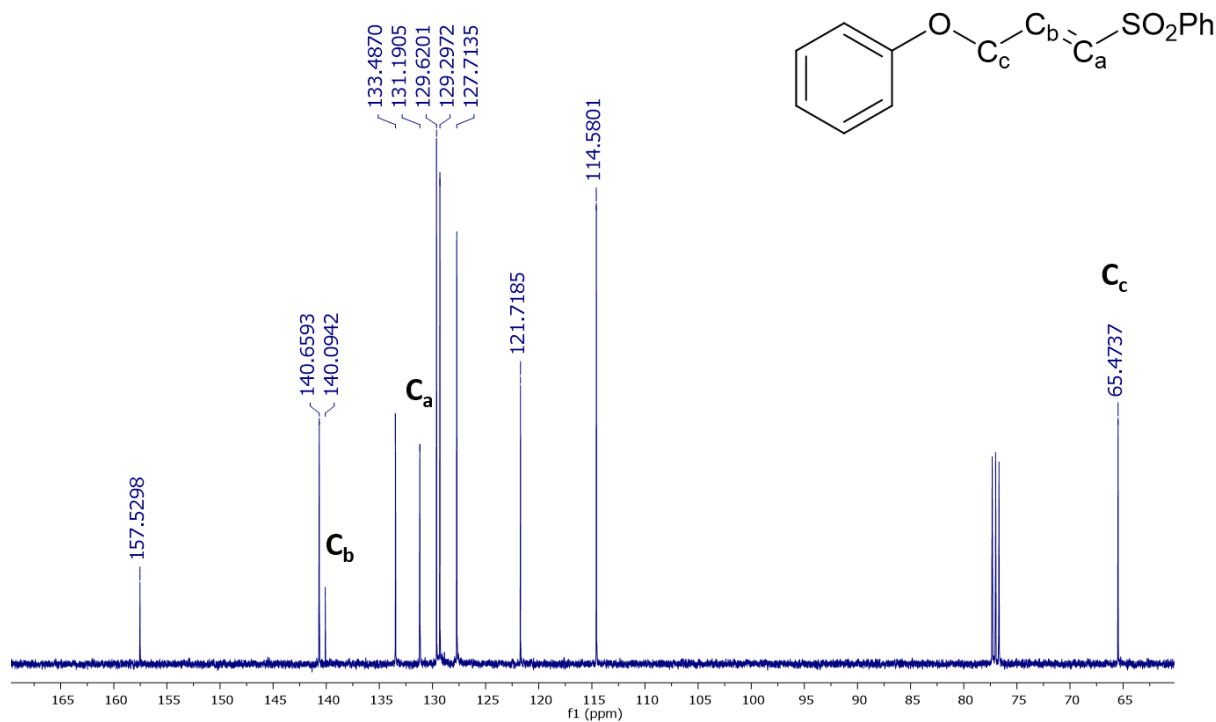
Figura 14 – Atribuição dos sinais referentes aos prótons vinílicos da sulfona vinílica **4a** no espectro de RMN 1H



Fonte: A autora.

No espectro de RMN ^{13}C podem ser observados todos os carbonos da estrutura proposta (Figura 15).

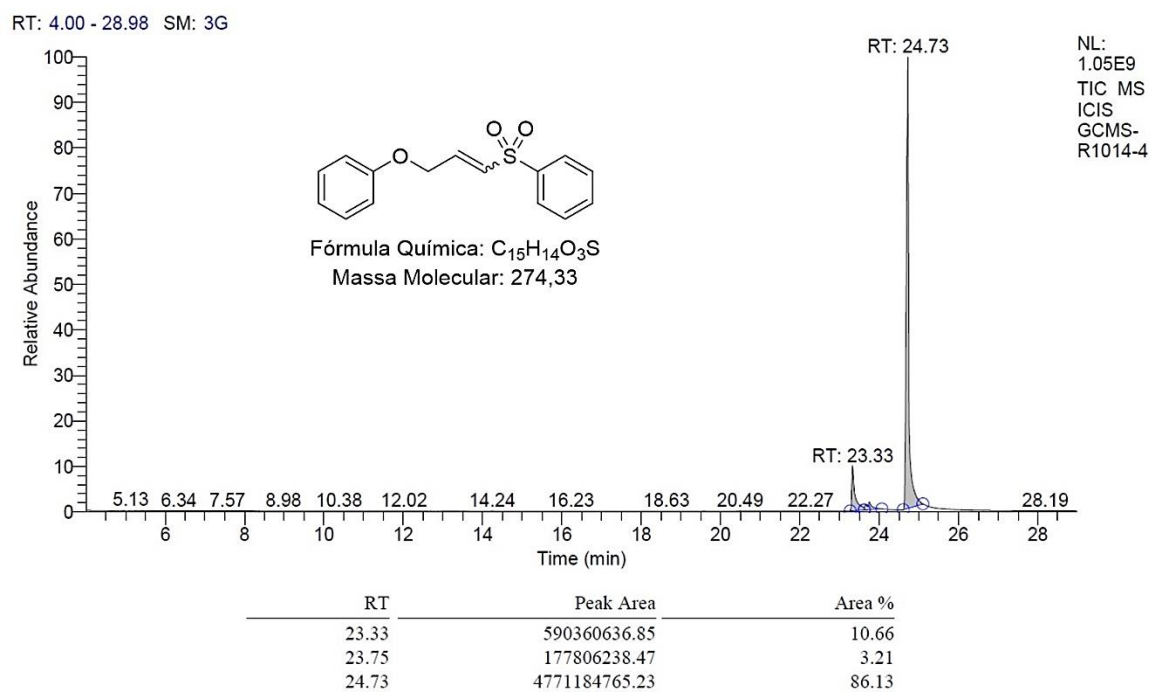
Figura 15 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4a**



Fonte: A autora.

De acordo com a Figura 15, pode-se destacar os sinais em δ 131,19 e 140,09, correspondentes aos carbonos vinílicos C_a e C_b , respectivamente, sendo C_a mais blindado devido a influência do enxofre. O carbono metilênico pode ser observado em δ 65,47. Estes dados obtidos nos espectros de RMN estão de acordo com os descritos na literatura (KINNEY; CROUSE; PAQUETTE, 1983).

A análise de GC-MS também foi utilizada para confirmar a obtenção da sulfona **4a**. A partir do cromatograma mostrado na Figura 16 é possível observar a presença do pico majoritário com tempo de retenção de 24.73.

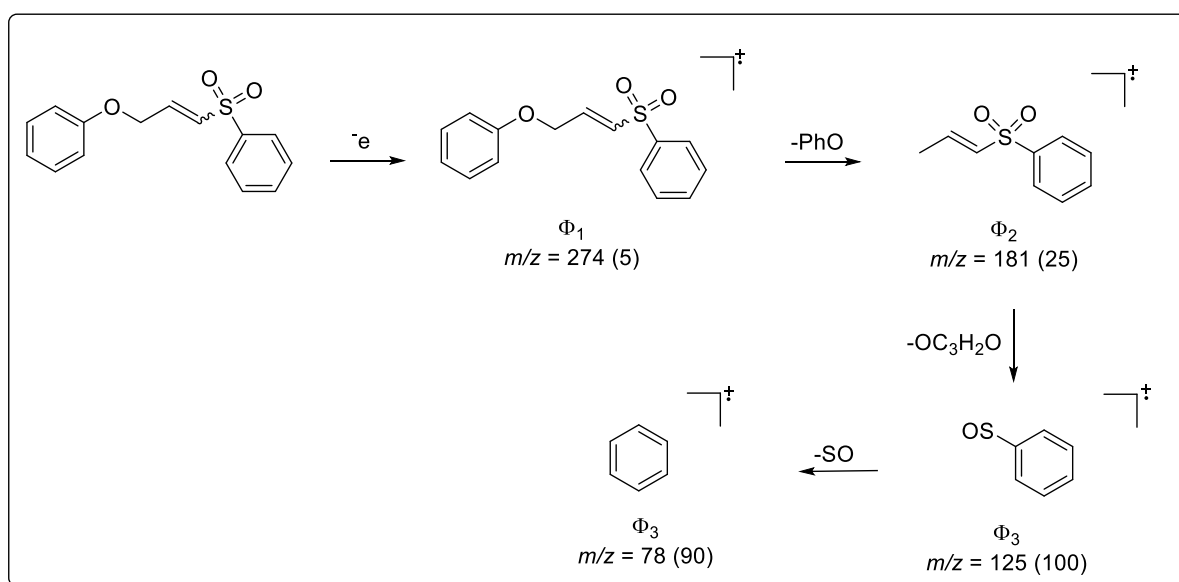
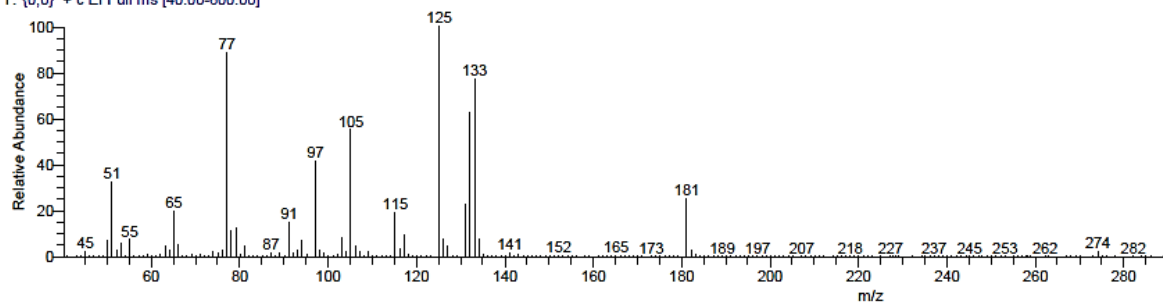
Figura 16 – Cromatograma da reação de sulfenilação para formação do composto **4a**

Fonte: A autora.

O espectro de massas correspondente ao pico com TR 24.73 é mostrado na Figura 17 onde é possível observar o íon molecular em m/z 274. A possível perda do cátion fenóxido levou ao fragmento com m/z 181 e a posterior fragmentação levou ao pico base em m/z 125. Outras fragmentações distintas também podem ser observadas [Figura 17 (b)].

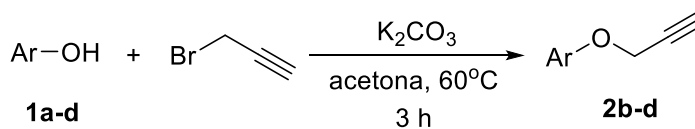
Figura 17 – Espectro de massas e possíveis fragmentações (m/z) do pico com TR em 24.73

GCMS-R1014-4 #2468 RT: 24.73 AV: 1 RF: 6.00, 3 NL: 1.05E8
T: {0,0} + c EI Full ms [40.00-600.00]

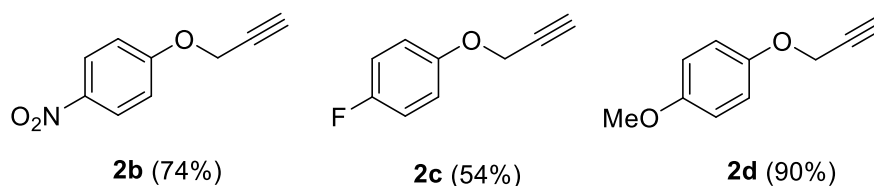


Fonte: A autora.

Com a obtenção das melhores condições reacionais para a síntese da sulfona vinílica **4a**, a próxima etapa foi o estudo da aplicação destas condições para diferentes alquinos. Inicialmente, foi necessária a preparação de substratos a partir da metodologia descrita por Ocello e colaboradores (2015), onde diferentes fenóis foram submetidos à reação de alquilação utilizando o brometo de propargila (Esquema 37).

Esquema 37 – Esquema geral para a propargilação de fenóis e exemplos sintetizados

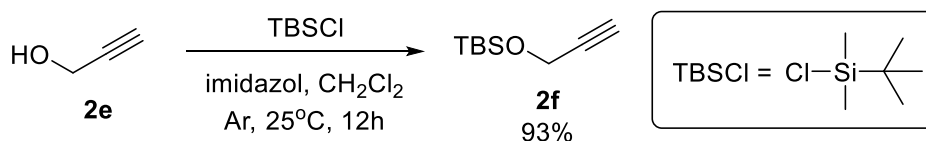
Exemplos sintetizados:



Fonte: A autora.

Em todos os casos os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos e caracterizados através de espectrometria de massas.

O composto **2f** foi obtido a partir da reação de proteção do álcool propargílico **2e** utilizando-se TBS-Cl de acordo com procedimento descrito por Xu e colaboradores (2006). O composto desejado foi obtido em bom rendimento, sem necessidade de purificação (Esquema 38).

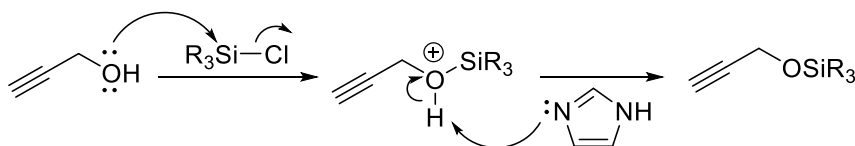
Esquema 38 – Síntese do éter de silício **2f**

Fonte: A autora.

Os éteres de silício são comumente utilizados com grupos protetores em síntese orgânica em especial devido a sua facilidade de formação e clivagem. A reação ocorre através de um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, em que o par de elétrons do oxigênio no álcool ataca o silício tendo o cloro como grupo abandonador (Esquema 39). Na sequência, a base presente no meio reacional abstrai o próton excedente no oxigênio, estabilizando o mesmo. Apesar de substituições do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ não ocorrerem em carbonos terciários, o mesmo não é observado para o silício devido ao seu maior

raio atômico que permite a aproximação do nucleófilo. O éter de silício formado é estável a diferentes condições reacionais, como meios redutivos ou oxidativos suaves e a reação pode ser facilmente revertida utilizando um sal de flúor, o que torna a metodologia de proteção bastante usual (COLVIN, 1977).

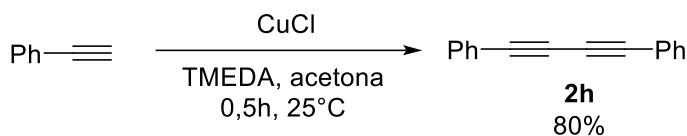
Esquema 39 – Mecanismo para a preparação do éter de silício **2f**



Fonte: A autora.

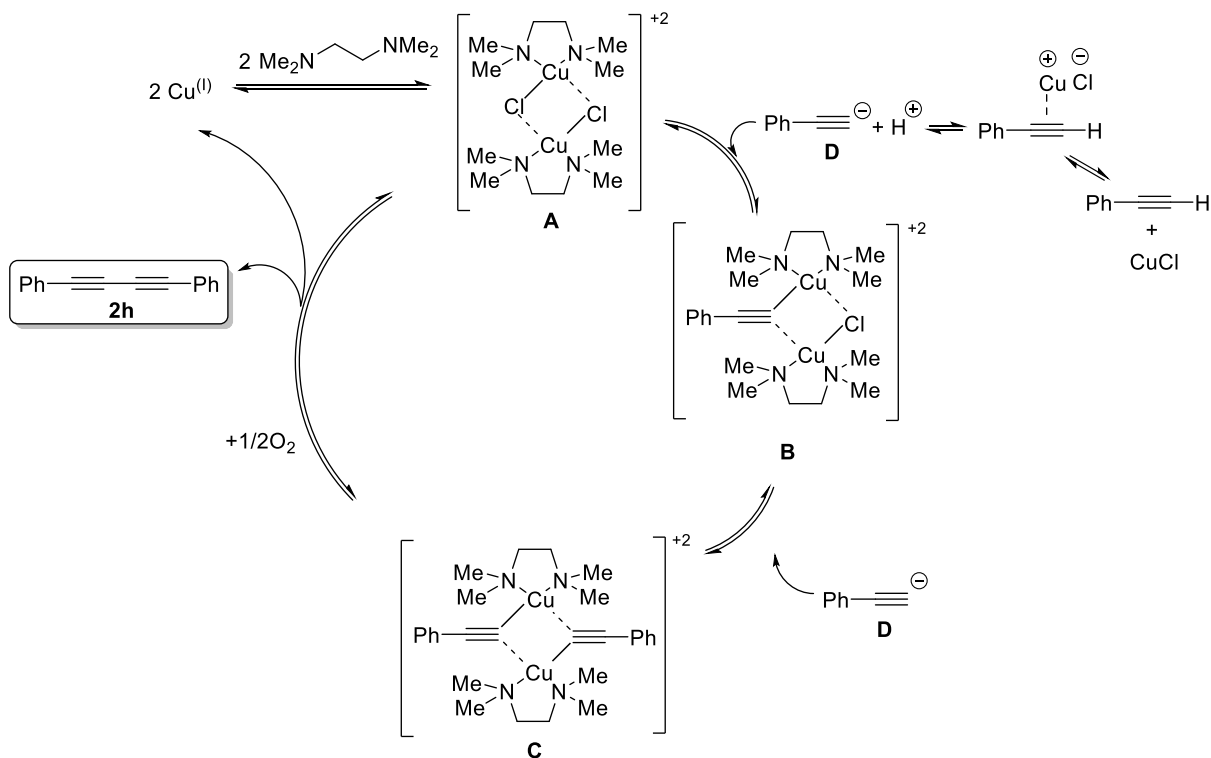
Além de alquinos, optou-se pela preparação de um diíno 1,3-conjugado, **2h**. Esses compostos vêm atraindo a atenção devido as suas propriedades e pela presença em diversos produtos naturais (SHI; LEI, 2014). Para isso, foi realizada a dimerização oxidativa do fenilacetileno promovida por cloreto de cobre I (Esquema 40).

Esquema 40 – Síntese do 1,3-diíno **2h**



Fonte: A autora.

A reação de dimerização ocorre via formação inicial de um complexo Cu^{I} -TMEDA, **A**. Paralelamente, ocorre a formação do ânion do fenilacetileno **D**, a partir da troca de ligantes leva a formação dos complexos **B** e **C**. A reação de eliminação redutiva regenera o sal de Cu^{I} para a formação de um novo complexo com TMEDA, **A** e leva ao 1,3-diíno desejado **2h** (Esquema 41) (MIZUNO, *et. al.*, 2010).

Esquema 41 – Mecanismo para a preparação do 1,3 – diíno

Fonte: A autora.

Com a obtenção dos alquinos apropriados, as melhores condições de sulfenilação encontradas anteriormente foram então aplicadas a esses substratos. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 2.

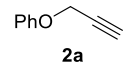
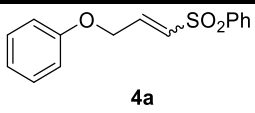
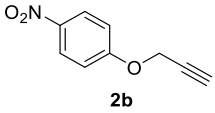
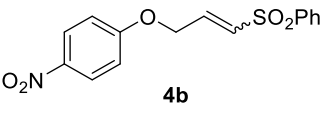
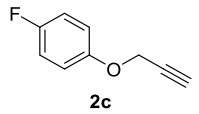
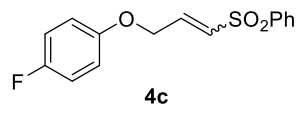
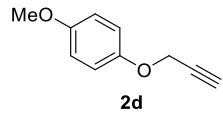
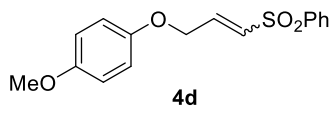
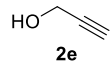
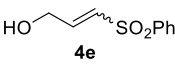
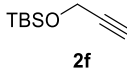
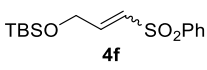
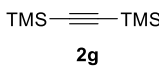
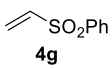
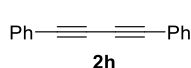
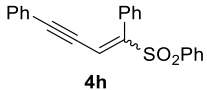
De acordo com a Tabela 2, pode-se observar que diferentes resultados foram observados quando as condições reacionais otimizadas foram aplicadas a diferentes substratos. No entanto, vale salientar que a reação mostrou-se regioseletiva uma vez que somente o regioisômero 1,2-substituído foi observado.

Quando o alquino **2b**, que contém no anel aromático o grupo nitro – um grupo fortemente retirador de elétrons - foi utilizado, foi possível observar apenas traços da sulfona vinílica **4b** desejada mesmo após 24 h de reação. No entanto, quando o alquino **2c**, que contém um átomo de flúor, foi utilizado, foi observada a formação do produto desejado **4c** após somente uma hora de reação em uma proporção de isômeros *E:Z* (4:1) (Tabela 2, entradas 2 e 3). Quando o alquino **2d**, que contém um grupo doador de elétrons no anel aromático, foi utilizado, o composto **4d** foi obtido

após 24 h em uma menor seletividade [*E:Z* (1:1)] e em uma menor taxa de conversão (Tabela 2, entrada 4). Vale salientar que nesse caso, mesmo após 24 h uma parte do alquino de partida **2d** não foi consumido. Esses resultados indicam que a reação é sensível à presença de determinados grupos funcionais e de efeitos eletrônicos.

Tabela 2 – Aplicação da reação de sulfenilação para diferentes alquinos^a

$$\text{R}^1\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}\text{R}^2 \quad \textbf{2} + \quad \text{PhSO}_2\text{Na} \quad \textbf{3} \xrightarrow[\text{MeOH:H}_2\text{O}, 60^\circ\text{C}]{\text{AgNO}_3, \text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8} \text{R}^1\text{---}\text{C}=\text{C}(\text{R}^2)\text{---}\text{SO}_2\text{Ph} \quad \textbf{4}$$

	1	3	<i>E:Z</i>^b	Tempo (h)	(%)^c
1			4:1	1,0	96
2			-	24	traços
3			4:1	1,0	93
4			1:1	24	44
5			-	1,0	90
6			-	1,0	- ^d
7			-	1,5	57
8			-	24	75

^aReagentes e condições: as reações foram realizadas utilizando-se **2a-h** (0,4 mmol), **3** (0,8 mmol) K₂S₂O₈ (1,6 mmol) e AgNO₃ (0,08 mmol) em MeOH:H₂O (1:1) (2 mL) à 60 °C pelo tempo indicado; ^bDeterminado através de GC; ^cTaxa de conversão determinada por GC. ^dNão foi observado o produto da reação.

Fonte: A autora.

Quando o álcool propargílico **2e** foi utilizado como substrato, foi observada uma conversão de 90% ao produto desejado, **4e**. Diferentemente das outras amostras analisadas, através da análise de GC observou-se somente um único produto sugerindo a formação de apenas um isômero (Tabela 2, entrada 5). No entanto, não foi possível realizar a análise de RMN ^1H para a determinação da estereoquímica da ligação dupla. Nesse caso, foi ainda possível detectar a presença do tiosulfinato correspondente em menor proporção (4%).

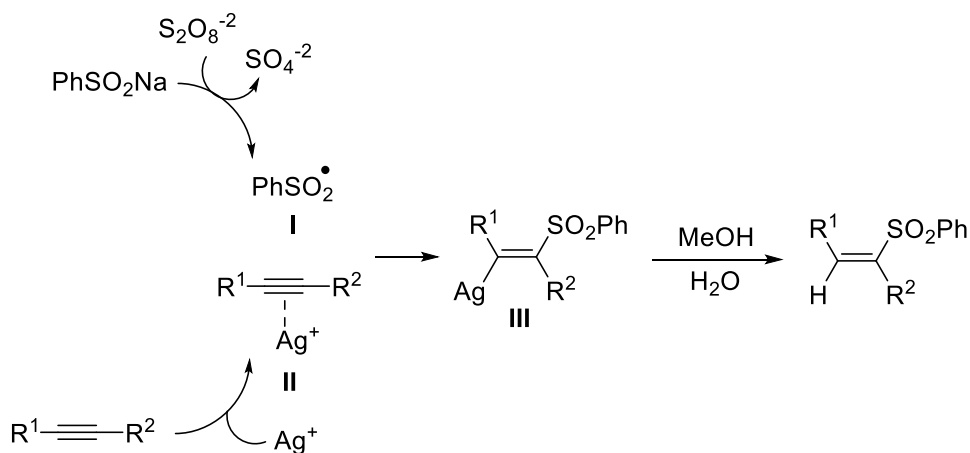
A utilização de grupos protetores é um dos alicerces da Síntese Orgânica e o desenvolvimento de metodologias que tolerem a presença destes é de grande interesse. Quando o alquino protegido com o grupo TBS, **2f** foi utilizado foi observada a formação de três produtos majoritários a partir do acompanhamento por CCD com total consumo do material de partida **2f** após uma hora de reação. No entanto, a partir da análise da mistura de produtos obtida através de GC-MS não foi possível observar a presença do produto desejado **4f**, nem mesmo a sulfona **4e**, obtida anteriormente e que corresponderia à uma reação de desproteção foi observada (Tabela 2, entrada 6). Esses fatores indicaram que éteres de silício possivelmente não resistiriam as condições reacionais.

Esse fato foi confirmado quando uma nova tentativa foi realizada utilizando o alquino **2g**, que possui dois grupos TMS em sua estrutura. Empregando as condições desenvolvida, após somente 1,5 hora de reação foi observada a formação de quatro produtos majoritários e consumo total do material de partida através de análise por CCD. A reação foi então extraída e analisada através de GC, o qual apresentou 6 compostos principais. Levando em consideração que além do composto **4g** poderia haver também a formação de estruturas semelhantes, com a mono e a di substituição com TMS, a mistura foi mantida sob agitação com metanol e K_2CO_3 por 3 horas, a fim de promover a conversão das espécies sililadas à sulfona desejada **4g**. A reação foi extraída e a posterior análise por GC apresentou somente dois compostos, sendo o produto majoritário a sulfona **4g** (Tabela 2, entrada 7).

Finalmente, quando a reação foi realizada utilizando o diíno **2h**, observou-se a formação de dois produtos após uma hora. No entanto, mesmo após 24 horas de reação, ainda foi possível notar ainda a presença do material de partida no meio reacional. A análise através de GC, confirmou a presença do material de partida **2h** e um sinal correspondente ao produto da reação (Tabela 2, entrada 8).

Os sais de prata (I) possuem a propriedade de atuar como um ácido de Lewis do tipo σ ou π (MUÑOZ, 2014). A prata exibe propriedades especiais para a ativação de alquinos devido em particular a sua configuração eletrônica d^{10} , a qual favorece interações com a ligação tripla de alquinos – também conhecida como alquino-filicidade. Desse modo, a prata é considerada o mais poderoso ativador de ligações triplas (FÜRSTNER; DAVIES, 2007). Essa observação aliada ao mecanismo proposto por Huang (SHI, *et al.*, 2014) e Yadav (SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014) para a formação de radicais sulfonila a partir da utilização de persulfatos e sais de ácidos sulfínicos poderia ser aplicada à reação. Desse modo, a reação do benzeno sulfonato de sódio com o persulfato de potássio levaria a formação do radical livre **I** o qual reagiria com o complexo acetileno prata **II** para levar ao intermediário vinílico de prata **III**. A posterior reação de protonação levaria ao composto desejado e a regeneração do sal de Ag^+ (Esquema 42).

Esquema 42 – Mecanismo proposto para a reação

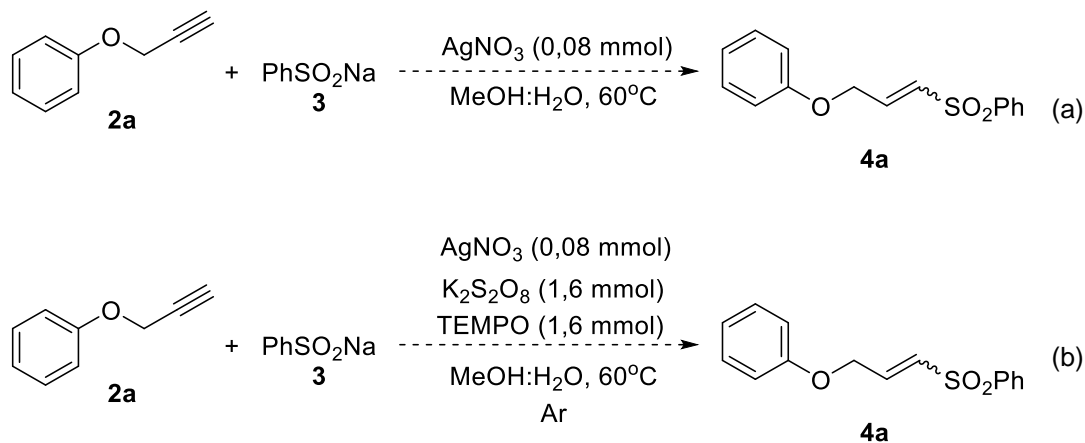


Fonte: A autora.

Uma vez que não foi possível isolar intermediários da reação para evidenciar o mecanismo proposto, alguns experimentos-controle foram realizados na tentativa de evidenciar o mecanismo radicalar. Quando a reação foi realizada sem a presença do persulfato de potássio, o produto desejado da reação **4a** não foi observado, possivelmente devido a não formação no meio reacional do radical sulfonila [Esquema 43(a)]. De modo semelhante, quando a reação foi realizada utilizando-se uma quantidade estequiométrica de TEMPO – que possui a capacidade de capturar radicais-livres – e sob atmosfera de argônio também não foi observada a formação

do produto desejado **4a** [Esquema 43(b)]. Esses dois fatores são um forte indicativo que a reação ocorre inicialmente através da formação do radical sulfonila e estão de acordo com resultados anteriormente descritos na literatura (PIERA; BÄCKVALL, 2008).

Esquema 43 – Experimentos-controle



Fonte: A autora.

5 CONCLUSÃO

Foi desenvolvida uma nova estratégia para a síntese de sulfonas vinílicas a partir da utilização de alquinos e benzeno sulfinato de sódio como materiais de partida. Apesar de ambos serem comercialmente disponíveis, alguns alquinos foram preparados em bons rendimentos a partir de metodologias já descritas na literatura. Foram sintetizadas 6 sulfonas vinílicas em rendimentos que variaram de moderados a bons dependendo da estrutura do alquino de partida e a reação mostrou-se regioseletiva, porém, misturas de isômeros *E* e *Z* foram obtidas em todos os casos. Observou-se que o melhor solvente para a reação foi uma mistura metanol:água (1:1) o que evidencia o caráter verde da metodologia desenvolvida.

De acordo com dados da literatura, acredita-se que o mecanismo ocorra via a formação de espécies radicalares, evidenciado pela execução de dois experimentos-controle, os quais não levaram ao produto desejado quando não foi utilizado o persulfato de potássio ou o inibidor radicalar TEMPO.

6 PERSPECTIVAS

- Como perspectivas do trabalho, têm-se:
- Expandir a tabela de exemplos, aplicando a metodologia a outros alquinos;
- Caracterizar as sulfonas vinílicas obtidas através de RMN ^1H e ^{13}C ;
- Identificar intermediários da reação;
- Avaliar a atividade biológica das sulfonas vinílicas sintetizadas;
- Aplicar a metodologia para a preparação de compostos mais complexos.

REFERÊNCIAS

- AHMED, N. Design , Synthesis And Antimicrobial Activities Of Novel Ferrocenyl And Organic Chalcone Based Sulfones And Bis-Sulfones. *Arab. J. Chem.*, 2015, v. 12, p. 1879-1894.
- BACK, T. G.; CLARY, K. N.; GAO, D. Cycloadditions And Cyclizations Of Acetylenic, Allenic, And Conjugated Dienyl Sulfones. *Chem. Rev.*, 2010. v. 110, p. 4498–4553.
- BI, W. Z. *et al.* Temperature-Dependent Synthesis Of Vinyl Sulfones And B-Hydroxy Sulfones From: T -Butylsulfonamide And Alkenes Under Aerobic Conditions. *New J. Chem.*, 2019. v. 43, p. 17941–17945.
- CHAN, T. *et al.* A New One-flask Ramberg-Backlund Reaction. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, 1994. p. 1771–1772.
- CHEN, X. *et al.* Sulfonyl Group-Containing Compounds in the Design of Potential Drugs for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Curr. Med. Chem.*, 2012. v. 19, p. 3578–3604.
- CHENG, F. *et al.* New Strategy for Functionalization of Silica Materials via Catalytic Oxa-Michael Reaction of Surface Silanol Groups with Vinyl Sulfones. *ACS. SUSTAIN. CHEM. ENG.*, 2019. v. 7, p. 9112–9120.
- CHODROFF, S.; WHITMORE, F. The Preparation of Unsaturated Sulfones by Condensation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 1950. v. 72, p. 1073–1076.
- CLARK, W. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. *J. Org. Chem.*, 1978. v. 43, p. 2923–2925.
- COLEMAN, M. D. Dapsone: Modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br. J. Dermatol.*, 1993. v. 129, p. 507–513.
- COLVIN, B. E. W. Silicon in Organic Synthesis. 1977.
- DEBOL, S. M.; HERRON, M. J.; NELSON, R. D. Anti-Inflammatory Action Of Dapsone: Inhibition Of Neutrophil Adherence Is Associated With Inhibition Of Chemoattractant-Induced Signal Transduction. *J. Leukoc. Biol.*, 1997. v. 62, p. 827–836.
- DOOMES, E. Stereochemistry and Mechanism of the Ramberg-Backlund Reaction. Reaction of Diastereomeric α -Halo Sulfones with Base. *J. Org. Chem.*, 1974. v. 39, p. 2526–2531.
- EISCH, J.J.; GALLE, J. E. Generation of α -Sulfonylvinyllithium Reagents by the Lithiation of Vinylic Sulfones. *J. Org. Chem.*, 1979. v. 44, p. 3279–3280.
- ETTARI, R. *et al.* Development of Peptidomimetics with a Vinyl Sulfone Warhead as Irreversible Falcipain-2 Inhibitors. *Med. Res. Rev.*, 2008. v. 3, p. 988–996.
- FOOT, J. S.; GIBLIN, G. M. P.; WHITWOODA, A. C.; TAYLOR, R. J. K. Unexpected Z-Stereoselectivity In The Ramberg-B \ddot{A} cklund Reaction Of Diarylsulfones Leading To Cis-Stilbenes: The Effect Of Aryl Substituents And Application In The Synthesis Of The Integrastatin Nucleus. *Org. Biomol. Chem.* , 2005. v. 3, p. 756-763.
- FREITAS, Q. *et al.* Ultrasound-Promoted Chemoselective Oxysulfonylation of Alkenes. *J. Brazil. Chem. Soc.*, 2018. v. 29, n. 6, p. 1167–1174.
- FROMM, E.; WITTMANN, J. Derivate des p-Nitrothiophenols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1908. v. 41, p. 2264–2273.
- FÜRSTNER, A.; DAVIES, P. W. Synthetic Methods Catalytic Carbophilic Activation : Catalysis by Platinum and Gold p Acids Angewandte. *Angew. Chem. Int.*, 2007, v. 46 p. 3410-3449.
- GE, Q. Q.; QIAN, J. S.; XUAN, J. Electron Donor-Acceptor Complex Enabled Decarboxylative Sulfonylation of Cinnamic Acids under Visible-Light Irradiation. *J. Org. Chem.*, 2019. v. 84, n. 13, p. 8691–8701.
- HAMANN, P.R.; FUCHS, P. L. Conjugate Addition Of Moderately Soft Anions To A Selectively Transformed into 3-((triphenylsilyl)methyl)-4-Vinyl Sulfone. *J. Org. Chem.*, 1983. v. 3, p. 914–916.
- HE, F. S. *et al.* Direct C-H Methylsulfonylation of Alkenes with the Insertion of Sulfur Dioxide. *J. Org. Chem.*, 2019. v. 84, p. 13159–13163.
- HOPKINS, P.B; FUCHS, P. L. Chlorosulfonylation-Dehydrochlorination Reactions. New and Improved Methodology for the Synthesis of Unsaturated Aryl Sulfides and Aryl Sulfones. *J. Org. Chem.*, 1978. v. 43, p. 1208–1217.
- JULIA, M.; PARIS, J. M. Syntheses a l'aide de sulfones v(+)- methode de synthese generale de doubles liaisons. *Tetrahedron Lett.*, 1973. v. 14, p. 4833–4836.
- KABALKA, G. W.; GUCHHAIT, S. K. Convenient synthesis of a , b -unsaturated sulfones via a Mizoroki – Heck reaction of arylboronic acids with phenyl vinyl sulfones. *Tetrahedron Lett.*, 2004. v. 45, p. 4021–4022.
- KADARI, L.; PALAKODETY, R. K.; YALLAPRAGADA, L. P. Iodine-Catalyzed Facile Approach

to Sulfones Employing TosMIC as a Sulfonylating Agent. *Org. Lett.*, 2017. v. 19, p. 2580–2583.

KERR, I. D. *et al.* Vinyl Sulfones as Antiparasitic Agents and a Structural Basis for Drug Design. *J. Bio. Chem.*, 2009, v. 284, p. 25697–25703.

KIEMELE, E. R. *et al.* Total Synthesis of K777: Successful Application of Transition-Metal-Catalyzed Alkyne Hydrothiolation toward the Modular Synthesis of a Potent Cysteine Protease Inhibitor. *Org. Lett.*, 2015, v. 18, p. 492–495.

KINNEY, W. A.; CROUSE, G. D.; PAQUETTE, L. A. Regiocontrolled Synthesis of Mono-, Di-, and Trisubstituted Cyclohexenones by Cycloaddition of Vinyl Sulfones to 1-Methoxy-3-[(trimethylsilyl)oxy]-1,3-butadienes. Conversion of Alkenes into Effective Dienophilic Reagents. *J. Org. Chem.*, 1983. v. 48, n. 25, p. 4986–5000.

LEY, S. V.; SIMPKINS, N. S.; WHITTLE, A. J. The Total Synthesis of the Clerodane Diterpene Insect Antifeedant Ajugarin I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1983. p. 503–505.

LIU, N.-W.; LIANG, S.; MANOLIKAKES, G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones. *Synthesis*, 2016. v. 48, p. 1939–1973.

LU, N. *et al.* Copper-Catalyzed Difunctionalization of Allenes with Sulfonyl Iodides Leading to (E)- α -Iodomethyl Vinylsulfones. *Org. Lett.*, 2018. v. 20, p. 4318–4322.

MAO, S. *et al.* Copper-catalyzed radical reaction of N -tosylhydrazones: Stereoselective synthesis of (E)-vinyl sulfones. *Org. Lett.*, 2015. v. 17, p. 1692–1695.

MAREK, S. Synthesis of Polyhydroxylated Derivatives of Phenyl Vinyl Sulfone as Structural Analogs of Chalcones. *Synthesis*, 2001, v. 9, p. 1363–1367.

MAXWELL, B.; WOODY, M. C.; BENJAMIN, B. M. An Ethylene and Terminal Olefin Equivalent in [4+2] π Cycloadditions. General Synthetic analogy to Phenyl Vinyl Sulfone to the Construction of Functionalized Six-Membered Ring. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980. v. 102, p. 853–855.

MEADOWS, D. C.; GERVAY-HAGUE, J. Vinyl sulfones: Synthetic preparations and medicinal chemistry applications. *Med. Res. Rev.*, 2006. v. 26, p. 793–814.

MIZUNO, N.; KAMATAA, K.; NAKAGAWAA, Y.; OISHI, T.; YAMAGUCHI, K. Scope And Reaction Mechanism Of An Aerobic Oxidative Alkyne Homocoupling Catalyzed By A Di-Copper-Substituted Silicotungstate. *Catal. Today*, 2010, v. 157, p. 359–363.

MORALES-SANFRUTOS, J. *et al.* Vinyl sulfone: A versatile function for simple bioconjugation and immobilization. *Org. Biomol. Chem.*, 2010. v. 8, p. 667–675.

MUÑOZ, M. P. Chem Soc Rev Silver and platinum-catalysed addition of O – H and N – H bonds to allenenes. *Chem. Soc. Rev.* 2014, v. 43 p. 3164–3183.

MUSICKI, B.; WIDLANSKI, T. S. Synthesis Of Nucleoside Sulfonates And Sulfones. *Tetrahedron Lett.*, 1991. v. 32, p. 1267–1270.

MUSSER, A.K.; FUCHS, P. L. Cytochalasin Support Studies.' The C14-C19 Subunit of Cytochalasin C. Intramolecular 2+2 Photochemical Cycloaddition of Vinyl Sulfones. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982. v. 82, p. 3121–3131.

NEUREITER, N. P. Reaction of Acyclic α -Halo Sulfones with Base.1a Stereochemistry of the Intermediate Episulfones. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966. v. 88, p. 558–564.

NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acetonitrile (CAS No. 75-05-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). United States: *National Toxicology Program technical report series*, abr. 1996. v. 447, p. 1–272.

OCELLO, R. *et al.* Gold(I)-Catalyzed Dearomative [2+2]-Cycloaddition of Indoles with Activated Allenes: A Combined Experimental–Computational Study. *Chemistry – Eur. J.*, 7 dez. 2015. v. 21, p. 18445–18453.

OLIVEIRA, B. G. S. De. Síntese De Sulfonas Vinílicas A Partir De Alquinos Promovida Por Sais De Prata Bárbara Gabrielle Sátiro De Oliveira. Trabalho de Conclusão de Curso - *Universidade Federal de Pernambuco*, 2018. p. 44.

ORTIZ-GOMEZ, I. *et al.* A Vinyl Sulfone Clicked Carbon Dot-Engineered Microfluidic Paper-Based Analytical Device For Fluorometric Determination Of Biothiols. *Microchimica Acta*, 2020. v. 187, p. 421–432.

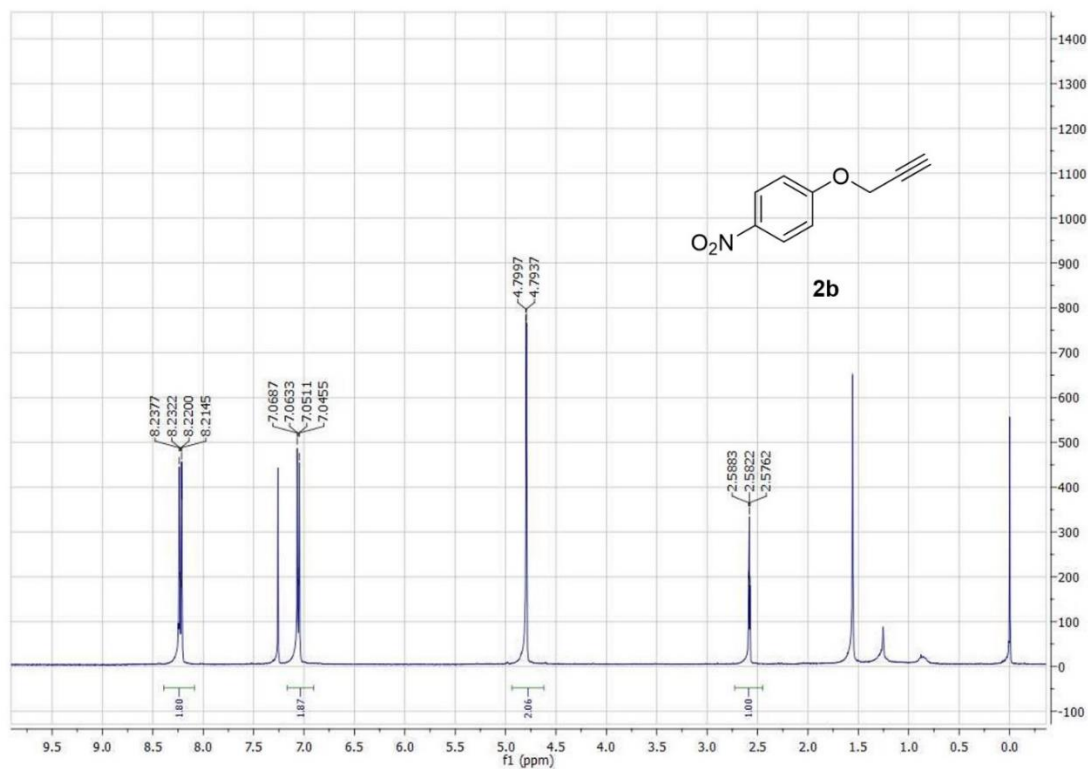
PADWA, A.; WANNAMAKER, M. W. Reaction of 2-Diazopropane with na Arylsulphonyl-trimethylsilyl Substituted Alkene. Steric Control of Regiochemistry by the Trimethylsilyl Group. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987. v. 33, p. 1742–1743.

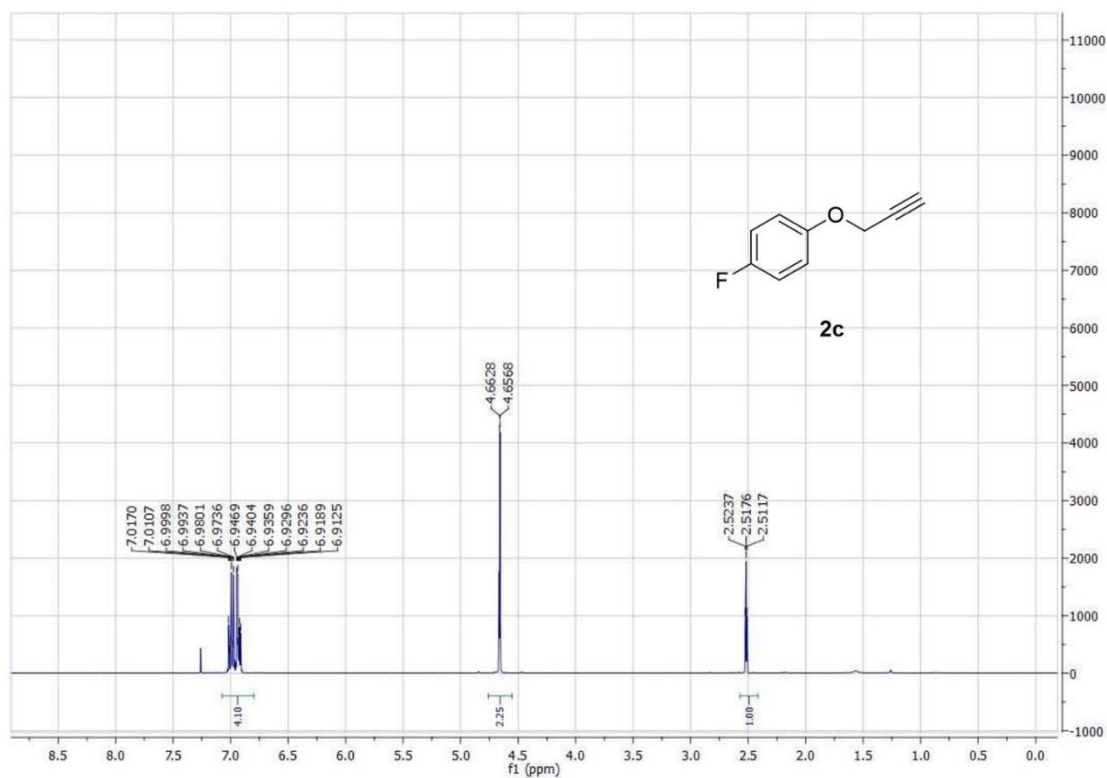
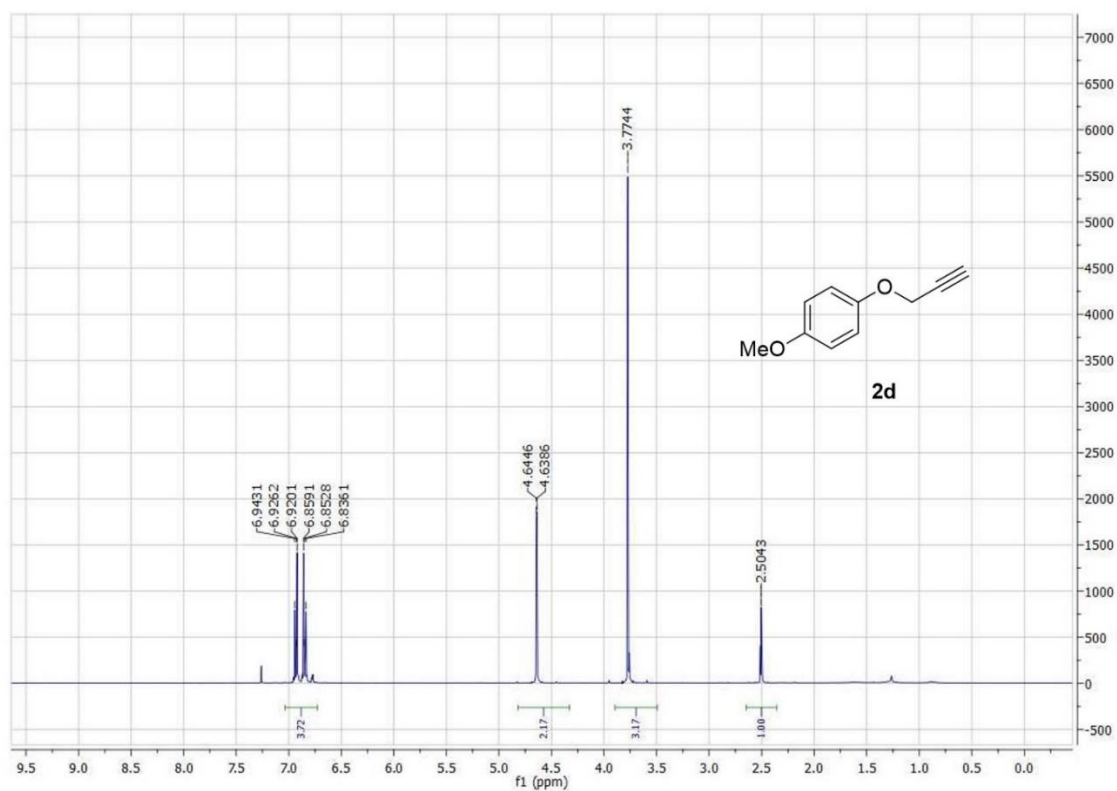
PERRIN, P. A. Purification of Laboratoty Chemicals., Australian National university Canberra, 1996.

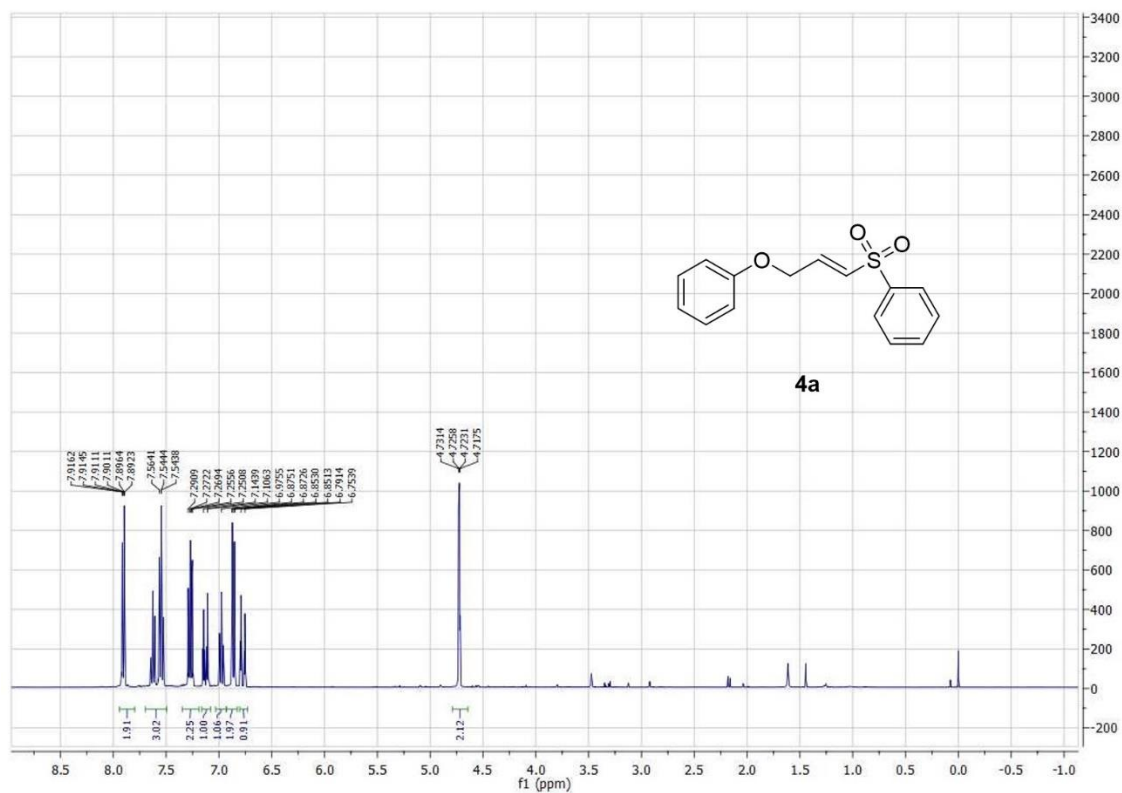
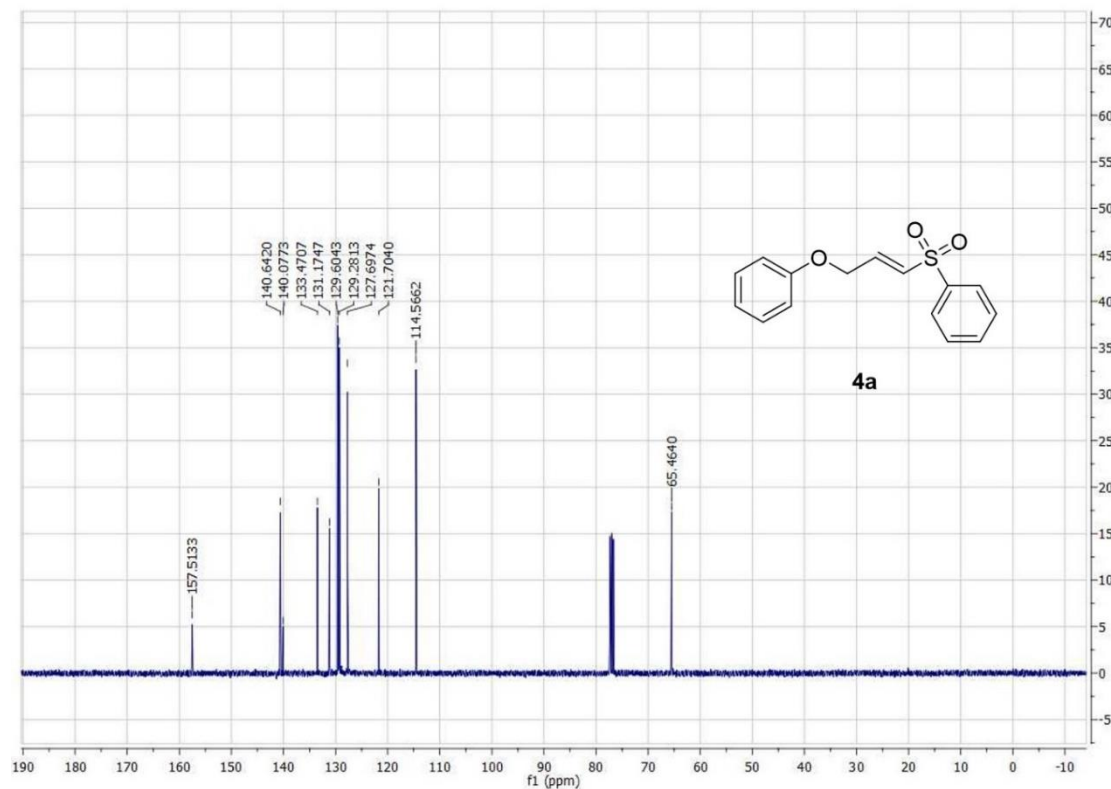
PIERA, J.; BÄCKVALL, J. Catalytic Oxidation of Organic Substrates by Molecular Oxygen and Hydrogen Peroxide by Multistep Electron Transfer — A Biomimetic Approach. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, v. 47 p. 3506–3523.

- POPOFF, I.C.; DENVER, J. L. α,β -Unsaturated Sulfones via Phosphonate Carbanions. *J. Org. Chem.*, 1968. v. 34, p. 1968–1970.
- RIOS, R.; ALBA, A. R.; COMPANYYO, X. Sulfones : new reagents in organocatalysis. *Chem. Soc. Rev.*, 2010, v. 39, p. 2018-2033.
- RONG, G. *et al.* Phosphoric Acid-Mediated Synthesis of Vinyl Sulfones through Decarboxylative Coupling Reactions of Sodium Sulfinates with Phenylpropionic Acids. *J. Org. Chem.*, 2015. v. 80, p. 7652–7657.
- SHI, W.; LEI, A. 1, 3-Diyne chemistry : synthesis and derivations. *Tetrahedron Lett.*, 2014, v. 55, p. 2763-2772.
- SHI, X. *et al.* Iron(III)-catalyzed aerobic oxidation and cleavage/formation of a C-S bond. *Eur. J. Org. Chem.*, 2014. v. 23, p. 5083–5088.
- SIMPKINS, N. S. The chemistry of vinyl sulphones. *Tetrahedron Lett.*, 1990. v. 46, p. 6951–6984.
- SINGH, A. K.; CHAWLA, R.; YADAV, L. D. S. A Direct Approach To β -Keto Sulfones Via Agno3/K2S2O8 Catalyzed Aerobic Oxsulfonylation Of Alkenes In Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.*, 2014, v. 55, p. 4742-4746.
- SWENSON, R. E. *et al.* Synthesis of Substituted Quinolines Using the Dianion Addition of N -Boc-anilines and α -Tolylsulfonyl- α,β -unsaturated Ketones. *J. Org. Chem.*, 2002, v. 67, p. 9182–9185.
- TANG, H. *et al.* Combinatorial Synthesis And Biological Evaluations Of (E)-B-Trifluoromethyl Vinylsulfones As Antitumor Agents. *RCV. Adv.*, 2019, v. 9, p. 31474–31482.
- THAIMA, T.; WILLIS, A. C.; PYNE, S. G. Progress toward the total synthesis of 9 b -hydroxyvertine : Construction of an advanced quinolizidine intermediate. *Tetrahedron Lett.*, 2019. v. 75, p. 130476.
- TROST, B. M.; KALNMALS, C. A. Sulfones as Chemical Chameleons: Versatile Synthetic Equivalents of Small-Molecule Synthons. *Chem. Eur. J.*, 2019, v. 25, p. 11193–11213.
- WAIBA, S.; BARMAN, M. K.; MAJI, B. Manganese-Catalyzed Acceptorless Dehydrogenative Coupling of Alcohols with Sulfones: A Tool to Access Highly Substituted Vinyl Sulfones. *J. Org. Chem.*, 2019, v. 84, p. 973-982.
- WANG, L. *et al.* Metal-free Oxidative Coupling of Aromatic Alkenes with Thiols Leading to (E)-Vinyl Sulfones. *J. Org. Chem.*, 2017. v. 82, p. 6857–6864.
- WANG, X. *et al.* Synthesis of vinyl sulfones through sulfonylation of styrenes with sulfonyl chlorides under metal-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 2020. v. 76, p. 131083.
- WARDROP, D. J.; FRITZ, J. Total Synthesis of (\pm) -Magnofargesin. *Org. Lett.*, 2006, v. 8, p. 3659-3662.
- WOZEL, G.; BLASUM, C. Dapsone In Dermatology And Beyond. *Arch. Dermatol. Res.*, 2014. v. 306, p. 103–124.
- XU, R.; GRAMLICH, V.; FRAUENRATH, H. Alternating Diacetylene Copolymer Utilizing Perfluorophenyl - Phenyl Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006. v. 128, p. 5541–5547.
- XU, Y. *et al.* Chemoselective Synthesis Of Unsymmetrical Internal Alkynes Or Vinyl Sulfones Via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction Of Sodium Sulfinates With Alkynes. *Adv. Synth. Catal.*, 2014. v. 356, p. 2029–2039.
- YAN, K. *et al.* Silver-Mediated Radical Cyclization Of Alkynoates And α -Keto Acids Leading To Coumarins Via Cascade Double C-C Bond Formation. *J. Org. Chem.*, 2015. v. 80, p. 1550–1556.
- ZHAO, P.; BEAUDRY, C. M. Total Synthesis of (+) -Cavicularin : The Pyrone Diels – Alder Reaction in Enantioselective Cyclophane Synthesis. *Synlett*, 2015, v. 26 p. 1923–1929.
- ZHAO, Y. *et al.* Electrochemical Decarboxylative Sulfonylation of Cinnamic Acids with Aromatic Sulfonylhydrazides to Vinyl Sulfones. *J. Org. Chem.*, 2017. v. 82, p. 9655–9661.
- ZHU, Y. I.; STILLER, M. J. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001, v. 45 p. 420–434.

APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2b**

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2c**Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2d**

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4a**Espectro de RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) do composto **4a**