



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

QUEILA PATRÍCIA DA SILVA BARBOSA FREITAS

REAÇÕES DE SULFONILAÇÃO DE ALQUENOS E ALQUINOS
PROMOVIDAS POR ULTRASSOM

Recife

2019

QUEILA PATRÍCIA DA SILVA BARBOSA FREITAS

**REAÇÕES DE SULFONILAÇÃO DE ALQUENOS E ALQUINOS
PROMOVIDAS POR ULTRASSOM**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Profº Dr. Paulo Menezes

Recife

2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária Arabelly Ascoli CRB4-2068

F866r Freitas, Queila Patrícia da Silva Barbosa
Reações de sulfonilação de alquenos e alquinos promovidas
por ultrassom / Queila Patrícia da Silva Barbosa Freitas. – 2019.
144 f.: fig., tab.

Orientador: Paulo Menezes
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.
CCEN. Química Fundamental. Recife, 2019.
Inclui referências.

1. Química Orgânica. 2. Oxossulfonilação. 3. Sulfinatos de
sódio. 4. Ultrassom. I. Menezes, Paulo (orientador). II. Título.

547 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2019-27

Queila Patrícia da Silva Barbosa Freitas

Reações de sulfonilação de alquenos e alquinos promovidas por ultrassom

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora em Química.

Aprovada em: 21/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva
Departamento de Química Fundamental – UFPE (Orientador)

Prof. Dr. André Augusto Pimentel Liesen Nascimento
Departamento de Química – UFRPE

Prof. Dr. Armando Juan Navarro Vázquez
Departamento de Química Fundamental – UFPE

Prof. Dra. Cláudia Cristina Cardoso da Silva
Departamento de Química – UFRPE

Prof. Dr. Marcelo Navarro
Departamento de Química Fundamental – UFPE

Dedico este trabalho aos meus pais, Ivanildo e Selma, e ao meu esposo, Jucleiton, por todo amor, apoio e incentivo, que foram primordiais para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus pelo dom da vida e por me capacitar a conduzir essa importante tarefa.

Ao meu orientador, professor Paulo Menezes, pela oportunidade, confiança, amizade e acima de tudo, pelos ensinamentos ao longo desta etapa.

A professora Roberta Ayres pelos aconselhamentos.

Ao professor Márcio Villar, do IFPE, pelo espaço cedido e pela ajuda no desenvolvimento da segunda parte do trabalho.

Ao meu amado esposo, Jucleiton Freitas, que com muita paciência, amor e entusiasmo tem me acompanhado nesta jornada.

Aos meus queridos pais, Ivanildo e Selma, por serem tão amáveis, pacientes e sábios. Pelos princípios e educação a mim proporcionados. Amo vocês!

Aos meus irmãos, Lídia e Miguel, pelo carinho, amor e torcida dedicados a mim. A Lídia, um agradecimento especial, pelos 4 presentes valiosos que me deu: Miguel, Daniel, João Lucas e Laís.

A todos os meus familiares, em especial, as primas Raquel e Débora.

À família Rufino, em especial, ao professor João Rufino pelos conselhos e ensinamentos.

À mestranda Bárbara Sátiro e ao Raffael Lira por toda a ajuda no desenvolvimento do trabalho.

Aos amigos, Josi, Dmis e Danilo, pelas risadas, saídas e GC's.

Aos colegas do LOA.

Aos funcionários da central analítica, em especial, a Eliete e Pablo, que tanto me ajudaram com as análises.

Ao grupo “nós”, composto por: Sulamita, Suzana e Dayane. Vocês são a parte sólida, minhas incentivadoras, amo vocês!

Aos jovensCAM, minha base: Bruna, Beatriz, Bianca, Matheus, Lucas, Felipe, Rebeca, Letícia, Sulamita, Suzana, Raquel, Débora e Miguel.

Aos amados irmãos da igreja em Camaragibe, minha segunda família.

A todos, muito obrigada!

RESUMO

A primeira parte deste trabalho descreve dois diferentes métodos baseados na reação de oxossulfonilação para a síntese de β -cetossulfonas, compostos precursores de alquinos, alquenos, alenos e 4*H*-piranos. O primeiro método baseou-se na reação de oxossulfonilação de alquenos utilizando organosulfinações de sódio promovidas por cloreto de ferro (III) sob agitação. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de 53 a 75 % quando foram utilizados 20 mol % de FeCl_3 e 20 mol % de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ em acetona como solvente, sob atmosfera aberta, após 24 horas. O segundo método de oxossulfonilação baseou-se na utilização de ultrassom. Neste caso, os compostos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de 40 a 90 % quando foram utilizados 20 mol % do FeCl_3 e 20 mol % de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ em acetonitrila/ H_2O (2:1) sob atmosfera aberta. Apesar de apresentar as mesmas características da reação realizada sob agitação, a utilização de ultrassom reduziu o tempo reacional para apenas uma hora, demonstrando que a sua utilização não somente pode incrementar efeitos mecânicos em processos heterogêneos, como também está de acordo com o desenvolvimento de métodos sintéticos sustentáveis. Na segunda parte do trabalho foi desenvolvido um novo método para a reação de sulfonilação de alquinos a partir da utilização de radicais sulfonila para a obtenção de sulfonas vinílicas, compostos de grande valor na química medicinal e em síntese orgânica. O método foi baseado na reação entre alquinos e o benzeno sulfonato de sódio, utilizando AgNO_3 como promotor e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidante, empregando-se uma sonda de ultrassom, em água e sob atmosfera aberta. Diversos parâmetros como potência, temperatura, solvente e tempo reacional foram otimizados e a sulfona vinílica desejada foi obtida de modo estereosseletivo, com uma conversão de 86 %, após um tempo reacional de 30 minutos.

Palavras-chave: Oxossulfonilação. Sulfonilação. Sulfinações de sódio. Ultrassom.

ABSTRACT

The first part of this work describes two different methods based on the oxosulfonylation reaction for the synthesis of β -ketosulfones, precursors of alkynes, alkenes, allenes and 4*H*-pyrans. The first method was based on the oxosulfonylation of alkenes using sodium organosulfonates promoted by iron (III) chloride under stirring. The desired products were obtained in yields ranging from 53 to 75 % when 20 mol % of FeCl₃ and 20 mol % of (NH₄)₂S₂O₈ in acetone were used as solvent under open atmosphere after 24 hours. The second method of oxosulfonylation was based on the use of ultrasound. In this case, the desired compounds were obtained in yields ranging from 40 to 90 % when 20 mol % of FeCl₃ and 20 mol % of (NH₄)₂S₂O₈ in acetonitrile / H₂O (2:1) were used under open atmosphere. In spite of presenting the same characteristics of the reaction performed under stirring, the use of ultrasound reduced the reaction time to only one hour, demonstrating that its use not only can increase mechanical effects in heterogeneous processes, but it is also in agreement with the development of sustainable methods. In the second part of this work, a new method was developed for the sulfonylation of alkynes based on the use of sulfonyl radicals to obtain the corresponding vinyl sulfones, valuable compounds in medicinal chemistry and in organic synthesis. The method was based on the reaction between alkynes and sodium benzene sulfinate, using AgNO₃ as promoter and K₂S₂O₈ as oxidant using an ultrasonic probe in water and under open atmosphere. Several parameters such as power, temperature, solvent and reaction time were optimized, and the desired vinyl sulfone was obtained stereoselectively, with a conversion of 86 % after 30 minutes.

Keywords: Oxosulfonylation. Sulfonylation. Sodium sulfinate. Ultrasound.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura geral dos sulfetos, sulfóxidos e sulfonas.....	17
Figura 2 -	Formas enantioméricas dos sulfóxidos.....	18
Figura 3 -	Dupla coordenação dos sulfóxidos com metais.....	19
Figura 4 -	Número de citações envolvendo a síntese de sulfonas nos últimos 10 anos.....	22
Figura 5 -	Estrutura geral das β -ceto-sulfonas.....	29
Figura 6 -	Estrutura química dos fármacos bicalutamida e dapsona.....	39
Figura 7 -	Estrutura química da vinil sulfona ativa frente a caspase 3.....	39
Figura 8 -	Estrutura geral das sulfonas vinílicas testadas frente ao <i>T. b. brucei</i>	40
Figura 9 -	Estrutura química da sulfadiazina de prata.....	43
Figura 10 -	Resumo gráfico do processo de cavitação.....	45
Figura 11 -	(a) Sonda de ultrassom e (b) gerador.....	59
Figura 12 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 3a	76
Figura 13 -	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 3a	77
Figura 14 -	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 4e	78
Figura 15 -	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 4e	78
Figura 16 -	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 7a	81
Figura 17 -	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 7a	81
Figura 18 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 8a	90
Figura 19 -	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 8a	90

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 -	Síntese de sulfetos a partir da reação de íldeos de sulfoxônio com tióis.....	18
Esquema 2 -	Síntese de sulfóxidos utilizando reagentes organometálicos.	19
Esquema 3 -	Síntese de sulfóxidos a partir da oxidação de sulfetos.....	20
Esquema 4 -	Reação de olefinação de Júlia.....	21
Esquema 5 -	Oxidação de sulfetos catalisada por cápsulas de ferro e tungstênio.....	23
Esquema 6 -	Síntese de sulfonas a partir da oxidação de sulfetos com peróxido de hidrogênio.....	23
Esquema 7 -	Sulfonas a partir da reação de sulfinatos de sódio com epóxidos terminais.....	24
Esquema 8 -	Síntese de sulfonas a partir da reação de sulfinatos com o-sililariltriflatos.....	24
Esquema 9 -	Sulfonilação de alquenos aceptores de Michael com sulfonil-hidrazidas.....	25
Esquema 10 -	Síntese de sulfonas heterocíclicas.....	25
Esquema 11 -	Sulfonilação de alquenos e alquinos com radicais sulfonila..	26
Esquema 12 -	Síntese de vinil sulfonas a partir da reação de alquinos com DMSO.....	26
Esquema 13 -	Sulfonilação de alquenos com cloreto de sulfonila, induzida por luz visível.....	27
Esquema 14 -	Síntese de vinil sulfonas a partir da reação de alquenos aromáticos com sulfonil-hidrazida.....	27
Esquema 15 -	Síntese de vinil sulfonas a partir da reação de ácidos carboxílicos α,β -insaturados com sulfinatos de sódio.....	28
Esquema 16 -	Sulfonilação de ácidos aril propiólicos com sulfonil-hidrazidas catalisada por ferro e cobre.....	28
Esquema 17 -	Oxossulfonilação de alquinos catalisada por ferro.....	29
Esquema 18 -	Oxossulfonilação de alquenos catalisada por prata.....	30

Esquema 19 - Oxossulfonilação de alquenos com DMSO, catalisada por ferro.....	30
Esquema 20 - Oxossulfonilação de acetatos vinícos com sulfonyl-hidrazidas.....	30
Esquema 21 - Síntese de β -hidróxi-sulfonas a partir da reação de alquenos com benzeno sulfinato de sódio.....	31
Esquema 22 - Aplicação de β -ceto-sulfonas na síntese de derivados de chalconas.....	32
Esquema 23 - β -ceto-sulfonas na síntese de sulfonas aromáticas.....	32
Esquema 24 - Reação de diazotação em β -ceto-sulfonas.....	33
Esquema 25 - Utilização de β -ceto-sulfonas em reações de adição de Michael.....	33
Esquema 26 - Esquema geral da reação de dessulfonação.....	34
Esquema 27 - β -ceto-sulfonas como precursoras de β -hidróxi-sulfonas.....	34
Esquema 28 - Redução enantiosseletiva do grupo carbonila de β -ceto-sulfonas.....	34
Esquema 29 - Redução assimétrica de β -ceto-sulfonas utilizando complexo de rutênio.....	35
Esquema 30 - Síntese de β -cloro vinil sulfonas a partir da reação de β -ceto-sulfonas com PCl_5	35
Esquema 31 - Síntese de sulfonas quirais a partir da adição assimétrica conjugada de ácidos borônicos a sulfonas vinílicas.....	36
Esquema 32 - Adição enantiosseletiva de compostos de organozinco a vinil sulfonas.....	36
Esquema 33 - Reação de acoplamento de ácidos benzoicos com sulfonas vinílicas, catalisada por rutênio.....	37
Esquema 34 - Cicloadição 1,3 – dipolar de vinil sulfonas com ilídeos de azometina.....	37
Esquema 35 - Síntese de sulfonas aromáticas a partir da reação de sulfonas vinílicas com alquinos terminais, catalisada por paládio.....	38
Esquema 36 - Síntese total de alcaloides aristolactâmicos utilizando vinil sulfonas.....	38

Esquema 37 - Arilação de compostos benzílicos, catalisada por FeCl ₃	41
Esquema 38 - Monoalquilação de aminas primárias com ácidos benzílicos catalisada por magnetita.....	42
Esquema 39 - Síntese de β- hidróxi-sulfonas quirais a partir da reação de alquinos terminais com sulfinatos de sódio, catalisada por ferro e rutênio.....	42
Esquema 40 - Oxidação de álcoois benzílicos e alílicos catalisada por prata.....	43
Esquema 41 - Síntese de imidazolonas catalisada por prata.....	44
Esquema 42 - Reação de sulfonilação de alquenos catalisada por prata.....	44
Esquema 43 - Reação de alilação de aldeídos promovida por ultrassom.....	46
Esquema 44 - Estratégia sintética para a obtenção de β-ceto-sulfonas.....	60
Esquema 45 - Proposta mecanística para a síntese de β-ceto-sulfonas.....	67
Esquema 46 - Estratégia inicial para a síntese de vinil sulfonas sob ultrassom.....	79
Esquema 47 - Síntese dos éteres propargílicos 7a-d a partir da reação de diferentes fenóis com brometo de propargila.....	80
Esquema 48 - Sulfonilação do álcool propargílico (7e) com bezeno sulfinato de sódio em sonda de ultrassom (2a).....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Efeito do solvente na oxossulfonilação do estireno (1a) pelo benzeno sulfinato de sódio (2a) sob agitação.....	61
Tabela 2 -	Efeito da quantidade de FeCl ₃ utilizada na oxossulfonilação do estireno, (1a) pelo benzeno sulfinato de sódio (2a) sob agitação.....	62
Tabela 3 -	Efeito do (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ na oxossulfonilação do estireno (1a) por benzeno sulfinato de sódio (2a) sob agitação.....	63
Tabela 4 -	Reação entre diferentes compostos vinílicos e sulfatos de sódio promovidas por FeCl ₃ /(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ , sob agitação.....	65
Tabela 5 -	Efeito do solvente na oxossulfonilação do estireno (1a) por benzeno sulfinato de sódio (2a) sob ultrassom.....	69
Tabela 6 -	Efeito da quantidade de FeCl ₃ utilizada na oxosulfonilação do estireno (1a) por benzeno sulfinato de sódio (2a) sob ultrassom.....	70
Tabela 7 -	Efeito do (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ na oxossulfonilação do estireno (1a) por benzossulfinato de sódio (2a) sob ultrassom.....	71
Tabela 8 -	Oxossulfonilação de diferentes alquenos promovida por ultrassom.	73
Tabela 9 -	Estudo do sal necessário para promover a reação de sulfonilação de 7a sob banho de ultrassom.....	82
Tabela 10 -	Efeito do solvente na reação de sulfonilação de 7a por 2a sob banho de ultrassom.....	83
Tabela 11 -	Efeito das quantidades de AgNO ₃ e K ₂ S ₂ O ₈ na reação de sulfonilação 7a por 2a sob banho de ultrassom.....	85
Tabela 12 -	Efeito da potência na sulfonilação do (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (7a), por benzeno sulfinato de sódio (2a), em sonda de ultrassom..	86
Tabela 13 -	Efeito do ultrassom em pulsos na sulfonilação de 7a por 2a em água.....	87
Tabela 14 -	Efeito do tempo reacional na sulfonilação de 7a por 2a em sonda de ultrassom.....	88

LISTA DE SÍMBOLO E ABREVIATURAS

CDCl₃	Clorofórmio deuterado
DMSO	Dimetilsulfóxido
TBHP	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butila
DTBP	Peróxido de di- <i>terc</i> -butila
BINAP	2,2'-bis (difenilfosfina) -1,1'-binaftil)
<i>m</i>-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
TMSCI	Cloreto de trimetilsilano
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TBACl	Cloreto de tetrabutilamônio
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
TEEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetraetilenodiamino
S_NAr	Substituição Nucleofílica Aromática
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
<i>J</i>	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
<i>s</i>	Simpleto
<i>d</i>	Dupleto
<i>t</i>	Tripleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
<i>m</i>	Multiplete
<i>dt</i>	Duplo tripleto
TMS	Tetrametilsilano
THF	Tetrahidrofurano
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

CG/EM

Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas

CG

Cromatografia a gás

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	COMPOSTOS ORGÂNICOS DE ENXOFRE.....	17
1.2	SULFONAS.....	20
1.2.1	Métodos para a síntese de sulfonas.....	21
1.2.1.1	Sulfonas a partir da oxidação de sulfetos.....	22
1.2.1.2	Sulfonas a partir da alquilação ou arilação de sulfinatos.....	23
1.2.1.3	Reações de sulfonilação de alquenos e alquinos: síntese de vinil sulfonas.....	25
1.2.1.4	Sulfonilação descarboxilativa de ácidos carboxílicos α,β -insaturados.	28
1.2.1.5	Oxossulfonilação de alquenos e alquinos: síntese de β -ceto-sulfonas.	29
1.3	APLICAÇÕES DAS SULFONAS.....	31
1.3.1	Reações no Grupo Metileno de β-Ceto-Sulfonas.....	32
1.3.2	Reações de Dessulfonação de β-Ceto-Sulfonas.....	33
1.3.3	Reações no Grupo Carbonila de β-Ceto-Sulfonas.....	34
1.3.4	Reações de adição de Michael em vinil sulfonas.....	36
1.3.5	Reações de cicloadição com vinil sulfonas.....	37
1.3.6	Vinil sulfonas em química medicinal.....	39
1.4	CATALISADORES METÁLICOS EM SÍNTESE ORGÂNICA.....	40
1.5	REAÇÕES PROMOVIDAS POR ULTRASSOM.....	44
2	OBJETIVOS.....	47
2.1	OBJETIVO GERAL.....	47
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	48
3.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	48
3.2	PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA UTILIZADOS NA REAÇÃO DE OXOSSULFONILAÇÃO.....	49
3.2.1	Procedimento para preparação da <i>N</i>-(4-vinilfenil) acetamida (1f)	49
3.2.2	Procedimento para preparação do ácido (4-vinilfenil)pinacol éster (1j).....	49
3.3	PROCEDIMENTO GERAL PARA OXOSSULFONILAÇÃO DE	

	ALQUENOS COM SULFINATOS DE SÓDIO CATALISADA POR FeCl ₃	50
3.3.1	Método de agitação.....	50
3.3.2	Método em ultrassom.....	52
3.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA SULFONILAÇÃO DE ALQUINOS COM SULFINATOS DE SÓDIO PROMOVIDA POR AgNO₃.....	56
3.4.1	Síntese dos materiais de partida – os ésteres fenil propargílicos (5a-d).....	56
3.4.2	Procedimento geral para a sulfonilação de alquinos em banho de ultrassom.....	58
3.4.3	Procedimento geral para a sulfonilação de alquinos em sonda de ultrassom.....	58
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	60
4.1	DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DE β-CETO-SULFONAS.....	60
4.1.1	Reação de oxossulfonilação de alquenos sob agitação.....	60
4.1.2	Reação de oxossulfonilação de alquenos promovida por ultrassom.....	68
4.1.2.1	Desenvolvimento do método.....	68
4.2	REAÇÃO DE SULFONILAÇÃO DE ALQUINOS MEDIADA POR ULTRASSOM.....	79
4.2.1	Desenvolvimento do método.....	79
5	CONCLUSÃO.....	92
6	PERSPECTIVAS.....	93
	REFERÊNCIAS.....	94
	APÊNDICE A – ESPECTROS.....	107
	APÊNDICE B – ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO.....	121

1 INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS ORGÂNICOS DE ENXOFRE

Os compostos organossulfurados são aqueles que apresentam em sua estrutura molecular, no mínimo, uma ligação carbono-enxofre. Devido às suas características estruturais e sua reatividade química, podem ser utilizados como intermediários importantes em síntese orgânica (LIU; LIANG; MANOLIKAKES, 2016; RAMIREZ et al., 2016). Além disso, estes compostos são extensivamente empregados em diferentes setores da sociedade, atuando como solventes, polímeros, agroquímicos, além de serem utilizados como blocos de construção na síntese de fármacos e moléculas biologicamente ativas (AHMAD; SHAGUFTA, 2015). Adicionalmente, alguns compostos orgânicos de enxofre, quando enantiomericamente puros, possuem um elevado potencial para serem utilizados como indutores quirais em reações assimétricas (CARREÑO et al., 2009) e na síntese de produtos naturais contendo centros estereogênicos (EMERSON; ZAKHAROV; BLAKEMORE, 2013).

Dentre os principais compostos orgânicos de enxofre utilizados em química orgânica, pode-se destacar os sulfetos, os sulfóxidos e as sulfonas (Figura 1).

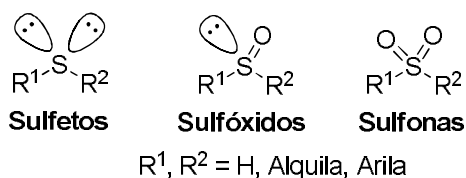
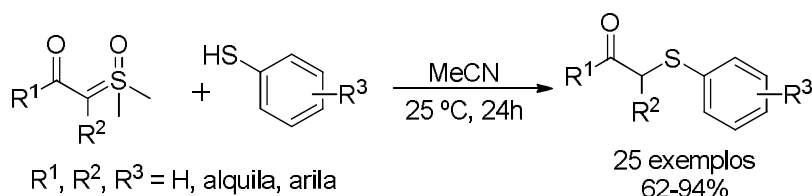


Figura 1 - Estrutura geral dos sulfetos, sulfóxidos e sulfonas.

Os sulfetos orgânicos, também conhecidos como tioéteres, são representados pela fórmula estrutural $\text{R}-\text{S}-\text{R}'$ onde R e R' são grupos orgânicos. Na literatura são descritas várias metodologias para a síntese de sulfetos e em geral os métodos clássicos para a obtenção destes compostos envolvem a substituição nucleofílica de álcoois (SANZ et al., 2006), hidrotiolação de alenos (PRITZIUS; BREIT, 2015) ou reações de acoplamento cruzado catalisadas por complexos de paládio (LEE; LEE, 2008; GOMÉZ; GUO; KLEIJ, 2016).

Em 2016, Dias e colaboradores descreveram a síntese de β -ceto-tioéteres, a partir da inserção de íldeos de sulfoxônio em tióis arílicos, sem o uso de catalisador. A reação foi realizada em acetonitrila, à temperatura ambiente e os β -ceto-tioéteres foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (62-94%) (Esquema 1) (DIAS; BURTOLOSO, 2016).



Esquema 1 - Síntese de sulfetos a partir da reação de íldeos de sulfoxônio com tióis.

Os sulfóxidos apresentam fórmula estrutural $R-(S=O)-R'$ e são compostos versáteis, pois apresentam aplicações significativas em química orgânica, como por exemplo, reações de funcionalização da ligação C-H (PULIS; PROCTER, 2016). Além disso, este grupo funcional também está presente em alguns produtos naturais (AIELLO et al, 2012) e em moléculas biologicamente ativas (WANG et al., 2016).

A aplicação mais significativa de sulfóxidos é em síntese assimétrica (CARREÑO et al., 2009), uma vez que, duas formas enantioméricas dos sulfóxidos são possíveis quando os grupos R são diferentes (Figura 2).

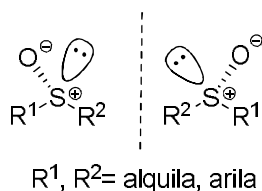


Figura 2 - Formas enantioméricas dos sulfóxidos.

Devido ao par de elétrons isolado no enxofre e a elevada polaridade da ligação enxofre-oxigênio, estes compostos são utilizados como ligantes em reações de catálise, especialmente quando é possível a formação de complexos

com metais de transição, uma vez que, os sulfóxidos podem se ligar a metais tanto através do oxigênio como através do enxofre. O fator determinante para o tipo de ligação ao metal baseia-se no estado de oxidação do metal utilizado (SIPOS; DRINKEL; DORTA, 2015) (Figura 3).

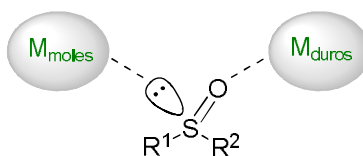
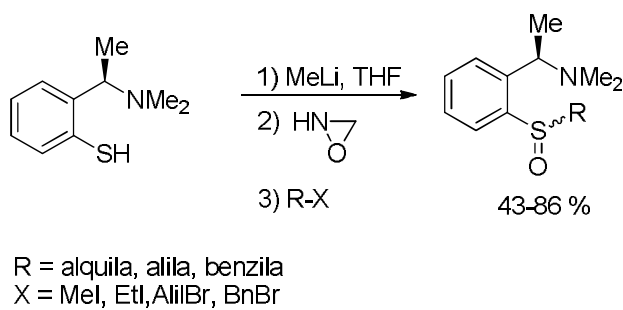


Figura 3 - Dupla coordenação dos sulfóxidos com metais.

Essa característica vem sendo bastante explorada em catálise assimétrica (TROST; HAO, 2015), em especial devido a algumas propriedades destes compostos, quando comparados a outros ligantes quirais, tais como:

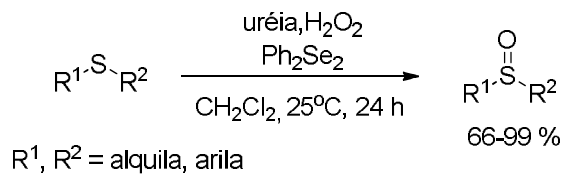
1. A existência de uma variedade de métodos para a síntese de sulfóxidos quirais de maneira estereosseletiva;
2. A elevada estabilidade configuracional de sulfóxidos enantiomericamente puros à temperatura ambiente e;
3. A capacidade de coordenação com metais de transição.

Diversos métodos para obtenção de sulfóxidos têm sido descritos na literatura. Dentre estes, pode-se destacar a reação de substituição nucleofílica de derivados de sulfonila utilizando reagentes organometálicos (Esquema 2) (SANDRINELLI; PERRIO; AVERBUCH-POUCHOT, 2002).



Esquema 2 – Síntese de sulfóxidos utilizando reagentes organometálicos.

Sem dúvida, o método mais utilizado para a preparação de sulfóxidos é a oxidação dos sulfetos correspondentes. Um exemplo é mostrado no Esquema 3 (PAGE et al., 2016).



Esquema 3 - Síntese de sulfóxidos a partir da oxidação de sulfetos.

Vários oxidantes podem ser utilizados na reação de oxidação, sendo mais comum o uso de perácidos como o *m*-CPBA (PRITZIUS; BREIT, 2015), ou o peróxido de hidrogênio combinado com alguns catalisadores, como ácidos orgânicos (TUNDO et al., 2010), ácido bórico (ROSTAMI; AKRADI, 2010), TMSCl (BAHRAMI et al., 2010), cloreto cianúrico (BAHRAMI; KHODAEI; SOHRABNEZHAD, 2011), SiO₃Br (MALEKI et al, 2014), uréia (JEON; KIM; KIM, 2014), entre outros.

A grande limitação das reações de oxidação de sulfetos é a obtenção, em alguns casos, da sulfona correspondente (R-SO₂-R') como subproduto, a partir da oxidação do sulfóxido intermediário. Geralmente, para que ocorra a oxidação dos sulfetos às sulfonas correspondentes é necessário o uso de condições reacionais mais severas, como temperaturas elevadas, ácidos ou bases fortes, excesso de oxidante e longos tempos reacionais.

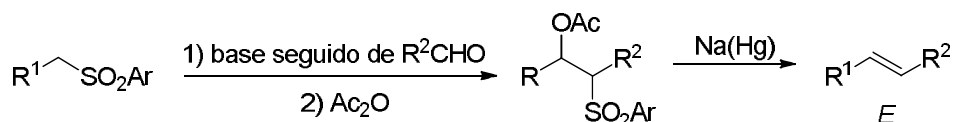
As sulfonas apresentam grande relevância sintética. A seguir serão discutidas algumas características desta classe de compostos.

1.2 SULFONAS

As sulfonas são representadas pela fórmula estrutural R-SO₂-R', onde o átomo de enxofre apresenta estado de oxidação (VI), utilizando ambos os seus pares de elétrons não compartilhados. As sulfonas surgiram como importantes alvos sintéticos nos últimos anos, devido a algumas características: (i) são bons grupos de saída, (ii) possuem a capacidade de facilitar a desprotonação na posição α, (iii) podem estabilizar carbânions adjacentes (SEELIGER; MAIR,

2008), além disso, (iv) as sulfonas vinílicas são bons aceptores de Michael (SOLÉ et al, 2017).

Essas características fizeram com que as sulfonas fossem utilizadas em uma variedade de transformações, sendo descritas por alguns autores como “camaleões” químicos (LIU; LIANG; MANOLIKAKES, 2016). Sem dúvida, a reação mais conhecida envolvendo sulfonas é a reação de olefinação de Júlia (YAO et al., 2015), onde alquenos podem ser obtidos com elevada estereosseletividade (Esquema 4) (JULIA; PARIS, 1973).



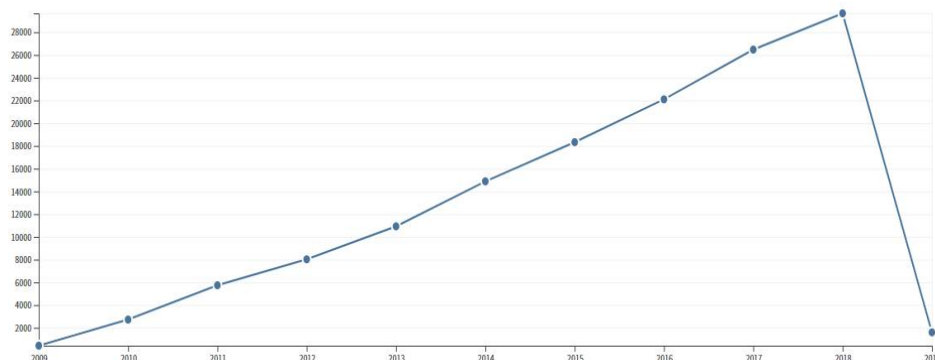
Esquema 4 – Reação de olefinação de Júlia.

Variações da reação foram posteriormente descritas por outros grupos, entretanto estas não serão discutidas em detalhe (AÏSSA, 2006; DUSSART; GUEYRARD, 2016).

1.2.1 Métodos para a síntese de sulfonas

Desde a primeira síntese de sulfonas descrita no século XIX, a busca por abordagens eficientes e mais sustentáveis para a obtenção destes compostos tem sido contínua. Como discutido anteriormente, os métodos tradicionais e mais utilizados para a síntese de sulfonas se baseiam na oxidação dos sulfetos correspondentes (JEON; KIM; KIM, 2014). No entanto, estratégias baseadas no acoplamento entre sais de ácidos sulfínicos e eletrófilos de carbono (UMIERSKY; MANOLIKAKES, 2013), adição de radicais sulfonila à alquenos e alquinos (SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014) e na sulfonilação de ácidos carboxílicos α,β-insaturados (RONG et al., 2015) foram descritas mais recentemente, demonstrando o interesse da comunidade científica por essa classe de compostos.

Esse fato pode ser evidenciado ao analisar um gráfico do número de citações envolvendo a síntese de sulfonas nos últimos dez anos, após pesquisa na plataforma de pesquisa do site *Web of Science*, utilizando como palavra-chave “*sulfones*”. O gráfico evidencia que o interesse nestes compostos vem crescendo de modo linear (Figura 4).



Fonte: Web of Science (Data da pesquisa: 22/01/2019).

Figura 4 – Número de citações envolvendo a síntese de sulfonas nos últimos 10 anos.

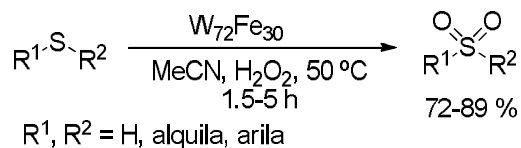
A seguir serão descritos alguns métodos para a preparação desta classe de compostos.

1.2.1.1 Sulfonas a partir da oxidação de sulfetos

Como citado anteriormente, nas reações de obtenção de sulfonas via oxidação de sulfetos, o sulfeto é primeiramente oxidado ao sulfóxido, para que este possa então ser oxidado à sulfona correspondente. O oxidante mais utilizado nestas reações é o peróxido de hidrogênio, no entanto, para que a reação seja mais efetiva, é necessário o uso de um ativador, pois, caso contrário, a oxidação ocorre muito lentamente (AFRASIABI; FARSANI; YADOLLAHI, 2014).

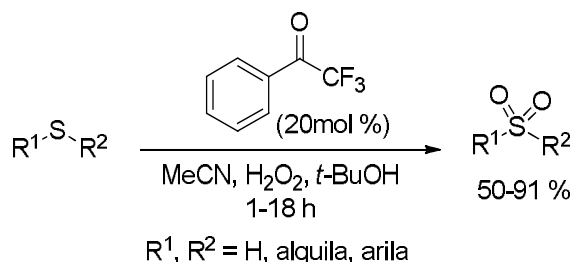
Em 2015, Haddadi e colaboradores descreveram a oxidação seletiva de sulfetos a sulfonas utilizando peróxido de hidrogênio como oxidante e $W_{72}Fe_{30}$ como catalisador. As sulfonas foram obtidas com boas taxas de conversão e os autores verificaram que a reação é quimiosseletiva, sendo tolerante a vários

grupos funcionais. Além disso, o catalisador é estável, podendo ser reutilizado por até cinco vezes, sem que haja perda da atividade catalítica (Esquema 5) (HADADDI et al., 2015).



Esquema 5 - Oxidação de sulfetos catalisada por cápsulas de ferro e tungstênio.

Em 2017, Voutyritsa e colaboradores descreveram um método catalítico para a obtenção de sulfonas a partir de reações de oxidação usando 2,2,2-trifluoroacetofenona como catalisador e H₂O₂ como oxidante. Dependendo das condições reacionais utilizadas, tanto as sulfonas como os sulfóxidos poderiam ser obtidos em rendimentos que variaram entre bons e moderados (Esquema 6) (VOUTYRITSA; TRIANDAFILLIDI; KOKOTOS, 2017).

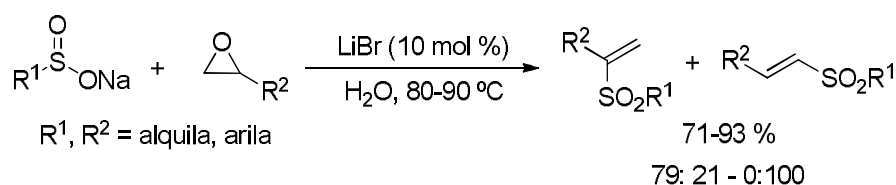


Esquema 6 - Síntese de sulfonas a partir da oxidação de sulfetos com peróxido de hidrogênio.

1.2.1.2 Sulfonas a partir da alquilação ou arilação de sulfinatos

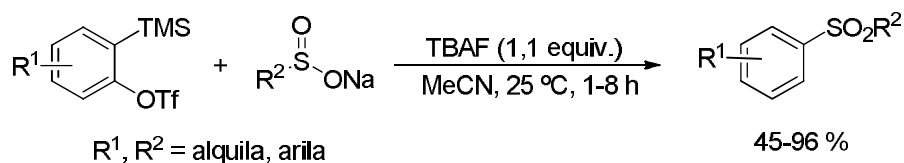
O segundo método mais utilizado para a síntese de sulfonas é o acoplamento envolvendo sais de ácidos sulfinicos com diferentes eletrófilos. Os sulfinatos são nucleófilos bons e reagem facilmente com eletrófilos de carbono para formar as sulfonas, em geral, em bons rendimentos.

Chawla e colaboradores descreveram a síntese *one-pot* de sulfonas vinílicas a partir da reação entre sulfinatos de sódio e epóxidos terminais, catalisada por brometo de lítio. A reação foi realizada em água e, na maioria dos casos, o produto foi obtido na forma de uma mistura de regioisômeros. No entanto, o método mostrou-se eficiente, pois os materiais de partida são acessíveis e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 7) (CHAWLA et al., 2012).



Esquema 7 – Sulfonas a partir da reação de sulfinatos de sódio com epóxidos terminais.

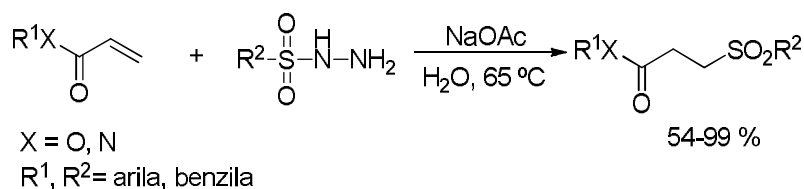
Pandya e Mhaske desenvolveram um método eficiente para a síntese de sulfonas a partir da reação entre diferentes sulfinatos de sódio com *o*-sililariltriflatos. A reação foi realizada sob condições suaves – sem o uso de metais de transição e sem aquecimento – e as sulfonas desejadas foram obtidas em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (Esquema 8) (PANDYA; MHASKE, 2014)



Esquema 8 – Síntese de sulfonas a partir da reação de sulfinatos com *o*-sililariltriflatos.

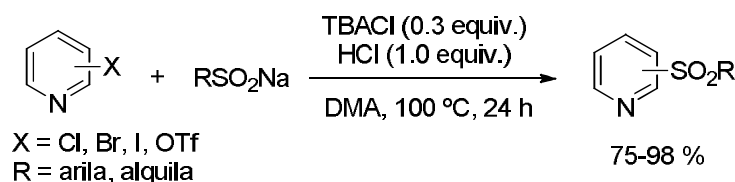
Yang e colaboradores descreveram a reação de sulfonilação, sem o uso de catalisador, de alquenos aceptores de Michael com sulfonil-hidrazidas. Estes compostos são sulfinatos mascarados, pois ao serem tratados com uma base sob aquecimento levam sal de sulfinato correspondente (LIU; LIANG; MANOLIKAKES, 2016). O método demonstrou ter caráter de química verde, uma vez que a reação foi realizada em água, sem o uso de nenhum aditivo ou ligante.

As sulfonas desejadas foram obtidas em rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 9). (YANG et al., 2014).



Esquema 9 – Sulfonilação de alquenos aceptores de Michael com sulfonyl-hidrazidas.

A reação de sulfinatos com eletrófilos heterocíclicos pode levar a obtenção de sulfonas heterocíclicas, compostos de grande interesse em química medicinal. Maloney e colaboradores descreveram a síntese *one pot* de piridinas sulfoniladas a partir de uma reação $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ envolvendo piridinas e sulfinatos de sódio na presença de cloreto de tetrabutilamônio. O método foi eficiente e permitiu a obtenção das sulfonas correspondentes em rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 10) (MALONEY; KUETHE; LINN, 2011).

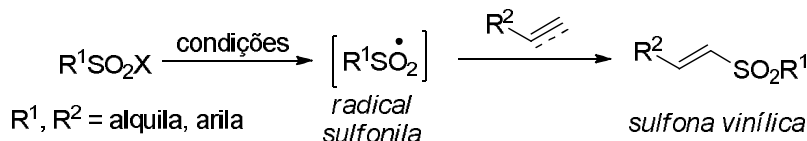


Esquema 10 – Síntese de sulfonas heterocíclicas.

1.2.1.3 Reações de sulfonilação de alquenos e alquinos: síntese de vinil sulfonas

Um método que recentemente ganhou destaque para a síntese de sulfonas foi a reação de sulfonilação de alquenos e alquinos empregando-se radicais sulfonila. Estes radicais podem ser gerados a partir de vários substratos, sendo mais comum o uso de haletos de sulfonila (DÉNÈS et al., 2014), sulfonyl-hidrazidas (RONG et al., 2015; YANG; TIAN, 2017) ou pela oxidação de sulfinatos (SINGH, CHAWLA; YADAV, 2014). Nestas reações é necessário o uso

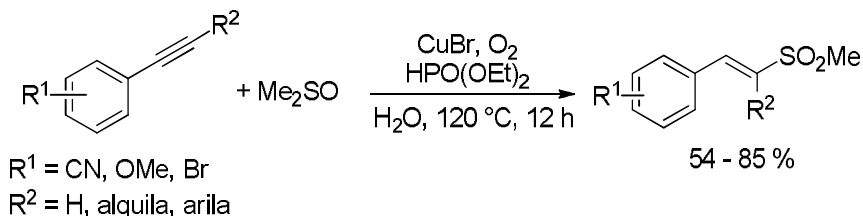
de um iniciador radicalar ou catalisador para que o radical sulfonila seja gerado *in situ*. A posterior reação com um alqueno ou alquino apropriado leva à formação da sulfona desejada (Esquema 11).



Esquema 11 – Sulfonilação de alquenos e alquinos com radicais sulfonila.

As sulfonas vinílicas destacam-se pela sua importância em química medicinal – atuando como inibidores de processos enzimáticos (KISSELEV; LINDEN; OVERKLEEF, 2012) – e em síntese orgânica, sendo utilizadas em reações de cicloadição e em reações de adições de Michael, além de servirem como intermediários-chave na síntese de moléculas biologicamente importantes (LI et al., 2019).

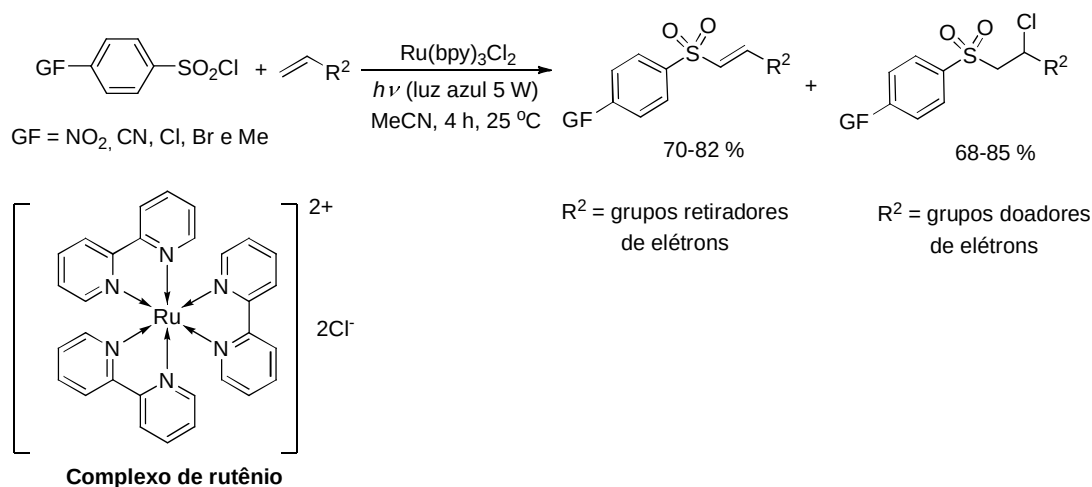
Em 2014, Jiang e colaboradores descreveram a síntese de sulfonas vinílicas a partir da reação de alquinos com DMSO, utilizando brometo de cobre I como catalisador e $\text{HPO}(\text{OEt})_2$ na presença de oxigênio, sob aquecimento. As sulfonas vinílicas desejadas foram obtidas de maneira estereosseletiva, após 12 horas, em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 12) (JIANG; LOH, 2014).



Esquema 12 – Síntese de vinil sulfonas a partir da reação de alquinos com DMSO.

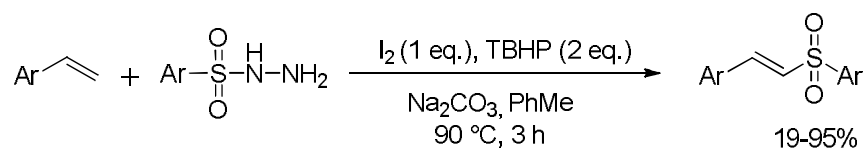
Em 2017, Niu e colaboradores descreveram a reação de sulfonilação de alquenos utilizando cloreto de sulfonila para a geração do radical sulfonila,

induzida por luz visível e $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ como fotocatalisador. O método mostrou-se eficaz somente quando foram utilizados alquenos contendo grupos retiradores de elétrons (Esquema 13). Quando foram utilizados alquenos contendo grupos doadores de elétrons, foram obtidos como produtos as β -clorosulfonas correspondentes (NIU et al., 2017).



Esquema 13 - Sulfonilação de alquenos com cloreto de sulfonila, induzida por luz visível.

Recentemente, Zhan e colaboradores descreveram a síntese de sulfonas vinílicas a partir da reação de alquenos aromáticos utilizando sulfonil-hidrazida para a geração do radical sulfonila e I_2 e TBHP como promotores da reação. As sulfonas vinílicas foram obtidas após 3 horas com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (ESQUEMA 14) (ZHAN et al., 2018).

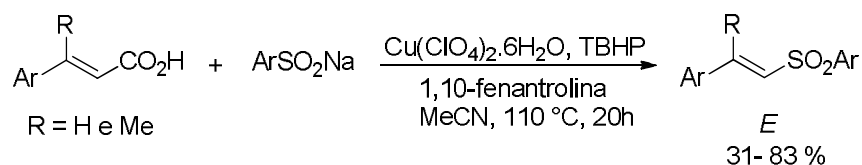


Esquema 14 - Síntese de vinil sulfonas a partir da reação de alquenos aromáticos com sulfonil-hidrazida.

1.2.1.4 Sulfonilação descarboxilativa de ácidos carboxílicos α,β -insaturados

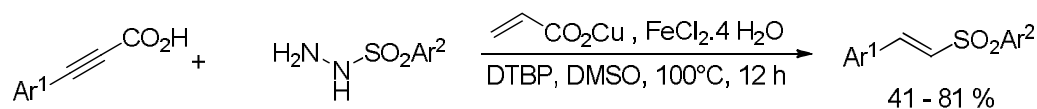
As reações de acoplamento descarboxilativo têm se destacado como um método viável em reações de formação de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo (FANG; LI; GE, 2010). Nestas reações, são utilizados como substratos ácidos carboxílicos α,β -insaturados, que são geralmente estáveis, de baixo custo e de fácil manuseio e preparação (LI et al., 2015).

Em 2014, Rokade e Prabhu descreveram o acoplamento entre diferentes ácidos carboxílicos α,β -insaturados e aril sulfinatos de sódio, catalisado por cobre, utilizando TBHP como oxidante. As sulfonas vinílicas foram obtidas de modo quimio- e estereosseletivo após 20 h em rendimentos moderados (Esquema 15) (ROKADE; PRABHU, 2014).



Esquema 15 – Síntese de vinil sulfonas a partir da reação de ácidos carboxílicos α,β -insaturados com sulfinatos de sódio.

Em 2015, Rong e colaboradores descreveram a síntese quimio- e estereosseletiva de sulfonas vinílicas a partir da reação de ácidos aril propiólicos com sulfonil-hidrazidas, utilizando Fe^{2+} e Cu^+ como co-catalisadores e DTBP como oxidante. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 16) (RONG et al., 2015).



Esquema 16 - Sulfonilação de ácidos aril propiólicos com sulfonil-hidrazidas catalisada por ferro e cobre.

Apesar da sulfonilação descarboxilativa de ácidos carboxílicos α,β -insaturados ser um método eficaz para a síntese de sulfonas vinílicas, este método apresenta algumas desvantagens, tais como, uso de grandes quantidades de oxidante e aditivos, temperaturas e tempos reacionais elevados. Sendo assim, metodologias mais rápidas, limpas e seletivas para a síntese desses compostos, têm sido investigadas.

1.2.1.5 Oxossulfonilação de alquenos e alquinos: síntese de β -ceto-sulfonas

Quando a reação de adição de radicais sulfonila a alquenos e alquinos é realizada na presença de oxigênio ou outro agente oxidante, pode ocorrer a reação de oxossulfonilação, formando uma β -ceto-sulfona ou uma β -hidroxisulfona. A oxossulfonilação de alquenos e alquinos vem sendo descrita como uma alternativa eficaz para a síntese de β -ceto-sulfonas. Estes compostos, derivados das sulfonas, são intermediários sintéticos valiosos na síntese de produtos naturais e de moléculas biologicamente ativas (Figura 5) (AHMAD; SHAGUFTA, 2015).

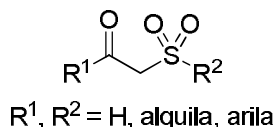
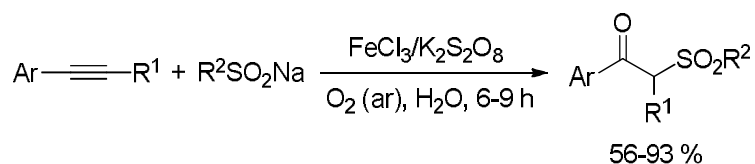


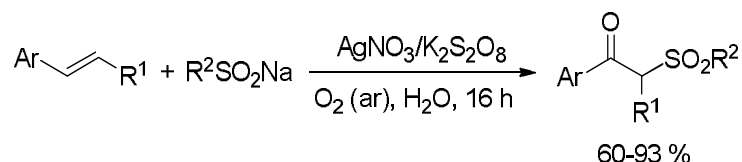
Figura 5 - Estrutura geral das β -ceto-sulfonas.

Em 2014, Singh e colaboradores descreveram a síntese de β -ceto-sulfonas a partir da reação de alquinos com sais de ácidos sulfínicos através de um mecanismo radicalar, utilizando persulfato de potássio como oxidante e cloreto de ferro (III) como catalisador (Esquema 17). A reação foi realizada em água e as sulfonas foram obtidas em rendimentos que variaram de bons a excelentes (SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014).



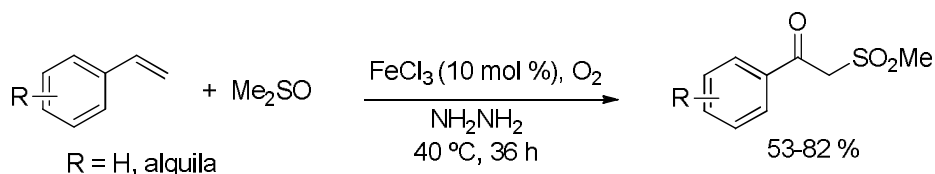
Esquema 17 – Oxossulfonilação de alquinos catalisada por ferro.

Neste mesmo ano, os autores também descreveram a síntese de β -ceto-sulfonas a partir da oxossulfonilação de alquenos em água. Neste caso, foi utilizado nitrato de prata como catalisador e persulfato de potássio como oxidante. A reação foi realizada à temperatura ambiente e as sulfonas foram obtidas em bons rendimentos após 16 horas (Esquema 18) (SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014).



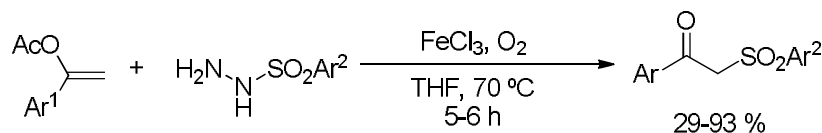
Esquema 18 - Oxossulfonilação de alquenos catalisada por prata.

Shi e colaboradores descreveram a síntese de β -ceto-sulfonas catalisada por FeCl_3 , a partir da reação de alquenos aromáticos com dimetilsulfóxido. A hidrazina foi utilizada como aditivo e oxigênio como oxidante. O método se mostrou eficaz para alguns substratos e as sulfonas desejadas foram obtidas em bons rendimentos após 36 horas (Esquema 19) (SHI et al., 2014).



Esquema 19 – Oxossulfonilação de alquenos com DMSO, catalisada por ferro.

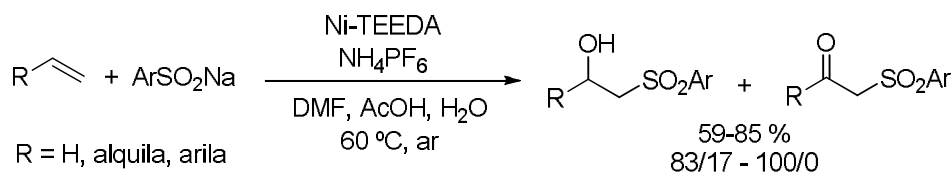
Em 2016, Yadav e colaboradores realizaram a reação de oxossulfonilação de acetatos vinílicos com sulfonil-hidrazidas, utilizando FeCl_3 como catalisador e oxigênio como oxidante. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos após um período de 5 a 6 horas (Esquema 20) (YADAV; SRIVASTAVA; YADAV, 2016).



Esquema 20 – Oxossulfonilação de acetatos vinílicos com sulfonil-hidrazidas.

A oxossulfonilação de alquenos e alquinos é uma alternativa eficaz para a síntese de β -ceto-sulfonas. Porém, em alguns casos, estas reações fornecem uma mistura de produtos, podendo ser obtidas a β -ceto-sulfona e a β -hidróxi-sulfona, em proporções que variam de acordo com as condições reacionais utilizadas.

Taniguchi descreveu a síntese de β -hidróxi-sulfonas a partir da reação de alquenos com benzeno sulfinato de sódio, utilizando níquel como catalisador. Neste caso, o autor descreveu a obtenção dos dois produtos: a β -ceto-sulfona e a β -hidróxi-sulfona, porém, a partir da otimização das condições reacionais utilizadas, foi possível a obtenção seletiva das β -hidróxi-sulfonas (Esquema 21) (TANIGUCHI, 2015).



Esquema 21 - Síntese de β -hidróxi-sulfonas a partir da reação de alquenos com benzeno sulfinato de sódio.

1.3 APLICAÇÕES DAS SULFONAS

Compostos pertencentes a classe das sulfonas têm apresentado aplicabilidade em diversas áreas, dentre elas, a química medicinal e a química orgânica sintética. As β -ceto-sulfonas possuem dois centros reativos: o grupo carbonila e o grupo metileno, o que permite que elas sejam utilizadas em uma variedade de transformações químicas. Além disso, sulfonas são bons grupos de saída, sendo possível realizar reações de dessulfonação.

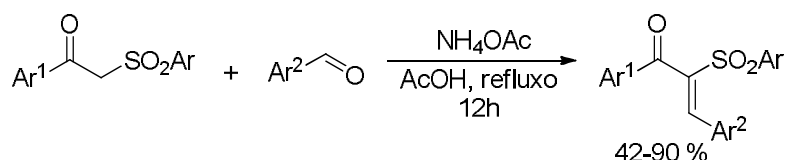
As sulfonas vinílicas, por sua vez, são compostos α,β – insaturados, que devido às suas características estruturais, podem ser utilizadas como intermediários sintéticos na síntese de produtos naturais e de moléculas biologicamente ativas (REDDY; JEGANMOHAN, 2017). Além disso, o uso

destes compostos em reações de adição de Michael e como dienófilos em reações de cicloadição foram descritos (MEADOWS; GERVAY-HAGUE, 2006).

A seguir serão descritas algumas aplicações destas classes de compostos.

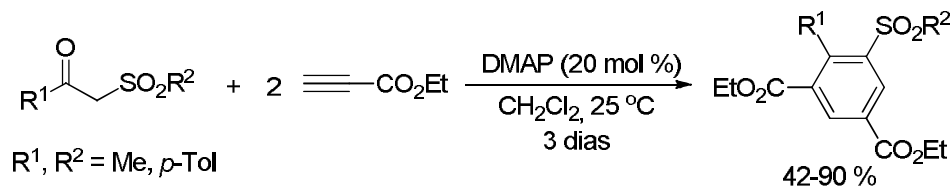
1.3.1 Reações no grupo metileno de β -ceto-sulfonas

As β -ceto-sulfonas possuem uma acidez semelhante aos β -ceto-ésteres (TRUCE; BANNISTER; KNOSPE, 1962) e, desse modo, são suscetíveis a reações promovidas por base, como por exemplo condensações do tipo Knoevenagel. Um exemplo de aplicação desta reação na síntese de derivados da chalcona com atividade antiproliferativa foi realizado por Li e colaboradores (Esquema 22) (LI et al., 2012).



Esquema 22 – Aplicação de β -ceto-sulfonas na síntese de derivados de chalconas.

β -ceto-sulfonas também podem ser convertidas aos compostos aromáticos correspondentes a partir de uma reação catalisada por DMAP e propiolato de etila à temperatura ambiente (Esquema 23) (ZHOU et al., 2007).



Esquema 23 - β -ceto-sulfonas na síntese de sulfonas aromáticas.

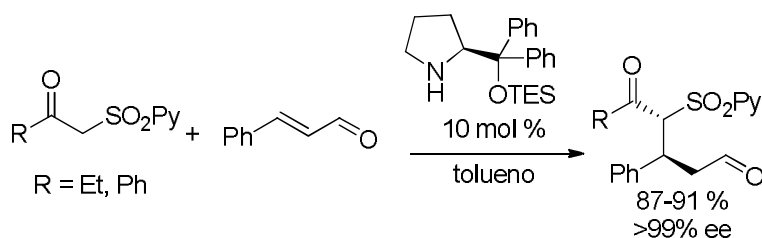
Outra aplicação interessante de β -ceto-sulfonas é baseada na funcionalização na posição α . A reação de diazotação pode ser realizada com diversos reagentes como TsN_3 (FLYNN et al., 2010), TfN_3 (WURZ; CHARETTE,

2003) dentre outros (Esquema 24) (CHIARA; SUÁREZ, 2011; MUTHYALA; CHOUDHARY; KUMAR, 2012; PANG et al., 2008).



Esquema 24 – Reação de diazotação em β-ceto-sulfonas.

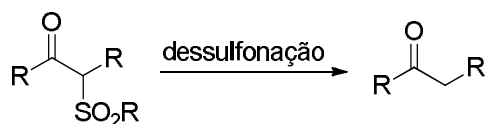
Adicionalmente, a utilização de β-ceto-sulfonas em reações de adição de Michael assimétricas tem sido descrita. Um exemplo é a reação de adição de uma β-ceto-sulfona ao cinamaldeído na presença de um catalisador, para levar aos 1,5-ceto-aldeídos correspondentes em rendimentos e enantiosseletividades elevados (Esquema 25) (DENG et al., 2012).



Esquema 25 – Utilização de β-ceto-sulfonas em reações de adição de Michael.

1.3.2 Reações de Dessulfonação de β-Ceto-Sulfonas

A substituição da ligação C-S por ligações C-H através de reações de dessulfonação redutiva é um dos métodos mais utilizados em reações envolvendo sulfonas. Estas reações podem ser realizadas por diversos sistemas como Al(Hg) (KONDO; TUNEMOTO, 1975), Zn/HOAc (HOUSE; LARSON, 1968) Mg/MeOH (BENEDETTI; BERTI; RISALITI, 1993), Sml₂ (LYGO; RUDD, 1995), entre outros (Esquema 26) (HARRIS; MASON; HANNAH, 1990; HUANG; PI, 1990; SMITH; HALE; MCCAULEY, 1989).

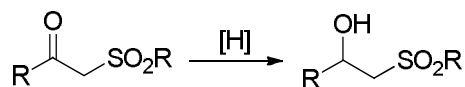


R = H, alquila, arila

Esquema 26 – Esquema geral da reação de dessulfonação.

1.3.3 Reações no Grupo Carbonila de β -ceto-sulfonas

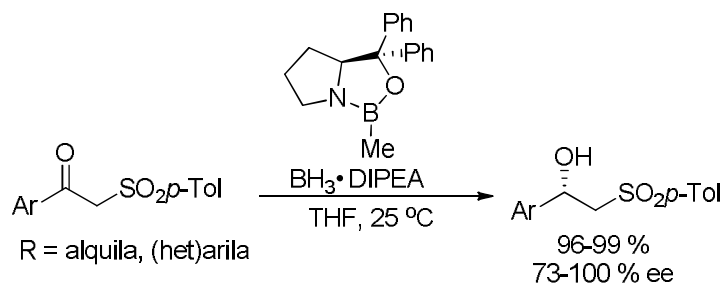
As β -Ceto-sulfonas são precursores de β -hidróxi-sulfonas, grupos importantes para a síntese de diversos compostos quirais. Em particular, β -hidróxi-sulfonas podem ser utilizadas na preparação de lactonas quirais (TANIKAGA; HOSOYA; KAJI, 1987), tetraidrofuranos (TANIKAGA; HOSOYA; KAJI, 1987), γ -butenólídeos (BERTUS et al., 1999), álcoois alílicos (TANIKAGA; HOSOYA; KAJI, 1987), entre outros (Esquema 27).



R = alquila, arila

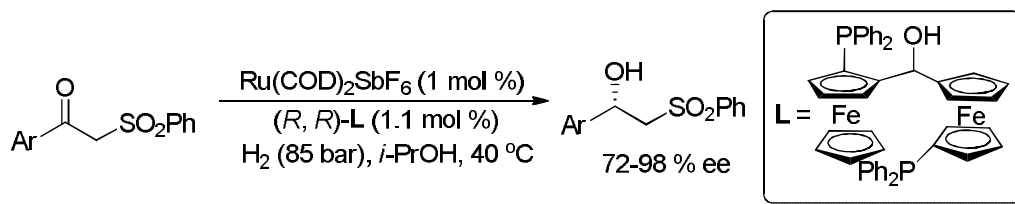
Esquema 27 - β -ceto-sulfonas como precursoras de β -hidróxi-sulfonas.

A redução enantiosseletiva do grupo carbonila apresenta diversos exemplos empregando-se reagentes de boro. Por exemplo, quando a (*R*)-(+)-2-Metil-CBS-oxazaborolidina foi utilizada na reação, os produtos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 28) (CHO; KIM, 2001).



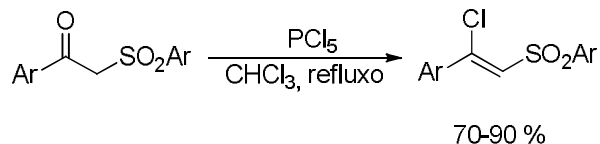
Esquema 28 – Redução enantiosseletiva do grupo carbonila de β -ceto-sulfonas.

Outro exemplo de redução assimétrica de β -ceto-sulfonas foi realizado utilizando complexos de rutênio. Os produtos foram obtidos com enantiosseletividades elevadas e em rendimentos quantitativos, quando uma fosfina derivada de um ferroceno foi utilizada (Esquema 29) (BERTUS et al., 1999).



Esquema 29 - Redução assimétrica de β -ceto-sulfonas utilizando complexo de rutênio.

O grupo carbonila de β -ceto-sulfonas também pode ser convertido à outras funcionalidades. Por exemplo, a conversão em cloretos vinílicos pode ser realizada utilizando-se PCl_5 (Esquema 30) (HAMED; EL-SAAD; EL-HEGAZY, 1995).

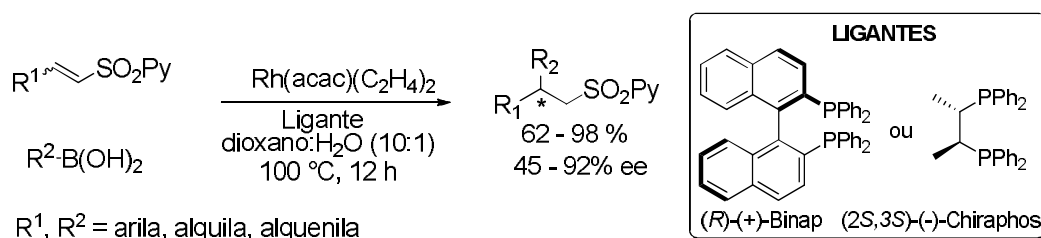


Esquema 30 - Síntese de β -cloro vinil sulfonas a partir da reação de β -ceto-sulfonas com PCl_5 .

As reações descritas acima exemplificam a versatilidade e aplicabilidade das β -ceto-sulfonas para a preparação de diversos compostos. No entanto, somente alguns exemplos foram discutidos nesta seção. A síntese e aplicação de β -ceto-sulfonas foi artigo de revisão publicado por Markitanov e colaboradores (MARKITANOV; TIMOSHENKO; SHERMOLOVICH, 2013).

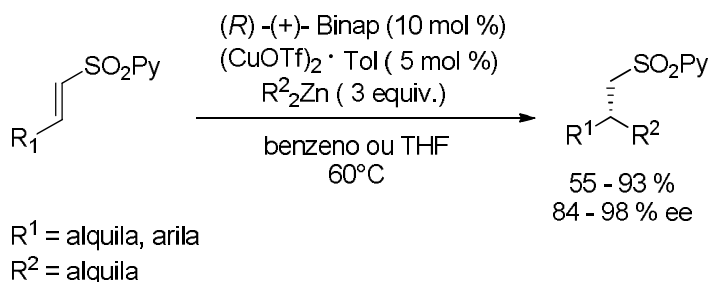
1.3.4 Reações de adição de Michael em vinil sulfonas

O caráter deficiente em elétrons da ligação C=C das sulfonas vinílicas confere a estes compostos a característica de serem bons aceptores de Michael. Um exemplo disso foi descrito por Mauléon e colaboradores na síntese de sulfonas contendo centros estereogênicos a partir da adição conjugada de ácidos borônicos à sulfonas vinílicas. O método mostrou-se eficaz, tendo em vista que os produtos foram obtidos com bons rendimentos e enantiosseletividades elevadas (Esquema 31) (MAULEÓN et al., 2007).



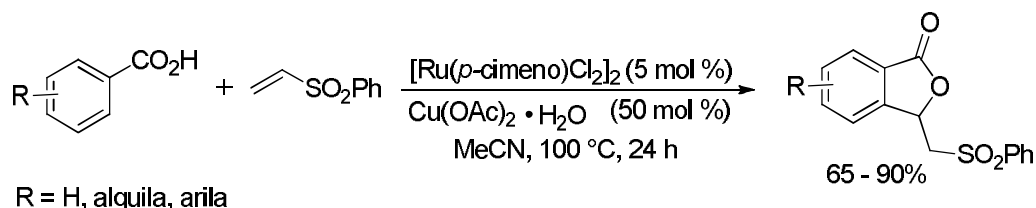
Esquema 31 - Síntese de sulfonas quirais a partir da adição assimétrica conjugada de ácidos borônicos a sulfonas vinílicas.

De maneira análoga, a adição enantiosseletiva de compostos de organozinco a sulfonas vinílicas foi descrita por Desrosiers e colaboradores. Os produtos foram obtidos em rendimentos moderados e bons excessos enantioméricos (Esquema 32) (DESROSIERS; BECHARA; CHARETTE, 2008).



Esquema 32 - Adição enantiosseletiva de compostos de organozinco a vinil sulfonas.

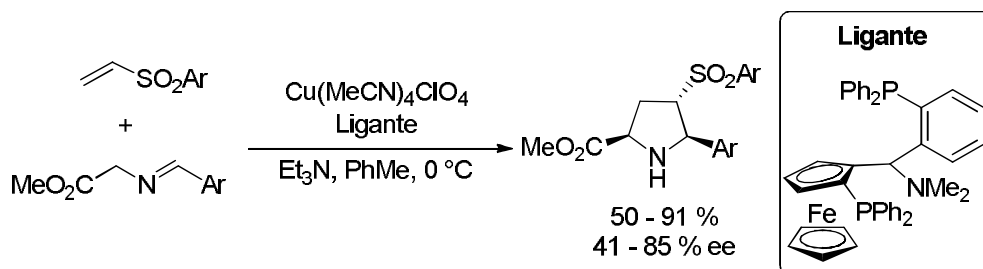
Mais recentemente, Mandal e colaboradores realizaram o acoplamento de ácidos benzóicos com vinil sulfonas, em uma reação catalisada por rutênio. A reação foi realizada sob aquecimento e os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a moderados (Esquema 33) (MANDAL et al., 2018).



Esquema 33 – Reação de acoplamento de ácidos benzoicos com sulfonas vinílicas, catalisada por rutênio.

1.3.5 Reações de cicloadição com vinil sulfonas

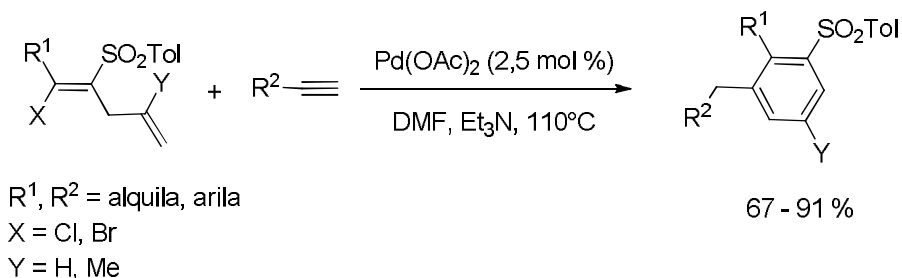
A natureza eletrofílica das sulfonas vinílicas também permite que estes compostos sejam empregados em uma variedade de reações de cicloadição (MEADOWS; GERVAY-HAGUE, 2006). Llamas e colaboradores realizaram a cicloadição 1,3 – dipolar enantiosseletiva de sulfonas vinílicas com íldeos de azometina catalisada por cobre. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos e enantiosseletividades (Esquema 34) (LLAMAS; ARRAYÁS; CARRETERO, 2006).



Esquema 34 – Cicloadição 1,3 – dipolar de vinil sulfonas com íldeos de azometina.

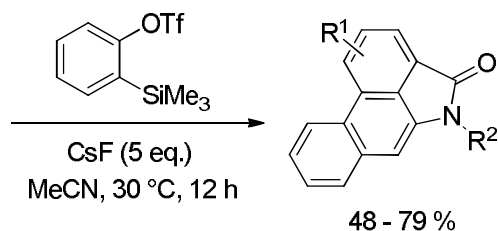
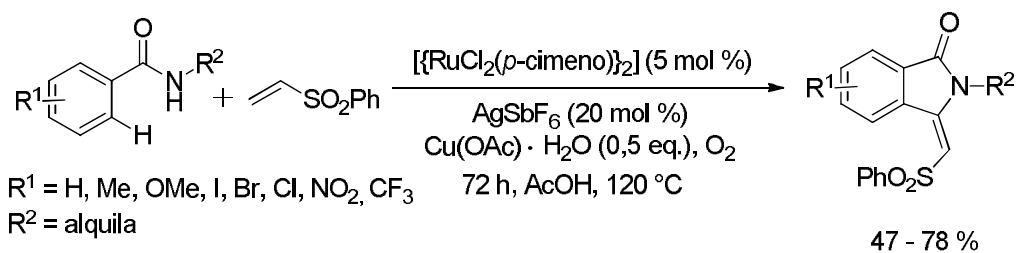
Em 2016, Xie e colaboradores descreveram a síntese de benzenos funcionalizados a partir da reação de sulfonas vinílicas com alquinos terminais,

utilizando catalisador de paládio. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (Esquema 35) (XIE et al., 2016).



Esquema 35 – Síntese de sulfonas aromáticas a partir da reação de sulfonas vinílicas com alquinos terminais, catalisada por paládio.

A utilização de sulfonas vinílicas na síntese total de alcalóides do tipo aristolactamas foi descrita recentemente (REDDY; JEGANMOHAN, 2017). No caso, duas metodologias foram utilizadas: a primeira consistiu na ciclização oxidativa de benzenamidas com uma sulfona vinílica, catalisada por rutênio. Posteriormente, os produtos obtidos foram submetidos a reação com benzinos obtidos *in situ*, para levar aos sistemas cíclicos desejados (Esquema 36).



Esquema 36 – Síntese total de alcalóides aristolactâmicos utilizando vinil sulfonas.

1.3.6 Vinil sulfonas em química medicinal

As sulfonas têm apresentado diversas aplicações em química medicinal, sendo principalmente conhecidas por serem inibidores de cisteína-proteases (KISSELEV et al., 2012) e também por serem unidades estruturais chave de fármacos, como, por exemplo, a bicalutamida (Figura 6) utilizada no tratamento de câncer de próstata, e o antibiótico dapsona (Figura 6) utilizado como antibacteriano (LIU; LIANG; MANOLIKAKES 2016).

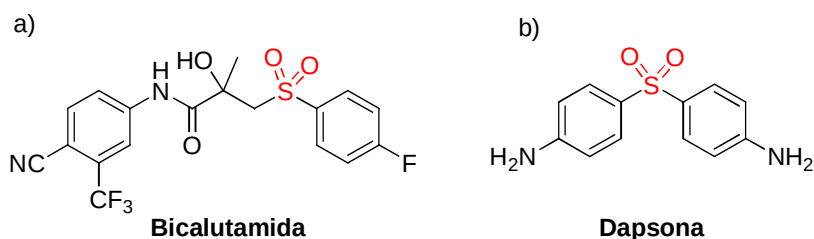


Figura 6 - Estrutura química dos fármacos bicalutamida e dapsona.

As sulfonas vinílicas também apresentam atividade antitumoral e contra a doença de Parkinson (LI et al., 2018; WOO et al., 2014). Em 2010, Newton e colaboradores descreveram a síntese e o estudo da atividade de sulfonas vinílicas como inibidoras da caspase 3. As caspases são compostos pertencentes a família das cisteína-proteases, que atuam no processo de apoptose celular (FUENTES-PRIOR; SALVESEN, 2004). A estrutura da sulfona vinílica que apresentou o melhor resultado de inibição é mostrada na Figura 7 (NEWTON et al., 2010).

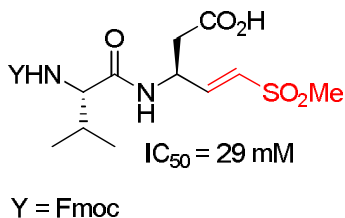


Figura 7 - Estrutura química da vinil sulfona ativa frente a caspase 3.

O uso de sulfonas vinílicas como inibidores de cisteína-proteases de parasitas foi descrito Dunny e colaboradores (DUNNY et al. 2013). Neste trabalho, os autores realizaram a síntese de uma série de sulfonas vinílicas e avaliaram a sua atividade inibidora para o *Trypanosoma brucei brucei*, agente causador da doença do sono africana. Os compostos testados foram potencialmente ativos e apresentaram baixa toxicidade (Figura 8).

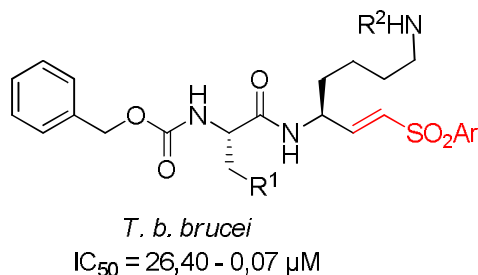


Figura 8 - Estrutura geral das sulfonas vinílicas testadas frente ao *T. b. brucei*.

1.4 CATALISADORES METÁLICOS EM SÍNTESE ORGÂNICA

O uso de metais de transição para promover reações orgânicas tem sido amplamente descrito na literatura (BOLM et al., 2004; KRAUSE; MORITA, 2007) e recentemente, para diversas reações envolvendo catálise, o custo do metal presente no catalisador tornou-se importante.

Apesar de ser uma fração do custo total de um catalisador, a utilização de catalisadores baseados em metais mais baratos pode levar a uma redução de custo significativa. Por exemplo, um mol de platina é aproximadamente 4000 mil vezes mais caro do que níquel e 10000 vezes mais caro do que ferro. De maneira semelhante, o paládio é 3000 vezes mais caro que cobre (FRIEDMAN; MASCIANGIOLI; OLSON, 2012).

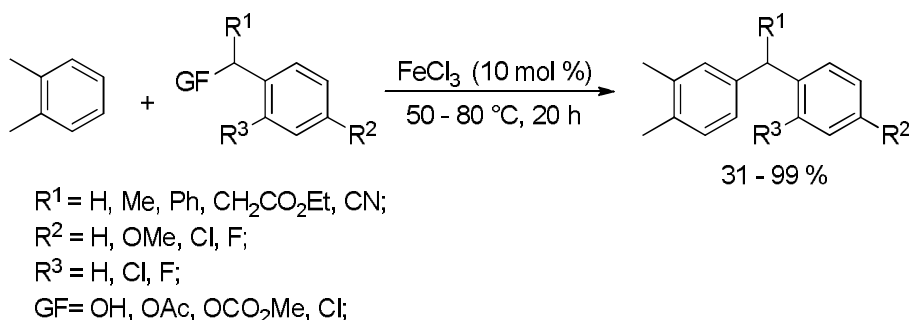
Adicionalmente, a utilização de metais de baixo custo é considerada ambientalmente amigável uma vez que a perda de metais pode ser tolerada em um processo industrial eliminando, por exemplo, etapas de recuperação/reciclagem do catalisador. Em alguns casos, para a indústria farmacêutica, traços de um metal podem ser tolerados no produto final, uma vez que, a contaminação deste com um catalisador baseado, por exemplo, em ferro

não acarretaria em um aumento da toxicidade por metal de um determinado composto.

Apesar dos aspectos positivos, uma das razões pela baixa utilização de catalisadores baseados em metais de baixo custo em reações orgânicas está relacionada aos poucos estudos existentes envolvendo esses metais, uma vez que só recentemente estes começaram a despertar interesse (BAUER; KNÖLKER, 2015). Outra razão é que a seletividade de catalisadores envolvendo metais de baixo custo é menor quando comparada ao paládio, metal que possui uma importância crítica para a indústria farmacêutica e agroquímica para a formação de novas ligações carbono-carbono.

Nesse contexto, a utilização de sais de ferro, por exemplo, tem recebido destaque, por dois motivos, o primeiro deles é que o ferro é o segundo metal mais abundante na crosta terrestre e, desse modo, possui um custo muito menor quando comparado a outros metais comumente utilizados em reações. Além disso, os compostos contendo ferro estão presentes em diversos processos metabólicos e, como resultado, estes sais apresentam baixa toxicidade, característica muito importante para aplicações na indústria farmacêutica, alimentícia e de cosméticos (BAUER; KNÖLKER, 2015).

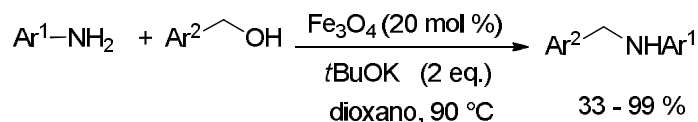
A utilização de sais de ferro como ácidos de Lewis em reações de catálise tem sido relatada. Um exemplo disso foi descrito por Iovel e colaboradores na arilação de compostos benzílicos utilizando um sal de ferro como catalisador (Esquema 37) (IOVEL et al., 2005).



Esquema 37 – Arilação de compostos benzílicos, catalisada por FeCl_3 .

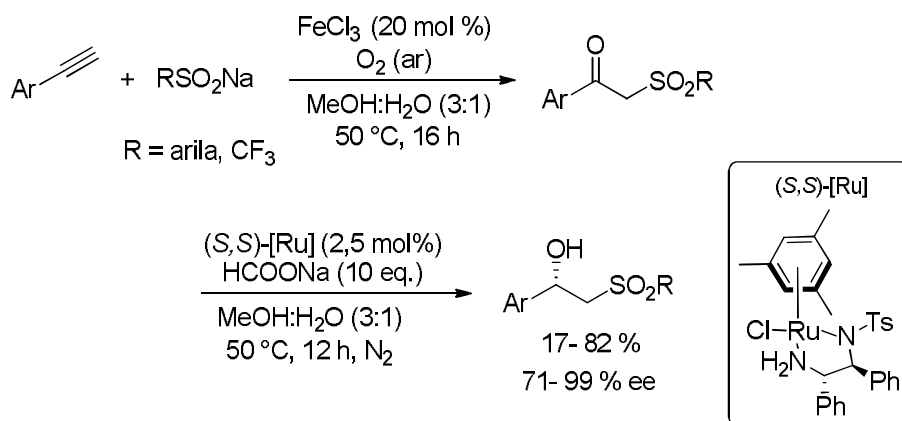
Em 2009, Martínéz e colaboradores descreveram a reação de monoalquilação de aminas aromáticas com álcoois benzílicos, utilizando

magnetita como catalisador. A magnetita mostrou ser um catalisador estável e seletivo para as reações de alquilação e levou à formação das aminas em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (Esquema 38) (MARTÍNEZ; RAMÓN; YUS, 2009).



Esquema 38 – Monoalquilação de aminas primárias com ácidos benzílicos catalisada por magnetita.

Os sais de ferro também têm sido utilizados como catalisadores em reações de sulfonilação. Recentemente, Cui e colaboradores descreveram a síntese *one pot* de β - hidróxi-sulfonas quirais a partir da reação de alquinos terminais com sulfinatos de sódio, utilizando catalisadores de ferro e rutênio. A reação foi realizada em duas etapas: a primeira consistiu na síntese das β - ceto-sulfonas, catalisadas por FeCl_3 , e a segunda na redução destes compostos utilizando um complexo de rutênio. As β - hidróxi-sulfonas foram obtidas em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 39) (CUI et al., 2019).



Esquema 39 - Síntese de β - hidróxi-sulfonas quirais a partir da reação de alquinos terminais com sulfinatos de sódio, catalisada por ferro e rutênio.

A prata, assim como o ferro, é comumente encontrada na natureza. Além disso, os sais de prata apresentam baixa toxicidade, estando presentes em pequenas quantidades no nosso corpo. Existem inclusive fármacos baseados em complexos de prata, um exemplo é a sulfadiazina de prata (Figura 9), bactericida utilizado no tratamento de queimaduras (FOX, 1968).

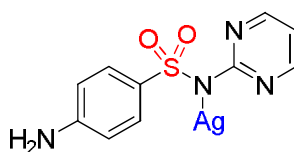
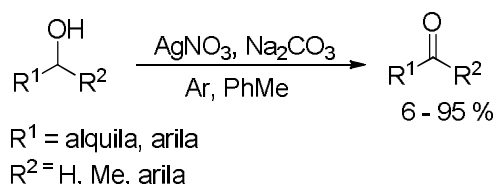


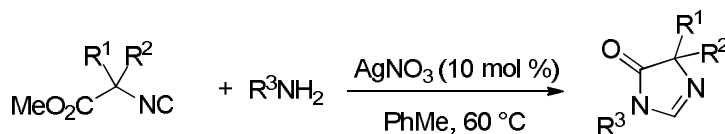
Figura 9 – Estrutura química da sulfadiazina de prata.

Em síntese orgânica, os sais de prata possuem uma grande variedade de aplicações como catalisadores, sendo particularmente úteis em reações de formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo (KRAUSE; MORITA, 2007). Wang e colaboradores desenvolveram um método para a oxidação de álcoois benzílicos e alílicos, utilizando nitrato de prata como catalisador. O método mostrou-se eficaz, levando aos aldeídos e cetonas desejados com rendimentos que variaram entre moderados e excelentes (Esquema 40) (WANG et al., 2014).



Esquema 40 – Oxidação de álcoois benzílicos e alílicos catalisada por prata.

Recentemente, Clemenceau e colaboradores descreveram a síntese de imidazolonas catalisada por prata. O método baseou-se na reação de aminas primárias com metil α,α -disubstituído- α -isocianoacetatos e os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 41) (CLEMENCEAU; WANG; ZHU, 2017).



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{alquila, arila}$

Esquema 41 - Síntese de imidazolonas catalisada por prata.

O uso de catalisadores de prata em reações de sulfonilação já se encontra descrito na literatura (RONG et al., 2015; SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014). Recentemente, Gui e colaboradores desenvolveram um método para a síntese de sulfonas vinílicas a partir da reação de alquenos com sulfinatos de sódio, utilizando nitrato de prata com catalisador, persulfato de potássio como oxidante e TEMPO como aditivo. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 42) (GUI et al., 2018).



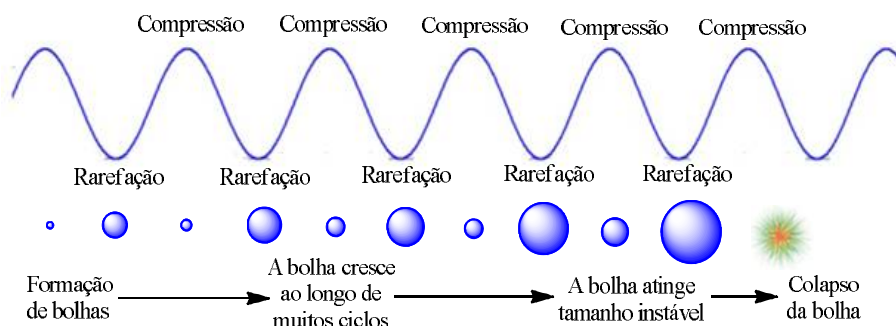
Esquema 42 – Reação de sulfonilação de alquenos catalisada por prata.

1.5 REAÇÕES PROMOVIDAS POR ULTRASSOM

Nos últimos anos, o ultrassom surgiu como uma importante fonte de energia para a síntese orgânica (BANERJEE, 2017). Isto ocorreu devido às vantagens que este método apresenta, as quais incluem o uso de condições suaves, diminuição de tempos reacionais e o aumento nos rendimentos e pureza dos produtos obtidos (REZKI, 2016).

A potência do ultrassom refere-se a região de frequência que vai de 20 KHz até aproximadamente 1 MHz no espectro de som. A onda de ultrassom é uma onda longitudinal que se propaga através de um meio transmissor por meio de ciclos de compressão e rarefação. Este processo provoca flutuações de pressão no campo sonoro aplicado, levando a ocorrência do fenômeno de cavitação acústica (RANJAN et al., 2016).

A cavitação acústica consiste na formação e crescimento rápido de microbolhas de gás ou vapor e no colapso violento destas bolhas, devido às variações de pressão que ocorrem no meio. Este fenômeno provoca uma concentração elevada de energia em um curto intervalo de tempo. Além disso, durante o processo de colapso implosivo da bolha, a temperatura e a pressão atingem valores elevados. Essa concentração de energia gerada durante o processo de implosão é responsável pelos efeitos produzidos nas reações químicas (Figura 10) (RANJAN et al., 2016).



Fonte: Adaptação de Leong (LEONG; ASHOKKUMAR; KENTISH, 2011).

Figura 10 - Resumo gráfico do processo de cavitação.

A geração de ondas de ultrassom pode acontecer de duas maneiras diferentes: uma direta e a outra indireta. A primeira delas, e mais comum, é através do uso de um banho de ultrassom. Nestes banhos, conhecidos como banhos de limpeza, as ondas sonoras são transmitidas para o recipiente com água no qual o vaso reacional está imerso e, conseqüentemente, de forma indireta ao meio reacional. A segunda maneira consiste no uso de uma sonda de ultrassom, onde diferentemente do banho, a sonda entra em contato direto com a mistura reacional, aumentando os efeitos produzidos nas reações. Desse modo, as reações tendem a ser mais rápidas e mais eficientes (LUPACCHINI et al., 2017).

O uso de ultrassom como fonte alternativa de energia para promover reações orgânicas, tem se revelado como um método barato e verde. A química verde baseia-se em 12 princípios, os quais incluem a busca por eficiência de energia, substituição de materiais tóxicos, a eliminação ou redução do uso de

solventes, entre outros (SANDERSON, 2011). Nesse sentido, o ultrassom é um método verde, pois, em muitas das reações o uso de solvente é mínimo, os produtos são obtidos com mais eficiência de que nos métodos tradicionais e em tempos reacionais mais curtos (CHATEL, 2018; CRAVOTTO; CINTAS, 2006; PURI et al., 2013).

Em 2014, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu um método baseado no uso da irradiação de ultrassom para promover a reação de alilação de aldeídos. O método proposto mostrou-se eficiente e levou aos compostos desejados em bons rendimentos, tempo reacional curto e sem necessidade de utilização de nenhum catalisador metálico para promover a reação (Esquema 43) (FREITAS et al., 2014).



Esquema 43 - Reação de alilação de aldeídos promovida por ultrassom.

Lu e colaboradores descreveram a geração de radicais sulfonila a partir de ácidos sulfínicos na presença de piridina e oxigênio para a síntese de β -hidroxissulfonas. Os autores atribuíram a formação dos produtos a um processo radicalar (LU et al., 2013).

Essas observações, aliadas ao fato de que o uso de ultrassom pode acelerar a formação de radicais hidroxila e outras espécies reativas de oxigênio torna a junção dessas estratégias bastante atraente (FERKOUS et al., 2017). Adicionalmente, essa estratégia estaria de acordo com os princípios da química verde, uma vez que a demanda por métodos baseados no uso de produtos químicos menos perigosos e/ou solventes, e a redução da energia utilizada é uma área de expansão (CINTAS, 2016).

Desse modo, o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas baseadas na utilização de ultrassom para promover reações seria de grande interesse. Assim, neste trabalho serão descritas duas novas metodologias para a reação de oxossulfonilação de alquenos e para a sulfonilação de alquinos, ambas promovidas por ultrassom.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo geral o desenvolvimento de duas novas metodologias para promover a síntese de β -ceto-sulfonas e a síntese de vinil sulfonas, a partir da reação de sulfonilação de alquenos e alquinos com sais de sulfinato, empregando-se catalisadores metálicos e ultrassom.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar as condições reacionais mais apropriadas para a síntese de β -ceto-sulfonas sob agitação;
- Realizar a reação de oxossulfonilação de diferentes compostos vinílicos com sais de sulfinato de sódio, mediada por FeCl_3 e $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, sob agitação.
- Estudar as condições que permitam a síntese de β -ceto-sulfonas por ultrassom;
- Aplicar as condições estudadas na oxossulfonilação de diferentes compostos vinílicos, promovida por ultrassom.
- Sintetizar e caracterizar derivados do fenol contendo o grupo propargílico.
- Estudar as condições que permitam a síntese de sulfonas vinílicas por ultrassom;
- Realizar a reação de sulfonilação de diferentes alquinos com sais de sulfinato de sódio, mediada por AgNO_3 e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, em sonda de ultrassom.
- Caracterizar as diferentes β -ceto-sulfonas e sulfonas vinílicas sintetizadas.

3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os métodos descritos na literatura (PERRIN; AMAREGO, 1996). Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Büchi modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger e o solvente remanescente foi eliminado utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3.

As reações em banho de ultrassom foram realizadas em um ultrassom 8890E-DTH, com uma frequência de 47 kHz e uma potência de 35 W. Para as reações em sonda de ultrassom foi utilizado um equipamento Bandelin Sonopuls ultrasonic homogenizer HD 2070 (20 kHz $\pm$ 500 Hz de frequência).

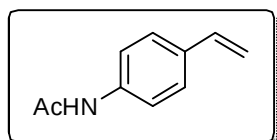
Os cromatogramas foram obtidos em um aparelho cromatógrafo Varian CP 3380 com coluna capilar DB-5 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m, utilizando N₂ como gás de arraste. Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho *Thermo Scientific ISQ Single Quadrupole* utilizando uma coluna TG-5MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m e gás hélio 5.0 analítico como gás de arraste. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram realizados em CDCl₃ e foram registrados em um espectrômetro *Varian Unity Plus* de 300 MHz ou em um espectrômetro *Varian URMNS* de 400 MHz. O deslocamento químico está expresso como delta (δ) em ppm, relativo aos pico residual do solvente. A constante de acoplamento (*J*) para todos os espectros foi expressa em Hertz (Hz).

As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) seguindo o método descrito por Still e colaboradores (STILL; KHAN; MITRA, 1978). A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F₂₅₄ da Merck. Para visualização, as placas foram colocadas em luz ultravioleta, vapor de iodo, solução ácida alcoólica (EtOH/H₂SO₄, 95:5) e solução de vanilina.

3.2 PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA UTILIZADOS NA REAÇÃO DE OXOSULFONILAÇÃO

3.2.1 Procedimento para preparação da *N*-(4-vinilfenil) acetamida (1f)

Em um balão, contendo 4-vinil-anilina (1,68 mmol, 200 mg) em CH_2Cl_2 seco (4 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado Ac_2O (2 mmol, 0,205 g). A mistura foi mantida sob agitação por um período de 2h e então diluída com CH_2Cl_2 (5 mL) e lavada com água (2 x 15 mL). A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sob MgSO_4 . A fase orgânica foi então filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para levar a um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica [Hexano/ AcOEt (6:4)].



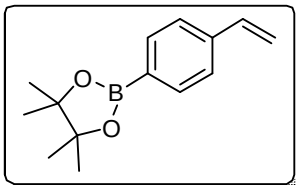
Massa obtida: 0,22g;

Rendimento: 82 %;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H_{Arila}), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H_{Arila}), 6,68 (dd, J = 17,6 e 10,6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,64 (d, J = 17,6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,20 (d, J = 10,9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2,19 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (DENMARK; BUTLER, 2006).

3.2.2 Procedimento para preparação do ácido (4-vinilfenil)pinacol éster (1j)

Em um balão, contendo uma solução do ácido (4-vinilfenil)borônico (0,6 mmol, 100 mg) em THF seco (5 mL) sob atmosfera de argônio, foi adicionado pinacol (0,81 mmol, 96 mg) e montmorillonita K-10 (150 % m/m, 0,15 g). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e o progresso da reação foi monitorado por CCD. Após o término da reação a mistura reacional foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica [Hexano/ AcOEt (8:2)].



Massa obtida: 0, 123 g;

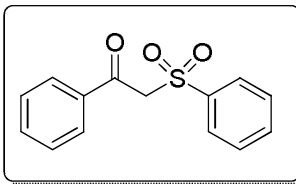
Rendimento: 79%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,78 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, H_{Arla}), 7,42 (d, $J=7,5$ Hz, 2H, H_{Arla}), 6,74 (dd, $J=17,7$ e $11,4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,82 (dd, $J=17,7$ e $1,2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,30 (d, $J=11,7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 1,36 (s, 12H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 140,2, 136,9, 135,0, 125,5, 114,8, 83,8, 24,9. RMN ^{11}B (128 MHz, CDCl_3): 30,9. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (SAKAMOTO et al., 2005).

3.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA OXOSULFONILAÇÃO DE ALQUENOS COM SULFINATOS DE SÓDIO CATALISADA POR FeCl_3

3.3.1 Método sob agitação:

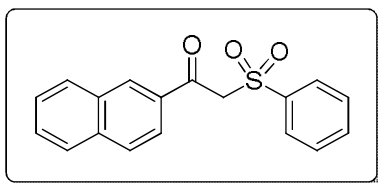
Em um tubo de ensaio contendo o composto vinílico apropriado **1a-h** (0,25 mmol) em acetona (5 mL) foi adicionado $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (20 mol %, 11,4 mg), FeCl_3 (20 mol %, 8,1 mg) e o sulfinato de sódio apropriado (0,75 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 24 h e ao término desse período foi filtrada em celite. Foi adicionado MgSO_4 ao filtrado, a solução foi filtrada novamente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em camada preparativa [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (9:1)].



1-Fenil-2-(fenilsulfonil)etanona (**3a**)

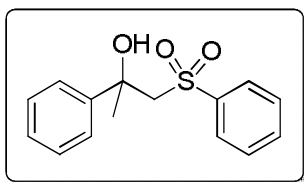
Massa obtida: 49 mg

Rendimento: 75 %.

1-(naftalen-2-il)-2-(fenilsulfonil)etanona (**3b**)

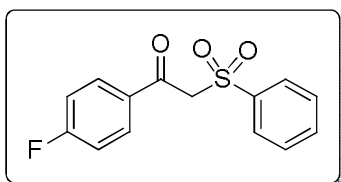
Massa obtida: 46 mg

Rendimento: 60 %.

2-fenil-1-(fenilsulfonil)propan-2-ol (**4c**).

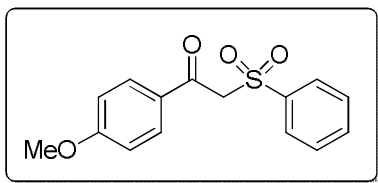
Massa obtida: 38,7 mg

Rendimento: 56 %.

1-(4-fluorofenil)-2-(fenilsulfonil)etanona (**3d**)

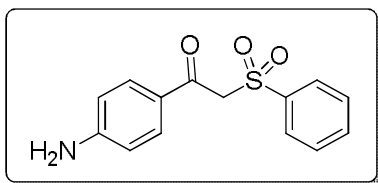
Massa obtida: 42,4 mg

Rendimento: 61 %.

1-(4-metoxifenil)-2-(fenilsulfonil)etanona (**3e**)

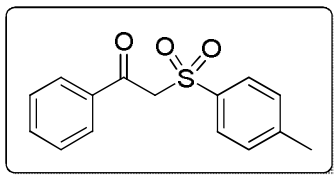
Massa obtida: 35,5 mg

Rendimento: 49 %.

1-(4-aminofenil)-2-(fenilsulfonil)etanona (**3f**)

Massa obtida: 51 mg

Rendimento: 74 %.

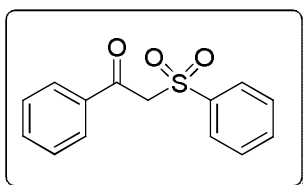
1-fenil-2-(*p*-toluisulfonil)etanona (**3i**)

Massa obtida: 43,2 mg

Rendimento: 63 %.

3.3.2 Método em ultrassom:

Em um tubo de ensaio contendo o composto vinílico apropriado **1a-I** (0,25 mmol) em MeCN:H₂O [(2:1) 3 mL] foi adicionado (NH₄)₂S₂O₈ (20 mol%, 11,4 mg), FeCl₃ (20 mol%, 8,1 mg) e o sulfonato de sódio apropriado (0,75 mmol). O tubo de ensaio foi então colocado em um banho de ultrassom com a superfície dos reagentes levemente abaixo do nível de água do banho. A mistura foi então sonicada durante 1 h e ao término desse período foi filtrada em celite. Foi adicionado MgSO₄ ao filtrado, a solução foi filtrada novamente e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em camada preparativa [CH₂Cl₂/AcOEt (9:1)].

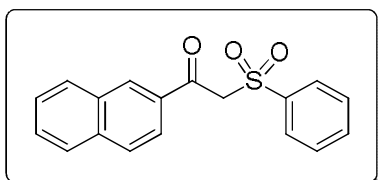
1-Fenil-2-(fenilsulfonil)etanona (**3a**)

Massa obtida: 53 mg;

Rendimento: 82 %;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,68-7,89 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H_{Arila}), 4,74 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 187,9, 138,7, 135,7, 134,3, 134,2, 129,25, 129,17, 128,8, 128,5, 63,4.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (WEI et al., 2013).



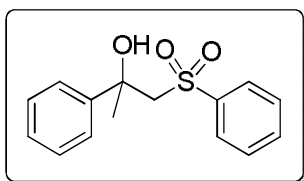
1-(naftalen-2-il)-2-(fenilsulfonil)etanona (**3b**)

Massa obtida: 49 mg;

Rendimento: 63 %;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8,48 (s, 1H, H_{Arila}), 7,99-7,87 (m, 6H, H_{Arila}), 7,68-7,52 (m, 5H, H_{Arila}), 4,87 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 187,9, 138,7, 136,1, 134,3, 133,1, 132,3, 132,2, 130,0, 129,4, 129,2, 128,9, 128,6, 127,8, 127,2, 123,9, 63,7.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (WEI et al., 2013).



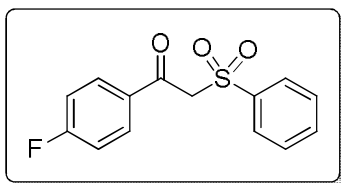
2-fenil-1-(fenilsulfonil)propan-2-ol (**4c**).

Massa obtida: 62 mg;

Rendimento: 90%;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,59 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,52 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H_{Arila}), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,30-7,27 (m, 2H, H_{Arila}), 7,21-7,16 (m, 3H, H_{Arila}) 3H, s), 4,61 (s, 1H, $-\text{OH}$), 3,75 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3,62 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 1,71 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 144,3, 140,2, 133,4, 129,0, 128,2, 127,4, 127,2, 124,6, 73,1, 66,6, 30,7.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (PAGIRE et al., 2016).

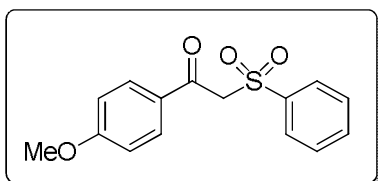
1-(4-fluorofenil)-2-(fenilsulfonil)etanona (**3d**)

Massa obtida: 47 mg;

Rendimento: 67 %;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,02-7,98 (m, 4H, H_{Arila}), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,69 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,17 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Arila}), 4,71 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 186,3, 167,8, 165,2, 138,6, 134,2, 132,2, 129,2, 128,5, 116,2, 116,0, 63,6.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (WEI et al., 2013).

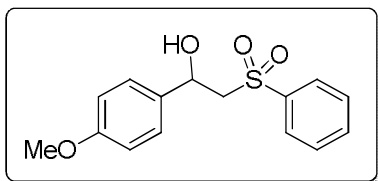
1-(4-metoxifenil)-2-(fenilsulfonil)etanona (**3e**)

Massa obtida: 28 mg;

Rendimento: 52 %;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,94-7,88 (m, 4H, H_{Arila}), 7,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H_{Arila}), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{Arila}), 4,69 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,89 (s, 3H, OCH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 186,1, 164,5, 138,7, 134,1, 131,8, 129,1, 128,8, 128,5, 114,1, 63,5, 55,6.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (WEI et al., 2013).

1-(4-metoxifenil)-2-(fenilsulfonil)etanol (**4e**)

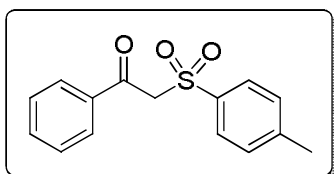
Massa obtida: 18 mg;

Rendimento: 25 %;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,71-7,68 (m, 1H, H_{Arila}), 7,61-7,56 (m, 2H, H_{Arila}), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Arila}), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz,

2H, H_{Arila}), 5,24-5,20 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3,77 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, OH), 3,51 (dd, $J = 14,7$ Hz, 10,0 Hz, 1 H, $-\text{CH}_2-$), 3,32 (dd, $J = 14,7$ Hz, 1,8 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 159,5, 139,2, 134,0, 132,8, 129,4, 127,9, 126,9, 114,1, 68,0, 63,9, 55,3.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (PAGIRE et al., 2016).



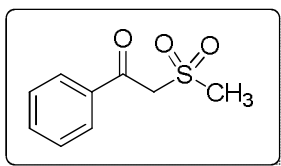
1-fenil-2-(*p*-toluilsulfonil)etanona (**3i**)

Massa obtida: 48 mg;

Rendimento: 70 %;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H_{Arila}), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H_{Arila}), 4,72 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 188,1, 145,3, 135,8, 134,3, 129,8, 129,3, 128,8, 128,6, 63,8, 21,7.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (WEI et al., 2013).



1-fenil-2-(metilsulfonil)etanona (**3k**)

Massa obtida: 20 mg;

Rendimento: 40 %;

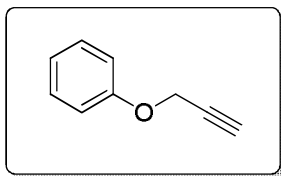
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_{Arila}), 7,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H_{Arila}), 7,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, H_{Arila}), 4,61 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,16 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 189,2, 135,6, 134,7, 129,2, 129,0, 61,2, 41,8.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (WEI et al., 2013).

3.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA SULFONILAÇÃO DE ALQUINOS COM SULFINATOS DE SÓDIO PROMOVIDA POR AgNO_3

3.4.1 Síntese dos materiais de partida – os éteres fenil propargílicos (**5a-d**) (OCELLO et al., 2015).

Em um balão, à temperatura ambiente, contendo o fenol apropriado (**5a-d**) (2 mmol) em acetona (5 mL), foi adicionado K_2CO_3 (4 mmol, 525 mg). A mistura reacional foi mantida em agitação por 15 minutos. Em seguida, foi adicionado gota a gota o brometo de propargila (3 mmol, 0,28 mL). A reação foi mantida sob refluxo por 3 horas e o término da reação foi confirmado por CCD. A mistura foi extraída com AcOEt (10 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução 0,05 M de hidróxido de sódio (2 x 5 mL), separada e seca sob sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida.



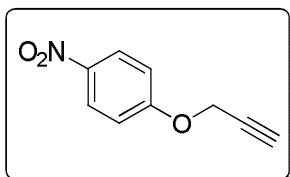
(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**7a**):

Massa obtida: 438 mg

Rendimento: 82 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,33 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H_{Arila}), 7,02 (m, 3H, H_{Arila}), 4,71 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2,35 (t, 1H, $J = 2,3$ Hz, $\equiv\text{CH}$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 157,5; 129,4; 121,6; 114,9; 78,6; 75,4 e 55,7.

Os dados estão de acordo com os da literatura (JUNG et al., 2011).

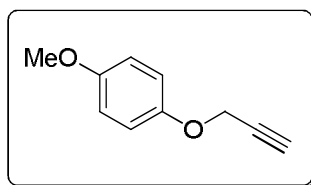


1-nitro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**7b**):

Massa obtida: 47 mg

Rendimento: 74 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz, H_{Arla}), 7,07 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz, H_{Arla}), 4,81 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2,59 (t, 1H, $J = 2,3$ Hz, $\equiv\text{CH}$). Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (TSUZUKI et al., 2010).



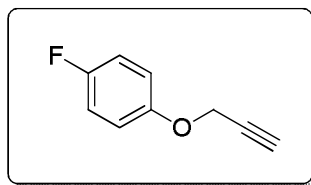
1-metóxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**7c**):

Massa obtida: 54,9 mg

Rendimento: 90 %;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H_{Arla}), 6,86 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H_{Arla}), 4,65 (d, 2H, $J = 2,4$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3,78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2,51 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz, $\equiv\text{CH}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 154,5, 151,7, 116,1, 114,6, 78,9, 75,2, 56,6, 55,7.

Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (PAL; PARASURAMAN; YELESWARAPU, 2003);



1-fluoro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**7d**):

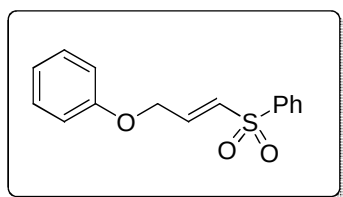
Massa obtida: 32 mg;

Rendimento: 54 %;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,03-6,98 (m, 2H, H_{Arla}), 6,96-6,92 (m, 2H, H_{Arla}), 4,67 (d, 2H, $J = 2,4$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2,53 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz, $\equiv\text{CH}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 157,8 (d, $J = 238,3$ Hz), 153,6, 116,2 (d, $J = 8,4$ Hz), 115,9 (d, $J = 23,5$ Hz), 78,4, 75,6, 56,5. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura (TSUZUKI et al., 2010).

3.4.2 Procedimento geral para a sulfonilação de alquinos em banho de ultrassom

Em um balão contendo **7a** (0,15 mmol, 20 mg) em H₂O (6 mL), foi adicionado AgNO₃ (0,15 mmol, 26 mg), K₂S₂O₈ (0,15 mmol, 41 mg) e o benzeno sulfinato de sódio (0,23 mmol, 37 mg). O balão foi então colocado em um banho de ultrassom, com a superfície dos reagentes levemente abaixo do nível de água do banho. A mistura foi sonicada durante 1 h e ao término desse período a mistura reacional foi extraída com AcOEt (20 mL). À fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida.



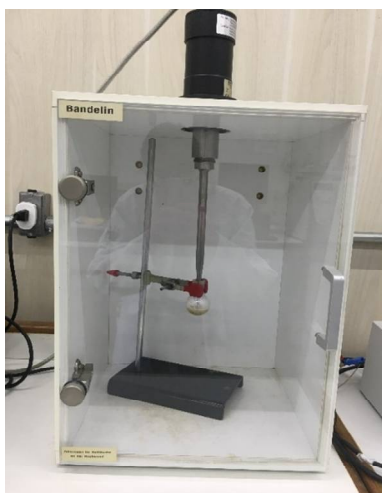
(*E*)-[(3-fenoxiprop-1-en-1-il)sulfonyl]benzeno (**8a**):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H_{Arila}), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_{Arila}), 7,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H_{Arila}), 7,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H_{Arila}), 7,12 (dt, *J* = 15,2 e 3,6 Hz, 1H, CH₂-CH=CH-), 6,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_{Arila}), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_{Arila}), 6,77 (dt, *J* = 15,2 e 2,4 Hz, 1H, CH₂-CH=CH-), 4,72 (dd, *J* = 5,2 e 2,0 Hz, 2H, -CH₂-). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 157,5, 140,7, 140,1, 133,5, 131,2, 129,6, 129,3, 127,7, 121,7, 114,6, 65,5.

3.4.3 Procedimento geral para a sulfonilação de alquinos em sonda de ultrassom

Em um balão contendo **7a** (0,15 mmol, 20 mg) em H₂O (6 mL), foi adicionado AgNO₃ (0,15 mmol, 26 mg), K₂S₂O₈ (0,15 mmol, 41 mg) e o benzeno sulfinato de sódio (0,23 mmol, 37 mg). Em seguida, a reação foi submetida a irradiação por ultrassom, onde uma ponteira de titânio de 13 mm de diâmetro, ligada diretamente ao gerador, foi submersa a 1 cm na mistura reacional, evitando o contato entre a ponteira e o balão (Figura 11). A reação foi mantida

em ultrassom contínuo, utilizando uma potência de 20 W, por um período de 30 minutos. Após esse período, a mistura reacional foi extraída com AcOEt (20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como sistema de solventes hexano: AcOEt (9:1).



(a)



(b)

Figura 11 - (a) Sonda de ultrassom e (b) gerador.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

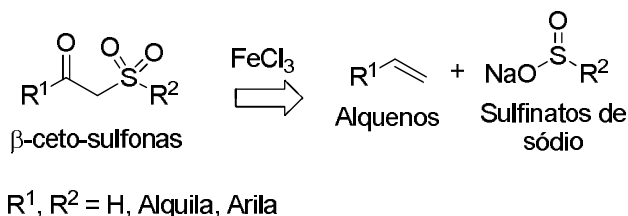
4.1 DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DE β -CETO-SULFONAS

Como descrito anteriormente, as β -ceto-sulfonas são compostos de grande interesse devido às suas aplicações em química orgânica e química medicinal e, embora na literatura sejam descritas algumas metodologias para a síntese destes compostos, todas apresentam alguma limitação como a baixa disponibilidade de reagentes, o uso de condições reacionais severas, a obtenção dos compostos desejados em várias etapas ou na forma de misturas ou ainda a utilização de sulfetos como precursores, compostos de odor desagradável.

Logo, neste trabalho serão discutidos os resultados referentes à otimização de duas novas propostas para a síntese destes compostos.

4.1.1 Reação de oxossulfonilação de alquenos sob agitação

A estratégia inicial para a obtenção dos compostos de interesse foi baseada na reação de oxossulfonilação, empregando-se alquenos e sulfinatos de sódio em uma reação catalisada por FeCl_3 . A estratégia é mostrada no Esquema 44.

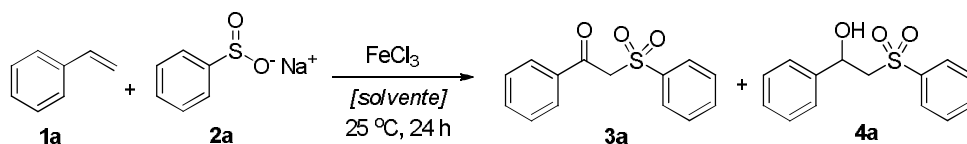


Esquema 44 – Estratégia sintética para a obtenção de β -ceto-sulfonas.

Para o desenvolvimento do método, inicialmente foi realizado um estudo das condições reacionais mais apropriadas para a síntese das β -ceto-sulfonas, utilizando-se como substratos o estireno, **1a**, e o benzeno sulfinato de sódio, **2a**. A primeira variável estudada foi o efeito do solvente na reação. Assim, **1a** (0,25

mmol) e **2a** (0,375 mmol) foram tratados a temperatura ambiente com FeCl_3 (0,05 mmol) empregando-se diferentes solventes. O progresso da reação foi monitorado por CCD e os resultados encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Efeito do solvente na oxossulfonilação do estireno (**1a**) pelo benzeno sulfinato de sódio (**2a**) sob agitação.



Linha	Solvente	(%) ^a	
		3a	4a
1	CH_2Cl_2	39	30
2	H_2O	20	6
3	THF	5	-
4	Acetona	67	18
5	MeCN	53	27

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **1a**.

^bCondições reacionais: **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,375 mmol) e FeCl_3 (0,05 mmol).

De acordo com a Tabela 1, pode-se observar que para todos os solventes foram obtidas misturas dos produtos correspondentes a β -ceto-sulfona, **3a**, e a β -hidróxi-sulfona, **4a**. A proporção dos compostos variou de acordo com o tipo de solvente utilizado.

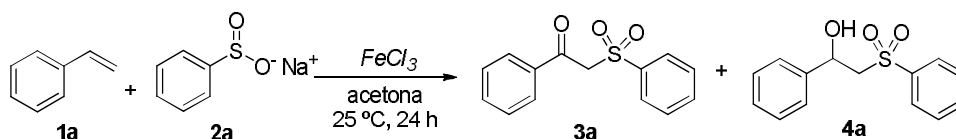
Quando foi utilizado diclorometano como solvente, observou-se uma conversão moderada aos produtos e uma baixa seletividade na formação do composto **3a** desejado (Tabela 1, linha 1). Este resultado, embora pouco satisfatório, foi melhor do que aqueles obtidos quando foram utilizados água ou THF como solventes da reação, provavelmente devido à baixa solubilidade dos materiais de partida nestes solventes (Tabela 1, linhas 2 e 3).

Os melhores resultados foram obtidos quando acetona ou acetonitrila foram utilizadas na reação (Tabela 1, linhas 4 e 5) onde maiores conversões e seletividades foram observadas. Possivelmente, esse resultado deve-se ao aumento da solubilidade dos materiais de partida nestes solventes. Porém,

pode-se observar que, quando a acetona foi utilizada como solvente, houve um aumento na seletividade para a formação do composto **3a**, quando comparado ao uso de acetonitrila. Desta forma, determinou-se que o melhor solvente para a reação de oxosulfonilação sob agitação foi a acetona (Tabela 1, linha 4).

Após a escolha do melhor solvente para a reação, foi realizado um estudo para determinar a quantidade de catalisador necessária para promover a oxossulfonilação de forma eficiente e seletiva. Os resultados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Efeito da quantidade de FeCl_3 utilizada na oxossulfonilação do estireno (**1a**) pelo benzeno sulfinato de sódio (**2a**) sob agitação.



Linha	FeCl_3 (mol %)	($\%$) ^a	
		3a	4a
1	-	-	-
2	5	29	20
3	10	41	18
4	20	67	18
5	30	69	22
6	40	71	18
7	100	55	13

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **1a**.

^bCondições reacionais: **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,375 mmol) e FeCl_3 variando de 0-100 mol %.

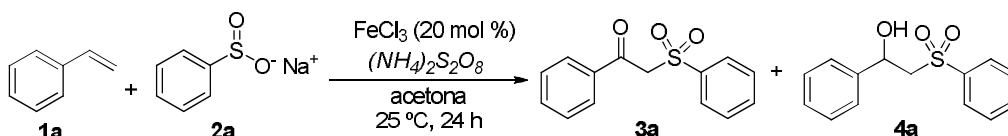
A partir da análise da Tabela 2, pode-se observar que o melhor resultado foi obtido quando uma quantidade de 20 mol % de FeCl_3 foi utilizada, onde o composto **3a** foi obtido como produto majoritário em uma conversão de 67% (Tabela 2, linha 4). O aumento da quantidade de catalisador para 30 e 40 mol% levou a resultados semelhantes (Tabela 2, linhas 5 e 6). Porém, quando a quantidade de ferro foi aumentada para 100 mol %, observou-se uma redução significativa na taxa de conversão aos produtos e a formação de diversos

subprodutos na reação (Tabela 2, linha 7). A redução da quantidade de catalisador para 5 mol % levou a proporções semelhantes de **3a** e **4a**. Quando foi utilizado 10 mol % de catalisador, foi observada uma diminuição na taxa de conversão dos reagentes ao produto desejado **3a**, mas um incremento na seletividade da reação (Tabela 2, linhas 2 e 3). Finalmente, quando a reação foi realizada sem a presença do catalisador, não foi observada a formação de **3a** e **4a** (Tabela 2, linha 1).

É importante ressaltar que como o FeCl_3 é muito higroscópico (WERNER, 2009), todos os testes de otimização das condições reacionais foram realizados em triplicata.

Após a otimização da quantidade de catalisador necessária para promover a reação de oxossulfonilação, foi realizado um estudo da influência do uso de um oxidante na reação, na tentativa de melhorar a seletividade do método para a obtenção apenas da β -ceto-sulfona, **3a**. O oxidante utilizado foi o persulfato de amônio e a escolha deste oxidante foi baseada em estudos já existentes descrevendo a eficácia do uso de persulfatos em reações análogas (SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014). Os resultados encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Efeito do $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ na oxossulfonilação do estireno (**1a**) por benzeno sulfinato de sódio (**2a**) sob agitação.



Linha	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (mol %)	(%) ^a	
		3a	4a
1	-	69	19
2	5	71	18
3	20	80	9
4	40	85	4
5	100	52	17

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **1a**.

^bCondições reacionais: **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,375 mmol), FeCl_3 (20 mol%) e $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (20 mol%).

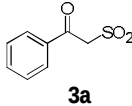
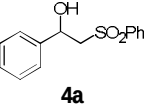
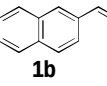
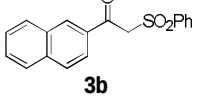
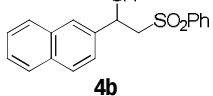
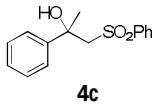
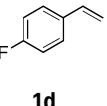
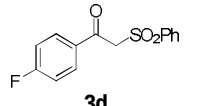
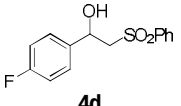
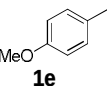
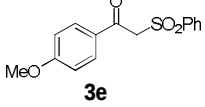
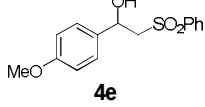
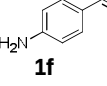
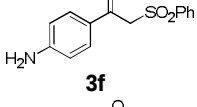
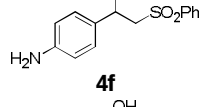
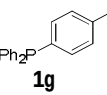
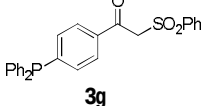
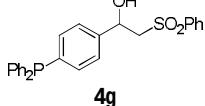
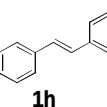
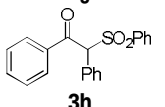
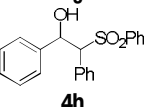
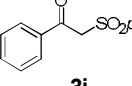
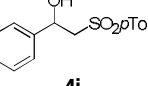
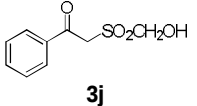
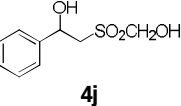
De acordo com a Tabela 3, foi possível constatar que o uso do $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ aumentou a eficácia da reação. Quando foi utilizado 5 mol % de oxidante não foi observada uma variação significativa na conversão dos reagentes aos produtos desejados (Tabela 3, linhas 1 e 2). Porém, quando foram utilizadas quantidades equivalentes de oxidante e FeCl_3 , observou-se um aumento significativo na taxa de conversão e na seletividade da reação (Tabela 3, linha 3).

É descrito na literatura que a reação de oxosulfonilação de alquenos com sais de sulfinato ocorre através de um mecanismo radicalar (YADAV; SRIVASTAVA; YADAV, 2016). Logo, o uso de um oxidante na reação, favoreceu a formação do radical sulfonila mais efetivamente, levando aos produtos em uma maior conversão. O aumento da seletividade do método com a adição do oxidante também era esperado, pois o uso de um oxidante favoreceria a formação do produto na forma –ceto.

Desse modo, era de se esperar que o aumento da quantidade de oxidante na reação poderia levar exclusivamente ao composto **3a**. No entanto, o uso do oxidante em uma proporção de 40 mol % levou a um aumento de apenas 5 % na taxa conversão e um pequeno aumento na seletividade da reação (Tabela 3, linhas 3 e 4). Um aumento ainda maior na quantidade de oxidante para 100 mol %, levou a um decréscimo na conversão aos produtos e na seletividade da reação (Tabela 3, linha 5).

Após os resultados obtidos nos experimentos descritos acima, as condições reacionais otimizadas para a reação de oxossulfonilação em ultrassom foram: composto vinílico (0,25 mmol), sulfinato de sódio (0,75 mmol), FeCl_3 (20 mol %), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (20 mol %) em acetona (5 mL). Estes parâmetros foram então aplicados a diferentes substratos na tentativa de verificar a eficácia do método e avaliar os efeitos de diferentes substituintes no rendimento e na seletividade da reação. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Reação entre diferentes compostos vinílicos e sulfinatos de sódio promovidas por $\text{FeCl}_3/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, sob agitação.

$\text{R}^1\text{CH=CH}_2 \text{ (1a-h)} + \text{R}^2\text{SO}_2\text{ONa} \text{ (2a-c)} \xrightarrow[\text{acetona, 24 h}]{\text{FeCl}_3 (20 \text{ mol } \%), (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 (20 \text{ mol } \%)} \text{R}^1\text{C(=O)CH}_2\text{SO}_2\text{R}^2 \text{ (3a-j)} + \text{R}^1\text{CH(OH)CH}_2\text{SO}_2\text{R}^2 \text{ (4a-j)}$						
Linha	1	2	3	4	3 (%) ^a	3:4 ^b
1		PhSO_2Na 2a			75	90:10
2		2a			60	71:29
3		2a			56	0:100
4		2a			61	90:10
5		2a			49	60:40
6		2a			74	19:81
7		2a			0	0
8		2a			0	0
9		$p\text{-TolSO}_2\text{Na}$ 2b			63	90:10
10		$\text{HOCH}_2\text{SO}_2\text{Na}$ 2c			0	0

^aRendimento do produto isolado. ^bProporção determinada por CG.

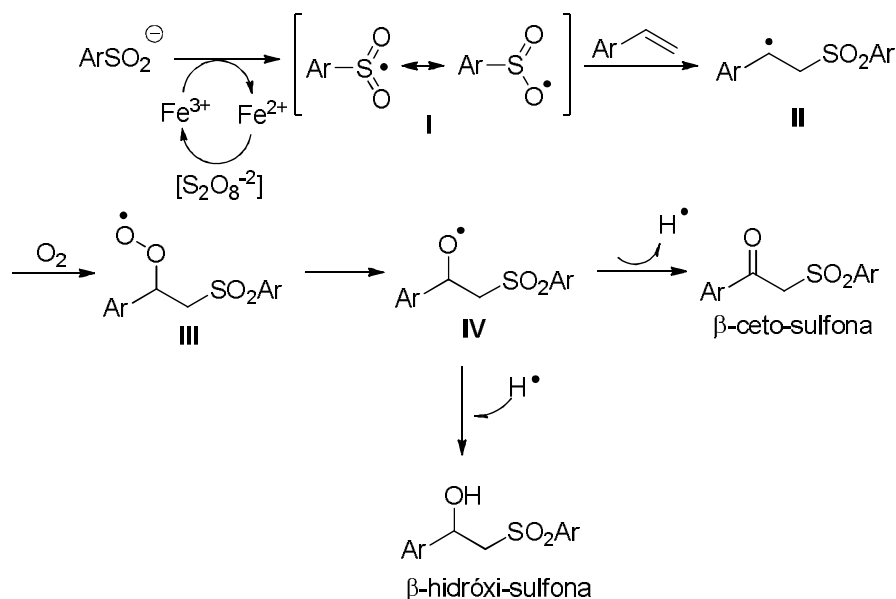
De acordo com a Tabela 4, pode-se observar que em todos os casos foram obtidas misturas de compostos, com exceção do substrato **1c** que forneceu apenas a β-hidróxi-sulfona como produto em rendimento de 56 %

(Tabela 4, linha 3). Este resultado era esperado, tendo em vista que, para que houvesse a formação da β -ceto-sulfona, seria necessário haver na estrutura do intermediário um hidrogênio benzílico, não sendo possível para o substrato **1c**.

Quando o estireno **1a** foi utilizado como substrato, os resultados obtidos para a reação com o benzeno sulfinato de sódio, **2a**, e com o 4-toluilsulfinato de sódio, **2b**, foram semelhantes e os produtos foram obtidos em bons rendimentos e seletividades semelhantes (Tabela 4, linhas 1 e 9). A utilização do alqueno **1b** como substrato levou ao composto **3b** como produto majoritário em bom rendimento e em uma proporção **3b:4b** de 71:29 (Tabela 4, linha 2).

Os efeitos de substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel aromático no rendimento e na seletividade da reação também foram estudados. Quando o 4-fluorovinilbenzeno, **1d**, foi utilizado não houve variação significativa no rendimento da reação em comparação com o estireno, **1a**. Neste caso, a β -ceto-sulfona **3d** foi obtida em um rendimento de 61 % e em boa seletividade (Tabela 4, linha 4). Por outro lado, quando o 4-vinil-anisol, **1e**, foi utilizado como substrato, foi observado um decréscimo no rendimento e na seletividade da reação. A β -ceto-sulfona correspondente, **3e**, foi obtida em 49 % de rendimento em uma proporção **3e:4e** foi de 60:40 (Tabela 4, linha 5).

Estes resultados sugerem que a presença de grupos doadores de elétrons no composto vinílico reagente favorece a formação da β -hidróxi-sulfona. Uma provável explicação para esse fato baseia-se no fato do sistema catalítico $\text{FeCl}_3/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ levar à formação de um radical sulfonila (**I**) a partir do sal do ácido sulfínico. A captura deste radical pelo alqueno levaria ao radical benzílico estabilizado por ressonância (**II**) o qual após captura de oxigênio do ar levaria ao radical peroxila (**III**) que sofreria decomposição para levar ao radical oxila (**IV**) correspondente. A abstração de um hidrogênio radicalar levaria à β -ceto-sulfona e esta etapa seria favorecida por grupos retiradores de elétrons presentes no anel (Esquema 45) (SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014). Estes fatos estão de acordo com cálculos teóricos realizados para a oxidação de radicais benzílicos (SILVA; HAMDAN; BOZZELI, 2009).



Esquema 45 – Proposta mecanística para a síntese de β -ceto-sulfonas.

Quando o 4-(difenilfosfino)estireno, **1g**, foi utilizado na reação, não houve formação dos produtos correspondentes **3g** ou **4g**, sendo obtido como produto da reação o 4-(difenilfosfinóxido)estireno (Tabela 4, linha 7), produto da oxidação de **1g**. Este resultado indicou que a presença de bases de Lewis no material de partida poderia diminuir a eficiência da reação, provavelmente devido a interação do tipo ácido-base com o FeCl_3 utilizado, diminuindo a quantidade efetiva de catalisador necessária para promover a mesma. Para confirmar esta hipótese, a 4-vinilanilina, **1f**, foi submetida às mesmas condições reacionais. Neste caso, observou-se a formação dos produtos esperados **3f** e **4f**, ocorrendo a formação da β -hidróxi-sulfona **4f** como produto majoritário juntamente com a β -ceto-sulfona **3f** em uma proporção de 19:81 (Tabela 4, linha 6) na forma de uma mistura, não sendo possível efetuar a separação destes através de coluna cromatográfica. A reação, porém, foi bastante limpa e somente **3f** e **4f** foram obtidos em um rendimento de 74%.

A utilização do *trans*-estilbeno, **1h**, um alqueno 1,2-dissubstituído, levou a uma mistura complexa de produtos, não sendo possível o isolamento dos mesmos (Tabela 4, linha 8). Por fim, quando foi utilizado o sulfinato de sódio **2c**, não foi observada a formação dos produtos esperados, provavelmente devido a

interação do ferro com o grupo hidroxila presente no sulfinato de partida (Tabela 4, linha 10).

4.1.2 Reação de oxossulfonilação de alquenos promovida por ultrassom

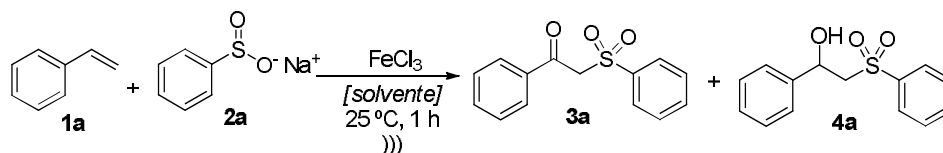
A reação de oxossulfonilação de alquenos por sulfinatos de sódio, catalisada por FeCl_3 , sob agitação, demonstrou um grande potencial para a síntese de β -ceto-sulfonas. No entanto, os produtos foram obtidos com tempos reacionais elevados. Com o intuito de otimizar o tempo reacional e tornar estas reações mais eficientes, decidiu-se investigar o uso da irradiação de ultrassom nestas reações.

O ultrassom tem sido descrito como uma ferramenta eficaz para promover as reações orgânicas, pois, em geral, fornece os produtos com tempo reacional curto e rendimentos elevados. Uma vez que o nosso grupo de pesquisa possui experiência no desenvolvimento de métodos baseados na utilização de ultrassom, optou-se por aplicar essa fonte de energia nas reações de oxossulfonilação de alquenos.

4.1.2.1 Desenvolvimento do método

Inicialmente, foi avaliado o efeito do solvente na reação de oxossulfonilação de alquenos em banho de ultrassom. Assim, o estireno, **1a** (0,25 mmol) e o benzeno sulfinato de sódio, **2a** (0,375 mmol), foram adicionados a um balão contendo o FeCl_3 (20 mol %) e o solvente apropriado. A mistura foi sonicada durante 1 hora em um banho de ultrassom e o progresso da reação foi monitorado por CCD. Os resultados estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Efeito do solvente na oxossulfonilação do estireno (**1a**) por benzeno sulfinato de sódio (**2a**) sob ultrassom.



Linha	Solvente	($\%$) ^a	
		3a	4a
1	CH_2Cl_2	51	23
2	H_2O	14	5
3	THF	-	-
4	Acetona	61	20
5	MeCN	75	4
6	MeCN/ H_2O (2:1)	82	6

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **1a**.

^bCondições reacionais: **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,375 mmol), FeCl_3 (0,05 mmol).

De acordo com a Tabela 5, pode-se observar que em todos os casos foram obtidas misturas da β -ceto-sulfona, **3a**, e da β -hidróxi-sulfona, **4a**. De qualquer modo, o primeiro fato que pode ser evidenciado é a diminuição do tempo reacional para apenas 1h, um resultado bastante promissor quando comparado com a reação realizada empregando-se agitação.

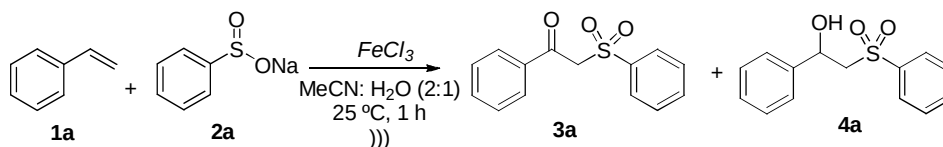
O uso de MeCN isoladamente como solvente, forneceu o produto **3a** em boa conversão e seletividade (Tabela 5, linha 5). Este resultado foi muito superior, quando comparado ao uso deste solvente no método de agitação mecânica (Tabela 1, linha 5), o que indica que o uso de ultrassom como fonte de energia pode influenciar diretamente na reatividade da reação. No entanto, o melhor resultado foi obtido quando água foi utilizada como co-solvente da reação, numa proporção de 2:1 (MeCN/ H_2O) onde o produto desejado foi obtido em uma conversão de 82% (Tabela 5, linha 6). A eficiência do uso de misturas aquosas em reações promovidas por ultrassom foi descrita por Cravotto e colaboradores (CRAVOTTO et al, 2015).

Quando a acetona foi utilizada como solvente o produto foi obtido em uma boa conversão, entretanto, observou-se uma diminuição na seletividade da

reação (Tabela 5, linha 4). Quando o diclorometano foi utilizado como solvente, houve uma diminuição na formação do composto **3a** para 51 % (Tabela 5, linha 1). Este resultado, quando comparado com o obtido empregando-se agitação levou a um aumento na conversão ao produto desejado, provavelmente devido a uma maior interação desse solvente no meio de propagação utilizado. Quando foram utilizados água ou THF, a reação não mostrou-se eficaz e baixas conversões foram observadas, provavelmente devido à baixa solubilidade dos materiais de partida nestes solventes (Tabela 5, linhas 2 e 3).

Após a escolha do melhor solvente para a reação, foi realizado um estudo para determinar a menor quantidade de FeCl_3 necessária para promover a reação. Os resultados estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Efeito da quantidade de FeCl_3 utilizada na oxossulfonilação do estireno (**1a**) por benzeno sulfinato de sódio (**2a**) sob ultrassom.



Linha	FeCl_3 (mol%)	(%) ^a	
		3a	4a
1	-	-	-
2	5	19	50
3	10	34	59
4	20	82	6
5	30	70	24
6	40	52	35

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **1a**.

^bCondições reacionais: **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,375 mmol), FeCl_3 (0 - 100 mol%).

De acordo com a Tabela 6, o melhor resultado foi obtido quando 20 mol % do catalisador foi utilizado, onde a β -ceto-sulfona, **3a**, foi obtida de maneira seletiva (Tabela 6, linha 4). A redução na quantidade de catalisador para 10 e 5 mol % forneceu a β -hidróxi-sulfona, **4a**, como produto majoritário, sendo o

produto **3a** obtido em menores quantidades (Tabela 6, linhas 2 e 3). Baseado nestes resultados, foi realizada a reação sem o uso de catalisador para verificar se a formação do composto **4a** seria favorecida. No entanto, não foi observada a formação dos produtos, indicando que o FeCl_3 é fundamental para que a reação ocorra (Tabela 6, linha 1).

O aumento da quantidade de catalisador para 30 mol % forneceu resultados semelhantes ao uso de 20 mol % (Tabela 6, linhas 4 e 5). Quando a quantidade de catalisador foi aumentada para 40 mol %, observou-se uma redução significativa na taxa de conversão devido a formação de diversos subprodutos na reação (Tabela 6, linha 6). Logo, o controle da quantidade de FeCl_3 utilizado na reação é fundamental, pois esta quantidade está diretamente relacionada com a conversão e seletividade dos produtos formados.

Após definir o melhor solvente e a quantidade de FeCl_3 necessária para promover a reação, foi investigado a influência da adição de um oxidante à reação. Como observado nas reações sob agitação, o uso do persulfato de amônio favoreceu a formação do produto desejado em maior rendimento e seletividade. Assim, decidiu-se avaliar também a influência do uso deste oxidante nas reações de oxosulfonilação promovidas por ultrassom. Os resultados estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Efeito do $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ na oxosulfonilação do estireno (**1a**) por benzossulfonato de sódio (**2a**) sob ultrassom.

Linha	FeCl_3 (mol %)	Oxidante (mol %)	(%) ^a		
			3a	4a	5a
1	20	-	82	6	-
2	-	20	39	2	-
3	20	20	91	4	-
4	20	40	84	3	9
5	100	100	6	51	22

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **1a**.

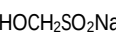
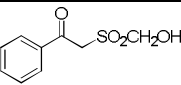
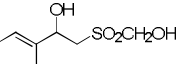
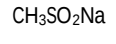
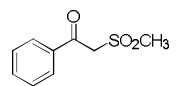
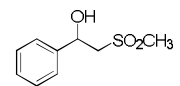
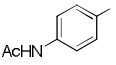
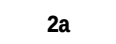
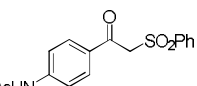
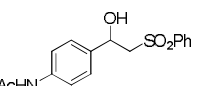
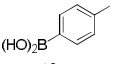
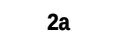
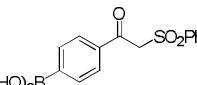
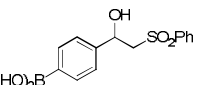
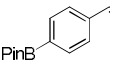
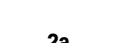
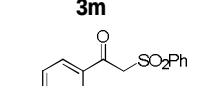
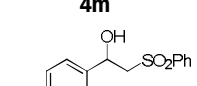
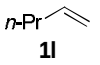
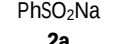
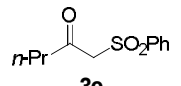
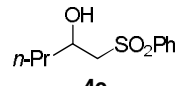
^bCondições reacionais: **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,375 mmol), FeCl_3 (20 mol%) e $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0 – 100 mol %).

Inicialmente, foi investigada a eficácia da reação apenas com o uso do oxidante, sem a utilização de FeCl_3 . Após 1 hora de reação, foi observada uma conversão de 39% ao produto **3a** e apenas traços de **4a**, no entanto, a reação não foi completa sendo observado muito material de partida remanescente (Tabela 7, linha 2). O uso de 20 mol % de FeCl_3 na reação, sem a adição do oxidante levou ao produto desejado, **3a**, em boas conversões e seletividades (Tabela 7, linha 1). O melhor resultado foi observado quando foram utilizados 20 mol % de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ e 20 mol % de FeCl_3 onde excelentes conversões e seletividades à β -ceto-sulfona **3a** foram observadas após 1 hora de reação (Tabela 7, linha 3).

Estes resultados evidenciaram a eficácia do banho de ultrassom em reações de oxossulfonilação uma vez que, empregando-se agitação sob as mesmas condições foi observada uma conversão de 80 % ao produto desejado **3a** após 24 horas (Tabela 3, linha 3).

Quando foi utilizado 40 mol % de oxidante na reação, houve uma diminuição na conversão ao produto **3a** para 84 % (Tabela 7, linha 4). Nesse caso, houve a formação do tiosulfonato correspondente, **5a** como subproduto da reação. Esse fato foi comprovado com o aumento da quantidade de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ e FeCl_3 para 100 mol %, onde **4a** foi obtido como produto majoritário na reação juntamente com **5a** em 22 % (Tabela 7, linha 5).

Desta forma, as condições reacionais foram otimizadas para: composto vinílico (0,25 mmol), sal de sulfinato (0,375 mmol), FeCl_3 (20 mol %), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (20 mol %) e acetonitrila/água (3 mL; 2:1) sob ultrassom. Estes parâmetros foram aplicados a diferentes substratos para verificar a eficácia do método e avaliar os efeitos eletrônicos dos substituintes no rendimento e na seletividade da reação. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 8, que exhibe tanto o rendimento reacional, como a proporção entre os isômeros formados.

10					0	0
	1a	2c	3j	4j		
11					40	96:4
	1a	2d	3k	4k		
12					0	0
	1i	2a	3l	4l		
13					0	0
	1j	2a	3m	4m		
14					0	0
	1k	2a	3n	4n		
15					0	0
	1l	2a	3o	4o		

^aRendimento do produto isolado. ^bProporção determinada por CG; ^cRendimento da mistura

Quando os compostos **1a** e **1b** foram utilizados juntamente com o sulfonato **2a** como substratos, os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos, sendo uma melhor seletividade observada quando o composto **1a** foi utilizado como substrato (Tabela 8, linhas 1 e 2). Quando **1c** foi utilizado como substrato, a β-hidróxi-sulfona **4c** foi obtida em um rendimento de 90 % como produto exclusivo da reação (Tabela 8, linha 3).

A presença de grupos desativantes como o átomo de flúor no anel aromático levou preferencialmente ao composto **3d** em rendimento moderado (Tabela 8, linha 4). Já quando o 4-metoxivinilbenzeno, **1e**, foi utilizado como substrato, houve uma diminuição no rendimento e na seletividade da reação. O produto desejado **3e** foi obtido em um rendimento de 52 % em uma proporção **3e:4e** de 67:33 (Tabela 8, linha 5). Estes resultados indicaram que os efeitos eletrônicos influenciam tanto no rendimento como na seletividade da reação e que a presença de grupos doadores no alqueno de partida pode favorecer a formação da β-hidróxi-sulfona. Para testar esta hipótese, outros grupos foram utilizados.

Quando o 4-(difenilfosfino) estireno, **1g**, foi utilizado na reação, não houve formação dos produtos esperados **3g** e **4g**, sendo que o único produto obtido na reação foi o fosfinóxido correspondente (Tabela 8, linha 7). Quando a 4-vinilanilina, **1f**, foi submetida às mesmas condições reacionais, observou-se a formação da β -hidróxi-sulfona, **4f**, como produto majoritário da reação em um rendimento de 89 %. Este resultado indicou que, independente da fonte de energia utilizada para promover a reação, o uso de substratos contendo grupos fortemente doadores de elétrons no anel aromático, favoreceria a formação preferencial da β -hidróxi-sulfona.

A utilização do *trans*-estilbeno, **1h**, um alqueno 1,2-dissubstituído, levou à uma mistura complexa de produtos, não sendo possível o isolamento de **3h** e **4h** (Tabela 8, linha 8).

O uso de diferentes sulfinatos de sódio na reação de oxossulfonilação de alquenos empregando ultrassom também foi avaliado. Quando foi utilizado o sulfinato de sódio **2b**, foi observado um resultado semelhante ao da reação usando o sulfinato de sódio **2a** (Tabela 8, linhas 1 e 9). No entanto, quando o metano sulfinato de sódio, **2d**, foi utilizado, o produto **3k** foi obtido em um rendimento de 40 % e em elevada seletividade a favor da β -ceto-sulfona (Tabela 8, linha 11). Por fim, quando foi utilizado o hidróxi-metano sulfinato de sódio, **2c**, não foram observados os produtos correspondentes (Tabela 8, linha 10). Novamente, estes resultados são consistentes com os resultados previamente descritos na literatura indicando que a reação aparentemente ocorre através de um intermediário radicalar (SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014).

Também foi realizado um estudo do comportamento da reação na presença de ácidos de Lewis, como por exemplo, o ácido borônico, **1j**. Neste caso, foi observada uma mistura complexa de produtos na reação (Tabela 8, linha 13). Quando o éster borônico correspondente, **1k**, foi utilizado na reação de oxossulfonilação, não foi observada a formação dos produtos. Neste caso, o único produto obtido foi o ácido (4-vinilbenzeno)borônico, **1j**, provavelmente devido a presença de água e FeCl_3 no meio reacional. Este resultado não é surpreendente, uma vez que, na literatura é descrito que a hidrólise de sais de boro pode ocorrer na presença de FeCl_3 (BLEVINS et al., 2011). Por fim, quando

o 1-penteno foi utilizado como substrato, o produto desejado **3o** não foi observado (Tabela 8, linha 15).

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C . A seguir será discutido o espectro de RMN ^1H e as atribuições realizadas para o composto **3a**.

No espectro de RMN ^1H de **3a**, é possível observar dois dupletos sobrepostos referentes aos hidrogênios arílicos em δ_{Ar} 7,94 (*H2*) e δ_{Ar} 7,90 (*H5*), que estão acoplando com os hidrogênios *H3* e *H6* respectivamente, com $J = 8,2$ Hz. Além disso, em δ_{Ar} 7,55 e 7,48 podem ser observados dois tripletos com $J = 7,4$ Hz, referentes aos hidrogênios arílicos, *H6* e *H3*, respectivamente. Por fim, observou-se em δ_{H} 4,75 os hidrogênios do grupo CH_2 que aparecem como um simpleto (Figura 12).

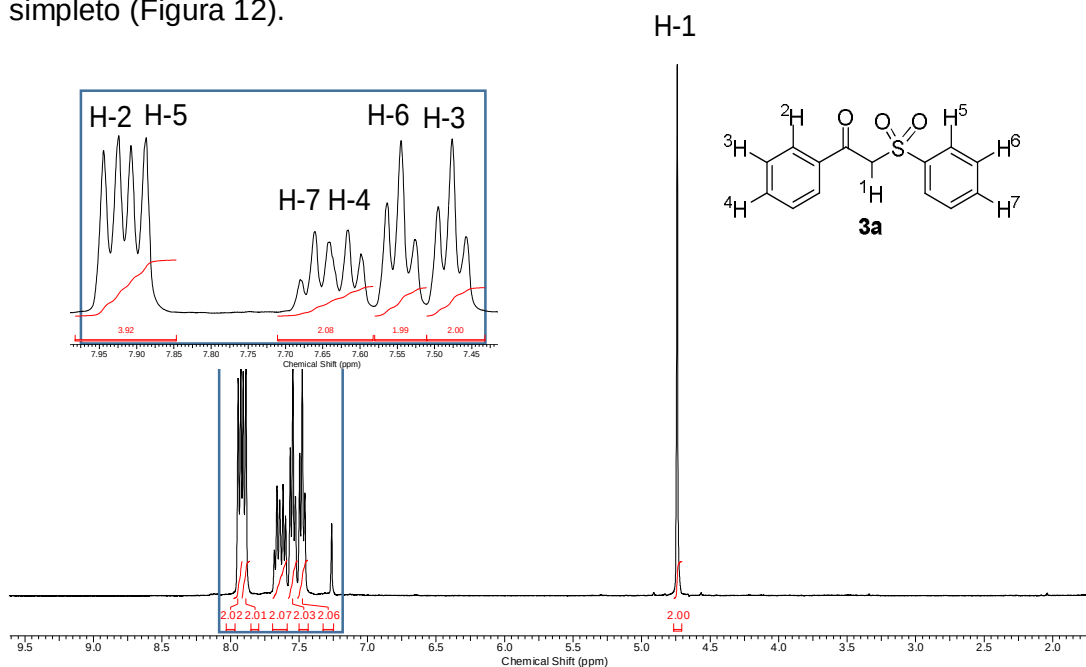


Figura 12 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3a**.

No espectro de RMN ^{13}C foi possível observar os 10 sinais correspondentes ao composto **3a**. Em δ_{C} 187,9 pode ser observado o sinal referente à carbonila (C8) da β -ceto-sulfona. Os carbonos aromáticos encontram-se na região entre δ_{Ar} 138,7 e 128,5. Em δ_{C} 63,4 verificou-se a presença do sinal referente ao $-\text{CH}_2-$ (C2) (Figura 13).

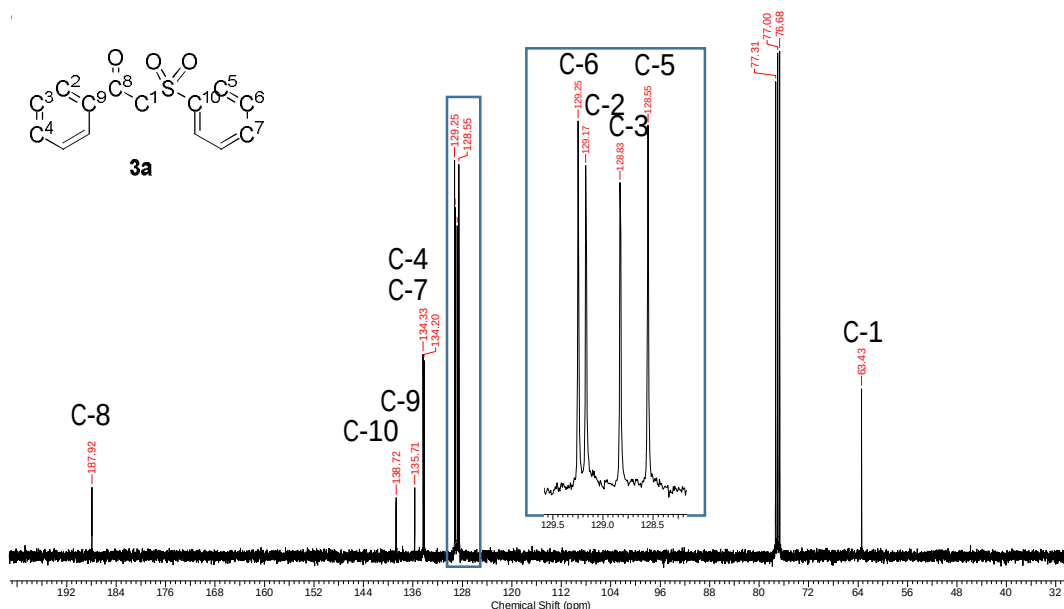


Figura 13 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **3a**.

Quando foi possível a separação, as β -hidroxi-sulfonas obtidas foram também caracterizadas por RMN ^1H e ^{13}C . A seguir será discutido o espectro de RMN ^1H e as atribuições realizadas para o composto **4e**.

No espectro de RMN ^1H é possível observar um duplete em δ_{Ar} 7,95 (H_5), referente ao acoplamento com o hidrogênio H_6 com $J = 7,6$ Hz. Além disso, em δ_{Ar} 7,69 e 7,59 podem ser observados dois tripletos referentes aos hidrogênios arílicos, H_7 e H_6 , respectivamente. Os outros hidrogênios aromáticos H_3 e H_4 aparecem em δ_{Ar} 7,2 e 6,8 como dupletos com $J = 8,8$ Hz. Na região de δ_1 5,23 é possível observar um duplete referente ao hidrogênio carbinólico (H_1), com $J = 10$ Hz. Pode-se ainda observar também o sinal da metila na forma de um simpleto em δ 3,77. O hidrogênio do grupo OH pode ser observado como um duplete em δ 3,61 com $J = 2,4$ Hz. Por fim, observou-se em δ 3,51 e 3,32 os hidrogênios diastereotópicos do grupo CH_2 na forma de um duplo duplete (Figura 14).

Beta-Hidroxi sulfonas (p-metoxi)-1H.esp

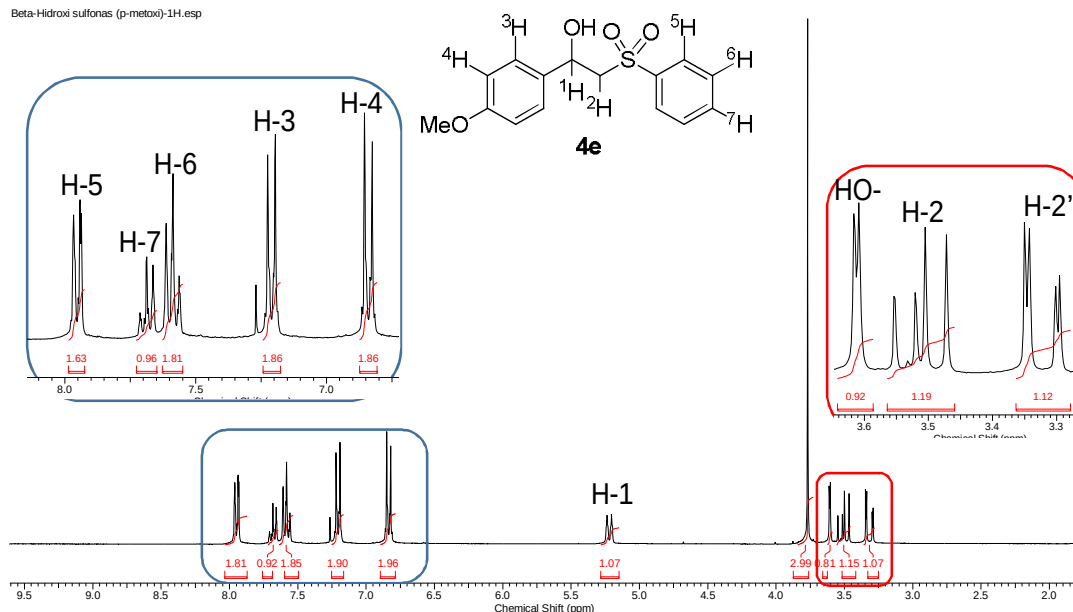


Figura 14 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **4e**.

No espectro de RMN ^{13}C foi possível observar os 11 sinais correspondentes ao composto **4e**. Na região entre δ_{Ar} 159,5 e 114,1 podem ser observados os carbonos aromáticos. Em δ_1 68,0 observa-se o sinal referente ao metileno ($-\text{CH}_2-$) da β -hidróxi-sulfona. Além disso, em δ_2 63,9 verificou-se a presença do sinal referente ao carbono ligado à hidroxila (C1). Por fim, em δ 55,3 pode-se observar o sinal referente ao carbono do grupo metoxila (Figura 15).

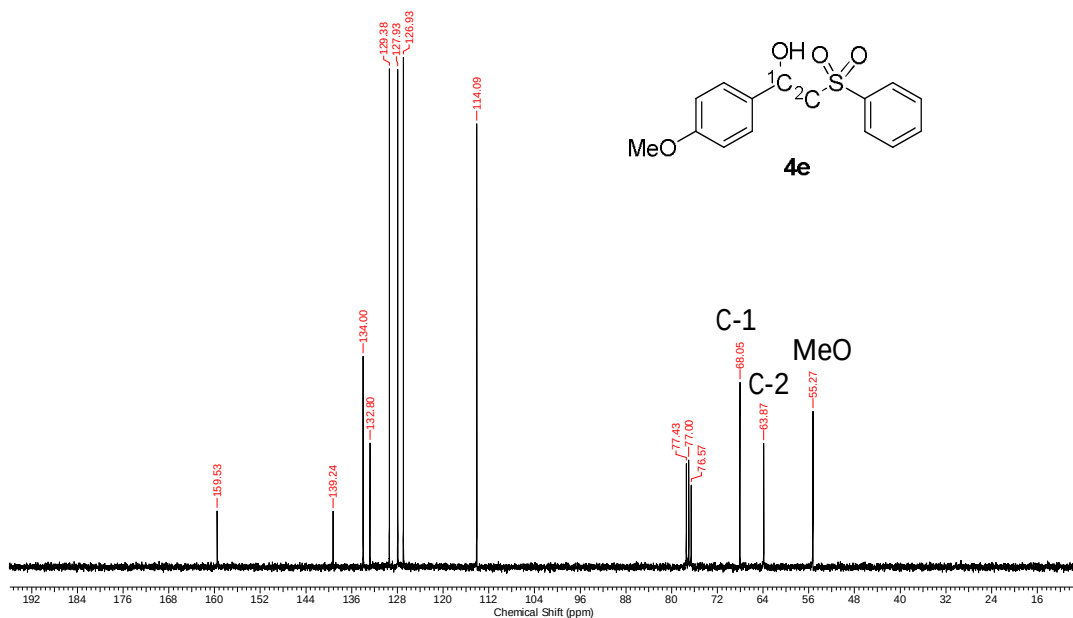
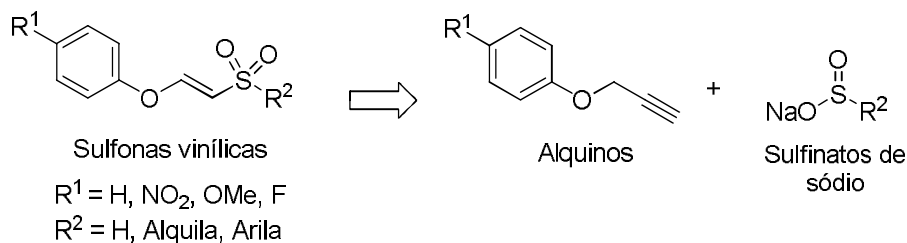


Figura 15 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **4e**.

4.2 REAÇÃO DE SULFONILAÇÃO DE ALQUINOS MEDIADA POR ULTRASSOM

Como descrito anteriormente, a reação de sulfonilação de alquinos com radicais sulfonila tem se mostrado uma alternativa eficaz para a síntese de sulfonas vinílicas (SINGH; CHAWLA; YADAV, 2014). No entanto, as metodologias descritas envolvem o uso de solventes tóxicos, grandes quantidades de oxidantes e aditivos, elevadas temperaturas e longos tempos reacionais.

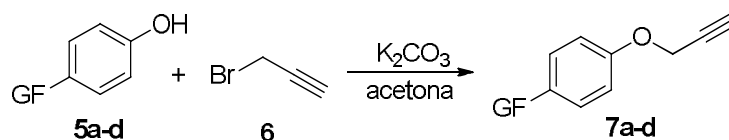
Neste sentido, no intuito de desenvolver um método simples, limpo, rápido e eficiente para a síntese de sulfonas vinílicas e com a experiência adquirida na utilização de ultrassom em reações de oxosulfonilação, a nossa atenção foi voltada para o efeito do ultrassom na sulfonilação de alquinos propargílicos com benzeno sulfinato de sódio. A estratégia inicial é mostrada no esquema 46.



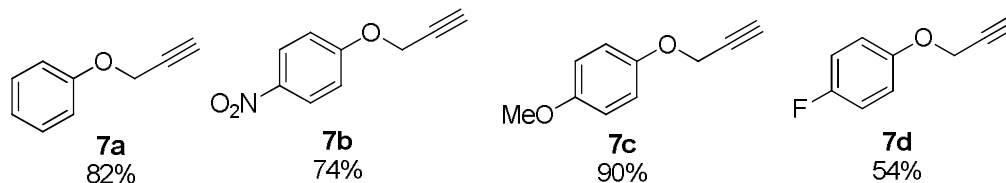
Esquema 46 - Estratégia inicial para a síntese de vinil sulfonas sob ultrassom.

4.2.1 Desenvolvimento do método

Para o desenvolvimento do método, inicialmente esforços foram dedicados para a síntese dos materiais de partida. Desse modo, os éteres propargílicos **7a-d** foram preparados a partir da reação dos respectivos fenóis, **5a-d** com o brometo de propargila, **6** em meio básico utilizando acetona, como solvente (OCELLO et al., 2015). Os resultados estão descritos no esquema 47.



Exemplos sintetizados:



Esquema 47 – Síntese dos éteres propargílicos **7a-d** a partir da reação de diferentes fenóis com brometo de propargila.

Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C . Como exemplo, as atribuições realizadas para o composto **7a** serão discutidas. No espectro de RMN ^1H observa-se um tripleto referente aos hidrogênios arílicos em δ_{Ar} 7,33 (*H*4) e um multiplete em δ_{Ar} 7,02 (*H*3 e 5). Em δ_2 4,71, observa-se um duplete referente ao hidrogênio (*H*2), que está acoplando com um próton *H*1 com valor de $J = 3,3$ Hz. Por fim, em δ_1 2,3 observa-se um tripleto referente ao hidrogênio acetilênico (*H*1), com $J = 2,3$ Hz (Figura 16).

Q1112_16

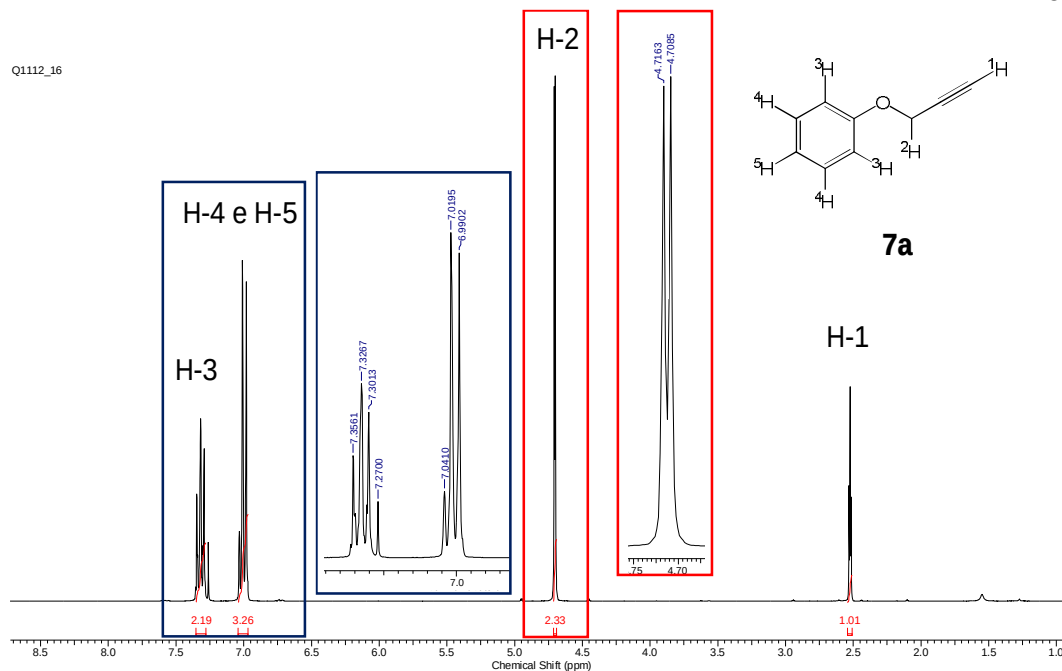


Figura 16 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **7a**.

No espectro de RMN ^{13}C , observam-se os 7 sinais correspondentes ao composto **7a**. Em δ 78,6, aparece o pico referente ao $-\text{C}\equiv\text{CH}$ (C2) e em δ 75,4, o carbono da ligação $-\text{C}\equiv\text{CH}$ (C1). Os carbonos aromáticos aparecem em δ_{Ar} 157,5 (C4), 129,4 (C6), 121,6 (C7) e 114,9 (C5). Em δ 55,7, verifica-se a presença do sinal $-\text{O}-\text{CH}_2-$ (C3) (Figura 17).

Q1112_16

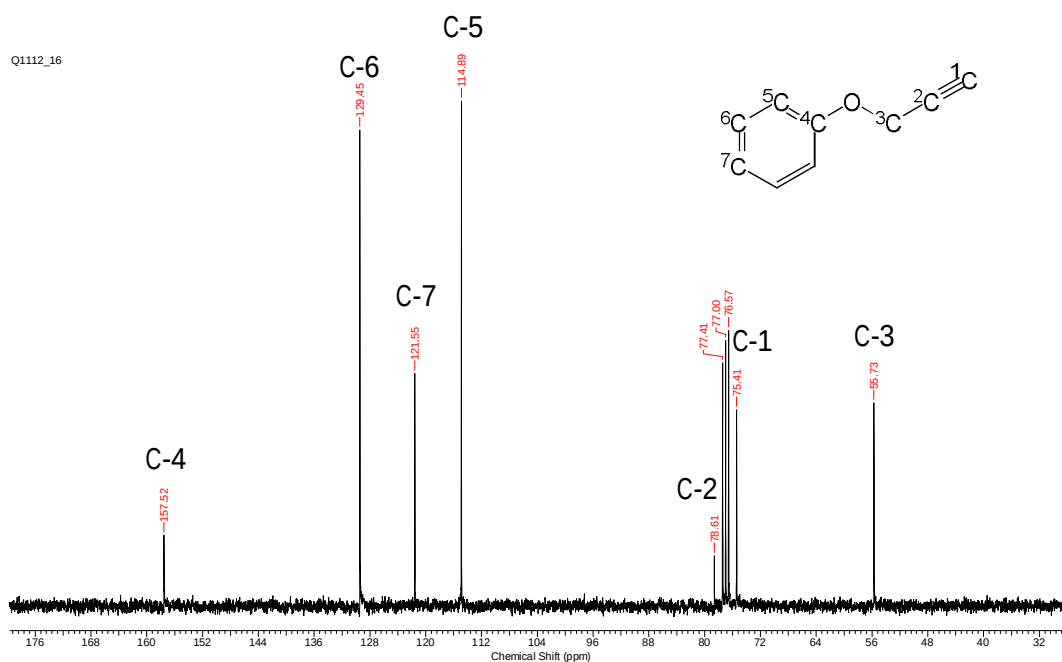
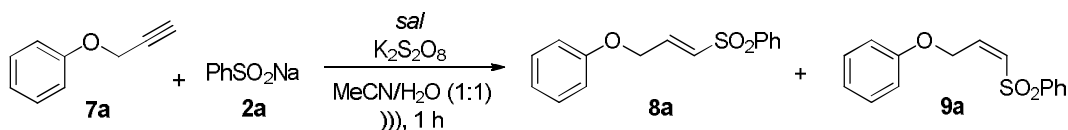


Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **7a**.

Após a síntese dos materiais de partida, foi realizado um estudo das condições reacionais mais apropriadas para a síntese de sulfonas vinílicas sob ultrassom. Para o desenvolvimento do método, foram utilizados como substratos o composto **7a** e o benzeno sulfinato de sódio, **2a**.

A primeira variável estudada foi a espécie metálica necessária para promover a reação. Assim, **7a** (0,15 mmol) e **2a** (0,23 mmol) foram tratados a temperatura ambiente com diferentes sais (0,15 mmol) e persulfato de potássio (0,6 mmol) empregando-se MeCN/H₂O (1:1) como solventes, sob banho de ultrassom, por 1 hora. Os resultados estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Estudo do sal necessário para promover a reação de sulfonilação de **7a** sob banho de ultrassom.



Linha	Sal	(%) ^a	
		8a	9a
1	FeCl ₃	-	-
2	CuI	-	-
3	AgNO ₃	66	13

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **7a**.

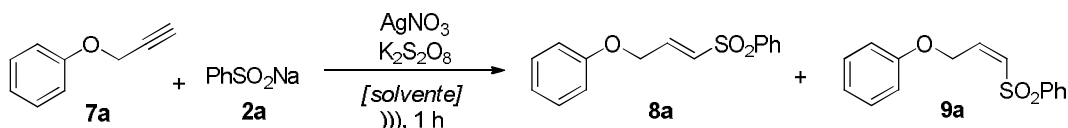
^bCondições reacionais: **7a** (0,15 mmol), **2a** (0,23 mmol), sal (0,15 mmol), K₂S₂O₈ (0,6 mmol), em banho de US (35W).

De acordo com a Tabela 9, pode-se observar que quando o FeCl₃ foi utilizado na reação, não foi observada a formação do produto desejado, havendo apenas a formação do cloreto de fenilsulfonila (PhSO₂Cl) – possivelmente resultante entre o acoplamento do radical sulfonila gerado *in situ* e o cloro presente no meio reacional (Tabela 9, linha 1). Quando foi utilizado o CuI na reação não foi observada a formação do produto esperado (Tabela 9, linha 2).

No entanto, o uso de AgNO₃ levou à formação de uma mistura de sulfonas vinílicas *E* e *Z*, **8a** e **9a**. A reação mostrou-se diastereosseletiva uma vez que a (*E*)-vinil sulfona, **8a** foi obtida preferencialmente (Tabela 9, linha 3).

O segundo parâmetro estudado foi o efeito do solvente na reação de sulfonilação sob ultrassom. Assim, **7a** (0,15 mmol) e **2a** (0,23 mmol) foram tratados a temperatura ambiente com AgNO₃ (0,15 mmol) e persulfato de potássio (0,60 mmol) empregando-se diferentes solventes. O progresso da reação foi monitorado por CCD e os resultados encontram-se descritos na Tabela 10.

Tabela 10 - Efeito do solvente na reação de sulfonilação de **7a** por **2a** sob banho de ultrassom.



Linha	Solvente	(%) ^a	
		8a	9a
1	CH ₂ Cl ₂	6	9
2	MeCN:H ₂ O (1:1)	66	13
3	MeCN	7	14
4	Acetone	-	-
5	acetona:H ₂ O (1:1)	31	7
6	EtOH	-	-
7	EtOH:H ₂ O (1:1)	23	25
8	H ₂ O	60	9

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **7a**.

^bCondições reacionais: **7a** (0,15 mmol), **2a** (0,23 mmol), AgNO₃ (0,15 mmol), K₂S₂O₈ (0,6 mmol), em banho de US (35 W).

A escolha do solvente é muito importante em sonoquímica, pois estes influenciam diretamente na eficácia das reações. Solventes com maior pressão de vapor, como diclorometano e acetona, diminuem a potência ultrassônica dissipada, ocasionando na diminuição do efeito da cavitação e, por consequência na eficiência da reação (LUPACCHINI et al., 2017). Os resultados descritos na Tabela 10 estão de acordo com esta observação, quando foram utilizados diclorometano e acetona como solventes, foi observada a formação de traços ou a não formação dos produtos esperados (Tabela 10, linhas 1 e 4).

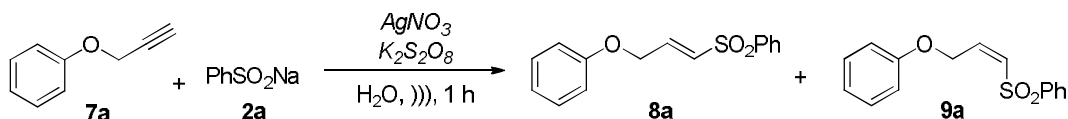
Outro fator que também influencia na potência ultrassônica dissipada é a tensão superficial do solvente. Neste contexto, o uso de etanol também não levou a formação dos produtos esperados (Tabela 10, linha 6), provavelmente devido à baixa tensão superficial deste solvente. Quando foi utilizado acetonitrila como solvente, foi possível observar uma conversão de 14% ao produto desejado **9a** (Tabela 10, linha 3).

O uso de água e misturas aquosas aliado à sonoquímica, tem sido descrito como uma alternativa eficaz para promover diferentes reações orgânicas (CRAVOTTO et al, 2015; WU et al., 2019). A elevada tensão superficial da água aliada à sua baixa pressão de vapor, faz com que a potência ultrassônica dissipada seja maior, aumentando o efeito da cavitação, produzindo assim reações mais rápidas e eficientes (LUPACCHINI et al., 2017). Neste contexto, foram testados o efeito da água e desta com outros solventes na reação (Tabela 10, linhas 2, 5 e 7). Em todos os casos, foi possível observar um aumento na conversão aos produtos esperados, sendo o melhor resultado observado quando uma mistura de acetonitrila/água, (1:1) foi utilizada, onde o produto desejado **8a** foi obtido em 66 % de conversão (Tabela 10, linha 2).

Embora a reação tenha sido mais eficiente com a utilização de misturas aquosas, em todos os casos uma quantidade significativa do alquino **7a** ainda foi observada. No intuito de tornar a reação mais eficiente e desenvolver um método verde para a síntese das sulfonas vinílicas, foi realizado um teste utilizando somente água como solvente e foi observada uma conversão de 60% ao produto **8a** (Tabela 10, linha 8). Embora a conversão tenha sido menor do que a observada para a mistura de MeCN/H₂O, o reagente limitante **7a** foi totalmente consumido e a diminuição na conversão ao produto **8a** se deu, provavelmente, pela formação de subprodutos no meio reacional. Sendo assim, optou-se pela escolha da água como solvente da reação e para a otimização das condições reacionais, no intuito de diminuir a formação dos subprodutos observados.

Após a escolha do melhor solvente para a reação de sulfonilação de alquinos sob ultrassom, foi realizado um estudo das quantidades mínimas necessárias de AgNO₃ e K₂S₂O₈ para promover a reação. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 11.

Tabela 11 - Efeito das quantidades de AgNO_3 e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ na reação de sulfonilação **7a** por **2a** sob banho de ultrassom.



Linha	AgNO_3 (mol %)	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (mol %)	(%) ^a	
			8a	9a
1	-	-	-	-
2	20	-	-	-
3	-	20	-	-
4	20	20	6	-
5	20	100	55	5
6	100	100	72	22
7	100	400	60	9

^aConversão determinada por CG em relação ao composto **7a**.

^bCondições reacionais: **7a** (0,15 mmol), **2a** (0,23 mmol), AgNO_3 (0 – 100 mol%), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0 - 400 mol %), em banho de US (35 W).

De acordo com a Tabela 11, foi possível constatar que quando a reação foi realizada sem o uso de AgNO_3 e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ não houve formação dos produtos desejados (Tabela 11, linha 1). Da mesma forma, o uso de 20 mol % de AgNO_3 , na ausência do oxidante e o uso de 20 mol % de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, na ausência do catalisador, não forneceu os produtos esperados (Tabela 11, linhas 2 e 3). Estes resultados indicam que o uso de AgNO_3 e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ são fundamentais para a eficácia do método.

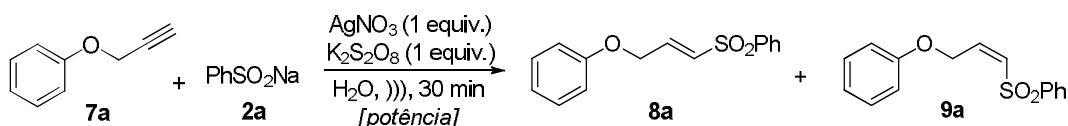
Quando foram utilizadas quantidades catalíticas de AgNO_3 e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, houve a formação de apenas traços do produto **8a** (Tabela 11, linha 4). No entanto, quando a quantidade de oxidante foi aumentada para 1 equivalente, foi possível observar um aumento significativo na conversão aos produtos (Tabela 11, linha 5). Da mesma forma, quando a quantidade de AgNO_3 foi aumentada para 1 equivalente, houve um aumento na conversão aos produtos (Tabela 11, linha 6). No entanto, um aumento na quantidade de oxidante para 4 equivalentes, levou a um decréscimo na conversão do produto **8a**, devido a formação de subprodutos no meio reacional (Tabela 11, linha 7).

Após os resultados observados nos experimentos acima, as condições otimizadas para a reação de sulfonilação sob banho de ultrassom foram: alquino (0,15 mmol), sulfinato de sódio (0,23 mmol), AgNO_3 (0,15 mmol), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0,15 mmol) utilizando água como solvente.

O uso de ultrassom do tipo sonda apresenta algumas vantagens frente ao uso do banho, dentre as quais destacam-se: a reprodutibilidade da reação, e o controle de temperatura e da potência utilizada (LUPACCHINI et al., 2017). Desse modo, visando aumentar a eficácia e a reprodutibilidade do método, as condições otimizadas foram aplicadas à reação empregando-se uma sonda de ultrassom.

O primeiro parâmetro estudado para a reação em sonda, foi a potência necessária para promover a reação. A potência máxima da sonda era de 70 W, e os estudos foram realizados variando-se a potência do aparelho de 10 a 50% em ultrassom contínuo. Para cada potência aplicada, mediu-se a temperatura atingida pela mistura reacional. A altura da ponteira da sonda foi fixada em 1 cm. Assim, o composto **7a** (0,15 mmol) e **2a** (0,23 mmol) foram tratados com AgNO_3 (0,15 mmol) e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0,15 mmol) em H_2O (6 mL), sob diferentes potências, em ultrassom contínuo. Os resultados estão descritos na Tabela 12.

Tabela 12 – Efeito da potência na sulfonilação do (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (**7a**), por benzeno sulfinato de sódio (**2a**), em sonda de ultrassom.



Linha	Potência	Temperatura (°C)	(%) ^a	
			8a	9a
1	7	50	24	6
2	14	59	79	8
3	21	65	80	9
4	28	65	86	8
5	35	70	77	12

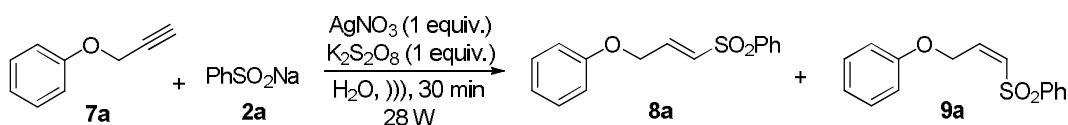
^a A conversão foi determinada por CG em relação ao **7a**.

^b Condições reacionais: **7a** (0,15 mmol), **2a** (0,23 mmol), AgNO_3 (0,15 mmol), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0,15 mmol), em sonda de US com a potência variando de 7 – 35 W.

De acordo com a Tabela 12, foi possível observar que quando foi utilizada uma potência de 7 W, a mistura reacional atingiu uma temperatura de 50 °C e os produtos **8a** e **9a** foram obtidos em baixas conversões (Tabela 12, linha 1). No entanto, o uso de 14 W de potência, melhorou significativamente a eficácia do método, fornecendo o composto **8a** em boa conversão e seletividade (Tabela 12, linha 2). Um aumento na potência da sonda para 21 W forneceu resultados semelhantes àqueles obtidos para o uso de 14 W (Tabela 12, linha 3). O melhor resultado foi observado quando a potência da sonda foi aumentada para 28 W, atingindo temperatura de 65°C, onde o composto **8a** foi obtido em uma conversão de 86 % e com boa seletividade (Tabela 12, linha 4). Por fim, um decréscimo na seletividade do método foi observado quando a potência do aparelho foi aumentada para 35 W, devido a formação de muitos subprodutos no meio reacional (Tabela 12, linha 5).

Adicionalmente, foi realizado um estudo da eficiência do método frente ao uso do ultrassom empregando-se pulsos de 0,2 s, 0,4s, 0,6 s e 0,8 s. Para os testes, a potência foi fixada em 28 W e a altura da sonda foi de 1 cm. Os resultados estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13 - Efeito do ultrassom em pulsos na sulfonilação de **7a** por **2a** em água.



		(%) ^a	
	Pulsos	8a	9a
1	0,2	29	3
2	0,4	48	5
3	0,6	63	7
4	0,8	70	8

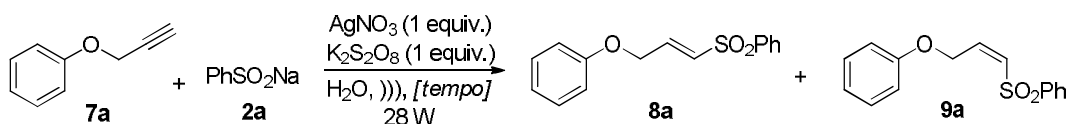
^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **7a**.

^bCondições reacionais: **7a** (0,15 mmol), **2a** (0,23 mmol), AgNO_3 (0,15 mmol), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0,15 mmol), em sonda de US (28 W) e pulsos (0,2 – 0,8 s).

De acordo com a Tabela 13, foi possível observar que para o uso de pulsos de 0,2 s e 0,4 s, a seletividade da reação foi melhorada, no entanto, houve um decréscimo significativo na conversão ao produto **8a** (Tabela 13, linhas 1 e 2). O aumento do pulso para 0,6 s levou ao composto **8a** em uma conversão de 63 % e em boa seletividade (Tabela 13, linha 3). Por fim, o aumento dos pulsos para 0,8 s levou a um aumento na conversão para a sulfona vinílica *E*, **8a** (Tabela 14, linha 4). No entanto, estes resultados ainda foram inferiores àqueles observados quando o ultrassom contínuo foi utilizado (Tabela 12, linha 4).

Escolhido o tipo de ultrassom a ser utilizado, foi realizado um estudo do tempo reacional necessário para promover a sulfonilação de alquinos propargílicos em sonda de ultrassom. Para os testes foi utilizado ultrassom contínuo, em uma potência de 28 W. Os resultados estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14 - Efeito do tempo reacional na sulfonilação de **7a** por **2a** em sonda de ultrassom.



Tempo (min)		(%) ^a	
		8a	9a
1	5	16	7
2	10	45	3
3	20	55	5
4	25	71	11
5	30	86	8

^aConversão obtida por CG em relação ao composto **7a**.

^bCondições reacionais: **7a** (0,15 mmol), **2a** (0,23 mmol), AgNO₃ (0,15 mmol), K₂S₂O₈ (0,15 mmol), em sonda de US (28 W), pulsos (0,2 – 0,8 s) e tempo (5 – 30 min).

O estudo do tempo reacional descrito na Tabela 14 revelou que quando foi utilizado um tempo reacional de 5 min, uma pequena conversão aos produtos desejados foi observada juntamente com a presença de material de partida no

meio reacional (Tabela 14, linha 1). Um aumento na conversão aos produtos desejados foi observado quando a reação foi sonicada por períodos maiores de tempo (Tabela 14, linhas 2-5) sendo o melhor resultado observado quando a reação foi sonicada por um período de 30 minutos, onde foi observada uma excelente conversão e seletividade dos reagentes de partida ao produto desejado **8a** (Tabela 14, linha 5).

Assim, as condições otimizadas para a reação de sulfonilação empregando-se uma sonda de ultrassom foram: alquino (0,15 mmol), sulfinato de sódio (0,23 mmol), AgNO₃ (0,15 mmol), K₂S₂O₈ (0,15 mmol), sob ultrassom contínuo com potência de 28 W, utilizando água (6 mL) como solvente, à uma temperatura de 65 °C e tempo reacional de 30 min.

A sulfona vinílica *E*-**8a** foi caracterizada por RMN ¹H e ¹³C e os resultados estão de acordo com os descritos na literatura. No espectro de RMN ¹H foi possível observar um duplete em δ_{Ar} 7,90 (*H*8), referente ao acoplamento com o hidrogênio *H*9 com *J* = 7,6 Hz. Além disso, em δ_{Ar} 7,63, 7,54 e 7,27, podem ser observados três tripletos referentes aos hidrogênios arílicos, *H*10, *H*9 e *H*6, respectivamente. Na região de δ_{Ar} 6,98, pode-se observar o hidrogênio aromático *H*7 na forma de um triplete com *J* = 7,6 Hz. O hidrogênio aromático *H*5 aparece em δ 6,86 como um duplete com *J* = 8,0 Hz. Pode-se ainda observar os dois sinais da ligação dupla na forma de um duplo triplete em δ 7,12 referente ao hidrogênio *H*2 com *J* = 15,2 e 3,6 Hz, e em δ 6,77 referente ao hidrogênio *H*1 com *J* = 15,2 e 2,4 Hz evidenciando a geometria *E* do produto obtido. Por fim, observa-se em δ 4,72 os hidrogênios referentes ao grupo CH₂ na forma de um duplo duplete com *J* = 5,2 e 2,0 Hz (Figura 18).

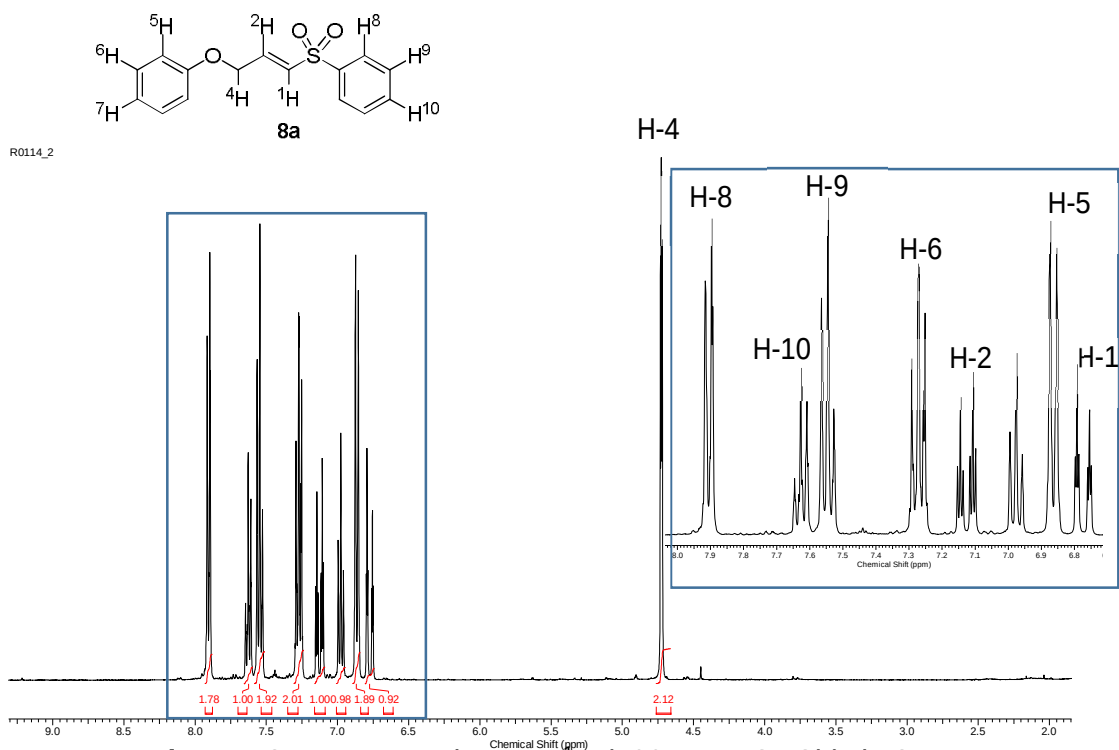


Figura 18 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **8a**.

No espectro de RMN ^{13}C foi possível observar os 11 sinais correspondentes ao composto **8a**. Em δ_1 140,7 e 133,5 podem ser observados os picos referentes à ligação dupla (C2 e C3) da sulfona. Os carbonos aromáticos encontram-se na região entre δ_{Ar} 157,5 e 114,6. Em δ_c 65,5 verifica-se a presença de C1 (Figura 19).

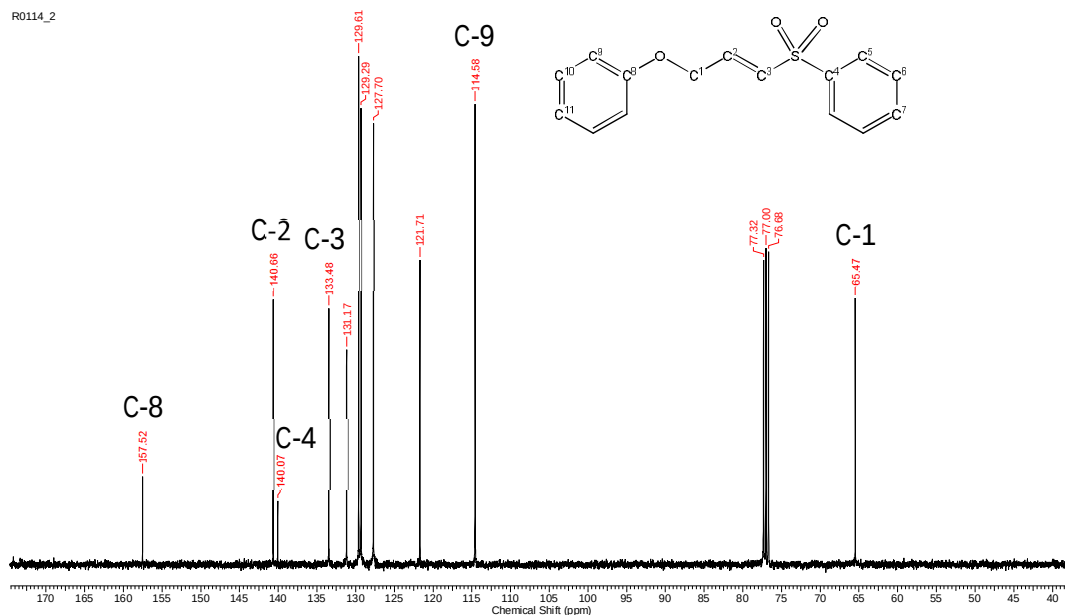
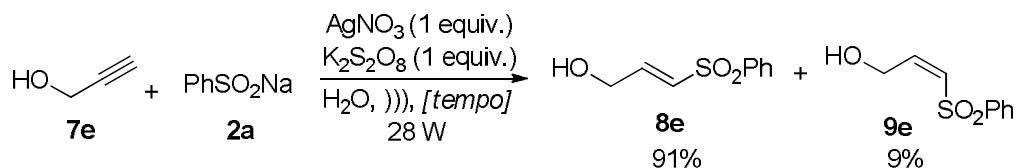


Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **8a**.

Objetivando testar as condições de sulfonilação para substratos mais simples, as condições desenvolvidas foram aplicadas para o álcool propargílico **7e** (Esquema 48).



Esquema 48 – Sulfonilação do álcool propargílico (**7e**) com benzeno sulfinato de sódio em sonda de ultrassom (**2a**).

Como esperado, a reação levou a sulfona vinílica *E*, **8e** de maneira diastereosseletiva e com uma elevada taxa de conversão. Este resultado foi semelhante ao obtido para a sulfonilação do éter fenil-propargílico, **7a** (Tabela 14, linha 5) e indica que as condições desenvolvidas podem ser aplicadas para substratos contendo diferentes grupos funcionais sem a necessidade da utilização de grupos protetores.

5 CONCLUSÃO

- Foram desenvolvidos dois métodos para a reação de oxossulfonilação de compostos vinílicos empregando-se diferentes sulfinatos de sódio sob agitação e ultrassom.
- A melhor condição observada para a reação de oxossulfonilação sob agitação foi observada quando 20 mol% de FeCl_3 e 20 mol% de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ em acetona à temperatura ambiente foram utilizados. A reação mostrou-se seletiva para a síntese de β -ceto-sulfonas que foram obtidas em rendimentos que variaram de moderados a bons (53-75%) após 24 horas.
- Quando a reação de oxossulfonilação foi realizada empregando-se banho de ultrassom houve um aumento na velocidade da reação e as β -cetossulfonas foram obtidas em rendimentos que variaram de moderados a bons (40-90%) após somente 1 h de reação.
- Baseado nestes resultados foi desenvolvido um novo método para a reação de sulfonilação de alquinos utilizando o sulfinato de sódio e sonda de ultrassom. A melhor condição foi observada quando utilizou-se AgNO_3 (1 equiv.) e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1 equiv.) sob ultrassom contínuo com potência de 28 W em água. O método mostrou-se eficaz e levou às sulfonas vinílicas desejadas de modo diastereosseletivo e em conversões de 86-91% após 30 min.

6 PERSPECTIVAS

- Estudar a aplicabilidade da reação de sulfonilação em sonda de ultrassom, empregando-se diferentes compostos insaturados como alquinos, eninos e diíinos contendo diferentes funcionalidades.
- Caracterizar os compostos obtidos por RMN ^1H e ^{13}C .

REFERÊNCIAS

- AFRASIABI, R.; FARSANI, M. R.; YADOLLAHI, B. Highly selective and efficient oxidation of sulfides with hydrogen peroxide catalyzed by a chromium substituted Keggin type polyoxometalate. **Tetrahedron Lett.**, v. 55, n. 29, p. 3923-3925, 2014.
- AHMAD I., SHAGUFTA. Sulfones: an important class of organic compounds with diverse biological activities. **Int. J. Pharm. Pharm. Sci.**, v. 7, n.3, p. 19-27, 2015.
- AIELLO, A. et al. Aplsulfamines, New Sulfoxide-Containing Metabolites from an *Aplidium* Tunicate: Absolute Stereochemistry at Chiral Sulfur and Carbon Atoms Assigned Through an Original Combination of Spectroscopic and Computational Methods. **Mar. Drugs.**, v. 10, n. 12, p. 51-63, 2012.
- AÏSSA, C. Improved Julia-Kocienski Conditions for the Methylenation of Aldehydes and Ketones. **J. Org. Chem.**, v. 71, n. 01, p. 360-363, 2005.
- BAHRAMI, K. et al. TMSCl-promoted selective oxidation of sulfides to sulfoxides with hydrogen peroxide **Tetrahedron Lett.**, v. 51, n. 52, p. 6939-6941, 2010.
- BAHRAMI, K.; KHODAEI, M. M.; SOHRABNEZHAD, S. Cyanuric chloride as promoter for the oxidation of sulfides and deoxygenation of sulfoxides. **Tetrahedron Lett.**, v. 52, n. 48, p. 6420-6423, 2011.
- BANERJEE, B. Recent developments on ultrasound assisted catalyst-free organic synthesis. **Ultrason. Sonochem.**, v. 35, p. 1-14, 2017.
- BAUER, I.; KNÖLKER, H-J. Iron Catalysis in Organic Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 115, n. 9, p. 3170-3387, 2015.
- BENEDETTI, F.; BERTI, F.; RISALITI, A. Cyclization of γ,δ -epoxy- α -cyanosulfones: A simple, diastereoselective route to cyclopropane carboxylic acids. **Tetrahedron Lett.**, v. 34, n. 40, p. 6443-6446, 1993.

BERTUS, P. et al. Enantioselective hydrogenation of β -keto sulfones with chiral Ru(II)-catalysts: synthesis of enantiomerically pure butenolides and γ -butyrolactones. **Tetrahedron: Asymmetry.**, v. 10, n. 7, p. 1369-1380, 1999.

BERTUS, P. General Synthesis of Chiral [3-Hydroxy Sulfones via Enantioselective Ruthenium-Catalyzed Hydrogenation. **Tetrahedron Lett.**, v. 40, n.16, p. 3175-3178, 1999.

BLEVINS, D. W. et al. Iron trichloride promoted hydrolysis of potassium organotrifluoroborates. **Tetrahedron Lett.**, v. 52, n. 49, p. 6534-6536, 2011.

BOLM, C. Iron-Catalyzed Reactions in Organic Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 104, n. 12, p. 6217-6254, 2004.

CARREÑO, M. C. et al. Enantiopure sulfoxides: recent applications in asymmetric synthesis. **Chem. Commun.**, v. 41, p. 6105-6308, 2009.

CHATEL, G. How sonochemistry contributes to green chemistry? **Ultrason. Sonochem.**, v. 40, p. 117-122, 2018.

CHAWLA, R. et al. A one-pot regioselective synthetic route to vinyl sulfones from terminal epoxides in aqueous media. **Green Chem.**, v. 14, n. 5, p. 1308-1313, 2012.

CHIARA, J. L.; SUÁREZ, J. R. Synthesis of α -Diazo Carbonyl Compounds with the Shelf-Stable Diazo Transfer Reagent Nonafluorobutanesulfonyl Azide. **Adv. Synth. Catal.**, v. 353, n. 4, p. 575-579, 2011.

CHO, B. T.; KIM, D. J. Efficient synthesis of optically active β -hydroxy p-tolylsulfones with very high enantiomeric excess via CBS-oxazaborolidine-catalyzed borane reduction. **Tetrahedron: Asymmetry.**, v. 12, n. 14, p. 2043-2047, 2001.

CINTAS, P. Ultrasound and green chemistry – Further comments. **Ultrason. Sonochem.**, v. 28, p. 257-258, 2016.

CLEMENCEAU, A.; WANG, Q.; ZHU, J. Silver Nitrate-Catalyzed Isocyanide Insertion/Lactamization Sequence to Imidazolones and Quinazolin-4-ones:

Development and Application in Natural Product Synthesis. **Org. Lett.**, v. 19, n. 18, p. 4872-4875, 2017.

CRAVOTTO, G. et al. Organic reactions in water or biphasic aqueous systems under sonochemical conditions. A review on catalytic effects. **Catal. Commun.**, v. 63, p. 2-9, 2015.

CRAVOTTO., G., CINTAS P. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. **Chem. Soc. Rev.**, v. 35, n. 2, p. 180-196, 2006.

CUI, P. et al. One-pot synthesis of chiral β -hydroxysulfones from alkynes via aerobic oxysulfonylation and asymmetric reduction in MeOH/H₂O. **Green Chem.**, v. 00, p. 1-3, 2019.

DÉNÈS, F.; PICHOWICZ, M.; POVIE, G.; RENAUD, P. Thiyl Radicals in Organic Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 114, n. 5, p. 2587-2693, 2014.

DENG, J. et al. Synthesis of 3-substituted 1,5-aldehyde esters *via* an organocatalytic highly enantioselective conjugate addition of new carbonylmethyl 2-pyridinylsulfone to enals. **Chem Commun.**, v. 48, n.1, p. 148-150, 2012.

DENMARK, S. E.; BUTLER, C. R. Vinylation of Aryl Bromides Using an Inexpensive Vinylpolysiloxane. **Org. Lett.**, v. 8, n. 1, p. 63-66, 2006.

DESROSIERS, J-N.; BECHARA, W. N.; CHARETTE, A. B. Catalytic Enantioselective Addition of Diorganozinc Reagents to Vinyl Sulfones. **Org. Lett.**, v. 10, n. 11, p. 2315-2318, 2008.

DIAS, R. M. P.; BURTOLOSO, A. C. B. Catalyst-Free Insertion of Sulfoxonium Ylides into Aryl Thiols. A Direct Preparation of β - Keto Thioethers. **Org. Lett.**, v. 18, n. 12, 3034-3037, 2016.

DUNNY, E. Vinyl Sulfone-Based Peptidomimetics as Anti-Trypanosomal Agents: Design, Synthesis, Biological and Computational Evaluation. **J. Med. Chem.**, v. 56, n. 17, p. 6638-6650, 2013.

DUSSART, N.; TRINH, H. V.; GUEYRARD, D. Modified Julia Olefination on Anhydrides: Extension and Limitations. Application to the Synthesis of Maculalactone B. **Org. Lett.**, v. 18, n. 19, p. 4790-4793, 2016.

EMERSON, C. R.; ZAKHAROV, L. N.; BLAKEMORE, P. R. Investigation of functionalized α -Chloroalkyllithiums for a Stereospecific Reagent-Controlled Homologation Approach to the Analgesic Alkaloid (-)-Epibatidine. **Chem. Eur. J.**, v. 19, n. 48, p. 16342-16356, 2013.

FANG, P.; LI, M.; GE, H. Room Temperature Palladium-Catalyzed Decarboxylative *ortho*-Acylation of Acetanilides with α -Oxocarboxylic Acids. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 132, n. 34, p. 11898-11899., 2010.

FERKOUS, H. et al. Persulfate-enhanced sonochemical degradation of naphthol blue black in water: Evidence of sulfate radical formation. **Ultrason. Sonochem.**, v. 34, p. 580-587, 2017.

FLYN, C. J. et al. Highly Enantioselective Intramolecular Copper Catalyzed C-H Insertion Reactions of α -Diazosulfones. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 132, n. 4., p. 1184-1185, 2010.

FOX, C. L. Silver sulfadiazine--a new topical therapy for Pseudomonas in burns. Therapy of Pseudomonas infection in burns. **Arch. Surg.**, v. 96, n. 2, p. 184-188.

FREITAS, J. J. R. et al. Metal free synthesis of homoallylic alcohols promoted by ultrasound. **Ultrason. Sonochem.**, v. 21, n. 5, p. 1609-1614, 2014.

FRIEDMAN, D.; MASCIANGIOLI, T.; OLSON, S. National Research Council (US). In: **The Role of the Chemical Sciences in Finding Alternatives to Critical Resources: A Workshop Summary**. Washington (DC): National Academies Press, 2012.

FUENTES-PRIOR, P.; SALVESEN, G. S. The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. **Biochem. J.**, v. 384, n. 2, p. 201-232, 2004.

GOMÉZ, J. E.; GUO, W., KLEIJ, A. W. Palladium-Catalyzed Stereoselective Formation of Substituted Allylic Thioethers and Sulfones. **Org. Lett.**, v. 18, n. 23, 6042-6045, 2016.

GUI, Q. et al. E-Selective synthesis of vinyl sulfones via silver catalyzed sulfonylation of styrenes. **Org. Biomol. Chem.**, v. 16, n. 32, p. 5748-5751, 2018.

HADADDI, H. et al. Highly Selective Oxidation of Sulfides to Sulfones by H₂O₂ Catalyzed by Porous Capsules. **J Clust Sci.**, v. 26, n. 6, p. 1913-1922, 2015.

HAMED EA, EL-SAADI MSM, EL-HEGAZY FM. Novel route to β -chloro vinyl sulfones via the action of phosphorus pentachloride on phenacyl aryl sulfones in chloroform. **Synth Commun.**, v. 25, n. 21, p. 3471-3478, 1995.

HARRIS, A., R.; MASON, T. J.; HANNAH, G. R. A novel reductive desulfonation of acyl sulfones. **J. Chem. Res.**, p. 218-219, 1990.

HOUSE, H. O., LARSON, J. K. The Use of β -Keto Sulfones as Synthetic Intermediates. **J. Org. Chem.**, v. 33, n. 1, p. 61-65, 1968.

HUANG, X.; PI, J-H. Desulfonylation of α -alkyl- β -keto sulfones by sodium hydrogen telluride under PTC conditions. **Synth. Commun.**, v. 20, n. 15, p. 2297 – 3000, 1990.

IOVEL, I. et al. An Efficient and General Iron-Catalyzed Arylation of Benzyl Alcohols and Benzyl Carboxylates. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 44, n. 25, p. 3913-3917, 2005.

JEON, H. B.; KIM, K. T.; KIM, S. H. Selective oxidation of sulfides to sulfoxides with cyanuric chloride and urea–hydrogen peroxide adduct. **Tetrahedron Lett.**, v. 55, n. 29, p. 3905-3908, 2014.

JIANG, Y.; LOH, T.P. Catalytic and Direct Methyl Sulfonylation of Alkenes and Alkynes Using Methyl Sulfonyl Radical Generated from DMSO, Dioxygen and Copper System. **Chem. Sci.**, v. 5, n. 12, p. 4939-4943, 2014.

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

JUNG, Y-G. et al. β -Silyl Styrene As a Dienophile in the Cycloaddition with 3,5-Dibromo-2-pyrone for the Total Synthesis of ($\pm$)-Pancratistatin. **Org. Lett.**, v. 13, n. 21, p. 5890-5892, 2011.

KISSELEV, A. F.; LINDEN, W. A. V.; OVERKLEEF, H. S. Proteasome Inhibitors: An Expanding Army Attacking a Unique Target. **Chem. Biol.**, v. 19, n. 1., p. 99-115, 2012.

KONDO, K.; TUNEMOTO, D. Sulfonyl carbanions in synthesis. II. A novel synthesis of 1,4-dicarbonyl systems. **Tetrahedron Lett.**, v. 16, n. 17, p. 1397-1400, 1975.

KRAUSE, N; MORITA, N. Chapter 9 - Copper, silver and gold.. In: CRABTREE, R. H.; MINGOS, D. M. P. (Eds.). **Comprehensive organometallic chemistry III**. Elsevier, Amsterdam, p. 501-585, 2007.

LEE, J. Y.; LEE, P. H. Palladium-Catalyzed Carbon –Sulfur Cross-Coupling Reactions with Indium Tri(organothiolate) and Its Application to Sequential One-Pot Processes. **J. Org. Chem.** v. 73, n. 18, p. 7413-7416, 2008.

LEONG, T.; ASHOKKUMAR, M.; KENTISH, S. The fundamentals of power ultrasound – a review. **Acoust Aust.**, v. 39, n. 2, p. 54-63, 2011.

LI, Q-S. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel (E)- α -benzylsulfonyl chalcone derivatives as potential BRAF inhibitors. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 50, p. 288-295, 2012.

LI, S. et al. Copper-catalyzed direct decarboxylative hydrosulfonylation of aryl propiolic acids with sulfonylhydrazides leading to vinylsulfones. **Org. Chem. Front.**, v. 2, n. 9, p. 1076-1079, 2015.

LI, W. et al. Discovery of novel vinyl sulfone derivatives as anti-tumor agents with microtubule polymerization inhibitory and vascular disrupting activities. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 157, p. 1068-1080, 2018.

LI, W. et al. Synthesis, molecular properties prediction and biological evaluation of indole-vinyl sulfone derivatives as novel tubulin polymerization inhibitors targeting the colchicine binding site. **Bioorg. Chem.**, v, 85, p. 49-59, 2019.

LIU, N-W.; LIANG, S.; MANOLIKAKES, G. Recent advances in the synthesis of sulfones. **Synthesis**, v. 48, n. 13, p. 1939 – 1973, 2016.

LLAMAS, T.; ARRAYÁS, R. G.; CARRETERO, J.C. Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Vinyl Sulfones. **Org. Lett.**, v. 8, n. 9, p. 1795-1798, 2006.

LU, Q. et al. Aerobic Oxysulfonylation of Alkenes Leading to Secondary and Tertiary β -Hydroxysulfones. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 52, n. 28. p. 7156-7159, 2013.

LUPACCHINI, M. et al. Sonochemistry in non-conventional, green solvents or solvent-free reactions. **Tetrahedron**, v. 73, n. 6, p. 609-653, 2017.

LYGO, B.; RUDD, C. N. Synthesis of Xaa-Gly-Xaa' keto-methylene tri-peptide isosteres incorporating phenylalanine, tyrosine and valine units. **Tetrahedron Lett.**, v. 36, n. 20, p. 3577-3580.

MALEKI, B. et al. Selective synthesis of sulfoxides and sulfones from sulfides using silica bromide as the heterogeneous promoter and hydrogen peroxide as the terminal oxidant. **RSC adv.**, v. 4, n. 76, p. 40505-40510, 2014.

MALONEY, K. M.; KUETHE, J. T.; LINN, K. A Practical, One-Pot Synthesis of Sulfonylated Pyridines. **Org. Lett.** v. 13, n.1, p. 102-105, 2011.

MANDAL, et al. Ru^{II}-Catalyzed Annulative Coupling of Benzoic Acids with Vinyl Sulfone via Weak Carboxylate-Assisted C-H Bond Activation. **Asian J. Org. Chem.**, v. 7, n. 7, p. 1302-1306, 2018.

MARKITANOV, Y. M.; TIMOSHENKO, V. M.; SHERMOLOVICH, Y. G. β -Keto sulfones: preparation and application in organic synthesis. **J. Sulfur. Chem.**, v. 35, n.2, p. 188-236, 2013.

MARTÍNEZ, R.; RAMÓN, D. J.; YUS, M. Selective *N*-monoalkylation of aromatic amines with benzylic alcohols by a hydrogen autotransfer process catalyzed by unmodified magnetite. **Org. Biomol. Chem.**, v. 7, n. 10, p. 2176-2181, 2009.

MAULEÓN et al. Enantioselective Synthesis of Chiral Sulfones by Rh-Catalyzed Asymmetric Addition of Boronic Acids to α,β -Unsaturated 2-Pyridyl Sulfones. **J. Org. Chem.**, v. 72, n. 26, p. 9924-9935, 2007.

MEADOWS, D. C.; HAGUE, J. G. Vinyl Sulfones: Synthetic Preparations and Medicinal Chemistry Applications. **Med. Res. Rev.**, v. 26, n. 6, p. 793-814, 2006.

MUTHYALA, M. K.; CHOUDHARY, S., KUMAR, A. Synthesis of Ionic Liquid-Supported Sulfonyl Azide and Its Application in Diazotransfer Reaction. **J. Org. Chem.**, v. 77, n. 19, p. 8787-8791.

NEWTON, A. S. et al. Synthesis and evaluation of vinyl sulfones as caspase-3 inhibitors. A structure-activity study. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 45, n. 9, p. 3858-3863, 2010.

NIU, T.F. Visible-Light-Induced Chemoselective Synthesis of α -Chloro and Vinyl Sulfones by Sulfonylation of Alkenes. **Synlett.**, v. 29, n. 03, p. 364-368, 2017.

OCELLO, R. et al. Gold(I)-Catalyzed Dearomative [2+2]-Cycloaddition of Indoles with Activated Allenes: A Combined Experimental–Computational Study. **Chem. Eur. J.**, v. 21, n. 50, p. 18445-18453, 2015.

PAGE, P. C. B. et al. Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Urea–Hydrogen Peroxide Complex Catalysed by Diselenide. **Synlett.**, v. 27, n. 01, p. 80-82, 2016.

PAGIRE, S. K.; PARIA, S.; REISER, O. Synthesis of β -Hydroxysulfones from Sulfonyl Chlorides and Alkenes Utilizing Visible Light Photocatalytic Sequences. **Org. Lett.**, v. 18, n. 9, p. 2106-2109, 2016.

PAL, M.; PARASURAMAN, K.; YELESWARAPU, K. R. Palladium-Catalyzed Cleavage of O/N-Propargyl Protecting Groups in Aqueous Media under Copper-Free Conditions. **Org. Lett.**, v. 5, n. 3, p. 349-352, 2003.

PANDYA, V. G.; MHASKE, S. B. Transition-Metal-Free C – S Bond Formation: A Facile Access to Aryl Sulfones from Sodium Sulfonates via Arynes. **Org. Lett.**, v. 16, n. 14, p. 3836-3839, 2014.

PANG, W. et al. Synthesis of stable arsonium and sulfur ylides from perfluoroalkanesulfonyl diazocarbonyl compounds and their X-ray diffraction analysis. **J. Fluorine Chem.**, v. 129, n. 5, p. 343-348, 2008.

PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F. **Quarta edição: Purification of Laboratory Chemicals**. Pergamon Press: Oxford, p. 512, 1996.

PRITZIUS, A. B.; BREIT, B. Asymmetric Rhodium-Catalyzed Addition of Thiols to Allenes: Synthesis of Branched Allylic Thioethers and Sulfones. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 54, n. 10, p. 3121-3125, 2015.

PULIS, A. P.; PROCTER, D. J. C—H Coupling Reactions Directed by Sulfoxides: Teaching an Old Functional Group New Tricks. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 55, n. 34, 9842–9860, 2016.

PURI, S. et al. Applications of Ultrasound in Organic Synthesis - A Green Approach. **Curr. Org. Chem.**, v. 17, n. 16, p. 1790-1828, 2013.

RAMIREZ, D. A. et al. Analytical methods for bioactive sulfur compounds in Allium: An integrated review and future directions. **J. Food Comp. Anal.**, v. 61, n. 4, p. 4-19, 2017.

RANJAN, A. et al. Ultrasound-assisted bioalcohol synthesis: review and analysis. **RSC Adv.**, v. 6, n. 70, p. 65541-65562, 2016.

REDDY, M. C.; JEGANMOHAN, M. Total synthesis of aristolactam alkaloids via synergistic C–H bond activation and dehydro Diels–Alder reactions. **Chem. Sci.**, v. 8, n. 5, p. 4130-4135, 2017.

REZQUI, N. A Green Ultrasound Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Tethering Bioactive Benzothiazole Nucleus. **Molecules.**, v. 21, n. 4, p. 505-518, 2016.

ROKADE, B. V.; PRABHU, K. R. Copper-Catalyzed Decarboxylative Sulfonylation of α,β –Unsaturated Carboxylic Acids. **J. Org. Chem.**, v. 79, n. 17, p. 8110-8117, 2014.

RONG, G. et al. Iron/Copper Co-Catalyzed Synthesis of Vinyl Sulfones from Sulfonyl Hydrazides and Alkyne Derivatives. **J. Org. Chem.**, v. 80, n. 9, p. 4697-4703, 2015.

ROSTAMI, A.; AKRADI, J. A highly efficient, green, rapid, and chemoselective oxidation of sulfides using hydrogen peroxide and boric acid as the catalyst under solvent-free conditions. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, n. 27, p. 3501-3503, 2010.

SAKAMOTO, A. et al. Controlled large macrodipoles in a supramolecular polymer of tri-3,7-dimethyloctyl-cis-1,3,5-cyclohexanetricarboxamide in n-decane. **Macromolecules**, v. 38, n. 22, p. 8893-8896, 2005.

SANDERSON, K. Chemistry: It's not easy being green. **Nature**, v. 469, n. 7328, p. 18-20, 2011.

SANDRINELLI, F.; PERRIO, S.; AVERBUCH-POUCHOT, M-T. Novel Approach to the Synthesis of Enantioenriched Sulfoxides. Highly Diastereoselective Alkylation of Sulfenate Anions with 1,4-Asymmetric Induction. **Org. Lett.**, v. 4, n.21, p. 3619-3622, 2002.

SANZ, R. et al. Metal-Free Catalytic Nucleophilic Substitution of Propargylic Alcohols. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2006, n. 6., p. 1383-1386, 2006.

SEELIGER, F.; MAYR, H. Nucleophilic reactivities of benzene sulfonyl-substituted carbanions. **Org. Biomol. Chem.**, v. 6, n.17., p. 3052-3058, 2008.

SHI, X. et al. Iron(III)-Catalyzed Aerobic Oxidation and Cleavage/Formation of a C–S Bond. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2014, n. 23, p. 5083-5088.

SINGH, A. K.; CHAWLA, R.; YADAV, L. D. S. A direct approach to β -keto sulfones via $\text{AgNO}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ catalyzed aerobic oxysulfonylation of alkenes in aqueous médium. **Tetrahedron Lett.** , v. 55, n. 34, p. 4742-4746, 2014.

SINGH, A. K.; CHAWLA, R.; YADAV, L. D. S. Aerobic oxysulfonylation of alkynes in aqueous media: highly selective access to β -keto sulfones **Tetrahedron Lett.**, v. 55, n. 17, p. 2845-2848, 2014.

SIPOS, G.; DRINKEL, E. E.; DORTA, R. The emergence of sulfoxides as efficient ligands in transition metal catalysis. **Chem. Soc. Rev.**, v. 44, n. 11, p. 3834-3860, 2015.

SMITH, A. B.; HALE, K. J.; MCCAULEY, J. P. An efficient new method for the desulfonylation of β -keto phenyl sulfones. **Tetrahedron Lett.**, v. 30, n. 41, p. 5579-5582, 1989.

SOLÉ, D. et al. Exploring Partners for the Domino α -Arylation/Michael Addition Reaction Leading to Tetrahydroisoquinolines. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2017, n. 4., p. 799-805, 2017.

STILL, W. C.; KHAN, M.; MITRA, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **J. Org. Chem.**, v. 43, n. 14, 2923-2925, 1978.

TANIGUCHI, N. Aerobic Nickel-Catalyzed Hydroxysulfonylation of Alkenes Using Sodium Sulfinates. **J. Org. Chem.**, v. 80, n. 15, p. 7797-7802, 2015.

TANIKAGA, R.; HOSOYA, K.; KAJI, A. Reactions of (2S)-1-Arenesulfonyl-2-alkanol Dianions with Aldehydes, Application to the Synthesis of Enantiomerically Pure (3S)-1-Alken-3-ols and (2E,4S)-4-Hydroxy-2-alkenenitriles. **Chem Lett.**, v. 16, n. 5, p. 829-832, 1987.

TANIKAGA, R.; HOSOYA, K.; KAJI, A. Synthesis of Enantiomerically Pure (4S)-2-Alken-4-olides via (2S)-1-Phenylsulfonyl-2-alkanols. **Synthesis.**, v. 1987, n. 4, p. 389-390, 1987.

TANIKAGA, R.; HOSOYA, K.; KAJI, A. Synthesis of enantiomerically pure 2,5-disubstituted tetrahydrofurans using readily prepared (2S)-1-phenylsulfonylalken-2-ols. **Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, v. 1, n. 0, p. 1799-1803, 1987.

TROST, B. M.; RAO, M. Development of Chiral Sulfoxide Ligands for Asymmetric Catalysis. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 54, n. 17., p. 5026-5043, 2015.

TRUCE, W.E.; BANNISTER, W.W.; KNOSPE, R.H. The Preparation of β -Keto Sulfones by the Thorpe Reaction. The Acidity of β -Keto Sulfones. **J. Org. Chem.**, v. 27, n. 8, 2821–2828, 1962.

TSUZUKI, Y. et al. 4-Deoxy-4-fluoro-xyloside derivatives as inhibitors of glycosaminoglycan biosynthesis. **Bioorganic Med. Chem. Lett.**, v. 20, n. 24, p. 7269-7273, 2010.

TUNDO, P. et al. Multiphase oxidation of alcohols and sulfides with hydrogen peroxide catalyzed by heteropolyacids. **Catal. Commun.**, v. 11, n. 15, p. 1181-1184, 2010.

UMIERSKI, N.; MANOLIKAKES, G. Metal-Free Synthesis of Diaryl Sulfones from Arylsulfinic Acid Salts and Diaryliodonium Salts. **Org. Lett.** 2013, v. 15, n. 01, p. 188-191, 2012.

VOUTYRITSA, E.; TRIANDAFILLIDI, I.; KOKOTOS, C. G. Green Organocatalytic Oxidation of Sulfides to Sulfoxides and Sulfones. **Synthesis**, v. 49, n. 04, p. 917-924, 2016.

WANG, J. et al. Silver Nitrate-Catalyzed Selective Air Oxidation of Benzylic and Allylic Alcohols to Corresponding Aldehydes or Ketones. **J Chin Chem Soc.**, v. 61, n. 5, p. 517-520, 2014.

WANG, P-Y, et al. Synthesis and antibacterial activity of pyridinium-tailored 2,5-substituted-1,3,4-oxadiazole thioether/sulfoxide/sulfone derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 26, n. 4, p. 1214-1217, 2016.

WEI, W. et al. Copper-catalyzed direct oxysulfonylation of alkenes with dioxygen and sulfonylhydrazides leading to β -ketosulfones. **Chem. Commun.**, v. 49, n. 87, p. 10239-10241, 2013.

WOO, S. E. et al. Discovery of Vinyl Sulfones as a Novel Class of Neuroprotective Agents toward Parkinson' s Disease Therapy. **J. Med. Chem.**, v. 57, n. 4, p. 1473-1487, 2014.

WU, Z. et al. Harnessing cavitation effects for green process intensification. **Ultrason. Sonochem.**, 2019 (Artigo no prelo).

WURZ, R. P.; LIN, W.; CHARETTE, A. B. Trifluoromethanesulfonyl azide: an efficient reagent for the preparation of α -cyano- α -diazo carbonyls and an α -sulfonyl- α -diazo carbonyl. **Tetrahedron Lett.**, v. 44, n. 49, p. 8845-8848, 2003.

XIE et al. Construction of Substituted Benzenes via Pd-Catalyzed CrossCoupling/Cyclization Reaction of Vinyl Halides and Terminal Alkynes. **J. Org. Chem.**, v. 81, n. 8, p. 3329-3334, 2016.

YADAV, V. K.; SRIVASTAVA, V. P.; YADAV, L. D. S. Iron-Catalyzed Oxidative Sulfonylation of Enol Acetates: An Environmentally Benign Approach to β -Keto Sulfones. **Synlett.**, v. 27, n. 03, p. 427-431, 2016.

YANG, F. L., TIAN, S. K. Sulfonyl hydrazides as sulfonyl sources in organic synthesis. **Tetrahedron Lett.**, v. 58, n. 6, p. 487 – 504, 2017.

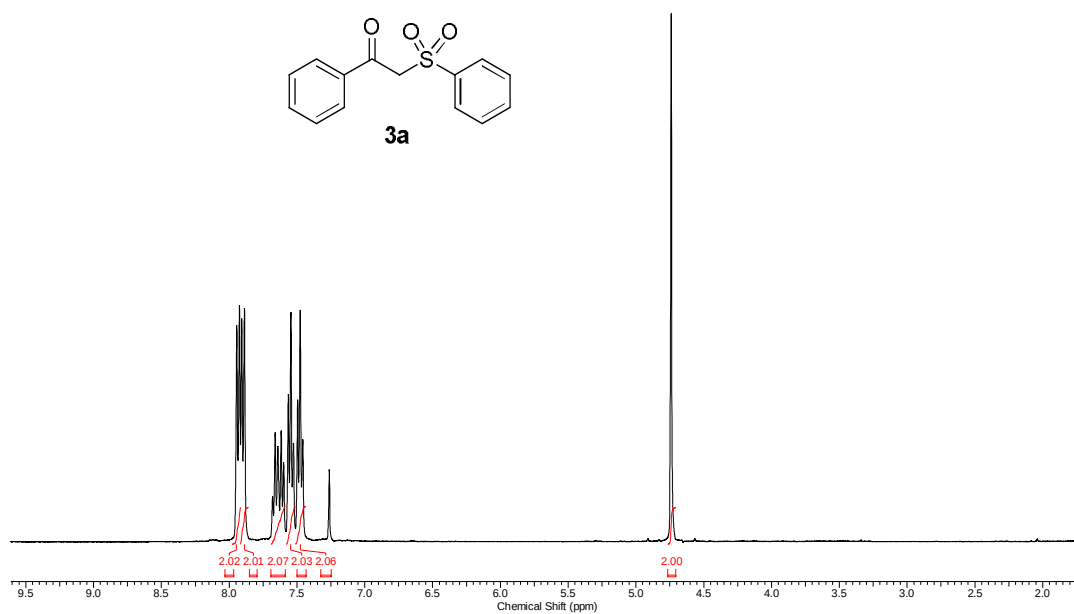
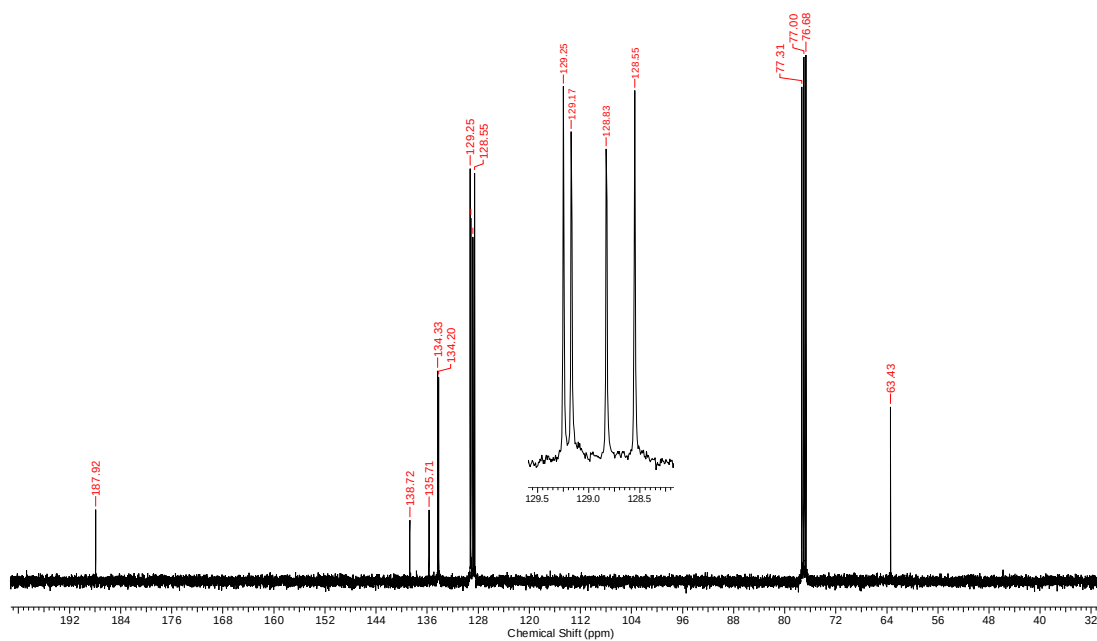
YANG, Y. et al. Catalyst-free sulfonylation of activated alkenes for highly efficient synthesis of mono-substituted ethyl sulfones in water. **Green Chem.**, v. 16, n. 9, p. 4106-4109, 2014.

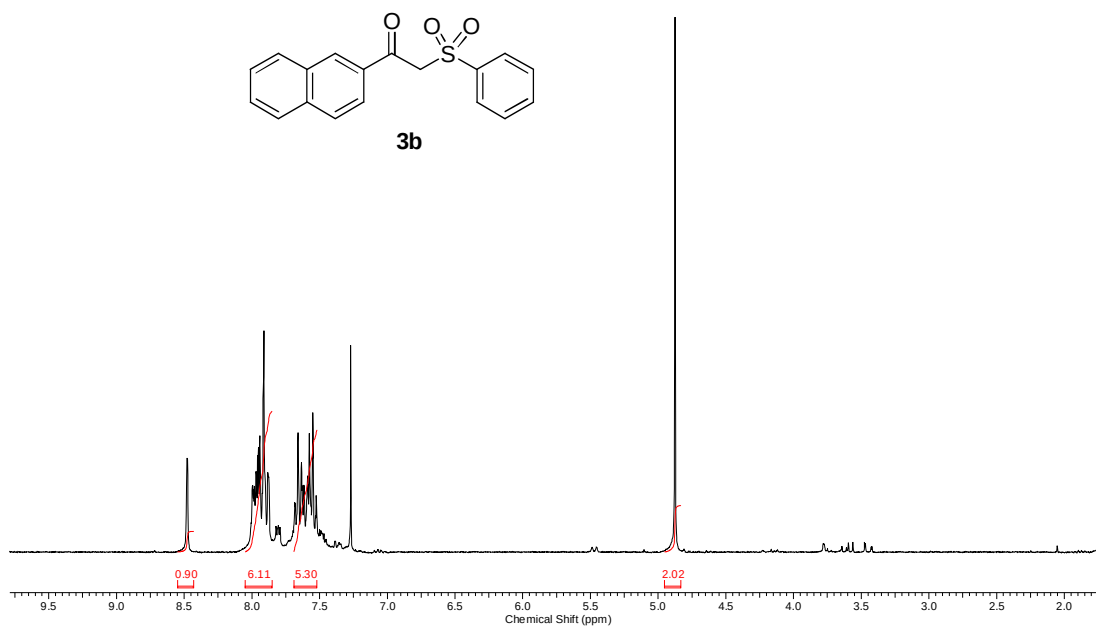
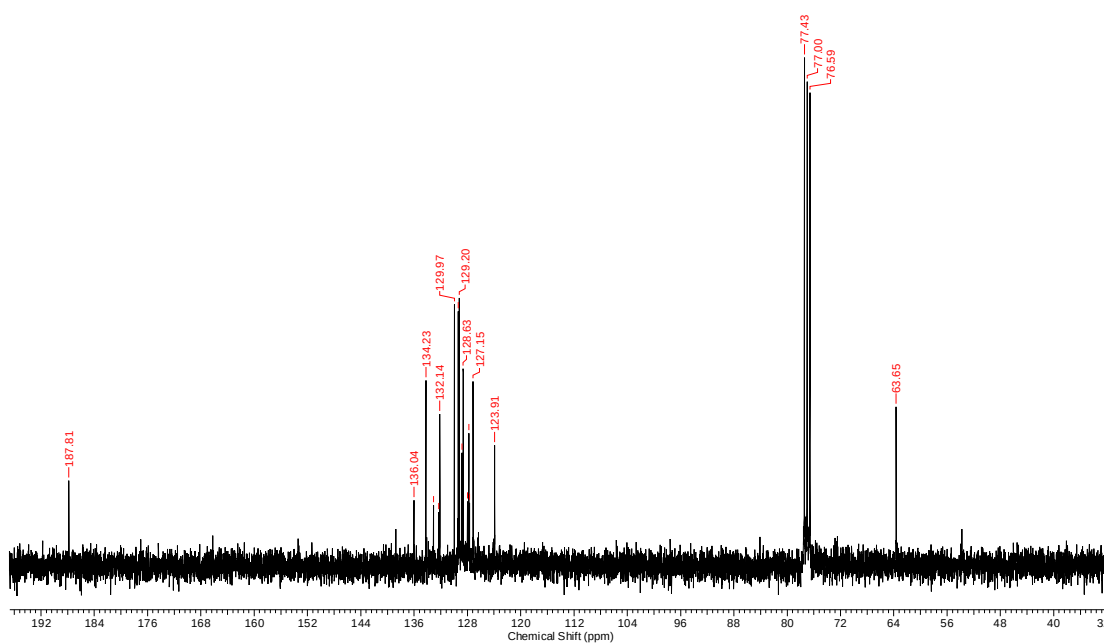
YAO, C-Z. et al. (E)-Specific direct Julia-olefination of aryl alcohols without extra reducing agents promoted by bases. **Chem. Commun.**, v. 51, n. 36, p. 7729-7732, 2015.

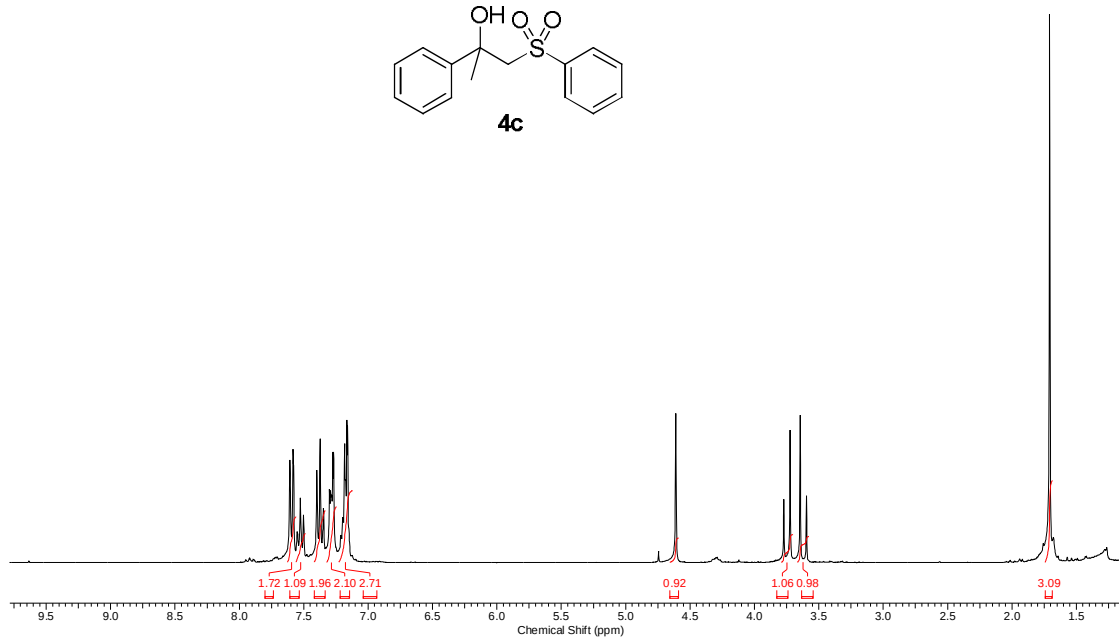
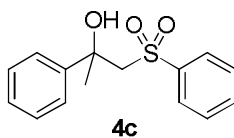
ZHAN, Z. et al. Metal-free catalyzed synthesis of the (E)-vinyl sulfones via aromatic olefins with arylsulfonyl hydrazides. **Tetrahedron Lett.**, v. 59, n.14. p. 1446-1450, 2018.

ZHOU, Q-F. et al. DMAP-Catalyzed Benzannulation of Ethyl Propiolate with β -Dicarbonyl Moieties. **Synlett.**, v. 2007, n. 13, 2073-2076, 2007.

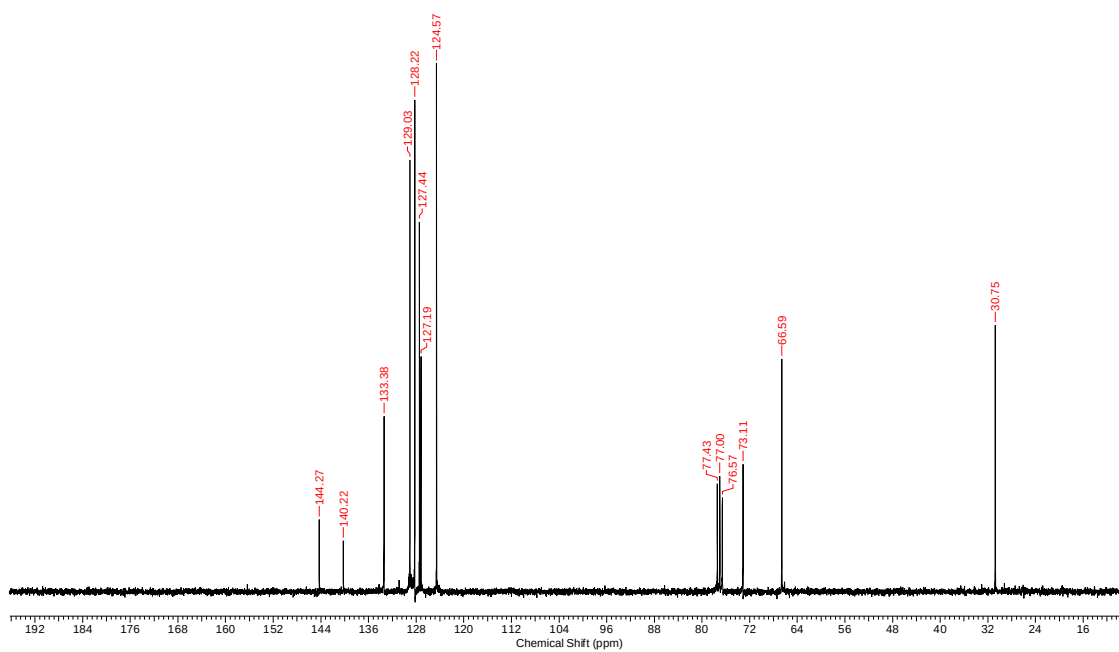
APÊNDICE A - ESPECTROS

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3a**.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **3a**.

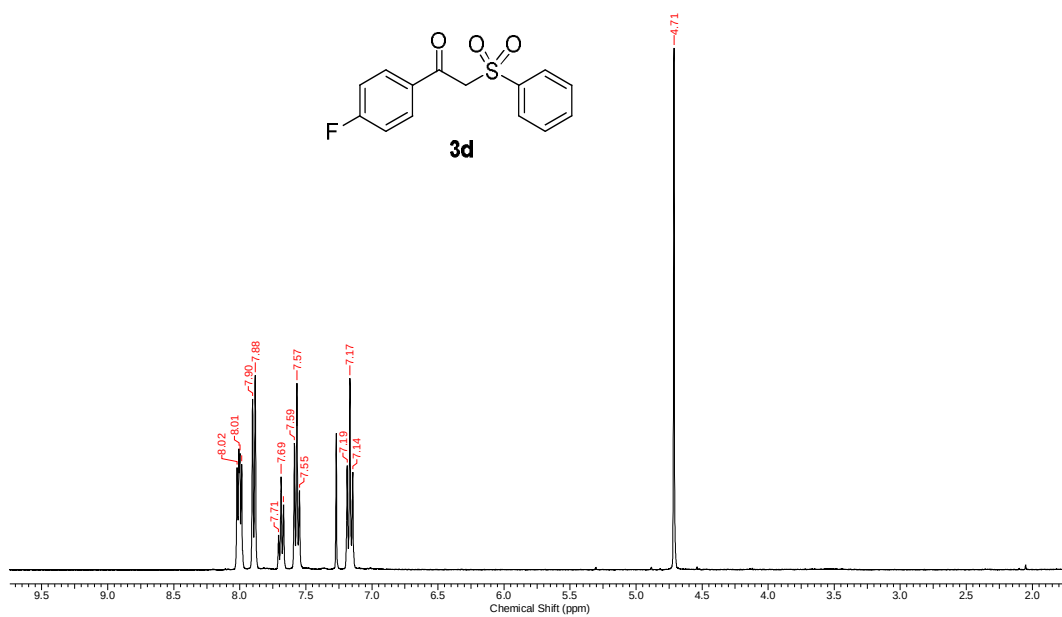
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **3b**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **3b**.



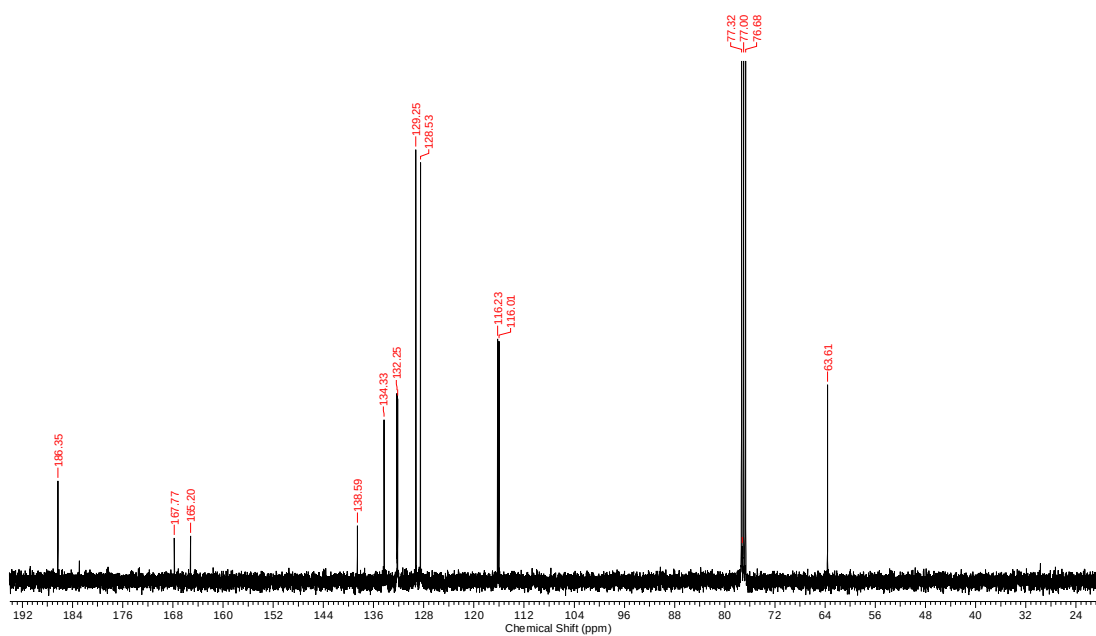
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **4c**.



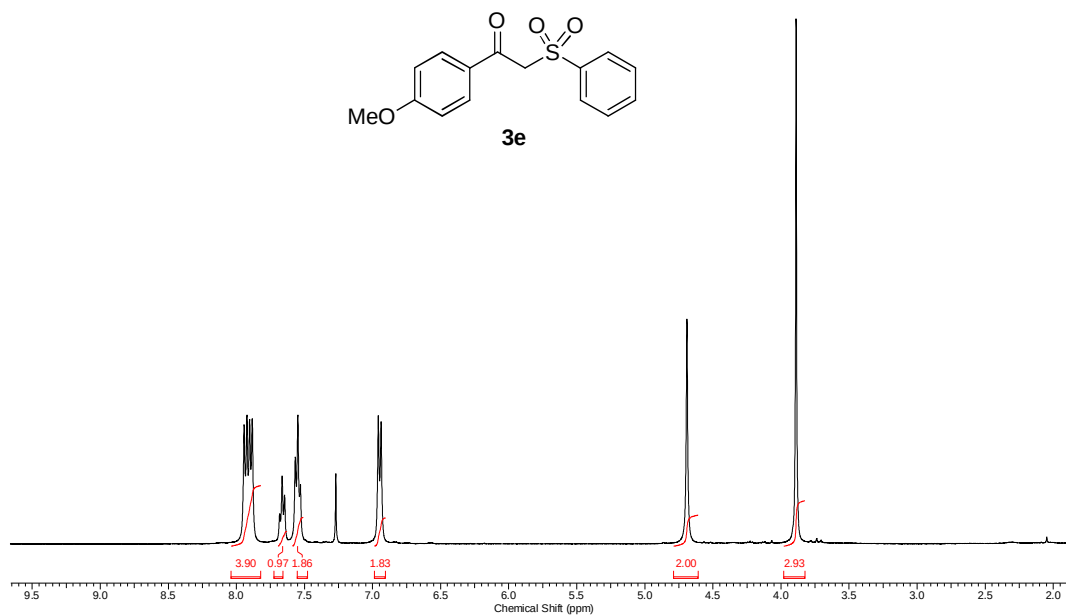
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **4c**.



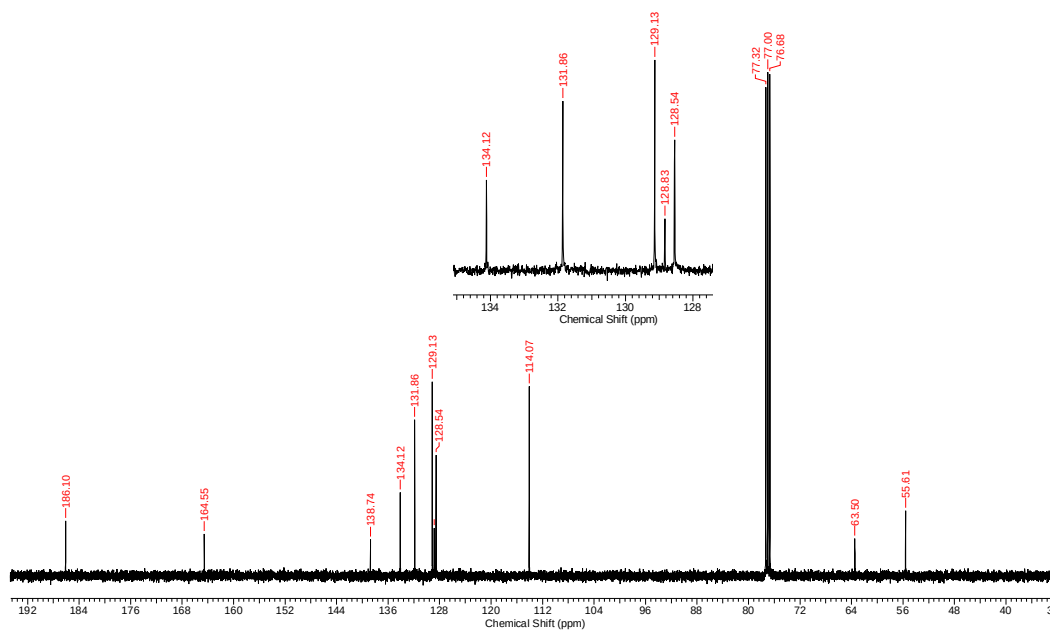
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **3d**.



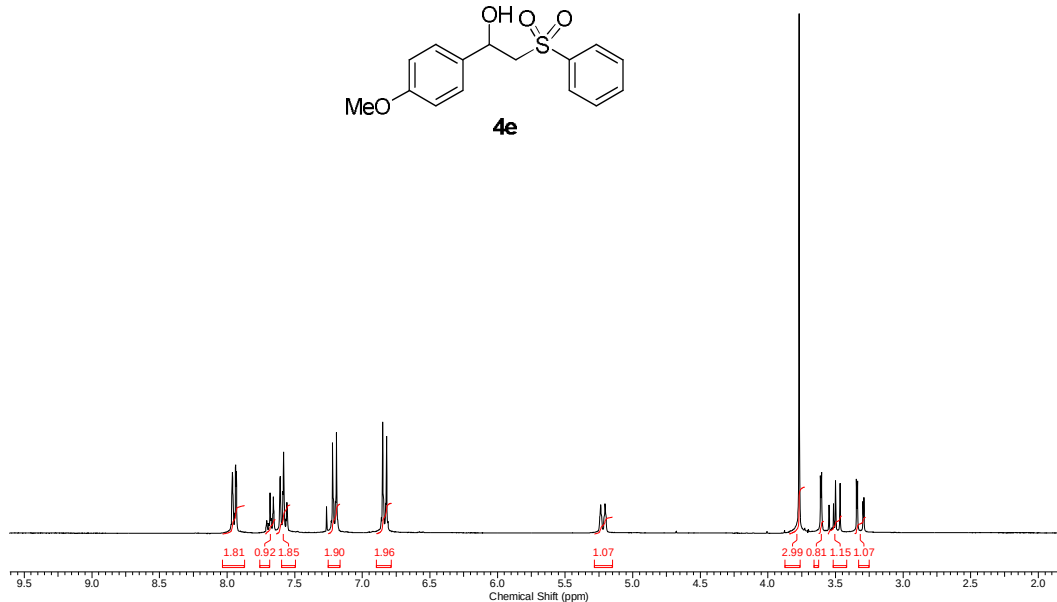
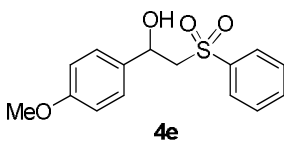
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **3d**.



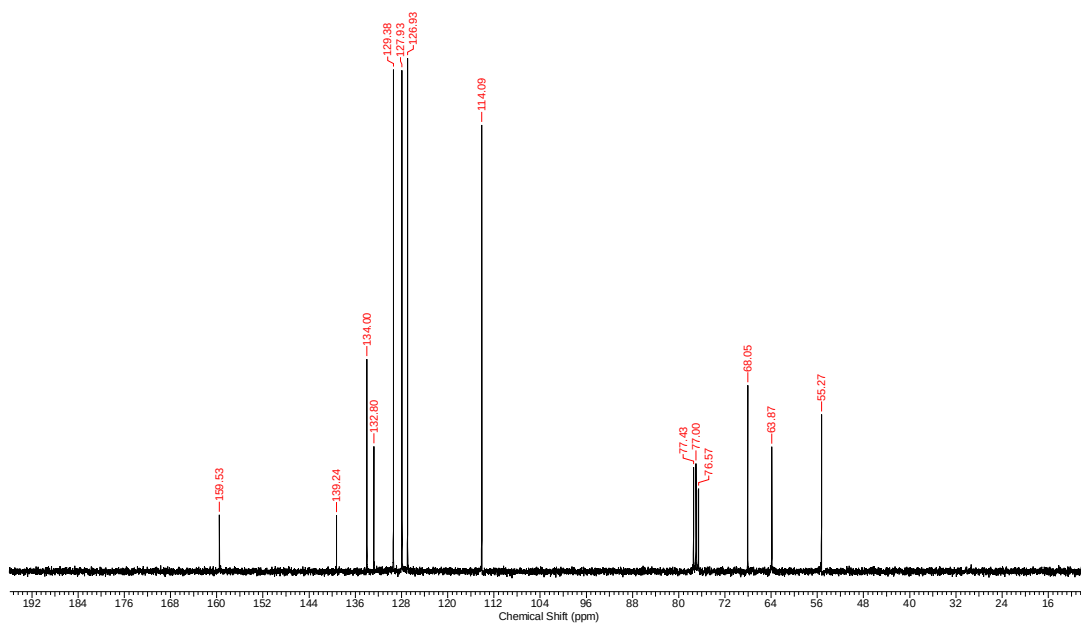
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3e**.



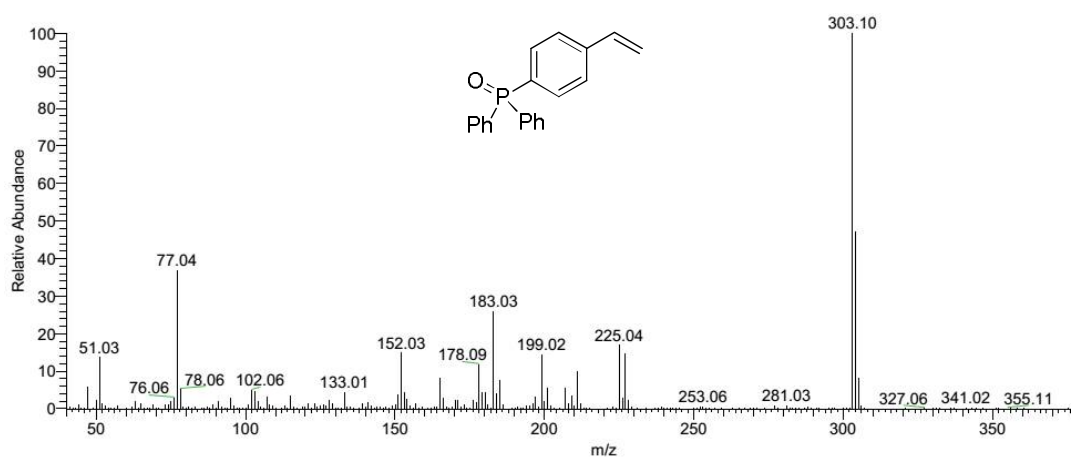
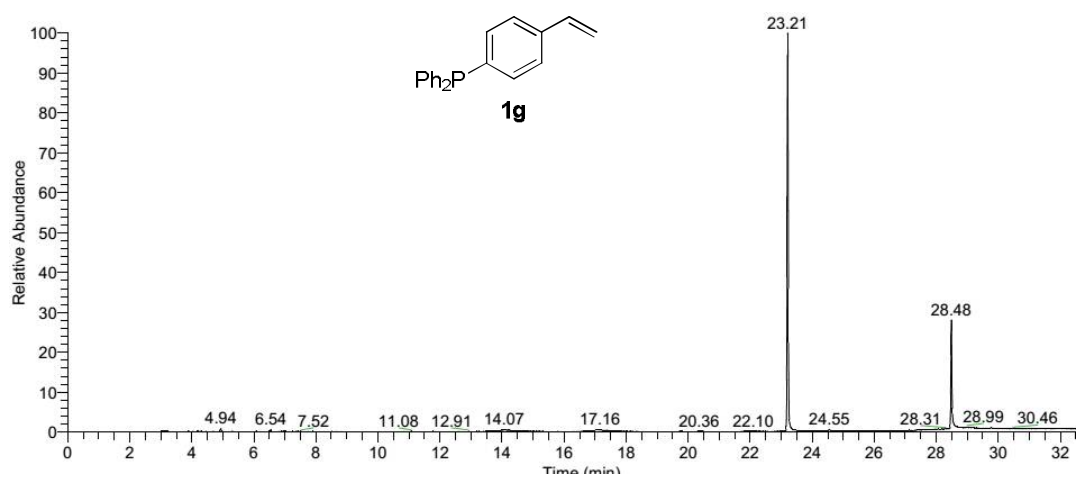
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **3e**.



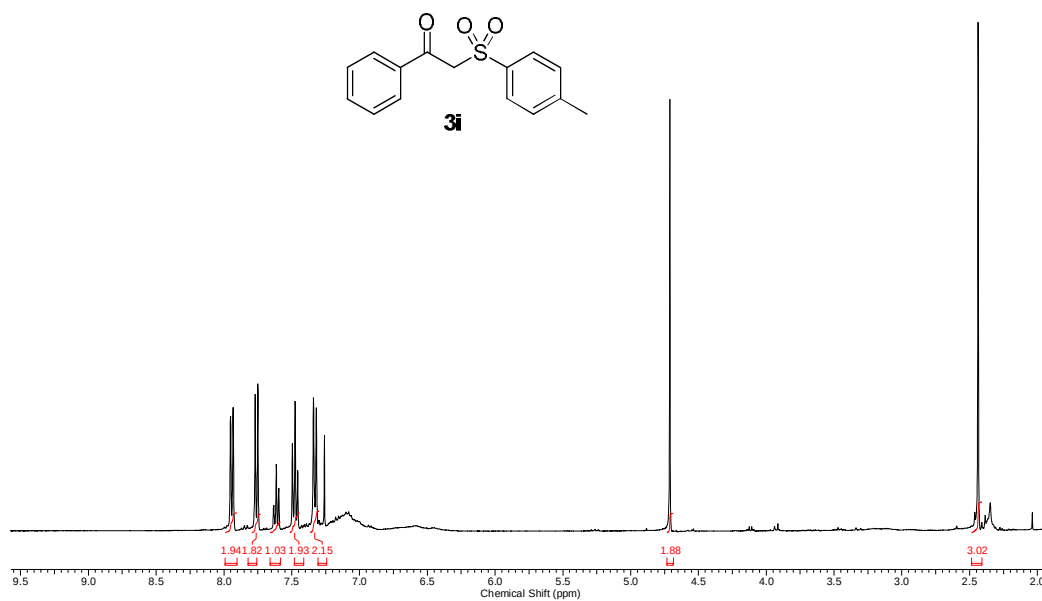
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **4e**.



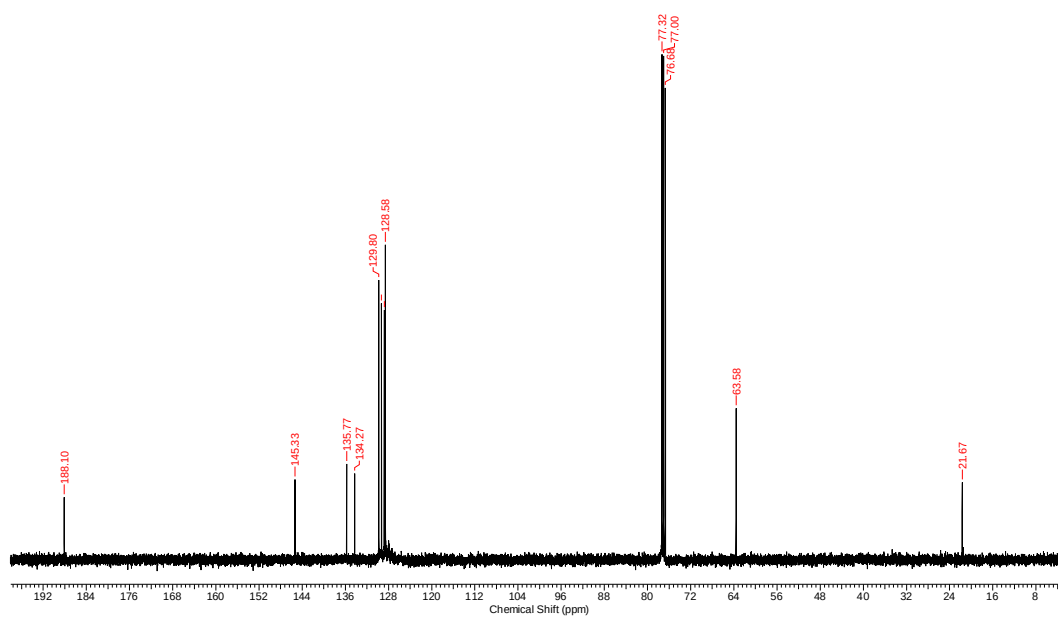
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **4e**.



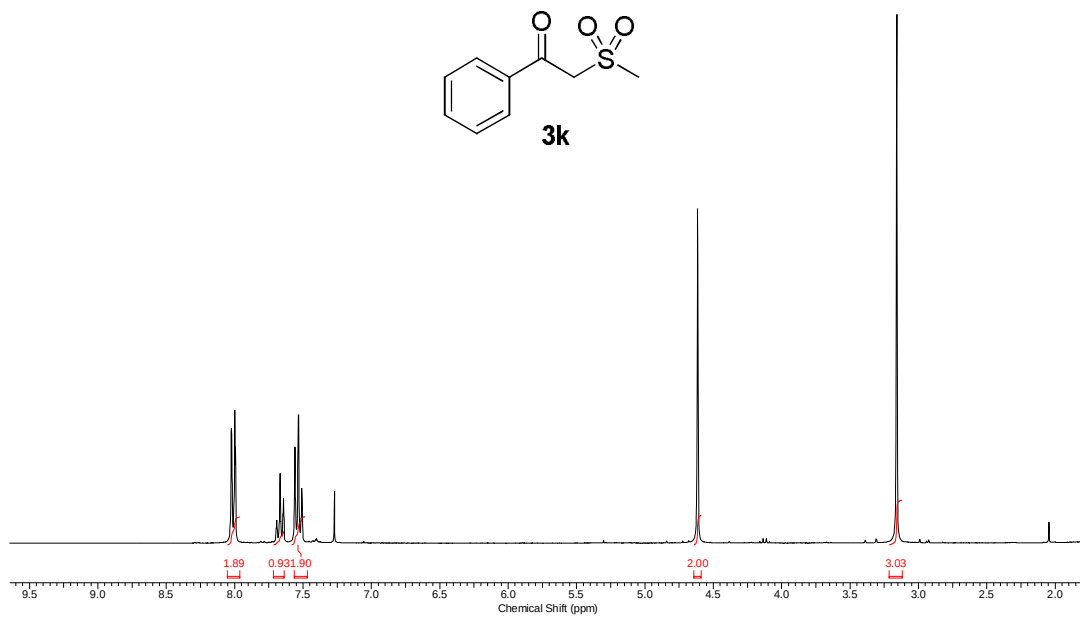
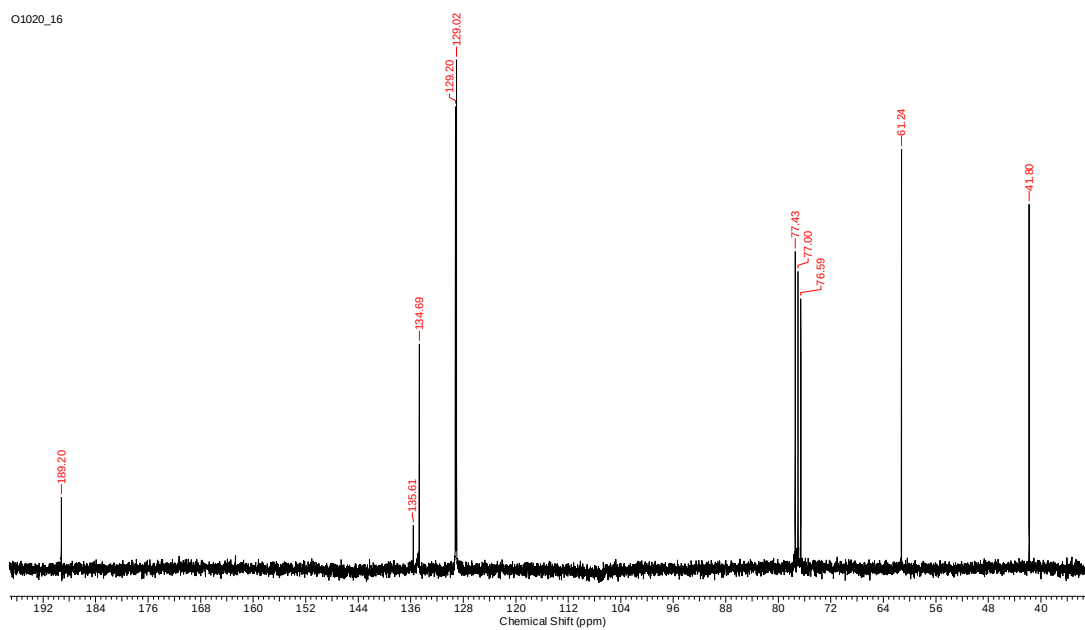
Perfil cromatográfico obtido por CG/EM da reação com o composto **1g**



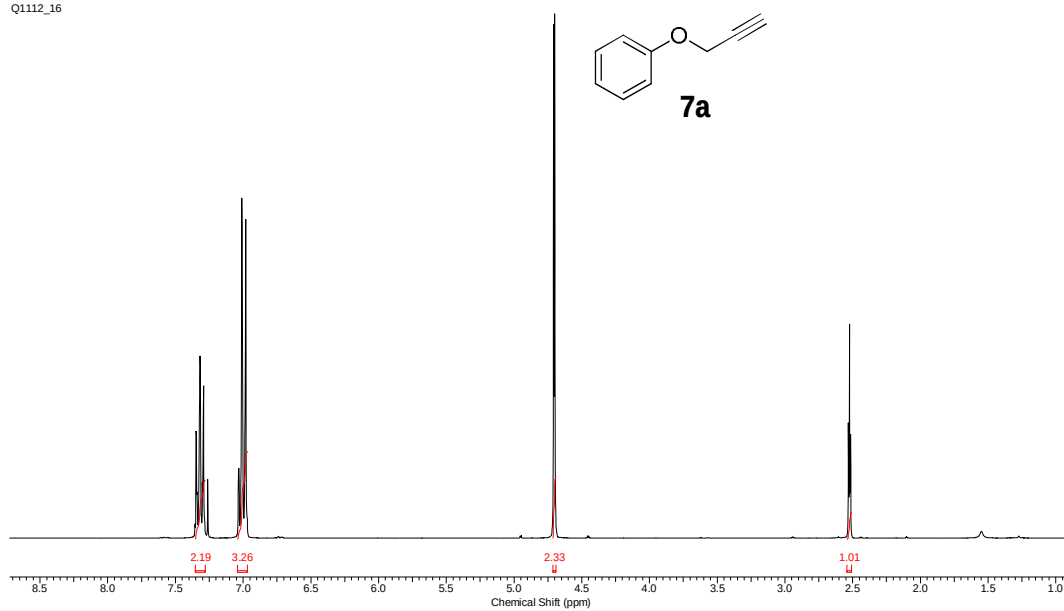
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3i**.



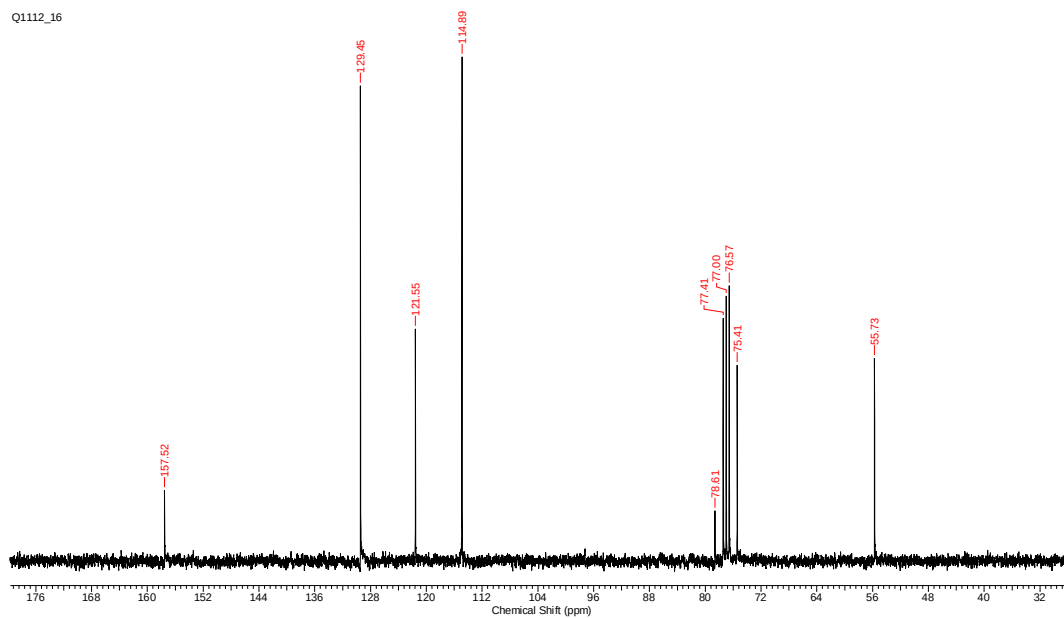
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **3i**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **3k**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **3k**.

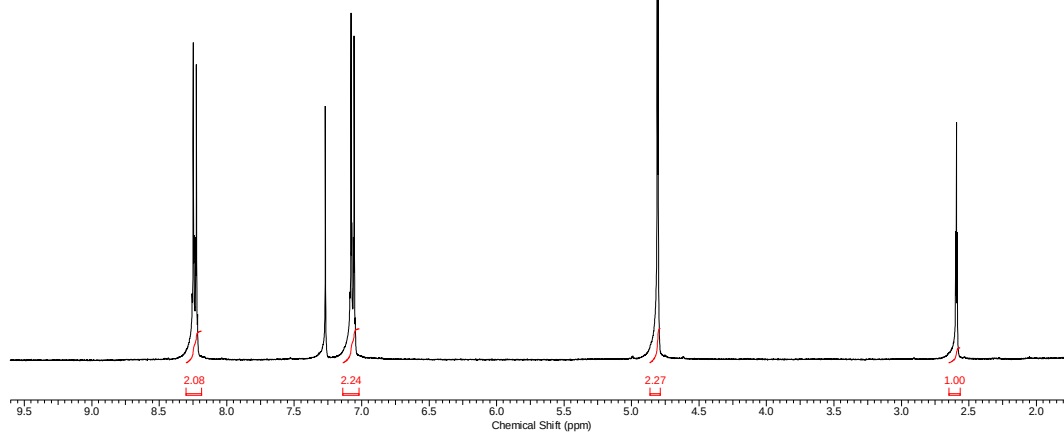
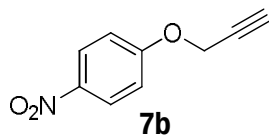
Q1112_16

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **7a**.

Q1112_16

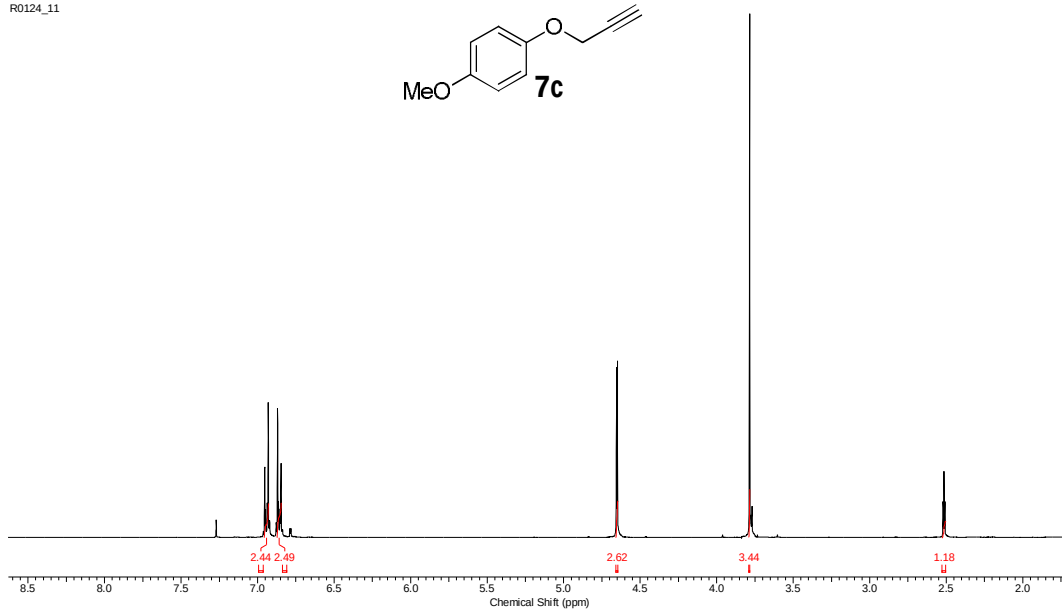
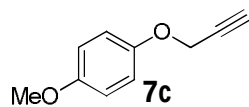
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **7a**.

R0124_9

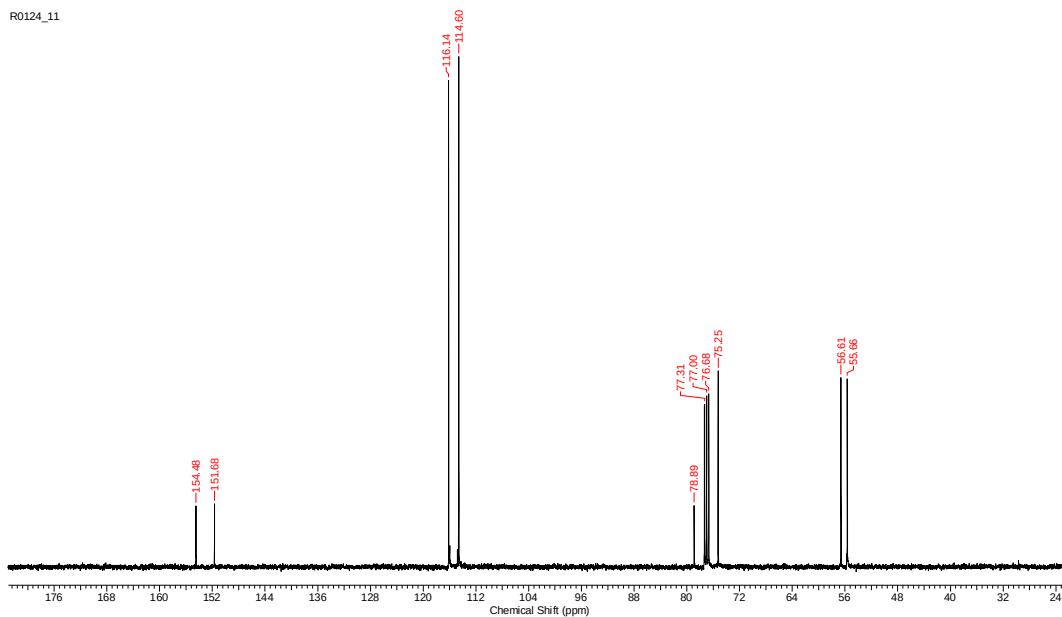


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **7b**

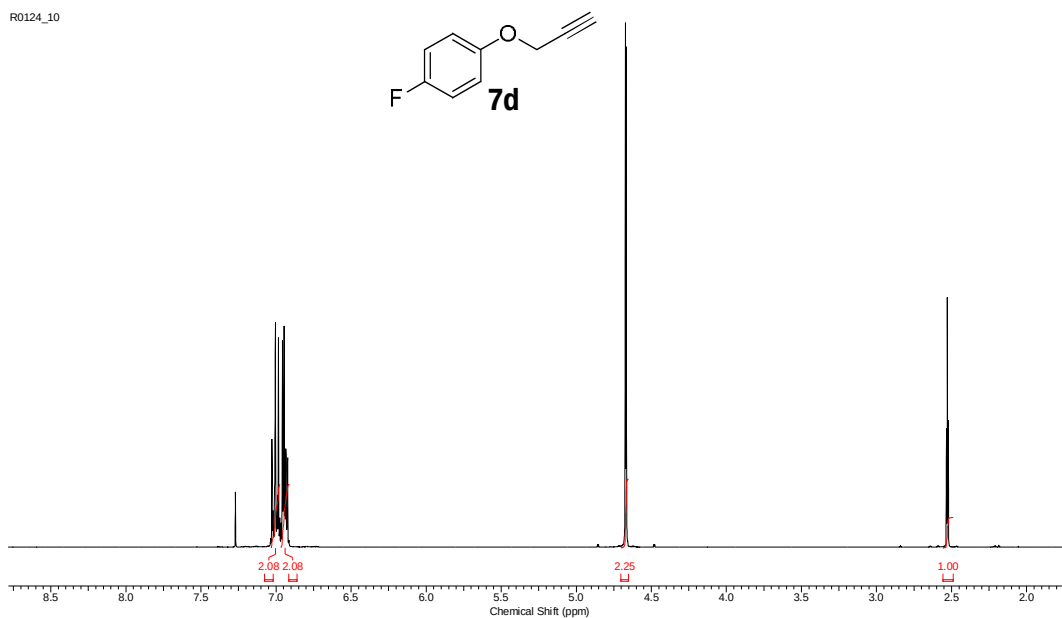
R0124_11

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **7c**

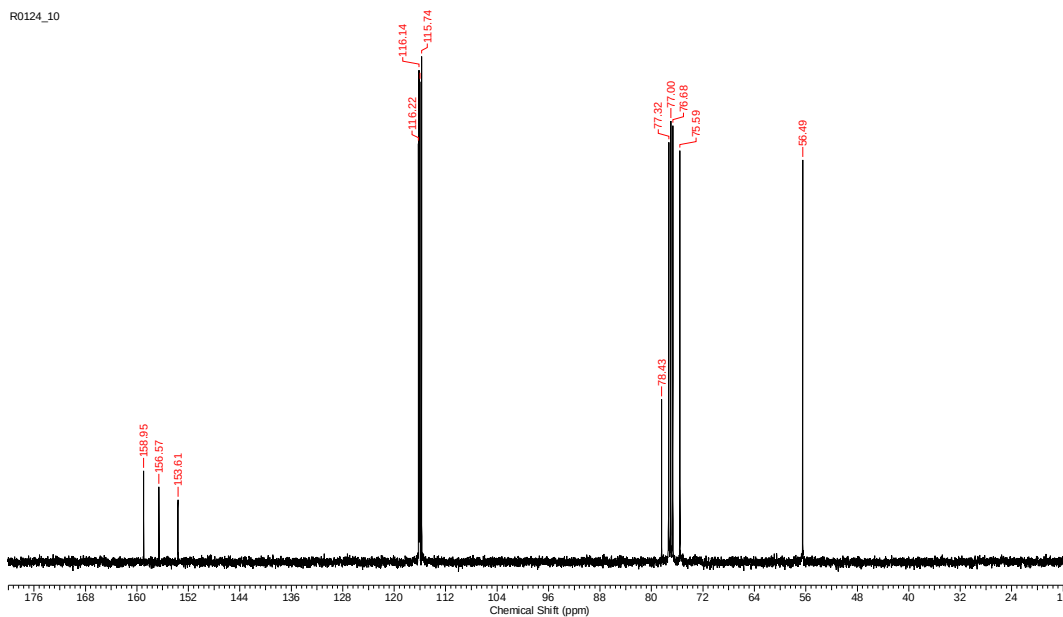
R0124_11

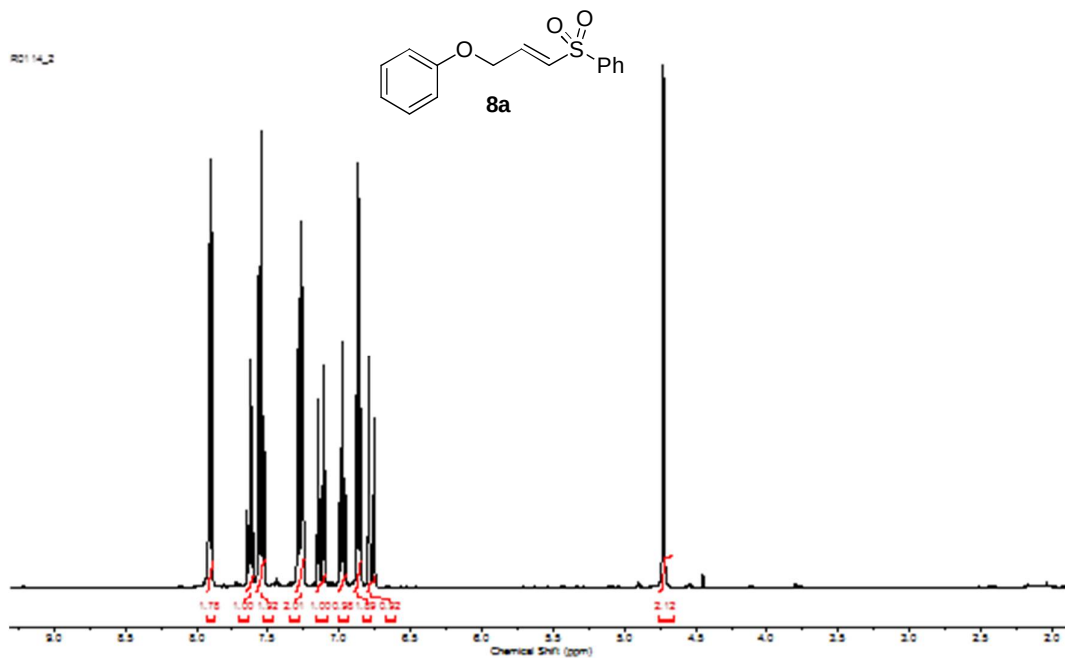
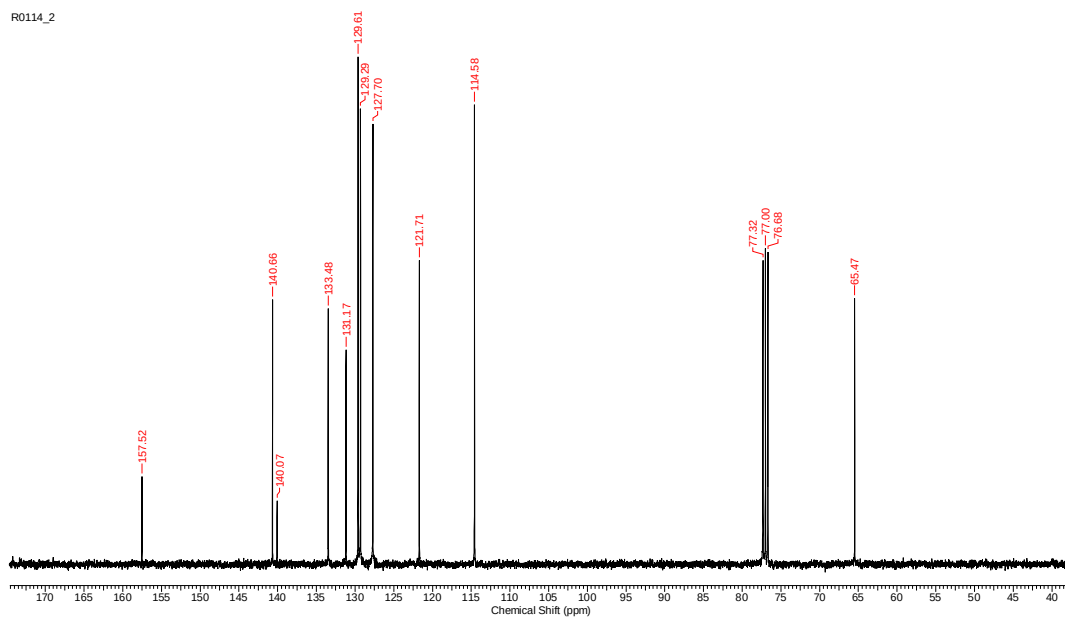
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **7c**

R0124_10

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **7d**

R0124_10

Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **7d**

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **8a**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **8a**

APÊNDICE B – ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO



Communication

Ultrasound-Promoted Chemoselective Oxysulfonylation of Alkenes

Queila P. S. B. Freitas,^a Raffael A. G. Lira,^a Jucleiton J. R. Freitas,^a Gilson Zeni^b and Paulo H. Menezes^{*a}

^aDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, 50670-901 Recife-PE, Brazil

^bDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima, 1000, 97105-900 Santa Maria-RS, Brazil

The ultrasound-assisted oxysulfonylation of different alkenes using sodium salts of organosulfinic acids under air atmosphere is described. The reaction is chemo- and regioselective and the corresponding β -keto-sulfones were obtained in good yields as major products. The use of ultrasound greatly accelerated the formation of products when compared to the conventional methods.

Keywords: ultrasound, oxysulfonylation, iron trichloride, β -keto-sulfones

Introduction

The synthesis of organosulfur compounds experienced a tremendous growth in the last years.¹ This is particularly true for β -keto-sulfones due to their applications in the synthesis of natural products² and heterocyclic compounds³ as well as to their biological properties.⁴ These qualities led to the emergence of several methods for the synthesis of these compounds and strategies based on the oxidation of β -keto-sulfides,⁵ alkylation using α -halo-ketones,⁶ acylation of methyl sulfones⁷ and sulfonylation of methyl ketones⁸ using a variety of substrates were described. However, most of them have some limitations such as being non-catalytic, involving multi-step synthesis of the starting materials, or the use of harsh conditions to promote the reaction.

The oxysulfonylation of alkenes or alkynes appeared as an easy alternative for the synthesis of β -keto-sulfones. The oxysulfonylation is based on the reaction of alkenes or alkynes with sulfonyl radicals. These radicals can be generated from readily available starting materials, being sulfonyl halides,⁹ sulfonylhydrazides,^{10,11} or the oxidation of sulfonates,¹² the most commonly used due to the high atomic efficiency.^{13,14} Despite these characteristics, all these methods require long reaction times, heating and/or the use of a variety of additives to promote the reaction effectively. Accordingly, the development of a simpler method that could

make the oxysulfonylation reaction more efficient in terms of yield and reaction time would be of the great interest.

Lei and co-workers¹⁵ described the generation of sulfonyl radicals from sulfinic acids in the presence of pyridine and dioxygen for the synthesis of β -hydroxy-sulfones. It is also well-known that the activation of dioxygen mostly proceeded by a radical process.¹⁶

Within this context, the use of ultrasound as a source of hydroxyl radical and other reactive oxygen species through the formation, growth and implosive collapse of microbubbles in a liquid could result in an unusual reaction environment within and in the vicinity of bubbles.¹⁷ These characteristics make the use of ultrasound irradiation a common partner in a variety of areas such as organic and organometallic chemistry, materials science, aerogels, food chemistry and medicinal research.^{18,19}

In addition, the use of ultrasound is in accordance to the principles of sustainable chemistry, while the demand for methods based on the use of less hazardous chemicals and/or solvents, and the reduction of used energy is an expanding area.²⁰

Experimental

General methods

All reagents and solvents used were previously purified and dried in agreement with the literature.²¹ FeCl₃ (97%),

*e-mail: paulo.menezes@pq.cnpq.br

alkenes **1a-g**, **1i**, **1j** and **1l** and sodium sulfonates, **2a-d**, were purchased from Aldrich Chemical Co. and used as received. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm E. Merck silica gel 60 plates (F254) using UV light, vanillin and *p*-anisaldehyde as visualizing agents. ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) data were recorded in CDCl_3 . The chemical shifts are reported as delta (δ) units in parts *per million* (ppm) relative to the solvent residual peak as the internal reference. ^{11}B NMR spectrum (128 MHz) was obtained in CDCl_3 . Spectrum was calibrated using $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.0 ppm) as external reference.²² Coupling constants (*J*) for all spectra are reported in hertz (Hz). The sonication was performed in an 8890E-DTH ultrasonic cleaner (with a frequency of 47 kHz and a nominal power 35 W; Cole Parmer Co.). The reaction flask was located at the maximum energy area in the cleaner, the surface of reactants was slightly lower than the level of the water. The reaction temperature was controlled by water bath.

General procedure for the synthesis of β -keto-sulfones (**3a-o**)

In a 25 mL round-bottomed flask containing FeCl_3 (0.05 mmol, 8.2 mg) in a 2:1 mixture of $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (3 mL), it was added the appropriate sodium sulfinate (1.5 mmol), alkene (0.25 mmol) and $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.05 mmol, 11.5 mg). The mixture was placed on an ultrasound bath and irradiated for 1 h.

After this period, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL) and washed with H_2O (3×15 mL). The organic phase was dried under anhydrous MgSO_4 , filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatographic column [hexanes:EtOAc (8:2)] to yield the corresponding products.

1-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)ethanone (**3a**)

Obtained 53.4 mg (82%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, *J* 8.2 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.89 (d, *J* 8.2 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.68-7.89 (m, 2H), 7.54 (t, *J* 7.4 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.47 (t, *J* 7.4 Hz, 2H, H_{Aryl}), 4.74 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 187.9, 138.7, 135.7, 134.3, 134.2, 129.25, 129.17, 128.8, 128.5, 63.4. The data match with the previously described compound.²³

1-(Naphthalen-2-yl)-2-(phenylsulfonyl)ethanone (**3b**)

Obtained 48.9 mg (63%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H, H_{Aryl}), 7.99-7.87 (m, 6H, H_{Aryl}), 7.68-7.52 (m, 5H, H_{Aryl}), 4.87 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 187.9, 138.7, 136.1, 134.3, 133.1, 132.3, 132.2, 130.0, 129.4, 129.2, 128.9, 128.6, 127.8, 127.2, 123.9, 63.7. The data match with the previously described compound.²³

2-Phenyl-1-(phenylsulfonyl)propan-2-ol (**4c**)

Obtained 62.2 mg (90%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, *J* 7.0 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.52 (t, *J* 7.0 Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.38 (t, *J* 7.6 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.30-7.27 (m, 2H, H_{Aryl}), 7.21-7.16 (m, 3H, H_{Aryl}), 4.61 (s, 1H, $-\text{OH}$), 3.75 (d, *J* 14.6 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.62 (d, *J* 14.6 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 1.71 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 140.2, 133.4, 129.0, 128.2, 127.4, 127.2, 124.6, 73.1, 66.6, 30.7. The data match with the previously described compound.²⁴

1-(4-Fluorophenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanone (**3e**)

Obtained 46.6 mg (67%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.98 (m, 4H, H_{Aryl}), 7.89 (d, *J* 7.6 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.69 (t, *J* 7.8 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.56 (t, *J* 7.8 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.17 (t, *J* 8.6 Hz, 2H, H_{Aryl}), 4.71 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.3, 166.5 (d, *J* 256.5 Hz), 165.2, 138.6, 134.2, 132.2, 129.2, 128.5, 116.2, 116.0, 63.6. The data match with the previously described compound.²³

1-(4-Methoxyphenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanone (**3f**)

Obtained 37.7 mg (52%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.88 (m, 4H, H_{Aryl}), 7.67 (t, *J* 7.2 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.55 (t, *J* 7.4 Hz, 2H, H_{Aryl}), 6.95 (d, *J* 8.2 Hz, 2H, H_{Aryl}), 4.69 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.89 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.1, 164.5, 138.7, 134.1, 131.8, 129.1, 128.8, 128.5, 114.1, 63.5, 55.6. The data match with the previously described compound.²³

1-(4-Methoxyphenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanol (**4f**)

Obtained 18.3 mg (25%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, *J* 7.6 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.71-7.68 (m, 1H, H_{Aryl}), 7.61-7.56 (m, 2H, H_{Aryl}), 7.20 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, H_{Aryl}), 6.83 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, H_{Aryl}), 5.24-5.20 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.77 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.60 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, OH), 3.51 (dd, *J* 14.7, 10.0 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 3.32 (dd, *J* 14.7, 1.8 Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 139.2, 134.0, 132.8, 129.4, 127.9, 126.9, 114.1, 68.0, 63.9, 55.3. The data match with the previously described compound.²⁴

1-(4-Aminophenyl)-2-(phenylsulfonyl)ethanol (**4g**)

Obtained 62 mg (89%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 2H, *J* 7.8 Hz), 7.68 (t, 1H, *J* 7.4 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* 7.4 Hz), 7.06 (d, 2H, *J* 8.2 Hz), 6.61 (d, 2H, *J* 8.2 Hz), 5.15 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H, *J* 9.8 and 4.3 Hz), 3.31 (dd, 1H, *J* 14 and 2 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.6, 139.3, 133.9, 130.5, 129.3, 127.9, 126.9, 115.1, 68.2, 63.8.

1-Phenyl-2-(*p*-tolylsulfonyl)ethanone (**3m**)

Obtained 48.0 mg (70%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, *J* 7.8 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.77 (d, *J* 8.3 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.63 (t, *J* 7.8 Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.49 (t, *J* 7.8 Hz, 2H, H_{Aryl}),

7.34 (d, J 8.3 Hz, 2H, H_{Aryl}), 4.72 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.1, 145.3, 135.8, 134.3, 129.8, 129.3, 128.8, 128.6, 63.8, 21.7. The data match with the previously described compound.²³

1-Phenyl-2-(methylsulfonyl)ethanone (**3n**)

Obtained 19.8 mg (40%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J 7.6 Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.67 (t, J 7.6 Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.53 (t, J 7.0 Hz, 2H, H_{Aryl}), 4.61 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.16 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 189.2, 135.6, 134.7, 129.2, 129.0, 61.2, 41.8. The data match with the previously described compound.²³

Results and Discussion

This work describes the use of ultrasound irradiation for the chemo- and regioselective synthesis of β -keto-sulfones based on the type reaction of alkenes and sodium salts of organosulfonic acids. In the course of developing milder reaction conditions, the effect of the solvent to promote the reaction was first examined. Thus, styrene, **1a** (0.25 mmol), and benzenesulfonic acid sodium salt, **2a** (0.375 mmol), were used as model compounds and treated at room temperature with FeCl_3 (20 mol%) using different solvents. The progress of the reaction was monitored by TLC and the results are depicted in Table 1.

From Table 1, it can be observed that mixtures of the corresponding β -keto-sulfone (**3a**) and β -hydroxy-sulfone (**4a**) were obtained in all cases with ratios depending on the type of solvent. When dichloromethane was used, a good conversion from **1a** to the products and a lower selectivity to the desired compound **3a** were observed (Table 1, entry 1). When water or tetrahydrofuran (THF) were used, lower

conversions were also observed in both cases, probably due to the low solubility of starting materials in these solvents (Table 1, entries 2 and 3). Better results were observed when acetone or acetonitrile were used after 24 h of reaction (Table 1, entries 4 and 5). A dramatic effect occurred when the reaction was performed under sonication (Table 1, entries 6 to 8). When acetone or acetonitrile were used as the reaction solvent, an increment in both conversion and selectivity was observed, however, when a 2:1 mixture of acetonitrile and water was used, **3a** was obtained in better conversions and selectivities (Table 1, entry 8). The most evident effect of the use of ultrasound in the reaction was the reduction of the time from 24 h to only 1 h.

Next, the minimal amount of FeCl_3 necessary to promote the reaction under sonication was screened. The results are described on Table 2. Smaller amounts of catalyst favored the formation of β -hydroxy-sulfone (**4a**, Table 2, entries 1-3), however, an improvement in both conversion and selectivity was observed when the amount of FeCl_3 was increased to 20 and 30 mol% with no significant changes in the product ratio (Table 2, entries 4 and 5). Nonetheless, the increment in the amount of FeCl_3 to 40 mol% led to a decrease in both conversion and selectivity due to the formation of several by-products in the reaction (Table 2, entry 6). Therefore, the control of the amount of FeCl_3 used in the reaction is fundamental because it is directly related to the conversion and selectivity of the formed products.

As mentioned before, ultrasound irradiation can be used as a source of hydroxyl radical and other reactive oxygen species.¹⁶ The combination of ultrasound irradiation and persulfate has been proved to be effective for removing several kinds of pollutants through the generation of both $\text{HO}^\bullet$ and $\text{SO}_4^{\bullet-}$.²⁵ Thus, it would be expected that by using

Table 1. FeCl_3 promoted oxysulfonylation of styrene **1a** using benzenesulfonic acid sodium salt, **2a**, in different solvents^a

$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{PhSO}_2\text{Na} \xrightarrow[\text{25}^\circ\text{C, 1 h}]{\text{FeCl}_3, [\text{solvent}]}$				
entry	Solvent	time / h	3a ^b / %	4a ^b / %
1	CH_2Cl_2	24	39	30
2	H_2O	24	20	6
3	THF	24	5	–
4	acetone	24	67	18
5	MeCN	24	53	27
6 ^c	acetone	1	61	20
7 ^c	MeCN	1	75	4
8 ^c	MeCN: H_2O ^d	1	82	6

^aReaction conditions: reactions were performed using **1a** (0.25 mmol), **2a** (0.375 mmol) and FeCl_3 (20 mol%) in the appropriate solvent (3 mL) at 25 °C;

^bdetermined by gas chromatography (GC) analysis; ^cthe reaction was performed under sonication; ^da 2:1 mixture was used.

Table 2. Oxysulfonylation of styrene, **1a**, using benzenesulfinic acid sodium salt, **2a**, using different amounts of FeCl₃^a

$$\begin{array}{c}
 \text{1a} + \text{2a} \xrightarrow[\text{25 } ^\circ\text{C, 1 h, US}]{\text{[FeCl}_3\text{]}} \text{Ph-C(=O)-CH}_2\text{-SO}_2\text{Ph} + \text{Ph-CH(OH)-CH}_2\text{-SO}_2\text{Ph} \\
 \text{MeCN : H}_2\text{O} \qquad \qquad \qquad \text{3a} \qquad \qquad \qquad \text{4a}
 \end{array}$$

entry	FeCl ₃ / mol%	3a ^b / %	4a ^b / %
1	–	–	–
2	5	19	50
3	10	34	59
4	20	75	4
5	30	70	24
6	40	52	35

^aReaction conditions: reactions were performed using **1a** (0.25 mmol), **2a** (0.375 mmol) in MeCN:H₂O (3 mL) at 25 °C under sonication using the appropriate amount of FeCl₃; ^bdetermined by gas chromatography (GC) analysis.

the combination of ultrasound irradiation and persulfate, an increment not only in the formation of radicals would be observed, but also in the selectivity favoring the formation of **3a**. The use of a persulfate to accelerate the oxysulfonylation reaction through the formation of the sulfinyl radical was also recently described.^{26–33} The results are described in Table 3.

Initially, the efficacy of the reaction was investigated using 20 mol% of ammonium persulfate [(NH₄)₂S₂O₈] as the oxidant, without FeCl₃. After 1 h, the reaction was not complete with much of the remaining starting material being observed together with a conversion of 39% to product **3a** and only traces of **4a** (Table 3, entry 2). The best result was observed when 20 mol% of (NH₄)₂S₂O₈ and 20 mol% of FeCl₃ were used, where excellent conversions and selectivities to the β-keto-sulfone **3a** were observed after 1 h (Table 3, entry 3). Additional increment in the amount of oxidant to 40 mol% resulted in 84% conversion to **3a** (Table 3, entry 4). Noteworthy, the corresponding

thiosulfonate (**5**) was obtained as a byproduct in the reaction in a small amount. This result was later confirmed by increasing the amount of (NH₄)₂S₂O₈ and FeCl₃ to 100 mol%, where **4a** was obtained as the major product in the reaction together with the corresponding thiosulfonate **5** (Table 3, entry 5). Finally, a reaction under stirring using the optimized conditions was performed in order to compare the efficacy of ultrasound in the oxysulfonylation of styrene, **1a**. Using these conditions **3a** was obtained as the major product after 24 h reaction (Table 3, entry 6).

The optimized reaction conditions namely: **1a** (0.25 mmol), **2a** (0.375 mmol), FeCl₃ (20 mol%) and (NH₄)₂S₂O₈ (20 mol%) in MeCN:H₂O [3 mL (2:1)] under sonication for 1 h were then applied to different substrates in order to explore the scope of the method, as well as the electronic effects of the substituents on the reaction yields. The results are described on Table 4, where it can be seen that the method was efficient for most of the substrates used.

Table 3. Oxysulfonylation of styrene, **1a**, using benzenesulfinic acid sodium salt, **2a**, using different amounts of FeCl₃ and (NH₄)₂S₂O₈^a

$$\begin{array}{c}
 \text{1a} + \text{2a} \xrightarrow[\text{25 } ^\circ\text{C, 1 h, US}]{\text{FeCl}_3, \text{[(NH}_4\text{)}_2\text{S}_2\text{O}_8\text{]}} \text{Ph-C(=O)-CH}_2\text{-SO}_2\text{Ph} + \text{Ph-CH(OH)-CH}_2\text{-SO}_2\text{Ph} + \text{PhSSO}_2\text{Ph} \\
 \text{MeCN : H}_2\text{O} \qquad \qquad \qquad \text{3a} \qquad \qquad \qquad \text{4a} \qquad \qquad \qquad \text{5}
 \end{array}$$

entry	FeCl ₃ / mol%	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ / mol%	3a ^b / %	4a ^b / %	5 ^b / %
1	20	–	75	9	–
2	–	20	39	2	–
3	20	20	91	4	–
4	20	40	84	3	9
5	100	100	6	51	22
6 ^c	20	20	80	10	–

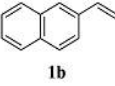
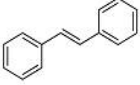
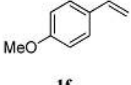
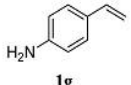
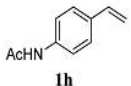
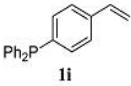
^aReaction conditions: reactions were performed using **1a** (0.25 mmol), **2a** (0.375 mmol) and the appropriate amount of FeCl₃ and (NH₄)₂S₂O₈ in MeCN:H₂O (3 mL) at 25 °C under sonication for 1 h; ^bdetermined by gas chromatography (GC) analysis; ^cthe reaction was performed under stirring for 24 h.

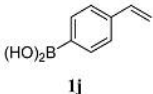
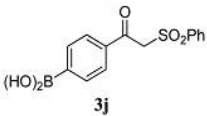
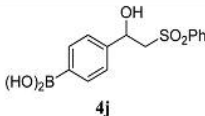
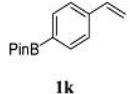
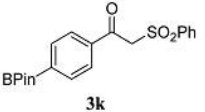
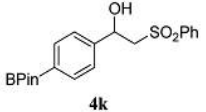
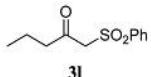
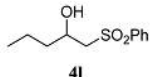
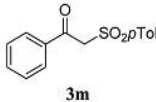
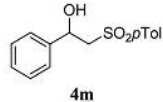
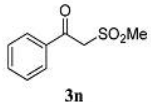
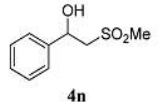
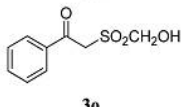
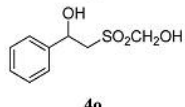
When compounds **1a** and **1b** were used as substrates together with the sulfinate **2a**, the desired products were obtained in good yields, being observed better selectivities when **1a** was used as substrate (Table 4, entries 1 and 2). When **1c** was used, the corresponding β -hydroxysulfone **4c** was obtained in 90% yield as the exclusive reaction

product (Table 4, entry 3). The use of *trans*-stilbene (**1d**), a 1,2-disubstituted alkene, led to a complex mixture of products, and the isolation of **3d** and **4d** was not possible in this case (Table 4, entry 4).

The presence of deactivating groups such as the fluorine atom on the aromatic ring led preferentially to the β -keto-

Table 4. Oxy sulfonation of different alkenes promoted by ultrasound

$\text{R}^1\text{CH=CH}_2 + \text{R}^2\text{SO}_2\text{Na} \xrightarrow[\text{MeCN:H}_2\text{O (2:1), 25}^\circ\text{C, 1 h, US}]{\text{FeCl}_3 (20 \text{ mol\%}), (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 (20 \text{ mol\%})}$ $\text{R}^1\text{C(=O)CH}_2\text{SO}_2\text{R}^2 + \text{R}^1\text{CH(OH)CH}_2\text{SO}_2\text{R}^2$						
entry	1	2	3	4	3 ^a / %	3:4 ^b
1		PhSO ₂ Na 2a			82	96:4
2		2a			63 ^c	71:29
3		2a			90	0:100
4		2a			— ^d	—
5		2a			67	95:5
6		2a			52	67:33
7		2a			89 ^e	10:90
8		2a			— ^d	—
9		2a			— ^f	—

$\text{R}^1\text{CH=CH}_2 + \text{R}^2\text{SO}_2\text{Na} \xrightarrow[\text{MeCN:H}_2\text{O (2:1), 25}^\circ\text{C, 1 h, US}]{\text{FeCl}_3 (20 \text{ mol}\%), (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 (20 \text{ mol}\%)}$						
entry	1	2	3	4	3 ^a / % 3:4 ^b	
10		2a			–	–
11		2a			–	–
12		PhSO ₂ Na 2a			–	–
13	1a	<i>p</i> -TolSO ₂ Na 2b			70	90:10
14	1a	MeSO ₂ Na 2c			40	96:4
15	1a	HOCH ₂ SO ₂ Na 2d			–	–

A study of the behavior of the reaction in the presence of Lewis acids, such as boronic acid **1j**, was also performed. In this case, a complex mixture of products was observed in the reaction (Table 4, entry 10). When the corresponding boronic ester **1k** was used in the oxysulfonylation reaction, the only product observed was the boronic acid **1j**, probably due to the presence of water and FeCl₃ in the reaction medium (Table 4, entry 11). This result is in agreement with the literature,³⁴ where it is described that the hydrolysis of some boron compounds can occur in the presence of FeCl₃. Finally, when 1-pentene (**1l**) was used as the substrate, the desired product **3l** was not observed (Table 4, entry 12).

Table 5. Oxsulfonylation of styrene, **1a**, using benzenesulfinic acid sodium salt, **2a**, under argon atmosphere^a

$\mathbf{1a} + \mathbf{2a} \xrightarrow[\text{[conditions]}]{\text{FeCl}_3 (20 \text{ mol}\%), (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 (20 \text{ mol}\%)} \text{Ph-C(=O)-CH}_2\text{-SO}_2\text{Ph} (\mathbf{3a}) + \text{Ph-CH=CH-SO}_2\text{Ph} (\mathbf{6})$			
entry	Condition	3a ^b /%	6 ^b /%
1	MeCN, 25 °C, 1 h,))) , Ar	19	14
2	MeCN, TEMPO, 25 °C, 1 h,))) , Ar	–	–

^aReaction conditions: reactions were performed using **1a** (0.25 mmol), **2a** (0.375 mmol) in MeCN (3 mL) under argon; ^bdetermined by gas chromatography (GC) analysis. TEMPO: (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl.

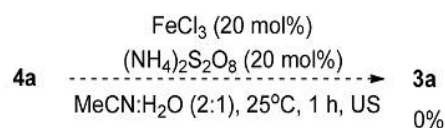
The use of different sodium sulfinates in the oxsulfonylation of alkenes promoted by ultrasound was also evaluated. When styrene **1a** and sodium sulfinate **2b** were used, similar yields and selectivities were observed (Table 4, entries 1 and 13). However, when sodium methanesulfinate **2d** was used, the corresponding product **3n** was obtained in only 40% yield with a high selectivity, favoring the β -keto-sulfone (Table 4, entry 14). Finally, when sodium hydroxymethanesulfinate **2c** was used, the corresponding products were not observed (Table 4, entry 15).

In an attempt to obtain some information about the mechanism of the reaction, some additional experiments were performed. First, the optimized conditions were applied for the reaction of **1a** and **2a** under argon atmosphere using only anhydrous acetonitrile as solvent (Table 5, entry 1). In this case, **3a** was obtained in a low conversion together with the corresponding vinyl sulfone, **6**.

Next, the reaction was performed in presence of (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO), a radical scavenger (Table 5, entry 2). In this specific case, the desired product **3a** was not observed and only the starting materials were recovered. The results described in Table 5 indicated that the presence of oxygen is important for the oxsulfonylation reaction and are in agreement with those previously described in the literature.¹⁶

Noteworthy, when the reaction was carried out using the β -hydroxysulfone **4a** as the substrate under the optimized

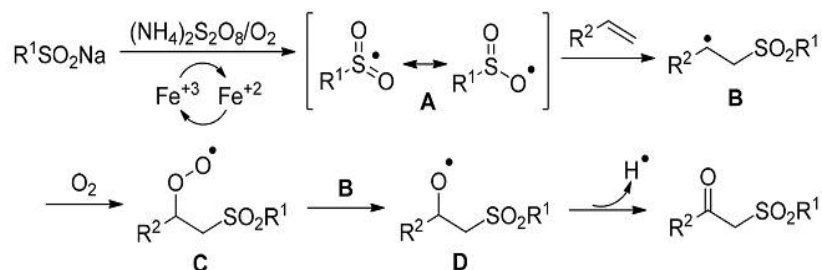
reaction conditions, the corresponding β -keto-sulfone **3a** was not observed indicating that **4a** was not the intermediate in the reaction (Scheme 1).

**Scheme 1.** Attempt to synthesize **3a** from **4a**.

The suggested reaction mechanism was proposed by Huang and co-workers³⁵ and Yadav and co-workers,³⁶ which is based on the generation of an oxygen-centered radical and its resonance structure sulfonyl radical A (Scheme 2). The capture of this radical by the appropriate alkene would lead to a carbon-centered radical B, which would be trapped by O₂ to give the corresponding peroxy radical C. Further reaction with radical B to generate the oxyl radical D followed by hydrogen radical abstraction would give the β -keto sulfone (Scheme 2).

Conclusions

In summary, we have demonstrated the ultrasound-assisted oxsulfonylation of different alkenes using sodium salts of organosulfinic acids under air atmosphere in a very chemo- and regioselective way. The corresponding β -keto-sulfones were obtained in short reaction time when

**Scheme 2.** Suggested mechanistic pathway.

compared to other procedures described in the literature, high yield and purity. The method is simple, fast and general, allowing further applications in the synthesis of more complex compounds.

Supplementary Information

Additional experimental procedures and spectroscopic characterization data, as well as ^1H , ^{13}C and ^{11}B NMR spectra for all synthesized compounds are available free of charge at <http://jbcs.sbq.org.br> as PDF file.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge CNPq (482299/2013-4) and CAPES for financial support. P. H. M. and Q. P. S. B. F. are also thankful to CNPq for their fellowships.

References

- Otocka, S.; Kwiatkowska, M.; Madalińska, L.; Kielbasinski, P.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4147.
- Markitanov, Y. M.; Timoshenko, V. M.; Shermolovich, Y. G.; *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 188.
- Pokhodylo, N. T.; Matychuk, V. S.; Obushak, M. D.; *Synthesis* **2009**, 2321.
- Wolf, W. M.; *J. Mol. Struct.* **1999**, *474*, 113.
- Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Wang, M. J.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1443.
- Wildeman, J.; Van Leusen, A. M.; *Synthesis* **1979**, 733.
- Thomsen, M. W.; Handwerker, B. M.; Katz, S. A.; Belser, R. B.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 906.
- Kreis, M.; Nieger, M.; Brase, S.; *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2171.
- Lai, C.; Xi, C.; Jiang, Y.; Hua, R.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 513.
- Yang, F. L.; Tian, S. K.; *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 487.
- Rong, G.; Mao, J.; Yan, H.; Zheng, Y.; Zhang, G.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4697.
- Singh, A. K.; Chawla, R.; Yadav, L. D. S.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4742.
- Trost, B. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.
- Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471.
- Lu, Q.; Zhang, J.; Wei, F.; Qi, Y.; Wang, H.; Liu, Z.; Lei, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7156.
- Piera, J.; Backvall, J. E.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506.
- Ferkous, H.; Merouani, S.; Hamdaoui, O.; Pétrier, C.; *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *34*, 580.
- Banerjee, B.; *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *35*, 15.
- Sancheti, S. V.; Gogate, P. R.; *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *36*, 527.
- Cintas, P.; *Ultrason. Sonochem.* **2016**, *28*, 257.
- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, 1988.
- Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H.; *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 873.
- Wei, W.; Liu, C.; Yang, D.; Wen, J.; You, J.; Suo, Y.; Wang, H.; *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10234.
- Pagire, S. K.; Paria, S.; Reiser, O.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2106.
- Chawla, R.; Singh, A. K.; Yadav, L. D. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2032.
- Wang, X.; Wang, L.; Li, J.; Qiu, J.; Cai, C.; Zhang, H.; *Sep. Purif. Technol.* **2014**, *122*, 41.
- Darsinou, B.; Frontistis, Z.; Antonopoulou, M.; Konstantinou, I.; Mantzavinos, D.; *Chem. Eng. J.* **2015**, *280*, 623.
- Li, B.; Li, L.; Lin, K.; Zhang, W.; Lu, S.; Luo, Q.; *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 855.
- Li, B.; Zhu, J.; *Chem. Eng. J.* **2016**, *284*, 750.
- Chen, W. S.; Su, Y. C.; *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 921.
- Neppolian, B.; Doronila, A.; Ashokkumar, M.; *Water Res.* **2010**, *44*, 3687.
- Yang, Q.; Zhong, Y.; Zhong, H.; Li, X.; Du, W.; Li, X.; Chen, R.; Zeng, G.; *Process Saf. Environ. Prot.* **2015**, *98*, 268.
- Wang, S.; Zhou, N.; Wu, S.; Zhang, Q.; Yang, Z.; *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *23*, 128.
- Blevins, D. W.; Yao, M. L.; Yong, L.; Kabalka, G. W.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6534.
- Shi, X.; Ren, X.; Ren, Z.; Li, J.; Wang, Y.; Yang, S.; Gu, J.; Gao, Q.; Huang, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5083.
- Singh, A. K.; Chawla, R.; Yadav, L. D. S.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2845.

Submitted: January 30, 2018

Published online: April 10, 2018



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Regioselective propargylation of aldehydes using potassium allenyltrifluoroborate promoted by tonsil



Jucleiton J. R. Freitas^a, Tulio R. Couto^a, Italo H. Cavalcanti^a, Juliano C. R. Freitas^b, Queila P. S. Barbosa^a, Roberta A. Oliveira^{a,*}

^a Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE 50740-540, Brazil

^b Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB 58175-000, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 November 2015

Revised 30 December 2015

Accepted 6 January 2016

Available online 7 January 2016

Keywords:

Potassium organotrifluoroborates

Propargylation

Tonsil clay

ABSTRACT

The propargylation of aldehydes using potassium allenyltrifluoroborate promoted by tonsil, an inexpensive and readily available clay, in a chemo- and regioselective way is described. The method is simple and avoids the use of air and moisture sensitive organometallics and products were obtained in good to moderate yields.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The most used method for the formation of new C–C bonds is based on the addition of organometallic reagents to carbonyl compounds.¹ In this context, the propargylation reaction plays an important role due to the high density of functional groups in the resulting products.² However, there are two major issues associated with the propargylation reaction, both intrinsically related: the use of propargyl or allenyl organometallics and the regioselectivity of the obtained products.

It is known that some propargyl and allenyl organometallics can undergo metallotropic rearrangements during reactions with carbonyl compounds to give the corresponding products in low regioselectivity.³ For propargyl magnesium bromide, for example, the regioselectivity of the reaction can be improved by HgCl₂⁴ or ZnCl₂⁵ poisoning, however, the high Lewis base character⁶ of propargyl magnesium bromide makes the search for more stable and selective reagents to achieve the propargylation reaction a subject of the great interest.

The regioselectivity of reactions involving the less reactive tin, silicon and boron allenyl- or propargyl organometallics, generally proceed through a S_E2' mechanism by the direct addition of the organometallic to a carbonyl compound catalyzed by a Lewis acid or base,⁶ so the use of an allenyl organometallic generally yields the corresponding propargyl alcohol and vice versa.⁷

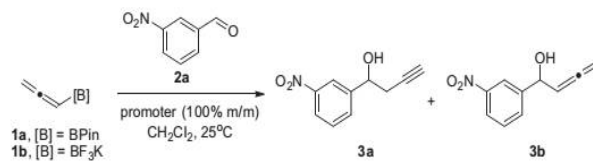
In this work, we report the use of tonsil, an inexpensive and easily available commercial clay, to promote the addition of allenyl-boron compounds to aldehydes.

In the course of developing milder reaction conditions, first the type of boron compound and the appropriate reagent to promote the propargylation reaction was examined. Thus, allenylboronic acid pinacol ester, **1a** or potassium allenyltrifluoroborate, **1b** (1.5 mmol) and 3-nitro-benzaldehyde, **2a** (1 mmol) were treated at room temperature with different reagents using CH₂Cl₂ as the reaction solvent. The results are presented in Table 1.

When the reaction was performed using **1a**, a commercially available reagent, without the use of any promoter, the corresponding product **3a** was not observed after 48 h (Table 1, entry 1). The change of boron reagent to potassium allenyltrifluoroborate, **1b**, gave **3a** in only 30% conversion after 12 h (Table 1, entry 2). A dramatic effect was observed when different clays were used to promote the reaction where higher conversions were observed in all cases (Table 1, entries 3–6). Shorter reaction times were observed when tonsil clay was used as the reaction promoter, however, the reaction using **1b** proved to be more regioselective (Table 1, entries 3 and 4). The use of montmorillonite K-10⁸ and KSF also gave **3a** in a regioselective way, but both reactions required longer reaction times for completion (Table 1, entries 5 and 6). This result is probably due to the higher superficial area of tonsil clay when compared to montmorillonites tested.⁹

* Corresponding author. Tel.: +55 81 2126 7473; fax: +55 81 2126 8442.

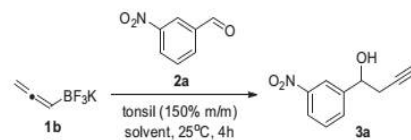
E-mail address: roberta.ayres@pq.cnpq.br (R.A. Oliveira).

Table 1Effect of promoter in the propargylation of 3-nitro-benzaldehyde **2a** by allenyl-boron compounds^a

Entry	1	Promoter	Time (h)	3a:3b ^b	Conv. ^c (%)
1	1a	—	48.0	—	—
2	1b	—	12.0	100:0	30
3	1a	Tonsil	12.0	70:30	87
4	1b	Tonsil	4.0	100:0	99
5	1b	Montmorillonite K-10	6.0	100:0	99
6	1b	Montmorillonite KSF	6.5	100:0	99

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **2a** (1 mmol), **1a–b** (1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 25 °C for the time indicated.^b Determined by ¹H NMR.^c The conversion was determined by GC with respect to **1a**.**Table 2**Effect of the amount of tonsil on the propargylation of 3-nitro-benzaldehyde **2a** by potassium allenyltrifluoroborate **1b**^a

Entry	Tonsil (% m/m)	Time (h)	Conv. ^b (%)
1	25	48	94
2	50	24	97
3	100	4	91
4	150	3.5	99
5	200	3.15	98

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **2a** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) using different amounts of tonsil (% m/m) at 25 °C for the time indicated.^b The conversion was determined by GC with respect to **2a**.**Table 3**Effect of different solvents on the propargylation of 3-nitro-benzaldehyde **2a** by potassium allenyltrifluoroborate **1b**^a

Entry	Solvent	Conv. ^b (%)
1	CH ₂ Cl ₂	99
2	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (1:1)	52
3	EtOH	46
4	H ₂ O	75
5	Et ₂ O	80

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **2a** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol) in the appropriate solvent (5 mL) using tonsil (150% m/m) at 25 °C for 4 h.^b The conversion was determined by GC with respect to **2a**.

The above results demonstrated the viability of potassium allenyltrifluoroborate, **1b** as air and moisture stable reagent for the regioselective propargylation of aldehydes.

Next we investigated the effect of the amount of tonsil on the reaction yield. The load of tonsil was varied from 25% to 200% m/m (Table 2). Higher conversions of **2a** into **3a** were observed in all cases. However, by increasing the amount of tonsil shorter reaction times were required (Table 2, entries 2–5). No significant changes were observed by using 150% or 200% m/m of tonsil (Table 2, entries 4 and 5).

Finally, the solvent potentially suitable for the propargylation reaction was investigated. Accordingly, good conversions of **2a** into **3a** were observed when dichloromethane was used as the reaction solvent (Table 3, entry 1). When a 1:1 mixture of dichloromethane and water was used as the reaction medium, lower conversions into the desired product **3a** were observed (Table 3, entry 2).

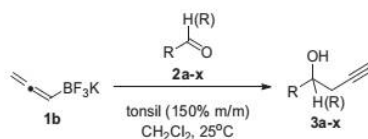
A similar result was observed when ethanol was used as the reaction solvent, where only moderate conversions were observed (Table 3, entry 3). Surprisingly, when water was used as the reaction solvent, a moderate conversion was observed together with some decomposition of potassium allenyltrifluoroborate, **1b** (Table 3, entry 4). Lastly, the use of diethyl ether also gave moderate conversions (Table 3, entry 5).

The optimized reaction conditions were then applied to a variety of aldehydes and the results are described in Table 4.¹⁰ The reaction tolerates a wide range of functional groups, for example, aldehydes containing functionalities such as halides, ester, and nitrile were chemoselectively propargylated using the developed reaction conditions.

The reaction seemed to be more sensitive to steric than electronic effects. For example, when 2-nitrobenzaldehyde (Table 4, entry 3), 2-methyl-benzaldehyde (Table 4, entry 8) and 2-fluorobenzaldehyde (Table 4, entry 19) were used, the corresponding products were obtained in good yields but the reactions required longer periods of time for completion. Noteworthy, it is known that the addition of organometallic reagents to compounds functionalized with the nitro group is sometimes difficult, while this group is sensitive to reduction by metals.¹¹ Under the developed reaction conditions the reduction of the nitro group was not observed (Table 4, entries 1–3).

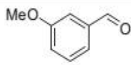
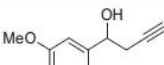
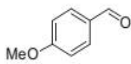
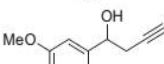
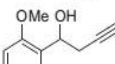
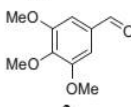
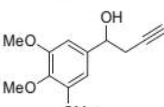
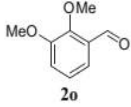
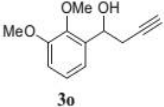
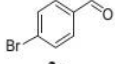
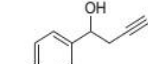
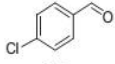
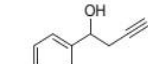
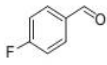
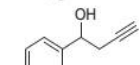
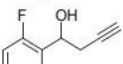
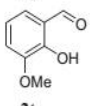
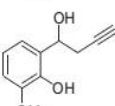
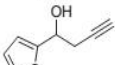
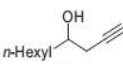
The chemoselectivity of the reaction was evaluated using ethyl 4-formylbenzoate, **2d** and 4-cyano-benzaldehyde, **2e**. In both cases, the only product observed was that derived from the addition into the aldehyde moiety (Table 4, entries 4 and 5).

Other aromatic aldehydes such as β-naphthaldehyde **2f** (Table 4, entry 6), benzaldehyde **2g** (Table 4, entry 7) and electron-rich

Table 4Propargylation of compounds **2a–v** by potassium allenyltrifluoroborate **1b** promoted by tonsil^a

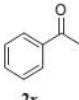
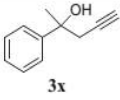
Entry	2	3	Time(h)	% ^b
1			4.0	84
2			3.5	93
3			7.0	91
4			6.0	89
5			6.0	90
6			6.0	73
7			4.0	72
8			7.0	85
9			7.0	70
10			3.0	83

Table 4 (continued)

Entry	2	3	Time(h)	% ^b
11	 2k	 3k	6.0	93
12	 2l	 3l	6.0	96
13	 2m	 3m	7.0	93
14	 2n	 3n	8.0	92
15	 2o	 3o	5.0	90
16	 2p	 3p	7.0	75
17	 2q	 3q	6.0	66
18	 2r	 3r	7.0	89
19	 2s	 3s	7.0	70
20	 2t	 3t	5.0	70
21	 2u	 3u	3.0	78
22	 2v	 3v	6.0	60

(continued on next page)

Table 4 (continued)

Entry	2	3	Time(h)	% ^b
23			7.0	— ^c
	2x	3x		

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **2a–v** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) using tonsil (150% m/m) at 25 °C for the time indicated.

^b Isolated yield.

^c No product was observed after 7 h.

aldehydes (Table 4, entries 11–15) also gave the corresponding homopropargylic alcohols in moderate to excellent yields. When the α,β -unsaturated aldehyde **2j** was used as substrate, only the 1,2-addition product **3j** was observed (Table 4, entry 10).

Other aldehydes containing electronegative atoms such as 4-bromo-benzaldehyde, 4-chloro-benzaldehyde, and 2- and 4-fluoro-benzaldehyde also gave similar yields (Table 4, entries 16–19). Aldehydes containing acidic functionalities such as 3-methoxysalicylaldehyde **2t** gave the corresponding product **3t** in 70% yield after 5 h (Table 1, entry 20). Furfuraldehyde **2u** reacted under the optimized conditions, to give the corresponding homopropargylic alcohol **3u** in 78% yield (Table 4, entry 21).

For aliphatic aldehydes, the tonsil-promoted propargylation exhibited moderate efficiency, since **3v** was obtained in 60% yield after 6 h (Table 4, entry 22). Noteworthy that when the reaction conditions were applied to acetophenone, **2x** only unreacted starting material was recovered indicating that the reaction is selective or specific for aldehydes (Table 4, entry 23).

A major concern in the development of new methods for the formation of C–C bonds is their application in the synthesis of complex natural products and therefore its ability to tolerate the presence of protective groups. Recently, our group developed a regio- and chemoselective method for propargylation of aldehydes using Amberlyst A-31, an acidic resin, to promote the reaction.¹² Thus, in order to compare which of the methods would be the most effective in maintaining protecting groups vanillin was converted into the corresponding THP and TBS derivatives **2y** and **2z**, respectively, and these compounds were submitted to propargylation reactions. The results are described in Table 5.

When **2y** was used as the starting material the desired product **3y** and the product correspondent to the removal of THP group **4**

were obtained as major products together with a complex mixture of other compounds regardless of the method used (Table 5, entries 1 and 2). Better conversions were observed when **2z** was used as the starting material, however, the tonsil-promoted propargylation gave the desired product **3z** in higher yield and purity (Table 5, entries 3 and 4).

In summary, we have demonstrated that tonsil, an inexpensive and readily available clay, can efficiently promote the propargylation of aldehydes in a chemo- and regioselective way using potassium allenyltrifluoroborate.

The method is simple and avoids the use of air and moisture sensitive organometallics. The application of the method in the propargylation of more complex molecules toward the synthesis of natural products is undergoing in our laboratories.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge CNPq (482299/2013–4) for financial support. The authors are also grateful to CNPq and CAPES for their fellowships.

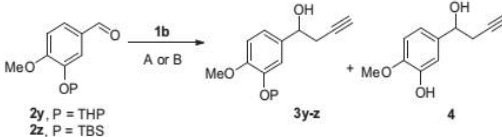
Supplementary data

Supplementary data (experimental procedures and spectroscopic characterization data, as well as ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ¹¹B NMR spectra for all synthesized compounds) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.017>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

References and notes

- Yus, M.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.
- Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914.
- (a) Wisniewska, H. M.; Jarvo, E. R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11629; (b) Bejjani, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Magnus, S.; Perez-Luna, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 4876.
- (a) Stadler, P. A.; Nechvatal, A.; Frey, A. J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1373; (b) Sondheimer, F.; Wolovsky, R.; Ben-Efraim, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1686; (c) Sondheimer, F.; Amiel, Y.; Gaoni, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 270; (d) Viola, A.; MacMillan, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6141.
- Acharya, H. P.; Miyoshi, K.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3535.
- (a) Fandrick, D. R.; Reeves, J. T.; Bakonyi, J. M.; Nyalapattla, P. R.; Tan, Z.; Niemeier, O.; Akalay, D.; Fandrick, K. R.; Wohleben, W.; Ollenberger, S.; Song, J. J.; Sun, X.; Qu, B.; Haddad, N.; Sanyal, S.; Shen, S.; Ma, S.; Byrne, D.; Chitroda, A.; Fuchs, V.; Narayanan, B. A.; Grinberg, N.; Lee, H.; Yee, N.; Brenner, M.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3592; (b) Grayson, M. N.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6142; (c) Jain, P.; Wang, H.; Houk, K. N.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1391; (d) Hirayama, L. C.; Haddad, T. D.; Oliver, A. G.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4342; (e) Ghosh, P.; Chattopadhyay, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5202; (f) Reddy, L. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1142; (g) Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8169; (h) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10947; (i) Lee, P. H.; Kim, H.; Lee, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1219.
- Yamamoto, H. *Propargyl and Allenyl Organometallics in Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: London, 1991; Vol. 2, p 81.
- Nowrouzi, F.; Thadani, A. V.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2631.
- Hussin, F.; Aroua, M. K.; Daud, W. M. A. W. *Chem. Eng. J.* **2011**, *170*, 90.

Table 5
Propargylation of protected aldehydes by potassium allenyltrifluoroborate **1b** using different conditions

				
Entry	Condition ^a	Aldehyde	Ratio (3:4) ^b	Conv. ^c (%)
1	A	2y	1:2	30 ^d
2	B	2y	1:27	15 ^d
3	A	2z	2.5:1	53 ^d
4	B	2z	99:1	75

^a Condition A: **2y** or **2z** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), Amberlyst A-31 (200% m/m), 25 °C, 7 h; Condition B: **2y** or **2z** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), tonsil (150% m/m), 25 °C, 7 h.

^b The ratio was determined by GC.

^c The conversion was determined by GC with respect to **2y** or **2z**.

^d A complex mixture of products was obtained.

10. *Typical experimental procedure:* In a flask containing the appropriate aldehyde **2a–z** (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) at 25 °C was added tonsil (150% m/m) followed by the potassium allenyltrifluoroborate, **1b** (1.50 mmol, 218 mg). The mixture was stirred for the time indicated in Table 4 and at then diluted with CH₂Cl₂ (5.0 mL) and filtered. The filtrate was washed with water (2 × 15 mL), the organic phase was separated and dried over anhydrous MgSO₄. The solution was again filtered and the solvent was removed in vacuo to yield **3a–z**.
11. Chan, T. H.; Isaac, M. B. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 919.
12. Couto, T. R.; Freitas, J. J. R.; Freitas, J. C. R.; Cavalcanti, I. H.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A. *Synthesis* **2015**, 47, 71.



Stereoselective Synthesis and Antitumoral Activity of Z-Enyne Pseudoglycosides

Received 00th January 20xx,
Accepted 00th January 20xx

DOI: 10.1039/x0xx00000x

www.rsc.org/

Claudio R. Dantas,^a Jucleiton J. R. de Freitas,^b Queila P. S. Barbosa,^b Gardenia C. G. Militão,^c Thiago D. S. Silva,^c Teresinha G. da Silva,^d Antônio A. S. Paulino,^e Juliano C. R. Freitas,^{*a,f} Roberta A. Oliveira,^b Paulo H. Menezes^{*b}

An efficient approach for the synthesis of Z-1,3-enynes based on the coupling reaction of Z-vinyl tellurides and alkynes containing a pseudoglycoside moiety is described. The products were obtained in good yields via a stereoselective way. Preliminary screening against three tumor cell lineages indicated that the synthesized compounds are promising intermediates for the synthesis of an array of more potent target structures.

Introduction

The enediyne and enyne motifs are structural units present in several natural products which exhibits a variety of biological activities. Examples are (+)-Phorbaside¹ and neocarzinostatin chromophore² (Figure 1).

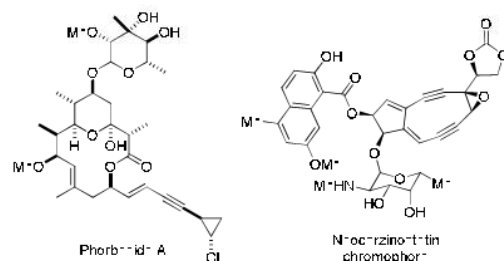


Figure 1. Examples of highly unsaturated natural products

The practical use of these compounds is sometimes limited to their toxicity and scarcity from natural sources. However, in a simpler view, they consist structurally in an aglycone with a stereodefined enyne and a sugar residue connected by an *O*-glycosidic bond. Thus, the synthesis of analogues with lower structural complexity that could mimic the mode of action of these compounds would be of the great interest. This new approach would combine the structural features of different classes of compounds to provide new compounds with improved or unprecedented biological activities in a short span.³

Several methods can be employed for the synthesis of stereodefined enynes, being the Pd-catalysed Sonogashira coupling the most common.⁴ Other approaches based on variations of the Sonogashira reaction using less expensive metals such as Fe,⁵ Cu⁶ and Ni⁷ were also described.

Despite the advances obtained for this reaction, the Sonogashira coupling requires the stereoselective preparation of the appropriate alkenyl halide, which sometimes demands additional steps or expensive chemicals.⁸ In addition, some developments in the Sonogashira coupling require the use of pyrophoric phosphines and the competing Glaser type oxidative dimerization of the alkyne is still a problem.⁹

An alternative and efficient method for the stereoselective synthesis of alkenes is the hydrotelluration reaction.¹⁰ The method differs from the other hydrometallation reactions, such as hydroalumination,¹¹ hydroboration¹² and hydrozirconation¹³ because it proceeds through the *anti* addition of an organotelluroate anion to the appropriate alkyne to yield a Z-alkene as a major product.

Results and Discussion

In an initial approach, alkynes **1a-d** were submitted to the hydrotelluration conditions to yield the corresponding Z-vinyl tellurides **2a-d** in good yield in a very stereo- and regioselective way (Table 1). The only exception occurred when TIPS protected propargyl alcohol was used, where a 90:10 mixture of two regioisomers **2d** and **3d** was observed (Table 1, entry 4). The vinyl tellurides **2d** and **3d**, however, could be easily separated by flash column chromatography and the regioisomeric purity was determined by ¹H NMR and confirmed by ¹²⁵Te NMR and gas chromatography.¹⁴

Next, 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal, **4**¹⁵ was used as a glycosyl donor in a reaction using different alcohols catalyzed by tellurium tetrachloride (IV). The corresponding pseudoglycosides **5** were obtained in good yields and anomeric selectivities.¹⁶ The results are depicted on Table 2. Compounds **5a-d** were then purified by chromatographic column to yield pure α -anomer and the stereochemistry was supported by a NOESY experiment.¹⁷

Table 1. Stereoselective synthesis of vinyl tellurides^a

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[\text{EtOH, reflux}]{\text{BuTeTeBu, NaBH}_4} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{TeBu} \quad \text{2} \quad \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{TeBu} \quad \text{3}$				
entry	R	Time (h)	Vinyl Telluride	Yield (%) ^b (2:3) ^c
1	C ₆ H ₅ 1a	5.0		91 (100:0)
2	3,5-OMe-C ₆ H ₃ 1b	5.0		85 (100:0)
3	TIPSO(CH ₂) _n -C ₇ H ₁₅ 1c	3.0		90 (100:0)
4	TIPSOCH ₂ - 1d	5.0		89 (90:10)

^aReaction conditions: Reactions were performed with the appropriate alkyne **1a-d** (5 mmol), dibutyltelluride (2.5 mmol) and sodium borohydride (7 mmol) in ethanol (40 mL) under reflux for the time indicated. ^bIsolated yield; ^cThe regioisomeric ratios were obtained by ¹H NMR and confirmed by ¹²⁵Te NMR and gas chromatography.

Table 2. Synthesis of pseudoglycosides catalyzed by TeCl₄^a

$\text{AcO-C}_6\text{H}_3\text{(OMe)}_2\text{-OAc} + \text{R-OH} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{Ar}, -5^\circ\text{C}]{\text{TeCl}_4 (2 \text{ mol}\%) } \text{AcO-C}_6\text{H}_3\text{(OMe)}_2\text{-O-R} \quad \text{5}$				
entry	R	Time (min)	5	Yield (%) ^b (α:β) ^c
1	CH ₂	3.0		92 (89:11)
2	(CH ₂) ₂	3.0		91 (90:10)
3	(CH ₂) ₃	3.0		86 (88:12)
4	(CH ₂) ₄	3.0		85 (86:14)
5	CH(C ₇ H ₁₇)	5.0		89 (90:10)

^aReaction conditions: Reactions were performed with **4** (2 mmol), the appropriate alkyne (2.4 mmol) and TeCl₄ (11 mg, 2 mol%) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 25°C for the time indicated. ^bIsolated yield; ^cThe anomeric ratios were obtained by ¹H NMR and confirmed by gas chromatography.

The vinyl tellurides **2** and α-pseudoglycosides **5** were then submitted to a palladium-catalyzed cross-coupling reaction.¹⁸

For preliminary optimization of the reaction conditions, **2a** and α-**5a** were used as model compounds and treated with a variety of catalysts using Et₃N as a base and methanol as solvent at room temperature. The results are depicted on Table 3.

From Table 3 it can be seen that when PdCl₂ and Cul were used as the catalytic system in an amount of 5 mol% **6a** was obtained in low yield (Table 3, entry 1). When the amount of catalyst was increased to 20 and 40 mol%, respectively, higher yields were observed together with a decrease in the reaction time (Table 3, entries 2 and 3). The replacement of PdCl₂ for the less expensive Pd(OAc)₂ in the presence or absence of Cul did not give the desired product (Table 3, entries 4 and 5). When the reaction was performed in the absence of Cul using only PdCl₂ as catalyst, **6a** was obtained in 48% yield (Table 3, entry 6). Likewise, in the absence of PdCl₂ and using only Cul as catalyst, the formation of **6a** was not observed after 6h (Table 3, entry 7).

Table 3. Effect of reaction conditions for the coupling reaction^a

$2a + 5a \xrightarrow[\text{Ar, 25}^\circ\text{C}]{\text{condition: M}^+\text{OH}, \text{E}^-\text{N}} 6a$

entry	conditions	Time (h)	6a (%) ^b
1	PdCl ₂ (5 mol%), Cul (5 mol%)	6.0	22
2	PdCl ₂ (20 mol%), Cul (20 mol%)	0.75	89
3	PdCl ₂ (40 mol%), Cul (40 mol%)	0.5	87
4	Pd(OAc) ₂ (20 mol%),	6.0	0
5	Pd(OAc) ₂ (20 mol%), Cul (20 mol%)	6.0	0
6	PdCl ₂ (20 mol%)	6.0	48
7	Cul (40 mol%)	6.0	0

^aReaction conditions: Reactions were performed with **2a** (0.5 mmol), **5a** (0.55 mmol) in MeOH (5 mL) and Et₃N (0.3 mL) at 25°C using the conditions and time indicated. ^bIsolated yield; ^cThe anomeric purity of the obtained compounds was confirmed by ¹H NMR and gas chromatography.

With the optimized reaction conditions the scope of the cross-coupling reaction was extended to different substrates and the results are described on Table 4.

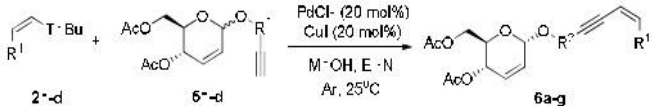
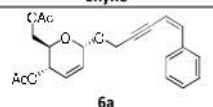
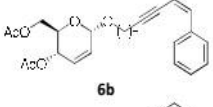
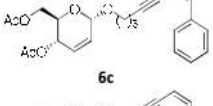
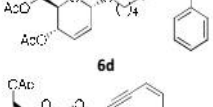
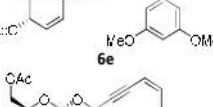
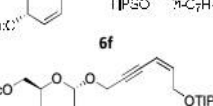
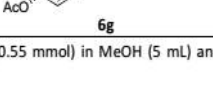
The method is robust and the reaction seems not to be sensitive to the type of functional group present in the starting telluride since in all cases good yields were observed without isomerization of the Z-double bond.

The increment in the distance of the glycosyl moiety from the triple bond did not affect the yield considerably (Table 4, entries 1-4). The reaction also does not seem to be affected by the type of substituent present on the aromatic ring once the coupling reaction of the vinyl telluride **2b** and α-pseudoglycoside **5a** led to the desired product in good yield (Table 4, entry 5).

The coupling reaction of Z-vinyl telluride **2c** and α -pseudoglycoside **5a** also gave the corresponding enyne **6f** in good yield (Table 4, entry 6). It is interesting to note that enyne **6f** is the core of Seselidiol, a natural product isolated

from the roots of *Seseli mairei* Wolff (Umbelliferae) which has showed significant cytotoxicity against some tumor cells.¹⁹

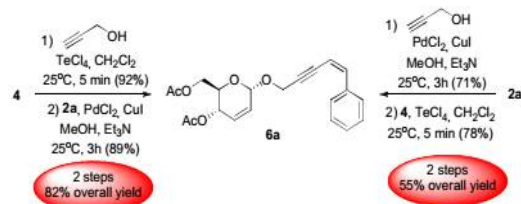
Table 4. Scope and generality for the coupling reaction of Z-vinyl tellurides and α -pseudoglycosides^a

					
entry	Telluride	Pseudoglycoside	Time(h)	enyne	Yield (%) ^b
1	2a	5a	0.75		89
2	2a	5b	1.0		86
3	2a	5c	1.0		87
4	2a	5d	1.0		85
5	2b	5a	0.5		85
6	2c	5a	1.0		85
7	2d	5a	1.0		84

^aReaction conditions: Reactions were performed with **2a-d** (0.5 mmol), **5a-d** (0.55 mmol) in MeOH (5 mL) and Et₃N (0.3 mL) at 25°C using the conditions and time indicated. ^bIsolated yield.

Evidently one of the main objectives in the development of new synthetic methodologies for biologic active compounds is to obtain the products in high yields and purity. Thus, two routes were compared in order to establish which one would give better overall yield (Scheme 1).

In the first approach, glycosidation of propargyl alcohol using 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal, **4** catalyzed by tellurium tetrachloride (IV) gave the corresponding pseudoglycoside **5a** in 92% yield. Subsequent coupling reaction with vinyl telluride **2a** gave the corresponding Z-enyne in 89% yield. Using this sequence the overall yield for **6a** was 82% after two steps (Scheme 1).



Scheme 1. Overall yield for the synthesis of Z-enyne compounds using two different routes

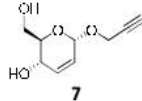
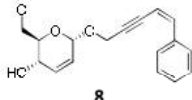
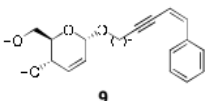
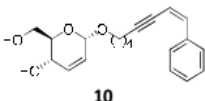
Conversely, vinyl telluride **2a** (Table 1, entry 1) was submitted to the coupling reaction with propargyl alcohol to yield the corresponding Z-enyne in 71% yield. Further glycosidation using 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal, **4** as a glycosyl

donor catalyzed by tellurium tetrachloride (IV) gave the corresponding pseudoglycoside **6a** in 78% yield. Using this sequence, the overall yield for **6a** was 55% after two steps (Scheme 1)

The antitumoral activity of some enyne and enediyne natural products has been previously described. These facts prompt us to submit the synthesized compounds to the evaluation of their cytotoxic effects on some tumor cells. The

synthesized compounds were then submitted to a preliminary screening at 25 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ against HL-60 (human acute promyelocytic leukemia), NCI-H292 (human lung carcinoma) and MCF-7 (human breast adenocarcinoma) tumor cells lineages using the MTT assay.²⁰ Generally, the samples with growth inhibition over 90% are used to determine the IC_{50} values (concentration that causes 50% growth inhibition).

Table 5. Preliminary screening at 25 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ for the synthesized compounds against three tumor cells lineages.

entry	compound	HL-60	NCI-H292	MCF-7
1	6a	88.3 $\pm$ 0.5	44.8 $\pm$ 5.8	28.4 $\pm$ 3.0
2	6b	86.3 $\pm$ 0.6	69.2 $\pm$ 6.4	48.7 $\pm$ 5.6
3	6c	99.8 $\pm$ 0.1	62.76 $\pm$ 5.0	72.8 $\pm$ 0.3
4	6d	98.7 $\pm$ 0.1	57.5 $\pm$ 4.2	63.6 $\pm$ 0.6
5	6e	75.0 $\pm$ 2.6	28.0 $\pm$ 2.5	34.3 $\pm$ 0.2
6	6f	61.1 $\pm$ 14.3	42.1 $\pm$ 0.25	-
7	5a	5.5 $\pm$ 5.6	41.0 $\pm$ 7.0	10.7 $\pm$ 0.2
8	 7	28.4 $\pm$ 3.3	42.8 $\pm$ 8.8	17.5 $\pm$ 5.0
9	 8	54.2 $\pm$ 2.5	35.4 $\pm$ 2.0	15.7 $\pm$ 6.35
10	 9	90.8 $\pm$ 0.7	90.1 $\pm$ 0.1	89.0 $\pm$ 1.3
11	 10	95.7 $\pm$ 0.8	90.0 $\pm$ 0.1	90.8 $\pm$ 2.0
DOX ^a	-	98.1 $\pm$ 0.8	94.9 $\pm$ 0.2	80.3 $\pm$ 0.7

^a Doxorubicin 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ was used as positive control.

From Table 5 it can be observed that when the distance of the glycoside portion from the triple bond was increased, higher values of antiproliferative activity were observed (Table 5, entries 1-4) being the best results observed for compounds **6c** (Table 5, entry 3) and **6d** (Table 5, entry 4) against human promyelocytic leukemia cells, demonstrating the potential of the newly synthesized compounds as antitumoral agents. Compounds **6e** and **6f** exhibited only moderate antiproliferative activity against all tested cancer cell lines (Table 5, entries 5 and 6).

In order to explore which part of the tested compounds, the Z-enyne or the α -pseudoglycoside moiety, would be responsible for the antiproliferative activity, α -pseudoglycoside **5a** (Table 5, entry 8) was evaluated in order

to be compared to Z-enyne **6a** (Table 5, entry 1). Lower antiproliferative activities for all tested cancer cell lines were observed.

A major problem on the development and screening of new chemotherapeutic drugs is the lower solubility of them in aqueous medium. To circumvent this problem, high concentrations of surfactants and (or) co-solvents are generally required.²¹ Thus, in order to increase the solubility in aqueous medium, the acetyl groups present in some of the screened compounds were hydrolysed using potassium carbonate in an aqueous solution of methanol to give the corresponding products **7-10** in good yields.²²

Low antiproliferative activities were observed for compounds **7** and **8** (Table 5, entries 8 and 9). However,

compounds **9** and **10** displayed good cytotoxic activities against all tested cell lines (Table 5, entries 10 and 11).

The compounds that shown growth inhibition over 90% were then used to determine the IC₅₀ values. The results are described on Table 6.

Table 6. Cytotoxicity of compounds against tumor cell lines

entry		IC ₅₀ (μg.mL ⁻¹)		
		HL-60	NCI-H292	MCF-7
1	6c	6.5±2.0	-	-
2	6d	5.0±1.5	-	-
3	9	3.8±0.9	6.9±2.3	2.6±0.9
4	10	4.7±0.8	2.0±0.5	1.4±0.5
5	DOX^a	0.34	0.02	0.03

^a Doxorubicin was used as positive control.

Compounds **6c** and **6d** were active only against HL-60 cancer cell lines and not active against other tumor tissue cells tested, such as NCI-H292 or MCF-7 cancer cell lines (Table 6, entries 1 and 2). Noteworthy, compounds **9** and **10** showed good cytotoxicity against all tested cell lines (Table 6, entries 3 and 4) being compound **10** more active against MCF-7 cell lines. These results demonstrated that the removal of acetyl groups associated with the appropriate distance of the Z-enyne and α-pseudoglycoside moieties are important to improve the biological activity of these compounds once compounds **9** and **10** shown antiproliferative activities against cancer cell lines less susceptible to oxidative stress.

Conclusions

In summary, we have shown an efficient method for the synthesis of lower structural complexity analogues of enynes and enediyne natural products in a regio- and stereoselective way. The method features the use of commercially available reagents for the synthesis of precursors, and the Z-enyne coupled products were obtained in high yields and isomeric purity.

Some of the synthesized compounds exhibited good antitumoral activity and are promising intermediates for the synthesis of an array of more potent target structures once the Z-enyne and the α-pseudoglycoside moieties can be used as additional points of diversity. Additional studies will be performed to address these possibilities.

Experimental

General Information

All reactions were conducted in flame dried glassware under nitrogen. All solvents were purified before use.²³ THF was dried by distillation from sodium benzophenone ketyl. CH₂Cl₂ was dried by distillation from CaH₂. All other commercially available reagents and solvents were used as received. Reactions were monitored by thin-layer chromatography on 0.25 mm E. Merck silica gel 60 plates (F254) using UV light,

vanillin and *p*-anisaldehyde as visualizing agents. Column chromatographic purification was performed using Silica Gel 60 (230-400 mesh) unless indicated otherwise. All compounds purified by chromatography were sufficiently pure for use in further experiments, unless indicated otherwise.²⁴

¹H and ¹³C NMR data were recorded using Varian UNITY PLUS spectrometers. ¹H NMR chemical shifts are reported as delta (δ) units in parts per million (ppm) relative to residual CDCl₃. Coupling constants (*J*) were reported in Hertz (Hz). ¹²⁵Te NMR data were obtained at 94.6 MHz using diphenyl ditelluride as an external reference (422.0 ppm).

Low resolution mass spectra were obtained using a Shimadzu QP-5050A Spectrometer (70 eV) using helium 4.5 as a carrier gas and a DB-5 column (30m X 0.25μm). High resolution mass spectra were obtained by the São Paulo University, Chemistry Institute mass spectrometry facility, run by the electro spray ionization time-of-flight (ESI-TOF) mode on a Bruker Micro Tof Ic Bruker Daltonics mass spectrometer. The melting points (mp) were obtained using a Electrothermal 9100 melting point apparatus and are not corrected.

General Procedure for the Stereoselective Synthesis of Vinyl Tellurides (2a-d)

The appropriate alkyne **1a-d** (5 mmol) and dibutyltelluride (0.94 g; 2.5 mmol) were dissolved in absolute ethanol (40 mL) at room temperature. Finely powdered sodium borohydride was added in small portions to the above solution until a yellowish color is observed. Additional sodium borohydride was added as necessary to maintain a yellow color (indicative of the butyltelluroate anion). The solution was heated to reflux for the time indicated on Table 1. After this period, the reaction was cooled to room temperature and quenched by the addition of a saturated solution of sodium bicarbonate (20 mL). The mixture was diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was isolated and washed with water (50 mL) and brine (50 mL) before drying over MgSO₄. The organic phase was filtered, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography [hexanes/EtOAc (8:2)].

(Z)-Butyl(styryl)tellane (2a):²⁵ Yellow oil; 91% (1.32 g); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (qui, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 136.4, 127.9, 127.2, 126.9, 104.9, 33.6, 24.6, 13.0, 8.6; ¹²⁵Te NMR (94.6 MHz, CDCl₃) δ 330.9.

(Z)-Butyl(3,5-dimethoxystyryl)tellane (2b): Yellow oil; 85% (1.49 g); IR (thin film cm⁻¹) 3050, 2952, 1595, 1457, 1421, 1339, 1299, 1253, 1197, 1152, 1060, 929, 838, 671; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H); 7.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.39-6.38 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.84 (qui, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 140.6, 136.2, 105.8, 104.9, 99.5, 54.9, 33.5, 24.4, 12.9, 8.6; ¹²⁵Te NMR (94.6 MHz, CDCl₃) δ 336.0. HRMS (ESI, MeOH:H₂O) calcd for C₁₄H₂₀O₂TeNa [M + Na]⁺ 373.0423, found 373.0428.

(Z)-(1-(Butyltellanyl)dec-1-en-3-yloxy)triisopropylsilane (2c):²⁶ Yellow oil; 90% (2.24 g); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.23 (dt, *J* = 9.6 and 1.8 Hz, 1H), 4.22–4.16 (m, 1H), 2.71–2.58 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.44–1.36 (m, 2H), 1.35–1.25 (m, 12 H), 1.20–1.00 (m, 21H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 101.1, 75.4, 37.7, 33.8, 31.5, 29.5, 28.9, 24.6, 24.5, 22.3, 17.8, 13.7, 13.0, 12.0, 6.7; ¹²⁵Te NMR (94.6 MHz, CDCl₃) δ 274.3.

(Z)-(3-(Butyltellanyl)allyloxy)triisopropylsilane (2d):¹⁴ Yellow oil; 89% (1.78 g); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (dt, *J* = 9.9 and 1.5 Hz, 1H), 6.38 (dt, *J* = 9.9 and 4.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 4.8 and 1.5 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.75 (qui, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.20–1.00 (m, 21H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1, 102.1, 65.7, 34.0, 24.9, 17.9, 13.7, 11.9, 7.0; ¹²⁵Te NMR (94.6 MHz, CDCl₃) δ 298.6.

General Procedure for the synthesis of 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (4): To a 250 mL round-bottomed flask containing anhydrous *D*-glucose (3.6 g, 20 mmol) was added Ac₂O (12.2 mL, 13.1 g, 127.3 mol) and H₂SO₄ (0.05 mL, 0.09 g, 1 mmol). The mixture was placed in an ultrasound bath and sonicated for 15 min at room temperature. To the same flask was then added a 31% HBr/AcOH solution (54.5 mL) [HBr 48% (10.9 mL) in Ac₂O (43.6 mL)] and the mixture was again sonicated for 45 min. Anhydrous NaOAc (7.3 g, 88.7 mmol) was added to the flask and sonicated for 10 min. Finally, a suspension of CuSO₄·5H₂O (2.2 g, 8.7 mmol) and zinc dust (36.4 g, 556 mmol) in water (36 mL) and AcOH (55 mL) containing NaOAc·3H₂O (34.5 g, 254 mmol). This mixture was then sonicated at room temperature for 20 min. The solid residue was filtered off and washed with EtOAc (3 x 150 mL) and water (2 x 100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO₃ (5 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL) before drying over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography [hexanes/EtOAc (9:1)].

3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal (4):¹⁵ White solid; 92% (5.00 g); mp 53–54°C; [α]_D²⁰ -10.4 (c 1.00, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.20 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.84–4.81 (m, 1H), 4.38 (dd, *J* = 12.0 Hz and 5.6 Hz, 1H), 4.25–4.16 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 170.0, 169.2, 145.3, 98.6, 73.6, 67.1, 66.8, 61.0, 20.6, 20.4, 20.3.

General procedure for the synthesis of 2,3-Unsaturated O-Glycopyranosides (5a-f): To a 50 mL round bottomed flask containing a solution of **4** (540 mg, 2 mmol) and appropriate alcohol (2.4 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0°C under argon was added TeCl₄ (11 mg, 2 mol %). The ice bath was removed and the mixture was stirred for the time indicated in Table 2. Brine (5 mL) was then added and the mixture was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were removed *in vacuo* followed by

purification by a flash column chromatography [hexanes/EtOAc (95:5)] to yield the corresponding 2,3-unsaturated *O*-glycopyranosides **5a-e**.

Prop-2-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (5a):²⁷ White solid; 92% (0.49 g); mp 58–59°C; [α]_D²⁰ +138.6 (c 1.00; MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.82 (dt, *J* = 10.2 and 1.5 Hz, 1H), 5.33 (ddd, *J* = 9.6, 3.0 and 1.5 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.25 (dd, *J* = 12.4 and 5.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.4 and 2.4 Hz, 1H), 4.07 (ddd, *J* = 9.6; 5.4 and 2.4 Hz, 1H), 2.07 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.8, 129.3, 126.7, 92.3, 78.6, 74.4, 66.7, 64.6, 62.3, 54.6, 20.5, 20.3.

But-3-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (5b):²⁷ Colorless oil; 91% (0.51 g); [α]_D²⁰ +91.3 (c 1.00; MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 9.6, 2.7 and 1.5 Hz, 1H), 5.28 (ddd, *J* = 9.6, 2.7 and 1.8 Hz, 1H), 5.05 (br s, 1H), 4.25–4.17 (m, 2H), 4.11 (ddd, *J* = 9.6, 5.4 and 3.0, 1H), 3.83 (dt, *J* = 16.5 and 6.6 Hz, 1H), 3.66 (dt, *J* = 16.5 and 6.6, 1H), 2.50 (td, *J* = 6.6 and 2.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.8, 128.9, 126.9, 94.1, 80.5, 69.0, 66.5, 66.3, 64.7, 62.4, 20.5, 20.1, 19.6.

Pent-4-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (5c):²⁷ Colorless oil; 86% (0.51 g); [α]_D²⁰ +116.7 (c 1.00; CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80–5.71 (m, 2H), 5.21 (ddd, *J* = 9.6, 1.8 and 1.2 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.14–4.05 (m, 2H), 4.01 (ddd, *J* = 11.7, 5.1 and 2.4 Hz, 1H), 3.83–3.68 (m, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 2.20 (td, *J* = 7.2 and 2.7 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.73 (qui, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 169.5, 128.3, 127.1, 94.0, 93.5, 82.8, 68.4, 66.3, 64.3, 62.3, 27.8, 20.4, 20.1, 14.6.

Hex-5-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (5d):²⁷ Colorless oil; 85% (0.53 g); [α]_D²⁰ +95.1 (c 0.90; CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 10.5, 2.1 and 1.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 6.9 and 1.8 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.0 and 5.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.0 and 2.4 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 9.6, 5.4 and 2.7 Hz, 1H), 3.75 (dt, *J* = 9.6 and 6.6 Hz, 1H), 3.49 (dt, *J* = 9.6 and 5.7 Hz, 1H), 2.18 (td, *J* = 6.9 and 2.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.72–1.55 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.0, 128.9, 127.7, 94.2, 83.9, 68.5, 68.0, 66.7, 65.1, 62.9, 28.5, 25.1, 20.8, 20.7, 17.9.

Dec-1-yn-3-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (5f): Colorless oil; 89% (0.65 g); [α]_D²⁰ +149.1 (c 1.00; CH₂Cl₂); IR (KBr pellet cm⁻¹) 3277, 2927, 2859, 1742, 1455, 1373, 1236, 1102, 1028, 735, 658; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 10.0, 2.4 and 2.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.36–4.27 (m, 2H), 4.25–4.20 (m, 2H), 2.47–2.43 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.77–1.39 (m, 3H), 1.48–1.39 (m, 3H), 1.30 (br s, 6H),

0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 169.9, 129.2, 127.1, 94.2, 91.3, 72.6, 68.4, 66.7, 64.7, 62.1, 35.6, 31.4, 28.8, 24.8, 24.6, 22.3, 20.6, 20.5, 13.7. HRMS (ESI, $\text{MeOH:H}_2\text{O}$) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 389.1940, found 389.1956.

General Procedure for the coupling reaction of Z-vinyl tellurides and α -pseudoglycosides: To a 25 mL flask under argon containing a solution of the appropriate vinyl telluride **2a-d** (0.5 mmol) in freshly distilled MeOH (5 mL) was added PdCl_2 (35 mg; 20 mol%) and CuI (40 mg; 20 mol%). The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes and then cooled to 20°C before the addition of the appropriate α -glycoside **5a-d** (0.5 mmol) and Et_3N (0.3 mL; 2.2 mmol). The reaction was stirred at room temperature for the time indicated on Table 4 and the filtered through a pad of silica/celite. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and the combined organic phases washed with brine (2 x 20 mL), dried over MgSO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* followed by purification by a flash column chromatography [hexanes/EtOAc (7:3)] to yield the corresponding enynes **6a-g**.

(Z)-5-phenylpent-4-en-2-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6a): Yellow oil; 89% (0.16 g); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +122.1$ (c 1.00; CH_2Cl_2); IR (KBr pellet cm^{-1}) 3056, 2917, 2852, 1740, 1441, 1371, 1234, 1101, 1032, 736; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.1$ and 1.2 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 10.2$, 2.4 and 1.8 Hz, 1H), 5.63 (dt, $J = 12.1$ and 2.1 Hz, 1H), 5.23-5.21 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J = 12.3$ and 5.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.3$ and 2.7 Hz, 1H), 4.03 (ddd, $J = 9.6$, 5.1 and 2.7 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 169.8, 139.0, 135.7, 129.3, 128.2, 128.1, 127.8, 126.9, 106.1, 92.2, 90.5, 84.5, 66.7, 64.7, 62.3, 55.5, 20.5, 20.3; HRMS (ESI, $\text{MeOH:H}_2\text{O}$) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 393.1314, found 393.1308.

(Z)-5-phenylhex-5-en-3-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6b): Yellow oil; 86% (0.16 g); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +58.0$ (c 0.90; CH_2Cl_2); IR (KBr pellet cm^{-1}) 3056, 2918, 1742, 1442, 1372, 1232, 1042, 976, 735, 696; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.18-4.05 (m, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 170.0, 138.3, 136.8, 129.6, 128.8, 128.5, 128.4, 127.9, 107.9, 94.9, 94.0, 80.5, 67.4, 67.3, 65.5, 63.2, 21.8, 21.6, 21.2; HRMS (ESI, $\text{MeOH:H}_2\text{O}$) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 407.1471, found 407.1463.

(Z)-5-phenylhept-6-en-4-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6c): Yellow oil; 87% (0.17 g); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +84.2$ (c 0.90; CH_2Cl_2); IR (KBr pellet cm^{-1}) 3095, 2923, 1741, 1440, 1372, 1235, 1103, 1042, 975, 785, 736, 697; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34-7.26 (m,

3H), 6.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.84 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.21 (dd, $J = 12.8$ and 5.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.8$ and 2.0 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.1, 137.3, 136.3, 128.8, 128.1, 127.8, 127.6, 127.4, 107.6, 95.0, 94.2, 79.0, 67.1, 66.6, 64.9, 28.4, 20.6, 20.4, 16.4; HRMS (ESI, $\text{MeOH:H}_2\text{O}$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 421.1627, found 421.1621.

(Z)-5-phenyloct-7-en-5-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6d): Yellow oil; 85% (0.17 g); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +75.7$ (c 0.90; CH_2Cl_2); IR (KBr pellet cm^{-1}) 3049, 2941, 1742, 1442, 1371, 1234, 1040, 907, 785, 735, 693; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 6.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.84 (ddd, $J = 10.4$, 2.0 and 1.6 Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 12.0$ and 2.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 9.6$ and 1.2 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.25 (dd, $J = 12.0$ and 5.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.0$ and 2.0 Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J = 9.6$, 5.6 and 2.0 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.50 (td, $J = 7.2$ and 2.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.84-1.67 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.9, 137.1, 136.3, 128.7, 128.1, 127.8, 127.5, 107.6, 96.7, 94.1, 79.2, 67.9, 66.7, 64.9, 62.7, 28.6, 25.0, 20.6, 20.4, 19.2; HRMS (ESI, $\text{MeOH:H}_2\text{O}$) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 435.1784, found 435.1778.

(Z)-5-(3,5-dimethoxyphenyl)pent-4-en-2-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6e): Yellow oil; 85% (0.18 g); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +84.4$ (c 0.80; CH_2Cl_2); IR (KBr pellet cm^{-1}) 2948, 2842, 1742, 1593, 1458, 1370, 1305, 1236, 1154, 1034, 848; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.43 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.86 (dt, $J = 10.4$ and 2.0 Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.23 (dd, $J = 12.0$ and 4.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 12.0$ and 2.0 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.9, 160.2, 139.1, 137.5, 129.3, 127.0, 106.3, 106.1, 101.0, 92.5, 91.3, 84.7, 66.8, 64.8, 62.4, 55.6, 54.9, 20.6, 20.4; HRMS (ESI, $\text{MeOH:H}_2\text{O}$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 453.1525, found 453.1519.

(Z)-6-((triisopropylsilyloxy)tridec-4-en-2-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (6f): Yellow oil; 85% (0.25 g); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +110.2$ (c 1.00; CH_2Cl_2); IR (KBr pellet cm^{-1}) 2931, 2862, 1746, 1458, 1372, 1233, 1037, 884, 740, 678; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.82 (dt, $J = 10.4$ and 2.0 Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 10.0$ and 1.2 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 12.4$ and 5.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.4$ and 2.4 Hz, 1H), 4.07 (ddd, $J = 10.0$, 5.6 and 2.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 8H), 1.05 (br s, 18H), 1.02 (br s, 3H), 0.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 169.9, 147.7, 129.3, 127.0, 106.8, 92.0, 91.9, 82.7, 70.6, 66.8, 64.8, 62.5, 55.2, 37.8, 31.5, 29.4,

28.9, 24.3, 22.3, 20.6, 20.5, 17.7, 13.7, 11.9; HRMS (ESI, MeOH:H₂O) calcd for C₃₂H₅₄O₇Na [M + Na]⁺ 601.3537, found 601.3531.

(Z)-6-((trisisopropylsilyl)oxy)hex-4-en-2-yn-1-yl 4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (6g): Yellow oil; 84% (0.20 g); [α]_D²⁰ +70.5 (c 0.85; CH₂Cl₂); IR (KBr pellet cm⁻¹) 2948, 2866, 1743, 1459, 1373, 1234, 1037, 683; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (dt, *J* = 11.1 and 6.0 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 10.2, 2.7 and 2.1 Hz, 1H), 5.43 (dt, *J* = 11.1 and 1.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 9.6 and 1.5 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.25 (dd, *J* = 12.3 and 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 12.3 and 2.7 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 9.6, 5.1 and 2.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.07–1.05 (m, 21H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.8, 143.6, 129.2, 126.8, 107.4, 89.3, 82.1, 66.7, 64.7, 62.3, 61.4, 55.2, 41.2, 20.5, 20.3, 17.5, 11.5; HRMS (ESI, MeOH:H₂O) calcd for C₂₅H₄₀O₇Na [M + Na]⁺ 503.2441, found 503.2435.

General Procedure for Hydrolysis of Acetyl Groups from Z-ene-yne pseudoglycosides: To a 50 mL flask containing the appropriate Z-ene-yne pseudoglycosides **5a**, **6a**, **6c** or **6d** (0.25 mmol) in MeOH (1 mL) was added distilled water (0.3 mL) and K₂CO₃ (69 mg; 0.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was then purified by a flash column chromatography [hexanes/EtOAc (1:1)] to yield the desired compounds **7-10**.

Prop-2-yn-1-yl 2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (7): ²⁸ Colorless oil; 96% (0.18 g); [α]_D²⁰ +144.2 (c 1.00; CH₂Cl₂); IR (KBr pellet cm⁻¹) 3370, 2948, 2875, 1490, 1263, 1028, 759; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.91–3.82 (m, 2H), 3.71 (ddd, *J* = 9.2, 4.0 and 3.6 Hz, 1H), 2.70 (br s, 2H), 2.47 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 133.7, 125.3, 92.5, 79.0, 74.4, 71.4, 63.6, 62.1, 54.8.

(Z)-5-phenylpent-4-en-2-yn-1-yl 2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (8): Colorless oil; 94% (0.27 g); [α]_D²⁰ +154.2 (c 1.15; CH₂Cl₂); IR (KBr pellet cm⁻¹) 3382, 2925, 2868, 1465, 1265, 1024, 886, 734, 688; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 7.6 and 7.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.89–3.80 (m, 2H), 3.74–3.70 (m, 1H), 2.89 (br s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.4, 135.2, 133.8, 128.6, 128.5, 128.3, 125.8, 106.7, 92.8, 91.3, 84.9, 71.7, 64.2, 62.6, 58.0; HRMS (ESI, MeOH:H₂O) calcd for C₁₇H₁₈O₄Na [M + Na]⁺ 309.1103, found 309.1097.

(Z)-7-phenylhept-6-en-4-yn-1-yl 2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (9): Colorless oil; yield 92% (0.29 g); [α]_D²⁰ +30.5 (c 1.08; CH₂Cl₂); IR (KBr pellet cm⁻¹) 3401, 3051, 2928, 2893, 1656, 1052, 755; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* =

7.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.6 and 7.2 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.69 (dt, *J* = 12.0 and 2.4 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 9.2 and 6.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 4.0 and 3.2 Hz, 2H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.65–3.59 (m, 1H), 2.55 (td, *J* = 6.4 and 2.4 Hz, 2H), 2.30 (br s, 2H), 1.89 (qui, *J* = 6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 136.5, 133.4, 128.4, 128.2, 128.1, 126.1, 107.9, 96.5, 94.3, 79.6, 71.4, 64.1, 62.6, 28.6, 16.7.

(Z)-8-phenyloct-7-en-5-yn-1-yl 2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranoside (10): Colorless oil; yield 93% (0.29 g); [α]_D²⁰ +40.1 (c 1.08; CH₂Cl₂); IR (KBr pellet cm⁻¹) 3420, 3061, 2929, 2895, 1640, 1052, 786, 690; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.0 and 7.6 Hz, 2H), 7.29–7.26 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 4.8 and 4.0 Hz, 2H), 3.81–3.78 (m, 1H), 3.72–3.67 (m, 1H), 3.56–3.50 (m, 1H), 2.59–2.46 (m, 2H), 2.02 (br s, 2H), 1.81–1.74 (m, 2H), 1.73–1.66 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.4, 136.6, 133.2, 128.4, 128.1 (2C), 126.3, 108.0, 97.1, 94.3, 79.5, 71.4, 68.2, 64.3, 62.8, 28.9, 25.3, 19.6.

Antiproliferative Activity: The antiproliferative activities of the synthesized compounds were evaluated in the following human cancer cells lines: HL-60 (pro-myelocytic leukemia), NCI-H292 (lung carcinoma) and MCF-7 (breast carcinoma) obtained from Rio de Janeiro Cell Bank (RJ-Brazil). All cancer cells were maintained in RPMI 1640 or DMEM medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 2mM glutamine, 100 U/mL penicillin, 100 µg/mL streptomycin at 37°C with 5% CO₂. The cytotoxicity of all compounds was tested using the 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) (Sigma Aldrich Co., St. Louis, MO/USA) reduction assay. For all experiments, tumor cells were plated in 96-well plates (10⁵ cells/mL for adherent cells or 3×10⁵ cells/mL for leukemias). Tested Compounds (0.1–25 µg/mL) dissolved in DMSO 0.1% were added to each well and incubated for 72 h. Control groups received the same amount of DMSO. After 69h of treatment 25 µL of MTT (5mg/mL) was added, three hours later, the MTT formazan product was dissolved in 100 µL of DMSO, and absorbance was measured at 595 nm in plate spectrophotometer. The IC₅₀ values and their 95% confidence intervals for two different experiments were obtained by nonlinear regression using Graphpad Prism version 5.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA).

Acknowledgements

We gratefully acknowledge CAPES and CNPq (482299/2013-4 and 478947/2013-5). P.H.M is also thankful to CNPq for his fellowship.

Notes and references

^aUFRPE, Depto. Química, Recife-PE, Brazil.

^bUFPE, Depto. Química Fund., Recife-PE, Brazil.

^cUFPE – Depto. Fisiologia e Farmacologia, Recife-PE, Brazil

^dUFPE – Depto. de Antibióticos, Recife-PE, Brazil

^eUSP – Instituto de Química, São Paulo-SP, Brazil

^fUFCG - Centro de Educação e Saúde, Cuité, PB –Brazil

Electronic Supplementary Information (ESI) available: [Experimental details and characterization of the obtained compounds]. See DOI: 10.1039/x0xx00000x

1. I. Paterson and T. Paquet, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 2158–2161.
2. (a) M. Hiram, T. Gomibuchi, K. Fujiwara, Y. Sugiura and M. Uesugi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9851–9853; (b) Kobayashi, M. Hori, G. X. Wang and M. Hiram, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 636–644.
3. K. Palanichamy and K. Kaliappan, *Pure Appl. Chem.* 2013, **85**, 1185–1202.
4. (a) M. Alami, F. Ferri and G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 6403–6406; (b) C. Jahier, O. V. Zatulochyna, N. V. Zvyagintsev, V. P. Ananikov and V. Gevorgyan, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2846–2849; (c) C. C. Silveira, A. L. Braga, A. S. Vieira and G. Zeni, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 662–665; (d) A. Tikad, A. Hamze, O. Provot, J.-D. Brion and M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 725–731. For a review see: R. Chinchilla and C. Najera, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 874–922.
5. (a) X. Xie, X. B. Xu, H. F. Li, X. L. Xu, J. Y. Yang and Y. Z. Li, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1263–1267; (b) T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, T. Gabriel and M. Nakamura, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 5341–5344.
6. (a) M. Y. Wu, J. C. Mao, J. Guo and S. J. Ji, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 4050–4054; (b) P. Saejueng, C. G. Bates and D. Venkataraman, *Synthesis*, 2005, **10**, 1706–1712; (c) C. G. Bates, P. Saejueng and D. Venkataraman, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1441–1444.
7. (a) I. P. Beletskaya, G. V. Latyshev, A. V. Tsvetkov and N. V. Lukashov, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 5011–5013; (b) L. Wang, P. Li and Y. Zhang, *Chem. Commun.*, 2004, 514–515.
8. (a) M. Yoshida and R. F. Jordan, *Organometallics*, 1997, **16**, 4508–4510; (b) G. C. Midya, S. Paladhi, K. Dhara and J. Dash, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 6698–6700; (c) J. Barluenga, M. A. Rodriguez, P. J. Campos and G. Asensio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1491–1492; (d) S. Uemura, H. Okazaki, A. Onoe and M. Okano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, 548–552; (e) V. L. Heasley, D. M. Buczala, A. E. Chappell, D. J. Hill, J. M. Whisenand and D. F. Shellhamer, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 2183–2187; (f) F. Bellina, F. Colzi, L. Mannina, R. Rossi and S. Viel, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 10175–10177; (g) M. L. Ho, A. B. Flynn and W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 977–983; (h) Y.-L. Shao, X.-H. Zhang, J.-S. Han and P. Zhong, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5242–5245.
9. K. Balaraman and V. Kesavan, *Synthesis*, 2010, 3461–3466.
10. G. Zeni, D. S. Lüdtkke, R. B. Panatieri and A. L. Braga, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 1032–1076.
11. J. Eisch, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds: B. M. Trost and I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, 1991, 733–761.
12. (a) A. Pelter, K. Smith and H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, London, 1988; (b) K. Smith and A. Pelter, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds: B. M. Trost and I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, 1991, 703–732.
13. J. Schwartz and J. A. Labinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, **15**, 333–340.
14. J. C. R. Freitas, D. J. Palmeira, R. A. Oliveira, P. H. Menezes and R. O. Silva, *Magn. Res. Chem.*, 2012, **50**, 481–487.
15. J. L. L. F. Regueira, C. R. Dantas, J. J. R. de Freitas, A. J. F. S. da Silva, J. R. Freitas Filho, P. H. Menezes and J. C. R. Freitas, *Synthesis*, 2016, **48**, 1069–1078.
16. J. C. R. Freitas, J. R. de Freitas and P. H. Menezes, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010, **21**, 2169–2172.
17. In compound β -5a, $H^{1\beta}$ and H^5 have a *cis* relationship, whereas in α -5a $H^{1\alpha}$ and H^5 have a *trans* relationship. Thus, the interaction between $H^{1\beta}$ and H^5 would produce a positive NOE effect. This was not observed after irradiation of the signal at δ 5.22 which corresponds to the $H^{1\alpha}$ in α -5a.

