



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

RAYANNE RODRIGUES ANGELO VIANA

**SÍNTESE ELETROQUÍMICA DE β -CETOSSULFONAS E TIOSSULFONATOS A
PARTIR DE ORGANOSULFINATOS DE SÓDIO MEDIADA PELA CÉLULA
ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE**

Recife
2025

RAYANNE RODRIGUES ANGELO VIANA

**SÍNTESE ELETROQUÍMICA DE β -CETOSSULFONAS E TIOSSULFONATOS A
PARTIR DE ORGANOSULFINATOS DE SÓDIO MEDIADA PELA CÉLULA
ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador (a): Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes

Coorientador (a): Prof. Dr. Marcelo Navarro

Coorientador (a): Dmisticles de Andrade Vicente

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Viana, Rayanne Rodrigues Angelo.

Síntese eletroquímica de β -cetossulfonas e tiosulfonatos a partir de organosulfinatos de sódio mediada pela célula eletroquímica de cavidade / Rayanne Rodrigues Angelo Viana. - Recife, 2025.

94 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Química, 2025.

Orientação: Paulo Henrique Menezes.

Coorientação: Marcelo Navarro.

Coorientação: Dmisticles de Andrade Vicente.

Inclui referências e apêndices.

1. Tiosulfonatos; 2. β -cetossulfonas; 3. Organosulfinatos de sódio; 4. Eletrossíntese; 5. Célula de cavidade; 6. Química verde. I. Menezes, Paulo Henrique. II. Navarro, Marcelo. III. Vicente, Dmisticles de Andrade. IV. Título.

UFPE-Biblioteca Central

RAYANNE RODRIGUES ANGELO VIANA

“Síntese eletroquímica de beta-cetosulfonas e tiosulfonatos a partir de organosulfonatos de sódio mediada pela célula eletroquímica de cavidade”

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

Aprovada em: 11/03/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Raphael Fonseca do Nascimento
Universidade Católica de Pernambuco

Profa. Queila Patrícia da Silva Barbosa Freitas
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho aos meus pais, que me ofereceram tudo que podiam para que eu chegasse até aqui, e a todos que estiveram comigo nessa jornada, aos quais sou infinitamente grata.

AGRADECIMENTOS

A meus pais e irmão, pela paciência, incentivo e apoio incondicional em toda a trajetória até aqui. Essa conquista é nossa. Agradeço especialmente a minha mãe por sempre ter sido um exemplo de força e dedicação, por me ensinar a valorizar meus estudos e por tudo que fez por mim ao longo da vida.

A Dayse, por toda a paciência, calma e compreensão, por todo o carinho, por todo amor, pela parceria, por me mostrar que eu conseguiria todas as vezes que eu achei que não, por ter calado incessantemente todos os Brunos que moram na minha cabeça, por me acolher, por suavizar a caminhada até aqui, por ser toda ouvidos sempre que eu precisei desabafar e por torcer por mim todos os dias. Foi essencial ter você do meu lado, meu amor, eu amo muito você.

A Danilo, eu nem sei por onde começar. Você é luz na vida de quem vive perto de você. Obrigada por tudo! Absolutamente nada disso seria possível sem sua ajuda, orientação, paciência, sensibilidade, disposição e disponibilidade pra compartilhar comigo seu tempo, conhecimento e experiência. Obrigada pela parceria e amizade durante esse tempo, obrigada por me ajudar a lidar com as inseguranças e me fazer conquistar uma autonomia que eu achava que nunca teria. Saiba que onde eu estiver vou carregar com carinho tudo que aprendi e vivi com você nesses dois anos. Mil vezes obrigada! Sou sua fã!

A Dmisticles, porque sem ele eu nem teria chegado aqui. Obrigada (mais uma vez) por toda a disponibilidade e orientação quando eu ainda nem sabia o que esperar da pós-graduação. Obrigada por ter topado, por ter enxergado potencial em mim, por ter me auxiliado com tudo desde o dia zero, por ter sido incrível como professor (ter sido sua aluna fez toda a diferença) e como pessoa. Todas as vezes que eu lembrar que consegui, vou me lembrar do dia que você decidiu me ajudar e vou te agradecer mentalmente.

Aos professores Paulo Menezes, meu orientador, e Marcelo Navarro, meu coorientador, sou muito grata pela orientação e aprendizado. Obrigada a ambos por me receberem tão bem em seus respectivos laboratórios, por todos os ensinamentos, acompanhamento, confiança, atenção e paciência.

Aos amigos do LES e do LOA, vocês foram uma grata surpresa e tornaram mais leves todos os meus dias no laboratório. Obrigado por todo o acolhimento quando cheguei, por todas as risadas, por todas as conversas, por toda a disponibilidade, por toda a ajuda e pela torcida pra que desse tudo certo sempre. Levo vocês comigo no meu coração.

A minha amiga Jéssica, por estar presente e me apoiando em mais uma etapa da minha vida, me ajudando a pensar e colocar minha cabeça no lugar sempre que eu precisei. Ter você por perto (desde o cursinho!) é um marco que me faz refletir sobre toda a caminhada até aqui, me lembra de acolher todas que já fui, me lembra do quanto sou capaz e me faz olhar com carinho pra quem estou me tornando. Obrigada por estar sempre presente com sua mente esperta e abraço gigante. Amo você.

A Caroline, pela amizade, pela parceria, pelo apoio. Ter você em minha vida é um presente, amiga! Obrigada por nunca me deixar duvidar do meu potencial e estar sempre a postos pra me ajudar com qualquer coisa que eu precisasse. Que honra é viver num pedacinho do seu coração gigante, te amo.

Aos meus amigos da FMO, que estiveram comigo desde o dia 01, que vibraram e choraram comigo no exato momento em que soube que fui aprovada, que me ensinaram a ser melhor pessoa e melhor profissional, que sabem o tamanho dessa vitória, com quem fui (e sou) muito feliz e amada. Obrigada por tudo, sempre.

Agradeço também a CAPES por fomentar a pesquisa realizada.

RESUMO

Dentre os compostos organossulfurados, as β -cetossulfonas e os tiosulfonatos são substâncias de grande relevância em síntese orgânica, sendo comumente utilizados como intermediários sintéticos ou em aplicações biológicas e medicinais. Este trabalho descreve o desenvolvimento de um novo método eletroquímico para obtenção desses compostos a partir da geração de radicais sulfonila através da oxidação de organosulfinatos de sódio. As reações foram realizadas empregando-se uma célula eletroquímica de cavidade acoplada a um macroeletrodo de grafite em pó sem o uso de aditivos ou solventes. Inicialmente, foram realizadas tentativas para a obtenção de β -cetossulfonas a partir da oxidação eletroquímica do *p*-toluenosulfinato de sódio na presença de fenilacetileno. Diferentes condições como a quantidade de grafite, uso de aditivos, proporção entre os reagentes, corrente aplicada e tempo de eletrólise foram testadas, porém, as taxas de conversão foram insatisfatórias. Contudo, observou-se a formação predominante do *S*-(*p*-tolil)-*p*-toluenotiosulfonato, sugerindo um mecanismo alternativo baseado no homoacoplamento dos radicais sulfonila na superfície do eletrodo. Desse modo, o método foi otimizado para a síntese de tiosulfonatos e as condições ideais foram encontradas quando foram utilizados o organosulfinato de sódio (1 mmol), solução eletrolítica de Na₂SO₄ (0,1 M), pó de grafite (100 mg) como eletrodo de trabalho e uma corrente de 20 mA durante 4 horas, resultando na obtenção dos tiosulfonatos correspondentes em rendimentos de 75-92%. Os resultados obtidos reforçam que a eletrossíntese orgânica é uma abordagem eficiente e sustentável para obtenção de compostos organossulfurados e, além disso, a análise eletrônica e estrutural dos sulfinatos utilizados forneceu percepções importantes sobre a estabilidade dos radicais sulfonila bem como sua tendência ao acoplamento.

Palavras-chave: tiosulfonatos; β -cetossulfonas; organosulfinatos de sódio; eletrossíntese; célula de cavidade; química verde.

ABSTRACT

Among the organosulfur compounds, β -ketosulfones and thiosulfonates are substances of great relevance in organic synthesis, being commonly used as synthetic intermediates or in biological and medicinal applications. This work describes the development of a new electrochemical method to obtain these compounds based on the generation of sulfonyl radicals through the oxidation of sodium organosulfonates. The reactions were carried out using a cavity electrochemical cell coupled to a graphite powder macroelectrode without the use of additives or solvents. Initially, attempts were made to obtain β -ketosulfones from the electrochemical oxidation of sodium *p*-toluenesulfinate in the presence of phenylacetylene. Different conditions such as the amount of graphite, use of additives, proportion between the reagents, applied current and electrolysis time were tested, but the conversion rates were unsatisfactory. However, the predominant formation of *S*-(*p*-tolyl)-*p*-toluenethiosulfonate was observed, suggesting an alternative mechanism based on homocoupling of sulfonyl radicals on the electrode surface. Thus, the method was optimized for the synthesis of thiosulfonates and the ideal conditions were found when sodium organosulfinate (1 mmol), Na₂SO₄ electrolytic solution (0.1 M), graphite powder (100 mg) were used as working electrode and a current of 20 mA for 4 hours, resulting in the corresponding thiosulfonates in 75-92% yields. The results obtained reinforce that organic electrosynthesis is an efficient and sustainable approach for obtaining organosulfur compounds and, in addition, the electronic and structural analysis of the organosulfonates used provided important insights into the stability of the sulfonyl radicals as well as their coupling tendency.

Keywords: thiosulfonates; β -ketosulfones; sodium organosulfonates; electrosynthesis; cavity cell; green chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estrutura química de aminoácidos que contém enxofre.....	16
Figura 2 –	Estrutura química da Penicilina G e da (-)-acetilaranotina um alcalóide epipolítiodiquetopiperazínico.....	16
Figura 3 –	Compostos organossulfurados presentes no alho.....	17
Figura 4 –	Estrutura química do sulforafano.....	17
Figura 5 –	Compostos biologicamente ativos contendo o grupamento sulfona.....	19
Figura 6 –	Fórmula estrutural geral de um organosulfinato de sódio.....	25
Figura 7 –	Estrutura química do S-propil-propanotiosulfonato.....	34
Figura 8 –	Estrutura química do S-etil-4-aminobenzenotiosulfonato (ETS).....	34
Figura 9 –	Célula eletroquímica de cavidade.....	43
Figura 10 –	A) Bastão de grafite envolvido com fita de Teflon; B) Bastão de grafite acoplado ao compartimento de Teflon; C) Cavidade formada entre o bastão de grafite e a base do compartimento de Teflon.....	47
Figura 11 –	A) Compactação do material dentro da cavidade; B) Papel filtro furado colocado acima do eletrodo de trabalho.....	48
Figura 12 –	A) Compartimento de vidro; B) Célula eletroquímica montada (indicada pela seta) e conectada à fonte DC.....	48
Figura 13 –	Compartimento de vidro utilizado como extrator.....	49
Figura 14 –	Espectro de massas do tiosulfonato (4a) e algumas de suas fragmentações.....	58
Figura 15 –	Espectro de massas da β -cetossulfona (3a) e algumas de suas fragmentações.....	58
Figura 16 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto 4a	65
Figura 17 –	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto 4a	66
Figura 18 –	Custo de 10 mg do composto 4a no site da Sigma-Aldrich.....	67
Figura 19 –	Espectro de massas para o composto 4g e algumas de suas fragmentações.....	75

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 –	Reação de olefinação de Julia.....	19
Esquema 2 –	Síntese de sulfonas a partir da oxidação de sulfetos.....	20
Esquema 3 –	Utilização de ácido nítrico para obtenção de sulfonas a partir de sulfetos.....	20
Esquema 4 –	Reação de oxidação do 4,4-diaminodifenil sulfeto para dapsona.....	21
Esquema 5 –	Oxidação eletroquímica de sulfetos aril alquílicos.....	21
Esquema 6 –	Acoplamento cruzado redutivo para obtenção de sulfonas dialquílicas.....	22
Esquema 7 –	Oxidação seletiva do tioanisol para obtenção de sulfonas.....	22
Esquema 8 –	Síntese de sulfonas a partir de sulfetos utilizando óxido de samário como catalisador.....	23
Esquema 9 –	Oxidação seletiva de sulfetos a sulfonas utilizando DES.....	23
Esquema 10 –	Oxidação catalítica de sulfetos em sulfonas utilizando um catalisador heterogêneo.....	24
Esquema 11 –	Sulfonilação cruzada promovida por zinco para obtenção de sulfonas.....	24
Esquema 12 –	Obtenção de sulfonas alílicas ramificadas via substituição assimétrica.....	25
Esquema 13 –	Ciclização eletroquímica de acrilamidas <i>N</i> -substituídas com organosulfatos de sódio.....	26
Esquema 14 –	Síntese de sulfatos de sódio. (a) A partir da redução de cloretos de sulfonila; (b) A partir da oxidação de tióis e (c) A partir da inserção de dióxido de enxofre.....	27
Esquema 15 –	Rotas sintéticas convencionais para a síntese de β -cetosulfonas. Formação de ligações C-S a partir de α -halocetonas ou α -tosilocetonas e C-C através da acilção de sulfonas alquílicas.....	28
Esquema 16 –	Sulfonilação fotocatalítica de alquenos com ácidos sulfínicos para obtenção de β -cetosulfonas.....	29

Esquema 17	– Oxidação eletroquímica de sulfonil hidrazidas com alquinos e alquenos funcionalizados para síntese de β -cetossulfonas.....	29
Esquema 18	– Oxissulfonilação aeróbia de estirenos com sulfinatos de sódio catalisada por cobre.....	30
Esquema 19	– Síntese de β -cetossulfonas a partir da oxissulfonilação de alcenos.....	30
Esquema 20	– Sulfinação eletroquímica de acetilenos arílicos e metilcetonas arílicas utilizando organosulfinatos de sódio.....	31
Esquema 21	– Síntese de β -cetossulfonas a partir de cetonas aril-etílicas e indanonas.....	32
Esquema 22	– β -cetossulfona derivada do estireno acoplada a quitosana em síntese <i>one-pot</i>	33
Esquema 23	– Síntese de tiosulfonatos catalisada por iodeto de cobre (I) a partir de organosulfinatos de sódio.....	35
Esquema 24	– Síntese de tiosulfonatos a partir de hidrazidas sulfônicas utilizando Rongalite.....	36
Esquema 25	– Síntese seletiva de tiosulfonatos partindo de tióis utilizando Selectfluor™.....	36
Esquema 26	– Síntese de tiosulfonatos a partir de <i>O</i> -tiocarbamatos <i>N</i> -substituídos e sulfinatos de sódio.....	37
Esquema 27	– Oxidação de tióis com ácido 2-iodobenzóico para obtenção de tiosulfonatos.....	37
Esquema 28	– Uso de 1,3-dibenzenosulfonilpolissulfano com ácidos borônicos arílicos na síntese de tiosulfonatos.....	38
Esquema 29	– Acoplamento redutivo de organosulfinatos de sódio com cloreto de acetila e o éster de Hantzsch para obtenção de tiosulfonatos.....	38
Esquema 30	– Síntese de tiosulfonatos a partir de sulfinatos de sódio e ácido sulfúrico em meio aquoso.....	39
Esquema 31	– Reação eletroquímica de três componentes para obtenção de tiosulfonatos assimétricos.....	39
Esquema 32	– Oxidação de sais de sulfinato.....	53

Esquema 33 – Oxidação eletroquímica de sulfinatos na presença de acetilenos arílicos para obtenção de β -cetossulfonas.....	53
Esquema 34 – Oxidação eletroquímica de sulfinatos arílicos na presença de tiofenóis para obtenção de tiosulfonatos.....	53
Esquema 35 – Hipótese mecanística para a formação dos tiosulfonatos através da metodologia proposta.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Influência da granulometria do pó de grafite.....	55
Tabela 2 –	Influência da quantidade de grafite presente no eletrodo de trabalho.....	56
Tabela 3 –	Influência da adição de aditivos no eletrodo de trabalho na sulfonilação eletroquímica.....	59
Tabela 4 –	Influência da proporção entre os reagentes 1a e 2a	60
Tabela 5 –	Estudo da influência da corrente utilizada na reação entre <i>p</i> -toluenosulfonato de sódio (1a) e fenilacetileno (2a).....	61
Tabela 6 –	Estudo da influência do tempo reacional quando aplicada uma corrente de 10 mA.....	63
Tabela 7 –	Análise da influência do tempo de eletrólise na obtenção de 4a	68
Tabela 8 –	Estudo da influência do tratamento térmico do grafite na formação de 4a	69
Tabela 9 –	Influência da quantidade de grafite na síntese do tiosulfonato 4a	70
Tabela 10 –	Influência da solução eletrolítica na formação do cloreto de tosila (5a).....	72
Tabela 11 –	Homoacoplamento realizado em célula eletroquímica de cavidade com diferentes sulfatos de sódio.....	73

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Potencial elétrico
Hz	Hertz
i	Corrente elétrica
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LES	Laboratório de Eletrossíntese
LOA	Laboratório de Orgânica Aplicada
mA	Miliampere
mC	Milicoulomb
TBAB	Brometo de tetra- <i>n</i> -butilamônio
Ts	Tosila
V	Volt
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	COMPOSTOS ORGANOSSULFURADOS.....	14
1.2	SULFONAS.....	18
1.2.1	SÍNTESE DE SULFONAS.....	20
1.3	ORGANOSULFINATOS DE SÓDIO.....	25
1.4	β -CETOSULFONAS.....	28
1.5	TIOSSULFONATOS.....	33
1.5.1	SÍNTESE DE TIOSSULFONATOS.....	35
1.6	ELETROSSÍNTESE ORGÂNICA.....	40
2	OBJETIVOS	44
2.1	OBJETIVO GERAL.....	44
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	45
3.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	45
3.2	PROCEDIMENTO PARA MONTAGEM DA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE.....	46
3.3	PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DAS β - CETOSULFONAS.....	48
3.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS TIOSSULFONATOS.....	50
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4.1	OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO PARA SÍNTESE DE β - CETOSULFONAS.....	54
4.1.1	INFLUÊNCIA DA GRANULOMETRIA DO PÓ DE GRAFITE.....	55
4.1.2	OTIMIZAÇÃO DA QUANTIDADE DO ELETRODO DE TRABALHO	56
4.1.3	INFLUÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DE ADITIVOS METÁLICOS.....	58
4.1.4	INFLUÊNCIA DA PROPORÇÃO ENTRE OS REAGENTES.....	59
4.1.5	INFLUÊNCIA DA CORRENTE APLICADA.....	61
4.1.6	INFLUÊNCIA DO TEMPO DEELETROLÍSE.....	62
4.2	OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO PARA SÍNTESE DE TIOSSULFONATOS.....	64

4.2.1	INFLUÊNCIA DO TEMPO DE ELETRÓLISE.....	68
4.2.2	ESTUDO DO TRATAMENTO TÉRMICO DO PÓ DE GRAFITE.....	69
4.2.3	ESTUDO DA QUANTIDADE DE ELETRODO DE TRABALHO UTILIZADA.....	70
4.2.4	ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS ESTABELECIDAS FRENTE A DIFERENTES SULFINATOS DE SÓDIO.....	72
5	CONCLUSÕES.....	77
6	PERSPECTIVAS.....	78
	REFERÊNCIAS.....	79
	APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS.....	89
	APÊNDICE B – RESUMO SIMPLIFICADO ESTILO NOTA DE IMPrensa.....	90

1 INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS ORGANOSSULFURADOS

Os compostos organossulfurados compõem uma classe diversa e versátil de substâncias orgânicas que contém átomos de enxofre ligados ao átomo de carbono em suas estruturas, normalmente por ligações simples (C—S) ou duplas (C=S). A presença de enxofre confere a esses compostos uma ampla variedade de propriedades químicas, biológicas, estruturais e funcionais, além de torná-los altamente reativos, o que os estabelece como um importante objeto de estudo atualmente (WANG; JIANG, 2022).

A síntese ou a modificação de compostos organossulfurados têm se mostrado importante para o desenvolvimento de novas substâncias e materiais. Devido à sua ampla variedade e importância, a pesquisa sobre compostos de enxofre tem crescido nos últimos anos, com ênfase nas possibilidades de aplicações, para isso, o entendimento de suas características estruturais e de reatividade é fundamental (YU; JIANG, 2023).

O enxofre é um elemento não metálico que apresenta multifuncionalidade química localizado no grupo 16 da tabela periódica – também conhecido como grupo dos calcogênios. Por pertencer à família do oxigênio, forma grupos funcionais com propriedades físico-químicas semelhantes aos formados pelo seu vizinho de cima. Além do enxofre e do oxigênio, estão nesse grupo também o selênio (Se), o telúrio (Te), o polônio (Po) e o livermório (Lv). Os elementos desse grupo possuem apenas seis elétrons na camada de valência e se tornam menos ametálicos conforme os seus números atômicos aumentam (XUEFENG JIANG, 2019).

Apesar de seguir uma configuração eletrônica semelhante à do oxigênio, que possui uma distribuição eletrônica em duas camadas, o enxofre tem seus elétrons ocupando três camadas, com dois elétrons desemparelhados no orbital $3p$, por isso, em comparação com o oxigênio, o enxofre é menos eletronegativo e possui propriedades de ligação diferentes (KUEHN; ISIED, 1980). O oxigênio possui apenas duas formas moleculares (O_3 e O_2), enquanto o enxofre estabelece facilmente ligações consigo mesmo, formando uma variedade grande de espécies moleculares

(S₂, S₄, S₆ e S₈). Isso ocorre porque, enquanto o oxigênio possui apenas orbitais *sp* híbridos, o enxofre pode utilizar-se de seus orbitais *d* desocupados (OAE, 2018).

Para o oxigênio, os álcoois, éteres, cetonas e peróxidos estão paralelamente relacionados aos tióis, tioéteres ou sulfetos, tiocetonas e dissulfetos, mas com algumas diferenças fundamentais, entre elas a possibilidade de os compostos de enxofre serem mais estáveis em relação aos de oxigênio. Por exemplo, não são conhecidos polióxidos (R-O-O-R', em que R e R' são ligantes orgânicos) estáveis, enquanto há vários polissulfetos conhecidamente estáveis utilizados como materiais de moldagem por possuírem propriedades elastoméricas (OAE, 2018).

O enxofre é um elemento multivalente e seus estados de oxidação variam de -2 a +6, e essa multiplicidade de estados de oxidação faz com que esse elemento esteja presente em uma série de reações químicas, formando compostos como sulfetos, sulfóxidos, sulfonas e sulfinatos, permitindo que o enxofre seja utilizado em diversas reações de oxirredução e na construção de ligações carbono-enxofre, que resultam em uma grande diversidade de compostos organossulfurados com diversas aplicações sintéticas e presentes em processos biológicos (BEINERT, 2000). Exemplos são as vias de redução de sulfato, por exemplo, que contribuíram para a evolução da vida como dispositivos de coleta de energia e para o desenvolvimento de formas de vida microscópicas em um planeta ainda anaeróbico (WALSH, 2020).

O enxofre é também utilizado em um contexto medicinal desde a antiguidade e foi um dos primeiros elementos conhecidos pela humanidade. Os gregos acreditavam que esse elemento possuía poder de cura. Os compostos contendo enxofre estiveram presentes em várias descobertas e vários prêmios Nobel foram concedidos por trabalhos feitos com substâncias sulfuradas (SCOTT; NJARDARSON, 2018).

Apesar de constituir apenas 0,07% do peso da crosta terrestre, vários minerais contendo enxofre – pirita (FeS), galena (PbS), cinábrio (HgS), calcocita (Cu₂S) – ocorrem em quantidades consideráveis. O intemperismo e oxidação de sulfetos geraram também grandes depósitos de minerais de sulfato insolúveis em água, como a gipsita (CaSO₄•2 H₂O), anidrita (CaSO₄) e barita (BaSO₄). O gesso, em volume, é o mineral de sulfato mais abundante da Terra.

Os compostos de enxofre são constituintes de todos os organismos e, conseqüentemente, de toda a biomassa e materiais que se originaram dessas fontes, como madeira, carvão, petróleo bruto e seus derivados (STEUDEL, 2020).

Finalmente, o enxofre é um dos elementos químicos essenciais para todos os organismos vivos e na natureza. Muitos dos seus compostos desempenham papéis biológicos essenciais como exemplo os tióis, sulfetos e sulfonas, que estão envolvidos em vários processos bioquímicos, sendo componentes fundamentais de aminoácidos (Figura 1) ou atuando como cofatores enzimáticos; podendo ser encontrados também em medicamentos, fertilizantes e inseticidas (WALSH, 2020).

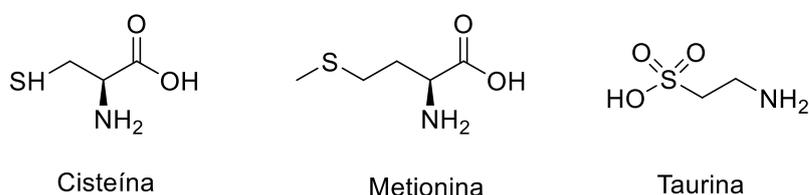


Figura 1 - Estrutura química de aminoácidos que contém enxofre

Compostos organossulfurados também exibem uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo: antiviral, antibacteriana, antialérgica, antimalárica, propriedades citotóxicas, entre outros. Exemplos incluem as penicilinas, que são antibióticos importantes, e os alcalóides epipolítiodiquetopiperazínicos conhecidos por seus diversos efeitos biológicos (Figura 2). (LIU; JIANG, 2013).

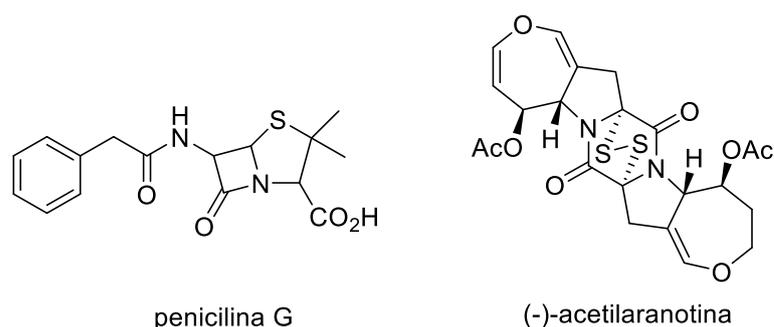


Figura 2 - Estruturas da Penicilina G e da (-)-acetilaranotina, um alcalóide epipolítiodiquetopiperazínico.

Um exemplo muito citado na literatura que demonstra as propriedades antissépticas, anti-inflamatórias, bactericidas e antifúngicas dos compostos organossulfurados é o alho (*Allium sativum*). Vários trabalhos evidenciam os benefícios desse alimento para saúde, correlacionando-os com os compostos

organossulfurados presentes na sua composição. Quando intacto, o alho contém uma série de γ -cisteínas e, ao cortá-lo, é liberada a enzima aliinase, que converte a aliina na alicina (tiossulfinato de dialila), espécie altamente reativa que pode produzir diferentes sulfetos (Figura 3) (BHATWALKAR et al., 2021).

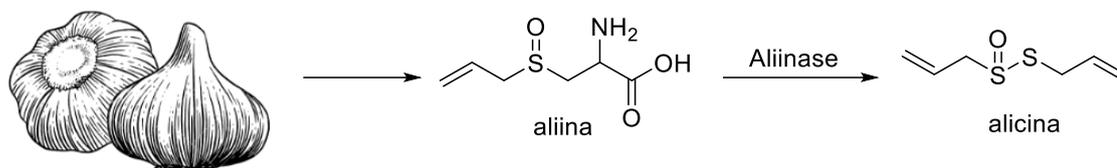


Figura 3 - Compostos organossulfurados presentes no alho.

Além disso, estudos epidemiológicos que vêm sendo realizados há décadas apontam também que o consumo de vegetais crucíferos – que são ricos em sulforafano (Figura 4), um poderoso antioxidante – está associado a um risco reduzido de desenvolvimento de alguns tipos de câncer, incluindo câncer de cólon em homens (REDDY et al., 1993). Isso exemplifica a importância desses compostos, assim como a necessidade de se explorar cada vez mais suas propriedades e transformações, bem como novas formas de obtê-los.

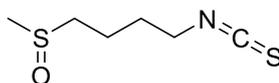


Figura 4 - Estrutura química do sulforafano.

Já no campo da química industrial e de materiais, os compostos organossulfurados têm sido estudados por suas propriedades catalíticas e eletroquímicas. No desenvolvimento de baterias de lítio-enxofre (Li-S), por exemplo, estes são utilizados para contornar os problemas associados ao efeito “*shuttle*” por vários mecanismos. Nesse fenômeno, os polissulfetos de lítio formados durante o processo de descarga dissolvem-se no eletrólito e passam a migrar entre o cátodo e o ânodo provocando problemas como perda de capacidade da bateria, autodescarga, redução da vida útil da bateria e formação de dendritos que podem causar curtos circuitos e riscos à segurança (QU et al., 2023).

No âmbito ambiental, os compostos orgânicos contendo enxofre são frequentemente encontrados como constituintes de aerossóis atmosféricos, causando

impacto na qualidade do ar e no clima global. Estudos identificaram que os compostos organossulfurados são formados a partir da oxidação de compostos orgânicos voláteis, tanto de fonte biogênica quanto antropogênica, na presença de SO₂ atmosférico. Esse processo sofre forte influência das condições ambientais, resultando em variações bruscas na composição de material particulado disperso no ar. Dessa forma, entender a química desses compostos, permite compreender as interações químicas complexas que ocorrem na atmosfera e o efeito desses aerossóis na saúde humana e no meio ambiente (JIANG et al., 2022).

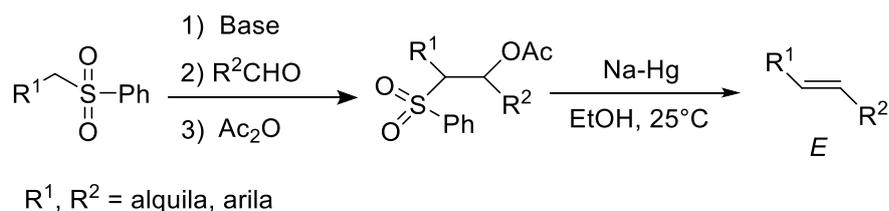
Portanto, a importância dos compostos organossulfurados se estende desde suas aplicações na área biológica e da saúde até as suas aplicações energéticas e em química ambiental. Desse modo, torna-se de extrema relevância o estudo aprofundado de suas propriedades químicas bem como das otimizações possíveis para suas aplicações tecnológicas, já que se trata de substâncias promissoras em diversos setores científicos. Principalmente em síntese orgânica, onde é bastante discutido o desenvolvimento de vias de síntese ambientalmente amigáveis de vários desses compostos, especialmente das sulfonas pela sua elevada aplicabilidade biológica e farmacêutica.

1.2 SULFONAS

A química das sulfonas tem se tornado cada vez mais relevante, especialmente devido às suas diversas possibilidades de aplicação em síntese orgânica, sendo descritas como “camaleões químicos” devido sua versatilidade (TROST, 1988). Dentre suas principais características, destacam-se: a facilidade de síntese a partir da utilização metodologias brandas e elevados rendimentos; atuarem como bons grupos de saída e poderem estabilizar carbânions adjacentes. Adicionalmente, a presença do grupo sulfonila atribui aos reagentes e produtos propriedades úteis, como a capacidade de cristalização (JIN et al., 2021).

O grupo sulfonila (R—SO₂—R') exerce efeito indutivo e de ressonância, tornando o carbono α (carbono diretamente adjacente ao grupo sulfonila) mais eletrofílico e, conseqüentemente, o hidrogênio ligado a este torna-se mais ácido. Essa acidez facilita a geração de carbânions estáveis, que são intermediários reativos em uma

variedade de reações que envolvem a formação de ligações C—C (CORPAS et al., 2022). Um exemplo clássico é a reação de olefinação de Julia (Esquema 1), onde o carbono adjacente à sulfona é desprotonado por uma base forte e reage com um aldeído ou cetona formando a hidroxissulfona correspondente. A posterior reação de eliminação leva ao alqueno desejado, geralmente de modo estereosseletivo uma vez que o isômero *E* é obtido (JULIA; PARIS, 1973).



Esquema 1 - Reação de olefinação de Júlia.

A presença do grupo sulfona em moléculas torna-as aplicáveis em diversos campos, desde agroquímicos até polímeros, podendo ser utilizadas como intermediários na preparação de diversas classes de produtos. Um grande número de moléculas biologicamente ativas possui esse grupo funcional, exemplos são medicamentos como o anti-inflamatório nimesulida (RAINSFORD, 2005), o antibacteriano dapsona (SALAMA et al., 2012) e os anti-hipertensivos furosemida e hidroclorotiazida (Figura 5) (SZASZ; BUDVARI-BARANY, 1990).

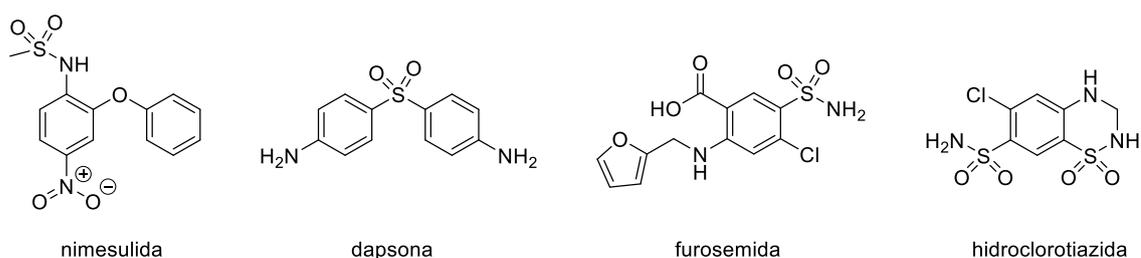
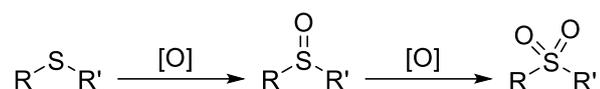


Figura 5 – Compostos biologicamente ativos contendo o grupamento sulfona

Logo, considerando as possibilidades extensas de aplicação, as sulfonas foram estabelecidas como participantes em variadas transformações químicas e fizeram aumentar o interesse em maneiras mais eficientes e sustentáveis para a obtenção desses compostos e suas variações.

1.2.1 SÍNTESE DE SULFONAS

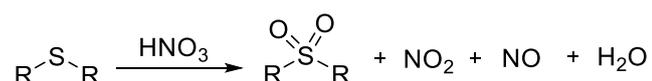
Estratégias para a síntese de sulfonas são descritas na literatura desde o século XIX. A síntese inicial desses compostos era baseada principalmente na reação de oxidação dos sulfetos com agentes oxidantes fortes como o peróxido de hidrogênio ou perácidos para a preparação dos sulfóxidos ou sulfonas correspondentes (Esquema 2) (LIANG et al., 2020).



Esquema 2 - Síntese de sulfonas a partir da oxidação de sulfetos.

Nessas reações, o sulfeto é inicialmente oxidado a um sulfóxido que, em seguida, é oxidado a uma sulfona. A segunda oxidação ocorre mais rapidamente que a primeira, o que requer um excesso de oxidante e um maior tempo de reação. É possível acelerar essa reação utilizando catalisadores metálicos como ZrCl_4 ou ácido molíbdico, obtendo a sulfona de maneira exclusiva empregando quantidades estequiométricas de peróxido.

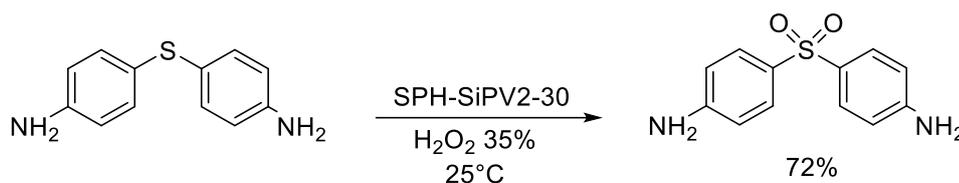
Outros mecanismos oxidativos propõem a utilização de ácido nítrico concentrado para a preparação de sulfonas dialquílicas a partir dos sulfetos correspondentes. Porém, ainda que esse seja um dos métodos mais baratos para obtenção de sulfonas, possui baixa viabilidade pois o HNO_3 é um oxidante muito forte e pode reagir excessivamente, levando à formação de subprodutos indesejados, dificultando o controle reacional e provocando decomposição total do sulfeto utilizado. Além disso, a reação exige condições extremas que só são possíveis quando são utilizados métodos suficientemente robustos (Esquema 3) (GOHEEN; BENNETT, 1961).



Esquema 3 - Utilização de ácido nítrico para obtenção de sulfonas a partir de sulfetos.

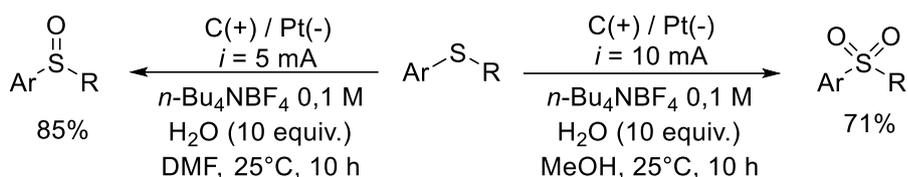
Apesar dessas observações, métodos mais recentes empregando condições mais brandas e seletivas foram desenvolvidos. Em 2021, Frenzel e colaboradores

descreveram um método para a oxidação seletiva de sulfetos orgânicos utilizando um sistema catalítico verde e reutilizável a base de silicopolioxitungstovanadatos associados a um material polimérico. Os autores demonstraram a aplicabilidade do método a partir da obtenção da dapsona (4,4-diaminodifenil sulfona) em um rendimento de 72%, comparável ou melhor do que os resultados anteriormente relatados na literatura. (Esquema 4) (FRENZEL et al., 2021).



Esquema 4 - Reação de oxidação do 4,4-diaminodifenil sulfeto para dapsona.

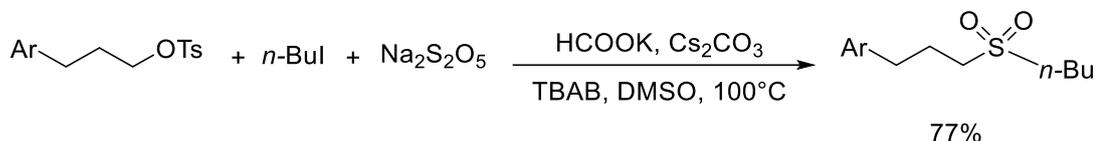
No mesmo ano, Park e Lee descreveram um método eletroquímico para a oxidação de sulfetos de alquila e arila nos sulfóxidos e sulfonas correspondentes. Para a síntese das sulfonas a corrente utilizada foi de 20 mA durante 10 h e metanol foi utilizado como solvente utilizando uma solução de tetrafluoroborato de tetrabutilamônio 0,1 M como eletrólito. O método se mostrou seletivo e os rendimentos obtidos foram de 85% para os sulfóxidos e 71% para as sulfonas (Esquema 5) (PARK; LEE, 2021).



Esquema 5 - Oxidação eletroquímica de sulfetos aril alquílicos.

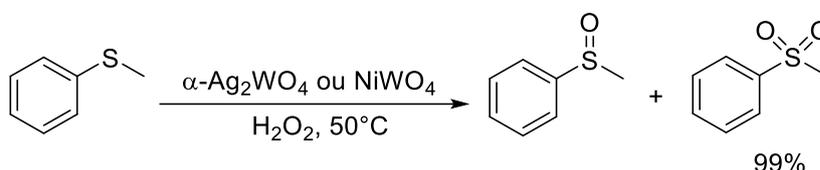
Meng e colaboradores descreveram uma metodologia para a preparação de sulfonas dialquílicas sem a utilização de metais de transição, utilizando metabissulfeto de sódio como um conector, permitindo um acoplamento cruzado redutivo entre haletos de alquila e tosílatos. A reação ocorre partindo da homólise do haleto de alquila, gerando um radical alquila e um halogênio, com o auxílio do formiato de potássio. O radical alquila reage com o metabissulfeto de sódio, formando um radical sulfonila. Este radical é reduzido pelo cátion radical formiato, gerando o ânion sulfito e sulfonila, que se acopla ao tosílato de alquila e resulta no produto final. A metodologia pode ser considerada verde por não utilizar metais de transição, e levou

aos compostos desejados em bons rendimentos, porém, a depender do tipo de tosilato utilizado pode haver a formação de produtos secundários indesejados (Esquema 6) (MENG; WANG; JIANG, 2021).



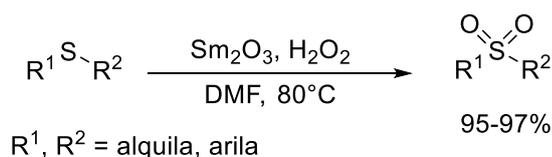
Esquema 6 - Acoplamento cruzado redutivo para obtenção de sulfonas dialquílicas.

Em 2023, Assis e colaboradores descreveram uma metodologia oxidativa seletiva para sulfetos que representou uma alternativa aos métodos fotocatalíticos, utilizando tungstatos metálicos ($\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ e NiWO_4) como catalisadores recicláveis que permitiram realizar a reação sem a presença de luz, em um curto espaço de tempo e com elevada seletividade (Esquema 7). Apesar da estabilidade dos catalisadores, o NiWO_4 perdeu eficiência e sofreu degradação morfológica após repetidos usos. Além disso, ocorreu lixiviação metálica de ambos os catalisadores durante o uso e, ainda que tenha sido relatada em baixas quantidades, pode impactar negativamente a sustentabilidade do método e a pureza dos produtos (ASSIS et al., 2023).



Esquema 7 - Oxidação seletiva do tianisol para obtenção de sulfonas.

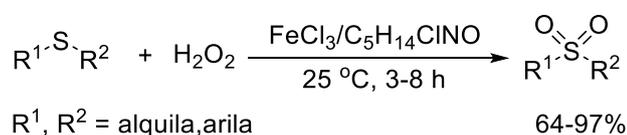
Ainda em 2023, Wan e colaboradores divulgaram um estudo onde foi explorado o óxido de samário como um catalisador eficiente e ecologicamente correto para sintetizar sulfonas a partir sulfetos (Esquema 8). O Sm_2O_3 demonstrou ser um bom catalisador na oxidação de sulfetos, dispensando o uso de catalisadores a base de metais preciosos. O catalisador proporcionou altos rendimentos, podendo ser reciclado por até cinco ciclos sem perda significativa da atividade, e é um metal não ameaçado, mitigando problemas associados à superexploração de metais que comumente são utilizados em catálise (WAN et al., 2023). Porém, o método faz uso de DMF, um solvente tóxico, inflamável e com possíveis efeitos teratogênicos (SHERWOOD; ALBERICIO; DE LA TORRE, 2024).



Esquema 8 - Síntese de sulfonas a partir de sulfetos utilizando óxido de samário como catalisador.

Em 2024, Armandsefat e colaboradores descreveram uma nova metodologia para oxidação seletiva de sulfetos a sulfonas utilizando “Deep Eutetic Solvents” (DES) (ARMANDSEFAT et al., 2024). Os DES são uma nova classe de solventes líquidos formados pela associação de doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio, resultando numa mistura eutética que possui um ponto de fusão menor que o dos componentes individuais. Essa propriedade permite que os DES permaneçam líquidos à temperatura ambiente aumentando sua versatilidade e contribuindo para química verde (HANSEN et al., 2021).

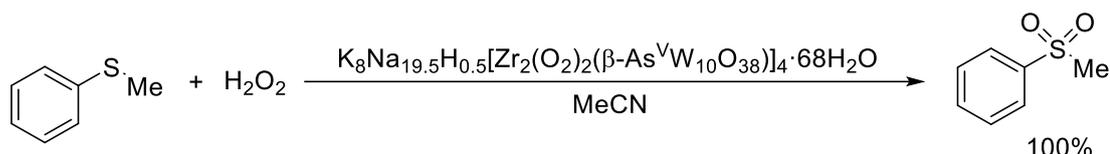
No estudo, uma variedade de sulfetos, incluindo sulfetos dialquílicos, sulfetos diarílicos, dibenzotiofenos e sulfetos aril-alquílicos, foram oxidados utilizando-se um sistema DES baseado em cloreto de ferro (III) e cloreto de colina ($\text{FeCl}_3\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ClNO}$) (Esquema 9). Os rendimentos observados foram, em geral, bons ou excelentes. De forma geral, o método apresentou elevada eficiência e seletividade para a obtenção de sulfonas através da oxidação de sulfetos. Porém, apesar de apresentar inovações em relação ao solvente utilizado também como catalisador, o método segue dependendo da utilização de peróxido de hidrogênio como oxidante, possui eficiência reduzida para grupos fortemente retiradores e a produção de alguns DES pode ser dispendiosa em comparação aos solventes tradicionais, desestimulando seu uso (ARMANDSEFAT et al., 2024).



Esquema 9 - Oxidação seletiva de sulfetos a sulfonas utilizando DES.

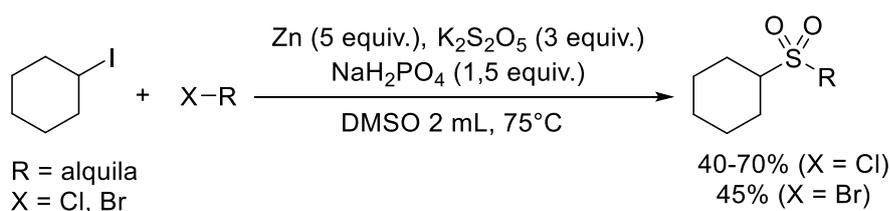
No mesmo ano, Yang e colaboradores propuseram um procedimento oxidativo para a conversão de sulfetos a sulfonas utilizando um catalisador reciclável baseado em polióxido de tungstênio substituído por zircônio (Esquema 10). O peróxido de hidrogênio foi utilizado como agente oxidante e a reação se completou em 50 minutos. Os autores descreveram rendimentos de até 100% quando triplicada a quantidade de H_2O_2 . Como limitações, foi observado que os rendimentos dependem diretamente da

quantidade de peróxido utilizada, da temperatura (que não pode ser inferior a 60 °C) e do solvente utilizado; o catalisador possui uma síntese complexa e sua versatilidade pode ser limitada pois não foram exploradas outras reações de oxidação ou diferentes classes de substratos no estudo; adicionalmente, a reciclabilidade do polímero não foi testada por ciclos longos, o que poderia revelar uma perda de atividade ou integridade estrutural ao longo do tempo (YANG et al., 2024).



Esquema 10 - Oxidação catalítica de sulfetos em sulfonas utilizando um catalisador heterogêneo.

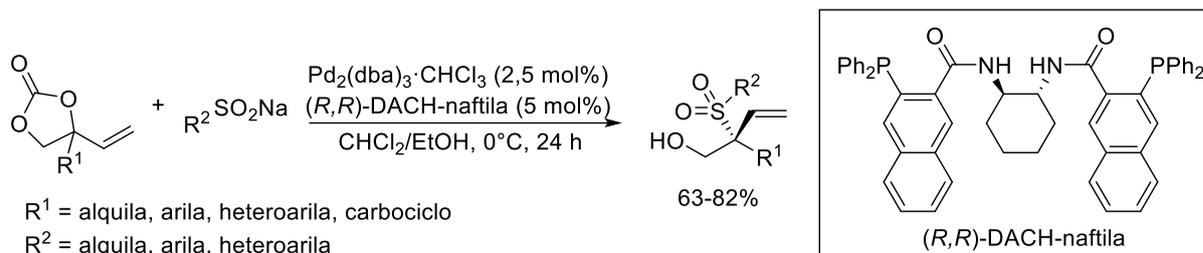
Em 2024, Wang e colaboradores apresentaram um método de sulfonilação cruzada promovida por zinco para sintetizar sulfonas dialquílicas que são compostos importantes em medicamentos, pois possuem influência na solubilidade lipídica. O trabalho se baseou em promover a geração de radicais alquila através da redução de haletos de alquila com zinco, seguido da reação destes com dióxido de enxofre (proveniente do $K_2S_2O_5$) para a formação *in situ* de radicais sulfonila. Estes foram posteriormente reduzidos à sua forma aniônica e, através de uma reação de substituição nucleofílica com haletos menos impedidos levaram à formação de sulfonas (Esquema 11). As sulfonas foram obtidas em bons rendimentos dependendo do haleto utilizado (WANG et al., 2024).



Esquema 11 - Sulfonilação cruzada promovida por zinco para obtenção de sulfonas.

Em 2020, o grupo de Khan desenvolveu um método de substituição alílica assimétrica a partir de carbonatos vinílicos e organosulfatos de sódio catalisada por paládio. Os autores utilizaram uma combinação de $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ e um ligante quiral que possibilitou que uma grande diversidade de sulfatos arílicos e heteroarílicos reagissem com carbonatos cíclicos vinílicos, resultando nas sulfonas alílicas ramificadas em elevados rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 12). Apesar das vantagens, há algumas limitações associadas à metodologia utilizada,

como: alguns substratos podem ter baixa reatividade, levando a baixos rendimentos; são necessárias condições reacionais minuciosas para atingir elevadas enantioseletividades; e os catalisadores quirais tem valor muito elevado (KHAN et al., 2020).



Esquema 12 - Obtenção de sulfonas alílicas ramificadas via substituição assimétrica.

Os sulfinatos são peças versáteis na síntese de sulfonas por serem bons nucleófilos e reagirem com uma grande variedade de eletrófilos, possibilitando a síntese de diversos compostos de enxofre, desde sulfonas até tiosulfonatos. Por isso, metodologias de síntese utilizando sais de ácidos organosulfínicos como reagentes de partida tem progredido consideravelmente ao longo dos anos, apresentando-se cada vez mais avançadas e ambientalmente amigáveis.

1.3 ORGANOSULFINATOS DE SÓDIO: PERCUSSORES ESTRATÉGICOS

Os organosulfinatos de sódio são sais de ácidos sulfínicos que possuem estrutura geral do tipo RSO_2Na , sendo R um grupo alquila ou arila. Esses compostos são amplamente utilizados em química orgânica devido à sua versatilidade, atuando como “blocos de construção” na síntese de compostos organossulfurados (Figura 6) (REDDY; KUMARI, 2021). Devido à sua diversidade estrutural, alguns autores chamam-nos de “diversinatos” e são amplamente empregados como percussores de radicais em reações de funcionalização, agindo como agentes sulfonilantes, sulfenilantes e sulfinilantes a depender das condições reacionais aplicadas.

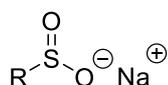


Figura 6 - Fórmula estrutural geral de um organosulfinato de sódio.

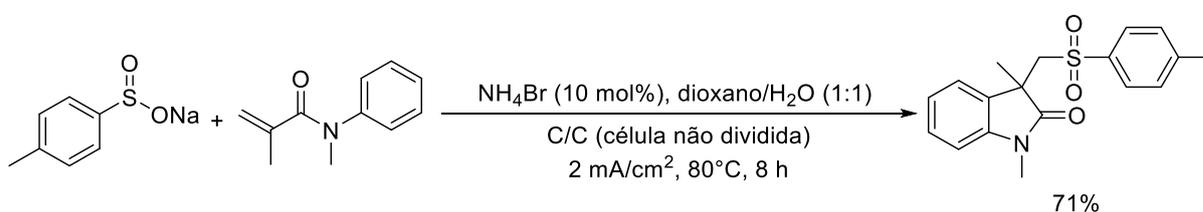
Esses compostos se apresentam como sólidos brancos, estáveis, inodoros e solúveis em água. Além disso, a maioria dos sulfinatos é higroscópico e existem em

suas formas hidratadas. Quando comparados a agentes sulfonilantes convencionais, como os cloretos de sulfonila, os organosulfonatos de sódio apresentam vantagens significativas, que incluem: estabilidade térmica, baixa toxicidade, ausência de odores fortes e, conseqüentemente, mais segurança no manuseio e armazenamento (LIANG et al., 2020).

Os sais de ácidos sulfínicos tem atraído grande interesse entre químicos orgânicos nos últimos anos, principalmente devido à sua estabilidade e versatilidade reacional. Esses sais permitem a introdução do grupo $-\text{SO}_2-$ em diversas moléculas, transformando-as em compostos que contêm o grupo sulfonila, tornando-as aplicáveis em diversas áreas, desde a indústria farmacêutica até ciência dos materiais (REDDY; KUMARI, 2021).

Por possuírem a capacidade de atuar através de diferentes mecanismos, os sulfonatos podem participar de diversas reações. Em meio alcalino, podem agir como nucleófilos, reagindo com compostos eletrofílicos, para formar sulfonas e outros derivados sulfurados. Na presença de oxidantes fortes, como peróxidos ou agentes halogenantes, também podem ser oxidados a sulfonas (SAROJ; CHAWLA; DUTTA, 2023).

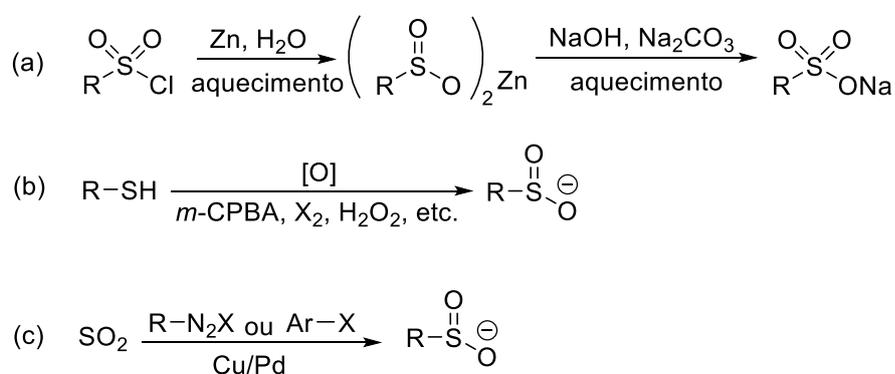
Em reações eletroquímicas ou fotocatalíticas, os sulfonatos podem apresentar reatividade radicalar, gerando radicais sulfonila que participam de processos de funcionalização de ligações C—H ou ciclizações. Um exemplo é a ciclo-sulfonilação para a síntese de oxindóis, derivados de sulfonas proposta inicialmente por Sun e colaboradores (Esquema 13). O método demonstrou ampla compatibilidade com diversos substratos de acrilamida e sulfonatos de sódio, utilizando células não divididas e brometo de amônio (NH_4Br) como catalizador redox (REDDY; KUMARI, 2021).



Esquema 13 - Ciclização eletroquímica de acrilamidas *N*-substituídas com organosulfonatos de sódio.

Há relatos da síntese de sais de ácidos sulfínicos na literatura desde o século XX, mas, apesar dos métodos comumente utilizados, não existe um protocolo definido para sua preparação. Entre as metodologias mais comuns, destaca-se a redução de

cloretos de sulfonila utilizando zinco em pó e posterior neutralização com hidróxido de sódio e carbonato de sódio (Esquema 14a) (WHITMORE; HAMILTON, 1922). Outras abordagens incluem a oxidação de tióis (Esquema 14b) e alguns procedimentos mais modernos envolvem a inserção de dióxido de enxofre (Esquema 14c). As metodologias clássicas, como a redução de cloretos de sulfonila, permanecem relevantes, especialmente quando utilizadas para a síntese de organosulfonatos arílicos. Entretanto, apresentam limitações significativas, como o uso de reagentes tóxicos, condições reacionais severas e baixa tolerância a grupos funcionais (LIANG et al., 2020).



Esquema 14 - Síntese de sulfonatos de sódio. (a) A partir da redução de cloretos de sulfonila; (b) A partir da oxidação de tióis e (c) A partir da inserção de dióxido de enxofre.

As aplicações dos organosulfonatos de sódio abrangem a síntese de diversos compostos através de diferentes mecanismos possíveis. Como exemplo pode-se citar as vinilsulfonas, utilizadas na síntese de moléculas bioativas (TONG et al., 2024); as β -cetossulfonas, importantes intermediários na indústria farmacêutica (HAN et al., 2018); e os tiosulfonatos, que possuem aplicações diversas – desde a medicina até fins industriais e ambientais (BLUME; LONG; TUROS, 2023).

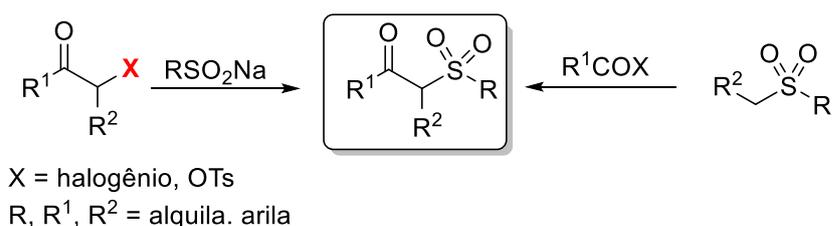
Por isso, a síntese e utilização desses sais continua sendo um campo de pesquisa de grande interesse devido às suas diversas possibilidades de aplicações em química orgânica. Novas abordagens, incluindo as reações de oxirredução através de fotocatalise e as reações por via eletroquímica, tem sido cada vez mais exploradas e o avanço contínuo nessas metodologias é essencial para ampliar a aplicabilidade de sulfonatos em sínteses cada vez mais eficientes e sustentáveis.

1.4 β -CETOSULFONAS

Dentre os vários compostos organossulfurados, as β -cetossulfonas tem despertado interesse significativo na química orgânica devido à sua multifuncionalidade como intermediários sintéticos em diversas reações. Elas são eficientes na formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, sendo úteis na síntese de compostos complexos e moléculas diversificadas, incluindo carbociclos e heterociclos.

Possuem uma combinação única de grupos funcionais em sua estrutura: um grupo sulfonila ($-\text{SO}_2$), a carbonila ($\text{C}=\text{O}$) na posição β e um grupo metileno ativo ($-\text{CH}_2-$), características que conferem a esses compostos elevada estabilidade, reatividade controlada e possibilidade de derivatização (JANNAPU REDDY; HARITHA KUMARI; KUMAR, 2021). Além disso, esses compostos possuem aplicações biológicas promissoras, apresentando atividade antimicrobiana, antioxidante e antitumoral (SAROJ; CHAWLA; DUTTA, 2023).

Diferentes precursores de sulfonas têm sido utilizados na síntese de β -cetossulfonas, incluindo ácidos organosulfínicos e tióis. Dentre os métodos mais comuns, destacam-se as reações de sulfonilação de α -halocetonas ou de α -tosilocetonas e também de acilação de sulfonas alquílicas (Esquema 15) (JANNAPU REDDY; HARITHA KUMARI; KUMAR, 2021).

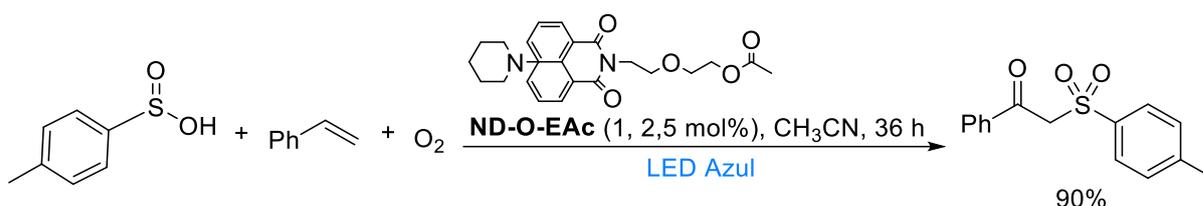


Esquema 15 - Rotas sintéticas convencionais para a síntese de β -cetossulfonas. Formação de ligações C-S a partir de α -halocetonas ou α -tosilocetonas e C-C através da acilação de sulfonas alquílicas.

Entretanto, para essas metodologias sintéticas, muitas vezes se faz necessária a funcionalização prévia dos materiais de partida para garantir melhores rendimentos, por exemplo, adicionando mais etapas ao processo de síntese desses compostos (GALDINO et al., 2022). Todavia, métodos que utilizam reações de sulfonilação seguem sendo ajustados e amplamente aplicados devido à sua eficácia e seletividade

na formação desses compostos. Na literatura, são frequentemente descritos mecanismos envolvendo sulfonilação oxidativa para obtenção de β -cetossulfonas.

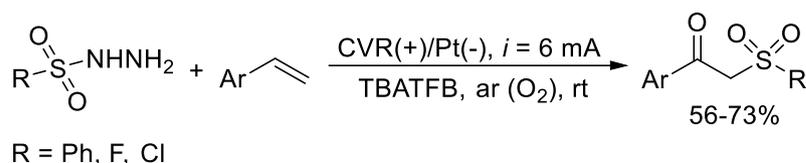
Em 2020, Yang e colaboradores desenvolveram uma metodologia fotocatalítica de sulfonilação de alquenos com ácidos organosulfínicos arílicos ou alifáticos, utilizando um fotocatalisador baseado em naftalimida (ND-O-EAc). A reação se deu em meio de acetonitrila sob luz visível mediada pelo oxigênio atmosférico que atuou como oxidante (Esquema 16).



Esquema 16 - Sulfonilação fotocatalítica de alquenos com ácidos sulfínicos para obtenção de β -cetossulfonas.

Apesar de se classificar como uma metodologia sustentável, que utiliza uma rota econômica para obtenção das β -cetossulfonas, a mesma apresenta algumas limitações como: baixa reatividade para alquenos internos e alifáticos, a preparação do catalisador é pouco sustentável e a reação é de difícil execução podendo levar a formação de subprodutos quando sistemas reacionais mais complexos são utilizados (YANG et al., 2020).

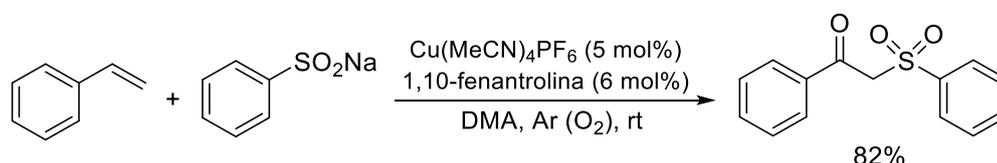
Ainda em 2020, Kong e colaboradores descreveram uma metodologia para a obtenção de β -cetossulfonas a partir da funcionalização de alquinos e alquenos com hidrazidas sulfonílicas através da oxidação eletroquímica. A reação utilizou corrente constante (6 mA) em uma célula eletrolítica não dividida, além de eletrodos de carbono vítreo reticulado (ânodo) e platina (cátodo) (Esquema 17).



Esquema 17 - Oxidação eletroquímica de sulfonil hidrazidas com alquinos e alquenos funcionalizados para síntese de β -cetossulfonas.

A reação apresentou elevada tolerância a grupos funcionais, por exemplo, alquinos aromáticos resultaram em altos rendimentos, assim como quando utilizadas as hidrazinas com substituintes doadores ou retiradores. Apesar de ocorrer na ausência de oxidantes ou catalisadores, a reação depende de parâmetros precisos, como o material dos eletrodos e a composição dos eletrólitos, e apresentou baixos rendimentos para alguns substratos (KONG et al., 2020).

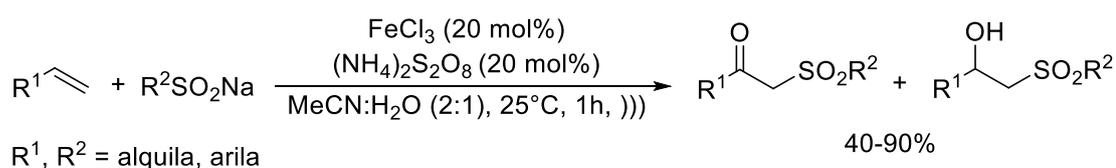
Recentemente, Rao e colaboradores elaboraram um procedimento para a oxissulfonilação aeróbica de estirenos utilizando sais de ácidos organosulfínicos como materiais de partida, cobre como catalisador, sob condições brandas e o oxigênio do ar como oxidante para produzir as β -cetossulfonas (Esquema 18).



Esquema 18 - Oxissulfonilação aeróbica de estirenos com sulfonatos de sódio catalisada por cobre.

A reação ocorreu via cascata radicalar, a partir da geração de radicais sulfonila seguida de adição a alquenos e subsequente oxidação. A reação demonstrou elevada compatibilidade com diferentes grupos funcionais, no entanto, o método mostrou-se ineficiente quando enamidas cíclicas e alquenos cíclicos simples foram utilizados (RAO et al., 2024).

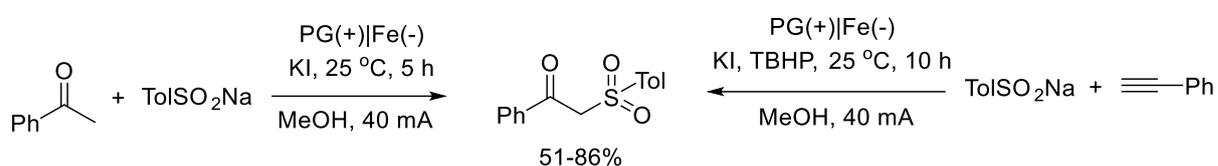
Os organosulfonatos de sódio também são amplamente utilizados como agentes sulfonilantes na síntese de β -cetossulfonas. Nosso grupo de pesquisa descreveu um procedimento de oxissulfonilação de alcenos promovida por ultrassom para a preparação de β -cetossulfonas. O método utilizou organosulfonatos de sódio como reagentes de partida e cloreto de ferro (III) como catalisador em uma mistura de acetonitrila e água, sob oxigênio atmosférico e condições brandas (Esquema 19).



Esquema 19 - Síntese de β -cetossulfonas a partir da oxissulfonilação de alcenos.

A utilização do ultrassom reduziu consideravelmente o tempo de reação, no entanto, além de fazer uso de metais, em alguns casos houve a formação de subprodutos indesejados (FREITAS et al., 2018).

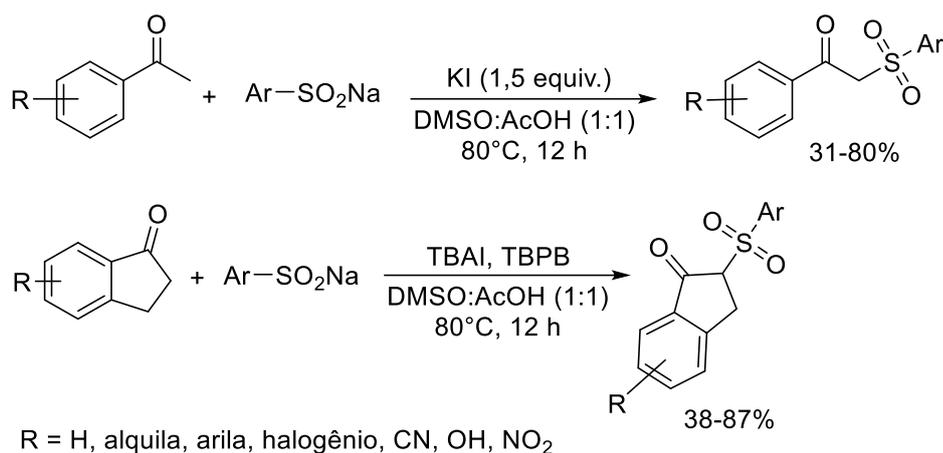
Yavari e Shaabanzadeh descreveram em 2020 uma metodologia para a síntese de β -cetossulfonas a partir da sulfonilação de alquinos arílicos e metilcetonas arílicas, utilizando organosulfinações de sódio sob condições eletroquímicas brandas. A técnica descrita no artigo empregou eletrodos acessíveis, como aço inoxidável e grafite tipo lápis (PG); uma solução eletrolítica de sais de iodeto que atuaram como oxidantes e eletrólitos de suporte. O metanol foi utilizado como solvente (Esquema 20).



Esquema 20 - Sulfinação eletroquímica de acetilenos arílicos e metilcetonas arílicas utilizando organosulfinações de sódio.

As reações ocorreram via oxidação anódica, gerando radicais que formaram os produtos desejados em rendimentos de 51 a 86%. Embora vantajoso, o método apresentou algumas limitações, como: incompatibilidade com determinados compostos arílicos, pois estes não levaram aos produtos desejados sob condições eletroquímicas; dependência de eletrólitos específicos, pois o sucesso da reação foi diretamente influenciado pelos sais de iodeto utilizados; a composição dos materiais utilizados como eletrodos pode afetar a longevidade dos eletrodos e a estabilidade da reação (YAVARI; SHAABANZADEH, 2020).

Em 2021, o grupo de pesquisa liderado por Liu propôs uma metodologia livre de metais de transição para a síntese de β -cetossulfonas a partir de organosulfinações de sódio e cetonas aril-etílicas ou indanonas (Esquema 21).

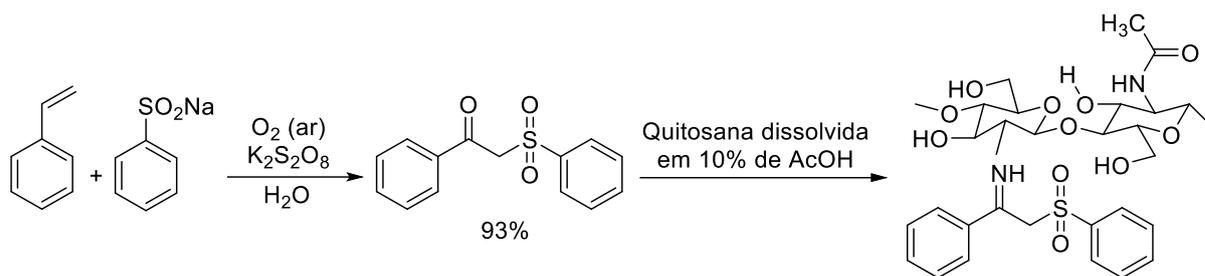


Esquema 21 - Síntese de β -cetossulfonas a partir de cetonas aril-etílicas e indanonas.

A reação ocorreu através da funcionalização direta da ligação $C(sp^3)-H$ convertendo-a em ligação $C-S$, o iodeto de potássio foi utilizado como aditivo e peroxibenzoato de *t*-butila como oxidante à 80°C em contato com o ar, empregando uma mistura de DMSO e ácido acético por 12 h. Os rendimentos variaram chegando a 87% e as maiores eficiências foram observadas para as cetonas e sulfonatos aromáticos. Porém, substratos não aromáticos não levaram aos produtos desejados e houve dependência de condições muito específicas para atingir rendimentos satisfatórios (LIU et al., 2021).

Uma série de exemplos da utilização de organosulfonatos de sódio para a obtenção de β -cetossulfonas utilizando derivados de quitosana foi relatada na literatura. A relevância destes trabalhos está relacionada principalmente ao fato de que a associação dessas sulfonas ao polissacarídeo incrementou as suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes (PANDA et al., 2022) além de potencializar seus efeitos anticâncer contra algumas linhagens de células cancerígenas humanas (AL-AMSHANY et al., 2024).

Em 2023 Kumar e colaboradores descreveram a síntese *one pot* de um derivado de quitosana contendo uma β -cetossulfona obtida a partir de uma reação entre estireno e benzenossulfonato de sódio (Esquema 22). O derivado apresentou atividades antimicrobianas e antioxidantes superiores às da quitosana original, além de demonstrar potencial anticancerígeno em ensaios de citotoxicidade contra células HepG2 – linhagem de células derivadas de um tipo de carcinoma hepatocelular humano (SAROJ; CHAWLA; DUTTA, 2023).



Esquema 22 - β -cetossulfona derivada do estireno acoplada a quitosana em síntese one-pot.

É possível observar que as metodologias descritas para a síntese de β -cetossulfonas apresentam limitações que vão desde o uso de catalisadores pouco sustentáveis até a utilização de metais e solventes orgânicos tóxicos. Por isso, diante da importância desses compostos em síntese orgânica e do seu potencial para aplicação biológica, se faz necessário o estudo e desenvolvimento contínuo de metodologias ainda mais acessíveis e ambientalmente amigáveis.

1.5 TIOSSULFONATOS

Os tiossulfonatos ($\text{RSO}_2\text{SR}'$) pertencem a uma classe singular de dissulfetos na qual um dos átomos de enxofre está ligado a dois átomos de oxigênio. Os dois átomos de enxofre apresentam estados de oxidação distintos (+2 e +6), permitindo que reajam tanto com nucleófilos quanto com eletrófilos. Essa dualidade lhes confere propriedades únicas, tornando-os mais reativos que dissulfetos convencionais, devido à polarização da ligação S—S, mas também significativamente mais estáveis, quando comparados a cloretos de sulfenila (MAMPUYS et al., 2020).

Historicamente, esses compostos foram identificados pela primeira vez em 1840, porém sua importância passou a ser reconhecida mais de 100 anos depois, quando suas propriedades antibióticas (SMALL; BAILEY; CAVALLITO, 1949) e antitóxicas (ZOTTOLA et al., 2009) foram demonstradas, ampliando o interesse científico por essa classe de organossulfurados. Atualmente, encontram-se comercialmente disponíveis apenas moléculas mais simples e não funcionalizadas de alguns tiossulfonatos, limitando o uso e a consequente aplicação desses compostos. Por essa razão, tiossulfonatos contendo diferentes funcionalidades, ainda dependem da preparação em pequena escala nos laboratórios.

A versatilidade dos tiosulfonatos é comumente atribuída ao seu potencial de atuar como agentes sulfenilantes ou sulfonilantes a partir do rompimento homolítico da ligação S—S. Essa característica “camaleônica” os tornam ferramentas promissoras para a construção de novos compostos organossulfurados (WANG et al., 2023).

Além de sua relevância sintética, os tiosulfonatos tem demonstrado amplo potencial de aplicação em diversos campos. Blume e colaboradores destacaram o uso de compostos organossulfurados, incluindo os tiosulfonatos, como agentes antimicrobianos presentes em fontes naturais do gênero *Allium*. O estudo detalhou a bioatividade dessas substâncias contra patógenos resistentes a múltiplos medicamentos. Dentre os tiosulfonatos analisados, o S-propil-propanotiosulfonato demonstrou elevada atividade contra bactérias Gram-negativas, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus agalactiae* (BLUME; LONG; TUROS, 2023).

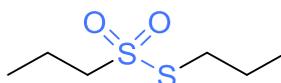


Figura 7 - Estrutura química do S-propil-propanotiosulfonato.

Em outro estudo, realizado por Liubas e Oliynyk, foram examinados os efeitos de tiosulfonatos na modulação do sistema oxidante em rins de ratos. Os compostos avaliados, como o S-etil-4-aminobenzenotiosulfonato (ETS), demonstraram potencial na estabilização da defesa antioxidante sugerindo que estes podem desempenhar um papel importante na proteção contra estresse oxidativo, podendo ter implicações terapêuticas em doenças relacionadas a esse desequilíbrio (Figura 8) (LIUBAS; OLIYNYK, 2023).

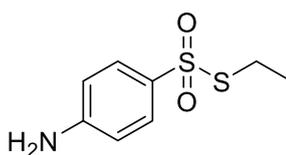
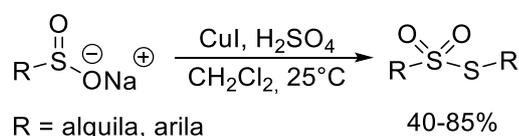


Figura 8 - Estrutura química do S-etil-4-aminobenzenotiosulfonato (ETS).

1.5.1 SÍNTESE DE TIOSSULFONATOS

A síntese de tiosulfonatos avançou significativamente, buscando abordagens mais modernas e sustentáveis, já que inicialmente os métodos utilizados se baseavam na oxidação direta de tióis (KESHARI; KAPOORR; YADAV, 2016), dissulfetos (WANG; ESPENSON, 2000) ou tiosulfatos (KIRN; TAKATA; OAE, 1978), utilizando oxidantes fortes e solventes orgânicos, por exemplo, descumprindo requisitos da síntese verde.

Nos últimos anos, tem se destacado as estratégias catalisadas por metais de transição, fotocatalise e métodos eletroquímicos, que oferecem maior eficiência e menores impactos ambientais. A exemplo disso, há o trabalho realizado em nosso grupo de pesquisa por Tranquilino e colaboradores, onde foi proposta uma metodologia eficaz para síntese de tiosulfonatos a partir de organosulfatos de sódio promovida por iodeto de cobre (I) em meio ácido. Os tiosulfonatos correspondentes foram obtidos após 8 minutos, com rendimentos de até 85% (Esquema 23). (TRANQUILINO et al., 2017).

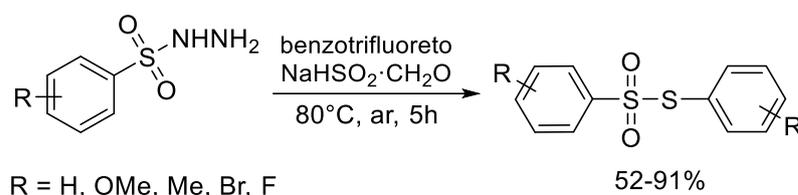


Esquema 23 - Síntese de tiosulfonatos catalisada por iodeto de cobre (I) a partir de organosulfatos de sódio.

Em 2018, Guan e Wu desenvolveram uma abordagem eletroquímica para oxidar tióis sem a necessidade de catalisadores ou oxidantes (YANG et al., 2018). Em 2019, Zhang e Liu também utilizaram a eletroquímica para apresentar uma metodologia radicalar para a obtenção de tiosulfonatos não-simétricos (ZHANG et al., 2019). Mais recentemente, Pandey e colaboradores propuseram um mecanismo fotocatalítico baseado em luz visível para a síntese de tiosulfonatos arílicos simétricos utilizando etanol como solvente (PANDEY et al., 2021). Abordagens como essas, colaboram para ampliar o alcance sintético desses compostos, permitindo a posterior divulgação de metodologias eficientes, ambientalmente amigáveis e com alta tolerância a grupos funcionais.

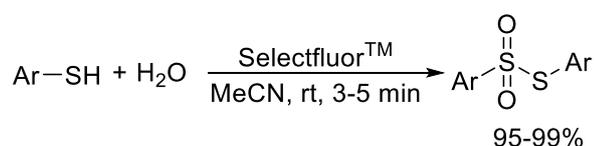
Ainda em 2021, Ding e seu grupo de pesquisa descreveram um método baseado no acoplamento redutivo seguido de substituição nucleofílica para sintetizar

tiosulfonatos a partir de hidrazidas sulfônicas utilizando Rongalite ($\text{CH}_3\text{NaO}_3\text{S} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) como redutor. Apesar de ser livre de metais de transição, o método não teve um bom desempenho quando foram utilizados substratos muito substituídos, além de necessitar de um solvente específico e do controle rigoroso da temperatura (Esquema 24). (ZHANG et al., 2021).



Esquema 24 - Síntese de tiosulfonatos a partir de hidrazidas sulfônicas utilizando Rongalite.

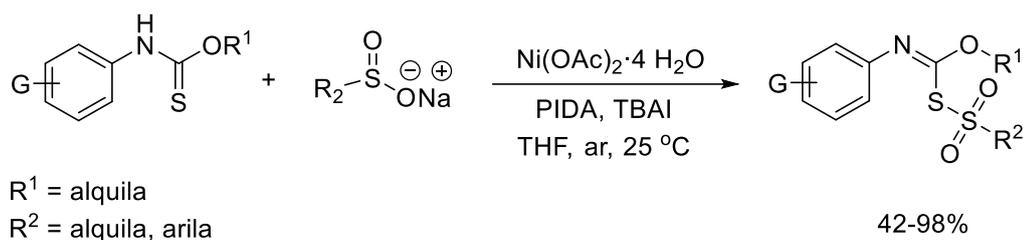
No mesmo ano, o grupo de pesquisa liderado por Zhao descreveu a síntese seletiva de tiosulfonatos e outros compostos organossulfurados a partir de sulfetos e tióis utilizando SelectfluorTM como agente oxidante, água como fonte de oxigênio em acetonitrila (Esquema 25).



Esquema 25 - Síntese seletiva de tiosulfonatos partindo de tióis utilizando SelectfluorTM.

O mecanismo descrito no artigo envolveu a fluoração do substrato, seguida pela adição nucleofílica da água e eliminação de ácido fluorídrico. A taxa de conversão dos reagentes aos produtos é extremamente alta e rápida, geralmente acima de 95% e em até 5 minutos para os tiosulfonatos, e o que comprova a eficiência do método. A necessidade de utilizar SelectfluorTM é um fator limitante pois, além de ser um reagente caro, possui riscos associados ao uso já que é altamente corrosivo e apresenta toxicidade aguda (GUO et al., 2022).

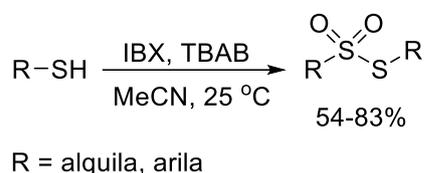
Yang e colaboradores descreveram em 2022 a síntese de tiosulfonatos a partir de *O*-tiocarbamatos *N*-substituídos e organosulfinais de sódio, utilizando acetato de níquel (II) tetra-hidratado como catalisador, diacetato de feniliodo (PIDA) como oxidante e tetrahidrofurano como solvente (Esquema 26).



Esquema 26 - Síntese de tiosulfonatos a partir de *O*-tiocarbamatos *N*-substituídos e sulfinatos de sódio.

O mecanismo se baseia na formação de iodo elementar para facilitar a formação da ligação S—SO₂ e os rendimentos variaram de moderados a excelentes. Porém, o uso de oxidantes específicos e a necessidade de metais de transição são desvantagens que afetam os custos e a sustentabilidade do método (YANG et al., 2022).

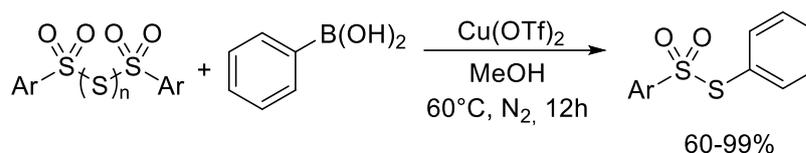
Em 2023, Naibijiang e colaboradores apresentaram um método para obtenção de tiosulfonatos e haletos de sulfonila a partir da oxidação de tióis e tiofenóis utilizando ácido 2-iodobenzóico (IBX) como oxidante, brometo de tetrabutílamônio como aditivo e acetonitrila como solvente (Esquema 27).



Esquema 27 - Oxidação de tióis com ácido 2-iodobenzóico para obtenção de tiosulfonatos.

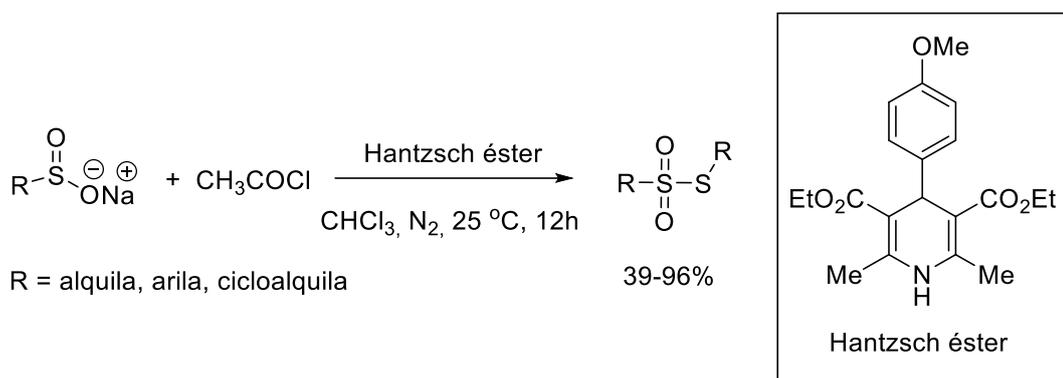
Apesar de utilizar condições brandas e um processo simples, há limitações quando utilizados alguns substratos, o IBX e o TBAB possuem toxicidade aguda e a maximização dos rendimentos dependeu de um controle reacional rigoroso (NAIBIJANG et al., 2023).

No mesmo ano, Jiang e seu grupo de pesquisa descreveram a síntese de tiosulfonatos arílicos a partir da utilização de 1,3-dibenzenosulfonilpolissulfano (DBSPS) e ácidos borônicos arílicos (Esquema 28) (JIANG et al., 2023).



Esquema 28 - Uso de 1,3-dibenzenosulfonilpolissulfano com ácidos borônicos arílicos na síntese de tiosulfonatos.

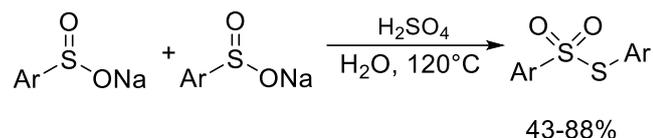
Cheng e colaboradores descreveram a síntese de tiosulfonatos por meio de um acoplamento redutivo entre organosulfonatos de sódio e cloreto de acetila, utilizando o éster de Hantzsch como doador de hidrogênio. O mecanismo proposto envolveu a formação de radicais tílicos, sulfinílicos e sulfonílicos durante a reação. Os rendimentos variaram de 39 a 96% para tiosulfonatos simétricos e de no máximo 54% para os assimétricos (Esquema 29).



Esquema 29 - Acoplamento redutivo de organosulfonatos de sódio com cloreto de acetila e o éster de Hantzsch para obtenção de tiosulfonatos.

Como vantagens, pode-se citar o fato de a reação ocorrer sob condições brandas, sem o uso de catalisadores e ser elegível para realização em grande escala. Porém, é necessária a utilização de atmosfera inerte, além da utilização do cloreto de acetila, um composto de difícil manipulação (CHENG et al., 2023).

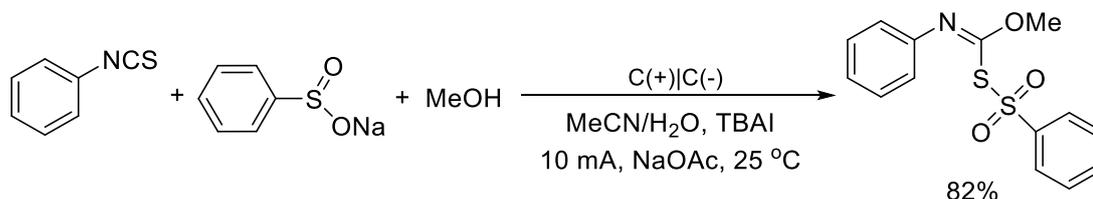
Recentemente, o grupo de pesquisa de Li apresentou um método eficiente para a síntese de tiosulfonatos e 3-sulfenilindóis a partir de organosulfonatos de sódio e ácido sulfúrico meio aquoso, sem catalisadores ou reagentes redox (Esquema 30).



Esquema 30 - Síntese de tiosulfonatos a partir de sulfonatos de sódio e ácido sulfúrico em meio aquoso.

A reação ocorre através da acidificação do organosulfonato, gerando o ácido sulfínico correspondente, seguido de uma reação de acoplamento para formar os produtos desejados (LI et al., 2024).

No mesmo ano, Lin e colaboradores descreveram uma reação de três componentes eletroquimicamente promovida para a síntese de tiosulfonatos não-simétricos. A reação de isotiocianatos de fenila, organosulfonatos de sódio e metanol utilizando iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) como eletrólito de suporte e acetato de sódio como aditivo levou aos compostos desejados em bons rendimentos (Esquema 31).



Esquema 31 - Reação eletroquímica de três componentes para obtenção de tiosulfonatos assimétricos.

A reação ocorreu em uma célula não dividida, utilizando eletrodos de grafite através da ativação eletroquímica dos reagentes e os rendimentos obtidos variam entre 68 e 82%. O uso da eletrólise é uma vantagem, porém o método faz uso de acetonitrila, o que compromete sua sustentabilidade (LIN et al., 2024).

Os tiosulfonatos são uma classe importante de compostos organossulfurados com aplicações em química medicinal e síntese orgânica, destacando-se por suas propriedades bioativas e multifuncionalidade sintética. Como pôde ser observado, o desenvolvimento de metodologias sustentáveis para obtenção desses compostos tem avançado no sentido de eliminar catalisadores metálicos, substituir o uso de oxidantes pela transferência direta de elétrons na superfície de eletrodos e utilizar solventes verdes. Nesse contexto, a eletrossíntese surge como uma alternativa promissora,

permitindo a formação de tiosulfonatos a partir de intermediários gerados diretamente no ambiente reacional sob condições brandas, tornando o processo de síntese mais alinhado com os princípios da química verde (AMRI; WIRTH, 2021).

1.6 ELETROSSÍNTESE ORGÂNICA

A eletroquímica é um campo da química responsável pelo estudo da relação entre processos químicos e elétricos, compreendendo tanto as reações químicas eletricamente induzidas, quanto o fenômeno de geração de eletricidade a partir de reações químicas. As aplicações desse tipo de reação são extensas e vão desde o desenvolvimento de sensores eletroanalíticos (KUMAR DAS et al., 2022) até processos de eletrossíntese, passando pelas baterias e células a combustível (WALDVOGEL, 2015).

Um sistema eletroquímico básico inclui um recipiente de reação, uma fonte de alimentação e dois eletrodos conectados à fonte de alimentação. A solução de reação contém um solvente, substrato e, quando necessário, um eletrólito e aditivos. A oxidação ocorre no ânodo, enquanto a redução ocorre no cátodo, com o fluxo de elétrons direcionado do ânodo para o cátodo. Em sistemas eletroquímicos ocorre transferência de carga entre as espécies envolvidas na interface entre um condutor elétrico, (eletrodo), e um condutor iônico (eletrólito); esse transporte é mediado pelo movimento dos elétrons nos eletrodos e dos íons nos eletrólitos. Os eletrodos são comumente constituídos por materiais específicos, entre eles estão: metais sólidos (Pt, Au, Cu e Zn, por exemplo), metais encontrados líquidos na natureza (Hg), carbono (grafite) e semicondutores (Ge e Si). Já os eletrólitos são frequentemente compostos por soluções contendo espécies iônicas (H^+ , Na^+ , Li^+ , Cl^-), seja solução aquosa ou por solventes orgânicos não aquosos como acetonitrila, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) (BARD; FAULKNER, 2001).

Eletrodos e eletrólitos constituem as células eletroquímicas, que transformam energia química em elétrica por meio de reações químicas espontâneas de oxirredução; e as células eletrolíticas, que necessitam de corrente elétrica para impulsionar uma reação química não espontânea. As reações de oxirredução processam-se simultaneamente nas células, de modo que uma não ocorre sem que a outra aconteça. O eletrodo no qual a reação de interesse acontece é chamado

eletrodo de trabalho; enquanto no eletrodo auxiliar, ou contraeletrodo, ocorrem reações secundárias que geralmente não tem relevância sintética. Assim, o circuito elétrico torna-se completo pelo movimento das espécies carregadas eletricamente através da solução (WALDVOGEL, 2015).

Os parâmetros mais importantes em uma reação eletroquímica são a corrente elétrica (i) e o potencial (U). A corrente representa o fluxo de elétrons que se movem ao longo de um condutor elétrico, enquanto o potencial está relacionado à energia que os move. A corrente determina a taxa de transferência de elétrons para o meio reacional, o que influencia diretamente a velocidade da reação. Já a carga elétrica (Q), que corresponde à corrente ao longo do tempo, tem a ver com o número total de elétrons liberados, de forma análoga à estequiometria dos reagentes numa reação. O potencial deve ser ajustado de acordo com o valor necessário para o processo desejado: potenciais muito baixos são insuficientes para a ocorrência de determinadas reações, enquanto valores muito altos podem comprometer a seletividade do processo (SCHOTTEN et al., 2020).

A energia flui do ânodo para o cátodo, criando um potencial eletroquímico. Essa diferença de potencial entre os eletrodos, controlada por uma fonte externa, gera um fluxo de corrente elétrica conforme os elétrons atravessam as interfaces eletrodo-solução. Quando esse potencial excede o potencial redox do substrato, uma reação química ocorre e a relação entre a carga elétrica transferida e a quantidade de produto formado, é descrita pela Lei de Faraday, segundo a qual a massa de uma substância formada por eletrólise é diretamente proporcional à quantidade de carga elétrica que atravessa o sistema, logo 96485,4 C correspondem a uma reação química de um 1 elétron, onde ocorre o consumo de 1 mol de reagente ou a produção de 1 mol de produto (WALDVOGEL, 2015).

Existem dois métodos eletrolíticos principais utilizados em eletrossíntese que são classificados de acordo com o parâmetro que é controlado, isto é, sob corrente constante (i), chamado de cronopotenciometria, ou sob potencial constante (E), chamado de cronoamperometria. O método cuja corrente é mantida constante é comumente utilizado em eletrossíntese orgânica, devido a simplicidade, baixo custo do equipamento utilizado e ocorrer com tempos de eletrólise menores (BARD; FAULKNER, 2001).

Na cronopotenciometria, a corrente elétrica é mantida constante e, sob condições galvanostáticas, onde potencial varia para manter a constância da corrente. Dessa forma, é possível fixar a velocidade da reação e acompanhar o potencial do eletrodo de trabalho através de um eletrodo de referência. Desse modo, é possível calcular a quantidade de carga que passa na reação através da Lei de Faraday (Equação 1).

$$Q=i.t \quad (1)$$

Onde, Q é a quantidade de carga, i é a corrente aplicada, e t é o tempo de eletrólise.

Também é possível calcular a quantidade de carga necessária para que toda a espécie que será oxidada ou reduzida seja consumida totalmente, considerando que a corrente aplicada seja absolutamente eficiente, através da seguinte equação (Equação 2):

$$Q=z.n.F \quad (2)$$

Onde, Q é a quantidade de carga, z é o número de elétrons envolvidos na reação, n é o número de mols da espécie eletroativa e F é a constante de Faraday, que é igual a 96485,4 C.mol⁻¹.

Apesar das vantagens citadas acima, a cronopotenciometria apresenta algumas desvantagens quando comparada a cronoamperometria, entre elas está o fato de possuir baixa seletividade e, conseqüentemente, baixa eficiência eletroquímica (SCHOTTEN et al., 2020).

A eletroquímica tem atraído atenção por ser uma metodologia promissora para a síntese orgânica sustentável que se alinha a maioria dos princípios da Química Verde, prevenindo desperdícios, utilizando solvente menos tóxicos, energia renovável e condições reacionais mais brandas. Métodos eletrossintéticos substituem oxidantes fortes e redutores tóxicos, reduzindo a geração de resíduos e o consumo energético. Além disso, possibilitam a produção in situ de reagentes instáveis ou perigosos, contribuindo positivamente para a segurança e eficiência dos processos, enquanto permitem o monitoramento em tempo real de reações por meio de métodos eletroanalíticos (FRONTANA-URIBE et al., 2010). Princípios como esse são essenciais para o desenvolvimento e aplicação de metodologias eletrossintéticas,

muitas delas utilizadas em síntese orgânica, contribuindo para uma renovação e crescimento progressivo dessa área em eletroquímica.

A eletrossíntese orgânica popularizou-se como um campo focado na melhoria da qualidade e preservação do meio ambiente, utilizando elétrons como reagentes limpos para promover reações de oxirredução. Essas características posicionam a eletrossíntese como uma ferramenta indispensável na manutenção da transição para processos químicos mais limpos e sustentáveis.

Sendo assim, neste trabalho, foi estudado o desenvolvimento de um método eletroquímico para a formação dos radicais promotores das reações de síntese de β -cetossulfonas e tiosulfonatos. Para isso, utilizou-se uma célula eletroquímica de cavidade com eletrodo de pó de grafite desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa em colaboração com o Institut de Chimie de Materiaux – CNRS e Université Paris-Est Crétel por Areias e colaboradores (Figura 9) (AREIAS et al., 2008).

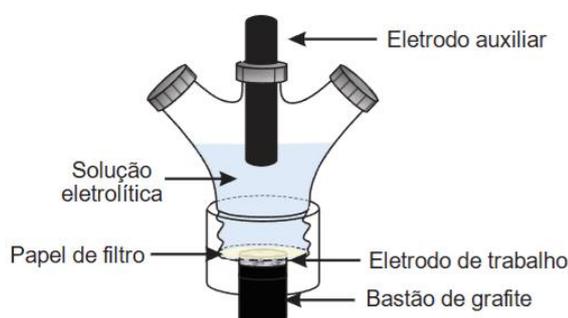


Figura 9 - Célula eletroquímica de cavidade.

A célula eletroquímica de cavidade possui como vantagens: utilização de quantidades mínimas de solvente; alta eficiência na formação dos produtos desejados, atingindo altas taxas de conversão em diversas sínteses; eleva o controle e a seletividade das reações, evitando reações colaterais; amplas possibilidades de composição do eletrodo de trabalho com variados tipos de materiais em pó e possui montagem simples e manipulação fácil, facilitando a extração dos produtos (VICENTE et al., 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento e a otimização de um método eletroquímico sustentável para a síntese de β -cetossulfonas e tiosulfonatos a partir da geração *in situ* de radicais sulfonila em meio aquoso, utilizando uma célula eletroquímica de cavidade, sem o uso de aditivos e solventes orgânicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a viabilidade da formação de β -cetossulfonas a partir da reação entre radicais sulfonila gerados eletroquimicamente na presença do fenilacetileno.
- Elucidar as condições favoráveis para a formação de tiosulfonatos por meio do homoacoplamento de radicais sulfonila gerados a partir da oxidação eletroquímica de sulfinatos de sódio.
- Estudar a influência de parâmetros como: corrente elétrica, solução eletrolítica, quantidade e composição do eletrodo de trabalho, tempo de eletrólise e proporção entre os reagentes.
- Caracterizar os compostos organossulfurados obtidos por métodos espectrométricos e espectroscópicos para confirmar suas estruturas e pureza.

3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente na forma pura para análise (P.A.), dispensando purificação prévia. Os solventes utilizados foram obtidos comercialmente e purificados de acordo com a literatura quando necessário (AMAREGO, 1988). O grafite em pó foi adquirido da Sigma-Aldrich (<20 μm) e da Fluka (<10 mm) e antes da utilização foi submetido a um tratamento térmico em forno de vidro para micro destilação BÜCHI modelo B-585 sob alto vácuo (5 mmHg) a 280°C por 4 horas. O bastão de grafite utilizado como contraeletrodo possui 1 cm de diâmetro por 5 cm de comprimento. Já o bastão de grafite que utilizado na parte inferior da célula de cavidade, possui 1,4 cm de diâmetro por 3 cm de comprimento.

As reações de oxidação utilizando a célula de cavidade foram realizadas utilizando uma fonte de energia DC da Instrutherm modelo FA-3005. E, ao fim da extração das reações, os solventes foram evaporados em um rotaevaporador BÜCHI Rotavapor® R-210, acoplado a um banho de aquecimento modelo B-491 da mesma marca, e conectado a uma unidade de bombeamento PC 3001 VARIO com controle preciso de vácuo da marca Vacuubrand.

Para obtenção dos cromatogramas, os compostos foram submetidos a uma análise de cromatografia gasosa (GC) realizada num cromatógrafo Agilent Technologies 7820A, com coluna capilar HP-5 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm , tendo como parâmetros analíticos: temperatura do detector igual a 290°C, temperatura do injetor igual a 240 °C, forno com temperaturas 60 °C (inicial) e 220 °C (final) e taxa de 10 °C/min. Além disso, foi utilizado um método com 30 minutos de corrida para cada injeção. O gás de arraste utilizado foi nitrogênio com grau de pureza 99,999%. A análise dos picos observados foi feita comparando-se os cromatogramas dos produtos com padrões dos reagentes que foram previamente injetados sob as mesmas condições e, posteriormente, os produtos formados foram confirmados através da injeção da mesma amostra num equipamento de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS).

Para obtenção dos espectros de massas, foi utilizado um espectrômetro de massas com ionização eletrônica da Agilent Technologies modelo 7890B GC/MSD single quadrupole acoplado ao cromatógrafo a gás (EMCG) da mesma marca, com coluna capilar HP-5MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m. Durante a aquisição dos espectros, as condições de funcionamento sob as quais o equipamento operou foram: temperatura da transfer line foi de 350 °C, temperatura do injetor 240 °C, as temperaturas inicial e final do forno foram 60 °C e 220 °C, respectivamente, com taxa de injeção de 10 °C/min. E, o tempo decorrido de cada injeção foi de 30 minutos, utilizando-se Hélio 5.0 analítico como gás de arraste.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C (400 e 100 MHz) foram adquiridos em um espectrômetro Varian modelo URMNS 400 MHz utilizando CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) para os sinais ^1H foram expressos em ppm, relativos ao padrão interno de tetrametilsilano (TMS). As constantes de acoplamento (J) entre os prótons foram expressas em Hz. Os deslocamentos químicos para os sinais de ^{13}C foram relativos ao pico residual do solvente.

3.2 PROCEDIMENTO PARA MONTAGEM DA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE

Na preparação da célula eletroquímica de cavidade foi utilizado um bastão de grafite com comprimento de 3 cm e diâmetro 1,4 cm que teve o topo envolvido com fita veda rosca (Figura 10A), com o objetivo de se obter um ajuste melhor e mais fixo do bastão na base de Teflon[®] (Figura 10B). Em seguida, o bastão de grafite, que deve estar bem fixado à base para evitar vazamentos, foi colocado numa altura na qual formou-se uma cavidade de aproximadamente 0,5 cm de altura (Figura 10C), espaço onde foi colocado o eletrodo de trabalho (grafite em pó) e os reagentes. Concluindo-se as etapas anteriores, esse conjunto foi colocado num suporte universal para que a mistura fosse prensada.

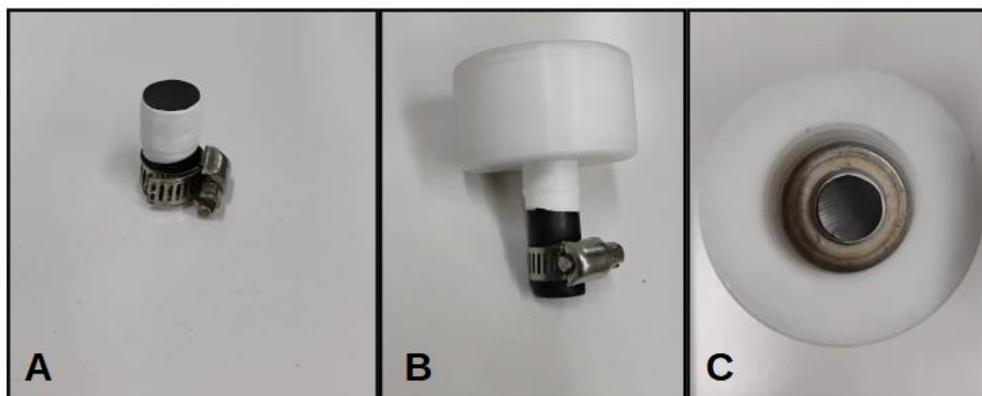


Figura 10 - A) Bastão de grafite envolvido com fita de Teflon; **B)** Bastão de grafite acoplado ao compartimento de Teflon; **C)** Cavidade formada entre o bastão de grafite e a base do compartimento de Teflon.

Para realização das reações, o grafite em pó foi pesado, misturado aos reagentes sólidos e adicionado à cavidade formada pelo espaço deixado entre o topo da base e o topo do bastão. O material da mistura foi prensado por um outro bastão de grafite, este com 6,5 cm de altura e 1,5 cm de diâmetro, que foi submetido a um peso de 2,5 Kg durante 10 minutos (Figura 11A). Para reações que utilizam algum reagente líquido, o mesmo foi colocado lentamente na superfície do grafite prensado com o auxílio de um pipetador automático de 10-100 microlitros da marca Labmate soft. Para que não houvesse difusão do material prensado na cavidade para o compartimento de vidro contendo a solução eletrolítica, foi colocado um papel filtro qualitativo de 80 g imediatamente acima do material prensado, cobrindo a cavidade. No centro do papel foram feitos pequenos furos para auxiliar a saída de eventuais gases que poderiam se formar durante a reação (Figura 11B).

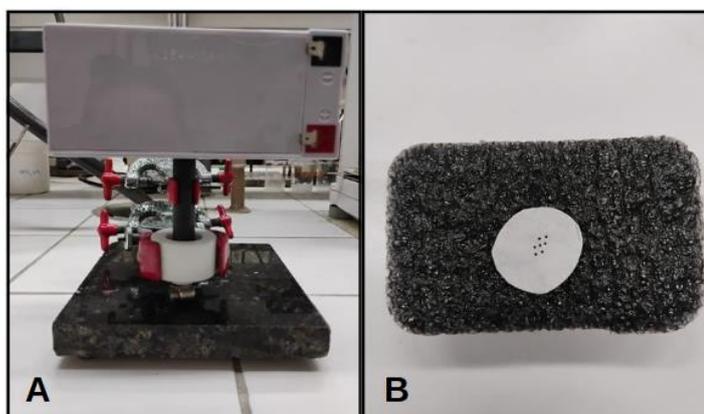


Figura 11 - A) Compactação do material dentro da cavidade; **B)** Papel filtro furado colocado acima do eletrodo de trabalho.

Em seguida, o compartimento de vidro (Figura 12A) foi rosqueado na base de Teflon, adicionou-se de 10 mL da solução eletrolítica em seu interior (volume suficiente para que a ponta do contra eletrodo ficasse imersa na solução) e o bastão de grafite utilizado como contra eletrodo foi encaixado em uma das entradas localizadas na parte superior do compartimento de vidro. Nas extremidades dos dois bastões de grafite utilizados foram encaixadas duas braçadeiras de metal que serviram como contatos elétricos, onde subsequentemente foram conectadas as garras de metal da fonte DC para iniciar as reações (Figura 12B).



Figura 12 - A) Compartimento de vidro; **B)** Célula eletroquímica montada (indicada pela seta) e conectada à fonte DC.

3.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DAS β -CETOSSULFONAS

O *p*-toluenosulfonato de sódio (1,0 mmol, 178 mg) e pó de grafite (300 mg) foram pesados e colocados em um béquer onde, com o auxílio de uma espátula, a mistura foi homogeneizada. Esse material foi transferido para a cavidade da base de Teflon para que fosse feita a montagem do eletrodo de trabalho conforme descrito no subtópico 3.3. Utilizando um pipetador automático, foi adicionado fenilacetileno (0,5 mmol, 54 μ l) ao material prensado na cavidade. A duração das eletrólises foi de 2 h e utilizou-se uma solução eletrolítica de LiClO₄ 0,1M (10 mL).

Para realizar a extração da reação após o seu término, o compartimento de vidro que continha a solução eletrolítica, foi esvaziado num béquer e removido da base de Teflon, onde, em seu lugar, rosqueou-se um compartimento de vidro cilíndrico com tampa de plástico utilizado como extrator (Figura 13).



Figura 13 - Compartimento de vidro utilizado como extrator.

No interior do extrator foram adicionados água destilada (5 mL), a solução eletrolítica anteriormente reservada e diclorometano (5 mL). O extrator foi tampado, agitado vigorosamente para remoção completa do material de dentro da cavidade e a mistura foi filtrada à vácuo com o auxílio de um funil de Büchner com papel filtro, acoplado a um kitassato, com o objetivo de reter todo o grafite suspenso na mistura. Esse procedimento foi repetido 3 vezes.

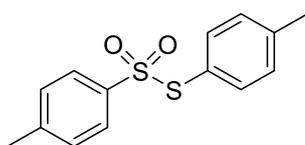
Em seguida, a fase orgânica foi separada da fase aquosa com o auxílio de um funil de separação, lavada com água destilada (3 x 10 mL), seca sob sulfato de sódio anidro e então filtrada para um balão de fundo redondo de 50 mL com o auxílio de um funil de vidro. Nesse ponto, notou-se que a solução estava límpida e possuía coloração alaranjada. Uma alíquota da mistura reacional foi retirada para análise por cromatografia gasosa (GC), caracterização por GC-MS e posterior cálculo de rendimento a partir da taxa de conversão cromatográfica.

3.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS TIOSSULFONATOS

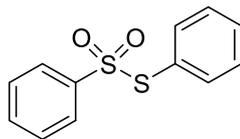
O *p*-toluenosulfinato de sódio (1,0 mmol, 178 mg) e o pó de grafite (150 mg) foram adicionados a um béquer e, com o auxílio de uma espátula, homogêinizados. Essa mistura foi transferida para a cavidade da base de Teflon para que fosse realizada a montagem do eletrodo de trabalho conforme descrito no subtópico 3.3. A duração das eletrólises foi de 4 h e utilizou-se uma solução eletrolítica de LiClO₄ 0,1 M (10 mL).

Para realizar a extração da reação após o seu término, o compartimento de vidro que continha a solução eletrolítica, foi esvaziado num bquer e removido da base de Teflon, onde, em seu lugar, rosqueou-se o extrator (Figura 13). No interior do extrator foram adicionados água destilada (5 mL), a solução eletrolítica anteriormente reservada e diclorometano (5 mL). O extrator foi tampado, agitado vigorosamente para remoção completa do material de dentro da cavidade e a mistura foi filtrada à vácuo com o auxílio de um funil de Büchner com papel filtro, acoplado a um kitassato, com o objetivo de reter todo o grafite suspenso na mistura. Esse procedimento foi repetido 3 vezes.

Em seguida, a fase orgânica foi separada da fase aquosa com o auxílio de um funil de separação, lavada com água destilada (3 x 10 mL), seca sob sulfato de sódio anidro e então filtrada para um balão de fundo redondo de 50 mL com o auxílio de um funil de vidro. Nesse ponto, notou-se que a solução estava límpida e possuía coloração amarelo claro. O solvente foi totalmente evaporado do balão sob pressão reduzida no rotaevaporador e o sólido da mistura reacional restante no balão foi ressuspendido em diclorometano (2 mL) para análise por cromatografia gasosa (GC), caracterização por GC-MS e posterior cálculo de rendimento a partir da taxa de conversão cromatográfica. Os produtos foram isolados por cromatografia de coluna e submetido a análise de RMN de ^1H e ^{13}C .



S-(*p*-toluol)-4-metilbenzenosulfonotioato (4a): (75%, 104 mg); sólido branco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144,7, 142,2, 140,6, 136,6, 130,3, 129,5, 127,7, 124,7, 21,8, 21,6. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (LI et al., 2024).



S-fenil-benzenosulfonotioato (4b): (81%, 101 mg). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,30 (m, 10 H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143,0; 136,7; 133,8; 131,5; 129,5; 128,9; 127,9; 127,6. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (LI et al., 2024).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A geração de radicais sulfonila a partir de sais de ácidos sulfínicos orgânicos tem sido amplamente explorada visando a funcionalização de substratos orgânicos (LIANG; GU; ZENG, 2024). Como visto anteriormente, diversas abordagens empregando agentes oxidantes ou catalisadores metálicos para a obtenção de compostos organossulfurados foram descritas, porém essas metodologias frequentemente fazem uso de reagentes tóxicos e processos pouco sustentáveis. Neste contexto, a eletroquímica surge como uma alternativa promissora, permitindo a formação seletiva de espécies reativas de maneira eficiente e limpa.

Sendo assim, neste trabalho, buscou-se explorar a geração de radicais sulfonila a partir do *p*-toluenosulfinato de sódio numa célula eletroquímica de cavidade, visando a obtenção de β -cetossulfonas e tiosulfonatos. A escolha desses produtos deveu-se ao seu alto potencial de aplicação em síntese orgânica, estendendo-se até o desenvolvimento de compostos bioativos e intermediários para a indústria farmacêutica.

O mecanismo proposto para a geração dos produtos desejados baseou-se na literatura e em estudos anteriores dos grupos de pesquisa LES e LOA, que demonstraram, respectivamente, a viabilidade da eletrogeração de radicais sulfonila em condições que se alinham com os princípios da Química Verde (VICENTE et al., 2020) e a versatilidade dos organosulfonatos de sódio como percussores eficazes em reações para obtenção dos produtos citados através da formação de radicais altamente reativos (TRANQUILINO et al., 2017).

Anteriormente, foi publicado um estudo voltamétrico detalhado, realizado pelo nosso grupo de pesquisa, para determinar o potencial de oxidação do *p*-toluenosulfinato de sódio, permitindo a otimização dos parâmetros experimentais sem a necessidade de realização de novos estudos desse tipo, pois, de acordo com os dados dessa voltametria linear de varredura, foi possível identificar o potencial de oxidação do *p*-toluenosulfinato de sódio utilizado em +1,04 V, resultado que corroborou com os encontrados na literatura (VICENTE et al., 2020).

Também já foi descrito na literatura o mecanismo para formação do radical organosulfonila (KIM; KIM; OH, 2020) e entende-se que na célula eletroquímica de

O trabalho de síntese foi baseado em estudos prévios já realizados pelo grupo de pesquisa e, inicialmente, definiu-se que as eletrólises seriam realizadas sob corrente constante. Isso posto, foram realizados estudos de otimização de outros parâmetros reacionais com o intuito de avaliar sua interferência no desenvolvimento do método para obtenção do produto.

4.1 OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO PARA SÍNTESE DE β -CETOSSULFONAS

Alguns experimentos foram conduzidos com o objetivo de otimizar e padronizar o método para obtenção de β -cetossulfonas e, para isso, alguns parâmetros foram analisados e outros foram fixados em detrimento do estudo da influência de outras variáveis. A reação de acoplamento oxidativo entre o *p*-toluenosulfonato de sódio (**1a**) e o fenilacetileno (**2a**) foi utilizada como reação modelo. Levando em consideração o princípio da Química Verde que trata da utilização de solventes seguros, decidiu-se utilizar perclorato de lítio em água (0,1 M) como solução eletrolítica e a corrente utilizada foi de 20 mA.

Inicialmente, foram utilizados 1,0 mmol do *p*-toluenosulfonato de sódio (**1a**) e 0,5 mmol do fenilacetileno (**2a**). Essa estequiometria foi utilizada visando o consumo total de **2a**. O cálculo do tempo teórico de eletrólise foi feito a partir das equações descritas no tópico 1.6 da Introdução. Considerando que a quantidade de carga teórica do processo seja de 100% — ou seja, que todo o número de elétrons transferidos no sistema foi utilizado na reação eletroquímica, sem perdas efetivas por processos colaterais — e que a reação ocorra com a transferência de um elétron, pode-se calcular a quantidade de carga do processo através da Eq. 2 (descrita na Introdução):

$$Q = 0,5 \text{ mmol} \times 1 \times 96485 \text{ mC.mmol}^{-1} = 48242,5 \text{ mC}$$

Com o valor da quantidade de carga teórica calculou-se o tempo teórico total de eletrólise através da Eq. 1 (descrita na Introdução):

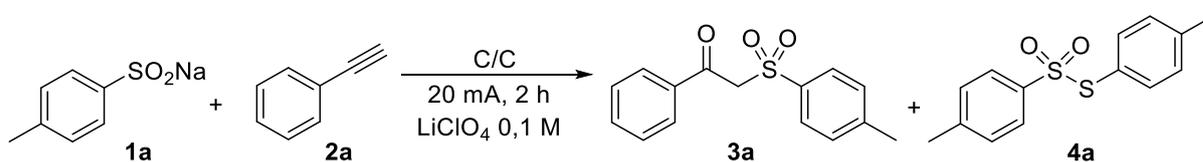
$$Q = i \times t \rightarrow \frac{Q}{i} = t \rightarrow \frac{48242,5 \text{ mC}}{20 \text{ mA}} = 2412 \text{ segundos} = \mathbf{40,2 \text{ minutos}}$$

O tempo calculado, de 40,2 minutos, foi padronizado em uma hora e posteriormente decidiu-se dobrá-lo sob orientação, pois observou-se que quando realizados experimentos nas condições relatadas com os tempos de 40,2 minutos e 1 hora, **2a** não foi totalmente consumido. Desse modo, inicialmente fixou-se o tempo de eletrólise em 2 horas. Para os experimentos realizados durante a otimização dos parâmetros, a determinação estrutural dos produtos e subprodutos foi realizada através de análises de espectrometria de massas (GC-MS) e as taxas de conversão dos reagentes em produtos foram obtidas através de análises utilizando cromatografia gasosa (GC).

4.1.1 INFLUÊNCIA DA GRANULOMETRIA DO PÓ DE GRAFITE

O primeiro parâmetro analisado foi a granulometria do pó de grafite que compõe o eletrodo de trabalho. Para isso, foram selecionados dois tipos de grafite em pó com diferentes granulometrias, adquiridos da Sigma-Aldrich (**G1**) e da Fluka (**G2**). Avaliou-se a granulometria do grafite em pó, pois a mesma está associada à área superficial do eletrodo de trabalho, logo, quanto maior a granulometria do pó de grafite usado, menor será a área do eletrodo de trabalho confeccionado. As eletrólises foram conduzidas sob corrente constante de 20 mA durante 2 horas, utilizando-se de **1a** (1 mmol), **2a** (0,5 mmol) e solução eletrolítica de LiClO₄ em água (0,1 M). Após o término da reação, a mistura foi extraída e analisada por cromatografia gasosa, considerando **2a** como reagente limitante. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Influência da granulometria do pó de grafite.



Entrada	Grafite (300 mg)	3a (%) ^a	4a (%) ^a
1	G1	21	29
2	G2	19	31

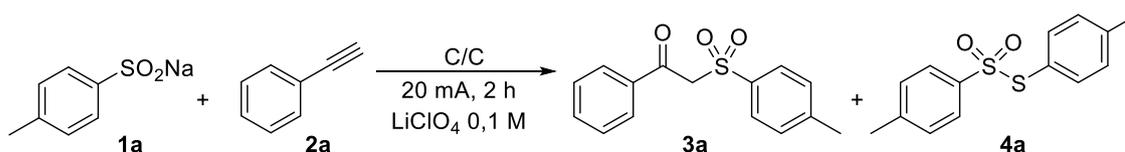
^aProporção entre **3a** e **4a**.

De acordo com a Tabela 1, o uso do grafite **G2** resultou numa menor taxa de conversão (Tabela 1, entrada 2). Já com o uso do grafite com granulometria menor e, conseqüentemente, maior área superficial (Tabela 1, entrada 1), percebeu-se um aumento discreto na formação do produto (**3a**), a causa provável do aumento é um maior número de sítios de transferência eletrônica formados no grafite com partículas menores. Além disso, houve também um pequeno aumento na formação do tiosulfonato (**4a**) quando utilizado o grafite **G2**. Por isso, apesar da diferença mínima no rendimento do produto desejado, prosseguiu-se com o uso do grafite **G1**.

4.1.2 OTIMIZAÇÃO DA QUANTIDADE DO ELETRODO DE TRABALHO

Após a escolha do pó de grafite que seria utilizado nas eletrólises, foi investigada qual seria a menor quantidade de pó de grafite que poderia ser utilizada nas reações de modo que a taxa de conversão do produto de interesse (**3a**) fosse a maior possível. Nesses experimentos foram mantidas as proporções entre os reagentes **1a** (1,0 mmol) e **2a** (0,5 mmol), a solução eletrolítica de LiClO₄ (0,1 M), o tempo de eletrólise de 2 h, a corrente de 20 mA e foi variada a quantidade de eletrodo de trabalho (pó de grafite). Os resultados desses experimentos estão na Tabela 2.

Tabela 2 - Influência da quantidade de grafite presente no eletrodo de trabalho.



Entrada	Grafite em pó (mg)	3a (%) ^a	4a (%) ^a
1	100	-	20
2	150	19	21
3	300	21	29

^aProporção entre **3a** e **4a**.

De acordo com a Tabela 2, quando a reação foi conduzida utilizando-se 100 mg do pó de grafite, não houve formação do produto de interesse (**3a**), sendo obtido apenas o subproduto (**4a**) em pequena quantidade (Tabela 2, entrada 1). A causa provável desse efeito é a baixa homogeneização de **1a** no pó de grafite, que não foi adsorvido totalmente na quantidade de reagente utilizada.

Verificou-se também que o fenilacetileno (**2a**) não foi totalmente consumido durante a reação, fato que foi confirmado a partir da injeção de um padrão de **2a** [fenilacetileno (100 µL) em CH₂Cl₂ (1 mL)] no GC para comparação com o pico observado no cromatograma das reações realizadas. Nesse teste quando a quantidade do eletrodo de trabalho foi aumentada em 50 mg, totalizando 150 mg, observou-se que a β-cetossulfona de interesse (**3a**) foi obtida numa taxa de conversão de 19%, juntamente com o subproduto (**4a**), que se apresentou numa quantidade de aproximadamente de 21% (Tabela 2, entrada 2).

Ao dobrar a quantidade pó de grafite (Tabela 2, entrada 3), o consumo incompleto de **2a** persistiu e o aumento na taxa de conversão referente a formação de **3a** foi de apenas 1%. Entretanto, percebeu-se também que o percentual de formação do subproduto (**4a**) praticamente se manteve.

Baseando-se nos experimentos realizados e nas taxas de conversão obtidas, a quantidade de eletrodo de trabalho foi fixada em 300 mg para as demais otimizações, pois, apesar de não ter contribuído para um aumento expressivo da taxa de conversão referente a formação de **3a**, colaborou para que não houvesse um aumento significativo na formação do subproduto (**4a**) nas condições analisadas. A escolha também levou em consideração que, com essa quantidade seria mantida uma maior área superficial, permitindo uma melhor adsorção do eletrodo de trabalho aos reagentes devido a uma maior homogeneização dos mesmos. Vale ressaltar que a utilização de quantidades maiores de pó de grafite é limitada devido ao tamanho da cavidade formada entre o bastão de grafite e base de Teflon.

A formação do subproduto (**4a**) foi observada em todos os experimentos, e possivelmente a partir da oxidação de **1a** seguida do homoacoplamento dos radicais correspondentes. Contudo, para identificação inicial do composto, a amostra contendo **4a** foi submetida a análise por GC-MS, onde a estrutura sugerida foi confirmada através de sua massa e fragmentações características apresentadas por tiosulfonatos (Figura 14) (FREEMAN; ANGELETAKIS, 1982).

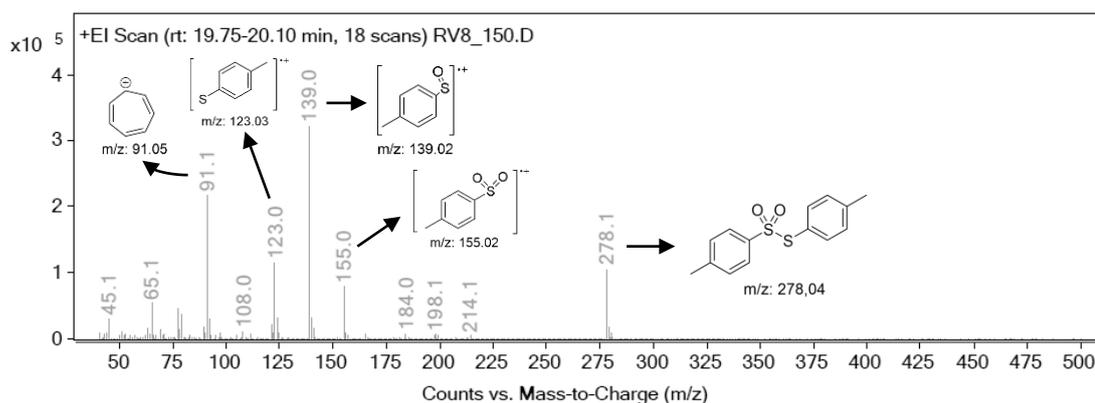


Figura 14 - Espectro de massas do tiosulfonato (**4a**) e algumas de suas fragmentações.

O mesmo foi feito para identificar a β -cetossulfona (**3a**) (Figura 15), que, por se formar em uma quantidade muito pequena, não foi possível isolá-la.

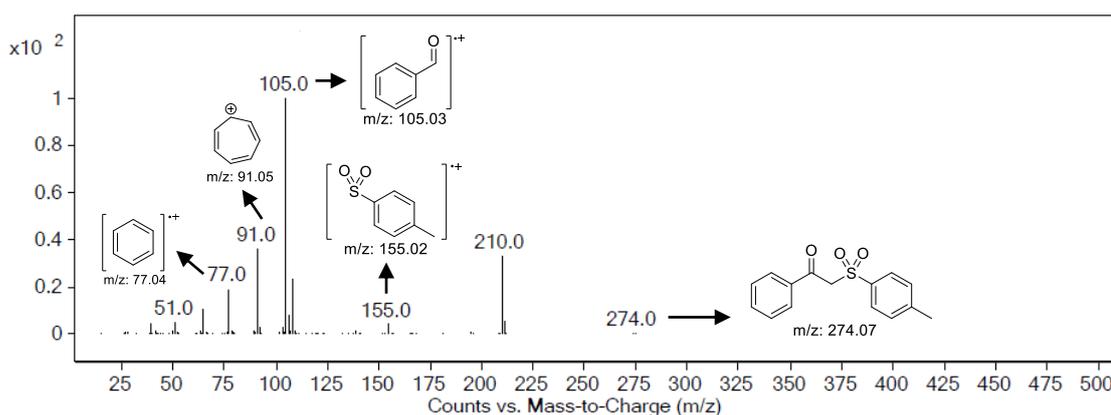


Figura 15 - Espectro de massas da β -cetossulfona (**3a**) e algumas de suas fragmentações.

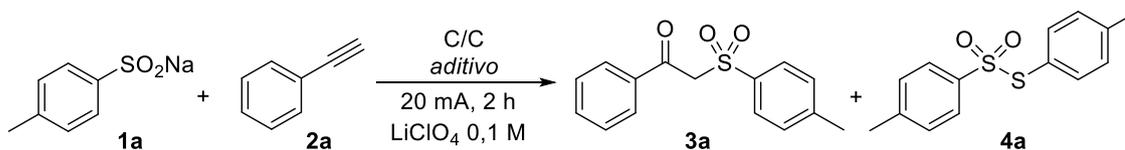
4.1.3 INFLUÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DE ADITIVOS METÁLICOS

Decidiu-se avaliar o uso de aditivos na confecção do eletrodo de trabalho afim de melhorar o desempenho da reação eletroquímica de oxissulfonilação. Dentre os aditivos utilizados em reações contendo alquinos relatados na literatura, foram escolhidos sais de cobre (SHAH; DAS; SINGH, 2021) e de prata (SIVAGURU et al., 2020) para realização dos experimentos.

As quantidades de **1a** e **2a** foram mantidas em 1 mmol e 0,5 mmol, respectivamente, bem como as condições iniciais em que as reações foram conduzidas: corrente constante de 20 mA, durante 2 horas e LiClO₄ em água (0,1 M) como solução eletrolítica.

O organosulfinato de sódio (**1a**) foi misturado em 300 mg do pó de grafite utilizado como eletrodo de trabalho, ao qual também foi adicionado o aditivo em quantidades catalíticas [10 mol% em relação a quantidade utilizada do reagente limitante (**2a**)]. Os resultados desses experimentos estão listados na Tabela 3.

Tabela 3 - Influência da adição de aditivos no eletrodo de trabalho na sulfonilação eletroquímica.



Entrada	Eletrodo	Quantidade de aditivo	3a (%) ^a	4a (%) ^a
1	C/C	-	21	29
2	C@AgNO ₃	17 mg	15	45
3	C@CuCl	10 mg	6	11
4	C@CuCl ₂	13,4 mg	8	12

^aProporção entre **3a** e **4a**.

De acordo com a Tabela 3 observou-se que a adição de aditivos metálicos ao pó de grafite utilizado como eletrodo de trabalho levou a conversões inferiores em relação a **3a**, quando comparadas aos resultados obtidos empregando-se apenas o pó de grafite (Tabela 3, entrada 1). Ao utilizar sais de cobre (I) e (II) (Tabela 3, entradas 3 e 4), as taxas de conversão em relação a formação de **3a** caíram bastante.

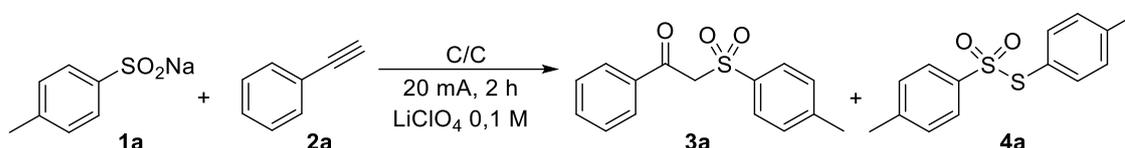
A utilização de nitrato de prata como aditivo (Tabela 3, entrada 2) levou a um resultado ligeiramente melhor para a formação de **3a**, porém contribuiu para um aumento considerável na formação do subproduto (**4a**). Diante disso, decidiu-se abandonar o uso de aditivos no eletrodo de trabalho e optou-se por seguir avaliando outros parâmetros que pudessem influenciar na formação das β-cetossulfonas desejadas.

4.1.4 INFLUÊNCIA DA PROPORÇÃO ENTRE OS REAGENTES

Buscando entender o baixo consumo do fenilacetileno (**2a**) e a formação excessiva do subproduto (**4a**), analisou-se se a proporção entre os reagentes possuía influência sobre esse resultado. Para isso foram feitos 4 ensaios variando as proporções entre os reagentes e mantendo os seguintes parâmetros: corrente de 20

mA durante 2 horas, solução eletrolítica de LiClO₄ (0,1 M) e 300 mg do pó de grafite utilizado como eletrodo de trabalho. Os resultados estão detalhados na Tabela 4.

Tabela 4 - Influência da proporção entre os reagentes **1a** e **2a**.



Entrada	Quantidade de 1a (mmol)	Quantidade de 2a (mmol)	3a (%) ^a	4a (%) ^a
1	0,5	1	3	12
2	1	1	28	61
3	1	0,25	6	76

^aProporção entre **3a** e **4a**.

De acordo com a Tabela 4, observou-se que quando foi utilizado o dobro de **2a** e a quantidade de **1a** reduzida pela metade (Tabela 4, entrada 1), a taxa de conversão em relação a formação de **3a** foi reduzida drasticamente e, no cromatograma, o pico relativo a **2a** se apresentou com área e altura consideráveis, indicando que praticamente não houve consumo desse reagente. Com a redução da quantidade de **1a**, houve também uma queda na formação do tiosulfonato (**4a**), corroborando a hipótese de que o sulfinato de sódio seria a fonte dos radicais responsáveis pela formação desse composto e, na ausência destes, a formação do mesmo ficaria comprometida.

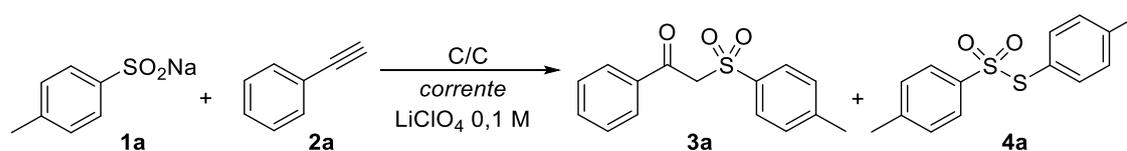
Quando foram empregadas quantidades equimolares de **1a** e **2a** (Tabela 4, entrada 2), a taxa de conversão aos produtos foi conforme já havia sido observada: sem melhoria significativa com relação a formação de **3a**, que se manteve na média observada anteriormente, e novamente houve excesso na produção do subproduto (**4a**). Quando a quantidade de **1a** foi mantida em detrimento da redução da quantidade do fenilacetileno (**2a**), ocorreu, como esperado, um favorecimento na formação do tiosulfonato (**4a**) (Tabela 4, entrada 3).

Com a alteração na proporção entre os reagentes, não foram observadas melhorias significativas em relação a formação do produto desejado (**3a**) e a formação excessiva do subproduto (**4a**) persistiu. Diante disso, decidiu-se analisar a influência da corrente aplicada e do tempo de reação.

4.1.5 INFLUÊNCIA DA CORRENTE APLICADA

A corrente utilizada nas eletrólises também foi estudada com a intenção de melhorar a formação de **3a**, minimizando a formação de subprodutos. Para isso, foram realizados experimentos no intuito de verificar se o aumento da corrente utilizada favoreceria a formação do produto de interesse (**3a**) e, conseqüentemente, diminuiria o tempo de reação. Para esses experimentos foram mantidas as proporções entre os reagentes, sendo **1a** (1 mmol) e **2a** (0,5 mmol); a solução eletrolítica de LiClO₄ (0,1 M) e a quantidade de eletrodo de trabalho (300 mg). O tempo de eletrólise foi proporcional a corrente utilizada, sendo assim, por serem grandezas inversamente proporcionais, cada vez que a corrente foi dobrada o tempo foi reduzido pela metade. Os resultados desses experimentos estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Estudo da influência da corrente utilizada na reação entre *p*-toluenosulfonato de sódio (**1a**) e fenilacetileno (**2a**).



Entrada	Corrente (mA)	Tempo	3a (%) ^a	4a (%) ^a
1	10	4 h	18	54
2	20	2 h	21	29
3	40	1h	21	42
4	80	30 min	23	53

^aProporção entre **3a** e **4a**.

A corrente de 20 mA já havia sido utilizada quando foram realizados os testes para avaliar a melhor quantidade de eletrodo de trabalho (pó de grafite) que seria utilizado. Como pode ser observado na Tabela 5, optou-se por realizar testes dobrando gradativamente a corrente até atingir 80 mA, que foi o valor máximo analisado.

Quando foi utilizada corrente de 10 mA durante 4h (Tabela 5, entrada 1), a formação do produto desejado (**3a**) foi baixa em relação a todos os experimentos

realizados até então, em contrapartida, houve grande conversão ao subproduto (**4a**), indicando que baixas correntes favorecem sua formação.

Ao dobrar a corrente para 40 mA (Tabela 5, entrada 3) a taxa de conversão em relação a formação do subproduto (**4a**) permaneceu elevada, enquanto a taxa de conversão em relação à formação da β -cetossulfona (**3a**) não teve um aumento significativo. Ao analisar o cromatograma dessa reação, notou-se também que o pico relativo ao fenilacetileno (**2a**) permanecia com altura e área significativas, o que indica que o alquino arílico seguiu sem ser consumido totalmente.

Por fim, realizou-se um último teste, com corrente de 80 mA, e, após extração e análise via GC, constatou-se a alta formação do subproduto (**4a**) (Tabela 5, entrada 4). Já que com o aumento da corrente não foi observada melhora significativa nas taxas de conversão a **3a**, compreendeu-se com o aumento da formação do subproduto (**4a**) que a elevação da corrente provavelmente leva a uma oxidação brusca de **1a** e, conseqüentemente, a formação mais rápida e abrupta de radicais, que acoplam entre si, reduzindo a seletividade da reação e comprometendo os resultados.

Além disso, quando foram aplicados 80 mA de corrente, houve formação excessiva de gás oxigênio (O_2) devido a oxidação da água proveniente da solução eletrolítica – um processo que ocorre naturalmente nas reações eletroquímicas realizadas em meio aquoso, mas de maneira branda quando são utilizadas correntes inferiores. Daí, ao se extrair a reação, observou-se que o papel filtro localizado entre o eletrodo de trabalho e a solução eletrolítica foi destruído, o que provocou vazamento do pó de grafite da cavidade para o compartimento de vidro.

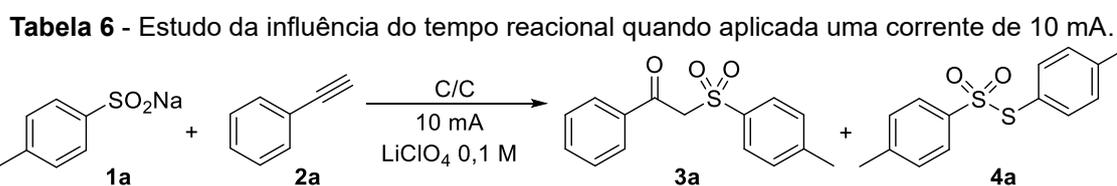
A perda do material que constituía o eletrodo de trabalho durante a reação mostrou que seria inviável prosseguir com testes utilizando correntes elevadas. Por isso, avaliou-se a utilização de uma corrente mais baixa para verificar se haveria melhora na formação da β -cetossulfona desejada e, conseqüentemente, redução na formação de subprodutos.

4.1.6 INFLUÊNCIA DO TEMPO DE ELETRÓLISE

Como a β -cetossulfona desejada (**3a**) não estava sendo obtida de maneira satisfatória com o aumento progressivo da corrente aplicada acompanhada da redução proporcional do tempo, analisou-se também a diminuição da corrente

aplicada; mesmo que isso levasse a uma eletrólise com um tempo maior. Esse teste foi realizado com o intuito de verificar se a diminuição da corrente combinada com um maior tempo de eletrólise reduziria a taxa de conversão em relação a formação de **4a**, além de melhorar o consumo de **2a**.

Para isso, foram mantidas as proporções entre os reagentes, sendo **1a** (1 mmol), **2a** (0,5 mmol), solução eletrolítica de LiClO₄ (0,1 M), 300 mg do eletrodo de trabalho (pó de grafite), a quantidade de corrente aplicada foi fixada em 10 mA, enquanto o tempo de eletrólise foi elevado de maneira progressiva (4 h, 6 h e 8 h). Os resultados obtidos estão na Tabela 6 abaixo.



Entrada	Tempo (h)	3a (%) ^a	4a (%) ^a
1	4	18	54
2	6	28	48
3	8	27	47

^aProporção entre **3a** e **4a**.

De acordo com a Tabela 6, observou-se que a corrente menor combinada a um maior tempo de eletrólise elevou em, no máximo, 5% a taxa de conversão a formação de **3a**, quando comparada aos valores obtidos em testes anteriores; mas não houve redução significativa em relação a formação de **4a**. Além disso, o baixo consumo de **2a** seguiu sendo um problema que provavelmente afetou não só a formação do produto desejado (**3a**), mas também do subproduto (**4a**), isso pôde ser observado nos cromatogramas das amostras, que seguiam apresentando um pico relativo à presença de **2a**; indicando que o acetileno arílico seguia tendo um consumo insatisfatório.

Com os resultados apresentados até aqui, percebeu-se que os experimentos realizados objetivando a síntese de β -cetossulfonas a partir da oxidação eletroquímica de organosulfonatos de sódio na presença de acetilenos arílicos não resultariam na formação do produto desejado mesmo após as otimizações realizadas.

Em vez disso, observou-se a prevalência da formação do tiosulfonato (**4a**) correspondente, indicando que uma possível explicação para esse resultado está na competição entre duas vias reacionais: a oxidação seguida do homoacoplamento dos

radicais sulfonila; e a reação desejada, na qual o fenilacetileno deveria atuar como nucleófilo, capturando os radicais sulfonila para a subsequente formação da β -cetossulfona. A predominância do tiosulfonato (**4a**) revela que os radicais sulfonila possuem alta reatividade e tendem a se combinar rapidamente, sem que houvesse interação com o fenilacetileno (**2a**).

Logo, um dos desafios para viabilização da reação proposta está em encontrar condições experimentais que, ao mesmo tempo, reduzam o homoacoplamento dos radicais, mas não comprometam sua formação e reatividade.

4.2 OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO PARA SÍNTESE DE TIOSSULFONATOS

Inicialmente, o presente estudo tinha como objetivo a síntese de β -cetossulfonas por meio da oxidação eletroquímica do *p*-toluenosulfonato de sódio (**1a**) e fenilacetileno (**2a**) utilizando a célula eletroquímica de cavidade. Porém, mesmo após diversos testes com os parâmetros avaliados, as taxas de conversão relativas à formação de **3a** permaneceram insatisfatórias. Em contrapartida, foi observada a formação excessiva do tiosulfonato (**4a**), sugerindo que o método empregado poderia ser mais eficiente para obtenção dessa classe de compostos.

Diante dessa recorrência, o tiosulfonato formado foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C para confirmar sua estrutura e entendeu-se que se tratava do *S*-(*p*-tolil)-*p*-toluenotiosulfonato, um tiosulfonato simétrico. A seguir serão discutidos os dados espectroscópicos obtidos para o composto **4a** (Figura 16).

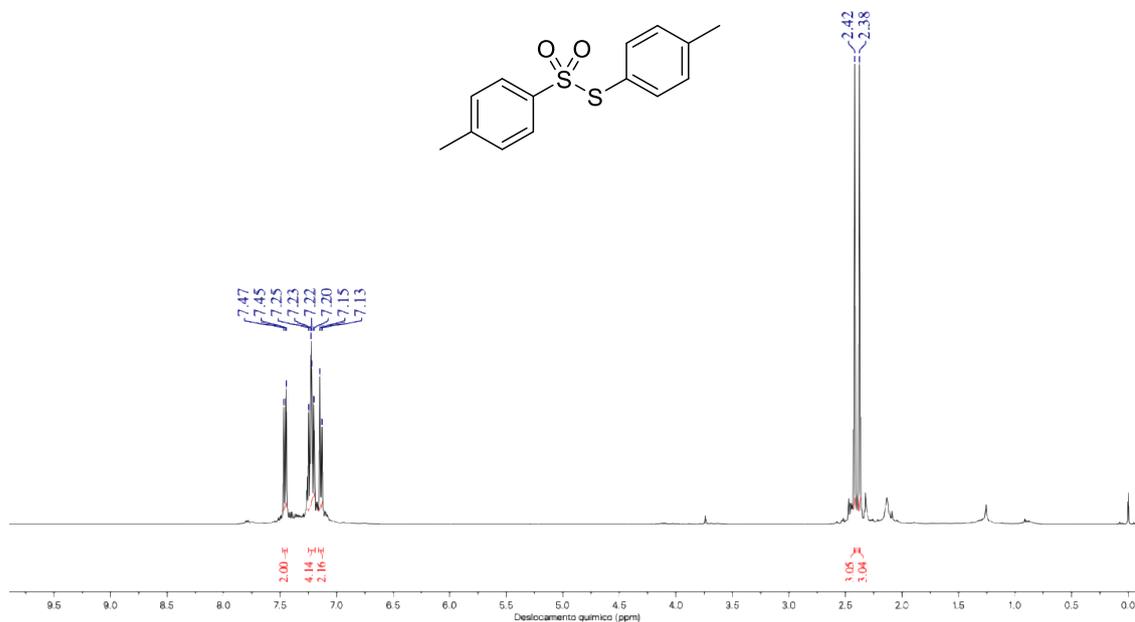


Figura 16 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **4a**.

No espectro de RMN de ^1H de **4a** os hidrogênios metílicos podem ser observados em campo alto com δ 2,38 e 2,42, respectivamente. Já os hidrogênios adjacentes à esquerda do grupo RSO_2SR podem ser identificados respectivamente pelos dois dubletos em δ 7,24 e 7,46, com $J = 8$ Hz. Igualmente, os hidrogênios adjacentes à direita originam outros dois dubletos em δ 7,21 e 7,14; respectivamente, com $J = 8$ Hz (Figura 16).

Também foi realizado para **4a** uma análise de RMN ^{13}C (Figura 17). De acordo com a estrutura proposta foram observados 10 sinais, relativos a 10 carbonos com ambientes químicos diferentes.

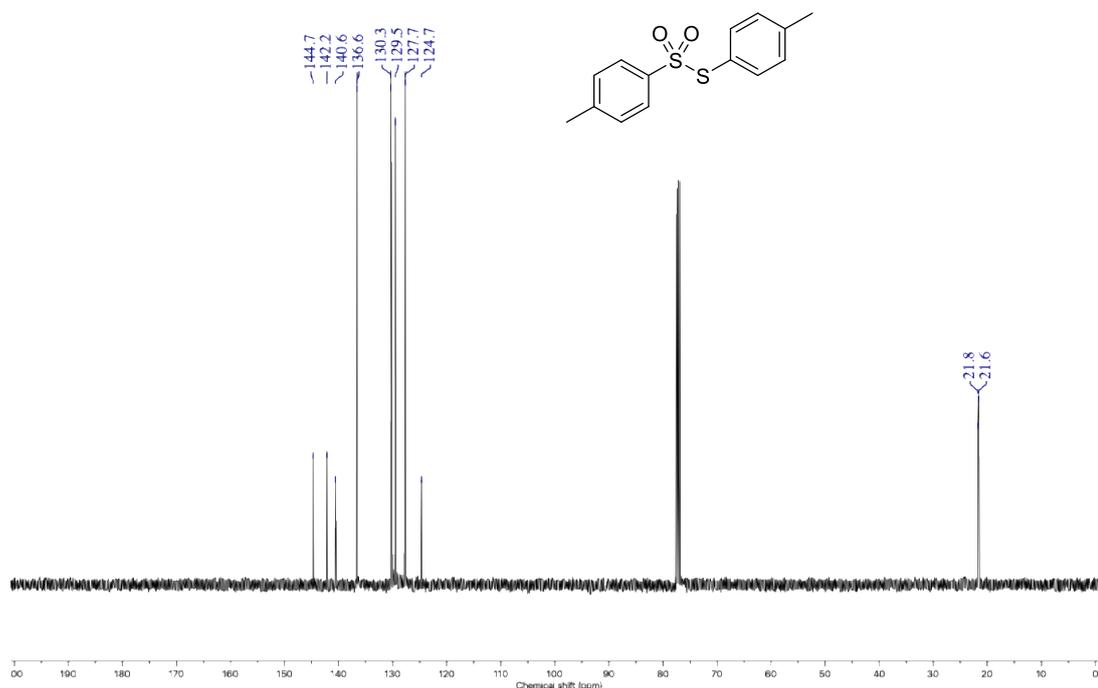


Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **4a**.

O espectro de RMN ^{13}C apresenta dez sinais relativos aos dez carbonos presentes na molécula, os sinais em δ 21,8 e 21,6 são referentes aos carbonos metílicos da estrutura proposta (Figura 17). Baseados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C obtidos para esse composto e nos dados descritos na literatura, foi possível confirmar a formação do produto (**4a**).

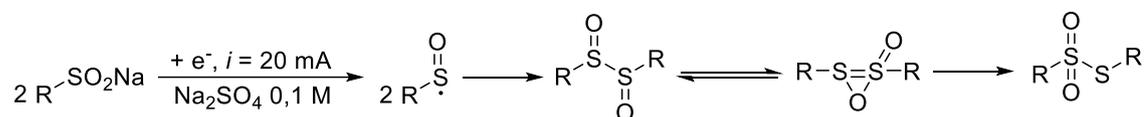
Com base nesses resultados, iniciou-se uma busca na literatura para avaliar as metodologias mais recentes utilizadas na síntese desses compostos. Durante essa investigação, constatou-se que os tiosulfonatos apresentam diversas aplicações biológicas potenciais (ZILBEYAZ; OZTEKIN; KUTLUANA, 2021), porém, até o momento, não havia relatos de sua síntese eletroquímica partindo apenas de organosulfonatos de sódio. Além disso, identificou-se que há poucos tiosulfonatos funcionalizados disponíveis comercialmente e que a síntese ambientalmente amigável de tiosulfonatos com estruturas químicas mais elaboradas é um desafio, o que confere a esses compostos um alto valor agregado. Como exemplo, verificou-se que 10 mg do composto **4a**, obtido nas sínteses anteriores, chega a custar mais de R\$

1200,00 no site da Sigma-Aldrich (Figura 18), evidenciando sua relevância econômica e potencial interesse industrial.

The screenshot shows the Sigma-Aldrich website interface. At the top, there is a search bar and navigation menus. The main content area features the product name "S-(P-TOLYL) P-TOLUENETHIOSULFONATE" with its chemical structure. Below the name, it indicates the price "R\$ 1.202,00" for a 10MG quantity. A delivery date of "13 de fevereiro de 2025" is also shown. The page includes a "Adicionar ao carrinho" button and various informational links like "Documentos Principais" and "About This Item".

Figura 18 - Custo de 10 mg do composto **4a** no site da Sigma-Aldrich.

Esses fatores reforçaram a motivação para redirecionar o foco da pesquisa para a otimização do método eletroquímico visando a síntese seletiva de tiosulfonatos com melhor rendimento. A hipótese mecanística considerada para sua formação foi baseada em publicações sobre a sínteses desses compostos ((CHENG et al., 2023); (ZHANG et al., 2019)) e envolve a oxidação inicial do sulfinato de sódio, seguida do acoplamento dos radicais sulfonila gerados na superfície do eletrodo de trabalho formando um dissulfóxido, que finalmente se rearranja formando o tiosulfonato (Esquema 35).



Esquema 35 - Hipótese mecanística para a formação dos tiosulfonatos através da metodologia proposta.

Inicialmente, a corrente foi mantida em 20 mA e o tempo teórico de eletrólise foi calculado utilizando as equações 1 e 2 descritas na Introdução:

$$Q = 1 \text{ mmol} \times 1 \times 96485 \text{ C. mol}^{-1} = 96485,33 \text{ mC}$$

$$Q = i \times t \rightarrow Q/i = t \rightarrow (96485,33 \text{ mC})/(20 \text{ mA}) = 4824,2 \text{ segundos} = \mathbf{80 \text{ minutos}}$$

Além disso, a quantidade de pó de grafite utilizado como eletrodo de trabalho foi reduzida para 150 mg, uma quantidade intermediária que permite uma análise posterior da melhor quantidade do grafite em pó a ser utilizada nessa reação.

A partir disso, foi delineada uma abordagem experimental para aprimorar as condições reacionais e maximizar a eficiência da síntese eletroquímica desses compostos.

4.2.1 INFLUÊNCIA DO TEMPO DE ELETRÓLISE

Ao executar a reação com o tempo teórico obtido matematicamente, a formação do tiosulfonato desejado (**4a**) foi baixa, tornando o resultado insatisfatório. Portanto, decidiu-se realizar um novo teste adicionando-se 50% a mais de tempo ao valor previamente calculado, totalizando 2 horas (120 min) de reação. As eletrólises foram conduzidas utilizando o *p*-toluenosulfonato de sódio (**1a**) como único reagente, já que se acreditava que o tiosulfonato era proveniente dos radicais gerados a partir da oxidação desse sal. Os parâmetros iniciais estabelecidos foram: **1a** (1 mmol) solução aquosa eletrolítica de LiClO₄ (0,1 M); e corrente de 20 mA, enquanto elevou-se progressivamente o tempo de eletrólise conforme descrito na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7 - Análise da influência do tempo de eletrólise na obtenção de **4a**.



Entrada	Tempo (h)	4a (%) ^a
1	1	14
2	2	29
3	4	49
4	6	37

^aProduto isolado.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 7, observou-se que ao utilizar tempos de eletrólise mais baixos, sob corrente de 20 mA, a formação de **4a** foi comprometida, havendo uma redução na quantidade do produto isolado obtida (Tabela

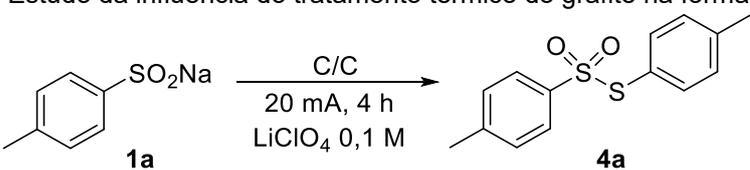
7, entradas 1 e 2). Quando empregada corrente de 20 mA durante 4 horas (Tabela 7, entrada 3), pôde-se constatar que houve um favorecimento na formação do tiosulfonato desejado.

Quando a reação foi conduzida por 6 horas (Tabela 7, entrada 4), notou-se uma diminuição na formação de **4a** em relação ao tempo anterior e, por isso, decidiu-se manter as condições descritas na entrada 3 da Tabela 7 (corrente de 20 mA, durante 4 horas). Essa decisão baseou-se também em observações realizadas quando estavam sendo realizadas otimizações para obtenção das β -cetossulfonas e percebeu-se que correntes mais baixas favoreciam a formação dos tiosulfonatos.

4.2.2 ESTUDO DO TRATAMENTO TÉRMICO DO PÓ DE GRAFITE

Ao redirecionar a pesquisa para obtenção dos tiosulfonatos decidiu-se entender fatores que poderiam influenciar diretamente nos rendimentos obtidos. Por isso, avaliou-se também se o tratamento térmico ao qual o grafite era submetido tinha influência nos resultados observados. Foram mantidos os seguintes parâmetros: **1a** (1 mmol); solução aquosa eletrolítica de LiClO₄ (0,1 M) e corrente constante de 20 mA durante 4 horas. Em ambos os testes foram utilizados 150 mg do grafite em pó da Sigma-Aldrich (**G1**) utilizado como eletrodo de trabalho, sendo **G1-ST** o grafite em pó que não recebeu tratamento térmico e **G1-T** o pó de grafite submetido ao tratamento térmico descrito em 3.2. Os resultados estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Estudo da influência do tratamento térmico do grafite na formação de **4a**.



Entrada	Grafite (150 mg)	4a (%) ^b
1	G1-ST	38
2	G1-T	49

^bProduto isolado.

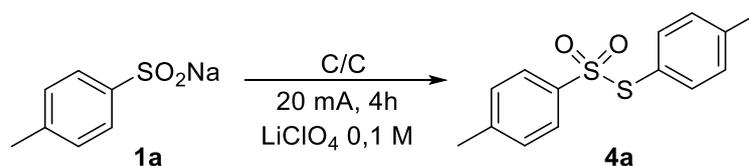
Observou-se na Tabela 8 que uso do grafite **G1-ST** resultou numa menor formação de **4a** (Tabela 1, entrada 2). Já com o uso do grafite **G1-T**, que foi submetido ao tratamento térmico para eliminação de funções oxigenadas que podem estar presentes em sua superfície, percebeu-se um aumento de mais de 10% na formação

de **4a** (Tabela 1, entrada 1). Logo, prosseguiu-se com o uso do grafite tratado termicamente (**G1-T**).

4.2.3 ESTUDO DA QUANTIDADE DE ELETRODO DE TRABALHO UTILIZADA

Com a definição do tempo de eletrólise e da corrente aplicada, analisou-se a influência da quantidade de grafite em pó na cavidade da célula eletroquímica para verificar qual seria a menor quantidade de pó de grafite que poderia ser utilizada nas reações de modo que o rendimento do produto de interesse (**4a**) formado fosse o maior possível. Nesses experimentos utilizou-se **1a** (1 mmol); solução aquosa eletrolítica de LiClO₄ (0,1 M); tempo de eletrólise de 4 h com 20 mA corrente e foi variada a quantidade de eletrodo de trabalho (pó de grafite). Os resultados desses experimentos estão na Tabela 9.

Tabela 9 - Influência da quantidade de grafite na síntese do tiosulfonato **4a**.



Entrada	Quantidade de grafite (mg)	4a (%) ^a
1	75	-
2	100	60
3	150	49
4	300	36

^aProduto isolado.

Os resultados observados demonstraram que a utilização de quantidades muito pequenas do grafite em pó utilizado como eletrodo de trabalho não favorece a formação de **4a** (Tabela 9, entrada 1). Provavelmente isso ocorre, pois, a transferência de elétrons responsável pela formação dos radicais que posteriormente resultarão no tiosulfonato esperado está relacionada com a área superficial disponível para troca eletrônica e com a adsorção do eletrodo de trabalho ao sal utilizado. Logo, num

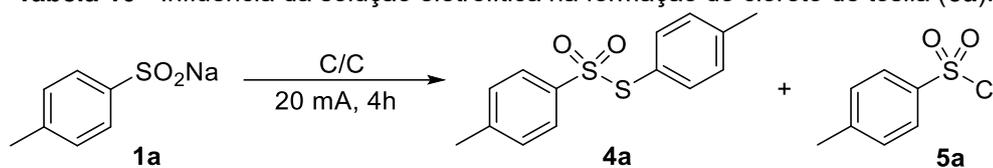
cenário onde há pouca quantidade de pó de grafite a formação desses radicais é prejudicada duplamente, comprometendo a formação do produto desejado.

Quando a reação foi conduzida com 100 mg do eletrodo de trabalho, foi observada a maior conversão do reagente (**1a**) ao produto (**4a**) (Tabela 9, entrada 2), indicando que para obter os melhores rendimentos essa seria a quantidade ideal de grafite em pó a ser utilizada para essa reação.

Percebeu-se também que a utilização de quantidades elevadas de pó de grafite (Tabela 9, entrada 4), não colaborou para que o acoplamento entre os radicais formados ocorresse de maneira satisfatória, levando a uma baixa conversão ao produto desejado, provavelmente relacionado à baixa mobilidade destes radicais no eletrodo de trabalho.

Ao analisar os cromatogramas dos experimentos realizados, a fim de otimizar ainda mais o método, visando a melhora da formação do produto desejado (**4a**), observou-se a recorrência de um pico com área considerável que aparecia sempre em 10,2 minutos. Para entender do que se tratava, se era algum subproduto ou contaminante, a amostra foi submetida a análise por GC-MS. Ao verificar o espectro de massas obtido, concluiu-se que se tratava do cloreto de tosila, substância que já havia sido identificada em experimentos eletroquímicos anteriores utilizando sulfinatos de sódio de outros integrantes do grupo.

Na tentativa de minimizar, ou até eliminar, a formação do TsCl observado, pensou-se nas possíveis fontes de cloro na reação que levariam à formação deste e entendeu-se que sua formação possivelmente estava relacionada ao perclorato de lítio utilizado como solução eletrolítica. Então, foi realizado um teste utilizando solução aquosa de Na₂SO₄ (0,1 M) como solução eletrolítica para avaliar o impacto da troca na formação do TsCl e, conseqüentemente, do tiosulfonato desejado (**4a**). Todos os parâmetros já otimizados foram mantidos: **1a** (1 mmol); corrente de 20 mA durante 4 h e 100 mg do grafite em pó utilizado como eletrodo de trabalho. Apenas a solução eletrolítica foi modificada para Na₂SO₄ 0,1M. Os resultados observados estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10 - Influência da solução eletrolítica na formação do cloreto de tosila (**5a**).

Entrada	Solução Eletrolítica	4a (%) ^a	5a (%) ^a
1	LiClO ₄	60	39
2	Na ₂ SO ₄	90 (75%) ^b	9

^aTaxa de conversão determinada por GC em relação a 4a.

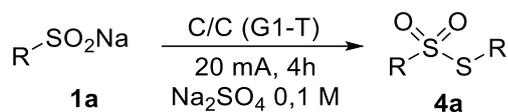
^bProduto isolado.

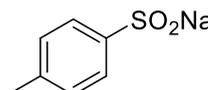
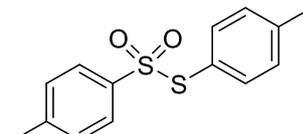
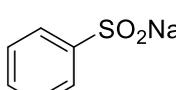
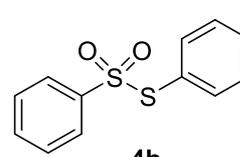
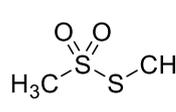
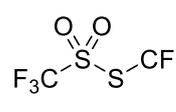
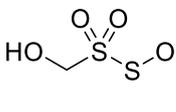
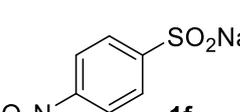
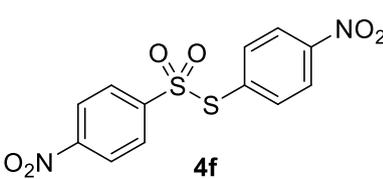
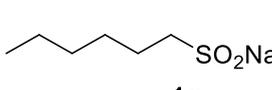
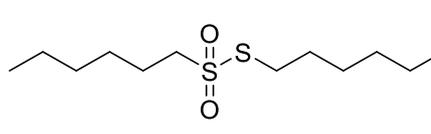
O melhor resultado foi observado quando foi utilizado sulfato de sódio como solução eletrolítica, pois além de elevar a taxa de conversão de **1a** ao tiosulfonato (**4a**), reduziu consideravelmente a formação do subproduto (**5a**) (Tabela 5, entrada 2). Com esse resultado, optou-se pela troca definitiva do eletrólito da reação para o sulfato de sódio.

4.2.4 ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS ESTABELECIDAS FRENTE A DIFERENTES SULFINATOS DE SÓDIO

Definidas as melhores condições para eletrossíntese de tiosulfonatos, estas foram aplicadas a diferentes sulfinatos de sódio na intenção de que fossem obtidos os produtos correspondentes, comprovando assim a versatilidade do método. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 11.

Tabela 11 – Homoacoplamento realizado em célula eletroquímica de cavidade com diferentes sulfinatos de sódio.



Entrada	Sulfinato de sódio	Produto	Rendimento (%)
1	 1a	 4a	75 ^a
2	 1b	 4b	81 ^a
3	$\text{H}_3\text{C-SO}_2\text{Na}$ 1c	 4c	-
4	$\text{F}_3\text{C-SO}_2\text{Na}$ 1d	 4d	-
5	$\text{HO-CH}_2\text{-SO}_2\text{Na}$ 1e	 4e	-
6	 1f	 4f	-
7	 1g	 4g	92 ^b

^aProduto isolado.

^bTaxa de conversão em relação a outros subprodutos.

Os tiosulfonatos **4a** e **4b** foram previamente purificados e caracterizados através de RMN, os rendimentos apresentados relativos a esses compostos foram determinados após cristalização em hexano.

Os resultados obtidos neste estudo demonstram a versatilidade do método eletroquímico utilizado para a obtenção de tiosulfonatos simétricos. Porém, o número reduzido de sulfinatos disponíveis foi uma limitação para que houvesse uma comprovação definitiva dessa versatilidade. Ainda assim, foi possível observar certas tendências que forneceram informações relevantes sobre a influência que a estrutura química e eletrônica dos sulfinatos possuem nos rendimentos das reações.

A reação modelo, que utilizou o *p*-toluenosulfinato de sódio, **1a** como substrato, permitiu observar que a presença de grupos ativadores no anel aromático dos sulfinatos favoreceram de maneira significativa a formação do tiosulfonato correspondente, **4a** resultando em rendimento elevados (Tabela 11, entrada 1). Pode-se tentar explicar esse comportamento pelo efeito eletrônico causado por esse tipo de substituinte, que estabilizam o radical sulfonila gerado *in situ*, possibilitando bons rendimentos em relação ao produto formado.

Por outro lado, o sulfinato **1f**, que possui um grupo retirador de elétrons, não levaram à formação do produto desejado, **4f**. Acredita-se que a ausência de reatividade esteja associada à instabilidade dos radicais formados a partir desses compostos, os quais não possuem “tempo de vida” suficiente para que o acoplamento necessário à formação do tiosulfonato ocorra.

O comportamento apresentado pelo benzenosulfinato de sódio, **1b** foi particularmente esclarecedor, pois este composto apresentou alto rendimento quando convertido ao tiosulfonato correspondente, **4b** sugerindo que o radical derivado do sulfinato benzílico pode ser estabilizado por ressonância. Esse tipo de estabilização reduz a tendência à decomposição dos radicais gerados, bem como a ocorrência de reações colaterais, permitindo uma conversão eficiente ao tiosulfonato desejado. Esse composto foi isolado e submetido a análise por RMN ¹H e ¹³C, em que foi possível confirmar sua estrutura.

Contudo, quando foram utilizados os organosulfinatos que possuíam grupos metila, **1c**; halogênios, **1d** ou hidroxila, **1e** não foi observada a formação dos produtos correspondentes (**4c**, **4d** e **4e**). O resultado obtido para esses compostos pode estar relacionado a fatores eletrônicos uma vez que esses grupos podem interferir na estabilidade dos radicais formados. Vale ressaltar que esses compostos também foram submetidos a um teste adicional, onde foi utilizada uma corrente superior (30 mA) durante o tempo proporcional de 1,5 h, calculado através das Equações 1 e 2

descritas na Introdução. O resultado encontrado foi idêntico, não havendo a formação dos produtos esperados. O insucesso da reação quando utilizado o Rongalite (Tabela 11, entrada 5) corrobora essa hipótese, pois o grupo hidroxila ($-\text{OH}$) exerce efeito indutivo quando está ligado a carbonos alifáticos, retirando a densidade de elétrons dos átomos de carbono adjacentes, tornando-os mais positivos, e, conseqüentemente, os radicais formados a partir deles serão mais instáveis, comprometendo a formação do tiosulfonato desejado (**4e**).

Quando o organosulfinato alquílico (**1g**) foi testado, obteve-se uma alta taxa de conversão cromatográfica ao tiosulfonato correspondente (**4g**). Isso sugere que, diferentemente dos organosulfinatos aromáticos, a estabilização do radical sulfonila gerado por esses compostos pode ocorrer por outros mecanismos, como a hiperconjugação, favorecendo a formação do produto desejado (**4g**). Porém, por ter sido um produto obtido posteriormente, não foi possível realizar a separação e elucidação da sua estrutura por RMN. Por isso, confirmou-se a presença de **4g**, bem como da estrutura proposta, através de análise por espectrometria de massas (Figura 19).

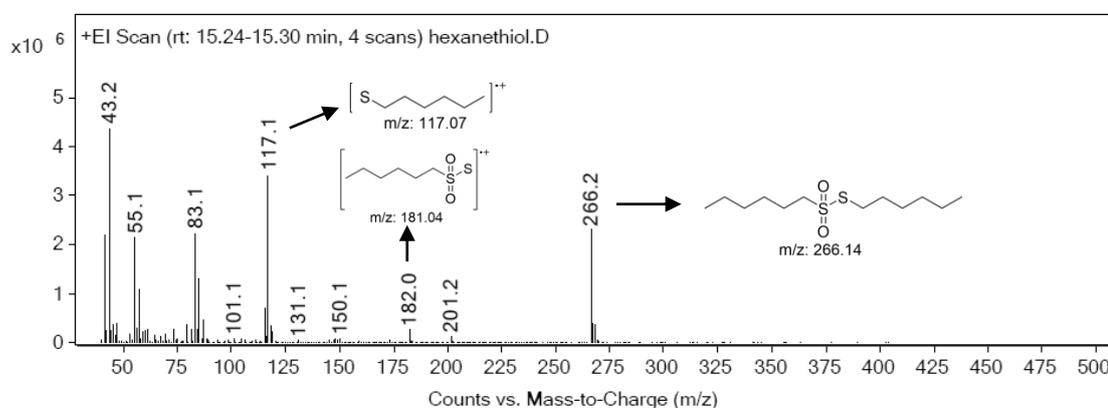


Figura 19 - Espectro de massas para o composto **4g** e algumas de suas fragmentações.

No espectro pode-se visualizar o pico relativo ao íon molecular, com massa igual à do composto **4g** (m/z 266), além de fragmentações específicas de compostos organossulfurados, como por exemplo, a fragmentação m/z 117 que se forma quando a ligação central entre os átomos de enxofre é rompida; e o fragmento m/z 182, que aparece devido perda do radical hexila.

Esses resultados indicaram que a viabilidade da síntese de tiosulfonatos através da oxidação eletroquímica de organosulfinatos de sódio utilizando a célula

eletroquímica de cavidade está diretamente relacionada à estabilidade do radical sulfonila gerado. Por isso, a compreensão acerca das características eletrônicas dos sulfinatos empregados é essencial para otimizar o método e expandir seu escopo sintético. Pretende-se, em estudos futuros, explorar uma gama mais ampla de organosulfinatos, permitindo uma avaliação mais robusta da aplicabilidade do método e uma melhor compreensão dos fatores que influenciam a eficiência das reações realizadas através dele. Além disso, o desenvolvimento e utilização de melhores estratégias de purificação dos produtos obtidos pode contribuir para o alcance de rendimentos globais superiores.

5 CONCLUSÕES

O método não mostrou eficiência satisfatória quando utilizado para obtenção das β -cetossulfonas a partir da oxidação de organosulfonatos de sódio na presença do fenilacetileno mesmo após as otimizações realizadas.

Em contrapartida, os experimentos realizados para obtenção dos tiosulfonatos, subproduto das reações anteriores, demonstraram a formação satisfatória dos tiosulfonatos *S*-(*p*-tolil) *p*-toluenotiosulfonato (**4a**), *S*-fenil benzenotiosulfonato (**4b**) e *S*-hexil-hexanotiosulfonato (**4g**) que foram obtidos em rendimentos que variaram de 75% a 92%, confirmando a viabilidade da metodologia proposta para obtenção desses compostos, reforçando a eletrossíntese como uma estratégia sustentável e eficiente para a síntese de compostos organossulfurados, ampliando suas aplicações em síntese orgânica.

Após a avaliação de diferentes parâmetros reacionais, as melhores condições para promover a reação de homoacoplamento eletroquímico de sulfonatos de sódio resultando em tiosulfonatos simétricos foram: organosulfonato de sódio apropriado (1 mmol), solução eletrolítica de Na₂SO₄ (0,1 M), grafite em pó (100 mg) como eletrodo de trabalho, corrente de 20 mA durante 4 h.

Ficou evidente que potenciais muito elevados prejudicam o progresso das reações eletroquímicas tanto para obtenção das β -cetossulfonas, quanto dos tiosulfonatos; e que a ocorrência das reações sob correntes mais brandas na ausência de fontes de cloro minimiza consideravelmente a formação de produtos indesejados.

6 PERSPECTIVAS

- Utilizar outros acetilenos para a obtenção de β -cetossulfonas, além de realizar novas otimizações com base nos resultados já obtidos. Yavari e colaboradores (YAVARI; SHAABANZADEH, 2020) descreveram que organosulfinafos alifáticos não levaram à β -cetossulfonas sob condições eletroquímicas, indicando que a variação dos acetilenos poderia ser uma abordagem mais promissora.
- Testar outros organosulfinafos de sódio para que seja feita uma avaliação mais robusta da versatilidade da metodologia aplicada para obtenção de tiosulfonatos.
- Estudar métodos de separação mais eficazes para garantir uma maior pureza dos produtos obtidos.
- Caracterizar os produtos das reações e possíveis materiais de partida através de RMN.
- Estudar a possibilidade de produção dos tiosulfonatos em maior escala para posterior aplicação biológica.

REFERÊNCIAS

AL-AMSHANY, Z. M. et al. Chitosan-modified hetero-aromatic β -ketosulfones for iron(III) sensing and biological applications. **Inorganic and Nano-Metal Chemistry**, p. 1–12, 31 maio 2024.

AMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. 3. ed. [s.l.] Pergamon, 1988.

AMRI, N.; WIRTH, T. Recent Advances in the Electrochemical Synthesis of Organosulfur Compounds. **The Chemical Record**, v. 21, n. 9, p. 2526–2537, 7 set. 2021.

AREIAS, M. C. C. et al. A novel electrosynthesis cell with a compressed graphite powder cathode and minimal organic solvent content: Application to the Reformatsky reaction. **Electrochimica Acta**, v. 53, n. 22, p. 6477–6483, set. 2008.

ARMANDSEFAT, F. et al. Sustainable and versatile selective oxidation of sulfides to sulfones in deep eutectic solvent. **Current Research in Green and Sustainable Chemistry**, v. 8, p. 1–5, 2024.

ASSIS, M. et al. Towards an efficient selective oxidation of sulfides to sulfones by NiWO₄ and α -AgWO₄. **Applied Catalysis A: General**, v. 652, p. 1–10, 2023.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical methods: fundamentals and applications**. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc., 2001.

BEINERT, H. A tribute to sulfur. **European Journal of Biochemistry**, v. 267, n. 18, p. 5657–5664, 25 set. 2000.

BHATWALKAR, S. B. et al. Antibacterial Properties of Organosulfur Compounds of Garlic (*Allium sativum*). **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 27 jul. 2021.

BLUME, L.; LONG, T. E.; TUROS, E. Applications and Opportunities in Using Disulfides, Thiosulfinates, and Thiosulfonates as Antibacterials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 10, p. 1–20, 12 maio 2023.

CHENG, X. et al. Reductive Coupling of Sodium Sulfinates for the Synthesis of Thiosulfonates. **Synthesis**, v. 55, n. 16, p. 2487–2494, 29 ago. 2023.

CORPAS, J. et al. Beyond classical sulfone chemistry: metal- and photocatalytic approaches for C–S bond functionalization of sulfones. **Chemical Society Reviews**, v. 51, n. 15, p. 6774–6823, 2022.

FREEMAN, F.; ANGELETAKIS, C. N. Chemical ionization and electron impact mass spectra of thiosulfinates, thiosulfonates and sulfinyl sulfones. **Organic Mass Spectrometry**, v. 17, n. 3, p. 114–122, 7 mar. 1982.

FREITAS, Q. et al. Ultrasound-Promoted Chemoselective Oxysulfonylation of Alkenes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, p. 1–8, 2018.

FRENZEL, R. A. et al. A green and reusable catalytic system based on silicopolyoxotungstovanadates incorporated in a polymeric material for the selective oxidation of sulfides to sulfones. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 310, p. 1–12, jan. 2021.

GALDINO, D. et al. Graphite-Catalyzed Synthesis of Sulfones in Aqueous Medium. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 44, p. 1–7, 25 nov. 2022.

GOHEEN, D.; BENNETT, C. Oxidation of Dialkyl Sulfides with Nitric Acid. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 4, p. 1331–1333, 25 abr. 1961.

GUO, X. et al. Switchable Synthesis of Sulfoxides, Sulfones and Thiosulfonates through Selectfluor-Promoted Oxidation with H₂O as O-Source. **Synthesis**, v. 54, n. 08, p. 1996–2004, 19 abr. 2022.

HAN, F. et al. N-bromosuccinimide mediated decarboxylative sulfonylation of β -keto acids with sodium sulfinates toward β -keto sulfones: Evaluation of human carboxylesterase 1 activity. **Tetrahedron**, v. 74, n. 40, p. 5908–5913, out. 2018.

HANSEN, B. B. et al. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 3, p. 1232–1285, 10 fev. 2021.

JANNAPU REDDY, R.; HARITHA KUMARI, A.; KUMAR, J. J. Recent advances in the synthesis and applications of β -keto sulfones: new prospects for the synthesis of β -keto thiosulfones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 19, n. 14, p. 3087–3118, 2021.

JIANG, H. et al. Molecular characteristics, sources, and formation pathways of organosulfur compounds in ambient aerosol in Guangzhou, South China. **Atmospheric Chemistry and Physics**, v. 22, n. 10, p. 6919–6935, 30 maio 2022.

JIANG, Y.-F. et al. Synthesis of 1,3-Dibenzenesulfonylpolysulfane (DBSPS) and Its Application in the Preparation of Aryl Thiosulfonates from Boronic Acids. **Organic Letters**, v. 25, n. 10, p. 1776–1781, 17 mar. 2023.

JIN, S. et al. Photoinduced C–H sulfination empowers the direct and chemoselective introduction of the sulfonyl group. **Chemical Science**, v. 12, n. 41, p. 13914–13921, 2021.

JULIA, M.; PARIS, J.-M. Syntheses a l'aide de sulfones v(+)- methode de synthese generale de doubles liaisons. **Tetrahedron Letters**, v. 14, n. 49, p. 4833–4836, 1973.

KESHARI, T.; KAPOORR, R.; YADAV, L. Iron(III)-Catalyzed Radical Cross-Coupling of Thiols with Sodium Sulfinates: A Facile Access to Thiosulfonates. **Synlett**, v. 27, n. 12, p. 1878–1882, 9 maio 2016.

KHAN, A. et al. Regio- and Enantioselective Synthesis of Sulfone-Bearing Quaternary Carbon Stereocenters by Pd-Catalyzed Allylic Substitution. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 59, n. 3, p. 1340–1345, 13 jan. 2020.

KIM, W.; KIM, H. Y.; OH, K. Electrochemical Radical-Radical Cross-Coupling Approach between Sodium Sulfinates and 2 H-Indazoles to 3-Sulfonylated 2 H-Indazoles. **Organic Letters**, v. 22, n. 16, p. 6319–6323, 21 ago. 2020.

KIRN, Y. H.; TAKATA, T.; OAE, S. New selective oxidation of unsymmetrical thiosulfonates to the corresponding thiosulfonates with sodium metaperiodate. **Tetrahedron Letters**, v. 19, n. 26, p. 2305–2308, jan. 1978.

KONG, X. et al. Electrochemical Oxidation-induced Difunctionalization of Alkynes and Alkenes with Sulfonyl Hydrazides: Facile Access to β -Selenovinyl Sulfones and β -Ketosulfones. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 9, n. 11, p. 1760–1764, 14 nov. 2020.

KUEHN, C. G.; ISIED, S. S. Some Aspects of the Reactivity of Metal Ion–Sulfur Bonds. Em: LIPPARD, S. J. (Ed.). **Progress in Inorganic Chemistry**. [s.l: s.n.]. v. 27p. 153–221.

KUMAR DAS, S. et al. Electrochemistry and Other Emerging Technologies for Continuous Glucose Monitoring Devices. **ECS Sensors Plus**, v. 1, n. 3, p. 1–20, 1 set. 2022.

LI, S. et al. Catalyst-Free Synthesis of Thiosulfonates and 3-Sulfenylindoles from Sodium Sulfinates in Water. **Chemistry – A European Journal**, v. 30, n. 32, 6 jun. 2024.

LIANG, S. et al. Recent Advances in the Synthesis and Direct Application of Sulfinate Salts. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 30, p. 4664–4676, 16 ago. 2020.

LIANG, S.; GU, J.-X.; ZENG, C.-C. Recent Advances in Electrochemical Sulfonylation using Sodium Sulfinates as Sulfonyl Radical Precursors. **Current Organic Chemistry**, v. 28, n. 2, p. 105–116, jan. 2024.

LIN, H.-M. et al. Electrochemical promoted three-component reaction to unsymmetric thiosulfonates. **Chemical Communications**, v. 60, n. 75, p. 10394–10397, 2024.

LIU, H.; JIANG, X. Transfer of Sulfur: From Simple to Diverse. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 8, n. 11, p. 2546–2563, 11 nov. 2013.

LIU, L. et al. Synthesis of β -Ketosulfone from Sodium Sulfinite and Aryl Ethyl Ketone/Indanone. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, v. 41, n. 12, p. 4749, 2021.

LIUBAS, N. M.; OLIYNYK, I. YA. The role of oil solutions of thiosulfonates in the modulation of antioxidant parameters in rat kidneys. **The Animal Biology**, v. 25, n. 3, p. 13–18, out. 2023.

MAMPUYS, P. et al. Thiosulfonates as Emerging Reactants: Synthesis and Applications. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, n. 1, p. 3–64, 7 jan. 2020.

MENG, Y.; WANG, M.; JIANG, X. Transition-Metal-Free Reductive Cross-Coupling Employing Metabisulfite as a Connector: General Construction of Alkyl–Alkyl Sulfones. **CCS Chemistry**, v. 3, p. 17–24, 18 jan. 2021.

NAIBIJIANG, S. et al. Green Synthesis of Thiosulfonates and Sulfonyl Halides. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 1, p. 236, 2023.

OAE, S. **Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism**. [s.l.] CRC Press, 2018.

PANDA, P. K. et al. Regeneration Approach to Enhance the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Chitosan for Biomedical Applications. **Polymers**, v. 15, n. 1, p. 132, 28 dez. 2022.

PANDEY, A. K. et al. **Blue Light induced Coupling of N-Hydroxysulphonamides: An efficient and green Approach to Access Symmetrical Thiosulfonates**. Beilstein Archives, , 5 mar. 2021.

PARK, J. K.; LEE, S. Sulfoxide and Sulfone Synthesis via Electrochemical Oxidation of Sulfides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 19, p. 13790–13799, 1 out. 2021.

QU, Z. et al. Application of Organosulfur Compounds in Lithium-Sulfur Batteries. **Acta Physico-Chimica Sinica**, v. 39, n. 8, p. 1–19, 2023.

RAINSFORD, K. D. **Nimesulide — Actions and Uses**. 1. ed. Basel: Birkhäuser Basel, 2005.

RAO, W.-H. et al. Aerobic Copper-Catalyzed Oxysulfonylation of Vinylarenes with Sodium Sulfinates under Mild Conditions: A Modular Synthesis of β -Ketosulfones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 89, n. 17, p. 12681–12692, 6 set. 2024.

REDDY, B. S. et al. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. **Cancer research**, v. 53, n. 15, p. 3493–8, 1 ago. 1993.

REDDY, R. J.; KUMARI, A. H. Synthesis and applications of sodium sulfinates (RSO₂Na): a powerful building block for the synthesis of organosulfur compounds. **RSC Advances**, v. 11, n. 16, p. 9130–9221, 2021.

SALAMA, N. N. et al. Thermoanalytical Investigation of Some Sulfone-Containing Drugs. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, v. 2012, p. 1–9, 2012.

SAROJ, R. K.; CHAWLA, R.; DUTTA, P. K. One-pot synthesis of sulfone-based chitosan derivatives from alkene: characterization, antimicrobial, antioxidant and anti-cancer activity. **Journal of Macromolecular Science, Part A**, v. 60, n. 5, p. 367–373, 4 maio 2023.

SCHOTTEN, C. et al. Making electrochemistry easily accessible to the synthetic chemist. **Green Chemistry**, v. 22, n. 11, p. 3358–3375, 2020.

SCOTT, K. A.; NJARDARSON, J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. **Topics in Current Chemistry**, v. 376, n. 1, p. 5, 22 fev. 2018.

SHAH, S.; DAS, B. G.; SINGH, V. K. Recent advancement in copper-catalyzed asymmetric reactions of alkynes. **Tetrahedron**, v. 93, p. 132238, jul. 2021.

SHERWOOD, J.; ALBERICIO, F.; DE LA TORRE, B. G. N, N-Dimethyl Formamide European Restriction Demands Solvent Substitution in Research and Development. **ChemSusChem**, v. 17, n. 8, 22 abr. 2024.

SIVAGURU, P. et al. Silver-Catalyzed Activation of Terminal Alkynes for Synthesizing Nitrogen-Containing Molecules. **Accounts of Chemical Research**, v. 53, n. 3, p. 662–675, 17 mar. 2020.

SMALL, L. D.; BAILEY, J. HAYS.; CAVALLITO, C. J. Comparison of Some Properties of Thiolsulfonates and Thiolsulfinates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 71, n. 10, p. 3565–3566, 1 out. 1949.

STEUDEL, R. The chemical sulfur cycle. Em: LENS, P. N. L. (Ed.). **Environmental Technologies to Treat Sulphur Pollution: Principles and Engineering**. 2. ed. [s.l.] IWA Publishing, 2020. p. 11–53.

SZASZ, G.; BUDVARI-BARANY, Z. **Pharmaceutical Chemistry of Antihypertensive Agents**. Flórida: CRC Press, 1990. v. 1

TONG, J. et al. A bioactive sprite: Recent advances in the application of vinyl sulfones in drug design and organic synthesis. **Life Sciences**, v. 352, p. 122904, set. 2024.

TRANQUILINO, A. et al. Non-expensive, open-flask and selective catalytic systems for the synthesis of sulfinates esters and thiosulfonates. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 13, p. 1265–1268, mar. 2017.

TROST, B. M. Chemical Chameleons. Organosulfones as Synthetic Building Blocks. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 61, n. 1, p. 107–124, 1 jan. 1988.

VICENTE, D. A. et al. Electrochemical synthesis of sulfonamides in a graphite powder macroelectrode. **Green Chemistry**, v. 22, n. 16, p. 5262–5266, 17 jul. 2020.

WALDVOGEL, S. R. Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry. Synthesis, Materials, Devices. By Toshio Fuchigami, Mahito Atobe

and Shinsuke Inagi. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 34, p. 9751–9751, 17 ago. 2015.

WALSH, C. T. **The Chemical Biology of Sulfur**. [s.l.] The Royal Society of Chemistry, 2020.

WAN, W. L. et al. Samarium oxide as efficient and non-endangered metal for synthesis of sulfones from sulfides: an elemental sustainability concept. **Journal of Taibah University for Science**, v. 17, n. 1, p. 1–6, 31 dez. 2023.

WANG, M.; JIANG, X. Prospects and Challenges in Organosulfur Chemistry. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 10, n. 2, p. 671–677, 17 jan. 2022.

WANG, X. et al. Synthesis and applications of thiosulfonates and selenosulfonates as free-radical reagents. **Chinese Chemical Letters**, v. 34, n. 4, p. 1–16, abr. 2023.

WANG, Y.; ESPENSON, J. H. Oxidation of Symmetric Disulfides with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Methyltrioxorhenium(VII). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 1, p. 104–107, 1 jan. 2000.

WANG, Z. et al. Zinc Promoted Cross-Electrophile Sulfonylation to Access Alkyl–Alkyl Sulfones. **Advanced Science**, v. 11, n. 32, 4 ago. 2024.

WHITMORE, F. C.; HAMILTON, F. H. SODIUM p-TOLUENESULFINATE. **Organic Syntheses**, v. 2, p. 89, 1922.

XUEFENG JIANG. **Topics in Current Chemistry Collections**. 3. ed. Shanghai: Springer, 2019. v. 377

YANG, C.-L. et al. Synthesis of Unsymmetric Thiosulfonates Starting from N-Substituted O-Thiocarbamates: Easy Access to the S–SO₂ Bond. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 87, n. 17, p. 11656–11668, 2 set. 2022.

YANG, D. et al. A novel square-shaped Zr-substituted polyoxotungstate for the efficient catalytic oxidation of sulfide to sulfone. **Chinese Chemical Letters**, p. 1–7, mar. 2024.

YANG, X. et al. A Naphthalimide-Based ND-O-EAc Photocatalyst for Sulfonation of Alkenes to Access β -Ketosulfones Under Visible Light. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 23, p. 3456–3461, 23 jun. 2020.

YANG, Z. et al. Sustainable Electrocatalytic Oxidant-Free Syntheses of Thiosulfonates from Thiols. **ChemElectroChem**, v. 5, n. 23, p. 3619–3623, 3 dez. 2018.

YAVARI, I.; SHAABANZADEH, S. Electrochemical Synthesis of β -Ketosulfones from Switchable Starting Materials. **Organic Letters**, v. 22, n. 2, p. 464–467, 17 jan. 2020.

YU, J.; JIANG, X. Synthesis and perspective of organosulfur chemicals in agrochemicals. **Advanced Agrochem**, v. 2, n. 1, p. 1–12, mar. 2023.

ZHANG, G. et al. Dual Roles of Rongalite: Reductive Coupling Reaction to Construct Thiosulfonates Using Sulfonyl Hydrazides. **Synlett**, v. 32, n. 01, p. 81–85, 9 jan. 2021.

ZHANG, X. et al. Electrochemical Oxidative Cross-Coupling Reaction to Access Unsymmetrical Thiosulfonates and Selenosulfonates. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, n. 9, p. 2014–2019, 23 abr. 2019a.

ZHANG, X. et al. Electrochemical Oxidative Cross-Coupling Reaction to Access Unsymmetrical Thiosulfonates and Selenosulfonates. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, n. 9, p. 2014–2019, 23 abr. 2019b.

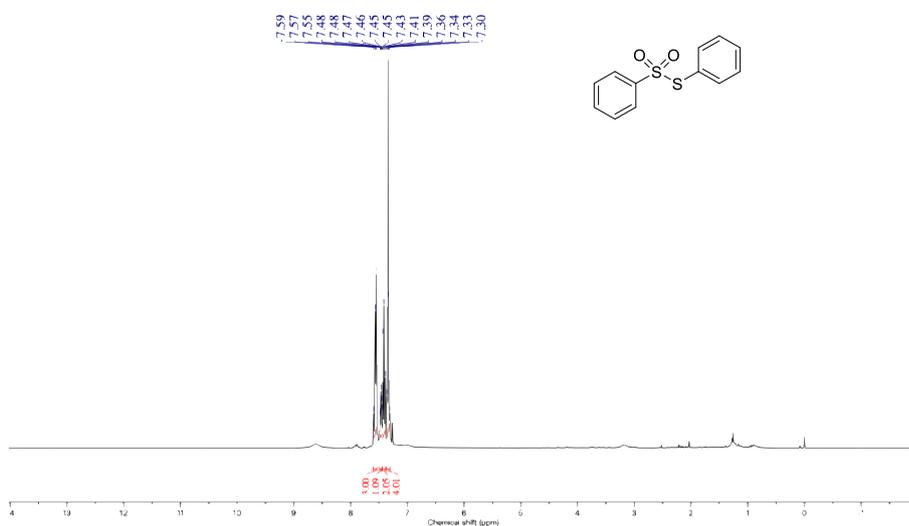
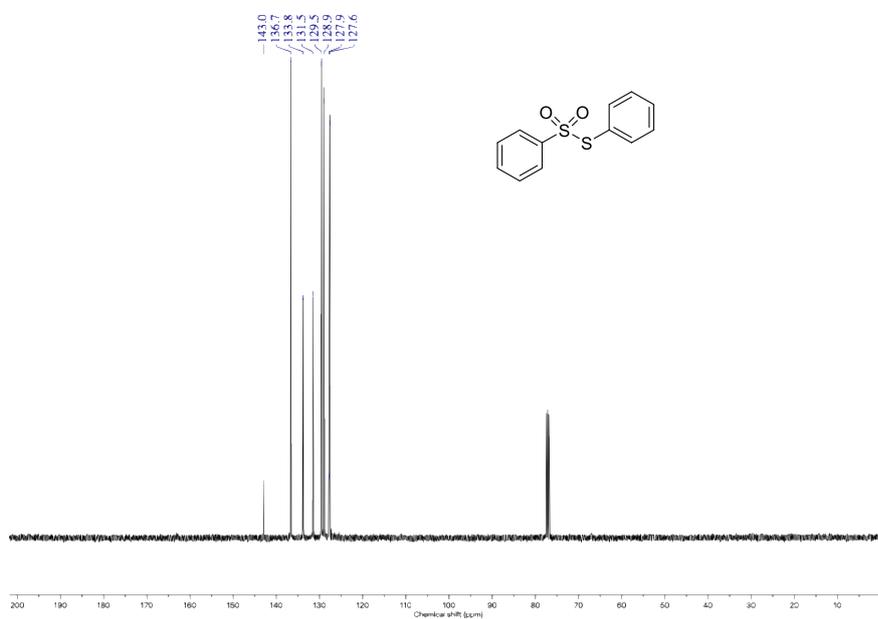
ZHONG, Z. et al. Electrochemical cross-coupling reactions of sodium arenesulfonates with thiophenols and phenols. **Tetrahedron**, v. 99, p. 132444, out. 2021.

ZILBEYAZ, K.; OZTEKIN, A.; KUTLUANA, E. G. Design and synthesis of garlic-related unsymmetrical thiosulfonates as potential Alzheimer's disease therapeutics: In

vitro and in silico study. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 116194, jun. 2021.

ZOTTOLA, M. A. et al. Disulfides as Cyanide Antidotes: Evidence for a New In Vivo Oxidative Pathway for Cyanide Detoxification. **Chemical Research in Toxicology**, v. 22, n. 12, p. 1948–1953, 21 dez. 2009.

APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.

APÊNDICE B – RESUMO SIMPLIFICADO ESTILO NOTA DE IMPRENSA

Um novo método eletroquímico sustentável foi desenvolvido por pesquisadores da Universidade Federal de Pernambuco para preparação de compostos orgânicos contendo enxofre, moléculas de grande interesse em diversos setores. O estudo foi realizado pela mestranda Rayanne Rodrigues Angelo Viana sob orientação do Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE.

As β -cetossulfonas e os tiosulfonatos, foco da pesquisa, são compostos que possuem diversas aplicações, desde intermediários sintéticos até potenciais agentes bioativos. No estudo, foi desenvolvido um método eletroquímico inovador para a obtenção desses compostos baseado na oxidação de organossulfonatos de sódio em uma célula eletroquímica de cavidade com um macroeletrodo de grafite em pó. O processo ocorreu sem o uso de solventes orgânicos ou aditivos, destacando-se como uma alternativa alinhada aos princípios da química verde.

A pesquisa revelou um mecanismo alternativo para a preparação seletiva de tiosulfonatos, que foram obtidos em bons rendimentos reforçando a viabilidade do método e evidenciou a eletrossíntese orgânica como uma abordagem eficiente e sustentável para a obtenção de compostos sulfurados, reduzindo o uso de reagentes tóxicos e solventes. Os autores pretendem ampliar a gama de organossulfonatos estudados e explorar possíveis aplicações biológicas dos produtos obtidos.