

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS-UFGD
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA-FACET
MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL
LABORATÓRIO DE CATÁLISE ORGÂNICA E BIOCÁTALISE-LACOB**

BEATRIZ FUZINATO DOS SANTOS

**FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C-S VIA REAÇÃO DE
ACOPLAMENTO CRUZADO UTILIZANDO
Pd[(L)-PROLINA]₂ COMO CATALISADOR HETEROGÊNICO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA
AMBIENTAL**

DOURADOS/MS

2017

BEATRIZ FUZINATO DOS SANTOS

**FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES C-S VIA REAÇÃO DE
ACOPLAMENTO CRUZADO UTILIZANDO
Pd[(L)-PROLINA]₂ COMO CATALISADOR HETEROGÊNEO**

**ORIENTADOR: PROF. DR. NELSON LUÍS DE CAMPOS
DOMINGUES**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados como um dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia Ambiental.

DOURADOS/MS

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

S237f Santos, Beatriz Fuzinato Dos

Formação de ligações C-S via reação de acoplamento cruzado utilizando Pd[(L)-Prolina]₂ como catalisador heterogêneo / Beatriz Fuzinato Dos Santos -- Dourados: UFGD, 2017.

78f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) - Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Reação de acoplamento cruzado. 2. Ligação C-S. 3. Catalisador heterogêneo. I. Título.

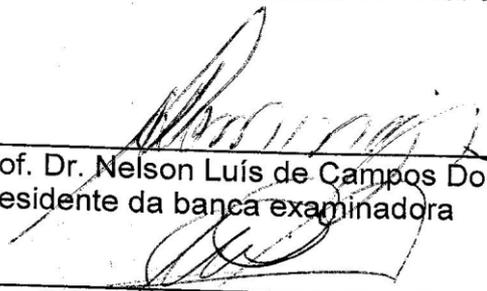
Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



Termo de Aprovação

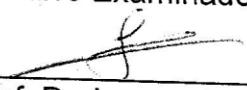
Após apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora, foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **“Formação de ligações C-S via reação de acoplamento cruzado utilizando Pd[(L)-Prolina]₂ como catalisador heterogêneo”**, de autoria de **Beatriz Fuzinato dos Santos**, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.



Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues
Presidente da banca examinadora



Prof. Dr. Andreilson Wellington Rinaldi
Membro Examinador (UEM)



Prof. Dr. Leonardo Ribeiro Martins
Membro Examinador (UFGD)

Dourados/MS, 31 de março de 2017.

**“Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história.
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no recôndito da
sua alma. É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida”.**

Augusto Cury

**DEDICO ESTE TRABALHO A MINHA FAMÍLIA,
EM ESPECIAL A MEUS PAIS E
MINHA IRMÃ.**

“Paz e harmonia: eis a verdadeira riqueza de uma família”.

Benjamim Franklin

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo milagre da vida. Tu és a razão da minha existência, a força das minhas fraquezas, a coragem para enfrentar os desafios e o refúgio para acalmar-me nos momentos de desespero. Durante a minha jornada sempre esteve me iluminando nas decisões a serem tomadas, me concedendo saúde e sabedoria para enfim mais um degrau alcançar. Obrigada por me colocar no lugar certo, com as pessoas certas e no momento certo, pois se aqui estou é porque tu quiseste. E sou infinitamente grata por isso.

Aos meus pais Roberto e Celeide, pelo incondicional amor que sempre derramaram sobre mim, me incentivando a enfrentar os obstáculos e a nunca desistir de lutar pelo o que realmente se almeja, pois se estou aqui hoje é porque vocês me guiaram neste caminho. Muito obrigada por ensinar todos os valores que hoje levo comigo. Vocês são os exemplos de amor, educação, humildade e respeito para mim. Que o papai do céu lhes protejam por muitos e muitos anos. Amo-vos muito!

A minha irmã Bruna, companheira de boa parte desta conquista. Obrigada pelo apoio e compreensão pelas vezes que estive ausente. Embora possuíssemos rotinas diferentes, sempre encontramos tempo para conversar e dar risadas. Admiro o seu jeito de ser e a sua força de vontade. Juntas fomos a dupla imbatível de várias histórias.

Ao meu querido orientador, mestre, amigo, meu segundo pai, Nelson Luís de Campos Domingues. O senhor não imagina o orgulho que tenho em pronunciar o seu nome e dizer que fui (e continuarei sendo) sua aluna. Em seu laboratório passei os melhores e mais felizes momentos desta caminhada. Acredito realmente que foi um plano de Deus colocá-lo em meu caminho. Professor, muito obrigada por aceitar que eu fizesse parte do seu grupo de pesquisa; o senhor que nem me conhecia se tornou a pessoa mais marcante e presente em minha vida nestes últimos anos. Obrigada por sua dedicação, alegria, paciência, ensinamentos, conselhos, lições de vida. Obrigada pelas vezes que esteve ao meu lado, me incentivando, me orientando, persistindo junto comigo para que tudo desse certo. Obrigada por acreditar e confiar em mim. Tenha a certeza que honrarei o nome do senhor e de seu laboratório por onde quer que eu vá e espero um dia poder passar a diante todo o conhecimento que me ensinaste. O senhor é um ser humano incrível, inspiração para todos nós. Saiba que sempre terá minha eterna gratidão e admiração. Mais uma vez, o meu Muito obrigada!!!

A minha mãe científica Dani, por todos os momentos felizes que passei junto a você e a sua família. Obrigada pelos ensinamentos, palavras de carinho, abraços, amizade, e os bolos

de aniversário que fizeram parte destes anos. Admiro a pessoa que você é, como mãe, esposa, amiga, sempre disposta a mover céus e terra para ajudar quem mais precisa. Que o senhor continue abençoando você e sua linda família, que me recebeu de braços abertos e com um lindo sorriso no rosto. Sempre me lembrarei de vocês com um enorme respeito e carinho. Muito obrigada por tudo.

As minhas amigas e meninas superpoderosas, Beatriz e Caren, por tudo o que passamos juntas. Vocês foram os meus braços direito e esquerdo, e juntas dominamos o mundo. O meu muito obrigado por cada momento de alegria que compartilhamos, por todas as horas de café e chá que tomamos, por cada almoço de domingo e feriado que fizemos, pelos encontros na sorveteria, no Grego's e tantos outros lugares que estivemos reunidas. Obrigada pelas trocas de conhecimento sobre orgânica, analítica, físico-química, inorgânica, crushes. Afinal conversávamos sobre tudo. E o mais importante: obrigada pela amizade, pois sem ela nada disso teria acontecido. Cada uma, com o seu jeito especial de ser, me cativou e cativa-me todos os dias. Vocês não sabem a falta que fazem para mim quando não estão comigo. Vocês foram essenciais para a realização deste projeto. Adoro vocês imensamente.

A você Iago, pelo carinho que sempre demonstrou por mim. Agradeço por todas as conversas produtivas e culturais que tivemos. E claro, me desculpe pelas vezes (quase sempre) que passei mais tempo com a Caren do que você. Foi por um bem maior. Mas saiba que tenho um enorme carinho por você.

Ao casal teen do momento, José e Nicole. Obrigada por fazerem parte deste momento. Vocês tornaram os dias de trabalho muito mais divertidos e engraçados. Mesmo com o jeito juvenil de serem, sempre demonstraram um enorme respeito e companheirismo por mim. Sou muito grata por todas as vezes que me esperaram para ir embora, só para que eu não ficasse sozinha. Com vocês cheguei ao nível mais alto de piadas que nunca imaginei chegar.

A minha vizinha paraense mais linda e animada, Amanda, por sempre alegrar não só a mim, mas todos os lugares em que passa. Você é uma pessoa única, amiga, prestativa, pronta para ouvir e dar conselhos a qualquer momento. Uma menina/mulher durona por fora, mas que por dentro bate um coração que jorra afeto, compaixão e humanidade. Muito obrigada por ser quem és, e por ter me proporcionado um dos momentos mais preciosos que tive em 2016, sendo sua afilhada no cursinho. Adoro-te muito.

A você Tábata, por todos os conselhos, broncas, momentos de alegria e tristeza que passamos juntas. Obrigada por sempre ajudar a mim, minha irmã e todos os que convivem com você. Uma mulher de garra, determinada, que luta pelo o que quer. Admiro a sua disposição, sua coragem, e sei que por trás deste ser humano com jeito bruto há um enorme

coração de bondade. Muito obrigada Tábata, por tentar me ensinar que na vida nem tudo são flores e que devemos dar valor ao que realmente importa. Um abraço bem apertado.

Aos que já passaram pelo laboratório, mas que deixaram sua marca registrada em mim, Aline, Criscieli, Mariana e Elias. Obrigada por estarem presentes quando iniciei esta caminhada, por cada gesto, conselhos, ensinamentos. Aprendi muito com vocês.

Aos colegas de laboratório, Ramesh (o indiano), Lucas (Carlos), Carline, Letícia, Élica, Luíza, pelo respeito e carinho que tiveram por mim.

Aos professores Andrelson Wellington Rinaldi e Leonardo Ribeiro Martins, por aceitarem o convite para compor a comissão avaliadora deste trabalho.

À Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), pelo ensino e pela oportunidade oferecida para a realização deste projeto.

À CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

Um dos avanços mais significativos na química sintética durante os últimos anos foram as reações de acoplamento cruzado, possibilitando a formação de novas ligações C-C e C-heteroátomo. Esse tipo de reação já era realizado há algum tempo, porém a comunidade científica passou a conhecer e entender melhor essa reação após grandes pesquisadores receberem o prêmio Nobel em 2010. A possibilidade de sintetizar moléculas complexas a partir de precursores simples tornou-se estudo de vários grupos de pesquisas ao redor do mundo. Dentre as ligações que podem ser formadas por meio das reações de acoplamento cruzado encontra-se a ligação C-S, que está presente em diversas moléculas que apresentam atividades biológica e farmacêutica. Sabe-se que a obtenção dos sulfetos de arila é facilitada utilizando catalisadores a base de metais de transição, como Pd, Ni, Cu e Fe. Assim, diferentes rotas sintéticas têm sido propostas para a obtenção desta ligação, sendo que grande parte destas metodologias empregam solventes tóxicos, temperaturas elevadas e longos tempos reacionais. Levando em consideração todas estas particularidades, objetivou-se com este trabalho sintetizar alguns compostos sulfurados empregando condições reacionais mais brandas, por meio da inserção de um catalisador heterogêneo de paládio, um solvente ambientalmente correto e em um curto período reacional. Além disso, realizou-se a síntese de um composto bioativo fazendo o uso das mesmas condições reacionais estabelecidas inicialmente. Assim sendo, utilizou-se diferentes tióis e haletos de arila, bem como o catalisador Pd[(L)-prolina]₂ e etanol como solvente para realizar a reação de acoplamento cruzado. A metodologia aprimorada da literatura se mostrou apropriada e eficaz, proporcionando a obtenção dos compostos com rendimentos expressivos. Além disso, foi possível a reutilização do catalisador por no mínimo cinco ciclos evidenciando a eficiência do catalisador escolhido. Assim sendo, a síntese dos compostos contendo a ligação C-S foi proveitosa e satisfatória, empregando para isso baixa quantidade de catalisador e um solvente ambientalmente correto.

Palavras-chaves: Reação de acoplamento cruzado, Ligação C-S, Catalisador heterogêneo.

ABSTRACT

One of the most significant advances in synthetic chemistry during the last years is the cross-coupling reactions, allowing the formation of new C-C bonds and C-heteroatom. This kind of reaction has been executed for some time, but the scientific community took knowledge and understood better this reaction after the Nobel Prize in 2010 received by great researchers in this area. The possibility of synthesizing complex molecules from simple precursors has become a study of several research groups around the world. The C-S bond is among the bonds that can be formed through the cross-coupling reactions. This kind of bond is present in several molecules that have biological and pharmaceutical activities. It is known that the production of aryl sulfides is facilitated using catalysts based on transition metals, such as Pd, Ni, Cu and Fe. Thus, different synthetic routes have been proposed to obtain this bond, and most of these methodologies employ toxic solvents, high temperatures and long reaction times. Taking into account all these particularities, the objective of this work was to synthesize some sulfur compounds using milder reaction conditions, by inserting a heterogeneous palladium catalyst, an environmentally correct solvent and in a short reaction period. In addition, we performed the synthesis of a bioactive compound using the same initial established reaction conditions. Thus, we used different thiols and aryl halides, as well as the catalyst Pd[(*L*)-proline]₂ and ethanol as solvent to perform the cross-coupling reaction. The improved literature methodology proved to be appropriate and effective, providing the compounds with expressive yields. In addition, it was possible to reuse the catalyst for at least five cycles, thus showing the efficiency of the catalyst. Thus, the synthesis of the compounds containing the C-S bond was beneficial and satisfactory, employing for this purpose a low amount of catalyst and an environmentally correct solvent.

Keywords: Cross-coupling reaction, C-S bond, Heterogeneous catalyst.

LISTA DE ABREVIATURAS

HIV	Vírus da imunodeficiência humana
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DME	Dimetóxietano
DMSO	Dimetilsulfóxido
NHMDS	hexametildisilazida de sódio
SDPP	Sílica com difenilfosfinito
CH ₃ CN	Acetonitrila
LED	Diodo emissor de luz
μ	Micro
L	Litro
IV	Radiação infravermelha
FT-IR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
MHz	Megahertz
υ	Vibração de deformação axial
m	Multipleto
s	Singleto
d	Dubleto
dd	duplo dubleto
t	Tripleto
q	Quarteto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais reações de acoplamento cruzado C-C.....	20
Tabela 2. Estudo das melhores condições catalíticas para a reação de acoplamento C-S.	48
Tabela 3. Resultados obtidos utilizando diferentes tióis e haletos.	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tioéteres bioativos usados como medicamentos.	17
Figura 2. Ilustração do composto RN-18.	18
Figura 3. Produtos do dia a dia que apresentam enxofre em sua composição.	21
Figura 4. Ciclo catalítico proposto para a formação de ligações C-S catalisado por paládio. .	30
Figura 5. Representação estrutural do catalisador Pd[(L)-prolina] ₂	30
Figura 6. Síntese do composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfeto: [Anexo A1]	39
Figura 7. Síntese do composto (4-flúorfenil)(4-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A2]	39
Figura 8. Síntese do composto (4-clorofenil)(4-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A3]	40
Figura 9. Síntese do composto benzil(4-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A4]	40
Figura 10. Síntese do composto (2-nitrofenil)(fenil)sulfeto: [Anexo A5]	41
Figura 11. Síntese do composto (4-metóxiifenil)(2-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A6]	41
Figura 12. Síntese do composto (2-nitrofenil)(p-toluil)sulfeto: [Anexo A7]	42
Figura 13. Síntese do composto (4-flúorfenil)(2-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A8]	42
Figura 14. Síntese do composto (4-clorofenil)(2-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A9]	43
Figura 15. Síntese do composto benzil(2-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A10]	43
Figura 16. Síntese do composto 4-((4-metóxiifenil)tio)benzonitrila: [Anexo A11]	44
Figura 17. Síntese do composto ácido 2-((4-nitrofenil)tio)benzóico: [Anexo A12]	44
Figura 18. Síntese do composto ácido 2-((2-nitrofenil)tio)benzóico: [Anexo A13]	45
Figura 19. Síntese do composto ácido 2-(feniltio)benzóico: [Anexo A14]	45
Figura 20. Imagens de MEV do catalisador (a) antes da reação e (b) após o primeiro ciclo reacional.	46
Figura 21. Imagens de EDS do catalisador (a) antes da reação e (b) após a reação.	47
Figura 22. Difratoograma de raios X do catalisador (a) antes da reação e (b) após a reação. ...	48
Figura 23. Mecanismo provável para a reação de acoplamento cruzado C-S	52
Figura 24. Análise de FT-IR para o catalisador (c) Pd[(L)-prolina] ₂ em meio de (a) 1-iodobenzeno e (b) tiofenol	53
Figura 25. Reutilizações do catalisador Pd[(L)-prolina] ₂ utilizando tiofenol e 4-iodonitrobenzeno.	55

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação geral para a reação de acoplamento cruzado C-C.	21
Esquema 2. Primeira reação de acoplamento cruzado C-S.....	22
Esquema 3. Formação de ligação C-S utilizando catalisador de cobre.	23
Esquema 4. Síntese de sulfetos de arila empregando catalisador de Cu proposto por Xu e colaboradores.....	23
Esquema 5. Síntese de tioéteres utilizando catalisador de paládio.....	24
Esquema 6. Reação de acoplamento C-S empregando nanopartículas de Pd como catalisador.	24
Esquema 7. Formação de ligação C-S utilizando catalisador de zinco.....	25
Esquema 8. Síntese de sulfetos de arila empregando nanopartículas de Cu como catalisador.....	25
Esquema 9. Reação de acoplamento C-S catalisada por Ni e mediada por Ir.....	26
Esquema 10. Síntese de β -aminocarbonílicos empregando $Zn[(L)\text{-prolina}]_2$ como catalisador.	27
Esquema 11. Reação de tio-Michael catalisada por $Zn[(L)\text{-prolina}]_2$	27
Esquema 12. Síntese de derivados cis- β -tio- α -aminoácido utilizando $Zn[(L)\text{-prolina}]_2$	28
Esquema 13. Reação de Kabachnik-Fields catalisada por $[Ce(L\text{-Pro})]_2(\text{Oxa})$	28
Esquema 14. Reação de Heck catalisada por $Pd[(L)\text{-prolina}]_2$	31
Esquema 15. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando $Pd[(L)\text{-prolina}]_2$ como catalisador.....	31
Esquema 16. Síntese do catalisador $Pd[(L)\text{-prolina}]_2$	35
Esquema 17. Síntese geral dos compostos sulfurados.	36
Esquema 18. Síntese geral do primeiro passo reacional do composto RN-18.....	36
Esquema 19. Formação do cloreto de ácido.....	37
Esquema 20. Síntese do produto final RN-18.	37
Esquema 21. Reação para a formação de ligações C-S com variados tióis e haletos.....	50

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1 Reações de Acoplamento Cruzado.....	19
2.2 Ligação C-S	21
2.3 Catálise por Metais de Transição	26
2.4 O catalisador Pd[(L)-prolina] ₂	29
3. OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo Geral.....	33
3.2 Objetivos Específicos	33
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	34
4.1 Materiais.....	34
4.1.1 Reagentes e solventes	34
4.1.2 Equipamentos.....	34
4.2 Síntese do Catalisador Quiral Bis- <i>L</i> -Prolinato de Paládio (II)	35
4.3 Procedimento Geral para a Síntese dos Compostos Sulfurados Via Reação de Acoplamento Cruzado C-S	35
4.4 Procedimento Geral para a Síntese do Composto RN-18.....	36
4.5 Síntese do Composto 4-nitrofenil-fenilssulfeto em scale up	38
4.6 Procedimento de Caracterização dos produtos obtidos das reações de acoplamento cruzado C-S..	38
4.6.1 Medidas no Infravermelho (FT-IR).....	38
4.6.2 Medidas de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ¹ H e ¹³ C).....	38
4.6.3. Determinação do Ponto de Fusão.....	39
4.7 Dados espectroscópicos dos compostos sintetizados via reação de acoplamento cruzado C-S.....	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	46
5.1 Otimização das condições catalíticas da reação de acoplamento cruzado C-S.....	46
5.2 Reação de acoplamento cruzado C-S	50
6. CONCLUSÃO	57
7. REFERÊNCIAS	58
8. MEMORIAL DAS ATIVIDADES	62
8.1 Créditos exigidos pelo programa	62
8.2 Créditos cumpridos	62
9. ANEXOS.....	63

1. INTRODUÇÃO

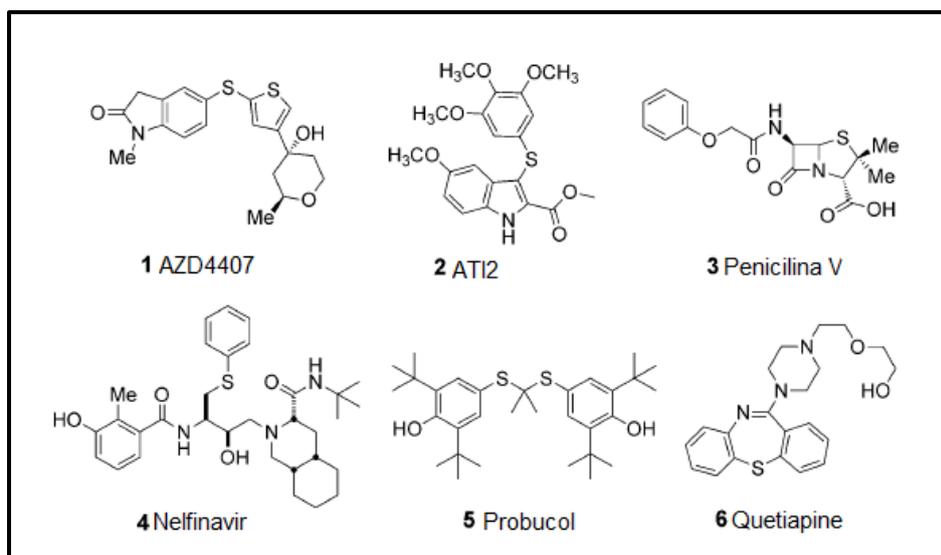
A natureza é constituída de uma variedade de moléculas com ligações C-H, desde compostos simples, como o metano, até moléculas complexas, como as proteínas e as enzimas (KHAN, *et. al*; 2015). Entre estas ligações C-H, a C_{sp^2} -H e a C_{sp^3} -H podem ser ativadas, tornando-se também, precursores viáveis para diversos grupos funcionais (AZAMBUJA & CORREIA, 2011).

Com o avanço no campo da química organometálica, foi possível converter a ligação C-H inerte em várias funcionalidades, o que tornou o campo da ativação C-H aplicável nos setores de energia, produtos farmacêuticos, produtos naturais, produtos agroquímicos, polímeros e produtos químicos de matérias-primas de mercadorias (KHAN, *et. al*; 2015).

A partir do início dos anos 2000, avanços na ativação de C-H proporcionaram a execução da reação de acoplamento cruzado, muitas vezes catalisada por metais de transição, e tornando essa metodologia de acoplamento cruzado uma das mais poderosas ferramentas para a construção de ligações C-C, (ROCHE, *et. al*; 2013), C-S, C-O, C-N, dentre outras (AZAMBUJA & CORREIA, 2011).

As reações de acoplamento cruzado são hoje uma rotina dentro dos laboratórios de síntese orgânica (AZAMBUJA & CORREIA, 2011). Dentre elas, a formação de ligação C-S tem atraído grande atenção devido à ocorrência desta em muitas moléculas que possuem interesse biológico, farmacêutico bem como na área de materiais (JAMMI, *et. al*; 2008). Exemplos de tioéteres bioativos utilizados como medicamentos no tratamento de várias doenças são apresentados na **Figura 1** (LEE; LIU; BADSARA, 2014).

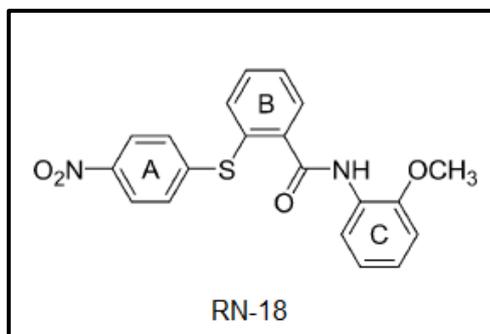
Figura 1. Tioéteres bioativos usados como medicamentos.



Fonte: LEE; LIU; BADSARA, 2014.

Outro exemplo de tioéter com atividade biológica é o composto conhecido como RN-18 (**Figura 2**), que corresponde a uma pequena molécula inibidora do vírus HIV-1 fator de infecciosidade viral (Vif) (MOHAMMED, *et. al*; 2012).

Figura 2. Ilustração do composto RN-18.



Fonte: ALI, *et. al*; 2012.

Embora os compostos de sulfetos de arila sejam importantes para a indústria farmacêutica e ciência dos materiais, há algumas dificuldades na formação da ligação C-S, que podem ser atribuídas às espécies de enxofre que rapidamente e de forma irreversível podem desativar o catalisador (XU, *et. al*; 2012). Diversas metodologias têm sido desenvolvidas para a formação destas ligações, empregando catalisadores de metais de transição, tais como: paládio, cobre, níquel, cobalto, ouro, índio, ferro e manganês (BYEUN, *et.al*; 2013).

Os complexos de paládio são excelentes candidatos para a ativação de ligações C-H devido a várias razões, entre elas: (a) são compatíveis com diferentes grupos funcionais, de modo que permitem a formação de ligações C-O, C-S, C-N, C-X e C-C; (b) participam da ciclometalação com uma vasta gama de grupos dirigentes; (c) ao contrário de muitos outros metais de transição, promovem a ativação C-H em ambos os sítios sp^2 e sp^3 e (d) exigem condições reacionais leves na maioria dos casos (KHAN, *et. al*; 2015). Porém, há algumas desvantagens em se utilizar os metais de transição nas reações de acoplamento cruzado e a mais preponderante é o alto custo dos mesmos tendo em vista que estes são, geralmente, não reaproveitados ao término do processo.

Portanto, no presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a realização da reação de acoplamento cruzado C-S utilizando o bis-*L*-prolinato de paládio (II) ou Pd[(*L*)-prolina]₂; um material híbrido que pode ser reutilizado a fim de se obter o produto de acoplamento entre tióis e haletos de arila.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Reações de acoplamento cruzado

De modo geral, para que uma reação orgânica aconteça, é necessário que uma ligação seja suscetível à clivagem, substituição, migração e/ou adição (AZAMBUJA & CORREIA, 2011). Comumente, a ligação química em questão possui um nível energético elevado, sendo assim, desejável que os substratos envolvidos na reação sejam previamente funcionalizados, isto é, que contenham sítios reacionais passíveis às condições do meio reacional (AZAMBUJA & CORREIA, 2011). Não havendo a funcionalização, outras metodologias que fizerem menção de ligações que não sejam ativas, são desejáveis. Dentre os avanços nesse estado da arte encontram-se as reações de ativação C-H bem como reações de acoplamento cruzado.

As reações de acoplamento cruzado C-C e C-Heteroátomo correspondem a base de formação de moléculas complexas a partir de precursores simples nos laboratórios de química orgânica (NOBRE, 2008). Entretanto, até meados dos anos 70, não se tinha o conhecimento que compostos à base de metais de transição poderiam catalisar esse tipo de reação, sendo que as primeiras reações de acoplamento envolviam condições drásticas, várias etapas e apresentavam baixas seletividades (NOBRE, 2008). Hoje já é conhecido que os complexos a base de metal de transição podem reagir e ativar a ligação C-H produzindo ligações C-Metal, que se submetem à funcionalização originando materiais funcionais diferentes de seus precursores (KHAN, *et. al*; 2015).

Com relação à ligação C-H e sua ativação, alguns aspectos devem ser realçados, entre eles: (a) a ligação carbono-hidrogênio é uma das mais estáveis termodinamicamente e cineticamente inerte (AZAMBUJA & CORREIA, 2011), apresentando tipicamente energia de ligação de 90-110 kcal/mol (ZHAO, *et. al*; 2015); (b) ela está presente em todos os compostos orgânicos e a maioria das matérias-primas são constituídas por hidrocarbonetos (AZAMBUJA & CORREIA, 2011). Assim, a reação de acoplamento cruzado é uma ferramenta de grande interesse em síntese orgânica, uma vez que possibilita a formação de novas ligações com átomos que até então seriam extremamente difíceis de serem obtidas por vias clássicas.

A maioria destas reações de acoplamento cruzado necessita de ligantes para a formação de complexos e grupos dirigentes, no material de partida, que possam se adequar a algumas condições reacionais. Deste modo, o desenvolvimento de um método eficiente

empregando catalisadores facilmente acessíveis tornou-se uma busca incessante na química sintética (ZHAO, *et. al*; 2015).

A ativação da ligação carbono-hidrogênio não é algo novo na ciência, porém, tais reações de acoplamento passaram a receber uma maior atenção da comunidade científica após os trabalhos publicados por Suzuki-Miyaura, Kumada-Tamao-Corriu, Mizoroki-Heck, Sonogashira, Stille, Negishi e, posteriormente, de Hiyama, todos a partir da década de 70, os quais descreviam o emprego de metais de transição como catalisadores nesse tipo de reação (BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2013). A **Tabela 1** apresenta um resumo das principais reações de acoplamento cruzado C-C, bem como informações reacionais.

Tabela 1. Principais reações de acoplamento cruzado C-C.

Reação	Substratos dos trabalhos originais		Catalisador original	Aditivo(s) original(is)	Ano de publicação
	Nucleófilo	Eletrófilo			
Mizoroki-Heck	$R-\text{CH}=\text{CH}_2$ R= Ph; CO ₂ Me	Ph-I	Pd(OAc) ₂	(<i>n</i> -Bu) ₃ N, como base	1972
Kumada-Tamao-Corriu	R= MgBr R= alquil; Ph	Ph-Cl $\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	Ni(acac) ₂	-	1972
Sonogashira	$R-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ R= H; Ph; CH ₂ OH	R-X X= Br; I R= Ph; piridil; vinil; estiril	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI, como co-catalisador	1975
Negishi	$R-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CZnCl}$ R= H; alquil	$\begin{matrix} R^2 \\ \\ R^1-\text{C}=\text{C}-R^3 \\ \\ X \end{matrix}$ X= Br; I R ¹ ; R ² ; R ³ =H; alquil; CO ₂ Me	Pd(PPh ₃) ₄ Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ Ni(PPh ₃) ₄	-	1977
Stille	R ₄ Sn R= alquil; Ph	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ R-\text{C} \\ \\ \text{Cl} \end{matrix}$ R= alquil; aril	(PhClI ₂)Pd(PPh ₃)Cl	-	1978
Suzuki-Miyaura	$\begin{matrix} R^2 \\ \\ \text{B} \\ / \quad \backslash \\ R^1 \quad \text{O} \end{matrix}$ R ¹ ; R ² = H; alquil	$\begin{matrix} R^3 \\ \\ R^1-\text{C}=\text{C}-\text{Br} \\ \\ R^2 \end{matrix}$ R ¹ ; R ² ; R ³ = H; alquil Ar-X X= Cl; Br; I Ar= aril; heteroaril	Pd(PPh ₃) ₄	NaOH; NaOEt como bases	1979
Hiyama	$\text{CH}=\text{CH}-\text{Si}(\text{ClI}_3)_3$ Ph- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ $\text{CH}=\text{CH}-\text{Si}(\text{ClI}_3)_3$	Ph-I Ph- $\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}$ $\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}$	[(<i>n</i> ³ -C ₃ H ₅) ₂ PdCl] ₂	TASF, uma fonte de fluoreto como base	1988

Fonte: BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2013.

Durante as últimas décadas, houve um crescente aumento no número de publicações sobre as reações de acoplamento cruzado, uma vez que há uma busca contínua por sistemas catalíticos ativos e seletivos (régio- e estereo-), além de uma melhor compreensão do mecanismo e do uso destas reações em síntese orgânica (NOBRE, 2008).

As reações de acoplamento cruzado C-C, geralmente, podem ser descritas conforme o **Esquema 1**, na qual R^1 e R^2 correspondem a grupos carbônicos, X representa um halogênio ou um grupo de saída relacionado, e M um dos metais de transição da Tabela Periódica (BRAGA, 2004).

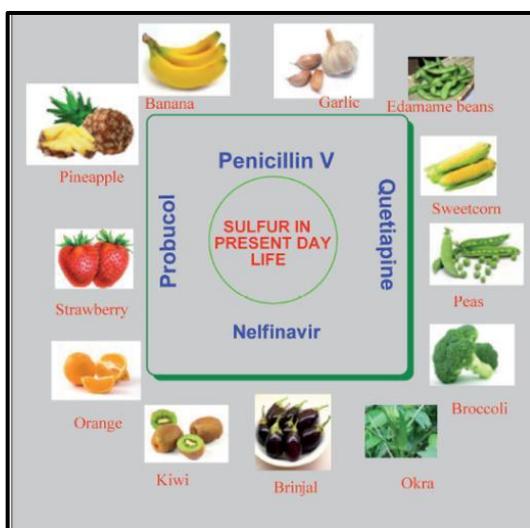
Esquema 1. Representação geral para a reação de acoplamento cruzado C-C.



2.2 Ligação C-S

Os sulfetos de arila e seus derivados constituem uma classe importante de intermediários em síntese orgânica devido a sua reatividade e por apresentarem atividade biológica e farmacológica (THANKACHAN, *et. al*; 2015). Além disso, moléculas orgânicas contendo enxofre, tais como os tioéteres, são frequentemente encontradas na química biológica, síntese orgânica e química de materiais (LEE; LIU; BADSARA, 2014), assim como também, estão presentes no dia a dia (**Figura 3**).

Figura 3. Produtos do dia a dia que apresentam enxofre em sua composição.



Fonte: LEE; LIU; BADSARA, 2014.

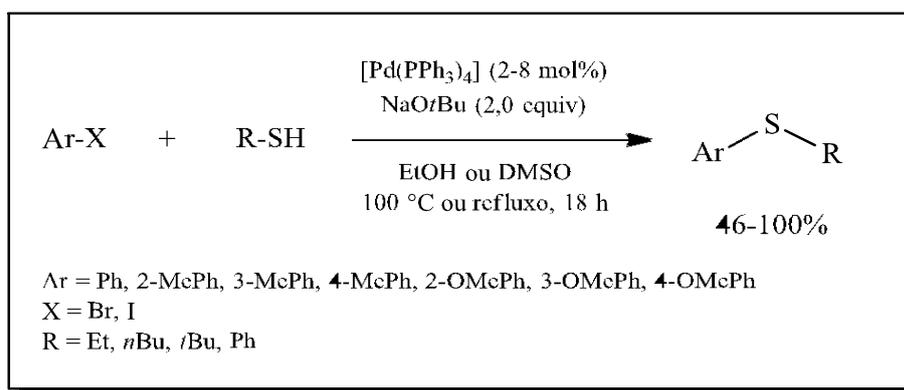
Diversos estudos sobre a atividade dos compostos de sulfetos de arila indicam que estes apresentam propriedades anti-inflamatórias e são usados no tratamento de doenças como Alzheimer e Parkinson, ou ainda como inibidores para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), asma e doença pulmonar obstrutiva, demonstrando assim, o potencial desta classe de compostos (KABIR, *et. al*; 2010). Devido à grande importância dos mesmos, a busca por metodologias eficientes para a construção de ligações C-S têm atraído a atenção de muitos pesquisadores (GHADERI, 2016).

As reações de acoplamento cruzado carbono-heteroátomo catalisadas por metais de transição impulsionaram o crescimento destas reações em síntese orgânica (XU, *et. al*; 2012). Em geral, métodos para a preparação de sulfetos de arila, em particular, com haletos ou pseudohaletos, são facilitados por sistemas catalíticos compostos por Pd, Ni, Co, Fe e Cu (KABIR, *et. al*; 2010).

As metodologias usuais para a formação de ligações C-S são altamente ineficientes devido às condições reacionais extremamente severas, tais como: temperatura elevada, longo tempo reacional, utilização de solventes mais polares e reações com várias etapas (THANKACHAN, *et. al*; 2015).

Migita e colaboradores, em 1978, relataram a primeira reação de acoplamento cruzado C-S utilizando quantidades catalíticas de $[Pd(PPh_3)_4]$ (THANKACHAN, *et. al*; 2015) (**Esquema 2**).

Esquema 2. Primeira reação de acoplamento cruzado C-S.



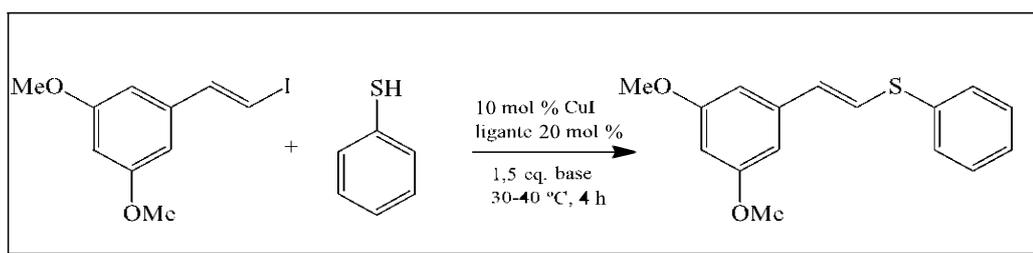
Tendo como base o trabalho descrito por Migita, vários outros sistemas reacionais foram propostos para a síntese de sulfetos aromáticos, os quais basicamente incluem a reação entre um tiol como nucleófilo com um carbono eletrofílico (GHADERI, 2016). Todavia, o grande problema desta reação é que o ânion tiolato é capaz de desativar o catalisador e, além disso, há uma grande tendência para o acoplamento entre tióis, formando quantidade

significativa de dissulfetos como produto secundário (GHADERI, 2016). Em decorrência da forte coordenação do tiolato com catalisadores de metais de transição, muitas vezes é requerido uma quantidade elevada de catalisador, ligantes especialmente escolhidos e temperaturas elevadas a fim de facilitar a reação desejada (ODERINDE, *et. al.*; 2016).

Na literatura, encontra-se uma ampla biblioteca de artigos relacionados a esta reação, empregando os mais variados catalisadores (desde nanopartículas a catalisadores especialmente desenhados), diversas metodologias e diferentes condições reacionais.

No trabalho descrito por Kabir e colaboradores (2010), os autores utilizaram um sistema catalítico de cobre para a obtenção da ligação C-S. Os precursores utilizados foram o 1-(2-iodo-vinil)-3,5-dimetoxi-benzeno e tiofenol, em meio de 10 mol % de CuI variando-se diversos parâmetros reacionais tais como o ligante, o solvente e a base utilizada no processo (**Esquema 3**).

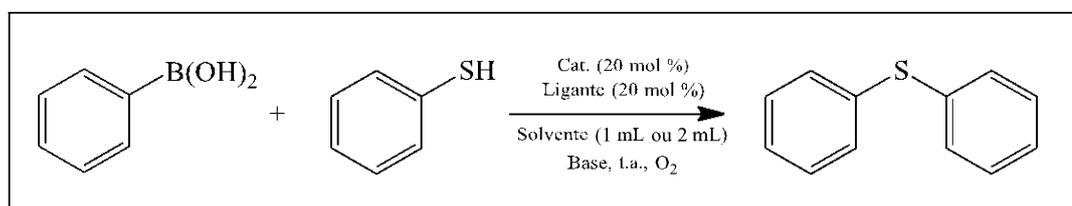
Esquema 3. Formação de ligação C-S utilizando catalisador de cobre.



Após estabelecer as melhores condições catalíticas, diversos tióis foram empregados e os produtos foram obtidos com rendimentos de 84 a 97 %, utilizando K_3PO_4 como base e DMF como solvente em um período de 4 h.

Em 2012, Xu e colaboradores realizaram a síntese de sulfetos de arila utilizando 0,5 mmol de ácido fenilborônico, 0,75 mmol de tiofenol, 20 mol % de sal de cobre ($CuSO_4$) e 20 mol % do ligante 1,10-fenantrolina monohidratada, a temperatura ambiente e atmosfera de oxigênio. Inicialmente, realizou-se um estudo do solvente, da base e do catalisador a serem empregados em um menor tempo reacional (**Esquema 4**).

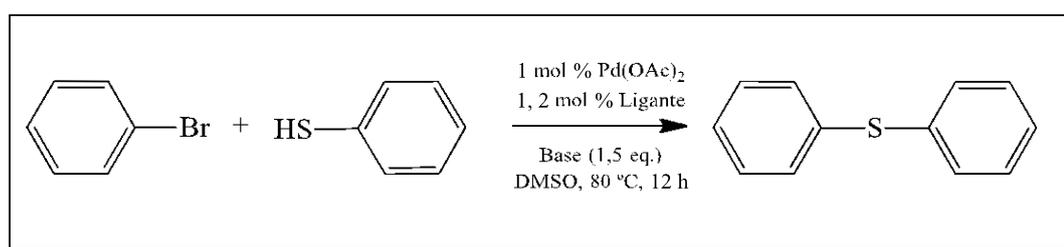
Esquema 4. Síntese de sulfetos de arila empregando catalisador de Cu proposto por Xu e colaboradores.



Após a maximização das condições reacionais, foram realizadas outras reações utilizando diferentes ácidos borônicos e tiofenóis, sendo os produtos obtidos com rendimentos de 40 a 85 % em 8 horas de reação.

Byeun e colaboradores (2013) também realizaram a reação de acoplamento cruzado C-S. Para isso, os autores utilizaram tiofenol, haleto de arila, 1 mol % de acetato de paládio, 1,2 mol % de sal *N*-amido imidazólico como ligante, 1,5 eq. de base, DMSO como solvente, por um período de 12 h a 80 °C (**Esquema 5**).

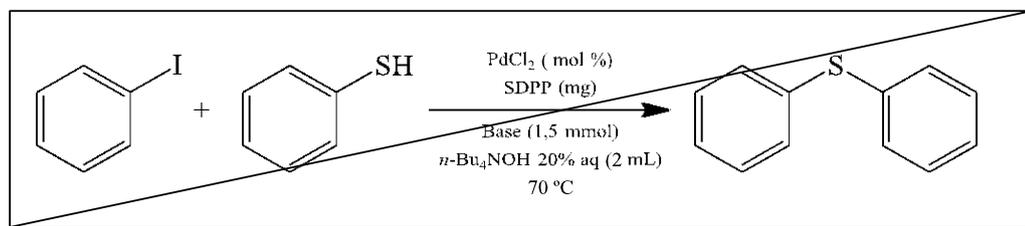
Esquema 5. Síntese de tioéteres utilizando catalisador de paládio.



Após estabelecer que a melhor base para o processo era NHMDS, diversas reações foram realizadas variando os haletos de arila, e os rendimentos alcançados foram entre 33-95 %.

Iranpoor, Firouzabadi e Rostami (2013) utilizaram nanopartículas de paládio suportadas em sílica contendo difenilfosfinito (sílica diphenylphosphinite - SDPP) para a arilação C-S de haletos de arila. O procedimento sintético consistia na reação entre 1,5 mmol de tiofenol e 1,0 mmol de haleto de arila a 70 °C (**Esquema 6**). Parâmetros reacionais como solvente, base, quantidade de catalisador e de SDPP foram verificados.

Esquema 6. Reação de acoplamento C-S empregando nanopartículas de Pd como catalisador.

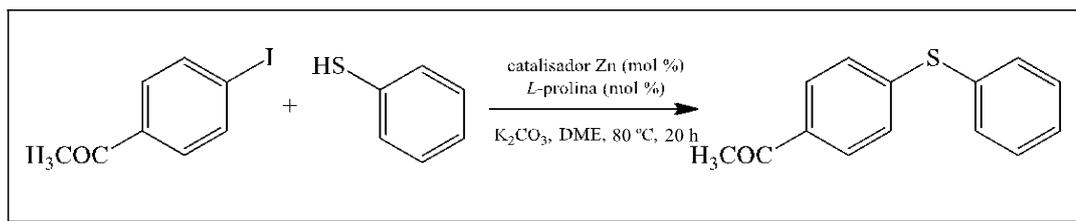


Após a análise destes parâmetros e identificação da melhor proporcionalidade dos materiais de partida, catalisador e solvente, diferentes tiofenóis e haletos de arila foram

empregados, sendo que os melhores rendimentos (80 - 96%) foram obtidos fazendo o uso de 3 mol % de PdCl₂, 9 mg de SDPP e 1,5 mmol de NaOH durante o período de 6 min a 6 h.

No trabalho descrito por Thankachan e colaboradores (2015), eles introduziram um catalisador de zinco para a formação da ligação C-S. Tiofenol e 4-iodoacetofenona foram escolhidos para a reação modelo, que ocorreu na presença de K₂CO₃ em DME a 80 °C por 20 h (**Esquema 7**).

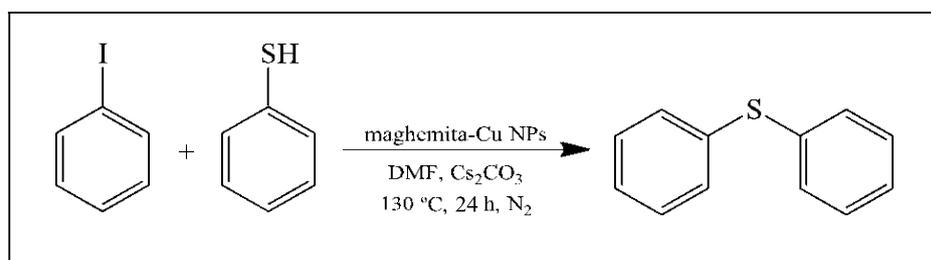
Esquema 7. Formação de ligação C-S utilizando catalisador de zinco.



Diferentes fontes de zinco foram analisadas como catalisador, bem como a quantidade ideal da *L*-prolina. A influência do solvente, da base e da temperatura foi também verificada, e após variar os tiofenóis e iodoarenos, os rendimentos de 47 a 97 % foram obtidos empregando 8 mol % de Et₂Zn, 16 mol % de *L*-prolina, 2 eq. de NaO^tBu como base, a 80 °C em CH₃CN por um período de 20 h.

Em 2015, Sharma e colaboradores sintetizaram alguns compostos sulfurados fazendo o uso de nanopartículas de cobre suportadas em maghemita como catalisador. Eles utilizaram 1 mmol de tiofenol e 1 mmol de haleto de arila, a temperatura de 130 °C sob atmosfera de N₂ por um período de 24 h (**Esquema 8**). O solvente ideal, bem como a base e a quantidade de catalisador foram investigados.

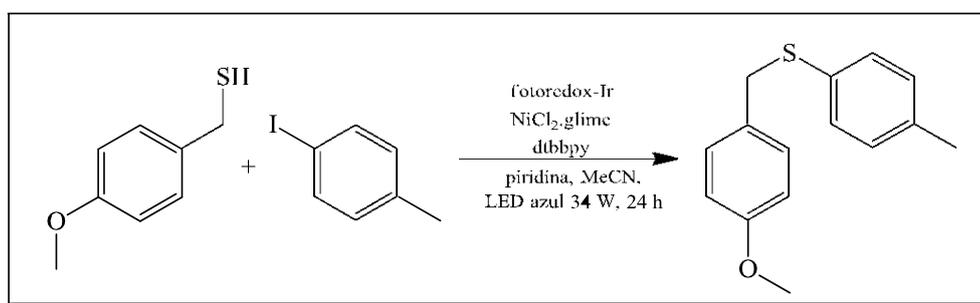
Esquema 8. Síntese de sulfetos de arila empregando nanopartículas de Cu como catalisador.



Após a maximização das condições reacionais, realizaram-se outras reações envolvendo diferentes tiofenóis e haletos de arila, sendo os produtos obtidos com rendimentos de 67 a 99 %, empregando 50 mg de catalisador, 2 eq. de Cs_2CO_3 como base em DMF.

Utilizando LEDs azuis, Oderinde e colaboradores (2016) propuseram a síntese de tioéteres empregando catalisador de níquel. Para a obtenção dos compostos eles usaram 1,5 eq. de tioI, 1,0 eq. de 4-iodotolueno, 2 mol % de um catalisador fotoredox de Ir, 10 mol % de catalisador de Ni, 2 eq. de piridina, 15 mol % de dtbbpy (4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridil) em CH_3CN por 24 horas a temperatura ambiente (**Esquema 9**).

Esquema 9. Reação de acoplamento C-S catalisada por Ni e mediada por Ir.



Inicialmente, realizou-se uma busca pelas melhores condições reacionais, avaliando alguns parâmetros como: diferentes catalisadores de níquel, a influência do catalisador fotoredox de irídio, a potência e a cor dos LEDs, e a ausência de LED na reação, bem como de piridina. Feito isto, vários tióis e haletos de arila foram utilizados, obtendo-se os produtos com rendimentos de 40 a 97 %.

2.3 Catálise por Metais de transição

A catálise é um processo químico capaz de aumentar a velocidade de reação por meio da diminuição de sua energia de ativação (IUPAC, 2017). Na química sintética, o emprego de catalisadores eficientes, seletivos e reutilizáveis é imprescindível para o bom êxito de uma metodologia e também para tornar esta ambientalmente correta.

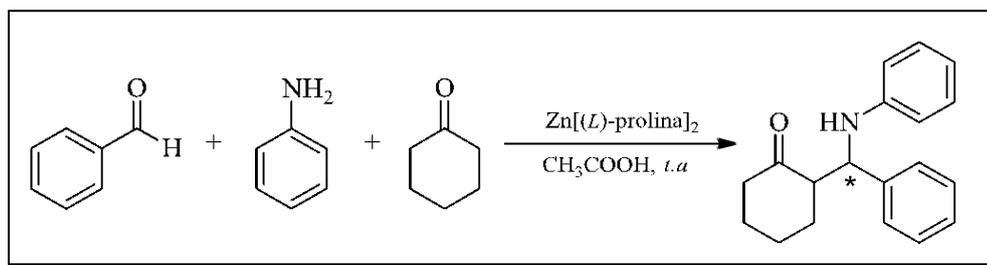
Para que o catalisador possa ser reaproveitado, minimizando um dos impactos ambientais em uma síntese, é salutar que o mesmo esteja em uma fase diferente dos demais reagentes, facilitando assim, a sua separação ao término da reação. Este tipo de catálise é denominado de catálise heterogênea.

Na catálise metálica, que compreende a um dos ramos da catálise heterogênea, empregam-se tanto sais quanto complexos metálicos como catalisadores nas reações orgânicas. Na catálise metálica pode-se classificar, dependendo do metal, como sendo catálise por metais preciosos ou não preciosos (SIGMA ALDRICH, 2017).

Ao longo dos últimos anos, vários trabalhos foram relatados fazendo o uso de sistemas catalíticos compostos por metais de transição.

Kidwai e colaboradores (2011) realizaram a síntese de compostos β -aminocarbonílicos utilizando $\text{Zn}[(L)\text{-prolina}]_2$ como catalisador e diferentes aldeídos, cetonas e aminas (**Esquema 10**). A reação modelo consistia na adição de 0,01 mol de anilina, 0,01 mol de benzaldeído e 0,01 mol de ciclohexanona.

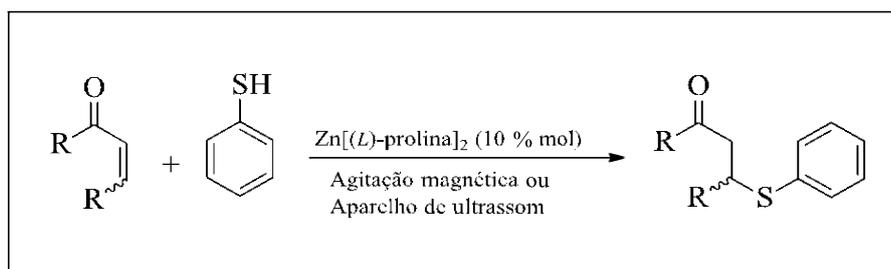
Esquema 10. Síntese de β -aminocarbonílicos empregando $\text{Zn}[(L)\text{-prolina}]_2$ como catalisador.



Alguns fatores foram avaliados durante a reação, entre eles a temperatura, o catalisador de zinco e a quantidade do mesmo, o solvente e o tempo de reação. Depois de estabelecido as melhores condições reacionais, várias reações foram realizadas utilizando diferentes aldeídos e aminas, e os rendimentos de 70-98% foram obtidos fazendo o uso de 5 mol % de catalisador em um tempo reacional de 9 a 13 horas.

Darbem e colaboradores (2014) também utilizaram o catalisador $\text{Zn}[(L)\text{-prolina}]_2$ na reação de tio-Michael. A reação envolvia a adição de tiofenol ao cinamaldeído na presença de 10 mol % de catalisador sob agitação magnética ou aparelho de ultrassom (**Esquema 11**).

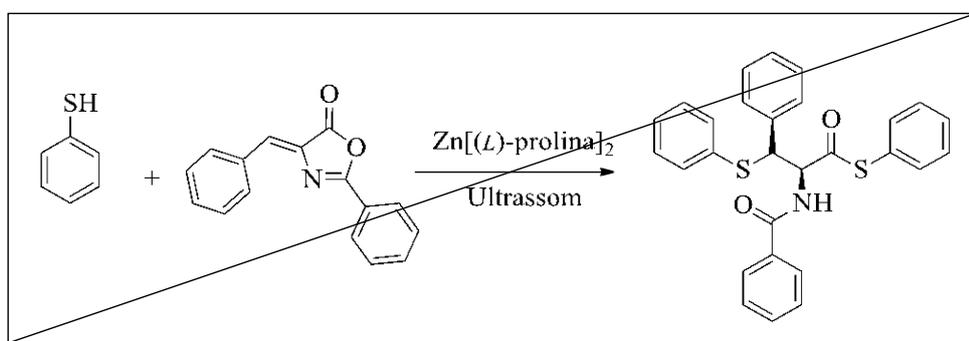
Esquema 11. Reação de tio-Michael catalisada por $\text{Zn}[(L)\text{-prolina}]_2$.



Após a otimização das condições catalíticas, seguiu-se realizando outras reações variando o tiol e o aceptor de Michael. Utilizando etanol como solvente, obtiveram-se rendimentos de 34 a 70 % em agitação magnética e 40 a 75 % quando se utilizou o ultrassom. Todas as reações foram realizadas em um período de 60 min.

Em 2016, Rocha e colaboradores obtiveram derivados de cis- β -tio- α -aminoácido empregando 20 mol % de $\text{Zn}[(L)\text{-prolina}]_2$ como catalisador. A reação modelo envolvia a adição de 5 eq. mol de tiofenol a 1 eq. mol de azlactonas sob irradiação de ultrassom (**Esquema 12**).

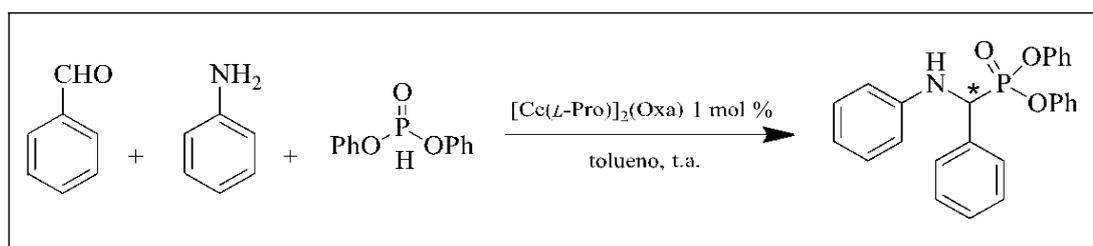
Esquema 12. Síntese de derivados cis- β -tio- α -aminoácido utilizando $\text{Zn}[(L)\text{-prolina}]_2$.



Inicialmente, realizou-se um estudo das melhores condições catalíticas, nas quais envolvia a escolha do solvente, a quantidade ideal de tiofenol e de catalisador. Estabelecido estes fatores, realizaram-se diversas reações com diferentes tíois e azlactonas, sendo que os rendimentos de 60 a 100 % foram obtidos fazendo o uso de etanol como solvente, a temperatura ambiente e sob irradiação de ultrassom em 2 horas reacionais.

Silva e colaboradores (2016) realizaram a reação de Kabachnik-Fields utilizando um catalisador de cério, o $[\text{Ce}(L\text{-Pro})]_2(\text{Oxa})$. O procedimento geral consistia na adição de 2,2 mmol de aldeído, 2 mmol de anilina e 2 mmol de difenilfosfito na presença de 1 mol % de catalisador em tolueno (**Esquema 13**).

Esquema 13. Reação de Kabachnik-Fields catalisada por $[\text{Ce}(L\text{-Pro})]_2(\text{Oxa})$.



Alguns parâmetros reacionais foram avaliados inicialmente, como solvente e quantidade de catalisador. Feito isto, várias reações foram executadas com diferentes aldeídos e anilinas, sendo os produtos obtidos com rendimentos de 89 a 99 % em um período de 5 a 60 minutos a temperatura ambiente.

2.4 O catalisador Pd[(L)-prolina]₂

Durante os últimos anos do século XX, os catalisadores de paládio emergiram como ferramentas extremamente poderosas para a construção de ligações carbono-carbono, bem como carbono-heteroátomo (LITTKE & FU, 2002). A habilidade impressionante do paládio para formar ligações C-C entre substratos funcionalizados permitiu aos químicos orgânicos sintéticos executarem transformações que antes eram impossíveis ou que necessitavam de várias etapas (BIAJOLI, *et. al*; 2014).

A popularidade dos catalisadores de paládio resulta do fato de que eles são geralmente tolerantes a um grande número de grupos funcionais, o que lhes permite que sejam utilizados em uma vasta gama de aplicações (LITTKE & FU, 2002).

O paládio atualmente é um metal mais caro que o ouro e quando combinado, exibe os estados de oxidação 0, +1, +2 e +4, sendo que o estado +2 é o mais estável sob condições normais e por isso é encontrado em um grande número de complexos (SILVA & GUERRA, 2010). Ele é um dos três metais que compõem o grupo 10 da tabela periódica e seus compostos de coordenação são quase invariavelmente quadrados-planares e com 16 elétrons, condizente com a configuração d^8 (SHRIVER, *et. al*; 2014).

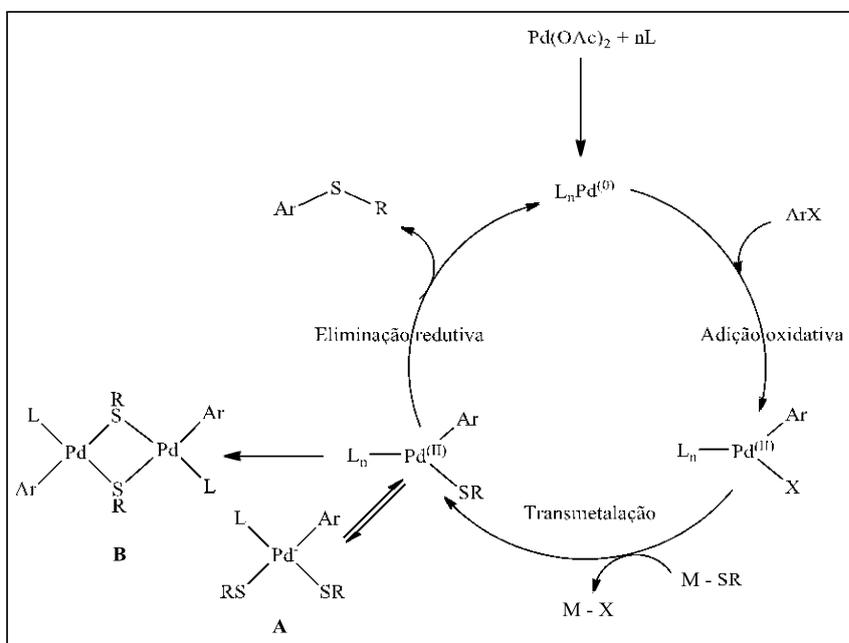
As reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio tornaram-se instrumentos importantes em síntese orgânica, sendo que, em reconhecimento aos trabalhos pioneiros neste campo, Heck, Negishi e Suzuki receberam o prêmio Nobel de química em 2010 (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2014).

Dentre as reações de acoplamento que envolvem o paládio, a reação realizada entre tióis e haletos de arila foi primeiramente descrita fazendo-se uso do [Pd(PPh₃)₄] no trabalho de Migita e colaboradores (LEE; LIU; BADSARA, 2014) conforme o **Esquema 2** na pág. 22.

Um mecanismo plausível para a reação de acoplamento C-S catalisada por paládio pode ser sumarizado na **Figura 4**, na qual inicialmente ocorre a adição oxidativa do haleto de arila seguida pela transmetalção para produzir um intermediário que está em equilíbrio com o complexo aniônico tiolato **A**. Este complexo **A** pode dimerizar originando o complexo

tiolato **B** ou sofrer a eliminação redutiva, fornecendo assim, o tioéter (LEE; LIU; BADSARA, 2014).

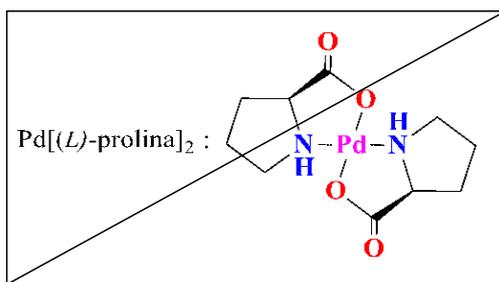
Figura 4. Ciclo catalítico proposto para a formação de ligações C-S catalisado por paládio.



Fonte: LEE; LIU; BADSARA, 2014.

Geralmente, quando o ligante é monodentado o complexo tiolato **B** sofre uma eliminação lenta, o que diminui a taxa global da catálise, diferente de quando se utiliza ligantes bidentados, em que estes se vinculam fortemente ao metal, evitando a formação dos complexos **A** e **B**, e assim, aumentam a eficiência da reação (LEE; LIU; BADSARA, 2014). Nesta perspectiva, dentre os catalisadores de paládio empregados nas reações de acoplamento cruzado está o bis-*L*-prolinato de paládio (II) ou Pd[(*L*)-prolina]₂ (**Figura 5**), o qual consiste em um complexo metálico obtido a partir da coordenação do aminoácido quiral *L*-prolina ao elemento químico paládio.

Figura 5. Representação estrutural do catalisador Pd[(*L*)-prolina]₂.

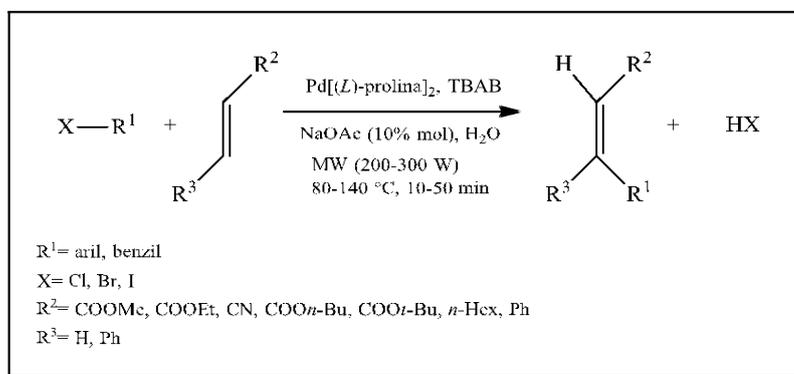


Fonte: SANTOS, B. F.

A *L*-prolina é um aminoácido natural com um centro assimétrico definido, sendo muito utilizada como um efetivo organocatalisador em reações aldólicas, Mannich e adições de Michael (ZHANG, *et. al*; 2014).

Allam e Singh (2011) descreveram a primeira utilização do complexo Pd[(*L*)-prolina]₂ na reação de Heck, entre haletos de arila e benzila com alcenos, na presença de brometo de tetrabutilamônio e acetato de sódio em água (**Esquema 14**). Diversos parâmetros foram estudados na otimização das condições catalíticas, entre eles: as quantidades de catalisador, do brometo de tetrabutilamônio e acetato de sódio, o tempo reacional, a temperatura e a potência da irradiação micro-ondas.

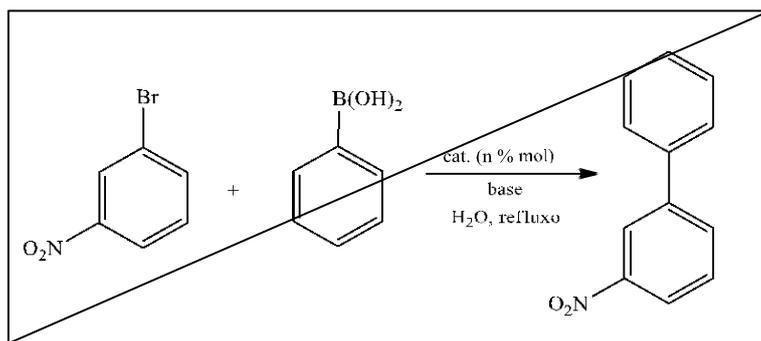
Esquema 14. Reação de Heck catalisada por Pd[(*L*)-prolina]₂.



Depois de estabelecidas as melhores condições catalíticas, realizaram-se outras reações com diferentes haletos de arila, benzila e alcenos, obtendo-se bons a excelentes rendimentos (77-94%) empregando 1 mol % de catalisador.

Zhang e colaboradores (2014) também empregaram o catalisador Pd[(*L*)-prolina]₂ na reação de acoplamento Suzuki-Miyaura, utilizando ácido fenilborônico e 3-nitrobromobenzeno em água (**Esquema 15**). Durante as reações foram avaliados a escolha da base, a quantidade de catalisador e a reutilização do mesmo.

Esquema 15. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando Pd[(*L*)-prolina]₂ como catalisador.



Após a otimização do processo sintético, outras reações com diferentes haletos de arila e ácidos fenilborônicos foram realizadas, sendo os produtos obtidos com 12-98% de rendimento, utilizando 0,01 a 0,2 mol % de catalisador em refluxo por 2 a 20 horas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Desenvolver uma nova metodologia ambientalmente correta para a reação de acoplamento cruzado C-S utilizando-se, para isso, um catalisador heterogêneo.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar compostos contendo a ligação C-S com rendimentos expressivos;
- Introduzir o catalisador Pd[(L)-prolina]₂ na reação de acoplamento entre tióis e haletos de arila;
- Desenvolver uma metodologia para a reutilização do catalisador nas reações de acoplamento cruzado C-S;
- Sintetizar o composto RN-18;
- Realizar a síntese do composto 4-nitrofenil-fenilssulfeto em *scale up*.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 *Materials*

4.1.1 *Reagentes e solventes*

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram: tiofenol (Sigma Aldrich), 4-metóxitiofenol (Sigma Aldrich), 4-metiltiofenol (Sigma Aldrich), 4-flúortiofenol (Sigma Aldrich), 4-clorotiofenol (Sigma Aldrich), benzilmercaptana (Sigma Aldrich), 1-iodo-4-nitrobenzeno (Sigma Aldrich), 1-iodo-2-nitrobenzeno (Sigma Aldrich), iodobenzeno (Sigma Aldrich), 4-iodotolueno (Sigma Aldrich), 4-iodoanisol (Sigma Aldrich), 4-iodobenzonitrila (Sigma Aldrich), 4-iodobenzotriflúor (Sigma Aldrich), ácido tiosalicílico (Sigma Aldrich), ácido 2-iodobenzóico (Sigma Aldrich), etanol (Synth), *L*-prolina (Sigma Aldrich) e acetato de paládio (II) (Sigma Aldrich), sendo que todos possuem grau de pureza P.A.

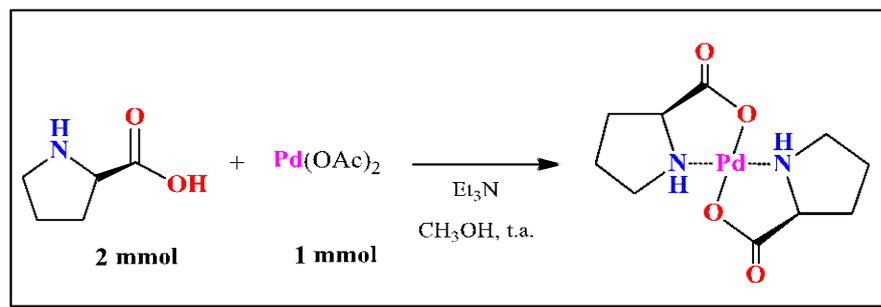
4.1.2 *Equipamentos*

- Balança analítica digital (Marte);
- Agitador magnético (Marconi);
- Chapa aquecedora (Marconi);
- Rotaevaporador (Fisaton);
- Micropipeta 100-1000 μL (Metrohm);
- Banho de óleo;
- Coluna cromatográfica;
- Espectrofotômetro de IV, FTIR Modelo 4000 (Jasco);
- Ressonância Magnética Nuclear (Bruker), 500 MHz ^1H e 125 MHz ^{13}C ;

4.2 Síntese do Catalisador Quiral Bis-*L*-Prolinato de Paládio (II)

Primeiramente, realizou-se a síntese do catalisador Pd[(*L*)-prolina]₂, seguindo a metodologia descrita por Zhang e colaboradores (2014) (**Esquema 16**), para posteriormente utilizá-lo na reação de acoplamento cruzado, a fim de se obter a ligação C-S.

Esquema 16. Síntese do catalisador Pd[(*L*)-prolina]₂.

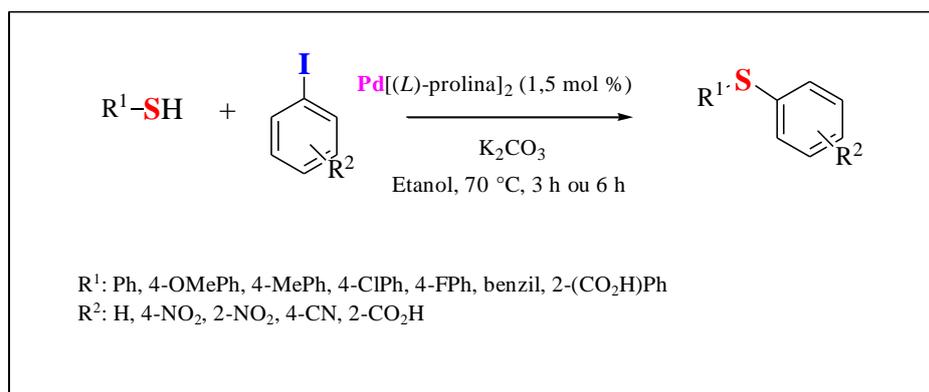


Para sintetizar o catalisador Pd[(*L*)-prolina]₂, inicialmente dissolveram-se 2 mmol de *L*-prolina em 5 mL de metanol (CH₃OH) seco. Em seguida, adicionou-se 0,5 mL de trietilamina (Et₃N) e deixou-se reagir em agitação por 1 h. Subsequentemente, 1 mmol de acetato de paládio (Pd(OAc)₂) foi dissolvido em 5 mL de metanol seco e introduzido na solução. A reação foi agitada a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio por aproximadamente 12 h. Após esse período, centrifugou-se o sólido amarelo pálido formado e deixou-se secar por 1 hora. A massa obtida de catalisador forneceu rendimento de 90%, sendo este utilizado nas reações sem prévia purificação.

4.3 Procedimento Geral para a Síntese dos Compostos Sulfurados Via Reação de Acoplamento Cruzado C-S

A síntese dos compostos contendo a ligação C-S foi realizada adicionando-se, em um tubo reacional, 1 mmol de tiol, 1 mmol de haleto de arila e 2 mmol de carbonato de potássio (K₂CO₃) em meio de 10 mL de etanol. Como catalisador, empregou-se 1,5 mol % de Pd[(*L*)-prolina]₂. A reação foi agitada por um período de 6 h a temperatura de 70 °C, exceto quando se utilizou R²= NO₂, cujo tempo reacional foi de 3 h (**Esquema 17**).

Esquema 17. Síntese geral dos compostos sulfurados.

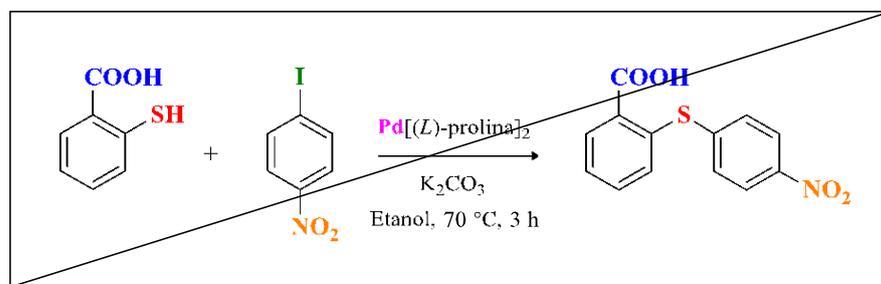


Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como eluente uma mistura de solventes hexano: acetato de etila (9:1). Terminada a reação, recuperou-se o catalisador via filtração simples a fim de promover a reutilização do mesmo e o solvente foi evaporado. Posteriormente, o produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando somente hexano como eluente.

4.4 Procedimento Geral para a Síntese do Composto RN-18

Para a síntese do composto RN-18, inicialmente adaptou-se a metodologia descrita por Mohammed e colaboradores (2012), em que o primeiro passo reacional consistiu na adição, em um tubo reacional, de 1,5 mmol de ácido tiosalicílico e 3 mmol de carbonato de potássio em 10 mL de etanol deixando-se sob agitação por 10 minutos. Em seguida, 1 mmol de 4-iodonitrobenzeno e 1,5 mol % de Pd[(L)-prolina]₂ foram adicionados à mistura. A reação foi agitada por cerca de 3 h a temperatura de 70 °C (**Esquema 18**).

Esquema 18. Síntese geral do primeiro passo reacional do composto RN-18.

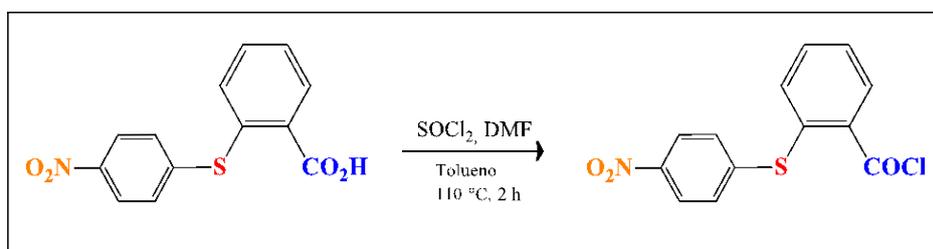


Após o término reacional, o catalisador foi removido via filtração simples e o solvente rotaevaporado. Em seguida, adicionou-se água destilada gelada à mistura reacional e

acidificou-se o meio com uma solução de HCl 5 Molar, ocorrendo assim, a precipitação do produto. O sólido foi centrifugado e lavado com éter de petróleo, recristalizado em etanol quente produzindo um sólido cristalino amarelo. Após a secagem do composto, prosseguiu-se para a formação do produto final.

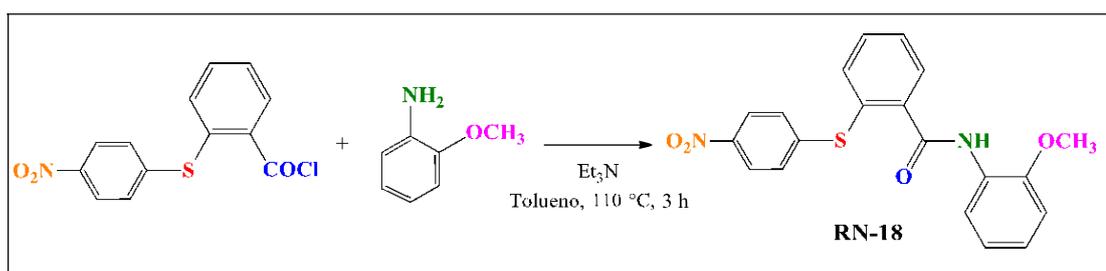
Na segunda etapa do procedimento, foram adicionados em um balão de 50 mL, 25 μ L de *N,N*-dimetilformamida (DMF), 0,25 g (0,91 mmol) do ácido 2-(4-nitrofenilsulfanil) benzoico e 3 equivalentes (2,73 mmol) de cloreto de tionila (SOCl_2) em 5 mL de tolueno seco (**Esquema 19**), os quais foram mantidos sob refluxo por um período de 2 h até o aparecimento de uma solução transparente. Terminada a reação, foram removidos o excesso de cloreto de tionila e o solvente em um rotaevaporador.

Esquema 19. Formação do cloreto de ácido.



Feito isto, o sólido amarelo resultante foi dissolvido em 5 mL de tolueno seco e adicionado gota a gota a uma mistura, em banho de gelo, de *o*-anisidina (1,09 mmol) e Et_3N (1 mL), dissolvida 5 mL de tolueno seco (**Esquema 20**). Ao término da adição, o balão reacional foi inserido em meio de óleo mineral e a reação foi mantida sob refluxo por 3 h a 110 $^\circ\text{C}$. Transcorrido o tempo reacional, evaporou-se o solvente e o resíduo obtido foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada, primeiramente, com HCl 1 Molar e subsequentemente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e, por fim, com salmoura. A fase orgânica obtida foi seca com Na_2SO_4 anidro e o produto final foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano: acetato de etila (9:1).

Esquema 20. Síntese do produto final RN-18.



4.5 Síntese do Composto 4-nitrofenil-fenilssulfeto em scale up

Seguindo o procedimento para a obtenção dos compostos sulfurados, a síntese de 2 g de produto (*scale up*) ocorreu utilizando-se 8,66 mmol de tiofenol, 8,66 mmol de 4-iodonitrobenzeno, 17,3 mmol de carbonato de potássio e 1,5 mol % de Pd[(L)-prolina]₂ em 50 mL de etanol. A reação foi agitada a 70 °C por um período de 7 h e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.

4.6 Procedimento de Caracterização dos produtos obtidos das reações de acoplamento cruzado C-S

4.6.1 Medidas no Infravermelho (FT-IR)

Os espectros de infravermelho dos compostos foram registrados em um espectrômetro da Jasco modelo 4000, com transformada de Fourier.

Os espectros vibracionais foram realizados utilizando-se uma pastilha de KBr grau espectroscópico. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente. As condições gerais nas quais as bandas foram registradas são as mesmas para todos os compostos, são elas: Resolução: 1,0 cm⁻¹; Número de onda: 400 a 4000 cm⁻¹.

4.6.2 Medidas de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ¹H e ¹³C)

As medidas de ressonância magnética nuclear foram realizadas em parceria com o Laboratório de Química de Materiais e Sensores (LMSen) no Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

Os espectros de ¹H e ¹³C foram registrados no espectrômetro (Bruker) e determinados em solução de concentração 5x10⁻¹ mol/L em CDCl₃ ou DMSO e tendo como referência interna o TMS (tetrametilsilano).

Utilizou-se um campo magnético de 11,74 Tesla e radiofrequência de 500 MHz para ¹H e 125 MHz para o núcleo de ¹³C. Os valores de deslocamento químico foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz).

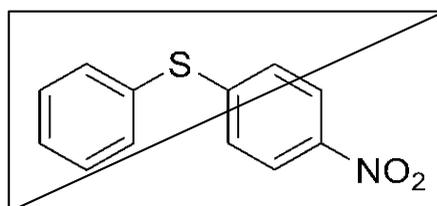
4.6.3. Determinação do Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Instrutherm (Modelo: DF3600), com o auxílio de um termômetro de 0 a 300 °C.

4.7 Dados espectroscópicos dos compostos sintetizados via reação de acoplamento cruzado C-S

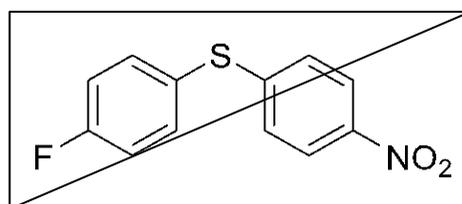
Para a confirmação das respectivas estruturas, os espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C encontram-se em Anexo.

Figura 6. Síntese do composto (4-nitrofenil)(fenil)sulfeto: [Anexo A1]

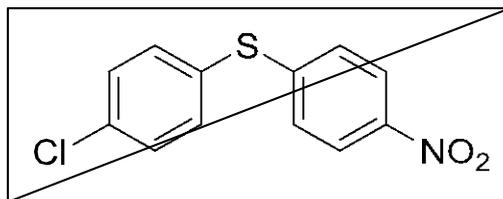


Sólido amarelo, PM: 231.27 g/mol. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$. P.f.: 53 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1}): 1570 (C-C), 1506 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1338 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 686 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.17-7.18 (d, $J= 7.5$ Hz, 2H), 7.45-7.46 (m, 3H), 7.53-7.55 (m, 2H), 8.05-8.07 (d, $J= 7.5$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 124.06, 126.71, 129.71, 130.07, 130.48, 134.78, 145.38, 148.53.

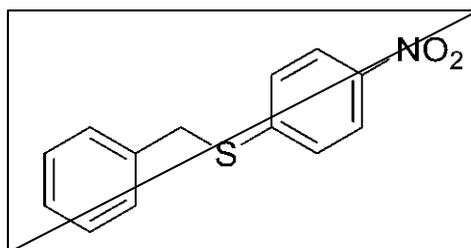
Figura 7. Síntese do composto (4-flúorfenil)(4-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A2]



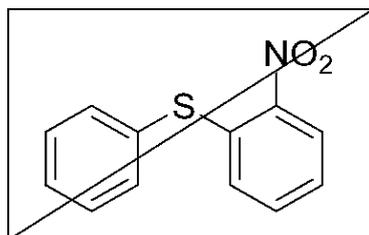
Sólido amarelo, PM: 249.26 g/mol. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FNO}_2\text{S}$. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1}): 1575 (C-C), 1504 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1334 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 680 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.14-7.20 (m, 4H), 7.55-7.58 (m, 2H), 8.07-8.10 (d, $J= 9.0$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 117.30, 117.48, 124.11, 126.30, 137.22, 137.29, 145.41, 148.51, 162.71.

Figura 8. Síntese do composto (4-clorofenil)(4-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A3]

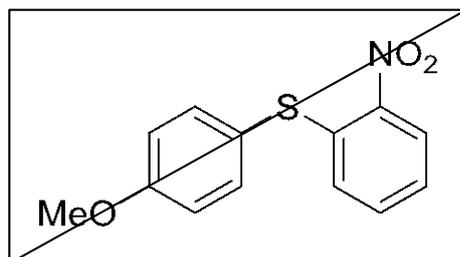
Sólido amarelo, PM: 265.72 g/mol. $C_{12}H_8ClNO_2S$. P.f.: 94 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 1571 (C-C), 1504 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1334 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 675 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.20-7.22 (d, $J= 9.0$ Hz, 2H), 7.44-7.50 (q, 4H), 8.10-8.11 (d, $J= 9.0$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 124.17, 126.98, 129.17, 130.30, 135.86, 138.68, 147.62.

Figura 9. Síntese do composto benzil(4-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A4]

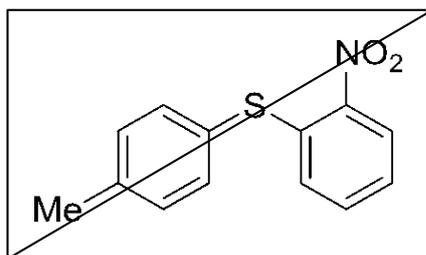
Sólido marrom claro, PM: 245.30 g/mol. $C_{13}H_{11}NO_2S$. P.f.: 125 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 1571 (C-C), 1508 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1333 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 680 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.27 (s, 2H), 7.29-7.42 (m, 7H), 8.11-8.13 (d, $J= 9.0$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 37.06, 123.95, 126.65, 127.83, 128.74, 128.87, 135.47, 138.68, 145.25, 147.27.

Figura 10. Síntese do composto (2-nitrofenil)(fenil)sulfeto: [Anexo A5]

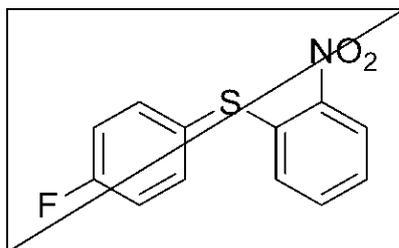
Sólido amarelo, PM: 231.27 g/mol. $C_{12}H_9NO_2S$. P.f.: 83 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 1563 (C-C), 1505 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1334 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 655 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 6.87-6.89 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.21-7.25 (t, 1H), 7.34-7.37 (t, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.60-7.62 (m, 2H), 8.24-8.25 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 124.97, 125.75, 128.34, 130.14, 130.99, 133.46, 135.91, 139.48, 144.99.

Figura 11. Síntese do composto (4-metóxi fenil)(2-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A6]

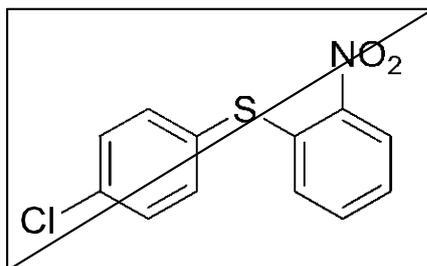
Sólido amarelo, PM: 261.30 g/mol. $C_{13}H_{11}NO_3S$. P.f.: 105 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 1590 (C-C), 1509 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1334 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 658 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.89 (s, 3H), 6.84-6.86 (dd, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.01-7.04 (d, $J= 9.0$ Hz, 2H), 7.19-7.22 (t, 1H), 7.33-7.36 (t, 1H), 7.50-7.53 (d, $J= 8.5$ Hz, 2H), 8.23-8.25 (dd, $J= 8.5$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 55.48, 115.72, 124.65, 125.77, 127.90, 133.40, 137.74, 140.70, 144.65, 161.21.

Figura 12. Síntese do composto (2-nitrofenil)(p-toluil)sulfeto: [Anexo A7]

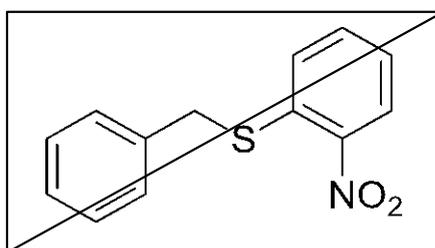
Sólido amarelo, PM: 245.30 g/mol. $C_{13}H_{11}NO_2S$. P.f.: 110 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 1586 (C-C), 1510 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1335 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 653 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.45 (s, 3H), 6.87-6.89 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (t, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.48-7.49 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 8.23-8.25 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 21.43, 124.75, 125.74, 127.29, 128.15, 130.94, 133.39, 135.96, 140.11, 140.47, 144.84.

Figura 13. Síntese do composto (4-flúorfenil)(2-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A8]

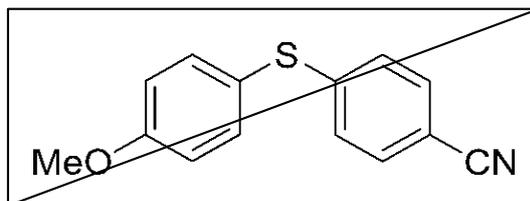
Sólido amarelo, PM: 249.26 g/mol. $C_{12}H_8FNO_2S$. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 1590 (C-C), 1511 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1338 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 679 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 6.83-6.85 (dd, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.36-7.39 (t, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 8.25-8.27 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 117.36, 117.54, 125.09, 125.85, 127.98, 133.56, 138.13, 144.89, 162.91, 164.91.

Figura 14. Síntese do composto (4-clorofenil)(2-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A9]

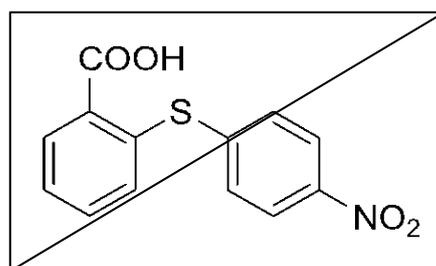
Sólido amarelo, PM: 265.72 g/mol. $C_{12}H_8ClNO_2S$. P.f.: 122 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 1591 (C-C), 1512 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1336 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 655 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 6.86-6.88 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H), 8.23-8.25 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 125.28, 125.85, 128.25, 130.41, 133.57, 136.53, 137.12, 138.75, 145.12.

Figura 15. Síntese do composto benzil(2-nitrofenil)sulfeto: [Anexo A10]

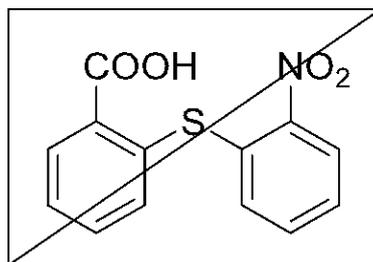
Sólido verde escuro, PM: 245.30 g/mol. $C_{13}H_{11}NO_2S$. P.f.: 85 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 1590 (C-C), 1509 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1334 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 657 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.23 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.35-7.38 (t, 2H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 8.22-8.24 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 37.62, 124.77, 126.10, 126.97, 127.80, 128.86, 129.11, 133.59, 135.01, 137.84, 145.84.

Figura 16. Síntese do composto 4-((4-metóxilfenil)tio)benzonitrila: [Anexo A11]

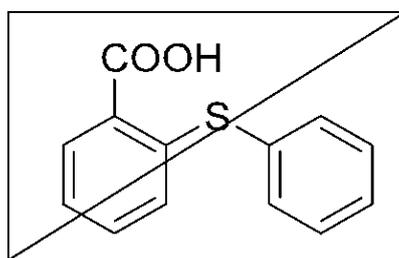
Sólido amorfo marrom claro, PM: 241.31 g/mol. $C_{14}H_{11}NOS$. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 2225 (C-N), 1589 (C-C), 698 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.82 (s, 3H), 6.84-6.87 (d, $J= 9.0$ Hz, 2H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.86-7.88 (d, $J= 8.5$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 55.42, 100.42, 114.68, 118.26, 126.09, 128.40, 132.65, 133.18, 138.52, 159.93.

Figura 17. Síntese do composto ácido 2-((4-nitrofenil)tio)benzóico: [Anexo A12]

Sólido amarelo, PM: 275.28 g/mol. $C_{13}H_9NO_4S$. P.f.: 235 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 2970 (O-H), 1677 (C=O), 1518 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1344 (estiramento assimétrico $-\text{NO}_2$), 651 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.16-7.17 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.39 (t, 1H), 7.43-7.47 (t, 1H), 7.56-7.59 (d, $J= 9.0$ Hz, 2H), 8.12-8.14 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H), 8.21-8.24 (d, $J= 9.0$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 124.96, 127.90, 131.14, 131.68, 132.34, 133.06, 133.75, 135.67, 139.40, 146.91, 167.94.

Figura 18. Síntese do composto ácido 2-((2-nitrofenil)tio)benzóico: [Anexo A13]

Sólido amarelo, PM: 275.28 g/mol. $C_{13}H_9NO_4S$. P.f.: 170 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 2973 (O-H), 1680 (C=O), 1536 (estiramento simétrico $-\text{NO}_2$), 1361 (estiramento assimétrico - NO_2), 648 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.11-7.13 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.37 (t, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.48-7.51 (t, 1H), 7.53-7.56 (t, 1H), 8.10-8.12 (dd, $J= 7.5$ Hz, 1H), 8.14-8.16 (dd, $J= 8.5$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 125.65, 128.49, 128.95, 131.05, 133.00, 133.91, 134.19, 134.22, 134.40, 139.41, 148.84, 168.00.

Figura 19. Síntese do composto ácido 2-(feniltio)benzóico: [Anexo A14]

Sólido bege, PM: 230.28 g/mol. $C_{13}H_{10}O_2S$. M.p.: 169 °C. IV (KBr) ($\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$): 2966 (O-H), 1679 (C=O), 648 (C-S). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.17-7.20 (t, 1H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.90-7.92 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H), 8.01-8.03 (dd, $J= 8.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 124.99, 126.47, 128.55, 131.37, 131.84, 132.06, 132.87, 133.76, 138.75, 139.40, 168.09.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

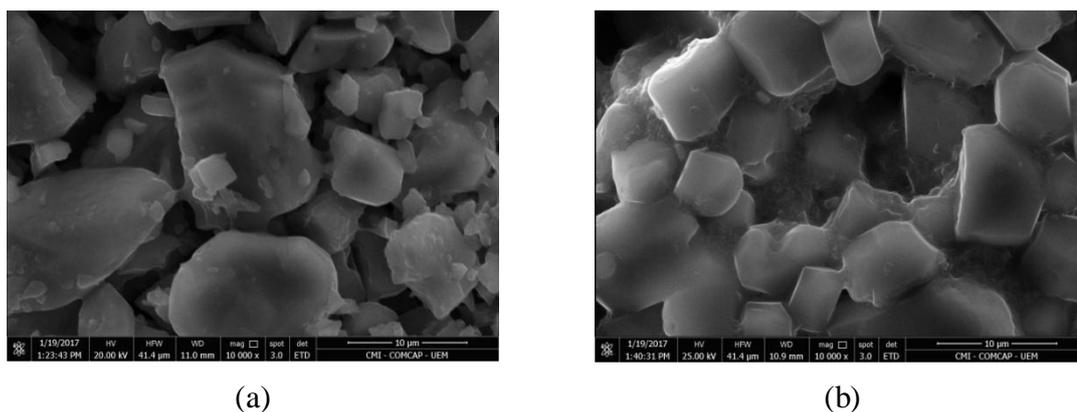
5.1 *Otimização das condições catalíticas da reação de acoplamento cruzado C-S*

Após a síntese do catalisador Pd[(L)-prolina]₂, o mesmo foi analisado por meio da técnica FT-IR (espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier) para a confirmação da estrutura, sendo que o espectro obtido encontra-se em anexo [A15].

Através da análise do espectro de FT-IR pôde-se comprovar a formação do catalisador através das bandas em (ν/cm^{-1}): 3445 cm^{-1} (água de hidratação), 3076 cm^{-1} (estiramento N-H de amina secundária), 2860 cm^{-1} (estiramento C_{sp}³-H), 1626 cm^{-1} (estiramento C-O) e 543 cm^{-1} (estiramento Pd-O), o que está de acordo com o trabalho descrito por Allam e Singh (2011).

A fim de analisar a morfologia do catalisador e obter resultados pertinentes a concentração dos constituintes pesados realizaram-se as técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de energia dispersiva (EDS) tanto do catalisador antes de inserido na reação quanto do catalisador retirado do processo reacional após o primeiro ciclo. Por meio das imagens obtidas (**Figura 20**) via MEV, observou-se que os catalisadores antes e após a reação não apresentaram mudanças em suas morfologias.

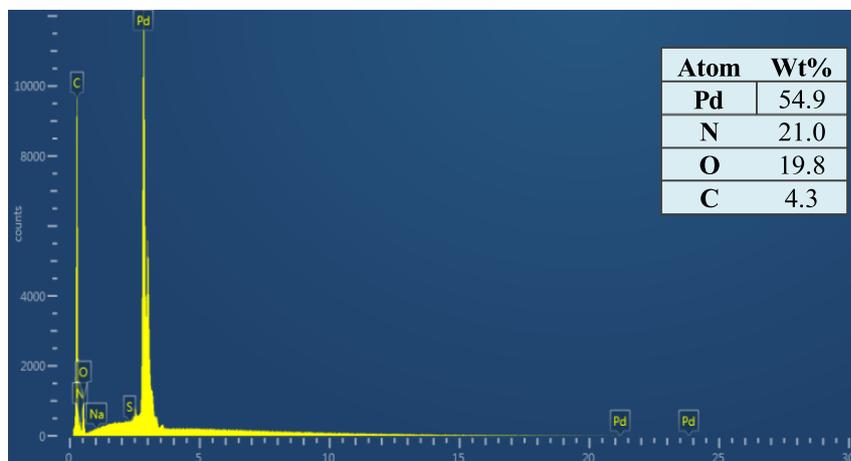
Figura 20. Imagens de MEV do catalisador (a) antes da reação e (b) após o primeiro ciclo reacional.



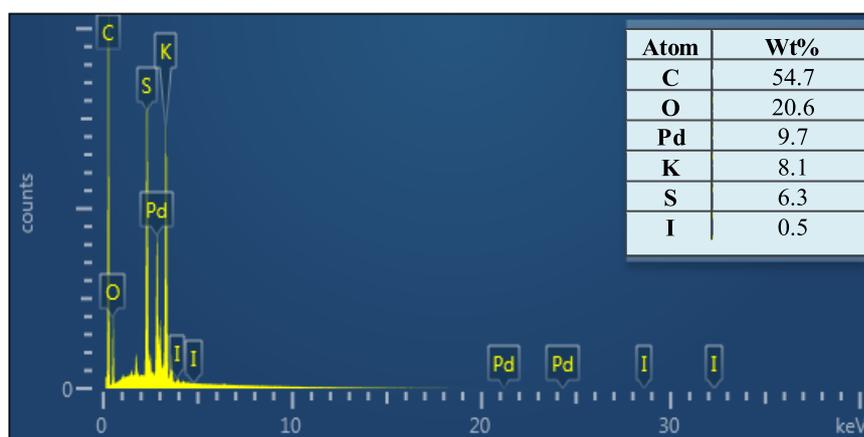
Já pela análise das imagens do EDS (**Figura 21**), observou-se que, para o catalisador obtido antes da reação, ocorre a presença dos elementos Pd, N, O e C, o que está de acordo com a composição do catalisador Pd[(L)-prolina]₂. Analisando o catalisador pós-reação, verificou-se a presença de potássio, proveniente da base K₂CO₃, e também de enxofre. Tais

elementos estão presentes decorrente dos materiais de partida utilizados e podem dar indícios sobre o mecanismo reacional. Esta abordagem será realizada em momento propício.

Figura 21. Imagens de EDS do catalisador (a) antes da reação e (b) após a reação.

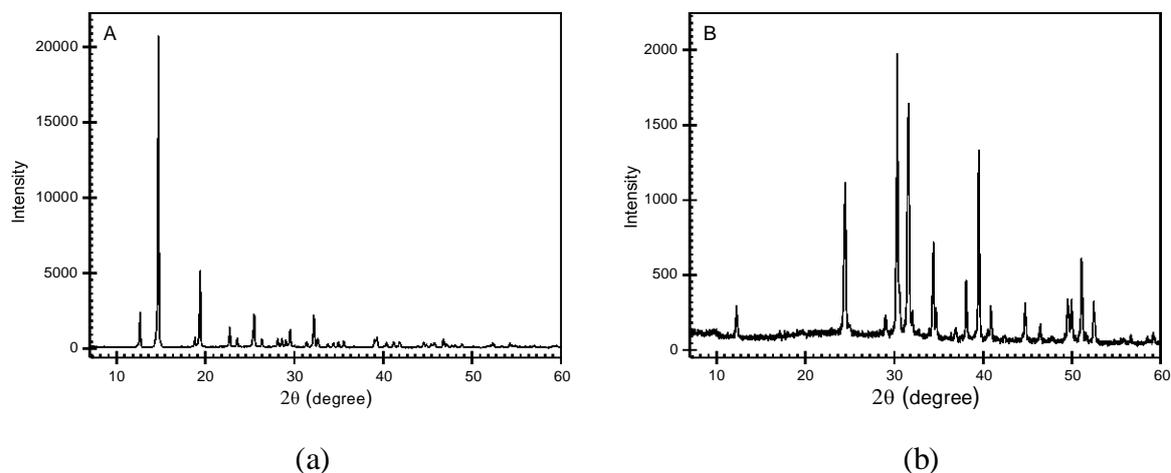


(a)



(b)

Além disso, o catalisador $\text{Pd}[(L)\text{-prolina}]_2$ foi caracterizado também por difração de raios X (DRX) tanto para o catalisador antes como após a reação (**Figura 22**). Através da análise dos dados infere-se que o material pós-catálise apresentou sua estrutura modificada, contendo novos planos cristalográficos. Notou-se ainda, que o novo complexo apresentou uma menor cristalinidade quando comparado com o $\text{Pd}[(L)\text{-prolina}]_2$ inicialmente. Tais fatos estão em concordância com a inserção de grupamentos orgânicos, como o grupamento tiofenol.

Figura 22. Difratoograma de raios X do catalisador (a) antes da reação e (b) após a reação.

Obtido e caracterizado o catalisador, realizou-se um estudo referente à proporção ideal de tiol, haleto de arila e catalisador, bem como o tempo mínimo necessário para a formação do produto de interesse (**Tabela 2**). Para isso, todas as reações a seguir foram realizadas empregando tiofenol, 4-iodonitrobenzeno, Pd[(*L*)-prolina]₂ e carbonato de potássio em etanol a 70 °C.

Tabela 2. Estudo das melhores condições catalíticas para a reação de acoplamento C-S.

Experimento	Tiol (mmol)	Haleto de arila (mmol)	Catalisador (mol %)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	1,0	1,0	0,0	3	-3
2	1,0	1,0	1,0	86	3
3	1,5	1,0	1,0	82	3
4	1,0	1,25	1,0	60	2
5	1,0	1,0	1,0	40	3
6	1,0	1,0	1,5	93	
7	1,0	1,0	1,0	4	84

Fonte: SANTOS, B. F.

De acordo com a Tabela 2, foi possível comprovar a eficiência do catalisador Pd[(*L*)-prolina]₂, uma vez que é necessária a presença do mesmo para que haja a reação (experimento 1).

No tocante a quantidade de catalisador, primeiramente foi utilizada uma quantidade pequena (1,0 mol %) e observou-se que a inserção do mesmo nesta quantidade forneceu um bom rendimento para o acoplamento cruzado C-S (experimento 2). Contudo outros fatores

poderiam influenciar fortemente os rendimentos reacionais e para tais foram executadas outras reações.

Um primeiro fator é a quantidade do tiofenol, a qual foi analisada no experimento 3, no qual houve um acréscimo de 50% na proporção do mesmo em relação ao haleto de arila. Neste experimento tal modificação não conferiu ganho significativo no rendimento da reação e infere-se que a quantidade de tiofenol acima da razão estequiométrica do haleto de arila não é fator preponderante para a maximização da reação. Este fato está em plena concordância dos com os dados de MEV e EDS nos quais pôde-se verificar que a análise do catalisador pós ciclo reacional apresenta em sua estrutura átomos de enxofre. Este fato é muito importante para a descrição do mecanismo reacional e será abordado amplamente mais adiante.

Já a proporção molar do haleto de arila em relação ao tiofenol (experimento 4) é um fator importante para a maximização dos rendimentos reacionais. Isto porque um aumento de 25% na quantidade equimolar do haleto de arila com relação ao tiofenol, proporcionou um decréscimo de 26% no rendimento quando se compara os experimentos 2 e 4. É importante a descrição do presente fato, pois ele dá indícios do mecanismo a ser proposto a posteriori. Todavia, quando da realização do experimento 4 pôde-se verificar uma formação do derivado 4,4'-dinitro-difenila, proveniente de uma reação lateral de acoplamento C-C.

Sabedores que a melhor razão entre os materiais de partida era mesmo 1:1, passa-se a verificar a influência do tempo reacional frente ao rendimento reacional para o acoplamento cruzado C-S (experimento 5). Deste, pôde-se verificar que a diminuição de 1h no tempo reacional proposto anteriormente no experimento 2, diminuiu drasticamente o rendimento de 86% para 40%. Este dado também dá indícios de como é o processo de ativação do catalisador de paládio na reação. Além disso, com a quantidade de 1 mol% de catalisador, e com o aumento do tempo reacional para 4h (experimento 7) conseguiu-se elevar os rendimentos a patamares anteriores (84%).

Na tentativa de se utilizar um menor tempo reacional tendo em vista ganhos energéticos, econômicos e ambientais, executou-se a reação com 50% a mais da quantidade de catalisador, ou seja, de 1 para 1,5 mol% mantendo-se a razão estequiométrica dos materiais de partida igual a 1 (experimento 6). Neste com 3h reacionais foi obtido um rendimento reacional de 93%, indicando, assim, que é preferível a adição de uma quantidade maior de catalisador do que o aumento dos tempos reacionais.

O produto obtido nas reações foi analisado por FT-IR (**Anexo [A16]**) a fim de conseguir uma comprovação prévia da estrutura do mesmo. Por meio da análise do espectro, observou-se a presença das bandas características do grupamento $-\text{NO}_2$ (estiramento

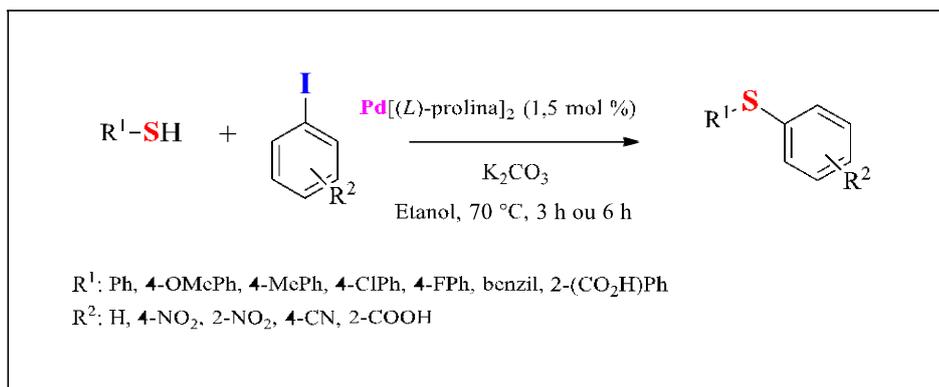
simétrico em 1506 cm^{-1} e estiramento assimétrico em 1336 cm^{-1}), o que sugere que ocorreu a reação de acoplamento. Além disso, obteve-se o espectro de RMN ^1H e ^{13}C para o mesmo e os dados espectroscópicos estão apresentados na página 37 e no anexo [A1].

Assim, estabeleceram-se as condições catalíticas para a reação de acoplamento cruzado C-S, sendo: 1 mmol de tiol, 1 mmol de haleto de arila e 1,5 mol % de catalisador no tempo reacional de 3 h.

5.2 Reação de acoplamento cruzado C-S

Depois de estabelecer as condições reacionais, prosseguiu-se realizando outras reações com uma variedade de tióis e haletos (**Esquema 21**).

Esquema 21. Reação para a formação de ligações C-S com variados tióis e haletos.



Realizadas as reações conforme o esquema anterior obtiveram-se os resultados descritos na Tabela 3, e por meio destes analisou-se o efeito dos substituintes no tempo reacional, bem como nos rendimentos alcançados.

Tabela 3. Resultados obtidos utilizando diferentes tióis e haletos.

Experimento	Tióis	Haletos	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Tiofenol	4-I-nitrobenzeno	3	93
2	4-MeO-Tiofenol	4-I-nitrobenzeno	6	90
3	4-Me-Tiofenol	4-I-nitrobenzeno	6	82
4	4-F-Tiofenol	4-I-nitrobenzeno	6	55

Continua

<i>Continua</i>

5	4-Cl-Tiofenol	4-I-nitrobenzeno	6	64
6	Benzilmercaptana	4-I-nitrobenzeno	6	70
7	Tiofenol	2-I-nitrobenzeno	3	98
8	4-MeO-Tiofenol	2-I-nitrobenzeno	6	100
9	4-Me-Tiofenol	2-I-nitrobenzeno	6	100
10	4-F-Tiofenol	2-I-nitrobenzeno	6	78
11	4-Cl-Tiofenol	2-I-nitrobenzeno	6	77
12	Benzilmercaptana	2-I-nitrobenzeno	6	100
13	4-MeO-Tiofenol	4-I-benzonitrila	6	87
14	4-F-Tiofenol	4-I-benzonitrila	6	0
15	Ácido tiosalicílico	4-I-nitrobenzeno	3	91
16	Ácido tiosalicílico	2-I-nitrobenzeno	3	93
17	Ácido tiosalicílico	Iodobenzeno	6	50
18	4-MeO-Tiofenol	Ácido 2-I-benzóico	6	60
19	4-Me-Tiofenol	Ácido 2-I-benzóico	6	41

Fonte: SANTOS, B. F.

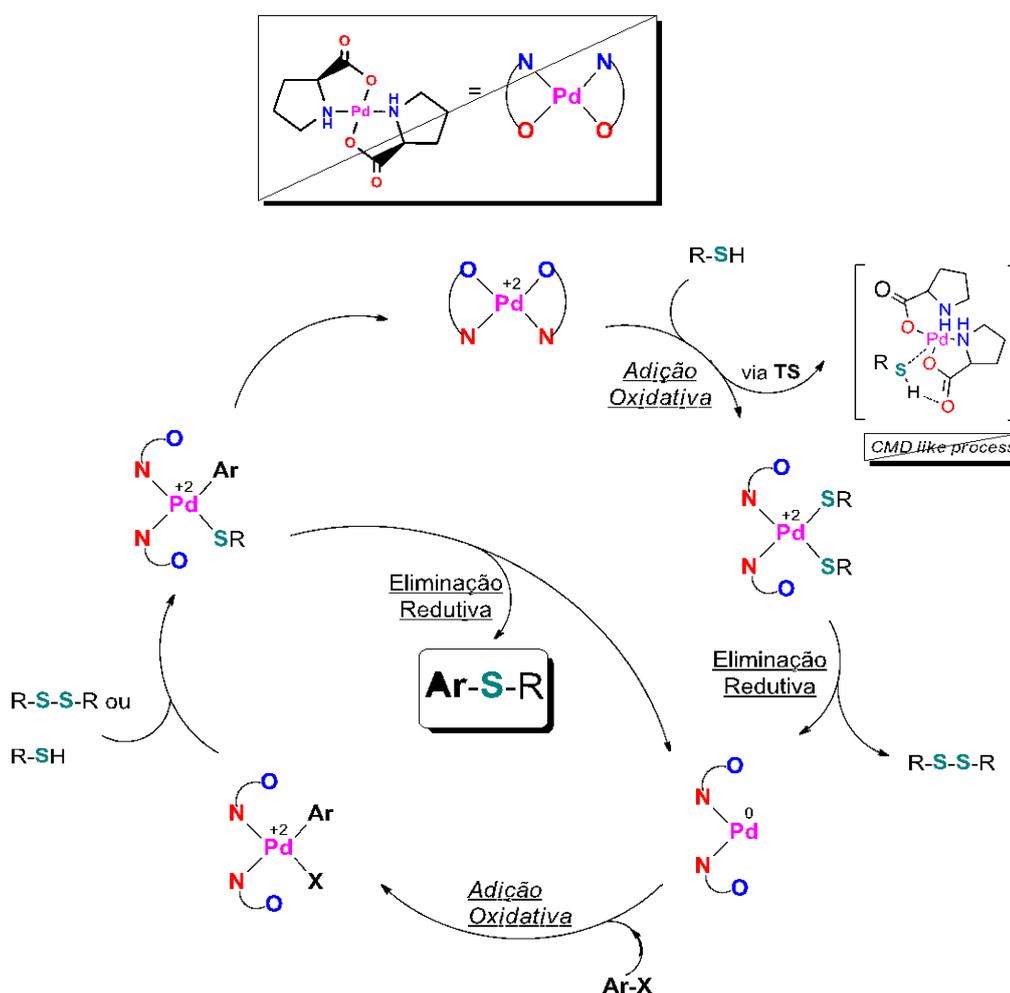
Considerando os dados apresentados na **Tabela 3**, observa-se que os melhores rendimentos são obtidos quando grupos retiradores de elétrons estão presentes no haleto, decorrente da diminuição da intensidade da interação C-X quando da presença destes, tornando tal ligação mais facilmente de ser rompida. Ademais, quando do rompimento da mesma, a presença dos grupos retiradores de elétrons diminuem a densidade de carga resultante da quebra heterolítica, estabilizando o ânion formado. Além disso, quando X=I a energia de dissociação é de 65 kcal.mol⁻¹, mais baixa do que a C-Br (81 kcal.mol⁻¹) e a C-Cl (96 kcal.mol⁻¹), o que explica a maior reatividade dos iodetos frente à adição oxidativa ao metal (LITTKE & FU, 2002).

Ao analisar o efeito dos grupos no tiol, nota-se que grupos doadores de elétrons no anel tornam o enxofre mais nucleofílico, obtendo-se assim, rendimentos consideravelmente maiores em comparação com grupos retiradores. Deste modo, pode-se afirmar que o

acoplamento cruzado C-S é sensível às propriedades eletrônicas dos substratos, tanto do tiol quanto do haleto.

Obtidos os dados referente a estrutura do catalisador antes e depois da reação, dados de efeitos da razão dos materiais de partida e do efeito do grupo nos haletos e tióis frente aos rendimentos reacionais e dados da literatura, propõe-se na **Figura 23** um mecanismo plausível para a reação de acoplamento cruzado C-S utilizando Pd[(L)-prolina]₂ como catalisador.

Figura 23. Mecanismo provável para a reação de acoplamento cruzado C-S.

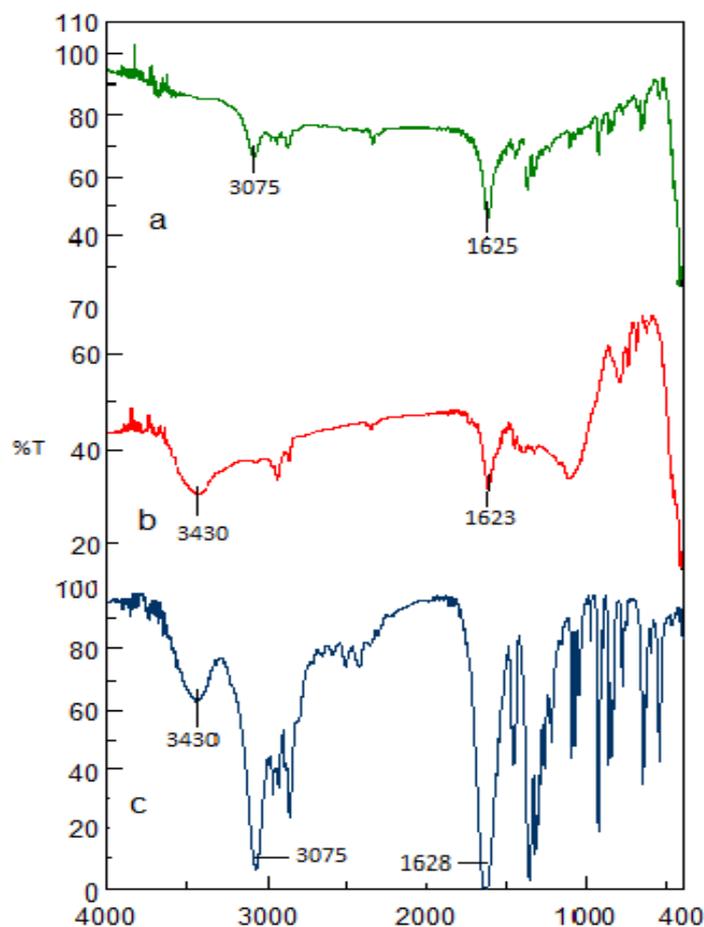


Fonte: DOMINGUES, N. L. C.

Inicialmente, o catalisador Pd[(L)-prolina]₂ sofre a adição oxidativa da espécie de enxofre, mais ácida, mais nucleofílica e mais susceptível à esta adição ao átomo de paládio. O complexo de paládio formado sofre uma eliminação redutiva para formar a espécie de paládio (0) produzindo, assim, o dissulfeto orgânico. É importante salientar que como mencionado anteriormente, a quantidade de enxofre não é determinante para o rendimento

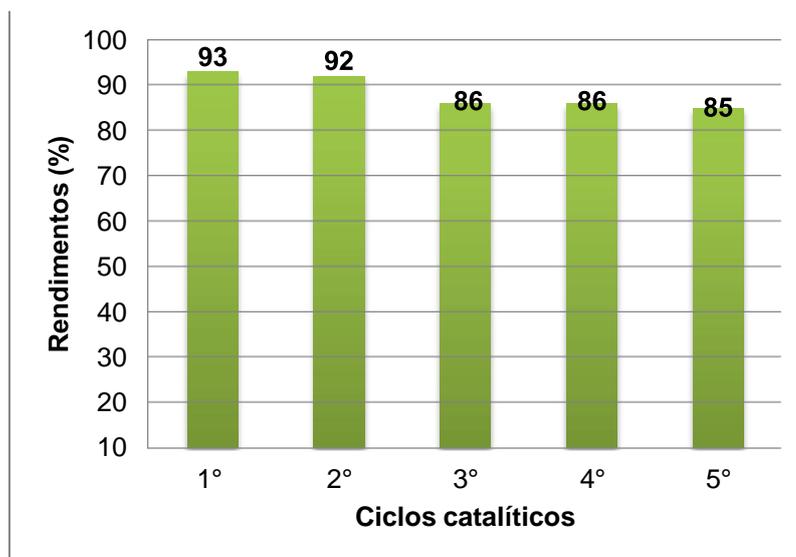
reacional (página 47). Isto é condizente porque o passo inicial para a reação de acoplamento cruzado C-S é a introdução dos átomos de enxofre no catalisador. Ademais, é sempre observado, em qualquer reação a presença de dissulfeto orgânico como subproduto da reação. Além disso, foi realizado um teste que comprovasse o presente passo reacional através da reação envolvendo o catalisador em dois meios reacionais: (a) contendo apenas o 1-iodobenzeno e (b) contendo apenas o tiofenol. Para o meio (a) nenhuma significativa mudança foi obtida e apenas os materiais de partida foram recuperados. Quando da análise por FT-IR do meio reacional (b) a análise indicou a mudança das bandas referentes ao estiramento S-H, mudança das frequências de estiramento para a ligação Pd-O e a ausência da banda N-H. Ademais foi possível obter neste contexto reacional o dissulfeto orgânico como produto deste meio. (**Figura 24**). Tais fatos comprovam uma maior afinidade do átomo de paládio ao enxofre orgânico e corroborando com o primeiro passo reacional que produz o dissulfeto orgânico.

Figura 24. Análise de FT-IR para o catalisador (c) Pd[(L)-prolina]₂ em meio de (a) 1-iodobenzeno e (b) tiofenol.



Conforme dados descritos por Jammi e colaboradores (2008) e Xu e colaboradores (2012) o passo posterior compreende a mais uma adição oxidativa agora do haleto de arila. As espécies de enxofre presentes no meio reacional possibilitam a substituição do átomo de halogênio por um grupamento tiolato que através de mais um passo de eliminação redutiva produz o arilssulfeto orgânico como produto reacional regenerando o catalisador. Cabe salientar, como apresentado na **Tabela 2**, que o aumento da quantidade de haleto de arila diminui o rendimento reacional, pois com o aumento da quantidade de haletos, a competição no passo de substituição do halogênio, agora também poderia ser realizado por outro grupamento arila, produzindo, assim, o bifenil correspondente. Este é um forte indício de que o grupamento que se tem neste processo reacional para a reação de acoplamento cruzado C-S é o dissulfeto e não o tiolato. Com a presença cada vez maior do dissulfeto a competição entre este e o haleto de arila para a formação do bifenil seria cada vez mais deslocada para a adição da segunda espécie de haleto de arila.

A fim de demonstrar uma das vantagens da utilização do catalisador Pd[(L)-prolina]₂ na reação de acoplamento C-S, realizou-se a reutilização do catalisador empregando na reação o tiofenol e 4-iodonitrobenzeno.. Assim, repetiu-se a reação descrita no **Experimento 1** da **Tabela 3** e após o término da reação o catalisador foi removido por simples filtração, lavado com etanol, seco a temperatura ambiente, pesado e utilizado nas mesmas condições catalíticas em ciclos posteriores. Os dados da **Figura 25** demonstram que não houve um decréscimo tão significativo da atividade catalítica e não se obteve perda expressiva de massa do catalisador, uma vez que há a possibilidade da entrada de compostos de enxofre no mesmo, ocorrendo assim, um aumento de massa. Tal estudo comprova que a utilização do catalisador é uma metodologia ambientalmente correta e a reutilização do catalisador promove um decréscimo nos custos da mesma.

Figura 25. Reutilizações do catalisador Pd[(L)-prolina]₂ utilizando tiofenol e 4-iodonitrobenzeno.

Além desse estudo, foi realizada a síntese de um composto bioativo, o RN-18 utilizando o Pd[(L)-prolina]₂. Os dados evidenciaram que a síntese foi realizada eficientemente, sendo o produto obtido com 91% de rendimento por meio do acoplamento entre o ácido tiosalicílico e o 4-iodonitrobenzeno (**Anexo [A12]**).

Porém a síntese da amida RN-18, procedida conforme Mohammed e colaboradores (2012) resultou em uma pequena quantidade do produto (35%), diferentemente do descrito pelos autores. Constata-se, então, que o baixo rendimento pode ser atribuído ao fato de que a síntese requer várias etapas, podendo ocorrer perda relevantes em cada uma delas. Além disso, há um impedimento estéreo na amina utilizada. Assim, torna-se imprescindível a busca por melhorias nas condições catalíticas empregadas a fim de se obter melhores resultados posteriormente.

O produto RN-18 obtido foi analisado por FT-IR (**Anexo [A17]**) e RMN ¹H (**Anexo [A18]**) e observou-se no IV a presença das bandas características do grupamento -NO₂ (estiramento simétrico em 1516 cm⁻¹ e estiramento assimétrico em 1342 cm⁻¹) e do grupo funcional amida (estiramento C-O em 1664 cm⁻¹ e estiramento N-H de amida secundária em 3410 cm⁻¹), o que indica que ocorreu a reação de acoplamento e a formação do composto bioativo. Já pela análise do RMN ¹H em CDCl₃ obteve-se os seguintes deslocamentos químicos (δ) de ¹H em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS): 3.81 (s, 3H), 6.87-6.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.97-7.00 (t, 1H), 7.07-7.10 (t, 1H), 7.30-7.31 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.80-7.82 (dd, J= 7.5 Hz, 1H), 8.07-8.09 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.42-8.44 (d, J= 8.0 Hz, 1H). Outro avanço obtido por essa metodologia foi a síntese

do composto 4-nitrofenil-fenilsulfeto (**Experimento 1, Tabela 3**) em *scale up*. Neste procedimento foi utilizada uma quantidade dez vezes maior do que a que fora utilizada para a padronização do experimento obtendo-se ao final de 7 horas um rendimento de 81%. Cumpre informar que diante de todo o exposto, o catalisador, mesmo em grande escala é capaz de proceder reações de acoplamento cruzado C-S em tempos reduzidos com possibilidade de reutilização do mesmo.

6. CONCLUSÃO

Analisando todos os resultados obtidos, conclui-se que foi possível realizar a reação de acoplamento cruzado C-S de maneira eficaz e satisfatória utilizando-se o catalisador Pd[(L)-prolina]₂ (41-100%), empregando baixa quantidade de catalisador e um solvente ambientalmente correto.

Embora o paládio seja um metal caro, a possibilidade de reutilização do catalisador Pd[(L)-prolina]₂ torna o processo viável economicamente, já que foi possível o reuso do mesmo com perda insignificante da atividade catalítica por, no mínimo, cinco ciclos.

O composto RN-18 foi sintetizado, porém obtido em baixo rendimento para o último passo reacional (amidação), todavia, a reação de acoplamento cruzado C-S foi muito satisfatória, mas para a produção do composto RN-18 é necessário ainda aprimorar a rota sintética a fim de se obter um melhor resultado.

A reação de acoplamento C-S catalisada por Pd[(L)-prolina]₂ apresentou-se ser aplicável em escala industrial, visto que se obteve um rendimento considerável (81%) na síntese de 2 g do composto 4-nitrofenil-fenilssulfeto em um curto período reacional.

Assim, devido à importância da ligação C-S em uma variedade de compostos e o crescente aumento das reações de acoplamento cruzado nos laboratórios de síntese orgânica, o presente trabalho apresentou uma rota sintética modificada, ambientalmente correta, eficaz e de baixo custo para a obtenção de tioéteres.

7. REFERÊNCIAS

- ALLAM, B. K.; SINGH, K. N. An efficient phosphine-free Heck reaction in water using Pd(*L*-Proline)₂ as the catalyst under microwave irradiation. **Synthesis**. 2011, 1125–1131.
- AZAMBUJA, F.; CORREIA, C. R. D. O desafio da ativação das ligações C-H em síntese orgânica. **Química Nova**. 2011, 10, 1779-1790.
- BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. Acoplamento Cruzado C-C: novas metodologias, aplicações e descobertas ao longo dos últimos anos. **Revista Virtual de Química**. 2014, 6, 494-550.
- BIAJOLI, A. F. P.; SCHWALM, C. S.; LIMBERGER, J.; CLAUDINO, T. S.; MONTEIRO, A. L. Recent progress in the use of Pd-catalyzed C-C cross-coupling reactions in the synthesis of pharmaceutical compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. 2014, 25, 2186-2214.
- BRAGA, A. A. C. **Estudos teóricos da síntese da (-)-monatina e de reações de acoplamento–cruzado de Suzuki-Miyaura**. Campinas-SP, Departamento de físico-química, Instituto de Química-UNICAMP, 2004. Tese de doutorado, 168 p.
- BYEUN, A.; BAEK, K.; HANM, M. S., LEE, S. Palladium-catalyzed C–S bond formation by using *N*-amido imidazolium salts as ligands. **Tetrahedron Letters**. 2013, 54, 6712–6715.
- DARBEM, M. P.; OLIVEIRA, A. R.; WINCK, C. R.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C. Hybrid material from Zn[aminoacid]₂ applied in the thio-Michael synthesis. **Tetrahedron Letters**. 2014, 55, 4123–4125.
- GHADERI, A. Advances in transition-metal catalyzed thioetherification reactions of aromatic compounds. **Tetrahedron**. 2016, 72, 4758-4782.
- IRANPOOR, N.; FIROUZABADI, H.; ROSTAMI, A. Palladium nanoparticles supported on silica diphenylphosphinite as efficient catalyst for C-O and C-S arylation of aryl halides. **Applied Organometallic Chemistry**. 2013, 27, 501–506.

IUPAC Compendium of Chemical Terminology. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/C00876.html>>. Acesso em: 18 mar. 2017.

JAMMI, S.; BARUA, P.; ROUT, L.; SAHA, P.; PUNNIYAMURTHY, T. Efficient ligand-free nickel-catalyzed C–S cross-coupling of thiols with aryl iodides. **Tetrahedron Letters**. 2008, 49, 1484–1487.

KABIR, M. S.; LORENZ, M.; VAN LINN, M. L.; NAMJOSHI, O. A.; ARA, S.; COOK, J. M. A Very active Cu-catalytic system for the synthesis of aryl, heteroaryl, and vinyl sulfides. **The Journal of Organic Chemistry**. 2010, 75, 3626–3643.

KHAN, M. S.; HAQUE, A.; AL-SUTI, M. K.; RAITHBY, P. R. Recent advances in the application of group-10 transition metal based catalysts in C–H activation and functionalization. **Journal of Organometallic Chemistry**. 2015, 793, 114–133.

KIDWAI, M.; JAIN, A.; PODDAR, R.; BHARDWAJ, S. Bis[(*L*)prolinato-N,O]Zn in acetic acid-water: a novel catalytic system for the synthesis of β -amino carbonyls via Mannich reaction at room temperature. **Applied Organometallic Chemistry**. 2011, 25, 335–340.

LEE, C.-F.; LIU, Y.-C.; BADSARA, S. S. Transition-metal-catalyzed C–S bond coupling reaction. **Chemistry Asian Journal**. 2014, 9, 706–722.

LITTKER, A. F.; FU, G. C. Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides. **Angewandte Chemie International Edition**. 2002, 41, 4176–4211.

MESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 5 ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2014. 672 p.

MOHAMMED, I.; PARAI, M. K.; JIANG, X.; SHAROVA, N.; SINGH, G. K.; STEVENSON, M.; RANA, T. M. SAR and lead optimization of an HIV-1 Vif-APOBEC3G axis inhibitor. **ACS Medicinal Chemistry Letters**. 2012, 3, 465–469.

NOBRE, S. M. **Reações de acoplamento C-C: desenvolvimento de sistemas catalíticos, estudo do mecanismo e aplicação na síntese do *trans*-resveratrol**. Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Química-UFRGS, 2008. Tese de Doutorado, 132 p.

ODERINDE, M. S.; FRENETTE, M.; ROBBINS, D. W.; AQUILA, B.; JOHANNES, J. W. Photoredox mediated nickel catalyzed cross-coupling of thiols with aryl and heteroaryl iodides via thiyl radicals. **Journal of the American Chemical Society**. 2016, 138, 1760–1763.

ROCHA, M. P. D.; OLIVEIRA, A. R.; SILVA, C. D. G.; KATLA, R.; DOMINGUES, N. L. C. A novel and efficient methodology for thio-Michael addition in the synthesis of cis- β -thio- α -aminoacid derivatives using Zn[(*L*)-Pro]₂ as heterogeneous catalyst. **RSC Advances**. 2016, 6, 4979-4982.

ROCHE, M.; HAMZE, A.; PROVOT, O.; BRION, J.-D.; ALAMI, M. Synthesis of ortho/ortho'-substituted 1,1-diarylethylenes through cross-coupling reactions of sterically encumbered hydrazones and aryl halides. **The Journal of Organic Chemistry**. 2013, 78, 445-454.

SHARMA, R.; GAUR, R.; YADAV, M.; RATHI, A.; PECHOUSEK, J.; PETR, M.; ZBORIL, R.; GAWANDE, M. B. Maghemite-Copper Nanocomposites: Applications for Ligand-Free Cross-Coupling (C-O, C-S, and C-N) Reactions. **ChemCatChem**. 2015, 7, 3495–3502.

SHRIVER, D. F., WELLER, M. T., OVERTON, T., ROURKE, J., ARMSTRONG, F. A. **Inorganic Chemistry**. 6 ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2014. 830 p.

SIGMA ALDRICH. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemistry-products.html?TablePage=114258301>>. Acesso em: 18 mar. 2017.

SILVA, P. P.; GUERRA, W. Paládio. **Química Nova na Escola**. 2011, 1, 65-66.

SILVA, C. D. G.; OLIVEIRA, A. R.; ROCHA, M. P. D.; KATLA, R.; BOTERO, E. R.; SILVA, E. C.; DOMINGUES, N. L. C. A new, efficient and recyclable [Ce(*L*-Pro)]₂(Oxa)

heterogeneous catalyst used in the Kabachnik–Fields reaction. **RSC Advances**. 2016, 6, 27213-27219.

THANKACHAN, A. P.; SINDHU, K. S.; KRISHNAN, K. K.; ANILKUMAR, G. A novel and efficient zinc-catalyzed thioetherification of aryl halides. **RSC Advances**. 2015, 5, 32675-32678.

XU, H.-J.; ZHAO, Y.-Q.; FENG, T.; FENG, Y.-S. Chan–Lam-Type S-arylation of thiols with boronic acids at room temperature. **The Journal of Organic Chemistry**. 2012, 77, 2878–2884.

ZHANG, G.; LUAN, Y.; HAN, X.; WANG, Y.; WEN, X.; DING, C. Pd(*L*-proline)₂ complex: an efficient catalyst for Suzuki–Miyaura coupling reaction in neat water. **Applied Organometallic Chemistry**. 2014, 28, 332-336.

ZHAO, Y.-L.; WANG, Y.; LUO, Y.-C.; FU, X.-Z.; XU, P.-F. Asymmetric C–H functionalization involving organocatalysis. **Tetrahedron Letters**. 2015, 56, 3703–3714.

8. MEMORIAL DAS ATIVIDADES

8.1 Créditos exigidos pelo programa

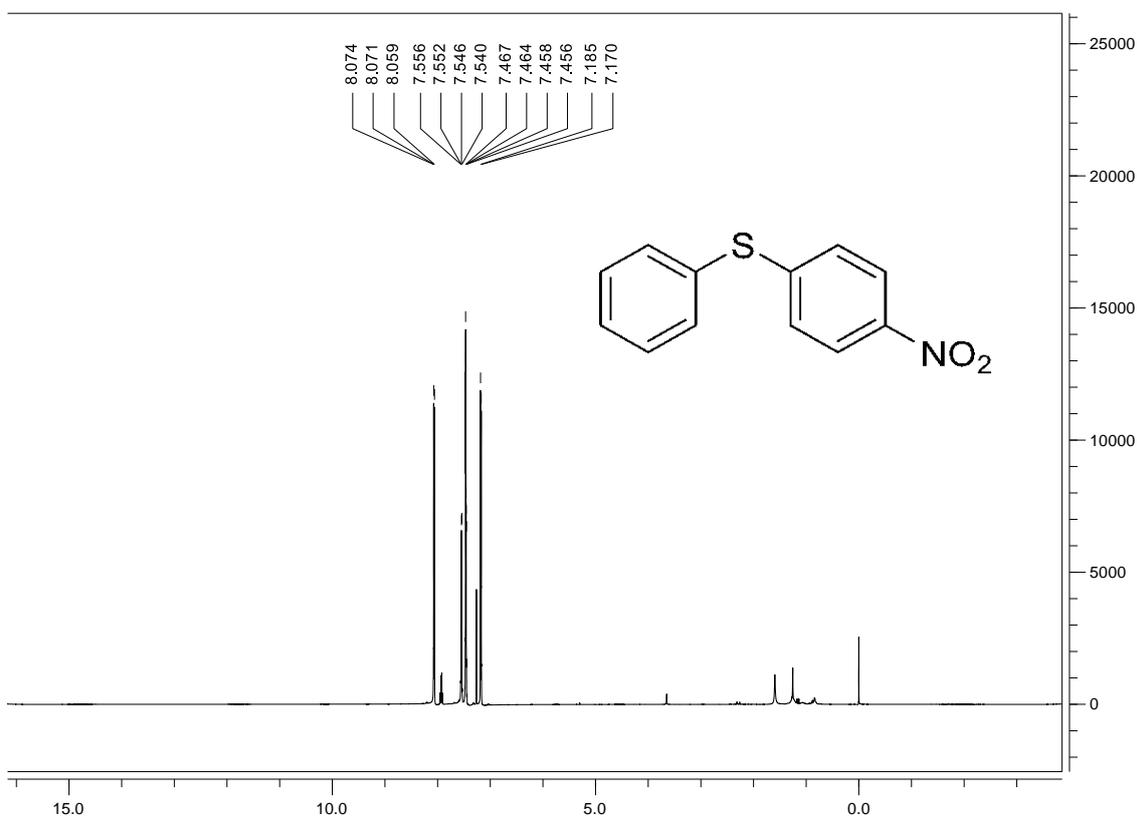
Total de créditos exigidos pelo programa: 24

- ✓ Disciplinas obrigatórias: 4
- ✓ Disciplinas optativas: 12
- ✓ Seminários: 2
- ✓ Estágio Docência: 2
- ✓ Dissertação: 4

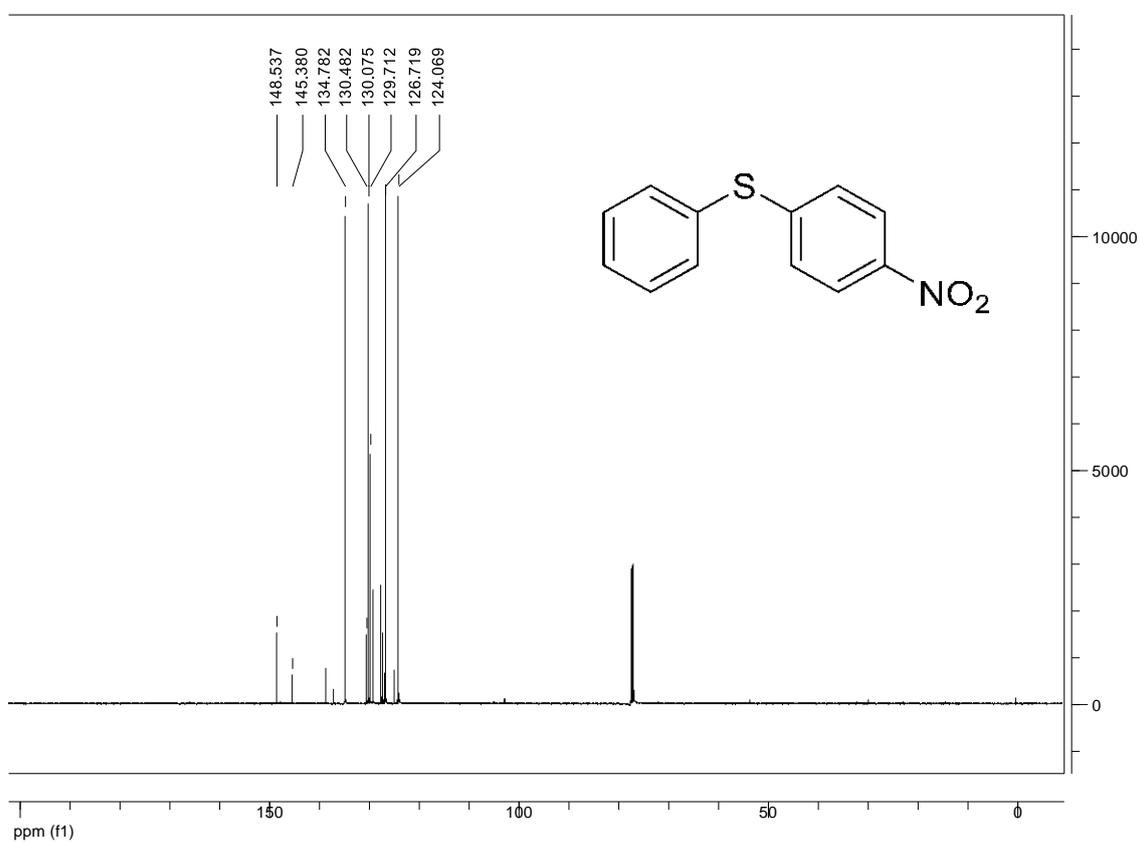
8.2 Créditos cumpridos

Disciplinas Cursadas	Créditos	Conceitos
Inovação Biotecnológica	02	A
Meio Ambiente e Tecnologia	02	B
Estágio Docência I	02	A
Seminário	02	A
Optativas		
Estrutura e Reatividade dos Compostos Orgânicos	04	A
Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos	04	B
Tecnologias Limpas em Síntese Orgânica	04	A
Total de Créditos Cursados	20	
Dissertação	04	-

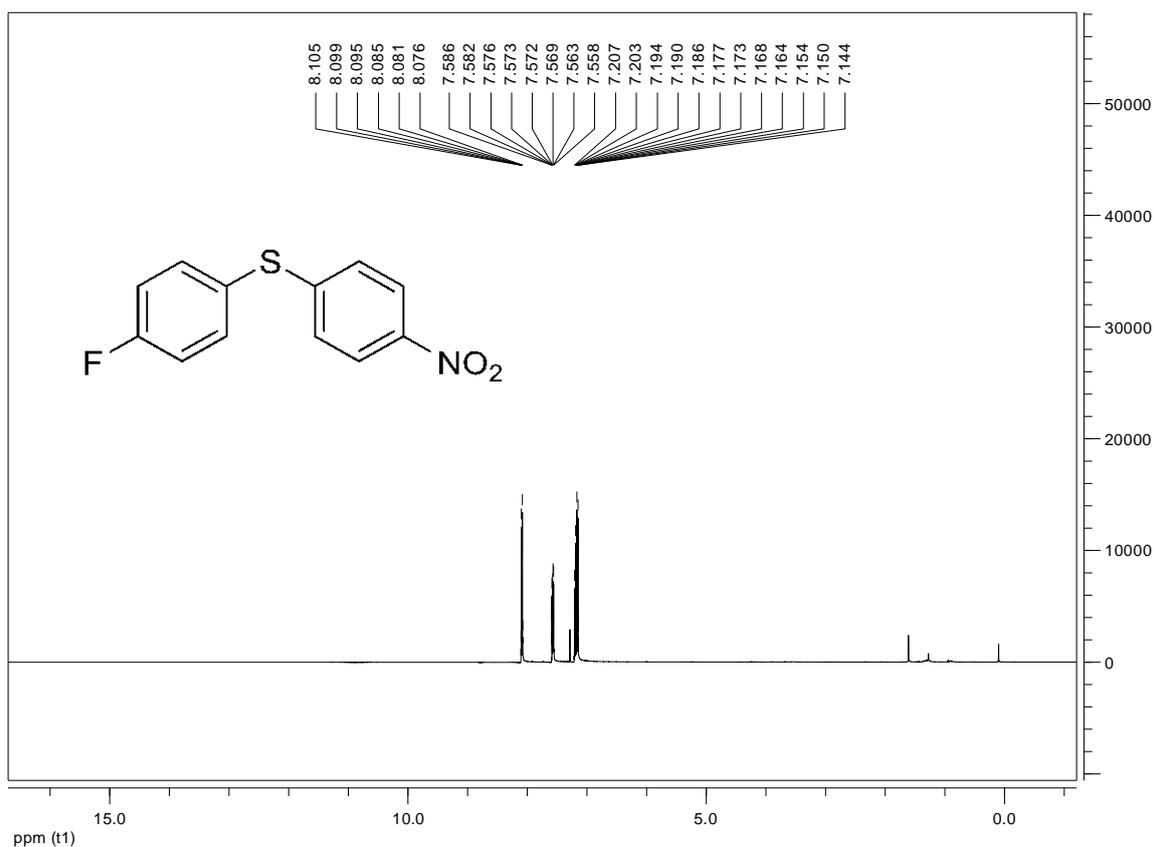
9. ANEXOS



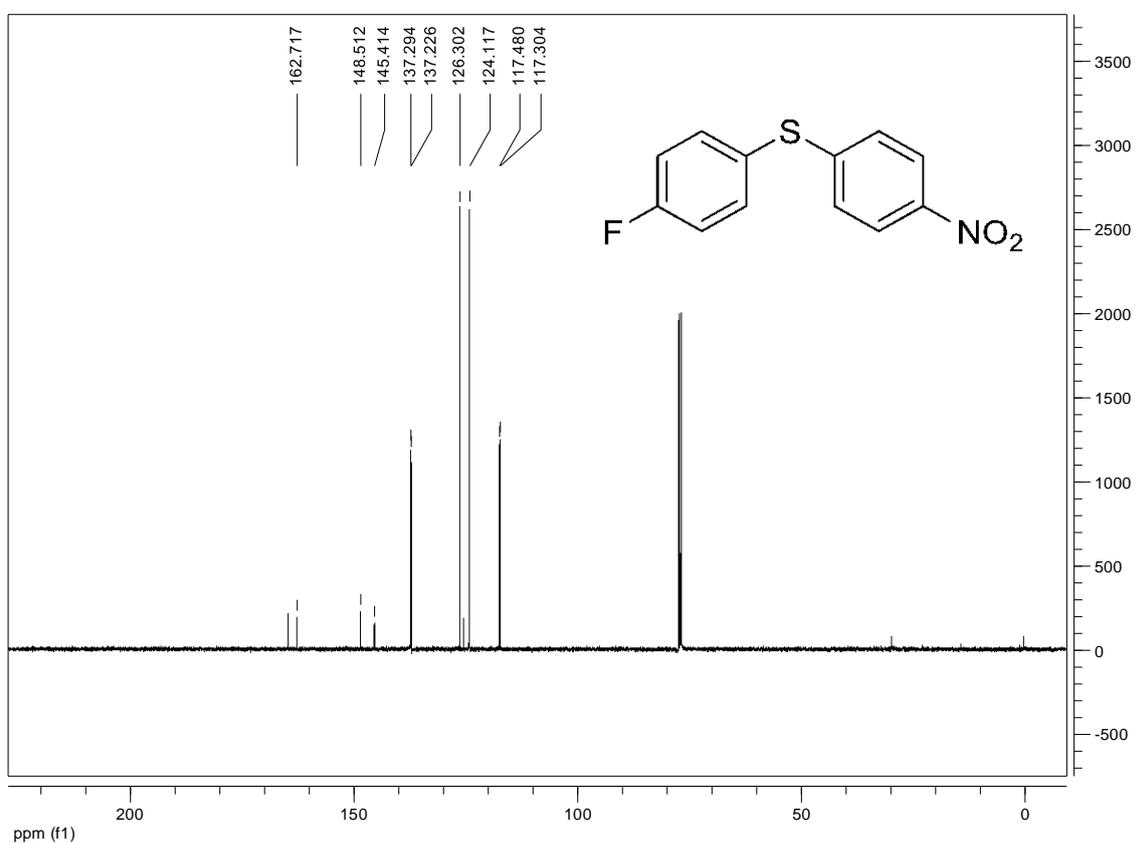
Anexo [A1]. Espectro de RMN ^1H para (4-nitrofenil)(fenil)sulfeto em CDCl_3 .



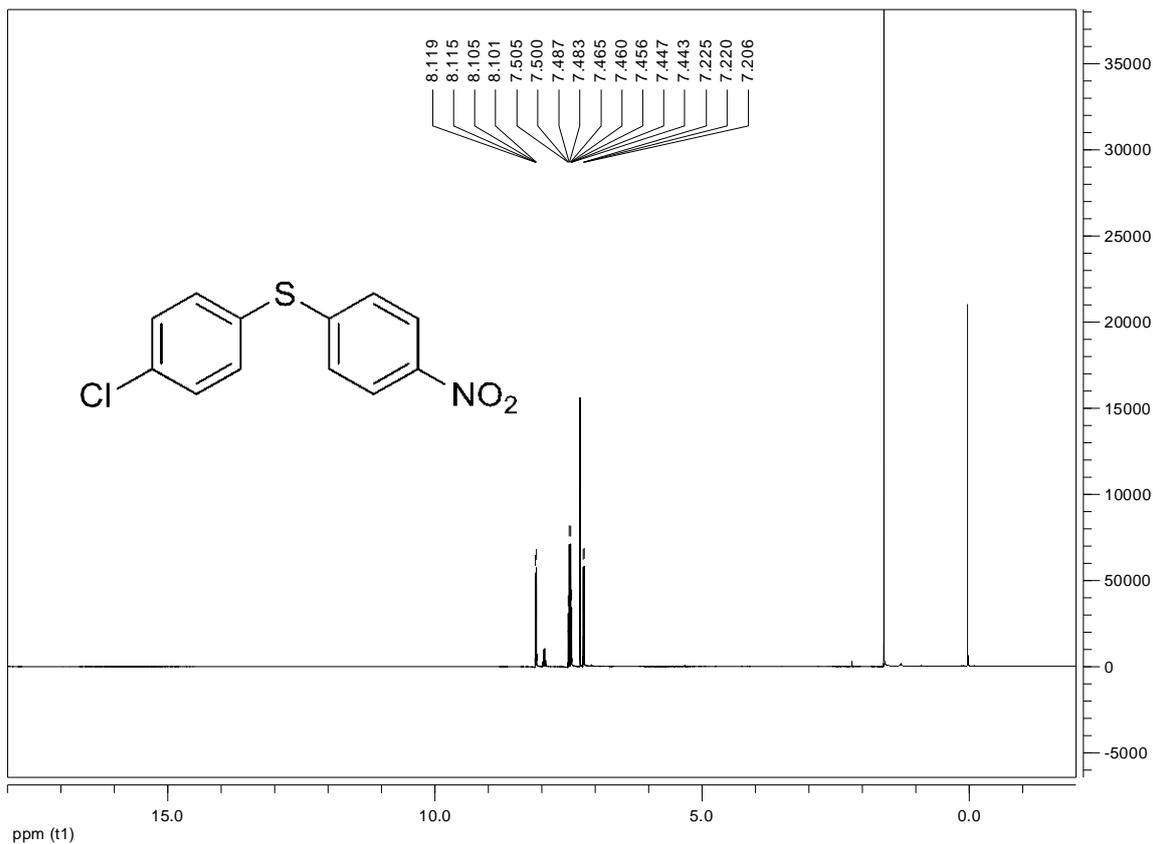
Anexo [A1]. Espectro de RMN ^{13}C para (4-nitrofenil)(fenil)sulfeto em CDCl_3 .



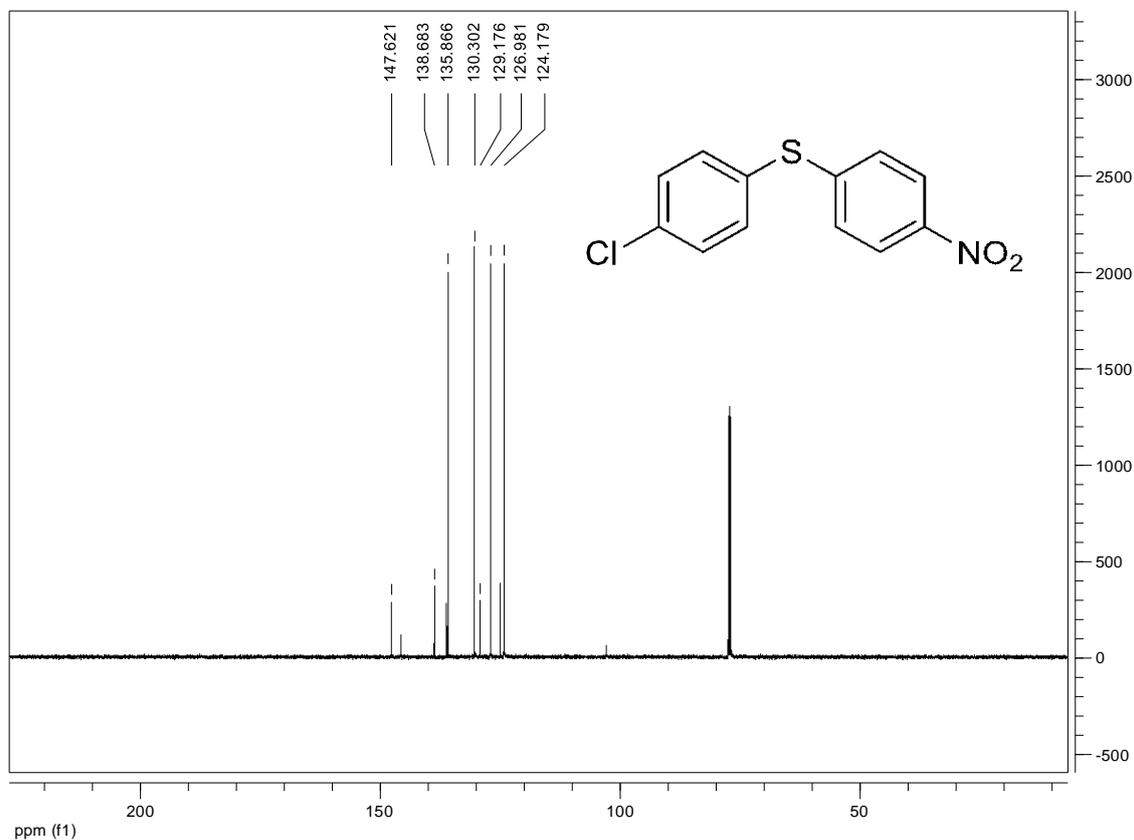
Anexo [A2]. Espectro de RMN ^1H para (4-flúorfenil)(4-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



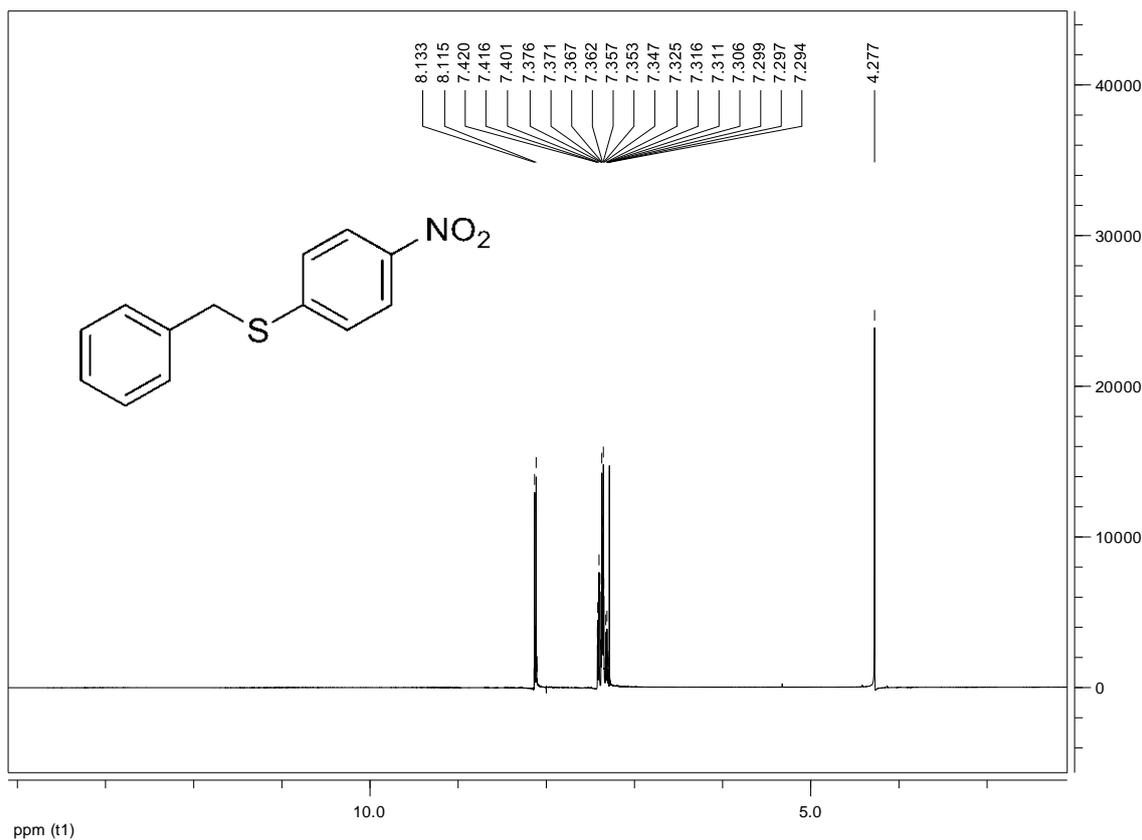
Anexo [A2]. Espectro de RMN ^{13}C para (4-flúorfenil)(4-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



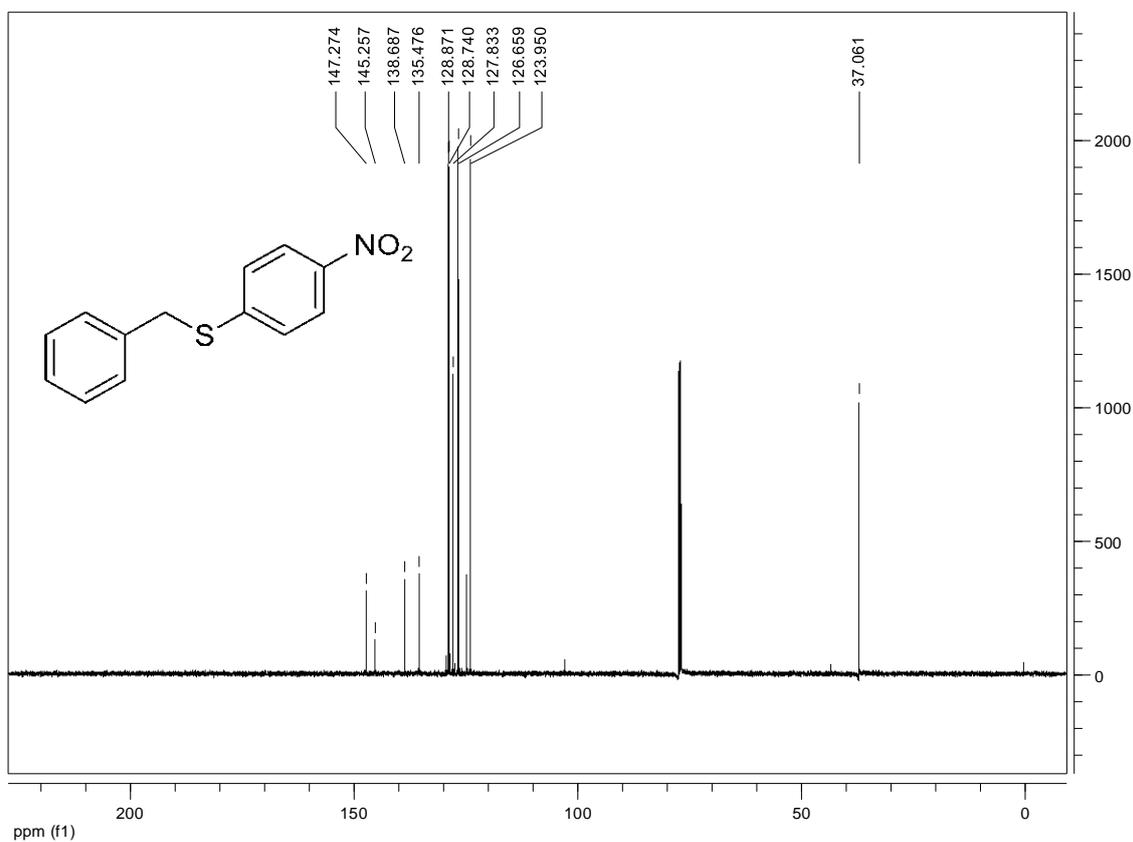
Anexo [A3]. Espectro de RMN ^1H para (4-clorofenil)(4-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



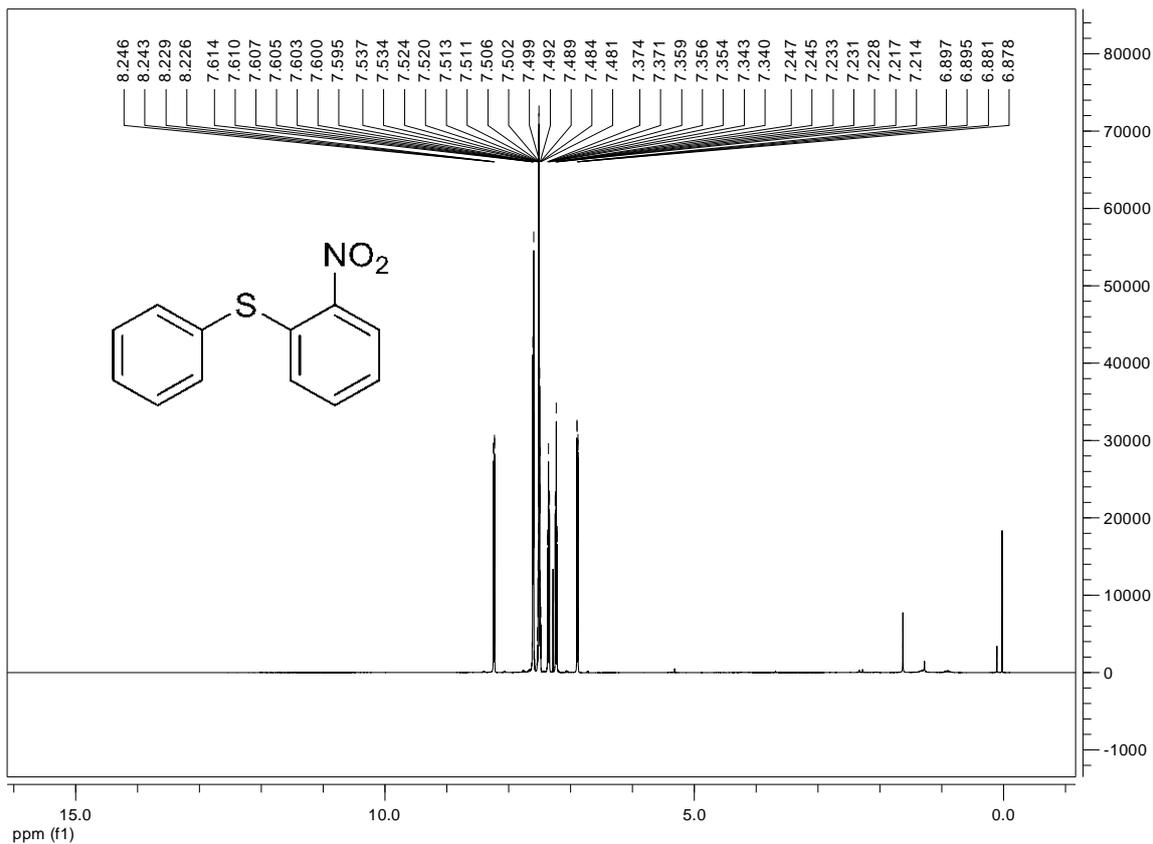
Anexo [A3]. Espectro de RMN ^{13}C para (4-clorofenil)(4-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



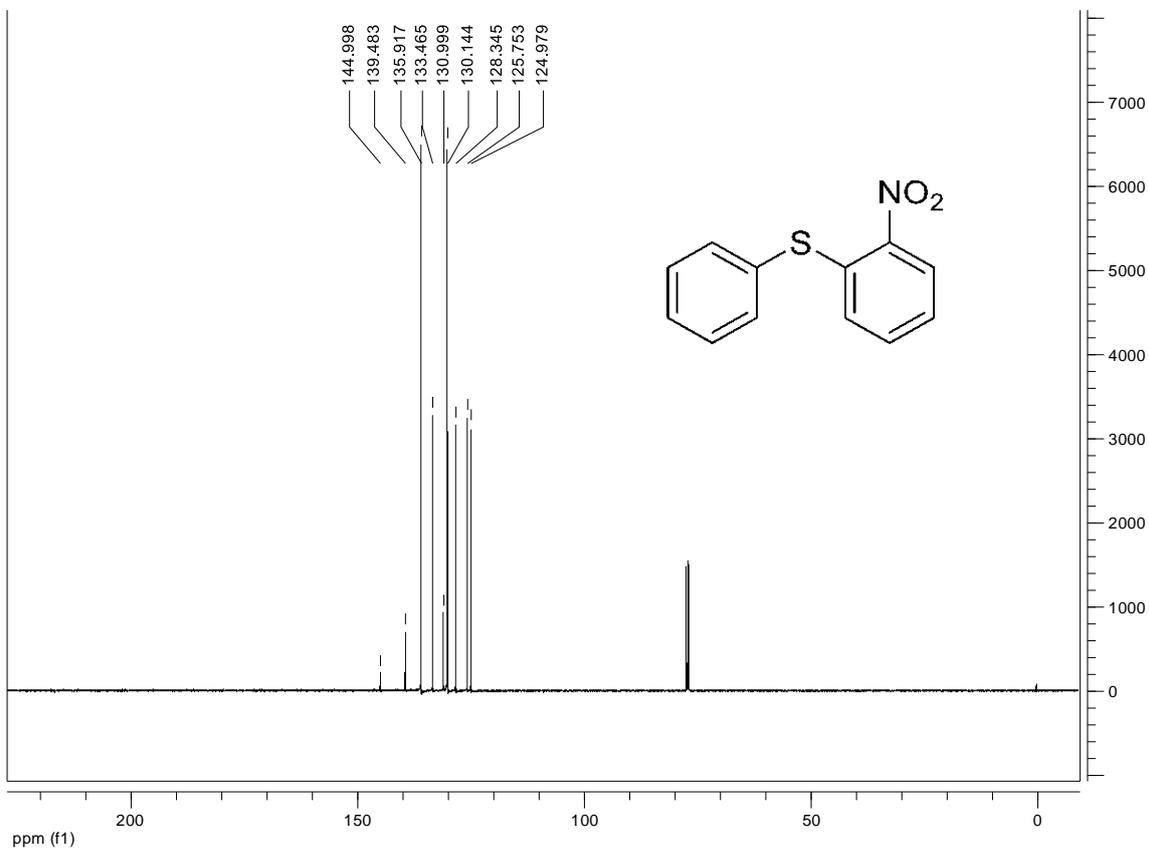
Anexo [A4]. Espectro de RMN ^1H para benzil(4-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



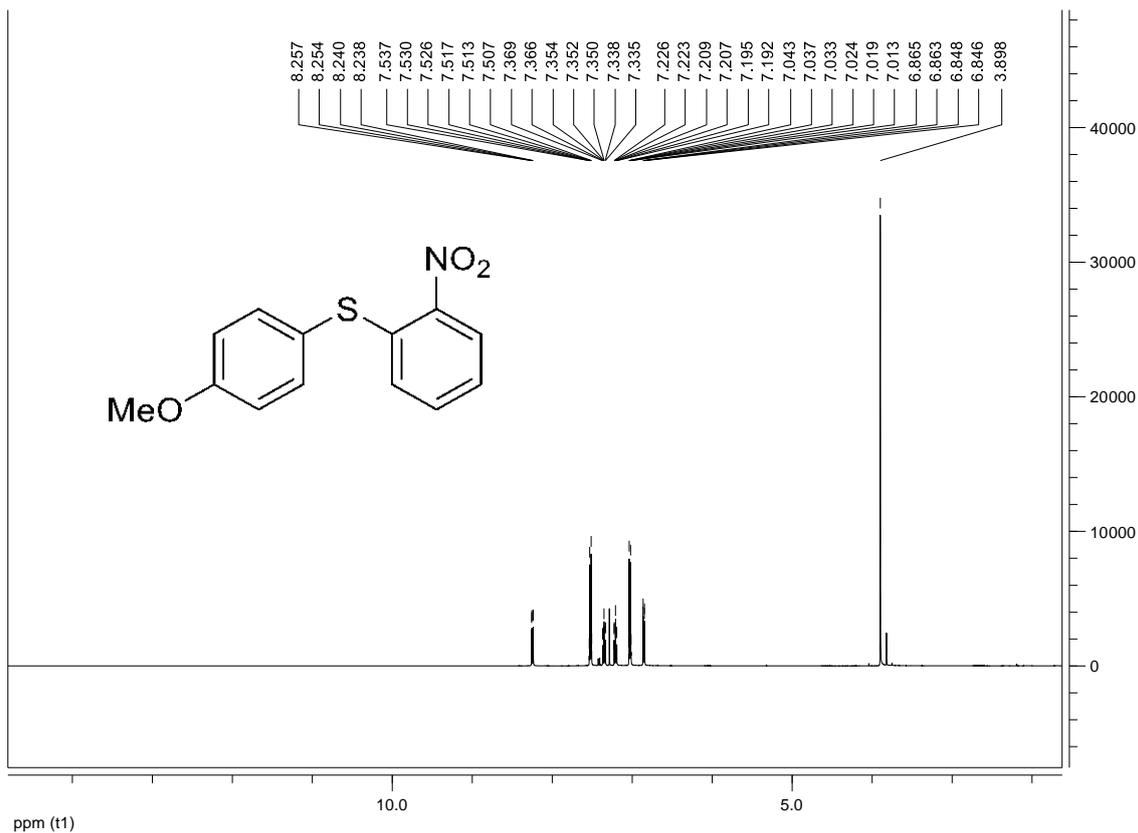
Anexo [A4]. Espectro de RMN ^{13}C para benzil(4-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



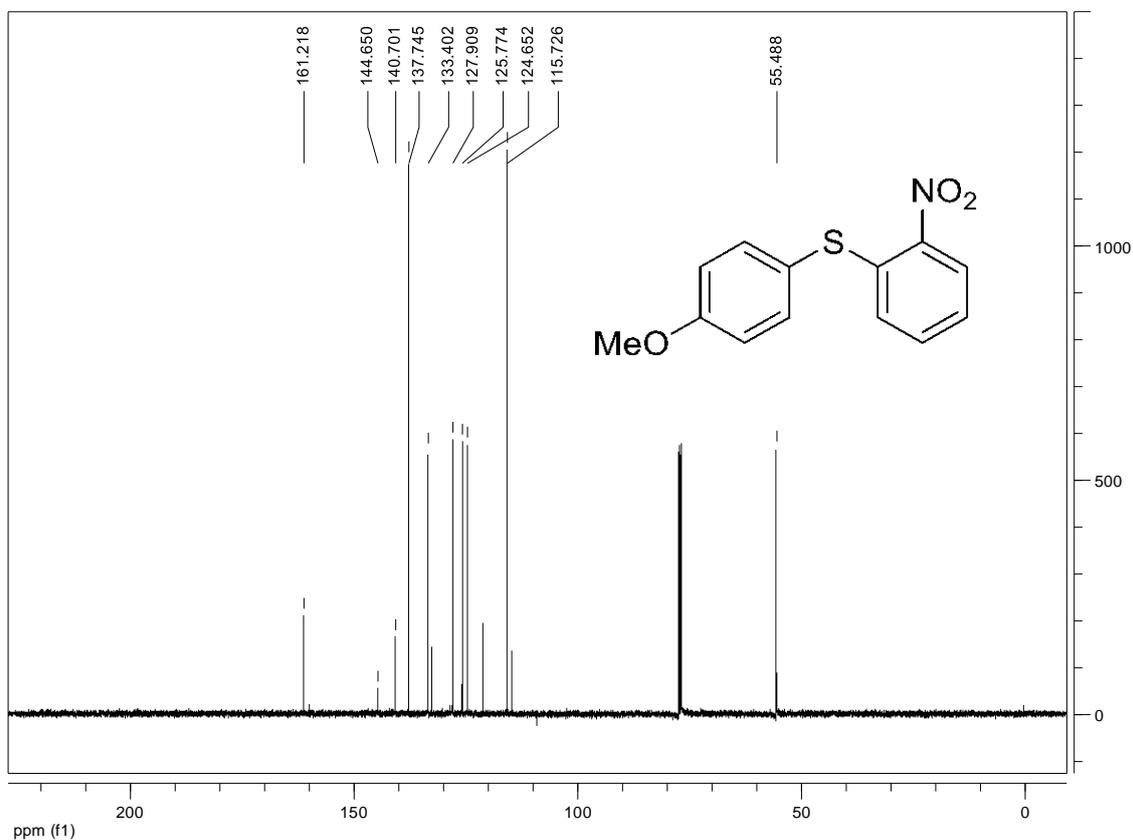
Anexo [A5]. Espectro de RMN ^1H para (2-nitrofenil)(fenil)sulfeto em CDCl_3 .



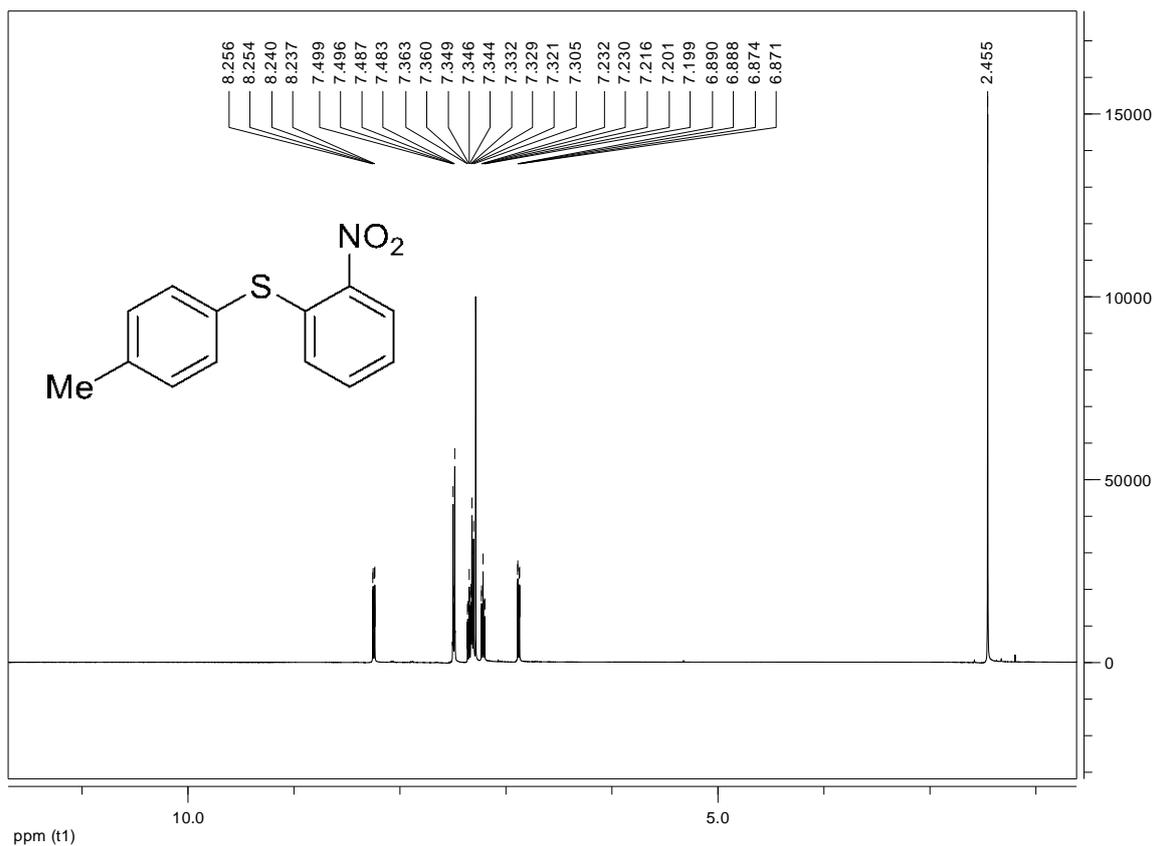
Anexo [A5]. Espectro de RMN ^{13}C para (2-nitrofenil)(fenil)sulfeto em CDCl_3 .



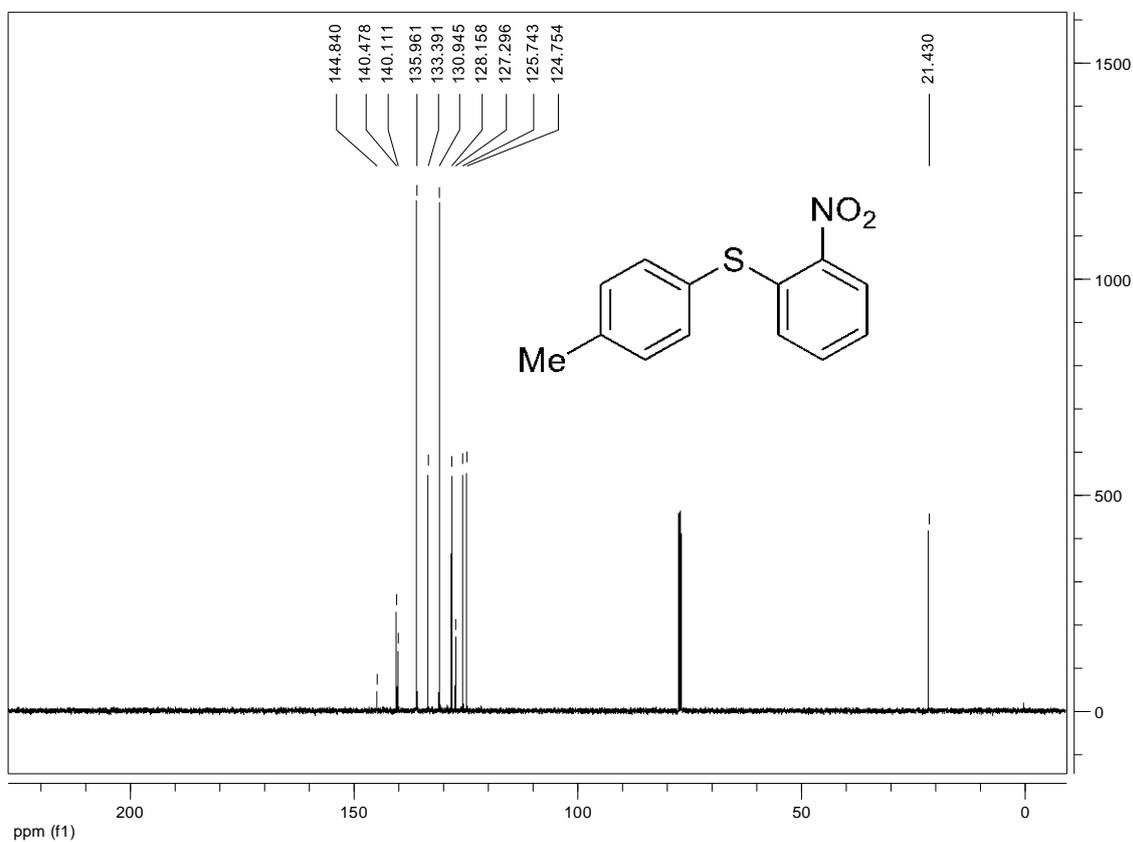
Anexo [A6]. Espectro de RMN ^1H para (4-metóxfenil)(2-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



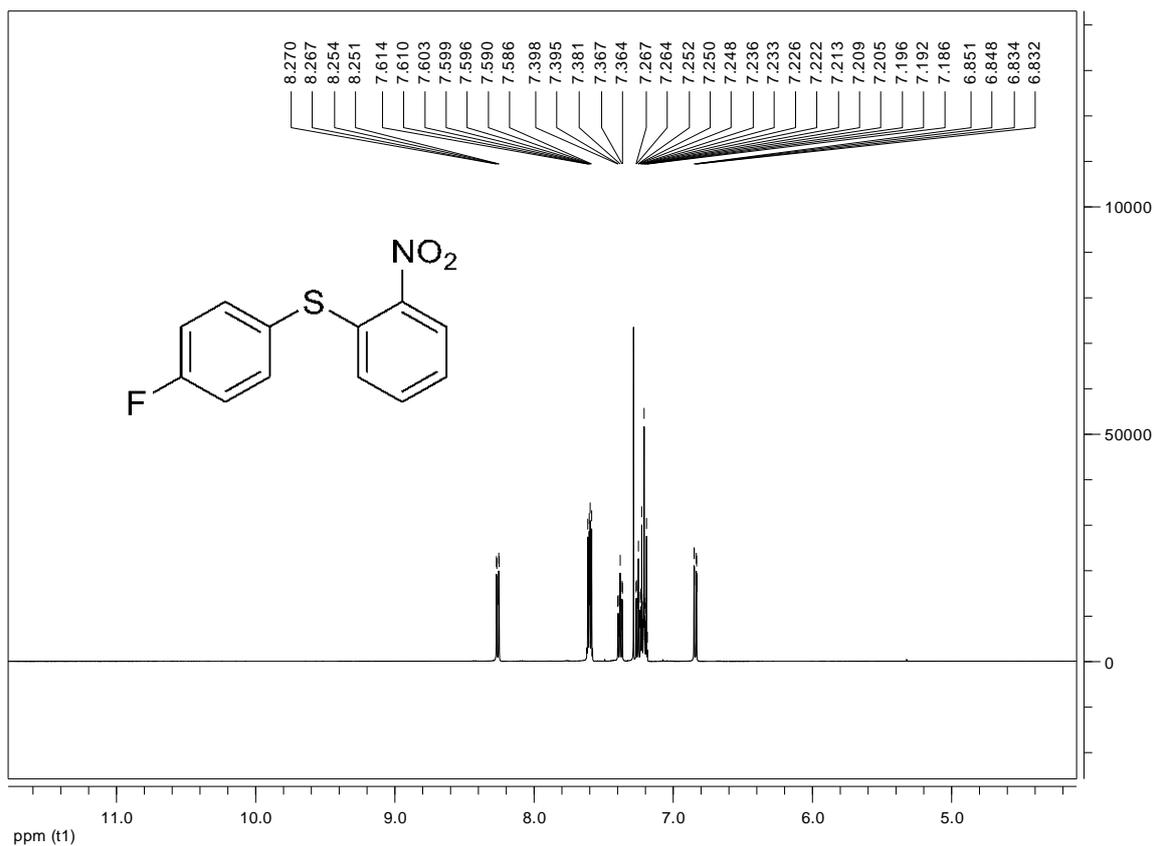
Anexo [A6]. Espectro de RMN ^{13}C para (4-metóxfenil)(2-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



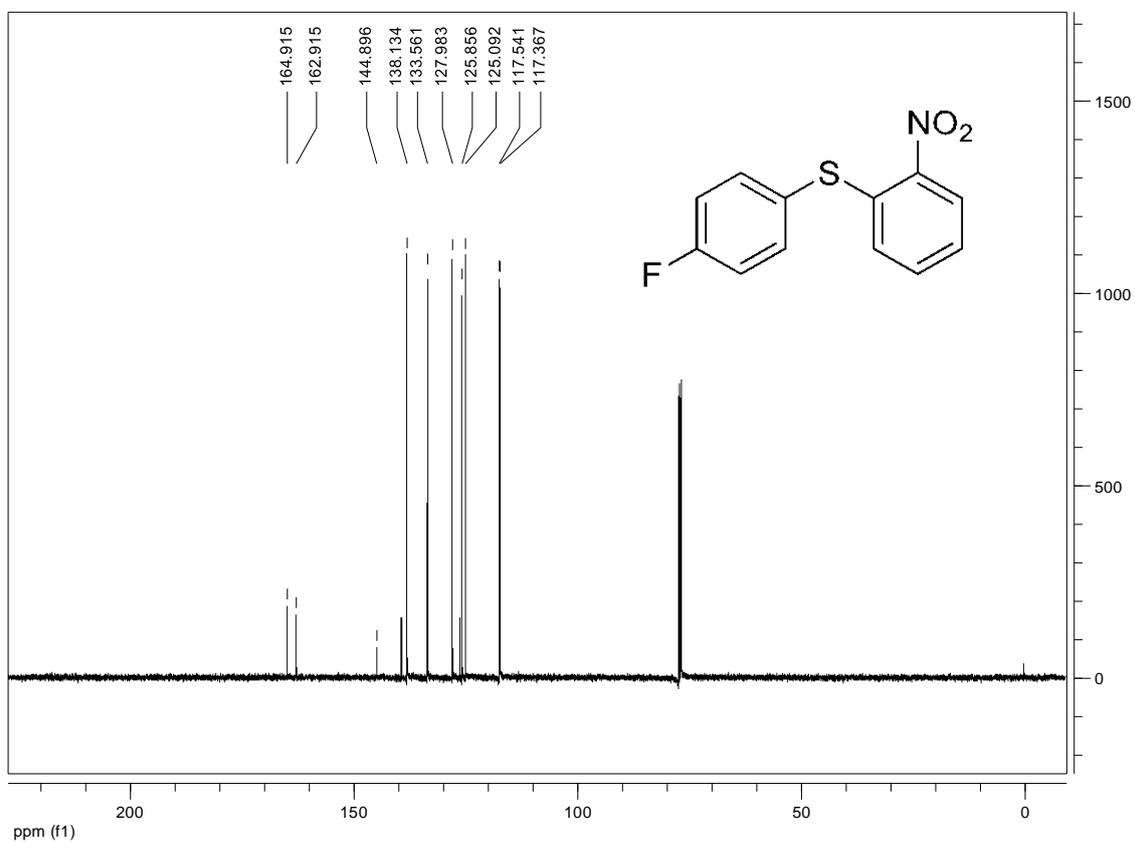
Anexo [A7]. Espectro de RMN ¹H para (2-nitrofenil)(p-toluil)sulfeto em CDCl₃.



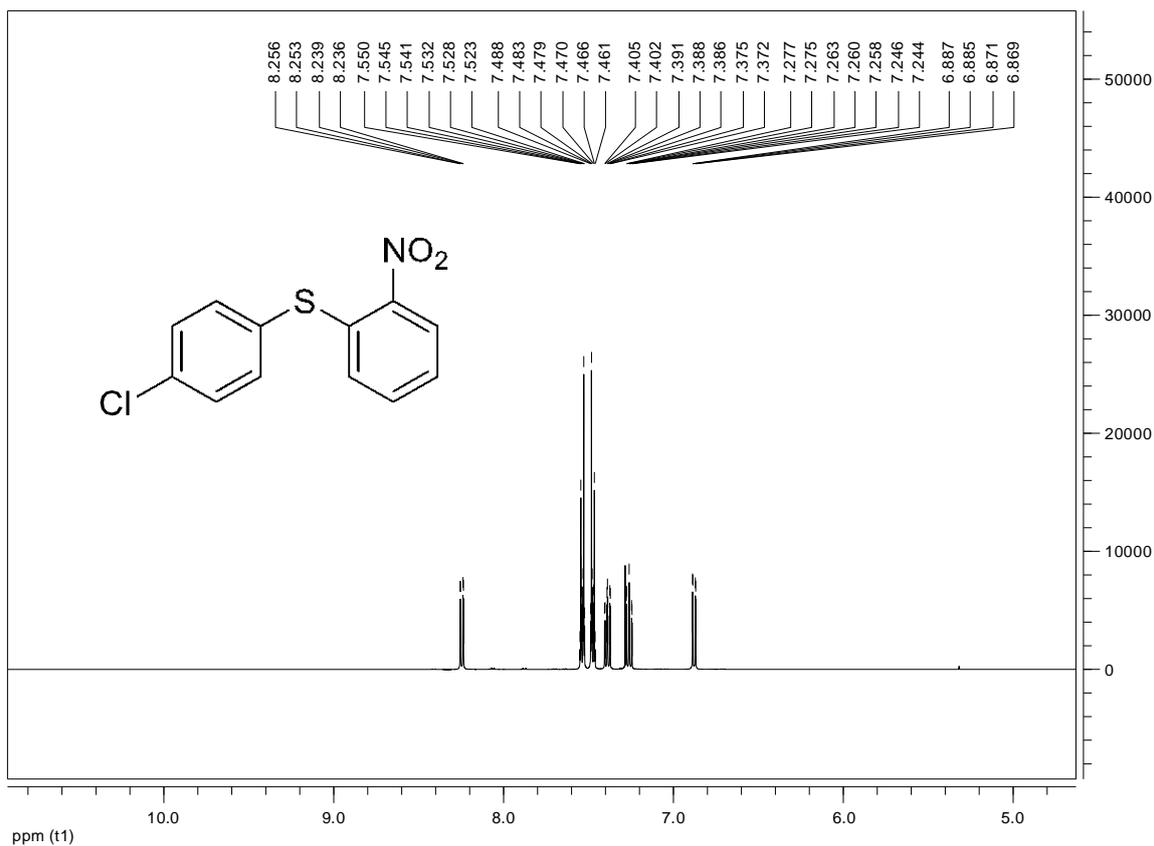
Anexo [A7]. Espectro de RMN ¹³C para (2-nitrofenil)(p-toluil)sulfeto em CDCl₃.



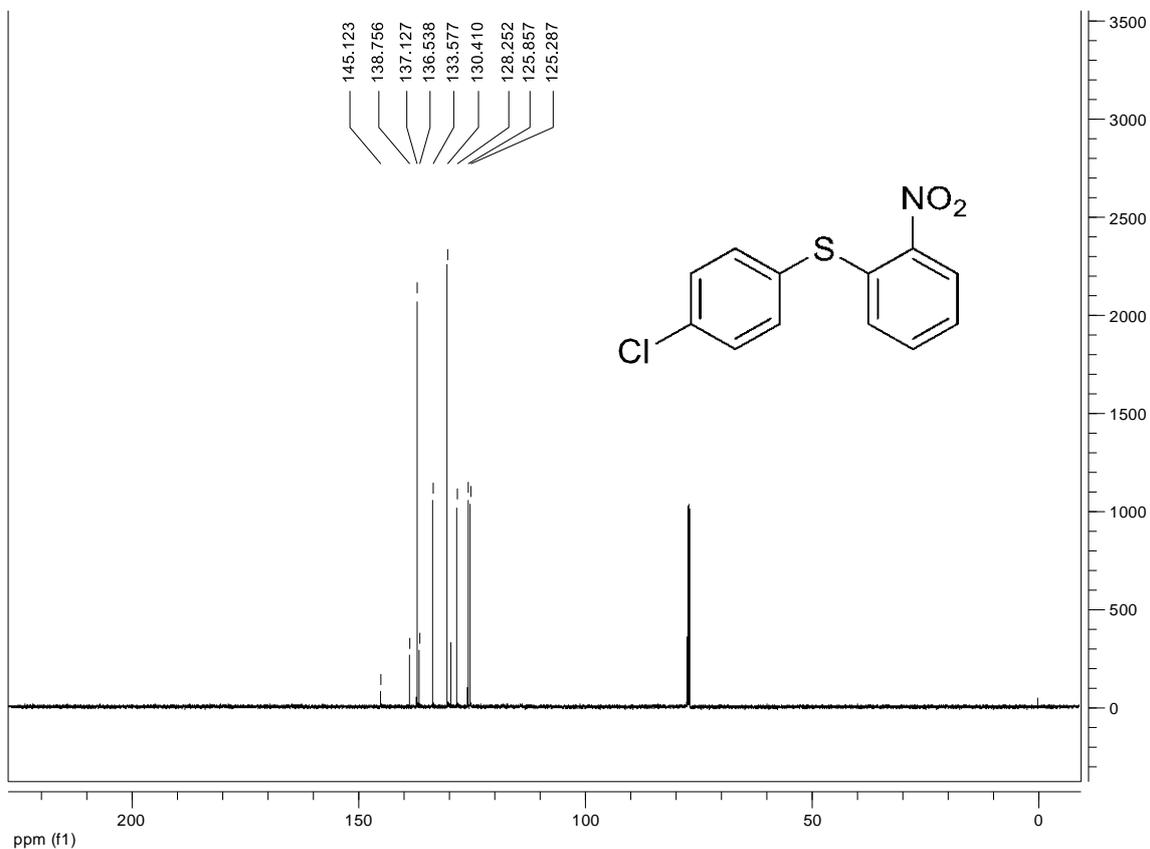
Anexo [A8]. Espectro de RMN ^1H para (4-flúorfenil)(2-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



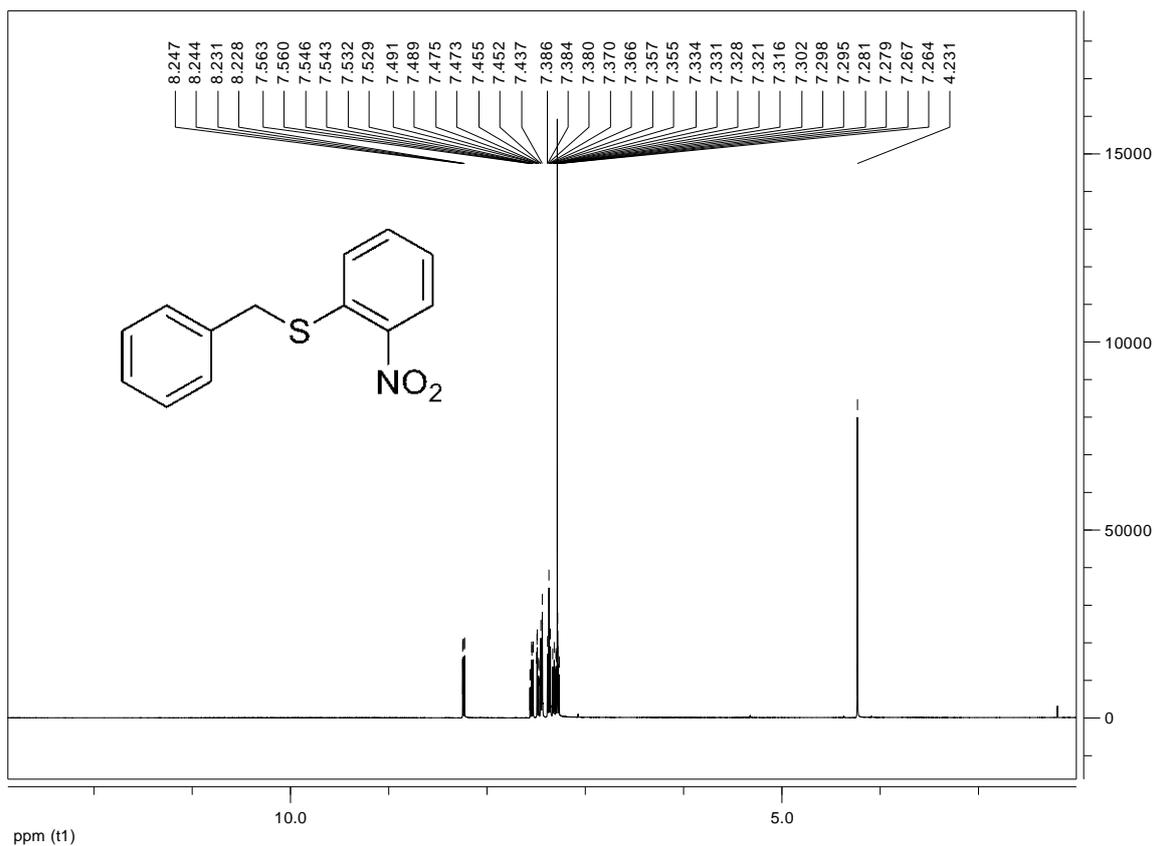
Anexo [A8]. Espectro de RMN ^{13}C para (4-flúorfenil)(2-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



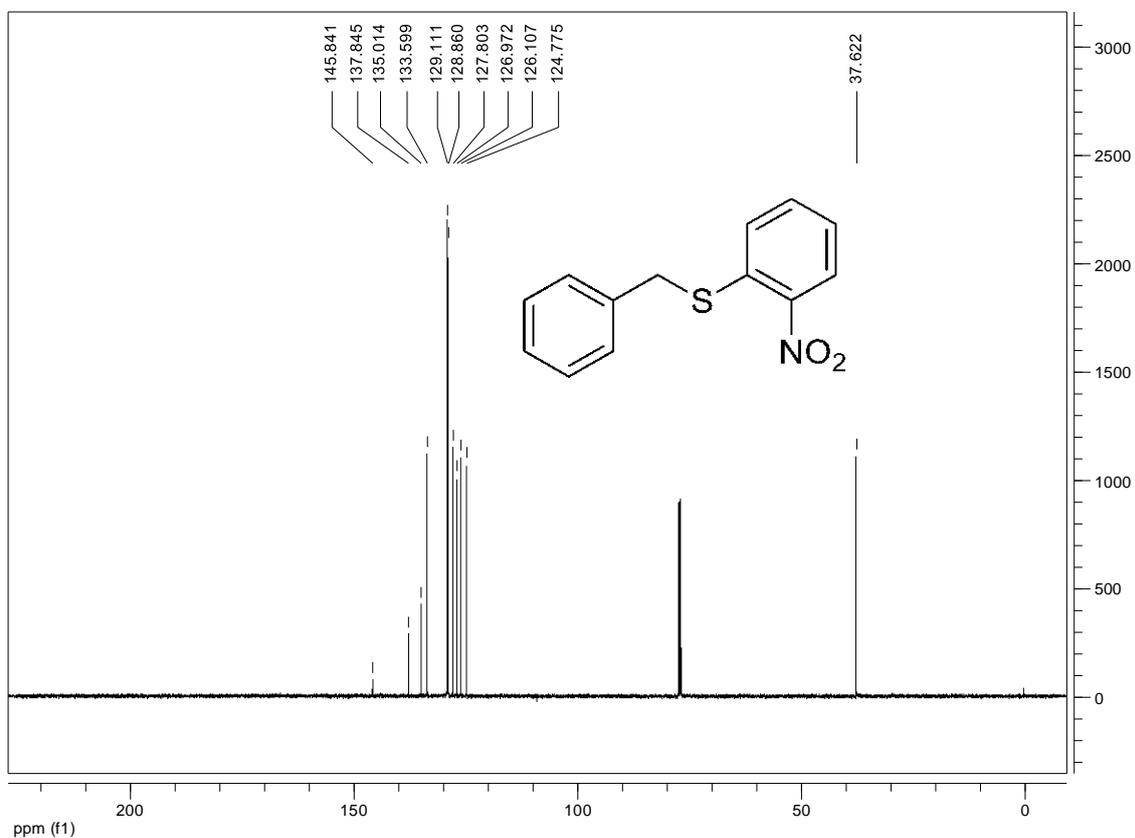
Anexo [A9]. Espectro de RMN ^1H para (4-clorofenil)(2-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



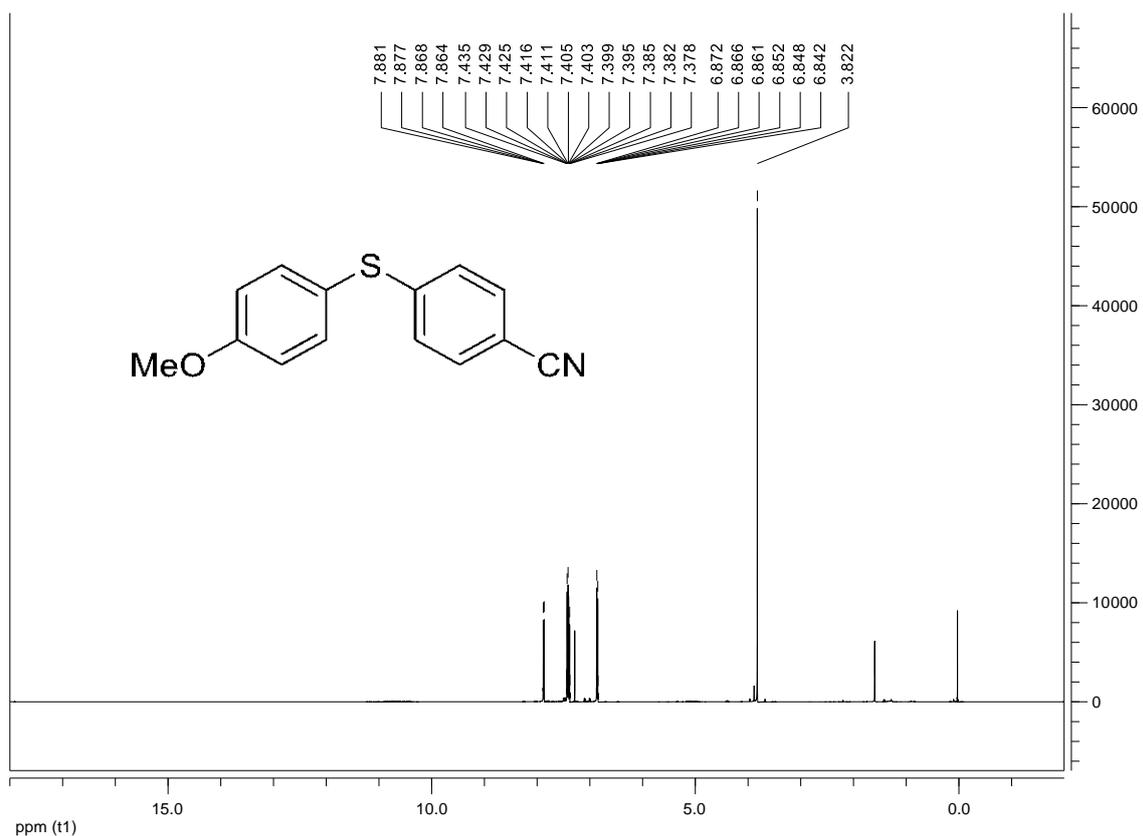
Anexo [A9]. Espectro de RMN ^{13}C para (4-clorofenil)(2-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



Anexo [A10]. Espectro de RMN ^1H para benzil(2-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



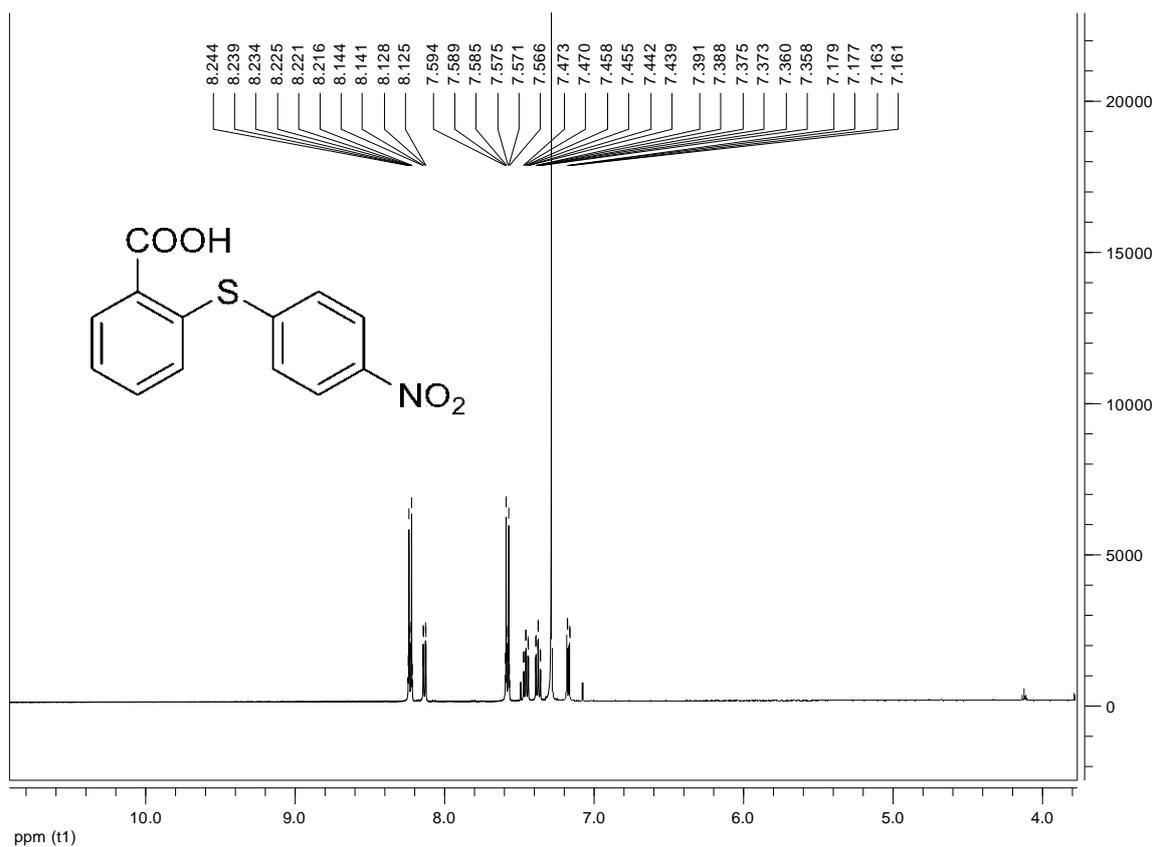
Anexo [A10]. Espectro de RMN ^{13}C para benzil(2-nitrofenil)sulfeto em CDCl_3 .



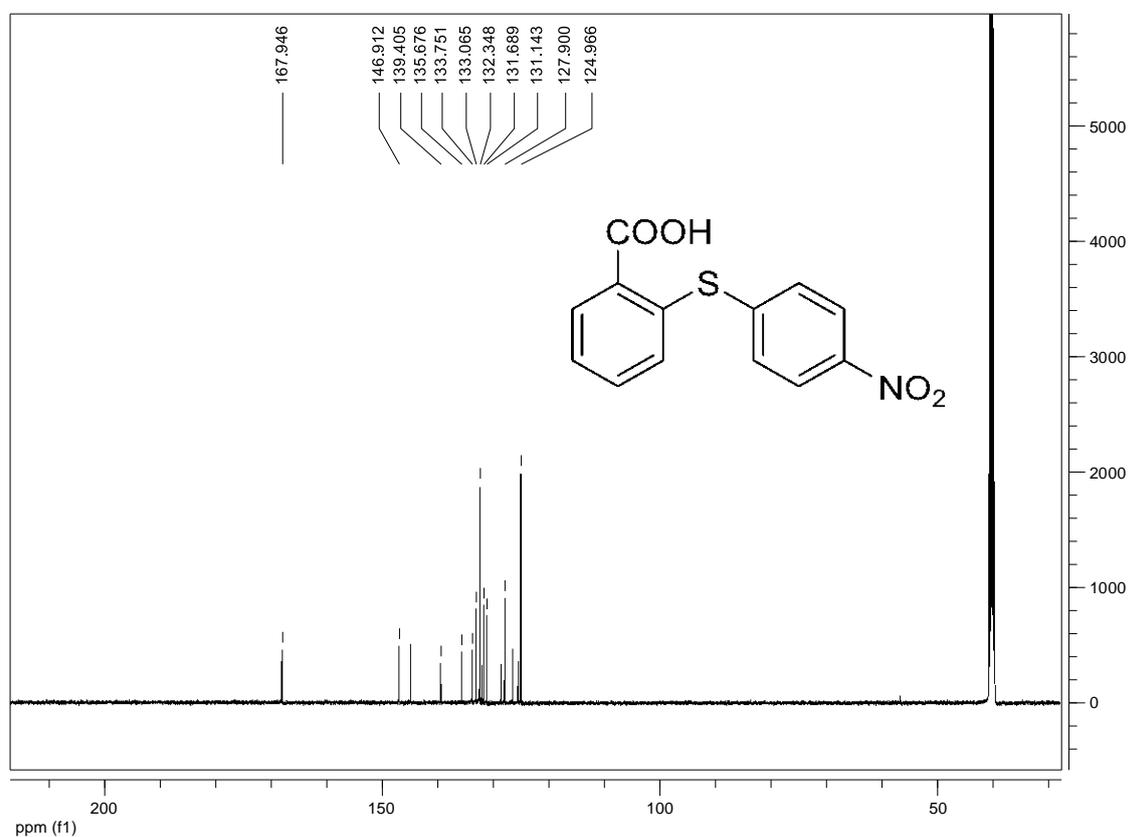
Anexo [A11]. Espectro de RMN ^1H para 4-((4-metóxfenil)tio)benzonitrila em CDCl_3 .



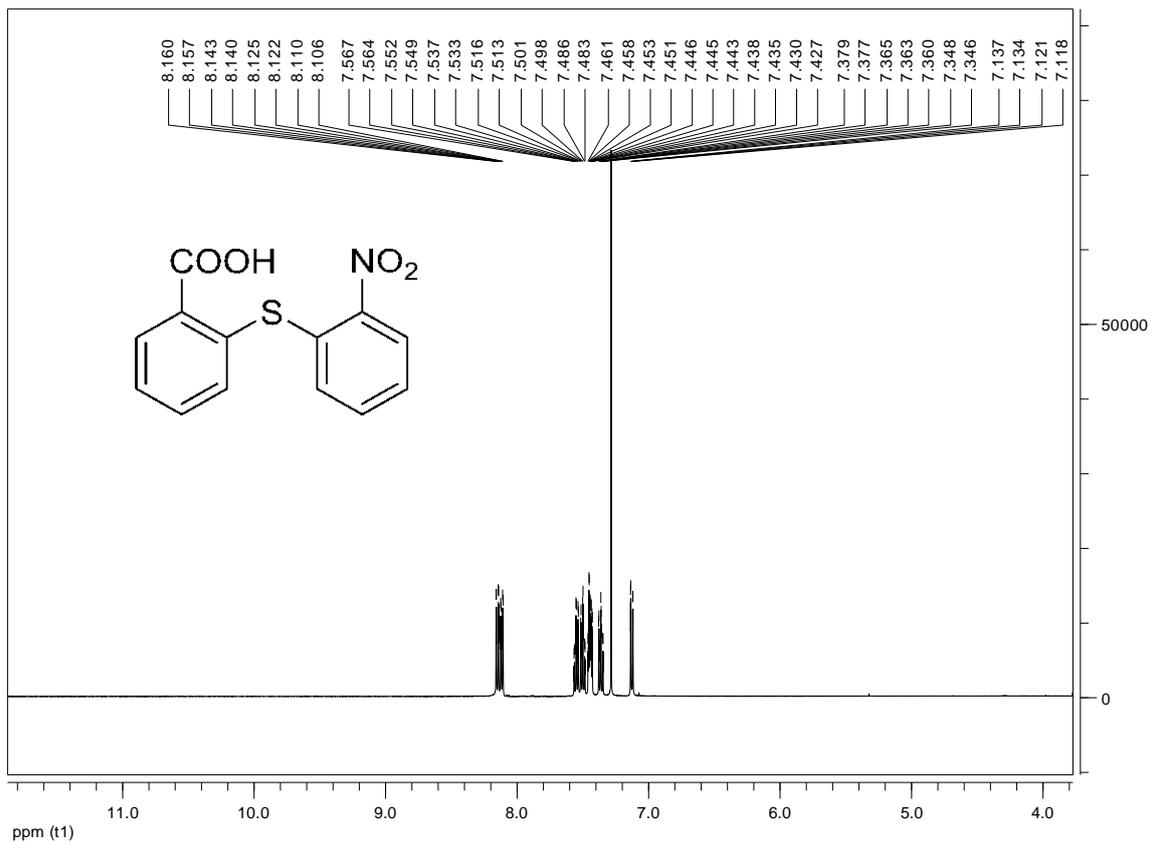
Anexo [A11]. Espectro de RMN ^{13}C para 4-((4-metóxfenil)tio)benzonitrila em CDCl_3 .



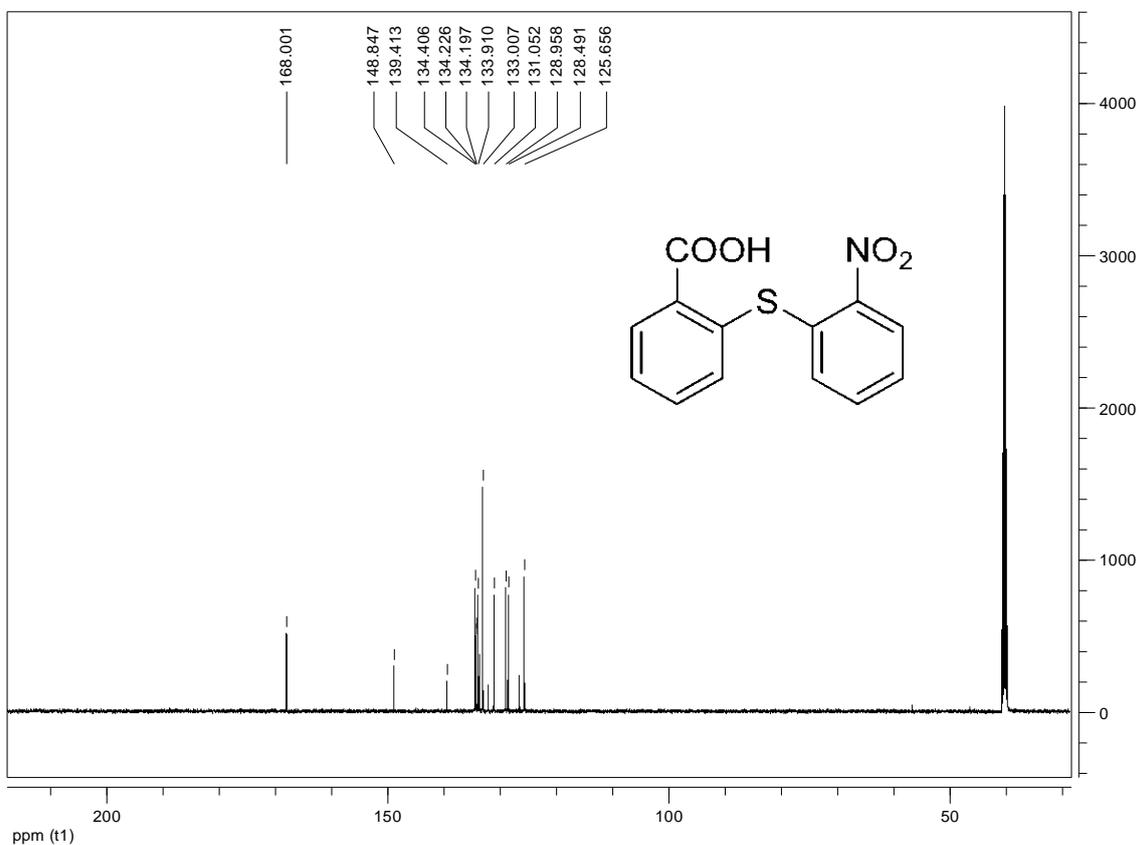
Anexo [A12]. Espectro de RMN ¹H para ácido 2-((4-nitrofenil)tio)benzóico em CDCl₃.



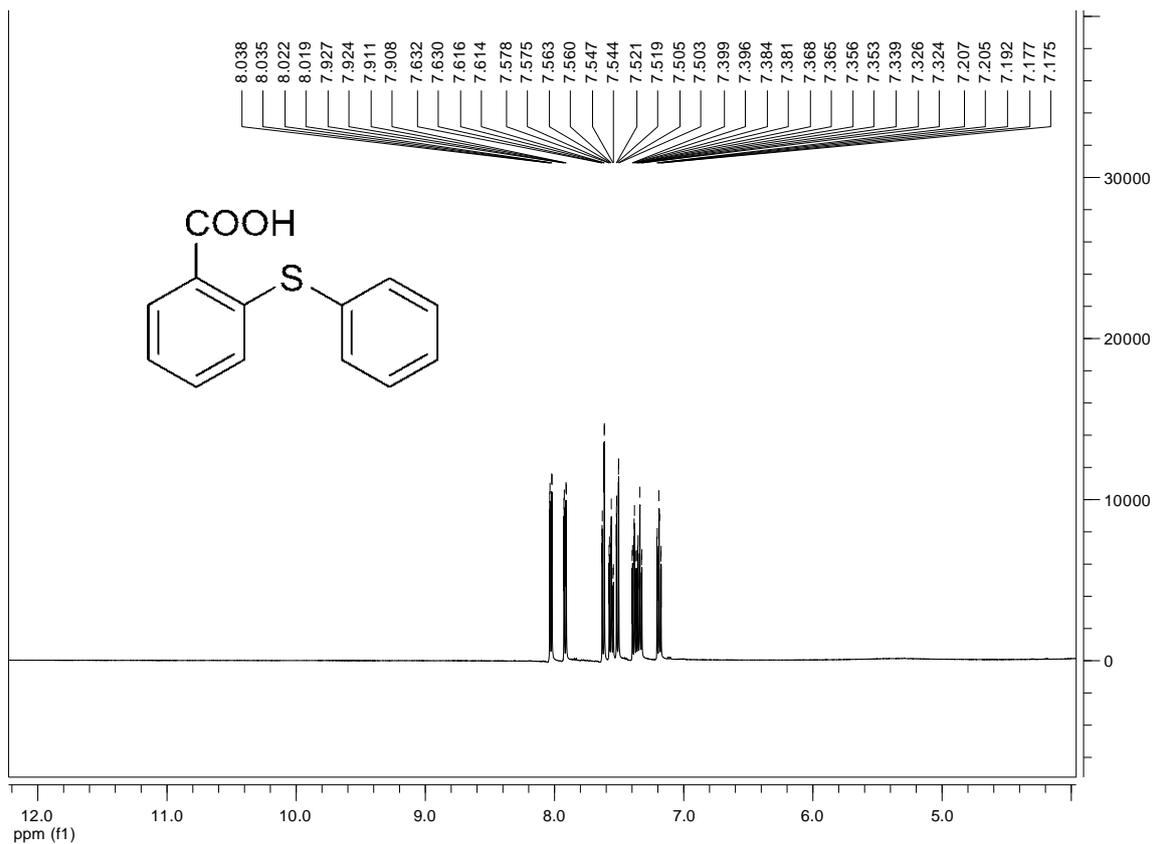
Anexo [A12]. Espectro de RMN ¹³C para ácido 2-((4-nitrofenil)tio)benzóico em DMSO-d₆.



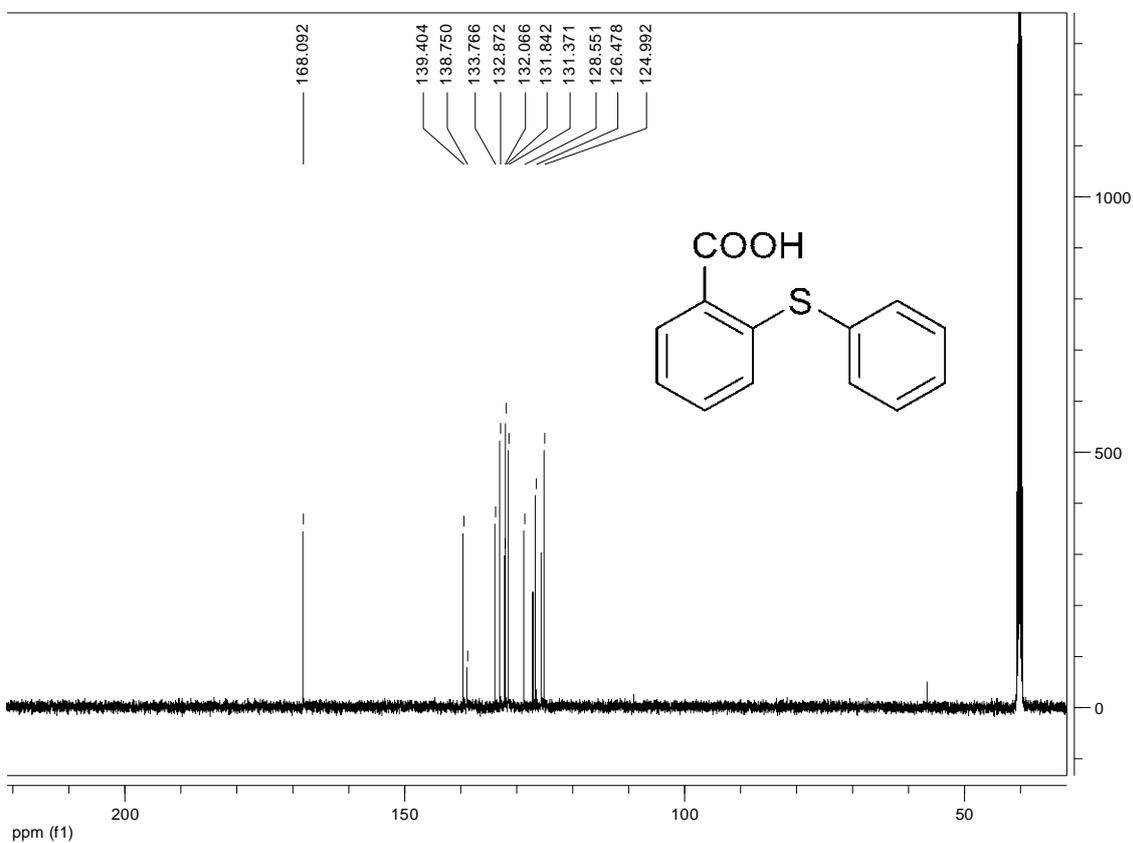
Anexo [A13]. Espectro de RMN ^1H para ácido 2-((2-nitrofenil)tio)benzóico em CDCl_3 .



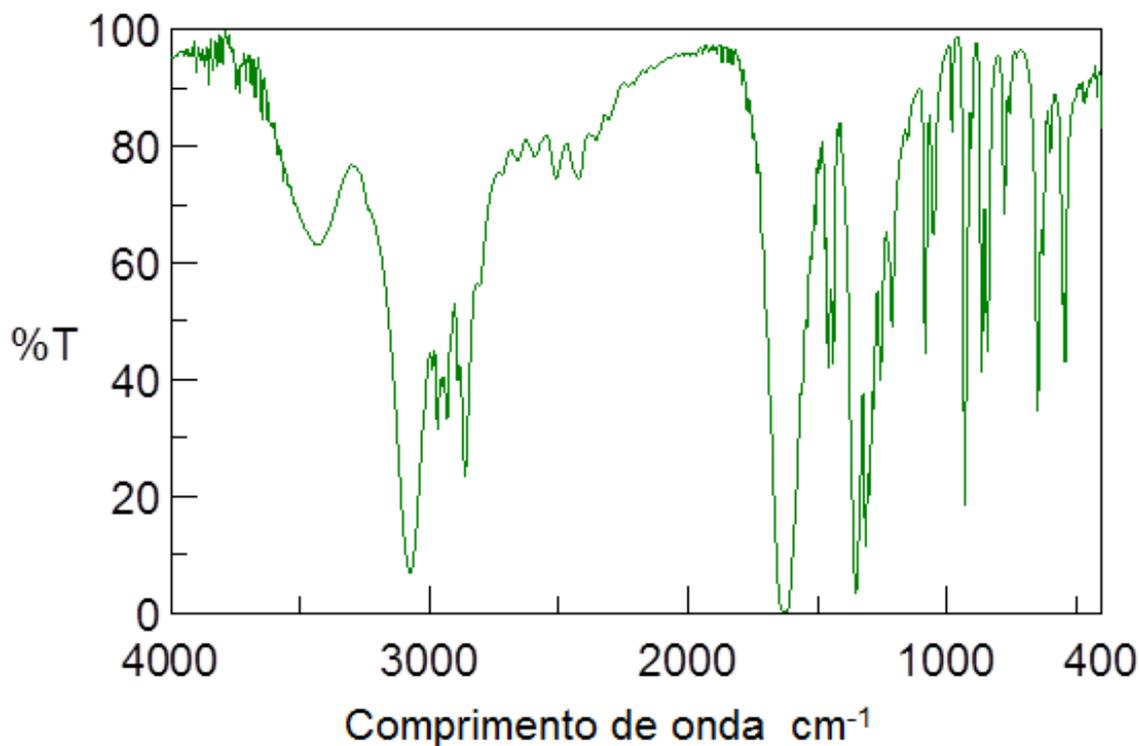
Anexo [A13]. Espectro de RMN ^{13}C para ácido 2-((2-nitrofenil)tio)benzóico em DMSO-d_6 .



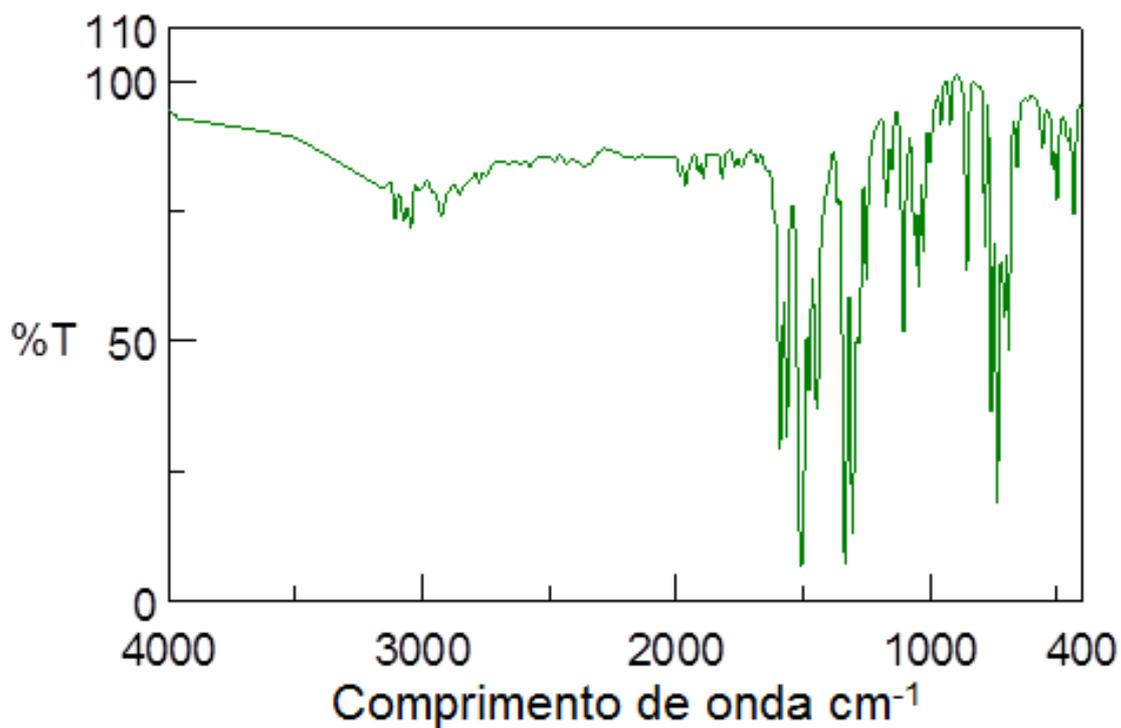
Anexo [A14]. Espectro de RMN ^1H para ácido 2-(feniltio)benzóico em DMSO- d_6 .



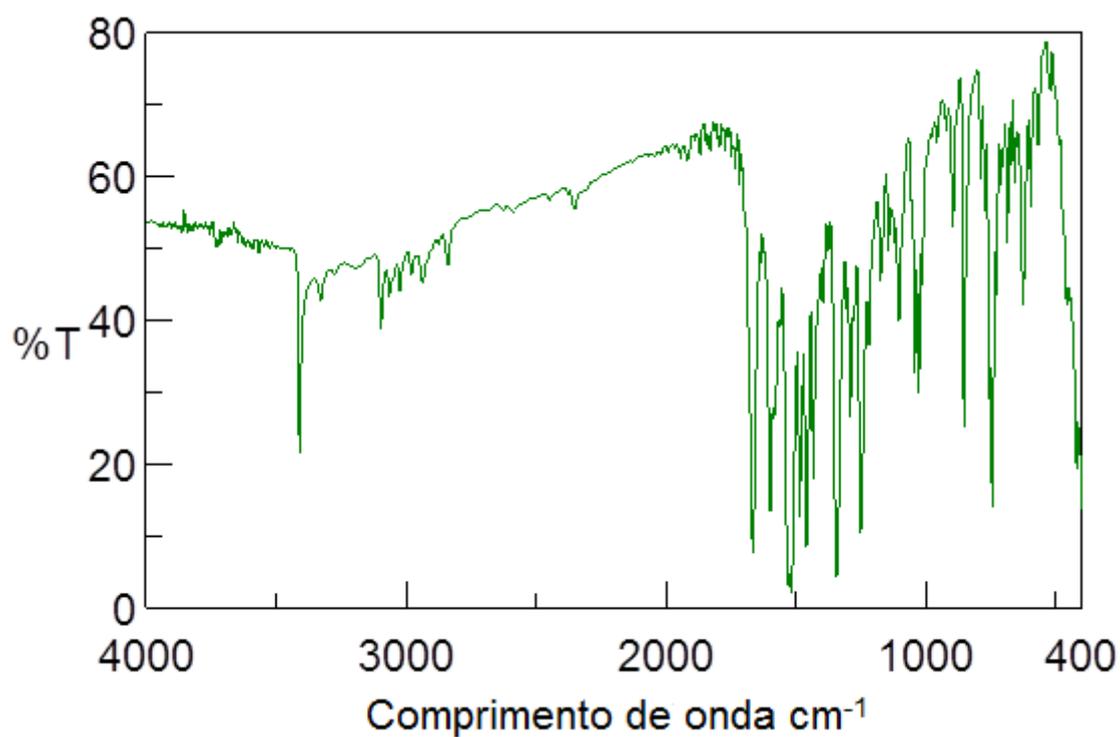
Anexo [A14]. Espectro de RMN ^{13}C para ácido 2-(feniltio)benzóico em DMSO- d_6 .



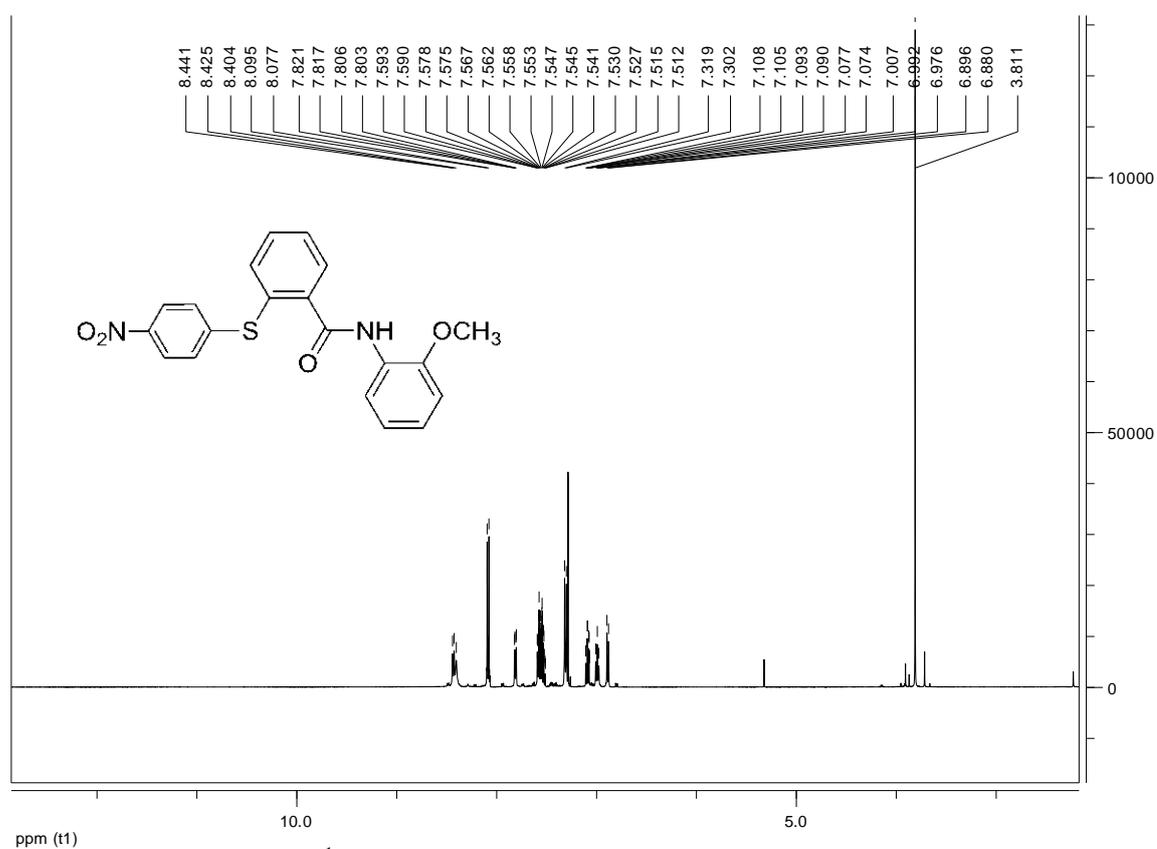
Anexo [A15]. Espectro de infravermelho do catalisador Pd[(L)-prolina]₂ em KBr.



Anexo [A16]. Espectro de infravermelho da reação entre tiofenol e 4-iodonitrobenzeno.



Anexo [A17]. Espectro de infravermelho do composto RN-18 sintetizado.



Anexo [A18]. Espectro de RMN ^1H para *N*-(2-metóxi-fenil)-2-((4-nitrofenil)tio)benzamida (RN-18) em CDCl_3 .