

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Bernardo Basbaum Portinho de Puga Carvalho

**Metilsulfenilação de Olefinas Eletrofílicas**

Janeiro

2021

**Bernardo Basbaum Portinho de Puga Carvalho**

**Metilsulfenilação de olefinas eletrofilicas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica. Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Carvalho, Bernardo Basbaum Portinho de Puga.  
Metilsulfenilação de olefinas eletrofílicas / Bernardo Basbaum Portinho de Puga Carvalho. -- 2021.  
136 p. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante  
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2021.

1. Metilsulfenilação. 2. Reagente de Metilsulfenilação. 3. Pummerer. 4. Éster de metil-tio-metil. I. Amarante, Giovanni Wilson, orient. II. Título.

**Bernardo Basbaum Portinho de Puga Carvalho**

**Metilsulfenilação de olefinas eletrofilicas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica. Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Química

Aprovada em 29 de janeiro de 2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Universidade Federal da Bahia



Profa. Dra. Fernanda Andreia Rosa

Universidade Estadual de Maringá

Em memória das minhas queridas bisavó

Lucinda, avó Tetê e tio Alemão.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Bruno e Joana, pelo apoio e encorajamento irrestrito que sempre recebo e que são sem dúvidas os pilares da minha vida. Aos meus avós, Roberto, Mariângela e Márcio, que se fizeram presentes em toda minha criação e são contribuintes fundamentais em cada conquista minha.

Aos meus irmãos, Pedro, Gabriel e Rodrigo, por toda a parceria e amizade que construímos ao longo de nossas vidas, capazes de vencer as barreiras da distância. Agradeço também à minha vó, Thereza, bisavó, Lucinda e meu tio Alemão, pois acredito que seus legados deixados em vida se fazem presentes a cada dia. Tenho a certeza de que carrego em mim a alegria de cada um deles.

À minha namorada, Aline, pelo companheirismo, incentivo e carinho que me tornou mais forte e pronto para as adversidades encontradas. Meu caminho, certamente, seria muito mais difícil sem a sua presença.

Aos meus professores que ajudaram a moldar meu senso crítico e estimular meu interesse por ciência/química, onde destacam-se dois: Dr. Felipe (Ensino Médio) e Dr. Mendelssolm (Graduação).

Ao Luan, que há pelo menos 6 anos divide apartamento comigo e é atual integrante do Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas (GPMS).

Ao meu orientador, Dr. Giovanni, por todo o conhecimento compartilhado durante o mestrado e pela confiança depositada em mim. Sempre se mostrou capaz de me clarear os caminhos, o que nos permitiu alcançar bons resultados com esse trabalho.

Ao Dr. Pedro, integrante do GPMS, que para além da amizade, partilhou suas experiências científicas, e me tornou mais apto a realizar questionamentos coerentes em busca de solucionar problemas, contribuindo para minha formação acadêmica.

Aos demais amigos do GPMS e laboratório, especialmente aos alunos Fernanda, Larissa, Isabela, Juliana, Marcelo e Arthur pela frutífera convivência diária e pelos diálogos que me auxiliaram ao longo do mestrado.

Para finalizar, agradeço aos órgãos de fomento à pesquisa, Capes, CNPQ, FAPEMIG, Rede Mineira de Química e a UFJF.

*“Os fatos não deixam de existir  
só porque são ignorados”*

Aldous Huxley, Admirável mundo novo.

## RESUMO

Compostos organossulfurados estão presentes em todos os organismos vivos, sendo essenciais a variados sistemas bioquímicos, onde importantes metabólitos primários, como o ácido lipóico e as coenzimas A e B, apresentam enxofre em suas estruturas moleculares. A metilsulfenilação é uma interessante maneira de acessar essa classe de compostos, visto que moléculas contendo grupos -SMe com atividade biológica são altamente desejadas. O reagente mais usual para esse tipo de reação é o metanotiol, que além de inflamável apresenta elevada toxicidade e dificuldade de manuseio. Nesse trabalho, a metodologia de metilsulfenilação anteriormente empregada pelo nosso grupo de pesquisas foi revisitada devido aos indícios experimentais de que o DMSO apresentava papel incongruente com a proposta mecanística inicial. Assim, foi desenvolvido um novo escopo, empregando acetato de sódio e sem o incremento do éster de metil-tio-metil (MTM), tendo como substratos os derivados de adutos de MBH: acil ésteres e acetatos de MBH. Os produtos metilsulfenilados foram acessados com boa tolerância de grupo e rendimentos de moderado à excelente, ratificando a necessidade de compreender o mecanismo reacional. A investigação procedeu através de diversos experimentos controle e por cálculos teóricos empregando a metodologia da teoria do funcional da densidade (do inglês, DFT). Os resultados analisados suportam fortemente a hipótese de que o éster de MTM atua como reagente de metilsulfenilação. A espécie de enxofre hipervalente e o ílideo de sulfônio aparecem como intermediários chaves para um rearranjo do tipo Pummerer para a formação *in situ* do reagente. Além disso, o mecanismo da metilsulfenilação é provável de proceder por meio do ataque nucleofílico do éster de MTM, seguido de uma etapa entropicamente favorável, envolvendo o ataque de uma molécula de acetato à espécie positivamente carregada, liberando o produto. Esse trabalho foi capaz de elucidar a participação do éster de MTM na reação de metilsulfenilação. O reagente, que pode ser originado *in situ* ou empregado inicialmente, apresenta uma alternativa viável a utilização de metanotiol e contribui para a literatura científica envolvendo a formação de ligação C-S.

Palavras-chave: Metilsulfenilação. Reagente de metilsulfenilação. Pummerer. Éster de metil-tio-metil.

## ABSTRACT

Organosulfur compounds are present in all living organisms, being essential to various biochemical systems, where important primary metabolites, such as lipoic acid and coenzymes A and B, exhibit sulfur in their molecular structures. Methylthiolation is an interesting method to access this class of compounds, since molecules containing -SMe groups with biological activity are highly desired. Traditionally, the most used reagent for this type of reaction is methanethiol, which in addition to being flammable has high toxicity and is difficult to handle. In this work, the methylthiolation methodology previously employed by our research group was revisited due to experimental evidence that the DMSO had a contradictory role compared with the initial mechanistic proposal. Thus, a new scope was developed, using sodium acetate and without the addition of methylthiomethyl ester (MTM), with acyl esters and MBH acetates as substrates. The methylthiolated products were accessed with good group tolerance and moderate to excellent yields, confirming the importance to understand the reaction mechanism. The investigation proceeded through several control experiments, as well as by theoretical calculations employing Density Functional Theory (DFT). The results strongly support that a sulfurane and a sulfonium ylide appear as key intermediates and that a Pummerer type rearrangement is also crucial for the formation of the reagent. Furthermore, the methylthiolation mechanism is likely to proceed through the nucleophilic attack of the reagent, followed by an entropically favoured step involving the acetate attack to the positively charged species, then releasing the product. This work was able to elucidate the participation of the MTM ester in the methylthiolation reaction. The reagent, which can be *in situ* generated or initially added, presents a viable alternative to the use of methanethiol and contributes to the scientific literature involving the formation of the C-S bond.

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Utilização de tioglicolato para promover a sulfenilação. ....	23
Esquema 2 - Reações de metilsulfenilação com utilização de metanotiol reportadas na literatura. .....	24
Esquema 3 - Exemplo de reações de metilsulfenilação com reagentes eletrofílicos.....	25
Esquema 4 - Exemplos de utilização de DMSO como agente de metilsulfenilação.....	26
Esquema 5 - Participação do DMSO como agente de sulfenilação. ....	27
Esquema 6 - Escopo para a reação de sulfenilação empregando a metodologia com KTCA e ácido canforsulfônico (ACS).....	27
Esquema 7 - Proposta mecanística propunha a descarboxilação do sal como etapa inicial. ....	28
Esquema 8 - Isolamento do intermediário de reação empregando ácido 4-clorobenzóico. ....	29
Esquema 9 - Escopo empregando o éster de MTM como reagente para a metilsulfenilação de chalconas. ....	29
Esquema 10 - Escopo empregando éster de MTM como reagente para a metilsulfenilação de derivados de adutos de MBH.....	30
Esquema 11 - Tentativa de fenilsulfenilação empregando um reagente derivado do tioanisol.....	30
Esquema 12 - Proposta Inicial de Trabalho.....	31
Esquema 13 - Teste inicial em chalconas sem presença de éster de MTM e substituição do KTCA.....	33
Esquema 14 - Reação de metilsulfenilação na ausência de éster de MTM e utilizando acetato de sódio. ....	34
Esquema 15 - Escopo de metilsulfenilação para os acil ésteres. ....	36
Esquema 16 - Escopo de metilsulfenilação para os acetatos de MBH. ....	37
Esquema 17 - Hipótese inicial considerava a abstração de próton do DMSO pelo ânion $\text{CCl}_3^-$ . .....	38
Esquema 18 - Isolamento do intermediário reacional empregando ácido 4-clorobenzóico.....	39
Esquema 19 - Experimento com formação de éster de MTM in situ e sua viabilidade para a metilsulfenilação em acil ésteres.....	41
Esquema 20 - Experimento com formação de éster de MTM in situ e sua viabilidade para a metilsulfenilação em chalconas. ....	42
Esquema 21 - Investigação da formação do éster de MTM sem a presença do sal sódico. ....	44
Esquema 22 - Experimento analisando a importância do intermediário éster de MTM. ....	45

Esquema 23 - Experimento de metilsulfenilação em ausência de ácido. ....	45
Esquema 24 - Experimento empregando ácido em concentração sub-estequiométrica. ....	46
Esquema 25 - Análise da estrutura do éster de MTM. ....	47
Esquema 26 - Reação com excesso de éster de MTM e ausência de ácido. ....	47
Esquema 27 – Análise de 1,4-dioxano e dimetilformamida como solvente de metilsulfenilação. .....	48
Esquema 28 - Síntese do éster de MTM deuterado. ....	49
Esquema 29 - Geração de éster de MTM deuterado in situ para a reação de metilsulfenilação. .....	49
Esquema 30 - Reação com excesso de éster de MTM deuterado e ausência de ácido. ....	50
Esquema 31 - Experimentos de competição envolvendo ésteres de MTM. ....	52
Esquema 32 - Mecanismo proposto para a formação do reagente de metilsulfenilação. ....	54
Esquema 33 - Mecanismo de ataque nucleofílico empregando chalcona como eletrófilo. ....	56

## LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 – RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	79
Espectro 2 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>1</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	79
Espectro 3 – IV (NaCl) do composto <b>1</b> . ....	80
Espectro 4 – nOe do composto <b>1</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	80
Espectro 5 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	81
Espectro 6 – RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	81
Espectro 7 – IV (NaCl) do composto <b>2</b> .....	82
Espectro 8 – RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	82
Espectro 9 – RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	83
Espectro 10 – IV (NaCl) do composto <b>3</b> . ....	83
Espectro 11 – RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	84
Espectro 12 – RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4</b> . ....	84
Espectro 13 – IV (NaCl) do composto <b>4</b> . ....	85
Espectro 14 – RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	85
Espectro 15 – RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>5</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	86
Espectro 16 – IV (NaCl) do composto <b>5</b> . ....	86
Espectro 17 – RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>6</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	87
Espectro 18 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	87
Espectro 19 - IV (NaCl) do composto <b>6</b> . ....	88
Espectro 20 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	88
Espectro 21 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	89
Espectro 22 – IV (NaCl) do composto <b>7</b> . ....	89
Espectro 23 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	90
Espectro 24 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>8</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	90
Espectro 25 – IV (NaCl) do composto <b>8</b> . ....	91
Espectro 26 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	91
Espectro 27 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>9</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	92
Espectro 28 – IV (NaCl) do composto <b>9</b> . ....	92
Espectro 29 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	93
Espectro 30 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). ....	93
Espectro 31 – IV (NaCl) do composto <b>10</b> . ....	94
Espectro 32 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>11</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	94

Espectro 33 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>11</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	95
Espectro 34 - IV (NaCl) do composto <b>11</b> . .....	95
Espectro 35 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>12</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	96
Espectro 36 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>12</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	96
Espectro 37 - IV (NaCl) do composto <b>12</b> . .....	97
Espectro 38 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	97
Espectro 39 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	98
Espectro 40 - IV (NaCl) do composto <b>13</b> . .....	98
Espectro 41 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	99
Espectro 42 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>14</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	99
Espectro 43 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	100
Espectro 44 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>15</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	100
Espectro 45 - IV (NaCl) do composto <b>15</b> . .....	101
Espectro 46 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>16</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	101
Espectro 47 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>16</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	102
Espectro 48 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-bromofenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	103
Espectro 49 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-bromofenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	103
Espectro 50 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	104
Espectro 51 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	104
Espectro 52 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-fluorofenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	105
Espectro 53 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-fluorofenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	105
Espectro 54 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	106
Espectro 55 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	106
Espectro 56 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-clorofenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	107
Espectro 57 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-clorofenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	107

Espectro 58 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-bromofenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	108
Espectro 59 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-bromofenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	108
Espectro 60 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-clorofenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	109
Espectro 61 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-clorofenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	109
Espectro 62 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-( <i>p</i> -toluilfenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	110
Espectro 63 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-( <i>p</i> -toluilfenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	110
Espectro 64 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-metóxifenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	111
Espectro 65 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-metóxifenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	111
Espectro 66 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-metóxifenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	112
Espectro 67 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-metóxifenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	112
Espectro 68 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-metóxifenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	113
Espectro 69 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-metóxifenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	113
Espectro 70 – DEPT 135 ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-metóxifenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	114
Espectro 71 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-( <i>o</i> -toluilfenil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	114
Espectro 72 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-( <i>o</i> -toluilfenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	115
Espectro 73 – DEPT 135 ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-( <i>o</i> -toluilfenil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	115

Espectro 74 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(naftalen-6-uil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	116
Espectro 75 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-etil 2-(acetoximetil)-3-(naftalen-6-uil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	116
Espectro 76 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-(acetoxi(4-bromofenil)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )..	117
Espectro 77 - RMN de $^{13}\text{C}$ 2-(acetoxi(4-bromofenil)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	117
Espectro 78 - RMN de $^1\text{H}$ Etil Etil 2-(acetoxi(fenil)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	118
Espectro 79 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil Etil 2-(acetoxi(fenil)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	118
Espectro 80 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-(acetoxi(3-metoxifenil)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	119
Espectro 81 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-(acetoxi(3-metoxifenil)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	119
Espectro 82 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	120
Espectro 83 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	120
Espectro 84 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	121
Espectro 85 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	121
Espectro 86 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	122
Espectro 87 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	122
Espectro 88 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	123
Espectro 89 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	123
Espectro 90 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-((3-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	124
Espectro 91 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-((3-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	124
Espectro 92 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	125
Espectro 93 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	125
Espectro 94 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	126
Espectro 95 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	126
Espectro 96 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-(( <i>p</i> -toluilfenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	127
Espectro 97 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-(( <i>p</i> -toluilfenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	127

Espectro 98 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-((4-metóxi)fenil)(hidroxi)metilacrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	128
Espectro 99 - RMN de $^{13}\text{C}$ Etil 2-((4-metóxi)fenil)(hidroxi)metilacrilato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	128
Espectro 100 - RMN de $^1\text{H}$ Etil 2-((3-metóxi)fenil)(hidroxi)metilacrilato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	129
Espectro 101 - RMN de $^1\text{H}$ (metiltio)metil 4-clorobenzoato (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	130
Espectro 102 - RMN de $^{13}\text{C}$ (metiltio)metil 4-clorobenzoato (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	130
Espectro 103 - RMN de $^1\text{H}$ (metiltio)metil 4-clorobenzoato- $d_5$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	131
Espectro 104 - RMN de $^{13}\text{C}$ (metiltio)metil 4-clorobenzoato- $d_5$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	131
Espectro 105 - RMN de $^1\text{H}$ ( <i>Z</i> )-etil 3-(2-bromofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato- $d_3$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	132
Espectro 106 - RMN de $^{13}\text{C}$ ( <i>Z</i> )-etil 3-(2-bromofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato- $d_3$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	132
Espectro 107 – Análise de conversão por RMN de $^1\text{H}$ do experimento descrito pelo Esquema 26 (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	133
Espectro 108 – Análise de conversão por RMN de $^1\text{H}$ do experimento descrito pelo Esquema 28 (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	133
Espectro 109 – Análise de conversão por RMN de $^1\text{H}$ do experimento descrito pelo Esquema 31 (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	134
Espectro 110 – Análise de conversão por RMN de $^1\text{H}$ do Esquema 32 – Experimento I (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	134
Espectro 111 – Análise da incorporação de deutério por RMN de $^1\text{H}$ do Esquema 32 – Experimento I (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	135
Espectro 112 – Análise de conversão por RMN de $^1\text{H}$ do Esquema 32 – Experimento II (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	135
Espectro 113 – Análise da incorporação de deutério por RMN de $^1\text{H}$ do Esquema 32 – Experimento II (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	136

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	34
Figura 2 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do substrato do composto <b>1</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	35
Figura 3 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>1</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	35
Figura 4 - Análise de rendimento referente às diferentes metodologias utilizadas no GPMS.	37
Figura 5 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	40
Figura 6 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>14</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	40
Figura 7 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	43
Figura 8 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>15</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	43
Figura 9 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>18</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	50
Figura 10 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>18</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	51
Figura 11 - Aspecto geométrico dos intermediários de reação e estados de transição. ....	55
Figura 12 - Caminho de reação para a formação do reagente de metilsulfenilação. ....	55
Figura 13 - Caminho de reação para a metilsulfenilação das chalconas. ....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AcOH</b>	Ácido acético
<b>ACS</b>	Ácido canforsulfônico
<b>d</b>	Dupleto
<b>DABCO</b>	“1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane”
<b>dd</b>	Duplo dupleto
<b>DEPT</b>	“Distortionless Enhancement of Polarization Transfer”
<b>DFT</b>	“ <i>Density Functional Theory</i> ”
<b>DMAP</b>	4-dimetilaminopiridina
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>dt</b>	Dupleto de tripletos
<b>EM</b>	Espectrometria de massas de alta resolução
<b>ESI</b>	“Electrospray ionization”
<b>ET</b>	Estado de transição
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>g</b>	Gramas
<b>GPMS</b>	Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas
<b>IV</b>	Espectroscopia na Região do Infravermelho
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b>KTCA</b>	Tricloroacetato de potássio
<b>m</b>	Multiplete
<b>MBH</b>	Morita-Baylis-Hillman
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MTM</b>	Metil-tio-metil
<b>NaHMDS</b>	Bis(trimetilsilil)amideto de sódio
<b>NaOAc</b>	Acetato de sódio
<b>nm</b>	Nanometros

<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>pKa</b>	Constante de acidez em unidade logarítmica
<b>q</b>	Quarteto
<b>RMN</b>	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
<b>s</b>	Simpleto
<b>t</b>	Tripleto
<b>TLC</b>	“Thin Layer Chromatography”

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	20
1.1	COMPOSTOS ORGANOSSULFURADOS.....	20
1.2	METILSULFENILAÇÃO.....	23
<b>1.2.1</b>	<b>Metanotiol</b> .....	23
<b>1.2.2</b>	<b>Outros reagentes de metilsulfenilação</b> .....	24
1.3	DMSO COMO REAGENTE DE METILSULFENILAÇÃO.....	25
1.4	PRECEDENTES DO GRUPO DE PESQUISA EM METODOLOGIAS SINTÉTICAS .....	26
<b>2</b>	<b>HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO</b> .....	31
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	32
3.1	OBJETIVO GERAL.....	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	33
4.1	TESTES INICIAIS .....	33
4.2.	DESENVOLVIMENTO DO ESCOPO .....	36
4.3	INVESTIGAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO REACIONAL.....	38
<b>4.3.1</b>	<b>Análise da formação do intermediário <i>in situ</i> para a metilsulfenilação</b> .....	41
<b>5</b>	<b>INVESTIGAÇÃO MECANÍSTICA POR MEIO DE EXPERIMENTOS CONTROLE</b> .....	44
5.1	SOBRE A FORMAÇÃO DO ÉSTER DE MTM.....	44
5.2	SOBRE A IMPORTÂNCIA DO ÁCIDO .....	45
<b>5.2.1</b>	<b>Emprego do ácido em concentração sub-estequiométrica</b> .....	46
<b>5.2.2</b>	<b>Reação em ausência de ácido com presença do éster de MTM</b> .....	47
5.3	EXPERIMENTOS DE COMPETIÇÃO .....	51
<b>6</b>	<b>INVESTIGAÇÃO MECANÍSTICA POR MEIO DE MÉTODOS COMPUTACIONAIS</b> .....	53

<b>7</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>58</b>
7.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	58
7.2	PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS DOS PRODUTOS METILSULFENILADOS.....	59
7.3.	PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	63
7.3.2.	<b>Preparação e caracterização dos adutos de MBH</b> .....	63
7.3.3	<b>Preparação e caracterização dos acetatos de MBH</b> .....	65
7.3.4	<b>Preparação e caracterização dos acil ésteres</b> .....	66
7.4	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS CONTROLE ...	69
7.4.1	<b>Trapeamento do intermediário de reação</b> .....	69
7.4.2	<b>Geração <i>in situ</i> do intermediário de reação</b> .....	69
7.4.3	<b>Experimento em ausência do sal ou ácido</b> .....	70
7.4.4	<b>Experimento usando ácido em concentração sub-estequiométrica</b> .....	71
7.4.5	<b>Experimento em ausência de ácido e presença do Éster de MTM</b> .....	72
7.4.6	<b>Experimentos de competição</b> .....	72
7.5	MÉTODOS COMPUTACIONAIS EMPREGADOS.....	73
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>75</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>76</b>
	<b>APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN E IV</b> .....	<b>79</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Enxofre é um elemento não metálico mencionado desde a pré-história, sendo encontrados relatos acerca de sua existência na destruição das lendárias cidades de Sodoma e Gomorra descrita na Bíblia<sup>1</sup>. Homero descreveu sua utilização como agente fumegante em um dos principais poemas épicos da Grécia Antiga: a Odisseia<sup>2</sup> (GREENWOOD; EARNSHAW, 1997). No processo de queima do enxofre ocorre a liberação de dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>), de onde surge o nome “brimstone”, que em tradução livre significa a pedra que queima. Esse composto, que é um gás tóxico, foi empregado como desinfetante pelo órgão de saúde da cidade de Nova Iorque nos edifícios que apresentavam doenças infecciosas entre os anos de 1887 e 1889 (EDSON, 1889).

O enxofre é o décimo sexto elemento mais abundante na natureza e é mais frequentemente encontrado sob forma de sulfatos (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) e sulfetos (S<sup>2-</sup>) do que em sua forma alotrópica mais frequente (S<sub>8</sub>) (KUTNEY, 2013). Pode ser encontrado em meteoritos, vulcões, nas fontes termais, como os minérios galena (PbS), barita (BaSO<sub>4</sub>), e como sal de Epsom (MgSO<sub>4</sub>). Ocorre também como H<sub>2</sub>S no gás natural e sob a forma de compostos organossulfurados no petróleo (ATKINS, 2008).

Dentre os empregos de enxofre, está a confecção de pólvora, que é utilizada como propelente em armas de fogo, na produção de detergentes, sabão em pó e para a vulcanização da borracha natural. O ácido sulfúrico, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, é o composto de enxofre mais sintetizado no mundo, e apresenta variadas aplicações, sendo utilizado para a produção de fertilizantes e como eletrólito nas baterias automotivas de chumbo-ácido, por exemplo (ATKINS, 2008).

### 1.1 COMPOSTOS ORGANOSSULFURADOS

Compostos contendo enxofre estão presentes em todos os organismos vivos, sendo essenciais aos sistemas bioquímicos, participando tanto dos metabolismos primários, quanto secundários (FONTECAVE; OLLAGNIER-DE-CHOUDENS; MULLIEZ, 2003; MORITA *et al.*, 2020). Metabólitos primários são moléculas que estão diretamente envolvidas no crescimento, desenvolvimento e reprodução de um organismo, como a coenzima A. Por outro

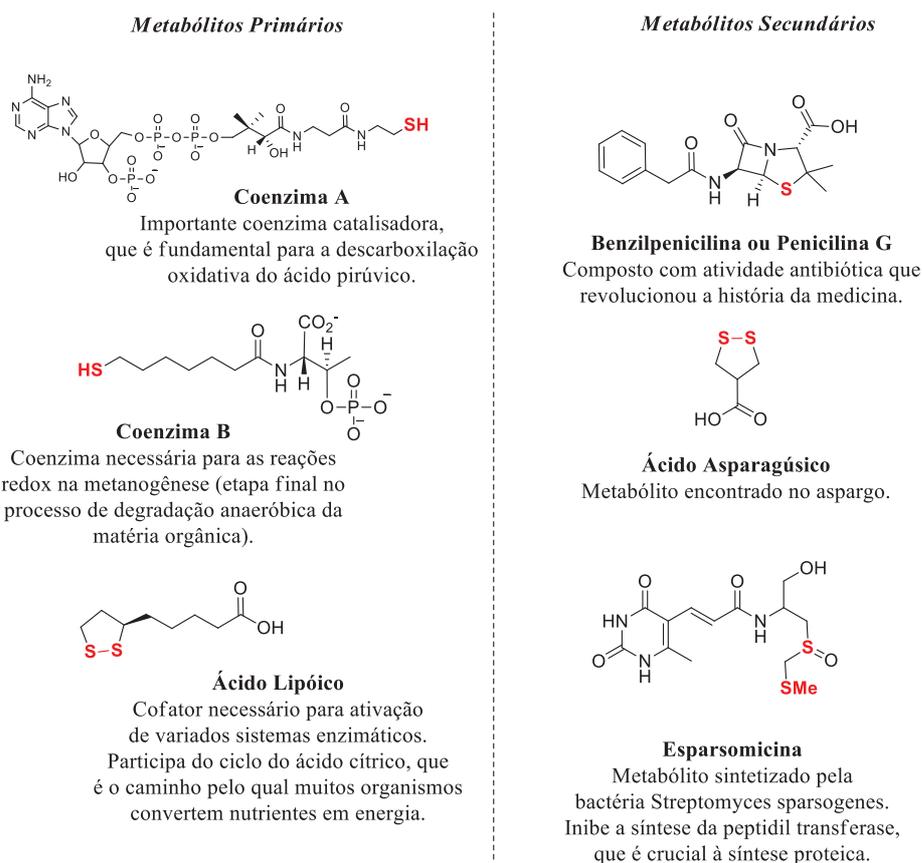
---

<sup>1</sup> “Então o Senhor fez chover enxofre e fogo, do Senhor desde os céus, sobre Sodoma e Gomorra.” Gênesis (19, 24).

<sup>2</sup> “Traz-me enxofre, que os males expurgam, e também umas brasas, porque o aposento despume.” A Odisseia (Canto XXII, verso 481).

lado, os metabólitos secundários são moléculas sintetizadas por um organismo, mas que não são necessárias para a produção de novas células, como a benzilpenicilina (BEDNAREK, 2012; FONTECAVE; OLLAGNIER-DE-CHOUDENS; MULLIEZ, 2003). A Figura 1 reúne alguns exemplos de metabólitos que são compostos organossulfurados.

Figura 1 - Exemplos de metabólitos contendo enxofre em sua estrutura molecular.



Fonte: Adaptado de Fontecave et al. (2003).

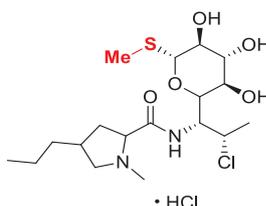
Macromoléculas biológicas, como proteínas, enzimas e ácidos ribonucleicos, apresentam uma grande quantidade de centros contendo enxofre capazes de controlar suas atividades biológicas. Estes centros apresentam a capacidade de mediar reações com transferência de elétrons e ajudam na manutenção da forma nas proteínas (SHEN *et al.*, 2014).

Desde a antiguidade o enxofre é empregado no contexto medicinal. Os gregos atribuíam ao elemento o poder de cura (SCOTT; NJARDARSON, 2018). A medicina moderna leva em consideração as evidências experimentais, como os ensaios clínicos randomizados, para a análise e desenvolvimento de fármacos eficientes (COHEN, AARON MICHAEL; STAVRI; HERSH, 2004). Os avanços alcançados a partir da descoberta da benzilpenicilina, um

composto organossulfurado, por Alexander Fleming<sup>3</sup> em 1928, conduziram a humanidade para a moderna era dos antibióticos. Pelos esforços na aplicação medicinal desta substância, Alexander Fleming foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina juntamente a Ernst Boris Chain e Howard Walter Florey, pesquisadores da Universidade Oxford responsáveis pelo isolamento da substância em seu estado anidro (LIGON, 2004).

Scott e Njardarson (2018) contabilizaram e categorizaram os compostos organossulfurados aprovados pela agência federal americana Food and Drug Administration (FDA). Nesse estudo de revisão, foi observado que dentre os 249 medicamentos sulfurados aprovados até dezembro de 2016, 20% são das classes de tioéteres, sulfóxidos e sulfonas. O cloridrato de clindamicina é um antibiótico e antiparasitário que figura na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Esse composto apresenta em sua estrutura molecular o grupamento -SMe, conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2 - Estrutura molecular do cloridrato de clindamicina.



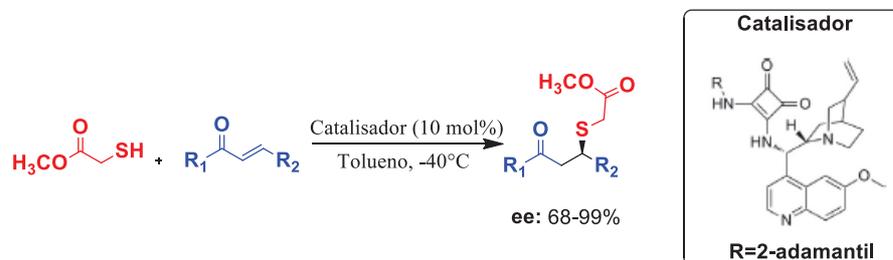
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Ligações C-S podem ser introduzidas por variados métodos sintéticos, como a tiocarbonilação ou pela inserção de compostos insaturados na ligação C-C. Dentre estes, encontra-se a adição de sulfa-Michael, que consiste na adição de um nucleófilo de enxofre a uma dupla ligação C=C de caráter eletrofílico, ocasionado pela presença de grupos retiradores de elétrons (ENDERS *et al.*, 2007) e apresenta como característica a capacidade de introdução de centros estereogênicos entre carbono e enxofre, propriedade altamente desejada em síntese orgânica e de fármacos (RICCI *et al.*, 2008). Hasilciogullari e Tanyeli (2018) utilizaram tioglicolato de metila como agente de sulfenilação para acessar derivados de chalconas, originando um estereocentro no produto, conforme demonstrado no Esquema 1. A utilização

<sup>3</sup> Médico bacteriologista escocês responsável pela descoberta da benzilpenicilina. A descoberta desse composto se deu pela observação de que as culturas da bactéria *Staphylococcus aureus* em uma placa de Petri deixou de apresentar atividade pela presença de mofo, oriundo do fungo *Penicillium*. Concluiu que tal substância secretada apresentava atividade antibiótica (TAN; TATSUMURA, 2015).

de um catalisador quiral possibilita a obtenção do produto com pureza enantiomérica, característica desejada por indústrias, como a farmacêutica.

Esquema 1 - Utilização de tioglicolato para promover a sulfenilação.



Fonte: Adaptado de Hasilciogullari e Tanyeli (2018).

## 1.2 METILSULFENILAÇÃO

Uma forma de acessar compostos organossulfurados ocorre a partir da metilsulfenilação. Esse grupo de reações são importantes na química orgânica, visto que moléculas contendo grupos -SMe com atividade biológica são altamente desejadas por variados segmentos da indústria química, como a farmacêutica e de defensivos agrícolas (MORITA *et al.*, 2020; NICOLAOU; LU; *et al.*, 2012). Além disso, representam uma metodologia interessante para proteção de ligações duplas e o grupamento com a unidade sulfurada pode ser facilmente convertido em outros grupos funcionais, tais como sulfóxidos, sulfonas e dissulfetos (COHEN, THEODORE. *et al.*, 1976; KHATIK; KUMAR; CHAKRABORTI, 2006; TROST; BRIDGES, 1975).

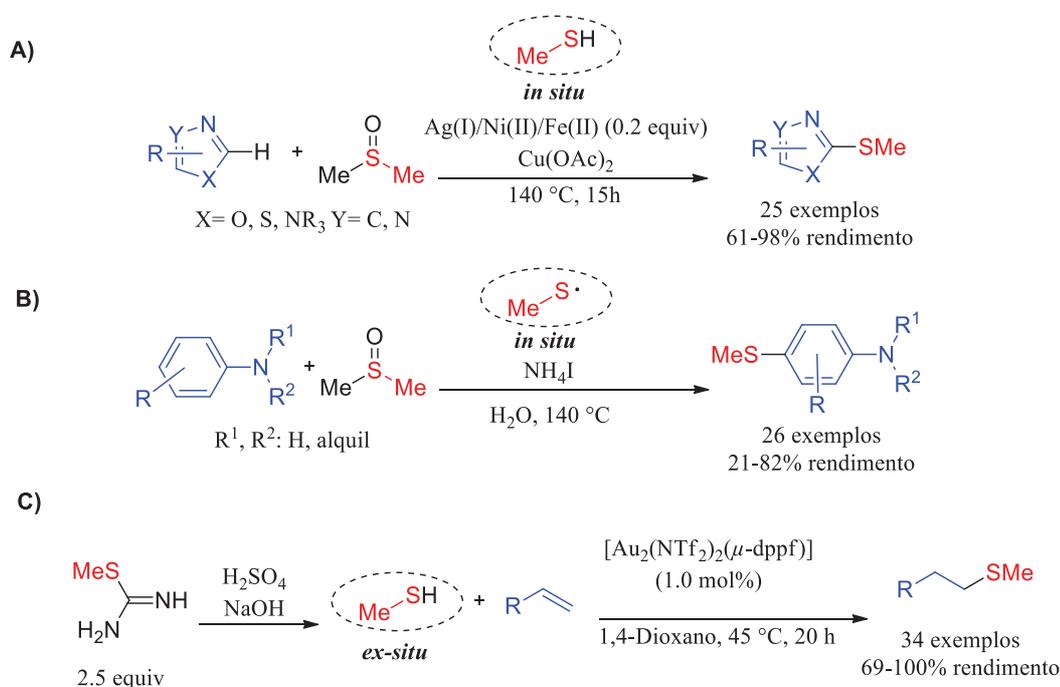
### 1.2.1 Metanotiol

Tradicionalmente, o reagente de metilsulfenilação mais utilizado é o metanotiol (MeSH) ou seu sal sódico (MeS<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>). Sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S) pode ser empregado, por meio de metilação em meio básico, originando o composto inicialmente mencionado (JABRI; OVERMAN, 2013). Habitualmente, esse reagente atua como uma espécie nucleofílica, e apesar de bem estabelecido na literatura é altamente inflamável, difícil de manusear e apresenta alta toxicidade (KIRAGOSYAN *et al.*, 2020).

Apesar destes problemas, diversos estudos continuam relatando seu emprego. Observa-se que variados grupos de pesquisas buscam desenvolver novas metodologias sintéticas que evitam o uso direto do metanotiol. Em 2012, Gao e colaboradores utilizaram DMSO juntamente

a um ácido de Lewis para geração de metanotiol *in situ*, possibilitando a metilsulfenilação de heterociclos e, conseqüentemente, a síntese de metiltioéteres cíclicos (Esquema 2A). Em 2015, Sun e colaboradores desenvolveram uma metodologia sintética que permitiu a obtenção regioseletiva de metiltioéteres de arila via *p*-metilsulfenilação. A estratégia utilizada foi a geração *in situ* de radical de metanotiol (Esquema 2B). Mais recentemente, em 2018, o grupo de pesquisa liderado por Skrydstруп utilizou um sal de S-metil-iso-tioureia como precursor sólido para geração *ex-situ* de metanotiol, que na presença de um complexo de ouro foi capaz de promover a metilsulfenilação de uma variedade de olefinas (Esquema 2C).

Esquema 2 - Reações de metilsulfenilação com utilização de metanotiol reportadas na literatura.



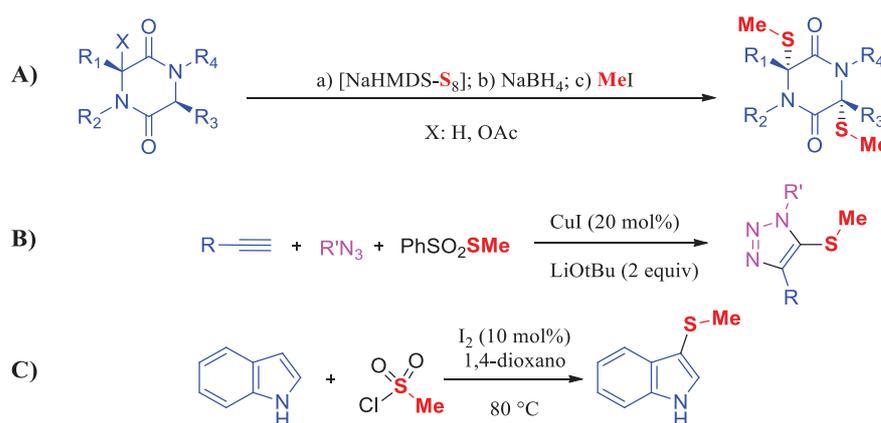
Fonte: Adaptado de Dai *et al.*, 2012; Kristensen *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2015.

### 1.2.2 Outros reagentes de metilsulfenilação

Enxofre elementar é um exemplo de reagente eletrofílico que pode ser empregado para promover a metilsulfenilação (Esquema 3A). A reação procede em presença da bis(trimetilsilil)amideto de sódio (NaHMDS) e propicia a inserção do grupamento -SMe na 2,5-dicetopiperazina, que é uma fração estrutural importante da molécula da Epicoccina G, sendo portanto, uma etapa importante para a síntese total desse produto natural (NICOLAOU *et al.*, 2012). Outros exemplos de reagentes eletrofílicos encontrados na literatura são o S-

metilbenzenotiosulfonato, que em presença de um alcino, uma azida e um catalisador de iodeto de cobre (I) leva a obtenção de tio-triazóis por meio da reação conhecida como “click” (Esquema 3B), e o cloreto de metanossulfonila que promove a metilsulfenilação de indóis com iodo molecular via reação de acoplamento (Esquema 3C) (KUMARASWAMY; RAJU; NARAYANARAO, 2015; WANG *et al.*, 2016).

Esquema 3 - Exemplo de reações de metilsulfenilação com reagentes eletrofilicos.



Fonte: Adaptado de Kumaraswamy *et al.*, 2015; Nicolaou *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2016.

### 1.3. DMSO COMO REAGENTE DE METILSULFENILAÇÃO

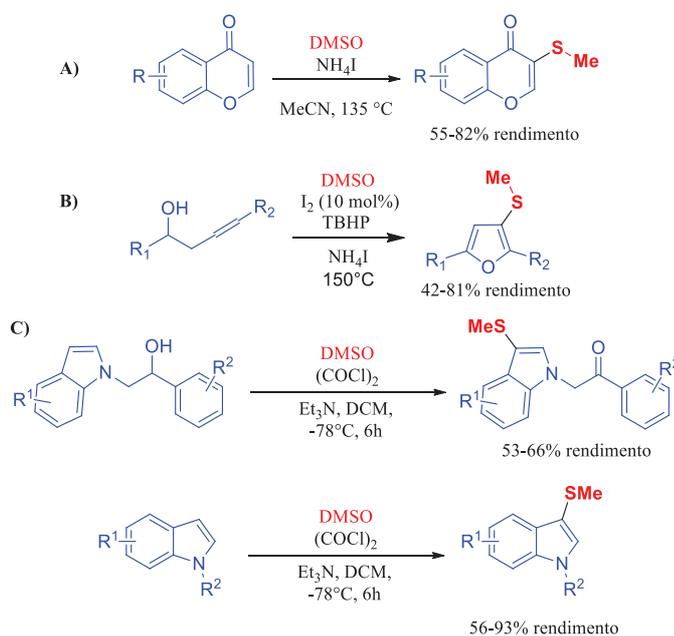
Dimetilsulfóxido (DMSO) é um composto organossulfurado de estrutura simples, inicialmente sintetizado por Alexander Zaytsev em 1867 através da oxidação do dimetilsulfeto (DMS) (AVELLA-MORENO *et al.*, 2015). Apresenta-se em seu estado líquido a temperatura ambiente e possui alto ponto de ebulição (189 °C) (TASHRIFI *et al.*, 2020). O DMSO é uma molécula anfipática, apresentando uma ligação polarizada S=O e dois grupos metilas apolares. Por conta desta propriedade, sua aplicação mais usual é como solvente de reação (SANTOS *et al.*, 2003).

Em síntese orgânica, o DMSO pode ser utilizado como fonte de enxofre, oxigênio ou carbono. É um reagente versátil e pode fornecer uma grande variedade de grupos funcionais, tais como metila, metileno, metino, metilsulfóxido, metilsulfinil e o metiltio (TASHRIFI *et al.*, 2020). A reação de metilsulfenilação é caracterizada pela incorporação do grupo metiltio (-SMe) e, portanto, é plausível que o DMSO seja empregado neste tipo de transformação.

São reportadas na literatura reações em que esse composto pode ser utilizado para promover a metilsulfenilação de uma grande variedade de compostos. Um exemplo é a

metilsulfenilação regioselectiva de flavonas por meio de funcionalização C-H (Esquema 4A) (ZHAO *et al.*, 2015). Metiltiofuranos podem ser acessados empregando DMSO como agente de metilsulfenilação juntamente ao iodo molecular como catalisador (Esquema 4B) (AN *et al.*, 2016). Nesses exemplos pode ser observada a utilização de temperaturas elevadas, acima de 135 °C, ocasionando a formação de metanotiol *in situ* pela decomposição do DMSO. Nesses casos, um intermediário reacional nucleofílico participa do mecanismo. O produto metilsulfenilado também pode ser obtido sob condição de Swern via oxidação simultânea de indóis alquilados (Esquema 4C) (ZOU *et al.*, 2015). Em contradição aos exemplos anteriores, ocorre a formação de um intermediário eletrofílico entre o cloreto de oxalila e DMSO, que é suscetível a um ataque nucleofílico tanto pela hidroxila livre, quanto pela dupla ligação de caráter nucleofílico do indol, devido à sua deslocalização pela conjugação com o par de elétrons não ligantes do nitrogênio. Portanto, é possível perceber a versatilidade do DMSO para reações de metilsulfenilação.

Esquema 4 - Exemplos de utilização de DMSO como agente de metilsulfenilação.



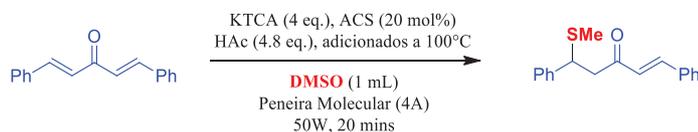
Fonte: Adaptado de An *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2015; Zou *et al.*, 2015.

#### 1.4. PRECEDENTES DO GRUPO DE PESQUISA EM METODOLOGIAS SINTÉTICAS

Em uma tentativa de triclorometilação de uma dibenzilidenoacetona (DBA) empregando tricloroacetato de potássio (KTCA) sob irradiação de micro-ondas tendo DMSO

como solvente, Pereira e colaboradores (2017) constataram a participação do solvente como agente de sulfenilação nestas condições (Esquema 5).

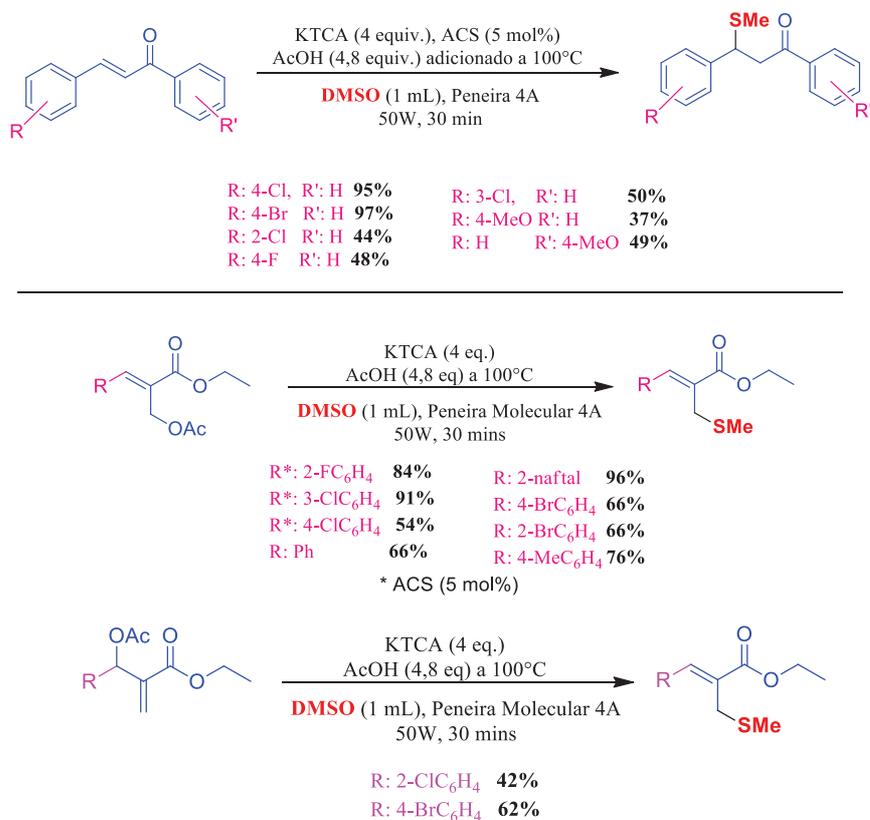
Esquema 5 - Participação do DMSO como agente de sulfenilação.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Posteriormente, observou-se a incorporação de -SMe em chalconas e em derivados de adutos de Morita Baylis Hillman (MBH). O escopo reacional deste trabalho é demonstrado a seguir e foi possível alcançar bons rendimentos empregando esta metodologia com o DMSO como solvente e agente de sulfenilação (Esquema 6) (PEREIRA *et al.*, 2017).

Esquema 6 - Escopo para a reação de sulfenilação empregando a metodologia com KTCA e ácido canforsulfônico (ACS).

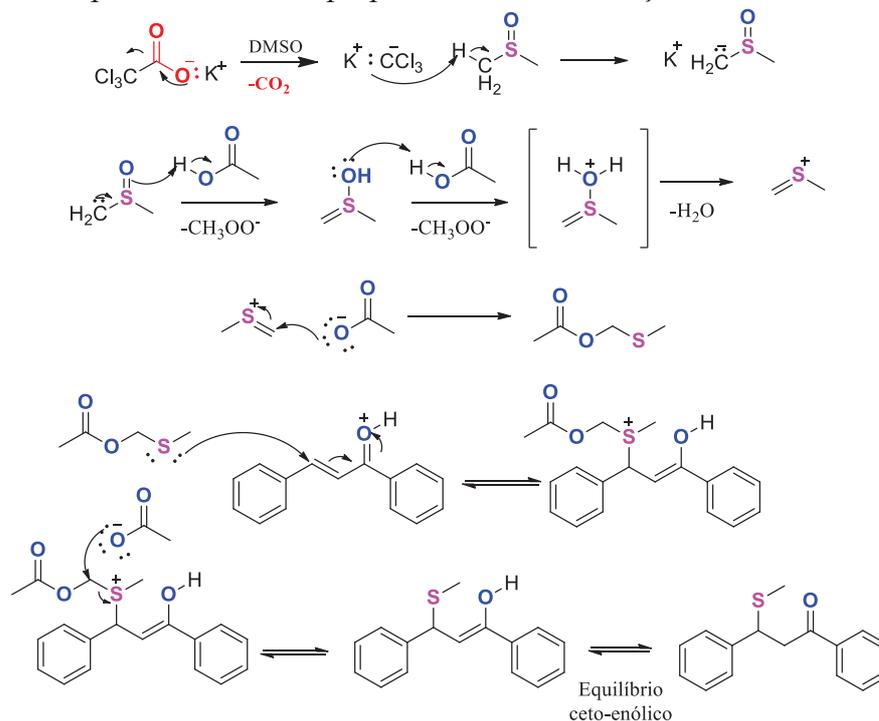


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

O mecanismo proposto na ocasião partia do pressuposto que a descarboxilação do tricloroacetato de potássio era primordial para a formação do produto. O papel exercido pelo KTCA, mostrado no Esquema 7, justificava a formação do íon sulfênio. Na etapa de abstração de hidrogênio pelo carbânion  ${}^-\text{CCl}_3$  há um considerável aumento da entropia devido a geração de clorofórmio, que se apresenta em sua forma gasosa nas condições de temperatura atingida no micro-ondas. A adição do ácido acético a 100 °C levou a melhores conversões ao produto metilsulfenilado.

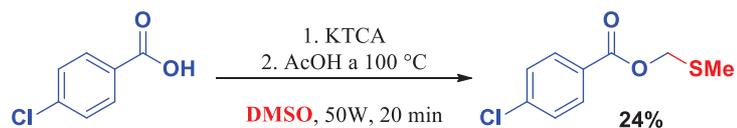
Esta proposta apresenta o éster de metil-tio-metil (MTM) atuando como nucleófilo para adição 1,4 em chalconas, conforme indicado pelo mecanismo. Na condição reacional empregada não foi possível isolar o intermediário, possivelmente por conta da volatilidade deste éster derivado do ácido acético. Para contornar o problema, utilizaram-se ácidos de cadeias mais longas, tais como o ácido palmítico e ácido 4-clorobenzóico, aumentando consideravelmente a temperatura de ebulição do intermediário (Esquema 8).

Esquema 7 - Proposta mecanística propunha a descarboxilação do sal como etapa inicial.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

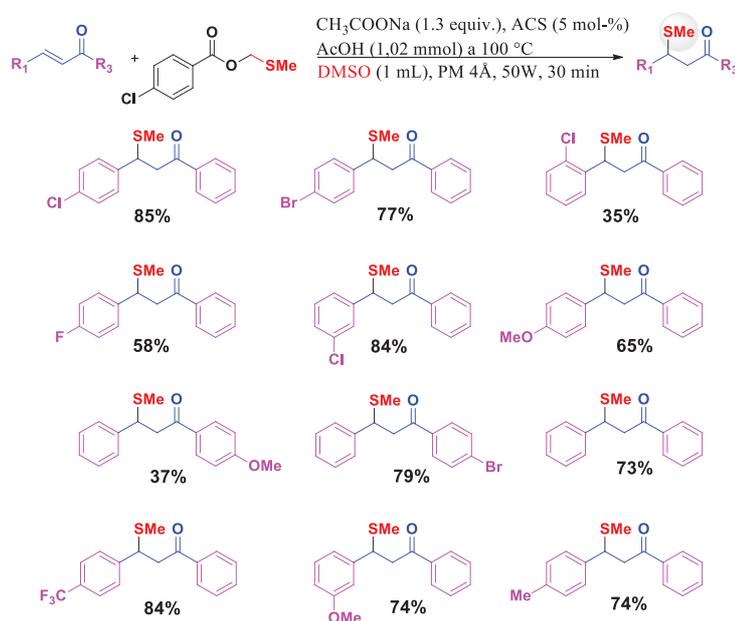
Esquema 8 - Isolamento do intermediário de reação empregando ácido 4-clorobenzóico.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

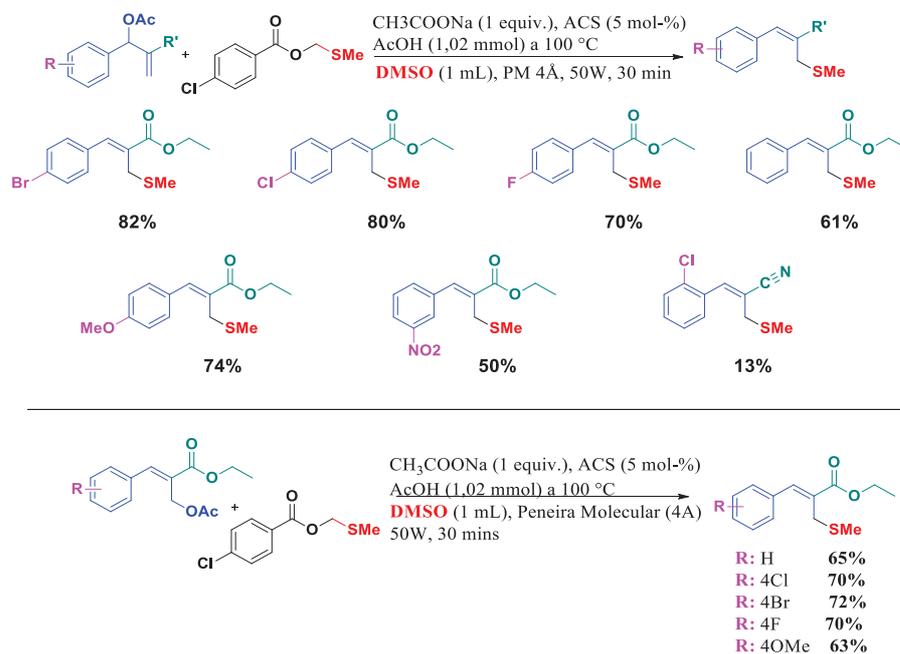
Por participar diretamente do mecanismo proposto, analisou-se a viabilidade de empregar o éster de MTM como reagente de metilsulfenilação. O teste consistia na utilização da chalcona, em DMSO e micro-ondas (50W), na ausência do éster de MTM por 30 minutos e não foi notada conversão apreciável (inferior a 1%). Ao adicionar aproximadamente 1 equivalente do éster de MTM à condição reacional anterior, 13% de conversão ao produto metilsulfenilado foi observada. Após adição de um equivalente de acetato de sódio e de 5 mol% de ACS, houve considerável aumento na conversão para 96%. Sob essas condições, desenvolveu-se um escopo reacional demonstrado nos Esquemas 9 e 10.

Esquema 9 - Escopo empregando o éster de MTM como reagente para a metilsulfenilação de chalconas.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

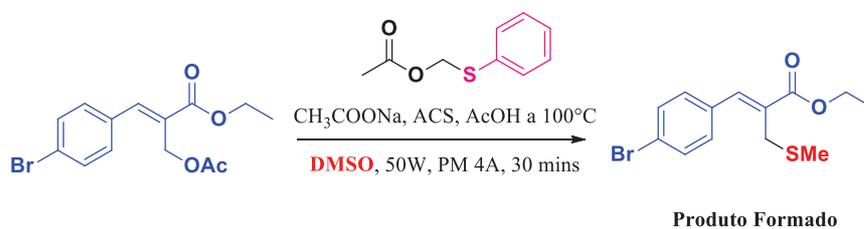
Esquema 10 - Escopo empregando éster de MTM como reagente para a metilsulfenilação de derivados de adutos de MBH.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Em um experimento para ampliação da metodologia, sintetizou-se um éster derivado do tioanisol com o intuito de promover a incorporação do grupo  $-\text{SPh}$  (Esquema 11). Para a verificação da aplicabilidade deste éster utilizou-se como substrato um acil éster e constatou-se que o produto obtido continha o grupamento  $-\text{SCH}_3$  ao invés do desejado. Com isso, notou-se que o DMSO continuou agindo como agente de metilsulfenilação, contrariamente ao que era imaginado.

Esquema 11 - Tentativa de fenilsulfenilação empregando um reagente derivado do tioanisol.

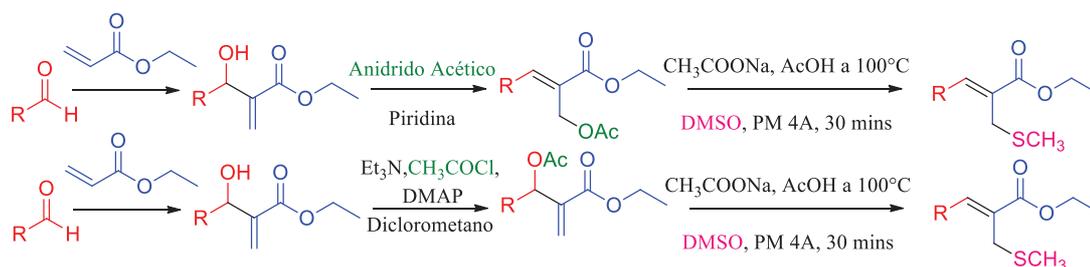


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

## 2 HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO

Analisando o resultado do experimento com a tentativa de fenilsulfenilação, constatou-se que a participação do DMSO como agente de sulfenilação deveria ser revisitada. Para isso, a ideia foi desenvolver um escopo sem presença do éster de MTM, tendo como substrato os derivados de adutos de MBH: acil ésteres e acetatos de MBH (Esquema 12).

Esquema 12 - Proposta Inicial de Trabalho.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

### 3 OBJETIVOS

Nessa seção serão apresentados os objetivos traçados para esse trabalho a partir das perspectivas citadas na introdução.

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma metodologia de metilsulfenilação para olefinas derivadas de MBH na ausência do éster de MTM (empregado no início), do ácido canforsulfônico e do tricloroacetato de potássio para estudo dos possíveis agentes de metilsulfenilação envolvidos no meio reacional.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar adutos de MBH e submetê-los às reações de acetilação;
- Interceptar o intermediário formado e investigar sua participação no mecanismo reacional;
- Avaliar a formação do produto utilizando ácido acético sub-estequiométrico;
- Realizar experimentos controle com DMSO- $d_6$  para verificação da incorporação de deutério no produto metilsulfenilado;
- Estudar o mecanismo de reação utilizando cálculo teórico empregando Teoria do Funcional da Densidade (DFT);
- Elaborar uma proposta mecanística plausível embasada nos experimentos controle e cálculo teórico desenvolvidos ao longo do trabalho;
- Sintetizar, purificar e caracterizar os compostos obtidos por Espectrometria de massas de alta resolução (EM), Espectroscopia na Região do infravermelho (IV) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

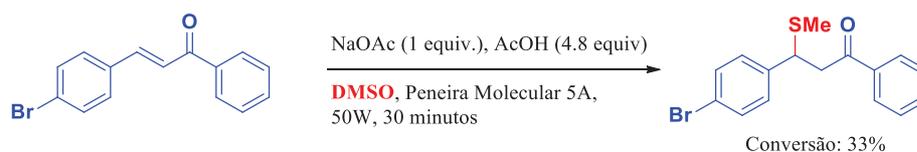
Nessa seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos.

### 4.1 TESTES INICIAIS

Após a tentativa falha de obtenção do produto fenilsulfenilado empregando o reagente derivado do tioanisol descrita anteriormente (Esquema 11), tornou-se necessário revisitar as condições empregadas nesse experimento para a melhor compreensão do papel desempenhado pelo DMSO no mecanismo reacional.

Com isso, realizou-se um teste inicial, empregando chalconas como substratos em uma metodologia simples, substituindo o tricloroacetato de potássio por acetato de sódio sem a presença do éster de MTM (Esquema 13). Resultados anteriores do grupo indicavam que o tricloroacetato de potássio poderia ser crucial para a formação do íon sulfênio, previamente idealizado como intermediário essencial para essa reação de metilsulfenilação. No entanto, o experimento realizado com chalcona apresentou uma conversão considerável, observada *via* análise de RMN de  $^1\text{H}$ , ao substituir esse sal por acetato de sódio.

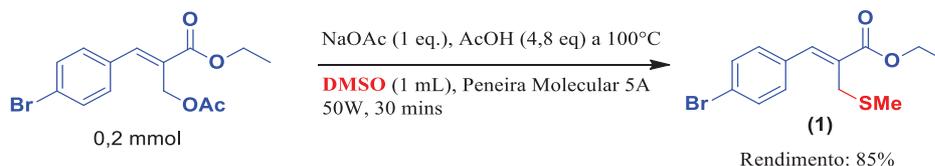
Esquema 13 - Teste inicial em chalconas sem presença de éster de MTM e substituição do KTCA.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Realizou-se sob as mesmas condições do esquema anterior a reação de metilsulfenilação para os acil ésteres. Surpreendentemente, o produto metilsulfenilado foi obtido com conversão total e purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/éter 10%), com rendimento de 85%. O resultado alcançado utilizando essa metodologia para esse substrato superou os de metodologias anteriores, tornando necessária uma investigação mais aprofundada por meio de um escopo mais generalizado.

Esquema 14 - Reação de metilsulfenilação na ausência de éster de MTM e utilizando acetato de sódio.

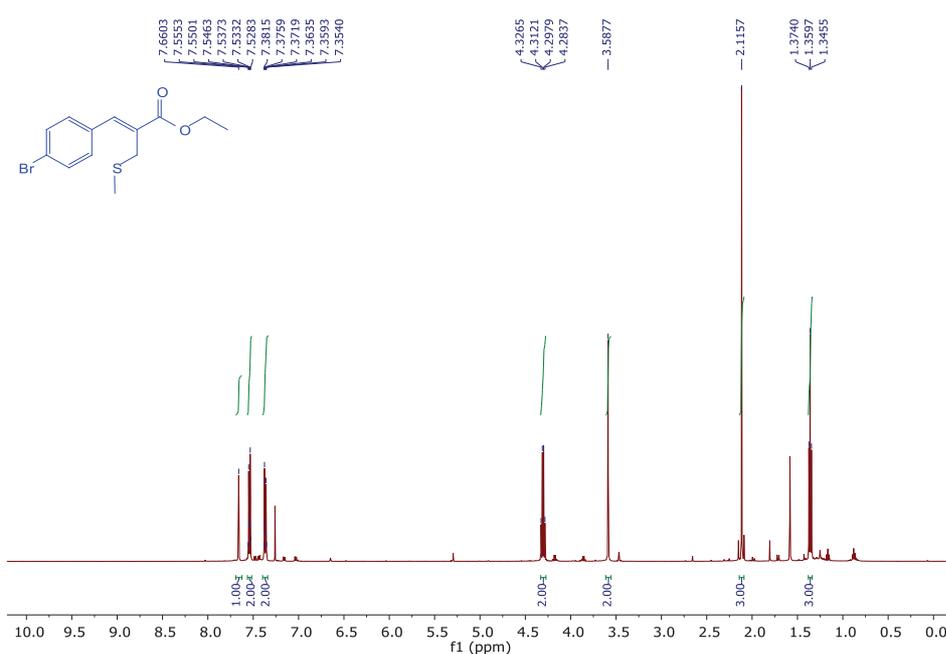


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

A partir da análise de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** (Figura 3), é possível observar a presença dos sinais referentes aos hidrogênios da inserção do  $-\text{SCH}_3$ . A principal diferença no seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em comparação ao de seu substrato (Figura 4) é o sinal referente ao hidrogênio do grupo  $\text{CH}_2$ , o qual aparece mais blindado no produto (3,59 ppm) em relação ao acil éster (4,94 ppm). A diferença é esperada, levando em conta que o oxigênio é mais eletronegativo que o enxofre. O sinal referente aos hidrogênios metílicos do  $-\text{SCH}_3$  é um simpleto presente em 2,12 ppm.

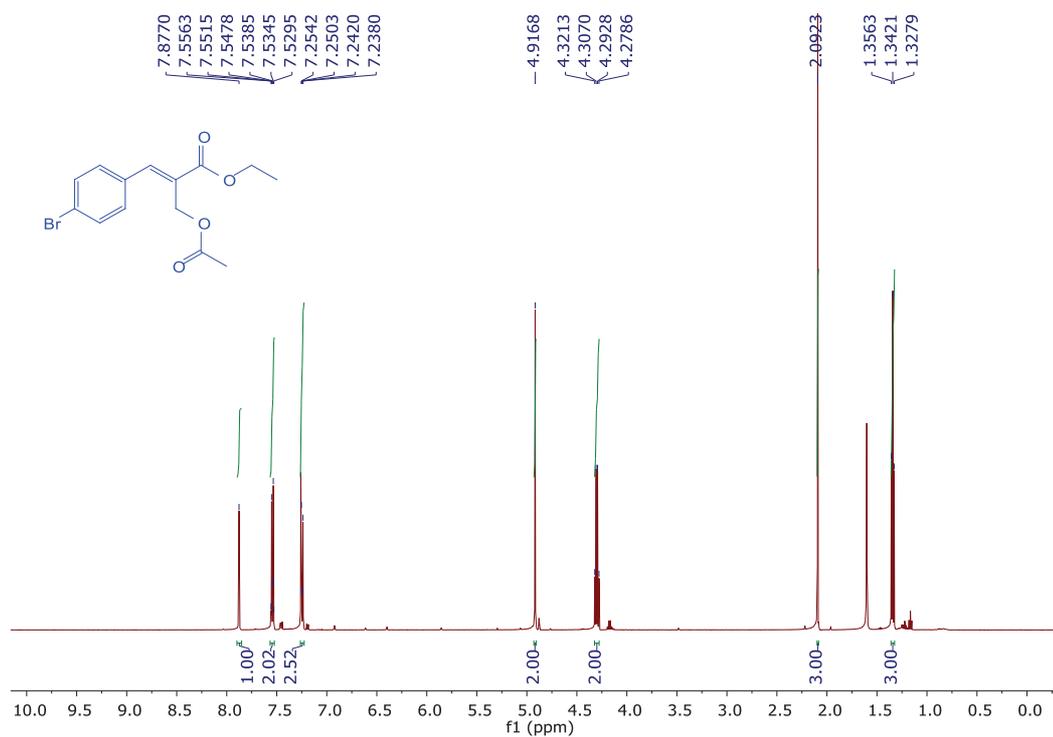
Em relação ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1** (Figura 5), observa-se na região entre 120 e 140 ppm a presença de 6 sinais, sendo 4 referentes aos carbonos aromáticos (*p*-substituído) e 2 referentes a ligação dupla  $\text{C}=\text{C}$ . Os 4 sinais na região de 10 a 65 ppm são referentes aos carbonos alifáticos do produto metilsulfenilado. O sinal do carbono da carbonila aparece em 167 ppm.

Figura 3 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



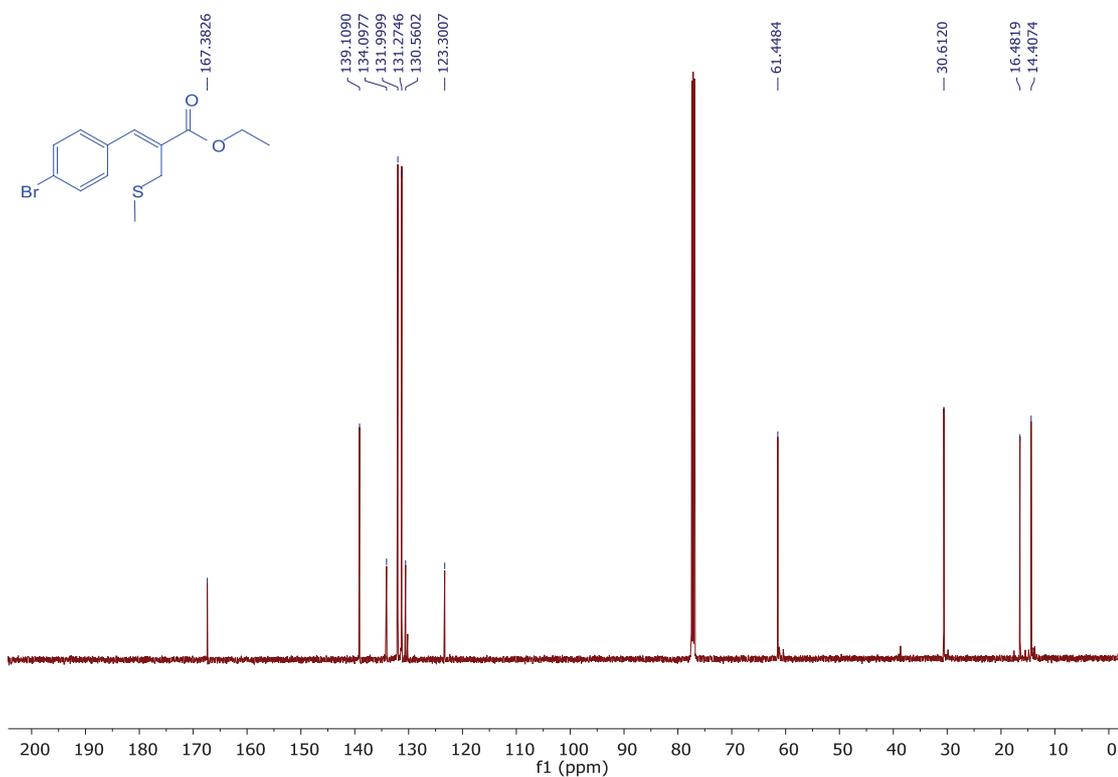
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 4 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do substrato do composto **1** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 5 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



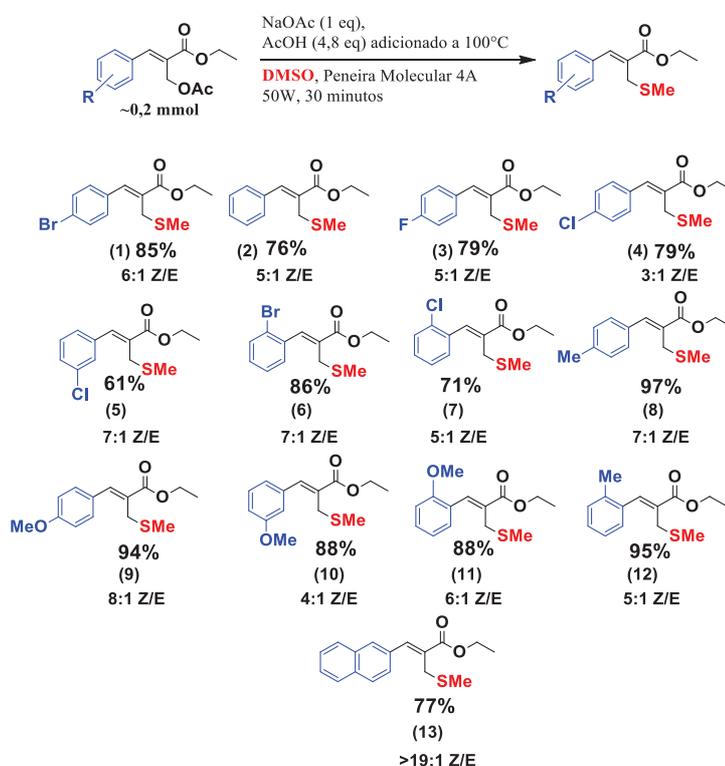
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

## 4.2. DESENVOLVIMENTO DO ESCOPO

Levando em consideração o resultado dos testes iniciais utilizando esta metodologia, desenvolveu-se o escopo empregando os acil ésteres e os acetatos de MBH como substratos (Esquemas 15 e 16). Inicialmente, esses compostos foram preparados a partir da síntese dos adutos de Morita Baylis Hillman, que foram posteriormente submetidos a reações de acetilação. Maiores detalhes podem ser encontrados na parte experimental desse trabalho.

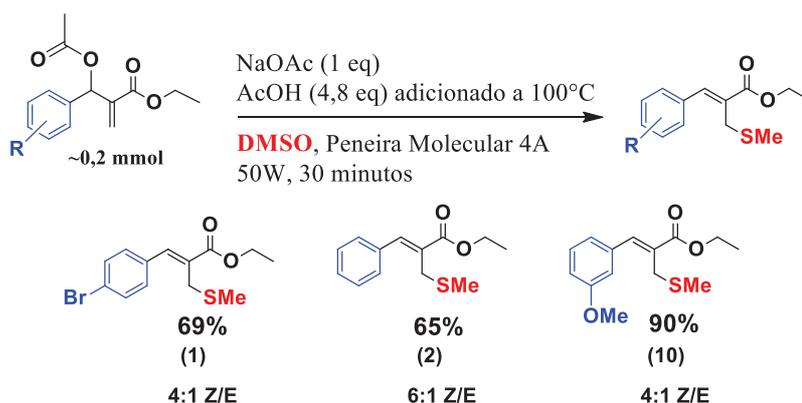
Foi possível obter o produto metilsulfenilado com perfeita regioseletividade e boa seletividade Z/E, com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (61-97%). O escopo de substratos se mostrou tolerável aos aldeídos aromáticos de partida contendo substituintes nas posições *para*-, *meta*- e até *orto*-substituídos. Para os *orto*-substituídos verificou-se que o impedimento estérico foi bem tolerado para os substituintes metóxi e metila. Grupos doadores, como -OMe na posição *para* e -CH<sub>3</sub>, apresentaram rendimentos excelentes, entretanto, grupos retiradores, como -NO<sub>2</sub> e -CF<sub>3</sub> demonstraram como limitações da metodologia.

Esquema 15 - Escopo de metilsulfenilação para os acil ésteres.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

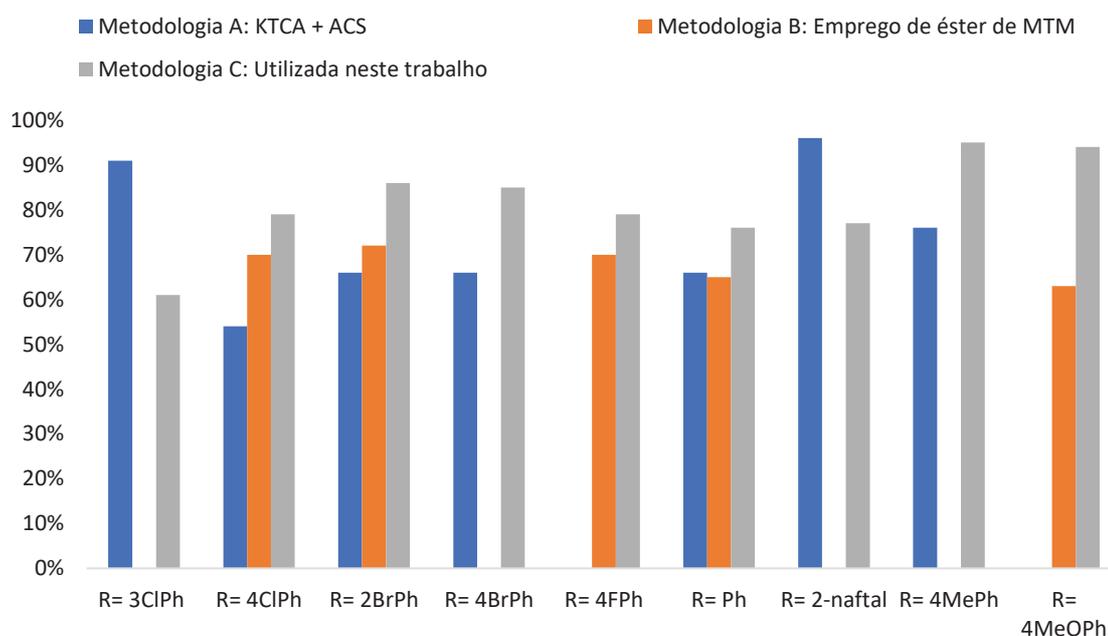
Esquema 16 - Escopo de metilsulfenilação para os acetatos de MBH.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Para análise dos rendimentos referentes a cada metodologia empregada pelo nosso grupo de pesquisas, os dados experimentais foram examinados, conforme demonstrado na Figura 6. Foram considerados os compostos em comum sintetizados pelas três diferentes metodologias a partir da metilsulfenilação dos acil ésteres. Constatou-se que dos nove compostos analisados, sete apresentaram melhor rendimento com a metodologia utilizada no atual trabalho, ou seja, considerando o uso de DMSO, AcOH e NaOAc.

Figura 6 - Análise de rendimento referente às diferentes metodologias utilizadas no GPMS.



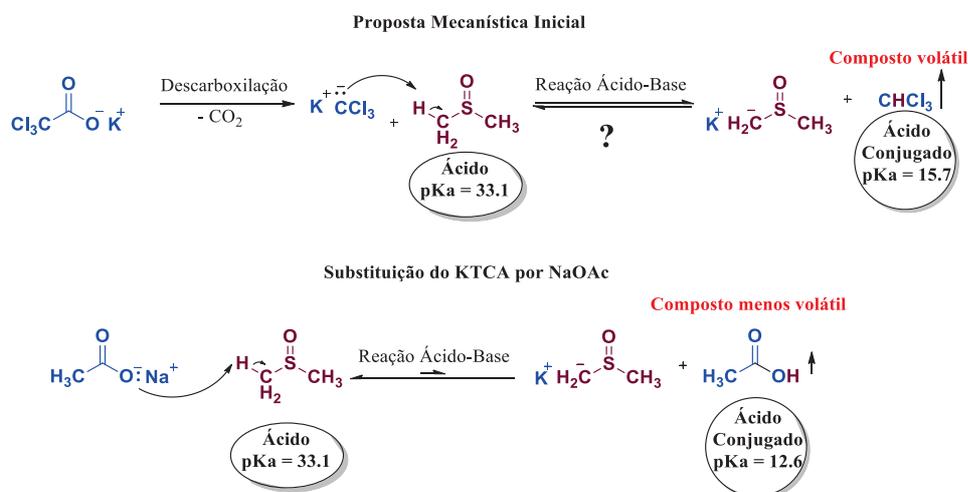
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

A metodologia A propunha que haveria formação de um intermediário reativo, o éster de MTM, e que este só poderia ser formado no meio reacional pelo ganho entrópico gerado na descarboxilação do KTCA. Com isso, a metodologia B aplicou diretamente o éster de MTM à condição reacional, e substituiu o KTCA por NaOAc. Entretanto, a metodologia C mostrou que além do produto ser formado na ausência desses reagentes anteriormente mencionados, o rendimento foi superior para a maioria dos substratos. Ou seja, o sucesso dessa condição reacional revelou que a proposta mecanística apresentada anteriormente necessitava ser revisitada.

#### 4.3 INVESTIGAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO REACIONAL

A proposta mecanística inicial, contida no Esquema 7, conjecturava que a formação do ânion  ${}^{-}\text{CCl}_3$  originado pela descarboxilação do KTCA seria necessária para a desprotonação do grupo metila presente no DMSO. Nesta etapa foi indicado que a formação de clorofórmio, que se apresenta na forma gasosa nas condições de reação, justificaria por meio do ganho entrópico o problema relacionado a maior acidez do ácido conjugado ( $\text{CHCl}_3$ ) que a do DMSO. Com o sucesso da reação utilizando acetato de sódio, que levaria à formação de ácido acético, que apresenta aproximadamente 3 unidades em escala logarítmica de pKa a menos que o clorofórmio em DMSO, é improvável que a reação ácido-base proceda pelo caminho proposto inicialmente (BORDWELL; ALGRIM, 1976; MATTHEWS *et al.*, 1975).

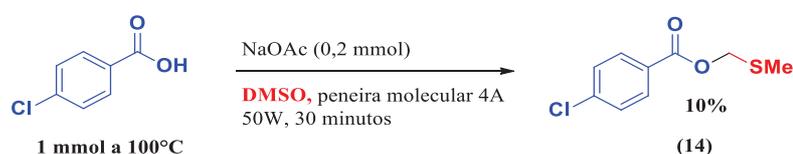
Esquema 17 - Hipótese inicial considerava a abstração de próton do DMSO pelo ânion  $\text{CCl}_3^{-}$ .



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

A formação de possíveis intermediários reacionais foi investigada. Justificou-se a utilização do ácido 4-clorobenzóico por conta dos possíveis inconvenientes relacionados a volatilidade do ácido acético, considerando que levaria a um intermediário de menor massa molecular submetido a altas temperaturas no processo de irradiação de micro-ondas, além da boa absorção do grupo aril na região do ultravioleta (254 nm), o que facilita sua purificação. A adição do ácido 4-clorobenzóico se procedeu a 100 °C mimetizando as condições empregadas na reação de metilsulfenilação (Esquema 18).

Esquema 18 - Isolamento do intermediário reacional empregando ácido 4-clorobenzóico.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

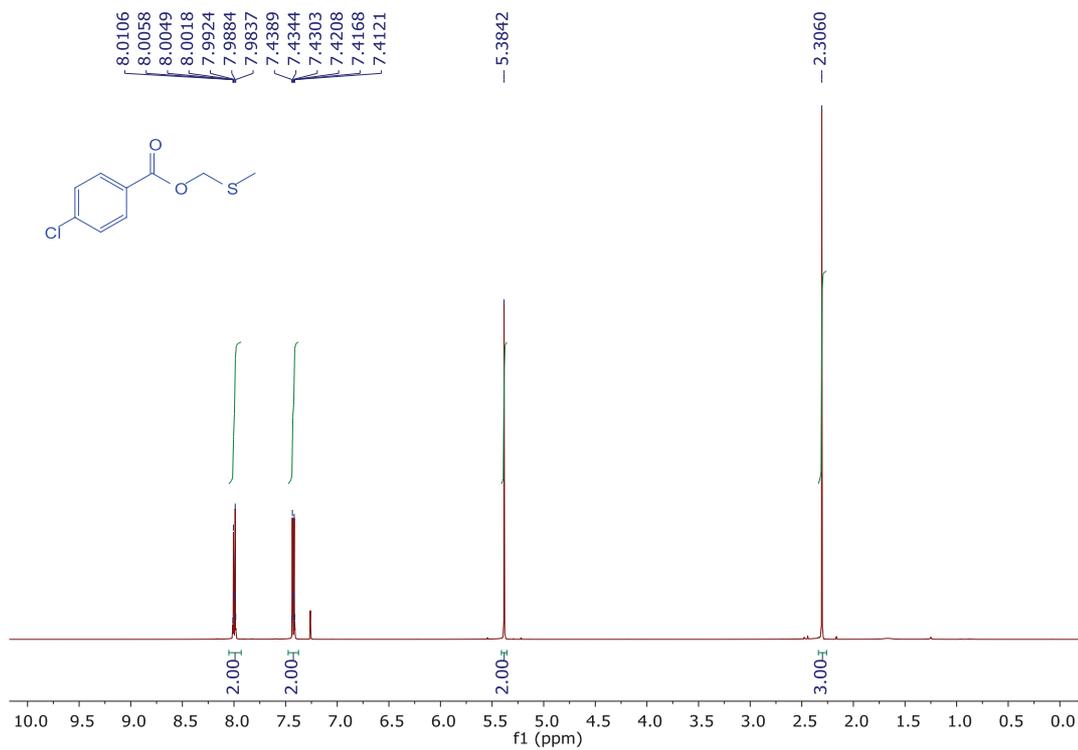
Desejando-se isolar o intermediário, a mistura reacional foi submetida a processos de extração ácido-base com solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 10% e acetato de etila, onde a formação do sal de ácido benzóico, que possui mais afinidade pela fase aquosa do que a orgânica, possibilitou a separação entre os compostos.

Análises de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C evidenciaram a formação do mesmo intermediário reacional relatado anteriormente. A partir do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 7) do composto **14**, observou-se além dos 4 hidrogênios aromáticos entre 7,41 e 8,01 ppm, a presença de dois simples em 2,31 ppm (3H) e em 5,38 ppm (2H) referentes aos hidrogênios metílicos do grupo -SMe e hidrogênios metilênicos do tio acetal, respectivamente.

Pelo espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 8) notou-se 4 sinais referentes ao anel aromático *p*-substituído, onde os dois sinais mais intensos são provenientes de carbonos hidrogenados. Na região alifática encontram-se em 69,3 ppm o carbono de tioacetal que é mais desblindado que o carbono em 15,7 ppm pertencente ao grupo -SMe. O sinal mais desblindado deste espectro é referente ao carbono de éster em um deslocamento de 165,5 ppm.

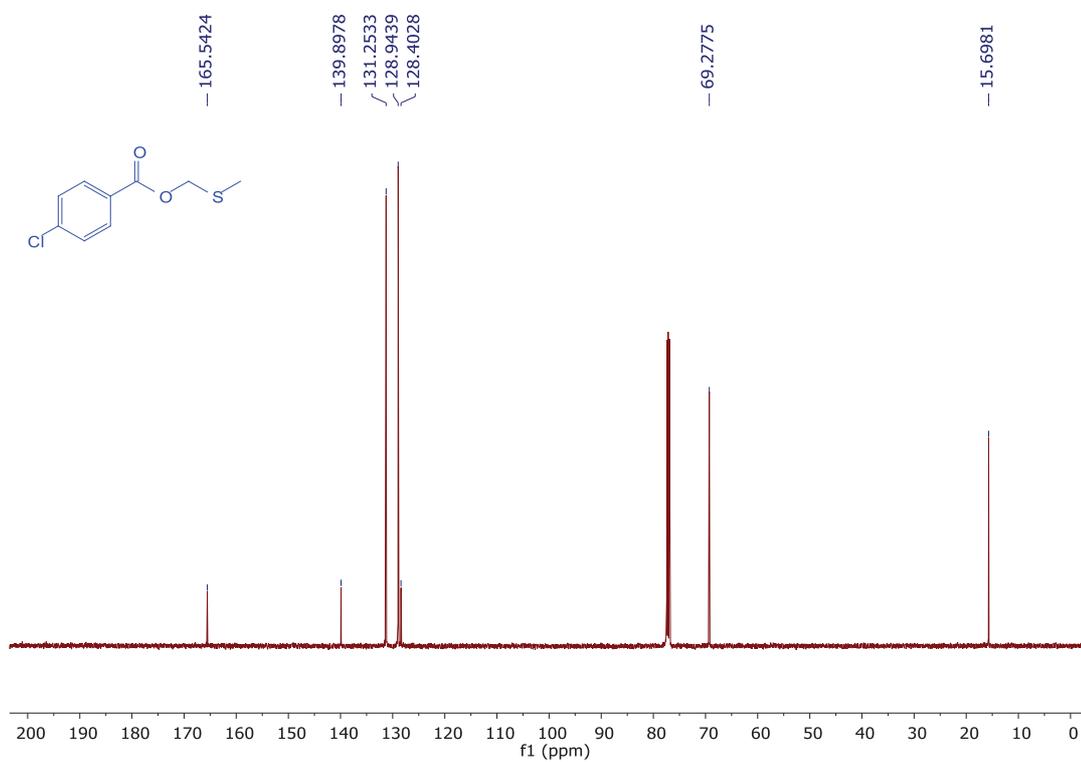
A evidência experimental fornecida pela formação do intermediário na condição demonstrada pelo Esquema 18 sugere, de novo, que a espécie é crucial para a reação de metilsulfenilação. A proposta inicial (Esquema 17) apresenta sérios problemas termodinâmicos relacionados a acidez e, por isso, novos experimentos precisaram ser desenvolvidos para uma melhor compreensão do mecanismo reacional.

Figura 7 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 8 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **14** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

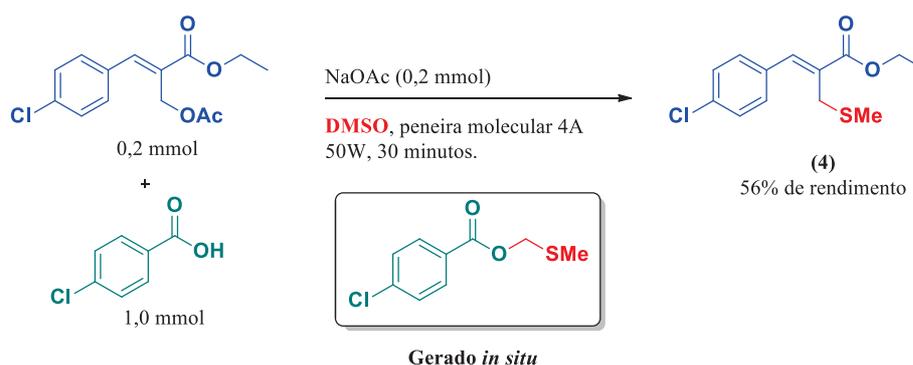


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

### 4.3.1 Análise da formação do intermediário *in situ* para a metilsulfenilação

Modelou-se um experimento com formação do intermediário éster de MTM gerado *in situ* com a presença de um acil éster para averiguar a viabilidade da reação de metilsulfenilação (Esquema 19). A principal diferença dessa condição para a empregada no desenvolvimento do escopo, contidas no Esquemas 17 e 18, é a presença do ácido 4-clorobenzóico substituindo o ácido acético. É importante ressaltar que o ácido acético é preterido por facilidades experimentais, levando em consideração que sua maior volatilidade juntamente às altas temperaturas (por volta de 145 °C) atingidas no reator de micro-ondas representa um problema no isolamento do intermediário.

Esquema 19 Experimento com formação de éster de MTM *in situ* e sua viabilidade para a metilsulfenilação em acil ésteres.

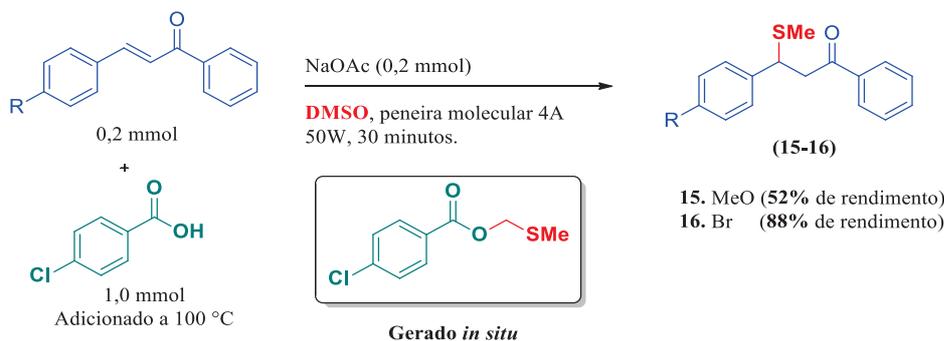


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Empregando a metodologia demonstrada acima foi possível sintetizar o produto metilsulfenilado com rendimento de 56%, que é inferior aos 79% obtidos quando ácido acético é empregado. Portanto, a síntese do composto metilsulfenilado foi atingida com sucesso, constituindo de uma importante evidência experimental da participação do éster de MTM no mecanismo reacional.

Investigou-se, a possibilidade da substituição do ácido acético por ácido 4-clorobenzóico também levasse ao produto metilsulfenilado, em outro tipo de sistema eletrofílico, já empregado pelo nosso grupo de pesquisas com a metodologia envolvendo o éster de MTM anteriormente: as chalconas (Esquema 20).

Esquema 20 - Experimento com formação de éster de MTM *in situ* e sua viabilidade para a metilsulfenilação em chalconas.



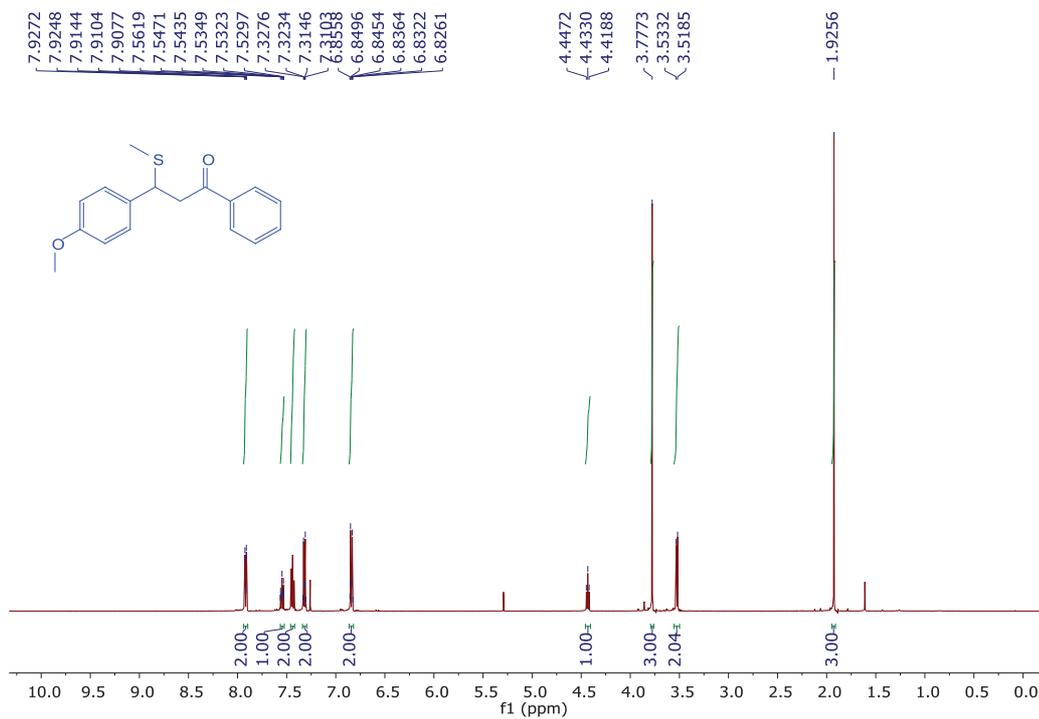
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

A partir dessa metodologia com geração *in situ* do éster de MTM foi possível sintetizar o produto metilsulfenilado. O rendimento para o substituinte halogenado superou em 11% ao da metodologia apresentada pelo Esquema 9, enquanto com o substituinte metoxila o rendimento foi inferior em 13%. A aplicação bem-sucedida sugere uma possível causalidade entre a formação do éster de MTM e a procedência da reação. Inicialmente, conjecturava-se que o intermediário pudesse ser o reagente de metilsulfenilação, e para analisar essa possibilidade, experimentos controle precisam ser desenvolvidos.

O composto **15** foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figura 9). No espectro de hidrogênio observou-se, além dos hidrogênios na região de aromáticos entre 7,28 e 7,91 ppm, a presença de um tripleto centrado em 4,43 ppm proveniente do hidrogênio metínico ( $J= 7,1$  Hz) e um duplete centrado em 3,52 ppm referente aos hidrogênios metilênicos ( $J= 7,1$  Hz), indicando a ocorrência da reação. Na região alifática observa-se um simpleto referente aos hidrogênios metílicos do grupo metoxilo em 3,78 ppm e um simpleto em 1,92 ppm referente aos hidrogênios metílicos do grupo -SMe, evidenciando sua incorporação.

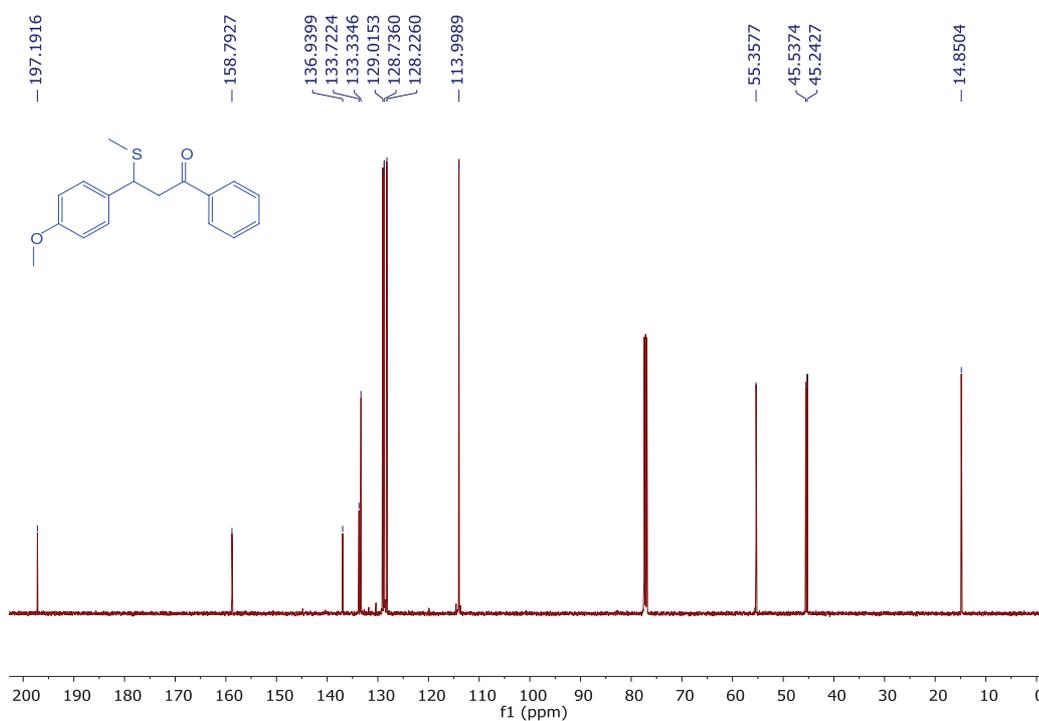
No espectro de  $^{13}\text{C}$  observa-se a presença de 8 sinais na região de aromáticos (110-160 ppm), 4 referentes ao anel *p*-substituído e 4 ao anel não substituído (Figura 10). O sinal em 197 ppm é pertencente ao carbono carbonílico, enquanto os sinais na região alifática (entre 14-46 ppm) são referentes ao  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}$  ligados ao enxofre, ao  $\text{CH}_2$  alfa-carbonílico e ao  $\text{CH}_3$  do grupo metoxilo.

Figura 9 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 10 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

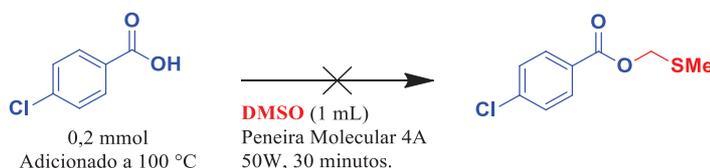
## 5 INVESTIGAÇÃO MECANÍSTICA POR MEIO DE EXPERIMENTOS CONTROLE

As evidências experimentais obtidas pelos experimentos anteriores, demonstrados pelos Esquemas 20, 21 e 22, indicam a formação do éster de MTM sob as condições desenvolvidas no escopo do presente trabalho, assim como, a provável relação causal entre sua presença (causa) e a reação de metilsulfenilação (efeito). Em termos práticos, a formação desse intermediário parece estar associada ao sucesso da metodologia. Visando um melhor embasamento para essa hipótese, buscou-se compreender a participação desse composto promissor por meio de uma série de experimentos controle.

### 5.1 SOBRE A FORMAÇÃO DO ÉSTER DE MTM

Modelou-se um experimento para verificar a necessidade do sal de acetato de sódio para a formação do intermediário reacional (Esquema 21). Percebe-se que essa é a única variável modificada em relação a condição bem sucedida para sua obtenção, relatada no Esquema 20. Foi possível constatar que o éster de MTM não é detectado sem a presença do NaOAc.

Esquema 21 - Investigação da formação do éster de MTM sem a presença do sal sódico.



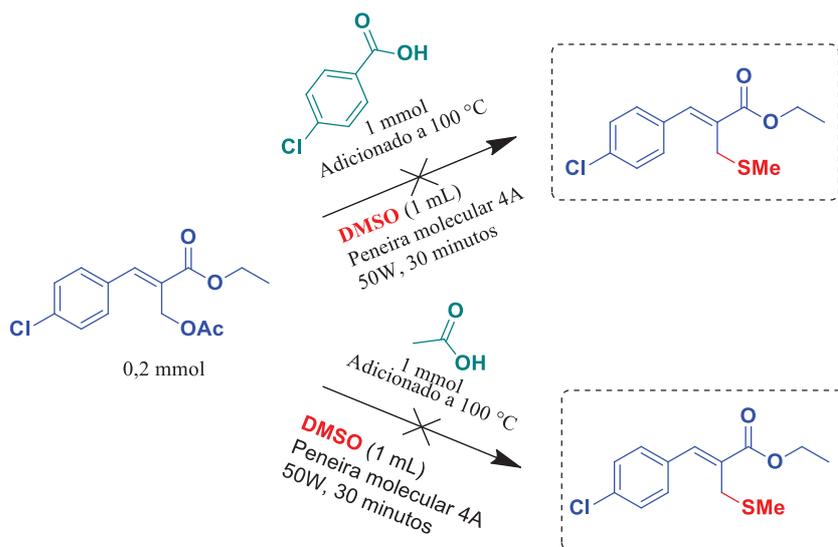
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Em sequência, investigou-se a sentença “*se o éster de MTM não é formado, então a reação de metilsulfenilação não ocorre*”. Para isso, desenvolveram-se dois experimentos, que caso bem sucedidos, refutariam a causalidade de tal afirmação. Tendo ciência de que o intermediário não é formado em ausência do sal, adaptou-se a condição reacional anterior à de metilsulfenilação por meio da adição do acil éster como substrato (Esquema 22). Verificou-se que a reação não procedeu, sendo, portanto, um indício importante de que o éster de MTM é um composto crucial.

Outro experimento derivado foi realizado, no qual o substrato foi submetido ao reator de micro-ondas, juntamente ao sal de acetato de sódio em ausência de ácido, em uma outra

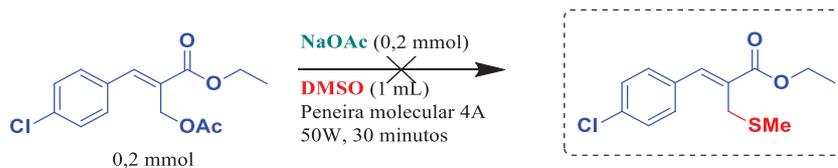
tentativa de provar falsa a sentença inicial (Esquema 23). É fácil perceber que sem a presença do ácido, o éster de MTM não será formado. O produto de metilsulfenilação não foi observado sob tais condições. Logo, o experimento consiste em mais uma evidência no sentido de que o intermediário reacional é fundamental para a reação.

Esquema 22 - Experimento analisando a importância do intermediário éster de MTM.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Esquema 23 - Experimento de metilsulfenilação em ausência de ácido.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

## 5.2 SOBRE A IMPORTÂNCIA DO ÁCIDO

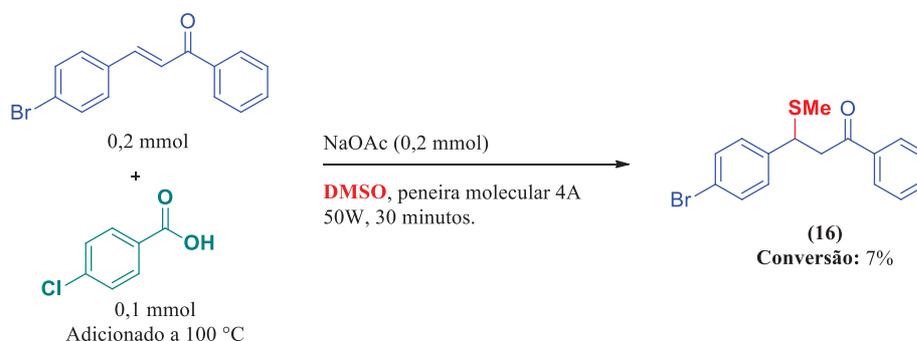
Tendo em vista que o ácido é ingrediente primordial para a síntese do éster de MTM, examinar sua participação na metodologia é uma ferramenta importante na busca da compreensão do mecanismo de reação.

### 5.2.1 Emprego do ácido em concentração sub-estequiométrica

Idealizou-se um experimento similar aos relatados pelos Esquemas 19 e 20, no qual a geração do éster de MTM *in situ* levou ao produto metilsulfenilado. A proposta modificou apenas uma variável: a concentração do ácido. Aplicou-se o ácido em concentração sub-estequiométrica (50 mol%) e constatou-se que a conversão ao produto de metilsulfenilação foi baixa, empregando uma chalcona como substrato (Esquema 24).

Observou-se que a variação na concentração do ácido afetou a conversão drasticamente. Anteriormente a conversão para o composto **16** havia sido de 100%, e após as etapas de purificação, o produto foi isolado com 88% de rendimento. Portanto, conclui-se que a metodologia funciona mais eficientemente com concentrações em excesso da espécie ácida. Sabendo que o éster de MTM é originado a partir da presença de ácido, é razoável supor uma relação direta entre a concentração do intermediário reacional e a conversão ao produto metilsulfenilado.

Esquema 24 - Experimento empregando ácido em concentração sub-estequiométrica.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

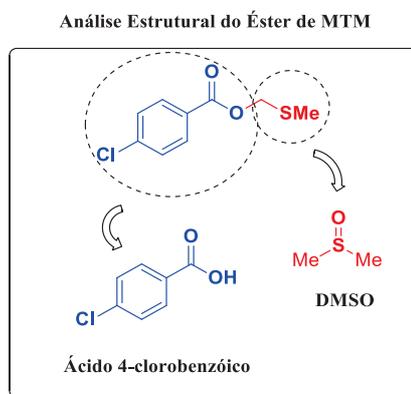
Revisitando a tentativa de fenilsulfenilação (Esquema 11), uma explicação plausível em uma tentativa de justificar a obtenção do produto metilsulfenilado naquela ocasião seria a concorrência entre o éster de MTM derivado do tioanisol e o éster de MTM que mostrou ser formado *in situ* nas condições empregadas no experimento.

### 5.2.2 Reação em ausência de ácido com presença do éster de MTM

Tem-se conhecimento de que o éster de MTM não é originado em ausência de ácido, visto que parte considerável de seu esqueleto molecular é proveniente desse (Esquema 25). Já foi observado que a metilsulfenilação em ausência de ácido não procedeu (Esquema 23). Para compreensão do mecanismo reacional mostrou-se necessário continuar a análise sobre a sentença inicialmente investigada: “*se o éster de MTM não é formado, então a reação de metilsulfenilação não ocorre*”.

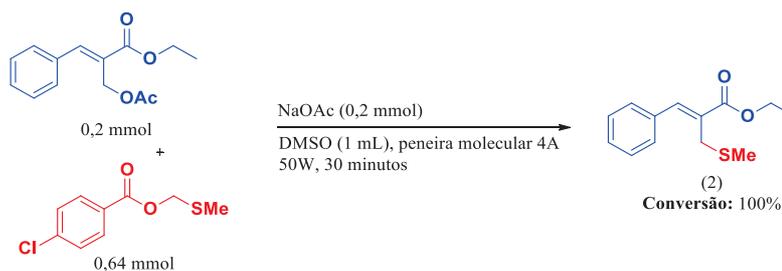
A hipótese foi submetida a um novo teste, onde empregou-se excesso do éster de MTM em um meio livre de ácido (Esquema 26). A intenção deste experimento foi verificar se haveria mais uma evidência acerca da correlação entre o éster de MTM e a metilsulfenilação. Um detalhe importante de ser ressaltado é que a presença de éster de MTM não é o único requisito a ser atingido para a reação proceder. Por isso, realiza-se na condução dos experimentos deste trabalho um controle das variáveis, como tempo de reação, solvente, temperatura, entre outras.

Esquema 25 - Análise da estrutura do éster de MTM.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

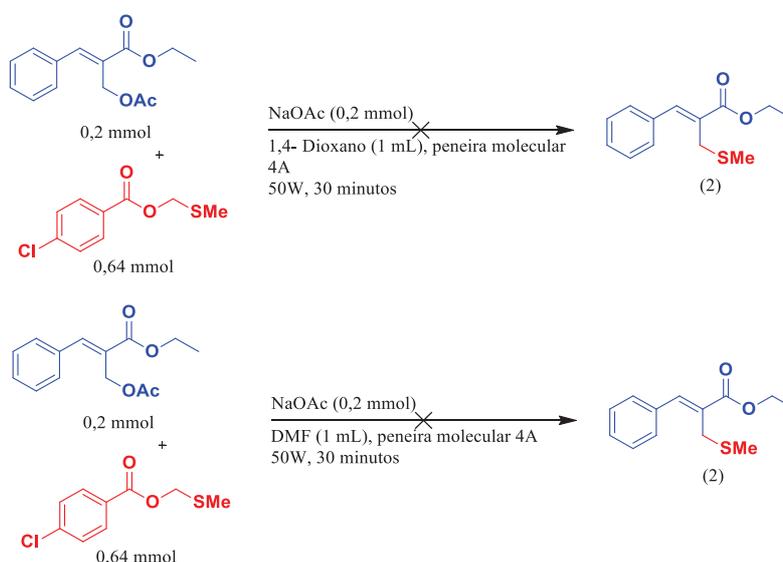
Esquema 26 - Reação com excesso de éster de MTM e ausência de ácido.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Considerando o sucesso da metodologia de metilsulfenilação com excesso de éster de MTM em excesso e ausência de ácido, avaliou-se a possibilidade de substituir o DMSO por outro solvente. Escolheu-se o 1,4-dioxano, e foi observado que a reação não procedeu. As diferenças entre constante dielétrica e a menor temperatura de ebulição em comparação ao DMSO apresentam-se como possíveis justificativas para a reação não ter obtido êxito. Tentativas adicionais com dimetilformamida também não obtiveram sucesso (Esquema 27).

Esquema 27 – Análise de 1,4-dioxano e dimetilformamida como solvente de metilsulfenilação.

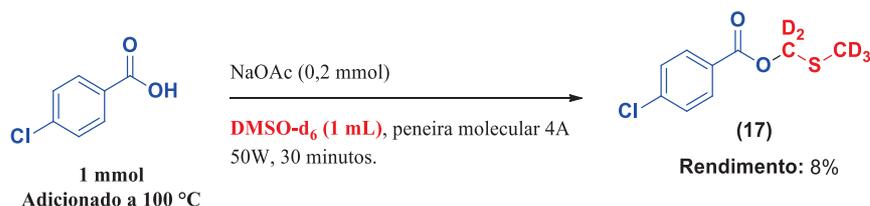


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Comparando as metodologias descritas nos Esquemas 23 e 26, observa-se que a única variável modificada foi a presença do excesso do éster de MTM. Esta variação simples possibilitou uma conversão de 100% do substrato, por meio da análise de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto da reação. Com o intuito de confirmar que o grupo  $-\text{SMe}$  é proveniente do intermediário reacional, mostrou-se necessário realizar a marcação isotópica desse composto. Para isso, sintetizou-se o éster de MTM em  $\text{DMSO-}d_6$  (Esquema 28).

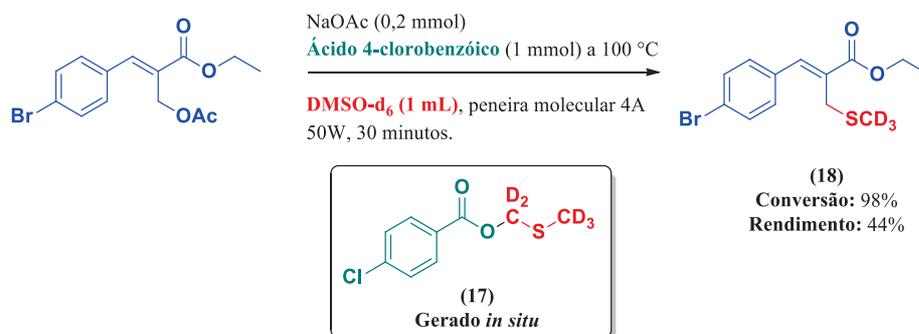
Ao término da reação, comparou-se o padrão de cromatografia em camada delgada dos ésteres de MTM deuterado e não deuterado, e observou-se fator de retenção equivalente para ambos, empregando hexano/éter 25% como eluente. A análise por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  também possibilitou a confirmação do composto sintetizado.

Esquema 28 - Síntese do éster de MTM deuterado.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

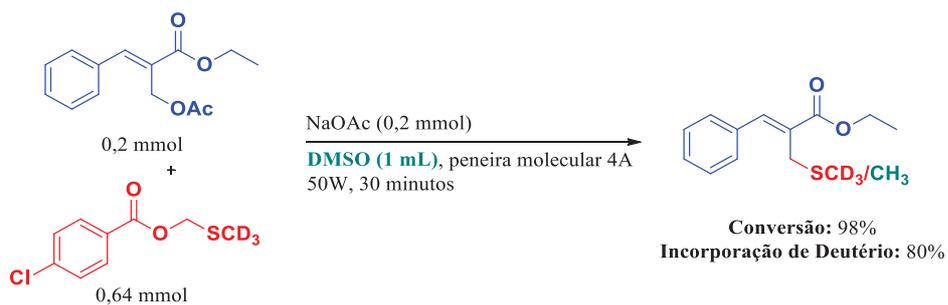
Após a confirmação da formação do éster de MTM deuterado, a sua geração *in situ* em meio de DMSO- $d_6$  foi analisada para observar a incorporação de deutério no produto de metilsulfenilação (Esquema 29). Conforme esperado, a síntese procedeu com sucesso e incorporação total de deutério ao fim da reação. Análise de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação indicou conversão de 98% do substrato. Após a etapa de purificação por coluna cromatográfica com eluente hexano/éter etílico 10%, obteve-se rendimento de 44%. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **18** é muito similar aos mostrados anteriormente pelas Figuras 1 e 3, no qual a principal diferença é a ausência do sinal referente ao grupo  $-\text{SCD}_3$  (Figuras 11 e 12).

Esquema 29 - Geração de éster de MTM deuterado *in situ* para a reação de metilsulfenilação.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

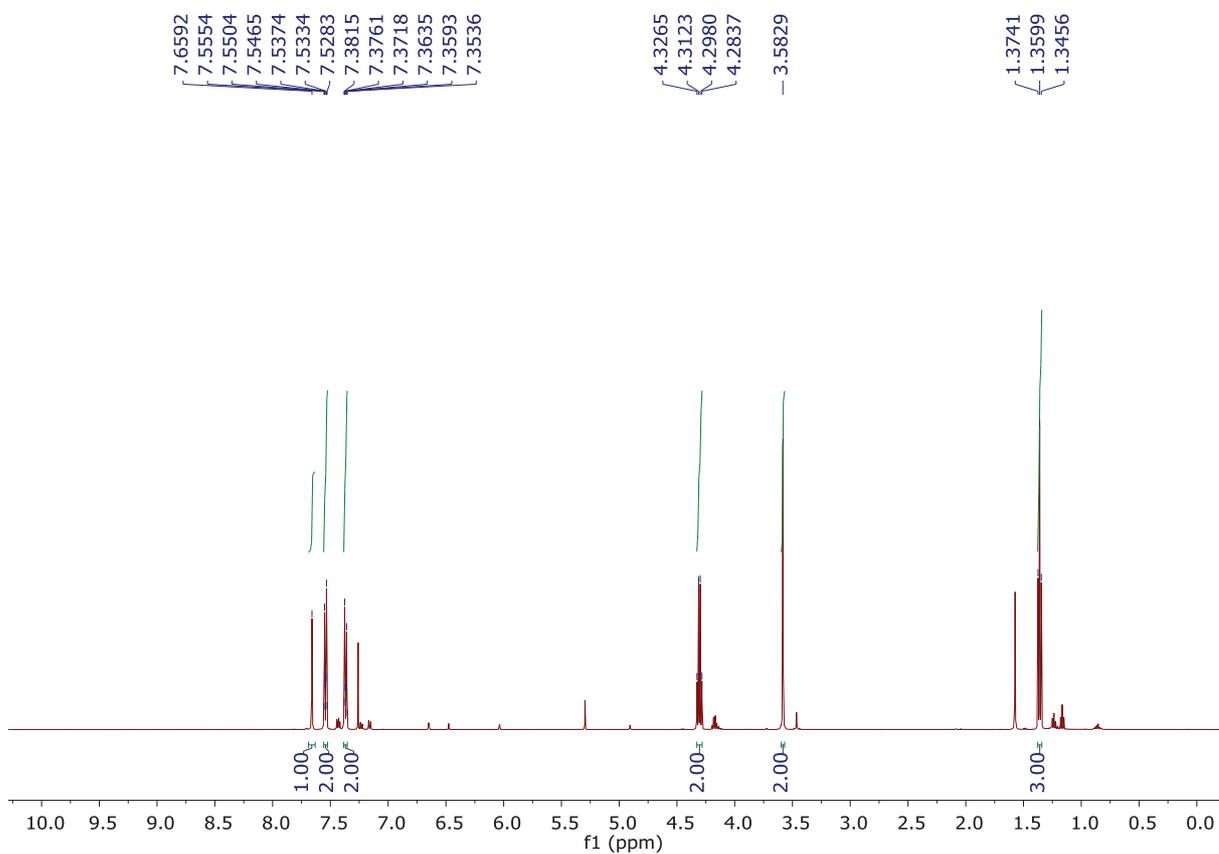
Outro experimento realizado com o éster de MTM deuterado foi baseado na condição do Esquema 26, onde substituiu-se o composto intermediário pelo seu equivalente deuterado (Esquema 30). Pôde ser observada uma excelente conversão de 98%, com incorporação relevante de deutério, sendo uma interessante evidência experimental a favor da incorporação do grupo  $-\text{SMe}$  proveniente desse composto.

Esquema 30 - Reação com excesso de éster de MTM deuterado e ausência de ácido.



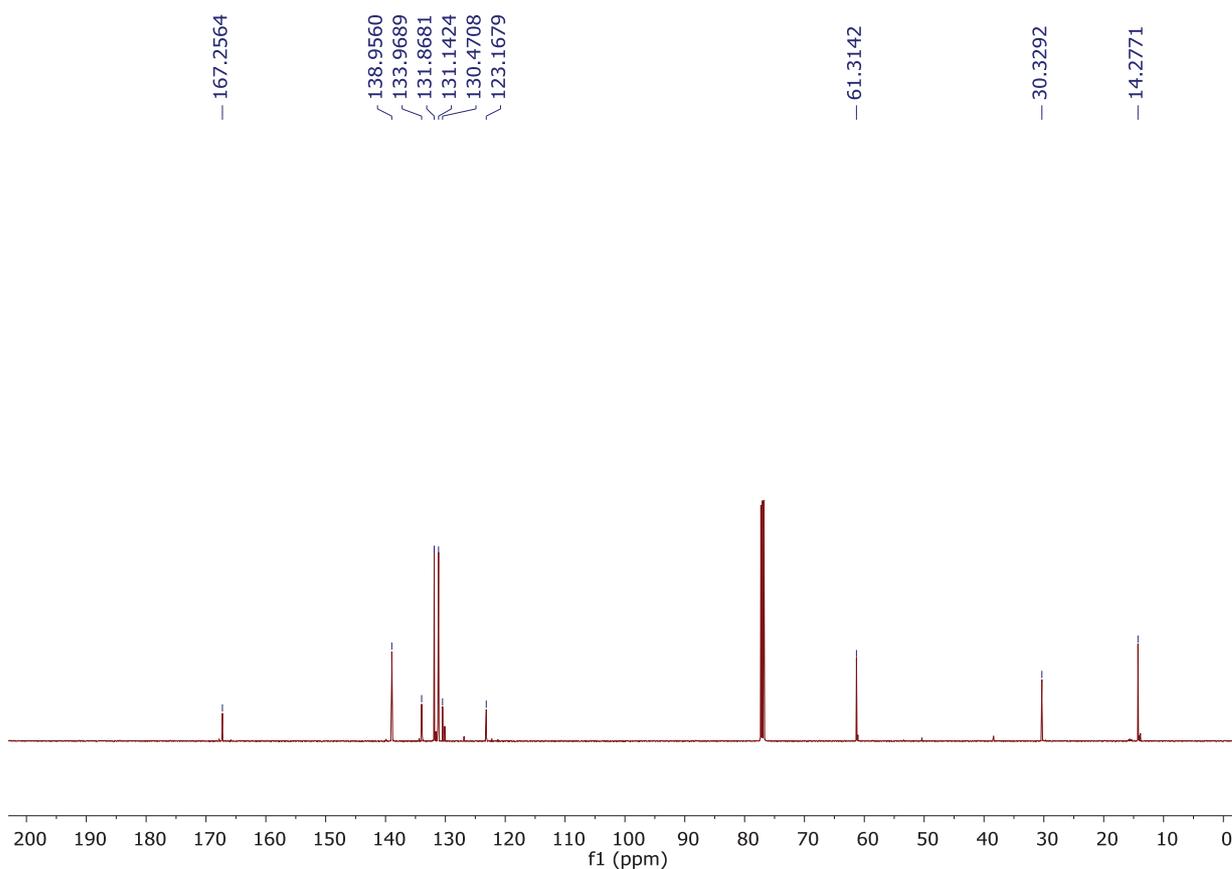
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 11 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **18** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 12 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

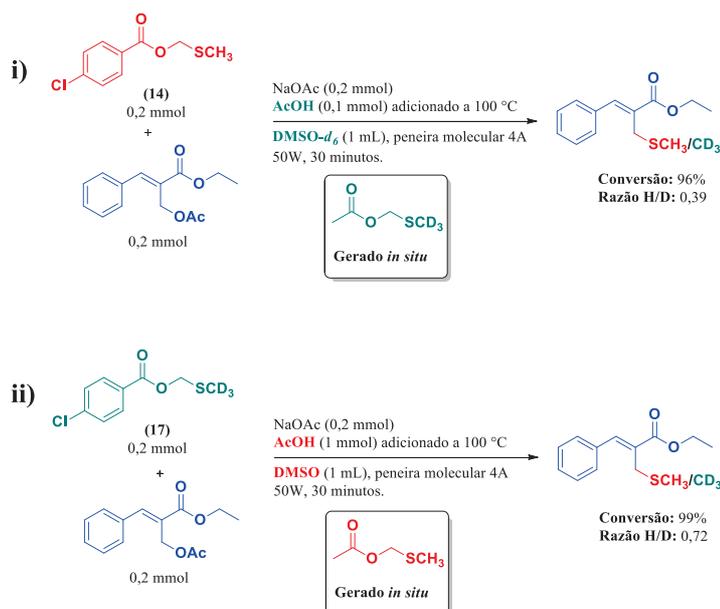
Portanto, esses experimentos utilizando ésteres de MTM em ausência de ácido forneceram importantes evidências de que a presença desse composto, seja formado *in situ* ou empregado no início da reação, apresenta forte correlação com o sucesso da metodologia, indicando que o composto se comporta como um reagente de metilsulfenilação. Uma observação interessante sobre os experimentos realizados nos Esquemas 27 e 30 é que a partir dessa condição torna-se possível acessar produtos metilsulfenilados em meio livre de ácido.

### 5.3 EXPERIMENTOS DE COMPETIÇÃO

Tendo conhecimento da condição descrita no escopo do presente trabalho e das numerosas evidências experimentais apresentadas, é extremamente plausível assumir que apesar de o éster de MTM derivado do ácido acético não ter sido isolado, ele é originado para possibilitar o curso da reação de metilsulfenilação. Portanto, modelaram-se experimentos de competição para observar a incorporação do grupo -SMe, entre ésteres de MTM deutерados ou

não. Os experimentos foram idealizados levando em consideração duas metodologias distintas bem-sucedidas de metilsulfenilação pelo nosso grupo de pesquisas, contidas nos Esquemas 11 e 17. Torna-se clara a intenção de observar a competição entre o éster de MTM gerado *in situ* com sua utilização no início da reação (Esquema 31).

Esquema 31 - Experimentos de competição envolvendo ésteres de MTM.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Observando o Esquema 31, percebe-se que há a formação *in situ* do éster de MTM, derivado do ácido acético, em competição com o éster de MTM derivado do ácido 4-clorobenzóico empregado no início da reação. Por meio da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação em relação a integral do sinal do hidrogênio metílico do grupo -SMe, verificou-se incorporação de 39% de hidrogênio proveniente do composto **14** no primeiro experimento. Já para o segundo experimento, observou-se incorporação de 28% de deutério proveniente do composto **17**.

Esses resultados indicam que parcela significativa do grupo -SMe provém dos compostos **14** e **17**, ainda que em meio competitivo. Portanto, juntamente com as anteriores evidências obtidas por meio dos experimentos controle são suficientes para propor que o éster de MTM participa diretamente do mecanismo reacional e age como reagente de metilsulfenilação.

## 6 INVESTIGAÇÃO MECANÍSTICA POR MEIO DE MÉTODOS COMPUTACIONAIS

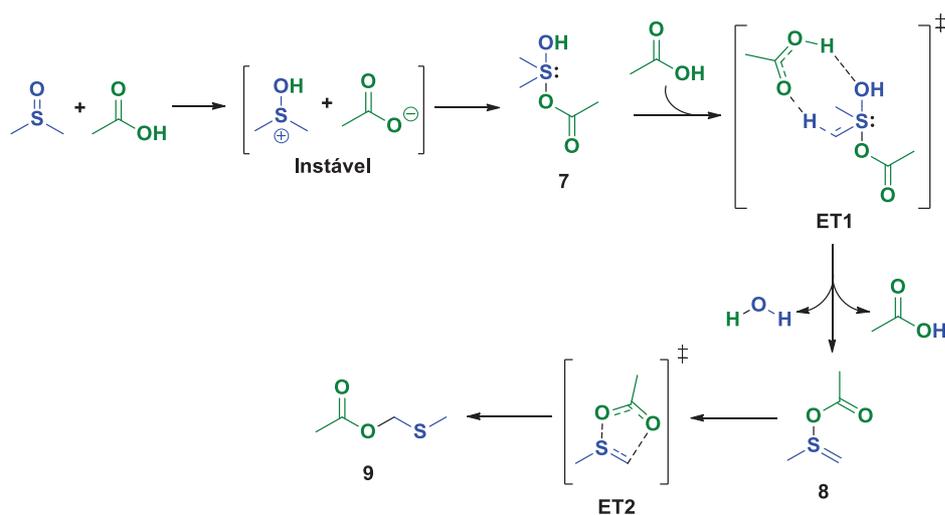
Com base nos resultados observados por meio dos experimentos controle, foi possível constatar que o éster de MTM atuou como reagente de metilsulfenilação. O escopo desse trabalho (Esquemas 15 e 16) contou com a formação do reagente *in situ* a partir do ácido acético para que o produto metilsulfenilado fosse obtido. Apesar de não ter sido possível isolar esse composto, as evidências experimentais são suficientes para propor que o mesmo é formado *in situ* e possibilita a procedência da reação.

Nosso grupo de pesquisas em parceria com o Prof. Dr. Bruno A. C. Horta examinou o mecanismo envolvido por meio de métodos computacionais. Inicialmente, investigou-se a formação do reagente de metilsulfenilação *via* cálculos teóricos, empregando a teoria do funcional da densidade (DFT). Uma sequência de intermediários reacionais e estados de transição plausíveis foram elaborados, onde os detalhes no que tange aos cálculos está disponível na parte experimental. O mecanismo reacional proposto está de acordo com os experimentos controle, os quais revelaram que tanto o ácido acético quanto o acetato de sódio são necessários para a formação do éster de MTM, por meio da formação inicial de um intermediário hipervalente de enxofre com o DMSO.

O mecanismo proposto se inicia com a transferência de próton entre o ácido acético e o DMSO, originando uma espécie sulfurada positivamente carregada que é altamente suscetível a um ataque nucleofílico de uma molécula de acetato, que é proveniente ou do subproduto formado após a etapa de transferência de próton ou do sal de acetato de sódio inicialmente adicionado, levando a um intermediário hipervalente de enxofre **7** (Esquema 32). Através de análise de scan, descobriu-se que nesse nível de teoria, a barreira para a transferência de próton é menor que  $kT$  ( $k$  = constante de Boltzmann e  $T$  = temperatura), de modo que o processo ocorre sem a presença de um estado de transição. É importante ressaltar que apesar de uma quantidade considerável de energia ser requerido para a reação ácido-base entre DMSO e ácido acético, a utilização de excesso de ácido acético e radiação micro-ondas a 140 °C a tornam possível de proceder. Assim que o intermediário é gerado ocorre o ataque de uma molécula de acetato, impedindo o retorno termodinamicamente favorável a ácido acético e DMSO. Isso sugere que a função do acetato de sódio pode se relacionar com a formação do intermediário hipervalente de enxofre **7**. Vale mencionar que a etapa é favorável por apenas 0,4 kcal/mol e o intermediário **7** apresenta orientação espacial de bipirâmide trigonal onde os grupos acetato e hidroxila encontram-se nas posições apicais.

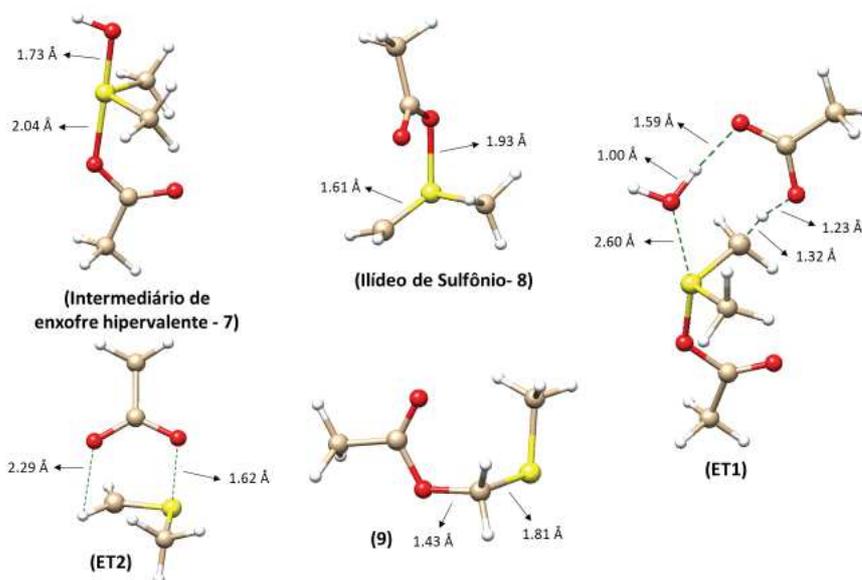
A reação prossegue com eliminação de água pelo intermediário **7** em um processo assistido pelo ácido acético, culminando com a formação do ílide de sulfônio **8**. Essa etapa apresenta uma barreira energética de 15,66 kcal/mol, que é perfeitamente acessível a 140 °C, especialmente se a remoção de água por evaporação ocorre, onde o ganho entrópico poderia favorecer a reação. Por fim, um rearranjo do tipo Pummerer acontece, levando a formação do reagente de metilsulfenilação **9**. Essa etapa procede com baixa barreira de apenas 1,1 kcal/mol, envolvendo um estado de transição com um anel de 5 membros, indo ao encontro de estudos prévios envolvendo essa transformação (PATIL; LOERBROKS; THIEL, 2013). Ressalta-se também que essa etapa é termodinamicamente favorável, com  $\Delta G$  de  $\sim 47,47$  kcal/mol. Uma visão geral dos intermediários e estados de transição otimizados, assim como o perfil energético estão apresentados nas Figuras 13 e 14.

Esquema 32 - Mecanismo proposto para a formação do reagente de metilsulfenilação.



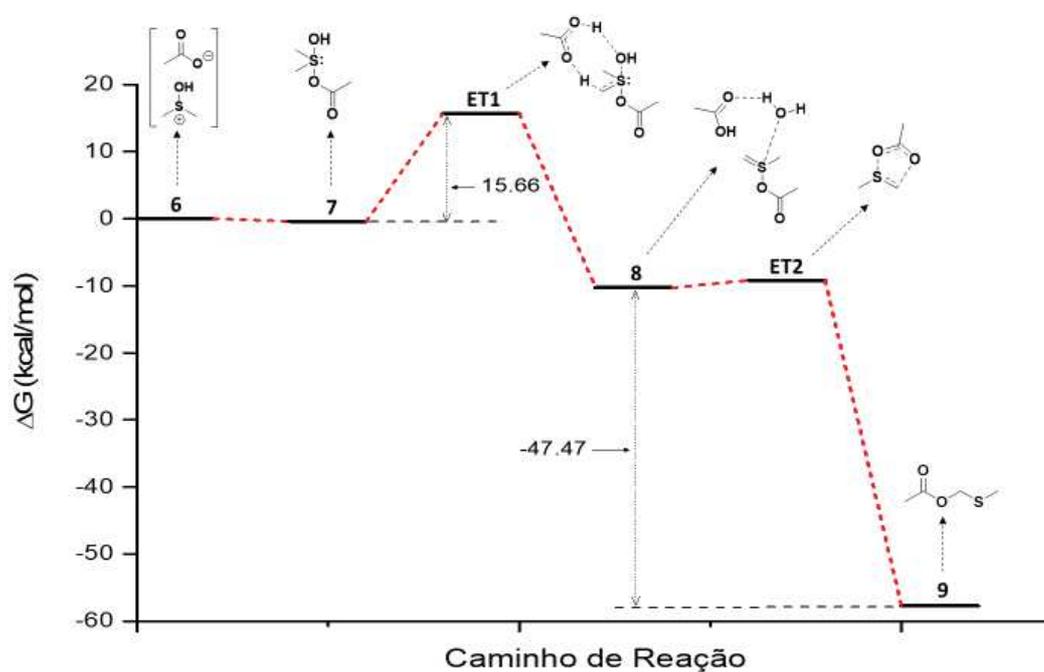
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 13 - Aspecto geométrico dos intermediários de reação e estados de transição.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 14 - Caminho de reação para a formação do reagente de metilsulfenilação.

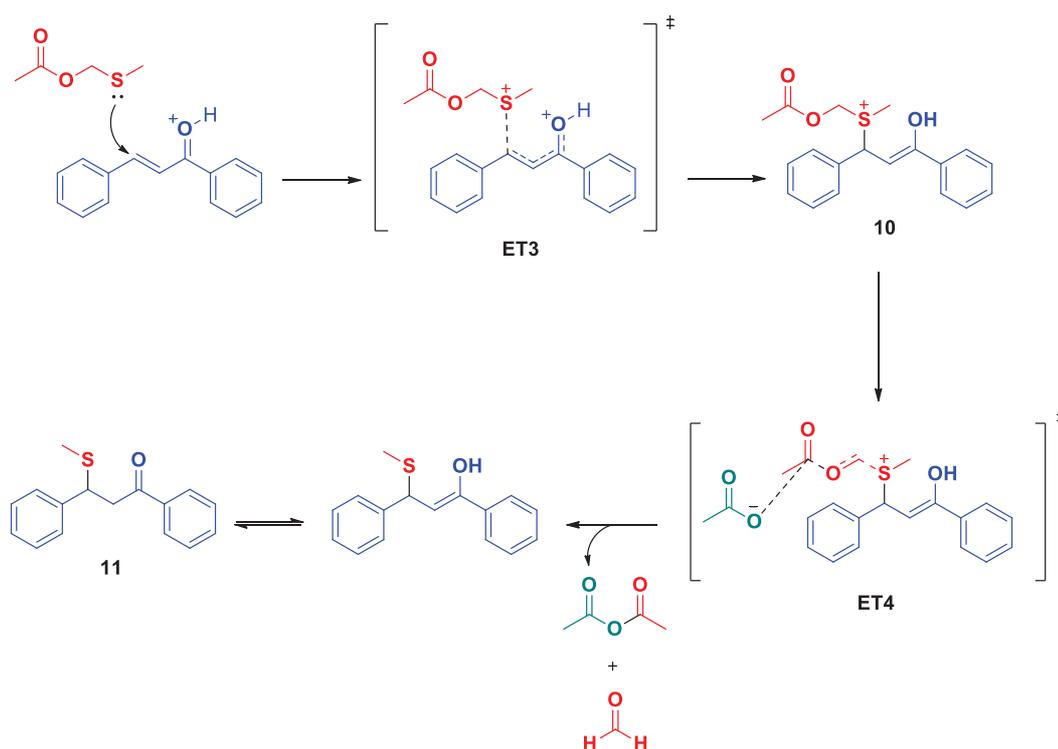


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Em sequência, o mecanismo da metilsulfenilação também foi investigado (Figura 15). A chalcona foi escolhida para os cálculos. O mecanismo proposto se inicia com uma reação ácido-base entre a chalcona com o ácido acético ou ACS, resultando em um aceptor de Michael

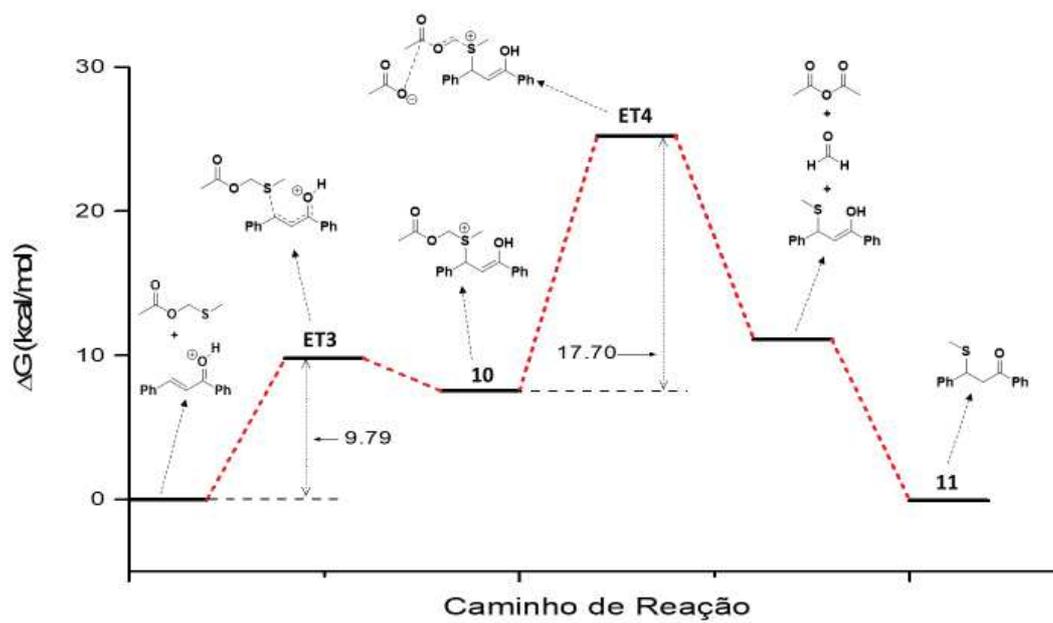
mais eletrofílico. Posteriormente, ocorre a adição-1,4 do reagente de metilsulfenilação, com a formação de um intermediário de enxofre positivamente carregado (**10**) em um processo endotérmico, requerendo 7,53 kcal/mol com barreira energética (ET3) de 9,79 kcal/mol (Esquema 34). Por fim, ocorre o ataque de uma molécula de acetato a fração carbonílica do reagente, originando formaldeído, anidrido acético e o produto metilsulfenilado (**11**). Apesar de o estado de transição (ET4) apresentar uma barreira energética relativamente alta de 17,70 kcal/mol, ele é acessível nas condições de reação apresentadas (radiação micro-ondas a 140 °C). A formação dos compostos voláteis torna a reação entropicamente favorecida, especialmente após a tautomerização do produto, favorecendo a forma ceto que é mais estável (densidade eletrônica concentrada no átomo mais eletronegativo), resultando em um  $\Delta G$  de reação de -25,30 kcal/mol.

Esquema 33 - Mecanismo de ataque nucleofílico empregando chalcona como eletrófilo.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Figura 15 - Caminho de reação para a metilsulfenilação das chalconas.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

## 7 PARTE EXPERIMENTAL

Nessa seção serão apresentados os dados experimentais referentes ao trabalho realizado.

### 7.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Salvo indicação contrária, todos os reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados sem mais purificação. O acompanhamento reacional foi feito através de placas de TLC (Thin layer chromatography) (sílica gel 60 F254). As placas foram reveladas por lâmpada UV (254 nm). Os rendimentos referem-se a compostos purificados e espectroscopicamente puros, salvo indicação contrária. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados no espectrômetro BRUCKER *AVANCE* III 500 MHz no departamento de química da UFJF. Como referência interna foi utilizada o tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos são relatados em ppm. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram referenciados a  $\text{CDCl}_3$  (7,26 ppm) e os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram referenciados a  $\text{CDCl}_3$  (77,0 ppm). Todos os espectros de  $^{13}\text{C}$  foram medidos com desacoplamento completo de prótons. As multiplicidades dos sinais são designadas pelas seguintes abreviaturas: s, simpleto; d, duplete; dd, duplo duplete; ddd, duplo duplete duplo; t, tripleto; tt, tripleto triplo; ttt, triplo tripleto triplo; m, multiplete; q, quarteto; qui, quinteto; e J, constante de acoplamento em Hz. Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BRUCKER ALPHA FT-IR MB102, no departamento de química da UFJF, com frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ . Para aquisição dos espectros utilizou-se o modo ATR (Attenuated Total Reflectance) com interface de NaCl. Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos em um equipamento Bruker Daltonics micrOTOF QII/ESI-TOF (sistema de ionização por *eletronspray*/ESI). As amostras foram submetidas para análise através de bomba de infusão (modos positivo e negativo com a adição de ácido fórmico ou hidróxido de amônio quando necessário).

## 7.2 PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS DOS PRODUTOS METILSULFENILADOS

Método A: Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol do ácil éster, 0,2 mmol de acetato de sódio e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO. A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C, adicionou-se aproximadamente 1 mmol do ácido acético. O tempo de reação foi de 30 minutos.

Método B: Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol do acetato de MBH, 0,2 mmol de acetato de sódio e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO. A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C, adicionou-se aproximadamente 1 mmol do ácido acético. O tempo de reação foi de 30 minutos.

**(Z)-etil 3-(4-bromofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (1):** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **1** como um óleo incolor (Método A: 53,6 mg, 85% de rendimento, Z/E 6:1, Método B: 43,5 mg, 69% de rendimento, Z/E 4:1); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,65 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 167,2, 138,9, 133,9, 131,8, 131,1, 130,3, 123,1, 61,2, 30,4, 16,3, 14,2; **IV (NaCl), cm<sup>-1</sup>:** 2980, 2920, 2851, 1710, 1630, 1176, 1073; **EMAR (ESI-TOF):** valor calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup>] [M + Na]<sup>+</sup> *m/z* 336,9874, valor encontrado 358,9853.

**(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-fenilacrilato (2):** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **2** como um óleo incolor (Método A: 30,8 mg, 81% de rendimento, Z/E 5:1, Método B: 31,0 mg, 65% de rendimento, Z/E 6:1); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,75 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 167,4, 140,2, 135,0, 129,7, 129,5, 128,7, 128,5, 61,1, 30,4, 16,2, 14,2; **IV (NaCl), cm<sup>-1</sup>:** 3059, 3027, 2962, 2922, 2854, 1711, 1628, 1268, 1084, 698; **EMAR (ESI-TOF):** valor calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup>] [M + Na]<sup>+</sup> *m/z* 259,0796, valor encontrado 259,0757.

**(Z)-etil 3-(4-fluorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (3):** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **3** como um óleo incolor (Método A: 40,2 mg, 79% de rendimento, Z/E 5:1); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,70 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,31 (q,

$J = 7,1$  Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 167,3, 163,0 (d,  $J = 250,0$  Hz), 139,3, 131,8 (d,  $J = 8,3$  Hz), 131,3 (d,  $J = 3,5$  Hz), 129,7, 115,9 (d,  $J = 21,6$  Hz), 61,4, 30,6, 16,4, 14,4; **IV (NaCl),  $\text{cm}^{-1}$** : 2985, 2920, 2869, 1709, 1600, 1225, 1079, 834; **EMAR (ESI-TOF)**: valor calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{SNa}^+]$   $[\text{M} + \text{Na}^+]$   $m/z$  277,0674, valor encontrado 277,0671.

**(Z)-etil 3-(4-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (4)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **4** como um óleo incolor (Método A: 42,8 mg, 79% de rendimento, Z/E 3:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,68 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 167,4, 139,0, 134,9, 133,6, 131,0, 129,0, 128,4, 61,4, 30,6, 16,4, 14,4; **IV (NaCl),  $\text{cm}^{-1}$** : 2982, 2918, 1712, 1630, 1174, 1085, 782; **EMAR (ESI-TOF)**: valor calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_2\text{SNa}^+]$   $[\text{M} + \text{Na}^+]$   $m/z$  293,0379, valor encontrado 293,0387.

**(Z)-etil 3-(3-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (5)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **5** como um óleo incolor (Método A: 36,0 mg, 69% de rendimento, Z/E 7:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,67 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 167,3, 138,7, 137,0, 134,7, 131,3, 130,0, 129,6, 128,9, 127,7, 61,5, 30,6, 16,4, 14,4; **IV (NaCl),  $\text{cm}^{-1}$** : 3059, 2980, 2924, 2853, 1710, 1276, 1082, 789; **EMAR (ESI-TOF)**: valor calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_2\text{SNa}^+]$   $[\text{M} + \text{H}^+]$   $m/z$  271,0570, valor encontrado 271,0554.

**(Z)-etil 3-(2-bromofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (6)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **6** como um óleo incolor (Método A: 56,2 mg, 86% de rendimento, Z/E 7:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,74 (s, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 2H), 7,36 (td,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 4,33 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 167,1, 139,2, 135,8, 133,0, 131,4, 130,1, 127,5, 124,4, 61,4, 30,5, 16,2, 14,3; **IV (NaCl),  $\text{cm}^{-1}$** : 3060, 2960, 2925, 2855, 1709, 1261, 1025, 754; **EMAR (MALDI-TOF)**: valor calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2\text{SNa}^+]$   $[\text{M} + \text{Na}^+]$   $m/z$  336,9874, valor encontrado 336,9867.

**(Z)-etil 3-(2-clorofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (7)**: O produto foi purificado através de

coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **7** como um óleo incolor (Método A: 38,5 mg, 71% de rendimento, Z/E 5:1); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 7,80 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,23-7,19, 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 167,1, 137,1, 134,3, 134,0, 131,7, 130,7, 130,0, 129,8, 126,9, 61,4, 30,6, 16,2, 14,4; **IV (NaCl), cm<sup>-1</sup>**: 3062, 2980, 2922, 2852, 1714, 1633, 1259, 1083, 757; **EMAR (MALDI-TOF)**: valor calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup>] [M + Na<sup>+</sup>] *m/z* 293,0379, valor encontrado 293,0373

**(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-*p*-toluilacrilato acrilato (8)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **8** como um óleo incolor (Método A: 48,6 mg, 97% de rendimento, Z/E 7:1); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 7,76 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,9, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,9, 2H), 4,33 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 167,8, 140,6, 139,2, 132,4, 129,8, 129,5, 129,0, 61,2, 30,7, 21,5, 16,4, 14,4; **IV (NaCl), cm<sup>-1</sup>**: 2979, 2957, 2921, 2854, 1709, 1621, 1263, 1176, 1079, 812; **EMAR (MALDI-TOF)**: valor calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup>] [M + Na<sup>+</sup>] *m/z* 273,0925, valor encontrado 273,0923.

**(Z)-etil 3-(4-metóxi-fenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (9)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **9** como um óleo incolor (Método A: 47,4 mg, 94% de rendimento, Z/E 8:1); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 167,9, 160,3, 140,4, 131,7, 127,7, 127,5, 114,3, 61,2, 55,4, 30,8, 16,4, 14,4; **IV (NaCl), cm<sup>-1</sup>**: 2978, 2919, 2839, 1704, 1603, 1510, 1261, 1176, 828; **EMAR (MALDI-TOF)**: valor calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>SNa<sup>+</sup>] [M + Na<sup>+</sup>] *m/z* 289,0874, valor encontrado 289,0880.

**(Z)-etil 3-(3-metóxi-fenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (10)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **10** como um óleo incolor (Método A: 46,8 mg, 88% de rendimento, Z/E 4:1, Método B: 47,9 mg, 90% de rendimento, Z/E 4:1); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 7,73 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 167,9, 159,8, 140,4, 136,5, 130,1, 129,7, 122,1, 115,0, 114,7, 61,3, 55,4, 30,8, 16,4, 14,4; **IV (NaCl), cm<sup>-1</sup>**: 2982, 2917,

2836, 1711, 1253, 790; **EMAR (MALDI-TOF)**: valor calculado para  $[C_{14}H_{18}O_3SNa^+]$   $[M + Na^+]$   $m/z$  289,0874, valor encontrado 289,0868.

**(Z)-etil 3-(2-metóxfenil)-2-((metiltio)metil)acrilato (11)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **11** como um óleo incolor (Método A: 48,7 mg, 88% de rendimento, Z/E 6:1); **RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$** : 7,88 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$** : 167,6, 157,7, 136,4, 130,4, 130,3, 129,7, 124,4, 120,6, 110,6, 61,1, 55,6, 31,0, 16,3, 14,4; **IV (NaCl),  $cm^{-1}$** : 3075, 2981, 2917, 2839, 1710, 1630, 1264, 754; **EMAR (MALDI-TOF)**: valor calculado para  $[C_{14}H_{18}O_3SNa^+]$   $[M + Na^+]$   $m/z$  289,0874, valor encontrado 289,0867.

**(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-*o*-toluilacrilato (12)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **12** como um óleo incolor (Método A: 47,2 mg, 95% de rendimento, Z/E 5:1); **RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$** : 7,80 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,32 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$** : 167,4, 139,5, 137,0, 134,5, 130,7, 130,3, 129,0, 128,8, 125,9, 61,2, 30,6, 20,2, 16,2, 14,4; **IV (NaCl),  $cm^{-1}$** : 3062, 2983, 2916, 2863, 1713, 1632, 1262, 1079, 751; **EMAR (MALDI-TOF)**: valor calculado para  $[C_{14}H_{18}O_2SNa^+]$   $[M + Na^+]$   $m/z$  273,0925, valor encontrado 273,0922.

**(Z)-etil 2-((metiltio)metil)-3-(naftalen-3-*uil*)acrilato (13)**: O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter 10%) para obter o produto **13** como um óleo incolor (Método A: 45,5 mg, 77% de rendimento, Z/E > 19:1); **RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$** : 8,25 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 3H), 7,54-7,49 (m, 4H), 4,38 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$** : 167,3, 138,4, 133,5, 132,4, 132,2, 131,7, 129,2, 128,7, 126,9, 126,6, 126,4; 125,4, 124,7, 61,3, 30,9, 16,3, 14,4; **IV (NaCl),  $cm^{-1}$** : 3058, 2981, 2912, 2869, 1712, 1631, 1255, 1188, 1090, 779; **EMAR (MALDI-TOF)**: valor calculado para  $[C_{17}H_{18}O_2SNa^+]$   $[M + Na^+]$   $m/z$  309,0925, valor encontrado 309,0925.

### 7.3. PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS DOS MATERIAIS DE PARTIDA

#### 7.3.2. Preparação e caracterização dos adutos de MBH

Os produtos de Morita-Baylis-Hillman foram sintetizados usando o seguinte protocolo: Em um balão foram adicionados 5 mmol de aldeído, 5 mmol de ácido acético e excesso de acrilato de etila (10 mmol) em presença de 70 mol% do 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano (DABCO) (Esquema 12). A reação procedeu com agitação em temperatura ambiente durante aproximadamente 96 horas. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e água. A utilização de água neste processo ocorreu para a retirada do excesso de DABCO ainda presente. Adicionou-se Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para auxiliar na retirada de água na fase orgânica. Após filtração, a mesma foi submetida a secagem sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados através de coluna cromatográfica empregando como eluente a mistura hexano/acetato de etila 15%.

**Etil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 648,5 mg, 63% de rendimento); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,39 - 7,27 (m, 5H), 6,34 - 6,34 (m, 1H), 5,81 - 5,80 (m, 1H), 5,56 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,04 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 166,4; 142,2; 141,3; 128,4; 127,8; 126,6; 125,9; 73,4; 60,9; 14,0.

**Etil 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 15%, 852,0 mg, 76% de rendimento); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,32-7,29 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,50 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,36 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 166,1, 162,2 (d, *J* = 244,4 Hz), 142,1, 137,1, 128,3 (d, *J* = 8,1 Hz), 125,6, 115,1 (d, *J* = 21,3 Hz), 72,4, 60,9, 13,9.

**Etil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 10%, 938,4 mg, 78% de rendimento); **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.31 (s, 4H), 6.33 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 166,2, 141,8, 139,8, 133,5, 128,5, 127,9, 126,1, 72,7, 61,0, 14,0.

**Etil 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 1382,5 mg, 97% de rendimento); **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,45 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7,24 (d, 2H, *J* = 8.2

Hz), 6,33 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,49 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 4,16 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 3,23 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 1,24 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,1, 141,7, 140,4, 131,4, 128,3, 126,1, 121,6, 72,0, 61,0, 14,0.

**Etil 2-(hidroxi(*p*-toluil)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 967,5 mg, 88% de rendimento); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,27 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,14 (m, 2H), 6,33 - 6,32 (m, 1H), 5,82 - 5,1 (m, 1H), 5,53 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 2,96 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,3, 142,3, 138,4, 137,4, 129,1, 126,5, 125,6, 73,2, 60,9, 21,1, 14,0.

**Etil 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 826,9 mg, 70% de rendimento); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30-7,26 (m, 2H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,23 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,3, 159,1, 142,4, 133,5, 127,8, 125,3, 113,7, 72,7, 60,8, 55,2, 14,0.

**Etil 2-((3-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 1079,9 mg, 90% de rendimento); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,41 - 7,40 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 3H), 6,38 - 6,38 (m, 1H), 5,84 - 5,84 (m, 1H), 5,54 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 3,20 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 1,28 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,1, 143,4, 141,5, 134,4, 129,7, 127,9, 126,7, 126,5, 124,7, 72,9, 61,1, 14,0.

**Etil 2-(hidroxi(3-metoxifenil)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 625,9 mg, 53% de rendimento); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,27 - 7,26 (m, 2H), 6,95 - 6,94 (m, 1H), 6,34 - 6,33 (m, 1H), 5,80 - 5,80 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,26 (t, 3H,  $J = 7,1$ Hz).

**Etil 2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 1083,2 mg, 90% de rendimento); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,55 (dd, 1H,  $J = 1,7$ ;  $J = 7,7$ ), 7,36 (dd, 1H,  $J = 1,3$  Hz;  $J = 7,8$ ), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 6,33 - 6,33 (m, 1H), 5,98 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz), 5,58 - 5,58 (m, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 2H), 3,34 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz), 1,27 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,6, 159,2, 140,8, 138,3, 132,8, 129,0, 128,1,

127,0, 126,6, 69,4, 61,1, 14,0.

**Etil 2-(hidroxi(naftalen-3-uil)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 1001,4 mg, 78% de rendimento); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,82 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,65 (d, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 1,25 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 166,8; 142,0; 136,4; 133,7; 130,8; 128,7; 128,5; 127,9; 126,1; 125,6; 125,3; 124,5; 123,7; 69,4; 61,1; 14,0.

### 7.3.3 Preparação e caracterização dos acetatos de MBH

Os acetatos de MBH foram preparados solubilizando o aduto de MBH (1 mmol) em 2 mL de diclorometano. Em seguida, adicionou-se cloreto de acila (1,2 mmol), trietilamina (1,3 mmol) e DMAP catalítico. A reação foi mantida a temperatura ambiente sob agitação por 48 horas. A mistura reacional foi extraída com diclorometano e água para a remoção do excesso de DMAP e trietilamina e realizou-se secagem a pressão reduzida em um rotavapor.

**Etil 2-(acetoxi(fenil)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/éter etílico 10%; 131,6 mg, 53% de rendimento); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,82 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,65 (d, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 1,25 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 166,8, 142,0, 136,4, 133,7, 130,8, 128,7, 128,5, 127,9, 126,1, 125,6, 125,3, 124,5, 123,7, 69,4, 61,1, 14,0.

**Etil 2-(acetoxi(3-metoxifenil)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 141,9 mg, 51% de rendimento); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,27 - 7,24 (m, 1H), 6,96 (dt,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 6,91 (dd,  $J = 2,6$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 6,84 (ddd,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 2,6$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 169,6, 165,1, 159,7, 140,0, 139,5, 129,6, 125,9, 120,2, 113,9, 113,5, 73,1, 61,1, 55,4, 21,2, 14,2.

**Etil 2-(acetoxi(4-bromofenil)metil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 10%; 176,5 mg, 54% de rendimento); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,47 (dt,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,2$  Hz, 2H), 7,27 (dt,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,2$  Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,42-6,41 (m, 1H), 5,87 (dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 0,9$  Hz,

1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 169.2; 164.6; 139.3; 136.9; 131.5; 129.4; 125.5; 122.3; 72.4; 60.9; 20.9; 13.9.

### 7.3.4 Preparação e caracterização dos acil ésteres

Os acil ésteres foram preparados empregando 1 mmol do aduto de MBH (1 mmol), anidrido acético (1,15 mmol) e 2 mL de piridina. Este tipo de metodologia empregando piridina, que é uma base não muito volumosa, permite um ataque nucleofílico a uma das carbonilas do anidrido acético, gerando ânions acetato no meio. Por sua vez, o acetato adiciona-se ao sistema conjugado, originando o produto desejado. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante um período de 96 horas. A mistura reacional foi extraída com diclorometano e água para a remoção do excesso de piridina e, em sequência, submetida a secagem a pressão reduzida.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-bromofenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 285,2 mg, 87% de rendimento, E/Z 17:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 7,88 (s, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,34 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ :170,7; 166,7; 143,9; 133,3; 132,1; 131,0; 127,8; 124,1; 61,5; 59,2; 21,0; 14,4.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 198,0 mg, 80% de rendimento, E/Z > 19:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 7,98 (s, 1H), 7,40 – 7,38 (m, 5H), 4,96 (s, 2H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H) , 2,10 (s, 3H), 1,35 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ :170,7; 166,8; 145,1; 134,3; 129,5; 129,4; 128,7; 127,0; 61,2; 59,5; 20,9; 14,3.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-fluorofenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 175,6 mg, 67% de rendimento, E/Z 6:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 7,85 (s, 1H), 7,32 (dd,  $J = 8,9$  Hz,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 7,03 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,23 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,27 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 170,2; 166,3; 163,0 (d,  $J = 249,2$  Hz); 143,5; 131,2 (d,  $J = 8,4$  Hz); 130,1 (d,  $J = 3,3$  Hz); 126,6; 115,6 (d,  $J = 21,6$  Hz); 60,9; 58,8; 20,5; 13,9.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 141,3 mg, 50% de rendimento, E/Z > 19:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,83 (s, 1H), 7,32 (dt,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,23 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,27 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,8; 166,7; 143,8; 135,8; 132,8; 130,8; 129,1; 127,7; 61,4; 59,2; 21,0; 14,4.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-clorofenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 248,8 mg, 88% de rendimento, E/Z 18:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,88 (s, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 3H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,34 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,6; 166,6; 144,4; 137,0; 133,6; 130,2; 129,3; 128,7; 127,8; 125,9; 61,1; 59,4; 20,9; 14,3.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-bromofenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 176,6 mg, 54% de rendimento, E/Z > 19:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,98 (s, 1H), 7,63 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,34 (td,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,24 (td,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,42 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,6; 166,3; 144,0; 135,0; 133,0; 130,7; 130,4; 128,9; 127,6; 124,2; 61,5; 59,4; 21,0; 14,4.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-clorofenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 152,6 mg, 54% de rendimento, E/Z > 19:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,03 (s, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,34 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,6; 166,3; 141,9; 134,3; 133,1; 130,6; 130,3; 129,8; 129,1; 126,9; 61,4; 59,4; 21,0; 14,3.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-*p*-toluilacrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 209,8 mg, 80% de rendimento, E/Z 16:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,95 (s, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 2H), 7,22 – 7,20 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,34 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,9; 167,1; 145,4; 140,0; 131,5; 129,7; 129,6; 126,1; 61,2; 59,6; 21,5; 21,1; 14,3.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-metoxifenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 163,6 mg, 47% de rendimento, E/Z 15:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,92 (s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 2H), 6,94 – 6,91 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,29 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,34 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 171,0; 167,3; 161,0; 145,2; 131,6; 126,9; 124,6; 114,4; 61,2; 59,7; 55,5; 21,1; 14,1.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-metoxifenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 219,8 mg, 79% de rendimento, E/Z 15:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,86 (s, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 6,88 – 6,86 (m, 1H), 6,85 – 6,83 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,21 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,7; 166,8; 159,7; 145,1; 135,6; 129,8; 127,2; 121,9; 115,4; 114,6; 61,2; 59,4; 55,2; 20,9; 14,3.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-metoxifenil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 186,6 mg, 67% de rendimento, E/Z 15:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,15 (s, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 6,99 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,32 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,37 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,7; 166,8; 157,7; 141,3; 131,1; 130,1; 126,9; 123,4; 120,5; 110,6; 61,0; 59,9; 55,1; 21,0; 14,3.

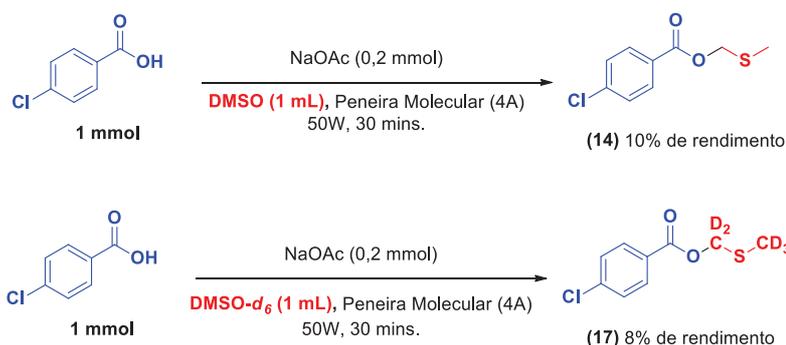
**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-*o*-toluilacrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 163,6 mg, 47% de rendimento, E/Z > 19:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,05 (s, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,35 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,6; 166,6; 144,4; 137,0; 133,6; 130,2; 129,3; 128,7; 127,8; 125,9; 61,1; 59,4; 20,9; 20,0; 14,3.

**(E)-etil 2-(acetoximetil)-3-(naftalen-2-uil)acrilato:** O produto foi purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano a hexano/acetato de etila 20%; 167,2 mg, 56% de rendimento, E/Z > 19:1); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,53 (s, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 3H), 7,58 – 7,56 (m, 2H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,7; 166,6; 143,6; 133,5; 131,7; 131,6; 129,8; 128,8; 126,9; 126,8; 126,5; 125,4; 124,6; 61,4; 59,8; 21,0; 14,4.

## 7.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS CONTROLE

### 7.4.1 Trapeamento do intermediário de reação

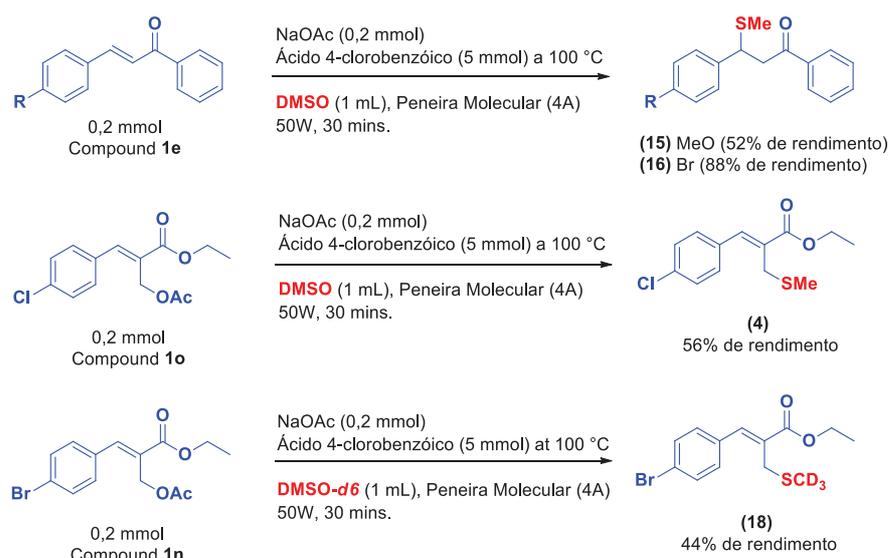
Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol de acetato de sódio e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO ou DMSO- $d_6$ . A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C, adicionou-se aproximadamente 1 mmol do ácido 4-clorobenzóico. O tempo de reação foi de 30 minutos.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

### 7.4.2 Geração *in situ* do intermediário de reação

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona ou (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona ou (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato ou (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-bromofenil)acrilato, 0,2 mmol de acetato de sódio e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO ou DMSO- $d_6$ . A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C, adicionou-se aproximadamente 1 mmol do ácido 4-clorobenzóico. O tempo de reação foi de 30 minutos.

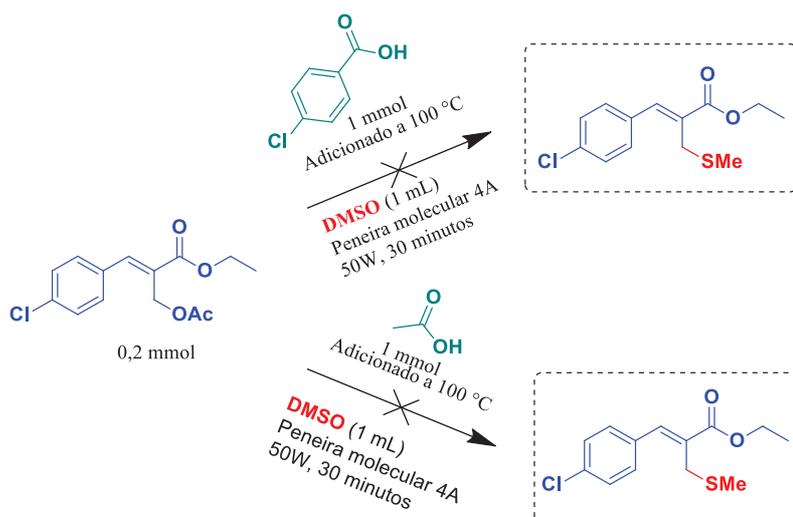


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

### 7.4.3 Experimento em ausência do sal ou ácido

Método A: Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol de (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO. A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C, adicionou-se aproximadamente 1 mmol do ácido 4-clorobenzoico. O tempo de reação foi de 30 minutos.

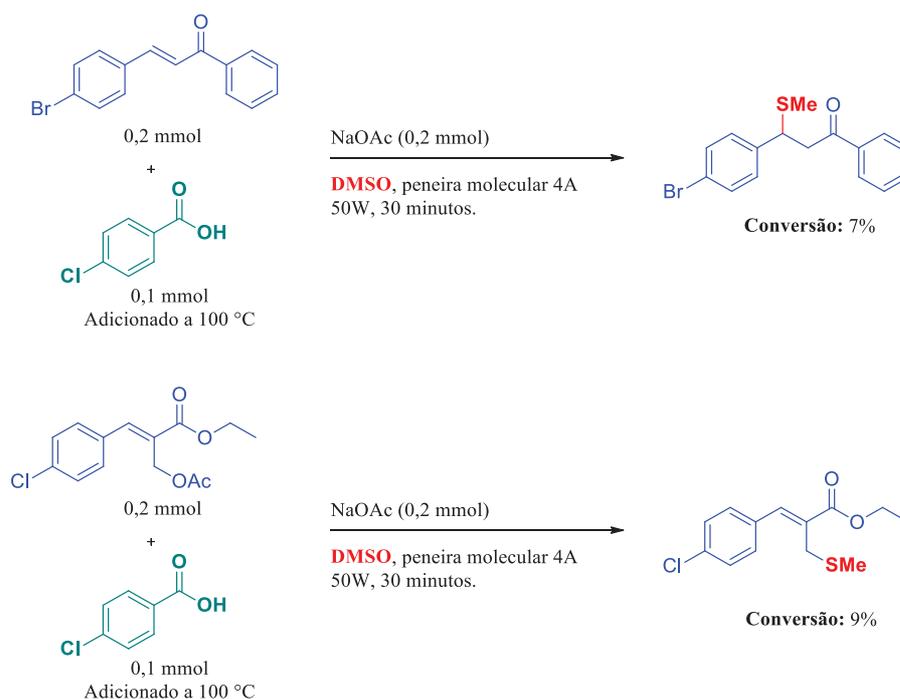
Método B: Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol de (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato e 0,2 mmol de acetato de sódio juntamente a um aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO. A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo) e o tempo de reação foi de 30 minutos.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

#### 7.4.4 Experimento usando ácido em concentração sub-estequiométrica

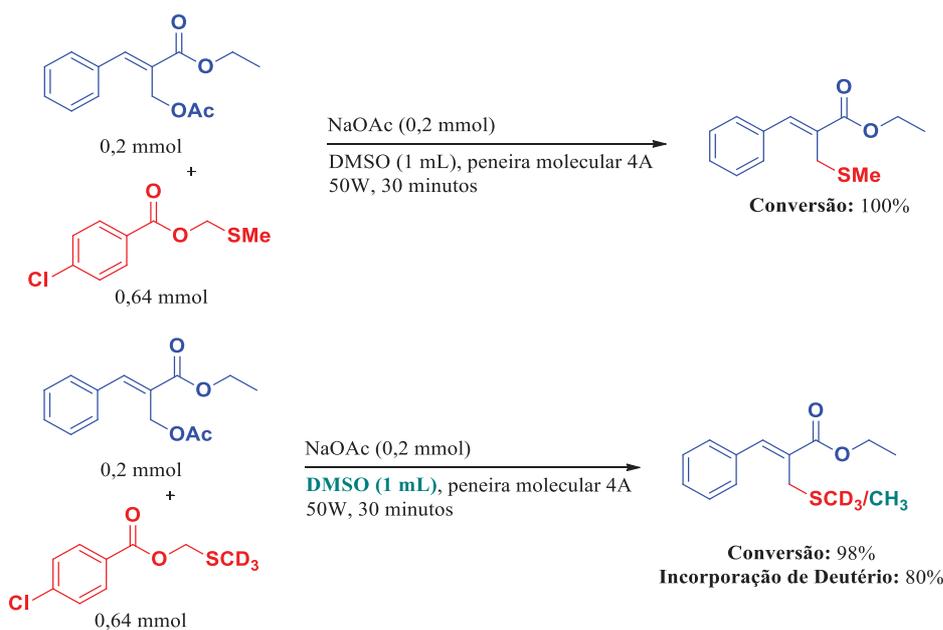
Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona ou (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato, 0,2 mmol de acetato de sódio e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO. A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C, adicionou-se aproximadamente 0,1 mmol do ácido 4-clorobenzoico. O tempo de reação foi de 30 minutos.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

### 7.4.5 Experimento em ausência de ácido e presença do Éster de MTM

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol de (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato, 0,2 mmol de acetato de sódio, 0,64 mmol de (metiltio)metil 4-clorobenzoato e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO ou DMSO-*d*<sub>6</sub>. A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). O tempo de reação foi de 30 minutos.

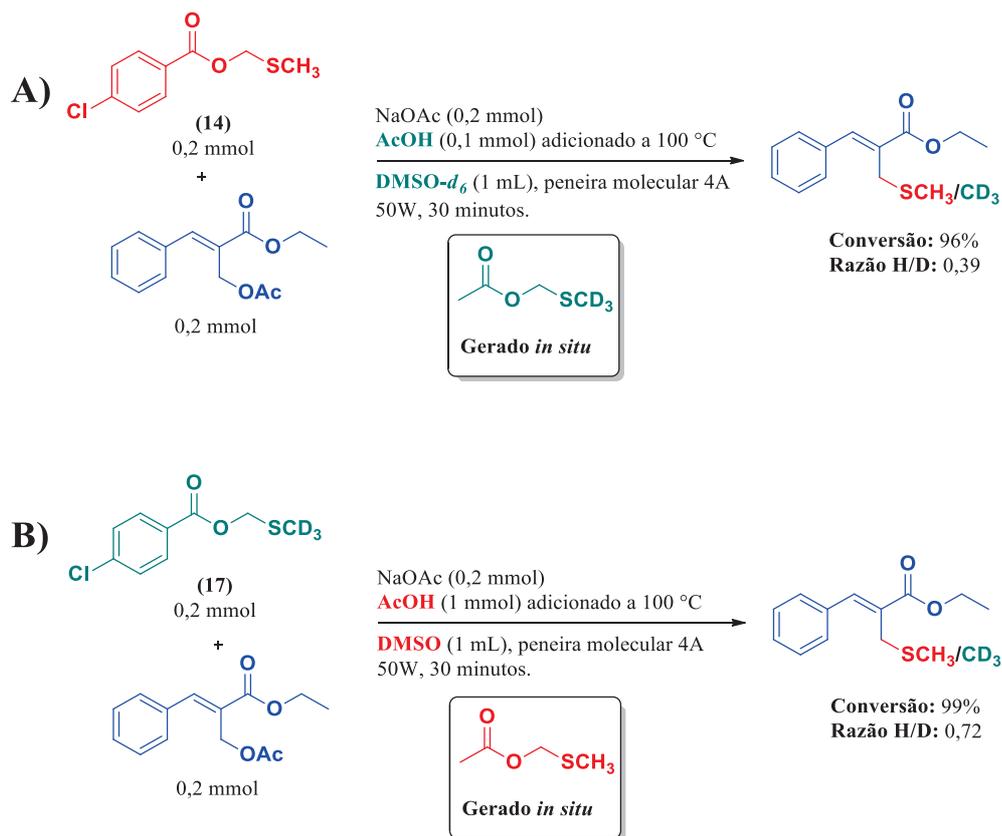


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

### 7.4.6 Experimentos de competição

Método A: Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol de (metiltio)metil 4-clorobenzoato, 0,2 mmol de (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato, 0,2 mmol de acetato de sódio e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO-*d*<sub>6</sub>. A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C, adicionou-se aproximadamente 1,0 mmol do ácido acético. O tempo de reação foi de 30 minutos.

Método B: Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,2 mmol de (metiltio)metil 4-clorobenzoato-*d*<sub>5</sub>, 0,2 mmol de (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato, 0,2 mmol de acetato de sódio e aditivo de peneira molecular de 4Å em 1 mL de DMSO. A reação foi submetida ao reator de micro-ondas (50W, modo refluxo). Quando a temperatura atingiu 100 °C, adicionou-se aproximadamente 1,0 mmol do ácido acético. O tempo de reação foi de 30 minutos.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

## 7.5 MÉTODOS COMPUTACIONAIS EMPREGADOS

Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa Gaussian 09 (revisão D01) (FRISCH et al., 2013). Todos os cálculos foram realizados em pressão igual a 1 atm e temperatura igual a 413,15 K (140 °C), similar as condições experimentais. As conformações de energia mínima para todas as espécies foram determinadas na fase gasosa empregando a teoria do funcional de densidade (DFT) (PARR; WEITAO, 1989), o funcional híbrido M06-2X (ZHAO; TRUHLAR, 2008) e a função de base 6-31G(d,p). Esse mesmo nível de teoria foi empregado no cálculo das frequências vibracionais e propriedades termodinâmicas. Os pontos de celda de primeira ordem foram obtidos utilizando o algoritmo de Berny, e apresentaram apenas uma frequência vibracional imaginária. Cálculos da Coordenada Intrínseca de Reação também foram realizados para a adequada caracterização desses estados de transição.

Após a otimização das geometrias, realizou-se cálculos *single-point* empregando o funcional M06-2X-D3 (GRIMME et al., 2010), a base 6-31++G(d,p) e o modelo de solvatação SMD para dimetilsulfóxido. A Energia livre de Gibbs ( $G_{sol}^{\circ}$ ) foi então determinada através da seguinte equação:

$$G_{sol}^{\circ} = E_{gas} + \delta G_{solv} + G_T^{\circ}$$

Sendo a equação, as contribuições são, respectivamente: a energia total, a energia livre de Gibbs de solvatação (ambos obtidos nos cálculos *single-point*) e a correção térmica para entalpia e entropia (determinada nos cálculos na fase gasosa).

## 8 CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu que compostos metilsulfenilados fossem acessados com rendimentos de bons a excelentes (variando de 61% a 97%), sem a utilização inicial do éster de MTM, nem de CSA catalítico. A comparação entre as metodologias utilizadas pelo grupo demonstrou que a empregada nesse estudo foi mais eficaz ao se empregar os derivados de MBH como substratos. A partir dos experimentos controles, evidenciou-se a formação *in situ* do éster de MTM. As chalconas também foram exploradas como substrato por meio da formação *in situ* do (metiltio)metil 4-clorobenzoato (éster derivado do ácido 4-clorobenzóico), possibilitando a obtenção do produto metilsulfenilado em rendimentos razoáveis. No total, foram sintetizados e caracterizados 49 compostos.

Foi demonstrado que a reação não procede em ausência de ácido ou sal de TCA. Entretanto, a presença do éster de MTM possibilita a reação de ocorrer em meio livre de ácido, havendo sido constatada através das evidências da incorporação do grupo -SMe com conversão de 98%, tanto para o composto deuterado (-SCD<sub>3</sub>) quanto não deuterado (-SCH<sub>3</sub>). Portanto, apresentou-se uma alternativa de metilsulfenilação em meio não ácido.

Além dos experimentos controle, o mecanismo também foi investigado por cálculo teórico, empregando a teoria do funcional da densidade (DFT). Os resultados obtidos suportam fortemente que a formação da espécie hipervalente de enxofre e do ílideo de sulfônio sejam intermediários cruciais e que um rearranjo do tipo Pummerer é fundamental para a formação do éster de MTM. O mecanismo parece proceder através do ataque nucleofílico do éster de MTM, comportando-se como um reagente de metilsulfenilação, seguido de uma etapa entropicamente favorecida, envolvendo ataque do acetato às espécies positivamente carregadas, levando ao produto. O desenvolvimento de um reagente de metilsulfenilação de baixo custo e de fácil manuseio apresentou vantagens relevantes em comparação ao composto mais empregado nessa classe de reação que é o metanotiol.

## REFERÊNCIAS

- AN, Z. *et al.* Metal-free synthesis of 3-methylthiofurans from homopropargylic alcohols and DMSO via a tandem sulfenylation/cyclization reaction in a one-pot manner. **Organic Chemistry Frontiers** v. 3, n. 12, p. 1746–1749, 2016.
- ATKINS, S. **Química Inorgânica**. 4<sup>a</sup> Ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
- AVELLA-MORENO, E. *et al.* Reactions and products revealed by NMR spectra of deuterated dimethylsulfoxide with iodomethane in neutral and basic media. **Journal of Sulfur Chemistry** v. 36, n. 5, p. 535–543, 2015.
- BEDNAREK, P. Sulfur-containing secondary metabolites from *Arabidopsis thaliana* and other Brassicaceae with function in plant immunity. **Chembiochem: A European Journal of Chemical Biology** v. 13, n. 13, p. 1846–1859, 2012.
- BORDWELL, F. G.; ALGRIM, D. Nitrogen acids. 1. Carboxamides and sulfonamides. **The Journal of Organic Chemistry** v. 41, n. 14, p. 2507–2508, 1976.
- COHEN, A. M.; STAVRI, P. Z.; HERSH, W. R. A categorization and analysis of the criticisms of Evidence-Based Medicine. **International Journal of Medical Informatics** v. 73, n. 1, p. 35–43, 2004.
- COHEN, T. *et al.* Removal of sulfur groups from molecules by copper(I). Preparation of sulfur-substituted 1,3-dienes for the Diels-Alder reaction. **The Journal of Organic Chemistry** v. 41, n. 19, p. 3218–3219, 1976.
- DAI, C. *et al.* Lewis Acid-Catalyzed, Copper(II)-Mediated Synthesis of Heteroaryl Thioethers under Base-Free Conditions. **The Journal of Organic Chemistry** v. 77, n. 9, p. 4414–4419, 2012.
- EDSON, C. Disinfection of Dwellings by Means of Sulphur Dioxide. **Public health papers and reports** v. 15, p. 65–68, 1889.
- ENDERS, D.; LÜTTGEN, K.; NARINE, A. Asymmetric Sulfa - Michael Additions. **Synthesis** v. 2007, n. 7, p. 959–980, 2007.
- FONTECAVE, M.; OLLAGNIER-DE-CHOUDENS, S.; MULLIEZ, E. Biological Radical Sulfur Insertion Reactions. **Chemical Reviews** v. 103, n. 6, p. 2149–2166, 2003.
- FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09, Revision D.01**. Wallingford CT Gaussian, Inc., 2013.
- GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. Sulfur. In: GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW. **Chemistry of the Elements**. 2<sup>a</sup> ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. p. 645–746.
- GRIMME, S. *et al.* A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 15, p. 154104, 2010.
- HUXLEY, A. **Admirável mundo novo**. Tradução de Vidal de Oliveira. 22<sup>a</sup> Ed. São Paulo:

Globo, 2014.

JABRI, S. Y.; OVERMAN, L. E. Enantioselective Total Synthesis of Plectosphaeroic Acid B. **Journal of the American Chemical Society** v. 135, n. 11, p. 4231–4234, 2013.

KHATIK, G. L.; KUMAR, R.; CHAKRABORTI, A. K. Catalyst-Free Conjugated Addition of Thiols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds in Water. **Organic Letters** v. 8, n. 11, p. 2433–2436, 2006.

KIRAGOSYAN, K. *et al.* Effect of dimethyl disulfide on the sulfur formation and microbial community composition during the biological H<sub>2</sub>S removal from sour gas streams. **Journal of Hazardous Materials** v. 386, 2020.

KUMARASWAMY, G.; RAJU, R.; NARAYANARAO, V. Metal- and base-free syntheses of aryl/alkylthioindoles by the iodine-induced reductive coupling of aryl/alkyl sulfonyl chlorides with indoles. **RSC Advances** v. 5, n. 29, p. 22718–22723, 2015.

KUTNEY, G. **Sulfur. History, Technology, Applications & Industry**. 2. ed. Toronto: ChemTec, 2013.

LIGON, B. L. Penicillin: its discovery and early development. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases** Problems and Solutions for Antimicrobial Resistance among Pediatric Respiratory Tract and Nosocomial Pathogens. v. 15, n. 1, p. 52–57, 2004.

MATTHEWS, W. S. *et al.* Equilibrium acidities of carbon acids. VI. Establishment of an absolute scale of acidities in dimethyl sulfoxide solution. **Journal of the American Chemical Society** v. 97, n. 24, p. 7006–7014, 1975.

MORITA, I. *et al.* Exploiting a C–N Bond Forming Cytochrome P450 Monooxygenase for C–S Bond Formation. **Angewandte Chemie International Edition** v. 59, n. 10, p. 3988–3993, 2020.

NICOLAOU, K. C.; GIGUÈRE, D. *et al.* A Practical Sulfenylation of 2,5-Diketopiperazines. **Angewandte Chemie International Edition** v. 51, n. 3, p. 728–732, 2012.

NICOLAOU, K. C.; LU, M. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Epidithio-, Epitetrathio-, and bis-(Methylthio)diketopiperazines: Synthetic Methodology, Enantioselective Total Synthesis of Epicoccin G, 8,8'-*epi-ent*-Rostratin B, Gliotoxin, Gliotoxin G, Emethallicin E, and Haematocin and Discovery of New Antiviral and Antimalarial Agents. **Journal of the American Chemical Society** v. 134, n. 41, p. 17320–17332, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO model list of essential medicines. 20<sup>a</sup> lista. 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273826>. Acesso em: 12 jul. 2020.

PATIL, Mahendra; LOERBROKS, Claudia; THIEL, Walter. Mechanism of the Pummerer Reaction: A Computational Study. **Organic Letters** v. 15, n. 7, p. 1682–1685, 2013.

PARR, R. G.; WEITAO, Y. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules - International Series of Monographs on Chemistry**. Oxford: Oxford University Press, 1989.

PEREIRA, Adriane A. *et al.* Methylsulfenylation of Electrophilic Carbon Atoms: Reaction Development, Scope, and Mechanism: Methylsulfenylation of Electrophilic Carbon Atoms: Reaction Development, Scope, and Mechanism. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2017, n. 12, p. 1578–1582, 2017.

RICCI, Paolo *et al.* Organocatalytic Asymmetric Sulfa-Michael Addition to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. **Advanced Synthesis & Catalysis** v. 350, n. 1, p. 49–53, 2008.

SANTOS, Nuno C. *et al.* Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. **Biochemical Pharmacology** v. 65, n. 7, p. 1035–1041, 2003.

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

SHEN, Chao *et al.* Recent advances in C–S bond formation via C–H bond functionalization and decarboxylation. **Chemical Society Reviews** v. 44, n. 1, p. 291–314, 2014.

TAN, Siang Yong; TATSUMURA, Yvonne. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. **Singapore Medical Journal** v. 56, n. 7, p. 366–367, 2015.

TASHRIFI, Zahra *et al.* Dimethyl Sulfoxide: Yesterday's Solvent, Today's Reagent. **Advanced Synthesis & Catalysis** v. 362, n. 1, p. 65–86, 2020.

TROST, Barry M.; BRIDGES, Alex J. Alkylative eliminations. Scope of the activating group. **The Journal of Organic Chemistry** v. 40, n. 13, p. 2014–2016, 1975.

WANG, Weiguo *et al.* Copper(I)-Catalyzed Interrupted Click Reaction: Synthesis of Diverse 5-Hetero-Functionalized Triazoles. **Angewandte Chemie International Edition** v. 55, n. 2, p. 649–653, 2016.

XU, Yinfeng *et al.* Highly regioselective para-methylthiolation/bridging methylenation of arylamines promoted by  $\text{NH}_4\text{I}$ . **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 38, p. 9742–9745, 2015.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.

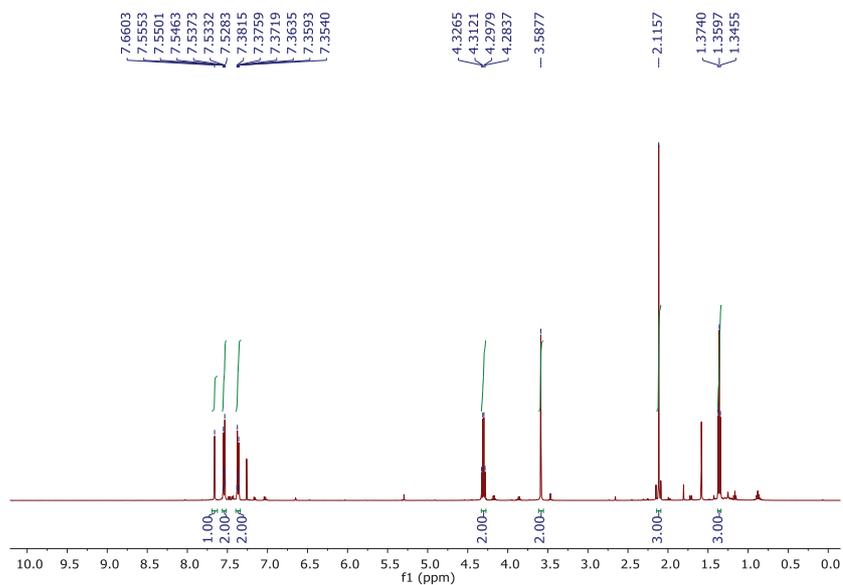
ZHAO, Wannian *et al.* Ammonium Iodide Induced Nonradical Regioselective Sulfenylation of Flavones via a C–H Functionalization Process. **The Journal of Organic Chemistry** v. 80, n. 18, p. 9167–9175, 2015.

ZOU, Jin-Feng *et al.* DMSO as oxidant and sulfenylating agent for metal-free oxidation and methylthiolation of alcohol-containing indoles. **RSC Advances** v. 5, n. 38, p. 30389–30393, 2015.

## APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN E IV

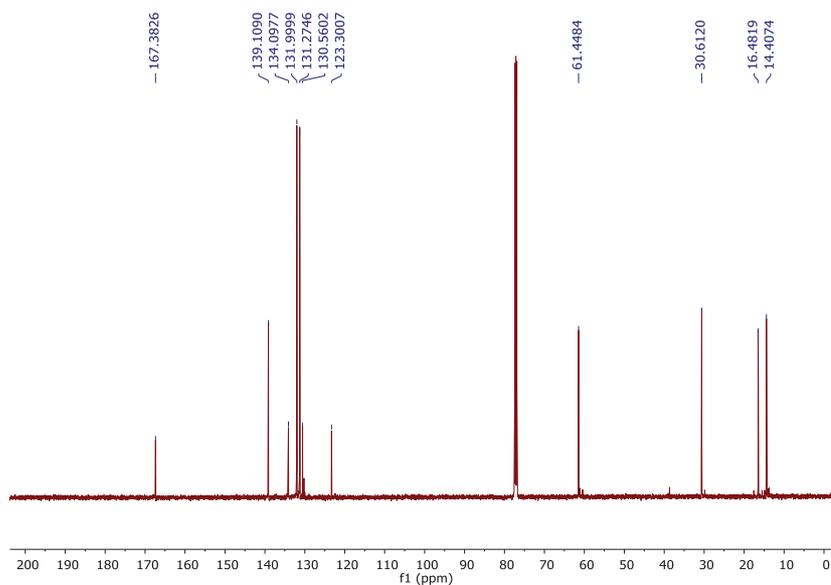
### SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DOS COMPOSTOS METILSULFENILADOS

Espectro 1 – RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



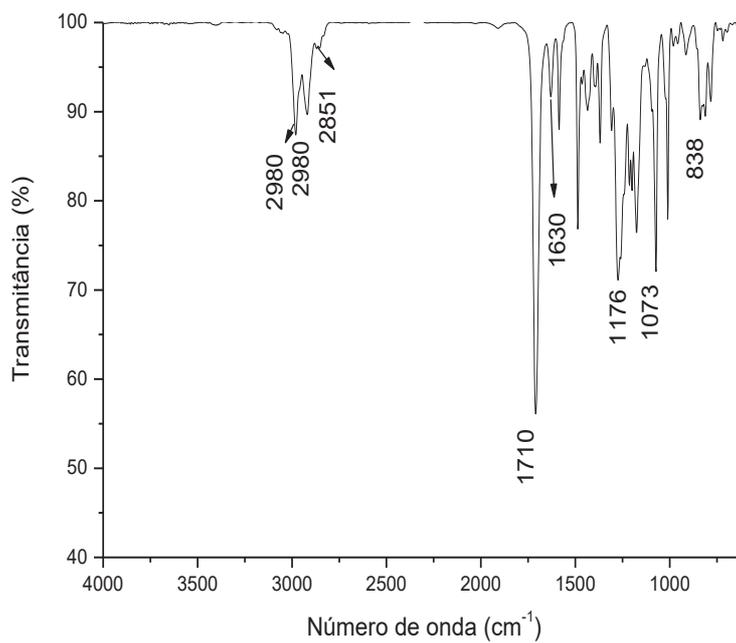
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 2 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

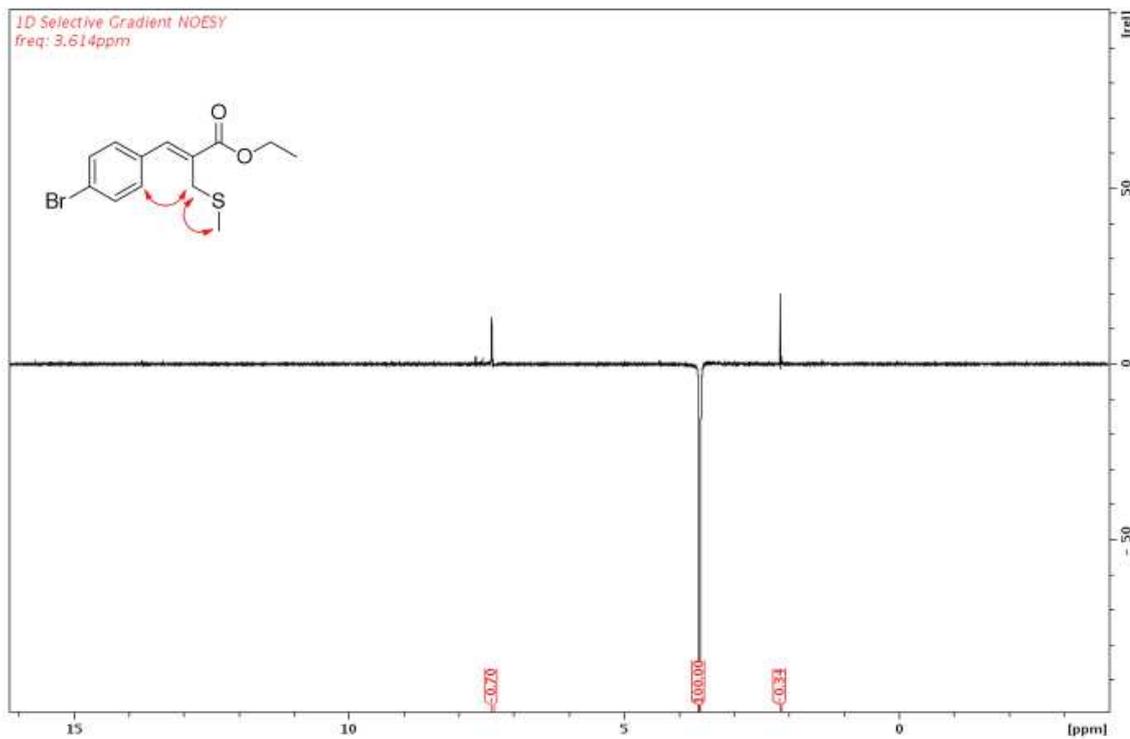


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

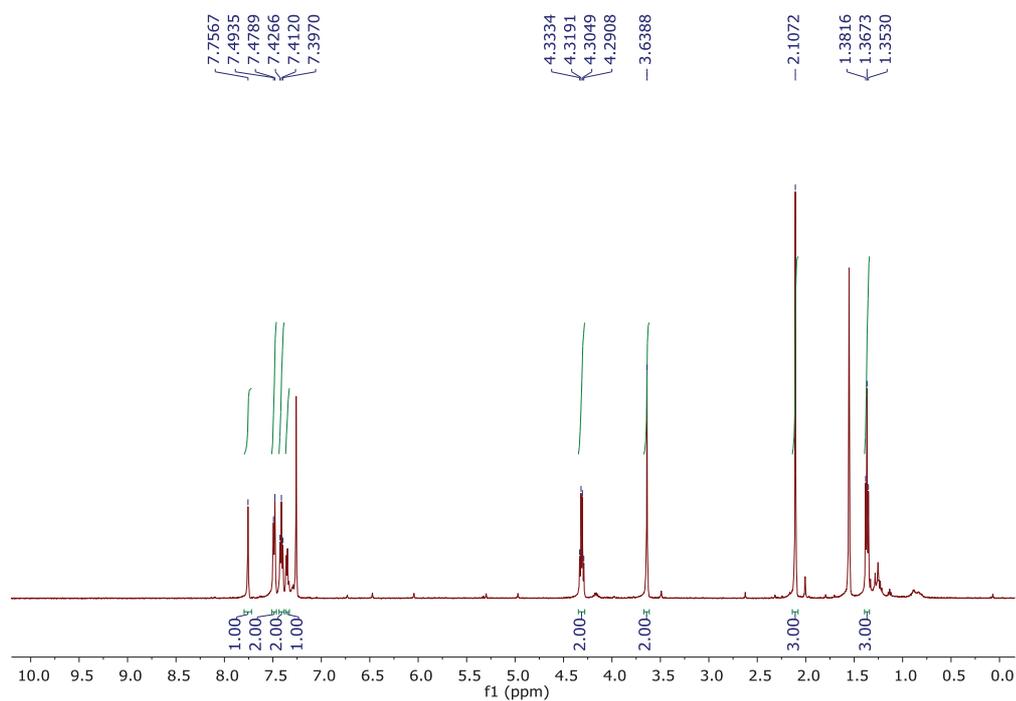
Espectro 3 – IV (NaCl) do composto 1.



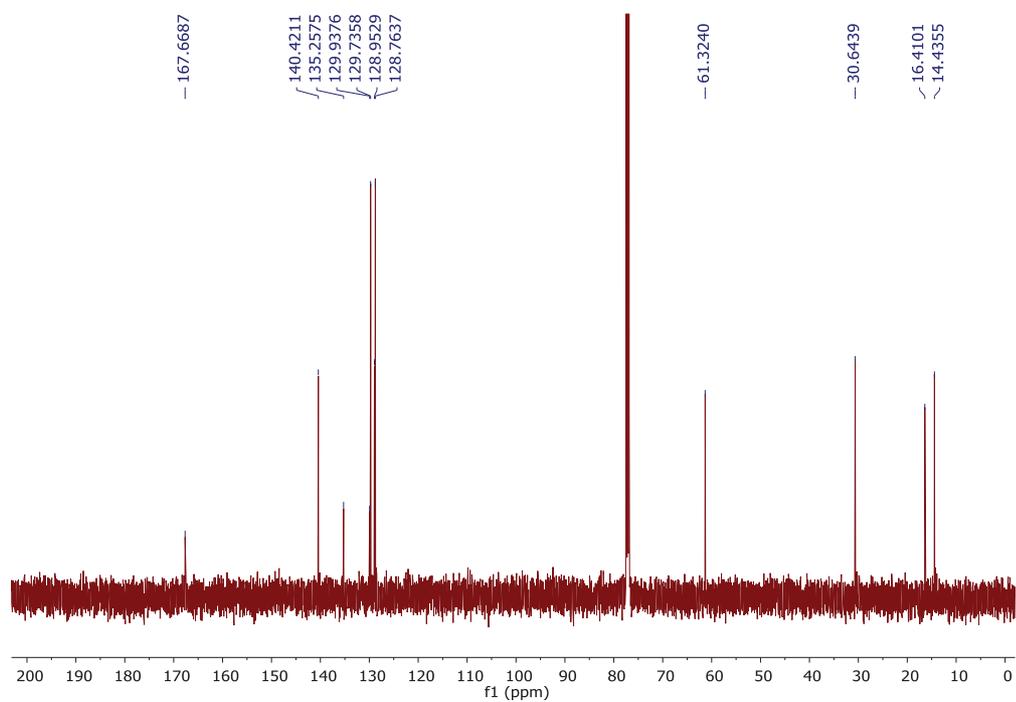
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 4 – nOe do composto 1 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

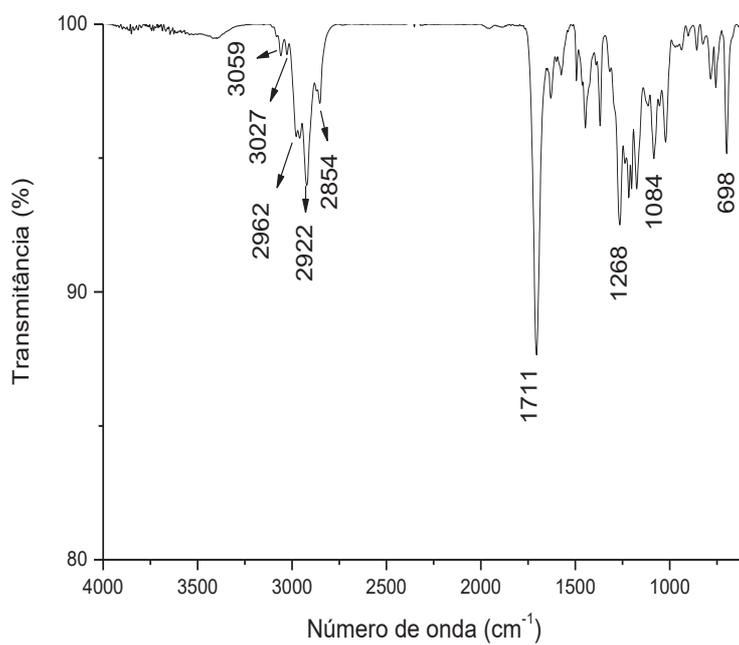
Espectro 5 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

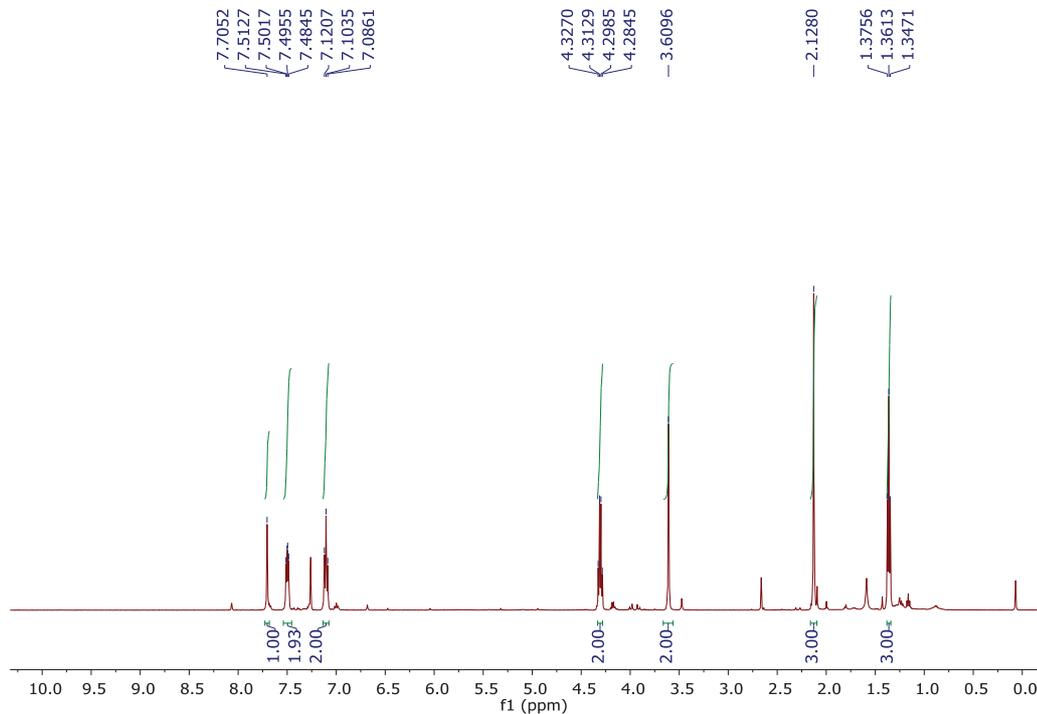
Espectro 6 – RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

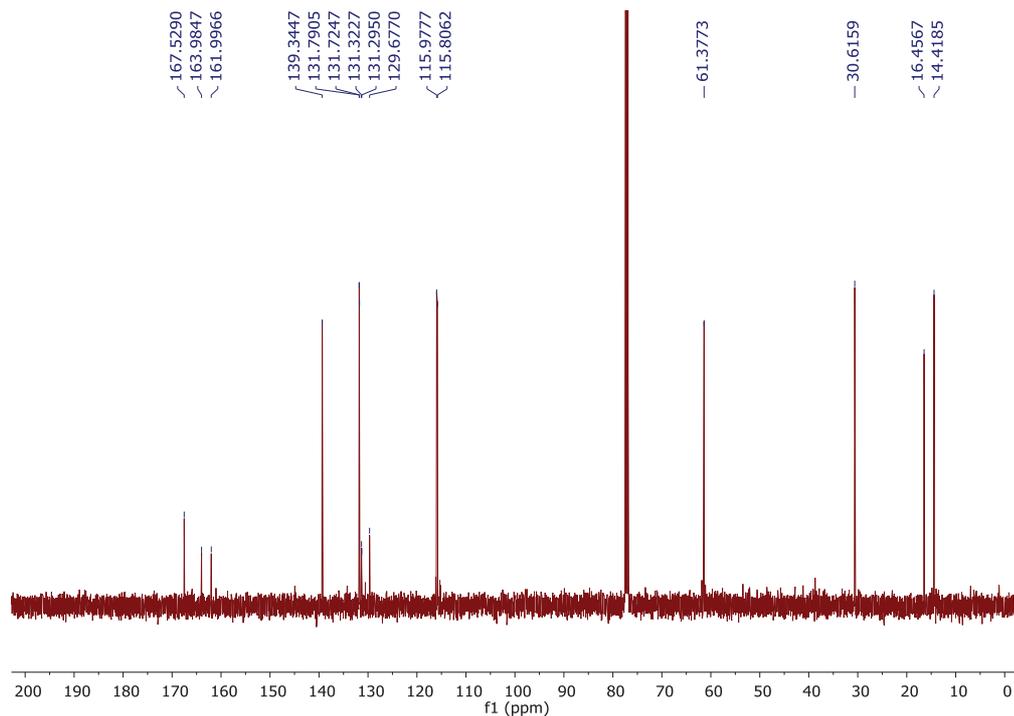
Espectro 7 – IV (NaCl) do composto 2



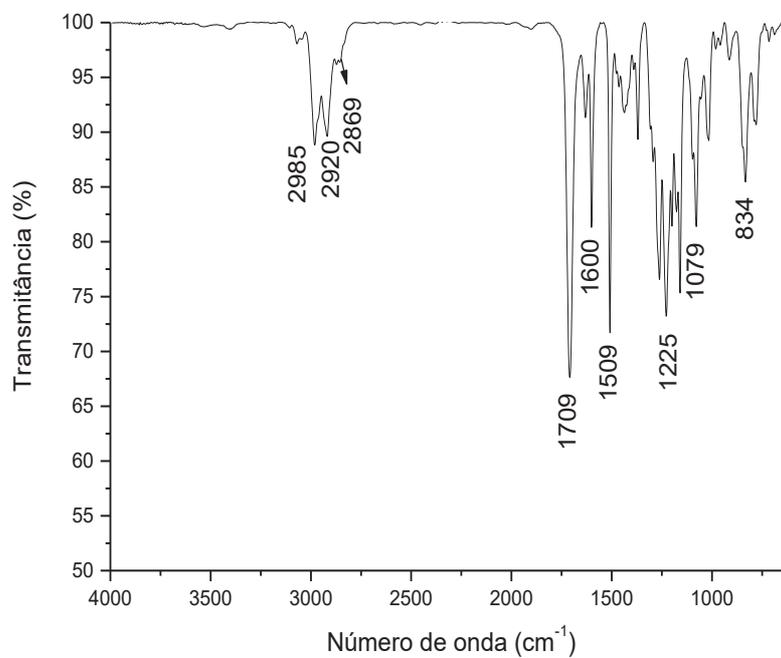
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 8 – RMN de <sup>1</sup>H do composto 3 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

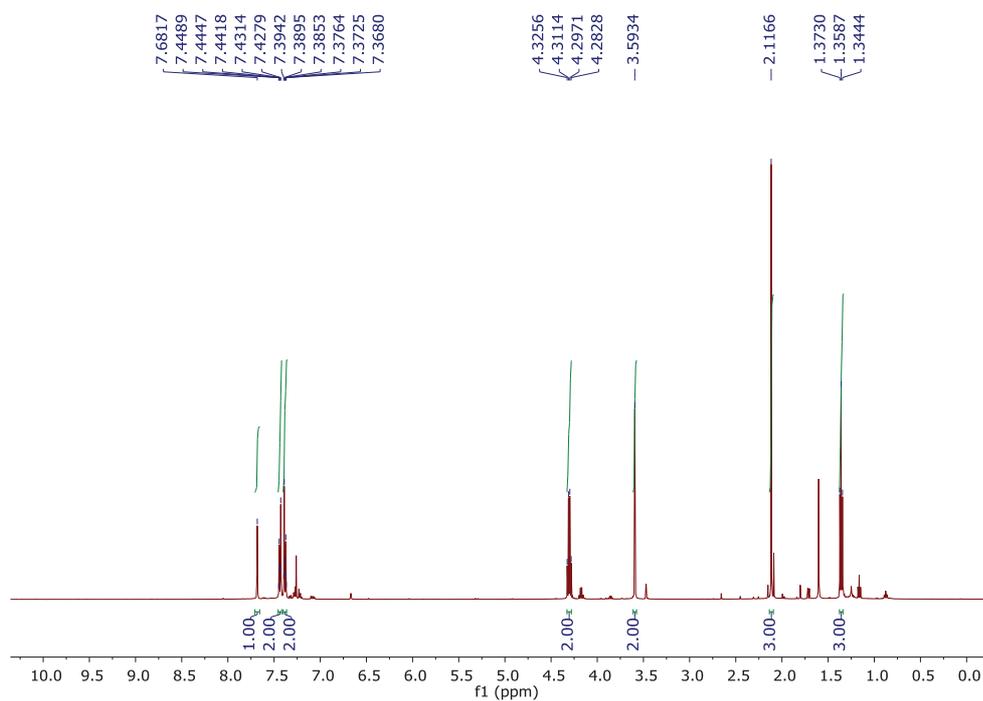
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 9 – RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

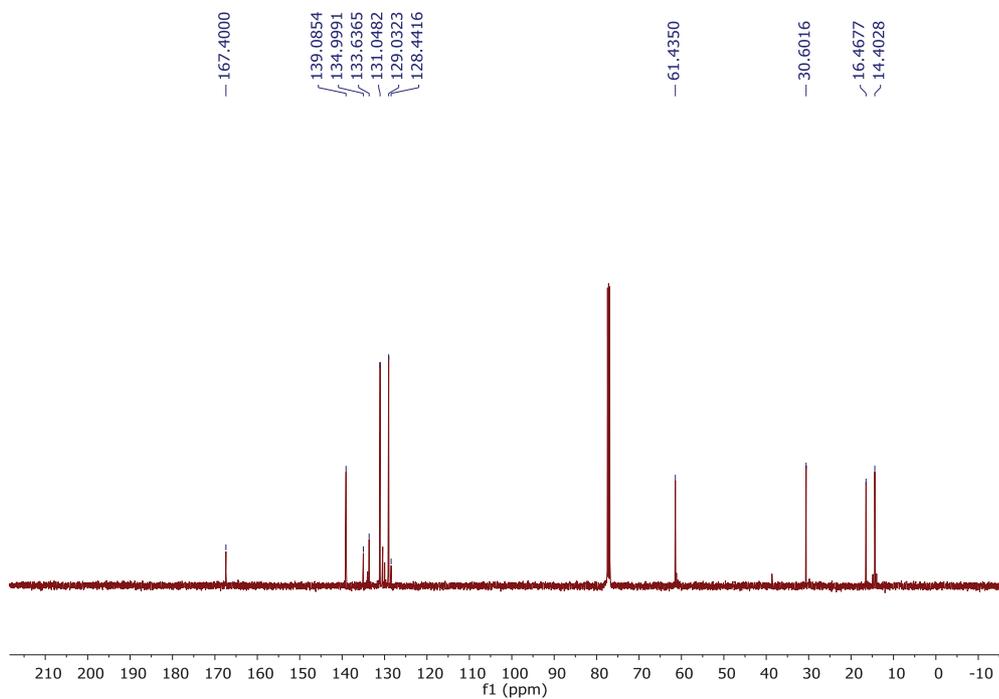
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 10 – IV (NaCl) do composto **3**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

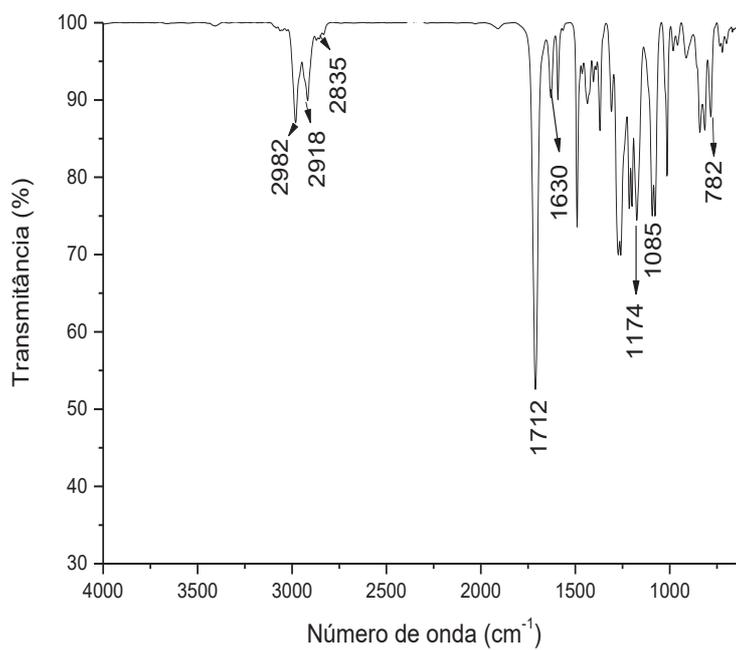
Espectro 11 – RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

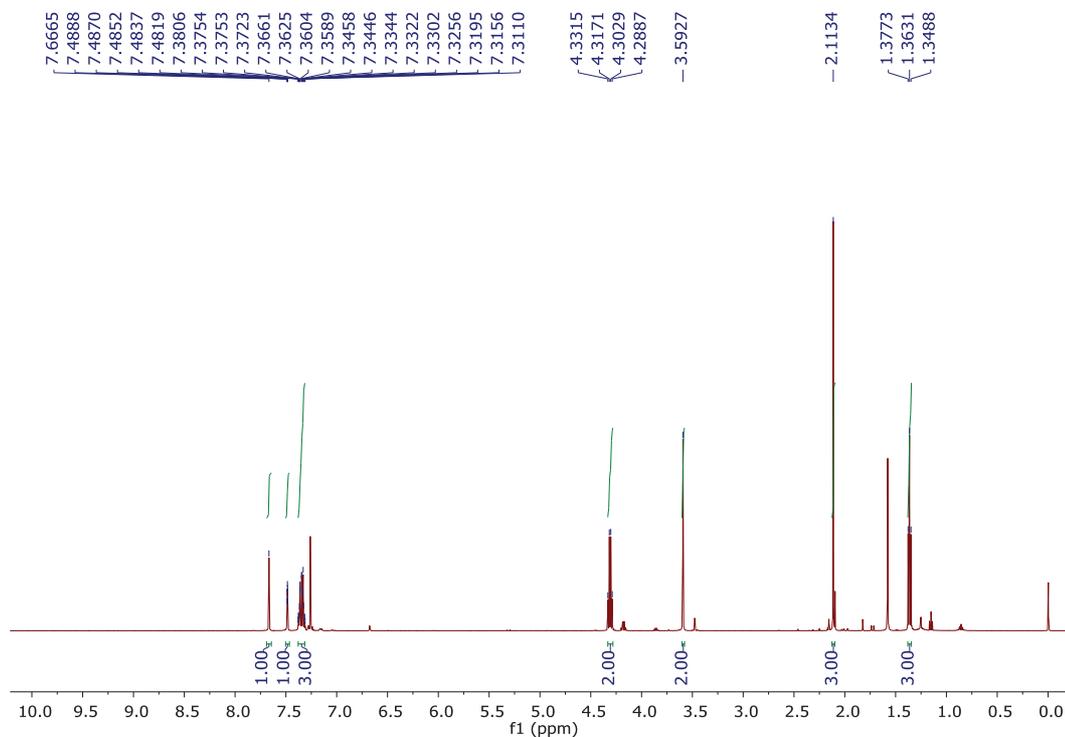
Espectro 12 – RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

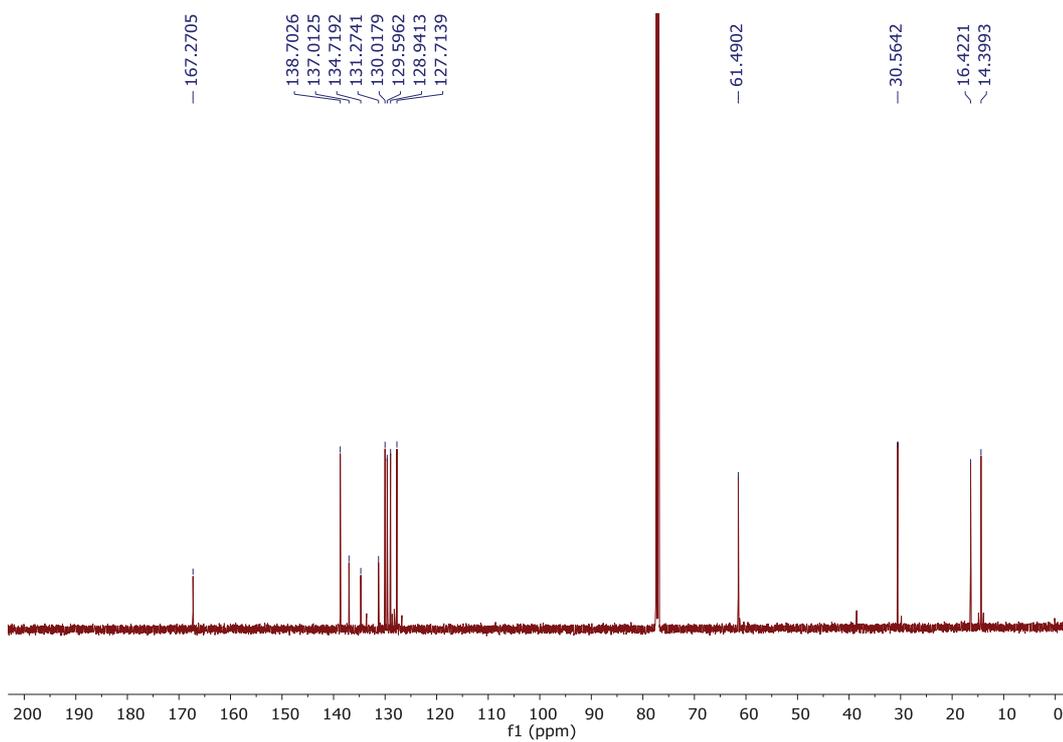
Espectro 13 – IV (NaCl) do composto 4.



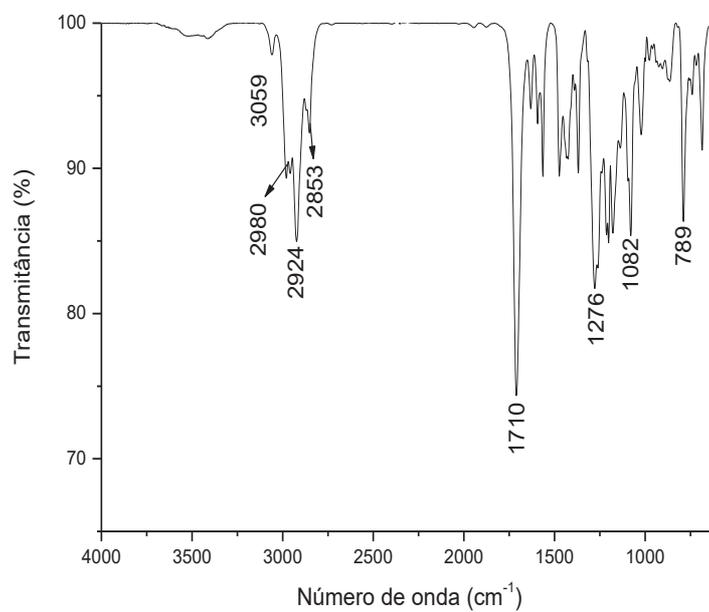
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 14 – RMN de <sup>1</sup>H do composto 5 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

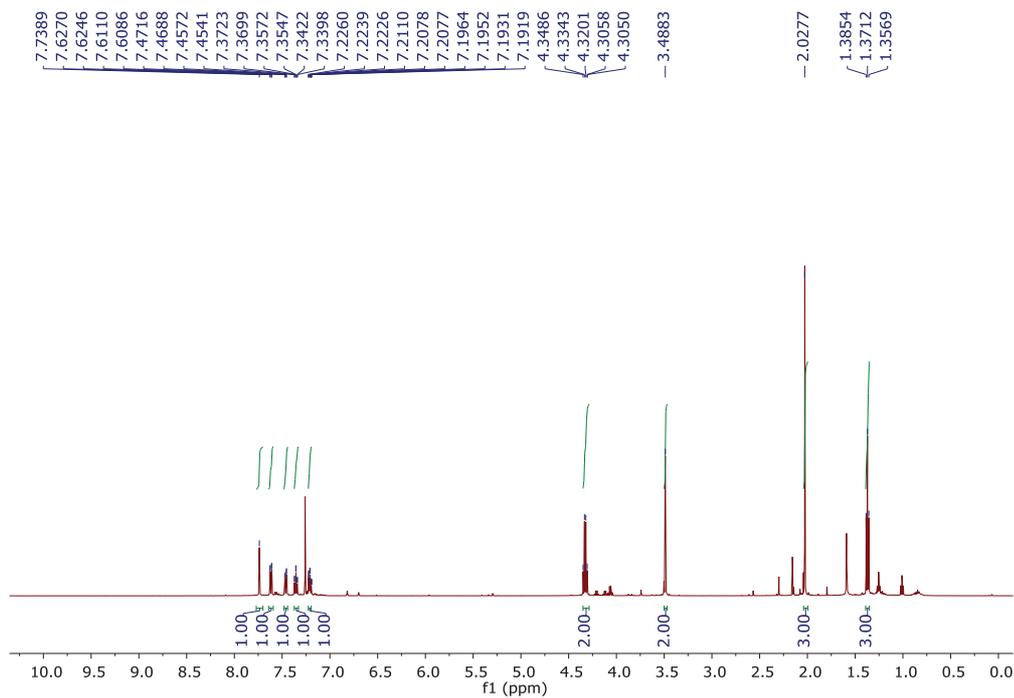
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 15 – RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

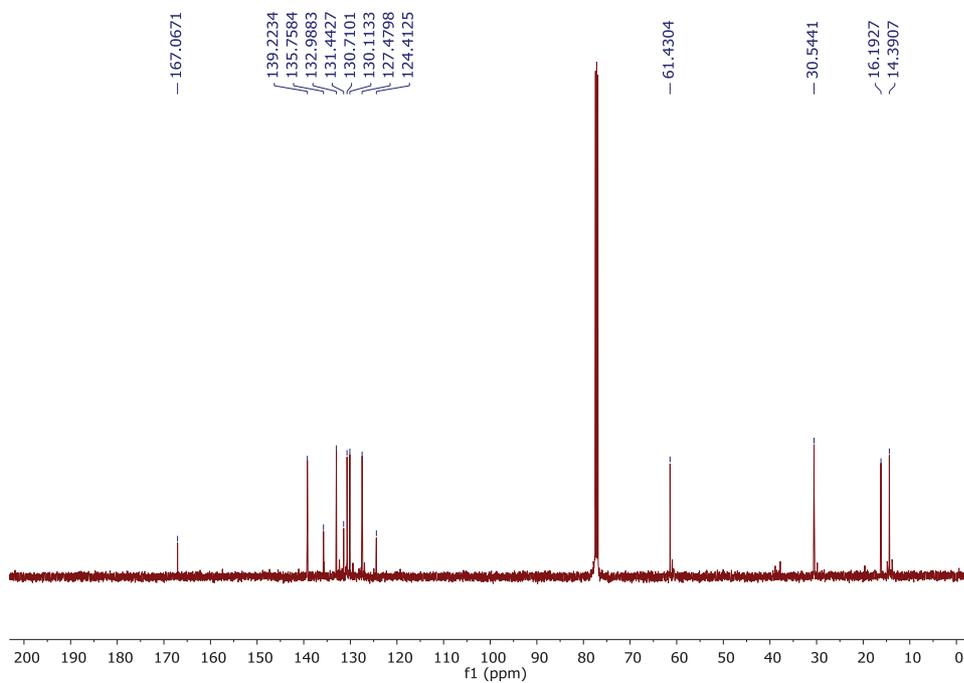
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 16 – IV (NaCl) do composto **5**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

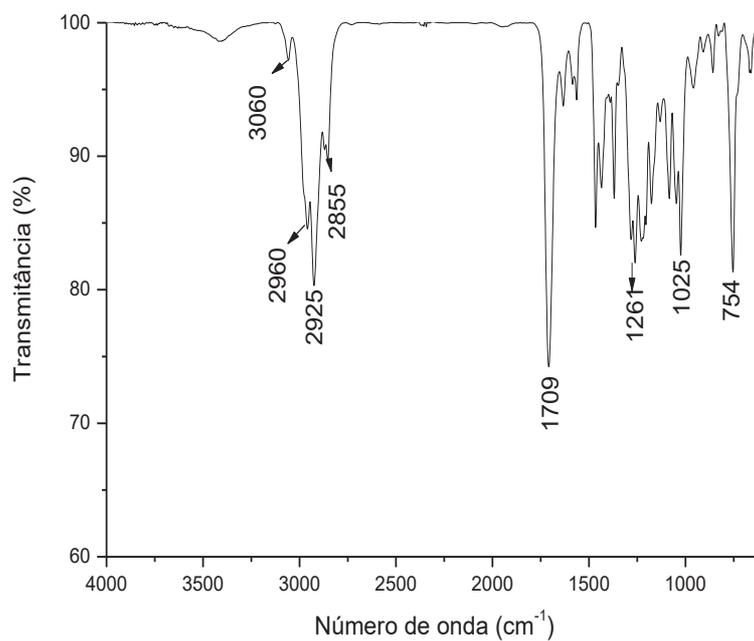
Espectro 17 – RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

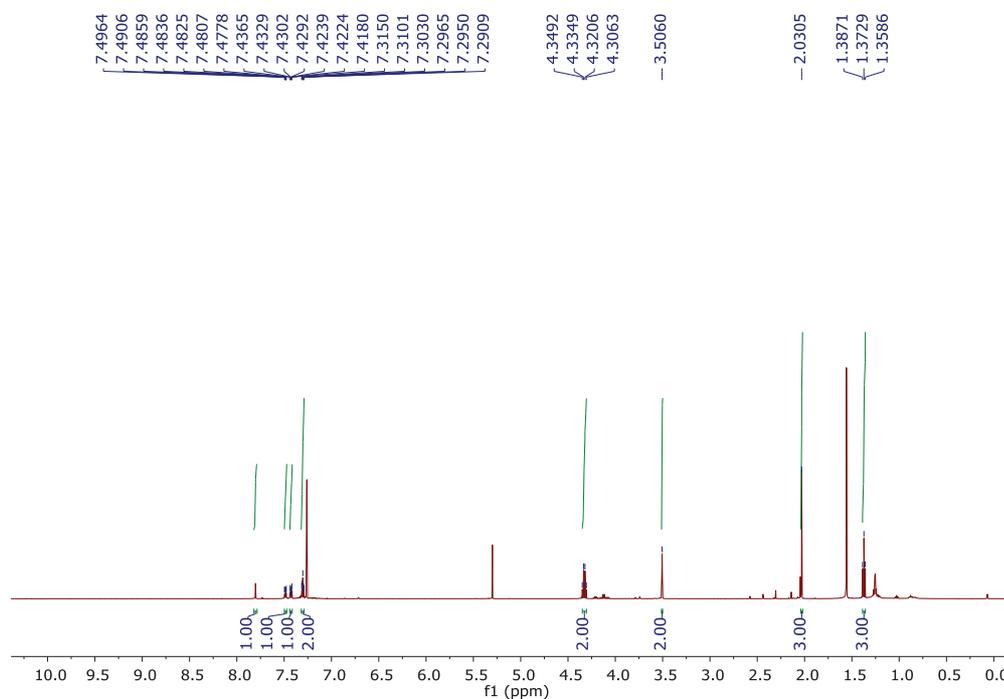
Espectro 18 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

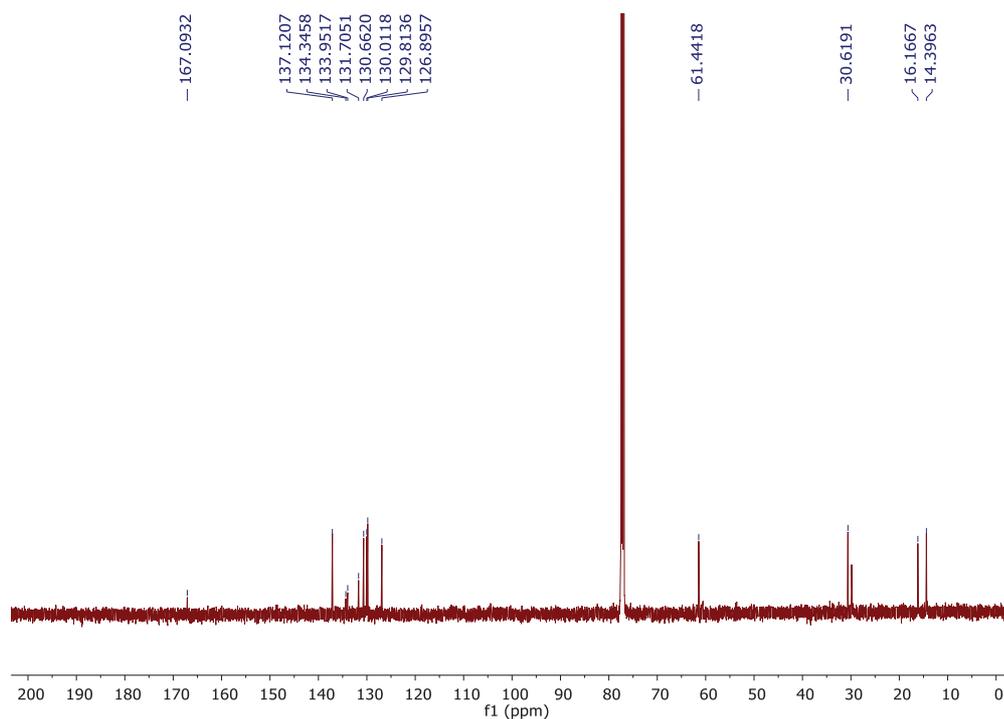
Espectro 19 - IV (NaCl) do composto 6.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

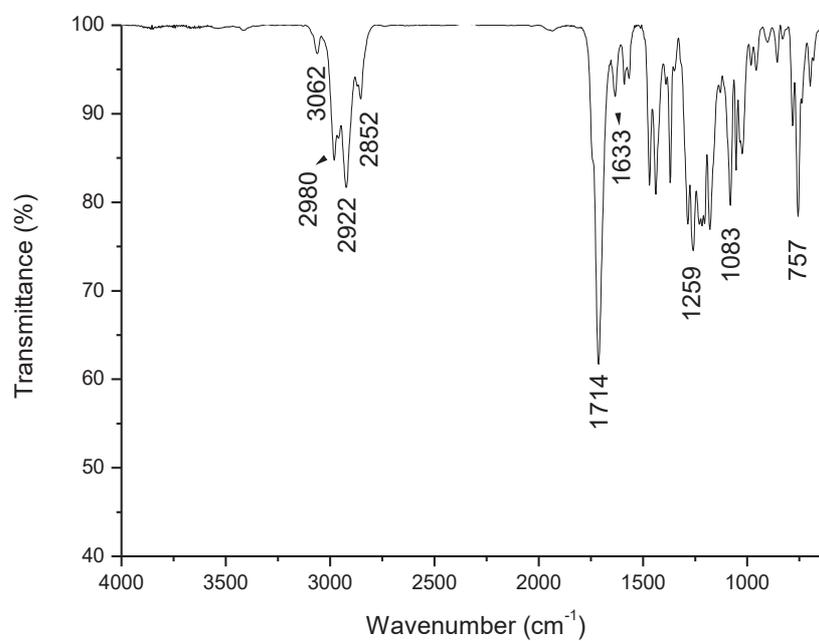
Espectro 20 - RMN de <sup>1</sup>H do composto 7 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

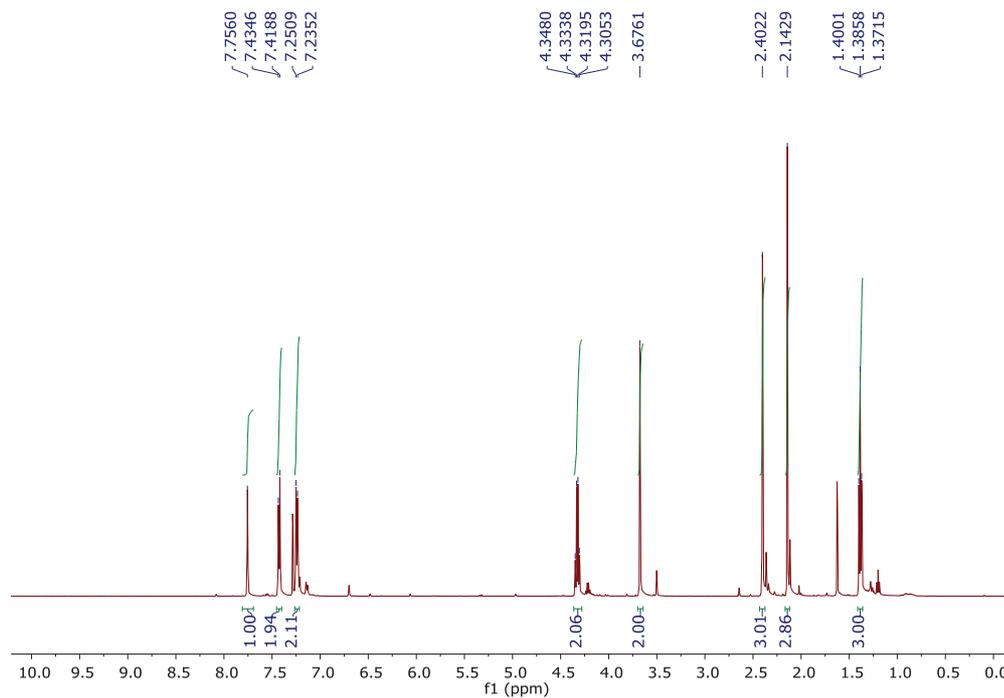
Espectro 21 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7 (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

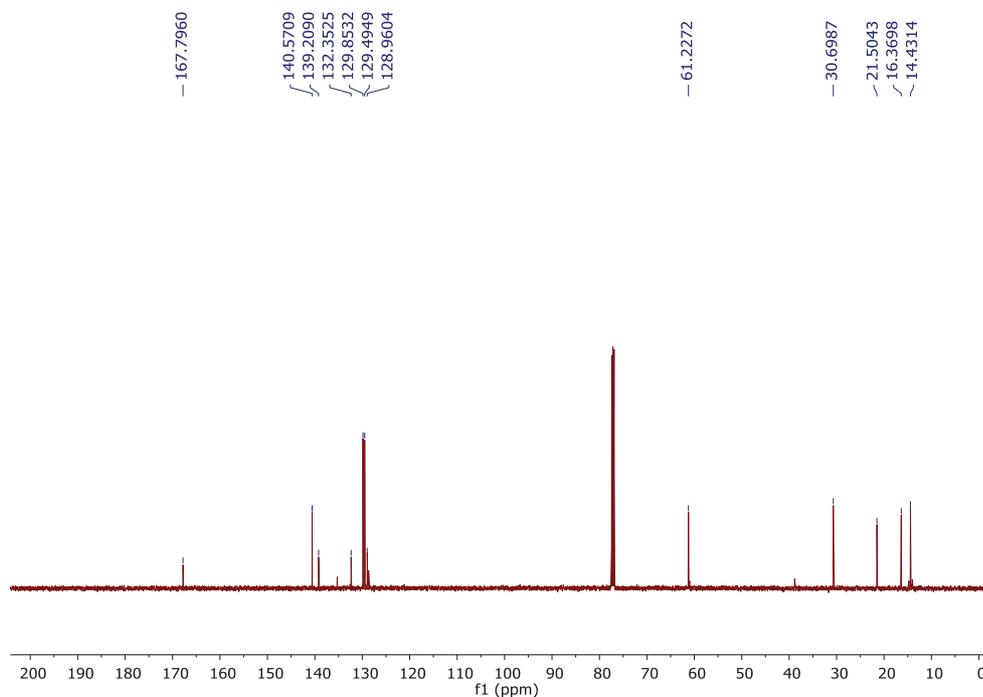
Espectro 22 – IV (NaCl) do composto 7.



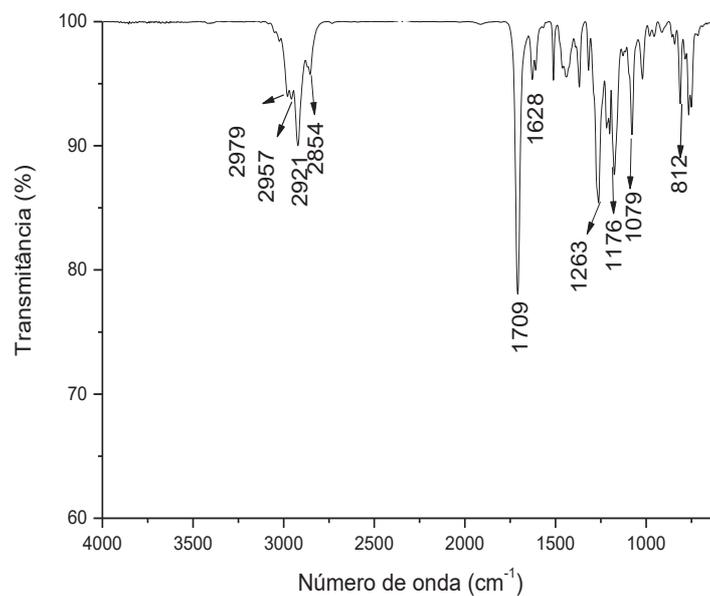
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 23 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

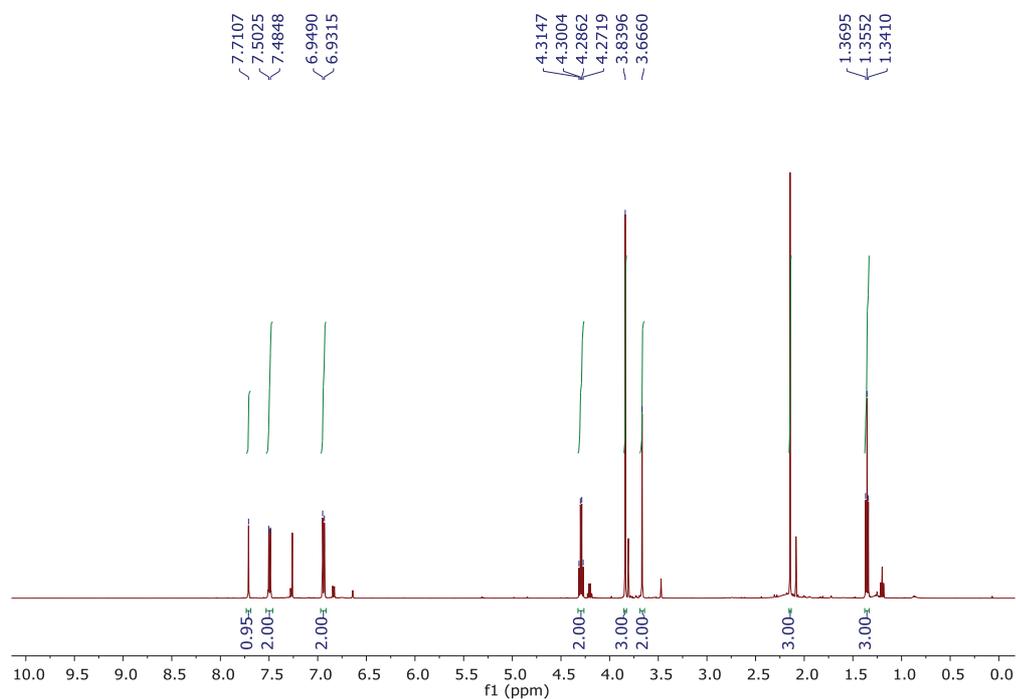
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 24 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

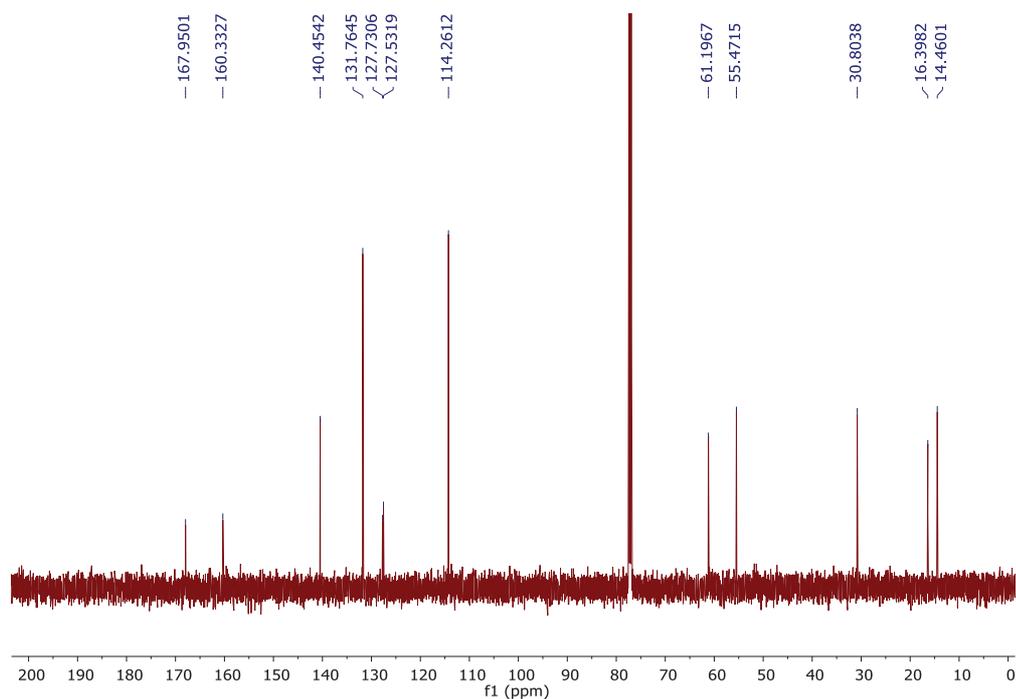
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 25 – IV (NaCl) do composto **8**.

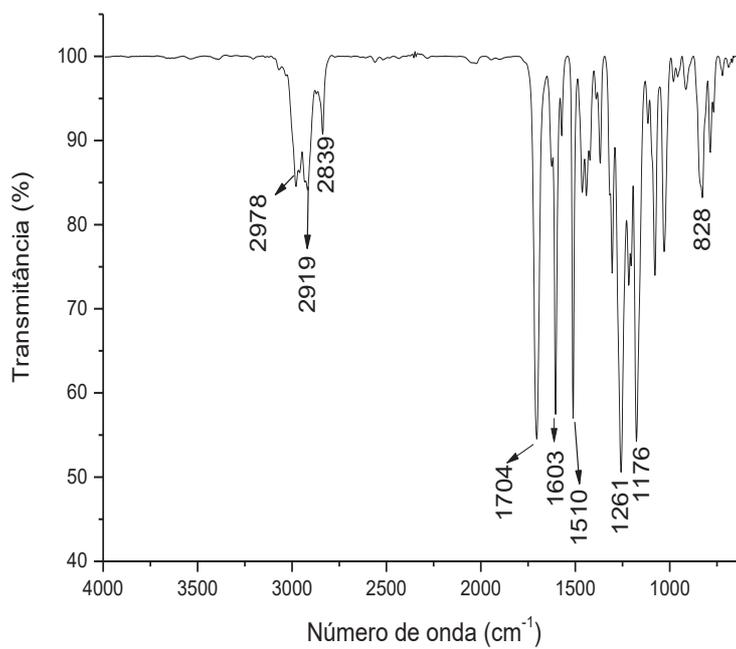
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 26 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **9** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

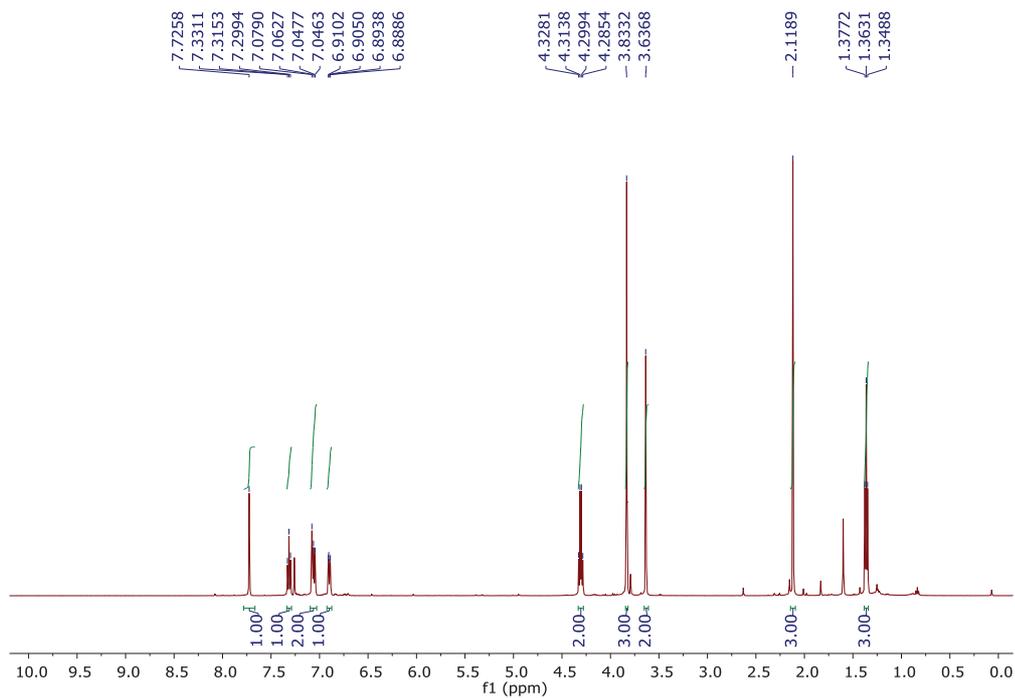
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 27 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **9** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

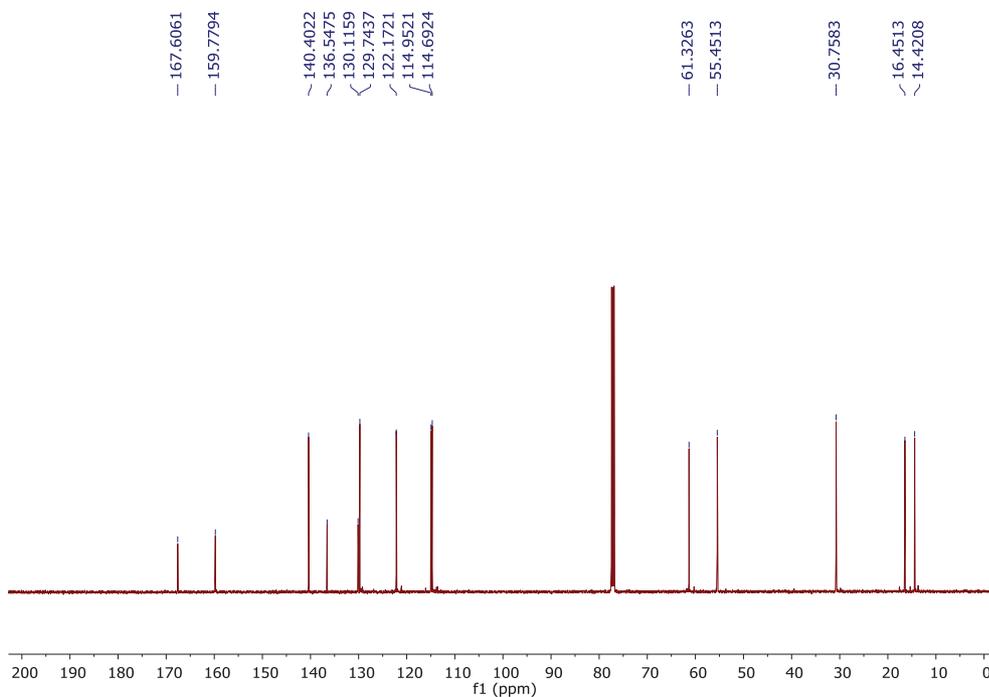
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 28 – IV (NaCl) do composto **9**.

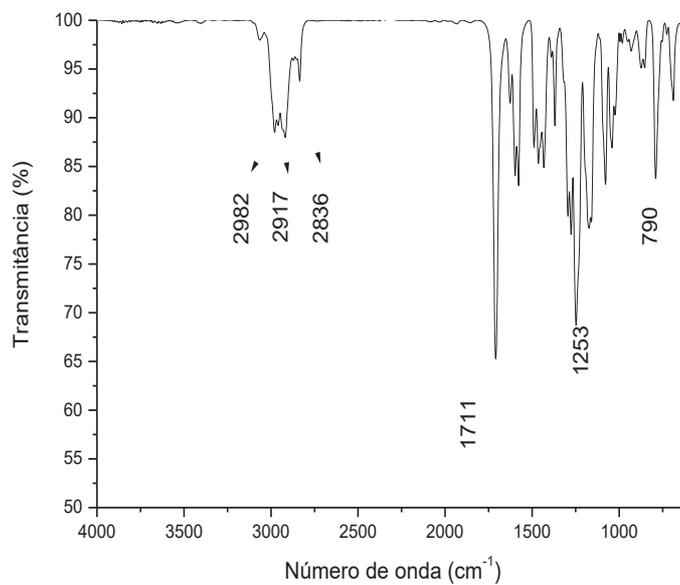
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 29 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

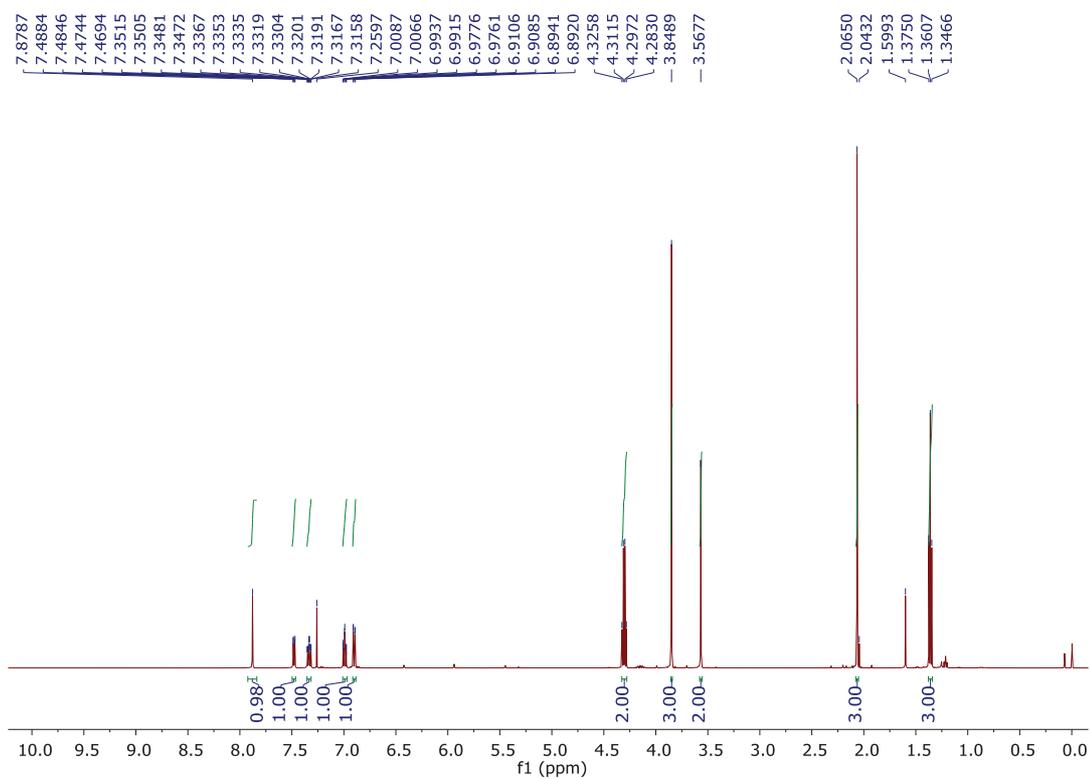
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 30 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

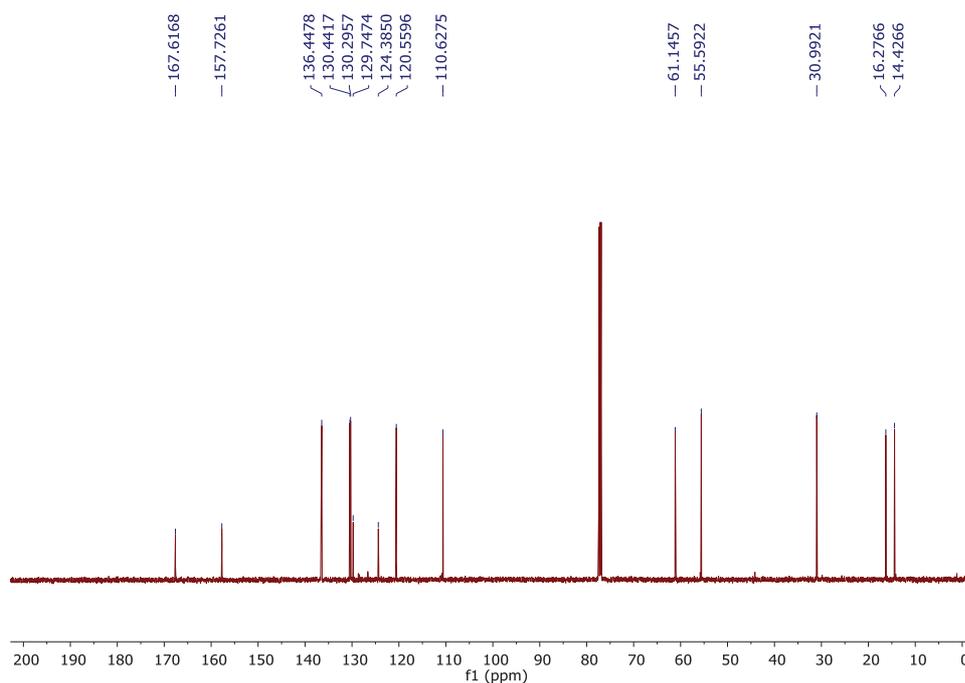
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 31 – IV (NaCl) do composto **10**.

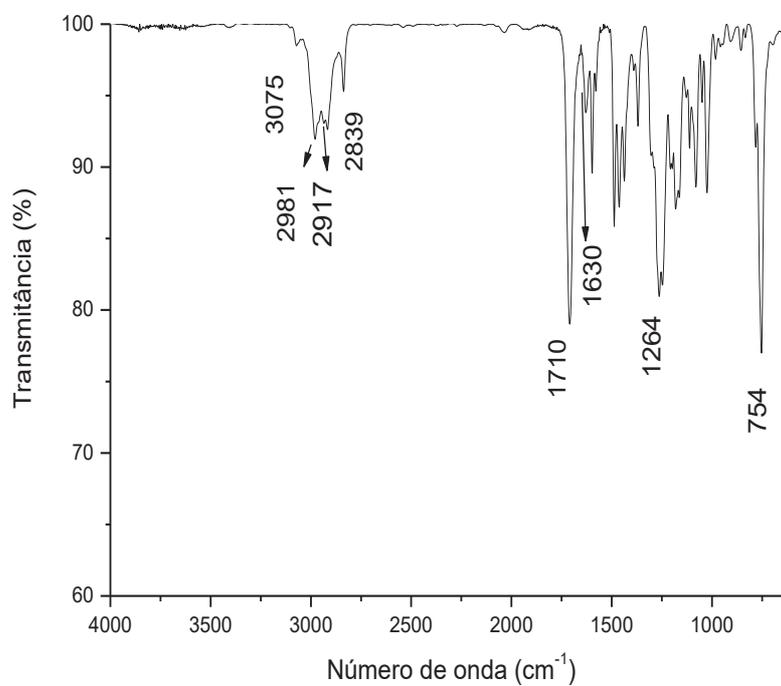
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 32 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **11** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

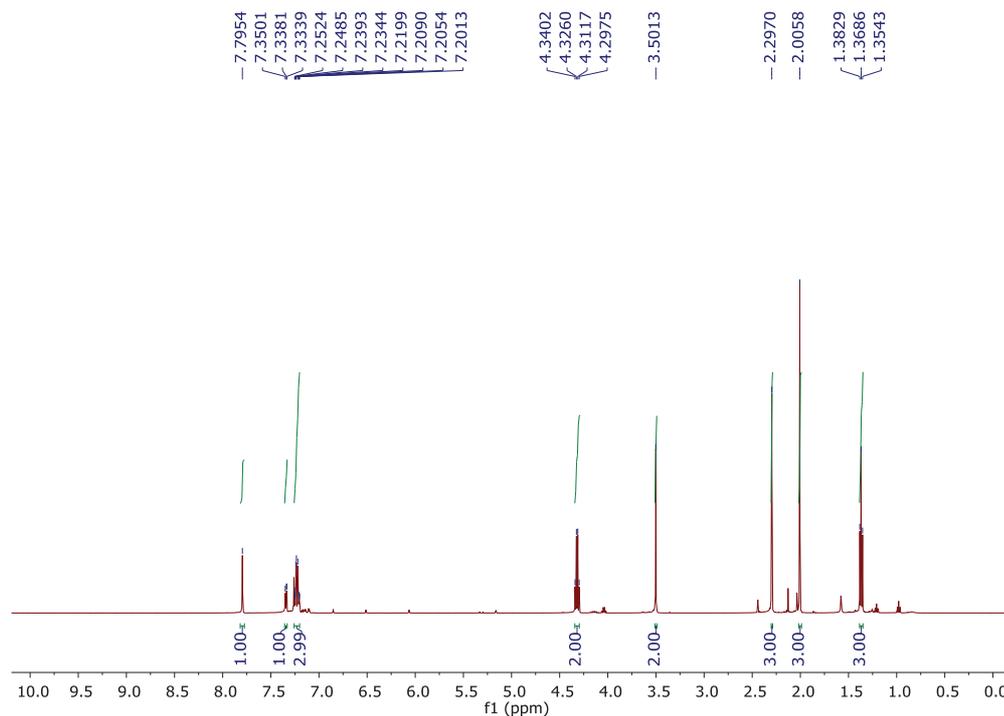
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 33 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

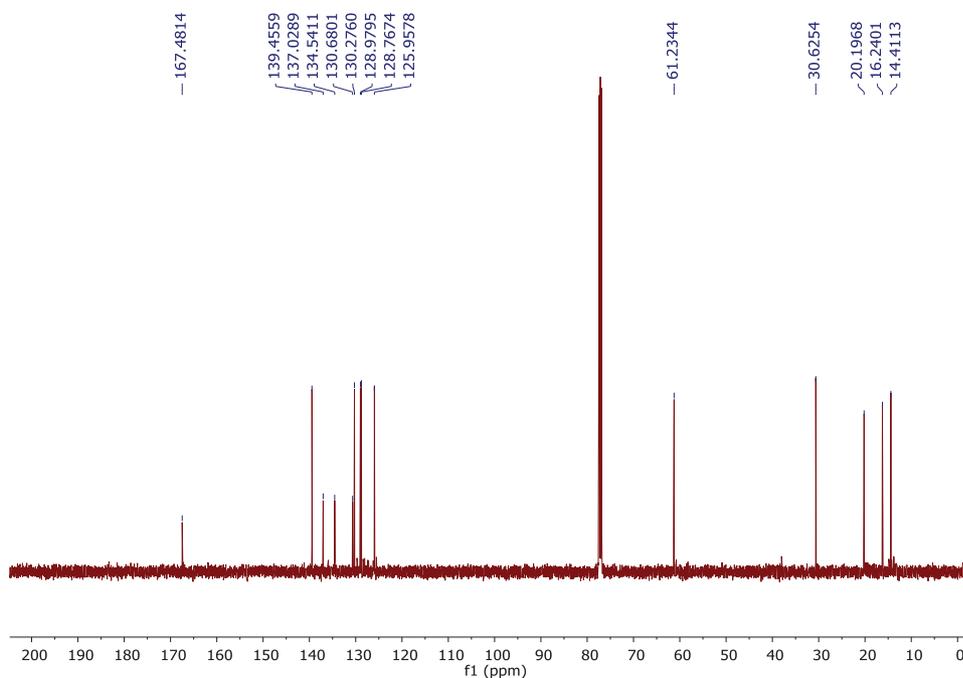
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 34 - IV (NaCl) do composto **11**.

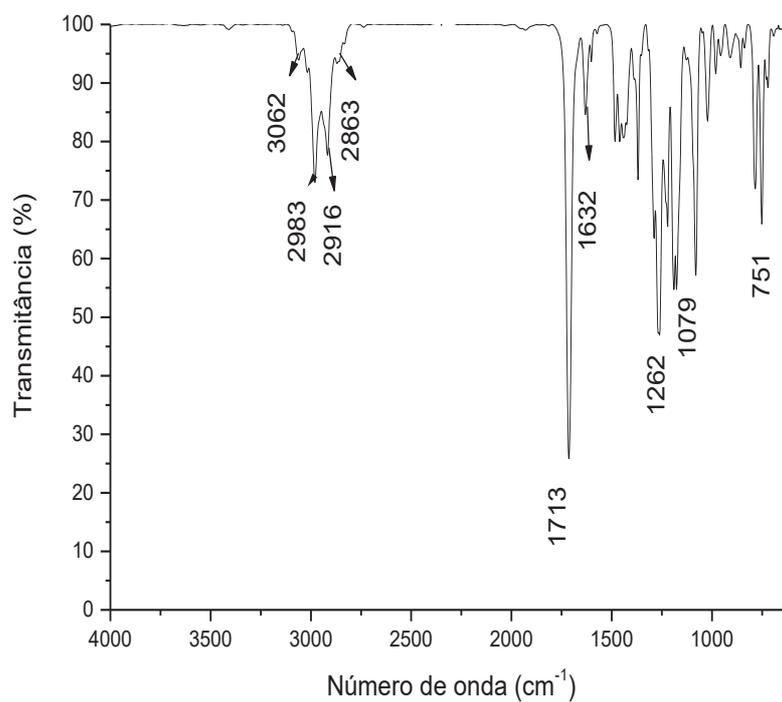
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 35 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

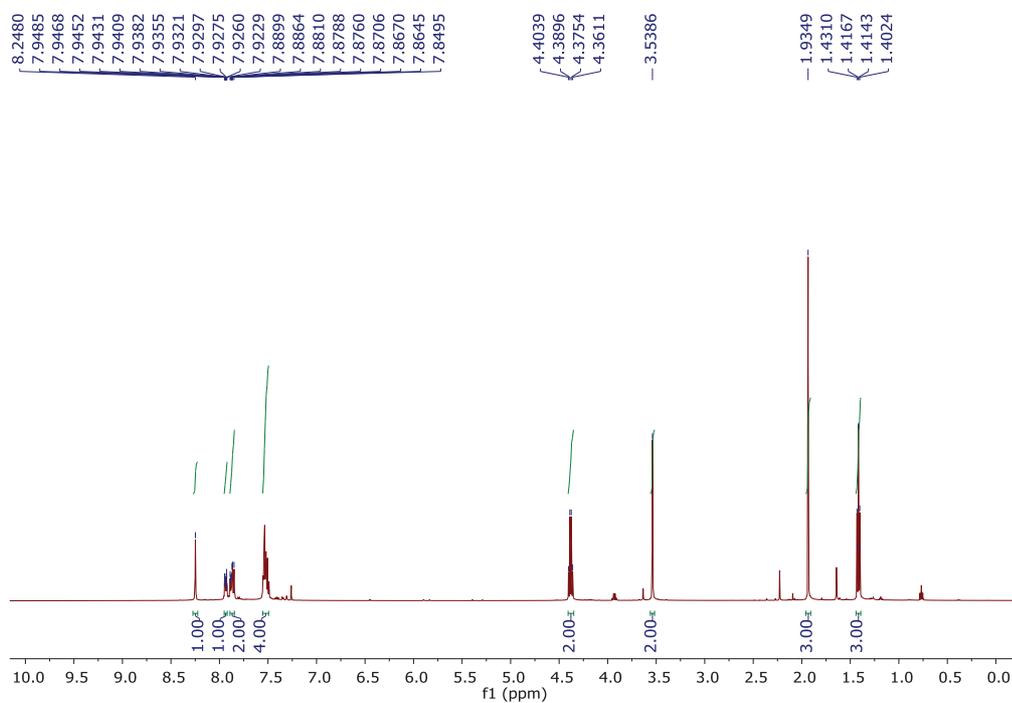
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 36 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **12** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

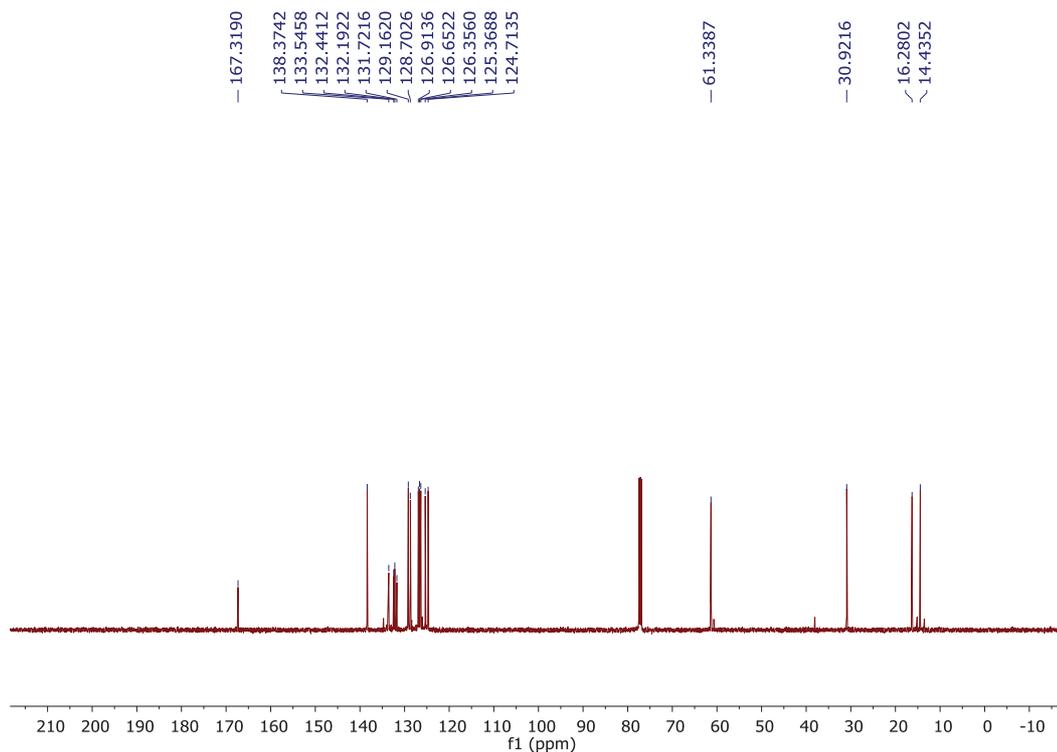
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 37 - IV (NaCl) do composto **12**.

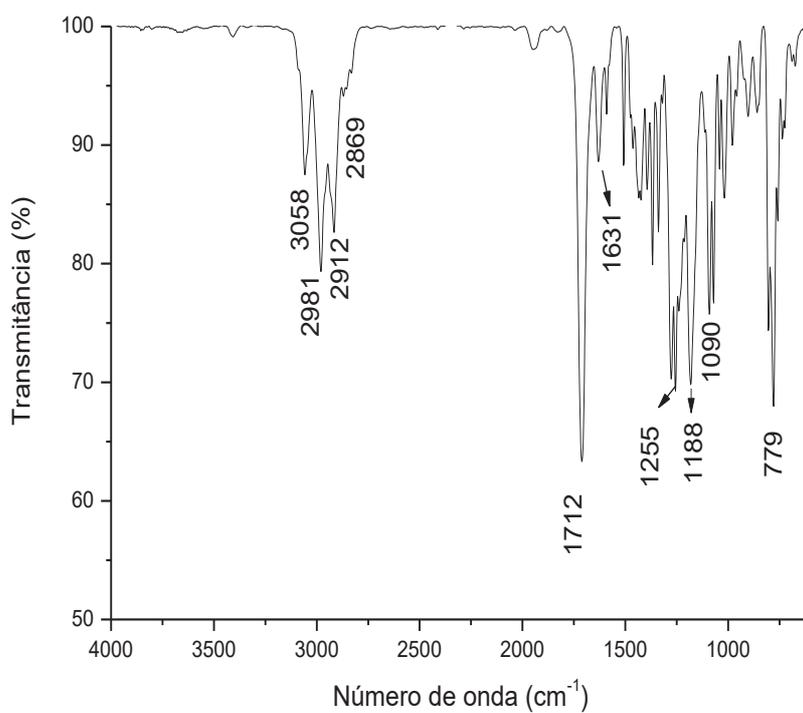
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 38 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **13** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

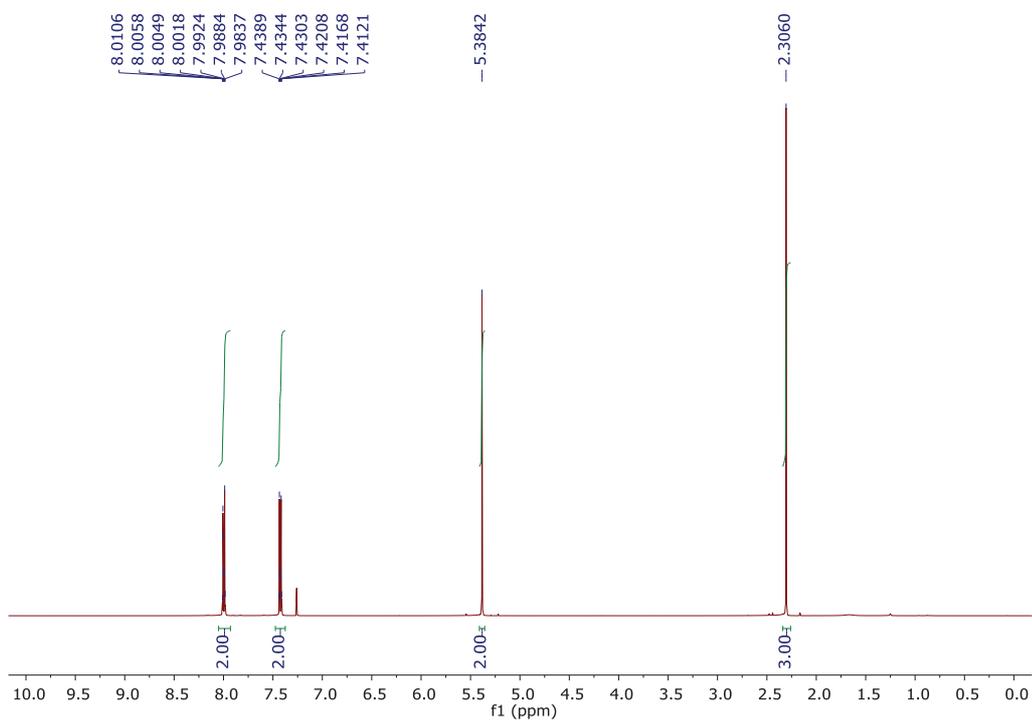
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 39 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

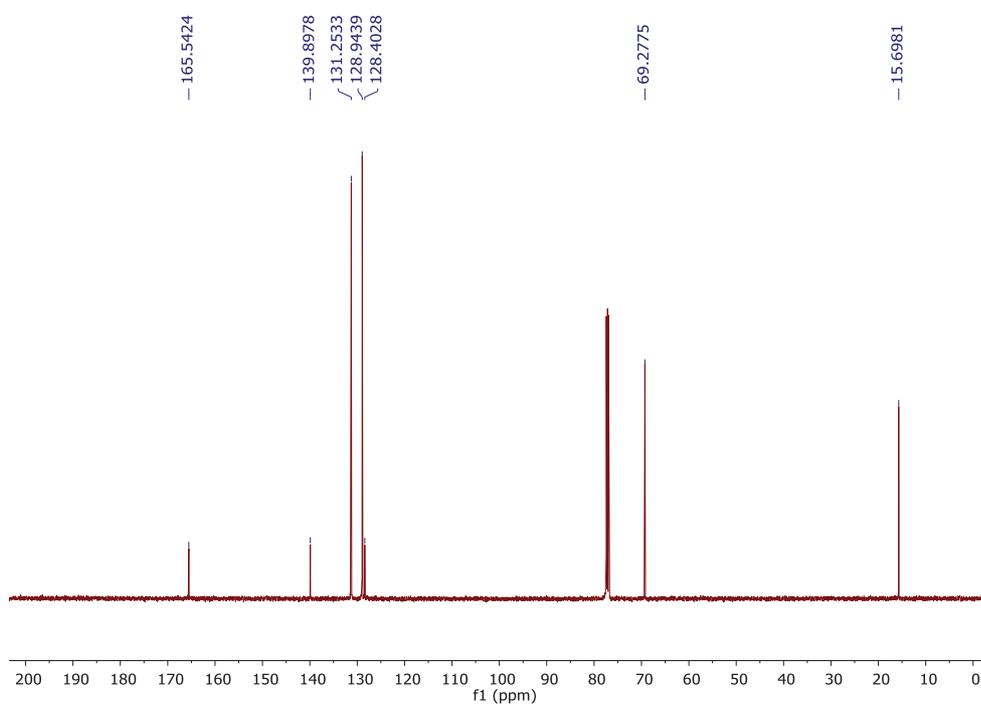
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 40 – IV (NaCl) do composto **13**.

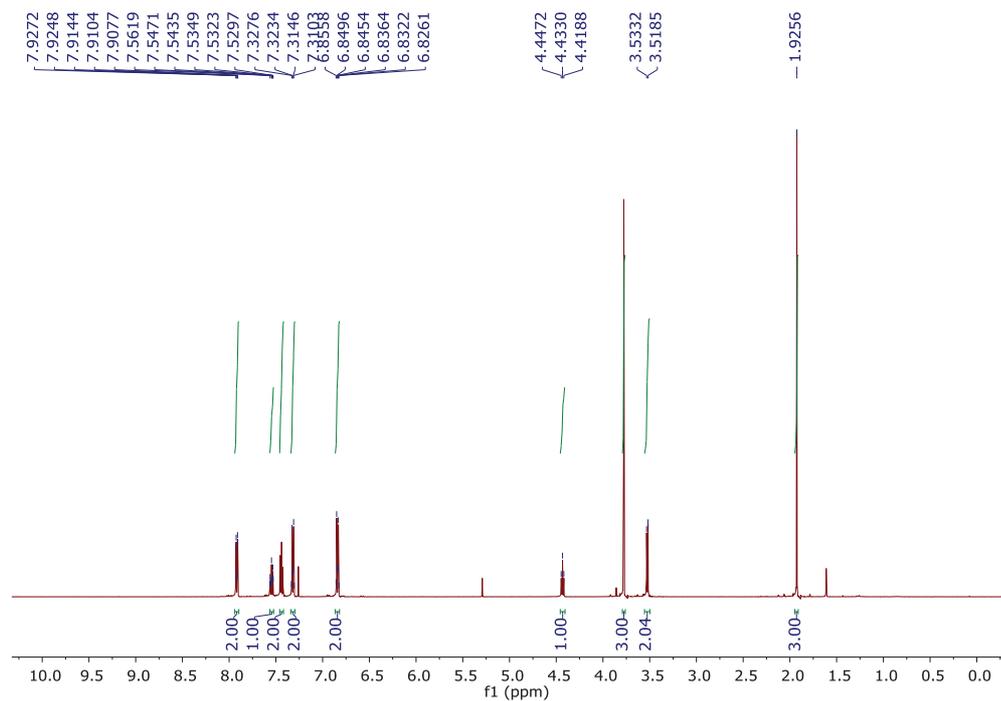
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 41 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

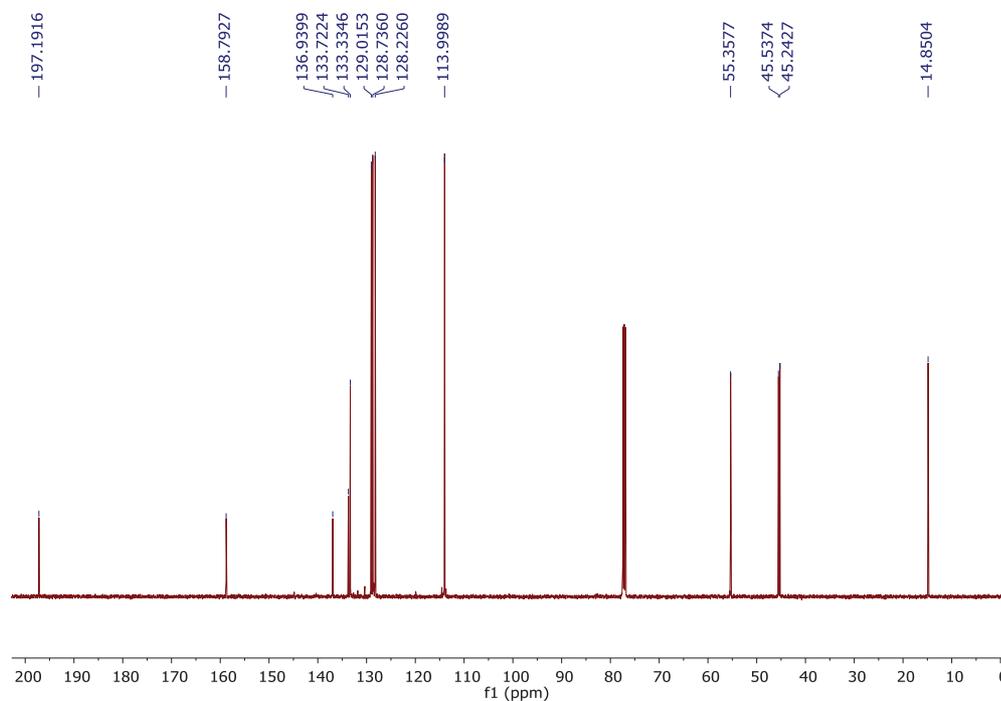
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 42 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **14** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

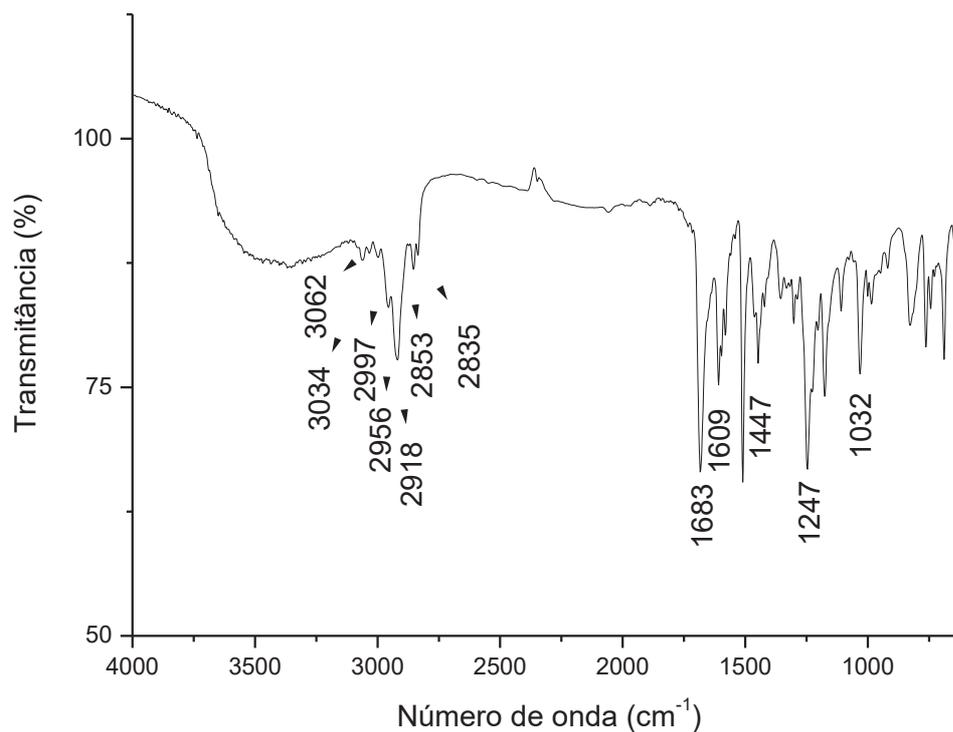
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 43 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

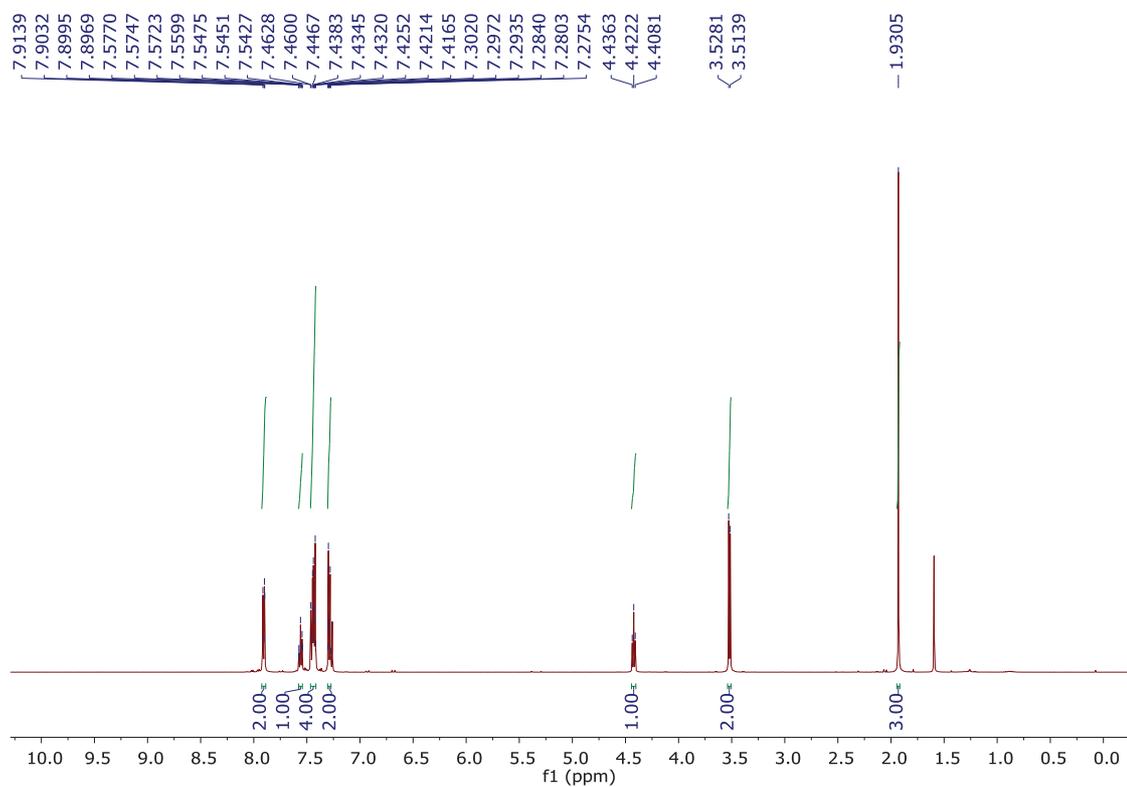
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 44 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

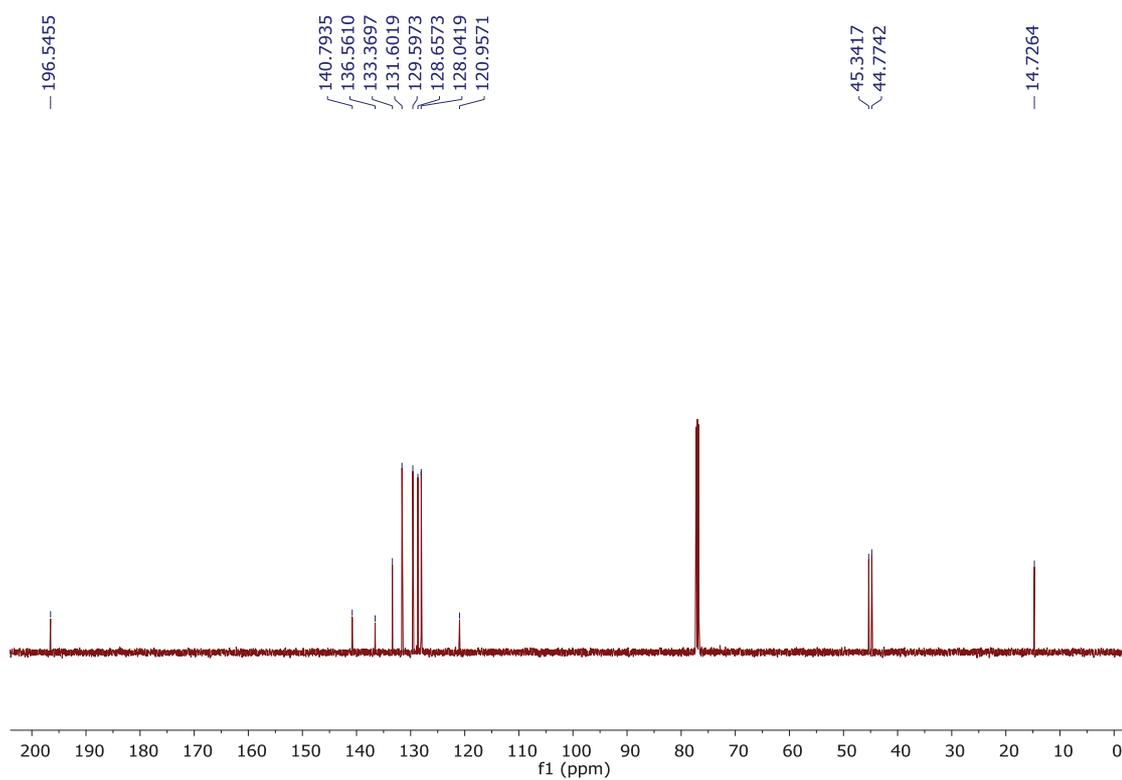
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 45 – IV (NaCl) do composto **15**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 46 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **16** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

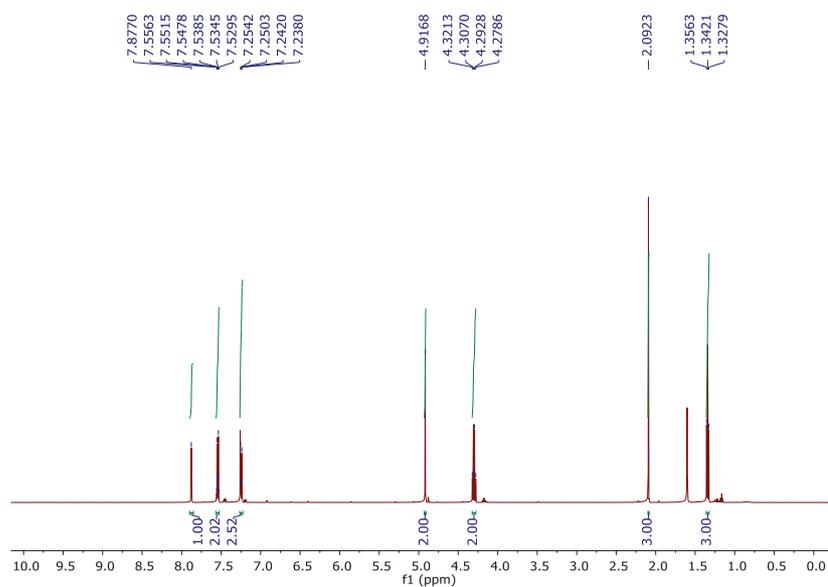
Espectro 47 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **16** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

## SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DOS MATERIAIS DE PARTIDA

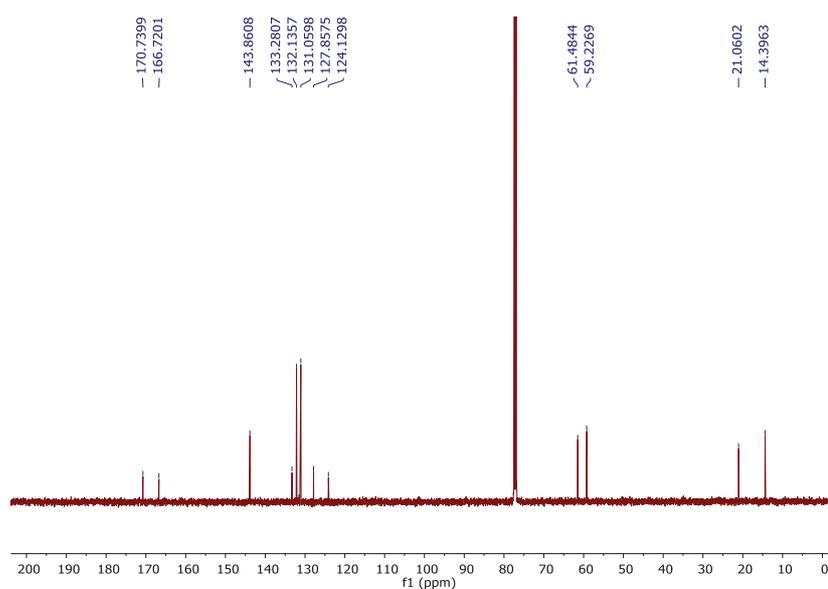
## Espectros dos Ácil ésteres

Espectro 48 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-bromofenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

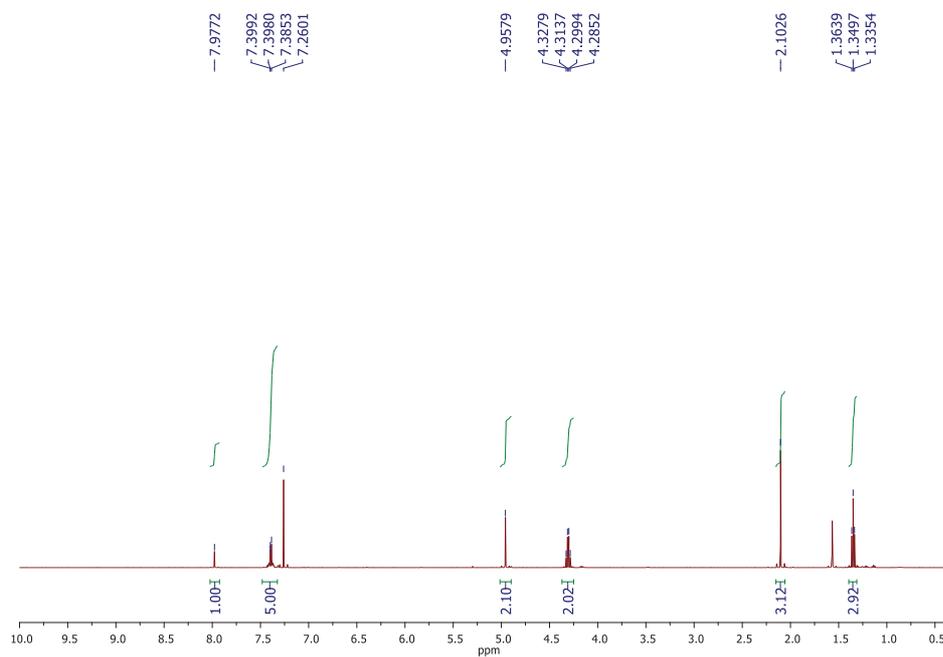


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

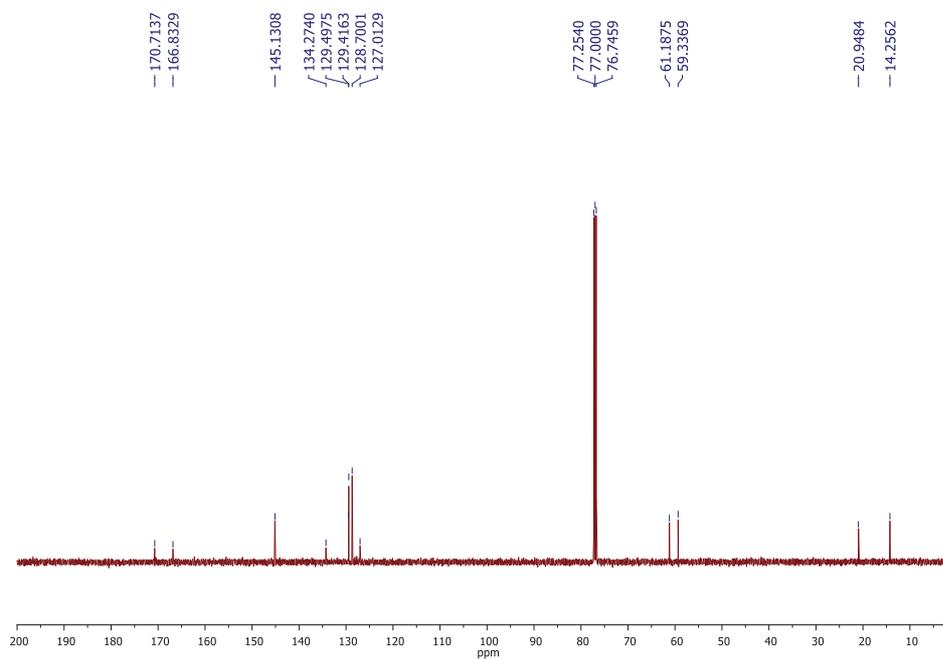
Espectro 49 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-bromofenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

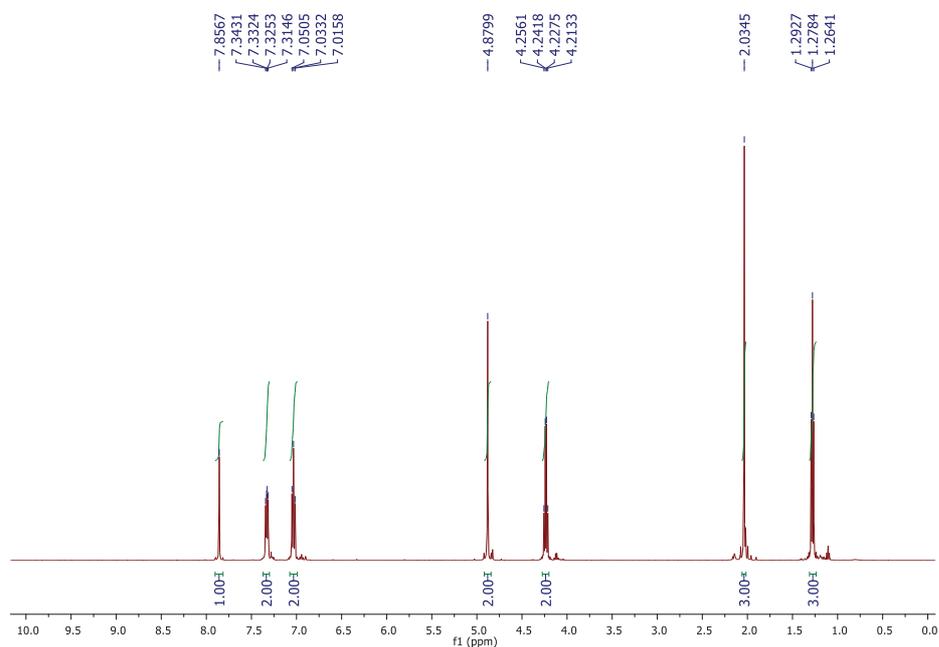
Espectro 50 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 51 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-fenilacrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

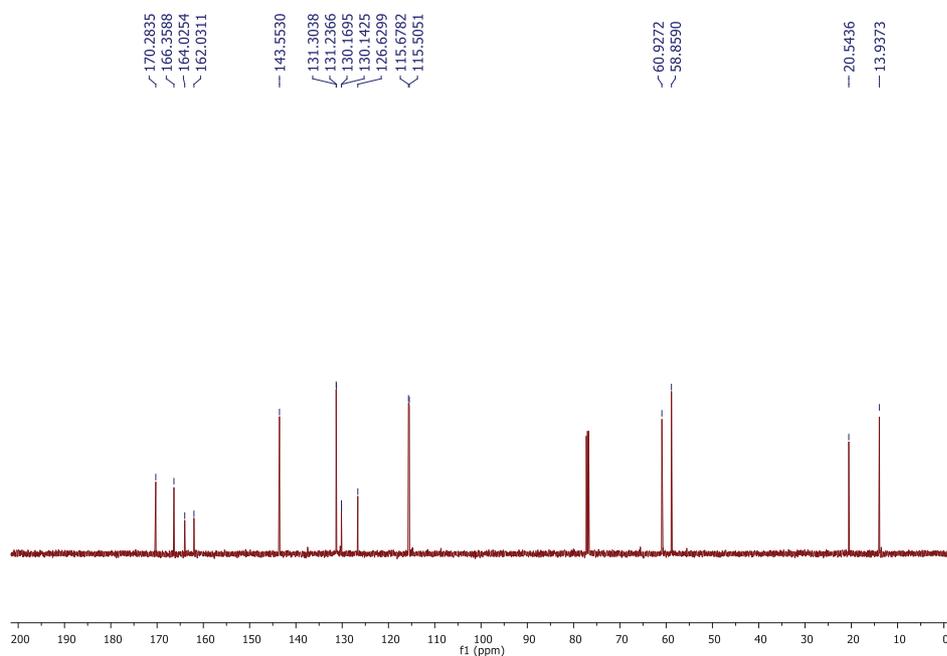
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 52 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-fluorofenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



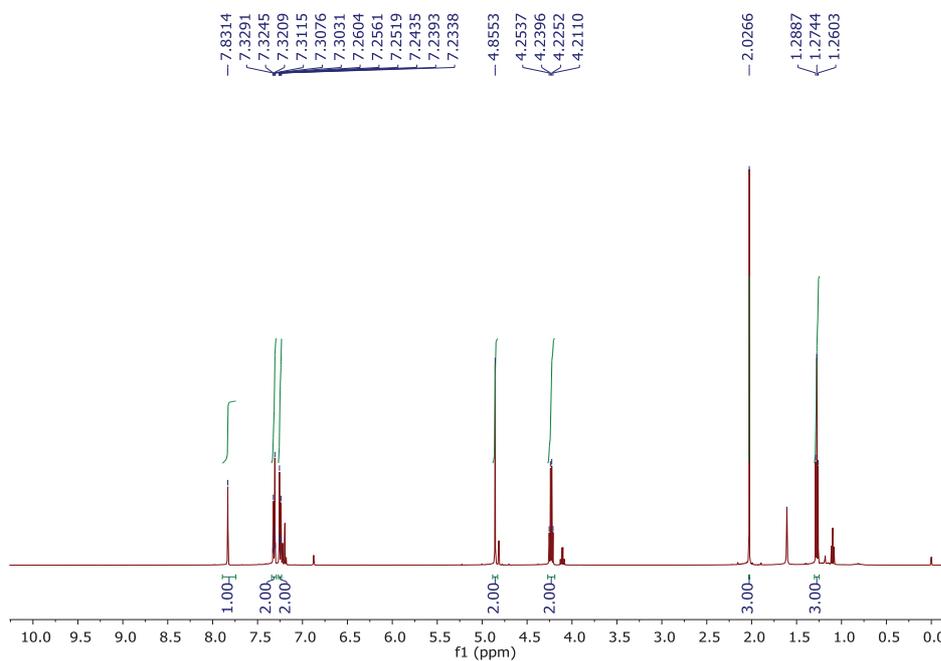
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 53 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-fluorofenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



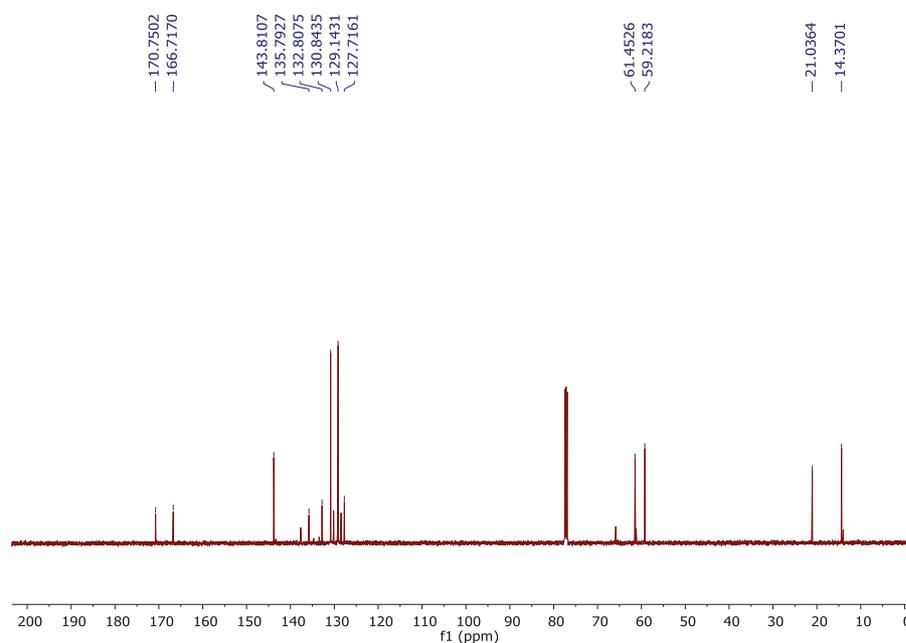
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 54 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



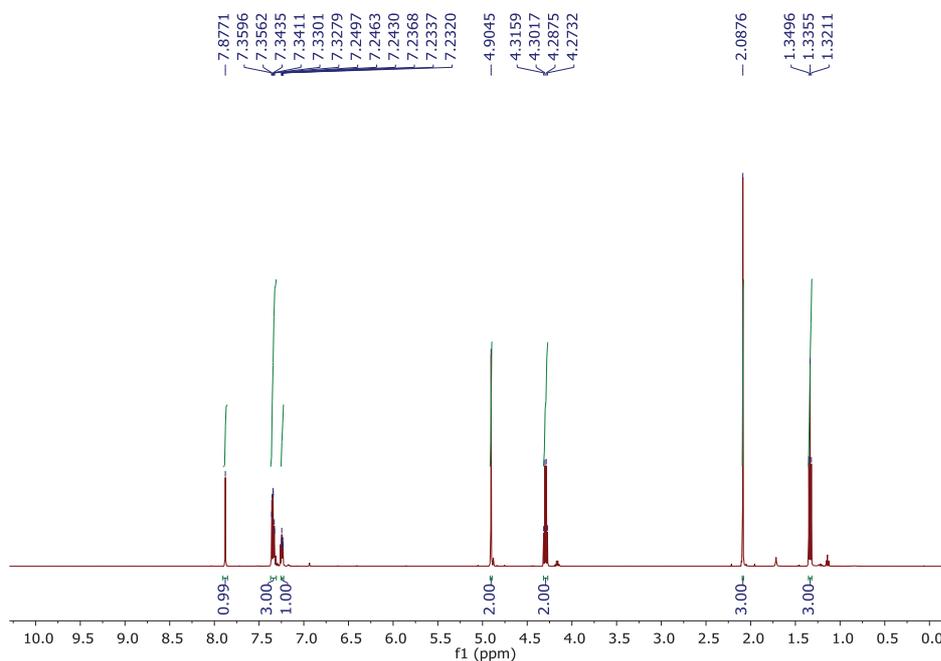
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 55 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-clorofenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



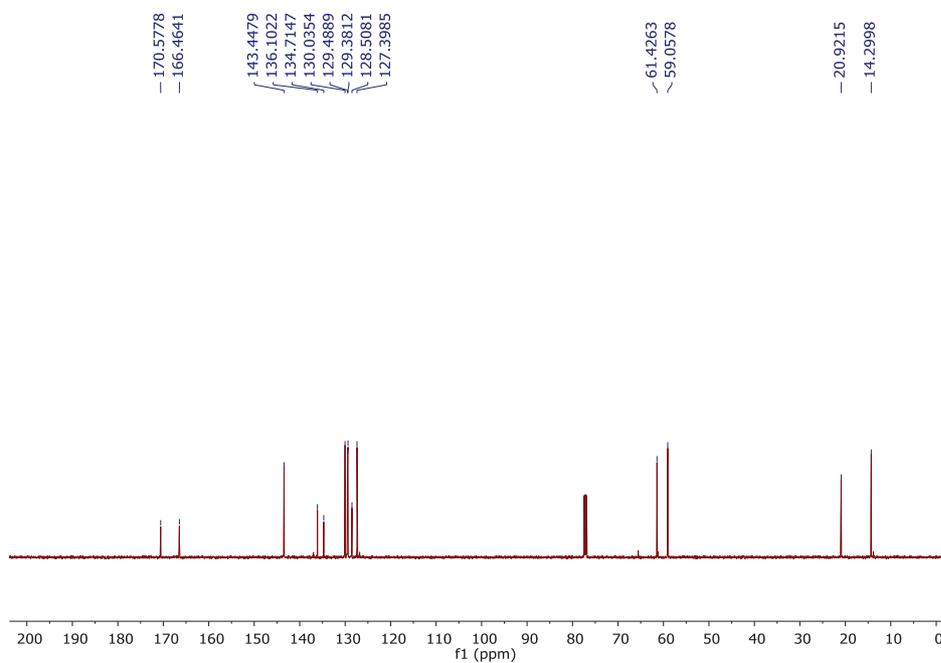
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 56 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-clorofenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



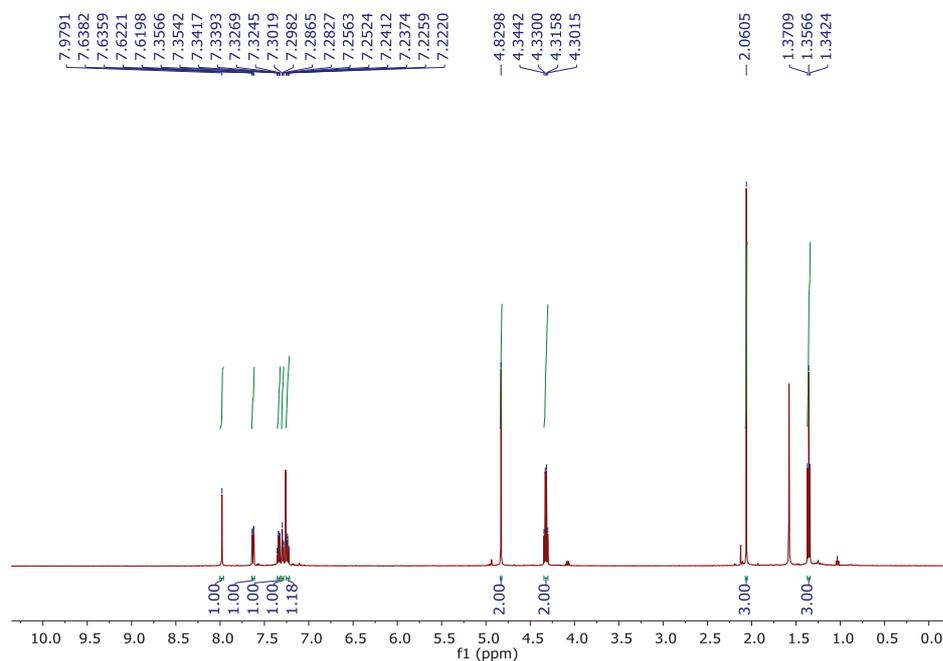
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 57 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-clorofenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



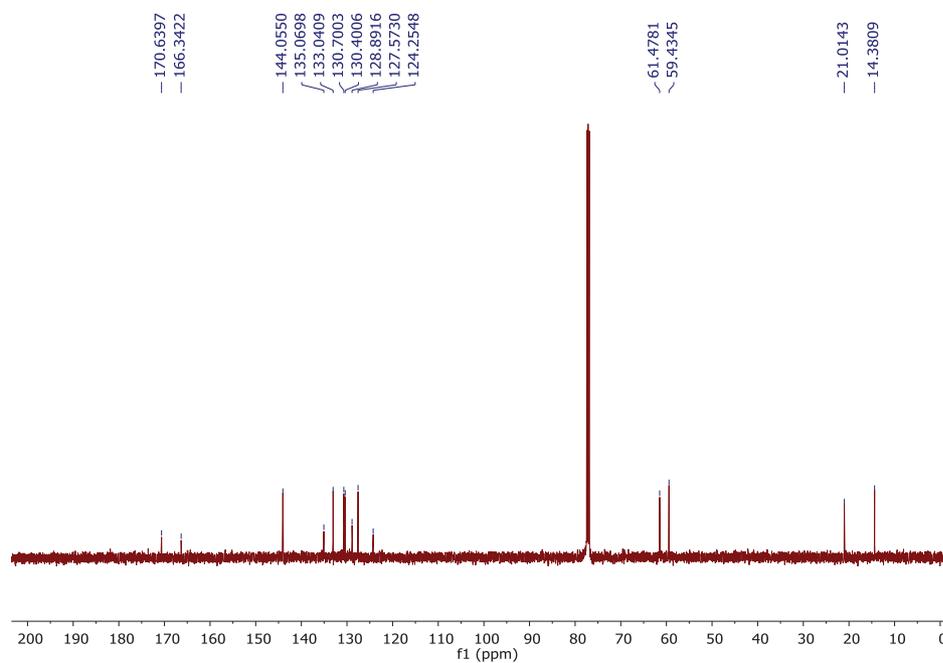
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 58 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-bromofenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



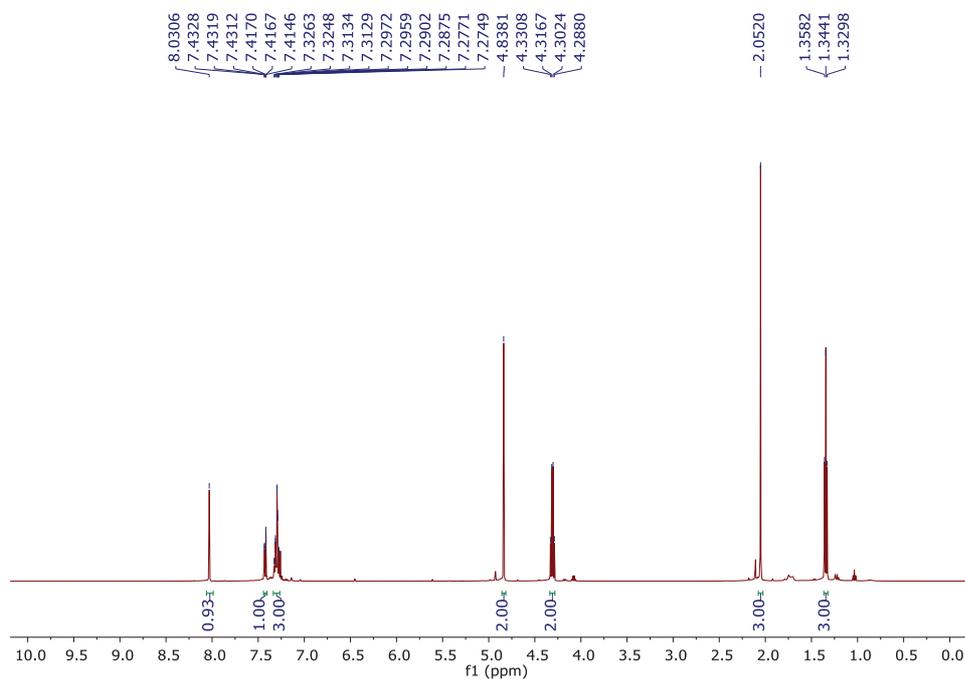
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 59 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-bromofenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



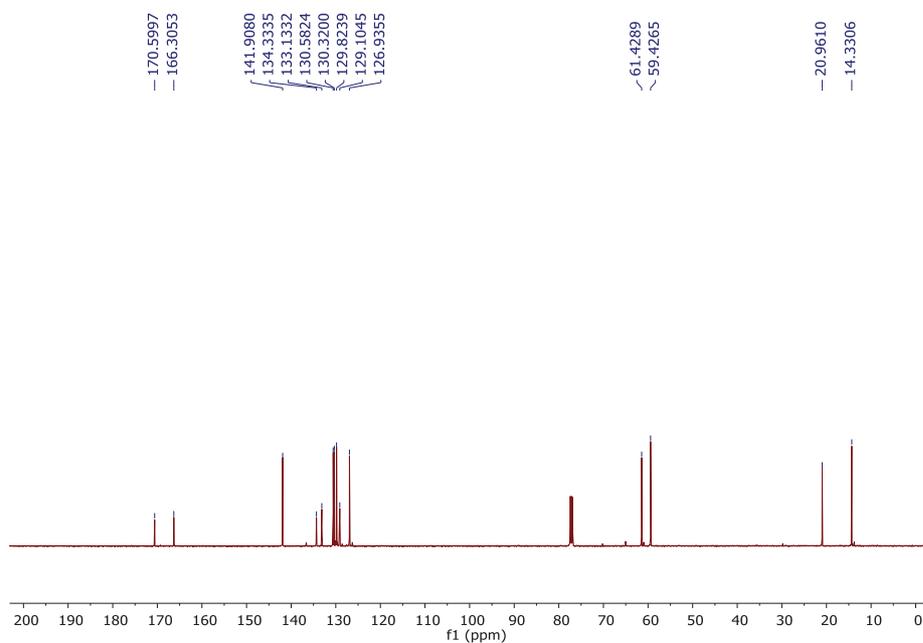
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 60 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-clorofenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



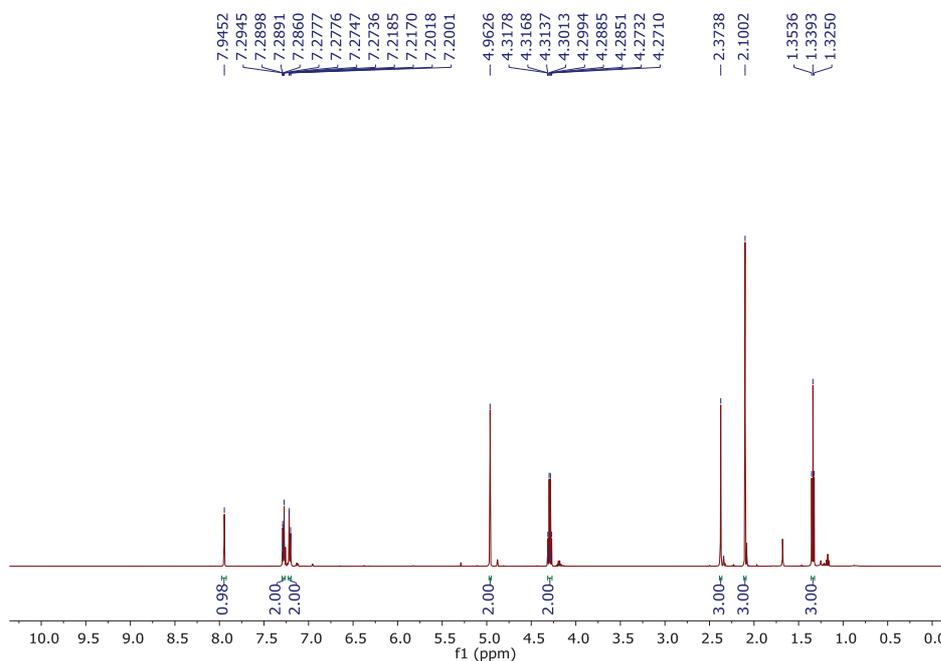
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 61 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-clorofenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



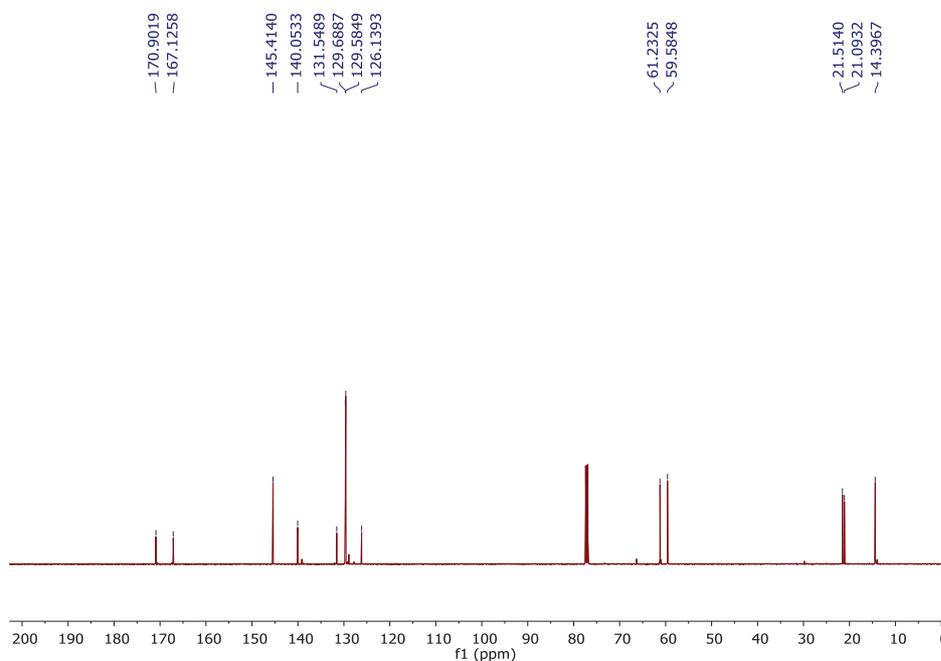
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 62 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(*p*-toluilfenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



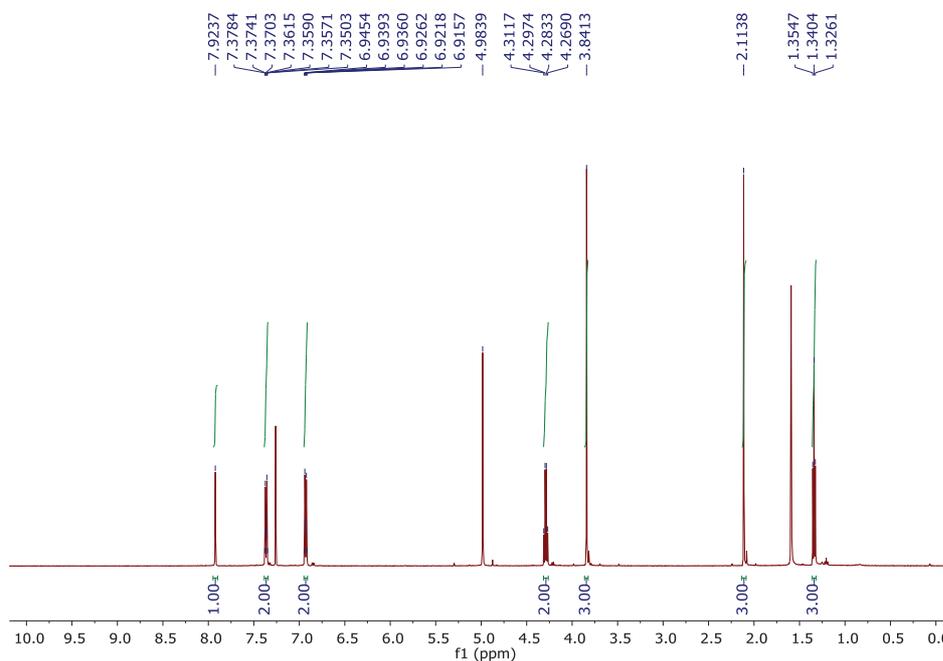
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 63 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(*p*-toluilfenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



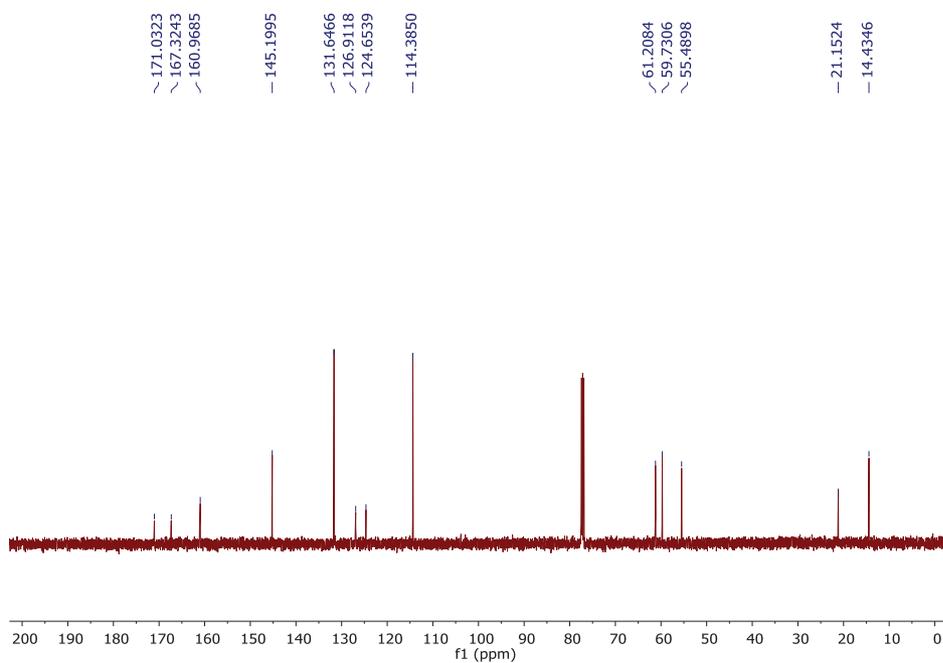
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 64 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-metóxiifenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



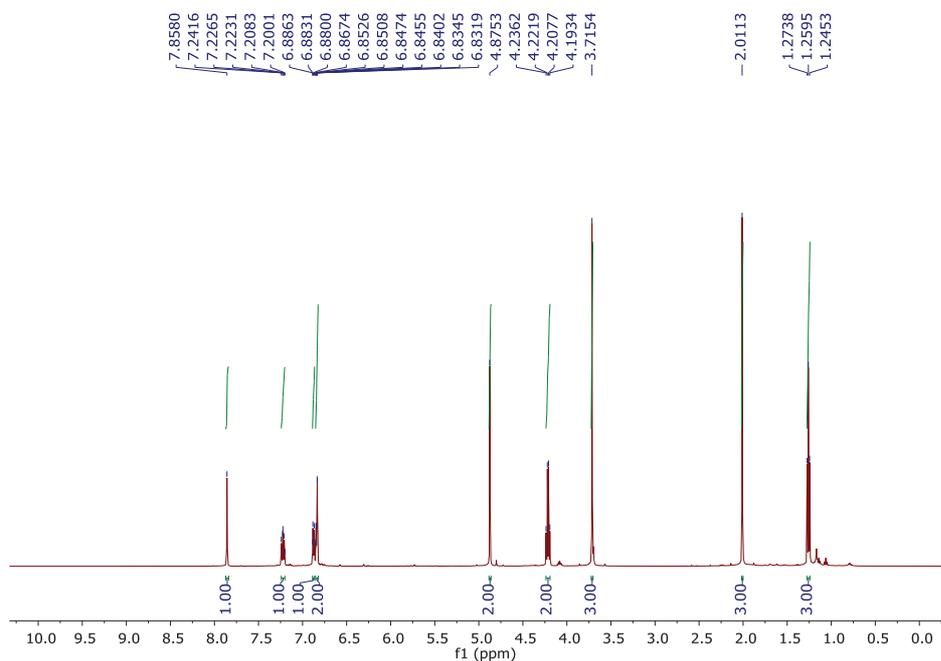
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 65 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(4-metóxiifenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



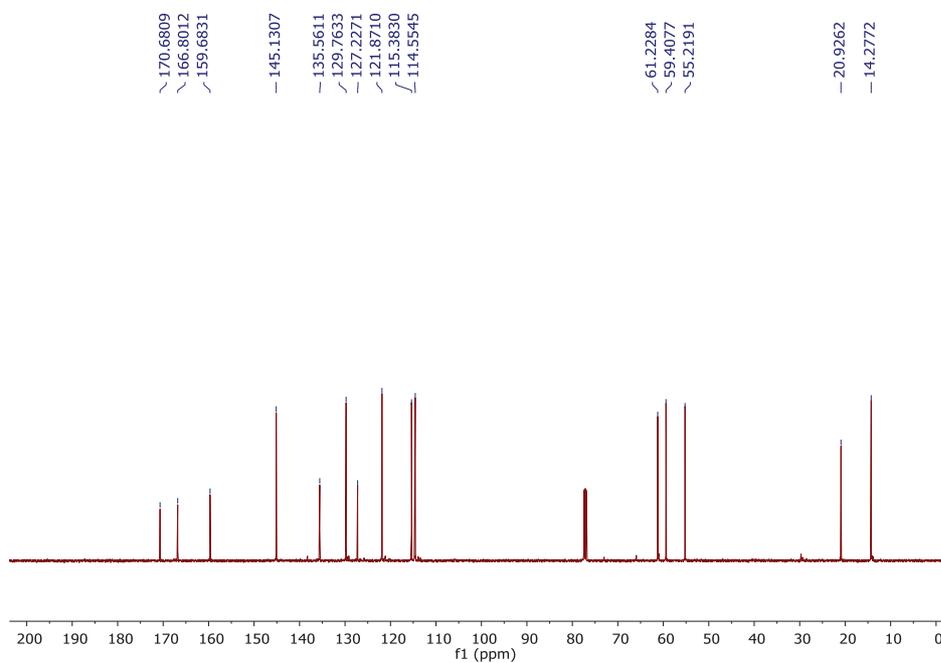
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 66 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-metóxfenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



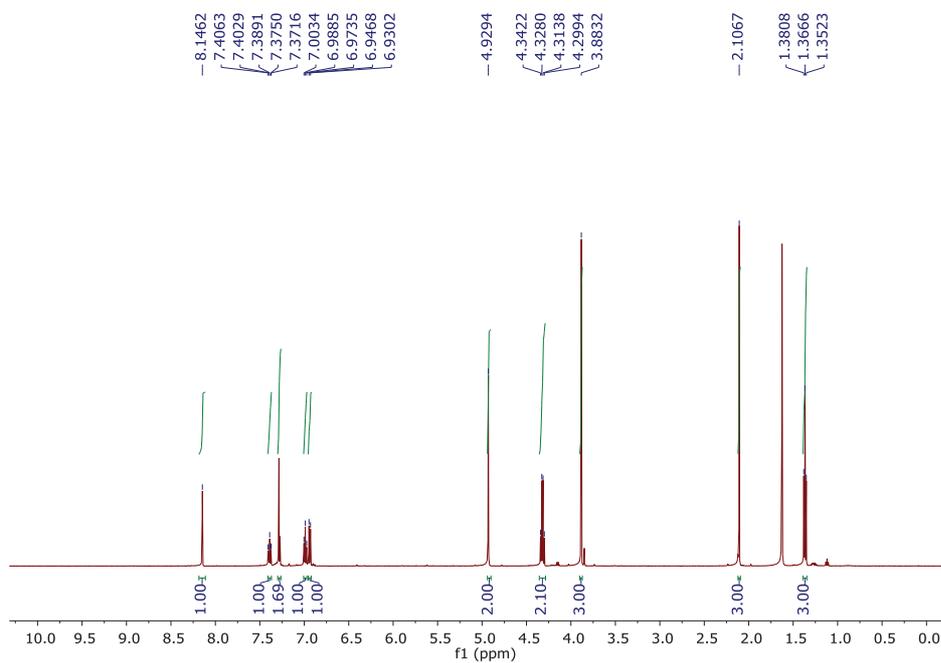
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 67 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(3-metóxfenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



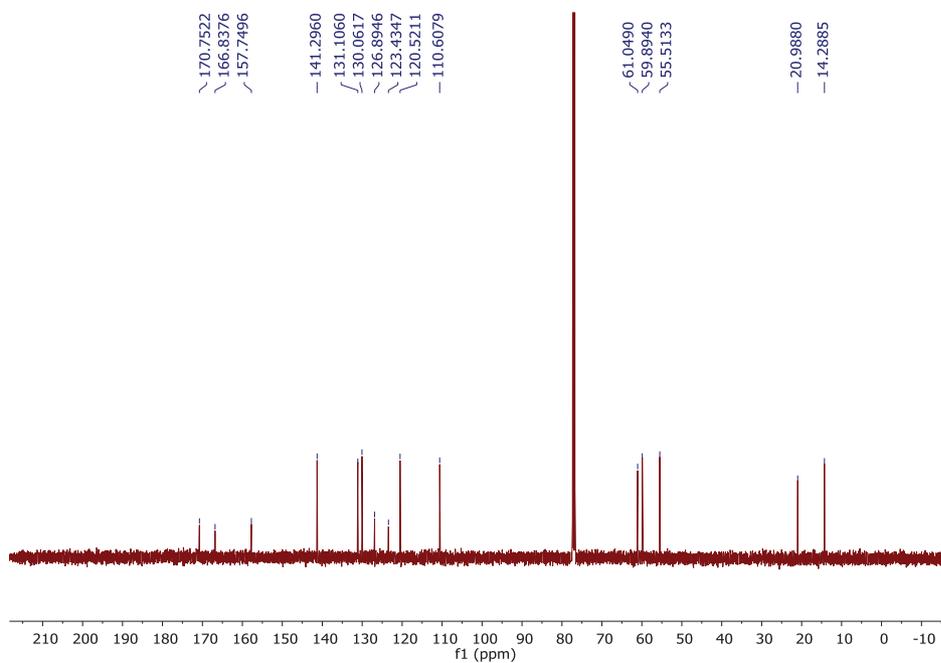
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 68 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-metóxfenil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



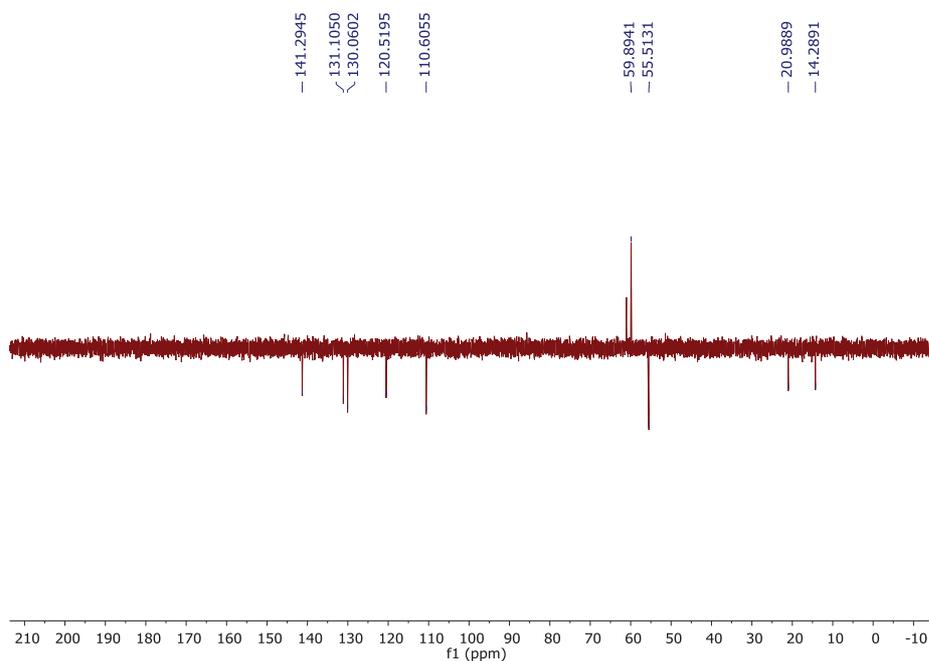
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 69 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-metóxfenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



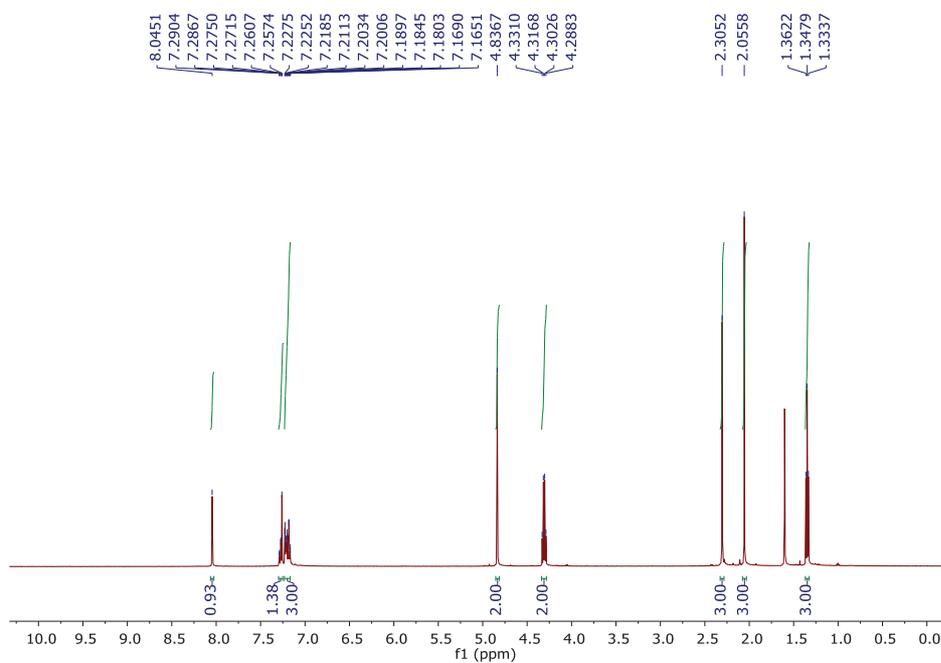
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 70 – DEPT 135 (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(2-metóxfenil)acrilato (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



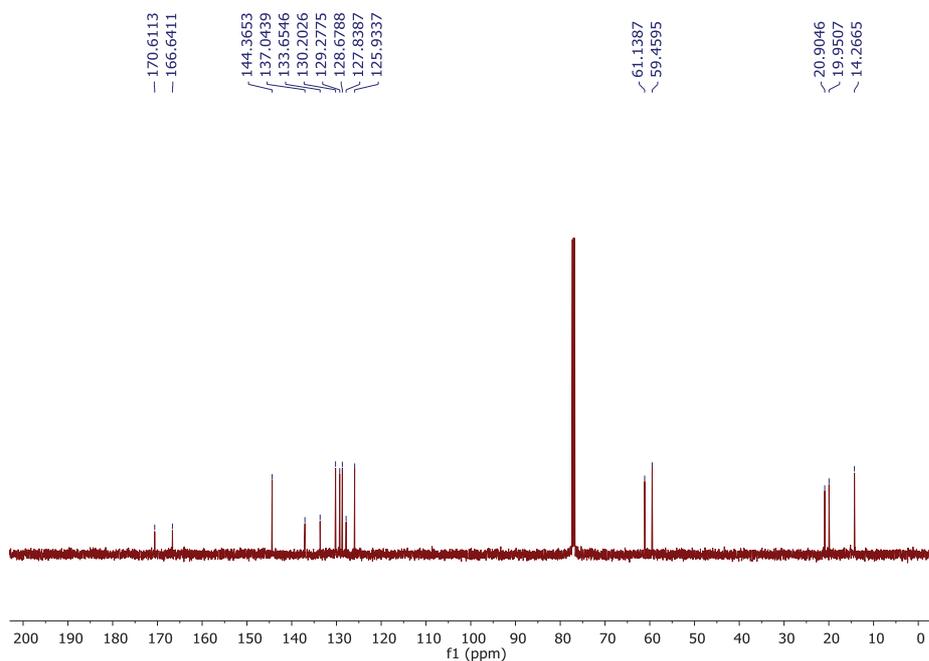
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 71 - RMN de <sup>1</sup>H (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(*o*-toluilfenil)acrilato (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



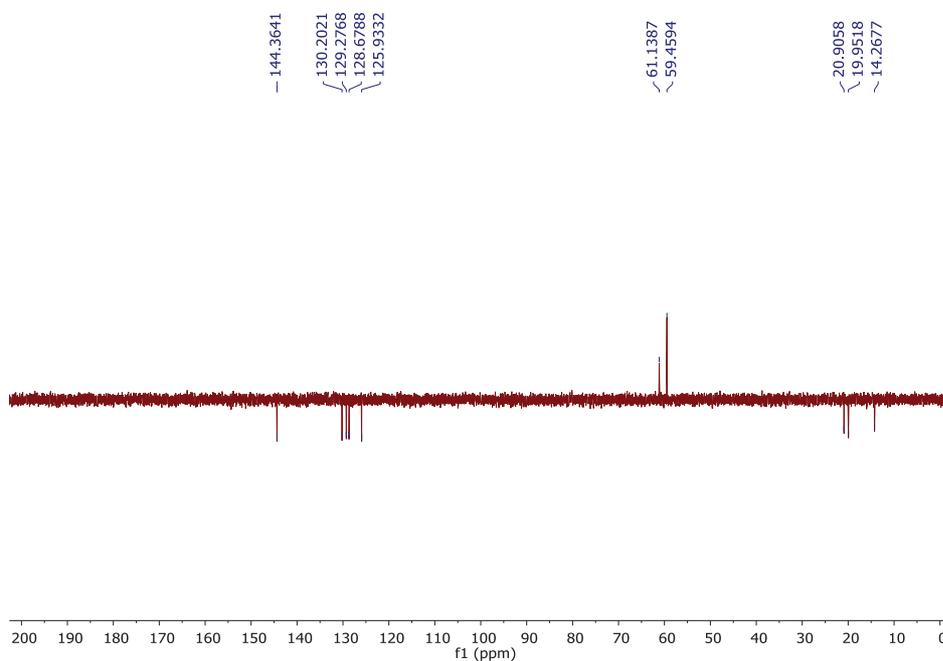
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 72 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(*o*-toluilfenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



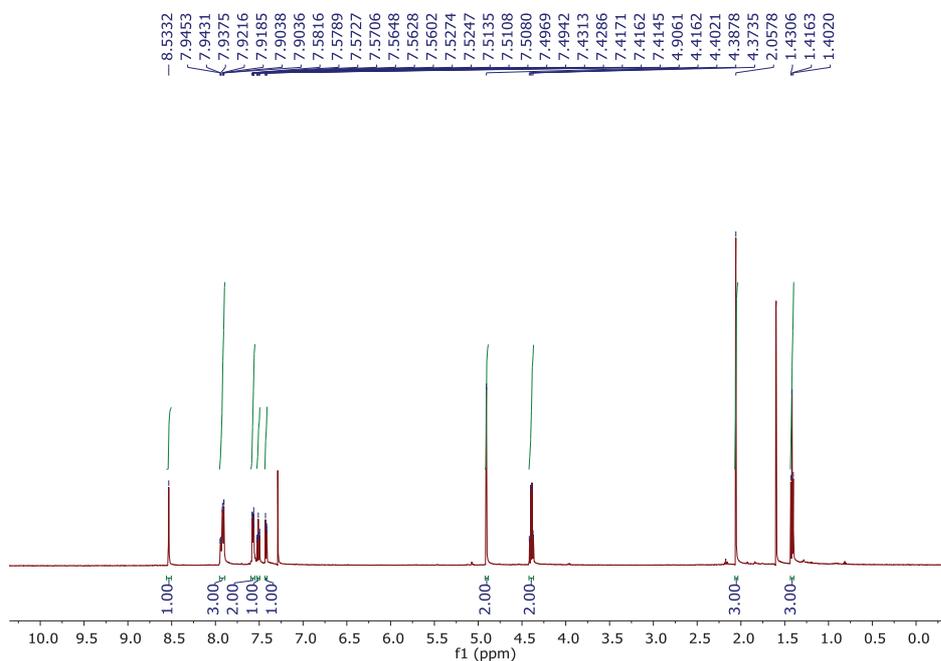
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 73 – DEPT 135 (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(*o*-toluilfenil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



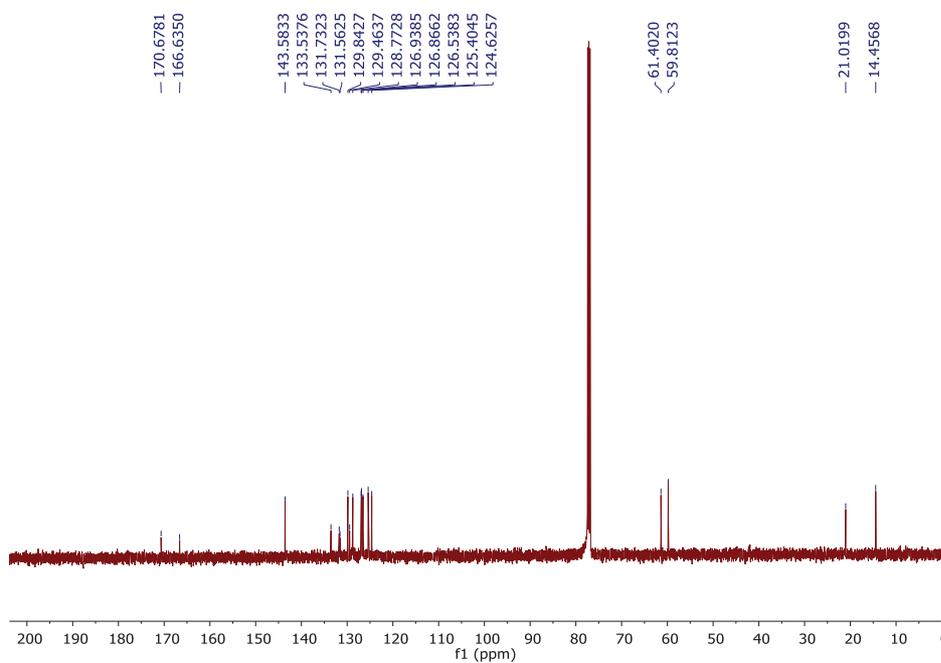
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 74 - RMN de  $^1\text{H}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(naftalen-6-uil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

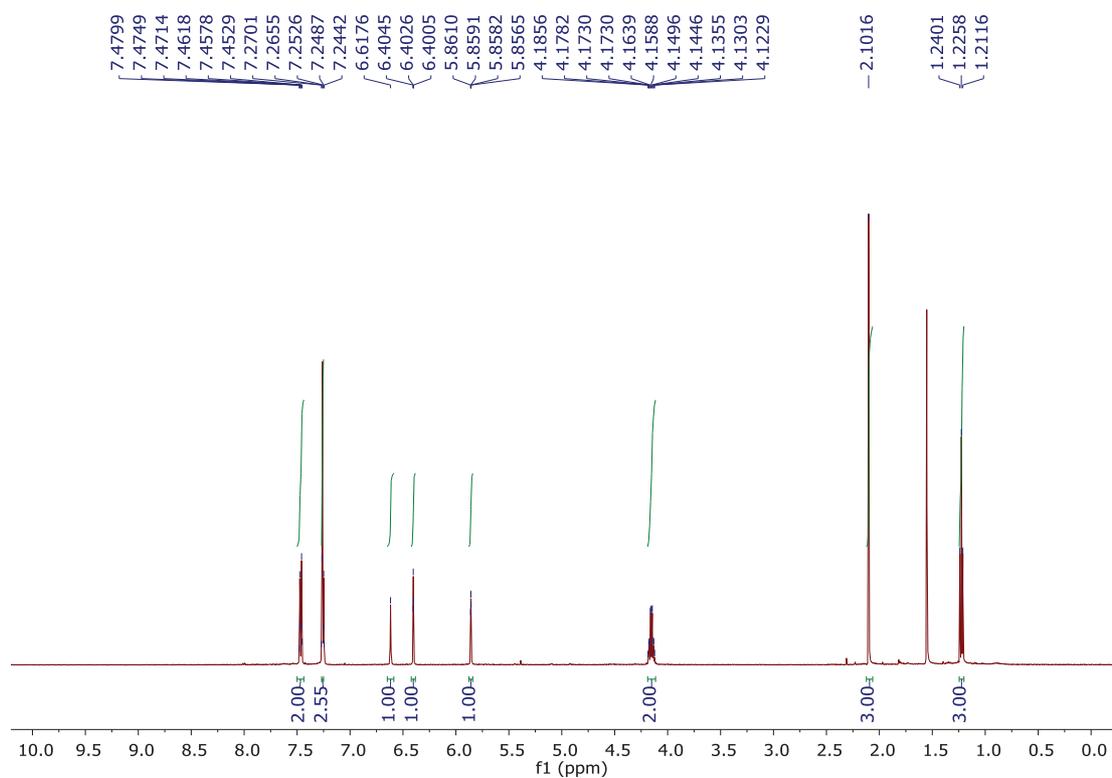
Espectro 75 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*E*)-etil 2-(acetoximetil)-3-(naftalen-6-uil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

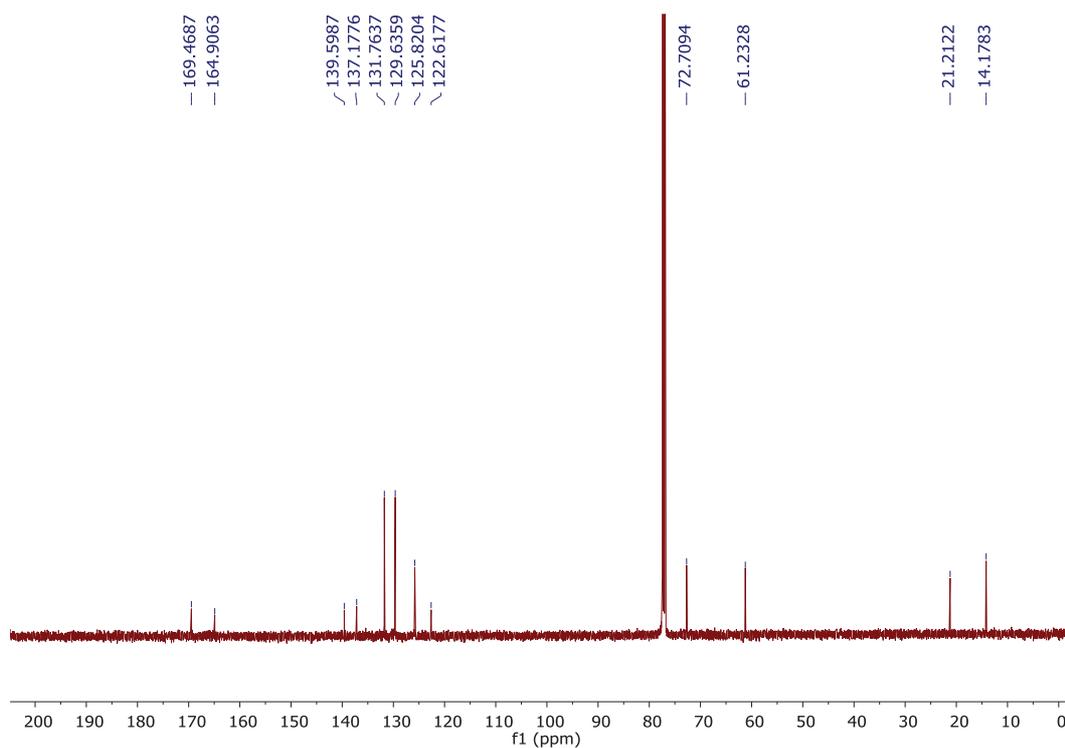
### Espectros dos acetatos de MBH

Espectro 76 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-(acetoxi(4-bromofenil)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

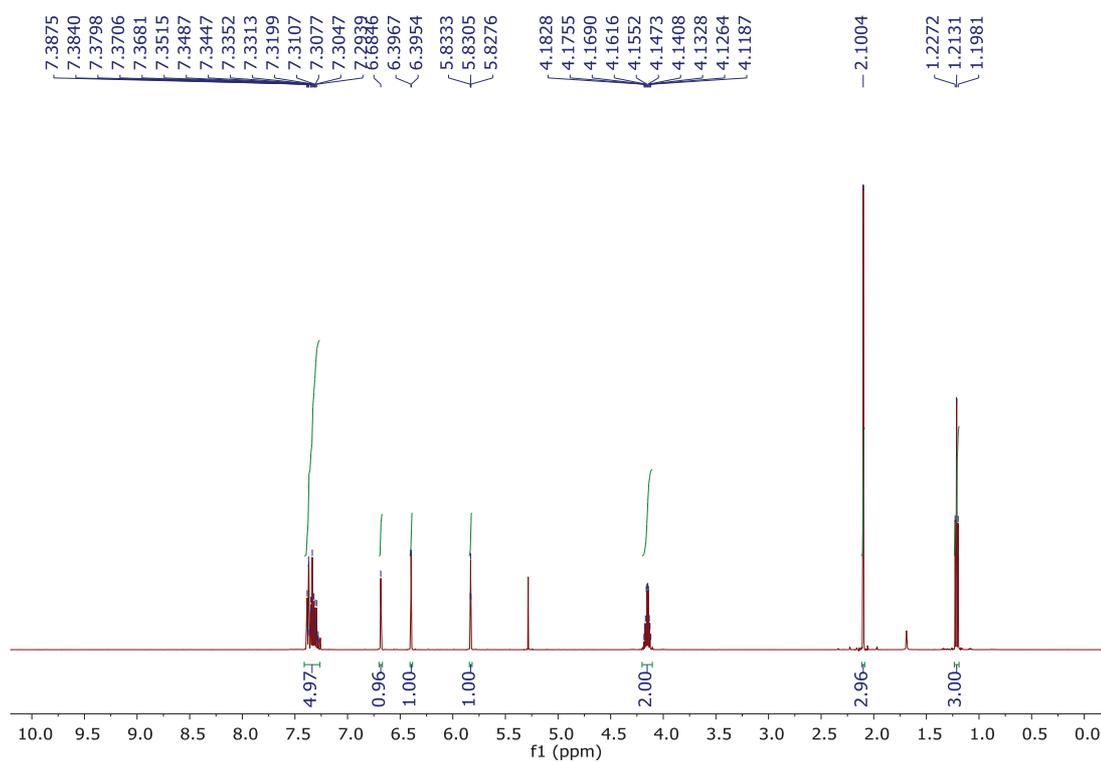


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

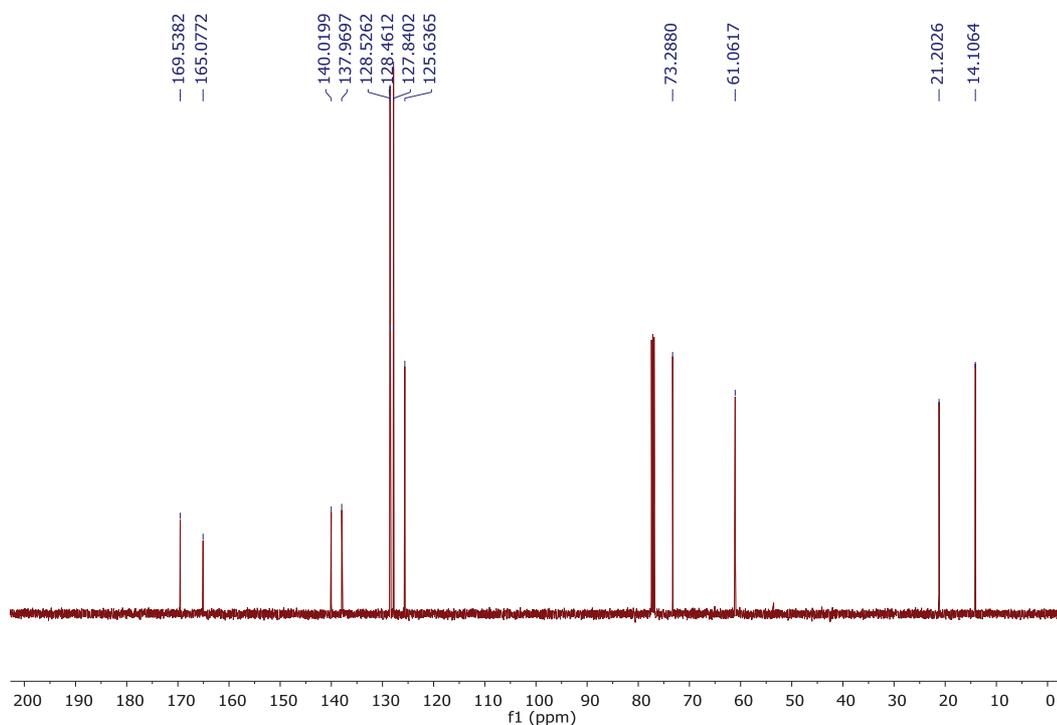
Espectro 77 - RMN de  $^{13}\text{C}$  2-(acetoxi(4-bromofenil)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



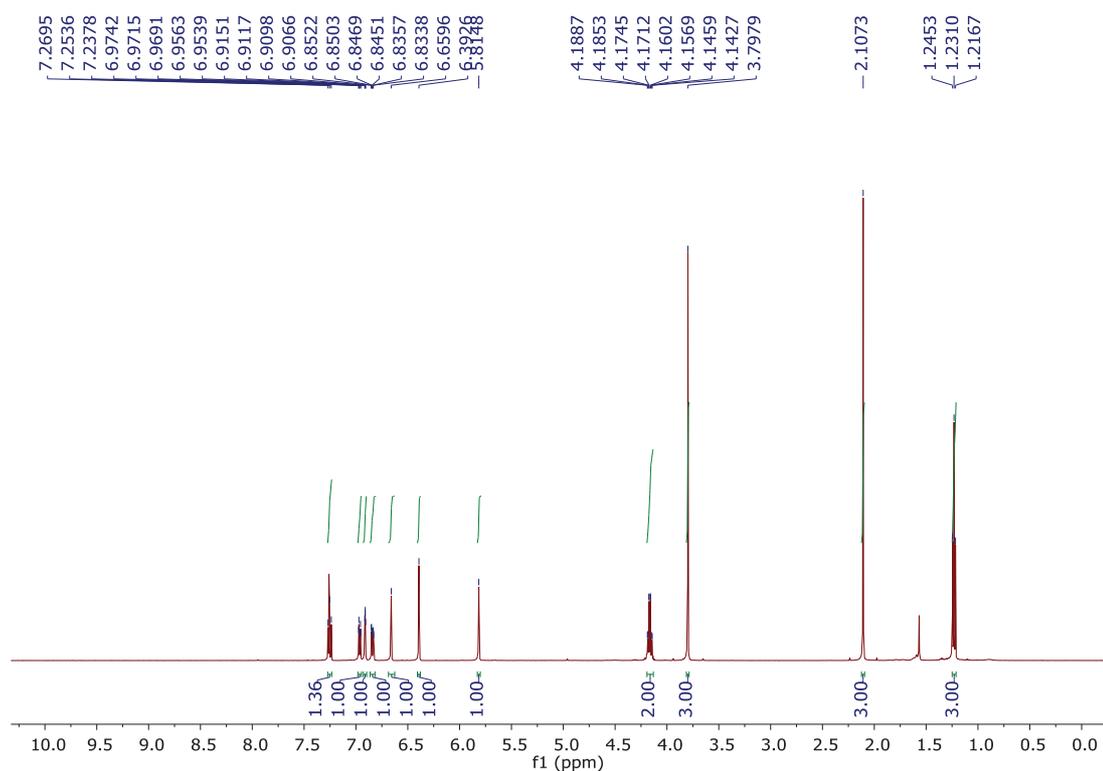
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 78 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil Etil 2-(acetoxi(fenil)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

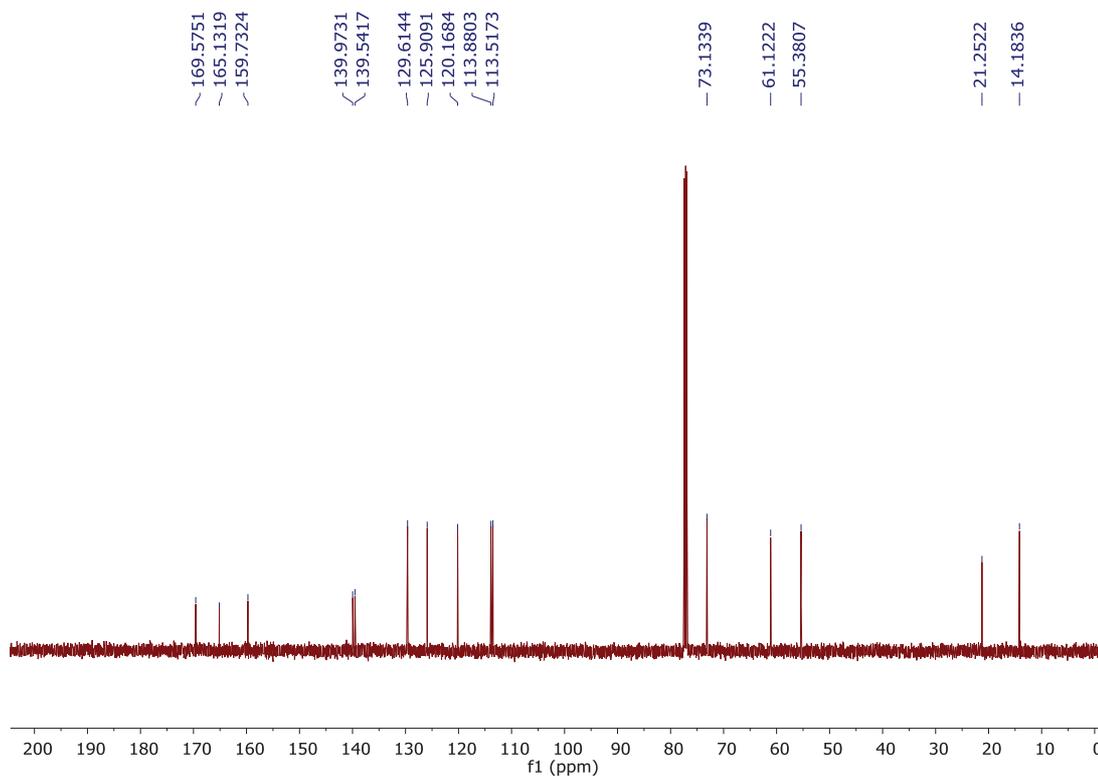
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 79 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil Etil 2-(acetoxi(fenil)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 80 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-(acetoxi(3-metoxifenil)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

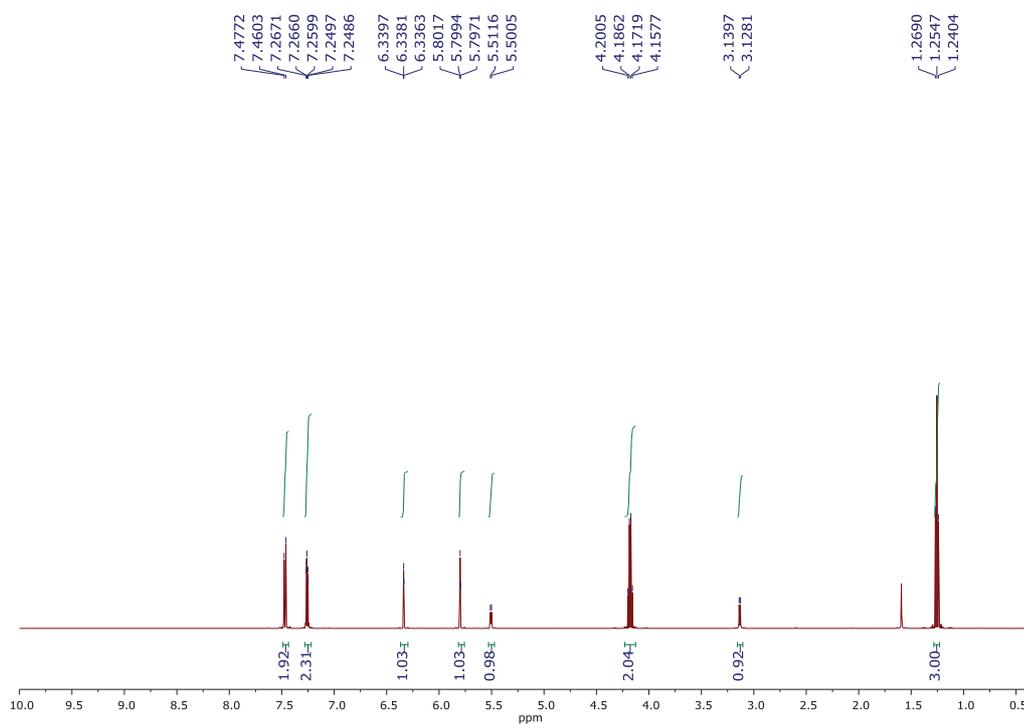
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 81 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-(acetoxi(3-metoxifenil)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

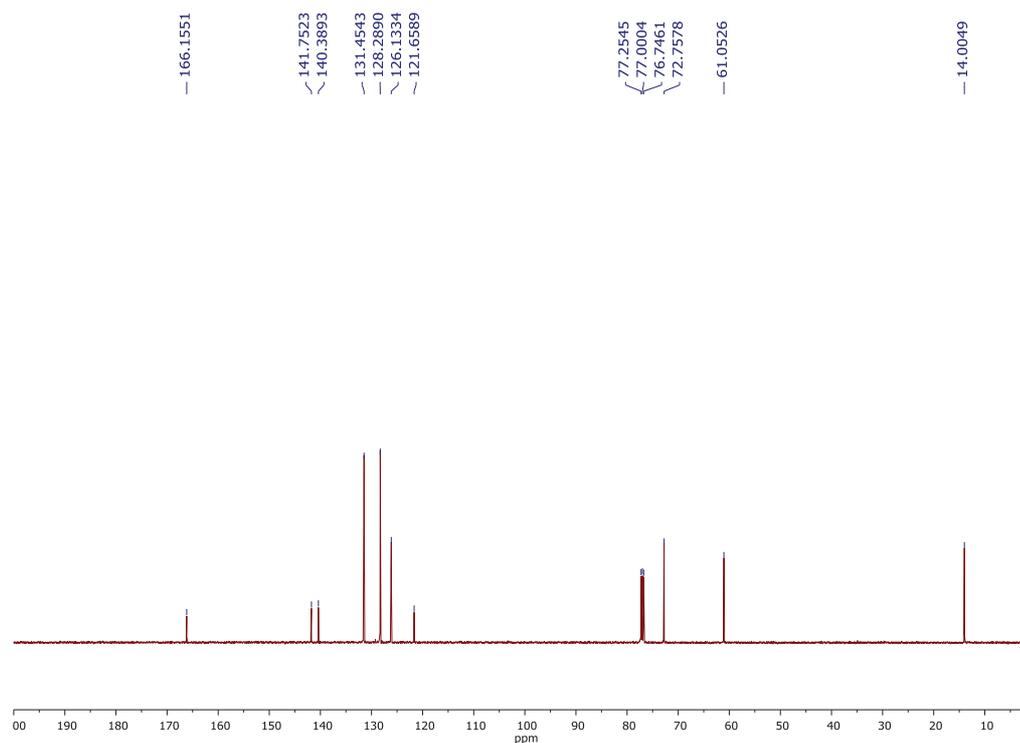
## Espectros dos adutos de MBH

Espectro 82 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

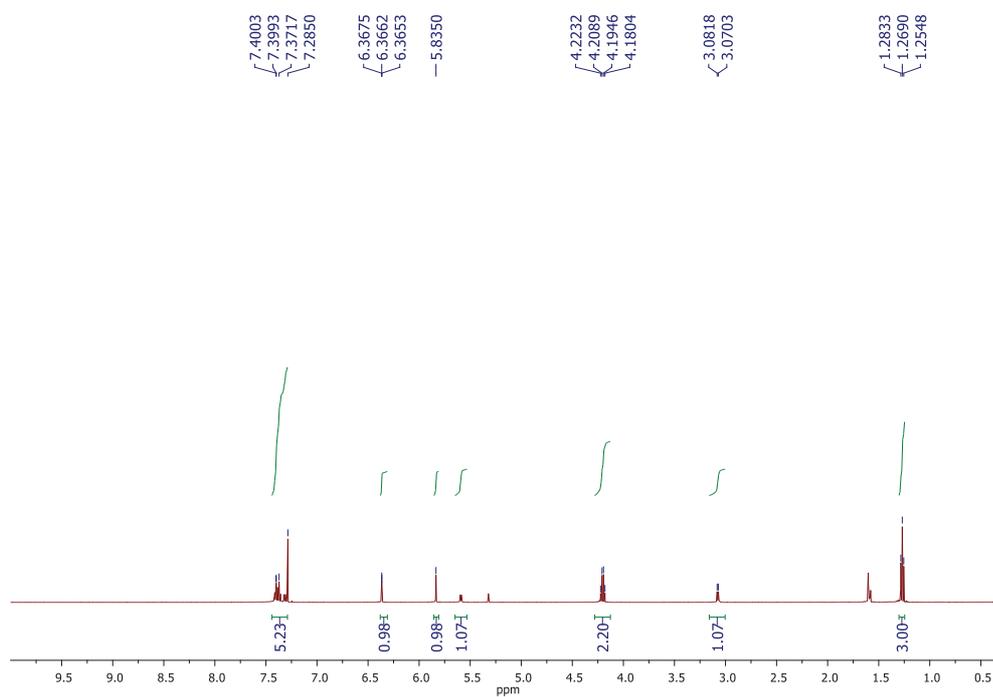


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

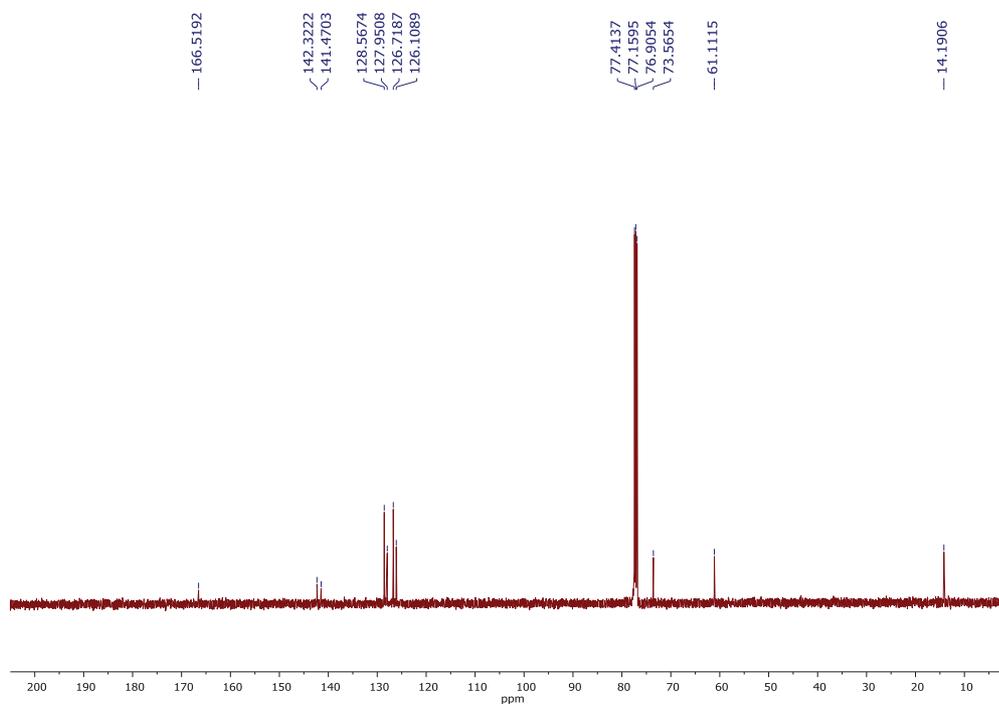
Espectro 83 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



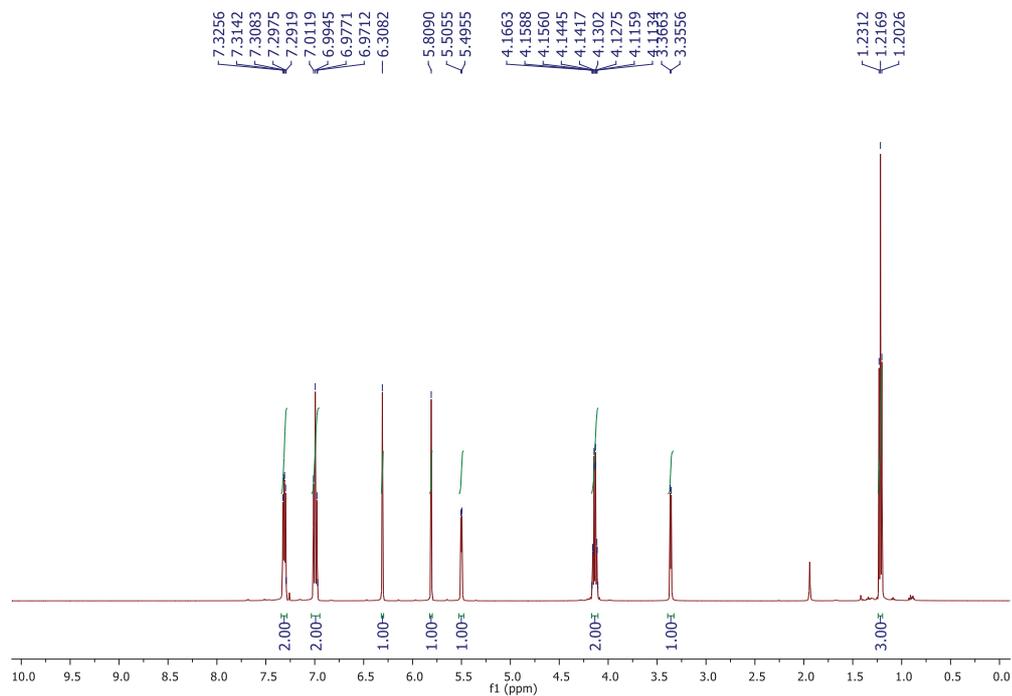
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 84 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

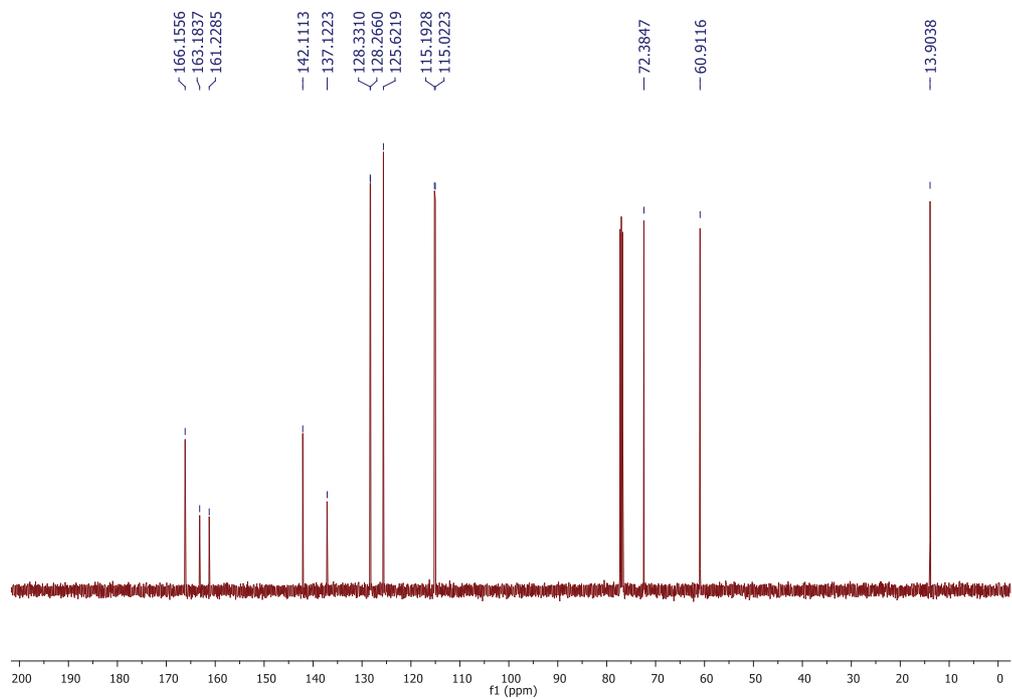
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 85 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

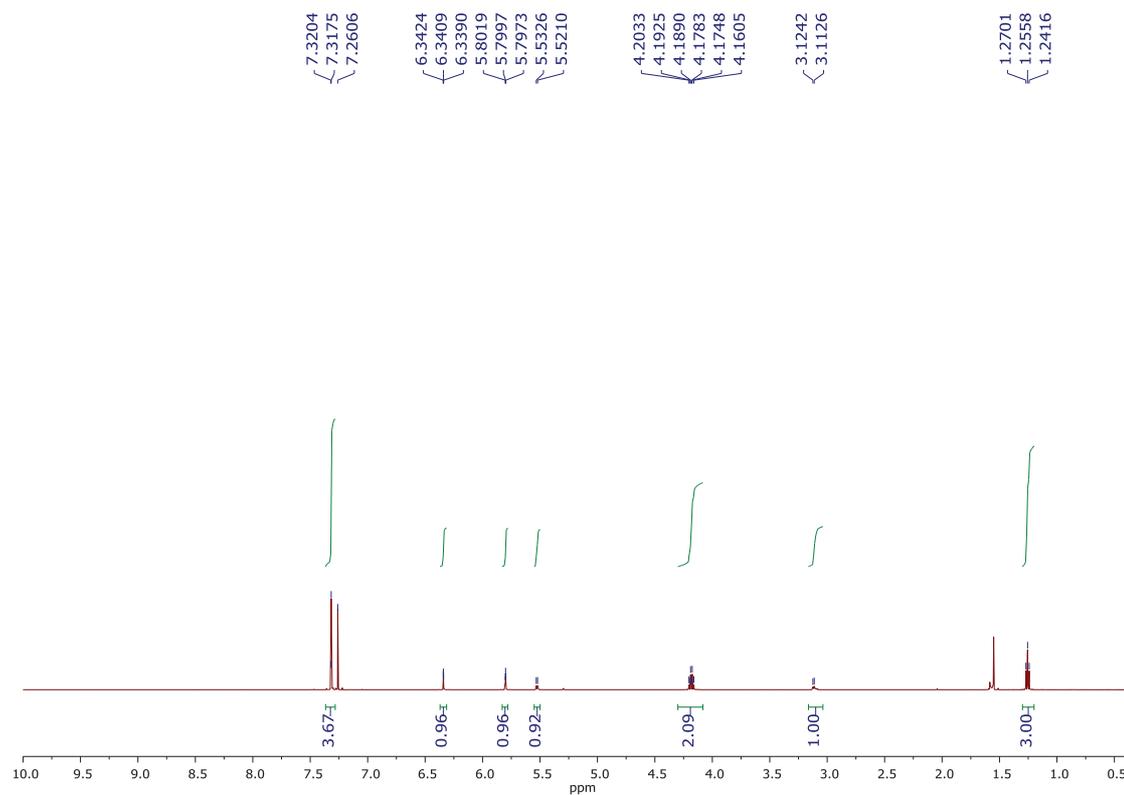
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 86 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

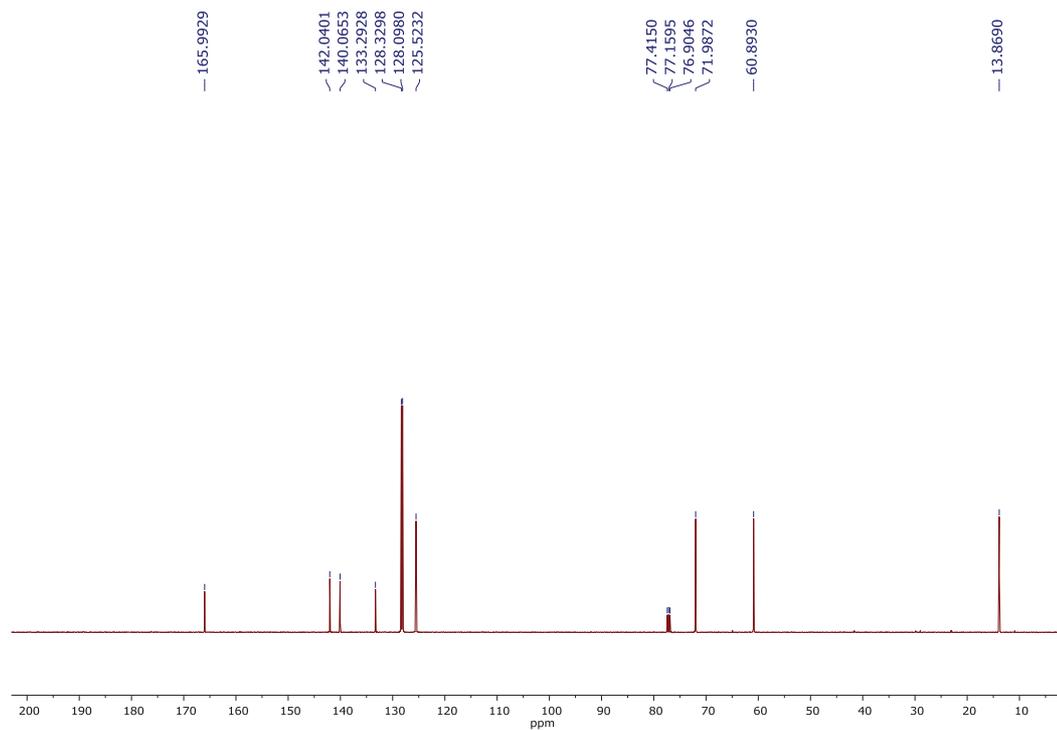
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 87 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

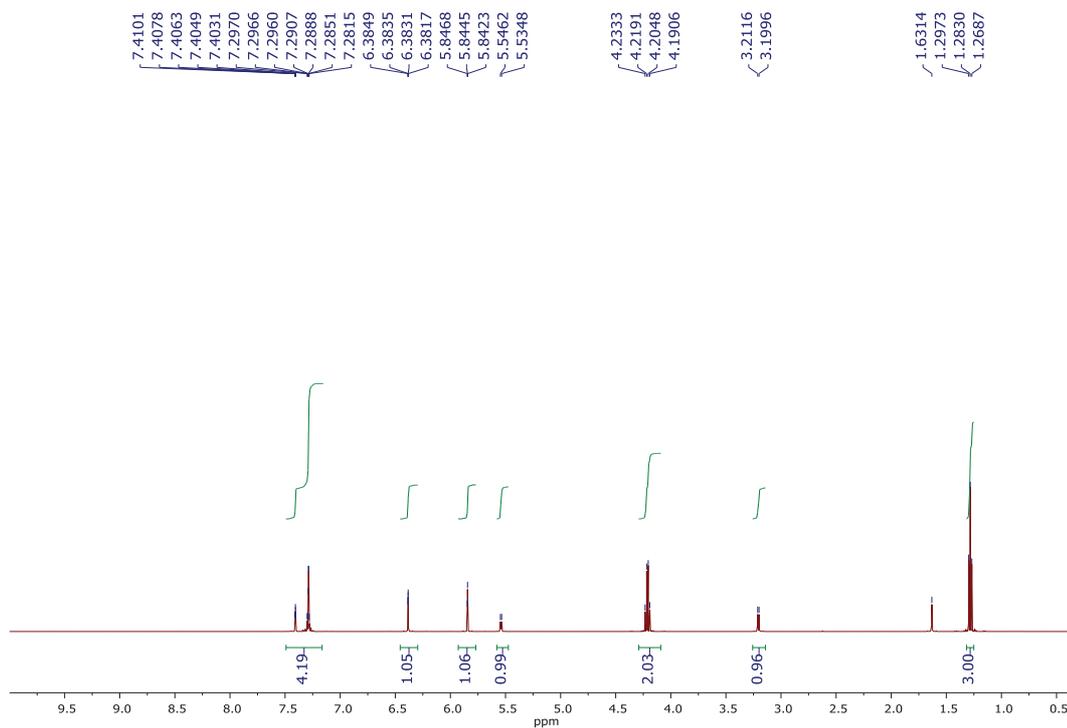
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 88 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

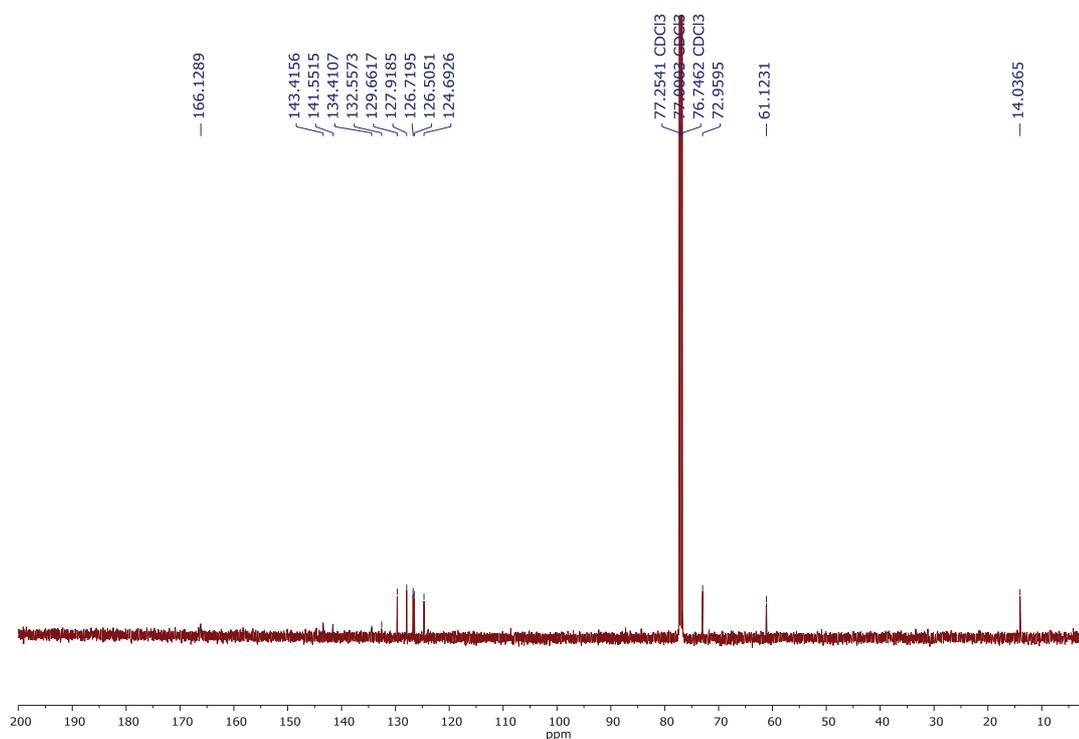
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 89 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

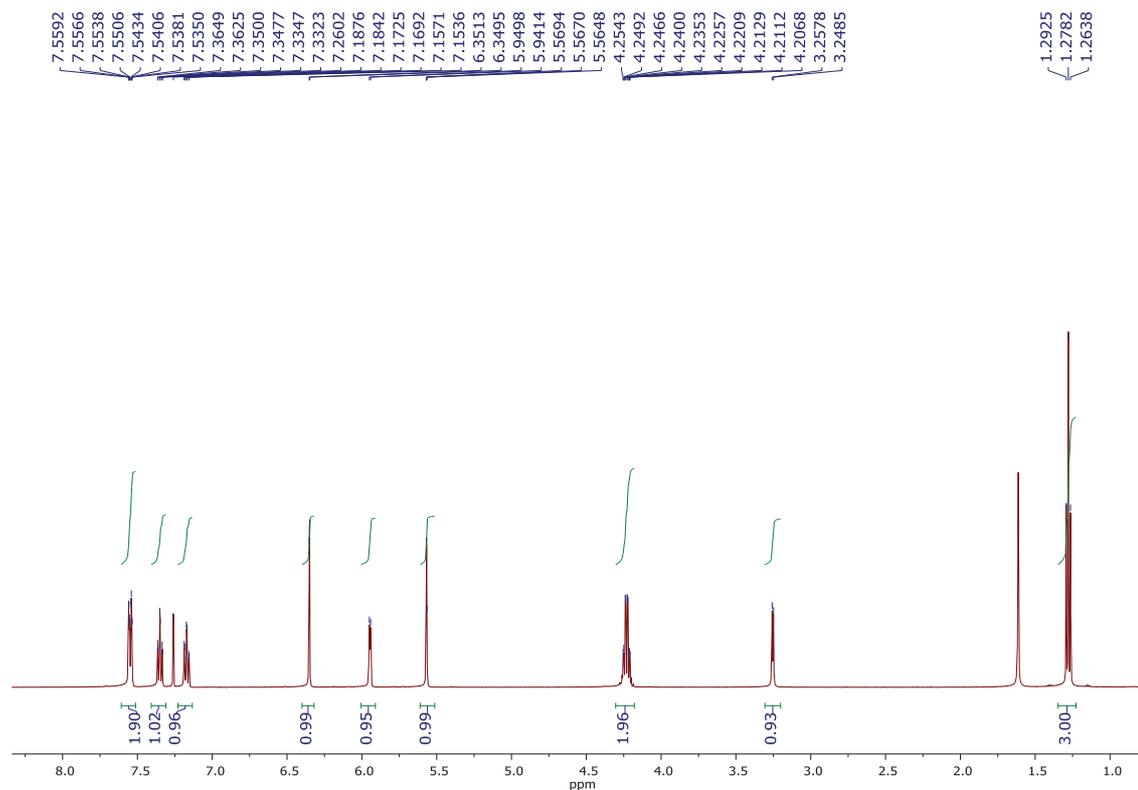
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 90 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((3-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

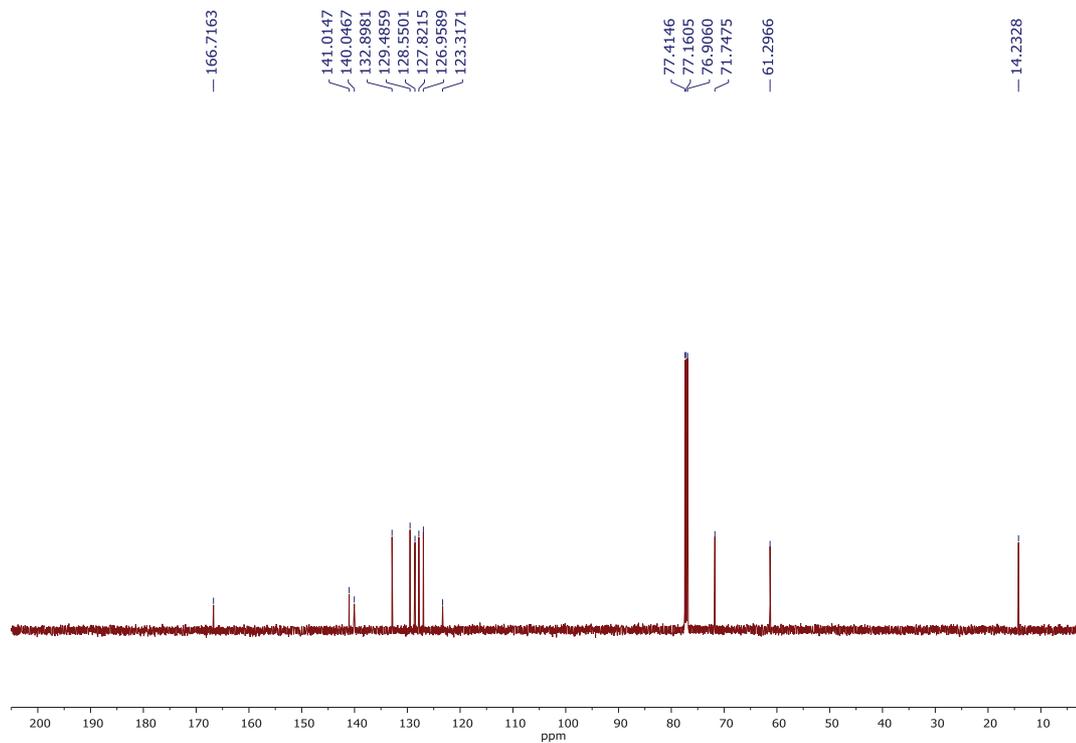
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 91 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-((3-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

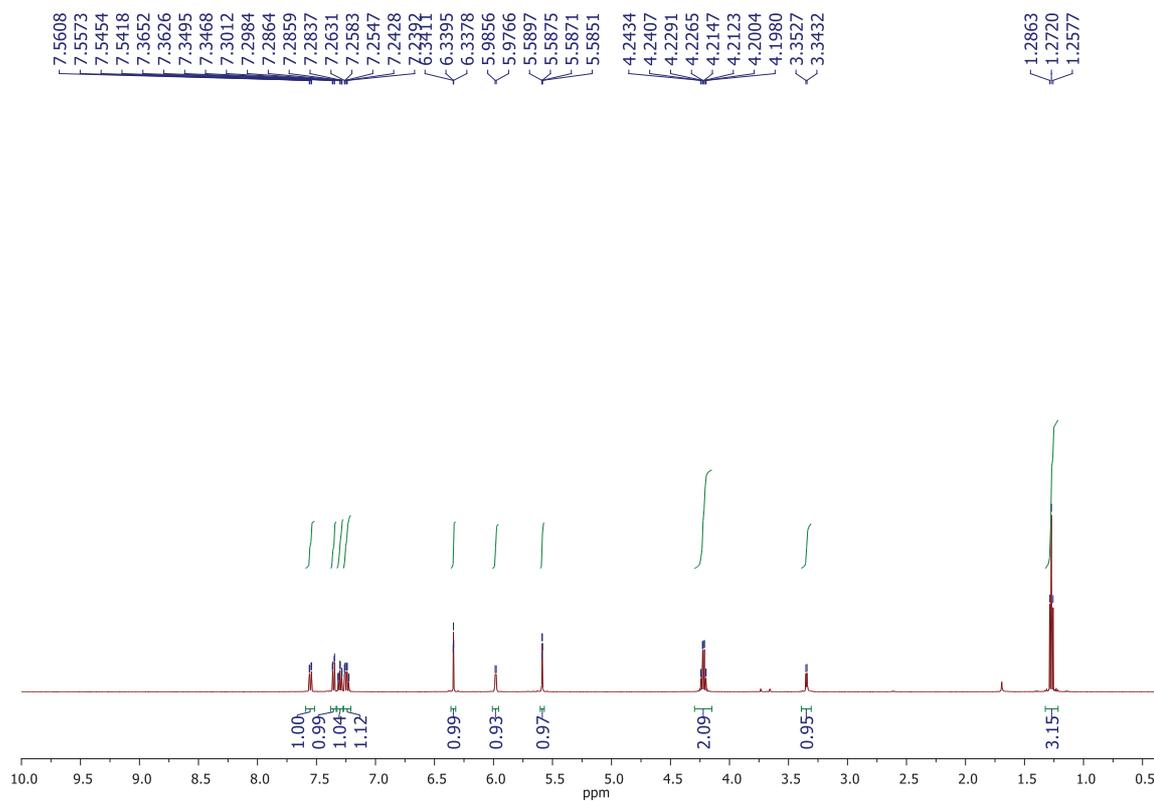
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 92 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

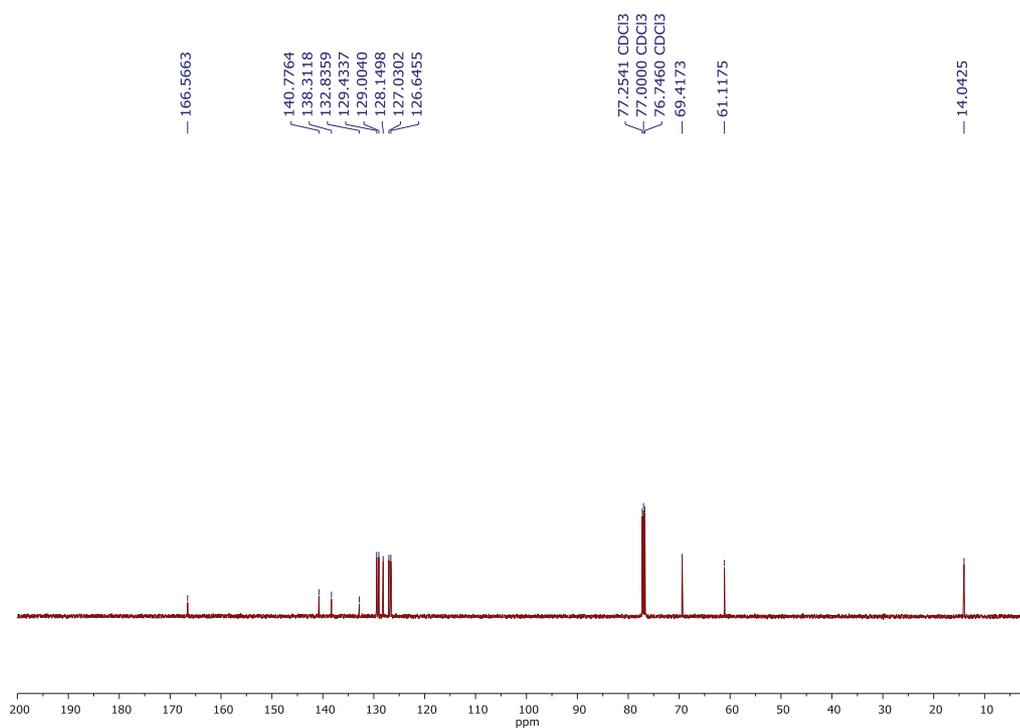
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 93 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-((2-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

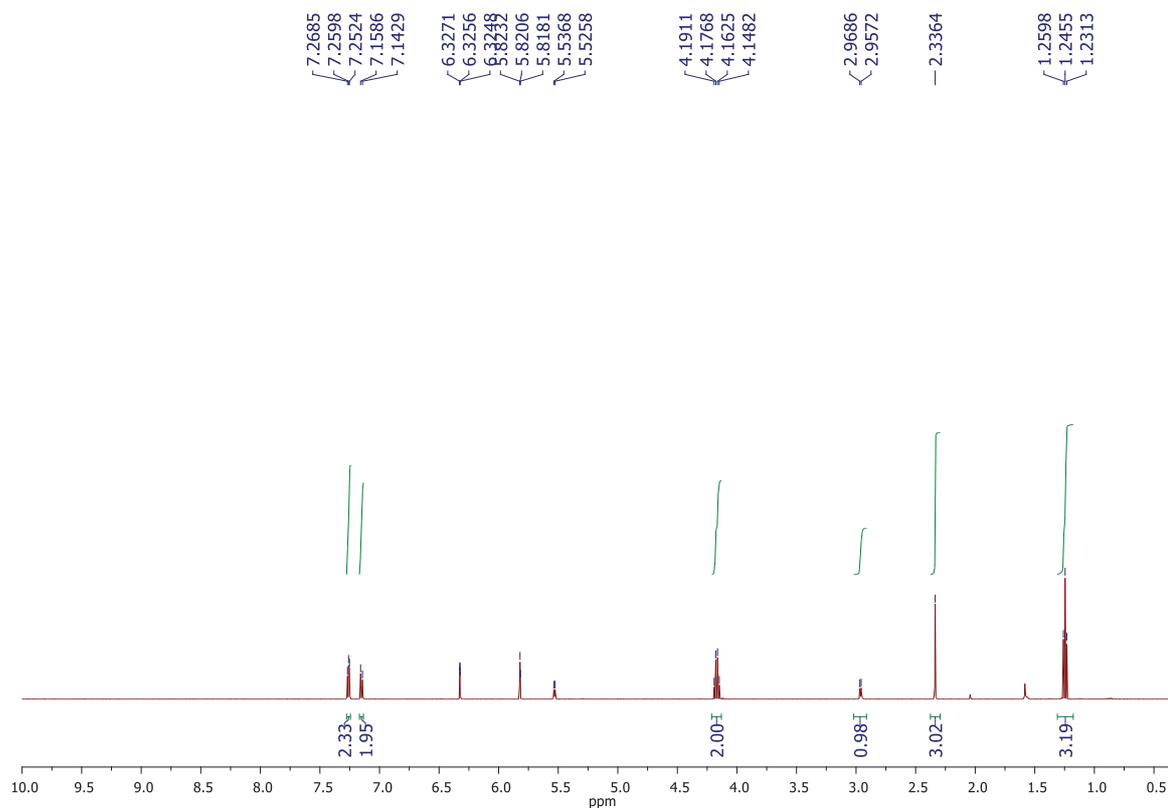
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 94 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

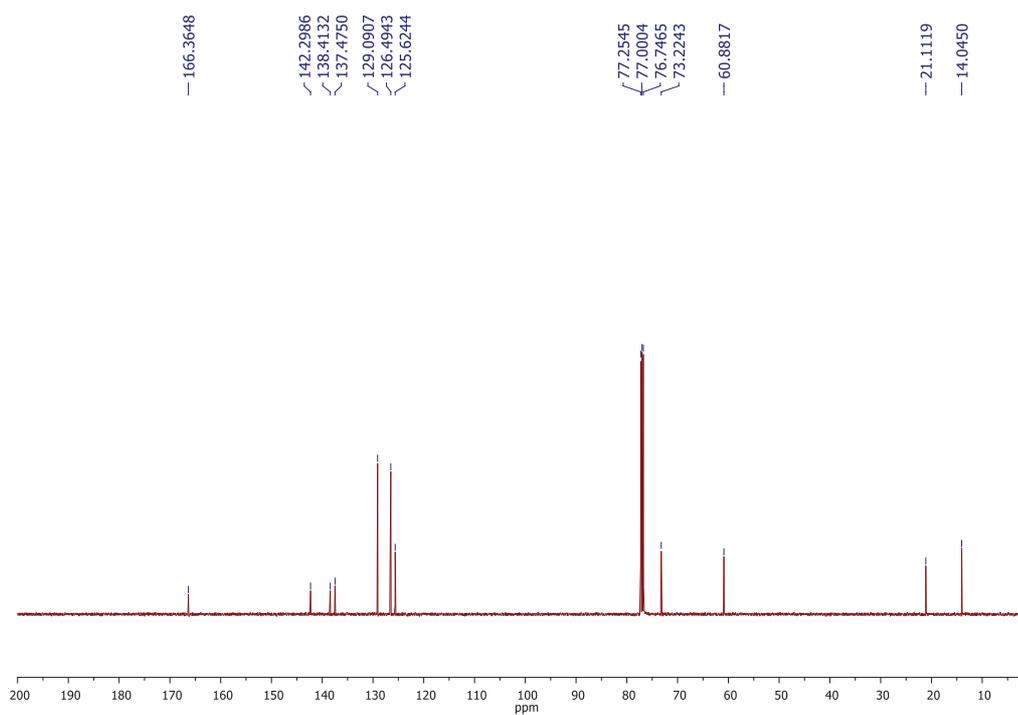
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 95 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

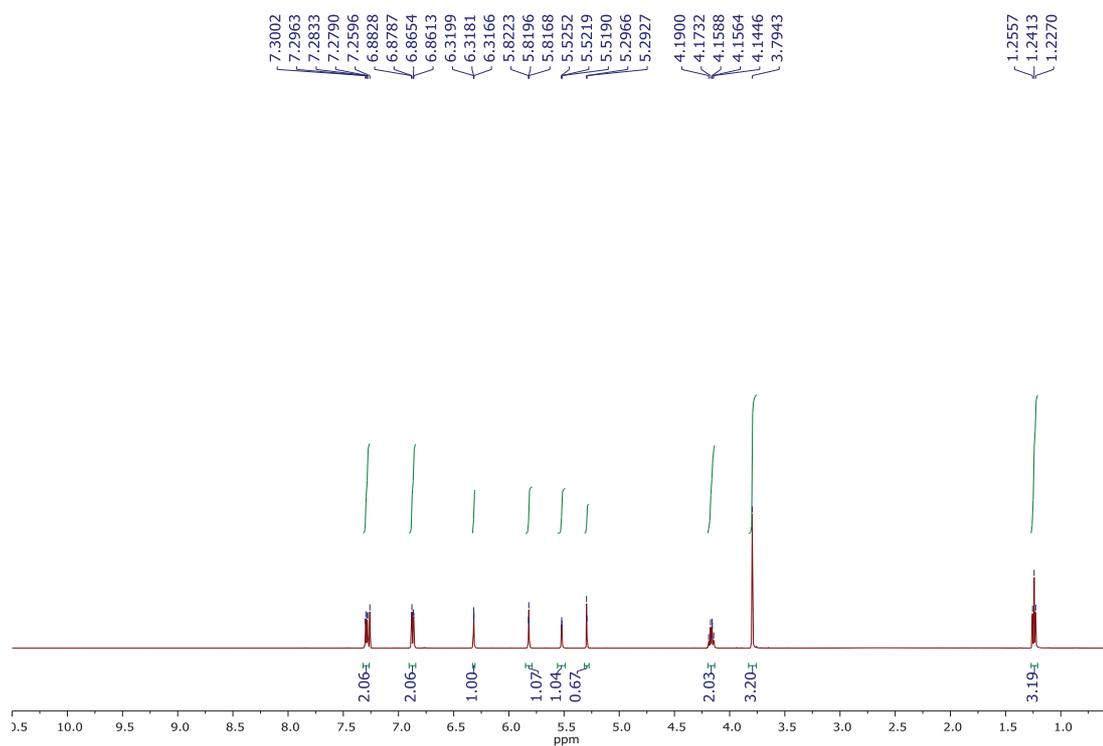
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 96 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((*p*-toluilfenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

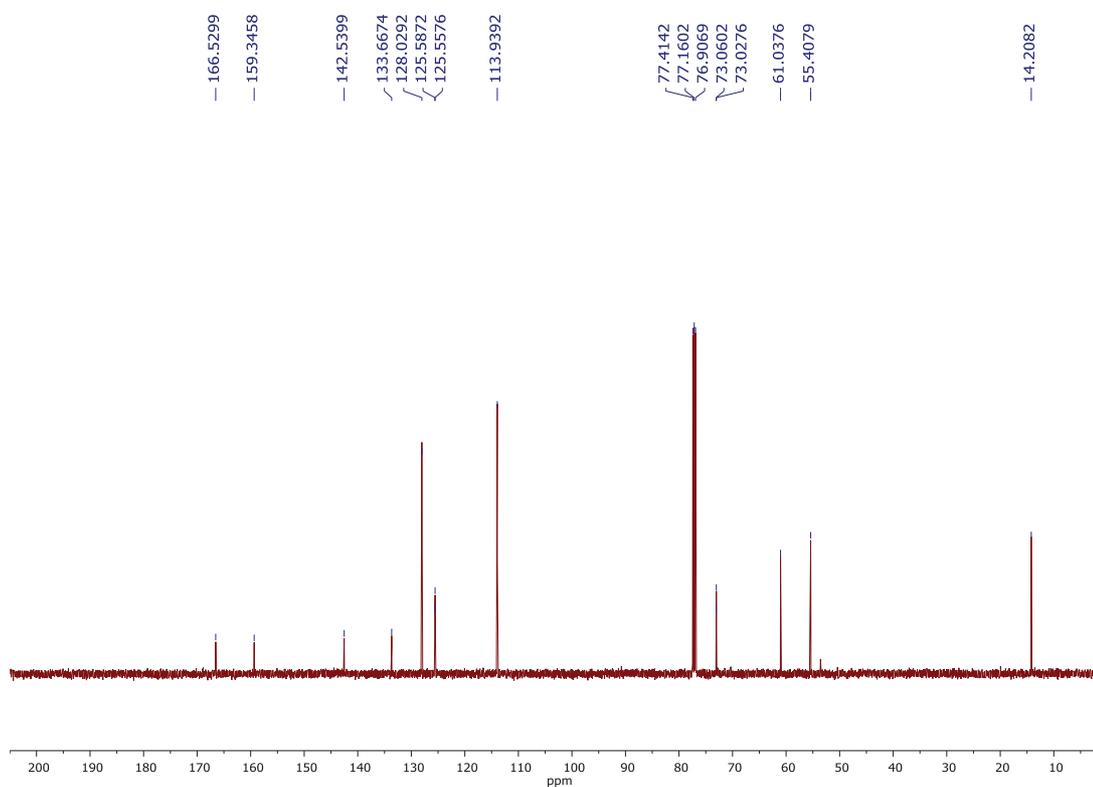
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 97 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-((*p*-toluilfenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

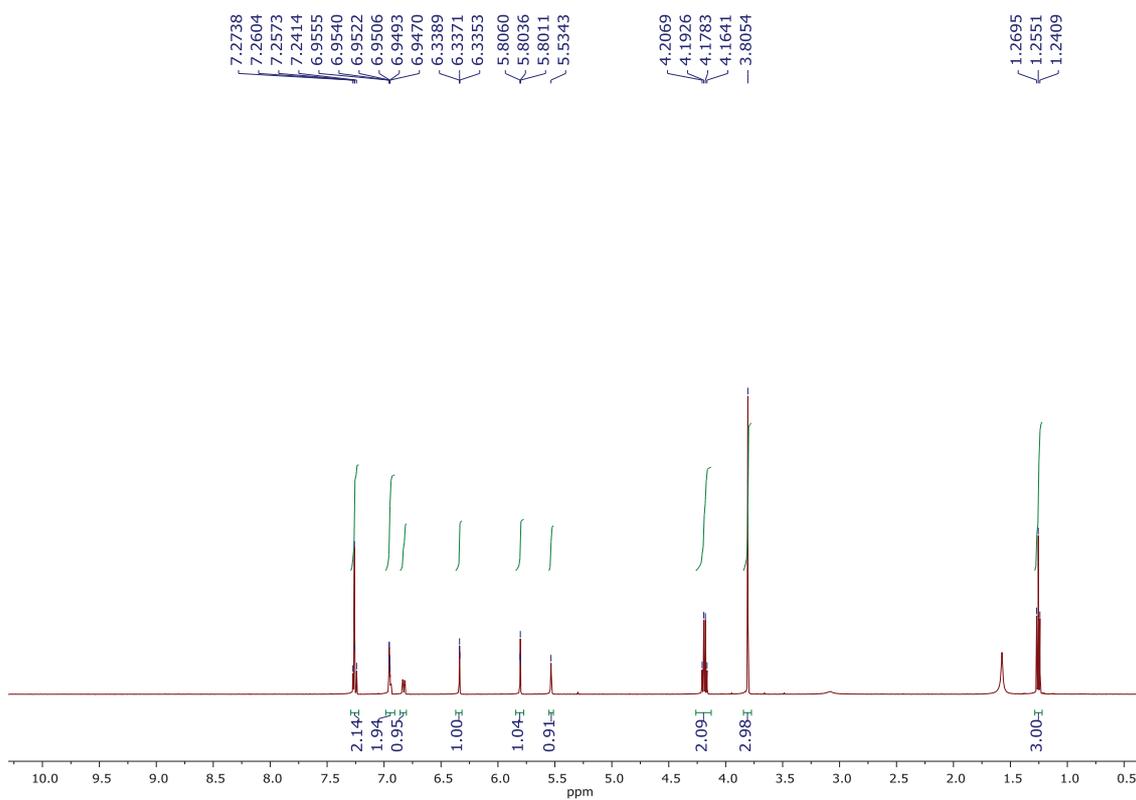
Espectro 98 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((4-metóxi)fenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 99 - RMN de  $^{13}\text{C}$  Etil 2-((4-metóxi)fenil)(hidroxi)metil)acrilato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

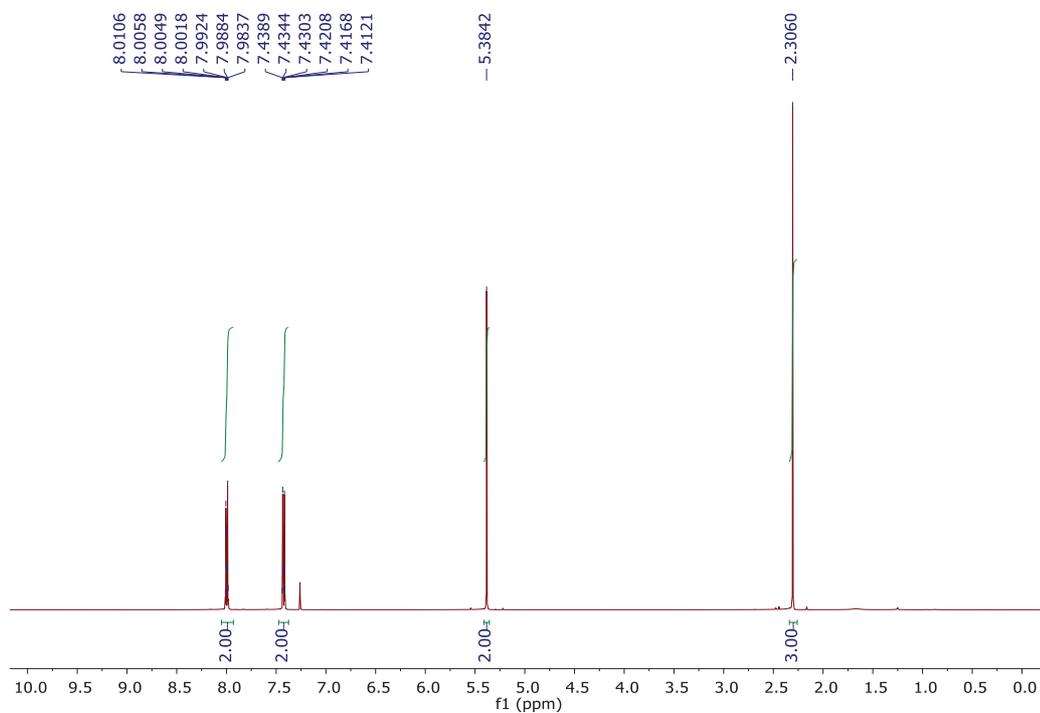
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 100 - RMN de  $^1\text{H}$  Etil 2-((3-metóxi)fenil)(hidroxi)metil)acrilato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

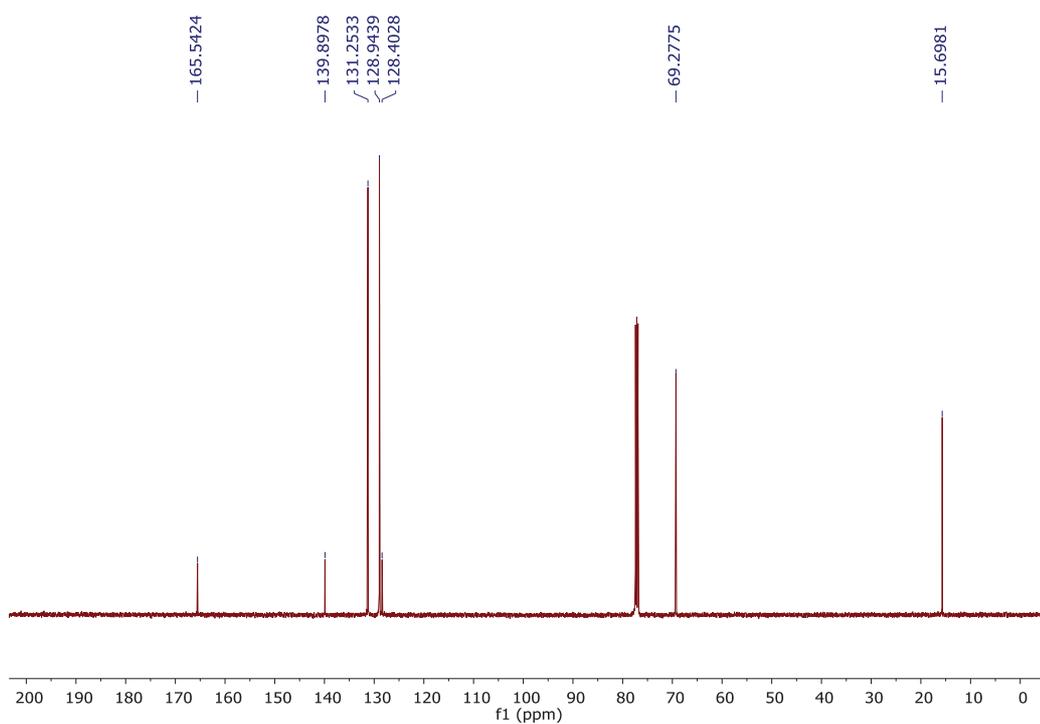


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

## SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DOS EXPERIMENTOS CONTROLE

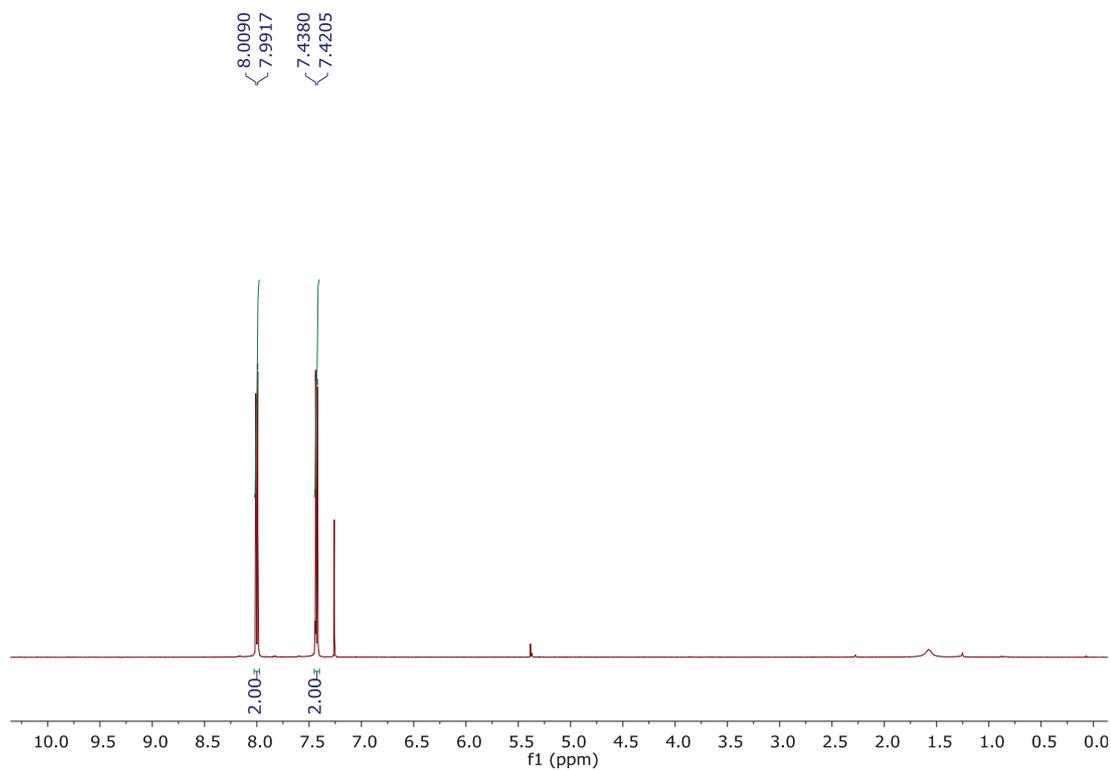
Espectro 101 - RMN de  $^1\text{H}$  (metilitio)metil 4-clorobenzoato (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 102 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (metilitio)metil 4-clorobenzoato (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

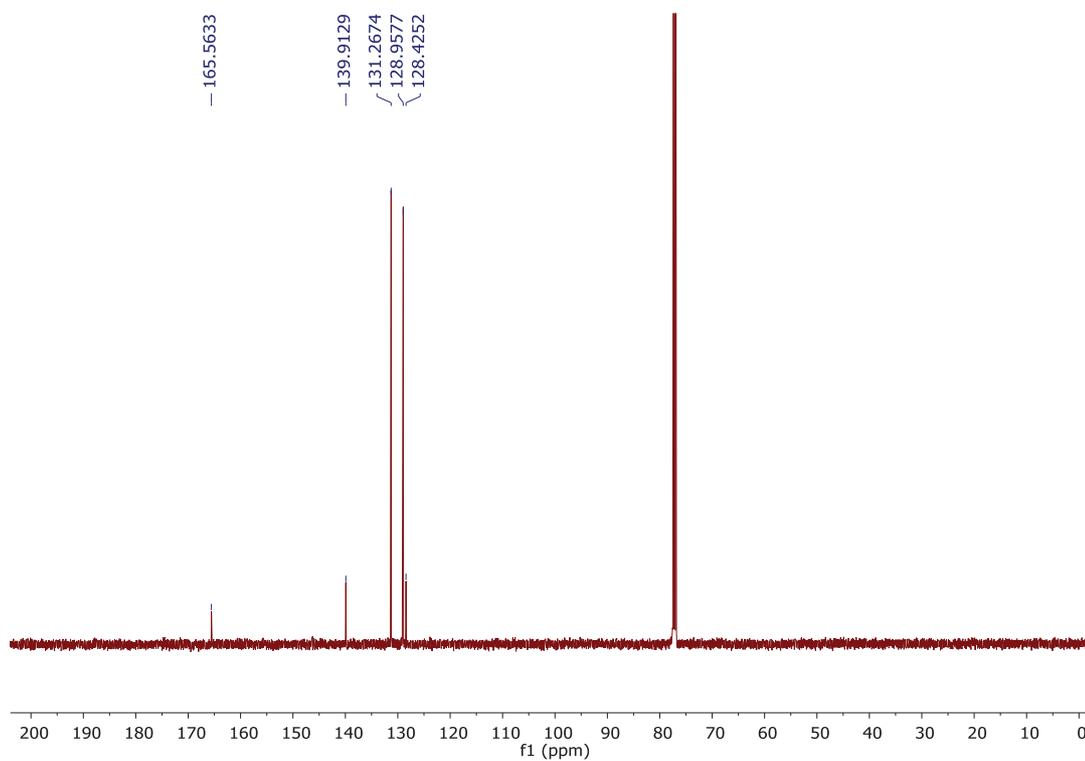
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 103 - RMN de  $^1\text{H}$  (metiltio)metil 4-clorobenzoato- $d_5$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



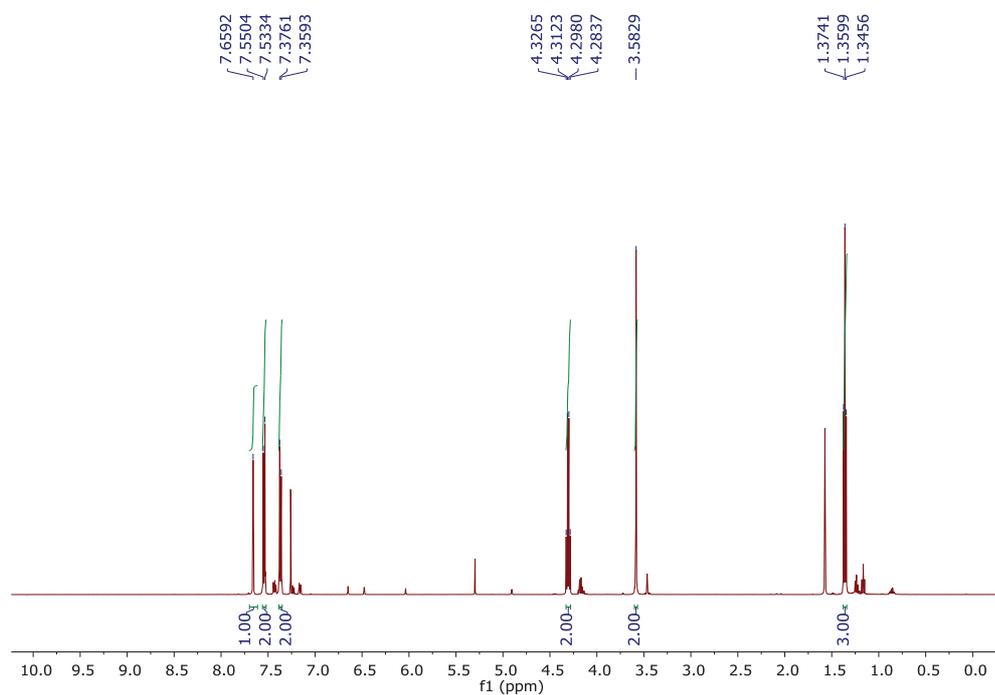
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 104 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (metiltio)metil 4-clorobenzoato- $d_5$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



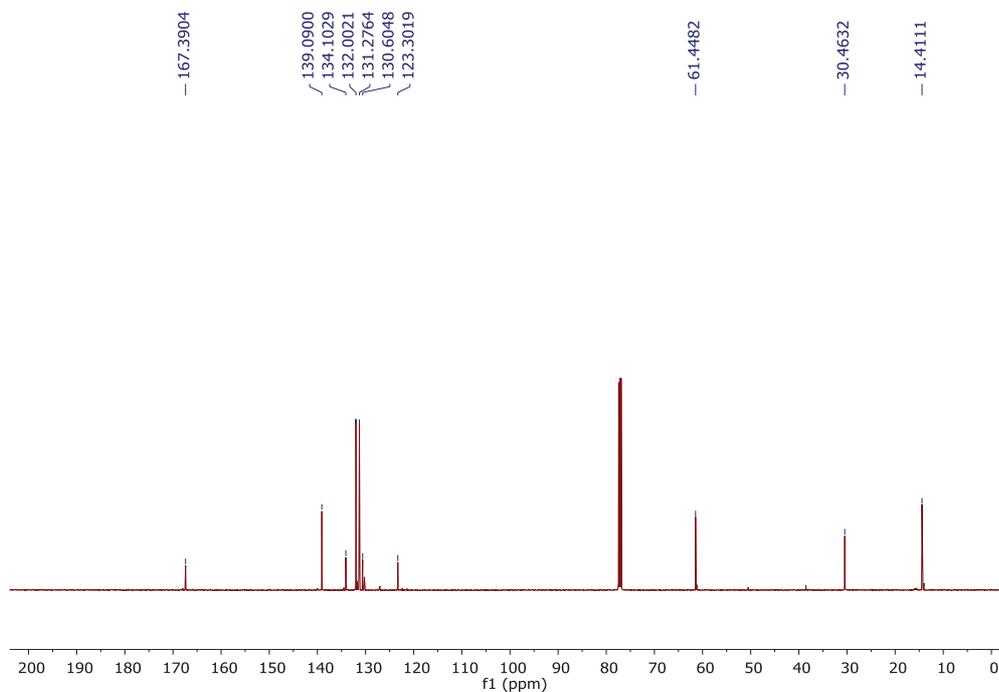
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 105 - RMN de  $^1\text{H}$  (*Z*)-etil 3-(2-bromofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato- $d_3$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



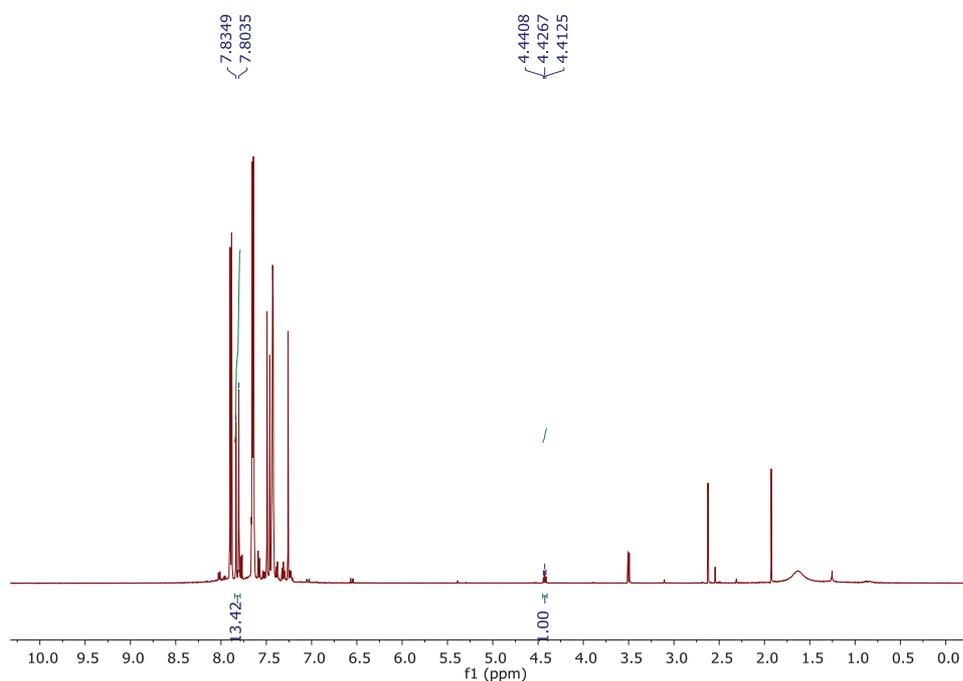
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 106 - RMN de  $^{13}\text{C}$  (*Z*)-etil 3-(2-bromofenil)-2-((metiltio)metil)acrilato- $d_3$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



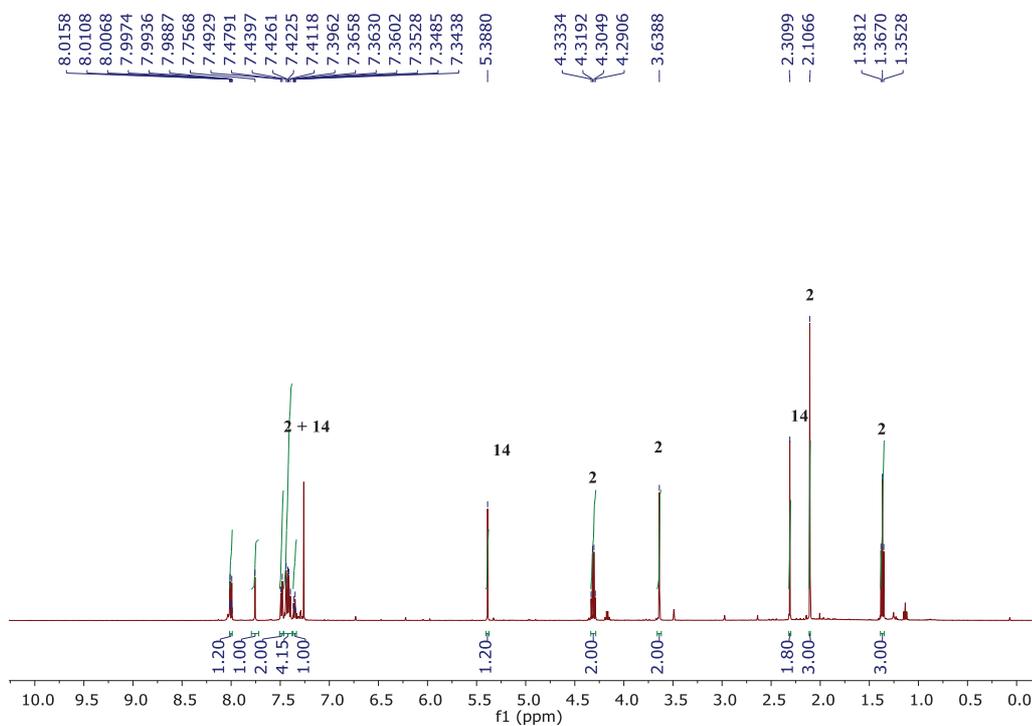
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 107 – Análise de conversão por RMN de  $^1\text{H}$  do experimento descrito pelo Esquema 26 (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



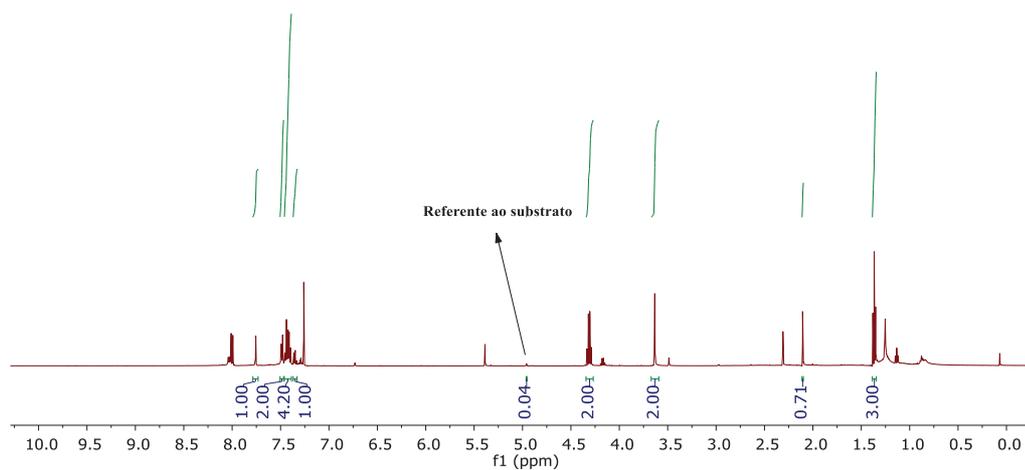
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 108 – Análise de conversão por RMN de  $^1\text{H}$  do experimento descrito pelo Esquema 28 (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



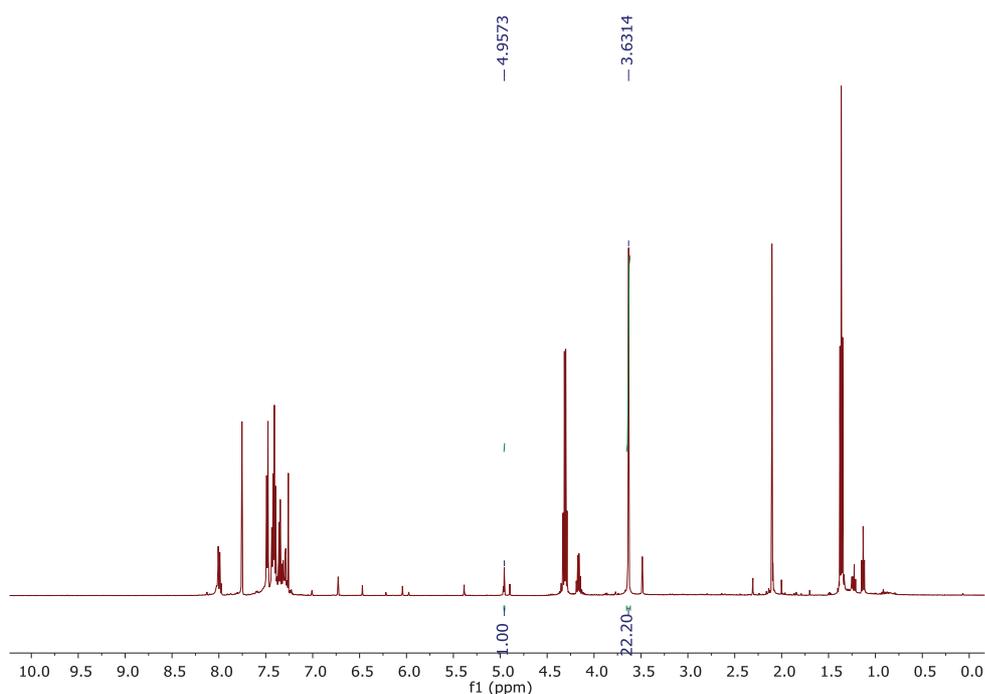
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 109 – Análise de conversão por RMN de  $^1\text{H}$  do experimento descrito pelo Esquema 31 (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



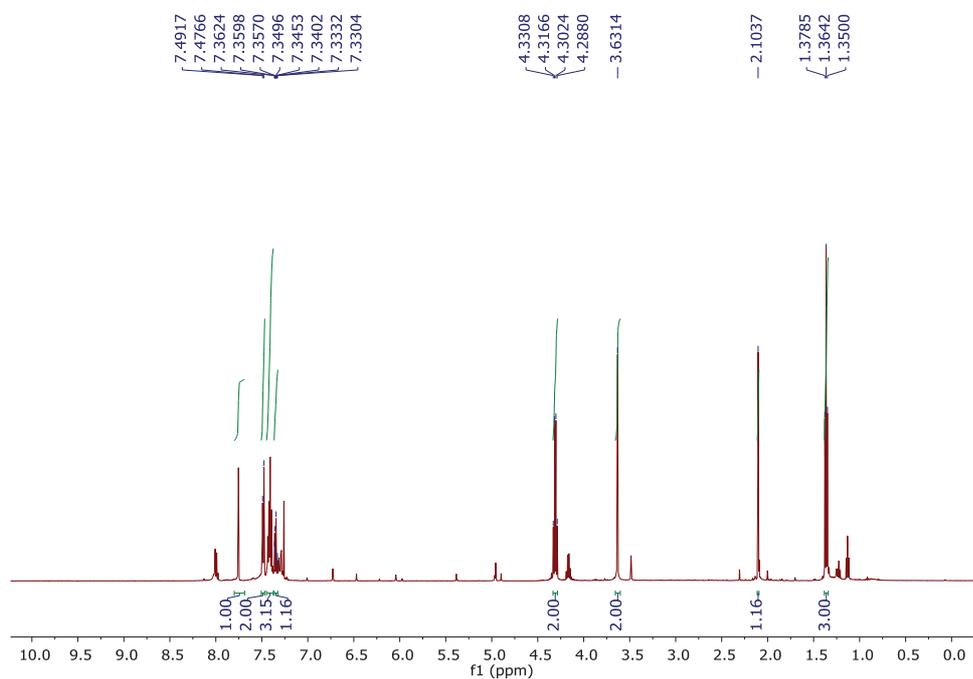
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 110 – Análise de conversão por RMN de  $^1\text{H}$  do Esquema 32 – Experimento I (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



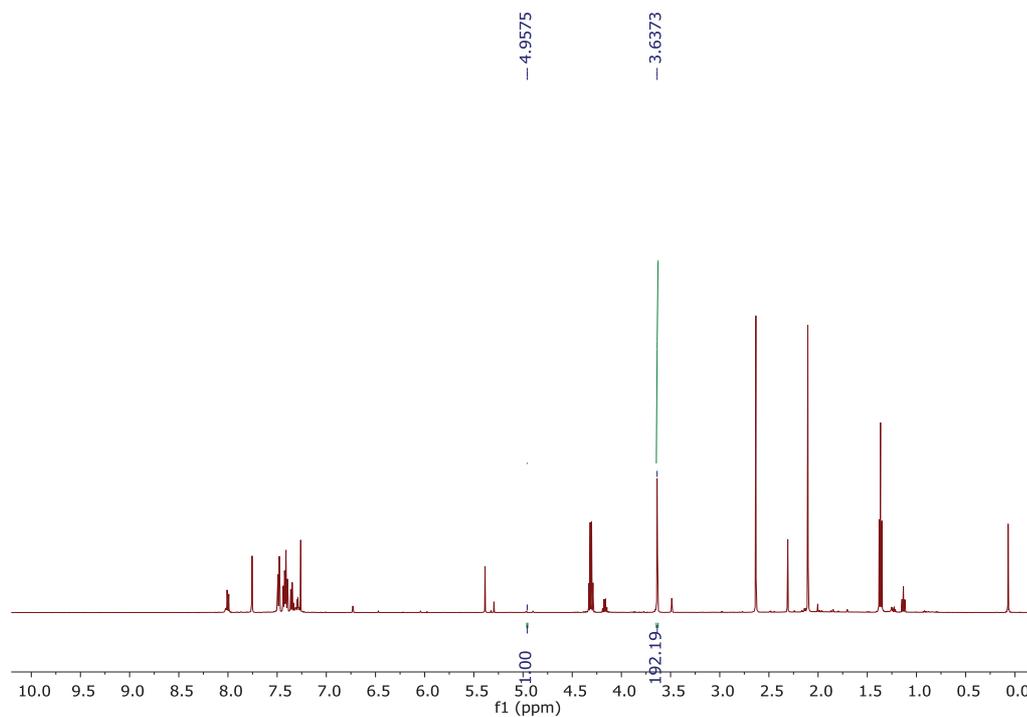
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 111 – Análise da incorporação de deutério por RMN de  $^1\text{H}$  do Esquema 32 –  
Experimento I (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

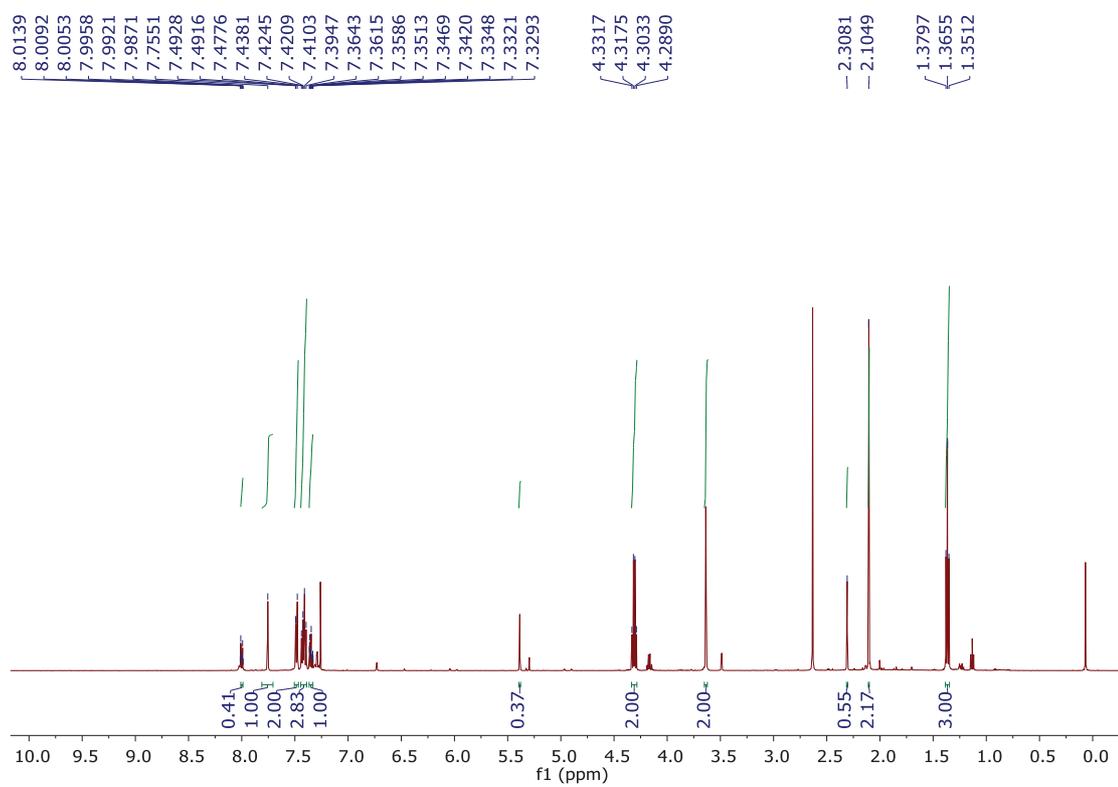
Espectro 112 – Análise de conversão por RMN de  $^1\text{H}$  do Esquema 32 – Experimento II (500  
MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

Espectro 113 – Análise da incorporação de deutério por RMN de  $^1\text{H}$  do Esquema 32 –

Experimento II (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).