



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
QUÍMICA – LICENCIATURA E BACHARELADO

CRISCIELI TAYNARA BARCE FERRO

**DESENVOLVIMENTO DE CATALISADORES CONTENDO
ZINCO (II) E PORÇÕES ORGÂNICAS E SUAS APLICAÇÕES EM
REAÇÕES DE TIO-MICHAEL**

DOURADOS-MS
Outubro/2016

CRISCIELI TAYNARA BARCE FERRO

**DESENVOLVIMENTO DE CATALISADORES CONTENDO
ZINCO (II) E PORÇÕES ORGÂNICAS E SUAS APLICAÇÕES EM
REAÇÕES DE TIO-MICHAEL**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação apresentado para obtenção de
Título de Bacharelado e Licenciatura em
Química.

Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia
(FACET)

Universidade Federal da Grande Dourados

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luís de Campos
Domingues.

**DOURADOS- MS
Outubro/ 2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

F395d Ferro, Criscieli Taynara Barce

DESENVOLVIMENTO DE CATALISADORES CONTENDO ZINCO
(II) E PORÇÕES ORGÂNICAS E SUAS APLICAÇÕES EM REAÇÕES
DE TIO-MICHAEL / Criscieli Taynara Barce Ferro -- Dourados: UFGD,
2016.

36f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Nelson Luís de Campos Domingues

TCC (Graduação em Química) - Faculdade de Ciências Exatas e
Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados.

Inclui bibliografia

1. tio-Michael. 2. [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl. 3. Na[Zn(L-Pro)(Oxa)]. I. Título.

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

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



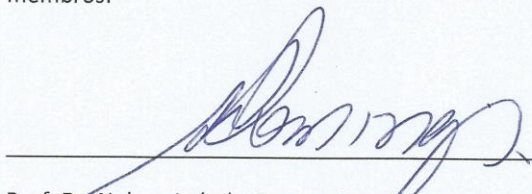
**ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
BACHARELADO E LICENCIATURA EM QUÍMICA**

Aos 19 dias do mês de setembro do ano de 2016, no horário das 15:30 às 17:00 horas, na sala de Reuniões da Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia (FACET) da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), foi realizada a defesa pública do Trabalho de Conclusão de Curso da acadêmica *Criscieli Taynara Barce Ferro*, intitulado "*Desenvolvimento de catalisadores contendo zinco (II) e porções orgânicas e suas aplicações em reações de thio-Michael*".

A Banca Examinadora, composta pelos professores Dr. Nelson Luís de Campos Domingues (orientador/presidente), Dr. Leonardo Ribeiro Martins e Ma. Mariana Pompílio Darbem Rocha, após avaliação e deliberação, considerou o trabalho:

☒ aprovado; [] reprovado.

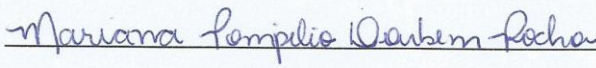
Eu, presidente da banca, lavrei a presente ata que segue assinada por mim e demais membros:



Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues – Orientador/Presidente



Prof. Dr. Leonardo Ribeiro Martins



Ma. Mariana Pompílio Darbem Rocha

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por ter abençoado a minha caminhada.

Gostaria de agradecer aos meus pais que me deram todo apoio para iniciar a graduação, aos meus irmãos que sempre tiveram ao meu lado, meus avós, em especial ao meu falecido avô Almiro Barce de Lima que esteve presente em uma boa parte da graduação, e aos meus tios e primos. Dedico essa conquista em especial a minha mãe Cleonice Barce de Lima que sempre me incentivou para a realização dos meus ideais, encorajando-me a enfrentar todos os momentos difíceis da vida, pois em muitos momentos pensei em desistir mas, ela esteve ao meu lado me dando força para continuar.

Agradeço também a todos os professores que de alguma forma contribuíram para o meu aprendizado tanto durante a graduação quanto os do ensino básico, pois sem eles não teria chegado até aqui. Em especial agradeço ao professor Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues que além de um excelente professor de química orgânica foi um orientador sensacional durante os três anos de iniciação científica e também por todos os ensinamentos compartilhado, paciência, apoio, confiança, compreensão e amizade.

Gostaria de agradecer a todo o grupo LACOB (Laboratório de catálise orgânica e biotecnologia) pela experiência compartilhada desde 2013 e em especial às grandes amigas que conquistei Mariana P. D. Rocha, Caren D. G. da Silva, Tábata B. Albuquerque, Beatriz Amaral, Beatriz Fuzinato e Amanda R. da Silva Pereira.

As minhas amigas Tainara Andrade do Nascimento, Emily Coelho Mendes Fenanda Kill, Katia Emiko e Camila Ferraz por todo companheirismo nesses quatro anos e meio de faculdade, todo o aprendizado compartilhado, pela compreensão e paciência nos dias de estresse e principalmente pela amizade que vou levar por toda a vida.

A todos aqueles que direta ou indiretamente estiveram presentes nesta caminhada, fazendo valer a pena todos os momentos vividos durante a graduação, pois, além de sair graduada em química, sairei com muitas experiências e grandes amigos.

E não posso deixar de agradecer a Universidade Federal da Grande Dourados pela oportunidade de fazer o curso e ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo apoio financeiro.

RESUMO

A ligação C-S é de grande importância na síntese orgânica, pois é muito encontrada em compostos que apresentam ação antibiótica, antimicrobiana, analgésica e anti HIV. A reação de tio-Michael se caracteriza pela utilização de um nucleófilo, no qual são compostos contendo enxofre, como o tiofenol ou benzenotiol, 4-flúortiofenol, 4-clorotiofenol, 4-metiltiofenol, 4-metóxitiofenol e benzilmercaptana, e como eletrófilo compostos carbonílicos como cinamaldeído, 2-ciclohexenona, 2-metilciclohexenona, chalcona e isoforona. Conhecendo as inúmeras aplicações biológicas obtidas pelos adutos de tio-Michael, buscou-se sintetizar tais compostos através da inserção de novos catalisadores heterogêneos insolúveis em meio reacional, sendo eles: o $[Zn(Fen)(L-Pro)]Cl$ e $Na[Zn(L-Pro)(Oxa)]$. As reações de obtenção dos adutos de tio-Michael foram realizadas em refluxo e reduzidas em ultrassom, como o caso do cinamaldeído que devido a sua instabilidade deve ser reduzido com $NaBH_4$. Através da análise dos catalisadores, pode-se observar a eficiência do $[Zn(Fen)(L-Pro)]Cl$ em reações com compostos retiradores de elétrons como o 4-flúortiofenol e 4-clorotiofenol. No entanto, com compostos doadores de elétrons observou-se uma queda no rendimento. Vale ressaltar também a facilidade de retirada do catalisador $[Zn(Fen)(L-Pro)]Cl$ do meio reacional e a reutilização do mesmo em outras reações com rendimentos equiparáveis a reação inicial, pois, mesmo a reação ocorrendo em temperaturas elevadas, não se observou a solubilização do catalisador. Entretanto, ao utilizar o catalisador $Na[Zn(L-Pro)(Oxa)]$, observou-se que ele não apresentou eficiência em reações com substituintes retiradores, pois, durante a purificação foi possível observar a presença dos reagentes de partida. Os catalisadores e compostos sintetizados foram caracterizados via estudos espectroscópicos de infravermelho, para comprovar a eficiência da metodologia utilizada.

Palavras chave: tio-Michael. $[Zn(Fen)(L-Pro)]Cl$. $Na[Zn(L-Pro)(Oxa)]$.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura dos catalisadores (a) $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ e (b) $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$	11
Figura 2. Ilustração do composto bioativo Diltiazem	13
Figura 3. Rendimentos obtidos para a reação de tio-Michael utilizando $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$ e $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$	24
Figura 4. Espectro de Infravermelho do catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$	28
Figura 5. Espectro de Infravermelho do catalisador $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$	29
Figura 6. Espectro de Infravermelho do aduto de tio-Michael 3-fenil-3 feniltio-1-propan-1-ol	30

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Métodos para a síntese de adição tio-Michael.	10
Esquema 2. Reação envolvendo um catalisador aminoácido para a adição conjugada de tio-Michael.	14
Esquema 3. Adição de tio-Michael catalisada por VO(OTf) ₂	14
Esquema 4. Reação entre 1-iododecano, tioureia e N-butil acrilato, na presença de Na ₂ CO ₃ a 30-35°C.....	15
Esquema 5. Adição de tio-Michael de benzilmercaptana e 2-ciclohexen-1-ona na presença de um catalisador aminoácido.	15
Esquema 6. Adição de Tio-Michael de tiofenóis em enonas α,β-insaturadas.	16
Esquema 7. Reação geral de tio-Michael usando Zn[Pro] ₂ como catalisador	16
Esquema 8. Síntese de derivados de <i>cis</i> - β-tio-α-aminoácidos.....	17
Esquema 9. Síntese do catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl em refluxo.	19
Esquema 10. Síntese do catalisador Na[Zn(L-Pro)(Oxa)] em refluxo.	19
Esquema 11. Reação de obtenção dos adutos de tio-Michael	20
Esquema 12. Síntese do 3-(benziltio)-3-fenilpropan-1-ol	21
Esquema 13. Síntese do 3-feniltio ciclohexanona, 3-metil-3(feniltio)ciclohexanona , 3,5,5-trimetil-5-(feniltio)ciclohexanona.....	22
Esquema 14. Reação de obtenção 1,3-difenil-3-feniltio-1-propanona.....	22
Esquema 15. Mecanismo de obtenção dos adutos de tio-Michael utilizando o catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Rendimentos para as reações de tio-Michael utilizando o catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl	25
Tabela 2. Reutilização do catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1 Reação de tio-Michael	13
4 METODOLOGIA EXPERIMENTAL	18
4.1 Materiais	18
4.1.1 Reagentes e Solventes	18
4.1.2 Equipamentos	18
4.2 Síntese do catalisador $[Zn(Fen)(L-Pro)]Cl$	18
4.3 Síntese do catalisador $Na[Zn(L-Pro)(Oxa)]$	19
4.4 Síntese dos adutos de tio-Michael	20
4.4.1 Síntese do 3-fenil-3 feniltio-1-propan-1-ol	20
4.4.2 Síntese do 3-(benziltio)-3-fenilpropan-1-ol	20
4.4.3 Síntese de tio-Michael com cicloalquenonas e tiofenol	21
4.4.4 Síntese do 1,3-difenil-3-feniltio-1-propanona	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1 Resultados dos compostos de tio-Michael	23
5.2 Caracterização espectroscópica	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
7 REFERÊNCIAS	32

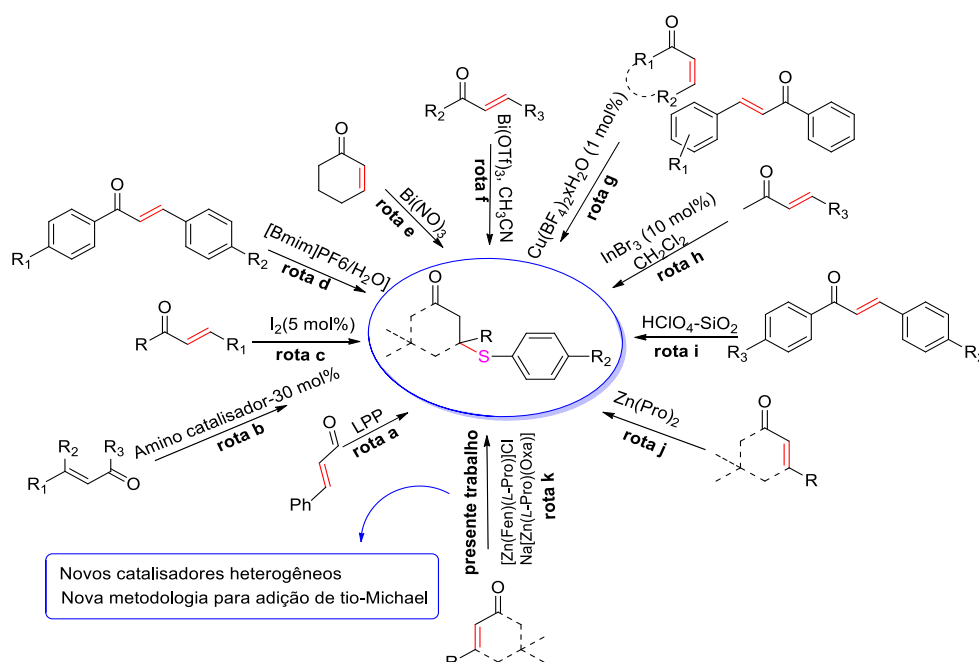
1 INTRODUÇÃO

A adição de tio-Michael refere-se à formação da ligação carbono-enxofre, no qual produz alguns produtos com particularidades úteis na síntese orgânica, química biológica e verde¹. Este tipo de reação é muito importante, pois a ligação C-S é encontrada em diversos compostos que apresentam, por exemplo, ação antibiótica, antimicrobiana, analgésica e anti HIV.²

Os métodos tradicionais para a formação da ligação C-S geralmente requerem temperaturas elevadas, solventes polares tóxicos e/ou fortes agentes redutores (Esquema 1).^{3,4}

Com o objetivo de estabelecer uma metodologia verde, muitos grupos de pesquisa têm trabalhado com novos catalisadores, principalmente com o uso de catalisadores que contenham íons metálicos para produzir compostos que apresentem em sua estrutura a ligação C-S.⁵ No entanto, estes modelos de catalisadores metálicos normalmente são insolúveis em quase todos os solventes orgânicos e, portanto, muitas destas metodologias são classificadas como catálise heterogênea. Além disso, os catalisadores contendo metal tem recebido muita atenção não só em compostos orgânicos C-S, mas também em outras reações orgânicas importantes tais como: tio-Michael^{4(i), 6}, Mannich⁷, Aldol^{8,9} e Hantzsch.¹⁰

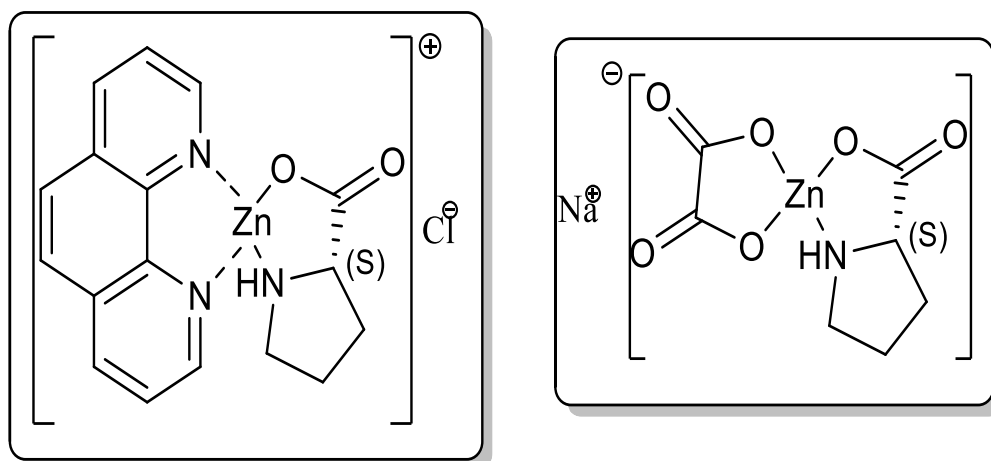
Esquema 1. Métodos para a síntese de adição tio-Michael.



Um dos modelos mais importantes de catalisadores heterogêneos descrito na literatura é a $\text{Zn}[(L)\text{-prolina}]_2$, que foi aplicado como catalisador heterogêneo em diversas reações orgânicas.⁵ Mas a desvantagem mais notável deste catalisador heterogêneo está relacionada com a sua solubilidade em meio aquoso e em alguns solventes polares como o etanol e metanol, impedindo a reutilização do mesmo.

Assim, com o objetivo de desenvolver novos catalisadores usando zinco (II), com baixa solubilidade e maior eficiência catalítica, propõe-se o desenvolvimento dos seguintes catalisadores: $[\text{Zn}(\text{Fen})(L\text{-Pro})]\text{Cl}$ e $\text{Na}[\text{Zn}(L\text{-Pro})(\text{Oxa})]$ (Figura 1), os quais serão inseridos neste trabalho a fim de melhorar os rendimentos das reações com diferentes sulfetos, sendo facilmente separados do meio reacional e proporcionando a reutilização dos mesmos.

Figura 1. Estrutura dos catalisadores (a) $[\text{Zn}(\text{Fen})(L\text{-Pro})]\text{Cl}$ e (b) $\text{Na}[\text{Zn}(L\text{-Pro})(\text{Oxa})]$



2 OBJETIVOS

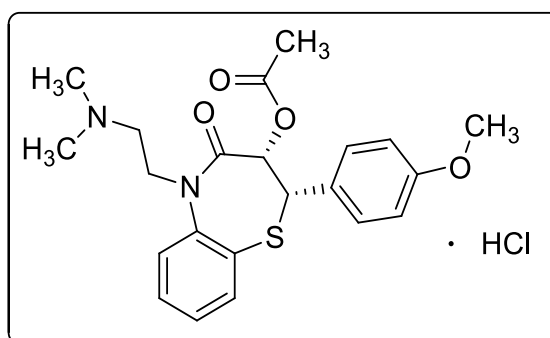
- Propor uma nova classe de catalisadores para a reação de tio-Michael;
- Sintetizar adutos de tio-Michael com altos rendimentos;
- Reutilizar os catalisadores $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ e $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$;

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Reação de tio-Michael

A reação de adição de tio-Michael tem sido uma das ferramentas mais utilizadas para a formação da ligação C-S. Essa reação ocorre entre um nucleófilo, ou seja, o doador de Michael, e um eletrófilo, o aceptor de Michael. A adição de Michael tem grande importância na química orgânica, pois pode ser utilizada para a proteção quimiosseletiva de olefinas, para a formação de acilo de vinila e para a síntese de medicamentos como o Diltiazem (Figura 2).^{1, 13}

Figura 2. Ilustração do composto bioativo Diltiazem



Fonte: Gevaerd, A. *et al.* (2015).¹²

O Diltiazem (DTZ) é um medicamento do grupo das benzotiazepinas, que são bloqueadores de canais de cálcio utilizado atualmente no tratamento de hipertensão arterial e cardíaca que têm o efeito vasodilatador e depressor da função cardíaca. Este medicamento age nas membranas celulares miocárdicas e na musculatura lisa dos vasos, diminuindo, desta forma, a entrada de cálcio nas fibras musculares e reduzindo a sua capacidade contrátil.^{11, 12, 13}

Diversas metodologias para a obtenção dos compostos de tio-Michael foram descritas na literatura. Kumar e Akanksha buscaram desenvolver catalisadores aminoácidos para as reações de tio-Michael com diversas enonas, a fim de obter adutos de Michael (Esquema 2). Foram utilizados nas reações 30 mol % dos catalisadores ácidos *L*-prolina, *L*-tiázolidino-4-carboxílico, *L-trans*-4-hidroxiprolina, *L*-prolinaéster, *L*-ácido glutâmico, *L*-histidina e *DL*-2-fenilglicina. Através da utilização dessa metodologia foi possível a obtenção de rendimentos 89-98% em um tempo de 2-10 min.¹⁴

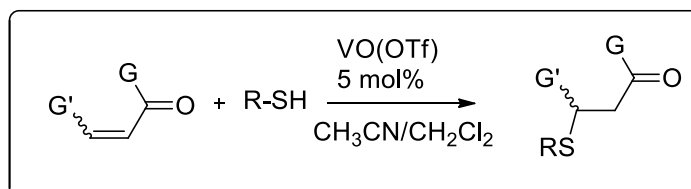
Esquema 2. Reação envolvendo um catalisador aminoácido para a adição conjugada de tio-Michael.



Fonte: Kumar e Akanksha (2007).¹⁴

Chen, Lin e Liu trouxeram em sua metodologia a eficiência das adições conjugadas de tióis em α,β -insaturados, examinando inicialmente a 2-ciclohexenona e a 1-fenil-but-2-en-1-ona, que foram escolhidas como aceitadores de Michael e o tiofenol ou benzenotiol que foi usado como doador de Michael. Essas reações foram realizadas na presença do catalisador $VO(OTf)_2$ (5 mol%) e em vários tipos de solventes, sendo que essas reações aconteciam normalmente à temperatura ambiente em solventes como CH_3CN/CH_2Cl_2 em 4 horas de reação obtendo rendimentos de 96-8%.¹⁵

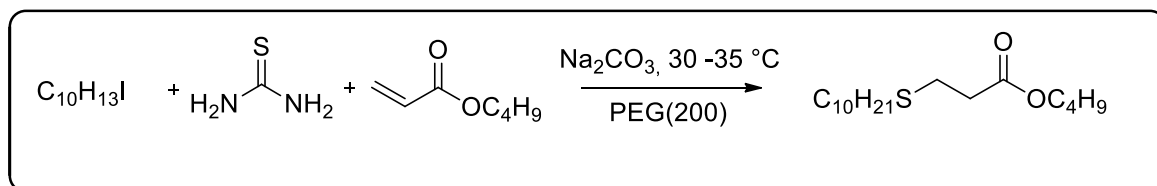
Esquema 3. Adição de tio-Michael catalisada por $VO(OTf)_2$



Fonte: Chen, Lin e Liu (2009).¹⁵

Firouzabadi, Iranpoor e Abbasi utilizaram em sua metodologia sais de halogenatos de alquila, tioréia e olefinas deficientes em elétrons na presença de uma base forte o Na_2CO_3 , produzindo adutos de tio-Michael (Esquema 4). Essa reação ocorreu em um tempo de 12h em uma temperatura de 30-35 °C obtendo um rendimento de 86%.¹⁶

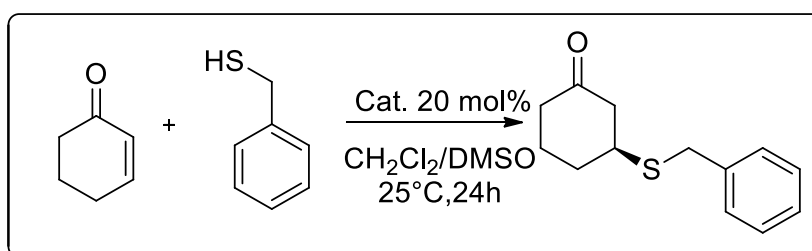
Esquema 4. Reação entre 1-iododecano, tiourea e N-butil acrilato, na presença de Na₂CO₃ a 30-35°C.



Fonte: Firouzabadi, Iranpoor e Abbasi (2009).¹⁶

Os autores Yoshida, Ohno e Hara utilizaram a tio-adição de Michael em benzilmercaptanas com 2-ciclohexen-1-ona na presença de catalisador (Esquema 5). Eles observaram que a formação do aduto de Michael desejado, 3- (fenilmetiltio) ciclohexanona ocorria lentamente e com baixa enantiosseletividade (ee). No entanto, com a utilização de um catalisador aminoácido como a *L*-serina TIPS ou TBDPS *L*-tirosina, observaram o aumento da enantiosseletividade para 55%.¹⁷

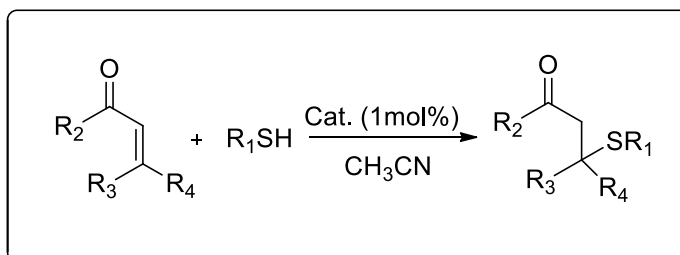
Esquema 5. Adição de tio-Michael de benzilmercaptana e 2-ciclohexen-1-ona na presença de um catalisador aminoácido.



Fonte: Yoshida, Ohno e Hara (2010).¹⁷

Lee *et al.* trouxeram uma nova estratégia de síntese de carbono-enxofre através da utilização de catalisadores metálicos de Fe (III) utilizando inicialmente o 4-metóxitiofenol ou 4-metóxi benzenotiol como doador de Michael para reagir com 2-ciclohexenona com 1 mol% do catalisador em acetonitrila a temperatura ambiente durante 2 h obtendo um rendimento de 97% (Esquema 6). Através da mudança dos aceptores e doadores de Michael observaram um declínio no rendimento das reações, pois no caso da mudança do substituinte metóxi do tiofenol para a posição *meta* e *orto* observou-se que o rendimento caiu de 88% para 80%, devido ao impedimento estérico do substituinte metóxi nessas posições.¹⁸

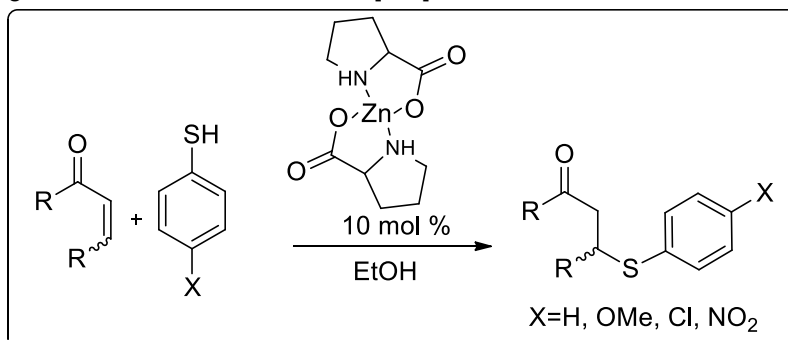
Esquema 6. Adição de Tio-Michael de tiofenóis em enonas α,β -insaturadas.



Fonte: Lee *et al.* (2012).¹⁸

Darbem *et al.* avaliaram a capacidade catalítica da $\text{Zn}[\text{Pro}]_2$ nas reações de adição de tio-Michael a partir de tiofenol e 2-ciclohexenona a fim de se obter adutos de tio-Michael (Esquema 7). Essas reações foram realizadas tanto em agitação magnética quanto em um dispositivo ultrassom utilizando 10% mol de $\text{Zn}[\text{Pro}]_2$ em 1h obtendo 80% de rendimento em agitação e 96% em ultrassom. Após obterem um padrão reacional, ampliaram-se a metodologia utilizando outros compostos α,β -insaturados como a chalcona, cinamaldeído, 3-metil-ciclohex-3-enona e isoforona e também utilizaram outros tiofenóis *para*-substituído.⁴⁽ⁱ⁾

Esquema 7. Reação geral de tio-Michael usando $\text{Zn}[\text{Pro}]_2$ como catalisador

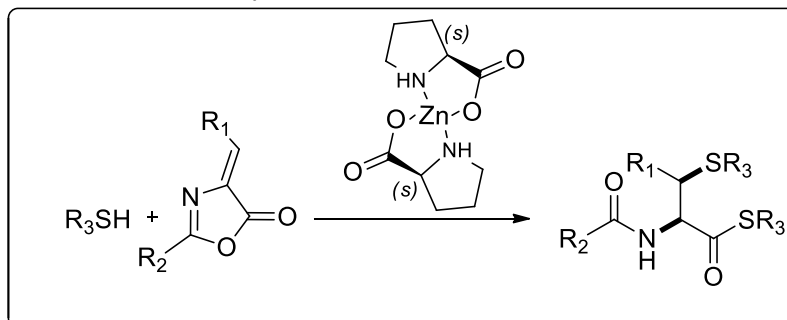


Fonte: Darbem *et al.* (2014).⁶⁽ⁱ⁾

Atualmente, Rocha *et al.* buscaram desenvolver um método sintético simples, fácil e verde para obtenção de alguns β -tio- α -aminoácidos utilizando como catalisador heterogêneo o zinco (II), bis- $[(L)\text{-N, O-prolinato}]$ ou simplesmente $\text{Zn}[\text{Pro}]_2$ (Esquema 8). Para a obtenção desses compostos foram ajustados vários parâmetros reacionais incluindo solvente, temperatura, concentração do substrato e carga do catalisador. Depois de estabelecido as melhores condições reacionais foram realizadas algumas reações mudando os grupos ligados na posição *para* do tiofenol

e azlactona em meio de EtOH, com o objetivo de verificar os efeitos desses grupos sobre o rendimento das reações. A partir dos resultados obtidos, observou-se que qualquer grupo ligado à posição *para*-tiofenol (doador de elétrons ou retirador de elétrons) não influenciava sobre os rendimentos reacionais (100%).⁶

Esquema 8. Síntese de derivados de *cis*- β -tio- α -aminoácidos



Fonte: Rocha *et al.* (2015).⁶

4 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

4.1 Materiais

4.1.1 Reagentes e Solventes

Cinamaldeído (Aldrich); 2-Ciclohexenona (Aldrich); 3-metilciclohex-2-enona (Aldrich); Isoforona (Aldrich); Tiofenol (Aldrich); 4-clorotiofenol (Aldrich); 4-metóxitiofenol (Aldrich); 4-flúortiofenol (Aldrich); 4-metiltiofenol (Aldrich); Benzilmercaptana (Aldrich); Borohidreto de sódio (Aldrich); Bicarbonato de sódio (JKlab); Etanol (Dinâmica); Metanol (Dinâmica); Hexano (Dinâmica); Clorofórmio (Dinâmica); Diclorometano (Dinâmica); Acetato de etila (Vetec); Sílica gel 60 70-230 (Merck); *L*-Prolina (Ajinomoto); Hidróxido de sódio (JKlab); Cloreto de zinco (II) (Vetec); Ácido oxálico (Proquimios); 1,10-Fenantrolina (Vetec).

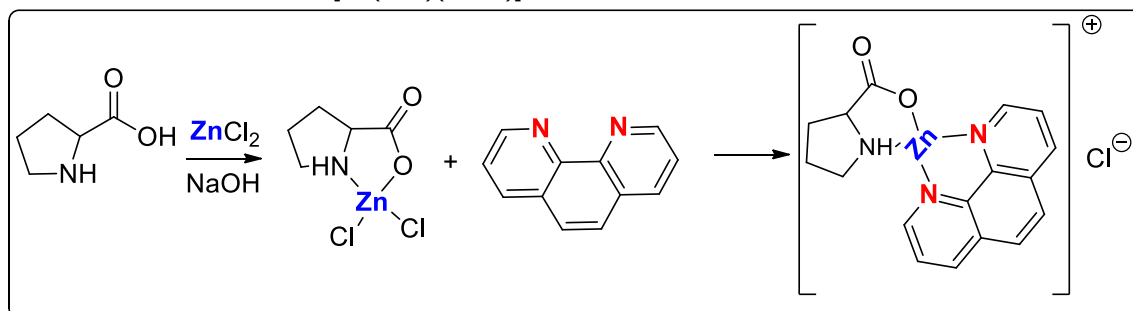
4.1.2 Equipamentos

Balança analítica digital (Marte); Agitador magnético (Marconi); Rotaevaporador (Fisatom); Ultrassom (UltraCleaner 1400A com aquecimento); Estufa a vácuo (Marconi); Espectrofotômetro FTIR (Jasco 4100 tipo A).

4.2 Síntese do catalisador [Zn(Fen)(*L*-Pro)]Cl

Para a síntese deste catalisador utilizou-se como reagentes a *L*-prolina (2,0 mmol), hidróxido de sódio (2,0 mmol), cloreto de zinco (2,0 mmol) e 1,10-fenantrolina (2,0 mmol) em meio de metanol (10 mL) (Esquema 9). Primeiramente foi adicionado no balão reacional os reagentes *L*-prolina e hidróxido de sódio juntamente com o solvente metanol, sendo agitado por 15 min com posterior adição do cloreto de zinco. A reação foi mantida sob refluxo por 45 min. Após esse tempo, foi adicionado a 1,10-fenantrolina e agitado por mais 15 min até a formação do precipitado. O sólido obtido foi filtrado a vácuo e deixado secar a temperatura ambiente por 24 horas.

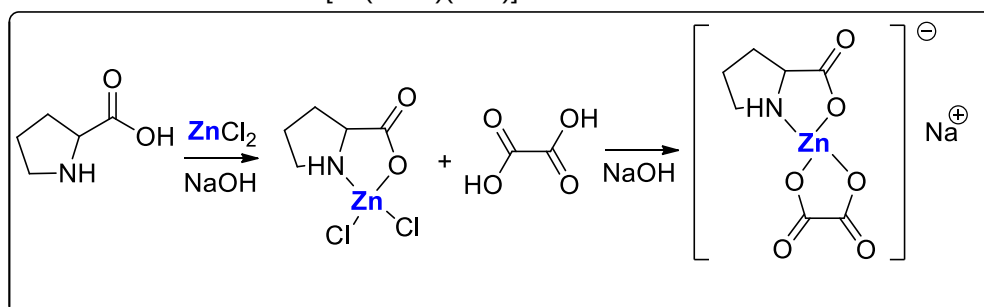
Esquema 9. Síntese do catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ em refluxo.



4.3 Síntese do catalisador $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$

Para a síntese deste catalisador utilizou-se inicialmente os reagentes a *L*-prolina (2,0 mmol), hidróxido de sódio (2,0 mmol), cloreto de zinco (2,0 mmol) e ácido oxálico (2,0 mmol) em meio de metanol (10 mL) (Esquema 10). Primeiramente foi adicionado no balão reacional os reagentes *L*-prolina e hidróxido de sódio juntamente com o solvente metanol, sendo agitado por 15 min. com posterior adição do cloreto de zinco. A reação foi mantida sob refluxo por 45 min. Durante esse tempo, foi preparada uma solução de ácido oxálico (2,0 mmol) e hidróxido de sódio (4,0 mmol) em 5 mL de água destilada e adicionada no refluxo por mais 15 min até a formação de um sólido branco. O sólido obtido foi filtrado a vácuo e deixado secar a temperatura ambiente por 24 horas.

Esquema 10. Síntese do catalisador $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$ em refluxo.



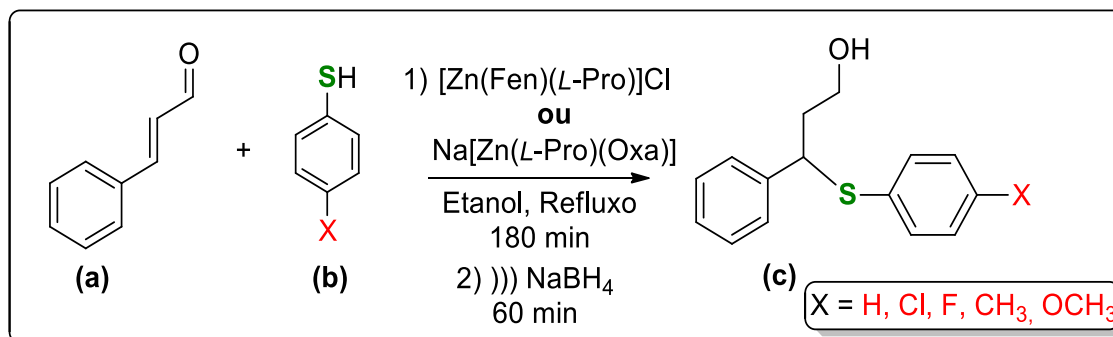
4.4 Síntese dos adutos de tio-Michael

4.4.1 Síntese do 3-fenil-3 feniltio-1-propan-1-ol

Em um balão de 50 mL, adicionou 10 mol% do catalisador ($[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ ou $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$), 10 mL de etanol e 1,0 mmol de cinamaldeído juntamente com 1,2 mmol de tiofenol (Esquema 11). A reação ocorreu sob refluxo por um período de 180 min. Após a finalização dessa etapa reacional, filtrou-se o catalisador presente no meio reacional e adicionou NaBH_4 para a redução do produto formado em ultrassom por 60 min.

Finalizada a redução do produto carbonilado, rotoevaporou-se o produto e extraiu a reação com diclorometano e solução de bicarbonato de sódio, sendo novamente rotoevaporado e purificado por coluna cromatografica utilizando sílica gel e como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila (9,5/0,5). O composto foi identificado por espectroscopia de infravermelho.

Esquema 11. Reação de obtenção dos adutos de tio-Michael

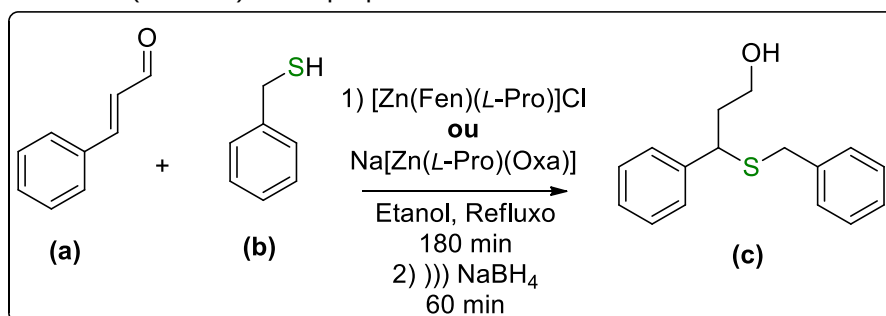


4.4.2 Síntese do 3-(benziltio)-3-fenilpropan-1-ol

Em um balão de 50 mL, adicionou-se 10 mol% do catalisador $\text{Zn}[(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ ou $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$, 10 mL do solvente etanol e posteriormente foi adicionado 1,0 mmol de cinamaldeído para 1,2 mmol de benzilmercaptana (Esquema 12). A reação ocorreu em refluxo por um período de 180 min. Após a finalização dessa etapa reacional, filtrou-se o catalisador presente no meio reacional e adicionou-se NaBH_4 para a redução do produto formado, mantendo a reação sob ultrassom por 60 min.

Após finalizada a redução do produto carbonilado, rotoevaporou-se o produto bruto e extraiu a reação com diclorometano e solução de bicarbonato de sódio, sendo novamente rotoevaporado e purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila (9,5/0,5). O composto foi identificado em Infravermelho.

Esquema 12. Síntese do 3-(benziltio)-3-fenilpropan-1-ol

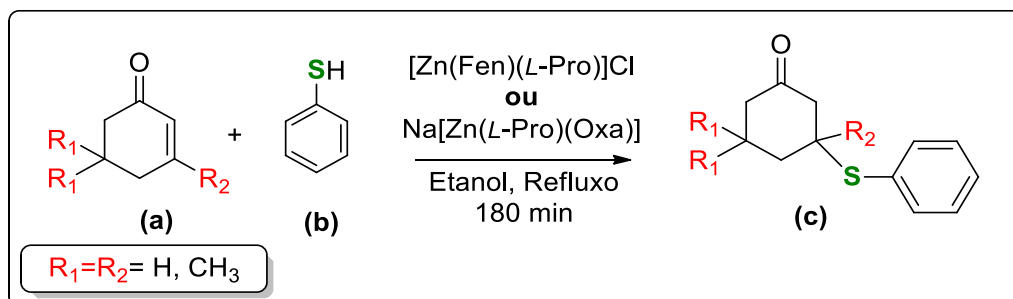


4.4.3 Síntese de tio-Michael com cicloalquenonas e tiofenol

Foram adicionados 10 mol% do catalisador ($[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ ou $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$) em um balão de 50 mL, e em seguida colocou-se 10 mL de etanol, 1,0 mmol do composto carbonílico α,β -insaturado (2-ciclohexenona, 3-metil-2-ciclohexenona, 3,5,5-trimetil-2-ciclohexenona) e 1,2 mmol do nucleófilo tiofenol (Esquema 13). Os balões reacionais foram colocados em refluxo por 3h e monitorados via CCD (Cromatografia em Camada Delgada). Após decorrido o tempo reacional, retirou-se os catalisadores por filtração simples e o solvente foi rotoevaporado.

As soluções obtidas foram extraídas com diclorometano, secas com MgSO_4 , filtradas novamente para retirar o secante e rotoevaporadas. Os produtos obtidos 3-(feniltio)ciclohexanona, 3-metil-3-(feniltio)ciclohexanona, 3,5-trimetil-5-feniltiociclohexanona foram purificados via cromatografia em coluna utilizando sílica gel e tendo como eluente a mistura de solventes hexano e acetato de etila (9,5/0,5). Os compostos obtidos foram identificados via Infravermelho.

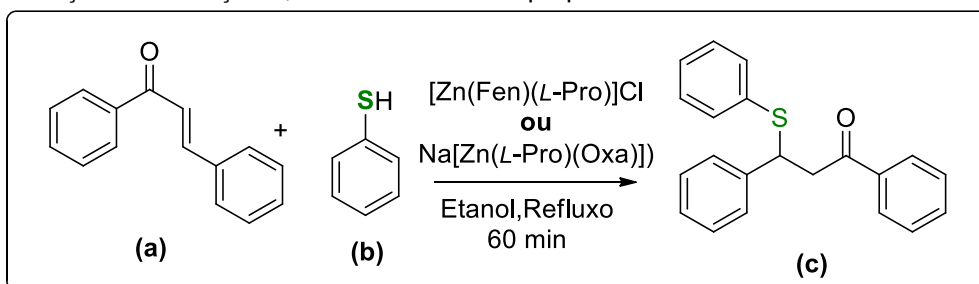
Esquema 13. Síntese do 3-feniltio ciclohexanona, 3-metil-3(feniltio)ciclohexanona , 3,5,5-trimetil-5-(feniltio)ciclohexanona



4.4.4 Síntese do 1,3-difenil-3-feniltio-1-propanona

Em um balão de 50 mL, adicionou-se 10 mol% do catalisador ($[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ ou $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$), 10 mL de solvente etanol, 1,0 mmol de chalcona e 1,2 mmol de tiofenol (Esquema 14). A reação processou-se em refluxo por 60 min, e após o resfriamento do mesmo, ocorreu a precipitação do produto. Em seguida, filtrou-se o sólido obtido e recristalizou-se com etanol quente, obtendo o 1,3-difenil-3-feniltio-1-propanona puro o qual foi seco em estufa a vácuo. O composto foi identificado por espectroscopia de infravermelho.

Esquema 14. Reação de obtenção 1,3-difenil-3-feniltio-1-propanona



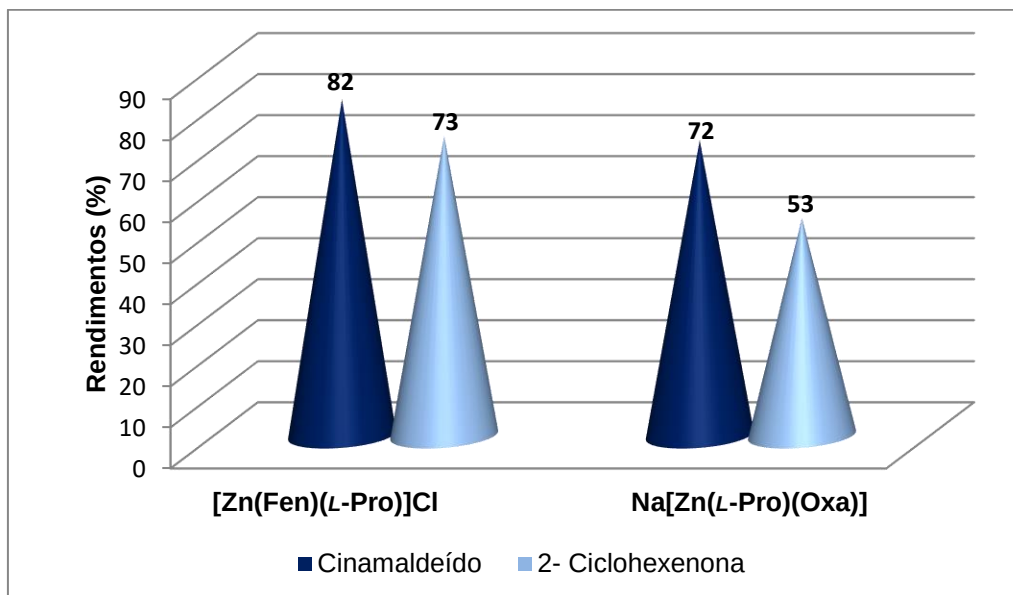
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados dos compostos de tio-Michael

Durante a realização das reações de tio-Michael com os catalisadores $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ e $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$ pôde-se observar que o catalisador $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$ gerou baixos rendimentos nas reações com cinamaldeído e 2-ciclohexenona como eletrófilo, pois, durante a purificação dos adutos de tio-Michael observou-se a permanência dos reagentes sem serem consumidos. No entanto, o catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ proporcionou rendimentos mais elevados tanto nas reações com cinamaldeído quanto nas envolvendo 2-ciclohexenona como eletrófilo (Figura 3). Decorrente de dados apresentados na literatura, a reação entre cinamaldeído e tiofenol necessita da presença de um catalisador para formar o aduto de tio-Michael e a reação envolvendo a 2-ciclohexenona reage normalmente sem a presença de catalisador.⁴⁽ⁱ⁾

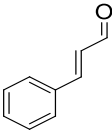
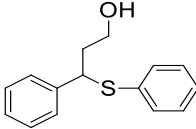
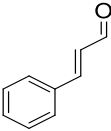
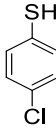
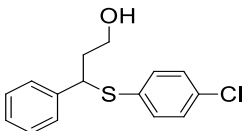
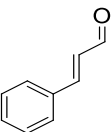
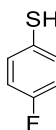
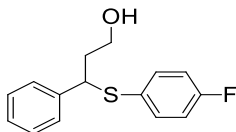
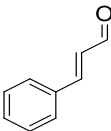
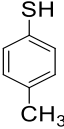
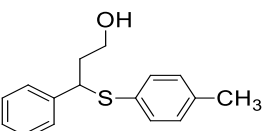
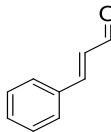
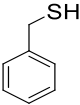
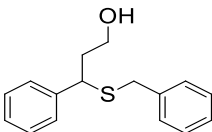
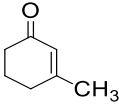
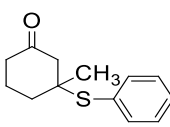
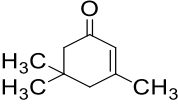
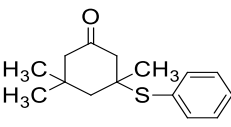
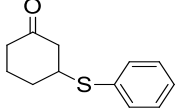
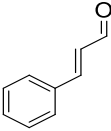
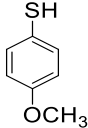
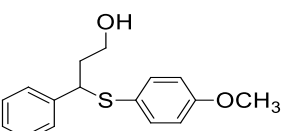
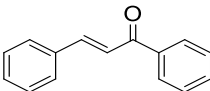
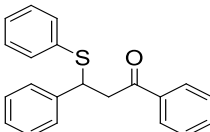
Deste modo, foram realizados cálculos teóricos dos catalisadores utilizando o software B3LYP LANL2DZ a fim de explicar a eficiência do catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ sob as reações de tio-Michael envolvendo o tiofenol e o cinamaldeído ou a ciclohexanona. Os dados teóricos obtidos para o orbital HOMO dos catalisadores foram de -0,24701 para $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ e -0,10384 eV para $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$. A energia LUMO calculada para os catalisadores foram -0,01688 e -0,09032 eV respectivamente e indicaram uma baixa energia LUMO para o $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ que está diretamente relacionado com sua elevada atividade catalítica, além disso, a carga Mülliken do zinco para $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ é 1,074 e para $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$ é 0,953, ou seja, o $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ possui um caráter metálico mais elevado que o outro catalisador.

Figura 3. Rendimentos obtidos para a reação de tio-Michael utilizando $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$ e $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$



Constatando a eficiência desse catalisador, foram realizadas algumas reações de tio-Michael variando o substituinte do tiofenol e o aceptor de Michael, a fim, de se obter novos compostos. Dessa forma, a partir dos dados presentes da Tabela 1, pôde-se observar que o catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ foi muito eficiente em reações que envolvem substituintes retiradores de elétrons como o caso das (entradas 2 e 3, Tabela 1) nas quais teve-se como nucleófilo o 4-clorotiofenol e 4-flúortiofenol. Já a utilização de nucleófilos eficientes (entradas 4 e 5, Tabela 1) proporcionou um decréscimo nos rendimentos podendo não ser obtido o produto como descrito na entrada 9 (Tabela 1). A possível explicação para tal decréscimo está em análise final, todavia, pôde-se constatar que o catalisador recuperado ao término das referidas reações não apresentava características compatíveis com o que fora inserido no início da reação. Porém, como até o momento da descrição do presente documento o equipamento de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) encontrava-se impossibilitado de uso, as análises do catalisador sintetizado e do mesmo ao término da reação ainda não foram efetuadas.

Tabela 1. Rendimentos para as reações de tio-Michael utilizando o catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl

Entrada	Aceptor de Michael	Sulfetos	Produto	Rend (%)
1				85
2				80
3				100
4				70
5				80
6				50
7				32
8				75
9				0
10				65

Após utilização do catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl nas reações de tio-Michael foi possível reutilizá-lo, sendo que para isso escolheu-se a reação envolvendo 4-flúortiofenol (1,2 mmol), cinamaldeído (1,0 mmol) e 10 mol% do catalisador, obtendo ao final de cada ciclo, rendimentos significativos de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2. Reutilização do catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl

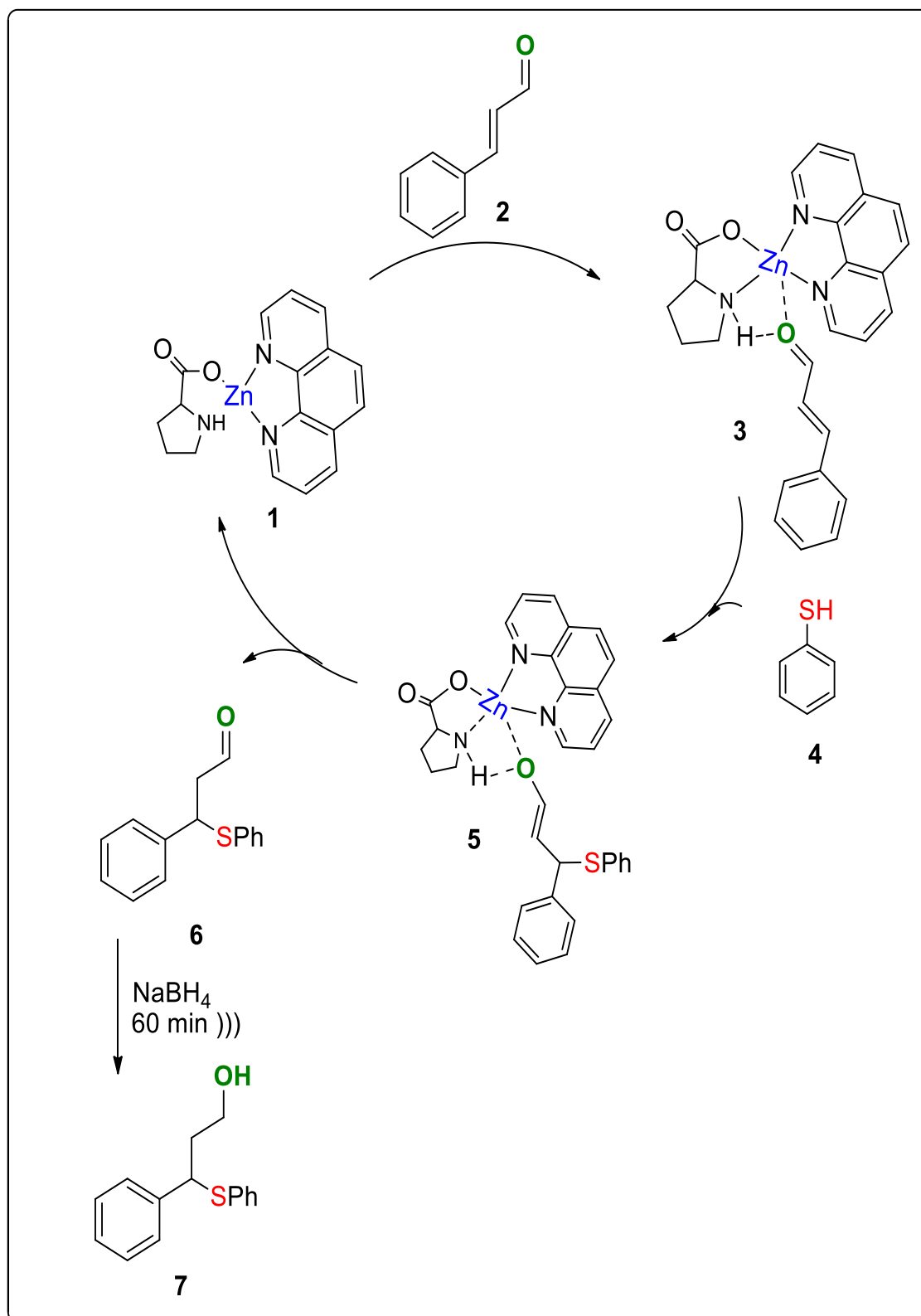
Ciclos	Rendimentos (%)	Catalisador recuperado (%)
1	100	98
2	95	88
3	85	82
4	50	24

*Tempo reacional de 180 min.

Conforme pôde-se observar pela análise dos dados da Tabela 2 o catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl apresentou-se viável para sua reutilização em até 3 ciclos (entradas 1-3 Tabela 2) decorrente da sua perda de atividade catalítica no quarto ciclo bem e sua lixiviação. Mais uma vez, decorrente da impossibilidade de utilização do equipamento de MEV não pode-se verificar se há uma alteração na estrutura do catalisador. Porém, tal processo já apresenta um incremento sintético decorrente da reutilização do catalisador nos três ciclos viáveis de seu uso.

Por fim, propõe-se um mecanismo reacional viável para a utilização do catalisador [Zn(Fen)(L-Pro)]Cl (Esquema 15). No qual, por meio de dados da literatura infere-se que o catalisador, a priori interage com o acceptor de Michael através de ligação de hidrogênio e interação com o íon metálico.⁴⁽ⁱ⁾ Tais interações intensificam a carga no carbono beta do composto α,β -insaturado o que o torna mais susceptível ao ataque do grupamento tiol. Após tal ataque, ocorre um processo de liberação do composto carbonílico que ao término da reação é reduzido através do uso do NaBH₄ em meio de ultrassom.

Esquema 15. Mecanismo de obtenção dos adutos de tio-Michael utilizando o catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$.

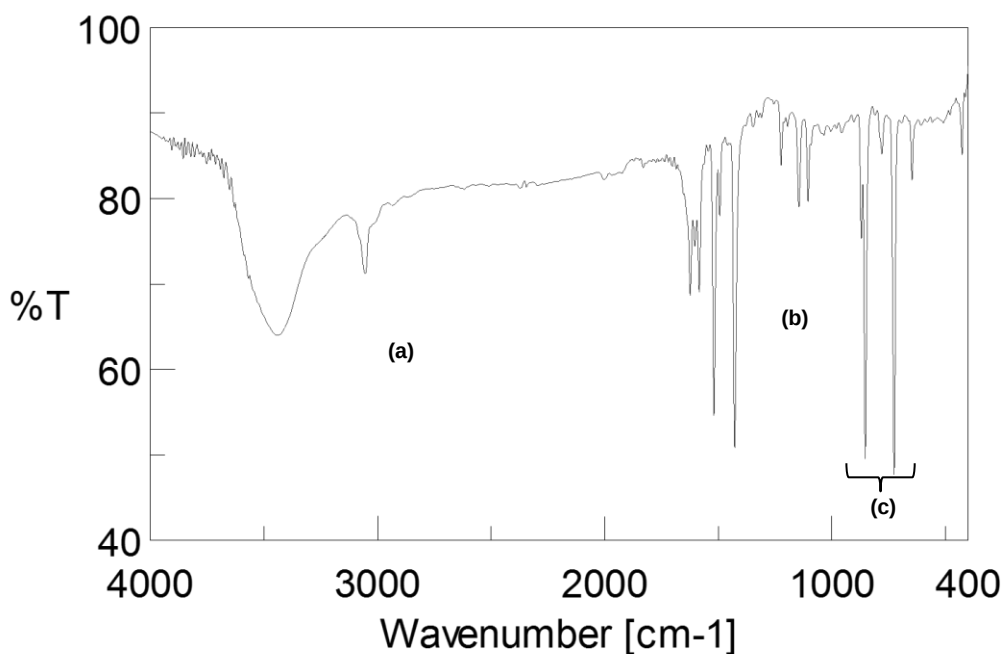


5.2 Caracterização espectroscópica

Para comprovação da estrutura dos catalisadores e do produto obtido através da adição de tio-Michael, foram realizadas análises de Infravermelho.

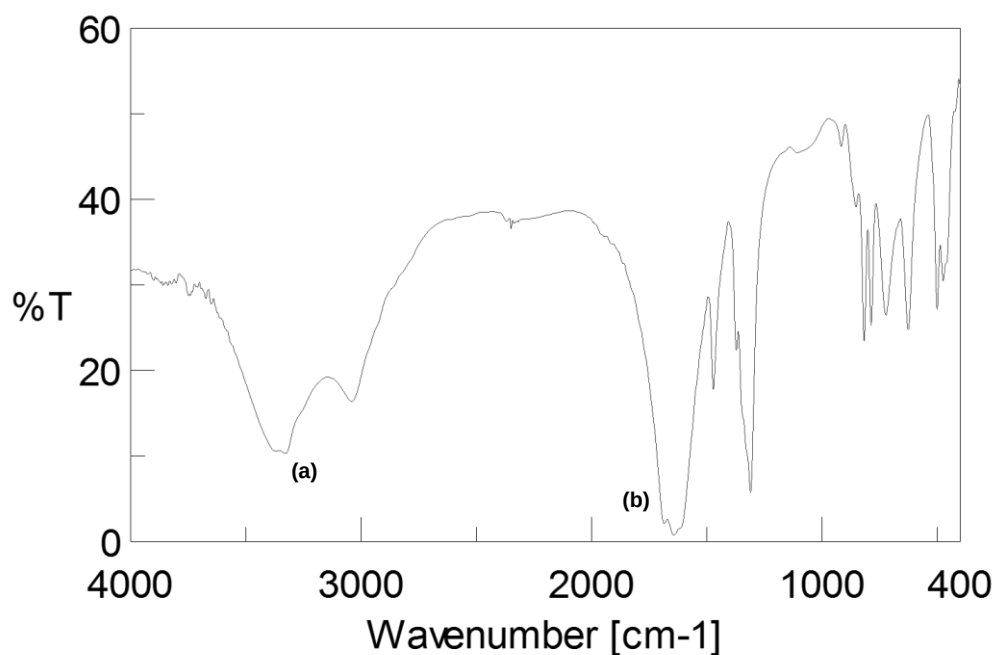
Para o catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ foi comprovado a sua estrutura (Figura 4) a partir das bandas (a) que corresponde ao estiramento N–H que se encontra acima de 3000 cm^{-1} , (b) entre 1500 e 1600 cm^{-1} observa-se a presença do estiramento C=O que sofre um deslocamento devido influência do grupamento ligado e (c) corresponde a presença de compostos aromáticos entre 900 e 475 cm^{-1} .

Figura 4. Espectro de Infravermelho do catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$



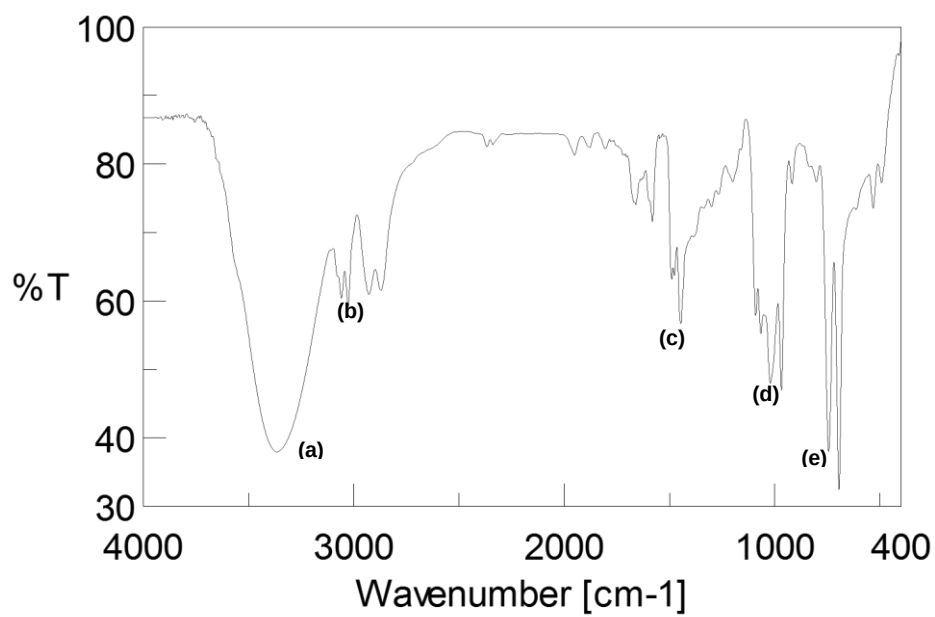
No espectro do catalisador $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$ (Figura 5), observa-se a presença de duas bandas características da estrutura do catalisador, primeiramente tem-se a banda (a) que corresponde ao estiramento N–H que se encontra acima de 3000 cm^{-1} e na banda (b) observa-se a presença do estiramento C=O entre 1500 e 1700 cm^{-1} .

Figura 5. Espectro de Infravermelho do catalisador Na[Zn (L-Pro)(Oxa)]



No espectro do composto 3-fenil-3 feniltio-1-propan-1-ol (Figura 6) pode-se confirmar a formação do composto na banda (a) que consiste na deformação axial O-H que se encontra em 3500 e 3400 cm^{-1} , na banda (b) encontra-se a deformação axial da ligação C-H aromático (3110 – 3000 cm^{-1}), a banda (c) refere-se a deformação axial C=C do anel aromático (1600 – 1685 cm^{-1}), as bandas (d) e (e) referem-se as deformações angulares no plano e fora do plano que se encontram em (1300 – 1000 e 900–675 cm^{-1}), o que caracteriza a presença de grupos aromáticos.

Figura 6. Espectro de Infravermelho do aduto de tio-Michael 3-fenil-3 feniltio-1-propan-1-ol



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o desenvolvimento deste trabalho foi possível sintetizar os catalisadores $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ e $\text{Na}[\text{Zn}(\text{L-Pro})(\text{Oxa})]$ e caracterizá-los tanto espectroscopicamente como por via de cálculos teóricos (B3LYP LANL2DZ). Através destas análises e dos dados de rendimentos para as reações de tio-Michael pôde-se concluir que o catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ apresentou maior atividade catalítica para as referidas reações. Para este catalisador os nucleófilos que continham um grupo retirador de elétrons na posição *para* do anel do tiofenol substituído conferiram maiores rendimentos para a reação de tio-Michael. Ademais, concluiu-se também que o catalisador $[\text{Zn}(\text{Fen})(\text{L-Pro})]\text{Cl}$ pôde ser reutilizado por no mínimo três ciclos sem perda expressiva de rendimento. Todavia, após os três primeiros ciclos o catalisador diminuiu drasticamente sua atividade catalítica bem como perde-se grande parte de sua massa a partir do terceiro ciclo.

7 REFERÊNCIAS

1. RIZZO, P. V. S.; BOARIN, L. A.; FREITAS, I. O. M.; GOMES, R. S.; BEATRIZ, A.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C. The study of biocatalyzed thio-Michael reaction: a greener and multi-gram protocol. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.430-434, jan. 2014.
2. FUJITA, E.; NAGÃO, Y. Tumor inhibitorns having potential for interaction with mercapto enzymes and/or coenzymes. **Bioorganic Chemistry**, Uji Kioto, Japan, v. 6, p.287-309, 20 abr. 1977.
3. THOMAS, A. M.; ASHA, S.; SINDHU K. S.; ANILKUMAR, G. A general and inexpensive protocol for the Cu-catalyzed C–S cross-coupling reaction between aryl halides and thiols. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 56, n. 47, p.6560-6564, nov. 2015.
4. **(a)** KUMAR, A.; AKANKSHA. HbA/H₂O₂: an efficient biomimetic catalytic system for the oxidation of sulfides to sulfoxides. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 48, n. 44, p.7857-7860, 2007. **(b)** GARG, S. K.; KUMAR, R.; CHAKRABORTI, A. K. Copper(II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for Michael addition of mercaptans to α,β -unsaturated carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 46, n. 10, p.1721-1724, mar. 2005. **(c)** ALAM, M. M.; VARALA, R.; ADAPA, S. R. Conjugate addition of indoles and thiols with electron-deficient olefins catalyzed by Bi(OTf)₃. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 44, n. 27, p.5115-5119, jun. 2003. **(d)** SRIVASTAVA, N.; BANIL, B. K. Bismuth Nitrate-Catalyzed Versatile Michael Reactions. **J. Org. Chem**, v. 68, p. 2109-2114, 2003. **(e)** RANU, Brindaban C.; DEY, Suwendu S. Catalysis by ionic liquid: a simple, green and efficient procedure for the Michael addition of thiols and thiophosphate to conjugated alkenes in ionic liquid, [pmlm]Br. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 60, n. 19, p.4183-4188, maio 2004. **(f)** YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; BAISHYA, Gakul. Green Protocol for Conjugate Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Ketones Using a [Bmim]PF₆/H₂O System. **The Journal Of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 68, n. 18, p.7098-7100, set. 2003. **(g)** CHU, C-M.; Gao, S. SASTRY, M. N. V.; Yao, C-F. Iodine-catalyzed Michael addition of mercaptans to α,β -unsaturated ketones under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 46, n. 30, p.4971-4974, jul. 2005. **(h)** BANDINI, M.; COZZI, P.G.; GIAMOMINI, M.; MELCHIORRE, P.; SELVA, S.; RONCHI, A.U. Sequential One-Pot InBr 3-Catalyzed 1,4- then 1,2-Nucleophilic Addition to Enones. **The Journal Of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 67, n. 11, p.3700-3704, maio 2002. **(i)** DARBEM, M P.; OLIVEIRA, A.R.; WINCK, C. R.; RINALDI A.W.; DOMINGUES, N.L.C. Hybrid material from Zn[aminoacid]₂ applied in the thio-Michael synthesis. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 55, n. 37, p.5179-5181, set. 2014. **(j)** KHATIK, G. L.; SHARMA, G.; KUMAR, R.; CHAKRABORTI, A. K. Scope and limitations of HClO₄–SiO₂ as an extremely efficient, inexpensive, and reusable catalyst for chemoselective carbon–sulfur bond formation. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 63, n. 5, p.1200-1210, jan. 2007. **(k)** RIZZO, P. V. S.; BOARIN, L.A.; FREITAS, I. O. M.; GOMES, R.S. BEATRIZ, A.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C. The study of biocatalyzed thio-Michael reaction: a greener and multi-gram protocol. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.430-434, jan. 2014.

5. a) KIDWAI, M.; JAIN, A. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted triazoles using bis[(L)prolinato-N,O]Zn complex as an efficient catalyst in water as a sole solvent. **Appl. Organometal. Chem.**, Delhi, India, v. 25, p.620-625, 08 jul. 2011. b) HERAVI, M. M.; TEHRANI, M. H.; BAKHTIARI, K.; OSKOOIE, H. A. Zn [(L)proline]: A powerful catalyst for the very fast synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature. **Catalysis Communications**. v. 8, p. 1341-1344, 2007. c) MANVAR, A.; BOCHIYA, P. VIRSODLA, V.; KHUNT, R.; SHAH, A.; MOL, J. Microwave-assisted and Zn[l-proline]₂ catalyzed tandem cyclization under solvent free conditions: Rapid synthesis of chromeno[4,3- α]pyrazol-4-ones. **Journal Of Molecular Catalysis A: Chemical**, [s.l.], v. 275, n. 1-2, p.148-152, set. 2007. d) WINCK, C. R.; DARBEM, M. P.; GOMES, R. S.; RINALDI, A.W.; DOMINGUES, N. L. C. Zn[aminoacid]₂ hybrid materials applied as heterogeneous catalysts in the synthesis of β - enaminones. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 55, n. 30, p.4123-4125, jul. 2014.
6. ROCHA, M. P. D.; OLIVEIRA, A. R.; ALBUQUERQUE, T. B.; SILVA, C. D. G. da; KATLA, R.; DOMINGUES, N. L. C. A novel and efficient methodology for thio-Michael addition in the synthesis of cis- β -thio- α -aminoacid derivatives using Zn[(L)-Pro]₂ as heterogeneous catalyst. **Rsc Adv.**, [s.l.], v. 6, n. 6, p.4979-4982, 2016.
7. KIDWAI, M.; JAIN, A.; PODDAR, R. Zn[(L)proline]₂ in water: A new easily accessible and recyclable catalytic system for the synthesis of pyrazoles. **Journal Of Organometallic Chemistry**, [s.l.], v. 696, n. 10, p.1939-1944, maio 2011.
8. DARBRE, T.; MACHUQUEIRO, M. Zn-Proline catalyzed direct aldol reaction in aqueous media. **Chemical Communications**, [s.l.], n. 9, p.1090-1091, 31 mar. 2003..
9. LOPEZ, R. F.; KOFOED, J.; MACHUQUEIRO, M.; DARBRE, T. **Eur. J. Org. Chem.** **2005**, 5268–5279.
10. SIVAMURUGAN, V.; VINU, A.; PALANICHAMY, M.; MURUGESAN, V. Rapid and cleaner synthesis of 1,4-dihydropyridines in aqueous medium. **Heteroatom Chem.**[s.l.], v. 17, n. 4, p.267-271, abr. 2006
11. FLUHARTY, A. L.; PATAI, S. The Chemistry of the Thiol Group. Ed.; **Wiley Interscience**: New York, NY, 1974; p 589.
12. GEVAERD, A.; CAETANO, F.R.; OLIVEIRA, P. R.; ZARBIN, A. J. G.; BERGAMINI, M. F. MARCOLINO, L. H. J. Thiol-capped gold nanoparticles: Influence of capping amount on electrochemical behavior and potential application as voltammetric sensor for diltiazem. **Sensors And Actuators B: Chemical**, [s.l.], v. 220, p.673-678, dez. 2015
13. MICHAEL, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. **Journal Für Praktische Chemie**, Alemanha, v. 35, p.349-356, 12 jul. 1887.
14. KUMAR, A.; AKANKSHA. Amino acid catalyzed thio-Michael addition reactions. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 63, n. 45, p.11086-11092, nov. 2007. Elsevier BV.

15. CHEN, C-T.; LIN, Y-D.; LIU, C-Y. Catalytic carbon–sulfur bond formation by amphoteric vanadyl triflate: exploring with thia-Michael addition, thioacetalization, and transthioacetalization reactions. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 65, n. 50, p.10470-10476, dez. 2009.
16. FIROUZABADI, H.; IRANPOOR, N.; ABBASI, M. A facile generation of C–S bonds via one-pot, odourless and efficient thia-Michael addition reactions using alkyl, aryl or allyl halides, thiourea and electron-deficient alkenes in wet polyethylene glycol (PEG 200) under mild reaction conditions. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 65, n. 27, p.5293-5301, jul. 2009.
17. YOSHIDA, M.; OHNO, Y.; HARA, S. Organocatalytic asymmetric thio-Michael addition of arylmethyl mercaptans to cyclic enones by a primary amino acid. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 51, n. 39, p.5134-5136, set. 2010.
18. LEE, W-Z.; Wang, T-L.; Chang, H-C.; Chen, Y-T; Kuo, T-S. A Bioinspired Zn II /Fe III Heterobimetallic Catalyst for Thia-Michael Addition. **Organometallics**, [s.l.], v. 31, n. 11, p.4106-4109, 11 jun. 2012.