



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

ARISSON TRANQUILINO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE E
APLICAÇÃO DE TIOSSULFONATOS, SULFINATOS E SULFETOS**

Recife
2019

ARISSON TRANQUILINO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE E
APLICAÇÃO DE TIOSSULFONATOS, SULFINATOS E SULFETOS**

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

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Paulo Henrique Menezes

Coorientadora: Prof.^a Roberta A. de Oliveira

Recife
2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária Mariana de Souza Alves CRB4-2105

S586d Silva, Arisson Tranquilino da.
Desenvolvimento de novas metodologias para a síntese e aplicação de
tiosulfonatos, sulfinatos e sulfetos/ Arisson Tranquilino da Silva. – 2019.
96 f.: il., fig., tab.

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

1. Química Orgânica. 2. Sulfinatos. 3. Tiosulfinatos. 4. Sulfetos. I. Menezes,
Paulo Henrique. (orientador) II. Título.

547

CDD (22. ed.)

UFPE-CCEN 2020-164

ARISSON TRANQUILINO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE E
APLICAÇÃO DE TIOSSULFONATOS, SULFINATOS E SULFETOS.**

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

Aprovada em: 21/11/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Paulo Henrique Menezes (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Química Fundamental

Prof. Armando Navarro Vázquez

Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Química Fundamental

Prof. Diogo Oliveira Silva

Universidade Federal de São Paulo
Departamento de Química

Prof. Dalci José Brondani

Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Farmácia

Prof. Gilson Bezerra da Silva

Instituto Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço principalmente aos meus orientadores Professor Paulo Henrique Menezes e Roberta Ayres de Oliveira neste doutorado por toda atenção a mim dirigida, disponibilizando seu espaço de pesquisa, sempre apoiando e incentivando o meu crescimento acadêmico.

Aos funcionários da central analítica pelas análises realizadas durante esse período, em especial à Eliete e Pablo pela atenção especial nos espectros de ressonância e massas.

Aos meus amigos e colegas de laboratório e departamento, Renato, Silvia, Queila, Stterferson, Denilson, Bárbara, Igor, Filipe, Jadson, Danilo, Dmístocles, Aqueline, Ewerton, Jeysiane, Queila, Claudia e John por compartilharem os momentos de felicidade, esforço e compreensão, tornando o ambiente de pesquisa mais favorável para o desenvolvimento dos trabalhos.

Aos alunos Igor Moura e Silvia Regina por contribuírem na realização deste trabalho.

RESUMO

Os compostos de enxofre são importantes tanto do ponto de vista sintético como biológico. Dentre estes, os sulfinatos e tiosulfonatos possuem uma posição de destaque pois são precursores de diversos compostos e podem ser empregados em reações assimétricas. Este trabalho descreve o desenvolvimento de uma metodologia simples e eficiente para a síntese de tiosulfonatos, sulfinatos e sulfetos a partir dos sulfinatos de sódio. Em uma primeira abordagem, diferentes tiosulfonatos foram sintetizados em uma reação mediada por ácido sulfúrico e uma quantidade catalítica de iodeto de cobre em diclorometano empregando-se atmosfera aberta. Os tiosulfonatos desejados foram obtidos em rendimentos que oscilaram entre 30-90%, onde os melhores resultados foram obtidos para os sulfinatos de sódio arílicos. A remoção de iodeto de cobre do sistema catalítico juntamente com a utilização de álcoois como materiais de partida levou aos sulfinatos correspondentes em rendimentos que variaram de 52 a 88%. Foram sintetizados 10 exemplos e a metodologia é complementar às demais descritas na literatura com o diferencial de que condições reacionais mais simples foram empregadas. Além disso, os tiosulfonatos puderam ser aplicados na síntese de sulfetos mediados por sais de fosfônio e sem a utilização de catalisadores metálicos. Todos os compostos foram caracterizados através de RMN ^1H e ^{13}C e os dados estão de acordo com os descritos na literatura.

Palavras-chaves: Sulfinatos. Tiosulfinatos. Sulfetos.

ABSTRACT

Sulfur compounds are important both from a synthetic and a biological point of view. Among these, sulfinates and thiosulphonates have a prominent position because they are precursors for several compounds and can be used in asymmetric reactions. This work describes the development of a simple and efficient methodology for the synthesis of thiosulphonates and sulfinates from sodium sulfinates. In the first approach, different thiosulphonates were synthesized in a sulfuric acid-mediated reaction using a catalytic amount of copper iodide in dichloromethane at open atmosphere. The desired compounds were obtained in good yields when aryl sodium sulfinates were used and the method shows advantages when compared to previously described methods in the literature since it does not use sulfides as precursors. The removal of copper iodide from the catalytic system together with the use of alcohols as starting materials gave the corresponding sulfinates in yields ranging from 52 to 88%. Ten examples were synthesized and the methodology is complementary to those described in the literature with the difference that simpler reaction conditions were employed. In addition, thiosulphonates were applied in the synthesis of sulfides using a phosphonium salt without the use of metal catalysts. All compounds were characterized by ^1H and ^{13}C NMR and the data are in agreement with those described in the literature.

Keywords: Sulfinates. Thiosulphonates. Sulfides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Nº de publicações no ISI até dezembro de 2019 referente aos termos <i>Sulfur Compounds</i> e <i>Synthesis</i>	12
Figura 2 –	Exemplos de compostos sulfurados.....	13
Figura 3 –	Estrutura geral dos tiosulfonatos.....	14
Figura 4 –	Estrutura geral dos sulfinatos.....	25
Figura 5 –	Exemplos de valores de compostos de enxofre (Sigma-Aldrich).....	30
Figura 6 –	Nº de publicações no ISI até dezembro de 2019 referente ao termo <i>synthesis of sulfides</i>	32
Figura 7 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 4a.....	44
Figura 8 –	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 4a.....	45
Figura 9 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6m.....	49
Figura 10 –	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 6m.....	49
Figura 11 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6h (ampliação).....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Tentativas de acoplamento para a síntese de sulfóxidos.....	38
Tabela 2 –	Efeito de diferentes solventes na síntese do tiosulfonato 4b.....	39
Tabela 3 –	Efeito da quantidade de H ₂ SO ₄ na síntese do tiosulfonato 4b.....	41
Tabela 4 –	Efeito da quantidade de CuI na síntese do tiosulfonato 4b.....	42
Tabela 5 –	Síntese de tiosulfonatos a partir de sais de ácidos sulfínicos.....	43
Tabela 6 –	Efeito da quantidade de H ₂ SO ₄ na formação do sulfinato 6m.....	48
Tabela 7 –	Síntese de sulfinatos a partir de sais de ácidos sulfínicos e álcoois.....	50
Tabela 8 –	Aprimoramento das condições reacionais entre o tiosulfonato 4a e o ílideo de fósforo 8a para formação do sulfeto 9a.....	54
Tabela 9 –	Aprimoramento das condições reacionais entre o tiosulfonato 4a e o ílideo de fósforo 8a para formação do sulfeto 9a.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Cod	Ciclooctadieno
d	Dubleto
DCC	N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
dd	Duplo dubleto
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
LED	Diodo emissor de luz
MW	Micro Ondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinamida
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
OTf	Trifluorometanosulfonato
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RVC	Carbono vítreo reticulado
s	Singleto
Selectfluor	1-Clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2] octano bis
sl	Singleto largo
t	Tripleto
TBAO	Peroximonosulfato de tetrabutylamônio

TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
TBHP	Hidroperóxido de <i>t</i> -butila
TCA	Ácido tricloroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMDS	1,1,3,3-tetrametildisiloxano
TMSCI	Cloreto de Trimetilsilano
TPP	Tetrafenilporfirina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	COMPOSTOS SULFURADOS.....	12
1.2	TIOSSULFONATOS.....	14
1.3	SULFINATOS.....	25
1.4	SULFETOS.....	31
2	OBJETIVOS.....	36
2.1	OBJETIVO GERAL.....	36
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	36
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
3.1	SÍNTESE DE TIOSULFONATOS A PARTIR DE SAIS DE ÁCIDOS SULFÍNICOS.....	37
3.2	SÍNTESE DE SULFINATOS A PARTIR DE SAIS DE ÁCIDOS SULFÍNICOS.....	47
3.3	SÍNTESE DE SULFETOS A PARTIR DE TIOSSULFONATOS.....	53
4	CONCLUSÕES.....	57
5	PERSPECTIVAS.....	58
6	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	59
	REFERÊNCIAS.....	66
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ¹H E RMN ¹³C.....	74
	ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA INDEXADA.....	93

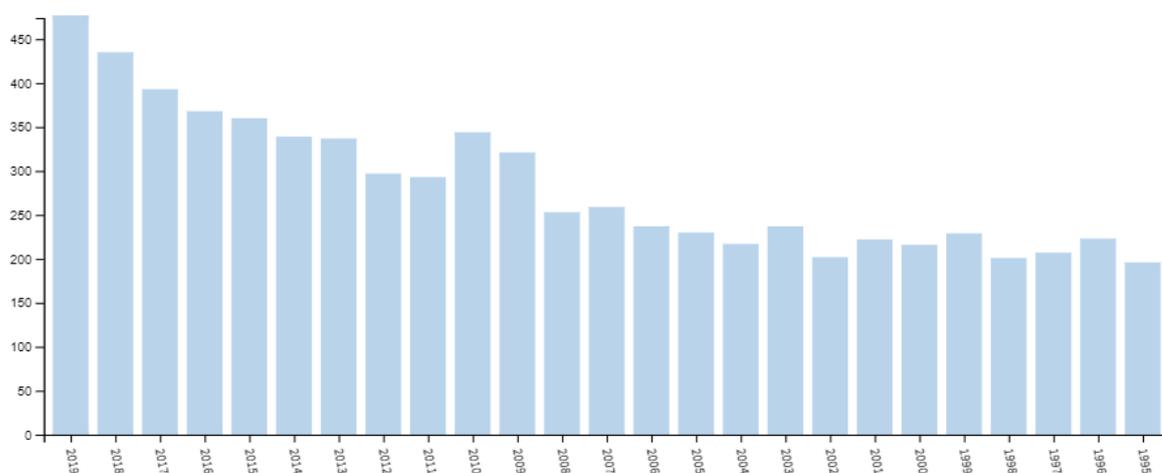
1 INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS SULFURADOS

O enxofre é um dos elementos mais abundantes da terra representando cerca de 0,034% da massa da crosta terrestre. Pode ser encontrado na natureza em grandes quantidades sob a forma de sulfetos e sulfatos em regiões próximas a vulcões. Além disso, pode ser detectado em pequenas quantidades em combustíveis fósseis. Devido a sua versatilidade em formar ligações, pode ser facilmente encontrado em compostos orgânicos em diversas situações. Por exemplo, os compostos sulfurados são responsáveis pelo cheiro e sabor de alguns alimentos (HARBORNE, 1995). Podem também ser encontrados nos processos biológicos como na síntese de polipeptídeos contendo cisteína, aminoácido que possui uma ligação dissulfeto, tornando o átomo de enxofre essencial para a existência da vida na forma como conhecemos.

Devido a sua importância, os compostos sulfurados tem recebido uma atenção especial no meio científico, informação que pode ser verificada através do aumento do número de publicações ao longo dos anos (Figura 1).

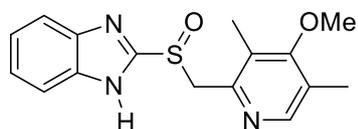
Figura 1 – Nº de publicações no ISI até dezembro de 2019 referente aos termos *Sulfur Compounds e Synthesis*.



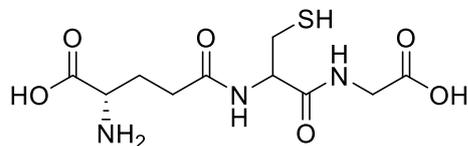
Fonte: www.webofknowledge.com

Dentre os vários compostos citados, algumas classes de compostos sulfurados se destacam devido a suas aplicações sintéticas e biológicas. Alguns exemplos podem ser vistos na Figura 2.

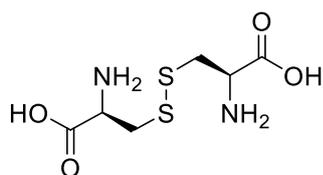
Figura 2 – Exemplos de compostos sulfurados



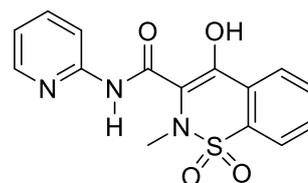
Omeprazol - Utilizado no tratamento de úlceras



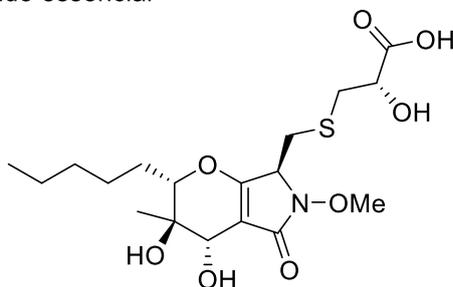
Glutathiona - Antioxidante



Cistina - Dímero da da Cisteína, um aminoácido essencial



Piroxicam - Anti-inflamatório



Paraphaeosphaeride E - Antitumoral e antibiótico

Fonte: CARRENO (1995); FERNÁNDEZ; KHIAR, (2003); WOJACZYŃSKA; WOJACZYŃSKI (2010).

Os sulfóxidos quirais são uma classe de compostos conhecidos e se destacam por apresentar atividade farmacológica, fato evidenciado por diversos sulfóxidos já comercializados como fármacos, um exemplo é o Omeprazol, utilizado no tratamento de úlcera duodenal (Figura 2) (CARRENO, 1995; FERNÁNDEZ; KHIAR, 2003; WOJACZYŃSKA; WOJACZYŃSKI, 2010). Os sulfetos também são importantes, pois podem ser oxidados cataliticamente por enzimas levando aos sulfóxidos enantiomericamente puros. Do mesmo modo, o Paraphaeosphaeride E apresentado na Figura 2 é um sulfeto e possui atividade antibiótica e antitumoral (WOJACZYŃSKA; WOJACZYŃSKI, 2010).

Os dissulfetos servem como percussores para outras classes de compostos de enxofre, como exemplo tem-se a cistina, um dissulfeto responsável pela estabilização da estrutura terciária de proteínas como queratina, insulina, entre

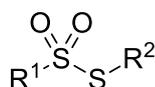
outras (YANG, F.; TIAN, 2013). As sulfonas são conhecidas como bons intermediários sintéticos, além de alguns destes compostos também possuem atividade farmacológica (LIANG, S. *et al.*, 2013; XIAO *et al.*, 2016). As sulfonamidas por sua vez, compõem uma classe de compostos que são a base para diversos antibióticos. Além disso, várias sulfonamidas são princípios ativos de medicamentos como é o caso do Piroxicam ilustrado na Figura 2 (TERENT'EV *et al.*, 2016). Os tióis também podem ser encontrados em moléculas com ação farmacológica como a Glutathione.

Outras classes de compostos de enxofre que tem chamado a atenção mais recentemente são os sais de ácidos sulfinicos, os sulfinatos e os tiosulfinatos. A seguir serão abordadas algumas características dessas classes de compostos.

1.2 TIOSSULFONATOS

Os tiosulfonatos são compostos caracterizados por possuir dois átomos de enxofre conectados entre si e dois átomos de oxigênio ligados a um dos átomos de enxofre (Figura 3).

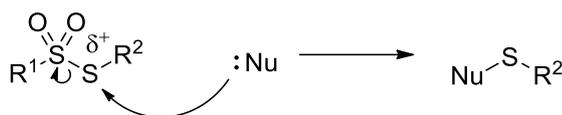
Figura 3 – Estrutura geral dos tiosulfonatos



Fonte: O autor

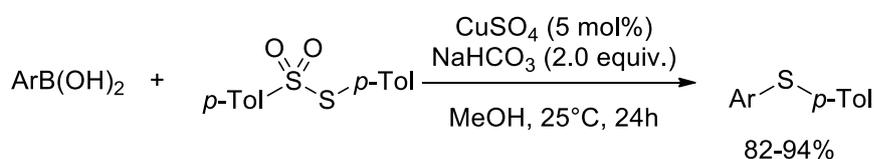
Esse arranjo estrutural proporciona a estes compostos características bem peculiares quanto a sua reatividade. Os átomos de oxigênio ligados ao enxofre diminuem a densidade eletrônica do átomo de enxofre vizinho, tornando este suscetível ao ataque por nucleófilos em reações do tipo S_N2 , adicionalmente observa-se um bom grupo de saída (Esquema 1) (YOSHIDA; UCHIDA; HOSOYA, 2014).

Esquema 1



Além disso, devido a ligação S-S ser uma ligação fraca quando comparada à ligação C-C, esta pode sofrer inserção oxidativa de metais, tornando possível a realização de reações de acoplamento cruzado envolvendo compostos organometálicos para levar à formação dos respectivos sulfetos. Um exemplo é a reação de acoplamento entre ácidos borônicos e tiosulfonatos catalisada por sulfato de cobre descrita por Yoshida e colaboradores (Esquema 2) (YOSHIDA *et al.*, 2015).

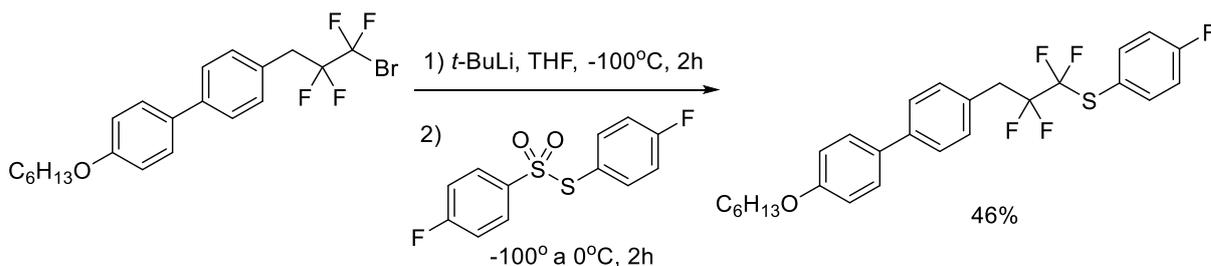
Esquema 2



Os sulfetos desejados por Yoshida foram obtidos sob condições brandas através de uma reação conhecida por *tioação*. Assim, mais uma vez é enfatizada a importância dos tiosulfonatos como intermediários sintéticos para a preparação de substratos mais complexos.

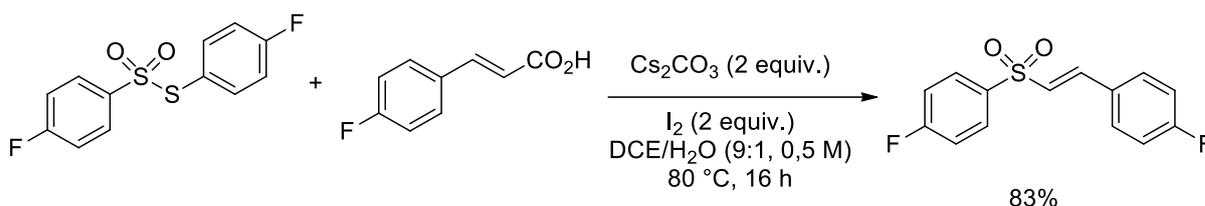
A aplicação de tiosulfonatos para a formação de uma nova ligação C-S na síntese de uma nova classe de mesógenos foi descrita por Valentine e seu grupo de pesquisa. Um tiosulfonato foi utilizado com êxito em uma das etapas sintéticas (Esquema 3) (NENAJDENKO *et al.*, 2013).

Esquema 3



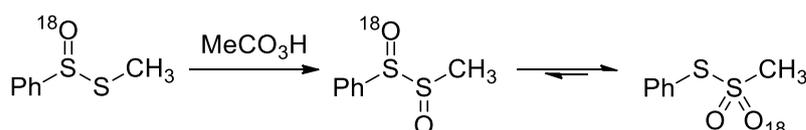
Em outra aplicação mais recente, pode-se ver que a utilização de iodo para promover a formação de radicais sulfonila a partir de tiossulfonatos seguido da reação com derivados do ácido cinâmico mostrou-se sinteticamente útil para a preparação de sulfonas vinílicas. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons via reação de descarboxilação e a reação mostrou-se dependente de fatores eletrônicos uma vez que substratos contendo grupos retiradores de elétrons levaram aos produtos desejados em melhores rendimentos (Esquema 4) (HWANG; SHYAM; JANG, H.-Y., 2018).

Esquema 4



Devido eficiência de aplicação desses compostos, vários métodos de obtenção de tiossulfonatos foram desenvolvidos. Em 1977, Fukushima e colaboradores realizaram a síntese dos tiossulfonatos a partir de um éster tiosulfínico por meio de uma reação de oxidação empregando um peróxido. Além da síntese, os autores demonstraram através de experimentos de marcação isotópica a formação de um dissulfóxido como intermediário, o qual estaria em equilíbrio com o tiossulfonato, sua forma mais estável. O rendimento experimental da reação não foi informado (Esquema 5) (OAE *et al.*, 1977).

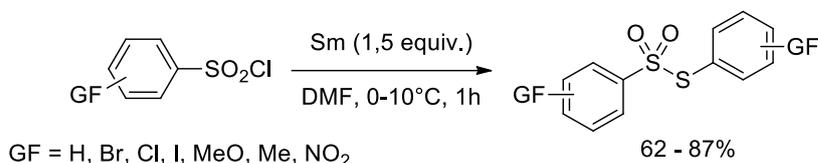
Esquema 5



Após vários anos sem avanços significativos na síntese de tiossulfonatos, em 2003, Zhang e colaboradores desenvolveram um sistema para a síntese destes compostos utilizando samário em pó e cloretos de sulfonila. Os tiossulfonatos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes. A limitação da metodologia é a utilização de quantidades estequiométricas de samário, um metal

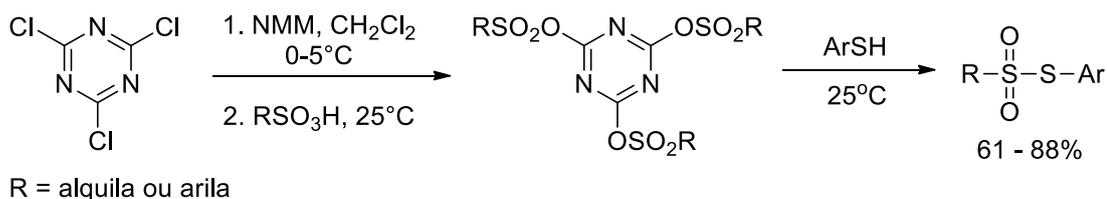
de custo elevado (10g por R\$ 2236,00 em julho de 2020 na Sigma Aldrich) (Esquema 6) (LIU, Yongjun; ZHANG, Yongmin, 2003).

Esquema 6

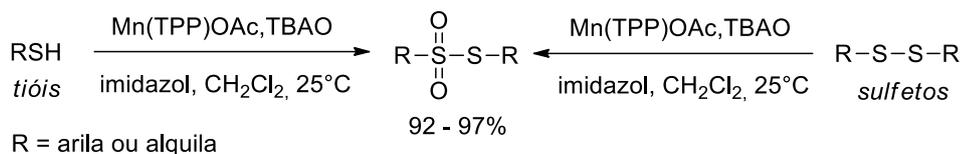


Bandgar e colaboradores desenvolveram posteriormente um método para a obtenção de tiosulfonatos baseado na utilização de ácidos sulfônicos e tióis como materiais de partida. A reação foi realizada sob condições brandas. Apesar dos produtos correspondentes serem obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons, a reação possui a limitação de utilizar tióis, compostos conhecidos pelo odor desagradável (Esquema 7) (BANDGAR; PANDIT, 2004).

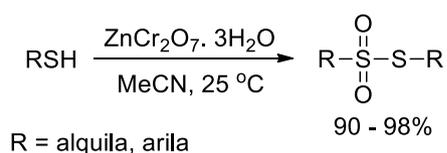
Esquema 7



Os tióis também foram utilizados por Nasser e colaboradores para a obtenção de tiosulfonatos empregando reações de oxidação. A estratégia foi baseada na utilização de tióis ou dissulfetos e levaram aos tiosulfonatos em rendimentos excelentes. No entanto, o sistema catalítico necessita da utilização de um complexo de manganês com um ligante de custo relativamente elevado (100 mL por R\$ 679,00 em Julho de 2020 na Sigma Aldrich) (Esquema 8) (IRANPOOR; MOHAJER; REZAEIFARD, 2004).

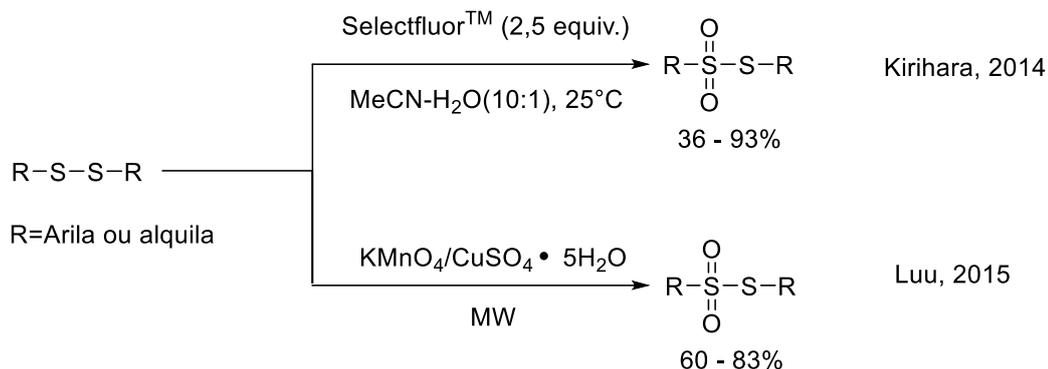
Esquema 8

Sobhani e colaboradores desenvolveram um novo sistema envolvendo dicromato de zinco empregando acetonitrila como solvente sem a necessidade de ligantes. Os compostos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e à temperatura ambiente. No entanto, quantidades estequiométricas de oxidante foram utilizadas o que, em termos de Química Verde, leva a uma quantidade significativa de rejeitos metálicos uma vez que o cromo é um metal altamente tóxico (Esquema 9) (SOBHANI; ARYANEJAD; MALEKI, 2011).

Esquema 9

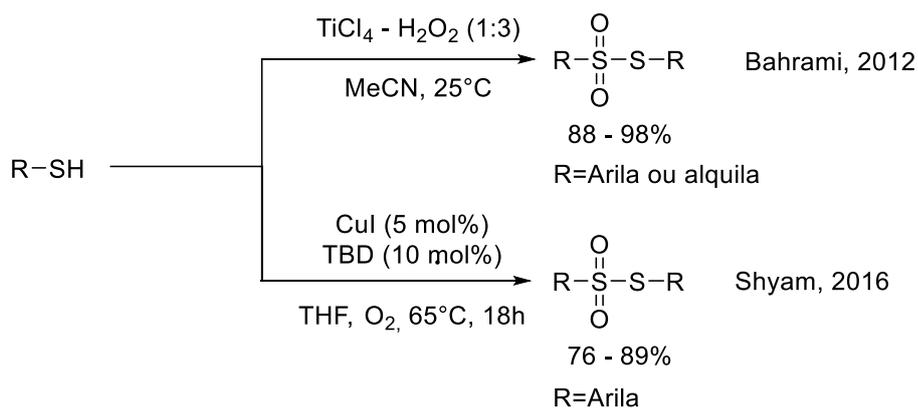
A oxidação de dissulfetos é também um método interessante para a preparação de tiosulfonatos. Kiriara e colaboradores desenvolveram uma reação de oxidação de dissulfetos usando 2,5 equivalentes de Selectfluor™ para a síntese dos tiosulfonatos correspondentes em rendimentos que variaram de baixos a elevados. Posteriormente, Luu e colaboradores utilizaram o permanganato de potássio como oxidante em uma reação similar promovida por micro-ondas (Esquema 10) (KIRIHARA *et al.*, 2011) (KIRIHARA *et al.*, 2014) (LUU *et al.*, 2015).

Esquema 10



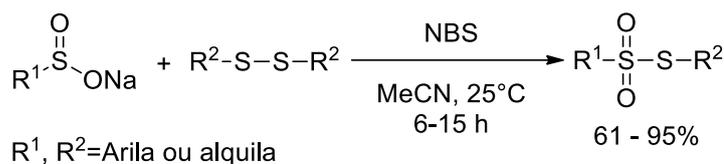
Outros sistemas baseados na utilização de catalisadores metálicos e peróxidos ou oxigênio para a oxidação de tíóis aos tiosulfonatos correspondentes também foram desenvolvidos. Em ambos os casos, os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 11) (BAHRAMI; KHODAEI; KHALEDIAN, 2012)(SHYAM *et al.*, 2016).

Esquema 11



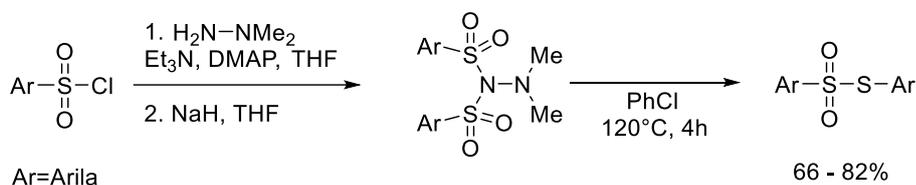
Liang e colaboradores realizaram a síntese de tiosulfonatos a partir da utilização de sais de ácidos sulfínicos, compostos estáveis e comercialmente disponíveis, e dissulfetos como materiais de partida em uma reação promovida por NBS. Os tiosulfonatos não-simétricos foram obtidos em rendimentos variáveis entre bons e excelentes (Esquema 12) (LIANG, G. *et al.*, 2012).

Esquema 12



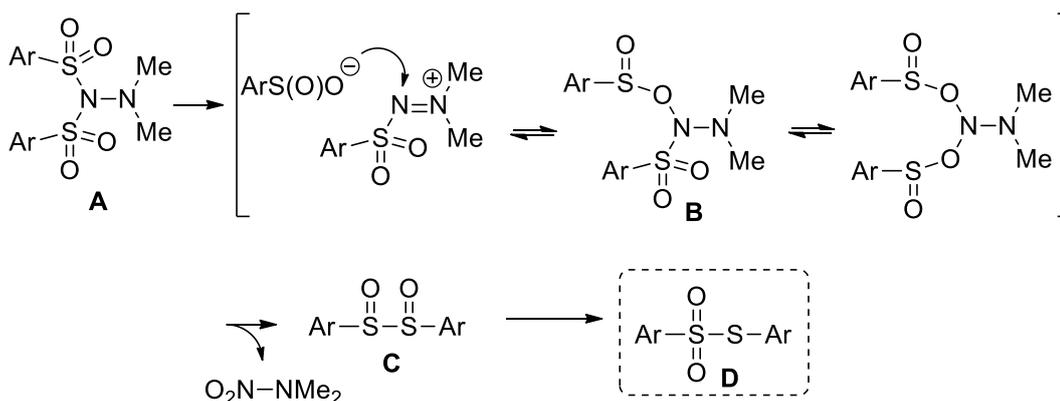
Outro método para a síntese de tiosulfonatos foi desenvolvido por Iwata e colaboradores a partir de uma reação em duas etapas: a primeira etapa envolveu a utilização de cloretos de sulfonila e a *N,N*-dimetil-hidrazina como reagentes. O posterior aquecimento à 120°C do intermediário levou aos tiosulfonatos correspondentes (Esquema 13)(IWATA *et al.*, 2013).

Esquema 13



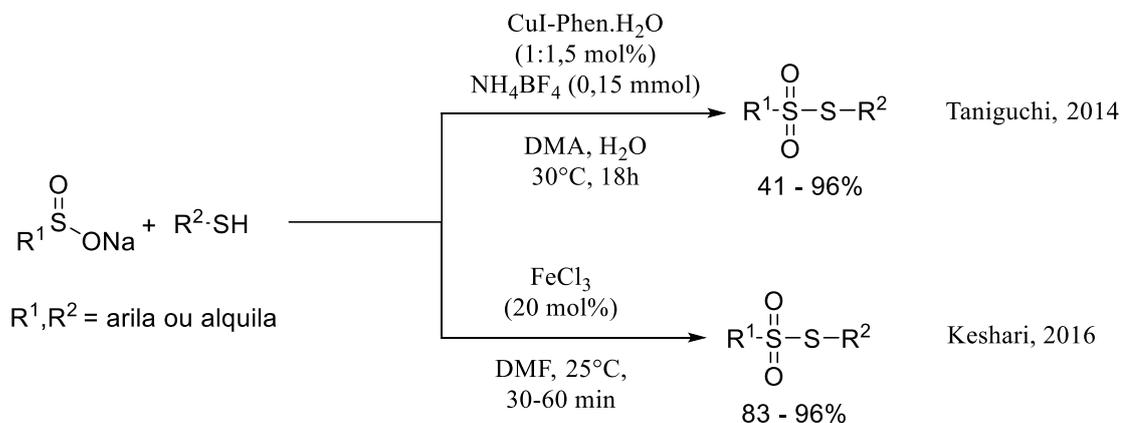
O mecanismo proposto pelos autores se baseia no impedimento estérico da sulfonimida (**A**) a qual sob aquecimento isomeriza termicamente para a hidroxilamina *O*-sulfonato (menos impedida) (**B**). Este então forma o dissulfóxido (**C**) que sofre desproporcionamento espontâneo para levar ao tiosulfonato. A transformação de **C**→**D** já é descrita na literatura (Esquema 14)

Esquema 14



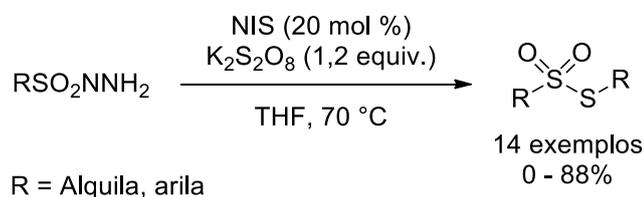
Taniguchi e Keshari desenvolveram sistemas catalíticos para a síntese de tiosulfonatos não-simétricos mediados por catalisadores metálicos. Em ambos os casos, os autores realizaram o acoplamento cruzado empregando-se sais sódicos de ácidos sulfinicos e tióis (Esquema 15) (KESHARI; KAPOORR; YADAV, 2016; TANIGUCHI, 2014).

Esquema 15



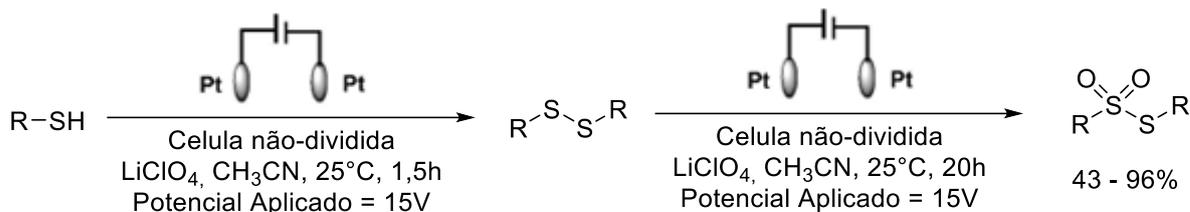
Um método relativamente recente para a síntese de tiosulfonatos foi baseado na reação de acoplamento entre sulfonil-hidrazidas mediada por NIS/ $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Os produtos desejados foram obtidos em diversos rendimentos e sob condições brandas. Um estudo sobre o mecanismo da reação revelou que a mesma procedeu através de um acoplamento cruzado entre radicais para a formação da nova ligação S-S (Esquema 16) (ZHOU, G. *et al.*, 2018).

Esquema 16



A conversão do tipo *one pot* de tióis aos tiosulfonatos correspondentes a partir de uma reação de oxidação eletroquímica foi desenvolvida por Yang e colaboradores. A reação inicialmente levou a oxidação dos tióis aos dissulfetos correspondentes para a posterior formação dos tiosulfonatos. Adicionalmente, os autores realizaram o experimento em grande escala (gramas) sem alteração significativa no rendimento da reação (Esquema 17) (YANG, Z. *et al.*, 2018).

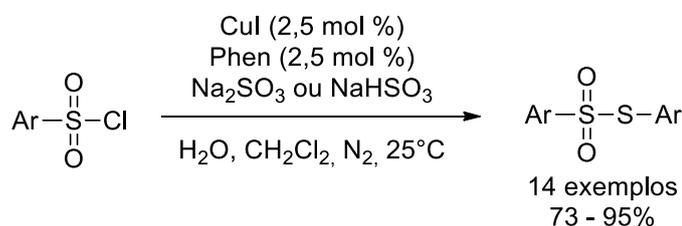
Esquema 17



R = arila, alquila

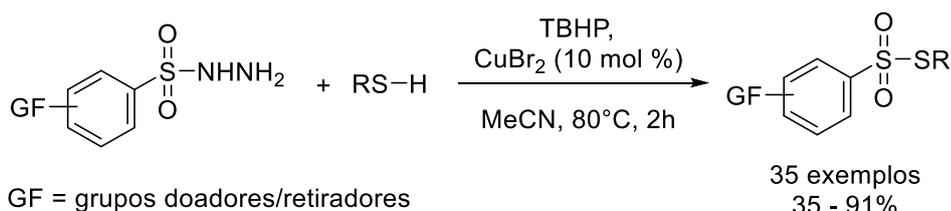
Um método sintético ambientalmente amigável para a preparação de tioisulfonatos a partir de um acoplamento redutivo entre cloretos de arilsulfonila catalisado por CuI empregando Na_2SO_3 ou $NaHSO_3$ como redutores levou a uma série de diariltiosulfonatos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 18)(ZHAO, X.; LIU, T.-X.; ZHANG, Guisheng, 2017).

Esquema 18



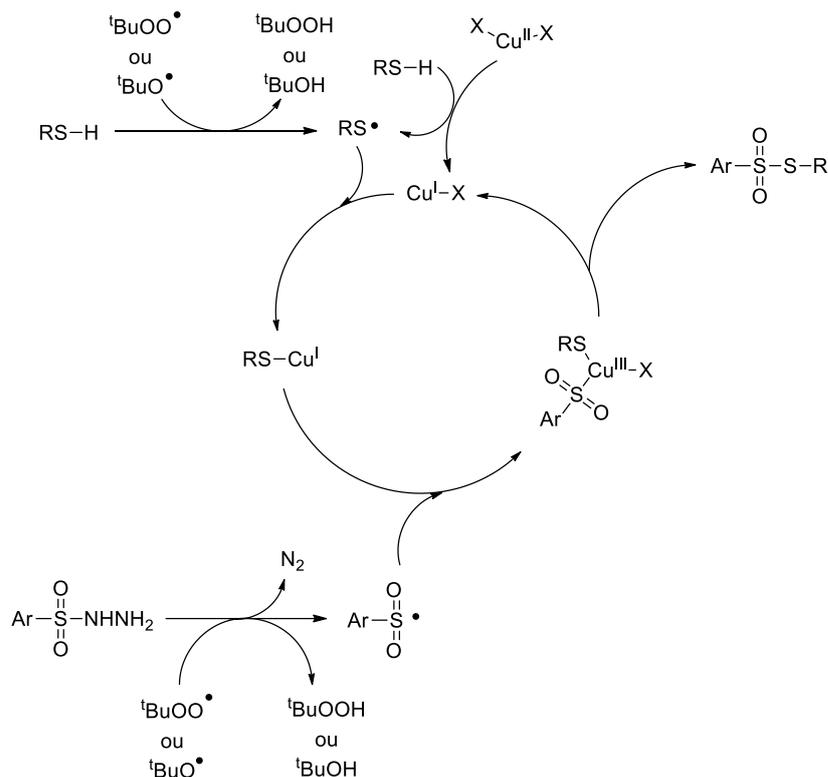
A síntese de tioisulfonatos a partir de reações catalisadas por cobre empregando sulfonil-hidrazidas e tióis como substratos levou aos compostos desejados contendo diferentes grupos funcionais em rendimentos compreendidos entre moderados e excelentes (Esquema 19) (ZHANG, G. Y. *et al.*, 2017).

Esquema 19



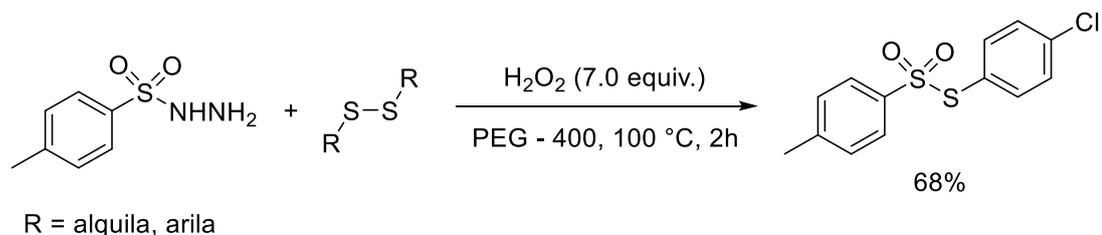
Os autores atribuíram a formação dos produtos a um mecanismo radicalar a partir de reações sequenciais envolvendo radicais $t-BuO\bullet$ ou $t-BuOO\bullet$ para a liberação de nitrogênio e formação do radical $RS\bullet$, o qual a partir da combinação com o $RSO_2\bullet$ levaria ao produto desejado (Esquema 20).

Esquema 20



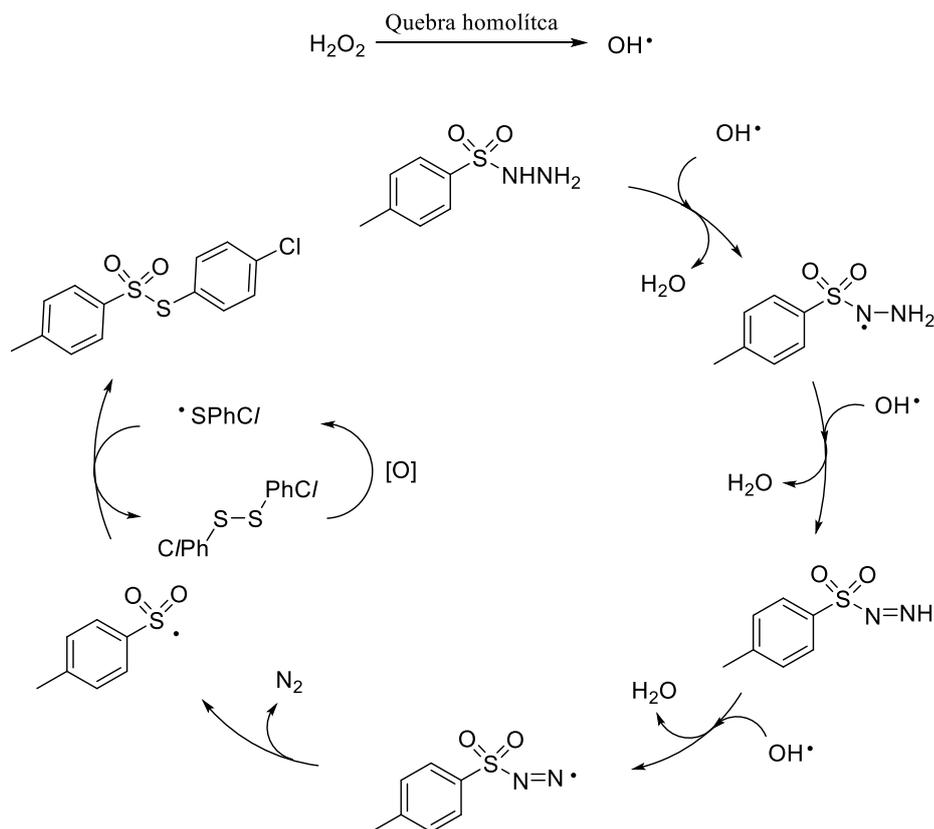
A síntese de tiosulfonatos não-simétricos a partir da utilização sulfonil-hidrazidas e dissulfetos promovida por H₂O₂ e PEG-400 via uma reação radicalar levou aos compostos desejados em rendimentos que variaram de bons a moderados (Esquema 21) (PENG *et al.*, 2018).

Esquema 21



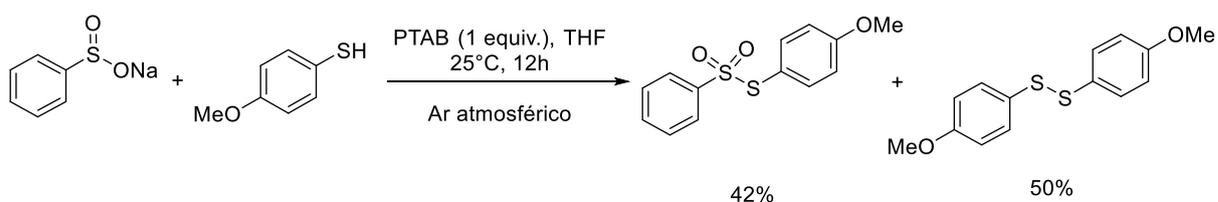
Uma proposta de mecanismo radicalar foi provada a partir de estudos de EPR (Esquema 22) (PENG *et al.*, 2018).

Esquema 22



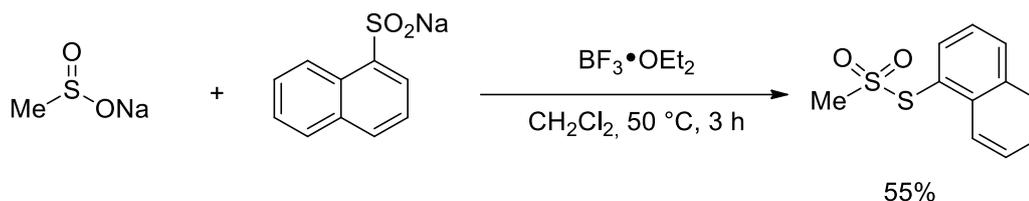
Sarkar e colaboradores descreveram a utilização do tribrometo de fenil trimetilamônio (PTAB) para a síntese de tiosulfonatos empregando sais de ácidos sulfínicos e tíois como substratos. Os produtos desejados foram obtidos juntamente com o dissulfeto correspondente em rendimentos moderados após 12 h de reação (Esquema 23) (SARKAR; GHOSH; ROUT, 2018).

Esquema 23



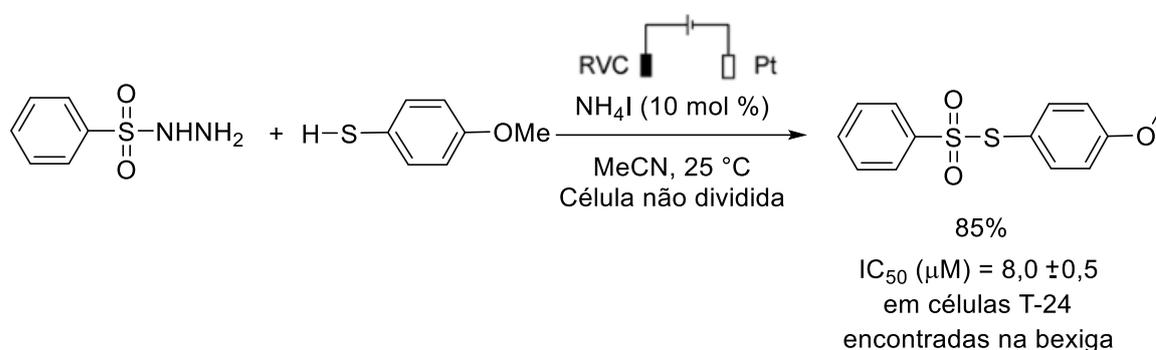
A reação de acoplamento cruzado entre sulfonatos de sódio promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ levou aos tiosulfonatos não-simétricos correspondentes em rendimentos moderados. O método apresentou as vantagens de poder ser realizado em grande escala e em uma reação do tipo *one pot*, apesar utilizar BF_3 que é sensível ao ar atmosférico (Esquema 24) (CAO, L. *et al.*, 2018).

Esquema 24



Outro exemplo da utilização de métodos eletroquímicos para a síntese de tiosulfonatos foi baseado na reação de sulfenilação de tióis a partir da utilização de sulfenil-hidrazidas. Novamente, os autores atribuíram um mecanismo radicalar para a reação e dois compostos sintetizados foram testados e exibiram atividade antitumoral contra diferentes linhagens de células, o composto com melhor atividade pode ser observado no esquema a seguir (Esquema 25) (MO *et al.*, 2018).

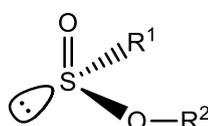
Esquema 25



1.3 SULFINATOS

Os sulfinatos são compostos versáteis e amplamente utilizados como agentes de sulfinilação, sua estrutura se assemelha a um éster carbonílico, porém o enxofre nesta classe de compostos possui um par de elétrons livres que lhe confere quiralidade (Figura 4).

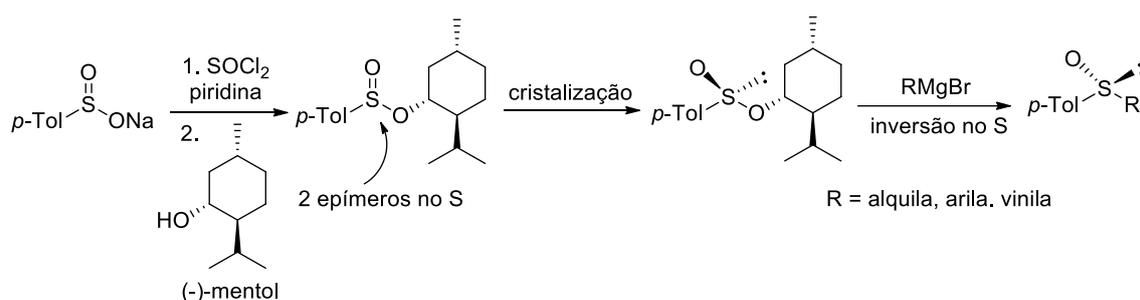
Figura 4 – Estrutura geral dos sulfinatos



Fonte: O autor

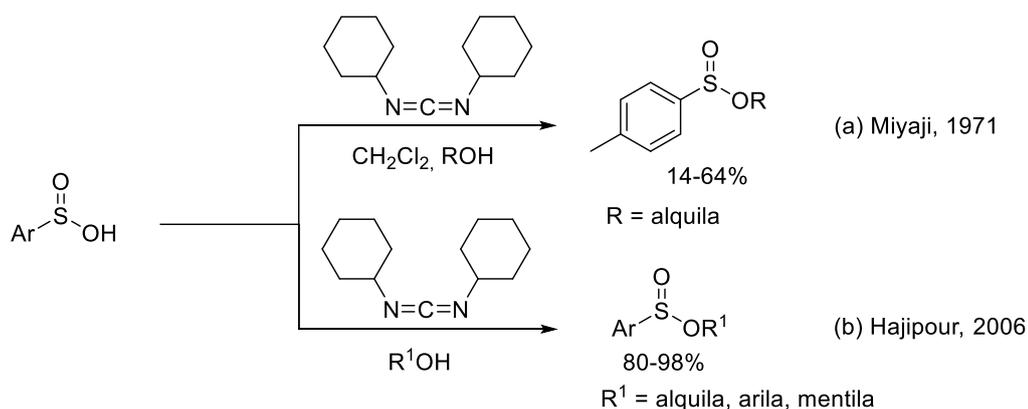
Estes compostos foram sintetizados e as suas propriedades físicas e químicas estudadas pela primeira vez por Douglass em 1965 (DOUGLASS, 1965). A importância destes compostos somente foi reconhecida posteriormente, uma vez que o método de Douglass levou a sulfinatos que podem ser diastereomericamente enriquecidos a partir de cristalização (SOLLADIÉ; HUTT; GIRARDIN, 1987). A posterior reação com um reagente de Grignard apropriado leva aos sulfóxidos quirais correspondentes em elevados excessos enantioméricos (Esquema 26)

Esquema 26



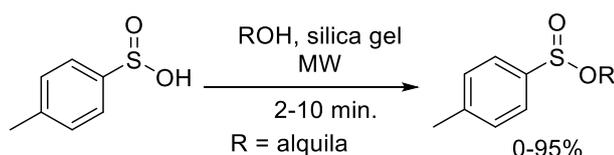
Em 1971 Miyaji e colaboradores realizaram a síntese de sulfinatos alquílicos utilizando DCC para promover a reação (Esquema 27a) (MIYAJI; MINATO; KOBAYASHI, 1971). Os sulfinatos alquílicos foram obtidos em rendimentos moderados e o método foi posteriormente otimizado por Hajipour e colaboradores em 2006 e aplicado a outros substratos, levando à formação dos sulfinatos correspondentes em rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 27b) (HAJIPOUR; FALAHATI; RUOHO, 2006).

Esquema 27



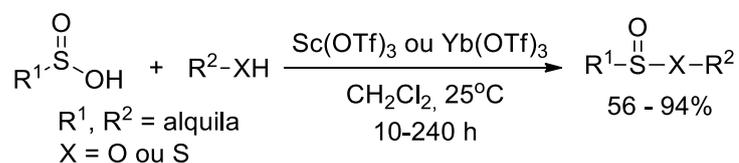
Em 1999, Hajipour e colaboradores descreveram a síntese de ésteres sulfínicos a partir dos ácidos correspondentes em uma reação mediada por micro-ondas promovida por sílica. Os compostos desejados foram obtidos em rendimentos variáveis, dependendo do substrato utilizado. Por exemplo, quando fenóis foram utilizados como substratos, os produtos desejados não foram obtidos. Além disso, é conhecido que as reações promovidas por micro-ondas são limitadas a pequena escala. Como vantagem, o método levou aos sulfinatos em tempos reacionais muito pequenos (Esquema 28) (HAJIPOUR; MALLAKPOUR; AFROUSHEH, 1999).

Esquema 28



Drabowicz e colaboradores desenvolveram um novo sistema catalítico utilizando lantanídeos para a síntese de sulfinatos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Este sistema, no entanto, é limitado a substratos alquílicos e os produtos foram obtidos após um tempo reacional relativamente longo (Esquema 29) (DRABOWICZ; KWIATKOWSKA; KIEŁBASIŃSKI, 2008).

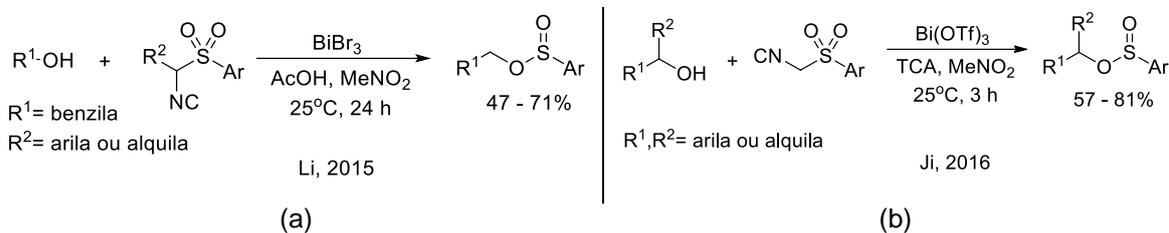
Esquema 29



Li e colaboradores realizaram a síntese de sulfinatos a partir da reação entre isocianatos e álcoois catalisada por brometo de bismuto. O método mostrou-se eficiente somente para álcoois benzílicos contendo grupos retiradores de elétrons e não levou aos produtos desejados quando fenóis foram utilizados, além disso, faz uso de nitrometano, um solvente altamente tóxico. (Esquema 30a)(LI, H. J. *et al.*, 2015). Posteriormente, o sistema foi melhorado a partir da troca do sal de bismuto e os sulfinatos correspondentes foram obtidos em rendimentos que variaram de

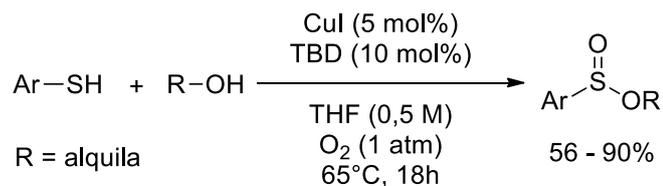
moderados a bons em um menor tempo reacional, porém, utilizando o mesmo solvente do trabalho anterior (Esquema 30b) (JI, Y. Z. *et al.*, 2016).

Esquema 30



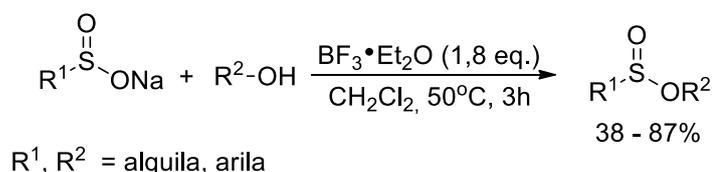
Shyam e colaboradores realizaram a síntese de vários sulfinatos aromáticos e alifáticos a partir da utilização de uma quantidade catalítica de iodeto de cobre e TBD para levar aos compostos desejados em rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Novamente, a reação necessitou de longos tempos reacionais e a utilização de atmosfera de oxigênio, o que a torna menos prática do ponto de vista sintético. Adicionalmente, a mesma faz uso de tióis como materiais de partida (Esquema 31) (SHYAM *et al.*, 2016).

Esquema 31



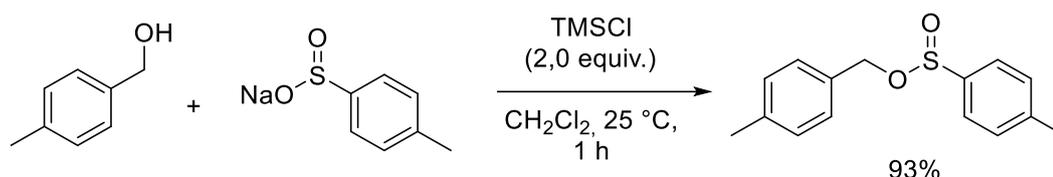
Huang e colaboradores realizaram a síntese de sulfinatos empregando-se sulfinatos de sódio e álcoois ou fenóis na presença do complexo BF₃•Et₂O. Os rendimentos obtidos oscilaram entre moderados e excelentes (Esquema 32) (HUANG, M. *et al.*, 2016).

Esquema 32



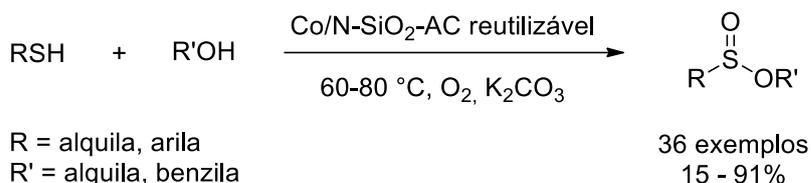
A síntese de sulfinatos a partir da reação entre álcoois e sais sódicos de ácidos sulfínicos promovida por TMSCl foi recentemente descrita por Ji e colaboradores. A reação pode ser realizada a temperatura ambiente e sem a necessidade de catalisadores ou atmosfera inerte. Os autores também revisaram o mecanismo da reação a partir de estudos de marcação isotópica e concluíram que o mecanismo da reação deve ser iônico (Esquema 33) (JI, Y.-Z. *et al.*, 2019).

Esquema 33



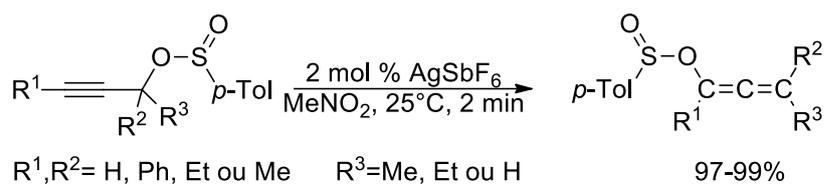
A utilização de um nanocatalisador de cobalto suportado em N-SiO₂-carvão ativado apresentou bons resultados para a reação de esterificação oxidativa de diversos tióis com álcoois. Uma grande variedade de ésteres sulfínicos pôde ser preparada de modo quimiosseletivo e o catalisador pode ser reciclado ao final da reação (Esquema 34) (ZHOU, Changjian *et al.*, 2018).

Esquema 34



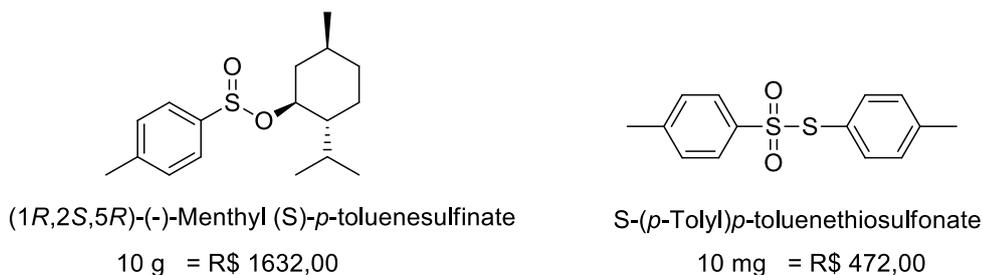
Evidentemente, existem diversas aplicações para sulfinatos quirais em síntese orgânica e estas reações não serão abordadas neste trabalho. No entanto, uma grande variedade de reações envolvendo estes compostos pode ser encontrada em artigos de revisão (BALL, D. B. *et al.*, 2010). Os sulfinatos também podem sofrer rearranjos. Por exemplo, Harmata e Huang desenvolveram um sistema catalítico envolvendo um complexo de prata para a síntese de alenos a partir dos sulfinatos correspondentes em rendimentos elevados (Esquema 35) (HARMATA; HUANG, C., 2008).

Esquema 35



Assim, foi verificado que apesar de existirem descritos na literatura diversos métodos para a preparação de sulfinatos, a grande maioria possui um problema de praticidade uma vez que possuem alguma limitação como o uso de reagentes caros, solventes tóxicos, dificuldade de manipulação de alguns materiais de partida, incompatibilidade com substratos, rendimentos baixos ou necessidade de atmosfera inerte. Desse modo, a busca por novas metodologias para a síntese desses compostos é importante, pois visa superar todos ou boa parte dos problemas existentes aos métodos já descritos. Adicionalmente, sulfinatos e tiosulfonatos possuem um elevado valor agregado (Figura 5).

Figura 5 – Exemplos de valores de compostos de enxofre (Sigma-Aldrich)



Fonte: www.sigmaaldrich.com

Apesar de possuir ligação dupla com o oxigênio, o enxofre do grupo tionila (S=O) não pode ser tratado como uma carbonila convencional, facilmente atacada por nucleófilos, pois o enxofre possui um par de elétrons não ligantes em algumas funções. Desta forma, os sulfinatos, apesar de similares aos ésteres, não podem ser obtidos a partir de catálise ácida convencional. Existem alguns trabalhos descritos na literatura mostrando tentativas sem sucesso de síntese de sulfinatos em meio ácido. Em todos os casos o produto obtido foi a sulfona correspondente (JERKEMAN *et al.*, 1964; TOJO *et al.*, 1994).

Além disso, outros métodos baseados na oxidação de dissulfetos e no acoplamento com álcoois empregando-se quantidades estequiométricas de agentes

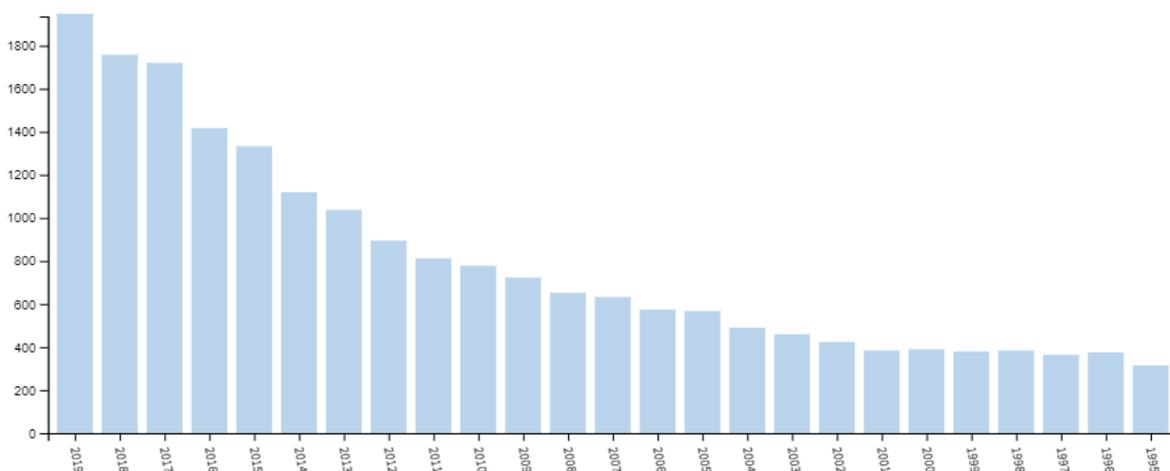
oxidantes ou mesmo baseados na reação de alquilação de ácidos sulfinicos, não são métodos de fácil execução. Finalmente, o método convencional para a síntese de sulfinatos, baseado no trabalho primordial de Douglass requer a utilização de cloreto de tionila, um reagente tóxico e de difícil aquisição em território nacional uma vez que o mesmo é controlado pelo Exército Brasileiro. A partir dos vários métodos descritos, pode-se observar as dificuldades e limitações para a síntese dos tiosulfonatos e sulfinatos. Desse modo, o desenvolvimento de uma metodologia mais branda e abrangente para a síntese destas classes de compostos empregando-se reagentes simples e de baixo custo seria desejável.

1.4 SULFETOS

Os sulfetos são compostos caracterizados pela presença da ligação C–S. Além de apresentarem atividade biológica e farmacológica são precursores para a síntese de outras classes de moléculas que contém enxofre. Por exemplo, uma das estratégias utilizada para a obtenção de sulfóxidos, é a oxidação do sulfeto correspondente por um microorganismos. Um exemplo foi descrito por Sugai e colaboradores e levou à formação dos sulfóxidos de forma enantio e estereosseletiva, através da utilização do fungo *Mortierella isabelina* (SUGAI; KAKEYA; OHTA, 1990). Outros microrganismos para tal procedimento também são conhecidos há bastante tempo (LESLIE HOLLAND, 1988).

Devido a sua versatilidade, os sulfetos são compostos muito visados como materiais de partida para as rotas sintéticas e processos industriais. Esse fato pode ser evidenciado pelo crescente número publicações relacionadas ao assunto ao longo dos anos (Figura 6).

Figura 6 – N° de publicações no ISI até dezembro de 2019 referente ao termo *synthesis of sulfides*

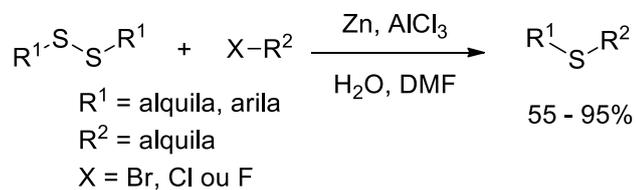


Fonte: www.webofknowledge.com

Desta maneira, o desenvolvimento de novos métodos de síntese dessa classe de compostos visando a sua aplicação é bastante importante

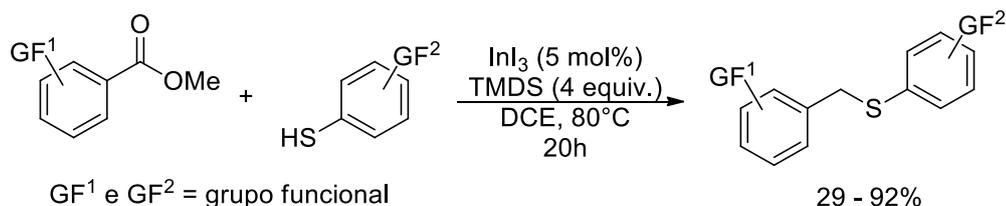
Sem dúvida, uma das reações mais clássicas para a preparação de sulfetos foi descrita por Lakouraj e colaboradores onde os mesmos foram preparados a partir de dissulfetos e haletos orgânicos em meio aquoso empregando-se zinco e cloreto de alumínio (Esquema 36) (LAKOURAJ; MOVASSAGH; FADAEI, 2002).

Esquema 36



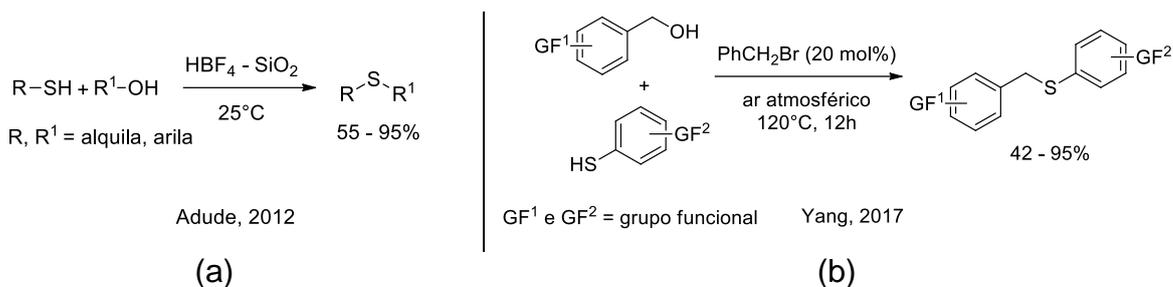
Um método mais recente para obtenção de sulfetos foi descrito por Miyazaki e colaboradores, e faz o uso de quantidades catalíticas de iodeto de índio. Apesar de levar aos compostos desejados em rendimentos excelentes, o método demanda 20 horas de reação sob aquecimento à 80 °C (Esquema 37) (MIYAZAKI *et al.*, 2016).

Esquema 37



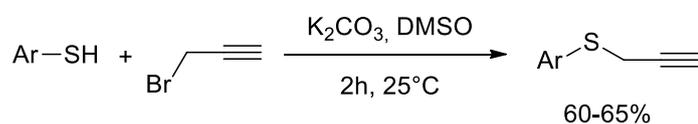
Adude e Yang juntamente com seus respectivos grupos de pesquisa conseguiram obter os sulfetos através da S-alkilação de álcoois. O procedimento descrito por Adude necessita de uma sílica específica preparada com ácido fluorbórico e segundo os autores a metodologia é mais efetiva para álcoois primários (Esquema 38a). No caso do procedimento desenvolvido por Yang, a mesma necessita de aquecimento por várias horas e limita-se a álcoois benzílicos (Esquema 38b) (ADUDE *et al.*, 2012),(YANG, Y. *et al.*, 2017).

Esquema 38



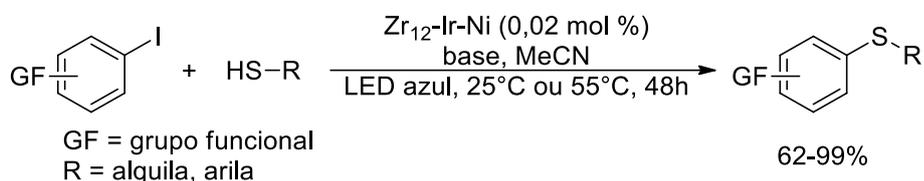
Um método para preparação de sulfetos propargílicos a partir do brometo de propargila foi descrito por Riyadh e colaboradores (RIYADH; ISHII; FUCHIGAMI, 2001). O método possui simplicidade para a sua execução, no entanto, somente 6 exemplos foram descritos (Esquema 39). Além deste, outros métodos para síntese de sulfetos propargílicos e suas aplicações podem ser encontrados em um artigo de revisão (VIZER *et al.*, 2015).

Esquema 39



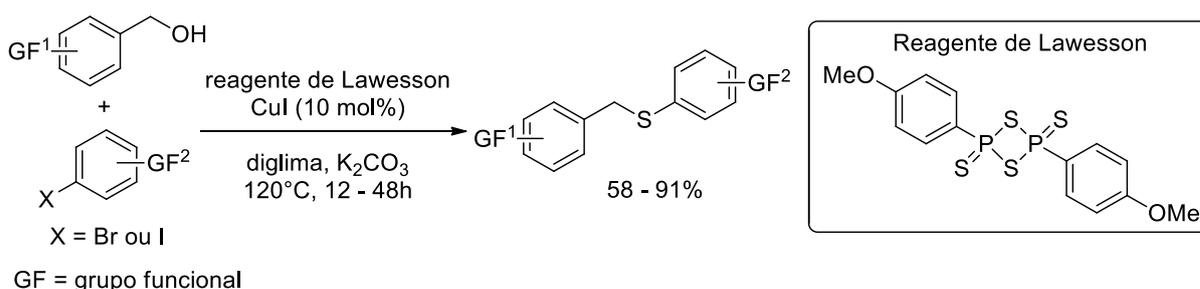
Um método recente descrito por Zhu e colaboradores, utiliza um catalisador baseado em zircônio em uma reação de acoplamento cruzado entre tióis e haletos estimulada por um LED azul de 410 nm de comprimento de onda (Esquema 40) (ZHU, Y.-Y. *et al.*, 2018).

Esquema 40

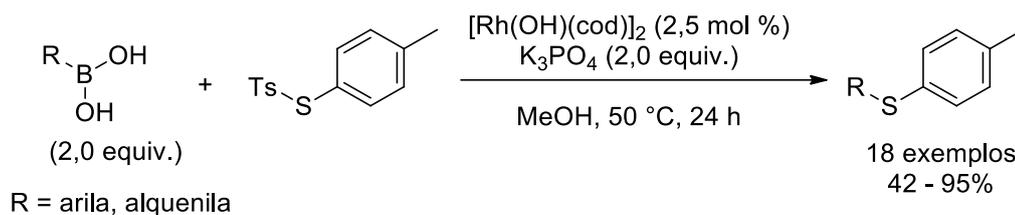


O reagente de Lawesson também pode ser utilizado para a síntese de sulfetos. O método baseia-se no uso de dietileno glicol dimetil éter (diglima), um solvente de custo elevado e também possui tempos reacionais elevados (Esquema 41) (GHOLINEJAD, 2015).

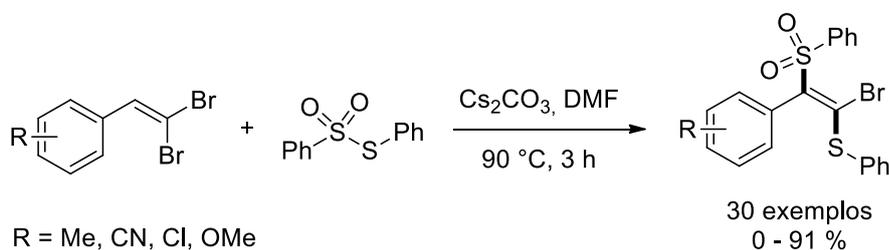
Esquema 41



A síntese sulfetos diarílicos a partir da reação de acoplamento entre ácidos borônicos arílicos e tiosulfonatos empregando condições reacionais suaves foi descrita por Hosoya e colaboradores. Uma grande variedade de substratos arílicos e heteroarílicos foi utilizada e os rendimentos variaram de moderados a excelentes (Esquema 42) (KANEMOTO *et al.*, 2017).

Esquema 42

Uma aplicação dos tiosulfonatos na tiosulfonilação vicinal de 1,1-dibromo-1-alquenos na presença de uma base foi descrita por Reddy e colaboradores. Uma grande variedade de compostos foi preparada em elevada estereosseletividade e a reação foi realizada em grande escala (Esquema 43) (REDDY *et al.*, 2019).

Esquema 43

Tendo ciência das virtudes e limitações dos métodos existentes, nesse trabalho foi realizado o desenvolvimento de um novo método de obtenção de sulfetos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo geral o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas baseadas na química do enxofre, em especial metodologias usando sais de ácidos sulfínicos e seus derivados como reagentes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

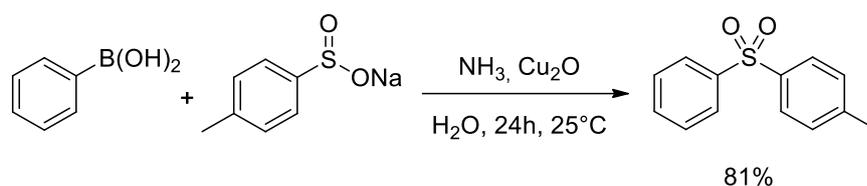
- Sintetizar e caracterizar tiosulfonatos utilizando sais sódicos de ácidos sulfínicos funcionalizados empregando condições brandas de síntese;
- Sintetizar e caracterizar sulfinatos a partir de sais sódicos de ácidos sulfínicos funcionalizados sob condições brandas de síntese;
- Aplicar os tiosulfonatos na síntese de substâncias de interesse industrial ou acadêmico;
- Sintetizar e caracterizar sulfetos a partir dos tiosulfonatos empregando-se condições brandas de síntese;
- Sugerir um mecanismo para as reações estudadas neste trabalho;

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DE TIOSULFONATOS A PARTIR DE SAIS DE ÁCIDOS SULFÍNICOS

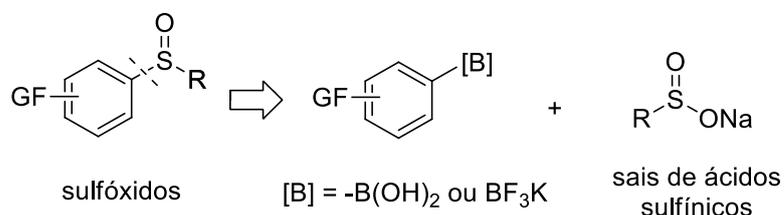
Para um melhor entendimento do desenvolvimento do trabalho, será feita uma breve descrição histórica das reações realizadas anteriormente e os motivos que levaram aos objetivos desta tese. O objeto de estudo inicial deste trabalho foi a síntese de sulfóxidos empregando-se para isso compostos de boro, visto que é conhecido na literatura a possibilidade da utilização dos compostos de boro para a formação da ligação C-S (Esquema 44) (YANG, H. *et al.*, 2011).

Esquema 44



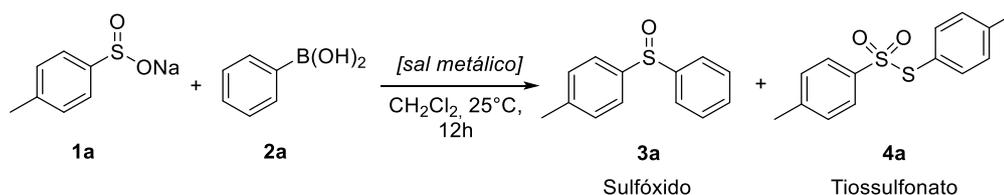
Assim, foram realizados alguns ajustes em sistemas catalíticos descritos na literatura empregando-se como materiais de partida um sal de ácido sulfínico e um ácido borônico com a finalidade de se obter um sulfóxido. Uma visão geral da estratégia sintética é mostrada no Esquema 45.

Esquema 45



Para o desenvolvimento inicial da metodologia de acoplamento, optou-se inicialmente pela utilização do ácido fenil borônico e o ácido *p*-tolueno sulfínico, ambos obtidos comercialmente, utilizando diferentes catalisadores e condições reacionais. As reações foram monitoradas por CCD e os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Tentativas de acoplamento para a síntese de sulfóxidos



Entrada	Sal Metálico	3 ^a %	4 ^a %
1	NiCl ₂ , H ₂ SO ₄ (2 eq.)	-	-
2	NiCl ₂ , K ₂ CO ₃ (2 eq.)	-	-
3	FeCl ₃ , H ₂ SO ₄ (2 eq.)	-	-
4	FeCl ₃ , K ₂ CO ₃ (2 eq.)	-	-
5	CuI, H ₂ SO ₄ (2 eq.)	2 ^b	54 ^b
6	CuI, K ₂ CO ₃ (2 eq.)	- ^c	- ^c
7	PdCl ₂ , H ₂ SO ₄ (2 eq.)	-	-
8	PdCl ₂ , K ₂ CO ₃ (2 eq.)	-	-

^a *Reagentes e condições:* as reações foram realizadas utilizando-se **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,5 mmol), o sal metálico apropriado (0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL). Por último, foram adicionados 2 equiv. do ácido ou base selecionada e manteve-se o sistema sob agitação durante 4h à temperatura ambiente. ^b Conversão determinada através de GC; ^c A sulfona correspondente ao acoplamento entre os dois substratos foi observada.

Fonte: O autor

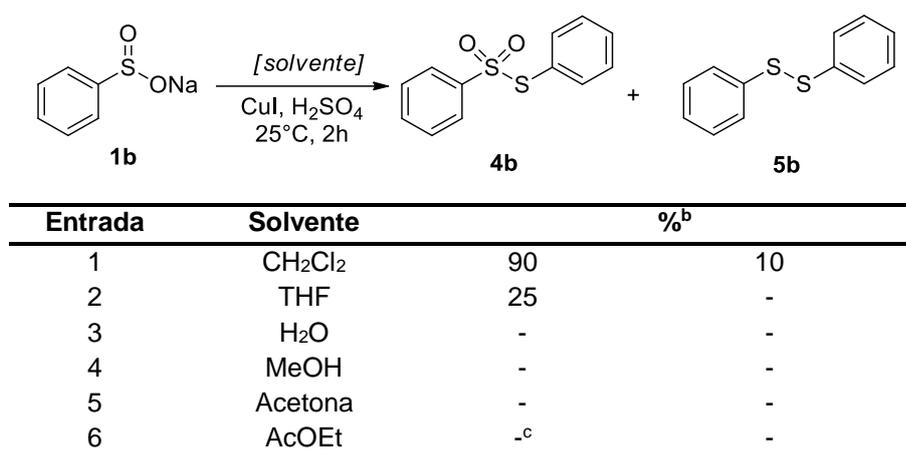
Quando a reação foi realizada com cloreto de níquel ou cloreto férrico em meio ácido (Tabela 1, entradas 1 e 3) ou básico (Tabela 1, entradas 2 a 4) não foi observada a formação do sulfóxido desejado **3a**. Somente os materiais de partir foram recuperados.

Ao se utilizar o catalisador de cobre em meio ácido foi possível observar a formação do sulfóxido desejado **3a** em uma taxa de conversão de apenas 2% juntamente com o tiosulfonato correspondente **4a** em 54% (Tabela 1, entrada 5). No entanto, quando o mesmo sistema catalítico foi utilizado em meio básico, nenhum produto foi observado (Tabela 1, entrada 6). Em uma nova tentativa utilizando um catalisador de paládio em meio ácido (Tabela 1, entrada 7) ou básico (Tabela 1, entrada 8) também não foi observada a formação de nenhum produto.

Estes resultados indicaram a dificuldade para a reação de acoplamento cruzado ser concretizada. No entanto, o resultado observado quando o iodeto de cobre foi utilizado está de acordo com dados da literatura onde já foi descrito que ácidos sulfinicos em meio ácido podem sofrer uma reação de desproporcionamento para levar a formação de tiosulfonatos como um subproduto e não como produto principal (HAJIPOUR; MALLAKPOUR; AFROUSHEH, 1999).

Desse modo, as condições de reação foram otimizadas na tentativa de formação exclusiva de tiosulfonatos. Inicialmente, foi verificado o melhor solvente para promover a reação. No entanto, devido a maior disponibilidade no laboratório, o ácido benzenosulfínico **1b** foi utilizado como material de partida, mantendo-se as proporções iniciais de ácido sulfúrico (1,8 mmol, 100 μ L) e iodeto de cobre (0,5 equiv.) empregando-se diferentes solventes. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Efeito de diferentes solventes na síntese do tiosulfonato **4b**^a



^a Reagentes e condições: as reações foram realizadas empregando **1b** (0,5 mmol), CuI (0,25 mmol), H₂SO₄ (1,8 mmol) no solvente apropriado (3 mL) durante 2h à temperatura ambiente; ^bProporção relativa determinada por GC; ^cA formação de outro produto foi observada.

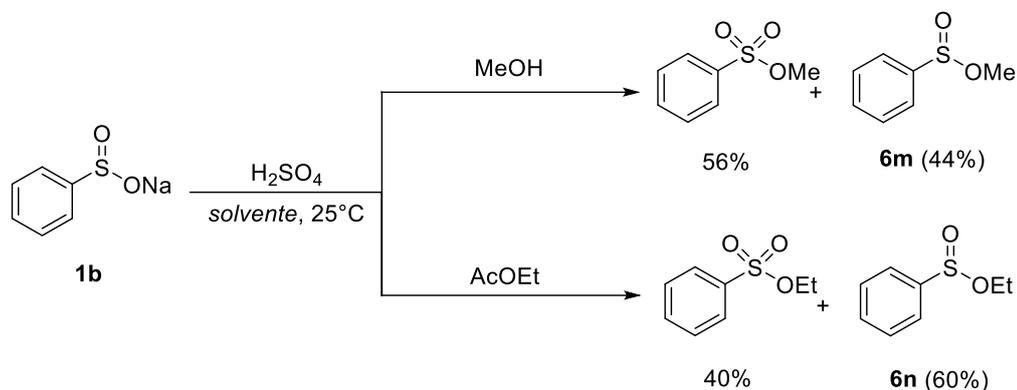
Fonte: O autor

Observando a Tabela 2 pode-se verificar que o melhor resultado foi obtido quando o diclorometano foi utilizado como solvente da reação onde o produto desejado **4b** foi obtido em 90% juntamente com uma pequena quantidade do dissulfeto **5b** (Tabela 2, entrada 1). Quando o tetraidrofurano foi utilizado como solvente da reação, uma conversão de somente 25% ao produto desejado foi observada (Tabela 2, entrada 2). Quando água e acetona foram utilizados não foi observada a formação do produto desejado (Tabela 2, entrada 3 e 5).

No entanto, um resultado não esperado foi observado quando a reação foi realizada empregando-se metanol ou acetato de etila como solventes. Quando o metanol foi utilizado como solvente, o éster sulfônico e o sulfinato **6m** foram obtidos em conversões de 56% e 44%, respectivamente. De maneira similar a uma reação de transesterificação, quando o acetato de etila foi utilizado como solvente, o éster

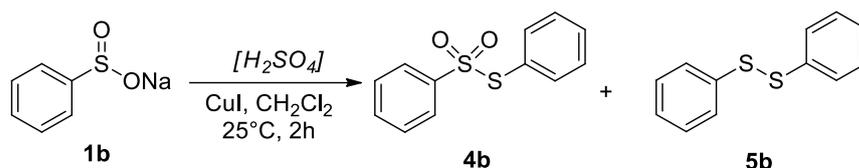
sulfônico e o sulfinato **6n** foram obtidos em conversões de 40% e 60%, respectivamente (Esquema 46).

Esquema 46



Esses resultados indicaram que sulfinatos poderiam ser obtidos diretamente a partir da reação entre um ácido sulfínico e um álcool em meio ácido em uma reação análoga a uma reação de esterificação. Essa reação foi explorada e será descrita em mais detalhes mais adiante.

Tendo conhecimento do efeito de diferentes solventes, foi selecionado o diclorometano como solvente da reação, conforme a Tabela 2, entrada 1. Em seguida, foi estudado o efeito da quantidade de ácido sulfúrico necessária para levar a formação do produto desejado **4b** de modo mais eficiente. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Efeito da quantidade de H₂SO₄ na síntese do tiosulfonato 4b^a

Entrada	H ₂ SO ₄ (Eq.)	Tempo	% ^b	
1	-	6.0 h	-	- ^c
2	1,5	4.5 h	42	1
3	2,5	2.0 h	78	3
4	3,5	20 min.	92	3
5	7,5	5 min.	95	- ^d

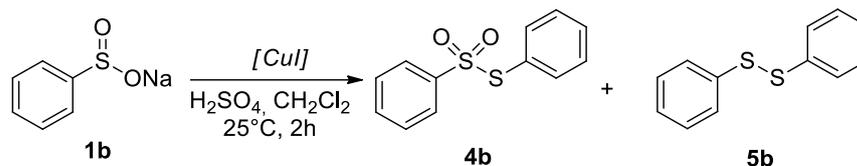
^a *Reagentes e condições:* as reações foram realizadas empregando **1b** (0,5 mmol), CuI (0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) com a quantidade indicada de H₂SO₄ à temperatura ambiente; ^bProporção relativa determinada por GC; ^cA formação do composto desejado não foi observada; ^d Traços foram detectados.

Fonte: O autor

De acordo com a Tabela 3, quando o ácido sulfúrico não foi utilizado na reação, o produto desejado **4b** não foi observado (Tabela 3, entrada 1). No entanto, quando 1,5 equiv. de ácido sulfúrico foi utilizado, observou-se uma conversão de 42% ao tiosulfonato **4b** após 4,5h (Tabela 3, entrada 2). O melhor resultado para a obtenção do composto **4b** foi observado quando 7,5 equiv. de ácido sulfúrico (200 μL) foram utilizados, onde uma conversão de 95% foi verificada após somente 5 minutos de reação (Tabela 3, entrada 5). Além disso, a quantidade de subprodutos foi minimizada. Assim, o aumento da quantidade de ácido sulfúrico provocou um acréscimo significativo na velocidade da reação uma vez que tempos reacionais menores foram observados. Vale salientar que tempos reacionais maiores levaram à formação do composto **5b**.

Fixada a quantidade de ácido sulfúrico e o solvente da reação, a próxima etapa foi dedicada a estudar a quantidade mínima de iodeto de cobre para a obtenção do composto **4b** em bom rendimento. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Efeito da quantidade de CuI na síntese do tiosulfonato 4b



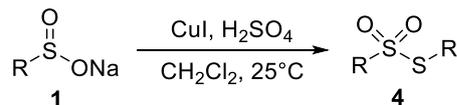
Entrada	CuI (Eq.)	Tempo (min)	% ^b	
1	0.1	5.0	69	- ^c
2	0.5	5.0	96	- ^c
3	1.0	5.0	95	1
4	1.5	5.0	98	2
5	5.0	5.0	78	- ^c

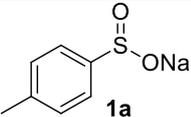
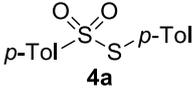
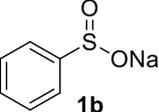
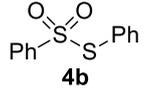
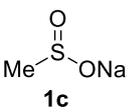
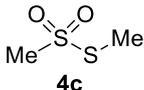
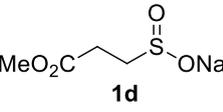
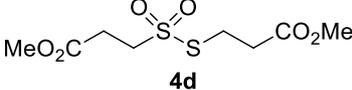
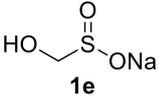
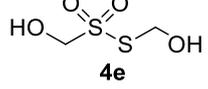
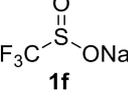
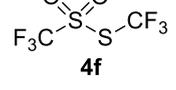
^a Reagentes e condições: as reações foram realizadas empregando **1b** (0,5 mmol), H₂SO₄ (3,7 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) com a quantidade indicada de CuI à temperatura ambiente; ^bProporção relativa determinada por GC; ^cTraços foram detectados.

Fonte: O autor

Analisando os dados da Tabela 4, pode-se observar que quando a quantidade de iodeto de cobre foi reduzida, houve também um decréscimo na conversão do material de partida **1b** ao produto desejado **4b** (Tabela 4, entrada 1). De modo similar, quando a quantidade de iodeto de cobre foi muito aumentada, observou-se um decréscimo na taxa de conversão (Tabela 4, entrada 5). A melhor condição foi observada quando 0,5 equiv. de iodeto de cobre foi utilizado, onde o produto desejado **4b** foi obtido com uma conversão de 96% após 5 minutos de reação (Tabela 4, entrada 2). O aumento da quantidade de iodeto de cobre para 1,0 ou 1,5 equiv. não levou a mudanças significativas na taxa de conversão ao produto **4b** ou no tempo reacional (Tabela 4, entradas 3 e 4).

Estabelecidas as melhores condições envolvendo solvente, catalisador e quantidade de ácido sulfúrico para a síntese do tiosulfonato **4b**, as mesmas foram estendidas a outros sais de ácidos sulfinicos. O tempo das reações foram monitorados por GC ou cromatografia de camada delgada. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Síntese de tiosulfonatos a partir de sais de ácidos sulfínicos^a

Entrada	Substrato	Tempo	Produto	Rendimento (%) ^b
1	 1a	7,0 min.	 4a	81
2	 1b	5,0 min.	 4b	85
3	 1c	12h	 4c	30
4	 1d	1,5h	 4d	40
5	 1e	6,0h	 4e	- ^c
6	 1f	12h	 4f	- ^c

^a *Reagentes e condições:* as reações foram realizadas empregando o sal do ácido sulfínico apropriado **1a-f** (0,5 mmol), H₂SO₄ (3,7 mmol), CuI (0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) pelo tempo indicado à temperatura ambiente; ^bRendimento do produto isolado; ^c O produto não foi observado.

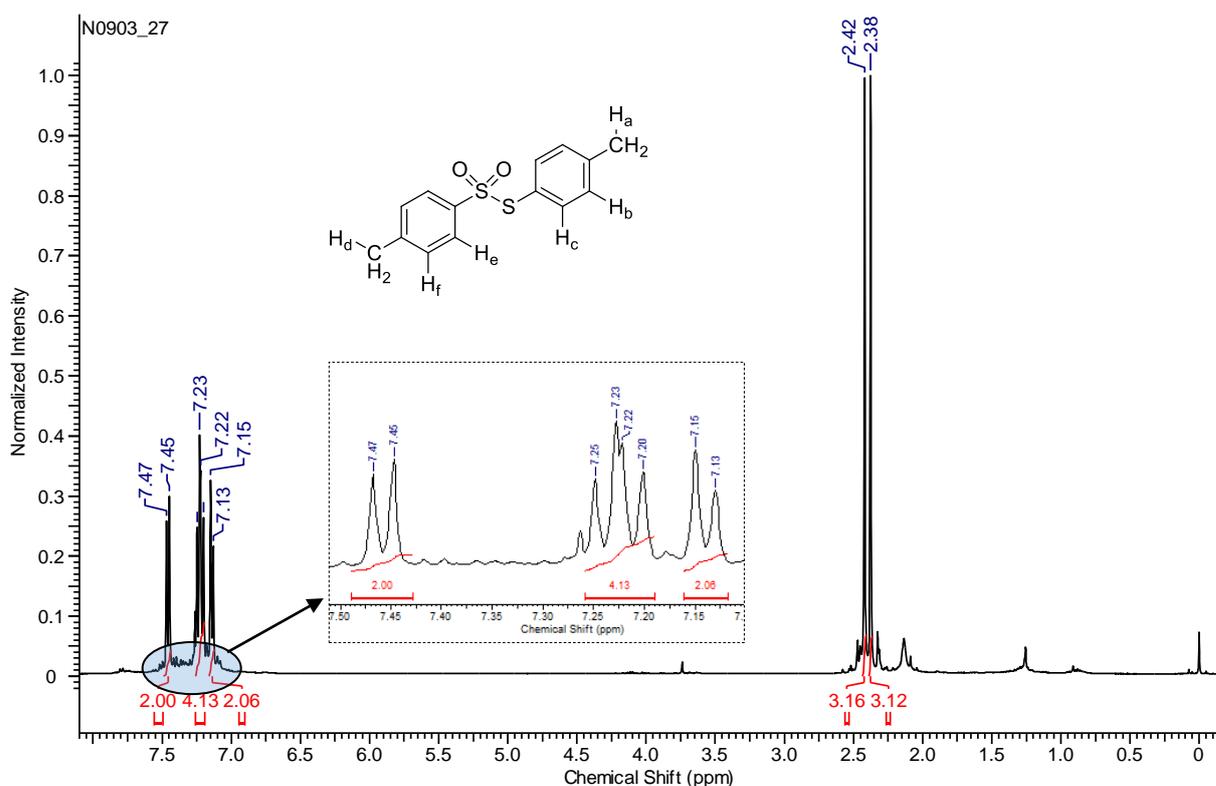
Fonte: O autor

Como pode ser observado na Tabela 5, os tiosulfonatos aromáticos **4a** e **4b** foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 5, entradas 1 e 2). Para substratos alifáticos os produtos foram obtidos em rendimentos moderados. No caso do composto **4c**, o baixo rendimento pode ser atribuído à sua volatilidade, podendo o mesmo haver sido removido juntamente com o solvente da reação (Tabela 5, entrada 3). O composto **4d** possui um grupo funcional éster e foi obtido em rendimento moderado sem ser observada a hidrólise desse grupo (Tabela 5, entrada 4). Quando os substratos **1e** e **1f** foram utilizados visando a síntese de **4e** e **4f**, foi observada a formação de uma mistura complexa de produtos (Tabela 5, entradas 5 e 6). De forma geral, pode-se afirmar que o procedimento desenvolvido foi mais eficiente para substratos aromáticos utilizando os rendimentos como referência. Em

contrapartida, substratos alifáticos levaram a um aumento do tempo reacional necessário para promover a reação e a uma diminuição no rendimento da reação.

Para confirmação das estruturas dos compostos obtidos, foram realizadas análises de RMN ^1H e ^{13}C . A seguir serão discutidos os dados espectroscópicos obtidos para o composto **4a**.

Figura 7 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**



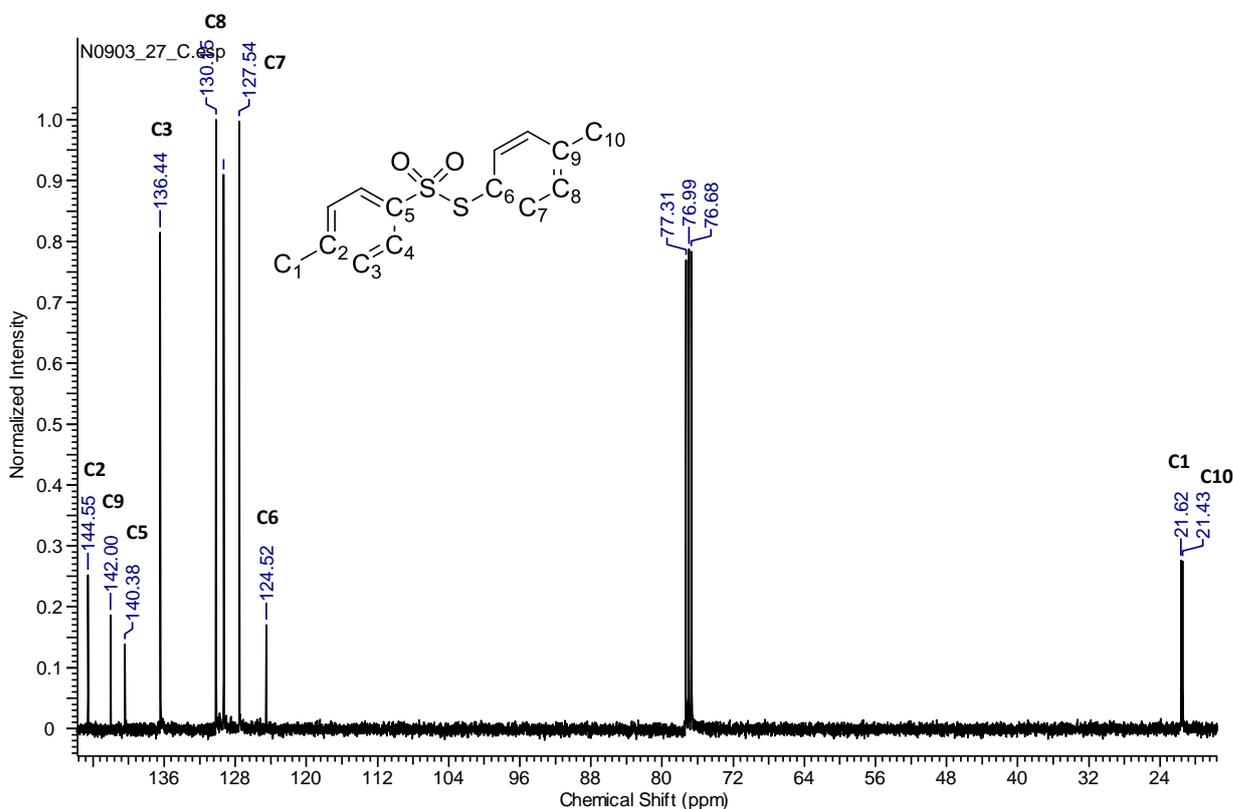
Fonte: O autor

No espectro de RMN ^1H os hidrogênios metílicos podem ser observados em campo alto com δ 2,38 e 2,42 para H_a e H_d , respectivamente (Figura 7). Os prótons H_f e H_e aparecem como dois dubletos em δ 7,24 e 7,46 respectivamente, com $J = 8$ Hz. Da mesma maneira, os prótons H_c e H_b dão origem a outros dois dubletos em δ 7,21 e 7,14; respectivamente; com $J = 8$ Hz (Figura 7).

O espectro de RMN ^{13}C obtido para **4a** é mostrado na Figura 8. De acordo com a estrutura proposta os carbonos C3, C4, C7 e C8 possuem outros carbonos simétricos na estrutura, criando, desta maneira ambientes químicos semelhantes.

Por isso, foram observados 10 sinais, relativos a 10 carbonos com ambientes químicos distintos.

Figura 8 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4a

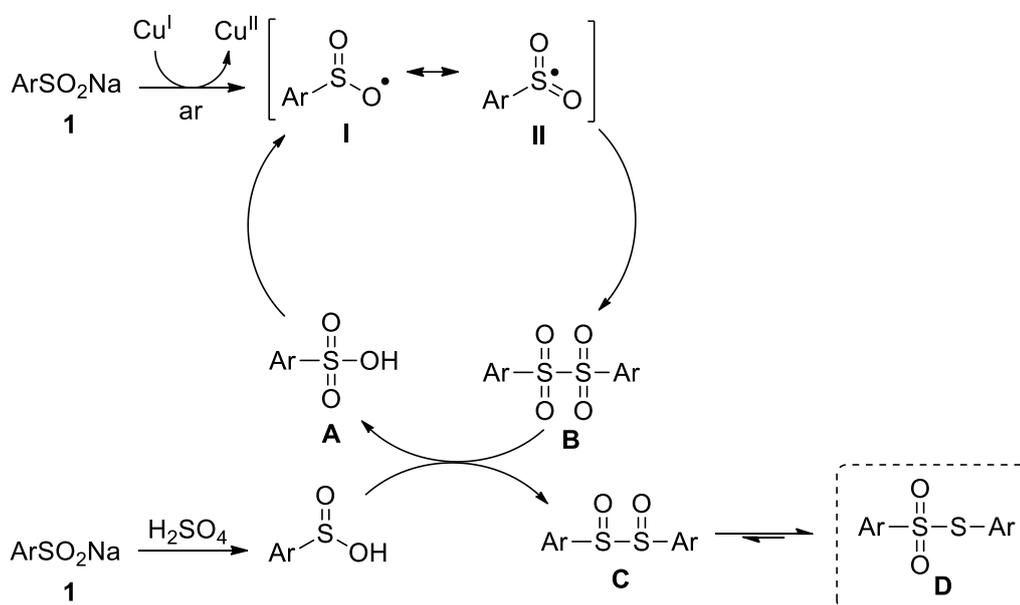


Com base nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C e nos dados descritos na literatura pôde-se confirmar a formação do produto **4a**. Todos os compostos descritos na Tabela 4 foram caracterizados da mesma maneira.

A partir dos resultados experimentais em dados descritos na literatura, um possível mecanismo para a reação foi proposto. Inicialmente, o radical **I** é produzido a partir da oxidação do sulfinato de sódio na presença de CuI em atmosfera aberta. O radical **I** possui uma estrutura de ressonância **II** (FREEMAN *et al.*, 1982),(DARMANYAN *et al.*, 1997),(GREGORY; JENKS, 2003),(MALONEY; KUETHE; LINN, 2011),(KATRUM *et al.*, 2014),(LU, G. *et al.*, 2016),(DAI *et al.*, 2017),(LU, Q. *et al.*, 2013),(RONG *et al.*, 2015),(NEMATOLLAHI *et al.*, 2017). O homoacoplamento do radical **II** levaria a dissulfona **B**, a qual já foi previamente isolada (LU, Q. *et al.*, 2013), (RONG *et al.*, 2015), (NEMATOLLAHI *et al.*, 2017). Por outro lado, a protonação do sal **1** levaria ao ácido sulfínico correspondente, que

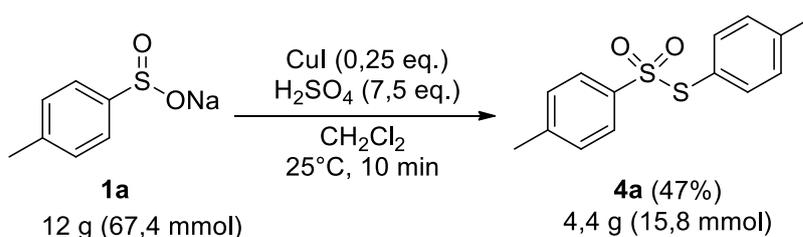
realizaria a redução de **B** para levar ao dissulfóxido **C** e ao ácido sulfônico **A** (KICE; PAWLOWSKI, 1964),(FREEMAN, 1984) . O dissulfóxido intermediário **C** levaria ao tiosulfonato **D**, sua forma mais estável (Esquema 48) (CAO, L. *et al.*, 2018).

Esquema 48



Finalmente, foi realizado um aumento de escala (*scale up*) da reação. Empregando-se as condições reacionais desenvolvidas, partindo-se de 12 g (67,4 mmol) do sal do ácido sulfínico **1a** e a partir de melhorias na etapa de purificação onde foi realizada apenas uma cristalização em hexano, foram obtidos 4,4g (47%) do do tiosulfonato desejado **4a** (Esquema 49).

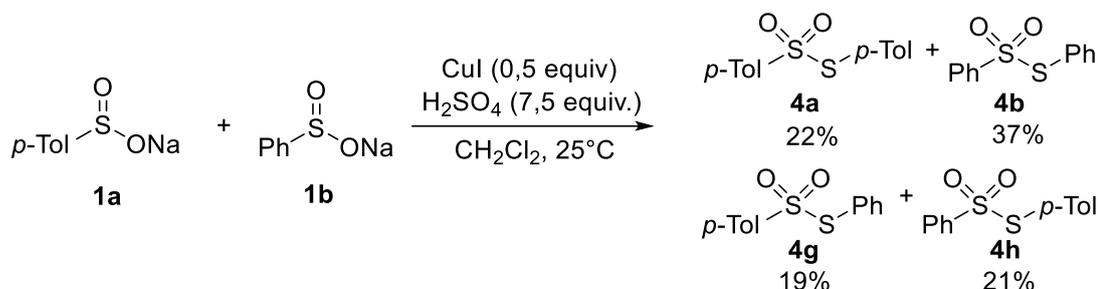
Esquema 49



Como último teste, foi realizado um experimento com o objetivo de se obter um tiosulfonato não-simétrico. Para isso, os sais sódicos de ácidos sulfínicos **1a** e **1b**

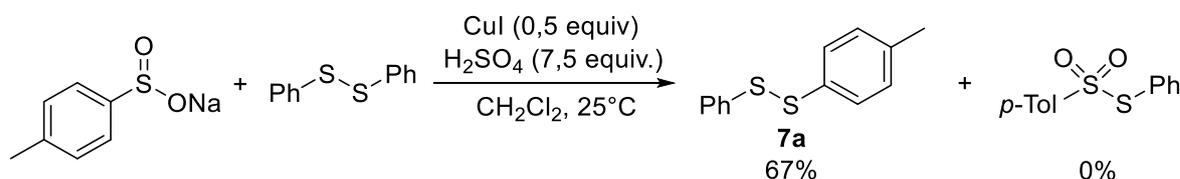
foram utilizados como substratos e submetidos às mesmas condições reacionais anteriormente descritas. Após o término da reação, uma alíquota foi analisada por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas e os sinais observados indicaram que a reação proposta não é seletiva, pois foi observada a formação de quatro compostos diferentes (Esquema 50).

Esquema 50



Desse modo, o método não se mostrou ideal para a preparação de tiosulfonatos não-simétricos. Como alternativa, optou-se pela utilização de um dissulfeto na tentativa de síntese e, surpreendentemente, foi obtido um dissulfeto não-simétrico **7a** em um rendimento de 67%, não sendo observada a formação do tiosulfonato desejado (Esquema 51).

Esquema 51



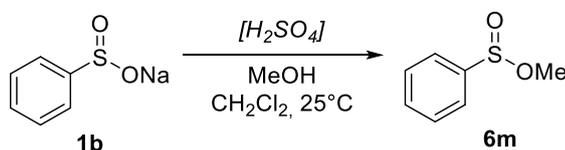
Estudos visando a melhoria desta reação encontram-se em andamento em nosso grupo de pesquisa.

3.2 SÍNTESE DE SULFINATOS A PARTIR DE SAIS DE ÁCIDOS SULFÍNICOS

O resultado observado na tentativa de síntese de tiosulfonatos empregando metanol como solvente (Esquema 46) impulsionou o desenvolvimento de uma nova metodologia, visto que até o momento nenhum trabalho na literatura havia relatado a síntese de ésteres sulfínicos catalizados por ácidos de Brønsted. Assim, o iodeto de cobre foi removido da reação e novamente, o fenilsulfonato de sódio **1b** foi utilizado

como material de partida na presença de metanol na tentativa de obtenção do sulfinato correspondente **6m**. Inicialmente, foi estudada a quantidade de ácido sulfúrico necessária para promover a reação e o diclorometano foi novamente utilizado como solvente. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6 – Efeito da quantidade de H₂SO₄ na formação do sulfinato 6m^a

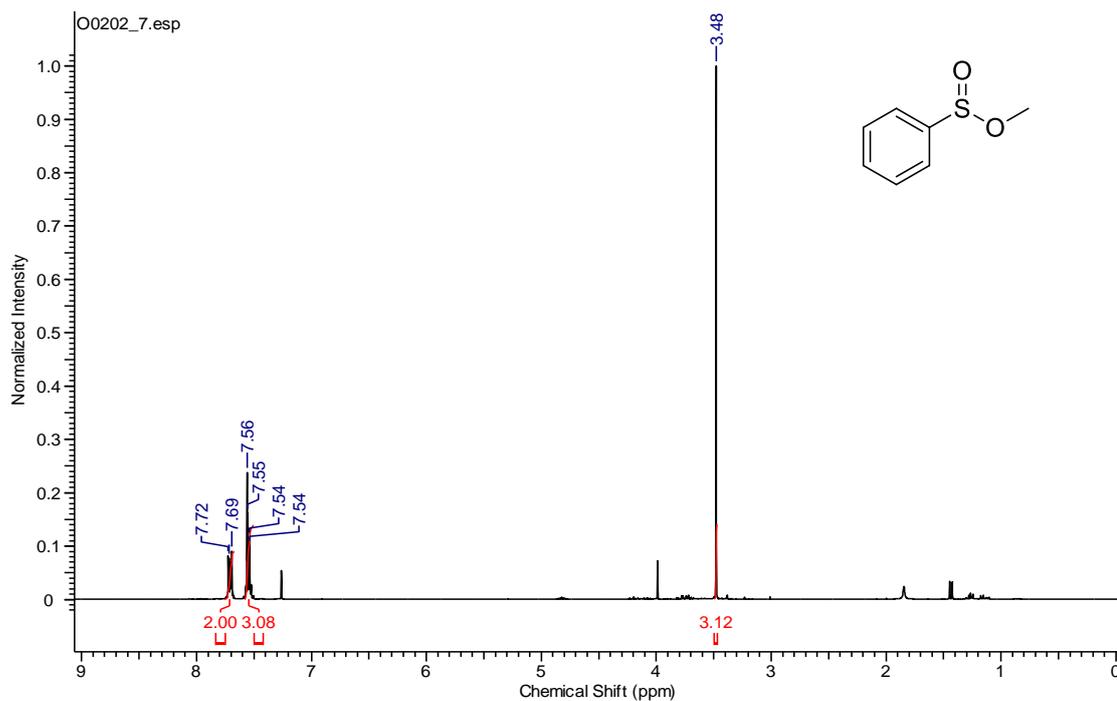


Entrada	H ₂ SO ₄ (equiv.)	Tempo (h)	(%) ^b
1	-	24	-
2	0.5	24	40
3	1.0	24	42
4	1.5	24	85
5	2.0	24	96
6	4.0	24	73
7	2.0	8.0	88 ^c

^a *Reagentes e condições*: as reações foram realizadas empregando **1b** (1,0 mmol), MeOH (3,0 mmol) em CH₂Cl₂ (4,0 mL) com a quantidade indicada de H₂SO₄ à temperatura ambiente; ^b Proporção relativa determinada por GC; ^c Foi utilizado peneira molecular 4A.

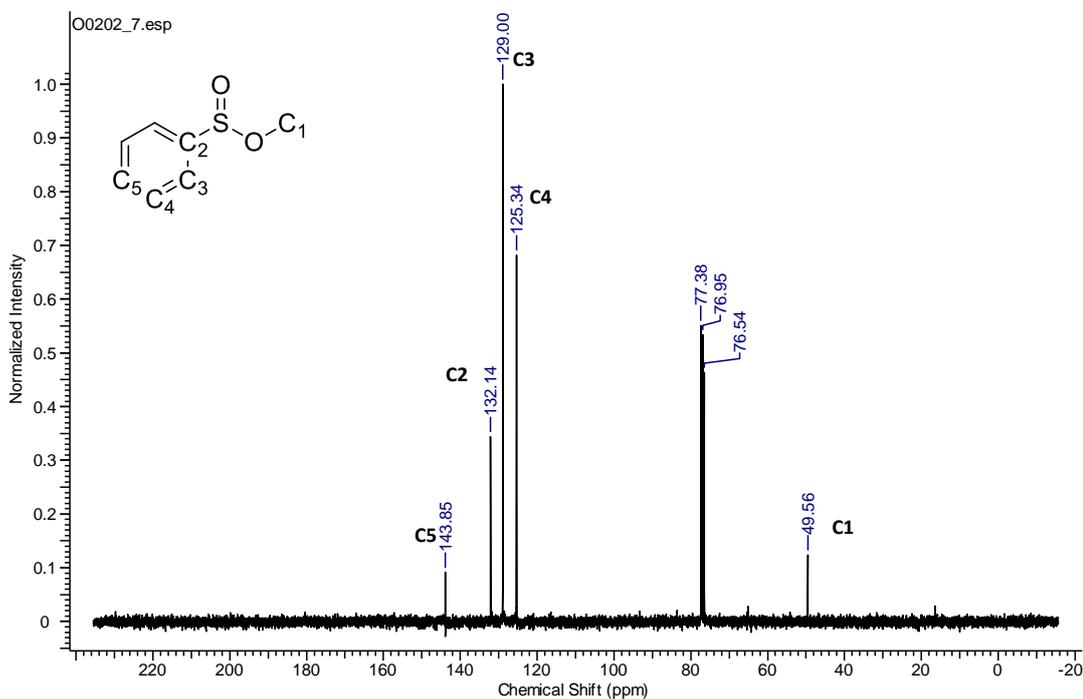
De acordo com os dados da Tabela 6 pode-se observar que quando não foi utilizado ácido sulfúrico na reação, o sulfinato desejado **6m** não foi obtido mesmo após um período de 24 h (Tabela 6, entrada 1). Boas conversões dos materiais de partida ao sulfinato desejado foram observadas quando 1,5 e 2 equivalentes de ácido sulfúrico foram utilizados após 24h de reação (Tabela 6, entradas 4 e 5). Porém, um maior incremento na quantidade de H₂SO₄ levou à uma diminuição da taxa de conversão ao produto desejado **6m** (Tabela 6, entrada 6), sendo observada uma maior formação de subprodutos. Um resultado interessante foi observado quando foi adicionada peneiras moleculares 4 Å ao sistema reacional, onde ocorreu uma redução significativa no tempo reacional (Tabela 6, entrada 7). Este fato é um indicativo que a remoção de moléculas de água do meio favoreceria a reação.

O composto obtido foi caracterizado através de RMN ¹H e ¹³C. No espectro de RMN ¹H, os prótons aromáticos podem ser observados na forma de um multipletto entre δ 7,54 e 7,72 e o singletto em δ 3,48 é atribuído aos prótons do grupamento metila (CH₃) presentes na molécula (Figura 9).

Figura 9 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6m**

Fonte: O autor

No espectro de RMN ^{13}C podem ser observados cinco sinais relativos aos cinco carbonos presentes no composto **6m** (Figura 10). Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C estão em concordância com os descritos na literatura (LUJAN-MONTELONGO; ESTEVEZ; FLEMING, 2015).

Figura 10 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6m**

Fonte: O autor

Identificadas as melhores condições reacionais, estas foram então aplicadas à outros álcoois e sais sódicos de ácidos sulfínicos. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 7 onde pode-se afirmar que o método foi eficiente para a síntese de diferentes sulfinatos.

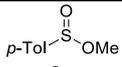
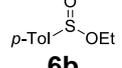
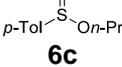
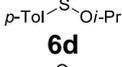
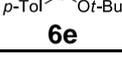
Quando o sal sódico do ácido sulfínico **1a** foi submetido a reação com diferentes álcoois primários e secundários, os respectivos sulfinatos foram obtidos em bons rendimentos sem a necessidade de purificação em coluna cromatográfica, sendo realizada apenas uma filtração para remoção de traços do material de partida (Tabela 7, entradas 1-4).

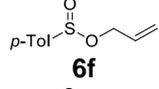
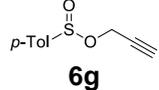
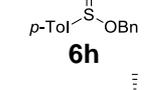
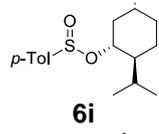
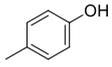
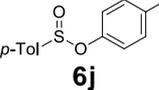
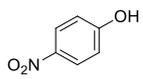
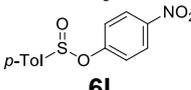
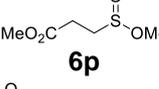
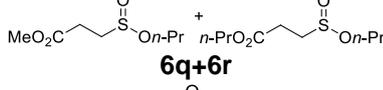
No entanto, a reação empregando-se o álcool *t*-butílico não levou ao produto desejado **6e** possivelmente devido a fatores estéricos (Tabela 7, entrada 5). A reação do sal sódico do ácido sulfínico **1a** com álcoois insaturados também levou aos produtos desejados em bons rendimentos (Tabela 7, entradas 6 e 7).

A metodologia também mostrou-se eficiente quando o álcool benzílico foi utilizado, onde o produto desejado **6h** foi obtido em um rendimento de 65% após 4h (Tabela 7, entrada 8). No entanto, quando fenóis contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons foram utilizados, os produtos correspondentes **6j** e **6l**, respectivamente, não foram observados. Esse resultado pode ser atribuído ao menor caráter nucleofílico dos fenóis (Tabela 7, entradas 10 e 11).

Tabela 7– Síntese de sulfinatos a partir de sais de ácidos sulfínicos e álcoois

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}^1\text{SO}_2\text{Na} & \xrightarrow[\text{4A MS, 25}^\circ\text{C}]{\text{R}^2\text{OH, 2 eq. H}_2\text{SO}_4, \text{CH}_2\text{Cl}_2} & \text{R}^1\text{SO}_2\text{R}^2 \\
 \mathbf{1} & & \mathbf{3}
 \end{array}$$

Entrada	1	R ² OH	Tempo (h)	3	(%) ^b
1	<i>p</i> -TolSO ₂ Na, 1a	MeOH	8	 6a	76 ^c
2	1a	EtOH	8	 6b	70 ^c
3	1a	<i>n</i> -PrOH	8	 6c	69 ^c
4	1a	<i>i</i> -PrOH	8	 6d	67 ^c
5	1a	<i>t</i> -BuOH	16	 6e	- ^d

6	1b		5		63 ^e
7	1a		8		65 ^e
8	1a	BnOH	4		65 ^e
9	1a	(-)-menthol	4		50 ^e
10	1a		16		- ^f
11	1a		16		- ^f
12	PhSO ₂ Na, 1b	MeOH	8		84 ^c
13	1b	EtOH	8		73 ^c
14	1b	<i>i</i> -PrOH	8		71 ^c
15	MeCO ₂ (CH ₂) ₂ SO ₂ Na, 1d	MeOH	12		52
16	1d	<i>n</i> -PrOH	15		56 ^g
17	CF ₃ SO ₂ Na, 1f	MeOH	16		- ^f

^a *Reagentes e condições*: As reações foram realizadas com **1a-f** (1 mmol), ROH (3 mmol), H₂SO₄ (106 µL, 2 equiv.) e peneira molecular 4 Å (200 mg) em CH₂Cl₂ (4 mL) em temperatura ambiente; ^b Rendimentos isolados; ^c Foi utilizado 1.0 mL do álcool. ^d Somente traços do produto foram detectados; ^e 1.5 equiv. de H₂SO₄ foi utilizado; ^f O produto não foi observado; ^g Obtida uma mistura inseparável com taxa de 60:40 determinada por análise de CG.

Fonte: O autor

Um resultado importante foi observado utilizando o sistema desenvolvido para a síntese do sulfinato de mentila, **6i** onde o produto desejado foi obtido em um rendimento de 50% na forma de uma mistura de diastereoisômeros em uma proporção de 53:47. A posterior recristalização em acetona em meio ácido levou a uma proporção diastereoisomérica de 97:3 (Tabela 7, entrada 9).

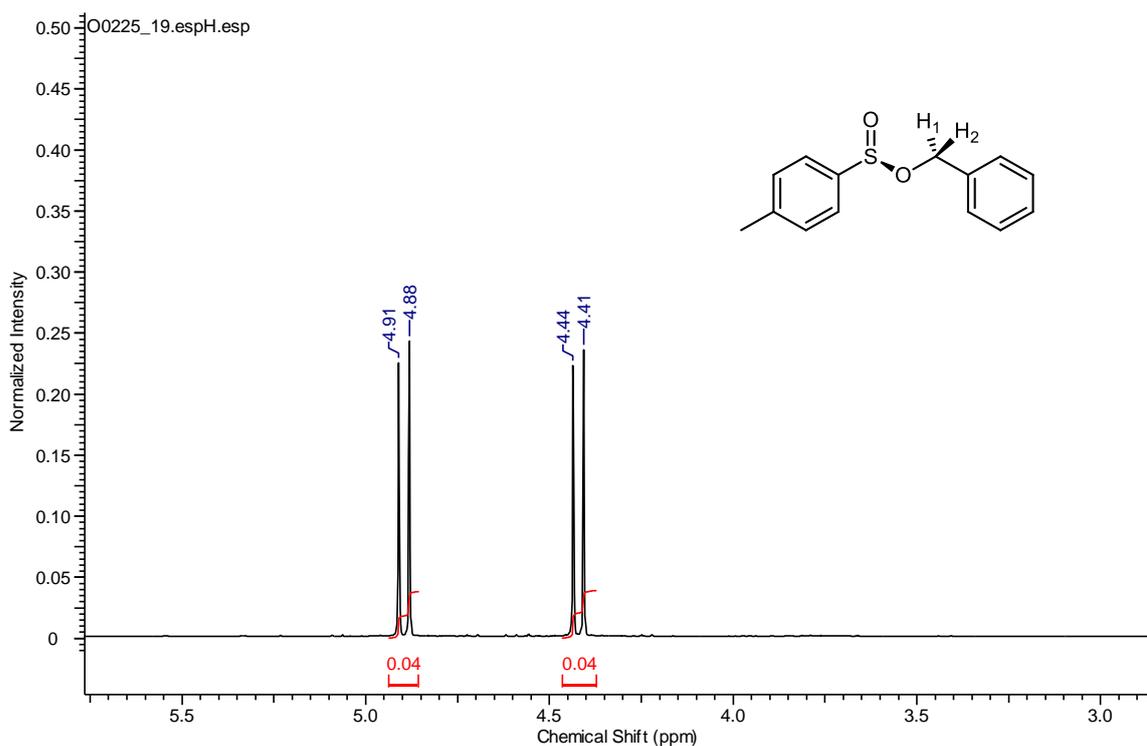
Quando outros sais foram utilizados com diferentes álcoois, os produtos desejados foram obtidos em rendimentos moderados indicando que o método é geral para a síntese de sulfinatos (Tabela 7, entradas 12-16).

Um resultado interessante pôde ser observado quando o sal sódico do ácido sulfínico **1d** foi utilizado como material de partida, onde o produto desejado **6q** foi obtido juntamente com o produto resultante da reação de transesterificação **6r** em uma proporção de 60:40, repectivamente (Tabela 7, entrada 16).

Quando o sal **1f** foi utilizado, o sulfinato desejado **6s** não foi observado, possivelmente devido ao baixo caráter nucleofílico do sal utilizado (Tabela 7, entrada 17).

Como citado anteriormente, a caracterização dos ésteres sulfínicos foi realizada através de RMN ^1H e ^{13}C . O átomo de enxofre nesta classe de compostos possui um par de elétrons livres que lhe confere quiralidade, gerando ambientes químicos distintos para os hidrogênios vizinhos ao grupo $\text{S}=\text{O}$. Assim, os prótons diastereotópicos do carbono vizinho ao enxofre podem ser observados no espectro de RMN ^1H .

Figura 11 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6h** (ampliação)



Fonte: O autor

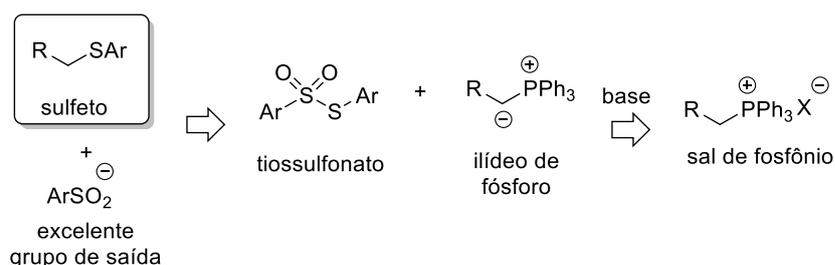
Como exemplo, na Figura 11 é mostrada a uma ampliação de parte do espectro obtido para o composto **6h** onde podem ser observados os prótons H_1 e H_2 com $J = 12$ Hz. Estes dados confirmam a formação dos sulfinatos e não dos ésteres sulfônicos, pois, ésteres sulfônicos não possuem ambientes químicos distintos nos hidrogênios vizinhos aos átomos de enxofre. Portanto, o hidrogênio H_1 , mais próximo do oxigênio, está mais desblindado e pode ser encontrado em δ 4,90, enquanto o próton H_2 , distante do oxigênio, apresenta um δ 4,42.

Finalmente, foi realizado o *scale-up* da reação. Partindo-se de 1 g do sulfinato **1a** e empregando-se as mesmas condições reacionais, o produto desejado **6i** foi obtido em um rendimento de 72%, demonstrando que o método é eficiente quando escalas maiores são utilizadas. Vale salientar que o composto **3i** [(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-Menthyl (*R*)-*p*-toluenesulfinate] é comercialmente disponível a um custo de R\$ 163,00/grama. Utilizando o método desenvolvido e levando em conta o preço dos reagentes e solventes, em julho de 2020, que foram utilizados anteriormente, foi possível reduzir o custo médio de produção para R\$ 100,00/grama.

3.3 SÍNTESE DE SULFETOS A PARTIR DE TIOSSULFONATOS

Na sequência do trabalho, decidiu-se realizar uma nova aplicação para os tiosulfonatos preparados na primeira parte para a síntese de sulfetos. A estratégia sintética é mostrada no Esquema 52 e foi baseada na utilização de sais de fosfônio como materiais de partida.

Esquema 52

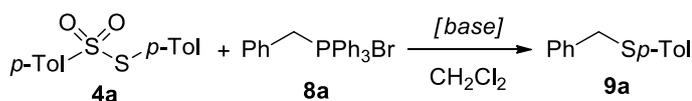


O sal de fosfônio poderia ser convertido ao ílideo de fósforo correspondente através da ação de uma base o qual, a partir de um ataque nucleofílico a um dos átomos de enxofre da molécula do tiosulfonato levaria a formação do respectivo

sulfeto em uma reação de substituição. A estratégia possui dois pontos que merecem destaque: o primeiro é disponibilidade comercial de uma série de sais de fosfônio e íldeos de fósforo. O segundo é baseado no tiosulfonato sofrer facilmente reações de substituição liberando um bom grupo de saída de acordo com o esquema retrosintético anterior.

Com os materiais de partida em mãos, foi realizada uma reação entre o tiosulfonato **4a** e o sal de fosfônio **8a** utilizando o diclorometano como solvente promovida por diversas bases. Os resultados estão listados na Tabela 8.

Tabela 8 – Aprimoramento das condições reacionais entre o tiosulfonato **4a** e o íldeo de fósforo **8a** para formação do sulfeto **9a**^a



Entrada	Base (Equiv.)	Tempo (h)	9a (%) ^b
1	K ₂ CO ₃ (2)	72	44
2	imidazol (2)	72	-
3	<i>t</i> -BuOK (2)	1	43
4	Et ₃ N (2)	72	45
5	Et ₃ N (10)	12	70
6	Et ₃ N (20)	5	80

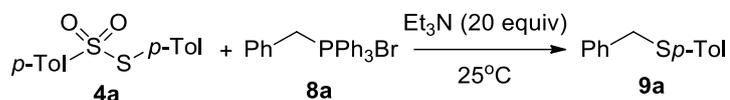
^a *Reagentes e condições:* A base apropriada foi adicionada a uma mistura de de **4a** (0,36 mmol), **8a** (0,42 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL) à 25°C e mantidas sob agitação pelo tempo indicado; ^b rendimento isolado.

Fonte: O autor

Observando os dados mostrados na Tabela 8, pode-se observar que o melhor rendimento para **9a** foi obtido quando 20 equivalentes de trietilamina foram utilizados como base onde o produto desejado **9a** foi obtido em um rendimento de 80% após 5 h (Tabela 8, entrada 6). A utilização de bases inorgânicas como o carbonato de potássio levou ao produto desejado em menor rendimento após 72 h de reação (Tabela 8, entrada 1). Por outro lado, quando o imidazol, uma base orgânica, foi utilizado na reação o produto desejado **9a** não foi observado (Tabela 8, entrada 2). Uma diminuição significativa no tempo reacional foi observada quando uma base forte como o *t*-butóxido de potássio foi utilizada na reação onde o produto desejado **9a** foi obtido em apenas 1 hora, no entanto, em menor rendimento (Tabela 8, entrada 3). Com o objetivo de maximizar a conversão ao sulfeto desejado **9a** foram

testados outros solventes para promover a reação. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 9.

Tabela 9 – Aprimoramento das condições reacionais entre o tiosulfonato **4a** e o ílideo de fósforo **8a** para formação do sulfeto **9a**^a



Entrada	Solvente	Tempo (h)	9a (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	5	80
2	MeCN	3	63
3	THF	24	38
4	H ₂ O	24	36
5	DMSO	3	29
6	DCE	3	52
7	<i>n</i> -hexano	24	7

^a Reagentes e condições: Et₃N (20 equiv.) foi adicionada a uma mistura de **4a** (0,36 mmol), **8a** (0,42 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL) à 25°C e mantidas sob agitação pelo tempo indicado; ^b rendimento isolado.

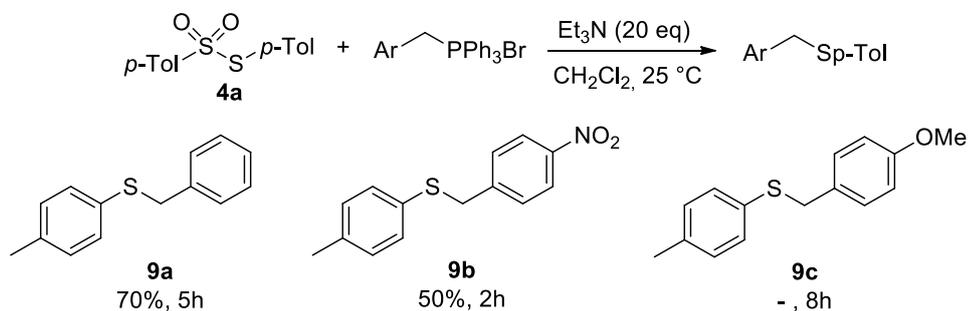
Fonte: O autor

De acordo com a Tabela 9 o melhor resultado foi observado quando o diclorometano foi utilizado como solvente onde o produto desejado **9a** foi obtido em um rendimento de 80% (Tabela 9, entrada 1). A utilização de solventes mais polares como acetonitrila, dimetilsulfóxido e dicloroetano levaram ao produto desejado **9a** em apenas 3 horas, no entanto, em menor rendimento (Tabela 9, entradas 2, 5 e 6). Esse resultado pode ser explicado devido a uma maior solubilidade do sal de fosfônio **8a** nesses solventes. A utilização de água levou ao produto desejado em um rendimento de apenas 36%, possivelmente devido a baixa solubilidade do tiosulfonato **4a** nesse solvente (Tabela 9, entrada 4). Finalmente, a utilização de um solvente menos polar como *n*-hexano levou a uma diminuição no rendimento da reação (Tabela 9, entrada 7).

Desse modo, melhores resultados para a síntese do sulfeto **9a** foram observados quando foram utilizados 20 equivalentes de trietilamina em diclorometano como solvente à temperatura ambiente. Estas condições foram então

aplicadas à outros sais de fosfônio contendo substituintes doadores e aceptores de elétrons no anel aromático (Esquema 53).

Esquema 53



Geralmente, sais de fosfônio contendo anéis aromáticos levam à formação de íldeos de fósforo semi-estabilizados. De acordo com o Esquema 53, o sulfeto **9a** foi obtido em um rendimento de 70% após 5 horas de reação. A presença de um grupo retirador de elétrons no anel aromático levou ao produto desejado **9b** em um menor tempo reacional, no entanto, também em menor rendimento. Finalmente, quando um grupo doador de elétrons estava presente no anel, o sulfeto correspondente **9c** não foi obtido mesmo após 8 horas de reação. Esses resultados preliminares indicam que a formação de uma fosforana intermediária estável é crucial para o bom andamento da reação.

4 CONCLUSÕES

- A partir de sais sódicos de ácidos sulfínicos, diversos tiosulfonatos e sulfinatos puderam ser obtidos em rendimentos que variaram de bons a moderados;
- Uma metodologia simples foi desenvolvida, podendo ser realizada sob atmosfera aberta sem a necessidade da utilização de catalisadores especiais ou tíois;
- Os tiosulfonatos obtidos neste trabalho podem ser aplicados na síntese de sulfetos não-simétricos funcionalizados em uma reação envolvendo sais de fosfônio e sem a presença de catalisadores metálicos.

5 PERSPECTIVAS

- Realizar a síntese de tiosulfonatos não-simétricos a partir da utilização de diferentes sais sódicos de ácidos sulfínicos;
- Sintetizar uma série de exemplos para os dissulfetos não simétricos;
- Sintetizar uma série de exemplos de sulfetos não simétricos a partir de tiosulfonatos e sais de fosfônio comercialmente disponíveis;
- Aplicar a metodologia desenvolvida na síntese de compostos de interesse biológico/farmacológico.

6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Observações Gerais

Todos os solventes possuíam grau HPLC e foram utilizados como recebidos. O ácido fenilborônico e os sais sódicos de ácidos sulfínicos **1a-f** foram adquiridos da Sigma-Aldrich Chemicals. Os solventes deuterados foram adquiridos da Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Os espectros de RMN ^1H (300 e 400 MHz) e ^{13}C (75 e 100 MHz) foram obtidos através de um espectrômetro Varian Unity Plus 300 e Varian Unity AS 400, respectivamente. Os espectros foram adquiridos em CDCl_3 usando o pico residual do solvente como referência interna.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina em placas de sílica gel (Merck) de 60 F₂₅₄ de 0,25 milímetros utilizando luz UV e vanilina como agentes de visualização. A purificação por coluna cromatográfica foi realizada utilizando Sílica Gel 60 (230-400 mesh).

Procedimento geral para síntese dos tiosulfonatos (4a-d).

Em um tubo de ensaio contendo o sal sódio do ácido sulfínico apropriado, **1a-d** (0,5 mmol) [*previamente seco sob alto vácuo*] e CuI (0,5 mmol, 47,5 mg) foi adicionado CH₂Cl₂ (3 mL) seguido da adição de H₂SO₄ (7,5 eq., 200 µL). A mistura reacional foi agitada pelo tempo descrito na Tabela 5. A mistura foi então transferida para um funil de separação com o auxílio de CH₂Cl₂ (10 mL) e adicionou-se água (20 mL). A mistura foi lavada com água (2 x 10 mL) e as fases separadas. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. O solvente foi evaporado para levar aos tiosulfonatos **4a-d**, puros o suficiente para serem caracterizados. Para os casos de *scale up*, foi necessária a recristalização do tiosulfonato em hexano.

(4a) S-*p*-toluil 4-metilbenzenosulfonotioato: obtidos 56 mg (81%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 8 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144,5, 142,0, 140,4, 136,4, 130,1, 129,3, 127,5, 124,5, 21,6, 21,4. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (KIRIHARA *et al.*, 2014).

(4b) S-fenil benzenosulfonotioato: obtidos 53 mg (85%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,28 (m, 10 H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 142,9; 136,5; 133,7; 131,4; 129,4; 128,8; 127,8; 127,5. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (KIRIHARA *et al.*, 2014).

(4c) S-metil metanosulfonotioato: obtidos 9,4 mg (30%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,2 (s, 3H); 2,6 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 48,9, 18,3. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (DICKSCHAT; ZELL; BROCK, 2010).

(4d) S-2-acetoxietanosulfonotioato: obtidos 27 mg (40%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (s, 6H); 2,95-2,87 (m, 4H); 2,80-2,70 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 176,7; 172,2; 51,9; 33,9; 33,7; 33,1; 32,7.

Procedimento geral para síntese do dissulfeto não-simétrico (7a)[Esquema 49].

Em um tubo de ensaio contendo o *p*-toluenosulfonato de sódio, **1a** (0,5 mmol, 89 mg) [*previamente seco sob alto vácuo*], dissulfeto de difenila (0,5 mmol, 109 mg) e CuI (0,5 mmol, 47,5 mg) foi adicionado CH₂Cl₂ (3 mL) seguido da adição de H₂SO₄ (7,5 eq., 100 µL). A reação foi monitorada por CCD e após 30 minutos foi então transferida para um funil de separação com o auxílio de CH₂Cl₂ (10 mL) e adicionou-se água (20 mL). A mistura foi lavada com água (2 x 10 mL) e as fases separadas. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. O solvente foi evaporado e posteriormente foi feita a recristalização do produto em hexano.

(7a) 1-fenil-2-(*p*-toluil)dissulfeto: obtidos 77 mg (67%). Sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,42 (3H, m), 7,40-7,30 (4H, m), 7,24-7,18 (3H, m), 2,45-2,40 (3H, s). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144,66, 140,34, 136,57, 131,28, 139,36, 139,35, 128,07, 127,59, 21,63. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (TANIGUCHI, 2017).

Procedimento geral para síntese dos sulfinatos (6a-s).

Em um tubo de ensaio contendo o sal sódio do ácido sulfínico, **1a-f** (1,0 mmol) [*previamente seco sob alto vácuo*] e o álcool apropriado (3 mmol) foi adicionado H₂SO₄ (2,0 eq., 100 µL) gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 10 minutos e após adicionou-se peneira molecular 4 Å (200 mg). A mistura foi então agitada pelo tempo descrito na Tabela 7. A mistura foi então transferida para um funil de separação com o auxílio de CH₂Cl₂ (10 mL) e adicionou-se água (20 mL). A mistura foi lavada com água (2 x 10 mL) e as fases separadas. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. O solvente foi evaporado para levar ao sulfinatos desejados. Para os exemplos em que foram utilizados metanol, etanol, propanol e isopropanol, foi realizada apenas uma filtração em sílica. Os demais produtos foram purificados em coluna cromatográfica de gel de sílica empregando-se um sistema de eluição 98:2 (hexano:AcOEt).

(6a) Metil 4-metilbenzenosulfonato: obtidos 129 mg (76%). Óleo incolor. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 3,45 (s, 3H); 2,41 (s,

3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142,8, 140,9, 129,7, 125,4, 49,4, 21,5. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (LUJAN-MONTELONGO; ESTEVEZ; FLEMING, 2015).

(6b) Etil 4-metilbenzenosulfonato: obtidos 128 mg (70%). Óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 4,07-3,97 (m, 1H); 3,70-3,60 (m, 1H); 2,35 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142,6, 141,7, 129,6, 125,1, 60,6, 21,4, 15,5. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (LUJAN-MONTELONGO; ESTEVEZ; FLEMING, 2015).

(6c) Propil 4-metilbenzenosulfonato: obtidos 137 mg (69%). Óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,27 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 3,97-3,88 (m, 1H); 3,56-3,45 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,7-1,5 (m, 2H); 0,85 (t, $J = 8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142,5, 141,8, 129,6, 125,1, 66,0, 23,0, 21,4, 10,2. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (DRABOWICZ; KWIATKOWSKA; KIEŁBASIŃSKI, 2008).

(6d) Isopropil 4-metilbenzenosulfonato: obtidos 132 mg (67%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 6$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 6$ Hz, 2H); 4,60-4,45 (m, 1H); 2,34 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142,6, 142,4, 129,5, 124,9, 72,5, 23,9, 23,7, 21,4. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (LUJAN-MONTELONGO; ESTEVEZ; FLEMING, 2015).

(6f) Alil-4-metilbenzenosulfonato: obtidos 124 mg (63%). Óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 8$ Hz, 2 H); 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 5,88-5,74 (m, 1H); 5,30-5,10 (m, 2H); 4,50-4,40 (m, 1H); 4,12-4,02 (m, 1H); 2,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142,8, 141,6, 132,4, 129,7, 125,2, 119,0, 64,8, 21,4. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (HUANG, M. *et al.*, 2016).

(6g) Prop-2-in-1-il 4-metilbenzenosulfonato: obtidos 126 mg (65%). Sólido branco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 4,48 (d, $J = 16$ Hz, 1H); 4,18 (d, $J = 16$ Hz, 1H); 2,41 (s, 1H); 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143,3, 140,8, 129,8, 125,3, 77,5, 76,3, 51,6, 21,5. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (HARMATA; HUANG, C., 2008).

(6h) Benzil 4-metilbenzenosulfonato: obtidos 160 mg (65%). Óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,23-7,10 (m, 7H); 4,89 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 4,42 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 2,28 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142,6, 141,4, 135,3, 129,5, 129,5, 128,3, 128,2, 125,1, 65,3, 21,3. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (HUANG, M. *et al.*, 2016).

(6i) (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil 4-metilbenzenosulfonato: obtidos 147 mg (50%). Sólido branco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 6$ Hz, 4H); 7,31 (d, $J = 6$ Hz, 4H); 4,25-4,05 (m, 2H); 2,40 (s, 6H); 2,20-0,65 (m, 36H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143,3, 143,1, 142,5, 142,3, 129,5, 124,9, 124,4, 81,9, 80,0, 48,1, 47,0, 43,5, 42,9, 33,9, 33,8, 31,8, 31,6, 25,4, 25,1, 23,1, 23,0, 22,0, 21,9, 21,4, 20,8, 20,8, 15,5, 15,4. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (SOLLADIÉ; HUTT; GIRARDIN, 1987)

(6m) Metil benzenosulfonato: obtidos 131 mg (84%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,74 - 7,68 (m, 2H); 7,57 - 7,52 (m, 3H); 3,48 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143,8, 132,1, 129,0, 125,3, 49,5. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (LUJAN-MONTELONGO; ESTEVEZ; FLEMING, 2015).

(6n) Etil benzenosulfonato: obtidos 124 mg (73%). Óleo incolor. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,74-7,66 (m, 2H); 7,56-7,47 (m, 3H); 4,14-4,04 (m, 1H); 3,78-3,65 (m, 1H); 1,27 (t, $J = 8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144,7, 132,0, 129,0, 125,1, 61,0, 15,5. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (DRABOWICZ; KWIATKOWSKA; KIEŁBASIŃSKI, 2008).

(6o) Isopropil benzenosulfonato: obtidos 130 mg (71%). Óleo incolor. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,65 (m, 2H); 7,53-7,45 (m, 3H); 4,64-4,50 (m, 1H); 1,35 (d, *J* = 6 Hz, 3H); 1,21 (d, *J* = 6 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145,4, 131,7, 128,8, 124,9, 72,8, 23,7, 23,5. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (WEI, J.; SUN, Z., 2015).

(6p) Metil 3-(metoxisulfinil)propanoato: obtidos 86 mg (52%). Óleo vermelho. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,10-2,90 (2H, m), 2,85-2,65 (2H, m). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 171,58, 54,63, 52,01, 51,17, 25,44. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (HOCH; FIELD, 1983).

Procedimento geral para síntese dos sulfetos (9a-b).

Em um balão contendo **4a** (0,36 mmol, 100 mg) e o sal de fosfônio apropriado (0,45 mmol) foi adicionado CH₂Cl₂ (5,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos. Após esse período, foi adicionado Et₃N (7,2 mmol, 1,0 mL). A reação foi monitorada por CCD e após o consumo total do material de partida foi então diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e lavada com solução saturada de NH₄Cl (15 mL). A fase orgânica obtida foi separada, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. As reações foram purificadas em coluna de sílica.

(9a) Sulfeto de *p*-toluil benzila: 54 mg (70 %). Sólido branco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23 – 7,27 (m, 5H); 7,20 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 4,60 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,3; 136,5; 132,4; 130,7; 129,6; 128,8; 128,8; 127,0; 39,8; 21,0. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (FIROUZABADI; IRANPOOR; JAFARPOUR, 2006).

(9b) (4-nitrobenzil)(*p*-toluil) sulfeto: obtidos 46 mg (50%). Sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15-8,00 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,37-7,27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,20-7,13 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,10-7,05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,10-4,00 (2H, s), 2,33-2,26 (3H, s). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 145,82, 137,56, 131,74, 130,57, 129,77, 129,49,

123,53, 39,52, 21,00. Os dados da estrutura proposta conferem com os descritos na literatura (LAKOURAJ; MOVASSAGH; FADAEI, 2002).

REFERÊNCIAS

- ADUDE, R. N. *et al.* Solid-Supported Fluoroboric Acid: An Efficient Reagent Combination for S-Alkylation of Thiols. **Chemical Science Transactions**, nov. 2012. v. 2, n. 1, p. 282–286.
- BAHRAMI, K.; KHODAEI, M. M.; KHALEDIAN, D. Synthesis of sulfonyl chlorides and thiosulfonates from H₂O₂-TiCl₄. **Tetrahedron Letters**, 2012. v. 53, n. 3, p. 354–358.
- BALL, D. B. *et al.* Rearrangements of Allylic Sulfinates to Sulfones: A Mechanistic Study. **Journal of Chemical Education**, jul. 2010. v. 87, n. 7, p. 717–720.
- BANDGAR, B. P.; PANDIT, S. S. Direct synthesis of thiosulfonic S-esters from sulfonic acids using cyanuric chloride under mild conditions. **Journal of Sulfur Chemistry**, 2004. v. 25, n. 5, p. 347–350.
- CAO, L. *et al.* Disproportionate Coupling Reaction of Sodium Sulfinates Mediated by BF₃·OEt₂: An Approach to Symmetrical/Unsymmetrical Thiosulfonates. **Organic Letters**, ago. 2018. v. 20, n. 16, p. 4754–4758.
- CARRENO, M. C. Applications of Sulfoxides to Asymmetric Synthesis of Biologically Active Compounds. **Chemical Reviews**, set. 1995. v. 95, n. 6, p. 1717–1760.
- DAI, C. *et al.* Acid-mediated sulfonylation of arylolefin bromides with sodium arylsulfinates: synthesis of (E)-1,2-bis(arylsulfonyl)ethylenes and arylacetylenic sulfones. **RSC Advances**, 2017. v. 7, n. 57, p. 36112–36116.
- DARMANYAN, A. P. *et al.* Generation and Decay of Aryl Sulfinyl and Sulfenyl Radicals: A Transient Absorption and Computational Study 1. **The Journal of Physical Chemistry A**, set. 1997. v. 101, n. 37, p. 6855–6863.
- DICKSCHAT, J. S.; ZELL, C.; BROCK, N. L. Pathways and Substrate Specificity of DMSP Catabolism in Marine Bacteria of the Roseobacter Clade. **ChemBioChem**, 15 fev. 2010. v. 11, n. 3, p. 417–425.
- DOUGLASS, I. B. Sulfinic Esters. I. Their Preparation and Some Properties 1,2. **The Journal of Organic Chemistry**, fev. 1965. v. 30, n. 2, p. 633–635.

DRABOWICZ, J.; KWIATKOWSKA, M.; KIEŁBASIŃSKI, P. The first effective procedure for the direct esterification and thiolysis of sulfinic acids. **Synthesis**, 2008. n. 22, p. 3563–3564.

FERNÁNDEZ, I.; KHIAR, N. Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides. **Chemical Reviews**, set. 2003. v. 103, n. 9, p. 3651–3706.

FIROUZABADI, H.; IRANPOOR, N.; JAFARPOUR, M. ZrCl₄ dispersed on dry silica gel provides a useful reagent for S-alkylation of thiols with alcohols under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**, jan. 2006. v. 47, n. 1, p. 93–97.

FREEMAN, F. *et al.* An ab initio molecular orbital study of the rearrangement of .alpha.-disulfoxide to thiosulfonate. **Journal of the American Chemical Society**, mar. 1982. v. 104, n. 5, p. 1161–1165.

FREEMAN, F. vic-Disulfoxides and OS-sulfenyl sulfinates. **Chemical Reviews**, abr. 1984. v. 84, n. 2, p. 117–135.

GHOLINEJAD, M. One-Pot Copper-Catalysed Thioetherification of Aryl Halides Using Alcohols and Lawesson's Reagent in Diglyme. **European Journal of Organic Chemistry**, jul. 2015. v. 2015, n. 19, p. 4162–4167.

GREGORY, D. D.; JENKS, W. S. Computational Investigation of Vicinal Disulfoxides and Other Sulfinyl Radical Dimers. **The Journal of Physical Chemistry A**, maio. 2003. v. 107, n. 18, p. 3414–3423.

HAJIPOUR, A. R.; FALAHATI, A. R.; RUOHO, A. E. An efficient and novel method for the synthesis of sulfinate esters under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**, 2006. v. 47, n. 16, p. 2717–2719.

HAJIPOUR, A. R.; MALLAKPOUR, S. E.; AFROUSHEH, A. A convenient and mild procedure for the synthesis of alkyl p-toluenesulfonates under solvent-free conditions using microwave irradiation. **Tetrahedron**, fev. 1999. v. 55, n. 8, p. 2311–2316.

HARBORNE, J. B. Sulfur compounds in foods. **Phytochemistry**, 1995. v. 39, n. 4, p. 954–955.

HARMATA, M.; HUANG, C. Silver-Catalyzed Rearrangement of Propargylic Sulfonates to Allenic Sulfones. **Advanced Synthesis & Catalysis**, 5 maio. 2008. v.

350, n. 7–8, p. 972–974.

HOCH, J. M.; FIELD, L. Sulfinic acids and related compounds. 14. Derivatives of 3-sulfino-propanoic acid. **The Journal of Organic Chemistry**, jul. 1983. v. 48, n. 15, p. 2601–2603.

HUANG, M. *et al.* Sulfination of alcohols with sodium sulfinates promoted by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$: an unexpected access. **Green Chemistry**, 2016. v. 18, n. 7, p. 1874–1879.

HWANG, S. J.; SHYAM, P. K.; JANG, H.-Y. Synthesis of Vinyl Sulfones via I₂-mediated Alkene Sulfonylations with Thiosulfonates. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, abr. 2018. v. 39, n. 4, p. 535–539.

IRANPOOR, N.; MOHAJER, D.; REZAEIFARD, A. R. Rapid and highly chemoselective biomimetic oxidation of organosulfur compounds with tetrabutylammonium peroxymonosulfate in the presence of manganese meso-tetraphenylporphyrin and imidazole. **Tetrahedron Letters**, 2004. v. 45, n. 19, p. 3811–3815.

IWATA, S. *et al.* Synthesis of S-Aryl Arenethiosulfonates from N,N-Di(arenesulfonyl)hydrazines: Reduction of Sulfonyl Chlorides with an Organic Reagent. **Heteroatom Chemistry**, jul. 2013. v. 24, n. 4, p. 336–344.

JERKEMAN, P. *et al.* Sulphones of Lignin Models, Synthesis and Reactions in Alkali. **Acta Chemica Scandinavica**, 1964. v. 18, p. 1477–1482.

JI, Y.-Z. *et al.* Sodium Arenesulfinates-Involvement Sulfinate Synthesis Revisited: Improved Synthesis and Revised Reaction Mechanism. **European Journal of Organic Chemistry**, fev. 2019. v. 2019, n. 8, p. 1846–1855.

JI, Y. Z. *et al.* Direct Sulfination of Nonactivated Alcohols with Arylsulfonylmethyl Isocyanides. **European Journal of Organic Chemistry**, 2016. v. 2016, n. 23, p. 4077–4083.

KANEMOTO, K. *et al.* Rhodium-catalyzed odorless synthesis of diaryl sulfides from borylarenes and S-aryl thiosulfonates. **Chemical Communications**, 2017. v. 53, n. 77, p. 10640–10643.

KATRUN, P. *et al.* Iodine– PPh_3 -mediated C3-sulfonylation of indoles with sodium

sulfinates. **RSC Advances**, 2014. v. 4, n. 36, p. 18933.

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

KICE, J. L.; PAWLOWSKI, N. E. The Decomposition of Aromatic Sulfinyl Sulfones (Sulfinic Anhydrides). The Facile Homolysis of a Sulfur-Sulfur Bond. **Journal of the American Chemical Society**, nov. 1964. v. 86, n. 22, p. 4898–4904.

KIRIHARA, M. *et al.* Oxidation of disulfides with Selectfluor™: concise syntheses of thiosulfonates and sulfonyl fluorides. **Tetrahedron Letters**, 2011. v. 52, n. 24, p. 3086–3089.

KIRIHARA, M. *et al.* Oxidation of disulfides with electrophilic halogenating reagents: Concise methods for preparation of thiosulfonates and sulfonyl halides. **Tetrahedron**, 2014. v. 70, n. 14, p. 2464–2471.

LAKOURAJ, M. M.; MOVASSAGH, B.; FADAEI, Z. Synthesis of organic sulfides via Zn/AlCl₃ system in aqueous media. **Synthetic Communications**, jan. 2002. v. 32, n. 8, p. 1237–1242.

LESLIE HOLLAND, H. Chiral Sulfoxidation by Biotransformation of Organic Sulfides. **Chemical Reviews**, 1988. v. 88, n. 3, p. 473–485.

LI, H. J. *et al.* Bismuth(III) bromide-catalysed substitution of benzyl alcohols with arylsulfonylmethyl isocyanides: An unexpected access to sulfinates. **Advanced Synthesis and Catalysis**, 2015. v. 357, n. 7, p. 1393–1397.

LIANG, G. *et al.* NBS-Promoted Sulfenylation of Sulfinates with Disulfides Leading to Unsymmetrical or Symmetrical Thiosulfonates. **Chinese Journal of Chemistry**, 2012. v. 30, n. 7, p. 1611–1616.

LIANG, S. *et al.* Transition-metal-free synthesis of (E)-vinyl sulfones from vinyl halides in water. **European Journal of Organic Chemistry**, 2013. n. 31, p. 7050–7053.

LIU, Yongjun; ZHANG, Yongmin. Temperature-controlled selective reduction of arenesulfonyl chlorides promoted by samarium metal in DMF. **Tetrahedron Letters**,

2003. v. 44, n. 22, p. 4291–4294.

LU, G. *et al.* Facile Sulfa-Michael Reactions with Sodium Arylsulfonates in Water: The Promotion of Water on the Reaction. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, mar. 2016. v. 4, n. 3, p. 1804–1809.

LU, Q. *et al.* Dioxygen-Triggered Oxidative Radical Reaction: Direct Aerobic Difunctionalization of Terminal Alkynes toward β -Keto Sulfones. **Journal of the American Chemical Society**, ago. 2013. v. 135, n. 31, p. 11481–11484.

LUJAN-MONTELONGO, J. A.; ESTEVEZ, A. O.; FLEMING, F. F. Alkyl Sulfonates: Formal Nucleophiles for Synthesizing TosMIC Analogs. **European Journal of Organic Chemistry**, mar. 2015. v. 2015, n. 7, p. 1602–1605.

LUU, T. X. T. *et al.* Fast and efficient green synthesis of thiosulfonate S-esters by microwave-supported permanganate oxidation of symmetrical disulfides. **Journal of Sulfur Chemistry**, 2015. v. 36, n. 3, p. 37–41.

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

MIYAJI, Y.; MINATO, H.; KOBAYASHI, M. Syntheses of Alkyl p-Toluenesulfonates by Use of N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**.

MIYAZAKI, T. *et al.* Indium-Catalyzed Reductive Sulfidation of Esters by Using Thiols: An Approach to the Diverse Synthesis of Sulfides. **European Journal of Organic Chemistry**, 2016. v. 2016, n. 5, p. 1043–1049.

MO, Z.-Y. *et al.* Electrochemical sulfonylation of thiols with sulfonyl hydrazides: a metal- and oxidant-free protocol for the synthesis of thiosulfonates. **Green Chemistry**, 2018. v. 20, n. 19, p. 4428–4432.

NEMATOLLAHI, D. *et al.* Electrochemical Oxidation of Sulfinic Acids: Efficient Oxidative Synthesis of Diaryl Disulfones. **Journal of The Electrochemical Society**, abr. 2017. v. 164, n. 6, p. G65–G70.

NENAJDENKO, V. G. *et al.* Design and synthesis of a new family of fluorinated liquid crystals. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, 2013. v. 19, n. 7, p. 2370–83.

OAE, S. *et al.* The oxidation of unsymmetrical thiosulfinate: evidence for α -disulfoxide as an intermediate. **Tetrahedron Letters**, jan. 1977. v. 18, n. 13, p. 1195–1198.

PENG, Z. *et al.* H₂O₂-mediated metal-free protocol towards unsymmetrical thiosulfonates from sulfonyl hydrazides and disulfides in PEG-400. **Green Chemistry**, 2018. v. 20, n. 8, p. 1760–1764.

REDDY, R. J. *et al.* Cs₂CO₃-Mediated Vicinal Thiosulfonylation of 1,1-Dibromo-1-Alkenes with Thiosulfonates: An Expedient Synthesis of (E)-1,2-Thiosulfonylethenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, abr. 2019. v. 361, n. 7, p. 1587–1591.

RIYADH, S. M.; ISHII, H.; FUCHIGAMI, T. Electrolytic partial fluorination of organic compounds. Part 57: Regioselective anodic monofluorination of nitrogen-containing heterocyclic propargyl sulfides. **Tetrahedron**, out. 2001. v. 57, n. 42, p. 8817–8821.

RONG, G. *et al.* Phosphoric Acid-Mediated Synthesis of Vinyl Sulfones through Decarboxylative Coupling Reactions of Sodium Sulfinates with Phenylpropionic Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, ago. 2015. v. 80, n. 15, p. 7652–7657.

SARKAR, D.; GHOSH, M. K.; ROUT, N. PTAB mediated open air synthesis of sulfonamides, thiosulfonates and symmetrical disulfanes. **Tetrahedron Letters**, jun. 2018. v. 59, n. 24, p. 2360–2364.

SHYAM, P. K. *et al.* Copper-Catalyzed Aerobic Formation of Unstable Sulfinyl Radicals for the Synthesis of Sulfinates and Thiosulfonates. **Advanced Synthesis and Catalysis**, 2016. v. 358, n. 1, p. 56–61.

SOBHANI, S.; ARYANEJAD, S.; MALEKI, M. F. Zinc dichromate trihydrate (ZnCr₂O₇·3H₂O) as an efficient reagent for the one-pot synthesis of thiosulfonates from thiols. **Synlett**, 2011. n. 3, p. 319–322.

SOLLADIÉ, G.; HUTT, J.; GIRARDIN, A. Improved Preparation of Optically Active Methyl p-Tolyl Sulfoxide. **Synthesis**, 1987. v. 1987, n. 02, p. 173–173.

SUGAI, T.; KAKEYA, H.; OHTA, H. A synthesis of (R)-(-)-mevalonolactone by the combination of enzymatic and chemical methods. **Tetrahedron**, jan. 1990. v. 46, n.

10, p. 3463–3468.

TANIGUCHI, N. Copper-catalyzed synthesis of thiosulfonates by oxidative coupling of thiols with sodium sulfinates. **European Journal of Organic Chemistry**, 2014. v. 2014, n. 26, p. 5691–5694.

TANIGUCHI, N. Unsymmetrical disulfide and sulfenamide synthesis via reactions of thiosulfonates with thiols or amines. **Tetrahedron**, 2017. v. 73, n. 15, p. 2030–2035.

TERENT'EV, A. O. *et al.* Electrochemical synthesis of sulfonamides from arenesulfonohydrazides or sodium p-methylbenzenesulfinate and amines. **Mendeleev Communications**, nov. 2016. v. 26, n. 6, p. 538–539.

TOJO, G. *et al.* Synthesis of Five-membered Heteroarylmethyl p-Tolylsulfones from Heteroarenemethanols under Acidic Conditions: Scope and Limitations. **Heterocycles**, 1994. v. 38, n. 3, p. 495.

VIZER, S. A. *et al.* Propargylic sulfides: Synthesis, properties, and application. **Chemical Reviews**, 2015. v. 115, n. 3, p. 1475–1502.

WEI, J.; SUN, Z. tert -Butyl Sulfoxide as a Starting Point for the Synthesis of Sulfinyl Containing Compounds. **Organic Letters**, 6 nov. 2015. v. 17, n. 21, p. 5396–5399.

WOJACZYŃSKA, E.; WOJACZYŃSKI, J. Enantioselective Synthesis of Sulfoxides: 2000–2009. **Chemical Reviews**, 14 jul. 2010. v. 110, n. 7, p. 4303–4356.

XIAO, J. *et al.* Nickel-catalyzed α -benzylation of sulfones with esters via C–O activation. **RSC Adv.**, 2016. v. 6, n. 48, p. 42656–42659.

YANG, F.; TIAN, S. Iodine-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Indoles with Sulfonyl Hydrazides. **Angewandte Chemie International Edition**, 26 abr. 2013. v. 52, n. 18, p. 4929–4932.

YANG, H. *et al.* General copper-catalyzed transformations of functional groups from arylboronic acids in water. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, maio. 2011. v. 17, n. 20, p. 5652–60.

YANG, Y. *et al.* Efficient dehydrative alkylation of thiols with alcohols catalyzed by alkyl halides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 2017. v. 15, n. 45, p. 9638–

9642.

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

YOSHIDA, S. *et al.* A mild and facile synthesis of aryl and alkenyl sulfides via copper-catalyzed deborylthiolation of organoborons with thiosulfonates. **Chemical Communications.**, 2015. v. 51, n. 93, p. 16613–16616.

YOSHIDA, S; UCHIDA, K.; HOSOYA, T. Generation of Arynes Triggered by Sulfoxide–Metal Exchange Reaction of ortho -Sulfinylaryl Triflates. **Chemistry Letters**, 2014. v. 43, n. 1, p. 116–118.

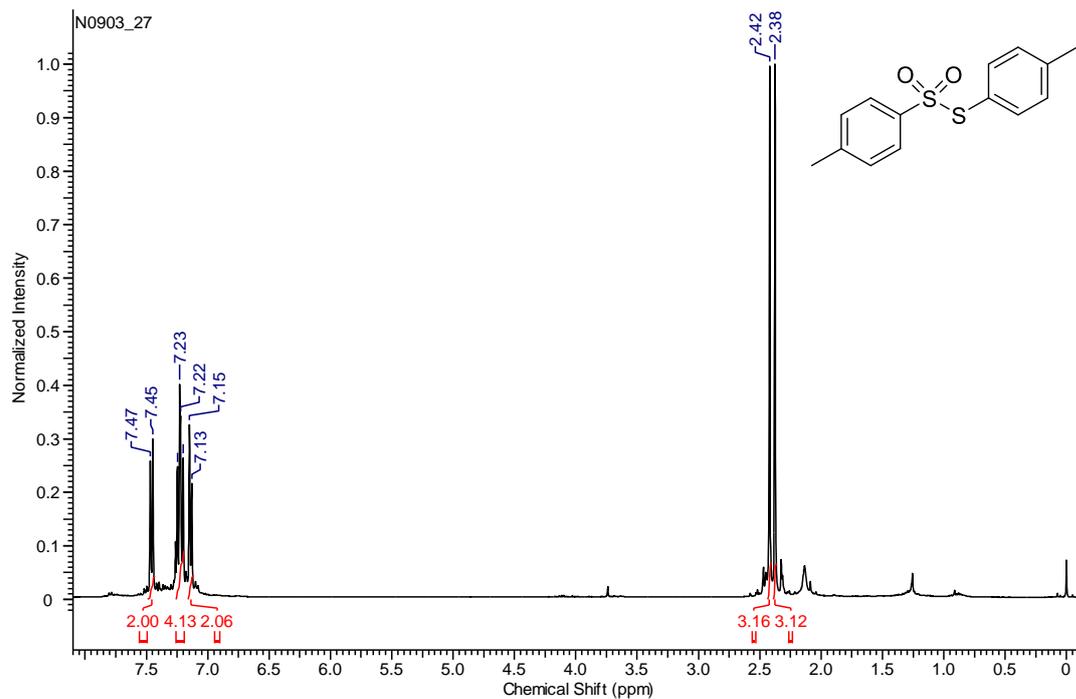
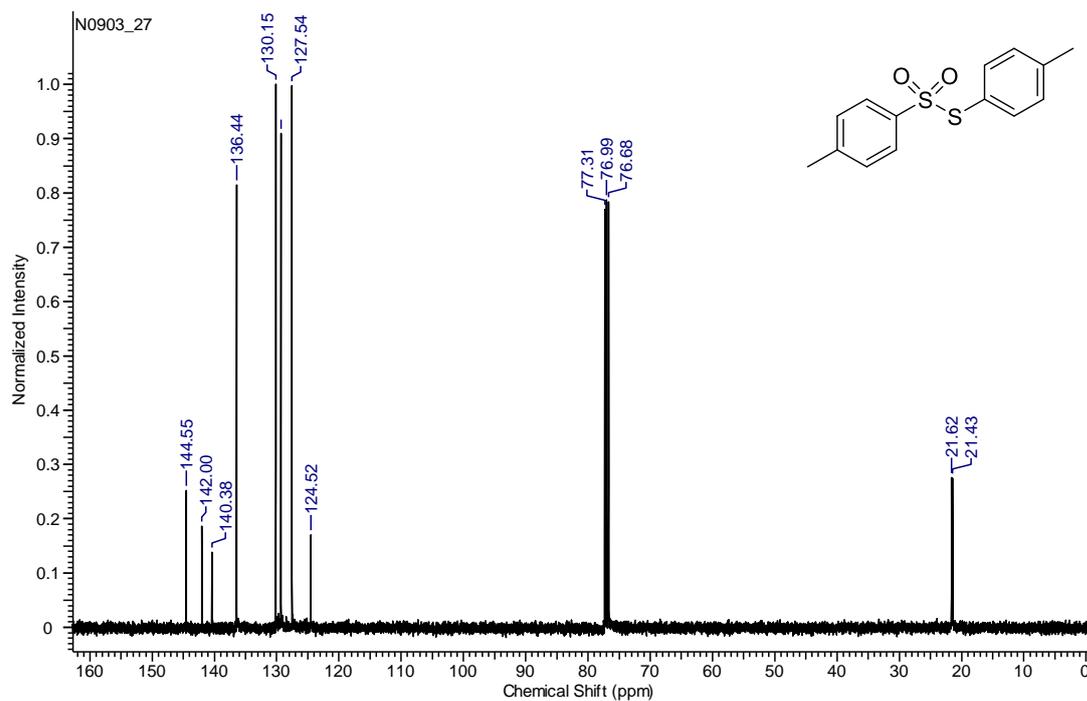
ZHANG, G. Y. *et al.* Copper-Catalyzed TBHP-Mediated Radical Cross-Coupling Reaction of Sulfonylhydrazides with Thiols Leading to Thiosulfonates. **Journal of Organic Chemistry**, 2017. v. 82, n. 18, p. 9801–9807.

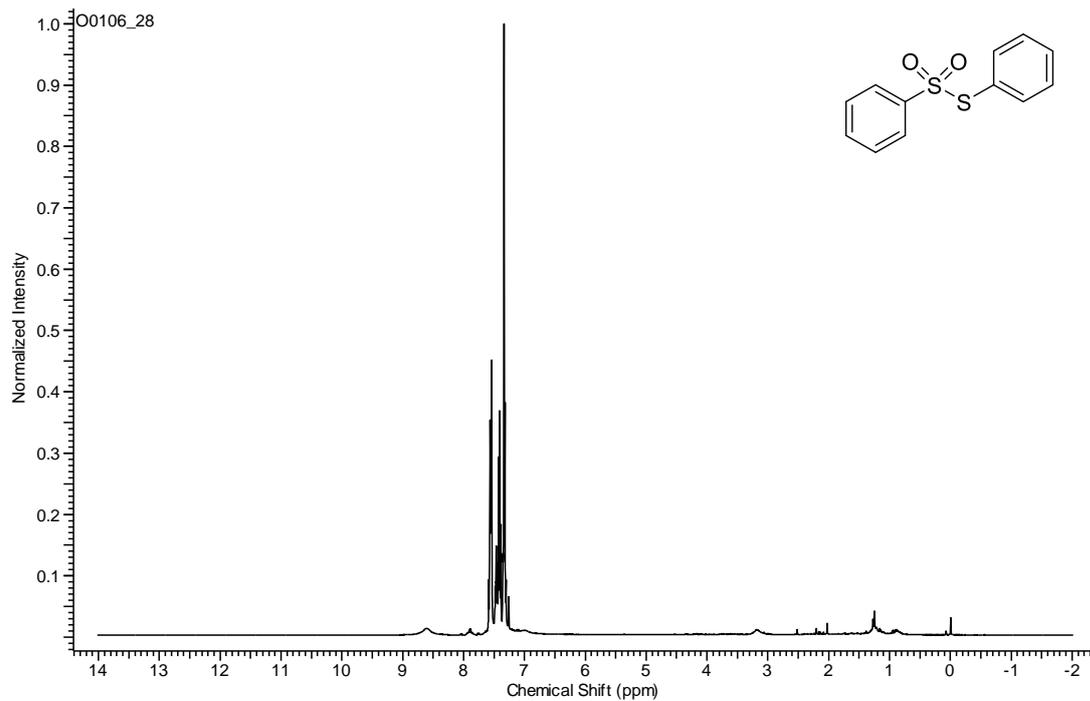
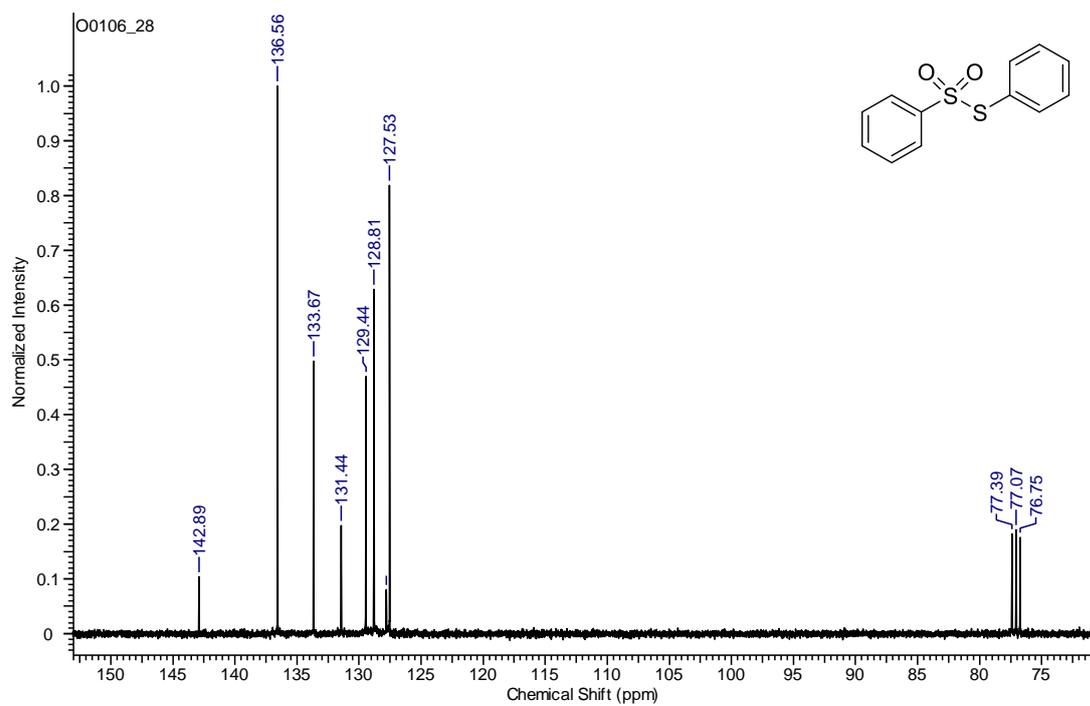
ZHAO, X.; LIU, T.-X.; ZHANG, Guisheng. Synthesis of Thiosulfonates via CuI-Catalyzed Reductive Coupling of Arenesulfonyl Chlorides Using Na₂SO₃ or NaHSO₃ as Reductants. **Asian Journal of Organic Chemistry**, jun. 2017. v. 6, n. 6, p. 677–681.

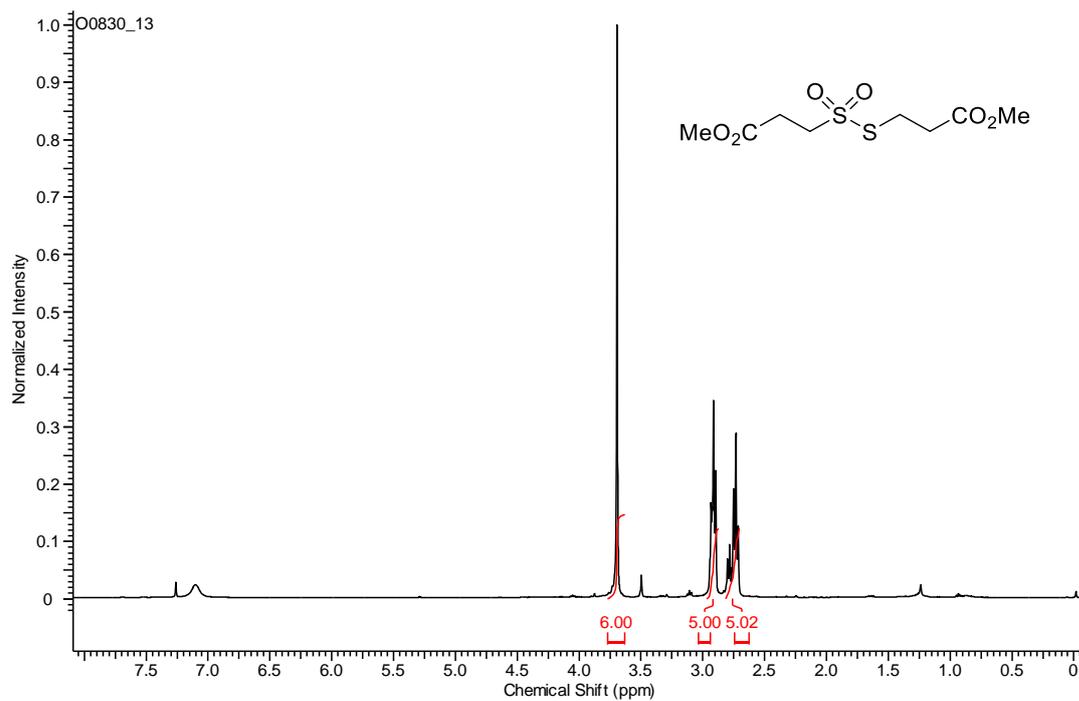
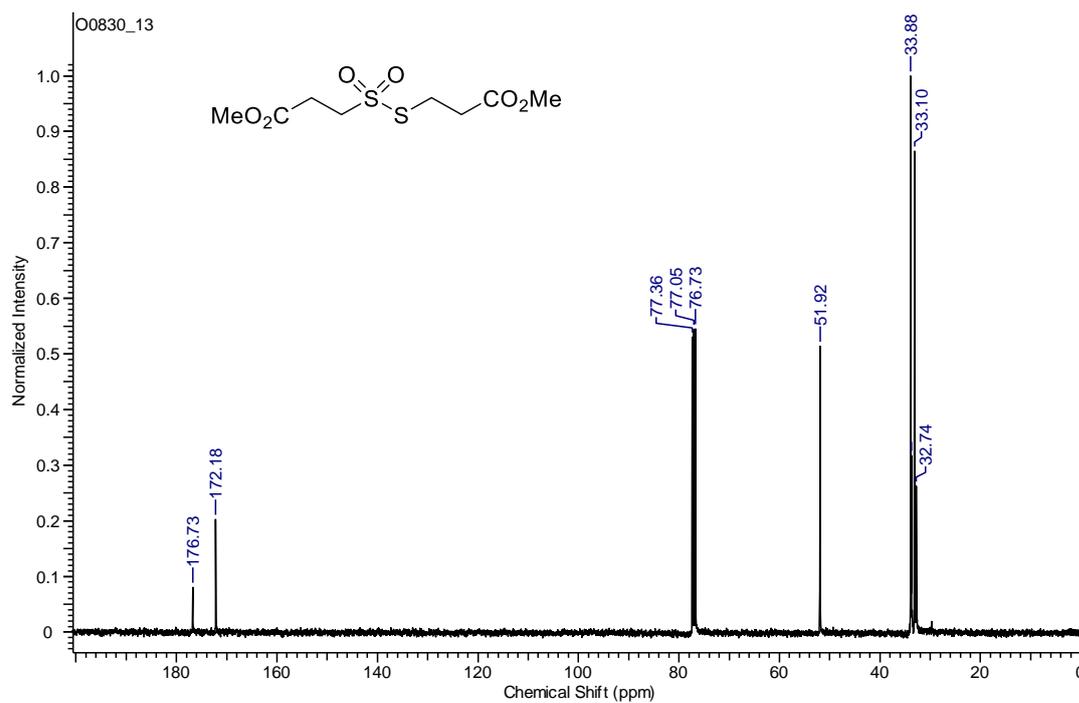
ZHOU, Changjian *et al.* A sustainable oxidative esterification of thiols with alcohols by a cobalt nanocatalyst supported on doped carbon. **Green Chemistry**, 2018. v. 20, n. 9, p. 1992–1997.

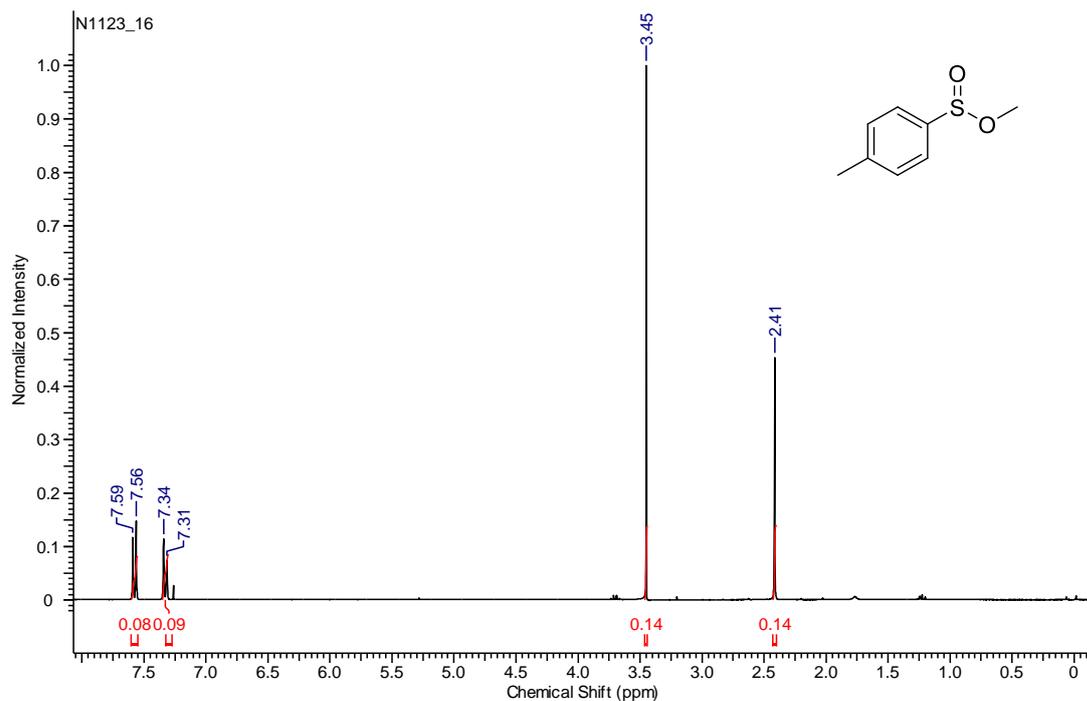
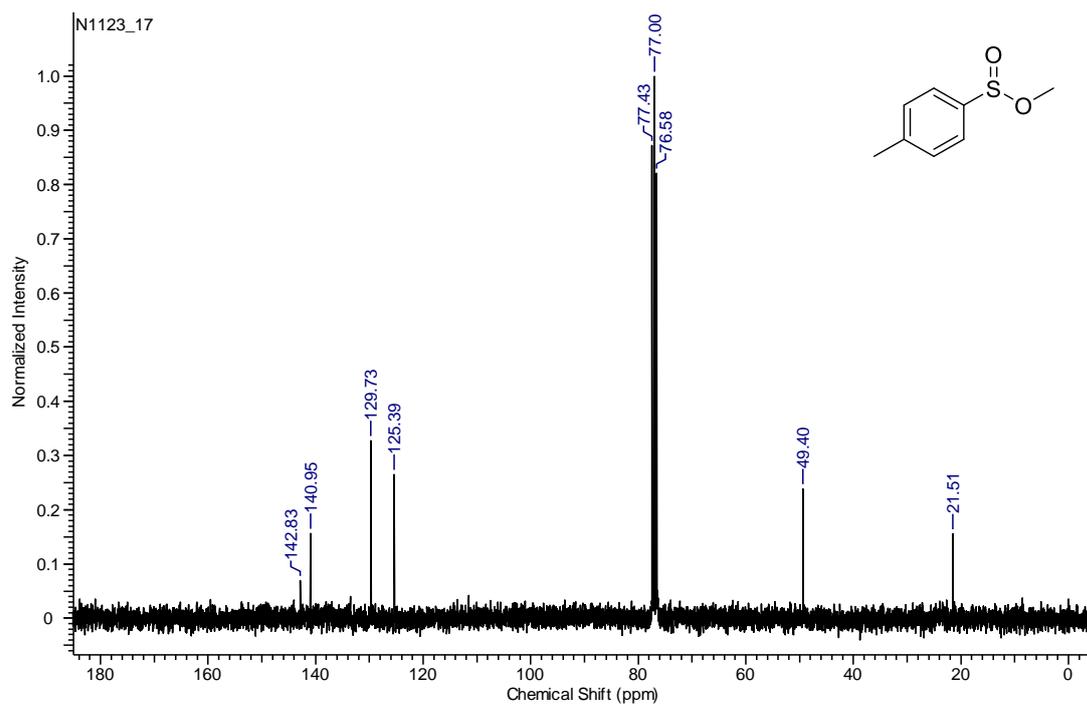
ZHOU, G. *et al.* Transition-Metal-Free Synthesis of Thiosulfonates through Radical Coupling Reaction. **Synlett**, 2018. v. 29, n. 15, p. 2076–2080.

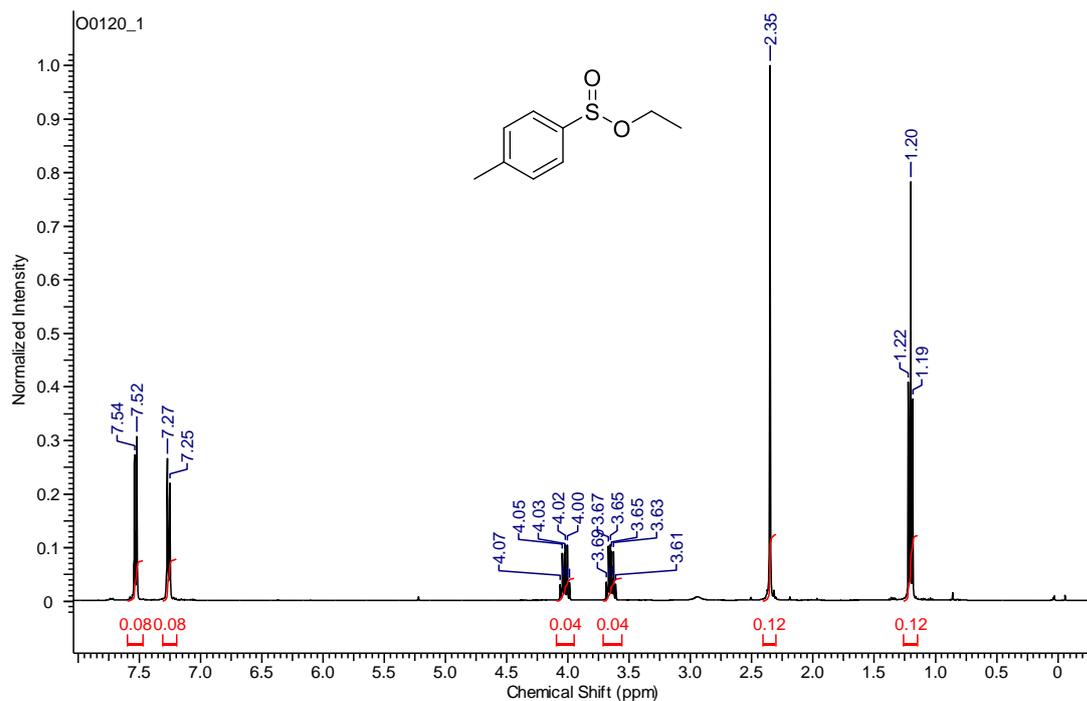
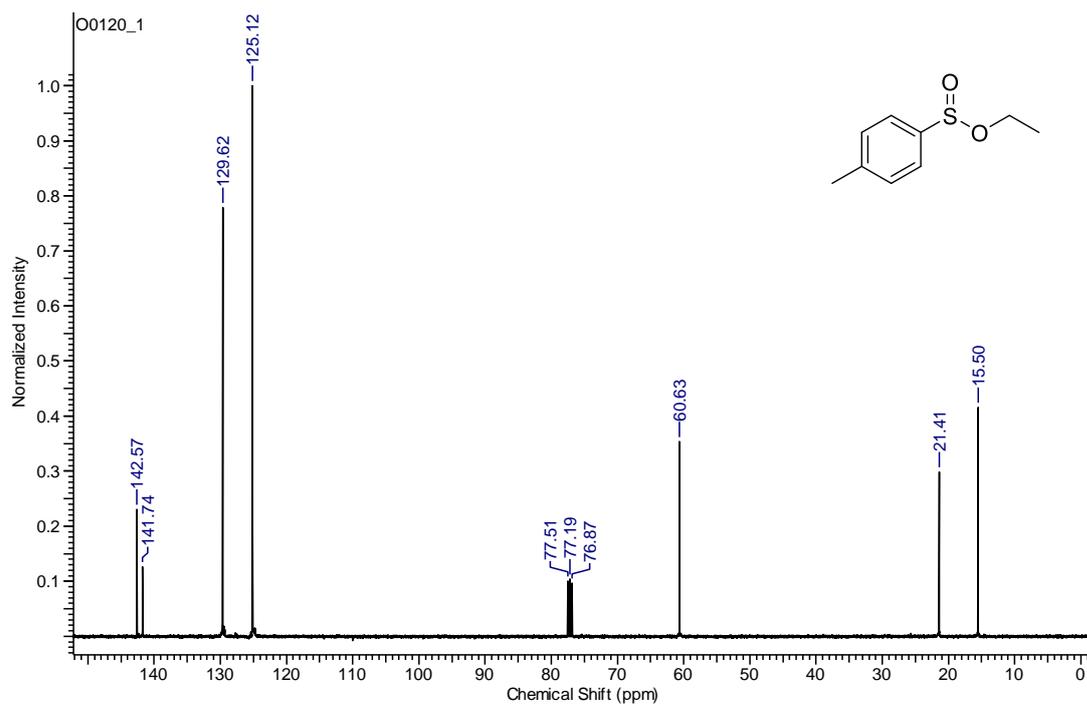
ZHU, Y.-Y. *et al.* Merging Photoredox and Organometallic Catalysts in a Metal-Organic Framework Significantly Boosts Photocatalytic Activities. **Angewandte Chemie International Edition**, out. 2018. v. 57, n. 43, p. 14090–14094.

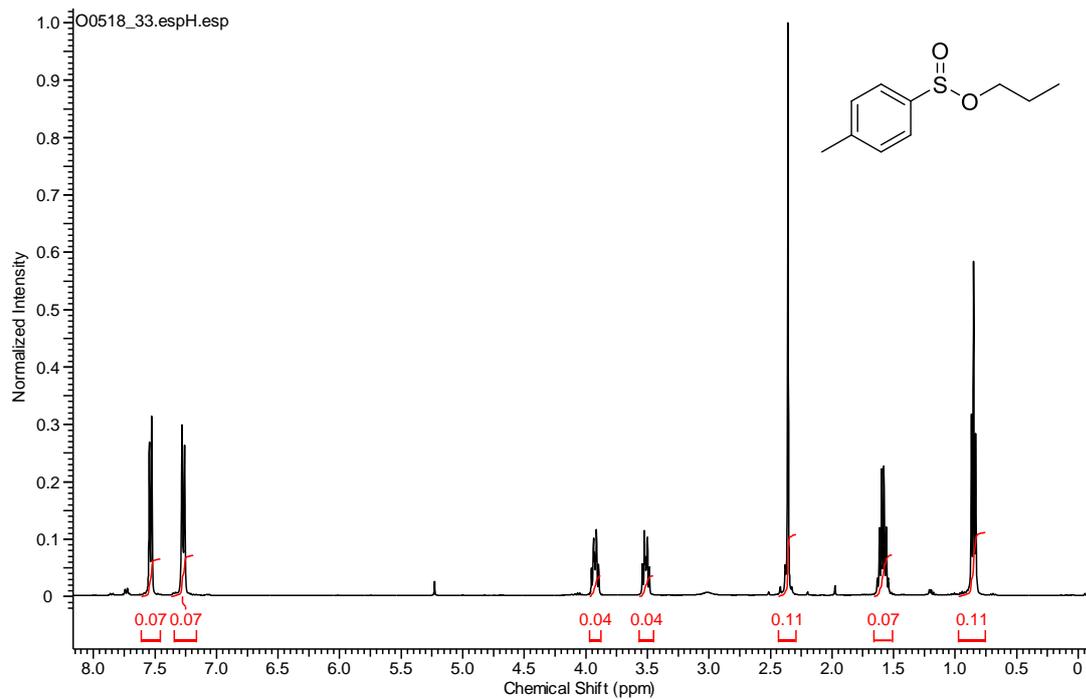
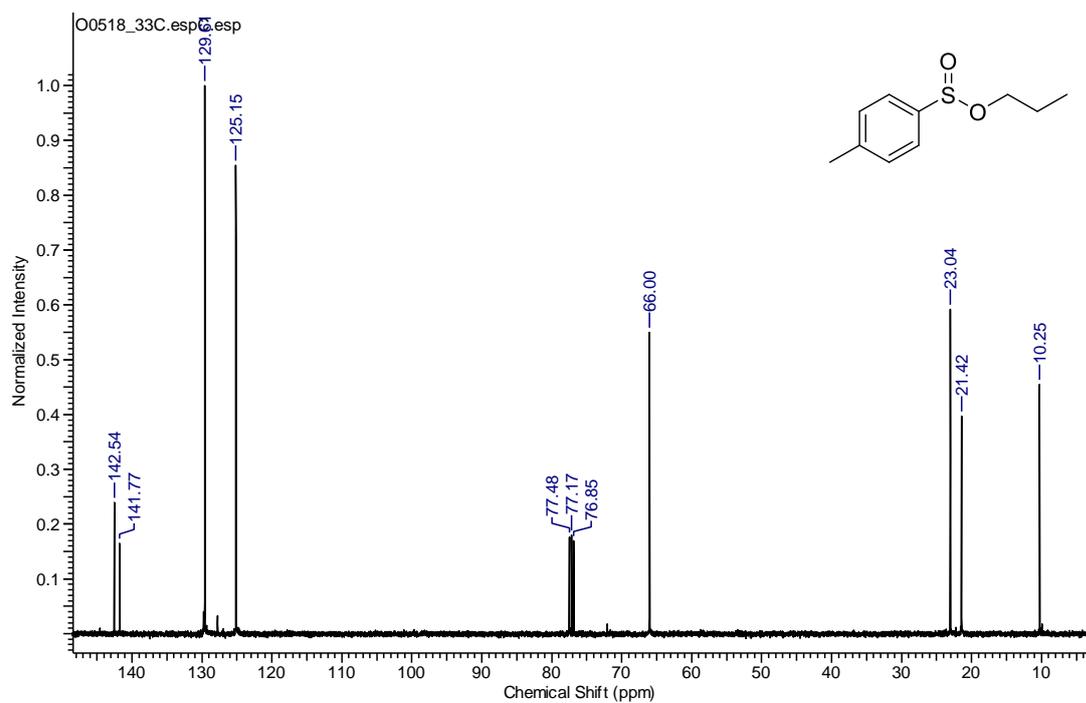
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ^1H E RMN ^{13}C Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4aEspectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4a

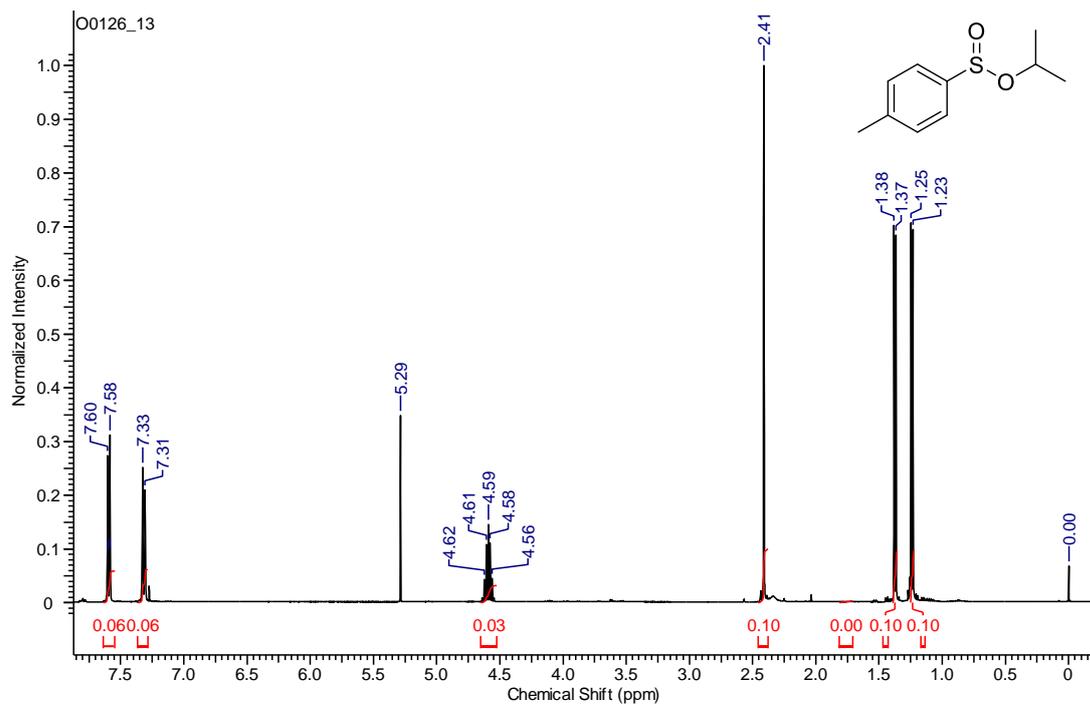
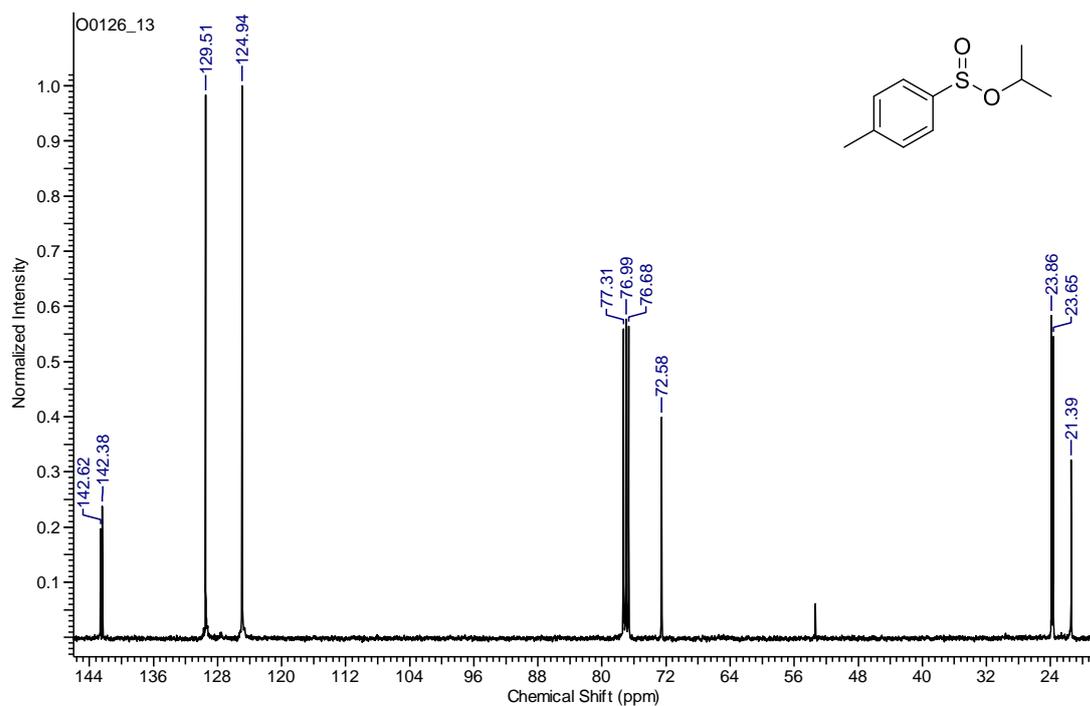
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4b**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **4b**

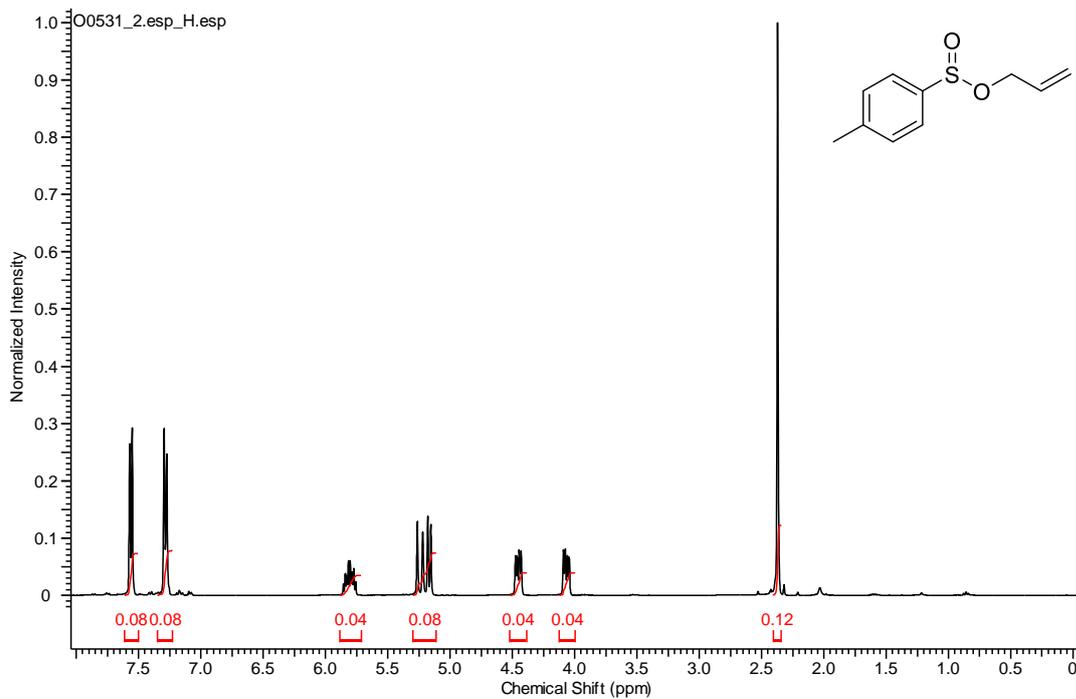
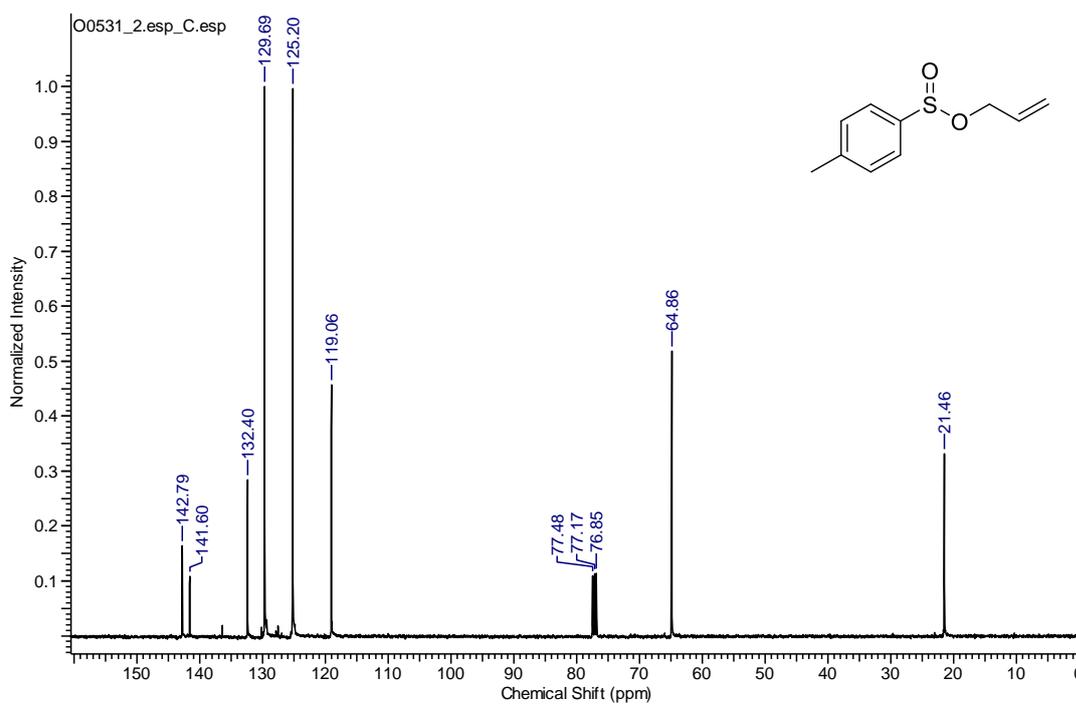
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4d**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **4d**

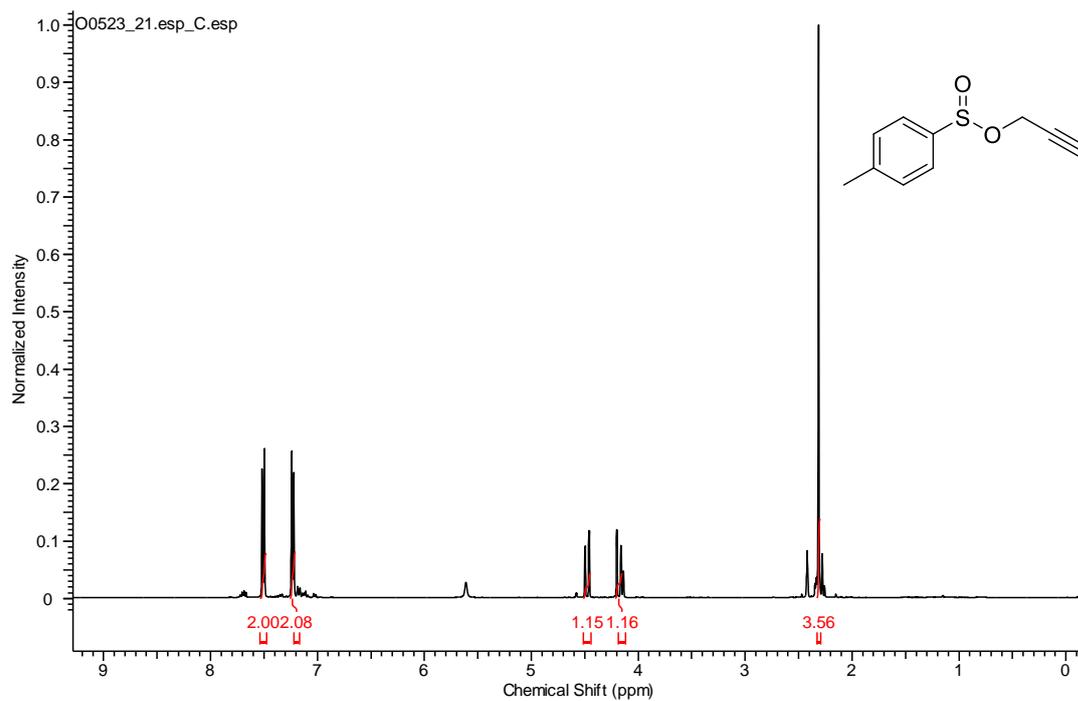
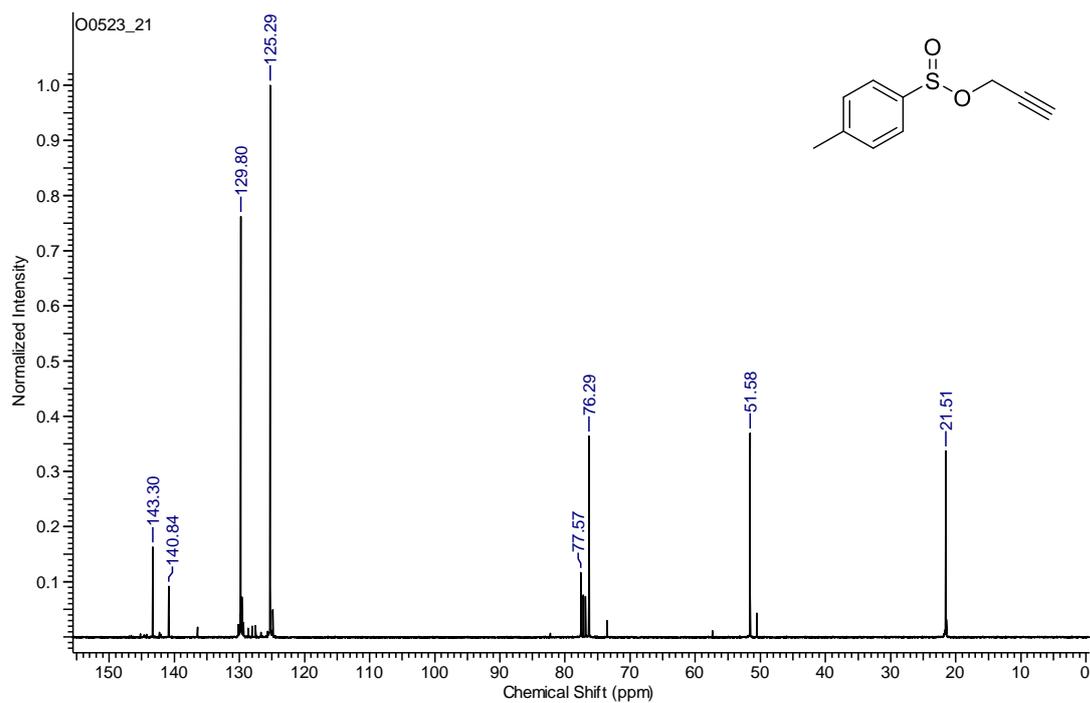
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6a**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6a**

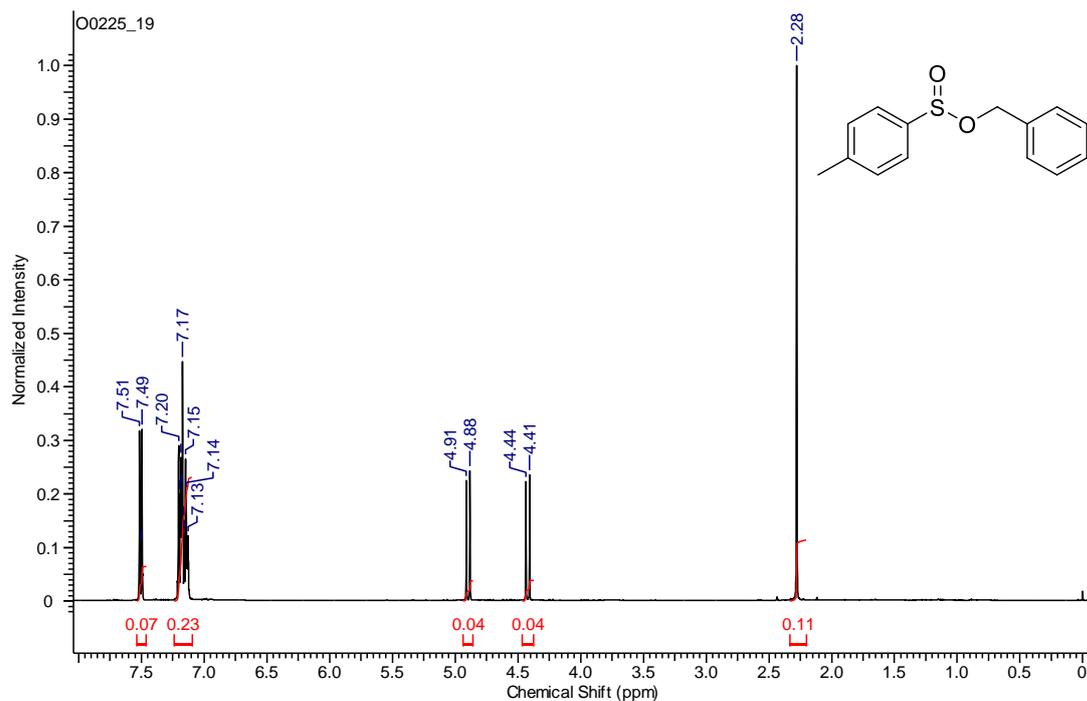
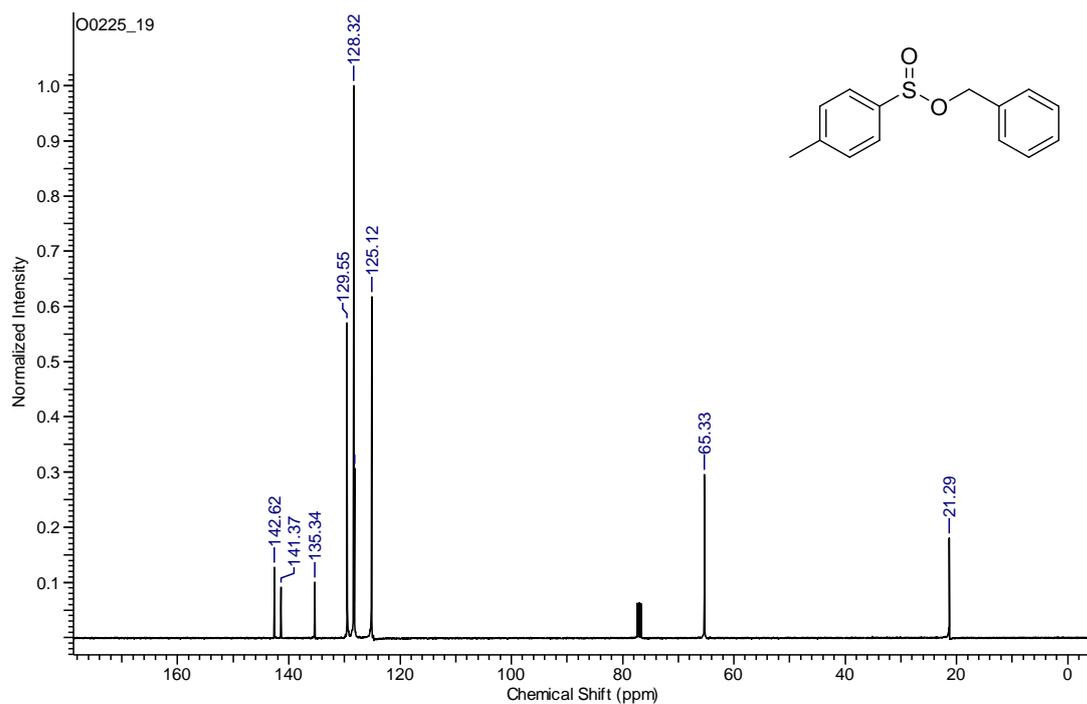
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6b**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6b**

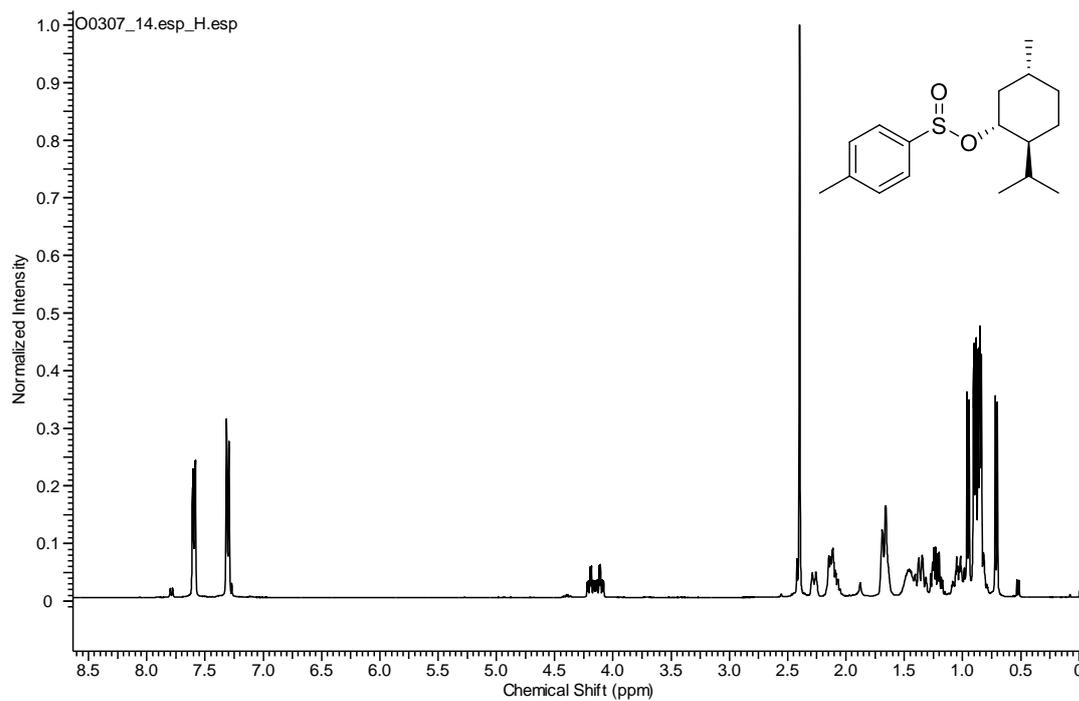
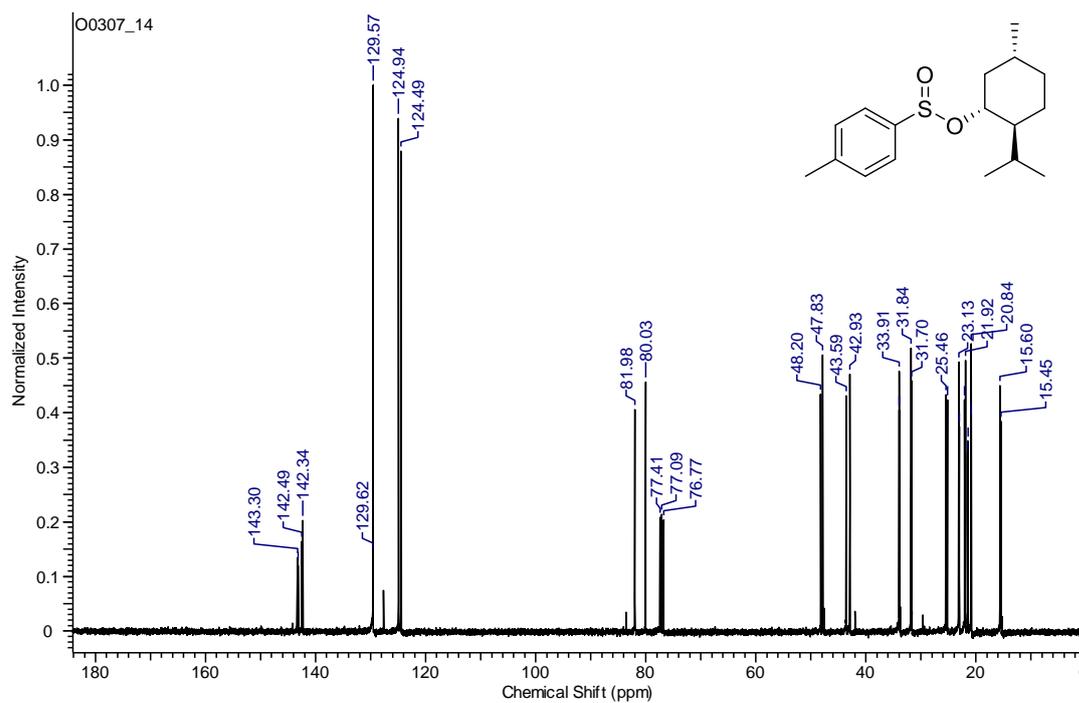
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6c**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6c**

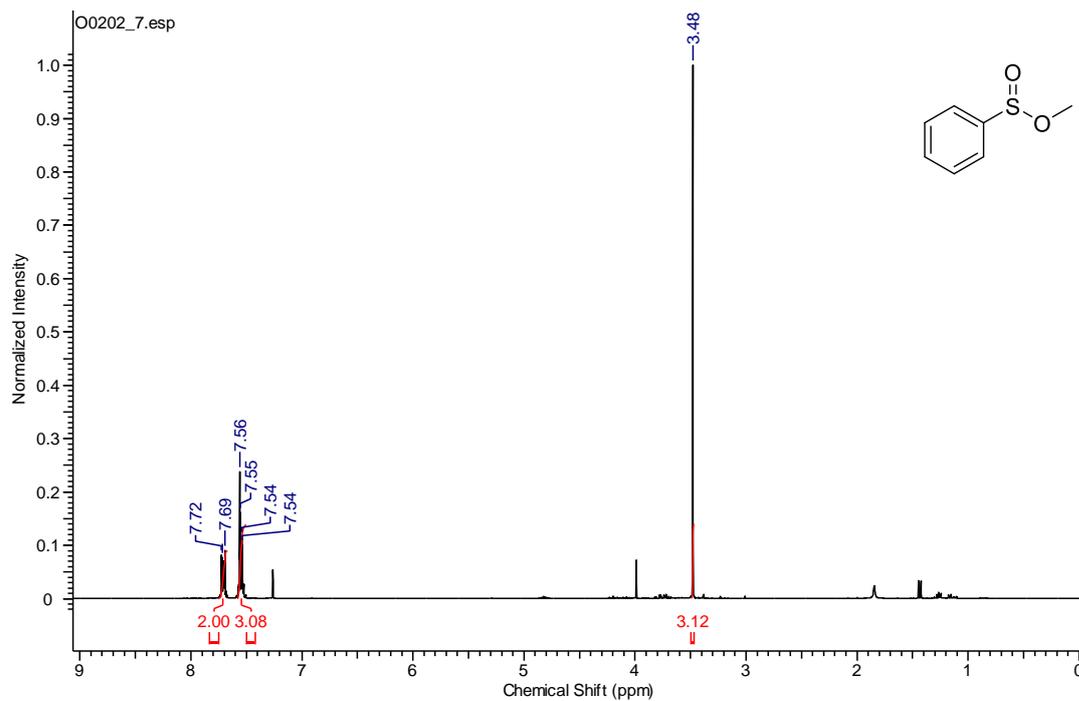
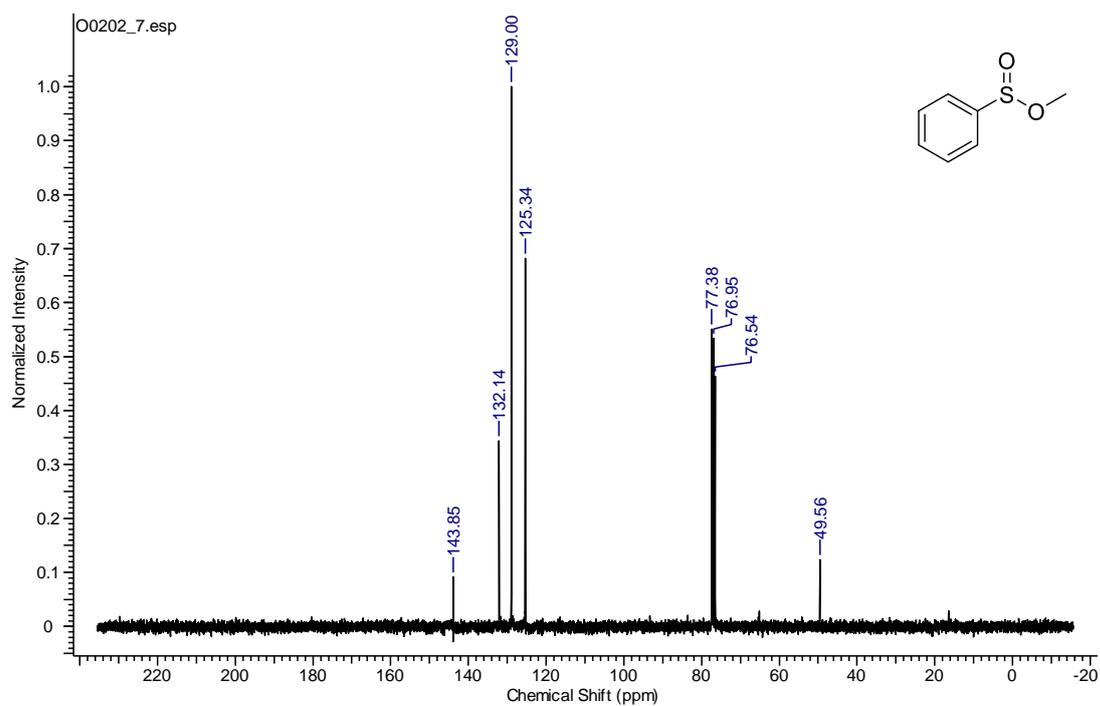
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6d**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6d**

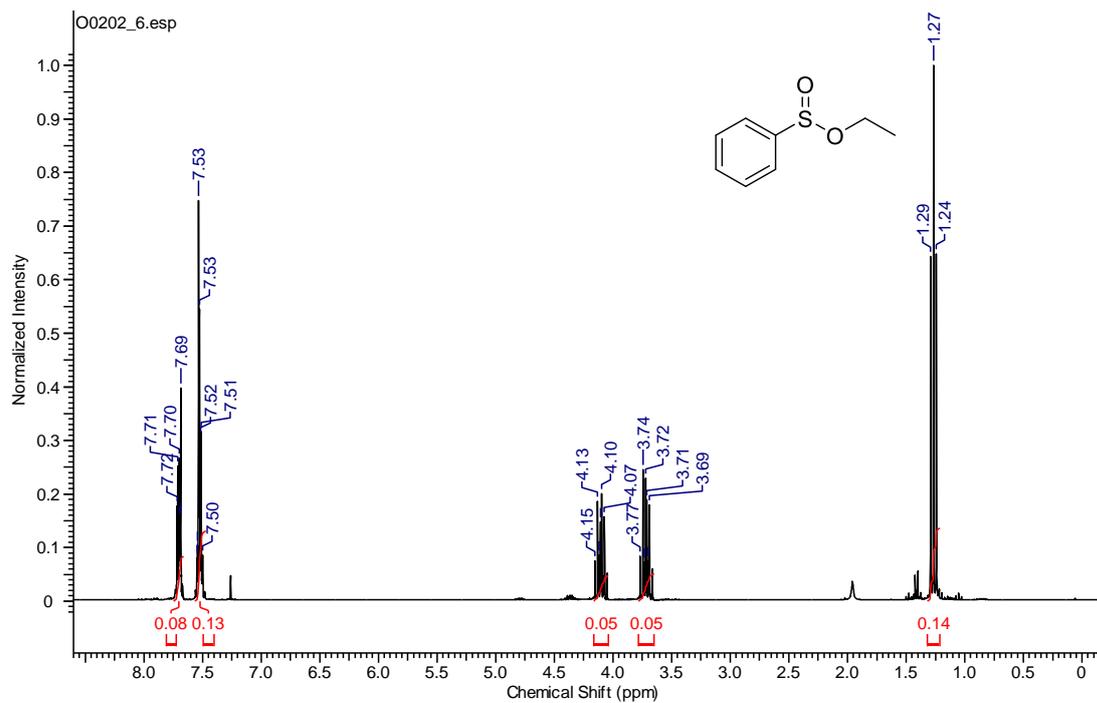
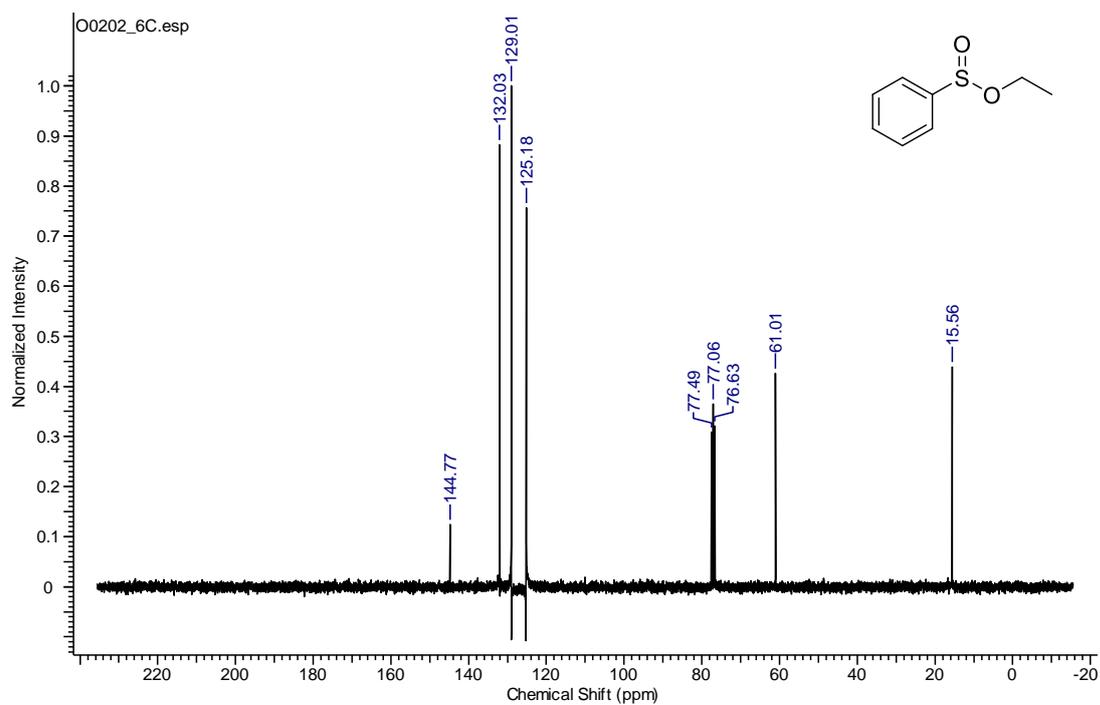
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6f**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6f**

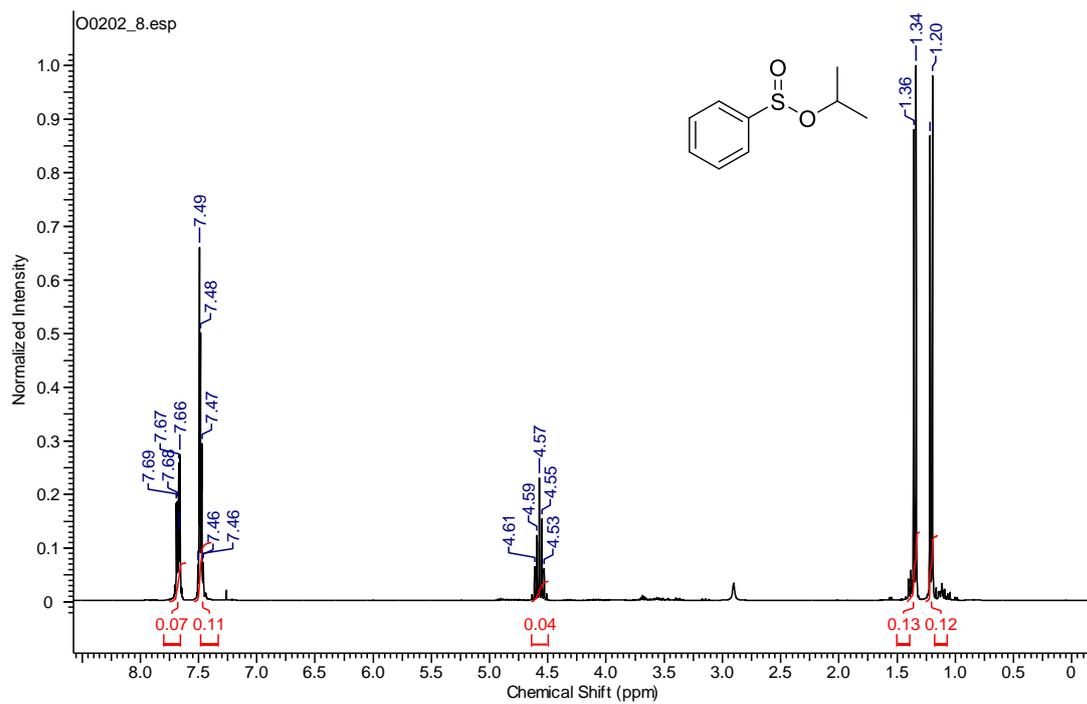
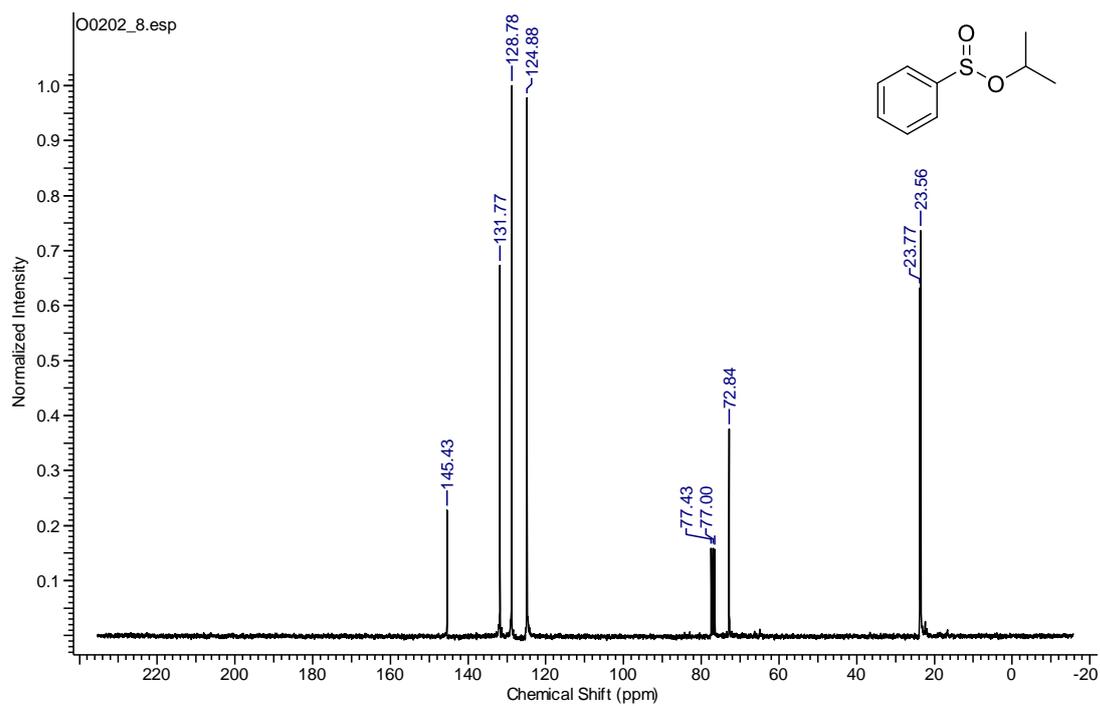
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6g**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6g**

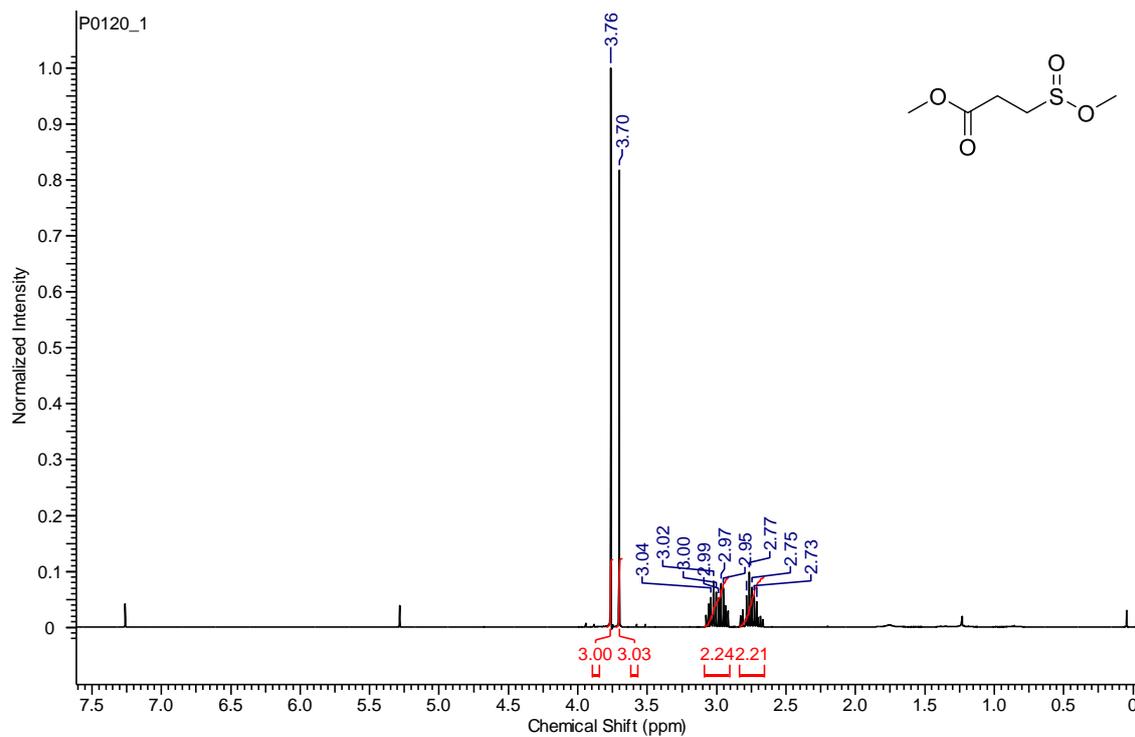
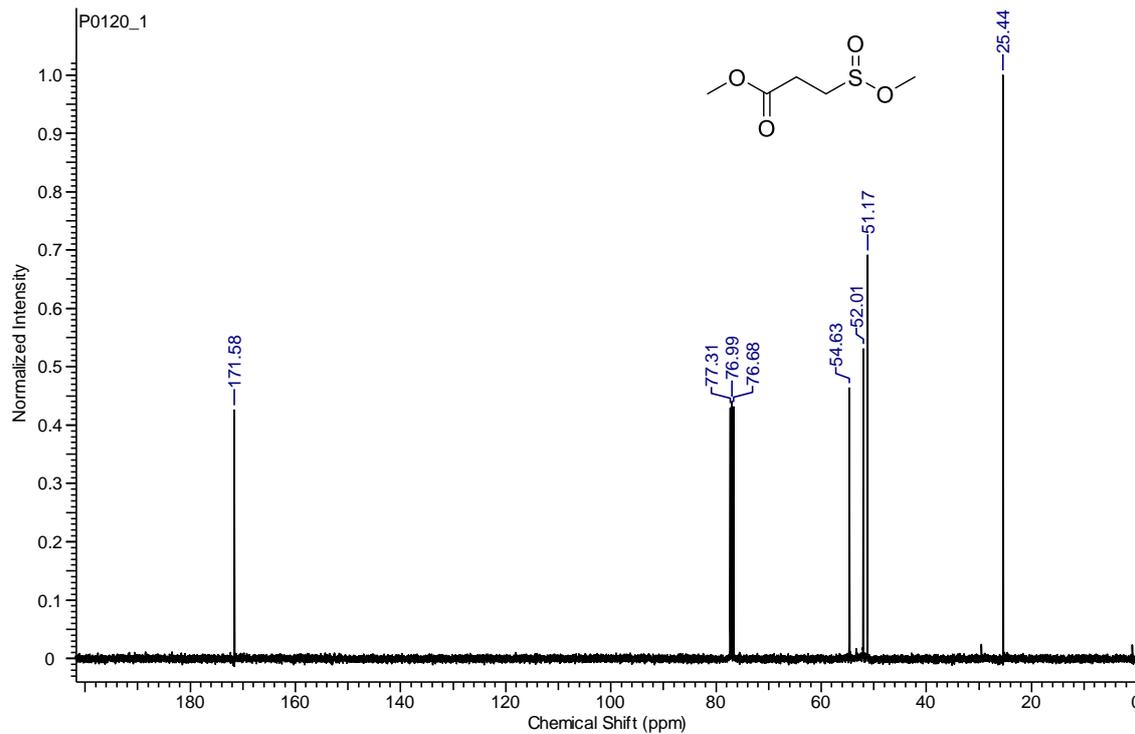
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6h**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6h**

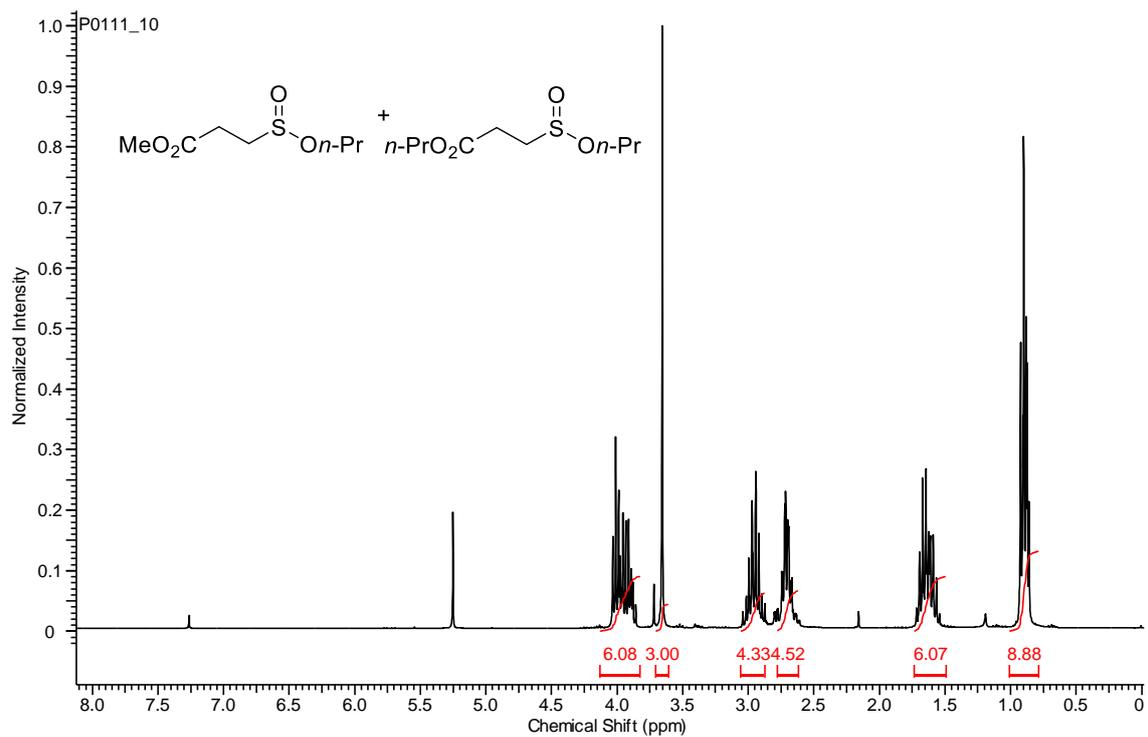
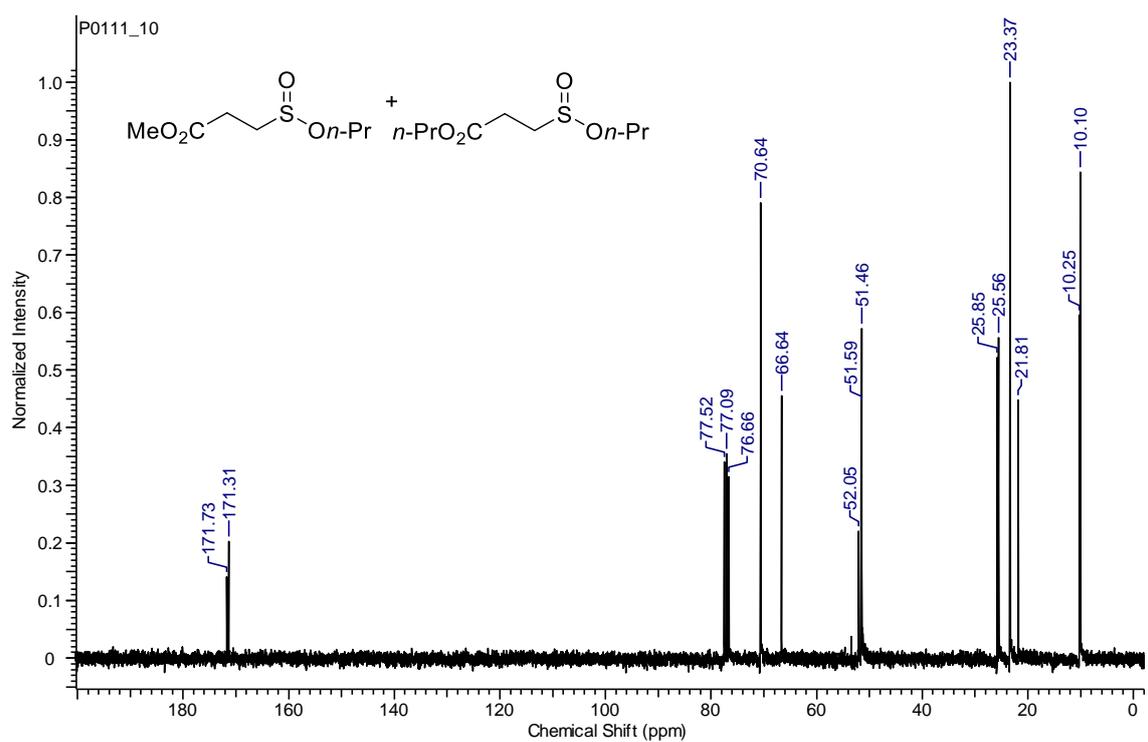
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6i**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6i**

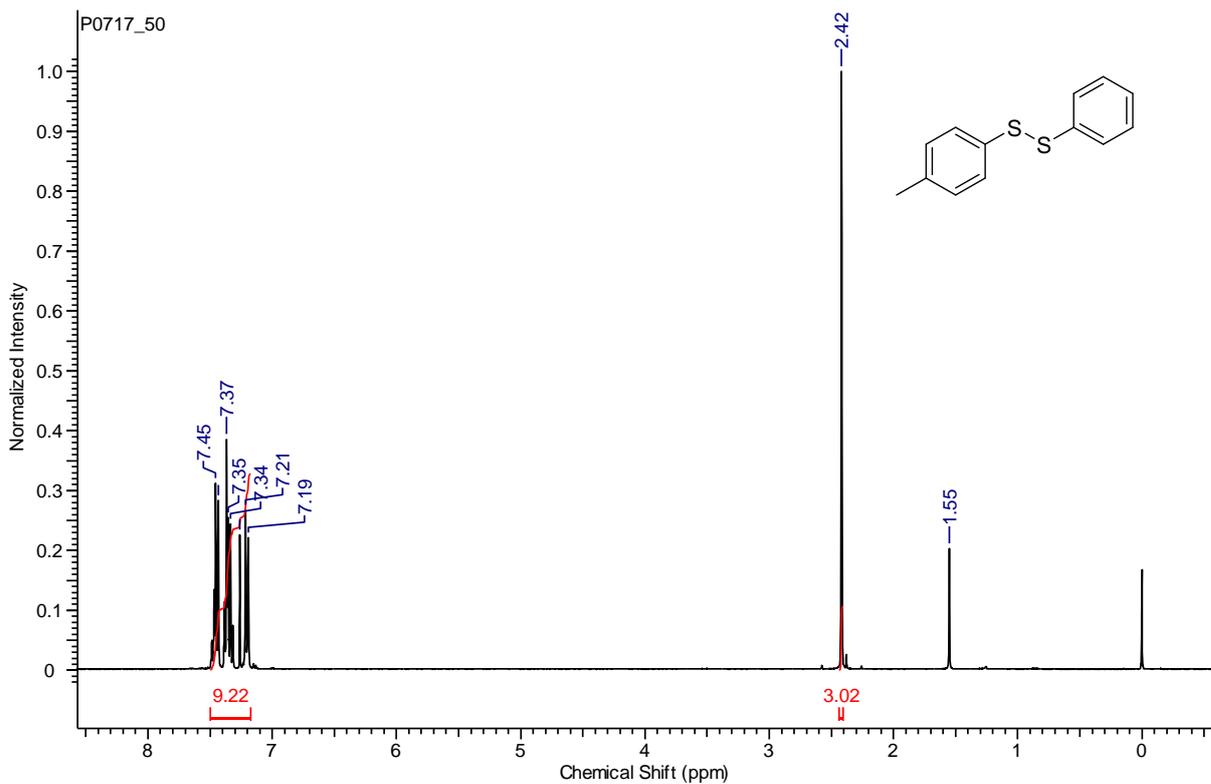
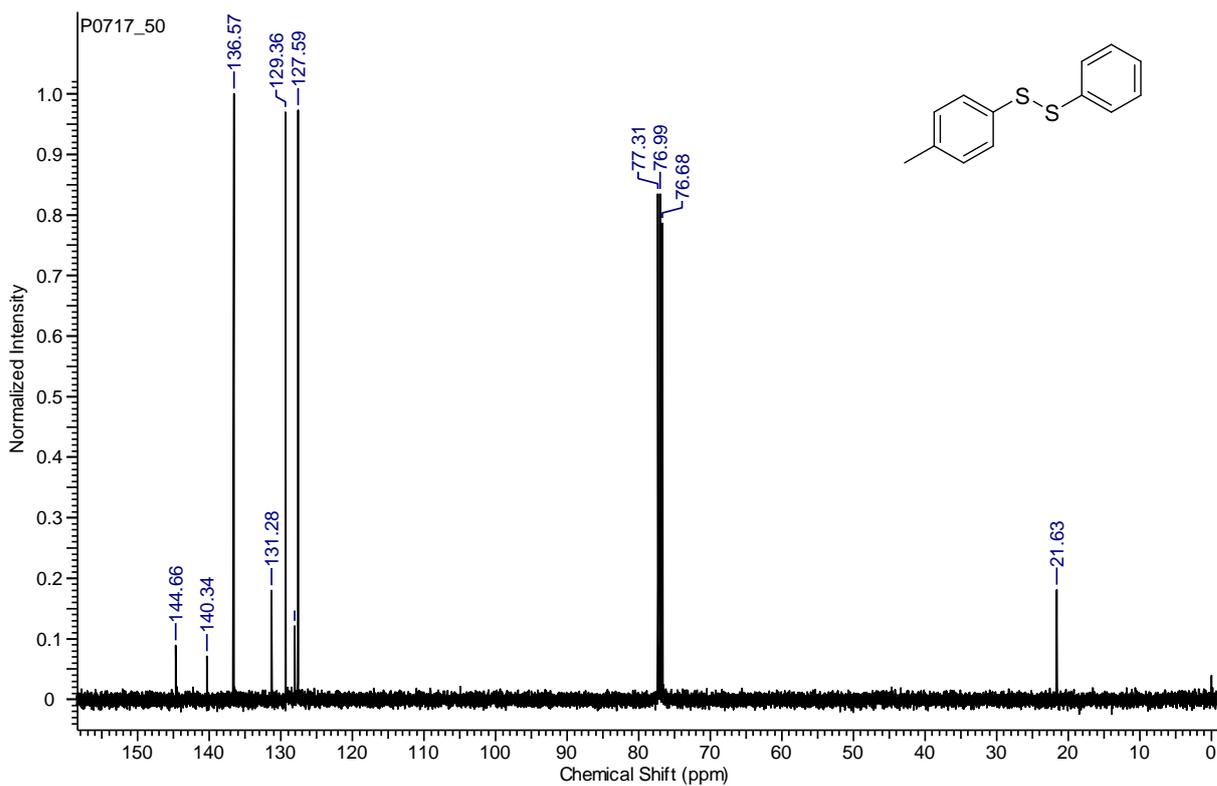
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6m**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6m**

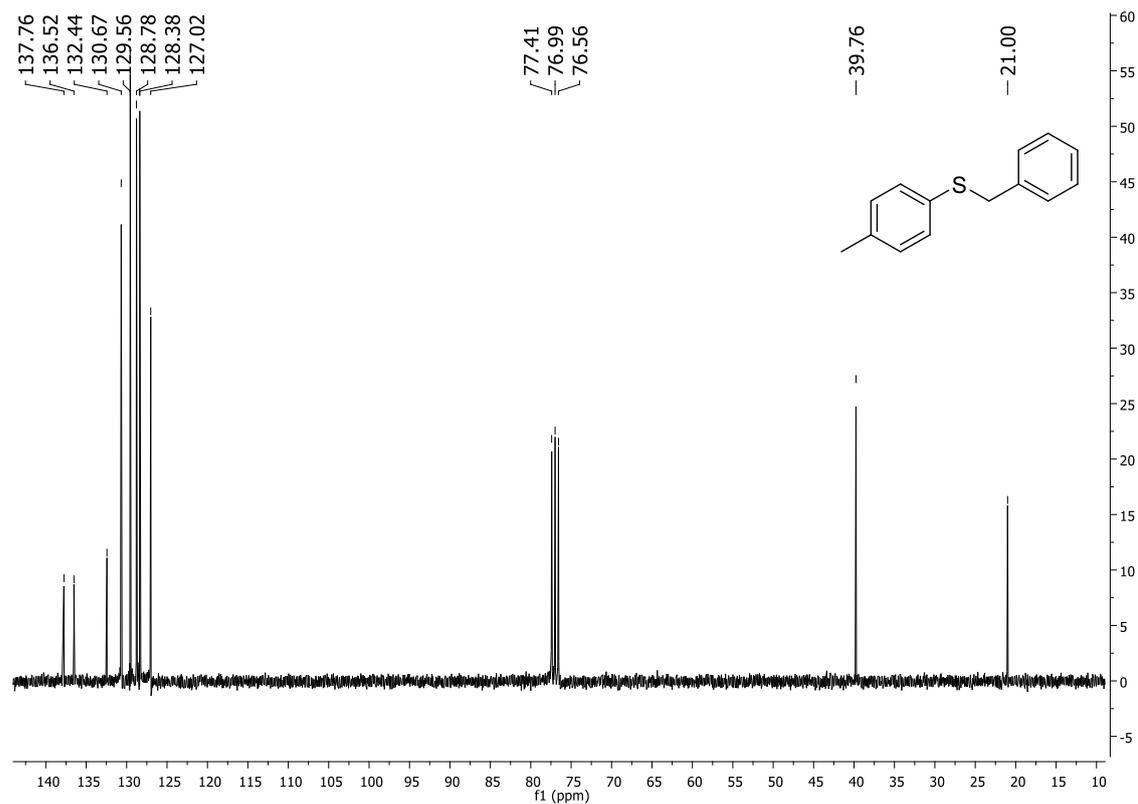
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6n**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6n**

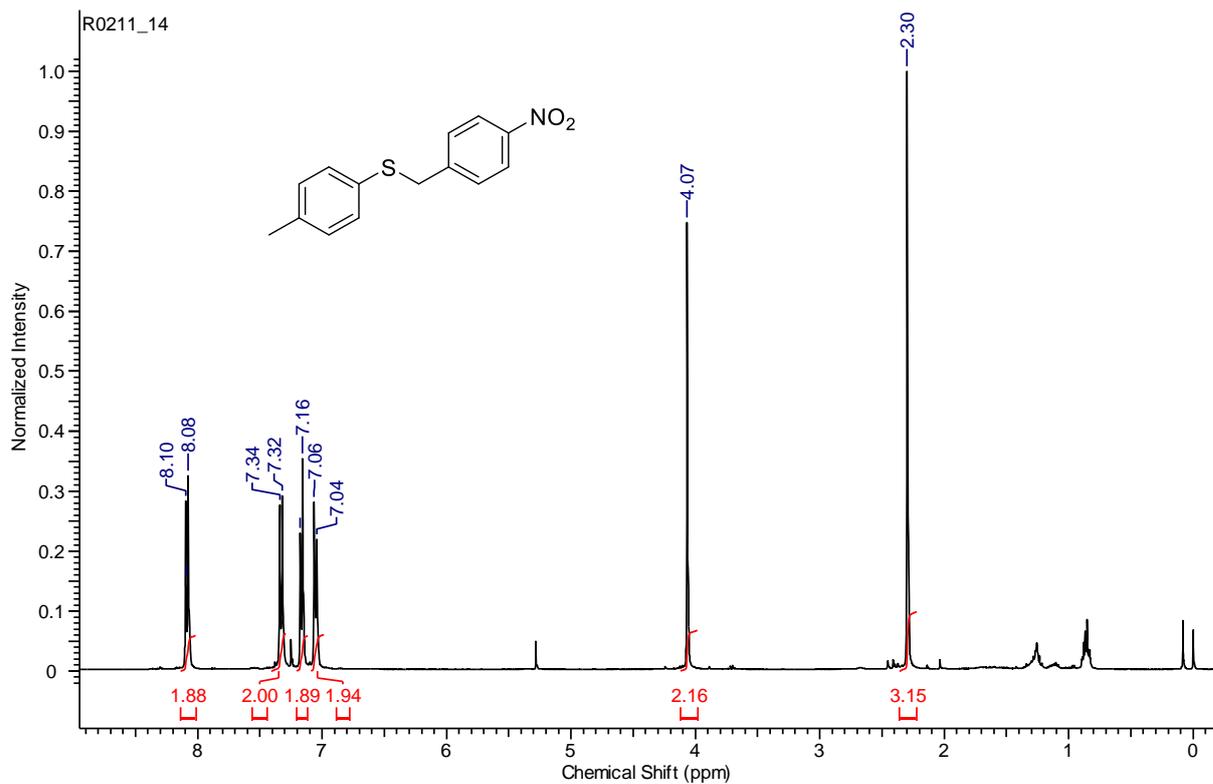
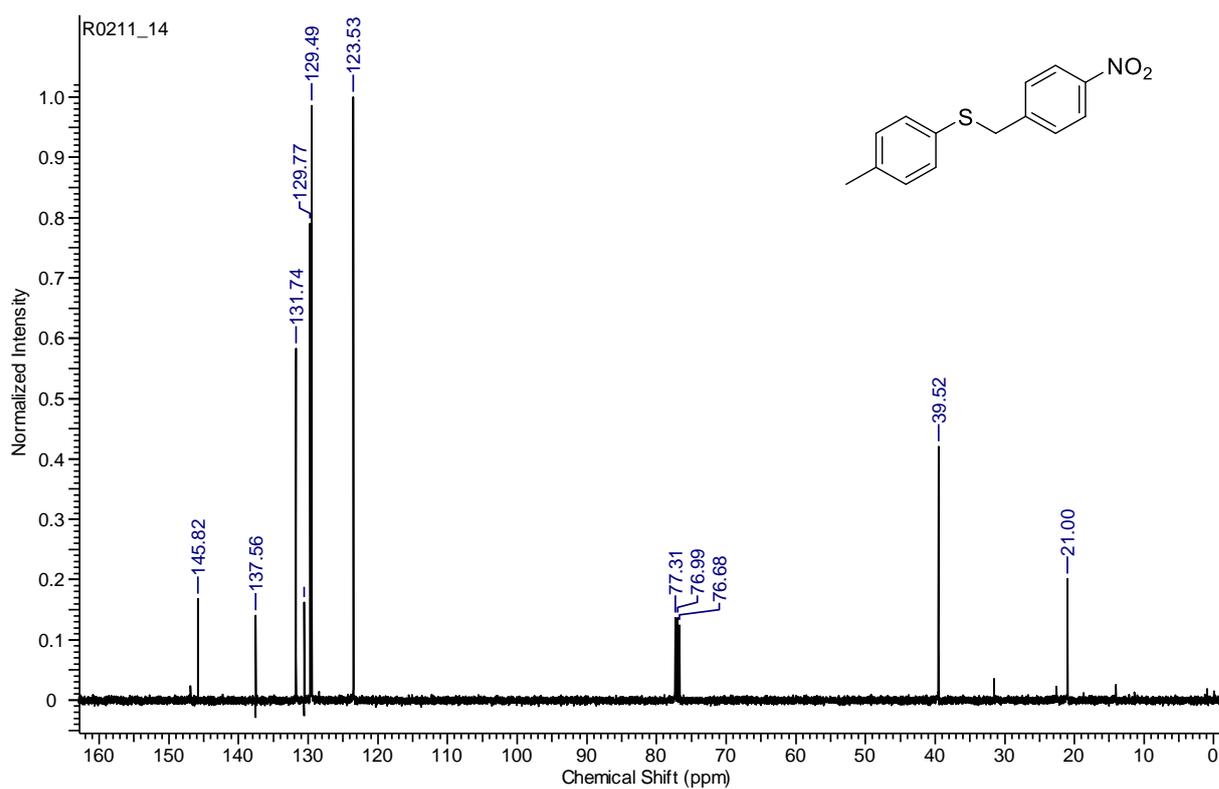
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6o**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6o**

Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6p**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6p**

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) da mistura **6q** e **6r**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da mistura **6q** e **6r**

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7a**

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9a**.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **9a**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **9b**.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **9b**.

ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA INDEXADA

ARTICLE IN PRESS

Tetrahedron Letters (2017) xxx, xxx–xxx

Contents lists available at www.elsevier.com/locate/tetlet

Tetrahedron Letters

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

Non-expensive, open-flask and selective catalytic systems for the synthesis of sulfinic acid esters and thiosulfonates

Arisson Tranquilino, Silvia R.C.P. Andrade, Ana Paula M. da Silva, Paulo H. Menezes, Roberta A. Oliveira

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 11 December 2016
Revised 30 January 2017
Accepted 9 February 2017
Available online xxx

Keywords:
Sulfinic acid esters
Thiosulfonates
Sulfinic acid sodium salts
Sulfur compounds
Tricoordinate sulfur

ABSTRACT

Two simple and efficient methods for the synthesis of sulfinic acid esters and thiosulfonates from sodium salts of sulfinic acids are described. Different alcohols were converted into the corresponding sulfinic acid esters in good yields and purity in an open flask. By the adjustment of the reaction conditions thiosulfonates could also be obtained in a very short reaction time.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Sulfur compounds are widely used in organic synthesis and the importance of sulfides, sulfoxides and sulfones not only to increase the structural complexity of organic molecules but also in asymmetric reactions is unquestionable.

Tricoordinate sulfur compounds such as sulfinic acid esters and sulfoxides can adopt a trigonal pyramidal structure, however, the presence of an electron lone pair gives to the sulfur centre a tetrahedral framework and unlike amines, sulfoxides and sulfinic acid esters are configurationally stable at ambient temperatures.

The synthesis of sulfinic acid esters is mainly based on the seminal work developed by Douglass using sulfinyl chlorides. Some other methods for the synthesis of this class of compounds such as the use of N-nitroso sultams, substitution of benzyl alcohols with arylsulfonylmethyl isocyanides, reaction of sulfonyl hydrazides with alcohols, alcoholysis of sulfinamides, the use of disulfides were also described.

More recently, the oxidation of sulfides to the corresponding sulfinyl radicals and the use of equimolar amounts of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ and sodium sulfinates were also described. These methods, however, have some limitations such as the need of inert atmosphere, the generation of sulfur dioxide as by product or the use of unpleasant sulfides.

Thus, despite the plethora of methods for the synthesis of sulfinic acid esters, the development of a simple and reliable method, based on the use of easy to handle reagents and mild reaction conditions would be of the great interest.

The use of Brønsted acids as catalysts in academic laboratories and chemical manufacturing plants is universal and, this fact, together with the use of sodium salts of sulfinic acids and alcohols as starting materials would be a more appropriate choice due to their commercial availability, low cost and high stability. In addition, sulfinic acids can act as nucleophiles or electrophiles, depending on the conditions used.

For preliminary optimization of the reaction conditions, sodium *p*-toluenesulfinate, **1a** (1 mmol) and methanol (1 mL) were submitted to acidic conditions using CH_2Cl_2 as solvent at room temperature. The results are depicted on Table 1.

When the reaction was performed without the use of H_2SO_4 in CH_2Cl_2 , the desired product was not observed after 24 h (entry 1). The addition of 0.5 equiv. of H_2SO_4 gave the desired sulfinic acid ester **2a** in low yield after 24 h (entry 2).

By increasing the amount of H_2SO_4 in the reaction higher conversions of **1a** to **2a** were observed (entries 2–5). However, when 4 equiv. of H_2SO_4 were used, a significant decrease in the conversion together with the formation of the corresponding sulfone was observed after 24 h (entry 6). This result is in agreement with the literature where the acid-catalysed reaction of sulfinic acids and benzyl alcohols at 100 °C gave the corresponding sulfones. A dramatic effect was observed when 4 Å molecular

* Corresponding authors.

E-mail address: raoliveira@ufpe.br (R.A. Oliveira).

0040-4039/© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Tranquilino A, et al. Tetrahedron Lett. (2017),

Table 1
Effect of the amount of H₂SO₄ on the synthesis of methyl benzenesulfinate, **2a**.

$$p\text{-TolSO}_2\text{Na} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}]{\text{MeOH, [conditions]}} p\text{-TolSO}_2\text{Me}$$

1a **2a**

Entr y	Conditions		5a (%)
	H ₂ SO ₄ (equiv.)	Time (h)	
1	–	24	–
2	0.5	24	36
3	1.0	24	42
4	1.5	24	65
5	2.0	24	88
6	4.0	24	78
7	2.0	8	80

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **1a** (1 mmol) and MeOH (1.0 mL) using the indicated amount of H₂SO₄ in CH₂Cl₂ (4 mL) at the temperature indicated.

^b Determined by GC analysis.

^c 4 Å molecular sieves (200 mg) was added to the reaction.

sieves were used in the reaction, where the reaction time decreased to 8 h and the desired product **2a** was obtained in a conversion of 80% (entry 7).

The optimized reaction conditions namely: **1a** (1 mmol) and methanol (1.2 mmol) using H₂SO₄ (2 equiv.) and 4 Å molecular sieves in CH₂Cl₂ were then applied to different alcohols.

An interesting fact to be observed is that, depending on the structure of the alcohol, it can be used as the solvent in the reaction without the need of CH₂Cl₂. The results are described on Table 2.

From Table 2 it can be seen that the method was efficient for most of the alcohols used. When primary aliphatic alcohols such as methanol, ethanol and *n*-propanol were used, good yields were observed in all cases (entries 1–3).

A similar yield was observed when a secondary aliphatic alcohol was used (entry 4). The effect of alcohol bulkiness was more evident when *t*-butanol was used, where only traces of **2e** were observed together with a complex mixture of compounds after 16 h (entry 5).

Allyl and propargyl alcohols also gave the corresponding sulfinate esters **2f** and **2g** in good yields (entries 6 and 7). This result is important while **2g** is a precursor for the synthesis

Table 2
Synthesis of different sulfinate esters **2** from the corresponding sulfinic acid sodium salts, **1** and alcohols.

$$R^1\text{SO}_2\text{Na} \xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{4 Å MS}, 25^\circ\text{C}]{R^2\text{OH}} R^1\text{SO}_2R^2$$

1 **2**

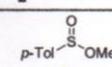
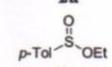
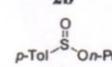
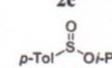
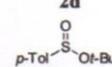
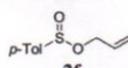
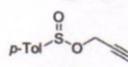
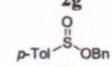
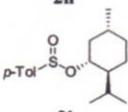
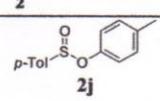
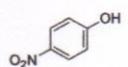
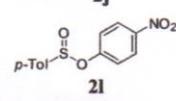
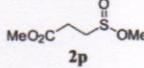
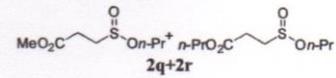
Entry	1	R ² OH	Time (h)	2	Yield (%)
1	<i>p</i> -TolSO ₂ Na, 1a	MeOH	8		76
2	1a	EtOH	8		70
3	1a	<i>n</i> -PrOH	8		69
4	1a	<i>i</i> -PrOH	8		67
5	1a	<i>t</i> -BuOH	16		–
6	1a		5		63
7	1a		8		65
8	1a	BnOH	4		65
9	1a	(–)-menthol	4		50

Table 2 (continued)

Entry	1	R ² OH	Time (h)	2	Yield (%)
10	1a		16		–
11	1a		16		–
12	PhSO ₂ Na, 1b	MeOH	8		84
13	1b	EtOH	8		73
14	1b	i-PrOH	8		71
15	MeCO ₂ (CH ₂) ₂ SO ₂ Na, 1c	MeOH	12		52
16	1c	n-PrOH	15		56
17	CF ₃ SO ₂ Na, 1d	MeOH	16		–

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **1** (1 mmol), ROH (3 mmol), H₂SO₄ (106 μL, 2 equiv.) and 4 Å molecular sieves (200 mg) in CH₂Cl₂ (4 mL) at room temperature.

^b Isolated yields.

^c The reaction was performed using 1.0 mL of the alcohol without losses in the yield.

^d Only traces observed after 16 h.

^e 1.5 equiv. of H₂SO₄ was used.

^f The product was not observed after 16 h.

^g Obtained as an inseparable mixture in a 60:40 ratio determined by GC analysis.

of allenic sulfones through a [2,3]-sigmatropic rearrangement. Benzyl alcohol also gave the corresponding product **2h** also in good yield (entry 8).

An interesting result was obtained when (–)-menthol was used as the alcohol source where (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-Menthyl (*S*)-*p*-toluenesulfinate, **2i** was obtained in 50% yield in a 53:47 diastereomeric ratio (entry 9). The synthesis of **2i** is generally carried out by converting **1a** into the corresponding *p*-toluenesulfonyl chloride using thionyl chloride in benzene followed by the addition of (–)-menthol. The less soluble (*S*)-(–) diastereomer can be isolated by recrystallization from the mixture using acetone at –20 °C.

In order to explore the scope of the reaction other sodium sulfonates were used. For example, sodium benzenesulfinate **1b** gave similar results for primary (entries 12–13) and secondary alcohols (entry 14) indicating that the method is general for aromatic sulfonic acids.

When sodium 1-methyl-3-sulfinoacetate, **1c** was submitted to the optimized reaction conditions using methanol, the corresponding product **2p** was obtained in 52% after 12 h (entry 15). However, when *n*-propanol was used, a mixture corresponding to the desired product **2q** and the product resulting from the transesterification reaction **2r** were obtained in 56% yield in a 60:40 ratio (entry 16). Finally, when sodium trifluoromethylsul-

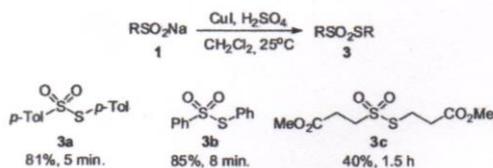
finatate was used, the corresponding product **2s** was not obtained (entry 17).

Another factor that must be taken into account in the development of new synthetic methods is the scale-up of the reaction. Thus, when the synthesis of chiral sulfinate ester **2i** was performed using 1.0 g (6 mmol) of **1a** under the conditions described on the previous entry, the desired product was obtained in 72% yield, indicating that the developed reaction conditions could be also applied to carry out reactions on a larger scale.

More recently, the use of thiosulfonates gained particular attention due to the fact that these reagents are more effective in sulfonylation reactions when compared to disulfides. In addition, these compounds exhibit greater stability and ease of handling when compared to sulfonyl chlorides. Moreover, interesting biological activities and industrial applications in fine chemicals, photographic processes and as protecting groups were described.

These facts led to the development of several methods for the synthesis of thiosulfonates, being the most common approach based on the oxidation of the corresponding disulfides. Other approaches based on the use of sulfides, sulfonic acids, sulfonyl chlorides, and sulfonic acids and esters were also described.

The synthesis of methyl and diaryl sulfones using salts of sulfonic acid and aryl iodides promoted by copper was described by



Scheme 1. Synthesis of thiosulfonates.

Wang.²⁵ By analogy, the adjustment of the reaction conditions developed for the synthesis of sulfinate esters by using 0.5 equiv. of copper iodide (I) and an excess of H_2SO_4 (7.5 equiv.) gave the corresponding thiosulfonates in good yield, purity and in a very short reaction time compared to the methods previously described on the literature (Scheme 1).

In summary, we have shown an efficient and versatile method for the synthesis of sulfinate esters and thiosulfonates from commercially available and low cost sulfinic acids in a very chemoselective way.

In the case of sulfinate esters, the use of different alcohols gave the corresponding products in good to moderate yields without the need of anhydrous solvents or sulfonyl chlorides as precursors.

The method is simple, fast and general, allowing further applications in the synthesis of more complex compounds. By changing the reaction conditions, thiosulfonates can be obtained in a reaction promoted by copper iodide in an open flask. The products were obtained in a very short reaction time when compared to the previously described methods.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge CNPq (482299/2013-4 and 484778/2011-0), CAPES and FACEPE (APQ-0471-1.06/15) for financial support. P.H.M is also thankful to CNPq for his fellowship.

A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.025>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

References

- (a) Back TG, Clary KN, Gao D. *Chem Rev.* 2010;110:4498–4553; (b) Fernandez I, Khair N. *Chem Rev.* 2003;103:3651–3706; (c) For a review on sulfinate derivatives see Aziz J, Messaoudi S, Alami M, Hamze A. *Org Biomol Chem.* 2014;12:9743–9759.
- Metzner P, Thuillier A. *Sulfur Reagents in Organic Synthesis (Best Synthetic Methods)*. Academic Press; 1995.
- Douglass IB. *J Org Chem.* 1965;30:633–635.
- White EH, Lim HM. *J Org Chem.* 1987;52:2162–2166.
- Li H-J, Wang R, Gao J, Wang Y-Y, Luo D-H, Wu Y-C. *Adv Synth Catal.* 2015;357:1393–1397.
- Du B, Li Z, Qian P, Han J, Pan Y. *Chem Asian J.* 2016;11:478–481.
- Bujnicki B, Drabowicz J, Mikolajczyk M. *Molecules.* 2015;20:2949–2972.
- Brownbridge P, Jowett IC. *Synthesis.* 1988;252–254.
- Shyam PK, Kim YK, Lee C, Jang H-Y. *Adv Synth Catal.* 2016;358:56–61.
- Huang M, Hu L, Shen H, et al. *Green Chem.* 2016;18:1874–1879.
- (a) Jerkeman P, Lindberg B. *Acta Chem Scand.* 1964;18:1477–1482; (b) Forzelius S-E, Jerkeman P, Lindberg B. *Acta Chem Scand.* 1963;17:1470–1471.
- Representative Procedure for the Synthesis of methyl 4-methylbenzenesulfinate (2a):** In a test tube containing sodium *p*-toluenesulfinate, **1a** (178 mg, 1 mmol) was added methanol (1 mL, 25 mmol) followed by dichloromethane (4 mL). Under stirring, sulfuric acid (106 μL , 2 equiv.) was added, dropwise. After 30 min, powdered 4 Å molecular sieves (200 mg) was added. The mixture was stirred for additional 8 h period and then diluted with dichloromethane (10 mL) and transferred to a separation funnel. The organic phase was washed with water (2 x 20 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and filtered through a pad of silica. The solvents were removed *in vacuo* to yield 129 mg (76%) of the title compound sufficiently pure for characterization. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 9$ Hz, 2H); 7.33 (d, $J = 9$ Hz, 2H); 3.45 (s, 3H); 2.41 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 140.9, 129.7, 125.4, 49.4, 21.5.
- (a) Hampton CS, Harmata M. *Tetrahedron Lett.* 2015;56:3243–3245; (b) Hampton CS, Harmata M. *Adv Synth Catal.* 2015;357:549–552.
- (a) Solladié G. *Synthesis.* 1981;185–196; (b) Mioskowski C, Solladié G. *Tetrahedron.* 1980;36:227–236; (c) Solladié G, Hutt J, Girardin A. *Synthesis.* 1987;173.
- Bandgar BP, Pandit SS. *J Sulfur Chem.* 2004;25:347–350.
- (a) Sobhani S, Aryanejad S, Maleki MF. *Synlett.* 2011;319–322; (b) Zhang D, Cui X, Zhang Q, Wu Y. *J Org Chem.* 2015;80:1517–1522; (c) Chemla F. *Synlett.* 1998;894–896.
- Mampuy P, Zhu YP, Vlaar T, Ruijter E, Orru RVA, Maes BUW. *Angew Chem Int Ed.* 2014;53:12849–12854.
- Zheng Y, Qing F-L, Huang Y, Xu X-H. *Adv Synth Catal.* 2016;358:3477–3481.
- (a) Smith DJ, Maggio ET, Kenyon GL. *Biochemistry.* 1975;14:766–771; (b) Trost BM. *Chem Rev.* 1978;78:363–382.
- (a) Natarajan P. *Tetrahedron Lett.* 2015;56:4131–4134; (b) Luu TXT, Nguyen TTT, Le TN, Spanget-Larsen J, Duus F. *J Sulfur Chem.* 2015;36:340–350; (c) Zhang P, Wang Y, Li H, Antonietti M. *Green Chem.* 2012;14:1904–1908; (d) Xu Y, Peng Y, Sun J, Chen J, Ding J, Wua H. *J Chem Res.* 2010;358–360; (e) Fujiki K, Tanifuji N, Sasaki Y, Yokoyama T. *Synthesis.* 2002;343–348; (f) Xia M, Chen Z-H. *Synth Commun.* 1997;27:1301–1308; (g) Billard T, Langlois BR, Large S, Anker D, Roidot N, Roure P. *J Org Chem.* 1996;61:7545–7550.
- (a) Keshari T, Kapoor R, Yadav LDS. *Synlett.* 2016;27:1878–1882; (b) Iranpoor N, Firouzabadi H, Pourali AR. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* 2006;181:473–479; (c) Iranpoor N, Mohajer D, Rezaeifard A-R. *Tetrahedron Lett.* 2004;45:3811–3815; (d) Iranpoor N, Firouzabadi H, Pourali A-R. *Synlett.* 2004;347–349; (e) Iranpoor N, Firouzabadi H, Pourali A-R. *Tetrahedron.* 2002;58:5179–5184.
- Zefirov NS, Zyk NV, Beloglazkina EK, Kutateladze AG. *Sulfur Rep.* 1993;14:223–240.
- (a) Bahrami K, Khodaei MM, Khaledian D. *Tetrahedron Lett.* 2012;53:354–358; (b) Liu Y, Zhang Y. *Tetrahedron Lett.* 2003;44:4291–4294; (c) Mahieu J-P, Gosselet M, Sebillé B, Beuzard I. *Synth Comm.* 1986;16:1709–1722; (d) Palumbo G, Caputo R. *Synthesis.* 1981;888–890.
- Clarke V, Cole ER. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* 1994;90:171–173.
- Takata T, Kim YH, Oae S. *Bull Chem Soc Jpn.* 1981;54:1443–1447.
- Baskin JM, Wang Z. *Org Lett.* 2002;4:4423–4425.